

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期中進度報告

研究原脂蛋白基因型態對高脂血症病人藥物治療的關連

(2/3)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC92-2314-B-002-215-

執行期間：92年08月01日至93年07月31日

執行單位：國立臺灣大學醫學院內科

計畫主持人：陳明豐

計畫參與人員：李源德，許秀卿

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 93 年 5 月 13 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫期中進度報告

研究原脂蛋白基因型態對高脂血症病人藥物治療的關連 (2/3) Studies of Apolipoprotein Genotyping on the Drug Treatment of Hyperlipidemic Patients (2/3)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC 92 - 2314 - B - 002 - 215

執行期間：92 年 8 月 1 日至 93 年 7 月 31 日

計畫主持人：陳明豐

共同主持人：李源德、許秀卿

計畫參與人員：

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：國立台灣大學醫學院內科

中 華 民 國 九 十 三 年 五 月 十 七 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫執行報告

研究原脂蛋白基因型態對高脂血症病人藥物治療的關連 (2/3)

Studies of Apolipoprotein Genotyping on the Drug Treatment of Hyperlipidemic Patients

計劃編號：NSC 92-2314-B-002-215

執行期限：92年8月1日至93年7月31日

主持人：陳明豐 教授 執行機構及單位名稱：國立台灣大學醫學院內科

電子信箱：mfchen@ha.mc.ntu.edu.tw

一、緣由與目的

流行病學研究發現血脂異常和心臟血管疾病的發生密不可分。降低血脂肪濃度可以有效地延緩或減少粥狀硬化的生成，藉此能有效地控制和預防心臟血管疾病。心臟血管疾病為一多重因子造成的疾病，有一部份為可修飾的危險因子，例如經由飲食、運動或藥物治療等方式促使血脂肪的改善和降低濃度，然而有一部份卻是無法改變的危險因素，例如：年齡、性別以及遺傳基因背景等。同時不可改變的危險因子有些會影響到可改變危險因子的修飾作用，例如遺傳基因和血脂肪高低有關，遺傳基因和飲食藥物治療之成效有關。脂蛋白是一個大分子由脂質和蛋白所組成，在脂蛋白上的蛋白稱為原脂蛋白，人類的這些原脂蛋白具有基因變異性，而且已被證實有些突變會引發血脂異常為粥狀硬化形成之病因之一。本研究在分析國人之原脂蛋白基因型，並探討其特殊性，特別是和西方報告中的差異，亦分析基因型態與致高脂血的關連，並釐清原脂蛋白基因型可能對降血脂藥效的影響。

二、 初步結果

本研究已完成利用聚合酵素鏈反應(Polymerase Chain Reaction; PCR)、限制片段長度多形性(Restriction Fragment Length Polymorphism; RFLP)以及單股核酸結構多形性(Single Strand Conformation Polymorphism; SSCP)的方法，並分析完成 507 位包括高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症以及混合型的高脂血症病人之 apo A-I 基因上之上游 75 及下游 83 核甘突變；apo A-II 基因之 1170-2943 核甘區段及 2527-2943 核甘區段突變；apo A-IV 之 2163-2462 鎊除基因，1527-2345 區段突變，2285-2390 區段突變以及 apo C-III 基因第 3175 核甘序列和 3206 核甘序列突變。經初步統計分析得到在 apo C-III 基因之第 3175 和 3206 核甘突變位置之 Haplotype 在理論有十種，但在國人只有六種，同時在 3175 核甘之 C → G 的基因變異和血漿高三酸甘油酯的表現呈有意義正相連，而在 apo A-IV 之 1527-2345 區段的變異，在國人並沒有出現，在分析的 507 位皆是 AA 基因型，沒有如西方報告有 A → T 的突變，至於 apo A-I 基因上之上游 75 及下游 83 核甘的 G → A 或 Msp⁺ - 的突變頻率則與西方報告相近，不具統計差異，其他已分析的突變出現頻率在國人也無持異差別性。就目前已收集到的 507 位案例，已依序登錄個人及家族基本資料，並已完成病史的登錄並確認，旋即可進行統計分析基因型與病史的可能關連。就用藥紀錄分析，其中有 15 位案例有相當特別的情況，此等案例皆有高膽固醇血症，在給予 HMG CoA reductase inhibitor 治療時，其血漿膽固醇的下降相當有限，此種表現有別於一般的觀察，我們進一步分析此等案例已分析的基因型有無共同特徵，是和其他案例不一樣的，目前統計分析尚未具有意義的發現，然而再努力的

探求具意義的基因型，特別是和膽固醇代謝有關的原脂蛋白，例如 Apo B 則會對臨床藥物治療提供有效的辨別依據。

三、承續之研究工作

本研究使用基因型分析方法，是分子生物發展上重要的技術，隨著研究日新月異，目前對已知基因型態的分析已有所發展，必快速達成預期分析的目標，例如：SNP (Single Nucleotide Polymorphysin)技術發展是廣泛應用於後基因體時代的基因型分析技術。本研究將在未來一年使用 SNP 分析法，增加對原脂蛋白基因型的分析項目，如此則有助於本研究達成預期目標。