

鼻咽癌與代謝基因多形性之流行病學研究

An epidemiological study of metabolic gene polymorphism and
nasopharyngeal carcinoma

計畫類別：☒個別型計畫 ☐整合型計畫

計畫編號：NSC 90 - 2320 - B - 002 - 195 -

執行期間： 90 年 8 月 1 日至 91 年 7 月 31 日

計畫主持人：鄭玉娟

共同主持人：

計畫參與人員：

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- ☐赴國外出差或研習心得報告一份
- ☐赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- ☐出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- ☐國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：台大公共衛生學院流行病學研究所

中 華 民 國 2002 年 10 月 29 日

一、中文摘要

關鍵詞：鼻咽癌、基因多形性、個體易感性、CYP1A1、GSTM1、GSTT1、GSTP1、NAT2

中國人之鼻咽癌發生率居全世界之冠，比白人高出 20 到 30 倍，亦高出日本人和韓國人甚多。相較於其他癌症，鼻咽癌是屬於早發之癌症且好發於男性，一旦發病對社會之衝擊是不可忽視的。

本研究以病例對照方法探討鼻咽癌環境致癌物與基因之交互作用。其研究對象是來自民國 80 年 7 月至民國 83 年 12 月，在台大及馬偕醫院收集的 375 名 (反應率 99%) 經病理確診之新病例及 325 名 (反應率 88%) 經由年齡 (同一 5 歲年齡組)、性別、居住地區配對之社區對照，將所收集之檢體利用白血球去氧核糖核酸以聚合酵素連鎖反應進行 CYP1A1, GSTM1, T1, P1, NAT2 之基因多形性測定。

綜合以結構式問卷進行標準化訪視所收集可能致癌之危險因子，以 unconditional logistic regression 進行模式建構，做多變項分析，在調整年齡、性別、籍貫、教育程度及抽煙年數後，結果發現 GSTM1、GSTT1、GSTP1 和 NAT2 的基因多形性與鼻咽癌發生的危險性並無顯著相關。

我們進一步分別以抗 EB 病毒抗體 (anti-EBV antibodies)、木頭粉塵及甲醛 (formaldehyde) 的職業暴露及亞硝胺 (nitrosamine) 的飲食攝取做分層分析，但結果仍然顯示鼻咽癌危險性和代謝基因的多形性沒有相關。

二、英文摘要

Keywords : NPC、genetic polymorphisms、individual susceptibility、CYP1A1、GSTM1、GSTT1、GSTP1、NAT2

The specific aim of this study is to explore the risk factor of nasopharyngeal

carcinoma (NPC). A case-control study of NPC was conducted in Taiwan from July 1991 to December 1994 to investigate the interaction of genotype polymorphism to the risk of NPC. Totally 375 histologically confirmed incident NPC case (99% response rate) who were younger than 75 year old, had no prior diagnosis or treatment for NPC, and had resided in Taipei city/county for at least 6 months, were prospectively recruited from National Taiwan University Hospital and Mackay Memorial Hospital. Totally 325 healthy community controls (88% response rate) were selected by individual matching for sex, age and residence. Risk factor information was obtained through personal interview with structured questionnaire. The study used the polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) to analyze the gene types such as CYP1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT2. Using unconditional logistic regression to clarify the relationship between various risk factors, genetic susceptibility and NPC and elucidate their interaction. After adjusting age, sex, ethnicity, education level, and duration of smoking, no association were observed for genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1 and NAT2. We further stratified by anti-EBV antibodies, occupational exposure to wood dust and formaldehyde, and dietary nitrosamine intake; but there remained no significant association between NPC risk and metabolic gene polymorphisms.

三、計劃緣由與目的

鼻咽癌在世界上大部分的族群中是稀有的疾病，但在中國南方和東南亞卻很常見。遺傳和環境皆為影響鼻咽癌發展的因子。而在致癌物的代謝中包含許多第一級和第二級的酵素，部分酵素的基因型為多形性並反映在其活性的變異上，而活性的不同會決定個體對癌症危險因子的感受性(susceptibility)。

在之前的研究中指出，這些代謝基因的多形性和許多癌症危險性的增加有關，如肺癌、膀胱癌、喉癌和乳癌。但仍沒有相關研究同時探討多重外生性代謝酵素(multiple xenobiotic -metabolizing enzyme)的基因多形性(genetic polymorphisms)和鼻咽癌的關係。因此我們提出 CYP1A1、GSTM1、GSTT1、GSTP1 和 NAT2 的基因多形性和鼻咽癌有相關之假說。

四、結果與討論

CYP1A1、GSTM1、GSTT1、GSTP1 和 NAT2 基因型之頻率分布與鼻咽癌危險性的相關列於表一。結果發現在調整年齡、性別、籍貫、教育程度及抽煙年數後，GSTM1、GSTT1、GSTP1 和 NAT2 的基因多形性與鼻咽癌發生的危險性並無顯著相關。

我們進一步分別以抗 EB 病毒抗體(anti-EBV antibodies)、木頭粉塵及甲醛(formaldehyde)的職業暴露及亞硝胺(nitrosamine)的飲食攝取做分層分析，但結果仍然顯示鼻咽癌危險性和酵素的多形性沒有相關(此部份資料沒有呈現)。另外，CYP1A1 ml 對偶基因在病例組及對照組的頻率分別為 0.65 和 0.60，而 GSTP1a 對偶基因的頻率在病例組為 0.69，對照組為 0.85。

在之前 Nazar-Stewart 等人的研究中，

GSTM1 無效基因型與鼻咽癌發生之相對危險性為 1.9 倍(95%信賴區間為 1.0~3.3)。雖然本次研究的樣本數較先前的研究來得大，但 GSTM1 基因型和鼻咽癌並沒有顯著關係。此兩個病例對照研究結果不一致，可能因為種族的分布和鼻咽癌病人腫瘤組織型態不同而導致。在 Nazar-Stewart 等人的研究中，大部分的個案為高加索人，且鼻咽癌的分類為 squamous cell carcinoma，而我們的研究是在台灣進行的，且鼻咽癌的分類多為 non-keratinizing 及 undifferentiated carcinoma。在之前的研究報告中，指出帶有 CYP2E1 突變型同型合子基因型個案中，其發生鼻咽癌的機率為帶有野生型同型合子基因之 2.6 倍(95%信賴區間 1.2~5.7)。但我們的研究中卻看不到 CYP1A1、GSTT1、GSTP1 和 NAT2 的基因型與鼻咽癌的相關。總結，這是第一個對於多重外生性代謝酵素基因與鼻咽癌危險性的流行病學研究，但我們未發現任何顯著相關。或許有些會導致鼻咽癌之其他環境或遺傳因子在此類研究中未被探討到，因此，期待將來能有更多基因-基因間和基因-環境間相互作用的研究被進行。

五、計劃成果自評

由於本研究探討的題目是屬於基因型與鼻咽癌之相關，故雖然以病例對照之方式收集資料，在因果關係之探討上卻仍能保有明確的時序性，此為本研究之特點之一。在之前的研究中僅有兩篇分別探討 GST 基因、CYP2E1 基因和鼻咽癌易感受性的相關，因此本研究為第一個對於多重外生性代謝酵素基因與鼻咽癌危險性的流行病學研究，同時探討 CYP1A1、GSTM1、GSTT1、GSTP1 和 NAT2 基因型之頻率分布與鼻咽癌危險性的相關，雖然研究結果並不具顯著之相關，但相信在學術價值上

仍有其重要意義，此論文正在整理中，以投稿至國際學術期刊。

六、參考文獻

1. d'Errico, A., Malats, N., Vineis, P., and Boffetta, P. Review of studies of selected metabolic polymorphisms and cancer. *In* D. P. Vineis, N. Malats, M. Lang, A. d'Errico, N. Caporaso, J. Cuzick, and P. Boffetta (eds.), *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer*, pp. 323-393. IARC Scientific Publ. No. 148. Lyon, France: IARC, 1999.
2. Hildesheim, A., Anderson, L. M., Chen, C. J., Cheng, Y. J., Brinton, L. A., Daly, A. K., Reed, C. D., Chen, I. H., Caporaso, N. E., Hsu, M. M., Chen, J. Y., Idle, J. R., Hoover, R. N., Yang, C. S., and Chhabra, S. K. CYP2E1 genetic polymorphisms and risk of nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. *J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda)*, 89: 1207-1212, 1997.
3. Hayashi, SI, Watanabe, J. Nakachi, K. and Kawajiri, K. PCR detection of an A/G polymorphism within exon 7 of the CYP1A1 gene. *Nucleic Acids Research*, 19(17): 4797, 1991.
4. Hung, H. C., Chuang, J., Chien, Y. C., Chern, H. D., Chiang, C. P., Kuo, Y. S., Hildesheim, A., and Chen, C. J. Genetic polymorphisms of CYP2E1, GSTM1, and GSTT1; environmental factors and risk of oral cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 6:901-905, 1997.
5. Harries, L. W., Stubbins, M. J., Forman, D., Howard, G. C. W., and Wolf, C. R. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis*, 18(4): 641-644, 1997.
6. Hsieh, F. I., Pu, Y. S., Chern, H. D., Hsu, L. I., Chiou, H. Y., and Chen, C.J. Genetic polymorphisms of N- acetyltransferase 1 and 2 and risk of cigarette smoking-related bladder cancer. *Br. J. Cancer*, 81(3): 537-541, 1999.
7. Nazar-Stewart, V., Vaughan, T. L., Burt, R. D., Chen, C., Berwick, M., and Swanson, G. M. Glutathione S-transferase and susceptibility to nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 8:547-551, 1999.

Table 1. ORs of developing NPC for genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1, and NAT2 after adjustment for age, sex, ethnicity, education level and duration of cigarette smoking

Genetic Polymorphisms	Cases No. (%)	Controls No. (%)	OR (95% CI)
CYP1A1			
m1/m1	74 (43.0)	83 (38.1)	1.0
m1/m2	75 (43.6)	96 (44.0)	1.2 (0.7- 1.8)
m2/ m2	23 (13.4)	39 (17.9)	1.4 (0.8- 2.6)
GSTM1			
Non-null	141 (44.9)	168 (49.9)	1.0
Null	173 (55.1)	169 (50.1)	0.8 (0.6- 1.1)
GSTT1			
Non-null	156 (49.4)	162 (48.2)	1.0
Null	160 (50.6)	174 (51.8)	1.0 (0.8- 1.4)
GSTP1			
1a/1a	183 (69.3)	232 (71.8)	1.0
1a/1b	75 (28.4)	86 (26.6)	1.0 (0.6- 1.4)
1b/1b	6 (2.3)	5 (1.6)	0.7 (0.2- 2.3)
NAT2			
Slow	39 (14.0)	54 (16.6)	1.0
Fast	240 (86.0)	271 (83.4)	0.8 (0.5- 1.2)