

是敵是友？談細胞凋亡與水產病毒

林瑩祝

水產試驗所水產養殖組

細胞凋亡 (apoptosis) 的觀念於 1972 年由英國愛丁堡大學的病理學家 Kerr 等人提出，其定義為當細胞受到某種刺激後，細胞體經由多種胞內組成 (cellular organisms) 主動進行的一種系統性自戕反應 (systematic self-destruction) (Kerr et al., 1972)。細胞凋亡與一般所知的壞死 (necrosis) 現象有所不同，細胞壞死主要是細胞受到外界物理性或化學性的傷害，並非基因正常調控的一種作用，壞死的細胞因細胞膜通透性增加而造成細胞的膨脹，隨後粒線體膨脹崩解、DNA 不規則斷裂，最後撐破細胞，破碎的胞器釋放出來，造成個體嚴重的發炎或免疫反應，並波及周圍的正常細胞，所導致的損傷是群發性且較為廣大的。相對的，細胞凋亡主要是發生在單一細胞中，是生物體內一種維持細胞數量動態平衡的機制之一，對於多細胞生物個體發育的正常進行、自穩平衡的保持及抵抗外界各種因素的干擾等方面都具有非常關鍵的作用，發生凋亡的細胞會有皺縮、染色體聚集、邊緣化的情形，接著胞膜會包裹一些片段化的 DNA，從細胞表面出芽、形成凋亡小體後，被周遭細胞所吞噬再利用，不會伴隨嚴重的炎症反應。

研究發現，許多疾病的產生與細胞凋亡的失控有關，當細胞凋亡不正常大量發生，

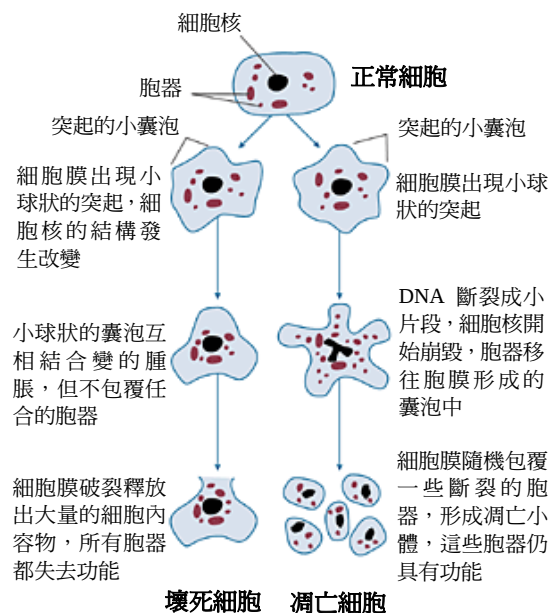
會嚴重導致器官功能的失調，如人類腦部神經系統的細胞大量的凋亡，便會引起帕金森氏症 (Parkinson's disease)；在愛滋病患者體內，會發生許多正常白血球進行凋亡的情形，對患者免疫系統造成影響。而如果細胞凋亡異常的被抑制，會使得細胞轉變成不會死亡的細胞，因此異常的分裂增生，引發各種腫瘤的發生，進而發展成癌症。因此，細胞凋亡的穩定在生物體內佔有相當重要的地位，且越來越多的疾病，無論是自體性的疾病或是外來性的病源，皆發現與細胞凋亡之間有相當大的關聯性。

無論是在哺乳動物或水產動物方面，對於細胞凋亡在病毒致病機制中所扮演的角色，是近年來相當熱門的研究主題之一。研究發現，一些病毒為了有利於自身的複製而得到更多的子代，進化出阻礙細胞凋亡並延長宿主細胞週期的機制，但也有部分學者認為生物體本身可能在感染病毒後，由免疫系統辨識來啟動細胞凋亡，利用這種類似“自殺”的方式阻止病毒複製後擴散感染周遭細胞。在水產病毒部分，已知有部分病毒也有誘發或抑制寄主細胞產生細胞凋亡的能力，包含傳染性造血組織壞死症病毒 (Infectious hematopoietic necrosis virus, IHNV) (Chiou et al., 2000)、傳染性胰臟壞死病毒 (Infectious

pancreatic necrosis virus, IPNV) (Hong et al., 1998)、嘉鱚魚虹彩病毒 (Red seabream iridovirus, RSIV) (Imajoh et al., 2004)、石斑虹彩病毒 (Grouper iridovirus, GIV) (Lin et al., 2008) 等。其中感染鮭鱒魚類的傳染性胰臟壞死病毒的研究中指出, IPNV 同時具有促進凋亡的 VP3 蛋白, 和類似於 Bcl-2 gene family 抗凋亡的 VP5 蛋白, 來調控鮭魚胚胎細胞凋亡發生的走向 (Hong et al., 1998, 2002)。在嘉鱚魚虹彩病毒的部分, 可以發現被 RSIV 感染的細胞發生了凋亡, 且在電子顯微鏡的觀察下, 病毒會藉由細胞吞噬含有病毒顆粒的凋亡小體來散布感染周遭細胞 (Imajoh et al., 2004)。另外在石斑虹彩病毒 (Grouper iridovirus, GIV) 則發現病毒的基因體具有類似抗凋亡基因的部分, 可抑制由 UV 光所誘發的凋亡 (Lin et al., 2008)。而針對對蝦類白點症病毒 (White spot syndrome virus, WSSV) 的研究中, 如果以 siRNA 方式默化 (silence) 細胞凋亡中必須啟動的 Caspase-3 蛋白酶, 在低濃度的 WSSV 攻擊下, 可觀察到死亡率下降的情形 (Rijiravanich et al., 2008); 但是同樣也有研究指出, 若抑制白蝦體中的細胞凋亡, 受病毒感染的蝦隻體中病毒量會因此上升, 且死亡率也會因此提高 (Wang et al., 2008)。在這些相關研究中, 發現病毒感染的狀況下, 並不一定是絕對的促進或抑制凋亡的發生, 因此對於生物體來說, 細胞凋亡究竟是剔除感染細胞來使自身得以存活, 抑或是由病毒調控之下來躲避寄主免疫反應的一個途徑, 目前尚未有一個切確的定論。

目前台灣的養殖產業深受病毒性疾病所困擾, 控制疾病的藥物發展困難重重, 還

未研發出持續且有效的治療方式, 另外藥物的使用上常有毒害殘留等問題的限制, 所以對於養殖產業來說, 病毒性疾病一直像是一顆不定時炸彈。在人類的醫療行為上, 已有許多疾病可以藉由控制細胞凋亡達到治療的效果, 例如藉由病毒載體感染腫瘤細胞, 促使不凋亡的腫瘤細胞強行誘發凋亡, 達到治療的效果; 或是藉由抑制細胞凋亡的抑制劑, 來有效控制帕金森氏症的惡化。由於調控凋亡的藥劑以及技術, 已經核可在人類醫療行為上使用, 所以未來如何藉由調控或是穩定細胞凋亡的發生, 進一步幫助水產養殖業控制相關的疾病, 將是深具潛力的研發方向。



細胞壞死與細胞凋亡的差異 (圖片來源: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism)