

台灣神經罕見疾病學會電子報第八期

• 由社團法人台灣神經罕見疾病學會發行

• 發行日 2021/01/08

• 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

又到了一年的最後，感謝大家對學會的支持，使學會會務順利推展；藉此卡片祝福大家新年樂



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 held 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/>

研究單位介紹

國立台灣大學解剖學暨細胞生物學研究所謝松蒼教授

謝松蒼教授個人網頁 <https://scholars.lib.ntu.edu.tw/cris/rp/rp06108>

<http://homepage.ntu.edu.tw/~anatomy/teacher/hsieh/hsieh.html>

專長與學術興趣：謝松蒼教授為台大醫院神經部主治醫師，並為國立台灣大學解剖學暨細胞生物學研究所教授。其研究領域研究領域：神經退化和疼痛的基礎神經科學與精準醫學神經退化疾病 (neurodegeneration)：基因診斷和分子生物學疼痛 (chronic pain, neuropathic pain) 的神經生物學和治療神經再生 (nerve regeneration and repair)：幹細胞 (stem cell) 的應用

實驗室的研究方向聚焦於三個主題：1. 神經退化疾病、2. 疼痛、3. 幹細胞和神經再生。

應用基礎神經科學的跨領域技術，來研究神經退化與疼痛的分子機制，同時研發神經再生的新穎治療策略，包括分子治療與幹細胞。

1. 神經退化疾病：臨床上，周邊神經退化發生於糖尿病神經病變、化學治療併發之周邊神經病變、類澱粉神經病變 (familial amyloid polyneuropathy, 或稱為 hereditary transthyretin amyloidosis)、遺傳性周邊神經病變 (Charcot-Marie-Tooth disease)、發炎性神經病變 (Guillain-Barre syndrome 與 chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy), 以及中樞神經之阿茲海默失智症、巴金森氏病、自律神經失調，如多系統萎縮 (multiple system atrophy)。除了發展皮膚切片與基因診斷這些神經退化疾病，同時建立動物模式，研究神經退化機制。

2. 疼痛：周邊神經病變伴隨的是慢性神經性疼痛，我們發展 (1) 微創型皮膚切片以診斷小纖維神經病變 (small fiber neuropathy), (2) 熱誘發電位與 (3) 功能性磁共振造影檢測神經退化的大腦可塑性變化，同時以動物的神經痛模式研究分子機制和治療方法。

3. 神經再生：神經再生與修復是現今基礎神經科學與轉譯醫學的最大挑戰，我們實驗室建立動物之神經退化模式，用於研發神經再生的細胞與分子機制，並應用幹細胞作為細胞模式，同時研發治療。

罕病介紹 -Porphyria 紫質症

◎CD-10-CM 診斷代碼：E80.20/E80.21/E80.29 Porphyria 紫質症◎【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

紫質症是由導致血紅素產生的化學步驟異常引起的一組疾病。血紅素是所有人體器官的重要分子，儘管它在血液，骨髓和肝臟中含量最豐富，血紅素是在血液中攜帶氧氣的蛋白質。

皮膚型紫質症，主要影響皮膚，暴露在陽光下的皮膚區域變得易碎和起泡，可能導致感染，疤痕，皮膚色素沉著和毛髮生長增加。皮膚型紫質症包括先天性紅細胞生成性紫質症，紅細胞生成性原紫質症，肝紅細胞生成性紫質症和遲發性皮膚紫質症。

急性紫質症，主要影響神經系統。這些疾病被描述為“急性”，因為它們的症狀很快出現並且通常持續很短的時間。急性紫質症會引起腹痛，嘔吐，便秘和腹瀉；也可能會肌肉無力，癲癇發作，發燒和精神改變，如焦慮和幻覺。如果控制呼吸的肌肉癱瘓，會危及生命。急性紫質症包括急性間歇性紫質症和 ALAD 缺乏性紫質症。

紫質症也分為**紅細胞生成**和**肝臟**類型，這取決於紫質和紫質前體首先在身體內形成的破壞性化合物的位置。在紅細胞生成性紫質症中，這些化合物起源於骨髓。紅細胞生成性紫質症包括紅細胞生成性原紫質症和先天性紅細胞生成性紫質症。與紅細胞生成性紫質症有關的健康問題包括貧血症和脾腫大。其他類型的紫質症被認為是肝紫質症。在這些疾病中，紫質和紫質前體主要來源於肝臟，導致肝功能異常和肝腫瘤。

環境因素會嚴重影響紫質症的症狀發生和嚴重程度。酒精、吸煙、某些藥物、激素、其他疾病、壓力、節食或禁食都可能引發某些形式的疾病的症狀。此外，暴露於陽光下會使皮膚紫質病患者的皮膚損傷惡化。

流行病學

紫質病的確切發病率尚不得而知，但全球範圍內可能有 500,000 至 1,500,000 人。總體而言，遲發性皮膚紫質症是最常見的紫質症類型。對於某些形式的紫質症，患病率是未知的，因為許多患有與疾病相關的基因突變的人從未體驗過症狀。

基因醫學

每種形式的紫質症都來自這些基因之一的突變：ALAD、ALAS2、CPOX、FECH、HMBS、PPOX、UROD 或 UROS。

與紫質症有關的基因提供了製造生產血紅素所需的酶。大多數這些基因的突變降低了酶的活性，這限制了身體產生血紅素的量。結果，在血紅素生成過程中形成的稱為紫質和紫質前體的化合物可能在肝臟中異常積聚和其他器官。當這些物質積聚在皮膚中並與陽光相互作用時，會引起皮膚形的紫質症。當紫質和紫質前體聚集並損傷神經系統時，會發生急性形式的疾病。

遲發性皮膚紫質症，由遺傳和非遺傳因素共同引起，約 20% 的病例與 UROD 基因突變有關。其餘病例與 UROD 基因突變無關，被分類為散發性。許多因素導致遲發性皮膚紫質病的發展。這些包括肝臟中鐵含量增加、飲酒、吸煙、丙型肝炎或 HIV 感染或某些激素。HFE 基因中的突變（引起稱為血色素沉著症的鐵超負荷病症）也與紫質症有關 cutanea tarda。

遺傳類型

染色體顯性紫質症包括急性間歇性紫質症、大多數紅細胞生成性原紫質症、遺傳性糞紫質症和多變性紫質症。儘管與一些遲發性皮膚紫質症相關的基因突變也具有常染色體顯性遺傳模式，但是具有這種紫質症形式的大多數人沒有遺傳性基因突變。

其他紫質症以常染色體隱性模式遺傳，這意味著每個細胞中的兩個基因拷貝都有突變。通常，患有常染色體隱性病症的個體的父母各自攜帶一個突變基因的拷貝，但不顯示病症的跡象。具有常染色體隱性遺傳模式的紫質症包括 ALAD 缺乏性紫質症、先天性紅細胞生成性紫質症和一些紅細胞生成性原紫質症病例。

當紅細胞生成性原紫質症是由 ALAS2 基因中的突變引起時，它具有 X 連鎖顯性模式的繼承權。的 ALAS2 基因位於上 X 染色體，這是兩個中的一個性染色體。在女性（有兩條 X 染色體）中，每個細胞中兩個基因拷貝之一的突變可能足以導致疾病。在男性（只有一條 X 染色體）中，每個細胞中唯一基因拷貝的突變導致疾病。男性可能會比女性遭受更嚴重的疾病症狀。X 連鎖遺傳的一個特徵是父親不能將 X 連鎖特徵傳遞給兒子。

UROD 基因的突變與遲發性皮膚紫質症和肝紅細胞生成性紫質症有關。繼承 UROD 基因的一個改變拷貝的個體增加遲發性皮膚紫質症的風險。（多種遺傳因素和非遺傳因素導致這種情況。）在每個細胞中繼承 UROD 基因的兩個改變拷貝的人會發生肝紅細胞生成性紫質症。

【以上罕病介紹內容摘錄自 NCBI】

影音介紹



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

不同的紫質症，臨床症狀不盡相同，而與其有關的基因及相對應的遺傳模式也有所差異(Stein et al. 2017)，九種目前較被深入研究的紫質症，其遺傳資訊簡介如下(摘要整理於表一)：

(1) ALAD 缺乏紫質症 (5-amino-levulinic acid dehydratase deficiency porphyria, ADP)：ADP 是一種少見的紫質症，發生原因是由於合成血色素(heme)的 Delta-aminolevulinic acid dehydratase 酵素，其 ALAD 基因(位於染色體 9q32)發生突變，造成酵素活性不足，使得血色素的先驅物(5'-aminolevulinic acid)堆積過多，常見症狀為急性且持續的腹痛，症狀誘發因子相當多，包括酒精、藥物等。遺傳模式為體染色體隱性遺傳(autosomal recessive inheritance)。

(2) 急性間歇性紫質症 (Acute intermittent porphyria, AIP)：AIP 是由於合成血色素的 porphobilinogen deaminase 酵素，其 HMBS 基因(位於染色體 11q23.3)發生突變所導致，常見症狀為急性腹痛。AIP 為體染色體顯性遺傳(autosomal dominant inheritance)，好發於女性，且常

見家族性遺傳現象，但臨床上並非所有帶因者都會出現症狀，有些個案是在接觸到誘發因子(如：嚴格節食、壓力、口服避孕藥)才發病，有些則終生無症狀。HMBS 常見變異型式包括基因單點突變(point mutations)、表現子(exon)缺失/重複，或是全基因的缺失/重複(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1193/>)。

(3) 遺傳性糞紫質症(Hereditary coproporphyria, HCP)：HCP 是一種會同時出現急性神經內臟症狀與慢性皮膚病變的病症，主要是因為身體內的 Coproporphyrinogen oxidase 酵素活性減少，造成高量的糞紫質累積於肝臟中造成毒害，HCP 有關基因為 CPOX(位於染色體 3q11.2)，遺傳模式是體染色體顯性遺傳，但因外顯性(penetrance)較低，部分個案雖帶有 CPOX 致病突變，卻可能只有極輕微或完全無症狀。家族性的 HCP 可以透過基因檢測進行診斷與篩檢。CPOX 常見變異型式包括基因單點突變及基因片段缺失/重複(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114807/>)。

(4) 異位型紫質症(Variegate porphyria, VP)：VP 與 HCP 症狀類似，都會同時出現急性神經內臟症狀與慢性皮膚病變，其病因是由於合成血色素的 Protoporphyrinogen oxidase 酵素，其 PPOX 基因(位於染色體 1q23.3)發生變異所導致，為體染色體顯性遺傳，遺傳變異常見型式包括基因單點突變、表現子缺失/重複，或是全基因的缺失/重複，另外，在南非族群中，已知有一突變熱點 c.175C>T(p.Arg59Trp) (Meissner et al. 1996) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121283/>)。

(5) 先天性紅血球合成性紫質症(Congenital erythropoietic porphyria, CEP)：CEP 的病因主要有兩個，第一個是由於合成血色素的 Uroporphyrinogen III cosynthase 酵素，其 UROS 基因(位於染色體 10q26.2)發生變異而致病，模式屬於體染色體隱性遺傳；第二個則是由於產生 Erythroid transcription factor/GATA-binding factor 1 的 GATA1 基因(位於染色體 Xp11.23)發生變異所導致，模式屬於 X-連鎖隱性遺傳(X-linked recessive)，由於男性只有一條 X 染色體，因此由於 GATA1 基因變異所導致的 CEP 幾乎都為男性病患，在女性，因具有 2 條 X 染色體，因此多數帶因者並無明顯臨床症狀(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK154652/>)。

(6) 遲發性皮膚紫質症(Porphyrria cutanea tarda, PCT)：PCT 是所有紫質症中相對常見的，皮膚會產生水泡的光敏感症狀，患者以男性為主。病因是因為由於合成血色素的 Uroporphyrinogen decarboxylase 酵素發生問題，使得血色素的先驅物堆積過多而致病。約有 20%的病人是由遺傳的因素而來，是製造 uroporphyrinogen decarboxylase 的 UROD 基因(位於染色體 1p34.1)發生突變，模式屬於體染色體顯性遺傳；另外，約有 80%的患者並無家族史，屬於多因素遺傳

(Multifactorial inheritance), 其他基因的參與或是環境因素都有可能導致 PCT 症狀的產生 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143129/>)。

(7) 肝性紅血球性原紫質症 (Hepatoerythropoietic porphyria, HEP) : HEP 與 PCT 都是因為由於 UROD 基因發生變異所導致。但是, HEP 是由於兩個 UROD 對偶基因(alleles)同時都發生變異, 形成同合子(Homozygote)或複合異合子(Compound heterozygote), 這與 HEP 導因於單一 UROD 異合子(heterozygote)有所不同。

(8) 血球合成性原紫質症 (Erythropoietic protoporphyria, EPP) : EPP 是由於血色素產生步驟中最後一個 Ferrochelatase 酵素發生問題所導致, Ferrochelatase 是由 FECH 基因(位於染色體 18q21.31)所生成, 因此 EPP 與 FECH 基因變異有關, 早期研究認為 EPP 為體染色體顯性遺傳, 但後來確認 EPP 應是體染色體隱性遺傳(Went and Klasen 1984), 意即在兩個 FECH 對偶基因(alleles)上同時都具有變異(Morais et al. 2011)。臨床上, 男女患者比例差不多 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100826/>)。

(9) X 染色體-連鎖原紫質症 (X-linked protoporphyria, XLP) : XLP 臨床症狀與 EPP 相似, 但 XLP 是由於染色體 Xp11.21 上的 ALAS2 基因發生變異所導致, 模式為 X-連鎖顯性遺傳, 因此好發於男性病患, 在女性, 僅在一條 X 染色體上的 ALAS2 對偶基因上發生變異, 則臨床症狀依個案差異而有所不同, 部分女性甚至無明顯臨床症狀。近來研究顯示約 2%具有 EPP 症狀的病人, 其實際罹患的疾病為 XLP, 其基因變異則好發於 ALAS2 基因上的第 11 個表現子 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK121284/>)。

由於不同的紫質症所牽涉的基因種類不同, 因此, 進行遺傳診斷前, 建議先進行完整的臨床診查(如: 一般理學、尿液及血液生化檢查), 確認是屬於哪一種紫質症。特定的紫質症, 可以針對特定的基因進行遺傳分析, 但是不同的個案或個案家庭, 其基因變異種類會有所差異, 臨床上很難使用單一方法就可以進行全面性的遺傳篩檢, 例如針對單點突變, 使用一般的 DNA 定序方法或許足夠, 但若是針對大小不同的基因片段缺失/重複, 則可能需採用及時定量擴增技術(Real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR)、多重連接探針擴增技術(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), 或是基因晶片(DNA microarray)。對於部分紫質症患者臨床症狀可能不明顯, 或與不同的紫質症的症狀相互重疊, 在臨床上很難立即判定其疾病種型, 現階段較為可行的方法是針對可能的基因分別進行遺傳檢測, 其缺點是耗時及耗力, 近來, 隨著次世代定序技術(Next generation sequencing, NGS)的演進及相關費用的下降, 可針對多個紫質症基因所設計的目標區域定序組合(Targeted multiple-gene sequencing panel)進行全面

性的定序分析，此種檢測策略可望成為該類疾病遺傳診斷的新趨勢 (<https://www.fulgentgenetics.com/Porphyria-Disorders>)。

文獻參考：

1. Meissner PN, Dailey TA, Hift RJ, Ziman M, Corrigan AV, Roberts AG, Meissner DM, Kirsch RE, Dailey HA. A. R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in South Africans with variegate porphyria. *Nat Genet* 1996;13:95–7.
2. Morais P, Mota A, Baudrier T, Trigo F, Oliveira JP, Cerqueira R, Palmeiro A, Tavares P, Azevedo F. Erythropoietic protoporphyria: a family study and report of a novel mutation in the FECH gene. *Europ J Derm* 2011;21:479-483. Stein PE, Badminton MN, Rees DC. Update review of the acute porphyrias. *Br J Haematol*. 2017;176(4):527-538.
3. Went LN., Klasen EC. Genetic aspects of erythropoietic protoporphyria. *Ann. Hum Genet* 1984;48:105-117.

紫質症類型	缺乏酵素	基因	染色體位置	遺傳模式	主要症狀
ALA脫氫酶缺乏症 5-aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria (ADP)	Delta-aminolevulinic acid dehydratase	ALA2	9q32	常染色體隱性	急性神經內臟症狀
急性間歇性紫質症 Acute intermittent porphyria (AIP)	Porphobilanogen deaminase	HMB5	11q23.3	常染色體顯性	急性神經內臟症狀
遺傳性紅血球生成性紫質症 Hereditary coproporphyria (HCP)	Coproporphyrinogen Oxidase	CPOX	3q11.2	常染色體顯性(偶發外顯性)	1. 急性神經內臟症狀 2. 皮膚病變(對光敏感)
變異性紫質症 Variegate porphyria (VP)	Protoporphyrinogen oxidase	PROX	1q23.3	常染色體顯性(多基因)	1. 急性神經內臟症狀 2. 皮膚病變(對光敏感)
先天性紅血球生成性紫質症 Congenital erythropoietic porphyria (CEP)	1. Uroporphyrinogen III cosynthase 2. Erythroid transcription factor	1. UROS 2. GATA1	1. 10q26.2 2. Xp11.23	1. 常染色體隱性 2. X-連鎖隱性	皮膚病變(對光敏感)
遲發性皮膚病變紫質症 Porphyria cutanea tarda (PCT)	Uroporphyrinogen decarboxylase (~50% deficiency)	1. UROD 2. 多因素影響	1p34.1	1. 常染色體隱性 2. 多因素影響	皮膚病變(對光敏感)
紅血球生成性紫質症 Hepatoerythropoietic porphyria (HEP)	Uroporphyrinogen decarboxylase (~50% deficiency)	UROD	1p34.1	常染色體隱性(偶發外顯性) 影響生髮線	皮膚病變(對光敏感)
急性紅血球生成性紫質症 Erythropoietic protoporphyria (EPP)	Ferrochelatase	FECH	18q21.31	常染色體隱性	皮膚病變(對光敏感)
X-連鎖紅血球生成性紫質症 X-linked protoporphyria (XLP)	5'-aminolevulinic acid synthase Erythroid ALA-synthase	ALAS2	Xp11.21	X-連鎖顯性	皮膚病變(對光敏感)

1 - 表一、紫質症類型、相關基因、遺傳模式及主要症狀。

營養團隊之建議

彰化基督教醫院血管醫學防治中心主任—蔡玲貞

彰化基督教醫院血管醫學防治中心營養師—麥庭瑜

目前紫質症飲食主要是以支持性療法，依病人症狀給予適當的治療。患者發生腹痛和嘔吐時，勿禁食或節食，以防止引起更嚴重的橫紋肌溶解症，導致 creatine phosphokinase (CPK) 值上升，可能會增加引發腎臟衰竭的可能性，臨床上腸胃道症狀可以利用少量多餐的方式來進食，必要時給予注射靜脈點滴，以達到足夠營養。如果處於急性紫質症時，建議增加攝取碳水化合物，一歲以上、成人、和老年人建議每日 130 公克或以上；而懷孕或哺乳中的女性也需要增加碳水化合物的量。雖然可能發作引發一些短期病徵，也應適當攝取熱量和碳水化合物。

如急性紫質症病人有減重之需求，在醫療團隊密切監測下才可執行，以免誘發疾病症狀的產生。針對貧血之狀況，會建議補充適量紅肉(豬、牛、羊肉)和富含維他命 C 水果，包括芭樂、鳳梨、奇異果等。目前研究未指出特定營養補充劑可緩解此疾病所造成的臨床表徵，目前最好的照顧為飲食要均衡，給予個別化適當營養及飲食修正，有助於維持健康狀態。

文獻參考：

1.財團法人罕見疾病基金會-紫質症

2.陳昱彤、張翌君、黃學揚、魏春生、郭力誠.(2015) 紫質症的治療與文獻探討;臨床藥物治療學 31(1), 91-95.

3. National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC): Porphyria. NIH Publication No14-4632. 20140226 last update. 2014.07.21. <http://digestive.niddk.nih.gov/DDISEASES/pubs/porphyria/index.aspx>

中醫之建議

彰基中醫部邱重閱 醫師

中醫治療紫質症的原則類似西醫,短期症狀出現均以症狀治療為主。1.比如皮膚曬陽光容易出現水泡,中醫認為肺經(肺主皮毛)蘊有濕熱,外來陽光刺激引發體內濕熱毒欲透出,故出現水泡或破潰之皮膚,此時用藥即針對肺經濕熱來來改善。2.又比如飲酒、疲勞、有肝炎病毒帶原者等可能出現黃疸,此時中醫即按照黃疸的辨證處理,視其膚色亮或暗、診脈滑盛或濡軟、觀其整體精神狀況,判斷分型後給予適當利肝退黃之中藥。3.最棘手當為 AIP(Acute Intermittent Porphyrin),肌肉無力或自律神經失調現象(心悸失眠),甚至急性癲癇症狀都是須要立即處理的,肌肉無力須要健脾益氣、自律神經失調則須補腎強心或溫腎利水,癲癇發作則視其誘發因子而解決之,比如溫差過大引起即須解表散寒、調和營衛,或外風引動內痰則須化痰清熱定驚,總之須對因下藥。由於紫質症病因為體內產生 porphyrin 及其前驅物過多,須儘可能提高人體代謝能力來移除之,故減少身體不必要的消耗能量,加強自然新陳代謝是重點。皮膚症狀為主的 HCP、VP、EPP、PCT 患者,中醫認為清肺經濕熱的關鍵在健脾與運動,雖然要避光,強化飲食消化與代謝能力即可減少肺經濕熱蘊積。容易肝病相關症狀的患者則避免熬夜過勞與飲酒,這點保健觀念與西醫完全一致。肌無力與自律神經失調患者保養上最為要求,除了飲食運動以外,更著重精神狀態的安定放鬆,最好練習一些靜心養氣的活動,比如氣功、靜坐、瑜珈、太極等,方能有效穩定體質。

研究新知

再生醫學技術大躍進－加入 CRISPR 技術，遺傳性疾病療效大提升

【以下內容轉載自 [20201115 科學月刊科技報導 11 月號 467 期](#)】

大腦掌管感覺處理、運動、學習、記憶與決策等功能，這些複雜的功能仰賴神經元之間適當的連結，即有功能的突觸（synapse），方能正常運作。然而要深入研究神經網絡需要有更精確、靈敏的工具，來取代傳統人工操作。

韓國研究團隊於《科學進展》（Science Advances）期刊發表「磁力驅動微型機器人（magnetically actuated microrobot）」這項新工具。透過磁力控制的小機器能在神經細胞間精準執行指令，可望成為未來神經科學研究的利器。

以磁力控制「微米級」機器人

目前已有許多研究團隊利用物理、化學或機械性方法，如使用環狀與直線型網格的微模具，或藉由原子力顯微鏡（atomic force microscopy）探針尖端精確地接觸神經突（neurite）表面的方式，於體外（in vitro）操控神經細胞。透過影響神經細胞排列方式與引導神經突生長的方向性，建構出具功能的神經突，且可選擇性重建神經迴路。然而，這些研究方式仍需仰賴人工操作，不易快速且精確控制神經細胞。

為突破傳統人工技術的限制，南韓腦科學研究中心與大邱慶北科學技術院機器人工程學系聯合開發「磁力驅動微型機器人」，以機器代替人手操作。顧名思義，研究人員可利用旋轉磁場（rotating magnetic field）控制大小僅 300 微米長、95 微米寬、27 微米高的「微型」機器人做移動。機器人表面具有寬度 2 微米、深度 5 微米的微溝槽，其尺寸與神經元的樹突（dendrite）及軸突的寬度相似，以此作為引導神經突生長的模具。此種機器人是利用雙光子聚合三維雷射微影技術（two-photon polymerization-based 3D laser lithography）製成，此技術應用了光起始劑（photon initiator）同時吸收兩個光子時激發自由基而產生的聚合作用，將感光材料的受光作用區域透過顯影過程聚合成實體結構。因為雙光子聚合反應只發生在雷射光聚焦的焦點附近極細微的區域，藉此特性得以製作微米級構造的物質。

用機器人做神經細胞培養

磁力驅動微型機器人起初被設計用於幹細胞遞輸與植入，因為其微型尺寸且可精確操控的特性，可作為細胞或藥物遞輸系統（cell/drug delivery system）的平台。最近，研究團隊進一步將此機器人應用於神經科學研究，以外部磁場驅動機器人，取代傳統以手工於體外培養神經細

胞，大幅降低外部干擾，且能操作於人手無法觸及的細微位置。研究指出，透過磁力驅動微型機器人，可於 10 秒內將培養的神經元放置於目標位置，並於 1 分鐘內精確地導引其與欲連結的神經叢進行排列，讓研究人員能快速、精確地於細微處進行研究。

研究團隊利用磁力驅動微型機器人，成功培養了初代海馬迴神經元（primary hippocampal neuron），除了培養出的細胞具有正常的神經元型態，且細胞之間也可形成具有功能的突觸，如神經元可展現自發性放電活性（spontaneous firing activity）以及傳導動作電位（action potential）的等特性。

此外，一般進行初代神經細胞培養時，會面臨培養皿中同時混合不同細胞種類（如星狀膠細胞、寡突膠細胞等）的情況，此情況下神經突隨機生長的方向性，使得培養出的神經元缺乏像正常海馬迴（hippocampus）與新皮質（neocortex）中錐形神經元（pyramidal neuron）這樣清楚的極性。而使用機器人進行神經細胞培養，透過機器人表面的微溝槽引導神經突生長的方向性，可讓培養出的神經元更貼近活體中的情況。

開發各式尺寸的微型機器人以應用於神經細胞遞輸，甚至縮小至進行單突觸的連接，將會是未來研究致力的方向。由於許多神經疾病肇因於神經突觸間的連結異常，若能以磁力驅動機器人作為體外培養神經細胞的平台，並模擬活體中的神經迴路，將有助拓展人類對神經網路的認知與神經疾病的治療策略。

新聞來源

1. Kim E et al., [A magnetically actuated microrobot for targeted neural cell delivery and selective connection of neural networks](#). Sci Adv., 2020.

2. Sun H B., Kawata S., Two-Photon Photopolymerization and 3D Lithographic Microfabrication. In: NMR. 3D Analysis. Photopolymerization, Advances in Polymer Science, 2004.

再生醫學技術大躍進－加入 CRISPR 技術，遺傳性疾病療效大提升

【以下內容轉載自 [20201215 科學月刊科技報導 12 月號 468 期](#)】

基因剪刀的應用榮獲 2020 諾貝爾化學獎

今年（2020）諾貝爾化學獎得主為法國遺傳學家夏彭提耶（Emmanuelle Charpentier）與美國生物學家道納（Jennifer A. Doudna），他們開發俗稱「基因剪刀」的基因編輯技術——CRISPR

／Cas9，可以精準地改變動、植物與微生物的去氧核糖核酸（DNA），對分子生物學、創新治療癌症本文主要談論的，是此技術對遺傳性疾病的影響。這類疾病大多源自於病患本身的基因缺陷，而 CRISPR 的應用可以把病患突變的基因片段剪下，再進行基因修補，讓病患不再依賴藥物及終身療程，達到根治的目的。患有基因缺陷的病人，如血液、眼睛或是心血管等相關疾病的患者，很多都沒有藥物可以治療，其生命或是生活品質遭受到強大的威脅與困境，即使有可用的藥物，也可能面臨高額的醫療費用以及終生服藥。基因編輯提供了一個創新的治療方式，利用基因剪刀將突變的基因去除，替換成正常的基因，可望能讓患者完全康復，一勞永逸。

當前利用基因剪刀進行的臨床前試驗與困境

目前，CRISPR 技術已嘗試應用在血液、眼睛、肌肉、心肌、肝臟和肺臟等組織及器官的基因治療，但仍處於臨床前試驗。

至於已經進入臨床試驗階段者，主要是針對血液以及眼睛的遺傳性疾病。2017 年，瑞士基因編輯公司 CRISPR Therapeutics 與美國福泰製藥（Vertex Pharmaceuticals）攜手合作，將 CRISPR／Cas9 推向臨床試驗的階段，並在今年宣稱，首批接受一次性基因編輯療法 CTX001 的鐮刀型紅血球疾病（sickle cell disease）和 β 型海洋型貧血症（beta thalassemia）患者，其與貧血相關的指標皆回升、顯現治療效益，且可長達 15 個月。只是，即便相關應用發展迅速，該產品仍在試驗過程中使兩位患者產生嚴重的副作用，這個問題至今仍待解決。

儘管 CRISPR／Cas9 技術能有效解決遺傳性疾病患者基因突變的問題，但其所伴隨的副作用，也讓此技術的應用受到限制。產生副作用的原因，主要源自於 CRISPR／Cas9 用來做運輸的類腺病毒（adenoassociated virus, AAV）還是有一定的風險，正因如此，研究過程中就可能面臨病人過度的免疫反應、需要重複施打與致病性等問題，另外類腺病毒只能夠包裝 4.5 kb 的 DNA，進而使這項技術開發的產品通用性低且難以提升產量。

治療基因病變的創新策略

為解決此一困境，在科技部的支持下，臺北榮民總醫院邱士華醫師團隊（以下稱本團隊）與美國加州大學洛杉磯分校（University of California, Los Angeles, UCLA）跨國合作，將自我組裝超分子奈米分子及奈米探針與 CRISPR／Cas9 技術結合，針對血紅蛋白（hemoglobin A, HbA）中 β -球蛋白的 HBB 基因突變進行治療。臨床上最常見的血液疾病，鐮刀型紅血球疾病和 β 地中海貧血，就是因為 HBB 基因突變，使得 β -球蛋白的結構改變或產量降低，進而導致 HbA 產

量或功能異常、難以發揮運送氧氣的功能，目前臨床治療僅能藉由輸血或骨髓移植等方式來控制或減緩病徵，無法完全根治。團隊所用的奈米粒子，是以 AD-PAMAM 混合 CDPEI、AD-PEG 所製成，這三種材料會自我組裝成高分子奈米粒子，並可用在運輸 DNA 或是蛋白質的技術上，再搭配奈米探針能高效率地將完整的 HBB 基因剪接進入血液細胞內，從而針對血液疾病患者提供一種安全、通用的治療方案。

另外，針對眼疾方面，本團隊也以幹細胞技術基礎，成功建立先天性視網膜裂損症（X-linked Juvenile Retinoschisis, XLRS）病人的誘導性多功能幹細胞（induced pluripotent stem cell, iPSC），並進一步成功分化為立體 3D 視網膜類器官（3D organoids）。在臨床上，XLRS 的發病率約為五千分之一至兩萬分之一，且好發於 10 歲男童，患者小時候常被誤認為弱視而延誤治療，日後要治療卻以為時已晚，可能會造成視力永久喪失。相關研究顯示，XLRS 的發病原因與 RS1 基因的突變有關，因此，本團隊也與交通大學分子生物與生物工程研究所教授張家靖、成功大學微電子工程研究所教授曾永華合作，開發以奈米鑽石（nanodiamond）作為 CRISPR 的非病毒載體，並證實 CRISPR/Cas9 技術能有效應用在具有疾病特性的視網膜類器官中，將 RS1 基因缺失的類器官「修正」成為正常的視網膜組織，在眼科學中無疑是一大突破。

這兩項研究成果涵蓋多項概念驗證與研究技術突破，包括兩種以奈米技術將 CRISPR/Cas9 材料有效運送到指定細胞或器官的遞送平台，以及 CRISPR/Cas9 技術能在長片段 DNA 序列中以非病毒載體運輸且有更高效率的治療效果。本研究團隊在 CRISPR/Cas9 與奈米粒子的結合應用上所取得的成果，已於今年 4 月及 10 月分別發表在《先進科學》（Advanced Science）與《科學進展》（Science Advances）期刊。

在動物模式上的應用及治療評估

另一方面，為了進一步擴展 CRISPR/Cas9 與奈米粒子技術的應用性，本研究團隊與陽明大學藥理所教授黃自強、生物藥學研究所教授何國牟以及交通大學生物科技學系教授張家靖共同合作，致力於研究囊狀纖維化（cystic fibrosis）的致病機轉以及 CRISPR/Cas9 的基因治療應用。囊狀纖維化是一種體染色體隱性遺傳疾病，在患者微支氣管及肺部會有黏液增多且濃稠的情況，很容易成為細菌孳生的溫床，導致肺部反覆發炎感染而有纖維化的情形發生，過去研究亦指出，囊狀纖維化與囊狀纖維化跨膜調節器（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR）等位基因的突變有所關聯。

黃自強專精於囊狀纖維化生理基礎研究及藥物開發，歷年來該實驗室描述許多疾病突變的病生理機轉及藥物作用模式，在此計畫中，他將利用電生理及分子生物技術，進一步瞭解造成此疾病獨特突變的病生理機轉。此外，本團隊的邱士華也利用 iPSC 技術，從病患血液中成功培養出帶有 CFTR 基因突變肺臟的類器官組織，結合張家靖的奈米鑽石技術以及本團隊的 CRISPR/Cas9 技術，將修正過後的 CFTR 基因透過顯微注射的方式送回何國牟所飼養的基因轉殖斑馬魚身上，最終評估基因剪輯過後的 3D 立體肺臟類組織是否能修復 CFTR 基因缺陷造成的影響，並進一步觀察病理模型、模擬活體中器官發育與生理狀況。

臨床上，囊狀纖維化的治療藥物成效並不明顯，主要受限於沒有適合的疾病模型，對於藥物發展也有所限制。因此，本團隊利用斑馬魚繁殖快速且基因同源性高的特性，可以大幅提升基因治療的研究進度，並作為未來藥物開發的重要先導實驗。另外，由於 iPSC 具有能分化成不同細胞的優點，因此透過 iPSC 技術加上基因編輯的治療平台，能夠運用在多種遺傳性疾病的基因治療與藥物開發。

結論

本研究團隊先前已整合自我組裝超分子奈米分子包覆攜帶 CRISPR/Cas9 這把基因剪刀，經實驗證實，可大幅提升此技術在 XLRS、鐮刀型紅血球疾病以及 β -地中海型貧血等疾病的基因編輯效能。而此次 3D 肺臟類器官結合 CRISPR 技術在斑馬魚平台上的研究，亦可望為先前的研究再做突破，除了成功開發出以高分子奈米粒子高效能攜帶 CRISPR/Cas9 的「新式基因精準編輯治療創新平台」，提供血液基因病變疾病或遺傳性視網膜疾病新興治療方向外，更可為肺部疾病的基因治療應用開闢出一條新的道路。未來，期望將這些重要成果早日應用到病人身上，為患者帶來治癒的新希望！

多體學分析發現視覺相關的新基因群

【以下內容轉載自 20201210 [國家衛生研究院電子報第 869 期](#)】

人類的基因體含有超過二萬個負責蛋白質合成的基因。然而，在人類基因體定序完成許多年後的今日，透過臨床案例功能直接瞭解的人類基因仍不足四千個（<百分之二十）。即便加上針對其他模式生物的人類同源基因進行遺傳操作所獲得的資料，至今，仍然有半數以上的人類基因功能不明。更重要的是，在這不到半數所研究過其功能的基因之中，絕大多數的基因，科學界只瞭解了其功能的一小部分。顯然，我們對自身基因的瞭解極度缺乏，而這些不足，成為醫藥發展相當大的瓶頸。

本院群體健康科學研究所廖本揚研究員及研究團隊，利用系統生物學方法整合以及分析小鼠基因體、轉錄體以及表型體，透過分析基因調控網絡的模組化結構以及該結構與突變性狀的關聯性，完成了超過一萬五千哺乳動物基因相關組織器官功能的預測與註解。為評估上述預測的準確性，團隊針對其中 50 個預測與視覺相關的新基因中挑選了 21 個，並在斑馬魚胚胎上抑制該基因的表現（所挑選基因的條件是必須在斑馬魚有同源基因）。結果顯示，有百分之八十五以上的基因在此遺傳操作後出現在胚胎時期就能夠觀察到的眼球發育的異常，證實其方法對於基因功能預測的準確性。在此研究中證實與視覺相關的新基因包含 Adal、Ankrd33、Car14、Ccdc126、Dhx32、Dkk3、Fam169a、Grifin、Kcnj14、Lrit2、Ppef2、Ppm1n 與 Wdr17 等，上述的 9 個基因座落於過去研究所標示的 8 種先天性眼疾（包含數種遺傳性視網膜退化病變或色素病變、青光眼、白內障等）的染色體區域內，應為該疾病之致病基因。成果發表於 Computational and Structural Biotechnology Journal (2020; 18: 73–82)。

論文全文連結：<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037019303265>

腦庫相關報導

https://www.health-world.com.tw/main/home/tw/thishealth_edit.php?id=1860

```
<iframe  
src="https://onedrive.live.com/embed?cid=8D16A5448AB6E4EA&resid=8D16A5448AB6E4EA%2117  
0&authkey=ANv-AgWu4ACTWW4&em=2" width="476" height="288" frameborder="0"  
scrolling="no"></iframe>
```



台大神經部主治醫師謝松蒼教授於 109 年 11 月 10 日(二)15:00-16:00 受邀至 POP Radio POP 大國民節目，受節目名主持人蔡詩萍訪問(預錄)，已於 110 年 1 月 1 日(五)1700-1800 播出，歡迎收聽



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