



自首次人類基因組定序以來，學習解讀基因組一直是科學家們的目標。

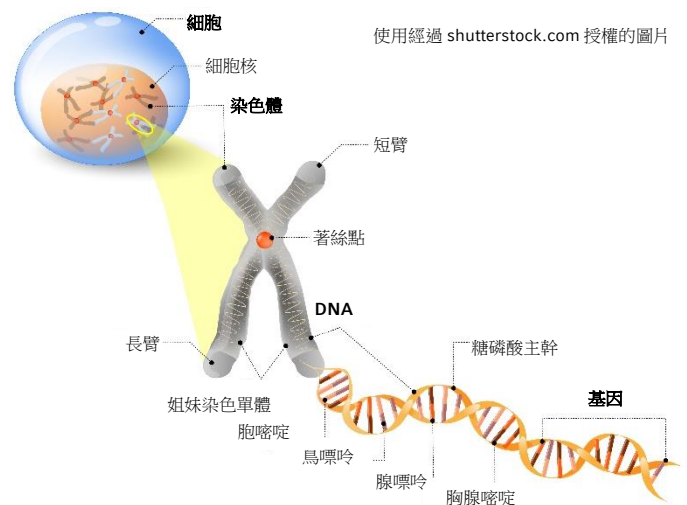
## 基因測試：它們全都相同嗎？

試想一下，通過觀察您自己的一個細胞核的內部您會看到些什麼。由脫氧核糖核酸（DNA）所組成的 23 對染色體的每一對都可以解開，形成共兩米長、包含超過三十億個鹼基對的長鏈<sup>1</sup>。然而，您期望從您的這些鹼基對序列中、或者從僅由百分之二構成您基因的 DNA 中了解些什麼呢？自從十五年前首次人類基因組定序以來，學習解讀基因組一直是科學家們的目標。雖然在這方面已取得重大進展，但這一領域仍處在相對初級的階段。

本文將討論基因測試可以揭露的內容、現有基因測試的多樣性以及作為保險核保員或真實受檢者在接觸這些基因測試的過程中可能遇到的誤區。

### 基因組研究

任意兩個人的基因組之間有百分之九十九點九是相同的，但這也意味著任意兩個人的 DNA 中會有大約三百萬個位點是不同的。每個基因編碼合成的蛋白質組成有機體的一個微小部分；來自大約兩萬個基因的編碼集合構成了人類。這有助於解釋為什麼人類個體之間如此相似卻又各具特質。但除了明顯的特徵（表型）外，我們應當如何比較彼此的相似性與差異性呢？在經過多次改進後，作為“參考基因組”基礎的首次人類基因組定序至今仍在使用<sup>2</sup>。在諸多的用途中，“參考基因組”的一個作用是使我們能夠觀察到人類的進化和發展，並用於研究人類遺傳變異和疾病。



DNA 分子的雙螺旋結構。基因是含有特定蛋白質編碼的 DNA 片段。

關於通過“表型優先”識別核鹼基變異的方法，有一種使用觀察和比較方面術語，相對簡單的表述方式。通過比較研究基因型與對照基因型，研究人員就可以開始識別與其正在研究表型組中的共有變異。進行這類“全基因體關聯分析”（GWAS）後，研究人員可以識別出那些單核苷酸多態性\*（SNPs）與表型相關、相關程度以及這種關聯是建立在單基因還是多基因水準上。GWAS 也並非沒有局限性，但它有助於視覺化研究人員是如何識別出表型的遺傳原因。

<sup>1</sup> See TOLEDO, C. & SALTSMAN, K., 2012

<sup>2</sup> See Genomics Education Programme, 2017

科技的進步大大降低了定序的成本，這使得眾多基因測試進入市場。實際上，截至二零一七年八月，已有超過七萬五千種不同的基因檢測可供消費者選擇<sup>3</sup>。測試範圍從診斷、疾病和疾病嚴重程度預測、藥物選擇與劑量測試、親代遺傳因子測試與新生兒篩查、血統測試，到“健康與保健”的相關篩查，甚至出現了號稱可為您量身甄選葡萄酒和伴侶的測試。

### 常見基因檢測分類的速查參考指南

**\*單核苷酸多態性 (SNP) 基因分型檢測：**SNP 是最常見的遺傳變異類型，在一個基因組中就會有數百萬個。當人的遺傳密碼上出現單個字母 (核苷酸) 的變異時，SNP 就出現了。基因分型陣列技術能夠研究個體可能攜帶的多個 SNP，並且通常是“直接面對消費者”(DTC) 這類基因檢測的基礎。基因變異的測量，特別是單鹼基對突變的測定，有助於確定多種疾病的病因以及患者對藥物的反應等。

**遺傳性惡性腫瘤基因檢測：**根據某些具有遺傳易感性的惡性腫瘤發生風險，對特定基因進行篩查。例如針對乳腺癌、卵巢癌、結直腸癌和前列腺癌的檢測。

**惡性腫瘤 (體細胞) 定序：**對腫瘤特有的 DNA 進行檢測，通常用於確定靶向治療。該技術能夠對引發腫瘤的基因突變進行高精准的分析。

**全基因組定序：**基於預防醫學與精確醫學的目的，對人類所有基因組進行定序，包括蛋白質編碼區和非編碼區(可能參與基因調控)。

**全外顯子組定序：**對基因組的所有蛋白質編碼區域進行檢測，以識別可能改變蛋白質結構從而改變蛋白質功能的遺傳變異。

**藥物基因組學檢測：**研究個體的基因構成如何影響他/她對藥物的反應。

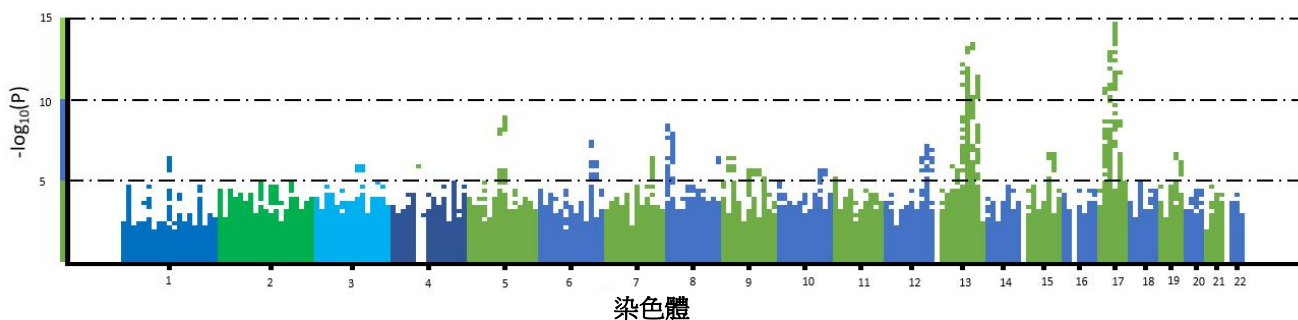
**營養基因組學/“健康與保健”檢測：**研究食物成分對基因表達的影響，以及在獨特基因組基礎上個體對營養素的反應。

**表觀遺傳學檢測：**研究調控基因表達，但並不改變個體遺傳編碼的生物學機制。

市場上的大多數基因檢測都可以歸類到上述分類中。許多人需要醫生的醫囑才進行基因檢測，但有越來越多的供應商直接面對消費者 (DTC) 提供檢測服務。由於諮詢、隱私和持續護理等原因，這個過程也引發了一些爭議<sup>4</sup>。

儘管存在監管約束，這類情形顯然相當複雜。作為保險公司，應當如何評估這些檢測的結果？與任何其他檢查項目一樣，我們需要確保檢測結果可靠並且可被重複。這取決於以下三個標準：分析有效性、臨床有效性和臨床實用性。換言之，如果將同一樣本送到三個不同的實驗室，是否可以得到相同的結果？這一結果是否具備預後價值與可執行性？

GWAS 圖所顯示的 SNP，包括表型關聯(Y 軸)及其染色體定位  
存在於 13 號和 17 號染色體上的 SNP 與乳腺癌的表型研究密切相關



<sup>3</sup> See RAPAPORT, L. Reuters, 2018

<sup>4</sup> See HUNTER, DJ et al., 2008

## 案例研討

眾所周知，由於 BRCA1 和 BRCA2 基因突變而使得乳腺癌具有遺傳特質。在此以乳腺癌為例，說明在什麼情況下會得到並未符合上述全部三個標準的結果。儘管不是所有的 BRCA 基因突變都倍受關注<sup>5</sup>，但已知的對乳腺癌、卵巢癌和其他惡性腫瘤<sup>6</sup>具有病理學意義的 BRCA1 和 BRCA2 基因就有二千多種變異。此外，研究人員最近還發現了除 BRCA1 和 BRCA2 基因之外的其他七十二種基因變異也存在與乳腺癌高發風險的關聯性<sup>7</sup>。

需要注意的是，一些常見的直接面向消費者的基因檢測僅測試三種所謂的“創始變體”，即 BRCA1 5382insC 插入和 BRCA1 185delAG、BRCA2 6174delT 缺失。

考慮到這一現狀，再來評估有明顯乳腺癌家族史，可能對保險業務產生不利後果的客戶。作為保險核保員或個人，在進行這類基因檢測後如果沒有發現上述三種基因變異，您是否就會完全相信該檢測已證實基於遺傳易感性的乳腺癌風險沒有增加？作為個人，您想要進一步的確認嗎？作為核保員，暫且拋開監管或倫理方面的考量、並且相信於基因檢測的陰性結果，您是否仍然會調整保單的承接條件？

在不知情的情況下，如果 DTC 受檢者對一種未被檢測的病理變異呈陽性，那就有一種潛在的可能，是受檢者在 BRCA 基因變異檢測中所得到的陰性結論實際有可能只是“假陰性”圍繞檢測結果可信度的眾說紛紜，被一項研究揭示出高達百分之四十的 DTC 受檢者基因變異檢測結果為假陽性<sup>8</sup>，也許反映出臨床校驗在這一領域發展過程中的重要性。

作為壽險核保員，我們深知檢測的敏感性和特異性是多麼地重要。然而，不僅在這類監管不足且發展迅速的市場中與檢測相關的訊息不易獲得，而且由於環境和生活方式因素也在基因表達中產生作用，使得許多疾病無法準確預測。

## 基因裝上彈藥，您身處的環境扣動扳機<sup>9</sup>

法蘭西斯·柯林斯

科學家們認識到系統生物學是多學科的。隨著基因定序技術的進步，產生了互補“生物組學”，例如表徵遺傳學、轉錄組學、微生物學等等。十七世紀初，英國哲學家法蘭西斯·培根（Francis Bacon）就曾提出，關於科學原理的經驗論將“最終揭露並顯現宇宙中最隱蔽和神秘的一切”<sup>10</sup>。或許隨著我們開始收集我們自己的、疾病的和環境的大量數據，我們可能會更接近於實現他的預測。

## 結論

總的來看，我個人認為基因檢測的推廣將對人類產生積極影響，因為它無疑將有助於藥物的研發、增加患者自主權，並使我們更加受益於預防性而非治療性的醫療。醫生和患者間由誰來發起測試的界限模糊，這值得引起政府、醫療機構、基因檢測公司和消費者的注意。當然，鑒於資訊不對稱的原因，這將對保險公司構成嚴峻考驗。從全基因組定序到非醫學目的的檢測，基因測試的種類繁多。雖然基因組學在疾病診斷和研究方面越來越普及，但科學家們也意識到我們不會在基因組中找到所有問題的答案。正如在承保審核時，一份醫學資料可能只為我們提供一部分的健康資訊一樣，基因組學也只是多學科、“多生物組學”疾病研究方法中的一塊拼圖而已<sup>11</sup>。

<sup>5</sup> See REBBECK, TR et al., 2015

<sup>6</sup> See The University of Utah, BRCA Mutation Database

<sup>7</sup> See Breastcancer.org, 2017

<sup>8</sup> See TANDY-CONNOR, S. et al., 2018

<sup>9</sup> See KRESSER, C., 2016

<sup>10</sup> See Biography.com

<sup>11</sup> See HASIN, Y et al., 2017

## 參考資料

Biography.com Editors, A&E Television Networks, Retrieved on September 7, 2018 from: <https://www.biography.com/people/francis-bacon-9194632>

Breastcancer.org, October 24, 2017; Study Finds 72 New Genetic Mutations Linked To Breast Cancer. Retrieved on September 3, 2018 from: <https://www.breastcancer.org/research-news/72-new-genetic-mutations-linked-to-bc-found>

Genomics Education Programme, January 20, 2017; Reference Genome: Defining Human Difference. Retrieved on August 16, 2018 from: <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/news/item/328-reference-genome-defining-human-difference/>

HASIN, Y. et al, Genome Biology, May 5, 2017; Multi-Omics Approaches To Disease. Genome Biology 2017 18:83

HUNTER, DJ et al, NEJM, January 10, 2008; Letting The Genome Out Of The Bottle – Will We Get Our Wish? N Engl J Med 2008; 358:105-107

KRESSER, C., Why Your Genes Aren't Your Destiny, July 28, 2016; Retrieved on September 20, 2018 from: <https://kresserinstitute.com/genes-arent-destiny/>

RAPAPORT, L. Reuters, June 14, 2018; Doctors Have Cost Concerns About Genetic Tests For Disease Risk. Retrieved on August 28, 2018 from: <https://www.reuters.com/article/us-health-genetics-screening/doctors-have-cost-concerns-about-genetic-tests-for-disease-risk-idUSKBN1JA308>

REBBECK, TR et al, JAMA April 7, 2015: Association of Type and Location of BRCA1 and BRCA2 Mutations With Risk of Breast and Ovarian Cancer. JAMA. 2015;313(13):1347-1361

TANDY-CONNOR, S et al, Nature.com, March 22, 2018; False-positive results released by direct-to-consumer genetic tests highlight the importance of clinical confirmation testing for appropriate patient care. Retrieved on September 1, 2018 from: <https://www.nature.com/articles/gim201838>

The University of Utah, BRCA Mutation Database, Retrieved on September 1, 2018, from: <http://arup.utah.edu/database/BRCA/index.php>

TOLEDO, C & SALTSMAN, K, Inside Life Science, June 11, 2012; Genetics By The Numbers. Retrieved on August 27, 2018 from: <https://publications.nigms.nih.gov/insidelifescience/genetics-numbers.html>

## 聯繫人



### Gareth Matthews

首席核保員

Tel. +353 1 633-8869

[gareth.matthews@hannover-re.com](mailto:gareth.matthews@hannover-re.com)

---

在 LinkedIn 上關注我們，瞭解最新的壽險與健康險資訊。

---

The information provided in this document does in no way whatsoever constitute legal, accounting, tax or other professional advice. While Hannover Rück SE has endeavoured to include in this document information it believes to be reliable, complete and up-to-date, the company does not make any representation or warranty, express or implied, as to the accuracy, completeness or updated status of such information. Therefore, in no case whatsoever will Hannover Rück SE and its affiliated companies or directors, officers or employees be liable to anyone for any decision made or action taken in conjunction with the information in this document or for any related damages.

© Hannover Rück SE. All rights reserved. Hannover Re is the registered service mark of Hannover Rück SE