

# 破解漸凍謎團： 從基因變異看見 ALS 的致病機制與精準治療曙光

蔡佩倩

中興大學生命科學系副教授

## 前言：困住靈魂的軀殼：認識漸凍症

肌萎縮性脊髓側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)，常被稱為「漸凍症」，是一種致命的成人發病型神經退化性疾病。它最殘酷之處在於，負責控制身體動作的上、下運動神經元會持續且不可逆地退化，導致患者逐漸出現肌肉無力與萎縮，接著影響說話、吞嚥與呼吸功能，最終多因呼吸衰竭而離世。一般而言，患者從發病到死亡的平均存活期約為 2 到 5 年。

更令人不忍的是，在疾病進展的多數階段中，患者的意識、感知往往仍然相對清楚。他們清楚知道自已的身體正在一點一滴失去行動能力，卻無法阻止這一切發生。這也是漸凍症之所以令人畏懼與心痛的原因之一。

過去，ALS 的病因長期被視為醫學上的黑盒子。臨床上，ALS 傳統上可分為兩大類：約有 10% 的患者具有家族病史，稱為「家族型 ALS」；而約 90% 的患者沒有明確的家族史，則被歸類為「偶發型 ALS」。然而，近三十年來基因體學的突破顯示，這樣的分類雖然在臨床上仍有意義，但在病因層面上並不代表偶發型就與遺傳無關。相反地，即使在沒有家族史的患者中，基因變異也常扮演重要角色。雙胞胎研究與家系研究推估，ALS 的遺傳度 (heritability) 約可達 40% 至 60% (Al-Chalabi et al., 2010; Ryan et al., 2019)，顯示遺傳因素對疾病的影響遠高於過去想像。

身為長期投入 ALS 致病基因研究的研究者，我與團隊過去十多年來持續嘗試描繪臺灣族群的 ALS 基因版圖。本文希望帶領讀者從基因的角度，理解 ALS 為何會發生、不同基因如何走向共通的致病終點，以及這些發現如何一步步轉化為精準醫療的希望。

## 揭開漸凍人的基因版圖：全球與臺灣的對話

自 1993 年科學家發現第一個 ALS 致病基因 *SOD1* 以來 (Rosen et al., 1993)，與 ALS 有關的基因已累積超過 100 個。不過，其中真正屬於「單一基因突變即可明確致病」的核心致病基因，實際上不到 20 個；其餘更多基因，則可能與發病風險增加、疾病修飾有關。這也凸顯了 ALS 是一種高度具有遺傳異質性 (genetic heterogeneity)

的複雜疾病。近年來，隨著次世代定序技術的快速發展，ALS 致病基因的發現速度明顯加快，也讓不同族群之間的遺傳差異逐漸浮現。

### 一、歐美族群的重大發現：*C9ORF72*

在歐美族群中，目前最常見的 ALS 致病基因是 *C9ORF72*。2011 年，科學家發現該基因非編碼區的一段六核苷酸重複序列發生了異常擴增。正常人的重複次數通常在 2 到 25 次之間，但 ALS 患者卻可能高達數百甚至數千次 (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Renton et al., 2011)。這項重大發現不僅解釋了約 30%到 60%的歐洲家族性 ALS 病例，也進一步揭示 ALS 與額顳葉失智症 (frontotemporal dementia, FTD) 在分子病理上具有深刻連結。

### 二、臺灣的基因圖譜：*SOD1* 為主，*C9ORF72* 並非主流

然而，ALS 的遺傳型態具有明顯的族群差異。我們團隊分析臺灣 ALS 病患後發現，臺灣的基因分布與歐美並不相同。雖然我們也在臺灣患者中檢出 *C9ORF72* 重複擴增，比例約為 4.3%至 4.6%，且可能與部分族群帶有類似芬蘭族群的風險單倍型 (haplotype) 有關 (Jih, Lin, et al., 2021; Tsai et al., 2012)，但整體而言，其盛行率仍遠低於歐美族群 (Soong et al., 2014; Tsai et al., 2012)。

相較之下，*SOD1* 才是目前臺灣 ALS 患者中最常見的致病基因 (Soong et al., 2014)。在我們近期發表的大型研究中，分析了 650 名臺灣 ALS 病患後發現，約有 4% 攜帶 *SOD1* 突變 (Jih et al., 2025)。更重要的是，我們進一步發現其中一個熱點突變 p.T138R 具有明顯的「創始者效應」(founder effect)，也就是說，許多攜帶此突變的臺灣患者，可能追溯至共同的遠古祖先。

除了 *SOD1* 之外，臺灣患者中也可見 *TARDBP*、*FUS*、*TBK1* 等已知 ALS 致病基因的變異 (Fang et al., 2024; Soong et al., 2014; Tsai et al., 2016)。此外，我們也持續針對近年在歐美族群中被提出的新興相關基因進行本土驗證與分析，例如 *GLT8D1* (Tsai et al., 2021)、*MATR3* (Lin et al., 2015)、*ANXA11* (Tsai, Liao, Jih, et al., 2018) 與 *NOTCH2NLC* (Jih, Chou, et al., 2021) 等。這些研究的意義不只是補齊臺灣病患的基因資料庫，更有助於建立真正適用於本土族群的診斷與治療策略。

## 殊途同歸：不同基因，為何都走向運動神經元死亡？

看到這裡，讀者可能會產生一個很自然的疑問：既然 ALS 可以由這麼多不同基因引起，為什麼最後都會導致相似的結果，也就是運動神經元的退化與死亡？隨著功能性

研究的深入，科學家發現，這些基因雖然彼此不同，但它們所影響的，往往是神經細胞中幾個關鍵而且彼此交織的生命維持系統。當這些系統其中之一或多個發生崩潰，神經元便難以存活。根據目前的研究，ALS 的致病機制大致可歸納為以下四大核心方向：

### 一、蛋白質恆定失調：當細胞的垃圾清運系統失靈

神經元是壽命極長的細胞，必須長時間維持蛋白質的正確摺疊、更新與清除。因此，細胞內需要一套高度精密的「蛋白質品質管制系統」，主要包括泛素—蛋白體系統 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 與自噬作用 (autophagy)。

在 ALS 中，這套系統常常出現故障。許多已知致病基因，例如 *TBK1*、*OPTN*、*SQSTM1*、*VCP*、*UBQLN2* 與 *CCNF*，本身就參與自噬或蛋白降解路徑的調控。舉例來說，我們團隊在臺灣病患中發現的 *CCNF* 突變 (p.S222P、p.S532R) 會損害蛋白質降解功能，使細胞無法有效清除應該被分解的蛋白質 (Tsai, Liao, Chen, et al., 2018)；而 *TBK1* 與 *OPTN* 則參與受損蛋白或胞器的辨識與自噬體成熟 (Tsai et al., 2016)。當這些功能失常時，錯誤摺疊或受損的蛋白質便會持續累積，最終形成有毒的蛋白聚集體，對神經元造成傷害。

### 二、RNA 代謝異常：ALS 最核心的分子病理之一

RNA 代謝異常被認為是 ALS 最重要的核心機制之一。正常情況下，TDP-43 與 FUS 這類 RNA 結合蛋白主要位於細胞核內，負責 RNA 的轉錄、剪接、運輸與穩定性調控 (Ling et al., 2013)。然而，在超過 97% 的 ALS 患者神經元中，TDP-43 會異常從細胞核移位至細胞質，並形成不正常的聚集體 (Kim et al., 2020; Ling et al., 2013)。

這個變化之所以致命，在於它同時帶來兩種傷害。第一，異常累積於細胞質中的 TDP-43 會產生毒性功能獲得 (toxic gain-of-function)，直接干擾細胞正常運作。第二，細胞核內原本應存在的 TDP-43 大量流失，造成功能喪失 (loss-of-function)，使多個重要神經保護基因的 RNA 剪接發生異常，進而影響軸突維持與突觸功能 (Kim et al., 2020; Nijs & Van Damme, 2024)。也就是說，TDP-43 的錯位不是單純「跑錯地方」，而是同時讓細胞失去原本需要的功能，又額外承受新的毒性壓力。

### 三、細胞骨架與軸突運輸障礙：長距離運輸線的崩壞

運動神經元有一個特殊的構造特徵：它們的軸突很長，從脊髓延伸到四肢肌肉，最長甚至可以超過 1 公尺。因此，神經元必須仰賴穩定的細胞骨架作為「軌道」，並依靠分子馬達將蛋白質、囊泡、粒線體與各種細胞物資運送到遠端神經末梢。

若這條長距離運輸線受阻，神經元便很容易從最遠端開始退化 (Mimic et al., 2023)。這也是 ALS 常見「遠端先壞」現象的重要原因之一。例如 *NEK1* 基因參與細胞骨架的穩定與初級纖毛的形成；*TUBA4A* 和 *PFN1* 突變則會直接破壞微管與肌動蛋白的結構；而 *KIF5A* 則是重要的軸突運輸馬達蛋白 (Nguyen et al., 2019; Nijs & Van Damme, 2024)。當這些基因發生異常時，神經元內部的運輸系統便會失去效率，導致能量與物質供應中斷，最終造成遠端軸突與神經肌肉接點退化。

#### 四、粒線體功能障礙與內質網壓力：能量工廠與蛋白摺疊中心同時失衡

神經元的存活也高度依賴粒線體與內質網的穩定運作。粒線體是細胞的能量工廠，負責 ATP 生成與氧化還原平衡；內質網則是蛋白質摺疊與品質監控的重要場所。

在 ALS 中，這兩個胞器經常同時出現功能異常。例如突變型 SOD1 蛋白容易異常累積於粒線體表面，造成氧化壓力升高、能量代謝失衡與粒線體損傷。另一方面，我們團隊在 2021 年針對 *GLT8D1* 的研究中證實，該基因突變可使蛋白質異常滯留於內質網，引發顯著的內質網壓力 (ER stress)，最終促使細胞走向凋亡 (Tsai et al., 2021)。

值得注意的是，這些胞器壓力並非孤立存在。當粒線體失能、內質網壓力上升時，往往也會進一步誘發神經發炎反應。微膠細胞與星狀膠細胞的過度活化，會釋放更多促發炎分子與氧化壓力因子，形成惡性循環，加速運動神經元死亡 (Mimic et al., 2023)。

### 參、從基因看臨床：不同突變如何塑造不同的疾病樣貌？

在神經科門診中，ALS 患者的表現其實非常多樣。有些人最早出現的是手部無力，例如打不開瓶蓋、扣鈕扣變困難；有些人從腿部無力開始，容易跌倒；也有患者最早表現為說話含糊或吞嚥困難，也就是所謂的延髓發病。過去，醫師很難預測病程快慢或症狀分布，但隨著基因研究進展，我們逐漸看見：不同基因突變，往往對應不同的臨床表現，也就是所謂的基因型——表現型關聯。

以下是幾個我們在臺灣患者中觀察到的重要例子：

#### 一、以手部無力為起點的 *NEK1* 突變

我們的研究顯示，若 *NEK1* 基因發生功能缺失型變異，個體罹患 ALS 的風險可提高至一般人的 9.39 倍 (Tsai et al., 2020)。更值得注意的是，在我們分析的 325 名臺灣 ALS 病友中，有 6 名帶有 *NEK1* 突變，而這 6 名患者全數都是以手部無力作為最早症狀，發病年齡介於 52 至 64 歲之間。相比之下，在未攜帶 *NEK1* 突變的患者中，僅有 29.8% 是手部發病。這樣的差異暗示，*NEK1* 突變可能與手部運動神經元的特殊脆弱性

密切相關。

## 二、年輕發病且進展快速的 *TBK1* 與 *DNAJC7*

ALS 雖然多數在中老年發病，但若病人在相對年輕時就出現症狀，常常意味著較強的遺傳因素參與。我們曾發現一名年僅 39 歲即發病的男性患者，帶有 *TBK1* 框移突變 p.Y153Qfs\*9 (Fang et al., 2024)。這位病患不僅發病年輕，病程進展也非常迅速，其 ALS 功能評估量表 (ALSFRS-R) 在確診後第一年內以每月下降 1.92 分的速度惡化，遠高於一般 ALS 患者平均每月約 1.02 分的下降幅度。功能研究進一步證實，該突變會造成 *TBK1* 激酶活性喪失，影響自噬作用，形成單倍體不足效應。雖然這位患者當時沒有明顯失智症狀，但腦部灌注影像已顯示額葉灌注下降，提示其可能與 FTD 光譜具有潛在連結。

另一個例子是 *DNAJC7*，這個基因與熱休克蛋白系統及蛋白質摺疊維持有關。我們在臺灣患者中發現一例 p.Q134Rfs\*6 突變，該患者雖在 61 歲發病，但短短半年內病情即急速惡化至需要呼吸器支持 (Jih et al., 2020)。這些案例提醒我們：一旦細胞的蛋白質品質控管或自噬系統發生重大缺陷，病程可能會格外兇猛。

## 三、臺灣特有的創始者突變：*SOD1* p.T138R

如前所述，*SOD1* 是臺灣目前最常見的 ALS 致病基因。其中，具有創始者效應的 p.T138R 突變尤其具有代表性。根據我們的資料，攜帶此突變的患者通常發病年齡較輕，平均約為 48.9 歲，而且大多數都是從下肢無力開始發病，只有極少數以吞嚥困難等延髓症狀起始 (Jih et al., 2025)。這種相對一致的臨床表現，也讓 *SOD1* p.T138R 成為臺灣 ALS 基因研究中特別重要的標誌性變異。

## 四、不是直接致病，卻會改變風險：重複序列與疾病修飾因子

除了明確致病的單一基因突變外，有些遺傳變異雖不足以單獨引發疾病，卻可能像「微調開關」一樣改變個體的罹病風險或病程。這類基因常被稱為疾病修飾因子 (Nijs & Van Damme, 2024)。

例如我們研究的 *TBP* 基因，其內部的 CAG/CAA 重複序列若落在「中間長度」範圍（大於或等於 44 次），雖然不足以造成典型的小腦萎縮症，卻會顯著提高 ALS 的罹病風險，幅度可達 23.2 倍 (Jih, Lin, et al., 2021)。類似地 *ATXN2* 的中間長度重複序列也已被視為 ALS 的重要風險因子之一。這些發現說明，ALS 的遺傳背景有時並非單一突變所能完全解釋，而可能是多個風險因子累積後，跨越疾病發作門檻的結果。部分患者甚至可能同時攜帶 *C9ORF72* 擴增與其他重複序列異常，形成所謂的寡基因遺傳模

式 (oligogenic inheritance) (Jih, Lin, et al., 2021; Nijs & Van Damme, 2024)。

## 從「無藥可醫」走向「精準醫療」：ALS 治療的新時代

對 ALS 病患與家屬而言，最常問的一句話往往是：「這個病有沒有辦法治療？」長久以來，ALS 幾乎等同於「無藥可醫」。傳統藥物如 riluzole，雖然可延長部分患者數月存活期，但整體療效有限。然而，基因研究的進展正在改變這個局面。今天，我們已開始從「只能延緩惡化」的支持性治療，逐步走向針對病因的精準醫療。

### 一、反義寡核苷酸：對準致病基因的分子治療

目前最受矚目的策略之一，是針對致病基因開發的反義寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASOs)。它的概念相當直觀：若某些突變基因會產生具有毒性的 RNA 或蛋白質，那麼我們就設計一段人工核酸，精準結合目標 RNA，促使其降解或抑制其表現，從源頭減少毒性分子的生成 (Kim et al., 2020)。

### 二、里程碑式進展：SOD1 標靶藥物 Tofersen

近年 ALS 領域最具代表性的突破之一，是針對 SOD1 突變所開發的 ASO 藥物 Tofersen。臨床試驗顯示，經由鞘內注射給藥後，Tofersen 可顯著降低患者腦脊髓液中的 SOD1 蛋白濃度，並降低神經損傷指標之神經絲蛋白。在部分患者身上，也觀察到疾病惡化速度減緩，甚至出現輕度功能改善的跡象 (Miller et al., 2022)。這項進展對臺灣尤其重要，因為 SOD1 正是臺灣 ALS 最主要的致病基因之一。換句話說，基因研究不只是學術成果，而是真正可能改變本土病患治療選擇的關鍵基礎。此外，針對 FUS 基因的 ASO 療法也已進入人體臨床研究階段，並在早期數據中展現出潛力 (Korobeynikov et al., 2022)。

### 三、基因檢測：不是研究附加選項，而是治療起點

隨著標靶治療逐漸問世，基因檢測的角色也徹底改變。它不再只是研究用途的工具，而是決定病人能否接受某些新型療法的前提。換言之，基因檢測正在成為 ALS 臨床照護的一部分，而不是附加選項。

目前國際共識普遍建議，所有 ALS 患者，無論是否具有家族史，都應接受包含 C9ORF72、SOD1、TARDBP、FUS 等核心基因在內的遺傳檢測 (Nijs & Van Damme, 2024)。這不僅有助於更精準地理解病人的疾病來源，也能提供更適切的遺傳諮詢，並讓患者有機會及早進入適合的臨床試驗或接受基因標靶治療。

## 結語：把一塊塊拼圖，拼成希望的方向

十九世紀首次詳細描述 ALS 的法國神經學家 Charcot 曾說：「儘管面臨重重困難，讓我們繼續觀察，讓我們繼續搜尋。這確實是發現的唯一方法。或許，多虧了我們的努力，明天我們給予病人的診斷結果，將不再像今天這般無奈。」

過去十多年來，透過臺灣與全球研究者的努力，我們對 ALS 的理解已從模糊走向清晰。從 *SOD1*、*C9ORF72*、*TARDBP*、*FUS*，到 *TBK1*、*NEK1* 等基因，科學家逐步揭示 ALS 背後共通的核心病理，包括蛋白質恆定失調、RNA 代謝異常、細胞骨架與軸突運輸障礙，以及粒線體與內質網壓力。我們也逐漸理解，不同基因變異如何影響不同的臨床表現，並看見精準診斷如何成為精準治療的起點。

每一個基因變異的發現，都是 ALS 拼圖中的一塊。雖然目前我們仍無法完全治癒所有類型的 ALS，但隨著 Tofersen 等標靶療法的問世，我們已不再只是被動延緩疾病，而是開始朝向改變病程的方向前進。

這條路仍然漫長，但它已不再完全黑暗。當科學持續推進、臨床與研究更緊密結合，我們有理由相信，這座曾經看似無法融化的冰山，終有一天會迎來真正的解凍。

## 參考文獻

- Al-Chalabi, A., Fang, F., Hanby, M. F., Leigh, P. N., Shaw, C. E., Ye, W., & Rijsdijk, F. (2010). An estimate of amyotrophic lateral sclerosis heritability using twin data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81(12), 1324–1326. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.207464>
- DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., Boxer, A. L., Baker, M., Rutherford, N. J., Nicholson, A. M., Finch, N. A., Flynn, H., Adamson, J., Kouri, N., Wojtas, A., Sengdy, P., Hsiung, G. Y., Karydas, A., Seeley, W. W., Josephs, K. A., Coppola, G., Geschwind, D. H.,...Rademakers, R. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of *C9ORF72* causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*, 72(2), 245–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011>
- Fang, S. Y., Tsai, P. C., Jih, K. Y., Hsu, F. C., Liao, Y. C., Yang, C. C., & Lee, Y. C. (2024). *TBK1* p.Y153Qfs\*9 variant may be associated with young-onset, rapidly progressive amyotrophic lateral sclerosis through a haploinsufficiency mechanism. *J Chin Med Assoc*, 87(10), 920–926. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000001147>
- Jih, K. Y., Chou, Y. T., Tsai, P. C., Liao, Y. C., & Lee, Y. C. (2021). Analysis of *NOTCH2NLC* GGC repeat expansion in Taiwanese patients with amyotrophic

- lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*, 108, 210–212.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.07.011>
- Jih, K. Y., Lin, K. P., Tsai, P. C., Soong, B. W., Liao, Y. C., & Lee, Y. C. (2021). Investigating TBP CAG/CAA trinucleotide repeat expansions in a Taiwanese cohort with ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 22(5-6), 442–447.  
<https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1867182>
- Jih, K. Y., Tsai, P. C., Tsai, Y. S., Liao, Y. C., & Lee, Y. C. (2020). Rapid progressive ALS in a patient with a DNAJC7 loss-of-function mutation. *Neurol Genet*, 6(5), e503.  
<https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000503>
- Jih, K. Y., Tsai, Y. S., Fang, S. Y., Hsu, F. C., Sytwu, H. P., Liao, Y. C., Tsai, P. C., & Lee, Y. C. (2025). SOD1 mutations in Taiwanese ALS patients: Clinical characteristics, frequency, and a p.T138R founder effect. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 1–10. <https://doi.org/10.1080/21678421.2025.2604236>
- Kim, G., Gautier, O., Tassoni-Tsuchida, E., Ma, X. R., & Gitler, A. D. (2020). ALS Genetics: Gains, Losses, and Implications for Future Therapies. *Neuron*, 108(5), 822–842. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.08.022>
- Korobeynikov, V. A., Lyashchenko, A. K., Blanco-Redondo, B., Jafar-Nejad, P., & Shneider, N. A. (2022). Antisense oligonucleotide silencing of FUS expression as a therapeutic approach in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Med*, 28(1), 104–116.  
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01615-z>
- Lin, K. P., Tsai, P. C., Liao, Y. C., Chen, W. T., Tsai, C. P., Soong, B. W., & Lee, Y. C. (2015). Mutational analysis of MATR3 in Taiwanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*, 36(5), 2001–2004.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.02.008>
- Ling, S. C., Polymenidou, M., & Cleveland, D. W. (2013). Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron*, 79(3), 416–438.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.033>
- Miller, T. M., Cudkovicz, M. E., Genge, A., Shaw, P. J., Sobue, G., Bucelli, R. C., Chio, A., Van Damme, P., Ludolph, A. C., Glass, J. D., Andrews, J. A., Babu, S., Benatar, M., McDermott, C. J., Cochrane, T., Chary, S., Chew, S., Zhu, H., Wu, F.,...Group, O. L. E. W. (2022). Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*, 387(12), 1099–1110. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204705>
- Mimic, S., Aru, B., Pehlivanoglu, C., Sleiman, H., Andjus, P. R., & Yanikkaya Demirel, G. (2023). Immunology of amyotrophic lateral sclerosis - role of the innate and adaptive immunity. *Front Neurosci*, 17, 1277399.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1277399>



- Nguyen, D. K. H., Thombre, R., & Wang, J. (2019). Autophagy as a common pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett*, 697, 34–48.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.04.006>
- Nijs, M., & Van Damme, P. (2024). The genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 37(5), 560–569. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001294>
- Renton, A. E., Majounie, E., Waite, A., Simon-Sanchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J. R., Schymick, J. C., Laaksovirta, H., van Swieten, J. C., Myllykangas, L., Kalimo, H., Paetau, A., Abramzon, Y., Remes, A. M., Kaganovich, A., Scholz, S. W., Duckworth, J., Ding, J., Harmer, D. W.,...Traynor, B. J. (2011). A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 72(2), 257–268. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.010>
- Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D. A., Sapp, P., Hentati, A., Donaldson, D., Goto, J., O'Regan, J. P., Deng, H. X., & et al. (1993). Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*, 362(6415), 59–62. <https://doi.org/10.1038/362059a0>
- Ryan, M., Heverin, M., McLaughlin, R. L., & Hardiman, O. (2019). Lifetime Risk and Heritability of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol*, 76(11), 1367–1374. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2044>
- Soong, B. W., Lin, K. P., Guo, Y. C., Lin, C. C., Tsai, P. C., Liao, Y. C., Lu, Y. C., Wang, S. J., Tsai, C. P., & Lee, Y. C. (2014). Extensive molecular genetic survey of Taiwanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*, 35(10), 2423 e2421–2426. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.05.008>
- Tsai, C. P., Soong, B. W., Tu, P. H., Lin, K. P., Fuh, J. L., Tsai, P. C., Lu, Y. C., Lee, I. H., & Lee, Y. C. (2012). A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 causes familial and sporadic ALS in Taiwan. *Neurobiol Aging*, 33(9), 2232 e2211–2232 e2218. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.002>
- Tsai, P. C., Jih, K. Y., Shen, T. Y., Liu, Y. H., Lin, K. P., Liao, Y. C., & Lee, Y. C. (2021). Genetic and Functional Analysis of Glycosyltransferase 8 Domain-Containing Protein 1 in Taiwanese Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Genet*, 7(6), e627. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000627>
- Tsai, P. C., Liao, Y. C., Chen, P. L., Guo, Y. C., Chen, Y. H., Jih, K. Y., Lin, K. P., Soong, B. W., Tsai, C. P., & Lee, Y. C. (2018). Investigating C9NF mutations in a Taiwanese cohort with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*, 62, 243 e241–243 e246. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.031>
- Tsai, P. C., Liao, Y. C., Jih, K. Y., Soong, B. W., Lin, K. P., & Lee, Y. C. (2018). Genetic analysis of ANXA11 variants in a Han Chinese cohort with amyotrophic lateral

sclerosis in Taiwan. *Neurobiol Aging*, 72, 188 e181–188 e182.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.07.002>

Tsai, P. C., Liu, Y. C., Lin, K. P., Liu, Y. T., Liao, Y. C., Hsiao, C. T., Soong, B. W., Yip, P. K., & Lee, Y. C. (2016). Mutational analysis of TBK1 in Taiwanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*, 40, 191 e111–191 e116.

<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.12.022>

Tsai, Y. S., Lin, K. P., Jih, K. Y., Tsai, P. C., Liao, Y. C., & Lee, Y. C. (2020). Hand-onset weakness is a common feature of ALS patients with a NEK1 loss-of-function variant. *Ann Clin Transl Neurol*, 7(6), 965–971. <https://doi.org/10.1002/acn3.51064>

