

出國報告（出國類別：考察）

智慧醫療與精準醫學

服務機關：臺中榮民總醫院

姓名職稱：蕭自宏副研究員

姓名職稱：林敬恒副研究員

姓名職稱：陳一銘醫師

派赴國家/地區：美國賓州/北卡羅萊納州/加州/聖地牙哥

出國期間：108年5月12日至108年5月25日

報告日期：108年6月25日

目次

摘要	
目的	
過程	
心得	
建議	
附錄	

摘要

將精準醫療導入人工智慧，透過機器學習或統計學習，建立一套精準模型，來解析疾病與三大構面「基因遺傳」「生活型態」與「環境」的關係，進而建置龐大而多元的資料庫，一直是我們努力的目標。並利用精準醫學所創建的研究資源，針對醫療處置、榮民照護、與台灣人民健康等三個面向，來厚實臺中榮總精準醫學之研究資源，打造屬於中榮特色的精準醫學研究。本次規劃參訪國外知名大學與機構，學習如何運用疾病患者的個人基因資料，透過研究不同族群與體質的基因資訊，探討致病基因，找出醫治的新藥，為不同病患量身打造個人化治療方法，進而達到“精準預防、精準預測、精準治療”之精準醫療，體現個人化醫療之目標，將為未來醫療研究的重要發展方向。

一、目的

本次參訪將專注於國外機構如何運用電子病歷及臨床資訊，擴大收集臨床檢體，並結合尖端生物資訊研究，強化其精準醫療之研究資源。進一步地，並針對其精準醫學研究專案，包含疾病發展、治療療效與藥物不良反應等計畫進行學習。

二、過程與心得

到達 Duke university 的當天下午，我們跟 Center for Applied Genomics & Precision Medicine 的 Director, Prof. Geof Ginsburg 會談，Geof 是一位很有遠見的基因遺傳專家，同時也是一位心臟科醫師，我們把中榮打算執行的 100KPM 計畫向他請益之後，他馬上建議我們在及臨床報告時，應該要參考 American College of Medical Genetics (ACMG) 的指引(Table 1)，針對 Pathogenic & Likely pathogenic variants 來提供報告(Table 2)。另外，應該針對 ACMG 提出的 59 個基因(ACMG 59, Table 3)，選擇符合台灣常見疾病來做為開始臨床報告的方向。Geof 提到，根據統計，一般的 exome or genome sequencing 裡面，可以找到 actionable variants 大約只有 1.5%，他也提到 family history 與 electric medical records 結合，加上 image omics，可以創造非常 powerful 的 digital health platform。

Table 1. Evidence framework

	Benign			Pathogenic		
	Strong	Supporting	Supporting	Moderate	Strong	Very strong
Population data	MAF is too high for disorder BA1/BS1 OR observation in controls inconsistent with disease penetrance BS2			Absent in population databases PM2	Prevalence in affecteds statistically increased over controls PS4	
Computational and predictive data		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product BP4 Missense in gene where only truncating cause disease BP1 Silent variant with non predicted splice impact BP7 In-frame indels in repeat w/out known function BP3	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product PP3	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before PM5 Protein length changing variant PM4	Same amino acid change as an established pathogenic variant PS1	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease PVS1
Functional data	Well-established functional studies show no deleterious effect BS3		Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common PP2	Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation PM1	Well-established functional studies show a deleterious effect PS3	
Segregation data	Nonsegregation with disease BS4		Cosegregation with disease in multiple affected family members PP1	Increased segregation data →		
De novo data				De novo (without paternity & maternity confirmed) PM6	De novo (paternity and maternity confirmed) PS2	
Allelic data		Observed in <i>trans</i> with a dominant variant BP2 Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant BP2		For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant PM3		
Other database		Reputable source w/out shared data = benign BP6	Reputable source = pathogenic PP5			
Other data		Found in case with an alternate cause BP5	Patient's phenotype or FH highly specific for gene PP4			

Table 2. Rules for combining criteria to classify sequence variants

Pathogenic	<ul style="list-style-type: none"> (i) 1 Very strong (PVS1) <i>AND</i> <ul style="list-style-type: none"> (a) ≥ 1 Strong (PS1–PS4) <i>OR</i> (b) ≥ 2 Moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (c) 1 Moderate (PM1–PM6) and 1 supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (d) ≥ 2 Supporting (PP1–PP5) (ii) ≥ 2 Strong (PS1–PS4) <i>OR</i> (iii) 1 Strong (PS1–PS4) <i>AND</i> <ul style="list-style-type: none"> (a) ≥ 3 Moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (b) 2 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> ≥ 2 Supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (c) 1 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> ≥ 4 supporting (PP1–PP5)
Likely pathogenic	<ul style="list-style-type: none"> (i) 1 Very strong (PVS1) <i>AND</i> 1 moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (ii) 1 Strong (PS1–PS4) <i>AND</i> 1–2 moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (iii) 1 Strong (PS1–PS4) <i>AND</i> ≥ 2 supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (iv) ≥ 3 Moderate (PM1–PM6) <i>OR</i> (v) 2 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> ≥ 2 supporting (PP1–PP5) <i>OR</i> (vi) 1 Moderate (PM1–PM6) <i>AND</i> ≥ 4 supporting (PP1–PP5)
Benign	<ul style="list-style-type: none"> (i) 1 Stand-alone (BA1) <i>OR</i> (ii) ≥ 2 Strong (BS1–BS4)
Likely benign	<ul style="list-style-type: none"> (i) 1 Strong (BS1–BS4) and 1 supporting (BP1–BP7) <i>OR</i> (ii) ≥ 2 Supporting (BP1–BP7)
Uncertain significance	<ul style="list-style-type: none"> (i) Other criteria shown above are not met <i>OR</i> (ii) the criteria for benign and pathogenic are contradictory

Table 3. ACMG 59 gene list.

Phenotype	MIM disorder	PMID Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM gene	Inheritance ^a	Variants to report ^b
Hereditary breast and ovarian cancer	604370 612555	20301425	Adult	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	113705 600185	AD	KP and EP
Li-Fraumeni syndrome	151623	20301488	Child/adult	<i>TP53</i>	191170	AD	KP and EP
Peutz-Jeghers syndrome	175200	20301443	Child/adult	<i>STK11</i>	602216	AD	KP and EP
Lynch syndrome	120435	20301390	Adult	<i>MLH1</i> <i>MSH2</i> <i>MSH6</i> <i>PMS2</i>	120436 609309 600678 600259	AD	KP and EP
Familial adenomatous polyposis	175100	20301519	Child/adult	<i>APC</i>	611731	AD	KP and EP
<i>MUTYH</i> -associated polyposis; adenomas, multiple colorectal, <i>FAP</i> type 2; colorectal adenomatous polyposis, autosomal recessive, with pilomatricomas	608456 132600	23035301	Adult	<i>MUTYH</i>	604933	AR ^c	KP and EP
Juvenile polyposis	174900	20301642	Child/adult	<i>BMPR1A</i> <i>SMAD4</i>	601299 600993	AD	KP and EP
Von Hippel-Lindau syndrome	193300	20301636	Child/adult	<i>VHL</i>	608537	AD	KP and EP
Multiple endocrine neoplasia type 1	131100	20301710	Child/adult	<i>MEN1</i>	613733	AD	KP and EP
Multiple endocrine neoplasia type 2	171400 162300	20301434	Child/adult	<i>RET</i>	164761	AD	KP
Familial medullary thyroid cancer ^d	1552401	20301434	Child/adult	<i>RET</i>	164761	AD	KP
<i>PTEN</i> hamartoma tumor syndrome	153480	20301661	Child/adult	<i>PTEN</i>	601728	AD	KP and EP
Retinoblastoma	180200	20301625	Child	<i>RB1</i>	614041	AD	KP and EP
Hereditary paraganglioma-pheochromocytoma syndrome	168000 (PGL1) 601650 (PGL2) 605373 (PGL3) 115310 (PGL4)	20301715	Child/adult	<i>SDHD</i> <i>SDHAF2</i> <i>SDHC</i> <i>SDHB</i>	602690 613019 602413 185470	AD	KP and EP KP KP and EP
Tuberous sclerosis complex	191100 613254	20301399	Child	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	605284 191092	AD	KP and EP
WT1-related Wilms tumor	194070	20301471	Child	<i>WT1</i>	607102	AD	KP and EP
Neurofibromatosis type 2	101100	20301380	Child/adult	<i>NF2</i>	607379	AD	KP and EP
Ehlers-Danlos syndrome, vascular type	130050	20301667	Child/adult	<i>COL3A1</i>	120180	AD	KP and EP
Marfan syndrome, Loays-Dietz syndromes, and familial thoracic aortic aneurysms and dissections	154700 609192 608967 610168 610380 613795 611788	20301510 20301312 20301299	Child/adult	<i>FBN1</i> <i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i> <i>SMAD3</i> <i>ACTA2</i> <i>MYH11</i>	134797 190181 190182 603109 102620 160745	AD	KP and EP
Hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy	115197 192600 601494 613690 115196 608751 612098 600858 301500 608758 115200	20301725	Child/adult	<i>MYBPC3</i> <i>MYH7</i> <i>TNNT2</i> <i>TNNI3</i> <i>TPM1</i> <i>MYL3</i> <i>ACTC1</i> <i>PRKAG2</i> <i>GLA</i> <i>MYL2</i> <i>LMNA</i>	600958 160760 191045 191044 191010 160790 102540 602743 300644 160781 150330	AD XL AD	KP and EP KP KP and EP KP KP and EP (hemi, het, hom) KP KP and EP
Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia	604772			<i>RYR2</i>	180902	AD	KP

Phenotype	MIM disorder	PMID Gene Reviews entry	Typical age of onset	Gene	MIM gene	Inheritance ^a	Variants to report ^b
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	609040 604400 610476 607450 610193	20301310	Child/adult	<i>PKP2</i> <i>DSP</i> <i>DSC2</i> <i>TMEM43</i> <i>DSG2</i>	602861 125647 125645 612048 125671	AD	KP and EP KP KP and EP
Romano-Ward long-QT syndrome types 1, 2, and 3, Brugada syndrome	192500 613688 603830 601144	20301308	Child/adult	<i>KCNQ1</i> <i>KCNH2</i> <i>SCN5A</i>	607542 152427 600163	AD	KP and EP
Familial hypercholesterolemia	143890 603776	No GeneReviews entry	Child/adult	<i>LDLR</i> <i>APOB</i> <i>PCSK9</i>	606945 107730 607786	SD SD AD	KP and EP KP
Wilson disease	277900	20301685	Child	<i>ATP7B</i>	606882	AR ^c	KP and EP
Ornithine transcarbamylase deficiency	311250	24006547	Newborn (male), child (female)	<i>OTC</i>	300461	XL	KP and EP (hemi, het, hom)
Malignant hyperthermia susceptibility	145600	20301325	Child/adult	<i>RYR1</i> <i>CACNA1S</i>	180901 114208	AD	KP

^aSome conditions that may demonstrate semidominant inheritance have been indicated as autosomal-dominant (AD) for the sake of simplicity. Others have been labeled as X-linked (XL). ^bKP: known pathogenic, sequence variation is previously reported and is a recognized cause of the disorder; EP: expected pathogenic, sequence variation is previously unreported and is of the type that is expected to cause the disorder. Note: The recommendation to not report expected pathogenic variants for some genes is due to the recognition that truncating variants, the primary type of expected pathogenic variants, are not an established cause of some diseases on the list. ^cWe recommend searching only for individuals with biallelic mutations.

然而因為中榮是使用中研院 SNP array 平台，所找到的 genetic variants 如果之後要運用在臨床診斷，至少需要經過 PCR test 的確認，他也提醒我們，受試者同意書內容如果讓病患知情同意醫院可以 contact for genetic report，病患應該要先瞭解 genetic information 可以帶來的好處與壞處；未來要跟 business company 合作時，在 inform consent 裡面是否要把對方公司寫入，re-contact for further clinical trials or business 的 policy 也需要考慮寫進去同意書裡面。當一個 proband 被 identify 出來時，我們接著應該做的是 cascade screening，在家族一等親當中做篩檢。Geof 也介紹了 Electronic Medical Records and Genomics (eMERGE) Network，希望我們可以花一些時間瞭解，後來才知道這個系統就是我們去年 10 月去參訪的 Vanderbilt University 建立與維護的研究平台。Geof 也建議我們要考慮院內醫護人員的教育訓練，包括 genetic counsellor 的 training program 與使用 Chatbot 來做為一線面對病患常見問題回應或是指引病患到正確的資料庫來找到答案。Prof. Geof 也提到 International 100K Cohort Consortium (IHCC)，台灣的中研院也有代表參加，我們回國可以再跟他們聯絡。

Duke University 的第二天，一整天七位 PI 跟我們輪流 meeting，我們知道 Duke University Hospital 的 NGS Core 有 6 位 Bioinformaticians，其中 5 位是 PhD，但 core lab 是位於 downtown 的另一個大樓，檢體每天從醫院傳送到市中心的 lab 進行分析定序；也和 Duke University 裡面的 Proteomics and Metabolomics Core 的 Assistant director 討論，瞭解現在新的蛋白質體分析，可以一個 sample 花 100~150USD，即可快速分析 100 多種 Proteomics and Metabolomics，新的技術

也可以使用 CPT tube 從 PBMC 裡面，分析細胞中的 Proteomics and Metabolomics，甚至在 tissue 裡也可以進行分析。下午和臨床腫瘤科醫師 David Hsu 討論，他提到在 Duke University Hospital 的腫瘤科，病患檢查的 standard 就是 whole genome/exomic sequencing，他們都是 outsourcing 給類似 foundation one 的外部公司定序，但他們會跟商業公司要求拿 raw data，回來院內之後，每一周召開 Molecular tumor board，裡面包括 pathologists, bioinformaticians, medical oncologists, surgeons, radiation oncologists and genetic consellers，針對每一個定序 case 進行討論，包括未來治療，除了 somatic mutation from tumor 之外，是否有意外發現的 germline mutation，要如何處理? 整合 institutional decision。

Duke University 的第三天我們到著名的 Y.T. and Alice Chen Pediatric Genetics and Genomics Research Center 參訪，Dr. Priya Kishnani 建議我們在發報告時不要忘了提及 GWAS chip 的 limitation，因為 GWAS 報告是相對風險，所以我們針對疾病的 background population 風險資訊，應該在基因報告中給予病患參考，也要準備好台灣的 genetic conseller training program，如果真的有需要，他們或許也可以協助。此外，我們跟 Undiagnosed disease network (UDN) 的 3 位 genetic conselor 討論，她們提出 Duke University UDN 是如何運作，他們定序之後的 diagnostic yield 大約在 20~40%，們他們會把病患的 phenotype 以及 sequencing data 上傳到 GeneMatcher 網站，可以連結對同一個基因有興趣的臨床工作者與病患家屬；他們的 NGS report 會包括 3 個部份: actionable variants / pathogenic variants / others；有 secondary findings 與 carrier findings；她們也分享 Prof. Matt Might

建立 Hugh Kaul Personalized Medicine Institute at the University of Alabama Birmingham 的過程，以及他們如何 social media 以及網路如何連結世界各地罕見未診斷疾病的家長與醫護人員。我們也才瞭解，genetic counselor 需要深厚的遺傳學、生物資訊及分子生物學的背景，可以獨立分析定序資料、發現錯誤並修正報告，甚至擔任第一作者撰寫 SCI 論文。

UCSF 加州大學舊金山分校

UCSF 加州大學舊金山分校是加州大學裡只專注健康和生命科學的分校。牙醫學院、醫學院、護理學院、藥學院和研究生院在健康和生命科學領域均位居全美最負盛名的行列。UCSF 醫學院的醫學研究 (research) 和基層醫療 (primary care) 均位居全美第 3 位。

至 UCSF 訪問是由中研院生醫所郭所長所安排，其也一同參與我們的參訪與討論行程。首先由郭所長主持研究討論會，由 Dr. Jessica Van Ziffle (Director of the Clinical Sequencing Lab) 介紹 Clinical Genomics Lab，並由本院蕭博士進行本院計劃簡介，相互討論後由 Dr. Neil Risch (Director of the Institute for Human Genetics) 介紹 human genetics 計劃，及 Dr. Aleks Rajkovicru 介紹 Genomic medicine at UCSF。期間討論更確立本院預定與中研院進行的基因體定序計劃及將基因資訊回饋給民眾之計劃，需要再次使用更精準的實驗確定結果後再給於民眾，並且需要有後續的配套，尤以基因諮詢及基因門診最為重要，否則會引起不必要之恐慌。之後，我們由 Dr. Jessica Van Ziffle 帶我們參觀了實驗室。而其中最重要

的部分，是 UCSF 的實驗室已經通過認證，我們可學習如何在本院建立認證實驗室。例如，實驗室的區隔是很重要的一環，原本預定在研究大樓 5 樓實驗室做隔間，需耗費許多物力與時間，我們學到只要將要認證區域及機器標示清楚，即可符合標準，回來之後我們已重新規劃認證區域，此可節省醫院許多成本。



Kaiser Permanente

Kaiser Permanente 總部位於美國加州的奧克蘭市，是美國最大的健康維護組織（HMO），目前已有 70 多年的歷史。從成立初期只有 26 名醫生、201 名雇員成長為擁有 2 萬名簽約醫生、20 萬名雇員，有約 30% 的美國人參保，凱撒醫療的經營理念是為客戶提供高質量、可負擔的醫療服務並提高客戶的健康水平，以及提高社區整體健康水平。凱撒醫療商業模式的核心特點是其保險、醫療一體化的組織架構與按人頭付費的制度。在保險公司、醫院、醫生集團三位一體的封閉體系內，凱撒醫療實現了自負盈虧的高效運營，並通過預付費制度為醫療機構提供了成本控制的動機。(原文網址：<https://kknews.cc/tech/x3q5zzg.html>)

由郭所長所介紹，我們得以參訪該機構，因為我們此行的目的之一，是希望在醫療體系中納入基因資訊以提高診斷與治療的效率與準確性，也就是我們

所提的精準醫療。首先，我們參觀位於加州柏克萊的檢體銀行實驗室，其應用了多數的自動化機器來處理檢體，包含檢體自動倉儲系統，也就是在出入庫時皆使用機器人手臂來存放及提取檢體，不至於產生人工之誤差。而各項檢體處理過程則有系統化之人因工程來降低錯誤率。本院正在進行之 10 萬檢體計劃，正需相關系統的協助，我們會依著參訪所聞規劃適合本院之系統。



(DNA 自動儲存設備)

而另一個行程則是與其研究部主任 Cathy Schaefer 及 Neil Risch 教授進行研究計畫討論，包括 RPGEH 及 GERA 計劃，針對主要發現與研究結果進行討論，並討論此行重點之一，如何將基因資訊給參與者，及應用至臨床。經過討論，在 Kaiser 研究機構內已經可以合併基因資訊及臨床資料進行研究，我們也討論了幾個案例，而將基因資訊推至臨床的部分，因為會記錄於病歷資料而有可能會導致保險及其他個資問題，需更加詳細的計畫。而本院想要做的部分也應有更完整之規劃，避免後續效應產生。

最後一個行程是到聖地牙哥參訪 illumina。



三、建議

這次造訪美國知名大學及研究機構，收獲頗多，本院之精準醫學發展至目前慢慢開始進入臨床的階段，在臨床報告的格式及內容需更加周詳的考慮與計畫，未來進一步運用于臨床診斷上要有更加完善的整合，並且必須將風險評估納入其中。

在基因資訊及臨床資料的整併方面，如何將基因資訊回饋給民眾需要更縝密的思考，利用更精準的實驗及有效率的基因定序分析結果，並配合基因諮詢及基因門診來落實精準醫療的目的。