



保護神經細胞延緩其退化 神經滋養因子 在巴金森病治療的臨床試驗現況

資料提供／吳瑞美 臺大醫學院教授

撰文／范恬心 滙新醫院神經內科主治醫師、臺大醫院神經部兼任主治醫師

目前醫學界對巴金森病的治療仍以彌補多巴胺分泌之不足為主，無論藥物或手術治療都無法阻止黑質細胞的減少。近年來隨著各種神經滋養因子的發現，科學家正嘗試從源頭著手，透過保護神經細胞並延緩其退化來治療巴金森病。本文特別整理介紹目前正在臨床試驗階段的神經保護療法，讓讀者了解未來可行的治療新方向。

巴金森病是腦分泌多巴胺的黑質細胞退化死亡，導致多巴胺逐漸缺乏而引起的神經退化性疾病。一般人隨著年齡增長，腦中黑質細胞的數量都會逐漸減少；但巴金森病患者減少的速度比一般人快上許多。一般來說，當患者出現典型的動作障礙症狀時，其腦中黑質細胞大概已經有50%缺損了。

目前醫學界尚未找到方法讓退化的黑質細胞再生，因此，巴金森病的治療仍以使用多巴胺的前驅物質——左多巴（levodopa）和多巴胺促效劑（dopamine agonist）為主，以彌補多巴胺分泌的不足。但隨著病情進展，晚期的患者常會面臨藥效波動及副作用等問題。雖然深腦刺激術（DBS）是另一種治療選擇，但這兩者都無法阻止黑質細胞減少。

因此，若能從源頭著手，找出新的治療方式來保護神經細胞並延緩其退化，可為巴金森病的治療帶來另一線曙光。

神經滋養因子的發現

1951年，義大利科學家麗塔列維·蒙塔爾奇尼發現了第一種神經滋養因子（neurotrophic factor）：神經生長因子（nerve growth factor, 簡稱NGF）。在此之後，更多的滋養因子，如大腦衍生滋養因子（brain-derived neurotrophic factor, 簡稱BDNF）、神經膠細胞衍生滋養因子（glial cell

line-derived neurotrophic factor, 簡稱GDNF）等等也被陸續發現。

神經滋養因子就像神經細胞的肥料，對細胞的存活和生長都有幫助。科學家在組織實驗和動物模型中發現這些神經滋養因子有神經保護（neuroprotection）和改善巴金森症狀的作用。過去數十年的研究顯示，在有巴金森病病理變化的黑質組織中，神經滋養因子的濃度較低。因此科學家推論，神經滋養因子的缺乏，可能與黑質部的多巴胺神經元退化息息相關。因此，神經滋養因子被視為有潛力的巴金森病治療方式之一，陸續有許多嚴謹的臨床試驗試圖證實其運用在人類身上的療效。



巴金森的致病機轉：基因、環境、年齡（老化）

神經生長因子（NGF） 與細胞移植療法

神經生長因子（NGF）可促進受傷神經組織的再生與修復。科學家也發現，NGF的濃度在巴金森病患者和巴金森病的實驗動物上都有減低的現象。因此，在細胞移植療法中，NGF也可望發揮其作用。

1985年，科學家首度將腎上腺髓質嗜鉻細胞（chromatin cell）移植入兩位巴金森病人的紋狀體（striatum），成為新的多巴胺分泌來源，開啟了巴金森病細胞移植療法的新頁。在這些細胞移植研究中，NGF可讓移植的嗜鉻細胞存活較久。在大鼠的移植研究發現，若同時使用NGF，可促進移植細胞的存活，並保護體內仍存留的黑質細胞，改善巴金森病的臨床症狀；比較可惜的是在大多數的人類試驗中，嗜鉻細胞的存活率並不理想，以致療效有限。倒是利用人類胚胎的中腦細胞（fetal ventral mesencephalic cell）進行移植，較能提供源源不絕的多巴胺。

然而，使用人類胚胎組織畢竟會面臨醫學倫理的爭議。因此科學家轉而開發其他多巴胺神經細胞的來源，如：豬胚中腦組織、人類視網膜上皮或前趨細胞（progenitor cell）等，雖然都在研究階段，但都有機會成為巴金森病的治療方式之一。而在這些細胞移植療法中，輔以神經滋養物質NGF以提高療效的研究，確實被寄予厚望。

大腦衍生滋養因子（BDNF）

大腦衍生滋養因子（BDNF）是在1982年被發現，在多巴胺神經元的形成和訊息傳遞中扮演重要角色。

在一些動物實驗中，若在運用藥物破壞黑質部的組織前，先在該部位注射BDNF，可以使受傷死亡的細胞量減少。如同NGF，BDNF也被發現可以促進移植後的多巴胺神經元與紋狀體的神經連結。

嗜鉻細胞（chromatin cell）

嗜鉻細胞（chromatin cell）和神經細胞在胚胎時期一樣源於外胚層，所以也能分泌部分多巴胺。因此，嗜鉻細胞移植也曾被視為一種多巴胺的替代療法，可說是最早的細胞移植療法。

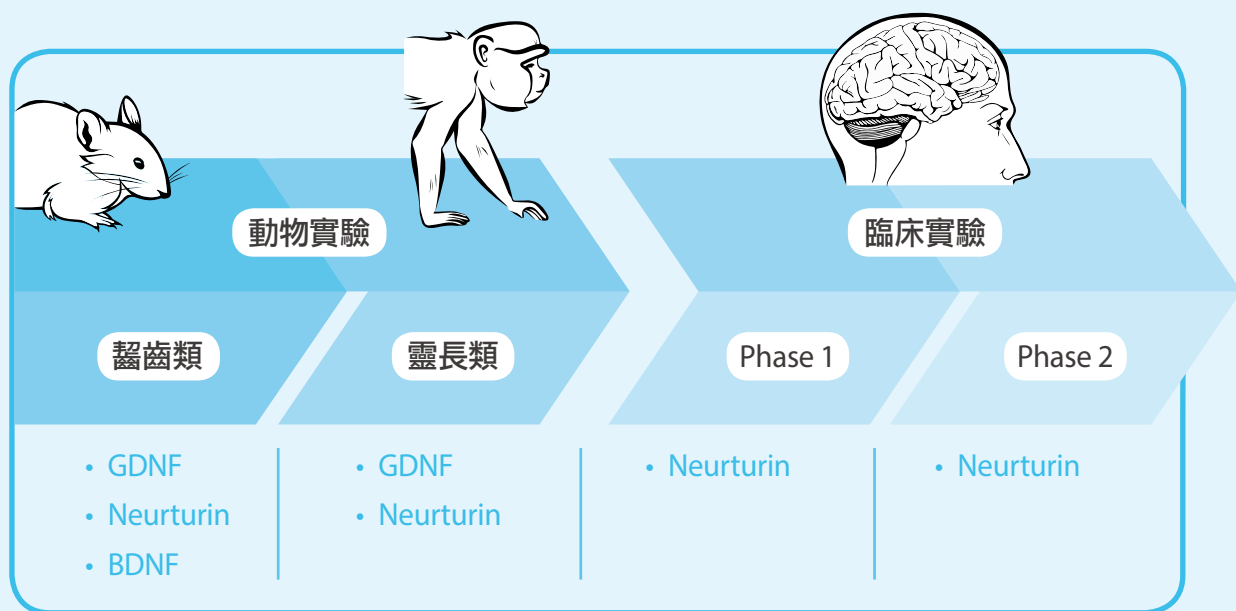
但因為BDNF的分子較大，無法用注射的方式送入紋狀體中，因此科學家嘗試著讓腦內產生內生性的BDNF，例如：運用生物科技將帶有BDNF的細胞移植入腦中，或是利用重組病毒轉導的技術來轉導黑質細胞，使其分泌較多的BDNF。雖然這些動物實驗看起來對保護多巴胺神經元和減緩症狀都有幫助，但都尚未進入人體試驗階段。

神經膠細胞衍生滋養因子 (GDNF)

在巴金森病方面，最被廣泛研究的神經滋養因子是神經膠細胞衍生滋養因子（GDNF）。

1993年，醫界發現GDNF可促進多巴胺神經元的生長、存活和分化。不久後，科學家發現

神經滋養物質之相關研究現況概覽



新藥研發流程

本圖也是所有新藥研發的必經流程。早期動物實驗階段，先以小型哺乳類（如：齧齒動物）進行實驗，成功後再進行與人類更接近的靈長類動物實驗。動物實驗後進入人體臨床實驗階段；Phase 1先針對安全性測試，通過後才會進入Phase 2，實驗其有效性。這些流程的實驗都成功之後，藥物才會上市。

若將GDNF注射至巴金森病的大鼠或猴子中，可減緩實驗動物的巴金森症狀。在1997年進行的基因治療實驗，則發現GDNF可以保護實驗動物的多巴胺神經元較不易死亡。2000年時，此基因療法也在更接近人類的動物——猴子身上進行，發現治療後的猴子其巴金森病的動作障礙有顯著改善，腦內存活的多巴胺神經元也較未接受基因治療的猴子多。

由於動物實驗的結果十分令人振奮，有兩例GDNF治療的開放性研究（open-label study）也開始進行，這些受試病人在巴金森病的動作症狀及生活品質等項目上都有顯著進步。受了這兩項研究成功的鼓舞，一個在腦內注射GDNF的隨機對照試驗因而展開。然而六個月後，GDNF治療組和安慰劑組在症狀上和核子醫學造影檢查上皆沒有顯著差異；也有病人產生了嚴重的不良反應，此試驗因而中止。

目前正在進行中的另一個GDNF臨床試驗則是將GDNF的類似物——Neurturin的基因導入細胞中，使Neurturin的量增加。在開放性研究中，此療法並無明顯副作用，且改善了中晚期巴金森病患者的動作障礙；但在第二期的雙盲試驗中，受試者在動作障礙分數上並沒有顯著差異。其中兩位受試者接受組織學的分析，發現Neurturin在紋狀體的表現較預期的少，顯示固有的神經退化因素也會影響治療效果。因此科學家們推論，GDNF治療要有效，需在疾病早期就開始治療。

其他神經滋養因子

近年來，科學家又發現了兩種新的神經滋養因子：「中腦星狀膠細胞來源神經滋養因子」（mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor, 簡稱MANF）和「多巴胺神經營養因子」（conserved dopamine neurotrophic factor, 簡稱CDNF）。這些新發現的神經滋養因子都有希望發展出新的神經保護治療。

結論與展望

巴金森病肇因於中腦黑質多巴胺神經元的退化，因此最理想的治療方式是從源頭開始預防細胞的死亡。過去數十年的實驗均證明神經滋養因子對多巴胺神經元具有支持存活的作用。雖然臨床試驗尚未出現劃時代的進展，但已可以窺見神經滋養因子及基因治療在巴金森病的治療上將有很好的前景。

目前，神經保護療法面臨的最大困境是：巴金森病是由許多因素造成的，沒有任何單一療法能有效改變巴金森病的病程，因此仍需對巴金森病的致病機轉有更多的了解。此外，神經保護治療該從哪一個階段開始，也是未來研究的主要議題。然而，即便從科學實驗到臨床應用之間仍有許多難題待克服，但「保護神經細胞」以控制巴金森病程，已經是明確可行的方向。