

亨丁頓舞蹈症：從基因突變到神經退化

朱自淳

中興大學分子生物研究所副教授

認識亨丁頓舞蹈症

在安徒生童話《紅舞鞋》中，女孩穿上受咒詛的紅鞋後，雙腳便不受控制地跳舞，哪怕精疲力竭也無法停下。而在現實世界裡，亨丁頓舞蹈症（Huntington's Disease, HD）患者正經歷著如同「紅鞋女孩」般的命運：大腦逐漸失去對身體的掌控，身軀陷入無法自主的擺動與不協調。發病初期的症狀往往隱匿而微妙，患者可能僅表現出輕微的性格或情緒變化，例如：容易發火、憂鬱、冷漠，或在社交場合退縮。有些人甚至伴隨失眠、強迫症或躁症，這些精神徵兆常被誤認為生活壓力造成的性格改變。然而，隨著病情進展，這場「舞會」變得愈發狂亂。身體的失控愈加明顯，步態蹣跚、手腳出現特徵性的「舞蹈樣」不自主抽動，肌肉僵硬與動作協調障礙逐漸加重。最終，維持平衡、開口說話、吞嚥食物都變得困難，甚至徹底喪失表達能力。在這場與身體的殘酷對抗中，心智功能也不斷衰退，判斷力、記憶力與解決問題的能力下降，最終可能會發展成失智症。

亨丁頓舞蹈症發生原因與診斷

亨丁頓舞蹈症是一種顯性遺傳疾病，只要父母其中一人帶有致病基因，子女就有二分之一機率會遺傳並在未來發病。疾病的核心在於 HTT 基因——它就像細胞裡的蛋白質製造說明書，指導細胞合成亨丁頓蛋白（HTT 蛋白）。HTT 蛋白在正常情況下是有功能的，包含運送細胞內物質、維持細胞結構、協助神經發育等等。然而，如果這個 HTT 基因的第一個外顯子中 CAG（三核苷酸序列）重複過多次，就會像說明書中某段文字被重複複製，細胞便會製造出結構異常的突變亨丁頓蛋白（mutant huntingtin, mHTT）。CAG 重複序列是由胞嘧啶（Cytosine, C）、腺嘌呤（Adenine, A）及鳥嘌呤（Guanine, G）所組成，在正常人中 CAG 重複序列在 35 次以下，但在亨丁頓氏舞蹈症的病患則會出現 36 到 120 次的重複序列 (Group., 1993)。這些突變亨丁頓蛋白會在神經細胞中逐漸累積，干擾細胞運作並產生毒性，最終破壞神經元，使大腦失去對身體的控制能力，導致運動、認知與情緒功能受損 (Roos, 2010)。HTT 基因中 CAG 重複序列的長短，與疾病的發病年齡和進展速度密切相關。重複次數越多，症狀往往越早出現，病程也可能更快。少數患者甚至在青少年時期就開始發病 (Ha & Jankovic, 2011)。雖然突變的 HTT 基因存在於全身細胞中，但主要受影響的是大腦，尤其是負責動作控

制與高階認知功能的紋狀體與大腦皮質，這也顯示神經細胞在面對突變亨丁頓蛋白所造成的毒性時特別脆弱。在臨床診斷上，醫師會綜合家族病史、神經學檢查，以及情緒與認知功能的變化來判斷是否可能罹患亨丁頓舞蹈症。目前，基因檢測仍是最明確的診斷方式，即使症狀尚未出現，也能提早辨識風險，幫助患者與家屬做好心理與生活準備。

舞動的歷史

17 世紀的英格蘭，醫師托馬斯·西德納姆 (Thomas Sydenham) 在臨床觀察中發現，一些兒童會出現手腳不自主抽動的現象，動作忽快忽慢，難以隨心控制。這些異常的動作並非短暫發作，而是反覆出現，嚴重影響日常生活。1686 年，他將這種後來被稱為「小舞蹈症」(chorea minor) 的疾病描寫得極為生動：孩子們握不住杯子，步履踉蹌，整個身體彷彿被無形的力量牽引，在不受控制的節奏中擺動，他的觀察為後世舞蹈症的臨床研究奠定了基礎。19 世紀，神經學逐漸成為獨立學科，醫師們開始追問：這些舞蹈症背後藏著什麼秘密？法國醫生發現小舞蹈症與風濕熱相關；被譽為現代醫學之父的威廉·奧斯勒 (William Osler) 將歇斯底里型的舞蹈症排除，專注於真正的神經運動障礙。威廉·高爾斯 (William Gowers) 則進一步系統化舞蹈症，指出它是一個症候群，可能由感染、遺傳或代謝問題引起 (Vale, T. C., & Cardoso, F., 2015)。一直到 1872 年，美國醫師喬治·亨丁頓 (George Huntington) 於期刊 “The Medical and Surgical Reporter” 發表短文 ‘On Chorea’，首次明確界定一種具有三項核心特徵的舞蹈症：成年發病、顯性家族遺傳，以及伴隨精神與認知退化。這份報告精準區分該疾病與其他形式的舞蹈症，後世遂以其姓氏命名為 Huntington’s disease (HD)，並成為遺傳性神經退化疾病研究的重要里程碑 (Moscovich, M., 2011)。

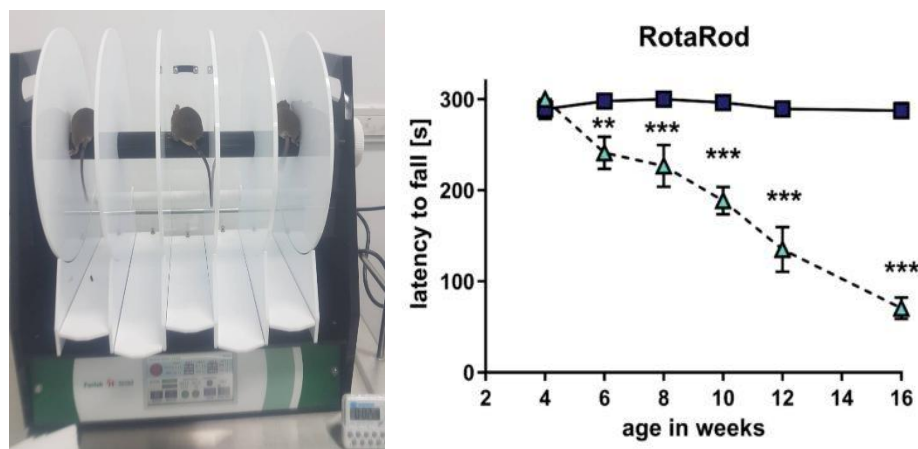
進入 20 世紀後，研究重心由臨床表徵轉向分子與遺傳機制。1955 年，委內瑞拉醫師阿梅里科·內格雷特 (Americo Negrette) 在馬拉開波湖區發現了龐大的舞蹈症家族，為後續遺傳定位研究提供關鍵族群基礎 (Okun, M. S., & Thommi, N., 2004)。1970 年代，在遺傳學家南希·威克斯勒 (Nancy Wexler) 主導下，研究團隊對該地區進行大規模家系與連鎖分析。透過分析上萬人的家族系譜與血液樣本，1983 年，研究者成功將致病基因定位於第 4 號染色體短臂。最終，Huntington’s Disease Collaborative Research Group 於 1993 年確認致病基因為 HTT (原稱 IT15)，並指出其第一外顯子中 CAG 三核苷酸重複序列異常擴增為致病機制的核心 (Group., 1993; Moscovich, M., 2011)。這個發現是神經退化性疾病研究的重大里程碑，正式揭開了疾病的分子真相。從 17 世紀的臨床觀察，到 19 世紀的疾病分類與遺傳特徵界定，再到 20 世紀末的基因定位與分子確認，亨丁頓舞蹈症的研究歷程體現了神經醫學由症狀描述走向分子機制解析的發展軌跡。

亨丁頓舞蹈症的科學研究

當科學家發現亨丁頓舞蹈症的致病基因時，似乎握住了答案，但真正的挑戰才剛開始：為什麼這個突變存在於全身許多細胞，卻主要破壞大腦中特定的神經元？為了追蹤這一病理現象，研究人員將目光轉向細胞與動物模型。其中，常見的基因轉殖小鼠模型為 B6CBA-Tg(HDexon1)62Gpb/1J (R6/2 小鼠)。R6/2 是最早建立且應用最廣泛的 HD 小鼠模型之一，屬於片段型基因轉殖模型，表現人類 HTT 基因的第 1 個外顯子 (exon 1)，並帶有約 120–150 個以上的 CAG 重複序列。其最大特點在於發病迅速且表現明顯，通常在 6 週齡後即出現運動功能異常，並於約 12–15 週齡死亡，因此特別適合用於快速藥物篩選與初步機制驗證。然而，此模型僅表現部分突變蛋白，且其表達形式與內源性 HTT 調控不同，與人類疾病緩慢進展的特性仍存在差異。為了更貼近人類的遺傳背景與病程特徵，近年研究逐漸轉向嵌入式 (knock-in) 模型，其中以 zQ175 小鼠模型最具代表性。zQ175 小鼠是將突變的 HTT 基因直接嵌入小鼠內源性 Htt 位點，使基因在正常調控與生理表現量下運作，因此具有較高的生理相關性。相較於 R6/2，zQ175 小鼠的病程較為緩慢且穩定，約在 3–4 個月出現早期表型或分子變化，至 1 歲以上才呈現明顯病徵；然而，其缺點在於研究時間較長且成本較高。透過不同的行為測試，可以評估這些小鼠的神經功能是否退化。例如在 rotarod (滾輪) 實驗中 (圖 1 左)，正常小鼠能維持平衡並持續在轉動的滾輪上行走；然而，帶有 HD 突變基因的 R6/2 小鼠在滾輪上停留的時間會隨著疾病的進展而下降，顯示運動協調能力受損 (圖 1 右)。此外，在 clasping (環抱) 測試中，隨病程推進，R6/2 小鼠會出現後肢不自主蜷縮並貼近腹部的現象，反映神經控制功能受損 (圖 2)。這些行為異常皆為評估疾病進展的重要指標。透過 R6/2 小鼠的行為與存活率分析，研究人員得以將看不見的分​​子與細胞變化，與可觀察的運動障礙相互連結，逐步拼湊出 HD 的整體病理樣貌。

圖 1

滾輪實驗之實驗示意圖：以評估野生型小鼠 (WT) 與亨丁頓舞蹈症小鼠 (R6/2) 的運動功能 (左)；滾輪實驗結果 (右)

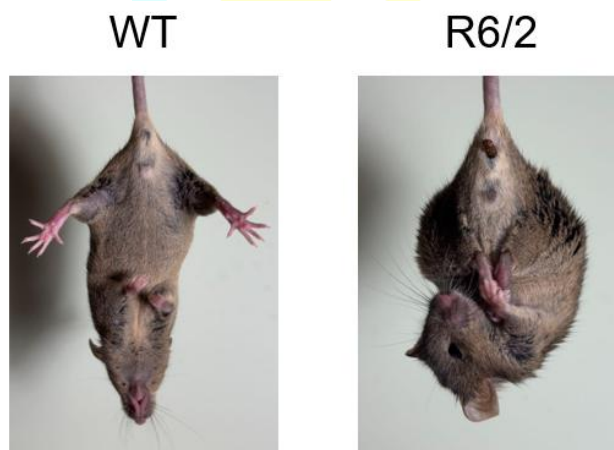


註：

1. ■ 野生型小鼠 (WT) ； ▲ 亨丁頓舞蹈症小鼠 (R6/2) ; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ 。
2. 圖 1 右圖圖像來源為 Jackson Laboratory 網頁。

圖 2

環抱測試實驗示意圖，顯示野生型小鼠 (WT) 與亨丁頓舞蹈症小鼠 (R6/2) 在被提起時姿態的差異

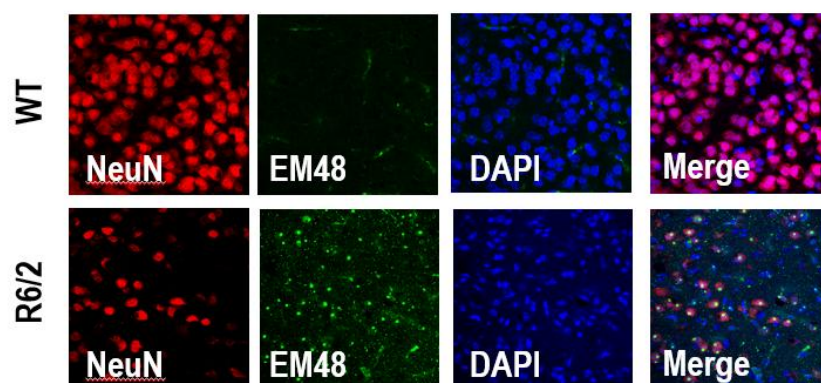


除了觀察小鼠的行為變化之外，科學家也會透過螢光染色與顯微鏡，直接看看大腦細胞裡發生了什麼事。他們可以藉此確認，異常的亨丁頓蛋白是否在神經元內堆積並形成團塊。在螢光染色中，不同顏色代表不同的結構：DAPI 用來標示細胞核，NeuN 是成熟神經元的標記，而 EM48 則專門用來辨識神經元內的突變亨丁頓蛋白。EM48 是一種單株抗體，能特別辨識 mHTT 所形成的「聚集體」，因此廣泛應用於亨丁頓舞蹈症的研究。它對已經聚集成團塊的 mHTT 特別敏感，常被用來觀察細胞核內的包涵體或細胞質中的蛋白堆積。在顯微鏡下可以清楚看到，與野生型 (WT) 小鼠相比，R6/2 小

鼠神經元內的 EM48 訊號明顯增加，代表異常蛋白在細胞內大量累積。這些蛋白質就像無法清除的「垃圾」，慢慢堆積在神經元裡，揭示了疾病其實早已在細胞層級悄悄展開（圖 3）。

圖 3

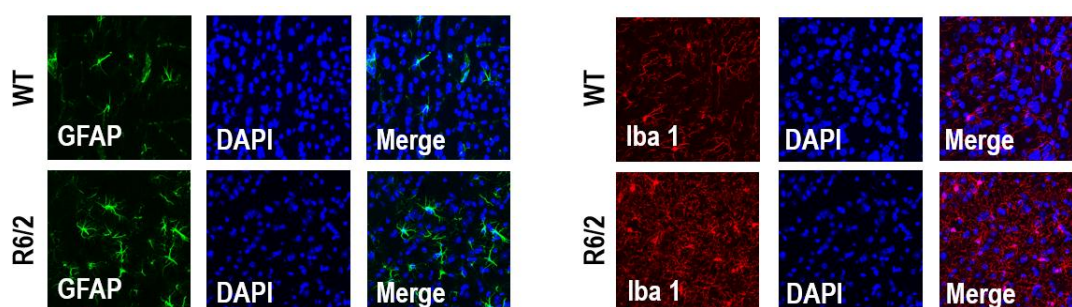
野生型小鼠 (WT) 與亨丁頓舞蹈症小鼠 (R6/2) 神經元 (NeuN) 與突變亨丁頓蛋白 (EM48) 抗體染色後於共軛焦顯微鏡下的影像



隨著研究的深入，科學家逐漸發現，受影響的不只是神經細胞本身，大腦中的免疫與支持細胞也參與了疾病的發展過程，其中星狀膠細胞與微膠細胞的活化現象明顯增加，顯示大腦正處於發炎與壓力反應的狀態。透過螢光染色觀察 WT 與 R6/2 小鼠的腦組織，可以比較神經膠細胞的變化情形；GFAP 的全名為 Glial fibrillary acidic protein (膠質纖維酸性蛋白)，是存在於星狀膠細胞中的結構蛋白，常用來標記並評估其活化程度，而 Iba1 的全名為 Ionized calcium-binding adapter molecule 1 (離子化鈣結合接頭分子 1)，主要表現在微膠細胞中，是觀察微膠細胞數量與活化狀態的重要指標。與 WT 小鼠相比，R6/2 小鼠腦中 GFAP 與 Iba1 的螢光訊號明顯增強，代表這些膠細胞進入活化狀態，反映神經發炎反應的上升（圖 4）。這些在細胞與分子層級發生的改變，最終都會反映在整體行為與動作表現上。

圖 4

野生型小鼠 (WT) 與亨丁頓舞蹈症小鼠 (R6/2) 星狀膠細胞 (GFAP) 與微膠細胞 (Iba1) 抗體染色後於共軛焦顯微鏡下的影像



結論與展望

為了更容易理解，可以把亨丁頓舞蹈症想像成一座城市的運作：神經細胞就像城市裡的工人，負責傳遞訊息與協調動作；星狀膠細胞與微膠細胞則像維修與清潔人員，平時負責支援與維持環境穩定；而突變的 HTT 基因就像一份出錯的工作指令，讓工人開始製造出品質不良的產品，這些壞掉的产品無法被有效利用，逐漸堆積成團，就像垃圾慢慢塞滿城市街道，當垃圾越來越多，不僅影響工人的效率，也讓維修人員疲於奔命，甚至過度反應，最終導致整座城市運作失衡與衰退。雖然亨丁頓舞蹈症目前仍無法完全治癒，但科學家正逐步揭示疾病的全貌：從基因錯誤訊息，到蛋白堆積，再到神經炎症與行為改變，每一個發現都讓我們更理解疾病如何進行，也為未來開發治療策略與改善生活品質奠定了基礎。即使曾像「紅鞋女孩」般無法掌控自己的身體，也希望可以透過更多科學研究與臨床照護，重新掌握自己的「舞步」。目前科學家的努力不只停留在理解機轉階段，也延伸到探索可以真正改變病程的方式：像一些基因療法候選藥物正朝降低有害蛋白產生的方向發展，希望在未來可以有效減緩甚至阻止神經退化的進展。隨著早期診斷技術、分子標記、生活介入與藥物研究逐漸完善，科學家有望找到更多方法，延長患者健康生活的時間。每一項發現不只是對疾病本身的理解，更是一份對患者的承諾，在這場漫長而複雜的舞蹈中，仍然可以找到節奏，讓生命的每一步都更有力量和希望。

參考文獻

- Group., T. H. s. D. C. R. (1993). A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*, 72(6), 971-983. [https://doi.org/0092-8674\(93\)90585-E](https://doi.org/0092-8674(93)90585-E) [pii]
- Ha, A. D., & Jankovic, J. (2011). Exploring the correlates of intermediate CAG repeats in Huntington disease. *Postgraduate Medicine*, 123(1), 116-121.
- Moscovich, M., Munhoz, R. P., Becker, N., Barbosa, E. R., Espay, A. J., Weiser, R., & Teive, H. A. (2011). Américo Negrette and Huntington's disease. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 69 (4) , 711-713. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000500025>
- Okun, M. S., & Thommi, N. (2004). Américo Negrette (1924 to 2003) : diagnosing Huntington disease in Venezuela. *Neurology*, 63 (2) , 340-343.
- Roos, R. A. (2010). Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet journal of rare diseases*, 5, 1-8.

Vale, T. C., & Cardoso, F. (2015) .Chorea: A journey through history. *Tremor and other hyperkinetic movements*, 5, tre-5-296. <https://doi.org/10.7916/D8WM1C98>

