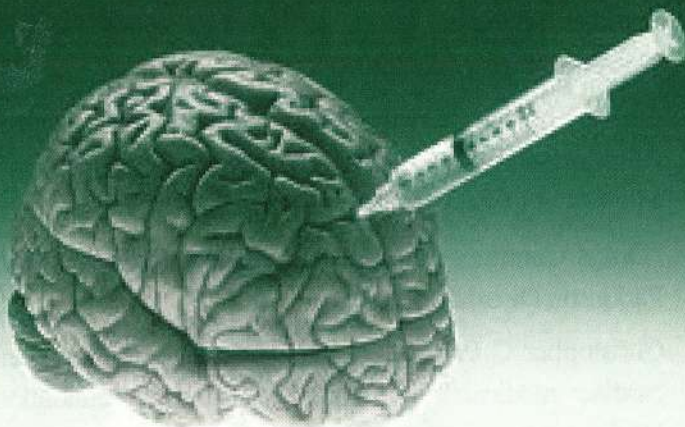




巴金森病探索

腦細胞再生-GDNF 療法

腦細胞再生 - GDNF 療法



對於腦神經疾病像阿茲海默病、運動神經元疾病或巴金森病的患者，最迫切的希望就是科學家能找出方法使腦內被破壞的細胞再次生長，就如同割傷後的皮膚會自行癒合一般。

對於巴金森病的患者，這夢想正逐漸接近實現中。最近在美國肯塔基大學的一個臨床實驗對十位患者使用一種叫做神經營養因子(GDNF)的腦蛋白，發現GDNF 能夠保護健康的神經細胞，並且使被破壞的細胞再生。而今年四月在英國和美國威斯康辛大學的類似實驗也證實參與 GDNF 治療的患者在一個月後，肌肉控制和生活機能都有所改善。



巴金森病探索

腦細胞再生-GDNF 療法

這三組實驗使用的 GDNF 神經營養因子是由美國 Amgen 生技公司產製。早在 1990 年代，該公司就試驗把 GDNF 注射入巴金森病患者的腦部，但是實驗效果不顯著而在 1999 年放棄。科學家認為這項實驗失敗的原因在於 GDNF 並未到達患者腦內受損的部位。雖然 Amgen 公司放棄了這項研究，但是學術界許多研究機構仍然深信 GDNF 的功效而繼續其研究。前述實驗就是肯塔基大學從美國國家神經障礙與中風研究院 (NINDS) 申請了五百萬美元的經費，和 Amgen 公司合作，再進行的研究。實驗的成功使 Amgen 公司已經計劃開始臨床試驗。雖然 Amgen 公司認為 GDNF 的實驗仍在極早期的階段，不過如果能夠成功，將是一項突破性的發展。

GDNF 在 1993 年被發現；它是由中樞神經系統神經元之間的神經膠原細胞分離出來，名為神經營養因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 的腦蛋白。動物實驗顯示出 GDNF 不僅能終止因巴金森病被破壞的神經細胞，它還能夠使被破壞的神經細胞再生。不過，GDNF 是蛋白質，在胃內會被分解；而它的體積太大，也通不過血腦屏障，因此無法經由藥丸或一般注射到達腦內。



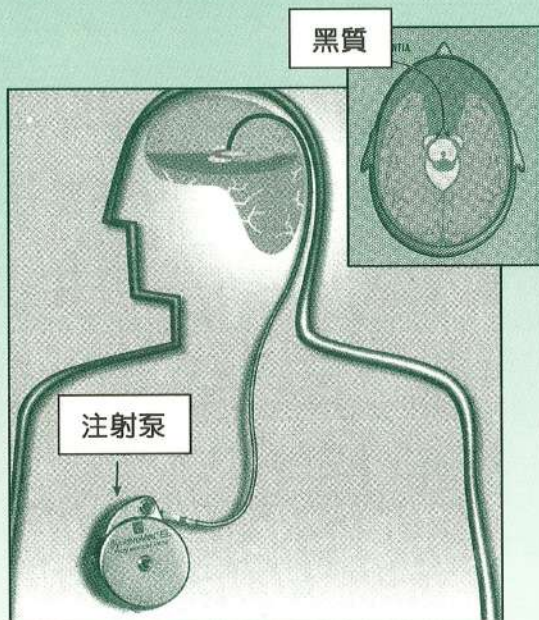
巴金森病探索

腦細胞再生-GDNF 療法

Amgen 公司早期的實驗是將 GDNF 注射入側腦室 (lateral ventricle)，

它是位於腦外，充滿液體的部位。理論上，這區域的液體應會將 GDNF 帶入腦內深處。然而，肯塔基大學的 Gerhart 和 Gash 兩位研究領導人認為 GDNF 吸附在側腦室內壁，並未進入腦內。他們花了五

年時間，想找出能有效的把 GDNF 直接送入腦內的方法。結果他們找到 Medronic 公司生產的 SyncroMed 植入式藥劑注射泵，它原先是用於釋出化療藥劑和止痛劑以減輕癌症末期或背痛患者劇痛的折磨。他們利用磁核共振掃描定位，將一極小的導管置入黑質，導管的另一端則經由脖子皮下連接到植入於胸部的注射泵。此注射泵的直徑約三英吋，它可以儲存四星期的藥量，以固定的流速進入腦內。每個月再經由泵口





巴金森病探索

腦細胞再生-GDNF 療法

定期補充藥量。

根據去年十月號「腦」醫學雜誌發表的報告，這項實驗在恆河猴身上三個星期就有顯著的改進，而且沒有發生副作用。解剖結果發現有些生產多巴胺的神經細胞再生，這是直接注射 GDNF 到腦內可以使多巴胺作用復原的首次證明。由於過去有許多藥物對動物有效，在人體上卻失效的例子，對人體的臨床效果還有待觀察，而人體實驗在去年五月已經開始。

英國和美國威斯康辛大學的實驗是將導管植入患者腦內控制運動的被殼區，在十八個月間每天注射 GDNF，使它進入腦內生產多巴胺的部位。可能是 GDNF 促進多巴胺的生產或防止神經細胞死亡，威斯康辛大學實驗的五位 46 到 62 歲的後期患者都顯示在被殼區的多巴胺數量增加。實驗一年後，平均在運動功能有 39% 的改進，在日常生活機能有 60% 的改進，而且沒有副作用的產生；有三位患者還覺得嗅覺恢復。英國實驗的患者也有全面性的改善。不過，這兩組研究都只是第一階段的實驗，到臨床實驗能通過政府機關核可上市至少還要五到十年。著名的巴金森症學者，美國紐約的 Warren Olanow 教授說：「這項實驗在理論上相當好，但是長時期的注射可能會有未知的



巴金森病探索

腦細胞再生-GDNF 療法

副作用。」

美國 NINDS 研究院神經退化研究的負責人 Diane Murphy 認為 GDNF 的研究非常有希望，但是她認為 SyncroMed 需要固定地注射太麻煩了。NINDS 目前正在進行一大型的研究來探討利用基因治療使 GDNF 進入腦內的方法。芝加哥腦部治療中心(Research Center for Brain Repair)的研究部負責人 Kordower 應用一種惰性的濾過體把基因帶入有巴金森病的恆河猴腦細胞內，讓它生產出 GDNF。在一星期後，就有接近正常的表現。而在注射基因八個月後，還繼續製造能夠生產多巴胺的神經細胞。目前康乃爾大學醫學院已經獲得美國國家健康研究院和食品藥物管理局的批准，即將開始人體基因治療的臨床實驗。



雖然基因治療在其他疾病的人體臨床實驗曾經因為產生不幸的副作用而中止，但是，康乃爾大學的研究人員已經在健康研究院的評估之下，再三地修正了巴金森病的實驗模式與安全準則，利用老鼠與猴子做了數次的實驗，將基因植入濾過體，再注射入動物體中，發現能夠延緩病症的惡化。這種濾過體曾經被應用於其他臨床基因實驗，未曾發生問題，他們認為在



巴金森病探索

腦細胞再生-GDNF 療法

人腦的實驗應是安全的。

目前巴金森病除了藥物治療外，較有效的療法是深腦刺激手術，由於深腦刺激術需要植入電極棒、導線及控制器，紐西蘭奧克蘭大學的 Mathew During 博士和康乃爾大學的 Michael Kaplitt 博士的基因治療實驗是希望能夠為患者提供比深腦刺激術方便而有效的治療方式。這項實驗是將穀氨酸脫酸酵素 (Glutamic Acid Decarboxylase, GAD) 基因植入一種非病原的腺型濾過體 (Adeno-Associated Virus, AAV) 內，AAV 被注射到腦內後，會把基因送到腦內受損的部位。GAD 基因在腦內會生產一種稱為 GABA 的化合物，它會使下視丘處因為缺乏多巴胺而過動的神經細胞靜止下來。在動物實驗中，發現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。

目前有十二位患者參與這項實驗。所有的患者都是紐約長島北岸猶太健康中心，65 歲以下，患病五年以上的後期患者。此健康中心的負責人 David Eidelberg 說：「如果實驗失敗，患者還是可以施以深腦刺激手術，他們並不是沒有機會接受其他治療方式。」這項實驗在有深腦刺激手術專利的 Medtronic 公



巴金森病探索

腦細胞再生-GDNF 療法

司投資下，已經擁有二百五十萬美金的經費，他們還計劃每年再募集五十萬以完成實驗。

美國基因治療協會會長 Joseph Glorioso 說：「我贊成這項實驗，因為患者並沒有更好的治療方式。但是我並不是不懷疑或狂熱地支持，我實在不知道結果會是如何。」加州巴金森病研究所所長 William Langston 認為基因治療是很吸引人且具有潛力的，但是需要驗證，而驗證要達到目標還是相當遙遠的。另一位基因治療專家，國家健康研究院的 Theodore Friedmann 則認為基因治療的臨床實驗總是有風險的，何況這還是巴金森病的第一個基因治療臨床實驗呢！

參考文獻：

1. "An Direct Hit to Parkinson's", Business Week, November 18, 2002, USA
2. "Drug yields improvements in patients with Parkinson's disease", Milwaukee Journal Sentinel, March 30, 2003
3. Helen Pearson, "Triple hope for Parkinson's", Nature News Service, Mar. 31, 2003
4. "Researchers Plan to Use Genes to Treat Parkinson's", Wall Street Journal, Oct. 11, 2002, USA
5. "New gene approach to Parkinson's", Oct. 10, 2002, MSNBC Health News, USA