



振興醫療財團法人振興醫院

利用次世代定序研究家族性乳癌

張馨娟¹、李幸秋²、胡慈芳³、蔡元皓³、常傳訓²

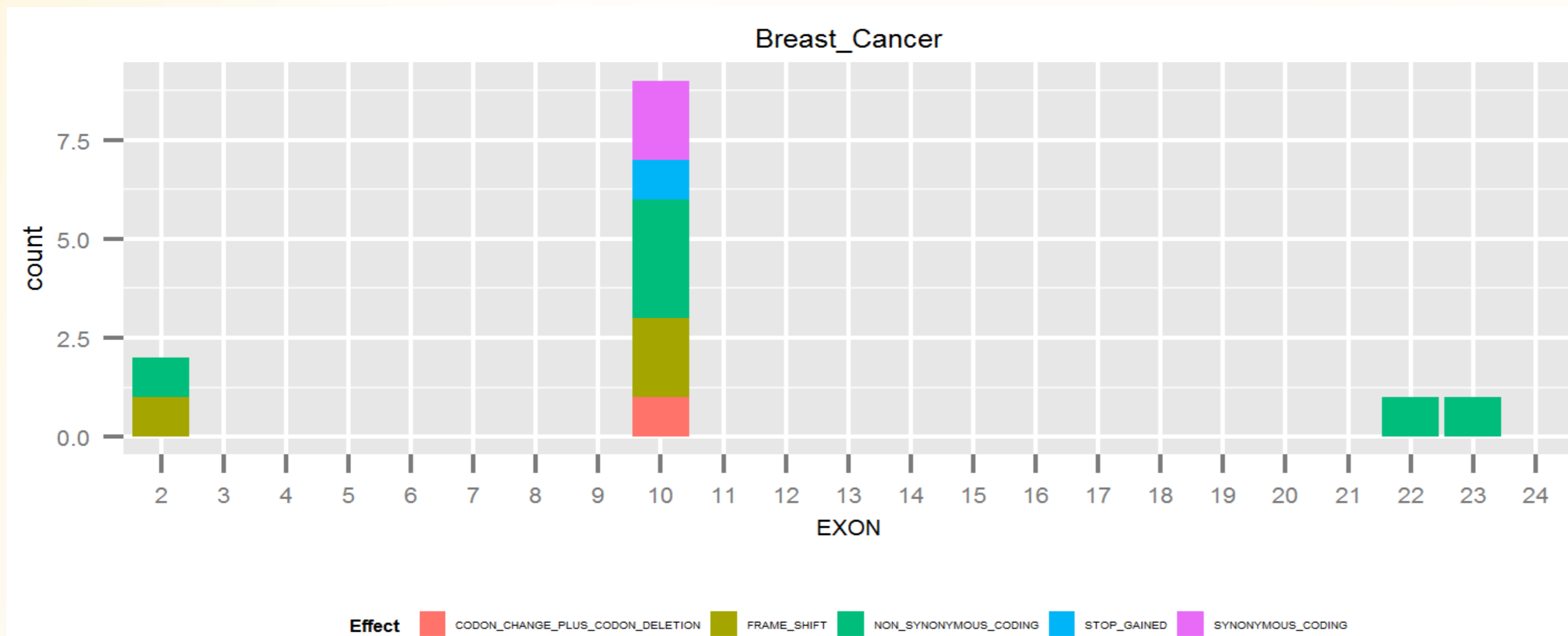
¹國立陽明大學微生物暨免疫學研究所；²振興醫院外科部；³聚基生物科技有限公司

摘要

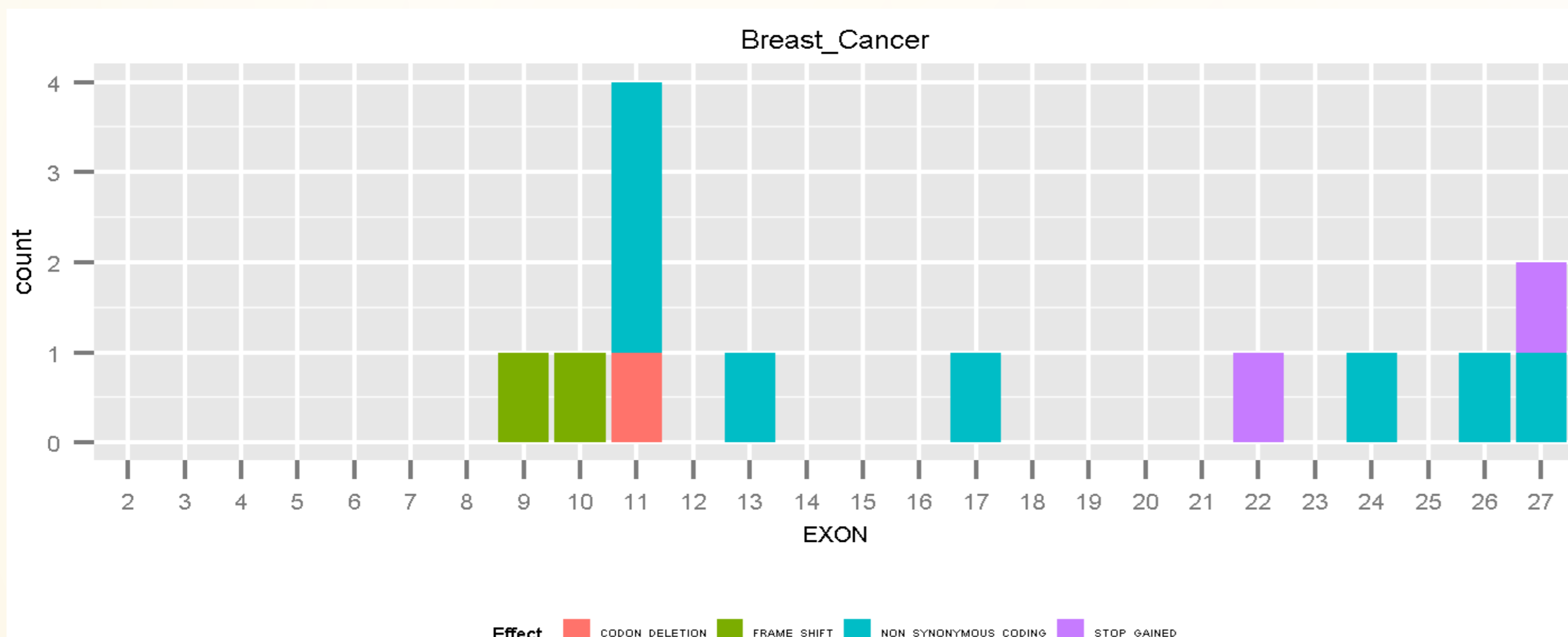
在台灣侵犯性乳癌在婦女的發病率雖較西方國家低，然而過去十年的統計，乳癌始終為婦癌致死的十大死因之一，且近年來不斷有增加同時發病年輕化的趨勢。過去的統計發現，家族病史是乳癌的重要危險因子之一，但是相關的研究並不多，也較缺乏分子層面的證據支持。

近年來次世代定序的技術相繼應用在各種癌症基因體的研究中，且被廣泛應用於找尋影響癌症發病的機制。本研究計畫將次世代定序技術應用在家族病史與乳癌發病的連結上。我們收集同一家族的病人及正常未發病的親友檢體（包含三個病患的腫瘤檢體，及其他正常親友的血樣檢體）以之進行次世代定序分析，希望這樣的分析結果可以找出基因層次的影響因子，以連結家族遺傳與乳癌發病之間的關係，並期能以之作為往後的診斷標誌因子或是治療的標的。

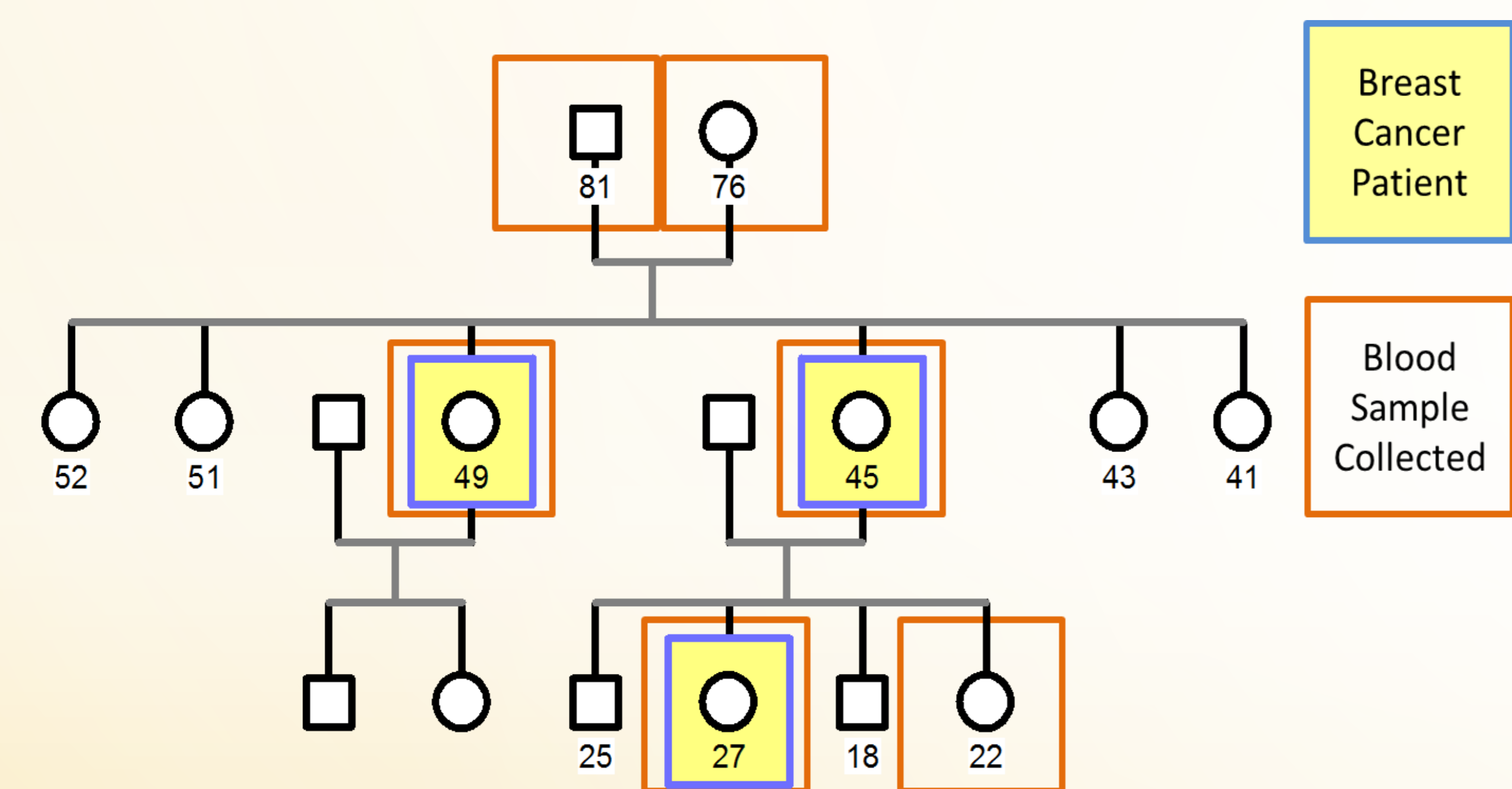
結果



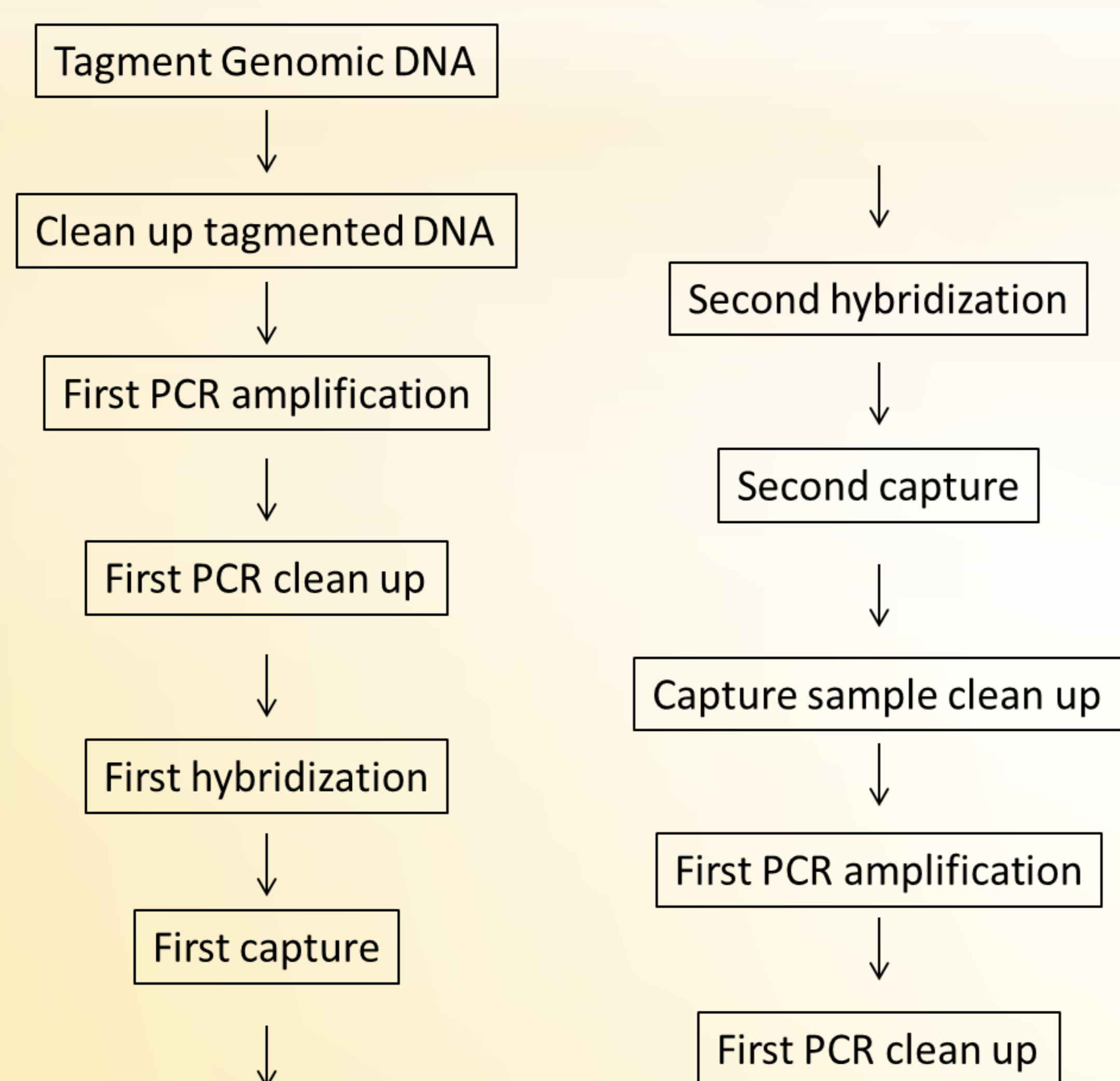
圖一、BRCA1 基因易突變之外顯子區域



圖二、BRCA2 基因易突變之外顯子區域



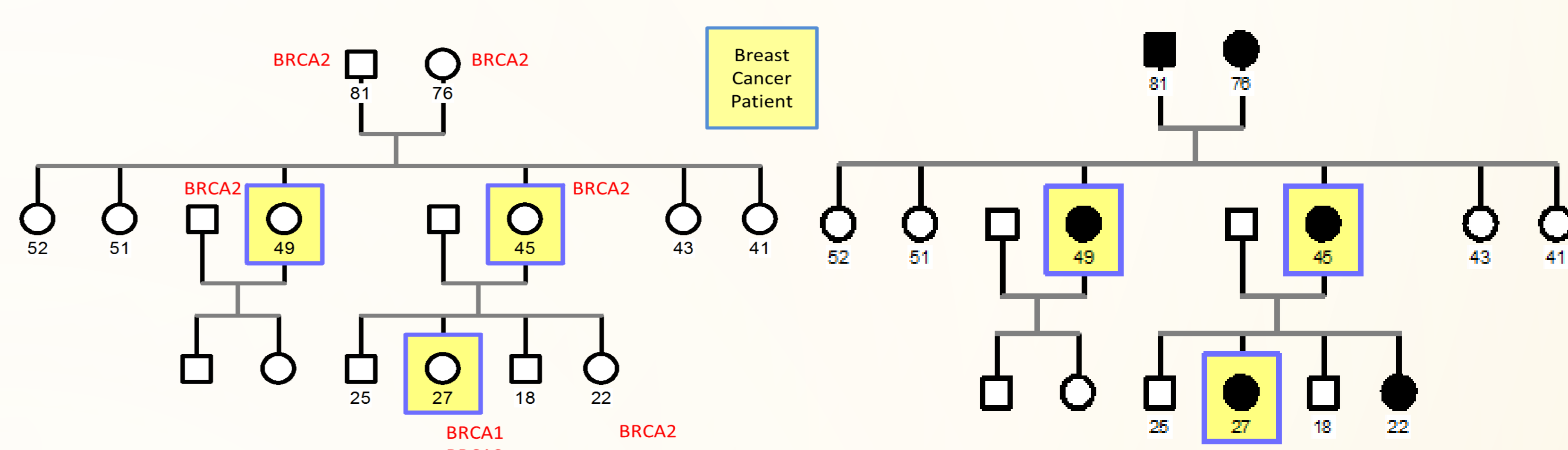
圖三、此家族組成中三名罹患乳癌之病患（藍框標示）與家族成員血液檢體採集結果（橘框標示）



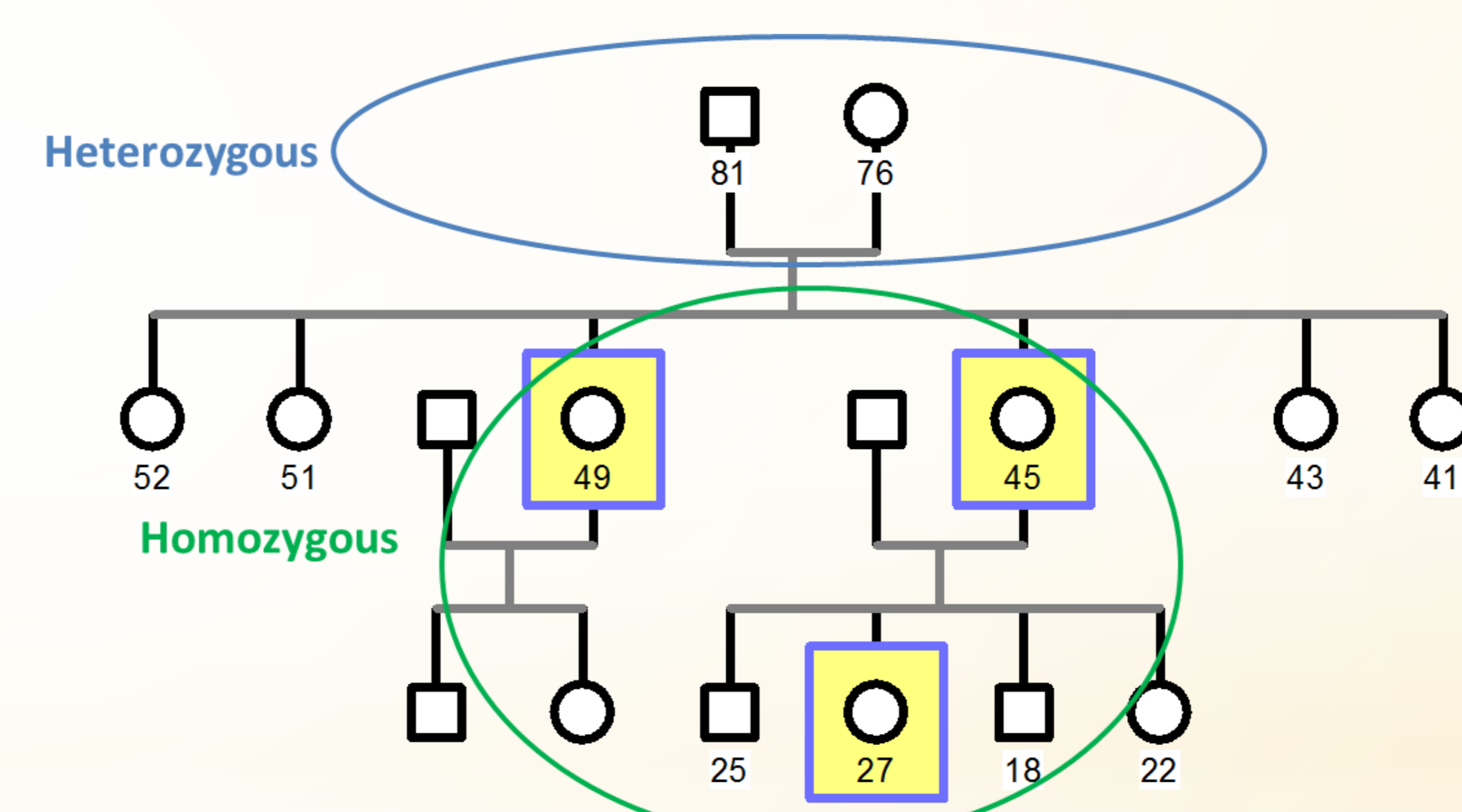
圖四、檢體定序文庫製備流程

Gene	chr	Position	Ref.	Alt.	Mutation type
BRCA1	17	41245201	T	C	missense
BRCA2	13	32906729	A	C	missense
BRCA2	13	32911888	A	G	synonymous
BRCA2	13	32912299	T	C	synonymous
BRCA2	13	32913055	A	G	synonymous
BRCA2	13	32915005	G	C	synonymous
BRCA2	13	32929232	A	G	synonymous
BRCA2	13	32929387	T	C	missense

表一、此家族中 BRCA 基因突變位點



圖五、家族中帶有 BRCA1 與 BRCA2 基因 missense mutation 的成員（左），及所有受試者皆有 BRCA2 基因位在 13 號染色體的第 32929387 核苷酸的 homozygous mutation（右）



圖六、比對未發病之家族成員與患有乳癌之家族成員的基因突變，以找出與乳癌相關之重要新穎的基因

Gene	chr	Position	Ref.	Alt.	Mutation type
SLC15A1	13	99376181	C	T	missense

表二、乳癌病患特有之基因突變位點

討論

此次研究針對台灣乳癌病患與其家族做了深入的基因定序分析，在既有的 BRCA1 與 BRCA2 這兩個自體顯性遺傳基因上，我們發現此家族具有共同的基因突變位點 (BRCA2, chr. 32929387)，還發現了相對於未發病的家族成員，乳癌病患具有在過去並未被報導的新穎基因 (SLC15A1) 突變，未來可針對這些位點或新穎基因進行研究，了解此基因突變對於國人乳癌的影響性。