



巴金森氏病與巴金基因的研究

戴春暉醫師 台大醫院神經部巴金森氏病研究室

產生突變的六號染色體圖譜

巴金森氏病是一種較常發生在中老年人的神經退化性疾病，以靜止性顫抖、僵硬及運動遲緩為主要表現，大多數病人都無法找到明顯的家族遺傳史。在患者的腦中所產生典型的病理變化，包括路易氏體的產生，以及在腦中黑質部分分泌多巴胺的細胞大量退化。目前科學家尚未找到一個確切的致病原因，但許多研究者相信巴金森氏病與遺傳的基因有相當程度的關連，因此長期以來年輕型或具有遺傳性的巴金森氏病人，就一直成為研究巴金森氏病與遺傳關連性的對象。

近年來在日本發現一群具有家族遺傳年輕型的巴金森氏病人，這群病人年紀幾乎都小於四十歲(平均 26.1 歲)，女性較多，具有典型巴金森氏病的



特徵，但較少出現靜止性顫抖的現象；他們對左多巴藥物治療的效果相當良好，但十分容易伴隨有藥物引起的異動症，及藥效波動的副作用；此外，病人在睡眠過後，巴金森氏病的症狀常有顯著的改善。詳細的家族史研究及分析，發現這些病人皆具有自體隱性的遺傳方式，大多數病人的家庭父母有近親通婚的情形。日本的研究者於是將這群具有類似症狀及背景因素的巴金森氏病人，稱為自體隱性早發型(Autosomal-recessive juvenile parkinsonism, AR-JP)的巴金森氏病人。

神經病理學研究發現，病人腦中的黑質及藍核(Locus ceruleus)部分神經元細胞大量退化，但並沒有一般典型巴金森氏病常見的路易氏體的產生及膠質化的現象。這可能表示自體隱性早發型巴金森氏病人和典型巴金森氏病人在致病機轉上是有所不同的。

科學家在鍥而不捨地研究了一百五十一位自體隱性早發型巴金森氏病人後，終於找到了基因缺陷的位置，位於人類第六對染色體的長臂上(6q25.2-27)，並將這段基因命名為“巴金 Parkin”或“PARK2”。目前世界上除了日本以外的許多國



家，包括台灣，都有發現具有這段基因突變的遺傳性巴金森氏病人。詳細分析病人的這段基因，發現至少有六種以上基因缺損的方式，可以造成基因的功能喪失。基因功能喪失進一步影響巴金蛋白(Parkin protein)的製造及合成。巴金蛋白是一種位於細胞內高基氏體及細胞質內的蛋白，可能與細胞內的蛋白質運送功能有關；而巴金蛋白的缺乏，可能是造成自體隱性早發型巴金森氏病人黑質及藍核含有色素的神經元細胞大量退化的主要原因。雖然一般不具遺傳性的巴金森氏病人並不容易見到有巴金基因缺陷的情況。但巴金蛋白與另一種叫做 Ubiquitin 的蛋白，在結構上類似，而 Ubiquitin 即是典型的巴金森氏病人腦部常見病理變化路易氏體的主要成分。

由於世界各地陸續發現有自體隱性早發型巴金森氏病人帶有巴金基因缺陷，因此這種基因缺陷的病理變化是世界性的，而非僅限於日本；且目前各國研究報告這類病人帶有巴金基因缺陷的比例可能至少佔了 25%，是故在世界許多國家已經引起了熱烈的研究。至此，針對自體隱性早發型巴金森氏病及巴金基因的研究，已為遺傳性巴金森氏病病因的探討開啓了研究的新頁，並為了解非遺傳性的巴金森氏病病理



機轉的研究帶來了曙光。❶

參考資料

1. Ishikawa A, Tsuji S. Clinical analysis of 17 patients in 12 Japanese families with autosomal recessive type juvenile parkinsonism. Neurology 1996;47:160-166.
2. Yamamura Y, Hattori N, Matsumine H, et al. Autosomal recessive early-onset parkinsonism with diurnal fluctuation: clinicopathologic characteristics and molecular genetic identification. Brain develop 2000; 22:S87-S91.
3. Riess O, Kuhn W, Krüger R. Genetic influence on the development of Parkinson's disease. J Neurol 2000; 247:II/69-II/74.
4. Lucking CB, Durr A, Bonifati V, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the Parkin gene. N Engl J Med 2000; 342:1560-1567.

