



醫學的不同領域都在對多基因風險評分進行深入研究。

## 多基因風險評分的臨床應用

### 引言

預防醫學的職責包含預測人群慢性病的患病風險，以便能夠通過飲食、生活方式和醫療干預等措施來降低風險。

同樣地，在人壽保險核保領域，我們評估被保險人罹患影響壽命的常見慢性病風險，進而準確地對人群進行風險分類，以便釐定費率。

用於評估此類疾病風險的臨床醫學和人壽保險核保的方法已廣為人知，包括以下這些考量因素：

- 人口統計學特徵，例如年齡和性別
- 生活方式，例如身體質量指數（BMI）、吸煙、飲酒和鍛煉習慣
- 臨床風險指標，例如血壓、血液生化和生物學指標

顯然，在這些因素當中不包括常規的基因檢測。成人常見疾病多基因風險評分的出現將改變這一現狀，並最終豐富現有的風險評估方法。

### 遺傳學概念

我們的基因是製造蛋白質分子的藍圖，蛋白質則是組成我們身體各部分的基礎。雖然如大家所知，發生基因突變並不表示一定患病，但在單基因疾病當中，我們觀察到約 2 萬個基因中發生的一個基因突變的確會成為致病的原因。

儘管多種單基因疾病的致病基因已相對成功地被識別，但大多數疾病的病因並不能追溯成單一的遺傳原因。“常見疾病-常見變異”假說指出：如果一種遺傳疾病在人群中常見，那麼導致這種疾病的遺傳因素在人群中也一定是常見的<sup>1</sup>。

人的每個細胞核內包含大約 30 億個核鹼基對，任意兩個不同個體 DNA 之間平均約有 300 萬個核鹼基對的位置存在差異。大多數的這類差異，或被稱為“單核苷酸多型性”（SNPs），似乎並不產生任何效果，但有少數的差異會具備功能基因多型性。科學家們通過對比是否具備某種特徵或疾病（表型）個體間的基因序列來確定 SNPs 的重要程度。在表型個體中存在、而在對照組中不存在的 SNPs 被認為與表型“相關”，其關聯程度被稱為“效應量”。“全基因組關聯研究”（GWAS）已經鑒定出數十萬種與不同表型相關的 SNPs。雖然 GWAS

<sup>1</sup> See El-Fishawy P. (2013) Common Disease-Common Variant Hypothesis. In: Volkmar F.R. (eds) Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders. Springer, NY

的研究已進行了 15 年以上，但直到近年來因可用資料和處理能力的提高，這一領域的研究速度才得以提升。

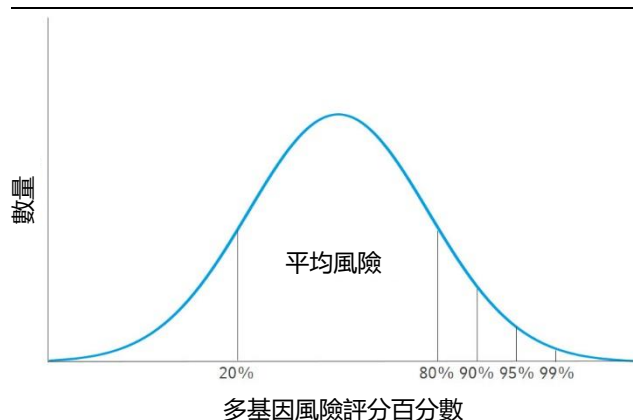
多基因風險評分 (PRS) 的出現進一步增強了 GWAS 的應用性；多基因風險評分是對特定疾病風險變異數的加權總和，是被提煉出的一個非常直觀的符合正態分布的評分。本質上，您可以把多基因風險評分看作是對基因檔案的正負模型，越高的多基因風險評分表示一生中罹患特定疾病或出現特定特徵的相對風險越高。可以說，多基因風險評分是多種反映遺傳風險方法當中最容易被理解的一種，我們可以很容易地將其轉換為傳統保險模式的風險分類方式。大多數人都處於平均風險（標準體），落在正態分布曲線兩側的人分別表示具有最低（優選體）或最高風險（次標準體）。雖然隨著更多與表型相關的 SNPs 被識別、並且多基因風險評分分值逐漸達到並突破 90%，終生疾病發生概率的預測能力正在增強，但是疾病的發生通常還和其他的刺激因素有關。事實上，常見疾病和疑難雜症更近似於是許多基因變異所產生的微弱效果與飲食、睡眠、壓力、吸煙等頻繁多變的環境影響相互作用的结果，即遺傳因素並非決定性的。

### 多基因風險評分與冠心病

家族性高膽固醇血症 (FH) 是一種常染色體顯性遺傳病，最常見的原因是低密度脂蛋白受體 (LDLR) 基因發生突變<sup>2</sup>。雖然也另外發現其他的單基因突變，但還有大約 15% 的家族性高膽固醇血症病例是由於尚未被確認的單基因突變、或多基因相互疊加作用產生的特質改變（多基因疾病）所造成。在全球人口中，大約每 250 人中就有一位患有家族性高膽固醇血症<sup>3</sup>。據預測，他們一生中心血管疾病的發生率是無家族性高膽固醇血症患者的 3.9 倍<sup>4</sup>。雖然這一風險可以通過早期積極地修正心血管風險因素來降低，但困難往往在於對

患者的及時識別。值得注意的是家族性高膽固醇血症患者的低密度脂蛋白從其胎兒時期就已經開始升高<sup>5</sup>。

圖 1：冠心病多基因風險高評分的臨床影響<sup>6</sup>



PRS - 冠心病	參照組	優勢比	95% 置信區間
前 20%	剩餘 80%	2.55	2.43-2.67
前 10%	剩餘 90%	2.89	2.74-3.05
前 5%	剩餘 95%	3.34	3.12-3.58
前 1%	剩餘 99%	4.83	4.25-5.46
前 0.5%	剩餘 99.5%	5.17	4.34-6.12

冠心病多基因風險評分前 5% 的優勢比和單基因疾病相似。多基因風險評分可以識別具有冠心病風險人群當中的一類特殊亞群，該亞群與傳統心血管風險因素的相關性非常低<sup>7</sup>，單基因測序無法識別。鑒於大約 15% 首次心臟病發作的患者並不具有典型的重大心血管風險因素<sup>8</sup>，那么多基因風險評分是否可能儘早協助識別出這類患者所在的一個重要亞群，

<sup>2</sup> See Chial, H. (2008) Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. Nature Education

<sup>3</sup> See Henderson, Raymond et al. "The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia." Journal of biomedical science vol. 23 39. 16 Apr. 2016

<sup>4</sup> See Guillermo Villa, et al., Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia, European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes, Volume 3, Issue 4, (2017)

<sup>5</sup> See Gidding S.S., et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association.

<sup>6</sup> See Khera, Amit V et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." Nature genetics vol. 50,9 (2018)

<sup>7</sup> See Biobank UK; Genome-wide polygenic scores to stratify risk for common diseases. (2018)

<sup>8</sup> See Canto, John G et al. "Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction." JAMA vol. 306,19 (2011)

進而實施干預以降低心臟病發作的風險呢？大約僅有 2% 的早期心臟病發作患者會被認定為具有單基因突變，而 17% 患者的多基因風險評分都位於前 5%，這麼看來干預的範圍就變得很有價值。多基因風險評分前 20% 的人群患上冠心病的風險是後 20% 的 4 倍左右，而且在許多其他的疾病中都可以觀察到類似的現象，提示著篩查和治療方案革新存在巨大的潛力<sup>9</sup>。

然而，其他的一些研究結果就沒有這麼明朗。發表在 JAMA 雜誌上的一項 2020 年研究<sup>10</sup> 發現，對比起傳統的臨床風險評分，赫拉等人<sup>11</sup> 的研究中曾使用的多基因風險評分並不能改善中年白人發生冠心病的風險等級，提示多基因風險評分的臨床效用或隨著年齡的增長而逐漸減弱。

### 多基因風險評分與精神病学

考慮到精神疾病的多基因構成，多基因風險評分有可能從根本上改變我們對精神疾病的現有理解和分類<sup>12</sup>。多基因風險評分的出現引起了精神病学領域的極大興趣，這主要是由於該領域一直缺乏可靠的生物學指標。除了家族史之外，目前還沒有針對健康人群精神疾病風險概率的臨床或實驗室預測指標。

不過，最近的精神病学研究已經開始探索對多基因風險評分的應用，主要體現在以下兩個發展領域：

1. 評估健康個體中各類精神疾病的潛在風險。有資料顯示，在大學生群體中，關於精神分裂症和神經質的多基因風險評分分值偏高可以區分出患焦慮和抑鬱風險增加的個體<sup>13</sup>。

<sup>9</sup> See Inouye, Michael et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. *bioRxiv* 250712

<sup>10</sup> See Mosley JD et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA* (2020)

<sup>11</sup> See Khera AV et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial Infarction. *Vol* 139 (2019)

<sup>12</sup> See Anderson JS et al. Polygenic risk scoring and prediction of mental health outcomes. *Current Opinion in Psychology* (2019)

<sup>13</sup> See Docherty AR et al. Polygenic prediction of the phenome across ancestry, in emerging adulthood. *Psychological Medicine* 8/2018

2. 判斷精神疾病確診患者的預後。雙相情感障礙和精神分裂症的多基因風險評分都可以預測藥物成癮性疾病可能的結果<sup>14</sup>。

### 多基因風險評分與乳腺癌

不同的研究<sup>15</sup>、<sup>16</sup> 表明，乳腺癌的多基因風險評分前 1% 的女性一生中患乳腺癌的風險幾乎與具有 BRCA1 和 BRCA2 等高風險單基因突變女性的終生風險相當。因此，應該為這些多基因風險評分高的女性提供和攜帶高危險 BRCA 突變基因女性同等的密集風險控制方案。

較低的乳腺癌多基因風險評分仍有可能對無症狀的中年女性亞群體有幫助。這些女性可能不需要進行乳腺攝影檢查，以及經歷可能出現的假陽性診斷和不必要的治療<sup>17</sup>。

### 多基因風險評分作為全因死亡率的預測因數

一些研究著重於尋找與壽命有關的基因變異<sup>18</sup>、<sup>19</sup>。萊特等人報導了 11 個與父系壽命顯著相關的基因位點（染色體上基因或突變的位置）以及 4 個與母系壽命顯著相關的位點<sup>20</sup>。果不其然，這些與壽命相關的基因位點許多也與影響壽命的疾病顯著相關。據研究人員估計，在所觀察人類一生的變異當中只有 10% 源自基因變異，這對於發展全因死亡率的有有效多基因風險評分來說並不是好的徵兆。

## 有沒有一種多基因風險評分可用於預測人的壽命？

<sup>14</sup> See Reginsson GW et al. Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder associate with Addiction. *Addiction Biology* Vol 23

<sup>15</sup> See footnote 2

<sup>16</sup> See Mavaddat N et al. Polygenic Risk Scores for Prediction for Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *The American Journal of Human Genetics* (2019)

<sup>17</sup> See footnote 2

<sup>18</sup> See Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* (2019)

<sup>19</sup> See Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;

<sup>20</sup> See footnote 18

《美國人類遺傳學雜誌》(American Journal of Human Genetics) 於 2020 年 9 月發表過一項有趣的研究，研究者們沒有使用現有的壽命基因變異對全因死亡率進行多基因風險評分，而是開發了一個綜合的全因死亡率多基因風險評分，其中包括 13 種常見疾病和 12 個確定的風險因素<sup>21</sup>。眾所周知，這些疾病和風險因素存在某些遺傳性，並已被證明與死亡率顯著相關。他們對英國生物銀行的一個大型數據庫進行了分析。死亡率資料來自於英國生物銀行的死亡和癌症登記處。

總體而言，全因死亡率的性別特异性多基因風險評分顯示出中等的預測能力。由於多基因風險評分能夠識別那些全因死亡率顯著降低和升高的風險，在分數分布的極端情況下它可能更有價值。複合多基因風險評分的前 5%與後 5%間的預期壽命差異分別為女性 4.79 歲、男性 6.75 歲。相比之下，帝莫斯等人發現無論男女，多基因風險評分的前 10%和後 10%間存在 5 年的壽命差異<sup>22</sup>。顯然，這種結果對於人壽保險精算和核保人員而言具有吸引力，特別是在提供優選壽險費率的市場。

## 結論

多基因風險評分雖然處在起步階段，但醫學的不同領域都在對其進行深入研究。總體上，目前這類評分對表型特徵的預測能力似乎還不夠高，但評分較高和較低個體的臨床效用都在增加。最新的研究顯示，存在單基因突變的多基因風險評分可以顯著改變疾病風險變異體的外顯率，使我們回到一個由常見低風險到罕見高風險基因變異所組成的連續譜系整體，這些變異的累積作用驅動著個體的整體風險<sup>23</sup>。儘管由於一些國家和地區存在立法和監管限制，這一新的基因組方法的應用可能會受到極大限制，但全因死亡率的多基因風險評分仍然引起了精算和核保人員們的濃厚興趣。

<sup>21</sup> See Meisner A et al. Combined Utility of 25 Disease and Risk Factor Polygenic Risk Scores for Stratifying Risk of All-Cause Mortality. The American Journal of Human Genetics (2020)

## 作者



### Gareth Matthews

首席核保師/Chief Underwriter

電話+44 20 3206-1707

gareth.matthews@hannover-re.com



### Nico Van Zyl

副總裁, 首席醫學總監/VP, Chief Medical Director

電話+1 720 279 5050

nico.vanzyl@hlramerica.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

<sup>22</sup> See Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. eLife 2019;8:e39856 pp. 1-40

<sup>23</sup> See Fahed, A.C., et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. Nat Commun 11, 3635 (2020).



## 參考文獻

Anderson JS et al. Polygenic risk scoring and prediction of mental health outcomes. *Current Opinion in Psychology* 2019, 22 pp. 77-81

Biobank UK; Genome-wide polygenic scores to stratify risk for common diseases. Retrieved from <http://www.ukbiobank.ac.uk/wp-content/uploads/2018/07/1125-Kathiresan-small-1.pdf>, Retrieved on 2 September 2020.

Canto, John G et al. "Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction." *JAMA* vol. 306,19 (2011): 2120-7. doi:10.1001/jama.2011.1654

Chial, H. (2008) Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. *Nature Education* 1(1):192

Docherty AR et al. Polygenic prediction of the phenome across ancestry, in emerging adulthood. *Psychological Medicine* 8/2018 Vol 48 (11) pp. 1814-1823

El-Fishawy P. (2013) Common Disease-Common Variant Hypothesis. In: Volkmar F.R. (eds) *Encyclopedia of Autism Spectrum Disorders*. Springer, New York, NY. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3\\_1998](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-1698-3_1998)

Fahed, A.C., Wang, M., Homburger, J.R. et al. Polygenic background modifies penetrance of monogenic variants for tier 1 genomic conditions. *Nat Commun* 11, 3635 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17374-3>

Gidding S.S., Champagne M.A., de Ferranti S.D., et al. (2015) The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 132:2167–2192.

Guillermo Villa, Bruce Wong, Lucie Kutikova, Kausik K. Ray, Pedro Mata, Eric Bruckert, Prediction of cardiovascular risk in patients with familial hypercholesterolaemia, *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, Volume 3, Issue 4, October 2017, Pages 274–280,

Henderson, Raymond et al. "The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia." *Journal of biomedical science* vol. 23 39. 16 Apr. 2016, doi:10.1186/s12929-016-0256-1

Inouye, Michael et al. Genomic risk prediction of coronary artery disease in nearly 500,000 adults: implications for early screening and primary prevention. *bioRxiv* 250712; doi: <https://doi.org/10.1101/250712>

Khera, AV et al. "Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations." *Nature genetics* vol. 50,9 (2018): 1219-1224. doi:10.1038/s41588-018-0183-z

Khera AV et al. Whole-Genome Sequencing to Characterize Monogenic and Polygenic Contributions in Patients Hospitalized with Early-Onset Myocardial Infarction. *Circulation* 2019 Vol 139 pp. 1593-1602

Mavaddat N et al. Polygenic Risk Scores for Prediction for Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *The American Journal of Human Genetics* January 3, 2019, Vol 104 pp. 21-34

Meisner A et al. Combined Utility of 25 Disease and Risk Factor Polygenic Risk Scores for Stratifying Risk of All-Cause Mortality. *The American Journal of Human Genetics* September 3, 2020 Vol 107, pp. 1–14

Melzer D et al. The genetics of human ageing. *Nature Reviews Genetics* 11/5/2019 Vol 21(2) pp 88-101

Mosley JD et al. Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA* February 18, 2020 Volume 323, Number 7 pp. 627-635

Reginsson GW et al. Polygenic Risk Scores for Schizophrenia and Bipolar Disorder associate with Addiction. *Addiction Biology* Vol 23 (1) pp. 485-492

Timmers PRHJ et al. Genomics of 1 million parent lifespans implicates novel pathways and common diseases and distinguishes survival chances. *eLife* 2019;8:e39856 pp. 1-40

Wright KM et al. A Prospective Analysis of Genetic Variants Associated with Human Lifespan. *G3 : Genes, Genomes, Genetics* September 2019 Vol 9 pp. 2863-2878

---

### 與本期議題相關的 ReCent 醫學新知

[🔗 基因測試：它們全都相同嗎？](#)

[🔗 Personal genomic testing, the consumer and the life insurance industry \(available in English\)](#)

hr | equarium

[🔗 在 hr | equarium 查詢遺傳學的解決方案](#)

---