



## 關鍵生物標記 偵測憂鬱症警訊

記者 [施奕如](#) 報導

2021/04/04

根據世界衛生組織 (WHO) 的統計資料顯示，截至2020年全世界約有2.64億人口罹患憂鬱症，為全球第四大疾病。台灣衛生福利部統計處也指出，2019年的主要死因排行中蓄意自我傷害 (自殺) 排行第十一位；在青年主要死亡原因中，自殺更是高達第二位，僅次於事故傷害。上述資料皆顯示預防心理疾病是刻不容緩的，為此，不少專家學者紛紛投入相關研究，嘗試找出憂鬱症的解方。

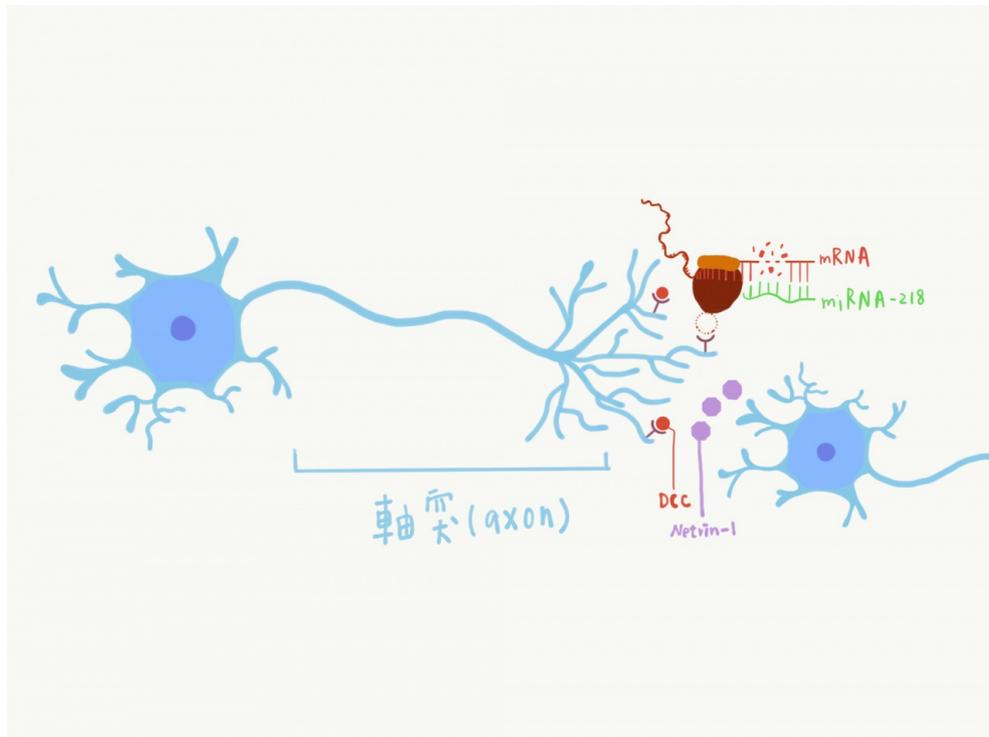
去年 (2020) 安潔莉卡·托瑞斯貝里歐斯 (Angélica Torres-Berrío) 與賽西莉亞·弗洛斯 (Cecilia Flores) 等若干學者在《生物精神醫學期刊》發表一項與憂鬱症相關的研究，該研究結果呈現Netrin-1 / DCC指引系統以及名為miRNA-218 (miR-218) 的微核糖核酸分子 (microRNA) 和憂鬱症有著一定程度的關聯。同時，學者們也提出miR-218作為憂鬱症的生物標記 (biomarker，可反映出潛在疾病與其嚴重性的指標) 的可能性。

### 有條不紊的大腦神經

大腦由成千上億個神經細胞組合而成，它們彼此藉著觸手般的神經纖維——也就是軸突 (axons) 相互聯繫，並交織成廣大的神經網路處理人類日常的一言一行。神經細胞間的關係像是大隊接力裡的跑者，軸突負責將接力棒 (神經傳導物) 正確地交接給下個棒次 (即下一個神經細胞)。不過，在茫茫「腦海」中，軸突要如何找到相對應的神經細胞並正確地傳遞資訊呢？這時候就需要仰賴由配體 (ligand，和受體結合的物質) Netrin-1和其受體 (receptor) DCC組成的引導系統——它們可以拉著軸突前往正確的路。

在神經發育過程中，Netrin-1 / DCC系統透過調節突軸生長錐 (growth cone) 中的肌動蛋白 (actin filaments) 成長速率與改變軸突生長錐內的微管 (microtubes) 穩定性，使生長錐伸長、縮短或轉向，進而讓軸突產生化學趨向性，朝著對應的神經細胞前進。然而，Netrin-1 / DCC系統並不是終其一生都在工作，弗洛斯解釋，在人類成年後大腦內的神經網路會逐漸完備，為了穩定神經連結，大腦便促使Netrin-1 / DCC系統關閉，而這個控制Netrin-1 / DCC系統的開關即為miR-218。

miR-218屬於微核糖核酸分子的一種，為長僅22個核苷酸 ( nucleotides ) 的單股RNA片段。它與特定訊息核糖核酸 ( messenger RNA , mRNA ) 作用後，可抑制該mRNA轉譯 ( translate ) 出遺傳訊息，阻止DCC生成。miR-218接受到大腦指令後會調節DCC的分子量，當DCC濃度過低不足以和Netrin-1結合時，Netrin-1 / DCC系統會如同沒有原料的生產線般停止運作。

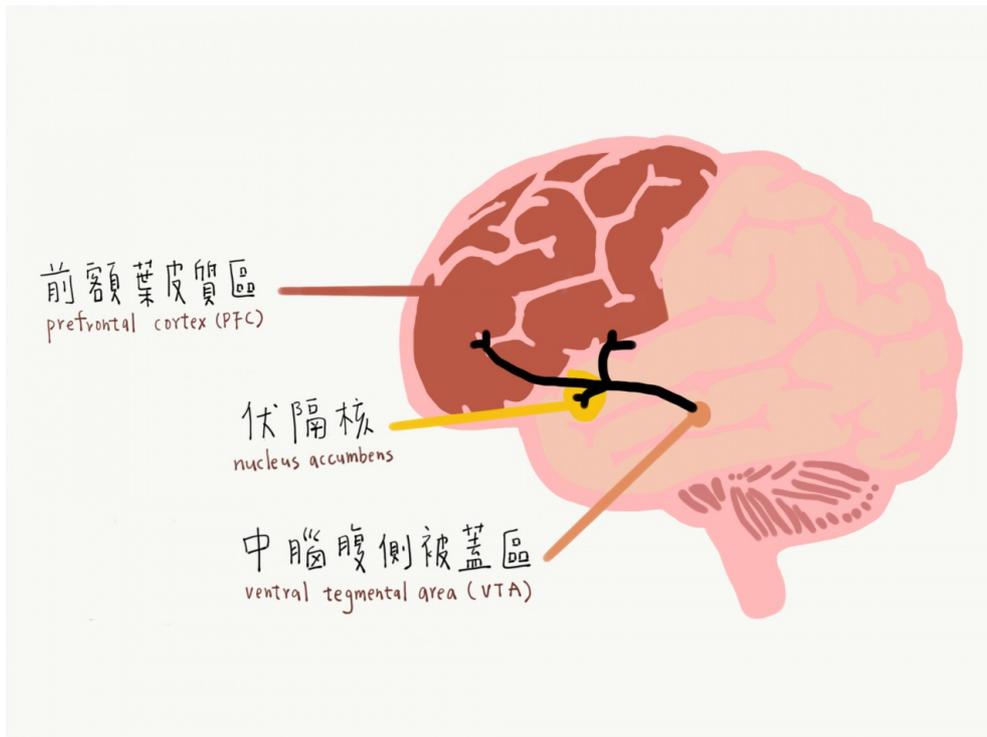


miR-218和Netrin-1 / DCC系統作用示意圖。( 圖片來源 / 施奕如製 )

## 失衡 失常 憂鬱症

已有不少研究指出壓力會導致憂鬱症，而在本研究中安潔莉卡和她的團隊透過小鼠實驗、死後檢驗 ( post mortem ) 和全基因組關聯分析 ( genome-wide association studies ) 進一步觀察壓力和DCC間的關係。她發現在死於自殺的憂鬱症患者的大腦前額葉皮質 ( prefrontal cortex , PFC ) 中含有相對高量的DCC和較少的miR-218。當DCC和miR-218的比例失衡時，軸突會迷航至錯誤的腦區和不適當的神經產生連結，使大腦神經系統功能失常。這項結果除了提出人類腦中神經會持續變動的證據外，也證實壓力和前額葉皮質的異常有關。

前額葉皮質主要控管情緒、記憶和行為決策等功能，它和伏隔核 ( nucleus accumbens ) 與中腦腹側被蓋區 ( ventral tegmental area , VTA ) 共同組成中腦邊緣系統路徑 ( mesocorticolimbic pathways ) ——也就是所謂的獎賞路徑 ( rewarding pathway )。人類行為的主要動機來源即為獎賞路徑，大腦透過分泌神經傳導物多巴胺 ( dopamine ) 促使人執行任務，當事件完成，多巴胺會為行為人帶來正向刺激如愉悅感、成就感；未來若行為人再次面臨相似任務時，他會受到獎賞路徑的作用而傾向再度執行該任務。然而，由DCC和miR-218失衡引起的前額葉皮質變異將使獎賞途徑作用失常，行為人便無法從事件中得到快感，讓其在旁人眼中看起來顯得無精打采、興致缺缺，進而衍生出憂鬱症相關病徵。



中腦邊緣路徑系統示意圖。(圖片來源 / 施奕如重製) 資料來源：[Knowing Neurons](#)

## 偵測生物標記 搶得治癒先機

曾有研究表示，發生在青春期的早年壓力創傷 ( early life stress · ELS ) 可能會使發育中的兒童出現類似憂鬱症的病癥。除此之外，若個體在青春期曾受過壓力創傷，成年後個體罹患憂鬱症的機率會比其他人還高。這種現象其實不難預料，在還沒建構完備的大腦中，任何一個小突變都可能使整體構造產生難以預計的影響。

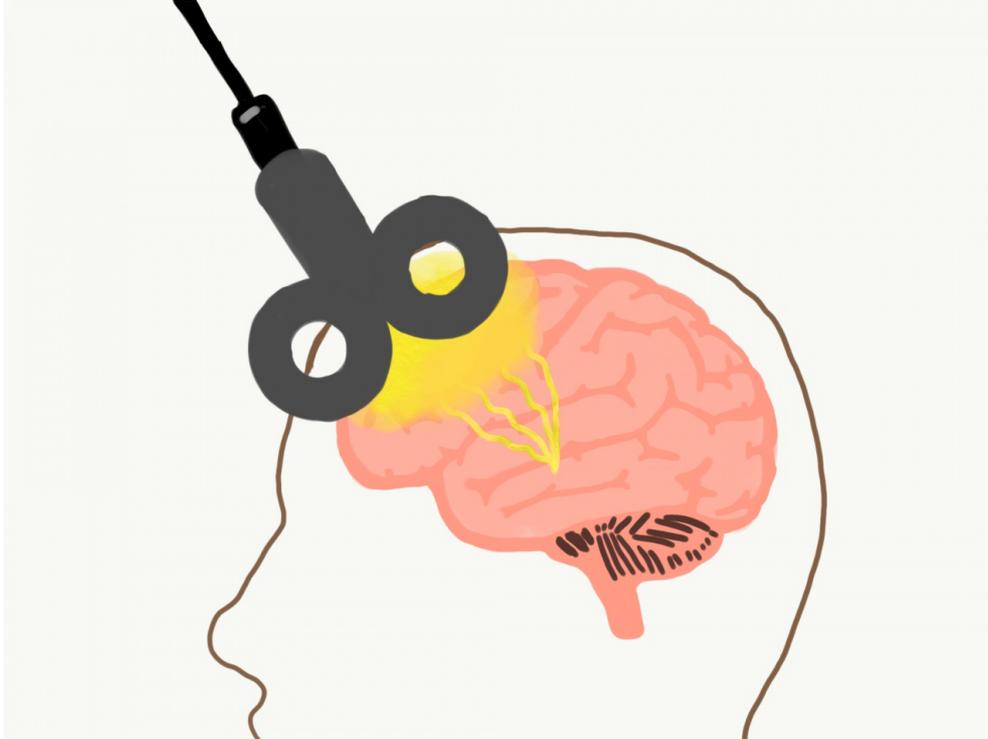
「若DCC在一個還在發育中的大腦裡產生變化，我們可以預見它會對大腦的後續發展帶來多大的影響。」——弗洛斯

從前文可知，壓力導致miR-218的生物量異常時，將掀起一連串連鎖效應而促發憂鬱症相關病癥。本研究的發現之所以重要，是因為miR-218具有成為偵測——甚至是預測——憂鬱症的指標的潛力。若能在大腦尚未發育完全的青春期階段察覺miR-218異常的警訊，便能在腦區結構尚未產生嚴重損傷前投入相關治療，為後續可能發作或復發的憂鬱症打上一劑預防針。

## 神經疾病研究的未來展望

弗洛斯的團隊提出一種憂鬱症成因的可能性，雖然背後還有些許不確定因子和未釐清的脈絡，但仍舊幫助人類更進一步地了解大腦運轉的機制。縱使目前科學家  
國立交通大學機構典藏系統版權所有 Produced by IR@NCTU

尚未完全解碼人類特定腦區所對應的功能以及腦區之間的作用關係，但隨著認知科學、神經生物學和精神醫學等多領域的學者獻身投入研究，外加上與時俱進的神經造影技術與相關研究方法，我們可以期待有朝一日人類能更透徹地了解神經疾病作用機轉以及其治療、預防的方法，讓憂鬱症、躁鬱症等心理疾病不再是難解之症。



經顱磁刺激 ( transcranial magnetic stimulation · TMS ) 療程是目前臨床推出的其中一項憂鬱症治療方法。( 圖片來源 / 施奕如重製 ) 資料來源 : [NEUROSCIENCE](#)

關鍵字 : Netrin-1 / DCC 、 miRNA-218 、 神經科學 、 憂鬱症

縮圖來源 : [yahoo ! 電影](#)



記者 施奕如

編輯 陳嶸

