

ISCA 基因晶片檢查讓胎兒微小 染色體異常無所遁形

◎林口長庚基因醫學中心推動委員會主席 鄭博仁

正常人類細胞都包含有兩組染色體，各來自於父母親的遺傳。每一組染色體有 23 個，其中各含有第 1 號至第 22 號的體染色體，及 X 或 Y 其中一個性染色體。正常女性體細胞包含 22 對體染色體及一對 X 性染色體，男性體細胞則帶有 22 對體染色體及各一個 X 和 Y 性染色體。發生率較高，也是大家熟悉的染色體異常，包括唐氏症（體細胞多出一個第 21 號染色體）、愛德華氏症（多出一個第 18 號染色體）、巴陶氏症（多出一個第 13 號染色體）都屬於染色體的數目異常（比正常人多出一個體染色體為 47 個染色體）。除此之外，其他種類的染色體異常尚包括，染色體轉位、染色體缺失、染色體重覆等所謂的染色體結構異常。

傳統的產前檢查，透過產前篩檢，找出胎兒染色體異常的高風險族群後，再針對這一群孕婦進行侵入性的產前診斷，包括絨毛取樣或羊水穿刺，取得胎兒細胞後，進行染色體分析，若胎兒為唐氏症、愛德華氏症、巴陶氏症、不平衡性染色體轉位、大片的染色體缺失，或者是大片的染色體重覆，都可以透過傳統的細胞染色體分析法，被準確

地診斷出來。但是，傳統的細胞染色體分析有其診斷的侷限，也就是染色體的缺失或重覆部分過於微小（少於 5 個 Mb 以下時）一般的光學顯微鏡無法區分，難以全然作出準確的診斷。

隨著基因科技的進展，遺傳診斷的工具也愈來愈精細。最近幾年，大家耳熟能詳的一個產前診斷新發展，就是「基因晶片」，此一診斷利器足以彌補細胞染色體分析法的不足。基因晶片是一項結合 DNA 探針螢光雜交（即兩股互補 DNA 序列的結合）、高通量晶片及縝密的統計分析法，發展出的新診斷方法。首先，在微陣列晶片上針對染色體上的 DNA 序列設計出特異探針。檢查時，將受試者 DNA 檢體標幟為一種螢光（如紅色），正常人對照組 DNA 檢體標幟為另一種螢光（如綠色），兩樣 DNA 檢體經等量混合後，和晶片上的特異探針進行競爭性雜交反應。最後，將雜交反應完成之微陣列晶片以晶片螢光掃描儀擷取螢光影像，比較來自受試者檢體和來自正常人檢體發出的螢光比值；若受試者檢體的螢光比值增倍，表示此一區域的染色體有重覆現象；若受試者檢體的螢光消失，表示此一區域的染

色體有缺失現象。

基因晶片突破了傳統細胞染色體分析法的限制，而利用定量的方式去偵測人類所有染色體上全基因體的基因量增減。基因晶片上擺放的基因探針愈多、愈密，可以偵測的染色體部位也愈多、愈細微。此外，基因探針的設計也很重要，應包括重要的致病基因區域，才有臨床應用價值。最近，長庚醫院基因醫學中心引進了國際細胞基因體聯盟（ISCA）所發展，利用高密度寡核苷酸探針平台的新一代高解析度基因晶片，正式提供臨床服務。

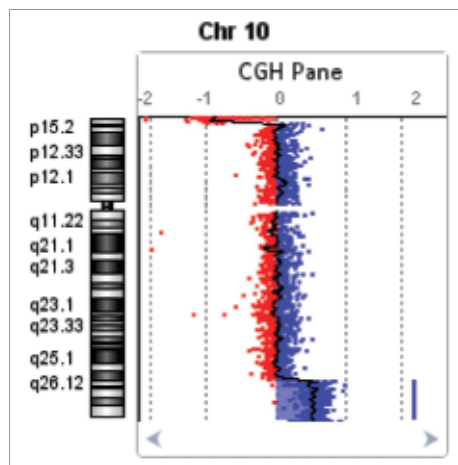
長庚 ISCA 基因晶片是在染色體每隔一段距離（約 60kb）設計一個基因探針，共計有 6 萬個探針，涵蓋人類 46 個染色體的結構區域，並針對 300 種已知的染色體微缺失或微重覆異常疾病設計密度更高的基因探針。長庚 ISCA 基因晶片的解析度可高達 0.05~0.5Mb，為傳統細胞染色體分析法解析度 5Mb 的 10~100 倍，是第一代 BAC 基因晶片的 20 倍。相對於傳統的細胞染色體分析法只能診斷染色體數目上的異常，和超過 5Mb 以上的大片段染色體結構異常，長庚 ISCA 基因晶片可更深入地對染色體細微變化導致的先天異常，例如小胖威利症、安裘曼症、迪喬治症、威廉氏症等作出準確的診斷。

2012 年美國國家兒童健康暨人類發育研究所完成的一項多中心臨床試驗，比較基因晶片檢測及傳統細胞染色體分析，在產前診斷的效益，結果顯示基因晶片

可以診斷出所有藉由傳統細胞染色體分析診斷出的染色體數目異常及不平衡轉位。對於產前檢查超音波發現胎兒異常，而傳統細胞染色體分析結果正常的個案，藉由基因晶片可偵測到其中 6% 的胎兒有明顯的染色體異常；對於非因超音波發現胎兒異常接受產前診斷，而傳統細胞染色體分析結果正常的個案，基因晶片也偵測到其中 1.7% 的胎兒為染色體異常。此外，研究顯示對於出生後才被發現異常的兒童，排除掉唐氏症、透納氏症等較明顯的症候群患童外，利用傳統細胞染色體只能找出 3% 病因，而藉由基因晶片則可偵測到其中 15~20% 的兒童為染色體異常。

懷疑胎兒或兒童有染色體異常可能性時，除了傳統的細胞染色體分析外，應該考慮進一步的基因晶片檢測。美國婦產科醫學會及美國母胎醫學會強烈建議，孕婦在懷孕期間超音波掃描發現胎兒異常，胎兒遺傳診斷應同時包括基因晶片檢測。孕婦若因其他因素接受胎兒遺傳診斷，亦可考慮納入基因晶片檢測。

大部分基因晶片檢測出來的染色體微缺失、微重覆異常和孕婦年齡並無相關，因此基因晶片檢測並不侷限於超過 35 歲以上的高齡孕婦。對於重覆流產、死胎，若欲進一步找到原因，建議利用基因晶片對胎兒、胎盤、羊水或流產物進行檢測。對於先天性異常的兒童，包括智能障礙、發育遲緩、外觀肢體異常或自閉症者，則建議以基因晶片為優先考慮的診斷方式。



長庚 ISCA 基因晶片檢測結果顯示胎兒第 10 號染色體 p15.3 部份有染色體微缺失，q25.3-q26.3 部份有染色體微重覆現象。這二段異常都有明確致病基因存在，此一個案最後終止妊娠