

帕金森 新解答

帕金森氏症越來越常見，
不過最近在遺傳學與細胞學的
發現，加上其他突破，
提供了更好的治療方法。

作者 羅札諾 (Andres M. Lozano)
卡里亞 (Suneil K. Kalia)
翻譯 黃榮棋

帕金森氏症 (Parkinson's disease) 是最常見的神經病變之一。這個疾病是19世紀初期英國醫師帕金森 (James Parkinson) 首先描述的，他稱之為「震顫性麻痺」。根據聯合國的資料，目前全世界至少有400萬人罹患這種疾病。北美地區估計約有50~100萬名帕金森氏症患者，每年約有5萬人診斷出罹患此症。隨著全球老年人口增加，到了2040年，預計罹患帕金森氏症的患者就會加倍。的確，帕金森氏症及其他常見的老年神經退化性疾病，像是阿茲海默症與肌萎縮性側索硬化症，正逐漸取代癌症，成為頭號死因。但這個疾病不一定是老年人的專利：有一半的患者在60歲以後發病，另一半則在60歲之前。而且，診斷技術的提升讓專家漸漸了解，這個疾病在不到40歲的人身上也會發生。

研究人員與臨床人員目前還找不到可以延緩、阻

止或預防帕金森氏症的方法。治療方法的確有，包括藥物療法與深部腦刺激術（詳見50頁〈帕金森氏症的療法〉），但這些方法只能減緩症狀，而不能拔除病根。不過近年來的發展出現了曙光，特別是研究蛋白質功能的研究人員，已經發現邪惡蛋白質與帕金森氏症的遺傳根源。這些發現，燃起了找尋治療新法的希望。

一如它那19世紀病名所暗示，以及罹患帕金森氏症的知名人士如美國前司法部長雷諾 (Janet Reno)、拳王阿里 (Muhammad Ali) 與影星米高福克斯 (Michael J. Fox) 的宣導，許多人都知道，帕金森氏症的特徵是運動障礙，註冊商標包括手、臂與其他部位的震顫、肢體僵直、運動遲緩以及平衡協調障礙。此外，有些患者還有走路、說話、睡眠、排尿與性功能的障礙。

這些障礙源自神經元的死亡。受害細胞雖然很





多，而且遍佈整個腦子，但是黑質（substantia nigra）中會製造神經傳遞物多巴胺的神經元，受創最嚴重。這些多巴胺神經元是基底核（basal ganglia）重要的組成份子，基底核是深埋腦部的複雜迴路，負責微調與協調運動（見右欄〈腦中受帕金森氏症影響的區域〉）。黑質中多巴胺神經元剛開始死亡時，腦子雖無法彌補這些死掉的細胞，卻還可以正常運作。不過這些特化細胞死亡的數目一旦過半，腦子就再也無法掩飾；後果就像是沒了塔台的國際機場，參與運動控制的腦區，包括視丘、基底核與大腦皮質等，無法齊心合協的運作，於是就發生延遲、錯誤起步、半途而廢的現象，到最後混亂便無所不在。

使壞的蛋白質

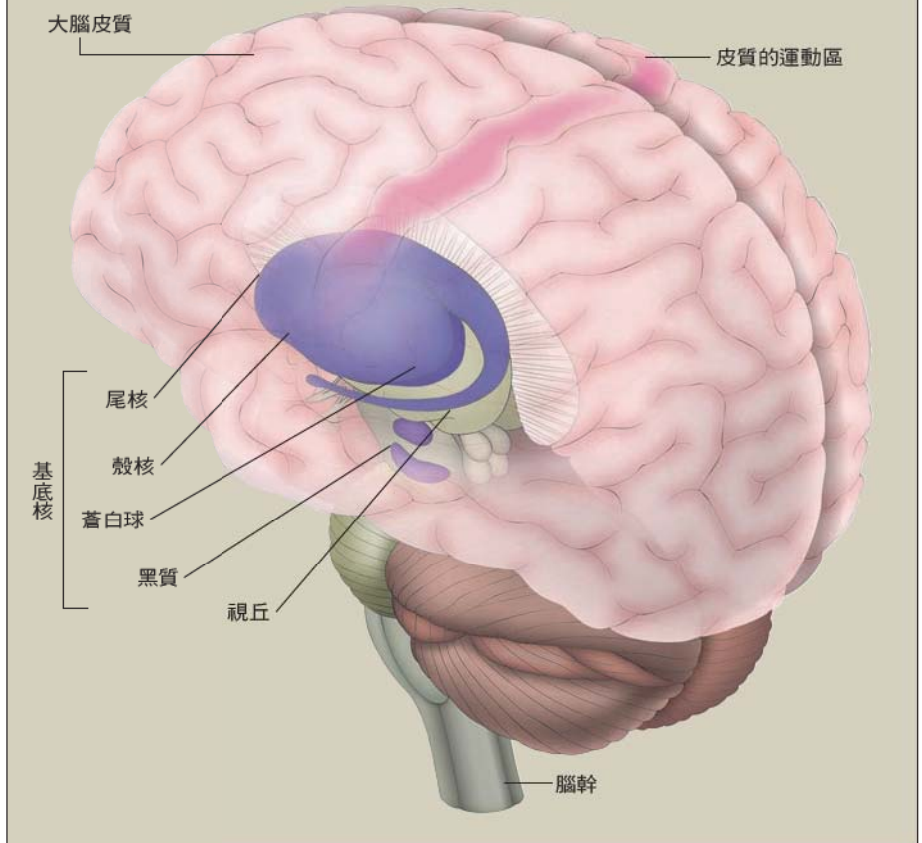
解剖許多帕金森氏症患者的屍體後發現，黑質多巴胺神經元中有堆積成塊的蛋白質。阿茲海默症與杭丁頓氏症患者也有這種蛋白質塊，但在帕金森氏症中稱為路易體（Lewy body），名稱得自1912年首度觀察到這種蛋白質的德國病理學者路易。一如其他神經退化性疾病的研究人員，研究帕金森氏症的人也在爭辯，這些蛋白質塊究竟會造成傷害，還是能夠移除神經細胞內的有毒分子，以保護神經元。不管立場如何，大多研究者認為，如果要了解帕金森氏症，非得先了解這

蛋白質與帕金森氏症

- 帕金森氏症是最常見的神經疾病之一，但目前還無法延緩、阻止或預防這種疾病發生。藥物與手術是兩種標準的治療方法，但只能減輕症狀。
- 最近有關蛋白質異常與帕金森氏症的遺傳發現，開啟了新的研究大道，也讓研究人員對於找出新療法感到樂觀。
- 蛋白質摺疊與清除系統的問題，似乎是帕金森氏症的關鍵，而造成這些問題的遺傳肇因，也已經真相大白。

腦中受帕金森氏症影響的區域

細胞死亡大多發生在腦中的黑質，這個區域控制著隨意運動，也與情緒的控制有關。剛開始時其他腦區還能加以彌補，但死掉的黑質細胞一旦超過50~80%時，腦中其他參與運動控制的區域，包括基底核的其他部位、視丘與大腦皮質等，再也無法合力運作，因此運動變得紊亂而無法控制。



些蛋白質的堆積不可。

這個細節逐漸浮現的故事裡，重心是兩個發生在細胞中的程序：蛋白質摺疊與蛋白質移除。細胞會根據DNA基因指令，將胺基酸串接成蛋白

質。蛋白質製造時，稱為伴護蛋白（chaperone）的分子會將蛋白質摺疊成應該呈現的立體形狀。這些伴護蛋白也會把攤開的蛋白質再摺疊回去。

伴護蛋白系統如果無法正常運作，原本摺疊就不正常、或重新摺疊但沒摺好的蛋白質，註定會由稱為泛素-蛋白分解體（ubiquitin-proteasome）系統清除。首先，泛素這種小蛋白質會接到畸形的蛋白質上，這個過程為稱泛素化（ubiquitinylation）。泛素標示的過程會一直重複，直到這個命運坎坷的蛋白質拖著不同長度的泛素鏈，這些泛素鏈就成了死亡之吻。泛

素鏈會將有這種標識的蛋白質通報給神經元的蛋白分解體（垃圾清理系統）。蛋白分解體就會將這個有標示的蛋白質，分解成各種胺基酸。以色列科技學院的席嘉諾佛（Aaron Ciechanover）與赫西柯（Avram Hershko），以及美國加州大學爾灣分校的羅絲（Irwin Rose），因為研究這個系統，共同獲頒2004年諾貝爾化學獎。

許多科學家在過去幾年開始相信，泛素與泛素-蛋白分解體系統的功能受阻，會造成帕金森氏症。他們認為這種疾病產生的過程可能是這個樣的：黑質神經元受到某種形式的傷害，引發了一連串的細胞逆境。這些逆境造成許多摺疊錯誤的蛋白質聚集起來。蛋白質堆積剛開始或許能夠保護細胞，因為所有變節的蛋白質都聚在一起，可以避免在細胞其他地方作怪。之後伴護蛋白會重新摺疊這些蛋白質，而清除系統則移除無法重新摺疊的蛋白質。摺疊不良的蛋白質，如果產量遠超過細胞清除的能力，問題就來了，泛素-蛋白分解體系統開始受到抑制，伴護蛋白消耗殆盡，毒性蛋白堆積起來，神經元跟著死亡。

支持這個假說的研究人員認為，這個理論可以解釋兩類帕金森氏症。估計約有95%的患者受難於偶發性疾病，屬於遺傳與環境複雜互動下的結果。當易發病遺傳體質的人碰上了某些環境因子，例如殺蟲劑或其他化學物質（見右欄〈環境元兇〉），這些人的黑質神經元，會比其他人更容易受逆境所傷害，摺疊錯誤的蛋白質也堆積得更多。其餘5%患者的帕金森氏症，則可能幾乎完全是受遺傳的控制。過去八年來的發現，指出了突變和錯誤蛋白堆積或細胞保護機具缺失有關。這些遺傳上的見解，是這個領

域多年來最令人振奮的發展。

遺傳元兇

1997年，美國國家衛生研究院的波利摩羅普洛斯（Mihael H. Polymeropoulos）及同事，研究義大利與希臘家庭中，出現家族遺傳性帕金森氏症的患者，在 α -synuclein這種蛋白質的基因中，找到一種基因突變。這種突變屬於自體顯性突變，意思就是說，只要從父親或母親遺傳到這種突變，就可以造成疾病。 α -synuclein基因的突變極罕見，而且對全球這麼多帕金森氏症患者來說也不顯著，在患者中所佔的比例遠低於1%。但是

發現蛋白質與帕金森氏症之間的關聯，引發了許多研究。部份原因是因為不管 α -synuclein蛋白是否正常，都是蛋白堆塊中的一種蛋白質。研究人員認為，進一步了解突變如何造成帕金森氏症，或許可以提供一些線索，了解偶發性疾病患者腦中，製造多巴胺的黑質細胞路易體的形成機制。

α -synuclein基因製造的蛋白質很小，只含有144個胺基酸，據信與細胞間的訊號溝通有關。突變會造成蛋白質胺基酸序列的微小變化。事實上，目前已知有幾種這樣的突變，其中兩種會造成序列上某一個胺基酸改變。果蠅、線蟲與小鼠的研究顯示，

環境元兇

環境因素可能造成帕金森氏症的想法，已經提出數十年了，但一直到1980年代初期，美國加州森尼維耳市的帕金森氏症研究所的蘭斯頓（J. William Langston），在研究舊金山灣區的一群吸毒者之後，才找到證據。這些年輕的毒癮者在吸食了一種合成的海洛英中國白粉（China white）後數天，就出現了類似帕金森氏症的症狀。後來發現，這批毒品當中含有稱為MPTP的雜質，這種物質會殺死黑質腦區的神經元。經過治療之後，這些後來稱為「冰凍人」的患者中，有些恢復了部份的運動控制；但多數患者依舊無法恢復。（請見延伸閱讀4）

研究人員後來繼續尋找有類似效果的化合物，到了2003年，美國環境健康科學研究所撥款2000萬美元，大力推動尋找帕金森氏症環境肇因的研究。目前流行病學與動物研究指出，帕金森氏症與各種殺蟲劑、除草劑與殺菌劑，包括巴拉刈（paraquat）與錳乃浦（maneb）的大量接觸有關



有一些殺蟲劑，包括在有機農場中慣用的殺蟲劑，可以在動物的身上造成類似帕金森氏症的症狀。

聯。美國艾萊利大學的格林納邁爾（J. Timothy Greenamyre）也從動物研究發現，暴露在有機農場常使用的天然的殺蟲劑魚藤酮（rotenone）之下，可能會誘導蛋白質聚集、使得製造多巴胺的神經元死亡，同時抑制細胞能量製造的胞器，而造成運動缺失。

有些物質會引發帕金森氏症，有些物質則具有保護作用。專家現在接受抽菸與喝咖啡多少具有保護作用的說法，不過抽菸的其他風險遠遠超過這個保護作用。

帕金森氏症的療法

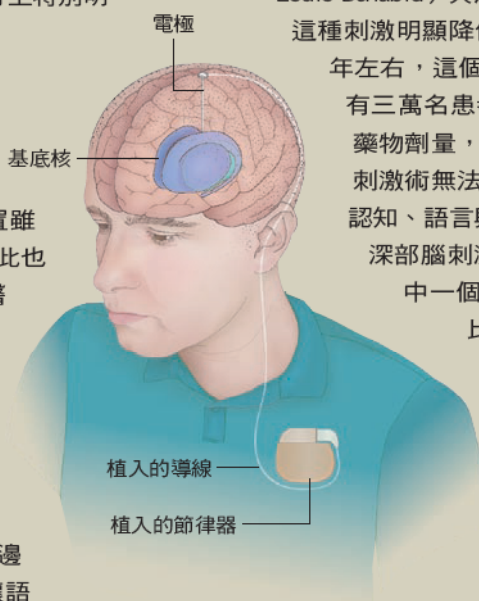
醫師治療帕金森氏症的基本療法有兩種，這兩種方法都可能產生明顯的改善，但也有害處，所以患者與研究人員都還在積極尋找新的醫療策略。

藥物治療

主要的治療包括模擬多巴胺的藥物、用來在腦內產生多巴胺的化合物（像是左多巴），以及抑制多巴胺分解的藥物。另外幾種藥物則作用在受到疾病影響的非多巴胺系統，包括透過乙醯膽鹼與麩胺酸這些神經傳遞物來作用的系統。這些藥物中有許多在疾病初期階段有幫助，但持續使用卻可能造成問題。長期使用最主要的副作用是會在運動良好時期與無法動彈、震顫與僵直時期來回擺盪不定，無法預測。此外，有些藥物會造成不自主的抽搐與扭動，稱為運動困難（*dyskinesias*），這種狀況在年輕患者身上特別明顯，會造成生活上嚴重失能。

深部腦刺激術

20世紀初，研究人員發現，破壞腦部運動路徑的少數細胞，可以減低帕金森氏症患者的震顫。這種處置雖然常會造成肌肉衰弱，不過患者寧可如此也不喜歡震顫。後來到了1938年，外科醫師破壞了基底核，發現到這樣更能改善帕金森氏症患者的症狀。情形似乎是，除掉行為不檢的細胞（也就是不該活躍或太活躍的細胞），顯然能讓腦子其餘部位正常運作。遺憾的是，新增傷害並不是完美的解決辦法。破壞的位置如果不夠精確或是牽扯到雙邊的腦區，有可能會造成嚴重傷害、破壞語



言能力，以及造成認知問題。

1970年代的研究人員發現，以高頻率電訊刺激這些部位，可以模擬破壞的效果，但不會產生副作用。現在有各種不同形式的深部腦刺激術，應用在許多神經病變。就帕金森氏症患者而言，電極會放在兩個基底核部位：蒼白核與視丘下核，然後連接到置於胸部的脈衝產生器（如圖）。節律器通常會送出持續90微秒的三伏特電脈衝，每秒最快可以送出185次，每隔五年必須要更新電池。

這個技術的先驅是法國格勒諾勃大學的班納比德（Alim Louis Benabid）與波拉克（Pierre Pollak），他們的報告指出，這種刺激明顯降低了震顫與僵直的現象。的確，在過去10年左右，這個技術已經變成了主要的治療方法，估計約有三萬名患者接受了這項手術。有些患者因此降低了藥物劑量，有些則完全停止服用藥物。只不過深部腦刺激術無法阻止疾病的惡化，也無法減輕可能產生的認知、語言與平衡的問題。

深部腦刺激術雖然成功，卻還是有許多的問題，其中一個就是我們並不確定蒼白核或視丘下核就是比較好的目標。另外，還必須要確定電能改善帕金森氏症的真正電學與化學機制，目前有許多資料是互相矛盾的。例如，研究人員一直認為深部腦刺激術與破壞的作用方式相同：兩者都會造成細胞的不活化。但最近研究人員卻發現，深部腦刺激術似乎會讓細胞產生更多神經衝動。

如果突變 α -synuclein 的產量很高，就會造成多巴胺細胞退化與運動缺失。其他研究則顯示，突變的 α -synuclein 無法正常摺疊，而且會堆積在路易體。突變的 α -synuclein 也會抑制泛素-蛋白分解體系統，因而不受蛋白分解體分解。此外，最近的證據也逐漸顯示，額外的正常 α -synuclein 基因可以造成帕金森氏症。

1998年，也就是發現 α -synuclein 突變後的一年，日本順天堂大學的水野美邦與慶應大學的清水信義，在另一群家族遺傳性帕金森氏症患者身

上，找到了第二個突變基因 *parkin*。這種突變大多在40歲以前診斷出帕金森氏症的患者身上發現；越早發病的人越有可能是因為 *parkin* 突變的結果。這種突變屬於自體隱性突變，雖然從雙親身上各遺傳一個突變基因的人最終會發病，但只帶一個缺失基因的人，罹患帕金森氏症的風險也會比較高。*parkin* 突變似乎比 α -synuclein 基因的突變更常見，但目前還沒有足夠的統計數字能夠證實。

parkin 基因所產生的蛋白質稱為帕金森蛋白（*parkin protein*），它帶有許

多蛋白質都有的一些胺基酸序列（稱為功能區）。最有趣的是兩個稱為RING的功能區，有RING功能區的蛋白質都參與了蛋白質分解的過程。現在的研究發現指出，在類帕金森氏症患者身上，神經元死亡的原因，有部份是因為蛋白質清除系統的泛素化過程出了問題，因為帕金森蛋白會將泛素接到摺疊錯誤的蛋白質，沒有這個步驟，就不會有泛素的標示，蛋白質就無法清除。最近我們的研究指出，路易體中一種稱為BAG5的蛋白質，可以和帕金森蛋白結合，並抑制帕金森蛋白

的功能，造成多巴胺神經元的死亡。

有趣的是，在某些*parkin*突變的帕金森氏症患者身上，並沒有發現到黑質神經元有路易體。這項觀察顯示，除非泛素接到蛋白質的過程正常運作，蛋白質可能不會聚在一起。這項觀察也暗示，有害蛋白質沒有聚集在路易體時，可能會為細胞帶來災難。因為*parkin*突變的患者很早就會出現帕金森氏症，可能是因為他們缺乏一開始時，將有毒的蛋白質堆積以隔離的保護作用。

其他新近的發現，則凸顯更多遺傳造成的細胞機具的混亂。2002年，荷蘭鹿特丹伊萊茲馬斯醫學研究中心的波尼法蒂（Vincenzo Bonifati）及同事，在荷蘭與義大利的家族中，找到了一種叫*DJ-1*基因的突變。這種突變像*parkin*，會造成自體隱性遺傳的帕金森氏症。研究人員也在家族遺傳性帕金森氏症患者身上，發現到另一種叫做*UCHL1*基因的突變。《科學》有一篇文章指出，*PINK1*基因的突變可能會造成黑質神經元的代謝缺失與死亡。另一項研究則找到一種叫*LRRK2*的基因，這個基因會製造一種叫做震顫素（dardarin）的蛋白質（患者來自法國與西班牙交界的巴斯克區域，當地居民稱這種症狀為dardarin，意指「震顫」）。這種蛋白質也與代謝有關，而且出現在家族遺傳性的帕金森氏症患者中。不過，研究人員只要再一些時間，就可以真正了解這些突變是怎麼造成問題的。

治療新路

從上述看法中所提及的分子來看，藥物有可能藉由改變或試著模擬這些分子的活性，來減少細胞死亡，因此這些發現不僅可以用來減輕症狀，甚至還真的可以限制神經的退化，防止

疾病繼續惡化。

這個策略產生了兩個引人注目的結果。研究顯示增加黑質神經元中的泛素，可以防止突變的 α -synuclein在動物身上造成的神經退化。最近以果蠅來研究帕金森氏症的結果指出，刺激泛素活性的藥物，可以保護細胞免受神經毒性之害。也許有天會發展出泛素類型的藥物，以抑制人類神經的退化，或設計出基因療法來促進製造必要的泛素。此外研究人員也發現，增加細胞裡正常帕金森蛋白，可以保護有害的、錯誤摺疊蛋白質所造成的神經退化。不過，要確定這樣的干預能否用在人身上，則還需要更多的研究。

除了研究蛋白質以及相關的遺傳新發現，所得到的初步線索外，研究人員也開始將神經生長因子注入腦中。這些化合物會促進神經元的生長與分化。這些物質不僅能緩和症狀，也可能保護神經元免受傷害，甚至讓受傷的細胞恢復功能。

例如有一個領域的動物研究暗示，有一類稱為神經膠源細胞衍生神經營養因子（GDNF）的蛋白質，可以增強受傷多巴胺神經元的生存能力，並改善類帕金森氏症的症狀。英國布里斯托芙蘭切醫院的吉爾（Steve Gill）及同事，進行了小規模的臨床研究，讓帕金森氏症患者使用GDNF。外科醫師將導管伸入腦左右兩邊的紋狀體，那裡是接受黑質神經元釋出多巴胺的主要基底核腦區。然後在患者腹部裝設泵浦，讓微量的GDNF持續灌流到腦部。泵浦儲存的GDNF足夠用

一個月，回診時可以利用針頭刺穿皮膚，以補充泵浦的GDNF。

這一小群患者的初步結果顯示症狀得到改善，而正子斷層掃描則指出，紋狀體與黑質多巴胺的吸收也有些進步。但最近較大規模的臨床實驗結果卻不具說服力：接受生理食鹽水治療的患者，疾病惡化的程度並沒比接受GDNF治療的患者快。雖然如此，我們許多從事這方面研究的人認為，這個方法仍值得繼續。第一次嘗試不成功的療法並不罕見。像左多巴剛開始時，不僅沒看到療效，還只見著副作用，現在卻是治療帕金森氏症的主要方法之一。

其他的研究人員則利用基因療法，來代替以手術方式投送GDNF，希望投送的基因能夠長期供應神經生長因子。美國芝加哥拉許醫學中心的柯多爾（Jeffrey H. Kordower）與瑞士聯邦理工學院神經科學研究所的艾畢雪（Patrick Aebischer）及同事，建造了一種可以攜帶GDNF基因的慢病毒（lentivirus），再將它投送到四隻有類帕金森氏症猴子中製造多巴胺的紋狀體細胞。結果令人注目：猴子的運動問題顯著改善，而且注射MPTP之後也不受影響。MPTP是一化合物，對黑質多巴胺神經元是有毒的。投入的基因引發細胞製造蛋白質長達六個月，之後實驗就停止了。根據這些實驗，美國聖地牙哥腦基因公司（Ceregene）的科學家，利用類似技術投送屬於GDNF的一種蛋白質neurturin。這項研究雖然還沒達到臨

關於作者

羅札諾與卡里亞一起合作研究帕金森氏症的各個面向，已經好幾年了。羅札諾出生於西班牙，在加拿大渥太華大學取得醫學學位，現在是多倫多大學與多倫多西區醫院立體定向與功能性神經外科的教授與塔斯克講座教授。羅札諾致力於了解帕金森氏症的病因與研發新的外科手術治療方法。卡里爾最近剛在羅札諾的指導下，完成博士學位，他的研究重心是泛素在帕金森氏症扮演的角色。

床實驗階段，研究人員計畫仍為人類患者試驗一種類似neurturin的基因。

還有其他的治療方法正在研究。美國舊金山Avigen公司的班奇維茲（Krys Bankiewicz）發現，在動物的紋狀體置入芳香類胺基酸脫羧酶的基因，可以促進這個腦區的多巴胺產量。這個方法會減輕大鼠與猴子類似帕金森氏症的症狀。人類臨床實驗已經獲准，不久就會開始進行。

美國康乃爾大學的卡普立特（Michael Kaplitt）團隊採取不同的攻勢。多巴胺的喪失，會讓製造興奮性神經傳遞物麩氨酸的神經元太活化，因而過度刺激目標，造成運動障礙。卡普立特的團隊利用基因療法，關閉黑質多巴胺釋放不足而過度活化的腦區，包括基底核的視丘下核。他們將會進行人體實驗，利用病毒攜帶麩氨酸脫羧酶（製造抑制性神經傳遞物GABA重要酵素）到這些腦區，希望製造出來的GABA可以冷卻興奮過度的細胞，因而平緩帕金森氏症的運動障礙。在這些實驗中，他們將頭髮一般粗細的管子，從患者頭顱頂部約硬幣大小的孔洞伸入。攜帶基因的病毒將會經由這條管子進入視丘下核。改變後的細胞所釋出的化學物質，應該不只會讓這個區域過度活化的細胞安靜下來，還可能會擴散到其他過度活躍的腦區。

在可能的療法中，利用移植的細胞來取代死亡的細胞，或許是最受爭議的。這個想法是移植胚胎或成體幹細胞，將這些未分化的細胞誘變成製造多巴胺的神經元。因為胚胎幹細胞來自體外受精後幾天的胚胎，因此極具爭議。成體幹細胞則比較少道德問題，但有些科學家相信，這些細胞比較不容易研究。

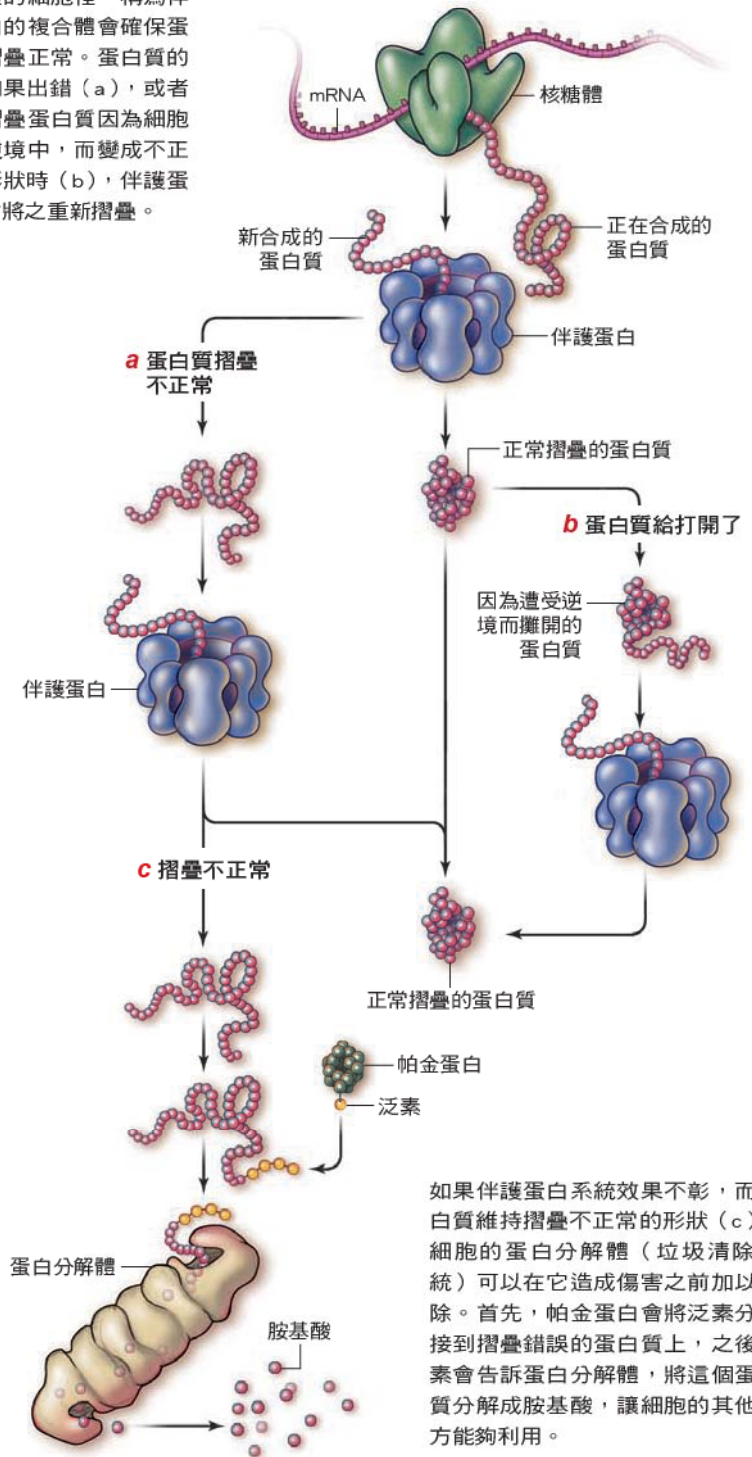
將未分化細胞誘變成可以製造巴多

蛋白質與帕金森氏症

由摺疊錯誤的蛋白聚集成塊的路易體，幾十年來就已經知道是帕金森氏症的註冊商標。但科學家還不知道這些蛋白質堆是具有保護作用（讓這些有毒蛋白不會作

正常細胞的蛋白質摺疊

在健康的細胞裡，稱為伴護蛋白的複合體會確保蛋白質摺疊正常。蛋白質的摺疊如果出錯（a），或者正常摺疊蛋白質因為細胞處於逆境中，而變成不正常的形狀時（b），伴護蛋白就會將之重新摺疊。

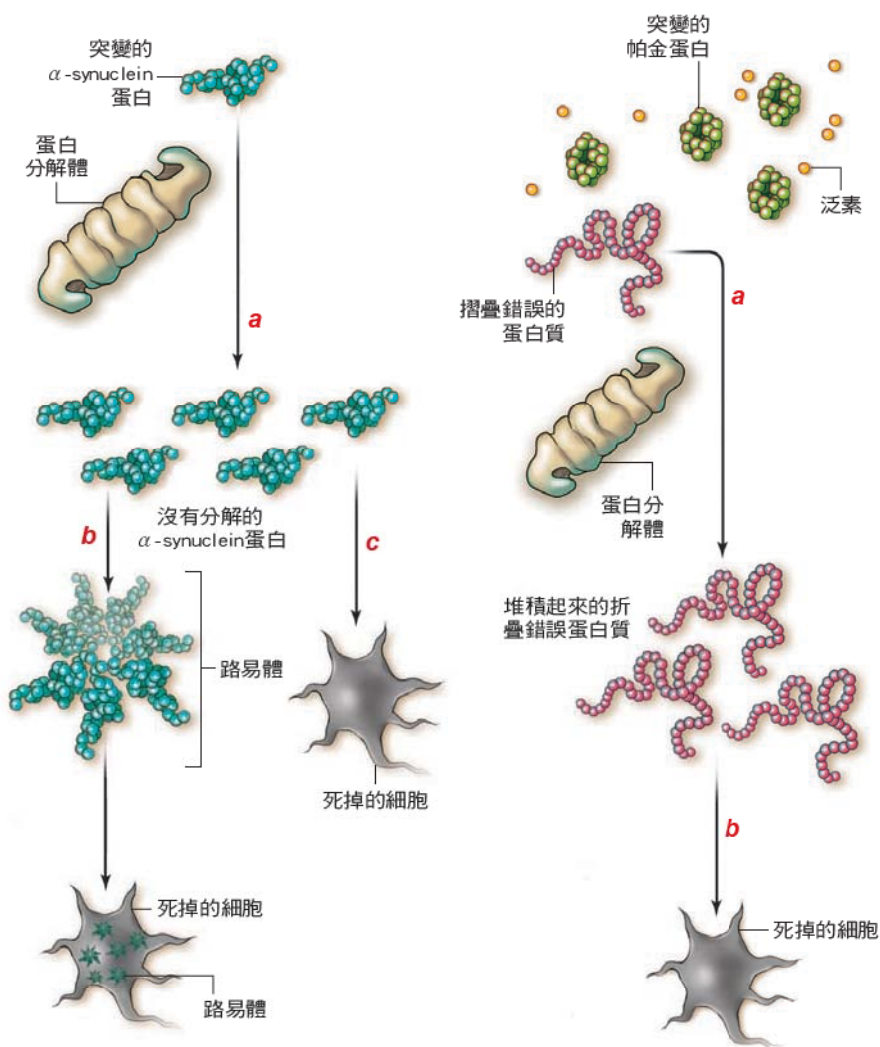


如果伴護蛋白系統效果不彰，而蛋白質維持摺疊不正常的形狀（c），細胞的蛋白分解體（垃圾清除系統）可以在它造成傷害之前加以清除。首先，帕金森蛋白會將泛素分子接到摺疊錯誤的蛋白質上，之後泛素會告訴蛋白分解體，將這個蛋白質分解成胺基酸，讓細胞的其他地方能夠利用。

怪)? 還是它們最後會使得神經元死亡? 不過, 目前可以確定的是, 蛋白質的問題造成了這種要命的疾病。

帕金森氏症什麼地方出了錯?

帕金森氏症患者的伴護蛋白與蛋白分解體系統有所缺失, 不過原因還不很清楚。如果伴護蛋白的運作跟不上壞蛋白產生的速度, 或者是蛋白分解體系統無法即時將壞蛋白分解, 會使得摺疊錯誤的蛋白質堆積在細胞裡。堆積的結果可能會傷害或殺死受影響的神經元。最近的遺傳研究暗示, 兩種突變蛋白: α -synuclein (下圖左) 與帕金蛋白 (下圖右), 可能助紂為虐, 破壞伴護蛋白與蛋白質清除系統。



α -synuclein 基因中十分罕見的突變, 製造出來的蛋白質不會受到蛋白分解體分解 (上圖 a), 而引起帕金森氏症。路易體可能具有保護作用, 讓突變 α -synuclein 聚集到路易體去 (上圖 b), 剛開始似乎讓這些蛋白質比較不具殺傷力, 因為相較之下, 許多 α -synuclein 在神經元裡到處亂跑, 會迅速讓神經元死亡 (上圖 c)。

而突變的帕金蛋白則無法將泛素接到摺疊錯誤的蛋白質上, 因此蛋白分解體不會將蛋白質分解掉 (上圖 a), 最終使得細胞死亡 (上圖 b)。突變的的帕金蛋白不會形成路易體。

胺的細胞, 在分子線索以及方法上雖然有重大的進展, 但沒有人知道, 各種移植策略是否真如預期的那般有效。臨床試驗目前最有意義的方法, 是利用從胚胎取得材料所進行的試驗。目前已經可以將數十萬個能產生多巴胺的細胞, 移植到病患腦中。不過, 功能效益既不顯著、也不一致, 而且還可能引發嚴重的不良後果, 包括運動困難 (無法控制的運動抽搐與扭動)。科學家正試圖了解移植效果為什麼沒那麼好, 以及導致副作用的原因。不過, 美國暫時不會再有移植細胞的人體試驗。

最後, 研究人員持續在研究與改善深部腦刺激的基本方法: 電脈衝的應用。幾個月前, 法國奧塞 CEA 周利歐醫院的帕爾飛 (Stephane Palfi) 及同事報告說, 輕微刺激腦表面, 可以改善狒狒的帕金森氏症症狀。法國與其他國家正在進行臨床試驗, 以確定這種手術對人類是否也一樣有效。

帕金森氏症的相關問題雖然還有很多並不明朗, 但僅僅過去幾年就出現的遺傳與細胞學見解, 是十分令人振奮的。這些見解為療法帶來新希望, 可結合現有的療法來延緩疾病的惡化, 並加強控制這個不幸的疾病。SA

黃榮棋 長庚大學生理學科副教授, 主要研究哺乳動物生理時鐘與細胞離子通道表現。

延伸閱讀

1. Parkinson's Disease, Parts 1 and 2. A. E. Lang and A. M. Lozano in *New England Journal of Medicine*, Vol. 339, pages 1044~1053 and pages 1130~1143; October 8 and October 15, 1998.
2. Genetic Clues to the Pathogenesis of Parkinson's Disease. Miguel Vila and Serge Przedborski in *Nature Medicine*, Vol. 10, pages S58~S62; July 2004.
3. Neurodegenerative Diseases: A Decade of Discoveries Paves the Way for Therapeutic Breakthroughs. Mark S. Forman, John Q. Trojanowski and Virginia M-Y Lee in *Nature Medicine*, Vol. 10, pages 1055~1063; 2004.
4. 《喚醒冰凍人》(2005), 蘭斯頓與帕佛利曼著, 洪蘭譯。遠流出版社, 台北市。