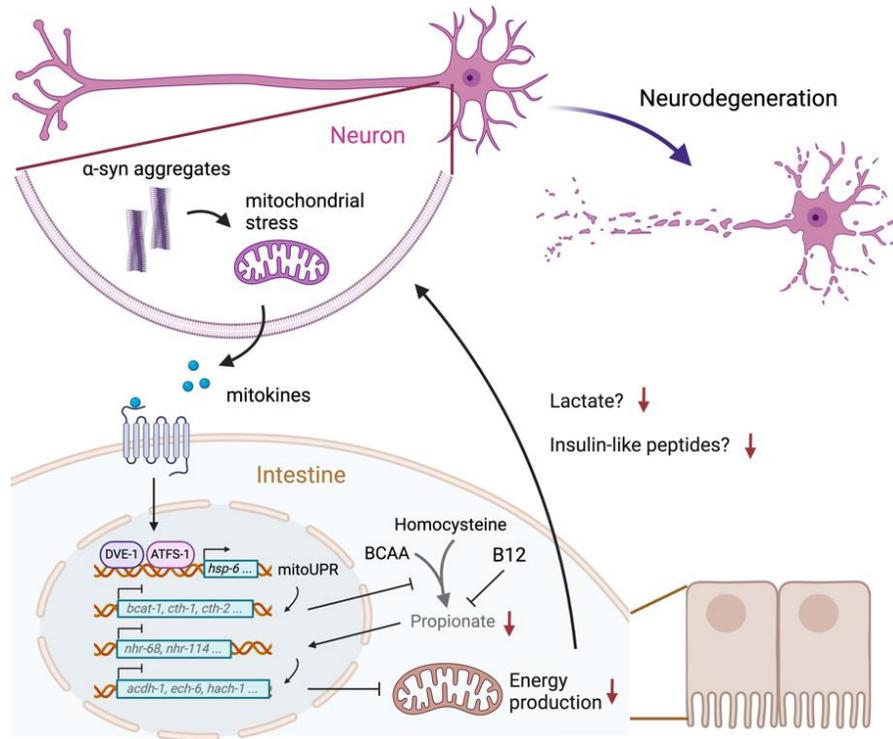


新聞稿

即時發放

2024年3月19日

港大生物學家發現  
增加攝取腸道細菌代謝物丙酸有望治療帕金森症



圖一、線蟲帕金森症模型中神經元和腸道之間的通訊機制。由協助調節神經元信號傳遞的蛋白質  $\alpha$ -syn 聚集引起的神經元線粒體異常會誘導訊號分子（線粒體因子）的分泌，從而導致活化線粒體未折疊蛋白反應（mitoUPR），並抑制腸道中丙酸的產生。丙酸豐度的減少會下調代謝基因，導致能量產生不足，影響腸道和腦之間的信號傳遞。腸道能量衰竭會減少乳酸和胰島素樣神經肽的釋放，從而加劇神經退化性的病化。圖片改編自相關期刊論文。

香港大學（港大）生物科學學院鄭超固教授領導的研究小組最近發現，與傳統治療相比，通過調節腸道細菌產生的代謝物可以更有效地治療帕金森症和阿茲海默症等神經退化性疾病。研究人員從動物模型中發現，短鏈脂肪酸丙酸可以通過調節腸道和大腦之間的信號傳遞，顯著減少帕金森症的神經退化。這種方法可以逆轉與帕金森症相關的基因變異，同時增強腸道內的能量產生，有助於保護神經元健康，而毋須直接干預蛋白質聚集體。此研究為神經退化性疾病的治療開闢了新方向。相關研究結果已經在著名生物學期刊《細胞報告》(Cell Reports) 上發表。

## 研究背景

以傳統方法針對大腦中的蛋白質聚集體來治療帕金森症和阿茲海默症等神經退化性疾病，所取得的成果非常有限，而新的證據表明，源自腸道細菌的代謝物在調節神經退化性疾病中發揮關鍵作用。

帕金森症的病理機制涉及多巴胺能神經元中  $\alpha$ -突觸核蛋白 ( $\alpha$ -syn) 的異常積累和聚集，進而導致蛋白毒性壓力和神經元死亡。先前對小鼠帕金森症模型的研究發現，腸道微生物群可以促進  $\alpha$ -syn 導致的運動缺陷和神經炎症，然而，目前尚不清楚哪些微生物成分負責調節宿主神經的退化過程。

近年來，短鏈脂肪酸 (SCFA；即乙酸、丙酸和丁酸) 這一類由厭氧細菌發酵膳食纖維產生的細菌代謝物引起了廣泛的關注。然而，短鏈脂肪酸對神經退化性疾病的影響仍存在爭議。一些研究發現短鏈脂肪酸會加劇神經退化和炎症，而有其他研究則發現它們可以保護神經元免受病變。此外，短鏈脂肪酸對神經元的調控機制仍有待了解。

鄭教授的團隊曾利用秀丽線蟲的帕金森症模型對大腸桿菌進行了基因篩選，鑑定出 38 個促使神經退化的基因。其中一些細菌基因對於維生素 B12 的生物合成至關重要，而維生素 B12 會誘導宿主體內丙酸的分解。基於以上的發現，研究團隊假設增加丙酸的水平可能會抑制神經退化的病變。

## 主要發現

在這項研究中，鄭教授的團隊發現患有帕金森症的動物的丙酸水平比正常動物低。透過增加丙酸水平，包括去除誘導丙酸分解的維生素 B12 或直接補充丙酸，都能抑制  $\alpha$ -syn 引起的神經元死亡和運動能力缺陷。令人意外的是，原來丙酸的神經保護效應是由神經元和腸道之間的器官信號傳遞引起的。神經元中的  $\alpha$ -syn 聚集會觸發腸道中的線粒體未折疊蛋白反應 (mitoUPR)，從而導致丙酸產量減少。低丙酸水平導致大量涉及脂肪酸和胺基酸代謝的基因表達量下調，最終導致腸道能量產生缺陷，從而透過涉及乳酸和神經肽的腸-腦軸信號傳遞進一步加劇神經退化。

簡而言之，這項研究顯示了通過調節腸道代謝狀態，可以影響  $\alpha$ -syn 引起的神經退化，並發現透過基因改造技術增加丙酸的產生，或恢復代謝調節因子的表達，可以抑制神經元退化。更重要的是，在不用減少  $\alpha$ -syn 蛋白的聚集的情況下，只要簡單地補充丙酸亦可以挽救神經元以避免退化。這項研究對關於神經退化性疾病中小分子代謝物在腸-腦相互作用中所扮演角色提出了新見解。

## 潛在的健康影響

負責該研究項目的鄭超固教授說：「這項研究很有趣，它把帕金森症動物模型的實驗結果與臨床觀察結果聯繫起來。與患帕金森症的動物一樣，此症患者的短鏈脂肪酸水平一般比健康的人為低，原因是產生短鏈脂肪酸的共生細菌在患者身體內減少。短鏈脂肪酸的含量下降可能令帕金森症的病情加速，甚至惡化，因此補充丙酸可能有助於治療疾病和改善症狀。」由於短鏈脂肪酸是由膳食纖維在腸道中厭氧發酵

產生的，鄭教授建議，添加更多富含纖維的食物（如種子、堅果、水果和蔬菜）可以促進腸道細菌產生短鏈脂肪酸，增加身體內短鏈脂肪酸的含量，對大腦健康或許有益。

### 關於研究團隊

這項研究由香港大學生物科學學院鄭超固教授團隊完成。第一作者汪辰吟博士為博士後研究員；其他作者包括研究生楊梅桂女士和劉東堯先生。這項工作得到了國家自然科學基金委員會、香港醫務衛生局和香港研究資助局的資助。

### 鄭超固教授簡介

鄭超固教授是香港大學生物科學學院助理教授。他的研究重點是微生物對神經退化的調節、神經發育的遺傳基礎和演化發育生物學。他在 2021 年獲國家自然科學基金頒發「優秀青年科學基金（港澳）」。

傳媒如有查詢，請聯絡港大理學院外務主任杜之樺女士（電話：3917 4948；電郵：[caseyto@hku.hk](mailto:caseyto@hku.hk)） / 助理傳訊總監陳詩迪女士（電話：3917 5286；電子郵件：[cindycst@hku.hk](mailto:cindycst@hku.hk)）。

圖片下載及說明文字：<https://www.scifac.hku.hk/press>