



當咖啡因遇上 EHT 有助於降低巴金森與路易氏失 智症風險

文／陳孟伶 臺大醫院神經部博士後研究員

研究顯示咖啡因具有神經保護作用，而咖啡豆蠟質中的 EHT 可改善病變小鼠的運動功能；此二者更具有的加乘效果，可減少阿爾法圖觸蛋白的堆積。

咖啡、茶類是被人們普遍認為兼具養生功效的兩大飲品，不同國家地區又各有不同的嗜好，發展出不同的飲品文化；其中，又以咖啡堪稱全球最廣受歡迎飲品。

然而，過去的觀念認為，因為咖啡因有刺激性且會產生依賴，可能影響身體健康，所以「喝咖啡」通常不被認為是健康的飲食習慣。但，晚近一些咖啡中植化物（*phytocomponents*，植物性化合物）的研究，發現其對人體有不少好處，讓人們對咖啡的成見逐漸改觀。

餵食 EHT 的小鼠病情改善了

近一、二十年來，越來越多的流行病學資料顯示，每天喝 4 杯咖啡的人罹患巴金森病的風險，比不喝咖啡者下降將近 5 倍；但若

喝無咖啡因的咖啡則無此效果。何以致此？進一步的研究發現，咖啡中的「咖啡因」可抑制紋狀體（*striatum*）D2 多巴胺神經細胞上的腺苷酸 A2A 受體，進而達到保護神經的作用。

咖啡豆蠟質中有一種化學物質叫「二十烷基-5-羥基苯甲醯胺（*Eicosanoyl-5-hydroxytryptamide*，簡稱 EHT）」，是神經遞質 5-羥色胺（又稱血清素）的脂肪酸衍生物。2011 年一項研究顯示，突觸蛋白病變的基因轉殖鼠若餵食添加 EHT 的飼料，可減緩小鼠神經發炎狀態，進而改善其運動功能；原因是 EHT 會抑制蛋白質脫磷酸化酵素（*protein phosphatase 2A*，簡稱 PP2A）的甲基酯酶（*methylesterase*）作用，維持高活性的甲基形態 PP2A，進一步抑制腦中阿

爾法突觸蛋白的聚集。這樣的突觸蛋白病變小鼠除了可作為巴金森病的動物模型，也是路易氏體失智症的動物模型之一。

EHT 與咖啡因的加乘效果

「路易氏體失智症」為第二常見的神經退化性失智症，僅次於阿茲海默症。由於路易氏體失智症病理特徵是在大腦皮質及腦幹的神經細胞內出現主要由阿爾法突觸蛋白（*alpha synuclein*）構成的路易氏體，所以其臨床症狀會有巴金森症狀、認知功能退化、精神症狀如視幻覺或妄想。

2018 年《美國國家科學院院刊》（*PNAS*）發表的一項新研究顯示，EHT 與咖啡因在巴金森病、路易氏體失智症小鼠身上出現加乘作用，達到神經保護的效果。美國羅格斯大學羅伯特·伍德·約翰遜醫學院（*Rutgers*

Robert Wood Johnson Medical School）的研究人員使用二種疾病模型小鼠來測試 EHT 與咖啡因的組合是否可以清除阿爾法突觸蛋白堆積，從而改善小鼠的認知功能。疾病模型小鼠每天餵食添加 12 mg/kg EHT 的飼料 6 個月，或每天飲用添加了 50 mg/kg 咖啡因的水達 6 個月，小鼠的病情並無明顯緩解。然而，以上相同的飼料及水若同時每天餵食達 6 個月，結果顯示，腦中甲基化的 PP2A 活性增強了，從而降低了阿爾法突觸蛋白的積聚，維持神經元的完整性和功能，減緩神經炎，增強多種認知行為。

目前現有的藥物雖能稍微減緩巴金森病與路易氏體失智症的退化速度，但仍然沒有任何藥物可以加以治療，因此，咖啡因和 EHT 的組合或許提供了一種有助於減緩或阻止疾病進程的選擇。



美國 *Rutgers Robert Wood Johnson Medical School* 的研究發現 EHT 與咖啡因在疾病模式小鼠發生加乘效果，保護神經。

| 參考資料 |

1. Lee KW, Chen W, Junn E, Im JY, Grosso H, Sonsalla PK, Feng X, Ray N, Fernandez JR, Chao Y, Masliah E, Voronkov M, Braithwaite SP, Stock JB, Mouradian MM. Enhanced phosphatase activity attenuates α -synucleinopathy in a mouse model. *J Neurosci*. 2011. 31(19):6963-71

2. Yan R, Zhang J, Park HJ, Park ES, Oh S, Zheng H, Junn E, Voronkov M, Stock JB, Mouradian MM. Synergistic neuroprotection by coffee components eicosanoyl-5-hydroxytryptamide and caffeine in models of Parkinson's disease and DLB. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018. 115(51):E12053-E12062.