

腦脊髓液 α -突觸核蛋白檢測

以種子擴增分析技術早期診斷巴金森

文／郭明哲 台大醫院癌醫中心分院綜合內科部神經科主治醫師

α -突觸核蛋白（alpha-synuclein）沈積是巴金森病的主要腦部病理變化，最新的研究證實以 SAA 種子擴增分析技術量測腦脊髓液中的 α -突觸核蛋白濃度，對巴金森病的診斷準確率高達近九成，有助於早期鑑別巴金森病。



α -突觸核蛋白沈積是巴金森病患者腦部的主要病變，是鑑別診斷或早期診斷巴金森病的重要依據。但由於腦組織檢體取得不易，醫師或科學家們只能藉由量測腦部以外的組織器官或體液中的 α -突觸核蛋白濃度，來判斷病人是否有此病變。量測的體液以腦脊髓液為主，血漿次之；也有唾液或尿液的研究。

然而，統合分析研究顯示，健康人與巴金森病患者的 α -突觸核蛋白濃度在腦脊髓液或血液中濃度極低，且有很大一部份患者與

健康人讀數互相重疊；不論磷酸化或整體 α -突觸核蛋白的濃度，眾多研究的綜合結果還是無法找出疾病或健康狀態的濃度分界，因而也無法進一步應用於臨床來區分受測者是否患病。¹

α -突觸核蛋白造成病變的機轉

α -突觸核蛋白有自我聚集的特性，機轉與狂牛症或庫賈氏症的致病蛋白普里昂蛋白（prion）類似，在適當的溫度、酸鹼值、重金屬離子和震盪混合條件環境下，病變的

α -突觸核蛋白會與健康狀態的正常結構蛋白互相牽引、折疊、堆積成串成鍊，進而形成巨大的多聚體（polymer）或纖維狀（pre-formed fibril, PFF）結構。² 諸多細胞與動物實驗證實，這種 α -突觸核蛋白聚合纖維會影響神經細胞的生化代謝，破壞細胞與細胞之間的正常訊息傳遞，造成類似巴金森病的細胞組織病變，導致動物行為改變。

以 SAA 種子擴增分析鑑別巴金森

2016 年，Green 學者與其團隊藉由 Real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) 平台偵測出 α 聚合纖維程度，成為第一篇成功以 α -突觸核蛋白濃度鑑別出巴金森病與健康人之研究文獻。³ 他們萃取來自路易氏體失智症（Dementia with Lewy bodies, DLB）患者腦中確定含有 α -突觸核蛋白沈積病變的組織，與巴金森病、阿茲海默症、無神經退化疾病患者之腦脊髓液，加入人工合成之正常 α -突觸核蛋白，在攝氏 30 度的環境中，以每秒 200 轉的速度震盪 1 分鐘後暫停 14 分鐘，這樣持續進行 120 小時。結果顯示，巴金森病患者之腦脊髓液經過震盪後，檢體中的病變 α -突觸核蛋白與正常 α -突觸核蛋白會互相鍵結堆積至能夠被偵測到的程度。文獻結論指出，RT-QuIC 平台檢測之準確度高達九成以上，接近 100%。

2017 年，Soto 學者與其團隊以類似的 Protein-misfolding conformation assays (PMCA) 平台測量巴金森病患者與健康人之腦

脊髓液中 α -突觸核蛋白之聚集程度，鑑別率也高達九成以上。⁴ Soto 團隊並進一步改良 PMCA 測試條件，大幅縮減震盪所需時間，並發表在頂尖期刊 2023 年的 Nature Protocol 上。⁵ 這樣的平台也可精準鑑別出巴金森病與非典型巴金森症候群中的多重系統退化症（multiple system atrophy, MSA）。⁶

由於 RT-QuIC 和 PMCA 的技術高度相近，學者將其統一命名為「種子擴增分析，seed amplification assay (SAA)」。其後的統合分析綜合了 2016 至 2021 年間 SAA 相關研究，得出腦脊髓液 α -突觸核蛋白種子擴增分析在鑑別巴金森病與健康族群方面擁有高度準確率（敏感度 88%，特異性 95%）。⁷

SAA 的最新研究及臨床應用

2023 年，SAA 技術在 Lancet Neurology 和 Movement Disorder 兩大頂尖期刊中各發表一篇重磅級研究。

前者為 Michael J. Fox 基金會長期贊助之 PPMI 巴金森病世代族群的橫斷性研究。⁸ 研究團隊發現，腦脊髓液 α -突觸核蛋白 SAA 陽性反應會比腦部多巴胺影像退化更早發生；具有嗅覺喪失或快速動眼期睡眠障礙（REM sleep behavior disorder, 簡稱 RBD）的巴金森患者則更容易呈現 SAA 陽性反應；具備 LRRK2 基因 G2019S 突變之巴金森患者則較少表現 SAA 陽性反應。可惜的是，腦脊髓液 α -突觸核蛋白 SAA 陽性反應與否，與臨

床症狀（如：動作、認知、嗅覺、自律神經等病變）的嚴重程度並無相關。

在 **Movement Disorder** 發表之研究則為利用 **DeNoPa** 巴金森病世代族群的追蹤型研究。⁹ 研究團隊發現，有快速動眼期睡眠障礙而尚未有巴金森病症狀的患者中，有 **93%** 的高比例顯示腦脊髓液 α -突觸核蛋白 **SAA** 呈現陽性反應，再一次應證了 **SAA** 技術平台在早期診斷巴金森病或 α -突觸核蛋白腦病變（**alpha-synucleinopathy**）的潛力。

為了進一步拓展 **SAA** 技術之可近性，眾多研究團隊開始發展血漿 α -突觸核蛋白之 **SAA** 技術，目前以日本順天堂大學的學者 **Hattori** 與其團隊拔得頭籌，¹⁰ 但血漿 **SAA** 的鑑別力仍遠不如腦脊髓液 **SAA** 的極度精準。臨床應用方面，目前除了美國之外，台灣衛生主管機關尚未核准 **SAA** 技術用於鑑別診斷巴金森病；期待國內能早日引進 **SAA** 技術，造福為巴金森病診斷所苦的人。

| 參考文獻 |

1. Opportunities and challenges of alpha-synuclein as a potential biomarker for Parkinson's disease and other synucleinopathies. NPJ Parkinsons Dis. 2022 Jul 22;8(1):93.
2. Prusiner SB et al. Evidence for α -synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism. Proc. Natl Acad. Sci. USA 112, E5308–E5317 (2015).
3. Fairfoul G, McGuire LI, Pal S, et al. Alpha-synuclein RT-QuIC in the CSF of patients with alpha-synucleinopathies. Ann Clin Transl Neurol 2016;3:812–818.
4. Shahnawaz M, Tokuda T, Waragai M, et al. Development of a biochemical diagnosis of Parkinson disease by detection of alphasynuclein misfolded aggregates in cerebrospinal fluid. JAMA Neurol 2017;74:163–172.
5. Concha-Marambio L, Pritzkow S, Shahnawaz M, Farris CM, Soto C. Seed amplification assay for the detection of pathologic alpha-synuclein aggregates in cerebrospinal fluid. Nat Protoc. 2023 Apr;18(4):1179–1196. doi: 10.1038/s41596-022-00787-3. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36653527; PMCID: PMC10561622.
6. Shahnawaz M, Mukherjee A, Pritzkow S, Mendez N, Rabadia P, Liu X, Hu B, Schmeichel A, Singer W, Wu G, Tsai AL, Shirani H, Nilsson KPR, Low PA, Soto C. Discriminating α -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. Nature. 2020 Feb;578(7794):273–277. doi: 10.1038/s41586-020-1984-7. Epub 2020 Feb 5. PMID: 32025029; PMCID: PMC7066875.
7. Grossauer A, Hemicker G, Krismer F, Peball M, Djamshidian A, Poewe W, Seppi K, Heim B. α -Synuclein Seed Amplification Assays in the Diagnosis of Synucleinopathies Using Cerebrospinal Fluid-A Systematic Review and Meta-Analysis. Mov Disord Clin Pract. 2023 Mar 15;10(5):737–747. doi: 10.1002/mdc3.13710. PMID: 37205253; PMCID: PMC10187020.
8. Lancet Neurol 2023; 22: 407–17.
9. Concha-Marambio L, Weber S, Farris CM, Dakna M, Lang E, Wicke T, Ma Y, Starke M, Ebentheuer J, Sixel-Döring F, Muntean ML, Schade S, Trenkwalder C, Soto C, Mollenhauer B. Accurate Detection of α -Synuclein Seeds in Cerebrospinal Fluid from Isolated Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder and Patients with Parkinson's Disease in the DeNovo Parkinson (DeNoPa) Cohort. Mov Disord. 2023 Apr;38(4):567–578.
10. Okuzumi A, Hatano T, Matsumoto G, Nojiri S, Ueno SI, Imamichi-Tatano Y, Kimura H, Kakuta S, Kondo A, Fukuhara T, Li Y, Funayama M, Saiki S, Taniguchi D, Tsunemi T, McIntyre D, G  rardy JJ, Mittelbronn M, Kruger R, Uchiyama Y, Nukina N, Hattori N. Propagative α -synuclein seeds as serum biomarkers for synucleinopathies. Nat Med. 2023 Jun;29(6):1448–1455. doi: 10.1038/s41591-023-02358-9. Epub 2023 May 29. PMID: 37248302; PMCID: PMC10287557.