



基因轉殖大突破 泡泡龍新契機

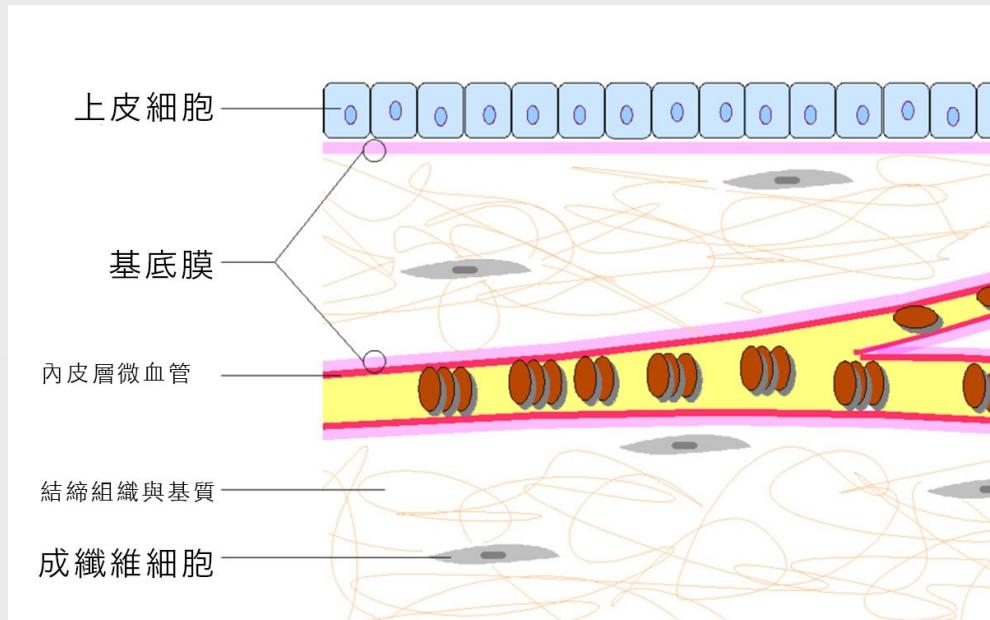
謝瀚陞 文

對於許多人而言，逛街、讀書、追趕跑跳都是再正常不過的日常行為，但對於患有遺傳性罕見疾病——表皮溶解水皰症（*epidermolysis bullosa*，EB，台灣俗稱泡泡龍）的患者來說，這樣的行為只要一點點輕微的碰觸或摩擦，都有可能引起嚴重的水皰，甚至表皮脫落，進而併發傷口感染，造成生命危險。他們的表皮肌膚和許多人不同，沒有辦法承受太多外來的力道，容易在日常生活中，因為一些再平凡不過的小行為而受傷。

什麼是交界型表皮溶解水皰症？

不同於一般單純型表皮溶解水皰症（*epidermolysis bullosa simplex*，EBS）發生於表皮的角質形成細胞（keratinocyte），交界型表皮溶解水皰症（*junctional epidermolysis bullosa*，JEB）的症狀發生於表皮與真皮交界處的基底膜

（basement membrane），不僅僅會在患者的表皮出現水皰，更易發於體內黏膜上，導致患者在呼吸、談吐，甚至進食都會遇到極大的困難。除此之外，根據衛福部健康署的遺傳疾病服務窗口的描述，交界型表皮溶解水皰症患者在出生時便缺乏的完整表皮覆蓋，裸露出大面積如同燒燙傷般的紅色真皮，嬰兒時期有可能因發生缺水、感染，以及呼吸道和食道等併發症而死亡，成為各類表皮溶解水皰症中，幼兒死亡率最高的症狀。



交界型表皮溶解水疱症（junctional epidermolysis bullosa，JEB）的症狀發生於表皮與真皮交界處的基底膜（basement membrane），導致表皮和真皮無法貼合同步，造成上下皮層容易磨擦受傷。（圖片來源／謝瀚陞重製）資料來源：維基百科

而這類的遺傳性疾病不僅隨時威脅著患者的生命，也讓他們在成長的過程中面臨了許多不便。由於脆弱的表皮組織經不起任何外力接觸，患者無時無刻都必須將自己包覆起來，避免任何碰觸，以防因摩擦而導致猶如三度灼傷疼痛的水疱；而症狀嚴重者，也可能因為長時間說話而造成口腔內膜破裂，又或吞嚥食物時弄傷食道，大大限縮了患者們在生活中的行動，甚至這些水疱更讓他們暴露在皮膚癌的風險中。此外，因為症狀多併發於表皮上，使得患者的外在樣貌與他人或多或少有所相異，無可避免的承受了社會的不同眼光，深深影響著患者的自我認同和自信。

基因轉殖 新的開端

2017年11月8日，來自德國托拜斯·羅夫醫師（Tobias Rothoeft）和義大利米榭·德·魯卡醫師（Michele De Luca）聯手的一個醫療研究團隊，在《自然》（Nature）上發表了一篇醫學研究報告，引起了醫學界的關注與討論。2015年，他們以「基因轉殖」（transgenic stem cells）技術，治癒了一名七歲男童的交界型表皮溶解水疱症表皮症狀案例，成功以基因轉殖取代了原本的表皮。一直以來醫學界都沒有找出治癒交界型表皮溶解水疱症的根本方法，許多理論跟方法都是透過平日的注意與保護，而這個案例透過基因理論（gene therapy）和組織培養（ex vivo）兩項基因轉殖工程，似乎能為患者們帶來新的契機。

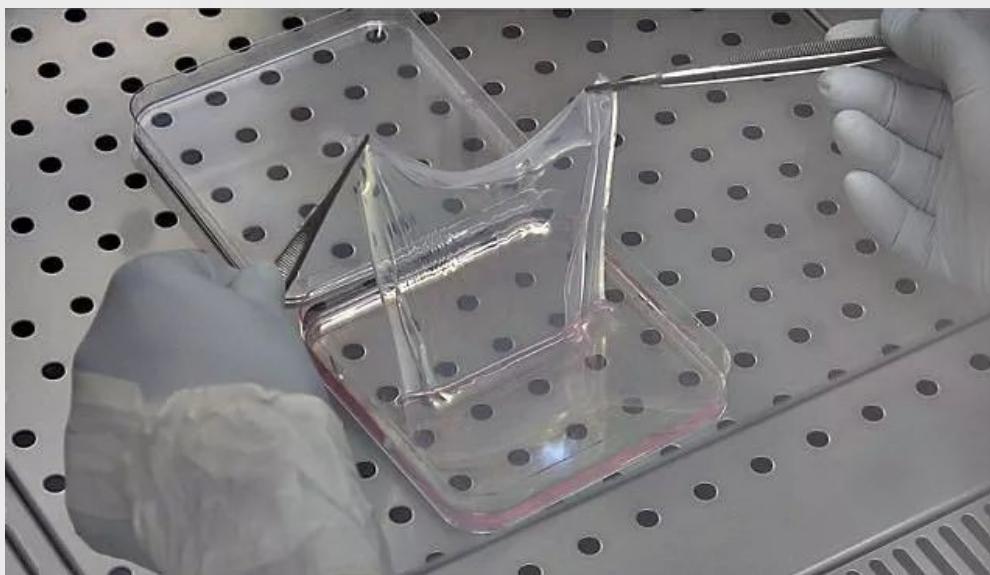
在交界型表皮溶解水疱症的遺傳性症狀中，以LAMA3、LAMB3和LAMC2與laminin-332的共同編碼基因为主要突變因素。構成幼兒時期高致命率的因素便是缺乏laminin-332，除此之外，最常見的因素則編碼基因是缺少LAMB3的編碼連結，而導致表皮無法正常運作。為了培養出正常運作的表皮，醫學研究團隊在男童身上取了部分沒有發病的表皮組織，並經由莫洛尼白血病病毒（Moloney leukaemia virus）將完整的LAMB3連結嵌入編碼位置，讓表皮細胞回復正常運作，開始增生細胞，進行新的表皮組織培養，最後轉植回男童的傷口上，讓新的表皮慢慢取代表皮溶解水疱症。





7歲男童表皮溶解水皰症併發情況，身上的表皮非常容易脫落。A. 全身60%以上的表皮剝落；B. 紅色與綠色區塊分別為表皮剝落區域與水皰區域；C. 經過基因轉殖後再生皮治療後，僅剩白點處上仍未復原；D. 一般表皮的彈力和功能測試；E. 箭頭指處為消失的水皰位置。（圖片來源／[Nature](#)）

不過，基因轉殖的技術已經不是新鮮事。早在2006年，魯卡便已事先透過同樣的理論來執行這項研究，修復表皮基因缺陷後，進行組織培養，移植至患者身上，並廣泛運用在其他案例，包含：燒燙傷等。但以往製作的面積太小，許多表皮組織甚至也很快出現停止增長的現象，對於患者的幫助仍然有限，甚至有時併發許多問題。為了改善這個狀況，讓基因轉殖再生皮的功能能夠更完整，醫療研究團隊開始著手觀察負責表皮組織更新的完全再生細胞（**holoclone**）和角質形成細胞，並利用不同的容器來監測同步培養的狀況，依照需求來移植到男童身上，確保這些再生細胞是完整的，並能夠支援他 0.85 m^2 （超過80%）的全身表面積，在未來能夠穩定的自然生長。



在胚養皿培養的基因轉殖再生皮膚。（圖片來源／[CMR UNIMORE](#)）

經過了21個月的追蹤，醫療團隊逐步轉植男童的四肢跟身體的皮膚，期間在更換過的表皮上沒有發現任何水皰，也沒有發現皮膚組織萎縮，再生細胞的運作功能正常，原本交界型表皮溶解水皰症的區塊已完全被新的再生皮膚組織取代。而他們也和往昔接受交界型表皮溶解水皰症基因轉殖工程的病患資料比對（ $3.9 \times 10^8 : 1 \times 10^7$ ），發現轉殖皮上若再生細胞越密集，日後的併發症的機會就越低。

低，而再生細胞能夠在口腔內（*In vivo*）或在口腔外（*Ex vivo*）卻能進行再生性，對於基因轉殖的成功與否扮演著舉足輕重的角色。

轉殖希望 如何取捨？

然而，在這個醫學研究裡美中不足的是，這樣的基因工程和組織培養系統仍尚未於口鼻腔和食道內膜進行相關實驗，無法確定腔內黏膜的表皮是否能夠如法醫治。交界型表皮溶解水皰症患者雖然有機會不再受到摩擦或碰撞的關係引發水皰，但仍舊有可能會在日常中無意間傷到內部黏膜，造成生活困擾。此外，基因遺傳工程固然能夠達到許多目的，但人們在擬定任何決定或政策時都需要審慎思考環境與人之間的互動關係，無論是動植物，都須仔細思考清楚該如何才不至於最後導致生態平衡的破壞。

這項遺傳性疾病的醫學突破，不單只會改變同樣罹患表皮溶解水皰症患者們的未來，也讓其他領域的醫學在之後發展不同的基因遺傳工程的可能性大幅提升，讓更多罕見疾病的人們能夠多了一個機會，讓他們也能夠過得更佳便利與自在，也不必再承受罕見疾病所帶來的痛苦。



記者 謝瀚陞



編輯 劉翊安