



# 隱藏眼中的器官

我們身體能隨日夜週期調整作息，靠的是眼球中特化的神經元，研究這些細胞將有助於找出冬日憂鬱症等疾病的新療法。

撰文／普羅凡西歐（Ignacio Provencio）

翻譯／涂可欣

1920年代，美國哈佛大學的研究生基勒（Clyde E. Keeler）在他租來的閣樓裡飼養小鼠時，注意到兩個令人驚奇的現象：第一，這些小鼠後代全都失明，第二，儘管小鼠目不視物，牠們的瞳孔在照光時仍會收縮，只是反應比視力正常的小鼠慢。

許多年後，研究人員進一步探索基勒的觀察。他們發現，缺乏桿細胞和錐細胞（與視覺有關的感光受體）的基因改造小鼠，仍能隨光照的改變調整牠們的日變時鐘（circadian clock）。日變時鐘是動物體內的定時器，能夠協調激素活性、體溫和睡眠，使動物在白天進行日間活動、晚上進行夜間活動。儘管脊椎動物失去了視網膜上用來形成影像的感光細胞，仍保有生理節律，但若以手術移除整個眼球，就會喪失這個能力。這種現象在許多哺乳動物上都能觀察到，包括人類：最近有實驗顯示，有些盲人可以調整自己的日變時鐘，瞳孔也會因光照而收縮。

這類矛盾現象的一個可能原因是，眼球內的感光受體對視覺來說不可或缺，卻與調節晝夜活動無關，眼睛內應該有其他受體負責這項功能。「眼球內除了桿細胞和錐細胞外還有其他受體」的想法，在不久前還讓人難以置信，畢竟視網膜



## 重點提要

- 有些動物除了眼睛，還有其他感光器官，但人類卻沒有。儘管如此，一些盲人仍然可以依照日夜週期調整生理時鐘。
- 近幾年來研究顯示，這些非視覺性光反應與視網膜的特化細胞有關，這些細胞除了能偵測光線外，也會傳遞桿細胞和錐細胞等感光細胞的訊息。
- 這些會對藍光反應的神經元，可能源自無脊椎動物的古老器官。
- 這項發現將能指引出治療季節性情緒失常、睡眠障礙和其他讓人衰弱病症的新方法。

部有感光細胞，即使光線必須穿透羽毛、皮膚和頭顱，最後仍有足量的光活化這些細胞。

最早讓生物學家開始正視某些哺乳動物可能也具有非視覺性感光受體的，是1920年代基勒根據他家裡飼養小鼠所提出的報告。由於科學家對哺乳動物視網膜的構造知之甚詳，一般認為感光器官必定位在眼球之外。但1980年代初，美國加州大學柏克萊分校的納爾遜（Randy J. Nelson）和朱克（Irving Zucker）讓這個假說開始動搖，他們發現失去雙眼的齧齒動物無法參照晝夜週期來調整日變節律，顯示感光受體應該是位於眼球內。

此時曼內克已經到俄勒岡大學工作，他開始探討小鼠眼睛是否參與了與影像形成無關的感光反應。他和兩名研究生高橋（Joseph Takahashi）及哈德遜（David Hudson）檢查了桿細胞和錐細胞已無功能的突變小鼠（小鼠的視網膜上只有極少數錐細胞有作用）。出人意表的是，這些全盲的小鼠習性和視力正常的小鼠一樣，只在夜間活動，白天則懶洋洋的。

可能的原因是僅存的錐細胞維持了非視覺光反應。但1999年英國倫敦帝國學院的佛斯特（Russell Foster）利用完全沒有桿細胞和錐細胞的突變鼠，證明了非視覺性光反應並不需要這兩種感光受體。現在只剩一個解釋了：小鼠的眼睛內還有尚未發現的感光受體。

這是個異端假說。從19世紀中葉起，人們就對視網膜上參與影像形成的細胞瞭若指掌，過去150年來，竟沒有人發現視網膜上還有其他的感光細胞，似乎不太合理。

## 鼓吹異端假說

1990年代中期，美軍健康科學大學的羅勒格（Mark D. Rollag）和我終於證明佛斯特是正確的。羅勒格對另一型

是動物體內研究得最詳盡的器官之一，哺乳動物眼睛裡已知的感光受體，只有我們熟悉的桿細胞和錐細胞而已。

不過現在的證據已經非常具有說服力，哺乳動物（包括人類）的眼球裡有與影像形成無關的特化感光受體，這些細胞使用的感光分子和桿細胞及錐細胞不同，細胞也連接到大腦不同的區域，就如同耳朵除了聽覺外也負責了平衡感，眼睛也集兩種器官於一身。

這個發現或許可以幫助生理時鐘調節有障礙的人。日變時鐘和晝夜節律不協調的最明顯後果是時差，一般相信，夜班工作會增加罹患心血管疾病、腸胃不適、癌症和代謝症候群（可能會導致第二型糖尿病和中風）的風險。歷史上最重大的工業事故，例如1989年艾克森瓦迪茲號油輪在阿拉斯加擱淺漏油事件、1984年印度波帕爾聯合碳化工廠（現隸屬陶氏化學公司）爆炸案，以及1979年美國三哩島核電廠爐心幾乎融毀事故，都發生在員工警戒心鬆懈的夜班。此外，在南、北半球高緯度地區的數百萬居民，往往易受季節性情緒失調的影響，這型憂鬱症通常較嚴重，似乎與冬天日照較短有關。深入了解第三類感光受體如何控制日變節律和情緒，可指引出一些方法以減輕時差、夜班工作和漫長冬夜的負面效應。

## 被忽略的感光機制

生物學家很早就知道有些生物具有與影像形成無關的感光器官。對動物來說，光度改變是一種危險信號，顯示自己暴露在紫外光輻射下或遭受捕食的危機中。一些動物也演化出了適應機制來降低自身暴露的惡果，例如動態偽裝或避開明亮地方。這些適應機制需要感光系統，卻不需要視覺。舉例來說，曾獲得諾貝爾獎的奧地利動物學家弗里希（Karl von Frisch）在1911年發現，目盲的真鱗在光照下體色會變深，破壞其大腦底部則會讓光反應消失，弗里希於是提出這種魚類的腦部深處有非視覺性感光受體。

許多動物都具有這類感光細胞。1970年代初，美國德州大學奧斯丁分校的曼內克（Michael Menaker）指出，失去眼睛的麻雀仍可調整日變時鐘。後續實驗指出鳥類的腦

### 關於作者

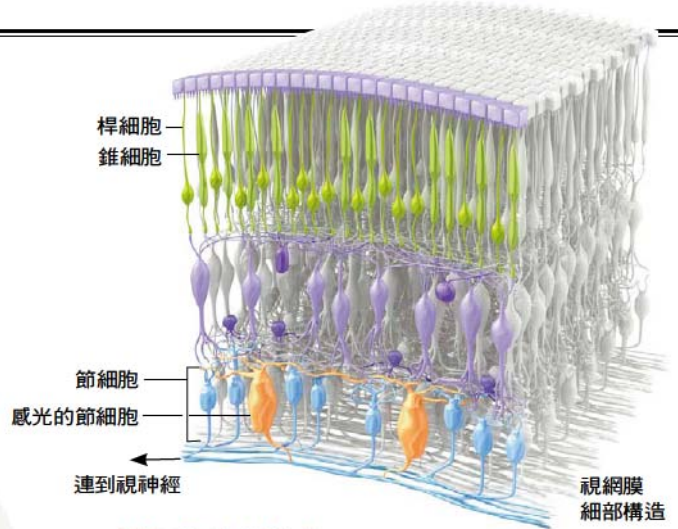


普羅凡西歐在美國維吉尼亞大學取得博士學位，現任該校生物系副教授。他在美國史瓦斯摩學院就讀時曾追隨柯普藍（Jon Copeland）研究果蠅、蟑螂和美國螯蝦，而啟發了他對神經科學的興趣。



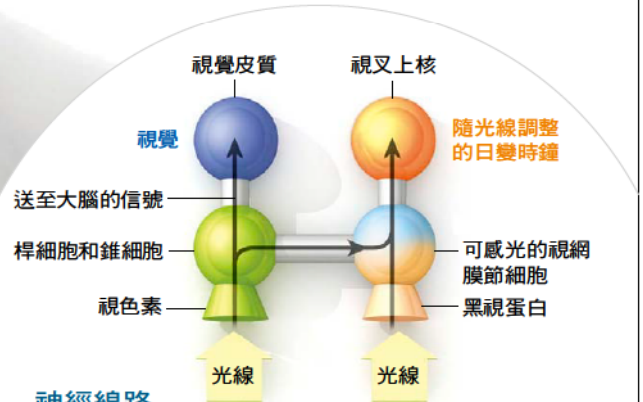
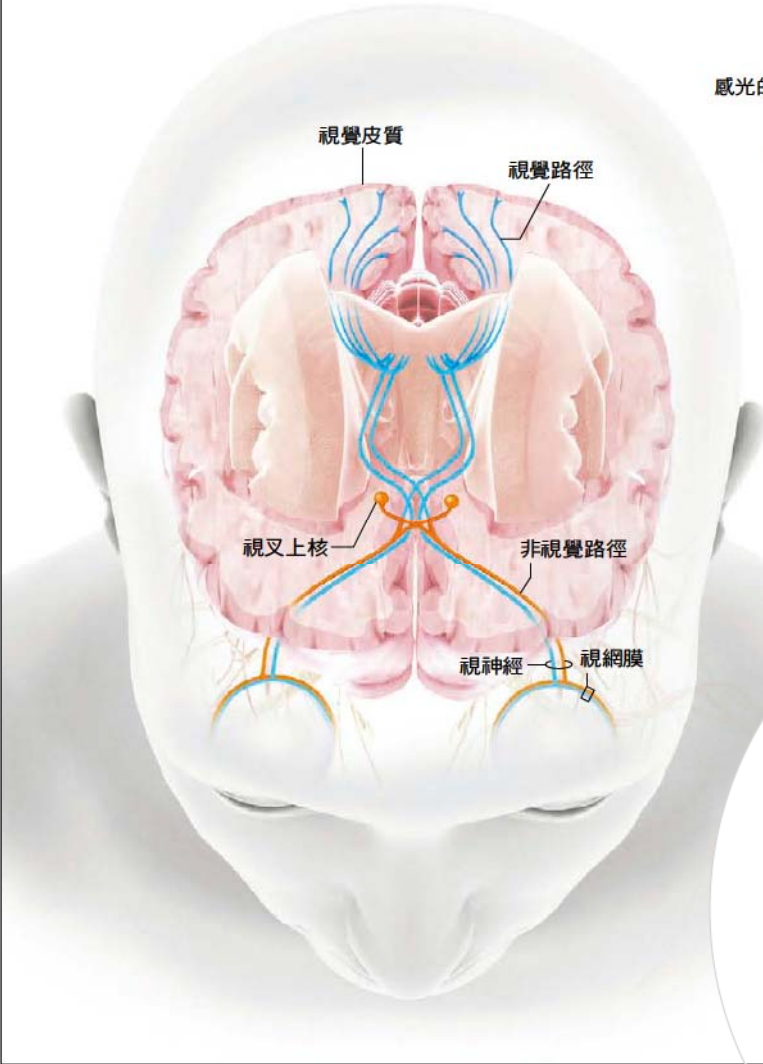
## 身體如何區分日夜？

我們的生理節律會自然地隨著日夜週期而調整，有些盲人仍保有這種自發性反應，但不久前沒有人知道動物體內哪個部位負責將日夜資訊傳送至大腦，現在科學家找到答案了。



### 節細胞的新角色

動物的視覺是靠視網膜上的桿細胞和錐細胞偵測光線，再將信號送到位於大腦後方的視覺皮質。桿細胞和錐細胞的信號傳送到大腦前，會先通過稱為視網膜節細胞的神經元，經節細胞軸突進入視神經（上圖和左圖中的藍色）。實驗顯示有少數節細胞（上圖中的橘色）會製造以往不知道的色素黑視蛋白，讓細胞可直接偵測光線。感光節細胞將資訊送到大腦主管生物時鐘的區域視又上核（參見左圖）和其他區域。原來我們的眼睛集兩種器官於一身：一個負責視覺，另一個負責非視覺性光反應。



### 神經線路

在正常狀況下，含有感光色素的節細胞並不會獨自幫視又上核收集光線資訊，而是將來自桿細胞和錐細胞的信號轉送到腦區。

非視覺性感光受體有興趣：兩生動物的偽裝，例如蝌蚪尾巴的色素細胞在光照下顏色變深，這種適應性反應可幫助暴露在光照下的動物變得不明顯。若將這種皮膚黑色素細胞（melanophore）分離出來，放在培養皿中，細胞仍會對光有反應。羅勒格和我在這種細胞中找到了一種新蛋白質，和視蛋白（opsin）非常相似，而視蛋白就是讓桿細胞和錐細胞可偵測光線的分。我們將這個新蛋白質命名為黑視蛋白（melanopsin）。

黑視蛋白和視蛋白的相似性，強烈暗示著它是誘發動物

體色變深的分子。我們懷疑其他可偵測光線的細胞中也有黑視蛋白。我們檢查了對光線敏感的青蛙組織，例如腦部特定區域以及眼睛的虹膜和視網膜。讓我們驚訝的是，雖然桿細胞和錐細胞內沒有這種新型感光蛋白，但它卻出現在視網膜節細胞（retinal ganglion cell）內，過去人們從不知道節細胞也能感光。

脊椎動物的視網膜有著精細的三層結構，桿細胞和錐細胞位於最內層，光線必須先穿過另外兩層細胞才會被這兩種視覺受體偵測到，桿細胞和錐細胞產生的信號會先傳遞



到視網膜中層，經過幾種不同細胞的處理，最後將處理過的信號送到以節細胞為主的表層，再由節細胞細長的軸突經視神經送抵大腦。

2000年，我和同事率先找到有少數視網膜節細胞可直接偵測光線的線索。我們發現約有2%的小鼠節細胞帶有黑視蛋白，而人類視網膜節細胞中也有少數含黑視蛋白。2002年，美國布朗大學的伯森 (David M. Berson) 證實了我們的觀點。他們破壞了桿細胞和錐細胞的功能，並以染料填充含有黑視蛋白的節細胞，接著他們從小鼠眼睛裡取出視網膜，證明染色的節細胞在光照下會活化。由於桿細胞和錐細胞已無活性，節細胞的反應代表它們除了會傳遞

桿細胞和錐細胞的信號，也能偵測光線。

2002年來自其他團隊的研究也支持這個假說。約翰霍普金斯大學的哈塔 (Samer Hattar) 指出，來自小鼠視網膜的軸突有些會連接到視叉上核 (suprachiasmatic nucleus) 和控制瞳孔收縮的腦區。視叉上核是大腦內負責調節生物時鐘的區域，與那些腦區連結的節細胞，正是含有黑視蛋白的細胞。這些發現全都指向同一個答案：可感光的節細胞讓小鼠不需仰賴桿細胞和錐細胞，即可控制瞳孔收縮，並維持動物生理時鐘和自然光週期的協調。失去眼球的小鼠因缺乏視網膜，也喪失了這些能力。

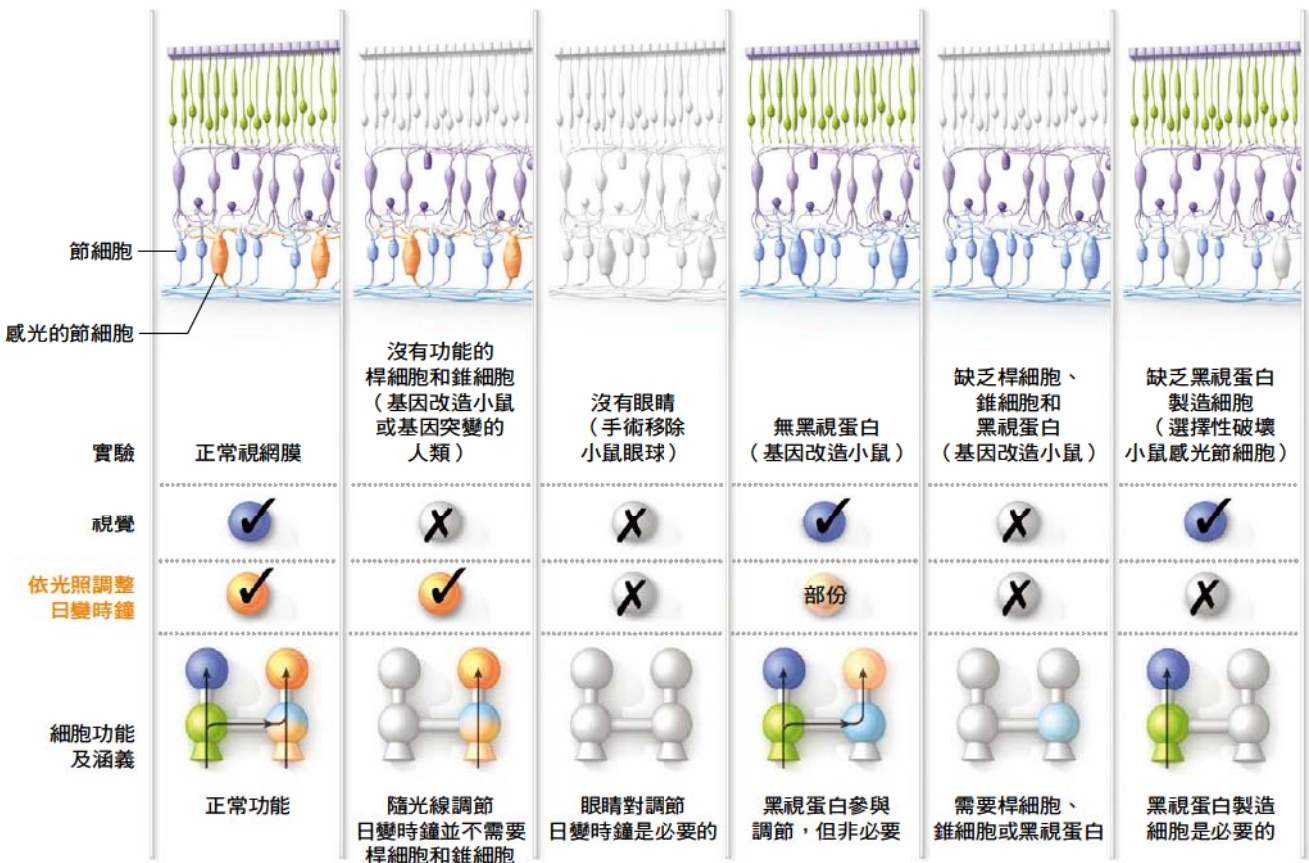
我們只需要一項試驗即可下定論了。我和同事相信，如

[ 實驗證據 ]

### 揭開眼睛的雙重身分

為了揭開哺乳動物因應日夜週期調整日變節律的奧秘，幾十年來研究人員像偵探般進行各種實驗，測試除去眼睛不同部位功能後的反應。他們很快發現，桿細胞和錐細胞並不是最重要的角色，眼球內有其他構造參與 (第二、三欄)。當科學家在一小群視網膜節細胞內找到黑視蛋白，並發現它們能感應光線時，他們以為這種色素就是關鍵，

但後來證實黑視蛋白並非不可或缺的要角 (第四欄)。進一步測試顯示 (最右欄)，這一小群感光節細胞雖然重要，但系統有備用機制，如果失去了帶有黑視蛋白的節細胞，只要桿細胞和錐細胞的功能健全，動物就能保持日變節律；倘若桿細胞和錐細胞失去功能，節細胞的黑視蛋白則會提供所需的信號。



## 看不見，但感覺光線

大多數生物可偵測白天和黑夜，並依此設定生理節律。有些動物具有特化的非視覺感光器官，這些構造有時會用於其他非視覺光反應，像是幫助動物藏身。人類和其他哺乳動物的非視覺受體位於眼睛內，有些動物則位於身體其他部位。



蝌蚪和其他兩生類的皮膚上帶有可偵測光線的色素細胞，因此能配合不同的環境偽裝。



麻雀即使失去眼睛，也能調整日變節律。麻雀的腦部具有特化細胞，能偵測穿過羽毛、皮膚和骨骼的光線。



小鼠是第一個被發現即使失明仍能調節日變節律的哺乳動物，這些盲鼠同時也保有瞳孔收縮和擴張的反應。

果能繁殖出獨缺黑視蛋白基因的小鼠，並確認這些無法製造黑視蛋白的小鼠不具有非視覺性光反應，就可確切證明這個假說。沒想到結果卻像我們實驗室最喜歡的一句話：「科學是殘酷的情婦。」當我們以為自己即將解開謎題時，卻傻眼地發現，缺乏黑視蛋白的小鼠完全可以正常調整日變時鐘。

### 節細胞的多重角色

要如何解釋這個挫敗？我們想到視網膜上可能隱藏著其他非視覺性感光受體，但是有幾個原因排除了這個想法，最重要的理由是，當我們完成基因剔除實驗時，完整的小鼠基因組序列剛好出爐，我們在基因組中找不到其他像是感光色素的基因。

第二種可能則是桿細胞、錐細胞和感光節細胞會一起調控非視覺性光反應。我們測試了缺乏桿細胞、錐細胞和黑視蛋白基因的改造鼠。這些改造鼠果然無法產生任何視覺性或非視覺性光反應，牠們表現的行為和手術移除眼球的小鼠一樣。因此我們終於能下定論：桿細胞、錐細胞和帶有黑視蛋白的節細胞會合作將非視覺性光資訊傳到大腦。

事實上，有新證據顯示桿細胞和錐細胞會透過感光節細胞來傳遞非視覺資訊，就像它們透過節細胞將視覺資訊傳到大腦視覺區一樣。2008年，包括我們在內的三個研究團隊，各自設計了破壞小鼠感光節細胞、但不影響其他細胞的方法。這些小鼠雖保有視力，卻有作息日夜顛倒的傾向，且不太能控制瞳孔的收縮，（參見左頁〈揭開眼睛的雙重身分〉）。換句話說，特化的感光節細胞對非視覺光反應極為重要，不過也有備用機制：節細胞可自行偵測光線、傳遞來自桿細胞和錐細胞的訊號，或是兩者並用。

終於真相大白！至少小鼠的謎題解開了。有一些證據顯示人類也具有相同的生理機制。2007年，佛斯特和同事指出，他們讓兩名缺乏桿細胞和錐細胞功能的全盲病患（情況相當於基勒的小鼠）週期性照射藍光，結果發現病患可調整日變節律。我們和伯森合作的研究發現，藍光的波長剛好落在黑視蛋白的最佳吸收範圍內，如果我們讓原本不會感光的細胞株也製造黑視蛋白，那些細胞在照射藍光時都會產生電活性。

或許更有趣的是，我們發現當黑視蛋白照光時，它們在細胞內啟動的化學訊號反應比較像蒼蠅及烏賊的感光受體，反而和哺乳動物桿細胞和錐細胞差異較大。這並沒有讓我們太意外，因為早在幾年前我們就注意到，黑視蛋白的基因序列和無脊椎動物感光色素比較相似。因此在哺乳

動物視網膜上，並列著我們過去不知道的光色素：黑視蛋白所代表的原始非視覺感光受體系統，和演化上較進步的視覺系統。

這個隱藏新器官的發現，不僅滿足了純科學探索，更有臨床應用價值。眼睛與心智健康的關聯過去並未受重視。而研究指出，照射藍光可提高警覺、對抗時差或睡眠不足，並減輕高緯度地區常見的季節性情緒失常。季節性情緒失常可能造成嚴重的憂鬱症，甚至導致患者自殺。針對感光節細胞的光療法應該能有效治療這些病症。其他研究顯示，視網膜節細胞受到疾病影響（像是青光眼）的盲童，比因其他原因失明的兒童更易有睡眠障礙。恢復感光節細胞的健康，將是治療多種病症的新目標。 SA

涂可欣是陽明大學神經科學研究所碩士，曾於美國伊利諾大學遺傳所從事博士研究，現專職科普翻譯。

### 延伸閱讀

**Melanopsin: An Opsin in Melanophores, Brain, and Eye.** Ignacio Provencio, Guisen Jiang, Willem J. De Grip, William Pär Hayes and Mark D. Rollag in *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, Vol. 95, No. 1, pages 340–345; January 6, 1998.

**Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock.** David M. Berson, Felice A. Dunn and Motoharu Takao in *Science*, Vol. 295, pages 1070–1073; February 8, 2002.

**Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells.** Michael Tri Hoang Do and King-Wai Yau in *Physiological Reviews*, Vol. 90, No. 4, pages 1547–1581; October 2010.

介紹視網膜網頁：[webvision.med.utah.edu](http://webvision.med.utah.edu)