

近來發展「生理個體性」概念的生物哲學家則強調「生命行動體 (living agents)」或「自主性 (autonomy)」。

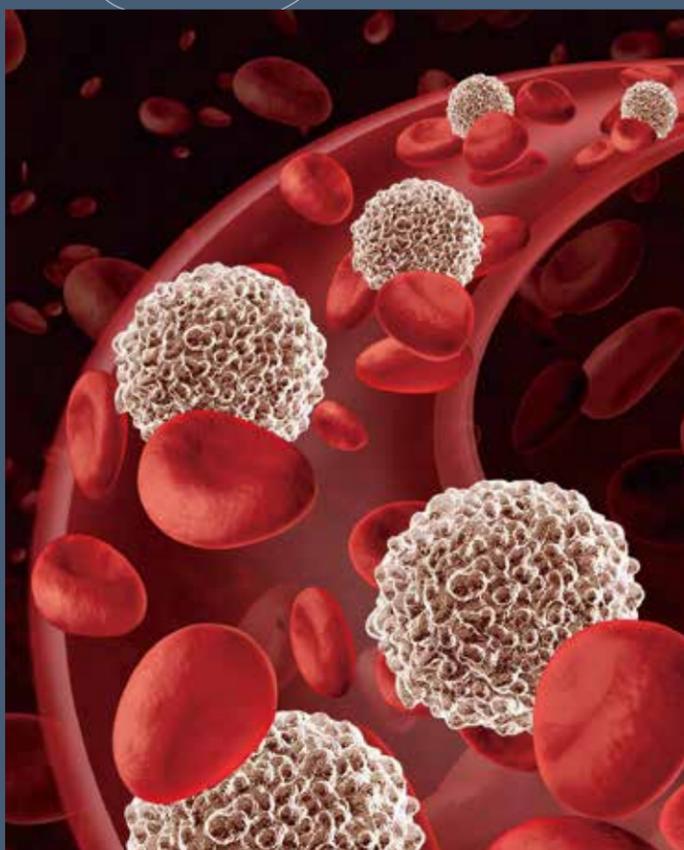
對生物個體概念的「多元主義」和「實用主義」

生物學哲學家普拉德 (Thomas Pradeu) 提出了第三個重要的「生命個體性」概念，稱作「免疫個體性 (immunological individuality)」。

因為當代微生物學和生理醫學的研究發現：絕大多數的生機體體內，都有許多微生物一起共生 (symbiosis)！若沒有這些微生物，生機體也難以存活。這樣看來，這樣的共生體也足以被視為一個生物個體。可是，這些微生物與生機體內的細胞有截然不同的基因體，為什麼生機體與生俱來的免疫系統卻不攻擊它們？反之，很多環境中進入體內的

微生物就會被免疫系統視為威脅而被攻擊與排除。這樣的事實不只是彰顯生物體內的自我防禦能力，也顯示它們似乎自帶著天生的自我辨識能力。

生物世界是如此多樣，以致用來理解生物世界單位的概念也變得多元多樣，似乎無法統一和整合？不少哲學家因此強調「多元主義 (pluralism)」和「實用主義 (pragmatics)」的路線。筆者個人則發展「實驗個體化 (experimental individuation)」的判準，主張透過「分離、操控和維持結構統一性」這三個實作條件來指認生命個體，但這個判準也有它的限制，因為很多生命個體無法付諸實驗。所以，多元主義是不可避免的結論嗎？



生物學哲學家普拉德提出了免疫個體性。因為當代微生物學和生理醫學的研究發現：絕大多數的生機體體內，都有許多微生物一起共生。(123RF)

〔註一〕Organisms 常被譯成「有機體」，生物學界慣稱為「生物」或「生物體」。有機體和有機物 (organic matter) 都是從 organ (器官) 這個字根衍生出的名詞。「器官」是指動物和生物的部位，從這些部位區萃取出來的物體就稱作「有機物」。這些器官部分整合的整體就是 organisms，也就是生物個體。因為「有機物」的翻譯，使人們把 organisms 譯成有機體，因此把基因、染色體、細胞等都理解成「有機體」，但這並不是英語世界使用 organisms 此字的涵意。本文因此譯成「生機體」。

〔註二〕很多管水母有「水螅體」和「水母體」兩種形態。水螅體透過「出芽 (budding)」來繁殖新的水螅體，那些水螅體以體內長出的管道連結在一起，形成一個群落。有些水螅體會出芽長出水母體，水母體可與水螅體群落分離，並產生受精卵，受精卵發育成「浮浪幼蟲」，再長成幼年水螅體。固然一個分離的水母體可以看成一個個體，但是一個被連結在水螅體群落中的水螅體，可以是一個個體嗎？

〔註三〕1990 年代初，一個生物學家團隊曾在《自然》(Nature) 期刊報導他們在美國密西根州發現一個占地十五英畝的美國巨型蘑菇 (Armillaria bulbosa)，整個應被視為「一個蘑菇」，因為每一朵都有高度的遺傳相似性，而且由菌絲束連結起來，估計這蘑菇超過 1500 年。

延伸閱讀

1. Ruey-Lin Chen, Experimental realization of individuality. In Alexandre Guay and Thomas Pradeu (eds.), *Armillaria Individuals across the Sciences*, pp. 348-370, New York, Oxford University Press, 2016.
2. Thomas Pradeu, *The Limits of the Self: Immunology and Biological Identity*. Oxford University Press, 2012.
3. Robert A. Wilson, Matthew J. Barker, Biological Individuals, *Stanford Encyclopedia of Philosophy*, 2019.

免疫系統裡的「自我」是誰？

Take Home Message

談論到免疫系統時，我們總是習慣區分出「敵」與「我」的概念，但免疫系統又是如何決定誰是自我？誰是外敵？「自身和非自身理論」是免疫學中古典與主流的理論，認為是否排斥的原則取決於自我分子與非自我分子的差異；後續的危險訊號模型、非連續性理論與平衡模型等不同理論，對「免疫自我」是誰、體內微生物究竟是敵是我，開啓了不一樣的哲學挑戰。



邱千蕙

陽明大學生科系與臺灣大學心理所畢，密蘇里州州立大學哲學博士。2018 年結束法國波爾多大學及法國國家科學研究中心的博士後研究員生活。現居維也納，從事獨立研究與科學傳播工作。

我們對免疫系統的描述充斥著「敵」與「我」、「入侵」與「防禦」等戰爭術語，把免疫系統擬人化為對抗外敵的自我保護軍隊。「敵人」通常指的是體外的病菌與過敏原；而抵禦外敵、保護「自我」的防禦系統，則是免疫系統內的組織、細胞和分子。這些比喻既生動也方便記憶，筆者仍歷歷在目高中課堂上放過的一部科學動畫，把免疫細胞與化學分子畫成分工合作、擊潰外敵的船艦與大小兵。近年來當紅的日本漫畫《工作細胞》(はたらく細胞) 更是將全身細胞擬人化，免疫軍跟其他細胞相互支援、衝鋒陷陣，與侵入的細菌和病毒等惡勢力敵虞我詐。這樣的精彩故事，任誰看了都會留下深刻的印象吧？

把免疫系統擬人化成一個打擊外敵的軍隊，雖然聽起來有趣也合理，但這樣的想法其實已經逐漸跟最前線的免疫學發展不相容，或許有人會笑說這不過是個譬喻、說說故事而已，沒有必要這麼認真。但在免疫學發展史裡，把免疫系統視為劃清敵我的保護系統並不是一個口頭上的比喻，而是促使免疫學現代化的核心概念架構！然而這個發展六十餘年的架構如今在新發現



我們常將免疫系統擬人化成一個打擊外敵的軍隊，但這樣的想法有沒有嚴謹的科學根據？在免疫學中是否真的能分出誰是敵？誰是我？(Designed by Freepik)

下逐漸被淘汰，我們來看看免疫系統裡的「免疫自我」(immune self) 一開始是如何定義，又如何隨著理論的進展而演變！

我是誰？

1960年的諾貝爾生理學或醫學獎得主伯內特 (Macfarlane Burnet) 是推動免疫學現代化的先鋒，他發展出來的自身和非自身理論 (self/non-self theory) 闡述了免疫反應的啟動原則，奠定了當代免疫學理論的基礎。根據這個理論，後天免疫系統 (adaptive immune system) 具有能夠區辨「敵方分子」抗原 (antigen) 的能力，可以精準地識別侵入者並啟動一連串的發炎與排斥反應將之消滅。但同時，對自己的「自我分子」抗原則按兵不動，不會產生排斥反應，也就是說，免疫系統對自我有所謂的免疫耐受性 (immunological tolerance)。伯內特的自身和非自身理論就是敵我之分的科學基礎。

這個被保護的「免疫自我 (immune self)」是誰？敵我辨識能力又從何而來？伯內特提出免疫系統的免疫耐受性是後天習得的假說 (acquired immunological tolerance)。簡單來說，淋巴細胞在發育初期會在甲狀腺等初級免疫器官歷經一場磨練。只有那些不會對自己產生過度反應的細胞，也就是對自我分子有免疫耐受性的細胞，才能留下來繼續為身體效力。換言之，免疫系統的淋巴細胞經過篩選後，便對自己「免疫」了！

免疫耐受性既然是後天習得，那如果我們在淋巴細胞發育早期就把外來物植入體內，免疫系統應該也會對這些外來物「免疫」？這個發現是免疫學家歐文 (Ray Owen) 給兩位諾貝爾獎得主鋪的先路。當時他手邊有一對異卵雙胞胎的小牛，明明彼此血型不相容，但各自輸進對方的血後，免疫系統卻沒有引發預期的排斥反應，這相當奇怪。他發現這對雙胞胎在胚胎時曾經血管相連、血液相通過，所以成長過程彼此體內都有對方的紅血球細胞。伯內特看到這樣的發現便如此推論：因為接觸得夠早，免疫系統把這些外來血球當成自己人了，對它們產生免疫耐受性。免疫耐受性後天習得假說透過梅達沃 (Peter Medawar) 的移植實驗證實，兩人因此共同榮獲諾貝爾生理學或醫學獎。



一對異卵雙胞胎的小牛，在胚胎時曾經血管相連、血液相通過，成長過程中彼此體內都有對方的紅血球細胞。即使彼此血型不相容，但輸進對方的血後，由於免疫系統把這些外來血球當成了自己人，且對它們產生免疫耐受性，因此不會產生免疫反應。

(Photo by Daniel Leone on Unsplash)

當然，像這對雙胞胎小牛的狀況是極度不尋常的。一般來說，淋巴細胞還在發育的時候，身體還沒有跟任何外物接觸。所以被免疫系統耐受的「免疫自我」其實就是從受精卵慢慢發育出來的多細胞生物個體。

隨著現代免疫學的發展和持續深化，自身和非自身理論的適用範圍擴大到整個免疫系統。免疫的第一道防線為先天性免疫反應 (innate immunity)，由呼吸黏膜的纖毛細胞、溶菌酶以及油脂腺分泌的脂肪酸等構成。免疫學長老級人物詹衛 (Charles Janeway) 認為，先天免疫系統在基因層次便具備區分敵我的能力。這是因為長久以來的演化過程，讓我們的先天免疫系統不會攻擊自己的細胞，並能辨識細菌等入侵病原的常見分子 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)。於是先天與後天免疫系統保護的「免疫自我」都是同一個多細胞動物。

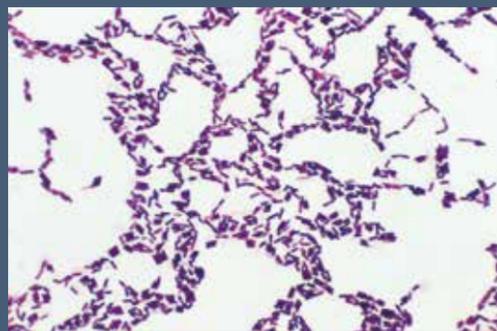
挑戰自我

自我與非我的差異簡單明瞭，可惜自然世界總是比想像中的複雜，自身與非自身理論隨著研究的進展逐漸露出破綻。首先，如果免疫系統真的能認得自身並辨識外敵，為什麼對腸內上萬億個微生物能夠互相容忍，和平共處？再者，如果免疫系統對自我分子不會起攻擊反應，那又該如何解釋自體免疫反應？同時，腸道的黏膜免疫系統 (mucosal immune system) 若沒有腸內菌的刺激，不僅是讓 B 淋巴細胞 (B lymphocytes, B cell) 成熟化的免疫組織無法完整發育，阻擋細菌入侵的腸膜細胞間也會產

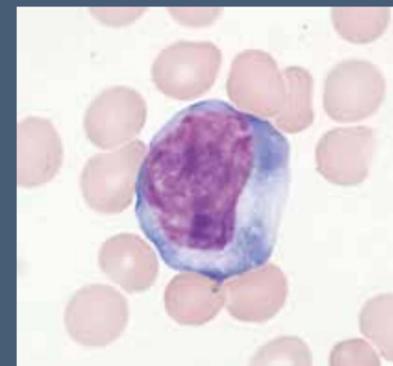
生空隙，讓細菌有機可趁。我們現在也正逐漸發現，沒有某些微生物的刺激，免疫系統會失衡，產生自體免疫反應！如果說免疫系統的功能就是排除外物捍衛自身，那該怎麼解釋免疫系統對外來物 (微生物) 的仰賴、對自己的攻擊？

1992 年，馬青格 (Polly Matzinger) 提出另一套想法：危險訊號模型 (danger model)。根據這個模型，組織受到損害時會釋放化學分子 (危險訊號) 誘發免疫發炎反應，受傷的因素可以是內憂也可以是外患，有時候是組織自身的問題，也有時是受到外來病原攻擊。但不論如何，只要有受傷，組織便會呼叫免疫系統前來處理，免疫反應便是針對這些危險訊號去做反應，而不是針對「非自身分子」。

免疫理論學家與哲學家帕德爾 (Thomas Pradeu) 更是在近十年提出非連續性理論 (discontinuity theory)。他推論，免疫系統並不是根據特定種類的訊號 (如危險訊號) 或分子 (如自我或敵方分子) 作反應，而是在平時跟所有接觸的分子一直都有所互動。可以想像一下，免疫細胞在淋巴、血液與黏液組織間遊走，隨時隨地且連續不斷地跟各個組織與細胞的表面分子作互動；但一旦組織受損、病原入侵甚至癌化，抗原產生的變化會影響這些細胞跟免疫細胞的互動，這個互動的「改變」(不連續性) 才是啟動免疫反應的關鍵。照這個理論，免疫自我不會是那個由受精卵形成的多細胞生物個體。免疫自我的組



如果免疫系統能認得自身並辨識外敵，那為什麼能容忍小腸中的上萬億的微生物？圖為革蘭氏染色 (Gram stain) 後的凝結芽孢桿菌 (*Bacillus coagulans*)，為一種益生菌。口服凝結芽孢桿菌後約 4 ~ 6 小時，此菌會於小腸萌發，且凝結芽孢桿菌會分泌乳酸與短鏈脂肪酸，影響腸道菌叢的組成，也會抑制致病菌生長；既然凝結芽孢桿菌屬於外來菌，為何我們的免疫系統能容忍它呢？(Photo by CDC, public domain, Wikimedia Commons)



免疫系統究竟怎麼「決定」何時啟動排斥或耐受反應？又是如何決定誰是自我？誰是外敵？不同的免疫模型定義了不同的免疫自我樣貌，但多細胞生物與其微生物組成，其實是個微觀的複雜生態系統，此生態系統千變萬化，裡頭的生態與免疫關係，遠超越耐受或排斥，保護或攻擊的二元區分，這些關係也往往隨時間與脈絡改變。圖為活化的淋巴球 (lymphocyte)。(Photo by SpicyMilkBoy, CC BY-SA4.0, Wikimedia Commons)

成與疆界會動態變化，有時納入外來菌，有時排斥自身細胞，是個多物種組成的綜合體。

過去四、五年，免疫學家伊伯爾 (Gérard Eberl) 提出的免疫平衡模型 (equilibrium model of immunity) 更是正式把微生物納入免疫反應的協調機制之中。他把免疫系統分成三、四種互相制約的免疫反應，每個反應對上不同大小與棲地的體內微生物。若這四種反應能夠維持動態平衡，免疫系統便不會啟動排斥反應。但若哪個免疫反應被刺激得特別強烈，該反應便能突破制約去排斥刺激他的微生物。要維持動態平衡，體內外微生物的組成與量都必須健全。少了哪種微生物，就會產生過敏、自體免疫反應等問題；也就是說，微生物叢是我們自我保護系統的一部分。

超越敵我

說穿了，從伯內特到伊伯爾的免疫模型都在解決同一個問題：免疫系統到底是怎麼「決定」何時啟動排斥反應？免疫系統決定要排斥還是有耐受性的準則稱為「免疫原性 (immunogenicity)」。

回到用擬人化的方式來描述免疫原性，需要解決的問題便是免疫系統如何決定誰是自我？誰是外敵？自身和非自身理論是最古典與主流的理論，認為是否排斥的原則取決於「自我分子」與「非自我分子」的差異。在這個理論脈絡下，除非有特殊意外，被保護的免疫自我就是帶著同樣基因的多細胞生物；然

而過去十年的新理論包括危險訊號模型、非連續性理論與平衡模型都開啟了新的理論天地，被保護的自我除了多細胞生物還多了其他物種的微生物，而免疫反應更是受微生物調控。可以說，免疫自我在這些新架構下是個多物種 (multispecies) 生物個體！

免疫中的我是誰？從基因組相同的多細胞生物，到基因組多元的多物種共生生物，不同的免疫模型畫出了不同的免疫自我樣貌。但多細胞生物與它們的微生物組，其實更是個微觀的複雜生態系統。體內微生物叢 (microbiome) 養育並調節我們的免疫系統，一旦失衡便會衝擊免疫系統的正常運作，也就是所謂的「共免疫 (co-immunity)」。

這個生態系統千變萬化，裡頭的生態與免疫關係，遠超越耐受或排斥，保護或攻擊的二元區分，這些關係也往往隨時間與脈絡改變。

我們跟微生物的共生關係不只是挑戰免疫中的自我概念，更提供了一個契機讓我們好好反思免疫討論中常用到的戰爭語言與譬喻。免疫反應是個拚得你死我活的戰鬥過程，還是一個多物種之間的協商與調適的合作過程？從單一個體到生態共同體的免疫學，接下來有太多有趣的科學與哲學問題可以去探索了。