

# 為漸凍人 找回溫暖

漸凍人原本是無藥可救的癱瘓疾病。  
但是新的研究成果，可望打破這個僵局。

撰文／艾畢雪（Patrick Aebischer）、卡托（Ann C. Kato）

翻譯／涂可欣

## 重點提要

- 肌萎縮性偏側硬化症（ALS）是一種會殺死運動神經元的疾病。病患會癱瘓，通常在發病後的3-5年內即病逝。最著名的患者是美國紐約洋基棒球隊的球員路蓋里格（下圖）。
- ALS曾被視為科學難以克服的疾病，但研究人員最近發現了一些治療方法，可保護齧齒類動物的運動神經元軸突，減緩疾病的惡化。
- 研究人員正準備透過臨床試驗來測試人類ALS療法的功效。



俗稱「漸凍人」的疾病，在美國常稱為路蓋里格氏症，但它的正式名字其實是肌萎縮性偏側硬化症（amyotrophic lateral sclerosis, ALS）。路蓋里格是紐約洋基隊傑出的一壘手，在1939年診斷出罹患ALS，兩年後因這種神經肌肉疾病惡化過世。這種疾病會侵襲全身從脊髓延伸到肌肉的神經細胞，當這些運動神經死亡，腦部就無法控制肌肉的運動；到疾病最末期，病患會完全癱瘓。

法國醫生夏爾科（Jean-Martin Charcot）在1869年的報告中最先描述ALS的症狀。這是一個受到誤解的疾病，醫生曾以為它極為罕見，但現在發現其實相當普遍，在美國每年大約有5000名病患診斷出罹患ALS，目前美國總共有三萬名ALS患者，英國則約有5000名。病患一般是在40~70歲之間發生ALS，但較年輕或較年長發病的患者也有。除了棒球明星路蓋里格外，其他知名的患者還有英國演員尼文

（David Niven）、俄國作曲家蕭斯塔高維奇（Dmitri Shostakovich）和毛澤東。研究人員發現義大利足球選手、美國波斯灣戰爭退役軍人和關島居民，罹患ALS的比例特別高，但沒有人知道原因。

路蓋里格在洋基球場上發表他著名的告別演說時，他強忍悲痛而故意輕描淡寫，稱罹患ALS是「一件倒楣的事」。病患通常在診斷罹病的3-5年內即病逝（最為人知的例外是英國劍橋大學物理學家霍金，他罹患ALS已40多年，儘管身體殘障，仍繼續在宇宙學和量子重力學領域中做出重要的貢獻）。過去我們對如何對抗ALS一籌莫展，但近幾年來，研究人員在探究ALS病患運動神經元死亡過程，已經有長足的進展，相信不久的將來，科學家能研發出可延緩ALS惡化、甚至防止發病的治療方法。





## 令人心碎的疾病

從疾病的名稱可對ALS獲得一些基本認識。“Amyotrophic”是一個希臘字源的英文字，“a”是「負」的意思，“myo”是「肌肉」，而“trophic”代表「營養」，由這些字根組成的字，傳達出ALS病患的肌肉沒有營養、因此萎縮的概念；“lateral”意味死去的神經細胞位於脊髓「側邊」的位置；當這個區域退化時，它會變硬或結疤，“sclerosis”的意思即為「硬化」。對患者來說，這個疾病最殘酷的或許是患者腦部較高層的功能仍維持正常，只能眼睜睜看著自己身體逐漸死去。

這種疾病最常見的類型為偶發性ALS，因為它似乎隨機發生在任何地區的任何人身上；另外還有會遺傳的家族性ALS，不過只佔5~10%。每個病患的初期症狀都不同，但通常會出現手上東西掉落、跌倒、四肢異常的疲勞、言語困難、肌肉痙攣和抽搐。肌肉衰弱會讓ALS病患不良於行，難以用手從事日常活動，像是洗東西或穿衣服；最後當肌肉衰弱和癱瘓蔓延到軀幹的肌肉時，會妨礙吞嚥、咀嚼和呼吸；一旦負責呼吸的肌肉遭到摧殘，病患必須以人工呼吸器來維生。

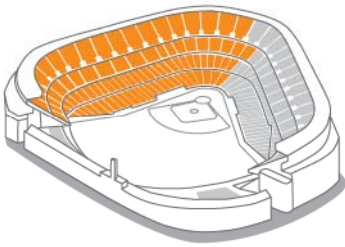
死亡從未稍開始：對抗ALS的關鍵突破之一，是發現運動神經元的退化是從軸突（神經細胞的最主要分支）的末端開始，然後向細胞本體蔓延。

由於ALS只傷害運動神經元，病患的視覺、觸覺、聽覺、味覺和嗅覺都不受影響。不知道什麼原因，負責眼球運動和膀胱的運動神經元很久之後才會受到侵襲，像霍金就仍能控制他眼睛的肌肉。過去他曾藉由助理指著拼字卡上的字母、他揚起眉毛來溝通（他也能夠移動右手的兩根手指，現在他以手動開關控制的語言合成器來溝通）。美國食品及藥物管理局目前只核准了一種治療ALS的藥物銳利得（riluzole），可延長病患數個月的生命，作用機制很可能是阻止受損的運動神經元釋出有害化合物。

對於這個可怕疾病的成因，我們了解多少呢？研究人員提出了許多理論，包括感染了病原體、免疫系統出錯、遺傳、有毒物質、體內化合物失衡和營養不良。雖然科學家還無法確定大多數病患的病因是什麼，但在1993年終於有了一些突破。當時有一群遺傳學家和醫生，發現某一類特別的遺傳性ALS（這型ALS約佔2%）是因為一個基因造成的，後來發現這個基因負責製造稱為超氧化物歧化酶（superoxide

## 人們常以為 ALS是罕見疾病

但美國現在約有三萬名ALS病患，足以坐滿半個洋基球場。



dismutase, SOD1)。SOD1可保護細胞免於自由基造成的損害（自由基是正常代謝過程所產生的高活性分子）。

研究人員後來陸續在造成ALS的SOD1基因上找到了100多個突變。SOD1是普遍存在的酵素，為什麼這些改變只會傷害神經系統內特定一種類型細胞，至今仍是個謎。科學家起初以為，毒性與細胞失去對抗自由基的能力有關，然而現在一些證據顯示，各種不同的突變賦予酵素新的破壞性質，遺傳學家稱這種現象為「功能取得」(gain of function)。

找出SOD1基因的突變後，科學家將各種突變DNA植入實驗動物的基因組中，產生一群會罹患類似ALS運動神經元疾病的齧齒類實驗動物。由於研究人員現在能檢視這些動物的發病進程，過去認為科學幾乎無法克服的ALS，突然湧出許多相關的研究和論文。科學家後來又陸續發現其他與SOD1不相關的基因也會造成

運動神經元死亡，也建立了其他的動物模型。現在我們至少可以逐一檢查多年來提出的各式ALS病因假說了。

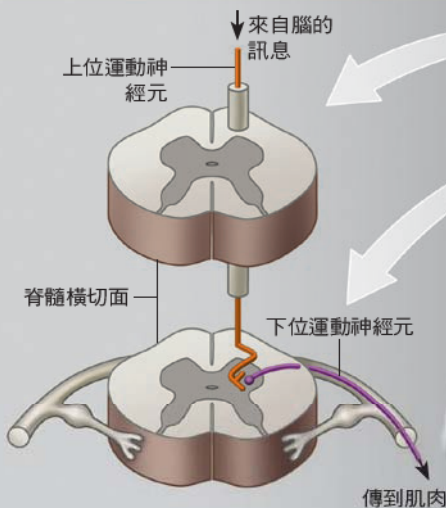
我們開始了解，運動神經元的退化可能透過了一個新奇的機制。運動神經元的軸突（從細胞本體延伸出來的主要分支）非常長，在個頭高大的人可能長達一公尺（見下方〈ALS的攻擊目標〉）。軸突末稍會長出許多分支，分支就像耙子的叉齒，尖端會黏附在肌肉上。神經和肌肉間的交接處，稱為突觸，神經細胞會釋放出小分子（神經傳導物質），刺激肌肉的收縮。

許多年來，研究人員以為運動神經元是整個同時死亡，然而現在發現，運動神經元各部位死亡的機制可能各不相同。細胞核所在的細胞本體，通常是透過稱為細胞凋亡(apoptosis)的過程，自我摧毀，將自己切割成碎片，並將各片段包裝到方便移除的小膜袋中。軸突的死亡則是另一種

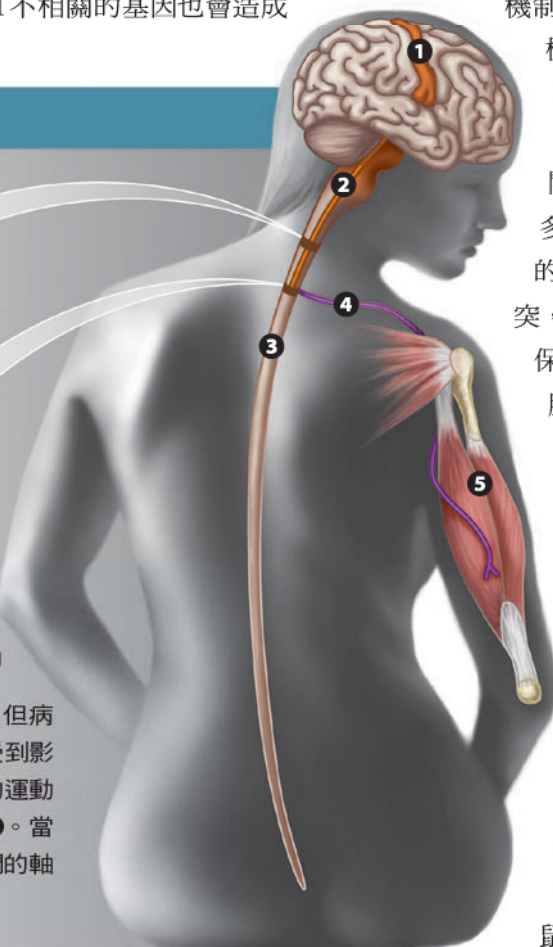
機制，突觸死亡極有可能又有其他機制。神經細胞的死亡有可能從軸突末稍開始，然後向細胞本體蔓延；也有可能從細胞本體開始向末稍蔓延。現在有越來越多證據顯示，ALS病患神經細胞的退化跡象最先出現在突觸和軸突，因此研究人員正專注找尋可以保護運動神經元軸突而非保護細胞本體的藥物。

### 解剖學

## ALS的攻擊目標



雖然每名ALS患者的病程皆不相同，但病患的上位和下位運動神經元通常都會受到影響。上位神經元的細胞本體位於腦部的運動皮質①，軸突會延伸到腦幹②或脊髓③。當神經衝動傳到下位運動神經元④，它們的軸突會將訊號送達身體的肌肉⑤。

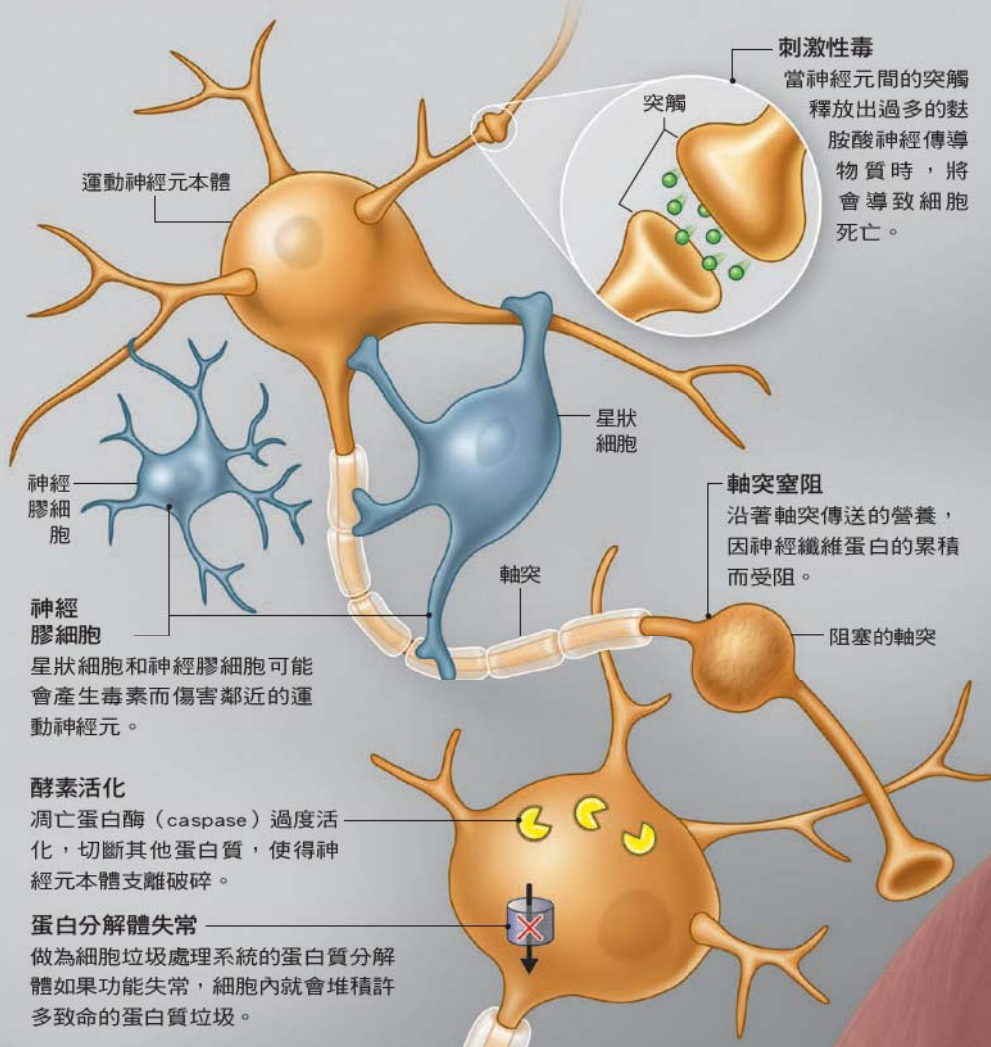


### 神經元的毀滅之途

上面提過，某些運動神經元較容易受ALS的侵襲，研究人員正開始了解原因。最近瑞士曼斯徹研究所的卡羅尼(Pico Caroni)和同事為了探討這個問題，製作了一張圖譜，顯示小鼠的神經衝動如何從運動神經元傳送到肌肉。研究人員以基因改造技術讓小鼠某些運動神經元的軸突帶有螢

## ALS的攻擊模式

研究人員已查出數種可能造成ALS病患運動神經元退化的機制。神經元的各個部位，像是細胞本體和軸突，死亡過程並不相同。正常情況下會支持神經元的神經膠細胞，似乎也與疾病形成有關。



光標記。這些連接到四肢的運動神經元大致可分成三類，第一類會刺激快速收縮、快速疲累 (FF) 的肌肉纖維，讓手臂和腳能迅速做出高能量的運動；第二類的神經元控制快速收縮和不易疲累 (FR) 的肌肉纖維，這些一般是位於四肢的較小肌肉；第三類神經元控制收縮緩慢 (S) 的肌肉纖維，這些肌肉經常使用，譬如位於軀幹、維持姿勢的肌肉。

當卡羅尼和同事檢查因為遺傳而具有容易罹患ALS的SOD1基因小鼠的螢光標記時，發現控制FF肌肉的神經元在疾病初

期即出現退化現象，控制FR肌肉的神經元在疾病中期開始衰弱，而控制S肌肉的神經元一直到後期仍保持完好。這個模式符合了ALS病患症狀的演變，證實動物和人類在ALS的相似性。

目前在美國哈佛大學的塞納斯 (Joshua Sanes) 和李區曼 (Jeff Lichtman) 也採用了類似的方法，以螢光延時影像研究SOD1小鼠軸突。利用這種方式，他們能夠區別退化中的運動神經元，和那些在鄰近試圖再生的相關神經細胞。塞納斯和李區曼結論，在ALS小鼠內相同的運動神經

### 關於作者



艾畢雪 (左) 和卡托自1993年起開始合作，利用動物模型研究肌萎縮性偏側硬化症。艾畢雪過去七年來是洛桑瑞士聯邦理工學院的校長，他的實驗室設於該校的腦心智研究所。卡托是日內瓦大學基礎神經科學教授，擔任該校醫學院教職已經29年。艾畢雪和卡托利用基因改造易罹患ALS的小鼠，來研究能延緩甚至停止這破壞性病徵的各種方法。

傳導路徑裡，有兩類神經元並存：「遺失者」會變得支離破碎，與肌肉失去連接；「補償者」則會長出新的軸突分支。如果科學家能得知哪些因子可維持補償者的生存，即可將這結果應用於將來的治療上。

研究也顯示，要延長罹患ALS動物的生命，光保護細胞本體是沒有效果的，必須同時保護軸突和細胞本體。這些實驗支持了運動神經元不同部位有不同死亡機制的概念。在軸突中最豐富的蛋白質就是維持軸突形狀的神經絲蛋白（neurofilament），但不知何故，軸突內這類蛋白質越多，軸突直徑越粗，也越容易受ALS侵襲。加拿大拉瓦爾大學的朱利安（Jean-Pierre Julien）領導的團隊發現，當軸突內累積了異常多量的神經絲蛋白時，會阻塞從神經本體到突觸的養份運送。干擾軸突內物質的運送，等於是將運動神經元的細胞本體活活勒死，大約有1%的ALS病例是因神經絲蛋白基因突變所引起。

因為運動神經元在結構上並不對稱，細胞本體必須供應大量能量來維持其超長軸突和末梢突觸。細胞質中的重要元件，像

## 科學家在探究ALS病患運動神經元死亡過程上，已有重大進展。

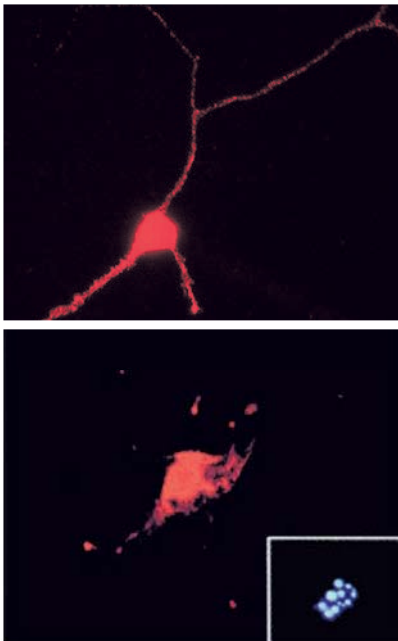
是生產能量的粒線體，必須在細胞本體內製造好，再經軸突運送到末端；相對的，有一些重要的物質，像是生長因子（可刺激細胞生長和繁殖的蛋白質），則必須由末端運送回細胞本體。細胞內來來往往的運輸都需要仰賴分子馬達（molecular motor），它們會像齒輪一般銜接在由微管構成的小型軌道上，這個運輸過程若發生故障，就會導致運動神經元疾病。已有數個研究團隊報告指出，分子馬達的突變會殺死運動神經元。

不久前，科學家還認為ALS病患的運動神經元造成自己的毀滅，但新證據顯示，原本提供神經元支撐和養份的鄰近神經膠細胞，與神經元的損傷也有關。舉例來說，帶有某一型SOD1突變基因的小鼠，如果突變酵素只出現在運動神經元或只出現在鄰近的膠細胞，並不會形成ALS。此外加州大學聖地牙哥分校的克里夫蘭（Don Cleveland）的團隊也顯示，健康的膠細胞可保護生病的運動神經元；相對的，生病的膠細胞會誘使健康運動神經元退化。由此看來，疾病的形成是運動神經元和鄰近膠細胞共同造成的結果。

## 值得期待的數種新療法

以最近ALS基本研究的進展為基礎，未來發展出有效治療的前景如何？研究人員現在已經找出一些可保護運動神經元軸突的分子，其中之一是睫狀神經營養因子（CNTF），這種蛋白質對運動和感覺神經元的生存極為重要；其他像膠細胞源神經營養因子（GDNF），可保護細胞本體免於自我摧毀，不過對軸突則完全無效。

在找尋軸突保護分子的研究中，聖路易華盛頓大學的米布藍德（Jeffrey Milbrandt）團隊，決定使用一種稱為緩慢瓦勒氏退化症（Wld<sup>s</sup>）的突變種小鼠。在這種小鼠的DNA中，有兩個基因不尋常的融合在一起，而提供了天然的軸突保護機制。這段融合基因製造出來的嵌合蛋



神經退化：培養的健康神經元（上左圖）擁有清楚的軸突分支。因ALS受損的運動神經元（下左）則軸突萎縮，細胞變形，此外細胞核內的DNA也形成團塊（小插圖）。大部份ALS病患會在發病數年內死亡，知名的物理學家霍金（右）卻與這疾病共存了40多年。



COURTESY OF CHRIS H. HENDERSON. REPRINTED FROM "MOTOR NEURON DEATH TRIGGERED BY A SPECIFIC PATHWAY DOWNSTREAM OF FGF POTENTIATION BY ALS-LINKED SOD-1 MUTATIONS." BY RAOUL ET AL. IN NEURON, VOL. 35, 2002. WITH PERMISSION FROM ELSEVIER (top); COURTESY OF CHRIS H. HENDERSON. REPRINTED FROM JOURNAL OF CELL BIOLOGY, VOL. 147, 1999. © 1999 THE ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS (bottom and inset); DAVID SILVERMAN/Getty Images (Hawking)

## 機器讀心術

有效的ALS治療辦法可能還要再等幾年，不過研究人員已發展出一些儀器，能接收癱瘓病患腦部的訊息，讓患者能夠與人溝通，並執行基本的電腦功能，在某些情況下還可操作輔助儀器。其中有一類輔助儀器稱為腦機介面（brain-computer interface, BCI），需要手術植入電極，這些電極可讀取腦中運動神經皮質（運動控制中心）一小群神經元輸出的信號。

另外還有一型非侵入性的BCI，則能透過固定在頭皮上的電極，接收從百萬個神經元發出的電活性。美國紐約州奧爾巴尼衛生局的華茲沃斯中心的神經科學家沃波（Jonathan Wolpaw）、心理學家賽勒斯（Eric Sellers）和同事，研發了一種這樣的BCI系統。基本上，它就像一個ALS病患的腦波鍵盤。當一個人受到某樣事物的吸引，他的腦部會發出特別的信號。在華茲沃斯系統中（右圖），由17個行列構成的格子按鍵中，有72個字母、數字、標點符號和鍵盤控制，病

患一邊觀看這些符號在電腦螢幕上輪流閃動，當他想要的符號或功能亮起時，使用者的腦部就會發出典型的腦波，然後電腦會處理腦波的速度節率和其他特性，以判定患者想選擇的是哪一個符號或功能。

目前有五名ALS病患使用華茲沃斯BCI系統來書寫和對話，其中一名是科學家，靠著這套科技來管理他的實驗室，另一名患者則用它來傳達簡單但重要的要求和訊息，像是「別套毛衣在我身上」和「小狗尿尿在地上」。



白質中有一段胜肽，是細胞廢物處理系統所必需，也是菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸（NAD，許多代謝反應需要這種小分子）合成酵素的必要序列。當Wld<sup>o</sup>小鼠的神經細胞受損時，軸突退化的速度比較慢。

米布藍德團隊在培養小鼠的神經元後發現，這個突變增強了細胞內NAD合成酵素的活性，額外的NAD分子似乎能夠保護軸突。接著研究人員又進一步證實較高濃度的NAD可刺激細胞內特定的生化反應路徑，而相同的路徑在果蠅和線蟲體內，有延年益壽的功能。此外，像在紅葡萄皮上發現的白藜蘆醇（resveratrol）和其他小分子，也可活化這系列的生化反應路徑，或許也有保護受損神經元之效。現在有數家製藥公司正嘗試開發可刺激NAD路徑而對抗ALS和其他神經退化疾病的藥物。

另一個可能的辦法來自比利時天主教荷語魯汶大學的卡姆列特（Peter Carmeliet）

團隊。他們在研究另一個不同的主題時，發展出了一種體內帶有來自其他物種基因的轉殖鼠。這種轉殖鼠製造血管內皮細胞生長因子（VEGF）的基因有缺陷，而VEGF的主要功能是控制血管的生長和通透性。出人意料的是，這些小鼠竟出現了運動神經元疾病。

科學家想知道如果投送VEGF到神經細胞，是否能延緩小鼠神經元的退化。然而要將治療性蛋白質送入腦和脊髓是一件艱鉅的工作，因為中樞神經系統的血管壁不容許大型分子進出。英國牛津生物醫學公司的阿祖茲（Mimoun Azzouz）和馬扎拉基斯（Nicholas Mazarakis）領導的團隊，以基因療法的方式，使用一種在進入神經細胞後可製造出VEGF的病毒，成功的解決了這項難題。研究人員將病毒注射到缺乏VEGF的小鼠的各處肌肉內，運動神經元的末梢捕捉到病毒後，會將它們運送回

## 神經退化疾病的比較

科學家希望ALS的研究能為治療其他神經疾病帶來一些啟發。以下是各種神經疾病的比較。

### 肌萎縮性偏側硬化症

發病年齡：一般在40-60歲  
病程：通常3-5年  
遺傳關聯：佔10%病例  
受影響神經元：運動神經元  
美國病人數：3萬人

### 杭丁頓氏症

發病年齡：大約40歲  
病程：大約14年  
遺傳關聯：100%  
受影響神經：紋狀體  
（位於左、右腦半球深處）  
美國病人數：3萬人

### 帕金森氏症

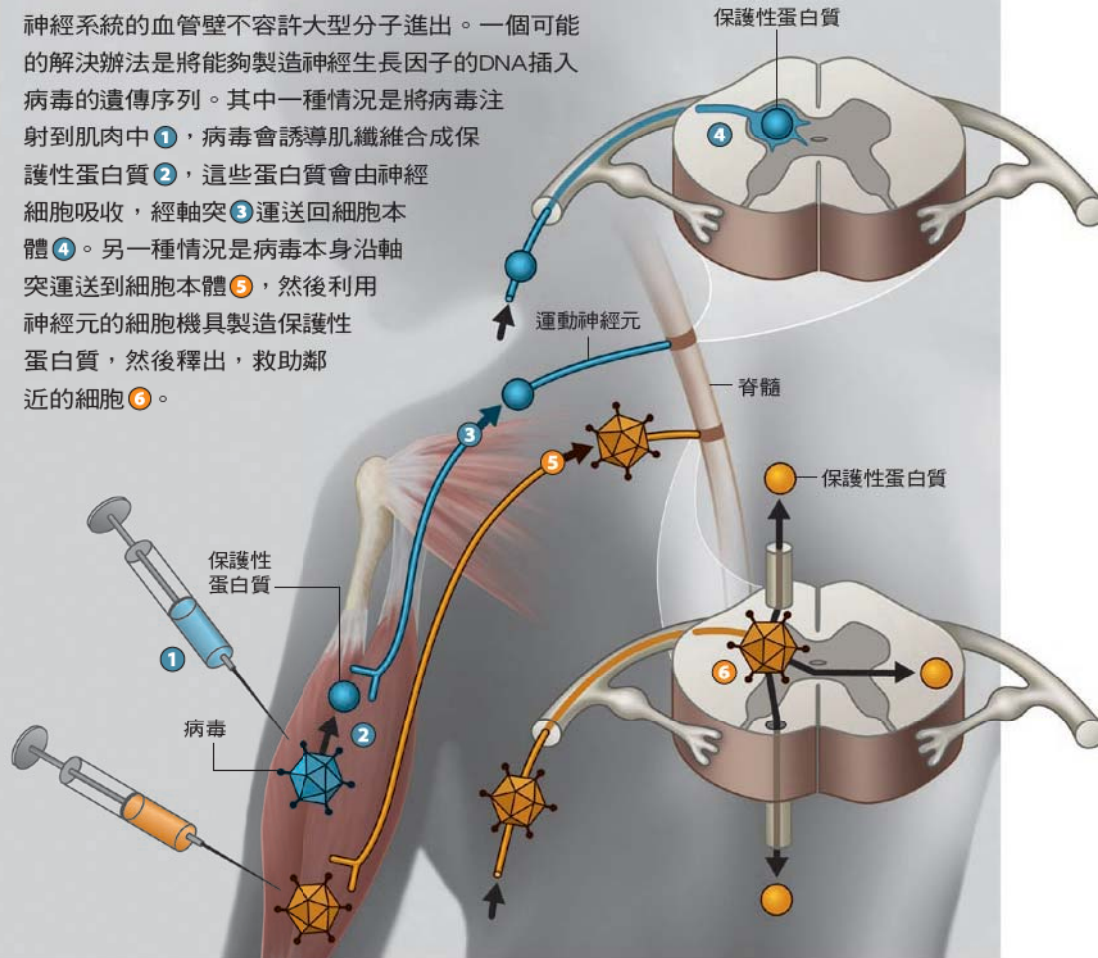
發病年齡：一般在60-70歲  
病程：大約10-20年  
受影響神經：黑質  
（中腦的一部份）  
美國病人數：100萬人

### 阿茲海默症

發病年齡：通常在60-70歲  
病程：大約5-10年  
受影響神經：腦部皮質和海馬  
美國病人數：500萬人

## 病毒輸送術

特定蛋白質能保護運動神經元免於ALS的侵襲，但要將它們送到腦和脊髓卻是一大難事，因為中樞神經系統的血管壁不容許大型分子進出。一個可能的解決辦法是將能夠製造神經生長因子的DNA插入病毒的遺傳序列。其中一種情況是將病毒注射到肌肉中①，病毒會誘導肌纖維合成保護性蛋白質②，這些蛋白質會由神經細胞吸收，經軸突③運送回細胞本體④。另一種情況是病毒本身沿軸突運送到細胞本體⑤，然後利用神經元的細胞機具製造保護性蛋白質，然後釋出，救助鄰近的細胞⑥。



### 可能的ALS治療法

科學家已找出數種可能的治療法，或許能減緩ALS的惡化。

#### 神經生長因子

像血管內皮生長因子（VEGF）和第一型類胰島素生長因子（IGF-1）之類的蛋白質，似乎具有保護運動神經元的功能。然而這些大型分子並不能經血流進入中樞神經系統，因此臨床醫師必須以直接注射或病毒來輸送治療分子。

#### 小分子

一些小分子化合物（像是在紅葡萄皮上發現的白藜蘆醇），或許能刺激NAD的製造而保護神經元。小分子的優點之一是它們可通過血腦屏障。

#### 幹細胞

移植幹細胞可做為生物唧筒，源源不斷地供應受損神經元維生的生長因子。齧齒類動物實驗已顯示幹細胞可移動到受損神經元所在的區域。

#### RNA干擾

合成的RNA可干擾神經元和神經膠質細胞製造有毒的蛋白質。合成RNA會與特定的mRNA（能移動的遺傳訊息傳遞者）結合，使它們無法轉譯出對應的蛋白質。

#### 體能運動

研究顯示讓小鼠定期在轉輪上運動，可減緩ALS的惡化。結合運動和IGF-1療法將有相互促進的效果，比單獨療法還有效。

位於脊髓內的神經本體（見上方〈病毒輸送術〉）。一旦進入神經元本體，病毒開始製造出足量VEGF，藉此延緩小鼠ALS的發作和惡化。

卡姆列特團隊採用了不同的藥物輸送技術，以小型唧筒將VEGF打入罹患ALS大鼠的腦脊髓液中，也可延緩運動神經元的退化，證實直接注射生長因子可保護神經系統。此外，該團隊也發現ALS病人血液內的VEGF濃度明顯偏低。目前卡姆列特與瑞典的神經新星製藥公司（NeuroNova）合作，發展VEGF療法的臨床試驗。

另一個能用於治療的是第一型類胰島素生長因子（IGF-1），這種蛋白質在培養細胞和動物模型實驗中對運動神經元都表現

出明顯的保護效果。美國加州沙克生物研究所的蓋吉（Fred Gage）和同事，以基因工程製造出可生產IGF-1的病毒，然後將它注射到已出現類似ALS病症的小鼠體內（這種小鼠帶有突變的SOD1基因）。病毒從注射的肌肉移動至運動神經元末梢，再運送至細胞本體，然後開始製造IGF-1。研究人員發現，這項治療可延長小鼠30%壽命，可能是因為IGF-1除了直接作用於所在的運動神經元外，也可影響鄰近細胞。科學家正計畫臨床試驗，測試以病毒運送IGF-1來治療ALS病人的效能。

過去幾年來最令人驚訝的發現之一，是運動可以刺激新神經元的生長，改善學習成效，並增加神經系統內生長因子的含

量。而且動物研究也顯示，在創傷和染病後，體能運動可保護神經元。舉例來說，蓋吉和同事發現，讓ALS-SOD1小鼠定期在轉輪上運動，可讓牠們平均的壽命從120天延長到150天。研究人員推測運動可刺激小鼠製造IGF-1，改善牠們運動反應，甚至挽救受損的神經元。蓋吉團隊觀察到這些結果後，決定檢查結合體能運動和IGF-1的療效。驚奇的是，這兩種治療法可產生的效應，比單獨療法顯著多了，那些規律運動並接受IGF-1注射的小鼠，平均可活202天。

最近幹細胞研究的突破，也開拓了治療ALS和其他神經疾病的新途徑。科學家最早的想法是使用幹細胞（可分化出神經元之類特化細胞的前趨細胞）來取代因神經退化疾病而受損的神經細胞，過去幾年來，數項研究顯示植入的幹細胞可做為生物唧筒，將必要的生長因子送至受損神經元，如此一來不僅可保護受損神經細胞，同時還能促進脊髓再生。令人驚訝的是，科學家研究罹患運動神經元疾病的齧齒類動物時發現，移植的幹細胞會移動到受損神經元所在的區域，顯然受傷的組織會釋放出一些分子信號，通知幹細胞前來。新證據顯示，運動神經元和鄰近細胞對運動神經元疾病都有影響，因此移植時應選擇可分化出不同細胞類型的幹細胞，而非只形成運動神經元的前趨細胞。

另一個吸引人的可能治療辦法，是利用RNA干擾（RNAi）這項革命性的發現。RNA干擾是以一段能與特定mRNA（細胞內移動式的遺傳資訊傳送者，可做為製造蛋白質的模版）形成專一性結合的短小RNA序列，當兩者結合時，可阻止mRNA合成蛋白質。研究人員可利用能轉錄出RNAi短鏈的病毒來感染目標細胞，透過RNA干擾現象防止細胞製造有毒的蛋白質。本篇作者艾畢雪領導的研究團隊和牛津生物醫學公司的阿祖茲，已證實這項技術可關閉ALS-SOD1小鼠的缺陷SOD1基

## 要將任何新的辦法轉化為有效的治療方式，都充滿挑戰。

因，而減緩疾病的惡化。

這些實驗的成功鼓舞了研究人員和醫生，他們正籌畫臨床試驗，希望能治療SOD1突變基因導致的家族性ALS病患，這個計畫由克里夫蘭帶領執行。在初步試驗中，研究人員以機械唧筒將合成RNAi片段直接送入病患的腦脊髓液中，這目的是在神經元和膠質細胞內的mRNA製造出有毒的SOD1蛋白質之前，就先與mRNA結合。如果這項新技術在治療ALS病患能獲得理想的成效，未來也可將它應用在治療其他由基因缺陷造成的神經退化疾病。

要將這些新辦法轉化為有效的治療法，仍充滿挑戰。舉例來說，醫生在將可製造出生長因子或RNAi短鏈的病毒送入病患體內前，必須先確定程序的安全性（過去以病毒輸送基因至人體的歷史並不順利）。此外，臨床醫生也必須計算ALS患者有多少肌肉需要注射，才能實際改善病症。理想的情況是，研究人員設計出結合蛋白質和RNAi的治療法，獲得比單一療法更佳的效益。目前有一個稱為ALS協會的非營利組織，正進行藥物臨床試驗，他們結合了兩種已知可延長動物生存的藥物：希樂葆（celecoxib，一種消炎藥，可抑制神經膠細胞過度活化造成的細胞毀滅）和肌酸（creatine，一種胺基酸），由於這些物質都是小分子，很容易就可以送達位於中樞神經系統內的運動神經元。

當然，最佳的結果是研究人員發現了能防止ALS的方法，而不是在症狀出現後才加以治療。要達成這個目標的秘訣在於基因和生活形態，研究人員知道經常運動多少可保護人體，減少神經退化疾病發作的機會，他們現在也開始研究飲食習慣的影響。一旦科學家得知哪些體能運動和食物抵抗ALS效果最佳，我們便能在這可怕疾病侵襲神經系統前先擊潰它。 **SA**

### 延伸閱讀

**Unravelling the Mechanisms Involved In Motor Neuron Degeneration In ALS.** Lucie Bruijn et al. in *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 27, pages 723–749; July 2004.

**Lentiviral-Mediated Silencing of SOD1 through RNA Interference Retards Disease Onset and Progression In a Mouse Model of ALS.** Cédric Raoul et al. in *Nature Medicine*, Vol. 11, No. 4, pages 423–428; April 2005.

**Silencing Mutant SOD1 Using RNAi Protects against Neurodegeneration and Extends Survival In an ALS Model.** G. Scott Ralph et al. in *Nature Medicine*, Vol. 11, No. 4, pages 429–433; April 2005.

**Axon Degeneration Mechanisms: Commonality amid Diversity.** Michael Coleman in *Nature Reviews Neuroscience*, Vol. 6, No. 11, pages 889–898; November 2005.

涂可欣 陽明大學神經科學研究所碩士，美國伊利諾大學遺傳研究所博士研究，現旅居美國，專事科普翻譯。