주의력결핍 과잉운동장애에서 도파민 수송체 유전자 다형성

신 동 원*†

Dopamine Transporter Gene Polymorphism in ADHD

Dongwon Shin, M.D., Ph.D.*†

ABSTRACT

Patients with attention deficit hyperactivity disorder(ADHD) have symptoms of inattention, hyperactivity, impulsivity. Symptoms of ADHD are responsive to medications such as methylphenidate, dextroamphetamine, pemoline, and bupropion. The functional change of the dopamine transporter is related to the therapeutic effect of these drugs. This can be one reason for the dopamine transporter to be emphasized in the research field of ADHD.

ADHD has a genetic tendency. Since dopamine transporter gene(DAT1) knock out mice were reported to be several times more active than normal mice in a novel situation, lights has been shed on DAT1 as a candidate gene for ADHD. Though there have been several studies which reported an association between DAT1 and ADHD, the association between DAT1 and ADHD is not conclusive.

Since Vandenbergh reported the DAT1 polymorphism with variable number of tandem repeats(VNTR), and the racial differences in allelic frequencies of the DAT1, wide ethnic variation in the distribution of the DAT1 polymorphism had been confirmed. Wide ethnic variation in the distribution of the DAT1 suggested that there might be ethnic difference in the association between DAT1 and ADHD. Before applying previous findings to Koreans, verification might be needed for Korean patients with ADHD.

KEY WORDS : Dopamine transporter gene · Polymorphisms · Attention deficit hyperactivity disorder.

서 론

주의력결핍 과잉운동장애는 주의력결핍, 과행동, 충동성 등의 증상을 보이고 학습, 사회성, 정서적인 면에 있어 다양한 문제를 동반하는 상태이다. 1937년에 Charles Bradley는 평소에 과활동을 보이던 아동이 암페타민을 복용한 경우 과행동이 호전되는 것을 처음으로 관찰하였다. 이후 주의력결핍 과잉운동장애의 치료제로 사용되는 약물들인 methylphenidate, dextroamphetamine, pemoline, bupropion 등과 같은 치료제들이 도파민 수송체의 기능을 변화시키고 이것이 치료효과와 관계가 있음이 밝혀졌다.[1-6] 또한 도파민은 운동을 조절하

*성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실
Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea
†교신저자 : 신동원, 110 - 102 서울 종로구 평동 108
전화) (02) 2001 - 2213, 전송) (02) 2001 - 2211
E - mail) ntour@unitel.co.kr

고 주의력에 관여하는 신경전달물질로 알려졌으므로 주의력결핍 과잉운동장애 연구에 있어 도파민 수송체에 대한 꾸준한 연구가 이루어져 왔다.[7)]

가족력 연구와 쌍생아, 입양아 연구 등의 결과는 주의력결핍 과잉운동장애가 유전적인 성향이 있음을 보여준다.[8-16)] 도파민 수송체 유전자는 주의력결핍 과잉운동장애에 있어 가장 활발한 연구가 이루어진 유전자 중의 하나이다. 저자는 도파민 수송체의 기능과 유전자의 구조 및 유전적인 다형성, 이러한 다형성이 주의력결핍 과잉운동장애와 어떠한 연관이 있는지 현재까지 이루어진 연구 내용들을 정리하고 향후 주의력결핍 과잉운동장애에서 도파민 수송체와 연관된 연구의 방향을 짚어보고자 한다.

본 론

1. 주의력결핍 과잉운동장애에서 도파민 수송체의 기능

1) 도파민 수송체 제거쥐

Giros 등[17)]은 상동적인 유전적 재결합을 통하여 도파민 수송체 유전자를 불활성화하여 도파민 수송체가 없는 도파민 수송체 제거쥐(DAT knock out mice)를 개발하였다. 이 쥐들은 새로운 환경에 접했을 경우, 정상쥐에 비해 12배의 과활동을 보이며 4시간 이상 관찰하여도 지속적인 과활동 상태를 유지한다. 또한 이 쥐들을 8개의 arm이 부착된 방사상 미로 검사를 시행한 결과 학습능력에도 결함이 있음이 확인되었다. 정상적으로 도파민 신경세포에서 형성되어 분비된 도파민은 도파민 수송체에 의해 세포내로 재흡수된다. 그러나 도파민 수송체 제거쥐에서는 도파민 수송체가 없으므로 신경세포의 연접부에 도파민 농도가 증가하게 된다. 도파민 수송체 제거쥐의 과활동 및 이러한 특성들은 신경세포 연접부의 도파민 농도 증가와 관련이 있을 것으로 설명되었다.[17-20)] 정상적인 쥐에 주의력결핍 과잉운동장애의 치료제로 사용되는 methylphenidate를 투여할 경우 활동량이 늘어나는 것에 반해 도파민 수송체 제거쥐에게 투여한 경우 활동이 유의하게 줄어드는 것이 관찰되었다. 그러나 약물을 투여하여 과활동이 줄어든 후에도 세포외의 도파민 수준은 변화가 없는 것으로 밝혀져 세포외의 세로토닌의 농도증가가 치료적 효과와 연관이 있는 것으로 추정된다. 따라서 약물이 과활동을 줄이는 기전은 도파민의 농도가 아니라 세로토닌의 농도와 연관이 있음으로 이해되고 있다. 즉, 세로토닌의 농도를 높여서 이미 높아져 있는 도파민과의 균형을 유지하도록 해서 과활동을 줄인다는 해석이다.[21)] 그러나 인간에 있어 주의력결핍 과잉운동장애 아동에게 세포외의 세로토닌 농도를 높이는 SSRI 계통의 약물은 methylphenidate와 같은 치료적인 효과가 없다. 또한 인간에서 도파민 수송체가 완전히 비활성화된 경우는 찾아보기 어렵다. 따라서 도파민 수송체 제거쥐를 통해 정리된 도파민 과활성설을 인간에게 그대로 적용하기에는 무리가 있는 것으로 보인다.

2) 도파민 수송체의 과활성

주의력결핍 과잉운동장애 환자에서 선조체의 단일양성자방출 전산화단층촬영(Single photon emission tomography, SPECT) 검사 결과, 정상인에 비해 도파민 수송체의 밀도가 증가되어 있다고 보고되었다.[22)] 또한 〔^{99m}Tc〕 TRODAT-1의 도파민 수송체의 결합이 정상인에 비해 증가하였다가 치료제인 methylphenidate

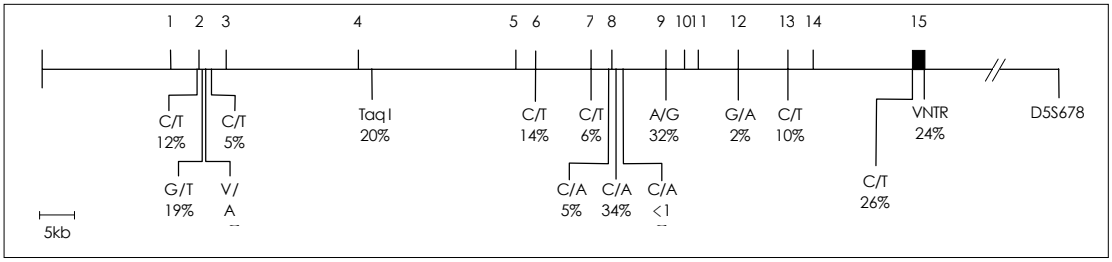

Fig. 1. Map of the relative position of the 15 DAT exons. Below the line are the single nucleotide polymorphisms found by direct sequencing and by single-strand conformational polymorphisms(SSCPs). The two polymorphisms changing codons are shown by single letter code for the amino acids(V/A under exon 2 and A/V under exon 8). The frequency of the less common allele(the second in each pair) is included. The TaqI polymorphism in intron 4, the VNTR in exon 15, and the anonymous marker D5S678 are also shown(Vandenbergh et al. 2000).

를 투여한 후에는 감소한다는 연구 결과들은 주의력결핍 과잉운동장애에서 도파민 수송체의 과활동성이 연관이 있음을 시사한다.[23)24)] 이러한 결과들은 도파민 제거쥐로 주의력결핍 과잉운동장애를 설명하였던 도파민 과활성설에 대해 상이한 소견들이다.[25)] 그러나 van Dyck 등[26)]은 〔^{123}I〕 β-CIT를 이용한 SPECT 소견에서 주의력결핍 과잉운동장애의 선조체의 도파민 수송체의 활동성이 정상인에 비해 증가나 감소가 없다고 발표하여 향후 이에 대한 연구 결과들이 주목된다.

2. 도파민 수송체 유전자의 구조 및 다형성

도파민 수송체 유전자는 염색체 5p15.3에 위치하며 15개의 exon으로 구성되어 있고 총 59747 bp에 해당하는 염기서열이 밝혀졌다. Variant는 PCR 산물의 직접적인 염기서열 확인이나 SSCP에 의해 확인되었다. 그림 1에는 도파민 수송체 유전자의 15개 exon에 대한 지도 및 변이의 종류 및 분포에 대해 표시되어 있다. Exon 13은 transmembrane domain 11 일부와 transmembrane domain 12의 모든 부분에 대한 암호가 존재한다. Exon 14는 71개의 염기로 이루어져 있으며 exon 중 가장 작다. exon 15는 도파민 수송체 유전자의 마지막 7개의 아미노산과 3′ 방향의 번역되지 않는 1946개의 염기에 대한 정보가 들어 있어 다른 exon 모두를 합한 것만큼 크다. Exon을 모두 더하면 Nothern analysis에서 확인되는 도파민 수송체 유전자 mRNA의 크기인 4kb와 같다.[27)] Exon 15에 있는 3′ 방향의 번역되지 않는 부분에는 40개의 염기쌍이 반복되는 VNTR(variable number of tandem repeats)이 존재하며 이것이 주의력결핍 과잉운동장애의 도파민 수송체 연관성 연구에 가장 흔히 이용되어 온 유전 표시자이다. 일반적으로 10 반복형이 가장 흔하게 존재하지만 Vandenbergh 등[28)]은 도파민 수송체 유전자에서 40개의 염기쌍이 반복되는 빈도에 따라 여러 개의 대립형질이 발현된다고 보고하면서 대립형질 빈도는 백인과 흑인사이에 유의하게 차이가 있어서 민족에 따른 변이가 있다고 하였다. Mitchelle 등[29)]은 세계의 여러 민족을 대상으로 도파민 수송체 유전자 대립형질의 분포를 조사한 결과, 대립형질 10형(480 염기쌍)의 경우, 그리스인의 52%에서 발견되는 것에 비해 남아메리카인의 경우 100%에서 발견되어 분포에 있어 민족간에 차이가 많다고 발표하였다. 또한 다른 연구자들은 일본인, 몽고인등 아시아인을 대상으로 도파민 수송체 유전자의 분포를 조사한 결과 대립형질 10형(480 염기쌍)의 빈도가 90% 이상임을 확인하였다.[30)31)] 따라서 도파민 수송체 유전자의 연관성 연구에 있어 연구 대상군과 대조군의 민족적 배경의 차이가 stratification bias로 나타날 수 있다.

3. VNTR 다형성에 따른 기능의 변화

3′ 방향의 VNTR 다형성 부분은 단백질로 번역되지 않는 부분이고 도파민 수송체 단백질의 서열에 돌연변이를 일으키지 않는다.[32)] 그러나 VNTR이 mRNA의 위치, 전사의 안정성, 단백질 합성 조절에는 영향을 미칠 수 있다. 또한 질병과 VNTR 다형성이 연관이 있다는 연구 결과들은 VNTR 부위에 근접해 있는 곳에 질병에 주요한 영향을 미치는 유전자가 존재하여 VNTR이 질병과 연관된 유전자를 추적하는데 이용될 수 있음을 의미한다. VNTR이 도파민 전달체계의 조절이상으로 인한 임상적인 표현형과 연관됨을 시사하는 연구 결과들이 있다. 네 개의 연구에서 VNTR 10 반복형과 주의력결핍 과잉운동장애 사이에 연관성이 있음이 보고되었다.[33-36)] Gelernter 등[37)]은 9 반복형과 코카인 중독 환자에서 코카인에 의한 편집증의 유발이 연관이 있다고 하였다. 9 반복형과 알콜 금단의 심한 정도와 연관이 있다거나,[38)39)] 9 반복형을 가진 사람은 흡연가가 될 가능성이 적다는 보고가 있다.[40)41)] 그러나 다른 한편으로 VNTR 다형성은 polysubstance abuse,[42)] 코카인 중독증,[37)] 망상장애[43)] 정신분열증,[44)45)] 뚜렛 증후군,[32)46)] 주정중독증[14)32)]과 연관이 없다는 보고들도 있다.

단일양성자방출 전산화단층촬영과 방사능추적자 〔^{123}I〕 methyl 3β-(4-iodophenyl) tropane-2β-carboxylate(〔^{123}I) β-CIT)를 통해 VNTR 다형성에 따른 도파민 수송체 유전자의 생체유용성을 측정할 수 있다.[47)48)] Heinz 등[49)]은 14명의 금주중인 주정중독 환자와 11명의 정상인을 대상으로 조사한 결과 9-10 반복형을 가진 사람은 10-10 반복형을 가진 사람에 비해 putamen의 〔^{123}I〕 β-CIT binding이 22% 감소해 있음을 보고하였다. 그러나 Jacobsen 등[50)]은 14명의 해독을 거친 코카인 남용자와 30명의 정상인을 대상으로 조사한 결과 9-9 반복형을 가진 사람은 10-10 반복형을 가진 사람보다 〔^{123}I〕 β-CIT 결합이 13.4% 증가되어 있다고 하였다. 같은 방사능추적자를 사용하여 서로 상반된 결과가 보고되어 10반복형과 9 반복형의 생체 유효성

이 어느 것이 더 우세한지에 대해서는 향후 연구 결과들이 주목되고 있다.

코카인에 의한 정신증은 코카인이 시냅스의 도파민 농도를 증가시키는 것과 연관이 있다. 9 반복형을 지닌 코카인 중독자가 코카인으로 인한 편집증을 더 많이 보이는 현상은 이러한 반복형의 기능이 더 낮아서 시냅스의 도파민을 빨리 제거하지 못하기 때문으로 설명될 수 있다.[37)51)] 도파민 제거쥐는 주의력결핍 과잉운동장애에서 흔히 인용되는 동물 모델이다. 이 쥐는 도파민 수송체가 기능을 하지 못하고 시냅스의 도파민 농도가 증가해 있으며 이것이 주의력 결핍과 과행동을 설명하는 주요 기전이다. 이 기전에 따르면 주의력결핍 과잉운동장애에서도 기능이 저하된 도파민 수송체 대립형질이 병리기전에 연관이 있겠지만 실제 도파민 수송체 유전자 VNTR과 주의력결핍 과잉운동장애의 연관성 연구 결과들은 10 반복형의 연관성만 보고하고 있다. 10 반복형이 9 반복형보다 기능이 우세하고 10 반복형이 주의력결핍 과잉운동장애와 연관되어 있다는 연구 결과들은 도파민 수송체의 기능부전으로 주의력결핍 과잉운동장애를 설명하는 도파민 제거쥐 모델와 상충하는 점이 있어 주의력결핍 과잉운동장애의 도파민 체계가 과활동이냐 저활동이냐는 식의 단순한 기전이 아님을 시사한다.

4. 주의력결핍 과잉운동장애와 도파민 수송체의 연관성 연구

도파민 수송체 유전자와 주의력결핍 과잉운동장애의 연관성에 대한 연구 결과들은 상반된 결과를 보여주고 있다. 연관성이 있음을 보고한 연구들도 있는 반면에[33-36)52)53)] 연관성 확인에 실패한 연구 보고들도 있다.[15)53-56)] 이렇게 연구결과가 서로 일치하지 않는 이유는 확실하지 않다. Barr 등[52)]은 토론토 지역의 주의력결핍 과잉운동장애 환자 333명과 그들의 부모를 포함한 102가족의 도파민 수송체 유전자의 유전형을 분석한 결과 VNTR 다형성과 주의력결핍 과잉운동장애 사이에 연관성은 확인하지 못했다. 그러나 VNTR 다형성과 intron 9, exon 9를 포함한 haplotype과 주의력결핍 과잉운동장애와의 연관성을 확인한 결과 480 반복형의 VNTR, 2형의 intron 9, 2형의 exon 9로 구성된 haplotype이 연관이 있고 480 반복형의 VNTR과 다른 형의 intron 9, exon 9로 구성된 haplotype의 경우 연관이 없음을 확인하였다.[52)] 480 반복형과 다른 형의 intron 9, exon 9로 구성된 haplotype을 가진 인구가 대다수인 인종에서 주의력결핍 과잉운동장애와 VNTR 다형성 사이의 연관성을 연구한다면 연관성이 없거나 미약한 것으로 나타날 것이다. 즉 연구대상의 민족적 구성이 연구 결과에 영향을 미치고 이러한 점으로 인해 이전 연구들이 서로 다른 연구 결과를 보고하였을 수 있다.

5. 향후 연구의 방향

향후 연구의 방향을 설정하기 위해 현재까지 이루어진 연구들의 문제에 대한 정리가 선행되어야 할 것이다. 이는, 문제를 해결하기 위한 방안들이 향후 연구의 방향으로 귀결될 것이기 때문이다. 현재까지 도파민 수송체 유전자와 주의력결핍 과잉운동장애 사이에 연관성을 의심할만한 여러 가지 연구 결과들이 있으나 아직 결론을 내리지 못하는 가장 큰 이유는 같은 방법을 사용한 연구들 간에도 결과가 서로 일치하지 않기 때문이다. 이러한 이유로 주의력결핍 과잉운동장애에서 도파민 수송체 다형성을 연구하는데 몇 가지 문제점이 제기되어 왔다.

첫째, 주의력결핍 과잉운동장애의 표현형으로써의 일관성 여부이다. 산만함이나 번잡스러움 등은 거의 모든 아동에서 상황에 따라 관찰되는 현상이다. 이러한 현상에 대하여 주의력결핍 과잉운동장애라는 별도의 진단을 붙이기 위해서는 여러 가지 상황, 여러 명의 관찰자에 의한 세심한 진단적인 과정을 거쳐야 한다. 즉, 주의력결핍 과잉운동장애에 대한 표현형의 결정에 있어 신뢰도와 타당도가 높은 진단 도구의 개발이 필요하다. 또한 연구 결과들을 상호 비교하기 위해서는 연구자간의 진단적 일치도도 높일 필요가 있다. 주의력결핍 과잉운동장애 환자에서 지속 수행 검사 능력 등의 특정한 표현형만을 측정해 이를 도파민 수송체 유전자와 연관해 연구하는 등의 방법도 문제점에 대한 보완이 된다.

둘째, 주의력결핍 과잉운동장애의 유전적 다양성(genetic heterogeneity) 여부이다. 일부 연구자들은 주의력결핍 과잉운동장애에서 동반된 다른 정신과적 질환이 가계에 따라 서로 다름을 관찰하고 이러한 유전적 다양성이 결과에 상이한 영향을 미칠 수 있다고 문제를 제기한다. 이러한 문제는 주의력결핍 과잉운동장애 환자가 집중적으로 발생한 가계를 대상으로 분자 유전학적 연구를 시행함으로써 일부 보완이 가능할 것이다.

셋째, 현재까지 밝혀진 유전 표식자 외의 자리에 연관성이 있는 유전자가 있거나 여러 가지 유전 표식자의

조합이 주의력결핍 과잉운동장애와 연관이 있을 가능성이 있다. 따라서 도파민 수송체 유전자의 다양한 유전 표식자를 추적해 연관성 연구 및 연관분석이 이루어질 것으로 보인다.

결 론

주의력결핍 과잉운동장애와 도파민 수송체 유전자 사이의 연관성이 의심되지만 일치되지 않는 연구 결과들로 인해 아직 결론을 내리기 어렵다. 연구 결과들의 불일치를 야기하는 여러 가지 문제점에 대한 이해 및 이에 대한 해결 방안이 향후 연구의 과제가 될 것이다.

중심 단어 : 도파민 수송체 유전자 · 다형성 · 주의력결핍 과잉운동장애.

참고문헌

1. **Casat C, Pleasant D, Fleet J(1987)** : *A double-blind trial of bupropion in children with attention deficit disorder. Psychopharmacol Bull 23 : 120-122*
2. **Elia J, Borcherding BG, Rapoport JL, Keysor CS(1991)** : *Methylphenidate and dextroamphetamine treatments of hyperactivity : are there true nonresponders? Psychiatry Res 36 : 141-155*
3. **Greenhill LL(1992)** : *Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatr Clin North Am 15 : 1-27*
4. **Hechtman L(1994)** : *Genetic and neurobiological aspects of attention deficit hyperactive disorder : a review. J Psychiatry Neurosci 19 : 193-201*
5. **Rapport M, Denney C, DuPaul G, Gardner M(1994)** : *Attention deficit disorder and methylphenidate : normalization rates, clinical effectiveness and response prediction in 76 children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 33 : 882-893*
6. **Zametkin AJ, Rapoport JL(1987)** : *Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity : where have we come in 50 years? J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 26 : 676-686*
7. **Gainetdinov RR, Caron MG(2001)** : *Genetics of childhood disorder : XXIV. ADHD, Part 8 : hyperdopaminergic mice as an animal model of ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 40 : 380-382*
8. **Eaves LJ, Silberg JL, Meyer JM, Maes HH, Simonoff E, Pickles A, Rutter M, Neale MC, Reynolds CA, Erikson MT, Heath AC, Loeber R, Truett KR, Hewitt JK (1997)** : *Genetic and developmental psychopathology : 2. The main effects of genes and environment on behavioral problems in the Virginia twin study of adolescent development. J Child Psychol Psychiatry 38 : 965-980*
9. **Edelbrock C, Rende R, Plomin R, Thompson LA (1995)** : *A twin study of competence and problem behaviour in childhood and early adolescence. J Child Psychol Psychiatry 36 : 775-785*
10. **Gjone H, Stevenson J, Sundet JM(1996)** : *Genetic influence on parent-reported attention-related problems in a Norwegian general population twin sample. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 35 : 588-596*
11. **Goodman R, Stevenson J(1989)** : *A twin study of hyperactivity : II. The aetiological role of genes, family relationships and perinatal activity. J child Psychol Psychiatry 30 : 691-709*
12. **Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I (1997)** : *Attention-deficit hyperactivity disorder : a category or a continuum? genetic analysis of a large-scale twin study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 36 : 737-744*
13. **Stevenson J(1992)** : *Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. Behav Genet 22 : 337-344*
14. **Sherman DK, Iacono WG, McGue M(1997)** : *Attention-deficit hyperactivity disorder dimensions : a twin study of inattention and impulsivity-hyperactivity. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 36 : 745-753*
15. **Swanson J, Posner M, Fusella J, Wasdell M, Sommer T, Fan J(2001)** : *Genes and attention deficit hyperactivity disorder. Curr Psychiatry Rep 3 : 92-100*
16. **Thapar A, Hervas A, McGuffin P(1995)** : *Childhood hyperactivity scores are highly heritable and show sibling competition effects : twin study evidence. Behav Genet 5 : 537-544*
17. **Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG (1996)** : *Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. Nature 379 : 606-612*
18. **Gainetdinov RR, Jones SR, Caron MG(1999)** : *Functional hyperdopaminergia in dopamine transporter knock-out mice. Biol Psychiatry 46 : 303-311*
19. **Jones SR, Gainetdinov RR, Jaber M, Giros B, Wightman RM, Caron MG(1998)** : *Profound neuronal plasticity in response to inactivation of the dopamine transporter. Proc Natl Acad Sci 95 : 4029-4034*
20. **Spielewoy C, Roubert C, Hamon M, Nosten-Bertrand M, Betaneur C, Giros B(2000)** : *Behavioural disturbances associated with hyperdopaminergia in dopamine-transporter knockout mice. Behav Pharmacol 11 : 279-290*
21. **Marx J(1999)** : *How stimulant drugs may calm hyperactivity. Science 283 : 306*
22. **Dougherty DD, Bonab AA, Spencer TJ, Rauch SL, MAdras BK, Fischman AJ(1999)** : *Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder. Lancet 354 : 2132-2133*
23. **Dresel S, Krause J, Krause K-H, LaFougere C, Brink-**

baumer K, Kung HF, Hahn K, Tatsch K(2000) : *Attention deficit hyperactivity disorder : binding of [^{99m}Tc] TRODAT-1 to the dopamine transporter before and after methylphenidate treatment. Eur J Nucl Med 27 : 1519-1524*

24. Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K (2000) : *Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder : effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. Neurosci Lett 285 : 107-110*
25. Madras BK, Miller GM, Fischman AJ(2002) : *The dopamine transporter : relevance to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Behav Brain Res 10 : 130 : 57-63*
26. van Dyck CH, Quinlan DM, Cretella LM, Staley JK, Malison RT, Balewin RM, Seibyl JP, Innis RB (2002) : *Unaltered dopamine transporter availability in adult attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 2002 159 (2) : 309-312*
27. Donovan DM, Vandenbergh DJ, Perry MP, Bird GS, Ingersoll R, Nanthakumar E, Uhl G(1995) : *Human and mouse dopamine transporter genes : conservation of 5'-flanking sequence elements and gene structures. Am J Med Genet 3 : 327-335*
28. Vandenbergh DJ, Persico AM, Uhl GR(1992) : *A human dopamine transporter cDNA predicts reduced glycosylation, displays a novel repetitive element and provides racially-dimorphic TaqI RFLPs. Mol Brain Res 15 : 161-166*
29. Mitchelle RJ, Howlett S, Earl L, White NG, McComb J, Schanfield MS, Briceno I, Papiha SS, Osipova L, Livshits G, Leonard WR, Crawford MH(2000) : *Distribution of the 3' VNTR polymorphisom in the human dopamine transporter gene in world populations. Hum Biol 72 : 295-304*
30. Nakatome M, Honda K, Islam MN, Terada M, Yamazaki M, Kuroki H, Ogura Y, Bai H, Wakasugi C(1995) : *Amplification of DAT1 (human dopamine transporter gene) 3' variable region in the Japanese population. Hum Hered 45 : 262-265*
31. Nakatome M, Honda K, Tun Z, Kato Y, Harihara S, Omoto K, Misawa S, Gerelsaikhan T, Nyamkhishig S, Dashnyam B, Batsuuri J, Wakasugi C(1996) : *Genetic polymorphism of the 3' VNTR region of the human dopaminergic function gene DAT1 (human dopamine transporter gene) in the Mongolian population. Hum Biol 68 : 509-515*
32. Vandednbergh DJ, Thompson MD, Cook EH, Bendahhou E, Nguyen T, Krasowsk MD, Zarrabian D, Comings D, Sellers EM, Tyndale RF, George SR, O'Dowd BF, Uhl GR(2000) : *Human dopamine transporter gene : coding region conservation among normal, Tourette's disorder, alcohol dependence and attention-deficit hyperactivity disorder populations. Mol psychiatry 5 : 283-292*
33. Cook EH, Stein MA, KrasowskiMD, Cox NJ, Deborah MO, Kieffer JE, Leventhal BL(1995) : *Association of attention-deficit disorder and dopamine transporter gene. Am J Hum Genet 56 : 993-998*
34. Daly G, Hawi Z, Fitzgeral M, Gill M(1999) : *Mapping susceptibility loci in attention deficit hyperactivity disorder : preferential transmission of parental alleles at DAT1, DBH and DRD5 to affected children. Mol Psychiatry 4 : 192-196*
35. Gill M, Daly G, Heron S, Hawi Z, Fitgerald M(1997) : *Confirmation of association between attention deficit hyperactivity disorder and a dopamine transporter polymorphism. Mol Psychiatry 2 : 311-313*
36. Waldman ID, Rowe DC, Abramowitx A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, Cleveland HH, Sanders ML, Gard JM, Stever C(1998) : *Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children : heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. Am J Hum Genet 63 : 1767-1776*
37. Gelernter J, Kranzler HR, Satel S, Rao PA(1994) : *Genetic association between dopamine transporter alleles and cocaine-induced paranoia. Neuropsychopharmacology 11 : 195-200*
38. Sander T, Harms H, Podschus J, Finckh U, Nickel B, Rolfs A, Rommelspacher H, Schmidt LG(1997) : *Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism in alcohol dependence with withdrawal seizures of delirium. Biol Psychiatry 41 : 299-304*
39. Schmidt LG, Harms H, Kuhn S, Rommelspacher H, Sander T(1998) : *Modification of alcohol withdrawal by the A9 allele of the dopamine transporter gene. Am J Psychiatry 155 : 474-478*
40. Lerman C, Caporaso NE, Audrain J, Main D, Bowman ED, Lockshin B, Boyd NR, Shields PG(1999) : *Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. Health Psychol 18 : 14-20*
41. Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, Gunzerath L, Brody CL, Hu S, Sirota LA, Marcus SE, Greenberg BD, Lucas FRt, Benjamin J, Murphy DL, Hamer DH(1999) : *A genetic association for cigarette smoking behavior. Health Psychol 18 : 7-13*
42. Persico AM, Vandenbergh DJ, Smith SS, Uhl GR (1993) : *Dopamine transporter gene polymorphisms are not associated with substance abuse. Biol Psychiatry 34 : 265-267*
43. Persico AM, Catalano M(1998) : *Lack of association between dopamine transporter gene polymorphisms and delusional disorder. Am J Med Genet 81 : 163-165*
44. Byerley W, Coon H, Hoff M, Holik J, Waldo M, Freedman R, Caron MG, Giros B(1993) : *Human dopamine transporter gene not linked to schizophrenia in multigenerational pedigrees. Hum Hered 43 (5) : 319-322*
45. Persico AM, Wang ZW, Black DW, Andreasen NC,

Uhl GR, Crowe RR(1995) : *Exclusion of close linkage of the dopamine transporter gene with schizophrenia spectrum disorders. Am J Psychiatry 152 : 134-136*

46. Gelernter J, Uhl G, Kruger S, Pauls DL, Kurlan R, Pakstis AJ, Kidd KK, Vandenbergh D(1995) : *The dopamine transporter protein gene (SCL6A3) : primary linkage mapping, and linkage studies in Tourette's syndrome. Genomics 30 : 459-463*
47. Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE, Laruelle M, Abi-Dargham A, Wallace E, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Zoghbi S, Wang S, Gao Y, Neumeyer JL, Charney DS, Hoffer PB, Marek KL(1993) : *Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal transporters in Parkinson's disease. Proc Natl Acad Sci 90 : 11965-11969*
48. Laruelle M, Baldwin RM, Malison RT, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Al-Tikriti M, Sybirska EH, Zimmerman RC, Wisnieski G, Neumeyer JL, Milius RA, Wang RA, Smith EO, Roth RH, Charney D, Hoffer PB, Innis RB(1993) : *SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [^{123}I] β-CIT : pharmacological characterization of brain uptake in nonhuman primates. Synapse 13 : 295-309*
49. Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG, Lee KS, Linnoila M, Weinberger DR (2000) : *Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. Neuropsychopharmacology 22 : 133-139*
50. Jacobsen LK, Staley JK, Zoghbi SS, Seibyl JP, Kosten TR, Innis RB, Gelernter J(2000) : *Prediction of dopamine transporter binding availability by genotype : a preliminary report. Am J Psychiatry 157 : 1700-1703*
51. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, Gil R, D'Souza CD, Erdos J, McCance E, Rosenblatt W, Fingado C, Zoghbi SS, Baldwin RM, Seibyl JP, Krystal JH, Charney DS, Innis RB(1996) : *Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects. Proc Natl Acad Sci USA 20 : 93 (17) : 9235-9240*
52. Barr CL, Xu C, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Zai G, Tannock R, Schachar R, Malone M, Roberts W, Nothen MM, Grunhage F, Vandenbergh DJ, Uhl G, Sunohara G, Kong N, Kennedy JL(2001) : *Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry 49 : 333-339*
53. Curran S, Mill J, Tahir E, Kent L, Richards S, Gould A, Huckett L, Sharp J, Batten C, Fernando S, Yazgan Y, Simonoff E, Thompson M, Taylor E, Asherson P(2001) : *Association study of a dopamine transporter polymorphism and attention deficit UK and Turkish samples. Mol Psychiatry 6 : 425-428*
54. Holmes J, Payton A, Barrett JH, Hever T, Fitzpatrick H, Trumper AL, Harrington R, McGuffin P, Owens M, Ollier W, Worthington J, Thapar A(2000) : *A family-based and case-control association study of the dopamine D4 receptor gene and dopamine transporter gene in attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 5 : 523-530*
55. Palmer CG, Bailey JN, Ramsey C, Cantwell D, Sinsheimer JS, Del'Homme M, McGough J, Woodward JA, Asarnow R, Asarnow J, Nelson S, Smalley SL(1999) : *No evidence of linkage or linkage disequilibrium between DAT1 and attention deficit hyperac-tivity disorder in a large sample. Psychiatr Genet 9 : 157-160*
56. Roman T, Schmitz M, Polanczk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH(2001) : *Attention-deficit hyperactivity disorder : a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. Am J Med Genet 105 : 471-478*