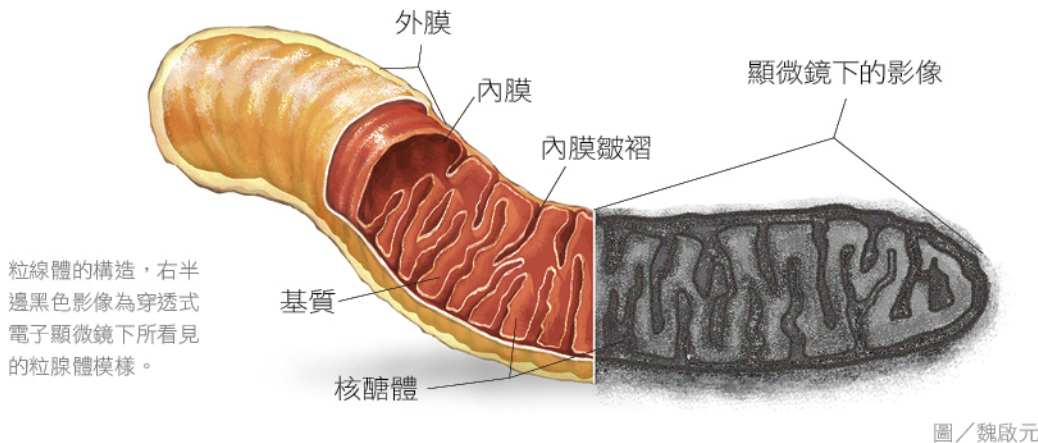


神經細胞發電機組汰舊換新

粒線體與巴金森病治療的新契機

文/姜欣慧

粒線體堪稱人體細胞的發電機，科學家發現巴金森病與神經細胞內粒線體功能衰退有關。循著粒線體凋亡代謝的途徑以及粒線體可以跨細胞支援的特性，科學家開始在粒線體找答案。近來幾篇研究報告都顯示，「粒線體治療」確實很有機會將巴金森治療從症狀治療的治標時代推進到積極治本、扭轉病程的新境界。



十九世紀初，巴金森醫師第一次提出巴金森病的臨床報告，近兩個世紀以來，醫學界一直致力於研究尋找巴金森病的病因，希望從中找出治療這種疾病的療法。

根據近十年來的研究，醫學界普遍

認為，巴金森病的致病機轉，與粒線體（mitochondria）的功能障礙和氧化壓力有關。由於巴金森病是一種退化性疾病，而粒線體是細胞中主要的氧化壓力來源，因此，巴金森病與粒線體之間，必存在著密不可分

參考資料：

1. Bonifati, V., et al., 2003. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 299, 256-259.
2. Perry TL, et al., 1982. Godin DV, Hansen S. Parkinson's disease: a disorder due to nigral glutathione deficiency? *Neurosci Lett*. 1982 Dec 13;33(3):305-310.
3. Floor, E., Wetzel, M.G., 1998. Increased protein oxidation in human substantia nigra pars compacta in comparison with basal ganglia and prefrontal cortex measured with an improved dinitrophenylhydrazine assay. *J. Neurochem.* 70, 268-275.
4. Hauser D, Hastings T. 2013. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease and monogenic parkinsonism. *Neurobiology of Disease*; 51: 35.
5. Charleen T. Chu., et al., 2013. Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells. *Nat Cell Biol.* Oct;15(10):1197-205. doi: 10.

負責製造多巴胺的細胞位於中腦黑質部。



的關係。

粒線體既是導致巴金森病的主因，當然也可能成為解救巴金森病患者的新契機，可謂「成也粒線體，敗也粒線體」。

細胞的發電廠—粒線體

首先，讓我們先認識一下粒線體吧！

在人體細胞的細胞質中，含有許多不同類型態的細胞器（簡稱胞器），各個胞器都是各自獨立，透過生物膜與細胞中其他部分分隔開，是一種細胞內部的亞細胞結構。不同類型的胞器具有其個別獨立功能。「粒線體」便是人體細胞中的一種胞器，在細胞中負責進行一連串的生物化學反應，藉由電子的傳遞，將食物中的碳水化合物轉換成細胞所需的能量ATP。因此，我們可以將粒線體比喻為細胞的「發電廠」。

人類細胞中的粒線體含量，從數百到數千個不等，能量需求越大的細胞所含的粒線體也越多，例如神經細胞或肌肉細胞。

細胞發電廠也會排放有毒廢棄物

粒線體這座發電廠在能量產生過程中，也會產生有毒廢棄物，如：活性氧物質（reactive oxygen species, ROS）和自由基（free radicals）。這些廢棄物會傷害細胞中的蛋白質、脂質、醣類及核酸（DNA、RNA），也就是造成所謂的氧化壓力（oxidative stress）。

雖然粒線體本身具備去除活性氧和自由基的物質，可避免這些有毒廢棄物外洩。但是隨著年齡的增長，機能衰退的粒線體除去活性氧的能力降低，因此排出的活性氧就逐漸增加。再加上粒線體的DNA是裸露的DNA分子，外圍並沒有組蛋白保護，而且粒線體DNA修補系統的功能並不完善，所以粒線體DNA容易持續遭受氧化性破壞，而這些氧化性破壞往往是無法修復的。

因此，一旦粒線體製造能量的功能發生障礙，還是會繼續製造更多活性氧分子和自由基，這樣的惡性循環會使得生物能量漸減，並使細胞逐漸老化、死亡。

粒線體和巴金森病之間，又存在著甚麼樣的關係呢？讓我們先從巴金森病的致病成因開始了解。

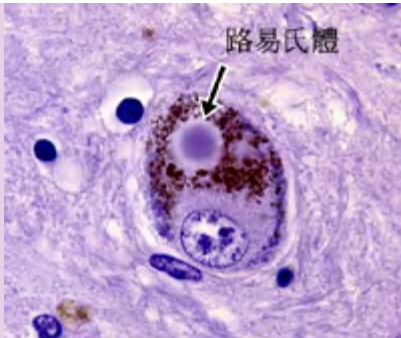
巴金森病與粒線體

巴金森病是一種退化性疾病，研究人員發現巴金森病患者腦中的神經傳遞物質「多巴胺」的含量明顯比正常人少很多；究其原因，是因為中腦的黑質組織內負責分泌多巴胺的神經細胞退化死亡所致。

正常的黑質組織內，含有大約二十萬個多

路易氏體

巴金森患者的神經細胞，可看到路易氏體（黑色箭頭處的紫色圓形）「霸佔」了神經細胞的大量空間。



圖片來源：<http://neuropathology-web.org>

多巴胺神經細胞，由於這些神經細胞含有黑色色素，這群神經細胞所在的區域呈現黑色，故稱之為黑質緻密部（SNpc）。巴金森病患者的黑質細胞會出現退化。

多巴胺細胞可分泌多巴胺，負責傳遞訊息，協助大腦控制身體運動的協調性。如果這些神經細胞只有些微的退化，還不至於引起任何運動障礙；但是當多巴胺神經細胞分泌的多巴胺濃度低於正常人的百分之六十至七十，就會出現巴金森病的症狀。

為什麼巴金森病患者的黑質組織，無法製造足夠的多巴胺呢？

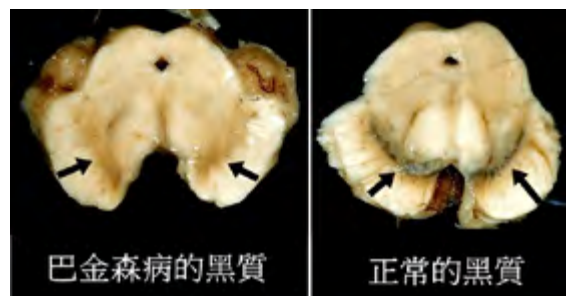
根據兩篇發表於1989及1991年的研究指出，巴金森病患的黑質緻密部中的粒線體複合體 I（mitochondrial complex I），有缺損的現象。一篇發表於2003年Science《科學》的研究則指出，非遺傳性巴金森病的主要起因，是粒線體複合體 I 的功能衰退，引起alpha-Synuclein的凝聚，而形成路易氏體（Lewy body）。路易氏體的累積會加速神經細胞的退化死亡，因而降低多巴胺的製造，一旦多巴胺含量下降太多，就會出現巴金森

病的症狀。

根據一篇發表於1982年的研究，巴金森病患者的黑質緻密部所含的抗氧化劑glutathione（GSH）顯著地減少，而且隨著病程的進展越來越少。還有研究指出，在巴金森病早期尚未出現症狀之前，GSH 便有減少的現象，而此現象僅發生於腦部黑質。

此外，研究人員也發現，在巴金森病患者黑質緻密部中，受到氧化壓力而產生的脂質、蛋白質和DNA氧化物，有增加的趨勢。這說明了氧化壓力在巴金森病患的黑質退化過程中，扮演一個重要的角色；而導致氧化壓力增加的原因，即是粒線體複合體 I 的功能衰退所致。

雖然遺傳性巴金森病的比例並不高，但是根據2004年的研究發現，隱性遺傳或早發型的巴金森病，與Parkin、PINK1或DJ-1基因的突變或缺損有關。而這三種基因與粒線體的完整性及功能有關。研究人員發現許多隱性遺傳或早發型巴金森病患者缺少這些基因，或是基因發生突變。



多巴胺細胞帶有黑色色素，正常人的黑質有明顯的黑色（右圖），巴金森病患者的黑質顏色較模糊分散，看不出明顯的黑色聚集（左圖）。

圖片來源：<http://neuropathology-web.org>

以上的研究成果相繼提出後，醫學界開始將粒線體視為解開巴金森病之謎的鑰匙；「粒線體治療」也開始成為巴金森病療法的研發新方向。

治療巴金森病的新契機

目前，巴金森病患者的治療方式，多僅限於症狀治療。

患病初期，患者通常會服用短效型及長效型的多巴胺製劑，以補充體內缺乏的多巴胺。但是隨著多巴胺神經細胞死亡的數量越來越多，劑量需要隨之往上調整，有些病患會出現藥物波動甚是開關現象。至於DBS手術治療，只能改善症狀延緩病情，依舊無法扭轉病程。

近年來，研究發現粒線體與巴金森病有密切的關係之後，研究人員開始思考：如果汰換細胞內發生問題的粒線體，或是補充功能正常的粒線體，或許可以達到治本的效果。

根據一篇2013年發表的最新研究報告顯示，研究人員已發現細胞銷毀受損粒線體的途徑。由於巴金森病患者的問題就在於無法擺脫受損粒線體，而飽受粒線體繼續排放有毒廢棄物之苦，所以這項新發現，給了巴金森療法的研發指引了一條可行的道路。

吃掉烤火雞，垃圾不落地

在這篇研究報告中，研究人員將這個途徑比喻為「感恩節烤火雞」。

當火雞在烤箱中，外皮變得酥脆金黃，但是廚師無法得知火雞到底烤熟了沒。這時候，將溫度計插入火雞測量中心溫度，就可以知道火雞能不能上桌了。

受損的粒線體就像火雞一樣，可以利用心磷脂（cardiolipins）向細胞發出「我可以吃了」的訊息，而引發自噬反應（mitophagy）；如此一來，受損而無法製造能量的粒線體就能被細胞順利回收，不會繼續製造有害的活性氧物質。

說得更詳細些，當粒線體受損時，位於粒線體內膜的心磷脂就會移向粒線体外膜，通知細胞銷毀受損的粒線體。當心磷脂移向粒線体外膜，一種稱為LC3的蛋白質就會與心磷脂結合，並形成特殊結構，包圍受損的粒線體，把粒線體運送到細胞內的銷毀中心，LC3蛋白就像是負責把火雞端上桌的侍者。

巴金森患者的粒線體受損後，無法進行正常的自噬作用，所以就像是失去功能但又不斷製造廢棄物的發電廠，持續破壞黑質的多巴胺細胞。如果可以恢復這回收銷毀機轉，也許可以幫助巴金森病的患者恢復健康。

以行動電源拯救沒電的神經細胞

此外，研究發現，粒線體不只是發電廠而已，還是可以隨時移動的發電機，在正常的人體內，粒線體也會改變形狀，穿梭於細胞與細胞間，挽救其他發生能量問題的細胞。

所以研究人員認為，既然不同細胞的發電機能夠互相支援，也許可以利用人工方式，將外來的粒線體送入患者細胞內，以解除粒線體危機。然而，怎麼送呢？

研究人員利用一種可以穿越細胞膜的胜肽，這種胜肽在醫學界經常用來當作藥物的載體，就像是負責送貨的快遞人員。科學家們希望利用這種胜肽，載著發電機進入粒線

體出問題的「災區」，讓供電恢復正常。

這種以胜肽運送粒線體的系統有許多優點，包括：步驟簡單、可同時治療大量細胞、可彈性控制需要輸入的粒線體數量，而且可以將粒線體安全地送入細胞中，不會被細胞的清道夫－溶小體代謝掉。目前醫學界還在針對這種治療方式進行研究。

除此之外，醫學界也正在進行輔酶Q10 (CoQ10)的第三階段臨床研究，希望能利用這種天然抗氧化物，影響粒線體的氧磷酸化

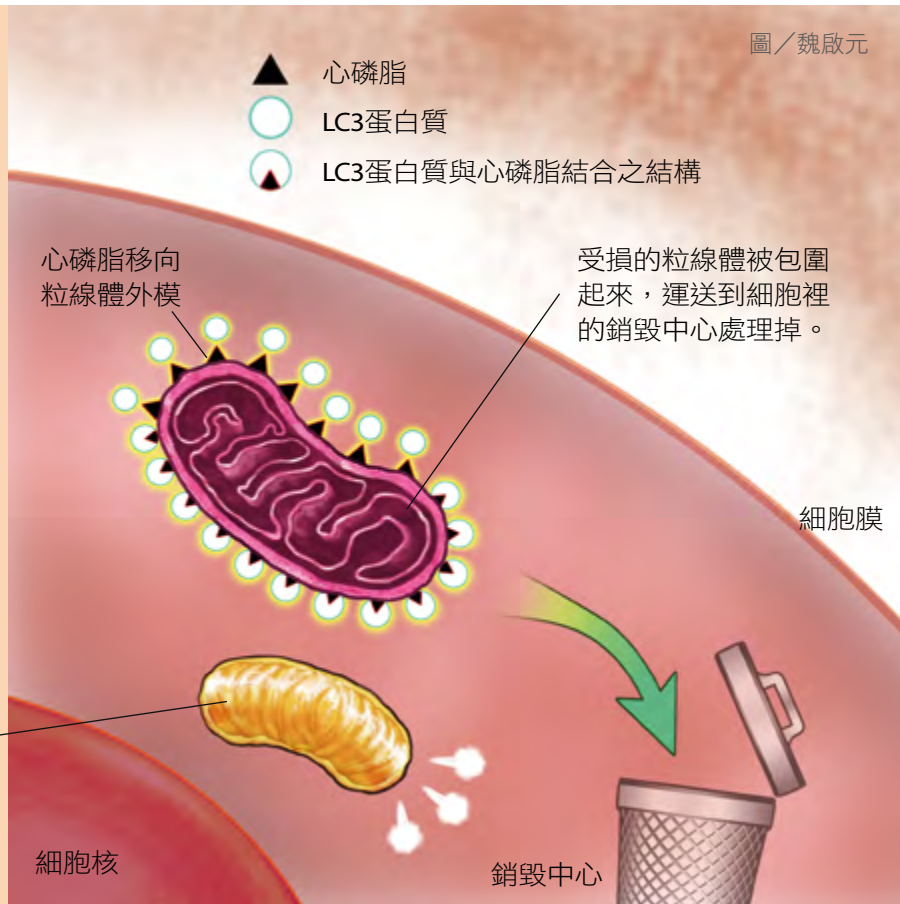
作用。目前「粒線體治療」研究名單中的物質，還包括磷酸肌酸 (phosphocreatine)、Rasagiline、白藜蘆醇 (Resveratrol) 等。

隨著醫學研究的進展，科學家們越來越了解巴金森病的致病機轉，也發現越來越多治療方法，將巴金森病的治療推向「個人化」的「粒線體」治療。相信不久的將來，這個已經困擾著人們快要兩世紀的疾病，可以得到更有效的控制。

粒線體的自噬作用

粒線體受損時，位於粒線體內膜的心磷脂就會移向外膜，通知細胞來處理。此時，LC3蛋白質就會過來與心磷脂結合形成特殊結構，包圍受損的粒線體，把它運送到細胞內的銷毀中心處理掉。這樣的機制，可以避免受損的粒線體繼續留在細胞內製造有毒物質。

受損的粒線體沒有作用卻繼續製造廢棄物。



圖／魏啟元