

| 本期專題 |

退化不是唯一的理由 環境與基因導致巴金森病

文／鄭少穎

臺大醫院北護分院神經科主治醫師



隨著人口老化，巴金森病友增多並不讓人意外。但，除年長病患外，卻有一些巴友年紀並不大。究竟，除了老年退化之外，還有哪些原因會導致巴金森病？

巴金森病通常具有多重成因，目前已知包含源自內部的基因變異、來自外部的環境因子，以及生活中種種後天因素，而這些因素之間也存在著交互影響。

巴金森病是第二常見的神經退化性疾病，僅次於阿茲海默症。巴金森病平均好發年齡多在 60 歲之後，因此常被認為是屬於老年人的疾病；但是，約有四分之一的個案發病年齡早於 65 歲¹，其中多半屬於偶發型（sporadic）或病因不明（idiopathic）的類型，少部分則為遺傳型（hereditary）。

偶發型或病因不明的巴金森病患者，在其腦部中腦黑質（substantia nigra）的多巴胺神經元（dopaminergic neuron）裡可發現 α -突觸核蛋白（alpha-synuclein）堆疊形成路易氏體（Lewy bodies），沉積於細胞質中，造成細胞退化、多巴胺分泌下降，進而導致基底核（basal ganglia）控制不自主動作（involuntary movement）的神經迴路異常，因而引發各種動作障礙臨床表現，如：靜止型顫抖、運動遲緩、四肢或軀幹僵硬……等。

大多數巴金森病例具有多重成因，其中頗為明確的是受基因及環境因素之綜合影響。

遺傳基因

家族病史與罹患巴金森病的風險有關。若有一等親罹患巴金森病，則當事人罹患巴金森的風險會提高為一般人的 2~3 倍。¹ 即使如此，具有明確家族病史的「家族性巴金森病（familial PD）」患者仍屬少數，僅占所有病例約 5~10%。此類患者通常於 40 至 50 歲之前發病，故又稱為「早發型巴金森病（early-onset PD，簡稱 EOPD）」。

20 多種基因可導致巴金森

1997 年，科學家首次發現 α -突觸核蛋白基因 SNCA，證實了基因突變是巴金森的病因之一；² 其後，隨著科學發展，目前已知有 20 種以上之單一致病基因會導致巴金森病，^{3,4} 可大致分為染色體顯性或隱性遺傳兩大類。

顯性遺傳基因如 LRRK2、GBA、SNCA、VPS35、DNAJC13……等；隱性遺傳基因如 Parkin、PINK1、DJ-1、ATP13A2、PLA2G6、DNAJC6……等。其中，顯性遺傳巴金森病最常見由基因 LRRK2 所致，症狀就如同典型的巴金森病，發病年齡為 50 歲以上；而隱性遺傳巴金森病最常見的基因則為 Parkin，發病年齡介於 20 至 30 歲左右；部分基因亦可引起非典型巴金森症候群（atypical Parkinsonism）。

目前已知遺傳型巴金森病常見之基因變異，也可能存在於部分偶發型巴金森患者。此外，在這些基因上的單核苷酸多型性（single nucleotide polymorphism，簡稱 SNP），也可能提高罹患巴金森病的風險，但不一定會發病。

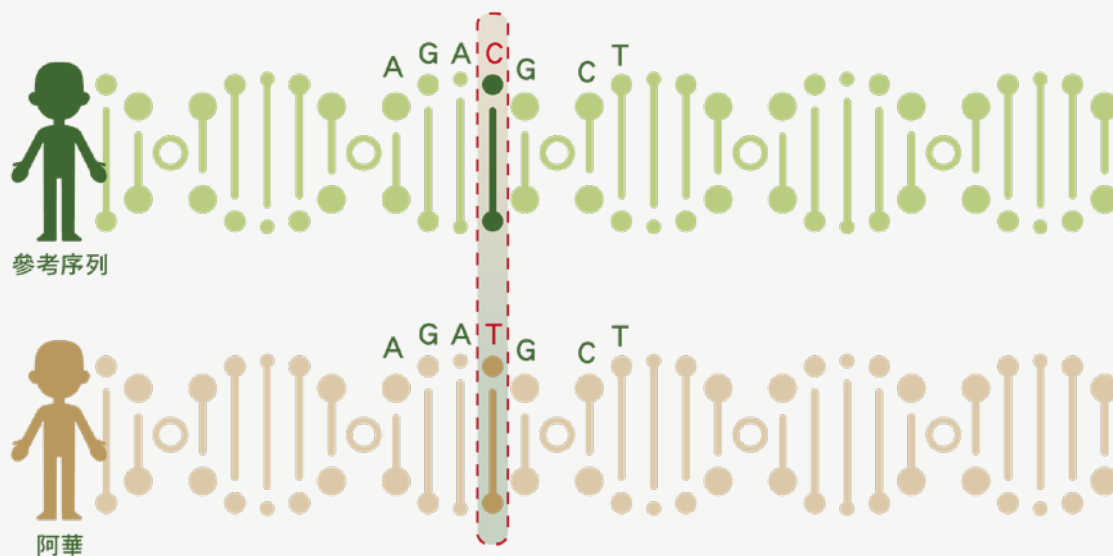
從基因探究致病機轉

隨著這些致病基因的發現，我們能從分子生物學的層面，對巴金森的致病機轉有更深入的了解。

名詞解釋

單核苷酸多型性 (single nucleotide polymorphism, 簡稱 SNP)

人類的 DNA 約由 30 億個鹼基對組成，這些鹼基約有 99% 是相同的，而另外 1% 不同的鹼基，就是人與人之間個別差異的所在，這個差異稱為基因變異 (genomic variant)。基因變異有很多種類型，最常見的就是「單核苷酸多型性 (SNP)」。人類大約每一千個核苷酸會出現一個 SNP，也就是一個人可能會有 3-400 萬個 SNPs。如下圖，阿華的 DNA 與參考序列比對，其他位點相同，唯獨在虛線處不同，這樣的差異就是 SNP。



參考資料：<https://www.twbiobank.org.tw/article.php?id=46>

例如：SNCA 基因突變導致神經細胞內 α -突觸核蛋白錯誤堆疊，形成路易氏體，因而發現顯性遺傳巴金森家族帶有 α -突觸核蛋白基因重複 (duplications 或 triplication)，即是高量 α -突觸核蛋白與巴金森病理機轉相關的線索；LRRK2 基因突變則與異常的細胞內囊泡運輸及蛋白質循環途徑有關；PINK1 是一種粒線體導向之泛素 (ubiquitin) 激酶，可與帕金蛋白 (PRKN) 共同調節粒線體自噬 (mitophagy) 並與神經發炎 (neuroinflammation) 之調節相關，PARKIN

及 PINK1 基因功能喪失後導致粒線體自噬功能受損，而功能失調的粒線體則開始堆積；PARKIN 基因亦間接調節一種重要的轉錄調控因子 PGC-1 α ，後者可調控與粒線體生化合成及多重抗氧化防禦機制相關之基因表現，已知偶發型巴金森患者體內 PGC-1 α 含量偏低；這些發現透露著粒線體周轉 (turnover) 失能也是巴金森致病機轉的一環；DJ-1 基因也與細胞抗氧化防禦機制有關。⁵

環境因素

環境因素也是巴金森病的成因之一，而且，環境因素也與上述基因變異存在著交互影響；遺傳易感性因素可能改變環境暴露的風險。最常見的巴金森相關基因突變有不完全的外顯率（**penetrance**）；比較同卵雙胞胎和異卵雙胞胎同發率（**concordance rate**）的研究顯示，巴金森遺傳力僅為 30%，顯然巴金森的成因還涉及其他環境或行為因素。⁶

因此，與罹患巴金森相關的環境因素可大致分為「環境毒素」及「個人生活因素」兩大類。接觸有毒化學物質及頭部外傷病史可能增加罹患巴金森的風險，而某些生活方式則可能降低罹患風險。⁵

環境毒素

早在 1980 年代初期，美國醫療中心就報導過某些使用禁藥的青少年出現類巴金森症候群。究其原因，乃來自禁藥成分中的 1-Methyl-4-Phenyl-1, 2, 3, 6-Tetrahydropyridine(MPTP) 神經毒。⁷ 這個案例提醒了人們生活環境中也可能存在類似的神經毒素。其後許多流行病學研究均指出，「接觸殺蟲劑、有農場工作史或農村居住史」與罹患巴金森的風險增加有關。

可能導致巴金森的殺蟲劑（通稱「農藥」）包括：巴拉刈、魚藤酮、2,4- 二氯苯氧基乙酸……等。魚藤酮（**rotenone**）為一種植物性毒化物，屬於粒線體複合物 I 強效抑制劑，可抑制細胞粒線體之電子傳遞鏈，導致多巴胺神經元退化。巴拉刈（**Paraquat**）則是一

名詞解釋

泛素 (ubiquitin, 簡稱 UPS)

細胞內的蛋白質如果老化或損壞，就需要被清除，負責清除的系統有兩種：「泛素—蛋白酶體系統」及「細胞自噬—溶酶體系統」。這兩個系統各具不同的特性，但透過互補與配合，將需要清除的蛋白質分解回收。泛素的作用是與待清除的蛋白質結合並加以標記，被標記的蛋白質就會被蛋白酶體包覆降解成碎片而被清除。

參考資料：<https://research.sinica.edu.tw/ubiquitination-autophagy-liver/>

遺傳易感性

不同族群、不同個體由於遺傳背景不同，在外界因素（如：環境、個人習慣）條件的影響下呈現出易患某種疾病的傾向。

外顯率 (penetrance)

外顯率是指基因特徵表現出來的比率，也就是帶有某種基因的人表現出與該基因相關性狀的機率。例如，帶有某種基因者只有一半的人表現出該特徵，則外顯率為 50%，為不完全外顯率。

參考資料：<https://www.msmanuals.com/professional/special-subjects/general-principles-of-medical-genetics/factors-affecting-gene-expression>

種高效而劇毒的除草劑，能干擾細胞內電子傳遞鏈，產生大量對組織有害的氧自由基，破壞細胞防禦機制並導致發炎反應。

除此之外，用於乾洗及螺絲人造絲製造之氯化溶劑（三氯乙烯、全氯乙烯、四氯化碳）也會增加罹患巴金森的風險。雖然部分有毒化學物質已被禁用或不再廣為使用，但它們仍可能持續存在於環境中，例如受汙染的土壤或水源。接觸重金屬也是導致巴金森的危險因子。曾有報導指出，焊接工作與風險有關，可能因為焊接煙霧中含有重金屬錳。

上述環境因子所伴隨之風險也與個人的基因息息相關。臺大醫院巴金森團隊發現，帶有 *BST1* 基因變異點位者飲用井水，才會導致罹患巴金森的風險提高。¹⁰

個人生活因素

特定的基因變異可能放大農藥所造成的巴金森風險，而良好的衛生習慣與健康飲食等行為則可能減少接觸農藥之不利影響。^{8,9} 例如：工作中配戴防護手套、飲食中增加攝取富含 *N-3* 多元不飽和脂肪酸（*PUFAs*）之海洋魚類，並減少食用飽和脂肪，可能降低農藥殺蟲劑所帶來的巴金森風險。

高熱量飲食（高蛋白、高碳水化合物、高脂肪）不僅會增加細胞氧化壓力，還會因為產生過多的自由基而引起粒線體功能失調及發炎反應等，對健康造成不利影響。^{12,13} 近年來有許多研究指出，神經發炎

（*neuroinflammation*）可能為 α -突觸核蛋白聚集及神經退化之成因；流行病學研究也發現，周邊組織器官發炎者（如：第二型糖尿病、發炎性腸道疾病）具有較高的巴金森罹病風險。⁵

相對的，良好的個人生活習慣也可能降低罹患巴金森的風險，例如：富含蔬果及穀物的健康飲食、適量咖啡因攝取，以及良好的運動習慣；而且這些保護因子具有加成效果。¹¹ 已知富含維生素 *C*、維生素 *E*、多酚（*polyphenols*）及 *N-3* 多元不飽和脂肪酸（*PUFAs*）之健康飲食及運動，可減緩細胞氧化壓力及發炎反應，並促進粒線體生化合成。

結語

如同許多神經退化性疾病，巴金森病具有多重成因，而非單一因素所致。許多環境及遺傳因素彼此交互影響著巴金森罹病風險，且這些因素有著共通點：它們均與粒線體功能失調、細胞氧化壓力增加、 α -突觸核蛋白錯誤堆疊聚集、細胞自噬功能受損或神經發炎有關。

對於巴金森病因之了解有助於疾病預防及治療藥物之開發，目前已有針對 α -突觸核蛋白之治療進入臨床試驗階段，期待未來屬於巴金森患者之病程調節（逆轉）藥物（*Disease modifying therapy*，簡稱 *DMT*）早日問世，成為病友的一大福音。

延伸閱讀

- 一、關於 α -突觸核蛋白與路易氏體，可參閱本刊第 23 期 P12「路易氏體與神經退化的機轉」及第 32 期 P25「大腦 α -突觸核蛋白之研究與應用」。
- 二、關於巴金森與基因、環境之關係，也可參閱本刊第 29 期 P6「基因與環境的交互作用」及第 24 期 P18「巴金森病的遺傳基因檢測」。
- 三、關於粒線體的自噬作用，給參閱本刊第 19 期 P19「粒線體與巴金森治療的新契機」。



參考文獻 |

1. Noyce AJ et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol*. 2012 Dec;72(6):893-901.
2. Spillantini MG et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature*. 1997 Aug 28;388(6645):839-40.
3. Trinh J et al. Advances in the genetics of Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 445-54.
4. Ferreira et al. An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 273-84.
5. Simon DK et al. Parkinson Disease Epidemiology, Pathology, Genetics, and Pathophysiology. *Clin Geriatr Med*. 2020 Feb;36(1):1-12.
6. Goldman SM et al. Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. *Ann Neurol*. 2019 4;85(4):600-5.
7. Ballard PA et al. Permanent human parkinsonism due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology*. 1985 Jul;35(7):949-56.
8. Furlong M et al. Protective glove use and hygiene habits modify the associations of specific pesticides with Parkinson's disease. *Environ Int*. 2015 2;75:144-50.
9. Kamel F et al. Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2014 1;20(1):82-7.
10. Chen ML et al. BST1 rs11724635 interacts with environmental factors to increase the risk of Parkinson's disease in a Taiwanese population. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Mar;20(3):280-3.
11. Kim IY et al. Integration of risk factors for Parkinson disease in 2 large longitudinal cohorts. *Neurology*. 2018 5 8;90(19):e1646-e53.
12. El Assar et al. Effect of Physical Activity/Exercise on Oxidative Stress and Inflammation in Muscle and Vascular Aging. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23, 8713.
13. Jiang S et al. Dietary Regulation of Oxidative Stress in Chronic Metabolic Diseases. *Foods*. 2021 Aug 11;10(8):1854.