

出國報告（出國類別：進修）

過動型動作障礙的共病機制
The united mechanism of hyperkinetic
movement disorders

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院

姓名職稱：潘明楷主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：104年12月1日至106年11月28日

報告日期：107年1月26日

摘要：

此一進修的主題是研究過動型運動障礙(hyperkinetic movement disorder)的共病機轉。以原發性顫抖症(Essential tremor, ET)，此一最常見的過動型運動障礙為研究標的，進行基礎跨臨床的轉譯醫學研究。進修機關為美國哥倫比亞大學(Columbia University, New York, USA)，進修時程為 2 年(2015/12/1 至 2017/11/28)。在此過程中，我們利用顫抖症病患的小腦病理變化，找出疾病相關的蛋白表現異常，並據此開發出原發性顫抖症的動物模式。利用此動物模式，找出並證實顫抖症的致病機轉(causative pathophysiology)，以及神經迴路的異常(abnormal neuronal circuitry)，完成基礎跨臨床的相關研究成果。同時，並開發對應臨床的動物行為監測平台及染色技術。

除研究主軸外，此次進修亦建立臺大醫院—哥倫比亞大學間於顫抖症的長期合作。

目次：

1. 摘要.....	2
2. 目的.....	3
3. 過程.....	3
4. 心得.....	8
5. 建議事項.....	9

一、目的：

本次進修之目的，在研究過動性運動障礙，尤其是原發性顫抖症的病生理機轉。並進立臺大醫院—哥倫比亞大學於此一研究領域的長期合作。

二、過程：

1. 進修背景：

原發性顫抖症(Essential tremor, ET)是人類最常見的動作障礙疾病，在成人中的盛行率為 4-5%，在老年人口中更高達 20%，病人數為巴金森氏病的 4-10 倍。然而，此一疾病的機轉不明，缺乏長期顫抖的動物模式，目前研究方式仍止於人類的觀察性研究；臨床上，藥物治療的成功率僅 50%。此一進修，即針對此一疾病的未知問題及臨床需求，進行深入探討。

此次進修的機構為美國哥倫比亞大學。美國哥倫比亞大學的醫學中心(Columbia University Medical Center, CUMC)為全美動作障礙疾病排名第一的研究及臨床機構，並包含 New York-Presbyterian Hospital，這個世界第一個神經科醫院。同時，哥倫比亞大學醫學中心更是動作障礙研究的先驅，以及動作障礙學會的誕生地。在學術上，哥倫比亞大學亦是動作障礙的臨床及轉譯醫學研究的頂尖學府。因此，此次進修地選為哥倫比亞大學。

此次進修之實驗室為 Sheng-Han Kuo 之實驗室。Dr. Kuo 之專長為神經病理相關研究。並在原發性顫抖症領域，發現第一個病理異常變化：Dr. Kuo 發現原發性顫抖症病患，會產生小腦攀爬纖維(Climbing fiber, CF)的分支異常，並發表一系列論文。在此一領域具重要地位。同時，進修人潘明楷的專長為神經電生理，和 Dr. Kuo 的神經病理專長互補，有利於長期合作及資源整合。因此，此次進修地選擇 Dr. Sheng-Han Kuo 之實驗室。

2. 實驗室概況：

實驗室分為幾個部分，第一個部分為免疫染色實驗區（圖一）。可執行腦切片的染色及相關實驗，並執行小鼠腦組織灌流及固定。



圖一：免疫染色實驗區

第二部分為顯微鏡室（圖二）。可進行固定組織（染色後的病理組織）或活體組織（如幹細胞，神經細胞組織培養等）顯微觀察。



圖二：顯微鏡室。圖左為正立螢光顯微鏡，可看染色切片。圖右為倒立螢光顯微鏡，可看活組織生長。

第三部分為細胞培養區（圖三）。進行神經細胞及幹細胞培養。



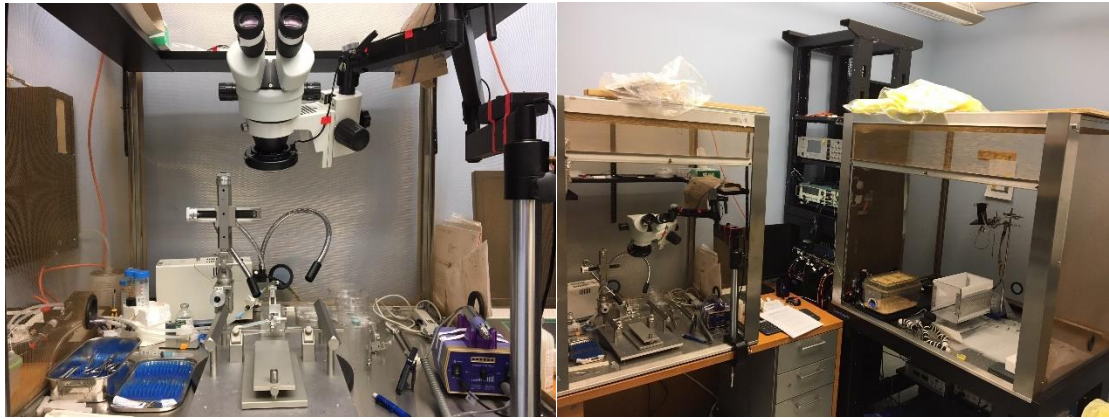
圖三：細胞培養區。

第四部分為實驗準備區（圖四）。含電生理材料製作（圖左），及腦組織切片（圖右）。



圖四：實驗準備區。

第五部分為電生理實驗區（圖五），進行活體之電生理手術，行為實驗，及光遺傳學實驗。



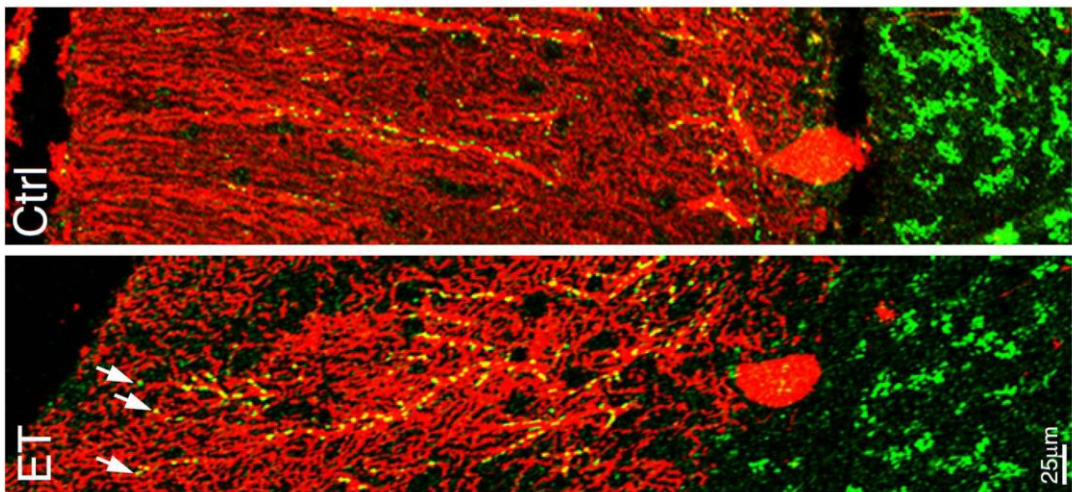
圖五：電生理實驗區。

3. 進修過程：

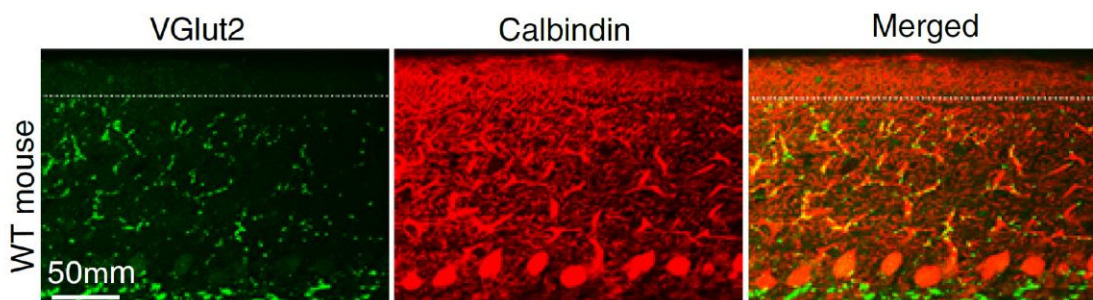
由於是基礎跨臨床的研究，因此進修的技術重點為：1. 學習臨床神經病理結果的判讀及相關染色技術。2. 建立對應的動物組織染色及標定技術。3. 建立基礎（動物）的活體行為監測平台。4. 建立顫抖症的光遺傳學操控技術。

在此一進修中，我修習了人類小腦病理的判讀（如圖六）。因此，我們可以建立基礎跨臨床的研究成果對比。

臨床病理染色（螢光標定）

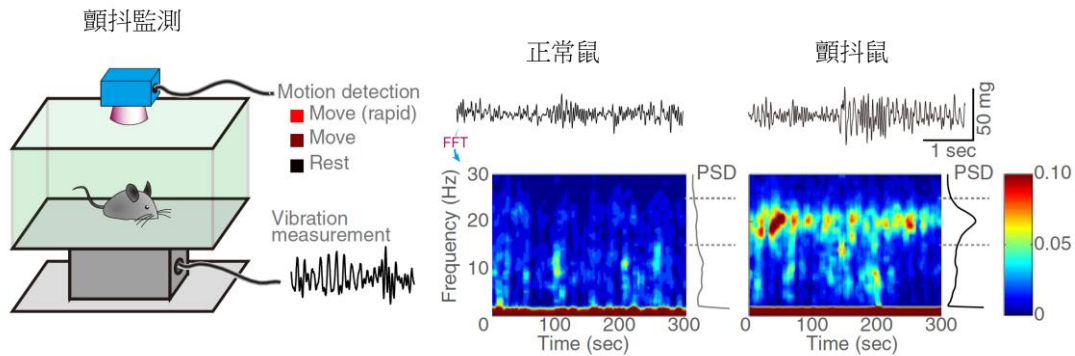


實驗動物組織染色（螢光標定）



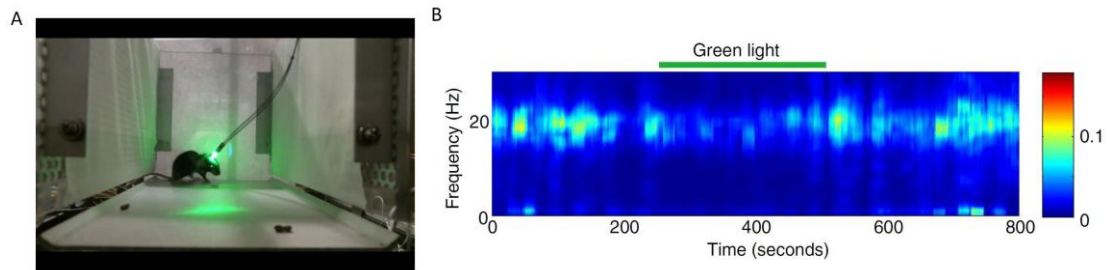
圖六：臨床病理及對應之實驗動物小腦染色技術

同時，我們開發了顫抖症的實驗動物監測平台。臨床上，我們可以利用加速器(Accelerometer)輕易的測量病患的肢體顫抖頻率。然而，在自由活動的小鼠上，綑綁一個加速器，會影響小鼠的自由活動，失去觀察小鼠自然顫抖的機會。因此，我們發展了新的顫抖監測平台（圖七），在小鼠自由在觀察箱活動的時候，能即時且長期記錄小鼠的顫抖情況及分析及顫抖頻率。



圖七：顫抖症實驗動物監測平台

由於開發了顫抖症的動物模式。我們得以引進侵入性的神經科學研究工具。我們引進了光遺傳學的研究工具，可以用光學方式操控神經功能，並影響對應的動物行為變化。我們在小鼠的小腦植入光纖，導入綠光，即可利用綠光來抑制神經放電（圖八 A）。反應在行為上，我們可發現，在綠光開啟的時間，小鼠的顫抖行為明顯被抑制，在無綠光的基礎時間，或綠光關閉後，小鼠的顫抖行為立刻恢復（圖八 B）



圖八：光遺傳學的神經暨動物行為操控。

三、心得：

在這次進修過程中，成功橋接基礎及臨床的研究。在顫抖症的研究上，利用跨國合作，可以同時得到動物的組織結構研究（組織病理部分），行為變化，並利用電生理/光遺傳學來詳細找出顫抖的神經機轉，並具備對應的臨床行

為及病理資源。同時，為落實長期合作，我們在 2018 年 5 月 12-13 日，合作舉辦 1st International Tremor Congress (圖九)。希望能增加長期影響力。

Title:	1st International Tremor Congress
Brochure:	 Download Conference Brochure (PDF)
Course Director(s):	Sheng-Han Kuo, Ming-Kai Pan, and Elan Louis
Dates:	05/11/2018 - 05/12/2018
Location:	Roy and Diana Vagelos Education Center 104 Haven Avenue New York, NY 10032
Course Number:	Neurology PM 90

圖九：First International Tremor Congress

國外研究的整體環境非常不同。以研究經費而言，一個美國國家衛生研究院(NIH)的研究計畫，最小基礎 (block) 是每年 25 萬美金(約 750 萬台幣)，連續五年，許多計畫規模都是這個基礎的數倍。除國家經費之外，並同時有許多大型的私人機構支持，可同時申請，國家也樂觀其成。在研究評鑑的制度上，也以多年期成果(3-5 年)為主，而非每年評估。在臺灣的經費規模較小，又需要每年有一定論文產出。因此研究工作者為了生存，衍伸出以“小而美”研究為主的生存型態，以中小型研究成果及中等論文的發表為主要目標。然而，科學的發展及學術重要性，主要受頂尖論文及重大發現的影響。因此，中小型研究成果及論文產出的整體影響力不足。在國際上，也比較不受重視。國家希望發展 AI 及生技產業，以及轉譯醫學應用治療，而這些新興的市場均根源於扎實的基礎研究。相對於國外環境，臺灣的投資不足，也太急於求成，不利於大型計畫及尖端研究的發展。現今的升等規定，也對於進行尖端研究的工作者，極為不利。

四、建議事項：

科技/生物技術/醫療的尖端研究，需要高額的資金及長時間的投入。現今研究人員升等的評量規定，每年評鑑，本就不利於從事尖端研究的學者。在申請經費上，研究計畫的規模只有美國的 5-10 分之一，但又硬性規定類似計畫不得申請其他經費來源。如此少的經費和時間，要如何和國際競爭，如何可能得到一流的研究成果？制度一開始的設計，就扼殺了一流研究的可能性。與期諸多規定，是否應以成果為評量標準，而非諸多箝制？的確，制度的改變困難，未見成果的大金額研究投資，以臺灣政府/學校/醫學中心的經濟規模，也不行。至少，「已經」以通訊作者為身份，發表優秀成果的臺灣學者，應該能事後諸

葛，給予更好的機會和資源。尤其是中青一代的學者，必需在現存制度下，逆流而上，犧牲自己的金錢（因研究經費不足，常需要自掏腰包）及升等（因資源集中給尖端研究，必然排擠每年中小型論文的產出，並影響評鑑要求），才能有現在的成果。如果在已有成果的情況下，還是以制式的規定來繼續輔導這些學者，豈非主動扼殺他們的研究熱情，逼他們回到臺灣小而美的研究主流上？美國現今的研究走向，以尖端化及重點栽培為主，以加深各機構的國際影響力，最後更進一步影響到商業行為。臺灣現今的研究走向，和這個方向似乎背道而馳，如果再不補救，不但在學術上被邊緣化，在商業行為上也可能被排擠出決策圈，對臺灣的長期發展，是禍非福。