

# 出國報告（出國類別：開會）

## 參加阿茲海默氏症國際會議(AAIC2019)

服務機關：臺北榮民總醫院

姓名職稱：科主任傅中玲

派赴國家：美國洛杉磯

出國期間：2019年7月13日至2019年7月20日

報告日期：2019年7月22日

## 摘要 (含關鍵字)

此次赴美國洛杉磯參加 2019 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。我們的海報論文題目是「Peripheral Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 Expression Is Associated with the Cognitive Decline in Early Dementia Due to Alzheimer's Disease」。

TREM2 可調節活化的小膠質細胞，並且可能與阿茲海默氏症的認知下降相關。根據不同的疾病階段，對於澱粉樣蛋白清除的小膠質細胞活化反應的動態變化可能是保護性或破壞性效應。我們招募了具有正常認知，輕度認知障礙和早期阿茲海默氏症的受試者。所有受試者均接受功能評估和神經心理學測試。我們測量 TREM2 mRNA 和可溶形式的 TREM2 (TREM2alt) mRNA 的表現量。我們分析了 3 組中 TREM2 mRNA 表現量的差異以及 TREM2 mRNA 表達與認知之間的關聯。我們總共招募了 58 名正常認知受試者，48 名輕度認知障礙受試者和 68 名阿茲海默氏症患者。正常認知，輕度認知障礙和早期阿茲海默氏症的受試者的平均年齡分別為  $72.4 \pm 7.2$ ,  $74.8 \pm 7.2$  和  $77.8 \pm 7.4$  歲。正常認知，輕度認知障礙和早期阿茲海默氏症的受試者中 APOE carrier4 載體狀態的百分比分別為 19%，14.9% 和 35.3%。單分子變異數分析顯示阿茲海默氏症組 TREM2 mRNA 表現量高於輕度認知障礙組 ( $p = 0.034$ ) 和正常認知組 ( $p = 0.018$ )。阿茲海默氏症組 TREM2alt mRNA 表現量高於 MCI ( $p = 0.006$ ) 和 NC ( $p = 0.011$ ) 組。TREM2 mRNA 表現量與迷你精神狀態檢查分數之間的相關性分析顯示阿茲海默氏症患者呈正相關 (TREM2 mRNA, spearman's rho = 0.302,  $p = 0.01$ ; 調整後  $p = 0.02$ ，根據年齡，性別和 APOE 攜帶者狀態進行調整; TREM2alt mRNA, spearman's rho = 0.375,  $p = 0.002$ ; 調整後  $p = 0.03$ ，調整年齡，性別和 APOE 攜帶者狀態)，但在輕度認知障礙和正常認知受試者中沒有顯著結果。與輕度認知障礙和正常認知受試者相比，早期阿茲海默氏症患者 TREM2 和 TREM2alt mRNA 表達增加表明 TREM2 和 TREM2alt mRNA 表達可能與阿茲海默氏症發病機制有關。當患者惡化至阿茲海默氏症早期時，將觸發 TREM2 的外周表達。TREM2 在早期阿茲海默氏症患者中的功能可能具有保護作用。

關鍵字：阿茲海默氏症、失智症、TREM2、輕度認知障礙

## 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 2019 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 13 日晚間搭機到美國洛杉磯參加會議，抵達時已是晚上，第二天就開始會議。本來預定的航班是 7 月 13 日早上抵達，但是因為長榮航空罷工事件，我原本的航班被取消，改成晚上抵達的班機。7 月 18 日中午會議結束，我順道到舊金山探望在美國念書的兒子，也遊覽了舊金山市區和柏克萊大學，20 日返回台灣，結束了這次的會議行程。

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，今年共有接近 6000 名學者、醫師、相關臨床及研究人員參加。發表研究主題相當廣泛，涵蓋阿茲海默症，其他失智症，老化，以及長期照護等。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，這次會議主要的重心是在早期診斷和生活型態的改變如何能降低失智的風險。

此次會議由 7 月 14 日開始，共有四天半的會議，其中獲得很多的新知。之前有會前會，因為整體會議的時間太長，所以我沒有參加會前會，只參加會議。此次會議也和很多過去熟識的學者見面，蒙南加大 Helena Chui 教授邀請到她家吃晚餐，和她討論研究和教學上的一些問題。也和 UC Irvine 的伍壯國醫師吃飯，請教關於住院醫師工時的美國狀況。也和賓州大學的王立三教授討論關於阿茲海默氏症基因研究的合作事宜。

我將此次會議重要的部分報告如下：

### (1).生活型態和失智研究

在今年的大會上，不少研究聚焦於生活習慣和失智的研究。University of Exeter 一個跨國研究分析了 196383 名 60 歲以上英國成年人資料，發現根據 polygenetic risk score 阿茲海默症的遺傳傾向高族群，降低失智風險中 32% 與健康生活方式有關。基因風險高，生活方式又不健康者，失智機率則提高幾達三倍。而且遺傳因素和健康生活方式是獨立的，不關遺傳的風險如何，健康生活方式都可以降低失智風險。Rush University 研究則發現只要有不吸菸、規律運動、飲食健康、飲酒適量、從事刺激大腦活動等五大良好生活習慣，與只有一項前述習慣或什麼都不做的人相比，罹患阿茲

海默症風險降低 60%。此次也有一些團隊提出研究證實空氣汙染的確會增加阿茲海默氏症和其他失智症的風險。UCSF 團隊也提出重度吸菸對青壯年的認知功能有影響，而且早到 40 多歲就已呈現。

## (2). 性別和阿茲海默氏症

最近幾年失智症和性別的關係，這個題目很受到關注，於 AAIC 大會上類似的題目很多。女性罹患失智症的風險比男性高出 2 倍。有些人認為這是女性壽命比較長的關係，所以罹患率自然就高，也有人認為這跟停經後女性荷爾蒙降低有關，不過都因為缺乏實質證據而無法得知確切原因。今年美國 **Vanderbilt University** 的研究發現男女性腦中的 Tau 蛋白擴散方式是否不一樣。經過正子斷層照影 (PET) 後，團隊發現罹患輕度認知障礙時，男女 Tau 纏結方法截然不同，並推測這可能是因為性別關係，所以變異 Tau 蛋白擴散速度不一樣。邁阿密大學團隊也提出與阿茲海默症有關的 11 種性別特別基因，這些基因會在人體產生不同程度的風險或是反抗，其中團隊尤其關注男性 MCOLN3 和 CHMP2B 基因，以及女性的 CD1E 和 PTPRC 基因。MCOLN3 和 CHMP2B 可調節內吞作用，進一步減少腦中的病變 Tau 蛋白與澱粉斑塊堆積，降低罹患阿茲海默風險；CD1E 和 PTPRC 則是免疫反應基因，受刺激後會產生一系列反應以排除抗原性異物。這項研究或許證明了阿茲海默症跟性別特殊基因、遺傳學有關。洛杉磯加州大學研究發現，不管有沒有生兒育女，若女性在 16~50 歲時工作賺錢，相較於從未工作的女性，晚年時的記憶力都比較好，若從沒賺錢過，記憶惡化速度最快。這些研究都十分有趣。

## (3). 血液生物標記

血液生物標記也是這次大會的熱門議題。目前，有越來越多的方法可以檢測血中的微量物質，因此血中 amyloid beta、tau 和 neurofilament light 都有機會成為阿茲海默氏症的生物標記。這次有許多團隊都有類似的研究。我們之前也做過 amyloid beta 和 neurofilament light 的相關研究，也許可以再做進一步的相關研究。

## (4). 壁報論文報告

我們的海報論文題目是「Peripheral Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 Expression Is Associated with the Cognitive Decline in Early Dementia Due to Alzheimer's Disease」。

TREM2 可調節活化的小膠質細胞，並且可能與阿茲海默氏症的認知下降相關。根據不同的疾病階段，對於澱粉樣蛋白清除的小膠質細胞活化反應的動態變化可能是保護性或破壞性效應。我們招募了具有正常認知，輕度認知障礙和早期阿茲海默氏症的受試者。所有受試者均接受功能評估和神經心理學測試。我們測量 TREM2 mRNA 和可

溶形式的 TREM2 (TREM2alt) mRNA 的表現量。我們分析了 3 組中 TREM2 mRNA 表現量的差異以及 TREM2 mRNA 表達與認知之間的關聯。我們總共招募了 58 名正常認知受試者，48 名輕度認知障礙受試者和 68 名阿茲海默氏症患者。正常認知，輕度認知障礙和早期阿茲海默氏症的受試者的平均年齡分別為  $72.4 \pm 7.2$ ,  $74.8 \pm 7.2$  和  $77.8 \pm 7.4$  歲。正常認知，輕度認知障礙和早期阿茲海默氏症的受試者中 APOE carrier4 載體狀態的百分比分別為 19%，14.9% 和 35.3%。單分子變異數分析顯示阿茲海默氏症組 TREM2 mRNA 表現量高於輕度認知障礙組 ( $p = 0.034$ ) 和正常認知組 ( $p = 0.018$ )。阿茲海默氏症組 TREM2alt mRNA 表現量高於 MCI ( $p = 0.006$ ) 和 NC ( $p = 0.011$ ) 組。TREM2 mRNA 表現量與迷你精神狀態檢查分數之間的相關性分析顯示阿茲海默氏症患者呈正相關 (TREM2 mRNA, spearman's rho = 0.302,  $p = 0.01$ ; 調整後  $p = 0.02$ ，根據年齡，性別和 APOE 攜帶者狀態進行調整; TREM2alt mRNA, spearman's rho = 0.375,  $p = 0.002$ ; 調整後  $p = 0.03$ ，調整年齡，性別和 APOE 攜帶者狀態)，但在輕度認知障礙和正常認知受試者中沒有顯著結果。與輕度認知障礙和正常認知受試者相比，早期阿茲海默氏症患者 TREM2 和 TREM2alt mRNA 表達增加表明 TREM2 和 TREM2alt mRNA 表達可能與阿茲海默氏症發病機制有關。當患者惡化至阿茲海默氏症早期時，將觸發 TREM2 的外周表達。TREM2 在早期阿茲海默氏症患者中的功能可能具有保護作用。

### 三、心得

最近幾年因為 Alzheimer disease 的診斷走上 ATN classification，不是需要做 PET 或是腦脊髓液的檢查才能完成此分類。台灣在這方面落後國外甚多，而 PET 檢查所費不貲，ligand 取得困難，國內醫藥品查驗中心法規嚴格，審查時間非常長，且不易通過，因此造成失智症的研究在台灣落後國外甚多。目前比較可行的方式，一個失智病人如果需要用 PET 做分類，需要兩個 PET 加上 MRI，費用應該在十萬元以上，因為台灣的研究經費不高，所以腦脊髓液的研究應該比較可行。我們在血液生物標記方面已有相當的成果，如果能加上腦脊髓液的檢查做分類，應該可以使得研究可以更上一層樓。

因為失智症的治療一直都沒有進展，但是越來越多的研究顯示健康的生活型態可以預防失智症。對於民眾的衛教部分可以再針對此點加強。

國際合作是目前很流行的方式，但是需要雙方互惠，才能有進一步的發展。國際會議是很好的建立網絡和尋求合作的機會。希望可以有機會加入國際阿茲海默氏症基因研究。

### 四、建議事項

1. molecular imaging 的費用很高，但是目前很多中樞神經系統疾病需要用到，希望能

想法減少相關費用和不必要的行政流程，促成 molecular imaging 可以在本院和台灣蓬勃發展。

2. 加強失智症的衛教
3. 國際交流，促成合作，提升研究的質和量。

全文完