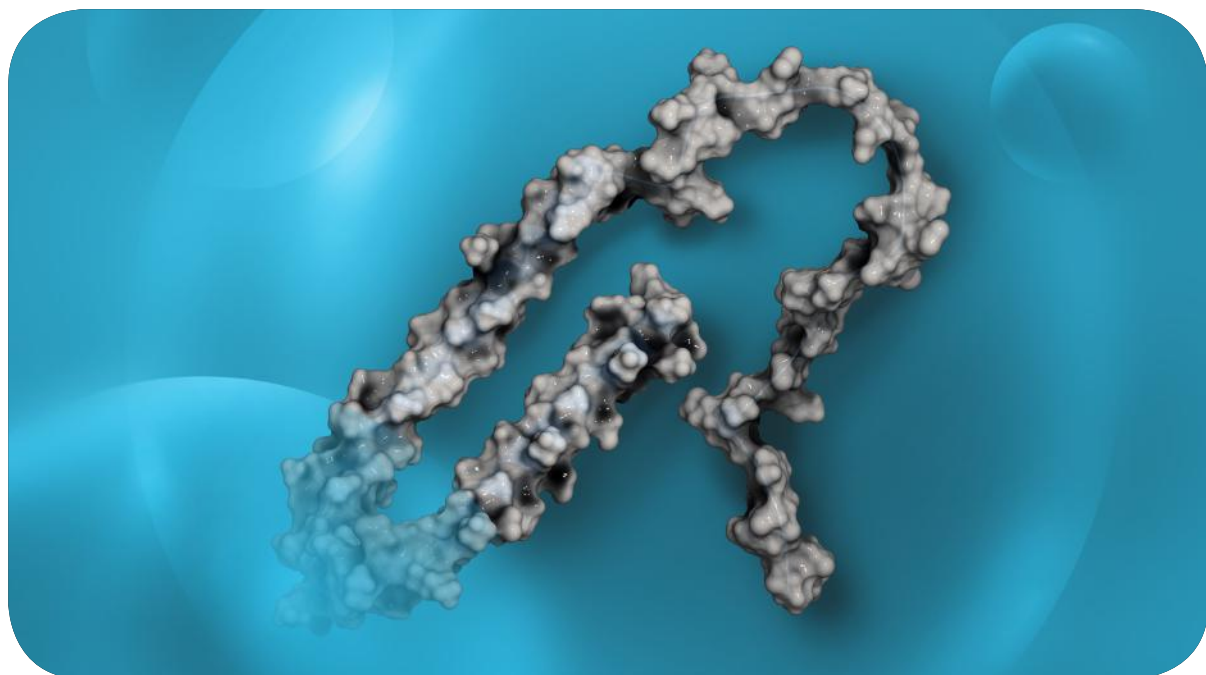


巴金森病的最新治療策略

清除致病性的突觸蛋白 (alpha-synuclein)

文／李佳舫 彰濱秀傳醫院神經內科主治醫師、吳瑞美 臺大醫學院教授



巴金森病與多發性系統退化症（**MSA, Multiple system atrophy**）及路易氏體失智症（**DLB, Dementia with Lewy bodies**）均屬於神經細胞在老化的過程中，不斷形成過多的不正常型態的阿爾法突觸蛋白（**alpha-synuclein**）所導致的神經退化疾病，醫學上歸類為「突觸蛋白病變（**synucleinopathy**）」。造成這些不正常的蛋白質沉積背後的機轉與原因至今仍未完全被了解。

不過，自從1997年在有顯性遺傳性巴金森病家族，發現是導因於阿爾法突觸蛋白基因（簡寫為**SNCA**）突變之後，眾多的研究顯示阿爾法突觸蛋白是造成多巴胺神經細胞死亡的最重要原因。因此，目前關於巴金森病的新藥開發大多是針對如何減低阿爾法突觸蛋白（**SNCA**）的神經毒性與其在大腦組織的沉積作為治療的可能目標。

以下我們將為大家簡介科學家如何來尋找對策，以求除掉這個有害的致病蛋白¹。

目前在臨床前的研究階段，
針對阿爾法突觸蛋白作為
治療目標的方式主要有以下三種：

1

增加不正常蛋白質被清除的方式（Increasing protein clearance）

可以藉由增強蛋白酶體（proteasome）或溶酶體（lysosome）的活性以達到增加清除蛋白的效果。另外，過去研究發現在老鼠的實驗模式中，藉著增加細胞的自噬作用（Autophage）*的能力，可以達到神經保護的效果。其中一個實例是美國食品藥物查驗局（FDA）已經核准的抗生素雷帕黴素（rapamycin）。雷帕黴素是一種巨環內酯（Macrolide），可以增強生物體內的自噬作用活性。這種藥物會抑制免疫系統活動，目前與環孢靈（Cyclosporin）及類固醇合併使用來預防病人腎臟移植後之器官排斥。在動物實驗中，這種化學物質使老鼠壽命最多增加了38%²。不過由於雷帕黴素具有抑制免疫功能的效果，長期使用會有間質性肺炎、三酸甘油酯升高、容易感染、傷口不易癒合及貧血等副作用，故並不適合使用在巴金森患者的長期治療。

2

調控阿爾法突觸蛋白轉譯後的修飾作用（alpha-synuclein post-translational modification）

另一個治療策略是將具有致病性的阿爾法突觸蛋白的轉譯功能進行修飾，利用藥物將此蛋白質去磷酸化，改變構造，即可降低毒性。其中一個例子是利用藥物活化PP2A（phosphoprotein phosphatase-2A），使得帶有阿爾法突觸蛋白的基因轉殖老鼠，其腦內的壞蛋白減少，老鼠的運動功能顯著的進步。

3

抑制阿爾法突觸蛋白不正常聚集（Target alpha-synuclein aggregation）

許多研究一直希望能藉由抑制阿爾法突觸蛋白的聚集，達到減少沉積量的目的。在過去酵母菌的實驗模式中，已經知道利用幾種「伴護蛋白」（chaperones，參見前文〈路易氏體與神經退化的機轉〉），尤其是像熱休克蛋白40, 70, 104（heat-shock proteins 40, 70, 104）都具有這樣抑制不正常蛋白聚集的效果。

過去在細胞與巴金森病的果蠅模式中發現，藉由藥物使熱休克蛋白70表現量增加，可以使致病形式的阿爾法突觸蛋白量下降，進一步

目前正在進行的臨床試驗：針對巴金森病及多重系統退化症的免疫療法

臨床試驗名稱	試驗內容	欲衡量的主要結果
NCT01885494	延伸觀察巴金森病患者施打疫苗 AFFITOPE PD01A 後的臨床試驗研究	人體耐受性與安全性
NCT02046434	將 Phenylbutyrate 用於治療巴金森病患者腦中不正常蛋白的累積	血漿中阿爾法突觸蛋白濃度
NCT02095171	在健康受試者給予單一並逐漸增加劑量的 PRX002	人體耐受性與安全性、藥物動力學
NCT02157714	在巴金森病患者給予多次並逐漸增加劑量的 PRX002	人體耐受性與安全性
NCT02008721	以 EGCG (epigallocatechin- 3-gallate) 作為抑制不正常蛋白聚集之治療方式，評估多發性系統退化症的疾病進展	多發性系統退化症 (MSA) 運動功能檢查評估量表

附註:

AFFITOPE PD01A是一種對抗阿爾法突觸蛋白的疫苗；Phenylbutyrate是含有芳香環的脂肪酸，目前用於治療尿素循環代謝疾病；PRX002是一種對抗阿爾法突觸蛋白的單株抗體；EGCG在細胞外實驗發現可以抑制阿爾法突觸蛋白聚集成小型低聚物（oligomer）。

有保護神經元的效果。此外，利用人類自己的免疫功能，誘發病人本身產生對抗壞的阿爾法突觸蛋白的抗體，就像打疫苗預防細菌感染一樣，也是非常具有可行性的神經保護療法，遏止神經的死亡，減緩疾病的進展。

結語

阿爾法突觸蛋白無疑的在巴金森病的病理機轉扮演了關鍵性的角色。過去的實驗與許多研究成果，已經在各種不同的動物模式與臨床前階段的治療上看到降低阿爾法突觸蛋白毒性

的治療效果，接下來還需要繼續尋找與阿爾法突觸蛋白病理相關的生物指標，以作為評估臨床試驗的治療成效。我們相信不久的將來，預防與治癒巴金森病不再是一個遙不可及的夢想。

*** 自噬作用：**細胞內清除老舊蛋白質、失效的胞器以及入侵的微生物之過程，稱為「自噬作用」。

參考文獻：

1. Lancet Neurol 2015; 14: 855–866.
2. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice (2009). Nature 460, 392–395.