

【成大醫分館 2 月(下)醫學新知與延伸閱讀】

一、台美跨國研究 全球首度找到顫抖症成因、開發小腦腦波技術檢測

[延伸閱讀] Cerebellar oscillations driven by synaptic pruning deficits of cerebellar climbing fibers contribute to tremor pathophysiology.

二、調節細胞氧化壓力 這些神經退化性疾病可望得救

[延伸閱讀] NPGPx-Mediated Adaptation to Oxidative Stress Protects Motor Neurons from Degeneration in Aging by Directly Modulating O-GlcNAcase.

三、MIT 學者利用 AI 發現超強抗生素，成果登《Cell》雜誌封面

[延伸閱讀] A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery.

四、肺腺癌研究突破 原來是「垃圾基因」讓癌細胞加速生長

[延伸閱讀] Integrative analyses of noncoding RNAs reveal the potential mechanisms augmenting tumor malignancy in lung adenocarcinoma.

五、研究：孕婦用保養品、化妝品 竟會導致日後孩子暴飲暴食

[延伸閱讀] Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development.

《詳細醫學新知內容與延伸閱讀出處，請繼續往下閱讀.....》

一、台美跨國研究 全球首度找到顫抖症成因、開發小腦腦波技術檢測【自由時報 2020/2/18】

台大和美國哥倫比亞大學組成台美跨國合作團隊，首度找到顫抖症的致病成因，來自小腦的不正常共振，進而開發全球第一個小腦腦波技術來檢測，已有多家國際藥廠利用來開發新藥。

台大醫學院藥理學科暨研究所助理教授潘明楷與美國哥倫比亞大學醫學中心的醫師郭昇翰團隊全球首次找到顫抖症致病機轉，研究在今年 1 月登上國際頂尖轉譯醫學期刊 Science Translational Medicine，並吸引美國、日本等國際藥廠利用此研究發現開發的檢測工具開發新藥，潘明楷今天在科技部發表研究成果。

潘明楷表示，原發性顫抖症最常見的動作障礙疾病，成人有超過 4% 有此疾病，老年人更高達 20%，盛行率更是帕金森氏病 5 倍，對日常生活有很大的困擾，至今疾病成因不明、缺乏客觀診斷工具，而且目前藥物效果不好。

而顫抖症過去成因不明，潘明楷指出，主要是因為全基因定序研究中，不同研

究找到的基因並不一致而無法解釋；此外，往往有明顯的環境因子交互影響，例如飲食中的咖啡、醬油或烤炸煎過的肉類，或是抽菸都可能造成顫抖，目前臨床也很難診斷，只能依賴臨床觀察，因此對未來藥物開發有很大的困擾，至今美國 FDA 只有核准 2 種藥物治療顫抖症，但是有效率都小於 50%。

潘明楷表示，小腦是控制動作協調的地方，團隊透過光遺傳學技術，發現顫抖症病患的小腦細胞中，控制神經連結的 GluRd2 蛋白會減少，導致小腦神經纖維的過度增生，使得小腦細胞產生過強的連結，造成小腦神經得過度共振，進而產生顫抖症狀。

潘明楷指出，而由於找到上述機轉，小腦神經的共振異常，更可以成為檢測原發性顫抖症的第一個生物標記，幫助顫抖症的臨床診斷和藥物開發。

潘明楷說明找到機轉的關鍵，在於團隊結合哥大完整腦庫、病理專長，及台大活體動物研究及先進光電技術，先從顫抖症病患腦庫的病理分析，觀察到顫抖症特有的小腦結構和分子變化，並依此建立動物模式，在小鼠動物實驗中，透過光遺傳學技術，以不同波長的光當作開關來控制神經放電，證明神經和顫抖的因果關係，抑制小腦共振後，發現顫抖的確消失，就算是正常小鼠，經過光照讓小腦共振，也會出現顫抖。

潘指出，團隊也進一步開發檢測工具，透過小腦腦波新技術來紀錄小腦電波，進而了解人體動作和腦部變化，屬於非常簡易、非侵入性的紀錄人的顫抖狀況，過去受限於小腦外有很多肌肉干擾訊號，但是團隊利用更先進的電子科技克服，因此開發出全球第一個可以檢測小腦腦波的工具。

潘明楷也強調，此研究成果屬於科技部神經科學及科技創新專案計畫，團隊加上台大物理系教授朱士維、醫工所林頌然老師的先進光學技術，和心理系教授賴文崧的動物行為回饋系統、陽明大學神經科學研究所長連正章和清華大學江安世院士的支持才能完成。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Cerebellar oscillations driven by synaptic pruning deficits of cerebellar climbing fibers contribute to tremor pathophysiology.

Source: Sci Transl Med. 2020 Jan 15;12(526). pii: eaay1769.

DOI: 10.1126/scitranslmed.aay1769.

Full text: [全文瀏覽](#)

二、調節細胞氧化壓力 這些神經退化性疾病可望得救【Hinet 生活誌 2020/2/18】

台灣人口老化，神經退化性疾病患者逐年增加，中研院、中國醫藥大學、台大醫院組成研究團隊，成功破解漸凍人罹病至治療之謎。他們發現 GPx7 為導致神經退化性疾病的基因，給予病鼠特殊抑制劑，運動能力明顯變好。

一般來講，常見神經退化性疾病包括了巴金森氏症、阿茲海默症、失智症、小腦運動失調症、漸凍人、舞蹈症、記憶障礙、腦白質病變、退化性脊椎關節炎等。研究團隊未來將擴大研究範圍，希望這項療法也能適用在其他常見神經退化性疾病。

研究發現，人體細胞代謝時會產生活性氧類（ROS），年輕時是免疫細胞作戰時的武器，但隨著年紀增長和環境的影響，累積過多活性氧類，卻會增加細胞內氧化壓力，造成細胞衰老。

跨單位研究發現，GPx7、GPx8 這 2 大基因主要功能為平衡多餘的活性氧類，達成體內免疫防禦系統與抗氧化 2 大系統的平衡，維持健康最佳狀態。此 2 大基因也是活性氧類感測器，可以調控氧化壓力來避免運動神經元和發炎性腸道疾病的產生。

進一步研究證實，GPx7 為導致神經退化性疾病的基因，剔除 GPx7 基因的小鼠出生後陸續出現運動神經元退化症狀，成長到 11 個月大時（相當於人類的中年）行動力減弱，約 1 成小小鼠後肢嚴重癱瘓。一般小鼠平均壽命為 2 至 3 年，但運動神經元退化的病鼠會提早在 15 個月後就逐漸死亡。

研究團隊進一步將病鼠的脊髓組織進行免疫螢光染色分析，發現病鼠的運動神經元數量相較於同齡正常小鼠大幅減少了約 20%，運動神經元連接至肌肉的突觸結構也逐漸凋零、退出接合處，顯示運動神經元慢慢地失去控制肌肉的能力。

研究團隊發現，缺乏 GPx7 將會導致脊髓中的運動神經元萎縮凋亡，出現下肢癱瘓等類似漸凍症的病徵。進一步與台大醫院神經部蔡力凱醫師以及台北醫學院陳凱筠副教授合作，證實漸凍症病人的 GPx7 表現量的確明顯低於一般人。

研究團隊與中研院基因體中心胡春美助研究員合作發現，GPx7 亦可做為氧化壓力的感測蛋白，當細胞感受到過多的活性氧類時，就會啟動 OGA（O-GlcNAcylation）醣化調節機制。由於病鼠缺乏 GPx7 便無法抑制 OGA 對醣化的逆向反應，使正向醣化反應無法緩解氧化壓力，因壓力而受傷的運動神經元細胞只能逐步邁向凋亡。如此便可對抗氧化壓力。

於是，研究團隊持續餵食剔除 GPx7 的小鼠 OGA 抑制劑 Thiamet-G（TMG）3 個月，結果發現，小鼠體內的醣化正向反應上升，運動神經元數量非但沒有減

退，連接至肌肉的突觸結構也不再退化，且運動能力明顯變好。

研究團隊表示，此次研究成功建立年齡、氧化壓力、醣化調節機制 3 者互相牽動的動物模型，希望未來模擬人體實際運作的方式，找到漸凍症致病機制和治療的策略。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: NPGPx-Mediated Adaptation to Oxidative Stress Protects Motor Neurons from Degeneration in Aging by Directly Modulating O-GlcNAcase.

Source: Cell Rep. 2019 Nov 19;29(8):2134-2143.e7.

DOI: 10.1016/j.celrep.2019.10.053.

Full text: [全文瀏覽](#)

三、MIT 學者利用 AI 發現超強抗生素，成果登《Cell》雜誌封面【科技新報 2020/02/25】

2 月 20 日，全球自然科學研究領域最著名期刊之一《細胞》(Cell) 以封面文章發表題為《A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery》的研究論文，文章報導麻省理工學院 (MIT) 生物工程師 Jim Collins 領導的研究團隊，利用深度學習模型發現超強抗生素 halicin，能殺死抗藥細菌。

研究團隊訓練一種機器學習演算法，分析化合物的分子結構並挑選潛在的抗生素。深度學習模型的目的是辨識能殺滅細菌的化合物，機理與現有藥物不同。分析約 2,500 種不同分子後，人工智慧系統辨識出一種新的抗生素化合物。實驗室測試中，這種化合物殺死世界許多問題最多的致病細菌，包括結核病和認為無法治癒的菌株。

這種新抗生素化合物稱為 halicin，以 1968 年電影《2001 太空漫遊》的 AI 系統 Hal 9000 命名。

麻省理工學院的醫學工程與科學研究所和生物工程系教授 James Collins 說，這個發現代表 (人類) 與抗生素抗藥性搏鬥的突破。

論文表示，自青黴素出現以來，抗生素已成為現代醫學的基石。然而，隨著時間過去，細菌逐漸產生對抗生素的抗藥性，這就需要藥物研發工作者不斷開發新抗生素。

對所有測試的抗藥菌都有殺傷力

但現實情況是，由於缺乏經濟激勵，各大藥廠發現新抗生素的收效甚微，使抗

生素的問題越發嚴重。曾有研究預測，如果不立即採取措施開發新抗生素，到 2050 年，因抗藥性感染而死亡的人數將達每年 1,000 萬人。

Collins 說：「我們正面臨越來越多關抗生素抗藥性的危機，這種情況是由於越來越多病原體對現有抗生素產生抗藥性，以及生物技術和製藥業對新抗生素的需求不足造成。」

但問題是，發現新抗生素越來越困難。現在，天然產物發現受重覆複製問題的困擾。

許多抗生素發現計畫轉向篩選大型合成化學文庫。然而，這些文庫可能包含幾十萬到幾百萬個分子，管理成本往往高得令人望而卻步，化學多樣性有限，且不能反映抗生素分子固有的化學性質。自 1980 年代高通量篩選實施以來，沒有發現新的臨床抗生素使用這種方法。

隨著人工智慧等新技術發展，這個問題似乎迎來轉機。

這種深度學習模型能自動學習不同藥物分子的結構，不但可掌握分子的不同位置是否有特定化學基團，還能預測分子的特性。隨後，研究人員提供 2,335 個用於模型學習的不同分子，之中有美國 FDA 批准的藥物，也有不少具廣泛生物活性的天然分子。

研究人員使用 Broad 研究所的化合物庫，讓深度學習模型從其中 6,111 個分子，尋找有潛在抗菌力的分子，halicin 就是這樣發現的。

研究人員測試了 halicin 對多種抗藥菌的殺菌效果。結果顯示，除了銅綠假單胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*，一種難治的肺部病原體），halicin 對所有測試的抗藥菌都有殺傷作用。

利用這套系統，研究人員進一步在另一個數據庫篩選了數億個分子，並從中找到 23 個與現有抗生素結構迥異，且對人類細胞無毒性的潛在抗菌分子。篩選過程只花短短 3 天。

以色列理工學院生物和計算機科學教授 Roy Kishony 說：「這項開創性的工作代表抗生素發現的方式轉變，甚至更廣泛的藥物發現。這種方法將允許在抗生素開發的所有階段使用深度學習，從發現到透過藥物修改和藥物化學，提高療效和毒性。」

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery.

Source: Cell. 2020 Feb 20;180(4):688-702.e13.

DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.021.

Full text: [全文瀏覽](#)

四、肺腺癌研究突破 原來是「垃圾基因」讓癌細胞加速生長【聯合報 2020/2/20】

肺癌是全球癌症十大死因之首，科學界致力找出加速患者死亡的關鍵因子。中央研究院近期刊登於國際期刊《核酸研究》的研究發現，肺腺癌組織裡的非編碼核糖核酸「PTTG3P」的高表現量，會加速癌細胞成長、降低小鼠存活率，也讓患者產生抗藥性。這項發現目前就可作為化療用藥參考，助延長患者生命。中研院生醫所研究員周玉山說，在人類細胞的基因體中，僅三分之一的核糖核酸能轉譯出蛋白質、執行生物功能，其餘沒有這項功能的被稱作非編碼核糖核酸，過去被定義為垃圾基因。直到近年，科學界發現非編碼核糖核酸在疾病惡化及生物細胞學中扮演重要角色，中研院這項研究發現就是一例。

中研院生醫所博士後研究員施柔合是第一作者，她說，研究團隊蒐集肺腺癌患者存活資料的基因表現體數據，找到六個與肺腺癌存活時間相關的非編碼核糖核酸加以分析。

結果在細胞實驗與小鼠實驗雙雙發現，「PTTG3P」的高表現量會加速癌細胞成長，同時降低小鼠存活率；相反地，若將小鼠肺部癌細胞的「PTTG3P」表現量減半，腫瘤生成速度就明顯減緩，同時提升小鼠存活率。

周玉山進一步說明，過去研究已知，肺腺癌細胞的增生，與下游調控的

「BUB1B」基因表現有關，但其中運作機制不明。這回中研院發現

「PTTG3P」會在上游與一種轉錄因子交互作用，活化「BUB1B」基因表現，正是這套機制加速腫瘤生長。

中研院團隊另一個重要發現是，肺腺癌化療患者癌組織裡的「PTTG3P」表現愈高，對順鉑、紫杉醇等臨床化療藥物會產生抗藥性，使治療效果打折扣。因此，「PTTG3P」可作為化療效果評估的生物標記，用藥前先檢測患者癌組織裡的表現量，能更精準找出治療有效之人。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Integrative analyses of noncoding RNAs reveal the potential mechanisms augmenting tumor malignancy in lung adenocarcinoma.

Source: Nucleic Acids Res. 2020 Feb 20;48(3):1175-1191.

DOI: 10.1093/nar/gkz1149.

Full text: [全文瀏覽](#)

五、研究：孕婦用保養品、化妝品 竟會導致日後孩子暴飲暴食【康健雜誌 2020/2/20】

一份研究發現，婦女懷孕和哺乳期間，如果經常使用化妝品和保養品，有可能會導致孩子日後發生食慾過高，甚至暴飲暴食的現象，原因出在常用於化妝品、保養品、各種身體清潔用品的防腐劑 **paraben**，會擾亂小孩大腦裡控制食慾的區域。

由亥姆霍茲環境研究中心（Helmholtz Centre for Environmental Research）、德國萊比錫（Leipzig University）和柏林夏特里醫院（Charité University Hospital）爬梳了過往研究發現和使用數據庫分析，孕婦使用含有 **butylparaben** 成分的乳液或化妝品，可能會養大未來孩子的胃口，「這個影響會持續到孩童 8 歲左右，對於女孩的影響更甚，」研究者、柏林夏特里醫院教授勒曼（Irina Lehmann）說。研究結果刊登於《自然通訊（Nature Communications）》國際期刊中。

為了了解其中原因，研究團隊用老鼠實驗，發現將 **butylparaben** 塗在老鼠皮膚，真的會增加雌性後代的體重，「我們推測，懷孕過程中，**butylparaben** 可能改變了特定基因，影響胎兒大腦控制食慾的下腦丘，擾亂大腦提供飽足感的功能，幼兒未來會吃下更多食物導致過重，」亥姆霍茲環境研究中心環境免疫學家波提（Tobias Polte）說。

雖然目前還不能完全確定過重的原因是 **Paraben**，但研究團隊建議，為了孩子的健康，孕婦該盡量避免使用含有 **Paraben** 的化妝品、保養品。

[新聞閱讀] [全文瀏覽](#)

[延伸閱讀]

Article: Maternal paraben exposure triggers childhood overweight development.

Source: Nat Commun. 2020 Feb 11;11(1):561.

DOI: 10.1038/s41467-019-14202-1.

Full text: [全文瀏覽](#)

註：1. 醫學新知報導與延伸閱讀服務旨在引導讀者利用圖書館內的電子期刊資源，閱讀醫學新聞引用的期刊資料原文，圖書館如實提供網路新聞內容供讀者

客觀檢視新聞報導內容之客觀性、正確性與可靠性；2.新聞閱讀有可能因新聞網站已移除新聞而無法連結。

相關資料亦歡迎至[成大醫分館醫學新知報導與延伸閱讀網頁](#)參閱

任何詢問，歡迎請洽分機 5122 參考服務或 E-mail:

medref@libmail.lib.ncku.edu.tw

成大醫分館 參考服務彙整