

第 12 屆亞太人類基因學會議

服務機關：台北榮民總醫院兒童醫學部

姓名職稱：朱子宏 進修醫師

派赴國家：泰國

出國期間：106/11/7-106/11/11

報告日期：106/11

摘要（含關鍵字）

第 12 屆亞太人類基因學會議(12th Asia-Pacific Conference on Human Genetics, APCHG 2017)於 2017/11/8-11 假曼谷召開，每兩年於東亞國家巡迴，是東亞區最大的遺傳年會。台灣於 2006 年曾經辦過一屆，而 2015 年曾與兒童部遺傳諮詢中心牛主任及其團隊赴越南河南參與第 11 屆會議。此次本人代表台灣與台北榮總兒童醫學部報告：
Methylmalonic and Propionic Acidemias- Comparative Outcomes between Liver Transplantation versus non-Liver Transplantation Groups(甲基丙二酸與丙酸血症。此為新生兒篩檢轉介至本院的急重症代謝疾病之一，我們將病人分為有換肝與無換肝，比較預後各指標)。

關鍵字：基因 基因學 新生兒篩檢 甲基丙二酸 丙酸

目次

- 一、 目的
- 二、 過程
- 三、 心得
- 四、 建議事項

附錄

一、 目的

本人於民國 100 年 11 月至北榮兒醫部任職，經過完整住院醫師階段，於 103 年進入遺傳代謝科牛道明主任的團隊，萬分榮幸和主任師長們一起共同為本科努力。除了住院醫師時期赴各醫學會、景福館、外院報告，在住院醫師第三年有幸申請公假奉准至加拿大溫哥華參與美國兒科醫學會年會進行海報發表。104 年第 11 屆亞太人類基因學會議在越南河內，也曾和遺傳代謝科主任與同仁前往發表，今年是第 12 屆在曼谷，我投稿我們罕見疾病有機酸血症的預後研究獲得口頭報告，申請院內結餘款至曼谷開會。

二、 過程

會議議程為 11/8-11/10，外加 11/11 一場專門針對溶小體疾病(lysosomal storage disease)的會後會。會議於 11/8 下午開始，正式開幕前，我們先將三張海報貼到會場，預定次日展出；接著於 11/9 開始正式召開，上、下午分別從一場 Plenary Session 開場，接著，將大會空間區隔成三處，同時進行三場 Symposium。上午第一場 Plenary Session 請到加拿大兒科醫師暨遺傳學家 Dr. Judith Hall 演講 Birth Defect，我之前並沒有當面遇過她，看到許多 birth defect 和 epigenetics 的關係，印象深刻。下午第二場 Plenary Session-The Art and Science of Using Facial Features in Diagnosis，也提到可以使用人工智慧判讀，將患者影像照片上傳至付費系統，電腦利用大數據可以協助診斷。接下來的 symposium 我挑了” complex genetic disease”，第一部份是由 Dr. Toshiyuki Fukao, Japan 講授的 Genetic Diseases of Ketone Body Metabolism。這類的病人常以低血糖與腦、心肌病變表現，當然也有較輕型難以發現的案例。血中或尿中的酮體不是該高不高，就是一直可偵測到酮體。教授給了我們兩個啟發，第一個，就盛行率而言，permanent ketosis 應該先考慮 SCOT，這個酵素將酮體 acetoacetate 轉化為 acetoacetyl-CoA，如非這個酵素的問題，應該往下一個酵素的缺陷討論(T2 deficiency, mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency)，它將 acetoacetyl-CoA 轉化成 acetyl-CoA。此外，這類病人雖是酮體代謝的問題，但像是上面兩種疾病，與 HMG-CoA Lyase，仍需稍加限制蛋白質至每日 1.5-2.0g/kg。平常在書看到但因為臨床難以診斷，還是要複習才不會遺漏這種罕病。

另外菲律賓學者把基因大數據應用在常見的心血管疾病當中亦值得一提。學者 Eva Maria 將菲律賓 1412 患有心血管疾病的民眾，就 aspirin-resistance, ACE inhibitor-induced coughing, clopidogrel resistance, statin-responsiveness, ARB responsiveness 分組，用 NGS 看不同的 polymorphism 是否產生特異性。OR>2.5 或<0.4 定義為有意義。

接下來的 Symposium 請到一位從未見過的兒牙醫師 Piranit Kantaputra 演講從牙齒畸形回推可能的基因疾病。例如說腎臟的 calcinosis 同樣會出現在牙槽；如果一個病人既耳聾又有 globodontia (球形臼齒)，那可能是 otodontal syndrome。有 2-3%的人口有

pediatric-shaped lateral incisor，這是個 minor anomaly，一種輕度的 hypodontia，常見於 WNT10A variant，如果是罕見的突變型，可至 Congenital maxillary lateral incisor agenesis；若是 multiple anomalies formation 巨大乳齒+ learning disability，要想到 Ekman-Westborg-Julin syndrome (GFPT1, AD)…… 等等。精采到人類遺傳學會理事長馬偕林主任都希望下次在台灣的研討會可以找他來演講了。

時間很快到五點，我收拾包包，從容赴第四會議室。我的時間是 5:31-5:43，我報的是 26 個典型甲基丙二酸、5 個 B12 合成不良型的甲基丙二酸和 4 個丙酸血症的台灣經驗。其中我們團隊的病人多半接受換肝手術，台大病人則未必換肝。結果顯示換肝的病人智力高非換肝 10 分左右。美國的文獻也指出未換肝的病人，終其一生住院等等的花費，較換肝的病人多 58 萬美金。因為換肝可解除大多數酸血症發作，但日後仍可能會有神經、腎臟衰竭的問題，故有些國家會採取更激進的肝-腎聯合移植。在完成這次研究的同時，真的十分感謝榮總有堅強的移植外科團隊。我是四個報告當中唯一得到全場掌聲的。

晚上再次受邀參加大會 Gala Meeting，邀請 10 位泰國當地的唐氏症小朋友們跳舞。大會還特別提供他們免費飯店住宿，因為我次日在飯店電梯有遇到其中一位小朋友。晚餐前我們先將第一天的海報撤下來，再換了五張海報以備次日展出。

第二天的會議議程也十分精采，在第三次 Plenary Session，Dr. Yoichi Matsubara 提到關於罕病的幾個謬論，首先是罕病只能拯救少數人、無法獲利。實際上，只要有一個罕病療法問世，往往十分賺錢，而且在許多國家包括台灣，受到罕藥法的保護，治療可以較一般用藥更快取得核可。

Dr. Matsubara 提到四個研究罕病，最後反倒造福大眾的例子。第一個例子為 familial renal glucosuria，它是自體隱性遺傳疾病，病人會在尿中出現一般正常人不會有的糖份。早在 1969 年 Elsas et al. 即有 10 案例的報告(J Clin Invest. 1969 Oct; 48(10): 1845 - 1854)，在 2000 年時，這個致病基因(*SLC5A2*)被 Santer 找出來(J Inher Metab Dis 23:178,2000)，2005 年起，好幾個研究團隊想到此疾病與糖尿病的關係，若是糖尿病的病人可以經由尿液把過高的血糖排除，一則可以降低血糖，一則可以減少胰島素抗性，間接減少心血管等併發症(Diabetes Metab Res Rev 21: 31 - 38, 2005)。於是，針對 SGLT2 專一的 inhibitor 就這樣發明出來了，並且於 2013 年獲得 FDA 核可。

第二個例子是 Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)，由同名的基因 *PCSK9* gene 所轉譯。最早在部份非裔美國人發現他們的低密度膽固醇(LDL)極低

(10~20mg/dl)，後來在 2003 年找出是這個基因缺陷，使得該酵素無法有效分解 LDL receptor，所以細胞較常人表現出更多的受器，可將更多的 LDL 帶入細胞中，從而降低心血管中風機率。2015 年，針對該酵素研發的抗體由 FDA 通過，藉由抑制 LDL 受器分解，達成降低血中總膽固醇與低密度膽固醇的效果。

Osteopetrosis(骨質石化症，俗稱大理石寶寶)是因為不成熟骨骼的蝕骨作用缺陷，無法正常成為成熟的骨骼，又分別為發病較晚的自體顯性，與比較惡性、嬰兒或子宮內即有症狀的自體隱性型。自體隱性的致病基因為 *TNFSF11*，它製造 RANKL-蝕骨細胞上的一個 ligand。Ligand 不正常則蝕骨細胞無法活化。結果就有廠商研發出它的抗體 Denosumab，利用暫時抑制蝕骨細胞的活性改善骨質疏鬆症(osteoporosis)。

最後的例子是研究 ADA (adenosine deaminase) deficiency 的學者 Beutler 和 Carson。ADA 缺陷會造成 DNA 無法合成，同時妨礙 purine salvage pathway，升高的中間產物對於不成熟的淋巴球有毒性，會造成 SCID (severe combined immunodeficiency)。1983 年，這兩位學者發表用 2-Chlorodeoxyadenosine (CdA)，一種可抵抗 ADA 分解的嘌呤衍生物，可以毒殺 T 淋巴芽細胞，後來商業化稱 Cladribine®，成功研發新的口服化療藥。

中午有陳烜崇院士的特別演講，提到龐貝等溶小體疾病用藥的發展史，引用了牛道明主任與楊佳鳳醫師關於龐貝症治療的文章，也覺得備感榮幸。

週六，我還利用班機前的空檔，參加了本屆會議的會後會(18th LSD Symposium)。聽了日本學者用影像和病理切片分析龐貝氏症與其他肌肉失養症的演講。

三、心得

這是亞太地區的遺傳年會，連續兩屆參加，可以看到東南亞國家雖在新生兒篩檢和病人全人照護上與台灣仍有一大段差距，但差距已在縮小中。會場舞台旁可見中華民國國旗，或許一部份是創立主席陳烜崇院士之故，但更多是台灣各機構學者的努力。地主國泰國投稿和出席率皆十分踴躍，甚至會場上還看到還在學的學生擔任志工或出席，也可看出當地此次舉辦活動的用心和向下發展的決心。

四、建議事項

此一年會主要協辦國都是東南亞國家，他們的新生兒篩檢許多在起步中，我們的技術其實可以協助至少溶小體疾病方面的代收代檢，也算是為政府新南向政策努力。目前已與越南簽署備忘錄，協助診斷法布瑞氏症的病人。

附錄

圖一：大會舞台可見我國國旗飄揚，熱淚盈眶



圖二：大會介紹溶小體疾病的研究先驅，牛道明主任赫然在列。



圖三：報告照片



圖四：報告完畢接受來賓提問。

