

為絕症尋找「仙丹」—— 共濟失調症新藥研發與篩檢測試平台

賴文崧、羅達中*

秦始皇 28 年，秦始皇派徐福出海遠航，去蓬萊仙島找尋長生不老仙丹。這傳說中的長生不老仙丹在今日看來畢竟是個遙不可及的夢想。但若有一天，醫師宣布你得了不治之症，這病症不只侵襲你的身體，更吞噬你的心智，且將快速失去身心功能邁向死亡時，您會不會期盼真的有個「仙丹妙藥」？

一、緣起

「心智與大腦的研究被譽為科學研究的最後戰線 (*last frontier*)」。心理學的研究，除了能瞭解人類心智功能的形成和運作外，也能透過對異常心智的研究以釐清精神疾病之致病機轉，進而找出可行的治療策略並開發治療藥物。如同榮獲 2000 年諾貝爾生理／醫學獎的大師 Eric Kandel 在 2004 年所述，“*The biology of the mind will be as important scientifically to the 21st century as the biology of the gene was for the 20th century.*”。這個想法恰好與我們實驗室——臺大整合神經科學與行為學實驗室 (Laboratory of Integrated Neuroscience and Ethology, LINE (<http://www.psy.ntu.edu.tw/LINE/>))——的觀點與研究重心不謀而合。我們研究的主軸在於探討心智運作的神經與生物心理機制，期盼透過探討病態與正常的心智運作歷程，來瞭解內在心理表徵／神經系統與外在行為表現的因果關係與運作機轉，進而從跨領域的研究取向來解開心智運作之神經機轉並開發治療心智疾患藥物。有感於「學術象牙塔」的侷限性，期盼能善心理學橫跨人文社會科學與自然科學的特色，嘗試以生物心理學的基礎為體，精神疾病藥物開發為用，將基礎研究運用於真實世界急需解決的精神疾病藥物研發上。大約七年前，我們共同籌組並加入由臺灣大學生醫電資所曾宇鳳教授、臺大醫院精神科胡海國教授及劉智民醫師、交通大學應用化學系孫仲銘教授，以

* 賴文崧，國立臺灣大學心理學系暨研究所教授；羅達中，國立臺灣大學心理學研究所博士生。

及國家衛生研究院神經及精神醫學研究中心劉玉麗研究員所組成的跨校研發團隊，在有限的資源、經費與人力下，期盼透過跨領域的共同合作與努力，針對思覺失調症（原名精神分裂症）進行研究與藥物研發。

（一）From “A Beautiful Mind”¹

思覺失調症是一種嚴重的心智疾患，影響世界上（包括臺灣）約 1% 的人口。近期最有名的案例為 2016 年小燈泡事件的兇嫌王景玉及 2019 年公共電視「我們與惡的距離」一劇中的應思聰。根據衛生福利部中央健康保險署公布的統計，2017 年臺灣最花錢的疾病排名中，思覺失調症、準思覺失調症及妄想性疾患過去一年就醫人數約 13.4 萬人，花費 127 億元，首度擠進臺灣十大疾病排名中。這還不包括照顧病患所付出的家庭、社會與國家人力與經費的龐大支出。思覺失調症患者普遍會受正性、負性、與認知功能失調等症狀影響，目前市售抗精神疾病藥物對正性症狀有不錯的療效，然而針對負性症狀和認知功能失調的治療迄今仍是未被滿足的醫療需求，粗估全世界有超過七百萬深受其害。針對思覺失調症這兩大未被滿足的醫療需求，我們團隊跳脫傳統，從思覺失調症的 N- 甲基 -D- 天冬胺酸 (NMDA) 受體功能低下假說 (NMDA receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia) 來著手，進行思覺失調症致病機轉的研究與 NMDA 受體調控藥物的研發與測試。

根據傳統 NMDA 受體調節藥物的缺失，我們團隊開發一系列新型 NMDA 受體調節劑之胺基酸氧化酶 (D-amino acid oxidase, DAO) 抑制劑，並從中挑選出一個候選藥物 RS-D7 (一個新成分新藥)，作為一個有效、安全性高的新穎 DAO 抑制劑。我們團隊過去七年努力不懈地進行一系列的基礎（包括離體細胞與活體動物）實驗及臨床概念驗證試驗，研究結果支持 RS-D7 等藥物在細胞模式及藥物引發思覺失調症小鼠模式中，均能有效地提升 NMDA 受體功能進而改善行為缺損。團隊進一步發現 RS-D7pro (一種已上市非 CNS 藥物) 的其中一種主要代謝物與我們團隊開發的 RS-D7 相同。據此我們結合臨床醫師，證實 RS-D7 與 RS-D7pro 均能在小鼠上改善藥物引發之思覺失調症相關症狀外，RS-D7pro 也在 24 位思覺失調症病患的概念驗證臨床試驗中證實能有效地改善這些病患的認知與負性症狀。這一系列針對思覺失調症的研發成果除了著手進行新藥專利的申請與布局外，團隊研發成果陸續榮獲 2016 年諾華創投基金 (Novartis Venture Fund) 全球導師計畫、2016 年國家新創獎新藥研發及 2019 年國家新創獎新創精進獎，以及科技部 2017 年未來科技展的肯定與鼓勵。

¹ 「美麗境界」，一部描述罹患思覺失調症卻最終榮獲諾貝爾經濟學獎的約翰·納許同名傳記電影。

(二) Go beyond “A Beautiful Mind”

近幾年國內外累積更多實驗證據支持 NMDA 受體調節藥物有助於治療其他精神／神經疾患，也顯示我們團隊開發的藥物很可能有其他新適應症，例如共濟失調 (ataxia) 與阿茲海默症 (AD) 等。據此，賴文崧老師實驗室進一步針對共濟失調症進行藥效測試。臨床前動物實驗顯示，RS-D7 可以顯著改善發病小鼠類似共濟失調的動作功能障礙，證實 RS-D7 也有機會用於改善動作失調相關症狀。因此，兩三年前，我們邀請臺大醫院神經內科戴春暉醫師與郭明哲醫師加入我們研發團隊來一起努力 (圖一)。在 NTU SPARK 及臺大神經生物與認知科學研究中心有限經費的支持下，我們針對多重系統退化症之小腦共濟失調症 (multiple system atrophy (MSA) with cerebellar ataxia) 病患，以 RS-D7pro 進行初步概念驗證臨床試驗。經過總共十二週的治療，初步臨床測試結果發現十位患者均減少共濟失調相關症狀的嚴重度，也能改善小腦失能造成的動作障礙，且無明顯藥物引發之副作用。這些臨床前動物實驗與初步開放型先驅臨床實驗的研究結果都支持我們藥物的藥效，深具後續研發與開發上市的潛力，希望有一天能真正造福許多受苦受難中的病患及家屬。

二、獲獎是一種肯定，更是一份責任

藥物研發是一條高風險、辛苦且漫長的道路，在有限的經費與人力下我們團隊跌跌撞撞地奮力向前。幸運地，2017 年在科技部陳良基部長上任之後，根據自身經歷為基礎，以「打破產學高牆、促進雙方合作」為目標，開始舉辦第一



圖一：研發團隊合照

屆的未來科技展。從 2017 年底起舉辦至今，持續積極展現我國創新研發的能量外，其規模也逐年增加。2019 年（第三屆）的未來科技展，從來自全國各地學研、法人的 500 多件前瞻技術中，根據「科學突破」及「產業應用」兩大要點，評選出最終的 88 件卓越科研成果參展，呈現臺灣的科技優勢及競爭力。同時集結了國內外的重量級產業專家，開啟豐富的趨勢論壇，將我國的前瞻關鍵技術推廣至全球，促成許多國際合作與交流。未來科技展的設立與頒獎，也鼓舞了許多有志於打破產學高牆致力學研新創與產學合作的校內外師生與團隊。

賴文崧教授實驗室及團隊幸運地在 2017 及 2018 年先以合作團隊身分參與了第一與第二屆科技部未來科技展。2017 年合作團隊（團隊代表曾宇鳳教授）榮獲科技部未來科技突破獎——生技與新藥未來科技突破獎，參展題目為「以人工智慧技術開發可治療思覺失調症相關症狀之新型 NMDA 受體調節劑」。2018 年合作團隊（團隊代表潘明楷醫師）榮獲科技部未來科技突破獎——生技與新藥亮點技術，參展題目為「小腦腦波：臨床新技術及顫抖症致病機轉的突破」。在本次 2019 年第三屆的未來科技展中，賴文崧教授實驗室及領導的團隊更身負重任，以團隊這幾年針對共濟失調症的研發成果，獲選代表人文及社會科學研究發展司參與 2019 未來科技展，並於 12 月 5-8 日展覽期間，進駐臺北世貿一館六大前瞻技術領域中的「生技與新藥組」，與國人與世界分享團隊這幾年的研究結晶，讓這象牙塔中的奧祕與成果，得以實際且真切地走進每個人的生命。

（一）創新技術簡介與說明

隨著科技的日趨發達，現代人的生活水平也不斷上升，但迄今仍有許多疾病的病因不明或是尚無有效的治療方法，泛稱為「未被滿足的醫療需求（unmet medical need）」。在過去幾年，我們團隊匯集了跨校的學者專家、研究生及臨床醫師，組成了一個跨領域跨校新藥研發團隊，整合成一個從 AI 數據化學結構模擬分析、藥物合成、細胞實驗、動物藥效實驗、神經心理功能評估、到臨床診斷治療的跨領域研發團隊，嘗試共同尋找「仙丹」來解決「未被滿足的醫療需求」的絕症，其中之一就是共濟失調症。

共濟／運動失調（ataxia）是小腦或相關連結神經路徑病變所引發的多病因動作疾患。多重系統退化症（multiple system atrophy，簡稱 MSA），屬於共濟失調的一種，是一種成年發病且致命的神經退化性疾病。這類病患的平均發病年紀為 55 歲，屬於罕見疾病，盛行率粗估為每十萬人約 5 個，患者發病後平均 5 年內將依賴輪椅，通常 9 年內病人會因併發症過世，其致病因素與機轉迄今仍有許多未知之處。多重系統退化症臨床上屬於最常見的非典型巴金森症狀，患

者會出現自律神經功能失調如姿態性低血壓或排尿功能異常，並且合併小腦退化症狀和／或巴金森症狀。巴金森症狀可服用多巴胺類藥物進行部分緩解，但小腦功能受損造成的共濟失調症狀包括步態不穩、辨距不良、斷續言語等，目前缺乏確定有效的治療藥物，亟需進一步研發可能有效的藥物來治療或緩解病症。但也因為致病因素不明，如何有效地篩選治療藥物也成了一大問題。我們團隊為了解決這些問題，研發了一連串的前瞻技術，從臨床前的動物測試平臺、臨床的藥物篩檢測試平臺及 MSA 的藥物研發。

針對多重系統退化症中的小腦退化症狀所引發的共濟失調，近期累積越來越多的動物與臨床證據顯示與 NMDA 受體有關，藥物實驗也指出 NMDA 受體致效劑可以改善其相關的症狀，特別是 DAO 抑制劑。我們匯集從基礎到臨床的專家組成跨校跨領域研發團隊跳脫傳統的窠臼，針對 DAO 開發出新穎 DAO 抑制劑 RS-D7，用以有效提升 NMDA 受體功能，進而改善 NMDA 受體缺乏所導致的相關症狀。據此我們與臺大醫院神經內科合作，針對多重系統退化症之小腦共濟失調症病患進行新藥開發研究，並且建構一套完整的藥效測試平臺，包含臨床前小鼠行為表現型技術及臨床動作檢測來進行研究，也將基礎動物研究成果成功轉譯到臨床實驗中。

在臨床前動物實驗中，我們選用高劑量的 NMDA 受體拮抗劑 Dizocilpine (MK-801) 來引發小鼠的運動功能下降，產生類似共濟失調的動作症狀，作為共濟失調症小鼠模式。同時根據核心症狀，以行為表現型技術開發與設計一系列動作作業去評估小鼠的基本動作功能、自主活動量、動作協調能力、足跡分析及動作失調分數等，用以評估待測藥物改善類共濟失調症狀的能效與劑量。實驗結果證實 RS-D7 能有效改善小鼠之動作功能缺失。在臨床研究部分，我們善用某市售藥物 RS-D7pro 的獨特優勢，協同臺大醫院神經內科醫師，共同針對 MSA 病患進行概念驗證臨床試驗。根據臨床核心症狀與動物實驗結果，我們開發設計一套動作檢測作業，結合了共濟失調量表、九孔插棒測驗、螺旋繪畫作業、繞口令朗讀、以及步態步距分析等，用以有系統地整體評估藥效。實驗證實在十二週給藥期間，十位患者逐漸減少共濟失調量表 (SARA 及 ICARS 量表) 及 MSA 動作量表 (UMSARS) 之嚴重度，並改善小腦失能造成的動作障礙。此外病患的口說能力、手指精密活動及步伐膝寬都有改善的效果，並且無明顯藥物引發之副作用。但在停藥後十二週的追蹤中，病患則呈現症狀逐漸回復或呈現惡化的情況。我們的臨床前小鼠實驗與十二週的概念驗證臨床試驗，都支持 RS-D7 可以有效地改善動作功能及共濟失調相關症狀。

這些結果顯示我們的篩選作業及候選藥物都極具開發與應用潛力，具備以下幾項發展上的優勢、技術創新性與發展價值：

1. 多重系統退化症之小腦共濟失調症目前仍然無藥可醫，屬於未被滿足的醫藥需求。RS-D7 有機會成為世界上第一個有效的成分新藥。
2. 我們的臨床前小鼠模式與行為作業可以針對動作功能進行有效、快速且詳細地評估，可以針對其他候選藥物進行有系統地篩選與藥效檢測。
3. 我們的臨床動作檢測根據病患核心症狀進行系統且客觀的量測與評估。
4. 候選藥物 RS-D7 有很好的安全性，可以長期使用，實驗證實在小鼠及病人上都有療效。
5. 候選藥物 RS-D7 可能有其他適應症，可作為多重效益的藥物。
6. 我們研發團隊與成果榮獲多項肯定與鼓勵。
7. 候選藥物 RS-D7 已取得多項國內外專利或實審中，專利布局將近完成。
8. 國內外多家學研新創相關機構及創投表達高度關注及投資可能性，正積極準備申請正式 FDA pre-IND 及新藥臨床試驗 (IND)。



圖二：2019未來科技展本研究團隊攤位

(二)2019 未來科技展展場紀實：羅達中

2019 年未來科技展於 12 月 5 日展開，由蔡英文總統、科技部陳良基部長等人親自蒞臨揭開序幕。活動為期 4 天，吸引逾 10 萬人次的參觀人潮，促成 7,000 多場國內外廠商與學研團隊的媒合商談，成功共創三贏局面。各區攤位靜態展開來賓自由參觀，主辦方也貼心規劃定時導覽，讓觀展來賓能有系統地穿梭展區，吸收各團隊的悉心解說。我們團隊的攤位也是指定導覽的其中一站（圖二），觸及到許多國內外來賓，深入淺出地向他們推廣我們的研究技術與成果。會場也安排了技術發表活動及主題論壇，讓研究團隊與觀展來賓可以有更多互動與交流。



圖三：本研究團隊獲科技部陳良基部長頒發「未來科技突破獎」

作為團隊攤位的解說員，我相當充實地在展場待了四個整天，擔負「生技與新藥組」此項創新技術研發人員的身分與重任，讓我滿腔熱血喜迎每位觀展的來賓，深切期盼自己所傳遞的不只是片面的資訊解說，而是透過真誠的互動，喚醒社會對於醫療及 MSA 疾病的重視。透過這次的導覽解說，我接觸了一些媒體記者，很感謝他們撥冗瞭解我們團隊與研究，期待媒體朋友能協助推廣，提高 MSA 疾病研究的能見度與影響力。我也遇上了幾位專業醫療人員，非常瞭解現階段實務醫療對於 MSA 的無能為力，因此給了我們許多的鼓勵與祝福，衷心期盼我們的研究成果能早日問世。同時我也觸及了不少專程從外國訪臺的專家與來賓，他們對於臺灣獨自研發藥物的能力都給予高度的肯定。在四天的展覽中，最令我印象深刻的莫過於直接與病患家屬面對面，親耳聆聽他們所面臨的

種種困境，並在他們殷切地詢問下，回應他們本團隊目前的研究進度及醫療資訊。看見他們的雙眸閃亮，我們初步的研發成果似乎為他們的生命帶來一絲的曙光與契機。這使我們更加確信自身研究的意義，我們在做對的事，這些人需要科技，我們不能放棄。不管是因著什麼樣的原因，這些來到攤位與我們交流的每個人，都是我們研發與創新的動力，驅使我們更努力去孵化成果，好讓這技術能在不久的將來，實際用之於病患與社會。

在本次展覽的最後一天，陳良基部長親自頒發「未來科技突破獎」給從 500 多件參展科技中脫穎而出的 88 個得獎團隊。隸屬科技部人文司的本團隊非常振奮能親自從部長手中獲此殊榮，在與長官合影的快樂氣氛中（圖三），也謝謝人文司的長官與同仁們的支持與協助，為本次的未來科技展畫下了完美的句點。每句肯定、每座獎項都如暮鼓晨鐘，深刻地提醒著我們這項研究的重要性，督促我們當更兢兢業業地在此領域努力耕耘，持續創新，突破現代醫療的窠臼，讓這「仙丹」早日研發成功，許每位患者一個更光明、更有希望的未來。