

Number 16, 2012.02.01.



臺灣大學「發育生物學與再生醫學研究中心」電子報
Research Center for Developmental Biology and
Regenerative Medicine Newsletter

中心網頁： <http://homepage.ntu.edu.tw/~ntucdbrm622/>

中心主任：楊偉勛 教授
榮譽主任：鍾正明 院士

總編輯：謝豐舟教授
副總編輯：吳益群教授
編輯顧問：孫以瀚研究員、邱英明教授

編輯幹事：陳敏慧教授、徐善慧教授、謝武勳副教授、
黃彥華副教授、李士傑副教授、黃敏銓副教授、
丁照棣副教授、陳信孚副教授、曹伯年助理教授、
王弘毅助理教授、劉逸軒助理教授、陳佑宗助理教授、
林頌然助理教授、林泰元助理教授、楊宗霖助理教授、
鄭乃禎醫師、鄭暉騰醫師、陳沛隆醫師、顏伶汝副研究員

美編製作：劉麗芳
發行日期：2012年 02月 01 日

本次主題

1. 活動預告

(1) 2012.02.15-專題演講

政治大學神經科學研究所/**王培育**助理教授

(2) 2012.03.02-專題演講

台大生物化學暨分子生物學研究所/**游偉絢**助理教授

(3) 2012.03.19-專題演講

中研院分子生物研究所/**簡正鼎**研究員

(4) 謝豐舟教授回顧展3D導覽

2. 活動花絮

2011 .01.08

結節硬化症醫療照護研討會

3. 【新境界】遺傳、發育、演化及腦神經科學

謝豐舟教授

4. 2011.01.11-專題演講

神經傳導物質缺乏症患者治療後之運動神經發展
台大醫學院小兒科/**胡務亮**教授

5. 血管瘤 Hemangioma

台大解剖暨細胞生物學研究所博士班/**國泰醫院**整形外科主治醫師
李建智醫師

活動預告:

演講人：王培育助理教授

政治大學神經科學研究所



主 題：

Calorie restriction and aging: the role of neurons

時 間： 2012年02月15日，星期三，
12:30-1:30pm

地 點： 台大生科院3F會議室

研究專長:

- 1. 老化分子生物學**
- 2. 神經退化性疾病**

活動預告：

演講人：游偉鈞 助理教授

台大生物化學暨分子生物學研究所



主 題：

Orchestrate the nucleus matrix proteins by Matrilysin(MMP-7;PUMP-1) involved in tumorigenesis

時 間： 2012年03月02日，星期五，
12:30-1:30pm

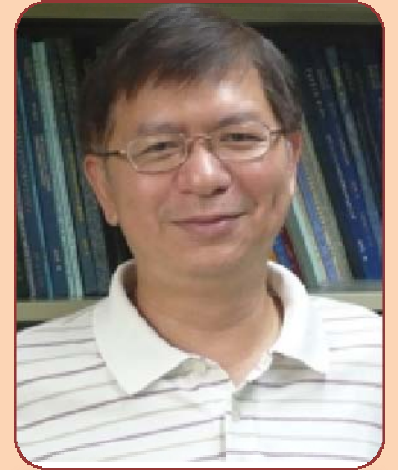
地 點： 台大醫學院

研究專長與學經歷：

http://www.mc.ntu.edu.tw/department/ibmb/chinese/teacher/YuWeiHsuan/YuWH_set.htm

活動預告:

演講人：簡正鼎 研究員
中研院分子生物研究所



主 題：

Neuronal dendrites and synapses: the make and the use of them.

時 間： 2012年03月19日，星期一，
10:30-11:30Am

地 點： 台大醫學院

研究方向與經歷:

http://www.imb.sinica.edu.tw/~ctchien/index_c.html

活動:

謝豐舟教授回顧展3D導覽

歡迎上線參觀!!!!

<http://www.mc.ntu.edu.tw/alualu/3D.htm>

影片 Youtube 連結網址如下

<http://www.youtube.com/watch?v=o0qaucws-Hk>

地點: 台北市羅斯福路4段1號，台大總圖書館1F，多功能室

特別延展: 2月1日~2月18日

時間: 9:00AM~5:00PM

星期六、日照常開放 歡迎參觀!!



活動花絮:

台大醫院客製化的「全人醫療」服務

「結節硬化症整合門診」成果發表暨結節硬化症醫療照護研討會

時間:2011年 01月08日

地點: 台大兒童醫院B1國際會議廳

結節硬化症(Tuberous Sclerosis Complex，以下簡稱TSC)是涉及多種不同系統性的疾病，身體的器官包含腦、腎、心、肺、眼、牙齒、指甲等都有可能會長出結節瘤，這類疾病在照護上最困難的地方是：同一個病人可能同時有好幾種器官發生問題，以往病人可能必須分別在三個、四個甚至五個不同科別的醫師門診進行追蹤，對病人或是家屬都是一項沉重的負擔。因此台大醫院整合各醫療專科於民國99年7月12日開辦「結節硬化症整合門診」，以病人為中心，提供TSC病友客製化的「全人醫療」服務。

結節硬化症在台灣的發生率約為十萬分之一到十萬分之十，男女比例均等，屬於罕見遺傳疾病的一種。目前已有兩個基因（*TSC1* 以及 *TSC2*）被確認，而以體染色體顯性遺傳模式作用，大約有三分之一的病人是由經由上一代遺傳得到此病，三分之二的病人是自己基因發生突變造成的。TSC症狀表現非常的多樣化，有些人終生十分輕微，連最有經驗的醫師也要透過許多檢查才能確定診斷，有些人則是從一出生（甚至出生前）就有症狀，而需要長時期數個醫療專科的照護。即使是同一家庭的個案、甚至雙胞胎之間也不一定有相同的症狀。

活動花絮：

結節硬化症病人可能發生的症狀包括癲癇（病人可以在1歲前就會有發作的現象，因此在寶寶剛出生後，若發現有幼兒點頭式抽搐的情況發生，就要及早就醫評估診斷）、智能障礙(部分患者會有自閉、情緒、精神及行為學習等方面的障礙)、發育遲緩、臉上的皮脂腺瘤（皮脂腺瘤會隨著年齡的成長而更加明顯）以及肺部或是腎臟的表現等等。藉由斷層掃描、超音波、核磁共振造影、基因檢測等方式，可檢查TSC病人所受到的影響程度、結節腫瘤的大小及位置，再視其狀況予以適當的治療。

本院「結節硬化症整合門診」醫療團隊包括：內科部胸腔科王鶴健醫師（監測肺部可能之淋巴管肌瘤），神經部劉宏輝醫師及前神經部陳至全醫師、小兒部神經科范碧娟醫師（治療癲癇，追蹤腦皮質結節、腦室管膜下結節或巨細胞星狀瘤），復健部盧璐醫師（行為與發育之評估及復健），泌尿部王碩盟醫師（腎臟血管肌脂肪瘤之監測與栓塞或手術治療），眼科部蔡紫薰醫師（視網膜粒狀缺陷瘤），小兒部心臟科陳俊安醫師（心臟橫紋肌瘤），臨床心理中心鄭逸如主任、張志瑄及鄭婷文心理師（心理衡鑑），基因醫學部胡務亮醫師、陳沛隆醫師及黃愛珠遺傳諮詢師（遺傳諮詢與檢驗）。近期皮膚部廖怡華醫師以及牙科部的陳信銘醫師、楊湘醫師將加入此整合型門診的醫療工作。整合門診已達到開辦之原始初衷，方便結節硬化症病友就醫，掛一次號即可獲得醫療團隊之完整服務，而醫療團隊成員間的合作也更為密切。

為了提升國內醫療人員、研究人員以及社會大眾對於本疾病的了解，同時分享本院「整合門診」的醫療成果。本院於民國101年1月8日（星期日）在台大醫院兒醫大樓地下一樓視聽講堂舉行「結節硬化症醫療照護研討會」，這是亞洲地區少見的大規模研討會。除了有本院整合型門診團隊成員對過去一年半以來的醫療成果進行報告外，也邀請國外知名的臨床及基礎研究專家（**Dr. David Neal Franz, Dr. Hongbing Zhang**）和國內醫院重要臨床醫師進行演講，由多個面向同時對結節硬化症醫療照護及研究進行報告與討論，共同為提升台灣結節硬化症病友的照護而努力。

活動花絮:



胡務亮 主任



林明燦 副院長



蔡紫薰 醫師



王鶴健 副教授

活動花絮:



謝豐舟 教授



陳俊安 醫師



小兒神經醫學會 王煇雄 理事長



TSC 病友協會 施逸民 理事長

活動花絮:



Ms. K. Smith



台中中山醫院 蔡政道 醫師



盧璐 醫師



TSC 台灣結節硬化症協會
謝淑玲 榮譽理事長

活動花絮:



鄭婷文 臨床心理師



黃愛珠 遺傳諮詢師



陳沛隆 醫師



廖怡華 醫師

活動花絮:



張宏冰 教授



劉宏輝 教授



2012.01.08 記者會現場



活動花絮:



2012.01.08

結節硬化症醫療照護研討會記者會 醫師群與病友合照

【新境界】

遺傳、發育、演化及腦神經科學



謝豐舟教授

2012年2月1日我將從台灣大學退休，自1973年開始的婦產科生涯至此告一個段落。適逢周產期醫學會會訊新境界專欄邀稿，做為2012年的開場白，所以將這三十八年來親身經歷的產科學變遷做一個回顧（<http://mc.ntu.edu.tw/alualu/3D.htm>），做為台灣周產期醫學進入另一個境界的踏腳石。

三十八年前（1973年，我時為R1）的產科學，才剛剛有了胎兒監視器及手動掃描式的超音波。在陳哲堯教授的啟蒙下，開始有了高危險妊娠的觀念。當年全無染色體與基因的概念，也不知道有B型肝炎，接生之後用沾血的手拿東西吃是常事。三十八年之後的今天人類基因體定序已經完成，例行的產檢已經包括了地中海貧血篩檢、梅毒篩檢、唐氏症篩檢、超音波篩檢、妊娠糖尿病篩檢、B型肝炎篩檢以及德國麻疹篩檢。

三十八年前的我，最大的希望是有一天能够在產前診斷出胎兒的唐氏症及地中海貧血，但我沒看到有人做羊膜穿刺。如今當年一個年輕住院醫師的期望都已成為事實。

從三十八年前對染色體與基因的一無所知，到2004年人類基因體序列定序完成，其中差距真是不可以道里計。然而人類 **labor onset**的機制却仍是個謎，而**pre-eclampsia**的致病機轉也沒有定論。這幾年來學界有一個「基因萬能論」的迷思，以為知道了基因，萬事就可以解決。實際上基因還要透過**mRNA, polypeptide, protein, protein complex**才能發揮其功能。另一方面有著太多調控基因的方式，除了近來流行的**epigenetics**之外，**interphase**時染色體的立體結構(**genome in space**)更是了解基因功能必須面對的難題。

最近我覺得叫「**IC**」（積體電路）做事，比叫「基因」或幹細胞做事要來得容易。在高齡化社會十分普遍的人工髖關節置換就是個例子。幹細胞雖然炒得火熱，但要叫幹細胞和基因去做出一個可用的髖關節，談何容易？

IC只要有了適當的**input signal**以及**machinery**就可以達成任務，日新月異的**3C**用品就是個例子。適當的**machinery**有賴於**robotics**的發展，而**input signal**則有賴腦神經科學的發展。**Labor onset**的謎團的解決之道恐怕也是在「腦神經科學」。我相信腦神經科學絕對是周產醫學新境界中不可缺少之一環，除了**labor onset**之外，許多的臨床問題也少不了這一環。

十幾年前，九州大學的中野教授跟我提起他對**fetal neurology**很有興趣。當年我不解其意。從2004年起我致力於台灣大學神經科學的推動，如今我覺得**fetal neurology**應該是個**new horizon**。在我們手中**fetal cardiology**已成為事實，**fetal neurology**應該也不是空想。

我從1998年起發覺到發育生物學的重要性，於是在台大醫學院開設發育生物學課程。2010年我在台灣大學促成發育生物學與再生醫學研究中心的成立，與鍾正明院士一起推動台灣的發育生物學，其核心就是「形態生成」(Morphogenesis)。生物的細胞如何形成有功能的構造是生物醫學研究最大的學問。人類的發育過程從精子、卵子、受精卵、胚胎、胎兒都在婦產科的範圍之中，婦產科的研究若不重視發育生物學，真正是有眼無珠。我深信癌症不過是一種不正常的發育而已。

現代演化生物學的先驅Dobzhansky有句名言“**Nothing in biology makes sense except in the light of evolution**”(生物學的事情若不從演化的眼光來看，根本無從了解)。演化生物學對臨床醫師而言可能與恐龍無異，但我還是要請大家想想Dobzhansky的名言，因為疾病也是一種biological phenomenon。

最後我想以“**遺傳+發育+演化+腦神經科學**”總括我三十八年來的體驗，來描繪周產醫學新境界的輪廓以及標示周產醫學的未來方向。

Motor developments after correcting congenital deficiency of neurotransmitters

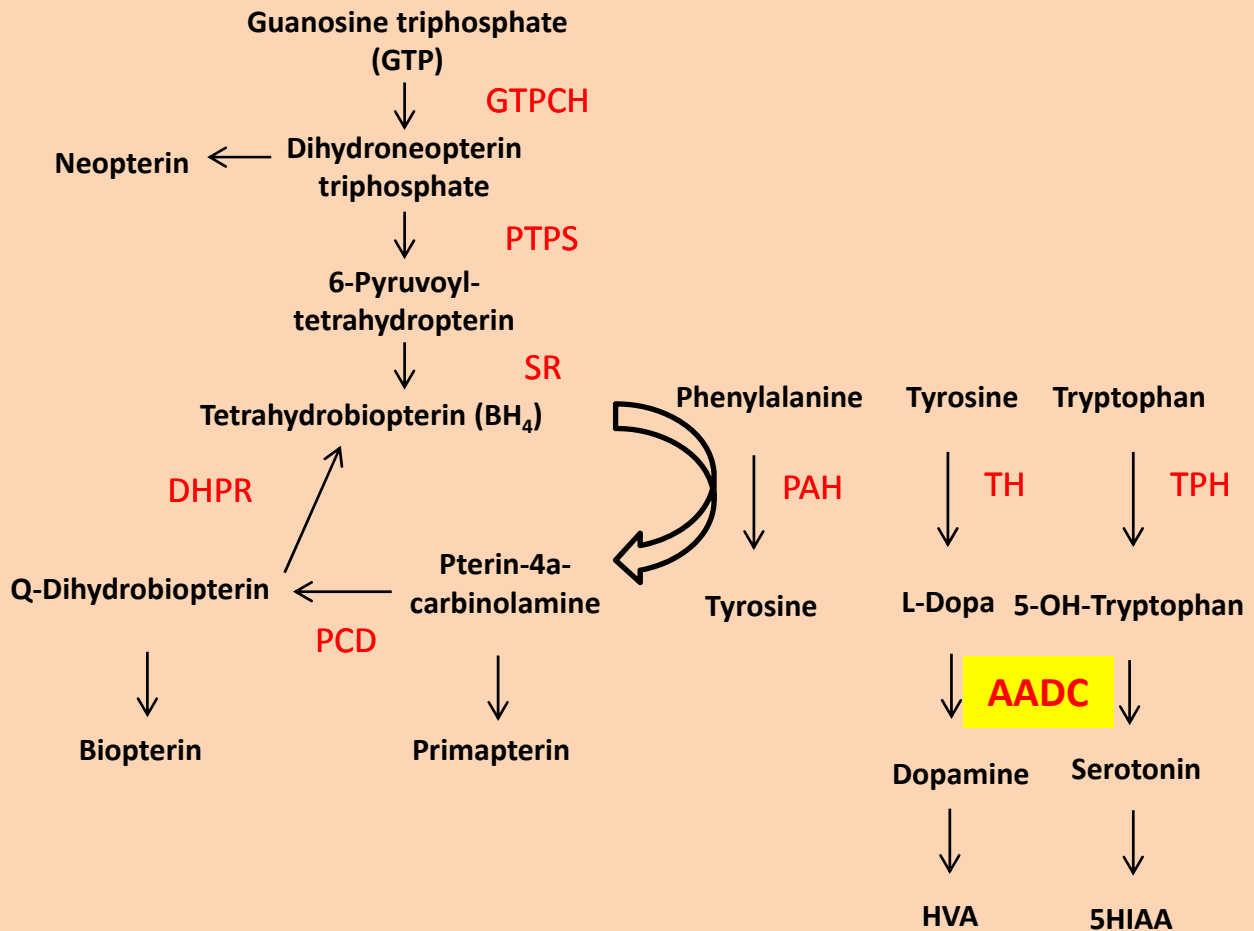
神經傳導物質缺乏症患者治療後之運動神經發展



胡務亮教授
台大醫院基因醫學部主任
台大醫學院小兒科教授

神經傳導物質多巴胺是運動控制所必需的。在巴金森氏症患者因為黑質體的神經元之死亡，導致於殼核缺乏多巴胺，所以產生運動上的障礙。多巴胺的製造需要經過很多的步驟，由酪胺酸變成左多巴再形成多巴胺，這其中還經由輔因子BH4的調節。當這些過程所負責的酵素因為基因突變而損壞時，就會產生先天的神經傳導物質缺乏症。

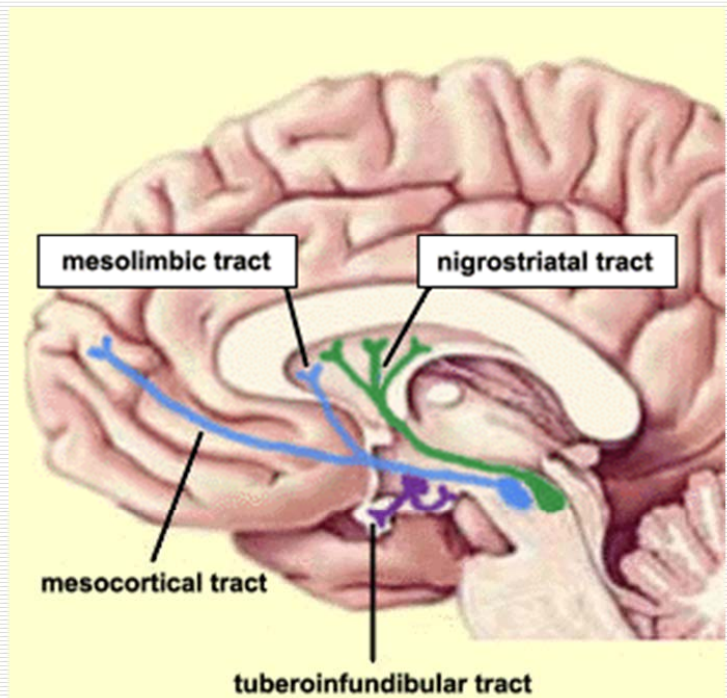
罹患先天性神經傳導物質缺乏症的病童，從小就有運動上的問題，也常常被誤診為腦性麻痺；當病情嚴重時，患者的表達能力會有限制，使得其智力發展是否受損亦難以評估。在這個演講中，我們將陳述幾個案例的觀察，並同時探討孩童運動發展之機轉。



首先是兩個**BH4**缺乏的兒童，他們無法穩坐，亦無法站立，沒有語言，但是依表情來看，智能之發展是有的。因為這兩個病人可以用左多巴治療，因此給藥後之一年中運動發展有明顯的改善。待其表達能力增進後，我們確認他們的智能發展是正常的。可是幾位**Aromatic L-amino Acid Decarboxylase (AADC)**缺發症的病人，他們的病情更嚴重，連頭控都沒有，更不用說是坐或站立。他們幾乎沒有表達能力，臉部的表情也相當缺乏。他們有全身性的多巴胺缺乏，但是目前的基因治療只有補充殼核的多巴胺。我們發現治療後他們首先出現明顯的**dyskinesia**，接著他們慢慢出現運動的發展。有趣的是他們也出現一些智能的發展：在一個治療一年半的個案，她的運動及智能發展大約是7-8個月，和她實際的年齡(六歲)還有很大的差距。

The 4 major dopaminergic pathways in the brain

- mesolimbic pathway
 - VTA to limbic system (nucleus accumbens); reward
- mesocortical pathway
 - VTA to frontal cortex
- nigrostriatal pathway
 - SN to striatum; motor
- tuberoinfundibular pathway
 - hypothalamus to the pituitary gland, control prolactin secretion



在這些病例治療後的觀察中，我們學習到許多的事情。由補充多巴胺後病人的反應我們可以知道運動發展應該是一種 **try and error** 的過程，而且腦部在4-5歲時還有不錯的可塑性。另外多巴胺缺乏應該不會完全限制智能的發展，但是智能發展應該也是和運動的刺激相關，所以運動功能的喪失會限制智能的發展。我們最近也試圖建立AADC缺乏症之小鼠模式，希望未來能協助解決這一些疑問。



2012年1月11日 胡務亮教授醫學院演講



血管瘤

Hemangioma

台大解剖暨細胞生物學研究所博士班/
國泰醫院整形外科主治醫師/李建智醫師

「下一個」

門一打開，一位約三十歲的年輕媽媽，拉著個小女孩走進血管瘤特別門診。媽媽穿著剪裁合適的套裝，言語舉止溫和有理，看來受過相當的教育。小女孩拉著媽媽的手，還不到四歲年紀吧，剛到媽媽腰間高，一雙靈活的大眼睛，帶著有點畏懼的神情四處張望著，長長的瀏海蓋住了大半個小臉。看到我正打量著她，一下子就躲到媽媽的後面。

「來、來、來、坐這邊」我示意小女孩坐在對面的診療椅上。

媽媽轉身抱起小女孩，一起坐到椅子上，讓小女孩坐在她的膝頭。接著一隻手溫柔地抱著她，另一隻手就輕輕把小女孩的瀏海撥了起來。

我倒吸了一口氣，同時聽到旁邊跟診的護理師「啊」了一聲。

眼前是個很難讓人忘懷的景象：右半邊是個清秀可愛的小臉，紅撲撲的臉頰，靈活的眼睛、長長翹翹的睫毛，巴巴的甚是惹人憐愛。左臉就完全不同了，豔紅色的肉芽兇狠的由左臉頰，向上吃掉眼睛左側周邊，再向上惡毒的佔據了左前額，一直到左大半邊頭顱，中間交雜著斑斑駁駁、慘灰色的疤痕，好像天使和惡魔廝殺後的戰場，萬物浩劫、寸草不生，造成頭髮發不出來，難怪要靠另半邊頭髮留長來遮蓋。再怎麼狠心的人看到，也都是深深嘆息吧。如果真有造物主，這一定祂最殘忍的玩笑。

「是**草莓狀血管瘤**」陳教授說話了。
一聽到陳教授的話，媽媽的眼睛一下子忍耐不住，就潮濕了起來，接著眼淚一顆顆的滴到淺藍色的套裝上，暈開來。

「媽媽不要哭」小女孩回過頭去，試著用手擦去媽媽的眼淚。

媽媽定了定神，取出手巾擦了擦眼淚，停了好一下，終於說出話來。原來小女孩剛出生時並無異狀，活潑好動一如其他嬰兒。不料數週後，左半邊臉漸漸腫起來，同時皮膚發生變化。家人當然是很緊張，抱去各大醫院，四處請求援助，也花了大把錢接受雷射治療，但並沒有得到明顯的改善，甚至左耳更因結痂壞死，而缺了一大塊。

可以想見，在這數年中，媽媽所遭受的痛苦煎熬委屈，更不用說在小女孩的幼小心中，所受到的驚嚇震撼了。媽媽本來絕望透頂，都快放棄希望了。

但一想到小女孩上學後，可能遭受到的歧視排擠，就不由得鼻酸，更覺無奈。這時，受到某醫學中心醫師的轉介，說陳教授是這方面的權威，於是不辭辛勞，從中部孤身帶著小女孩，千里迢迢地，搭火車到台北來就醫。

難怪媽媽一聽到陳教授一語點破，心防撤下、眼淚立刻決堤而出，不能自己。

陳教授指示，儘快幫她進行手術，目標是在小女孩上學前，逐步幫她除去這上天開的大玩笑。

血管瘤，真的可以說是上天開的大玩笑，也有人稱做「上帝的吻痕」，在新生兒中並不是很罕見的疾病。大部份在出生時，外觀並無異狀，但在數週後漸漸出現徵兆。於兩三個月內進入增生期，隨著嬰兒長大，逐漸變大。於一歲後進入退化期，經常會留下明顯的疤痕或殘餘腫塊，影響外觀，甚至功能。目前我們對於血管瘤的治療方法，是提早在增生期時，也就是約在嬰兒二到三個月大時，即給予安全劑量內、病灶內類固醇注射，視情況連續至出現退化跡象為止。如果屬於可以輕易手術切除者，也可以提早安排開刀。至於退化後造成的殘跡，則必須另外有詳細、且按步就班的重建手術規劃。



媽媽千恩萬謝的，帶著小女孩離開了診間。

「叔叔再見」小女孩忽然回過頭來，肥肥白白的小手，一逕揮著。這麼一個可愛的小天使，一定要讓她恢復笑容，我邊揮手、邊想著。

嬰兒血管瘤（**Infantile hemangioma**），又稱為草莓狀血管瘤（**Strawberry hemangioma**），是一種出生時或出生不久後即出現的血管疾病。新生兒發生血管瘤之機率約 1~2.6%，而根據2010年台灣新生兒數大約僅有十六萬六千個新生兒計算，每年約有二千個新生兒患有血管瘤。

臨床上，六成以上的血管瘤發生在頭頸部，其次軀幹、接下來四肢也有可能出現。大多數的患者出生時並不會很明顯，常常只是皮膚上一點點紅色的斑點，有的則是不起眼的皮下軟腫塊；但在出生數個月後，會進入增生期，急速的變大，引起很大的外觀上的問題，更可能出血不止、或阻塞重要器官，造成父母們嚴重的焦慮和不安。而女性患者比起男性約是3.5比一，目前仍沒有適當的學說來解釋這性別差異的原因。

幸運的是，大部分的嬰兒血管瘤都會自行退化。根據傳統上 **Bower (1960)** 的說法，在五歲時，約有百分之五十的腫瘤會退化，在七歲時，百分之七十的腫瘤會退化，而到了九歲時，幾乎九成以上的草莓狀血管瘤都已經退化。但根據陳明庭教授的臨床觀察，血管瘤並非完全依照這種時程進展，甚至部分血管瘤有持續存在的案例。

可是，雖然血管瘤已經退化，但經常會留下明顯的疤痕、或是脂肪纖維組織，造成孩童很大的心理創傷。

臨床上依照外觀可以分成三型：分別是表淺型、深層型及複合型。表淺型的血管瘤主要位於身體的表層，表皮的變化佔了大部分，可以見到豔紅色的皮膚隆起變化。而深層型則位於身體的較深部，外表並沒有皮膚變化，只有皮下或是筋膜下的部分。而複合型則是介於兩者之間，表現上兼有兩者的特徵。

由組織病理學的觀點來看，嬰兒血管瘤主要是由增生的血管內皮細胞所組成。根據血管瘤細胞的型態，**Mulliken**和**Glowacki**特別強調血管瘤和血管畸型須做鑑別診斷上的區分。因為血管瘤是一種腫瘤而血管畸型（例如紅色姆斑（**capillary malformation**、海綿狀血管瘤（**slow flow vascular malformation**））則是畸型，亦即血管畸型的血管內壁細胞的生長代謝是正常的，並非如同血管瘤的血管內皮細胞是異常增生。

另外在增生期時，巨嗜細胞(mast cell)會快速增加，在短短幾個月內就會增大到數倍之多。而退化期時，巨嗜細胞的數目則漸漸回歸到正常，另外則由脂肪細胞取代之，這過程，被稱之為 lipomatosis。

至於血管瘤的成因，到目前為止仍然眾說紛紜，從早期的血管瘤與胎盤內皮細胞同源說，進展到現在從分子生物學的角度、集中探討VEGF及受器在胚胎內皮細胞的角色。哈佛大學的團隊於2008年Nature medicine發表論文，提出VEGFR2、TEM8、和 $\beta 1$ -integrin產生異常鍵結，透過NFAT抑制VEGFR1、進而造成VEGFR2與VEGF的作用增強，是到目前為止最有力的假說。

至於血管瘤的治療方法，傳統觀念認為完全不介入只是觀察，到積極的手術治療都有；其他還有冷凍療法、干擾素療法、口服類固醇等等療法，但因為副作用多，多已不被使用。

目前陳明庭教授主張，在疾病的早期，也就是說在剛發現的初期，即積極的給予病灶內類固醇(triamcinolone)注射，一個月一次，一直到病灶出現退化的跡象為止。如果病灶內類固醇的使用，腫瘤在兩三個月後仍然沒有停止成長的跡象，這時可以考慮使用血管硬化劑注射來治療。近年來，乙型受體阻斷劑propranolol被用來治療血管瘤，意外的得到不錯的成果，但因為其對心血管的作用及低血糖的合併症，使用上要小心、必須密切追蹤。



中間站立- 陳明庭 教授
國泰綜合醫院 顧問醫師
財團法人陳明庭血管瘤基金會董事長
台大醫院外科兼任教授