



巴金森病的遺傳基因檢測

誰需要做？要檢測哪些基因？

在一場推廣教育演講中，一位60多歲的男士問：「我母親曾被診斷有巴金森病，我今年初也被發現有巴金森病，請問會遺傳給我的孩子嗎？」

文／陳孟伶 國立臺灣大學生命科學系博士候選人
吳瑞美 臺大醫學院教授

當人們面對一種疾病，最想知道的無非是：我會不會得這種病？能不能透過行為或環境的改變來事先預防？或是我先天「註定」會得此病？要回答這個問題，就需要了解這種疾病是否會遺傳，以及遺傳在致病原因中所扮演的角色。有些疾病由遺傳決定，例如：色盲；但有許多疾病在遺傳因素之外，還加上環境、行為習慣等因子，才共同導致患病，「遺傳」因子只是某程度提高了患病的機率。

巴金森病與遺傳基因

絕大多數的巴金森病是屬於偶發性，與年齡老化以及其他環境因子有關，並沒有相關的家族史。大約只有5~10%的巴金森病是遺傳性的，這種患者通常會在50歲以前發病。因此，在「早發型」的巴金森病患者中，遺傳性巴金森病患者的比例就比一般巴金森患者高出許多。所謂「早發型」，通常是指發病年齡在50歲之前，也有些學者以40歲來區分。

自從1996年美國國家衛生研究院的Mihael H. Polymeropoulos醫師在一個4代都罹患巴金森病的義大利裔美國家族中，發現第一個巴金森病的致病基因——SNCA後，便開啟了醫界對巴金森病的遺傳學研究。其後，隨著人類基因組研究計劃的進行，更多的致病基因已陸續被發現，包括引起顯性或隱性遺傳的基因。

根據目前遺傳學和神經生物學的研究顯示，SNCA和LRRK2基因是目前最常見的顯性遺傳巴金森病基因；另外，有兩個常見的基因突變

會造成隱性遺傳的巴金森病，分別是Parkin和PINK1基因。

何謂顯性與隱性遺傳基因？

人類的細胞有23對染色體，兩兩成對，共46條，一半來自父親，一半來自母親；其中除了一對決定性別的「性染色體」之外，其他22對稱為「體染色體」。染色體上帶有生物體最基本的遺傳單位——基因，決定人體的各種身心理特徵及健康基礎。因此可以說，我們透過遺傳得到了分別來自父親與母親的兩套基因，也因此「遺傳」了父母的某些身體特徵或疾病。

但是，當一個人的某一對基因，一個為正常的，另一個帶有來自親代的某種疾病的因子，究竟會不會患病呢？這就取決於這個疾病因子是屬於「顯性遺傳」還是「隱性遺傳」。

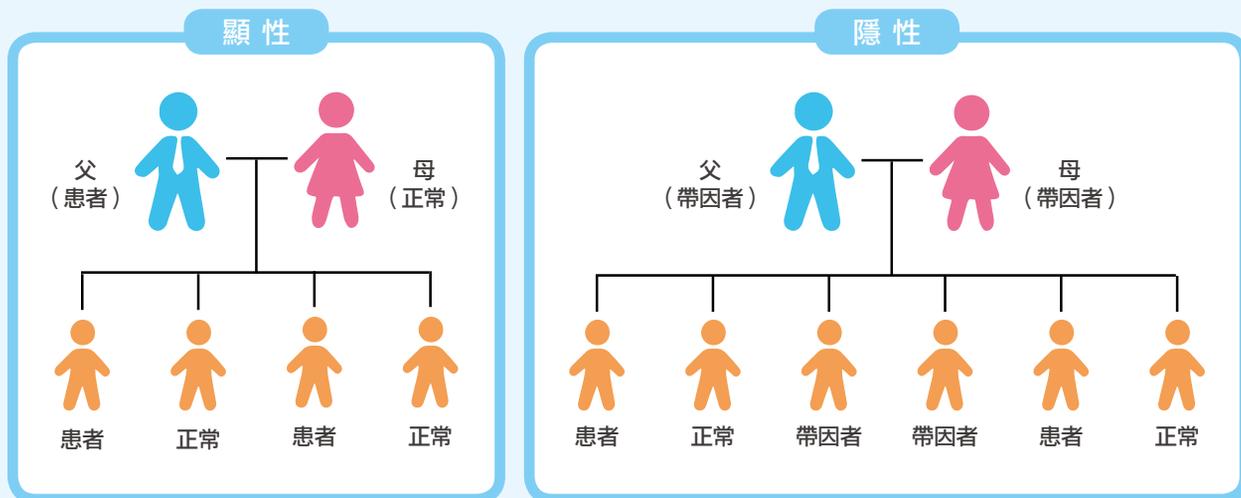
顯性遺傳基因

當一對基因只要其中一個帶有某種因子（生理特質或是疾病因子），就會導致此人呈現這種特質或罹患這種疾病，便稱之為「顯性遺傳」，如果是疾病，就稱為「顯性遺傳疾病」。

顯性遺傳疾病有些在出生時就會產生影響，有些要等到成年後才會慢慢產生影響。

由於顯性遺傳疾病是一對基因只要有一個帶因，便會讓此人致病。因此，顯性遺傳疾

體染色體遺傳模式



病的患者將此致病基因遺傳給子女而導致其患病的機率為50%。這些是隨機發生的，每次懷孕時將此因子傳給下一代的機率都是50%。

隱性遺傳基因

相對於顯性遺傳疾病只要一個基因帶因就會致病，隱性遺傳疾病則必須同時承接自父母雙方的一對致病基因，才會導致這個疾病。

因此，當子女得自父母雙方的一對基因中，一個帶有此種病因，一個正常；這個正常的基因發揮的作用彌補了那個致病的基因，在大部分情況下他將不會罹患這種疾病，而是成為一個健康的「帶因者」，也就是「不會有此疾病，只是帶著這個疾病的遺傳因子」。

如果父母是同一種遺傳疾病的帶因者，他們的子女有50%的機率成為不患病的「健康帶因

者」；同時從父母雙方獲得那個疾病基因而患病的機率是25%；正好都接受了父母雙方沒帶病因的基因，而完全不帶致病因子的幸運兒，機會也有25%。同樣的，這樣的遺傳機率，在每一次懷孕都一樣。

帶有巴金森病遺傳基因 一定會發病嗎？

由於巴金森病並不是單一因素所造成的，而是環境因素與基因交互作用的結果。因此絕大多數巴金森病不像孟德爾遺傳定律那麼單純，顯性遺傳疾病還有兩個特徵在這裡要強調，第一個特徵是家族內表現可能多變，比方說都是同一個基因突變，但是症狀表現的程度和發病的年齡可能不一致。此外，帶有致病的基因也可能沒有臨床的症狀。不同

的基因在不同的年齡有特別的發病率，遺傳學上稱之為穿透率（penetration rate）。根據目前遺傳學相關研究指出SNCA基因突變的穿透率為30~40%，表示帶有SNCA基因突變者僅有30~40%的機率會發病。LRRK2 G2019S的穿透率則是隨著年齡增加而增加，在50歲中約有50%，到了79歲約有74%。所以可以確定的是帶著巴金森病遺傳基因不一定會發病。因為單一基因的表現會受到環境、飲食及其他基因的影響，這些都說明後天的調養的確會影響基因的表現。

我需要做遺傳性巴金森病基因檢測嗎？

一般而言，有下列情況之一者，建議考慮進行基因檢測：

1. 家族中，三等血親內有二人以上罹患巴金森病。
2. 本人或家族中曾有人比預期年齡更年輕（通常小於50歲）即罹患巴金森病。
3. 近親結婚，且本人在40歲前罹患巴金森病。

根據美國國家巴金森基金會的建議，進行巴金森基因檢測之前，需先接受神經科醫師的諮詢，了解這個檢測的強度、預測性以及檢驗結果代表的意義，在其充分了解後才進行巴金森病基因檢測。

基因檢測方式

由於目前發現的巴金森遺傳基因有些屬於顯性遺傳，有些則是隱性遺傳。因此，檢測的方式會有所不同。

顯性遺傳建議可選擇桑格氏定序（Sanger sequencing）檢測；隱性遺傳或早發型巴金森病，可利用MLPA（Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification）快篩。倘若遺傳模式不明或是上述方式無法發現基因病變的位置，則可進一步考慮使用次世代定序技術（NGS, Next Generation Sequencing）來進行。

雖然美國食品藥品管理局（Food and Drug Administration, FDA）在今年4月7日首次准許矽谷基因檢測公司23andMe在沒有醫生處方下直接對個別消費者透露其罹患特定疾病或病症的可能性，包含晚發性阿茲海默失智症、巴金森病及其他遺傳疾病的遺傳基因檢測服務；但這項基因檢測套組，在巴金森病的部分，只檢測北非的阿拉伯裔及阿什肯納茲猶太人（Ashkenazi Jews）族群常見的LRRK2 G2019S單點突變，而這項LRRK2基因的突變點卻絕少發生在東方人。

然而無論是哪一種檢測，正規的基因檢測前後都要經過審慎諮詢，絕不是抽完血、取完唾液後，取得一張報告而已。因此，建議接受檢測前都要與專業的醫師討論其必要性。

哪些醫院可以做基因檢測？

上述基因檢測方式，目前在國內各大醫院皆屬於研究性質。近日臺大醫院推出巴金森病自費基因檢驗服務，包括MLPA及次世代定序技術，以協助巴金森病的診斷及用藥評估。

由於基因檢測話題越來越受到重視，因此有些業者在網路推出「居家基因檢測」產品，強調能自己在家進行。但由於基因檢測的複雜度

較高，檢測結果的解讀也是醫學的專業，建議民眾不要冒然嘗試，避免衍生誤判。

基因檢測的限制與考量

此外，當你考慮接受基因檢測時，還有以下事項須事先理解與考量：

- 一. 基因檢測的結果常有不確定性，實驗本身及檢測結果的分析都無法做到百分之百正確。因為基因突變的方式很

多，有些突變並不造成疾病，有些則難以偵測出來。另外，目前醫界對於造成巴金森病基因的了解也還不夠完整，有許多未知的基因突變並不在檢測範圍內。

- 二. 基因檢測費用頗高，全民健保並不給付。
- 三. 遺傳諮詢之重要性：當患者被告知罹患了巴金森病，如何面對日後的適應及醫療照護，適當的遺傳諮詢是絕對需要的。

延伸
閱讀

巴金森的遺傳基因

顯性遺傳基因

PARK1，又名SNCA 第一號巴金森基因

SNCA是第一個被確認的巴金森病致病基因，帶有SNCA突變基因的病患平均發病年齡僅46歲。臨床特徵為：病程發展迅速（從發病至死亡平均約9.7年）、對左多巴（L-DOPA）的治療具有良好反應、病理上有路易氏體出現。

PARK8，又名LRRK2 第八號巴金森基因

美國梅約醫學中心研究學者在2004年首次確認了PARK8基因突變造成的巴金森病表現的臨床症狀與典型巴金森病相似。發病年紀範圍廣，從34歲到73歲都有。

帶有LRRK2基因突變的巴金森病患的腦部組

織也呈現出典型巴金森病的病理變化，也就是在神經元有路易氏體的存在。

隱性遺傳基因

PARK2，又名Parkin 第二號巴金森基因

西元1998年在日本一個早發性的巴金森病家族中定位出PARK2基因。Parkin所造成的巴金森病通常都非常早發且為體染色體隱性遺傳，所以又被稱為體隱性遺傳—青少年時期發病之巴金森病（Autosomal recessive juvenile Parkinsonism，簡稱AR-JP）。AR-JP與一般典型的巴金森病在臨床上的表徵有些不同：（1）通常在家族中同一代會有兩個或兩個以上發病

遺傳諮詢的目的是協助巴金森病友及其家屬對遺傳做出知情決定，並在尊重人權與生命價值的前提下盡可能避免或降低因遺傳疾病所帶來的困擾。具體而言，遺傳諮詢的目標即教育病患，提供並解釋遺傳檢驗或後續處置所需的相關資訊，例如：疾病的遺傳模式、現有醫療方式、預後、罹病者的特殊教育需求、支持團體、經濟議題、生育選擇、可能給病患家屬的遺傳或情感影響等，評估

遺傳風險、給予心理支持。因此，建議向專業醫師諮詢，再進行選擇。

關於費用與後續

遺傳性巴金森病基因檢測均為自費項目，費用依您所接受的檢查項目而有所不同；由於檢查費用昂貴，在檢查前需要由專業醫療人員依據您個人狀況進行評估與諮詢，在檢查後則提供檢查報告的解釋及對未來醫療的建議。

的病患；（2）發病年紀非常早，通常在40歲之前，平均發病年紀為26歲左右；（3）除了典型巴金森病的症狀外，會有一些非典型的臨床症狀出現，如：剛發病時會有腳部肌張力不足、每日症狀早晚差別很大、通常睡一覺之後症狀會好很多；（4）病程進展緩慢；（5）對左多巴治療有良好反應。除此之外，AR-JP與典型的巴金森病相比，較少有靜止時顫抖的症狀。

Parkin基因突變是年輕型巴金森病最常見的基因異常。大約有50%的隱性遺傳家族性巴金森病以及15%的偶發型年輕病人（發病年齡小於40歲）是肇因於此基因的突變，而且東西方人的突變頻率是雷同的。

PARK6，又名PINK1 第六號巴金森基因

2001年首先發現PARK6，發病年紀非常早，從18歲到52歲都有，平均發病年紀為43歲。臨床症狀與Parkin基因所造成的巴金森病非常類似，病程緩慢，L-DOPA的治療效果顯著。相對於Parkin基因，PINK1基因的巴金森病較早出現運動方面的併發症，包括異動症、波動的現象。臨床上，剛發病時會有顫抖或腳部肌張力不足；但隨著病程進展，也會出現睡眠障礙、精神與認知障礙。發生率因不同研究針對不同族群而有所不同，從1~9%都有被發表過，沒有種族及地域的差別。

參考文獻

1. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/parkinson-disease>

2. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm551185.htm>