



# 現代回春術

本刊取得美國麻省理工學院Technology Review期刊圖文授權  
Technology Review,  
Published by MIT.  
TECHNOLOGY REVIEW  
internet URL: www.  
technologyreview.com

**MIT**  
**Technology**  
**Review**

---

研究實驗室紛紛投入新技術，  
希望為老化的人體「重編程式」，  
讓人重返年輕狀態。

---

撰文／羅格拉多（Antonio Regalado）

插圖／洛夫勒（Max Loeffler）

翻譯／連育德

## How to

---

## become

# young

## again

約莫15年前，日本京都大學的科學家有了重大發現。只要在皮膚細胞導入4種蛋白質，等上2週左右，有些細胞就會出現意想不到的驚人轉變，又年輕起來。這些細胞轉變成幹細胞，幾乎跟只有幾天大、正要展開生命旅程的胚胎幹細胞一模一樣。

拜這項技術之賜，研究人員至少在培養皿的情境下，能夠讓101歲老人的皮膚細胞逆轉時光，彷彿從未老化過。

如今，經過十多年的研究與調整所謂的「細胞重編」（Cellular Reprogramming）技術，多家生技公司與研究實驗室表示，已經獲得正面的初步結果，證實這個過程有機會催生出前所未有的逆齡技術。這些科學家說，他們以有限而經過控制的劑量，將具有重編功能的蛋白質注入實驗室動物，結果有證據顯示，這個過程能讓動物（至少是某些器官）更加年輕。





克勞斯納（Richard Klausner）是這個概念的重要推手之一。今年6月，他出席聖地牙哥一場票價高達4千美元的高檔研習會，上台演講時，秀出尚未發表的實驗數據，說明生病的老鼠經過實驗性療法後，得以重拾健康。

說克勞斯納的概念是「回春醫術」一點也不為過，也就是讓高齡動物再度年輕的技術。他是阿托斯實驗室（Altos Labs）的創始人與首席科學家，這家新成立的研究公司先前籌資逾30億美元，除了有矽谷超級富豪等金主之外，也有波斯灣國家的石油企業資助。克勞斯納與這些金主網羅數十名頂尖科學家，提供百萬美元以上的薪資，全力研發這項新技術，公司現在稱之為「回春編碼」（Rejuvenation Programming）。

這項技術之所以可行，背後原理在於重新設定所謂的「表觀基因組」（Epigenome），亦即DNA上的化學標記，它們能夠控制細胞的哪些基因開啟或關閉。在老化過程中，有些標記被扳到錯誤位置，可以透過細胞重編技術扳回來，不過也可能危及細胞，甚至導致癌症。

阿托斯實驗室旨在控制與了解這個現象，最終應用於療法，逆轉各式各樣的疾病。克勞斯納說，這是因為年輕細胞的生命力較強，比老化細胞更能從生物壓力恢復。克勞斯納的數據亦顯示，這項技術可能已經奏效。他在演講中秀出標記為「機密」的投影片，聲稱肥胖老鼠經過治療後，糖尿病已經痊癒，也有老鼠施打一定劑量的止痛藥後，並沒有像正常情況死亡，這些全都是回春醫療技術的功勞。

「我認為我們能夠讓時光倒流。」他對台下聽眾說。

克勞斯納是美國國家癌症研究院（National Cancer

Institute）前院長，亦曾主持蓋茲基金會（Gates Foundation）的全球健康團隊。此外，他創辦過幾家當前最受矚目的生技公司，癌症血液測試公司Grail就是其一。但即使是重量級人物如他，回春技術也是一個企圖心爆表的目標，這是因為，如果能讓細胞變得更年輕、更健康、更有韌性，無異於找到同時預防多種疾病的萬靈丹。「跟精準醫學恰恰相反。」克勞斯納說。

## 回春之泉

看到「回春」的字眼，想必會有人打上問號，就像民間傳說有青春之泉，又像高檔面霜保證青春永駐。但環顧四周，生活到處可見回春的例子。美國每年有幾百萬名嬰兒誕生，都是來自於父母親逐漸老化的精子與卵子。複製動物是另一個例子；老牌歌手芭芭拉史翠珊（Barbra Streisand）前幾年複製了家中14歲的老狗，便是從牠的口腔與胃裡取出細胞，培育出2隻活蹦亂跳的小狗。在這些例子中，老化細胞經過重編而再度年輕，正是阿托斯實驗室等企業想要複製的現象，而且希望假以時日推出上市。

未來會以何種療法呈現，目前沒有人有明確想法。有些人說會是導入人體DNA的基因療法，

也有人認為可能做成藥錠。哈佛大學老化研究實驗室的主持人辛克萊（David Sinclair）支持這項技術，說它能大幅延長人的壽命。「我預估未來有一天，民眾只要去看醫生拿藥，就能年輕個10歲。」辛克萊在同一場研習會上說：「我們沒有理由活不到200歲。」

正是這樣的論調，才會招來眾人的質疑聲音。批評人士認為，這項技術被吹捧過頭、主事者好高騖遠、背後的科學基礎存在變數。



我們沒有理由

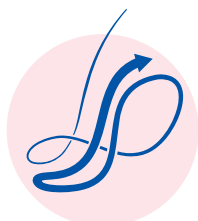
活不到

200歲。

哈佛大學老化專家，辛克萊



## 技術原理



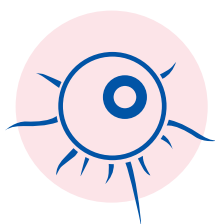
— 1

導入4種蛋白質，將皮膚細胞「重編」成年輕的幹細胞。



— 2

將這些蛋白質植入老鼠，但必須是有限劑量。



— 3

設法讓老鼠變年輕，又不會長惡性腫瘤。



— 4

判斷老鼠是否更健康或活得更久。

不過，今年的質疑聲浪擋不住投資人的錢潮。阿托斯實驗室籌得30億美元，創下生技業的單一募資金額新高；與人共同創辦Coinbase的加密貨幣富商阿姆斯壯（Brian Armstrong），亦協助籌資1.05億美元成立細胞重編公司NewLimit，並指出公司以「大幅延長人類健康年限」為宗旨；身為新創企業投資人與OpenAI執行長的歐特曼（Sam Altman），個人投入1.8億美元成立Retro Biosciences，公司指出目標是將人類平均壽命延長10年。

多家企業砸下重金研發的同時，科學界對老化的原因仍舊意見相左。甚至連老化過程從哪個時間點開始，也沒有真正的共識，有人說從受孕就開始，有人則認為是出生時或青春期後。

然而，這些未知數也是細胞重編現象的迷人之處。克勞斯納坦言，細胞重編技術為何可行，細部原因仍舊是「一大謎團」，但也正因為如此，才會突然出現投資熱潮。倘若基因組真的存在青春之泉，誰先發現誰就可能翻轉醫學，顛覆各種老年疾病的治療方式。

## 現代煉金術

為了驗證克勞斯納的演講內容，我請胚胎學家與幹細胞專家馬丁內茲（Alfonso Martinez Arias）看一段影片。馬丁內茲的實驗室位於巴塞隆納的龐培法布拉大學（Pompeu Fabra University），他看完影片後回信說，他邊看邊笑到肚子痛，因為克勞斯納把技術勾勒得太美好。「他講得很有熱誠，技術是很有意思沒錯，但目前處於非常初期階段，腳步還沒站穩。」馬丁內茲說，克勞斯納在台上「好像是一個狂熱的信徒。」

馬丁內茲把阿托斯實驗室比喻成中世紀對煉金術的渴望，當時的統治者出錢派人尋找魔法石，希望有了它就能把鉛變成黃金，甚至是治好



百病。不過，馬丁內茲並非完全看衰。「阿托斯實驗室那群人懂得做科學研究。」他說，而且即使是古時的煉金術士，最後也帶來寶貴的發現。

阿托斯實驗室所研究的基礎技術，在2006年就已經被日籍科學家山中伸彌發現，他現在亦擔任該公司的科學顧問。他和幾名學生當年找到4種蛋白質（如今稱為「山中因子」），能夠將普通細胞轉化成具有功能的幹細胞，就跟胚胎的幹細胞一樣。他更因為這項發現而榮獲2012年諾貝爾醫學獎。

起初，研究人員利用山中的發現，將患者的細胞重編成幹細胞，後續製造出可移植的組織、視網膜細胞或神經元。其他科學家則在思考：如果把山中因子植入活體動物，會發生什麼事？2013年，西班牙有個團隊這麼一試，卻發生駭人結果。老鼠長出許多畸胎瘤，也就是一團又一團的變異胚胎組織。

這個細胞重編過程的問題出在，老鼠的細胞不只是變年輕，連細胞屬性也被抹滅了，細胞於是變成胚胎幹細胞，但這種幹細胞在成鼠體內會產生排斥現象。Retro公司執行長暨創辦人拉克斯（Joe Betts-Lacroix）說，研究人員不久後便提出新的問題：「有沒有辦法讓這兩個現象脫鉤，降低細胞年齡的同時，又不會完全消除細胞屬性，變成一堆幹細胞原生質死掉？」

到了2016年，根據位於加州、由貝爾孟（Juan Carlos Izpisua Belmonte）領軍的沙克研究所（Salk Institute）報告，答案可能是正面的。研究人員針對患有早衰症的老鼠進行基因改造，讓它們的細胞製造出山中因子，但只會在吃了添加特殊成分的飼料時才會產生。如此一來，科學家得以在有限時間內啟動這些因子，每次只開啟幾個小時。如果開啟這些基因過久，老鼠會長出惡性腫瘤。但只要縮短脈衝時間，也就是現在所知的「局部重編」（Partial Reprogramming），老鼠就安然無恙，甚至變得

更健康，活得也更久一點。

「細胞活化了，又不會失去屬性。」克勞斯納說那是突然豁然開朗的一刻，「沒有安全疑慮，而且現在已經在許多動物實驗過。只要不超過這個時間點，動物就不會長癌細胞。」

局部重編現象的原理何在，目前成為阿托斯實驗室與其他研究機構的關注重點。今年6月，緬因州一處滑雪勝地舉辦了一場會議，會中，細胞重編科學家說他們研究幾萬個細胞，以更有限的脈衝在細胞導入幾個或全數山中因子，詳細追蹤細胞的變化。來自英國、與阿托斯實驗室有接觸的研究人員指出，他們從53歲的人體取下皮膚細胞，成功讓細胞跟大學畢業生一樣年輕。他們聲稱，讓細胞暴露在山中因子13天，就能達到「回春點」，但不能超過。

這個英國研究團隊做出細胞變年輕的結論，是採用「老化時鐘」的測量方式，藉此偵測DNA的表觀遺傳變異，也就是決定某個基因或開或關的化學標記。表觀遺傳調控是賦予每個細胞不同屬性的機制之一；肝臟細胞需要啟動基因分泌膽汁，但鼻子的嗅覺神經元並不需要開啟同樣的基因。隨著人的年紀漸長，這些標記會出現明顯轉變，因此再過幾年，只要觀察2、3百個標記，就有可能估計人或任何動物的年齡。

有鑑於老化時鐘精準得嚇人，有些研究人員現在認為，老化的主因可能是表觀遺傳密碼（Epigenetic Code）逐漸退化，好比CD被刮到而跳針。這個理論很耐人尋味，因為細胞重編技術做得最穩當的一點，正是重設這些標記。稍微導入山中因子後，90歲老人的細胞也能有青少年的表觀遺傳特徵。

細胞能夠重拾年輕的表觀遺傳狀態，對克勞斯納來說是了不起的發現，有可能催生出重要的物理學新領域。他認為，「了解細胞如何記住怎麼恢復成沒被刮傷的CD，有助於找出調控老化過程的「失落密碼」。





阿托斯實驗室的分所主管貝爾孟聲稱，  
他能讓實驗室老鼠「減緩老化過程」。



其他科學家表示，老化時鐘是否能切實衡量細胞回春，還是一個未知數，而且「回春」這個詞的定義太寬鬆。希望之城國家醫學中心（City of Hope National Medical Center）資深研究人員布倫納（Charles Brenner）認為，大家高興發現這些表觀遺傳變異的同時，甚至可能出現循環推論（Circular Reasoning）的謬誤。「說他們導入了山中因子，跟說他們改變了表觀遺傳特徵，其實是同一件事，因為山中因子本來就會這樣。」他說：「結果他們認定成功讓細胞回春，但背後沒有科學依據，還是不知道原理是什麼。大家不應該假設表觀遺傳時鐘（Epigenetic Clock）的年輕分數愈高，就等於身體更健康或壽命更長。」

為了找到原理，現在有更多研究人員進一步將重編因子導入老鼠，以逆轉特定疾病為目標，或單純想知道會發生什麼事。2020年，由辛克萊帶領的哈佛大學研究團隊報告說，在眼睛受傷的老鼠導入3個重編因子後，視神經能夠再生，恢復視力，這個再生現象通常只會發生在初生幼鼠。這項結果讓他們登上《自然》（Nature）期刊的封面，標題寫著：〈時光倒轉〉。其他科學家聲稱，老鼠經過局部重編後，抓握測試的表現更好（讓老鼠抓在迷你單槓），也有肌肉再生、甚至記憶力改善的跡象。

這些實驗室雖然聲稱可以讓活鼠回春，但到目前為止，許多實驗結果尚無法廣泛被其他實驗室複製證實，有些人覺得可能永遠做不到。測量動物或動物組織的健康程度，未必是精準的科學。此外，在非盲性研究中（研究人員知道治療哪幾隻動物），研究人員可能會對結果一廂情願，尤其是成是敗可能關乎龐大的創投資金。「坦白說，我認為這些論文結果的重現性

（Reproducibility）很可議。」史丹佛大學遺傳學教授中內光說，他用山中因子也能培育出老鼠，但卻沒有跡象顯示老鼠更年輕。他認為，有些結果被講得天花亂墜，是「搭上趨勢又很吸睛」，但背後的科學「不是很精準」。

今年讓布倫納覺得憂心的一項實驗結論，來自於位於加州拉荷雅區（La Jolla）的沙克研究中心。該中心發布新聞稿指出，旗下有一組科學家（後已加入阿托斯實驗室）成功「以安全又有效的方式，逆轉老鼠的老化過程」，乍聽彷彿在形容準備上市的新藥，而非一種探索性質的基因工程。參與這項實驗的首席研究員貝爾孟，目前為阿托斯實驗室主持位於聖地牙哥的研究中心，在其他場合還說「能減緩老鼠的老化過程」。

但實際情況是，實驗結果還有商議之處。研究人員雖然沒有發現腫瘤，但細胞表觀遺傳年齡出現大幅轉變的器官，其實只有腎臟與皮膚這兩個。此外，布倫納等研究人員與審閱論文的專家還注意到一點很奇怪：沙克研究中心團隊雖然聲稱能減緩老化，卻未提及這些經過局部重編的老鼠活了多久。根據論文的幾項數據，老鼠的壽命變化不明顯。

到目前為止，尚未有研究團隊或企業讓正常老鼠進行局部重編後，宣布老鼠活得更久。

但如果有如煉金術的細胞重編技術所言不假，理應能延長老鼠壽命才對。對任教於伯明罕大學（University of Birmingham）的馬加赫茲（João Pedro de Magalhães）而言，相關數據的短缺令人費解，因為他認為，重編技術是否對壽命有影響，「是價值天價的問題」。哈佛醫學院院長、亦是著名幹細胞生物學家戴利（George Daley），回應沙克研究團隊的論文時寫道，要說



砸了**30**億

美元研究，  
能拿出什麼證據嗎？

——  
高典生技首席科學家，簡森



---

## 阿托斯實驗室旨在追求「健康年限」， 希望讓人在年紀漸長的過程中， 延長身體健康的年限。

---

細胞重編技術真的能夠抗老化，必須「嚴謹證實這樣的療效」。

「沒有重大發現就不要假裝有。」高典生技（Gordian Biotechnology）首席科學家、亦是一家經費資助機構創辦人簡森（Martin Borch Jensen）說：「砸了30億美元研究，能拿出什麼證據嗎？」

### 逆轉疾病

阿托斯實驗室在2022年1月正式成立時，克勞斯納與其他高階主管積極說明公司定位，避免被掛上「延長壽命」的標籤，甚至跟記者說，阿托斯實驗室不是「研究逆轉老化或延長壽命」的公司。他們先前飽受批評，被人說成立宗旨是要協助富豪之流延年益壽，因此成立時改打「健康年限」的訴求，希望延長民眾維持身體健康的年限。

克勞斯納說，細胞重編技術有機會做到「逆轉疾病」，相關醫療可能適用於各個年齡層。根據阿托斯實驗室總裁畢夏普（Hans Bishop）的說法，如果這個過程導致壽命增加，只是「意外的結果」。

克勞斯納在電子郵件中更說，該公司未來不會判斷重編技術是否會延長壽命。「我們無意進行延長壽命的研究。」他寫道，相關實驗不切實際，因為人體試驗曠日廢時，阿托斯實驗室希望

從事的是「非常具體」的實驗，以逆轉特定疾病或殘疾為目標，過程會使用常見的框架進行臨床試驗，不僅可以讓主管機關接受，對大型藥廠也有吸引力。

看在馬加赫茲這些專家的眼裡，阿托斯實驗室終究還是在研究抗老化技術，只是換了更能讓各界信服的包裝，何況公司內部有些科學家還預估（包括貝爾孟在內），人類未來可以活到130歲。「這是很妙的心理。」馬加赫茲說：「說不是要治療老化，只是要讓大家健健康康活更久。但我覺得本質就是要延緩老化，沒什麼好避諱的。如果回春技術能成真，會是達到延年益壽的最佳方式。」

克勞斯納告訴我，他認為爭辯長壽與健康年限「無濟於事」。美國民眾平均壽命約77年，仍舊比歷史高齡紀錄少了好幾十年（全球最老人瑞享壽122歲），也就是說，大家還有機會藉科技之力健康活好幾年。平均壽命的增加也不是新鮮事；拜疫苗、抗生素與公衛的進展之賜，平均壽命自1850年以來已經增加約一倍。

「平均壽命還有很多成長空間。」克勞斯納說：「說穿了，不管是治療癌症或心臟疾病，所有醫學都在追求這個目標。」■

---

羅格拉多（Antonio Regalado）為《麻省理工科技評論》（MIT Technology Review）資深生物醫學編輯。

Copyright©2022, Technology Review. All Rights Reserved.