

延伸閱讀

路易氏體與神經退化的機轉

路易氏體沉積

文／呂瑛哲 台灣大學與中央研究院轉譯醫學學程博士候選人

路易氏體（Lewy body）是不正常的蛋白質堆積在腦部，為巴金森病、路易氏體失智（Dementia with Lewy bodies）、及多發性系統退化症（Multiple system atrophy）共同的神經病生理特徵。

■ 路易氏體的發現

1912年，德國神經科醫師菲德利克·路易（Frederick Lewy）首次詳細描述了他在巴金森病人腦部神經細胞內發現的不正常蛋白質堆積、沉澱（neuronal inclusion）；後世的神經科學家為紀念他這項重大成就，便將這種腦部神經細胞內不正常的蛋白質堆積、沉澱稱為「路易氏體（Lewy body）」。

在1986年，美國紐澤西州的神經科醫師哥比（Larry Golbe）所屬的團隊就觀察到這種蛋白質堆積現象的存在。

首先是哥比醫師意外發現了第一例具有遺傳性巴金森病的家族，這個家族來自義大利康圖西鎮（Contursi Terme）。但為什麼相同家族中有些人會得病，另一些人則沒有呢？為了解開這個謎團，哥比醫師團隊的病理學家研究了家族中巴金森患者死後的腦部切片，觀察到黑質（substantia nigra）明顯發生病變；且在中多巴胺細胞中觀察到許多與血球大小相當、聚集成團狀的蛋白質，也就是後

來所稱的「路易氏體」。而此後路易氏體的存在也被認為是巴金森病的主要病理特徵。

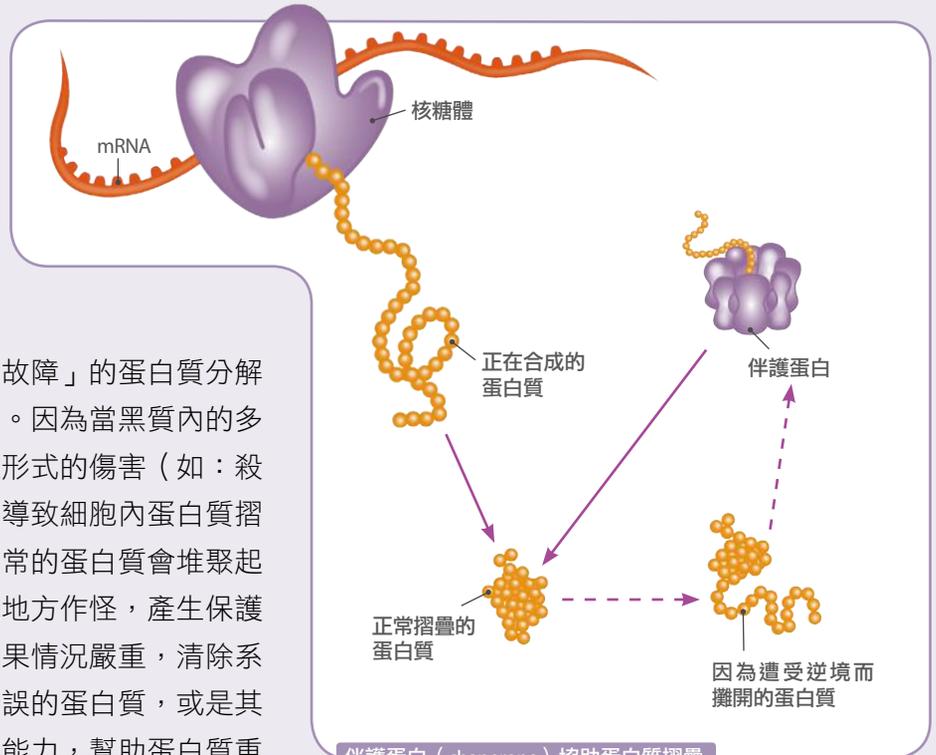
「路易氏體失智」這個病名則是1976年由日本精神科醫生小阪憲司所提出；小阪憲司醫師研究了許多失智患者的腦部，發現大量沉積的路易氏體，因而提出路易氏體與失智症之間的關聯。

■ 路易氏體是好是壞？

許多研究利用電子顯微鏡觀察路易氏體，證實了路易氏體含有與類澱粉樣蛋白（amyloid）相似的絲狀結構。「類澱粉樣蛋白」是一種不可溶的纖維性蛋白質，在器官中不正常堆積，會造成類澱粉沉澱症（amyloidosis）。在許多神經性疾病，如阿茲海默症、巴金森病中，都可以觀察到神經系統中出現大量類澱粉蛋白的累積沉澱；許多學者相信它可能導致腦部或其他器官退化或功能障礙。但也有些研究持相反的看法，認為這些蛋白質塊的產生，是為了移除神經細胞內的有毒分子，以保護神經元。

究竟路易氏體是好是壞？這個問題牽涉到細胞內兩個重要的程序：蛋白質摺疊與蛋白質移除。

研究認為，當蛋白質移除稱為「泛素—蛋白分解體系統（ubiquitin-proteasome）」



伴護蛋白 (chaperone) 協助蛋白質摺疊

正常狀況下，伴護蛋白會協助蛋白質在細胞裡摺疊成正確的結構；如果摺疊出錯，或是受外來因素影響導致折疊形狀不正確，伴護蛋白會將之重新摺疊。

的功能受阻，無法將「故障」的蛋白質分解時，便會導致巴金森病。因為當黑質內的多巴胺神經細胞受到某種形式的傷害（如：殺蟲劑或重金屬的暴露）導致細胞內蛋白質摺疊不正常時，這些不正常的蛋白質會堆聚起來，無法在細胞的其他地方作怪，產生保護神經細胞的作用。但如果情況嚴重，清除系統無法有效移除摺疊錯誤的蛋白質，或是其數量遠超過細胞清除的能力，幫助蛋白質重新摺疊的「伴護蛋白 (chaperone)」及「泛素-蛋白分解體系統」受到抑制，堆積過多的毒性蛋白終將造成細胞死亡。

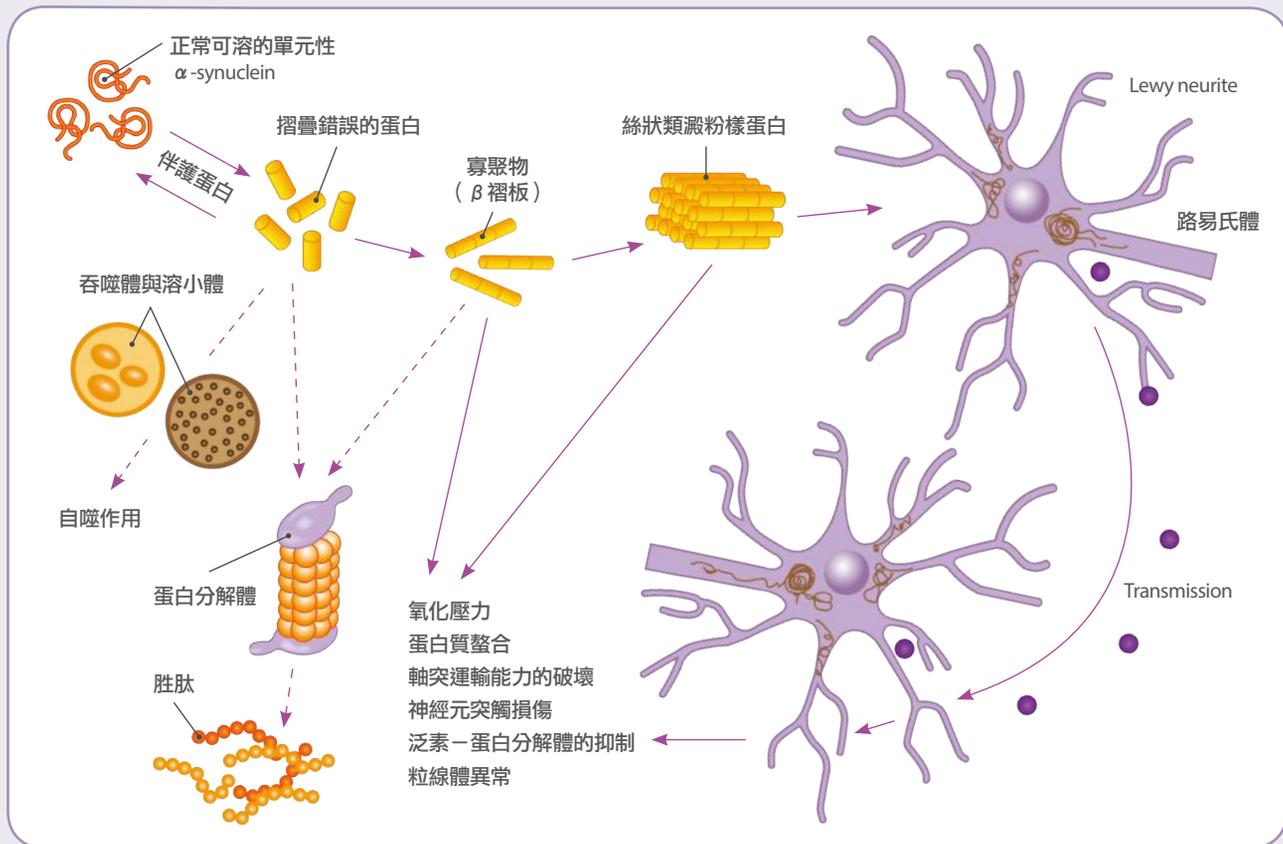
蛋白質的摺疊與移除

蛋白質在製造時，「伴護蛋白」會協助將蛋白質摺疊成正確的立體結構，但若伴護蛋白系統無法正常運作，摺疊不正確的蛋白質就會被一種稱為「泛素 (ubiquitin)」的小蛋白質標註記號，這個標註的動作會一直重複，直到這「不正確」的蛋白質拖著不同長度的泛素鏈為止；而這些泛素鏈，就成了這個蛋白質的「死亡標記」。神經細胞內的蛋白分解體 (proteasome) 會將受到泛素鏈標記的蛋白質分解成各種胺基酸，這個運作系統稱為「泛素-蛋白分解體系統」，是細胞內重要的垃圾清理系統。

路易氏體沉積的機轉

二十世紀初前後那些年，是神經與精神醫學發現大爆炸的紀元；巴金森被證實具有遺傳性，也開啟了相關的基因研究。

1997年，美國國家衛生研究院的團隊在研究義大利與希臘家庭的家族遺傳性巴金森病時，發現在 α -synuclein 這個蛋白質的基因上有一個自體顯性的基因突變。而路易氏體主要就是由 α -synuclein 組成，雖然此基因突變在所有巴金森患者中發現的比例不到1%，但也有研究顯示，正常的 α -synuclein 若是過多，會導致巴金森病。正常的 α -synuclein 應是可溶的單元性分子 (monomer)，但突變或過量的 α -synuclein 無法正常摺疊，會由



Irwin DJ et al., Nat Rev Neurosci, 2013

可溶變為不可溶性而漸漸堆積。此外，僅有 α -synuclein 會產生不正常的堆積，相似的蛋白質 β -synuclein 及 γ -synuclein 則不會；突變的 α -synuclein 也會抑制「泛素-蛋白分解體系統」，導致異常的蛋白質無法被清除，因而對細胞造成毒性，導致細胞內粒線體異常、氧化壓力 (oxidative stress) 增加、神經元突觸損傷等問題，最終致使神經元的死亡。

治療展望

基於以上的發現可知：路易氏體的產生跟 α -synuclein 的不正常摺疊、堆積有關；因此在治療方面的研究主要以清除不正常摺疊的 α -synuclein 或加強「泛素-蛋白分解體系統」的清除能力為主。

在清除不正常摺疊的蛋白方面，以免疫療法應用在小鼠動物模式，顯示不論主動免疫或被動免疫都可有效抑制毒性 α -synuclein 的堆積，改善神經的退化。在加強清除能力方面，研究顯示增加泛素或在果蠅身上使用增加活性的藥物，可保護神經細胞，防止異常的、摺疊錯誤的蛋白質在動物身上造成的神經退化。

但這些研究若要應用於人體，還需要更嚴謹的進一步研究。不過我們仍樂觀的期盼未來針對路易氏體疾病能有更多的治療選項。

參考資料：<http://www.scientificamerican.com/article/solving-the-mystery-of-parkinson-s-book-excerpt/>