

出國報告（出國類別：進修）

美國遺傳醫學會 American Society of Human  
Genetics 年會、國家衛生研究院 National  
Institute of Health、賓州大學 University of  
Pennsylvania 參訪心得報告

服務機關：臺中榮民總醫院  
姓名職稱：陳一銘 科主任  
派赴國家/地區：美國/華盛頓  
出國期間：2023/10/30-2023/11/11  
報告日期：2023/11/20

美國遺傳醫學會 American Society of Human Genetics 年會、國家衛生研究院  
National Institute of Health、賓州大學 University of Pennsylvania 參訪心得報告

目次

摘要	6
目的	7
過程	8
心得	13
建議	14

## 摘要

2023 年 10 月我參加美國遺傳醫學會年會，除了壁報發表” Interplay between Polygenic Risk Score and Solar Radiation Exposure: Implication for Systemic Lupus ， Erythematosus Onset and Pathogenesis” ，也看到世界頂尖研究機構在精準醫學最新的進展，包括藥物基因體學、生物資料庫研究 (All of US, UK biobank、Million Veterans Program、23 & Me)、各種不同 platform (single cell sequencing、spatial transcriptomics、proteomics)，也有機會跟臺灣參加會議學者深談未來合作。在 NIH 參訪 Adult & Pediatric Recreation Center、NIA CARD 實驗室、Single cell core lab，在 U Penn 參訪發明 Moderna 疫苗的 RNA innovation center、Center for Personalized Diagnostics 臨床定序實驗室以及費城兒童醫院的 Grant Laboratory，深感美國頂尖機構研究資源投入資源之多，反思本院精準研究，應能多增加生物資訊分析研究人員、深化分子機轉研究、落實精準醫學多團隊討論會，方可提昇本院臨床研究量能。

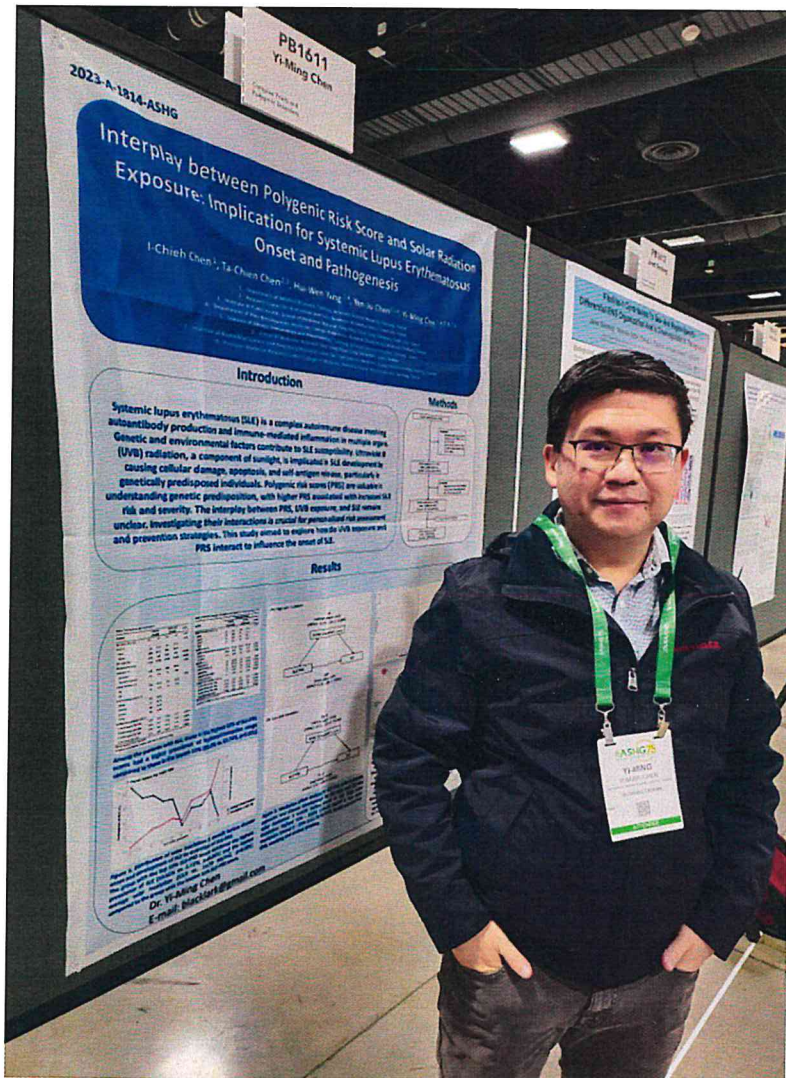
## 目的

2023 年 10 月，本人參加了在美國舉辦的遺傳醫學會年會，並就「Polygenic Risk Score 和太陽輻射暴露對於紅斑性狼瘡發病和病理機制影響」進行壁報發表。此次訪問的主要目的是多方面的：首先，分享我們團隊在遺傳疾病研究方面的最新成果；其次，學習國際頂尖研究機構在精準醫學領域的先進技術和研究方法，特別是在單細胞 RNA 測序（single cell RNA sequencing）、空間轉錄組學（spatial transcriptomics）、基因組關聯研究後分析（post-GWAS analysis）等方面；再者，探索在分子腫瘤委員會（molecular tumor board）和精準醫學討論委員會（precision medicine discussion board）中，如何有效整合這些技術與數據，以促進疾病的精準診斷和個性化治療。

本次參訪同時旨在拓展與國際研究界的合作機會，特別是在精準醫學和遺傳疾病研究領域。通過與國際同行的深入交流和學術討論，本人期望加深對當前精準醫學領域的全球趨勢和挑戰的理解，從而為我們未來的研究方向和策略提供有價值的洞見。

## 過程

在 2023 年美國遺傳醫學年會上，我們的團隊展示了一項創新研究，探討了多基因風險評分（Polygenic Risk Score, PRS）與太陽輻射暴露之間的相互作用，及其對系統性紅斑狼瘡（Systemic Lupus Erythematosus, SLE）發病和病理機制的影響。此研究結果引起了國際學術界的廣泛關注，特別是在精準醫學和環境因素對自體免疫疾病影響的研究領域。



我們的研究發現，SLE 患者中，SLE-PRS 評分最高的 10% 群體，相較於評分最低的 10% 群體，有更高的經氯喹使用比例（89.0% 對比 69.74%， $p < 0.001$ ）。此外，SLE-PRS 評分最高的 10% 群體，展現出 SLE 的最高患病率（10.61% 對比 2.11%， $p < 0.001$ ），以及相較於評分最低的 10% 群體更低的平均太陽輻射量（13.9 對比 14.79  $\text{MJ}/\text{m}^2$ ， $p < 0.001$ ）。這顯示了 PRS 和太陽輻射暴露在 SLE 發病中的重要交互作用。

進一步的分析指出，隨著 PRS 的增加，導致 SLE 發病所需的太陽輻射閾值降低。在高太陽輻射暴露群體中，SLE PRS 解釋了全部的疾病發病風險，而在低

輻射暴露群體中，則只解釋了約 70% 的風險。這一發現為 SLE 的個體化預防策略提供了重要的視角，也為理解 SLE 的發病機制提供了新的線索。

通過此次研究，我們不僅揭示了太陽輻射暴露和多基因風險評分對 SLE 發展的潛在影響，更重要的是，為制定個性化的預防策略提供了重要的參考。國際學者對我們的研究成果表現出濃厚的興趣，這不僅肯定了我們的研究工作，也為未來的國際合作和學術交流鋪平了道路。

口頭報告中，一項研究引起了我的極大興趣，該研究發現了藥物代謝酶基因 CYP2A6 的活性與抽煙者肺癌風險之間的潛在聯繫，這一發現對於精準醫學領域來說是一個重大突破。研究者運用了 UK Biobank 的數據，通過孟德爾隨機分派方法（Mendelian Randomization），分析了藥物代謝基因 CYP2A6 對於尼古丁代謝速率以及隨後的肺癌發生率的影響。

CYP2A6 的一個主要功能是尼古丁的代謝，而研究發現，CYP2A6 的快速代謝者因為能夠更迅速地處理尼古丁，因此需要吸入更多的煙草才能達到相同的效果，這增加了他們對吸煙成癮的風險，並可能提高了他們患肺癌的風險。這一發現不僅對於理解吸煙如何導致癌症有深遠的意義，同時也對於癌症預防和治療策略的制定提供了新的方向。

從臨床研究的角度來看，這項研究強調了在進行機器學習（ML）分析時考慮個體基因型的重要性。例如，在開發識別肺癌風險的預測模型時，CYP2A6 基因的活性可能是一個重要的生物標誌物。此外，這項研究也提醒我們，在開發針對吸煙行為的干預措施時，應該考慮到個體的遺傳差異。

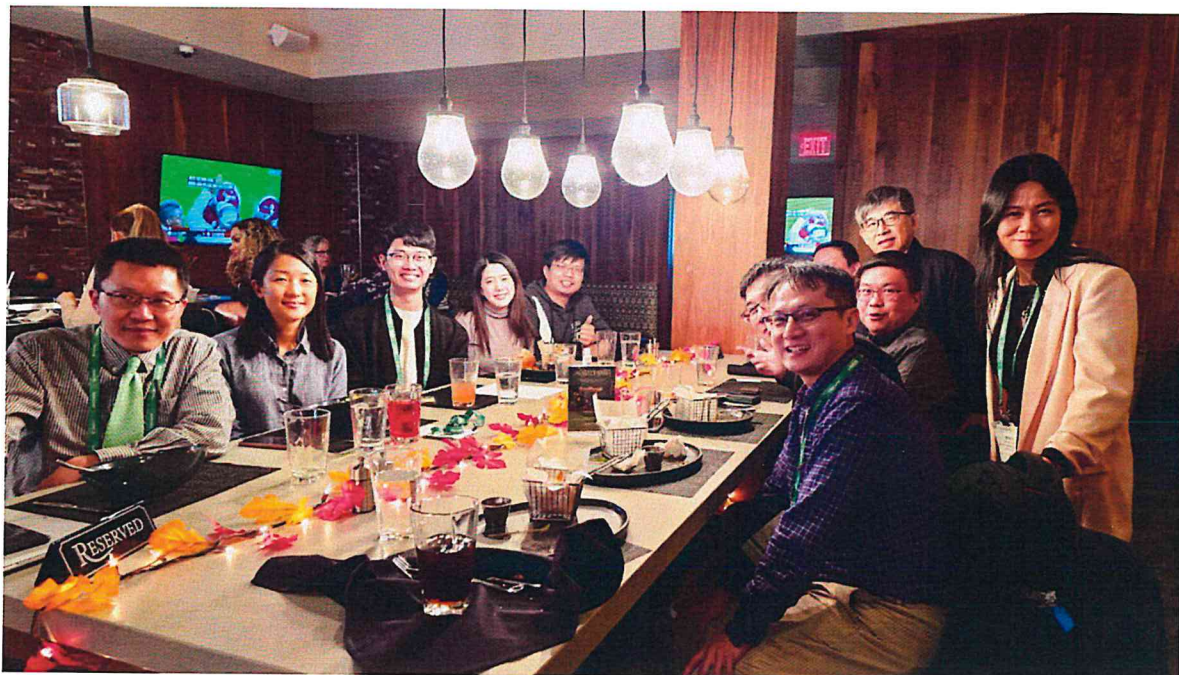
這項研究的意義不僅在於其對於科學的貢獻，更在於其對於人類健康的潛在影響。作為一名臨床研究者，我們可以從這樣的研究中吸取教訓，將遺傳學與臨床實踐更緊密地結合起來，這不僅能幫助我們更好地了解疾病的發生機制，還能夠為患者提供更個性化的預防和治療方案。這也是精準醫學未來發展的一個重要方向。

在年會期間，我深入了解了國際上在精準醫學領域的最新進展。會議涵蓋了多個重要主題，包括大型生物資料庫研究（例如 All of US, UK Biobank、Genomic England, Million Veterans Program、23 & Me）以及創新的研究平台，如單細胞測序、空間轉錄組學和蛋白質組學等。這些領域的最新發展不僅拓寬了我的視野，也為我們未來的研究方向提供了寶貴的參考。

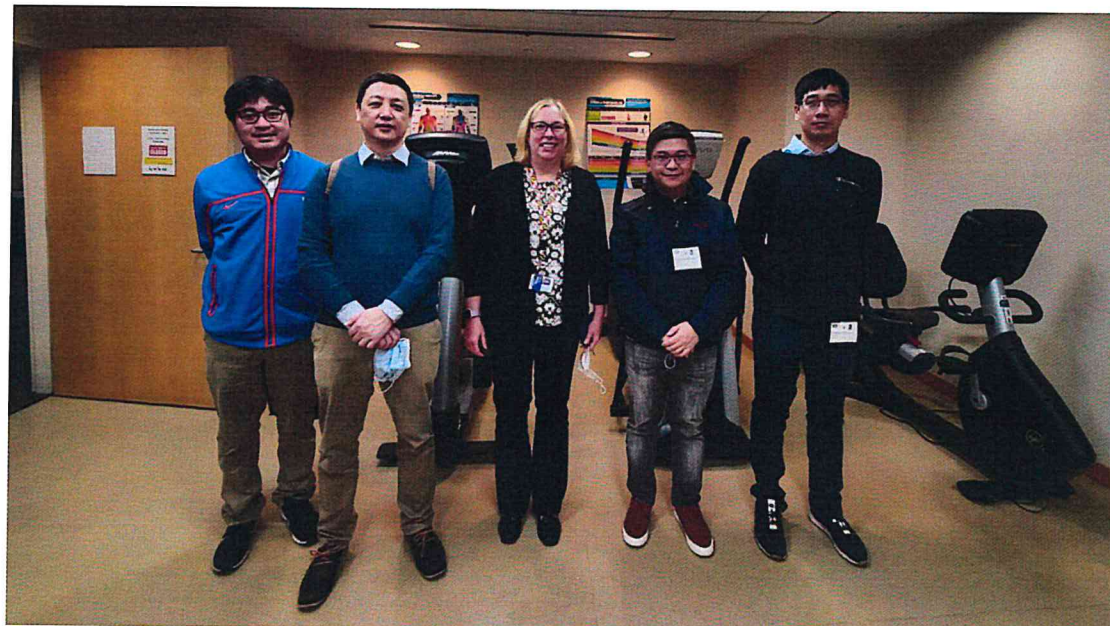
其中美國百萬榮民計畫 (Million Veterans Program, MVP) 則是退伍軍人健康管理局下的一項全國性研究計畫，旨在研究基因、生活方式以及軍事經歷和暴露如何影響健康和疾病。自 2011 年啟動以來，已有超過 960,000 名退伍軍人加入了這一全球最大的基因與健康研究計畫之一，MVP 報告者提到他們正在進行家族性高膽固醇血症帶因者召回研究計畫，跟我們正在進行的其中一項研究雷同，我們也從他們的 protocol 學到 major outcome 設定的技巧。

除了會議本身，與來自台灣的學者進行的深度交流也是此行的重要部分。我們討論了當前精準醫學的挑戰與機遇，並探討了未來合作的多種可能性，這對於

加強學術交流和合作具有重要意義。會議期間我們就跟台灣學者約好 2024 年要在中榮精準研討會見。



在參訪 NIH 期間，我們參觀了成人與小兒休閒治療中心、NIA CARD 實驗室及單細胞核心實驗室，這些實驗室的設施和研究項目展示了 NIH 在生物醫學研究領域的領先地位。令人驚訝的是, NIH building 10 居然有 15 位 recreation therapists. 接待我們的 recreation therapist 提到美國有娛樂治療 undergraduate degree，也展示他們如何使用 AR/VR, mediation therapy, comforting animal 幫忙長期住院的小病童改善身心狀況。





CARD 實驗室是 NIA 專門研究 Alzheimer disease & Parkinson disease 的新實驗室，中間以採光走道分開，一邊是 wet lab bench，另一邊是資料分析 team，實驗室裡有各種重型裝備，confocal microscope 就有 4 台、nanopore 有 3 台、mass spectrometry 也有 4 台，走廊兩側有小會議室，採光明亮，門口設有平板電腦顯示目前正在進行的會議名稱與可提供預約使用時段，走廊盡頭是大會議室，參訪時正進行國際視訊會議，CARD 實驗室的硬體備置可以提供本院興建科技大樓之重要參考。

在賓夕法尼亞大學，我們參觀了 2023 年諾貝爾獎得主 Drew Weissman，發明 Moderna 疫苗的 RNA 創新中心，個人化診斷中心的臨床定序實驗室，以及費城兒童醫院的 Grant 實驗室。這些參訪不僅讓我們見識到了美國頂尖研究機構的豐富資源，也為我們提供了寶貴的學習機會。





接待我們是 Dr. Drew Weissman 實驗室裡來自台灣的潘博士，在台灣是謝世良老師的博士班指導學生，來美後已經在 Weissman's lab 工作 5 年，Dr. Weissman 手上擁有多個 RNA 合成與穩定的專利技術，實驗室經費多數來自生技藥廠，應該是基礎研究落地運用商轉最佳典範。



在 U Penn 的 Center for Personalized Diagnostics 接待我們的是 Dr. Jennifer J.D. Morrissette，她親切地展示他們中心實驗室自行開發的 LIS 系統，結合前端 sample control、QC、二級與三級分析、後端 knowledge database 與發報告系統，Dr. Jennifer 提到 U Penn CPD 已經設立十年，每一個發報告的 genetic variants 都經過他們 hand by hand curation，我們也請教本院實驗室遇到定序儀升級問題，她推薦我們 Illumina Novaseq 6000 系統，也分享賓州大學多團隊分子腫瘤精準討論會的進行方式。

## 心得

這次參加 ASHG 與機構訪問給我留下了深刻的印象。美國頂尖研究機構在精準醫學領域的研究深度和廣度，特別是在生物資訊分析、分子機制研究以及跨學科合作方面，都展現了其領先的研究水平。ASHG 年會裡被選為口頭報告的 researcher，很多都是博士班學生，但他們 research work 的深度、廣度、innovation 都令我驚豔，反觀臺灣，在大型基因體研究還需要政府大力支持，增加 whole genome sequences 的資料，TPMI 有很好的起步，但 SNP array genotyping 的時代已經過去，全世界都飛快擁抱 WGS，AZ & GSK 藥廠投資大量資源在這些基因庫中找尋 druggable target，香港都已經做了 2 萬個 WGS 定序，臺灣應該要奮起直追才行。

以賓州大學為例，光在醫學院(School of Medicine)的病檢部(Department of Pathology and Laboratory Medicine)就有超過 200 位 PI，每個 PI 下面都還有 young faculty, post-doc & research assistant，更不用提其它部科，想到 Philadelphia chromosome, CARD-T, mRNA 這些人類偉大的發明都在賓州大學，個人覺得比起實驗室硬體，人才培育猶為重要，這些經驗和知識對於我們在台灣進行精準醫學研究具有重要的參考價值。

透過這次的學習和交流，我們不僅了解了國際上精準醫學的最新進展，也對自身在相關領域的研究工作有了更深的思考。這次經驗將有助於我們未來研究方向的確立和研究質量的提升。