



巴金森病探索

巴金森氏病的基因療法



巴金森氏病的基因療法

「我的頭很硬嗎？」開顱手術中的患者 Klein 問道，「我的太太老是說我的頭殼很硬」。「還好」，Kaplitt 醫師答道，「這裏是人生，少數你想要和一般人差不多的地方。」

在二〇〇三年八月，美國威爾康乃爾醫學中心 (Weill Cornell Medical Center) 的 Kaplitt 醫師在 55 歲的 Klein 頭顱上鑽了一個二公分寬的圓洞，準備開始一項劃時代的實驗-巴金森氏病的基因療法。他將由此注入



巴金森病探索

巴金森氏病的基因療法

三十五億個濾過體，將基因帶入腦內，來治療巴金森氏病的顫抖、姿勢不穩等運動障礙的症狀。

這是美國食品藥物管理局批准的巴金森氏病基因療法的第一階段實驗，這階段主要在探討治療方法的安全性，而非有效性。之後，還要經過數年的第二、三階段實驗及審核才能確認其治療效果。當然，由第一階段實驗的結果也可以看出其效果。Kaplitt 醫師說，「我的目標不是要治癒巴金森氏病，我希望能夠找出較好的療法，作為突破的基礎。」

但是，許多專家對巴金森氏病基因療法的實驗感到憂慮。他們認為這實驗沒經過充份的猴子試驗階段就開始人體實驗可能會有下列的危險：攜帶基因的濾過體可能會在腦內擴散，而經過基因處理過的細胞也可能會擾亂出大量的蛋白質而抑制腦細胞的作用。美國紐約西奈山醫學院神經系胞主任，Warren Olanow 教授說，「這是一個瘋狂的實驗。」不過，在手術前的訪談中，患者 Klein 說他完全瞭解這實驗的風險。「我當然希望這實驗會有些結果。不管是 10%、20%或是 50% 的改進，我希望這實驗對我的狀況會有所變化。」他說道，「我是第一位，也是這實驗的猴子。」



巴金森病探索

巴金森氏病的基因療法

Klein 已經患病十年，使用過十種藥物，產生過便秘、體重增加、失眠、口乾和疲倦等副作用。其他患者則因為左多巴藥有運動障礙的副作用。久而久之，藥物治療去去效果。燒灼手術可能改進顫抖的症狀，但也有其危險性；胚胎移植曾經幫助一些患者，但是卻使其他患者狀況惡化；深腦刺激手術可以改進無藥可用的患者之症狀，但是也有感染和儀器故障的風險。

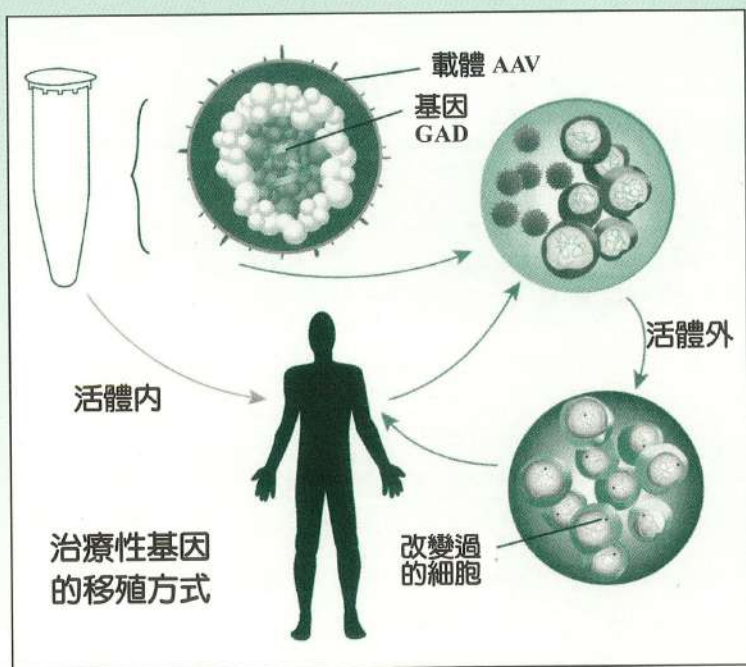
Kaplitt 醫師和他的同僚，紐西蘭奧克蘭大學的 During 教授認為多巴胺並不是基因療法的最佳目標，因為患者已經服用多年的左多巴藥，而對多巴胺產生抗拒性。他們推斷，應該在腦內因為缺乏多巴胺以至於神經細胞活動過於活躍的視丘下核，輸入基因，產生化學傳導素，促使過於活躍而產生種運動障礙症狀的神經細胞恢復正常。這輸入的基因稱為穀氨酸脫羧酵素(GAD, glutamic acid decarboxylase)，而生成的化學傳導素稱為伽瑪胺基酪酸(GABA, gamma aminobutyric acid)。由於基因無法單獨進入細胞，只有利用濾過體輸送。這實驗選擇的濾過性載體是非病原的腺型濾過體(Adeno-Associated Virus, AAV)，AAV 濾過體自身的基因已經被移除，換成 GAD 基因，不會使人致病。AAV 被注射到腦內後，所攜帶的 GAD



巴金森病探索

巴金森氏病的基因療法

基因會生產 GABA 化學傳導素，使視丘下核處因為缺乏多巴胺而過動的神經細胞靜止下來。在長達 15 年的老鼠和猴子實驗中，發現基因治療除了能夠減輕巴金森病的症狀外，它還延緩了巴金森病的惡化。在人體臨床實驗上，將需要六個小時的手術和兩年的觀察。



Kaplitt 醫師認為基因療法應該比視丘下核的刺激術或燒灼術有效。深腦刺激術是用電極控制視丘下核的活動，而燒灼術則是破壞視丘下核過激的活動；這



巴金森病探索

巴金森氏病的基因療法

些療法的效果都只有一定的限度，而且有副作用。但是基因療法不只是能夠藉由調節化學訊號來穩定視丘下核的神經細胞活動，還使視丘下核送出穩定的訊號到其他有關巴金森氏病的部位，讓神經細胞不致於過度的活動而衰竭，因而減緩巴病的進展。這種方式不僅效果較強，而且較無侵犯性，以及比較安全。

美國南佛羅里達大學巴金森症中心的 Hauser 教授認為基因療法的構想很好。但是要使輸入的基因數目與症狀達到平衡則是非常微妙的。

但是自從一位十六歲的少年 Gelsinger 於 1999 年在治療肝病的基因實驗中死亡後(請參見本刊第六期第 31 頁基因治療一文)，許多研究人員對基因療法感到疑懼。此外，最近在法國有幾位兒童在利用基因治療免疫異常後，竟發展出類似白血病的症狀。因此，有些專家認為基因療法還是有問題的，患者應該用深腦刺激術取代。Olanow 教授說，「我們不應該冒險地把濾過體送入腦內，它們可能無法掌控。如果抑制得太厲害，曾經有患者因此產生猛爆及劇烈的動作而致死。而且，濾過體進入體內後，就無法取出或是不讓它們活動。」



巴金森病探索

巴金森氏病的基因療法

美國基因協會的前任會長 Verma 博士則擔心濾過體可能會進入腦內其他部位而產生破壞性的作用。即使在腦內不擴散，也可能會引發免疫性的排斥反應。

美國羅澈斯特大學的 Federoff 博士則認為在動物實驗中，曾發現濾過體會在神經細胞間互相傳導；因此需要詳盡地檢驗以確定這不會產生災難性的結果。他認為一個嚴謹的科學家在開始臨床實驗前，必需由猴子實驗來獲取足夠的結果以證實療法的有效性及安全性。他擔心這實驗如果失敗，可能會使基因療法倒退幾年。

其他未曾參與基因療法實驗的學者也質疑基因治療的功效。哈佛醫學院神經學系的 Isacson 博士對這實驗則有矛盾的看法。他同意其他專家的種種質疑，而且他並不認為利用基因治療來改變酵素能夠使神經細胞產生基本性的變化。不過，如果不從事大膽的臨床研究，那就很難找出最好的治療方法。

加州巴金森研究所長 Langston 博士則表示這實驗是有趣而有希望的，但是，現在還不到進行這實驗的程度。

在 Kaplitt 醫師發表的老鼠的實驗中，除了少數暫



巴金森病探索

巴金森氏病的基因療法

時性的發燒外，並未發現腦內發炎，化學物質過量生產及其他不良反應。他尚未發表猴子的實驗數據；不過，他宣稱這實驗並未發現任何不利人體實驗的結果。此外，AAV 濾過體曾注入一嬰兒腦內以治療致命的先天性缺陷，並未發現擴散的現象。而且，這實驗只限於服藥無效而不願意在腦內裝置刺激器，65 歲以下的後期的巴金森氏症患者。患者 Klein 在醫師告訴他這實驗時就決定要參加。他無法忍受藥物治療的副作用，他的狀況逐漸惡化，而且他不願意在腦內裝置刺激器。他不停地和醫師聯絡以確定能夠參加這實驗。在實驗過程中，他保持清醒而且精神很好。雖然他的頭被鐵框拴住，而且固定在手術檯上無法移動，他還能夠和醫師及護士開玩笑。在手術後狀況良好，並沒有發燒。回到普通病房後，他可以吃水果沙拉和冰淇淋，並到走廊走動。他希望這手術對他有幫助，更進一步地對其他巴金森氏病患者也有助益。

這第一個實驗如果沒有安全上的顧慮，Kaplitt 醫師將會對另外三位患者做相同的實驗。之後，有四位患者會輸入較高的劑量，再有四位患者會使用更高的劑量，這劑量是由動物實驗算出的，以測試基因療法的安全性。⑦



巴金森病探索

巴金森氏病的基因療法

參考資料：

1. "Gene Therapy used to treat patient with Parkinson's", D. Grady and G. Kolata, New York Times, Aug., 2003
2. "Parkinson's patients gets Gene Therapy", D. Denoon, WebMD Medical News, Aug. 19, 2003
3. "NZ Central to Parkinson's Disease Treatment Hopes", Auckland University, Scoop Media, Oct. 11, 2002
4. "Gene Therapy for Parkinson's Nears", Jennifer Warner, WebMD Medical News, Oct. 10, 2002

有感恩心的人容易滿足，滿足的人生最幸福。能幫助別人的人，就是最富有的人。

證嚴法師

