

可望減緩巴金森失智症的研究

免疫療法、活化大腦皆有新進展

免疫療法利用抗體將錯誤折疊的 α -突觸核蛋白當作標靶，讓這些蛋白質失去活性，減少其對神經元的損害；而提升大腦對殘存多巴胺的反應，則能改善認知功能。即便是因故暫停的小分子藥物研究，也已有 3 百位受試者反應良好。

編譯 / 姜欣慧

BIIB054 抗體藥物

α -突觸核蛋白 (α -synuclein) 是一種大量存在於大腦和身體中的蛋白質，與神經元之間的訊息傳遞有關。這種蛋白質如果折疊錯誤，就會對神經元產生毒性。研究顯示， α -synuclein 突變與神經退化性疾病（如巴金森病）有關，其蛋白沉積影響了中腦主管運動功能區域的神經細胞，造成患者出現四肢震顫和身體僵硬等症狀。因此， α -突觸核蛋白在巴金森病治療的相關研究中，越來越引起關注。

BIIB054 是由 Biogen 公司所研發出的人源抗體，對於具有毒性、錯誤折疊的 α -突觸核蛋白具有高選擇性。臨床研究顯示，BIIB054 可以減少錯誤折疊的 α -突觸核蛋白擴散，並減少其對神經元造成的損害。

研究人員將 BIIB054 抗體應用於一系列的動物實驗。發現每週投藥 BIIB054 可以顯著地延遲運動症狀的發生。接著，研究人員又繼續測試了 BIIB054 是否可以阻止相鄰神經

元之間 α -突觸核蛋白的擴散。預先投藥和連續投藥可以顯著地減少動物腦中錯誤折疊的 α -突觸核蛋白量，同時也改善了一些運動問題。他們還發現 BIIB054 可以減少多巴胺神經元上的多巴胺轉運蛋白 (DAT) 的損失。目前已經開始進行第 2 期臨床試驗，評估 BIIB054 的劑量安全性。

這項研究若成功，BIIB054 將可望用於改變巴金森病的病程，甚至具有預防的效果。

LY3154207 的臨床研究

除了阿茲海默症，路易氏體失智症和相關的巴金森病失智症 (PDD) 是影響老年人最常見的失智症類型之一，但是目前醫界對於這種失智症的研究並不多，因而也沒有專門治療這種失智症的藥物。因此，目前 PDD 患者通常會接受用於精神病和阿茲海默症的藥物治療；抗精神病藥物雖然可以緩解路易體失智症的某些症狀，但有些可能增加中風或死亡的風險。

PDD 和路易體失智症通常在患者被診斷出巴金森病後發生，逐漸影響患者的認知。在路易體失智症中，認知功能下降是第一個發生的症狀，其次是巴金森症狀。這兩種疾病的特徵都是異常的突觸核蛋白沉積於神經元中，而形成路易體。PDD 和其他類型的失智症主要的區別在於，患者可能發生神經性精神症狀，因此使這種失智症比阿茲海默症更具挑戰性。PDD 症狀還包括每天都要睡很久，甚至可能長達 14-16 小時。睡太多會導致患者肌肉量減少、變得更虛弱、更容易受到感染。神經系統的變化可能導致血壓異常下降，致使患者更容易跌倒。由於這些原因，這種失智症的患者壽命比阿茲海默症患者更短。

今年，Eli Lilly and Company 開始進行一項針對 PDD 治療的臨床試驗，希望能讓輕度至中度的 PDD 患者受益。這項研究為期 12 週，是一項隨機、安慰劑對照的試驗。

這種名為 LY3154207 的新藥，其優勢在於其對多巴胺具有新的作用機轉，可增加大腦對殘存多巴胺的反應，進一步改善患者的認知能力、運動功能並增加清醒程度，進而減緩巴金森失智症的發生。

新藥 HTL0018318 暫停試驗

HTL0018318 是一種小分子藥物，可以選擇性地活化蕁毒鹼型乙醯膽鹼 M1 (muscarinic acetylcholine receptor M1)，該受體表現於中樞神經系統和周邊分泌腺體中。這種藥物日前係由日本 Sosei Group Corporation 的子公司 Heptares Therapeutics 與 Allergan

Pharmaceuticals 公司聯合開發，用於改善阿茲海默症患者所發生的認知障礙。

2015 年至 2017 年間，Heptares 在日本和歐洲進行了幾項臨床試驗；並於 2018 年在四個歐洲地區進行了 1b 期研究，比較了 60 例阿茲海默症患者服用 HTL0018318 或安慰劑三週以作為標準療法之補充治療的效果。該試驗原本預計於 2018 年 8 月開始，以評估 HTL0018318 的安全性、認知障礙和精神病療效。

然而，Allergan 和 Sosei 於 2018 年 9 月 18 日宣布，由於非人類靈長類動物的毒理學研究發現這種藥物具有毒性，決定暫停這項試驗。因為在為期 9 個月的劑量研究中，有些動物服用了高於人類的劑量後，發生了腫瘤。雖然 HTL0018318 的研發工作暫停中，但這兩家公司的聲明指出，直到目前為止，已經有 310 名受試者服用該藥物，他們對於藥物的耐受性良好，都沒有發生嚴重的不良副作用。



PDD 患者每天睡眠時間很長，甚至高達 14-16 小時，導致肌肉量減少、變得更虛弱。