

巴金森氏症的挑戰

文·圖／林靜嫻

全球人口日益老齡化，根據統計，至2030年為止，65歲以上的老年人口將占總人口的20%。神經退化性疾病將是現階段與未來老年化社會最重要的課題之一。巴金森氏症（Parkinson's disease）為最常見的神經退化性疾病之一，占60歲以上人口1-2%，發生率隨年齡增加而遽增，依據世界衛生組織（WHO）的統計資料，2019年全球約有850餘萬人患有巴金森氏病，其盛行率為每1萬人中，約有10人罹患巴金森氏病。

目前的治療方法

巴金森氏症的臨床表徵包括顫抖，肢體僵硬與行動遲緩，此疾病的發生主要是腦部多巴胺神經細胞的提早退化凋亡，以及神經細胞出現無法被分解的alpha-synuclein沉積（Lewy body），因為多巴胺不足因此出現上述表徵；另一方面，隨著罹病病程越久，病患也可能會出現記憶功能減退的認知功能下降，這些後期的非動作症狀比動作緩慢影響病患與照顧者更大。目前此病症的治療方法涵蓋如下：

1. 藥物治療：最常用的藥物是多巴胺受體激動劑，能夠增加腦中多巴胺的水平，減輕運動症狀。其他藥物包括抗膽鹼劑、抗氧化劑等。
2. 深腦電刺激術：這是一種手術治療，通過植入電極來刺激大腦深部的特定區域，以改善運動症狀。
3. 運動與物理治療：通過運動、伸展和物理療法等方式，可以改善肌肉僵硬、平衡問題和步態等問題。

臨床上的治療雖可以大幅改善病



兩幅插畫分別由前面和右側描繪了罹患巴金森氏症患者，面無表情、彎腰駝背、舉步維艱。此圖為William Richard Gowers繪製，首見於其1886年出版的《神經系統疾病手冊》（A Manual of Diseases of the Nervous System）。（取自<https://zh.wikipedia.org/w/index.php?curid=5458640>）

患動作症狀，但病情仍會隨病患年齡增加而益趨惡化。如前所述，此疾病的發生主要是腦部多巴胺神經細胞的提早退化凋亡，以及神經細胞出現無法被分解的alpha-synuclein沉積，病因與確切的病生理機轉目前尚未完全明朗。老化是最重要的誘發危險因子，隨著年齡增長，巴金森氏病的發生率與盛行率也隨之升高。

基因突變有致病風險

然而，約有十分之一的患者其罹患疾病的年齡早於50歲，這被稱為早發性巴金森氏症，其發病原因可能是多重的，包括基因突變、環境因素、毒素暴露等。隨著分子遺傳學的進步，目前已有數個致病基因的突變被證實是引起少數遺傳性巴金森氏症的致病基因，這些基因的基因變異位點也會增加大多數的偶發性（非遺傳性）巴金森氏症的致病風險。因此，研究這些基因產物在神經細胞的功能，可勾勒出導致多巴胺神經細胞退化的機制，釐清導致巴金森氏症的致病機轉包含粒線體功能降低、alpha-synuclein 蛋白質調節失衡、蛋白質降解系統降低、溶酶體作用減退等都會導致細胞中alpha-synuclein沉積，因而誘發疾病的進展。

致病基因新發現

過去數年，吾人以巴金森氏症最常見致病基因*LRRK2*為研究主軸，系列研究結果發現*LRRK2*基因是目前引起巴金森氏症病患最重要的致病基因。吾人建立了帶有人類為最常見的突變熱點的*LRRK2* G2019S基因轉殖果蠅與轉殖小鼠為疾病模式，發現*LRRK2*在G2019S突變的情況下會招募並活化GSK3beta激酶，導致下游tau蛋白磷酸化增加，使神經骨架microtubules不穩定，繼而神經細胞退化凋亡（*J Neurosci*, 2010）。進一步以此動物模式作為FDA藥物庫篩選平台，找出一系列可能有保護神經細胞退化的藥物，再以*LRRK2* G2019S基因嵌入小鼠模式作驗證，發現脂溶性高的降血脂藥物lovastatin藉由活化Akt/NRF2 pathway，抑制下游的GSK3beta活性，



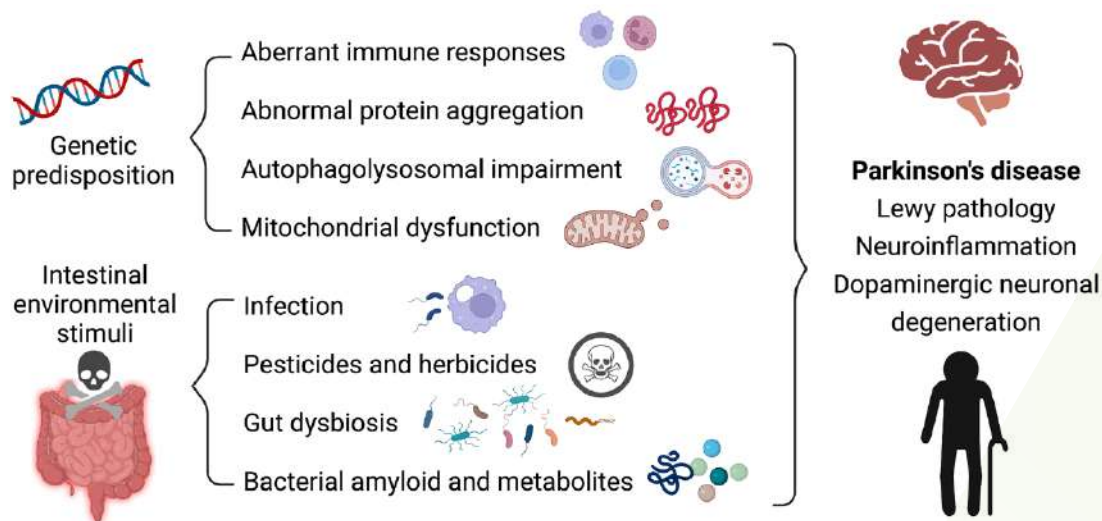
Jean-Martin Charcot (1825-1893) 在巴金森氏症的早期研究者中最為知名，被稱為「法國神經病學之父和世界神經病學先驅之一」，並將該疾病定名為「巴金森氏症」，以紀念James Parkinson醫師；1817年，英國醫師James Parkinson在其論文《論震顫性麻痺》（*An Essay on the Shaking Palsy*）中紀錄了六個震顫性麻痺的病例。（由未知，*American Journal of Insanity*, October, 1893。公有領域，<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6690967>）

減少tau蛋白的磷酸化，因此具有神經保護的效果（Hum Mol Genetics, 2016），後續亦啟動研究者發起之臨床試驗，將此降血脂老藥lovastatin於初期巴金森氏症病患進行雙盲之臨床試驗，以真實世界數據證明lovastatin據神經保護之潛力（Mov Disord, 2021）。同時，藉由建立基因剔除的*LRRK2*果蠅模式，我們發現*LRRK2*在神經細胞中藉由和Lava lamp作用，調控高基氏體與運輸蛋白dynein的結合，影響高基氏體在樹突的移動，進而影響神經樹突的分支與生長（J Cell Biology, 2015）。

2014年，吾人獲臺大醫院公費支持至加拿大英屬哥倫比亞大學（University of British Columbia）神經基因中心進行次世代基因研究，回國後，於2015年建立國內首創之涵蓋近100個巴金森氏症與相關退化性疾病的次世代基因定序NGS標的基因模組panel，釐清臺灣年輕型與家族型巴金森症家族協助的致病基因突變藍圖，為亞洲第一個完整探究年輕型與家族性巴金森症之基因與臨床表現型研究（Mov Disord, 2019）。後續更進一步以全外顯子定序分析近500個巴金森症家族，找出一新穎導致遺傳性巴金森症家族的致病基因*UQCRC1*，並以CRISPR/Caspase 9技術建立該基因突變之基因嵌入小鼠模式，進行致病機轉探討，證明此位於粒線體電子傳遞鍊第三複合物的蛋白突變，導致粒線體功能缺損與神經功能退化（Brain, 2020; Cell Rep, 2021）。

腸胃道症狀是前驅症狀

除了基因的因素之外，近年的病理研究指出，巴金森氏症之神經細胞中的致病蛋白alpha-synuclein堆積有部分從周邊腸道神經細胞開始，之後才傳遞至腦幹黑質之多巴胺神經細胞甚至大腦皮質。腸道菌-腸-腦軸線（microbiota-gut-brain axis）是串聯腸道微環境變化與腦部神經系統的重要橋樑，藉由腸-腦軸線調控大腦中樞神經系統之生理機能，誘發神經細胞凋亡，進而促進神經退化性疾病之進展。這些病理發現也呼應便秘等腸胃道症狀是在病患出現典型動作緩慢之前十幾年即已存在的前驅症狀，除便秘之外，腸躁症是一種常見的慢性腸胃功能失調疾病，特徵是嚴重腹痛伴隨著排便習慣改變，臺灣的發生率則約在10-20%之間，好發在20-40歲的年輕族群。近年許多證據指出腸躁症亦是巴金森氏症的危險因子。這也印證臨床上，腸胃道症狀早在動作出現緩慢之前即已存在的前驅症狀。近日研究顯示巴金森氏症患者腸道中的微生物菌相是誘導疾病的內在微環境危險因子。然而，腸道菌相失衡、腸道代謝體變化與宿主腸道黏膜性免疫反應等微環境變異，如何導致腸道神經叢退化，繼而藉由腸-腦軸之訊息傳遞，引發加速大腦中多巴胺神經的退化與路易士體的累積，為目前未解之難題。進一步的，腸道微環境如何與宿主基因變異交互作用導致alpha-synuclein 蛋白質調節失衡乃是目前最重要的研究



宿主基因變異與腸道微環境交互作用藉由不同分子機轉，殊途同歸的導致alpha-synuclein 蛋白質調節失衡，導致以多巴胺神經為主的細胞退化（圖取自Chen SJ and Lin CH. J Biomed Sci. 2022 Jul 27;29(1):54）。

課題（上圖）。

因此，吾人團隊亦對腸道微環境變化與長-腦軸致病機制深入探討。吾人發現腸道菌相在巴金森氏症病患和健康者之間有顯著差異，腸道菌屬*Bacterioides*的表現量與臨床嚴重程度及血液中發炎性細胞激素（TNF- α ）呈現正相關（J Neuroinflammation, 2019）。進一步利用小鼠動物實驗亦發現，帶有巴金森症易感基因LRRK2變異的小鼠，其腸道免疫與發炎體較同胎無基因變異對照小鼠易活化，透過激活TLR4-NF- κ B與TNF- α 誘發腸道發炎，與驅動中樞神經微膠細胞活化以及多巴胺神經退化（Mov Disord, 2022）。同時腸道菌代謝產物亦可以做為新穎之生物標記，在巴金森症患者血液中皆較健康對照組高，並與臨床嚴重度與特殊腸道菌表現相關，支持腸道微環境變化與疾病進程之關係，這些代謝物包括：短鏈脂肪酸（Neurology, 2022），紅肉中所含左旋肉鹼（Mov Disord, 2020）以及膽酸與色氨酸代謝物等（J Parkinsons Dis, 2022）。相關巴金森症腸-腦軸系列研究亦獲邀撰寫review article（J Biomed Sci. 2022; JFMA, 2022）。

精準治療有賴更多研究

隨著人口老齡化趨勢的加劇，巴金森氏症的發病率和患者數量也在逐漸增加。這意味著，需要更多的研究和創新，以找到以機轉為導向的治療，提供不同族群巴金森氏症患者的精準治療與運動建議，以面對全球老齡化所帶來的挑戰。（本專題策畫／臺大醫學院婦產科施景中教授）

延伸閱讀：

- [1]Chin-Hsien Lin, Pei-I Tsai, Ruey-Meei Wu, Cheng-Ting Chien. *LRRK2* G2019S Mutation Induces Dendrite Degeneration through Mislocalization and Phosphorylation of Tau by Recruiting Autoactivated GSK3 β . *J Neurosci* 2010;30(39):13138-49.
- [2]Lin CH*, Lin HI, Chen ML, Lai TT, Cao LP, Farrer MJ, Wu RM, Chien CT. Lovastatin protects neurite degeneration in LRRK2-G2019S parkinsonism through activating the Akt/Nrf pathway and inhibiting GSK3 β activity. *Hum Mol Genet.* 2016 May 15;25(10):1965-1978.
- [3]Chin-Hsien Lin*#, Chin-Hao Chang#, Chun-Hwei Tai, Mei-Fang Cheng, Yi-Chieh Chen, Ying-Ting Chao, Tse-Le Huang, Ruoh-Fang Yen, Ruey-Meei Wu. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Lovastatin in Early-Stage Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 2021 May;36(5):1229-1237.
- [4]Chin-Hsien Lin, Hsun Li, Yi-Nan Lee, Ying-Ju Cheng, Ruey-Meei Wu, Cheng-Ting Chien. Lrrk regulates the dynamic profile of dendritic Golgi outposts through the golgin Lava lamp. *Journal of Cell Biology* 2015 Aug 3;210(3):471-83.
- [5]Chin-Hsien Lin, Pei-Lung Chen, Chun-Hwei Tai, Hang-I Lin, Chih-Shan Chen, Meng-Ling Chen, Ruey-Meei Wu*. A clinical and genetic study of early-onset and familial parkinsonism in Taiwan: an integrated approach combining gene dosage analysis and next generation sequencing. *Movement Disorders* 2019 Apr;34(4):506-515.
- [6]Chin-Hsien Lin, Pei-I Tsai, Han-Yi Lin, Nobutaka Hattori, Manabu Funayama, Beomseok Jeon, Kota Sato, Koji Abe, Yohei Mukai, Yuji Takahashi, Yuanzhe Li, Kenya Nishioka, Hiroyo Yoshino, Kensuke Daida, Meng-Ling Chen, Jay Cheng, Cheng-Yen Huang, Shiou-Ru Tzeng, Yen-Sheng Wu, Hsing-Jung Lai, Hsin-Hsi Tsai, Ruoh-Fang Yen, Ni-Chung Lee, Wen-Chun Lo, Yu-Chien Hung, Chih-Chiang Chan, Yi-Ci Ke, Chi-Chao Chao, Sung-Tsang Hsieh, Matthew Farrer,* Ruey-Meei Wu* Mitochondrial *UQCRC1* mutations cause autosomal dominant parkinsonism with polyneuropathy. *Brain* 2020 Dec 5;143(11):3352-3373.
- [7]Chin-Hsien Lin*, Chieh-Chang Chen, Han-Lin Chiang, Jyh-Ming Liou, Chih-Min Chang, Tzu-Pin Lu, Eric Y Chuang, Yi-Cheng Tai, Chieh Cheng, Han-Yi Lin, Ming-Shiang Wu. Altered gut microbiota and inflammatory cytokine responses in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neuroinflammation* 2019 Jun 27;16(1):129. doi: 10.1186/s12974-019-1528-y.
- [8]Chin-Hsien Lin*, Han-Yi Lin, En-Pong Ho, Yi-Ci Ke, Mei-Fang Cheng, Chyng-Yann Shiue, Chi-Han Wu, Peng-Hsiang Liao, Angela Yu-Huey Hsu, Li-An Chu, Ya-Ding Liu, Ya-Hui Lin, Yi-Cheng Tai, Chia-Tung Shun, Han-Mo Chiu, Ming-Shiang Wu. Mild chronic colitis triggers Parkinsonism in LRRK2 mutant mice through activating TNF- α pathway. *Movement Disorders* 2022 Apr;37(4):745-757. doi: 10.1002/mds.28890.
- [9]Szu-Ju Chen, Chieh-Chang Chen, Hsin-Yu Liao, Ya-Ting Lin, Yu-Wei Wu, Jyh-Ming Liou, Ming-Shiang Wu, Ching-Hua Kuo*, Chin-Hsien Lin*. Association of Fecal and Plasma Levels of Short-

Chain Fatty Acids With Gut Microbiota and Clinical Severity in Parkinson Disease Patients. *Neurology*
. 2022 Feb 22;98(8):e848-e858.



林靜嫻 小檔案

臺大醫學系畢，臺大臨床醫學研究所博士，加拿大英屬哥倫比亞大學神經基因科學博士後研究。現任臺大醫院神經部主治醫師暨臨床教授、臺大醫學院分子醫學研究所合聘教授、臺大醫院醫學研究部規劃訓練組組長，以及臺灣動作障礙學會理事長、臺灣神經學會神經基因委員會主任委員、世界神經學會教育委員、世界動作障礙學會基礎神經科學委員會暨實證醫學委員會委員與泛太平洋地區執委。獲科技部傑出研究獎、臺大醫院年輕優秀傑出研究獎、第19屆有庠科技獎生技醫藥論文獎、科技部未來科技展 FUTEX「未來科技獎」、臺大醫學院「青杏醫學獎」及臺大醫院主治醫師傑出教學獎等多項榮譽。

國立臺灣大學醫學院 藥理學(科)研究所 誠徵 助理教授/副教授/教授

徵才
啟事

- 一、應徵資格：**
 1. 具有生物醫學相關領域之博士學位
 2. 博士後研究經驗至少一年或助理教授以上資歷
 3. 具有獨立研究能力及藥理學相關教學能力者
- 二、檢附資料：**
 1. 詳細履歷表及自傳
(含完整著作目錄、學術成就、學經歷證件影本、重要獲獎記錄及其他有助於瞭解申請者之資料)
 2. 過去教學及研究成果大綱
 3. 未來五年教學及研究計畫書
 4. 五年內代表著作至多4篇，且至少有一篇為第一作者或通訊作
(上述請以PDF電子檔依序排列，並於截止日前寄至藥理所聯絡人信箱)
 5. 推薦函三封：(請推薦人直接email至藥理所聯絡人信箱)
- 三、截止日期：**112年5月31日下午5時前寄達藥理所。
- 四、預定起聘日期：**113年2月1日
(實際將依本校新聘教師作業程序而定)
- 五、聯絡人：**沈艷默 小姐
信箱：momoshen@ntu.edu.tw
電話：886-2-23123456轉288328
地址：10051台北市中正區仁愛路一段一號11樓
No.1, Sec. 1, Jen Ai Rd., Taipei 100, Taiwan R.O.C.
網頁：<https://www.mc.ntu.edu.tw/pharmacology/Index.action>