

109 年罕見疾病防治工作補助計畫成果

補助國立成功大學醫學院附設醫院等 10 項計畫，各補助計畫依罕見疾病別所占經費比例如圖 1、各研究領域所投入之經費比例如圖 2。各補助計畫及機構名稱詳如表 1（含成果摘要）。

總經費 896 萬

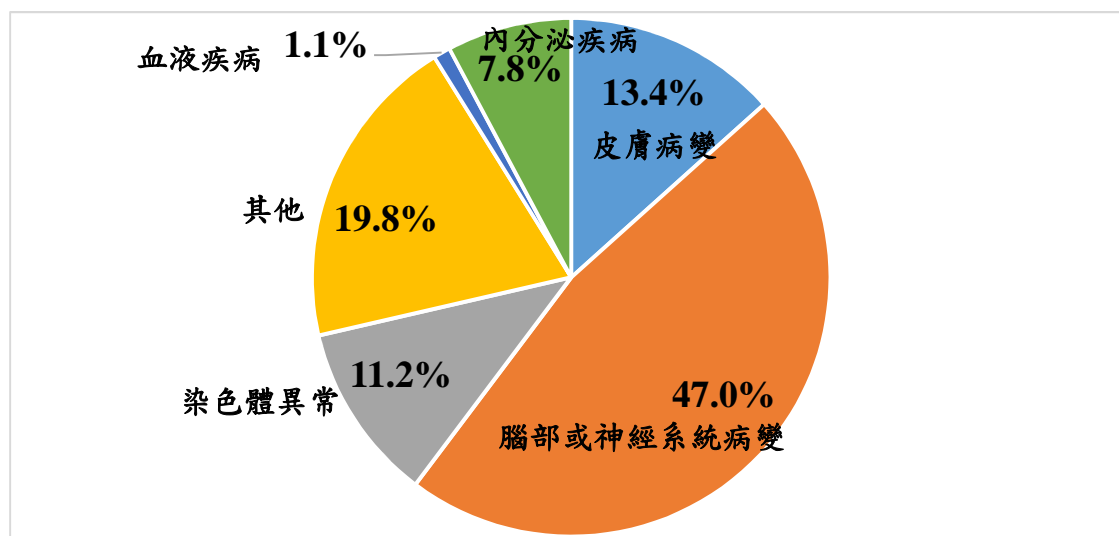


圖 1 各補助計畫依罕見疾病別所占經費比例

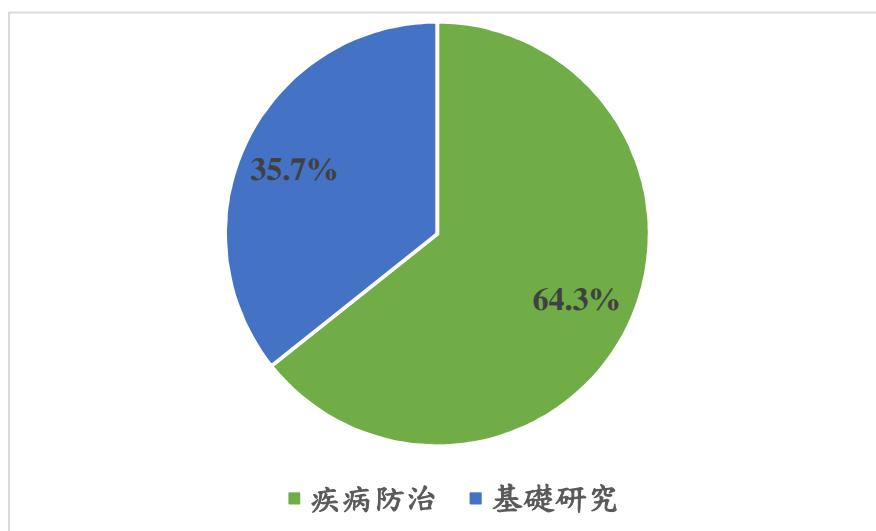


圖 2 各研究領域所投入之經費比例

表 1、109 年罕病補助計畫及執行機構

編號	受補助單位	主持人	計畫名稱
1	國立成功大學醫學院附設醫院	許釗凱醫師	建立台灣遺傳性表皮鬆解水泡病（泡泡龍）基因病理診斷與治療照護中心
2	臺北榮民總醫院	鄭彥甫醫師	建立神經纖維瘤症候群第二型基因治療模型
3	國立臺灣大學	蔡力凱醫師	肌萎縮側索硬化症(ALS)之世代研究與模式建立-第二年
4	臺灣大學醫學院附設醫院	吳振吉醫師	建立罕見症候群型遺傳性聽損之誘導型多能幹細胞實驗平台：以BOR 症候群、HDR 症候群、Wolfram 氏症候群、及 ADOA 症候群為中心
5	奇美醫療財團法人奇美醫院	林秀娟醫師	罕見疾病社區支持及長期照護網絡-模式初探、社區宣導與人員培訓試辦
6	運動神經元疾病病友協會	李宜中醫師	台灣本土肌萎縮性側索硬化症之致病突變篩檢、自然病史分析與基因遺傳研究
7	海洋性貧血協會	盧孟佑理事長	輔導海貧病友朝正向自我認同活動計畫
8	小胖威利病友關懷協會	蔡立平醫師	普瑞德威利氏症候群專業照護能量提昇暨疾病宣導計畫
9	罕病基金會	林炫沛董事長	罕見疾病防治及藥物法實施 20 周年宣導計畫
10	長庚大學	康宏佑教授	探討小分子藥物對於治療脊髓延髓性肌肉萎縮症的潛力及其作用機轉

計畫名稱：建立台灣遺傳性表皮鬆解水泡病（泡泡龍）基因病理診斷與治療照護中心

機構及主持人：國立成功大學醫學院附設醫院許釗凱醫師

<p>研究成果摘述</p>	<ul style="list-style-type: none">■ 接續 108 年的研究，本團隊共完成了 70 位 EB 病人（來自 45 個 EB 家族）的全外顯子定序、桑格定序、臨床表現紀錄、電子顯微鏡、螢光免疫染色。■ 61 位病人之中共有 20 位 EBS 的病人、6 位 JEB 的病人、以及 44 位 DEB 的病人。此 70 位病人共有 60 個致病突變。包含 27 個未被報導過的新穎突變。這些突變分別位於 <i>KRT5</i>, <i>KRT14</i>, <i>PLEC</i>, <i>COL17A1</i>, <i>LAMA3</i>, <i>LAMB3</i>, <i>ITGB4</i>, <i>COL7A1</i> 等基因上。■ 依據 2020 世界 EB 診斷標準，將所有病人重新分類至 35 個次分型中。除了常見的次分型之外，70 病人也包括了 10 位以多處癢疹表現之顯性失養型 EB 病人。■ 成立「泡泡龍暨皮膚遺傳罕病特別門診」，每個月第一、三週星期四上午開診，分別由皮膚科許釗凱醫師及杜威廷醫師共同看診；同時段另有成功大學國際傷口修復與再生中心的心理學博士李貽峻老師及家醫科王信柔醫師一同處理病人問題。每次服務約 5-6 人次病人。截至 7/20 底共 66 人次。■ 建立 EB 多科別整合性照顧團隊，包含眼科洪嘉鴻醫師、胸腔外科顏亦廷醫師、小兒科蔡孟哲醫師、神經內科孫苑庭醫師、婦產科暨遺傳諮詢郭寶麟醫師、遺傳中心潘慧萍護理師、耳鼻喉科李苡路、牙科顏郁芬醫師、心臟內科許志新醫師、整形外科李曜洲醫師、營養部呂忻瑾營養師等團隊。
---------------	--

- EB 病人新穎療法或藥物 off-label use，包含以 dupilumab 治療失養型 EB 病人之搔癢感、以類固醇貼布治療失養型 EB 病人之癢疹等。
- 在以具突變回復細胞層片治療隱性失養型泡泡龍病患方面，已取得纖維母細胞層片製備之 GTP 核准函，及成大醫院 IRB 核准證明。已篩選三位病人中，有一位病人的皮膚有出現突變回復現象。目前先以正常皮膚實驗製備細胞層片測試流程。
- 英文期刊：
 - (1) Wei-Ting Tu (杜威廷), Peng-Chieh Chen (陳芄潔), Ping-Chen Hou (侯秉宸), Hsin-Yu Huang (黃信奮), Jing-Yu Wang (王景玉), Sheau-Chiou Chao (趙曉秋), Julia Yu-Yun Lee (李玉雲), John A McGrath (國外作者), Ken Natsuga (國外作者), Chao-Kai Hsu (許釗凱), Plectin Missense Mutation p.Leu319Pro in the Pathogenesis of Autosomal Recessive Epidermolysis Bullosa Simplex, Acta Dermatovenereologica, 2020 Jul 29.
doi:10.2340/00015555-3600.
網址：<https://doi.org/10.2340/00015555-3600>
 - (2) Murrell DF, Lucky AW, Salas-Alanis JC, Woodley DT, Palisson F, Natsuga K, Nikolic M, Ramirez-Quizon M, Paller AS, Lara-Corrales I, Barzegar MA, Sprecher E, Has C, Laimer M, Bruckner AL, Bilgic A, Nanda A, Purvis D, Hovnanian A, Murat-Sušić S, Bauer J, Kern JS,

Bodemer C, Martin LK, Mellerio J, Kowaleski C, Robertson SJ, Bruckner-Tuderman L, Pope E, Marinkovich MP, Tang JY, Su J, Uitto J, Eichenfield LF, Teng J, Aan Koh MJ, Lee SE, Khuu P, Rishel HI, Sommerlund M, Wiss K, Hsu CK, Chiu TW, Martinez Multidisciplinary care of epidermolysis bullosa during the COVID-19 pandemic-Consensus: Recommendations by an international panel of experts. *AE. J Am Acad Dermatol.* 2020 Oct;83(4):1222-1224.

網址：[https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(20\)32195-2/pdf](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)32195-2/pdf)

(3) Wong TW, Yang CC, Hsu CK, Liu CH, Yu-Yun Lee J. Transplantation of autologous single hair units heals chronic wounds in autosomal recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A proof-of-concept study. *J Tissue Viability.* 2020 Nov 7:S0965-206X(20)30135-2.

網址：
<https://doi.org/10.1016/j.jtv.2020.11.002>

<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本研究闡明台灣中等至嚴重型 EB 病人的基因突變。根據這些突變，我們得以為病人選擇合適的治療方法，如使用生物製劑 dupilumab 治療隱性失養型 EB 和顯性癢疹型失養性 EB、使用全身性見大黴素治療具有無義突變的 EB 病患等、使用細胞層片治療隱性失養型 EB 病人、使用 losartan 治療隱性失養型 EB 等等。 ■ 本研究在找出致病突變的同時，也能出具參考性質之報告，作為病人遺傳諮詢使用。成大醫院已和彰化基督教醫院合作，幫助一個家庭產下無病症的後代。 ■ 本研究綜合電子顯微鏡檢查、螢光免疫染色檢查、及突變分析結果，來幫病人分型，方能達到 95% 以上之診斷率。因此，我們建議 EB 新病人，或是未有確定診斷的 EB 舊病人，都能同時接受以上檢查。成大醫院皮膚部很樂意提供相關幫助。
<p>研究之限制或不足處</p>	<ul style="list-style-type: none"> ■ 因擔心會影響後續保險，部分病症較輕的病人並不願意被通報罕見疾病或申請重大傷病證明。 ■ 對於疾病狀況較輕的病人，我們會出具診斷書，說明此疾病輕微時只會影響到皮膚，避免病人其它方面保險權益受損。是否申請重大傷病則在我們說明相關權益及利弊後，由病人自行決定是否通報。此外，我們也會盡力說明通報罕見疾病對 EB 防治之遺傳之重要性。 ■ 在部分病人身上，可能有多處皮膚均少有破損過。然而，要證實是否有出現突變回復現象必須仰賴切片。部分病人對於接受多個切片意願較低。這也影響了部分計畫的進行。

	<p>■ 對於部分 EB 病人，特別是接合型及顯性失養型病人，電子顯微鏡及顏光免疫染色常常不足以得出正確診斷，而需綜合電子顯微鏡檢查、螢光免疫染色檢查、及突變分析結果，配合有經驗的醫師解讀，才能得到正確診斷。</p>
--	--

計畫名稱: 建立神經纖維瘤症候群第二型基因治療模型

機構及主持人: 臺北榮民總醫院鄭彥甫醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>神經纖維瘤(Neurofibromatosis, NF)為遺傳疾病，也是一種政府公告之罕見疾病。主要分為兩型，其中第二型 NF2 發生率較低(約 1/33000-50000)，其基因缺陷發生在第 22 對染色體(22q12.2)，NF2 基因包含 13 個 exon，對應的蛋白質產物為 schwannomin(又稱 merlin)。其腫瘤位置主要位於中樞神經，尤其最常發生在頭部兩側的聽神經纖維瘤(acoustic neuroma, 又稱 vestibular schwannoma)，患者約於 18-24 歲左右發病。</p> <p>本研究建立聽神經瘤基因治療的手術方式，並嘗試針對 NF2 基因變異鼠進行基因治療。首先測試多種術式，將具內耳親和性的新式腺相關病毒投予至胚胎鼠及初生鼠的內耳。初步的研究結果指出，於初生鼠時期經由卵圓窗途徑給予病毒，在前庭神經元(vestibular ganglion)的轉染效果最好，顯示此手術途徑是最適合進行神經纖維瘤症候群症候群第二型之基因療法。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>目前 NF2 並沒有有效的生物性療法，且對 NF2 聽神經瘤基因表達與分子層面的調控所知仍然不多，故個人化的藥物發展或基因治療仍受諸多限制，僅能視其腫瘤的大小及是否影響聽力，而決定是否進行外科手術切除瘤，並定期以核磁共振追蹤，同時監測聽力、語言能力以及脊髓是否受損等。本研究目的發展神經纖維瘤症候群第二型之基因治療，針對最常見之聽神經瘤，以新式腺相關病毒局部投予至動物模型，以發展並驗證神經纖維瘤症候群症候群第二型之基因療法，以作為手術、放射線治療或藥物治療以外的新式替代療法。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>由於今年初 COVID-19 疫情的緣故，在引進國外基因轉殖鼠方面有所耽誤，Postn-Cre 小鼠在七月底從美國 Jackson lab 動物中心進到台灣，Mf2flox/flox 則是在十月底從日本 Riken 動物中心進到台灣，以致於計畫進行時程有所延誤。</p>

計畫名稱:肌萎縮側索硬化症(ALS)之世代研究與模式建立(第二年)

機構及主持人:台灣大學蔡力凱醫師

研究成果摘述

肌萎縮側索硬化症 (ALS)的臨床表現由於具有高度的多元性,針對 ALS 病患詳細地釐清其疾病亞型和臨床表現,對臨床照護及致病機制的解悉有所助益,而建立 ALS 的細胞及動物模式對未來 ALS 之基礎研究具有決定性的影響。本期末成果報告包含五大面向,即 ALS 世代研究、SOD1 突變病患之篩檢及治療、ALS NRIP 研究、ALS iPS 細胞及神經興奮性研究,茲分述如下:

(1)ALS 世代研究

依最新 ALS 診斷標準,目前已收集病患共 86 人,平均年齡為 63.16 歲,男性佔 46 人 (53.5%)。目前我們已有 70 位 ALS 病患已進行初步之基因分析,其中包含 3 位病患具有 C9ORF72 突變,2 位病患有 SOD1 基因突變,而另 3 位病患各分別有 FUS、TARDBP 及 OPTN 基因突變。

(2)SOD1 突變病患之篩檢及治療

在我們的 ALS 世代研究中有 2 位患者具有 SOD1 基因突變。由於我們團隊將有機會加入近期一個新的 ALS 基因治療國際臨床試驗,其利用 SOD1 antisense oligonucleotide (BIIB067)治療尚未有症狀的 SOD1 基因突變之 ALS 患者,因此我們正對上述病患家屬進行基因突變的篩檢。

(3)ALS NRIP 研究

我們近期發現肌肉中的 NRIP 可經由刺激 myogenin 的表現而健全神經肌肉交界,進而反向支持運動神經元的存活中,故 NRIP 在神經肌肉單元中扮演了重要角色。另進一步發現,SOD1 基因突變的 ALS 模式小鼠,其肌肉和脊髓內的 NRIP 蛋白質表現皆異常偏低,這可能暗示, NRIP 可能是 ALS 的一個治療標的。因此我們正以 AAV-NRIP 進行 NRIP 於 ALS 小鼠的基因治療。

(4)ALS iPS 細胞

一位 ALS 患者帶有異常增加的 C9orf72 基因(G4C2) 六核苷酸重複擴張序列增加 我們後續以此 ALS 病患之血

	<p>液白血球，製成 ALS 之誘導多功能幹細胞。並經驗證該細胞之增生及分化能力，其可作為 ALS 之細胞模式。此結果已刊登於 2020 年 Stem Cell Research 期刊。</p> <p>Han-Yi Lin , Li-Kai Tsai , Yu-Che Cheng , Huai-En Lu , Ching-Ying Huang , Patrick C.H. Hsieh , Chin-Hsien Lin.</p> <p>Generation of a human induced pluripotent stem cell (iPSC) line (IBMS-iPSC-048-05) from a patient with ALS and parkinsonism having a hexanucleotide repeat expansion mutation in C9orf72 gene.Stem Cell Research,Volume 44, April 2020, 101734. 網址如下： https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32151952/</p> <p>(5)神經興奮性研究</p> <p>目前我們已有 35 人接受過神經興奮性研究，其中有 10 位接受二次檢查的追蹤，初步顯示 ALS 病人間，甚至同一位病人前後二次檢查也呈現高度的變異性。為了單純化病因，我們嘗試先在 SOD1 G93A 突變的 ALS 模式小鼠進行長期的神經興奮性研究追蹤，並對我們目前能掌握的一位 SOD1 突變的病人進行定期的 NET 檢測。初步可發現 SOD1 G93A mice 和 SOD1 突變的 ALS 病患的 NET，經過病程的變化，有些許相似的部分。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>(1)大多數的 ALS 病患在診斷為 ALS 後，病況呈現持續惡化，病人多希望能及早接受各種具潛力的治療，甚至希望能加入臨床試驗。台灣過去在 ALS 領域的能見度較低，希望未來結合臨床和基礎的研究下，可以提高醫界及生技產業對台灣的重視，甚至引進相關臨床試驗進入台灣。</p> <p>(2)ALS 基因治療的臨床試驗(SOD1 及 C9ORF72 antisense oligonucleotide)正如火如荼的進行中，未來若成功顯示部分具基因突變的患者可有效獲得基因治療的益處，則建議能補助所有 ALS 病患及具突變病人的家屬的基因檢查費用，除了幫助遺傳諮詢的進行，更有機會讓更多 ALS 病患接受治療。</p> <p>(3)以個人病患經歷，了解到病患出院轉入安養中心或呼吸照護中心後，由於照護人手有限，病人的生活品質可</p>

	<p>能非常不理想。政府的長照政策亦應思考如何讓罕見疾病患者在生命後期時，如何能相對獲得較好的醫療照護。</p> <p>(4)本研究為了建立完整的 ALS 世代研究，因此將所有的 ALS 病人進行基因篩檢，由文獻回顧資料(Taylor et al, Nature, 2016)可知，約有 5-10 的 ALS 病患屬於家族遺傳性 ALS，其中約 55%可找到突變基因；而於其它非家族遺傳性 ALS 的病人中，約 12%可找到突變基因。故綜合而言，ALS 病人約有 6.7%可找到突變基因。未來若因成本考量，欲提高基因確診率，可考慮(1)只篩檢具 ALS 家族病史的病人或只篩檢較年輕的 ALS 病患；(2)若未來證實 ALS 基因治療的療效，如 SOD1 antisense oligonucleotide，則可考慮僅針對單一基因進行篩檢。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>(1)原計劃希望能收集 ALS 病患達 120 位，但最終僅收集到 86 位。由於 ALS 為罕見疾病，病人的多寡非臨床實際所能控制。本計劃顧慮到收案有所不足，因此將研究重心多移至基礎研究，以小鼠實驗增加研究的深入性及未來的可應用性。</p> <p>(2)部分病人不願意接受本計劃所建議的所有檢查，如腦脊髓液檢查及電生理檢查等。病人雖接受加入計劃，但仍保有是否接受相關檢查的自主性，因此無法強迫病人接受所有測試及檢驗。</p>

計畫名稱:建立罕見症候群型遺傳性聽損之誘導型多能幹細胞實驗平台：

以 BOR 症候群、HDR 症候群、Wolfram 氏症候群、及 ADOA 症候群為中心

機構及主持人:台大醫院吳振吉醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>本計畫主要目標為應用近年發展完備之「誘導型多能幹細胞」(iPSCs)培育技術,建立具人類基因背景之研究平台成果簡述如下:</p> <p>一、罕見症候群型病人之篩選:針對Wolfram氏症候群及ADOA症候群篩選出一病人,確定病人聽力表現型並進行次世代基因定序確定變異點位。</p> <p>二、罕見症候群型病人iPSCs之建立:以前項確定基因變異點位之病人之血球細胞,培育出帶有Wolfram氏症候群之<i>WFS1</i> c. 2051C>T及DOA症候群<i>OPA1</i> c. 1414 T>C 變異點位之iPSC細胞株。</p> <p>三、應用基因編輯技術建立完整 iPSC 實驗平台:針對完成培育之 Wolfram 氏症候群之 <i>WFS1</i> 基因 iPSC 細胞株及 DOA 症候群 <i>OPA1</i> 基因 iPSC 細胞株,根據其個別序列設計出 CRISPR/Cas9 所需之質體系統設計,完成專一性 sgRNA 之設計與測試,目前正持續對 iPSC 進行篩選,期能成功編輯出正確基因序列。在成功篩選到正確細胞之前,本平台亦可使用自中研院 iPSC 核心採購之 Healthy donor 之 iPSC 做為實驗對照組。因此本實驗平台實際上已可運作後續篩藥或機制研究無礙。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>此計畫建立之 iPSC 細胞實驗平台將可用以研究相關「症候群型遺傳性聽損」之致病機制,並可進行各種藥物篩選、毒性測試、細胞治療、或是基因編輯等實驗,研發新型治療策略,以期未來能進一步治療病人。甚者,iPSCs 本身具有的無限分化的能力,更使其將來適合應用作為一研究涵蓋多種組織器官之症候群疾病之有力工具。</p>

<p>研究之限制或不足處</p>	<p>iPSC 細胞帶有完整人類甚至特定病人之基因背景，極適合篩選與發展個人精準化治療之手段，然一株細胞只對應一個點位，且針對特定細胞類型進行之機制研究尚需先進行特定之誘導培育工作，成本及人力花費較為高昂。</p>
------------------	---

計畫名稱:罕見疾病社區支持及長期照護網絡-模式初探、社區宣導與人員
培訓試辦

機構及主持人:奇美醫療財團法人奇美醫院林秀娟醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>建構罕見疾病完整照護網絡需要政府及民間各項資源的通力合作。我國對於罕見疾病照護相當努力並已有良好成果，但是過去以來醫療資源集中在以急重症治療為主的醫學中心，科際整合及全人照護仍待加強。病友離開大醫院後，在地照護的可近性與連續性仍不足，有待結合醫療、長照、社福體系及社區等在地資源形成支持網絡。本計畫為建構完整的罕見疾病照護網絡，檢視罕見疾病照護現況，擬連結醫療、長照、社福及社區資源，以彌補目前在連續性完整性的不足。</p> <p>實施方法與步驟包括：(1)探討罕見疾病照護支持網絡模式：召集學者專家及實務工作者進行專家會議，制定發展模式及工作策略；(2)人員培訓：針對基層醫護人員及長期照顧服務人員等不同需求發展教育模式及教材；(3)社區支持網絡:進行罕見疾病宣導與社區志工座談；(4)選定試辦場域與試行宣導教育模式。</p> <p>本計畫盤點目前國內醫療、長照及社福各項網絡及資源，訪談專家及病友，進行長照人員及社區志工培訓(已執行專家會議5場、社區志工座談3場及罕見疾病長期照護教育7場);並以四例罕見疾病個案整合照顧之實際經驗，提出罕見疾病由預防保健至安寧緩和各階段完整照護之概念架構圖，並就整合照護的運作模式提出策略建議。</p>
<p>研究成果對罕見疾病照護或防治之應用或建議</p>	<p>罕見疾病由預防保健至安寧緩和各階段完整照護之概念架構圖，並就整合照護的運作模式提出策略建議：</p> <p>一、落實急性住院期多科整合照護及出院準備服務： 罕見疾病個案除了於急性期給予及時診斷、治療、通報等處置之外，並須同時對於心理、社會、靈性各面向給予關注協助。對於需要後續長期照護者，可透過出院準備服務結合居家醫療及長照體系。</p> <p>二、罕見疾病個案管理師擔任協調聯繫角色： 可比照國民健康署目前之「罕見疾病照護服務計畫」，設置罕見疾病個案管理師，賦予協調聯繫角色並加予訓練，以個案及家庭為中心連結各職類專業人員並進行外展運作，包括落實出院準備服務、</p>

	<p>垂直或水平整合連結醫療及長照網絡。</p> <p>三、建置罕見疾病跨領域整合照護溝通平台： 目前國民健康署已有設置罕見疾病資訊管理系統，未來或可基於此系統建構「跨領域整合照護溝通平台」，讓照護團隊成員「以個案為中心」溝通討論提供整合照護。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>一、今年度因(COVID-19)疫情關係，導致社區宣導與人員教育訓練辦理有困難。</p> <p>二、建構罕見疾病完整照護網絡需要政府及民間各項資源的通力合作，本計畫盤點目前國內醫療、長照及社福各項網絡及資源，並就雲嘉南區罕見疾病案例做試行；但各地區因城鄉差距及醫療資源分佈不均將影響實際運作方式，須因地制宜。</p>

計畫名稱:台灣本土肌萎縮性側索硬化症之致病突變篩檢、自然病史分析
與基因遺傳研究

機構及主持人:中華民國運動神經元疾病病友協會李宜中醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>本計畫本年度新招募 40 位肌萎縮性側索硬化症 (ALS)病友，25 位為男性 15 位為女性，平均受試年齡為 58.13 ± 11.0 歲 (37-78 歲)，而平均發病年齡為 56.3 ± 10.6 歲 (36-76 歲)。8 位病友的起始發病部位是口咽 (bulbar-onset) 而 32 位病友是從肢體部位開始發病。五位病友帶有致病基因突變，三位為 <i>C9ORF72</i> GGGGCC 六核苷酸序列重複擴增，一位帶有 <i>TARDBP</i> p. S375G 突變，以及一位帶有 <i>SOD1</i> p. T137R 突變。本年度新招募的病友中，15 位病友為上半年所招募，已接受兩次相隔半年的 ALSFRS-R 追蹤評估。這 15 位病友 ALSFRS-R 的第一次評估總分為 37.6 ± 4.8 分，而第二次評估總分為 27.8 ± 11.4 分。本計畫在近四年內截至目前為止，總共招募了 164 位 ALS 病友。其中 95 位男性 69 位女性，平均受試年齡為 57.2 ± 12.1 歲 (23-88 歲)，而平均發病年齡為 54.6 ± 12.3 歲 (15-83 歲)，發病到確診平均時間為 21.1 ± 19.2 月。其中共有 20 位病友發現致病基因突變，其中 9 位帶有 <i>C9ORF72</i> GGGGCC 六核苷酸序列重複擴增，6 位帶有 <i>SOD1</i> 突變，2 位帶有 <i>FUS</i> 突變，3 位帶有 <i>TARDBP</i> 突變。截至目前為止，我們長期追蹤的 ALS 病友當中已經有 95 位 ALS 病友接受三次以上評估，而這些數據顯示我們族群 ALS 病友第一年 ALSFRS-R 退步的分數平均約 11.4。</p>
---------------	--

<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>本研究隨著收案人數的增加而能逐漸釐清臺灣 ALS 的臨床特性，包括平均發病年齡為 54.6 歲，男女比為 1.38:1，平均症狀發生到確診為 21.1 月，約 7.3% 的病友曾因病症接受脊椎手術，約 8% 的病友有 ALS 家族病史，至少 12% 的臺灣 ALS 病友帶有常見的致病基因突變。另外，運用滿分為 48 分國際通用的 ALSFRS-R 來評估病友，能定量描繪台灣本土 ALS 的自然疾病嚴重程度的演變情形。95 位病人接受評估後第一年 ALSFRS-R 退步的分數平均約 11.4，此退步分數已足以發生明確的肢體殘障。這些發現可作為台灣進行 ALS 照護或防治的重要參考資訊以及日後臨床藥物試驗的重要基礎資料。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>本研究最大的限制是樣本數不大，ALS 為一罕見疾病，要迅速招募到許多病友並不容易。我們將會持續進行 ALS 病友的招募評估與追蹤，預計再兩年時間，將會有超過百名病友的追蹤超過兩年，所得到的相關資料將能較完善地幫助建立 ALS 在台灣的臨床特性及自然病史等重要資訊，並能提供分析影響 ALS 病情進展因素的機會。</p>

計畫名稱:109 年輔導海貧病友朝正向自我認同活動計畫

機構及主持人:社團法人台灣海洋性貧血協會盧孟佑理事長

<p>研究成果摘述</p>	<p>本案本年度實施海貧病友、家屬照護方案主要成果為： (1)照顧宣導講座共完成 6 場次、107 人參與。透過講座的辦理，使病友及家屬們獲得照護知識、技能的更新。 (2)19 位健康及社會心理高風險之個案介入個別身心輔導 149 人次、146 篇輔導過程紀錄及 3 篇結案紀錄；南、北區完成 8 次團體督導會議，共 74 人次參加。 (3)同儕支持團體完成 6 次、18 小時，共 48 人次參加。 (4)自我認同、自立的部份：針對需個別輔導 18 歲以上海貧病友及參與同儕支持團體者以”自我認同評估表”評估介入前、後的差異，於輔導/參加團體前自我認同度平均 3.3 分(N=17、滿分 5 分)、輔導/參加團體後平均 3.5 分，整體自我認同度有稍稍提升；而以”自立生活評估表”評估介入前、後的差異，共 18 位病友，部份成員在食物烹調 (2 位)、家務維持 (2 位)、洗衣服 (3 位)、使用電話能力 (1 位) 及服用藥物方面 (2 位) 仍需協助或提醒才能完成，其他成員在自立生活方面程度較無明顯問題。 (5) 自我健康監測管理競賽活動，協會病友使用線上 Web 系統服藥打卡、輸血治療及各項檢驗值記錄者有 94 位，而參與自我健康監測競賽報名者至 109 年 11 月底，共 39 位病友申請(其中有 36 位提供完整資料)，有 82 % (32 位) 病友血液鐵質控制在理想值內，血色素維持在 9.0-10.0gm/%以上者佔 83.3%(30 位)，其中 41.70% (15 位)維持在 10 gm/%以上，醣化血色素 41.7%(5/12)維持在 7.5%以下。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<ol style="list-style-type: none">1. 自我健康監測管理」活動，使病友了解自己健康狀況，感受身體狀況的進步與改變，提升執行此行為之自我效能，定期輸血、血色素穩定維持大於 10gm/%，並養成每日排鐵之習慣，促使病友「血鐵蛋白」下降，疾病能有效的控制。2. 透過照顧宣導講座讓病友、家屬除了可以了解目前併發症相關預防及治療外，適逢今年排鐵劑更換新劑型，藉由講座分享全國病友(研究結果)的使用狀況並討論，讓大家更清楚副作用之因應，進而提升服藥遵從性。3. 今年將病友對自我認同、自立為本方案優先要協助與

	<p>解決的，但發現病友們因疾病與長期要治療的關係，在自我認同程度上較弱，雖經介入協助、輔導但改變有限，是需持續加強的部份。</p> <p>4. 英文期刊： Lu MY, Chang HH, Li HY, Lin KH. Ets. Iron Overload Associated Endocrine Dysfunction Leading to Lower Bone Mineral Density in Thalassemia Major. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2020 Jan; 105(4). 網址如下：https://doi.org/10.1210/clinem/dgz309</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>需輔導之個案分佈各年齡層、不同階段，且各有不同層面的問題，且今年因遇上新冠肺炎疫情影響，除了深入關懷個案外，一般服務個案亦因疫情而增加了不同的問題與需求，如提供防疫相關資訊，故仍需持續充實自我專業知能，才能持續輔導更多需要關懷與協助的病友與家庭，以舒緩或解決個案面對的困難與挫折。</p>

計畫名稱:普瑞德威利氏症候群專業照護能量提昇暨疾病宣導計畫

機構及主持人:社團法人中華民國小胖威利病友關懷協會蔡立平醫師

<p>研究成果摘述</p>	<p>一、普瑞德威利氏症候群因其病徵之特殊與罕見，除了基本的醫療照護外，對於病友本人與家庭更帶來許多日常生活的困難，而坊間各類服務或醫療較難依其個別需求提供支持，故本計劃期以系統化之研究與方案執行，達到培訓專業人力資源、強化家庭照護知能、拓展服務家庭、促進社會關注等目標，並摘述各主要子方案之執行成果如下：</p> <p>二、照護實務論壇：</p> <p>(一)邀請醫療、特殊教育、長期照護、社會福利等專家與實務工作者進行主題講座，同時邀請第一線照護人員分享期照護策略與經驗，並以綜合討論促進各參與者相互交流。</p> <p>(二)參與者共 88 人次，其中病友家長與專業人員各占 45%與 48%；參與者對於各講題與論壇整體規劃反應正向，並提出希望未來能辦理類似活動，並擴大邀請外地人員參與。</p> <p>三、種子專業照護人員培訓：</p> <p>(一)邀請醫療專家、社工、特教老師、病友家長等人員，對於一線照護專業人員進行主題講座與實地演練。</p> <p>(二)因應肺炎疫情以及北區小作所專業人員變動，調整執行規模與參與對象。第一梯次培訓對象共 3 位，其中 2 位教保員、1 位社工員；同時，依課程性質不同，亦開放部分主題與病友家長以及外部機構一線服務人員參與。共執行 10 堂課，共有 37 人次參與，課程促進專業人員對於小胖威利病友之病徵、照護策略、家庭同理、活動安排等方面於短時間內獲得重點資訊，有助其快速投入照護實務。</p> <p>四、病友關懷：</p> <p>(一)提供病友與家庭各類活動、訪視、電話關懷、小作所服務等次數共 8483 人次。</p> <p>(二)年度新增 6 位病友為正式服務對象，新增 7 位病友為追蹤案(累計共 22 位)，為尚未正式入會、取得完整背景資料，或與本會接觸意願較為被動者。其中追蹤案病友，部分家庭已加入本會家長群組，能即時、持續獲得各類服務與資源資訊，並與本會專業人員保持聯繫互動，另部分則僅願意單方接受活動</p>
---------------	---

通知。

五、主題講座與家庭支持活動：

- (一)主題講座部分，共執行 9 場次主題講座，共 141 人次參與。講座內容略為：藥物臨床試驗、親子關係、情緒行為、法律議題、飲食營養等。
- (二)家庭支持活動部分，共辦理 6 場次各類型家庭聯誼、紓壓活動，共有 329 人次參與。

六、親子成長團體：

- (一)因應目標參與病友年齡較小，且讓參與者能儘快融入，規劃較為軟性的音樂治療與遊玩的方式進行。
- (二)已執行 4 場次團體，共 32 人次參與。參與者包含 5 個病友家庭報名參加，病友年齡介於 3 至 7 歲；並於中區辦 8 場次親子桌遊課程活動。
- (三)團體成效部分，參考依據為前後測問卷、滿意度問卷以及團體帶領老師的回饋。雖家長於後測問卷較前測分數低，然此可歸因為家長在團體活動中，對於親子關係或孩子反應的認知更加細緻，反而降低對於其對相關題項的自評分數，故整體而言此次團體能對於家長帶來正向的成長。

七、宣導短片：

- (一)為促進病友的教育人員、同儕，以及社會大眾對於疾病的認識，同時促進潛在或尚處於觀望階段之病友進早加入協會接受服務。本計劃以宣導影片做為媒介，已達便於傳播、快速獲取資訊之效果，並分為校園宣導以及 15 週年服務宣導兩部分。
- (二)校園宣導短片部分，內容以病友就學時實際面臨之挑戰情境為基礎，提出因應策略參考，並考量病友於不同發展階段時所面臨議題不同，將影片區分為國小與國中版。
- (三)15 週年服務宣導影片部分，內容以創會歷程、推進過程及現況與未來方式呈現服務，逐一介紹服務推進與願景，讓觀眾能快速認識協會發展歷程與服務範圍。
- (四)以上二類(三部)影片已上傳網路影音平台(Youtube)，提供各家庭、教育人員以及社會大眾參考，後續亦將製成光碟，並結合本會各項宣導活動與網路(Facebook、Line)訊息推播，促進影片的流通。

**研究成果對罕
病照護或防治
之應用或建議**

- 一、新生兒篩檢與加強醫療人員對於普瑞德威利氏症候群之基本認識：本會於病友關懷與各類直接服務過程中觀察，確診時間晚的病友，其能力發展、健康狀況，甚至生活作息等狀況普遍較弱或混亂。醫療的介入與相關照護資訊對於病友的健康與家庭整體生活品質至關重要。因而，若能建立普瑞德威利氏症候群（或包含其他病類）之新生兒篩檢，並加強一線醫療人員對於此病症之基本認識，將能促進病友儘早確診、治療，亦能增加其與家庭接受各項資源與服務支持的可能。
- 二、普瑞德威利氏症候群為所衍伸之健康與醫療議題繁雜，病友往往需同時就診數個科別（如：小兒科、新陳代謝科、骨科、身心科、復健科等），以確保其健康與身心狀況，然而於各科別的輪流就診往往使照顧者付出極大困擾，除了需三天兩頭跑醫院外，若家中無足夠成員陪同就診，就業中的照顧者可能需因此常常請假，影響其帶病友穩定就診之意願。同時，不同科別的醫師間往往依其專業判斷個別提供治療，缺少整合性的治療計劃，因此若建立普瑞德威利氏症候群聯合門診機制，將能減少病友就診時的門檻，並促進其接受更整合化之醫療照護，亦減少不必要的醫療資源浪費。
- 三、普瑞德威利氏症候群除對病友本身造成諸多的健康議題與生活不便外，因病友無法完全自理生活，且疾病之特性使其易於就托、就學、社會參與等歷程中面臨諸多挑戰，故其家庭亦往往承受著沉重的照護壓力，甚至發生照顧者輕生的憾事。若相關照護政策能於醫療照護之餘，同時提供家庭/照顧者相對應的心理健康服務或是社福資源支持，將能促進病友與其家庭整體的生活品質。
- 四、長期照護 2.0 政策，將身心障礙者正式納入服務對象，並提供照護、交通、輔具、喘息等主要服務，然於服務前的評估機制，卻使得病友難以觸及相關服務。係因病友之智力與認知能力普遍介於國小三至四年級的水準，然其表達能力卻相對較佳，對於陌生人也往往會刻意展現其能力好的一面。同時，病友的情緒障礙與衝突行為亦非無時無刻發生，致使評估人員於當下能接收到的資訊相對有限，不一定能呈現其實際障礙程度與需求。因此，若長照評估機制中對於申請者的認知評估能更加細緻，同時納入情緒障礙相關指標與評估方式，可促進病友接受其應得的服務支持，故參酌現行長照評估量表，分別以病友之五種照護需求類別提出建議說明，分別為：理解與表達、生活自理、健康狀況、情緒行為、照顧安排。

<p>研究之限制或不足處</p>	<p>一、年初因新冠肺炎疫情的嚴峻考驗，大環境充滿著挑戰和不確定性，需不斷調整計劃執行方式，相對壓縮計劃執行時程，致使部分項目執行狀況延宕。</p> <p>二、照護實務論壇部分，參與人次僅約原預期之近六成，歸因略為：社會大眾與專業人員仍考量肺炎疫情，因而降低參與群聚活動之意願；同時，因論壇部分專題講者的邀請並不順利，影響整體籌備時間，亦壓縮活動宣傳期，使能接觸活動資訊的潛在人員相對受限，外地人員亦較難安排時間出席。</p> <p>三、種子專業照護人員培訓部分，原計畫培訓對象除本會專業人員外，亦廣納其他有安置病友之機構人員。然受疫情影響，僅能以本會專業人員為主，並以個別邀請形式納入外部專業人員，致培訓接觸人員相當有限。</p> <p>四、宣導影片部分，原本規劃至校園實際取景，惟仍受校園防疫需要影響，無法實際進入校園採訪及取景，使影片畫面之呈現相對受限，而以各人員訪談、本會辦理之各類活動，以及過往影音記錄為主。</p>
------------------	---

計畫名稱：罕見疾病防治法及藥物法實施 20 週年宣導計畫

機構及主持人：財團法人罕見疾病基金會林炫沛董事長

<p>研究成果摘述</p>	<p>《罕見疾病防治及藥物法》是全球第五個罕見疾病相關，且台灣是第一個納入罕病防治概念的法案，此法的迅速通過，不僅代表台灣社會的進步，也為台灣罕病病友人生開展新的篇章。從此在《罕病法》的保障下，政府對於罕見疾病有了定義，也能在各種衛生福利政策上對這一群弱勢族群有更具體的保障。自 89 年《罕見疾病防治及藥物法》立法正式施行已屆 20 個年頭，這段期間經過 3 次的修法調整，法條內容與時俱進，每一次的修法、監督，基金會皆竭盡所能提供病友家庭的實際概況予政府單位、執行機關，期能作為修法之建議與佐證，期以保障罕見疾病病友及家庭醫療權益。</p> <p>透過本計畫，出版紀念專輯讓社會大眾更加認識罕見疾病議題。透過短篇故事描繪病友困境、闡述罕病相關議題進展，以引起大眾媒體、社會人士之關注，以讓更多群眾廣為理解與接納罕見疾病。立法執行成果與演進可作為公共衛生、社會福利等領域學者研究、分析之參考。讓更多社會大眾正確認識罕見疾病，促進大眾接納罕病病友的友善環境。初步成果包括：</p> <p>1. 《罕見疾病立法 20 週年專輯》製作出版，向各界（政府、醫療、學術、法律）等專家邀稿，以精簡文字配合病友短篇故事，傳遞剛柔並濟的罕見故事。目前已收載 11 篇序、27 篇文章、5 則附錄。</p> <table border="1" data-bbox="470 1451 1388 1993"> <thead> <tr> <th data-bbox="470 1451 619 1518">單元</th> <th data-bbox="619 1451 1388 1518">主題</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="470 1518 619 1585">序</td> <td data-bbox="619 1518 1388 1585">邀請各界推動罕病法人士的序文</td> </tr> <tr> <td data-bbox="470 1585 619 1653">一</td> <td data-bbox="619 1585 1388 1653">罕見歷史～立法及修法的歷程</td> </tr> <tr> <td data-bbox="470 1653 619 1792">二</td> <td data-bbox="619 1653 1388 1792">罕見推手～行政部門（國健署、健保署、食藥署）對罕病法的推動成果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="470 1792 619 1926">三</td> <td data-bbox="619 1792 1388 1926">見證罕見～由個案故事呈現罕病法之各類重要成果</td> </tr> <tr> <td data-bbox="470 1926 619 1993">四</td> <td data-bbox="619 1926 1388 1993">照亮罕見～各界觀點（包含立法、醫界、病</td> </tr> </tbody> </table>	單元	主題	序	邀請各界推動罕病法人士的序文	一	罕見歷史～立法及修法的歷程	二	罕見推手～行政部門（國健署、健保署、食藥署）對罕病法的推動成果	三	見證罕見～由個案故事呈現罕病法之各類重要成果	四	照亮罕見～各界觀點（包含立法、醫界、病
單元	主題												
序	邀請各界推動罕病法人士的序文												
一	罕見歷史～立法及修法的歷程												
二	罕見推手～行政部門（國健署、健保署、食藥署）對罕病法的推動成果												
三	見證罕見～由個案故事呈現罕病法之各類重要成果												
四	照亮罕見～各界觀點（包含立法、醫界、病												

	友團體等觀點)
五	展望罕見～罕病法未來展望與期許
	附錄
	<p>2. 《罕見疾病立法 20 週年專輯》發表記者會，為加速社會大眾正確認識罕見疾病，擬於 12 月 18 日辦理新書發表會、媒體採訪專輯，增加罕見疾病議題的曝光度，藉此作為國際交流、大眾宣導的媒材，讓各界能對罕見疾病有個基礎式的認識。</p> <p>3. 《罕見疾病立法 20 週年專輯》媒體推廣及專訪報導，藉由媒體報導，讓社會大眾看見罕見疾病病友，因社會立法的保障，消除歧見融入社會生活。與社會大眾一同見證立法成效，且立法執行成果與演進可作為公共衛生、社會福利等領域學者研究、分析之參考，增加罕見疾病宣導之用。</p> <p>成果效益如下：</p> <p>1. 由於罕見疾病種類繁多且複雜，投入罕病領域的專業人才寥寥可數，將主動寄送 500 冊書本外，並製作成電子書，提供全台公共衛生、社會福利、教育、醫護等相關科系或圖書館、醫學中心或遺傳諮詢中心等，作為社會政策探討之分析研究，鼓勵更多公共衛生、社會福利、教育等領域學者運用，吸引更多研究人力的加入。</p> <p>2. 舉辦新書發表記者會，邀請行政部門－國民健康署、中央健康保險署，食品藥物管理署等單位長官蒞臨；亦廣邀各界賢達曾參與過立法歷程討論之醫藥、學術、法律界等專家，一同見證罕病法立法 20 年之階段成果。</p> <p>3. 規劃媒體一系列露出，(1)平面媒體報導：與報紙媒體合作，進行全版主題式報導，增加社會大眾認識罕病法施行之成效。(2)網路媒體宣導：以製作短影片的方式，加上上述紙媒之文字報導，於網路上露出。</p>
研究成果對罕病照護或防治之應用或建議	<p>基金會推動罕見疾病宣導多年，已經讓「罕見疾病」一詞由默默無聞變成大家耳熟能詳，但由於疾病種類繁多且複雜，投入罕病領域的專業人才寥寥可數，期望透過立法紀念特輯的出版，作為社會政策探討之分析研究，鼓勵更多公共衛生、社會福利、教育等領域學者運用，吸引更多</p>

	<p>多研究人力的加入，擴大罕病服務領域。</p> <ol style="list-style-type: none"> 立法面： 透過立法紀念特輯之出版，紀錄台灣立法之歷史脈絡與服務成效。增進社會大眾認識法規執行之目的與困境。進而認同立法之必要性，保護弱勢族群之生存權益。 社會面： 提供新確診罕病患者認識罕病立法保障的過程。藉由出版、文宣品讓社會大眾更加認識罕見疾病議題，鼓勵公共衛生、教育、社會福利領域之人力資源投入，提升社會大眾瞭解罕見疾病觀念，認識社會政策執行的成果。 本次「罕見疾病立法 20 週年專輯」宣導品因印製數量有限，提供對象將以公共衛生、社福相關科系之學校為主軸，未來書籍製作將朝向電子化出版，以提供更多學校、團體等多面向使用。讓台灣的《罕見疾病防治及藥物法》的立法效益、宣導更加資訊化，提高罕見疾病的能見度。
<p>研究之限制或不足處</p>	<ol style="list-style-type: none"> 執行期限較短： 本計畫施行期間自 9 月中至 12 月底，執行期限較短，規劃恐有缺周延完整，如有疏漏邀稿或收錄之篇章，還望各界見諒。 依編審會議委員建議修正： 委員們提出的建議，均是編輯小組寶貴的回饋。少數篇幅之專家，提出對《罕見疾病防治及藥物法》的執行的個人見解，期待作為行政部門之參考。目的為保障罕病弱勢之權益及全民健康之訴求。 政策制定與經驗分享： 《罕見疾病立法 20 週年專輯》一書，以紀錄時代轉變下，母法下的子法的執行成果與演進，檢討與驗證罕病病友在法案支持下，病友家庭的轉變，可作為政策制定與調整之重要依據，亦能將寶貴的經驗與資源分享至海外，提供國際立法之參考。

罕病補助計畫成果摘要

計畫名稱:探討小分子藥物對於治療脊髓延髓性肌肉萎縮症的潛力及其作用機轉

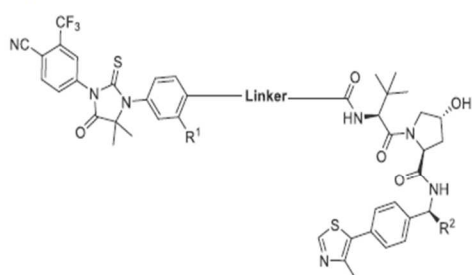
機構及主持人:長庚大學臨床醫學研究所康宏佑教授

研究成果摘述

靶向蛋白質降解的藥物對難以治療的疾病是一種新興戰略。在這裡我們探討 PROTAC AR 降解劑 (APT-001-01) 是否會降解 spinal and bulbar muscular atrophy; SBMA 中 polyQ-AR 蛋白的表達。實驗室跟財團法人生物技術開發中心(DCB)合作開發靶向目標嵌合體的蛋白水解 (PROTAC) VHL 的組成結構和最優化鏈接器 14 的長度 (圖 1)。首先利用西方墨點法分析 AR 降解劑 (APT-001-01) 是否會去降解 LNCaP 細胞中 AR 的蛋白, 其中 GAPDH 作為對照。實驗用 0.01, 0.1, 1, 10 μM 的 APT-001-01 處理細胞 6 小時, 結果發現 APT-001-01 會降解 LNCaP 細胞中 AR 蛋白的表現(圖 2)。接著研究 N2a 細胞中 APT-001-01 誘導 AR97Q 的降解機轉。用 AR 活化劑(DHT)處理細胞, 然後以 10 μM 的 APT001-01 處理 12, 24, 48, 72 小時, 結果發現 APT-001-01 不會影響 N2a 細胞正常的生長速率 (圖 3)。分析 N2a 細胞中 APT-001-01 誘導 AR24Q 的降解機轉。用 AR 活化劑(DHT)處理細胞, 實驗分別以 0.01, 0.1, 1, 10 μM 的 APT001-01 處理 48 小時, 結果發現 APT-001-01 10 μM 會部分降解 N2a 細胞中 AR24Q 蛋白的表現(圖 4)。再研究 N2a 細胞中 APT-001-01 誘導 AR97Q 的降解機轉。用 AR 活化劑(DHT)處理細胞, 然後以 0.01, 0.1, 1, 10 μM 的 APT001-01 處理 6 小時, 結果發現 APT-001-01 10 μM 會部分降解 N2a 細胞中 AR97Q 蛋白的表現(圖 5)。用 APT-001-01 治療時間 48 小時去研究 N2a 細胞中 APT-001-01 誘導 AR97Q 的降解機轉。結果發現 APT-001-01 在 10 μM 會部分降解 N2a 細胞中 AR97Q 蛋白的表現(圖 6)。接著增加 APT-001-01 治療時間到 72 小時去研究 N2a 細胞中 APT-001-01 誘導 AR97Q 的降解機轉。用 AR 活化劑(DHT)處理細胞, 結果發現 APT-001-01 在 10 μM 會部分降解 N2a 細胞中 AR97Q 蛋白的表現(圖 7)可是增加 APT-001-01 濃度從 10 μM 、20 μM 到 40 μM 並沒有顯著的降解 N2a 細胞中 AR97Q 蛋白的表

	<p>現，並且在 HEK293T 細胞 AR97Q 中也有相同的現象(圖 7-8)。進一步分析 HEK293T 細胞中 APT-001-01 和 AAI-01 誘導 AR97Q 的降解機轉，用 AR 活化劑(DHT)處理細胞，然後以 10 μM 的 APT001-01 和 AAI-01 處理 72 小時，結果發現 APT-001-01 在 10 μM 雖然有降解 N2a 細胞 AR97Q 蛋白的表現並沒有比 AAI-01 降解 N2a 細胞中 AR97Q 蛋白的表現更加明顯 (圖 9)。但是因為在我們的實驗中發現 APT-001-01 10 μM 處理 6 小時會部分降解 N2a 細胞中 AR97Q 蛋白表現，而在 APT001-01 10 μM 和 AAI-01 μM 結合處理 72 小時，並沒有特別顯著降解細胞中 AR97Q 蛋白的表現，所以我們和 DCB 進一步開發測試 Aggregated-AR inhibitor (AAI-01) 的衍生物，是一個 PROTAC 的黏合劑為 Aggregated-AR inhibitor-PROTAC (AAI-01-PROTAC) (圖 10-13)，目前財團法人生物技術開發中心對於 Aggregated-AR inhibitor-PROTAC 藥品的製備與純化已完成(圖 14-16)，接下來會在細胞及動物模式中進行研究 Aggregated-AR inhibitor-PROTAC 誘導 SBMA 中 AR97Q 的降解及療效。</p>
<p>研究成果對罕病照護或防治之應用或建議</p>	<p>SBMA 是一種進行性神經肌肉疾病，會影響近端脊髓和延髓運動神經元以及骨骼肌。SBMA 的主要症狀是無力，萎縮以及球根，面部和四肢肌肉的束縛，這可歸因於脊髓和腦幹下運動神經元的退化。目前對於 SBMA 的治療是支持性的，迄今為止尚無治癒方法。我們研究開發 PROTAC 降解 polyQ-AR 蛋白的新藥物。如果成功並完成此新穎治療技術的開發，它將改變當前對此罕見疾病的束手無策，為治療 SBMA 確定目標提供第一個新的標靶藥物。</p>
<p>研究之限制或不足處</p>	<p>計畫執行期間藥物作用機轉已獲的釐清，但目前尚未完成小分子藥物劑量最佳化的測試，實驗仍持續努力中。同時細胞實驗並非能完全呈現 SBMA 動物體的藥物反應真實狀態，我們也將繼續申請科技部研究計畫啟動疾病動物模式中，小分子藥物效力之評估，再建立最佳化的藥物劑量。</p>

Table 1. Optimization of Linker Length, Composition, and VHL Moiety^a



Compound	Linker	R ¹	R ²	% AR protein degradation in LNCaP cells (μM)			
				0.01	0.1	1	10
DMSO	--			0	0	0	0
4	--			--	--	30	19
8		F	H	--	26	35	28
9		F	H	--	15	23	33
10		F	H	--	16	20	25
11		F	H	--	11	25	29
12		F	H	--	54	84	64
13		F	H	8	29	65	--
14		F	H	15	66	87	--
15		F	H	10	48	88	--
16		F	H	11	48	86	--
17		F	H	--	30	69	75
18		F	H	--	32	35	40
19		H	H	30	63	96	--
20		H	H	--	50	80	80
21		H	Me	37	61	92	--
22		H	Me	28	48	89	--
23		H	Me	34	51	78	--
24		H	Me	--	3	31	28
25		H	Me	--	0	12	0

^aAll of the data were average of three independent experiments with a treatment time of 6 h.

J. Med. Chem. 2019, 62, 941–964

圖 1. 靶向目標嵌合體的蛋白水解 (PROTAC) VHL 的組成和最佳鏈接器 14 的長度。

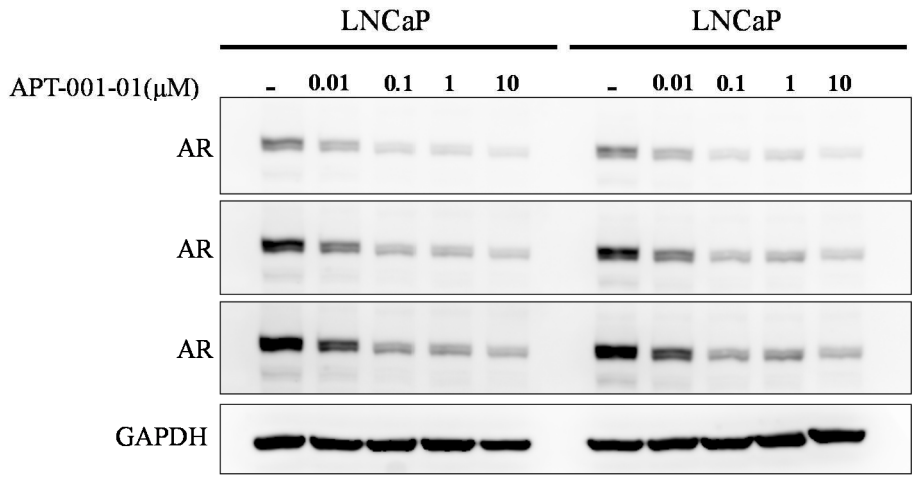


圖 2. 西方墨點法分析 AR 降解劑 (APT-001-01) 去降解 LNCaP 細胞中 AR 的蛋白，其中 GAPDH 作為對照。(A)用 0.01, 0.1, 1, 10 μ M APT-001-01 處理細胞 6 小時。

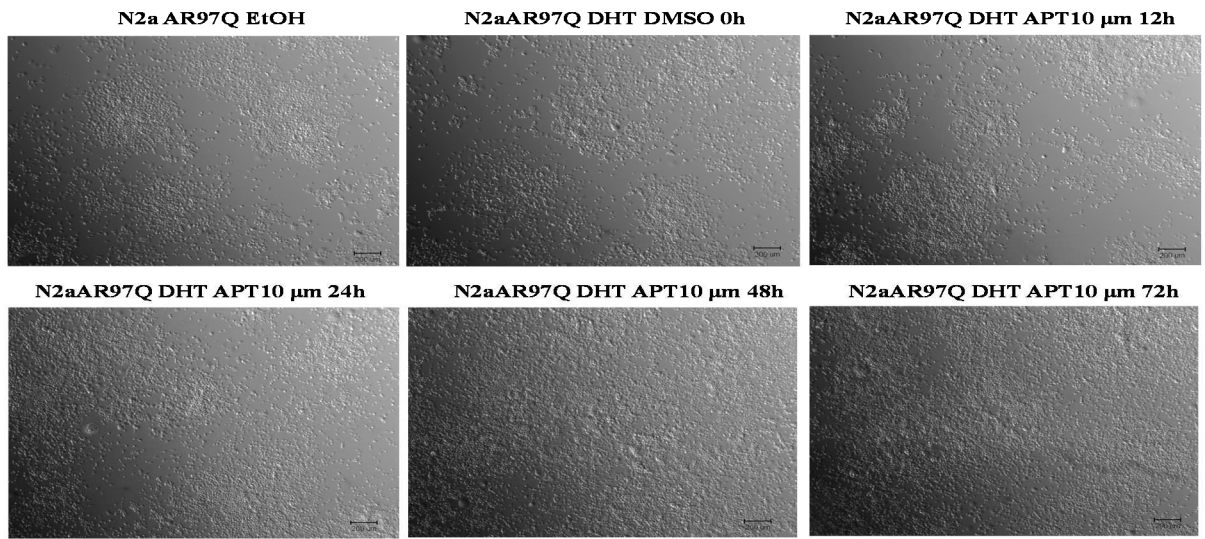


圖 3. 研究 N2a 細胞中 APT-001-01 誘導 AR97Q 的降解機轉。用 AR 活化劑(DHT)處理細胞，然後以 10 μ M 的 APT001-01 處理 12, 24, 48, 72 小時。

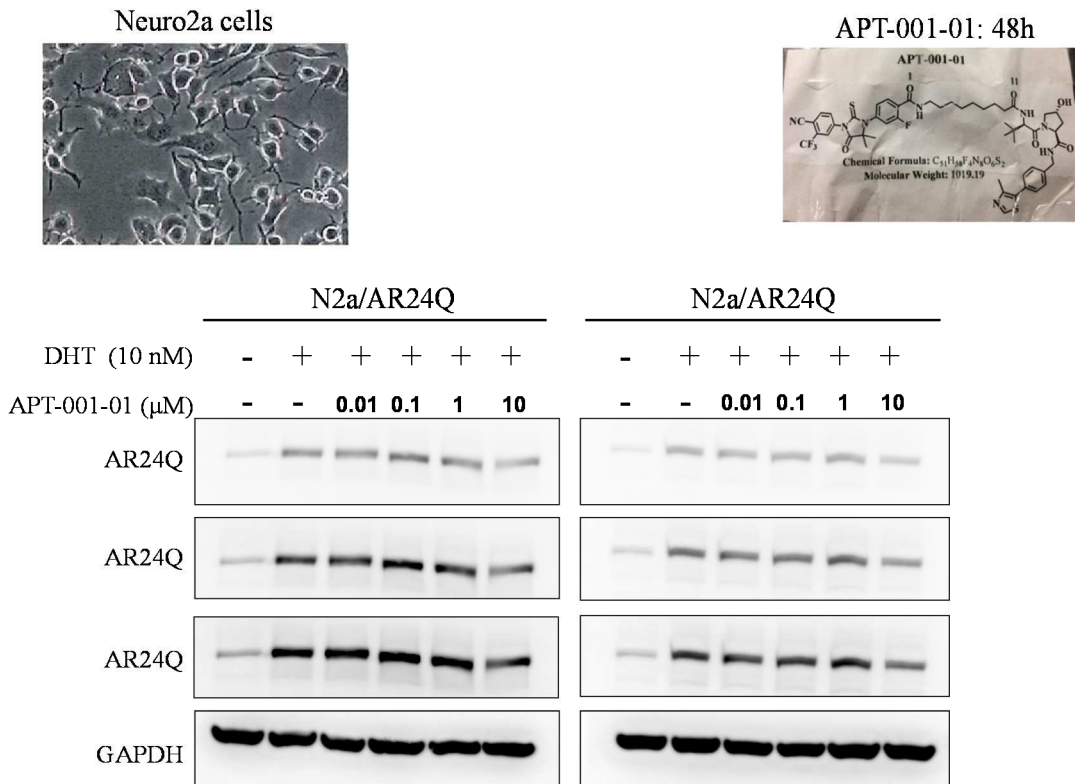


圖 4. 分析 N2a 細胞中 APT-001-01 誘導 AR24Q 的降解機轉，其中 GAPDH 作為對照。用 AR 活化劑(DHT)處理細胞，然後以 0.01, 0.1, 1, 10 μ M 的 APT001-01 處理 48 小時。

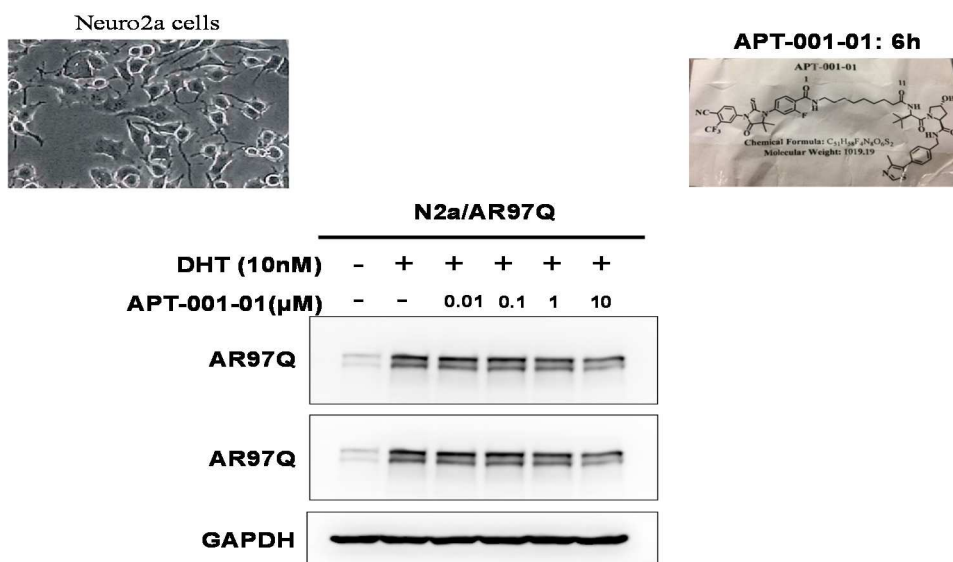


圖 5. 研究 N2a 細胞中 APT-001-01 誘導 AR97Q 的降解機轉，其中 GAPDH 作為對照。用 AR 活化劑(DHT)處理細胞，然後以 0.01, 0.1, 1, 10 μ M 的 APT001-01 處理 6 小時。

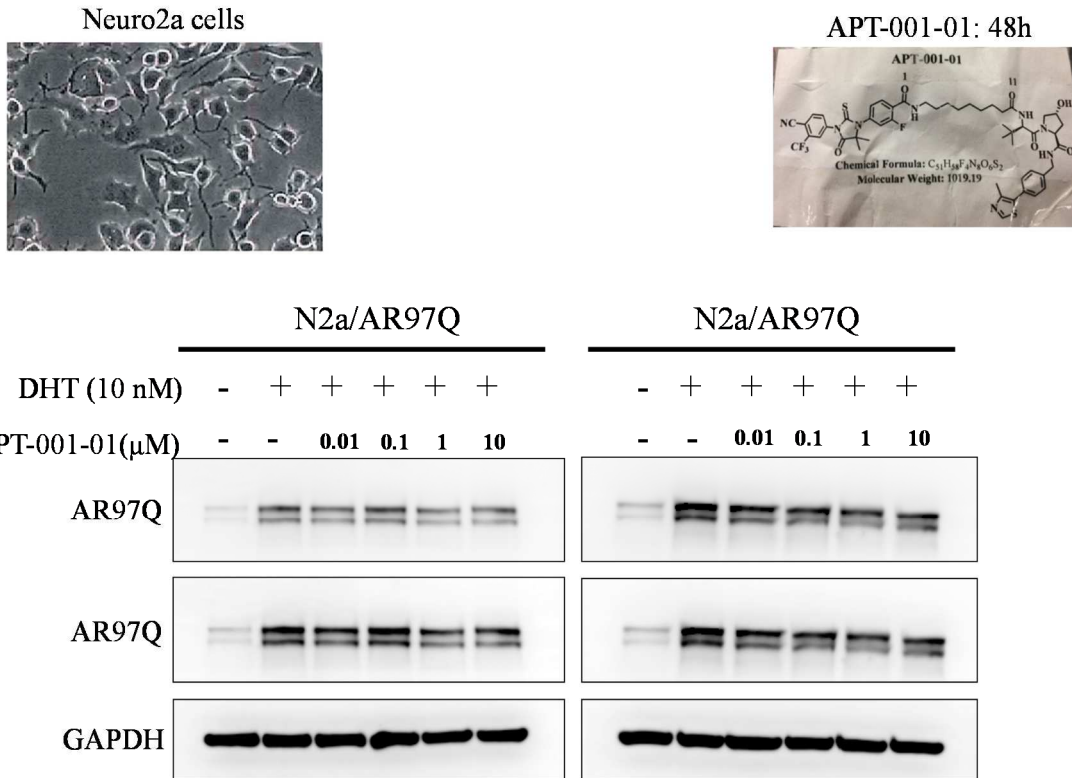


圖 6. 分析 N2a 細胞中 APT-001-01 誘導 AR97Q 的降解機轉，其中 GAPDH 作為對照。
用 AR 活化劑(DHT)處理細胞，然後以 0.01, 0.1, 1, 10 μM 的 APT001-01 處理 48 小時。

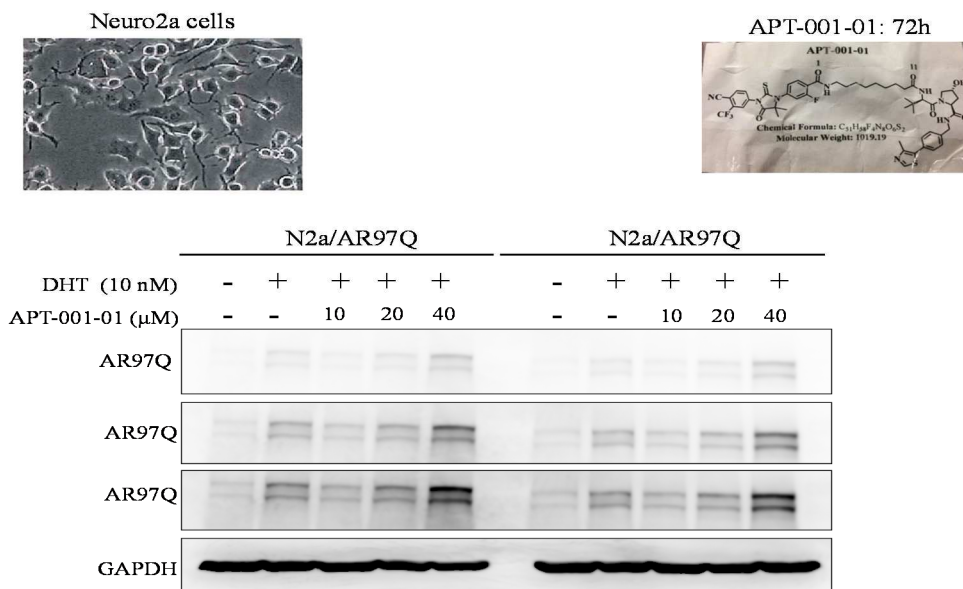


圖 7. 分析 N2a 細胞中 APT-001-01 誘導 AR97Q 的降解機轉，其中 GAPDH 作為對照。
用 AR 活化劑(DHT)處理細胞，然後以 10, 20, 40 μM 的 APT001-01 處理 72 小時。

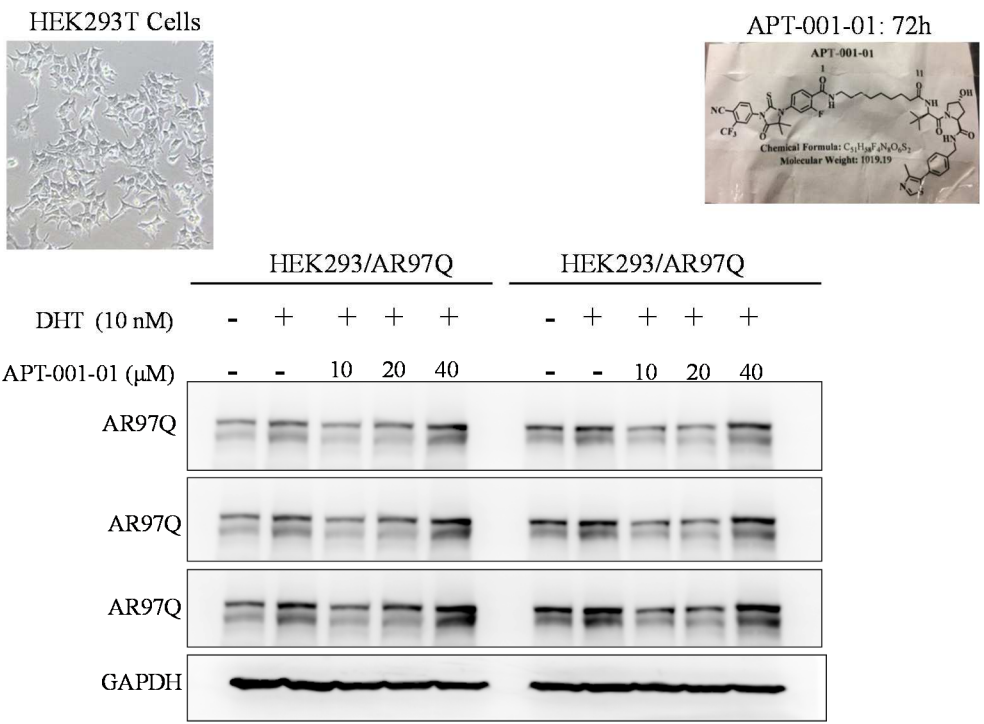


圖 8. 研究 HEK293T 細胞中 APT-001-01 誘導 AR97Q 的降解機轉，其中 GAPDH 作為對照。用 AR 活化劑(DHT)處理細胞，然後以 10, 20, 40 μM 的 APT001-01 處理 72 小時。

DCB : APT-001-01

Chemical Formula: C₅₁H₅₈F₄N₈O₆S₂

Molecular Weight: 1019.19

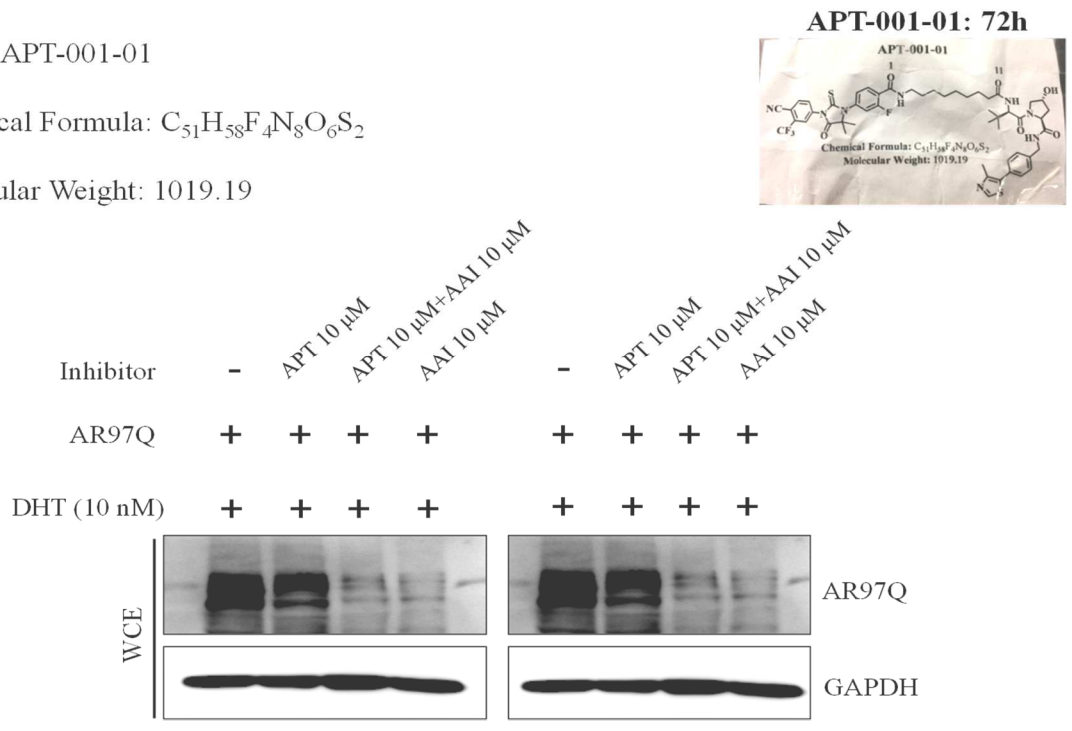


圖 9. 研究 HEK293T 細胞中 APT-001-01 和 AAI-01 誘導 AR97Q 的降解機轉，其中 GAPDH 作為對照。用 AR 活化劑(DHT)處理細胞，然後以 10 μM 的 APT001-01 和 10 μM 的 APT001-01 與 AAI-01 及 10 μM 的 AAI-01 處理 72 小時。

Aggregated-AR inhibitor (AAI-01)

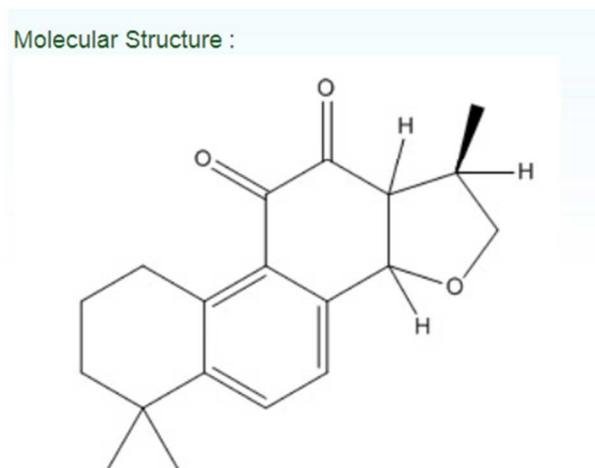


圖 10. Aggregated-AR inhibitor (AAI-01)的分子結構式。

Possible Modification of AAI-01

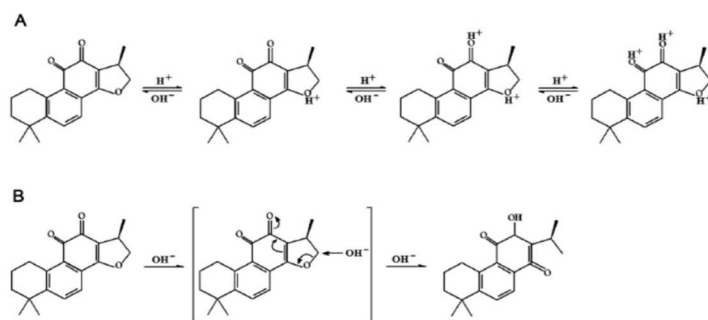


Fig.2. Tautomerism of cryptotanshinone under acidic (A) and strong alkaloid (B) conditions.

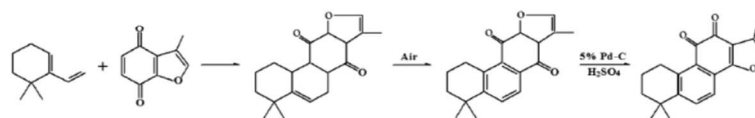


Fig.3. The route of synthesis of cryptotanshinone.

Anticancer Agents Med Chem. 2013 September ; 13(7): 979–987.

圖 11. Aggregated-AR inhibitor (AAI-01) 分子結構式的修飾作用。

AAI-01 Derivatives as Molecular Glues

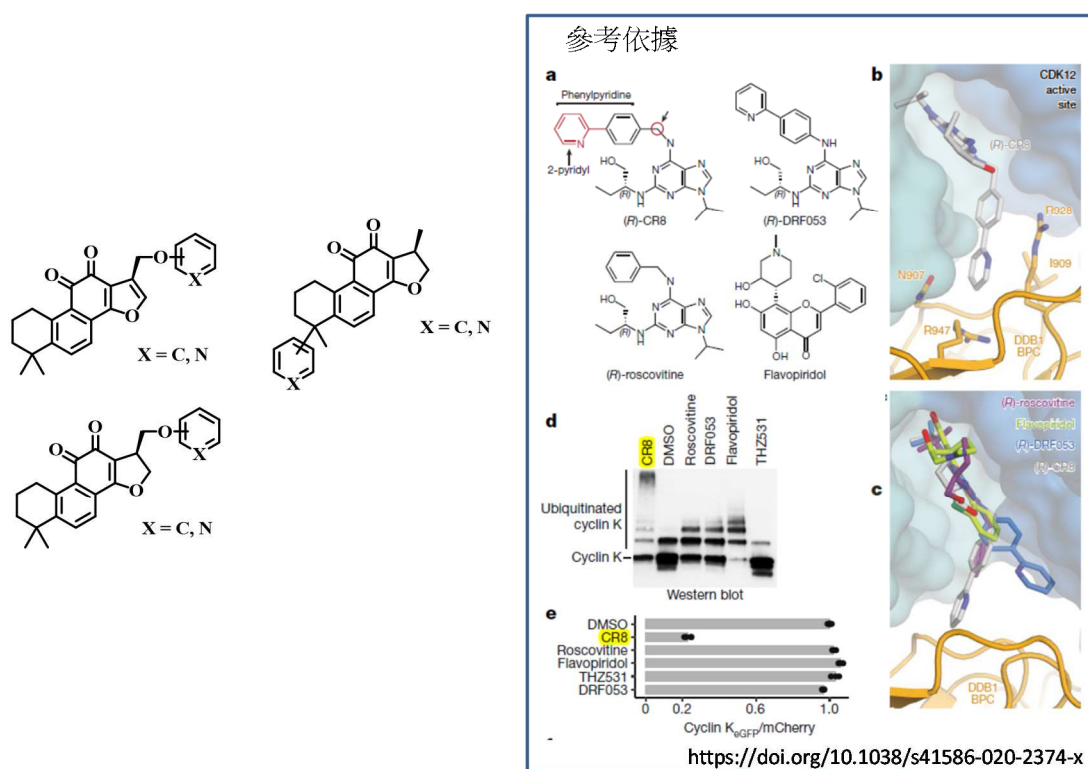


圖 12. Aggregated-AR inhibitor (AAI-01) 分子結構式的衍生物。

AAI-01 Derivatives as PROTAC Binder

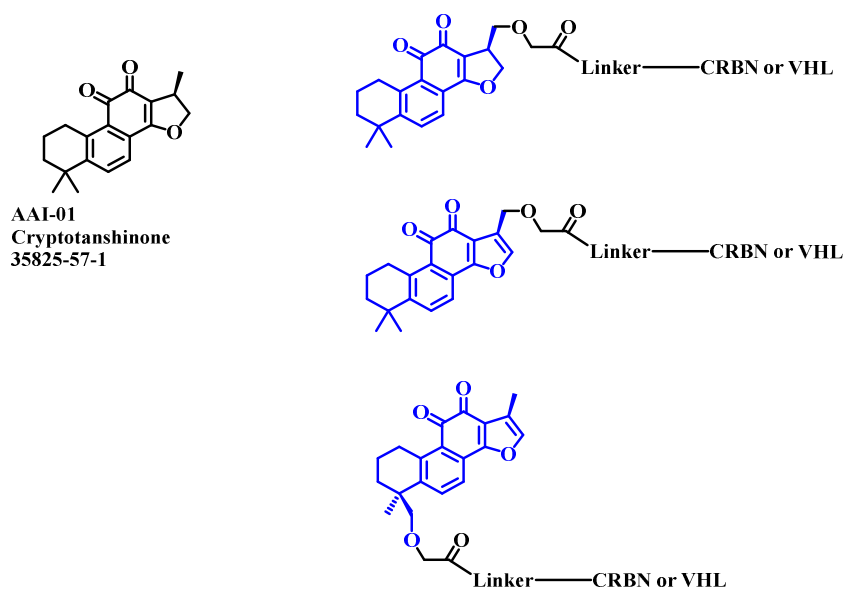


圖 13. Aggregated-AR inhibitor (AAI-01) 分子結構式衍生物是一種 PROTAC 的黏合劑。

目標PQ分子

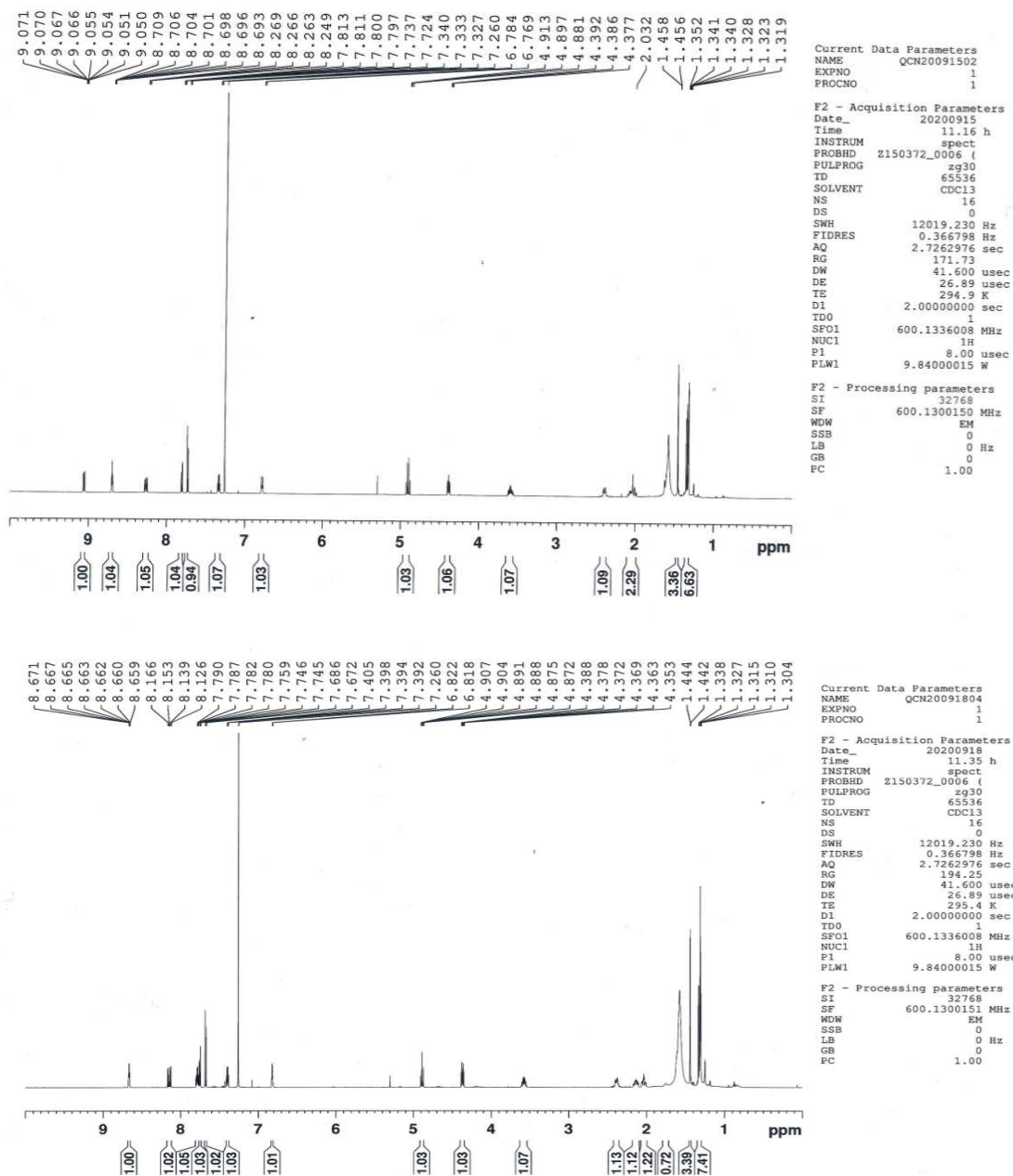
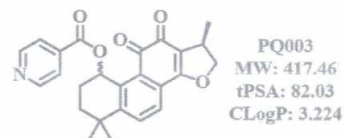
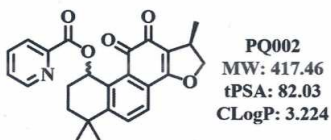
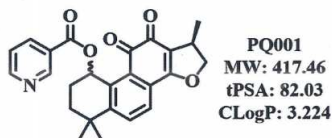
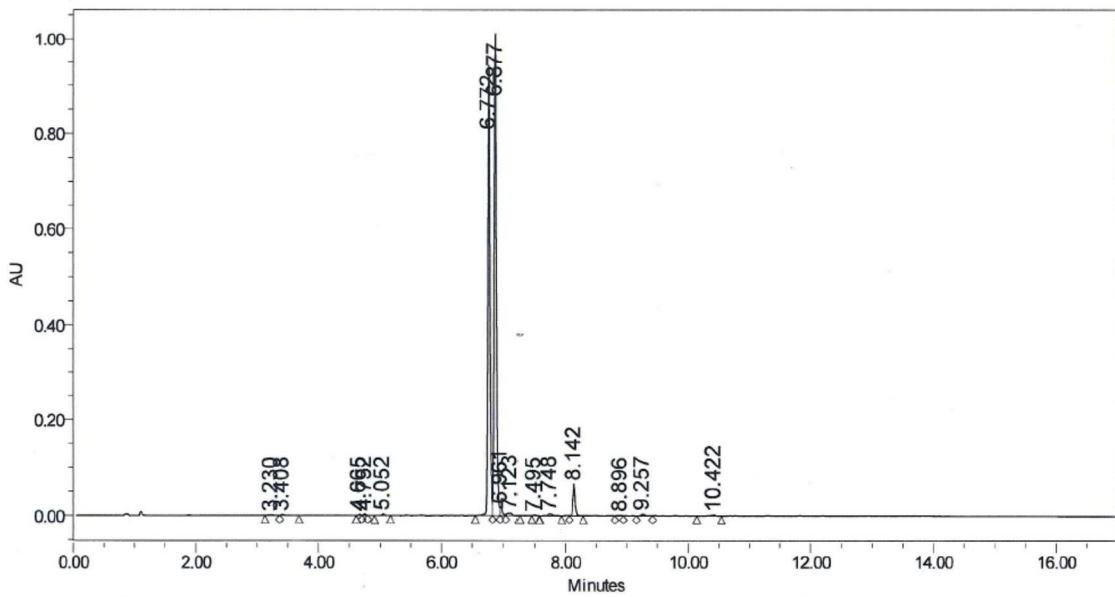


圖 14. Aggregated-AR inhibitor (AAI-01)分子結構式的衍生物有 PQ001 和 PQ002。

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	H-2020091001-F2	Acquired By:	kphuang
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	2020/9/23 PM 12:04:13 CST
Vial:	1:A,2	Acq. Method Set:	C18 purity test 1 10cm_02mL
Injection #:	1	Date Processed:	2020/9/23 PM 04:30:15 CST
Injection Volume:	2.00 ul	Processing Method:	Default
Run Time:	17.0 Minutes	Channel Name:	PDA Ch2 254nm@4.8nm
Sample Set Name:	10909_01_Purity	Proc. Chnl. Descr.:	PDA Ch2 254nm@4.8nm

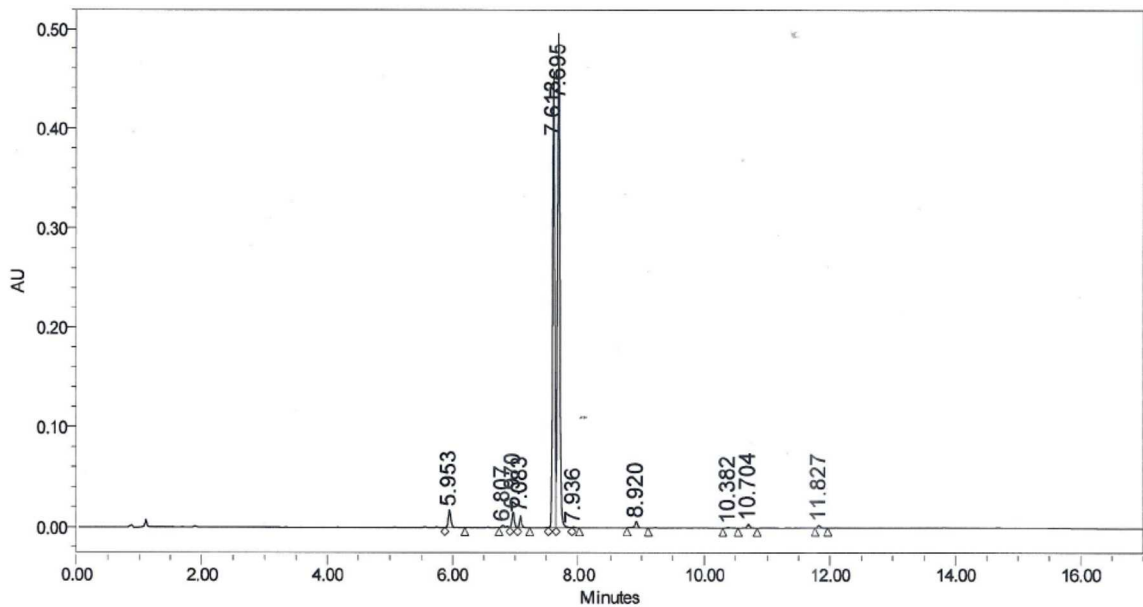


	RT	Area	% Area	Height
1	3.23	6888	0.14	1440
2	3.41	6760	0.13	1637
3	4.67	4686	0.09	1986
4	4.75	7865	0.15	3481
5	5.05	10371	0.20	3534
6	6.77	2256819	44.47	941405
7	6.88	2485624	48.98	1011190
8	6.96	47091	0.93	18281
9	7.12	27571	0.54	5798

	RT	Area	% Area	Height
10	7.50	4560	0.09	1645
11	7.75	18340	0.36	4274
12	8.14	165044	3.25	65991
13	8.90	7178	0.14	1430
14	9.26	14643	0.29	3897
15	10.42	11225	0.22	2008

圖 15. Aggregated-AR inhibitor (AAI-01)衍生物 PQ001 的資訊。

SAMPLE INFORMATION			
Sample Name:	H-2020091502-F	Acquired By:	kphuang
Sample Type:	Unknown	Date Acquired:	2020/9/18 PM 01:45:17 CST
Vial:	2:A,4	Acq. Method Set:	C18 purity test 1 10cm_02mL
Injection #:	1	Date Processed:	2020/9/18 PM 02:39:05 CST
Injection Volume:	2.00 ul	Processing Method:	Default
Run Time:	17.0 Minutes	Channel Name:	PDA Ch2 254nm@4.8nm
Sample Set Name:	10909_01_Purity	Proc. Chnl. Descr.:	PDA Ch2 254nm@4.8nm



	RT	Area	% Area	Height
1	5.95	51580	2.07	17666
2	6.81	11191	0.45	2506
3	6.97	38953	1.56	15464
4	7.08	29622	1.19	11901
5	7.61	1089070	43.62	456952
6	7.70	1232048	49.35	495901
7	7.94	1947	0.08	661
8	8.92	21109	0.85	6349
9	10.38	2673	0.11	788

	RT	Area	% Area	Height
10	10.70	10784	0.43	3902
11	11.83	7784	0.31	2889

圖 16. Aggregated-AR inhibitor (AAI-01)衍生物 PQ002 的資訊。