

(Hereditary Disease Foundation)，就致力亨丁頓氏症基因的研究。而在1983年詹姆士(James Gusella)博士發現此基因位在第四號染色體短臂的末端。1984年以後各個致力於研究亨丁頓氏症的實驗室更聯合起來，成立一個「亨丁頓氏症聯合研究小組」。

最近，科學家終於從分析九十四位病患的基因中，找出此病共同缺陷所在，此基因被稱為「有趣的副本(IT15)」，而現今已能利用基因探針在產前偵測，以為優生保健諮詢，相信將來發展出有效方法在此病發病前即先抑制基因表現應不只是夢想。

Death)的特殊表現型式之一。

「死亡基因」的發現

Programmed cell Death的另一項重要基因就是一系列「細胞死亡」基因的發現：Robert Horvitz以圓蟲類的C.elegans為研究對象發現一組分別可以殺死細胞、移除死體、及分解殘餘物的基因。其中，Horvitz發現第一步(也是最重要的一步)——殺死細胞的基因只會在將發生Programmed cell Death的細胞中表現。另外，尚有一個基因在這種圓蟲細胞內扮演相反的角色，它會抑制上述使細胞自殺的基因。值得一提的是在哺乳動物也有類似的基因(稱為bcl-2)可保護細胞。這是否暗示著尚有一組類似C.elegans細胞內自殺基因尚未被找到呢？

除此之外，Martin Chalfie也在C.elegans細胞發現另一套與細胞死亡有關的基因，此基因若發生突變可使細胞膜內外離子失去平衡而導致細胞死亡。這組基因原本存在於一群神經細胞內，其若發生突變，可導致神經細胞退化，死亡。有趣的是這些基因發生突變的神經細胞在發生退化變性前有一段很長的時間功能仍相當正常，這種遲發性的退化現象與人類的巴金森氏症，阿茲海默症，亨丁頓氏症等的發病非常類似。Spencer(1987)等人，認為這種相似性對於了解這些疾病具有重要的價值。

相對於Horvitz等人以圓蟲類為模型，Lawrence Schwartz觀察一種蛾類Manduca sexta體節

終結程式發生錯誤？

既定細胞死亡理論可能是神經退化性疾病的線索

王國憲

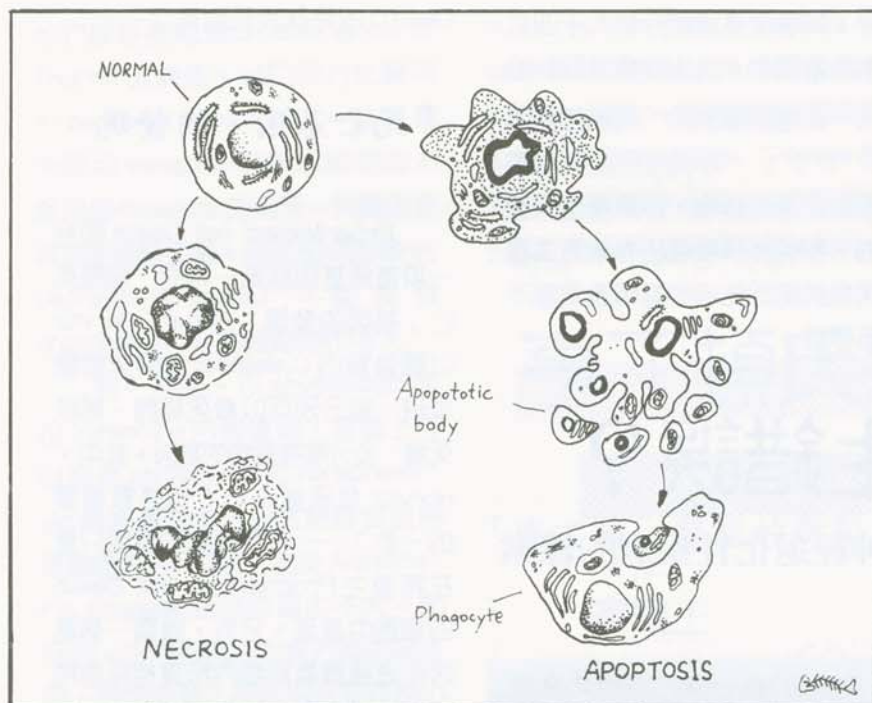
既定細胞死亡(Programmed Cell Death)是一種已由特定遺傳基因決定好的一連串程式，這些基因在受到某種訊號的刺激後，細胞就要依命令結束生命。他們完成發育過程中重要的階段性角色，他們的死也極安詳，幾乎不去驚動免疫系統，產生發炎反應。

近來，科學家發現這種既定細胞死亡程式可能存在於所有種類細胞的遺傳密碼內，假如這個程式執行發生錯誤或被不當地啟動，就可能產生疾病。其中最被關心的就是神經退化性疾病(Neurodegenerative disorders)，包括阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)，巴金森氏症(Parkinson's disease)，亨丁頓氏症(Huntington's disease)，和肌營養不良側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)等。

過去生物學家就已經知道在發育(Development)過程中，某些細胞會製造過多，待它們完成發育過程中特定的功能後，就自然死亡。這種死亡在顯微鏡下的形態與一般我們所熟知的細胞壞死(Necrosis)現象不同。科爾(Kerr, 1972)稱呼它為Apoptosis。Wyllie更詳細描述了細胞發生Apoptosis的形態學特徵，包括染色質在細胞核邊緣聚集，細胞膜表面的水泡(bleb)，細胞內的胞器維持完好等。而一個

很重要的特徵是DNA會碎裂成約200個鹽基大小的片斷，若把此細胞的DNA抽取出來電泳，可發現很特殊的「DNA階梯」(DNA ladder)現象。

Apoptosis的發生牽涉到許多大分子(RNA, 蛋白質)的合成，它被認為是一種主動的細胞自殺行為，有別於傳統上認為細胞死亡乃受毒性刺激或老化所致的觀念。我們認為Apoptosis代表了「既定細胞死亡」，(Programmed Cell



細胞發生壞死與發生Apoptosis的過程比較。可見發生Apoptosis時，染色質碎裂成數個片斷，並且較濃染。

間肌肉(intersegmental muscles)，也發現有 Programmed Cell Death 現象。在這些肌肉細胞死亡之前，特定蛋白質的合成會明顯增加，其中包括泛素(Ubiquitin)及 Apolipoprotein III。Ubiquitin 先前已被證實 Alzheimer's disease 等疾病的致病機轉上扮演相當重要的角色，即細胞內 Ubiquitin 的堆積可使細胞內重要的蛋白質溶解，而使細胞死亡。令人驚訝的是 Schwartz 發現蛾和人的 Ubiquitin 分子構造竟完全相同。在其它動物例如果蠅，也有類似的細胞死亡基因被科學家們陸續發現。

人類的 bcl-2 基因

至於人類細胞的研究，也已經

找到若干的證據。Korsmeyer 等人在 1990 年最先提出一種可以阻斷細胞發生 Apoptosis 的基因，就是前面提到過的 bcl-2。他是在研究人類淋巴瘤(follicular lymphoma)時發現 bcl-2 的過度表現使得淋巴球生命延長，最後淋巴球生長失去控制而演變成淋巴瘤。

最近，Korsmeyer 的實驗室正在進行一項調查 bcl-2 基因在神經系統分布情形的計劃，他發現在胚胎發育時 bcl-2 在整個神經系統均存在，但是出生後減少至只出現在某幾個特定區域。同時，bcl-2 在中樞神經(CNS)的分布隨年紀增加而遞減，而在周圍神經(PNS)卻沒有此現象。Korsmeyer 認為由 bcl-2 在成人及胚胎之神經系統內分布情形可推測 bcl-2 基因在胚胎神經系統扮演一項很重要的保護作

用使 Programmed Cell Death 受抑制。

在這之後，Bredesen, Hardwick 等人又進一步發現 bcl-2 可保護細胞在多種不利狀態下不致死亡，包括病毒感染、自由基、生長素缺乏、低糖、細胞膜過氧化(peroxidation)等。

神經退化性疾病的謎將被解開

至此，我們也許要問：是什麼因素使細胞啟動這一終結自己的程式呢？研究神經系統內 Programmed Cell Death 的先驅 Eugene Johnson 以老鼠為模型發現當神經生長因子(Nerve Growth Factor, NGF)缺乏時，神經細胞就開始激活一群基因，特別是與調節細胞循環(Cell Cycle)有關的基因，使細胞循環無法有秩序進行，最後導至神經細胞死亡。另外，許多神經系統內的興奮性傳導物質的過度活化，也是可能導至細胞啟動死亡基因的元凶。這些假說目前正被積極地驗證中。例如底下所舉的亨丁頓氏症，及肌營養不良側索硬化症(ALS)的例子。

過去對於亨丁頓氏症及 ALS 的研究都指向由於神經細胞能量代謝障礙，引起細胞膜上 N-methyl-D-aspartate(NMDA)接受器的活化，使 Glutamate 等興奮性傳導物質過量結合至接受器，造成神經毒性，此即「興奮性毒性說」(excitotoxicity hypothesis)。

近年來開始有人懷疑這種興奮性毒素(excitotoxin)可能不當地

激活了 Pro-programmed Cell Death 的機轉，然而，至目前為止仍沒有充份證據顯示出他們的關聯。

相對於亨丁頓氏症，Pro-programmed Cell Death 在巴金森氏症所扮演的角色就較有說服力。例如 Robert Burke 等人嘗試在胚胎期間利用 Quinolinic acid (一種 excitotoxin) 破壞紋狀體 (striatum)，發現位在黑質 (Substantia Nigra) 的多巴胺神經元在成年時有減少的現象，而這些死去的神經元其顯微結構是典型的 Apoptosis。

我們知道，黑質內的多巴胺神經元投射到紋狀體，而另一方面紋狀體細胞會相對地提供滋養物質給黑質多巴胺神經元，這就是近年來愈來愈被接受的「目標物衍生神經滋養學說」(Target-derived neurotrophic hypothesis)。

Burke 認為在發育期時，紋狀體神經元受 Quinolinic acid 的破壞導致其可提供發育中的黑質多巴胺神經元的滋養因子減少，而使黑質神經元在成年期提早退化、消失，引起巴金森氏症。

至於阿茲海默症是否與 Pro-programmed Cell Death 有關呢？Neil Kowall (1992) 曾提出 Beta-amyloid 在 in vitro 的研究裡具有使神經元發生 apoptosis 的作用；Christopher Filley 醫師曾提到阿氏症病人的痴呆 (dementia) 程度與神經元的死亡及突觸消失數目成正比。Programmed Cell Death 與此病的關係目前尚無確切答案，需要更多研究去投入。

總之，目前科學家們已愈來愈相信所有種類的細胞均含有一套為自己的死亡所設定的基因，這個程

式是正常發育所需。假使某種原因使這個程式失去控制，很可能會導致至多種神經系統 (及非神經系統) 的疾病 (Neurodegeneration)。所以，若可確切找到這個「死亡基因」的機轉，將可為許多神經系統的疾病開啓一條新的治療甚至預防的途徑。

References:

- 1 Burke RE et al (1992), Neonatal hypoxic-ischemic or excitotoxic striatal injury results in a decreased adult number of substantia nigra neurons. *Neurosci* 50 :559-569.
- 2 Chalfie M et al (1990), The identification and suppression of inherited neurodegeneration in *C. elegans*. *Nature* 345: 410-416.
- 3 Henneberry RC (1989) The role of neuronal energy in the neurotoxicity of excitatory amino acids. *Neurobiol of Aging* 10:611-613.
- 4 Hengartner M et al (1992), *C. elegans* gene *ced-9* protects cells from programmed cell death. *Nature* 356:494-499.
- 5 Kerr JFR et al (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide range of implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26:239-257.
- 6 Novelli A et al (1988), Glutamate becomes neurotoxic via the NMDA receptor when intracellular energy levels are reduced. *Brain Res* 451:205-212.
- 7 Rose CD et al (1993), Mechanisms of programmed cell death and their implications for the brain. *Neurodegeneration* 2:287-298.
- 8 Zhong LT et al (1993), Bcl-2 inhibits death of central neural cells induced by multiple agents. *PNAS* 90:4533-4537.

1 82年6月《台灣醫界》Mayo Clin Proc, June 1993

2 36卷第6期.481；陳榮基 VOL.68 Pg.578.J.Eric Ahlskog.

3 Neurology 43 January 1993: 1-7.Christopher G.

4 Nigral Degeneration in Parkinson's Disease; J.O.Rinne; Movement Disorders VOL.8, Supplement

1.1993 pp.S31-S35. 5 Bhatt MH et al: Position Emission Tomography Suggests that the

Rate of Progression of idiopathic Parkinsonism is slow. *Ann Neurol* 1991, 29: 673-677

6 Johnson WG et al: Twin Studies and the Genetics of Parkinson's Disease. *MOV.Disord* 1990,5: 187-194

7 Peter Riederer et al: Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery* 1992,5: 295-300.

8 M.B.H.Youdim et al: The possible Role of Iron in the Etiopathology of Parkinson's Disease. *MOV. Disord* VOL.8 NO. 1993 p1-12