

老化與癌症是一體的兩面

21 世紀進入人口老化的社會後，已開發國家都發現癌症的發生率逐漸上升，台灣亦然。過去大家認為癌症的發生與飲食的西化相關。最近的研究更顯示，老化與癌症的細胞生物學具有共通之處。過量的飲食、肥胖、膽固醇代謝異常等飲食後天因素，都可以經由引起細胞內的氧化壓力(oxidative stress)，造成 DNA 損傷，導致細胞的老化及基因體不穩定(genomic instability)，繼而導致癌症的發生。因此，老化與癌症實具有共通的生物學特徵，只不過差異在放最後細胞走向死亡(老化)或發生另一突變引起癌症而已。因此，可以延緩老化的飲食及生活習慣，也可以減少或預防癌症的發生。

目前比較清楚有五個生物現象與老化及癌症相關：

- (1) 細胞衰老(senescence)
- (2) 基因體的不穩定(genomic instability)
- (3) 端粒體(telomere)的調控
- (4) 細胞自噬體(autophagy)的調控
- (5) 粒腺體(mitochondria)代謝及能量信息

這五項分子生物學調控其實與上章所述老化的遺傳基因及分子機制相同。

Leonard Hayfick 於 1961 年首度探討細胞老化的現象。他們利

用胎兒檢體在體外培養，發現正常纖維母細胞(fibroblast)可以維持生長到約五十代，但超過五十代後，細胞生長即停止並老化。此時如果加入早期細胞的培養液，則老化的細胞又可以繼續生長。因此，年輕的細胞一定分泌某些因子，可以維持細胞的生長或年輕化，此因子被稱為 Hayflick 因子(Hayflick factor)。此一因子與 2014 年所發現的回春因子(rejuvenation factor, GDF11)都共同支持抗老化或回春因的存在。這些科學的發現給人類幾千年來的長壽概念，或換血可以回春，找到了科學上的根據。

細胞的老化調控與幾個分子有關，如 CDKN2a、p53、及多梳家族基因(polycomb family genes)，與 DNA 的組蛋白甲基化(histone methylation)基因調控有關。這些基因的活化可以避免老化細胞繼續增生而導致癌症的發生。當這些基因發生突變，則老化細胞演變成癌症的機遇就大增。細胞老化會發生 DNA 傷害及修補上的缺失，而導致基因體的不穩定(genomic instability)及突變。最近的研究顯示年紀愈大，其染色體突變的機率愈高，這些基因包括 p53、ATM、BRCA1 等與 DNA 傷害及修護相關的基因。這些基因的突變會加速老化，也會使癌症發生的機率增加。此外，細胞內也有一套維護基因體穩定的系統，如 Sir2(sirt1)分子，此分子的活化可以延長壽命。反之，Sirt 家族基因如發生突變則易形成腫瘤。最近，有些天然食材如葡萄白藜

蘆醇(resveratrol)被報告可以活化 sirt 信息，而能延長壽命。

與細胞老化及癌症相關的另一個分子是端粒子(telomere)，即染色體終端體，此端粒子對維持染色體的穩定十分重要。維持端粒子穩定的是端粒酶(telomerase)，當人體老化後，端粒酶量逐漸減少，而使端粒體逐漸變短，而導致細胞的老化。如將端粒酶含量增加，則可延緩老化。在人類的癌細胞常可見端粒酶活性增加，而維持端粒子的長度，使癌細胞不至於老化及死亡，此一機制也是癌症的一個重要成因。

此外，細胞自噬機制及細胞對廢棄物處理的細胞生物學也與老化及癌症的發生相關。細胞自噬過程是老化及損害蛋白及胞器，包括粒腺體，被自溶而形成自溶小體，並與溶解小體(lysosome)融合後，進一步分解並回收利用成營養成分。此一自噬機制牽涉到至少十六個基因，且與 mTOR 的抑制有關。自噬基因 Atg5 及 Atg7 的缺陷會導致老化相關的神經退化現象。自噬如何導致老化及癌症仍未待未來之研究。

近年來，新陳代謝調控及氧化壓力相關的生物現象皆發現與老化及癌症有關。P53 基因及 mTOR 信息鏈是兩個被重視的機制。mTOR 在營養過多時會活化，導致壽命減少，反之當飢餓時則 mTOR 活性降低而使生命延長。mTOR 的活性在很多人類癌症都增加。我們的實驗室

也發現，在 B 型肝炎病毒感染的肝細胞，mTOR 活性會增加，並誘發下游的脂肪代謝基因 ACYL 活性及葡萄糖代謝基因 MYC 活化，導致所謂的代謝轉化(metabolic switch)現象，提供了癌細胞生長的能源，是癌症發生的一個重要機制。

上述這五個細胞現象及調控機制對現今人類壽命延長後癌症發生率大增的一個合理解答。在人類成長過程中，尤其過了四十歲，個體所累積的各種環境及飲食壓力，無疑地給了細胞氧化游離自由基 (ROS)產生的條件，進而傷害 DNA，導致細胞修護的缺陷，這是細胞老化及癌症發生的共同分子生物學。因此，如何去改善這些分子生物現象，進而延緩老化，達到防癌及長壽的目標，是二十一世紀醫學所夢寐以求的。