



## 我們找到了……

# 華人川崎氏症的致病基因

轉載自中國醫訊 93 期

兒童醫院 兒童遺傳科 主治醫師 蔡輔仁

在許多國家，川崎氏症是導致後天性心臟病的主要原因，好發於5歲以下的幼童。至於為什麼會得到川崎氏症，以及如何有效治療，至今還沒有確切的答案。令人興奮的是，中國醫藥大學與國內多個醫學中心及中央研究院共同合作，利用高密度全基因體基因型鑑定尖端技術，已發現華人特有的川崎氏症致病基因。此一領先全球的創新研究成果，不僅可以增進科學家們對於川崎氏症致病機制的瞭解，未來亦有助於疾病治療與新藥的設計開發。研究成果於今年2月發表在國際重要專業期刊《PLoS ONE》。

### 確定致病機轉 替未來的醫療鋪路

川崎氏症是一種急性多系統血管發炎症候群，冠狀動脈病變是它最嚴重的後遺症，尤其是可能引發冠狀動脈瘤，令病患終生都要擔心動脈瘤破裂而致死的可能。目前臨床治療是以靜脈注射高劑量的免疫球蛋白為主，但有些病童對免疫球蛋白的反應不好，也就難以阻斷心臟病變的生成。唯有早日確定川崎氏

症致病機轉，進一步開發出對症良藥，使發炎反應和免疫反應獲得控制，病童才有健康可言。若能往前推展，做到早期預防，更會是醫學的一大躍進。

此病在亞洲的發生率是歐美地區的十多倍，台灣僅次於日本與韓國，是全世界川崎氏症發生率第3高的國家，此一現象意味著遺傳基因可能在在川崎氏症致病機轉中扮演某種重要的角色。為了揭開這個謎，研究團隊利用高密度基因型鑑定方法進行台灣漢人川崎氏症全基因體關聯性的研究，第一階段分析了250位川崎氏症病童的基因，第二階段在另外366位病童做進一步驗證。

### 全球最新發現 找到華人致病基因

結果，我們找到影響川崎氏症發生的可能致病基因，包括COPB2（外被體蛋白）、ERAP1（內質網胺基胜）及免疫球蛋白重鏈變異區（immunoglobulin heavy chain variable regions gene）。這不僅是全世界的嶄新發現，且為華人特有的致病基因。COPB2基因參與細胞內MHC class I中抗原的運輸與呈現，並且在免疫T淋巴球的活化訊息傳遞過程中擔當重任。ERAP1不僅參與細胞內MHC class I抗原的切割處理，也影響一些前驅發炎細胞激素接受器切割處理（proinflammatory cytokine receptors）的調控。此一免疫球蛋白重鏈變異區的發現，顯示免疫球蛋白相關的免疫機制可能也參與了川崎氏症的發病機制。

過去研究推測川崎氏症的發病因素可能是某些常見的病原體會和宿主發生交互作用，因而在具有特殊遺傳體質的宿主體內，引起劇烈的免疫反應，導致血管發炎及破壞血管相關組織，進而出現臨床症狀。一些參與T淋巴細胞活化、細胞凋零及活化發炎反應與影響免疫功能的候選基因，例如：ITPKC、Casp3，先前已經在特定族群中篩選出來，被認為與川崎症有關，然而在我們的研究中並沒有鑑定出來。

另一方面，我們所篩選到的基因都參與了T淋巴球的活化、發炎反應及免疫反應，顯示這些反應在川崎氏症扮演著重要角色。但在不同種族中，影響這些反應的基因可能不同，更增添了此病的複雜性。

### 跨院合作有成 續投入國際整合研究

這項研究是由中國醫藥大學、中央研究院生物醫學科學研究所、台灣大學醫學院、台北馬偕紀念醫院醫療研究團隊所共同合作完成。本研究對華人的川崎氏症致病基因研究是一項重要的進展，我們並已開始參與跨國性的大型整合研究，希望集眾人之力，進一步找出川崎症患者對免疫球蛋白反應不良及冠狀動脈病變的相關基因，並依據可能的機制研發出更有效的治療方式。若有更多

醫院投入，並且成立國內川崎氏症家族，將有助於未來資料的收集、整合和分析，對川崎氏症病童的長期追蹤及照護必能發揮大用。

中央研究院國家基因型鑑定中心主任，也是此項研究的共同主持人鄔哲源博士強調，這項華人川崎氏症研究的成功完全歸功於國內多個醫學中心的通力合作，特別要感謝中國醫藥大學附設醫院張正成主任、台灣大學醫學院黃立民教授及台北馬偕紀念醫院黃富源教授的團隊。此外，中央研究院國家基因醫藥研究臨床中心與各醫學中心在病人收案、病徵分類整理，基因型鑑定資料建立及儲存，中央研究院生醫所陳建勳博士所領導的統計團隊，整合各領域的研究資料，才能成功的完整建立足以代表台灣華人川崎氏症的基因資料庫，並找出華人特有的致病基因。藉著這次研究的成功經驗，再次證實多家醫學中心的攜手合作，對台灣基因醫藥研究可以做出更多的貢獻。

中央研究院生物醫學科學研究所特聘研究員陳垣崇院士表示，此論文最大的貢獻之一是再次清楚呈現許多疾病的致病基因，的確會因種族而有所不同。目前除擴大原研究團隊，組成台灣川崎氏症疾病聯盟，也積極參國際合作，期能勾勒出川崎氏症的致病基因全貌。未來期待以基因體醫學為基礎，發展出來各種川崎氏症預防與治療的方法，朝向更精緻的個人化醫療目標前進。

參考網站：

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0016853>