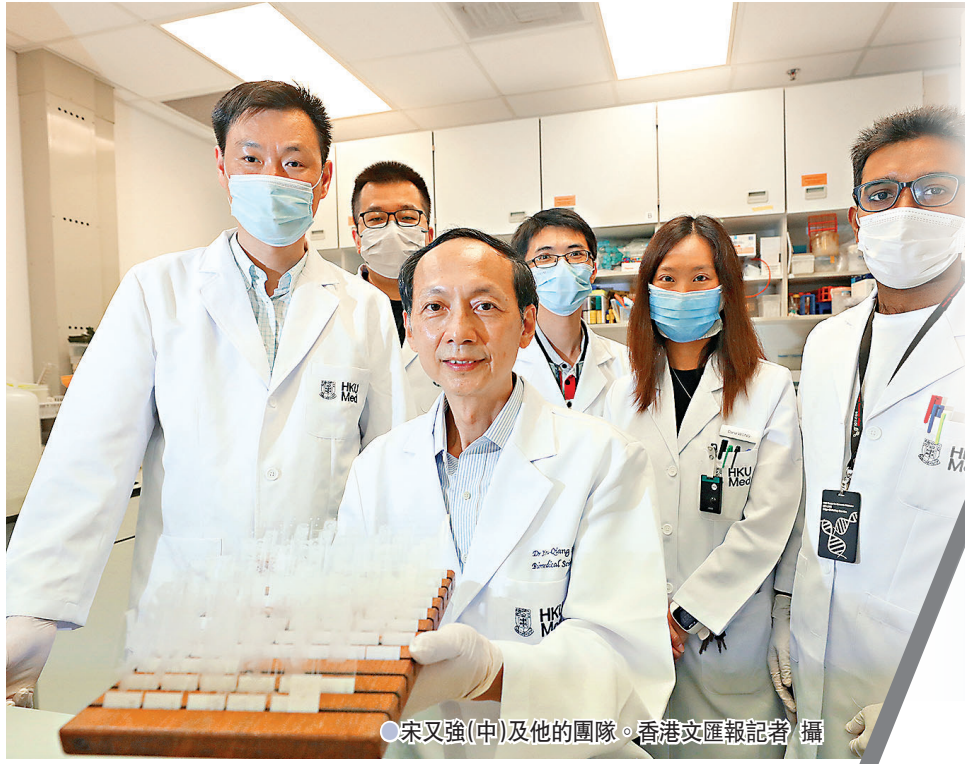


香港文匯報全球同步首發

抑制 Pax6 基因減緩細胞死亡 成果頂尖期刊發表

阿茲海默新突破 港大揭發病關鍵



宋又強(中)及他的團隊。香港文匯報記者 攝

拆解 阿茲海默症

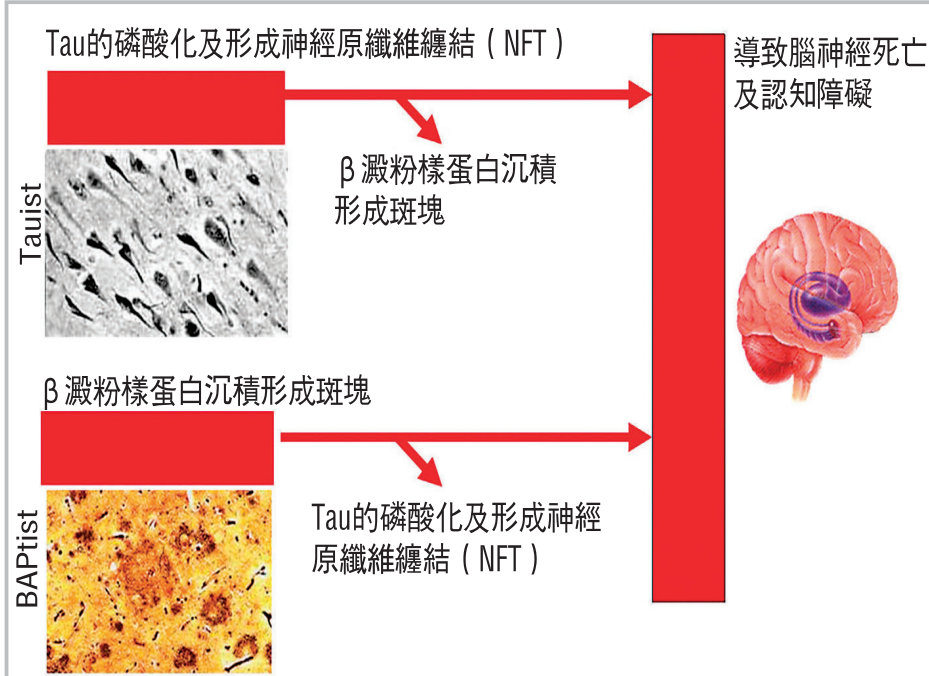
大腦是人類最複雜最重要的器官，更是孕育文明的起源，惟對於大腦病變，特別是令記憶與認知能力急劇退化的阿茲海默症，我們始終一知半解。雖然現今科學已漸了解到，阿茲海默症患者腦中的β澱粉樣蛋白(Aβ)斑塊及Tau蛋白是兩大標性病變特徵，但對於其發病機制及腦細胞凋亡的窘境，科學與醫學界仍然束手無策。香港大學領導的團隊經「十年磨劍」，終於找到連接兩者的「橋樑」基因Pax6，確立阿茲海默症發病關鍵，為全球數以千萬計病患帶來曙光。該極具開創性的論文25日在頂尖期刊《Brain》發表。香港文匯報日前專訪負責研究學者，全球同步首發該項重要成果，為公眾說明有關細節。 ●香港文匯報記者 詹漢基

阿茲海默症是認知障礙主要類型，屬神經系統退行性疾病，年紀愈大患病風險便愈高；香港70歲以上長者中，就有約一成人士患上認知障礙。阿茲海默症患者的腦袋究竟會出現哪些物質的變化？「患者的腦細胞周圍會出現β澱粉樣蛋白沉積，而細胞內則會有神經原纖維纏結(NFT)，即Tau蛋白，在異常磷酸化後「變性」成為亂麻堆積在細胞內。」領導研究的港大醫與認知科學國家重點實驗室首席研究員、生物醫學學院副教授宋又強解釋，「在內外夾攻下，神經細胞就會慢慢死亡。」但實際上，兩者出現的先後次序對於研究阿茲海默症發病機制至關重要。在宋又強團隊論文發表之前，學界對此尚無定論，甚至出現了「BAPTist」及「TAUist」(分別取自β及Tau)兩派學說。「我們從多年的實驗中證明，當Aβ沉積後，會引起神經細胞重新增長，並且「一環扣一環」地激活一系列的基因，當中包括Cdk4/6、Rb、E2F-1、Pax6等。」宋又強指出，團隊進一步發現Pax6會激活一種激酶，繼而將Tau蛋白進行磷酸化，「神經其實就像由很多微小管道組成，很有規律，方可將線粒體、蛋白質等輸送到突觸；而Tau就像釘釘一樣，將微小管道組合起來。」可以想像，當「釘釘」遭磷酸化、掉落，成為神經原纖維纏結(NFT)，腦神經自然也會瓦解、凋亡。也就是說，團隊除證明了「BAPTist」是正確的一方，更找出Pax6是阿茲海默症發病機制的箇中關鍵。為梳理出以上的機理流程，團隊前後花費約10年時間。2011年，宋又強當

時的博士生張亞倫(現為多倫多大學研究員)已發現Pax6基因會加快神經凋亡的速度。為進一步探究Pax6，團隊10年來孜孜不倦地研究，試圖揭開神經凋亡的神秘面紗。Pax6是高效良好靶點 宋又強解釋，Pax6一直被視為「好基因」，在胚胎發育期間，對於眼睛、虹膜、腦神經的發育有著重要角色，「若Pax6的表達不高，剛出生的嬰兒就可能會有『小眼症』等疾病。」「隨著器官發育、成熟，大腦海馬體內的Pax6就會維持低水平的表達，唯有受到外界刺激，才會將其激活。」宋又強表示，團隊透過研究，

對比較數百個大腦樣本及小鼠實驗，發現阿茲海默症患者腦內的Aβ量升高，才會引起一系列的變化。若將Pax6的表達量降低，Tau的磷酸化現象也會降低。他形容，Pax6有如「壞」的橋，只要將橋截斷，自然能減緩細胞的死亡。現階段，團隊已經找到一款原用於治療癌症的藥物，可以用作抑制Pax6的信號通路，並已在今年5月申請了臨時專利，現正就藥物的有效成分、毒性毒理等進行研究。他坦言，還需要數年的時間收集數據，研究才能進入臨床一期，「但可以肯定的是，對於應對阿茲海默症來說，Pax6是個高效的良好靶點！」

宋又強指出，團隊進一步發現Pax6會激活一種激酶，繼而將Tau蛋白進行磷酸化，「神經其實就像由很多微小管道組成，很有規律，方可將線粒體、蛋白質等輸送到突觸；而Tau就像釘釘一樣，將微小管道組合起來。」可以想像，當「釘釘」遭磷酸化、掉落，成為神經原纖維纏結(NFT)，腦神經自然也會瓦解、凋亡。也就是說，團隊除證明了「BAPTist」是正確的一方，更找出Pax6是阿茲海默症發病機制的箇中關鍵。為梳理出以上的機理流程，團隊前後花費約10年時間。2011年，宋又強當



認知障礙症及阿茲海默症資料

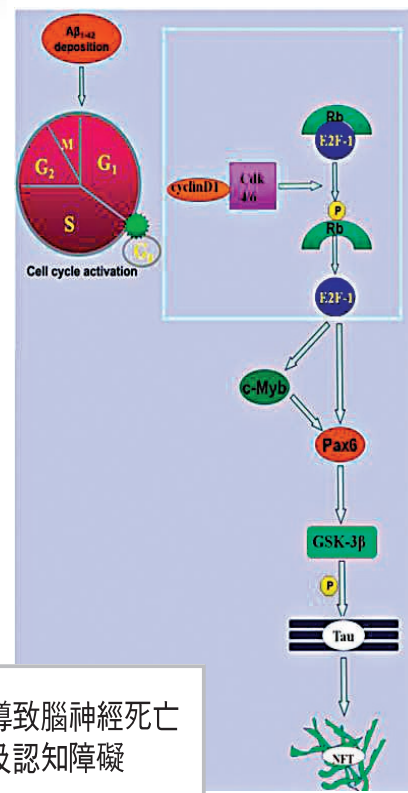
名稱：認知障礙症(香港，Dementia，前稱腦退化症)、老年癡呆(內地)、失智症(澳門、台灣、新加坡)、癡呆症(世衛)

主要類型：阿茲海默症(Alzheimer's Disease)是認知障礙症中最常見，佔香港病例約65%，此退化性疾病因未明，涉及腦細胞病變，現時未有根治方法。其次則為腦中風或血管疾病致腦部損壞引起的血管性認知障礙症，佔病例約30%

病徵：阿茲海默症患者腦部衰退是漸進式，早期會變得短期記憶缺失，中期會出現語言障礙，嚴重者會無法辨認親友，甚至大小便失禁

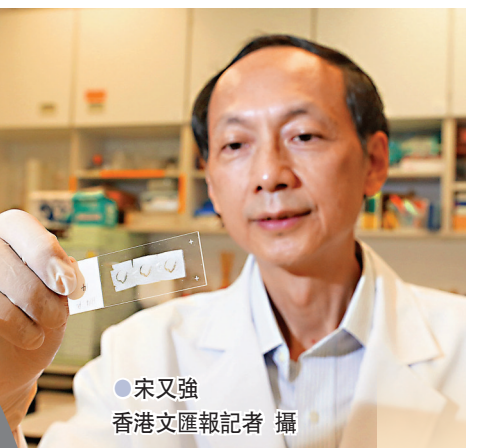
影響：現時全球約有5,000萬名認知障礙症患者，平均每3秒便會多一個人患上認知障礙症，預計到2050年患者將達1.52億人。據世衛數據，阿茲海默症已經成為全球十大死亡原因的第七位。香港目前約有10萬名患者，每10名70歲以上長者便有一名患者，85歲以上患病比率更高達三分之一

整理：香港文匯報記者 高鈺



宋又強的團隊花費約10年，終於梳理出阿茲海默症的發病過程。受訪者供圖

針對阿茲海默症的成因，學界出現了「BAPTist」及「TAUist」兩派學說。受訪者供圖



宋又強 香港文匯報記者 攝

中西醫療法各有優勢長處，若將兩者適當結合，或能大大提升治療效果。宋又強認為，結合中西醫治療於應對阿茲海默症有良好前景，如能以中醫藥調理預防特質，將發病時期延遲5年至10年，配合針對特定靶點的西藥，不僅對病人有好處，屆時整個醫療系統的負擔亦將大大減輕。宋又強表示，西藥與中醫藥原理不一，使用場景有所不同：「西醫的藥物，需要在得病後才能處方；中藥則可用作調理身體，但中藥主要是『經驗方』且多靶點，我們不知道具體作用的靶點在哪裏，所以比較難控制。」惟他對中西醫結合治療阿茲海默症抱有信心，「除了重要轉錄因子Pax6外，我們也正研究數個極具潛質的基因，若我們可以以調理為主的中藥，配合針對特定靶點的西藥，這樣的組合讓中西醫結合的前景變得非常大！」

宋又強指出，一般來說，中藥可讓人從亞健康的狀態恢復正常，若將中醫結合早期預防措施，相信能夠起到極大作用，「我們可以及早篩選出攜帶APOE4基因，Aβ、NFT或Tau量高的人，盡早調節他們的生活作息，若能將這群人的發病期延遲5年，這麼對政府及個人醫療財政負擔就會減少得多。」 ●香港文匯報記者 詹漢基



宋又強認為，結合中西醫治療於應對阿茲海默症有良好前景。圖為中醫師配藥。資料圖片

各地科學家正不斷探索阿茲海默症的發病及治療機理，惟一直未能找到真正有效的藥物。今年6月，美國食品與藥物管理局(FDA)批准一款可用於治療阿茲海默症的新藥，是近20年來首次。不過，該藥物療效及審批過程充滿爭議，3名FDA專家顧問更因為有關決定請辭抗議，FDA及後再修改該款新藥的指引，收窄只限於初期患者使用。宋又強坦言，是否應該批准該款新藥確難有定論，但作為學者，始終認為應按照嚴謹的科學態度進行藥物審批。該獲批新藥Aduhelm由美國藥廠Biogen研發，據稱能與患者大腦中的β澱粉樣蛋白(Aβ)斑塊結合，通過激活人體免疫系統，將大腦中的斑塊清除。然而，該藥物曾於兩次三期臨床試驗中，對改善患者認知能力得出相反結果，FDA的獨立專家小組亦指，沒有證據證明其療效，建議不予批准上市，惟小組意見未獲FDA採納，引發3名專家請辭。宋又強形容，阿茲海默症的發病機理有如一條河流，當大腦出現Aβ時，意味神經元已經啟動，細胞就會「程序性」地死亡(Programmed cell death)，「即使(有藥物)把上游堵住了，下游還是會繼續；故有必要連中游的Pax6也堵住，這樣才能看到真正治療的希望。」

對Aduhelm的爭議，宋又強認為，目前只有舒緩阿茲海默症症狀的藥物，卻沒有可根治的藥，要平衡實際醫療需求，以及審批過程的公義並不簡單，「但我們始終不知道該藥的所有副作用，從科學角度來說，用最嚴謹的方式審批也許比較好。」 ●香港文匯報記者 詹漢基

中西醫療結合 提升治療效果

不煙不酒多運動 發病風險可降低

阿茲海默症目前並沒有根治的方法，可以說是「不治之症」，因此「預防勝於治療」顯得極為關鍵。宋又強指出，針對現時已知一些遺傳性及高風險患病基因，人們可透過調節生活習慣、不煙不酒減低發病風險，港府亦應制定篩檢政策，及早辨識有關人群。宋又強表示，阿茲海默症是一種複雜性疾，雖然具體成因不明，但科學家已從患者中歸納出包括遺傳、環境相互作用等各種因素，「該病可以發病年齡為界線，65歲前為早期，65歲後則為

遲發性；至於成因亦可分為家族性或散發性，前者是帶有家族遺傳史，後者則並不知道具體原因。」高風險人群生活健康可降32%風險 他舉例說，一個APP、PSEN1、PSEN2等基因帶有人，「若發生基因變異，九成以上都會得阿茲海默症，而且幾乎都是早期性；目前全球至少可以找到500個擁有這些變異基因的家系。」不過，這類遺傳性的阿茲海默症始終非常罕見，較常見的、可能

會致病的基因還有MS4A、CR1及APOE4等，宋又強引述一項2006年至2010年在歐洲進行、涉及20萬人的大型研究，即使在高風險人群中，維持健康生活方式的人，發病風險會降低32%。宋又強強調，由於人類對於阿茲海默症的認知非常少，故戒煙戒酒、保持心境開朗、勤做運動等，是預防阿茲海默症的不二法門。他笑說，要太極、打麻將等固然可以降低發病風險，保護聽力同樣重要，「聽力和神經有關係，加上

聽力是比較敏感的，若聽力退化，或許是一種預兆！」政府的角色同樣重要，宋又強認為，阿茲海默症帶來的醫療開支往往佔去非常巨大比例，其中很大部分用聘請專人照顧，惟各地用於研究阿茲海默症的經費卻遠遠比不上心臟病、腫瘤疾病等。他建議香港特區政府仿效英國、日本等研究訂立發展指南，包括制定識別、診斷、治療、公眾教育及社會服務等，防患於未然。 ●香港文匯報記者 詹漢基

美新藥療效成疑 藥物審批須嚴謹