

簡介腦神經疾病與星狀膠細胞麩胺酸 — 麩胺醯胺循環異常的關連

◎長庚大學生理學科助理教授 梁淑鈴

精神分裂症、阿茲海默症及癲癇症是每一國家各年齡層均可發現的腦神經疾病，按疾病病情的發展不同，罹病者會呈現不同程度的學習、記憶及語言等功能障礙，進而影響社交功能。造成這三種腦神經疾病的可能原因各有不同，但均為多重機制，肇因從基因的變異到腦細胞離子孔道之功能異常，甚至攝食特定營養素的長期缺乏等均有實驗研究報導。近幾年來科學的實驗研究則發現，患有此三種腦神經疾病的實驗室動物，其腦中的一個胺基酸代謝循環路徑的功能均呈現異常，這個代謝循環路徑介於神經細胞與星狀膠細胞之間，被稱作麩胺酸—麩胺醯胺循環（glutamate-glutamine cycle）。

正常身體生理功能的運作及維持，端賴體內的內分泌及神經系統對身體內外的環境的改變作出適當的回饋反應，而使個體在一般情況下能維持體溫約攝氏 37°C，心臟搏動約每分鐘 72~80 次等生理現象的恆定狀態；同樣的情況，為使大腦的思考、判斷認知等功能得以正常的運作，用以維持正常腦細胞間神經訊息傳遞之神經化學物質的釋放量，也需達成腦內平衡。

腦內的每一種細胞（或稱為神經細胞），在特定條件下，都具有釋放一種特定化學物質的能力，端賴此神經細胞釋放的化學物質所媒介的生理功能不同，可以是媒介興奮性或抑制性的生理功能；腦內神經細胞可被進一步歸類為興奮性或是抑制性的神經細胞。興奮性的神經細胞若釋放出較多的興奮性化學物質（最主要為麩胺酸 glutamate），吾人則感覺欣快或情緒表現激昂。反過來說，抑制性的神經細胞若釋放較多的抑制性化學物質（最主要為丙胺基丁酸 GABA），吾人則感覺落寞、情緒憂鬱、無精打采。一般情況下，這兩種神經化學物質被釋放到腦細胞外的量可達到一定程度的平衡，因而使得吾人日常的情緒或特定行為的變化並不劇烈。近年來實驗研究則發現，這些興奮性及抑制性神經化學物質的釋放量，可以受到位於神經細胞與星狀膠細胞間的麩胺酸—麩胺醯胺循環（如附圖）所調控。

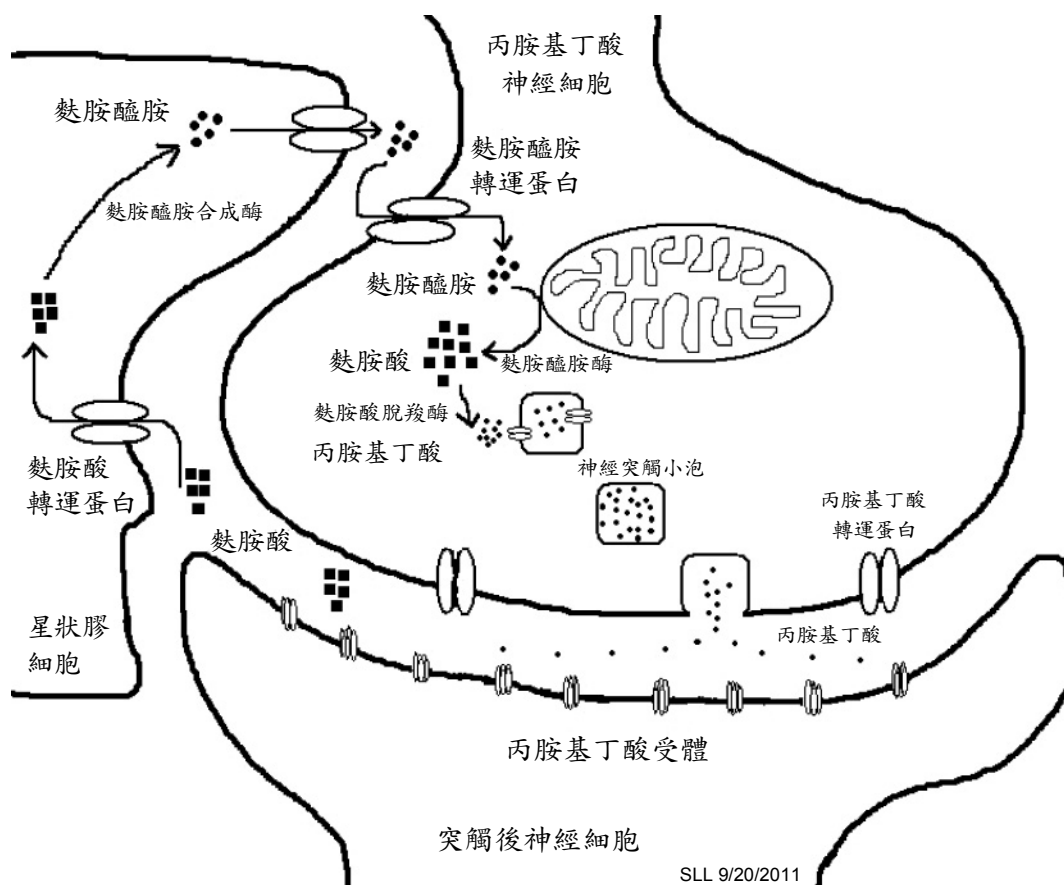
充填大腦的細胞，除了具有放電特性的神經細胞外，也有相當高比例不具放電特性的星狀膠細胞（在大腦皮質部位，神經細胞與星狀膠細胞在數量上的比例約為 1 比 1.4）。一直以來，這些不



會放電的星狀膠細胞，被認為只是附著在神經細胞上的輔助細胞。最近十幾年來的研究發現，這些細胞的細胞膜具有各種神經化學物質的受體、離子孔道及轉運蛋白。進一步研究則發現星狀膠細胞與其附著的神經細胞類似，也能分泌化學傳遞物質，進而影響神經細胞間的傳導效能。其中介於神經細胞與星狀膠細胞之間的麩胺酸－麩胺醯胺循環則是在調控麩胺酸（glutamate）及丙胺基丁酸（GABA）神經元的神經傳遞效能上，扮演重要角色。

如前所提，麩胺酸為腦內一種興奮

性的神經化學物質，從神經細胞被釋放後，除了快速的結合到其及所投射的另一神經細胞（突觸後神經細胞）的麩胺酸受體外，約有 80% 多餘的麩胺酸會被星狀膠細胞上的麩胺酸轉運蛋白所回收（此舉可避免過量的麩胺酸聚積在細胞外，造成神經興奮性毒性而導致神經細胞死亡），此星狀膠細胞又將回收的麩胺酸在麩胺醯胺合成酶（glutamine synthetase）的催化下，進一步將麩胺酸轉換成麩胺醯胺（glutamine），星狀膠細胞又將麩胺醯胺釋放到細胞外液中，麩胺醯胺之後能再被神經元上的麩胺醯胺



SLL 9/20/2011

▲圖示丙胺基丁酸神經元（GABAergic）神經突觸小泡內丙胺基丁酸（GABA）的貯存量受到星型膠細胞回收麩胺酸（glutamate），合成麩胺醯胺（glutamine）的量及丙胺基丁酸神經元上的麩胺醯胺轉運蛋白回收的麩胺醯胺（glutamine）的能力，也就是麩胺酸－麩胺醯胺循環的效能所調控。

轉運蛋白回收到神經細胞內，麩胺醯胺若是被麩胺酸神經元回收，那麼麩胺醯胺則會在麩胺醯胺酶（glutaminase）的催化下又被轉變回為麩胺酸，這整個過程，便是所謂神經細胞與星狀膠細胞之間的麩胺酸－麩胺醯胺循環。有趣的是，由於麩胺酸是合成丙胺基丁酸的前身物質，如果麩胺醯胺被位於伽馬氨基丁酸神經元上的麩胺醯胺轉運蛋白回收，那麼麩胺醯胺經麩胺醯胺酶催化轉變回的麩胺酸，則會進一步經由麩胺酸脫羧酶（glutamic acid decarboxylase）的催化，而合成丙胺基丁酸，這些丙胺基丁酸可被送入神經突觸小泡貯存，等待釋放，此即所謂的麩胺酸（－丙胺基丁酸）－麩胺醯胺循環（如附圖）。作者的研究結果發現在大鼠的腦海馬迴CA1錐狀細胞中，麩胺酸在神經細胞末梢內濃度的多寡與丙胺基丁酸在神經突觸小泡的貯存量成正相關，而且經由這條循環路徑回收的麩胺酸可提供約60%的丙胺基丁酸神經元神經傳導所需的丙胺基丁酸。

由於麩胺酸及丙胺基丁酸分別是哺乳類動物成體中最主要的興奮性及抑制性神經傳導化學物質，因此任何因素可以影響位於麩胺酸－麩胺醯胺循環路徑酵素的活性，均可能會影響腦中麩胺酸及丙胺基丁酸神經元的神經傳遞效能，進而破壞大腦興奮性及抑制性神經元神經傳遞的平衡性，若此平衡受干擾可能導致兩種結果，其一是興奮性神經元的

神經傳遞效能大於抑制性神經元的神經傳遞效能（或者是抑制性神經傳遞效能小於興奮性神經元的神經傳遞效能），其結果可能導致癲癇症；反過來說，若是抑制性神經元的神經傳導的效能大於興奮性神經元的神經傳導效能，則可能造成精神上的疾病，例如：憂鬱症或精神分裂症。最近的事實上最近的科學研究已發現，罹患阿茲海默症及精神分裂症的病人，其大腦皮質星狀膠細胞麩胺醯胺合成酶蛋白質的表現量的確顯著的較正常人為少。這樣的研究結果顯示神經退化性疾病與麩胺酸－麩胺醯胺循環的異常有關，作者的初步研究結果也發現在自發性癲癇大鼠的海馬迴中，其星狀膠細胞麩胺醯胺合成酶蛋白質的表現量顯著的較正常大鼠為低，至於麩胺酸－麩胺醯胺循環路徑的異常是否為這些疾病的致病因或是這些疾病所導致的結果，則有待進一步研究。

位於神經細胞與星狀膠細胞之間的麩胺酸－麩胺醯胺循環路徑提供合成大腦內最主要的興奮性及抑制性神經傳遞化學物質的原料，因此，推測任何與麩胺酸神經元或是丙胺基丁酸神經元的神經傳導效能異常有關的中樞神經疾病，均可能與此循環路徑的異常或衰竭有關，若能證實麩胺酸－麩胺醯胺循環路徑異常是造成這些疾病的原因之一，那麼服用增進或改善此循環路徑功能的藥物，可能可提供未來在治療這些中樞神經精神疾病上的另一項選擇。☉