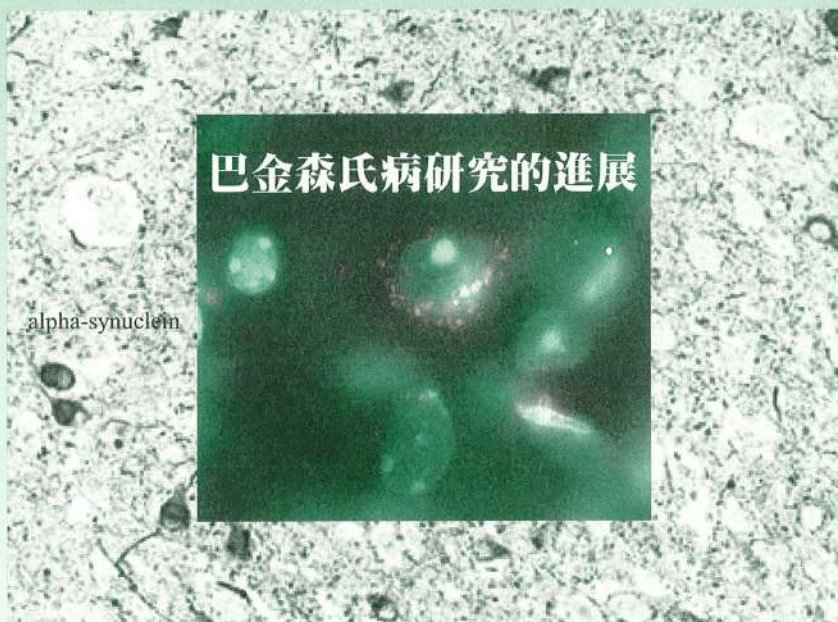




巴金森氏病探索

巴金森氏病研究的進展



大多數巴金森氏病醫師和研究者都認為過去八年來，巴病研究最大的進展是發現某些家族會因為基因突變產生巴金森氏病。然而，我們面對的基因不是只有一種；正確來說，有五種基因和巴病有關。這些基因的病變會在不同家族的去氧核糖核酸(DNA)內的不同部位發生。發現多種基因突變並不讓人驚訝，因為巴病在臨床上的表現就是相當複雜，如不同的發病時期、病情發展和顯現的症狀等。

這五種和巴金森氏病有關的基因在染色體內的部位、大小、蛋白質的結構和作用等並不相同。有的基



巴金森氏病探索

巴金森氏病研究的進展

因突變是顯性的，也就是如果父母中一位有突變的基因，子女就有一半的機率得到巴金森氏病。顯性的巴金森氏病遺傳基因有 *alpha-synuclein* 和 *LRRK2/dardarin*。其他的巴病遺傳基因：*Parkin*，*DJ-1* 和 *PINK1* 則是隱性的，必須父母都有基因突變，才會遺傳給子女；只帶有一個隱性遺傳基因的父母，本身並不會罹患巴病。然而，有些患者的 *Parkin* 是顯性遺傳，只要遺傳一位父母的基因突變就會罹病。除了這些和巴病有直接關係的基因，還有其他的基因突變也被懷疑是促成巴病的因素，就像是高膽固醇是心臟病的危險因素一樣。

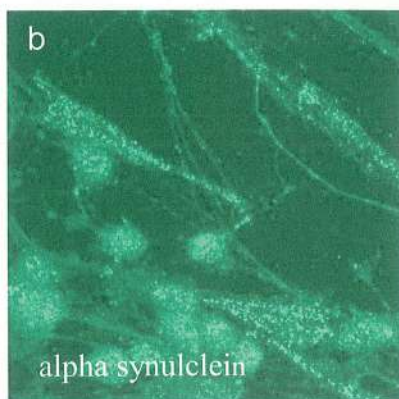
從家族病史來看，只有百分之二十的巴金森氏病患者，其家族中有人罹患巴病。這是不是意味著百分之八十的患者沒有巴病基因突變，而是因為環境因素而罹病？目前這方面的研究正在積極進行中。但是在前述的五個基因中，發現有些 *LRRK2/dardarin* 基因突變的患者，並沒有家人罹患巴病。此外，由於隱性的基因突變不常在家族中發生，而患者有時不清楚是否有親戚患病，讓人誤以為隱性的基因突變沒有遺傳性，此情況尤其容易在晚年發病的患者中發生。這現象告訴我們，即使沒有家族病例，基因突變仍可能是發病的原因。



巴金森氏病探索

巴金森氏病研究的進展

為什麼基因研究如此重要，需要持續進行呢？我們希望它能夠得到兩項有利於患者的效益。第一個效益是瞭解基因對腦細胞的作用，知道基因突變如何破壞腦細胞，而導致巴病。基因研究能夠發展出廣泛的研



究計劃以確認從基因突變到產生巴病的各個步驟，幫助我們發展藥物以抑制神經細胞退化的一系列過程。譬如說，瞭解過多的 **alpha-synuclein** 不正常的集結並堆積在巴病患者腦部的原因，讓科學家得以利用老鼠來發展疫苗以溶解這些堆積。這種目標性的療法有許多優點，雖然目前發現的每一種基因突變只涵蓋少數的病例，由這些基因突變獲得的資料能夠引導對更多患者的瞭解；這是因為這些基因都對同一類腦細胞產生作用。即使我們能夠增強一種基因的效能，它還是會影響到細胞的存活。長遠來說，當我們能夠確定每一位巴金森氏病患者的病因時，就可以針對病因加以治療。當然，我們還未到那個階段，目前通用的療法並不受到基因的影響。



巴金森氏病探索

巴金森氏病研究的進展

基因研究的第二個效益是從測試患者的基因來診斷及預測發病的機率。目前已有商業化的實驗室可以檢測 Parkin 和 PINK1 兩種基因。然而，由於巴病致病基因的多樣性、同一基因所產生的大量突變以及基因突變只發生於少數患者(除了 Parkin 突變發生於百分之五十的年輕型患者外)，使基因數據的解讀變得極為困難。例如，即使未測出前述 Parkin 和 PINK1 兩種基因，不見得就沒有巴病，也不表示日後就不會發展出巴病。目前基因診斷只能夠在同一家族中，巴金森氏病致病的基因已經確認，才能預測家族成員是否會得到巴病。

當然，基因診斷還要考量到道德上的因素；受測人是否想知道檢測的結果，以及受測人面對未來將會罹病的反應。這只有在經過充份的研究，釐清基因診斷的複雜性，並發展出防止或延緩巴金森氏病的方法後，才能使基因診斷對檢測患者達到效益。在目前，推廣基因診斷時機並未成熟。 77

本文譯自：

“Advances in Parkinson’s Disease Research”, M. Maral Mouradian, Fall, 2006 Newsletter, The American Parkinson Disease Association, USA