

出國報告（出國類別：國際會議）

參加美國神經醫學會 2013 年年會

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：美國

出國期間：2013/3/16-2013/3/24

報告日期：2013/3/25

摘要

感謝國科會的補助以及台北榮總准許我去參加美國神經醫學會於今年3月16日至3月24日在美國聖地牙哥所舉辦的2013年的年會。今年美國神經醫學會的內容非常豐富精彩，大會安排了多場Plenary Sessions，我個人認為特別精彩者如下：

1. 健康照護的轉變: 新的思維 (Healthcare Reform: Thinking Anew) 由美國神經醫學會理事長Dr. Bruce Sugsbee主講.
2. 粒線體腦肌病變 : 50年的研究瞭解 (Mitochondrial Encephalomyopathies: 50 Years On) 由Dr. Salvatore Di Mauro主講.
3. 慢性外傷性腦病變 (Chronic Traumatic Encephalopathy) 由Dr. Daniel Perl主講.
4. 建構顯現神經發炎疾病病程之分子 (Building Molecules to Image Neuroinflammatory Disease) 由Dr. Roger Y Tsien主講.
5. 藥物, 基因治療, 幹細胞: 肌萎縮性側索硬化症之治療革新(Drugs, Gene Therapy, Stem Cells: Therapeutic Revolution in ALS) 由Dr. Merit E. Cudkowicz主講.

另外，我在與會期間同時也以學術海報的方式發表我最近的一項研究，主題為「台灣肌萎縮性側索硬化症之基因突變範疇」，許多相關的專家都對我們族群的數據感到非常有興趣。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。

關鍵字：美國神經醫學會 2013 年會

目次

一、 目的	第 4 頁
二、 過程	第 5 頁
三、 心得	第 7 頁
四、 建議事項（包括改進作法）	第 8 頁

附錄

一、 目的

美國神經醫學會年會是全球最大的神經醫學學術會議之一，參加人數時常超過萬人。除了神經科醫師外，從事神經醫學研究的基礎或臨床相關研究人員也會參加。雖然是「美國」的神經醫學會年會，世界各國的神經科醫師及相關研究人員也都會有人員參加，因而參加美國神經醫學會年會是學習瞭解最新的神經醫學各主題研究進展的最好方法。此次我參加美國神經醫學會年會的目的，除了學習新知，瞭解神經醫學近期新研究潮流外，我同時也以學術海報的方式發表我最近的一項關於「台灣肌萎縮性側索硬化症之基因突變範疇」(The Mutational Spectrum in a Cohort with Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis among the Han Chinese in Taiwan) 的研究。

二、 過程

感謝國科會的補助以及台北榮總准許我去參加美國神經醫學會於今年3月16日至3月24日在美國聖地牙哥所舉辦的2013年的年會。今年美國神經醫學會的內容非常豐富精彩，大會安排了多場Plenary Sessions，我個人認為特別精彩者如下：

1. 健康照護的轉變: 新的思維 (Healthcare Reform: Thinking Anew) 由美國神經醫學會理事長Dr. Bruce Sugsbee主講.
2. 粒線體腦肌病變 : 50年的研究瞭解 (Mitochondrial Encephalomyopathies: 50 Years On) 由Dr. Salvatore Di Mauro主講.
3. 慢性外傷性腦病變 (Chronic Traumatic Encephalopathy) 由Dr. Daniel Perl主講.
4. 建構顯現神經發炎疾病病程之分子 (Building Molecules to Image Neuroinflammatory Disease) 由Dr. Roger Y Tsien主講.
5. 藥物, 基因治療, 幹細胞: 肌萎縮性側索硬化症之治療革新(Drugs, Gene Therapy, Stem Cells: Therapeutic Revolution in ALS) 由Dr. Merit E. Cudkowicz主講.

另外，在開會期間約有兩千篇經嚴格挑選的學術海報發表，每篇都是高品質的研究展現，另外大會又挑選了約三百個更具有科學性或更深入的研究以十五分鐘口頭報告(Platform presentation)的方式來展現。他們又很靈活的挑選其中主題相關的口頭及海報報告並搭配一兩位特別邀請的專家演講而組合成各主題的Integrated Neuroscience Session。我們非常享受這些學術活動，因而放棄前往中途島號參觀的預定計畫。

我在與會期間同時也以學術海報的方式發表我最近的一項研究，主題為「台灣肌萎縮性側索硬化症之基因突變範疇」(The Mutational Spectrum in a Cohort with

Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis among the Han Chinese in Taiwan)。

由於我們這項工作非常完整，將現知所有大部分可能造成肌萎縮性側索硬化症 (ALS)的致病基因都作了詳細的調查，算是亞洲族群中相當獨特且完整的分子流行病學資料。許多相關的專家都對我們族群的數據感到非常有興趣，包括兩位發現ALS致病基因*UBQLN2*及*OPTN*的美國西北大學的Siddique Teepu教授及廣島大學的川上秀史教授。兩位的原始著作都發表在Nature上，跟所讀過的優秀著作的作者交談討論的感覺真是奇妙。

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。除了再次感受到神經醫學迅速的學術進展及知識的爆炸，在這期間我也在許多神經醫學的重大議題上更新了我舊有的知識概念。其中，對於ALS治療的臨床試驗結果令我有點失望。ALS中文稱為肌萎縮性側索硬化症，是運動神經元疾病(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了；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。在前幾年，美國與歐洲同步進行phase III運用Dexrampipexole治療ALS的臨床試驗。雖然在之前的Phase I及II的study中證實它在ALS病患中的安全性及耐受性，很可惜的在兩個Phase III study中都未能證實它的療效，這個消息必定令許多ALS病患及其家屬心碎。另一個ALS病患及其家屬不會喜歡聽到的關於ALS治療的消息是關於幹細胞治療。許多的ALS病患由於沒有有效治療，跑到中國大陸去試幹細胞療法，常常沒有正向的結果。在美國神經醫學會年會中，有一單元是討論神經醫學的爭論議題，由支持正反論述的專家辯論，最後來看看大家的共識。在主題為“Do Currently Applied Stem Cell Treatments Have any Validation in the Treatment of Neurologic Disorders”的辯論討論中，全場一面倒，神經學界目前仍

認為沒有足夠證據支持幹細胞療法可用來治療神經科疾病。

四、 建議事項（包括改進作法）

近幾年來，由於分子生物學的進步，與各類神經退化疾病相關和致病的基因們及其所顯示出的分子致病機制迅速大量的被發現。在這過程中明顯揭露傳統上所認為是單一疾病個體的多種神經退化疾病，如阿茲海默症、巴金森氏症、及ALS等都是一群具有多種不同分子病因但具有相似臨床表徵的疾病。立基於這樣的知識背景及研究趨勢之下，明辨每一位神經退化疾病病患的分子特徵必定成為未來神經退化疾病的臨床處置及進階研究的基本要求。臨床部科的分子生物學的技術能力需要早期開始培育與加強。

附錄 (所發表的學術海報之摘要)

The Mutational Spectrum in a Cohort with Familial and Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis among the Han Chinese in Taiwan

Yi-Chung Lee^{1,2}, Bing-Wen Soong^{1,2}, Ching-Piao Tsai^{1,2}

¹ Department of Neurology, National Yang-Ming University

² Department of Neurology, Taipei Veterans General Hospital

Background and Objectives: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disorder characterized by relentlessly progressive loss of motor neurons. Mutations in at least 15 genes have been described to cause familial ALS (FALS), which may account for 10-20% of ALS cases. The aim of this study was to determine the frequency and spectrum of mutations in different genes in a Taiwanese ALS cohort of Chinese origin.

Methods: Mutational analyses of the *SOD1*, *TARDBP*, *FUS*, *OPTN*, *VCP*, *UBQLN2*, and *PFN1* genes were carried out by direct sequencing in 147 unrelated patients with ALS, including 29 with FALS and 118 with sporadic ALS (SALS), who had been diagnosed with probable or definite ALS at the Neurology Service of Taipei Veterans General Hospital, Taiwan. The CAG repeat sizes in *ATXN2* and the GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in *C9ORF72* of the patients were also investigated.

Results: Mutations have been identified in 33 of the 147 patients (22.4%), including 21 with FALS (72.4%; 21/29) and 12 with SALS (10.2%; 12/118). Among the 29 FALS patients, 8 were found to have *SOD1* mutations (p.Thr137Arg in 2, and p.Leu8Val, p.Gly10Ala, p.Asp83Asn, p.Gly85Arg, p.Leu106Phe and p.Gly138Glu in 1), 6 had *TARDBP* mutations (p.Met337Val in 4, p.Gly348Val and p.Asn378Asp in 1), 5 had the *C9ORF72* repeat expansion, and 2 had *FUS* mutations (p.His517Asp and p.Arg521His). Among the 118 SALS cases, 4 were found to have *SOD1* mutations (p.Gly16Ser, p.Gly37Arg, p.Cys111Try and p.Thr137Arg), 2 had *FUS* mutations (p.H517Asp and p.Arg521His), 2 had intermediate-length CAG expansions (32 and 33 CAG repeats), 2 had the *C9ORF72* repeat expansion, 1 had a *TARDBP* mutation (p.Ser375Gly), and 1 had an *OPTN* mutation (p.Leu494Trp). No patient was found to have *VCP*, *UBQLN2*, or *PFN1* mutation. Four of the above-mentioned mutations are novel, including p.Gly10Ala and p.Asp83Asn in *SOD1*, p.Ser375Gly in *TARDBP*, and p.Leu494Trp in *OPTN*.

Conclusion: This study clearly demonstrates the distribution and frequency of mutations in a Taiwanese ALS cohort of Chinese origin, and expands the spectrum and supports their global presence of mutations in the causative genes of ALS.

Figures

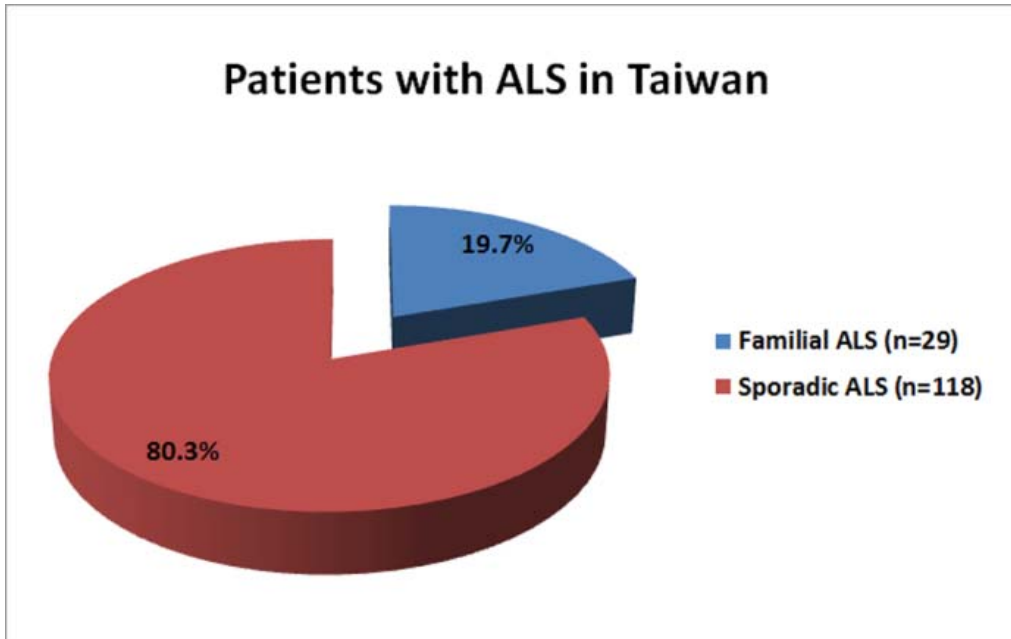


Figure 1. Approximately one fifth of the patients with ALS in Taiwan have positive family history.

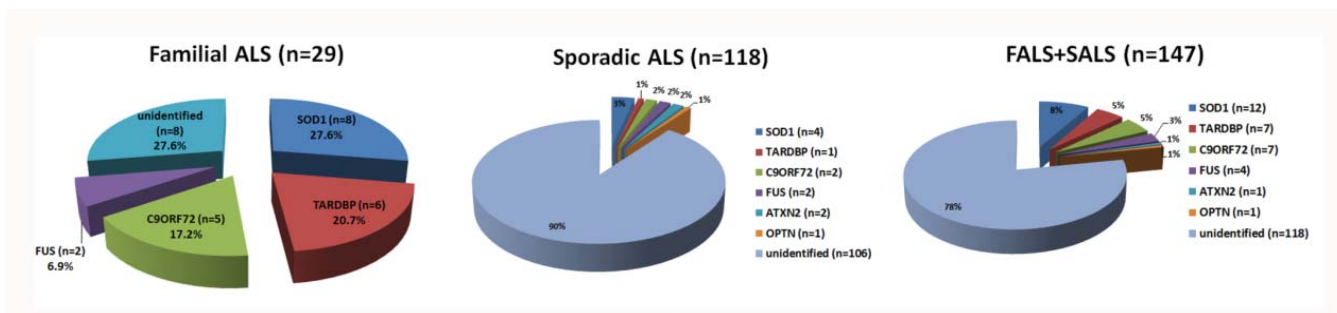


Figure 2. The frequencies and spectrum of mutations in causative genes of ALS in patients with familial or sporadic ALS in Taiwan.

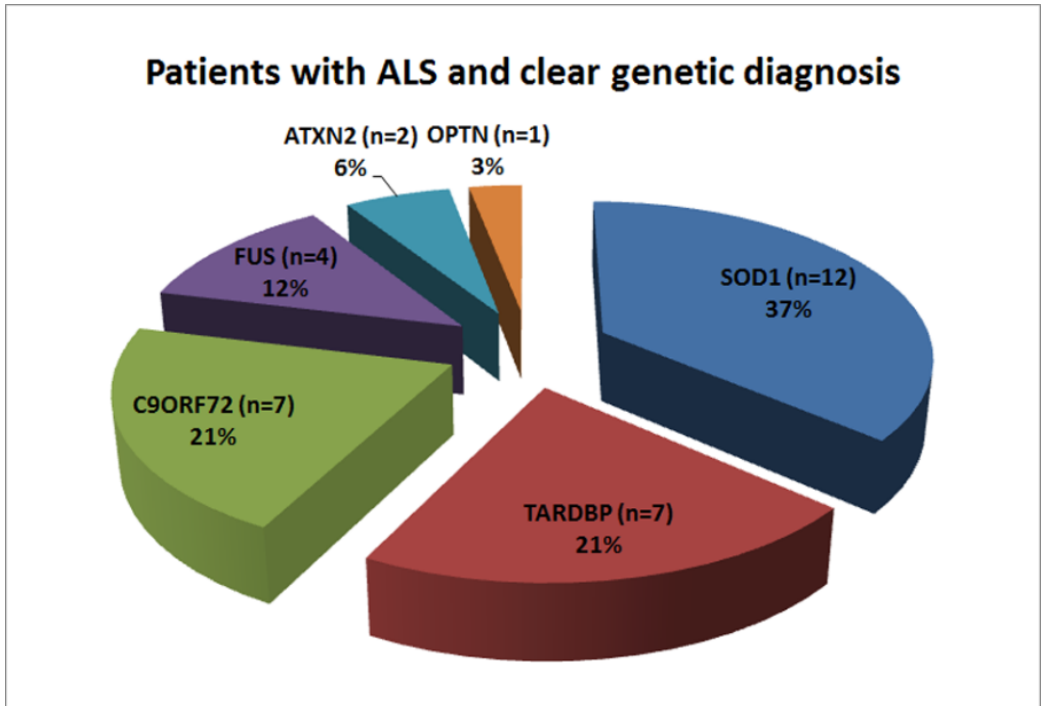


Figure 3. The relative frequencies of mutations in different genes in the Taiwanese patients with ALS and clear genetic diagnosis.

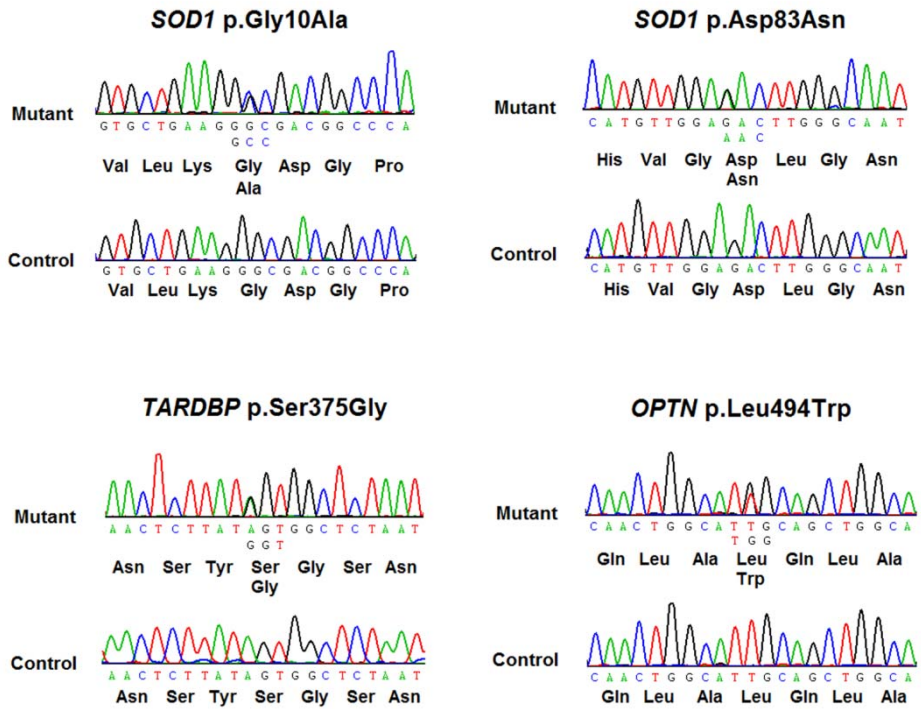


Figure 4. Four novel mutations to cause ALS were identified in this study, including p.Gly10Ala and p.Asp83Asn in *SOD1*, p.Ser375Gly in *TARDBP*, and p.Leu494Trp in *OPTN*.

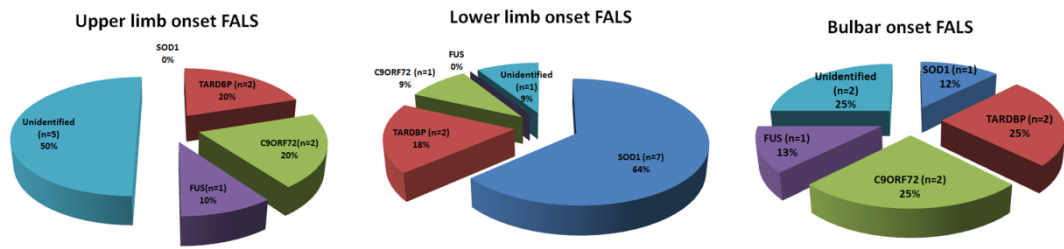


Figure 5. The relative frequencies of mutations in causative genes in patients with FALS and different sites at onset.