

拆解 阿茲海默症 未來篇

自1901年德國精神科醫生阿茲海默描述了首個阿茲海默症個案以來，120年過去，儘管醫療科技持續發展迅速，但人類對於此病的清晰成因、治療等依然束手無策，只能眼睜睜看着患者慢慢遺忘身邊的人，甚至是自己……

在人口老化趨勢下，世衛最新數據預計，至2030年包括阿茲海默症在內的認知障礙症患者，將由目前5,500萬人大增逾四成約7,800萬名，屆時有關的醫護費用多達2.8萬億美元，對醫療系統及社會經濟造成的負擔不容忽視。是次系列的最後一集，會聚焦報道香港學者研發、有望成為治療阿茲海默症的全新基因編輯工具，並邀請世界級神經生物學家預測應對阿茲海默症的前景，帶出科學家以至全人類抗擊此症的決心及未來展望。

◆香港文匯報記者 詹漢基



◆由葉玉如（右二）領導的團隊，成功開發出新型全腦基因編輯技術，極有潛力發展為長效治療手段。科大供圖

無創基因編輯

有望根治腦退化

科大研新技術 運工具入腦糾正突變基因

家族性阿茲海默症（FAD），顧名思義是一種與家族史相關的先天性阿茲海默症，光在中國已有逾50萬人罹患此症。由國際知名神經生物學家、香港科技大學副校長（研究及發展）葉玉如所領導的團隊，近日研發出新型全腦基因編輯（brain-wide genome-editing）技術，以創新性的腺相關病毒（AAV）為載體，通過無創靜脈注射即可將基因編輯工具運送上腦，成為全球首個在小鼠中完成全腦基因編輯的團隊，為開發新型治療方法帶來了曙光。該研究成果已在權威科學期刊《Nature Biomedical Engineering》刊載。

以病毒為載體 可走全腦範圍

大腦中的β澱粉樣蛋白（Aβ）斑塊是阿茲海默症的最主要病徵，而FAD患者體內天生帶有APP、PS1、PS2等基因，大腦會更容易製造出大量Aβ蛋白，且比一般阿茲海默症患者更早發病。「FAD患者的致病原理是非常清楚的，因此可以通過基因編輯作為治療手段。」論文第一作者、科大生命科學部博士生段揚揚表示，以基因編輯技術修正突變基因，有如修正句

子上的錯別字，「相當於一次性的根治。」

基因編輯技術旨在通過刪除、插入或替換基因組特定位置的脫氧核糖核酸序列，從而精確修改生物體基因組。但傳統的大腦基因編輯技術需要進行開顱手術，將CRISPR/Cas9基因編輯工具注入大腦，卻只能針對特定海馬體、大腦皮層等個別大腦區域。段揚揚表示，「很多腦部疾病不僅僅是一個區域有病變，而是多個區域，甚至是整個腦區，因此一小區域的改善，並不會對認知能力有很大提升。」

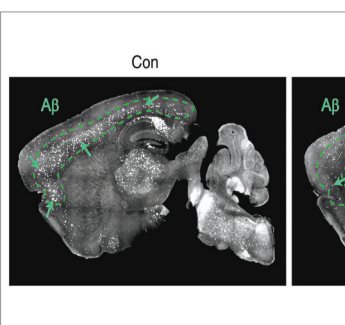
由於傳統開顱手術風險較大，加上CRISPR/Cas9系統「體型」大於一般載體的尺寸限制，分開遞送會導致編輯效率降低。為此，港科大團隊與美國加州理工學院合作開發一款無創、針對全腦範圍的新型基因編輯工具。

葉玉如介紹說，團隊從數以億計的腺相關病毒突變體中篩選出一種新型特定病毒為載體，可以承載優化後的CRISPR/Cas9系統，實現一次遞送，提升編輯效率，「由於血管遍布

大腦的各個區域，我們可以運用這種腺相關病毒作為載體，通過血管向整個大腦遞送基因編輯工具，實現全腦範圍的高效基因編輯。」

小鼠實驗成功 無明顯副作用

「血腦屏障」作為大腦的保護，會隔絕血液循環中的雜質，因此如何將基因編輯工具送上大腦成為一大挑戰。葉玉如解釋道，其所篩選的特定腺相關病毒，亦能夠和血管內皮細胞表面的蛋白進行結合，從而獲得通過血腦屏障的「通行證」，在實驗中通過血管進入FAD轉基因小鼠的大腦，從而糾正突變基因。



◆患病小鼠大腦（左圖）中存有大量澱粉樣蛋白斑塊（綠色虛線區域中的白色部分）；在進行基因編輯治療後，白色部分明顯減少（右圖）。科大供圖

為讓載體能夠在神經元更好地表達，團隊在載體上加一段名為WPRE的DNA序列，讓基因編輯工具更加穩定。段揚揚補充，通過對實驗小鼠的全基因组測序，發現上述的全腦基因編輯技術不僅沒有「脫靶現象」，而且小鼠大腦內的皮質、海馬體內的Aβ斑塊同時減少約一半。在接受治療6個月後，小鼠體內的Aβ蛋白仍然保持較低水平，且沒有發現任何明顯副作用，「我們現在正在做12個月和24個月的小鼠，目前效果還蠻好的」，證明新技術的極大應用潛力。

僅針對不分裂神經元 不影響下一代

CRISPR/Cas9系統是常用的基因編輯工具，一旦出錯導致「脫靶」現象，後續難以校正，其安全性及倫理問題備受關注。葉玉如表示，團隊在研發過程中採用全基因组測序分析方式，排查可能出現的「脫靶」現象；而有關技術亦僅針對不會再分裂的神經元，確保不會對下一代造成影響。

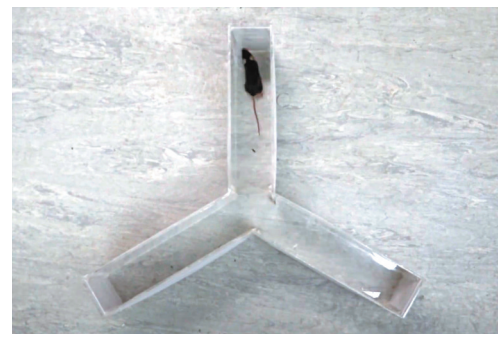
葉玉如介紹，基因編輯作為治療手段進入臨床試驗之前，會在細胞系、動物模型中進行大量安全測試，確保基因編輯的準確性和安全性，同時也可以通過特定的技術手段，評估並減少脫靶事件。為避免出錯率，團隊通過「修飾」基因編輯工具，將其限制在特定腦細胞類型中進行編輯。

不少人憂慮基因編輯技術會引發倫理問題，「若經過編輯的基因會遺傳到下一代，這樣就較難以接受。」段揚揚說，「但我們針對的僅是腦部，而神經元是不會再分裂的，編輯後的基因不會帶到下一代，不會對下一代造成任何影響。」

兒童可否接受基因編輯手術？團隊成員之一、港科大生命科學部研究副教授傅潔瑜直言，「只要能檢測出APP、PS1、PS2等基因變異，基本上可以預計會發病。是否要等成年才進行手術？其實沒什麼關係，這主要涉及臨床試驗設計問題了。」



◆基因編輯工具經靜脈注射打進體內，讓血液帶着工具進入大腦進行基因編輯工作。科大供圖



◆在Y型迷宮實驗中，基因編輯後的小鼠不僅記得之前走過的區域，並更願意進入迷宮的不同區域進行探索。科大影片截圖

特定基因易患上 年老成最大病因

雖然阿茲海默症成因不明，但經多年探索，科學家已確定了某些增加患病風險的因素，其中最大風險因素是年齡增長。以香港為例，85歲以上長者中每三人便有一人患病，而美國患病比率更達一半。此外，家族病史和基因亦是另一風險因素，其中APP、PS1或PS2均在上世紀90年代被發現為確定性基因（deterministic genes），其突變會

直接導致家族性阿茲海默症（FAD）。全球目前有數百個家庭帶有此罕見基因，佔所有阿茲海默症病例不足5%。一般阿茲海默症患者發病時期為65歲或之後，惟FAD患者的發病期會提早至40歲到50歲。引致FAD的確定性基因並不常見，但其發現對進一步了解阿茲海默症，及相關基因如何影響產生及

處理Aβ斑塊提供了重要啟示，也指出了包括基因編輯在內更多治療方案的研究。除了確定性基因外，科學家亦發現，APOE-e4屬於阿茲海默症的風險基因，人體若有此基因，大腦會更容易產生Aβ斑塊，繼而導致大腦細胞凋亡。在確診阿茲海默症患者中，40%-65%帶有APOE-e4。

治療研究需合作 科研發展靠傳承

身兼香港科技大學分子神經科學國家重點實驗室主任的中科院院士葉玉如，是全球最頂尖的阿茲海默症研究專家之一。她強調，對阿茲海默症這類重大科學問題，應結合不同專業領域優勢，才有望取得創新突破，同時需要用心培養下一代，讓科研積累和傳承，「很多科學問題，需要經過幾代人的共同努力，才能得到解決。我相信科學家們一定能夠逐步揭開這個疾病的原因，找到有效療法。」

葉玉如坦言，科學界研究阿茲海默症已數十年，對其病理機理仍未弄清，亦始終缺乏有效的治療手段。目前藥物雖可緩解或改善症狀，惟始終沒能阻止或者逆轉病情的惡化。

但近年來，科學界就阿茲海默症開發了一些新療法，比如說單克隆抗體，或從免疫系統入手，或探索以一定頻率的光照和聲音等非藥物治療手段。隨着技術進步，她對未來阿茲海

默症治療研究感樂觀，例如其團隊探究的全腦基因編輯技術，於遺傳性疾病展現出巨大潛力，而一些新興前沿技術包括納米醫學、遠端醫療、幹細胞醫學等，都能推動阿茲海默症診治領域的發展，其團隊也會繼續探尋新型生物科技在阿茲海默症診治的可能性。

團隊致力打造中國人數據庫

葉玉如團隊同時正致力打造中國人阿茲海默症的數據庫，透過發現一些生物標誌物提供指示疾病發展的客觀標靶，幫助早期診斷、風險評估與藥物研發，目前已涵蓋了數千名老年人群的臨床信息，囊括全基因组、血液轉錄組、蛋白質組、代謝組，以及腦影像學等數據，下一步希望能擴大研究和合作規模，使得數據更全面和更具代表性。

探索神經科學數十年，葉玉如說，近年自己有個很深的感受，就是面對包括

阿茲海默症等重大科學問題，更需要不同專業背景的人才合作，結合不同優勢領域，才能取得創新和突破，例如其團隊的血液檢測阿茲海默症研究，便是綜合統計學、臨床、神經科學等專家所長。



◆段揚揚（圖正中）表示，FAD致病原理清楚，因此可通過基因編輯作治療手段。香港文匯報記者攝

她強調，科研特別是基礎研究發展，是需要積累和傳承，作為大學學者，在投入研究外，也要用心培養下一代的科學家，透過全球各領域間廣泛合作，及幾代人的共同努力，解決阿茲海默症各種問題。

記者手記

對患者家屬而言，阿茲海默症或許是世上最殘忍的疾病。當您的摯愛親人記憶一點一滴地被蠶食，脾氣變壞，難以自理，甚至認不出您，實讓人情何以堪……

由於採訪關係，記者有機會與不少科學家接觸，對科學力量相當有信心，然而面對今次題材，卻出現久違的猶豫。由確立首宗阿茲海默症病例至今，已經過120年，但不論是病因及治療，醫學科學專家始終沒有確切答案。在是次系列報道籌備之初，記者亦帶着此種「未知」的複雜情緒，思考「遺忘」是否注定難以避免。

隨着訪問開展，第一身見證香港學者們的努力，儘管沒能做到「一勞永逸」，但大家依然積極從發病機制、預警檢測、舒緩治療、訓練支援等角度提出對策，甚至結合最新基因編輯技術，在遺傳性阿茲海默症治療方面做出突破，在展示了人類及科學在困境中的生命力。誠如葉玉如教授所言，很多科學問題，或都需要幾代人共同努力才能解決。

香港是全球最長壽的地區，加上當前大力發展科研，神經科學及公共衛生水平亦高，對困擾年長者及其家屬的阿茲海默症，其實有相當條件作更大貢獻。記者也希望今次報道，不單能展示香港科學家的卓越成果，更重要的是喚起大眾對阿茲海默症及長者大腦健康的關注，推動全社會一同面對此症帶來的挑戰。