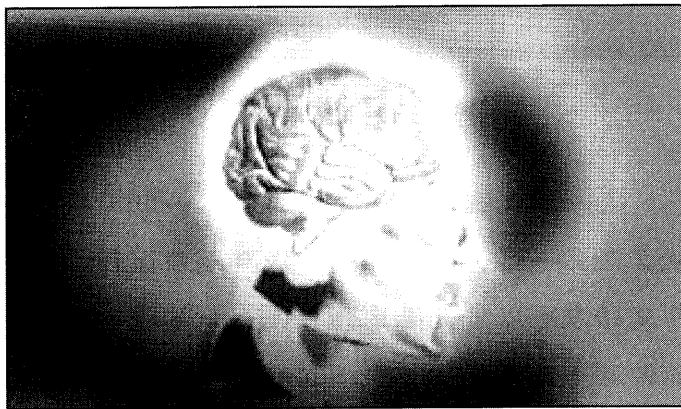




## 巴金森病研究者榮獲諾貝爾醫學獎

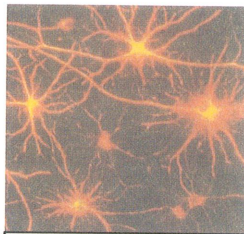
公元二〇〇〇年的諾貝爾醫學獎是由三位在神經細胞間訊息傳遞的研究有特殊貢獻的傑出科學家獲得。由於他們的研究，我們知道巴金森病是因為腦內缺少多巴胺所引起，而左多巴藥也因此產生，造福無數患者。他們的受獎除了是巴金森病的研究受到肯定外，也希望巴金森病的研究更加引起世人的重視，進而加速研究工作的發展，早日找出治癒的方法。下面，我們把負責遴選醫學獎的瑞典 Karolinska 學院的評選報告翻譯於此，希望讀友對這三位科學家在巴金森病研究的貢獻有更深的瞭解和感恩。





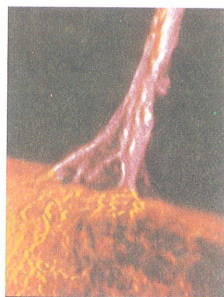
## 摘要

在人腦內有超過一千億個神經細胞，它們之間由一套極複雜的神經網路連結著，神經細胞間的訊息是由不同的化學傳導物質來傳遞，這訊息的傳遞是在叫做突觸(神經鍵)的接觸點發生。一個神經細胞可能有幾千個突觸來和其他的神經細胞連絡。



神經細胞

三位得獎者在神經細胞間訊息的緩慢型突觸傳導方式有開創性的發現，這發現讓我們瞭解到腦部的運作，以及訊息傳導的干擾如何造成神經和精神方面的疾病，進而促成有效藥物的發展。



神經細胞突觸

## 受獎者研究事略

### Arvid Carlsson



瑞典 Gothenburg 大學病理系名譽教授，現年 77 歲。他因為發現多巴胺是腦內的傳導物以及它對運動控制的重要性而得獎。這發現讓我們知道巴金森病是由於腦內缺乏多巴胺而引起，





進而發展出治療巴金森病最重要的左多巴藥。他的研究成果更進一步地詮釋多巴胺的功能，並幫助我們對精神分裂症的瞭解和藥品的開發。

## 多巴胺——一個重要的傳導物

Arvid Carlsson 在一九五〇代後期的開創性研究發現多巴胺是腦內重要的傳導物。在這之前，多巴胺一直被認為是非腎上腺素(nonadrenaline)傳導物的前驅物。Arvid Carlsson 發展了一種可以靈敏地量出多巴胺的實驗。他發現多巴胺和非腎上腺素存在於腦內不同的地方；多巴胺集中在腦內基底神經核，控制著運動行為，所以它也是一種傳導物。

在隨後一系列的實驗中，他把 reserpine，一種能夠消耗突觸傳導物的物質，用於實驗的動物中，讓它們失去自發性運動的能力；然後再給這些動物施以多巴胺的前驅物——左多巴，結果它們恢復了運動能力。而另外一種傳導物——血清素的前驅物並無法恢復這些動物的運動能力。Arvid Carlsson 還發現左多巴能恢復腦內多巴胺的正常含量。

## 治療巴金森病的藥物

Arvid Carlsson 發現 reserpine 會產生類似巴金森病的症狀後，他進一步地觀察到巴金森病患者在基底

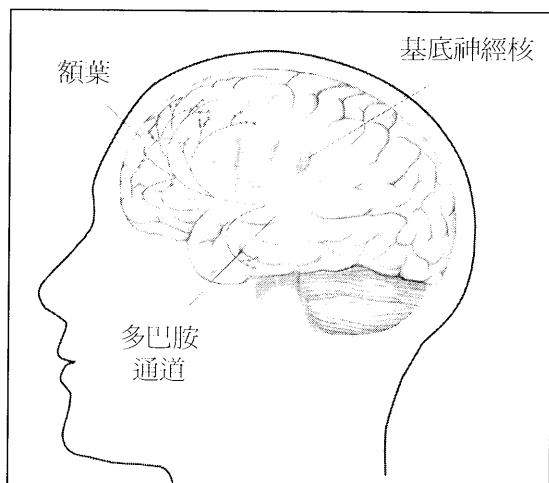




神經核的多巴胺含量太少。左多巴藥因而被用來治療巴金森病，一直到現在都是巴金森病最有效的藥物。在巴金森病的發展中，基底神經核內製造多巴胺的神經細胞逐漸退化，而產生震顫、僵硬和行動緩慢的症狀；左多巴在腦內轉化成多巴胺能夠治療這些症狀。

### 治療精神病和憂鬱的藥物

除了成功地治療巴金森病外，Arvid Carlsson 的研究還增加了我們對其他藥物應用的瞭解。他發現治療精神分裂症的藥物藉由隔斷多巴胺感受器而影響到突觸的傳導作用，這發現對治療憂鬱症有非常重要的影響，他對發展像百憂解(Prozac)這種利用阻斷血清素傳導物的新一代抗憂鬱藥劑有極大的貢獻。



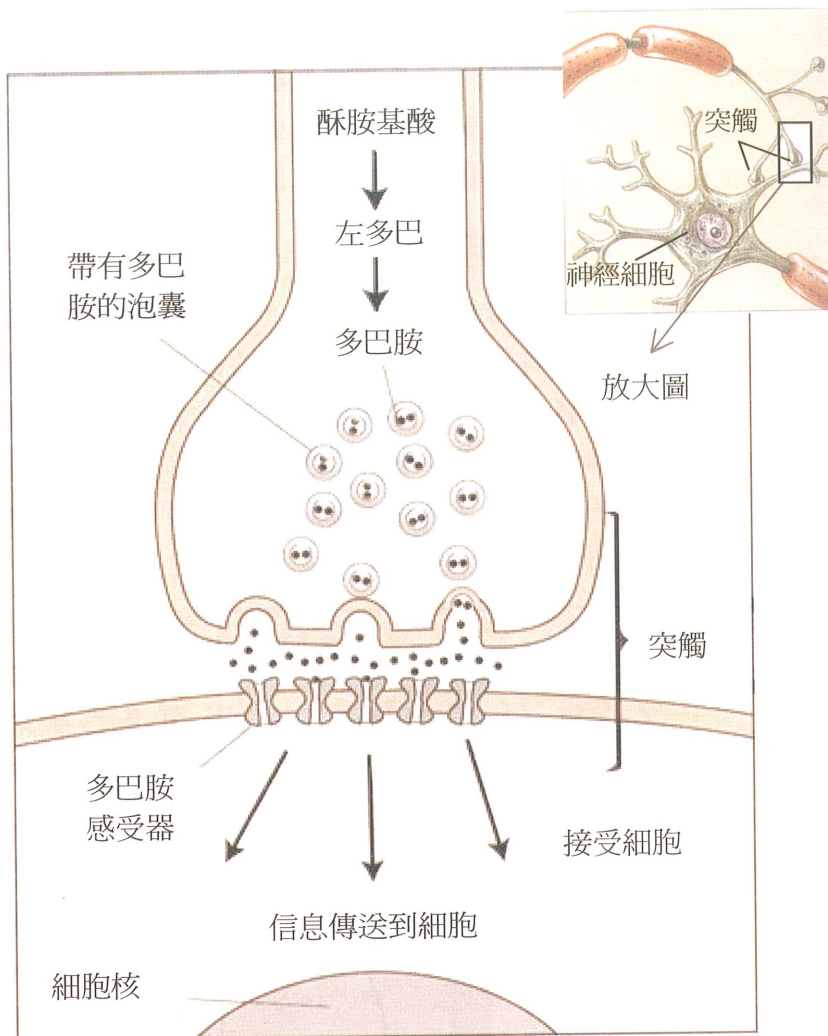
在左圖中，化學傳導物質多巴胺聚集在基底神經核。它控制肌肉的運動。巴金森病患者因為製造多巴胺的神經細胞

腦內多巴胺神經的通道





死亡，而產生震顫、僵硬和行動緩慢的症狀。





神經細胞藉助不同的傳導物在細胞間的突觸互相傳送訊息。化學傳導物多巴胺由酥胺基酸和左多巴形成，而貯存於細胞末端的囊泡內。當細胞的搏動釋出多巴胺時，接受細胞在細胞膜上的感受器就把訊息接收到細胞內。在巴金森病的治療，左多巴藥轉化為多巴胺，來補充患者失去的多巴胺。

## Paul Greengard



美國紐約洛克斐勒大學分子和細胞科學實驗室主任，現年 74 歲。他因為發現及闡明多巴胺以及其他化學傳導物在神經系統如何穿梭運作而得獎。傳導物先對細胞表面的受容器產生作用，引起連串的反应而影響到某些關鍵的蛋白質，進而控制神經細胞的作用。

### 緩慢形的突觸傳導

在一九六〇年代後期，中央神經系統的傳導物已經知道有多巴胺、非腎上腺素和血清素，但是它們的作用並不清楚。Paul Greengard 是發現這些傳導物在神經突觸的作用而得獎。



上述傳導物是以緩慢型的突觸傳導方式來傳送訊息，神經細胞接受到訊息後，它功能改變的時間長達幾秒到幾小時。這類型的傳導方式關鍵到神經系統內一些基本上的作用並影響到人體的靈敏性和情緒。緩慢型的突觸傳導還控制著產生語言、行動和感覺的快速型突觸傳導。

## 蛋白質的加磷酸根作用會改變神經細胞的功能

Paul Greengard 指出緩慢型的突觸傳導牽涉到把蛋白質加磷酸根的化學反應；這反應是把磷酸鹽加入蛋白質而改變蛋白質的形態和功能。他也指出當多巴胺刺激到細胞膜上的感受器時，它會影響到細胞中另一個稱為 cyclic AMP 的傳訊體，而引起蛋白質活化酵素 A (protein kinase A) 的作用，把磷酸鹽加入神經細胞的其他蛋白質中。

蛋白質加磷酸根的反应影響到神經細胞內一系列蛋白質而產生不同的作用。這其中有一組蛋白質在細胞膜內形成離子管道，它控制著細胞的刺激感應性，使神經細胞把電子搏動訊號經過軸突和終端送出。每一個神經細胞都有不同的離子管道，它決定著細胞的反應。當特定的離子管道被加入磷酸鹽以後，神經細胞像刺激感應性的功能也受到改變。



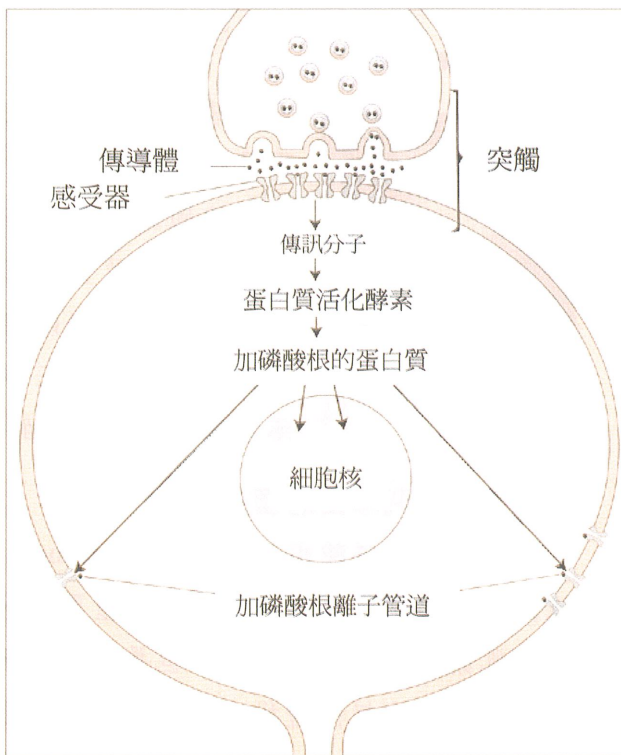


### DARPP-3，中樞調節性蛋白質

Paul Greengard 後來還在某些神經細胞內發現更複雜的反應。連串的增加磷酸鹽和去除磷酸鹽反應會釋出傳導物的功能。多巴胺和其他傳導物能夠影響到調節性蛋白質—DARPP-32，它間接地影響到許多其他蛋白質的功能。DARPP-32 蛋白質控制著其他的分子，它能夠影響離子管道而放變快速型突觸的功能。

#### Paul Greengard

在蛋白質  
加磷酸根  
反應的發  
現還讓我  
們增加對  
許多關係  
到神經細  
胞加磷酸  
根反應的  
藥物功能  
的瞭解。





Paul Greengard 發現多巴胺和其他化學傳導物如何對神經細胞的作用可以由上圖來解釋。當細胞膜的感受器受到傳導物的影響時，傳訊分子 cAMP 使蛋白質活化酵素 A 產生作用，某些主要的蛋白質被磷酸根化，加入磷酸鹽；進而使一些蛋白質在細胞內發生不同的作用。例如細胞膜上的離子管道受到影響的話，神經細胞的感應性和它傳送刺激的能力都會改變。

## Eric Kendal



美國紐約哥倫比亞大學神經生物學及行為研究中心主任，現年 70 歲。他因為發現如何修正神經突觸的效率以及其如何影響學習和記憶而得獎。他以海蛞蝓神經系統的實驗證明修正神經突觸的效率在學習和記憶上的重要性。

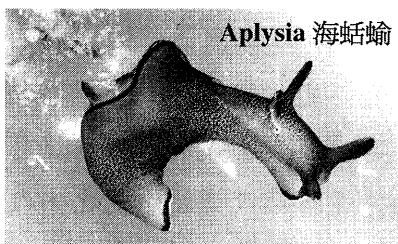
## 海蛞蝓—研究學習的模式

蛋白質加磷酸根反應對 Eric Kendal 研究形成記憶的分子機制而獲獎的發現深具重要性。他原先是研究哺乳動物的學習和記憶，但是發現狀況太複雜而無法瞭解基本的記憶過程。他因此決定由比較簡單的海蛞蝓開始。海蛞蝓只有約二萬個神經細胞，有些還蠻



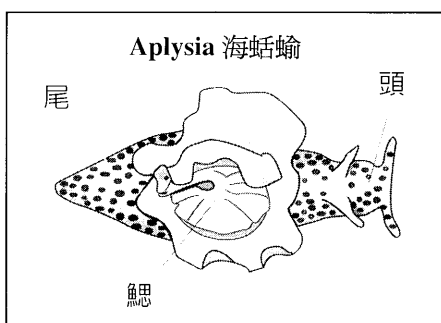


大的。它有一個簡單的保護性反射系統著保護鰓，可以用來研究基本的學習機制。



Eric Kendal 發現某

些刺激會擴大海蛞蝓的保護性反射系統，反射系統的



擴大有時候持續幾天或幾星期，這代表一種學習的型式。他因此指出學習是由於連接感覺神經細胞和控制肌肉和反射系統之神

經細胞的突觸擴大而產生。

## 短時和長期的記憶

Eric Kendal 指出弱性的刺激產生持續幾分鐘到幾小時的短時記憶；這種短時記憶的機制是特定的離子管道受到影響而使較多的鈣離子進入神經終端，增加由突觸釋出的傳導物，而使反射系統放大。這變化是由於某些離子管道蛋白質的加磷酸根反應，如同前述 Paul Greengard 所解釋的機制而產生。



比較強烈而長時的刺激會產生長達數週的長期記憶模式。強烈的刺激將提高傳訊分子 **cAMP** 及蛋白質活化酵素 A 的活動，這些訊號將到達細胞核而使在突觸的蛋白質發生變化，改變蛋白質的生成數量；最終的結果是突觸。形狀變大而產生較長期而且較強的突觸作用。相較於短時記憶，長期記憶需要新蛋白質的形成；如果阻止新蛋白質的形成，長期記憶會受到阻礙，短時記憶則不會被影響。

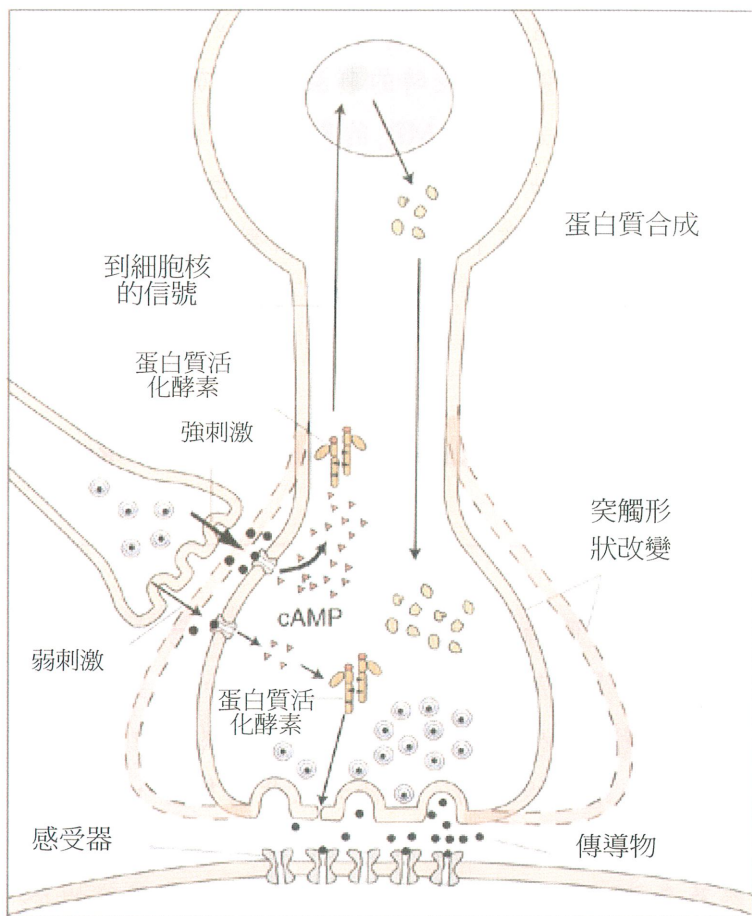
### 突觸的可塑性—記憶的先決條件

**Eric Kendal** 證明了海蛞蝓的短時記憶和長期記憶都是位於突觸。在 1990 年代，他還利用老鼠做類似的實驗，觀察到發生在海蛞蝓身上突觸作用的長期變化也會在哺乳類動物發生。

把 **Eric Kendal** 對記憶的基本理論應用到人體，我們的記憶也可以說是位於突觸上；當不同的記憶形成時，主要是突觸作用的變化。即使對瞭解複雜的記憶作用還有一段遙遠的距離，**Kendal** 的研究結果已經奠定了重要的基礎。現在我們能夠繼續研究複雜的記憶影像如何貯存在神經系統中以及如何使從前的記憶再生。由於對促使記憶產生的細胞和分子反應機制的瞭解，將可用以研發新的藥劑來治療各種失智患者



的記憶能力。



上圖可以用來解釋海蛞蝓突觸的變化和短時與長期記憶的關係。在圖中，中間的突觸受到左邊突觸的影響；



當弱刺激(左下方的箭頭)使離子管道磷酸鹽化時，傳導物的釋出量增加，而產生短時記憶。對長期記憶的產生，需要較強而且長時的刺激(左上方的粗箭頭)，這將增加訊息分子 cAMP 的數量，進而促使蛋白質活化酵素的活動。它們將使不同的蛋白質磷酸鹽化而影響到細胞核，並下達指令合成新蛋白質。這作用將改變突觸的形狀及作用，增加它的效能並釋出更多的傳導物。③

本文譯自：

Nobel Assembly at Karolinska Institute, Press Release,  
October 9, 2000

### 我們的感謝

感謝如新集團捐款美金四萬元給青杏醫學文教基金會，贊助「台灣巴金森之友」的發行，巴金森病教育之推廣，及未來台灣巴金森病友會的成立。此外尚有熱心讀友的捐助。期待大家共同努力，面對巴金森病之挑戰，以了解及積極的態度代替逃避、埋怨及憂愁。相信在科學家及臨床醫師孜孜不倦的努力研究之下，必能早日找到病因以及發現更加理想有效的治療方式而解開人類神經細胞老化的謎底。

台灣巴金森之友發行人吳瑞美醫師

