

易感基因CYP2E1、GSTM1、GSTT1基因多形性在台灣原住民、泰國及菲律賓等種族間分佈差異之研究

陳志攻 張建國 葛應欽¹

中國醫藥學院附設醫院 醫學研究部 高雄醫學大學 公共衛生學科¹

背景 個體在代謝化學物質或藥物的功能上受到生物易感性的影響而有所不同，也因種族的而在代謝功能上有差異，研究亦指出代謝基因的多形性在不同種族間具有差異性。代謝基因中人類細胞色素CYP2E1、巯胺硫轉移酵素GSTM1、GSTT1等都和疾病有相關的研究，因此我們針對這些基因來瞭解在台灣原住民、菲律賓人及泰國人種族間基因多形性的分佈情形。

方法 本研究中之原住民族群包括：阿美族、泰雅族、布農族、排灣族及卑南族等5族，對象為13至15歲之國中學童。另外包括泰國及菲律賓等種族個案，本研究應用聚合酶鏈鎖反應(PCR)及限制酶片斷多形性(RFLP)等方法來判定各代謝基因的基因型，以瞭解基因型的分佈在原住民及其他東南亞人種間是否有差異存在。

結果 CYP2E1之對偶基因c2，在各族的分佈頻率分別為：阿美族19.4%、泰雅族43.4%、布農族29.6%、排灣族36%、卑南族22%、閩南人19.6%、菲律賓人13.6%及泰國人16%。泰雅族之c2對偶基因頻率顯著高於閩南人($p < 0.05$)。GSTM1無效基因型在各族間的分佈分別為：阿美族52.1%、泰雅族53.7%、布農族53.1%、排灣族42.5%、卑南族45.9%、閩南人56%、菲律賓52.9%及泰國67.9%。GSTT1無效基因型之比例如下：阿美族34.7%、泰雅族51.9%、布農族24.5%、排灣族40%、卑南族40.5%、閩南人44%、泰國23.4%及菲律賓41.3%。泰國人GSTT1基因缺失的比例與其他各族相比有明顯的偏低($p < 0.05$)。

結論 本研究發現，CYP2E1之基因多形性在台灣原住民及東南亞族群間的分佈有顯著不同，泰國人與布農族GSTT1基因缺失的比例則明顯比閩南人低。(中台灣醫誌 2000;5:181-8)

關鍵詞

CYP2E1，種族，GSTM1，GSTT1，基因多形性，台灣原住民

前言

流行病學的研究顯示，各種族間的疾病發生率與死亡率有明顯的差異存在，例如食道癌、子宮頸癌、肝癌及胃癌等疾病，美國黑人比美國白人高出2-3倍的發生率，而白人在血癌、淋巴

癌、男性膀胱癌、腦癌等疾病的發生率卻又比黑人來的高 [1]。分子醫學的研究發現乳癌病人其p53突變的比例，在黑人女性與白人女性間有顯著的不同，在日本婦女及西歐的婦女間亦有差異性存在[2]。與代謝相關之研究則分別從尿液及血液測香煙中的致癌物質經人體代謝後的產物濃度，發現黑人抽菸者的濃度超過白人抽菸者的濃度 [3]。不難發現，種族在疾病的研究上是個重要的影響因子，不但影響族群間疾病的危險度，也影響了致癌物的代謝功能。

在藥理遺傳學中，尤其以藥物代謝酵素基因

聯絡作者：葛應欽

地址：807 高雄市三民區十全一路100號

高雄醫學大學 公共衛生學科

收文日期：7/12/2000 修改日期：7/21/2000

接受日期：7/25/2000

遺傳多形性 (drug metabolizing enzyme genetic polymorphism)的發展,可於實驗室中判定受試者基因型分為代謝快速者或代謝緩慢者,因而解釋了臨床上個體間的代謝差異。例如N-acetyl-transferase (NAT2),其慢型 (slow phenotype)的分佈在白人的比例為50%,黑人為35%,亞洲人為14%[4],有趣的是,膀胱癌在這三族的發生率也有顯著的差異存在。已有研究證實不同的族群在代謝基因多形性的分佈上有差異,因此我們想進一步了解台灣的原住民及東南亞的人種在代謝基因多形性上之分佈情形。

人類細胞色素P450系統 (cytochrome P450)簡稱CYP,是人體內第一期代謝酵素,CYP2E1為其家族中的一員,具有代謝致癌物質的功能,可分解環境中的化學物質如N-nitrosamines、butadiene、酒精等[5]。試驗發現,c2/c2基因型的轉錄活性是c1/c1基因型的10倍[6],因此c2對偶基因的酵素活性表現可能比c1對偶基因來的高。CYP2E1會代謝香煙裡的N-nitrosamine,因此有關抽煙或肺癌與CYP2E1多形性間的相關研究也比較多[7-10]。除肺癌外亦有與肝癌或酒精性之肝病[11-13],口腔癌[14],鼻咽癌[15]等相關研究。CYP2E1在5'端上游有Pst I / Rsa I兩種限制酵素作用點的多形性,有兩個對偶基因c1, c2。這兩對偶基因決定了3種基因型c1/c1、c1/c2、c2/c2。以RsaI酵素進行限制酶片斷多形性(RFLP)分析時,會出現三種基因型:當產物片段出現360bp, 50bp時,為c1/c1基因型,只出現410bp的片段為c2/c2基因型,若出現410bp, 360bp, 50bp三條片段則為異型合子(heterozygous)之c1/c2基因型[16]。

麩胺基硫轉移酵素 (glutathione S-transferase, GST)是第二期代謝酵素中的一個重要酵素,研究至今已可知分為6大類,分別為 α 、 π 、 μ 、 θ 、 σ 、 κ 。GSTM1為GST- μ 類中的一員,GSTT1為GST- θ 類中的一員,是與癌症相關上較為廣泛探討之基因,因此本研究亦以此兩基因為主。GSTM1位於第一對染色體上,此基因的多形性主要由於整條基因之缺失而使其失去活性,稱為無效基因型(null genotype)[17],有口腔癌[14]、肺癌、膀胱癌、喉癌、大腸癌、胃癌、多發性皮膚癌、惡性黑色素瘤、食道癌、乳癌[18-26]等相關研究。GSTT1也有與GSTM1類似的多形性存在,生物

體內若缺失此基因則亦無法對致癌物進行解毒及代謝的反應。研究發現GSTT1之無效基因型與脊隨發育不良症(MDS)有顯著相關[27]。進年來也有研究討GSTT1與乳癌的關係但尚未發現有相關性[26],肺癌的研究亦無發現有相關[28]。

材料與方法

研究對象

本研究中之原住民族群包括:阿美族、泰雅族、布農族、排灣族及卑南族等5族之國中學童,平均年齡為13.4至14.6歲,各族的性別比約為1:1,其中以布農族的女性比例較高為64.7%。另外包括泰國及菲律賓等種族個案,這兩族則由到台北市立仁愛醫院作健檢的外籍勞工收集而來。本研究以閩南人為對照族群,對象也是13至15歲的國中學童,其平均年齡為13.8歲。原住民的個案資料經由問卷訪視得到,問卷內容包括人口學特徵、種族別、包括父母、外公外婆及祖父母的族別等。對照組之閩南人資料亦由相同之問卷經訪視得到。

生物檢體採集

生物檢體採集則以加有抗凝血劑 (heparin 或EDTA)之真空採血管採集研究對象之血液2至10 c.c.,靜脈血收集後冷藏於4°C冰箱,於當日運送至實驗室保存並於48小時內進行DNA之萃取。

基因多形性之分析

CYP2E1基因多形性的分析是根據Hayashi等的研究來進行[6],以CYP2E1基因的引發子進行聚合酶鏈鎖反應(PCR)反應。其引發子基因序列為5'-CCA GTC GAG TCT ACA TTC TCA-3', 5'-TTC ATT CTG TCT TCT AAC TGG-3'。以RsaI酵素進行限制酶片段多形性 (RFLP)分析時,會出現三種基因型:當產物片段出現360bp, 50bp時為c1/c1基因型,只出現410bp的片段為c2/c2基因型,若出現410bp, 360bp, 50bp三條片段則為c1/c2基因型[16]。

GSTT1及GSTM1基因型的分析分別根據Comstock [28]及Pemble[31]所發表的研究加以修飾,本研究採同一次PCR,來同時偵測GSTT1及GSTM1的基因型。GSTT1引發子基因序列為5'-TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC-3', 5'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA-3'。GSTM1引發子基因序列為5'-CTG CCC TAC TTG ATT GAT GGG-3', 5'-

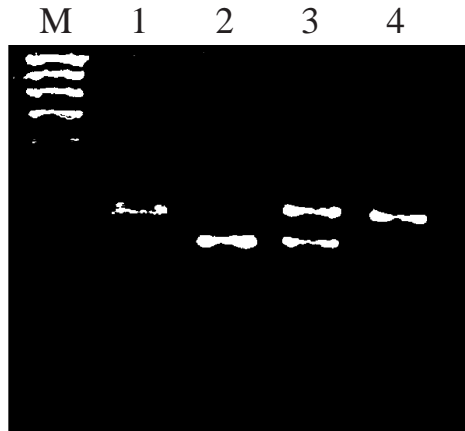


圖1 CYP2E1-RsaI 之電泳圖。M:100bp 標記；1: 對照組；2: c1/c1 基因型；3: c1/c2 基因型；4: c2/c2 基因型。

CTG GAT TGT AGC AGA TCA TGC-3'。
β-globin 引發子基因序列為 5'-ACA CAA CTG TGT TCA CTA GC-3'，5'-CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC-3'，其重鍊的溫度為 60°C。GSTT1 會產生 480bp 之基因片段，GSTM1 會產生 273bp 之基因片段，稱之為非無效基因型(non-null genotype)，若為無效基因型(null genotype)，則不會有此基因片段產生。加入 β-globin 引發子主要做內在控制基因，目的在於確認該管的 PCR 是否有效進行，並於每次反應加入會產生不同產物的樣本，作為 positive control，因此所有的樣本皆會有 100bp 的 β-globin 基因片段。

統計分析

以dBASE III puls 建檔以SAS 軟體進行統計分析。首先對資料做描述性分析並利用卡方檢定(chi-square test)針對各基因型進行種族間的比較。

結果

CYP2E1 基因型在各種族間分佈的情形

圖1為CYP2E1之PCR-RFLP 分析的結果顯示。其對偶基因c2在各族的分佈頻率分別為：阿美族19.4%、泰雅族43.4%、布農族29.6%、排灣族36%、卑南族22%、閩南人19.6%、菲律賓13.6%及泰國16%(表1)。CYP2E1 基因型於兩兩種族間之比較，基因型分佈有差異的種族

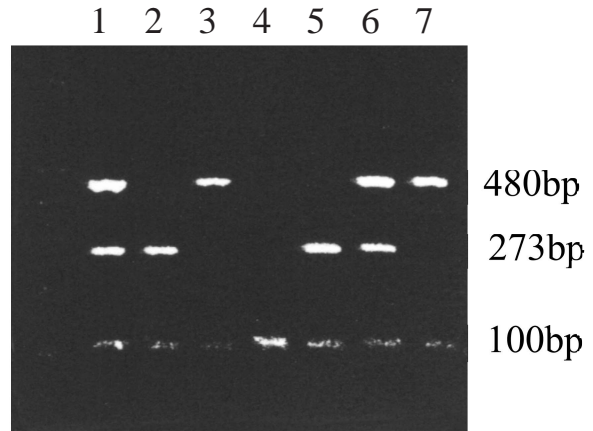


圖2 GSTM1及GSTT1之電泳圖。GSTT1 產物長度：480 bp；GSTM1 產物長度：273 bp；β-globin 產物長度：100 bp。1，6: GSTT1(+), GSTM1(+); 2，5: GSTT1(-), GSTM1(+); 3，7: GSTT1 (+), GSTM1(-); 4: GSTT1(-), GSTM1 (-)。

分別為，阿美族與泰雅、排灣族；泰雅族與卑南、泰國、菲律賓；布農族與泰國、菲律賓；排灣族與卑南、泰國、菲律賓。在兩種族間對偶基因之互相比較，發現泰雅族的c2對偶基因頻率，比阿美族、卑南族、菲律賓、泰國人來的高(p<0.05)，排灣族則顯著高於阿美族、泰國、菲律賓(p<0.05)，布農族亦顯高於泰國、菲律賓(p<0.05)。以閩南人作為對照組與各族群進行分析比較發現，泰雅族之c2對偶基因頻率顯著高於閩南人(p<0.05)。從結果中發現，此基因多形性的分佈在各族間有明顯的不同。

GSTM1 與 GSTT1 基因型在各種族間的分佈情形

圖2為GSTM1與GSTT1以PCR 分析的結果顯示。GSTM1 的無效基因型(null genotype)在各族間的分佈頻率分別為：阿美族52.1%、泰雅族53.7%、布農族53.1%、排灣族42.5%、卑南族45.9%、閩南人56%、菲律賓52.9%及泰國67.9% (表2)。在兩種族間之互相比較，有差異的種族為泰國與阿美、排灣、卑南族、菲律賓，而其他各族間並無差異。結果顯示泰國人在GSTM1 基因缺失的比例比阿美族、排灣族、卑南族、菲律賓來的高(p<0.05)。以閩南人為對照族群與各族群進行分析比較，則未達統

表1 CYP2E1-RsaI 基因型在台灣原住民及其他種族之分佈

族別	人數	c1/c2				c2對偶基因 (%)
		c1/c1 數目 (%)	c1/c2 數目 (%)	c2/c2 數目 (%)	c2/c2 數目 (%)	
阿美	103	70 (67.9)	26 (25.2)	7 (6.80)	19.4	
泰雅	38	13 (34.2)	17 (44.7)	8 (21.1)*	43.4*	
布農	52	26 (50.0)	21 (40.4)	5 (9.60)	29.6	
排灣	38	19 (50.0)	11 (28.9)	8 (21.0)*	36.0	
卑南	37	22 (59.5)	14 (37.8)	1 (2.7)	22.0	
泰國	119	87 (73.1)	26 (21.8)	6 (5.1)	16.0	
菲律賓	106	81 (76.4)	21 (19.8)	4 (3.8)	13.6	
閩南	56	36 (64.3)	18 (32.1)	2 (3.6)	19.6	

*與閩南人相較 $p < 0.05$ 。

表2 GSTM1 與 GSTT1 基因型在台灣原住民及其他種族之分佈

族別	人數	GSTM1		GSTT1	
		非無效基因型 (%)	無效基因型 (%)	非無效基因型 (%)	無效基因型 (%)
阿美	121	58 (47.9)	63 (52.1)	79 (65.3)	42 (34.7)
泰雅	54	25 (46.3)	29 (53.7)	26 (48.1)	28 (51.9)
布農	49	23 (46.9)	26 (53.1)	37 (75.5)	12 (24.5)*
排灣	40	23 (57.5)	17 (42.5)	24 (60.0)	16 (40.0)
卑南	37	20 (54.1)	17 (45.9)	22 (59.5)	15 (40.5)*
泰國	137	44 (32.1)	93 (67.9)	105 (72.6)	32 (23.4)
菲律賓	104	49 (47.1)	55 (52.9)	61 (58.7)	49 (41.3)
卑南	50	22 (44.0)	28 (56.0)	28 (56.0)	22 (44.0)

*與閩南人相較 $p < 0.05$ 。

表3 GSTM1 合併 GSTT1 基因型在台灣原住民之分佈

族別	人數	GSTM1 / GSTT1			
		+ / + (%)	+ / - (%)	- / + (%)	- / - (%)
阿美	121	38 (31.4)	20 (16.5)	41 (33.9)	22 (18.2)
泰雅	54	7 (12.9)	17 (31.5)	19 (35.2)	11 (20.4)
布農	49	17 (34.7)	6 (12.2)	20 (40.8)	6 (12.3)
排灣	40	15 (37.5)	8 (20.0)	9 (22.5)	8 (20.0)
卑南	37	11 (29.7)	9 (24.3)	11 (29.7)	6 (16.2)
泰國	137	32 (23.4)	12 (8.8)	73 (53.3)	20 (14.6)*
菲律賓	104	28 (26.9)	21 (20.2)	33 (31.7)	22 (21.2)
卑南	50	12 (24.0)	10 (20.0)	16 (32.0)	12 (24.0)

+ / + : GSTM1, GSTT1 皆無缺失; + / - : GSTM1 存在, GSTT1 缺失; - / + : GSTM1 缺失, GSTT1 存在; - / - : GSTM1, GSTT1 皆缺失。*與閩南人相較 $p < 0.05$ 。

計上的意義。GSTT1 無效基因型在各族間的頻率分別為阿美族34.7%、泰雅族51.9%、布農族24.5%、排灣族40%、卑南族40.5%、閩南人44%、泰國23.4%、菲律賓41.3% (表2)。在兩種族間之互相比較有差異的種族分別為，泰雅族與阿美、布農、泰國人；菲律賓與布農、泰國人；卑南族與布農、泰國人。結果顯示泰國人 GSTT1 基因缺失的比例與其他各族相比有明顯的偏低($p < 0.05$)。以閩南人為對照族群與各族群進行分析比較發現，泰國人與布農族 GSTT1 基因缺失的比例明顯低於閩南人($p < 0.05$)。

GSTM1, GSTT1 兩基因合併分析

本研究中兩個基因皆缺失的比例在阿美族為18.2%、泰雅族20.4%、布農族12.3%、排灣族20%、卑南族16.2%、閩南人24%、泰國14.6%及菲律賓21.2%。閩南人是兩個基因皆缺失比例最高的族群。在兩種族間之互相比較發現，此分佈有差異的種族為，泰雅族與阿美、布農、排灣、泰國人；泰國人與阿美、卑南、菲律賓；排灣族與菲律賓。以閩南人為對照族群與各族群進行分析比較發現，泰國人與閩南人在兩基因合併的分佈頻率上有顯著性差異($p < 0.05$)(表3)。

討論

本研究對象為台灣之山地原住民及來台工作之泰國人與菲律賓人。根據人類學語系，台灣原住民被歸類為南島語族(Austronesian)，而且台灣可能是南島語族的發源地[29]。目前台灣的原住民大致上分為九大族，原住民各族別之分布區域已有文獻詳細說明[30]。本研究以問卷訪視山地鄉之原住民學童，問卷中除一般基本資料的調查外，還問及父母、祖父母、外公外婆之族別，以確定研究個案血統之純粹度。但是血緣之認定仍有其困難度存在，即使推及祖父母仍無法保證血統之純正。研究對象個案數少，為此次研究檢力低的原因，由於原住民族群日益減少，而研究對象不但需考慮血統純正且年齡限制在13至15歲之國中學童，因此在收集上較為困難。台灣原住民在基因多形性上的研究尚未有文獻發表，因此我們以閩南人之數據與其他文獻做比較，而且各種族之基因型頻率經檢定後皆符合哈代溫伯格定律(Hardy and Weinberg's law)。

CYP2E1 之 c2 對偶基因在白人的分佈頻率約為1%至6% [32-33]，黑人約為1% [32]，在日本族群約為19%至28% [7,8]，台灣族群約為

21%至28% [11,14,32]。本研究之閩南人 c2 對偶基因頻率為19.6%和其他研究的台灣族群頻率是相似的。原住民各種族的 c2 對偶基因與其他亞洲人種，例如日本人(19%至28%)的頻率相似，而和西方人比起來也都比較高，這結果與其他研究是一致的。族別間的比較發現，泰國、菲律賓之 c2 對偶基因頻率較泰雅、布農、排灣等族偏低($p < 0.05$)，兩兩族別間也有差異存在，而且以閩南人為對照組比較的結果亦發現泰雅族之 c2 對偶基因頻率顯著高於閩南人。從研究結果得知，CYP2E1 之基因多形性在台灣原住民各族別間及東南亞族群間的分佈是不同的。

閩南人 GSTM1 缺失的比例為56%，與其他台灣人的研結果相似(45%至63%) [11,14,19]。原住民缺失的比例(42.5%至53%)也和日本人種(47%至51%) [19,34] 的結果相似。閩南人 GSTM1 缺失的比例雖較其他種族偏高但不具統計上的意義，可是泰國人缺失的比例則明顯高於阿美、排灣、卑南、菲律賓($p < 0.05$)，至於其他族別間的比較則不具差異性。研究結果發現，GSTM1 基因多形性在閩南人與原住民間的分佈沒有差異，在原住民種族之間也沒有差異。GSTT1 無效基因型在台灣族群的比例約為53% [14]，在澳洲人的比例約為16% [21]，白人的比例約為15%至36% [27]。本研究之閩南人 GSTT1 缺失頻率為44%，略低於其他研究的結果(53%)[14]，但與西方人相比缺失率還是比較高。

基因多形型在不同種族會有不同的分布是否也間接影響疾病在不同種族間的發生率或死亡率？文獻指出[35]，1971至1980泰雅族肺癌的死亡情形明顯低於台灣地區，1981至1990排灣族之肺癌死亡情形亦明顯低於台灣地區。而本研究中泰雅族及排灣族之 c2/c2 基因型頻率明顯高於閩南人，這個結果或許可對原住民種族之低肺癌發生率之情形做一解釋。本研究中 GSTM1 在山地原住民與閩南人間雖未達顯著差異，可是原住民 GSTM1 缺失的比例均低於閩南人，有研究指出 GSTM1 酵素活性與肺癌[18]，膀胱癌有關[19]，有趣的是我們從有關原住民健康的文獻中發現，原住民之膀胱癌及肺癌死亡情形亦顯著低於台灣地區[35]。但是本研究為一描述性的研究，從研究結果我們沒有直接證據能證明原住民的疾病情形與基因多形性性有相關，因此無法做進一步相關的推論。

種族間可能遺傳基因或飲食生活習慣不同而有異質性也造成疾病的差異。但不容忽視的，遺傳基因特質已成了研究癌症的一項重要的易感性因子，本研究除了希望建立一個原住民的基因資料庫，也希望此研究結果對將來有關種族間健康問題之探討有所助益，並提供未來研究的一個參考。

誌謝

本實驗承蒙中國醫藥學院附設醫院醫學研究部計劃(DMR-89-061)經費補助，感謝行政院衛生署(DOH83-HR-319)及國家衛生研究院(NHRI-GT-EX89P803L)的部份補助，本篇得以完成，特此致謝。並感謝高雄醫學大學公衛所協助樣本收集及問卷調查。

參考文獻

1. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al. Overview in: SEER cancer statistics review: 1973-1990. DHHS Publ No (NIH) 93-2789. Bethesda MD: National Cancer Institute 1993;1-63.
2. Zahm SH, Fraumeni JF Jr. Racial, ethnic and gender variation in cancer risk: consideration for future epidemiologic research. [Review] *Enviro Health Perspect* 1995;103(Suppl 8):283-6.
3. Wagenknecht LE, Burke GL, Perkins LL, et al. Misclassification of smoking status in the CARDIA study: a comparison of self-report with serum cotinine levels. *Am J Public Health* 1992;82:33-6.
4. Yu MC, Ross RK, Chan KK, et al. Glutathione S-transferase M1 genotype affects aminobiphenyl-hemoglobin adduct levels in white, black and Asian smokers and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:861-4.
5. Yang CS, Yoo JS, Ishizaki H, et al. Cytochrome P450IIE1: roles in nitrosamine metabolism and mechanisms of regulation. [Review] *Drug Metabo Rev* 1990;22:147-59.
6. Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K. Genetic polymorphisms in the 5' flanking region change transcriptional regulation of the human cytochrome P450IIE1 gene. *J Biochem (Tokyo)* 1991;110:559-65.
7. Kato S, Shields PG, Caporaso NE, et al. Analysis of cytochrome P450 2E1 genetic polymorphisms in relation to human lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:515-8.
8. Watanabe J, Yang JP, Eguchi H, et al. An Rsa I polymorphism in the CYP2E1 gene does not affect lung cancer risk in a Japanese population. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:245-8.
9. Persson I, Johansson I, Bergling H, et al. Genetic polymorphism of cytochrome P4502E1 in a Swedish population. Relationship to incidence of lung cancer. *FEBS Lett* 1993;319:207-11.
10. Uematsu F, Ikawa S, Kikuchi H, et al. Restriction fragment length polymorphism of the human CYP2E1(cytochrome P450IIE1) gene and susceptibility to lung cancer: possible relevance to low smoking exposure. *Pharmacogenetics* 1994;4:58-63.
11. Yu MW, Gladek-Yarborough A, Chiamprasert S, et al. Cytochrome P450 2E1 and glutathione S-Transferase M1 polymorphism and susceptibility to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1995;109:1266-73.
12. Huang CY, Huang KL, Cheng TJ, et al. The GSTT1 and CYP2E1 genotypes and possible factors causing vinyl chloride induced abnormal liver function. *Arch Toxicol* 1997;71:482-8.
13. Kharasch ED, Hankins D, Mautz D, et al. Identification of the enzyme responsible for oxidative halothane metabolism: implication for prevention of halothane hepatitis. *Lancet* 1996;347:1367-71.
14. Hung HC, Chuang J, Chien YC, et al. Genetic polymorphism of CYP2E1, GSTM1 and GSTT1; environmental factors and risk of oral cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:901-5.
15. Hildesheim A, Chen CJ, Caporaso NE, et al. Cytochrome P4502E1 genetic polymorphisms and risk of nasopharyngeal carcinoma: results from a case-control study conducted in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:607-10.
16. Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, et al. The human CYP2E1 gene and lung cancer: DraI and RsaI restriction fragment length polymorphism in a Finnish study population. *Carcinogenesis* 1993;14:85-8.
17. Seidegard J, Vorachek WR, Pero RW, et al. 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. TO-Figueras J, Gene M, Gomez-Catalan J, et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) polymorphisms and lung cancer risk among Northwestern Mediterraneans. *Carcinogenesis* 1997;18:1529-33.
19. Lin HJ, Han CY, Bernstein DA, et al. Ethnic distribution of the glutathione transferase Mu 1-1 (GSTM1) null genotype in 1473 individuals and application to bladder cancer susceptibility. *Carcinogenesis* 1994;15:1077-81.
20. Lafuente A, Pujol F, Carretero P, et al. Human glutathione S-transferase mu (GST mu)

- deficiency as a marker for the susceptibility to bladder and larynx cancer among smokers. *Cancer Lett* 1993;68:49-54.
21. Chenevix-Trench G, Young J, Coggan M, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms: susceptibility to colon cancer and age of onset. *Carcinogenesis* 1995;16:1655-7.
 22. Harada S, Misawa S, Nakamura T, et al. Detection on GST1 gene deletion by the polymerase chain reaction and its possible correlation with stomach cancer in Japanese. *Hum Genet* 1992;90:62-4.
 23. Yengi L, Inskip A, Gilford J, et al. Polymorphism at the glutathione S-transferase locus GSTM3: interactions with cytochrome P450 and glutathione S-transferase genotypes as risk factors for multiple gutaneous basal cell carcinoma. *Cancer Res* 1996;56:1974-7.
 24. Deakin M, Elder J, Hendrickes C, et al. Glutathione S-transferase GSTT1 genotypes and susceptibility to cancer: studies of interactions with GSTM1 in lung cancer, oral gastric and colorectal cancers. *Carcinogenesis* 1996;17:881-4.
 25. Nimura Y, Yokoyama S, Fujimori M, et al. Genotyping of the CYP1A1 and GSTM1 genes in esophageal carcinoma patients with special reference to smoking. *American Cancer Society* 1997;80:852-7.
 26. Bailey LR, Roodi N, Verrier CS, et al. Breast cancer and CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms: evidence of lack of association in Caucasians and African American. *Cancer Res* 1998;58:65-70.
 27. Chen H, Sandler DP, Taylor JA, et al. Increased risk for myelodysplastic syndromes in individuals with glutathione transferase theta 1 (GSTT1) gene defect. *Lancet* 1996;347:295-7.
 28. Jourenkova N, Reinikanen M, Bouchardy C, et al. Effect of glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 genotypes on lung cancer risk in smokers. *Pharmacogenetics* 1997;7:515-8.
 29. Bellwood P. The austronesian dispersal and the origin of languages. *Sci Am* 1991;265:70-5.
 30. 內政部修正公佈：山胞身分認定標準。台北 1992。
 31. Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, et al. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 1994;300(Pt 1):271-6.
 32. Stephens EA, Taylor JA, Kaplan N, et al. Ethnic variation in the CYP2E1 gene: polymorphism analysis of 695 African-American, European-Americans and Taiwanese. *Pharmacogenetics* 1994;4:185-92.
 33. Lucas D, Menez C, Girre C, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and chlorzoxazone metabolism in health and alcoholic Caucasian subjects. *Pharmacogenetics* 1995;5:298-304.
 34. Nakachi K, Imai K, Hayashi S, et al. Polymorphism of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associate with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993;53:2994-9.
 35. 葛應欽，劉碧華，謝淑芬等。原住民癌症標準死亡比。高雄醫學科學雜誌 1994;10:379-91。

Ethnic Variation in CYP2E1, GSTM1, GSTT1 Genes Polymorphism Analysis: Taiwan Aborigines, Thai and Filipino

Chih-Mei Chen, Jan-Gowth Chang, Ying-Chin Ko¹

Department of Medical Research, Division of Molecular Medicine, China Medical College Hospital, Taichung; and ¹Department of Public Health, Kaoshiung Medical University, Kaoshiung, Taiwan, R.O.C.

Background. Individuals metabolize chemical substrates or drugs with different the susceptibility; the differences are especially noticeable among individuals who originate from different ethnic groups. Several studies have shown that the different susceptibilities could be determined using genetic polymorphisms of the enzymes which metabolized the substrate(s) or chemical(s). The polymorphisms of three genes- CYP2E1, GSTM1, and GSTT1 have been linked to the susceptibilities of individuals to some cancers. In our study, we focussed on the differences of these three genes in Taiwan aborigines, Thai and Filipino populations.

Method. The study population included members of various tribes of aboriginal people including the Pancah, Ayayal, Bunun, Paiwan, Puyumar, Min-nan, and natives of Thailand, and the Philippines. DNA was isolated from peripheral leukaocytes. The target DNA fragments were amplified using polymerase chain reaction, and genotype were determined using restriction fragment length polymorphism.

Results. The frequency of c2 allele in members of the Pancah was 19.4%, of the Ayayal was 43.4%, of the Bununis was 29.6%, of the Paiwan was 36%, of the Puyumar was 22%, of the Min-nan was 19.6%, of the Thai was 16%, and of the Filipinos was 13.6%. The frequency of GSTM1 null genotype was 56% in members of the Min-nan, 63% of the Pancah, 53% of the Ayayal, 53% of the Bunun, 42.5% of the Paiwan, 46% of the Puyumar, 48% of the Thai, and 53% of the Filipinos. The GSTT1 null genotype frequency was 44% in the members of the Min-nan, 35% of the Pancah, 52% of the Ayayal, 25% of the Bunun, 40% of the Paiwan, 41% of the Puyumar, 23% of the Thai, and 41% of the Filipinos.

Conclusions. The CYP2E1-RsaI polymorphisms vary among different ethnic groups. The frequency of GSTT1 null genotype in members of the Puyumar and Thai populations were significantly lower than that of the Min-nan. The GSTM1 polymorphism was not significantly different among the populations in this study. (Mid Taiwan J Med 2000;5:181-8)

Key words

CYP2E1, ethnic, GSTM1, GSTT1, polymorphism, Taiwan aborigines

Received : July 12, 2000.

Revised : July 21, 2000.

Accepted : July 25, 2000.

Address reprint requests to : Ying-Chin Ko, Department of Public Health, Kaoshing Medical University, No 100, Shih-Chuan 1st Road, Kaoshiung 807, Taiwan, R.O.C.