

## 中文研究概述 (2017.08-2021.11)

林苑俞 (Wan-Yu Lin)

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」(GxE)。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」)。是以，我們提出以「脊迴歸」(ridge regression)、elastic net、LASSO 等法來計算基因內的風險分數，並進而檢定一環境因子會「加乘」或「弱化」基因的作用 (Lin et al. 2020, *Frontiers in Genetics*)，比傳統的 GxE 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 *FTO* 肥胖基因的效應在有規律運動習慣的人上較低。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」，我們亦發展對個別基因作 GxE 檢定的「貝氏因子整合法」(Lin et al., 2019, *Frontiers in Genetics*)。有別於「基因風險分數法」，「貝氏因子整合法」不需假設基因內部 GxE 方向必須一致，在複雜情形出現時表現更為穩健。本文亦比較六個常用的 GxE 方法，探討各自適用的情境。「貝氏因子整合法」在正確度、檢定力、穩健性與計算時間上，皆有良好的表現。本文因同時比較幾個常用的 GxE 方法，可供基因 GxE 研究時的重要參考指標。

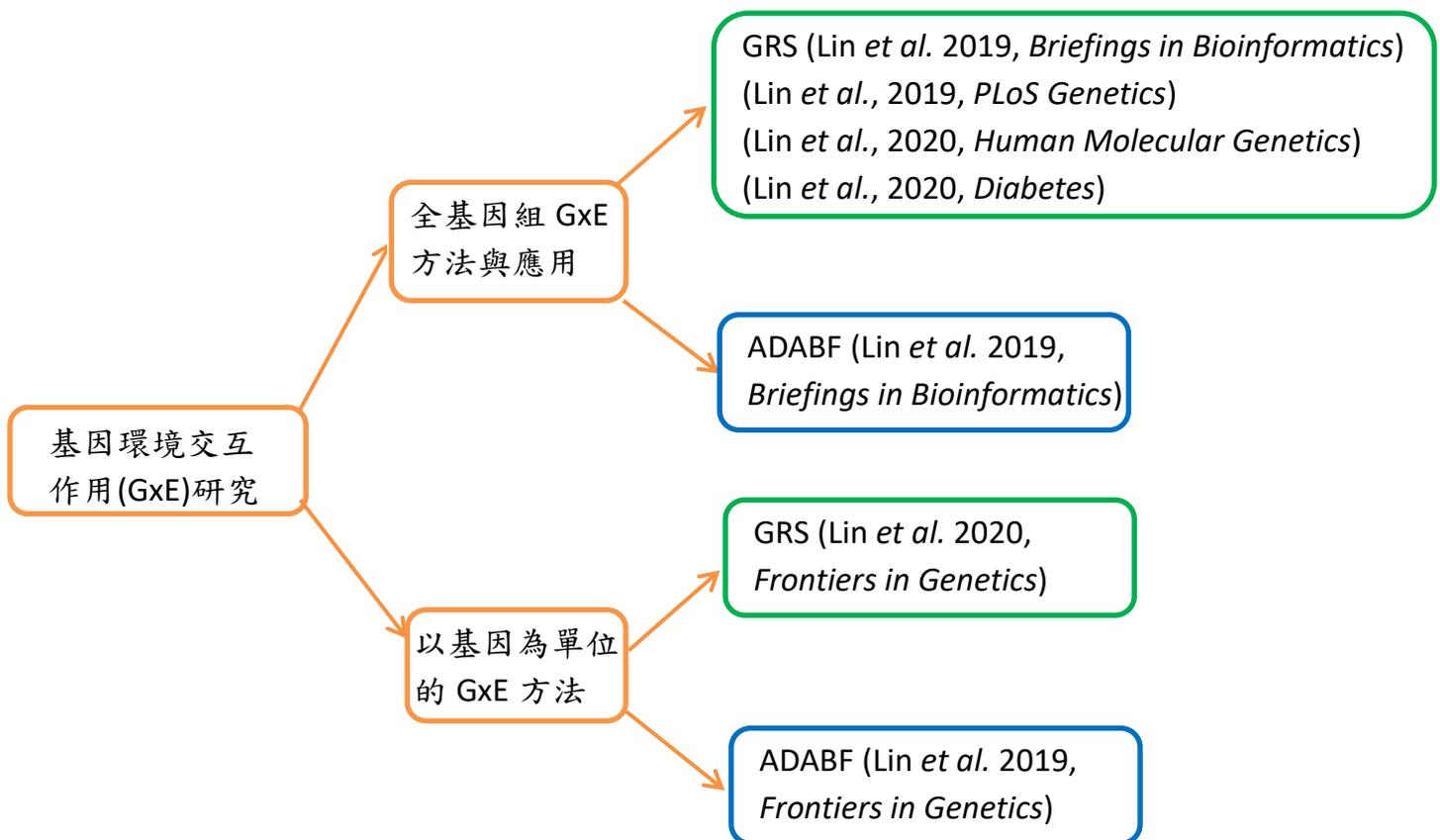
除了上述「以基因為單位」的兩個方法，我們也提出兩個「以全基因組數據」來檢定 GxE 的統計方法 (Lin et al. 2019, *Briefings in Bioinformatics*)，可運用於缺少外部「全基因組關聯研究」(genome-wide association study, GWAS) 結果時。一方法立基於 GRS，而另一方法立基於「貝氏因子整合法」。一般的「基因-環境交互作用」分析常藉著外部 GWAS 來建構一「基因風險分數」(Genetic risk score, GRS)，再檢定此 GRS 與環境因子的交互作用。然而，多數的 GWAS 研究對象為歐美民眾，亞裔民眾的 GxE 研究常缺少適合的 GWAS 結果可用以計算 GRS。我們發展的方法則不需外部資料，很適合用於非歐美民眾的 GxE 研究。

➤ 「基因-環境交互作用」應用研究：

將我們全基因組 GxE 之 GRS 法 (Lin et al. 2019, *Briefings in Bioinformatics*) 用於分析 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種運動種類中，慢跑與五項肥胖指標 (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。

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 (有或無) 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。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*)。

我們亦由 TWB 數據，衡估「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*)。



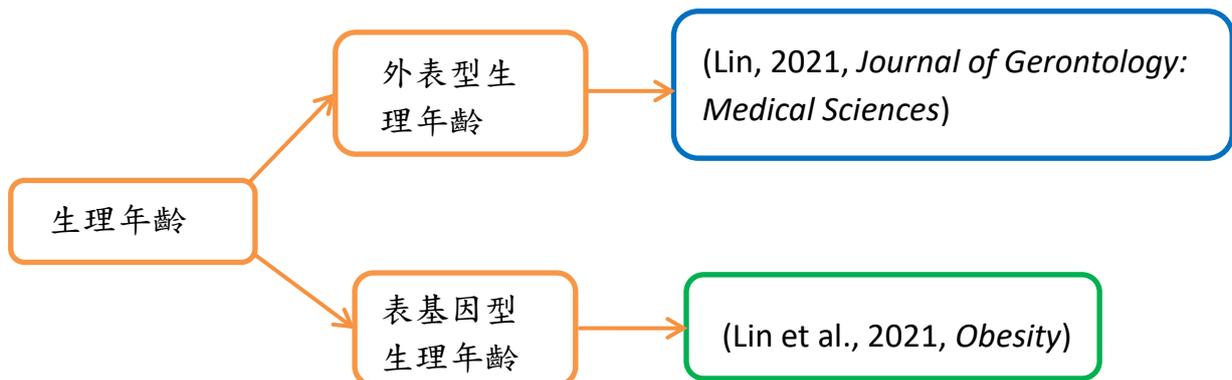
GRS：基因風險分數法； ADABF：貝氏因子整合法

➤ 發掘影響「國人生理年齡」的先天與後天因素：

人的生理年齡 (biological age) 可藉由一些免疫代謝相關的外表型或藉由 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與老化加速有關；教育、運動與老化減緩有關；平均而言，男性的老化速度較女性為快 [這點與前述研究 (Lin et al., 2020, *Human Molecular Genetics*) 有相應之處：許多健康相關表型，皆被我們發現男性的體染色體遺傳作用比女性來得強]。

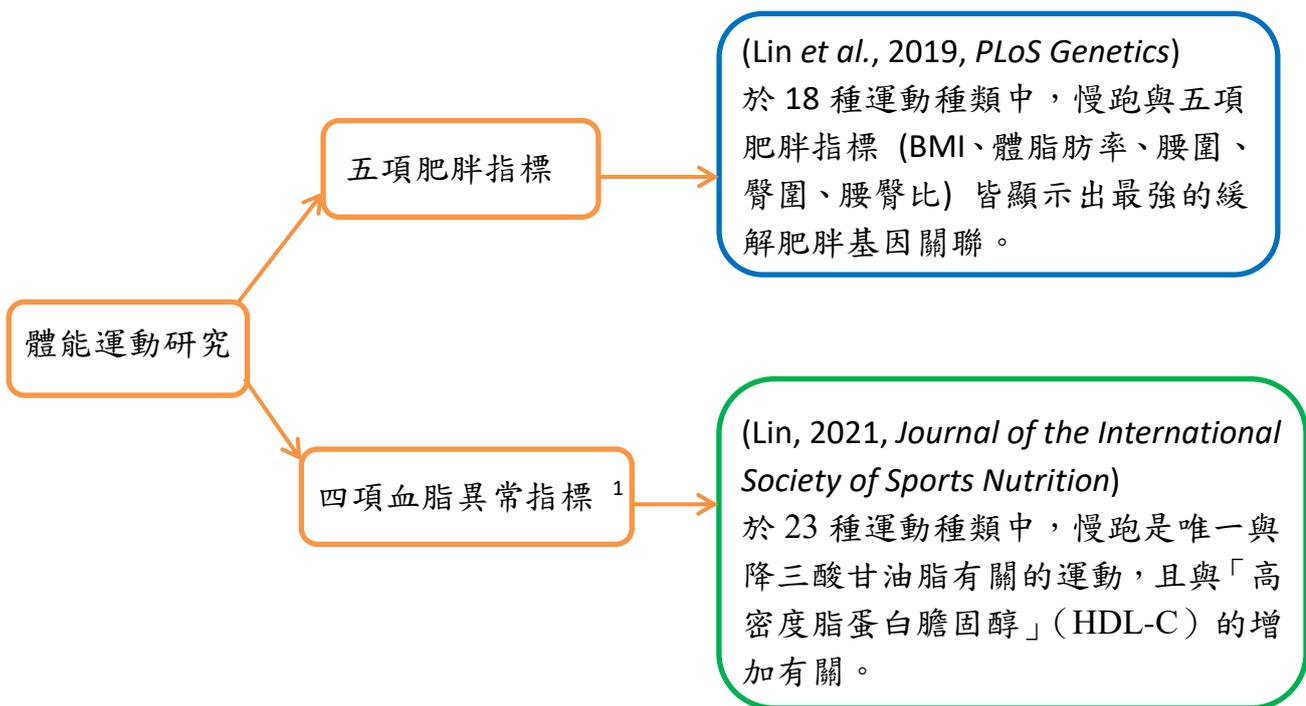
基因方面，*GCKR*, *APOE*, *FGF5*, *ATP2B1* 四個基因中皆發現與老化加速有關的變異位點，此部分與 UK Biobank 的發現一致。這顯示跨人種也有共同的加速老化基因。另外，我們發現專屬於 TWB 的五個加速老化基因，*OR51B5*, *LUC7L*, *FAM234A*, *RGS11*, *AXIN1*。其中 *FAM234A* 與 *RGS11* 的基因表現皆被發現與生理年齡加速有顯著關聯 (Lin, 2021, *Journal of Gerontology: Medical Sciences*)。

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。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 (Lin et al., 2021, *Obesity*)。



➤ 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，且與疾病嚴重程度有關 (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) 的升高有關，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*)。



<sup>1</sup> 四項血脂異常指標：三酸甘油酯 (TG)、低密度脂蛋白膽固醇」(LDL-C)、高密度脂蛋白膽固醇」(HDL-C)、TG/HDL-C 比。