

한국인 신생아 황달과 Glutathione S-transferase 다형성에 관한 연구

성애병원 소아청소년과

강창석 · 홍승수 · 김지숙 · 김은령

= Abstract =

Glutathione S-transferase polymorphism of neonatal hyperbilirubinemia in Korean neonates

Chang Seok Kang, M.D., Seung Su Hong, M.D., Ji Sook Kim, M.D. and Eun Ryoung Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Sung-Ae General Hospital, Seoul, Korea

Purpose : Glutathione S-transferase (GST) is a polymorphic supergene family of detoxification enzymes that are involved in the metabolism of numerous diseases. Several allelic variants of GSTs show impaired enzyme activity and are suspected to increase the susceptibility to diseases. Bilirubin is bound efficiently by GST members. The most commonly expressed gene in the liver is GSTM1, and GSTT1 is expressed predominantly in the liver and kidneys. To ascertain the relationship between GST and neonatal hyperbilirubinemia, the distribution of the polymorphisms of GSTT1 and GSTM1 were investigated in this study.

Methods : Genomic DNA was isolated from 88 patients and 186 healthy controls. The genotypes were analyzed by polymerase chain reaction (PCR).

Results : The overall frequency of the GSTM1 null was lower in patients compared to controls ($P=0.0187$, Odds ratio (OR) =0.52, 95% confidence interval (CI), 0.31-0.88). Also, the GSTT1 null was lower in patients compared to controls ($P=0.0014$, OR=0.41, 95% CI=0.24-0.70). Moreover, the frequency of the null type of both, in the combination of GSTM1 and GSTT1, was significantly reduced in jaundiced patients ($P=0.0008$, OR=0.31, 95% CI=0.17-0.61).

Conclusion : We hypothesized that GSTM1 and GSTT1 might be associated with neonatal hyperbilirubinemia. However, the GSTT1 and GSTM1 null type was reduced in patients. Therefore the null GSTT1, null GSTM1, and null type of both in the combination of GSTM1 and GSTT1 may be not a risk factor of neonatal jaundice. (*Korean J Pediatr* 2008;51:262-266)

Key Words : Glutathione S-transferase (GST), Neonatal hyperbilirubinemia, Polymorphism

서 론

신생아 황달은 신생아기에 가장 흔히 볼 수 있는 질환이며 대부분은 양성 질환으로 60%의 만삭아와 80%의 미숙아에서 생후 첫 1주 내에 나타난다. 만삭아에서 총 빌리루빈치가 12 mg/dL가 넘는 경우 생리적 황달이 아닐 가능성이 높고, 위험 요소로는 산모의 당뇨, 저출생체중, 미숙아, 모유수유, G6PD부족, 유전성 구상적혈구혈증과 같은 적혈구 구조의 이상, 적혈구 증가증, 신생아 감염, 주산기의 옥시토신 사용, 탈수, 기아 그리고 배변 지연 등이 있다. 그리고 형제 중 황달이 있었던 경우 발생률이 높고,

동아시아인에서 백인보다 약 2배 정도의 황달이 많이 발생하며, 흑인에서는 황달이 적게 나타나 인종에 따른 발현 빈도의 차이가 있어 유전적 연관성이 있다고 생각되고 있다¹⁻⁴⁾.

빌리루빈의 생성은 세망 내피 세포에서 수명이 다한 늙은 혈액색소로부터 heme oxygenase, biliverdin reductase 등의 효소에 의해 생성된다. 간접 빌리루빈은 혈청 내에서 알부민과 결합하여 간세포로 운반된다. 간세포에 도달한 빌리루빈은 알부민과 분리되어 간세포 결합 단백질인 ligandin과 결합하여 빌리루빈이 다시 혈청으로 유출되는 것을 막는 역할을 하며, 간세포 세포 내에서 uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UDP-glucuronosyltransferase, UGT)에 의해 포함되어 직접 빌리루빈으로 변환된 후에 담도를 거쳐 장으로 배설된다. 간 세포에 주로 존재하는 Glutathione S-transferase (GSTs)는 빌리루빈과 같은 non-substrate ligand와 결합하여 세포내로 운반하는 역할을 하는 대표적인 ligandin이다. GSTs는 glutathione과 다양한 electrophilic compounds (친전자성 화합물)의 결합을 촉매하여

Received : 12 December 2007, Accepted : 2 February 2008
Address for correspondence : Eun Ryoung Kim, M.D
Department of Pediatrics, Sung-Ae General Hospital,
451-5 Singil 1-dong, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-960, Korea
Tel : +82.2-840-7230, Fax : 82.2-832-8569
E-mail : eunicu@hotmail.com

생체내에 독성 물질로부터 조직을 보호하는 dimeric phase II 대사 효소의 superfamily로, 인체내 모든 조직에서 나타난다. 빌리루빈은 GSTs의 alpha class인 GSTA와 효과적으로 결합하고 GSTA의 단백질은 보통 간에서 잘 나타나며 성인과 태아의 간 양쪽 모두에서 상당한 양이 존재한다. 간에서 흔히 표현되는 유전자인 GSTM1은 성인과 태아의 간에서 모두 존재하며 GSTA와 유사한 표현 방식을 보인다. GSTT1은 주로 간과 신장에서 나타나고, 이것은 태아의 간에서는 존재하지 않으며 성인의 간에서 주로 발견되는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

이 연구에서는 빌리루빈 대사의 ligandin인 GSTs 중 유전자 GSTM1, GSTT1과 신생아 황달과 연관성이 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2002년 4월부터 2004년 12월까지 성애병원에서 출생하거나 입원한 환아에서 황달 환자군은 재태 기간 37주 이상이고 당뇨, 용혈성 빈혈, 다혈증, 신생아가사, 두혈중, 감염, 간 기능 장애 등 다른 위험인자가 없는 신생아에서 혈청 빌리루빈 수치가 12 mg/dL 이상인 환자 88명이었다. 대조군은 재태 기간 37주 이상, 몸무게 2,500 g 이상이고 다른 위험 인자가 없는 신생아에서 혈청 빌리루빈 수치가 12 mg/dL 미만인 환자 186명을 대상으로 하였다. 본 연구는 성애병원 내의 임상윤리위원회의 심의 하에 수행하였다.

2. 방법

1) 혈액 채취 및 DNA 추출

대조군과 환자군의 혈액 0.5 cc를 채혈하여 EDTA tube에 넣어 응고를 방지한 다음 DNA를 추출하기 전까지 -20℃에 보관하였으며 DNA추출은 Nucleospin DNA isolation kit (Amersham Biosciences, Piscataway; NJ, USA)을 이용하였다.

2) GSTM1과 GSTT1 다형성 분석

GSTM1, GSTT1 유전자의 존재 유무를 발견하고자 multiplex PCR(중합효소 연쇄 반응)을 사용하였다. GSTM1 유전자 증폭을 위해 primer: 5'-GAG GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG-3' (sense)와 5'-CTC AAATAT ACG GTG GAG GTC AAG-3' (antisense)를 사용하였다. GSTT1은 primer: 5'-TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC-3' (sense)와 5'-TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA-3' (antisense)를 사용하였다⁶⁾.

중합효소 연쇄 반응은 GeneAmp PCR system 2700 (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)을 이용하여 다음과 같은 조건으로 수행하였다. 94℃에서 30초간 denaturation, 61℃에서 45초간 annealing, 72℃에서 45초간 extension하고 이것을 35회 반복하였다. 그리고 94℃에서 5분간 denaturation, 72℃에서 7분간 ex-

tension을 시행하였다. 중합효소 연쇄 반응의 결과물은 2% agarose gel에서 원심분리 하였고 ethidium bromide 염색에 의해 시각화하여 최종 확인하였다. GSTM1과 GSTT1 유전자의 중합효소 연쇄 반응을 하여 GSTM1/GSTT1 null/present인 경우 459 bp와 349 bp, GSTM1/GSTT1 present/null인 경우 349 bp와 216 bp, 모두 null인 경우 349 bp, 그리고 GSTM1/GSTT1 present/present인 경우 459 bp, 349 bp와 216 bp에서 DNA band를 관찰하였다(Fig. 1).

3) 통계 분석

고빌리루빈혈증군과 대조군 사이에 유전형 및 변이 유전자형의 발현 빈도에 대한 유의성 검정은 chi-square와 Fisher 정확 검증을 시행하였고, 변이형의 발현 빈도와 고빌리루빈혈증과의 연관성을 정량화하기 위한 검사는 odds ratio (OR)와 95% confidence interval (CI)을 이용하였다. 통계처리는 SAS를 사용하였고, 유의수준은 P<0.05로 하였다. 이 실험은 하디-와인버그 (HWE) 법칙에 합당하였다.

결 과

1. 고빌리루빈혈증군과 대조군의 임상적 특성

황달 환자군 88명의 평균 재태 기간은 38.9±1.04주, 출생체중은 3,278±426.6 g이고, 대조군 186명의 평균 재태 기간은 39.4±1.07주, 출생체중은 3,263±334.4 g이었다. 성별은 환자군에서 남자 49명, 여자 39명이었고, 대조군에서는 남자 83명, 여자 103명이었다. 환자군에서 제왕절개 37명(42%), 질식분만 51명(58%)이고, 대조군에서 제왕절개 63명(33.9%), 질식분만이 123명(66.1%)이었다. 수유 방법은 환자군에서 모유수유와 혼합수유가 83명(94.3%), 분유수유가 5명(5.7%), 대조군에서 모유수유와 혼합수유가 172명(92.5%), 분유수유가 14명(7.5%)이었다. 출생체중, 재태기간, 분만방법, 성별 등은 환자군과 대조군에서 차이가 없었다(P<0.05) (Table 1).

2. 고빌리루빈혈증군과 대조군에서의 유전자 다형성의 발현율과 빈도

GSTM1과 GSTT1 유전자의 중합효소 연쇄 반응을 하여, GSTM1에서는 대조군 186명중 108명(58.1%)이 GSTM1의 null 유전형을 보였고, 78명(41.9%)이 GSTM1 preset 유전형이었다. 빌리루빈 농도가 12 mg/dL 이상의 고빌루빈혈증군 88명 중 GSTM1의 null이 37명(42.0%), present가 51명(58%)이었다(P=0.0187) (Table 2). GSTT1은 대조군 186명 중 GSTT1 null 이 99명(53.2%), GSTT1 present 가 87명(46.8%)이고, 고빌루빈혈증군 88명 중 GSTT1 null이 28명(31.8%), GSTT1 present가 60명(68.2%)이었다(P=0.0014) (Table 3). GSTM1과 GSTT1 null 유전형은 환자군에서 낮았고, GSTM1과 GSTT1 present 유전형은 환자군에서 의미있게 높았다. 또한 GSTM1/GSTT1 null/null인 경

Table 1. Characteristics of Hyperbilirubinemia and Control Groups

	Hyperbilirubinemia	Control	P value
Number of subjects (n)	88	186	
Gestational age (weeks)	38.9±1.04	39.4 (±1.07)	NS
Body weight (g)	3,278.8 (±426.6)	3,263.5 (±334.4)	NS
Male:Female (n)	49/39	83/103	NS
Cesarian section (%)	37 (42.0%)	63 (33.9%)	NS
Breast Feeding (%)	83 (94.3%)	172 (92.5%)	NS

Table 2. GSTM1 Frequency in the Hyperbilirubinemia and Control Groups

	Genotype Distribution (%)			P value
	Hyperbilirubinemia (n=88)	Control (n=186)	OR	
GSTM1 null	37 (42.0)	108 (58.1)	0.52	0.018731
GSTM1 present	51 (58.0)	78 (41.9)	(0.31-0.88)	

Table 3. GSTT1 Frequency in the Hyperbilirubinemia and Control Groups

	Genotype Distribution (%)			P value
	Hyperbilirubinemia (n=88)	Control (n=186)	OR	
GSTT1 null	28 (31.8)	99 (53.2)	0.41	0.001431
GSTT1 present	60 (68.2)	87 (46.8)	(0.24-0.70)	

Table 4. Frequency Distribution of the Combined Genotypes for the GSTM1 and GSTT1 Polymorphism

GSTM1/GSTT1	Genotype Distribution (%)			P value
	Hyperbilirubinemia (n=88)	Control (n=186)	OR	
-/-	20 (22.7%)	68 (36.5%)	0.31 (0.17-0.61)	0.000845
-/+	17 (19.3%)	40 (21.5%)	0.46 (0.23-0.94)	0.047071
+/-	8 (9.1%)	31 (16.7%)	0.28 (0.12-0.68)	0.006672
+/+	43 (48.9%)	47 (25.3%)		

-, null; +, present

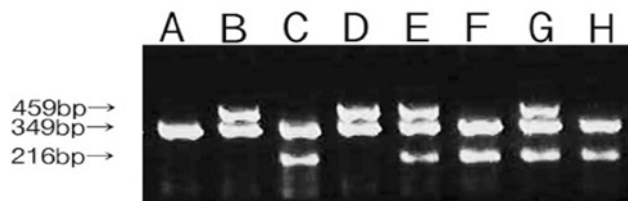


Fig. 1. Polymerase chain reaction (PCR) products were analyzed on 2% ethidium bromide stained agarose gel. Lane A: GSTM1/GSTT1 null/null (349 bp); lanes B, D: GSTM1/GSTT1 null/present (459, 349 bp); lanes C, F, H: GSTM1/GSTT1 present/null (349, 216 bp); lanes E, G: GSTM1/GSTT1 present/present (459, 349 and 216 bp).

우, 환자군에서 20명(22.7%, $P=0.0008$), GSTM1/GSTT1 null/present인 경우 환자군에서 17명(19.3%, $P=0.0470$), GSTM1/GSTT1 present/null인 경우 환자군에서 8명(9.1%, $P=0.0066$)으로 나타났다(Table 4).

고찰

세포는 독성 화학물질에 의한 손상으로부터 스스로를 보호하는 여러 가지 효소를 가지고 있고 그 중의 하나가 GSTs (EC 2.5.1.18)이다. 이 효소의 superfamily는 glutathione를 포함하거나 다른 여러 친전자 화합물을 감소시켜 세포를 보호하는데 중요한 역할을 하고, 이들을 소변이나 담즙으로 배출하는 것을 용이하게 하여 항암작용이나 항염증작용을 나타내는 것으로 생각된다⁷⁾. GSTs는 간세포에서 ligandin으로 작용하여 혈장 내에서 알부민과 결합한 빌리루빈을 간세포 내 소포체로 이동시켜, 빌리루빈이 간세포로 섭취되는 양을 증가시키고 세포외로의 유출을 방지하여 UGT를 통해 glucuronidation 시키는 역할을 한다⁸⁾.

GSTs는 cytosolic/soluble GSTs와 micorsomal 단백질로 구성되어 있는 MAPEG (membrane-associated proteins in eico-

sanoid and glutathione metabolism), 두 개의 군으로 나뉘져 있다. 사람의 cytosolic/soluble GSTs superfamily는 Alpha, Kappa, Mu, Pi, Sigma, Theta, Zeta and Omega로 명명된 8개의 군으로 세분화되고, 적어도 16개의 유전자를 포함하고 있다. 이 중 GSTM1의 유전자는 1번 염색체 단완 13.3부분에 위치하고 있으며, GSTT1은 22번 염색체 장완 11번 부분에 위치하고 있다⁹⁾.

최근 연구에서 각각의 GSTs는 여러 다형성이 확인되었으며 GSTs null 유전자형을 가진 사람은 GST 단백을 생성하지 못하여 다양한 질병의 감수성에 영향을 미친다고 보고되었다^{10, 11)}. GSTM1 null 다형성이 흡연자의 폐암 위험 인자로 작용하는 것으로 보고되었으나 다른 여러 연구에서 결과의 차이가 있었다^{12, 13)}. Sgambato 등¹⁴⁾은 GSTM1 null 유전형은 대장암 유방암의 발병에 깊은 연관이 있으며 특히 여성에서 그 위험이 증가한다고 발표하였다. 또한 GSTM1 유전자는 방광암의 발생을 감소시키고¹⁵⁾, 피부의 기저세포암의 감수성과 연관이 있다¹⁶⁾. GSTM1 null 유전형이 Sjgrens 증후군을 일으키는 유전 인자이며¹⁷⁾ 류마티스 관절염의 감수성에 영향을 미치고, 전신 홍반성 낭창의 감수성에는 영향이 없으나 질병의 발현 양상에는 연관이 있는 것으로 보고 되고 있다¹⁸⁾. 그 외에도 GSTM1은 기관지 과과민성, 다발성 경화증 등과 연관이 있다고 발표 되었다. GSTT1 유전자의 경우 GSTT 단백질이 monoepoxybutene과 diepoxybutane과 같은 암 유발 물질의 해독 능력과 연관이 있으며¹⁹⁾, 한국 여성에서 GSTM1과 GSTT1 모두, null 유전형이 유방암의 발생에 위험요소로 작용한다고 보고하였다²⁰⁾. Luo 등²¹⁾은 demethylformamide (DMF)에 노출된 환자군에서 간기능의 변화가 GSTT1 유전형과 연관이 있다고 하였다. Mohammadzadeh Ghobadloo 등²²⁾은 null GSTM1과 GSTP1 다형성이 B형 간염 감염의 유전적 요인으로 작용함을 발표하였다. 또한 Engracia 등²³⁾은 GSTM1 null 유전형이 간 경화와 밀접한 연관이 있음을 보고하였다. GSTs와 간의 질병과의 연관성에 대해서는 여러 저술에서 아직 논쟁의 여지가 있으며 GSTs와 인종간의 연관성 또는 간질환의 임상증상의 연관 관계에 대해서는 알려진 바가 적다²⁴⁻²⁷⁾.

GSTs의 분포는 인종간의 차이를 있고 이로 인해 다양한 질병의 감수성의 차이가 나타난다. GSTT1 null 유전형은 백인, 미국계 흑인과 멕시코인에서 9-23%였고 중국인과 한국인, 그리고 일본인에서는 53-64%로 동아시아인에서 높게 나타나고, GSTM1은 모든 인종에서 51-55%로 큰 차이를 보이지 않았고 GSTP1의 경우에는 valine 대립 유전자가 한국인과 일본인 등에서 백인보다 적게 나타났다^{28, 29)}.

이번 연구에서는 대조군의 GSTM1 null 유전형이 58.1%, GSTT1의 null 유전형은 53.2%로 이전의 다른 연구와 유사하였다. 환자군에서 GSTM1 null 유전형은 42% ($P=0.0187$), GSTT1 null 유전형은 31.8% ($P=0.0014$)로 통계학적 연관성이 있는 것으로 나타났으나 GSTM1과 GSTT1 모두 환자군에서 null 유전형이 대조군에 비하여 더 적게 나타나 GSTs null 유전형이 신생아

고빌리루빈혈증의 위험인자는 아니고, present 유전형이 오히려 황달의 위험 인자일 가능성을 고려해 보아야 하겠다. GSTs null 유전형에서 효소의 활성도가 낮아지고 따라서 간접 빌리루빈 수치가 상승할 것으로 예상되어 신생아 황달군의 위험인자로 추정하였으나 이에 반대되는 결과가 나왔다. 그러나 다양한 인종과 지역에서도 이 다형성의 연구가 필요하며 더 많은 환아를 대상으로 연구해야 될 것으로 사료된다.

요 약

목적 : GSTs는 glutathione과 친전자성 화합물의 결합을 촉매하여 생체내에 독성 물질로부터 조직을 보호하는 효소로, 여러 다형성이 확인 되었으며 일부 GSTs의 null 유전자형을 가진 사람은 GSTs 단백을 생성하지 못하여 다양한 질병의 감수성에 영향을 미친다고 보고 되었다. 이것은 빌리루빈과 같은 non-substrate ligand와 결합하여 세포내로 운반하는 역할을 하는 대표적인 ligandin이며 빌리루빈을 간세포 내 소포체로 이동시켜 UGT를 통해 glucuronidation 시키는 역할을 한다.

이 연구에서는 빌리루빈 대사의 ligandin인 GSTs 중 GSTM1, GSTT1과 신생아 황달과 연관성이 있는 지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 혈청 빌리루빈 수치가 12 mg/dL 이상인 건강하고 위험인자가 없는 만삭아 중 신생아 고빌리루빈혈증 환자 88명, 대조군은 186명을 대상으로 혈액 0.5 cc를 채혈하여 DNA를 분류하였고 중합효소 연쇄 반응을 수행하여 DNA band를 확인하였다.

결과 : 대조군의 GSTM1 null 유전형 58.1%, GSTT1의 null 유전형 53.2%였다. 환자군에서 GSTM1 null 유전형은 42% ($P=0.0187$), GSTT1 null 유전형은 31.8% ($P=0.0014$)로 통계학적 연관성이 있었다. GSTM1/GSTT1 null/null인 경우, 환자군에서 20명(22.7%)($P=0.0008$), GSTM1/GSTT1 null/present인 경우 환자군에서 17명(19.3%) ($P=0.0470$), GSTM1/GSTT1 present/null인 경우 환자군에서 8명(9.1%) ($P=0.0066$)으로 나타났다.

결론 : GSTM1과 GSTT1 모두 환자군에서 null 유전형이 대조군에 비하여 더 적게 나타나 GSTs null 유전형이 신생아 고빌리루빈혈증의 위험인자는 아니었다.

References

- Horiguchi T, Bauer C. Ethnic differences in neonatal jaundice : Comparison of Japanese and Caucasian newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:71-4.
- Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubblefield PG, Ryan KJ. Epidemiology of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985;75:770-4.
- Nielsen HE, Haase P, Blaabjerg J, Stryhn H, Hilden J. Risk

- factors and sib correlation in physiological neonatal jaundice. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:504-11.
- 4) Khoury MJ, Calle EE, Joesoef RM. Recurrence risk of neonatal hyperbilirubinemia in siblings. *Am J Dis Child* 1988; 142:1065-9.
 - 5) Whalen R, Boyer TD. Human Glutathione S-transferases. *Semin Liver Dis* 1998;18:345-58.
 - 6) Abdel-Rahman SZ, el-Zein RA, Anwar AW, Au WW. A multiplex PCR procedure for polymorphism analysis of GSTM1 and GSTT1 genes in population studies. *Cancer Lett* 1996;107:229-33.
 - 7) Hayes JD, Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1995;30:445-600.
 - 8) Wang X, Roy Chowdhury J, Roy Chowdhury N. Bilirubin metabolism: Applied physiology. *Current Paediatrics* 2006;16: 70-4.
 - 9) Hayes JD, Strange RC. Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology* 2000;61:154-66.
 - 10) 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 U S A* 1988;85:7293-7.
 - 11) Pemble S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, et al. Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 1994;300:271-6.
 - 12) Nazar-Stewart V, Motulsky AG, Eaton DL, White E, Hornung SK, Leng ZT, et al. The glutathione S-transferase mu polymorphism as a marker for susceptibility to lung carcinoma. *Cancer Res* 1993;53:2313-8.
 - 13) Yang P, Yokomizo A, Tazelaar HD, Marks RS, Lesnick TG, Miller DL, et al. Genetic determinants of lung cancer short-term survival: the role of glutathione-related gene. *Lung Cancer* 2002;35:221-9.
 - 14) Sgambato A, Campisi B, Zupa A, Bochicchio A, Romano G, Tartarone A, et al. Glutathione S-transferase (GST) polymorphisms as risk factors for cancer in a highly homogeneous population from southern Italy. *Anticancer Res* 2002; 22:3647-52.
 - 15) 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 (GSTM1) that increase susceptibility to bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85: 1159-64.
 - 16) Ramsay HM, Harden PN, Reece S, Smith AG, Jones PW, Strange RC, et al. Polymorphisms in glutathione S-transferases are associated with altered risk of nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients: a preliminary analysis. *J Invest Dermatol* 2001;117:251-5.
 - 17) Morinobu A, Kanagawa S, Koshiha M, Sugai S, Kumagai S. Association of the glutathione S-transferase M1 homozygous null genotype with susceptibility to Sjögren's syndrome in Japanese individuals. *Arthritis Rheum* 1999;42:2612-5.
 - 18) Kang TY, El-Sohehy A, Cornelis MC, Jung CI, Lee HS, Uhm WS, et al. Glutathione S-transferase gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 2003;10:234-42.
 - 19) Wiencke JK, Pemble S, Ketterer B, Kelsey KT. Gene deletion of glutathione S-transferase θ : correlation with induced genetic damage and potential role in endogenous mutagenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:253-9.
 - 20) Park SK, Kang DH, Yoo KY, Lee SJ, Kim YC, Kang HS et al. A case-control study of the association between glutathione S-transferase (GST) M1 and T1 genetic polymorphism and breast cancer in Korean women. *J Korea Cancer Assoc* 1999;31:635-62.
 - 21) Luo JC, Cheng TJ, Kuo HW, Chang MJ. Abnormal liver function associated with occupational exposure to dimethylformamide and glutathione S-transferase polymorphisms. *Biomarkers* 2005;10:467-74.
 - 22) Mohammadzadeh Ghobadloo S, Yaghmaei B, Allameh A, Hassani P, Noorinayer B, Zali MR. Polymorphisms of glutathione S-transferase M1, T1, and P1 in patients with HBV-related liver cirrhosis, chronic hepatitis, and normal carriers. *Clin Biochem* 2006;39:46-9.
 - 23) Engracia V, Leite MM, Pagotto RC, Zucoloto S, Barbosa CA, Mestriner MA. Expression of class μ glutathione S-transferase in human liver and its association with hepatopathies. *Am J Med Genet A* 2003;123:257-60.
 - 24) Davies MH, Elias E, Acharya S, Cotton W, Faulder GC, Fryer AA, et al. GSTM1 null polymorphism at the glutathione S-transferase M1 locus: Phenotype and genotype studies in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1993;34:549-53.
 - 25) Groppi A, Coutelle C, Fleury B, Iron A, Begueret J, Couzigou P. Glutathione S-transferase class μ in French cirrhotic patients. *Hum Genet* 1991;87:628-630.
 - 26) 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.
 - 27) Harrison DJ, May L, Hayes PC, Haque MM, Hayes JD. Glutathione S-transferases in alcoholic liver disease. *Gut* 1990;31:909-12.
 - 28) Cho HJ, Lee SY, Ki CS, Kim JW. GSTM1, GSTT1 and GSTP1 polymorphisms in the Korean population. *J Korean Med Sci* 2005;20:1089-92.
 - 29) Hong SH, Kim JW, Kim HG, Park IK, Ryoo JW, Lee CH, et al. Glutathione S-transferase (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and N-acetyltransferase 2 polymorphisms and risk of gastric cancer. *J Prev Med Public Health* 2006;39:135-40.