

神經生物學到神經轉譯醫學： 神經退化、疼痛與腦庫

文·圖／謝松蒼

個人任職臺大以來，感謝校方與同仁、同學的支持與協助，非常幸運與無盡感恩，在臺大肥沃的土壤蜿蜒學習，得以鑽研神經生物學之基礎機制及臨床應用。聚焦於神經退化與疼痛，包括：（1）神經退化之周邊神經病變；（2）遺傳型類澱粉疾病；（3）建立腦庫，從神經生物學連結腦疾病的轉譯醫學。

周邊神經退化與疼痛：小纖維神經病變

糖尿病是臺灣社會非常嚴重的慢性代謝疾病，其中，糖尿病神經病變是主要併發症：兩側腳趾、小腿的麻、刺、痛、灼熱、電擊等不舒服，延伸到指尖、手掌，這種以痛為主要表現的神經退化，稱為小纖維神經病變（small fiber neuropathy）。此病變有兩個特性造成診斷困難：（1）直徑只有1-5微米（ μm ），必須應用神經切片加上電子

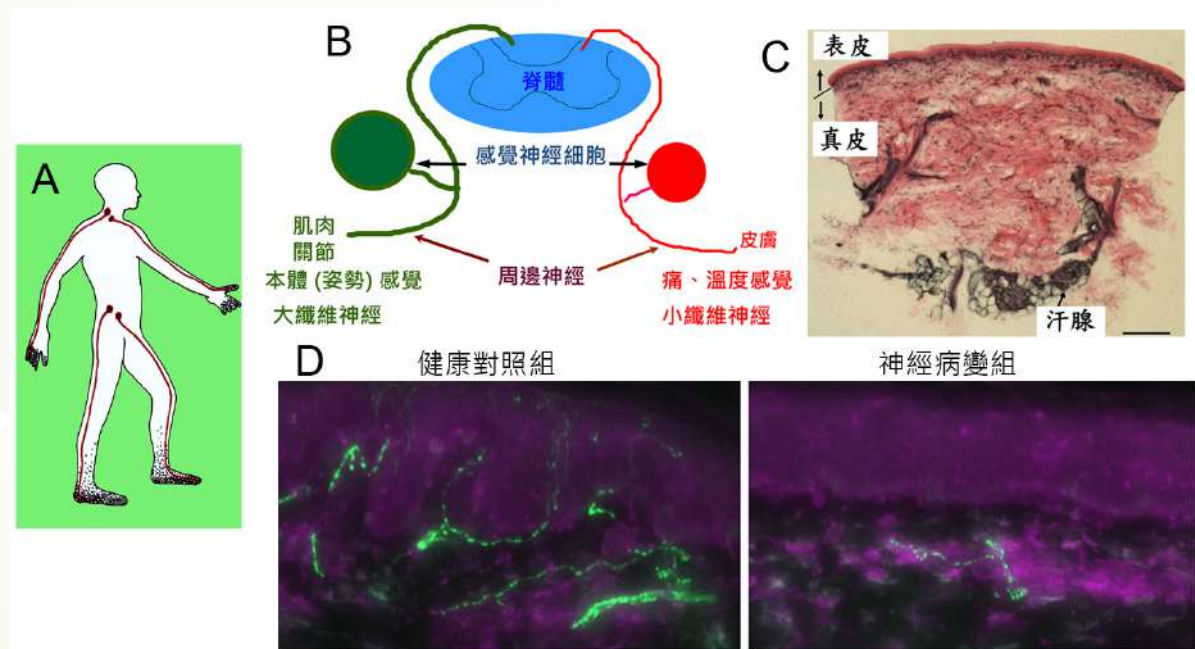


圖1：（A）這是典型糖尿病神經病變，神經元的細胞本體位於脊髓旁的背根神經節（紅圈），神經分布到腳與手（黑線），末梢最早退化、出現症狀（黑色點狀區域）。（B）感覺神經元分成兩類，小纖維負責偵測疼痛溫度感覺。（C）皮膚切片經過特殊染色，顯現表皮層、真皮層、以及汗腺神經分布（黑色深染線條）。（D）以螢光染色、在共軛焦顯微鏡高解析度的成像，健康組有表皮神經（綠色點與線條），但是在神經病變組，大幅減少、甚至消失。

顯微鏡，才有足夠的解析度；（2）高閾值的神經，常規的神經傳導檢查無法檢測，只能依據病人的主觀敘述，缺少客觀的生物標記。雖然輾轉於不同醫院，但是得不到正確的診斷，一直是臨床神經學的挑戰。位於皮膚之無髓鞘神經（unmyelinated nerves）退化，除了糖尿病，還發生於化學治療、自體免疫疾病。和潘俊良醫師合作發展以小片皮膚切片（3 mm-punch skin biopsy）、結合特殊免疫化學染色之診斷指標：表皮神經密度（intraepidermal nerve fiber density, INEFd），能夠取代傳統的神經切片，提供定量病理診斷，成為國際醫學界認定的診斷基準（圖1）。因此受歐盟神經學會邀請，參與工作小組，制定以皮膚切片診斷小纖維神經病變的指導原則（guidelines），並編撰專書：*Small Fiber Neuropathy and Related Syndromes: Pain and Neurodegeneration*。

神經痛是神經病變的主要症狀，而神經退化如何造成痛，一直是神經生物學的重要課題。傳統的觀點是導因於周邊神經敏感化（peripheral sensitization），但詳細分析病人的檢查數據，結果顯示小纖維神經病變表現可能合併中樞神經敏感化；後者雖常見於如視丘腦中風等中樞神經疾病。和江明彰醫師、曾明宗醫師結合功能性磁共振造影（functional MRI），發現大腦異常活化，連結體（connectome）與疼痛網路（pain network）都發生改變，特別是情緒網路的邊緣系統（limbic system）（圖2）。證實小纖維神經病變，不只是因為神經末梢退化、也可能導因於大腦的異常可塑性變化（maladaptive brain plasticity）。此一發現提供了神經痛治療的新方向：非侵襲性腦刺激術（non-invasive brain stimulation, NIBS）、神經

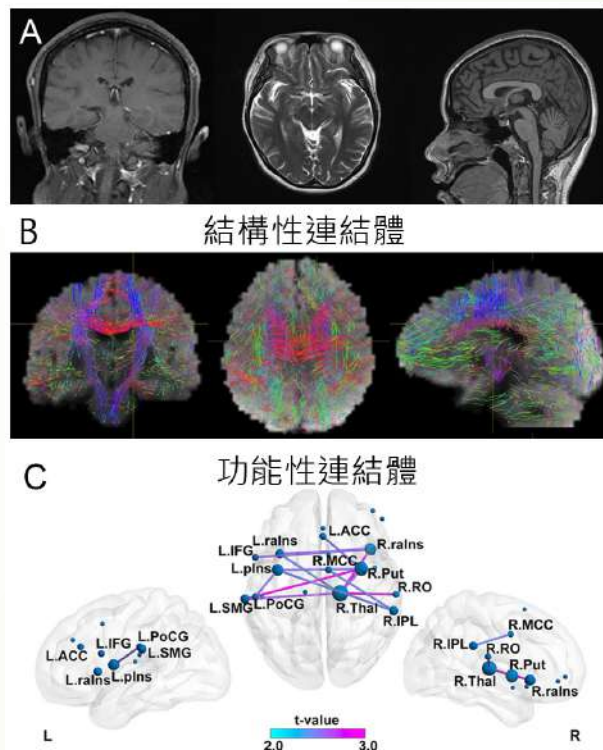


圖2：（A）神經痛病人接受高解析度磁振造影檢查（3T MRI），包括x,y,z三軸成像。（B）以擴散向量影像（diffusion tensor imaging）分析結構性連結體（structural connectome）。（C）以功能性磁振造影，分析功能性連結體（functional connectome），神經痛病人和健康人，有不同的疼痛網路連結。（修改自參考文獻2，感謝江明彰醫師提供照片）

調節術（neuromodulation）。我們的研究將臨床模糊的主觀陳述，從診斷、機制的轉譯研究，建立小纖維神經病變為明確的疾病（disease entity），從而有治療標的。

遺傳型類澱粉沉積神經病變

以小纖維神經病變為早期表現，接著發展為肢體無力、全身癱瘓、合併自律神經障礙的廣泛神經病變，一直都是臨床診治的挑戰，其有兩大特點：（1）症狀進展快速且嚴重，在二到五年即臥床、無法行動；（2）屬於病因不明的神經病變（idiopathic neuropathy）。和趙啟超醫師結合新世代基因檢測，發現遺傳型類澱粉病（hereditary transthyretin amyloidosis with variant, ATTRv，舊稱為familial amyloid polyneuropathy, FAP）是最主要的病因之一，而臺灣人的甲狀腺素運送蛋白（transthyretin, TTR）突變點

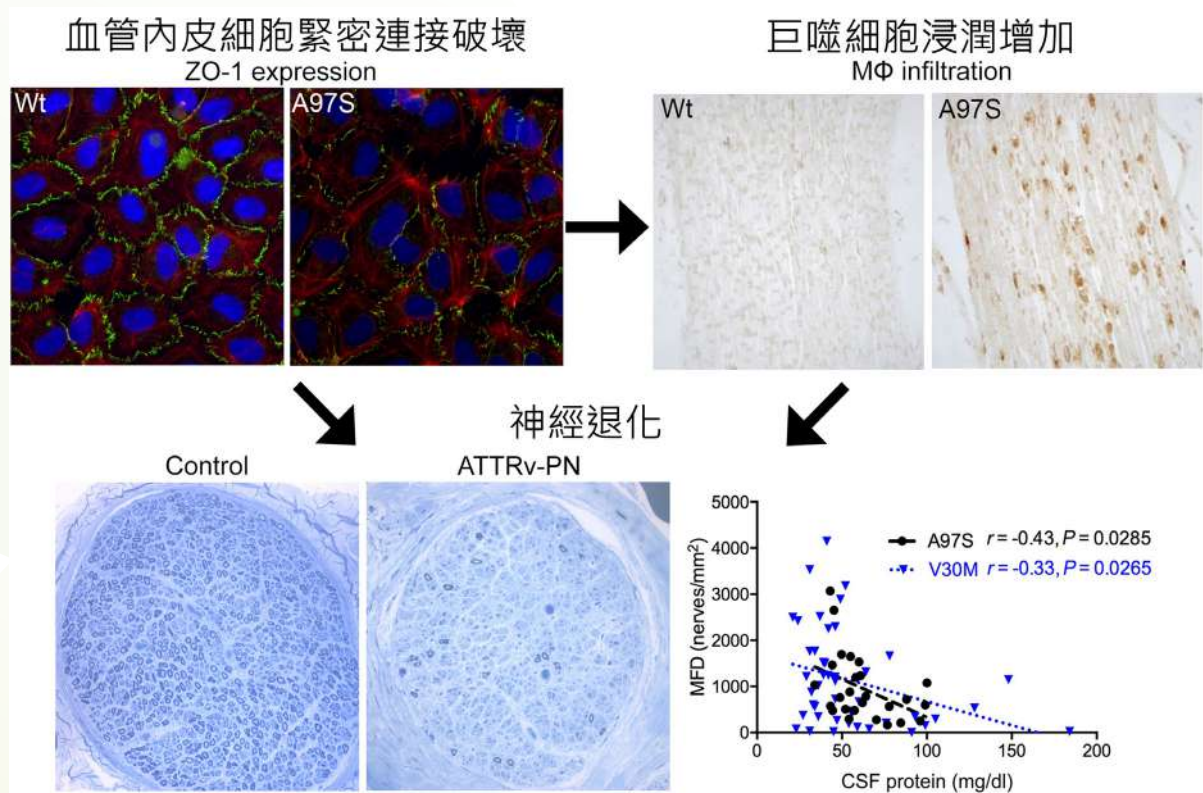


圖3：突變的transthyretin（TTR）會造成血管內皮細胞之間的緊密連接（tight junction）破壞，這是因為突變型的 TTR 蛋白，會使構成緊密連接的 ZO-1 蛋白減少。而緊密連接的破壞，一方面會使腦脊髓液的蛋白濃度升高、也會使巨噬細胞在神經的浸潤增加，神經因此破壞退化，而退化的程度和緊密連接的破壞程度有關。（修改自參考文獻3與臺大114年7月30日焦點新聞 https://www.ntu.edu.tw/spotlight/2025/2397_20250730.html）

p.Ala117Ser (TTR-A97S) 和其他族群不同。這是衛生福利部公告的罕見疾病，已登錄200多位病人，多數在臺大醫院治療，其中90%以上的基因型，都是TTR-A97S。我們的研究結合皮膚切片與基因診斷的模式，大規模篩檢病因，這一策略後來廣泛應用在其他國家。

長久以來，主流的學說都認為病理上的類澱粉沈積，是造成神經退化的唯一原因。而我們的實驗室注意到兩個現象：（1）類澱粉沉積與神經退化，兩者不成比例；（2）病人的腦脊髓液蛋白質含量增加，意味著神經-血液障壁（blood-nerve barrier）有破壞、造成神經發炎現象（neuroinflammation）。臺灣病人突變點主要是TTR-A97S，和國外最常見的 TTR-V30M 基因型，完全不同。為了測試假說：神經-血液障壁的破壞和神經發炎是普遍性的現象，我們和日本名古屋大學進行跨國合作，研究發現這是TTR-A97S 與 TTR-V30M兩種基因型共同的病理現象：突變蛋白在形成類澱粉之前，就會破壞神經-血液障壁、引起神經發炎，包括巨噬細胞浸潤神經、促發炎細胞激素的表達（圖3），這一現象對於治療提供了新的方向。

確認基因變異診斷後，接著積極探索治療：（1）一方面經由跨國臨床試驗，導入基因治療（gene therapy）、核酸干擾治療（RNAi）、反義寡核苷酸治療（antisense oligonucleotide, ASO），與基因編輯（gene editing, CRISPR）；（2）另一方面協調臺灣藥廠製造上市藥物（repurposing drugs），提供全方位治療。過去類澱粉神經病變一旦發病，2-5年內病人即出現行動障礙，需持拐杖、坐輪椅，5-8年因併發症和心臟衰竭死亡。自從引進治療後，近五年來，病人即使發病，仍可行動自如。顯示此一疾病已從原來的不治之症（incurable disease），變成可以治療的疾病（treatable disorder），因此受邀在國際類澱粉疾病工作小組擔任委員，參與制定全世界提早治療的準則。

臺灣腦庫：神經生物學到神經退化疾病的最後一哩路

神經退化疾病，特別是失智症，不只是醫學挑戰、更造成高齡化社會的沉重負擔（衛福部流行病學的人口普查，失智症盛行率約8%）。而研發腦疾病藥物，無法以動物研究取代，需要有人腦組織。在先進國家，腦庫是研究腦科學以及腦疾病最重要的基礎建設（infrastructure），以國家政策建置腦庫是社會的共識、成熟的概念。臺灣情況特殊，肇因於法規，一直沒有腦庫，我們從2016年開始推動，帶領臺大腦庫工作小組同仁



圖4：(A) 臺灣腦庫與臺灣腦庫協會的識別標誌，兩個單位互相合作。(B) 臺灣腦庫揭牌：行政院長陳建仁院士、衛生福利部薛瑞元部長、國家衛生研究院司徒惠康院長、立法院邱泰源委員、臺大張上淳副校長、醫學院倪衍玄院長、醫院吳明賢院長（賴逸儒副院長代理）、病友代表朱穗萍女士。(C) 說明腦庫之固定組織（病理診斷）儲存流程。(D) 腦庫之冷凍檢體（分子生物與生化研究）保存步驟，必須隨時冰凍在-80度，24小時監控，一旦溫度異常，會立即趕到腦庫搶救，確保冰存之組織完好無缺。

與病友、醫師、律師、腦科學家與學會拜會立法院、衛生福利部、法務部，溝通意見。每週帶領同仁規劃置細節，密集向專家請益，反覆檢討流程。腦庫與國民腦健康密切相關，因此被國家衛生研究院智庫選為論壇主題，2019年撰寫完成專書「臺灣腦組織資源聯盟建置策略」（<https://forum.nhri.edu.tw/book-108-1/>），作為成立腦庫的藍圖。

衛生福利部於 2019 年以行政解釋，提供腦庫成立法源，在臺大長官（張上淳副校長、倪衍玄院長、吳明賢院長、余忠仁院長）支持下，開始腦庫實體工程的建築，同時安排張克平醫師到美國霍普金斯醫院研修腦病理。2023年11月5日，於臺大醫學院正式揭牌成立「國立臺灣大學醫學院腦神經組織人體生物資料庫（臺灣腦庫）」（圖4）。這是臺灣第一個成立的腦庫，雖然設在臺大，但目標是圓滿全臺灣病友的大愛、提供科學家應用腦組織研究的平台。

每一位捐腦病友的情況都不一樣，住台北或高雄、在醫院或住家，往生後需要在最

短時間送到臺大醫院，流程必須量身訂作。同意書簽署，都需要親自說明、協調、規劃往生後的流程，事先安排妥當，才不會讓家屬在往生當下手忙腳亂，包括救護車、禮儀公司運送的流程等等，一併討論、規劃、安排妥當。通過24小時專線手機全年無休，隨時待命，不論白天、深夜、清晨，只要接到通知往生，立即啟動「捐腦群組」20多位同仁，在最短時間趕到醫院解剖取腦、依個別腦區冰存組織，平均解剖取腦、縫合復原，需要兩個多小時；接著針對二十多個不同功能的腦區，分別儲存，需要三個多小時，總計5-6個小時。確保每個環節完整，腦神經組織的取得、保存，都是在最好的狀態，不負病友託付。腦庫成立至今，有二十多位病友完成捐腦，都做詳細的病理診斷與研究（圖5），並舉辦研討會、工作坊、臨床病理討論會等，參與非常踴躍。與國內學者跨領域研究神經退化的機制與藥物，並積極國際合作，立足臺灣、放眼全世界，期待由神經生物學出發，延伸到腦疾病的轉譯醫學，提升臺灣腦科學研究水準，以及民眾腦健康的照護。（本專題策畫／物理治療學系鄭素芳教授）

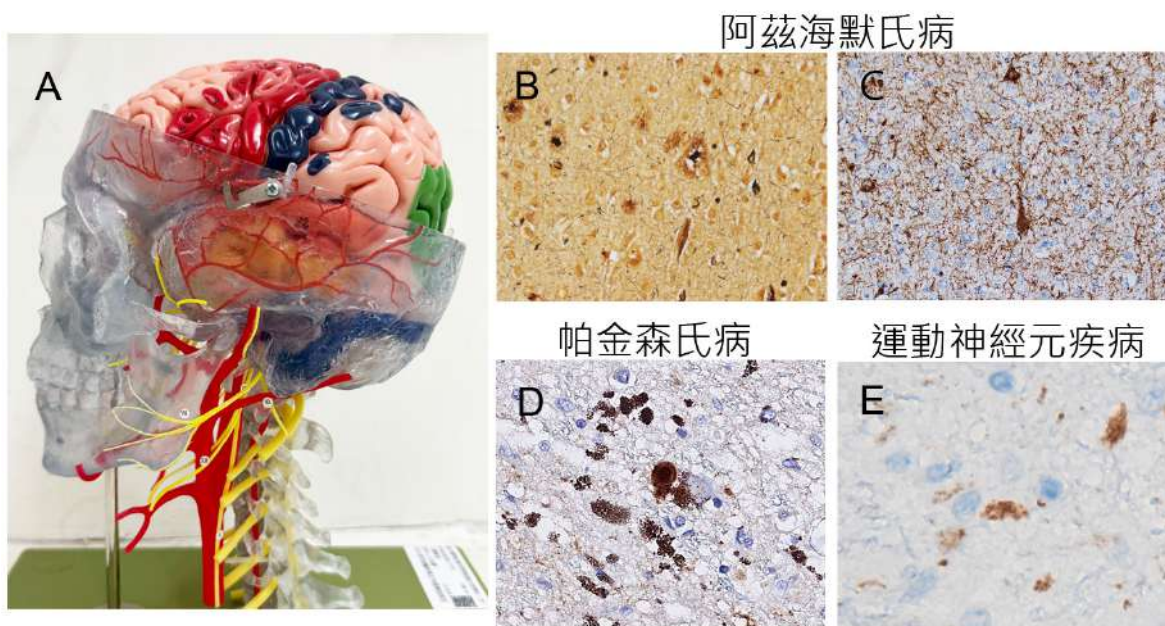


圖5：以人腦模型說明腦庫病理診斷流程：（A）不同腦區有不同功能，比如紅色代表運動區皮質、藍色代表感覺區皮質，全腦總共分為二十多區，需要分別冰存。不同疾病，有好發之不同腦區、有不同的分子表達，需要以不同的染色、個別檢查；（B、C）阿茲海默氏病類澱粉斑塊（amyloid plaque）與神經纖維纏結（neurofibrillary tangles）；（D）帕金森氏病路易氏體（Lewy body） α -synuclein沉積；（E）運動神經元疾病（漸凍症）TDP-43沉積。（感謝張克平醫師提供病理照片）

致謝：從神經退化基礎研究，到「臺灣腦庫」轉譯醫學應用，非常感恩臺灣大學、臺大醫學院、臺大醫院的長官、同事，實驗室同學、助理，特別是病友的信任、臺大之腦庫同仁的協助（李立仁教授、趙啟超教授、張克平醫師、葉馨喬醫師、陳玉玲幹事、歐陽云婷小姐），化不可能為可能。要感謝的貴人太多了，限於篇幅，不克一一列出，敬祈見諒。

參考文獻：

- [1] Kan HW, Hsieh JH, Wang SW, Yeh TY, Chang MF, Tang TY, Chao CC, Feng FP, Hsieh ST. Nonpermissive skin environment impairs nerve regeneration in diabetes via Sec31a. *Ann Neurol* 2022;91:821-833.
- [2] Chao CC, Hsieh PC, Janice Lin CH, Huang SL, Hsieh ST, Chiang MC. Limbic connectivity underlies pain treatment response in small-fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2023;93:655-667.
- [3] Chao CC, Yang WK, Yeh TY, Kan YY, Wang YS, Lee KJ, Hu CJ, Tang TY, Ide T, Hsueh HW, Lin CC, Shy HT, Lee MJ, Tzeng SR, Katsuno M, Koike H, Hsieh ST. Transthyretin variants impact blood-nerve barrier and neuroinflammation in amyloidotic neuropathy. *Brain* 2025;148:2537-2550.
- [4] *Small Fiber Neuropathy and Related Syndromes: Pain and Neurodegeneration*. (ed) Hsieh, ST, Anand P, Gibbons C, Sommer C. Springer, 2019.
- [5] 臺灣腦庫 <https://www.brainbank.tw/>



謝松蒼 小檔案

臺大醫學系畢業（1983），在臺大醫院神經科完成專科醫師訓練，哈佛大學公共衛生碩士，霍普金斯大學神經科學博士，霍普金斯醫院博士後研究。1995年起任職臺大醫學院，現任解剖學暨細胞生物研究所教授、臺大醫院神經部主治醫師。研究主題為神經退化與疼痛，聚焦於神經退化疾病：糖尿病、運動神經元疾病（漸凍症）等。以皮膚切片診斷小纖維神經病變，結合功能性磁共振造影與熱誘發神經生理檢查，建立神經痛之大腦機制。2016年起帶領工作小組，在臺大建立臺灣第一個腦庫，提供研究與藥物開發的平台。貢獻良多，獲臺大傑出教師獎、臺大傑出導師獎，教育部師鐸獎，國科會傑出研究獎，科技部傑出特約研究員，王民寧基金會獎及教育部學術獎等肯定。