

出國報告（出國類別：國際會議）

參加第 22 屆肌萎縮性側索硬化症暨運動
神經元疾病國際研討會(22nd International
symposium on ALS/MND)心得報告

服務機關：臺北榮總神經醫學中心

姓名職稱：主治醫師李宜中

派赴國家：澳大利亞

出國期間：2011/11/28-2011/12/3

報告日期：2011/12/20

摘要

感謝國科會的補助以及台北榮總准許我去參加於今年11月30日至12月2日在澳洲雪梨所舉行的第22屆肌萎縮性側索硬化症暨運動神經元疾病國際研討會。此次會議是由澳洲ALS病友會及國際ALS病友會聯盟所主辦，在研討會的前兩三天是國際ALS病友大會，緊接的才是與臨床及基礎研究相關的ALSMND國際研討會。我同時在11月29日也參加了世界神經醫學聯盟ALS/MND研究群的專家會議。此次研討會的內容非常豐富精彩，大會安排了多場演講，我個人認為特別精彩的演講如下：

1. 包括由德國Albert Ludolph教授報告世界神經醫學聯盟ALS/MND研究群這一年的活動及大型合作研究，尤其是在運用影像學技術尋找確認ALS/MND biomarkers方面；並討論目前ALS診斷的標準如何因應現今基因學、transcriptomics、及蛋白質體學的進步而改進
2. 愛爾蘭Orla Hardiman教授則報告世界各地ALS及家族性ALS的發生率及盛行率。
3. 澳洲的Garth Nicholson教授報告他們正在進行的工作，他們利用Next Generation Sequencing的技術針對來自19個家族66個致病基因不明的ALS/MND病患進行whole exome sequencing，以尋找新穎的ALS/MND致病基因。
4. 美國Teepu Siddique教授，介紹他們今年八月在Nature發表的新發現的ALS致病基因*UBQLN2*，並藉由此基因產物與Ubiquitin-Proteasome系統相關連，推論此細胞內功能缺損與ALS的關連。
5. 美國Bryan J Traynor 教授則介紹他們團隊在今年10月份發表的新發

現的ALS及frontotemporal(FTD)致病突變，在*C9ORF72*基因裏的
GGGGCC六核苷酸重複序列擴張。

另外，在三天大會中，除了開幕及閉幕，所有的議程都分臨床與科學兩場次同時進行，內容非常豐富，每位講者的演講都非常精彩，同時有超過200篇與ALS相關的高品質學術海報，顯示ALS的學術研究越來越興盛。整體而言，此次會議內容豐富新穎，有許多地方值得國內神經學界參考。

註：關鍵字（至少一組），摘要約 200-300 字。

肌萎縮性側索硬化症暨運動神經元疾病國際研討會

目次

一、 目的	第 5 頁
二、 過程	第 7 頁
三、 心得	第 9 頁
四、 建議事項（包括改進作法）	第 10 頁

附錄

一、目的

肌萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)是運動運動神經元疾病(motor neuron disease; MND)的一大類，會造成大腦、腦幹、及脊髓中運動神經元細胞漸進性退化壞死，而使病患表現出全身肌肉漸進性萎縮無力。這樣的病症可以從肢體開始，也可以從口咽肌肉開始，但病患最後都會全身無力且因肌肉無力而導致吞嚥咳痰呼吸困難，這也常是致死的原因。除了一成病患會併發額顳型失智症(frontotemporal dementia; FTD)外，九成病患的智能及感覺能力都是完好的；諷刺的是，這些功能的完好常造成病患更大的痛苦。ALS 疾病病程相當快，發病後平均餘命為 2-3 年，約五分之一的病患可活超過 5 年，而僅有約十分之一的病患可活超過 10 年，目前無有效藥物。因為此病的特別悲劇性，且曾發生在一些名人身上，如著名美國大聯盟棒球選手 Lou Gehrig 及史蒂芬霍金，歐美及日本對此疾病的研究如火如荼，遠遠超過一般與其發生率(約每十萬人中 1-3 人)相當的罕見疾病。

我個人本身最早的研究興趣是遺傳性運動感覺神經病變(Charcot-Marie-Tooth disease; CMT)的基因研究，而 CMT 中有一類罕見的亞型為遺傳性運動神經病變(Hereditary Motor Neuropathy; HMN)。這類疾病的病患只有運動神經病變而感覺神經是正常的，臨床表現也僅有肌肉萎縮無力的症狀，與 MND 相似，但症狀較輕。因此關聯，我同時開始對 ALS/MND 的基因研究感到興趣，對此主題相關訊息也開始密切注意。而在今年初，蔡清標主任也與我在 Neurobiology of Aging 上共同首次發表我們族群中家族性 ALS 病患的 7 種可能致病基因的分析結果。但從去年八月到今年十月，又有 6 個新穎的 ALS 致病基因被發現。其中，*C9ORF72* 基因相當重要，因為其突變在原始報告中認為可在 2 成以上家族性 ALS 病患中

發現。由於這一年來看到太多 ALS 相關的優異研究論文，及我對 ALS 現今的各項研究瞭解不足，並計畫未來投注更多時間在此一研究領域，因此我在約三個月前才決定參加此國際研討會。我非常慶幸有參加此次會議，聽到許多最近讀到且令人非常欽佩的研究論文由其作者報告他們的研究細節內容，真是令人感到非常享受。

二、 過程

感謝國科會的補助以及台北榮總准許我去參加於今年11月30日至12月2日在澳洲雪梨所舉行的第22屆肌萎縮性側索硬化症暨運動神經元疾病國際研討會。此次會議是由澳洲ALS病友會及國際ALS病友會聯盟所主辦，在研討會的前兩三天是國際ALS病友大會，緊接的才是與臨床及基礎研究相關的ALSMND國際研討會。歐美的ALS病友會都非常活躍，且有不錯募款能力，不僅能主辦大型會議還常能設立獎項並提供研究經費，鼓勵各項ALS研究。

這次我在出發前，收到email通知在研討會的前一天 (11/29)，世界神經醫學聯盟ALS/MND研究群將在同地點舉行半天的專家會議。雖然我不算是ALS/MND的世界專家，反正也沒有說要收錢，而且我在11/28下午就到了雪梨，所以就高興地去參加了。到了會場時發現僅約有50人參加，報告內容討論相當有趣，包括由德國Albert Ludolph教授報告世界神經醫學聯盟ALS/MND研究群這一年的活動及大型合作研究，尤其是在運用影像學技術尋找確認ALS/MND biomarkers方面。他另外也主持最後一個section，討論目前ALS診斷的標準如何因應現今基因學、transcriptomics、及蛋白質體學的進步而改進。而今年得到ALS臨床及研究成就大獎的愛爾蘭Orla Hardiman教授則報告世界各地ALS及家族性ALS的發生率及盛行率。另外三場報告正好是我的研究興趣，一是澳洲的Garth Nicholson教授報告他們正在進行的工作，他們利用Next Generation Sequencing的技術針對來自19個家族66個致病基因不明的ALS/MND病患進行whole exome sequencing，也就是定序基因序列中所有可轉錄轉譯為蛋白質序列的核苷酸碼，以尋找新穎的ALS/MND致病基因。能進行這樣的研究真令我羨慕，現在台灣一個病患whole exome sequencing的價格約20萬，66個就是1320萬，我們雖然已掌握此技術，但大概沒有

機會作這樣規模的研究。另一個演講是由美國Teepu Siddique教授，他在1993年首先發現*SOD1*基因突變是造成家族性ALS的重要病因，因此在此領域富享盛名。Chairman介紹他的開場是 ” 如果你不認識Teepu，你一定走錯房間了” ，可見他在此領域的貢獻。Siddique教授介紹他們今年八月在Nature發表的新發現的ALS致病基因*UBQLN2*，並藉由此基因產物與Ubiquitin-Proteasome系統相關連，推論此細胞內功能缺損與ALS的關連。而美國Bryan J Traynor 教授則介紹他們團隊在今年10月份發表的新發現的ALS及frontotemporal(FTD)致病突變，在*C9ORF72*基因裏的GGGGCC六核苷酸重複序列擴張。

在正式的三天大會中，除了開幕及閉幕，所有的議程都分臨床與科學兩場次同時進行，內容非常豐富。我參加的場次包括：“Pathobiology of ALS/MND”，” Neurodegenerative mechanisms: Lessons for ALS/MND”，“RNA and Protein Processing”，“Epidemiology”，“Cell Stress Mechanisms”，“Genetics”，“Clinical Trials”，和“Disease models”，每位講者的演講都非常精彩；另外有非常豐富超過200篇與ALS相關的高品質學術海報，顯示ALS的學術研究越來越興盛。

三、心得

這次參加學術會議的期間我聆聽了許多演講報告，也仔細閱讀了許多學術海報，獲益良多。除了欣賞世界各地許多優秀研究學者的優雅研究外，也增進自身對現今ALS研究的進一步瞭解，在這過程中我發現幾個有趣的現象。第一，ALS雖然算是罕見疾病，世界各地對ALS有興趣的研究學者還不少。這些人通常都相當聰明，而且彼此除了競爭外，也常有密切的合作。他們很有理想性，為了促進ALS的研究，WFN的MND research group還經營了一個專門刊登ALS/MND相關研究的期刊，叫做Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders。令人驚訝的是他們經營得很好，2010年的impact factor高達3.397。這對僅報導單一群罕見疾病的期刊來說，是不容易的。第二，隨著分子實驗方法的進步，許多所謂「好的研究」的門檻也越來越高。在4、5年前，如果能發現一個新的致病基因就是一個不得了的研究。以現在的標準，那是遠遠不夠的，必須要更進一步探索解答許多相關問題，包括這新的致病基因的正常功能為何？它的突變是會損害它原本功能嗎？還是會增加新的毒害效果？為什麼這基因突變會造成病患的疾病而不是其他種疾病？這基因突變影響了哪些細胞功能及生化徑路？這些細胞功能及生化徑路上的其他蛋白質發生突變是否也會造成相似病症？要解答這些問題已非單一臨床實驗室能夠掌握，而需與許多基礎實驗室相合作。第三，歸功於研究方法學與經濟的進步使得ALS研究最近三年的進展比過去二十年還要大。但是否能掌握先進技術以及是否擁龐大金援拉開了不同研究群體間的學術成就距離。專精於實驗室內的事物已無法良好營運研究生涯，眼看四方，耳聽八方，隨時注意新研究技術與資源已成學術研究是否能良好維持的重要關鍵。

四、 建議事項（包括改進作法）

罕見疾病的服務與研究是展現醫院關懷弱勢、完善社會責任、及良好學術研究能力的理想舞台。建議院方在經濟良好且允許的情況下，考慮增加發展這個領域的比重。