

台灣神經罕見疾病學會電子報第三期

-
- 由社團法人台灣神經罕見疾病學會發行

- 發行日 2020/04/30

- 理事長劉青山、副理事長陳儀莊、陳瓊美、理事李妮鍾、林靜嫻、張國軒、楊尚訓、劉祐岑、蔡孟翰、羅榮昇、林秀成、常務監事林詠沂、監事宋秉文、謝松蒼、秘書長李佳儒、吳鴻明
-



秘書處報告

會務報告

- 109 年 3 月 26 日（星期四）下午 2 時國家衛生研究院論壇舉行 109 年度「Neurodegenerative Disease Research Network」第 1 次共識會議。由國衛院與臺北榮民總醫院神經醫學中心、衛生福利部雙和醫院、社團法人台灣神經罕見疾病學會、奇美醫院、花蓮慈濟醫院、臺灣大學醫學院附設醫院、高雄醫學大學、彰化基督教醫院粒線體醫學暨自由基研究院共同參與。主要針對神經退行性疾病(阿茲海默氏病和血管性失智症、帕金森氏症、脊髓小腦萎縮症、腦庫、神經罕見疾病臨床及研究整合資料庫)，邀請醫護專家共同研討。透過「精準醫療旗艦計畫」加上「神經退行性疾病研究網絡」，期盼能夠為罕病患者帶來更多的幫助。
- 2020 年 9 月 12 日(週六)於中研院舉辦 2020 台灣神經罕見疾病學會會員大會，請大家記得將時間空下來。
- 每個月都會推出一期電子報，並由理監事成員輪流介紹各自的研究室以利研究交流合作，也歡迎各位會員分享您的研究新知。
- 學會推出 LINE 官方帳號讓會員們能透過更便利的方式獲得各項消息～歡迎會員加入！

1.請打開 Line，加入好友，請輸入官方帳號 ID「@snerd」

2.行動條碼如下(掃描下方 QRcode 即可加入)



國內學術會議資訊

- 109 年 9 月 11-13 日舉辦 Taiwan Societies for Neuroscience (T-SfN 2020)神經科學聯合研討會，報名網站將於 4 月底上線，請大家踴躍參加。
- 第 22 屆第一次台灣神經學學會年會暨聯合學術研討會延期至 2020 年 12 月 19-20 日，在高雄醫學大學國際研究大樓（高雄市三民區十全一路 100 號）舉行
http://www.neuro.org.tw/active_109_001

國際學術會議資訊

- 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology (JSN 日本神經學會年會) date has been postponed from May 20th – 23rd, 2020 to August 31st – September 2nd at the same venue due to COVID-19 (Coronavirus) concerns. Main venue: Okayama Convention Center. <https://www.neurology-jp.org/neuro2020/>
- Due to the global COVID-19 pandemic crisis, the AOCN 2020 officially announces that it has no choice but to make the necessary decision to postpone the 17th AOCN (Asian Oceanian Congress of Neurology 亞太神經學年會) from October 8-11, 2020 to April 1-4, 2021, and re-entitled the congress as AOCN 2021, which will be held in Taipei International Convention Centre (TICC), Taipei, Taiwan. <http://www.2020aocn.com>
- XXV World Congress of Neurology (WCN 2021 第二十五屆世界神經學學會年會) Rome, Italy | 3 - 7 October 2021 in Barcelona <https://2021.wcn-neurology.com/>

研究單位介紹

林口長庚紀念醫院神經內科陳瓊美醫師研究方向

陳瓊美醫師個人網頁

<https://www1.cgmh.org.tw/branch/lnk/2016/dept3.aspx?deptID=33750&staff=1616>

研究興趣

(1) 小腦脊髓萎縮(Spinocerebellar Ataxia, SCA)及漢丁頓病(Huntington's Disease, HD)的臨床診斷、基因與病理機轉。(A)建立漢丁頓病及小腦脊髓萎縮病人的臨床影像與基因資料庫找出疾病發生與病程進行的生物指標,以作為未來測試可能治療藥物療效的指標;(B)建立漢丁頓病人及

SCA3 的誘導式的多能性幹細胞以研究其病理機轉並利用此建立的細胞模式找出可能的治療方式或藥物; (C)利用漢丁頓轉殖鼠探討疾病致病機轉及發展可能的治療方法; (D)利用 SCA3 及 SCA17 的細胞模型探討轉錄失調、氧化壓力、粒腺體功能、發炎反應及伴護蛋白-泛素-蛋白酶體在 SCA 之病理機轉所扮演的角色並發展治療藥物及治療策略。

(2) 其他遺傳性與非遺傳性神經退化疾病的臨床與基因診斷。

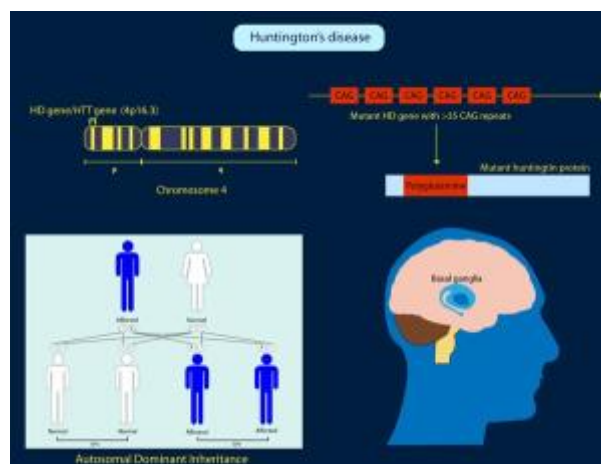
罕病介紹 - Huntington disease 亨丁頓氏舞蹈症

◎CD-10-CM 診斷代碼：G10 Huntington disease 亨丁頓氏舞蹈症◎【以下內容摘錄自彰化基督教醫院罕見疾病電子報】

疾病機轉 / 臨床表現

為一種家族顯性遺傳疾病，導致情緒問題和認知能力喪失認知的障礙，通常出現在三十或四十歲的成人。早期症狀可能包括煩躁、抑鬱、不自主運動、協調性差，以及無法學習新信息或做出決定。許多患有亨丁頓氏舞蹈症的人會發生非自主的抽搐，隨著疾病的進展，這些運動變得更加明顯。受影響的人可能在行走，說話和吞嚥方面遇到困難，患有這種疾病的人也會經歷人格的改變以及思維和推理能力的下降。

一種不常見的亨丁頓舞蹈症形式稱為幼年型，始於兒童期或青春期的。它還涉及運動問題以及心理和情緒變化。青少年形式的其他跡象包括緩慢的動作、頻繁跌倒、僵硬、言語不清和流口水。隨著思考和推理能力受損，學校表現下降，在這種情況下，30%至50%的兒童發生癲癇發作。



流行病學

亨丁頓舞蹈症每 10 萬人中就有 3 至 7 人有歐洲血統，通常發病年齡為 35-44 歲之間（但 10% 的人在二十歲以前，25% 的人可能在五十歲以後），發病後平均存活壽命為 15-18 年，一般過世的年齡為 54-55 歲左右

基因醫學

HTT 基因的突變引起亨丁頓氏舞蹈症，HTT 基因提供了製造了一個名為亨丁頓蛋白質的指令，這種蛋白質在大腦中的神經細胞中有重要的作用。

HTT 基因突變導致亨丁頓舞蹈症的病因涉及稱為 CAG 三核苷酸重複的 DNA 片段。該片段由連續多次出現的三個 DNA 構建塊所組成。通常，CAG 區段在基因內重複 10 至 35 次。在患有亨丁頓舞蹈症的人中，CAG 段重複 36 次至 120 次以上。患有 36 至 39 個 CAG 重複序列的人可能會或可能不會出現亨丁頓舞蹈症的症狀，而 40 或更多重複序列的人幾乎總是會患上這種疾病。

CAG 區段大小的增加導致產生異常長的亨丁頓蛋白，細長的蛋白質被切割成較小的有毒片段，這些片段結合在一起並在神經元中累積，破壞這些細胞的正常功能。大腦某些區域的神經元功能障礙和最終死亡是亨丁頓舞蹈症的症狀基礎。

遺傳類型

這種情況以常染色體顯性模式遺傳，這意味著每個細胞中一個改變基因的拷貝足以引起疾病。受影響的人通常從一個受影響的父母那裡繼承改變的基因。

隨著改變的 HTT 基因從一代傳遞到下一代，CAG 三核苷酸重複的大小通常會增加。更多的重複通常與早期出現的症狀有關，這種現象稱為預期。具有成人發病形式的亨丁頓舞蹈症的人通常在 HTT 基因中具有 40 至 50 個 CAG 重複，而具有該少年形式的疾病的人傾向於具有超過 60 個 CAG 重複。

在 HTT 基因中具有 27 至 35 個 CAG 重複序列的個體不會發生亨丁頓舞蹈症，當基因從父母傳給孩子時，CAG 三核苷酸重複的大小可以延長到與亨丁頓舞蹈症相關的範圍（36 次重複或更多）。【以上罕病介紹內容摘錄自 National Institutes of Health】

影音介紹



1 - Huntington disease - causes, symptoms, diagnosis, treatment & pathology

Embed://



2 - Huntington's Disease: Can Gene Therapy Help?

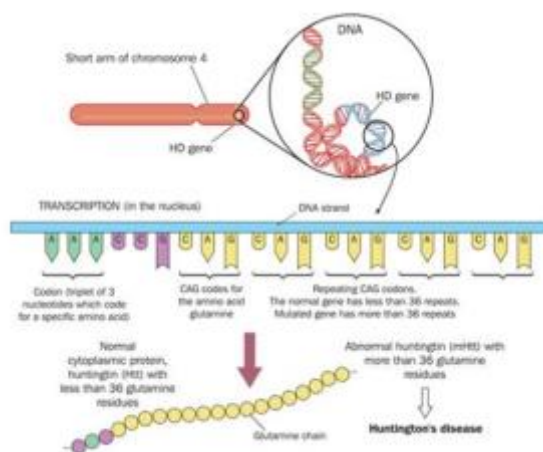
Embed://

遺傳診斷現況與發展

彰化基督教醫院基因醫學部研究員/學術副主任 馬國欽 博士

亨丁頓氏舞蹈症(Huntington disease, HD)是一種遺傳性神經退化疾病，患者通常在中年(約 35-44 歲)出現症狀，初期往往是情緒或智力方面的輕微問題，之後逐漸開始出現不自主運動、臉部輕微抽搐、無來由的坐立不安，以及缺乏運動整合協調性，隨著病程的發展，抽搐症狀將日益嚴重，並出現口齒不清、吞嚥困難、失禁、及記憶力消失等症狀。多數 HD 個案都有家族史，少有偶發病例，發病後平均生存期約 15-18 年。

HD 為體染色體顯性遺傳，是由於位在 4 號染色體短臂 16.32 位置(4p16.32)的亨丁頓基因(HTT)發生三核苷酸(CAG)異常擴增，導致基因產物異常(圖一)，而引起腦部神經細胞退化與死亡。檢測 HTT 基因 CAG 重複次數可以用於 HD 的確認診斷，也可評估患者下一代可能的罹病風險(表一)；此外，臨床研究顯示，HD 發病年齡與 HTT-CAG 序列擴增長度成反比。



3 - 圖一、亨丁頓氏舞蹈症的分子致病機轉

(圖片來源：Huntington's Disease Society of America; <http://hdsa.org/>)。

遺傳檢測雖可用於 HD 診斷，但施行於尚未出現症狀受檢者的預測性篩檢則要特別小心，事前的遺傳諮詢與知情同意為必須，主要是因為 HD 為晚發型疾病，但其外顯性高(High penetrance)，且目前無藥可治，無法改變將來發病事實，因此檢測結果若為陽性，受檢者將出現焦慮與不安，且嚴重影響後續生活。有 HD 家族史之夫妻，若太太已經懷孕，則可進行產前遺傳檢測，診斷胎兒是否罹病。若太太尚未懷孕，則可考慮在計畫懷孕前即進行胚胎植入前遺傳診斷，藉由選擇未遺傳到雙親所帶有之 HTT-CAG 異常擴增區域作的胚胎作為植入對象，可避免 HD 的發生；另一種較為特殊的狀況是有罹患 HD 風險之夫妻本身並未出現症狀，也不希望自身進行預測性的遺傳檢測，但卻還是希望小孩沒有罹患家族性 HD 的疑慮，這時可以選擇非揭露式遺傳檢測(Non-disclosure testing)進行胚胎植入前遺傳診斷，藉由選擇未遺傳到家族中已知患者所帶有之 HTT-CAG 異常擴增染色體區域的胚胎作為植入對象，也可避免 HD 的再發生，其優點是不需揭露夫妻雙方是否罹病。

有關於 HD 遺傳檢測實施時須注意的事項及相關細節，可參考歐洲分子基因診斷質量聯盟(EMQN)與英國臨床分子基因診斷協會(CMGS)所共同發布之 HD 分子基因檢測指南(Losekoot, et al. 2013)。

參考文獻：

1. de Die-Smulders CE, de Wert GM, Liebaers I, Tibben A, Evers-Kiebooms G. Hum Reprod Update. 2013;19(3):304-315.
2. Losekoot M, van Belzen MJ, Seneca S, Bauer P, Stenhouse SA, Barton DE; European Molecular Genetic Quality Network (EMQN). EMQN/CMGS best practice guidelines for the molecular genetic testing of Huntington disease. Eur J Hum Genet. 2013;21(5):480-486.
3. Huntington's Disease Society of America (<http://hdsa.org>)
4. 亨汀頓氏舞蹈症關懷網(<http://www.hdc.org.tw>)
5. 財團法人罕見疾病基金會網站(http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/68)

CAG 重複數	分類	是否出現 HD 症狀	下一代罹病風險
< 26	正常值	否	無
27-35	中間值	否	<50%
36-39	不完全外顯值	部分個案	
		+65 歲發病風險: 60% ¹ +75 歲發病風險: 70% ¹	50%
> 40	完全外顯值	是	50%

¹de Die-Smulders, et al. 2013.

4 - 表一、亨汀頓基因(HTT)三核苷酸(CAG)重複數與亨汀頓氏舞蹈症(HD)罹病狀況及下一代罹病風險之相關性。

營養團隊之建議

彰化基督教醫院血管醫學防治中心 蔡玲貞 主任

彰化基督教醫院血管醫學防治中心 麥庭瑜 營養師

亨汀頓舞蹈症(Huntington's disease, HD)最常見的症狀為患者體重快速下降，所以 HD 患者的 BMI 通常都比健康族群還低，所以飲食方面致力於維持理想體重，避免體重過輕造成肌肉流失而全身無力、感染或傷口不易癒合之問題，因此此類患者通常一天需要補充比一般人更高的卡路里，且足夠的熱量攝取也可提供足量的巨量或微量維生素。熱量攝取建議 25-

35kcal/kg/day、蛋白質 1-1.5g/kg/day、碳水化合物和脂肪攝取量比率同正常健康人即可，水分 30-35ml/kg。日常生活中有些食物可用來補充額外所需的熱量，例如 1.每日 1-2 杯全脂奶(1 杯=240ml) 2.可在料理當中加入起士片/條 3.肉類烹調後可添加醬汁 4.湯品或蔬菜料理中可多添加豆漿、牛奶、蛋花、豆類、種子類等蛋白質食物 5.堅果可加入湯品、米飯、沙拉、優格、奶昔或菜餚，也可當點心食用 6.下午點心可食用全脂優格外加新鮮水果。但隨著疾病的發展，患者的生理困難將出現在運動協調性與肌肉控制，進而導致吞嚥功能出現問題。吞嚥困難飲食方面建議少量多餐、減少有碎屑的食品，例如麵包、餅乾、酥餅等勿一次攝取大量水分，可使用吸管少量攝取水份，避免嗆咳、避免刺激性或過硬的食物或料理時適時補充增稠劑等。

參考文獻：

1.亨汀頓舞蹈症關懷網(<http://www.hdc.org.tw>)

2. Brotherton, A., Campos, L., Rowell, A., Zoia, V., Simpson, S. A., & Rae, D. (2012). Nutritional management of individuals with

Huntington's disease: nutritional guidelines. *Neurodegenerative Disease Management*, 2(1), 33-43.

中醫及自然醫學之建議

彰基中醫部邱重閔 醫師

舞蹈症症狀身體肢體不自覺抽動或活動，中醫認為「諸風掉眩，皆屬於肝」，這裡指的風即為肢體不受控制的現象，或者腦神經的活動異常的表現。臨床上這類病人都有或多或少的「肝」的虛損（這裡的肝為中醫臟象的肝，大約等同於西醫的自律神經系統或者腦神經系統的定義），治療上可以養肝血、滋肝陰、熄肝風等治療策略。另外，「諸瘰癧，皆屬於濕」，「諸熱瘰癧，皆屬於火」，指的是肌肉較為拘攣緊張，與體質上的「濕」有關，若出現類似抽搐表現，則和「火」有關。所以一樣的舞蹈症，中醫治療方式會略為因人而異，看病人發展出的症狀，來判斷體質傾向，然後治療體質傾向，來緩解症狀表現。不過，長期須要注意的點是一開始提到的「肝」，因為畢竟是基因影響腦神經的功能異常，所以長期的保養或體質照顧應該顧好「肝」，生活保健重點在早睡、足量休息，適量運動，養氣固氣，方能讓神經系統穩定。

研究新知

中研院研發創新胜肽分子 治療亨丁頓氏舞蹈症

【以下內容轉載自中研院訊第1712期 2020-04-09 <https://newsletter.sinica.edu.tw/抑制亨丁頓氏舞蹈症的新策略>】

讓「壞蛋白」被分手！雙極性胜肽分子 抑制亨丁頓氏舞蹈症的新策略

亨丁頓氏舞蹈症(Huntington's Disease)是一種神經退化疾病，因為突變基因讓亨丁頓蛋白(mHtt)異常聚集，造成腦部神經持續性退化。患者發病後手腳不聽使喚，像在跳舞一樣，末期急速退化，平均存活約15至20年，目前仍無法完全治癒。

中研院化學研究所黃人則副研究員與前生物醫學研究所杜邦憲助研究員組成的研究團隊，設計出「雙極性胜肽分子」，能夠將一團團聚集的亨丁頓蛋白分散開來，將此分子透過鼻腔給藥至罹病小鼠後，小鼠的運動與認知功能失調明顯得到改善。本研究已於今（2020）年1月刊登於《先進科學》(Advanced Science)。

雙極性胜肽分子 可讓變異「壞蛋白」分散

黃人則指出，罹患亨丁頓氏舞蹈症的病人，變異的亨丁頓蛋白帶有過長的聚麩醯胺酸鏈(polyglutamine)，隨著聚麩醯胺酸鏈的增加，亨丁頓蛋白容易堆積在腦部，破壞神經元。

研究團隊設計出雙極性胜肽分子，分子的其中一端可以辨識變異的亨丁頓蛋白並附著上去，分子的另一端帶正電，可以利用電荷排斥力，把聚集的變異蛋白分散開來，讓變異的亨丁頓壞蛋白「被分手」，減少對神經細胞的毒性及損傷。

另外，將雙極性胜肽分子透過鼻腔給藥至罹病小鼠，可以使小鼠在滾筒跑步機上維持平衡，運動功能獲得顯著改善，並且在T型迷宮實驗中，展現較好的認知功能。

率先從活細胞追蹤變異蛋白的動態結構變化

過去有關亨丁頓氏舞蹈症的研究，不易從生物體內觀察變異蛋白聚集化的過程，黃人則表示，本研究另一突破是建立生物光電影像平臺，透過螢光影像顯微系統，觀測亨丁頓蛋白在活細胞中聚集與分散的過程。研究團隊在小鼠神經細胞實驗中，把變異的亨丁頓蛋白標示上兩種不同的螢光蛋白，此時，若變異的亨丁頓蛋白互相靠近，將改變螢光蛋白的放光特性，藉此觀察變異蛋白是否聚集，以及雙極性胜肽分子的抑制效果。目前已獲得和此研究相關的臺灣專利，其他國家專利則正申請中。

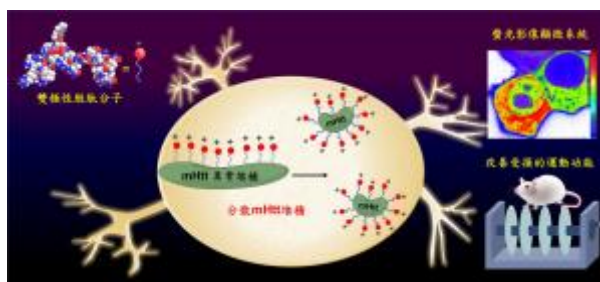
本論文由中研院以及科技部支持。第一作者為中研院化學所何瑞玉博士、通訊作者為黃人則副研究員、何瑞玉博士，及前生醫所杜邦憲助研究員。研究團隊還包括國衛院生醫工程與奈米醫學所的陳仁焜副研究員，以及中研院細胞與個體生物學研究所的廖永豐副研究員。

本研究已於今（2020）年 1 月刊登於《先進科學》(Advanced Science)。

期刊論文連結: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/advs.201901165>

相關刊載 2020.03.19 環球生技雜誌: <https://www.gbimonthly.com/2020/03/64579>

相關刊載健康醫療網: <https://www.healthnews.com.tw/news/article/45594>



5 - Figure 1. The amphiphilic peptide can perturb the oligomer assembly of mHtt through the charge repulsion, ameliorate mHtt-induced neurological damage, and rescue the memory deficit 雙極性肽分子，一端可以辨識變異的亨丁頓蛋白，另一端帶正電，能利用電荷排斥力，阻止變異的亨丁頓蛋白(mHtt)堆積，改善變異蛋白所造成的運動與認知功能失調。

《Nature》科學家發現「再生轉錄體」 神經損傷自我復原有望

【以下內容轉載自 2020-04-20 環球生技雜誌 <https://www.gbimonthly.com/2020/04/67269/>】

近日，加州大學聖地牙哥分校(UCSD)的研究團隊發現，成年小鼠中樞神經受損時，細胞會產生「再生轉錄體」(regenerative transcriptome)，即在轉錄層次上回復為「胚胎狀態」，在一定程度上推翻過去認為神經細胞一旦受損，就完全不會復原的理論。該研究 15 日發表於頂尖期刊《Nature》中。

過去研究中，科學家多認為動物腦中僅有海馬迴和腦室下區(subventricular zone)兩區域，會在其一生中不斷產生新的腦細胞，補充受損或死亡的細胞，但本次研究團隊發現，不僅是這兩區，中樞神經皮質(cortical)受損後，在轉錄層次(transcriptional level)上也具有自我復原的機制。

先前已有科學家研究透過幹細胞移植，來治療脊髓損傷大鼠受損的神經；UCSD 的研究團隊，則透過現代神經科學、分子遺傳學、病毒學和電腦計算等工具，進一步確定這項療法基因層次的機制。

他們先是鑑定出幹細胞移植後產生的「再生轉錄體」，且發現該轉錄體竟與小鼠皮質脊髓束(corticospinal tract)神經元受到損傷後，初期會產生的轉錄體幾乎完全一樣，只是因為受損刺激產生的轉錄體兩週後濃度就會降低，而不像幹細胞產生的轉錄體能持續維持，因此才無法自行再生。

此外該研究也發現，導致亨丁頓舞蹈症(Huntington disease)的突變基因 Htt，是這項轉錄體中的關鍵，若剔除該基因會減弱再生能力，證明 Htt 在神經損傷後的可塑性扮演關鍵角色。

領導研究的 UCSD 醫學院轉化神經科學研究所所長 Mark Tuszynski 表示，儘管目前已知道 Htt 基因突變與疾病間的關聯，但人們對於該基因的作用了解仍不多，這項研究進而證明了 Htt 基因的作用機制。

參考資料：

1. 論文原文：<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2200-5>
2. <https://www.sciencedaily.com/releases/2020/04/200415133654.htm>

聯絡我們

台灣神經罕見疾病學會（Society for Neurological Rare Disorders-Taiwan，簡稱 SNeRD Taiwan）成立於 2016 年，旨為促進國內神經罕見疾病研究之發展、增進國內罹患神經罕見疾病病患之福祉、加強國內外相關學會之密切聯繫與發展，並且配合政府推行相關之神經罕見疾病政策，有效整合神經罕見疾病研究之計劃、經費、人才與資源。

歡迎瀏覽學會網頁：<https://www.snerdtaiwan.org>

E-mail：snerd.taiwan@gmail.com

電話：(04)723-8595#4751/4752

地址：500 彰化市旭光路 235 號 7 樓