

生命時鐘與長壽

曾嶽元（國泰綜合醫院 分子醫學科主任）

根據統計，每萬人中有一個人可健康地活到一百歲以上。這些人瑞憑什麼可如此長壽？是基因使然？還是保健有方？若是前者，那麼我們怎麼知道自己是否也有如此之基因？若是後者，那麼有什麼祕訣值得我們學習的？

這個問題困擾了人類已久，現在答案已逐漸揭曉。

科學研究發現，長壽是多因子造成的結果。其中20%至30%為基因遺傳，其餘為環境因素造成的。這的確是個好消息，因為知道父母長壽就意味著自己的壽命本錢不差；而相反地，父母非長命百歲者，也能靠努力透過環境因素而長壽。

本文在此介紹眾多長壽因子中的一個，它既是遺傳的，也是能被環境所改變的。

我們知道細胞裡有個生命時鐘，它位於染色體的終端。每當細胞複製一次，這個染色體的終端序列就會短一點。所以當細胞複製五、六十次後，終端序列就會短到讓染色體崩解，細胞因而死亡。因此生命時鐘藉此方式讓細胞無法永生。不過，有個細胞例外，那就是可以讓物種一代傳給下一代的「萬能幹細胞」。

萬能幹細胞有個獨特的能力，它能让染色體的終端序列在細胞複製後不會變短。所以不管複製多少次，染色體都不會因此而崩解。萬能幹細胞的獨特祕方就是一套酵素，此酵素可讓變短的終端序列再生回去。

我們身上的其它細胞則無此酵素，因為製造這套酵素的基因已停工了。不僅如此，這些普通細胞還有另一套蛋白質來遮蓋終端序列，以避免殘留的「再生酵素」把變短的終端序列長回去。

這套「再生酵素」和阻止它作用的「遮蓋蛋白質」都是基因的產物，因此是可遺傳的。科學家現在已經從人瑞的「再生酵素」基因序列中找到特殊的位點，此位點在*TERT*基因中。科學家也已從人瑞的「遮蓋蛋白質」基因序列中找到特殊的位點，此位點在*POT1*基因中。似乎遺傳到這些特殊位點的人比較有可能成為人瑞。

對於無此「人瑞基因」的普羅大眾來說，則需要靠努力來扭轉劣勢。有研究比較兩組人，一組為輕微運動者（每週運動兩天，每天運動不到30分鐘），另一組為重度運動者（每週運動五天，每天運動至少45分鐘）。經過五年後發現，重度運動者可維持染色體終端序列的長度。此外，也有研

究指出，至少有三種中草藥可活化上述之「再生酵素」；而起碼有一種西藥可維持染色體終端序列的長度。因此，無法（或無意）努力運動的人，似乎可藉服用藥物來得到這個效果。至於這些藥是否就是人類自古以來追求的長生不老神藥，則有待科學證明了。

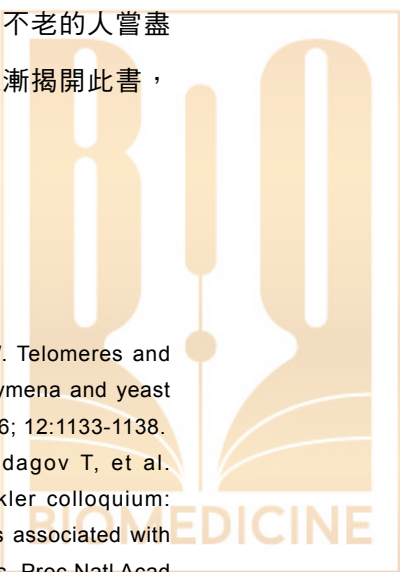
生命的長度絕對是由多個因素控制的。幾千年來，這本複雜的生命之書讓追求長生不老的人嘗盡了挫折。現在，生醫科技的進展已逐漸揭開此書，而生命時鐘即是其中的一頁。

建議閱讀

1. Blackburn EH, Greider CW, Szostak JW. Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging. *Nat Med* 2006; 12:1133-1138.
2. Atzmon G, Cho M, Cawthon RM, Budagov T, et al. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Genetic variation in human telomerase is associated with telomere length in Ashkenazi centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(Suppl 1):1710-1717.
3. Jaskelioff M, Muller FL, Paik JH, Thomas E, et al. Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature* 2011; 469:102-106.
4. Soerensen M, Thinggaard M, Nygaard M, Dato S, et al. Genetic variation in TERT and TERC and human leukocyte telomere length and longevity: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Cell* 2012;11:223-227
5. Fumagalli M, Rossiello F, Clerici M, Barozzi S, et al. Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation. *Nat Cell Biol* 2012; 14:355-365.
6. Hewitt G, Jurk D, Marques FD, Correia-Melo C, et al. Telomeres are favoured targets of a persistent DNA damage response in ageing and stress-induced senescence. *Nat Commun* 2012; 3:708.
7. Soerensen M, Thinggaard M, Nygaard M, Dato S, et al. Genetic variation in TERT and TERC and human leukocyte telomere length and longevity: a cross-sectional and

longitudinal analysis. *Aging Cell* 2012;11:223-227

8. Sebastiani P, Bae H, Sun FX, Andersen SL, et al. Meta-analysis of genetic variants associated with human exceptional longevity. *Aging* 2013;5:653-661.
9. Deelen J, Uh HW, Monajemi R, van Heemst D, et al. Gene set analysis of GWAS data for human longevity highlights the relevance of the insulin/IGF-1 signaling and telomere maintenance pathways. *Age* 2013;35:235-249.



生物醫學
NE JOURNAL