王道還

精確醫學的範例

醫師治療病人必須對症下藥，我們想當然耳。但是對症與下藥其實是兩個目標，各有難處。對症指辨認疾病，理解症狀的病理機制。這很困難，原因之一是人體很複雜，我們的知識有限。有時即使找到病理機制，也沒藥治。有時找到了病理機制、又有藥治，下藥卻另有學問。例如藥有副作用，或藥在病人體內的代謝速率太快，治療就費事了。

精確醫學是針對這一困境形成的理想。瑞士的一個研究團隊開發出一種細胞療法治療牛皮癬，正好可以演示精確醫學的願景。

牛皮癬不是「癬」（真菌感染），而是自體免疫疾病—由免疫系統的反應造成的皮膚慢性發炎，症狀是皮膚癢、紅，並有鱗片狀創傷，往往反覆發作。至於免疫反應的肇因，目前仍不清楚。幸好研究人員已掌握了症狀的病理機制：病人的樹突細胞（一種白血球）會釋出兩種白血球介素（一種細胞激素），那些白血球介素會促使 T 細胞增生，T 細胞再釋放促發炎白血球介素，導致牛皮癬症狀。

因此治療方式就是鎖定促進發炎的白血球介素。不過，白血球介素是免疫系統的一分子，要是長期抑制它們，不免降低病人的免疫力。因此，現在醫師治療牛皮癬，雖然能夠對症下藥，卻難以拿捏分寸。

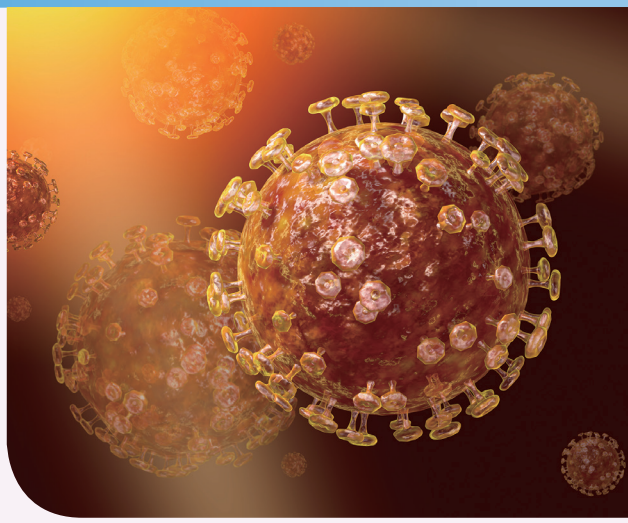
瑞士的研究團隊以人類胚胎腎臟細胞製造了一個白血球介素轉化器，研究人員為這個胚胎細胞動了基因工程手術，使它能夠偵測牛皮癬病人血液中促進發炎的白血球介素，再生產抑制發炎的白血球介素。簡單說，研究人員在這種細胞中配置了一個人工基因線路，病人血液中一出現促進發炎的白血球介素就會啟動，生產抑制發炎的白血球介素。

研究人員以小鼠做實驗，證實這種人工合成細胞是靈敏的偵測器，只要偵測到小鼠樹突細胞釋放的白血球介素，就會釋出抑制發炎的白血球介素。而且這種細胞在症狀萌發之前就有反應，釋出的抑制發炎分子完全視促發炎分子的濃度而定；量入為出，不會過度反應。再以人類牛皮癬病人的血液做實驗，這種細胞有同樣的反應，表示以這種細胞治療人類牛皮癬是可能的。

這種人工合成細胞符合精確醫學的期待，第一，它有專一性、針對性，細菌、病毒引起的免疫反應不會使它啟動；第二、施藥方式由病情控制，不必擔心過度抑制免疫系統的後遺症。總之，對症、下藥都精確。

參考資料：Di Domizio, J. and M. Gilliet (2015) Designer cells finely tuned for therapy. *Science*, **350** (6267), 1478-1479.

中東呼吸道症候群



MERS是一種人類冠狀病毒造成的疾病（圖片來源：種子發）

中東呼吸道症候群（MERS）是一種人類冠狀病毒造成的疾病。2012 年，第一個病例出現，至去年年底，已有 1,626 名確診病人，分布於 26 國，其中 586 人死亡。MERS 病毒是 SARS 病毒的表親，但是 MERS 病毒感染的是下呼吸道，而不是上呼吸道，因此不容易在人群中散播。

過去兩年，香港大學的研究人員到沙烏地阿拉伯篩檢了 1,309 頭單峰駱駝，尋找 MERS 病毒與相關病毒。結果，超過 1/4 駱駝體內有冠狀病毒，12.1％有 MERS 病毒；另外還找到一種相關病毒。這 3 種冠狀病毒都人、駝相通。有些駱駝體內的 MERS 病毒株，去年（2015）在南韓造成疫情，186 人感染，其中 36 人死亡。研判那是 2013 ～ 2014 年之交，兩種冠狀病毒發生基因重組之後的產物。

總之，這個調查結果顯示：駱駝是致病冠狀病毒的孵化場，也是未來的研究目標。

參考資料：Sabir, J. S. M., et al. (2016) Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia. *Science*, **351** (6268), 81-84.

冰人的來歷

人是地球上唯一遍布全球的物種。感染人體的細菌也隨著人到天涯海角，其中以幽門桿菌分布最廣，世上一半的人口都感染了幽門桿菌。幸好感染幽門桿菌的人罹患胃潰瘍、胃癌的不到 10％。

另一方面，科學家發現幽門桿菌至少在 10 萬年前已經寄生在人體裡。10 萬年來，幽門桿菌已演化出 6 個祖先支系，現在世界各地族群體內的幽門桿菌是那些支系的後裔。由於人體內的幽門桿菌有「家族遺傳」的特性，因此分析幽門桿菌的基因組，可以重建宿主族群的遷徙歷史。例如現代歐洲人的幽門桿菌是非洲型與亞洲型的混種，只是對於混種發生的時間與地點，學者仍有不同的主張。

1991 年，阿爾卑斯山位於義大利境內（距奧國邊界不過百米）的冰河中，出現了一具銅器時代的人體。那是一個中年男人，生活在 5,300 年前，死後遺體封在冰河裡，因為冰河融解才重見天日，綽號冰人。最近，科學家檢驗冰人的消化道、尋找幽門桿菌，再分析那些幽門桿菌的基因組，想知道他的地理來歷—他的原鄉。鑑定結果是亞洲品種，源自中亞、南亞。因此，幽門桿菌混種是後來的事。也就是說，現代歐洲人的非洲血緣在最近 5 千年才流入歐洲。

參考資料：Maixner, F., et al. (2016) The 5300-year-old Helicobacter pylori genome of the Iceman. *Science*, **351** (6269), 162-165.

禽流感病毒為何不易在哺乳類體內作怪？

A 型流感病毒的自然宿主包括鳥類與哺乳類（圖片來源：種子發 ）

大部分禽流感病毒都不會感染人類。A 型流感病毒的自然宿主包括鳥類與哺乳類，但是病毒在鳥類與哺乳類之間傳播的例子很罕見。這一事實稱為病毒對宿主的專一性，但是我們對其中機制的了解仍然有限。例如與病毒複製直接有關的病毒聚合酶複合體中，蛋白質 PB2 是必要組件。禽流感病毒進入哺乳類體內，PB2 基因的一個「熱區」會迅速發生突變，那些突變能強化病毒在哺乳類體內生長、破壞、傳播的能力。但是為什麼禽流感病毒的 PB2 在哺乳類體內非突變不可？

最近一個英國研究團隊以實驗解答了這一謎題。原來禽流感病毒的 PB2 能夠利用宿主的核蛋白 ANP32A，而鳥類與哺乳類的 ANP32A 有一個顯著的差異—鳥類的 ANP32A 多了 33 個胺基酸。除了鴕鳥等平胸鳥之外，鳥類的 ANP32A 都有那一串胺基酸，而哺乳類缺了那一串。換句話說，禽流感病毒演化出利用宿主分子複製自己的能力，這種能力反而限制了它們在哺乳類體內大展宏圖的機會。

參考資料：Lowen, A. C. (2016) Host protein clips bird flu' s wings in mammals. *Nature*, **529**, 30-31.

微型原子彈

今年一開年，北韓便大張旗鼓，宣稱試爆氫彈成功，為世界局勢增添了一個新的不確定因素。北韓研發氫彈的理由，除了民族主義說詞外，還針對敵對勢力特別是美國的威脅。根據美國紐約時報的報導，這未必完全出自杯弓蛇影的疑心病。

原來美國已啟動核武「現代化」計畫，去年秋天在內華達州開始測驗「精靈核彈」系統，就是更小、更精準的核彈，而且爆炸威力可調控。這樣的武器可以針對敵國的核武設施做外科手術式的攻擊，控制破壞範圍，避免傷及無辜。估計整個計畫在未來三十年內要花費一兆美元。俄國立即指控美國不負責任，無異挑釁。據說中國尤其擔心美國配備核彈頭的巡弋飛彈。因此，北韓宣稱受到美國威脅，並非無的放矢。而美國正在研發的這套武器系統，也可視為針對北韓威脅的「答案」。

不過，美國這一核武計畫在國內已引起爭議，前景仍在未定之天。精靈武器系統精確、匿蹤、可靠的特徵固然是嚇阻力量，可是，另一方面，它也可以是先發制人的利器。精準、可靠、威力又可調控的核彈，與保證相互毀滅的熱核子武器，哪一個誘惑較大？

然而美國國內的評論家指出，這一核武計畫與歐巴馬總統一向的高調背道而馳，例如建構非核武世界，以及不研發新型核武的保證。他們警告：美國的舉動已激發了新的軍備競賽。

問題在於，對付北韓這樣的國家，有令人滿意的方案嗎？

參考資料：Broad, W. J. and D. E. Sanger (2016) Smaller bombs are adding fuel to nuclear fear. *The New York Times*, page A1, January 12, 2016.

人身上到底有多少細菌？

身體表面有大量細菌；身體裡，細菌最多的地方是大腸。這是常識。至於那些細菌的數量，教科書與通俗報導流行著一個數字，說人身上的細菌是人體細胞的 10 倍。2005 年，美國史丹佛大學微生物學家瑞耳曼（David A. Relman）宣稱：人的身體由幾個社群組成；人體包含 10 兆細胞；寄生人體的微生物卻有 100 兆。既然人的身體以外來異物（微生物）占大宗，那麼我們還是我們嗎？

這個 10:1 比例從 1972 年開始流傳。那一年 12 月，細菌學家拉奇（Thomas D. Luckey, 1919-2014）在正式的科學學報上發表他的估計：一個成人的身體有 10 兆細胞；身體表面有 1 兆細菌；消化道裡，有 100 兆細菌。由於拉奇是受尊敬的微生物學者，這一數字很快就進入教科書，現在成了老生常談。

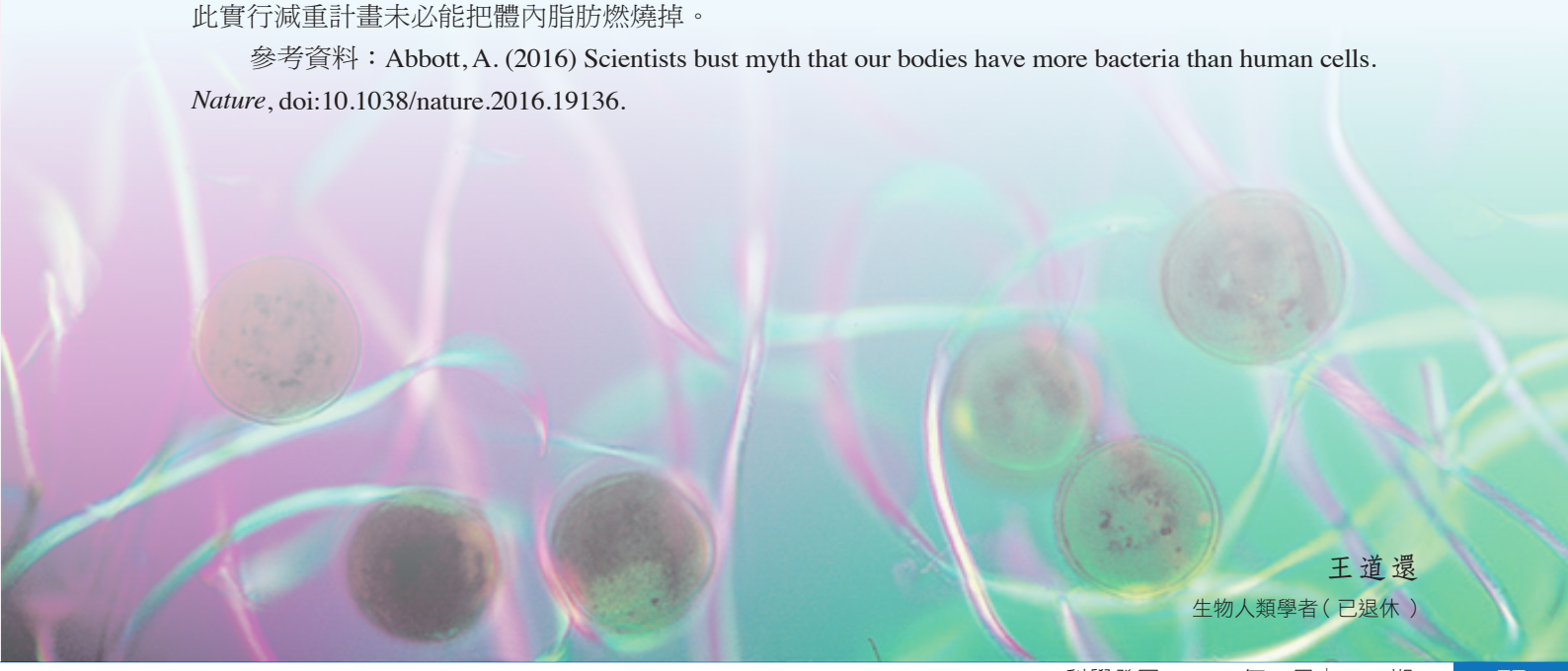
直到前年（2014 年），才有學者公開懷疑這個估計，激起了討論，因此引起一些科學家的興趣。於是以色列魏茲曼研究院的 3 位研究人員蒐集資料、仔細計算，最近公布了研究結果。他們指出當初用以估計的數據並不可靠。

他們的結果顯示，一具基準人體（20 ～ 30 歲男性，體重 70 kg，身高 170 cm）總共有 30 兆細胞，其中以造血系統生產的細胞（紅血球、血小板）占最大宗，約 90％。 而同一具人體攜帶的細菌大約 39 兆個。換句話說，構成人體的細胞與人體攜帶的細菌幾乎相等，並不如先前估計的比例懸殊。更有趣的是，人體最大的細菌淵藪是大腸，我們每次排便都會把其中的細菌大量排出體外。因此我們每一天都有一些時刻，體內的細菌數量低於身體的細胞。

人體的細胞以數量言，雖然以紅血球、血小板占壓倒性絕對多數，以質量而言，紅血球、血小板占體重的分量卻微不足道。人的體重，主要是肌肉與脂肪組織，70 kg 的基準人體，肌肉占 20 kg（28.5％），脂肪 13 kg（18.5％），紅血球只有 2.5 kg（3.5％）。

由於人體體重以肌肉、脂肪占大宗，施行減重計畫的成果就不能只以體重計上的數字為準，而要弄清楚減少的是肌肉還是脂肪。因為人體在缺糖、又急需糖的時候，會把肌肉轉變為葡萄糖。因此實行減重計畫未必能把體內脂肪燃燒掉。

參考資料：Abbott, A. (2016) Scientists bust myth that our bodies have more bacteria than human cells. *Nature*, doi:10.1038/nature.2016.19136.



王道還
生物人類學者（已退休）