

罕見疾病基金會第五屆博碩士獎助論文摘要

國立台灣大學臨床藥學研究所碩士論文

多重抗藥性基因之表現與難治型癲癇在結節性硬化症之關聯

王齡誼

論文摘要

背景：癲癇是結節性硬化症 (TSC) 主要的神經學併發症之一，約影響 85~96% 的患者，且多數是屬於難治型癲癇症。多重抗藥性基因 (*MDR1*) 所轉譯出的 P-glycoprotein，係一個將藥品打出細胞外的轉運子，且 *MDR1* 被認為與癲癇控制成效有關。本研究欲探討在 TSC 併有癲癇的患者，*MDR1* 的基因多型性如何影響其癲癇控制的成效。

方法：收集 67 個無血緣關係之指標病例與其父母的血液檢體，並萃取其 DNA。利用 denaturing high-performance liquid chromatography(DHPLC)進行結節性硬化症的基因診斷，並由神經科醫師評估其臨床表徵與癲癇控制的情形。藉 Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms (PCR-RFLP) 來偵測 *MDR1* 的 6 個單點核酸多型性(single nucleotide polymorphism, SNP)：A61G, G1199A, C1236T, G2677T/A, C3435T。以卡方檢定來偵測三個最具多型性的 SNPs(C1236T,G2677T, C3435T)和癲癇治療成效的關連，並利用 TDT (transmission disequilibrium test)來偵測 *MDR1* 基因型和難治型癲癇是否有連鎖情形。以貝氏分析估計 3435CC 相對於 3435TT 對難治型癲癇的 posterior 危險對比值。

結果：最後有 52 個併發癲癇的 TSC 病人納入分析 (24 位對藥品反應很好，28 位為難治型癲癇患者)。我們嘗試了顯性，隱性，加成和倍數 4 種遺傳模式來評估何種模式較可有效地解釋這 3 個 SNP 影響癲癇控制成效的行為。在此 3 個 SNP 中，G2677T 呈現邊界顯著，其他兩個 SNPs 無呈現統計顯著。G2677T 中，對難治型癲癇的各危險對比值：GG 相對於 GT&TT、GG> 相對於 TT、G 相對於 T 分別

為 7.10 (95%信賴區間：0.77~65.8, $p=0.084$)，2.0 (95% 信賴區間：0.65~6.17, $p=0.225$) 和 2.13 (95%信賴區間：0.93~4.83, $p=0.069$)。在加成模式中，Cochran-Armitage trend test 觀察到隨著 G 對偶基因數目的增加，危險性也增加 ($p > 0.067$)。由各 SNP 三種基因型的兩兩相比，G2677T 呈現邊界顯著，其他兩個 SNPs 無呈現統計顯著。G2677T 中，對難治型癲癇的各危險對比值，GG 相對於 TT、GT 相對於 TT、GG 相對於 GT 分別為 8.75 (95%信賴區間：0.86~88.7, $p=0.069$)，5.91 (95%信賴區間：0.60~58.5, $p=0.175$) 和 1.48 (95%信賴區間：0.45~4.83, $p=0.515$)。C3435T 經貝氏分析後，對難治型癲癇，CC 相對於 TT 的 posterior 危險對比值為 2.65 (95% 信賴區間：1.33~4.82)。

結論：在本研究的基因型研究中，皆未達統計上之顯著，樣本數太小可能為其原因之一。由 G2677T 呈現的邊界顯著及 C3435T 經貝氏分析之結果來看，在本研究族群中，G2677T 和 C3435T 有趨勢可能成為難治型癲癇之易感受基因之一，但仍需要更大的樣本數來證實目前的研究結果。

關鍵字：結節性硬化症，難治型癲癇，多重抗藥性基因(MDRI)，P-glycoprotein