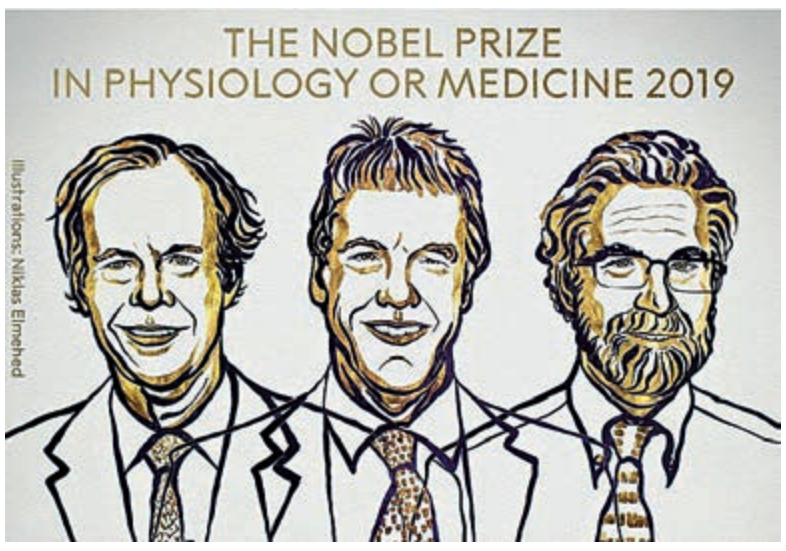
諾貝爾生醫獎 倫理底線莫失衡

今年的諾貝爾獎自上周起先後公布，其中諾貝爾生理學或醫學獎（生醫獎）最終頒給了來自英美的三位科學家William G. Kaelin Jr、Sir Peter J. Ratcliffe和Gregg L. Semenza，表彰其「發現了細胞如何感知和適應氧氣的可用性」。這個結果在事前鮮有人能預測到，當前沿醫學為「基因編輯」、「再生技術」而瘋狂的時候，諾貝爾生醫獎似乎在提醒我們，人類尚未能認識自己，且先不忙改造為妙。

小 惠



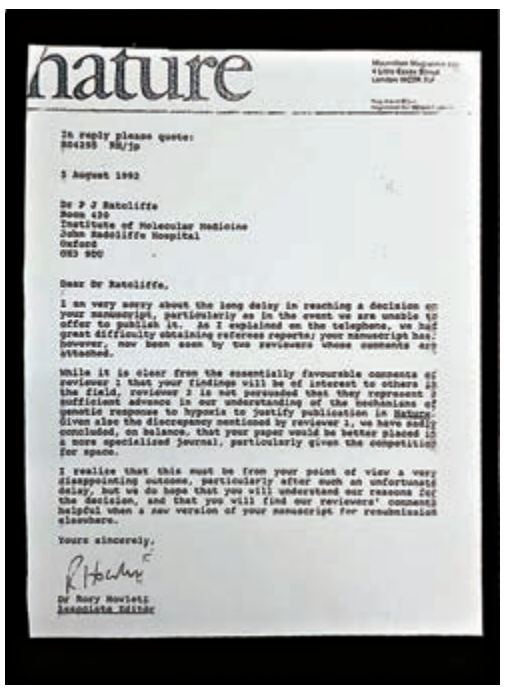
▲三位諾貝爾生醫獎得主William G. Kaelin Jr（左起）、Sir Peter J. Ratcliffe和Gregg L. Semenza的繪圖

翻遍此前諸多關於本屆諾貝爾生醫獎的預測，都未能找到「細胞感知和適應氧氣的可用性」這項研究，大概都沒有人想到諾貝爾評委會連續兩年將生醫獎頒給癌症治療相關的研究，又或許是它看上去太過基礎，甚至有些無趣，畢竟，這樣的研究成果當初連《Nature》雜誌都不願予以刊發。

生醫獎揭盅後的第四天，威斯康辛大學麥迪遜分校的博士後研究員Pippa Cosper在Twitter上傳了一張照片，照片上是一封一九九二年來自《Nature》雜誌的拒稿信，拒絕的內容是Peter J. Ratcliffe在今次諾貝爾生醫獎上的獲獎研究成果之一。拒稿信上寫道，其中一位評委認為「基因對缺氧的反應機制並非一個長足的進步，也不足以在《Nature》上發表。」

獲獎細胞研究「無趣」

如今大家將此事當笑話講，但若不是這次獲獎，《Nature》雜誌的想法恐怕正是大多數人的想法。對比「基因編輯」、「再生醫學」這些時髦的話題，它看上去缺乏想像力，顯得十分無趣。與我們這個世界的發展速度相比，諾貝爾似乎太慢了。一九九七年美國科幻電影《變種異煞》開始與觀眾探討基因選擇的問題，電影講述未來世界經過基因選擇出生的孩子被認為是「正常人」，佔據世界的話語權，而自然分娩出生的孩子則受到歧視，被認為是「病人」，在此設定下展開一個「病人」如何獲得「正常人」的資源，實現自己夢想的故事。十年後以加州大學柏克萊分校教授道納（Jennifer Doudna）與法國生物學家夏彭提耶（Emmanuelle Charpentier）為主的科學家開始了一系列關於基因編輯技術的發現。


nature

In reply please quote:
804255 RR/jp

5 August 1992

Dr P J Ratcliffe
Room 430
Institute of Molecular Medicine
John Radcliffe Hospital
Oxford
OX3 9DU

Dear Dr Ratcliffe,

I am very sorry about the long delay in reaching a decision on your manuscript, particularly as in the event we are unable to offer to publish it. As I explained on the telephone, we had great difficulty obtaining referees reports; your manuscript has, however, now been seen by two reviewers whose comments are attached.

While it is clear from the essentially favourable comments of reviewer 1 that your findings will be of interest to others in the field, reviewer 2 is not persuaded that they represent a sufficient advance in our understanding of the mechanisms of genetic response to hypoxia to justify publication in Nature. Given also the discrepancy mentioned by reviewer 1, we have sadly concluded, on balance, that your paper would be better placed in a more specialised journal, particularly given the competition for space.

I realise that this must be from your point of view a very disappointing outcome, particularly after such an unfortunate delay, but we do hope that you will understand our reasons for the decision, and that you will find our reviewers' comments helpful when a new version of your manuscript for resubmission elsewhere.

Yours sincerely,

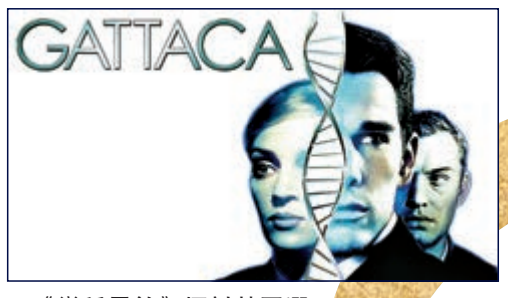
Dr Rory Howlett
Associate Editor

◀《Nature》雜誌對Peter J. Ratcliffe的拒稿信

他們在二〇一二年六月，於《科學》（Science）雜誌上發文介紹了一種可以編程的DNA核酸內切酶，CRISPR/Cas9基因組編輯進入人們視野。後來麻省理工學院博德研究所華裔科學家張峰的研究團隊通過努力，先後實現了在哺乳動物體內和在人體細胞內成功運用CRISPR–Cas9系統完成基因編輯。這項技術在實踐中的難度並不高，只需用分子剪刀剪除幾段基因組，然後再進行回填和修補即可，科學家們和生物愛好者們已經可以通過修改基因，創造出口味奇怪的啤酒、不易氧化變色的蘑菇，甚至是不長角的牛。

尖端科技釀災難後果

基因編輯技術自二〇一五年被《科學》雜誌評為年度十大突破之首，便不斷被猜測何時能拿諾貝爾生理學或醫學獎。人們在添加或敲出基因的鼓點中瘋狂創造，道納卻撰文要求世界範圍內禁止使用該技術，給科學家、倫理學家和公眾時間來充分理解這個技術。二〇一七年美國國家科學院（National Academy of Sciences）曾就基因編輯問題發布題為《人類基因編輯：科學、倫理和治理》的報告，認為在條件高度受限的情況下可以允許科學家從事編輯人類活胚胎的研究。報告給出的理由是，該研究很大程度上可能會防止嬰兒罹患嚴重遺傳疾病。然而「高度受限」的標準太過抽象，說到底，這是一項「改造人體」的技術，預防疾病與強化能力之間的界限太過模糊，中間有太多的灰色地帶供金錢與資本遊走。因此去年底發生的「基因編輯嬰兒誕生」事件才會震驚世界：南方科技大學副教授賀建奎主導了在人類胚胎上進行基因編輯並植入母體的實驗，最終誕下一對雙胞胎嬰兒。



▲《變種異煞》探討基因選擇的問題

事發後賀建奎被停止一切科研活動，史丹福（又譯斯坦福）大學將與賀建奎有過「互動」的幾位科學家全部開除，但兩個基因編輯嬰兒的未來未知，經過修改的基因如果進入人類基因池會帶來的後果未知，對人類命運帶來的影響更是未知。

技術的可怕性便在於此。一旦被創造出，便難以由某個人控制。每一小步的邁出都是草灰蛇線，因此諾貝爾生醫獎對待倫理問題向來嚴謹而保守，但即便如此也有失手的時候。一舉奪得五項奧斯卡大獎的美國電影《飛越瘋人院》，故事講述一個為逃避監獄強制勞動，裝作精神異常進入精神病院的男子McMurphy，挑戰精神病院的管理制度，膽大妄為，屢屢冒犯規定，最終被院方施以腦葉白質切除手術，變成弱智。當中提到的這個手術，腦葉白質切除手術，可謂「臭名昭著」，作為一種控制人的大腦、使人喪失反抗意識的手段，在後來的《不赦島》、《美國恐怖故事》、《西部世界》等影視作品中均有涉及，而這個手術竟是一九四九年諾貝爾生醫獎的獲獎研究。當時生醫獎因腦葉白質切除術對重症精神病症狀的減輕，而授予葡萄牙精神病學家和神經外科醫生安東尼奧·埃加斯·莫尼斯（António Egas Moniz），但由於手術精準度低，逐步令患者經常表現出類似痴呆、弱智的併發症；加之對精神疾病在手術前後的評估沒有客觀標準，腦葉白質切除術漸漸出現濫用的情況。而諾貝爾獎的授予，也極大地鼓吹了這種技術在全球大範圍的使用，造成不計其數的傷害，成為後來諾貝爾的一大醜聞。

▲《飛越瘋人院》內容涉及曾獲諾貝爾生醫獎的腦葉白質切除術

改變生命節律應慎重

回到今年的「細胞感知和適應氧氣的可用性」的研究上，仔細看評委會對這項研究的評價：「對生理學具有根本的重要性，並為人類探索對抗貧血、癌症和許多其他疾病的新療法、新思路鋪平了道路。」人們會發現，這項研究更重要的意義也許在於對生命更加細微和深刻的認知上。但即便如此，關於這項技術在興奮劑領域的應用的討論，也甚囂塵上。因為運動員的體內紅細胞的供氧能力可以影響肌肉輸出功率，從而直接影響競技體育的賽果，而血液興奮劑難以從尿檢中檢測到，因此幾乎成為競技體育作弊的「最佳方案」，久禁不止。當醫學用來消除疾病，便是人類之福；但當它成為增強能力，變身「超級賽亞人」的手段時，就成了被打開的潘多拉的魔盒。

翻看近年生醫獎的歸宿，會發現這個代表着醫學最前沿的獎項，其實大多數時候都顯得穩健而保守，不管是對「生物鐘」的研究，瘧疾新療法，細胞囊泡運輸與調節機制，還是對大腦如何創造出我們周圍空間的地圖的解答。當瘋狂的科學家基因編輯出一對新生兒，當歐盟向高校撥款以供研發人造子宮，當人們試圖改變生育的規則、生命的規則時，諾貝爾生醫獎再一次提醒我們，我們對生命尚未有完整的認知，當我們手持火把在黑暗的森林裏前行時，要警惕下一秒照亮的也許是猛獸。

▲通過基因編輯技術製造出不長角的牛

近年諾貝爾生理學或醫學獎

研究內容	獲獎原因
2018年	
發現負性免疫調節治療癌症的療法	創立癌症療法全新理念，通過激發免疫系統內在的能力來攻擊腫瘤細胞，是與癌症戰鬥過程中的一個里程碑。
2017年	
發現控制晝夜節律的分子機制	科學家以果蠅為研究對象，分離出能夠控制晝夜節律（circadian rhythm）的基因，並在分子層面揭示了相關蛋白質的工作機制。
2016年	
發現細胞自噬機制	助人類更好地了解細胞如何實現自身的循環利用，干擾自噬過程可用於癌症和神經系統疾病等的治療。
2015年	
發現治療絲蟲寄生蟲新療法；發現治療瘧疾的新療法	降低河盲症和淋巴絲蟲病的發病率，對其他寄生蟲疾病也有出色的控制效果；有效降低瘧疾患者的死亡率。
2014年	
發現構成大腦定位系統的細胞	解答了大腦如何創造出我們周圍空間的地圖，及我們如何在複雜的環境中穿梭的問題。有助研發神經醫學，尤其是阿茲海默症，了解患者毀滅性空間記憶損失的機制。
2013年	
發現細胞囊泡運輸與調節機制	有助於治療因為細胞運輸混亂而造成的疾病，如神經性疾病、糖尿病以及免疫組織紊亂等。
2012年	
發現成熟細胞可被重寫成多功能細胞，細胞核重編程技術	為獲取多能性幹細胞增添一個新的途徑。

下期「文化觀瀾」將於10月31日刊出