

· 楊家榮

我過去一年在美國進行的實驗有二，一個題目是探討海藻糖與神經幹細胞移植的合併療法，對於杭丁頓氏症的基因轉殖鼠的病灶是否有更好的效果；另一個題目則是用基因剔除鼠的模式來驗證9-O-acetyl GD3對於發育中的小腦神經元細胞移行（migration）是否有如同以往的文獻中所指出的作用。以下將針對杭丁頓氏舞蹈症的研究發展向各位做一簡介。

杭丁頓氏舞蹈症是一種遺傳性的神經退化疾病，其罹病率並不高。據統計，在美國每百萬人有一百人罹患此病，在亞洲的日本更低，每百萬人才只有3.9人。它的病因是由於第四對染色體內的huntingtin基因的去氧核糖核酸基質的CAG三核苷酸重複序列過多所致（正常人少於35個重複，但在病人的去氧核糖核酸則發現有40~100個重複之多）。而CAG的對應氨基酸為麩胺醯酸（glutamine），過多的麩胺醯酸使得huntingtin蛋白質的電荷改變而產生摺疊錯誤；這種摺疊錯誤的huntingtin蛋白質無法被泛素系統（ubiquitin system）移除，堆積在大腦基底核（basal ganglia）導致該區的神經細胞壞死。而大腦基底核又是統合肌肉運動的所在，這個區域的神經壞死會使得病人產生手舞足蹈（抽筋，無法自我控制的肢體晃動），身體的協調能力變差，憂鬱，記憶受損等症狀。另有幾個遺傳性疾病（齒狀核蒼白球肌萎縮症：Dentatorubropallidoluysian Atrophy；脊髓性肌肉萎縮症：Spinobulbar Muscular Atrophy；小腦萎縮症第一、二、三、六、七型：Spinocerebellar Ataxia Type 1, 2, 3, 6 & 7）也是因為CAG過多重複所致病的，統稱為過多麩胺醯酸疾病（polyglutamine diseases）。

摺疊錯誤的huntingtin蛋白如何造成大腦基底核的神經細胞死亡？這個問題目前仍未有定論。因為huntingtin蛋白質在身體各處都有，為何只會

在特定的部位造成傷害呢？事實上連huntingtin蛋白質的正常生理功能都還不清楚，研究者推測它應該和大腦的某些蛋白質產生作用來調節發育有關；而異常的huntingtin蛋白質就干擾了這個作用而造成神經細胞死亡。而干擾的部位就在紋狀體（striatum），此處神經細胞的粒線體受損，使得這些神經細胞對glutamate等這些興奮性的神經傳遞物質非常敏感，即使正常量的glutamate就足以產生神經毒性。如果把glutamate注射到老鼠的大腦基底核就會產生類似杭丁頓氏舞蹈症的症狀，這個實驗結果可以支持上述的推論。

迄今杭丁頓氏舞蹈症尚無法被治愈。雖然2004年Tanaka M等人發表於Nature Medicine的論文指出海藻糖（trehalose）可有效減緩杭丁頓氏舞蹈症的症狀，但之後尚無更多的論文予以證實。目前被寄予厚望的是細胞療法，將胎兒腦細胞或幹細胞移植到受損的大腦基底核，希望能讓這些移植的細胞存活下來並形成神經連結以修復壞死的神經細胞。細胞療法移植的標的物在1990年初期是胎兒腦細胞，幾個團隊的臨床試驗結果顯示它相當安全。Kopyov OV等人將八到十周的胎兒腦細胞移植入十四個杭丁頓氏舞蹈症病人的側腦室，並以磁震造影（MRI）及正子放射形斷層掃描（FDG-PET）監測移植的細胞的存活與分化情形，結果這十四個病人並沒有明顯的副作用，但是也沒有明顯的運動情況改善。類似的人體試驗分別在波士頓、坦帕（Tampa）進行，實驗結果顯示這些移植的細胞能夠存活下來，並在成人的腦部順利的發育。再者，移植的細胞並無退化的現象，顯示它們並不受病程的影響，且發現在發病初期就進行胎兒腦細胞移植的成功率較發病後期好得多。在法國的克里特爾（Creteil）進行的移植試驗，五個病人中有四個有運動與電生理的數據顯示有明顯的復元情形，且這種運動

改善的復元達到四年之久。然而這些移植的細胞是否能禁得起更久的時間考驗，或者它們也會受到異常的huntingtin蛋白質的干擾而逐漸退化，這些問題仍然未知且需要解決。基於這種思維，所因為幹細胞有持續更新（renew）及分化的雙重能力，以最新的細胞治療方法是將幹細胞移植到紋狀體。目前最多用在細胞療法的幹細胞是神經幹細胞（neural stem cell），因為這種幹細胞屬於多能的（multipotent）幹細胞，可以分化成神經元（neuron），星狀細胞（astrocyte）及神經膠細胞（glia）等多種神經細胞，且它不只在發育中的神經系統被發現，甚至在成體的神經細胞也有。胚胎幹細胞（embryonic stem cell）也曾被用於細胞療法，但因為它取自於受精後約五天的早期胚胎的囊胚體（blastocyte），屬於全能的（pluripotent）細胞，可以分化成除了胎盤等少數幾種細胞以外的所有細胞，所以需要更精確的誘導過程以確認它分化成神經細胞而不是分化成其他種細胞。但因為美國政府基於倫理的考量，否決了聯邦政府擴大幹細胞的研究，所以官方經費資助的研究都只能以目前所分離出來的幹細胞株進行實驗，多少也限制了這種新型的細胞療法

的發展速度，未來仍需要投入更多的研究來驗證其臨床實用價值。

（本文作者為台大藥學系新任助理教授）

### 參考文獻

1. Rosser AE, Dunnett SB. Cell transplantation for Huntington's disease. *Lancet Neurol.* 5:284-285, 2006.
2. Melone MA, Jori FP, Peluso G. Huntington disease: new frontiers for molecular and cell therapy. *Current Drug Targets* 6:43-56. 2005.
3. Dunnett SB, Rosser AE. Cell therapy in Huntington's disease. *NeuroRx.* 1:394-405, 2004.
4. Tanaka M, Machida Y, Niu S, Ikeda T, Jana NR, Doi H, Kurosawa M, Nekooki M, Nukina N. Trehalose alleviates polyglutamine-mediated pathology in a mouse model of Huntington disease. *Nat. Med.* 10:148-154, 2004.
5. Bence NF, Sampat RM, Kopito RR. Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation. *Science* 292:1552-1555, 2001.