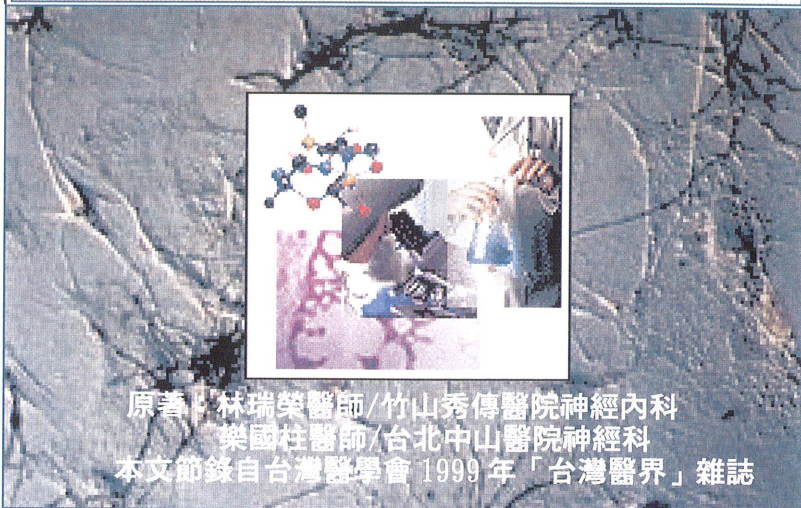


Alpha-Synuclein 與巴金森病的致病機轉

Alpha-Synuclein 與巴金森病的致病機轉



原著：林瑞榮醫師/竹山秀傳醫院神經內科

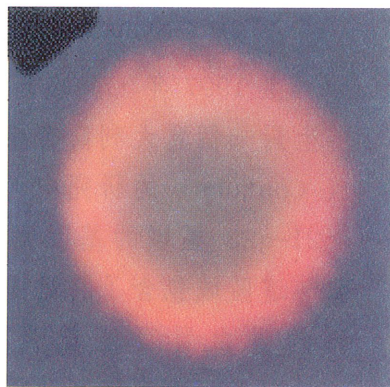
樂國柱醫師/台北中山醫院神經科

本文節錄自台灣醫學會 1999 年「台灣醫界」雜誌

自從在 1997 年， α -synuclein(甲型合成核甘素)與巴金森病遺傳的相關性被發現之後， α -synuclein 已經成為對巴金森病特徵的路易體新的瞭解核心，以及巴金森病致病原因新的假設。

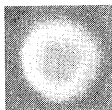
α -synuclein 的背景

α -synuclein 是一種具有 140 個胺基酸的小型



在這免疫螢光法的顯像中，巴金森病患者腦內的路易體是中間的圓圈，而 α -Synuclein 是外圍的大圓圈。



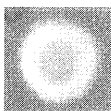


Alpha-Synuclein 與巴金森病的致病機轉

單鏈蛋白質。它在人體腦內黑質核、嗅球及下視丘大量存在，但是功能到目前並不清楚。遺傳學者對其他動物的研究發現老鼠、斑雀和牛的體內也都有 α -synuclein；它和老鼠的嗅覺及斑雀的學習唱歌的調節作用有關。由於小型非結構性蛋白質通常會調節蛋白質之間的交互作用，並且結合其他蛋白質，形成較穩定的結構， α -synuclein 或者具有類似的功能。在人類，阿茲海默症特有的腦部斑塊也有 α -synuclein 型式的澱粉質。不過，到目前為止，還沒有發現 α -synuclein 在阿茲海默症或其他神經退化性疾病中扮演任何重要的角色。

α -Synuclein 突變和巴金森病家族

在 1997 年，美國國家衛生院的 Polymeropoulos 醫生對一個意大利裔有染色體顯性遺傳的巴金森病家族 Contursi 的研究中，發現這家族的患者在染色體 4q21-q23 區域的基因突變和巴金森病的致病機轉有關。這區域包含了將近 100 個基因，其中某些基因譯碼的蛋白質可能就是巴金森病的病原，而 α -synuclein 就存在於此區域。對於該家族巴金森病患者 α -synuclein 定序的進一步研究，發現在 DNA 第 209 個氮鹼基有 A 取代 G 的情形，這突變代號被稱為



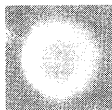
Alpha-Synuclein 與巴金森病的致病機轉

PD-1；這突變的譯碼造成第 53 個胺基酸的 Alanine¹ 被 Threonine¹ 取代，它被叫做 A53T 基因突變。除了 Contursi 家族外，在希臘靠近意大利南部的地區，也有五個家族帶有 PD-1 突變並造成巴金森病。除此之外，在一個德國家族的患者，發現他們在與 Contursi 家族突變的位置附近，發現第 88 個氮鹼基有 C 取代 G 的情形，造成第 30 個胺基酸的 Alanine 被 Proline¹ 取代，而被叫做 A30P 基因突變。這結果更確認了 α -synuclein 的基因突變導致巴金森病的可能性。

不過，在其他族群，包括歐洲地區、美國和中國近千位患者的研究，包含自發性及家族性、早發性與晚發性巴金森病的病例，並沒有發現 α -synuclein 突變及 PD-1 的存在。所以，對巴金森病而言，PD-1 和 α -synuclein 突變是很罕見的病因，可能只是侷限於歐洲南部局部區域的患者。

α -synuclein 的病理生理學

要瞭解 α -synuclein 突變如何導致巴金森病的關鍵在於瞭解為何所有的巴金森病患者都有過量的 α -synuclein(未突變的)聚集現象。在 Contursi 家族出現的 PD-1， α -synuclein 在 A53T 取代下的蛋白質區域，原本預期會形成 α 型螺旋，然而 T(threonine) 為相當拒水性的胺基酸，可能造成 β 型螺旋，而聚集



Alpha-Synuclein 與巴金森病的致病機轉

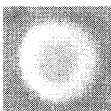
成片狀。這發現可以假設巴金森病開始於 α -synuclein 的異常折疊，這折疊破壞了細胞的抗聚集性，而導致過量聚合的產生。

事實上，在其他腦神經疾病中，也有類似的假設。在阿茲海默症，正常的 α 螺旋與隨機的類澱粉 β 被 β 節片取代，而聚集成類澱粉沉積。Prion 病的 Prion 蛋白質也是遭到相似的改變而從 α 螺旋轉變成 β 節片。在亨汀頓式舞蹈症，也是有 β 節片聚集沉積在細胞核中。在多發性系統萎縮症的神經膠的細胞中也可以發現 α -synuclein。

最近的研究推測，由於巴金森病患者的退化神經元在不利的過度氧化作用環境下，可能會導致以某種方式促進 α -synuclein 的聚集。也有許多研究指出，暴露在殺蟲劑和除草劑的環境中可能損害細胞內粒線體的功能，而促成自由基的累積。還有證據指出，具有 α -synuclein 的 A53T 突變基因的細胞，比一般的 α -synuclein 容易受到自由基的攻擊。

結論

對 α -synuclein 的研究到目前為止，可以推論巴



Alpha-Synuclein 與巴金森病的致病機轉

金森病的致病根源在於不正常的蛋白質的聚集，妨礙正常蛋白質的代謝，而造成神經細胞的死亡；路易體就是 α -synuclein 聚會在一起而形成纖維狀的堆積物。在其他的腦神經疾病例如阿茲海默症、亨汀頓式舞蹈症、Prion 病、路易體失智症 (dementia with Lewy bodies) 以及多發性系統萎縮症 (multiple system atrophy)，致病的機轉都可能和 α -synuclein 有關；因此，這幾種腦神經病症可能有共通的致病機轉。隨著對 α -synuclein 在巴金森病的正常與異常的生理知識正迅速地增長，非折疊性 α -synuclein 的研究將能揭示蛋白質聚集與所有神經退化疾病的關係，而增進單一疾病的預防與研究。🌐

註解：

Aniline(胺基丙酸)、Proline(吡咯胺基酸)和 Threonine(滋利胺基酸)是不同胺基酸的名稱。

參考資料：

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/Parkinson.html>
2. “Parkinson’s Disease, dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy and alpha-synuclein”, Iwatsubo, T., Rinsho Shinkeigaku, 1999, Dec; 39(12): 1285-6

