

## 【成大醫分館醫學新知與延伸閱讀】

### 2016 Winners of the Nobel Prize for Physiology or Medicine.

日本分子細胞生物學家大隅良典 (Yoshinori Ohsumi)

2016 年 10 月諾貝爾揭曉了今年度的醫學獎得主，由日本分子細胞生物學家大隅良典以細胞自噬作用的研究獨得本次獎項。醫分館特別整理大隅良典發表細胞自噬作用的相關研究，讓讀者能夠更加貼近諾貝爾獎得主的研究。

#### [新聞閱讀]

**2016 諾貝爾生醫獎：日本分子細胞生物學家大隅良典以細胞自噬研究獨得【科技新報 2016/10/4】[全文瀏覽](#)**

2016 年諾貝爾生理學或醫學獎（簡稱生醫獎）由來自日本東京工業大學的大隅良典教授單獨獲得，他所發表的細胞自噬作用研究在生物學各領域都有著重要影響及貢獻。自噬作用的失常和巴金森氏症、第二型糖尿病以及許多因老化所產生的生理功能失調有關，自噬作用的基因突變可能造成基因疾病，若自噬作用受到擾亂也可能和癌症相關。雖然自噬作用已經在 50 年前便為人所知，但它的重要性以及對於生理學以及醫藥衛生領域的影響卻一直到大隅良典 1990 年代的研究才真正開始受到重視，也讓他在今年得到諾貝爾生理學或醫學獎。

#### 自噬作用介紹

自噬作用（autophagy）是細胞降解回收胞內物質的重要機制，起初是 1960 年代的科學家發現細胞能夠自行分解胞內的物質。在自噬作用中，細胞中會形成像袋子一樣的囊泡結構，將胞內待分解的物質包起來並運送到專門進行降解的胞器溶酶體（lysosome）中，而溶酶體會將細胞內不需要的物質降解。過往科學家對於此現象了解很有限，直到 1990 年代大隅良典藉由一連串令人讚嘆的精彩實驗，在商業酵母菌中找出自噬作用中關鍵的基因，才讓學界開始了解自噬作用這個細胞內重要的機制。

大隅良典的研究讓細胞內回收分解廢棄物質的秘密開始呈現在世人眼前，也為之後大量的相關研究提供重要的基礎，除此之外，細胞內的回收機制對於生理學等其他領域研究也有著重要意義，舉例來說，細胞處在營養不良的環境之中如何調節自身生理功能運作，或者在細胞受到外來病原入侵時如何反應，這些過程都和自噬作用有著非常密切的關連。

早在 1950 年代，科學家就發現細胞內存在著一種新發現的胞器，胞器裡面包含了能夠分解蛋白質、醣類和脂質的各種酵素，功能就像是細胞分解胞內物質的回收站，

也就是我們後來所知道的溶酶體。溶酶體由比利時科學家 Christian de Duve 發現，他也因此貢獻榮獲 1974 年諾貝爾生醫獎。

之後在 1960 年代，科學家進一步發現在溶酶體中可找到細胞大部分的組成成分，有時候甚至可以包含完整的細胞胞器，這也就顯示了細胞是有策略地在將一包一包的物質運送到溶酶體分解。而接下來的生化及顯微鏡分析又發現細胞中還存在另一種細胞運輸胞器，負責將待分解物質運送到溶酶體進行分解，也就是後來所稱的自噬體（autophagosome），之後 Christian de Duve 便將這一連串的過程稱為自噬作用。

在 1970 至 1980 年代之間，科學家們又注意到細胞內另一個能降解蛋白質的系統。這個系統被稱為蛋白酶體（Proteasome），當時研究泛素調節的蛋白質降解的 Aaron Ciechanover、Avram Hershko 及 Irwin Rose 也因此得到 2004 年的諾貝爾化學獎。蛋白酶體能夠高效率的將蛋白質一個接一個的降解，但這個機制並沒有辦法解釋細胞如何處理大分子蛋白質複合物以及老舊的胞器。此時科學家便開始猜想自噬作用或許就是這個問題的答案，但自噬作用分解胞器以及大分子蛋白質的機制仍不清楚。

### 自噬作用是細胞內控管品質的機制

大隅良典曾經在許多不同的研究領域有所貢獻，但自從 1988 年擁有自己的實驗室之後，他就專注於人類細胞能夠和溶酶體結合的液胞中蛋白質的降解研究。在研究某些複雜的細胞生理代謝途徑中特定基因的過程中，由於酵母菌的研究相對容易進行，因此經常在研究中做為人類細胞的模型，但大隅良典的研究卻在這個部分遇到了一大障礙。因為酵母菌太小，細胞內部構造在顯微鏡下難以辨別，使得大隅良典當時一度無法確定酵母菌細胞中是否也會發生自噬作用。

當時他假設如果在自噬作用已經被活化的狀態下，干擾打斷液包中的降解程序，或許就能夠在顯微鏡下觀察到細胞內自噬體在液胞中聚積的現象。於是他利用液胞內缺乏降解酵素的突變酵母菌，將細胞培養於缺乏養分的環境中以刺激自噬作用發生，結果在幾小時內就觀察到細胞液胞中充滿了沒有被降解的小囊泡。這些小囊泡的確就是大隅良典想要觀察的自噬體，也就證明了酵母菌中也會有自噬作用發生。更重要的是，他在這項實驗中得到了找出參與自噬作用基因的方法，更在 1992 年發表了這項突破性的研究成果。

大隅良典接著以他所設計的這株酵母菌進一步實驗，按照他的假設，一旦參與自噬作用的重要基因被抑制，自噬體便不會有聚積的現象，於是他以能夠隨機引發基因多處突變的化合物處理酵母菌細胞，再接著誘導細胞的自噬作用，經過一年的研究，成功找到第一個自噬作用中關鍵的基因。

找到酵母菌自噬作用的關鍵基因之後，接著便是要在其他物種內找到和酵母菌中一樣有著類似的功能的對應基因，這個問題很快便解決了，事實上人類的細胞中也是

運用同樣的機制進行自噬作用，而且現在也已經有研究工具能夠找到人類自噬作用基因。

如果沒有大隅良典以及其他研究者的努力，我們對於細胞內的了解就會少了十分重要的一部分。自噬作用可以快速地回收並提供組成新的細胞構造以及產生能量的材料，在細胞面對外在環境壓力或者處在營養缺乏狀態的時候更顯得重要。自噬作用也和細胞對抗外來入侵者有關，能夠清除外來的細菌或病毒。除此之外，細胞分化以及胚胎發育的過程中，自噬作用也參與其中，細胞利用自噬作用清除有害的蛋白質和胞器，是細胞內控管品質的機制，平衡並控制老化所造成的負面影響。

[\[坎貝爾著作與自噬作用 \(autophagy\) 有關之研究\]](#)(依引用次數由高至低排序)

★引用次數大於 1000 次

1. **Article** : LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing.  
**Source** : EMBO J. 2000 Nov 1;19(21):5720-8.  
**DOI** : 10.1093/emboj/19.21.5720  
**Full text** : [全文瀏覽](#)
2. **Article** : The role of autophagy during the early neonatal starvation period.  
**Source** : Nature. 2004 Dec 23;432(7020):1032-6. Epub 2004 Nov 3.  
**DOI** : 10.1038/nature03029  
**Full text** : [全文瀏覽](#)
3. **Article** : In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker.  
**Source** : Mol Biol Cell. 2004 Mar;15(3):1101-11. Epub 2003 Dec 29.  
**DOI** : 10.1091/mbc.E03-09-0704  
**Full text** : [全文瀏覽](#)
4. **Article** : Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice.  
**Source** : J Cell Biol. 2005 May 9;169(3):425-34. Epub 2005 May 2.  
**DOI** : 10.1083/jcb.200412022  
**Full text** : [全文瀏覽](#)
5. **Article** : Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene.  
**Source** : J Clin Invest. 2003 Dec;112(12):1809-20. Epub 2003 Nov 24.

DOI : 10.1172/JCI200320039

Full text : [全文瀏覽](#)

★引用次數大於 500 次

1. **Article** : A ubiquitin-like system mediates protein lipidation.  
**Source** : Nature. 2000 Nov 23;408(6811):488-92.  
**DOI** : 10.1038/35044114  
**Full text** : [全文瀏覽](#)
2. **Article** : Dissection of autophagosome formation using Apg5-deficient mouse embryonic stem cells.  
**Source** : J Cell Biol. 2001 Feb 19;152(4):657-68.  
**DOI** : 10.1083/jcb.152.4.657  
**Full text** : [全文瀏覽](#)
3. **Article** : A protein conjugation system essential for autophagy.  
**Source** : Nature. 1998 Sep 24;395(6700):395-8.  
**DOI** : 110.1038/26506  
**Full text** : [全文瀏覽](#)
4. **Article** : Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*.  
**Source** : FEBS Lett. 1993 Oct 25;333(1-2):169-74.  
**DOI** : 10.1016/0014-5793(93)80398-E  
**Full text** : [全文瀏覽](#)
5. **Article** : A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes.  
**Source** : Dev Cell. 2003 Oct;5(4):539-45.  
**DOI** : 10.1016/S1534-5807(03)00296-X  
**Full text** : [全文瀏覽](#)
6. **Article** : Tor, a phosphatidylinositol kinase homologue, controls autophagy in yeast.  
**Source** : J Biol Chem. 1998 Feb 13;273(7):3963-6.  
**Full text** : [全文瀏覽](#)
7. **Article** : Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems.  
**Source** : Nat Rev Mol Cell Biol. 2001 Mar;2(3):211-6.

**DOI** : 10.1038/35056522

**Full text** : [全文瀏覽](#)

8. **Article** : The role of Atg proteins in autophagosome formation. 【WOS 被高度引用的論文】

**Source** : Annu Rev Cell Dev Biol. 2011;27:107-32. Epub 2011 Jul 18.

**DOI** : 10.1146/annurev-cellbio-092910-154005

**Full text** : [全文瀏覽](#)

9. **Article** : Tor-mediated induction of autophagy via an Apg1 protein kinase complex.

**Source** : J Cell Biol. 2000 Sep 18;150(6):1507-13.

**DOI** : 10.1083/jcb.150.6.1507

**Full text** : [全文瀏覽](#)

10. **Article** : LC3, GABARAP and GATE16 localize to autophagosomal membrane depending on form-II formation.

**Source** : J Cell Sci. 2004 Jun 1;117(Pt 13):2805-12.

**DOI** : 10.1242/jcs.01131

**Full text** : [全文瀏覽](#)

11. **Article** : Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast. 【WOS 被高度引用的論文】

**Source** : Nat Rev Mol Cell Biol. 2009 Jul;10(7):458-67. doi: 10.1038/nrm2708. Epub 2009 Jun 3.

**DOI** : 10.1038/nrm2708

**Full text** : [全文瀏覽](#)

12. **Article** : Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. 【新聞提及之突破性研究】

**Source** : J Cell Biol. 1992 Oct;119(2):301-11.

**DOI** : 10.1083/jcb.119.2.301

**Full text** : [全文瀏覽](#)

13. **Article** : The pre-autophagosomal structure organized by concerted functions of APG genes is essential for autophagosome formation.

**Source** : EMBO J. 2001 Nov 1;20(21):5971-81.

**DOI** : 10.1093/emboj/20.21.5971

**Full text :** [全文瀏覽](#)

14. **Article :** Beclin-phosphatidylinositol 3-kinase complex functions at the trans-Golgi network.

**Source :** EMBO Rep. 2001 Apr;2(4):330-5.

**DOI :** 10.1093/embo-reports/kve061

**Full text :** [全文瀏覽](#)

15. **Article :** Two distinct Vps34 phosphatidylinositol 3-kinase complexes function in autophagy and carboxypeptidase Y sorting in *Saccharomyces cerevisiae*.

**Source :** J Cell Biol. 2001 Feb 5;152(3):519-30.

**DOI :** 10.1083/jcb.152.3.519

**Full text :** [全文瀏覽](#)

16. **Article :** Formation process of autophagosome is traced with Apg8/Aut7p in yeast.

**Source :** J Cell Biol. 1999 Oct 18;147(2):435-46.

**DOI :** 10.1083/jcb.147.2.435

**Full text :** [全文瀏覽](#)

註：新聞閱讀有可能因新聞網站已移除新聞而無法連結  
相關資料亦歡迎至成大醫分館醫藥新知廣場公佈欄或[醫分館網頁](#)參閱  
任何詢問，歡迎請洽分機 5122 參考服務或 E-mail: medref@libmail.lib.ncku.edu.tw  
成大醫分館 參考服務彙整  
注意：此封通知由系統自動發送，請勿直接回覆，聯繫醫分館可透過上述電話與  
Email，謝謝您。