

【成大醫分館醫學新知與延伸閱讀】

2019 Winners of the Nobel Prize for Physiology or Medicine.

美國科學家 William G. Kaelin Jr

英國科學家 Sir Peter J. Ratcliffe

美國科學家 Gregg L. Semenza

2019 年 10 月諾貝爾揭曉了今年度的醫學獎得主，醫分館特別整理三位學者發現了細胞如何適應氧氣供應量的變化的相關研究，讓讀者能夠更加貼近三位諾貝爾獎得主的研究。

【新聞閱讀】

2019 諾貝爾生醫獎 3 名得主出爐，發現細胞適應含氧量變化的關鍵機制【科技新報 2019/10/7】[全文瀏覽](#)

2019 年諾貝爾生醫獎於台灣時間 10 月 7 日下午 5 點 30 分揭曉名單，3 名得主為：William G. Kaelin Jr、Sir Peter J. Ratcliffe 以及 Gregg L. Semenza，獲獎原因為研究「細胞如何適應氧氣供應量的變化」，為貧血、癌症、其他疾病的新治療策略打開新大門。

氧氣對地球上所有生物都是至關重要的元素，幾乎所有動物體內細胞的粒線體，都利用氧氣才能將食物轉化為能量，但長期以來，科學家們並不清楚細胞如何去適應體內氧氣值的變化。

而美國癌症學家威廉·喬治·凱林（William George Kaelin）、英國分子生物學家彼得·拉特克利夫（Sir Peter J. Ratcliffe）、美國醫學家格雷格·塞門扎（Gregg L. Semenza）3 人，發現了細胞如何感應與適應氧氣供應不斷變化的關鍵分子機制，可以調節基因活性去應對不同的氧氣量。

過去，科學家已知頸動脈體（carotid body）含有一種能偵測血液氧含量的特定細胞，比利時醫學家柯奈爾·海門斯並發現了血氧如何透過頸動脈體來控制呼吸頻率，榮獲 1938 年諾貝爾生醫獎。

不過除了頸動脈體可快速適應缺氧環境外，還有其他生理機制也參與其中，另一個關鍵是稱為「紅血球生成素（Erythropoietin, EPO）」的醣蛋白激素濃度升高，會增加紅血球生成量以提高攜氧量，但科學家還不清楚氧本身如何控制這道過程。

格雷格·塞門扎和彼得·拉特克利夫於是分別投入了 EPO 基因的研究。在經過基因編輯的小鼠實驗中，格雷格·塞門扎發現位於 EPO 基因旁的特定 DNA 片段直接介入了缺氧反應，為理解這種介入缺氧反應的細胞成分，格雷格·塞門扎又培養了肝細胞，

並從中發現一種稱為缺氧誘導因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 的蛋白質複合物，會與上述特定 DNA 片段結合。

1995 年時，格雷格·塞門扎發表了鑑定編碼 HIF 的基因研究，發現了編碼缺氧誘導因子-1 α (HIF-1 α) 的一對 DNA 結合蛋白 (DNA-binding protein)，當體內氧含量極高時，細胞中幾乎不含 HIF-1 α ；當體內氧氣含量低時，HIF-1 α 含量就會增加，結合並調節 EPO 基因或其他具有 HIF 結合 DNA 片段的基因。

在缺氧環境下，HIF-1 α 通常不容易被降解，而在正常含氧量下，HIF-1 α 則會迅速被一種稱為泛素 (ubiquitin) 的小蛋白標記、接著被蛋白酶體 (Proteasomes) 降解，科學家們好奇泛素如何透過氧依賴性方式結合 HIF-1 α 。

同一時間，威廉·喬治·凱林正在研究林道症候群 (von Hippel – Lindau, VHL)，已知這種疾病會增加罹患某些癌症的風險。凱林發現，無功能性 VHL 基因的細胞會響應缺氧環境，接著格雷格·塞門扎團隊又發現，VHL 蛋白與 HIF 的一種成分會相互作用，一旦氧含量升高就將後者標記為「準備破壞的對象」，從而關閉細胞對缺氧的反應。

這些研究讓我們更加了解氧含量如何調節基本的生理過程，並也為貧血、癌症或其他疾病帶來另一種治療方向。

[Kaelin_ HIF, VHL 有關之研究] 依被引用次數由多至少排序 - 精選 10 篇

(引用次數來源: Web of Science Core Collection，檢索時間：2019/10/14)

- Article:** Oxygen sensing by metazoans: The central role of the HIF hydroxylase pathway.
Source: Mol Cell. 2008 May 23;30(4):393-402.
Full text: [全文瀏覽](#)
- Article:** The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O-2 sensing and cancer.
Source: Nat Rev Cancer. 2008 Nov;8(11):865-73.
Full text: [全文瀏覽](#)
- Article:** Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation.
Source: Nature. 2012 Feb 15;483(7390):484-8.
Full text: [全文瀏覽](#)
- Article:** Patterns of Gene Expression and Copy-Number Alterations in von-Hippel Lindau Disease-Associated and Sporadic Clear Cell Carcinoma of the Kidney.
Source: Cancer Res. 2009 Jun 1;69(11):4674-81.

Full text: [全文瀏覽](#)

5. **Article:** The kinesin KIF1B beta acts downstream from EglN3 to induce apoptosis and is a potential 1p36 tumor suppressor.

Source: Genes Dev. 2008 Apr 1;22(7):884-93.

Full text: [全文瀏覽](#)

6. **Article:** von Hippel-Lindau disease.

Source: Annu Rev Pathol. 2007;2:145-73.

Full text: [全文瀏覽](#)

7. **Article:** Somatic inactivation of the PHD2 prolyl hydroxylase causes polycythemia and congestive heart failure.

Source: Blood. 2008 Mar 15;111(6):3236-44.

Full text: [全文瀏覽](#)

8. **Article:** Genetic and Functional Studies Implicate HIF1 alpha as a 14q Kidney Cancer Suppressor Gene.

Source: Cancer Discov. 2011 Aug;1(3):222-35.

Full text: [全文瀏覽](#)

9. **Article:** The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma.

Source: Clin Cancer Res. 2007 Jan 15;13(2 Pt 2):680s-684s.

Full text: [全文瀏覽](#)

10. **Article:** VHL loss actuates a HIF-independent senescence programme mediated by Rb and p400.

Source: Nat Cell Biol. 2008 Mar;10(3):361-9.

Full text: [全文瀏覽](#)

[Ratcliffe_HIF 有關之研究] 依被引用次數由多至少排序 - 精選 10 篇

(引用次數來源: Web of Science Core Collection , 檢索時間: 2019/10/14)

1. **Article:** Targeting of HIF-alpha to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O-2-regulated prolyl hydroxylation.

Source: Science. 2001 Apr 20;292(5516):468-72.

Full text: [全文瀏覽](#)

2. **Article:** The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for

oxygen-dependent proteolysis.

Source: Nature. 1999 May 20;399(6733):271-5.

Full text: [全文瀏覽](#)

3. **Article:** C-elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation.
Source: Cell. 2001 Oct 5;107(1):43-54.
Full text: [全文瀏覽](#)
4. **Article:** Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system.
Source: Nat Med. 2003 Jun;9(6):677-84.
Full text: [全文瀏覽](#)
5. **Article:** Oxygen sensing by HIF hydroxylases.
Source: Nat Rev Mol Cell Biol. 2004 May;5(5):343-54.
Full text: [全文瀏覽](#)
6. **Article:** Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases.
Source: Cancer Res. 2000 Dec 15;60(24):7075-83.
Full text: [全文瀏覽](#)
7. **Article:** The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 alpha and HIF-2 alpha in normal human tissues, cancers, and tumor-associated macrophages.
Source: Am J Pathol. 2000 Aug;157(2):411-21.
Full text: [全文瀏覽](#)
8. **Article:** Hypoxia-inducible factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth.
Source: Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Jul 22;94(15):8104-9.
Full text: [全文瀏覽](#)
9. **Article:** Hypoxia inducible factor-alpha binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein.
Source: J Biol Chem. 2000 Aug 18;275(33):25733-41.
Full text: [全文瀏覽](#)
10. **Article:** Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor-alpha chains activated by prolyl hydroxylation.

Source: EMBO J. 2001 Sep 17;20(18):5197-206.

Full text: [全文瀏覽](#)

[[Semenza _ HIF-1 有關之研究](#)] 依被引用次數由多至少排序 - 精選 10 篇

(引用次數來源: **Web of Science Core Collection** , 檢索時間 : **2019/10/14**)

1. **Article:** Hypoxia-Inducible Factors in Physiology and Medicine.
Source: Cell. 2012 Feb 3;148(3):399-408.
Full text: [全文瀏覽](#)
2. **Article:** Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia.
Source: J Biol Chem. 2008 Apr 18;283(16):10892-903.
Full text: [全文瀏覽](#)
3. **Article:** Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy.
Source: Trends Pharmacol Sci. 2012 Apr;33(4):207-14.
Full text: [全文瀏覽](#)
4. **Article:** HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells.
Source: Cell. 2007 Apr 6;129(1):111-22.
Full text: [全文瀏覽](#)
5. **Article:** Control of T(H)17/T-reg Balance by Hypoxia-Inducible Factor 1.
Source: Cell. 2011 Sep 2;146(5):772-84.
Full text: [全文瀏覽](#)
6. **Article:** HIF-1: upstream and downstream of cancer metabolism.
Source: Curr Opin Genet Dev. 2010 Feb;20(1):51-6.
Full text: [全文瀏覽](#)
7. **Article:** Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression.
Source: Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Feb 2;107(5):2037-42.
Full text: [全文瀏覽](#)
8. **Article:** Pyruvate Kinase M2 Is a PHD3-Stimulated Coactivator for Hypoxia-Inducible Factor 1.

Source: Cell. 2011 May 27;145(5):732-44.

Full text: [全文瀏覽](#)

9. **Article:** HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations.

Source: J Clin Invest. 2013 Sep;123(9):3664-71.

Full text: [全文瀏覽](#)

10. **Article:** HIF-1 inhibits mitochondrial biogenesis and cellular respiration in VHL-deficient renal cell carcinoma by repression of C-MYC activity.

Source: Cancer Cell. 2007 May;11(5):407-20.

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。