

先天性無子宮症 檢驗的新指標

■ 郭朝禎

女性發育至青春期會開始有月經周期，然而不少女性在這時期不但沒有這生理特徵，甚至發育至成人也無法有生育功能或與伴侶從事性行為，直到進行醫學診斷後才發現自己患有先天性無子宮症。這類已婚女性患者若有傳宗接代的意願，礙於目前國內法規只能到國外尋求代理孕母。

據統計全球大約每 4,500 至 5,000 個新生女嬰就有一名這種病例，這病症肇因於胚胎期苗勒氏管發育不全，使得上段陰道、子宮及輸卵管發育缺損。但這類患者的染色體數目及第二性徵發育都與一般正常女性無異，卵巢也能正常分泌女性荷爾蒙，因此不會有失眠、盜汗或情緒不穩的症狀。

目前造成苗勒氏管缺陷的原因仍然不明，但病例報告指出，患者的同卵或異卵雙胞胎姊妹罹患這病症的比率較高。這顯示基因的缺陷和胚胎時期的發育異常似乎有很大的遺傳相關性。

國外早期的研究雖已發現參與女性生殖道中在胚胎發育時的調控基因

有 HOXA7、HOXA13、PBXI、AMH 等，但對於先天性無子宮症病理上的分子機轉仍無法提供強且有力的佐證。為找出相關機轉及因應後續的醫療，專長於生殖內分泌、不孕症及腹腔鏡手術治療的臺大醫院婦產部陳美州主治醫師，運用外顯子組定序技術搭配 DNA 晶片分析法，針對病症的基因表現進行了深入的分析與篩選。

什麼是外顯子組呢？動物細胞染色體上的 DNA 是由 30 億個鹼基對所構成，外顯子組則是 DNA 中可表現出功能性蛋白質的基因體區段總和，大約有 3 千萬個鹼基對，約占人類基因體的 1%。剩下近 98% 的 DNA 則不具基因的功能，只能轉錄成 RNA，而無法再轉譯成蛋白質。





患有先天性無子宮症的女性，若有傳宗接代的意願，只能到國外尋求代理孕母。（圖片來源：種子發）

陳醫師指出，研究顯示目前人類所面臨的突變性疾病，有高達 85% 以上來自外顯子組的 DNA 序列變異。因此外顯子組定序技術能避開與疾病發展關聯性較低的 98% DNA，只鎖定在外顯子組的範圍進行搜索分析，化繁為簡，當然其效率、準確度以及經濟會遠優於傳統的全基因體定序，也較有利於遺傳變異的研究與大量篩檢。

陳醫師把上述外顯子組定序得到的 3,443 個變異點，以及 DNA 晶片掃描所得到的 1,336 個基因缺失點，利用生物資訊演算法交叉比對，首次證實先天性無子宮症患者在第 1、第 15 及第 19 對染色體的位置都有顯著的基因缺失現象。尤以其中兩個新鑑定出的基因 OR4M2 與 PDE11A 在不同患者身上已完成驗證與確效，可做為臨床診斷的生物標記，這項成果等於把基因學導入臨床診斷的範疇。

陳醫師指出，這兩種基因在生化或生理代謝上的功能，國外的研究都已了解得相當透徹。如 OR4M2 與個體自閉症的形成有關；

PDE11A 則在攝護腺、腎上腺、腦部及睪丸有較高的表現量，但在子宮的表現量反而較低，且這基因一旦突變，會使個體容易罹患腎上腺腫瘤或睪丸腫瘤。

陳醫師說，目前這研究雖已具體描繪出疾病與染色體受損程度及位置的關係，但基因的表現程度與疾病病理機制的相關性則尚未解開，仍需進一步以功能性蛋白質體或代謝體學的方式深入探討。把基因啟動方式與蛋白質分子交互作用的資訊加以整合，除可加深臨床研究的深度外，更有助於描繪出較完整的胚胎發育圖譜及功能性連結機制，而能把分子層次的研究導入先天性無子宮症的診斷與治療。

郭朝禎

本刊特約文字編輯
