

出國報告（出國類別：國際會議）

參加 2018 年泛亞洲肌萎縮性側索硬化症治療
與研究聯盟國際研討會

International conference of Pan-Asian
Consortium for Treatment and Research in
ALS (PACTALS) 2018 心得報告

服務機關：臺北榮總神經醫學中心

姓名職稱：醫師兼科主任

派赴國家：韓國

出國期間：2018/7/19-2018/7/22

報告日期：2018/8/13

摘要

感謝 PACTALS 2018 籌備委員會的邀請及相關費用的補助及醫院的支持，讓我有機會參加2018年7月20日至7月21日在韓國首爾由 Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS)所舉辦的2018年國際學術研討會(PACTALS 2018)。這是自2014年 PACTALS 成立以來第一次舉辦的國際學術研討會，因而主辦單位戰戰兢兢，表現得可圈可點。此會議為期兩天，除了邀請亞洲各國的專家對於運動神經元疾病的各自研究進行報告外，也邀請了兩位國際知名的專家進行 keynote 演講。一是 Massachusetts General Hospital 的神經科主任 Merit E. Cudkowicz 教授，講題為 ALS Treatments: 2018 breakthroughs；另一是 Houston Methodist Neurological Institute 的 Prof. Stanley H. Appel，講題為 Suppressing Neuroinflammation: Cell-Based Therapy in ALS。主辦的漢陽大學 Prof. Seung Hyun Kim 也就他們包括 intrathecal autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells 治療 ALS 等研究發表演講。同時，我也有幸就 The Genetic Spectrum of ALS in Taiwan 為主題，在大會中發表演說。在參加這個會議中，瞭解了亞洲各國對於 ALS 研究與治療處置的現況整體，仍是澳洲日韓遙遙領先，他們對於 ALS 許多的研究方式包括全國性有系統完整的登錄與生體樣本的收集，基礎研究者的積極投入，政府對於 ALS 病友的完善福利支持，有許多地方都值得國內神經學界參考。

關鍵字: 肌萎縮性側索硬化症、運動神經元疾病、ALS、genetic spectrum

目次

一、 目的	第 4 頁
二、 過程	第 6 頁
三、 心得	第 7 頁
四、 建議事項（包括改進作法）	第 9 頁
附錄（發表海報）	第 10 頁

一、目的

肌萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)是因為中樞神經系統中運動神經元細胞漸進性廣泛性退化而發生的疾病，進而導致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，但病患最後都會因肌肉無力而導致吞嚥咳痰及呼吸困難，而無法維持生存。除了少部分病患會併發額顳型失智症(frontotemporal dementia; FTD)外，大部分病患的智能及感覺能力都是大致完好的；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，台灣病人發病後的平均餘命常為五年左右，但許多病人在發病後的一兩年就嚴重喪失日常生活能力，甚至發生吞嚥困難、無法言語、以及呼吸衰竭需呼吸器來支持呼吸功能，而目前尚無能逆轉病情的藥物。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。

我大概從八年前起開始對 ALS/MND (MND：運動神經元疾病) 的基因研究開始感到興趣。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。ALS 的研究在近年來有連續重大突破，每年都有重要的致病基因被發現，如 *TARDBP* (2008)、*FUS* (2009)、*C9ORF72* (2011 年底)、和 *TBKI* (2015)、*CCNF* (2016)、和 *ANXA11* (2017) 等基因，進而幫助深入瞭解 ALS 的細胞分子致病機制，同時也提供家族性 ALS 病患切確的分子診斷。我們在近幾年內，也跟隨國際的腳步對我們族群內 288 位不具有親屬關聯的 ALS 病友進行 *SOD1*, *TARDBP*, *FUS*, *OPTN*, *VCP*, *UBQLN2*, *SQSTM1*, *PFN1*, *HNRNPA1*, *HNRNPA2B1*, *MATR3*, *TBKI*, *CCNF* 和 *ANXA11* 等基因的突變分析；其中，54 餘位 ALS 病友，佔所有 ALS 病友的 18.9% 的致病突變

都能被明確地找出來。由於我們這一系列的研究在世界各族群同領域的研究中算是較早期完成的，因而能在 2011-2018 連續發表六篇研究論文於神經醫學及老年醫學領域中名聲頗佳的 Neurobiology Aging 雜誌上。

PACTALS (Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS 是在 2014 年由澳洲與亞洲各國 ALS 的研究者與病友團體所共同成立以推動提升 ALS 的治療與研究的聯盟組織。而 PACTALS 2018 是 PACTALS 組織第一次舉辦的正式國際學術會議，由南韓首爾漢陽大學 Prof. Seung Hyun Kim 團隊所主辦。我有幸能被大會邀請就 The Genetic Spectrum of ALS in Taiwan 為主題，在大會中發表演講。同時，參加 PACTALS 2018 的目的也是為了瞭解亞洲鄰近各國對於 ALS 研究與治療處置的現況整體，希望能夠作為我們在 ALS 領域臨床照護與學術研究者的良好借鏡。

二、過程

感謝 PACTALS 2018 籌備委員會的邀請及相關費用的補助及醫院的支持，讓我有機會參加 2018 年 7 月 20 日至 7 月 21 日在韓國首爾由 Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS) 所舉辦的 2018 年國際學術研討會(PACTALS 2018)。此次會議是由南韓首爾漢陽大學 Prof. Seung Hyun Kim 團隊主辦，此研討會為期兩天，除了邀請亞洲各國的專家對於運動神經元疾病的各自研究進行報告外，也邀請了兩位國際知名的專家進行 keynote 演講，同時也有一個時段介紹亞洲各國 ALS 的病友團體。其中，我個人認為特別精彩的演講如下：

1. ALS Researches toward The Stratified and Personalized/Precision Medicine. 由南韓首爾漢陽大學 Prof. Seung Hyun Kim 主講。
2. Suppressing Neuroinflammation: Cell-Based Therapy in ALS 由 Houston Methodist Neurological Institute 的 Prof. Stanley H. Appel 主講。
3. ALS Treatments: 2018 breakthroughs 由 Massachusetts General Hospital 的神經科主任 Merit E. Cudkowicz 教授主講。
4. JaCALS Registry Based Therapeutic Research in ALS 由日本名古屋大學 Gen Sobue 教授主講。

而我同時也介紹了臺灣 ALS 基因研究的現況。我們在 286 位彼此不具親屬關連的 ALS 病人中完成了 18 種 ALS 致病基因的檢測，發現 18.9% 的 ALS 病人帶有致病基因突變，包括 71.4% 的家族性 ALS 病人以及 9.8% 的散發性 ALS 病人。我們的研究在此相關主題研究中算是比較完整了，因而引起部分與會者的興趣與提問。

三、心得

由於目前ALS尚未有令人滿意的治療方法，在這次會議中，我最感興趣的是關於ALS的細胞治療。南韓首爾漢陽大學Prof. Seung Hyun Kim團隊長年研究ALS的幹細胞治療，近年來也完成了運用自體骨髓細胞衍生的間葉幹細胞intrathecal注射的方式來進行ALS的臨床試驗，而成功地商品化此幹細胞治療，由CORESTEM公司推出名為NEURONATA-R的產品，而在南韓被准許運用於治療ALS。此產品運用艱難複雜的方式來嘗試克服幹細胞治療中樞神經退化疾病的兩大難處。一是運用病人本身的骨髓細胞誘導產生治療使用的間葉幹細胞，以避免在使用異體細胞治療過程中所發生的免疫排斥反應。另一是運用intrathecal injection的方式減少治療使用的幹細胞與中樞神經系統間的距離。能完成這兩事項是非常昂貴的，而治療的效果如何呢？在6個月的治療期間，接受NEURONATAR幹細胞治療組病人的revised ALS functional rating scale (ALSFRS-R)平均退步了3.1分而控制組退步了6.48分，兩者有顯著的差異($p=0.0027$)，這表示NEURONATAR幹細胞治療雖然無法逆轉但可以延緩ALS疾病的進程。ALSFRS-R量表有12個項目，主要評估口咽、肢體、與呼吸功能，症狀由最重到最輕的分數範圍為0-48分。而與去年五月美國FDA所核准的ALS新藥Edaravone (Radicava)相比較，療效如何？Edaravone在為期24週的第三期臨床試驗中，所招募的受試者是較初期的ALS病人，Edaravone治療組病人的ALSFRS-R平均退步了5.01分而控制組退步了7.5分，兩者有顯著的差異($p=0.0013$)。由ALSFRS-R數據上看來，NEURONATAR的療效似乎與Edaravone差不多或些微好一點，但沒有戲劇性的改良。值得注意的是，兩個臨床試驗都是挑選病症較輕的ALS病人進行試驗。在台灣，ALS病人半年ALSFRS-R的退步分數平均是9.5分。

為什麼ALS幹細胞治療的療效有限呢？因為它的治療機制目前被研究發現是藉由免疫調節而產生抗發炎效果，以及藉由幹細胞分泌神經滋養因子。很明顯的，這樣的治療方式是減輕運動神經元退化過程中的collateral damage以及效果不確定的運動神經元細胞滋養，而非真正能釐清運動神經元退化的機制並正面阻止它。目前現正使用的ALS藥物也是因為相同的因

素而療效有限，Riluzole是減低運動神經元過度興奮，進而阻止因此現象所伴隨的神經毒性；而Edaravone是抗氧化劑，藉由減輕運動神經元退化過程中所伴隨的氧化壓力而減緩ALS病程。這些藥物都無法逆轉ALS的臨床症狀。由於幹細胞與Riluzole及Edaravone機轉不同，也許可以合併使用，但價格將是天價，而效果可能也是有限。

我覺得真正能開發出有明顯療效的治療方式可能最早將發生是在因基因突變而致病的ALS病人中。因為此類病人疾病的發生因由清楚，在疾病的早期應仍有機會藉由基因治療的技術發展，來糾正突變基因的分子致病機制。

四、 建議事項（包括改進作法）

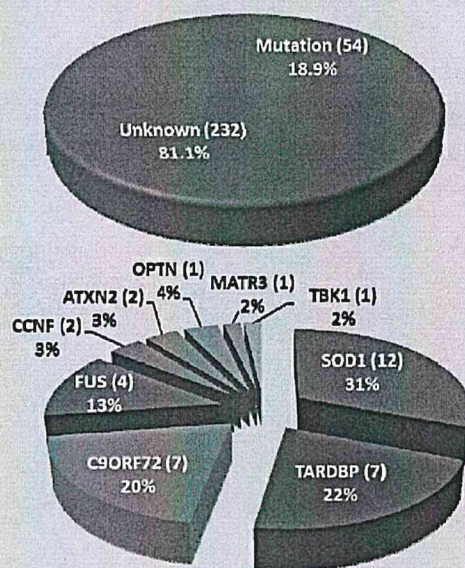
近年來對於神經罕見疾病治療的研究越來越興盛，基因治療與幹細胞治療是發展的兩大主流。但是基因治療由於機制清楚，相關技術不斷演進，近年來以逐漸成熟。目前已經可以成熟地應用基因治療來治療的神經罕見疾病包括：家族性類澱粉神經病變、脊髓肌肉萎縮症、裘馨氏肌肉萎縮症等。而因 SOD1 或 C9ORF72 等基因突變所導致的 ALS 的基因治療藥物試驗也正在臨床試驗中。也就是說，在不久的未來，這些基因突變相關的疾病，都很可能能被治療。這是一個新的藥物治療時代的開始，相同的治療原理未來勢必會衍生出許多不同的臨床應用，我們應該要積極熟悉這個領域。

附錄 (會議相關相片紀錄及演講重點 slide)



Mutational spectrum of ALS in Taiwan

Gene	FALS + SALS (286)	
	Number	Mutation
SOD1	17 (5.9%)	T137R(6), L8V(1), G10A(1), G16A(1), G16S(1), G37R(1), F64S(1), D83N(1), G85R(1), L106F(1), C111Y(1), G138E(1)
TARDBP	12 (4.2%)	M337V(5), S375G(3), G348V(1), G376D(1), N378D(1), I383V(1)
C9ORF72	11 (3.8%)	GGGGCC repeat expansion (11)
FUS	7 (2.4%)	H517D(4), R521H(2), R520C(1)
CCNF	2 (0.7%)	S222P(1), S352R(1)
ATXN2	2 (0.7%)	32 and 33 CAG repeats
OPTN	1 (0.3%)	L494W(1)
MATR3	1 (0.3%)	A72T(1)
TBK1	1 (0.3%)	R444X(1)
Total	54 (18.9%)	



None in VCP, UBQLN2, SQSTM1, PFN1, HNRNPA1, HNRNPA2/B1, CHCHD10, TUBA4A, ANXA11.