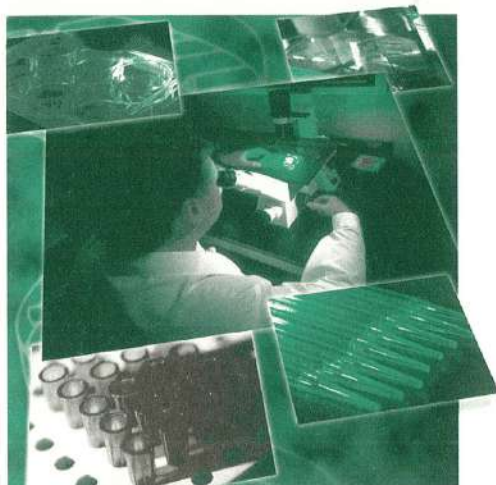




# 巴金森氏病探索

巴金森氏病基因療法的進展



## 巴金森氏病基因療法的進展

本刊第十一期「巴金森氏病的基因療法」一文曾介紹美國 Kaplitt 醫師在 2003 年開始巴金森氏病基因療法的首次人體臨床實驗。當時只有一位 55 歲的患者參與，初期效果還不錯。今年十一月，Kaplitt 醫師創辦的 Neurologix 公司發表了有十二位患者參加的基因療法第一階段實驗的期中結果，證實了巴金森氏病基因療法的安全與可行性。

這項實驗的治療方法是在腦內因為缺乏多巴胺以



# 巴金森氏病探索

巴金森氏病基因療法的進展

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種運動障礙症狀的神經細胞恢復正常。輸入的基因為穀氨酸脫羧酵素(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。實驗選擇的濾過性載體是非病原性的腺型濾過體(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 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。這種基因治療方法因此稱為 STN AAV-GAD 基因治療。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。

這是美國食品藥物管理局首次批准的巴金森氏病基因療法的第一階段實驗，主要在探討治療方法的安全性。十二位參加的患者都是患病五年以上的後期患者，對目前其他的治療方法已經不再有效。他們被分為三組，分別給予不同劑量的基因，第三組的劑量為



# 巴金森氏病探索

巴金森氏病基因療法的進展

第一組的十倍。每位患者在輸入基因後，在 1, 3, 6, 12 個月後，以 UPDRS 量表、神經心理測試、錄影和計時運動加以測試效果。而在 6 和 12 個月又作 PET 正子斷層掃描偵測多巴胺的成長狀況。

根據 FDA 核定的實驗規範，後期巴病患者在腦部的一側以細如頭髮的導管把 AAV-GAD 注入視丘下核。在 Neurologix 的報告中，STN AAV-GAD 對後期巴病患者是安全而能夠接受的，在實驗過程中並且沒有副作用及免疫反應。而患者在治療一年後，於接受基因的另一側，顯現運動功能在 UPDRS 量表的測試進步 27%，而未受治療的另一側在 UPDRS 量表則沒有進步。在另一日常活動的測試(ADL)，患者也顯示改進。除此，一年後的 18F 去氧正電子斷層掃描(FDG-PET)可看出接受基因的對側，異常的新陳代謝明顯地減少，而未治療的一側則繼續增加。掃描的結果和視丘下核深腦刺激術類似。這些觀察在生理上證實了臨床上的改進效果。

Kaplitt 醫師和他的同僚，紐西蘭奧克蘭大學分子醫學教授 During 表示，「這項研究的目標是確定能否對導致巴金森氏病運動障礙症狀的過激細胞群加以調整。目前在 UPDRS 量表測試的結果非常有希望。FDA



# 巴金森氏病探索

巴金森氏病基因療法的進展

要求只在一側注入基因，讓我們有絕佳的機會以未接受基因的另一側作為控制組來比較。而臨床和掃描的結果有力地證實了在實驗所用的劑量是安全而有效的。如果有更多的結果，我們將與視丘下核的深腦刺激術比較。基因治療遠比深腦刺激術簡單，它只需局部麻醉，而且不留置任何器具在腦內。我們期望能完成病人手術後的評估與分析所獲得的數據。」依照臨床實驗協議，最後一組患者在 2005 年春天接受基因治療，將在 2006 年完成實驗結果的分析。基於最後的結果，Neurologix 會向美國食品藥物管理局(FDA)送上利用 STN AAV-GAD 來治療巴金森氏病的臨床實驗報告。

Neurologix 公司科學指導委員會委員，美國德州大學達拉斯西南醫學中心的 Nestler 教授說，「實驗的結果在安全性與有效性都是非常令人鼓舞的。這是非常讓人興奮的發現，這結果假使能夠在下一步更確定性的實驗複製，將指出治療巴金森氏病及其他神經疾病及心理病症的新方向，實現藉由濾過體的基因來治療腦部疾病的理論。」

2000 年諾貝爾醫學獎得主之一的 Paul Greengard 教授，也是 Neurologix 公司科學指導委員會主席，表



# 巴金森氏病探索

巴金森氏病基因療法的進展

示「早期的試驗結果相當令人鼓舞。在第一階段的實驗，患者接受基因一年後能在運動測試及正子斷層掃描都有顯著的進步，特別是在未加以治療的一邊沒有反應。我們盼望，在進一步更關鍵的，更嚴格的實驗，能夠再證實這項重要的結果。」<sup>7</sup>

## 參考資料：

1. “Gene Therapy used to treat patient with Parkinson’s”, D. Grady and G. Kolata, New York Times, Aug., 2003

