

從基因到環境 - 莊明哲院士暢談其學思歷程與 思覺失調症研究的新進展

◎文 / 成大醫院精神部 曾懷萱醫師、黃智群醫師



106年四月份莊明哲院士應醫學院公共衛生研究所王榮德教授邀請，蒞臨成大醫學院演講，介紹思覺失調症相關研究之進展，並針對基因及環境交互作用做一深入探討。莊院士於精神醫學、遺傳學、與流行病學皆為舉世頂尖之學者。

莊院士畢業於台灣大學醫學院醫科。留學英國，先後獲得倫敦大學醫學院哲學博士及科學院科學博士。曾任教台灣大學、美國聖路易華盛頓大學、愛荷華大學及布朗大學，也曾出任哈佛大學附設 Massachusetts Mental Health Center 院長與 Roxbury VA Medical Center 主

任。莊院士亦是美國國家科學院醫學院士，英國皇家精神醫學院高級院士，美國精神醫學會及美國精神病理學院士，並獲選為美國精神病理學會會長。莊院士曾獲台美科技特別成就獎、世界精神醫學會終身研究獎、美國生物精神醫學會金質獎等，在精神醫學上有世界級之傑出貢獻。現任美國加州大學總校教授及聖地牙哥分校行為基因體研究所所長及美國哈佛大學精神流行病及遺傳學研究所所長，並當選為中央研究院生命科學組院士。

來自英倫的教誨

此次莊院士演講首先提到他當時負笈英倫求學的經驗。當時到倫敦要從香港搭船到倫敦。船上只有兩個台灣人，其中一位就是莊院士，要去倫敦學精神基因學（Psychiatric genetics）。院士在倫敦第一堂課的老師是一位非常有名的英國皇家精神醫學士，他說：「你們來學基因學，你們必須也關注環境因素。環境因素比基因還重要。」當時院士感到十分的不解與挫折。但現在已經清楚，沒有環境影響因子，基因的影響無處著力。這是來自英倫群島教授的教誨。要學遺傳學，要了解環境，沒有環境，就不知道遺傳的情形。

現今研究的概況

院士接著談及當前思覺失調症進行中的重要研究方向，包括遺傳學（genetics）、表觀遺傳學（epigenetics）、影像學、心理社會相關研究、以及幹細胞研究（Human induced pluripotent stem cells, hiPSCs）。

院士認為思覺失調症目前為止沒有很好的治療，只是治療到一半。幻覺和妄想等所謂的正性症狀，可以用抗精神病藥物治療。但關於認知及社會功能的損傷，目前為止沒有藥物可以治療。當然有些患

者接受新的藥物治療後有戲劇性的改善，但往往只是暫時的；如果不治療認知功能缺損，不可能有顯著的改善。因此早期偵測、早期介入，早期預防是目前治療思覺失調症的做法。

從遺傳學到表觀遺傳學

基因的表現是重要的生物指標。從染色體 DNA 開始，研究方向逐步轉移到基因如何表現，如何轉錄成 RNA 以及如何轉譯成蛋白質。這是最基礎的一步。

當初院士的老師是單基因取向，但訓練出的院士本身是多基因取向。現在除了極少數的精神病症如 Huntington's disease 是可以由單基因解釋外，其他都是多基因遺傳。院士回想當時的心情：「1967 年我在倫敦大學的博士論文裡，我所有的研究資料皆指向基因的異質性。我那時猜想我可能畢不了業，因為我的指導教授認為思覺失調症是單基因疾病。我以為他會把我當掉，因為我的發現不符合他的理論。但他說：『就發表吧！』」

現在有個精神醫學基因體聯盟（Psychiatric Genomics Consortium, PGC）於 2014 年發表的研究，認為思覺失調症、情感性疾患，包括憂鬱症及雙相性疾患，以及其他的疾患的基因彼此互相

重疊，呼應了院士 1967 年提出的理論。

「因此如果你堅持你的原則，仔細研究你收集的數據，別擔心你的指導者說你不應該那樣做或你不能夠畢業。當然要懂得怎麼友善的表達，」院士打趣地說，「這也是我能畢業的原因。」

現在思覺失調症的研究已經進展到分子生物層次。許多的基因涉及其中，因此院士開始用 NIH 的經費在台灣收集資料，想知道如果父母雙方都沒有思覺失調症，但只有孩子罹患，這樣想必有一些基因上的突變，而院士想找出突變的基因。

院士表示真正有影響力的是收集到的資料，而不是追隨某人的理論。在台灣，很多人都只是跟隨他人的腳步。院士的團隊聯合了 9 個醫學研究中心，橫跨美國和加拿大，蒐集了 4200 組的 trios（父母均為思覺失調症，孩子也是思覺失調症），是世界上最重要的 trios 資料。

臨床高風險族群 (Clinical High Risk for Psychosis) 的縱貫研究

院士的研究團隊也收集還沒有發病的個案，持續追蹤並觀察發病的情形。這是北美精神病症前驅期縱貫追蹤研究 (North American Prodrome Longitudinal Study, NAPLS)。該團隊

在 2008 年發表的研究，追蹤擁有前驅期特性（削弱的精神病症狀等）但還沒有發展成思覺失調症的個案，想了解是什麼因素促發他們發病。這點非常重要。團隊在發病前先收集相關資訊，發病後再收集一次，加以前後比較。團隊發現，相較於沒發病的個案，發病的這群人在發病前的前額葉皮質變薄的速度加快，以及第三腦室變大了。這些都是發病的前置因子，也跟收案時較多的不尋常思考相關。在沒有發病的個案則沒有發現這樣的關聯性。NAPLS-1 共追蹤了五年，之後進入 NAPLS-2，繼續追蹤到十年。現在已經到了 NAPLS-3。

在公共衛生上，能夠縱貫的追蹤研究非常重要，神經認知也非常重要。神經認知功能在臨床高風險族群顯著較差，尤其在那些後來發病的個案，因此能找到神經影像上的生物標記是重要的。NAPLS-2 使用功能性腦造影 (functional MRI, fMRI) 來檢測臨床高風險族群，發現這群個案前額葉無法調控杏仁核的反應，兩者之間的功能性連結 (functional connectivity) 也減少了。

其他重要的生物指標研究

另外從白血球 microRNA 作為生物

標記的角度，也可深入探索思覺失調症的病因。院士的研究團隊蒐集血液，研究哪一種 microRNA 的改變會影響發病，進而發現免疫細胞可能在精神病症的產生扮演一定的角色。目前在精神病症最前端的研究是研究免疫學；未來免疫治療可能會出現。期待有一天免疫治療可能可以治療甚至預防精神病症。

研究神經科學的學者總是認為神經元是最重要的，但卻忘了周遭的支持性組織，如星狀細胞（astrocyte）與小神經膠細胞（microglia）。只研究神經元無法讓研究者了解思覺失調症，因此院士的團隊從思覺失調症患者及正常人取得的幹細胞培養出神經元及星狀細胞，將兩者共同培養以了解神經元和星狀細胞的關聯性，並試圖了解星狀細胞對於發展成精神病症的可能貢獻。星狀細胞的改變可能出現在各種精神病症，可以是雙相情感性疾患，可以是思覺失調症，也可以是憂鬱症造成的精神病症，而這些區別可能受到星狀細胞的調控。團隊也同時研究這些改變的能量來源，也就是粒線體。在研究神經元的同時，研究者應該同時研究星狀細胞、粒線體、以及免疫細胞。這些都是很重要的連結。

另一個重要的生物指標是基因表現

的修正（modification）造成有機體的改變，也就是表觀遺傳學的研究。最近的研究發現思覺失調症基因相關的機轉中，與疾病關聯性最強的是組織蛋白（histone）的甲基化（methylation）歷程。甲基化在環境因素和遺傳表達交互作用間發揮重要作用；這在表觀遺傳學中很重要。

環境的調控

基因和染色體對於思覺失調症的致病機轉當然是重要的，但無可避免的受到環境的調控。致病機轉是生物因子及環境因子的結合。根據這些研究，改變環境因子是預防的重要途徑。

母體於產前感染德國麻疹（Rubella）、流行性感冒（influenza）會增加胎兒日後思覺失調症發病的機率。院士的團隊發現產前暴露於單純皰疹病毒（Herpes Simplex Virus）也可能成為日後發病的促發因子。因此過去不太被注意的這些因素應該要好好的加以重視。在台灣，青少年時期大量地使用安非他命和後來被診斷為思覺失調症的比率增加有關。這是基隆長庚醫院陳志根主任的研究。

最後院士提醒大家要了解人類微生物組（microbiome）。我們的身體裡面，大概只有 10% 的基因表現來自人，剩下

90% 都是來自微生物體。舉例來說，當你用第二代抗精神病藥物治療思覺失調症，病患變得肥胖，其實是受到體內微生物（microbiota）組成的影響。在將來學習藥物動力學的時候，必須同時研究微生物組的影響。院士的團隊已經開始著手研究環境的微生物組可能造成的影響。

會後與會聽眾反應熱烈，提出許多精神醫學相關以及更廣泛的神經科學相關的問題，莊院士也以幽默風趣的口吻一一回應。莊院士的演講帶領聽眾從遺傳到環境，深入淺出的簡介現今最前端的研究概況，讓臨床研究者及工作者深入了解基因與早期環境傷害對思覺失調症疾病發展的重大影響，並鼓勵年輕研究者重視資料所傳達的訊息，堅持自己的研究理念，而不只是追隨他人的腳步。