

林苑俞老師的研究概述 (2017.08 - 2021.10 代表著作)

隨著醫藥衛生的進步，各國國民平均壽命普遍增加，如何能「活得健康」是一門重要的學問。鑑於近年來健康數據量測之蓬勃發展，對健康大數據進行研究，繼而提升群體健康乃是全球重要的課題。人類之疾病與老化不外乎受到先天基因、後天環境、與二者間交互作用的影響。自 2017 年 8 月起我們探討了一系列基因、環境與其交互作用的議題，包括方法學與應用研究的部分。

➤ 「基因-環境交互作用」方法學：

基因之於人體的作用並非恆常，而是隨著環境而變，此即「基因-環境交互作用」。隨著基因研究之蓬勃發展，許多基因已被多方驗證得以影響人體的表現型，例如 *FTO* 基因之於肥胖、*FGF5* 基因之於高血壓。此時，衡量一環境因子會「加乘」抑或「弱化」基因的作用，則是一重要的議題。這牽涉到後天環境如何改變先天 DNA 對人體的作用。然而，多數的「基因-環境交互作用」檢定僅提供顯著性（統計 *p* 值），而未指出交互作用之方向（「加乘」抑或「弱化」）。我們 (Lin *et al.* 2020, *Frontiers in Genetics*) 提出以「脊迴歸」(ridge regression)、elastic net、LASSO 等法來建構基因內的風險分數，並進而檢定一環境因子會「加乘」或「弱化」基因的作用，比傳統的「基因-環境交互作用」檢定提供更多訊息。應用於「臺灣人體生物資料庫」(Taiwan Biobank, TWB)上，我們發現規律運動可降低 *FTO* 基因之於肥胖的影響，另外，腰臀比高的人其 *FGF5* 基因之於高血壓的作用則更強。除此「基因風險分數法」，我們亦提出對個別基因作「基因-環境交互作用」檢定的「貝氏因子整合法」(Lin *et al.*, 2019, *Frontiers in Genetics*)。

有別於上述以基因為單位的檢定，我們 (Lin *et al.* 2019, *Briefings in Bioinformatics*) 也提出兩個以全基因組來檢定「基因-環境交互作用」的統計方法，可運用於缺少外部全基因組關聯研究 (genome-wide association study, GWAS) 結果時。一般的「基因-環境交互作用」分析常藉著外部 GWAS 來建構一「基因風險分數」(Genetic risk score, GRS)，再檢定此 GRS 與環境因子的交互作用。然而，多數的 GWAS 研究對象為歐美民眾，亞裔民眾的「基因-環境交互作用」常缺少適合的 GWAS 結果可用以計算 GRS，本研究發展的方法可不需外部資料，包括一 GRS 法與一貝氏因子整合法。經模擬發現，二者有各自適用的情境。

➤ 「基因-環境交互作用」應用研究：

我們分析 TWB 數據，發現有運動習慣的民眾較不受肥胖基因的影響，可反映在 BMI、體脂肪率、腰圍與臀圍上。於 18 種細部運動項目中，慢跑於五項肥胖指標 (BMI、體脂肪率、腰圍、臀圍、腰臀比) 皆顯示出最強的緩解肥胖基因關聯 (Lin *et al.*, 2019, *PLOS Genetics*)。在先天遺傳因素難以改變的情況下，民眾仍可藉由後天規律的運動習慣，來緩解先天肥胖基因的影響。本研究獲教育部體育署、衛生福利部國民健康署運動及身體活動優秀研究成果評選獎勵佳作獎 (於 2019/11/06 公告)。

我們繼而探討「基因-抽菸交互作用」之於空腹血糖值、糖化血色素值，以及糖尿病狀態 (有 vs. 無) 之影響。基因部分乃是採用國人的糖尿病易感性基因所建構而成的 GRS，亦即由 TWB 1.0 全基因組定型資料分析而得，繼而於 TWB 2.0 全

基因組定型民眾中檢測「基因-抽菸交互作用」。發現抽菸者其糖尿病易感性基因的效用更強，更進一步發現在 *KCNQ1* 基因上抽菸者與不抽菸者的甲基化程度差異甚大，推測是導致「基因-抽菸交互作用」之機制。此研究告訴我們戒菸對預防糖尿病之重要性，對先天高糖尿病風險的民眾尤為重要 (Lin *et al.*, 2020, *Diabetes*)。

我們由 TWB 數據，探討「基因-性別交互作用」對人體 26 個性狀的影響。「基因-性別交互作用」最顯著的證據發生於腰臀比和腰圍，此二性狀顯示女性的體染色體遺傳作用比男性來得強。另一方面，於「低密度脂蛋白膽固醇」(LDL-C)、尿酸和糖尿病相關表型(如空腹血糖和糖化血色素值)則發現女性的體染色體遺傳作用比男性來得弱。對於 LDL-C 和尿酸而言，在年齡小於 50 歲的受試者中尤為明顯，雌激素可能減弱此二性狀之體染色體遺傳作用。由於荷爾蒙與兩性不同的社會角色，男女面臨許多不同的環境因子，例如工作型態、環境、飲食習慣等，儘管具備相同的 DNA，這些迥異的環境暴露可觸發不同的基因表現。由於諸多環境暴露難以收集與量化，性別可成為這些環境因素之替代指標 (Lin *et al.*, 2020, *Human Molecular Genetics*)。

➤ 探討影響「國人生理年齡」的先天與後天因素：

人的生理年齡 (biological age) 可以藉由一些免疫代謝相關的外表型或是藉由 DNA 甲基化資料來估計。我們以數個與老化相關的外表型來估計出 TWB 94,443 位國人的生理年齡，並找出影響生理年齡之重要基因與後天行為因子，發現肥胖、抽菸與飲酒皆顯著地加速老化，教育、運動減緩老化，男性比起女性老化速度更快 (Lin, 2021, *Journal of Gerontology: Medical Sciences*)。基因方面，*GCKR*, *APOE*, *FGF5*, *ATP2B1* 四個基因中皆有發現加速老化的變異位點，此部分與 UK Biobank 的發現一致。這顯示跨人種也有共同的加速老化基因。另外，我們發現專屬於 TWB 的五個加速老化基因，*OR51B5*, *LUC7L*, *FAM234A*, *RGS11*, *AXIN1*。其中 *FAM234A* 與 *RGS11* 的基因表現皆被發現與生理年齡加速有顯著相關。

另外，我們也由表觀遺傳變異-DNA 甲基化來估計 TWB 2,474 位國人生理年齡，發現加速男女老化的肥胖指標不同 (Lin *et al.*, 2021, *Obesity*)。對男性而言，最重要的指標是腰臀比；然對女性而言，最重要的指標是 BMI。這顯示男性應特別注意中廣型肥胖(蘋果型肥胖)，而女性應注意整體型肥胖。男性中廣型肥胖可能引起胰島素阻抗等，增加罹患第二型糖尿病的機率，進而加速老化。女性西洋梨型肥胖(指標：臀圍)則未被發現與老化有顯著關聯。

➤ 其它健康大數據的方法發展與實證研究：

與博士班同學的合作則是發現 NP-59 腎上腺掃描可以非侵入性的方式評估原發性皮質醛酮症病患的 *KCNJ5* 突變狀態。而 *KCNJ5* 體細胞突變為原發性皮質醛酮症重要的致病機轉，且與疾病嚴重程度相關 (Lu *et al.*, 2021, *Frontiers in Endocrinology*)。另有與陳為堅教授及其國際團隊合作的方法學研究 (Lin *et al.*, 2017, *Scientific Reports*)，提出綜合低頻與常見變異於一檢定中的貝氏因子方法。以及運動種類與血脂異常的關聯性，發現在 23 種運動種類裡，慢跑是唯一與降三酸甘油酯有關的運動，且與「高密度脂蛋白膽固醇」(HDL-C) 增加有關，此結果於 discovery cohort (27,735 人) 發現，並進一步於 replication cohort (67,512 人) 得到驗證 (Lin, 2021, *Journal of the International Society of Sports Nutrition*)。