



12-31-2009

Associated Study between Dopamine DRD2 Gene Polymorphism and Finger Tapping Test

Wen-Hsuan Hou

Tai-Jui Chen

Follow this and additional works at: <https://rps.researchcommons.org/journal>



Part of the [Rehabilitation and Therapy Commons](#)

Recommended Citation

Hou, Wen-Hsuan and Chen, Tai-Jui (2009) "Associated Study between Dopamine DRD2 Gene Polymorphism and Finger Tapping Test," *Rehabilitation Practice and Science*: Vol. 37: Iss. 4, Article 4.
DOI: [https://doi.org/10.6315/2009.37\(4\)04](https://doi.org/10.6315/2009.37(4)04)
Available at: <https://rps.researchcommons.org/journal/vol37/iss4/4>

This Original Article is brought to you for free and open access by Rehabilitation Practice and Science. It has been accepted for inclusion in Rehabilitation Practice and Science by an authorized editor of Rehabilitation Practice and Science. For more information, please contact twpmrscore@gmail.com.

原著

多巴胺 DRD2 基因多型性與手指輕敲測驗的相關性研究

侯文萱^{1,2} 陳泰瑞^{3,4}義大醫院 復健科¹ 精神科³ 義守大學 健康管理系² 職能治療學系⁴

目的：神經傳導物質中的多巴胺(dopamine)不僅與神經精神疾病有關，也影響健康人的認知與動作功能，也對於許多神經精神疾病患者的復健成效造成決定性的影響。神經心理測驗中的手指輕敲測驗(Finger Tapping Test)被認為跟多巴胺息息相關，因此本研究的目的是研究多巴胺基因多型性(DRD2 TaqI)是否與手指輕敲測驗有關。

方法：本研究的對象選擇無神經、精神科病史，且無神經精神病家族史之正常人，年齡從 20 歲至 60 歲之漢族男女。作多巴胺基因多型性的分析與及手指輕敲測驗的評估。

結果：本研究共收集 106 個參與者。分析 DRD2 基因多型性與手指輕敲測驗的相關性結果方面，發現 A1/A2 基因型者在手指輕敲測驗的慣用手拍打數的表現較 A1/A1 或 A2/A2 者為佳($p=0.031$)。

結論：我們的研究初步發現 DRD2 基因多型性與手指輕敲測驗有相關性存在。(台灣復健醫誌 2009；37(4)：245 - 250)

關鍵詞：多巴胺(dopamine)、基因多型性(gene polymorphism)、手指輕敲測驗(finger tapping test)

前言

多巴胺是種重要的腦神經傳導物質，在大腦裡面有五個部位是跟多巴胺有關的：一、A4 區，又稱為 area postrema，二、A9 區，又稱黑質核(substantia nigra)，三、A10 區，又稱 ventral tegmental area，簡稱 VTA，又稱蔡氏區(Area of Tsai)，四、A12-A14 區在下視丘(hypothalamus)內，五、A15-A16 區在 olfactory tubercle 內。而其中 A9 區是黑質核，它帶有黑色素，在顯微鏡解剖下很容易認辨。黑質核內多巴胺腦神經細胞的神經末梢，投射及延伸到尾核，這條多巴胺線路稱為 nigrostriatal 多巴胺投射。A9 及尾核通稱為基底核(basal ganglia)，其主要功能是控制錐體外徑運動，與調節控制人體動作；^[1]跟多巴胺有關係的疾病很多病，很多都牽涉到動作上的異常，例如妥瑞氏症與巴金森病。巴金森氏症主要是由於腦部基底核部位缺乏多巴胺所造成，因此 L-dopa 可以用來治療巴金森氏症，這也是目

前最有效的治療藥物。

手指輕敲測驗是 Halstead Reitan 神經心理測驗組合中相當重要的一個分測驗。此動作能力的評量通常是用來評估精細的動作及診斷大腦哪一側出現損傷。通常我們慣用手會比非慣用手強壯程度高 10%，且動作迅速程度也高 10%。如果雙手的強壯或動作快速程度差異達到 20%或更多，則表示動作功能有問題。^[2]在手指輕敲測驗的信度及效度，研究顯示手指輕敲測驗正常受試者間隔 10 週的再測信度頗高(男性之相關值=0.94、女性之相關值=0.86)。^[3]近來的研究顯示手指輕敲測驗被認為特別與多巴胺有關，例如 Volkow 等人^[4]在正常人的多巴胺功能與多項精神心理測驗的研究結果，發現多巴胺 D2 受體的生物可利用性(availability)與神經心理測驗中的手指輕敲測驗最具有相關性。而 Yang 等人^[5,6]的研究也在精神分裂症或正常人的樣本發現類似的結果。

從遺傳學的角度來看，個體的認知功能、個性(如人格特質)甚至運動或動作的功能等都可能受遺傳

投稿日期：98 年 1 月 14 日 修改日期：98 年 6 月 17 日 接受日期：98 年 6 月 22 日

通訊作者：陳泰瑞醫師，義大醫院精神科，高雄縣 824 燕巢鄉角宿村義大路 1 號

電話：(07) 6150011 轉 2659 E-mail：ed100239@edah.org.tw

的影響。^[7]而基因為人類的主要遺傳物質，隨著科技發展讓我們有機會以分子生物的技術檢測不同個體間基因型的不同。人類的基因體序列在不同個體之間約有百分之九十九點九相同，僅有千分之一的微小差異，這些差異可能影響基因表現，也決定了不同人的差異。如果在兩個體中，基因體序列的差異是由於單一核苷酸不同所造成的，便稱為單一核苷酸多型性(single nucleotide polymorphisms)，若是一個重複片段的不一樣就稱為 variable number tandem repeat。^[8]在人類基因體中，大約每 1,000 個核苷酸，便會有一個核苷酸是不同的，估計人類共約有 1,000 萬個單一核苷酸多型性位置。每個人之間基因組並不完全相同，也叫基因多型性，任意兩個人之間的 DNA 核苷酸差異，決定了人類的遺傳多樣性。

而有鑑於手指輕敲測驗與多巴胺特別是 D2 受體的息息相關，因此本研究在於研究多巴胺中其中一個 D2 受體基因多型性(DRD2 TaqI)與手指輕敲測驗的相關性研究。

材料與方法

本研究的對象選擇無神經(經復健科醫師評估)、無精神科病史，且無神經精神病家族史之正常人，年齡從 20 歲至 60 歲之漢族男女(由上推至祖父母無帶有其他種族血統者)，而選擇單一種族的原因是不同種族的對偶基因頻率(allele frequency)會不同，此可能會影響研究結果。研究對象在檢測前一週皆未服用其他藥物、尼古丁或酒精。本研究經 Institutional Review Board 同意後，再取得個案同意書，作手指輕敲測驗檢測及 DRD2 基因多型性的分析。

在基因型分析方面：收集週邊血液，全血中萃取其 DNA，再以 1993 年 Grandy 等人^[9]之聚合酶連鎖反

應法(polymerase chain reaction)，以 primers 5'-ACG GCT GGC CAA GTT GTC TA-3'及 5'-CCT TCC TGA GTG TCA TCA-3'將所要的基因部分片段放大，以 Agarose gel 電泳確定得到 314bp 的產物。所得的產物再用 TaqI 切割後，再以 Agarose gel 電泳分析其基因多型性，其中 DRD2 A2 對偶基因(allele)者產物會被切割成 178 加上 126bp 兩片段，而 DRD2 TaqI A2 對偶基因者產物不會被切割而維持原 314bp 大小，依上述結果將基因型分為 A1/A1、A1/A2、A2/A2 三型。^[10]

在手指輕敲測驗檢測方面：將一機械計數器和一塊 22.9x24cm 的木板相連，要求受試者手掌平貼在手指輕敲測驗的木板上以免移動並確定受試者只有食指在動作，手掌及手臂動作都要阻止。然後讓患者用食指盡可能越快越好的在上面敲打 10 秒，受試者首先要以慣用手的食指輕敲鍵盤 10 秒鐘，並且要連續進行 5 次測試；在連續 3 次測試後，休息 2 至 3 分鐘再進行其餘的 2 次測試。同樣的過程也用來測試非慣用手。慣用手測完了才能測驗非慣用手，順序不可混淆。^[11]慣用手的 5 次測試的平均次數就是受試者的測驗分數。此外我們也計算兩手差，而兩手差計算公式如下： $(1.0 - [(非慣用手分數)/(慣用手分數)]) \times 100\%$ 。

統計分析：用 SPSS10.0 版統計軟體為工具，以卡方檢定分析三組基因型的男女比率是否不同，以變異數分析(Analysis of Variance)，來比較三組基因型者在年齡及手指輕敲測驗表現上是否不同；上述結果以 p 值小於 0.05 定為統計學上有意義的差異。

討 果

本研究共納入 106 名健康自願者，女性 66 人、男性 40 人，平均年齡為 30.0 ± 7.4 歲；而在基因型方面 A1/A1 型有 17 人、A1/A2 型有 48 人、A2/A2 型有 41

表 1. 多巴胺 DRD2 基因型與手指輕敲測驗結果

	DRD2 基因型			P value
	A1/A1 (n=17)	A1/A2 (n=48)	A2/A2 (n=41)	
性別 (女/男)	11/6	25/23	30/11	0.120
年齡(歲)	29.4 $\pm$ 5.1	30.8 $\pm$ 8.5	29.4 $\pm$ 6.9	0.774
FTT 慣用手敲打數	41.8 $\pm$ 5.9	46.5 $\pm$ 8.2	42.7 $\pm$ 8.3	0.031*
FTT 兩手差 (%)	3.5 $\pm$ 11.0	3.5 $\pm$ 11.0	1.6 $\pm$ 8.8	0.236

FTT：手指輕敲測驗，*P value<0.05

人，符合哈溫平衡(Hardy-Weinberg equilibrium)。^[12]比較三組在性別與年齡上無顯著差異(詳見表 1)。而比較三組在 FTT 上的表現，A1/A2 型在手指輕敲測驗慣用手分數上比 A1/A1 型或 A2/A2 型為佳，且達顯著差異($p=0.031$)；但三組在手指輕敲測驗兩手差上無顯著差異。

討 論

本研究的第一個結果顯示在基因型的分布上符合哈溫平衡。所謂的哈溫平衡是 Hardy^[12]在 1908 年即歸納出族群遺傳學最基本也是最重要的一個規則：以一個含有二對偶基因(A,a)的基因座為例，族群中存有三種雙套基因型(AA,Aa,aa)，若以(p,q)表示(A,a)在族群中出現的頻率，則當族群是隨機交配，且無外力使(A,a)間比率 $p:q$ 發生變化，則可以證明族群中(AA,Aa,aa)間的比率可以從上一代傳到下一代，維持($p^2:2pq:q^2$)的固定數值，這種穩定的狀態稱為哈溫平衡態。族群遺傳學主要是以基因頻度為參數去描述一個族群在穩定狀態下的特徵，或在受外力影響(如族群移入,移出,發生突變)時，族群處於不穩定狀態下的動向，哈溫定律雖極簡易，但卻是談論任何更複雜遺傳問題前，都無法不碰觸的基本要件。以統計方法檢定一個族群之某一基因是否處於哈溫平衡比率，以判定族群是在平衡狀態與否，是應用很簡單的所謂適合度檢定(即看資料出現 AA,Aa 和 aa 的數值和期望在平衡比率 $p^2:2pq:q^2$ 下的理想數值間的標準平方差異和)。就研究而言，若由統計檢定顯示其不在穩定狀態，可能再選取樣本上即出現偏差，則表示本次實驗結果不一定適用於更廣層面的解釋，^[13]但本研究符合哈溫平衡，表示無上述問題發生。

本研究的第二個結果發現 DRD2 基因多型性與手指輕敲測驗有相關性存在。就我們所知，這是第一個有關手指輕敲測驗與多巴胺基因多型性的研究，而事實上有關 DRD2 基因多型性與疾病的關係常被探討，如酒藥癮、^[14-16]精神分裂症^[17,18]等疾病被認為跟 DRD2 TaqI 有相關性存在。此外某些以動作或行為表現的相關疾病也被認為跟 DRD2 基因多型性有關：如 Oliveri 等人^[19]的研究發現帶有 A1 對偶基因者容易發展為帕金森疾病，而 Grevle 等人^[20]的研究也有類似的結果。而在有關使用抗精神病藥物引起的遲發性運動不能(tardive dyskinesia)方面，Chen 等人^[21]的研究發現帶有 A2/A2 基因型的女性患者比其它基因型者容易有遲發性運動不能現象，但在男性則無差異存在。此外 Sery 等人^[22]的研究發現男性帶有 A1 對偶基因或 A1/A1 基

因型者容易有注意力缺失過動疾患(attention deficit hyperactivity disorder)，但在女性則無相關性存在。

而我們的研究發現多巴胺 DRD2 TaqI A1/A2 型有較佳的手指輕敲測驗表現，這有幾個可能性存在，第一、帶有異合子(heterozygous)的 DRD2 TaqI 基因多型性有較佳的多巴胺功能，所以有較佳的手指輕敲測驗表現；但此結果與多數大腦影像學研究認為帶有 A1 對偶基因者(如 A1/A1 或 A1/A2)多巴胺的表現較差不一致，^[23,24]然而 Pohjalainen 等人^[25]的 PET 大腦影像學的研究發現帶有 A1/A2 的表現與 A2/A2 基因不同，此結果與我們的推論較類似。第二、有些研究認為 DRD2 TaqI 基因型在男女的影響力不一樣，有些基因造成的影響只存在特定的性別上，^[26]如上述的一些研究發現有時在某些情況跟女性有關(如遲發性運動不能與 A2/A2 基因型)，某些情況與男性有關(如有注意力缺失過動疾患與 A1 對偶基因或 A1/A1 基因型)；但當我們將本研究男女分開分析時，結果顯示無論是男生組或女生組的 DRD2 TaqI 基因多型性與手指輕敲測驗的表現皆無相關性存在。第三、目前已知多巴胺 D2 基因上有數十個基因多型性存在，因此可能在多巴胺 D2 基因上有更具影響力的基因多型性與 DRD2 TaqI 有連鎖不平衡(linkage disequilibrium)的情況，而造成分析上呈現 DRD2 TaqI 基因多型性與手指輕敲測驗的表現有關。因此未來進行更多的多巴胺 D2 基因與基因單套體(Haplotype)分析，將有助於釐清此問題。第四、本研究比較兩項目(手指輕敲測驗慣用手敲打數及手指輕敲測驗兩手差)而未將 p 值作校正，這將增加本研究 Type I error 的風險。第五、研究樣本仍不足夠，特別是將其分成男女兩組來分析時樣本數明顯過少。因此未來的研究上也需考慮納入更多的樣本數，以改進上述問題。

結 論

遺傳能影響個體的認知功能、個性及或動作的功能及發生疾病的危險性；透過分子生物學的技術，已有多巴胺 DRD2 基因多型性與神經精神疾病的多個研究發表，如酒藥癮、精神分裂症、有注意力缺失過動疾患、帕金森疾病、或遲發性運動不能等。本研究則是進一步研究 DRD2 基因多型性是否與健康者的動作功能有關，結果顯示帶有不同 DRD2 TaqI 基因型者的手指輕敲測驗慣用手敲打數有顯著差異，據此推論 DRD2 基因多型性可能會影響健康者手指輕敲測驗甚至其他動作功能，但仍須進一步克服上述的研究限制，以期得到更準確的結論。

誌 謝

本研究由財團法人義大醫院院內計畫(計畫編號 EDAH96-003)提供經費，特此誌謝。

參考文獻

1. Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 2007;30:194-202.
2. Choca JP, Laatsch L, Wetzel L, et al. The Halstead Category Test: a fifty year perspective. *Neuropsychol Rev* 1997;7:61-75.
3. Gill DM, Reddon JR, Stefanyk WO, et al. Finger tapping: effects of trials and sessions. *Percept Mot Skills* 1986; 62:675-8.
4. Volkow ND, Gur RC, Wang GJ, et al. Association between decline in brain dopamine activity with age and cognitive and motor impairment in healthy individuals. *Am J Psychiatry* 1998;155:344-9.
5. Yang YK, Chiu NT, Chen CC, et al. Correlation between fine motor activity and striatal dopamine D2 receptor density in patients with schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Res* 2003;123:191-7.
6. Yang YK, Yeh TL, Chiu NT, et al. Association between cognitive performance and striatal dopamine binding is higher in timing and motor tasks in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2004;131:209-16.
7. Plomin R, Happé F, Caspi A. Personality and cognitive abilities. In: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman IL, editors. *Psychiatric Genetics and Genomics*. 1st ed. New York:Oxford; 2002. p.81-7.
8. O'Donovan MC, Owen MJ. Basic molecular genetics. In: McGuffin P, Owen MJ, Gottesman IL, editors. *Psychiatric Genetics and Genomics*. 1st ed. New York: Oxford; 2002. p.15-25.
9. Grandy DK, Zhang Y, Civelli O. PCR detection of the TaqA RFLP at the DRD2 locus. *Hum Mol Genet* 1993; 2:2197.
10. Chen TJ, Yu YW, Chen JY, et al. Association analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms and p300 event-related potential in depressive patients. *Neuropsychobiology* 2002;46:141-4.
11. PAR Staff. Finger Tapper User's Guide. Psychological Assessment Resources, Inc. 1992.
12. Hardy GH. Mendelian proportions in a mixed population. *Science* 1908;28:49-50.
13. 戴政：人類遺傳疾病研究統計方法評介。數學傳播 1995；19：1-8。
14. Chen WJ, Lu ML, Hsu YP, et al. Dopamine D2 receptor gene and alcoholism among four aboriginal groups and Han in Taiwan. *Am J Med Genet* 1997;74:129-36.
15. Lu RB, Lee JF, Ko HC, et al. Dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with alcoholism with conduct disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:177-84.
16. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991;266:1793-800.
17. Dubertret C, Gorwood P, Gouya L, et al. Association and excess of transmission of a DRD2 haplotype in a sample of French schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001;49:203-12.
18. Golimbet VE, Aksenova MG, Abramova LI, et al. Association of allele polymorphism of dopamine d2 receptors with schizophrenic and affective disorders. *Zh Nevrop Psikhiatr Im SS Korsakova* 1998;98:32-5. [Fulltext in Russian, abstract in English]
19. Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, et al. The dopamine D2 receptor gene is a susceptibility locus for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:127-31.
20. Grevle L, Güzey C, Hadidi H, et al. Allelic association between the DRD2 TaqI A polymorphism and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:1070-4.
21. Chen CH, Wei FC, Koong FJ, et al. Association of TaqI A polymorphism of dopamine D2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1997; 41:827-9.
22. Serý O, Drtůlková I, Theiner P, et al. Polymorphism of DRD2 gene and ADHD. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27:236-40.
23. Thompson J, Thomas N, Singleton A, et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) TaqI A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 1997;7: 479-84.
24. Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of health volunteers. *Mol Psychiatry* 1999;4:290-6.

25. Pohjalainen T, Rinne JO, Någren K, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998;3:256-60.
26. Wacker J, Reuter M, Hennig J, et al. Sexually dimorphic link between dopamine D2 receptor gene and neuroticism-anxiety. *Neuroreport* 2005;16:611-4.

Associated Study between Dopamine DRD2 Gene Polymorphism and Finger Tapping Test

Wen-Hsuan Hou,^{1,2} Tai-Jui Chen^{3,4}

Departments of ¹Physical Medicine and Rehabilitation, and ³Psychiatry, E-Da Hospital, Kaohsiung;
Departments of ²Health Management, and ⁴Occupational Therapy, I-Shou University, Kaohsiung.

Neurotransmitter dopamine has relation with neuro-psychiatric disease, it also has effect on motor function for healthy individuals and also determines the outcome of rehabilitation for neuro-psychiatric disease patients. Finger Tapping Test (FTT), a neuro-psychological test, is thought to be associated with dopamine. Therefore, the goal of this study is to investigate the association relationship between dopamine genes polymorphism (DRD2 TaqI) and FTT. Method: We recruit healthy Han Chinese, age between 20 and 60 years old, having no neuro-psychiatric illness and family history for dopamine genes polymorphism (DRD2 TaqI) and FTT assessment. Result: Total 106 cases were enrolled in the study. Analysis the relationship between FTT and DRD2 gene polymorphism showed that A1/A2 genotype has higher score of finger tapping test than A1/A1 or A2/A2 genotype ($p=0.031$). Conclusion: Our results show that there is significant relationship between FTT and DRD2 gene polymorphism. (Tw J Phys Med Rehabil 2009; 37(4): 245 - 250)

Key Words: dopamine, gene polymorphism, finger tapping test