



阿茲海默症會逐漸摧毀記憶，到最後讓人連年輕時的記憶都不復存在。科學家正在研究可能的療法，其中有些可以壓制住似乎會引發這種疾病的分子切割反應，其他療法則可以防止後續的有害效應。

新研究找到了方法，可以阻斷造成這種失憶疾病的分子機制。

撰文 沃爾夫 (Michael S. Wolfe)

翻譯 黃榮棋

留住最後一片記憶—— 細說阿茲海默症

人腦接收各種不同的感覺經驗，將這些訊息加以處理並儲存起來，然後在恰當時機叫出需要的訊息、加以整合，這個有機電腦的複雜程度，令人讚歎不已。有人將阿茲海默症對人腦造成的傷害，比喻成硬碟資料的刪除：先從最近儲存的檔案開始，然後再刪除舊的檔案。阿茲海默症最先的徵兆，是無法憶起過去幾天發生的事件，像是與友人通電話，或是維修人員來家裡修東西；但是舊的記憶則完好無缺。不過，隨著疾病的進展，新舊記憶都會逐漸喪失，到最後甚至連最親愛的人都認不出來。人們對阿茲海默症的恐懼，不是因為預料將遭受肢體疼痛與苦難，而是懼怕它將無情摧毀每個人一生獨特的記憶。

遺憾的是，人腦與電腦的相似性就到此為止：我們就是無法讓人腦重新開機，再次灌入軟體與檔案。問題的癥結是，阿茲海默症刪除的不只是資料而已，它連硬體也一併摧毀；而腦子這整個硬體構造，可是個由超過千億個神經元、百兆個連接點所組成。阿茲海默症的最新藥物療法都是根據一個事實：許多因這個疾病而死亡的神經元，原本

會釋放一種稱為乙醯膽鹼的神經傳遞物，神經元死亡後，神經傳遞物的量也就減少了。而這些藥物可阻斷正常狀況下會分解乙醯膽鹼的酵素，因而增加了神經傳遞物的量，使得神經元受到刺激，思考也變得清晰起來。但這些藥物只有半年到一年的有效期，因為藥物無法防止神經元最終的殘酷命運。另外，有種稱為憶必佳 (memantine) 的藥物，可以抑制另一種神經傳遞物 (麩胺酸) 的過度活性，似乎能延緩中重度阿茲海默症患者認知功能的衰退。不過研究人員還不確定，憶必佳的藥效是否可以超過一年。

10多年前，少有人會樂觀認為我們可以征服阿茲海默症。因為科學家對這種疾病所知有限，還認為其病因與病程複雜到令人卻步。不過研究人員最近有了重大進展，對可能引發這種疾病的分子機制有所了解，而且正在尋求各種方法來延緩或停止這些毀滅性的機制。利用這些療法的其中一種或是結合其中幾種，也許能防止神經元的退化，進而終止阿茲海默症的惡化。幾種候選療法正在進行臨床試驗，初步結果也很不錯。越來越多研究人員開始有了「希望」，而這兩個字以往與阿茲海默症總是無緣。

類澱粉蛋白假說

阿茲海默症的兩個主要特徵，是負責高層次腦功能的大腦皮質與邊緣系統會出現蛋白斑塊與糾結，這是100年前德國神經科醫師阿茲海默（Alois Alzheimer）最先指出的。斑塊是神經元外面的堆積物，主要由稱為類澱粉蛋白 β （簡稱A- β ）的小蛋白組成。糾結則出現在神經元本體及其樹狀突出（軸突與樹突）的內部，由稱為 τ （讀tau）的蛋白纖維組成。這些異常現象的發現，開啟了延續大半個20世紀的爭端：究竟是斑塊與糾結造成腦神經元的退化？還是它們只代表神經元死亡的所在？過去10年來的證據支持類澱粉蛋白連鎖反應假說，顯示A- β 與 τ 蛋白都與阿茲海默症的肇因有關，其中A- β 更是始作俑者。

A- β 是段短短的胜肽（蛋白片段），1984年由當時在美國加州大學聖地牙哥分校的葛連納（George G. Glenner）與翁（Cai'ne W. Wong）率先分離出來並描述其特性。這段胜肽來自一個較大的蛋白質，稱為類澱粉 β 前驅蛋白（APP）。APP分子位於細胞膜上，有一部份在細胞內，另一部份露在細胞外。有兩種可以切割蛋白質的酵素（蛋白酶），即 β 分泌酶與 γ 分泌酶，可將A- β 從APP切除下來。幾乎所有細胞在正常狀況下都會這麼做，至於細胞為什麼要製造A- β 的原因不明，但現在的證據顯示，這是訊號傳遞路徑的一部份。

老人失智症的新希望

- 科學家現在將研究聚焦於以下這個假說：一個稱為類澱粉蛋白 β （A- β ）的胜肽，會引發阿茲海默患者腦細胞的崩解與死亡。
- 研究人員現正在研發可以抑制A- β 形成的藥物，以及可以阻止這個胜肽傷害神經細胞的療法。
- 幾種藥物已經進入臨床試驗，藉以確定這些藥物是否可以延緩，甚至終止阿茲海默症所引起、無止境的心智衰退。

APP的A- β 區段有一部份就埋在細胞膜裡頭，介於膜的外層與內層之間（譯註：細胞膜是由雙層磷脂質構成）。因為細胞膜由疏水性的脂質組成，所以蛋白質穿過細胞膜的區域通常也含有疏水性的胺基酸。當 β 分泌酶與 γ 分泌酶將A- β 從APP切除下來、並釋放到細胞膜外的水性環境時，不同A- β 分子間的疏水區就會互相聚集在一起，使這些A- β 分子形成小小的可溶集聚。在1990年代初期，現在任教於美國哈佛醫學院的蘭斯柏瑞（Peter T. Lansbury, Jr.）指出，試管內的A- β 分子濃度夠高時，便可以形成纖維狀構造，就像阿茲海默症患者腦部的斑塊。這些可溶集聚與A- β 纖維，會對培養皿裡的神經元造成毒害，而且，可溶集聚也會干擾小鼠學習與記憶過程的必要機制。

這些發現支持類澱粉蛋白連鎖反應假說。但最有力的證據，則是來自針對罹患阿茲海默症風險特別高的家族所做的研究。這些家族的成員帶有罕見的基因突變，讓他們註定要在還不算太老（通常不到60歲）的人生階段就罹患此病。1991年，現在任職美國國家老化研究所的哈帝（John A. Hardy）及同事，發現了第一個這類突變，這個突變影響的正是APP蛋白的A- β 部位及其鄰近區域。過沒多久，哈佛醫學院的歇爾寇（Dennis J. Selkoe）與弗羅里達州傑克森市梅約醫藥學院的楊肯（Steven Younkin）分

別發現到，這些突變會增加一般型或某一種特殊型A- β 的量，這種特殊型A- β 非常容易形成堆積。此外，唐氏症患者在中年罹患阿茲海默症的比率要比正常人高出許多，唐氏症患者的第21對染色體比平常人多出了一條，而APP基因就在第21對染色體上，因此唐氏症患者一出生就會製造比較多的A- β ，最早在12歲，就可以在他們的腦子發現到類澱粉蛋白的堆積。

研究人員也很快在阿茲海默症與調控A- β 合成的基因之間，發現到其他關聯。1995年時，加拿大多倫多大學的喬治-希斯洛普（Peter St. George-Hyslop）和同事，找到了發生在早衰基因1（*presenilin 1*）與早衰基因2這兩個阿茲海默症相關基因上的突變，這些突變會造成非常早發且急速惡化的阿茲海默症，患者通常三、四十歲就發病了。進一步的研究指出，這些突變會增加易聚集型A- β 的比率。我們現在知道，早衰基因所製造的蛋白質，是屬於 γ 分泌酶的一部份。

因此，在已知會造成早發型阿茲海默症的三個基因當中，一個會製造A- β 的前驅物，另外兩個則會製造有助於形成有害胜肽的蛋白酶組成。另外，科學家也進一步發現，一個人若帶有特定變異型的載脂蛋白E（apolipoprotein E）基因，罹患晚發型阿茲海默症的風險就會大大升高；而載脂蛋白E會幫助A- β 胜肽堆積成可溶集聚與纖維。在發病時機上，許多遺傳因子很可能合力扮演某個角色，每個因子各貢獻一小部份。小鼠的研究則指出，環境因子也可能會影響罹患阿茲海默症的風險；例如，運動或許可以降低風險。

這些由A- β 所形成的可溶集聚與

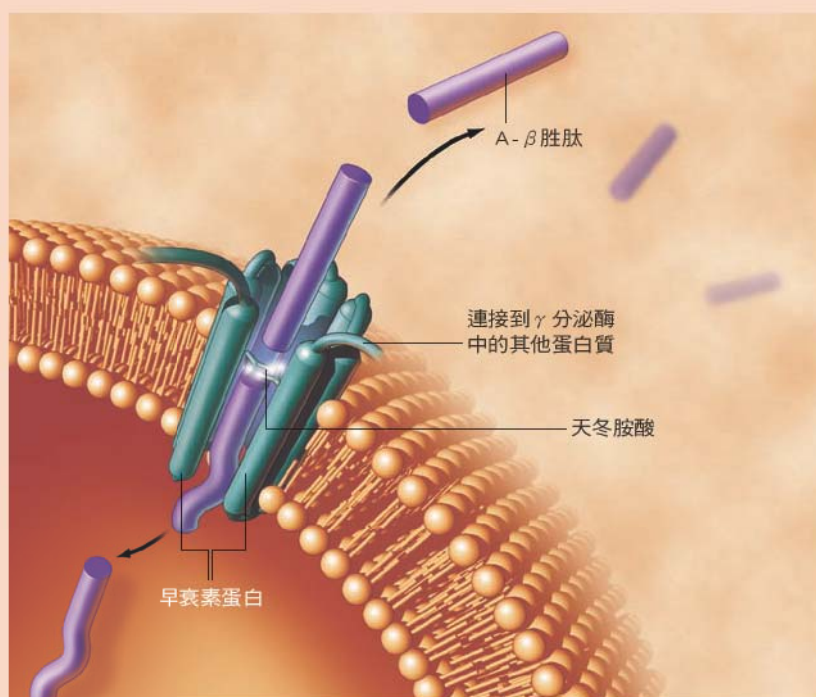
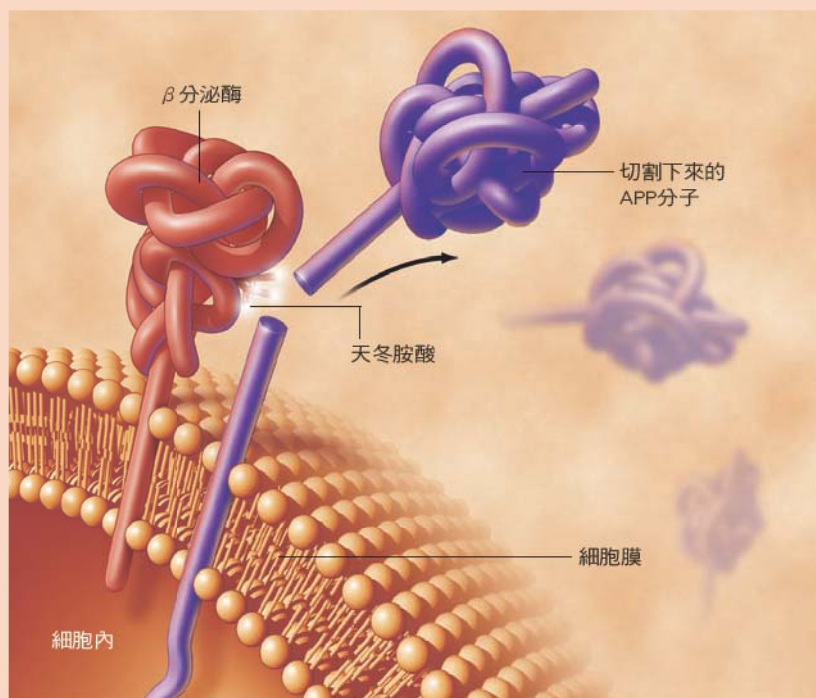
不可溶纖維，是如何破壞並殺死神經元的，科學家還不明白。但證據指出，神經元外的A-β集聚，可以引發一連串事件，包括改變細胞內的τ蛋白。特別的是，A-β集聚最終可以改變細胞內一種稱為激酶（可將磷酸接到蛋白質上）的酵素活性。受到影響的激酶為τ蛋白接上太多個磷酸，因而改變τ蛋白的化學性質，讓它們形成糾結的纖維。變性後的τ蛋白會殺死神經元，也許是因為這些τ蛋白破壞了微小管，而使得蛋白質與其他大分子無法送達軸突與樹突。tau基因本身的突變，也可以產生τ蛋白纖維，並造成阿茲海默症以外的其他神經退化疾病。因此，τ蛋白纖維的形成顯然是一般造成神經元死亡的元兇，而A-β則是特別引發阿茲海默症的始作俑者。

卡死分子剪

知道了A-β在阿茲海默症所扮演的關鍵角色，那麼會製造這個肽的蛋白酶就是明顯的目標，可以設法研發藥物，抑制這類蛋白酶的活性。目前已經證實，蛋白酶抑制劑可以有效治療愛滋病與高血壓等疾病。製造A-β的第一步，是由β分泌酶開始的，這個酵素會將APP露在細胞膜外面的大塊構造切除。1999年，五個不同研究團隊不約而同發現這個酵素，其含量在腦神經元裡頭特別豐富。β分泌酶雖然是黏在細胞膜上，卻非常類似存在細胞內外，水性環境裡的某一小群蛋白酶。這群蛋白酶會利用天冬胺酸這種胺基酸來催化蛋白切割反應，其成員包括參與愛滋病毒HIV複製的蛋白酶。所有的蛋白酶都會利用水來切割其作用的蛋白質，而天冬胺酸蛋白酶家族的成員，則還會利用兩個天冬胺酸分子來活化水分

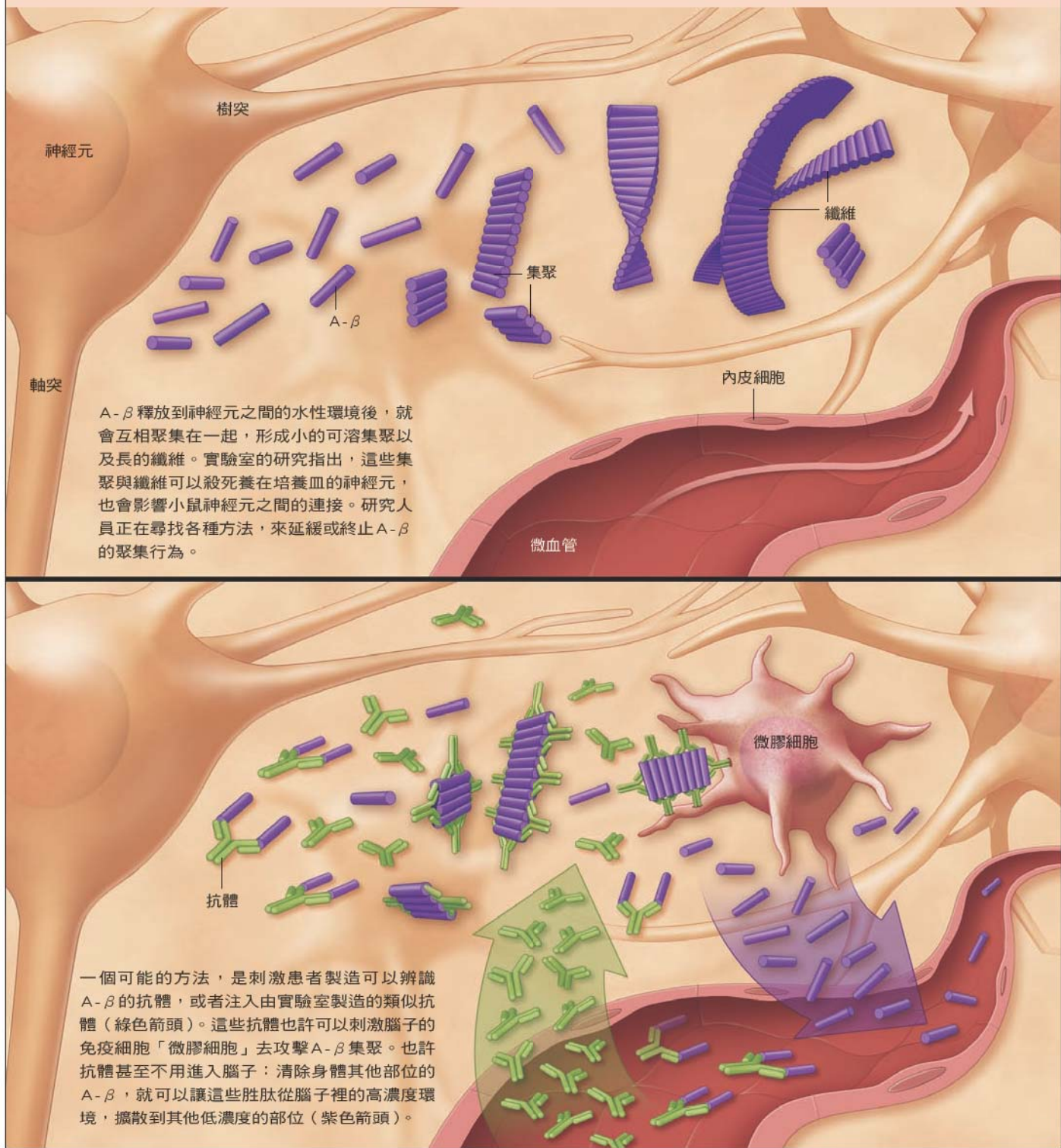
邪惡之剪

根據類澱粉蛋白連鎖反應假說，阿茲海默症是由於類澱粉蛋白β（A-β）的過度堆積所引起，這個肽是從類澱粉β前驅蛋白（APP）切割下來的。切割的第一步（下圖）是由一種稱為β分泌酶的酵素所進行，藉由天冬胺酸的協助來讓水更具反應力，而將細胞膜外面的APP切除。之後，構成γ分泌酶的早衰素（presenilin）蛋白，會將細胞膜內殘餘的部份切除，釋出A-β（最下圖）。某些研發中的藥物會抑制γ分泌酶的活性；其他的則會讓這個酵素切割APP的不同位置，形成較短且較無害的A-β。



清除腦中的有害堆積

對抗阿茲海默症的一個方法，是清除掉腦子裡有毒的A-β集聚。



子，以利蛋白質的切割。

因為β分泌酶顯然是這個家族的成員，研究人員可以善用他們對這個家

族的豐富知識，深入理解這個酵素的
功能，以及可能的抑制方法等。的確
也是，研究人員已經知道了β分泌酶

的立體構造，並以此為師，利用電腦
設計出可能的抑制劑。遺傳研究的結
果暗示，阻斷這個酵素的活性，並不

會造成有害的副作用；移除小鼠的 β 分泌酶基因，小鼠的腦部就無法製造出A- β ，但卻不會造成任何明顯的負面後果。不過，抑制 β 分泌酶的治療方式，暫時還無法進行臨床試驗。其中最重要的挑戰，是研發出來的強效分子必須夠小，這樣才能有效進入腦子。與人體其他部位血管不同的是，腦子裡的微血管管壁內襯極為緊密。因為管壁細胞之間少有間隙，因此蛋白酶抑制劑必須要能夠穿透細胞膜，才能夠到達血管外的腦組織，而大分子大都無法衝破這層所謂的「血腦屏障」。

稱為 γ 分泌酶的酵素會進行製造A- β 的第二個步驟：將 β 分泌酶切割所留下來的APP殘株，再加以切割。 γ 分泌酶會在通常屬於疏水環境的細胞膜裡，完成這項「利用水來切割蛋白質」的不尋常任務。有兩條重要線索，讓我們得以了解這個蛋白酶。首先，比利時天主教荷語魯汶大學的迪史都普爾（Bart De Strooper）在1998年發現，將小鼠的早衰基因1剔除掉後，會大大降低 γ 分泌酶對APP的切割作用，證實早衰基因1所製造的蛋白質，是 γ 分泌酶執行功能所不可或缺的。其次，我在美國田納西州大學曼菲斯分校時，我們實驗室發現，與天冬胺酸蛋白酶傳統抑制劑同類的化合物，可以阻止細胞內 γ 分泌酶切割APP的反應。這個結果暗示， γ 分泌酶就像 β 分泌酶一樣，也含有催化蛋白切割反應所必需的一對天冬胺酸。

我們基於這些觀察提出了一個假設：早衰素（presenilin）蛋白也許是嵌入細胞膜裡的特殊天冬胺酸蛋白酶。我曾利用教授休假年，前往哈佛大學歌爾寇的實驗室進行研究，當時我與蕭（Weiming Xia）合作，我們在

早衰素裡找到了兩個應該位於細胞膜裡的天冬胺酸，同時我們也證實，這兩個胺基酸都是 γ 分泌酶將APP殘株切割成A- β 所必需的。我們與其他後人後續的研究指出， γ 分泌酶的抑制劑會直接結合到早衰素上，而其他三種嵌在膜裡頭的蛋白也必須與早衰素組合在一起，才能執行切割任務。我們現在知道， γ 分泌酶是某類新蛋白酶中最早被發現的，這群蛋白酶顯然利用細胞膜裡的水來完成生化任務。此外， γ 分泌酶的抑制劑分子較小，因此可以穿過血腦屏障。

兩年前，我對我小兒子小學五年級的同業談到我實驗室的研究工作，我向他們介紹類澱粉蛋白，以及我們希望能夠阻斷其切割的酵素，並據此找到新藥物來治療阿茲海默症。有個男孩打岔問道：「可是，萬一這個酵素很重要的話怎麼辦？這可是會造成傷害的！」這個連10歲小孩都注意到的顧慮，是再實際不過的事了：雖然 γ 分泌酶可能是個治療標的，但我們卻不能不注意一個事實：這個酵素對身體各處未分化的前驅細胞（像是可分化成紅血球與白血球骨髓幹細胞）的成熟，扮演著關鍵角色。我們知道 γ 分泌酶會切割一個叫做凹口（Notch）的細胞表面受體蛋白，切割下來的凹口片段從細胞膜內膜釋入細胞質中，並發出訊號，送到控制細胞命運的細胞核。

高劑量的 γ 分泌酶抑制劑會擾亂凹口的訊號，因此會對小鼠產生嚴重的毒性，讓人十分憂心用它來治療人類的適用性。不過，禮來藥廠研發出來的藥物，已在志願受試者身上通過安全測試（這種測試稱為第一階段臨床試驗）。這個藥物正準備進入下一個、也就是第二階段的試驗，對象是早發型阿茲海默症的患者。而研究人

員也找到了可以調節 γ 分泌酶的藥物，讓它只會阻斷A- β 的生成，而不會影響凹口的切割。這些分子不會與 γ 分泌酶的天冬胺酸互動，但是會結合到酵素的其他地方，進而改變酵素的形狀。

有些抑制劑更為專一，會降低易聚集型A- β 的量，並增加不易堆積的短肽A- β 。美國加州大學聖地牙哥分校的顧浩孟所領導的研究團隊以及傑克森市梅約醫藥學院的高爾帝（Todd Golde），就找到了這樣的一個藥物Flurizan，且已證實對阿茲海默初期患者有相當不錯的療效。這個藥物目前已經進入第三階段的臨床試驗，全美各地有超過1000個患者參與此項試驗。

清除堆積

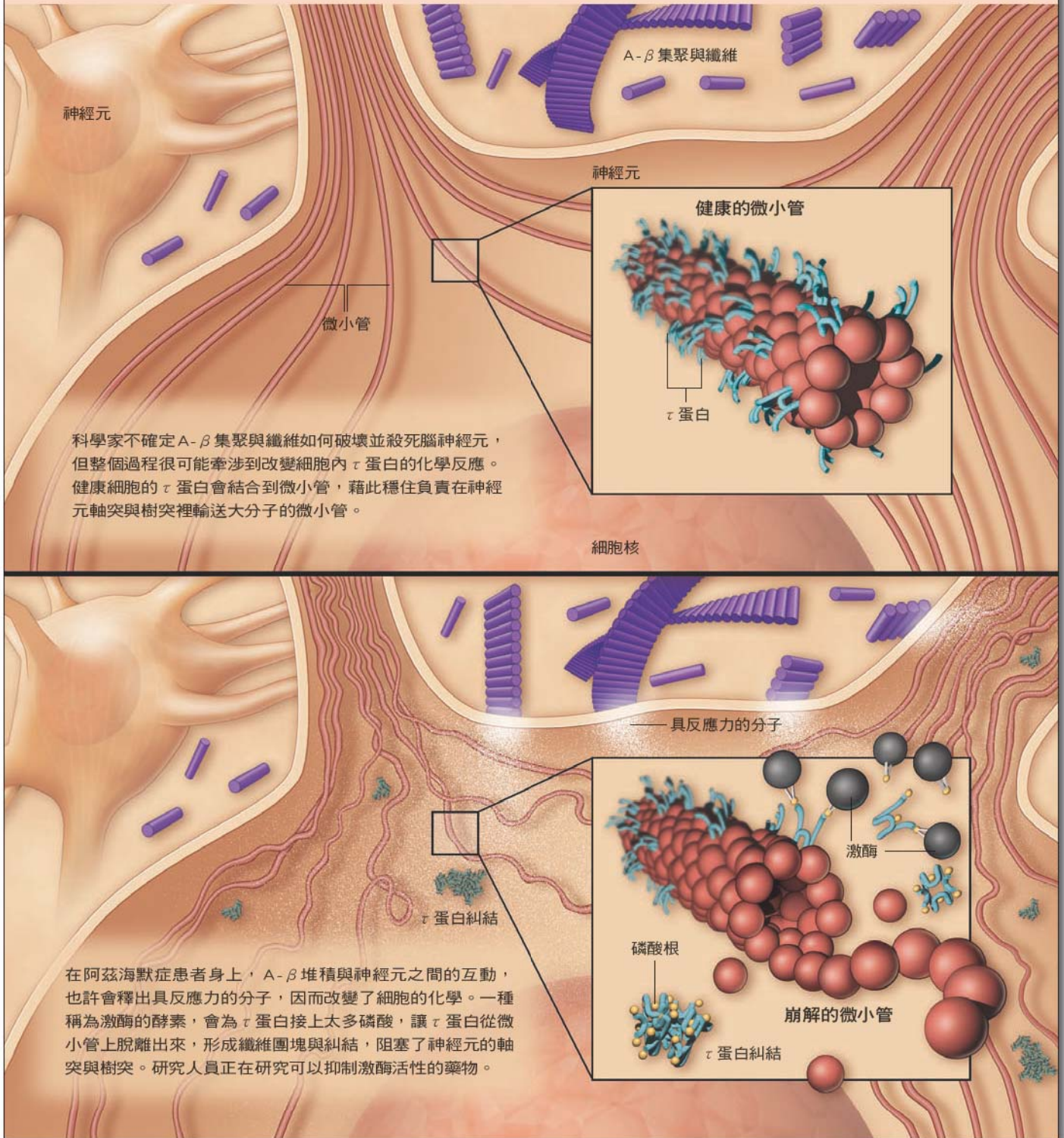
另一種對抗阿茲海默症的方法，是在A- β 肽產生後，清除腦中有毒的A- β 聚集。方法之一是主動免疫，設法讓患者的免疫系統攻擊A- β 。1999年，南舊金山伊藍藥廠的宣克（Dale B. Schenk）和同事有個突破性的發現：將A- β 注射到經過基因改造、會產生類澱粉斑塊的小鼠身上，刺激了小鼠的免疫反應，可防止年輕小鼠腦部形成斑塊，還能將較老小鼠腦中的斑塊清除掉。小鼠體內產生會辨認A- β 的抗體，這些抗體顯然會促使腦部的免疫細胞「微膠細

沃爾夫是美國麻州布里根婦女醫院與哈佛醫學院的神經學副教授，他的研究重心在了解阿茲海默症的分子機制，並找出有效的治療方法。沃爾夫從美國堪薩斯大學取得醫藥化學的博士學位。今年1月，他在哈佛醫學院成立了阿茲海默症試驗用藥實驗室，該實驗室的目標，是開發具有潛力的化學分子，並製成阿茲海默症用藥。

關於作者

致命一擊

研究人員也正在研究，可以阻斷阿茲海默症患者體內的類澱粉蛋白連鎖反應後期階段的方法。



科學家不確定 A-β 集聚與纖維如何破壞並殺死腦神經元，但整個過程很可能牽涉到改變細胞內 τ 蛋白的化學反應。健康細胞的 τ 蛋白會結合到微小管，藉此穩住負責在神經元軸突與樹突裡輸送大分子的微小管。

在阿茲海默症患者身上，A-β 堆積與神經元之間的互動，也許會釋出具反應力的分子，因而改變了細胞的化學。一種稱為激酶的酵素，會為 τ 蛋白接上太多磷酸，讓 τ 蛋白從微小管上脫離出來，形成纖維團塊與糾結，阻塞了神經元的軸突與樹突。研究人員正在研究可以抑制激酶活性的藥物。

胞」攻擊胜肽集聚（見44頁〈清除腦中的有害堆積〉）。在小鼠研究得到正面結果，包括學習與記憶獲得改善，

使這項研究很快就進入人體試驗。

A-β 注射雖然通過了起先的安全試驗，但遺憾的是，第二階段試驗中，

有些患者出現腦部發炎的副作用，試驗被迫在2002年提前結束。後續的研究指出，這種療法造成發炎的原

因，可能是免疫系統的T細胞受到活化後，過度攻擊A-β斑塊所致。不過研究證實，許多患者產生了對抗A-β的抗體，而這些患者也的確有記憶與注意力稍獲改善的跡象。

主動免疫帶來的安全顧慮，讓有些研究人員改採被動免疫的做法，也就是直接將抗體注射到患者體內去清除A-β胜肽。這些抗體由小鼠細胞製造，且經基因改造以避免引發人體的排斥作用，應該不會在腦部引起有害的T細胞反應，也就不太可能造成腦炎才對。伊藍開發的一種被動免疫療法，已進入第二階段的臨床試驗。

主動免疫或被動免疫如何清除腦子裡的A-β胜肽，這問題多少令人費解，因為沒有人知道抗體穿越血腦屏障的能力如何。有些證據暗示，抗體不見得需要進入腦部：因為分子傾向於從高濃度的地方往低濃度的地方擴散，所以清除身體其他部位的A-β，也許就可以讓腦子裡的A-β出走。雖然目前看來是被動免疫最具潛力，但是主動免疫也不見得就此退出賽局。我在哈佛的同事樂密爾（Cynthia Lemere）主導的研究初步結果指出，使用A-β的特定區段而非整條胜肽來進行免疫注射，可以刺激免疫系統裡負責製造抗體的B細胞，而不會活化造成腦炎的T細胞。

其他研究人員正在尋找非免疫的方法來阻止A-β的堆積。有幾家公司已經找到直接與A-β互動的化學物質，讓A-β在腦神經元外面的液態環境繼續維持溶解狀態，以免形成有害的團塊。加拿大魁北克的神經化學（Neurochem）公司，正在研發一種小分子的阿茲藥（Alzhemed），這種藥物相當類似人體內的天然抗凝血劑肝素（heparin）。血液裡的肝素可防止血小板聚集成塊，但當這種多醣結

合到A-β時，卻會讓A-β更容易形成斑塊。因為阿茲藥結合到A-β的位置與肝素的結合位置相同，因而會阻斷肝素的活性，減少A-β胜肽的聚集。即使在非常高的濃度下，阿茲藥也不會產生太大的毒性，而且利用阿茲藥進行治療，也多少改善了輕度阿茲海默症患者的認知功能。這個藥物早已進入第三階段的人體試驗。

另一個目標：τ 蛋白

不過，類澱粉蛋白只佔據阿茲海默症的半邊天而已，另一半則是會造成神經糾結的τ蛋白纖維，那也可能是個可望成功防止腦神經元退化的目標。τ蛋白形成纖維的必要條件，在於激酶為τ蛋白接上過多的磷酸，因此研究人員尤其專注在設計可以阻斷激酶的抑制劑。這些努力雖還沒讓人找到可以進行臨床試驗的候選藥物，但希望的是，這類藥物最終可以與針對A-β的藥物一起使用。

研究人員也正在探究，廣泛應用於降低心臟疾病風險的降膽固醇藥物史達汀（statin），是否也可以用來治療阿茲海默症。流行病學研究指出，服用史達汀的人，罹患阿茲海默症的風險也較低。造成這種相關性的原因未明；也許這些藥物是藉由降低膽固醇來減少APP的產量，或者是抑制分泌酶的活性而直接影響A-β的形成。第三階段臨床試驗的目的，就是要確立像輝瑞藥廠的立普妥（Lipitor）這類史達汀藥物，是否真能防止阿茲海默症。

最近另一項令人興奮的發展是細胞療法。美國加州大學聖地牙哥分校的塔斯金斯基（Mark Tuszynski）和同事取下輕度阿茲海默症患者的皮膚樣本，將製造神經生長因子（NGF）的基因植入這些細胞，再將這些經基因改造過的細胞植回患者的前腦。這種做法背後的想法是，植入的細胞會製造NGF釋入腦部，防止製造乙醯膽鹼的細胞死亡，並改善記憶。對投送NGF來說，細胞療法是個聰明的方法，因為NGF是大分子，無法穿過血腦屏障進入腦部。這項研究雖然只有一小群人受試，也缺乏重要的對照組，但後續研究指出，這些患者認知功能的衰退速度減緩。這些好結果，足以讓細胞療法進入臨床試驗階段。

雖然這些可能的療法不一定會達成預定目標，但科學家希望起碼可以找到一種方法，有效延緩或阻止腦神經元的逐漸喪失。這樣的突破，可以拯救數百萬阿茲海默症患者，使他們免受無情的神經衰退之苦，並讓再生醫學有機會恢復其失落的心智功能。

針對A-β，也許可以阻止阿茲海默症的發病，或在發病初期就加以延緩，但這種方法是否可以治療或治癒較嚴重的患者，則不清楚。雖然如此，研究人員還是有理由保持審慎樂觀的態度。最近一連串的發展讓許多人相信，尋方以防範與治療阿茲海默症的努力，一定不會白費。 SA

黃榮棋 長庚大學醫學系生理暨藥理學科副教授，主要研究哺乳動物生物時鐘與細胞離子通道表現。

延伸閱讀

1. **Decoding Darkness.** Rudolph E. Tanzi and Ann B. Parson. Perseus Books Group, 2000.
2. **Hard to Forget: An Alzheimer's Story.** Charles Pierce. Random House, 2000.
3. **Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease.** Michael S. Wolfe in *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol. 1, pages 859-866; November 2002.
4. 以下網站提供更多關於阿茲海默症的資訊：www.alz.org及www.alzforum.org