

2012/11/15

Subject 漫談跨入基因體醫學研究的時代

生醫系 / 李月君教授



哈佛大學醫學院副教授Dr. Charles Lee(左前六)蒞校演講

1992年進入中山，在李宜佑教授所主持的細胞遺傳室學了染色體檢查方法(G-banding)，1998年跟著林齊強教授及Dr. Charles Lee學習原位螢光雜交 (Fluorescence in situ hybridization; FISH)技術，1998年至今與恩師林齊強教授一起利用FISH、SKY(Spectral Karyotyping)及分生技術研究染色體演化及異常的機制、遺傳疾病的基因體失衡，雖然G-banding和SKY都是分析全基因體的工具，但解析度並不高，往往使得研究遇到許多瓶頸。從1999年起十來年我幾乎每年都會參加美國人類遺傳學年會，發現在2001年人類基因組序列被解碼後，許多高通量及高解析度的生物科技方法因應而生，可以一次分析多個基因與疾病的關係，到了2004年起利用晶片型全基因體篩檢的基因體研究成果漸漸的嶄露頭角，促使醫學研究由單一基因研究跨入全基因體研究時代，到了2008年更是大放異彩。這些研究發現個體間基因體除了有單核苷酸多型性(single nucleotide polymorphism; SNP)存在外，還有多處大小約1 kb-數Mb的DNA有缺失或增加的情形，造成基因的複製數變異(copy number variation; CNV)，這使得不同個體間基因體的差異性高達0.4%。

在2008年2月我們榮幸地邀請到CNV的主要發現者-現任哈佛大學醫學院副教授Dr. Charles Lee (Dr. Lee是林齊強教授的博士班學生；也是教導我原位螢光雜交的老師；2008年韓國諾貝爾醫學獎得主)蒞校訪問，並在生醫系發表精采演講，內容有關CNV的發現及CNV所造成的個體差異，甚至人種間的差異，還有CNV多變的遺傳性，如：同樣有2個對偶基因(alleles)的雙親，生下的小孩可能有0~4個對偶基因數的差異(這就是一種CNV)，這些差異已知和免疫系統及大腦發育有密切的關係；除此之外，也可能和個體對環境耐受力及藥物敏感度有極大的關聯性。截至2009年8月止，已有8410個基因座發現有CNV的情形，研究指出有些CNV和精神分裂、自閉症、智力障礙、牛皮癬、冠狀心臟疾病、先天白內障、老年癡呆症、自體免疫等疾病有關聯，這些發現主要是有賴於高通量及高解析度的晶片型全基因體篩檢技術的發展，如：微陣列比較基因組雜交法(array-based comparative genomic hybridization; aCGH)的分析平台，此一平台不僅可提高臨床染色體、基因診斷及CNV分析的精密度，而且更是用來做基因體醫學研究很好的工具。很幸運地，今年暑假我在國科會的補助下，到哈佛大學醫學院附屬醫院-波士頓兒童醫院DNA診斷中心及麻州總醫院遺傳研究中心Dr. Jame Gusella主任(發現亨丁頓疾病的基因；神經遺傳疾病的權威)的實驗室做三個月的短期研究。在波士頓兒童醫院DNA診斷中心主要學習微陣列比較基因組雜交法技術，學習資料的分析與判讀，分子診斷中心的主任Dr. Bai-Lin Wu和副主任Dr. Yiping Shen也樂意地提供我研究所需的實驗耗材，讓我成功的完成150個智力發展遲緩個案的全基因體篩檢，結果發現許多用G-banding 無法診斷出的基因體DNA異常(小於10Mb)，這讓我親身體會到微陣列比較基因組雜交法技術的驚人解析度，加上利用生物資訊的方法可搜尋與疾病相關基因的資訊，大大提升遺傳醫學研究的效能。Dr. Wu 和Dr. Shen 還誠意地表示非常願意與我建立長期的雙方國際合作研究關係。2009年9月底Dr. Wu應台灣財團法人醫藥品查驗中心之邀在2009 International Symposium of Biomarker/Molecular Diagnostic Development and Application in Personalized Medicine中報導利用晶片式微陣列比較基因組雜交法篩檢5000個發育遲緩兒基因體失衡的結果及經驗；這期間，Dr. Wu也應我之邀至系上演講，其內容有關晶片式微陣列比較基因組雜交法在臨床診斷上的應用，更提到個體的全基因體分析在基因體醫學研究及診斷上扮演的重要角色及未來個人化醫療的趨勢，精采的演講內容引起相當大的迴響。

雖然人類基因體已被解序，而在數十億已知的DNA序列中，估計人類大概含有三萬個基因；研究顯示，人類的一般疾病與遺傳疾病和基因變異有相當的關聯性，但截至目前為止根據OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)統計數據顯示，已知序列及臨床表現型的基因約只有350個，已知序列及功能但不知表現型的基因約有13,000個，而有臨床表現型卻不知相關基因將近4,000個，其餘基因的功能、表現、調控與相互作用都尚不清楚。未來如果能夠了解每個個體基因體的狀態，就可以達到病發前的先期預防，及更好醫藥治療之個人化醫療尖端時代；那麼目前則須仰賴臨床醫師的表現型診斷結合快速的全基因體篩檢，找到相關的可能致病基因再配合生物資訊、基因研究及蛋白質體研究了解其基因功能與臨床表現型的關係及機制，使人類基因體更完整的呈現，疾病與基因的關係更加清楚，同時基因醫藥的研發更趨完善，減少因人而異的副作用發生。然而這樣的研究不能僅僅單靠外國的研究結果，因為基因的