

# 先天與後天的魔幻雙人舞： 未來，尚未決定好 第五講：特稿 楊偉勛教授

轉摘於<http://case.ntu.edu.tw/blog/?p=11914>科學教育中心

採訪/撰文 林欣怡



圖片來源：Tom Merton | Getty Images

從遺傳學歷史、與不同學科結合到在臨床醫學上的應用

本期**CASE**以「基因、遺傳與造化」為主題，邀請專精於基因遺傳疾病研究的臺大臨床醫學研究所教授楊偉勛老師擔任總召集人，規劃了總共八場的講座。在楊偉勛教授的悉心安排之下，八場講座各有不同的主題，前後又有承繼關係，務使與會者能在參與之後，領略基因與遺傳學研究的整體面貌。

楊偉勛教授在第一講的「綜觀基因與遺傳」之中先談遺傳的基本原則，並回歸遺傳學的演化與發結。第二講則是介紹基因結構以及如何檢測基因變異，著重的是基因的生物化學物質基礎。第三講安排數學專家陳秀熙教授來談數學法則如何應用於遺傳學之中，一般而言生物學科與數學的相關性相對較弱，但遺傳學卻是例外，它是生物學門中唯一需要大量應用數學的學科，尤其在針對基因序列的研究上，數學的運用愈形重要，因此第三講旨在強調數學與遺傳學結合的研究進路。第四講則是邀請到臺大生命科學系的教授吳益群談如何「以蟲為師」，透過了解生物特定的基因模式，從果蠅的演化來探討遺傳的基本法則，並延伸到這些法則如何解碼人類疾病因由。

八場講座至此已進展一半，今天楊偉勛教授繼在第一講以「綜觀基因與遺傳」為題並總起本期八次講座的主軸之後，本次再度擔任第五場講座講者，作為承前啟後的講者，楊教授本次講述「以後天克服先天」，探討先天基因與後天環境中間的交互作用，也為本期講座最後兩場偏向臨床應用的講座起了開頭，讓大家在了解「多基因」疾病概念之後，進一步認識所謂「個人化的醫療」如何在未來變成可能，又將對人類健康管理產生多麼重大的影響。因為每個人所帶的基因不同，所好發的基因相關疾病就會有所差異，如能建立個人化的醫療，讓醫生掌握到個別病人的疾病分佈，在診斷治療時就能避免誤診，也能給予適當的診療方式。事實上本講座的最後一場「扭轉宿命的基因細胞治療」，要談的就是基因與細胞之間的關係，以及如何把遺傳學的研究成果集大成回饋到人類的疾病治療，應用在臨床醫學實際運作過程中，這就是本期講座的整體規劃。

錯過了前幾場講座的朋友如想對本期講座有更完整的認識，可以直接上**Youtube**網站，前幾場講座的影片都已經放上**Youtube**分享網站，也希望對這個議題有興趣的朋友可以多加肯定並推廣講座影片，讓本期講座造福更多聽眾。

## 從豌豆到人類：從單基因到多基因

遺傳學奠基在孟德爾透過豌豆實驗所觀察到的遺傳定律，如同中學生物課堂中所學到的，其中基因型與表現型之間的關聯是明確而單純的， $Yy$ 的顯性與隱性基因組合就會出現顯性表現型， $yy$ 的隱性基因組合則會出現隱性表現型，基因所控制的表現型非黑即白，單一基因染色體控制單一表現型變化，甚至連機率也相當穩定。

在孟德爾建立了遺傳第一及第二定律之後，直到20世紀初，科學家才對細胞生物學有所了解，並在顯微鏡下看到染色體如何進行減數分裂，產生精子與卵子，過程中將原本成組的染色體減半，就如同孟德爾用大 $Y$ 、小 $y$ 去進行基因減半與重新配對。而要直到1910年，湯瑪斯·摩根(Thomas Morgan)透過果蠅育種研究才證明表現型與染色體之間的關係，確認了果蠅的眼睛顏色、性別、生殖能力等等分別分布於在哪些染色體上，進一步建立了染色體學說。

然而發展至今，今天的遺傳學說和孟德爾是否已有所不同了呢？我們今天不再用孟德爾的「大 $Y$ 小 $y$ 」去指稱基因，而是用染色體DNA的序列去代替。雖然基因內在的運作方式仍然如孟德爾所指出的，某一號的DNA會決定特定的表現型或性徵，但當遺傳定律運用到複雜的生物——如人類——身上的時候，就不見得是一個基因對等於某一項表現型，這麼單一而單純的結構了。

由於人類的生理結構與運作比豌豆複雜許多，雖然亦有性狀或疾病是由單一基因所控制影響，卻有更多是所謂的「多基因」遺傳性疾病。

相對的，多基因的疾病如癌症、糖尿病等等，雖然受到遺傳基因影響，但影響該疾病的基因相當多元，可能每一個基因的影響力只有**5%**左右，所以單一基因的突變不會造成全面性的影響，在這種情況之下，外在環境因素的影響相對就會大上許多。這也就是為什麼楊偉勛教授會提出「以後天克服先天」這樣一個看似聳動的主題，他並非要提供用後天克服先天的「靈丹妙藥」，而是要談基因跟環境之間複雜的交互作用，強調最後的結果事實上是由先天與後天共同決定，側重大家所比較未曾接觸到的面向，就是後天環境如何「改變」基因，使基因帶有不同的「個性」。

## 閾值概念、穿透率(**penetrance**)與表現力(**expressivity**)

19世紀晚期，**Francis Galton**首度發現人類可測量的性狀特徵是可遺傳的，並發現人類的性狀表現型往往有連續性的特徵，而非如孟德爾實驗中的二元對立，非此即彼。發現親代會影響後代的性狀特徵之後，**Francis Galton**也成為首度提出先天與後天議題的科學家。他歸納出的結論即是，人類有許多重要的特性，如IQ、身高、體重等等，都不是截然二分，如從聰明到愚笨之間是一個連續性的常態分布。而人類的某些特質確實有遺傳的特性，但並非以「有」和「沒有」即能概括。然而，**Francis Galton**提出先天與後天的議題之後，致力在貴族血統的「優生學」，討論如何讓貴族生出更聰明的後代，為後來的納粹等激進的民族主義提供了可怕的「科學基礎」。

在**Ronald Fisher**將孟德爾和**Francis Galton**所提出的遺傳理論統合之後，其助理**Douglas Falconer**進一步提出了閾值(**threshold**)的概念，為非連續型性狀之多基因性狀建立了很好的說明模式。

從**Francis Galton**的理論中，我們已經清楚的看到人類的連續性性狀呈現常態分布。然而在人類的性狀之中，也有非連續性，有就是有、沒有就是沒有的性狀，如兔脣、裂顎等等。那麼該如何解釋這些非連續性性狀時，閾值概念就顯得重要。在**Douglas Falconer**建立的解釋模式中，這些性狀乃由多基因所控制，而當多元基因的總「劑量」，亦即不同基因所貢獻的成分數量超過一個門檻後，就會使出該性狀表現出來，形成發育正常或失誤的差異。

閾值理論提供了很好的預測模型，只要掌握到哪些基因會促成有問題的性狀，再了解該家族的病史，就可以估計出後代發病的機率。比如若有一孩童有兔脣，就表示他家族中的相關基因劑量偏高，該家族得兔脣的分布曲線就會比正常曲線再往右移，也就是表示家族中的兔脣突變機率比一般人口高，約會從**1%**提高到**4%**左右。這樣的模式與估算出的機率，與孟德爾所研究的單基因性狀就完全不同，在孟德爾的單基因性狀中機率就是明確的**1/2**、**1/4**等等。

而某一特定性徵表現出來的機率又稱為穿透率，在多基因的狀況下，可能帶些某基因就有**10%**穿透率，但帶有該基因卻不一定會發病，如果整體的基因劑量並未達致發病門檻，就會處於「未穿透」的狀態，卻仍可能遺傳給小孩，小孩仍有可能發病。

而一旦超過門檻，該性狀就會表現出來，其發表程度又稱為表現力。表現力不一定是全有或全無，如在松果顏色的案例中，一般的松果是黑色，白色松果的穿透率約**20%**，但中間隨表現力的不同，可能會有咖啡色、茶色等差異。在人體疾病表現上就是輕重程度的差異，並不是每個病例在確實產生疾病突變之後，狀況都一樣，在診斷上就考驗醫師細心的程度。如神經纖維瘤就很明顯的有不同程度之表現力，同樣一個基因的突變，有些只是輕度的皮膚色斑，有些病患卻會全身長出明顯的瘤狀物。

## 基因如何受到環境影響？

在一般人的概念中，基因在受精卵形成的時候就確立下來，每個人的基因都維持不變，那又為什麼可能會受到環境影響，進而出現不同的表現型呢？

事實上就拿基因型最接近的同卵雙胞胎作例子來說明，就會相當清楚。同卵雙胞胎的基因型完全相同，因此在遺傳疾病的發病機率上同步程度非常高，如其中一人罹患糖尿病，則另一人罹患糖尿病的機率高達**95%**。然而，由於糖尿病其實是多基因疾病，除了先天基因的影響，也有可能是因為後天飲食習慣及環境類似的關係，而使發病機率更高。

而且，即使是同卵雙胞胎，也有**5%**的差異，這就是受到後天環境不一樣刺激的影響。如其中一人遇過流感、麻疹等，就會產生不同的抗體，所以雙胞胎的自體免疫疾病表現就會相當不同。

另一方面，基因還會有基因體印記(**genomic imprinting**)的現象，隨DNA上的CpG之甲基化程度不同，基因就會產生不同的化學性修飾。DNA甲基化受到許多環境因素的影響，如在產生精子卵子的過程中，DNA的甲基化會升高，但在變成受精卵後甲基化又會下降，再到胚胎要發展器官時，甲基化又會升得很高，一直發展到成人，不同組織的細胞DNA也會有不同的甲基化程度。而許多食物也會影響DNA的甲基化，這也使得後天的飲食環境因素事實上會對DNA產生一定程度的影響，導致不同的結果。

如在二次世界大戰期間，歐陸曾遭遇饑荒，幾乎沒東西可吃，這嚴重影響了當時孕婦肚中胎兒的健康。追蹤當時營養嚴重缺乏的孕婦所生下的子女，就發現這些子代在成年以後，神經、精神疾病上的發病機率都幾乎是一般情形的兩倍以上。這個案例顯示，在子宮裡的外在環境決定了他們後來的疾病發病機率。不過這只是單一個案的觀察，目前對於外在環境實際的影響程度與影響方法，尚未建立完整的理論模式。

然而這樣的案例確切證實了表現型是先天基因與環境因素之間複雜交互作用的結果，「以後天改變先天」的可能性確實存在。單基因之疾病與性狀較不易受環境因素影響，但反而可能有較專一性的因應策略，只要「對症下藥」就能有顯著的改變；但在更多的多基因疾病情況下，後天的長期習慣與因素可能同等重要，絕非基因決定一切！

# 從人工生殖的角度來談 胚胎著床的奧秘

臺大醫院婦產部生殖內分泌科  
黃楚珺 陳思原 楊友仕

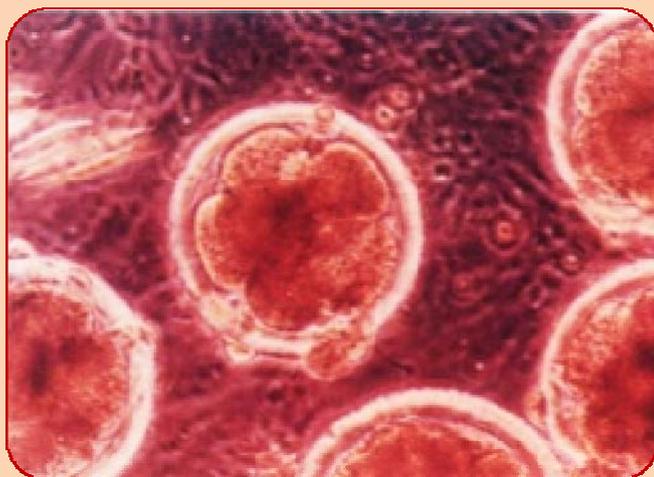


圖片來源: 5/19 IUI人工生殖  
[mypaper.pchome.com.tw](http://mypaper.pchome.com.tw)

儘管現代生殖科技的發展已經到了相當純熟穩定的境界，但即便是成功率最高的試管嬰兒技術，每進行一次胚胎植入的懷孕率仍然有限，在年紀35歲以下的病患，每次植入的懷孕率約四到五成，而此機率更是隨著女性不孕患者的年齡越高而急遽下降。到目前為止，雖然有許多技術可以幫助我們培養並挑選品質良好的胚胎，同時可藉由對血液荷爾蒙濃度的調控來建立適合胚胎著床的子宮環境，但最後一個關鍵步驟，也就是胚胎究竟如何著床到子宮內膜上？為什麼這次試管嬰兒治療會著床失敗？目前的研究認知仍然十分有限。在這篇文章中，我們將從人工生殖的角度，來探討現今醫學上對胚胎著床的瞭解。

胚胎著床的過程，一般可分為三個階段：(一)接觸apposition：胚胎進入子宮後，會受到許多著床因子的活化並開始貼近內膜。(二)黏著adhesion：接著，藉由多種黏著分子 (adhesion molecules)的作用，胚胎與內膜相互黏附。(三)侵入invasion：胚胎外層的滋養層細胞穿過子宮內膜表皮層，而穿入子宮內膜基質。因此成功的著床，有賴於胚胎與子宮內膜兩者之間，所發生一連串極為複雜而精細的交互作用。

在濾泡期，卵巢分泌的雌激素使子宮內膜增厚，排卵後濾泡形成的黃體則分泌黃體素，使子宮內膜產生許多變化以適合胚胎著床。過去的研究發現，在整個月經週期中，子宮內膜只有一段短暫的時期能夠讓胚胎著床，一般認為是在排卵後的第六到十天（以二十八天的月經週期來說，約為第20到第24天），這個黃金時期被稱為「著床窗期」(implantation window)。在著床窗期，伴隨著血液黃體素濃度的上升，子宮內膜表皮細胞會形成一種被稱為pinopodes的微纖毛，這種構造被認為與胚胎黏著有關。此外，許多子宮內膜的著床因子，如：白血病抑制因子 (Leukemia Inhibitory Factor)、降鈣素 (Calcitonin)、黏蛋白-16 (Mucin-16)、選擇素 (Selectin)、整合素 (Integrin).....等等，甚至在子宮內膜細胞基因層面上的表現 (gene expression profiles)，近年來也都有許多臨床研究證實，其與血液雌激素與黃體素濃度的變化息息相關。



圖片來源：  
人工生殖科技體外授精胚之生產  
afa.gov.tw

此外，台大婦產科醫療團隊亦發現在試管嬰兒療程中，施打破卵針（即模擬自然週期的排卵步驟）前，血液黃體素濃度提前上升越久，可能造成著床窗期提早關閉，懷孕率越低，相關研究已於2012年5月發表在知名國際期刊**Human reproduction**上。可見血液荷爾蒙濃度的變化，確實與胚胎著床有著密切的關聯性。近年來，藉由許多研究技術的整合，包括：免疫組織化學染色法、電子顯微鏡、DNA微晶片、聚合酵素鏈鎖反應 (PCR).....等等，試圖釐清胚胎著床此一關鍵步驟所發生的種種變化，也期待未來進一步的研究，能夠應用於臨床上以增加人工生殖成功的機率。



圖片來源:

人類輔助生殖技術的臨床研究新進展 ART包括人工授精 (hi)、體外受精與胚胎...

gd513.com