

癡呆源頭「緝兇」 有望保住回憶

葉玉如團隊發現新訊號機制 證致突觸減少損腦細胞

小知識

973計劃的項目根據「統觀全局，突出重點，有所為，有所不為」的中心思想立項，帶動國家發展和科學技術進步。項目研究期限一般為5年，並實行「2+3」管理模式，在項目開展兩年後進行中期評估，並根據「集中目標、突出重點、精幹隊伍、擇優支持」的原則調整後3年的研究計劃，對有突破前景的重點課題，加強支持。



老年癡呆症患者的記憶有望恢復。圖為一般長者生活情況。資料圖片

隨着人口老化，老年癡呆症（又稱「認知障礙症」或「腦退化症」）患者亦不斷增加，現時全球患者多達3,600萬人，至2050年更可能急增至逾1億。香港科技大學分子神經科學國家重點實驗室主任葉玉如率領香港、內地共6個單位，於今年開始進行「老年癡呆症的分子機制研究」973項目，盼望從科學界現時所知的疾病「源頭」——腦細胞中負責傳導神經訊號的突觸（Synapse）入手，破解該病的早期症狀及機理，並盡早作診斷。研究團隊近日更發現新的訊號機制，與突觸數目的減少息息相關，團隊又成功找出相應的中藥小分子，實驗鼠服用後證實可恢復學習和記憶能力。

香港文匯報記者 歐陽文倩、任智鵬

在全球老年癡呆症患者中，單是中國便佔去四分之一，即約900萬人，而在病患者急增趨勢下，情況不容樂觀。葉玉如指出，學界都希望找出應對方法，「如果能將老年癡呆症的發病時間延長5年，推算患病人數就可能減少一半，這也是為甚麼我想做這個研究」。

一般人對老年癡呆症的認識就是記憶力一點一滴地退減，但葉玉如解釋，從生命科學角度，記憶力下降往往已牽涉到腦細胞死亡，而在此之前，細胞的突觸數量已明顯下降，屬現時已知最初期的疾病症狀。

從源頭下手永遠是治病的良方，葉玉如帶領的973項目，就決定聚焦突觸進行研究，並開展4個子課題，包括研究發病時是哪些腦細胞表面受體出現哪些問題，會否有異常激活的情況，對突觸又有何影響；了解突觸蛋白功能如何受改變，在機理上產生甚麼作用；了解各種改變如何令腦細胞的退化和死亡；以及進行臨床研究，收集病例樣本，以了解患者的基因方面的改變，找出相關的生物標誌（Biomarker）及生物影像（Bio-image）改變；希望能全方位了解老年癡呆症早期發生機理，以助開發藥物。

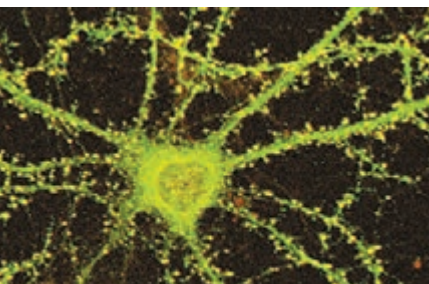
異常激活受體 削弱學習能力

雖然項目開展進行不足1年，但研究團隊已取得一些初步成果。例如在老鼠模型上，就突觸的功能改變如何影響腦細胞發現新的訊號機制，葉玉如表示：「對腦細胞有毒性，可引致其死亡的β-amyloid（β澱粉樣蛋白），會異常激活腦細胞表面的一種受體。在過度激活下，就會產生異常下游效應（Downstream effect），令腦細胞產生不同的反應，包括令突觸減少，引致學習和記憶能力衰退。」

覓中藥小分子研良方

她表示，有了這個新發現後，團隊就努力於中藥庫尋找小分子藥物，以針對新的訊號途徑發揮作用，「我們知道有關腦細胞受體的表面蛋白結構，再與化學專家合作，以Virtual screening（虛擬篩選）的方式，看看中藥庫中有哪些小分子和這個結構互相配合。就像為不同的鎖找合適的鑰匙一樣。若兩者結構形狀吻合，就可以篩選出幾種候選藥物，再進行validation（驗證）的實驗」。

葉玉如透露，團隊已能找出一些藥物，用於有老年癡呆症的實驗鼠約3個月，就發現牠們的學習和記憶能力恢復了不少。有關研究結果詳情投稿到國際知名學術期刊，相信未來兩三個月會有回音，屆時亦可更詳細地向公眾講解當中的科學奧秘。



圖中綠色部分是大腦中的一個神經細胞，黃色斑點是連接神經細胞的突觸，其數量和形態與大腦的學習和記憶能力有密切關係。受訪者供圖



葉玉如率領研究團隊從「源頭」突觸入手，了解老年癡呆症的早期症狀及機理。彭子文攝

基礎知識不足 太天真屢撞板



重回正軌

老年癡呆症困擾人類多年，社會亦曾投放龐大資源希望能研發有效藥物；不過，科學家至今仍未能找出疾病成因。研究神經科學多年的葉玉如指出，過去科學界對疾病的想法太天真、太簡單，研發藥物時只注意處理眼前「問題」，很多時研發至較後期才發現失敗，走了太多冤枉路。她認為，「那其實是大家對基礎的知道得太少，所以我們希望做些基礎的研究，了解清楚發生了甚麼事，才去對症下藥」。

難製靈丹妙藥 望延發病時間

基於神經科學的貢獻，葉玉如在2004年獲得「歐萊雅—聯合國教科文組織婦女與科學獎」，當年她曾於候選詞表示，其姨媽因患老年癡呆症而去世，令其母親深受打擊，並問她何時才可研製出治癒老年癡呆症的藥。近十年時間過去，這仍是未解的問題，葉玉如坦言：「我們已不再集中於研發『Magic bullet』（靈丹妙藥）去根治老年癡呆症；我覺得這是做不到的，起碼在現階段不可以，除非在科技上有很大的變化和突破，否則真的很難。」

她解釋說，以往有不少藥物，在藥廠做了很多測試，過了第一期、第二期，投資了很多錢，到第三期才失敗，近年也沒有團體敢再輕言要研發根治這個病的藥，「原因就是大家對基礎方面的東西知道得太少，（研發時）只是很天真，很簡單地想『這方面有問題嗎？我們（的藥物）把這方面除掉就好了』」。她認為，正因此才更需要腳踏實地地走回基礎研究方向，「科學就是如此，就是要經歷很多失敗，但大家都要堅持，每次學多一點東西，對病因有些貢獻也好。但整幅『拼圖』要何時拼完，我們也不知道。這需要很多人的努力，是一個長期鬥爭」。

「即使到了現在，我母親還是整天問我，甚麼時候才會有藥，我都是回答她，我已經很努力去研究了。」葉玉如指出，雖然老年癡呆症目前根治仍無望，但延長發病時間還是有機會，「所以我們研究突觸，希望從最早的症狀開始下手，做到早期診斷，讓大家及早干預病情，而不是發現腦細胞死亡後才解決問題，到問題就可能解決不到了。」

香港文匯報記者 歐陽文倩

冀研究轉化臨床 建數據庫享資源



有研究指，隨着人口老化，2050年全球將有逾億老年癡呆症患者。圖為一般長者生活情況。資料圖片



相輔相成

973計劃以基礎研究為重，但葉玉如卻想做得更多，希望將基礎和應用研究結合，真正做到相輔相成。另外，她還希望建立數據庫平台，令研究不止幫助大眾，還能幫助其他科研人員。葉玉如指出，香港與內地科學家各有

優勢，香港強於與國際接軌，基礎研究水平亦高，而內地則有豐富臨床資源，更令它成為科研的理想地方。站在統領整個973項目的立場，葉玉如期望能加深兩者互通，「除了將基礎研究轉化到臨床之上外，也希望可以從臨床數據了解老年癡呆症的症狀和該病機理」。

此外，她亦希望建數據庫，將老年癡呆症的相關資料和樣本，放於平台上分享，讓科學家可聚集大量資料，互相發掘、學習，「美國就有類似的計劃，叫做Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative（阿茲海默症神經成像計劃），由不同的醫院和科學家，集中知識，將樣本分享，第一期已經完成，而且非常成功，希望中國也能做得到，這對國家而言是非常重要的事」。

香港文匯報記者 歐陽文倩

不讓歐美獨尊 群雄倡造「中國腦」



如箭在弦

腦，可謂是人體最重要最複雜的器官，眼見不少地方紛紛集中資源投入腦科學研究，包括葉玉如在內的多位相關領域973計劃的首席科學家亦聚集在一起，就「中國腦計劃」撰寫建議書，踏出第一步，希望國家亦可推出全面的腦科學計劃。

古有文官進言，今有科學家進言。有見歐盟和美國先後推出「腦計劃」，有規模地發展腦科學，而亞洲多國亦就此作商討，中國不少神經科學專家都熱切地期待屬於中國的「腦計劃」。

對此葉玉如肯定地說：「一定有這樣的需要。」她表示，自己早前剛出席美國腦計劃籌備階段的中期報告會議，「他們計劃做Brain mapping（腦圖成像），看腦活動圖如何與行為連繫。這個報告很受歡迎，也反映美國政府很重視腦科學」。

葉玉如形容美國對計劃「很ambitious（有雄心）」，並已成功接洽私人機構作投資，「除了神經科學，還要有物理、數學、工程等科學

家，涉及範圍很廣，層次很多，可令科技更上層樓」。

首席科學家擬建議書呈領導

那麼中國又該如何？葉玉如表示：「我絕對相信，中國這些年都很支持神經科學的研究，不論在973、863或國家自然科學基金都有，她是否可以更集中、大力地推動這方面的發展？如果中國也有這樣一個計劃，我覺得會很好。」

973計劃裡也有不少與神經科學相關的項目，葉玉如透露，相關的973首席科學家已開過會，了解彼此的項目、興趣，討論過後寫了份建議書，讓國家領導人考慮，「和美國在做的差不多，主要希望可以找出全面、整體的意見，去做腦科學，希望國家領導人看後，可推出一個中國的計劃」。

她表示，建議書提到的發展方向建基於現時的優勢，「例如利用豐富的臨床資源去帶動發展，大家都希望腦科學可以幫助解決疾病問題」。

香港文匯報記者 歐陽文倩

「腦退化症」名稱未獲港府採用



命名爭議

老年癡呆症，在香港亦有被稱為「腦退化症」。但由於腦退化並不能全面解釋此病，因此醫管局和衛生署均未有將它採用為醫學上的官方名稱。至前年再有民間專

業團體將此症更名為「認知障礙症」，以去除當中的標籤和歧視意味，並促請政府及各大機構更名，現時此名已開始流行。

香港文匯報記者 歐陽文倩

香港文匯報 WENWEI PO 二〇一五年十二月四日（星期六） 版面設計：周偉志 責任編輯：吳欣欣