

## ปัจจัยทางพันธุกรรมในการติดยาเสพติด

รัศมน กัลยาศิริ\*

**Kalayasiri R. Genetic factors in substance dependence. Chula Med J 2003 Nov; 47(11): 697 - 709**

*The study of Genetics in substance dependence is considerably progressing. It involves animal and human studies using knowledge from Behavior Genetics. In animal studies, inbreeding and selective breeding techniques will provide many behavior-specific animal strains such as drinking behavior in some strains of mice. For examples, there are many strains prefer drinking such as C57BL/6J, Alko Alcohol, Alcohol Preferring and High Alcohol Drinking whereas other strains dislike it such as DBA/2, Alko Nonalcohol, Nonpreferring and Low Alcohol Drinking. These results point out the effect of genetic factors on drinking behavior. In addition, there are two models of genetic studies in human, twin study and adoption study. The results from these studies show that alcoholism is likely to be inherited. However, there is no specific addiction gene for substance dependence because dependence behavior is the result of interaction between many genes. The environmental factors and substance effect itself also have important roles. Consequently, Multimodality approach will help managing this problem. Identifying risk group such as people with genetic proneness then preventing these people from substance dependence by education will be one of the practical and effective approach in the future.*

**Keywords:** Genetic factor, Behavioral genetics, Substance dependence.

Reprint request : Kalayasiri R. Department of Phychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. October 15, 2003.

### วัตถุประสงค์ :

1. เพื่อเป็นพื้นฐานความรู้ในการทำความเข้าใจการศึกษาทางด้านพันธุกรรมการติดยาเสพติด
2. เพื่อให้เห็นถึงความสำคัญของอิทธิพลทางพันธุกรรมที่มีต่อพฤติกรรมการติดยาเสพติด

**รัศมน กัลยาศิริ. ปัจจัยทางพันธุกรรมในการติดยาเสพติด. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2546 พ.ย; 47(11): 697 - 709**

การศึกษาทางด้านพันธุกรรมศาสตร์ที่มีความเกี่ยวข้องกับพฤติกรรมการติดยาเสพติดกำลังมีความก้าวหน้าอย่างมาก มีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลอง และในมนุษย์ โดยใช้หลักทางพันธุกรรมศาสตร์ในการศึกษา ทั้งนี้การศึกษาในสัตว์ทดลองนั้นอาศัยวิธี *inbreeding* ซึ่งเป็นการผสมพันธุ์สัตว์ทดลองในหมู่ญาติ และ *selective breeding* ซึ่งเป็นการผสมพันธุ์สัตว์ที่มี *phenotype* ที่ตรงข้ามกันอย่างมาหลายชั่วอายุ การทำเช่นนี้จะทำให้ได้สัตว์ทดลองสายพันธุ์ต่าง ๆ ที่มี ความเฉพาะเจาะจงกับพฤติกรรมที่ต้องการศึกษา เช่น พฤติกรรมการดื่มเหล้า พบว่าหนูหลายสายพันธุ์ มีพฤติกรรมชอบดื่มเหล้า เช่น สายพันธุ์ C57BL/6J, Alko Alcohol , Alcohol Preferring และ High Alcohol Drinking ในขณะที่หนูอีกหลายสายพันธุ์ไม่ชอบดื่ม เช่น สายพันธุ์ DBA/2, Alko Nonalcohol, Nonpreferring และ Low Alcohol Drinking เป็นต้น ผลเหล่านี้แสดงถึงว่าปัจจัยทางพันธุกรรมมีอิทธิพลอย่างมากต่อพฤติกรรมการดื่ม ส่วนการศึกษาในมนุษย์นั้น ปัจจุบันมีรูปแบบการศึกษาสองแบบ คือ *twin study* และ *adoption study* รูปแบบที่ใช้ในการแสดงความสัมพันธ์ได้ดีที่สุดคือ ทั้งสองรูปแบบรวมกัน ทั้งนี้จากผลการศึกษาที่ได้ พบความเป็นไปได้ที่การติดเหล้าจะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม การหาความสัมพันธ์ว่า *genes* ที่ได้มีความสัมพันธ์กับลักษณะ *phenotype* ที่ต้องการศึกษาหรือไม่นั้น ทำโดยใช้วิธี *linkage analysis* และ *association analysis* ซึ่งจะทำให้ ยืนยันได้ว่า *genes* นั้น ๆ ทำให้เกิด *phenotype* ที่ต้องการศึกษาจริง อย่างไรก็ตามการพบว่า ลักษณะทางพันธุกรรมมีอิทธิพลต่อการเกิดพฤติกรรมการติดยาเสพติดนั้นไม่ได้หมายความว่า มี *specific addiction gene* หากแต่เป็นการทำงานร่วมกันของหลาย ๆ *genes* และดังที่ทราบกันดีว่า ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม และตัวยาเสพติดเองถือเป็นปัจจัยร่วมที่สำคัญเช่นกัน ในการที่บุคคลหนึ่งจะติดยาเสพติด ดังนั้นแนวทางการจัดการปัญหาเสพติดจึงต้องใช้หลากหลายแนวทางร่วมกัน ในอนาคตหากเราสามารถทราบกลุ่มที่มีความเสี่ยง และทำการป้องกันโดยเจาะกลุ่มเป้าหมายนี้ เช่น กลุ่มที่มีพันธุกรรมที่มีแนวโน้มติดยาเสพติด ถือเป็นยุทธวิธีที่ตรงจุด และน่าจะได้ผลอย่างกว้างขวาง

ความก้าวหน้าในการศึกษาด้านพันธุกรรมศาสตร์ (Genetics) จากอดีตจนถึงปัจจุบัน เป็นอีกก้าวหนึ่งของมนุษยชาติที่จะทำความเข้าใจ ถึงสาเหตุของโรคต่าง ๆ ที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม สิ่งหนึ่งที่ถือเป็นความสำเร็จสูงสุดของศตวรรษที่ 20 และช่วงเริ่มต้นของสหัสวรรษใหม่ คือ Human Genome Project ซึ่งเป็นการถอดรหัส DNA ของมนุษย์ โดยในจำนวนโรคต่าง ๆ ที่พบว่า มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมนั้น พบว่าโรค ทางจิตเวช รวมถึงพฤติกรรมบางอย่างของคนเรา มีแนวโน้มที่พันธุกรรมจะเป็นปัจจัยที่สำคัญยิ่ง ต่อการเกิดโรค หรือพฤติกรรมนั้น ๆ<sup>(1)</sup>

พฤติกรรมพันธุกรรมศาสตร์ (Behavioral Genetics) เป็นการศึกษาผลทางด้านพันธุกรรม ที่มีต่อพฤติกรรมบางอย่าง โดยเป็นหนึ่งในวิธีการ ศึกษาเพื่อเชื่อมโยงปัจจัยหนึ่งทางชีวภาพ คือปัจจัยทางพันธุกรรมกับการเกิดผลในแง่การกระทำ หรือพฤติกรรมของสิ่งมีชีวิต ทั้งนี้ พฤติกรรมการติดยาเสพติด (drug dependence) เป็นหนึ่งในอีกหลายพฤติกรรมที่กำลังได้รับความสนใจ และถูกมองว่าน่าจะมีปัจจัยทางพันธุกรรมเป็นส่วนประกอบในการทำให้คนคนหนึ่งติดยาเสพติด เนื่องจากพบพฤติกรรม การติดยาเสพติดนี้ได้บ่อยในผู้ที่มาจากครอบครัวเดียวกัน<sup>(1,2)</sup>

สิ่งสำคัญอันดับแรกที่จะต้องทำความเข้าใจก่อน คือ การค้นพบความแตกต่างทางพันธุกรรมในการเกิด การติดยาเสพติดนั้น ไม่ได้หมายถึงว่ามี gene ติดยา เพราะโดยแท้จริงแล้วมีกระบวนการที่สลับซับซ้อนระหว่าง genotype ของคนนั้น ๆ กับสิ่งแวดล้อมที่เคยประสบมา และแบบแผนทาง พฤติกรรมที่แสดงออก หรือ phenotype เมื่อมองโดยวิธีเช่นนี้จะพบว่าความเสี่ยงในการติดยาเสพติด อาจจะคล้ายกับความเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็ง หรือโรค หัวใจ ที่คนแต่ละคนเกิดขึ้นมาพร้อมกับความเสี่ยงทาง พันธุกรรมที่แตกต่างกัน แต่ไม่ได้หมายความว่าคนทุกคน ที่มีความเสี่ยงทางพันธุกรรมจะเป็นโรคเหล่านี้ หากแต่มี ปัจจัยอื่นเกี่ยวกับวิถีการดำรงชีวิตมาเป็นปัจจัยร่วมซึ่งมี ผลกระทบที่สำคัญในการเกิดตัวโรค ดังนั้นการติดยา เสพติดจึงเป็นพฤติกรรมที่เกิดจาก หลายปัจจัยร่วมกันและ ความเสี่ยงทางพันธุกรรมเป็นหนึ่งในหลายปัจจัยนั้น<sup>(2,3)</sup>

ในบทความนี้จะอธิบายถึงแนววิธีการ ศึกษาทาง ด้านพันธุกรรมศาสตร์ เกี่ยวกับอิทธิพล ของ gene ที่มีต่อ การติดยาเสพติด เพื่อเป็นพื้นฐาน ที่สำคัญในการทำความเข้าใจของค้ความรู้ในด้านนี้ต่อไป เพราะมีแนวโน้มที่องค์ ความรู้ด้านนี้จะมียังจำนวนมากขึ้น และสลับซับซ้อนมาก ขึ้นเรื่อย ๆ ในอนาคต

### พฤติกรรมพันธุกรรมศาสตร์ (Behavioral Genetics)

การศึกษาเกี่ยวกับอิทธิพลของ gene ที่มีต่อ พฤติกรรมได้เริ่มต้นมาตั้งแต่ช่วงท้ายของศตวรรษที่ 1800 แต่การศึกษาอย่างเป็นทางการเป็นรูปแบบ เพิ่งเกิดขึ้นในช่วงราวปี 1960 ได้มีการสังเกตว่าพฤติกรรมบางอย่างอาจจะเกิดจาก การถ่ายทอดทางพันธุกรรม เช่น พฤติกรรมการติดเหล้า (alcohol dependence) ที่พบว่า มีแนวโน้มที่จะสืบทอด ในครอบครัว ปัจจุบันพฤติกรรมพันธุกรรมศาสตร์เป็นการ ศึกษาที่ได้รับความสนใจค้นคว้าอย่าง กว้างขวาง โดยใช้วิธีการ ศึกษาตั้งแต่ระดับการสำรวจในหมู่ประชากร จนถึง ระดับ molecule<sup>(2,4)</sup>

แนวความคิดของพฤติกรรมพันธุกรรมศาสตร์เกี่ยวกับ gene นั้น ถือว่า gene เป็นตัวแปรอิสระ (independent variable) นั่นคือหากมี genotype ที่คงที่ในประชากรหนึ่ง แล้ว ควรที่จะมีลักษณะพฤติกรรมเหมือนกันหมดใน ประชากรนั้น และพฤติกรรมใดก็ตามที่ผิดแปลกไป น่าจะ เป็นสาเหตุมาจากสิ่งแวดล้อม ดังนั้นหากเราสามารถเลือก หรือดัดแปลง gene ได้และศึกษาพฤติกรรม ที่ควบคุมโดย gene นั้น จะทำให้เราเข้าใจหน้าที่ การทำงานของ gene นั้นได้ดียิ่งขึ้น<sup>(2)</sup>

การศึกษาทางพันธุกรรม ในสัตว์ทดลอง เพื่อให้ได้ genotype มาศึกษาทางพฤติกรรมส่วนใหญ่จะ ใช้การ ผสมพันธุ์พ่อแม่ที่มาจาก สายโลหิตเดียวกัน (inbreeding) หรือ การเลือกการผสมพันธุ์ (selective breeding) ซึ่งมีการผลิต ตัวอย่างสัตว์ทดลองสายพันธุ์ต่าง ๆ นี้ไว้ขายและ วิจัย ในขณะที่ในมนุษย์นั้นไม่สามารถทำการ ศึกษาโดย การผสมพันธุ์ใหม่ได้ จึงต้องใช้การสำรวจประชากร ว่ามี รูปแบบการสืบทอดทางพันธุกรรมอย่างไรโดยใช้การคำนวณ

ทางคณิตศาสตร์ อย่างไรก็ตามการศึกษาทั้งสองรูปแบบ มีพื้นฐานเกี่ยวกับหลักการในการสืบทอดทางพันธุกรรมที่เหมือนกัน ว่า gene มีผลทำให้เกิดลักษณะพฤติกรรมหนึ่ง และสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรม (mode of transmission) เป็น dominant หรือ recessive ก็ได้ โดยมีการประมาณจำนวน gene ที่มีอิทธิพลต่อการเกิดลักษณะพฤติกรรมนั้น<sup>(2,5)</sup>

## Nonhuman Studies

### Inbreeding

Inbreeding เป็นการผสมพันธุ์พ่อแม่ที่มีสายโลหิตเดียวกัน เช่น ในหมู่พี่น้อง หรือลูกพี่ลูกน้อง โดยทำซ้ำหลายชั่วอายุ ทำให้เกิดการลดความแตกต่างของ gene ภายในประชากร ซึ่งเชื่อว่าต้องอาศัยการผสมพันธุ์ระหว่างพี่น้องนี้ ไปเรื่อย ๆ ราว 20 ชั่วอายุ จึงจะได้สัตว์ทดลองในรุ่นท้ายสุดที่มีลักษณะทางพันธุกรรมเหมือนกันเกือบทุกประการ เกิดเป็นสายพันธุ์ที่เกิดจากการผสมพันธุ์ในสายโลหิตเดียวกัน (inbred strain) ปัจจุบันมีหนู inbred strain สายพันธุ์ต่าง ๆ มากมาย (ผสมพันธุ์ในหนู mice มากกว่าหนู rat) เช่น Jackson Laboratory ที่ Bar Harbor รัฐ Maine มีหนูสายพันธุ์ต่าง ๆ มากถึงกว่า 100 ชนิด และได้เอามาใช้อย่างกว้างขวางมาหลายปีแล้ว<sup>(2)</sup>

มีตัวอย่างการศึกษาในสัตว์ทดลองมากมายที่สนับสนุนว่า inbred strain ต่างสายพันธุ์ มีการเกิดพฤติกรรมบางอย่างที่เป็นผลจากยาที่แตกต่างกัน ในปี 1959 McClearn และ Roger รายงานพบความแตกต่างของนิสัยชอบดื่มเหล้าใน หนูที่ต่างสายพันธุ์กัน โดยพบว่า หนูสายพันธุ์ C57BL/6J ชอบดื่มเหล้าในขณะที่หนู DBA/2 ไม่ดื่มเลย ซึ่งอีกหลายรายงานที่พบผลนี้เช่นกัน (Fuller, 1964; Phillips, Belknap, Bullk & Cunningham, 1998; Tarantino, McClearn, Rodriguez & Plomin, 1998) นอกจากนี้ Schuster et al. พบว่าหนู inbred strain สายพันธุ์ C57BL/6J ถูกกระตุ้นโดย cocaine 20mg/kg ได้มากกว่า หนูสายพันธุ์ A/J ซึ่งต่อมาได้มีการศึกษายืนยันผลการทดลองดังกล่าว นอกจากนี้ George ได้แสดงให้เห็น

เห็นว่าหนูสายพันธุ์ C57BL/6J ได้รับผลจาก cocaine มากกว่าหนู DBA/2J<sup>(2,5)</sup>

มีหลายการศึกษาที่พบว่า พฤติกรรมการแสดงออกบางอย่างของหนูแต่ละสายพันธุ์ สัมพันธ์กับพฤติกรรมการดื่มเหล้า Mettten et al. ในปี 1998 พบว่ามีหนูถึง 15 สายพันธุ์ ที่มี negative correlation ระหว่างการดื่มเหล้ากับความรุนแรงของ alcohol withdrawal symptom นั่นคือหากหนูสายพันธุ์ใด มี alcohol withdrawal symptom อยู่ในระดับรุนแรง หนูสายพันธุ์นั้นจะมีแนวโน้มที่จะไม่ดื่มเหล้า การศึกษาต่อมาพบว่า หนูที่สามารถยับยั้งพฤติกรรมการเ็นจุมูกเมื่อได้ยินเสียง มีแนวโน้มที่จะดื่มเหล้าในปริมาณที่น้อย ซึ่งแตกต่างกันในแต่ละสายพันธุ์ ทั้งสองการศึกษานี้แสดงถึงการสนับสนุนสมมติฐานที่ว่า withdrawal symptom ที่รุนแรง และการยับยั้งการตอบสนองบางอย่างในหนูบางสายพันธุ์ ทำให้มันใช้ alcohol ลดลง อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีการทดสอบความสัมพันธ์นี้ว่าเป็นเหตุและผลกันหรือไม่<sup>(2,5)</sup>

นอกจากตัวอย่างการศึกษาที่สนับสนุน ว่ามี genotype ที่ทำให้เกิดผลทางพฤติกรรม ที่แตกต่างกันแล้ว การศึกษาถัดมายังพบว่าพฤติกรรมหลาย ๆ อย่างที่เกิดขึ้นใน inbred strain สายพันธุ์เดียวกัน อาจจะไม่มีความเกี่ยวข้องกัน ดังตัวอย่างการศึกษาของ George et al. ที่พบว่า หนู inbred strain สายพันธุ์ ACT, F344, LEW และ NBR มีความแตกต่างทางพันธุกรรมอย่างมากในการเกิด locomotor stimulant response ต่อ cocaine และ amphetamine และการเกิด cocaine-induced lethality โดยหนู NBR มี sensitivity มากสุดต่อการเกิด lethality ขณะที่ หนู LEW มี sensitivity น้อยสุด แต่ sensitivity ต่อ lethality นี้ ไม่ได้แปรตาม sensitivity ต่อ locomotor stimulation นั่นคือหนู NBR ไม่ได้มี locomotor stimulant response ที่มากที่สุด การที่มันไม่ได้มีความสัมพันธ์กันนี้มีความสำคัญอย่างมากต่อ clinical manifestation ของ cocaine sudden death syndrome นั่นคือคนบางคน อาจมี stimulation effect และ euphoria เมื่อได้รับ cocaine ในขนาดที่อาจจะต่ำกว่า lethal dose เพียงเล็กน้อยก็ได้<sup>(2,5)</sup>

มีการศึกษาเกี่ยวกับ biochemical system ในหนูสายพันธุ์ต่าง ๆ นี้พบว่า endogenous opioid system ในสมองของหนู C56BL/6 ซึ่งชอบ alcohol มี content สูงกว่าหนู DBA/2 ซึ่งเลี้ยง ethanol อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่ง endogenous opioid system นี้อาจมีความสำคัญในการควบคุมการดื่ม alcohol โดยสมัครใจของหนูได้<sup>(2,5)</sup>

จากตัวอย่างข้างต้นแสดงให้เห็นถึงอิทธิพลทางพันธุกรรมที่มีต่อการแสดงออกทางพฤติกรรม โดยใช้วิธี inbreeding โดยพบว่าพฤติกรรมที่เกิดจากผลของยาเสพติด นั้นมีความแตกต่างกันในสัตว์ทดลองสายพันธุ์ต่าง ๆ การศึกษาด้วยวิธี inbreeding นี้มีความสำคัญอย่างมากในการศึกษาทางพันธุกรรมเนื่องจากทำให้ได้สัตว์ทดลองที่มีลักษณะทางพันธุกรรมเหมือนกันทุกประการ ซึ่งสามารถนำไปใช้ในการศึกษาทางพฤติกรรมได้อีกเป็นจำนวนมาก<sup>(2,5)</sup>

### Selective Breeding

เป็นการเลือกสัตว์ทดลองที่มีลักษณะพฤติกรรมที่สนใจมาผสมพันธุ์กัน เพื่อให้เกิดประชากรสองกลุ่มที่มีผลของพฤติกรรมที่มีความเฉพาะเจาะจงและมีลักษณะตรงข้ามกันอย่างมากระหว่างสองกลุ่ม เช่น พฤติกรรมที่สนใจ คือปริมาณการดื่มเหล้าของหนู โดยต้องการให้ได้กลุ่มหนูที่ดื่มเหล้าปริมาณต่ำ (low alcohol drinking) กับหนูที่ดื่มเหล้าปริมาณสูง (high alcohol drinking) ในตอนเริ่มต้นจะทำการผสมพันธุ์พ่อแม่ที่มีค่าเฉลี่ยของการดื่มเหล้าระดับหนึ่ง ลูกที่เกิดมาจะมีความแตกต่างของค่าเฉลี่ยการดื่มเหล้าแตกต่างกันเล็กน้อย เมื่อนำประชากรที่ชอบดื่มเหล้าสูงสุดกับดื่มน้อยสุดมาผสมพันธุ์กันต่อเนื่องหลายชั่วอายุจะได้หนูที่มีความแตกต่างของปริมาณการดื่มเหล้าในกลุ่มสูงมากขึ้นเรื่อย ๆ จนในที่สุดจะได้กลุ่มหนูที่ดื่มเหล้าปริมาณสูงและต่ำที่แตกต่างกันมากตามที่เราต้องการ การทำ selective breeding นี้ มีประโยชน์ในแง่ที่ว่าหากเราสามารถผสมพันธุ์จนได้ลักษณะประชากรที่มีความแตกต่างกันมากนี้ได้สำเร็จ ซึ่งจะเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญว่าลักษณะที่เรากำลัง

ศึกษาอยู่นี้ ได้รับอิทธิพลมาจากปัจจัยทางพันธุกรรม เหตุผลอีกประการหนึ่งก็คือ เมื่อได้กลุ่มประชากรที่มีความแตกต่างกันนี้แล้ว เราสามารถที่จะนำกลุ่มประชากรที่ได้มาใช้ศึกษาทางพันธุกรรมว่าแต่ละกลุ่มมีลักษณะพื้นฐานทางพันธุกรรมเป็นอย่างไร<sup>(2,5)</sup>

หนูที่ได้รับการผสมพันธุ์แบบ selective มาแล้ว เช่น หนู Alko Alcohol (AA) และ Alko Nonalcohol (ANA) (Eriksson, 1968); หนู Alcohol Preferring (P) และ Nonpreferring (NP); หนู High Alcohol Drinking (HAD) และ Low Alcohol Drinking (LAD) หนูเหล่านี้ได้รับการผสมพันธุ์แบบ selective โดยใช้ลักษณะพฤติกรรม คือการดื่ม 8% ethanol solution ในแต่ละวัน การที่สามารถผสมพันธุ์แบบ selective จนได้ลักษณะการดื่มที่ต้องการนี้ บ่งชี้ว่า การดื่ม ethanol มีความเกี่ยวข้องกันอย่างสูงกับปัจจัยทาง พันธุกรรม<sup>(2,5)</sup>

นอกจากพฤติกรรมเกี่ยวกับการดื่มที่เลือกมาทำ selective breeding แล้ว ยังมีลักษณะพฤติกรรมการแสดงออกอื่น ๆ อีกที่นำมาศึกษาจนได้หนูสายพันธุ์ใหม่เพิ่มขึ้น เช่น หนู Withdrawal Seizure Prone (WSP) และ Withdrawal Seizure Resistant (WSR); หนู Long-Sleep (LS) ซึ่ง sensitive ต่อ ethanol sedation และ Short-Sleep (SS) ซึ่ง resistant ต่อ ethanol sedation และหนูสายพันธุ์อื่น ๆ ที่มีกรตอบสนองต่อยาต่างกัน<sup>(2,5)</sup>

เมื่อนำหนูที่ได้จาก selective breeding นี้มาทำการศึกษา biochemical system ว่ามีความแตกต่างกันระหว่างสายพันธุ์หรือไม่ พบว่า serotonin (5-HT) neurotransmitter system เกี่ยวข้องกับการดื่ม alcohol ยกตัวอย่าง เช่น หนู P และ HAD ซึ่งชอบดื่มเหล้า มีระดับของ 5-HT ต่ำในบางส่วนของสมอง เช่น frontal cortex, hypothalamus และ nucleus accumbens เมื่อเปรียบเทียบกับหนู NP และ LAD (Murphy et al., 1987) ต่อมา McBride et al. (1990) พบว่า หนู P และ HAD มีความหนาแน่นของ 5-HT<sub>1A</sub> receptor สูงบริเวณ nucleus accumbens และ frontal cortex มากกว่าหนู NP ดังนั้นจึงมีแนวโน้มว่า 5HT receptor density อาจจะได้รับ

อิทธิพลทางพันธุกรรมที่แตกต่างกันในระหว่างกลุ่มหนูสายพันธุ์ต่าง ๆ นี้ จึงทำให้ได้รับผลจาก ethanol และมีความชอบใน ethanol แตกต่างกันอย่างก็ตามผลที่พบนี้ยังห่างไกลเกินกว่าที่จะสรุปได้ และการศึกษาอื่นก็ไม่พบความแตกต่างของ serotonergic function ที่เกี่ยวข้องกับ การดื่ม alcohol เช่น ระหว่างหนู AA และ ANA <sup>(2,5)</sup>

นอกจาก serotonin system ที่พบว่าอาจจะมีส่วนต่อการดื่ม alcohol ในหนู แล้ว อีกระบบหนึ่งที่พบว่าน่าจะมีผลคือ endogenous opioid system โดยพบว่า endogenous opioid system ในสมองของหนู AA มี content สูงกว่า หนู ANA อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่ง endogenous opioid system นี้อาจมีความสำคัญในการควบคุมการดื่ม alcohol โดยสมัครใจของหนูได้ ยิ่งไปกว่านั้นได้พบความแตกต่างนี้เช่นกันระหว่าง หนู P กับ NP นอกจากนี้มีการศึกษาที่พบว่า หนูสายพันธุ์ที่ชอบเหล้ามีความหนาแน่นของ GABA-containing nerve terminal บริเวณ nucleus accumbens ได้สูง

ส่วนอีกระบบหนึ่งที่น่าสนใจ และกำลังศึกษาอยู่มากในขณะนี้คือ dopaminergic pathway ในสมอง การศึกษา biochemical system นี้มีประโยชน์ในแง่ที่ว่า หากพบว่าสัตว์ทดลองแต่ละสายพันธุ์ มีการตอบสนองต่อ ยาเสพติดที่แตกต่างกัน เช่น พฤติกรรมการดื่มเหล้า โดยมีความแตกต่างของระบบการทำงานของสมองด้วยแล้ว จะสามารถใช้เป็นแนวทางในการเข้าใจกลไกการทำงานของสมองที่มีต่อพฤติกรรมนี้ และนำไปสู่การศึกษา gene ต่าง ๆ ในสายพันธุ์เหล่านี้ <sup>(2,5)</sup>

การใช้วิธี selective breeding นำไปสู่การศึกษา ต่อเนื่องมากมาย และสามารถช่วยให้เกิด gene mapping ได้ในอนาคต หากสามารถผสมพันธุ์แบบ selection โดยใช้ลักษณะพฤติกรรมต่าง ๆ ได้มากขึ้น ตัวอย่างหนึ่งที่น่าจะศึกษาในอนาคต เช่น การผสมพันธุ์ให้เกิดลักษณะ antisocial behavior, depression หรือ impulsivity อันเป็นลักษณะที่มี comorbidity ได้สูงกับการติดเหล้าเพื่อสามารถนำมาใช้เปรียบเทียบว่ามีความแตกต่างของพฤติกรรมการใช้เหล้าในสัตว์ที่มีและไม่มีลักษณะเหล่านี้ได้ <sup>(2,5)</sup>

## Quantitative Trait Loci (QTL) Approach in Animal Models

ความก้าวหน้าทางพันธุกรรมศาสตร์ระดับโมเลกุล ทำให้สามารถวิเคราะห์ gene ได้โดยตรง คำถามในตอน นี้คือ เราสามารถหา gene ที่มีผลเฉพาะการติดยาเสพติด ได้หรือไม่ และ gene ที่ทำให้สิ่งมีชีวิตหนึ่งเกิดการติด ยาเสพติดนั้น จริง ๆ แล้ว เป็น gene ที่ผิดปกติ หรือ เป็น gene ปกติที่เมื่อรวมกับ gene อื่น ๆ ที่ปกติเหมือนกันแล้ว ผลรวมของมันทำให้เกิดการตอบสนองต่อ ยาเสพติดที่เปลี่ยนไป ดังที่กล่าวมาก่อนหน้านี้ว่า พฤติกรรม การใช้ยาเสพติดน่าจะเกิดจาก gene ที่มากกว่าหนึ่ง gene ดังนั้นการจะศึกษาการทำงานของ gene แต่ละตัวจะถูก แทรกแซง โดยผลรวมการทำงานของ gene ทั้งหมด วิธีที่ สามารถนำมาใช้ศึกษา gene ที่มีลักษณะเช่นนี้ได้ คือ การใช้สัตว์ทดลองจาก recombinant inbred strain มา ศึกษา genetic correlation ภายใต้แนวทางการศึกษาแบบ QTL ซึ่งเป็นการหาความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะทาง พันธุกรรม (genetic markers) กับการแสดงออกทาง พฤติกรรม (behavioral phenotypes) ต่าง ๆ <sup>(2,5,6)</sup>

recombinant inbred (RI) strain เป็นการผสม พันธุ์ inbred strain สองสายพันธุ์ที่มีความแตกต่างกันมาก เพื่อให้ได้ genetic strain พันธุ์ใหม่ขึ้นมา ความสำคัญของ inbred strain ใหม่นี้คือมันจะได้ลักษณะทางพันธุกรรม ทั้ง สองด้านจากพ่อแม่ของมัน การทำวิธีนี้สามารถช่วยในการ ศึกษาพฤติกรรมการแสดงออกที่เกิดจาก gene หลาย ๆ ตัวได้ เช่น การตอบสนอง ต่อยาเสพติด เป็นต้น <sup>(2,5,6)</sup>

ส่วน QTL approach เป็นการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของ gene หลาย ๆ ตัวที่อาจจะเกี่ยวข้องกับ พฤติกรรมการแสดงออกบางอย่างที่เราสนใจ เช่น พฤติกรรม การดื่มเหล้า ซึ่งจะมีการวัดพฤติกรรมนี้ในกลุ่มสัตว์ทดลอง ที่ได้จากการทำ recombinant inbred strain ผลที่ควรพบ ในกลุ่มสัตว์ทดลองนี้ คือมีระดับการดื่มเหล้าตั้งแต่ มาก ไหล่ลงไปถึงระดับน้อย เนื่องจากสัตว์ในกลุ่มนี้เกิดจาก การผสมพันธุ์กันของ inbred strain สองสายพันธุ์ที่มี ลักษณะต่างกัน ทำให้เกิดการกระจาย gene ในรุ่นลูก

ต่อจากนั้น นำรูปแบบการกระจายของระดับการติ่มนี้มาคำนวณว่า มีความสัมพันธ์กับจำนวน gene หรือ marker ของ gene บน chromosome ทั้งหมดหรือไม่ หากพบว่ามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญ ระหว่าง chromosomal marker หรือ ตำแหน่งของ gene ใด gene หนึ่ง หรือกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งกับพฤติกรรมการติ่มนี้แล้ว แสดงถึงว่า gene ที่ตำแหน่งนั้น หรือที่บริเวณใกล้เคียงน่าจะมีเฉพาะเจาะจงในการมีอิทธิพลต่อระดับปริมาณของเหล่าที่ติ่ม ผลก็คือ เมื่อได้ตำแหน่ง ของ marker แล้ว จึงเป็นไปได้ที่จะตัดเฉพาะส่วนของ chromosome ที่เกี่ยวข้องทั้งหมด เพื่อหากกลุ่ม gene ที่เฉพาะเจาะจงนี้และนำมาศึกษาต่อ (2.5.6)

QTL approach ไม่ได้มีจุดมุ่งหมายที่จะหาเพียง 1 gene ต่อพฤติกรรมการแสดงออกหนึ่งอันที่ซับซ้อนเท่านั้น หากแต่ต้องการหา gene หลาย ๆ ตัว (QTLs) ที่มีผลต่อความแตกต่างทางพฤติกรรม ยกตัวอย่างเช่น ในพฤติกรรมหนึ่ง มี 1 gene ที่ทำให้เกิดความแตกต่างทางพฤติกรรมเท่ากับ 5 % โดยมีอีก 5 genes ที่แต่ละ gene อาจจะมีส่วนทำให้เกิดความแตกต่างได้อีก gene ละ 2 % และอีก 10 genes ที่ทำให้เกิดความแตกต่างนี้ได้ gene ละ 1 % ถ้าผลของ gene ที่เกิดขึ้นเป็นอิสระต่อกันแล้วผลรวมของ QTLs นี้จะมีอิทธิพลทำให้เกิดความแตกต่างทางพฤติกรรมที่ศึกษาอยู่ถึง 25 % ปัญหาคือเราไม่สามารถหา gene ทั้งหมดที่มีส่วนทำให้เกิดความแตกต่างนี้ได้ครบทั้ง 100 % เนื่องจาก gene บางตัวมีอิทธิพลที่ทำให้เกิดความแตกต่างน้อยมากเกินกว่าที่จะหาได้ นอกจากนี้ เราไม่ทราบว่าจะต้องมี QTLs ที่มีอิทธิพลในการทำให้เกิดพฤติกรรมหนึ่ง ๆ นั้นขนาดเท่าไร หรือเป็นเปอร์เซ็นต์เท่าไร (effect size) จึงจะมีผลให้เกิดพฤติกรรมนั้น เมื่อไม่นานมานี้คิดกันว่า 10 % เป็นปริมาณที่น้อยเกินกว่าที่จะทำให้เห็นความเปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตามโรคที่มีความผิดปกติทางพฤติกรรมนั้น 10 % นี้ ถือว่าทำให้เกิดผลกระทบต่อพฤติกรรมได้มากทีเดียว (2.5.6)

อย่างไรก็ตามวิธีการผสมพันธุ์หนู inbred strain สองสายพันธุ์นั้นแล้วหา QTLs นั้นยังไม่มีพลังเพียงพอในการบอกความสัมพันธ์ของ QTLs ทั้งหมด เนื่องจากแต่ละ

สายพันธุ์ที่เอามาผสมนั้นเป็นตัวแทนของ genotype แบบเดียวเท่านั้น ดังนั้นจึงมีการผสมพันธุ์เพื่อให้เกิดกลุ่มประชากรมากขึ้นโดยการผสมพันธุ์ RI strain ย้อนกลับไปที่รุ่นพ่อแม่ของมันที่เป็น inbred strain เพื่อเป็นการยืนยันความสัมพันธ์ที่พบใน RI strain ว่าเป็น QTLs ตัวอย่างของการศึกษาแบบนี้ เช่น การผสมพันธุ์ หนู C57BL/6J (B6) กับ DBA/2J (D2) ได้กลุ่มหนู BxD recombinant inbred strain ที่มี gene ของทั้งสองสายพันธุ์ในรูปแบบต่าง ๆ กัน และทำการผสมพันธุ์ย้อนหลัง ทำให้ได้พบ QTLs 24 ชนิดบนพันธุกรรมของหนูเหล่านี้ QTLs ที่พบเป็น QTLs ของ alcohol withdrawal loci, ethanol-induced loss of righting reflex loci, และ loci อื่น ๆ ที่เกี่ยวกับการตอบสนองต่อ cocaine, morphine และ pentobarbital (2.5.6)

โดยสรุปแล้ว QTLs ที่ได้นี้สามารถนำไปใช้ประโยชน์ได้อีกหลายอย่าง พฤติกรรมการแสดงออกส่วนใหญ่พบว่ามีการกระจายตัวทางพันธุกรรมที่บ่งว่า มันได้รับอิทธิพลจาก gene มากกว่า 1 ตัว โดยได้พบตำแหน่งของ gene ที่น่าจะมียาบ้าในพฤติกรรมบางอย่าง เช่น avoidance และ exploratory behavior และวิธี QTL นี้ ได้ถูกนำมาใช้ศึกษาผลจาก amphetamine, ethanol และ morphine ทำให้สามารถค้นพบตำแหน่งของ gene มากมายที่มีแนวโน้มที่จะนำมาใช้ในการศึกษาต่อไปได้ (Gora-Maslak et al., 1991) อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังมีอีกหลายวิธีในการให้ได้คำตอบนี้เช่นเดียวกัน เช่น การทำ random mutagenesis ซึ่งเป็นการใช้สารเคมี N-ethyl-N-Nitrosourea (ENU) ไปทำให้เกิด mutation ที่ตำแหน่งใดก็ได้แบบสุ่มจากนั้นนำลูกที่ได้ไปศึกษาดูว่ามีลักษณะการแสดงออกที่เปลี่ยนไปหรือไม่ หากพบว่าการ mutation ที่ได้ยังคงการเปลี่ยนแปลงลักษณะการแสดงออกนี้ในรุ่นลูกลงมาอีกเรื่อย ๆ จึงจะนำมาทำ QTL mapping ต่อไป หรือ การศึกษา gene expression ว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างไร หลังจากได้รับสารเสพติดในสัตว์ทดลองสายพันธุ์ต่าง ๆ ซึ่งการศึกษาด้วยวิธีต่าง ๆ เหล่านี้เป็นวิธีใหม่ที่กำลังมีความก้าวหน้าอย่างมาก และไม่มีวิธีใดดีไปกว่าวิธีหนึ่งหากแต่มีข้อดี ข้อด้อย และความยากง่ายแตกต่างกัน (6)

### Complexity of Drug Self-Administration Behavior

เป็นที่ทราบกันดีว่าปัจจัยภายในที่เกิดจากพันธุกรรมเพียงอย่างเดียวไม่สามารถอธิบายลักษณะการใช้ยาเสพติดทั้งหมดได้ จึงมีการศึกษาปัจจัยอื่น ๆ ร่วมด้วยเพื่อสร้างเป็น model ในการทำความเข้าใจพฤติกรรมที่มีความสลับซับซ้อนนี้ แม้ว่าขณะนี้ยังไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดการสารเสพติด ได้ทั้งหมด หากแต่การศึกษาในปัจจุบันกำลังก้าวหน้าขึ้นเรื่อย ๆ และอย่างน้อยก็เป็นจุดเริ่มต้นที่ดีในการศึกษาพฤติกรรมนี้

ปัจจัยทางพันธุกรรมมีบทบาทในการควบคุมผลของยาในการกระตุ้นให้เกิดการใช้ยาต่อเนื่อง (reinforcement) โดยพบว่า ethanol เป็น reinforcer ในหนู inbred strain บางสายพันธุ์เท่านั้น ตัวอย่างสายพันธุ์ที่ ethanol สามารถเป็น reinforcer คือ หนูสายพันธุ์ C57BL/6J และ LEWIS ในทางตรงข้าม พบว่าในหนูสายพันธุ์ DBA/2J และหนู BALB/cJ นั้น ethanol ไม่ได้เป็นตัวกระตุ้น และยังมีหนูบางสายพันธุ์ ที่เกิดการกระตุ้นให้ใช้ ethanol แบบอ่อน ๆ ได้ เช่น หนู F344 (Suzuki, et al., 1988) ตัวอย่างเหล่านี้แสดงถึงปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีอิทธิพลต่อการเป็น reinforcer ของยาเสพติด อย่างไรก็ตาม สิ่งแวดล้อม หรือสถานการณ์บางอย่างที่หนูอยู่มีอิทธิพลต่อผลของ ethanol ในการส่งเสริม ให้เกิดการติ่มเช่นกัน ยกตัวอย่างเช่น หนู HAD ที่ชอบการติ่ม จะได้รับการกระตุ้นให้ติ่มจาก ethanol สูงระดับหนึ่ง แต่ถ้ามันไปอยู่ในสถานการณ์ที่ต้องทำงานเยาะเพื่อให้ได้ติ่มแล้ว มันจะไม่ค่อยตอบสนองต่อการกระตุ้นให้ติ่มโดย ethanol เหมือนเช่นเคย ในอีกแง่หนึ่ง หากหนู NP ที่ไม่ชอบการติ่มอยู่ในสถานการณ์ที่ไม่ต้องทำอะไรมากในการที่จะได้ติ่ม เช่น กดคันแค่หนึ่งครั้งเพื่อให้ได้ ethanol กลับพบว่ามันจะมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นเสริมให้ติ่มจาก ethanol มากขึ้นจนเท่ากับ หนู HAD ส่วนหนู LAD ซึ่งไม่ชอบการติ่ม ได้พบผลคล้ายกันคือ มันไม่ได้ตอบสนองต่อ การกระตุ้นให้ติ่มจาก ethanol (Ritz et al., 1994) อย่างไรก็ตามพบว่า มีเพียงหนู P ซึ่งชอบการติ่มเท่านั้นที่มีลักษณะตอบสนองต่อการกระตุ้นให้ติ่มจาก ethanol ร่วมกับการกดคันมากขึ้น เพื่อให้ได้

ethanol แม้จะกำหนดว่าต้องทำงานกดคันเยอะขึ้นเพื่อให้ได้ ethanol ก็ตาม<sup>(2)</sup>

การศึกษายาเสพติดชนิดอื่นนอกเหนือจาก ethanol ที่ใช้สัตว์ทดลองที่มีพันธุกรรมลักษณะนี้ยังมีน้อยที่พบอยู่บ้างคือการศึกษา opioid ซึ่งพบว่าอาจจะมี drug seeking behavior ที่แตกต่างในประชากรที่ใช้ และไม่ได้ใช้ opioid มีการศึกษาหนึ่งใช้ etonitazene ซึ่งเป็น potent opioid agonist พบว่าหนูสายพันธุ์ Lewis มีการกดคันเพื่อให้ได้ etonitazene มากกว่าเพื่อให้ได้น้ำเปล่า ในทางตรงข้าม หนูสายพันธุ์ F344 มีการกดคันเพื่อให้ได้ etonitazene น้อยกว่าเพื่อให้ได้น้ำเปล่า แสดงถึงว่าอาจจะมีลักษณะทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดพฤติกรรมการเลี้ยง opioid นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับ self-administered ของ cocaine ในสัตว์ทดลอง โดยใช้ operant model พบว่า cocaine มีบทบาทเป็นตัวกระตุ้นเสริมให้ใช้ตัวมันเองอย่างมาก ในหนูสายพันธุ์ Lewis และเป็นตัวกระตุ้นเสริมระดับปานกลาง ในหนู NBR โดยไม่ได้เป็นตัวกระตุ้นเสริมเลยในหนู ACI และ F344<sup>(2)</sup>

Intracranial self-stimulation (ICSS) เป็นอีกวิธีหนึ่ง ในการศึกษากระบวนการเกิดการกระตุ้นเสริมให้ใช้ยาเสพติดมากขึ้น โดยการใช้วิธีนี้ สัตว์ทดลองจะถูกฝึกให้กดคันเพื่อส่งกระแสไฟฟ้าแบบอ่อน ๆ ไปที่ electrode ซึ่งฝังไว้ในส่วนของสมองบริเวณที่เกี่ยวข้องกับ reinforcement เช่น nucleus accumbens ดังนั้นสัตว์ทดลองที่เรียนรู้ว่าวิธีใดสามารถเปิดกระแสไฟไปกระตุ้นบริเวณนี้ได้ จะทำพฤติกรรมนั้นในอัตราที่สูงมาก มีตัวอย่างการศึกษาในหนูสายพันธุ์ต่าง ๆ ภายใต้สถานการณ์ที่มีแรงกดดันทำให้เกิดความเครียด โดยมีการสอนหนูทั้งหมดที่นำมาศึกษานี้ให้เรียนรู้การกดคัน จึงจะสามารถเปิดกระแสไฟเพื่อกระตุ้นบริเวณ nucleus accumbens ได้ พบว่า หนูสายพันธุ์ DBA/2J มีการกดคันเพื่อกระตุ้นตนเองลดลง เมื่อมีความเครียด ขณะที่หนู C57BL/6J ไม่ได้รับผลกระทบจากความเครียดในการทำให้เกิดการกระตุ้นตนเองลดลง จากการศึกษาเหล่านี้แสดงว่า หากยาเสพติดใดที่ทำให้เกิดการกระตุ้นสมองบริเวณดังกล่าว จะทำให้สัตว์ทดลองนั้นเกิด



การใช้น้ำมันมากขึ้นเรื่อย ๆ เพื่อกระตุ้นตัวเอง<sup>(2)</sup>

เมื่อนำผลที่ได้ทั้งหมดนี้มารวมกัน อาจสรุปได้ว่า แนวโน้มการใช้สารเสพติดน่าจะเกิดจากอิทธิพลหลาย ๆ ส่วนที่เป็นอิสระต่อกันคือ 1. intrinsic factor (ปัจจัยภายใน) เช่น พันธุกรรมการชอบดื่ม 2. direct reward ที่ได้จากการเสพติดโดยตรง และ 3. motivational factor เช่น ความยากง่ายของงานที่จะได้รับสารเสพติด อย่างไรก็ตามแม้ว่าการใช้สารเสพติดจะเกิดจากปัจจัยหลาย ๆ อย่าง แต่ลักษณะทางพันธุกรรมนั้นยังถือเป็นตัวแปรที่สำคัญ ต่อผลของ ethanol ในการกระตุ้นให้เกิดการดื่ม ดังที่เห็นได้จากการให้มีภาวะอดอาหารซึ่งเป็นภาวะที่จะทำให้เพิ่มการใช้ ethanol และยาเสพติดชนิดอื่น ๆ มากขึ้น ก็ยังไม่สามารถกระตุ้นให้เกิดการดื่มเพิ่มขึ้นได้ในสัตว์ที่ไม่ได้มีพันธุกรรมที่ชอบดื่ม เช่น หนู BALB/cJ และ DBA/2J โดยพบว่าการอดอาหารสามารถเพิ่มการใช้ยาเสพติดได้เฉพาะในสัตว์ที่มีลักษณะทางพันธุกรรมที่ยอมรับว่ายาเสพติดชนิดนั้น ๆ เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดการใช้ได้เท่านั้น (Elmer, et al., 1986, 1987, 1988) ดังนั้น การที่ยังไม่สามารถหา model ที่ชัดเจนในเรื่องนี้ได้ จึงคงต้องมีการค้นคว้ากันอีกมากเกี่ยวกับพฤติกรรมการศึกษาสารเสพติดที่มีความสลับซับซ้อนนี้<sup>(2)</sup>

### Human Studies

การศึกษาทางพันธุกรรมในคนเกี่ยวกับการใช้ยาเสพติดนั้น สามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่มใหญ่ ๆ ตามลักษณะวิธีที่ศึกษา คือ twin study และ adoption study ซึ่งวิธีการศึกษาที่ดีที่สุด คือการรวมเอาสองการศึกษานี้ไว้ร่วมกัน โดยใช้คู่แฝดที่แยกจากกันตั้งแต่ช่วงแรกของชีวิต และได้รับการดูแลจากครอบครัวอื่นที่แตกต่างกัน ทั้งนี้ การศึกษารูปแบบเหล่านี้ยังมีน้อย เนื่องจาก คู่แฝดที่แยกจากกันตั้งแต่เด็กโดยมีผู้รับเลี้ยงเป็นบุตรบุญธรรมนั้นหายาก ซึ่งคนเหล่านี้ต้องมี substance-related disorder ร่วมด้วยจึงจะนำมาศึกษา นอกจากนี้ยังต้องได้ข้อมูลทั้งหมดเกี่ยวกับการใช้สารเสพติดในคู่แฝดทั้งคู่ ในผู้ที่รับเลี้ยง และในพ่อแม่ที่แท้จริง<sup>(2,4,5)</sup>

### Twin Studies

บุคคล 2 คนที่เป็น identical หรือ monozygotic

(MZ) twin กันจะมี genes ทั้งหมดเหมือนกันทุกประการ ดังนั้นหากพฤติกรรมการแสดงออกใดมีลักษณะพันธุกรรมเป็นตัวกำหนดแล้ว ควรจะต้องมีอัตราการเกิดพฤติกรรมนั้นร่วมกันในแฝดทั้งคู่ (concordance rate) ในอัตราที่สูง ยกตัวอย่างเช่น ถ้ามีลักษณะพฤติกรรมหนึ่งที่มีพันธุกรรมเป็นตัวกำหนดเท่านั้น ตามทฤษฎีแล้ว MZ twin จะมี concordance rate เท่ากับ 100% ส่วน dizygotic (DZ) twin ซึ่งมี gene ที่เหมือนกันเพียงครึ่งหนึ่งโดยประมาณ จะมี concordance rate ประมาณ ครึ่งหนึ่งของ MZ twin<sup>(2,4)</sup>

มีการศึกษา twin study ได้แสดงถึงว่า ปริมาณการดื่ม alcohol มีปัจจัยทางพันธุกรรมร่วมด้วยประมาณ 50 % โดย MZ twin มี concordance rate ต่อการติดเหล้ามากกว่า DZ twin สองเท่า และพบผลเช่นนี้ได้กับผู้ชายมากกว่าผู้หญิง จึงตรงกับข้อมูล ที่พบว่า alcohol-related disorder ในผู้ชาย อยู่ภายใต้อิทธิพลทางพันธุกรรมมากกว่าผู้หญิง นอกจากนี้แล้วยังมีการ ศึกษาใน nicotine ด้วย โดยพบว่าหากคนใดคนหนึ่งในกลุ่มแฝดสูบบุหรี่ แผล อีกคนจะมีอัตราการสูบที่สูงกว่าที่พบในประชากรทั่วไป ส่วนการศึกษาเกี่ยวกับการติด opiate และ cocaine โดยใช้การศึกษาทางพันธุกรรมนั้น ส่วนใหญ่ใช้การศึกษาของผู้ติดเหล้า โดยพบว่ามีแนวโน้มที่ปัญหาการใช้ alcohol อาจจะมี ความเกี่ยวข้องกับ การใช้ยาเสพติดชนิดอื่น ๆ อีกหลายชนิด<sup>(2,3,7)</sup>

### Adoption Studies

Adoption studies เป็นการศึกษาที่ทำให้ได้หลักฐานที่ค่อนข้างน่าเชื่อถือในการบอกว่า พันธุกรรมมีอิทธิพลต่อพฤติกรรมที่ซับซ้อนของมนุษย์ อย่างไรก็ตาม การศึกษาชนิดนี้ยากที่จะทำ เพราะความต้องการ 1. คนที่ถูกนำไปเลี้ยงตั้งแต่เด็ก และต้องมีปัญหาการใช้ยาเสพติดที่เต็มใจในการเข้าร่วมการศึกษา 2. ได้รับความยินยอมจากผู้ปกครองที่รับคนนั้นมาเลี้ยง 3. หาพ่อแม่ที่แท้จริงได้อย่างน้อยคนใดคนหนึ่งหรือทั้งสองคน ที่ยินยอมให้ความร่วมมือ<sup>(2,4,5)</sup>

Adoption studies สามารถแยกปัจจัยทาง genetic และ environmental ออกจากกัน โดยการสำรวจการมีพฤติกรรมที่ต้องการศึกษาในคนที่ถูกขอมมาเลี้ยง,

ผู้ปกครองที่รับเลี้ยง และ พ่อแม่ที่แท้จริงของผู้ที่ถูกขอมาเลี้ยง ยกตัวอย่างเช่น ในผู้ที่ถูกขอมาเลี้ยงมีประวัติติดเหล้า ถ้าผู้ปกครองที่รับเลี้ยงมีประวัติติดเหล้าด้วย แต่พ่อแม่ที่แท้จริงไม่ได้ติดเหล้า แสดงถึงว่าการติดเหล้านี้อาจจะมีอิทธิพลมาจากการเลี้ยงดู ในทางกลับกัน ถ้าพ่อแม่ที่แท้จริงคนใดคนหนึ่ง หรือทั้งคู่มีประวัติของการติดเหล้า แต่ผู้ปกครองที่รับเลี้ยงไม่ได้มีประวัติเหล้านี้ แสดงว่าการติดเหล้านี้เป็นจากปัจจัยทางพันธุกรรม<sup>(2,4)</sup>

มี adoption study หลายรายงานที่แสดงว่า เด็กชายที่ถูกขอไปเลี้ยงจากพ่อแม่แท้จริงที่ติดเหล้า มีอัตราการติดเหล้าสูงกว่าเด็กชายที่ถูกขอไปเลี้ยงจากพ่อแม่ที่ไม่ได้ติดเหล้า โดยเกิดการติดเหล้าได้ 22 % ซึ่งเป็นอัตราที่สูงกว่าการติดเหล้าในประชากรทั่วไป ส่วนการศึกษาในเด็กผู้หญิงที่ถูกขอไปเลี้ยงพบว่า มีความเกี่ยวข้องทางพันธุกรรมน้อยกว่า ซึ่งเหมือนกับการศึกษาใน twin studies แสดงถึงว่าการติดเหล้าในผู้ชายมีปัจจัยทางพันธุกรรมได้ สูงกว่าการติดเหล้าในผู้หญิง<sup>(2,4,7)</sup>

จากการศึกษาทางพันธุกรรมเหล่านี้ Cloninger ได้แบ่งผู้ติดเหล้าออกเป็นสองชนิด คือ type I และ type II alcoholism โดยแบ่งตามลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรม, บุคลิกภาพ และอายุที่เริ่มติดเหล้า ชนิดแรกผู้ติดเหล้าจะมีพฤติกรรมดื่มเหล้าปริมาณมาก ๆ เพื่อให้ตนเองหลับ หรือ คลายความกังวล มักเป็น late-onset ซึ่งเริ่มดื่มหลังอายุ 25 ปี และเกิดได้เท่า ๆ กันทั้งในผู้ชายและผู้หญิง นอกจากนี้ยังมักพบว่ามีบุคลิกภาพแบบ passive dependent per-sonality trait โดยมีลักษณะ harm avoidance และ reward dependence ได้สูง การติดเหล้าชนิดนี้เรียกอีกอย่างว่า milieu-limited เนื่องจากมีปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมเป็นสาเหตุร่วมที่สำคัญ ส่วน type II alcoholism หรือเรียกอีกอย่างว่า male-limited นั้น พบว่าผู้ติดเหล้าชนิดนี้มักมีพฤติกรรมแบบ antisocial personality โดยมีลักษณะ novelty seeking เกิดในผู้ชายมากกว่าผู้หญิง และมี early-onset กว่าชนิดแรก สำหรับปัจจัยการเกิดนั้น พบว่าปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมไม่ค่อยมีส่วนในการทำให้เกิดการติดเหล้าชนิดนี้เท่าไรนัก (Cloninger

et al.,1988) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ไม่ได้สนับสนุนสมมติฐานของ Cloninger นี้ จึงเป็นไปได้ว่าจริง ๆ แล้ว type II alcoholism ที่พบว่าน่าจะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมนั้น แท้จริงแล้วอาจจะเป็นการแสดงออกของโรคอื่น เช่น Antisocial personality disorder<sup>(2,4,7)</sup>

จากข้างต้นจะเห็นว่าการศึกษาแบบ adoption study ช่วยให้เราได้รู้และเข้าใจถึง พฤติกรรมการแสดงออกบางอย่างว่ามีอิทธิพลทางพันธุกรรมเป็นส่วนร่วมในการเกิด ซึ่งหากรวมเข้ากับการศึกษาแบบ twin study แล้วจะทำให้ผลรวมที่ได้มีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

### Allelic Polymorphisms in Human

ความก้าวหน้าทาง molecular biology ทำให้มีแนวโน้มที่จะสามารถหา allele เฉพาะเจาะจงของ gene ที่มีความเป็นไปได้ในการมีส่วนทำให้เกิดการติดเหล้า หรือการใช้ยาเสพติดชนิดอื่น การศึกษาทางด้านนี้ทำโดยการหา biological markers ที่เป็นตัวแทนของผลผลิตจาก gene เช่น protein บางชนิด มาศึกษาความสัมพันธ์กับลักษณะการแสดงออก หรือ phenotype ที่เกี่ยวเนื่องกับการใช้สารเสพติด นอกจากนี้ยังมีรายงานพบ gene variants ที่ allele ของ specific gene เรียกว่า polymorphism ที่อาจมีความเกี่ยวข้องกับพฤติกรรมการใช้สารเสพติด<sup>(2,6)</sup>

วิธีในการการวิเคราะห์เพื่อหา genetic marker นี้ ทำโดยการตัด DNA อย่างพิถีพิถันให้ เป็น nucleotide pattern เรียกว่า markers หรือ microsatellites จากนั้นนำ markers ที่ได้เหล่านี้ มาวิเคราะห์หาความเกี่ยวข้อง (linkage) ระหว่าง markers กับ phenotype ที่แสดงออก (เช่น หาว่า marker ที่ตัดออกมาที่มีความเกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดการเกิดโรคในครอบครัวเดียวกันหรือไม่) โดยเรียกการวิเคราะห์แบบนี้ว่า linkage analysis หรืออีกวิธีหนึ่งคือนำ marker ที่ได้มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ (association) ระหว่าง polymorphism กับ phenotype ดังกล่าว (เช่น marker allele นี้ พบได้มากในคนที่เป็โรคในกลุ่มประชากรหนึ่งหรือไม่) โดยเรียกการวิเคราะห์แบบนี้ว่า association analysis ปัจจุบันการศึกษาด้วยวิธี

ดังกล่าวนี้กำลังก้าวหน้าขึ้นเรื่อย ๆ ในการหา genetic marker ที่บ่งว่าจะเกี่ยวข้องเนื่องกับการเกิดลักษณะพฤติกรรม การใช้ยาเสพติด<sup>(2,6)</sup>

ตัวอย่างการหา biological marker นี้ เช่น การศึกษาในระดับซึ่งมี enzyme alcohol dehydrogenase (ADH) และ aldehyde dehydrogenase (ALDH) เป็นหลักในการ metabolized ethanol โดยมี polymorphism หรือ allele แบบต่าง ๆ ของ gene ที่รับผิดชอบในการสังเคราะห์ enzyme เหล่านี้ การมีความแตกต่างทางพันธุกรรมที่สังเคราะห์ ADH และ ALDH อาจจะมีอิทธิพลต่อพฤติกรรม การดื่มเหล้าและความเสี่ยงต่อการเกิดการติดเหล้า ดังจะเห็นได้ว่าบางคนหน้าแดง (flushing response) หลังจากดื่ม ethanol เกิดจากการขยายตัวของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงใบหน้า อันเป็นผลจากทั้ง ethanol และ acetaldehyde โดยหน้าแดงจาก ethanol นี้เกิดขึ้นได้บ่อยในชาวเอเชียซึ่งมี ALDH gene ที่สร้าง inactive ALDH enzyme เนื่องจาก ethanol ถูกเปลี่ยนเป็น acetaldehyde โดย ADH enzyme และ acetaldehyde ที่ได้ นี้ จะถูก metabolized ต่อโดย ALDH ดังนั้นถ้าไม่มี active ALDH enzyme จะทำให้ระดับ acetaldehyde ในเลือดสูงขึ้น อันเป็นผลให้เกิดอาการไม่สบาย หลังจากดื่ม alcohol ชาวเอเชียที่มี ALDH gene ที่สร้าง inactive ALDH นี้ จึงมีแนวโน้มที่จะไม่ดื่ม เพราะไม่ต้องมีอาการไม่สบายหลังดื่ม ผลก็คือ มีความเสี่ยงต่อ alcohol-related disorder ในระดับต่ำ<sup>(2,6)</sup>

สมองเป็นอีกระบบหนึ่งซึ่งได้รับความสนใจ มีการศึกษาพบความแตกต่างกันใน allele ที่ carry dopamine type 2 หรือ D2 receptor ในสมองผู้ติดยาเสพติดกับผู้ที่ไม่ได้ติดยา ซึ่ง allele นี้ อาจจะทำให้แต่ละคนมีการตอบสนอง ต่อยาเสพติดที่มีการออกฤทธิ์ต่อ dopamine neurotransmitter system แตกต่างกันไป เนื่องจากเชื่อกันว่า dopamine มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของสมองในการทำให้เกิด reward และ positive reinforcement ดังนั้นลักษณะทางพันธุกรรมที่ควบคุมการสร้าง receptor นี้ จึงอาจจะมีส่วนทำให้เกิดความแตกต่างของความชอบในการดื่มเหล้าของแต่ละคนอันเป็นผลมาจาก rewarding effect ที่ได้รับแตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม แม้ว่าสมมติฐานนี้จะได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก แต่ก็มีอีกหลายการ

ศึกษาที่ไม่ยืนยันผลนี้ ดังนั้นสมมติฐานที่ว่า D2 receptor gene มีบทบาทสำคัญในการบ่งถึง susceptibility ต่อการติดเหล้าจึงยังคงเป็นที่ถกเถียงกันอยู่<sup>(2,6)</sup>

ปัจจุบันมีความพยายามหา poly-morphism ที่เกี่ยวข้องกับการติดยาเสพติด ให้มากขึ้นเรื่อย ๆ โดยใช้การศึกษาทั้งแบบ linkage และ association study ซึ่งเป็นการศึกษาที่กำลังได้รับความสนใจ และสามารถให้คำตอบเกี่ยวกับปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อ phenotype บางอย่างได้

### Commonalities among drugs of abuse

มีคำถามหนึ่งที่สำคัญในการศึกษา เกี่ยวกับการติดยาเสพติด คือ ความชอบ หรือ การติดยาเสพติดชนิดต่าง ๆ นั้น เกิดจากลักษณะทางพันธุกรรมเดียวกันหรือไม่ เช่น มีพันธุกรรมร่วมกันที่ทำให้เกิดทั้งการติดเหล้า, cocaine, opiate และยาเสพติดอื่น ๆ การจะหาคำตอบนี้ได้สามารถทำได้โดยการศึกษาสัตว์ทดลอง inbred strain สายพันธุ์ต่าง ๆ ที่ให้ยาเสพติดชนิดต่าง ๆ กัน มีการศึกษาที่พบว่า ยาเสพติดหลายชนิด เป็นตัวกระตุ้นเสริมให้เกิดการใช้ยา (reinforcer) ในสัตว์ทดลองที่มี genotype บางชนิดได้ โดยยากกลุ่มเดียวกันนี้ไม่ได้เป็น reinforcer ให้สัตว์ทดลองที่มี genotype ต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น หนูสายพันธุ์ C57BL/6J มีทั้ง ethanol, opiate และ cocaine เป็น reinforcer ผลจากการศึกษานี้ บ่งว่า รูปแบบทางพันธุกรรมในการตอบสนองต่อ reinforcer เช่น ethanol อาจจะมี ความสัมพันธ์อย่างสูงกับการตอบสนองต่อ cocaine และ opiate<sup>(2)</sup>

ดังนั้นอาจมีความเป็นไปได้ที่ลักษณะทางพันธุกรรม ชนิดหนึ่งจะทำให้เกิดการใช้ยาเสพติดได้หลายชนิด<sup>(2)</sup> อย่างไรก็ตามยังเป็นการเร็วไปที่จะสรุปเช่นนั้น และยังคงอาศัยหลักฐานทางการวิจัยอีกมาก

### Future direction

การตระหนักถึงว่าคนเราแต่ละคนอาจจะมีความเสี่ยงต่อการติดยาเสพติดต่างกัน รวมถึงการเข้าใจ biologic factor ที่สัมพันธ์กับ vulnerability เหล่านี้ สามารถช่วยในการป้องกัน และรักษาการติดยาเสพติดได้ เนื่องจากเงินทุน

เกี่ยวกับการจัดการปัญหาเสพติดนั้นยังมีน้อย ดังนั้นการจัดการป้องกันการติดยาเสพติดที่มีลักษณะเข้าสู่กลุ่มเป้าหมายที่มีความเสี่ยงสูงโดยตรงจึงเป็นวิธีที่สำคัญมากและไม่ต้องใช้ทุนสูง การให้ intervention ตั้งแต่ระยะแรกในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น การให้ความรู้ และ คำปรึกษาเป็นวิธีที่ยอมรับว่าได้ผลในโรคทางอายุรกรรมที่มีลักษณะเดียวกันนี้ เช่น โรคหัวใจ เป็นต้น ดังนั้น การศึกษาทางพันธุกรรมซึ่งทำให้สามารถหา marker ที่เสี่ยงต่อการใช้ยาเสพติดนั้นจึงมีส่วนช่วยได้มากในการรักษาและการป้องกันการติดยา

ดังที่กล่าวในตอนต้นแล้วว่า มีความเป็นไปได้น้อยมากที่จะมี gene ติดยาที่เฉพาะเจาะจง (specific addiction gene) ทั้งนี้ biological factor ที่มีผลต่อการติดยานั้นน่าจะเกิดจากการทำงานร่วมกันของ gene หลาย ๆ ชนิดร่วมกัน โดยแต่ละ gene เป็นตัวควบคุมระบบการทำงานของสมองแตกต่างกันไป ส่วนหนึ่งของสมองที่มีความสำคัญที่ gene หลาย ๆ ตัวน่าจะมีส่วนในการทำงานร่วมกันให้เกิดการตอบสนองต่อยา คือ nucleus accumbens อันเป็นบริเวณที่ dopaminergic pathway รวมถึง pathway อื่น ๆ มีการทำงานร่วมกันในการเกิด reinforcing effect ของยา

เมื่อดูตามข้อมูลทั้งหมดแล้ว วิธีรักษาการติดเหล้าและ substance-related disorder ควรจะพิจารณาผลกระทบจาก reinforcing effect ของยา รวมไปถึง motivational factor ด้วย ยกตัวอย่างเช่น ถ้าการรักษาคือการไม่ให้มีโอกาสเสพติดได้ง่ายโดยการปราบปรามยาอย่างต่อเนื่อง ก็ควรที่จะให้มี positive reinforcer อื่นเพื่อแทนที่การใช้ยา และจัดกิจกรรมให้ความบันเทิงอื่นเป็นทางเลือก เช่น การออกกำลังกาย นอกจากนี้การรวมเอา pharmacotherapy เข้าร่วมในแผนการรักษาด้วยจะทำให้การรักษาสามารถทำได้ครอบคลุมมากยิ่งขึ้น เพราะเป็นการ approach จากปัจจัยทั้งหมดที่ส่งเสริมให้เกิดการติดยา การมีความเข้าใจพื้นฐานของสาเหตุการติดยาทั้งทาง biological และพันธุกรรม ร่วมกับ ความเข้าใจพื้นฐานทาง psychological และ sociocultural จะทำให้เราสามารถรักษาปัญหาทุก ๆ ที่ทำให้เกิดการติดยาเสพติดนี้ได้สำเร็จ

## สรุป

วิธีการให้ได้คำตอบว่ามี gene ใดบ้างที่ทำให้ติดยาเสพติดกำลังมีความก้าวหน้ามากขึ้น โดยการศึกษาส่วนใหญ่มุ่งไปที่ gene ที่มีอิทธิพลต่อการทำงานของ dopamine, serotonin, GABA, glutamate ตามกลไกของยาเสพติดแต่ละชนิดที่ออกฤทธิ์ และเป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญใน reward system ซึ่งเชื่อว่าเป็นระบบหลักในการทำให้เกิดการติดยาเสพติด จากข้อมูลข้างต้นมีความเป็นไปได้สูงที่ในอนาคตอันใกล้ความก้าวหน้าทางพันธุกรรมศาสตร์ในสัตว์ทดลอง และการศึกษาทางพันธุกรรมในมนุษย์ จะสามารถทำให้เราไขข้อมูลทางพันธุกรรมซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งในการ ทำให้ติดยาเสพติด ขณะนี้เราทราบว่า การติดยาเสพติดเป็นพฤติกรรมที่เกิดจากการผสมผสาน ของปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน หากคนคนหนึ่งมี gene ที่ทำให้เกิดการติดยาเสพติดได้ง่ายไม่ว่าจะด้วยกลไกใดก็ตาม แต่เขาเกิดในประเทศที่ไม่สามารถหาเสพติดได้เลย คนผู้นั้นก็คงไม่เกิดการติดยาเสพติดในทางตรงข้าม คนที่ไม่มีลักษณะทางพันธุกรรมที่ทำให้เกิดการติดยาเสพติดได้ง่าย แต่กลับอยู่ในประเทศที่หาเสพติดได้ง่ายมาก และการใช้ยาเสพติดถือเป็นสิ่งที่ทำกันทั่วไปในชุมชน คนคนนั้นก็อาจจะติดยาเสพติดได้เช่นกัน ดังนั้นการไขความลับได้ว่า gene ใดบ้างที่ทำให้เกิดการติดยาเสพติดได้ คงจะไม่ใช่คำตอบทั้งหมดของการแก้ปัญหาการติดยาเสพติด หากแต่ยังต้องคงต้องอาศัยยุทธวิธี ในการเสริมสร้างจิตใจ ครอบครัวยุคใหม่ และสังคมให้เป็นปัจจัยป้องกันที่สำคัญและแข็งแรงในการป้องกันและรักษาการติดยาเสพติด

## อ้างอิง

1. Plomin R, Defries JC, Craig IW, McGuffin P. Behavioral genetics: Introduction. In: Plomin R, Defries JC, Craig IW, McGuffin P, eds. Behavioral Genetics in the Postgenomic Era. Washington, DC: American Psychological Association, 2002: 1 - 15

2. George FR. The behavioral genetics of addiction.  
In: Johnson BA, Roache JD, eds. Drug Addiction and Its Treatment, Nexus of Neuroscience and Behavior. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997
3. Heath AC, Madden PAF, Bucholz KK, Nelson EC, Todorov A, Price RK, Whitfield JB, Martin NG. Genetic and environmental risks of dependence on alcohol, tobacco and other drugs. In: Plomin R, Defries JC, Craig IW, McGuffin P, eds. Behavioral Genetics in the Postgenomic Era. Washington,DC: American Psychological Association, 2002: 309 - 34
4. Anthenelli RM, Schuckit MA. Genetics. In: Joyce H. Lowinson,ed. Substance Abuse, A Comprehensive Textbook. 3<sup>rd</sup> ed. Bultimore, Md: Williams & Wilkins, 1997: 41 - 50
5. Crabbe JC. Finding genes for complex behaviors: progress in mouse model of the addictions. In: Plomin R, Defries JC, Craig IW, McGuffin P, eds. Behavioral Genetics in the Postgenomic Era. Washington,DC: American Psychological Association, 2002: 291 - 308
6. Sham P. Recent Developments in Quantitative Trait Loci Analysis. In: Plomin R, Defries JC, Craig IW, McGuffin P, eds. Behavioral Genetics in the Postgenomic Era. Washington,DC: American Psychological Association, 2002: 41 - 54
7. Brust JCM. Ethanol. In: Brust JCM, ed. Neurological Aspects of Substance Abuse. Boston: Butterworth-Heinemann, 1993

## กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองอย่างเป็นทางการสำหรับกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์กลุ่มที่ 3 ประเภทที่ 23 (ศึกษาด้วยตนเอง) โดยศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตามเกณฑ์ของศูนย์การศึกษาต่อเนื่องของแพทย์แห่งแพทยสภา (ศนพ.) จากการอ่านบทความเรื่อง "ปัจจัยทางพันธุกรรมในการติดยาเสพติด" โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถาม โดยสามารถตรวจจำนวนเครดิตได้จาก <http://www.ccme.or.th>

### คำถาม - คำตอบ

- ข้อใดไม่เกี่ยวข้องกับ Inbreeding
  - เป็นการผสมพันธุ์สัตว์ทดลองที่มีสายโลหิตเดียวกัน
  - เป็นการผสมพันธุ์เรื่อย ๆ ราว 20ชั่วอายุ
  - ได้สัตว์ทดลองรุ่นท้ายที่มีลักษณะทางพันธุกรรมเหมือนกันทุกประการ
  - เป็นการผสมพันธุ์สัตว์ทดลองที่มีลักษณะตรงข้ามกันอย่างมา
  - มีประโยชน์ในการนำสายพันธุ์ที่ได้มาใช้ในการศึกษาพฤติกรรมต่อไป
- เมื่อรวมผลที่ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าการติดยาเสพติดน่าจะได้รับอิทธิพลจากปัจจัยใด
  - internal factor เช่น พันธุกรรม
  - คุณสมบัติของสารเสพติดที่เป็น reward โดยตรง
  - motivational factor เช่น ระดับความลำบากกว่าที่จะได้สารเสพติดมา
  - ถูกทุกข้อ
  - ไม่มีข้อใดถูก
- ข้อใดผิดเกี่ยวกับชนิดของ alcoholism ตามแนวคิดของ Cloninger
  - type II alcoholism มีแนวโน้มที่จะถ่ายทอดทางพันธุกรรมมากกว่า
  - type II alcoholism พบพ่วงกันในตัวชายและผู้หญิง
  - type II alcoholism มีลักษณะ novelty seeking
  - type I alcoholism มักเป็น late onset
  - type I alcoholism มีลักษณะ harm avoidance และ reward dependence

✂

### คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง "ปัจจัยทางพันธุกรรมในการติดยาเสพติด"

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 47 ฉบับที่ 11 เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2546

รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-23-201-9010/0311-(1044)

ชื่อ - นามสกุลผู้ขอ CME credit ..... เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเวชกรรม.....  
ที่อยู่.....

1. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

2. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

3. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

5. (ก) (ข) (ค) (ง) (จ)

4. Quantitative Trait Loci (QTL) approach มีจุดมุ่งหมายเพื่ออะไร
- ก. หา gene หลาย gene ที่มีอิทธิพลต่อการเกิด phenotype หนึ่ง
  - ข. หา specific gene เดียวที่ทำให้ติดยาเสพติด
  - ค. หาพฤติกรรมที่มีอิทธิพลต่อการติดยาเสพติด
  - ง. เพื่อผสมพันธุ์สัตว์ทดลองให้ได้สายพันธุ์ใหม่
  - จ. ไม่มีข้อใดถูก
5. วิธีวิเคราะห์แบบใดที่ใช้ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างgenetic markerของpolymorphismกับ phenotype
- ก. Association analysis
  - ข. Linkage analysis
  - ค. Regression analysis
  - ง. ถูกทุกข้อ
  - จ. ข้อ ก และ ข ถูก

- เฉลย** สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-15-201-2003/0310-(1042)
1. c   2. d   3. b   4. a   5. c
- สำหรับบทความ รหัสสื่อการศึกษาต่อเนื่อง 3-15-201-2003/0310-(1043)
1. b   2. d   3. e   4. b   5. c

**ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit)  
กรุณาส่งคำตอบพร้อมรายละเอียดของท่านตามแบบฟอร์มด้านหน้า**

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ  
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร ตึกอำนวยการ ชั้น 5  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
เขตปทุมวัน กทม. 10330