

細胞骨架與神經退化性疾病

謝 松 蒼

前 言

神經細胞本體通常直徑為數十微米，但其細胞質突起 (cytoplasmic process) 所構成之軸突 (axon) 可長達數十公分至一公尺長 (以正常成年人為例，神經細胞本體在腰部脊髓及背根神經節，而最長的神經軸突末梢在足底)，雖然軸突是神經細胞本體的延伸，然而軸突與神經細胞本體及樹突 (dendrite) 在超微結構上有相當大的差異 (表1)，最顯著的特點是神經細胞本體有相當豐富的顆粒性內質網 (granular endoplasmic reticulum 或稱粗內質網 (rough endoplasmic, rER)，但軸突內僅有平滑內質網 (smooth endoplasmic reticulum, sER)；粗內質網的主要功能是合成蛋白質，顯而易見，軸突內的胞器無法合成蛋白質，因而無法自給自足，必須仰賴神經細胞本體，以維護軸突之健全。因此軸突發展出相當複雜的細胞骨架 (cytoskeleton) 及軸突運送系統 (axonal transport system，或稱 axoplasmic flow)，細胞骨架用以維持軸突形態及結構之完整，軸突運送系統則負責軸突代謝之需要。過去對於細胞骨架的研究著重於兩方面：(1) 細胞生物學研究，了解細胞骨架其基本構成物的生化特性，(2) 神經病理學研究，發現許多神經退化疾病的共通特徵是絲狀病理變化 (filamentous

pathology)；然而這兩種研究一直都是平行進行，直到最近 10 年來，因為基因轉殖研究 (transgenic study) 的興起，使這兩方面的研究有了交集，因而了解到細胞骨架結構的改變，可以影響到軸突傳送系統，進而與絲狀病理變化的形成有關。

神經細胞骨架

軸突的橫切面，於電子顯微鏡的觀察 (圖1)，可以發現軸突內除了粒線體 (mitochondria)、平滑內質網、小泡 (vesicles) 以外，最顯著的細胞骨架成分，依直徑可區分為三類：微小絲 (microfilaments)，神經小絲 (neurofila-

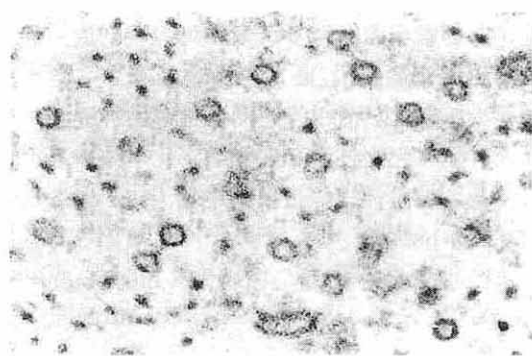


圖1：電子顯微鏡下之神經軸突橫切面

表1. 神經細胞本體及其突起超微結構之比較

	細胞本體	軸突	樹突
胞器			
粗內質網	+	-	+
平滑內質網	+	+	+
細胞骨架			
微小管/神經小絲相對量	相近	神經小絲多	微小管多
神經小絲磷酸化	未磷酸化者多	磷酸化者多	未磷酸化者多

ments)及微小管(microtubules)。於傳統的金屬染色,如銀沉澱染色(silver impregnation),在光學顯微鏡下可以把神經小絲及微小管合併染出,合稱神經小纖維(neurofibrils),然而在電子顯微鏡下,各種細胞骨架的結構可以清楚地區分。

1. 微小絲:微小絲是肌纖蛋白(actin)的聚合體,為直徑6-8 nm的絲狀結構,通常緊鄰於軸突膜(axolemma)的下方(sub-axolemmal area)或是位於生長錐(growth cone),與軸突再生(axonal regeneration)時之神經芽生長(sprouting)關係密切。

2. 神經小絲:是直徑8-10 nm的絲狀結構,為神經細胞特有之中間絲蛋白(intermediate filaments),神經小絲同時也是大型神經細胞及軸突最主要的細胞骨架物質,其真正功能仍未知,但其儲積與神經細胞及軸突的退化、死亡有關。

3. 微小管:為是直徑20-25 nm的管狀結構,是由微小管絲蛋白(tubulin)構成的聚合體,為小型神經細胞或無髓鞘神經(unmyelinated nerve)的主要成分,微小管與軸突運送系統關係密切。

這些細胞骨架結構的研究通常是以極低溫冷凍碎裂法(deep etch and freeze fracture)為之,而於電子顯微鏡下觀察,可以看到這三種組成的三度空間結構(圖2),微小管有如主幹,而神經小絲則位於微小管之間,相鄰的神經小絲之間則可見突起側枝(sidearms);化學結構上,這些突起側枝是神經絲蛋白的尾端(tail of neurofilament protein)。

上述細胞骨架都是由單體(monomer)所

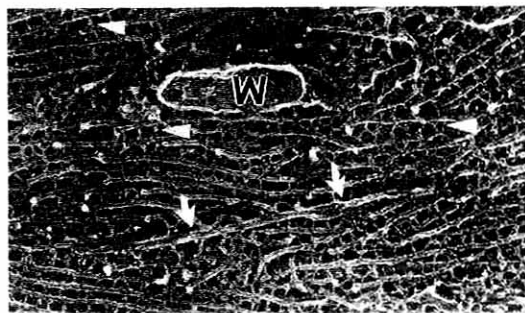


圖2:以極低溫冷凍碎裂法觀察細胞骨架結構(取材自推薦讀物3)

構成的聚合體(polymer),有些單體在各種細胞是類似的,如肌纖蛋白及微管小絲蛋白;有些單體,主要是中間絲蛋白,則因為存在細胞的不同,而有不同的名稱,如神經絲蛋白。

微小絲

微小絲是由肌纖蛋白所構成的聚合體,單體的肌纖蛋白稱為G型肌纖蛋白(G-actin)為梨形構造,其聚合化形成一線狀結構,稱為F型肌纖蛋白(F-actin),F型肌纖蛋白的聚合化需要來自ATP水解的能量;兩條F型肌纖蛋白互相纏繞形成線狀結構,即是電子顯微鏡下所見之微小絲。在肌肉細胞,肌纖蛋白是構成肌肉細胞收縮的重要元件;在神經軸突,由肌纖蛋白所構成的微小絲可能與軸突的移動有關。神經軸突的微小絲通常甚短(小於0.5微米),多位於細胞膜下方(submembranous area),相鄰的微小絲約相隔200nm。

微小管

微小管是由微管小絲蛋白所構成的聚合體,微管小絲蛋白有三類:甲型微管小絲蛋白(α -tubulin),乙型微管小絲蛋白(β -tubulin),丙型微管中絲蛋白(γ -tubulin);所構成的微小管是有方向性(polarity),一般在細胞本體處為負端(minus end),相當於分裂細胞的中心體(centrosome),又稱為微小管結構中心(microtubule-organizing center, MTOC),而微小管的生長端(growing end)為正端(plus end)(圖3)。以一個甲型微管小絲蛋白及一個乙型微管小絲蛋白構成的雙體(heterodimer)為構成微小管之基本單位,通常每微米約有1600個此種基本單位,有2分子GTP結合於其上,帶有GTP的雙體基本單位加入微小管的正端,稱為聚合化(polymerization),在此同時水解的雙體基本單位也會脫離微小管,稱為去聚合化(depolymerization),藉著GTP的水解,造成微小管的成長與萎縮(growth and shrinkage),此稱為動態不穩定性(dynamic instability)。除了神經細胞外,其他富含微小管的細胞包括分裂

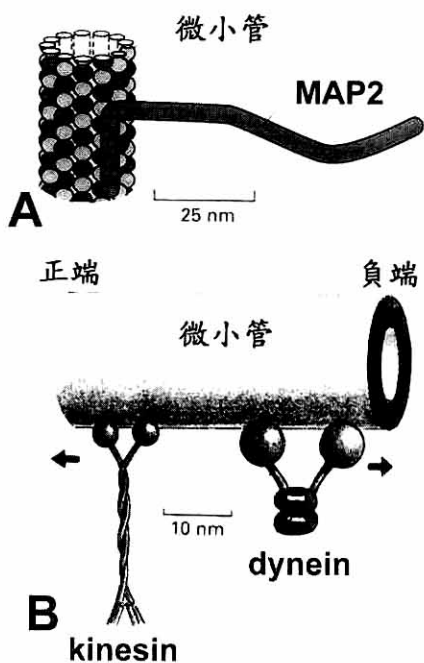


圖3：微小管的構造圖示(A)微小管是由甲型及乙型之微管小絲蛋白（以深灰色及淺灰色之球狀結構代表）組合而成的聚合體，其上有微小管相關蛋白第二型(MAP2)。(B)微小管上物質的移動是藉著二種微小管動力，其中動力素(kinesin)向微小管正端移動，而回力素(dynein)則向負端移動。（取材自推薦讀物1）

中的細胞，纖毛細胞(ciliated cell)，分裂間期細胞(intrephase cell)；也許名稱不同，如纖毛(cilium)，然而其基本結構是類似的。

微小管是一動態結構，聚合化與去聚合化的程度決定了微小管的結構，更進一步影響細胞的完整性，有些抗癌化學治療所使用的製劑可以因影響聚合化或去聚合化，而達到治療效果；因為微小管是神經細胞及許氏細胞(Schwann cell)的重要成分，化學治療藥物也會造成神經毒性(neurotoxicity)(表2)。這些藥物的作用機轉可分以下幾型：

1. 造成去聚合化：又可分為(1)阻止微管小絲蛋白或基本單位加入微小管，如治療痛風的秋水仙素(colchicine)，實驗用藥物 nocadazole，(2)形成微小管之類結晶聚集(paracrystalline of microtubule aggregates)，因而造成類似去聚合化

的效果，如 vincristin 及 vinblastine，二者皆可因為使神經細胞及許氏細胞受傷，而造成周邊神經病變。

2. 造成聚合化：藥物與微小管聚合物緊密鍵結，而造成穩定微小管的結果，太平洋紫杉(Taxol)屬於此類，亦會造成周邊神經病變。

在電子顯微鏡觀察下，可以發現微小管有規律性間隔的突起，這些突起的化學成分是微小管相關蛋白(microtubule-associated protein, MAP)，以微小管相關蛋白第一型(MAP1)、微小管相關蛋白第二型(MAP2)或 tau 蛋白質(τ protein)等來命名，目前認為這些微小管相關蛋白與維持微小管功能，或在神經發育、再生的階段有關。一般認為微小管在神經細胞最大功能，是相當於軸突傳送系統的高速公路，各種不同的化學物質，藉著不同的運送工具在微小管上運送。

中間絲蛋白與神經小絲

中間絲蛋白廣泛存在於各種細胞，有細胞特性，亦即各種不同細胞的中間絲蛋白的結構有相同之處，亦有變異的部分，而這些變異的部分即可能與中間絲蛋白的功能有關，各種不同細胞的中間絲蛋白有不同的名稱，其比較如(表3)所示，比如存在於表皮細胞(keratinocyte)有酸性表皮中間絲蛋白(acidic keratin)及鹼性表皮中間絲蛋白(basic keratin)，存在於星狀細胞者稱為神經膠絲狀酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)；病理診斷上，可以利用中間絲蛋白的免疫化學染色，判斷一些腫瘤細胞的來源。構成神經小絲的三種中間絲蛋白稱為高分子量神經絲蛋白(high-molecular weight neurofilament, NFH，分子量約200，又稱NF200)，中分子量神經絲蛋白(middle-molecular weight neurofilament, NFM，分子量約140—145，又稱NF140)，及低分子量神經絲蛋白(low-molecular weight neurofilament, NFL，分子量約68—70，又稱NF70)。目前有關神經絲蛋白之中文譯名尚未統一，在本文以“神經小絲”稱呼電子顯微鏡下所見之10 nm結構，而以“神經絲蛋

表2、影響微小管的藥物

藥物	作用機轉	神經毒性
秋水仙素, Nocadazole, Colcemid	抑制微管小絲蛋白加入微小管，造成去聚合化	無
Vincristine, Vinblastine	造成微小管之類結晶聚集，因而發生去聚合化	周邊神經病變
太平洋紫杉	使微小管聚合體變穩定	周邊神經病變

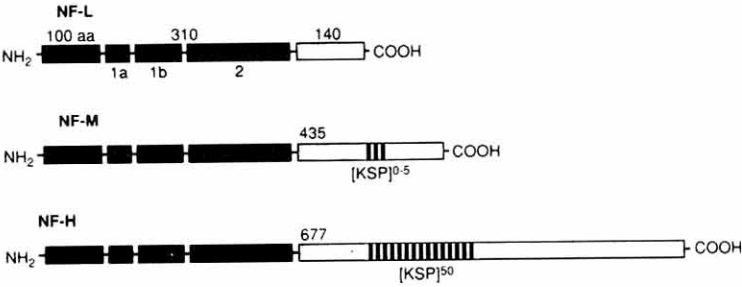


圖4：神經絲蛋白之化學結構
(取材自推薦讀物6)

表3.中間絲蛋白的組織特异性

中間絲蛋白	存在組織
Keratin, basic	表皮細胞
Keratin, acidic	表皮細胞
Glial fibrillary acidic protein	星狀細胞
Neurofilament	神經細胞
Lamin	細胞核
Nestin	原始神經細胞

白”稱呼各單一蛋白質之化學成分。

中間絲蛋白的基本化學結構是以桿狀區（rod domain）為骨幹，這是一含有 310 個胺基酸的區域，在各型的中間絲蛋白，桿狀區胺基酸的組成類似；再加上頭端（head domain，即胺基端，NH₂端，簡稱 N 端，頭端的胺基酸）略有不同；最大的差異在於尾端（tail domain，即酸基端，COOH 端，簡稱 C 端）。以神經絲蛋白為例（圖4），在電子顯微鏡下所觀察到的直徑 10 nm 的神經小絲，是由三種神經絲蛋白有規則的排列而成：由三種神經絲蛋白的桿狀區構成神經小絲的主幹，而中分子量神經絲蛋白及高分子量神經絲蛋白的尾端則構成神經小絲的突起側枝。和其他中間絲蛋白相比較，神經絲蛋白的化學結構特點是其尾端有相當長的三個胺基酸（lysine-serine-proline，以 KSP 代表這三個胺基酸）構成的反覆片段（KSP repeats），這

些反覆片段在高分子量神經絲蛋白的尾端可高達 50 個之多，因為絲胺酸（serine）可以接磷酸根，因此 KSP 反覆片段使神經絲蛋白具有被高度磷酸化的可能性；這是體內所有蛋白質中，被磷酸化潛能最高的一種蛋白質。

在發育過程中，低分子量神經絲蛋白是最早出現的，中分子量神經絲蛋白及高分子量神經絲蛋白在出生後才出現，顯示神經絲蛋白的磷酸化（neurofilament phosphorylation）是神經系統較晚期的成熟現象才具有。低分子量神經絲蛋白為神經小絲的組合（assembly）所必須；研究顯示，單只有低分子量神經絲蛋白，仍可形成神經小絲，與正常神經小絲相比，只是絲間距（inter-filament space）較小，意味著突起側枝的磷酸化可能與維持相鄰神經小絲間的距離有關。以組織免疫染色的研究發現，磷酸化的神經絲蛋白在神經細胞的分佈位置亦有所不同：未磷酸化的神經絲蛋白（non-phosphorylated neurofilaments）主要分佈於神經細胞本體及樹突，而磷酸化的神經絲蛋白（phosphorylated neurofilaments）通常僅見於神經軸突（圖5）；神經細胞本體只有在受傷或退化時，才會有磷酸化的神經絲蛋白出現；因此，磷酸化神經絲蛋白出現於神經細胞本體時，意味著這一神經細胞或是退化，或是神經軸突受傷（axonal injury）的反應，即染色

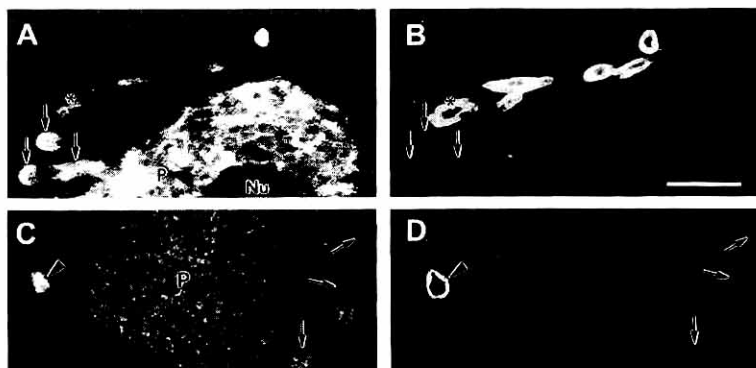


圖5：磷酸化與未磷酸化神經絲蛋白的分佈：以免疫螢光雙重染色(double labeling immunofluorescence)可觀察到磷酸化神經絲蛋白在正常神經細胞，只存在於神經軸突，而未磷酸化的神經絲蛋白則存在於神經細胞本體與軸突。(A)與(B)為同一神經細胞，(A)為磷酸化神經絲蛋白，不存於神經細胞本體(白色箭頭)，只存於軸突；軸突外有髓鞘，可以(B)的髓鞘染色而確認。(C)與(D)為同一神經細胞，(C)為未磷酸化神經絲蛋白，(D)為髓鞘染色。

質溶解(chromatolysis)。

神經絲蛋白的功能

如果將神經系統或神經細胞的蛋白質萃取作成份分析，則會發現最多量的成份蛋白質是神經絲蛋白，這一結果與電子顯微鏡下所觀察到的現象：神經軸突內神經小絲的量遠大於微小管的量，是互相吻合的。為什麼神經系統要合成這麼多量的神經絲蛋白，亦即神經絲蛋白的功能為何？

早期的研究注意到如果把神經截斷(transection)，則在一個月之內，神經的近端殘枝(proximal stump)會有發現明顯的軸突萎縮(axonal atrophy)現象(圖6)。計算這些萎縮的軸突內細胞骨架，發現微小管的數量並沒有明顯的減少，但神經絲蛋白的數目確有明顯的減少，而且神經絲蛋白的數目與神經軸突的直徑是成線性關係；這些研究顯示，軸突的直徑與神經絲的數目有相當密切的關係。

目前的看法是神經軸突的生長可以分成兩個層次，第一個層次是神經軸突的延伸(elongation)，也就是從神經細胞發出神經軸突，這些神經軸突必需找到其標的細胞(target cells)，這一個步驟主要是依賴微小管及微小絲，因此生長

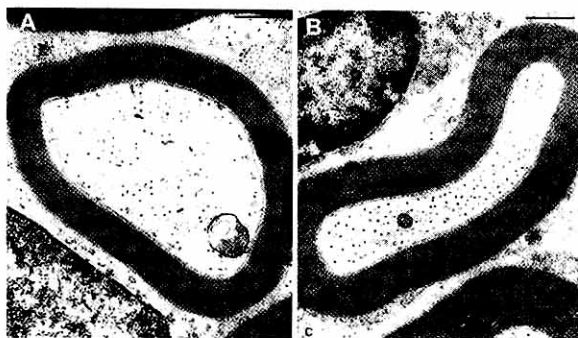


圖6：神經軸突萎縮與神經受傷及神經小絲含量的關係(A)為正常之神經軸突，(B)為神經截斷後近端殘肢之神經軸突，(B)的直徑比(A)小(取材自推薦讀物6)

雖通常富含微小絲及微小管，使神經軸突可以延伸；一旦神經軸突已經與標的細胞形成突觸(synapse)聯繫，此時神經軸突就會開始另一階段的成長，這種成長稱為橫向的生長(radial growth)，也就是讓神經軸突變粗，這時所需細胞骨架物質就是神經小絲，亦即神經小絲可使神經軸突的直徑變大。

神經軸突直徑變大對於神經傳導有什麼樣的益處？經過物理與數學的模式計算，發現神經軸突的直徑大小與神經的傳導速度有密切的關係；也就是神經軸突越粗，則神經的傳導速度越快。在

有髓鞘神經軸突（myelinated axons），若神經軸突直徑以微米（ μm ）為單位，神經的傳導速度以公尺/秒（ m/s ）為單位，則兩者形成線性的關係，大約是直徑的 5.8–6 倍（圖 7）；比如直徑為 10 微米的神經軸突為例，其傳導速度約為 60m/s ，因此神經軸突直徑的大小對於神經傳導有深遠的影響。

現有的研究數據顯示有幾種情況下神經軸突

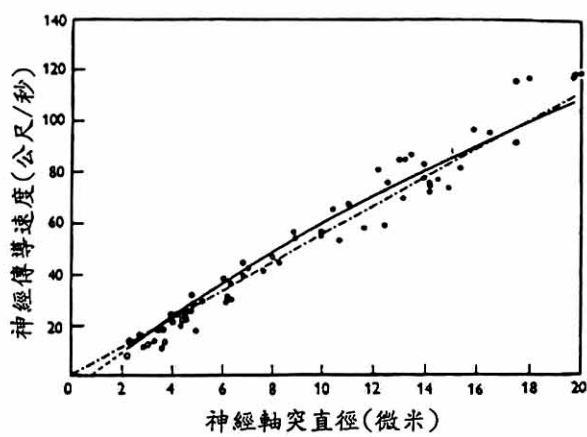


圖 7：神經軸突直徑與神經傳導速度之關係：於有髓鞘軸突，神經傳導速度與神經軸突直徑呈線性關係。實心及空心圓心代表不同實驗所得之值，實線及虛線代表不同模式所得之預測值。（取材自推薦讀物 11）

的直徑可以改變（圖 8）：首先是在發育的過程中，大的神經軸突來自於較大的神經細胞；以背根神經節（dorsal root ganglia）的感覺神經元為例，有大型的感覺神經元及小型的感覺神經元，大型感覺神經元發出大直徑有髓鞘神經軸突，小型感覺神經元發出小直徑有髓鞘神經軸突，或是無髓鞘神經軸突；也就是神經軸突的大小已經在基因的層次決定了，就如同父母的身高會影響到小孩的身高。第二個層次是神經軸突所接觸到的標的器官的體積，如果標的器官有萎縮的現象或神經軸突與標的器官連結失去了，如神經截斷之後發生瓦氏神經退化（Wallerian degeneration），則神經軸突以及神經細胞會變小萎縮。反之如果增加標地器官的體積，則神經軸突與神經細胞也會相對變大。前面提到在神經截斷以後，近端殘枝神經軸突的直徑變小與第二種機轉有關。

從 80 年代開始，因為神經軸突的大小與神經絲蛋白的含量有關，所以有一連串的研究，希望去探討這一假設的正確性。目前有幾種證據顯示神經絲蛋白與神經軸突的大小有直接的關係；除了前述的神經截斷之後神經軸突發生萎縮的研究以外，另一類的研究是在基因層次，改變神經細胞內的神經絲蛋白含量，亦即除去神經絲蛋白的基因，這種神經絲蛋白被剔除的動物有兩類，一

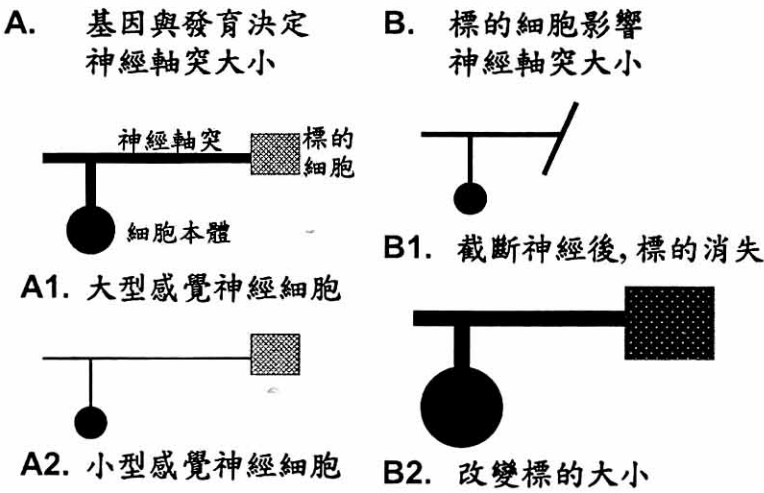


圖 8：影響神經軸突直徑的因素：基因決定了神經細胞的表現型及神經軸突直徑，而後天因素（即標的器官的大小或有無）亦可以改變神經軸突的直徑。

類是自然的點突變 (point mutation)，發生於一種日本的鵪鶉 (Japanese quail)，這些突變的日本鵪鶉，其低分子量神經絲蛋白基因有一過早結束譯碼 (premature termination codon) 的缺損，因而無法合成神經絲蛋白，這種缺少神經絲的日本鵪鶉，稱為 *qvl*，其神經軸突的直徑跟具有正常基因的鵪鶉小多了。另外一類的研究則進行於基因剔除的小鼠 (knock-out mice)：如果把小鼠的低分子量神經絲蛋白基因剔除，這些基因剔除的小鼠仍然能夠長大，但在神經軸突內幾乎發現不到神經絲蛋白，而其神經軸突的直徑比正常老鼠要小的多。這些研究顯示，神經絲蛋白並非生存所必須，但確是影響神經軸突大小的主要因素。

軸突運送系統

神經軸突本身並不具有蛋白質的合成能力，所以神經軸突的維持必須仰賴於神經細胞本體源源不斷的輸送軸突所需的物質，為達成此需要，就有軸突運送系統的存在。依照運送速度的快慢，軸突運送系統可分成兩類 (表4)：一類是快速軸突運送系統 (fast transport)、一類是緩速軸突運送系統 (slow transport)。快速軸突運送系統的運送速度每天約 9—36 公分，輸送的物質主要是小泡，通常這些小泡中含有酵素或是神經傳導物質。緩速軸突運送系統的輸送速度約為每天 1—3.5 毫米，主要是運送細胞骨架物質。快速軸突運送系統，是雙向的傳遞，也就是可以從細胞本體把所合成的蛋白質 (包括酵素及神經傳導物質) 往軸突的末梢運送，稱為順向運送 (anterograde transport)。另一類稱為逆向運送 (retrograde transport)，通常由神經末梢所接收的

一些物質 (可能是神經營養物質，neurotrophin 或者是來自於末梢的一些訊息物質，甚至有害的毒性物質)，會經逆向運送系統送到細胞本質，使細胞本體依據這些訊息調節蛋白質的製造；當然也可能因此造成神經細胞的傷害，比如毒性物質可藉此基轉傷害神經細胞。緩速軸突運送系統運送的細胞骨架，如中間絲蛋白通常以單體運送。在神經軸突的每一個區域，有單體—複合體間的平衡 (monomer—polymer equilibrium)，緩速軸突運送系統主要是運送這些單體，汰換較舊的細胞骨架成分物質。

微小管相當於鐵道，通常附著於微小管上的物質包括微小管相關蛋白質以及回力素 (dynein) 以及動力素 (kinesin)，後兩類物質相當於鐵軌上的貨車。快速軸突運送系統主要是依靠動力素及回力素為微小管動力 (microtubule motors)，動力素主要負責順向運送，回力素則負責逆向運送；最近的研究發現，動力素是一大群蛋白質，稱為動力素超蛋白質家庭 (kinesin superfamily proteins, KIFs)，有各種不同的蛋白質成分，而這些蛋白質很可能每一種就負責從神經細胞本體向神經的末梢運送某一種蛋白質。

絲狀病理變化

神經絲蛋白的功能雖然研究有限，然而神經絲蛋白的異常所致的病理變化卻很早就已被觀察與描述，這一類的病理變化在電子顯微鏡下，主要是神經小絲或微小管的堆積，因此統稱為絲狀病理變化 (filamentous pathology)，不同原因與機轉所造成的絲狀病理變化，會發生在神經細胞與軸突的不同位置 (表5)。在 60 年代，主

表4. 軸突運送系統

類別 (速度)	運送物質
軸突快速運送系統	
(1-4 $\mu\text{m/s} \approx 9\text{-}36 \text{ cm/d}$)	
順向運送	分泌小泡，傳導物質，酵素，醣蛋白
逆向運送	神經營養物質，細胞膜，末梢回收物質
軸突緩慢運動系統	
(0.01-0.04 $\mu\text{m/s} \approx 1\text{-}3.5 \text{ mm/d}$)	微小管蛋白，神經絲蛋白，微小絲蛋白

表5.絲狀病理變化

細胞骨架異常	位置	病名
神經小絲	神經細胞本體	運動神經元疾病 神經絲蛋白轉殖小鼠 突變型SOD轉殖小鼠
神經小絲	近端神經軸突	IDPN 中毒
神經小絲	遠端神經軸突	2, 5HD 中毒
微小管	遠端神經軸突	丙醯胺
微小管相關蛋白 tau	細胞外神經絲狀纏結	阿爾茲海默病
類澱粉前驅蛋白	細胞內老年斑	阿爾茲海默病

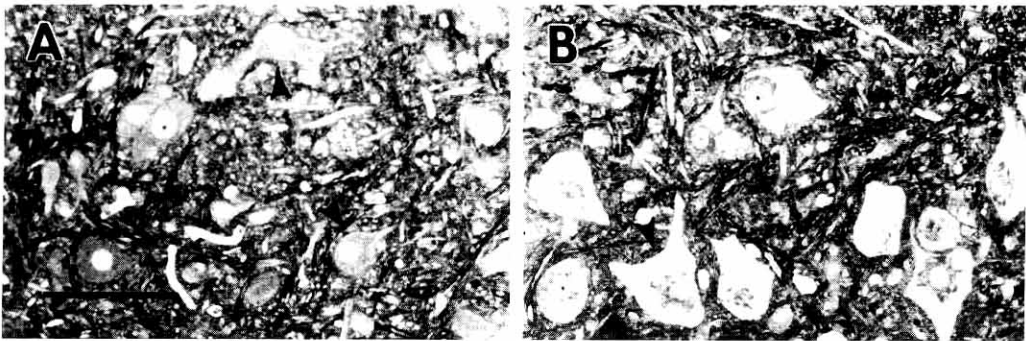


圖9：神經小絲堆積於神經絲蛋白基因轉殖小鼠之運動神經元：(A)為正常的小鼠運動神經元，(B)為轉殖小鼠，其運動神經元細胞本體因神經小絲的堆積，因而染色變為接近白色，同細胞本體亦因而腫脹。

要是神經病理學的觀察，如神經細胞本體的神經小絲堆積是運動神經元疾病（motor neuron disease）的早期變化之一；這一發現的動物實驗證據在 90 年代因為基因轉殖小鼠(transgenic mice)的研究而確認。在前述的測試神經絲蛋白功能的研究中，另一個研究方向是在基因的層次改變，使神經細胞超量製造(over-expression)神經絲蛋白，此即基因轉殖的基本目的。這些神經絲蛋白的基因轉殖小鼠（neurofilament transgenics）的共通表現是這些轉殖小鼠在出生後一段時間，就會發生肢體無力的現象，神經病理檢查發現這些動物的運動神經元有絲狀腫脹（filamentous swelling）及運動神經軸突退化的現象（圖9），成為運動神經元疾病的一種動物模式，目前經各實驗室所得到基因轉殖小鼠的研究顯示任何一種神經絲蛋白的超量表達，包括高分子量神經絲蛋白，中分子量神經絲蛋白，低分子量神經絲蛋白，都可以使轉殖小鼠發生運動神經

元腫脹成退化的現象，即使以點突變的低分子量神經絲蛋白所製造的基因轉殖小鼠也會發生類似的病理變化，這些結果顯示神經小絲的堆積是造成運動神經元退化的重要因素。

運動神經元疾病的臨床表現是中年以後，運動神經持續退化，造成肢體無力，呼吸、吞嚥困難，肌肉萎縮，在各種亞型中，有些為家族性，稱為家族型側索萎縮(familial amyotrophic lateral sclerosis, FALS)，並發現其中一類是因為超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的點突變所造成，因為超氧化物(oxidative species)無法有效代謝，造成神經細胞的超氧化壓力（oxidative species），而使神經細胞退化。以這些點突變的超氧化物歧化所製造的基因轉殖小鼠(SOD transgenics)，有類似人類運動神經元疾病的表現型；更重要的是，這些轉殖小鼠所見到的病理變化與疾病早期的運動神經元疾病類似。這些結果顯示神經小絲的軸突運送異常，造成神經細胞

神經絲蛋白與神經退化疾病的關係

由神經絲蛋白及突變 SOD 的轉殖小鼠證實神經小絲的堆積與絲狀病理變化的機轉有關，一個衍生的研究題材是神經絲蛋白的突變是否與人類的運動神經元疾病有關。這方面的線索來自於表皮中間絲蛋白的研究，同樣由 90 年代開始，運用基因轉殖的模式，發現表皮中間絲蛋白的基因轉殖小鼠，在出生後不久即死亡，原因是皮膚的脫落並形成水泡，病理學觀察顯示表皮層(epidermis)及真皮層(dermis)不再連接在一起，而在其間形成空腔，非常類似人類的水泡型表皮崩解症(epidermolysis bullosa)，因為這一發現，進一步研究水泡型表皮崩解症的家族，顯示這些患者有表皮中間絲的點突變。這些研究一方面證實了表皮中間絲的功能，另一方面也意味著中間絲的異常可能造成某些遺傳性疾病。對於不同的遺傳性運動神經元疾病研究，發現並無神經絲蛋白的點突變與運動神經元疾病的表現型有關，顯示運動神經元疾病的病因應該是多樣性的，包括興奮性胺基酸神經傳導物質(excitatory amino acid transmitter) 穀胺酸(glutamate)所造成之細胞毒性，可能是上游反應，影響了粒線體(能量來源)的功能，造成軸突傳送系統的障礙。

結語

細胞骨架與軸突傳送系統是維持神經細胞功能與完整的重要機制，最近十年來，這兩方面的研究為神經退化性疾病的研究提供了新的方向與思考空間，如何利用這些了解，轉化為臨床上有意義的治療策略，將是未來十年的重要課題。

推薦讀物

1. Alberts B et al: The cytoskeleton. In Alberts B et al. eds. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd ed. New York: Garland Publishing, Inc. p.788, 1994.
2. Smith C: *Elements of Molecular Neurobiology*. Chichester: John Wiley & Sons, 1996.
3. Fuchs E et al: A structural scaffolding of intermediate filaments in health and disease. *Science* 279: 514, 1998.

本體的腫脹是神經細胞退化機轉的重要步驟，很可能神經小絲的堆積阻斷了軸突運送系統，使得神經細胞本體與神經軸突失去連接，類似於神經截斷，進一步造成遠端的神經軸突退化；另一方面；堆積於神經細胞本體的神經小絲可能源自或阻斷了神經細胞的正常代謝，比如影響了粒線體的功能。

與此相似的絲狀病理變化可以存在於中樞與周邊經系統各種退化及中毒性疾病。同樣發生於周邊神經系統，正己烷(n-hexane)，屬於有機溶劑，或其代謝物(active metabolite)，2,5-hexanedione (2,5HD)則影響了緩速軸突運送系統，所造成的最早期絲狀病理變化主要在中樞神經及周邊神經軸突的最末梢，而由此逆行性地向神經細胞本體擴展，稱為中樞-周邊末梢軸突病變(central-peripheral distal axonopathy)，或稱逆行性神經病變(dying-back neuropathy)。絲狀病理變化也可能發生在神經軸突剛源自神經細胞本體的近端，造成近端軸突病變(proximal axonopathy)，這一現象主要是在實驗室以神經毒性物質 β , β' -iminodipropionitrile (簡稱IDPN)造成，IDPN會使神經小絲與軸突傳送系統(特別是緩速軸突傳送系統)解離，因此神經小絲會堆積在軸突接近神經細胞本體處，這是研究近端軸突病變的實驗模式。

末梢軸突病變亦可因為微小管傳送的異常而造成，另一種神經毒物，丙醯胺(acrylamide)，用於蛋白質电泳分析，protein electrophoresis)也同樣在軸突末梢造成絲狀病理變化，但與神經小絲無關；其實驗證據來自於缺少神經絲蛋白的日本鵪鶉，於這些突變鵪鶉給予丙醯胺，仍然在中樞神經及周邊神經軸突的最末梢出現絲狀病理變化。

發生於中樞神經系統的絲狀病理變化主要見於阿爾茲海默病(Alzheimer's disease)，阿爾茲海默病有兩種病理變化：神經絲狀纏結(neurofibrillary tangles)及老年斑(senile plaques)，前者主要見於神經細胞之外，其成分為微小管相關蛋白 τ ；後者堆積於神經細胞本體之內，其成分為類澱粉前驅蛋白(amyloid precursor protein, APP)。

- 4.Griffin JW et al: Axonal degeneration and disorders of the axonal cytoskeleton. In Waxman SG et al. eds. *The Axon*. New York: Oxford University Press, p.375, 1995.
- 5.Griffin JW et al: Degeneration and regeneration in the peripheral nervous system. In Dyck PJ et al. eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p.361, 1993.
- 6.Hoffman PN et al: The control of axonal caliber. In Dyck PJ et al eds. *Peripheral Neuropathy*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders, p.389, 1993.
- 7.Hsieh ST et al: Regional modulation of neurofilament organization by myelination in normal axons. *J Neurosci* 14: 6392, 1994.
- 8.Lee MK et al: Neuronal intermediate filaments. *Annu Rev Neurosci* 19: 187, 1996.
- 9.Takahashi A et al: Acrylamide-induced peripheral neuropathy in normal and neurofilament-deficient Japanese quails. *Acta Neuropathologica* 89: 17, 1995.
- 10.Vassar R et al: Mutant keratin expression in transgenic mice causes marked abnormalities resembling a human genetic skin disease. *Cell* 64: 365, 1991.
- 11.Waxman SG: Determinants of conduction velocity in myelinated nerve fibers. *Muscle Nerve* 3: 141, 1980.