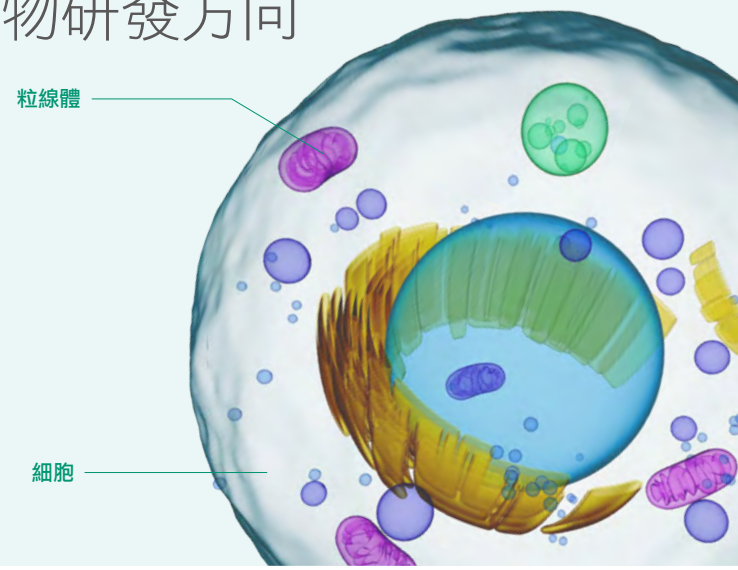
強化粒線體避免神經退化

可望有成的神經保護藥物研發方向



粒線體是人體細胞的發電機，粒線體功能異常可能導致中腦黑質部的多巴胺神經元退化、死亡。因此，「促進粒線體功能正常」相當有可能成為未來神經保護藥物的理論基礎，解決目前巴金森治療僅限於症狀控制的窘境。

文／洪千岱　台北醫學大學部立雙和醫院神經內科主治醫師

巴金森病是一種常見的神經退化疾病，其中以中腦黑質部多巴胺神經元的退化為最顯著的現象。隨著年齡的老化，發生率和盛行率也逐步上升。

造成巴金森患者神經退化的主要致病機轉包含了粒線體功能異常、α - synuclein蛋白異常沉積以及神經發炎反應等等。這些致病機轉的發現，有些得自流行病學研究，有些則是病理學上的發現。

突破目前藥物治療的窘境

目前巴金森病的治療皆以症狀控制為主，可選用的藥物包含：左多巴胺、多巴胺促效劑、COMT抑制劑以及MAO-B抑制劑等。雖然左多巴胺或多巴胺促效劑改善了大部分的症狀，但醫界並不認為這些藥物本身具有神經保護的作用。除了MAO-B抑制劑可能具有神經保護作用外，目前並沒有一種療法可有效減緩神經的退化。而持續的神經退化則會使藥物的療效越來越不穩定，以至於產生症狀波動的現象。此外，其他非多巴胺神經元的退化，也會造成諸如失智、疼痛等非動作障礙症狀。這些疾病後期的症狀不只讓醫師疲於應付，更嚴重地影響患者的生活品質。

為了解決缺乏神經保護藥物的治療窘境，在患者及醫師的殷殷期盼下，研究學者無不致力於找尋巴金森病可能的神經保護因子。在研發可能具有神經保護作用的藥物時，研究者多半依據已知的致病機轉，找尋有機會扭轉致病關鍵的因子。其中，調整粒線體功能以保護神經的研究，被寄予厚望。

調整粒線體功能可保護神經

由於許多粒線體本身的變化，如：呼吸鏈

的抑制、粒線體核酸突變的增加、粒線體自噬功能受損等，都會造成粒線體功能異常，並促使中腦黑質部的多巴胺神經元退化、死亡。因此，藉由調節粒線體功能達到神經保護作用的相關研究一直被認為具有相當潛力，而且持續進行中，其中又以改善粒線體功能的方向最引人注意。

目前有許多研究都衍生自調節PGC-1 α 的功能。PGC-1 α 可促進粒線體增生，透過新生健康的粒線體來汰換受損而致功能異常的粒線體，藉以改善細胞內整體的粒線體功能。目前所使用的TZD類降血糖藥物就具有活化PGC-1 α 的功能，其中一個TZD藥物pioglitazone在2015年2月完成了為期5年的臨床試驗，結果近日會對外公布，相當令人期待。另外一個降血糖藥物exenatide也被證實能促進粒線體新生、減少細胞凋亡、抑制神經發炎反應。2013年發表的第一期臨床試驗結果指出，exenatide對巴金森病具有神經保護作用。目前正在進行第二期臨床試驗，可望在2016或2017年發表成果。這兩個降血糖藥物在巴金森病神經保護的應用，說明了「促進粒線體功能正常」相當有可能成為未來神經保護的理論基礎。

動物實驗困境：無法模擬退化病程

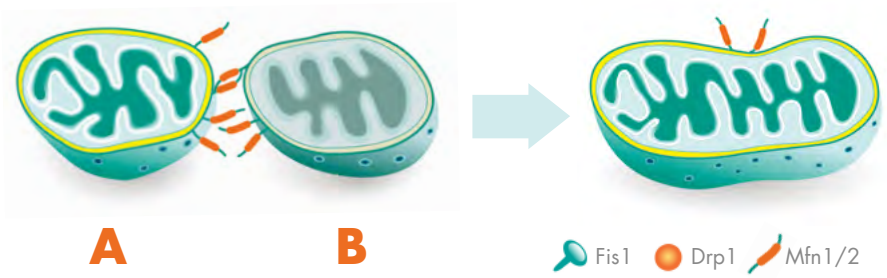
較早之前，讓巴金森患者補充Co-enzyme Q10以達到神經保護作用的方法曾被寄予厚望。理論基礎是，Co-enzyme Q10本身在粒線體內的呼吸鏈擔任電子傳遞的角色，而補充Co-enzyme Q10被認為可以增進粒線體功能，從而避免粒線體功能異常所造成的神經元退化。在第一期及第二期的臨床試驗中，Co-enzyme Q10都展現了神經保護效果。不過相當遺憾的，在2014年所發表的第三期臨床試驗中發現Co-enzyme Q10並不具有神經保護的作用，令許多動作障礙專家以及巴金森患者為之扼腕。

何以這麼多實驗室研發的神經保護藥物在臨床試驗階段屢遭挫敗？研究學者提出許多可能的理由。一般來說，當患者剛出現單側的靜止型顫抖或是動作僵硬時，臨床上會被歸類為初期巴金森病，但是事實上，病情發展至此階段，中腦黑質部的多巴胺神經元已

粒線體的融合、分裂與自噬

當粒線體功能異常時，粒線體本身會依據嚴重程度進行分裂或融合，無法修復的部分則透過自噬作用代謝掉。

圖／ IRENE



損失超過50%；且在腦幹底部及大腦其他部位已經都有路易氏體堆積。此時，神經保護藥物所面對的是一個腦部神經元已經退化到相當程度的狀態，從而增加其保護的難度。

另外，目前缺乏一個理想的動物模式來研究巴金森病也是主因。動物模式乃利用毒素造成黑質部的多巴胺神經元死亡，其效果在一週內就可以達到，但是巴金森病是一種緩慢的神經退化疾病，在人體上的進展與這種速成的動物實驗病程大不相同。因此，在動物實驗上所展現的神經保護效果，比較難如預期中的直接運用在人體上。

促進粒線體分裂、融合與自噬功能

未來，從粒線體為基礎的神經保護研究發展方向可能需觸及其他粒線體相關特性，例如：粒線體的分裂及融合、粒線體的自噬現象等。

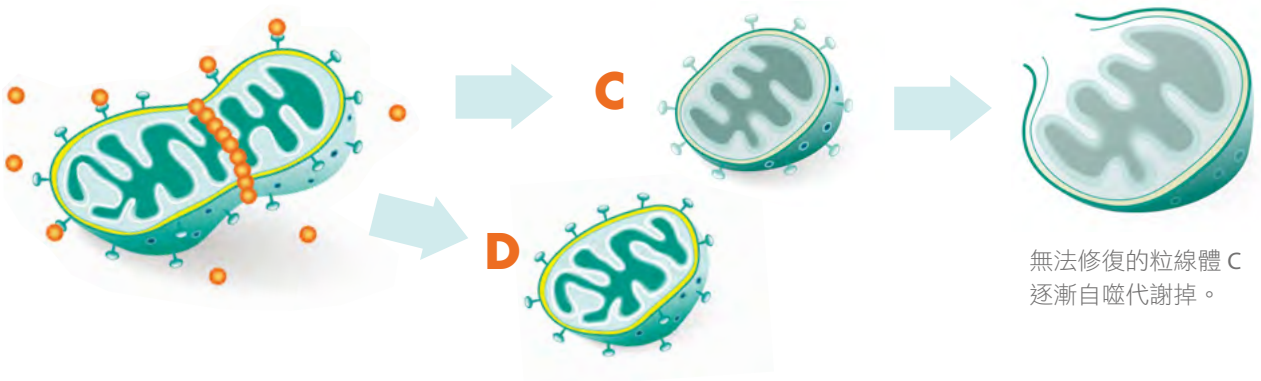
在遺傳性巴金森病中，兩個廣為人知的蛋白質——PINK1及Parkin，就是與粒線體的自噬現象有顯著關聯。PINK1或 Parkin的突變，會造成功能異常的粒線體無法透過自噬現象被代謝掉，這些不健全的粒線體若持續在細胞內工作，不但其本身產生能量的效率下降，其所製造的副產品——自由基，也會大量增加，進而威脅到細胞的功能和存活。若能針對粒線體自噬能力降低的問題加以調控，就相當有潛力發展出新一代的神經保護藥物。

另外，粒線體本身可以藉由移動來達到分裂及融合；分裂及融合也是粒線體功能修復的機制。當粒線體本身功能異常時，可以與另一個健康的粒線體融合來修復損傷的功能，但若是損傷太過嚴重無法修復時，則利用分裂把損傷部分分離，再透過自噬作用代謝掉。因此，促使粒線體分裂及融合，以達到粒線體健康平衡的狀態，也可能是一個改善粒線體功能進而保護神經的方向。

綜上所述，未來幾年仍會有幾個針對粒線體功能調控的臨床試驗會發布結果，這些結果或許可以改變目前缺乏神經保護藥物的窘境，當然也可能再次令人失望。不過，這些失敗經驗不但不會讓研究人員灰心喪志，相反的，這些針對粒線體功能的研究，能夠幫助醫界盡快找到更適合的神經保護因子。

分裂與自噬

與分裂有關的蛋白質 Drp1 向表面移動，與蛋白質 Fis1 結合，將粒線體擠壓分裂成不良的粒線體 C 及健康的粒線體 D。



無法修復的粒線體 C 逐漸自噬代謝掉。