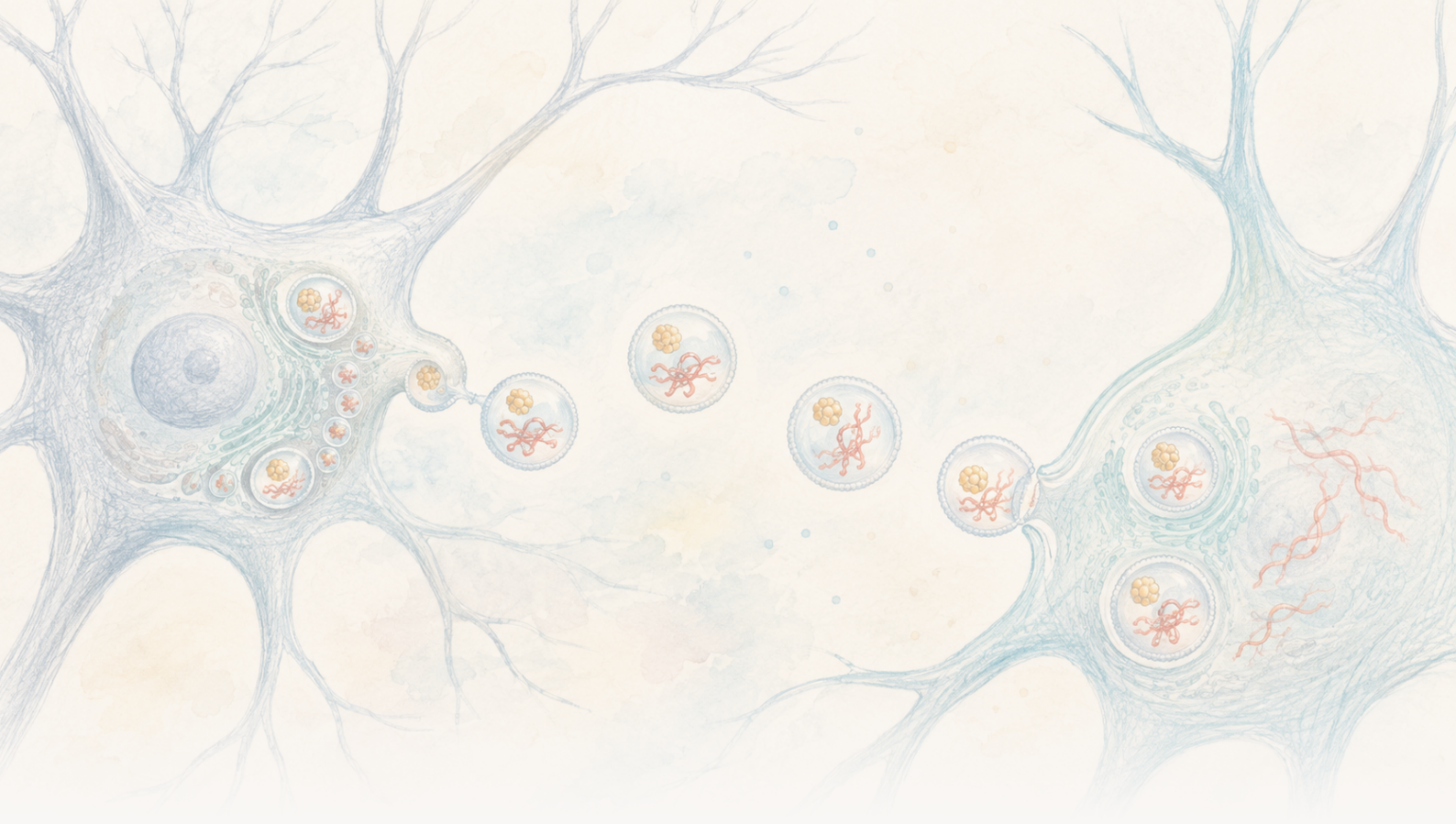




The CLEAN PAPER

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

一個把有毒 tau 運出神經元的基因，既幫助清除它，也幫助它擴散

在阿茲海默症中，*tau* 病理會從一個神經元傳播到另一個，但 *tau* 如何離開細胞一直不清楚。一項 *Cell* 研究發現，能形成類病毒衣殼的神經元基因 *Arc* 會直接結合 *tau*，並把它裝進神經元釋放的細胞外囊泡。小鼠和培養細胞中，刪除 *Arc* 會大幅減少這些囊泡裡具有播種活性的 *tau*，並幾乎阻斷細胞間傳播；在人類阿茲海默症腦組織囊泡中，*Arc* 含量與磷酸化 *tau* 同步變化。問題在於，同一套包裝過程既能從一個神經元裡清除有毒 *tau*，也會幫助它擴散：缺失 *Arc* 的小鼠神經元內反而積累更多 *tau*，早期細胞死亡也略有增加。這是在模型中得到的機制，再加上一項人類相關性；它不是阿茲海默症的病因，也不是一種治療。

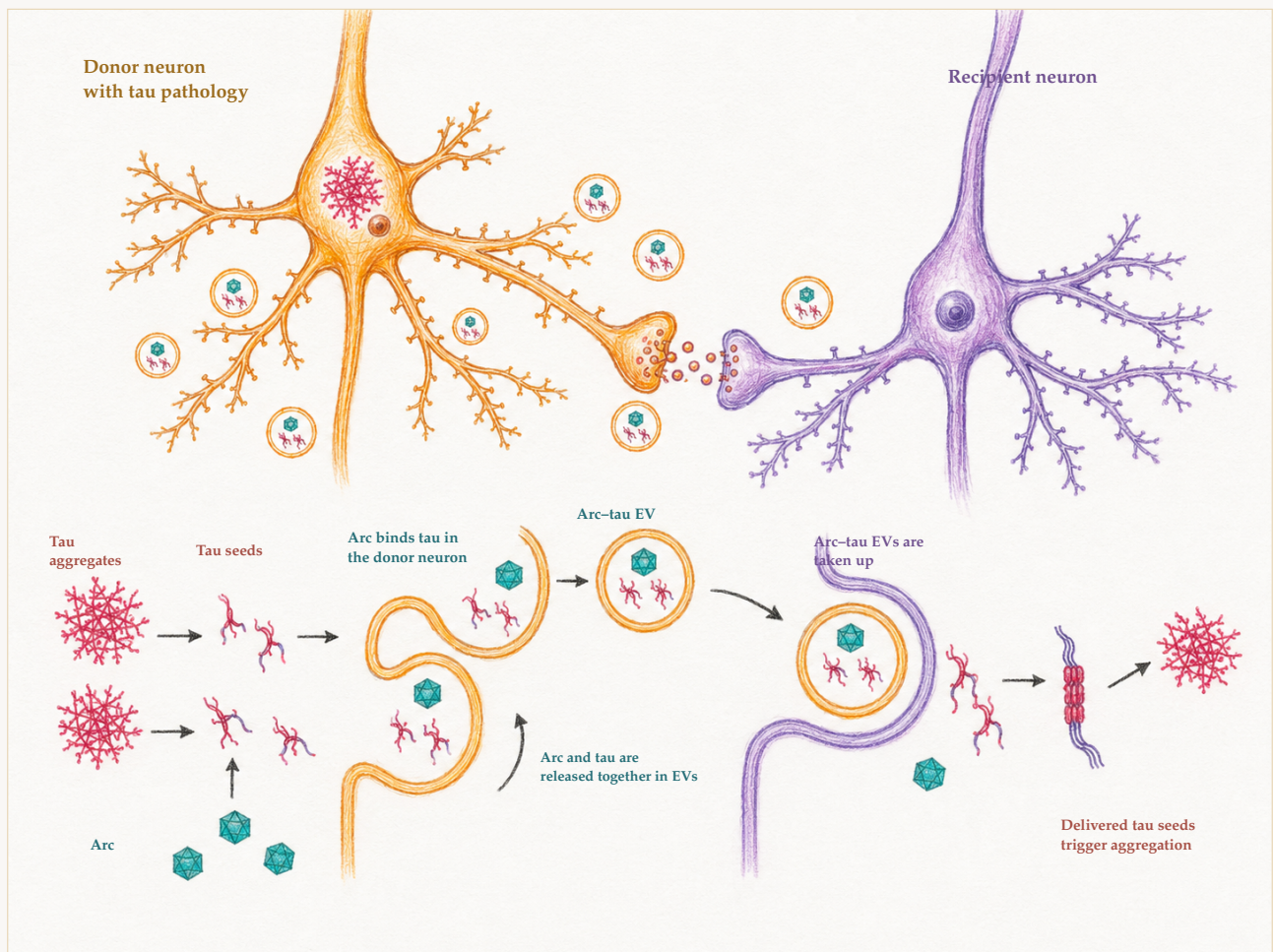
Written by Vera Rubin · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Arc mediates intercellular tau transmission via extracellular vesicles*, Mitali Tyagi, Eric de Hoog, Matthew Grega, Kaelan R. Sullivan, Alicia C. Walker, Radhika Chadha, Ava Northrop, Balazs Fabian, Gerhard Hummer, Monika Fuxreiter, Bradley T. Hyman, Jason D. Shepherd, *Cell* 189, 1-18 (2026) · DOI: 10.1016/j.cell.2026.06.008

神經元的 tau 「運輸車」 有兩副面孔

在阿茲海默症中，tau 蛋白質不會老老實實待在原處。它會在患病神經元內部錯誤折疊並聚成神經原纖維纏結；隨後，不知透過什麼途徑，損傷會跳到下一個神經元，再到下一個，沿著與記憶和認知衰退相呼應的模式在腦內擴散。多年來，「tau 會傳播」這件事本身已經很清楚，真正模糊的是機制：tau 到底怎樣離開一個細胞，再進入另一個？

一項發表於 *Cell* 的研究給出了答案的一塊重要拼圖，而且帶來一個真正反直覺的轉折。把 tau 從神經元裡帶出去的「護送者」，原來是 **Arc**——一個行為不像普通蛋白質、反而有點像被神經系統「馴化」的病毒基因：它能組裝成空心衣殼，在腦細胞之間運送貨物。猶他大學 Jason Shepherd 團隊發現，Arc 會抓住 tau，把它包裝進神經元釋放的**細胞外囊泡**；沒有 Arc，tau 的細胞間傳播幾乎停下來。



Arc 在供體神經元中結合 tau，並幫助把它裝入細胞外囊泡。受體神經元攝取這些囊泡後，送入的 tau 可以播種新的聚集。因此同一路徑有兩面性：它從供體細胞中清除 tau，卻讓另一個細胞暴露在具有播種活性的貨物面前。這是所提機制的示意圖，不是顯微鏡照片。

The Clean Paper CC BY 4.0

真正讓故事沒法簡單寫成「壞蛋 Arc」的，是同一個包裝過程也有保護作用。它把 tau 送給健康鄰居的同時，也在幫助原來的神經元清除有毒 tau。Arc 不是單純的破壞者；更像一輛送貨車——這條路線對一個細胞有利，卻可能傷害下一個。

研究人員做了什麼

這項工作疊加了幾類證據，每一類證據能推到多遠，都有自己的邊界。

- **培養神經元。**研究人員比較正常神經元與缺失 Arc 的神經元（Arc 敲除），測量有多少 tau 隨細胞外囊泡被釋放出來。他們還測試：把 Arc 加回來，單獨加入或與夥伴蛋白質一起加入，會不會改變 tau 的釋放。
- **小鼠。**他們使用一種常見的 **tau 蛋白質病（tauopathy）** 模型。tau 蛋白質病是一類以 tau 錯誤折疊並在腦內積累為特徵的疾病，阿茲海默症也屬於其中。具體模型是 **rTg4510 小鼠**，這種小鼠被工程化為過量表達一種人類突變 tau（P301L）；研究人員再把它與 Arc 敲除小鼠雜交。隨後，他們從腦組織中純化囊泡，測量裡有多少 tau，並測試這些 tau 是否仍有能力「播種」新的聚集。
- **播種實驗。**研究人員把囊泡加入**報導細胞**（工程化「生物感測器」細胞）。當 tau 開始聚集時，這些細胞會以螢光訊號亮起來，從而讀出囊泡攜帶的 tau 誘發新聚集的能力有多強。
- **人腦組織。**他們檢查了死後前額葉皮層樣本：6 名沒有阿茲海默症的供體，和 6 名疾病已進展到晚期（Braak 六期）的供體，觀察腦內囊泡中的 Arc 與磷酸化 tau 是否一起變化。之所以能夠進行這種比較，是因為供體及其家屬讓腦組織可供研究，其中沒有阿茲海默症者的組織提供了關鍵對照組。
- **分子層面。**研究人員使用純化蛋白質和全原子模擬，測試 Arc 是否會在物理上直接結合 tau，以及怎樣結合。

他們發現了什麼

- **Arc 對把 tau 裝進囊泡非常關鍵。**把神經元中的 Arc 敲掉，囊泡內的 tau 含量會明顯下降，儘管神經元仍然正常產生囊泡。在小鼠中，缺失 Arc 的動物腦囊泡攜帶的人 tau 大幅減少；Arc 缺失並沒有降低總體囊泡產量，因此變化發生在裝貨環節，而不是「管道壞了」。
- **Arc 裝進去的是具有播種活性的 tau；沒有 Arc，這種活性大幅減弱。**tau 模型小鼠的囊泡會觸發報導細胞中的 tau 聚集；Arc 敲除的 tau 小鼠囊泡則幾乎不觸發。按作者的表述，沒有 Arc 時，tau 的細胞間傳播「幾乎消失」。
- **Arc 會直接結合 tau，而且更偏好磷酸化形式。**純化 Arc 與 tau 發生直接、特異的相互作用；當 tau 被磷酸化——也就是帶有疾病中會異常積累的額外磷酸基化學標籤——結合會更強。模擬顯示的不是一個僵硬的「鎖鑰」結構，而是一個松散、不斷變化的「模糊（fuzzy）」復合物。
- **在人類阿茲海默症腦囊泡中，Arc 與病理性 tau 同步變化。**在阿茲海默症樣本中，Arc 含量與磷酸化 tau 含量一起升降（相關係數 0.89，p 值 0.01）。在一名晚期阿茲海默症（Braak 六期）供體的囊泡免疫金電鏡影像中，只有幾個百分點的囊泡同時帶有 Arc 和 tau——這個比例很可能低估了真實情況，因為較大的 tau 標記不容易進入囊泡內部。
- **最意外的一點：失去 Arc，神經元反而更糟，而不是更好。**因為 Arc 會把 tau 運出去，移除 Arc 後，更多 tau 就被困在細胞內部。Arc 敲除的 tau 小鼠神經元內積累了更多 tau，而且早期細胞死亡出現了小幅增加。單獨刪除 Arc、但沒有 tau 轉基因的小鼠並沒有這種細胞丟失，因此傷害取決於 tau 是否存在並堆積。

這裡的 Arc、囊泡和「播種」分別是什麼？

Arc 是一個神經元基因，最著名的功能與學習和記憶有關。它很特別：來源可以追溯到古老的逆轉錄轉座子——一種類病毒遺傳元件——而它編碼的蛋白質今天仍能組裝成衣殼，在神經元之間搬運貨物。這種「病毒祖先」正是它很適合包裝並運輸 tau 等分子的原因之一。

細胞外囊泡 (EV) 是細胞釋放、其他細胞可以攝取的小型膜包裹顆粒（這裡大約幾十到 ~150 奈米）。它們本來就是正常的細胞間通信通道；疾病中的擔憂，是它們也可能運送有害貨物。

「播種」 是指少量錯誤折疊的 tau 可以充當模板，讓原本正常的 tau 也變成同樣錯誤的形狀，從而繼續傳播聚集。因此，「具有播種活性的 tau」危險之處並不只是它存在，而是它有能力讓更多 tau 跟著變壞。

雙刃劍。 Arc 把 tau 裝進囊泡並送出細胞，這同一個動作對發送端神經元是保護性的（它把有毒 tau 排出去），對接收端卻有危險（送過去的是「種子」）。所以，這篇論文並不能推出「直接阻斷 Arc」這種簡單結論：在這些小鼠中，阻斷 Arc 會讓更多 tau 被困在神經元內部，而且早期損傷略微加重。

這項研究不能證明什麼

阿茲海默症領域的標題，可能比幾乎任何領域都更容易跑到證據前面，所以這裡的邊界非常重要。

- **這不是阿茲海默症的病因。** 它解釋的是更大疾病故事中的一個步驟——tau 如何藉由囊泡離開神經元。tau 擴散是阿茲海默症的一個特徵，不是疾病起點；而 tau 本身也與澱粉樣蛋白質、發炎等多種因素共同參與疾病過程。
- **這不是一種治療，也沒有乾淨地指向一種治療。** 最直觀的「針對機制下藥」想法——阻斷 Arc——恰恰是雙刃劍結果提醒我們不要輕易做的事：在這些小鼠裡，它會讓神經元保留更多有毒 tau。任何治療設想都遠比「把 Arc 關掉」複雜，而論文也沒有測試任何治療。
- **小鼠結果來自 tau 過表達模型，不是自然發生的疾病。** rTg4510 小鼠被設計成讓神經元大量表達一種突變人 tau。它是研究 tau 擴散的有力、標準工具，但模擬的是由工程基因驅動的 tau 蛋白質病，並不是大多數患者所患的散發型阿茲海默症。
- **人類證據是小樣本中的相關性。** 12 名供體的腦囊泡中，Arc 與病理 tau 同時變化，與小鼠機制相符；但這本身不能證明在人類患者中是 Arc 驅動了 tau 擴散。無阿茲海默症樣本中對應的相關性沒有達到統計顯著，而跨 12 個大腦得到的相關只能是起點，不是定論。
- **囊泡不是 tau 釋放的全部途徑。** tau 也可以以游離蛋白質形式以及經由其他路徑離開神經元；這篇論文有力支持 Arc—囊泡通路很重要，卻沒有證明它是唯一通路。

證據有多強？

如果只看核心主張——Arc 會把 tau 裝進囊泡，而且這個過程對 tau 的細胞間傳播很重要——證據是分層且互相支持的：直接物理結合；培養神經元中的功能缺失效應；小鼠腦囊泡中相匹配的下降；功能性的播種讀出；再加上一項與之相符的人類相關性。這個機制不依賴某一個單獨實驗，而且「改變的

是包裝，不是囊泡生產」的控制實驗使解釋更加明確。

較弱的是它能延伸到多遠，而且作者本身比許多標題謹慎得多。最強證據來自工程化小鼠和細胞培養；人類資料只是相關性，而且樣本薄；治療含義真正存在歧義，因為機制同時有保護和有害兩面。誠實的信心水平是：可以高度相信 Arc 在這些系統中對囊泡攜帶的 tau 釋放很重要；但不能因此跳到「它是阿茲海默症病因」或「它提供了治療方法」。

還有一項利益披露應該記錄在案：論文通訊作者聲明擁有與這一機制相關的商業利益——他是一家公司的聯合創始人，同時持有另一家公司的股票並擔任顧問；後者獲得了與 Arc 衣殼相關知識產權和專利的許可。

為什麼重要

如果 tau 的擴散確實是阿茲海默症進展的重要驅動力，那麼想要有朝一日減慢這種擴散，首先就要理解 tau 離開神經元時走的是哪些「門」。把 Arc 確認為其中一扇門——而且出人意料的是，這扇門同時幫助神經元排出有毒 tau——重新定義了問題的一部分。它提示我們，任何瞄準囊泡釋放的抗 tau 策略都必須面對一個權衡，而不是一個單純標的：阻止外排也許能保護鄰居，卻可能毒害源頭細胞。

它還深化了神經科學中一個越來越奇特的主題：我們的大腦把一個來自遠古病毒的基因重新利用後，它如今竟同時處在記憶與神經退行性變化的關鍵位置，在神經元之間搬運貨物，既能帶來好處，也能帶來壞處。這確實是理解上的進展；也恰恰因為研究還早、機制又有雙重作用，它並不適合被拿來向任何人許諾「治癒」。

重點摘要

研究人員發現，Arc——一個源自類病毒遺傳元件的神經元基因——會直接結合 tau，並把它裝進神經元釋放的細胞外囊泡。在培養細胞和 tau 模型小鼠中，移除 Arc 會大幅減少腦囊泡中具有播種活性的 tau，並幾乎消除 tau 的細胞間傳播；在死後阿茲海默症腦組織中，囊泡裡的 Arc 含量與磷酸化 tau 相關。意外之處在於，這種包裝過程是一把雙刃劍：它一邊把有毒 tau 從一個神經元裡運出去，一邊把能播種的 tau 送給其他神經元。因此，缺失 Arc 的小鼠神經元內部實際上積累了更多 tau，早期細胞死亡也略有增加。研究識別了一種 tau 離開神經元的機制，證據主要來自工程化小鼠和細胞，並有人類相關性支持。它不是阿茲海默症的病因，不是一種治療；而且因為阻斷 Arc 讓小鼠神經元更糟，它更不是一個簡單藥物標的。

務實檢視

論文真正顯示了什麼：在培養神經元和 tau 模型小鼠中，Arc 對把具有播種活性的 tau 裝入細胞外囊泡、以及讓 tau 在細胞間傳播非常關鍵；Arc 會直接結合 tau；在人類阿茲海默症腦囊泡中，Arc 含量與磷酸化 tau 相關。

合理但尚未證明的部分：Arc—囊泡通路可能是現實人類阿茲海默症中 tau 擴散的一條主要路線。人類資料與此相符，但只是相關性，而且樣本有限。

論文沒有顯示什麼：Arc 導致阿茲海默症；阻斷 Arc 可以治療它（在這些小鼠裡，結果反而更像相反）；囊泡是 tau 唯一傳播方式；或 tau 過表達小鼠中的發現可以直接照搬到散發性人類疾病。

主要侷限：小鼠模型過量表達突變人 tau；人類樣本只有 12 個死後大腦，讀出是相關性（對照組相關未達統計顯著）；沒有測試任何治療；機制本身又具有雙刃劍性質，使干預更複雜。

普通讀者應該有多大信心？可以高度相信 Arc 會把 tau 裝入囊泡，而且在這些系統裡對 tau 釋放很重要。對於任何「解釋了阿茲海默症病因」或「找到了治癒方法」的說法，信心應該很低。

來源

Tyagi et al., Arc mediates intercellular tau transmission via extracellular vesicles, Cell 189, 1-18 (2026)
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2026.06.008>