



臺北市私立靜心高級中學(高中部)

108 學年度  
全國高級中學  
小論文寫作比賽  
獲獎作品集

多元視野在靜心・世界接軌零距離



## 108 學年度全國高級中學小論文寫作比賽-第 1090325 梯次台北區

名次	作品名稱	類別	參賽學生	指導老師
甲等	<a href="#"><u>CRISPR 基因編輯技術對遺傳性疾病的治療-以亨丁頓舞蹈症為例</u></a>	生物類	十愛張馨文 十愛姚柏任 十愛孫維翎	王詩瑩老師 陳俊遯老師
甲等	<a href="#"><u>音樂中的數學，數學中的音樂</u></a>	數學類	十誠劉芊妤 十愛劉芸昕 十愛林昱希	呂正基老師



投稿類別：生物類

篇名：

CRISPR 基因編輯技術對遺傳性疾病的治療-以亨丁頓舞蹈症為例

作者：

張馨文。台北市私立靜心高級中學。高一愛班

姚柏任。台北市私立靜心高級中學。高一愛班

孫維翎。台北市私立靜心高級中學。高一愛班

指導老師：

陳俊逖老師

王詩瑩老師

## 壹、前言

### 一、研究動機

2018 年底，廣東省南方科技大學生物系賀建奎副教授宣布，第一對經過基因編輯具有可防止愛滋病毒感染的雙胞胎女嬰誕生。這在世界引起了軒然大波，也讓其使用的 CRISPR 基因編輯技術引起我們的注意。高一的生物課程中，我們也在遺傳學課程中學到許多遺傳性疾病，如紅綠色盲、鐮刀型貧血等，都是因為基因缺陷而造成的。既然基因編輯技術可以防治愛滋病毒的感染，這些遺傳疾病是否也都能利用基因編輯技術解決呢？而若是已經發病，基因編輯技術是否能對這些疾病進行治療？

對文獻資料進行統整時，我們發現部分遺傳疾病是基因在進行 RNA 轉譯時發生錯誤，而特定的 microRNA 與 siRNA 會促使 mRNA 的轉譯作用發生解降反應，藉此來干擾後續轉譯作用的進行，降低錯誤蛋白的製造。因此，我們將 microRNA 與 siRNA 一併列入研究的範疇。

經過討論，我們選擇以體染色體顯性遺傳疾病中的亨丁頓舞蹈症為例進行研究，並同時針對此種疾病與 CRISPR 基因編輯技術進行文獻研究。

### 二、研究問題

1. 加深對亨丁頓舞蹈症、CRISPR 基因編輯技術、MicroRNA、siRNA 的認識。
2. 了解目前 CRISPR 基因編輯技術對於亨丁頓舞蹈症治療的實驗成效。

### 三、研究方法

我們採用文獻回顧法，利用網路搜尋 CRISPR 基因編輯技術、MicroRNA、siRNA 與亨丁頓舞蹈症相關的進階資料，以及現在基因編輯技術對於亨丁頓舞蹈症實驗的成效，並加以彙整統合，進行探討。

## 貳、正文

### 一、亨丁頓舞蹈症 (Huntington's Disease, HD)

亨丁頓舞蹈症為一種會導致神經元細胞死亡的遺傳性疾病。其病理變化是神經元細胞明顯的喪失與廣泛性的腦組織萎縮，其中，紋狀體的萎縮是導致大部分症狀，如動作遲緩、肌張力異常動作的主因。除此之外，病程中後期，患者的情緒或智力方面會出現輕微的問題，最後會衰退為癡呆症。小腦的受損，會令患者出現不穩定的步伐，隨著疾病的惡化更加明顯。

紋狀體是大腦中灰質塊的主要成分區域，負責控制情緒與運動，又以內囊 (Internal capsule) 的纖維分隔成豆狀核 (Lenticular nucleus) 與尾核 (Caudate nucleus)，其中成分最多的為中型多棘神經元 (Medium spiny neurons)。亨丁頓舞蹈症正是因紋狀體萎縮，造成中型多棘神經元的大量死亡，導致在腦中具有抑制或阻斷神經細胞過度興奮功能的 GABA 傳遞物質釋放量不足，進而引發運動協調障礙的症狀。

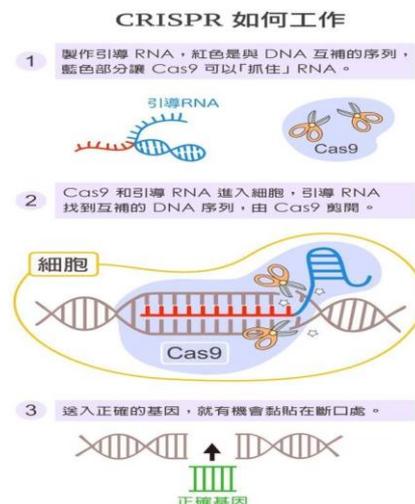
研究顯示，第四對染色體上 *huntintin* 基因的 DNA 基質如重複排序數目太多，會造成亨丁頓舞蹈症，而 HD 會重複複製 *Cag*，多達正常的十多倍。（黃愛珠，2013）患者 *Cag* 重複數目均大於 37 個，依血液來分析，DNA 重覆數會高達 40 以上。異常的蛋白質會通過一些機制逐漸損害腦細胞。大約 8% 的病例在 20 歲以前發病，此症也會引發肺炎、心臟病等併發症，其併發症狀與帕金森氏症更近似。

這個症狀最早是由 Charles Oscar Waters 在 1841 年發現的，而在 1872 年，喬治·亨丁頓給出了這個症狀更詳細的資料，並將其命名為「亨丁頓舞蹈症」。為了讓這個症狀可以得到根治，醫學研究者開始透過了解症狀的發生機制、提升模式生物來研究，以研發治療的藥物，試圖修復異常的蛋白質對腦細胞的傷害。台灣中央研究院研究團隊觀察到患有亨丁頓舞蹈症（HD）小鼠體內發炎的微膠細胞中，「Galectin-3」會結合在破損的溶酶體內膜，干擾細胞清除破損的溶酶體，加劇神經發炎反應（吳亮儀，2019）。根據實驗模型，他們認為透過藥物或基因方法抑制「Galectin-3」能夠改善細胞清除溶酶體的能力，降低微膠細胞的發炎反應（吳亮儀，2019），就可以達到減緩神經退化疾病的病程，改善小鼠腦神經退化的症狀及壽命。近期由中研院化學所帶領的研究團隊，也完成設計、合成出別致的胺基酸—雙極性胜肽分子，抑制變異蛋白的異常聚集。

雖說目前亨丁頓舞蹈症無根治的可能，醫生會按照患者的症狀使用不同的藥物如多巴胺阻斷劑（dopamine blockers）進行治療，緩解部份症狀，改善患者不正常行為和動作，如此也能夠提升一些生活品質。但現今的治療只能延緩惡化，當病程進入末期時，患者仍需要 24 小時的照顧，須要更多的醫療照護。

## 二、基因編輯技術（Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat, CRISPR）

細菌中的 CRISPR-Cas9 會挑選被侵入的病毒一段 DNA 片段插入自己的 CRISPR 序列當中，當作免疫的記憶系統，當病毒在入侵時可以利用病毒的 DNA 片段當模板打造引導 RNA 將病毒的基因分解破壞，如同人類免疫系統的 APC（antigen-presenting cells）、T 細胞和 B 細胞可以辨識出相同的入侵病毒，可以即時將其 DNA 片段剪斷並摧毀。因此，利用 CRISPR cas9 可以辨識切割 DNA 的能力可以將病變的 DNA 片段移除並貼上正常的 DNA 片段，是用來根治基因突變所引發的疾病。

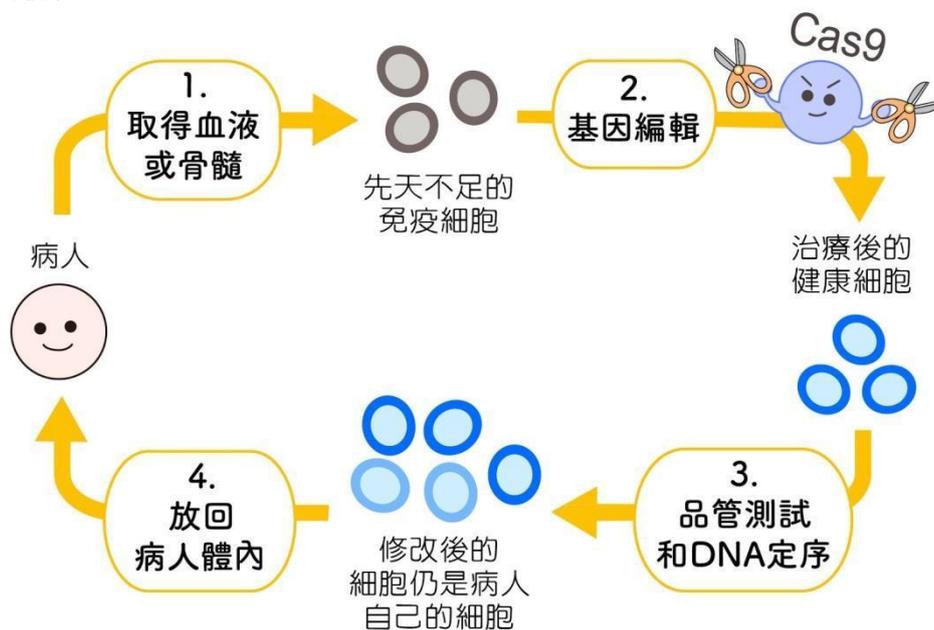


圖一 CRISPR 如何工作

（資料來源：研之有物-人體基因編輯是在編什麼？五分鐘搞懂基因神剪 CRISPR）

CRISPR 並不是第一把基因剪刀，在 1990 年代，就已經開發出來能剪開 DNA 的酵素。然而每種不同的酵素都有其特殊的構造、有專一性，因此當研究者想剪開不同的 DNA 片段時，就得重新設計酵素，既耗時又花錢。直到 2012 年，科學家找到 CRISPR。這把剪刀只需要用到 Cas9 加上一條引導 RNA，就能切割所有的 DNA。技術和價格門檻都因此降低許多。因為它的便利，CRISPR 基因編輯技術一問世，科學家便積極投入研究，立刻將其應用在細菌、真菌、動物、植物、人類醫學。

目前較安全的作法，是先取出病人體內的細胞進行修改，確定沒問題再放回體內。不過，延伸的問題就在於，除了經由抽血就能取得而且具有複製增生能力的血球或免疫細胞外，其他大部分的細胞、組織都不具有複製增生能力和不可能隨意取出再植入人體。話雖如此，但它的便利令近年很多醫藥的研發或癌症的治療仍都和 CRISPR 技術有一定的關聯性。



圖二 修正免疫細胞的基因，治療免疫疾病。

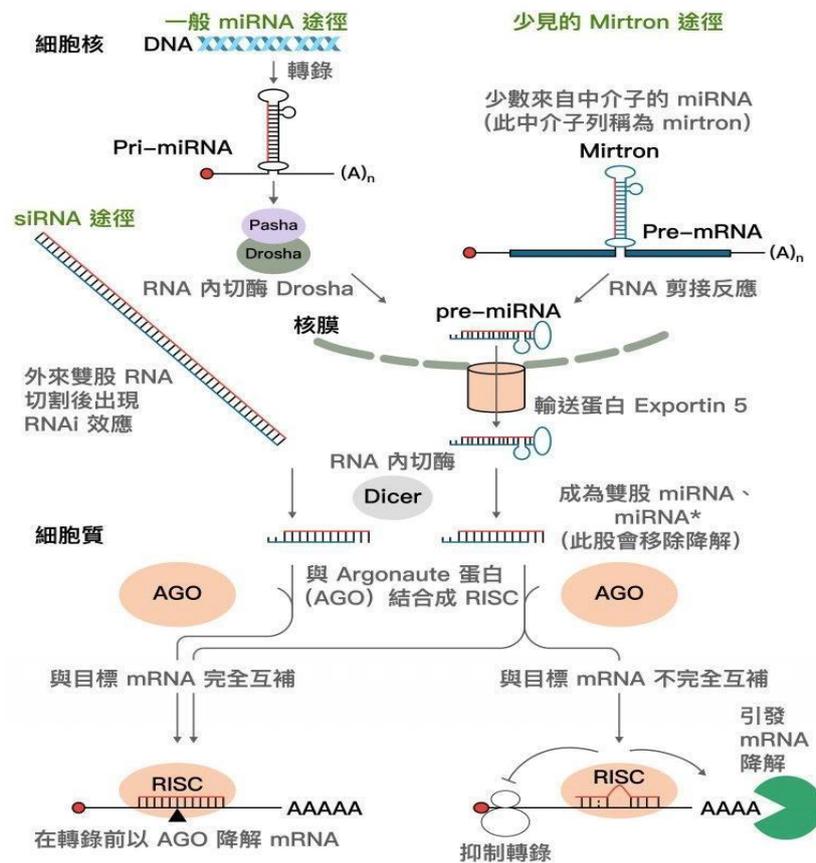
(資料來源：研之有物-人體基因編輯是在編什麼？五分鐘搞懂基因神剪 CRISPR)

美中不足的地方在於因無法隨意取出大部分的細胞與組織，所以如今它不適合直接治療人體細胞，除此之外，技術上的瓶頸最主要是其準確率，Cas9 只能透過 23 個鹼基序列辨別要切除的 DNA 片段，但人體 DNA 鹼基序列有多達 65 億個，不同基因間發生較長且片段重複性高，可能因為序列辨識不夠精準切除了其他正常的基因，會導致整體細胞陷入危險。

### 三、小分子核糖核酸 MicroRNA

小分子核糖核酸 MicroRNA (MiRNA) 首先由 DNA 與 RNA 聚合酶會經由轉錄作用產生長度約為 300~1000 個核苷酸的 pri-miRNA，透過 Drosha 將 pri-miRNA 切割為長度約為 70~90 個核苷酸的 pre-miRNA，再經由 Dicer 將 pre-miRNA 切割為長度約為 21~23 個核苷酸的髮夾狀單股核糖核酸分子，即 microRNA。身為操縱子的它可以調解其他基因的表現，屬於非編碼 RNA (ncRNA)。

microRNA 會引發 RNA (RNAi) 干擾現象，RNAi 是在生物中透過形成雙鏈 RNA (dsRNA) 誘導的組織，抑制同源基因表達的調控機制。在作用過程中，miRNA 與 Argonaute 蛋白質組成「核糖核酸沉默複合體」(RISC) 促使 mRNA 的降解造成轉譯作用的下降。(研之有物) MicroRNA 在轉錄作用時利用 RNA 序列的互補性辨別出特定的 mRNA，然後結合訊息核糖核酸 (mRNA)，達到抑制訊息的轉譯、或使基因轉譯後，RNA 序列斷裂。



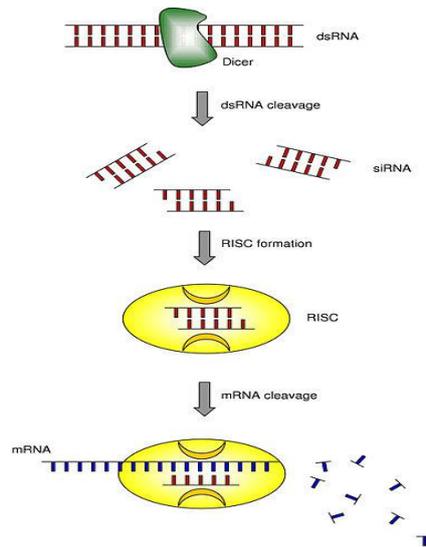
圖三 miRNA 和 siRNA 的生成與作用  
(資料來源：小兵立大功－微小核糖核酸與小干擾核糖核酸，2017)

#### 四、小分子干擾核糖核酸 (Small interfering RNA)

Dicer 是進行 RNA 干擾反應中一個非常重要的酶。它可以與 dsRNA 結合，並將其剪切成 21~23nt 及 3'端突出的小分子雙股核糖核酸片段，即 siRNA。

siRNA 是參與 RNA 干擾現象的一個重要因子，siRNA 會與蛋白質組合而成 RNA 誘導沉默複合體 (RNA-induced silencing complex, RISC)，經由 mRNA cleavage 解旋成單鏈構造，並主導 RNA 干擾現象。RISC 被活化後，活化型 RISC 受單鏈的 siRNA 所引導 (guide strand)，與標靶 mRNA 結合，並切斷標靶 mRNA，引發標靶 mRNA 的特異性分解 (knock down)。

目前也有利用 miRNA 或是 siRNA 治療亨丁頓氏舞蹈症，其中 miR-196a 是一個存在於不同物種細胞內而且維持高度保留序列的 miRNA；在基因轉殖小鼠進行實驗發現經由使用 miR-196a 可抑制神經細胞上的突變蛋白累積及活體神經病理上的變化。（中華民國製藥發展協會）IONIS-HTTRx 則是一種由英國倫敦大學學院神經研究所人工合成的單股 RNA（antisense RNA）（楊尚訓，2019），該 RNA 能結合 huntingtin 基因轉錄的 mRNA 以干擾轉譯作用的進行，使 huntingtin 蛋白質無法被製造，進而延緩亨丁頓氏舞蹈症病情惡化。



圖四 RNA 干擾現象的機理  
（資料來源：維基百科，RNA 干擾）

## 五、基因編輯技術對於亨丁頓舞蹈症實驗的成效

### （一）HD 小鼠的基因治療成效

自從 CRISPR 技術問世之後，科學家便積極投入研究，試著將 CRISPR-Cas9 用於移除亨丁頓舞蹈症（以下簡稱 HD）的變異基因。即便目前還無法將此技術應用於人體，但已可發展到生物體：多個研究團隊研究結果顯示目前的 CRISPR-Cas9 技術已可用於編輯活鼠腦內的 HD 基因，改變 DNA 編碼，做為永久性的治療方法。在「臨床研究期刊（Journal of Clinical Investigation）」上發表的研究結果表示，美國埃默里大學（Emory University）的李曉江（Xiao-Jiang Li）團隊發現使用 CRISPR-Cas9 剪裁罹患亨丁頓舞蹈症的小鼠（以下簡稱 HD 小鼠）體內的 HD 基因，在這項研究中，他們使用 CRISPR-Cas9 刪除過長的 CAG 基因序列片段。可成功令受傷的腦細胞有所恢復，HD 小鼠的行為也有所改善。

埃默里大學醫學院、中國科學院和暨南大學的研究人員利用由病毒載體運送的 CRISPR Cas9 切除 HD 小鼠腦細胞中部分的突變蛋白，不到三個星期，小鼠的病狀就有顯著改善；三個月後，可觀察到小鼠接受病毒載體注射地方的亨丁頓蛋白質（huntingtin protein）聚集物減少，其運動表現也得到改善，但沒有恢復成一隻健康小鼠。在九個月大（接近中年）而且產生 HD 症狀的小鼠在接受注射後運動的症狀

也有所改善，這也暗示著即使經過了半輩子的損傷，小鼠的大腦功能依舊可以部分回復。（亨汀頓舞蹈症關懷網，2017）

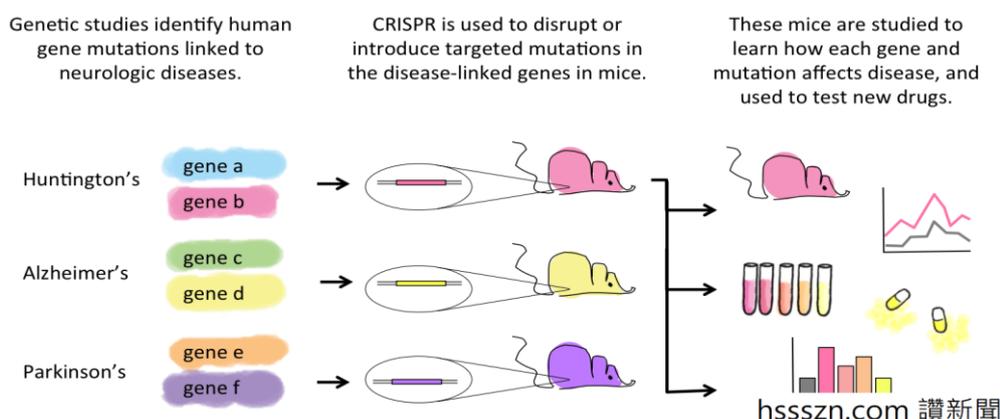
## (二) 應用於大型動物成果

2018 年，暨南大學與埃默里大學醫學院合作，利用 CRISPR Cas9 技術將 HD 基因插入豬體內，並順利觀察到豬隻的大腦中，有紋狀體變性的現象，也觀察到豬隻有運動失調的症狀；豬隻等大型動物的病況會比小鼠與人類更加相近，藉由對它們的病況觀察，更有助於了解與探討疾病的完整變化與基因治療研究。

李教授聲明，此研究結果為治療亨丁頓舞蹈症以及其他遺傳的神經退化性疾病開啟了一條道路，然而還需要更多安全性和長期效應的測試。（hsszn 讚新聞-科學家用 CRISPR 逆轉小鼠的亨丁頓舞蹈症，2017）

## (三) CRISPR 與小鼠大腦間的橋梁-腺病毒

腺相關病毒（adeno-associated virus 或 AAV）屬於單鏈的 DNA 病毒，經由人工基因工程技術處理後無法自行複製而且不會對人體造成致病性，其所發展出的基因治療載體（rAAV vector）可以感染人體內多種細胞和組織，用於基因方面治療。經過治療的基因可以長期表現治療後的性狀，免疫反應低，也較不會引起細胞有害基因反應。科學家運用 CRISPR-Cas9 技術，設計出專一的 Huntington 導引 RNA，引導 Cas9 將過長的 CAG 基因片段剪裁並接合新的端點，以永久移除異常片段。並且用經過特殊設計的腺相關病毒將 RNA 與 Cas9 注射進入小鼠腦中。李教授的團隊將病毒載體注射於小鼠的紋狀體。幾週之後，CRISPR-Cas9 散佈到許多細胞中，成功終止異常 HD 基因的功能，並減少神經元的壓力訊號。



圖五 利用腺相關病毒運送到小鼠的腦細胞，這種方法在 CRISPR 取得成功，將病毒載體注射到控制運動的小鼠的腦紋狀體中（資料來源：hsszn 讚新聞。2017）

## (四) CRISPR 的隱憂

即便如上述，CRISPR 技術對 HD 動物的治療有極大的幫助，但目前的技術並不完善，多數 HD 患者僅有一個突變基因的複製，另一個基因複製是正常的。運用

CRISPR-Cas9 技術可以刪除 HD 基因中受損的部位，但也可能刪除正常複製的部位。針對這個問題，李教授的實驗室也做了相關的小鼠研究：在數週的觀察當中，並未發現對小鼠有立即性負面影響。

#### (五) CRISPR 技術的改良

近期有兩個團隊試著將 CRISPR-Cas9 技術進行改進：麻省總醫院 (Massachusetts General Hospital) 的團隊利用特別設計的指引 RNAs 刪除特異的等位基因。指引 RNAs 會尋找靠近 HD 變異處的 DNA 片段，藉此可進行兩個 Cas9 的切除。(亨汀頓舞蹈症關懷網，2017) 此方法可依個體 DNA 差異性進行個人化的基因編輯，一次性的切除過長的 DNA 序列；而費城兒童醫院 (Children's Hospital of Philadelphia) 的團隊，運用類似的技術得以標記突變的基因，並以 Cas9 技術切除，作用範圍較小，亦可阻止亨丁頓變異蛋白的生成。

在將 CRISPR-Cas9 技術廣泛使用於 HD 治療前，仍有數個障礙需要被克服，包含準確度 (用以確保 Cas9 技術僅會切割特定部位)、標示目標等位基因的特異性、在人類腦部神經元中移除 HD 基因的傳遞系統、確保刪除 HD 基因的部分不會造成立即神經傷害或死亡的短期安全性，以及能確保編輯 HD 基因長久無虞的長期安全性，而降低變異亨丁頓蛋白的 ASO 試驗仍處於早期階段，到目前為止，該實驗方法看似可行。排除潛在的長期不良效應是醫學研究人員的研究重心，隨著靠近臨床上的應用，使用基因編輯技術的安全性議題變得越來越具挑戰性。李教授也補充，在大腦注射 AAV 的長期效應和安全性仍然要被嚴格地測試。除亨汀頓舞蹈症外，未來也許還可藉由 CRISPR-Cas9 開發阿茲海默症、帕金森氏症或漸凍人症的大型動物模型，或檢視開發基因治療的臨床應用性。

#### (六) CRISPR cas9 與 siRNA 的優缺點比較

表一

	CRISPR	siRNA
作用機制	將病變基因的 DNA 片段移除並貼上正常的 DNA 片段	siRNA 與蛋白質結合而成 RISC，並主導 RNA 干擾現象，與病變基因的 mRNA 結合，使其發生解降作用
優點	1.編輯完一次基因就不需要再次編輯 2.能夠完全根治症狀	1.技術門檻較低 2.siRNA 造成的 RNA 干擾現象為可逆的反應
缺點	1.技術門檻較高 2.DNA 的編輯為不可逆的反應	1.需要不斷補充 siRNA 以達到持續的降解效果 2.僅能夠延緩症狀的發生，不能根治

## 參、結論

隨著時代的進步，各種醫學技術與時俱進。我們從基因編輯技術對遺傳性疾病的治療出發，延伸討論至亨丁頓舞蹈症、CRISPR 基因編輯技術、MicroRNA 與 siRNA。

透過文獻，我們了解到亨丁頓舞蹈症是因染色體發生顯性突變而導致，隨著症狀的惡化，異常的蛋白質會危害到生物的腦細胞；CRISPR 基因編輯技術主要的作用過程是 Cas9 挑選出一段病毒 DNA 片段作為模板打造引導 RNA，以幫助日後 Cas9 辨識出相同的病毒，進而順利將其 DNA 片段剪斷並摧毀；而在轉錄作用時 MicroRNA 與 siRNA 利用 RNA 序列辨別出特定的 mRNA 並結合，令其達到抑制訊息的轉譯、或使基因轉譯後，RNA 序列斷裂。

利用基因編輯術治療 HD 小鼠實驗，可成為解釋 CRISPR 技術用途的最佳方法，研究團隊利用 CRISPR-Cas9 刪除過長的 C-A-G 基因序列片段來對 HD 小鼠進行治療，且已經有顯著成效，甚至已經發病的小鼠的病況也得到改善，在大型動物實驗上也可見其成效。目前的基因編輯技術尚未完善，雖不見有立即性影響，但仍具有許多疑慮是需要再進行改善的。此技術未來也許還能應用於其他遺傳性神經退化疾病，無疑是醫學界中的一大福音。

在科技日新月異的時代，新穎的治療方式無疑是一把雙面刃。在為病患帶來福祉的同時，也可能衍伸出一些道德性問題：既然可以使用 CRISPR 技術進行後天的基因治療，且已經有基因檢測技術可以檢測出是否具有 HD 基因，那是否應該將 HD 的先天性治療合法化？其中又會牽扯到什麼樣的道德性問題？如何在論理道德與疾病治療間取得平衡，仍是醫學界的一大難題。

## 肆、引註資料

- 一、財團法人罕見疾病基金會-亨丁頓舞蹈症 Huntington's Disease(2019)。108 年 12 月 23 日，取自 [http://www.tfrd.org.tw/tfrd/library\\_b2/content/category\\_id/1/id/72](http://www.tfrd.org.tw/tfrd/library_b2/content/category_id/1/id/72)
- 二、吳亮儀（2019）。自由時報-腦部退化…關鍵蛋白質在發炎。108 年 12 月 23 日，取自 <https://news.ltn.com.tw/news/life/paper/1312047>
- 三、黃愛珠（2013）。罕見疾病一點通-門診案例-亨丁頓舞蹈症（Huntington chorea）。108 年 12 月 23 日，取自 <http://web.tfrd.org.tw/genehelp/article.html?articleID=%25E4%25BA%25A8%25E4%25B8%2581%25E9%25A0%2593%25E8%2588%259E%25E8%25B9%2588%25E7%2597%2587%2520%28%2520Huntington%2520chorea%2520%29&submenuIndex=1>
- 四、研之有物-人體基因編輯是在編什麼？五分鐘搞懂基因神剪 CRISPR(2019)。108 年 12 月 23 日，取自 <https://research.sinica.edu.tw/gene-editing-crispr-lin-chia-hung/>
- 五、楊尚訓（2019）。microRNA 跟亨丁頓氏手舞足蹈症之間的關係與治療策略。108 年 12 月 23 日，取自 <http://www.cps.org.tw/academic/display/168>
- 六、中華民國製藥發展協會-反義 RNA 新藥有望終結亨丁頓氏舞蹈症。108 年 12 月 23 日，取自 [http://www.cpmda.org.tw/news\\_show\\_n1.php?news\\_id=8107](http://www.cpmda.org.tw/news_show_n1.php?news_id=8107)

- 七、每日頭條-miRNA 如何沉默基因(2017)。108 年 12 月 23 日，取自 <https://kknews.cc/zh-tw/science/qy5a6ao.html>
- 八、林任遠（2018）。泛科學-小小的 MiRNA 如何調控基因表現？。108 年 12 月 23 日，取自 <https://pansci.asia/archives/146195>
- 九、農業科技決策資訊平台-中國利用基因編輯技術開發亨丁頓舞蹈症豬模型(2018)。108 年 12 月 25 日，取自 <https://agritech-foresight.atri.org.tw/article/contents/1494>
- 十、王慧媛、范月蕾、褚鑫、于建榮（2018）。《生命科學》CRISPR 基因編輯技術發展態勢分析。108 年 12 月 25 日，取自 <http://www.lifescience.net.cn/html/201809/20180914.htm#b26>
- 十一、hssszn 讚新聞-科學家用 CRISPR 逆轉小鼠的亨丁頓舞蹈症(2017)。108 年 12 月 25 日，取自 <https://hssszn.com/archives/27208>
- 十二、科學月刊-基因編輯技術 CRISPR 在精神疾病及神經退化性疾病的應用(2019)。108 年 12 月 25 日，取自 <https://www.scimonth.com.tw/tw/article/show.aspx?num=2161&root=5&page=1>
- 十三、亨汀頓舞蹈症關懷網 (2017)。108 年 12 月 25 日，取自 [http://www.hdc.org.tw/news/newsInfo.asp?xx=%A6V%B0%F2%A6%5D%BDs%BF%E8%C1%DA%ABe%A4%40%A8B%A1GCRISPR%2DCas9%B0%F2%A6%5D%BDs%BF%E8%A7%DE%B3N%BBP%A6%EB%A5%C5%B9y%BBR%C1%D0%AFg%28HD%29&new\\_id=41](http://www.hdc.org.tw/news/newsInfo.asp?xx=%A6V%B0%F2%A6%5D%BDs%BF%E8%C1%DA%ABe%A4%40%A8B%A1GCRISPR%2DCas9%B0%F2%A6%5D%BDs%BF%E8%A7%DE%B3N%BBP%A6%EB%A5%C5%B9y%BBR%C1%D0%AFg%28HD%29&new_id=41)
- 十四、台灣醫學會-腺相關病毒載體基因治療研究的新進展。108 年 12 月 25 日，取自 <http://www.fma.org.tw/2008/S-14-2.html>
- 十五、王惟芬（譯）（2018）**基因編輯大革命：CRISPR 如何改寫基因密碼、掌控演化、影響生命的未來**。台北市：天下文化。

投稿類型：數學類

篇名：音樂中的數學・數學中的音樂

作者:

劉芊妤。台北市私立靜心高中。十年誠班

劉芸昕。台北市私立靜心高中。十年愛班

林昱希。台北市私立靜心高中。十年愛班

指導老師：

呂正基 老師

## 壹、前言

### 一、研究動機：

音樂在我們生活當中成為了一種不可獲缺的要素。它可以幫我們的世界添加許多色彩。有一次，與同學們討論了他們喜歡的歌的類型，使我突然想到一個有趣的問題。

『抒情音樂、搖滾音樂、爵士音樂的差別是什麼呢？是否可以用數學方式來分析？』所以，我們決定研究有哪些可以分析音樂特徵的數學方法。

### 二、研究目標：

本次研究主要想探討音樂中是否有數學模式，以及可以用來分析音樂的數學方法。其主要的內文如下：

- (一) 找出音樂的數學定義。
- (二) 介紹分析音樂的數學方法。
- (三) 介紹人工智能發展音樂中的數學方法。
- (四) 介紹人工智能在語音辨識上的發展。

## 貳、正文

### 一、研究方法：

透過文獻分析以及電腦實作，完成此論文，並透過參考資料，統整分析後整理出此研究內容。

### 二、研究討論：

首先，我們試著去找出”音樂”這一詞彙的數學定義，所以我們先從聲音下手。聲音包括音樂與噪音，而音樂學家們對音樂下的定義為：具有完全和諧音程的聲音成為樂音。完全和諧音程亦為音與音相差八度或五度的樂音。八度音指的是頻率為兩倍的兩個音，自畢達哥拉斯的平均律以及管仲的三分損益法，乃至於之後的純律和十二平均律，都是先從頻率兩倍的兩個音之間，逐步定出 12 個音高。十二平均律的方法是：將八度音按等比數列分成十二等份，亦即每個音的頻率為前一個音的 $\sqrt[12]{2}$ 倍。而當時為何使用兩倍頻率，用現在的語言就是”聲音變成兩倍頻率後，聽起來的聲音會很像。且兩個八度音之間的音高組合，聽起來的音樂距離會相等。”，這個結論也獲得了行為科學的實驗驗證。用數學的概念來看音樂距離的概念，就是將頻率取  $\log$  後，會從等比數列變成等差數列。

由於不確定是否是因為等差數列而造成人類會有音樂距離的概念，於此作了一個實

驗：我們將八度音定為 3 倍、1.5 倍頻率後重新定義 C, C#, D, …等音程，並依此新的定義使用調音器演奏小蜜蜂等兒歌，結果出乎意料的，發現聽起來的音樂很不和諧。

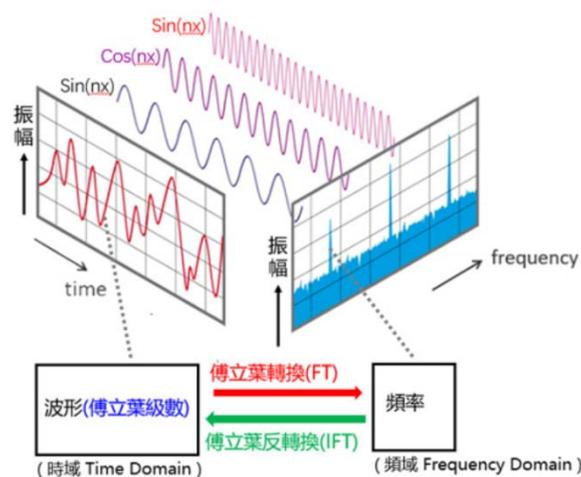
音程名	C	C#	D	D#	E	F
標準	440Hz	466.16Hz	493.88Hz	523.25Hz	554.36Hz	587.32Hz
3 倍	440Hz	482.18Hz	528.41Hz	579.07Hz	634.58Hz	695.42Hz
1.5 倍	440Hz	455.12Hz	470.76Hz	486.94Hz	503.67Hz	520.98Hz
音程名	F#	G	G#	A	A#	B
標準	622.25Hz	659.25Hz	698.45Hz	739.98Hz	783.99Hz	830.60Hz
3 倍	762.10Hz	835.16Hz	915.23Hz	1002.98Hz	1099.14Hz	1204.51Hz
1.5 倍	538.88Hz	557.40Hz	576.56Hz	596.37Hz	616.87Hz	638.07Hz

圖一：音程頻率對照表

這說明人類會對某些頻率感到和諧的原因不是因為等比數列或等差數列這個單純的因素，所以我們決定往其他方向找答案。下面，將介紹還有將音樂的量化方法，希望能從數字關聯性找出「音樂的規則」。目前可以使用下列數理方法來分析聲音和音樂：

#### (一) 傅立葉變換：

先把聲波轉換成數字以便於計算，再轉換成電信號（如電壓），最後透過量化使它的幅度變得較為離散。而在這過程中，聲音變成了離散的數據點（時間序列），這也視化了我們常見的波形。任何樂器在演奏時都會出現泛音列，而且我們也知道聽到的聲音就是不同頻率聲波的疊合，且任何週期函數都可以看作不同的振幅與不同相位正弦波的疊加。因此，將傅立葉變換應用在音樂時，可分析出週期不同的波型。進而判定出一段旋律中不同的音源。



圖二：傅立葉分析的意義

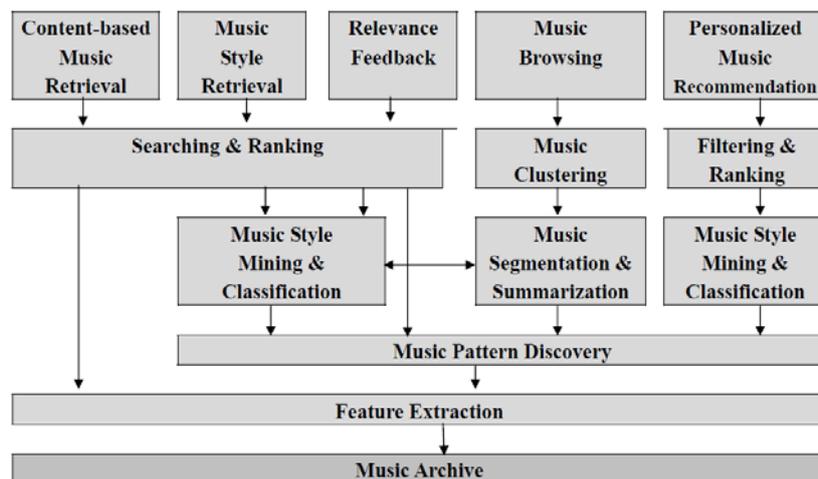
(圖二資料來源：<https://preview.tinyurl.com/qn5fpjd> 可視化的傅立葉變換)

已經可以用 python 進行上面的聲音處理，並且直接使用快速傅立葉變換(FFT)，改

進以往離散傅立葉變換計算量太大的缺點。這可以將錄製的聲音變成「振幅譜」，就能得到一系列的圖像。

## (二) 樂曲檢索技術：

先建立好音樂庫並進行類別分類後，就將未分類的樂曲放到特徵提取器內，找尋音樂庫中風格相似的樂曲，以判斷音樂的風格類型。這類方法的前提是要先有夠龐大完整的音樂庫，才能進行字典式的搜索。



圖三：樂曲檢索方式

(圖三資料來源：<https://museum02.digitalarchives.tw> 數位音樂典藏)

## 三、腦神經科學中判定音樂的方法

在音樂家經過一連串音樂訓練與練習，腦中的神經其實會有驚人的改變。有研究者指出，當你聆聽音樂時，大腦的反應方式可以判斷你是否受過音樂訓練。音樂對腦部有強大的影響，且腦部的構造與音樂同樣複雜，因此要完全瞭解由音樂旋律所引發的神經反應絕非易事。然而，世界各地的研究者都正致力解開這其中令人費解的科學之謎。大腦會先處理基本的音高、音長和音量，以梳理出旋律，並分辨出各種樂器。接著大腦會將這些資訊與記憶比對，判定傳入的聲音是否熟悉，並呈現出與之相關的情緒。由於在腦神經科學中，無法找出音樂特徵，所以我們開始從仿生學的方向去尋找答案。

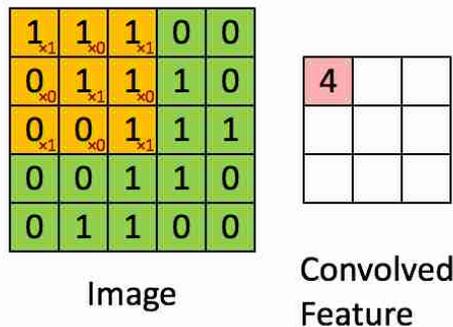
## 四、仿生學

由於音樂的好聽於否，是來自於人類的主觀感受，無法很絕對的由腦神經科學來定義。所以，我們轉而研究仿生學的內部定理。我們可以透過對生物的模仿，來了解其結構與功能，並透過研究新技術來解決我們所遇到的困難。於是連結到現在正快速發展的領域—人工智能。以下我們將介紹從影像辨識到與聲音有關的人工智能發展：

(一) 電腦如何去感受到東西，從影像辨識中辨識人工智能中的數學理論

在深度學習中有很多方式去辨識圖像，其實作法跟人腦很像，第一層先處理圖片的基本線條，然後再慢慢組合成一些形狀，最後就能判讀出圖形的意義，而要讓人工智能能準確辨識物體，就必須給他大量的資料，藉此來訓練他辨識物體的特徵。目前在人工智能的影像辨識，大多採取使用部分卷積神經網絡，運用卷積層與池化層強化模式辨識及資料間的關係。

1. 卷積層：運用卷積運算對原始圖片或上一層特徵圖進行變換。使用卷積核對圖片進行特徵提取。



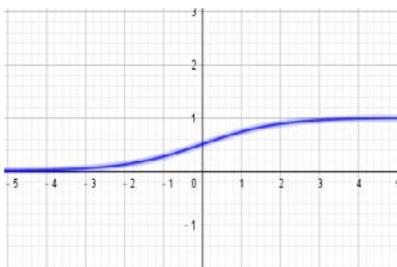
圖四：卷積層

(資料來源：研究者製作)

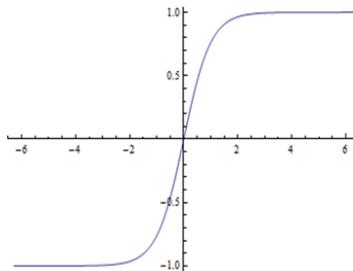
2. 全連接層：將特徵向量進行變換。k 為數相同的向量與輸入向量做內積，並將全部結果拼成新的向量輸出。其中 X 為輸入向量，W 為參數向量，y 為輸出向量。b 則為偏差參數。

$$y_k = X \times W_k + b_k$$

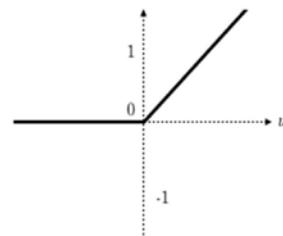
3. 非線性積活層：由於卷積層與全連接層皆為線性函數，而線性函數堆疊在一起會被合併，所以我們運用非線性積活層來防止資料被合併。我們先選定一種非線性函數，像是邏輯函數、雙曲正切函數、線性整流函數等，再對特徵圖進行應用，並可得到輸出，而其中線性整流函數的計算最快，也最為常用。



圖五：邏輯函數



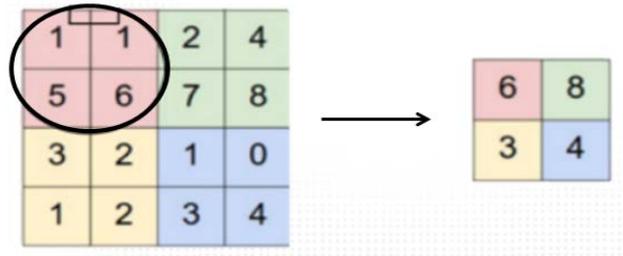
圖六：雙曲正切函數



圖七：線性整流函數

(資料來源：研究者製作)

4. 池化層：用來壓縮圖片資料，降低分辨率，並保留重要資訊，可減少對計算量與參數數量的需求。池化層對每一區塊取最大值或平均值，並組成新的矩陣。



圖八：池化層

(圖八資料來源：取自 <https://www.itread01.com/content/1544257563.html>)

## (二) 人工智能的語音辨識方法

目前所發展出來最成熟的技術都是各公司的機密，幾乎搜尋不到任何理論的細節，在這裡我們僅進行發展工具的介紹。

1. **Google Cloud Speech-to-Text**：這是一個應用程式的介面(API)，它利用強大的類神經網路模型，將音訊轉換為文字。例如我們使用 Google 搜尋時使用語音轉文字功能，只需說出想打出的文字，程式就能把我們所說的話立刻轉換成文字，讓我們省了打字這個步驟。

API 有個功能是「情境感知辨識」，能根據我們所在的使用裝置、位置、場景等資訊，來增加辨識的準確率。API 還可以辨識 120 種語言和方言，以利滿足全球各種語言者，我們也可以使用語音指令和控制功能、將客服中心的語音音訊轉錄為文字或其他用途。API 可以借助 Google 的機器學習技術，處理即時串流或預先錄製的音訊，並運用最先進的深度學習類神經網路演算法於音訊內容，使語音辨識準確度提升。隨著 Google 持續改善產品的內部語音辨識技術，準確率也將越來越高。而自動語音辨識 (Automatic Speech Recognition, ASR) 則使用深度學習類神經網路技術，讓應用程式能有語音搜尋或語音內容轉錄等功能。



圖九：Google Cloud Speech-to-Text

(圖九資料來源：取自 <https://blog.gcp.expert/machine-learning-cloud-speech-api/>)

2. Shazam 與 Siri：Shazam 是一個可以幫助我們在短時間內辨識音樂的軟體。創造出這個軟體最重要的是要有音樂資料庫，以利我們建立預測機器，提供歌曲搜尋與辨識的服務。有了音樂資料庫後，Shazam 就能建立並優化音樂辨識的演算法，讓我們能透過手機等等聽音樂，並在十秒內提供歌曲資訊，以及歌曲下載服務。我們若想要有良好的音樂辨識服務，就必須提升預測機器的準確度。Shazam 便藉著由我們在搜尋音樂所產生的資料，來修正錯誤、從搜尋錯誤的過程中改善，提升音樂辨識準確度。



圖十：Siri

(圖十資料來源：取自 <https://zh.wikipedia.org/wiki/Siri>)

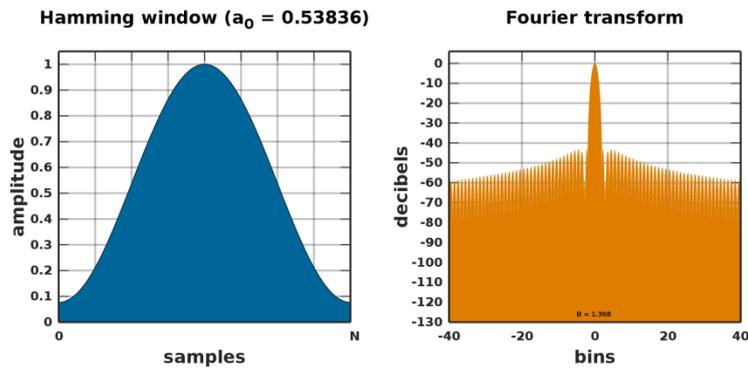
3. Google 語音助理：手機螢幕開啟時，我們只要說「OK,Google」，Google 助理就會開始聆聽我們所說的話。例如播音樂的時候說「我要用 MyMusic 播放『鄧紫棋』的『句號』」，幾秒後，Google 助理就會幫你打開 MyMusic，直接放出指定的音樂。只要在 MyMusic 放過某首音樂後，以後我們想要聽那首歌的時候直接講歌名或歌手名字就可以聽了。

## 五、音樂類神經網路中的數學方法

目前已經有可以進行編曲的 AI 音樂家，他可以針對不同的樂器進行演奏，也能和人類進行即時伴奏。語音的特徵提取，普遍利用 MFCC(梅爾頻率倒譜係數)作為神經網路的輸入。以下介紹實作流程：步驟分為預加重、分幀、加窗、快速傅立葉轉換，及梅爾濾波器組。

- (一) 預加重：為了消除發聲過程，受到發音系統所壓抑的高頻部分。
- (二) 分幀：因為語音整體看上去不是平穩的，只有穩定的訊號可以做為信號處理，因此必須對整段語音進行分幀的處理。
- (三) 加窗：分幀後的結果，通常都會使兩幀之間出現一些不連續之處，為了解決這種情況，會進行加窗的處理，函數如下：

$$w(n) = 0.54 - 0.46 \cos\left(\frac{2\pi n}{N}\right), 0 \leq n \leq N。$$

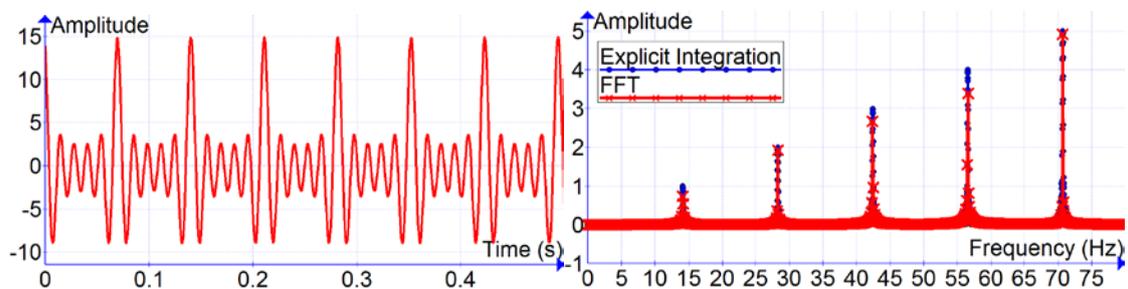


圖十一：窗函數

(圖十一資料來源：[https://en.wikipedia.org/wiki/Window\\_function](https://en.wikipedia.org/wiki/Window_function) 參考資料十三)

加窗的目的是，會消除兩端的信號，分出噪聲與主信號的差異。由此可以提高快速傅立葉轉換轉換的速度。

- (四) 快速傅立葉轉換(Fast Fourier Transform)：快速傅立葉轉換(Fast Fourier Transform)為離散傅立葉轉換(Discrete Fourier Transform)的快速算法，這個方法將時間變成頻率，觀察頻譜能夠方便我們得知語音信號中的各頻率的分量為多少。



圖十二：快速傅立葉轉換

(圖十二資料來源：參考資料十七)

- (五) 梅爾濾波器組(Mel Filter Banks)：首先介紹梅爾刻度(Mel Scale)，梅爾刻度(Mel Scale)反映人們對於音高(pitch)的感知程度，人們對於低頻的聲音較為敏銳，而高頻的感受則較為粗糙。舉例來說，100Hz 以及 200Hz 的音樂能夠輕易聽出其中的不同，但若是 11100Hz 和 11200Hz 則差異感受甚小，間隔同樣為 100Hz。由上例可以看出人們對於聲音的感知程度並不是呈線性遞增的。

$$M(f) = 2595 \log_{10} \left( 1 + \frac{f}{700} \right)$$

上式為頻率轉換至梅爾刻度的公式。在安靜的環境底下能夠辨識出正確的英文單詞，但是在稍微吵雜一點的環境底下，卻會影響辨識的正確率，因此必須在語音進入神經網路之前經過一個語音濾波器，濾除掉環境中的噪音後，再提取語音 MFCC(梅爾頻率倒譜係數，或 MFCC 特徵向量)。

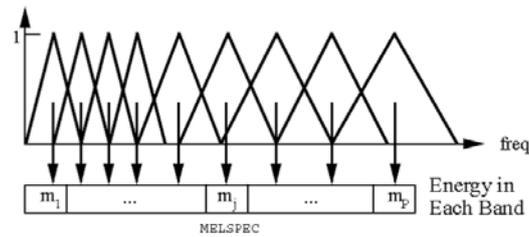


Fig. 5.3 Mel-Scale Filter Bank

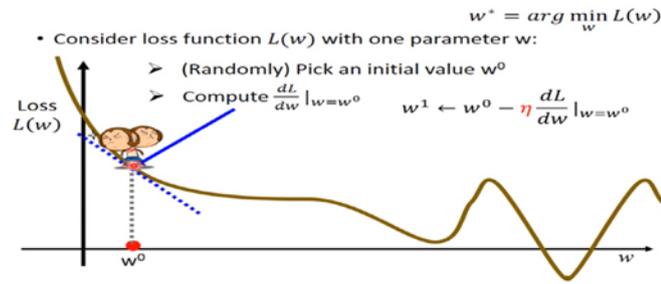
圖十三：MFCC，  
(圖十三資料來源：取自資料十二)

目前可以在 python 上搭配 librosa 套件，直接將音樂轉成梅爾頻率倒譜係數。

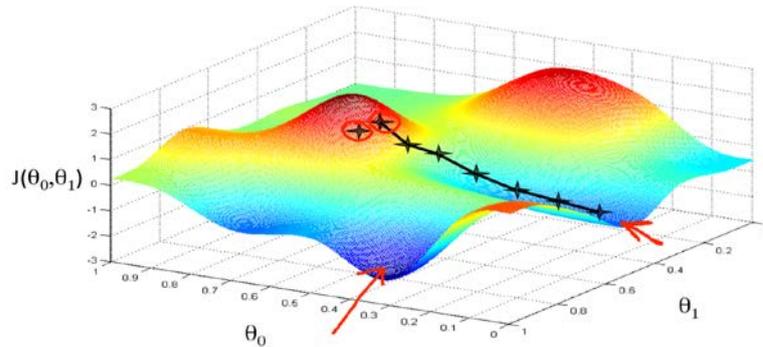
## 六、倒傳遞類神經網路(Back Propagation Neural Network, 簡稱 BPNN)及梯度下降法

深度學習是機器學習的一個分支，具有多層結構的人工神經網路。接下來介紹 BPNN，這是一個可以將大量梅爾頻率倒譜係數作為訓練集，用以訓練出一個可以辨識音樂風格的 AI。以要訓練可以辨識音樂風格的 AI 為例，程序如下：

- (一) 首先我們將抒情音樂化為  $n$  維 MCFF 特徵向量的資料集  $\{v_i\}, i = 1, 2, 3, \dots$ 。並定義「抒情音樂」這詞彙為向量  $t = \underbrace{(1, 0, 0, \dots, 0)}_{n\text{個}}$ 。
- (二) 電腦隨機生成  $n \times n$  的權重矩陣  $W[w_{ij}]_{n \times n}$ 。計算矩陣乘積  $W \times v_i$ ，得到一個  $n$  維向量  $v_i^{(1)}$ 。
- (三) 將  $v_i^{(1)}$  中的元素使用非線性積活函數，用以強化特徵，並消弱不明顯的數值。得到新的  $n$  維向量  $v_i^{(2)}$ 。
- (四) 可以選擇是否繼續乘上新的權重矩陣  $W'[w'_{ij}]_{n \times n}$ ，直到得到最後的輸出值  $t$ 。
- (五) 最後，我們計算期望輸出值  $t$  與實際輸出值  $y$  的平方誤差  $L = (t - y)^2$ ，也稱之為損失函數(Loss Function)  $L(w)$ 。因為  $L(w)$  的數值會與每一層的權數  $w_{ij}$  有關，。我們希望逐步調整權數  $w_{ij}$ ，使得  $L(w)$  盡快得到最小，那麼就相當於取  $\frac{\partial L(w)}{\partial w_{ij}}$  變化最大的地方。這裡還要選擇一個學習速率  $\eta$ ，使得加在權重上的變化則是  $\Delta w_{ij} = -\eta \frac{\partial L(w)}{\partial w_{ij}}$ 。圖形上的意義如下圖所示：



圖十四：梯度下降法  
(圖十四資源來源：資料十六)



圖十五：梯度下降法  
(圖十五資源來源：取自 <https://kknews.cc/news/aojq88v.html>)

使用足夠數量的抒情音樂 MFCC 特徵向量，反覆以上（一）到（五）的動作，就能逐步遞迴到使誤差盡量小的權重矩陣  $W[w_{ij}]_{n \times m}$ ，那就訓練出一台能辨識抒情音樂的人工智能了。

## 參、結論

數學，是一門研究規律性的學問，而無論東方音樂、西方音樂、民族音樂中隱約也擁有某些規則。透過此次的研究，我們發現音樂中的確存在不少數學模式，而且也了解了研究聲音的數學工具，特別是類神經網路中的數學技巧。在探究神經網路的技術時，了解重要的是不同研究主題背後的演算法，以及如何在搜集大數據後的統計分析，用到的數學知識僅有矩陣相乘以及微分的意義。由此為研究音樂的方式找到另外一扇門。更讓我們感到驚喜的是，原來音樂的研究可以延伸到很多不同的領域：物理學、腦神經科學、行為科學、人工智慧，而聯結這些知識的方法就是科學的數據研究。

下一步我們將實作以上的想法，將音樂分類數位化後的資料轉成 MFCC 特徵，訓練一台可以辨別音樂類別的人工智能，以及一個可以辨識噪音的人工智能。再試著用這兩個人工智能找出「音樂」的特徵，從而反推人類本身是如何理解「音樂」這個概念，於此我們也要開始研讀統計方法，以闡述蒐集到的數據代表的意義。希望這樣的研究方法，可以讓我們對腦神經科學待解的問題有進一步的認知。

肆、引註資料

- 資料一：臺大科學教育發展中心 Case，蔡振家。(2012)。  
<https://www.youtube.com/watch?v=6MxINMrRcnY>【音樂、演化與大腦】第3講、  
認知神經科學：入門篇。
- 資料二：<http://www.howitworks.com.tw/index.php/content-views/265-how-music-works> 大  
腦如何聽音樂。
- 資料三：<https://udn.com/news/story/11184/4092444> 音樂的分辨。
- 資料四：<https://agirls.aotter.net/post/54335> Google 助理。
- 資料五：<https://panx.asia/archives/53209> 深度學習。
- 資料六：[https://buzzorange.com/techorange/2019/09/03/shazam-20-years-apple-music-  
data/](https://buzzorange.com/techorange/2019/09/03/shazam-20-years-apple-music-data/) Shazam 技術。
- 資料七：[https://www.inside.com.tw/article/10296-the-worlds-first-album-composed-and-  
produced-by-an-ai-has-been-unveiled](https://www.inside.com.tw/article/10296-the-worlds-first-album-composed-and-produced-by-an-ai-has-been-unveiled) 如何編曲。
- 資料八：<https://cloud.google.com/speech-to-text/?hl=zh-tw> Google Speech-to-Text。
- 資料九：<https://zh.m.wikipedia.org/zh-tw/%E4%BB%BF%E7%94%9F%E5%AD%A6> 維基  
百科，仿生學。
- 資料十：[http://www.cc.ntu.edu.tw/chinese/epaper/0038/20160920\\_3805.html](http://www.cc.ntu.edu.tw/chinese/epaper/0038/20160920_3805.html) 深度學習。
- 資料十一：<https://www.mile.cloud/zh-hant/introduction-to-google-api/> API。
- 資料十二：[https://tanet2019.nsysu.edu.tw/assets/TANET2019\\_thesis/B1\\_007.pdf](https://tanet2019.nsysu.edu.tw/assets/TANET2019_thesis/B1_007.pdf) 梅爾頻  
率倒譜。
- 資料十三：  
[https://zh.wikipedia.org/wiki/%E7%AA%97%E5%87%BD%E6%95%B0#Hamming%E7%A  
A%97](https://zh.wikipedia.org/wiki/%E7%AA%97%E5%87%BD%E6%95%B0#Hamming%E7%A%A%97) 維基百科，窗函數。
- 資料十四：  
[http://mirlab.org/jang/books/audioSignalProcessing/speechFeatureMfcc\\_chinese.asp?title=  
12-2%20MFCC](http://mirlab.org/jang/books/audioSignalProcessing/speechFeatureMfcc_chinese.asp?title=12-2%20MFCC) 梅爾頻率倒譜計算實作程序。
- 資料十五：[https://interactiveuandmetutorials.weebly.com/3550631243-09---speech-  
recognition---audio-data-classify---388993897125976258182099839006---  
2746826354\\_3889927138-39006224112099839006.html](https://interactiveuandmetutorials.weebly.com/3550631243-09---speech-recognition---audio-data-classify---388993897125976258182099839006---2746826354_3889927138-39006224112099839006.html) 你我學習互動園地-音頻數據分析。
- 資料十六：  
[https://medium.com/@arlen.mg.lu/%E6%B7%B1%E5%BA%A6%E5%AD%B8%E7%BF%  
92%E8%AC%9B%E4%B8%AD%E6%96%87-gradient-descent-b2a658815c72](https://medium.com/@arlen.mg.lu/%E6%B7%B1%E5%BA%A6%E5%AD%B8%E7%BF%92%E8%AC%9B%E4%B8%AD%E6%96%87-gradient-descent-b2a658815c72)  
簡單解釋梯度下降法。
- 資料十七：  
[https://zh.wikipedia.org/wiki/%E5%BF%AB%E9%80%9F%E5%82%85%E9%87%8C%E5%8F%B6%E  
5%8F%98%E6%8D%A2](https://zh.wikipedia.org/wiki/%E5%BF%AB%E9%80%9F%E5%82%85%E9%87%8C%E5%8F%B6%E5%8F%98%E6%8D%A2) 維基百科，快速傅立葉變換。
- 資料十八：湯曉鷗，陳玉琨。(2019)。人工智能基礎（高中版）。商務印書館。  
ISBN：978-756-757-561-5。
- 資料十九：Aston Zhang, 李沐, Zachary C. Lipton, Alexander J. Smola。(2019)。動手學深度  
學習。人民郵電出版社。ISBN：978-711-549-084-1。
- 資料二十：Tariq Rashid 著, 林賜 譯。(2018)。類神經網路實戰。博碩出版社。ISBN：  
978-986-434-335-5。