

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

鼻咽癌與 DNA 修補基因之流行病學研究 (第二年)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-2320-B-002-194-

執行期間：91 年 08 月 01 日至 92 年 07 月 31 日

執行單位：國立臺灣大學公共衛生學院流行病學研究所

計畫主持人：鄭玉娟

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 92 年 10 月 31 日

## 一、 中文摘要

關鍵詞: 鼻咽癌、病例對照研究、危險因子、DNA 修補基因、基因多形性、易感受性、XPD codon751、p21

DNA 修補基因多形性與癌症的發生，是近年來分子生物研究重視的課題之一，本研究藉由分子流行病學方法，首度探討 DNA 的修補基因 XPD codon751、p21 基因多形性與環境因數共同作用時，發生鼻咽癌之關係。

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，亦高出日本人或韓國人甚多。相較於其他癌症，鼻咽癌是屬較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。本計劃將著重於國人特有之鼻咽癌危險因子之分析，並以病例對照研究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 83 年 12 月，由台大醫學院、台大公共衛生學院與美國國立癌症研究院共同合作之鼻咽癌病例對照研究，在台大及馬偕醫院共收集 334 名經病理確診之新病例，年齡在 75 歲以下，居住在臺北市/縣六個月以上，283 名經由年齡（同-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為基礎的限制片段長度多形性(PCR-RFLP)進行 DNA 修復基因 XPD codon751、p21 之多形性測定。

綜合以結構式問卷進行標準化訪視所蒐集可能致癌之危險因子，以非條件式對數複回歸分析進行模型建構，做多變項分析，在調整性別、年齡、抽煙、種族及教育狀況，結果發現 XPD codon751 和 p21 的基因多形性與鼻咽癌發生的危險並無顯著相關。

我們進一步分別以抗 EBV 抗體 (anti-EBV antibodies)、木頭粉塵及甲醛 (formaldehyde) 的職業曝露及亞硝月安 (nitrosamine) 的飲食攝取和抽煙曝露做分層分析。但結果仍然顯示鼻咽癌危險性和 XPD condon751 及 p21 的多形性沒有相關。

## 二、 計畫英文摘要

Keywords: nasopharyngeal carcinoma、case-control study、risk factor、DNA repair genes、genetic polymorphism、susceptibility、XPD codon751、p21

Genetic polymorphisms of DNA repair genes have been reported to determine susceptibility to several cancers. This study focused on effects of genetic polymorphisms of DNA repair genes XPD condon751 and p21 on the development of nasopharyngeal carcinoma (NPC).

The incidence of nasopharyngeal carcinoma in Chinese is the highest in the world. It is 20-30 times compared to Caucasian, and even much more than Japanese and Korean. Compared to other cancers, the peak of nasopharyngeal carcinoma occurs more frequently in younger age and dominant in male. The impact of the disease especially can not be ignored. The specific aim of this study is to explore the risk factors of nasopharyngeal carcinoma (NPC). A case-control study of NPC which was collaborated with College of Medicine, College of Public Health National Taiwan University and the National Institute of Health in America was conducted in Taiwan from July 1991 to December 1994 to investigate the interaction of environmental carcinogen and genotype polymorphism to the risk of NPC. Totally 334 histologically confirmed incident NPC cases 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 283 healthy community controls were selected by individual matching for sex, age and residence. The study will use the real-time polymerase chain reaction (RTPCR) to analyze the gene types of DNA repair genes XPD and p21.

Risk factor information was obtained through personal interview with structured questionnaire. The information from

questionnaire such as demographic factors, the history of smoking, drinking, dietary habit, family history of cancer etc. and the results of genetic polymorphisms of DNA repair from specimen testing were combined to evaluate the effect to NPC simultaneously. Unconditional logistic regression was performed to clarify the relationship between various risk factors, genetic susceptibility and NPC and to elucidate their interaction. After adjusting age, sex, ethnicity, educational level, and duration of smoking, no association were observed for genetic polymorphisms of XPD codon751、p21. 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 (Nasopharyngeal Carcinoma) 在世界人口中發生率很低，但在中國南方以及東南亞一帶，卻是比較常見的一種癌症。在高加索人種中每年發生率小於 1/100,000，在華人地區每年發生率可達 30/100,000。其中遺傳和環境皆為影響鼻咽癌發展的因數。

有關鼻咽癌的流行病學研究 Epstein-Barr 病毒(EBV)是目前較肯定的危險因數，其他環境危險因數如抽煙飲酒習慣、廣東鹹魚、醃漬食品等對於鼻咽癌的影響並不大；反觀暴露於同樣致癌物質之下，卻只有部份個體會罹患鼻咽癌，個體易感受性差異的問題因應而生。在基因毒物與個體易感受基因之探討中，除了異物代謝基因之外，DNA 修補基因是最近引起廣泛討論的重要基因。

在之前的研究中指出，這些 DNA 修補基因:XPD codon751 和 p21 的多形性和許多癌症危險性的增加有關，如肺癌、BCC 及頭癌等。但仍沒有研究探討其與鼻咽癌的關係。因此本病例對照研究之目的乃針對含氮鹽基切除修補系統中的 XPD codon751 和 p21 之基因多形性進行分析，探討其與鼻咽癌之相關。本計劃探討 DNA 修復基因 p21、XPD751 基因之多形性與鼻咽癌之關係。估

計其相對危險性及其 95%信賴區間外，並對於此兩種 DNA 修復系統基因多形性和 EV 病毒、甲醛、木頭粉塵及亞硝酸胺等環境致癌物的交互作用在鼻咽癌致癌過程中所扮演的角色也做了分析探討。

### 四、結果與討論

XPD751 和 p21 基因型之頻率分佈列於表一。XPD codon751、p21 其 variant type 的頻率分別為 0.086、0.51。本研究結果發現在調整性別、年齡、抽煙、種族及教育狀況後，XPD751 和 p21 的基因多形性和鼻咽癌發生的危險性並無顯著相關。(表二)

我們進一步分別以抗 EB 病毒抗體 (anti-EBV antibodies)、甲醛 (formaldehyde)、木頭粉塵的職業暴露及亞硝酸胺(nitrosamine)的飲食攝取做分層分析(此部份資料沒有呈現)，也發現無顯著相關。

XPD 基因位於染色體 19q13.2-q13.3 的位置，其轉譯出之蛋白質為 DNA 解螺旋酶，促使被修復之雙股 DNA 結構打開，以便進行 DNA 修復。本研究中 XPD codon751 variant type 在臺灣人的頻率是 0.086，與另一個吳慧真等人在臺灣所做肺癌研究之 0.094 相似。在 Margaret R 等人、Gloria L 等人、Sai-Mei Hou 等人、Erich M. Sturgis 等人的研究裡，顯示美國德州人、斯得歌爾摩人、美非人、高加索人、非西班牙裔的白人的頻率分別為 0.33、0.373、0.250、0.347、0.338。目前已有許多流行病學研究探討 XPD codon751 DNA 修補基因多形性與各種癌症之關係。有關肺癌之研究中，Spitz 等人之研究結果顯示 exon10 基因型為 A/A 者或 exon23 基因型為 C/C，其罹患肺癌之相對危險性為 1.84(95% 信賴區間:1.11-3.04); Sai-Mei Hou 等人的研究結果也顯示 exon23 和肺癌有關，其相對危險性為 3.2(95%信賴區間:1.3-8.0)。而 David-Beabes 等人之研究結果顯示 exon23 不具相關性。在有關頭頸癌之研究中，在 Sturgis 等人分別在 2000 年及 2002 年的研究結果均顯示，此對偶基因 XPD，在和增加罹病率與否之間具邊緣性相關(OR 值及其 95%CI 分別為 1.55(0.96-2.52)、1.28(0.93-1.76)。在有關 Basal cell

carcinoma(BCC)的研究中, Debhahl 等人之研究結果顯示 exon23 基因型為 A/A 者, 其患病之相對危險性為 4.3(95%CI: 0.79-23.57), 不具顯著相關性, 而 Vogel 等人之研究結果顯示 exon 23 之多形性與 BCC 不具相關性。由以上研究顯示此基因與罹患癌症之關係尚未有一致之結果。至於 XPD exon23 之基因多形性與鼻咽癌之相關, 本研究算是第一個流行病學研究, 但我們未發現任何顯著相關, OR=1.06(95%CI=0.67-1.66)。

p21 是一種腫瘤抑制基因、位於 6p21.2。其為 p53 的下游蛋白質。細胞週期經由 p53 調控 p21, 使之能中止細胞週期的 G1/S 期的限制點, 並抑制 G1-cyclins-cdk2 cinplexes。p21 在 codon31 處有 C→A 的變異, 使轉譯出的胺基酸由 serine 變為 arginine。在本研究中, p21 variant type 在臺灣人的頻率是 0.51, 與另一個 Shih CM 等人在臺灣所做肺癌研究之 0.49 相似。在 Toshiro Hachiya 等人、Ju-Won Roh 等人、Birgander R 等人的研究顯示, 日本人、韓國人、中國人的頻率分別為 0.56、0.41、0.5。在 Birgander R 等人、Milner BJ 等人的研究顯示, 高加索人、非洲黑人、印地安人、芬蘭人、蘇格蘭人的頻率是 0.04、0.29、0.16、0.09、0.134。目前已有許多流行病學探討 p21 DNA 修補基因多形性與各種癌症之關係。在有關肺癌之相關研究中, Shih CM 等人的研究結果顯示, 其患病的相對危險性為 1.15(95%CI=0.70-1.86); 在 Sjalander A 等人的研究結果為有顯著的相關, OR=1.7(95%CI=1.0-2.0)。在和子宮頸癌的相關性研究, Ju-Won Roh 等人研究結果顯示, 有顯著的相關, OR=3.59(95%CI=1.55-8.31)。在子宮內膜癌的相關研究, Toshiro Hachiya 等人研究結果顯示, 其罹病的相對危險性 OR=2.52(95%CI=1.09-5.8), 有顯著的相關性。在有關卵巢癌的研究, Milner BJ 等人的研究結果顯示, p21 codon31 扮演保護因子的角色。在乳癌的相關研究方面, Channa Keshava 等人的研究結果顯示, 沒有顯著的相關, 高加索人種的 OR=1.10(95%CI=0.35-3.50), 美非人種的 OR=2.32(95%CI=0.66-5.60), 拉丁人種的

OR=2.22(95%CI=0.71-6.89)。綜合以上研究結果顯示, p21 和罹患各癌症之間的關係尚未有一致的結果。至於在 p21 與鼻咽癌的相關性探討, 本研究結果顯示, p21 和鼻咽癌沒有顯著的相關性, OR=1.18(95%CI=0.81-1.71)。

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, 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

本計劃擬定之初, 選定 XPD、hMLH1、hMSH2 等修補基因之基因多形性加以探討其和鼻咽癌之關係, 由於尚未有探討 DNA 修補基因多形性與鼻咽癌之相關研究, 故本研究之標的基因的選定猶如大海撈針, 考量經費上的限制後, 於 DNA 修補系統中選出核苷酸切除系統 (NER) 中之 XPD exon23, 及另一個在 DNA 修補系統中扮演重要角色之 p21 基因作為本研究之標的基因。

由於本研究探討的題目是屬於基因型與鼻咽癌之相關, 故雖然以病例對照研究之方式收集資料, 在因果關係之探討上卻能保有明確的時序性, 此為本研究之特點之一。DNA 此兩種修復系統基因型之流行病學研究曾見於肺癌等其他部位之癌症研究, 至於對鼻咽癌之影響本研究實為首例。

經由貴會前年、去年之補助分別進行世界首次之氧化性傷害修補基因 hOGG1、XRCC1 多形性與鼻咽癌相關及代謝基因多形性與鼻咽癌相關之探討, 其結果均已投稿並被接受或刊登於 SCI 排行前面之 *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 雜誌中。本研究結果雖然不具顯著之相關, 但誠如去年之研究一樣, 在學術價值上仍有其重要意義, 此論文正在整理中, 以投稿至國際性學術期刊。

#### 六、參考文獻

1. Birgander R, Sjalander A, Saha N, Spitsyn V, Beckman L, Beckman G, The codon 31 polymorphism of the p53-inducible gene p21 shows distinct differences between major ethnic groups, *Hum Hered.* 1996; 46(3): 148-54.
2. Channa Keshava, Bonnie L, Frye, Mary S.

- Wolff, Erin C. McCanlies, and Ainsley Weston, Waf-1 (p21) and p53 Polymorphisms in Breast Cancer, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2002; Vol.11: 127-130.
3. Erich M. Sturgis, Rong Zheng, Lei Li, Edward J. Castillo, Susan A. Eicher, Minhui Chen, Sara S. Strom, Margaret R. Spitz, Qingyi Wei, XPD/ERCC2 polymorphisms and risk of head and neck cancer; a case-control analysis, *Carcinogenesis* 2000; Vol.2(12): 2219-2223.
  4. Erich M. Sturgis, Kristina R. Dahlstrom, Margaret R. Spitz; Qingyi Wei, DNA Repair Gene ERCC1 and ERCC2/XPD Polymorphisms and Risk of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; Vol.128: 1084-1088.
  5. Eszter Rothenbauer, Mette H. Bendixen, Zuzanna Bukowy, Jiaoyang Yin, Nicklas R. Jacobsen, Mohammad Hedayati, Ulla Vogel, Lawrence Grossman, Lars Bolund, Association of chromosome 19q13.2-3 haplotypes with nasal cell carcinoma; tentative delineation of an involved region using data for single nucleotide polymorphism in two cohorts, *Carcinogenesis* 2002; Vol.23 (7):1149-1153.
  6. Gloria L. David-Beabes, Ruth M. Lunn, Stephanie J. London, No association between the XPD (Lys751 Gln) polymorphism or the XRCC3 (Thr241Met) polymorphism and lung cancer risk, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2001; Vol. 10:911-912.
  7. Goode EL, Ulrich CM, Potter JD, Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk, *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2002; 11(12): 1513-30
  8. Ju-Won Roh, Moon-Hong Kim, Jae-Weon Kim, Noh-Hyun Park, Yong-Sang Song, Soon-Beom Kang, Hyo-Pyo Lee, Polymorphisms in codon 31 of p21 and cervical cancer susceptibility in Korean women, *Cancer Letters.* 2002; 165:59-62.
  9. Margaret R. Spitz Xifeng Wu, Yunfei Wang, Li-E Wang, Sanjay Shete, Christopher I. Amos, Zhaozheng Guo, Lei Lei, Harvey Mohrenweiser, Qingyi Wei, Modulation of nucleotide excision repair capacity by XPD polymorphisms in lung cancer patients, *Cancer Research.* 2001; 61:1354-1357.
  10. Milner BJ, Brown I, Gabra H, Kitchener HC, Parkin DE, Haites NE, A protective role for common p21 WAF1/Cip1 polymorphisms in human ovarian cancer, *Int J Oncol.* 1999 Jul; 12(1): 117-9.
  11. Ming-Hsui Tsai, Wen-Chi Chen, Fuu-Jen Tsai, Correlation of p21 Gene Codon 31 Polymorphism and TNF- $\alpha$  Gene Polymorphism With Nasopharyngeal Carcinoma, *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* 2002; 16:146-150.
  12. Rimple Bahl, Sonia Arora, Neera Nath, Meera Mathur, Nootan K Shukla, Ranju Ralhan, Novel polymorphism in p21<sup>waf1/cip1</sup> cyclin dependent kinase inhibitor gene: association with human esophageal cancer, *Oncogene.* 2000; 19:323-328.
  13. Sai-Mei Hou, Suann Falt, Sabrina Angelini, Ke Yang, Fredrik Nyberg, Bo Lambert, Kari Hemminki, The XPD variant alleles are associated with increased aromatic DNA adduct level and lung cancer risk, *Carcinogenesis.* 2002; vol.23 (4):599-603.
  14. Mousses S, Ozcelik H, Lee PD, Malkin D, Bull SB, Andrulis IL, Two variants of the CIP1/WAF1 gene occur together and are associated with human cancer, *Hum Mol Genet.* 1995 Jun; 4(6): 1089-92.
  15. Shih CM, Lin PT, Wang HC, Huang WC, Wang YC, Lack of evidence of association of p21WAF1/CIP1 polymorphism with lung cancer susceptibility and prognosis in Taiwan, *Jpn J Cancer Res.* 2000 Jan; 91(1): 9-15.
  16. Sjalander A, Birgander R, Rannug A, Alexandrie AK, Tornling G, Beckman G, Association between the p21 codon 31 A1 (arg) allele and lung cancer, *Hum Hered.* 1996 Jul-Aug; 46(4): 221-5.
  17. Sturgis EM, Castillo EJ, Li L, Eicher SA, Strom SS, Spitz MR, Wei Q, XPD-ERCC2 EXON 8 polymorphisms: rarity and lack of significance in risk of squamous cell carcinoma of the head and neck, *Oral Oncol.*

2002 Jul; 38(5): 475-7.

18. Toshiro Hachiya, Yumiko Kuriaki, Yousuke Ueoka, Jun-I-chi Nishida, Kiyoko Kato, Norio Wake, WAF1 Genotype and Endometrial Cancer Susceptibility, *Gynecologic Oncology*. 1999; 72: 187-192.
19. 吳慧真, 廖國盟, 黃百婉, 翁祖輝, 楊泮池, 陳建仁。菸煙及油煙暴露與 DNA 修補酵素基因多形性對臺灣北部女性肺腺癌之交互作用。 *臺灣衛誌*, 20 ( 5 ): 357-364, 2001.

表一

對照組 XPD codon 751、p21 基因多形性氏族團體別之分佈情況

基因型	福建	客家	山胞 廣東及其他漢族	X <sup>2</sup> test p-value
XPD codon751				
V/V	3 (1.6)	0 (0.00)	1 (1.60)	0.705
W/V	24 (12.4)	3 (17.7)	12 (19.1)	
W/W	167 (86.1)	14 (82.4)	50 (79.4)	
V 頻率	0.08	0.09	0.11	
p21				
V/V	47 (23.6)	7 (38.9)	15 (23.4)	0.500
W/V	109 (54.8)	6 (33.3)	34 (53.1)	
W/W	43 (21.6)	5 (27.8)	15 (23.4)	
V 頻率	0.51	0.56	0.50	

表二

XPD codon751、p21 基因型與鼻咽癌之相關

基因型	病例組 (%)	對照組 (%)	OR <sup>#</sup> (95% C.I.)	OR <sup>#</sup> (95% C.I.)
XPD codon751				
W/W	273 (84.0)	231 (84.3)	1.00	} 1.06 (0.67-1.66)
V/W	52 (16.0)	39 (14.2)	1.18(0.74-1.87)	
V/V	0 (0.0)	4 (1.5)	-	
p21 codon31				
W/W	81 (24.3)	63 (22.3)	1.00	} 1.0
V/W	161 (48.2)	149 (52.8)	0.83 (0.55-1.25)	
V/V	92 (27.5)	70 (24.8)	1.04 (0.65-1.65)	

#:調整性別、年齡、抽煙、種族及教育情況

- 病例組中攜帶同型合子 V/V 者為 0 個人，無法計算攜帶同型合子 V/V 者對於攜帶同型合子 W/W 者之相對危險性