



新聞稿

2018 年 10 月 8 日

港大發現因細胞應激過度活躍而引起的侏儒症的醫治方向

由香港大學（港大）李嘉誠醫學院（醫學院）生物醫學學院領導的國際團隊發現，過度活躍的細胞應激反應可引致侏儒症，並以此提出方案，有望研製藥物醫治此類骨骼疾病。有關研究進展已於重要生物科學學術期刊《eLife》發表。

研究簡介

現時已知有四百多種可影響骨骼發育的先天缺陷，其中不少可導致骨骼畸形或侏儒症，並與可影響蛋白質折疊及分泌到細胞外的基因變異有關。其中一種先天性侏儒症是因為一種異常的膠原蛋白合成而引起。每當細胞內的蛋白質不能正常折疊時，被稱為 ISR（Integrated Stress Response）的細胞應激反應會被激活，以幫助細胞恢復正常功能。然而，如果應激反應不能輕易得到緩解，細胞會因為無法正常運作而發生病變。

為了探究異常膠原蛋白合成為何會導致先天性侏儒症，由港大領導的國際研究團隊構建並深入研究此一人類疾病的小鼠模型。團隊發現患有此症的小鼠，其發育中的骨骼會生長不良，原因在於軟骨細胞中 ISR 被激活。團隊把正常小鼠及帶有異常基因突變的小鼠所表達的基因作比較時，發現骨骼生長不良的主要原因是 ATF4 和 SOX9 的激活；二者都有調控其他基因表達的功能，是骨骼發育與生長的主要調節蛋白。團隊進一步推斷，確定 ISR 通路中可受調控的環節，有望防止發育異常。ISRIB 藥物分子可以拮抗 ISR 通路上游，有效阻斷 ATF4 和 SOX9 的異常合成。團隊使用 ISRIB 治療攜帶膠原蛋白異常的基因突變小鼠，結果侏儒症及骨骼畸形得到矯正，恢復至接近正常小鼠 95% 的水平，而且沒有發現任何明顯的副作用。

團隊認為，抑制 ISR 通路可望有效防止因細胞應激反應受到激活，而引起的骨骼畸形和骨骼生長不良。

研究的意義

人類骨骼疾患造成身體殘障並對患者的教育、就業和社交生活造成困擾。目前可選擇的治療方案極為有限，也可能涉及富爭議性的肢體增長等外科手術。此項研究將細胞應激反應與某些先天性侏儒症相聯繫，並揭示其引致細胞無法正常發育及骨骼畸形與縮短的主要原因。團隊的研究表明抑制 ISR 通路可防止侏儒症而沒有產生其他副作用，為將來的藥物研發提供了新方向，而即使只能夠部分緩解侏儒症，對病人卻有顯著影響。有關發現不僅對先天性侏儒症極具意義，對其他因細胞應激反應而導致異常蛋白的合成或組織內細胞周圍蛋白的過量產生（即組織纖維化）的非先天性及常見疾病也有一定影響。



領導此項研究的港大生物醫學學院講座教授謝賞恩教授指出：「侏儒症會對受影響人士產生深遠的心理及社會影響。根據我們的結果以及所闡明的疾病原理可製定新的醫治方案，即使在生長或身高方面有 10-20%的改善，都肯定會對患者莫大幫助。」

醫院管理局主席梁智仁教授表示：「身材短小的原因和類型很多。團隊研究的此類先天性侏儒症可出現短肢和羅圈腿，導致身材短小及步態蹣跚。團隊發現藥物分子可以防止異常應激反應的發生，並在此症的動物模型中矯正侏儒症，為防治此症開闢了新方向，實在令人振奮。」

港大矯形及創傷外科學系系主任張文智教授認為：「我們對於引致侏儒症的罕有骨骼疾病的病理了解很少，本項研究為此揭開帷幕並提示其治療方向，是全球患者的福音。」

本項研究獲大學教育資助委員會卓越學科領域計劃及研究資助局主題研究計劃的支持。

關於研究團隊

本項國際合作研究由港大生物醫學學院鄧鉅明伉儷基金教授（分子遺傳學）及生物化學講座教授謝賞恩教授領導。參與研究的其他港大學者包括鄭兆如鄭杏如基金教授（幹細胞生物學及再生醫學）陳振勝教授及王承、譚志佳、牛奔、曾國揚、戴賜鵬、陳卓榮、梁啟雄等七位博士，還有羅令潔小姐和鄧湖發先生。國際合作學者有日本京都大學伊藤信之教授和達拉斯德克薩斯大學及清華大學張奇偉教授。

傳媒查詢

香港大學李嘉誠醫學院

生物醫學學院講座教授謝賞恩教授

電話：3917 9240

電郵：biochem@hku.hk

香港大學李嘉誠醫學院

梁寶文 Natalie Leung（電話：3917 9306/ 9131 2820 | 電郵：npmleung@hku.hk）

黃潔玲 Olivia Wong（電話：3917 6857 | 電郵：oliviaow@hku.hk）

陳惠明 Evelyn Chan（電話：3917 9244 / 9211 4197 | 電郵：evelync@hku.hk）