

大腦 α -突觸核蛋白之研究與應用

運用病根特性研發的檢查與療法

文／范恬心 新竹臺大分院生醫醫院竹北院區神經部主治醫師

科學家發現路易氏體乃是 α -突觸核蛋白的異常堆積之後，巴金森的治療與檢測研究方向更加聚焦。 α -突觸核蛋白免疫療法及新型 α -突觸核蛋白示蹤劑，都可望大大改善巴金森病的診斷與治療。

巴金森病是一種漸進性的神經退化疾病，在病理切片上，患者中腦黑質分泌多巴胺的神經元減少，在大多數的患者神經組織內還能發現 α -突觸核蛋白（ α -synuclein）異常累積所形成的路易氏體（Lewy body）。

什麼是 α -突觸核蛋白？

α -突觸核蛋白是一種含 140 個胺基酸的蛋白質，具有調節神經傳導物質運輸及釋放的功能；在大腦中含量豐富，特別是在突觸前神經末梢。 α -突觸核蛋白若聚集成不可溶解的原纖維（fibrils）或是寡聚體（oligomers），對神經細胞便具有毒性，會與其他分子結合形成「路易氏體」。

此外， α -突觸核蛋白可藉由不同的生理機轉傳播到鄰近細胞，將疾病從一個腦區傳播到另一個腦區，導致疾病進展。

路易氏體與 α -突觸核蛋白的發現與早期應用

許多人都知道「巴金森」的命名得自第

一位觀察發現這個病症的巴金森（James Parkinson）醫師；但可能很多不知道「路易氏體」的「路易」也是人名。

巴金森醫師於 1817 年發表這一個病症後，開展了神經醫學界對巴金森病的無數研究。一個世紀後，路易（Friedrich Heinrich Lewy）醫師在大腦黑質以外的腦區發現了一些異常的蛋白質聚集體。幾年後，科學家崔亞可夫（Konstantin Tretiakoff）也在黑質中發現這些聚集體，將其命名為「路易氏體」。

到了 1990 年代，研究發現路易氏體的主要成分是 α -突觸核蛋白。而產生 α -突觸核蛋白的基因 SNCA 突變也被發現是導致家族性巴金森病的原因之一。因此，解剖檢驗腦中是否含有異常堆積的 α -突觸核蛋白，成為「神經病理學」上「確診」巴金森病的黃金準則。

α -突觸核蛋白免疫療法

目前巴金森病的治療以多巴胺的補充為

主，醫界尚未找到停止或延緩疾病進程的方法，病人的臨床症狀仍會隨疾病進展而加重。因此，科學家們試圖減少腦內 α -突觸核蛋白的異常堆積，以防止神經細胞死亡。

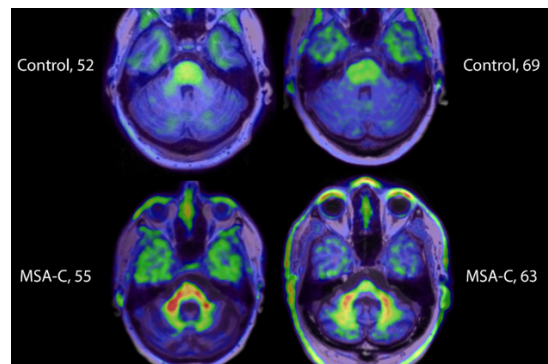
針對 α -突觸核蛋白的免疫療法是一種治療巴金森病的新方向，例如：臨床研究進行中的單株抗體（monoclonal antibody）及疫苗（vaccination）皆屬之。藉由中和有神經毒性的蛋白質，有機會延緩疾病的進展，並防止病理變化在各腦區之間傳播。

α -突觸核蛋白影像檢查

阿茲海默失智症（Alzheimer's disease）和巴金森病一樣是神經退化性疾病，大腦中也可以找到異常的蛋白質累積；所不同的是，在阿茲海默失智症患者腦中出現的堆積，以 β 類澱粉蛋白（ β -amyloid）為主，而非 α -突觸核蛋白。「類澱粉蛋白正子造影」是一種失智症的影像診斷工具，可以檢測腦中 β 類澱粉蛋白的密度，幫助醫師更精確地偵測到病患腦部是否有早期阿茲海默失智症的病理變化。然而，由於 α -突觸核蛋白的放射性示踪劑（radiotracer）的物理化學特性不盡理想， α -突觸核蛋白及路易氏體造影仍在發展中，尚未能應用在巴金森病。

近年，瑞士洛桑 AC Immune 公司開發了一種新型的示踪劑 18F-ACI-12589，能與 α -突觸核蛋白原纖維結合，且不會與其他種類的蛋白質（如： β 類澱粉蛋白、澇蛋白 tau protein）反應，具有很高的特异性。在今年 3 月舉行的 AD/PD 2022 年

會中，AC Immune 公司首次發表使用這種示踪劑的正子斷層造影（PET）掃描，顯示 18F-ACI-12589 可以顯示出多發性系統退化症（multiple system atrophy, MSA）患者小腦中的 α -突觸核蛋白。但是，這些 α -突觸核蛋白訊號並沒有在另外兩種突觸核蛋白病（synucleinopathy）包括巴金森病和路易氏體失智症的患者腦部出現，原因仍需進一步研究釐清。



AC Immune 公司使用 α -突觸核蛋白放射性示踪劑對多發性系統退化症患者進行正子攝影，顯示出小腦中的 α -突觸核蛋白。（圖片來源：AC Immune SA）

未來展望

目前巴金森的診斷主要仰賴醫師對臨床症狀的判斷，缺乏客觀的檢測數值或生物標記（關於生物標記，請見本刊 P.14）。若能將 α -突觸核蛋白的累積狀況影像化，便能讓醫師及科學家更早確認診斷，更早展開治療；治療過程中，也能用以監測疾病進展，以觀察患者對治療的反應。

美國 Michael J. Fox Foundation（MJFF）宣布將向開發有效 α -突觸核蛋白示踪劑的研究團隊頒發 200 萬美元的獎金，鼓勵更多研究者投入此領域。