

計畫編號：DOH89-TD-1094

行政院衛生署八十八年下半年及八十九年度  
科技研究發展計畫

安非他命濫用和 GABA<sub>A</sub> 候選基因群關連性研究

研究報告

執行機構：台北市立療養院

計畫主持人：林式毅

研究人員：劉興政、束連文、陳志根、羅爾維

執行期間：88年7月1日至89年6月30日

＊ ＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見＊ ＊

目錄	頁數
中文摘要	3
英文摘要	5
本文 (1)前言	7
(2)材料與方法	12
(3)結果	16
(4)討論	17
(5)結論與建議	19
(6)參考文獻	20
表	24

### 3.1 中文摘要

關鍵詞：安非他命濫用；安非他命精神病；反社會人格；GABA<sub>A</sub> 候選基因

物質濫用是一種複雜的行為現象和精神疾病，無法用簡單的模式來說明。安非他命是流行於台灣的熱門非法藥物之一。安非他命對個體的影響與人格特質有關。人格特質是可以遺傳的，且對某些基因有易感性，換言之，受某特定基因影響的人格特質，可能較容易有安非他命或其他物質濫用的傾向或危險。最近有研究報告指出，酒癮患者的反社會人格違常，和人類第五染色體 q33 區的幾個基因有關，而老鼠的第 1、4 及 11 染色體含有幾個與酒精戒斷嚴重程度有關的位點 (loci)。從基因演化的觀點來推論，則人類的相關位點應位於 1q21-q32, 2q24-q37/11p13、9p21-p23/1p32-p22.1 及 5q32-q35。人類某一組 GABA 型次體，即 GABA<sub>A</sub>β2、GABA<sub>A</sub>α1、GABA<sub>A</sub>α6 和 GABA<sub>A</sub>γ2 以 β2-α1/α6-γ2 的次序聚集在 5q33 區。此外，臨床上的觀察發現安非他命濫用者合併反社會人格的比率頗高，而某些會患者則會出現精神病症狀。本研究將探討 5q33 區上 GABA<sub>A</sub> 基因群(GABA<sub>A</sub>β2、GABA<sub>A</sub>α1、GABA<sub>A</sub>α6 及 GABA<sub>A</sub>γ2)在安非他命成癮者是否合併反社會人格違常及是否出現精神病症狀所扮演的角色。研究對象為所有因安非他命濫用或成癮而在台北市立療養院接受治療的病患；或是使用

安非他命而觸犯毒品危害防治條例，接受強制勒戒者。另外以一群醫院員工及醫學生的 DNA 樣本作為控制組。其次，由於我們的研究診斷工具含有安非他命精神病的分類，且過去研究發現精神分裂症患者腦部 $\gamma$ 2S 表現量比控制組明顯減少，所以我們決定先探討 GABA $\gamma$ 2 基因在安非他命精神病及安非他命濫用行為中的角色。GABA $\gamma$ 2 基因有一個很短的 exon，長 24-bp。此 exon 表現與否決定其最終產物為 $\gamma$ 2S 或 $\gamma$ 2L。我們分析了位於此 exon 附近兩個可能影響其 exon 表現的遺傳多態性結構——SNP-N123 (*Bam*HI RFLP，位於 24-bp exon 上游 intron)及 SNP-N3145 (*Nci*I RFLP，位於 24-bp exon 下游的 intron)。以 $\chi^2$  檢驗兩組之差異。結果顯示，安非他命精神病(amphetamine induced psychosis, AIP)與安非他命濫用無誘發精神病(amphetamine abuse without psychosis, AWP)兩組病患的 SNP-N123 及 SNP-N3145 的基因型(genotype)及位點分佈(allele distribution)並無明顯差異。AWP 與控制組、AIP 與控制組的 SNP-N123 及 SNP-N3145 的基因型與位點分佈，亦無明顯差異。至於 GABA $\beta$ 2、GABA $\alpha$ 1 以及 GABA $\alpha$ 6 則截至報告完成前尚在進行分析中，將於半年內再提出完整的結果報告。

### 3.2 English Abstract

Key Words: amphetamine abuse ; amphetamine induced psychosis ; anti-social personality ; GABA<sub>A</sub> candidate gene

Substance abuse is a very complex behavior phenomena and a common psychiatric disorder; which cannot be explained by a simple model. Methamphetamine is the mostly misused illicit drug in Taiwan during this decade and becomes more widely available in North America and other part of the world. Methamphetamine is very addictive, though the withdrawal symptoms are not so prominent, and may induce psychosis undistinguished to schizophrenia. The clinical presentations of amphetamine misuse sometimes are difficult to differentiate from schizophrenia, and make clinicians confused about the nature of its etiologies. Clinically we could classify amphetamine misuses into two subgroups: amphetamine induced psychosis (AIP) and amphetamine abuse or dependence, without psychotic symptoms signs (AWP). Various theories have been proposed to explain these clinical findings, such as dopamine theory, kindling phenomena, and neuronal connection change. However, no definite direct results are gained. In addition to investigate the direct neuropharmacological effects of amphetamine, considering other modulatory factors is a reasonably alternative way.

$\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) is one of the major inhibitory neurotransmitters of the central nervous system and it acts at the GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptors. There are some animal studies demonstrating that alternations in drug and alcohol responses may be caused by amino-acid differences at the GABA<sub>A</sub>  $\alpha 6$  and

GABA<sub>B</sub>  $\gamma$  2 subunits. Human genetic association studies have suggested that the GABA<sub>A</sub>  $\beta$  2,  $\alpha$  6,  $\alpha$  1 and  $\gamma$  2 subunit genes have a role in the development of alcohol dependence, although their contributions may vary between ethnic group and phenotype. In this study, we tried to investigate the polymorphism of GABA<sub>A</sub>  $\gamma$  2 first, the SNP-N123 (upstream intron of the 24 bp exon, nucleotide 123, A-C) and SNP-N3145 (downstream intron of the 24 bp exon, nucleotide 3145, A-G). 194 cases of AWP, 68 AIP and 98 controls were analyzed and  $\chi^2$  revealed there is no difference between the AIP and AWP, neither between amphetamine misusers and controls. Other GABA<sub>A</sub> receptors polymorphism are on the way, and the complete result will be finished and reported at the end of the year.

#### 4. 本文

##### (1) 前言：

成癮疾患或物質濫用是一種複雜的行為現象和精神疾病，其發病、症狀表現、疾病過程、治療效果與預後都牽涉到生物-心理-社會 (bio-psycho-social) 三種層面互相作用的結果。目前的研究已經證明酒精成癮有遺傳的傾向 (1)，然而心理與社會的層面亦扮演相當重要的角色，無法簡單的從遺傳學的觀點去看待；即使單從遺傳學的觀點去看它，也無法用簡單基因模式來說明 (2)。而所謂社會與心理層面亦牽涉到個人人格的表現，目前也已知基因遺傳在藥物濫用和人格表現，尤其反社會人格也扮演相當重要的一環 (3)。臨床上常可觀察到物質濫用者會合併有反社會人格傾向。這到底是因還是果目前尚無定論 (4)。所謂「因」是指成癮患者在遺傳體質上即易有人格偏差，常見的症狀為控制力差，無法延遲滿足，自我中心，反抗權威，喜歡尋求新鮮刺激 (5)。如果視為「果」則指病人的症狀或偏差行為乃是因為藥物濫用所引起的，可能藥物在中樞神經產生一些負面的作用，造成人格偏差，或者患者為了取得藥物而做出一些反社會行為。有趣的是，人格特質是可以遺傳的 (6,7)，且對某些基因有易感性(ref. 8,9, 代表文獻可參考 Benjamin 等人在 Nature Genetics 的報告)。另外 Fleming 等人 (10) 的研究顯示，尋求新鮮量表 (novelty seeking scale) [Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) 的分表] 分數較高的受

試者，在急性使用安非他命的情況下，其言詞記憶能力 (verbal memory) 比尋求新鮮量表分數低的人差。Kavoussi 等人(11) 也報告 Affective Lability Scale 的得分，和在使用安非他命受試者的憂鬱及焦慮程度呈正比關係。最近，羅爾維及其合作者的兩份研究報告指出，酒癮患者的反社會人格違常 — 一種病態的人格特質，和人類第五染色體 q33 區的幾個基因有關 (12,13)。Buck 等人 (14) 的研究指出老鼠 (mouse) 的第 1, 4 及 11 染色體含有幾個與酒精戒斷嚴重程度有關的位點 (loci)。從基因演化的推論，則人類的相關位點應位於 1q21-q32, 2q24-q37/11p13, 9p21-p23/1p32-p22.1 and 5q32-q35。人類某一組  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) 的 GABA<sub>A</sub>-型次體，即 GABA<sub>A</sub> $\beta$ 2 (15,16), GABA<sub>A</sub> $\alpha$ 1 (17), GABA<sub>A</sub> $\alpha$ 6 (18) 和 GABA<sub>A</sub> $\gamma$ 2 (19), 以  $\beta$ 2- $\alpha$ 1/ $\alpha$ 6- $\gamma$ 2 的次序聚集在 5q33 區 (20)。GABA 乃是中樞神經系統裡主要的抑制性神經傳導遞質，GABA 與鴉片劑，多巴胺三者共為藥物濫用與成癮所牽涉的主要神經遞質。非法藥物濫用患者中的反社會人格違常發生率為 40~50% (21)，約為酒癮患者族群的兩倍。這是否表示 GABA<sub>A</sub> $\beta$ 2, GABA<sub>A</sub> $\alpha$ 1, GABA<sub>A</sub> $\alpha$ 6 和 GABA<sub>A</sub> $\gamma$ 2 基因對此一非法藥物濫用族群會有更明顯的關連？此一假說乃本研究之重點所在。安非他命是一種中樞神經刺激劑，主要的藥理作用為腦內多巴安系統的促動劑，可以增加腦內多巴安的分佈，產生興奮、提神、欣愉感、注意力

集中與胃口下降等作用。藥量過多時則會產生血壓上升、躁動、譫妄、中風等症狀，嚴重者甚至會導致死亡。近年來在台灣相當流行的則是甲基安非他命，主要以加熱蒸發吸食為使用方式。周碧瑟等人 (22) 在民國八十二至八十四年的調查顯示十八歲以下之青少年藥癮盛行率約為 1.1 %，失學青少年則約為 13 %，其中所濫用的非法藥物即以甲基安非他命為主。另一調查顯示，在 3,548 個受訪學生中(年齡:12-15 歲，回收率，98.6%)，2.7%的學生承認曾經使用過安非他命 (23-24)。台北榮民總醫院自一九九一年一月至一九九三年六月調查藥物濫用的青少年病患顯示，78%的患者選用安非他命為唯一濫用或以安非他命為主要濫用藥物 (25)。法務部的資料 (反毒報告書, ref. 26) 則顯示自民國七十九年將安非他命視為非法藥物納入麻醉藥品管理條例後，迄今每年所查獲的安非他命使用者皆在 20,000 至 25,000 之間，可見安非他命在台灣氾濫的程度。目前我國已通過毒品危害防治條例，雖然使用毒品仍是犯罪的行為，但修訂之主要精神在於成癮行為乃是一種疾病的模式，視毒品使用者同時具有犯人與病人的身分，需要強制的勒戒與戒治。這種從毒品犯--成癮行為--疾病模式的觀念改變，提供研究者一個非常廣大的思考空間。相同於酒癮在分子遺傳學上許多豐富的研究成果，安非他命成癮的分子遺傳學則是另一值得研究者投入的領域。即使在國外有關這方面的研究尚在萌芽階段。而安

非他命使用者也常見合併一些人格偏差，尤其是反社會人格。當然是因是果，如前所述目前尚無定論。以法務部的資料顯示，安非他命毒犯常合併有許多其他刑事前科，如偷竊，盜匪，恐嚇等，且大部分是在青少年期即開始出現，或者容易合併使用其他成癮物質如香菸，酒精，強力膠甚或海洛因等。這種情形與國外所報告者相當類似。然而有些毒犯卻從未見任何人格障礙或前科。這種情形與酒癮 Babor 等人(27)的 A 型與 B 型，或 Cloninger 等人(28) I 型與 II 型的分類有異曲同工之處。這種差異也是值得我們探討的地方。

另外，臨床上的觀察發現安非他命濫用者是否合併精神病症狀，形成所謂的安非他命精神病其差異性相當的大。安非他命精神病指的是使用安非他命一段時間後產生一些精神病的症狀，這些症狀以被害妄想為主，一開始病人覺得沒有安全感，之後妄想體系慢慢形成，若伴有幻覺，如幻聽或幻視也都與被害妄想有所關連。這種臨床症狀與典型的妄想型精神分裂病有時相當難以區分，甚至在臨床上要作鑑別診斷都有所困難。一般而言，其治療效果比精神分裂病較佳。然而臨床上我們暫時可以將安非他命成癮者分成兩類：

1. 長期使用（規則或時常使用每週三次以上時間累積超過一年）而未見任何精神病症狀（Amphetamine misuse without psychosis, AWP）。

2. 使用安非他命後產生精神病 (Amphetamine induced psychosis, AIP)。

這種分類為主要重點在於探討同樣情況（劑量、頻率、期間）的使用下為何有些使用者會形成精神病狀態，有些則無任何精神病症狀產生。即使在安非他命精神病患者其自然病程與治療反應也不盡相同。這種差異性有可能牽涉到體質的差異，亦即可能有基因學上的差異。所以本研究希望經由所謂的“器質性精神病”的了解，尤其是在基因學上的探討，能幫助對功能性的精神病如精神分裂病更進一步的認識。本研究的目的為：

1. 綜合以上的研究結果及臨床上的觀察，我們希望探討 5q33 區上，GABA<sub>A</sub> 基因群(GABA<sub>A</sub>β2、GABA<sub>A</sub>α1、GABA<sub>A</sub>α6 及 GABA<sub>A</sub>γ2)，在安非他命成癮者是否合併有反社會人格違常的關係。
2. 探討 5q33 區上 GABA<sub>A</sub> 基因群(GABA<sub>A</sub>β2、GABA<sub>A</sub>α1、GABA<sub>A</sub>α6 及 GABA<sub>A</sub>γ2)，在安非他命成癮者是否具有合併發展出精神病症狀的影響。

## (2)材料與方法。

研究對象為所有因安非他命濫用或成癮而在台北市立療養院接受治療的病患；或是使用安非他命而觸犯毒品危害防治條例，在勒戒處所接受強制勒戒者。在明確說明本研究的目的地，取得個案的書面同意後，我們才開始收集研究資料與樣本。若個案無行為能力，則須一等親屬的同意。所有的個案都必須符合 DSM-IV 安非他命成癮或濫用的診斷標準。本研究的會談工具是美國國家精神衛生研究署所發展出來的遺傳研究診斷問卷表(Diagnostic Interview for Genetic Study, DIGS)以及遺傳研究家屬問卷表(Family Interview for Genetic Study, FIGS)。所收集變數，除了完整的臨床資料如 comorbidity (同時並存的精神疾病，例如人格違常)、發病年齡及家族精神疾病史等，還包括是否成立安非他命精神病的診斷。第一型 (沒有任何精神病症狀) 患者前往精神科接受治療的機會較小，將以觸犯毒品危害防治條例而接受強制勒戒之安非他命成癮者為主要對象。其是否合併反社會人格違之診斷將以以前科記錄為主(33)，以 DIGS 為輔。而正常的控制組將取自沒有明顯精神疾病的不相關個體。此外，非藥物濫用引起的精神分裂症病患，也會被當作對照組。第二型則以因為有精神病症狀或行為異常而來台北市立療養院群求治療者為主。

基因樣本取得儘可能不引起額外不適感(如病房一般檢驗時)，取研究

個體 8~10 ml 靜脈血。以標準的 Salting-out 方法淬取 DNA (34)。

實驗分析：羅爾維及其同仁以非放射同位素單股結構多態分析方法 (Cold Single Stranded Conformation Polymorphism Analysis, Cold SSCP Analysis, ref. 35) 在  $GABA_A\beta 2$ ， $GABA_A\alpha 1$ ， $GABA_A\alpha 6$  及  $GABA_A\gamma 2$  基因上找到五個遺傳標記，除了位於  $GABA_A\alpha 1$  的新標記，其餘的已改成四種 RFLP 分析 ( $GABA_A\beta 2$ : *BanI* RFLP,  $GABA_A\alpha 6$ : *AlwNI* RFLP 及  $GABA_A\gamma 2$ : *BamHI* & *NciI* RFLP)，以簡化分析程序。

$GABA_A\beta 2$  artificial *BanI* RFLP (36)：這個 RFLP 分析所用的前引物 (forward primer) 為 5'-AAG CAC AAT GCT AGC CTA TGG TGC-3'，其第 21 個核苷酸 (nucleotide 21，劃雙線者) 由原本的 A 改成 G，產生了一個人造的 *BanI* 切割點；後引物為 5'-GTT CAC ATA ATA AAG CCA ATA GAC GAT-3'。此對引物用來複製一段 253 bp，自  $GABA_A\beta 2$  cDNA 的核苷酸 1388 至 1640，包括一個在核苷酸 1412 的 silent exonic mutation gCt  $\longrightarrow$  gTt substitution (Ala  $\longrightarrow$  Ala)。

$GABA_A\alpha 1$  SSCP：引物為 5'-GC TAT GGA TTG GTT TAT TGC CGT GTG-3' 及 5'-AAT GTT TGC CTT CCT GAC TCT CCT TT-3'，其多態性結構位置正在鑑定中。

$GABA_A\alpha 6$  *AlwNI* RFLP (36)：引物為 5'-GGA GGC ACC AGT AAA ATA GAC CAG-3' 及 5'-AAT ACT GAA CAA TGG AAG ACA AAA

G-3', 用來複製 GABA<sub>A</sub>α6 基因 3' 端非胺基酸密碼區 (3'-end non-coding region), 自核苷酸 1260 至 1682 (nucleotide 1260 to nucleotide 1682) 的序列, 長度為 423 bp。此段序列的核苷酸 (nucleotide 1519) 有一個 T → C 的多態性結構, 可用 *AlwNI* 辨認切割 (CAG<sub>x</sub>NNN<sup>x</sup>CTG)。

GABA<sub>A</sub>γ2 artificial *NciI* RFLP: 此一人造 RFLP 使用的前引物為 5'-AGA AAT TTA CCA ACT GGT CTA GCC<sub>u</sub>GG-3', 從後面倒數第三個核苷酸為 A, 現改為 C, 產生了一個可辨認核苷酸 3145 多態性結構的 *NciI* RFLP (注意: 原有報告 ref.38 並未說明此一設計); 後引物為 5'-AAA TCA AAT ATT GTG TCA TGC TTA GT-3'。此對引物複製 GABA<sub>A</sub>γ2 intron 核苷酸 3119 至 3405 (3119 to nucleotide 3405) 的序列, 長度為 287 bp。

GABA<sub>A</sub>γ2 *BamHI* RFLP (11): 引物為 5'-AAA GAT AAA AAG AAG AAA AAC CCT-3' (exonic) and 5'-CAC AGA AAA TAG AAA CAG ACT TGA-3' (intronic), 複製一段 224 bp 的序列。位於核苷酸 123 有一個 A → C 多態性結構。此一多態性結構位於 GABA<sub>A</sub>γ2 基因的 24-bp exon 上游的 intron 中, 可被 *BamHI* (G<sup>x</sup>GATC<sup>x</sup>C) 辨認切割。

以上 RFLP 分析皆用 agarose 來跑電泳, 除了 *AlwNI* RFLP 使用 2% 的 agarose 外, 其餘皆用 2.5% 的 agarose。表一簡列以上方法的 PCR 條

件。

統計：以 Pearson 卡方檢定及費氏檢定為主要統計分析工具。

(3)結果。

本研究目前共登錄 262 位安非它命使用者，男女比例為 163 (62.2%) 與 99 (37.8%)，年介於 18 歲與 60 歲，平均為  $27.1 \pm 7.1$  歲。使用安非它命未見精神病組(AWP) 共有 194，引發精神病組位與 68 位，控制組有 98 位，在年齡與使用時間及性別兩組並未見有所差異。本研究因為時間進行的緊迫性，目前首先完成 GABA<sub>A</sub>γ2 的 single nucleotide polymorphism：SNP-N123 (*Bam*HI RFLP，位於 24-bp exon 上游 intron) 及 SNP-N3145(*Nci*I RFLP，位於 24-bp exon 下游的 intron)。其基因型態分析結果請見表一與表二。其他的基因型態分析尚在進行中。

#### (4) 討論

成癮疾患是一種非常複雜的疾病模式，牽涉到的包括社會、心理與生物各方面互相影響與作用，無法用單一的原因來解釋發病的原因，病狀，病程與治療的反應等等。雖然如此，遺傳的傾向一直是存在的，尤其在酒癮患者的研究已經是確定無疑。所以對成癮疾患從遺傳學的角度來切入是一個重要的研究方向。 $\gamma$ -Aminobutyric Acid (GABA) 是中樞神經系統裡最主要的抑制神經遞質 GABA 與鴉片劑，多巴胺三者共為藥物濫用與成癮所牽涉的主要神經遞質。而鎮靜安眠劑(BZDs, barbiturates) 與酒精皆透過 GABA 受體而產生作用，並且都是很強的成癮物質。目前有關 GABA 的臨床成癮研究大都以酒精濫用與成癮為主，目前的一些報告顯示 GABA<sub>A</sub> $\beta$ 2,  $\alpha$ 6,  $\alpha$ 1 和  $\gamma$ 2 的基因型態與酒精成癮的相關表現型態有關(38)。主要的結論在於合併有克沙可夫精神病(Korsakoff psychosis)、反社會人格與犯罪行為。

有關 GABA 系統與安非它命使用或成癮的人體研究目前尚未有文獻報告可查詢得到，然而最近的動物研究報告(39,40)顯示 GABA-benzodiazepine 受體與安非它命引發的精神病有關，主要的機轉可能在於長期使用安非它命引發的“薪燃效應

(kindling)”和“長期加強 long-term potentiation (LTP)”所造成的神經成型性(neural plasticity)。這些行為感應作用(behavior sensitization) 可經由 GABA- benzodiazepine 促動劑如 clonazepam 加以調節。另外 Gerasimov 等人的報告(41) 顯示不可逆性的抑制 GABA 轉換酶或抑制 GABA 的攝取可以用來改善古柯鹼或安非它命使用。本研究可謂是將安非它命使用或成癮者踏入 GABA 系統的人體基因研究。雖然初步的 GABA<sub>A</sub>2 尚未發現有顯著意義的差異，然而進一步的其他變數分析如反社會人格或犯罪行為等，都是值得進一步加以探討的。其他的基因型態結果也是未來探討的方向。

## (5) 結論與建議

結論：雖然目前初步 GABA<sub>A</sub>γ2 的基因型態分析的結果未見與安非他命是否引發精神病有所關聯，進一步有關 GABA<sub>A</sub> 其他受體的基因型態分析仍是值得探討。而 GABA 系統在成癮科學裏所扮演的角色相當重要，所牽涉到的不只是有關受體本身的藥物如 BZDs、barbiturates 和酒精，也和其他物質的成癮機轉有所關連。況且 GABA 系統在許多精神疾病如焦慮症，情感性疾患等，或是神經科的癲癇，都是值得未來加以深入的研究。經由此一研究方法的建立，將來即可擴展至其他疾病領域。

建議：本研究的時程只有一年，殊為可惜。雖然目前尚未完成 GABA<sub>A</sub> 其他受體的基因型態分析，希望在八十九年度內可以完成。而鈞署所發放的研究又有所謂的建議重點，在九十年度已經沒有藥物濫用的領域。然而因為本研究所收集的 DNA 樣本將足夠進行其他的基因遺傳的研究。本研究主題必須再經由其他的研究補助才可能繼續延續下去。

(6) 參考文獻：

1. Goodwin DW. Studies of familial alcoholism: a review. *J Clin Psychiatry* 1984 ; **45** :14-17.
2. Worton RG. Molecular genetic approaches to the study of individual risk in alcoholism. *Alcohol Alcohol Suppl* 1991; **1**: 19-25.
3. van den Bree MB, Svikis DS, Pickens RW. Genetic influences in antisocial personality and drug use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 1998 ; **49**: 177-187.
4. Ghodse H. *Drug, addiction and behavior*. In : Ghodse H ed. 2<sup>nd</sup> ed Oxford Blackwell Science 1995, page 1-21.
5. Miller NS, Gold MS: *Treatment of the dually diagnosed alcoholic*. In: Gold MS and Slaby AE eds. New York: Marcel Dekker Inc 1991, page 223 – 235.
6. Plomin R. Genetics and children's experiences in the family. *J Child Psychol Psychiatry* 1995 ; **36**: 33-68 .
7. Benjamin J, Ebstein RP, Belmaker RH. Personality genetics. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1997 ; **34**: 270-80.
8. Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996 ; **12**: 81-4 .
9. Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, Zhang X, Belin TR, Sparkes RS. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 1998 ; **81**: 257-67.
10. Fleming K, Bigelow LB, Weinberger DR, Goldberg TE. Neuropsychological effects of amphetamine may correlate with personality characteristics. *Psychopharmacol Bull* 1995 ; **31**: 357-62.

11. Kavoussi RJ, Coccaro EF. The amphetamine challenge test correlates with affective lability in healthy volunteers. *Psychiatry Res* 1993 ; **48**: 219-28.
12. Sander T, Ball D, Murray R, Patel J, Samochowiec J, Winterer G, Rommelspacher H, Schmidt LG, Loh EW. Association Analysis of Sequence Variants of the GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ 6,  $\beta$ 2, and  $\gamma$ 2 Gene Cluster and Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1999 ; **23**:427-31.
13. Loh EW, Ball D, Matsushita S, Murray R and Higuchi S. Preliminary findings on GABA<sub>A</sub> $\gamma$ 2 gene and Alcohol Dependence Syndrome in Japanese Population. **(Submitted)**
14. Buck KJ, Metten P, Belknap JK, Crabbe JC. Quantitative trait loci involved in genetic predisposition to acute alcohol withdrawal in mice. *J Neurosci* 1997 ; **17**: 3946-3955.
15. Hadingham KL, Wingrove PB, Wafford KA, Bain C, Kemp JA, Palmer KJ, Wilson AW, Wilcox AS, Sikela JM, Ragan CI, Whiting PJ. Role of the  $\beta$  subunit in determining the pharmacology of human  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptors [published erratum appears in *Mol Pharmacol* 1994 ; **46**:211]. *Mol Pharmacol* 1993 ; **44**: 1211-1218.
16. McKinley DD, Lennon DJ and Carter DB. Cloning, sequence analysis and expression of two forms of mRNA coding for the human  $\beta$ 2 subunit of the GABA<sub>A</sub> receptor . *Mol Brain Res* 1995 ; **28**: 175-179.
17. Garrett KM, Duman RS, Saito N, Blume AJ, Vitek MP, Tallman JF. Isolation of a cDNA clone for the alpha subunit of the human GABA-A receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1988 ; **156**: 1039-45.
18. Hadingham KL, Garrett EM, Wafford KA, Bain C, Heavens RP, Sirinathsinghji DJS and Whiting PJ. Cloning of cDNAs encoding the human  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor  $\alpha$ 6 subunit and characterization of the pharmacology of  $\alpha$ 6-containing receptors. *Mol Pharmacol* 1996 ; **49**: 253-259.
19. Pritchett DB, Sontheimer H, Shivers BD, Ymer S, Kettenmann H, Schofield PR, Seeburg PH. Importance of a novel GABA<sub>A</sub> receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. *Nature* 1989 ; **338**: 582-5.
20. Kostrzewa M, Kohler A, Eppelt K, Hellam L, Fairweather ND, Levy

- ER, Monaco AP, Muller U. Assignment of genes encoding GABAA receptor subunits alpha 1, alpha 6, beta 2, and gamma 2 to a YAC contig of 5q33. *Eur J Hum Genet* 1996 ; 4: 199-204.
21. Lowinson JH et al. *Substance abuse: a comprehensive textbook*. Williams & Wilkins Press, 2<sup>nd</sup> edition. 1992 ; Chapter 51: pg 676.
22. 周碧瑟、賴明芸、吳碧儀：青少年用藥盛行率與危險因子之探討。民國八十三至八十五年度；行政院衛生署委託研究計畫研究報告。
23. Ko YC, Su IH, Lan SJ, Yen YY, Wu MC, Lee CH. Risk factors related to the use of amphetamines in adolescent students. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1992 ; 8: 24-34.
24. Ko YC, Lan SJ, Yen YY, Su IH, Chen BH, Tsai JL. The prevalence of amphetamine use in adolescent students: self-reported and urine analysis. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1991 ; 7: 582-9.
25. Yeh HS, Chen YS, Sim CB. Analysis of drug abuse among adolescent psychiatric inpatients at Veterans General Hospital-Taipei. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih Taipei* 1995 ; 56: 325-30.
26. 教育部、法務部、行政院衛生署：中華民國八十六年反毒報告書。
27. Babor TF, Hofmann M, DelBoca FK, Hesselbrock V, Meyer RE, Dolinsky ZS, Rounsaville B. Types of alcoholics, I. Evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49: 599-608.
28. Cloninger CR, Sigvardsson S, Gilligan SB, von Knorring AL, Reich T, Bohman M Cloninger. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1988 ; 7: 3-16.
29. Daniels J, Holmans P, Plomin R, McGuffin P, Owen M J. A simple method for analyzing microsatellite allele image patterns generated from DNA pools and its application to allelic association studies. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62: 1189-97.
30. Shaw SH, Carrasquillo MM, Kashuk C, Puffenberger EG, Chakravarti. Allele frequency distributions in pooled DNA samples: applications to mapping complex disease genes. *Genome Res* 1998 ; 8: 111-23.
31. Brennan TM, Landau D, Shalev H, Lamb F, Schutte BC, Walder RY, Mark AL, Carmi R, Sheffield VC. Linkage of infantile Bartter syndrome with sensorineural deafness to chromosome 1p. *Am J Hum*

*Genet* 1998 ; **62**: 355-61.

32. Bejjani BA, Lewis RA, Tomey KF, Anderson KL, Dueker DK, Jabak M, Astle WF, Otterud B, Leppert M, Lupski JR. Mutations in CYP1B1, the gene for cytochrome P4501B1, are the predominant cause of primary congenital glaucoma in Saudi Arabia. *Am J Hum Genet* 1998 ; **62**: 325-33.
33. Cottler LB, Compton WM, Ridenour TA, Ben Abdallah A, Gallagher. Reliability of self-reported antisocial personality disorder symptoms among substance abusers. *Drug Alcohol Depend.* 1998 ; **49** : 189-199.
34. Lahiri DK, Bye S, Nurnberger JI Jr, Hodes ME, Crisp M. A non-organic and non-enzymatic extraction method gives higher yields of genomic DNA from whole-blood samples than do nine other methods tested. *J Biochem Biophys Methods* 1992 ; **25**: 193-205.
35. Hongyo T, Buzard GS, Calvert RJ, Weghorst CM. 'Cold SSCP': a simple, rapid and non-radioactive method for optimized single-strand conformation polymorphism analyses. *Nucleic Acids Res* 1993 ; **21**: 3637-42.
36. Loh EW, Smith I, Murray R, McLaughlin M, McNulty S, David Ball. Association between variants at the GABA<sub>A</sub>β2, GABA<sub>A</sub>α6 and GABA<sub>A</sub>γ2 Gene cluster and Alcohol Dependence in a Scottish population. *Molecular Psychiatry* 1999 ; **4**:539-544.
37. Cheng AT, Loh EW, Cheng CY, Wang YC, Hsu YP. Polymorphisms and intron sequences flanking the alternatively spliced 8-amino-acid exon of gamma2 subunit gene for GABAA receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; **238**: 683-5.
38. Loh EW, Ball D. Role of the GABA<sub>A</sub>β2, GABA<sub>A</sub>α6, GABA<sub>A</sub>α1 and GABA<sub>A</sub>γ2 receptor subunit genes cluster in drug responses and the development of alcohol dependence. *Neurochemistry International* 2000 ; **00** 1-11.
39. Ito K. The role of gamma-aminobutyric acid(GABA)-benzodiazepine neurotransmission in an animal model of methamphetamine-induced psychosis. *Hokkaido Igaku Zasshi* Mar. 1999 ; **74**(2):135-440.

40. Ito K, Ohmori T, Abekawa T, Koyama T. The role of benzodiazepine receptors in the acquisition and expression of behavioral sensitization to methamphetamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2000 ; 65(4):705-10.
41. Gerasimov MR, Schiffer WK, Brodie JD, Lennon IC, Taylor SJ, Dewey SL. gamma-aminobutyric acid mimetic drugs differentially inhibit the dopaminergic response to cocaine. *Eur J Pharmacol* 2000 ; 28;395(2):129-35.

(7)圖、表。

Group	Number	HW (p)	SNP-N123 genotype			P for AWP vs AIP		P for A(W/I)P vs controls	
			CC	AC	AA	genotype	allelic	genotype	allelic
AWP	196	.162	57 (29.1)	88 (44.9)	51 (26.0)	.696	.866	.685	.600
AIP	71	.861	18 (25.4)	36 (50.7)	17 (23.9)	—	—	.425	.754
Controls	98	.733	28 (28.6)	40 (40.8)	30 (30.6)	—	—	—	—

表一簡示 AWP、AIP 與控制組之 SNP-N123 基因型與位點分佈， $\chi^2$  檢驗與 Hardy-Weinberg 平衡之 p 值。

Group	Number		SNP-N3145 genotype			P for AWP vs AIP		P for A(W/I)P vs controls	
			AA	AG	GG	genotype	allelic	genotype	allelic
AWP	194	.739	19 (9.8)	80 (41.2)	95 (48.9)	.846	.562	.979	.838
AIP	68	.781	8 (11.8)	29 (42.6)	31 (45.6)	—	—	.796	.498
Controls	98	.856	9 (9.2)	40 (40.8)	49 (50.0)	—	—	—	—

表二簡示 AWP、AIP 與控制組之 SNP-N3145 基因型與位點分佈， $\chi^2$  檢驗與 Hardy-Weinberg 平衡之 p 值。