

GSK3 β 與 IGF-1 共活化緩解 SOD1 遺傳漸凍症病患運動神經元之神經纖維病徵 Coactivation of GSK3 β and IGF-1 Attenuates Amyotrophic Lateral Sclerosis Nerve Fiber Cytopathies in SOD1 Mutant Patient-Derived Motor Neurons

【背景】

肌萎縮性脊髓側索硬化症 Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 為一種運動神經元 (MN) 退化性疾病，發生率約為百萬分之五。患者發病後由肢體末端運動神經元開始退化，失去運動能力，並在平均 3-5 年內臥床、大部分由於呼吸衰竭過世。目前 FDA 核可的臨床用藥 Riluzole、Edaravone 以及 Nuedexta 僅能延長患者約 3 個月左右的壽命，且對生活品質的幫助有限。現今用於 ALS 研究及藥物測試的細胞與動物模型大多是利用永生細胞株或外源遞送致病基因至小鼠而產製，和病患的病程機制並不相同，且仍有許多典型患者病理病徵如神經纖維球狀糾結並無法在此兩種體外模型重現。

【結果】

患者誘導多潛能幹細胞(iPSCs)分化之運動神經元(MNs)是目前唯一和臨床組織產生相同神經纖維糾結(nerve fiber beads)的模型。我們利用 2 對 SOD1 突變及編輯修正之健康控制組(isogenic control) iPSCs，以及非遺傳型 ALS iPSC 高效率分化為 MNs 後，發現神經纖維糾結與退化、對神經傳導分子過反應等類臨床病徵。藥物測試後發現天麻素可減輕 MNs 病癥且改善 ALS 鼠之存活與運動能力。機轉分析發現 MAPK 和 GSK3 β 在給予天麻素後顯著上升，並證實活化 MAPK 與 GSK3 β 可改善 ALS MNs 病徵。

【未來影響與應用】

本研究發現 iPSC 模型可再現多項 ALS 病患可量化之病理特徵，可助益藥物篩選平台應用，並發現與先前模型不同的新穎 ALS 治療機轉。小分子天麻素將有潛力應用於新藥開發或合併現有藥物治療 ALS。此項發現已技術轉移並持續發展中。

