

# 浸大團隊研發 盼兩年後推出 新藥調節飽腹感 抑食量 助減肥



▲王凱亮表示，團隊研發的減肥標靶藥物，下一步計劃進行臨床試驗，希望兩年後能推出市場。

藥物研發流程

## 團隊識別飽腹感調節因子

●研究團隊識別了一種名為MT1-MMP的水解蛋白酶，它在人類大腦發出飽腹感信號的機制中，發揮調節作用。

## 抑制MT1-MMP防高脂飲食致肥

●研究團隊進行小鼠模型實驗，結果顯示，缺乏MT1-MMP可避免小鼠出現由高脂肪食物引起的肥胖。

## MT1-MMP為標靶開發治肥胖藥

●研究人員透過藥理學方法抑制MT1-MMP在體內的活性，以MT1-MMP為標靶，開發治療肥胖症的創新藥物。

## 兩地合作進行後期實驗

●團隊正與廣州的科技公司合作進行後期實驗，用猴子做藥物實驗。  
●預料兩年後推出藥物。

大公報記者 鍾怡（文） 林良堅（圖）

資料來源：香港浸會大學中醫藥學院

## 小分子抑制劑成本低 適合減肥持久戰

### 新藥優點

小分子抑制劑是一種合成的有機化合物，製作成本較低。不僅能在人體內長久維持，亦可以通過血腦屏障，有效作用於控制飲食的中樞神經系統。王凱亮說，在綜合考慮下，團隊未來主要推出小分子抑制劑作為減肥藥。

### 特異性抗體 見效快但成本高

王凱亮說，團隊研發的兩種藥物各有千秋。特異性抗體是一種蛋白，代謝情況理想，效果較快且穩定，而小分子抑制劑可在人體內維持得久一點。此外，因為腦部受血腦屏障保護，很多時候藥物不能通過該屏障，無法進入腦部。小分子抑制劑可以通過血腦屏障，有效作用於控制飲食的中樞神經系統。

但是在綜合考慮下，團隊未來會主要推小分子抑制劑作為減肥藥，因為比較適合大眾使用。王凱亮說，首先，特異性抗體製成成本較小分子抑制劑貴五倍。減肥作為一種需長期治療的疾病，所以需考慮其經濟成本。其次，特異性抗體需在低溫下儲存，運輸方面都較麻煩；而小分子抑制劑則更穩定，可以在常溫下使用。「但是兩種藥物除了減肥外，都有改善新陳代謝的能力，包括胰島素的敏感性，以及糖的耐受性，不用擔心其功效上的差異。」



▲浸大研究團隊發現通過抑制「膜1型基質金屬蛋白酶」，可以控制大腦飽腹感，從而協助調節食量。

## 研發益生菌產品 減體內致肥「惡菌」

### 多管齊下

除了「膜1型基質金屬蛋白酶」(MT1-MMP)之外，王凱亮及其團隊亦透過觀察腸的微生物，研究人體代謝的問題。王凱亮說，團隊正研究腸的微生物如何通過調節新陳代謝，從而控制體重、胰島素敏感性。研究結果晚些時候會發表。

### 通過新陳代謝控制體重

王凱亮說，對部分人來說，益生菌可以有效調節體內新陳代謝情況。因為益生菌本身就有調節腸的微生物的效果，減少有害菌的數量，從而達到治療目的。

王凱亮又說，團隊發現有些菌會導致肥胖和胰島素敏感性下降，因此計劃通過益生菌來抑制這些「惡菌」。「『惡菌』和『好菌』是相對的，當人們生病，『惡菌』就比好的菌多，所以會出現病情。」若調節「惡菌」和「好菌」之間的平衡，就能調節身體狀況。

## 提升胰島素作用 有效改善糖尿病

### 多重功效

肥胖亦是引發糖尿病的一個危險因素，不少較年長的肥胖人士都患有糖尿病。王凱亮說，除了肥胖問題，團隊亦發現MT1-MMP抑制劑能有效改善胰島素敏感性情況。

糖尿病是一種代謝性疾病，由於身體無法生產足夠的胰島素或根本無法生產胰島素，病理上也被叫做胰島素依賴型糖尿病。

王凱亮說，胰島素作為一種荷爾蒙，通過和受體結合，才能控制血糖。MT1-MMP會剪胰島素受體，令胰島素無法有效作用於受體，從而使人體的胰島素敏感性下降。「當我們抑制MT1-MMP的活性之後，胰島素的受體就得到保護，胰島素作用就會提升。」由此可見，該藥物能同時對應兩種人體生成代謝的疾病，即糖尿病或胰島素的抵抗，以及肥胖問題。

## 亂服藥減肥 增心血管病風險

### 後果嚴重

目前市面上有不同種類的減肥藥，都是通過提高身體新陳代謝或控制食慾的方式來控制體重。惟王凱亮表示，這些減肥藥成效都不算明顯，有機會反彈，甚至產生副作用，比如增加患心血管疾病的風險。

王凱亮說，現時最有效的減肥方法就是增加個人能量的消耗，人們可能會通過節食、運動來減肥。另外一個極端方法是以手術方式將胃縮小，主要是針對嚴重肥胖病人，比如三四百磅的過重人士，「這個方法比較極端，亦牽涉危險的手術程序，是沒得後悔的方法。」

市面上有各種各樣針對輕微肥胖人士的減肥藥，都是通過提高身體的新陳代謝或控制食慾來控制體重。王凱亮指出，這些減肥藥的成效不算明顯，而且有不同的副作用，比如會增加患心血管疾病的風險。「所以有些減肥藥上市後，可能都會因為副作用而離開市場。」

王凱亮說，這些流行的減肥藥亦容易達到飽和點。人們在一開始吃的時候會減得很明顯，但是慢慢到某個程度後，就會趨近飽和，變得不那麼有效。另外，當人們停藥後，多少都會有體重反彈的情況，有些反彈甚至會比原本的肥胖情況更加嚴重。

►專家認為最有效的減肥方法就是增加個人能量的消耗，同時通過節食或進食低脂健康食物控制體重。



王凱亮近日接受《大公報》專訪時表示，應對肥胖最有效的方法是減少進食，但肥胖人士往往會因為缺少飽腹感而無法控制進食量，愈吃愈多。

王凱亮團隊發現，一種存在於細胞膜上、名為「膜1型基質金屬蛋白酶」(MT1-MMP)的蛋白水解酶，恰好在人類大腦發出飽腹感信號的機制中發揮調節作用。

王凱亮說，人體內的飽腹感信號，是由一種「生長及分化因子15」(GDF15)激素，與位於後腦的「GDNF家族受體α樣」(GFRAL)神經元受體結合來發出。調節GFRAL可影響GDF15發出飽腹感信號的能力，從而協助調節食量。「已知MT1-MMP本身可以控制飲食和體重，亦對GDF15有調節作用，因此我們進一步探索其對GFRAL有何作用。」

### 小鼠實驗顯示食量減10%

研究團隊於是進行了小鼠模型實驗，向一批飽腹神經元中缺失了MT1-MMP的轉基因小鼠，以及另一批屬對照組的普通小鼠餵飼高脂肪食物。大約16周後，缺失了MT1-MMP的小鼠與對照組相比，其食量少10%，增加的體重低50%，葡萄糖和血漿胰島素水平亦較低。結果顯示，缺乏MT1-MMP可避免小鼠出現由高脂肪食物引起的肥胖。

王凱亮解釋，團隊透過「蛋白質印跡分析」技術，發現在肥胖小鼠的「腦最後區」及「孤束核」(NTS)，即涉及食慾及體重管理的大腦區域，MT1-MMP的活性有所增加。「這說明高脂飲食會令肥胖小鼠腦內MT1-MMP活性增加。」

團隊又用基因敲除的方法，令小鼠體內MT1-MMP蛋白的活性和表達都降低，發現小鼠會因此對高脂飲食產生抵抗力。王凱亮說，「我們的實驗證明，敲除或抑制MT1-MMP可以有效防止高脂飲食引致的肥胖。」

團隊目前與美國專家合作，研製出一種特異性抗體，這種抗體與MT1-MMP結合後，會抑制MT1-MMP的活性。同時，團隊亦研發出一種新的小分子抑制劑，能有效控制MT1-MMP的表達水平。

### 副作用少 停藥後體重不反彈

王凱亮說，團隊已經把這兩種藥物在動物模型上測試，能有效改善小鼠肥胖問題。「實驗表明，ng(奈克)單位的藥物，在兩個星期後，可以令小鼠體重改善10%；大約一個月之後，有18%的改善。」此外，這種藥物亦適用於不同原因引起的肥胖，例如高脂飲食，或者基因導致的肥胖。

談及藥物的安全性，王凱亮說，團隊有一個有趣的發現，GFRAL中樞系統會對過重的體形更有效，而對正常體形的人來說效果一般。「這個發現亦增加了藥物的安全性考量，不用擔心減肥過量。」

王凱亮又說，在小鼠實驗上，實驗模型的體重呈現較平穩的下降趨勢；停藥後亦並未出現體重反彈的情況。同時，小鼠也沒有出現頭暈、嘔吐等副作用。

### 與廣州合作進行後期實驗

由於香港缺少大型研發基地，團隊正與廣州的科技公司合作進行後期實驗。王凱亮說，內地機構的基地有逾千隻猴子，包括自然肥胖、糖尿病等各種類型，方便做藥物實驗。「他們之後會把數據給我們再進行分析。若藥物在猴子身上得到了安全性保障，我們會慢慢投入臨床實驗。若順利的話，我想兩年後可以把藥物推出。」



掃一掃 有片睇