

治療多重系統退化症的新希望

羅達中、賴文崧*

Drug development is hard. The opportunity to make a difference for patients makes it all worthwhile.

自古以來，藥物的發展與人類的的生活息息相關。傳說神農氏以身試毒嚐百草，始得 365 種上中下品藥材，並集結成《神農本草經》。西元前 400 年，古希臘醫師希波克拉底（Hippocrates）就開始使用白楊樹的汁液為病人退燒止痛。1897 年製成可被純化且廣泛使用的乙醯基水楊酸（Acetylsalicylic acid），也就是現今大家熟知及常用的阿斯匹林（Aspirin）。新藥的研發是一條漫長、高風險且艱辛的旅程，即便現今科學技術飛躍發展，對藥物研發也建立了一系列更精準且有效率的標準作業流程，但過程中仍充滿了許多不確定性與相當高的失敗率。從一開始的疾病與藥物探索、合成與製造、量化生產、作用機制之研究、動物有效性實驗與毒性測試、人體藥物臨床試驗，直到真的可以順利上市使用，整個研發時程至少需要 10-15 年以上，花費資金也可能高達新臺幣 150-200 億元。如此耗時且高昂的投資，最後的成功機率卻可能不到 5%，無怪乎選擇新藥研發之路者往往在很多人眼中是作夢的「傻子」。然而新藥研發一旦成功上市，其產值及效益卻也非常龐大。

人的一生中要面對自己或親朋好友許多的病痛，有些病痛目前雖然已有藥物，但仍有很大的改善空間；有些疾病目前成因未明，也完全或幾乎沒有藥物可以治療，這些都是屬於未被滿足的醫療需求（unmet medical need）。針對這些未被滿足醫療需求來研發藥物是各國政府與產學業界一大努力的方向，更是病人及家屬殷切的期盼。在眾多未被滿足醫療需求的疾病中，與大腦神經相關的精神與神經疾病往往被認為是最困難的，除了腦的重要性外，也受限於目前對大腦的瞭解不足、神經機制的複雜，以及技術的限制等，導致大腦神經相關疾病藥物研發相對更為困難，更遑論難上加難的神經罕見疾病。

* 羅達中，國立臺灣大學心理學系暨研究所兼任助理教授；賴文崧，國立臺灣大學心理學系暨研究所教授。

一、多重系統退化症有迫切且未被滿足的醫療需求

多重系統退化症 (multiple system atrophy, MSA)，是一個成年發病、進展迅速且致命的罕見疾病，屬於非典型的巴金森氏症，全世界的盛行率粗估約為每 10 萬人有 5 人。這些患者大多在 50 多歲的壯年期發病，發病後平均五年內會從正常行走演變成需要使用助步器或是只能依賴輪椅，6 至 10 年就只能躺床更甚者因併發症而死亡。正如其名，多重系統退化症會使人體許多生理系統受到影響，發病最初主要會有自律神經功能失調，如尿失禁、姿勢型低血壓等問題，接著產生小腦功能受損症狀 (包含步態不穩、眼球辨距不良、說話言語斷續不清等共濟失調 (ataxia) 症狀) 及巴金森氏症症狀。近年來越來越多證據指出，多重系統退化症患者也會有認知的問題，例如注意力無法集中、記憶下降或是伴隨有情緒相關問題，這些認知相關症狀可能比傳統認為的肌肉運動症狀更早發生。

在治療方面，雖然多重系統退化症目前歸屬於非典型的巴金森氏症，然而傳統治療巴金森氏症的藥物，例如 L-Dopa 完全沒有治療效果。目前臨床治療上可說是處於給予安慰劑的情況，迄今市面上沒有有效藥物可以減緩疾病病程，更遑論有任何的治療或改善效果。目前全臺大約有 2,000 多位多重系統退化症患者，在現今無藥可治的困境下，往往只能束手無策接受這個殘酷的事實，或是把握僅有的時間尋找人生在世最後的光輝。無論對醫界、患者或是家屬往往都是充滿無力感，甚至有些病患為減少自己及家人的痛苦，選擇提早走上絕路。例如 2019 年，日本 NHK 製播及介紹了一名 51 歲病患小島美奈女士，她在多重系統退化症發病後這些年飽受病症所苦，最終在姊妹的陪伴下前往瑞士進行安樂死，最後也得償所願。2020 年，臺灣《病人自主權利法》中也將多重系統退化症納入其中，以保障病患的醫療自主權及其善終權益，讓患者可以預立自己疾病終點的醫療決定，在生命終點可以有好的安寧療護與善終。

二、多重系統退化症新藥研發的困境與新希望

多重系統退化症的病因學仍有許多不解之處，也導致在病理機制、疾病分類、治療藥物發展上有諸多限制。這些年在科學界的共同努力下，初步發現多重系統退化症的成因很可能與腦中一種蛋白質—— α -synuclein——的不正常摺疊累積有關。因此目前一些新藥物的研發方向大多都是針對消除 α -synuclein，或是避免不正常的摺疊累積進行研發。然而，各家藥廠所研發的不同藥物，例如 rapamycin、nilotinib 等都因不同因素而相繼宣告失敗。2019 年，在多重系統退

化症的新藥研發上，國際大藥廠阿斯特捷利康藥廠（AstraZeneca）開發了被認為最具希望的藥物 BHV-3241，後來由專研神經與精神疾病的 Biohaven 藥廠承接繼續往下發展。他們在臨床二期試驗中發現 BHV-3241 具有減緩病情的效果，但很遺憾地在後續的臨床三期試驗中宣告失敗。這個結果也似乎暗示了傳統上直接針對 α -synuclein 蛋白質進行調節的治療方式可能有其侷限性。

另一方面，近年來越來越多證據指出， α -synuclein 蛋白質的不正常摺疊累積同時也會導致大腦中的 N-甲基-D-天冬胺酸（N-methyl-D-aspartate, NMDA）受體的功能缺損。NMDA 受體，是大腦中麩胺酸的主要接受器（受體）之一，主要是作為大腦運作中的興奮作用，可幫助大腦正常的啟動。而 NMDA 受體更與我們的認知功能、學習與記憶、運動能力等息息相關。因此可知當 NMDA 受體產生問題時，無論是運動及認知等功能都會產生不正常的反應。過往許多研究也證實，NMDA 受體的缺損與許多神經或精神疾病有密切的關聯。過往的藥物研究也指出，使用 NMDA 受體的調節劑可以減緩運動障礙、共濟失調，以及認知學習與記憶力等相關症狀。這些研究結果暗示了針對 NMDA 受體作為藥物研發標的之可能性與潛力。

2013 年起，由國立臺灣大學（賴文崧教授、曾宇鳳教授）、台大醫院（胡海國醫師、劉智民醫師）、國立陽明交通大學（孫仲銘教授）及國家衛生研究院（劉玉麗研究員）幾位志同道合的研究者及實驗室同仁（包括羅達中博士等）共同組成一個跨領域跨單位的研發團隊，聚焦在以 NMDA 受體作為新藥開發治療標的。有鑑於藥物研發耗時費錢，在研發初期就透過 AI 大數據與機器學習的方式加速藥物結構的篩選，並且以電腦模擬的方式找出一系列具有高安全性、低毒性、高有效性的胺基酸氧化酶（D-amino acid oxidase, DAO）抑制劑，作為能提升 NMDA 受體活性的調節劑，並從中挑選出一個最佳候選藥物——RS-D7（一個 DAO 抑制劑的新成分新藥）。在一系列酵素活性、神經細胞測試及毒理動物實驗上，都證實了 RS-D7 不但可以藉由抑制 DAO 來有效提高 NMDA 受體的活性，同時也具有很高的安全性，動物在極高的劑量下都不會產生任何毒性反應。除此之外，在我們臺大心理系整合神經科學與行為學實驗室（Laboratory of Integrated Neuroscience and Ethology，簡稱 LINE）中，我們分別使用後天藥物誘發及先天基因異常兩種動物模式進行一系列的動物活體藥效驗證試驗。在後天藥物誘發模式中，我們使用了高劑量的 NMDA 受體拮抗劑 Dizocilpine（MK-801）誘發小鼠產生類共濟失調的運動障礙；也進一步使用帶有人類 α -synuclein 突變的基因轉殖小鼠（TgM83 小鼠模型）用以模擬基因導致的多重系統退化症。同時

根據多重系統退化症的核心臨床症狀，檢測這兩種模式中小鼠的基本動作能力、自主活動量、動作協調能力及藥物療效等。在 TgM83 小鼠模式中也更進一步檢測其認知能力及情緒反應等相關臨床症狀。令人振奮的發現，在這兩種小鼠模式中所出現的行為缺損，幾乎都可以經由給予 RS-D7 來治療及改善，同時也發現給藥後其細胞膜上 NMDA 受體表現數量明顯增加，也對於腦部的免疫發炎反應有緩解的效果。以上證據都支持了 RS-D7 對於多重系統退化症具有治療潛力。我們也進一步將基礎臨床前研究成果轉譯到病患的臨床實驗上。

我們和目前任職於國立臺灣大學醫學院附設醫院癌醫中心分院神經科的郭明哲主治醫師攜手合作進行概念驗證臨床試驗 (proof-of-concept clinical trial)。由於 RS-D7 為新藥無法直接進行臨床測試，我們使用 RS-D7 的前驅藥物——RS-D7pro——在台大醫院針對多重系統退化症患者進行小樣本的概念驗證臨床試驗。在給藥 12 週期間，患者相關臨床症狀的嚴重情形不僅有效減緩，更是有顯著的改善。試驗結束後停藥持續觀察 12 週，則可以看到患者的症狀逐漸回復或是開始惡化。這些結果顯示了 RS-D7 的治療效果，以及需要持續使用才能維持療效。隨著這次臨床試驗的結束，患者又回到下一次的漫長等待中，研發團隊也需要更多的經費與人力來支持後續的各項新藥研發工作。為了讓 RS-D7 的研發能繼續向前進，在國立臺灣大學及相關單位的協助下以衍生新創的方式成立了英屬開曼群島商思捷優達股份有限公司，並於 2019 年將新藥相關多國專利以專屬授權到公司，讓後續各項研發與募資工作得以繼續下去。抱持著希望盡快將這個藥物送到病人手上的使命感，在團隊同仁群心協力地努力下，我們在 2022 年 7 月 1 日獲得美國食品藥物管理局 (FDA) 的孤兒藥資格認定 (Orphan Drug Designation)，可直接獲得美國 FDA 的專案指導，同時具有快速通關、優先審查或加速批准等優勢可有效加速開發日程。目前也已規劃於 2023 第一季開始在澳洲進行臨床一期試驗，後續的一連串試驗也都在緊鑼密鼓地安排規劃中，相信在不久的將來，RS-D7 有望成為多重系統退化症的第一線治療藥物，給身處在病痛中的患者與家屬帶來新希望！我們團隊於 2022 年在將近 600 件的申請案中，成為當年未來科技獎幸運獲獎的 81 個團隊或技術，非常謝謝國科會與國立臺灣大學這些年經費的支持與協助。團隊得獎名稱為「治療多重系統退化症的新希望」，請見團隊合照 (圖一)，同時也獲邀拍攝 2022 年亮點技術影片 (<https://www.youtube.com/watch?v=S6qmCRzbeSA>)，期盼透過這個影片跟社會大眾介紹與推廣團隊成果，也為之後臨床試驗病患招募做好準備。



圖一：多重系統退化症新藥研發團隊於2022未來科技館獲獎合照

三、2022 未來科技館展場紀實

2022年由國科會、中研院、衛福部及教育部共同舉辦的未來科技館，從全國近600件申請案中精心挑選出81件得獎與參展作品，並於2022年同時以線上展覽及於10月13至15日在世貿一館進行實體展覽。本次未來科技館線上展參觀人次超過百萬人，同時隨著2022年COVID-19疫情的趨緩，三天的實體展覽也吸引超過萬人參觀。除了主辦與參展的產官學界外，也吸引許多關心科學新知與教育的產業界人士、民眾、學生等踴躍到場參與。我們透過這個展覽平臺與展示攤位將多重系統退化症患者目前面臨的困境，以及我們團隊目前的研發成果，仔細地與觀展嘉賓與民眾分享（請見圖二展示攤位合影）。期待可以喚醒更多民眾對於罕見疾病的重視與關心，也同時透過這個機會將實驗室中看似艱深難懂的科學與專業知識，以通俗易懂的方式與民眾們分享，讓大家知道科學研究真的離大家不遠。在三天的展覽期間，也非常感謝臺灣罕見疾病基金會成員的熱心支持，積極地帶領許多民眾來到我們的攤位來瞭解相關資訊，不僅是觀展民眾獲得滿滿的知識收穫，對於團隊而言也是重要的肯定與鼓勵，讓我們可以努力深耕繼續向前走。

「一個人走得快，一群人走得遠」。自2013年開始的研發團隊，從一開始的沒錢、沒資源、不被看好，但卻仍勇敢懷抱著夢想，兢兢業業地努力至今近十個年頭。很感恩能一路走到現在，除了全球專利保護陸續完成外，更透過我們的成果讓這個新藥研發計畫成為國內外都備受矚目的亮點。包括團隊曾陸續獲



圖二：羅達中博士(右)與賴文崧教授(左)於 2022 未來科技館展場攤位合照

得 2016 與 2017 年的諾華創投基金全球導師計畫，分別於 2017、2019 年及本次 (2022) 在未來科技館展現我們的研發成果，同時也在 2016、2019、2020、2022 年獲得國家新創獎等獎項的肯定。這些鼓勵與肯定除了鼓舞我們在艱難中繼續往前進外，也是一份牢記在心的提醒，提醒我們別忘了「多走一哩路」，因為仍舊有一群未被滿足醫療需求的患者正在等待著改變，不斷地督促我們必須做得更多、更快、更好。除了要謝謝所有團隊夥伴與同仁外，希望透過這次獲獎、影片及本文讓大家更瞭解這個疾病與研發成果，更期許我們的努力，可以真實地很快幫助到這群患者，改善這無藥可醫治的困境，使他們的未來重新點燃新希望。