



過敏基因檢測現曙光

王毓楷 文

你可曾想過為何有些人只要接觸到了空氣中灰塵或塵蟎總會產生嚴重的過敏反應？而為何有些人卻不會有相同的困擾？除了歸咎於體質差異外，如今可以透過嶄新的醫療技術找尋到其他的線索，依照每個人的個體差異量身定做處方，並更精準的解決過敏問題。

(單位%)	Total (N=2660)
氣喘	12.6
過敏性鼻炎	30.0
異位性皮膚炎	14.4
其他過敏源	
塵蟎	43.1
蟑螂	14.0
動物皮屑	8.0
牛奶	15.9
雞蛋	13.6
蟹類	12.8

調查發現2010年台北11個行政區幼兒園兒童過敏性疾病當中，對塵蟎的過敏就佔了高達43%。(圖片來源 / 王毓楷重製) 資料來源：[《International Journal of Hygiene and Environmental Health》](#)

根據研究指出，造成塵蟎過敏的最主要原因，可能來自特定區段基因的變異，導致鼻腔的內膜組織缺陷，而形成容易與塵蟎結合的受體，有別於以往必須透過檢測整段基因序列，最新的生物晶片檢測技術能針對特定區段的基因做檢測，大大縮短所需的時間與人力成本，有望透過精準醫學，讓過敏患者的治療出現曙光。

有別於病患口頭敘述與常規性的抽血與醫療儀器檢查，醫師問診後透過經驗與醫學知識判斷疾病，開立藥物處方的傳統方式，精準醫學的特色在於除了這些傳統的檢測外，還會借助像是基因檢測的生物醫學檢測，進而找到最適當的治療方式或藥物。也就是說，即便是相同的疾病，也可以透過檢測後的結果對症下藥，在不同人的身上找到不同的療法。最主要的目的是要讓治療方式或藥物更加精準，同時減少不必要的副作用。

過敏究竟從何而來？

在了解醫療技術之前，我們必須先對過敏有一定的了解。常見的過敏相關疾病，包括常年性過敏性鼻炎、過敏性氣喘、常年性過敏性結膜炎、異位性皮膚炎與蕁麻疹，其中又以過敏性鼻炎與氣喘最為常見。它們的發病機制主要來自於呼吸道上皮組織，因為與空氣中的過敏源結合，所引發的發炎反應。當過敏患者接觸過敏源，人體將大量產生免疫球蛋白抗原、嗜酸粒細胞與組織胺並誘發一連串的免疫反應。

過敏的體質主要來自類鐸受器 (TLR) 上的2型變異 (MD-2)，這同時也是人體先天性免疫識別致病微生物的最主要機構，此種變異會使受器更容易與塵蟎結合，並引發過敏反應。先天性免疫系統受器的基因變異主要由單核苷酸多型性 (SNPs) 控制，也就是基因序列中由A,T,C或G組成的鹼基對產生改變，而出現兩個甚至多個核苷酸。若能在誘發相關反應前有效且精確的偵測出，該段控制先天性免疫系統受器基因的變異，早期的過敏症狀診斷與預防療程可以更有效地執行。

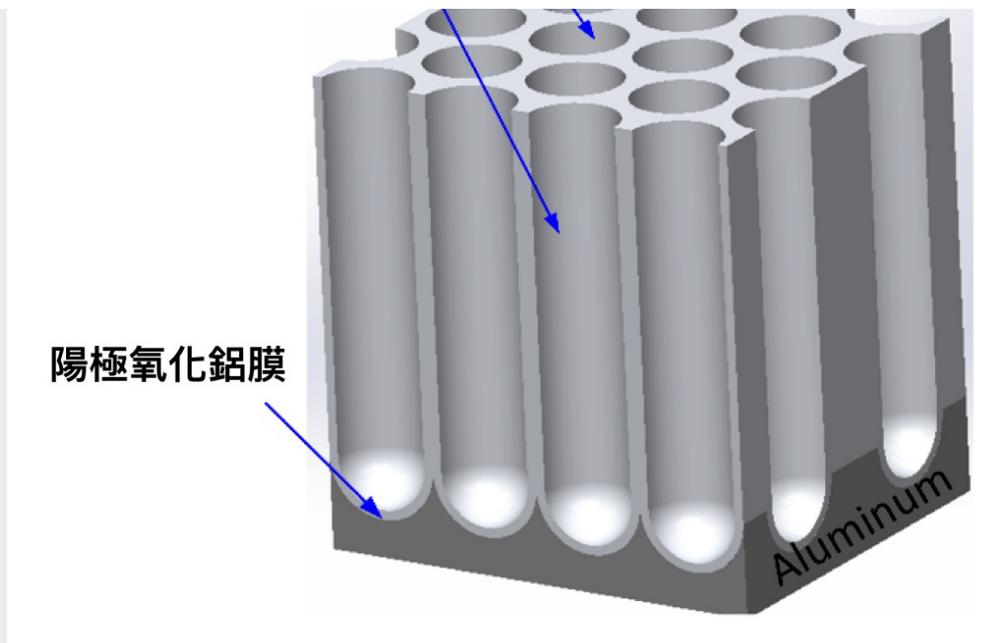
更精準的基因序列檢測

因此只要透過檢測特定區段的基因序列，就可以得知檢體DNA是否為過敏患者，生物晶片的主體為阻抗奈米結構，以一種具有高度規則陣列結構，經陽極氧化處理的鋁膜為基底，在去除底層殘餘的鋁後即會形成孔洞直徑約為80奈米的蜂窩狀結構，先以磷酸溶液沖洗後，接著以儀器 (射頻磁控濺鍍機) 將帶有厚度10奈米純金薄膜的電極均勻噴灑上蜂窩狀平面。

蜂窩狀奈米結構

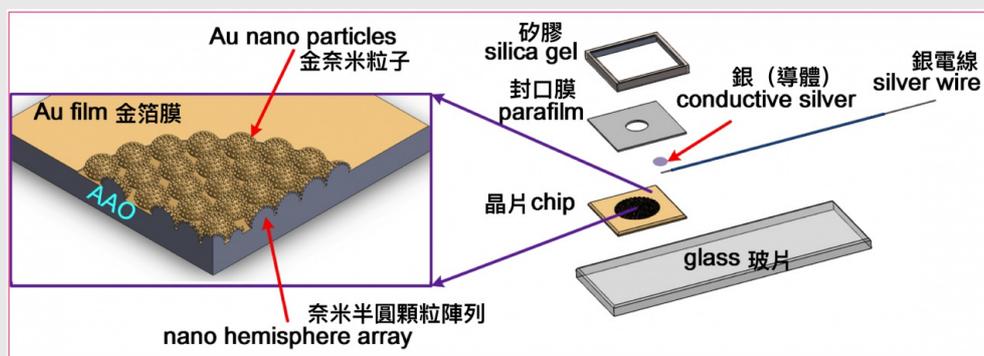
奈米孔洞





陽極氧化鋁膜基底 (圖片來源 / 王毓楷重製) 資料來源：研究團隊提供

為了確保每一張生物晶片的檢測範圍相同，製作團隊在2.5平方公分的封口膜上穿直徑6毫米的圓洞，並且以黏著性材質將封口膜固定至感測端之上，最終再以電化學的技術使奈米金粒子附著並均勻排於純金薄膜之上。



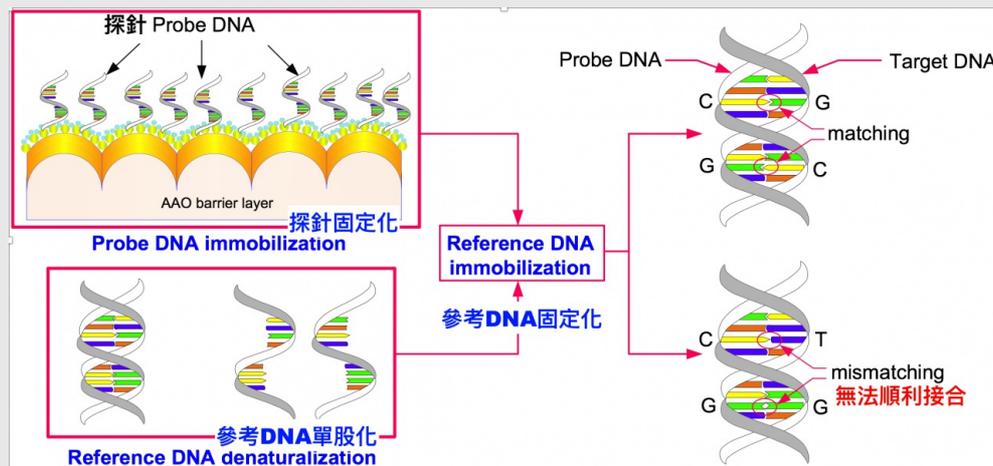
透過特殊奈米結構提升接觸面積，並提升精準度。(圖片來源 / 王毓楷重製) 資料來源：研究團隊提供

下一個階段則為本生物晶片的核心技術，必須製作檢測用的生物探針，或稱雜交探針 (Hybridization probe)，由雙股DNA加熱質變成為單鏈並擷取其中一段基因片段製成，可以用來檢測其互補的核酸序列。

檢測本過敏疾病所需的特殊DNA基因組序列需要經聚合酶連鎖反應 (PCR) 擴大，並經過多次實驗驗證其反應所需的次數，完成足以進行數據檢測的探針量。包含目標雙股DNA的溶液首先必須加熱至95度10分鐘使其變性成為單鏈DNA後降溫，得到包含10微米ssDNA 探針的溶液。

包含探針的溶液在經磷酸緩衝溶液 (PBS) 稀釋，並規律地搖晃過後再將30微升 (30 μ L) 的溶液滴上製作好的純金薄膜表面，由於先前的程序，金粒子表面帶有電荷，因此ssDNA探針可以很輕易的附著，在靜置一小時待探針固定後，再滴上含有MCH醣蛋白 (主要組織相容性複合物) 的溶液以覆蓋未附著探針的區域，並且在經過一小時的培養後再以磷酸緩衝溶液沖洗。

如果參考DNA 片段缺乏突變其將與探針ssDNA的互補核酸序列完整結合，相對的若存在基因上的變異則無法與對應的探針序列結合、固定，也就表示該DNA的主人患有過敏的突變基因，而可以透過檢測結果儘早進行治療。



由參考DNA與探針DNA是否完整結合判斷檢測目標的過敏基因是經過變異。(圖片來源 / 王毓楷重製) 資料來源：研究團隊提供

基因密碼 困難重重

不過由於MD-2過敏基因序列的變異與否差異極小，因此需要仰賴高度靈敏的生物晶片辨別其差異，透過團隊研發的半球形金質奈米粒結構，大大提高了面積使用比，可以讓更多的生物探針連結到電極上，解決了靈敏度的問題。

除了靈敏度之外，團隊還解決了基因檢測的另一項單倍體區分的問題。根據醫學百科的解釋，單倍體基因型所指的是同一條染色體上多個等位基因共同影響遺傳變異的組合，也就是數個緊密連鎖基因共同決定同一性狀所構成的基因性。而本生物晶片最初在決定要使用何組基因序列時必須嘗試多種基因重組循環的表現型，並依照不同表現行透過基因定序等數據 (耗時約3天)，確認影響基因變異的基因重組循環次數。

在得知影響基因變異的正確基因重組循環次數後，最終的生物晶片成品則僅需要量測其電阻抗，若發現電阻抗的數值比與對照組不同，即可確認基因變異，過程僅需要3小時便能完成，改善了以往檢測曠日費時等待結果的問題。

屢屢獲獎 備受肯定

精準醫療之快速檢測塵蟎過敏基因的生物晶片，由國立中興大學生醫工程研究所與台中榮民總醫院的內科部過敏免疫風濕科，共同合作研發。該團隊在2016年就曾經以共同研發的生物晶片獲得國家新創獎，經過一年的改良與進步也在第十四屆的臨床應用產品創新組再次得到肯定。

參賽報告人亞洲大學附屬醫院教學副院長蔡肇基表示透過精準醫學，團隊的生物晶片能針對每個人的個體差異做檢測，並即時改善患者的過敏症狀，甚至防範於未然，達到「精準的個人化醫療」。

蔡肇基醫師提到團隊也曾利用相同的技術發展幽門桿菌之抗藥性檢測與組織胺的檢測，由於晶片的製作成本相當低，隨著精準醫學與基因檢測技術的進步，往後也有望進入量產，未來將可以快速又有效的完成檢測，成為過敏患者的一大福音。



記者 王毓楷



編輯 賴昀君