

帕金森氏症的氣味

中醫有望聞問切四診法。所謂「聞」，包括使用嗅覺偵查病人的氣味。其實西醫也有以氣味當診斷工具的傳統，只是現代醫學興起後，「聞」似乎不再扮演重要角色了。不過在醫學正規教材中，仍然羅列了一些有用的氣味診法，例如糖尿病患者氣息中特有的水果味。稀奇的是與神經退化疾病有關聯的氣味，古今中外都罕見記載。現在一個英國團隊發現了一個：帕金森氏症患者特有的皮脂味。

高齡人口中的帕金森氏症患者越來越多，不但缺乏有效療法，也沒有靈敏的診斷工具可以在病人發病前或發病初期就發出警報。由於有一些藥物可以延緩病情進展，因此開發診斷工具是當務之急。只是醫師沒有想到，氣味竟然會扮演關鍵角色。

話說蘇格蘭伯斯（Perth）有一位退休護士名叫喬伊（Joy Milne），她的嗅覺異常靈敏，能察覺多數人並無知覺的氣味。1974年，她發現家裡出現了一種過去沒有聞到過的麝香味。1986年，她的先生45歲，診斷出帕金森氏症，然後病情不斷發展、惡化，喬伊一路相陪。最後她注意到先生的病友身上都有與先生一樣的麝香味——她在先生發病前就察覺的氣味，於是喬伊開始與研究人員合作。

研究人員把病人的襯衫拿給喬伊聞，發現麝香味集中在肩背部，而不是腋窩。更令人驚訝的是，控制組（非病人）的一位仁兄也被她聞出了氣味；9個月後便確診。因此曼徹斯特大學一位教授組成團隊，研究那一氣味的來源。

由於帕金森氏症的症狀之一是皮脂腺過度活躍，造成脂漏（seborrhea），而皮脂腺的分布以近肩背部、前額最密集——正是喬伊察覺的氣味發散地。因此研究人員推測，喬伊聞到的氣味是裹在皮脂裡的揮發性物質發出的。於是曼徹斯特團隊收集了病人背部的皮脂，分析其中的揮發性物質與健康的人做比較。然後請喬伊證實，病人皮脂中特多的物質如紫蘇醛（perillaldehyde）、二十烷（eicosane），正是她聞到的氣味分子。

如果能夠進一步證實這個發現，不久便可能有帕金森氏症「電子鼻」協助醫師診斷了。

參考資料：Trivedi, D.K., et al. (2019) Discovery of volatile biomarkers of Parkinson's disease from sebum. *ACS Cent. Sci.*, DOI: 10.1021/acscentsci.8b00879.

震盪效應

2016年2月底在國內上映的〈震盪效應〉(Concussion, 2015)，真正的主角是慢性創傷性腦病變(CTE)與美式足球。早在2005年，病理醫師便在正式的學術刊物中宣布：美式足球職業運動員有罹患CTE的風險，因為他們在訓練、比賽中常經歷「腦震盪」。但是美國足球聯盟(NFL)堅決駁斥這一關聯，直到電影上映後，主管健康、安全政策的NFL資深副總裁才在國會聽證會中公開承認：NFL現在相信美式足球與CTE確有關聯。

不過，我們不能因此認為這事已鐵案如山。CTE的病理徵象是大腦中 τ 蛋白的異常堆積模式。至於那是怎麼形成的，仍不清楚。最近美國一個團隊研究了26名仍在世的前職業選手，他們全都有認知與神經精神症狀。研究人員利用正子放射造影(PET)觀察他們腦子裡的 τ 蛋白與 β -澱粉樣蛋白斑(失智症的病理徵象)，再與控制組(31人)比較。結果，運動員腦子裡的 τ 蛋白的確量比較多。但是，他們的神經心理學測驗成績卻與 τ 蛋白的堆積模式無關。

參考資料：Ropper, A.H., Links in the chain of Chronic Traumatic Encephalopathy. *NEJM*, April 10, 2019, DOI: 10.1056/NEJMe1903746.

新型抗憂鬱藥

3月上旬，美國食品藥物管理局(FDA)核准抗憂鬱藥Spravato(商品名)上市。那是30年來第一種新型精神病用藥。現在市面上的抗憂鬱藥，其中以百憂解最知名，大多基於單胺假說—認為憂鬱症源自大腦中單胺類神經傳導物質不足。單胺類神經傳導物質包括血清素、去甲基腎上腺素，以及多巴胺。不過，約有1/3病人對那些藥沒有反應。即使有反應的病人，也需要幾個星期甚至幾個月才能獲益。

Spravato的主成分是K他命的衍生物esketamine，因此有人反對它上市。K他命能封鎖特定化學受體，特別是麩胺酸—腦子裡量最大的化學傳訊者。1990年代，動物實驗顯示麩胺酸與憂鬱症有關。2000年，一個小規模的臨床試驗證實K他命有抗憂鬱的功效，而且幾個小時就見效。接著又發現，對單胺類抗憂鬱藥沒有反應的病人，K他命卻有效。

K他命的主要副作用是幻聽幻視，例如神魂出竅的「解離」經驗。Esketamine的副作用類似，但是並不嚴重。因此FDA規定，病人必須在合格的醫院或診所接受治療，而且施藥後必須監護至少兩個小時才能離開。藥廠估計，1個月的療程大約花費美金4,720～6,785元(新台幣14.6萬元以上)。(註：在我國，K他命屬於第三級毒品。根據「毒品危害防制條例」，持有第三級毒品純質淨重二十公克以上者，處三年以下有期徒刑，得併科新臺幣三十萬元以下罰金。)

參考資料：Ketamine treatment. *The Economist*, March 16th-22nd, 2019, p.70.

折衝於尊俎之間

今年2月27日，美國總統川普與北韓領袖金正恩在越南河內二度會面。兩人閉門會談後，共進晚餐，據說現場氣氛融洽。第二天兩人再度會面，不料半途而廢，未能達成協議。至於談判為何破局，至今言人人殊。

可惜美國康乃爾大學管理學院副教授武莉（Kaitlin Woolley）與芝加哥商學院講座教授菲旭巴克（Ayelet Fishbach）合作的一篇研究報告沒有在川金二會前發表，否則談判也許會成功亦未可知。

因為武莉與菲旭巴克以實驗證明：東方式的共食餐會比起西式的分食餐會更能促進彼此體諒、互相協調的合作精神。大家都從公共菜盤取食，甚至連陌生人都會變得更為友善、體貼。（註：根據新聞報導，2月27日的川金晚餐採用西式。）

參考資料：Woolley, K. and A. Fishbach (2019) Shared plates, shared minds: consuming from a shared plate promotes cooperation. *Psychological Science*, DOI: 10.1177/0956797619830633.

大村鯨

2003年，日本學者宣布發現鯨魚的一個新物種，令學界驚訝，因為鯨魚是很大的海洋哺乳類，怎麼可能還有未知的物種？日本學者將這種鯨魚命名為大村鯨（Omura's whales），紀念著名鯨魚專家大村秀雄（1906–1993）。

2015年，美國波士頓水族館的專家契爾奇歐（Salvatore Cerchio）宣布：以DNA證實他在印度洋觀察到的鯨魚是大村鯨。基因組資訊顯示大村鯨已經獨立演化了1,700萬年，與藍鯨同屬鬚鯨。

然後契爾奇歐蒐集關於大村鯨的各種資訊，包括博物館的收藏，以及目擊紀錄、研究報告，結果找到161條紀錄，分布於95個地點。他的結論是：大村鯨的出沒地點幾乎遍布熱帶海域，只有中太平洋與東太平洋沒有見過牠們，因此大村鯨可能是從印度洋、西太平洋向外擴張的。

這個結果顯示：即使是專家，對海洋中的大型哺乳類也只有有限的理解。幸好學者現在擁有的研究工具比較多，操作所需經費也比較低。例如水下錄音機，尋常的船都能配備，無論貨櫃船、油輪還是度假郵輪。專家能夠辨認大村鯨特有的發聲模式，即使未曾目擊，也可以判斷牠們正在附近活動。

參考資料：Cerchio, S. et al. (2019) Global distribution of Omura's whales (*Balaenoptera omurai*) and assessment of range-wide threats. *Frontiers in Marine Science*, doi: 10.3389/fmars.2019.00067.

「白子」變色蜥

爬行綱有鱗目（包括蜥蜴與蛇）現生物種超過 1 萬個，但是科學家還沒有利用基因工程技術針對牠們的基因做功能研究。例如最新的基因編輯技術 CRISPR-Cas9，魚類、兩棲類、鳥類，以及哺乳類都有模式系統，爬行類還沒有。

於是美國喬治亞大學的研究團隊挑選變色蜥（*Anolis*）開發利用 CRISPR-Cas9 的爬行類模式系統，因為過去半個世紀，變色蜥已是研究爬行類演化、生理、發育的核心模式系統。變色蜥在加勒比海地區經歷過趨異演化，在形態、行為、生理上分化出大量的物種。同時，學者發現了許多趨同演化的例子。因此關於變色蜥的科學文獻異常豐富。

研究人員選擇沙氏變色蜥（*Anolis sagrei*）做實驗。一般而言，以 CRISPR-Cas9 更動特定基因座，必須藉顯微注射完成一趁胚胎仍處於單細胞階段時進行，但是對變色蜥受精卵做顯微注射非常困難。

一來，變色蜥實行體內受精，而且雌性可以把精子長期儲存在輸卵管內，很難掌握注射時機。其次，變色蜥的成熟卵很大（直徑約 8 mm），含有大量卵黃，非常脆弱，不容易操弄。最後，卵子受精後便裹上卵殼，不待排出體外胚胎就開始發育，可是變色蜥的卵與鳥卵不同，殼不硬又沒有氣室，不方便對其中的胚胎動手腳。這些困難不是變色蜥特有的，而是許多爬行類的共同特點，因此以變色蜥開發的實驗系統可以應用於其他物種。

研究人員的目標是生產酪胺酸酶的基因 *tyr*，因為許多脊椎動物物種喪失了 *tyr* 之後仍然能夠存活。此外，酪胺酸酶調控黑色素的生成，*tyr* 喪失功能後會造成肉眼可以分辨的表現型，例如「白子」。

結果研究人員發現，針對卵巢中未成熟的卵（直徑不超過 5 mm）做顯微注射，成功率最高；直徑超過 6 mm 的，則敬謝不敏。每一隻雌蜥蜴最多有 10 粒卵子接受顯微注射，合計 21 隻雌蜥蜴共有 146 粒卵子接受 CRISPR-Cas9 注射。卵子受精孵化後，9 隻幼蜥至少有一份 *tyr* 已喪失功能，其中 4 隻的表現型是白子—兩份 *tyr* 都喪失功能。

參考資料：Introducing the world's first gene-edited lizard, by H. Murphy, *New York Times*, April 5, 2019, <https://www.nytimes.com/2019/04/05/us/crispr-albino-lizard.html>.



雄性沙氏變色蜥 (credit: Ianaré Sévi)



美國喬治亞大學團隊以基因編輯技術生產的白子變色蜥 (credit: Prof. Douglas B. Menke)

長程、高速、滑翔飛彈

現在除了中美貿易戰，大國之間的軍備競賽也是國際政治的主要議題。但是我們只注意真刀真槍的威嚇與對抗，卻忽略了管制軍備的努力。例如 3 月 15 日，德國、荷蘭、瑞典 3 國外交部長發起的「軍備控制」會議在柏林召開，國內似乎沒有報導。

這次會議的主題是「跟上科技的腳步」，意思是：新科技會改變戰爭的性質；未來的「政治—軍事決策者」面臨的戰爭與過去的不一樣，因此必須未雨綢繆。所謂改變戰爭的科技，指研發中的武器。

4 月初，《經濟學人》的一篇報導便以新式的超音速飛彈（HGV）做例子，討論這個問題。音速大約每秒 340 米（時速 1,225 公里），目前各大國研發中的超音速飛彈，飛行速度達到音速 5 倍。HGV 與洲際彈道飛彈（ICBM）不同，飛行軌道主要在大氣層之內；ICBM 則必須先穿出大氣層、再重返，然後直擊目標。因此預警雷達無法早期發現 HGV。此外，HGV 擁有巡弋飛彈的可操縱性，即使預警雷達發現了它的行跡，也無法確定目標，因此軍事指揮官的反應時間很短，政治領袖更短。

當然，研發 HGV 在技術上面臨極為巨大的挑戰。首先，HGV 在大氣層中高速飛行，摩擦生熱導致的高溫可達攝氏 2,000 度，因此飛彈表面的保護塗層會腐蝕，內部的電子線路會燒毀，外型都會變形。高速飛行造成的震波可能在幾秒鐘之內便使操縱系統失靈。還有，在大氣層中高速飛行造成的高溫，會在飛彈周遭創造出電漿（氣體分子因高溫解離成離子與電子），干擾 GPS 等導航儀器的運作。兩年前，美國空軍研發單位一篇正式的報告指出：「學者並不完全理解超音速飛行的物理學。」

現在美國發展 HGV 的戰術目標是：精確打擊（外科手術式的攻擊行動），中國與俄國卻是用來發射核子彈頭。因此，中、俄的 HGV 即使精確度不夠，也能完成任務。反正核彈爆炸的毀滅半徑非常大，以公里計，就算偏離目標 1 公里，都不是問題。

參考資料：Hypersonic boom. *The Economist*, April 6th-12th, 2019, pp.67-69.

關於 3 月的柏林軍備管制會議：https://rethinkingarmscontrol.de/wp-content/uploads/2019/03/2019.-Capturing-Technology.Rethinking-Arms-Control_-Conference-Reader.pdf.



美國針對北韓的短、中程飛彈，部署於關島、南韓的薩德飛彈。（credit: The U.S. Army, 2013）

王道還

生物人類學者（已退休）