

# 台灣神經罕見疾病學會電子報第七期

---

- 由社團法人台灣神經罕見疾病學會發行

- 發行日 2020/11/05

- 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

- 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。
- 歡迎加入《台灣神經罕見疾病學會》LINE 官方帳號透過更便利的方式獲得學會各項消息！

1.直接於 LINE 上輸入官方帳號 ID「@snerd」。 2.行動條碼如下(掃描下方 QR code 即可加入)



## 活動公告

### 國內學術會議資訊

- 2020 臺灣粒線體醫學暨研究學會年會暨學術研討會(遺傳性與代謝體疾病的診斷與防治)於 2020 年 11 月 14-15 日在花蓮慈濟醫院協力講堂舉辦~歡迎有興趣者參加。相關資訊請參閱網站：[http://www.tsmrm.com/Seminar/ugC\\_Program.asp](http://www.tsmrm.com/Seminar/ugC_Program.asp)
- 2020 台灣醫學週台灣聯合醫學會學術演講會暨臺灣醫學會第 113 屆總會學術演講於 109 年 11 月 14-15 日(六-日)在臺大醫院國際會議中心(100 台北市中正區徐州路 2 號)舉辦~歡迎有興趣者參加。報名截止日:10 月 31 日 報名網頁：  
[http://www.fma.org.tw/fma\\_am100\\_form.jsp](http://www.fma.org.tw/fma_am100_form.jsp) 相關議程請參閱網站  
[http://www.fma.org.tw/2020/am\\_113.html](http://www.fma.org.tw/2020/am_113.html)
- 第 22 屆第一次台灣神經學學會年會暨聯合學術研討會於 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)舉辦。相關資訊請參閱網站：[http://www.neuro.org.tw/active\\_109\\_001](http://www.neuro.org.tw/active_109_001)

### 國際學術會議資訊

- The 5th Taiwan International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (TIC-PDMD) will be held from 15-17 January 2021, in Taipei International Conventional Centre, Taiwan(TICC 台北國際會議中心). The main theme of the congress will be the 'Ray of Hope in Parkinson's Disease and Movement Disorders'.<http://www.tic-pdmd.org/program/index.asp>
- 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 hell in Taipei International Convention Centre(TICC 台北國際會議中心), Taipei, Taiwan.  
<http://www.2020aocn.com>

- XXV World Congress of Neurology (WCN 2021 第二十五屆世界神經學學年會)Rome, Italy | 3 - 7 October 2021 in Barcelona <https://2021.wcn-neurology.com/>

## Webinar

- Precision medicine in monogenic epilepsies EpiCARE webinar 10 December 2020 17:00 - 19:00 Central European Time <https://www.ilae.org/congresses/webinars/precision-medicine-in-monogenic-epilepsies>
- 美國替代性毒理學方法評估中心(NICEATM)、PETA 國際科學聯合會(PISC)、歐洲替代方法驗證中心(EURLECVAM)合作舉辦以「非動物性來源抗體」為主題的免費系列線上研討會，第 3 場為「非動物性來源抗體的應用與可及性」(Application and accessibility of animal-free antibodies)。此線上研討會將於美東時間 11 月 12 日上午 11:00-12:00 舉辦 (台灣時間 11/12 晚上 11:00)。有興趣參加者請至網站註冊報名。  
<https://register.gotowebinar.com/register/8377135520110180110>

## 研究單位介紹

### 台北榮民總醫院神經內科劉祐岑醫師研究

劉祐岑醫師個人網頁 [http://vghtpe2015.hihost.com.tw/doctors\\_view.php?mpid=38&lmenuid=4](http://vghtpe2015.hihost.com.tw/doctors_view.php?mpid=38&lmenuid=4)

專長與學術興趣：劉祐岑醫師為台北榮民總醫院神經醫學中心神經內科癲癇科主治醫師，並為國立陽明大學醫學系兼任副教授。其研究領域為運用次世代定序(next-generation sequencing, NGS)進行各種神經疾病的遺傳學研究，藉由基因學的發現，進一步利用生理指標或生物模式探究致病機轉。

近年來主要的重點疾病為癲癇、陣發性異動症及其他動作障礙、以及退化性神經疾病之基因學研究與病理機轉：

1. **陣發性運動障礙症(Paroxysmal kinesigenic dyskinesia, PKD)**: 是一種受突發性動作而引發之不自主運動的神經疾病，目前已知 *PRRT2* 是最常見的致病基因。我們針對台灣病患身上所發現的 *PRRT2* 突變，與陽明大學腦科所蔡金吾教授合作，建立突變蛋白的細胞與 knock-down 小鼠模式，發現突變 *PRRT2* 蛋白的致病機轉。另外，運用領先世界的腦磁圖研究技術與資料，偵測 PKD 病患之大腦皮質功能變化，證實 PKD 的感覺與運動迴路之功能異常，且帶有 *PRRT2* 變異的病患，其影響更多，首度將 PKD 人腦神經生理現象與基因變異連結，證實 *PRRT2* 在神經突觸細胞膜上，參與了興奮與抑制性的神經傳導，最終造成人腦皮質功能的異常。

2. **家族性類澱粉沉積神經病變(familial amyloid polyneuropath, FAP):** 是因運轉蛋白 transthyretin(TTR)基因突變導致蛋白質結構穩定度下降，形成類澱粉沉積於在周邊神經與其他器官，造成漸進性失能的多器官退化疾病。本人及台北榮總神經內科團隊於 2008 年首先報告 Ala97Ser(A97S)為台灣族群特有之熱點突變，相對於歐美病患，A97S 患者病程發作較晚卻惡化快速，且易併有嚴重心臟病變。近年來 TTR amyloidosis 的藥物治療蓬勃發展，成為可治療的遺傳性疾病，然台灣特有之 A97S 基因型因發病年齡大、確診病程已晚，是否影響對目前藥物治療的反應，過往研究相當匱乏。我們與中研院余慈顏研究員團隊合作，利用奈米核磁共振，確定 A97S 基因型可破壞 TTR 蛋白體結構之穩定性，確認其致病性。我們也證明不同的基因型會影響 TTR 結構穩定度及與 tafamidis 藥物的交互作用，可佐證臨床上 A97S 與其他基因型在疾病發生年齡與嚴重度的差異，並提供 TTR amyloidosis 精準醫療的基礎，我們並與台大生理所詹智強教授合作，首度建立 TTR A97S 之果蠅模式。
3. **癲癇(Epilepsy):** 癲癇為一常見之神經疾病，近年來，基因變異已被廣為認知為許多癲癇及相關疾病的病因。然而癲癇為臨床症狀及基因變異具有高度差異，導致傳統基因定序的方法效率不彰。我們利用各種不同「次世代高通量定序」之技術，以一系統性的流程探索癲癇及相關疾病的基因學及病理機制:首先是量身訂做之標靶定序晶片針對台灣病患最常見、或是與藥物選擇有關的基因進行變異篩選，以增進基因診斷效率。次而建基於本團隊對於次世代定序多年的分析經驗，利用全基因體定序探尋癲癇之新穎致病基因，並建立完整的癲癇基因體資料。其結果不僅能幫助確定病因並尋求某些特定的治療，也能瞭解這些基因於台灣族群的變異分布，成為將來癲癇相關疾病基因檢測的參考。

劉祐岑醫師實驗室提供以下疾病基因檢測的服務:

1. 威爾森氏症突變檢測 (Wilson disease)
2. 腦血管屏障葡萄糖輸送缺陷突變檢測(Glucose Transport 1 Deficiency Syndrome)
3. 蕾特氏症突變檢測 (Rett syndrome)
4. 陣發性動作誘發型動作障礙突變檢測(paroxysmal kinesigenic dyskinesia)
5. 平腦症突變檢測 (lissencephaly)
6. 結節性硬化症次世代定序突變檢測 (TSC)
7. 神經纖維瘤次世代定序突變檢測 (NF)
8. 卓飛症候群次世代定序突變檢測(Dravet syndrome)

9. 海綿竇血管瘤次世代定序突變檢測 (CCM)

10. 癲癇次世代定序突變檢測 (Epilepsy)

11. 腦皮質發育異常次世代定序突變檢測 (MCD)

12. 巴金森氏症及其他動作障礙次世代定序突變檢測(Parkinson disease /Dystonia/and associate movement disorders)

(聯絡方式:週一至週五上午 9:00-12:00 或下午 1:30-5:30 台北榮總神經內科腦波室, 電話:02-2875-7580 轉 7580)。

## 罕病介紹 -Familial Amyloid Polyneuropathy (FAP) 家族性澱粉樣多發性神經病變

**◎CD-10-CM 診斷代碼：E85.1 Familial Amyloidotic Polyneuropathy 家族性澱粉樣多發性神經病變◎**【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

家族性轉甲狀腺素蛋白 (TTR) 澱粉樣變性的特徵在於緩慢進展的外周感覺運動神經病和自主神經病以及心臟病、腎病, 玻璃體混濁和 CNS 澱粉樣變性的非神經性變化。通常情況下, 感覺神經病開始於下肢伴有感覺異常和足部感覺, 隨後在幾年內出現運動神經病變。在一些人中, 特別是那些患有早發性疾病的人, 自主神經病變是該病症的第一次表現; 研究結果可能包括: 姿位性低血壓、便秘與腹瀉交替、噁心和嘔吐發作, 胃排空延遲、性陽痿、無汗、尿潴留或尿失禁。心臟澱粉樣變性病的主要特徵是進行性心臟病。患有軟腦膜澱粉樣變性的個體可能具有以下 CNS 發現: 癡呆, 精神病, 視覺障礙, 頭痛, 癲癇發作, 運動麻痺, 共濟失調, 脊髓病, 腦積水或顱內出血。

### 流行病學

在全球發現的 Val30Met 致病變體是最廣泛研究的 TTR 變體, 特別是葡萄牙, 瑞典和日本中具有 TTR 澱粉樣多發性神經病的個體。由 Val30Met 變種引起的家族性 TTR 澱粉樣變性的頻率估計為葡萄牙北部 538 個 (Povoa do Varzim 和 Vila do Conde) 中的一個, 這是世界上最大的家族性 TTR 澱粉樣變性病人群。

在美國北歐血統的個體中, Val30Met 相關的家族性 TTR 澱粉樣變性的頻率估計為 100,000 個 [Benson 2001]。在瑞典北部, Val30Met 的頻率為 1.5% [Holmgren 等 1994]; 然而, 該區域的外顯率非常低 [Hellman 等人 2008] (參見 Penetrance)。

非洲裔美國人口中 Val122Ile 的頻率為 3.0%-3.9%; 大多數個體發展為遲發性心臟澱粉樣變性。西非一些地區超過 5% 的人口是這樣。在美國，白人和西班牙裔人群中 Val122Ile 的頻率分別為 0.44% 和 0.0% [Jacobson 等 1997, Yamashita 等 2005]。

## 基因醫學

TTR 是已知突變導致家族性 TTR 澱粉樣變性的唯一基因。

## 遺傳類型

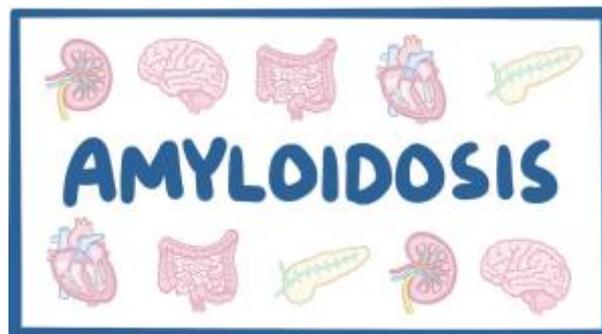
家族性甲狀腺功能亢進症甲狀腺素血症由 TTR 中的良性變體引起，包括 Gly6Ser, Ala109Thr, Ala109Val 和 Thr119Met [Nakazato 1998, Benson 2001, Saraiva 2001]。TTR 蛋白結合約 15% 的血清甲狀腺素。這些變體增加了總血清甲狀腺素濃度，因為它們對甲狀腺素的親和力增加，然而，它們既不增加游離甲狀腺素也不增加游離三碘甲腺原氨酸。因此，具有這些序列變體的個體不會產生臨床症狀（即它們是甲狀腺功能正常）。

老年系統性澱粉樣變性 (SSA; 以前稱為老年性心臟澱粉樣變性) 是由野生型 TTR 的病理性沉積引起的，主要發生在心臟中。病理沉積也見於肺臟、血管和腎髓質 [Westermarck 等 2003]。

SSA 主要影響老年人，但在生命中很少被診斷出來。SSA 的確切患病率仍然未知，但屍檢樣本的檢查顯示老年人（年齡 > 80 歲）的患病率為 10%-25%。

【以上罕病介紹內容摘錄自 NCBI】

## 影音介紹



1 - Amyloidosis - causes, symptoms, diagnosis, treatment, pathology

## 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

澱粉樣蛋白 (Amyloid) 是一群球蛋白和黏多醣複合物的總稱，早期以未成熟的碘染色技術可以呈色，而被誤認為是一種澱粉 (碳水化合物)，故又稱類澱粉蛋白。人體內至少有 18 種澱粉樣蛋白，會因結構錯誤折疊而堆積在組織或器官，造成該組織或器官有不同程度功能障礙，變異蛋白堆積在不同的位置，所導致的各類疾病，統稱為澱粉樣蛋白疾病 (Amyloidosis)。

家族性澱粉樣多發性神經病變，或稱家族性類澱粉多發性神經病變(Familial amyloidotic polyneuropathy；FAP)，就是一種澱粉樣蛋白疾病，其成因為不正常澱粉樣蛋白堆積而引起全面性的週邊神經病變(Pan-modality 或 Global neuropathy)，臨床症狀常牽涉神經系統與非神經系統，像是神經痛、運動與感覺神經病變、內臟病變(如：腎臟、心臟、肝臟)、自主神經症狀(如：姿勢性低血壓、腹瀉、便秘、排尿障礙)等。引發 FAP 的異常澱粉樣蛋白包括了 Transthyretin (TTR)、Apolipoprotein A1 及 Gelsolin(表一)，其中，TTR FAP 是裡面最常見的，也是台灣患者最常發生的類型，而依澱粉樣蛋白侵犯的位置，TTR FAP 又可細分為神經型(Neuropathic form)、軟腦膜型(Leptomeningeal form)和心臟型(Cardiac form)。

三種澱粉樣蛋白所引起的 FAP 都具有家族遺傳性，且遺傳模式都為體染色體顯性遺傳。合成 TTR、Apolipoprotein A1 及 Gelsolin 蛋白的基因(及所在染色體位置)目前均已知，依序分別為 TTR (位於 18q12.1)、APOA1(位於 11q23.3)及 GSN(位於 9q33.2)，臨床上可利用基因定序進行遺傳診斷，像是在 TTR FAP 中，約 99%的患者，其基因變異型都可以被檢測出來，目前已有超過 100 個 TTR 突變被發表(Planté-Bordeneuve and Said, 2011)，這裡面包含了一些熱點突變(Hot spot mutations)，有些突變甚至還有族群性或是地區性(表一)，例如 TTR FAP 的基因變異型在世界上最常見的是 Val30Met，發生率約為 50%，而在台灣則是 Ala97Ser(Liu, et al., 2008)，遺傳檢測策略上可先針對這些熱點突變作快速篩檢，若無發現，再進行全基因定序。

FAP 臨床症狀廣泛而多樣，確認診斷實有其困難(Adams, et al., 2017)，採用基因檢測可以提早確診 FAP，進行早期治療，除有助症狀緩解，也可減緩疾病的惡化。

文獻參考：

1. Planté-Bordeneuve V1, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 2011;10(12):1086-1097.
2. Liu YT, Lee YC, Yang CC, Chen ML, Lin KP. Transthyretin Ala97Ser in Chinese-Taiwanese patients with familial amyloid polyneuropathy: genetic studies and phenotype expression. *J Neurol Sci.* 2008;267(1-2):91-99.
3. Adams D, Cauquil C, Labeyrie C. Familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol.* 2017;30(5):481-489.
4. 財團法人罕見疾病基金會([http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare\\_b/view/id/216](http://www.tfrd.org.tw/tfrd/rare_b/view/id/216))

Tamarkin-FAP	Apollonides & L-FAP	Subtle-FAP
Onset/age at onset	Onset in 1st-3rd y, limbic and post-central parietal involvement	Onset in 1st-3rd y, limbic and post-central parietal involvement
Genetics	Autosomal dominant	Autosomal dominant
Age at onset	1st-3rd y, limbic and post-central parietal involvement	1st-3rd y, limbic and post-central parietal involvement
Main clinical features	Severe, chronic, limbic and post-central parietal involvement with the following features: dystonia, rigidity, and/or tremor	Chronic, limbic and post-central parietal involvement with the following features: dystonia, rigidity, and/or tremor
Diagnosis	Genetic (FAP)	Genetic (FAP)
Diagnosis	Genetic (FAP)	Genetic (FAP)
Diagnosis	Genetic (FAP)	Genetic (FAP)
Treatment	Gene transplantation or supportive treatment	Gene transplantation

Figure 2. Clinical presentation and diagnosis of early-onset and late-onset forms of familial amyloid polyneuropathy (FAP) by the underlying genetic mutation. FAP is a clinical diagnosis of FAP (see text for details). FAP is a clinical diagnosis of FAP (see text for details) with appropriate genetic testing.

2 - 表一、不同澱粉樣蛋白所引起的家族性澱粉樣多發性神經病變(Familial amyloidotic polyneuropathy ; FAP)特點、相關基因、遺傳模式及遺傳檢測(表格來源：Planté-Bordeneuve and Said, 2011)。

中醫之建議

彰基中醫部邱重閱 醫師

家族性澱粉樣多發性神經病變症狀多元，中醫並沒有直接對應的典籍記載，但是各種症狀都有對應治療策略。針對症狀來緩解，增加患者的生活品質，是中醫在這個疾病的輔助性角色。比如自主神經病變，便秘和腹瀉交替，中醫可能在判斷患者體質後，給予最合適體質的治療方案，心火不足引起的腸功能紊亂，就開立溫心陽、益心氣的用藥，脾胃氣虛的腸功能紊亂，就健脾益氣。總之，針對不同症狀治療，促進生活品質，是中醫對於此病的幫助。

研究新知

透視您的大腦：高階腦部造影與轉譯研究新利器

【以下內容轉載自 20200806 國家衛生研究院電子報第 852 期

<https://enews.nhri.org.tw/archives/4105/>】

近年來，由於社會環境變遷、高齡人口增加、經濟型態改變與精神壓力增加等因素，腦神經與精神疾病的盛行率逐年上升。欲探究腦神經與精神疾病的成因，透過大腦的腦連結體磁振造影掃描 (Brain Connectome MRI)，將有助於解開連結大腦神經元細胞之間的複雜結構，並瞭解大腦是如何透過腦連結體進行溝通與聯繫，進而影響認知功能與行為。

目前，大約每十人就有一人受精神相關疾病所困擾。因此，如何針對腦神經與精神疾病建立一套準確且非侵入性的醫學影像診斷系統與評估指標，進而達到早期診斷與準確評估，乃是目前醫學影像技術發展的重要目標與研究方向。

國家衛生研究院生醫工程與奈米醫學研究所生醫影像團隊在林峯輝所長、張恕客座研究員與郭立威副研究員的帶領下，與國立臺灣大學醫學院曾文毅教授團隊共同合作，透過衛生福利部、

經濟部與行政院國家科學技術發展基金的經費支持，經多年努力完成第一台由我國自主研發之多尺度腦連結體 3T 磁振造影系統平台（Brain Connectome 3T MRI System Platform），未來將可透過不同尺度的梯度磁場系統進行臨床應用及臨床前動物模式的影像研究，研究成果已發表於 2019 年《PLOS One》、《Journal of Magnetic Resonance Imaging》及《NMR in Biomedicine》國際知名期刊。

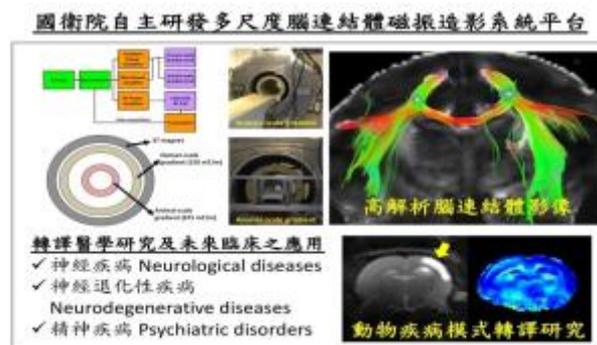
林峯輝所長表示，此套磁振造影系統平台的特點在於其具有多尺度與高解析的掃描能力，透過強度高於一般醫療院所的臨床磁振造影系統三倍以上之大尺度梯度磁場，能夠擷取高解析度之腦連結體影像，成像更加清晰，未來將有效提高臨床診斷的準確度，深具臨床應用潛力。此外，此套系統平台亦搭載強度高於臨床磁振造影系統十倍以上的小尺度梯度磁場，其解析度可達數十至數百微米等級（頭髮約一百微米），非常適合應用於臨床前動物模式的影像研究，對於學術研究者而言將是一大利器。

郭立威副研究員指出，此套系統平台是由本院團隊自主研發整合，充分掌握其關鍵核心技術與平台之擴充性，有助提升我國高階醫學影像設備之技術能量。因此，未來除可持續發展高階磁振造影診斷技術外，亦可整合其他診斷或治療系統（如正子造影系統或聚焦超音波），可有效提高臨床診斷的精確性與準確度。更重要的是，我們將可透過此套系統平台找到與各種神經或精神疾病相關的連結異常，對於腦神經疾病、神經退化性疾病或精神疾病之診斷與治療將有極大助益。

目前此套系統平台已陸續完成十多件產學研單位所委託之影像研究案，對於國內發展臨床前中小型動物之轉譯醫學研究提供諸多協助。未來，透過與國內外產學研單位之跨領域合作，本院團隊將不斷累積寶貴的研究經驗，持續優化此系統平台，除促進相關轉譯醫學研究外，亦期能帶動相關產業投入高階影像醫材研發，為台灣生醫影像技術發展與臨床研究注入新的研究動能。

多尺度腦連結體 3T 磁振造影系統平台服務網址：[http://ibenservice.nhri.org.tw/?page\\_id=9](http://ibenservice.nhri.org.tw/?page_id=9)

研究論文全文：<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0217916>



## 挽救阿茲海默症重要資訊！中研院證實褪黑激素可減緩症狀

【以下內容轉載自 20201008 中研院訊第 1725 期

<https://www.gbimonthly.com/2020/08/77083/>】

生物醫學科學研究所李小媛特聘研究員研究團隊經實驗發現，神經荷爾蒙「褪黑激素」(melatonin)除了可以調節生理時鐘及睡眠外，還可以增加腦中 neprilysin 及 transthyretin 兩種酵素的表現，促進乙型類澱粉蛋白的降解，降低寡聚合物，進而減緩罹患阿茲海默症小鼠的病徵及記憶缺失。即使用來治療中度阿茲海默症的小鼠，褪黑激素的挽救效果仍然相當明顯。研究成果近期已發表在《分子治療》(Molecular Therapy)期刊。

論文全文連結：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525001620304603>

## CRISPR 運用於人體醫療的潛力及挑戰

【以下內容轉載自 20201015 科學月刊科技報導 10 月號 466

期 <https://www.scimonth.com.tw/tw/article/show.aspx?num=4691&root=5&page=1>】

以 CRISPR 技術發展最精密及敏感的領域，應屬涉及人體醫療的部分。人體治療要求的技術層次最高，考量的關鍵議題最多，各國法規要求及限制亦最嚴格。CRISPR 可精準地執行基因編輯，且有正確修復基因突變並應用於疾病臨床治療的潛力，而成為精準醫療 (precision medicine) 的基石，因此，目前世界主要先進國家，均投入大量人力與資金發展 CRISPR 醫療領域的應用。人體醫療的應用遺傳性疾病主要是由於先天性基因突變而導致，傳統治療方法僅能控制病情而無法根治，因此，基因治療便成為治癒遺傳性疾病的唯一選擇。

基因治療產品目前主要仍在研發或臨床試驗階段，但也有已核准上市者，如用於治療家族性脂質分解酶缺乏症 (familial lipoprotein lipase deficiency, LPLD) 的格利貝拉 (Glybera)，是歐洲藥物管理局 (European Medicine Agency, EMA) 核准的第一個基因治療產品；美國食品藥物管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 則分別已核准兩種使用嵌合抗原接受體 T 細胞 (chimeric antigen receptor T cells, CART) 療法的基因治療產品，包括用於治療 25 歲以下的復發性和難治性 B 細胞急性淋巴性白血病 (acute lymphoblastic leukemia) 患者的金利亞 (Kymriah)，和特定型大 B 細胞淋巴瘤 (large B-cell lymphoma) 成人患者的葉斯加塔 (Yescarta)。其他疾病如鐮刀型貧血症 (sickle cell anemia)、 $\beta$ -地中海型貧血症 ( $\beta$ -thalassemia)、肌肉營養不良症 (muscular dystrophy)、 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶缺乏症 ( $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency)、萊伯氏先天性視網膜萎縮症 (Leber congenital amaurosis) 和囊腫性纖維化 (cystic fibrosis) 等的基因治療產品，也仍在開發中。

CRISPR 技術雖可顯著加快基因治療產品的發展，但仍應密切注意潛在之風險。P53 基因是人體內重要的修補基因，是最早發現的腫瘤抑制基因 (tumor suppressor gene) 之一，p53 蛋白能調節細胞週期和避免細胞癌變發生，保持基因組的穩定性，避免突變發生。在 2018 年，《自

然醫學》(Nature Medicine) 同時刊登了兩篇文章，研究人員發現 CRISPR/Cas9 會誘發 p53 蛋白大量表現。瑞典卡羅林斯卡研究所 (Karolinska Institutet) 研究人員以人類視網膜上皮 (retinal pigmented epithelial-1, RPE-1) 細胞來進行研究，發現由 Cas9 蛋白所引發的雙股斷裂 (double-stranded break, DSB) 將會誘發 p53 蛋白的活化及表現，而 p53 蛋白的活化將使細胞生長停滯，並啟動 DNA 的修補機制。但當 p53 蛋白的活化被抑制後，由 Cas9 蛋白所啟動的基因編輯成功率則大幅提高，意味著 P53 抑癌基因若異常或突變，CRISPR 技術引導的基因編輯成功率將會增加，而這正可解釋為何 CRISPR 的基因編輯成功率在腫瘤細胞中較高，因為許多腫瘤細胞的 P53 基因都有發生突變的情況；另一方面，美國諾華生物醫學研究所 (Novartis Institutes for BioMedical Research) 研究人員也在人類多功能幹細胞 (human pluripotent stem cells, hPSC) 發現了類似的狀況，使用 Cas9 穩定的整合或進行暫時性的 Cas9-核糖核蛋白 (ribonucleoprotein, RNP) 傳遞，發現嵌入或刪去 (insertion or deletion, indel) 的效率較以往高出 80%，這意味著 Cas9 蛋白引發的 DSB 會殺死 hPSC，而有毒反應發生是因為 P53 基因的功能受到強烈的抑制。這兩則研究的結果顯示，抑制 P53 基因的表現，可以改善未轉變細胞的基因編輯效率，但是在使用 CRISPR 進行治療時需監控 p53 蛋白的功能。

藉由 CRISPR 進行人體治療時，為確保治療成功率須同時抑制 p53 蛋白的活化，可能會相對增加罹癌的風險，所以，若要應用 CRISPR 於遺傳性疾病的臨床治療，必須進行更多安全性研究。病毒感染疾病近年，美國研究人員利用 CRISPR 設計的單股引導核糖核酸 (single guide RNA, sgRNA) 標靶作用於鼻咽癌病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 負責結構、轉變和潛伏性感染 (latent infection) 所需的基因，發現在細胞培養中的病毒承載量 (viral load) 大幅降低。而使用 CRISPR 設計的 sgRNA，標靶作用於單純疱疹病毒第一型 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 蛋白質的表現和複製所需的 ICPO 基因，在細胞培養的研究結果也顯示，病毒的生長大幅降低。此外，美國研究人員也於 2017 年使用 CRISPR 治療人類後天免疫缺乏症候群 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)，成功的剔除人類免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)。

臺灣研究人員則是於 2014 年利用 CRISPR 設計的 sgRNA 標靶作用於 B 型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 的基因組上，發現在細胞和小鼠實驗中 HBV 核蛋白 (core protein) 和表面蛋白 (coat protein) 的表現顯著減少，顯示此技術有潛力用於根除 HBV 的潛伏性感染。神經退化性疾病大腦的  $\alpha$ -SYN 蛋白在引發帕金森氏症 (Parkinson's disease) 上扮演關鍵的角色，此種蛋白大量製造且無法分解是造成病變的主因，故調節或干擾 SNCA 基因 (構成  $\alpha$ -SYN 蛋白) 的表現，將有助治療帕金森氏症。2017 年，美國研究人員開發一名為 PRISM 的基因功能篩檢平台，利用隨意的 CRISPR/Cas 轉錄因子 (crisprTF) 廣泛地干擾轉錄網絡，在一系列帕金森氏症模式中，鑑定出可調節轉錄網絡和保護細胞免於  $\alpha$ -SYN 蛋白毒性的導引核糖核酸 (gRNA)。透過調節能力差異的測試，篩選出保護性最強的 gRNA，並在人類的帕金森氏症模式中進一步

確認其對抗  $\alpha$ T-SYN 蛋白引發細胞死亡的能力，而 crisprTF 的運用則可顯現複雜的生物外表型和有效的疾病調節作用。

另外一個將 CRISPR 用於神經退化性疾病的例子，便是阿茲海默症（Alzheimer's disease）。大腦的澱粉樣蛋白（amyloid precursor protein, APP）基因的瑞典型突變（Swedish mutation）引起澱粉樣蛋白- $\beta$  ( $A\beta$ ) 的  $\beta$ -分泌酶 ( $\beta$ -secretase) 切割，(cleavage) 被認為是引起遺傳性阿茲海默症的原因。在 2018 年，美國研究人員設計的 sgRNA 及 Cas9 藉由腺相關病毒 (adeno-associated virus, AAV) 作為載體，標靶作用於 APPSW 等位基因 (allele)，發現在細胞培養和動物實驗中可以選擇性的破壞這些基因，修復因  $A\beta$  增加而引起的點突變 (point mutation) 而降低病理性的  $A\beta$ 。癌症像是肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 的發生，被認為與 SIRT6 蛋白過度表現有關，而微核醣核酸-1 (125bmiR-125b) 已知可降低 SIRT6 蛋白過度表現而抑制肝癌，肝癌患者的 miR-125b 表現通常比較低，而 SIRT6 蛋白表現則較高。在 2018 年，中國研究人員使用 CRISPR 技術設計的 sgRNA 標靶作用於 SIRT6 基因，發現在細胞培養中可以增強 miR-125b 的表現而抑制肝癌細胞。

細胞週期蛋白依賴性激酶 (cyclin dependent kinases, CDK) 的過度表現被認為與乳癌的發生有關，使得 CDK 抑制劑具有治療乳癌的可能性。在 2018 年，英國研究人員使用失活的 CRISPR 技術 (deactivated CRISPR/Cas9 approach, dCRISPR) 作用於 CDK-18 基因，強化內源性 CDK18 啟動子 (endogenous CDK18 promoter)，發現在細胞培養中會使得 CDK-18 蛋白大量表現而使乳癌細胞顯著增加，意味著標靶作用於 CDK-18 基因具有抗乳癌的可能性。可能的挑戰及解決之道

專一性不足 CRISPR 作用於標的基因時會產生脫靶效應，造成不可預期的變異，雖然現在的技術已可大幅降低發生的比率，但完全避免是不可能的。脫靶效應在細胞及動物實驗時，只要妥善處理此種變異細胞或動物即可，但用在臨床試驗及人體治療時，萬一引起突變或甚至致癌，後果難以補救。因此，改善 CRISPR 作用於 DNA 的專一性極為重要，解決之道包括改善 CRISPR 試劑的 DNA 專一性、改善基因組編輯試劑的專一性，以及利用蛋白質工程和蛋白質傳遞改善鹼基對編輯的專一性和應用性等。安全性顧慮胞嘧啶 (cytosine) 自發性脫胺作用的 C-G 鹼基對轉變成 T-A，已知會造成人體內的致病性點突變，故有效地將 A-T 鹼基對直接轉變成 G-C 而無須切割 DNA，將有助於遺傳性疾病的治療。在 2017 年，美國研究人員開發腺嘌呤鹼基編輯器 (adenine base editor, ABE) 控制 A-T 鹼基對轉變成 G-C，轉運核糖核酸 (transfer RNA, tRNA) 的腺苷脫胺酶 (adenosine deaminase) 在與受損的 CRISPR/Cas9 突變種融合時會作用在 DNA。其中，第 7 代 ABE 已能有效的將 A-T 鹼基對轉變成 G-C，在人類細胞效率約有 50%，作用產物純度高達 99.9%，而序列的插入與刪除比率則在 0.1%，ABE 較現行的 Cas9 內核酶方法在造成點突變時，更有效且脫靶效應更低。目前科學家已發現，人類細胞培養在不產生 DSB 的情況下，ABE 可直接而有計畫地引發所有 4 種核苷酸的置換 (transition) 突變，如此，在使用 CRISPR 技術治療疾病時，便無須抑制 p53 蛋白的活化，即可獲得很高的效率，亦

提高了在人體內使用的安全性。作用侷限性 CRISPR 在基因組編輯的最重要限制，是在標的位置須有最小化間隔相鄰基序（protospacer adjacent motif, PAM）存在，使得作用具有很大的侷限性，傳統上來自產膿鏈球菌（*Streptococcus pyogenes*）的 Cas9（SpCas9）所需的 PAM 是 NGG。在 2018 年，美國研究人員發現一種經過改造的 Cas9 變異種，在哺乳動物細胞中所需的 PAM 不限於 NGG，他們利用噬菌體開發了擴展型的 PAM SpCas9 變異種（xCas9），可辨認較廣的 PAM 序列，包含 NG、GAA 和 GAT。儘管 xCas9 辨認範圍較廣，但專一性卻較 SpCas9 高而具有較低的脫靶效應，這個發現不但擴大了 CRISPR 的 DNA 標靶作用範圍，且無須權衡 Cas9 編輯效率、PAM 可獲得性（compatibility）及作用於 DNA 專一性，僅須在其中選擇一個，提供三者得而兼顧的可能性。結論 CRISPR 技術在人體治療上相當有潛力，但大多僅止於基礎研究階段，進入臨床試驗或產品真正上市者很少，主要仍有不少挑戰仍待克服，但近來在研究人員不斷努力開發新技術及新試劑下，對這些問題已提出一系列解決之道。因此，CRISPR 可望在不久的將來應用於人體臨床治療，將人類的醫療科技帶到一個全新的境地。

延伸閱讀 1. Komor AC, Badran AH, Liu DR, CRISPRbased technologies for the manipulation of eukaryotic genomes, Cell, 2017.

2. Chen YC et al., Randomized CRISPR-Cas transcriptional perturbation screening reveals protective genes against alpha-synuclein toxicity, Mol Cell., 2017.

3. Haapaniemi E. et al., CRISPR-Cas9 genome editing induces a p53-mediated DNA damage response, Nat Med., 2018.

4. Ihry RJ et al., p53 inhibits CRISPR-Cas9 engineering in human pluripotent stem cells, Nat Med., 2018.

### 【以下內容轉載自科學月刊科技報導 9 月號 465 期】

臺灣 16 個神經科學相關學會決定共同舉辦「跨領域神經科學國際研討會」（Tsfn 2020），讓基礎科學、醫學臨床及數理工程等研究領域的專業人士能夠齊聚一堂，在兩天半的研討會中交流。

這個大會的發起人陳志成，延續當年孫以瀚籌辦腦力激盪討論會「腦瓜」的精神，並且將活動規模擴大。本次會議邀請蒲慕明、江安世兩位院士作為大會演講（keynote speech）的主講者，分別在開幕及閉幕時分享。此外，大會邀集國內外 12 位研究人員進行專題報告（plenary lecture），增加跨學會的小型研討會（nanosymposium），和 3 分鐘短講（oral blitz）等新型態的會議模式，以及安排了兩場科普演講。讓與會者更容易接觸到不同領域的最新進展、有機會彼此瞭解，也更能相互幫助和合作。

本期《科技報導》與 Tsfn 合作特刊，希望不僅幫助與會者快速獲取會議資訊，也讓未能到場的讀者瞭解神經科學的前瞻研究，更期待跨領域的研究精神能傳遞下去。

<iframe

src="https://onedrive.live.com/embed?cid=8D16A5448AB6E4EA&resid=8D16A5448AB6E4EA%2116

4&authkey=AL62rYckfsvqSxl&em=2" width="476" height="288" frameborder="0" scrolling="no"></iframe>

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