

狗比貓聰明？

去年 12 月初，中央社發布了一則新聞，說狗比貓聰明，因為狗的「大腦皮質神經元較多」。這則新聞源自一篇剛發表的論文，作者是美國范德比大學（Vanderbilt University）心理科學副教授胡澤爾（Suzana Herculano-Houzel）的團隊。他們發明了一種新的方法，計算生物組織中的細胞數量又快又準確，過去幾年陸續公布了許多哺乳動物的大腦組成數據。2016 年，胡澤爾還出版了一本書，討論了那些數字的意義。

原來胡澤爾的研究初衷是想知道人何以是萬物之靈。針對這個問題，17 世紀的法國哲人巴斯卡說過一句名言：人是會思考的蘆葦。他的意思是：人雖然像蘆葦一樣脆弱，卻能夠思考。他把思考的能力視為人類的定義。現代神經學興起後，把思考視為腦子的功能，想知道人何以是萬物之靈就必須研究人的腦子。

可是人的腦子究竟有什麼特異之處？直覺的答案是人的腦子很大。一點也不錯，人腦真的很大，在靈長類中數第一，至少是黑猩猩的 3 倍大。但是在哺乳類中，有些物種的腦子更大，例如海洋中的鯨豚、陸地上的大象。更麻煩的是，比較不同物種的腦量，並不是直截了當的事。例如馬的腦子比黑猩猩大，但是馬的身體比黑猩猩更大。19 世紀的科學家曾經斷言女人的智慧不比男人高，因為女人的平均腦量比男人小。後來學者才發現，腦量與體型有正相關，女人的腦子小，是因為她們比較嬌小。

總之，科學家早就發現，搜集腦量的數據不難，難的是找出數據中的道理。胡澤爾團隊計算了許多哺乳動物腦子裡的細胞數量，有幾個值得注意的發現。第一、人類大腦皮質中的神經元數量最高。非洲象的大腦皮質是人的兩倍，但是神經元的數量只有人的三分之一：56 億 vs. 160 億。第二、靈長類大腦皮質中的神經元比其他哺乳動物小。第三、靈長類大腦皮質中的神經元數量比其他哺乳動物多得多。

然而我們仍然無法從那些數字演繹出人是萬物之靈的道理，甚至以神經元數量論智商都沒什麼根據。就以剛發表的論文來說吧，新聞記者說「狗比貓聰明」，因為狗的大腦皮質神經元超過貓的兩倍。然而貓的體重（4.5 kg）還不到狗的四分之一，他卻沒有提。棕熊的神經元數量和貓一樣多，可是棕熊的體型（350 kg）卻大了許多。

更難以理解的是浣熊（6.2 kg），牠們的神經元數量幾乎是貓的兩倍，可是體型卻相差不多。獅子體型（180 kg）比浣熊大多了，神經元的數量只比浣熊稍微多一些而已。牠們誰比誰聰明呢？

參考資料：Jardim-Messeder, D., et al. (2017) Dogs have the most neurons, though not the largest brain: trade-off between body mass and number of neurons in the cerebral cortex of large carnivoran species. *Front. Neuroanat.* | doi: 10.3389/fnana.2017.00118.



卵子常保青春之道

生物的結局是塵歸塵、土歸土。不過在 19 世紀末，科學家發現動物胚胎裡有一群細胞可說是不朽的，那就是生殖質（germ plasm），負責生產生殖母細胞，建立世代間的聯繫。

然而細胞內的新陳代謝會產生自由基，破壞周遭的蛋白質。那些蛋白質因而逐漸變形、堆在一起，並在細胞分裂時遺傳給子細胞。因此子細胞不是「全新的」細胞。如此這般一代又一代，生殖母細胞遲早會無法產生健康的生殖細胞，不免絕種。可是在 2010 年，法國里昂大學的團隊發現了線蟲卵子回春的祕密。

話說大多數線蟲是雌雄同體，能生產精子也能生產卵子，卵子成熟、順著輸卵管排出，便會遇見精子。首先，里昂團隊觀察到線蟲卵子母細胞裡有大量的受損蛋白質，比周遭的體細胞多得多。可是卵子一接近精子，那些蛋白質便會突然消失，而那個清理機制過去在酵母菌、小鼠體內都發現過。然後研究人員做了一個實驗：他們使線蟲無法生產精子，再觀察卵子。結果卵子裡的受損蛋白質不動如山，不會受到清理。

於是美國舊金山專門研發抗老化藥物的生技公司 Calico 接手研究，由肯永（Cynthia Kenyon）主持。肯永原先是加州大學的教授，1993 年她發現了長壽基因，只要把它關上，線蟲的壽命便能延長一倍以上，從 18 天增加到 42 天。那個發現導致一連串的發現，科學家找到了一整套基因，專門修補細胞、使動物活得更長。人類也利用同一套基因修補細胞。

肯永根據里昂團隊找到的線索，推測線蟲的精子會送出某個訊號啟動卵子的清理機制。她利用里昂團隊的方法製造不能生產精子的線蟲，使卵子裡散漫著受損蛋白質。然後研究人員讓那些線蟲與雄性線蟲交配，結果在 30 分鐘之內，卵子裡堆積的受損蛋白質便清理掉了。最後研究人員操弄線蟲生產精子的機制，一步一步把卵子的回春機制整理出來。

原來精子使卵子回春的祕密是動員卵子溶體（lysosome）中的酶，把堆積的受損蛋白質分解掉，甚至回收再利用，那是在授精的前一刻完成的。彷彿精子一敲門，卵母細胞便立刻使盡渾身解數打掃收拾才開門迎客。

肯永團隊以青蛙卵做了同樣的實驗，發現蛙卵也會以同樣的機制清理門戶。研究人員懷疑同一個清理機制也許不只在生殖系統裡作用，也許身體各種組織的幹細胞都以同樣的機制清理細胞。

參考資料：Bohnert, K. A. and C. Kenyon (2017) A lysosomal switch triggers proteostasis renewal in the immortal *C. elegans* germ lineage. *Nature*, **551**, 629-633.

人類的極限

一群法國學者爬梳了大量紀錄之後，推測人類預期壽命的極限是 85 ~ 95 歲，最高活到 115 ~ 125 歲。人的體能競賽成績也顯示，過去 30 年已處於高原期。換句話說，未來的挑戰是面對一個明確的大限追求微小的進步。而我們的未來處境因為種種人因因素而惡化的可能性正在升高，即使維持現狀的成本都將上升。

參考資料：Marck, A., et al. (2017) Are we reaching the limits of *Homo sapiens*? *Frontiers in Physiology* | doi: 10.3389/fphys.2017.00812.

SARS 的來源

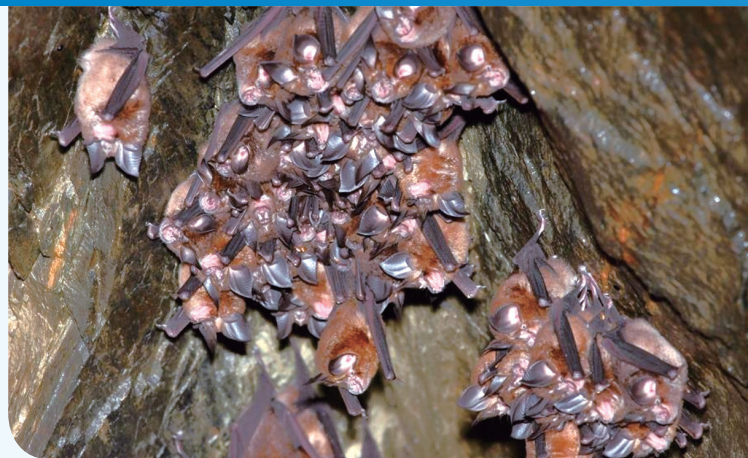
2002 ~ 2003 年發生的 SARS 疫情源自中國廣州，波及四方，全世界共有 8 千人以上感染，774 人死亡。國內確定病例 346 名，73 人死亡。

2004 年初，廣東省疾病預防控制中心宣布 SARS 病原（一種冠狀病毒）來自野生果子狸，於是果子狸就遭了殃。但是 2005 年中國科學院武漢病毒研究所的研究人員發現：蝙蝠才是 SARS 的源頭。

2013 年，他們提出證據：中華菊頭蝠（*Rhinolophus* 蹄鼻蝠屬）是 SARS 病原的自然宿主。那時他們已在雲南發現了一個蝙蝠洞，找到大量類似 SARS 病原的病毒。經過 5 年的監控，研究人員幾乎可以確定那個蝙蝠洞是 SARS 病原的基因庫。第一、在監控過程中採集的標本顯示，那些病毒的基因組發生過許多次重組事件；第二、SARS 病原基因組的所有部件都可以在那個基因庫裡找到。

不過，這個結論反而製造了一個謎，為什麼當年雲南一個 SARS 病例都沒有，第一個死亡病例反而出現在 1 千公里之外的廣州？

參考資料：Cyranski, D. (2017) SARS outbreak linked to Chinese bat cave. *Nature*, **552**, 15-16.



台灣的單角菊頭蝠（*Rhinolophus monoceros*），與中華菊頭蝠同一屬。（圖片來源：汪仁傑）

基因療法的春天到了？

1990 年代，基因療法受到媒體青睞，在學界、生技界都引起風潮。可是 1999 年美國賓州大學醫院的一個基因療法臨床實驗出了意外，死了一位 18 歲的年輕人蓋辛杰（Jesse Gelsinger），基因療法的熱潮迅速冷卻。蓋辛杰參與實驗是因為期望有一天自己也能受惠——他的 X 染色體有一個突變基因，因而尿素代謝異常，除了控制飲食內容外，每天還必須服用 32 顆藥。

現在基因療法似乎否極泰來。去年 10 月中旬，美國 FDA 的一個外審委員會一致決議，他們審查的那個基因療法「利大於弊」。（不過 FDA 要到 1 月 12 日才會宣布是否核准。）那個基因療法針對的是一種視網膜疾病，病人由於缺乏一對正常的基因，無法製造一種蛋白質，以致視網膜無法把光線轉化為神經訊號，病人最後可能失明。治療方案是以病毒把正常基因送入病人眼球，生產所需的蛋白質。以 31 人完成的臨床實驗顯示，病人的病情的確改善，而且維持了 1 年。不過現在還不能確定療效能維持多久。

參考資料：Ledford, H. (2017) FDA advisers back gene therapy for rare form of blindness. *Nature*, **550**, 314.

細菌會分解抗癌藥

抗癌藥的藥效往往因人而異，可能與病人的基因型有關，但是越來越多證據顯示，腫瘤內的微環境也會影響抗癌藥藥效。腫瘤內的非腫瘤細胞，以及侵入腫瘤的細菌，都可能阻礙抗癌藥生效。

例如以色列魏茲曼研究院的一個團隊發現，培養皿中的癌細胞若受到豬鼻黴漿菌（*Mycoplasma hyorhinis*）污染，就不畏抗癌藥「健擇」（gemcitabine），而「健擇」是治療胰臟癌、肺癌、乳癌、膀胱癌的常用藥。其他團隊則在人類大腸直腸癌檢體中發現，口腔中常見的具核梭桿菌（*Fusobacterium nucleatum*）會啟動癌細胞的一個機制，導致兩種抗癌藥失效。

最近以色列的研究人員與哈佛、MIT 的實驗室合作，找出豬鼻黴漿菌使「健擇」失效的機制。首先，他們懷疑豬鼻黴漿菌是以一個脫胺機制消解「健擇」的抗癌效力。然後他們在細菌基因組資料庫搜尋那個脫胺酶，發現超過 1 成的細菌擁有同一基因版本，其中 98% 都屬於丙型變形菌綱。研究人員最熟悉的大腸桿菌也屬於那一綱。

於是他們以大腸桿菌做實驗，結果在培養皿中，擁有那一脫胺酶基因的大腸桿菌才能把「健擇」分解成對癌細胞無害的分子。小鼠實驗的結果也一樣。此外，抗生素能使「健擇」恢復療效。然後研究人員搜集人類胰臟管腺癌（PDAC）的檢體，檢驗其中的細菌，113 份標本中有 86 份找到了細菌。而 20 份健康的胰臟組織標本，只有 3 份發現細菌入侵。更重要的是，胰臟癌組織裡的細菌主要是腸桿菌，擁有同一個脫胺酶基因。（按，腸桿菌科屬於丙型變形菌綱；大腸桿菌是一種腸桿菌。）

最後研究人員從 15 份胰臟癌組織中分離、培養了那些細菌，加入人類大腸直腸癌細胞的培養皿中，結果 14 個檢體中的細菌都能中和「健擇」的效力。

參考資料：Jobin, C. (2017) Cancer treatment: Bacterial snack attack deactivates a drug. *Nature*, **550**, 337-339.

針灸

去年 12 月 7 日，美國哥倫比亞大學醫學中心的腫瘤專家赫緒曼（Dawn Hershman）在一個乳癌論壇上公布了一個實驗結果：226 位婦女經過 6 星期針灸治療，實驗組的改善情形比對照組顯著而持久。

那些婦女是乳癌患者，正在接受荷爾蒙療法，因為抑制雌激素的生產是治療乳癌的基本策略。而最常使用的藥物—芳香環酶抑制劑—有一些副作用，特別是類似關節炎的疼痛。病人必須服藥 5 ~ 10 年，以防止乳癌復發，可是估計有一半病人因為副作用而不按時吃藥，甚至停藥。

參考資料：Marchant, J. (2017) Acupuncture study reignites debate. *Nature*, **552**, 157-158.

王道還

生物人類學者（已退休）