

# 出國報告（出國類別：開會）

## 參加阿茲海默氏症國際會議(AAIC2016)

服務機關：台北榮民總醫院

姓名職稱：主治醫師傅中玲

派赴國家：加拿大多倫多

出國期間：2016年7月23日至2016年7月30日

報告日期：2016年8月8日

## 摘要 (含關鍵字)

此次赴加拿大多倫多參加 2016 年的阿茲海默氏症國際會議，這是每年一度失智症最大和最重要的國際會議，我在會議中發表了我們最近的一個研究發現：“神經元分揀蛋白相關的受體基因 (SORL1) 和漢人阿茲海默氏症有關聯”。經由內吞途徑回收類澱粉蛋白前身對於調節類澱粉  $\beta$  的產生佔重要角色。神經元分揀蛋白相關的受體基因 (SORL1) 最近被發現與幾個遲發性阿茲海默氏症 (AD) 研究有關聯。本研究的目的是測試台灣漢人的遺傳效應。我們一共招募 798 阿茲海默氏症病患，157 例輕度認知障礙病患和 401 認知完好老人對照者。八個單核苷酸多態性(SNP) SORL1 和 APOE  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  等進行基因分型。所有參與者都接受簡易精神狀態檢查(MMSE)評估，阿茲海默氏症和輕度認知障礙病患則接受進一步完整的認知測驗評估。我們用 Haploview 軟體作單倍型分析。結果發現 SORL1 rs1784933 與阿茲海默氏症風險顯著相關，GG 基因型和阿茲海默氏症風險的 OR 是 0.78， $P = 0.008$ 。調整了年齡，性別和 APOE  $\epsilon 4$  等後，rs1784933 仍是阿茲海默氏症的獨立預測因子(調整  $P = 0.004$ )。SORL1 rs1784933 也很明顯是輕度認知障礙病患的保護因子( $OR=0.69$ ， $P = 0.012$ )，並且在其他變量調整後也顯著(調整  $P = 0.013$ )。有趣的是，非同義 SNP rs2298813 導致在空泡蛋白分選域氨基酸從蘇氨酸到丙氨酸置換顯著與輕度認知障礙病患 ( $OR = 0.49$ ， $P = 0.003$ ) 相關聯。單倍型分析並未產生更顯著的效果。此外，沒有任何認知測試的是有關 SORL1 rs1784933 基因型。我們的研究顯示，SORL1 基因多態性可能會改變在漢人阿茲海默氏症和輕度認知障礙病患罹病的風險。

關鍵字：阿茲海默氏症、失智症、SORL1、基因

## 目次

一、目的	3
二、過程	3
三、心得	5
四、建議事項	5

## 一、目的

參加 2016 年阿茲海默氏症國際會議，和國際學者交流，並發表台灣阿茲海默氏症病人的臨床研究發現。

## 二、過程

我於 7 月 23 日晚間搭機到加拿大多倫多參加會議，抵達時已是晚上遇到許多台灣與會的醫師和作失智領域學者，大家都是舊識，於機場敘舊，十分開心。

阿茲海默氏症國際會議是目前國際上最大的阿茲海默氏症會議，幾乎所有從事阿茲海默氏症研究的醫師或是學者都會與會。阿茲海默氏症隨著人口的老化，已成為一重要的公共衛生和醫療議題。但是藥物的發展卻一直未能突破，這幾年的會議都是以診斷和生物標記為主，希望不久的將來於治療上能有突破。

此次會議由 7 月 24 日開始，共有四天半的會議，其中獲得很多的新知。我將重要的部分報告如下：

### (1). Modifiable risk factors can help build resilience to age-related cognitive decline

過去研究顯示環境中有很多的阿茲海默氏症的危險因子，此次會議有更多研究發現改善這些危險因子可以改變認知功能退化。良好的教育和複雜的工作可以對抗不健康的飲食和小血管疾病對所帶來的不利影響。從事勞心工作的律師、老師、社工和醫師比勞力的勞工們不易產生腦部的白質病變。

### (2). Mild behavior impairment (MBI)

除了智能有輕度智能障礙外，此次會議也提出了失智者可能於失智早期就有行為問題，稱為輕度行為障礙 mild behavior impairment (MBI)。也提出了一個新的量表，MBI checklist (MBI-C)，共有五類行為供臨床醫師判斷病人是否已有早期徵候。該症狀至少出現 6 個月(連續出現或間斷出現)，此五類行為包括(1)興趣、動機及內在驅力、(2)心情及焦慮、(3)延遲滿足，控制行為、衝動、食慾及回報的能力、(4)遵守社會常規、合適禮儀、得體及同情心和(5)強烈的執念及感官體驗。目前正在測試這個量表是否可供臨床使用。這是一個新的觀念，也是我們可以探索的方向。

### (3). Gender and Alzheimer disease

最近的研究發現性別於阿茲海默氏症的研究上扮演許多有趣的角色。如男性阿茲海默氏症的患者於解剖研究發現生前被誤診的比例比女性高。罹犯阿茲海默氏症的男性在此研究中比女性年輕、教育程度高，表現也較不典型，侵犯海馬迴的程度也比較低。年齡和性別二者會有交互作用。有一研究顯示對於 APOE4 基因的風險似乎也可能男

女有別。另一起解剖研究發現診斷為阿茲海默氏症的病患中 11%是錯的，而非診斷為阿茲海默氏症的病患中 11%是阿茲海默氏症患者。

#### (4). 阿茲海默氏症新的藥物研究

因為類澱粉方向的藥物治療於阿茲海默氏症在最近幾年都已失敗收場，因此這次報告的藥物臨床試驗已轉向為 tau 為主要的方向。其中有一個 phase 1 tau vaccine 和一個 phase 3 anti-tau 的臨床試驗結果都還不錯。這個第三期的藥物試驗 LMTM(TauRx Therapeutics, Ltd.)目前用於輕到中度的阿茲海默氏症患者，初步分析於一小群患者可以顯著有益於認知和日常生活功能，腦萎縮也比較慢。但是需要更大規模的研究來證明其療效。另外有一 phase 2b 臨床試驗是 receptor for advanced glycation end-products (RAGE) 機轉藥物 T3D-959 from T3D therapeutics company 結果也還不錯。不過之前 RAGE 藥物 TTP488 phase 2 臨床試驗結果很差,副作用大,用藥組還退步，因此不知道 T3D-959 最後結果是否比較好，仍待觀察。

#### (5). 人類誘導型多潛能幹細胞 (iPSC) 於阿茲海默氏症的研究

因為我們的科技部計畫牽涉到類似的研究，因此我對於此類題目很有興趣。其中 Dylan Kwart 團隊因為阿茲海默氏症老鼠模型有 Triple transgenic mouse，他們認為越多突變，和野生型差異越大，因此就做了 Triple knock-in iPSC (APP/PSEN1/MAPT)，然後進一步證實 Triple knock-in human neurons 會過度分泌 Abeta，是一個成功的模型。另外 Oxford Stem cell Institute 也報告他們如何作出 Macrophage or microglia iPSC，此技術很有助於我們阿茲海默氏症神經發炎的研究，值得進一步發展。

#### (6). 我發表的論文摘要

經由內吞途徑回收類澱粉蛋白前身對於調節類澱粉  $\beta$  的產生佔重要角色。神經元分揀蛋白相關的受體基因 (SORL1) 最近被發現與幾個遲發性阿茲海默氏症 (AD) 研究有關聯。本研究的目的是在測試台灣漢人的遺傳效應。我們一共招募 798 阿茲海默氏症病患，157 例輕度認知障礙病患和 401 認知完好老人對照者。八個單核苷酸多態性 (SNP) SORL1 和 APOE  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  等進行基因分型。所有參與者都接受簡易精神狀態檢查 (MMSE) 評估，阿茲海默氏症和輕度認知障礙病患則接受進一步完整的認知測驗評估。我們用 Haploview 軟體作單倍型分析。結果發現 SORL1 rs1784933 與阿茲海默氏症風險顯著相關，GG 基因型和阿茲海默氏症風險的 OR 是 0.78， $P = 0.008$ 。調整了年齡，性別和 APOE  $\epsilon 4$  等後，rs1784933 仍是阿茲海默氏症的獨立預測因子 (調整  $P = 0.004$ )。SORL1 rs1784933 也很明顯是輕度認知障礙病患的保護因子 (OR=0.69， $P = 0.012$ )，並且在其他變量調整後也顯著 (調整  $P = 0.013$ )。有趣的是，非同義 SNP rs2298813 導致在空泡蛋白分選域氨基酸從蘇氨酸到丙氨酸置換顯著與輕度認知障礙病患 (OR =0.49， $P = 0.003$ ) 相關聯。單倍型分析並未產生更顯著的效果。此外，

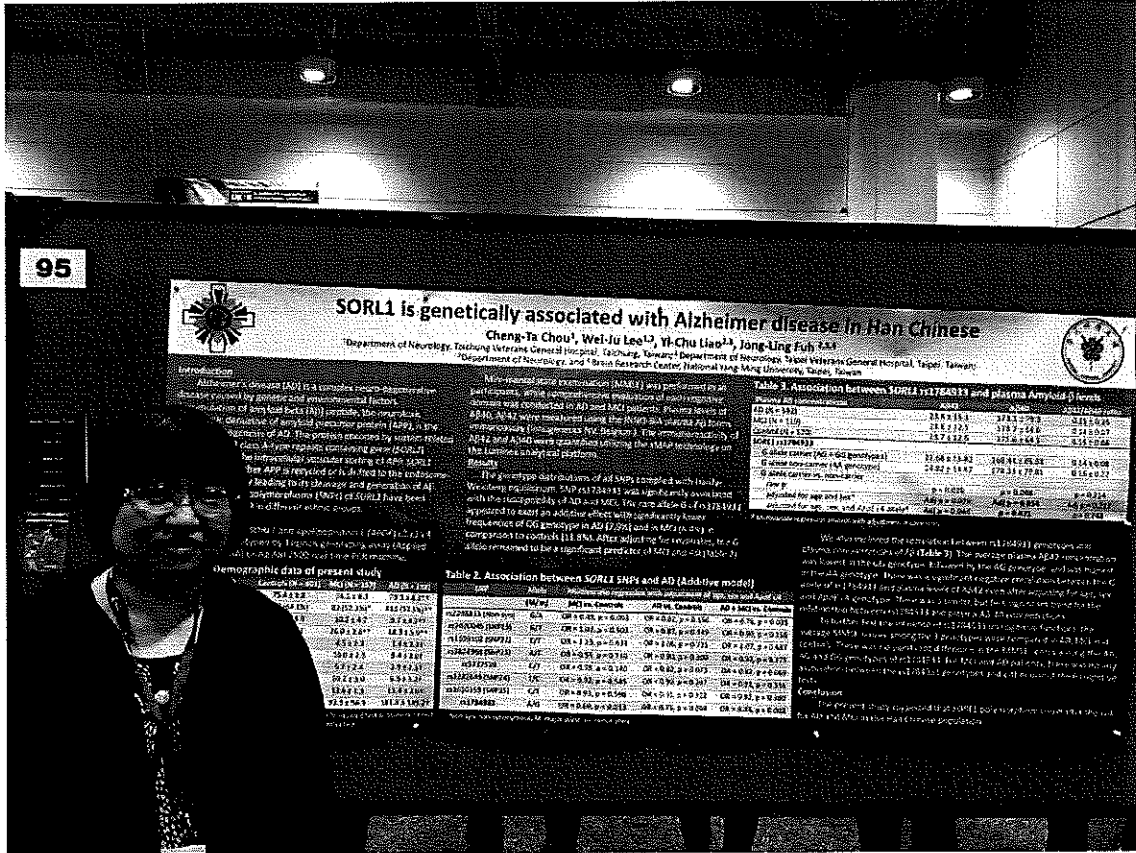
沒有任何認知測試的是有關 SORL1 rs1784933 基因型。我們的研究顯示，SORL1 基因多態性可能會改變在漢人阿茲海默氏症和輕度認知障礙病患罹病的風險。

### 三、心得

此次會議最大的收穫是證實了阿茲海默氏症雖然目前月來越多的證據顯示改變生活型態是可以減少失智的發生。治療的方向目前，已轉向 tau 和其他的機轉。早期的行為異常和性別的議題都值得我們進一步研究和關注。

### 四、建議事項

- (1). amyloid PET 於本院才剛開始發展，而其他的 PET 可能會成為重要的神經科工具，我們應把握契機發展。正確的診斷分類對於研究十分重要。
- (2). 阿茲海默氏症的基因研究進一步深入探討。
- (3). 阿茲海默氏症神經發炎的機轉是我們未來想要努力的方向。
- (4). 考慮發展 MBI checklist (MBI-C)



95

### SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease in Han Chinese

Cheng-Ta Chou<sup>1</sup>, Wei-Ju Lee<sup>1,2</sup>, Yi-Chu Liao<sup>3,4</sup>, Jong-Ling Fuh<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Taichung Veterans General Hospital, Taichung, Taiwan; <sup>2</sup>Department of Neurology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan; <sup>3</sup>Department of Neurology, and <sup>4</sup>Brain Research Center, National Yang Ming University, Taipei, Taiwan; <sup>5</sup>Department of Neurology, and <sup>6</sup>Brain Research Center, National Yang Ming University, Taipei, Taiwan

**Introduction:** Alzheimer's disease (AD) is a complex neurodegenerative disease caused by genetic and environmental factors. The mutation of amyloid beta (Aβ) peptide, the neurotoxic derivative of amyloid precursor protein (APP), is the hallmark of AD. This protein encoded by human APP gene is highly conserved among species. APP is synthesized in the cytoplasm and is then transported to the endosome. APP is recycled or is directed to the endosome. APP is cleaved by amyloid precursor protein (APP) and APP have been identified as AD risk factors.

**Methods:** We performed a genome-wide association study (GWAS) in Han Chinese AD patients and controls. The association of SNPs with AD was tested using the PLINK software. The association of SNPs with AD was tested using the PLINK software. The association of SNPs with AD was tested using the PLINK software.

**Results:** We identified a significant association between SNPs and AD. The association of SNPs with AD was tested using the PLINK software. The association of SNPs with AD was tested using the PLINK software.

**Conclusion:** We identified a significant association between SNPs and AD. The association of SNPs with AD was tested using the PLINK software. The association of SNPs with AD was tested using the PLINK software.

**Demographic data of present study**

Group	N	Age (mean ± SD)	AD (n, %)
AD	121	73.3 ± 7.2	121 (100%)
Controls	121	73.3 ± 7.2	0 (0%)
Total	242	73.3 ± 7.2	121 (50%)

**Table 2. Association between SORL1 SNPs and AD (Additive model)**

SNP	Allele	OR (95% CI)	p-value
rs229413	G	1.42 (1.18, 1.71)	0.0008
rs229413	A	0.71 (0.58, 0.87)	0.0023
rs229413	GG	1.00	
rs229413	GA	1.42 (1.18, 1.71)	0.0008
rs229413	AA	0.71 (0.58, 0.87)	0.0023

**Table 3. Association between SORL1 rs229413 and plasma Amyloid β levels**

Group	n	Mean ± SD	p-value
AD	121	118.5 ± 32.1	0.0008
Controls	121	118.5 ± 32.1	0.0008