

2015年06月01日 演講照片- 台大醫學院202教室

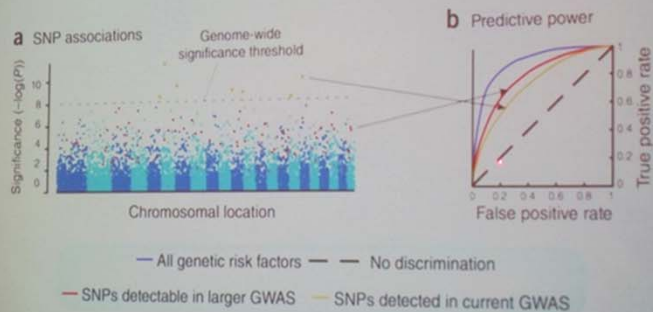
演講人：可文亞 助理教授

陽明大學 生命科學系暨基因體科學研究所

題目：Identifying Darwinian selection acting on different human *APOL1* variants among diverse African populations



Predictive power of disease risk based on GWAS-identified SNPs



Gibson 2010 Nature Genetics 42: 558-560

Natural selection and disease susceptibility

"When a species is subjected to a series of attacks by an evolving parasite it may be forced along a path of structural change by its temporarily successful acquisitions of immunity. But in the end it may be driven, so to say, into a corner, where further immunity involves structural changes which are disastrous to it in its everyday life."

- Haldane 1932



J.B.S. Haldane
(1892-1964)



• Red Queen's race
(Van Valen, 1973)

"It takes all the running you can do, to keep in the same place."



Leigh Van Valen
(1935-2010)

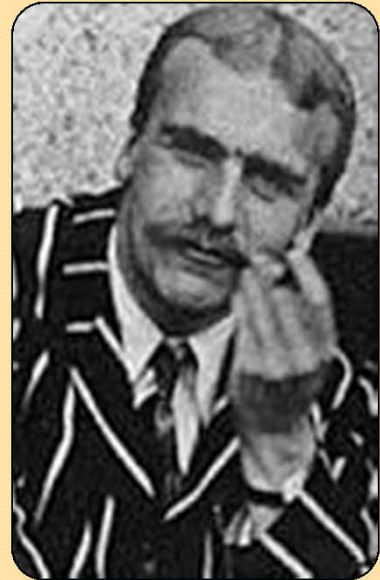


演講後於醫學院202教室合影

The Dark Side of Evolutionary Adaptation : *APOL1* 基因的演化與慢性腎臟病的關係

可文亞 助理教授/陽明大學
生命科學系暨基因體科學研究所

“When a species is subjected to a series of attacks by an evolving parasite it may be forced along a path of structural change by its temporarily successful acquisitions of immunity. But in the end it may be driven, so to say, into a corner, where further immunity involves structural changes which are disastrous to it in its everyday life.” -- J. B. S. Haldane 1932



J.B.S. Haldane
(1892-1964)

人類族群帶有許多的遺傳變異(**genetic variant**)，這些變異在族群中出現的頻度(**allele frequency**)與地理分佈往往反映著族群人口消長與遷徙的歷史以及在演化自然選擇(**Natural Selection**)的壓力下變異在族群中相對的存活機率。例如會降低個體存活的“有害變異”(**deleterious variant**)，往往會在自然選擇的機制下，隨著世代的演進，逐漸從族群中被移除；相反地，能提高個體適應環境競爭的變異，則會被自然選擇所喜好，而此變異在族群中的出現頻率也會隨著世代逐漸上升。

然而，人類的基因體(**genome**)中有一些看似對個體有害的變異，在演化的過程中卻被自然選擇所偏好而增加了此變異在族群中的頻度。其中，最耳熟能詳的例子便是分佈很廣的地中海型貧血症(**thalassemia**)和鐮刀型貧血症(**sickle-cell anemia**)。這些先天性的遺傳疾病源於發生在 α -或 β -globin基因的突變(**mutation**)造成紅血球在結構上(鐮刀型貧血症)或基因表現量的異常(地中海型貧血症)。目前在 α -或 β -globin基因上已發現上百個變異，並導致嚴重程度不一的各式紅血球貧血症(**hemoglobinopathy**)。許多這些有害健康的遺傳變異卻被自然選擇所喜好而廣為分佈於人類族群中，主要是因為攜帶這些變異的個體往往能有效的抵抗瘧疾的感染，因而在族群中存活下來。(註一)

綜觀人類從六萬年起，從非洲遷徙到世界各地，加上約一萬年前隨著農業的發展，人口快速成長至今的演化歷程中，必定伴隨著許多遺傳上的適應。然而，這些被自然選擇所喜好而篩選下來的變異是否也會增加某些疾病的易感性(**susceptibility**)卻不得而知。這亦是演化學家很想去了解的問題，也或許是醫學研究上非常值得探究的課題。但要研究這問題，一直以來有著相當的難度，這是由於大部分的變異，並無法像造成紅血球貧血症的變異那樣可以很容易地被觀察並診斷出來。直到近年來，因人類大樣本基因體計畫的蓬勃發展，使得這方面的研究變得可能，而其中**APOL1**基因在人類演化適應上及其對慢性腎臟病易感性的角色，成為近年來最吸引人的故事之一。

在美國，非裔族群只佔美國總人口的13%，然而罹患ESRD (End Stage Renal Disease) 的病人卻有很高的比例是非裔美國人，當中，又因ESRD及高血壓而必須洗腎的非裔病患竟高達48%。*APOL1*的故事開始於2008年，兩篇擲地有聲發表在Nature Genetics的報告，兩組科學家透過GWAS(Genome-Wide Association Studies)的研究，從FSGS (Focal Segmental glomerulosclerosis) 型的腎臟病人中，不約而同地在人類第22條染色體的末端找到了一個統計上訊號強烈的遺傳標記。雖然大約有20多個基因位在這個遺傳標記附近，基於先前的文獻可知*MYH9*基因的變異和腎小球病變有關，兩篇研究的作者皆認為*MYH9*的遺傳變異應該就是造成腎臟病易感性增高的危險因子 (risk factor)。(註二)很快的，*MYH9*上的變異被認為是造成非裔族群容易罹患慢性腎臟病的主因。美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health)和學術界投注了相當的經費及人力，希望能解開 *MYH9*和腎臟病之間所有的秘密，然而兩年過去了，卻沒有人能真正確定*MYH9*上的哪個變異是真正的致病因子(causal variant)。

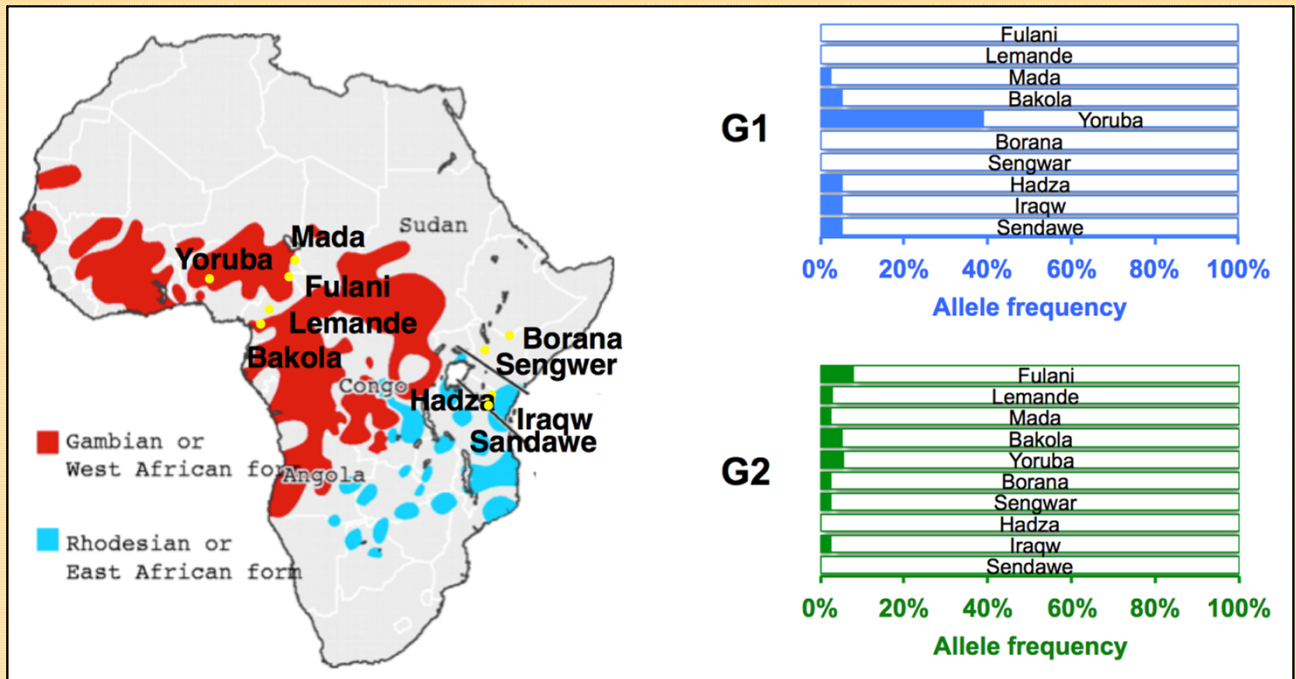
時至2010年8月，當時正如火如荼地進行人類千人基因體計畫 (The 1000 genomes project) 已釋出第一階段的全基因體資料。其中包含了非洲Yoruba族群的SNP (single nucleotide polymorphism) 資料。哈佛大學醫學院 David Friedman博士的研究團隊將這些新的SNP資料納入分析，發現原來是位在*MYH9*旁邊的*APOL1*基因的變異才是導致非裔族群得到腎臟病的主因，而非*MYH9*的變異所造成。他們的研究發表在2010年的Science期刊。(註三) 這個意外卻重要的發現雖令人振奮欣喜，卻也讓許多致力研究 *MYH9*的團隊哀鴻遍野，有的團隊希望他們已提出關於 *MYH9*的研究計畫案能趕在 *APOL1*的消息還沒被計畫審查人員知曉前，能夠悄悄偷渡成功；有的團隊因太晚提出計畫案，被迫重新以*APOL1*為研究主題，再寫一份新的計畫案。

當時我在 UPENN (University of Pennsylvania) 從事博士後研究，我記得三樓的一位年輕PI不死心地與我反覆討論，希望我能從族群遺傳學的觀點提供看法。他似乎非常希望，也許MYH9的變異仍是扮演著主要致病因子的角色，否則的話，他的計畫案可能因此不保，也意味著將影響他在 UPENN的事業。

事實上，Friedman的研究不僅僅是確定了APOL1的變異才是許多非裔人口罹患腎臟病的重要危險因子，他們的研究更進步地詮釋了一個人類演化與疾病之間有趣的故事。早在2003年，便發現APOL1的產物在血流中扮演著很關鍵的角色：保護個體不受非洲錐蟲病的感染 (trypanosomiasis- 又稱非洲昏睡病 African Sleeping Sickness，經由采采蠅傳播)。目前非洲昏睡病的疫區大多分布於撒哈拉沙漠以南，東非疫區的感染病原為*Trypanosoma brucei rhodesiense* (*Trypanosoma brucei*的亞種)，而在西非的病原則是另一個亞種 *Trypanosoma brucei gambiense* (圖一)。令人感到意外的是，相較於野生型 (wildtype) 的 APOL1，血清含有Friedman所找的兩個與腎臟病相關的 APOL1變異 (G1和G2 alleles)的APOL1產物，可有效地殺死 *T.b. rhodesiense* 但無法殺死 *T.b. gambiense*。從族群遺傳學的分析中，更進一步證實，在非洲Yoruba 族群中，G1和G2是被自然選擇所喜好而保留在人體中。換言之，APOL1的G1和G2變異因為能提供攜帶者保護，使攜帶者免於或降低非洲昏睡症錐蟲的感染，所以被自然選擇所篩選留下。然而，受到保護的G1和G2攜帶者卻也必須付出相當程度的代價-可能成為慢性腎臟病患者的高危險群。

當時我的博士後指導教授 Sarah Tishkoff 剛好是Friedman這篇Science文章的審稿人。他在審稿的過程中，立刻要我對 APOL1做更進一步的分析，特別是這G1和G2在非洲其他族群的分佈狀態，是否其他生活在疫區的族群也擁有這兩個alleles來抵抗非洲昏睡症？出乎意料地，G1和G2的頻度在各族中並沒有原先預期得高。尤其是高頻度的G1只有在西非的Yoruba和其鄰近的族群觀察到(圖一)

。



圖一、Geogrphic distributions of *Trypanosoma brucei* and the G1 and G2 alleles of *APOL1* in African populations

相反地，我們進一步在G1和 G2相同的基因區域找到許多低頻率的新變異(novel variant)，由於這些新發現的變異和G1、G2一樣會造成同一個蛋白質功能域(functional domain)上胺基酸的改變，因此，也非常有可能能夠保護攜帶者免於非洲昏睡病的感染。另外我們進一步發現有另一個不尋常且高度遺傳連鎖(genetically linked)的單倍型(haplotype)，我們稱此單倍型為G3，攜帶了數個變異，其中包括了一個會造成胺基酸改變的變異。透過族群遺傳學的分析，我們發現G3在Fulani的族群留下了明顯被自然選擇所喜好的證據。(註四) Fulani是一個非洲的遊牧民族，因為非洲錐蟲不是只有感染人，也會感染很多大型家畜，這意味著 Fulani，此一有著遊牧傳統的古老民族，可能長久地承受著極大來自非洲昏睡病的感染壓力。事實上，根據文獻記載，Fulani自中古世紀以來族群的遷徙路徑，深深地被非洲昏睡病傳染的壓力所影響著(註五)。值得一提的是，Fulani生活的地區為*T.b. gambiense*的疫區，而從 Freidman的實驗顯示，G1和 G2只能殺死 *T.b. rhodesiense*錐蟲，無法殺死*T.b. gambiense*。事實上，Fulani族群也不攜帶G1和G2，所以我們很可能找到了可以保護 Fulani免於被*T.b. gambiense*錐蟲感染的變異。2014年，Friedman的團隊發現 G3這個單倍型的起源竟然不是直接從人類的祖先，而是五萬年前從尼安德塔人(Neanderthal) 或丹尼索瓦 (Denisova) 和人類雜交而獲得的！(註六)

APOL1的故事闡述了一個重要的概念，人類在演化及不斷適應(adaptation)生存環境的過程中(特別是抵抗各式的傳染病)，被自然選擇所篩選出的遺傳變異很可能亦會造成攜帶者對於某種疾病易感性地增加，特別是對慢性病的易感性。因為慢性病往往發生在病人生命的後半期，所以並不太影響到攜帶者將此變異傳遞到下一代的機率。另外，在同一個環境壓力下，如非洲昏睡病，不同族群常以不同的遺傳變異來適應自然選擇的壓力，意味著，即使是同一類型的慢性病，不同族群可能存在不同的遺傳變異，來造成其疾病易感性地增加。在這樣的思維下，世界各國已競相啟動大樣本的人類基因體計畫(例如 **Taiwan Biobank**)，冀望能建立一個完整的與各種疾病相關的遺傳資料庫。而演化的理論因為能夠提供基因體變異在時間軸上的軌跡，因此能提高我們偵測和疾病相關變異的統計力，在這波以個人醫學及預防為導向的醫學浪潮下，將扮演重要的角色。

註一, 請參閱 :

Ko, W.-Y., Gomez, F., and Tishkoff, S. A. 2012 Evolution of human erythrocyte-specific genes involved in malaria susceptibility. In *Rapidly Evolving Genes and Genetic Systems*, R. S. Singh, J. Xu, and R. J. Kulathinal, Eds Oxford University Press.

註二, 請參閱 :

Kopp, J., Smith, M., Nelson, G., Johnson, R., Freedman, B., Bowden, D. et al. (2008) MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 40: 1175.

Kao, W., Klag, M., Meoni, L., Reich, D., Berthier-Schaad, Y., Li, M. et al. (2008) MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet* 40: 1185-1192.

註三, 請參閱 :

Genovese, G., Friedman, D.J., Ross, M.D., Lecordier, L., Uzureau, P., Freedman, B.I. et al. (2010) Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 329: 841-845.

註四, 請參閱 :

Ko, W.-Y., Rajan, P., Gomez, F., Scheinfeldt, L., Froment, A., Nyambo, T., Omar, S., Wambebe, C., Ranciaro, A., Hirbo, J., and Tishkoff, S. 2013. Identifying Darwinian Selection Acting on Different Human APOL1 Variants among Diverse African Populations. *The American Journal of Human Genetics*. 93, 1, 54-66.

註五, 請參閱 :

Steverding, D. 2008. The history of African trypanosomiasis. *Parasites Vectors*. 1, 1, 3.

註六, 請參閱 :

Thomson, R., Genovese, G., Canon, C., Kovacsics, D., Higgins, M. K., Carrington, M., Winkler, C. A., Kopp, J., Rotimi, C., Adeyemo, A., Doumatey, A., Ayodo, G., Alper, S. L., Pollak, M. R., Friedman, D. J., and Raper, J. 2014. Evolution of the primate trypanolytic factor APOL1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 111, 20, E2130-E2139.