

川崎氏病基因BLK和台灣團隊研究成果獲國際肯定

文／中國醫藥大學 研發長 蔡輔仁

台灣8個醫學中心的14位醫師及國家基因體醫學研究中心共同研究發現，造成川崎氏病的致病基因BLK和CD40找到了。

中國醫藥大學黃榮村校長表示，這是台灣本土醫師及科學家共同合作創新研究的成果，也是中國醫藥大學近年來最重要的一項研究發表，有助於川崎氏病治療與新藥的設計與開發，證明了台灣的醫療研究已與先進國家並駕齊驅。

尤其難得的是，國際上最重要的遺傳學領導期刊「自然遺傳期刊」（Nature Genetics）於今年3月25日同步刊登台灣與日本研究團隊發表的這項重要研究論文，兩個研究結果完全一樣，科學競爭的激烈，為國際科學界寫下了一頁傳奇。

台灣川崎氏病發生率世界第3高 是導致後天性心臟病的主因之一

川崎氏病是一種急性多系統血管發炎症候群，好發於5歲以下的幼童。造成川崎氏病的原因至今仍不清楚，此病臨床表現特點為持續發燒超過5天、雙側非化膿性結膜炎、多形性皮膚紅疹、擴散性的黏膜發炎、頸部淋巴結病變、四肢末端充血浮腫與脫皮。近年來亦發現許多疑似川崎氏病，但又無法完全符合診斷條件者，稱為非典型或不完全性川

崎氏病，大約占全部川崎氏病的15%，必須配合輔助性的診斷指標，並排除其他疾病才能加以確認。

醫學界目前對此病的治療是以高劑量靜脈注射免疫球蛋白為主，但有些病童對免疫球蛋白治療的反應欠佳。冠狀動脈病變是川崎氏病最嚴重的後遺症，尤其是冠狀動脈瘤的產生，因而川崎氏病在許多國家已成為後天性心臟病的主要原因。

流行病學研究發現，川崎氏病在亞洲的發生率是歐美地區的十多倍，顯示遺傳基因在川崎氏病占有高重要性。台灣川崎氏病發生率僅次於日本與韓國，平均每10萬個5歲以下小孩中會有69人罹病，名列全世界第3高。

針對川崎氏病病童進行分析驗證 找出可能致病基因BLK和CD40

本研究係利用高密度基因型鑑定方法進行全基因體關聯性研究，共累積4年的病例以及回溯過去病例，始獲得這項結論。研究第1階段分析了622位川崎氏病病童的基因，第2階段在261位病童做更進一步驗證，找出川崎氏病可能致病基因為BLK和CD40。BLK主要表現在免疫B淋巴球，參與免疫B淋巴球的活化訊息傳遞過程，BLK基因之前也被發現參與全身性紅斑性狼瘡、類風濕關節炎等自體

CD40首度解密

免疫相關疾病的發病機制；CD40主要表現在免疫B細胞及其他免疫細胞與表皮細胞，參與發炎反應及免疫反應活化機制的調控。過去CD40曾被發現參與許多自體免疫相關疾病，例如葛瑞夫滋病、遺傳性第1型糖尿病、多發性硬化症、乾癬、克隆氏症、全身性紅斑狼瘡、類風濕關節炎等等。這些發現顯示發炎反應、免疫活化及自體免疫機制在川崎氏病扮演重要角色。

將組成台灣川崎氏病疾病聯盟 研發更有效的診斷及治療方式

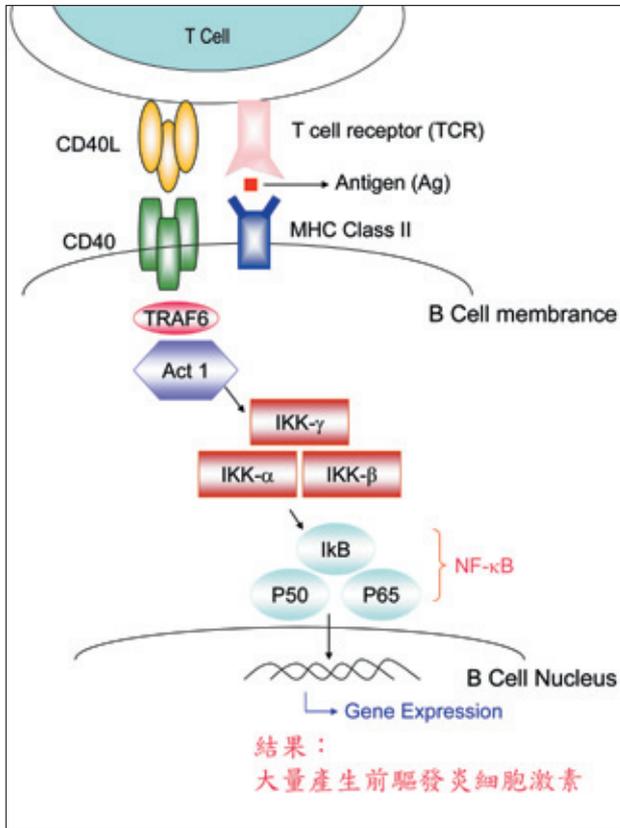
此論文最大的貢獻之一是清楚呈現川崎氏病的可能致病機制，且致病基因的確會因

各個種族而有所不同。目前除了擴大原研究團隊，組成台灣川崎氏病疾病聯盟之外，未來希望能找出川崎氏病患者對免疫球蛋白反應不良及冠狀動脈病變相關基因，據以研發更有效的診斷及治療方式。此外，還要積極參與跨國的大型國際合作，進行全基因體相關性掃描的統合分析，以期勾勒出川崎氏病的致病基因全貌。日本最大的研究團隊理化學研究所（RIKEN Research）亦有同樣的發現，自然遺傳期刊同期收錄了台日兩國的研究。

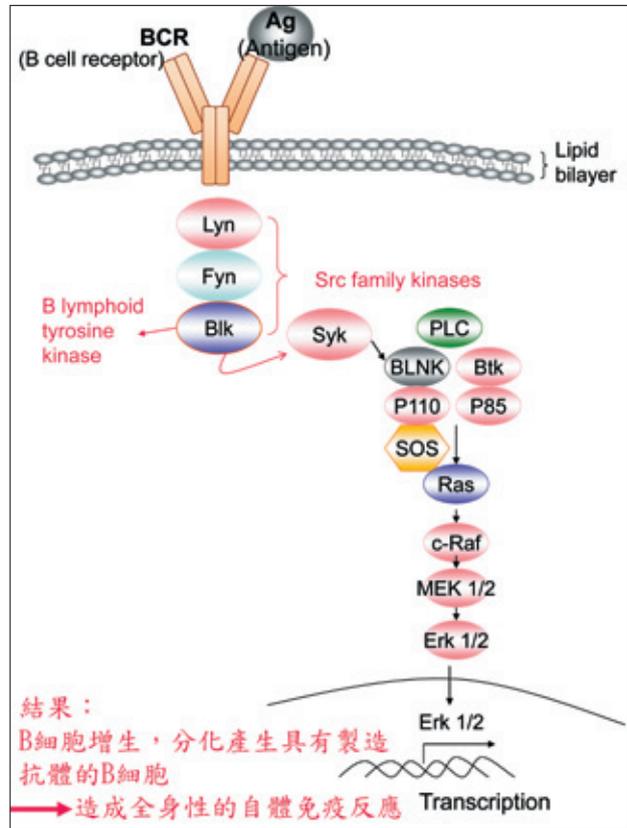
本研究除了對川崎症致病基因研究是一項重要的進展，也期待未來以基因體醫學為基礎，發展各種疾病的預防與治療，朝更精



周德陽院長、蔡輔仁研發長、中研院鄔哲源主任、黃榮村校長、彰基小兒心臟科李孟倫醫師（自左而右），共持生物晶片，宣布找到川崎病基因解密的好消息。（蘇孟娟提供）



川崎氏病基因BLK和CD40對人體影響的示意圖



緻的個人化醫療目標前進。自去年下半年至今，中國醫藥大學與中研院的團隊已有4篇論文發表在「自然遺傳期刊」，實屬不易，前3篇為國際合作，本篇則是本土主導的研究，能登上世界一流的期刊，證明台灣醫界與學界已達國際水準。

跨院跨團隊合作研究心血結晶 為川崎氏病的治療再開一扇窗

這項研究是由中研院生物醫學研究所國家基因體醫學研究中心鄔哲源主任、陳垣崇院士、生醫所陳建勳博士、清華大學李宜靜助理教授、國家基因醫藥研究臨床中心團隊、國家基因體醫學研究中心團隊、筆者及國內8家醫學中心14位醫師共同參與。

參與這項研究的8家醫院為高雄長庚紀念醫院、中國醫藥大學附設醫院、台灣大學附設醫院、馬偕紀念醫院、彰化基督教醫院、

林口長庚醫院、台北市立聯合醫院忠孝院區、台北榮民總醫院。

合作醫師包括：張正成醫師（中國醫藥大學附設醫院）、郭和昌醫師（高雄長庚紀念醫院）、張鑾英醫師（台灣大學附設醫院）、黃立民醫師（台灣大學附設醫院）、陳銘仁醫師（馬偕紀念醫院）、梁啟迪醫師（高雄長庚紀念醫院）、紀鑫醫師（馬偕紀念醫院）、黃富源醫師（馬偕紀念醫院）、李孟倫醫師（彰化基督教醫院）、黃玉成醫師（林口長庚兒童醫院）、黃碧桃醫師（台北市立聯合醫院忠孝院區）、邱南昌醫師（馬偕紀念醫院）、黃高彬（中國醫藥大學附設醫院）、李必昌（台北榮民總醫院），以及國家基因體醫學研究中心張儷澗、中研院國家轉譯醫學資源中心劉怡敏、陳盈如。經費來源為中央研究院與行政院國家科學委員會。🌐