

出國報告（出國類別：進修）

糖尿病與心血管疾病之基因研究

服務機關：國防醫學院三軍總醫院

姓名職稱：蕭峯青主治醫師

派赴國家：美國

報告日期：102年6月18日

出國期間：101年8月31日至102年6月15日

摘要

就臨床而言，糖尿病或心血管疾病的罹病風險與家族史關係密切。因此，這類 common disease 的遺傳研究對病人風險的評估及治療目標的定位非常重要。但由於非單一致病基因，傳統遺傳探討模式無法掌握到大部分的基因。近年來人類基因圖譜的發展加上科技發展，使得不需事前假設基因位置的全基因掃描變為可行。但因為需要龐大的經費與檢體，使這類研究無法由單一機構獨自完成。個人藉由這次合作與進修機會，到目前進行此類研究的主導機構學習。期望提供後續合作與我們朝此方向發展的機會。

目次

摘要	2
目次	3
本文	
前言	4
目的	4
過程	5
心得	7
建議	8

前言：

近年來因為人類基因圖譜的發展，使全基因掃描變為可能。也形成使用全基因組關聯研究(Genome-wide Association Study, GWAS) 去尋找複雜遺傳疾病的可能相關基因的風潮。個人自總醫師後參與糖尿病研究約十年，主要著重於臨床領域的探討。透過師長們的介紹，與之前科內的客座教授聯絡，得知目前台灣與史丹福大學、UCLA、Cedars-Sinai 醫學中心持續有跨國際的研究合作，尤其是針對台灣人的糖尿病與心血管疾病基因研究。因為過去美國加州洛杉磯的西奈塞德醫院 (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA) 利用 GWA 在 Inflammatory Bowel Diseases 有卓越的發現；近年來也針對糖尿病併發症及心血管疾病積極投入。透過師長的引介，於是個人選擇其醫學基因部門 (Medical Genetics Institute)作為此次進修地點。

目的

這次進修的主要目的主要為，持續加強台灣與美國醫學中心之間的合作，並利用既有的合作基礎與收集台灣人的檢體，探討糖尿病併發症及心血管疾病的可能基因。因糖尿病併發症或心血管疾病受基因的因素影響極大。然而這類 common diseases 也非單基因遺傳，可能是許多基因共同影響所致。人類彼此間的基因其實差距可能只有 1%，但這小部分的基因差距可能就是決定某些人容易罹病的關鍵。但利用傳統 genotyping 無法從浩大的染色體中找到這些基因。藉由 2003 年 the Human Genome Project 及 2005 年 the International HapMap Project 完成的整個基因圖譜，我們有機會去瞭解那些基因對應甚麼疾病，或分析那些基因變異造成甚麼疾病發生。利用電腦軟體程式分析資料，GWA 研究能全基因掃描並快速地篩選及分析出那些基因的變異造成疾病。簡單地就心血管疾病而言，為執行 GWA 研

究，需要有心血管疾病患者的 DNA 及無心血管疾病患者的 DNA。藉由生化與臨床的資料連結與校正，我們可以分析心血管疾病的相關基因。雖然我個人在台灣有從事部分的基因研究，但是都屬於 candidate genetic association study，這次的參訪，我希望能讓未來自己的研究深度更為加強。

過程

Cedars-Sinai Medical Center 是一個有歷史傳統且研究能量極強的醫學中心。最近一期 2012 US News 的全加州醫學中心總排名，只僅次於 UCLA medical center，還勝過 Stanford 與 UC Berkley 附屬醫學中心。目前是 931 床的醫學中心，約有 2000 位醫師與約 10000 位員工服務於此，在洛杉磯甚或整個加州地區是極富盛名的醫學中心。由於鄰近比佛利山莊，Cedar-Sinai 更是許多好萊塢明星指定的醫學中心。它每年門診量約 17,017 人次，每年住院約 14,183 人次，而急診服務量約每年 81,669 人次。由於醫院的經營團隊為猶太人出身，所以整個醫學中心處處都看的到猶太文化的影子。當然，在整個醫院的行政效率上，可能不比台灣醫院來的迅速、高效率。這可能跟美國醫療制度或環境也有關。以我個人在一開始接受員工健康檢查為例，胸部 X 光片我就足足等了一個小時左右才照到，而且報告還要一週後才能獲得。但是，在整個等待過程，一直有專人為我服務與解說，所以，有種賓至如歸的感覺。

爲了在 Cedars-Sinai Medical Center 參與實驗室工作，必須先進行嚴格的訓練。包含：瞭解實驗室規則，安全規範與正確的操作過程。經過訓練後還必須接受每項考核，約兩週後確認通過後，才能在親自進行實驗工作。整個基因醫學團隊是個分工仔細並合作無間的團隊，也因為這裡進行的研究計畫都相當大型，所以整個 Medical Genetics 也分成三大一小部門來分工。三大是 Molecular phenotyping lab.、Genotyping lab.、Statistical department 與 一小 cell culture department，分別

各司其職。每個實驗室都有自己的工作進度與計畫，但是每周又會一起開會討論實驗進度，為同一個計畫修訂與討論實驗方法與結果。

一到 Cedars Sinai Medical Center 的 medical genetics 部門，剛好遇到他們正在報名美國國家衛生院的整合型基因研究計畫，所以有幸參與部分計畫的整合與撰寫過程。而這次整合型計畫涵蓋幾個美國醫學中心（Stanford university、UCLA、Washington university 與 Cedars-Sinai Medical Center）甚至包含台灣的醫學中心（三總、台中榮總、台大及國衛院），因此透過這次的參訪，讓我瞭解到世界級頂尖的研究計畫是如何透過電話會議與電腦科技去完成整合。這是以往在台灣從事科研工作的我很難想像的一件大工程。

Cedars Sinai 這裡大型的基因研究計畫往往包含數個研究子計畫的結合，所以受試者人數常常是超過一萬名以上，面對這麼龐大的研究資料，往往一次電話會議就是多個研究中心一同進行，當然也包含了台灣的醫學中心。而且美東、美西、台灣時區皆不同，安排每次會議前就必須先考量到大家能同時上線的時間。會議進行前，會議內容會先透過電子郵件寄給大家，會議紀錄也會在開會後轉寄給研究團隊中的每位成員。會議內容甚至會討論到，目前研究成果（投稿文章）的動向，包含 authorship 的安排等等。當然需要重新 revision 的文章也會在會議中安排由誰負責哪一部份。這是令我相當 shock 的一件事，因為在台灣往往是有一或兩個人完成一篇文章撰寫與修訂，而非由一個團隊來完成文章的撰寫與修訂，難怪國外頂尖團隊總是發表相當高 impact factor 的文章。

除了實驗室工作外，每週實驗室也有會議：主要為瞭解與檢視工作進度與狀況，排除實驗工作上的困難及安排新計劃與進度表。每天，我必須透過電子郵件與 supervisor 討論自己的研究進度與遇到的難題。此外我也固定每週參加 Davis 研究會議：內容不只是代謝相關疾病的基礎研究，還包含其他如癌症、免疫疾病等相關基因研究課題。尤其有時候，研究中心還會邀請各個領域的大師來演講，就各個領域最新的進展報告，往往這類的演講可以啟發更多研究上的新方

向，所以往往大師的演講都是座無虛席。

在進修後幾個月，恰好遇到實驗室搬遷到 UCLA-Harbor 醫學中心。本人也剛好參與了部分實驗室搬遷的工作。透過這次意外的經驗，才發現國外實驗室是如何透過電腦管理將所有實驗室檢體、設備建檔，並且依照先後次序搬運檢體與設備到新的實驗室，而且同時學到如何以最妥善的方式去保護與運送得來不易的人體檢體。

透過這次的參訪，另一個收穫是對美國文化與生活的進一步認識。對於長時間在台灣從事研究與醫療服務的我，算是重新對美國這個經濟、研究各方面皆屬世界強國有了更深一層的意義。以往總是認為，美國不過是地大物博，這次也看到美國在研究、科技、教育上細膩的一面。同時瞭解國外優秀的人才，如何去透過豐富的網路資源如何去解決研究上的問題，並且進一步整合，完成令人驚艷的成就。雖然在台灣從事醫學研究的我們，可能在資源與人力上不比美國，但是在研究態度與精神上，確實有值的我們效法的地方。

心得

由於時間限制，雖然廣泛的參與各種資源。但短短幾個月的期間，在深度方面仍值得再加強。在進修過程中，有不少機會與 Supervisor 討論，也能獲得較新的資訊。他們提供最近的研究成果，選擇幾個 single nucleotide polymorphisms (SNPs) 及其相關基因，供我們作為探討的方向。另外，透過此次的進修，本人也參與了一個大型 Taiwan Metabochip 跨國際合作計畫 (TaiChi project)，其中一部分便是探討代謝症候群與台灣成年人冠心病的相關性，目前本人已完成部分結果，預計幾個月內將可順利發表。回國後個人要努力的方向，除了延續目前的研究外，期待將來會有一些根據 GWA 初步結果及過去發表的文獻，以更縮小候選基因範圍，將未來的研究往基因醫學方面延伸。

建議

美國科技的領先全球無庸置疑，然而身為科技之島的我們，也有許多地方可以改善，如多利用電話會議的方式來減少台灣南北醫學中心在研究計畫上的整合，減少南北奔波不便。另外，國外實驗室對人體檢體臨床資料的建檔與收集，更是值得我們學習。透過充實我們生物檢體的樣本，配合對照的族群，將來可以應用於基因掃描，並對新發現的基因加以證實 (replication)。確認致病基因的表現機制，尋找相關的 RNA 與蛋白質產生以發現致病機轉將是未來一個重要的研究方向。透過這類研究，將來臨床上可能發展出有助於國人糖尿病與心血管疾病的篩檢與治療策略。