

L-myc 和麩胺基硫轉移酶 M1 之基因多形性與肝細胞癌感受性的相關研究

黃仁彰¹ 陳建仁¹ 廖運範²

于明暉¹ 謝玲玲³

環境因子和遺傳因子可能皆和肝細胞癌的發展有關。因此本研究嘗試以病例對照研究來探討B型/C型肝炎病毒感染，及宿主L-myc和GST M1基因之多形性與肝細胞癌感受性的相關性。以聚合酶鏈鎖反應分析每個個體的L-myc和GST M1基因型，研究對象包括73位病例和以年齡、性別變項進行頻率配對取樣的191位健康對照。

結果發現GST M1基因型在病例、對照組之間沒有分布上的差異，L-myc基因型在兩組之間則有分布上的差異；和SS基因型比較，屬LS基因型個體罹患肝細胞癌的相對危險性為1.48 (95%信賴區間0.69-3.17)，屬LL基因型的相對危險性為2.12 (95%信賴區間0.96-4.69)，以趨勢檢定分析達邊緣性統計意義($p=0.051$)。進一步以B型肝炎病毒表面抗原進行分組，發現在帶原者組別中，屬LS基因型個體罹患肝細胞癌的相對危險性為1.80 (95%信賴區間0.67-4.94)，屬LL基因型個體的相對危險性為3.05 (95%信賴區間1.10-8.70)，達統計上顯著差異($p=0.021$)。在年齡不大於50歲和男性的組別中，也發現相似的結果。對數複迴歸分析也顯示在調整肝炎病毒標記、GST M1基因型等變項後，L-myc LL基因型和肝細胞癌之間仍有顯著相關的情形。綜合言之，雖然目前對於不同L-myc基因型所產生不同的癌變機率，其分子機轉尚未明瞭，不過本研究結果顯示帶有L-myc SS基因型的個體可能有較低的相對危險性罹患肝細胞癌。(中華衛誌 1996; 15(5): 447-456)

關鍵字：L-myc 前致癌基因，GST M1基因，肝細胞癌。

前言

從民國七十一年起，癌症死亡率已躍升

臺灣地區十大死因之第一位，若以癌症罹患部位和性別進行分類，可知肝癌死亡率高居男性癌症死亡率之第一位；與其他國家之肝癌發生率相較，臺灣為肝癌高發生率地區，由以上證據顯示肝癌防治在臺灣公共衛生領域的重要性[1,2]。原發性肝癌可分為肝細胞癌、膽管癌、肝細胞與膽細胞混合型態之惡性腫瘤、血管肉瘤和肝胚細胞瘤等，其中絕大多數為肝細胞癌。與肝細胞癌有關的危險因子包括B型/C型肝炎病毒感染、黃麴毒素暴露、喝酒、抽煙、肝硬化等。有關宿主遺傳特質和肝細胞癌之間的相關研究並不多見，目前研究結果顯示肝細胞癌病患有家

¹ 國立臺灣大學公共衛生學院流行病學研究所

² 長庚紀念醫院肝病中心

³ 長庚醫學暨工程學院公共衛生學科

聯絡人：謝玲玲

聯絡地址：桃園縣龜山鄉文化一路259號

長庚醫學暨工程學院公共衛生學科

聯絡電話：(03)328-3016 轉 5125

傳真：(03)328-3031

投稿日期：84年3月

接受日期：85年3月

聚集趨勢，然而每個個體的先天遺傳宿因對罹患肝細胞癌感受性的可能影響，則尚未證實[3,4]。

人類L-myc基因結構包括3個表現序列(exon)和兩個插入序列(intron)，以染色體原位雜交(in situ hybridization)技術發現此基因位於第一對染色體p32位置上；在第二個插入序列具有一多形性位置，恰好是EcoR I限制酶(restriction enzyme)的作用區。基因體組(genomic)DNA經EcoR I限制酶作用、電泳轉漬(blotting)、雜交分析後，可發現2個長度不同的多形性片斷，分別定義為：10Kb的"L"對偶基因和6.6Kb的"S"對偶基因(allele)，因此可組合成LL、LS和SS三種基因型[5,6]。由於L-myc基因為前致癌基因(proto-oncogene)，可經由DNA增幅(amplification)的方式活化為致癌基因，因此不同的L-myc基因型可能有不同的活化致癌機制，進而作為個體罹患癌症或癌症預後情形的感受性指標。目前研究結果顯示L-myc基因多形性與癌症的轉移有顯著的相關性，但它在各種癌症的基因型分布比例則不盡相同[7-12]。目前唯一一篇和肝細胞癌感受性有關的研究指出L-myc SS基因型在肝細胞癌病例組的比例顯著低於對照組[13]。

GST M1基因之多形性由3個對位基因座a、b、0來決定aa、a0、bb、b0、ab、00六種基因型，主要產物為 μ 類麩胺基硫轉移酶a型、b型、ab型及0型等4種表現型，其中00基因型的同功酶產物為0型，本身不具代謝活性，因此00基因型又稱為無效基因型(null genotype)[14-19]。 μ 類麩胺基硫轉移酶的主要受質為環氧化合物，包括benzo[a]pyrene-4, 5-oxide (B[a]PO)、黃麴毒素B 1-8, 9-環氧基(epoxide)等致癌物質，因此當個體GST M1基因為無效基因型時，酵素產物不具代謝致癌物質的活性，可能會造成致癌物質在體內的累積，增加罹患癌症的機率[20-22]。目前有關GST M1基因多形性與癌症感受性的相關研究結果，顯示GST M1無效基因型個體罹患肺癌、膀胱癌的相對危險性介於1.5-2.0之間，而在有抽煙暴露的情形下，相對危險性也大幅提高，證明先天基因型和後天環境因子暴

露的交互作用，使罹患癌症的危險性遠高於其中之任一因子單獨作用[23-25]。

本研究嘗試利用聚合酶鏈鎖反應(polymerase chain reaction)[26]、限制片斷長度多形性分析(restriction fragment length polymorphism)[27]等實驗技術分析每個個體L-myc、GST M1的基因型。以病例對照研究來探討B型/C型肝炎病毒感染，及宿主L-myc和GST M1基因之多形性與肝細胞癌感受性的相關性。進而探討外來環境因子和個體先天宿因之交互作用，在一般癌變過程中所扮演的角色。

材料與方法

一、研究對象選取和相關資料收集

從1990至1992年自林口長庚醫院持續收集73位原始肝細胞癌病例，每位病例由該醫院內科醫師詳細診斷，且肝組織切片均經由病理醫師確認，證實罹患肝細胞癌，其中30人並伴有肝硬化的現象；並取得非癌變部位的非癌肝組織為檢體材料，進行DNA萃取。另外依病例之年齡、性別以頻率配對方式從臺大流行病學研究所于明暉副教授自1990年開始建立的追蹤世代中選取155位來自公保健診中心的健康男性對照個案和36位來自林口長庚醫院B型肝炎病毒帶原者門診中心的健康女性對照個案。此世代之男性其B型肝炎病毒帶原率約為50%，女性之B型肝炎病毒帶原率為100%。以儲存在-70℃冰箱中約3年的白血球(buffy coat)為檢體材料，進行DNA萃取。

個人相關資料收集方面：以放射免疫分析(radioimmunoassay)測定B型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)。以第二代酵素聯結免疫吸附分析(enzyme-linked immunosorbent assay)測定C型肝炎病毒抗體(anti-HCV)。其他個人資料還包括年齡、性別、肝硬化等變項。

二、DNA萃取

加入蛋白質分解酵素(proteinase K)至肝組織及白血球組織中分解作用完全，以酚溶液

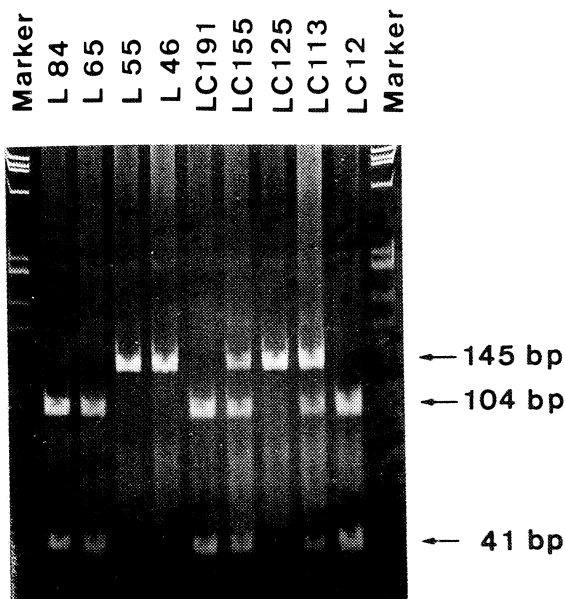
萃取，加兩倍體積的乙醇使DNA沉澱，再將沉澱之DNA溶於TE溶液中。

三、聚合酶鏈鎖反應和限制片斷長度多形性分析

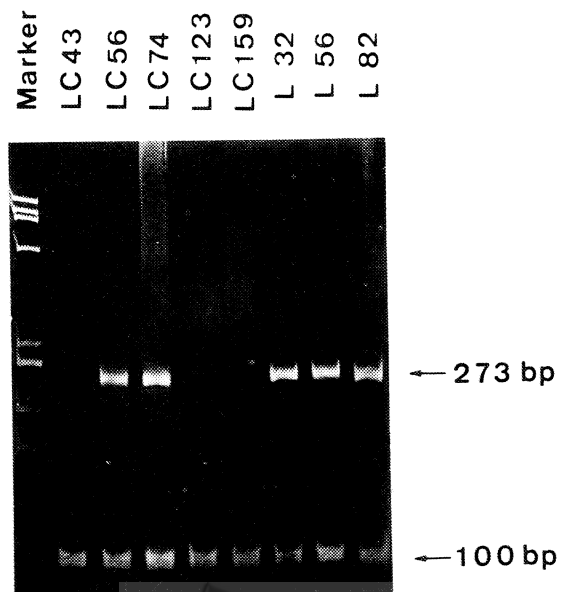
將萃取出的基因體組DNA(genomic DNA)取用1 μ g，加入聚合甘鏈鎖反應所需的引發子(primer)、去氧核苷三磷酸(dNTP)、10x聚合酶反應緩衝溶液及Taq聚合酶，最後體積以無菌蒸餾水調成25 μ l；然後依所需之重鍊(annealing)溫度，進行30個循環反應，將欲增幅的L-myc和GST M1的基因中的多形性區域進行大量增幅。增幅後的L-myc基因反應產物長度為145個鹽基對(base pair, bp)，其中有一多形性位置，正好是EcoR I限制酶的作用區，因此可用限制片斷長度多形性分析測定每個個體L-myc基因的基因型。將增幅產物經5M醋酸銨溶液、異丙醇、70%乙醇溶液純化、沉澱後，及5單位的EcoR I限制酶切割增幅產物。S對位基因座含EcoR I限制酶切割點，則可切成兩個較短的DNA片斷：104bp和41bp；反之，L對位基因座無該切割點，則

祇有一段較長的DNA片斷：145bp。經限制酶切割後的產物進行電泳分析，以溴化乙錠(ethidium bromide)染色，在紫外光下照相的結果如圖一所示：如果只有1個145bp的DNA片斷，表示為LL基因型；若有41bp和104bp的DNA片斷，則為SS基因型；若同時有145bp、104bp和41bp的DNA片斷，則為LS基因型。

GST M1基因的多形性取決於缺乏活性的核苷酸序列和具活性酵素的核酸序列有所差異，無效基因型有基因缺失的情形。GST M1基因是否有缺失，可利用聚合酶鏈鎖反應鑑別之：若基因有缺失的情形，則特定序列的引發子無法和第4表現序列的5'區段，及第5表現序列的3'區段產生重鍊；若沒有基因缺失的情形，則可經增幅步驟而產生273bp的DNA片斷。為確定聚合酶鏈鎖反應是否良好，則以 β -globin基因作為內在控制基因，若 β -globin基因可被大量增幅，表示該鏈鎖反應良好， β -globin基因反應產物長度為100bp。增幅產物不必經過純化步驟，直接進行電泳分析即可。電泳結果如圖二所示：每個樣品



圖一 L-myc基因型測定結果。其中L65、L84、LC12、LC191為SS基因型；LC113、LC155為LS基因型；L46、L55、LC125為LL基因型。



圖二 GST M1基因型測定結果。其中L32、L56、L82、LC56、LC74為非無效基因型；LC43、LC123、LC159為無效基因型。

都含有100bp的 β -globin基因DNA片斷，但某些樣品缺少273bp的GST M1 DNA片斷，表示該個體的GST M1基因型為無效基因型；某些樣品含有273bp的GST M1 DNA片斷，表示該個體的GST M1基因並未有基因缺失的現象，故其基因型為非無效基因型。

四、統計分析

以EGRET和SAS統計軟體分析病例組和對照組的L-myc基因型、GST M1基因型等變項的分布情形，並計算相對危險性及其95%信賴區間，再以卡方檢定分析其是否呈分布上的顯著性差異。並以幾個較具流行病學意義的變項作為本研究對數複迴歸分析之對象，進一步進行對數複迴歸分析。

結 果

一、研究對象基本特性分布

如表一所示，73名肝癌病例中，男性61人，女性12人，性比例為5.1；平均年齡51.1

± 13.5 歲；B型肝炎病毒表面抗原陽性率77.1%；有肝硬化之比率為41.1%；C型肝炎病毒抗體陽性率為18.6%。本樣本的B型肝炎病毒表面抗原狀況、性比例、年齡分布等與臺灣過去的研究調查相似[2,4]。191位健康對照中，男性155人，女性36人，性比例為4.3；平均年齡為51.4 ± 11.2 歲；B型肝炎病毒表面抗原陽性率為64.9%；C型肝炎病毒抗體陽性率為5.2%。此樣本的性比例及年齡分布與肝癌病患相似，然而此樣本之B型肝炎病毒帶原比率遠高於臺灣地區一般族群之帶原率(15%-20%)。

二、L-myc和GST M1基因的基因型分布

如表二所示，在肝癌病患L-myc基因型的百分比分布是SS型20.5%，LS型41.1%及LL型38.4%；在健康對照L-myc基因型的百分比分布是SS型30.9%，LS型41.9%及LL型27.2%。L-myc基因型為LS與LL基因型的個體，其罹患肝癌的相對危險性分別為SS基因型者的1.48倍(95%信賴區間0.69-3.17)和2.12倍

表一 肝癌病患與其對照之基本特性分布表：

	肝細胞癌 (總個案=73)	健康對照 (總個案=191)	卡方檢定
年齡	51.1 ± 13.5	51.4 ± 11.2	
>50歲	34(47.9%)	93(46.6%)	$\chi^2=0.032$
≤ 50 歲	39(52.1%)	98(53.4%)	p=0.865
性別			
男	61(83.6%)	155(81.2%)	$\chi^2=0.206$
女	12(16.4%)	36(18.8%)	p=0.650
B型肝炎病毒 表面抗原*			
有	54(77.1%)	124(64.9%)	$\chi^2=3.528$
無	16(22.9%)	67(35.1%)	p=0.060
C型肝炎病毒 抗體**			
有	13(18.6%)	7(5.2%)	$\chi^2=9.22$
無	57(81.4%)	127(94.8%)	p=0.002

* 病例組有 3個遺漏數據(missing data)。

**病例組有 3個遺漏數據，對照組有57個遺漏數據，其中對照組女性抗體資料未知。

表二 L-myc與GST M1基因的基因型分布表

L-myc基因型	肝細胞癌		相對危險性 (95%信賴區間)
	有	無	
SS	15(20.5%)	59(30.9%)	
LS	30(41.1%)	80(41.9%)	1.48(0.69-3.17)
LL	28(38.4%)	52(27.2%)	2.12(0.96-4.69)
趨勢檢定： $\chi^2=3.80$ ， $p=0.051$			
卡方檢定： $\chi^2=4.18$ ， $p=0.124$			

GST M1基因型	肝細胞癌		相對危險性 (95%信賴區間)
	有	無	
非無效	32(43.8%)	75(39.3%)	
無效	41(56.2%)	116(60.7%)	0.83(0.46-1.48)
趨勢檢定： $\chi^2=0.29$ ， $p=0.593$			
卡方檢定： $\chi^2=0.46$ ， $p=0.499$			

表三 L-myc 基因型和年齡與肝細胞癌之間的相關性

L-myc 基因型	年 齡					
	≤50歲			>50歲		
	肝癌病例	健康對照	相對危險性 (95%信賴區間)	肝癌病例	健康對照	相對危險性 (95%信賴區間)
SS	4(11.8%)	27(29.0%)		11(28.2%)	32(32.7%)	
LS	16(47.0%)	41(44.1%)	2.63 (0.71-10.52)	14(35.9%)	39(39.8%)	1.04 (0.38-2.88)
LL	14(41.2%)	25(26.9%)	3.78 (0.97-15.85)	14(35.9%)	27(27.5%)	1.51 (0.53-4.30)
趨勢檢定：	$\chi^2 = 3.94$ ， $p = 0.047$			$\chi^2 = 0.55$ ， $p = 0.460$		

(95%信賴區間0.96-4.69)，以趨勢檢定分析呈邊緣性統計意義($p=0.051$)，可見L-myc基因型中的L對位基因座數目愈多，其相對危險性也隨著變大，呈基因劑量關係。肝癌病患與健康對照之GST M1基因為無效基因型的百分比分別是56.2%和60.7%。帶有無效基因型者，其罹患肝癌之相對危險性為非無效基因型者的0.83倍(95%信賴區間0.46-1.48)，未達統計上顯著意義。

三、各變項分組後的L-myc基因型分布

如表三所示，以年齡變項進行分層分析：在≤50歲的組別中，屬LS和LL基因型者，罹患肝細胞癌的相對危險性分別為2.63(95%信賴區間0.71-10.52)和3.78(95%信賴區間0.97-15.85)，以趨勢檢定分析呈顯著意義($p=0.047$)；而在>50歲的組別中，屬LS和LL基因型者，其相對危險性分別為1.04(95%信賴區間0.38-2.88)和1.51(95%信賴區間0.53-4.30)，並未有顯著依序增加的趨勢($p=0.460$)。以性別變項進行分層分析的L-myc基因型分布情形如表四所示：在女性肝細胞

表四 L-myc 基因型和性別與肝細胞癌之間的相關性

L-myc 基因型	性 別					
	女			男		
	肝癌病例	健康對照	相對危險性 (95%信賴區間)	肝癌病例	健康對照	相對危險性 (95%信賴區間)
SS	2(16.7%)	8(22.2%)		13(21.4%)	51(32.9%)	
LS	6(50.0%)	17(47.2%)	1.41 (0.18-12.94)	24(39.3%)	63(40.6%)	1.49 (0.38-2.88)
LL	4(33.3%)	11(30.6%)	1.45 (0.16-15.33)	24(39.3%)	41(26.5%)	2.30 (0.97-5.47)
趨勢檢定：	$\chi^2 = 0.01$, $p = 0.908$			$\chi^2 = 3.98$, $p = 0.046$		

表五 L-myc 基因型和B型肝炎病毒表面抗原與肝細胞癌之間的相關性

L-myc 基因型	B型肝炎病毒表面抗原					
	無			有		
	肝癌病例	健康對照	相對危險性 (95%信賴區間)	肝癌病例	健康對照	相對危險性 (95%信賴區間)
SS	5(31.3%)	24(35.8%)		8(14.8%)	35(28.2%)	
LS	6(37.4%)	24(35.8%)	1.20 (0.27-5.37)	23(42.6%)	56(45.2%)	1.80 (0.67-4.94)
LL	5(31.3%)	19(28.4%)	1.26 (0.26-6.09)	23(42.6%)	33(26.6%)	3.05 (1.10-8.70)
趨勢檢定：	$\chi^2 = 0.03$, $p = 0.872$			$\chi^2 = 5.35$, $p = 0.021$		

癌病例中，屬LS和LL基因型者，罹患肝細胞癌的相對危險性分別為1.41 (95%信賴區間0.18-12.94) 和1.45 (95%信賴區間0.16-15.33)，並未顯現依序增加的趨勢($p=0.908$)；至於在男性肝細胞癌中，屬LS和LL基因型者的相對危險性分別為1.49 (95%信賴區間0.38-2.88) 和2.30 (95%信賴區間0.97-5.47)，以趨勢檢定法分析則有顯著依序增加的趨勢($p=0.046$)。以B型肝炎病毒表面抗原帶原狀態進行分層分析，結果如表五所示。非帶原者屬LS和LL基因型者的相對危險性分別為1.20 (95%信賴區間0.27-5.37) 和1.26 (95%信賴區間0.26-6.09)，並未顯示出依序增加的趨勢($p=0.872$)；但在帶原者中，屬LS和LL基因型者的相對危險性分別為1.80 (95%信賴區間0.67-4.94) 和3.05 (95%信賴區間1.10-8.70)，

其中LL基因型的相對危險性達統計上顯著意義($p = 0.017$)，且以趨勢檢定法分析之，也顯示出有顯著依序增加的趨勢($p=0.021$)。

四、對數複迴歸模式分析之結果：

以幾個較具流行病學意義的變項作為本研究對數複迴歸分析之對象。由於C型肝炎病毒抗體在對照組有較多的遺漏數據，因此此變項不列入分析，而合併B型肝炎病毒表面抗原與C型肝炎病毒抗體成肝炎病毒標記變項列入本研究對數複迴歸分析。結果顯示，同時放入L-myc基因型、肝炎病毒標記、GST M1等變項後，相對危險性分別為肝炎病毒標記：3.89 (95%信賴區間1.57-9.67)；GST M1：0.76 (95%信賴區間0.43-1.37)；L-myc LS基因型：1.57 (95%信賴區間0.74-3.34)，

LL基因型：2.44 (95%信賴區間1.12-5.32)。其中肝炎病毒標記、L-myc LL基因型的相對危險性達統計上顯著意義($p < 0.05$)。

討 論

本論文以病例對照研究法探討B型/C型肝炎病毒感染及宿主L-myc和GST M1基因之多形性與肝細胞癌感受性的相關性。從病例、對照組研究對象基本特性之分布結果得知年齡、性別變項在兩組之間並無統計上顯著差異，病例組則有顯著較高的C型肝炎病毒抗體陽性率。值得注意的是兩組之B型肝炎病毒表面抗原帶原率並無顯著差別，此乃由於對照組追蹤世代之男性其B型肝炎病毒帶原率約為50%，女性之B型肝炎病毒帶原率為100%，因而本研究對照組比一般族群有顯著較高的帶原率(64.9%)。不過本研究假設著重於「宿主宿因與肝細胞癌的相關性」，因此兩組之帶原率相似，相當於控制了「B型肝炎病毒」此一干擾因子對結果的解釋能力，反而有助於研究假說的驗證。

比較L-myc基因型在病例和對照組的分布情形，發現相對危險性以帶有SS基因型個體最低，LS次之，LL基因型最高，有依序增加的趨勢。此結果與Taylor等人所作「L-myc基因多形性與肝細胞癌感受性」的發現一致[13]，不過由於該研究的對象並不多，病例組只有21人，健康對照組76人，因此本研究以更多的病例個案及對照個案進行L-myc基因型分析，結果亦顯示LL基因型個體有較高風險罹患肝細胞癌的傾向，並進一步探討在相同環境危險因子下L-myc基因型與肝細胞癌之間的相關性。

以年齡進行分層分析，發現在 ≤ 50 歲的組別，屬LS和LL基因型者罹患肝細胞癌的相對危險性分別為SS基因型者的2.63倍和3.78倍，在年齡 > 50 歲的組別則無此情形；此結果顯示L-myc基因的多形性可能會影響肝細胞癌的發病年齡，也就是屬LS和LL基因型的個體，其L-myc基因型修飾了癌變速率，使癌變的形成時間變短，可能較容易在年輕時就罹患肝細胞癌；因此以年齡進行分組時，年輕的肝細胞

癌病例有相當高的比例(88.2%)為LS或LL基因型。以性別進行分層分析，發現屬LS及LL基因型的男性罹患肝細胞癌的相對危險性分別為SS基因型者的1.49倍和2.30倍，女性則無顯著增加情形；此結果顯示內生性賀爾蒙如睪固酮或許會和L-myc LL基因型的蛋白質產物共同作用後，而影響肝癌的發生，而男性的睪固酮含量高是遠高於女性的。因此有關於癌機轉的差異，在男性可能更為明顯，而在女性可能就沒有多大差別。以B型肝炎病毒表面抗原狀態進行分組時，發現屬LS和LL基因型的帶原者罹患肝細胞癌的相對危險性分別為SS基因型者的1.80倍和3.05倍，非帶原者則無顯著增加情形；此結果顯示在同為B型肝炎帶原者的情況下，當該個體的L-myc基因為LL基因型時，罹患肝細胞癌的相對危險性是顯著高於SS基因型的個體，也就是先天遺傳因素(L-myc基因型)和後天環境暴露因子(B型肝炎病毒)共同交互作用而影響肝癌的發生。可能作用機轉為當個體受到肝炎病毒感染後，肝炎病毒使L-myc LL基因型從前致癌基因活化成致癌基因的能力特別強，使L-myc基因過度表現，因而增加了罹患肝癌的危險性。然而目前仍無任何文獻證實此一假說。

由於體外試驗研究指出麩胺基硫 μ 類轉移酶能有效地抑制黃麴毒素B1-DNA鍵結物的形成，且酵素活性的高低與抑制鍵結物生成百分比之間有極強的相關性[22]。因此在相同黃麴毒素暴露量的情形下，GST M1基因為無效基因型的個體抑制鍵結物生成的能力理應低於非無效基因型的個體，在累積多次的暴露後，無效基因型的個體應會增加罹患肝細胞癌的危險性。然而本研究結果顯示GST M1基因為無效基因型時，罹患肝細胞癌的相對危險性為0.83，並未達統計上顯著意義。可能解釋有三：(1)GST M1基因型分布和肝細胞癌沒有相關：可能在黃麴毒素B1-DNA鍵結物形成的代謝過程中，其它如環氧水解酶(epoxide hydrolase)、細胞色素酶CYP 3A4扮演更重要的角色，因此不易看到麩胺基硫轉移酶的活性高低和肝細胞癌的相關性。(2)可能有多個基因共同決定該個體罹患肝細胞癌

的感受性，也就是肝細胞癌的感受性是受到多個和致癌物代謝有關的基因所決定，如細胞色素酶CYP 1A1、CYP2D6、乙醯基轉移酶(N-acetyl-transferase)等基因。因此本研究只單獨探討GST M1基因型和肝細胞癌的相關性，也許就不易有顯著的結果出現。(3)GST M1基因型分布可能須再進行後天環境暴露因子如抽煙、黃麴毒素等分組後，才能顯示出在病例、對照組間有分布上的差異。如Bell等人[25]在有關膀胱癌和GST M1基因多形性的相關研究中，發現在一般病例和對照組基因型分布的比較時，無效基因型者的相對危險性僅為1.7；若加入抽煙暴露量變項後，發現在同樣抽煙暴露量的情況下，無效基因型個體罹患膀胱癌的相對危險性為非無效基因型個體的2倍。

就肝細胞癌而言，雖然B型肝炎病毒、黃麴毒素等重要環境暴露因子在多重致癌機轉過程中，扮演著相當重要的角色。然而從癌症感受性的角度來看，為何在同一暴露條件下，只有一部分人罹患肝細胞癌，因此仍有待更多的相關性研究，闡明個體宿因和後天環境因子之間的反應機制。同時找出並鎖定帶有易感性基因的特定族群，進行初級和次級預防的肝癌防治工作。

參考文獻

1. 臺灣地區死因統計結果摘要。行政院衛生署編印，民國八十二年六月出版。
2. Lin, TM, Chen, CJ, Tsai, SF, Tsai, TH. Hepatoma in Taiwan. J Natl Public Assoc (ROC) 1988; **8**:91-100.
3. 于明暉，陳建仁：肝細胞癌之流行病學特徵與危險因子。中華衛誌1992; **11**:165-87.
4. Chen, CJ, Liang, KY, Chang, AS, et al. Effect of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma. Hepatology 1991; **13**:398-406.
5. Nau, MM, Brooks, BJ, Battey, J, et al. L-myc, a new myc-related gene amplified and expressed in human small cell lung cancer. Nature 1985; **318**:69-73.
6. Kaye, F, Battey, J, Nau, MM, et al. Structure and expression of the human L-myc gene reveal a complex pattern of alternative mRNA processing. Mol Cell Biol 1988; **8**:186-95.
7. Kawashima, K, Shikama, H, Imoto, K, et al. Close correlation between restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene and metastasis of human lung cancer to the lymph nodes and other organs. Proc Natl Acad Sci USA 1988; **85**:2353-6.
8. Champene, M, Bieche, I, Latil, A, Hacene, K, Lidereau, R. Association between Restriction fragment length polymorphism of the L-myc gene and lung metastasis in human breast cancer. Int J Cancer 1992; **50**:6-9.
9. Kawashima, K, Nomura, S, Hirai, H, et al. Correlation of L-myc RFLP with metastasis, prognosis and multiple cancer in lung-cancer patients. Int J Cancer 1992; **50**:557-61.
10. Kato, M, Toguchida, J, Honda, K, et al. Elevated frequency of a specific allele of the L-myc gene in male patients with bone and soft-tissue sarcomas. Int J Cancer 1990; **45**:47-9.
11. Tamai, S, Sugimura, H, Caporaso, NE, et al. Restriction fragment length polymorphism analysis of the L-myc gene locus in a case-control study of lung cancer. Int J Cancer 1990; **46**:411-5.
12. Vineis, P, Caporaso, N. The analysis of restriction fragment length polymorphism in human cancer: a review from an epidemiological perspective. Int J Cancer 1991; **47**:26-30.
13. Taylor, JA, Bell, DA, Nagorney, D. L-myc proto-oncogene alleles and susceptibility to

- hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1993; **54**:927-30.
14. Board, PG, Coggan, M, Johnston, P, Ross, V, Suzuki, T, Webb, G. Genetic heterogeneity of the human glutathione transferases: a complex of gene families. *Pharmac Ther* 1990; **48**:357-69.
 15. Ketterer, B, Harris, JM, Talaska, G, et al. The human glutathione S-transferase supergene family, its polymorphism, and its effects on susceptibility to lung cancer. *Environ Health Persp* 1992; **98**:87-94.
 16. Harada, S, Abei, M, Tanaka, N, Agarwal, DP, Goedde, HW. Liver glutathione S-transferase polymorphism in Japanese and its pharmacogenetic importance. *Hum Genet* 1987; **75**:322-5.
 17. Seidegard, J, Vorachek, WR, Pero, RW, Pearson, WR. Hereditary differences in the expression of the human glutathione transferase active on trans-stilbene oxide are due to a gene deletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; **85**:7293-7.
 18. Bell, DA, Liu, Y, Nagorney, D, Taylor, JA, Lucier, GW, Thompson, CL. Detection of glutathione transferase μ (GT μ) in human cells by the polymerase chain reaction (PCR): role in regulating aflatoxinB₁ (AFB₁) DNA adducts formation. [Abstract]. 82nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, 1991, Texas, USA, Proceedings of Am Assoc for Cancer Res 1991; **32**:224.
 19. Comstock, KE, Sanderson, BJS., Clafflin, G, Henner, WD. GST1 gene deletion determined by polymerase chain reaction. *Nucleic Acid Res* 1990; **18**:3670.
 20. Hayes, JD, Judah, DJ, McLellan, LI, Neal, GE. Contribution of the glutathione S-transferases to the mechanisms of resistance to aflatoxin B1. *Pharmac Ther* 1991; **50**:443-72.
 21. Renay, KD, Meyer, DJ, Ketterer, B, Harris, TM, Guengerich, FP. Glutathione conjugation of aflatoxin B1 exo- and endo- epoxides by rat and human glutathione S-transferases. *Chem Res Toxicol* 1992; **5**:470-8.
 22. Lin, YH, Taylor, J, Linko, P, Lucier, GW, Thompson, CL. Glutathione S-transferase μ in human lymphocyte and liver: role in modulating formation of carcinogen-derived DNA adducts. *Carcinogenesis* 1991; **12**: 2269-75.
 23. Hirvonen, A, Husgafvel-Pursiainen, K, Anttila, S, and Vainio, H. The GSTM1 null genotype as a potential risk modifier for squamous cell carcinoma of the lung. *Carcinogenesis* 1993; **14**:1479-81.
 24. Kihara, M, Kihara, M, Noda, K. Lung cancer risk of GSTM1 null genotype is dependent on the extent of tobacco smoke exposure. *Carcinogenesis* 1994; **15**:415-8.
 25. Bell, DA, Taylor, JA, Paulson, DF, Robertson, CN, Mohler, JL, Lucier, GW. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GST M1) that increases susceptibility to bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**: 1159-64.
 26. Oste, C. Polymerase chain reaction. *Biotechniques* 1988; **6**:162-7.
 27. Pourzand, C, Cerutti, P. Genotypic mutation analysis by RFLP/PCR. *Mutation Res* 1993; **288**:113-21.

POLYMORPHISM OF L-MYC AND GLUTATHIONE S-TRANSFERASE M1 GENES AND SUSCEPTIBILITY TO HEPATOCELLULAR CARCINOMA

JEN-CHANG HUANG¹, CHIEN-JEN CHEN¹, YUN-FAN LIAW²,
MING-WHEI YU¹, LING-LING HSIEH³

Both environmental and genetic factors may be involved in hepatocarcinogenesis. This study was carried out to investigate the relationship between the host L-myc and GST M1 genetic polymorphism and susceptibility of HCC. Using a polymerase chain reaction (PCR)-based assay on DNA extracted from liver and peripheral blood samples, the L-myc and GST M1 genotype of 73 HCC cases and 191 age-sex matched healthy controls was determined. This case-control study showed a slight difference in the distribution of L-myc genotypes between HCC patients and controls ($p=0.124$). Compared with individuals who carried the SS genotype, the odds ratio asso-

ciated with HCC was 1.48 (95% confidence interval [CI] = 0.69-3.17) for those who carried the LS genotype and 2.12 (95% CI = 0.96-4.69) for those who carried the LL genotype, respectively. There was a significant trend for the odds ratio of developing HCC with an increasing number of the L allele among men, hepatitis B virus carriers, and individuals aged 50 years or younger. Multiple logistic regression analysis indicated that persons with L-myc LL genotype tend to have a higher risk to develop HCC. There was no difference in the distribution of GST M1 genotypes between HCC patients and controls ($p=0.499$). (*Chin J Public Health (Taipei)*: 1996; 15(5): 447-456)

Key words: *L-myc proto-oncogene, GST M1 gene, hepatocellular carcinoma*

¹ Institute of Epidemiology, College of Public Health, National Taiwan University, Taipei, Taiwan, R.O.C.

² Liver Unit, Chang Gung Memorial Hospital, Tao-Yuan, Taiwan, R.O.C.

³ Department of Public Health, Chang Gung College of Medicine and Technology, Tao-Yuan, R.O.C.