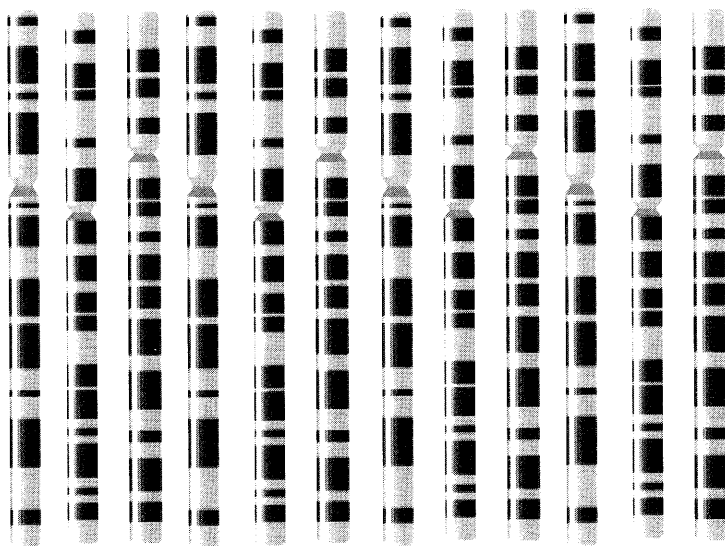




巴金森病的致病基因



自從美國衛生院的 Michael Polymeropoulos 博士在 1997 年證實了巴金森病患者的 α -synuclein 基因突變以來，陸陸續續地也有其他基因突變被發現。雖然只有非常非常少數的患者是由於基因而致病，但是經由基因突變的發現，我們可以進一步瞭解引起巴金森病神經細胞異變的關鍵反應，由此而研發適當的藥物來阻止神經細胞被殺死而得以治癒巴金森病。同時我們還可以探討巴金森病和其他神經細胞退化性疾病，例如阿茲海默症的關連，進一步發現治療的方法。



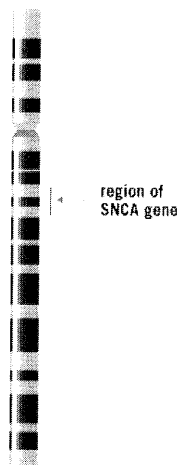


SNCA(甲型合成核甘素， α -synuclein)

α -synuclein 是第一個被發現的巴金森病基因，也是比較有名的基因。它是美國國家衛生院 Polymeropoulos 博士聯合意大利和希臘的研究人員對意大利南部 Contursi 家族 592 名成員中 50 位巴金森病患者的 DNA 作基因分析而發現的突變基因。 α -synuclein 是人類基因組中一群 synuclein 基因中的一個。它在本期第 54 頁「Alpha-Synuclein 與巴金森病的致病機轉」一文中另有較詳細的介紹。這種突變也在另外四個家族的巴金森患病者發現，

這證明有些家族性巴金森病患者是因為 α -synuclein 基因突變而致病。事實上，阿茲海默症患者腦內特有的澱粉樣蛋白斑 (amyloid plaque) 也含有 α -synuclein 蛋白質。從這個關連，研究人員目前正在探討 α -synuclein 在正常人和患者排列順序的差異，以期發現 α -synuclein 突變和這兩大腦神經細胞退化性疾

四號染色體





病是不是有共通的致病機轉。

Parkin (PARK2)

Parkin 是日本順天堂醫科大學野美邦教授的研究組在研究日本人自體隱性遺傳 (autosomal recessive) 的少年型巴金森病而發現的基因突變。最近法國的研究在隱性遺傳的年輕型巴金森病患者身上也發現這基因突變。因此，Parkin 的突變被認為是隱性遺傳的少年型和年輕型巴金森病致病的主要原因。這一類型的巴金森病患者特徵是四十歲以前發病、病況進展緩慢、對左多巴藥反應良好、而且沒有失智症，但是沒有一般患者特有的路易體。

Parkin 基因位於六號染色體較長那一段下部在 6q25.2-27q 的區域。最近的發現是 Parkin 會妨礙 Ubiquitin 聚合酵素 (UbcH7) 的作用，導致蛋白質不能代謝而過量累積，因而造成在黑質核和第四腦室內藍斑的神經細胞死亡；然而它在這過程中並不產生路

六號染色體



region of
parkin gene





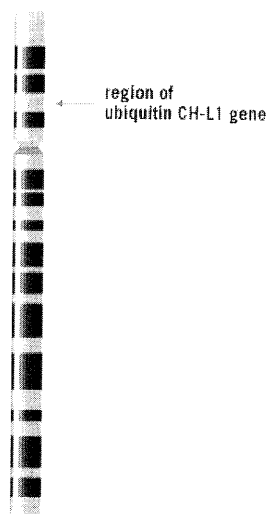
易體。

UCH-L1(Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1)基因：

UCH-L1 是腦內含量比較多的一種蛋白質；它的免疫作用可以在巴金森病患者特有的路易體內發現；它還是一種可以促進 Ubiquitin 聚合體分解成單體的酵素。UCH-L1 基因的突變會妨礙蛋白質的正常分解而造成過多蛋白質的集結。由於在腦內含量豐富，又出現在路易體內，而且還影響到蛋白質的分解，因此 UCH-L1 基因的突變被認為和巴金森病的發生有關。在一項對七十二個有一人以上患巴金森病的家庭所做的研究中，有一對德國的姊弟被發現帶有 UCH-L1 基因的突變。姊姊

51 歲時被診斷出巴金森病，弟弟則在 49 歲時被診斷出，他們父系方面還有一位叔叔和祖母也患巴金森病。像 α -synuclein 基因的突變一樣，UCH-L1 基因的突變只影響到家族中一小部分的成員。

四號染色體

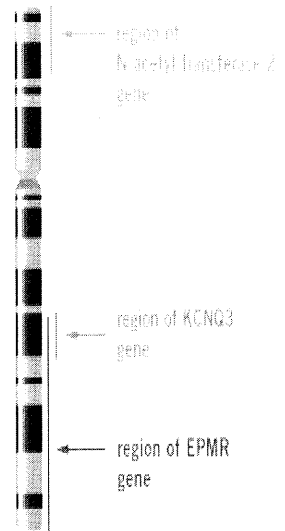




N 型二號乙醯轉移酵素(N-acetyl-transferase 2)

流行病學的研究發現有些遺傳性的病變會使身體容易受到外在毒素的影響而致病。在英國一項研究針對一百位巴金森病患者的腦部細胞組織、一百位家族性巴金森病患者的血液、一百位正常人 DNA，以及一百位亨丁頓舞蹈症患者血液進行分析比較六種不同的去毒酵素，結果發現 N 型二號乙醯轉移酵素 (N-acetyl-transferase 2) 的緩慢作用乙醯基因 (slow acetylator genotype) 在家族性巴金森病患者的發現率是正常人的兩倍，此基因位於八號染色體的上方。這結果說明緩慢的乙醯作用會妨害某些毒素的分解，而致使家族性巴金森病患者罹病。當然，這結論還需要進一步的實驗來證實這基因在生物學上的致病原理。

八號染色體





二號染色體無名基因

有四個歐洲家族的巴金森病 (sporadic PD) 患者在二號染色體較長那一段 2p13 的部位發現有基因突變，此突變的侵透性大約只有 40%，目前這基因尚未被命名，故稱為無名基因。

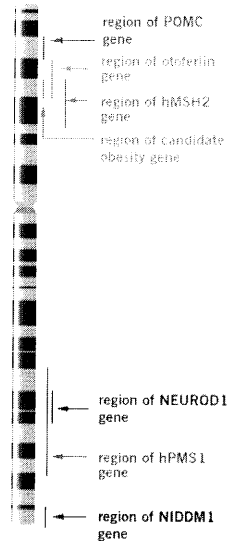
一號複合體 Complex I

粒線體

粒線體是細胞內的能量傳送物質。研究指出巴金森病患者腦細胞內的粒線體未能正常地運作。特別是粒線體的電子傳送鏈：一號複合體的活動量減少百分之二十。此外也有研究顯示巴金森病患者血小板的粒線體活動量較低。這現象表示巴金森病在化學上的缺陷，會在身體各部位表現出來。不過，目前還不清楚到底一號複合體活動量減少是巴金森病的原因還是結果。



二號染色體





參考資料：

1. “Genetics of Parkinson’s disease”, DNA Sciences, 2000
2. “Genetics of Parkinson’s disease”, Nussbaum RL, Polymeropoulos MH, Hum Mol Genet 1997; 6 (10): 1687-1691
3. “Autosomal dominant Parkinson’s disease and alpha-synuclein”, Polymeropoulos MH, Ann Neurol 1998 Sep; 44 93 Suppl, S63-4
4. “Association of slow acetylase genotype for N-acetyltransferase 2 with familial Parkinson’s disease”, Bandmann O, et al. Lancet. 1997 Oct 18; 350(9085):1136-9.
5. “A susceptibility locus for Parkinson’s disease maps to chromosome 2P13”, Gasser T, et al., Nat. Genet. 1998 Mar; 18 (3); 262-5
6. “The ubiquitin pathway in Parkinson’s disease”, Leary E, et al. Nature, 1998 Oct 1; 395 (6701) 451-2
7. “Association between early-onset Parkinson’s disease and mutation in the PARKIN gene”, Lucking CB, et al. New England J of Med, 2000; 342: 1560-1567
8. “Familial Parkinson disease gene product, Parkin, is an ubiquitin-protein ligase”, Shimura H, et al., Nature Genetics, 1998, Vol. 25, no. 3, pp 302-305

