

免疫療法，反守為攻 巴金森疫苗之研究現況

文／吳瑞美 臺大醫院教授
吳采玲 臺大醫院藥師、碩士生

基於對巴金森病理機轉的更深入了解，免疫療法的概念大膽顛覆以往症狀治療的方向，更積極地在發病早期遏止神經細胞死亡。目前若干「疫苗」的研究成果已進行到臨床試驗階段，如果成功，巴金森病、路易體失智症及多重系統退化症這三種與 α -突觸蛋白異常堆積有關的疾病患者均將受惠。

巴金森病從1817詹姆士·巴金森（James Parkinson）發表首份正式觀察報告至今，已屆滿200周年。兩世紀以來，人類面對巴金森病，從無知到了解，摸索了好長的路，直到1960年代初期，隨著神經解剖學的發達，才確認巴金森病是多巴胺（dopamine）缺乏所引起的神經退化性疾病；治療方面，無論是左多巴類的藥物治療或是手術電刺激療法，都有其極限。這不禁讓人思考：與其在多巴胺減少之後再加以補充，或是在動作功能受限之後才設法恢復，何不運用免疫的概念，找出阻止神經細胞凋亡的方法；甚至更積極地以疫苗來避免罹患巴金森病？

免疫治療的概念

免疫治療可分為「主動免疫」及「被動免疫」。

「主動免疫」是將抗原（通常是某種疾病的致病因子）植入體內，以引起人體產生能對抗這種因子的抗體，例如：打疫苗預防各種感染病；「被動免疫」則是直接將抗體植入人體，例如：被毒蛇咬傷時注射蛇毒血清。

就巴金森的治療而言，主動免疫（打疫苗）相較於被動免疫有許多優點，包括：可在大量族群使用、價格相對便宜、效果相對持久。然而目前臨床應用上仍存在一些問題有待克服，如：不同個體所引起的免疫反應無法預期、產生的抗體通過血腦屏障（blood-brain barrier）達到腦中的比例偏低（僅0.1~1%）、免疫反應一旦過強可能造成嚴重的發炎反應…等。

儘管如此，醫界仍對主動免疫的治療方式（簡稱「疫苗」）抱持期望，若能成功用於預防神經細胞死亡與症狀惡化，將是巴金森病友的一大福音。

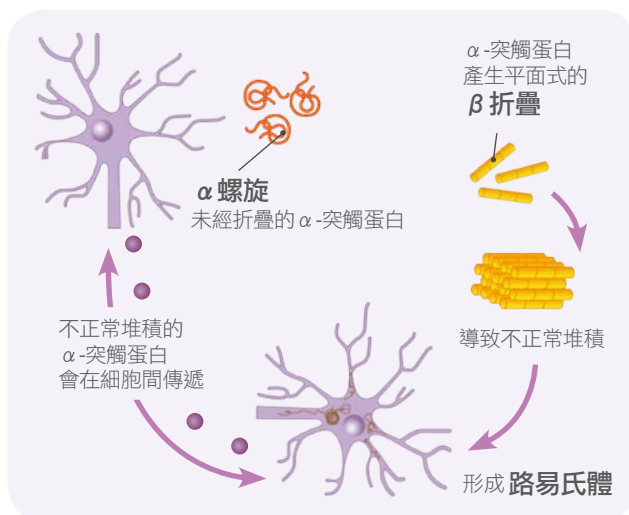
以疫苗治療巴金森的科學依據：

α -突觸蛋白異常堆積是造成多巴胺神經細胞死亡的主要原因

醫界已經證實，在神經細胞老化的過程中， α -突觸蛋白的異常堆積會導致神經細胞死亡。

正常狀態的 α -突觸蛋白未經折疊時稱為「 α 螺旋」，為可溶性，有助於調節神經傳導物質的釋放；巴金森患者神經細胞中的 α -突觸蛋白則會產生平面式的「 β 折疊」，導致不正常堆積，進而形成路易氏體（Lewy body，註1.）。值得注意的是，有研究顯示，這種不正常堆積的現象會在細胞間傳遞。2014年，在*Neurology*《神經學》期刊中，由Recasens A等人所發表的研究報告指出：將巴金森患者身上取得的路易氏體植入老鼠及獼猴腦中，數個月後，發現牠們的動作功能受到影響，腦中的多巴胺神經也有顯著的減少。

雖然 α -突觸蛋白堆積的病理機轉仍有許多未解之謎，但由上述的研究可知其在巴金森



α -突觸蛋白在神經細胞內異常堆積，並且在神經細胞之間傳遞，造成多巴胺細胞死亡。

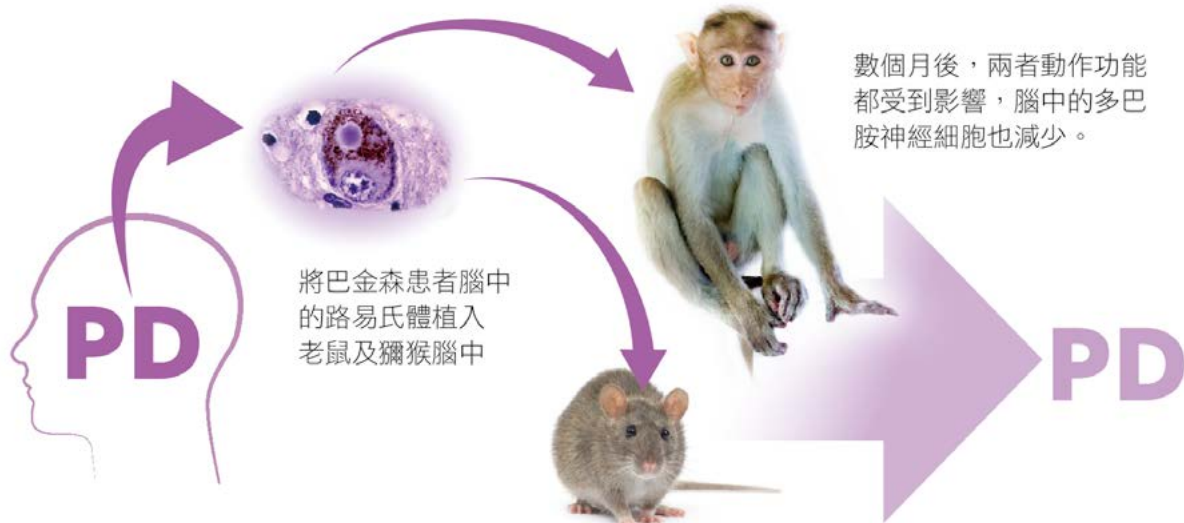
病中扮演重要角色，並且成為「 α -突觸蛋白免疫治療」的發展基礎。

（註1.）關於「 α -突觸蛋白的異常堆積」可參閱本刊第23期第12~14頁。

疫苗於巴金森病的研究現況

| 加州大學的實驗開啟臨床應用大門 |

最早的疫苗實驗是在2005年由加州大學聖地牙哥的醫師所提出。他們對 α -突觸蛋白與人



類十分近似且已出現巴金森病動作症狀的實驗鼠施打整段的 α -突觸蛋白之衍生物，結果發現這些老鼠的血液中產生對 α -突觸蛋白具有高度親和力的抗體；解剖後發現其神經細胞中堆積的 α -突觸蛋白也有減少的跡象。依此推測，異常的 α -突觸蛋白堆積被分解了，而且並未出現神經發炎的副作用。

這項實驗結果開啟了 α -突觸蛋白疫苗臨床應用的大門，科學家針對目前熟知的三種 α -突觸蛋白疾病做進一步的臨床試驗，包括：巴金森病、路易氏體失智症及多重系統退化症。

| AFFiRiS公司動物實驗初步成功 |

目前針對 α -突觸蛋白疫苗的臨床試驗主要由奧地利的AFFiRiS公司進行，目前研發中的兩種疫苗為：PD01A與PD03A，皆為模擬 α -突觸蛋白結構之特殊短鏈胜肽（AFFITOPE®）。在巴金森病、路易氏體失智症以及多重系統退化症的動物模型中，此疫苗可激發身體製造出能夠準確辨認聚集且致病的 α -突觸蛋白的抗體，進而減少這類物質在神經細胞中的堆積。在副作用部分，目前未發現引發過度免疫反應，或影響神經正常作用。

更令人振奮的是，在這些動物實驗中，除了動作症狀改善，其他神經功能，例如空間認知以及學習功能也有顯著的改善。

| PD01A臨床試驗成果審慎而樂觀 |

在2012年，AFFiRiS公司先使用PD01A進行第一期臨床試驗，目的在初步了解此疫苗是

否會對人體造成不良影響，並觀察病患對於藥品的耐受性。

此一試驗招募了32名早期巴金森病患者，其進入試驗的條件為：年齡介於45~65歲、巴金森病史少於四年、疾病分級介於I~II階段且用藥穩定，以及符合其他必要的疾病診斷標準等。在為期一年的試驗中，患者依照疫苗劑量被分為三個組別：高劑量組（75微克）、低劑量組（15微克）以及控制組（未施打PD01A疫苗）。前兩組各12名的病患每四周接受一次皮下疫苗注射；控制組則以現行的標準藥物治療作為疫苗療效的比較。試驗結果顯示，有施打疫苗的組別中約有63%的病患能在血液及腦脊髓液中偵測到針對 α -突觸蛋白的抗體。

| 追加注射試驗果可望於2017年公布 |

由於第一次試驗中僅約六成的病人對疫苗有反應，研究團隊決定進行追加注射的試驗，以了解多次注射能否增加病人的免疫反應；同時也進一步測試此疫苗是否具有長期的免疫效果。

因此，完成第一期臨床試驗的病人，於2014年、2015年分別又接受了追加注射試驗。目前兩個試驗都尚未公布完整的結果，但根據AFFiRiS公司初步的數據報告，在第一次追加注射試驗中，病患皆無與疫苗相關的嚴重不良反應，僅有注射區域不適及極少數的精神相關疾病。

療效部分，接受疫苗注射的22名患者中，86%的患者（19人）產生免疫反應，且抗體

在注射後24周都還偵測到；分析其療效，其中63%的患者（12人）產生針對 α -突觸蛋白之抗體，42%（8人）在平均三年的觀察期中，其併用的抗巴金森藥品用量沒有增加，且在這8名患者中，更有5名（63%）的巴金森病綜合量表（UPDRS）在「運動功能」項目的評估維持穩定。更完整的實驗成果報告預計在2017年公佈。

至於另一個類似的疫苗「PD03A」針對早期巴金森病的第一期臨床試驗以及比較PD01A與PD03A疫苗應用於早期「多重系統退化症」之第一期臨床試驗亦完成收案，預計兩個試驗會在近年內公佈初步的結果。

疫苗治療的未來展望

隨著巴金森病的病理原因越來越清楚，科學家提出免疫療法概念，顛覆了以往症狀治療的方向，轉而朝向在早期就減少 α -突觸蛋白的堆積以遏止神經細胞死亡，「疫苗」成為免疫療法的選項之一。

從初步的試驗結果顯示，疫苗的藥物治療原理是可被驗證的，然而受限於第一期臨床試驗的病人數少，僅能確定疫苗應用於人體的安全性；如何突破免疫反應在個體間的差異，以及疫苗的長期療效驗證，仍有待後續的研究去探討。不過，循此藥物研究的發展方向，可以肯定的是，「疫苗」在巴金森病的應用是十分值得期待的。

目前正在進行的巴金森病及多重系統退化症疫苗治療的臨床試驗

識別碼	疫苗	疾病	臨床試驗期別	試驗設計與目標	結果
AFF008 (NCT01568099)	PD01A	巴金森病	I	對早期患者施打PD01A，追蹤52周以了解有無不良反應	1. 無明顯不良反應 2. 63%產生對 α -突觸蛋白抗體
AFF008A (NCT02216188)	PD01A	巴金森病	I	對AFF008受試者追加不同劑量之PD01A，追蹤6個月以了解有無不良反應及抗體反應	1. 無明顯不良反應 2. 63%產生對 α -突觸蛋白抗體
AFF008AA (NCT02618941)	PD01A	巴金森病	Ib	對AFF008A之施打患者再追加不同劑量之PD01A，追蹤12個月以了解有無不良反應及抗體反應	預計2017年中公布試驗結果
AFF011 (NCT02267434)	PD03A	巴金森病	I	對早期患者施打PD03A，追蹤12個月以了解有無不良反應	預計2017年底公布試驗結果
AFF009 (NCT02270489)	PD01A PD03A	多重系統退化症	I	對早期患者施打PD01A或PD03A，追蹤12個月以了解有無不良反應	預計2017年底公布試驗結果

* 文獻引用

1. Schneberger, A., Tierney, L., & Mandler, M. (2016). Active immunization therapies for Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Movement Disorders*, 31(2), 214-224.

2. Bürger V., Poewe W., et al. (2017) Early clinical development of a novel parkinson's affitope® vaccine candidate: PD03A safety in early pd patients. *Neurodegenerative Diseases* 17 Supplement 1 (1486).

3. Schmidhuber S., Mihailovska E., et al. (2017) PD01A affitope® induces alpha-synuclein-specific immune responses and modifies the serum levels of alpha-synuclein oligomers in Parkinson's disease patients. *Neurodegenerative Diseases* 17 Supplement 1 (1489).