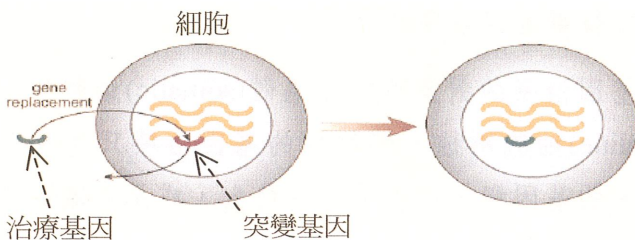




基因治療是利用改變基因來達到預防或治療疾病的療法。由於改變細胞的基因組，會使細胞依照新基因組的指示製造蛋白質；基因治療也就是在細胞的基因組加入新基因來製造具有醫療效果的蛋白質，用以治療由於基因突變而產生的疾病。





基因突變和遺傳性疾病

人體大部份的疾病都和基因突變有關。基因突變是指構成基因的 DNA 內鹼基發生變化。因為 DNA 分子中鹼基的順序代表遺傳訊息，DNA 中鹼基的改變，導致遺傳密碼和原來的不一樣，細胞就依照錯誤的密碼，製造出變異的蛋白質。突變的產生可能來自遺傳，或是外在的因素像輻射線和環境污染的毒素等。突變有些會隨著個體的發展而逐漸呈現病症，如果這些變異的基因由父母傳給子女，便形成遺傳性疾病。

遺傳性疾病既然是由基因突變產生，那麼只要找出突變的基因，就可以知道得病的可能性，也為疾病的預防和治療提供了線索。問題是人體有八到十萬個基因，一共大約有三十億個遺傳密碼，如何在茫茫的基因大海中，找到突變的基因，就成為醫學遺傳學家最大的挑戰。當然，隨著人體基因組的解讀，更多產生病變的基因突變將加速地被發現，接下來的問題就是如何從事基因治療呢？

基因治療的對象可以分為體(somatic)細胞和生殖(germline)細胞兩種。體細胞的基因治療只是改變患者本身的基因組，防止突變的發生，或是不讓突變發



展成疾病，這種改變並不遺傳到下一代；而生殖細胞的基因治療則是改變精子和卵的基因，讓帶有健康基因的胚胎遺傳下去；不過，生殖細胞治療到目前為止只是一種期望，還在討論階段，尚無具體實驗。

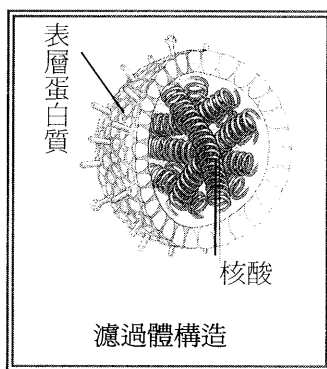
目前基因治療的難題

雖然基因治療只是在細胞的基因組加入新基因，以糾正突變的基因而防止疾病的產生或發展。理論上很簡單，但是因為觀念太新，目前還有一些技術上和非技術上的問題需要克服。這些問題可以歸納為下列四類：

1. 基因治療的載體
2. 基因的作用
3. 多重基因的病變
4. 倫理道德的問題

基因治療的載體

基因治療如何把新基因加入細胞的基因組來糾正突變的基因呢？在目前，基因治療通常是利用濾過體(virus)，也就是濾過性病毒，作為載體(vector)，把需要的基因運送到細胞內的基因組中。這載體就像是希臘神話木馬屠城記中那匹深藏戰士的木馬。不過，濾過體不是病毒嗎？怎麼用它

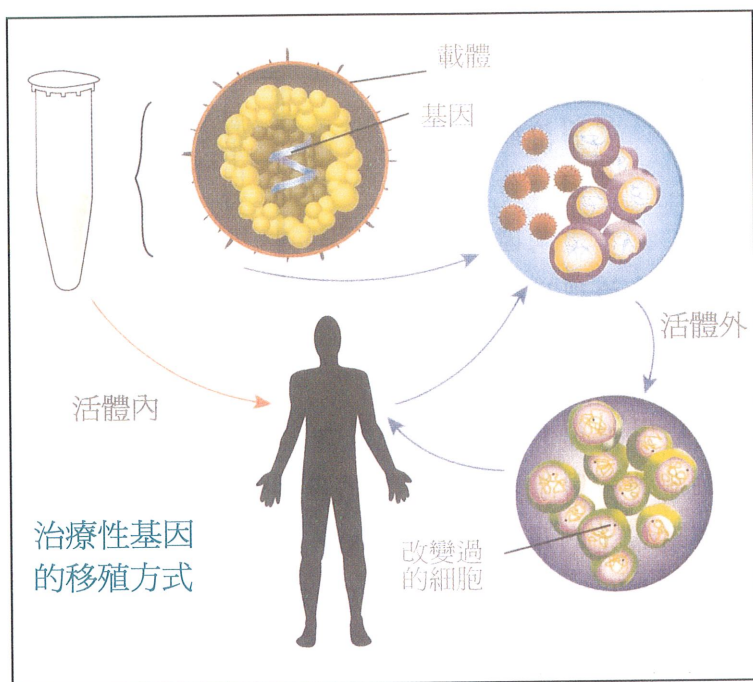




基因治療

作治療的媒介呢？濾過體的特性是它本身結構太簡單而無法自行繁殖，必須侵入活的細胞，把它的基因放入細胞內的基因組，指導細胞生成新的濾過體。基因治療最重要的步驟就是把需要的基因取代濾過體本身有毒的基因，然後讓濾過體把這治療性的基因帶入細胞的基因組內。

其次，要怎樣把帶有治療性基因的濾過體送入病變的細胞呢？有如下圖兩種方式，一種是在活體內(in

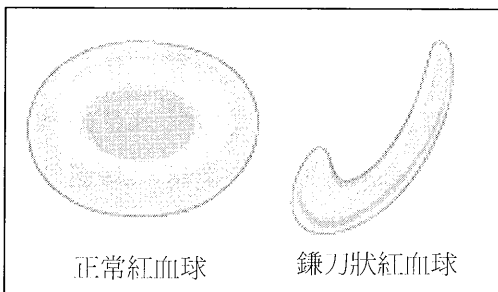




vivo)直接把濾過體注射入細胞內；另一種是在活體外(ex vivo)把濾過體送入實驗室中培養的細胞基因組內，待長成所需的細胞後，再把細胞移植到病變的部位；這方式也稱作幹細胞移植，在第 46 頁另有專文介紹。

基因的作用

截至目前為止，人體幾萬個基因中，只有極少數幾個基因的作用被發現。只知道幾個基因的作用而去做基因治療，不是很冒險嗎？何況，有些基因不是只有一種功能，而基因也會彼此相互影響。



例如，以鐮狀血球性貧血來說，由於指導製造紅血球的基因內一個含氮鹼基的

改變，患者的紅血球形成鐮刀狀且極易破裂，因而引起貧血。這種病在美國黑人較常發生。此種基因突變來自數千年前非洲、地中海、中東和印度地區，當時有一種死亡率極高的瘧疾發生，許多當地居民因此而死亡。意外的是有研究顯示當時帶有鐮刀狀紅血球基

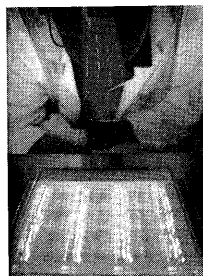


因的小孩存活率比一般小孩高，這些小孩長大後就把這基因遺傳下來了。

人體基因組排序完成後，下一階段的基因組研究就是去瞭解每一基因的作用，這結果將是基因治療被廣泛應用的關鍵。

多重基因的病變

除了像亨丁頓舞蹈症等少數病症是由單一基因突變產生以外，人體大部分的病變都是幾個基因的突變而發生。除了基因突變以外，基因之間相互的作用，食物、運動和抽煙等生活習慣，以及環境污染都會影響到基因的變化。我們對同卵雙胞胎的研究，發現相同的基因結構並不會發生相同的病症。由這點很清楚地顯示了外在環境的影響。巴金森病可能就是這一類型。由於這些錯綜複雜的因素，更增加了基因治療的複雜性。



基因治療的道德問題

雖然基因治療的道德問題和基因治療的技術發展無關，但是它的影響及重要性卻可能超過其他因素。

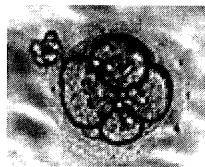
首先是個人生存和生活的基本問題。將來醫師可能會問孕婦說「你的胎兒智商將是一百五十，預期壽



基因治療

命是六十歲，身高一百六十三公分，容貌和父親的相似度有 75%，得巴金森病的機會比一般人多二十倍，請問你要把他生下來嗎？」如果母親有亨丁頓舞蹈症，孩子患病的機會是百分之五十，那麼孩子要不要去作檢驗？檢驗出有致病基因的話，以後日子怎麼過？就業和買保險時的體檢，檢查出有舞蹈症或癌症的基因，工作泡湯，保險買不到怎麼辦？如果再遇到一位像希特勒一樣有偏執狂的領袖，來個民族優生學的基因改良，謀殺掉殘障、智商不足、身高不夠、精神失常、同性戀、將來會酗酒的國民，並且不准這樣的小孩生下來，這世界會變成什麼模樣？

其次，由誰來決定什麼樣的基因突變需要預防或治療？一位智商只有六、七十的小孩是不是可以利用基因使智商加倍？而一個帶有濾腺體病症的婦女，是否應該讓她體外受精，在胚胎只有四個細胞（如右圖）時就把卵子的細胞核換成沒有病變的細胞核而終止疾病的遺傳？



此外，基因治療非常昂貴，誰能夠得到這種治療？誰來付費？如果某些基因疾病只有白人會得到，或是有些基因藥品只對非裔黑人才有效，由於藥品研發費



用昂貴，藥廠是否會只開發治療較富裕族群的藥物？

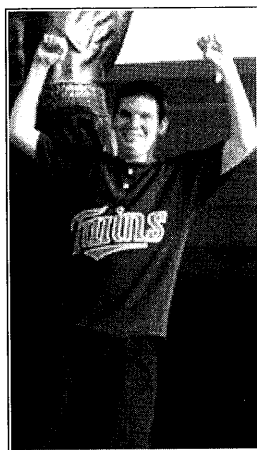
基因治療的回顧和展望

由於這許多問題，基因治療到目前只是萌芽的階段。它最早引起人注意是在十年前，美國克里夫蘭市一個三歲小女孩 Ashanthi DeSilva 患有免疫不全症，無法製造免疫抗體。研究人員把她的白血球細胞抽



Ashanthi DeSilva

出，加入帶有抗感染酵素 PEG-ADA 基因的濾過體，再注射回體內，她因此產生了免疫反應，而回復正常人的生活。之後，還有幾個類似病症基因治療的成功實例。然而，去年在美國賓州大學著名的基因治療研究所，一位身體狀況還不錯，但帶有肝病變基因的十八歲少年 Jesse Gelsinger，志願參與基因治療實驗；在基因注射後隔天就因為肺部停止運作，呼吸衰竭而去世。這是第一個因為基因治療而去世的悲劇，也是對基因治療的一大教訓。隨後的檢討發現失敗的關鍵在於傳送基因的濾過體。



Jesse Gelsinger



濾過體本身具有毒性，要讓它對身體無害，第一必須要去掉它的毒性，第二要避免它大量繁殖，喧賓奪主地破壞被移殖的細胞而傳遍全身。

除此以外，因為濾過體是外來物，身體的免疫系統會抵制並破壞濾過體和它所攜帶的治療基因；基於此，進行治療時患者可能注射大量的濾過體，期望有足夠的基因以達成治療目標。Jesse



Gelsinger 可能就是因為接受過量的濾過體(一兆個腺狀濾過體, Adeno-Associated Virus, AAV)而導致多重器官衰竭而死亡。在這之後，美國至少還有六個人在基因治療時死亡。英國和澳洲也有腦瘤患者在基因治療後因免疫系統的排斥而導致腦炎。而 Ashanthi DeSilva 現在已經十四歲，每星期仍需接受基因注射。

由於基因治療的研究相常昂貴，再加上上述這些狀況的發生，基因治療的發展，到目前為止還只是實驗階段。除此，基因治療還要能夠解決道德倫理上的問題，訂出一套明確的規則，才有可能獲得大量資金，進而促成其後續的發展。❶

參考資料：



基因治療

1. 高級中學生物，第三冊，國立編譯館出版，1999，台北
2. DNA 的語言(Signs of Life, the language and meaning of DNA)，Pollark, R.原著，楊玉齡譯，天下文化科學人天叢書，1997，台北
3. Newsweek, April 10, 2000
4. “Secret of the Gene”, National Geographic, October, 1999, Washington D. C., USA
5. “The Genome Gold Rush”, Business Week, June 12, 2000, New York, USA
6. “基因研究影響下世紀的人類生活”，中時電子報，2000年5月，台北

巴金森病的期別

在診療時常會聽醫師說到巴金森病第幾期，這期別是美國名神經學家 Hoehn 和 Yahr 醫生制定。它代表巴金森病的進展，和致病的期間長短沒有一定的關係。調養好的話，有些患者幾十年一直是第二期或第三期；如果不注意保養，不按時服藥或運動，也有患者很快就進入第五期。

第 0 期 — 沒有症狀

第 1 期 — 單側之症狀

第 1.5 期 — 單側及軀體之症狀

第 2 期 — 兩側之症狀、姿勢平穩度正常

第 2.5 期 — 輕微之兩側症狀，姿勢測試時可自行復原

第 3 期 — 輕微至中度之兩側症狀，姿勢稍微不平衡，不需他人協助

第 4 期 — 重度殘障，但走路和站立仍不需幫助

第 5 期 — 若沒有人幫助，將完全依靠輪椅或終日臥床