

生物遺傳資訊整合之應用： 情緒障礙研究新進展

文·圖／郭柏秀

在資訊爆炸、壓力節節高升、社會經濟面臨重大轉型期的21世紀，情緒障礙問題對一般人而言並不陌生。其所造成的社交、家庭、工作等個人功能減損，伴隨而來增加罹患其他慢性疾病的風險，以及引發的高度醫療資源利用等，已成為公共衛生與健康政策上重要的挑戰。

情緒障礙對健康及社會的衝擊

情緒障礙的大分類中，較嚴重的有重鬱症（major depressive disorder）與躁鬱症（bipolar disorder）兩者。其中重鬱症的盛行率較高，而躁鬱症的自殺死亡風險較高。重鬱症於2010年在全國的盛行率估計為4.4%，女性高於男性，躁鬱症的全球盛行率約為1%，男性與女性相當。臺灣於2003年完成的全國精神疾病調查中，重鬱症的盛行率估計則為1.5%^[1]。雖然情緒障礙的盛行率並未比一些中年常見慢性疾病高，但由於其好發年齡較早，由全球疾病負擔的調查結果顯示，在2010年，重鬱症已躍居所有疾病負擔之健康年損失的第二名。尤其在10-24歲的年輕族群中，重鬱症之疾病負擔高居全部疾病排名的榜首，而躁鬱症則位居第四^[2]。從公共衛生和健康影響評估的方向來看，情緒障礙已成為健康社會目標的頭號大敵。

從大規模的流行病學調查，以及世代追蹤研究的結果得知，許多已知的心理社會、家庭環境、壓力生活事件等，顯著增加個人生病的風險。此外，由家族及雙胞胎研究的結果顯示，罹患重鬱症的風險，約有4-5成來自遺傳基因的影響，而躁鬱症更高，約7成受遺傳因素決定。而基因體分析技術的進步，使得研究者在探討遺傳因素影響的執行速度已一日千里，所報告的易感受性基因之數目呈指數倍數的成長。

全基因體掃描技術的發展

相較於過去以候選基因為主要的研究方法，近年來，高通量基因體掃描的技術平台成熟，因此被廣泛的應用在各種複雜性疾病的病因探討上。全基因體掃描在不著重於特定候選基因（也就是被稱為“沒有特定假設”，hypothesis free）的情況下，探討全基因體與疾病間的相關。其技術平台可使用於DNA層次（如genome-wide association, whole-exome sequencing, whole-genome sequencing等）、RNA層次（如microarray RNA expression, microRNA expression等），或是基因表現調控的層次（如genome-wide methylation microarray）等。以全基因體相關分析（GWA, genome-wide association）為例，英國The Wellcome Trust Case Control Consortium^[3]於2007年以2千名躁鬱症病人與3千位健康者作對照，進行約50萬個遺傳位點的基因型鑑定，報告了第一個躁鬱症的全基因體相關分析結果，發現在第16對染色體短臂上有

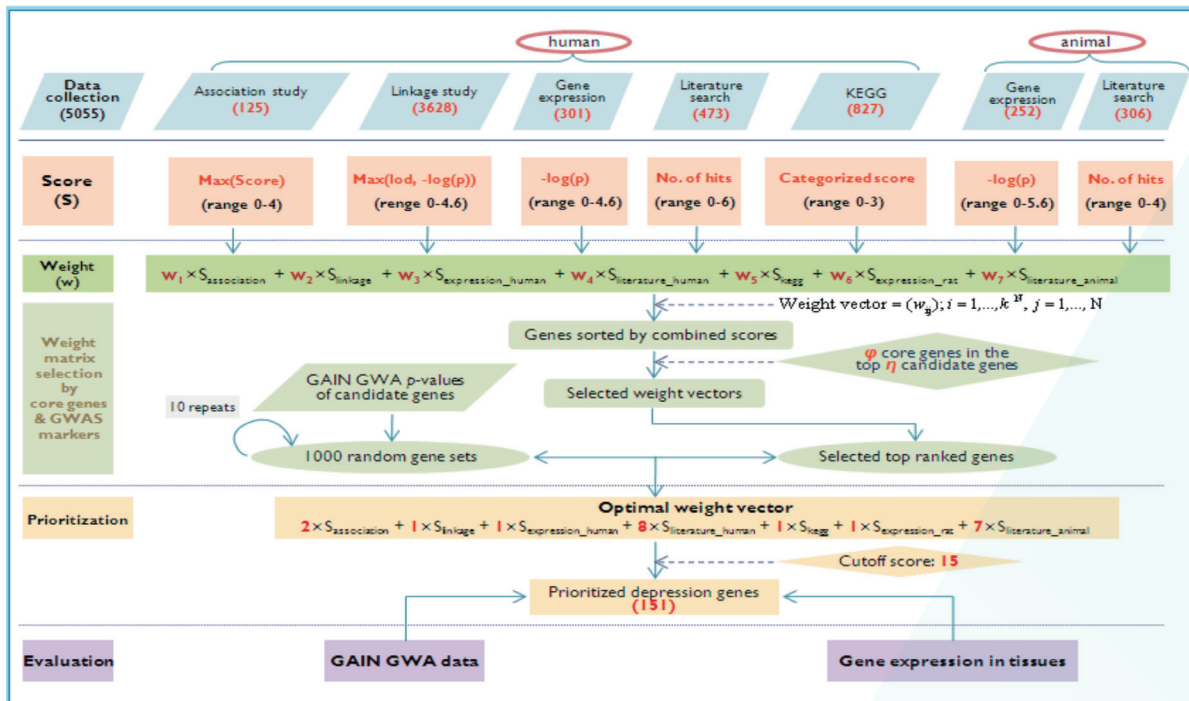


圖 1：整合不同基因體平台之資料進行資料優先化的程序，以重鬱症為例。

特定的遺傳變異與躁鬱症相關。自此所展開的全基因體掃描研究之新頁，針對情緒障礙診斷或與之相關的表現型，至今已累計超過上百篇研究論文。若以個別之研究平台所進行的各式基因體研究來說，則有上千篇研究發表。然而，研究者普遍認為，以單一研究平台的結果來探討情緒障礙的致病機轉，未能涵蓋所有面向。情緒障礙的生物性成因，至今也仍缺乏完整的瞭解。

整合不同平台之資料並進行資料優先化，以建立“情緒障礙”基因資料庫

由於不同的研究設計、實驗技術、分析方法、族群以及樣本大小，都會影響每一個基因體研究的結果。在過去數十年間，已累積大量來自於不同平台的個別型基因體研究的資料。因此，整合來自於不同實驗平台的個別研究、文獻與生物路徑分析的資料，將可提供一個較全面性的評估。近年，我們研究室蒐集了來自不同平台與重鬱症/躁鬱症有關的所有可能的候選基因，包括人類與鼠類的資料平台，如遺傳關聯性分析、連鎖分析、基因表現、生物路徑等。根據現存的資訊，利用兩個資料集（核心基因和全基因體掃描分析的資料），透過基因優先化的程序，找出不同資料平台的最適化矩陣，依此矩陣所定出的權重來估得所有基因的加權後整合分數。依據基因的整合分數進行排序後，就可以得出經由基因優先化程序而挑選出的重鬱症/躁鬱症之候選基因資料庫。基因優先化的程序如圖1所示。

以重鬱症為例，經由資料整合，我們發現由鼠類的憂鬱模式與人類研究所找到的候選基因重疊率相當低（3.6%），在人類研究中跨平台的重複率也僅有0.3到24.8%，呼應了單一平台基因體研究之侷限性^[4]。此外，透過資料整合找出的情緒障礙基因資料庫，可進行後續之得病風險評估的過

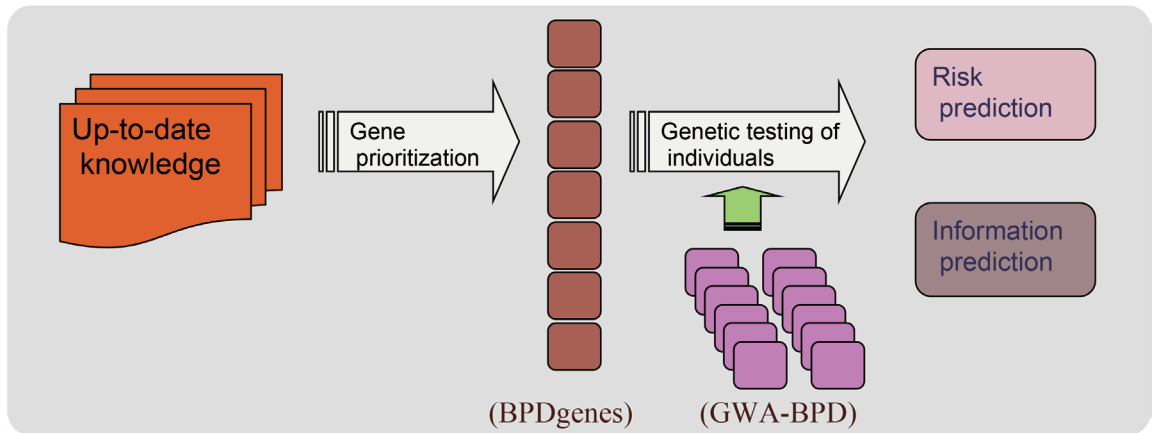


圖 2：經過資料優先化的程序定義出的躁鬱症候選基因資料庫，可進行疾病風險預測與訊息評估。

程（如圖2所示）。例如以躁鬱症基因資料庫建構出的罹病風險分數（genetic risk score），利用一大型的躁鬱症全基因體相關分析資料，可以顯著區別出躁鬱症病人與健康受試者（ $p=4.5 \times 10^{-8}$ ）。

路徑與網絡分析

情緒障礙既然屬於複雜性疾病且具有高度遺傳性，不同的遺傳變異與生物因子間可能存在有複雜的交互作用或劑量效應關係。利用生物路徑分析，能夠同時捕捉位於相似功能的生物路徑中的遺傳變異之效應。利用網絡分析，則能夠探討不同分子在蛋白質交互網絡（PPI）中的拓樸性質。以重鬱症為例，我們以資料優先化選出的基因資料庫來進行路徑與網絡分析，並且與文獻中精神分裂症以及癌症之候選基因做比較。分別使用Gene Ontology和一般生物路徑的資訊進行功能性分析，

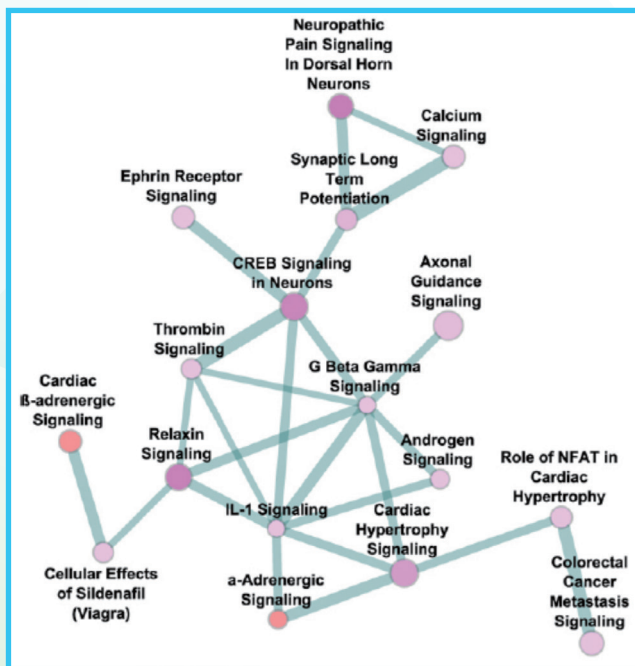


圖 3：重鬱症基因資料庫涵蓋之顯著生物路徑，分析後可得生物路徑彼此間的網絡連結，圖中列出最大的子網絡（modified from Jia et al., 2011）。

並分析兩兩路徑間共享的蛋白質組成的比例，可檢驗顯著的生物路徑間的 crosstalk（如圖3所示）。藉由這些分析方式可建構出不同的重鬱症生物子網絡（sub-network）系統，有助於瞭解這些候選基因彼此間可能的互動關係^[5,6]。

除此之外，若是再整合上位遺傳（epigenetics）或其他平台之生物機制的資訊，佐以生物路徑分析，更可能提供額外有用的資訊。以躁鬱症為例，我們利用原本全基因體掃描相關分析的資料，再加上可調控DNA甲基化的單點核苷酸變異之資訊，透過相對應權重的方式進行生物路徑分析，發現重要的生物路徑包含與腦部發

育、神經元發展、突觸定位和離子通道等生物功能有關的機制，的確與躁鬱症有顯著相關^[7]。

結論

在過往慢性複雜性疾病的研究中，如糖尿病、癌症等，透過整合不同平台的資訊以進行資料優先化，已顯示出系統化資訊的優點。在精神疾病的領域中，我們首次嘗試針對情緒障礙進行全基因體的資料收集與評估，建立了情緒障礙（包括重鬱症與躁鬱症）的基因資料庫。再加上不同面向的路徑與網絡分析，對於情緒障礙之可能的致病機轉，提供*in silico*的前期模型，將有助於後續之基礎研究進行實驗資料的實驗分析與驗證。 [圖]（本期專題策畫／健康政策與管理研究所鄭雅文教授&醫學檢驗暨生物技術學系方偉宏教授）

參考資料：

- [1] S. C. Liao, W. J. Chen, M. B. Lee, F. W. Lung, T. J. Lai, C. Y. Liu, C. Y. Lin, M. J. Yang, and C. C. Chen, "Low prevalence of major depressive disorder in Taiwanese adults: possible explanations and implications," *Psychol Med*, vol. 42, pp. 1227-37, Jun 2012.
- [2] F. M. Gore, P. J. Bloem, G. C. Patton, J. Ferguson, V. Joseph, C. Coffey, S. M. Sawyer, and C. D. Mathers, "Global burden of disease in young people aged 10-24 years: a systematic analysis," *Lancet*, vol. 377, pp. 2093-102, Jun 18 2011.
- [3] The Wellcome Trust Case Control Consortium, "Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls," *Nature*, vol. 447, pp. 661-78, Jun 7 2007.
- [4] C. F. Kao, Y. S. Fang, Z. Zhao, and P. H. Kuo, "Prioritization and evaluation of depression candidate genes by combining multidimensional data resources," *PLoS One*, vol. 6, p. e18696, 2011.
- [5] P. Jia, C. F. Kao, P. H. Kuo, and Z. Zhao, "A comprehensive network and pathway analysis of candidate genes in major depressive disorder," *BMC Syst Biol*, vol. 5 Suppl 3, p. S12, Dec 23 2011.
- [6] C. F. Kao, P. Jia, Z. Zhao, and P. H. Kuo, "Enriched pathways for major depressive disorder identified from a genome-wide association study," *Int J Neuropsychopharmacol*, vol. 15, pp. 1401-11, Nov 2012.
- [7] L. C. Chuang, C. F. Kao, W. L. Shih, and P. H. Kuo, "Pathway analysis using information from allele-specific gene methylation in genome-wide association studies for bipolar disorder," *PLoS One*, vol. 8, p. e53092, 2013.



郭柏秀小檔案

2002年臺大流行病學研究所博士畢業，2005年起於美國Virginia Commonwealth University擔任研究職，2007年回臺灣進入成大臨床醫學研究所任專任助理教授，之後進入臺大流行病學與預防醫學研究所，2012年獲聘為副教授。其研究主要在瞭解精神疾病及其他慢性疾病的病因，包括家庭層面以及基因體的層面，研究主題包括物質使用、情緒障礙、肥胖代謝等。自2006年起接觸高通量的全基因體資料後，合併系統生物學與遺傳統計學的優點，進行資料整合及優先化的研究。目前的研究興趣涵蓋精神疾病以及其他慢性疾病的表現型與基因體分析，探究疾病的臨床表現、病程等特性，與環境因素以及不同層級的基因體變項間的關係。