

從小鼠動物模式探究神經疾病與 提前老化

錢 宗 良

後基因體時代的來臨，探討各種基因在生命個體的生理功能，成為目前生物醫學研究的重點工作。相對於人類許多疾病的病理機轉也從基因體學最新研究的發展中，找尋到許多相關的致病基因。而針對特定基因突變產生之疾病動物模式，在臨床藥物測試運用上也因此更為廣泛。相對於近年來基因轉殖鼠技術的建立，更為藥廠的藥物研發開出一扇窗。何謂基因轉殖(transgenetics)？基本的定義即是我們欲探討的基因藉由生殖細胞傳遞到下一代生命個體中，不論這傳遞的基因是否正常或已產生突變。而在哺乳類的實驗動物中，小鼠(mouse)因繁殖飼養容易，平均壽命約兩年，相對並不太長。研究的過程可兼顧時效性，而研究的成果亦較為貼切於人類發育及其遺傳疾病之模式。故從 1980 年代起，基因轉殖鼠技術逐漸成熟，而在 1990 年代以後，基因剔除轉殖技術進一步的推廣，基因在生命個體的生理功能更具體驗證化。直到 21 世紀初，人類及小鼠所有的基因定序完成，更擴大基因轉殖鼠在生物醫學研究的運用層面。

神經疾病的小鼠動物模式

就基因轉殖動物模式而言，致病基因大抵上均在人類病患上有初步的確認。因此，在藥廠測試新藥時，對於動物的病理變化即可迅速偵測。例如老年痴呆症的小鼠模式動物腦中，老年斑之形成與人類的神經組織切片所觀察到

的病理形態具一致性。而在小鼠的藥物測試的時程上，雖然仍需長達一年至兩年。然而，以實驗動物所得到的藥效評估，比起運用在人類病患測試而言，更快且具體能夠獲得測試效能。尤其針對慢性神經退化的疾病所研發的藥物而言。過去有許多大國際藥廠研發部門如 Novartis Pharma Ltd，投入研究老年痴呆症中典型的阿滋海默症(Alzheimer's Disease)，利用研究人類澱粉樣前驅蛋白(amyloid beta precursor protein, APP)的基因突變，進而建立良好的基因轉殖小鼠模式供其測試相關藥物。針對現有的動物模式，可參考美國實驗動物最大機構 The Jackson Laboratory 所提供的網站 <http://jaxmice.jax.org/index.html> 往下查詢，即可獲得許多不同品系的基因自然突變或基因轉殖小鼠。舉例而言，由 Dr. David R. Borchelt (The Johns Hopkins University)所捐贈的基因轉殖小鼠，同時表達人類 presenilin 1 (A246E variant)及 chimeric amyloid precursor protein (APPswe)，在此基因轉殖小鼠(B6C3-Tg (APP695)3Dbo Tg(PSEN1)5Dbo/J)小鼠十到十二個月大時候，腦中即會形成老年斑。許多藥廠自行研發建立起的基因轉殖動物模式均有申請專利。因此，一般學術研究所需的基因轉殖動物，只有從 The Jackson Laboratory 查詢訂購獲得。然而，從 The Jackson Laboratory 獲得的部份特定基因轉殖小鼠，仍需簽定物品轉移協定(Material Transfer Agreement, MTA)，

以規範研究專用，不得再轉為商業用途。

利用人類突變基因的特性製造出基因功能上缺陷的動物模式廣泛運用在神經性退化疾病研究與藥物測試中。例如基因轉殖小鼠攜帶人類 Superoxide dismutase one (SOD1)突變基因(glycine to arginine at amino acid position 93)的過量表達，導致運動神經元退化，類似人類脊髓側索硬化症(ALS, Amyotrophic Lateral Sclerosis)的典型動物模式。此類型基因轉殖鼠的神經病理特徵非常類似 ALS 病患。因此，廣泛運用在測試許多神經滋養因子或是藥物在實驗動物神經退化過程中的作用與效能。此種動物模式，就如同 APP 基因轉殖鼠一般，對於研發防止神經細胞退化，或減緩神經細胞死亡等的新藥的功能測試，均可提供良好的動物測試平台。

不可否認，利用基因轉殖動物模式來解釋或是測試人類疾病的病因，仍有許多應該注意的地方。畢竟，小鼠與人類的基因背景仍有許多不同之處。舉例而言，在睫神經元滋養因子(Ciliary Neuron Trophic Factor, CNTF)在小鼠中缺失(剔除)後，運動神經元則受到影響，甚至導致動物死亡。然而在人類，即使在遺傳基因上缺少或喪失表達睫神經滋養因子，這些人的運動神經元及其他神經功能均仍屬正常。由此例可得知，並非所有基因剔除的小鼠，均適合用來解釋或代表人類的某些特定疾病。人類的基因庫中仍然存有許多小鼠沒有的功能性基因，可以作為補償作用。

提前老化的 小鼠動物模式

提前老化(Premature aging)是人類少見的遺傳疾病，目前就分子及細胞層面研究較為清

楚的提前老化疾病為 Werner's syndrome。而主要導致此症的缺損基因(WRN)就是負責基因複製與具部份修復功能的 DNA helicase。然而，如果在小鼠將此基因剔除，其子代卻無明顯提前老化現象。相對的是將另一種嚴重影響人類壽命的遺傳疾病 Bloom's syndrome，將其負責的基因(BLM) 在小鼠基因體中剔除，則嚴重影響其子代之胚胎發育，甚而無法存活。在這兩種“過”或“不及”的動物模式中，再度顯示人類與小鼠基因體背景之間之差距。同時也間接告訴我們控制人類老化的基因絕對不是少數幾個基因。在過去研究基因轉殖小鼠的特殊例子中，一群日本的學者在基因轉殖小鼠並打正著地剔除了一個有趣的基因 Klotho (命名方式是依據希臘神話中負責推轉生命之輪的女神之名)，導致小鼠呈現提前老化的多種症狀，包括動脈硬化、骨質疏鬆、皮膚老化萎縮及壽命縮短等。而這影響如此大的 Klotho 基因產物，在近來研究則發現只是負責部份固醇類代謝功能與內分泌調控的 beta-glucuronidase。截至目前，Klotho 基因在人類的生理功能與作用是否直接影響到老化，仍然有許多值得探討的地方。

從研究幾種與生長激素(Growth hormone)相關基因突變的小鼠品系中，發現更有趣的現象：侏儒短小、生長遲緩、性成熟延遲、或甚至不孕的幾種突變的小鼠品系(Ames dwarf mice, Snell dwarf mice, and lit/lit mice)平均壽命反而增加 23% 到 68%。而一般品系的正常小鼠，在成體發育過程中以節食(Dietary Restriction)方式導致性成熟延遲，亦可延長動物平均壽命 20% 到 65%。因此，有學者根據生物演化及現有的動物模式推斷，降低個體細胞生長代謝或是延遲性成熟與暫緩繁殖下一代，均可延長個體壽命。此種以動物模式研究所獲得的推

論，是否也能符合目前人類發展，進而藉此尋求長生不老之方？則有待於我們進一步探討。

就現有老化相關研究顯示，個體壽命是由多種先天遺傳基因與後天生長環境因子參與作用，而其相互影響之機制非常複雜。研究老化

過程勢必需要慎選動物模式，並深入研究基因與藥物在生命個體內的交互作用，才能為人類的健康與永續發展找尋出一條康莊大道。

（作者係母校解剖學研究所 1989 年畢業，現任母校解剖學暨細胞生物學研究所副教授）