

早衰症之簡介

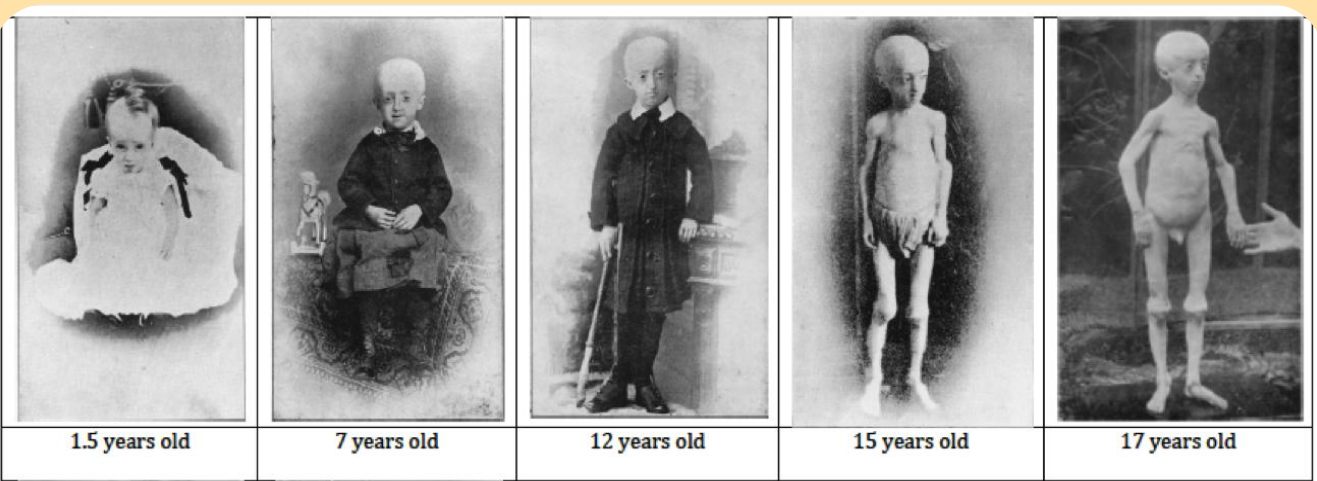
李士傑教授/臺大生命科學系



圖一：強納生哈闕生爵士 (左)，黑斯丁斯基爾福德(右)

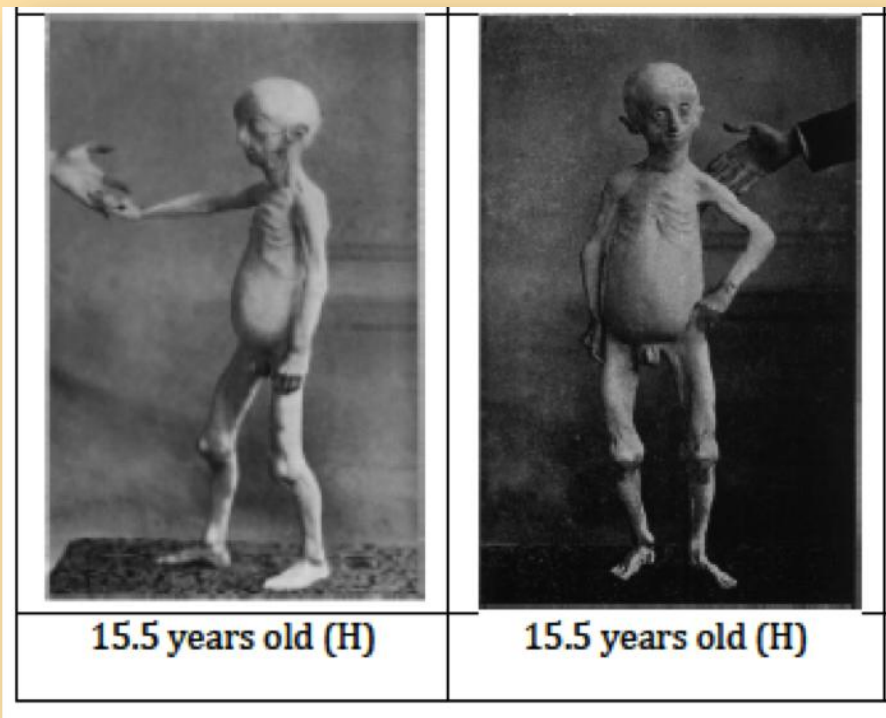
早衰症英文名為 **progeria**，為希臘文原意為成熟前之老化 (**premature aging**)。在西元1886年一位英國有多科專長的外科醫生強納生哈闕生爵士 (**Sir Jonathan Hutchinson, 1828-1931**, 圖一左) 在 **Medico-Chirurgical Transaction** 期刊上發表了第一篇有關早衰症的論文，他對其患者有如以下描述：“**The subject of this case, a boy, at 3½, presented a very peculiar withered or old-mannish look, all his features being thin and pinched. His fingers were shrivelled, and dusky, and their nails, which also were remarkably thin, were curved backwards so as to present more or less of hollow in the middle. His head was large and the anterior fontanelle not quite closed; the scalp was exceedingly thin, and with the exception of a quantity of down, was quite bald.....**” (1)。

一個三歲半的小孩竟有著乾枯小老頭般單薄的外觀，手指乾癟，頭大無毛，頭皮薄到血管清晰可見，關節異常腫大，走路也不順暢！怎麼看都不像個三歲半的小孩，但他出生後卻不曾生病，也像其他孩子般活潑，更非常聰明。但不幸的是他得的是當時不明原因，至今也無有效治療方法的早衰症。在十一年後西元1897年另一位英國外科醫生黑斯丁思基爾福德(Hastings Gilford, 1861-1941，圖一右)發現了另一名患者，他從該患者14歲起開始照護該患者至17歲去世止。並根據該患者不同年齡的照片，黑斯丁思醫師同樣在Medico-Chirurgical Transsaction期刊發表了第二篇有關早衰症的論文(2)。該文詳細描述其患者各個時期的外觀變化(圖二)及症狀，並徵得家屬同意做了大體解剖，針對該患者各種不同組織器官與常人之差異作了詳盡之討論，他也獲得了哈關生醫生之同意在前述三歲半的患者15歲時看到了他(圖三)，黑斯丁思醫師馬上發現兩名患者外觀特徵及症狀雖非完全一樣卻大致相符，也因此確認兩者應屬同一病症。以上所述兩篇論文為早衰症研究之先驅，黑斯丁思醫師稍後也因此將之命名為Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome (HGPS)。



圖二：黑斯丁思基爾福德醫師之患者在各種不同時期之照片。圖片來源：Gilford, 1897, Med Chir Trans 80: 17-46.

圖二：黑斯丁思基爾福德醫師之患者在各種不同時期之照片。圖片來源：Gilford, 1897, Med Chir Trans 80: 17-46.

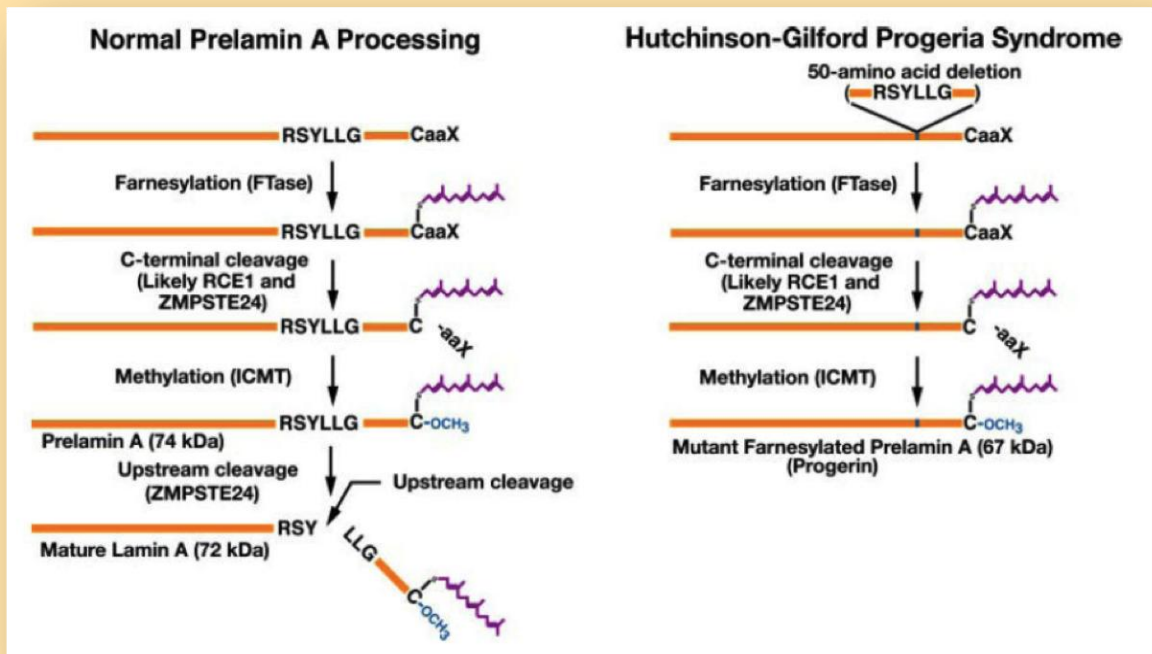


圖三：強納生哈闕生醫師之患者在15歲時之片。
 (左)側面圖(右)正面圖, 圖片來源: Gilford,
 1897, Med Chir Trans 80: 17-46.

HGPS為目前最為人熟知的早衰症，但它卻也極為罕見。在2015年全世界已知尚存之患者約200-250人，其發生率約四百萬分之一。HGPS患者常於幼年發病，老化速度很快，會引發老化相關問題如動脈粥樣硬化、骨質疏鬆及禿頭等，亦常死於如中風或心肌梗塞等心血管疾病，大多於20歲前死亡，平均壽命13歲。一般而言，早衰症並不會有所有老化症狀，不同早衰症也會只有部分組織器官會老化，如HGPS患者神經認知功能不會衰退，腎肺功能也都還好。如前述HGPS發病極早，但其新生兒卻無異狀。通常在一歲前發病，其發育異常無法正常生長及發育，一般常有下顎退縮、鎖骨發育不全、關節異常、鷹鉤鼻、牙齒發育異常、掉髮牙齒發育異常、皮膚硬化乾枯等症狀。從HGPS被發現以來很長一段時間，人們不知道它致病的機轉，對之也束手無策，只能看著患者從很小就很快很快的老去而逐漸接近死亡！

一百年多來過去了，遺傳學及分子生物學有了長足的進展，科學家們手中有了適當的工具及方法來研究可能因基因變異所導致的人類遺傳疾病，其中包括了HGPS!西元2003年美國著名科學家法蘭西斯克林思(Francis S. Collins)的研究團隊率先解開了HGPS這個百年之謎！他們收集了20個HGPS病人的檢體，結果發現其中有18個檢體其製造核纖層蛋白(nuclear lamin)的基因lamin A/C(亦稱lamin A，LMNA)在其第11個外顯子(exon)中帶有非遺傳自發性(de novo)的單點突變G608G(GGC > GGT)，而另一個檢體在同一個密碼子(codon)中也有不同的突變。這是一個相當令人振奮的發現，因為LMNA的突變很有可能是HGPS致病的原因！他們進一步以Lamin A抗體對從HPGS患者而來之纖維母細胞進行免疫螢光染色試驗，他們也觀察到其細胞核膜顯著異常！這個結果更加確定了LMNA的突變可能造成HGPS病變(3)，後續在細胞或小鼠的研究中均證實了LMNA的突變會使核膜異常導致細胞及個體之老化。

LMNA基因的突變活化了其外顯子上一個原本隱藏的切割位而產生了一個在C端少了50個氨基酸的lamin A，後來被命名為早衰蛋白(Progerin)。我們現在也瞭解了早衰蛋白的產生及其作用機制，茲說明如下：



圖四：核纖層蛋白A(Lamin A)及早衰蛋白(Progerin)之產生過程。圖片來源：Coutinho 等人，2009, Immun Ageing 6:4

如圖四左正常細胞的核纖層蛋白 A 前驅物(prelamin A)會經過四個轉譯後修飾的步驟產生成熟的Lamin A。首先一個含15個碳的脂肪酸(farnesyl group)會被加上Lamin A C-端CaaX 上半胱氨酸(cysteine)的位置，Lamin A會被帶到細胞核膜，然後Lamin A C-端-aaX會被切掉，在接上一個甲基後於“RSYLLG”的位置被切開，失去C端含 farnesyl group的胜肽鏈之成熟Lamin A因而離開細胞核膜。然而在圖四右HPGS變種細胞中，其前三個步驟完全和正常細胞一樣，但突變種Lamin A含”RSYLLG”之50個氨基酸並不存在，因此其C端含 farnesyl官能基的胜肽鏈無法被切除形成早衰蛋白而持續堆積在細胞核膜上。當早衰蛋白在細胞核膜累積過量時就會造成核膜異常，細胞及個體之老化(4)。

HPGS及其他如Werner Syndrome，Nataxia Telangiectaxia，Bloom Syndrome，Cockayne syndrome，Cutis Laxa，De Barsy Syndrome，Wiedemann-Rautenstrauch Syndrom 和 Xeroderma pigmentosum 等早衰相關疾病均極為罕見，這也讓此類疾病之研究及治療方式和藥物發展極為緩慢。幸運的是，因為我們對其可能致病基因之瞭解及模式動物之建立，如在LMNA之研究，現都已有突變或轉基因之小鼠，斑馬魚及其他疾病動物模式提供研究，將可顯著提升我們對早衰症之瞭解和治療方法及藥物之開發。

隨著人類醫藥之長足進步及生活品質之提升，多個國家包括臺灣均已步入老人化社會，因此我們對老化生理之瞭解以提供適切照護之迫切實已刻不容緩！然而老化研究尤其是壽命長如人類之研究曠日費時，而早衰症加速之老化進程正是一個老化生理研究絕佳平台。然而早衰真的等於正常老化嗎？答案當然不是，如前述如HPGS只在特定組織器官有老化現象，但此等老化現象包括早衰蛋白隨年齡累積均也在正常老化中發生並相當類似，因此早衰症當可為正常老化研究絕佳的模式(5)。

參考文獻

- 1. Hutchinson J. Congenital Absence of Hair and Mammary Glands with Atrophic Condition of the Skin and its Appendages, in a Boy whose Mother had been almost wholly Bald from Alopecia Areata from the age of Six. Med Chir Trans. 1886;69:473-7.**
- 2. Gilford H. On a Condition of Mixed Premature and Immature Development. Med Chir Trans. 1897;80:17-46 25.**
- 3. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, Glynn MW, Singer J, Scott L, et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. Nature. 2003;423(6937):293-8.**
- 4. Coutinho HD, Falcao-Silva VS, Goncalves GF, da Nobrega RB. Molecular ageing in progeroid syndromes: Hutchinson-Gilford progeria syndrome as a model. Immun Ageing. 2009;6:4.**
- 5. Swahari V, Nakamura A. Speeding up the clock: The past, present and future of progeria. Dev Growth Differ. 2016;58(1):116-30.**