

楊泮池校長領導跨校研究團隊首度發現華人肺腺癌高風險遺傳基因異常

根據衛生福利部國民健康署在 2015 年 2 月發表的癌症登記報告中，肺癌為癌症死亡率的第一位，肺癌初期無明顯症狀且容易復發的特性，造成肺癌早期診斷與篩檢上的困難。由國立臺灣大學校長楊泮池院士、中央研究院統計科學研究所特聘研究員李克昭院士、助研究員陳璿宇博士、臺灣大學醫學檢驗暨生物技術學系俞松良教授以及臺中榮民總醫院胸腔內科主任張基晟教授領導的研究團隊，利用全基因體組高速定序技術研究肺腺癌相關遺傳基因突變，結果發現一個與肺腺癌發生高度相關的基因異常。

隨著生物技術的進步，過去在人類基因體計畫中花費多年才完成的人類三十億個鹼基對的基因體組解碼，在今日利用高速定序技術只需要最短一個星期就可以完成。因此，科學家可以利用高速定序技術找尋與疾病發生相關的基因異常，進而更快速與有效的研發疾病預防與治療的方法。

研究團隊首先將一個高度發生肺癌的家族其成員進行全基因體組定序，分析高速定序產生的巨量數據後，找出與肺腺癌相關的基因異常。再利用 1000 多例肺腺癌病人與 1000 多例健康對照進行驗證，最後發現位於基因 YAP1 上的 1 個位點異常與肺腺癌相關，攜帶此 YAP1 基因異常相對於未攜帶者肺腺癌風險為 5.9 倍。研究團隊亦對攜帶 YAP1 基因異常的肺腺癌患者親屬進行追蹤，發現 13 名攜帶 YAP1 基因異常的親屬中，有 4 名為肺腺癌、6 名為電腦斷層呈現肺部毛玻璃樣病變、2 名沒有發現癌以及 1 名失聯沒有疾病資料。在此針對親屬追蹤研究的結果顯示 YAP1 基因異常有遺傳上的高外顯率（penetrance）。此外，在攜帶 YAP1 基因異常的肺腺癌 23 名病人中，有 12 名發病年齡小於 60 歲，此顯示攜帶 YAP1 基因異常亦有早發性肺腺癌的可能性。本研究成果於 2015 年 6 月於期刊 Journal of Clinical Oncology 網路版線上刊出，並已於 2015 年 7 月 10 日正式刊登。

本研究從一個高度發生肺癌家族成員出發，利用高速定序技術找到的基因異常後，在大規模的病例對照驗證準確性，最後再對親屬進行追蹤分析。此研究方法在複雜性疾病如癌症有很大的應用價值，能達到減少研究時間與降低研究經費的目的，為目前重要的研究方法之一。



YAP1 基因參與 Hippo 訊息傳遞路徑（Hippo signaling pathway），Hippo 訊息傳遞路徑調控細胞分化與增殖，在生物發育過程中扮演重要的角色。期刊 *Journal of Clinical Oncology* 同時刊出介紹 YAP1 與 Hippo 訊息傳遞路徑的專文中，評論本研究填補了 Hippo 訊息傳遞路徑在生物發育和醫學研究的空隙。此外，在期刊 *Science Translational Medicine* 亦有專文評論本研究，在此評論中表示，過往研究所發現的許多肺癌相關遺傳基因異常，在健康人群中的攜帶率過高且外顯率太低，無法像乳癌相關的 BRCA1 和 BRCA2 基因異常能提供癌症篩檢的參考。本研究發現的 YAP1 基因異常，雖然攜帶率低（在健康族群與肺腺癌病患攜帶率分別為 0.18% 與 1.1%），但是 YAP1 基因異常具有高外顯率，表示有 YAP1 基因異常有高肺腺癌風險，值得針對 YAP1 異常攜帶者進行如低劑量斷層掃描的早期篩檢。

肺癌無明顯早期症狀，在不吸菸的肺腺癌中亦沒有特定的危險因子，因此提高了肺癌篩檢工作的困難度。在國外的研究顯示，低劑量斷層掃描能降低肺癌 20% 的死亡率，為目前肺癌篩檢的最好工具，但是其仍有過高的偽陽性問題。如何找出發生肺腺癌的高風險族群，然後利用低劑量斷層掃描對高風險族群進行肺癌篩檢，為目前肺癌防治上重要的研究議題。由於目前除了肺癌家族史以外，並沒有區分肺癌高風險族群的方法，在本研究結果中攜帶 YAP1 基因異常的人有較高的肺癌發生機率，因此能利用 YAP1 基因異常當作肺癌高風險族群的篩選標準之一。有鑑於肺癌篩檢的重要性，衛生福利部國民健康署現正進行低劑量斷層掃描在肺癌篩檢的可行性評估

計畫，此計畫將評估低劑量斷層掃描在高危險族群的篩檢效益，以納入未來肺癌防治的參考。

本研究為跨領域研究，非常感謝參與的許多研究人員與醫師，包括中央研究院副院長陳建仁院士、中興大學生物醫學研究所特聘教授陳健尉教授、中央研究院基因體研究中心副研究員楊懷壹博士、臺灣大學毒理學研究所所長陳惠文教授、臺灣大學基因體醫學研究中心何炳慶博士、陽明大學臨床醫學研究所助理教授李美璇老師、醫學中心如臺大醫院、臺北榮民總醫院、臺中榮民總醫院、中國醫藥大學附設醫院、中山醫學大學、成功大學附設醫院、嘉義長庚醫院以及高雄醫學大學附設醫院參與收案的醫師，以及研究護士、助理與學生。

本研究經費來自臺灣大學、中央研究院、科技部以及生技醫藥國家型計畫，感謝科技部生技類核心設施平臺維運計畫中 C5 整合性功能基因體學核心實驗室和生技醫藥國家型計畫資源中心中藥物基因體實驗室提供生物相關實驗的協助，亦感謝中央研究院統計科學研究所 Mathematics of Biology (MIB) 團隊在生物資訊分析的協助。

臺灣大學