

咖啡因新藥在日本上市

提煉出 A2A 受體拮抗劑可改善症狀減少用藥

資料提供／吳瑞美 臺大醫院神經部教授 撰文／沈沛辰



目前巴金森病友最常用的多巴胺藥物效果雖然顯著，但服用一段時間後容易出現藥效波動的開關現象，讓病友頗為困擾。因此醫學界一直在尋找左多巴和多巴胺促效劑以外的藥物。日前，一種由咖啡因所提煉出來的新藥，已正式在日本上市，可用於降低多巴胺藥物的使用劑量，進而減少副作用。

腺甘酸A2A受體

這種新藥是利用咖啡因對腺甘酸A2A受體（adenosine A2A receptor）的抑制效果，達到緩解巴金森症狀的療效。

腺甘酸（adenosine）是人體一種重要的神經傳導激素，「腺甘酸受體」這種蛋白質則負責結合腺甘酸以調整身體的諸多功能。腺甘酸A2A受體廣泛分布於人體組織中，包含心、肝、肺、腎等，大多位於多巴胺受體旁，在中樞神經系統則位於基底核（basal ganglia）中。當A2A受體受到刺激時，可以活化腺甘酸環化酶（adenylyl cyclase），升高細胞內環磷酸腺苷（Cyclic AMP, cAMP）的濃度，進而保護中樞神經系統。

由於腺甘酸A2A受體與多巴胺受體皆與基底

核密切相關，因此，腺甘酸A2A受體也成為治療巴金森病的研究標的之一。科學家們認為可經由抑制腺甘酸A2A受體，達到改善巴金森病的症狀。

A2A受體拮抗劑的療效

許多研究證實，咖啡因具有抑制腺甘酸A2A受體的作用，因此科學家認為可從中研發出巴金森藥物。

果然，日本Kyowa Hakko Kogyo公司的研發團隊成功地從咖啡因提煉出一種腺甘酸A2A受體拮抗劑——Istradefylline（KW6002）。人體試驗的結果顯示，Istradefylline能改善藥效波動的「斷電」現象。在2010年為期12週的研究療程中，接受左多巴治療後出現藥效波動和不自主動作的巴金森患者，在服用此藥物後，其開關現象的「斷電」時間明顯減少。且此藥的安全性與耐受性良好，唯有部分患者出現異動症（dyskinesia）。

然而，Istradefylline卻尚未通過美國食品藥品管理局（FDA）的審查。因為在2012年美國的研究中，Istradefylline對斷電的時間無影響；但每日口服40mg則可改善UPDRS巴金森症狀衡量表第三部分動作能力。

另外，也有其他研究單位研發不同的腺甘酸A2A受體拮抗劑，如：Tozadenant（SYN115）與Preladenant，但是在臨床實驗均未見顯著成果。