



巴金森治療新展望

延緩神經細胞退化的新研究

文／林靜嫻 臺大醫院神經部主治醫師

近來醫界紛紛著眼於延緩腦細胞退化之研究，透過致病機轉的控制來減緩病情發展；相較於症狀治療，更為積極。其中，新藥 NLY01 可減少多巴胺細胞的凋亡；Prasinezumab 抗體則是可減少路易氏體形成。兩者皆已在人體試驗階段。

巴金森病是僅次於阿茲海默症的第二大神經退化性疾病，據估計目前全球約有高達 1 千萬患者；即使在人口快速老化的趨勢下，到了 2030 年也還有 9 百萬名病友。巴金森的病因為基因與環境危險因子合併年紀老化下，大腦黑質中的多巴胺神經細胞因不正常磷酸化的 α -synuclein 累積而形成路易氏體，多巴胺神經細胞出現退化凋亡，進而導致大腦基底核中多巴胺不足，動作因而漸趨緩慢。

目前，各國神經科學實驗團隊正竭盡所能尋找以「延緩神經細胞退化」機轉為導向的治療方式，來幫助病患減緩神經系統的退化，有些研究已先後進入臨床試驗階段。

以神經免疫為導向的 NLY01 即將進入人體試驗

美國約翰霍普金斯大學 Dr. Ted Dawson 團隊近日於《自然醫學》（Nature Medicine）期刊發表的研究指出：他們發現一種名為 NLY01 的新穎藥物在細胞實驗篩選中脫穎而出。該藥物可作用在微膠細胞（Microglia）上的類升糖素肽 -1（GLP-1）受體，在和星狀膠細胞（Astrocyte）共同培養後，可避免星狀膠細胞受到微膠細胞（Microglia）活化所分泌的發炎激素刺激而轉化為具有神經毒性的 A1 type 星狀膠細胞，導致本來應該要保護神經細胞的星狀膠細胞轉而攻擊神經細胞。

Dr. Ted Dawson 團隊進一步利用帶有會表現不正常磷酸化 α -synuclein 基因的轉殖小鼠為動物模式，發現 NLY01 具有高度穿透血腦屏障的能力，藥效也較長，經過 NLY01 藥物治療的小鼠，相較於一般巴金森基因轉殖小鼠，其動作能力與壽命皆有顯著改善；腦切片檢查也發現多巴胺神經細胞的凋亡大幅減少，也鮮少 α -synuclein 累積形成路易氏體。

類似 NLY01 治療機轉的藥物，目前已被美國食品藥物管制署核可用於治療第二型糖尿病。但相較於這些糖尿病藥物，NLY01 為長效型的類升糖素胜肽 -1 (GLP-1) 受體促效劑，因此對於巴金森病人延緩神經退化的效果會較佳。目前約翰霍普金斯大學與相關合作藥廠已募資 3,600 萬美元，預計將於今年底前進行初期巴金森病患的臨床藥物試驗，希望於人體試驗中證實 NLY01 具有延緩神經系統退化的作用。

減緩退化的單株抗體 Prasinezumab 即將進入第三期人體試驗

既然巴金森的病因是不正常磷酸化的 α -synuclein 累積形成路易氏體導致多巴胺神經細胞退化凋亡，因此過去已有許多藥廠針對此致病性的 α -synuclein 設計抗體，希望協助人體清除此病理蛋白的堆積。

PASADENA study (Prasinezumab (RO7046015/PRX002) in Participants With Early Parkinson's Disease)，國際臨床試驗編號 (ClinicalTrials.gov Identifier) NCT03100149，為羅氏公司開發針對 α -synuclein 設計的單株抗體 Prasinezumab，經由靜脈注射與對照安慰組

進行比較，此第二期臨床試驗收案 316 位初期的巴金森患者，剛完成為期 52 周的試驗，並於 2020 年 4 月發表結果。試驗結果於世界動作障礙學會新版「巴金森症狀評量」的第一至第三評估項目總分中，並沒有預期中的顯著進步。

PASADENA 臨床試驗的總主持人——羅氏藥廠 Dr. Hanno Svoboda 及 Dr. Wagner Zago 對此表示，雖然實驗結果未達預期，但在進一步的細項評估上，單株抗體 Prasinezumab 相對於安慰劑組仍對巴金森症有較佳的效果。目前正預計將本階段原本僅接受安慰劑的對照組，也讓其接受單株抗體 Prasinezumab 的治療，除了可以觀察長期使用單株抗體 Prasinezumab 的安全性，也可觀察到單株抗體 Prasinezumab 是否可減緩巴金森的病程發展。

世界動作障礙學會 新版「巴金森症狀評量」 包括以下四大部份：

1. 評估日常生活中與運動功能無關之經驗
2. 評估與運動功能相關之日常生活能力
3. 動作功能之檢查
4. 評估治療之併發症

| 參考資料 |
Nat Med. 2018 Jul; 24(7): 931-938.
The Michael J. Fox Foundation

