

基因算命信不信？

◎林口長庚檢驗醫學部醫檢主任 張璧月

◎林口長庚臨床病理部部主任 盧章智 校閱



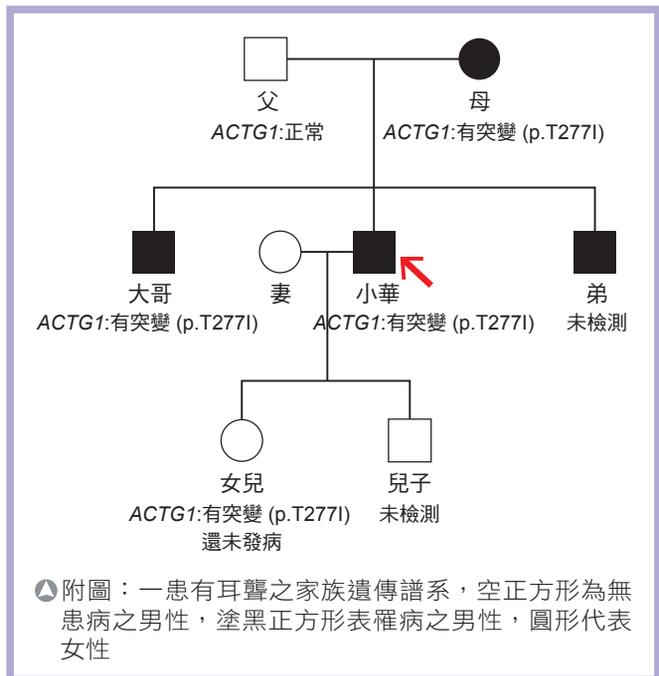
封面故事

學歷 | 長庚大學生物醫學所博士
專長 | 分子診斷、新試劑開發

小華（匿名，附圖箭頭指處）的母親青春年華時感到漸進性耳朵聽力喪失，30歲開始戴助聽器，至36歲後聽力完全喪失。小華家有三兄弟，他排行老二，大哥當兵時也開始感覺聽力衰退，醫院診斷為輕度聽障，小華弟弟高中時聽力檢查也發現需40分貝以上的音量才聽得到，不過目前對話及生活仍無問題，只是背後喊他時有時會無反應。小華本身於26歲時接受了人工電子耳的植入手術，目前聽力恢復良好。

這是一個很典型的遺傳性耳聾家族案例，小華於長庚醫院耳鼻喉科尋求協助時，醫師在家族同意下取得父母、大哥及他本人與當時才8歲女兒的血液，由檢驗科進行遺傳性耳聾基因套組的檢驗，結果發現罹病的母親、大哥及他本人皆找到ACTG1的基因突變p.T277I（表示突變點會造成此蛋白第277個胺基酸由蘇胺酸變成異白胺酸）。

據統計，台灣每1,000位寶寶就有1位診斷為中重度聽障，其中3分之2



是因為遺傳基因缺損。但遺傳性耳聾的病人，不全是先天性耳聾，因為一部分病人於出生時聽力可能為正常，隨年紀漸長才逐漸變差，就如同小華的案例。目前與聽障最相關的基因有 GJB2、GJB3、SLC26A4、及粒線體 1555A>G 突變，前三者基因所轉譯之蛋白皆和內耳離子的運送與內淋巴液的作用有關，若內耳離子不平衡就會影響內耳的電生理，導致聽障，通常這些基因為隱性遺傳，意即須要雙等位基因皆突變（同時遺傳到父母之突變基因）才會導致先天性耳聾；而粒線體 1555A>G 突變會使得其所製造的 12S rRNA（註：其為沉降係數為 12S 的核糖體 RNA，專門用於合成蛋白質）更易與「胺基酸甘醣體」（aminoglycoside）這類的抗生素結合，因此，帶有這種突變的人，若不小心接受到「胺基酸甘醣體」的治療，聽力將特別容易受到傷害，而因粒線體位於細胞質中，僅有母親的粒線體 DNA 會遺傳給下一代，因此這種藥害型耳聾是屬於母系遺傳。

而小華家族找到的缺陷基因是比較罕見的 ACTG1，ACTG1 所轉譯的蛋白為 γ -actin，是內耳毛細胞（hair cell）中重要的骨架蛋白，此骨架蛋白會與其他蛋白（如 myosin、espin 等）經過特殊的排列後才會將聲音的訊息傳到神經細胞，若是與其他蛋白結合的位置產生突變，或是突變位置無法修復因環境中的噪音或老化引起耳蝸細胞的傷害，就會造成漸進式的非症候群感音型聽損，

此突變為自體顯性遺傳，意即只須單位點基因突變就會導致毛細胞受損難以修復，最後漸進式致聾。

家族透過基因檢測可找到致病的基因位點，也幫助提供預後評估，小華本身即接受了人工電子耳的植入，效果良好。事實上國外文獻及長庚和台大耳鼻喉科的基因研究發現，若是病人的缺陷基因是 PCDH15 或 DFNB59，則植入人工電子耳效果不好，因為這兩個基因是表現在終端螺旋耳蝸神經細胞上，負責最後神經傳導的工作，一旦缺損就算植入電子耳也無效，而小華家族的缺陷基因則適合選擇植入電子耳的治療。

家族基因篩檢也有助於遺傳諮詢，此案例中，小華的女兒也不幸遺傳到家族突變基因，現在她才 8 歲還無症狀，但預期未來她可能也會面臨漸漸失去聽力的窘境，既然現狀已知此事實，家長即可更密切保護她的成長環境不受噪音等外力刺激，或將來可選擇植入電子耳並做復健，她的生活將不至於影響太多。甚至當其家族成員再度懷孕時，可於產前為胎兒做基因篩檢，也可針對聽損基因做「胚胎植入前基因診斷」，確認無聽損基因突變之胚胎再予以植入母體子宮，如此可避免母親再度懷有聽損胎兒的風險。

除了罕見遺傳疾病帶因者篩檢，目前較有臨床應用價值的還有遺傳性癌症基因檢測，當家族中有成員得到癌症，大部分的人會害怕的問，我是不是也有罹癌的風險？研究統計告訴我們，

乳癌、卵巢癌及大腸癌的確與遺傳體質相關，約有 10% 的癌症病人先天帶有癌症易感性基因，最有名的例子就是安潔莉娜裘莉，她的母親及阿姨分別在 56 歲和 61 歲因乳腺癌過世，為了釐清自己的罹癌風險，裘莉接受了 BRCA 基因檢測，結果顯示她帶有家族遺傳性的 BRCA1 基因突變，研究發現帶有 BRCA 基因突變者，其 70 歲前發生乳癌機率为 87%、發生卵巢癌機率为 44%，皆比一般人終其一生只有 5% 發生癌症的機率高，因此裘莉選擇預防性切除雙側乳房，後續更進一步切除輸卵管及卵巢。

至於遺傳性大腸癌，已知多種症候群與多種基因突變會造成，甚至一種基因的突變影響的器官卻是多樣的。如具有大量腸瘻肉的 Familial adenomatous polyposis（家族遺傳性大腸瘻肉症候群，FAP）的病人通常有 APC 基因的缺陷，同時也可能罹患甲狀腺癌。Lynch 症候群又稱為遺傳性非瘻肉結直腸癌（Hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC），約佔大腸直腸癌的 3% 左右；該症候群是因為 DNA 修復機轉 mismatch repair（MMR）相關

基因發生缺陷所導致，除了結直腸要定期篩檢息肉外，在女性病人也有高風險罹患子宮內膜癌或卵巢癌。Peutz-Jepfers Syndrome 則為 STK11 基因突變，帶因者常見嘴唇有黑色素細胞沉積，並且除了有腸胃道的息肉外，在呼吸道、消化腺或乳房也都會有罹癌的風險，所以透過基因檢測確認後，這個家族的成員的追蹤是要全面性的，也就是將來癌症的方向可能是大腸、可能是肺部、也可能是乳房甚至可以是鼻腔腫瘤。所以癌症遺傳性基因檢測可提供病人本身及其家屬緊密性追蹤的理由及可選擇預防性治療以減輕罹癌的陰影。

遺傳基因篩檢可提供多面向資訊，然而基因篩檢的準確度須考量很多面向，如基因套組的選擇及實驗室的品質，尤其是此類篩檢終身只須一次，如果因技術的缺失導致判讀錯誤，對一般未發病的普羅大眾其身心傷害是難以衡量的，因此在做基因篩檢前務必與就醫的團隊做好諮詢溝通。

註：本文感謝林口長庚劉瑋修醫檢師、吳哲民醫師、江支銘醫師的指導。部分資料摘錄自 PLoS One.2019;14(1)：e0211261 

