



造成杭丁頓氏症患者失常的根源，在於病人 DNA 序列上出現一長串三個鹼基：「胞嘧啶-腺嘌呤-鳥糞嘧啶」(CAG) 的反覆。

【生命科學】

病況悲慘的家族遺傳疾病**杭丁頓氏症**，患者通常正值盛年，卻開始不由自主地手舞足蹈，慢慢變得憂鬱、暴躁、瘋狂、失智，甚至被誤以為是酗酒或精神病患，無法自行正常生活，最後因併發症死亡。早在 10 年前，杭丁頓氏症就由全球科學家合作找到致病基因，過程感人至深。目前也有近百位研究人員組成跨國研究聯盟，繼續尋找這種謎樣疾病的治療方法，希望能終止病患家族的驚恐與絕望。

舞蹈症

撰文／卡他尼歐 (Elena Cattaneo)、雷嘉孟緹 (Dorotea Rigamonti)、祖卡托 (Chiara Zuccato)
翻譯／潘震澤

通常最早出現的不正常跡象，是做出奇特的鬼臉。接著，這種病人變得愈來愈心不在焉，開始出現一些不由自主的身體姿態，特別是心理或生理具有壓力時。隨著病情的加重，他們經常出現類似舞蹈的動作（有時讓人誤以為喝醉酒），後來則變得無法行動。他們失去了進行日常生活中簡單工作的能力，智力也出現損傷，好比失去籌劃未來的能力。到了末期，抑鬱及攻擊性取而代之（更嚴重的還出現失智及精神病），使得原本健康有活力的家人、朋友或同事，變成了悲慘、臥床的幽靈。

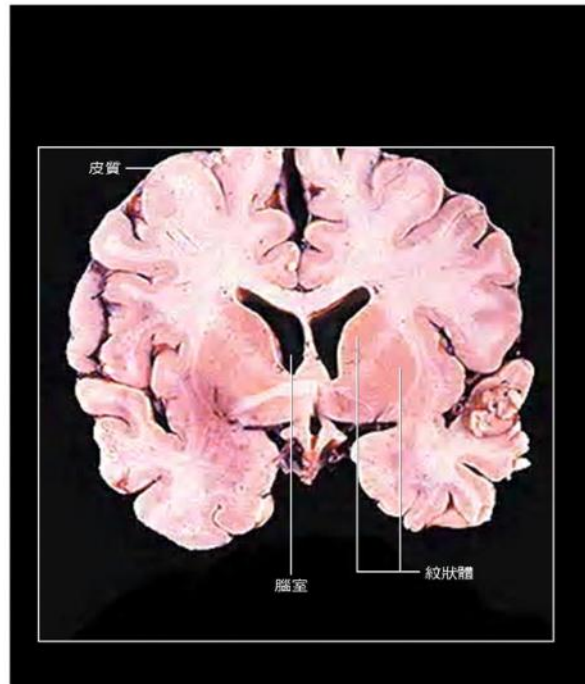
以上就是杭丁頓氏症(Huntington's disease)這種遺傳疾病的可怕寫照。先天帶有這種致病基因的人士，通常在30~40幾歲的盛年發病。目前這種病症並無有效的治療方法，只能任由患者的病情緩慢但無情地發展，通常最後會全面喪失能力，而於發病後15~20年去世。雖然杭丁頓氏症主要影響中樞神經系統，但大多數患者最後是因長期臥床，引起心臟或呼吸系統的併發症而過世，或是由於不斷摔跤，造成持續的頭部傷害而致命。

引起杭丁頓氏症的基因於1993年由全球58位科學家聯手找出，其中包括美國麻州綜合醫院的古賽拉(James F. Gusella)及當時任職密西根大學安娜堡校區的柯林斯(Francis S. Collins)，之後不久也就有遺傳檢驗法的出現。如果某人的家族成員當中有人患了杭丁頓氏症，便可用以得知自己是否遺傳到變異基因。由於突變基因屬於顯性，因此遺傳了變異基因的人就註定會發病，同時也有50%的機會將該基因傳給自己的小孩。有些人決定要進行這項檢驗，好讓他們對人生能有更好的規劃；有人則寧願選擇不要知道。

至於我們這些學者，則致力於深入了解該突變基因究竟如何引起這種疾病，以及有什麼法子可以戰勝它、提供治療之道。我們有證據顯示，杭丁頓氏症突變基因的作用乃是雙管齊下，它不只製造出對神經細胞似乎有毒的不正常蛋白，同時該缺陷蛋白也無法促使某個重要生長因子的生成，造成腦中某個特定部位少了營養物質的滋潤。動物實驗以及初步的臨床人體試驗顯示，用上生長因子的療法，或許可以對抗這個疾病。但是，最新的

杭丁頓氏症小檔案

- 造成中年人喪失行動能力及心智遲滯的杭丁頓氏症，是一種遺傳疾病，由位於第四號染色體上的杭丁頓基因產生突變所造成。
- 目前這個疾病已有基因檢測方法，卻還沒有治療之道。
- 杭丁頓基因上有些分子如「結巴」般反覆的人，註定要罹患杭丁頓氏症。這種基因產生的變異型杭丁頓蛋白，其中同一種胺基酸「麩醯胺酸」重複出現幾十次之多。
- 突變杭丁頓蛋白顯然對腦中重要的神經細胞具有毒性，同時，它也缺乏啟動某個重要生長因子基因的能力。



發現只解釋了杭丁頓氏症的病理這部份，因此還需要持續的研究，以解開該疾病的錯綜複雜。

從杭丁頓氏症到杭丁頓基因

杭丁頓氏症是以美國俄亥俄州的杭丁頓醫師為名。1872年，杭丁頓詳細報告一種奇特的遺傳疾病，那是他和同為醫生的父親對紐約長島的一家人的觀察所得。由於注意到病人怪誕且不協調的動作，他稱這種疾病為「舞蹈症」。今日的醫生已曉得，杭丁頓氏症是影響腦部最常見的遺傳疾病之一，大約一萬人中就有一位罹患。

杭丁頓氏症的症狀，是由於位於紋狀體(striatum)的細胞(即神經元)退化所造成。紋狀體是深藏於腦中的一個區域，屬於基底核的一部份(參見上方插圖)。正常情況下，該處的神經元對於掌管身體動作的大腦運動皮質所發出的興奮性訊號，具有抑制的作用，如果這些神經元死去，運動皮質就會變得過度興奮，產生不由自主的動作(也稱為舞蹈)。至於紋狀體神經元的死亡怎麼會產生心理上的症狀，則不那麼清楚。

造成杭丁頓氏症的變異基因，暱稱為「杭丁頓」(huntingtin)，位於第四號染色體的一端。基因是一段DNA雙股螺旋，其中攜帶了製造蛋白質的編碼資訊。編碼是由四種簡單的單位排列組合而成，這四種單位稱為鹼基，分別是腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)、胞嘧啶(C)



杭丁頓氏症患者腦中受到傷害的部位，主要是在紋狀體，那是個深藏腦中的區域，屬於基底核 (basal ganglia) 構造的一部份。左頁圖是一位非因杭丁頓氏症而過世的人的腦切片，其紋狀體飽滿而健康，上圖則取自某位患者的腦子，其紋狀體萎縮了。

及鳥糞嘌呤(G)。這些鹼基彼此配對，即A與T、C與G，就形成了DNA雙螺旋當中的階梯。當細胞需要製造新蛋白質時，雙螺旋就拆解開來，其中的橫梯也一分為二，讓細胞裡的裝置可以讀取編碼。每三個鹼基所組成的編碼，就代表20個胺基酸當中的一個；將一個個胺基酸循序做各種組合，也就製造出體內數以百萬計的各式各樣蛋白質。

研究人員集中研究杭丁頓基因的結果，發現其中有些分子會像「結巴」般重複出現，也就是有CAG這三個鹼基連續的反覆，而且在正常人身上也是如此，重複次數在9-35次之間。(其他的基因也找得到類似的持續反覆，而且也都與好幾種其他的神經退化疾病相關。)不過在杭丁頓氏症的患者身上，這種結巴變得特別長，某些案例甚至達250次之多。讓科學家感興趣的是，CAG反覆最多次的病人，要比反覆次數較少的人更早發病。在患有杭丁頓氏症的家族當中，CAG反覆的數目還會一代比一代更多，但其原因仍然未知(這種情況似乎更常出現於變異基因遺傳自父親的例子)。

各式各樣的理論

CAG這個三字碼，代表的是「麩醯胺酸」(glutamine)這種胺基酸，研究人員以大寫英文字母Q為代號。帶有變異杭丁頓基因的病人所製造的杭丁頓蛋白(huntingtin

protein)中，有所謂「多麩醯胺酸」的區段，包含了36個或更多的Q。問題是，為什麼蛋白質裡有太多的麩醯胺酸會造成疾病呢？

最簡單的解釋是，加長的多麩醯胺酸區段破壞了杭丁頓蛋白在腦中的正常功能。這個喪失功能的假說一開始遭到駁斥，因為早期的研究發現，杭丁頓蛋白並不只在因病萎縮的紋狀體才製造，腦部其他區域同樣也有，然而其他的腦區在發病過程中卻似乎沒有受到影響。此外，人類的每個基因都擁有兩套，一套來自母親，一套來自父親，因此杭丁頓氏症的患者應該都還有一套正常的杭丁頓基因，也應該能製造相當數量的正常蛋白質。類似的情況發生在另一種罕見疾病「沃爾夫-赫羅氏症候群」(Wolf-Hirschhorn syndrome)的患者身上，其第四號染色體有很大一部份遭到剔除，其中便包括了一套杭丁頓基因，但這些人並沒有出現任何舞蹈症的症狀。

另一個假說，則是主張杭丁頓基因的突變產生了新的功能，也就是該突變產生了帶有毒性的杭丁頓蛋白。根據這種說法，由杭丁頓基因的突變造成加長的多麩醯胺酸區段，改變了突變後蛋白質的構型，使其能與許多其他的蛋白質黏在一起，特別是正常的杭丁頓蛋白，因此使正常的蛋白質失去功能；這種結合作用也能夠解釋，為什麼這種疾病的遺傳方式屬於顯性。事實上，英國劍橋醫學研究委員會分子生物實驗室剛過世不久的比魯茲(Max F. Perutz)及同事，確定了突變的杭丁頓蛋白上頭的多重麩醯胺酸區段，會摺疊成一種稱為「β平板」(beta sheet)的形式，其已知的功能是做為蛋白質之間

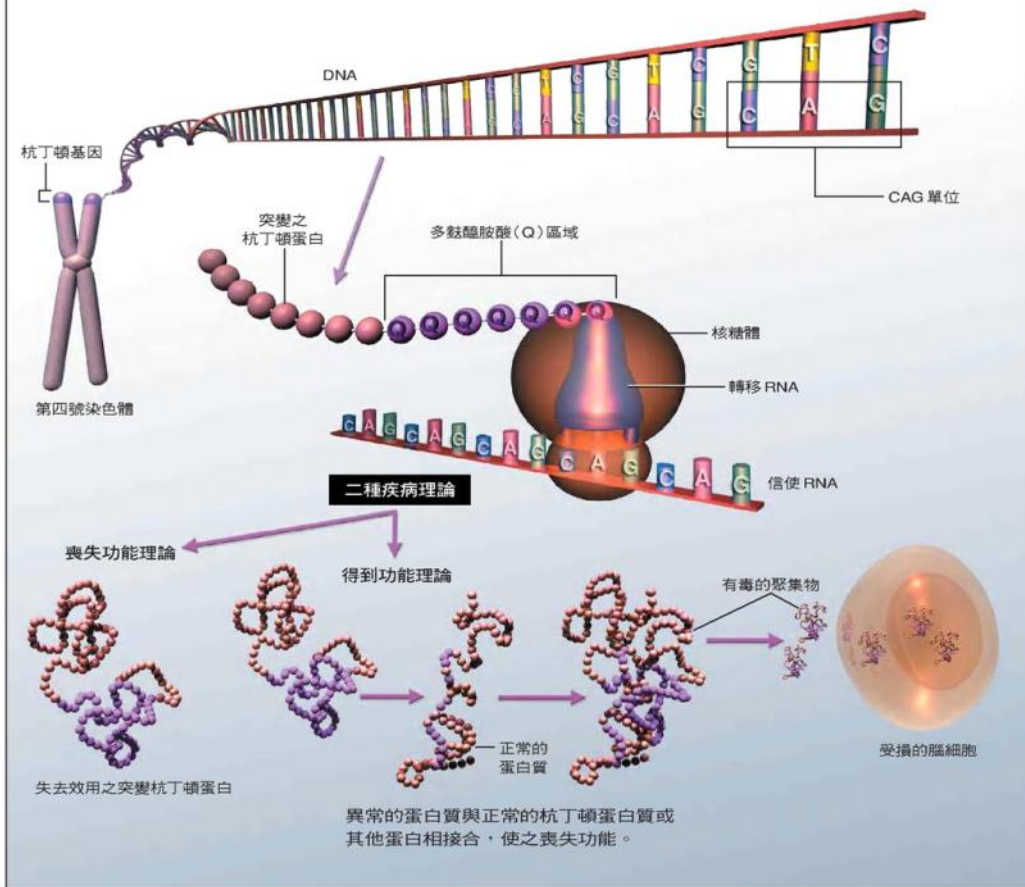
關於作者

卡他尼歐、雷嘉孟緹及祖卡托均任職義大利米蘭大學藥理學系及神經退化疾病卓越研究中心。卡他尼歐是該校藥物生物技術教授，研究領域包括幹細胞，以及幹細胞在治療神經退化疾病上的應用，杭丁頓氏症是其中之一。卡他尼歐自1995年起就與「治癒聯盟」及「治癒杭丁頓氏症計畫」合作，前者是由美國杭丁頓氏症學會所推動的國際研究聯盟，後者則由遺傳疾病基金會所資助。從1996年起，卡他尼歐也是義大利電視馬拉松基金會的研究員。她曾獲頒許多獎項及榮譽，包括義大利總統齊安比頒發的獎章，表彰她在幹細胞及杭丁頓氏症方面的工作。雷嘉孟緹及祖卡托兩位是卡他尼歐實驗室的博士後研究員，兩人都於1998年取得博士學位，雷嘉孟緹畢業於米蘭大學，祖卡托則是從瓦內沙省的因蘇布里亞大學取得學位。

杭丁頓氏症的作用機制

有許多理論試圖解釋杭丁頓氏症的起因。造成該疾病的基因，杭丁頓基因，位於第四號染色體的末端。一般正常的基因包含 9~35 個反覆出現的胞嘧啶-腺嘌呤-鳥糞嘧啶 (CAG) 序列；但在患有杭丁頓氏症的家族，該段基因則通常有 40~60 次的反覆。當杭丁頓基因活化時，其 DNA 序列轉譯成信使 RNA，然後指揮細胞製造蛋白質的裝置 (轉移 RNA 及核糖體)，將一個個胺基酸按適當的順序串起，合成出杭丁頓蛋白。由於

CAG 編碼負責的是麩醯胺酸 (科學家以字母 Q 代表)，因此突變的杭丁頓蛋白就包含了一大段多麩醯胺酸區域。這段區域可能會讓杭丁頓蛋白失去作用 (喪失功能理論)，或是使得突變的杭丁頓蛋白具有黏性，與正常的杭丁頓蛋白或其他蛋白相接合，會使之失去活性 (得到功能理論)。因此而出現的蛋白質聚集物似乎對腦細胞具有毒性。杭丁頓基因的突變也可能經由這些機制的組合，而導致發病。



ALFRED T. KAVAJIAN

的黏合劑。德國柏林戴爾布魯克分子醫學中心的汪克、英國倫敦蓋氏醫院的貝茨，及美國麻州綜合醫院的迪菲格里亞和他們的同事，在杭丁頓氏症的小鼠模型，以及因杭丁頓氏症去世的病人腦中的紋狀體及皮質神經元，也都發現突變的杭丁頓蛋白出現聚集的現象。

至於杭丁頓氏症患者腦中的這些聚集物如何造成神經傷害，仍然是爭論激烈的問題。假說之一，是由於突變的杭丁頓蛋白構型異常，因此無法被細胞裡負責破壞老舊或有毒蛋白的蛋白分解體（proteasome）處理，結果就造成突變的杭丁頓蛋白無限制地堆積，導致神經細胞的死亡。不過這種主張「突變的杭丁頓蛋白具有新功能」的假說，對於為什麼它們不會影響紋狀體以外的大腦部位，則未能輕易解釋。

相反地，還有其他的假說認為這些聚集物反而是種保護機制，以防止細胞受到多氫醌胺的毒性作用。研究這些聚集物扮演的角色，對於了解杭丁頓氏症，以及開發新藥以防止聚集物形成或將其分解，實在相當重要。最近汪克及同事發展出一種實驗室試驗法，可用來鑑定具有潛力防止變異性杭丁頓蛋白形成聚集物的藥物。

另外一條路線的研究，是尋找只表現在紋狀體，並可與杭丁頓蛋白產生互動的特殊分子；如果該種分子陷入聚集物當中，可能導致毒性。目前，研究人員發現了三群可與杭丁頓蛋白產生互動的蛋白質，但看起來沒有一種是造成突變杭丁頓蛋白毒性的禍首，同時也未能解釋為什麼只有紋狀體神經元死於杭丁頓氏症。

尋找救星

為了解決這個問題，我們和其他研究人員，包括美國哥倫比亞大學的蔡特林，想要確定腦中正常杭丁頓蛋白的功能。一開始，我們利用基因工程的方法，把多餘備份的正常或突變杭丁頓基因，注入實驗室所培養的神經細胞當中。我們於2000年間報告了實驗結果：在缺少促進生長的培養基，或是其他會造成正常細胞死亡的情況下，若細胞能製造過量的正常杭丁頓蛋白，就可以存活。我們更進一步發現，正常的杭丁頓蛋白似乎能夠阻斷導致細胞凋亡（計畫中細胞死亡）的連鎖分子反應，因而維持細胞的存活。我們的結論是：正常的杭丁頓蛋白是神經細胞裡救命的蛋白質。

蔡特林及同事則延續這項發現，製造出所謂的「條件式基因剔除小鼠」（conditional knockout mice），也就是當動物成年後，才啟動機制，將兩套杭丁頓基因都給關閉。當基因關閉之後，這種不再製造杭丁頓蛋白的小鼠，就發展出嚴重的腦部損傷。

同時，蔡特林的團隊顯示，在老鼠生命的不同時期干擾杭丁頓蛋白的生成，都會導致腦神經元因凋亡而死。此外，研究人員還發現，缺少了正常形式杭丁頓蛋白的小鼠，與表現變異形式杭丁頓蛋白的小鼠相比，具有類似的神經症狀。這項發現顯示，缺少正常杭丁頓蛋白與表現變異杭丁頓蛋白這兩回事，很可能是一體的兩面。

不過，小鼠的研究並不能解釋：為什麼紋狀體的神經元會特別受到杭丁頓氏症的影響？為了解開這個謎團，我們及他人轉而研究「腦源神經營養因子」（BDNF），那是一種生長因子，已知對於紋狀體神經元的發育及存活扮演了決定性的角色。BDNF由位於大腦皮質的神經元細胞本體製造，順著聯繫皮質與紋狀體之間的神經纖維運送至紋狀體。同時，我們也開始研究杭丁頓蛋白與BDNF之間的關聯。

有趣的是，我們在實驗室培養的神經細胞當中，發現正常的杭丁頓蛋白會刺激BDNF的生成；更特別的是，杭丁頓蛋白似乎活化了負責製造BDNF基因的開關（稱為啟動子）。BDNF的基因開啟之後，就促使神經元製造更多的生長因子。反之，變異的杭丁頓蛋白就未能刺激BDNF的啟動子，導致BDNF的產量下降。我們使用加拿大卑詩大學的海登等人以基因工程改造的小鼠進行實驗，也可見及杭丁頓蛋白與BDNF之間的關聯。我們發現，這些製造出過量正常杭丁頓蛋白的小鼠，腦中BDNF的含量也上升了；如果增加的是變異的杭丁頓蛋白，就不會出現這種現象。

根據上述資料，我們目前的想法是，杭丁頓氏症是一種非常複雜的疾病，與先前的一些假說都不完全符合。突變的杭丁頓蛋白不但製造了有毒的聚集物，可以直接殺死腦神經細胞，同時還減少了腦中正常的杭丁頓蛋白，後者原本可以啟動BDNF這種生長因子的基因。事實上，杭丁頓氏症的這兩種面向很可能有所關聯。1999年，美國麻州布里根婦女醫院的佛萊德蘭德及同事，在基因工程改造過的小鼠身上發現，發生突變的杭丁頓蛋

白，確實可以破壞正常的杭丁頓蛋白。

對杭丁頓氏症的複雜性有更多了解之後，如今我們也得以設計更好的治療之道。目前可用的一些藥物僅能減輕一部份杭丁頓氏症的症狀，卻有嚴重的副作用；實際情況是，這些藥物對付了一種症狀之餘，卻使得另一種變得更糟糕。雖然醫生經常開立鎮定劑處方給患者，以控制他們不由自主的動作，但那些藥物也降低了腦中的多巴胺這種神經傳遞物，使病人的抑鬱症狀加劇。抗抑鬱的藥物雖然能讓病人脫離深淵，但有些人卻會加劇舞蹈的症狀。醫生使用所謂的「精神安定劑」來治療出現幻覺及精神病症狀的病人，但用藥的劑量必須要低，因為這類藥物也會引起痙攣的動作。好些年來，美國及歐洲的研究人員都在測試一種名叫 riluzole 的藥物；該藥確切的作用模式並不清楚，但已經在側索硬化肌萎縮症（ALS，又稱路蓋里格氏症）患者身上使用。不過，該藥對於這兩種疾病的療效，似乎都有限。

真能拯救大腦？

更有新意的杭丁頓氏症治療法，係使用胚胎組織移植，或以注射或灌流像 BDNF 一類的神經營養物質，目的在於修復受損的神經元。在杭丁頓氏症發病初期的病人身上進行的首度嘗試，得出令人鼓舞的結果，但由於移植的組織來自墮胎的胎兒，因而有倫理方面的爭議。譬如任職法國國家衛生與醫學研究院（INSERM）的佩宣斯基及同事，將胚胎神經元植入五位杭丁頓氏症患者的紋狀體內，其中三位的運動及心智功能出現了顯著的

改善。以更多病人為對象的進一步臨床試驗，也已在進行當中，同時為了克服胚胎細胞來源有限的問題，以及伴隨而來的爭議，研究人員正嘗試在實驗室培養神經幹細胞，以供移植之需。不過，比起胚胎細胞來，幹細胞的成熟度較差，因此幹細胞能否發育完全並融入患者受損的腦中，還是未知之數。此外，病人腦中其他的神經元所製造的變異杭丁頓蛋白，是否會干擾植入的胚胎或幹細胞所合成的正常杭丁頓蛋白，也還不清楚。

第二種治療方式是根據動物實驗的結果：睫狀神經營養因子（CNTF）能保護紋狀體神經元免於死亡。不過，要將足量的生長因子送進腦中，並將因子保持在具有活性的狀態，並非易事。像 BDNF 及 CNTF 這些蛋白質因子如以口服，將會在胃中分解；如以注射或灌流方式給予，有時則未必能通過保護大腦免受血中物質干擾的血腦屏障。根據這樣的理由，洛桑瑞士聯邦理工學院的艾畢雪設計了一種基因療法的實驗計畫，他和同事將一種半透膜膠囊植入右側腦室，膠囊內含有經基因改造的細胞，可以釋出 CNTF 到腦室中。艾畢雪的團隊先用黑猩猩進行試驗，證實這種膠囊能持續釋放出 CNTF 之後，就與佩宣斯基的團隊合作，在少數病人身上評估這項策略的可行性。他們之所以在病人身上先使用 CNTF 而非 BDNF，是因為早在有人發現 BDNF 的好處之前幾年，CNTF 對於紋狀體細胞的作用就已為人所知。目前已有好幾個研究團隊正計畫在動物身上測試 BDNF 的作用，再視結果而定是否用在杭丁頓氏症患者身上。

再來，BDNF 的啟動子也可能成為治療杭丁頓氏症藥物的作用目標，提供發展的新方向。能夠模擬杭丁頓蛋白天然功能的藥物，當能啟動 BDNF 的基因，也就可能繞過突變的杭丁頓蛋白而產生作用。因為這種藥物的作用點將在杭丁頓蛋白的「下游」，就算病人正常的杭丁頓蛋白與變異型蛋白形成聚集物而無法作用，也無所謂。我們預測，杭丁頓氏症的治療前景，繫於可以干擾突變杭丁頓蛋白毒性，同時又可恢復正常杭丁頓蛋白功能的藥物。或許，在解開杭丁頓氏症糾纏不清的謎團之後，我們將能為下一代患者提供治癒的希望。 SA

潘震澤 前陽明大學教授，現旅居美國。近期譯作有《睡眠的迷人世界》、《為什麼斑馬不會得胃潰瘍？》等。

延伸閱讀

1. A Novel Gene Containing a Trinucleotide Repeat That Is Expanded and Unstable on Huntington's Disease Chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group in Cell, Vol. 72, No. 6, pages 971-983, March 26, 1993.
2. Loss of Normal Huntingtin Function: New Developments in Huntington's Disease Research. Elena Cattaneo, Dorotea Rigamonti, Donato Goffredo, Chiara Zuccato, Ferdinando Squitieri and Simonetta Sipione in Trends in Neurosciences, Vol. 24, pages 182-188, March 2001.
3. Loss of Huntingtin-Mediated BDNF Gene Transcription in Huntington's Disease. Chiara Zuccato et al. in Science, Vol. 293, pages 493-496, July 20, 2001.
4. 想了解杭丁頓氏症的基因檢測法，或是想查詢關於杭丁頓氏症患者家族的詳細資料，可參考美國杭丁頓氏症學會的網站（www.hdsa.org），或是遺傳疾病基金會的網站（www.hdfoundation.org）。