

奧妙的腸道之柏金遜症篇

腸道微生物不僅與治療兒童自閉症、跨年齡的新冠失眠群體息息相關，就連長者群體的高發疾病，腸道微生物都扮演著很重要的角色。

香港大學（港大）生物科學學院助理教授鄭超固領導的研究小組發現，與傳統治療相比，通過調節腸道細菌產生的代謝物，可能會更有效地預防或治療柏金遜症等神經退化性疾病，例如在今年成功發現透過增加丙酸，能有效抑制α-突觸核蛋白（α-syn）引起的神經元死亡和運動能力缺陷，緩解柏金遜症狀。此研究為神經退化性疾病的治療開闢了新方向。

大公報記者 唐雪婷、吳東風（文） 林少權（圖）

港大團隊揭神經退化元兇

調節腸道菌代謝物能防治柏金遜症

柏金遜症的發病原理源於多巴胺神經元中α-突觸核蛋白（α-syn）的聚集。鄭超固表示，在緩解柏金遜症方面，團隊到目前為止發現了兩條調節腸道代謝物的通路：其一是設法拿走大腸桿菌分泌的Curli蛋白，因Curli蛋白能促進多巴胺神經元中α-突觸核蛋白（α-syn）聚集；其二是透過增加丙酸水平，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α-突觸核蛋白（α-syn）引起的神經元死亡和運動能力缺陷。第二條通路亦是今年最新的研究成果，而其研究基礎也離不開當年第一條通路的發現成果。

找出38個促使神經退化基因

鄭超固受到美國加州理工學院（Caltech）關於小鼠柏金遜症模型研究啟發，開始進行秀麗線蟲的柏金遜症模型研究。2019年，鄭超固的研究團隊利用秀麗線蟲的柏金遜症模型對腸道細菌（大腸桿菌）進行了基因篩選，鑒定出38個促使神經退化的基因，鄭超固表示，這項研究是一系列工作，鑒定出的38個基因已經列入「待辦事項」（to do list）清單上，團隊一直持續對38個基因進行研究。

研究團隊首先發現了第一條調節腸道代謝物的通路，他們集中研究這38個基因中的csgA和csgB基因，並於2021年取得了重大進展，成為世界上第一個證實大腸桿菌分泌的Curli蛋白能夠進入宿主神經元，促進多巴胺神經元中α-突觸核蛋白（α-syn）聚集，引起柏金遜症。

團隊又在今年成功發現第二條調節腸道代謝物的通路，他們對38個基因中的cobS、btuR和eutT基因進行研究，發現三個基因能幫助維生素B12的合成。不過，團隊在秀麗線蟲模型中發現，維生素B12在模型中是一個「不好的東西」，因研究發現維生素B12會促進丙酸的分解，即若維生素B12變少，能夠緩解柏金遜症的丙酸就會變多。

基於以上的發現，鄭超固團隊假設增加丙酸的水平可能會抑制神經退化的病變。團隊使用了特定的秀麗線蟲，即在其中表達了α-突觸核蛋白（α-syn）以模擬柏金遜症的神經退化性變化，把不同濃度的丙酸添加到秀麗線蟲的生長培養基中，以評估其劑量依賴性效果。

團隊不僅進行了行為測試，以評估秀麗線蟲的運動能力和生存率，還使用了RT-qPCR等分子生物學技術來分析秀麗線蟲中與丙酸代謝和神經健康相關的基因表達變化。他們亦採用了生理測試，如氧氣消耗率測量評估丙酸對秀麗線蟲的影響，還對實驗數據進行了統計分析，以確定丙酸補充和維生素B12缺乏對神經退化性變化的顯著影響。

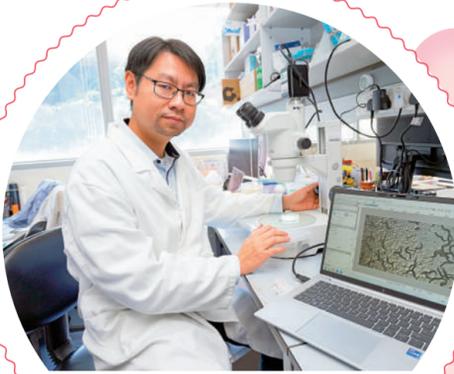
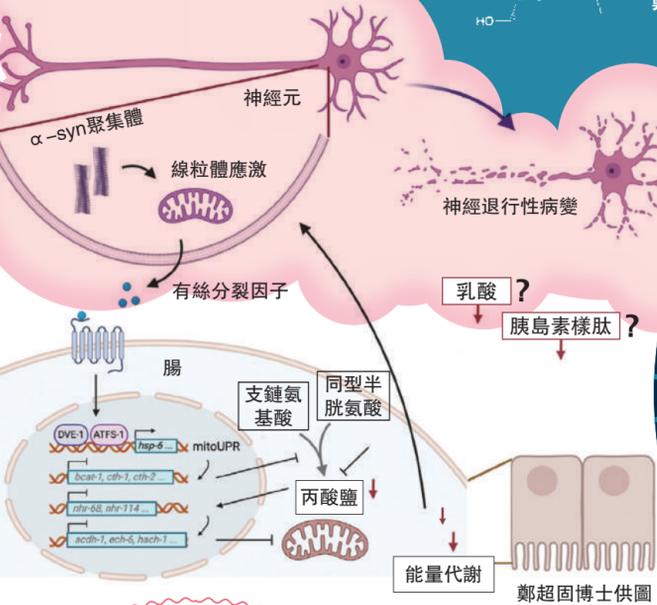
為治療神經退化病開闢新方向

通過研究，團隊發現患有柏金遜症的動物的丙酸水平比正常動物低，並證實透過增加丙酸水平，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α-突觸核蛋白（α-syn）引起的神經元死亡和運動能力缺陷。鄭超固指出，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。這項研究對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，同時也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。

鄭超固表示，儘管這些發現具有重要意義，但它們並不是一個臨床實驗。對於未來的規劃，他表示，目前團隊正在建立小鼠和幹細胞模型，希望將秀麗線蟲模型、小鼠模型和人類神經元培養模型相結合，以進一步驗證這些發現。

第二條調節腸道通路示意圖

2024年研究報告的主要模式圖。講的是在神經元中α-syn的聚集會導致線粒體壓力，然後通過mitokine使得腸道細胞產生線粒體應激反應，導致合成丙酸的基因下調，使丙酸合成受阻。同時維生素B12也可以降解丙酸。丙酸不足導致腸道能量代謝水平下降，腸道無法為神經元提供足夠多的乳酸代謝物和神經肽，加速了神經元退化。所以如果可以補充丙酸，就可以拯救腸道能量代謝，緩解神經元退化。



▲鄭超固博士通過顯微鏡觀察秀麗線蟲模型。 大公報記者林少權攝

常喝綠茶有助防柏金遜症

飲食有道 腸道微生物竟然能直接影響柏金遜症，那麼在日常飲食方面又有何貼士？鄭超固表示，通過自己的研究及網上搜索了解到，一種名為EGCG的多酚顯示出強大的抑制Curli蛋白分泌的能力。而包括丙酸在內的短鏈脂肪酸則通常能從膳食纖維中獲取。不過他亦笑言自己不是醫生，強調市民還得從專業人士獲取建議。

富含纖維食物有益大腦

「團隊試圖在實驗中找出能夠抑制細菌分泌Curli蛋白的化學物質，結果令人驚喜，發現一種名為EGCG的多酚，它是綠茶的主要成分，顯示出強大的抑制Curli蛋白分泌的能力。」鄭超固表示，這是研究第一條通路時發現的情況，相信多喝綠茶能幫助預防柏金遜症。

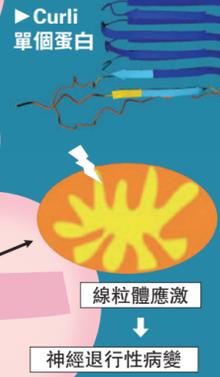
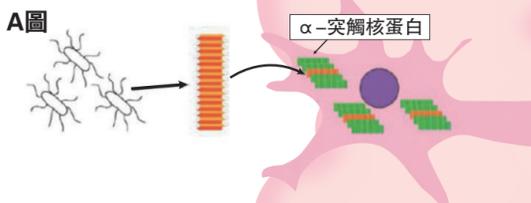
針對第二條通路，鄭超固表示，短鏈脂肪酸（如丙酸和丁酸）在市場上隨處可見且安全性高，消費者可以放心購買。由於短鏈脂肪酸是由膳食纖維在腸道中厭氧發酵產生的，鄭教授建議，食用富含纖維的食物（如種子、堅果、水果和蔬菜）可以促進腸道細菌產生短鏈脂肪酸，增加身體內短鏈脂肪酸的含量，對大腦健康或許有益。

他又強調，雖然EGCG及短鏈脂肪酸可能具有一定的預防性作用，但仍需謹慎對待，「不一定有治療效果，但可能有一定的預防效果。」

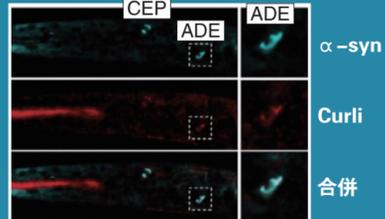
▲丙酸結構

第一條調節腸道通路示意圖

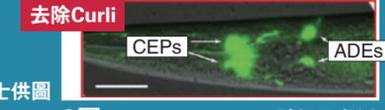
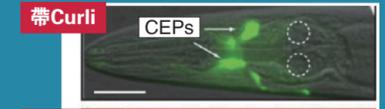
A圖是2021年研究報告的模式圖之一，驗證去除Curli蛋白，可以緩解柏金遜症。講的是細菌分泌Curli，進入細胞作為seed，促進α-syn聚集，導致線粒體壓力和神經退化。B圖指的是第一次看到細菌來源的Curli和神經元來源的α-syn可以共定位。C圖看到的是把Curli去除後，多巴胺能神經元ADE就恢復了，不再死亡。



B圖



神經元死亡



C圖

神經元存活

鄭超固博士供圖



▲香港大學生物科學學院助理教授鄭超固博士及其團隊發現，增加攝取腸道細菌代謝物丙酸有望治療柏金遜症。 大公報記者林少權攝

科研路上遇挑戰 調整思維尋突破

專家之言

科研路上常遇挑戰，但身為科研人員的

鄭超固認為，挑戰中亦藏有機遇，或許亦是新突破的前兆。「我們經常會遇到一些意外，可能和我們事先預想的很不一樣。這時就需要改變之前的設想，重新去找到一些新的證據。」

科學發現總伴隨着不確定

在2024年發表的有關調節腸道代謝物第二條通路的研究中，鄭教授所在的研究團隊發現在神經系統裏面去表達α-突觸核蛋白（α-syn）之後，腸道的許多基因發生了顯著變化。這一發現令研究團隊感到驚訝，「因為我們最初並未預想到神經元裏的蛋白聚集會影響腸道裏基因的變化，相當於一個跨組織的調控。之後，我們做了許多驗證工作，發現的確如此。」他補充，「我們發現加入丙酸之後，由於神經系統中α-syn聚集引起的腸道基因變化都被糾正了，說明丙酸的確在分子層面有治療效果。」

他認為，研究人員在科學探索中要保持開放的心態，研究者的想法應隨着觀察的結果不斷調整。「儘管許多研究項目的初衷是尋求一個明確的答案，但真正的科學發現往往會伴隨着不確定性，這種情況下，研究人員須調整思維，從而可能推動新的發現。」

拿走桿菌關鍵基因 線蟲神經健康改善

重大進展

關於調節腸道代謝物第一條通路的研究，可以追溯到2019年，鄭超固研究團隊在當年篩選出38個促使神經退化的基因後，便集中研究csgA和csgB基因，並於2021年取得了重大進展，他們發現把大腸桿菌的Curli蛋白拿掉後，基本上實驗動物秀麗線蟲就不太會出現柏金遜症。

談及如何篩選出38個基因，鄭超固表示，「我們有4000個左右的細菌突變株，放在了40多個96孔板中進行篩選，一共做了十輪篩選，最終篩選出38個能讓線蟲恢復運動功能的細菌突變株。這些突變株裏被去除的基因就是能促進神經退化的細菌基因。」

餵食不同類型大腸桿菌

研究中使用了表達突變型α-syn的秀麗線蟲，這種突變與柏金遜症有關，這些秀麗線蟲被用來模擬神經退化性疾病的病理狀態。研究團隊將這些

秀麗線蟲分為不同組別，分別餵食不同類型的大腸桿菌，包括野生型（WT）和缺失csgA基因的突變株（csgA-）。csgA基因與Curli纖維的形成有關。鄭超固指出，這樣的設計旨在觀察不同細菌對秀麗線蟲神經健康的影響。

談及研究方法，鄭超固表示，使用了多種方法去觀察不同實驗條件下秀麗線蟲的變化。「我們有兩個量化標準，一個是看運動能力，比如觀察秀麗線蟲的身體每20秒會扭動多少次；第二是看多巴胺神經元是否會被拯救回來，我們集中關注一種叫做ADE的多巴胺神經元。在柏金遜症的動物中，ADE會死去（綠色螢光因此消失），當我們抑制了神經退化，ADE就會恢復，綠色螢光就能被觀察到，我們會以百分比去計算在多少個線蟲中可以看到完整的兩個ADE神經元，來作為一個量化標準。比如，如果餵食正常細菌，只有20%的線蟲中能觀測到兩個ADE，如果把Curli去除，可以觀測到50%的線蟲中有兩個ADE。」

實驗結果顯示，Curli的存在會導致宿主線蟲的線粒體功能受損，進而影響能量代謝。當餵食缺失csgA基因的細菌時，線蟲的細胞呼吸和能量產生得到了改善，這表明Curli可能通過影響線粒體功能來促進神經退化性變化，即Curli蛋白通過影響宿主的聚集性蛋白和能量代謝，進而促進神經退化性疾病的發展。

▲秀麗線蟲 鄭超固博士供圖