

速地選殖出來（圖五），以作進一步研究。

***lacZ*做為指標基因之反轉錄衍生病毒並應用於捕抓哺乳類細胞生長休止基因(growth arrest specific or *gas* gene)**

利用上述promoter trap的原理，我們進一步構築以半乳糖水解基因*lacZ*為指標基因，及利用經改進具有高病毒效價之載體，運用螢光活化細胞篩選儀，開發「捕抓具特殊功能之基因」(gene trap)之技術，進行捕抓細胞生長休止期特別表現的*gas*基因(此部份之研究成果已發表於PNAS 93:4617-22, 1996)。為何選擇捕抓*gas*基因呢？在細胞分化、老化，或甚

至細胞死亡的過程中，透過訊息傳遞之刺激，可驅動特殊基因群之表現，而導致細胞分裂能力之喪失，進入細胞生長休止期。而哺乳類發育的過程中，不同組織之各類細胞，其休止期的長短不一，各型細胞表現之休止基因群也不完全相同。因此，細胞休止期特別表現的*gas*基因群，對決定細胞離開休止期後之命運，是否扮演特殊之角色，將是非常有趣的研究問題。盼望解開*gas*基因的生物功能，能幫助我們進一步瞭解細胞生長及分化的調控機制。

在此特別感謝本研究室蘇文琳文姐、秘書室洪藝楨小姐之熱心協助，使本稿得以及時完成。



林淑端

學經歷：

國立彰化師範大學生
物系學士(1973-77)

台中縣立大安及梧棲

國中教師(1978-82)

美國德州大學（達拉斯校區）分子遺傳與細胞生物研
究所碩士、博士(1982-87)

美國史丹福大學博士後研究員(1987-90)

本院分子生物研究所副研究員（1990-迄今）

科學真理的追尋 ——以抑癌基因p53為例

林陽生

生物醫學研究所副研究員

圖五 選殖具轉錄活性之染色體DNA之實驗步驟

起於對未知事物的好奇，想要探索其真象

與原理，乃是科學家的職志。在科學真理追尋的過程中，儘管科學家付出心血與青春，並且在理性、邏輯和經驗法則指引下，仍難保不會發生錯誤。說得具體些，科學真理其本質是「不保證不會錯」。因此，在某種程度而言，科學家是實質的革命家—不斷地破舊立新，以矯正過去的謬誤，讓我們更接近事實的真相。過去18年來，生物學家研究抑癌基因p53的過程，提供了一個最佳的例子，讓我們瞭解科學真理追尋過程中，科學家如何由早先的誤入歧途，然後迷途知返，瞭解p53的真正作用。

要談p53，請先從我們生存的環境談起。我們生存的環境是很惡劣的，到處充滿致癌物，如物理性的紫外線和伽馬射線，生物性的致癌病毒和化學性的致癌化合物。尤其是後者，人類像是瘋了似地，每天製造出無數、新的化學致癌物，想自我毀滅。但奇怪的是，工業革命後，人類的壽命不但不減，反而由於營養的改進，平均壽命卻大幅提昇。為什麼？原因當然不止一個，但主要的是要感謝人類演化過程中，得到一個非常有用的基因—那就是p53。

致癌物質對人體細胞主要有兩種傷害：遺傳物質DNA的破壞和細胞不正常的生長。如果細胞不能克服這些傷害，其結果是癌細胞的產生，最後導致個體的死亡。當面臨這種挑戰，細胞內的p53會迅速被活化，然後啟動三層防護系統，第一層系統是讓受傷的細胞停止生長，以便有足夠的時間從事受損的DNA的修復。如果DNA受損的程度超過了細胞所能修復能力之外，或者是細胞已開始出現不正常生長的徵兆，p53會啟動第二層防護系統—自然凋死，讓有害的細胞死亡，以免危及個體的存活。如果上述二層防護系統都失敗了，不用

怕，p53還有另一種對抗癌細胞的方法—抑制血管增生。因為癌細胞即使出現了，若無血管供給充份的養份，則無法增大，更不用說轉移擴散了。這樣的癌細胞，通常對身體沒有多大的危害性。

由此看來，p53真是對抗癌細胞的一大利器。照理說，人類應該可免於癌症的威脅才對。事實上不然。其主要原因，就如同希臘神話中的阿奇里斯的足踝，p53基因本身是人類的一大弱點。由於其特殊的DNA序列，p53基因一旦受到損害，就很難被修復。前面所提到的三種防護系統也就消失，當然癌細胞很容易產生。這也是為什麼人類的癌症中，百分之八十左右是直接或間接和p53有關。

我們目前所知的p53是個抑癌基因。但在p53發現的早期，p53卻被認為是致癌基因，這個故事要從1970年代說起。有一種致癌病毒，稱做SV40。這種病毒造成癌症的主要原因，是它帶有一個致癌基因，稱做LT。為了瞭解LT的致癌機制，研究者用一個LT的抗體，把LT沉澱下來。隨著LT一起沉澱下來的，有一個分子量大約53kD的蛋白質，這個蛋白質於是被命名為p53。那麼p53有什麼功能？有兩種假說可說明p53的可能功能。其一，p53是LT的共犯或幫兇。換言之，p53也是一個致癌基因。相反地，另一種說法認為，世上的東西，總是陰陽相剋，正負相吸，所以p53應該是抑癌基因。當面對二個或更多個假說時，科學家如何做下決擇？英國哲學家A. N. Whitehead的說法常提供科學家一個可行之道：「尋求簡潔並懷疑之。」然而，由於下列兩個原因，當代生物學家只聽了Whitehead之前半句訓示，而無暇兼顧「並懷疑之」的訓示。其一，經驗法則告訴我們，簡單的解釋，

大都是對的；其二，當代生物學家飽受「物競天擇，發表生存」之苦，不發表論文，就完蛋。很自然地，把p53當做是個致癌基因的假說，很快地被接受，論點在於：1.只有癌細胞才有p53蛋白質；2.把癌細胞的p53基因拿掉，癌細胞就停止生長；3.將p53基因放到正常細胞內，正常細胞變成癌細胞。相對地，認為p53是抑癌基因的假說一直沒有受到多大的重視，主要是因為正常細胞內找不到p53蛋白質，如果抑癌基因的假說要成立，那麼需要一套非常複雜的解釋，才能說明所看到的現象。因此，從1979年到1988年，絕大多數的實驗皆在支持或證明p53是一個致癌基因。

看到這樣的現象，不禁令人懷疑，科學家所追求的答案，一定錯不了嗎？如果錯了，科學家有能力自我反省而矯正過來嗎？幸好，當代科學領域間的互動，有如一個蜘蛛網相互聯結起來。除非你研究的題目非常冷門，全世界只有你一個人在做，否則，蜘蛛網上你所在角落的些微動靜，會傳至網上的每一個角落；同樣地，別的角度所發生的起伏，在你所處的角度上也不可能感受不到。研究p53的人不少，在世界上其他地方的實驗室慢慢累積出一些證據，挑戰當時主流派的思想。第一個證據是從同一物種不同來源的p53基因，總有一些差異。但這個差異既可解釋為突變，亦可解釋為基因多形體，所以還沒引起多大的衝擊。接下來，科學家又發現，老鼠脾臟癌的產生，常伴隨著p53基因的消失。這個證據，和p53是抑癌基因的論點完全符合，反而和原先認為p53是致癌基因的論點完全抵觸。

於是，科學家開始考慮下列比較複雜的解釋了。會不會野生種的p53是抑癌基因，而突變種的p53是致癌基因？過去研究用的p53基

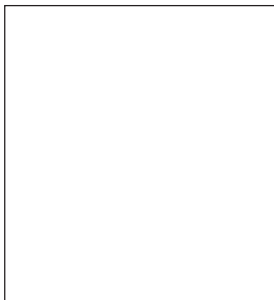
因來自癌細胞，會不會癌細胞的p53基因是屬於突變種的？還有，癌細胞看得到p53蛋白質，正常細胞看不到，會不會是突變種的p53蛋白質比較穩定而野生種的比較不穩定所造成的結果？為了解答這些疑問，科學家於是把革命事業重頭做起，從正常細胞分離出p53的基因來重覆以前的實驗。而實驗結果，證明了上述這些複雜的解釋，全都對了。就如同英國詩人T. S. Eliot所說的：「我們一切探索的終點，將回歸原點，才第一次洞悉問題之所在。」科學家花了足足十年的時間，才洞悉問題之所在——原來p53是抑癌基因。

一旦步上正途，生物學家很快地就把p53的生物與生化功能解答出來。p53的生物上功能，如文前所提的，能啟動三層防護系統，以對抗惡劣的環境對細胞所造成的傷害。p53的生化功能，則在於其轉錄活化的作用。p53是個轉錄活化子，它能和DNA結合，然後活化下游的標的基因，達成抑制細胞生長、促進自然凋死和抑制血管增生的結果。

至於我們實驗室關於p53的研究成果，放在p53的知識大海裡一量，微小如一粟。下面簡單敘述一下其結論部份。前人的實驗，發現p53的突變，造成其DNA結合力量的消失。我們更進一步發現，突變種的p53，除了上述之特徵外，另外新增一個抑制功能。這個新增的抑制功能是可移動的，且位於p53的中央區。基於這個發現，我們利用p53溫感型突變種的中央區，提供研究者一個快速而有效的方法，以蛋白質融合技術去製造其他已知基因的溫感型突變種。另外，我們也研究臺灣感染率最高的病毒——人類巨細胞病毒的致癌機制。我們發現，巨細胞病毒的迅早期蛋白IE2和p53結合。IE2-p53的複合物雖然能和DNA結合，

但已無法活化基因轉錄。原因是IE2含有一個轉錄抑制區，能抑制p53下游基因的轉錄。這個發現，提供了一個分子作用機制，來解釋巨細胞病毒致癌的可能性。

這就是我們所知道的p53的故事。從過去18年來對p53的研究，我們更深刻的瞭解到，即使到了20世紀末，科學家仍有誤入歧途的可能。所幸，科學領域裡不同學門間的網狀聯結關係，再加上科學家本著追根究底的精神，勇於破舊立新，不斷矯正過去的謬誤，終能保證迷途不會太久或太遠。如同文藝復興時期意大利思想家G. Bruno所指出的：「真理只有一個，也許當時隱晦不明，最後必定會顯現出來。」p53的例子，正是這句話最好的佐證。



林陽生

學經歷：

國立臺灣大學藥學系
學士(1979)

哈佛大學生化及分子

生物學博士(1984-90)

麻州大學醫學中心分子醫學所博士後研究(1990-92)

臺灣大學醫學院分子醫學研究所副教授(1992-迄今)

本院生物醫學研究所副研究員(1992-迄今)

簡介「台灣反對運動的共識動員」 及「族群同化與動員」二文

王甫昌

社會學研究所籌備處副研究員

過去十幾年以來，台灣的社會經歷了四十

多年以來所未有的政治變遷。而在此一鉅變的過程中，和省籍區分有關的族群議題，經常成爲社會大眾關心的焦點，它們也每每在選舉期間的成爲政黨或候選人重要的政治動員訴求之一。在台灣社會中過去省籍族群的文化差異逐漸泯滅之際，族群議題和政治現象持續的糾結對於很多人來說是一個不易理解的現象。過去七年以來，本人的主要研究興趣便一直圍繞在解釋此一現象的相關課題上。此次本人獲獎的兩篇著作，主要便是針對台灣的省籍族群關係和過去十年來的政治變遷之間的關聯，在不同分析層次所進行的理論性及經驗性探究。以下分別介紹兩篇文的要點。

在〈台灣反對運動的共識動員：一九七九至一九八九年兩次挑戰高峰的比較〉一文中，本人嘗試在鉅視的分析層次，以「共識動員」(consensus mobilization)的概念，來解釋台灣反對運動在一九七〇年代末期，及一九八〇年代中葉以後兩次運動發展的高峰，在動員成果上的差異。所謂的「共識動員」，是指社會運動組織爭取民眾支持其觀點的過程。共識動員概念的運用，使我們將對於政治變遷的解釋，由過去一般研究比較強調的「政治精英之間的互動過程」的分析焦點，轉移到解釋民眾爲何改變其政治支持的對象，以及政治人物或組織如何說服一般民眾接受其政治觀點或立場。它強調的是政治精英、民眾、及外在政治環境之間的互動過程，包括精英如何企圖影響民眾、民眾爲何或如何接受新的政治觀點、以及政治環境或過去的歷史經驗如何影響精英對民眾的說服過程。文中所提出的影響共識動員成敗的因素，包括：1)運動意識形態的內容能否和民眾的歷史記憶或社會生活經驗形成共鳴；2)是否有外在突發事件的配合運動組織所宣揚的意