



RRPG89070079 (20.P)

## 法務部法醫研究所

## 八十九年度委託專題研究計畫期末報告書

計畫編號：IFM89-B007

本計畫 名稱	中文	性暴力行為與單胺氧化酶 A 型基因之研究
	英文	Study on Sexually Aggressive Behaviors and Monoamine Oxidase A Gene

執行機關：中央警察大學刑事警察學系

計畫主持人：白崇彥

E-mail：una028@sun4.cpu.edu.tw

聯絡電話：(03)3281990

Fax (03)3281990

執行期限：民國 88/7/1---89/12/31

# 計畫名稱：性暴力行爲與單氨氧化酶 A 型基因之研究

	目錄	頁碼
一、	目錄	2
二、	計畫中文摘要	3
三、	計畫英文摘要	4
四、	計畫緣由、目的	5-9
五、	研究方法	10-14
六、	研究結果與討論	15-17
七、	計畫成果自評	18
八、	參考文獻	18-19
九、	附表	20
十、	其他(受刑人抽血採樣同意書)	21

## 一、計畫名稱：性暴力行爲與單氨氧化酶 A 型基因之研究

## 二、計畫中文摘要

性暴力行爲的調節是由生物性、心理性、社會性等多重因子交互作用的結果，本計劃目的是由基因階層的角度來探討基因與行爲之關聯性。目前已知的是一個荷蘭暴力家族的案例報導以及動物模式的實驗，其研究結果都看到了 MAOA 基因異常所引發的性暴力行爲。本研究所分析的檢體分成對照組(爲監獄性強暴犯，共 264 人，均經合法申請，並經受刑人本人簽名同意)與控制組(爲警大學生，共 236 人)，因爲 MAOA 與 COMT 基因產生突變或調控異常，均會導致神經傳導物質的累積與持續的訊號傳遞，致使產生所謂的暴力行爲，因此選定 MAOA 與 COMT 基因的兩個 markers，即 MAOA 基因上游啓動子(promoter)調控區的重複序列區與 COMT 基因 exon 4 的第 1947 個鹼基突變位置)作爲關聯性的探討對象。在 MAOA 方面，對照組與控制組的基因型與對偶基因型，以 Chi-square 計算所得所得的 p 值分別爲 0.13 與 0.23；而在 COMT 方面，基因型與對偶基因型，計算所得的 p 值分別爲 0.61 與 0.36，均未達到統計上顯著差異(p 值均大於 0.05)，亦即 MAOA 基因型與對偶基因型之頻率分布情形在控制組與對照組兩群是頗爲均質的。此一結果顯示性犯罪行爲與 MAOA、COMT 基因的兩個 markers 無關，並未扮演著誘發，或促使性犯罪發生之因子。

### 三、計畫英文摘要

The purpose of this study is to realize the correlation of sexually aggressive behaviors and genes. The research results of MAOA-deficient males in a large Dutch kindred and an animal model of transgenic mice with a deletion of MAOA gene revealed the evidence that MAOA gene seemly plays a critical role in developing control of sexually aggressive impulses. The modulation of aggressiveness is influenced by a complex set of biological, psychological and social factors. This project is based on molecular level to investigate the association of sexually aggressive behavior and MAOA, COMT genes. The changes of MAOA and COMT enzymatic activities have been reported to participate in the mediation of gonadal hormone action. However, up to the present time, about the issue of association study of sexually aggressive behaviors and genes, none was found in the literature. In the present study, it is the first time that the relationship of genes and sex crime being considered. In this research, blood samples were taken from 264 male sex criminals and 236 male control people. The genomic DNA was extracted from their blood and amplified by PCR. The polymorphism was displayed by VNTR or RFLP for MAOA and COMT markers, respectively. The allelic frequencies of each gene were compared between rapists and normal male. The statistical results showed that there was no any association between sex crime behaviors and these two markers.

#### 四、計畫緣由、目的

由遺傳學和分子生物學的研究顯示，許多基本的個性特質早在出生時就已經決定了，而這些的個性特質主要由基因所決定[1, 2]。在1990年時 Rowe 等人發現有一種潛在的特質，使得有些人在先天上就有犯罪的氣質，Cavies 與 Crequer 於1991年的一項報告中指出：從六歲的行為特質即可預測日後的犯罪傾向與發展，若不即時矯正與輔導，極易走上犯罪之路。學者 Langevin 於1998年從生理觀點來看強姦犯罪行為時即指出，強姦行為與內分泌極神經系統的變異有關。因此我們推測性犯罪行為者有可能在基因層次上強化或促進了該罪行的發生；意即，性犯罪行為的成因可能與某些基因有關。

我們針對與成因相關的因子，以及控制這些因子的相關基因進行性犯罪與基因的關聯性研究。由於性犯罪行為明顯所具有的行為特徵為：攻擊性與暴力；而根據文獻上所報導 [3,4,5,6]，與攻擊性、暴力有關的基因為 MAOA (monoamine oxidase A) 與 COMT (catechol O-methyltransferase)，茲將該兩基因特性敘述於下：

##### (一) MAOA

###### 1、MAOA 的功能與基因位置

MAO 基因位於 Xp11.23 到 Xp22.1 的區域，為一種針對體內的生物性胺類，進行氧化去胺作用的黃素蛋白(flavin-containing

proteins)。其主要作用是代謝從食物中攝取的胺及神經傳導物質(dopamine、norepinephrine、serotonin)上的胺基。MAO 可分為 A 型與 B 型，簡稱為 MAOA 與 MAOB。而 MAOA 在氧化去胺作用中比較傾向生物性胺(biogenic amine：norepinephrine、serotonin)進行作用；MAOB 比較傾向氧化苯甲胺(benzylamine) [7]。

## 2、MAOA 與性犯罪

文獻上[8]報導了一個荷蘭暴力家族的患者成員均呈現衝動暴力行為(impulsive aggressive behavior)，除了性強暴外，甚且出現縱火、暴露等不正常行為，進一步分析其 MAOA 基因[3]，發現 MAOA 結構基因(structure gene)第 8 個 exon 內發生一個點突變(point mutation)，由 glutamine 變成 stop codon；更由老鼠動物模式實驗[4]中，利用基因遺傳工程技術使小雄鼠 MAOA 基因功能喪失，這些受到基因改變的雄性小鼠表現出性衝動增強、愛打架、攻擊侵略等行為。這兩項研究都顯示了負責代謝腦中神經傳導物質的 MAOA 基因可能與性暴力行為有相當的關聯性；此外，MAO 基因不僅是性連基因(sex-linked gene)，在其他文獻上也曾報告提出 MAO 酵素活性與性別發育、性賀爾蒙的調控有關[9,10,11]，因為該基因係負責代謝腦中單胺類神經傳導物質(monoamine neurotransmitters)，如 serotonin，norepinephrine，因此如果該基因的代謝功能喪失就會導致神經傳導物質的累積與持續的訊號傳

遞，致使個體引發暴力侵犯行爲。更有文獻指出，在 Charles River 大鼠的下視丘(hypothalamus)MAO 活性的性別差異只在於 MAOA，與 MAOB 無關 [12]。因此，基於上述理由，我們決定先選擇 MAOA 基因作為性暴力行爲與基因關聯性研究的起點。

## (二) COMT

### 1、COMT 的功能與基因位置

COMT 位於染色體 22q11 的位置上，COMT 和 MAOA 同是代謝兒茶酚胺(catecholamines)的主要酵素，反應機制為將 S-adenosylmethionine (SAM)上的甲基(methyl group)轉到 catecholamine 的 phenolic hydroxyl group 上，使 catecholamine 呈現非活化狀態。COMT 基因上的變異，目前已知的有三種：(1) 第一種變異為點突變(point mutation)，由於 COMT 基因上(exon 4, codon 158)第 1947 個鹼基由 G 變成 A(GTG 變成 ATG)，將使得 Val<sup>108</sup> →Met；由 Val<sup>108</sup> 轉譯出來的蛋白對於熱比較穩定，是一種活性較高的 COMT<sup>H</sup>，如果 COMT 的第 108 個鹼基變成 Met 則轉譯出來的蛋白對於熱比較不穩定，為一種活性較低的 COMT<sup>L</sup>；當突變型為 met/met 之同質結合體時，會使 COMT 活性下降三到四倍。(2) 第二種變異為緘默突變(silent mutation)，包括 exon 3 的 codon 62 之 His(CAC →CAT)、exon 3 的 codon 71 之 Asn(AAC→AAT)、exon 4 的 codon 136 之 Leu(CTC→CTG)。但這些突變並沒有造成 COMT 活性的改變 (3) 第

三種變異為 C point deletion/insertion，有一個 C 插入位於 COMT 基因 exon 6 終止密碼(TGA)下游 12 bp 遠的 DNA 序列中。

## 1、COMT 與性犯罪

Catecholamine 已被證實和攻擊性、暴力行為有關 [5,6]，而 catecholamine 的活性是受 COMT 所調控，因此，COMT 可能參與影響攻擊性、暴力行為之因素。Lotta 等學者 [6]於 1995 年發現 exon 4 codon 158 met/met 同質結合體時，會使 COMT 活性下降三到四倍，其結果可能與暴力與反社會人格之行為有關，因此本實驗一選擇該處變異基因作為 COMT 與性犯罪的關聯性研究。

本研究計劃之目標是要探討監所性強暴犯之性暴力行為與 MAOA 與 COMT 基因是否真的有關，文獻上，雖然曾經報導了 MAO 酵素與性賀爾蒙的調控有關，但以“人”為主的性暴力行為與 MAO 或 COMT 基因的關聯性研究(association study)，目前尚未看到。目前已知的是一個荷蘭暴力家族的案例報導以及動物模式的實驗，其研究結果都看到了 MAOA 基因異常所引發的性暴力行為的現象。暴力行為的調節是由生物性、心理性、社會性等多重因子交互作用的結果，本計劃是站在基因階層的角度來探討其關聯性，因為 MAOA、COMT 基因產生突變或調控異常，均會導致神經傳導物質的累積與持續的訊號傳遞，致使產生所謂的暴力行為；而到目前為止，MAOA、COMT 基因



究竟是否直接涉及性衝動行爲的發生，其基因調控方式又是如何，至今均尚未明確。因此，現階段的重點是要研究監所罪犯的性暴力行爲與 MAOA、COMT 基因的相關性。找出某些特定基因確係與性強暴行爲有關之後，將來可再進一步解析該基因調控方式，並瞭解其基因表現異常之情形。

## 五、研究方法

所採用的方法爲性暴力行爲與 MAOA、COMT 基因的對等基因關聯性分析(allelic association analysis)：關聯性分析已廣泛地應用於調查眾多的 candidate 基因中的個別基因是否涉及某種 complex traits 的疾病(或非孟德爾遺傳模式的疾病)或某種異常行爲形成的原因，例如精神性疾病類型的 bipolar affective disorder、schizophrenia 等。選用相同 markers 分析該兩組檢體是否有某個特別的 marker allele 與 candidate 基因上的特定序列位置具有連鎖不平衡(linkage disequilibrium)的現象，亦即是否有 marker allele 與 candidate 基因位置具有緊密連鎖關係。

### (一)檢體來源

我們分別取得了法務部及台北監獄公文行政許可後，由聘請醫護人員執行監所性罪犯肘靜脈血液檢體抽血採樣作業。分析的檢體分成性罪犯對照組(case group，爲性強暴犯)與控制組(control group，爲本校

學生)兩組。對於性罪犯群與控制群兩組 DNA 檢體均以編碼方式登記，該基本資料登記簿則由本計劃主持人密存保管。

1、case samples：監所性強暴犯血液檢體之蒐集係設計同意書書面格式，並經當面解說分析目的及相關事項後，由本計畫之醫護人員對於自願捐血者(簽署同意書後)，採集肘靜脈血液 6 CC，總共蒐集了 264 個檢體。

2、control samples：亦採取同上方式，對於本校學生進行血液樣本採集，總共蒐集了 236 個檢體。

## (二)檢體處理

### 1、DNA 萃取：

採用 QIAamp DNA Midi kit (QIAGEN Inc. USA)來萃取 DNA。其方法步驟簡述如下：將血液解凍後，抽取 2 ml 的血液放到 15ml 的離心管內，再加入 200ul protease 與 2.4 ml AL buffer，搖晃均勻後置於水浴 70°C 10 分鐘。之後再加入 96—100%的酒精，搖晃均勻，再將此混勻的溶液加到 QIAamp Midi column 中，離心 3000rpm 3 分鐘。將離心出來的溶液倒掉，加入 2 ml AW1 buffer 於 column 中，離心 5000rpm 1 分鐘後加入 2ml AW2 buffer，離心 5000rpm 15 分鐘。將 QIAamp Midi column 取出，轉置於新的 15 ml 的離心管中，加入 300 ul AE buffer 溶釋出 DNA，再離心 5000rpm 5 分鐘。為得到較高的 DNA 濃度，可將 buffer 加回 column 中，

再次離心 5000rpm 5 分鐘，即完成 DNA 的萃取工作。

## 2、DNA 定量

利用 UV/Visible 分光光譜儀測定核酸對 UV 波長 260 nm 及 280nm 的吸光值；OD260/OD280 比值均維持在 1.8-2.0 之間。

## (三)PCR 複製

### 1、 分析的 Markers：

- (1) 根據 Sabol et al[13]，在 MAOA promoter 距 ATG 約 1.2kb 處有一個 upstream element 的重覆序列是有多型性的變化，每一個 repeat 總長為 30 bp 且由 5 個中心序列(core sequence)所組成，該中心序列為 ACC(A/G/C)G(C/T)
- (2) 根據 Grossman et al [5] 與 Lotta et al [6]位於 COMT 基因 exon 4 第 1947 個鹼基對之序列突變位置。由 G 突變為 A 時，可被 restriction enzyme NlaIII 所切割。

### 2、 PCR 反應與分析：

- (1) MAOA：

Primers:

MAOP-F：5'-GAGAAGGGCTGCGGGAAGCGAAA-3'

MAOP-R：5'-GTAGGAGGTGTCGTCCAAGCTGG-3'

PCR condition :

DNA (ng)	100ng
PCR buffer(10X)	2.5ul
Primer (10pmol/ul)	1ul
dNTPs (2.5mM)	1ul
Taq polymerase (2.5unit/ul)	1ul
ddH2O	q.s.
<hr/>	
total	25ul

PCR Program :

步驟	溫度(°C)	時間(分鐘)	循環數
stage 1	94	5	1
<hr/>			
stage2	94	1	32
step 1	64	1	
step 2	72	2	
<hr/>			
stage 3	72	7	1

PCR 長度 : 2 repeats (280bp), 3 repeats (310bp), 4 repeats (340bp),

5 repeats (370bp)

(2) COMT :

Primers:

COMT-F : 5'-TCACCATCGAGATCAACCCC-3'

COMT-R : 5'-ACAACGGGTCAGGCATGCA-3'

PCR condition :

DNA (ng)	100ng
PCR buffer(10X)	2.5ul
Primer (10pmol/ul)	1ul
dNTPs (2.5mM)	1ul
Taq polymerase (2.5unit/ul)	1ul
ddH2O	q.s.
<hr/>	
total	25ul

PCR Program :

步驟	溫度(°C)	時間(分鐘)	循環數
stage 1	94	5	1
<hr/>			
step 1	94	1	
stage2 step 2	55	1	32
step 3	72	1.5	
<hr/>			
stage 3	72	7	1

PCR 長度 : 96bp

NlaIII 切割 : 65bp/31bp

(四)關聯性分析：計算方法是由卡方統計分析對照組與控制組的基因型分布與 alleles 的頻率數目，計算 p value 是否達到統計上的顯著水準，藉此可決定出性暴力行為是否與 MAOA、COMT 基因有關聯性。

(五) DNA 電泳分析：以一倍 TBE buffer 泡製 3% agarose gel, 於迷你型水平電泳槽 100 volts 分離 PCR 產物，並以 ethidium bromide 染色。

## 六、研究結果與討論

### (一)MAOA

控制組(警大學生)與對照組(強暴犯)之 MAOA repeats units 的基因型與對偶基因型的分布如表一。利用卡方分配分析比較了 MAOA 基因型及對偶基因在控制組與對照組中的頻率。由基因型數據計算結果( $X^2 = 4.03$ , degree of freedom = 2,  $P = 0.133$ ), 其  $P$  值大於 0.05, 顯示並無統計上的顯著差異。而由對偶基因數據計算結果( $X^2 = 1.437$ , degree of freedom = 1,  $P = 0.231$ ), 其  $P$  值亦大於 0.05, 顯示並未具有統計上的顯著差異。亦即 MAOA 基因型與對偶基因型之頻率分布情形在控制組與對照組兩群是頗為均質的, 而 MAOA 上游的 repeat elements 不僅只是一個關聯性研究上之標子(marker), 該 repeat elements 本身亦扮演著 MAOA 基因表現上之調控角色。因此, 此一未具有統計上的顯著差異的結果, 蘊含著單就 MAOA 基因而言, 並未扮演著誘發, 或促使性犯罪發生之因子。另一方面, 根據 Sabol et al [13]對於 MAOA repeat elements 頻率分布之研究結果與我們的結果相符, 即 repeat 3 與 repeat 4 兩種對偶基因型最多。再者, Sabol et al 之研究顯示 repeat 3 與 4 是對於 MAOA 基因具有較佳的正調控效果。因此, 理論上, 就一般的人口族群來講, 大部分人的 MAOA 基因的表現與調控應是

正常的，於此前提下，這兩個 alleles 在此一族群的頻率分布上應是 wild-type，故 repeat 3 與 4 的頻率分布最高之這樣結果應屬正常。

表一、控制組與對照組之 MAOA 基因型與對偶基因型的分布

	控制組	對照組
genotype R3/R3	54	53
genotype R3/R4	22	12
genotype R4/R4	5	4
R3 allele	130	118
R4 allele	32	20

1、Chi-square test for homogeneity in genotype frequencies

$$\chi^2 = 4.03, \text{ degree of freedom} = 2$$

$$P = 0.133$$

2、Chi-square test for homogeneity in allele frequencies

$$\chi^2 = 1.437, \text{ degree of freedom} = 1$$

$$P = 0.231$$

## (二) COMT

表二列述控制組(警大學生)與對照組(強暴犯)之 COMT RFLP 的基因型與對偶基因型的分布。COMT 基因之 H (high)與 L(low)對偶基因型分別表示該基因上的第 1947 個鹼基由 G 變成 A(即 Val<sup>108</sup>變成 Met)，亦即由熱穩

定、活性高的 COMT<sup>H</sup> 變成活性低的 COMT<sup>L</sup> 時，所譯成的蛋白質對熱也變得不穩定；COMT 活性下降可能導致體內代謝 dopamine 的功能降低。然而本實驗結果在控制組與對照組的 COMT 基因型與對偶基因型之分布上均未見有統計上的顯著差異水準(p 值分別為 0.61 與 0.36, 均大於 0.05)。此一結果顯示性犯罪行為的發生與 COMT 的第 1947 個鹼基由 G 變成 A(即 Val<sup>108</sup> 變成 Met)的這一個 marker 無關；然而並不表示性犯罪行為的發生與該基因無關，亦即在其他位置之 markers 可能存有統計上的顯著差異。

表二、控制組與對照組之 COMT 基因型與對偶基因型的分布

	控制組	對照組
genotype H/H	156	157
genotype H/L	50	52
genotype L/L	13	19
H allele	362	366
L allele	76	90

1、Chi-square test for homogeneity in genotype frequencies

$P=0.61$

2、Chi-square test for homogeneity in allele frequencies

$P=0.36$



## 七、計畫成果自評

本實驗所分析的兩個基因雖然均未發現在控制組與對照組存有明顯差異，此一結果並非代表基因與行為無關。相反地，應在調查其他更多的基因，而後針對有達到顯著差異的基因群提出有意義、合理的基因調控假說。

## 八、參考文獻

- [1] Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. (1993) A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 50: 975-90
- [2] Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. (1994) The genetic basis of complex human behaviors. *Science*, 264: 1733-9.
- [3] Brunner HG, Nelen MR, Breakefield XO, et al., (1993) Abnormal behavior associated with a point mutation in the structure gene for monoamine oxidase A. *Science* 262: 578-580
- [4] Cases O, Seif I, Grimsby J, et al., (1995) Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* 268: 1763-1766
- [5] Grossman MH, Littrell JB, Weinstein R, et al., (1992) Identification of the possible molecular basis for inherited differences in human catechol-O-methyltransferase. *Soc. Neurosci.* 18, 70.
- [6] Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, et al., (1995) Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 34, 4202-10
- [7] Bach AW, LanNC, Johnson DL, Abell CW, et al., (1988) cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. *PCNA*, 85: 4934-8.
- [8] Brunner HG, Nelen MR, Zandvoort P van, et al., (1993) X-linked borderline mental retardation with prominent behavioral disturbance: phenotype, genetic localization and evidence for disturbed monoamine metabolism. *Am. J. Hum. Genet.* 52: 1032-1039
- [9] Fernandez-Ruiz JJ, et al (1988) Effects of estrogens and progesterone on the catecholaminergic activity of adrenal medulla in female rats. *Life Sci.* 42: 1019-1028

- [10] Luine VN, et al (1983) Gonadal hormone regulation of MAO and other enzymes in hypothalamic areas. *Neuroendocrinology*. 36: 235-241
- [11] Luine VN, et al (1975) Effect of gonadal steroids on activities of monoamine oxidase and choline acetylase in rat brain. *Brain Res*. 86: 293-30
- [12] Vaccari A, et al (1981) Gonadal influences on the sexual differentiation of monoamine oxidase type A and B activities in rat brain. *J. Neurochem*. 37: 640-648
- [13] Sabol S, Hu S, and Hamer D (1998) A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum. Genet*. 103: 273-279

九、 附圖表

表一、 控制組與對照組之 MAOA 基因型與對偶基因型的分布

	控制組	對照組
genotype R3/R3	54	53
genotype R3/R4	22	12
genotype R4/R4	5	4
R3 allele	130	118
R4 allele	32	20

1、 Chi-square test for homogeneity in genotype frequencies

$$X^2 = 4.03, \text{ degree of freedom} = 2$$

$$P = 0.133$$

2、 Chi-square test for homogeneity in allele frequencies

$$X^2 = 1.437, \text{ degree of freedom} = 1$$

$$P = 0.231$$

表二、 控制組與對照組之 COMT 基因型與對偶基因型的分布

	控制組	對照組
genotype H/H	156	157
genotype H/L	50	52
genotype L/L	13	19
H allele	362	366
L allele	76	90

1、 Chi-square test for homogeneity in genotype frequencies

$$P = 0.61$$

2、 Chi-square test for homogeneity in allele frequencies

$$P = 0.36$$

(附件)

## 學術研究抽血採樣同意書

這是國立中央警察大學執行法務部法醫研究所的學術研究案，研究名稱爲：性暴力行爲與單氨氧化酶基因之研究(計劃編號：IFM89-B007)，本計劃並且已經獲得法務部之抽血採樣許可(公文文號：法 88 矯字第 029125 號)。

我們想研究性強暴犯的衝動行爲是否和基因調控上的問題有關，爲進一步的研究這個可能性，敬請各位收容人慷慨捐血 10 cc，幫助這個研究計劃能夠順利進行。謝謝！

抽血採樣是由專業醫護人員執行，而且微量抽血並不會造成身體上的傷害；此外，有關您的資料將來會以流水號碼重新編號，只有本研究的主持人可以檢閱，保證不會對外公開，或提供他人查閱。敬請安心！

雖然本研究的結果對於您目前的狀況並無直接的裨益；但將來您若需要知道本研究的結果，可以直接洽詢本計劃主持人，再次謝謝您的幫助！敬祝 健康愉快！

簽名：\_\_\_\_\_

編號：\_\_\_\_\_

※ 若將來您需要洽詢這個研究的結果，您可以摺撕留存下述通訊地址、電話。

.....  
計劃主持人：中央警察大學刑事系副教授白崇彥先生

地址：桃園縣龜山鄉大崗村樹人路 56 號

電話：(03)3281990