

小頭症病因之探究

唐堂特聘研究員（生物醫學科學研究所）

摘要

小頭畸形是一人類胚胎時期神經發育障礙之疾病。患者腦小頭尖並常伴隨中、重度智力障礙。致病原因可能是先天遺傳基因缺陷或後天環境造成。本研究室著重探討基因缺陷造成之小頭畸型之原因，發現神經幹細胞內中心體/中心粒複製蛋白扮演一重要角色。

小頭症特徵

小頭畸形（Microcephaly），又稱小頭症，是一人類胚胎時期神經發育障礙之疾病（neurodevelopmental disorder）。它泛指一個人頭圍小於相對其同年齡/性別之正常頭圍平均值三個標準差以上之患者。此等病人臨床表徵是腦容量明顯縮小（約只有正常人2/3或更小），神經細胞數目減少，並常伴隨中、重度智力障礙。另有些患者則有多重神經功能缺陷，癲癇，運動，說話機能障礙，及生長遲緩（侏儒）等現象。小頭畸形患者，因其腦容量小，頭形尖，因此常被冠以「針頭」（pinhead）的稱號，在十九世紀與二十世紀初，此等病患在歐美常被售予馬戲團或畸形秀業者參與表演。小頭畸形可能是先天遺傳基因缺陷所造成，亦可能是後天環境，輻射或病毒感染而產生。在第二次世界大戰其間，日本廣島和長崎發生核爆後，據調查，在近核爆點之有孕婦女所生之小孩有高比例小頭畸形先天異常。另最近茲卡病毒（Zika virus）肆虐南美，聯合國世界衛生組織（WHO）亦強烈懷疑小頭症嬰兒與茲卡病毒有高度因果關係，但確切致病機理不甚清楚。

神經幹細胞分裂特性

哺乳類動物大腦發育特徵主要是大腦皮質層擴大與增厚，這主要是在大腦發育過程中，透過精確的調控神經幹細胞（neural progenitors）對稱分裂（symmetric division）與不對稱分裂（asymmetric division）之比例而產生。例如藉由神經幹細胞對稱分裂則可大量複製產生更多神經幹細胞，若進行不對稱分裂則可促使幹細胞分化產生更多分化成熟的神經細胞（neuron）。但神經幹細胞是如何進行對稱與不對稱分裂，其分子機轉亦不甚清楚。就目前的瞭解，動物細胞分裂可分為細胞核分裂與細胞質分裂。正常的細胞在細胞間期（interphase）先進行染色體內DNA與中心體（centrosome）的複製。當細胞進入到有絲分裂（mitosis）期時，中心體可調控微管絲（microtubule）的生成。並經由微管絲將複製的染色體DNA等數均勻的拉到二個子細胞內，並於分裂末期進行細胞質的分裂，終至形成二個子細胞。最近許多研究顯示，中心體功能的異常會造成染色體在細胞分裂時不正常的排列，最後產生有異倍數（aneuploidy）或多倍數（polyploidy）染色體的細胞，這些異倍數或多倍數的染色體，是癌細胞主要特徵之一。但中心體功能對神經幹細胞分裂之影響目前所知甚少。

小頭症與中心體

中心體是真核細胞的胞器，是由兩個互相垂直的母、子二顆中心粒（centriole）所構成。其主要功能是促使細胞纖毛，鞭毛的形成及參與細胞有絲分裂。目前學術界對於染色體DNA的複製已有相當瞭解，但對中心體/中心粒的複製卻仍然陌生。特別是母中心粒是如何複製產生子中心粒，一直是細胞生物學家亟待解開之謎。引發小頭症原因很多，這其中由MCPH基因突變（gene mutation）所造成小頭畸形是一種體染色體隱性遺傳疾病（autosomal recessive primary microcephaly, MCPH）。其主要症狀是病人腦容量縮小，並伴隨中、重度智力障礙。推測可能是病患的腦神經幹細胞分裂不正常進而影響腦細胞數量。目前已知至少有12種MCPH基因缺陷會造成畸形小頭

症。有趣的是此12種MCPH蛋白大都位於細胞中心體或中心粒上，這些MCPH基因蛋白參與細胞週期，中心體，中心粒功能及纖毛形成，但彼此之間的關連卻不甚清楚。過去本研究室於2000年首先發現一個新穎性蛋白命名為CPAP [1]，並揭開此蛋白主要是調控中心粒的複製與中心粒的長度 [2]。有趣的是後來研究學者發現CPAP/CENPJ (MCPH6) 基因缺陷是造成畸形小頭症病因之一。近5年來本研究室陸續解開另二個畸形小頭症蛋白STIL (MCPH7)，CEP135 (MCPH8)，及CEP120 的功能。我們發現STIL [3]，CEP135 [4]，及CEP120 [5] 都會直接與CPAP蛋白結合，並形成一個蛋白質複合體，共同參與中心粒的複製。據此本研究室首度提出一分子機轉，將3個引發畸形小頭症蛋白(CPAP, STIL, CEP135)功能串連在一起，解出他們如何彼此共同作用，參與中心粒複製與生成，並提出一個大膽的推測：干擾神經幹細胞中心粒複製，將會抑制神經幹細胞分裂與減少大腦皮層神經細胞數目，繼而引發人類畸形小頭症。目前本研究室已成功建立CPAP基因剔除鼠，發現CPAP基因缺失會誘發神經幹細胞之凋亡及小腦發育不正常。現正利用CPAP基因剔除鼠及3D活細胞培養來探討這些畸形小頭症蛋白如何調控神經幹細胞分裂與分化，以及抑制中心體/中心粒之複製如何誘發神經細胞之凋亡。

結語

人類大腦的發育是一複雜而漫長的過程。神經幹細胞如何調節其對稱與不對稱分裂比例以及藉由神經細胞之凋亡，來調控腦容量的大小與腦細胞數目的多寡，目前還是一個未解之謎。另外中心體/中心粒在神經幹細胞（對稱/不對稱）分裂上扮演何種角色？以及中心體/中心粒複製有缺陷時為何會引發神經細胞凋亡繼而造成小頭畸形，目前相關研究才剛開始。有趣的是最近茲卡病毒被強烈懷疑與小頭症有關。茲卡病毒感染孕母是否會透過胎盤影響胎兒腦神經幹細胞之分裂，以及茲卡病毒是否會影響神經幹細胞中心體/中心粒之複製，繼而誘發神經細胞死亡，未來將會是一個極有潛力的研究課題。

深入閱讀：

1. Hung, L-Y., Tang, C-J. C., Tang, T.K.* (2000). Protein 4.1R-135 interacts with a novel centrosomal protein (CPAP), which is associated with the gamma-tubulin complex. **Mol. Cell. Biol.** 20, 7813-7825.
2. Tang, C-J. C., Fu, R-H., Wu, K-S, Hsu, W-B., and Tang, T.K.* (2009) CPAP is a cell-cycle regulated protein that controls centriole length. **Nat. Cell Biol.** 11, 825-831.
3. Tang, C-J. C., Lin, S-Y., Hsu, W-B., Lin, Y-N., Wu, C-T., Lin, Y-C., Chang, C-W., Wu, K-S., and Tang, T.K.* (2011) The human microcephaly protein STIL interacts with CPAP and is required for procentriole formation. **EMBO. J.** 30, 4790-4804.
4. Lin, Y-C., Chang, C-W., Hsu, W-B., Tang, C-J. C., Lin, Y-N., Chou, E-J., Wu, C-T., and Tang, T.K.* (2013) Human microcephaly protein CEP135 binds to hSAS-6 and CPAP, and is required for centriole assembly. **EMBO. J.** 32, 1141-1154.
5. Lin, Y-N., Wu, C-T., Lin, Y-C., Hsu, W-B., Tang, C-J. C., Chang, C-W., and Tang, T.K.* (2013) CEP120 interacts with CPAP and positively regulates centriole elongation. **J. Cell Biol.** 202, 211-219.