

出國報告（出國類別：會議與考察）

2025 年美國遺傳醫學會 American Society of
Human Genetics 年會參加報告與 Vanderbilt
University 參訪心得報告

服務機關：臺中榮民總醫院

姓名職稱：莊函寬 副研究員

派赴國家/地區：美國

出國期間：114 年 10 月 14 日至 114 年 10 月 21 日

報告日期：114 年 11 月 05 日

摘要

此次由精準醫學中心執行長陳一銘主任率領莊函霓、蕭自宏博士、林敬恆博士、陳怡潔博士、劉淑萱博士及李孟樺醫師，參加 2025 年美國人類遺傳學會（ASHG）年會，並赴范德堡大學醫學中心（VUMC）參訪，旨在掌握全球基因體學趨勢並推進全院型全基因體研究計畫。會議顯示基因體學正邁向「高解析度、多模態、全球性」新階段。長片段定序技術能精準發現結構變異和重複序列導致的臨床異常，並透過基因分型策略擴展至大規模族群應用。深度學習和大型語言模型已能在單一變異層級辨識自然選擇訊號，建立最大規模的適應性變異圖譜，展現其在基因知識發現的巨大潛力。此次經驗亦提出四項具體建議：（1）待明年一萬人全基因體資料完成後與中研院合作進行分析；（2）建議定期派遣生物資訊分析人員前往范德堡大學醫學中心學習大型基因體分析 pipeline；（3）可參考 NashBio 商業營運模式，擴大中榮資料的研究應用；（4）針對研究大樓五樓天花板漏水問題，可參考范德堡實驗室採用天花板水管引流至水槽的解決方案。

關鍵字：全基因體、范德堡大學

目 次

一、 目的	1
二、 過程	1
三、 心得	6
四、 建議事項	6

一、目的

本次出國參加研討會與參訪，主要在學習基因體研究的最新進展與全基因體研究的應用拓展。在 ASHG 會議中，特別聚焦於多模態資料與族群多樣性的整合，整體趨勢顯示，基因體學正從「序列產生」階段轉向「多層次生物學解釋」。長片段定序已成為結構變異與重複序列分析的主要工具，不僅補足短讀定序的檢測限制，更透過基因分型與插補技術擴展至百萬級樣本規模。此行重點在於掌握全球學界如何將基因體學成果實際轉化為臨床決策工具，特別是將環境與臨床因子納入多基因風險評分以提升預測準確度。在 AI 應用方面，人工智慧已從數據輔助工具進化為臨床輔助工具與驗證平台。DeepSweep 展示深度學習可在單一變異層級識別自然選擇信號，為疾病適應性變異提供新見解。PopMine 則利用大型語言模型自動化擷取文獻中的致病性證據，建立全新的變異知識庫。All of Us 研究整合長讀定序與全表型關聯分析，進一步證明 AI 可輔助從電子病歷數據中推導結構變異與臨床表型的因果關聯。

二、過程

(一) ASHG 2025 年會參與

1. 會議整體概況

2025 年在波士頓 Seaport Convention Center 舉辦 ASHG 年會，此會議是全球人類遺傳學領域規模最大且最具影響力的會議之一。今年的主題研究涵蓋了基因組學和遺傳學的幾個重要主題，主要聚焦於運用先進定序技術、計算方法以及大型數據集，來解決罕見疾病診斷、人類適應性遺傳變異識別與疾病風險評估等關鍵挑戰。

2. Long-read sequencing

多場專題均圍繞在長片定序 (LRS) 技術如何揭示以往短片段定序 (SRS) 無法辨識的結構變異。這次會議中關於長片段定序的議題是核心焦點之一，涵蓋了其技術優勢、在罕見疾病診斷中的應用，以及如何將其應用於大規模人群隊列研究中以增強疾病關聯性分析。以下是長片段定序相關議題的統整：

(1) 長片段定序的技術優勢與變異偵測能力

長片段定序技術的出現，解決了傳統短片段定序在特定基因組區域和變異類型上的限制。在結構變異的全面偵測方面，長片段定序能偵測出約兩倍於短片段定序的結構變異數量。雖然結構變異僅佔所有變異數量的約 2%，卻佔據核苷酸變化總量的 90% 以上。長片段定序在變異發現能力的提升主要體現於佔人類基因組約 10% 的高度重複區域，例如簡單重複區或分段重複區，這些區域正是短片段定序經常遺漏之處。在變異數量的對比上，短片段定序在個體基因組中約偵測到 500 萬個變異，而長片段定序則能偵測到 500 至 600 萬個變異。此外，長片段定序還能提供變異的機制性或功能性見解，以及有價值的定相資訊。

(2) 在罕見疾病診斷中的應用

Genomics Research to Elucidate the Genetics of Rare Disease (GREGoR)在超過 50% 疑似患有罕見疾病的個體仍缺乏基因診斷的背景下，LRS 被視為解決具有挑戰性案例的關鍵技術：解決未確診案例：GREGoR 的目標是應用新興的基因組技術，來診斷數千個先前經外顯子組測序仍無法確診的罕見疾病案例。目前該聯盟數據集中約有 84% 的病例尚未得到解決。偵測 SRS 遺漏的變異：LRS 在檢測 SRS 遺漏的結構變異和重複區域變異方面非常有效。

(3) 在將長片段定序數據應用於大規模隊列研究方面

由於長片段定序數據集規模遠小於短片段定序數據集(約 15,000 個長片段基因組對比超過 100 萬個短片段基因組)，研究重點在於如何利用有限的長片段定序數據來增強大規模隊列的分析能力。研究人員透過將長片段定序變異進行基因分型並插補到大型短片段定序隊列中來運用這些資源。例如，研究使用 56 個無血緣關係的長片段定序基因組作為參考進行分型。此策略帶來顯著效益:透過基因分型，短片段定序對結構變異的召回率可從約三分之一提升至 77%，而對於 1 至 49 鹼基的插入缺失變異，召回率則從 61% 提升至 91%。值得注意的是，研究也顯示使用高品質插入缺失變異進行直接插補的方法，其表現與基因分型方法相當。

這些研究與中榮目前執行 Nanopore 平台發展方向完全契合，顯示我院的研究方向與布局走在國際前沿。

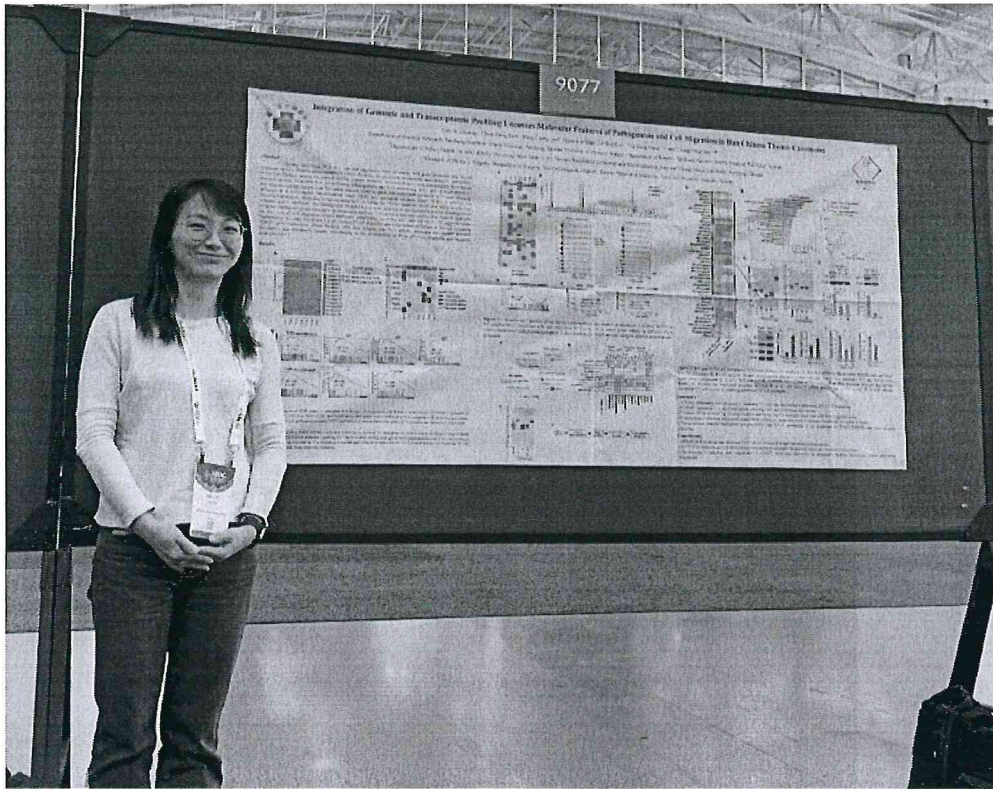
3. 深度學習與多體學整合應用

深度學習在適應性遺傳學的應用 DeepSweep tool 為基於 Transformer 架構的深度學習模型，透過六種族群歷史模型進行百萬次模擬訓練，用以辨識人類基因組中自然選擇下的因果變異。模型在測試中表現優於傳統統計方法，並建立了目前最大規模的「適應性變異目錄」。進一步整合 GWAS 與 eQTL 分析後，顯示這些位點與自體免疫、代謝及心血管疾病表型高度相關，為疾病機制研究提供新方向。PopLine 架構結合微調後的 BERT 篩選模型與 Llama 3 (70B) 大型語言模型，用以自動化萃取文獻中的基因變異與致病性證據。AI 與多體學整合的核心價值在於突破資料複雜度瓶頸、加速因果推論，並推動基因體研究邁向臨床可驗證階段。

4. 自行發表與交流

我於 2025 年 10 月 17 日 poster session 中展示研究成果〈Integration of Genomic and Transcriptomic Profiling Uncovers Molecular Features of Pathogenesis and Cell Migration in Han Chinese Thymic Carcinoma〉。本研究首次針對台灣胸腺癌患者進行全基因組與轉錄體分析，發現該疾病主要由同源重組修復和核苷酸切除修復缺陷所驅動，並伴隨反覆出現的 KIT V559A 突變，可能預測標靶抑制劑的治療反應。我們的研究結果顯示第六號染色體缺失和腫瘤抑制基因表達下降可作為預後標記，並發現 KIT-IGF1R-PDGFA 軸的活化與細胞遷移增強及腫瘤侵襲性相

關，為亞洲族群胸腺癌的精準治療提供新的標靶與生物標記。



圖一、ASHG 會場與 poster 合影



圖二、ASHG 會場與 TPMI Nature paper 第一作者，中研院統計所所長楊欣洲教授(左四)

合影。

(二) Vanderbilt University Medical Center 參訪

1. 行程概覽

本次於 2025 年 10 月 20 至 21 日參訪范德堡大學醫學中心，全程由范德堡大學醫學中心生物統計系主任石瑜教授接待，參訪內容包含 NashBio、BioVU、VANTAGE 及 VCLIC 四個單位。

在 10 月 20 日晚間於 Maggiano's 餐廳與生統系及當地華人學者餐敘，深入了解范德堡如何透用人體生物資料庫之檢體與資料進行研究與商業。



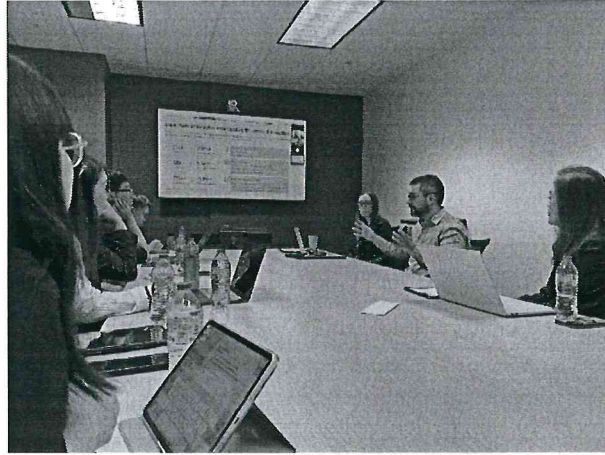
圖三、與 VUMC 石瑜教授(中)餐敘。



圖四、圖五 石瑜教授分享 VUMC 如何執行大型基因體研究計畫

2. NashBio 會談

NashBio 作為范德堡對外轉譯合作平台，專注將臨床與基因體資料轉化為研究與商業應用，其營運模式結合醫學中心與產業夥伴建立可追蹤的樣本數據鏈。執行長 Leeland Ekstrom 博士表達對亞洲族群全基因定序資料的高度興趣，特別強調在分析 pipeline 層面建立一致性以促進資料共享與統合分析。雙方討論未來可由中榮派遣生物資訊研究員前往學習其分析流程，以達成數據互通。



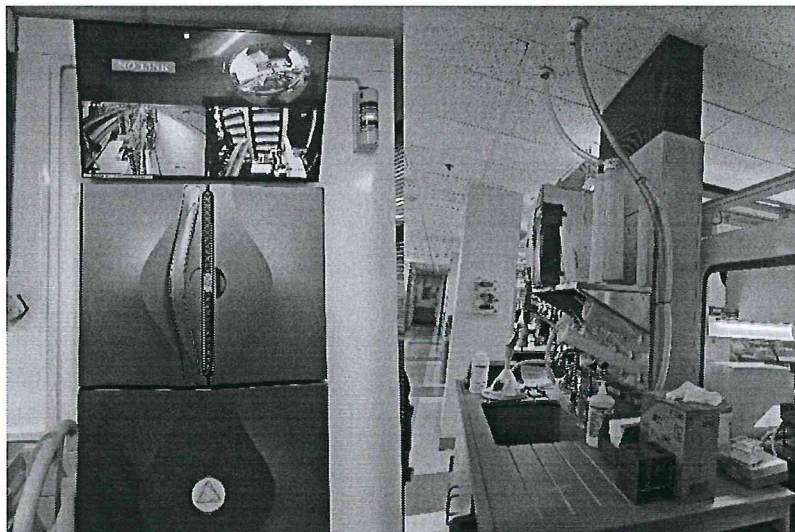
圖六、與 NashBio team 討論未來合作

3. BioVU 會談

BioVU 是全球第一個以「去識別化 DNA 與 EHR 連結」為核心的生物資料庫。會中 Melissa Basford 主任與 Brandy Mapes 副主任介紹其運作流程、IRB 架構與資料取用制度。由於美國倫理規範限制，BioVU 不得將基因結果回饋給受試者，也不得重新聯絡參與者。這與中榮 TPMI 模式形成鮮明對比——我們已成功寄發超過 8 萬份個人基因結果報告，展現更具臨床導向與公共衛生影響的模式。

4. VANTAGE 訪問

VANTAGE (Vanderbilt Technologies for Advanced Genomics) 為其核心定序中心，具備 Illumina、PacBio 等平台，採高標準品質控制與自動化數據管理流程。中心強調樣本從抽取到結果的全程可追溯性，並結合生物統計團隊進行實驗設計優化。此機制對中榮 Nanopore 平台建立同等層級的品質追蹤體系具極大參考價值。



圖七和圖八、VANTAGE 實驗室檢體由自動化手臂取代和解決天花板水管引流至水槽。

5. AI 與臨床應用會議

下午於范德堡大學醫學中心的 VCLIC(Vanderbilt Clinical Informatics Center)與 AI Technology Committee 會面，由 Adam Wright 教授介紹其 AI 治理框架。范德堡的 AI 策略分為經典預測建模和生成式 AI 兩大類。在臨床預測模型方面，已將多項模型嵌入電子病歷系統，包括鴉片類藥物過量風險預測模型，用於識別高風險患者並增加納洛酮處方量；產後出血風險評估模型，在產科儀表板上顯示風險等級以輔助醫師制定早期干預措施；以及 ANA 轉診優先順序模型，根據患者的 ANA 異常結果及其他因素對風濕病科轉診清單進行優先排序。在生成式 AI 方面，范德堡正在開發協助患者透過病患門戶網站發送訊息給醫生時提供更完整且有組織的臨床資訊，以減少醫患之間的來回溝通。

三、心得

此次參加 ASHG 2025 年會與范德堡大學參訪，深刻體認全球基因體學正由「資料產生」轉向「臨床實踐與驗證」的新階段。會議聚焦於長讀定序揭示結構變異與重複序列的臨床意義，以及 AI 與多體學整合在疾病機制與知識生成上的應用。DeepSweep 與 PopLine 分別展示深度學習與大型語言模型於變異解析與致病性推論的突破，顯示 AI 已從輔助工具轉型為知識驅動引擎。Vanderbilt 參訪則展示完整的從生物資料庫、臨床數據、AI 模型驗證。其 NashBio 商業化機制、BioVU 去識別化資料運作，以及 VANTAGE 自動化品質控制，為臨床轉譯與資料治理提供具體參考。整體而言，此行強化了中榮在 WGS 與 AI 臨床應用上的戰略定位，並確認以 TPMI 模式建立亞洲華人代表性資料庫的必要性與可行性。

四、建議事項

- (一) 基因體資料合作分析計畫:待明年完成一萬人全基因體資料收集後，將與中央研究院建立合作機制，共同進行深度分析，以提升資料解讀的品質與應用價值。
- (二) 人才培育與技術移轉計畫:建議建立常態性培訓機制，定期選派生物資訊分析人員赴范德堡大學醫學中心進修，學習最近的基因體分析 pipeline 的建置與運作流程，以提升本院生資團隊的技術能力並建立標準化分析流程。
- (三) 資料應用商業模式建置:參考 NashBio 結合醫學中心與產業夥伴的營運架構，建立中榮基因體資料的轉譯應用平台，擴大資料在學術研究與產業應用的範疇，提升資料使用效益並建立可持續發展的合作模式。
- (四) 實驗室硬體問題改善方案:針對研究大樓五樓實驗室天花板漏水問題，建議採用范德堡實驗室的工程解決方案，在天花板設置水管系統直接引流至水槽，以根本解決漏水造成的設備損壞與實驗干擾問題。