

知識天地

台灣生物資料庫研究計畫—爲了下一代的健康

吳佩怡 沈志陽（生物醫學科學所研究助理、副研究員）

西元 2000 年人類基因體序列草圖完成後，生命科學研究進入了一個新的紀元，生物醫學領域相關的研究成果，促使科學家瞭解若以基因訊息爲基礎，將有助於後基因體時代進行更精緻的致病機轉研究。

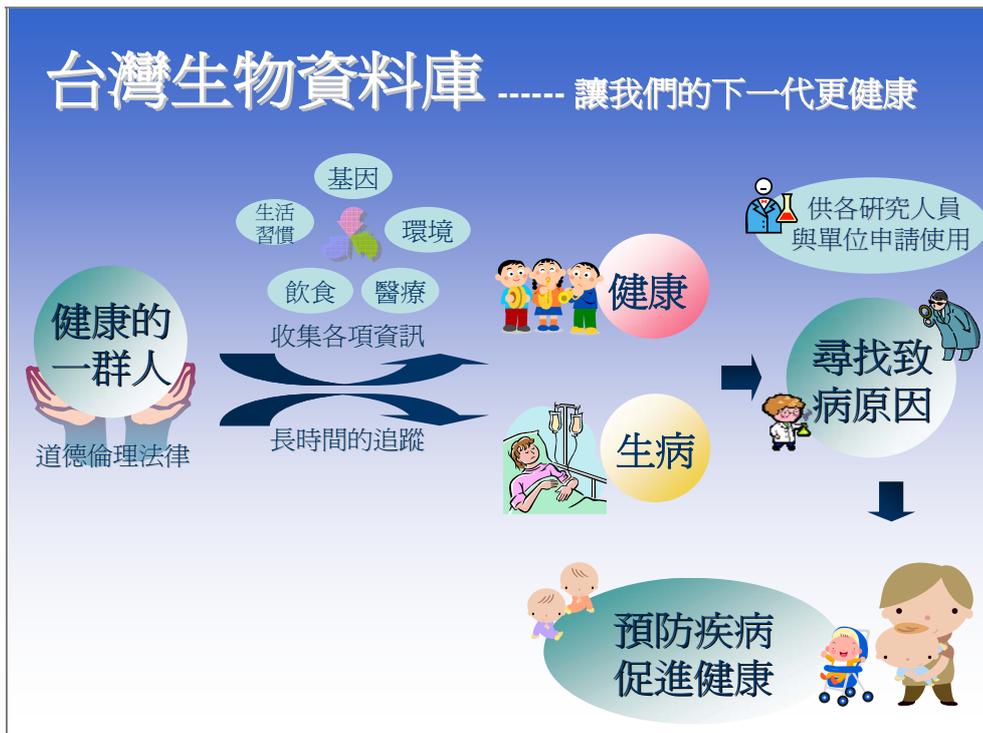
從近年來透過家族性癌症的研究指出疾病形成與基因異常有高度相關性。在進行基因、環境與疾病的探討，科學家也逐漸瞭解到常見疾病中基因與環境因子錯綜複雜的關係，以乳癌爲例，就有一連串研究測定致癌因子代謝基因如 CYP1A1、NAT2、CYP2E1 和 GSTM1 的基因多形性與抽煙的交互作用對乳癌危險性的影響，研究者指出在輕微抽煙者中若帶有 CYP1A1 Val 對偶基因會增加乳癌的危險性。流行病學的研究顯示基因與環境因子對疾病有共同的影響力，在致病機轉中扮演著相當的角色。

然而許多研究一再指出單一因子的變異，不足以完全解釋慢性疾病，必須同時考慮到多種環境與行爲等外在因素。即使在考量周全的條件下，基因與環境交互作用對危險性影響的研究結果，仍有結論不一致的情況產生，這可歸納出幾個可能的因素，由於過去的研究(1)樣本數小，導致統計檢力低，產生一些統計上不穩定的結果。(2)不完整與不適當的暴露測量，很多研究都沒有適當的對照組，給予病例組與對照組不相等的暴露測量²。(3)對於各種疾病效應缺乏正式的統計檢定，尤其缺乏統計上的交互作用。(4)沒有能力提供一個基因與環境共同影響的完整故事。(5)利用回溯性病例對照設計 (retrospective case-control design)，只能納入一些能在疾病中存活夠久的人來參與研究，在暴露的測量上可能會受到回憶性偏差 (recall bias) 影響³。

Kaiser 則認爲過去小樣本的研究只能滿足由單一基因突變所導致的少見遺傳性疾病，對於探討像關節炎或中風這些被認爲是由多種基因缺損，加上日常生活因子如飲食或抽煙等因素共同導致的常見疾病來說，將是一大挑戰，只有研究更多人的基因檔案並結合表現型 (phenotype) 與健康資訊才能補足過去研究常見疾病的不足¹。我們知道對常見疾病危險性而言，基因與環境個別的影響可能很小，因此，藉由進行大樣本數的研究，將對於瞭解常見疾病的基因與環境交互作用有很大的幫助。

有鑒於面臨個別實驗室或小樣本數的研究限制，導致研究結果推論的窘境，因此各國學者開始思考大型研究資源對生物醫學進步的必要性，因此若台灣能建立一個大型的研究資源，也就是一個屬於台灣地區本土的生物資料庫 (Biobank)，結合基因與其他醫學資訊，未來將會爲生物醫學研究開創新視野。生物資料庫可以提供(1)測定特定基因或變異型 (variants) 在一般族群的盛行率，(2)簡化尋找分子生物標記，(3)改善治療疾病的藥物研發，(4)精簡預防疾病的策略，(5)提供衛生決策的依據。大部分生物資料庫的支持者認爲資料庫可以改善醫療照護的品質；若能定義出參與常見疾病的基因，將會產生新的治療方法，並且可以定量基因危險性；製藥公司也可利用此資料庫設計新藥來配合個別的基因檔案 (profile)，未來醫生將可提供病人個人化的治療與預防計畫。

台灣生物資料庫計畫採用以族群爲基礎 (population-based) 的世代研究法 (prospective cohort study) 進行常見疾病中環境危險因子、基因、基因/基因、基因/環境危險因子交互作用的相關研究，針對常見不同疾病之發生率高低，在追蹤過程同時也會加入重疊病例對照研究 (nested case-control study) 的設計。此設計的架構與英國的 UK Biobank 較爲類似，因爲疾病的發生，尤其是慢性疾病，通常是長期環境/基因共同影響之下的結果，所以若要了解疾病的因果關係，唯有藉由長期前展性世代研究法才可獲得必要的訊息。



台灣生物資料庫的可行性研究計畫，於 2006 年 7 月展開宣導與招募，預計在 2007 年 7 月以前，在嘉義地區邀請 1000 位民眾參與，透過問卷與簡易身體檢查等不侵入方式，建立基礎健康資料，藉由此可行性研究計劃的執行過程，評估正式計劃啟動時將可能遭遇的困難，以及如何設計妥當的程序；評估項目包含受訪者如何告知及同意的過程、收案的流程與進行時間、文件資訊之遞送處理及保存、

參與者對收案的整體印象等，作為日後執行、調整正式計畫的參考。截至 2007 年 3 月底有近 700 位民眾參與。台灣生物資料庫之先期規劃將於 2007 年 11 月至 2009 年 11 月間，邀請 15,000 位民眾參與，藉由問卷、簡易身體檢查與生物檢體收集，建立完整的研究資源，未來將提供給相關學者申請使用，以期對醫學研究領域開創新視野。

建置台灣基因資料庫的同時，面對龐大的生物檢體、相關資料量、倫理、法律與社會層面的議題，且需考量生物檢體的儲存管理、資料的處理分析、基因資訊、個人資訊之保密與公眾溝通等等議題。更重要的是建立與民眾互動之平台，計畫資訊的透明化，讓民眾瞭解基因科技發展，凝聚社會共識，支持台灣基因資料庫成立，將是此計劃順利推動的關鍵點。

我們期望台灣生物資料庫除了對於疾病致病因子與機轉的釐清有直接的幫助外，更可避免過去研究探討基因與環境交互作用的限制，也為生物醫學研究提供了一個龐大的資源。我國族群獨特，可望發展成為華人特定族群資料庫的供給中心，利用台灣地區的生物資源，針對本土常見疾病進行大規模的世代研究，不但是瞭解國人常見疾病的致病因子與機轉，也有助於改善治療與預防策略，降低醫療成本，達成促進國人健康的目標。

- 參考文獻：1. Kaiser et al (2002) Science, 298:1158-61.
2. Collins FS et al (2004) Nature, 429:475-7.
3. Manolio TA et al (2006) 7:812-20.