神經精神疾病致病因子的分子機轉

Molecular Risk Factors in Neuropsychiatric Disorders

中文摘要

我的研究興趣主要是在探討常見的神經精神疾病的致病危險因子，包括精神分裂病、躁鬱症、甲基安非他命成癮和阿茲海默失智症（Alzheimer disease, AD）。

研究的第一個部分是探討精神病症狀的成因。精神病症狀主要包括妄想和幻覺，常見於精神分裂病患者和甲基安非他命成癮者中。已知腦內的多巴胺系統的過度活化和精神病症狀的產生和成癮行為有密切的關係。腦內細胞突觸的多巴胺主要透過節前神經元上的多巴胺轉送器（dopamine transporter，DAT）將多巴胺轉送回節前神經元，來維持多巴胺系統的穩定。所以我們假設 DAT 功能上的變異也許和多巴胺系統的過度活化有關，進而導致精神病症狀。所以我們檢測 DAT 基因變異與精神分裂病與甲基安非他命精神病患者之間的關係。DAT 基因的多型性變異中有一個位置是在 3’ 非轉譯端，帶有 40 個鹼基的不固定多重複（variable number tandem repeats，VNTR）。然而，我們並未發現這個多型性變異和精神病症狀之間有相關聯性。

多巴胺的第一型受體的 A-48G 多型性變異被發現和成癮行為有關，另外身體的內因性大麻（endocannabinoid）系統的 fatty acid amide hydrolase (FAAH)基因的 C385A 多型性變異也發現和成癮行為有關。我們藉由嚴重的甲基安非他命施用者來檢測這個關聯性，結果我們並未發現類似現象。我們再次分析前人的研究結果，發現過去報告的基因型分佈都偏離了 Hardy-Weinberg 平衡率。所以我們推測過去的結果為偽陽性，可能來自於取樣的偏差。

精神分裂病的成因中，愈來愈多的證據顯示和神經發育有關。一些發育相關的基因也被證實和精神分裂病有關聯。最近的學者發現 Akt1 在精神分裂病患者的週邊血球和腦皮質中都有下降的現象，對 Akt1 缺損的老鼠投予安非他命也會發現出現 prepulse inhibition 異常的現象。所以我們假設較低的 Akt1 是產生精神病症狀的危險因子，也會產生較多的神經學異常。另外最近發現一個新的和精神分裂病相關的基因 disrupted-in-schizophrenia (DISC1)，當 DISC1 有突變時會導致腦部發育的異常，所以我們一同檢測是否在精神分裂病病患也有 DISC1 表現量的差異。目前我們的實驗結果顯示，於甲基安非他命使用者身上，在急性期甲基安非他命會升高 Akt1 與 DISC1 mRNA，這個增加在兩週後會消失。我們並未發現精神分裂病患者 Akt1 和 DISC1 mRNA 的表現量與控制組有何不同，且未證實這兩個基因的表現量和神經學異常的嚴重度有關。然而我們發現 Akt1 和 DISC1 二者的表現有強烈的正相關。在基因型研究上，我們發現 Akt1 基因的 SNP2 (rs1130214)的 G 對偶基因型和精神分裂病有關，另外 SNP4 (rs1130233)的 A 對偶基因和甲基安非他命使用者與精神分裂病患者有關。這些結果能解釋的範圍有限，更需要更多的實驗來證實 Akt1 和 DISC1 在精神病的角色。

第二部分的研究是在探討躁症病患的精神神經免疫功能。過去已知免疫細胞激素會作用於下視丘和顳葉邊緣系統，進而影響下視丘-腦下垂體-腎上腺系統與一些神經行為變化。例如接受細胞激素治療的病患容易產生憂鬱症。我們比較躁症病患在治療前後的免疫因子的變化，我們發現細胞免疫功能（cell-mediated immunity）在躁症患者確有改變。
第三部分的研究為針對 AD 病患。我們首先探討類澱粉產生的速率決定步驟的酵素 BACE(beta-site APP cleaving enzyme)的基因變異。我們發現了這個基因的 786C/G 多型性變異，但這個變異和我們的 AD 病患並無相關聯性。我們另外嘗試尋找 AD 的可能週邊組織的生物標記，我們以蛋白質體（proteomics）的方式發現 AD 病患的血清中的 apolipoprotein A-I (ApoA-I)較對照組低。這個發現的臨床和疾病愈後的意義需要進一步研究。
總之，我的研究興趣在探討一些神經精神疾病的致病危險因子。其中尤其是針對精神病症狀和 AD 的成因。除了基因的多型性變異研究之外，我們希望能找到有效的週邊組織即可取得的生物標記，可作為疾病早期診斷與病程愈後推估之使用。

英文摘要

Vaccinia virus (VV) is a poxvirus that replicates in cytoplasm of the host cells. The DNA genome of vv is 192 Kb in size and encodes 263 viral proteins. In most cells, VV infection leads to production of virus progenies; however, in few cell types, virus life cycle was blocked at post-entry step, indicating the presence of host restriction in specific cell types. In one of such restricting cell line, CHO, VV replication requires a host range (hr) gene CP77 to complete life cycle. My thesis focuses on understanding the role of CP77 in host restriction regulation. The first part of my project is to investigate the structural and functional relationship of CP77. We construct recombinant VV expressing different CP77 deletions, monitor deletion protein expression and measure protein stability in HeLa cells and CHO cells. The results showed that the N-and C-terminal regions have protection effect, maintaining CP77 stability in virus-infected cells. The second part is to investigate the post-translational modifications on CP77. We found that CP77 is ubiquitinated in both HeLa and CHO virus-infected cells. Besides, we also showed that CP77 sumoylated in vitro. Finally, the third part, our previous data indicated that a cellular protein cytidine deaminase (CDA) interacts with CP77 in yeast two-hybrid analysis. I have showed that indeed CP77 and CDA interact in GST-pull down experiments, indicating a role of CDA in vaccinia virus host restriction regulation.