王道還

人的嗅覺不靈敏嗎？

狗的嗅覺比人靈敏，是常識。原因也是常識，因為我們是靈長類。靈長類的特徵之一就是視覺發達、嗅覺退化。有點學問的人接著可能會提醒大家：盲人的聽覺非常靈敏也是同樣的道理。或者補充道：靈長類的祖先生活在樹上，因此需要發達的視覺才能自在、安全地在樹與樹之間移動。更有學問的人還會舉出數字，證明人的嗅覺比狗還差是鐵案如山的科學結論：人的嗅覺細胞數量只有狗的百分之一。可惜這些都是想當然耳。

根據美國羅格斯大學嗅覺神經生物學實驗室的麥建教授（John P. McGann），關於人類嗅覺的流行常識部分源自 19 世紀中葉的法國神經解剖學家布洛卡（Paul Broca, 1824–1880）。他不僅是神經科醫師，也是一流的學者，例如他確定「失語症」病人的病灶位於大腦左半球額葉，為神經語言學奠定了基礎。不過這個發現也使他更加堅信「唯物論」——一切人類特質都有物質基礎，靈魂是莫須有，甚至子虛烏有的事。

布洛卡把哺乳類分為兩類，大多數物種依賴嗅覺，只有少數不依賴，包括靈長類、鯨豚類。他的證據也分兩類，一類是由嗅覺驅動的行為模式，例如狗幾乎到處都嗅聞不已；另一類是解剖學觀察，無論靈長類還是鯨豚，大腦底部的嗅球都非常小。哺乳類中，靈長類的腦子特別大，而人的腦子更大，在巨大腦子的襯托下，人的嗅球顯得更渺小。對布洛卡來說，這是人有自由意志的旁證—人不再受嗅覺控制。（嗅球是傳遞嗅覺訊息的中繼站。鼻腔的嗅神經元先把訊息傳送到嗅球，再由嗅球傳送到大腦前額葉的嗅覺中樞。）

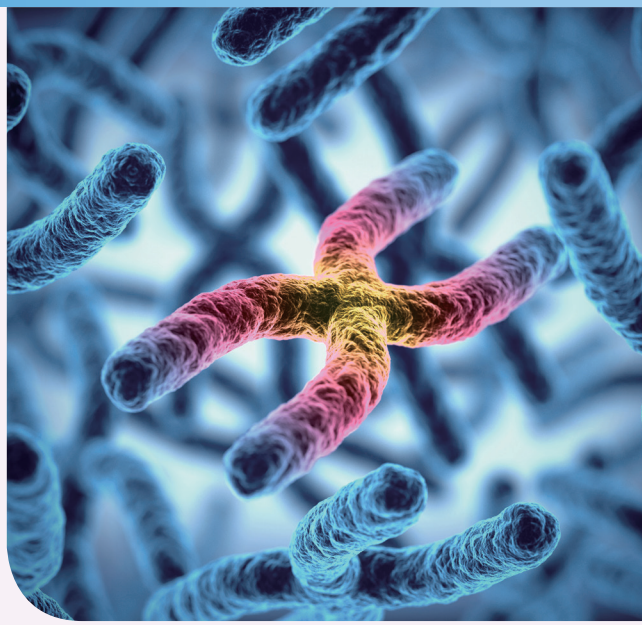
總之，布洛卡根本沒有人類嗅覺貧乏的實證，只有一些經驗觀察（行為模式與解剖學），以及言之鑿鑿的推論。

要是只論嗅球大小，人類的嗅球比大鼠、小鼠大多了。更有趣的事實是，其中的神經元數量都一樣，大約是 1,000 萬個。可是人類嗅球的組織與大鼠、小鼠大不同。嗅球的功能單位是嗅小球，每一個都接收許多嗅神經元的投射，不妨視為嗅覺資訊的初級「微處理器」。人有 5,600 個嗅小球，小鼠只有 1,800 個，大鼠 2,400 個，要是數字會說話，它們會說人處理嗅覺資訊的能力很強，還是很弱呢？

當然，以上的討論都是紙上談兵。人的嗅覺究竟靈不靈？當然不可一概而論。偵查電線桿上的尿漬，人比不上狗，可是品評美酒的氣味呢？每一個物種都有特別敏感的氣味，那是演化史的產物；演化史不同、生活方式不同，攸關性命、福祉的氣味就不同。比較狗與人的鼻子，一開始絕不能犯對牛彈琴的錯誤。

參考資料：McGann, J. P. (2017) Poor human olfaction is a 19th-century myth. *Science*, 12 May 2017, DOI: 10.1126/science.aam7263.

奄美棘鼠的性別機制



奄美棘鼠無論雌雄都只有一條X 染色體（圖片來源：種子發）

日本九州南方的奄美大島有一種土產棘鼠（*Tokudaia osimensis*），無論雌雄都只有一條性染色體—X 染色體。哺乳動物中只有嚙齒類才有這樣的物種，數量並不多。但是奄美棘鼠現已入列瀕危（EN）物種，因為牠們的棲息地遭到破壞，還必須與外來的黑鼠競爭，遭到獴與野貓、野狗的獵殺。

日本宮崎大學研究員本多新為了開發保育技術，採取雌鼠尾端細胞「重新編程」，使它們成為誘導型幹細胞（iPSCs），得到了令人驚訝的結果。原來本多新把那些 iPSCs 注射到小鼠胚胎中，再把胚胎植入雌小鼠，最後生下 13 隻「雜和」小鼠。那些小鼠成年後，研究人員才在牠們體內搜尋棘鼠細胞的下落。結果在卵巢發現了一些，成了未成熟的卵子；有些在睪丸裡，成了精母細胞、精細胞。這可是破天荒的發現，因為大體而言，哺乳類的性別是由染色體決定的，而不是環境。

參考資料：Honda, A., et al. (2017) Flexible adaptation of male germ cells from female iPSCs of endangered *Tokudaia osimensis*. *Science Advances*, 12 May 2017, DOI: 10.1126/sciadv.1602179.

帕金森氏症的細胞療法

帕金森氏症（PD）是神經退化疾病，病灶位於中腦的「黑質」。黑質是中腦最大的神經核，其中的多巴胺神經元投射到大腦基底核，而大腦基底核是中樞運動系統非常重要的元件。PD 症狀就是黑質中的多巴胺神經元大量死亡造成的。在發病初期，多巴胺補充療法可控制症狀，但是療效會逐漸降低，因為治標不治本—無法阻止神經退化過程。細胞補充療法才是治本療法，例如把胚胎中腦組織移植到病人中腦，但是胚胎組織來源有限，難以標準化，也就難以評估療效。

最近瑞典卡洛林斯卡研究所的團隊開發出 PD 小鼠模型以研發新的細胞療法。研究人員現在能夠把大腦的星狀細胞（一種神經膠細胞）以「重新編程」技術誘導成多巴胺神經元。他們剛發表的證據顯示，PD 小鼠腦子裡的星狀細胞的確轉化成有功能的多巴胺神經元，而且 PD 小鼠的症狀也緩和了。此外，研究人員在實驗室中能以同樣的技術把人類星狀細胞誘導成多巴胺神經元。

參考資料：Rivetti di Val Cervo, P., et al. (2017) Induction of functional dopamine neurons from human astrocytes in vitro and mouse astrocytes in a Parkinson’s disease model. *Nature Biotechnology*, **35**, 444-452, doi:10.1038/nbt.3835.

腸道菌群影響抗癌藥效

氟嘧啶（例如 5–FU）是大腸癌第一線用藥，但是療效的個人差異很大，而且治療劑量還沒有共識，因此往往造成腹瀉、噁心的副作用。倫敦大學結構與分子生物學研究所的團隊懷疑那可能與腸道菌群有關：細菌代謝藥物的產物可能導致有利或不利於宿主自身的後果。於是他們以線蟲與幾種細菌做實驗，證明 5–FU 在線蟲體內的效果有很大的個別差異；那些差異與餵食細菌的品種有關；而且活的細菌才能造成那些差異。研究人員再以其他實驗確定細菌可以透過兩種方式干擾 5–FU 的作用。

這個研究最大的意義在於，今後篩檢、測驗治療用藥都必須考慮腸道菌群這個變數。甚至過去的臨床實驗結果都有重新解讀的可能。

參考資料：Scott, T.A., et al. (2017) Host-microbe co-metabolism dictates cancer drug efficacy in *C. elegans*. *Cell*, **169**, 442-456.

空氣汙染會引起心血管疾病？

空氣汙染是大眾與環境健康的重要議題，估計每年有 700 萬人因而夭年不遂。空汙奈米粒子對心血管的傷害，已有流行病學證據。交通工具排放的奈米微粒仍然是大眾健康的主要議題。十多年前，英國愛丁堡大學的團隊證明，健康的人即使是短時間曝露在高濃度的柴油引擎廢氣中，都會造成心血管功能異常。而長期曝露在空汙微粒中，會促成動脈硬化。

短時間曝露在高濃度的柴油引擎廢氣中，都會造成心血管功能異常。（圖片來源：種子發）

不過，科學家對空汙微粒的致病機制仍然不清楚。有人推測，空汙微粒會穿透肺泡上皮組織進入循環系統，直接導致心血管病變。發炎反應可以促進這個過程，例如提升肺泡壁的通透性。可是由呼吸道進入身體的奈米微粒很難偵察，因為它們不僅體積小，質量也很低，一般的偵測技術沒有那麼高的靈敏度。

於是愛丁堡大學團隊使用金子的奈米粒子做實驗。黃金是惰性金屬，純金並無毒性。研究人員找到 14 名健康男性參加實驗，每一位都在空氣中有奈米金粒的房間中間歇地運動兩小時。運動前後都採集血液，然後每隔一段時間採集一次，直到第 24 小時；同時也採集尿液。3 個月之後再採集血液、尿液一次。

結果，有幾位志願者在房間裡只待了 15 分鐘，血液裡就能偵測到金子。24 小時後，絕大多數人（12 / 14）都能偵測到。3 個月後，血液、尿液裡仍然可偵測到金子。此外，奈米粒子在人體內的轉移由它們的大小決定，越小的轉移能力越大。

研究人員再以小鼠做實驗，證實進入血流的奈米金粒在主動脈弓的血管瘢塊中累積的最多。最後研究人員找到 3 位病人，在頸動脈疏通手術之前讓他們吸入奈米金粒，然後檢驗切下的組織，證明血流中的奈米金粒會堆積在血管內壁瘢塊裡。

參考資料：Miller, M. R., et al. (2017) Inhaled nanoparticles accumulate at sites of vascular disease. *ACS Nano*, DOI: 10.1021/acsnano.6b08551.

抗生素的後遺症

口服抗生素，特別是盤尼西林，是小兒科醫師最常使用的藥。因此口服抗生素對於嬰幼兒健康的影響，逐漸引起有識之士的注意。流行病學研究顯示，孕婦在生產前或哺乳期間服用口服抗生素，是導致新生兒哮喘、過敏的風險因子。出生後一年內接觸抗生素，與過敏疾病、炎症性腸病、肥胖，以及神經認知發育不良有關聯。

最近以小鼠做的實驗顯示，以口服抗生素改變腸道菌群組成可能會造成免疫與代謝的長期後果。例如從生產前 1 星期直到斷奶，母鼠飲水中摻入低劑量盤尼西林，新生鼠成年後體重較重、體脂肪較高；即使牠們的腸道菌群在停用盤尼西林 4 星期後就恢復正常。而無菌小鼠不僅血腦障壁發育不良，腦子的發育、神經化學，以及社會行為都受影響。好幾個實驗還證明高劑量的抗生素、抗真菌劑會改變小鼠的行為。不過在正常情況下，人不可能服下那麼重的劑量。

於是加拿大一個研究團隊以小鼠另外做了實驗，使用的盤尼西林劑量符合醫療用藥規範。研究人員在母鼠生產前 1 星期開始在飲水中添加盤尼西林，持續 3 星期，直到新生鼠斷奶。哺乳期間，母鼠攝取的盤尼西林會隨奶水進入幼鼠腸道。實驗分 3 組：實驗組飲水加了盤尼西林；另一組除了盤尼西林，還添加一種益生菌；對照組什麼都不加。

小鼠出生 6 周後，研究人員測驗牠們的社會性向，一個測驗是把小鼠放在一 Y 形通道中的分岔點附近，讓牠自行選擇走入哪一岔道。一岔道的盡頭有一小籠子，其中有一隻同性的陌生小鼠（社交對象）；另一岔道的盡頭則是一空籠（物）。結果，實驗組在空籠旁逗留的時間較多；對照組偏好社交；而盤尼西林＋益生菌組，表現中庸。

接著研究人員在空籠裡再放入一隻陌生鼠，觀察牠們的反應。結果實驗組小鼠對第二隻陌生鼠比較不感興趣；對照組則相反，對「新人」較感興趣；盤尼西林＋益生菌組再度走中庸之道。在另一個測驗裡，實驗組的雄性暴力傾向較高。

這個實驗證明，即使是正常劑量的盤尼西林，都能造成觀察得到的後果。

參 考 資 料：Leclercq, S., et al. (2017) Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior. *Nature Communications* **8**, doi:10.1038/ncomms15062.

王道還
生物人類學者（已退休）