약리 유전학적 방법을 이용한 항우울제 치료반응성의 예측*

김 도 관**† · 임 신 원***

The Use of Pharmacogenomic Method for the Prediction of Antidepressant Responsiveness*

Doh Kwan Kim, M.D.,**† Shinn-Won Lim, M.D.***

ABSTRACT

Serotonin transporter(5-HTT) is one of the major action site of antidepressants in neuronal cells. According to the recent studies, it is known that the functional polymorphism in the promoter region of the 5-HTT gene(5-HTT linked polymorphism repetitive element in promoter region, 5-HTTLPR) is associated with antidepressant responsiveness, and the distributions of 5-HTTLPR is various among the different populations. Our preliminary study suggested that it is possible to measure the endophenotype of 5-HTTLPR genotype by examining the pharmacodynamic research of the 5-HTT in platelet membranes. However, there are limitations to predicting the antidepressant responsiveness only from the endophenotypic characteristics of 5-HTT gene promoter polymorphism, and therefore we propose to use the pharmacogenomic methods for overcoming these limitations. We found that the significant correlations existed among the genetic polymorphisms of biogenic amine transporters whose structure and characteristics are similar to the 5-HTT, and the predictable odds ratio of antidepressant responsiveness are increased significantly by combining the effect with other associated polymorphisms, compared to the effect of 5-HTT promoter polymorphism only. These results support the hypothesis that antidepressant treatment has to be individualized according to the genetic and ethnic background of depressed patients. It would be possible to develope the evaluation tools to predict the antidepressant responsiveness and its side effect profile, if scientists reveal the genes related to the action mechanism as well as the metabolism of antidepressants so as to discover the interaction of those genes and contribution of endogenotypes toward antidepressant responsiveness.

KEY WORDS : Serotonin transporter · Biogenic amine transporter · Pharmacogenomics · Antidepressant.

*본 논문의 요지는 2001년 대한신경정신의학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음. 이 연구는 삼성생명과학연구소 연구비, 보건복지부 Good Health R & D Project(HMP-98-N-2-0014), 학술진흥재단(F00214)의 보조로 이루어졌음.

**성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실
Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea
***삼성생명과학연구소 임상의학센터
Center for Clinical Research, Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea
†교신저자 : 김도관, 135-230 강남구 일원동 50
전화) (02) 3410-3582, 전송) (02) 3410-0050 E-mail) paulkim@smc.samsung.co.kr

서 론

우울증이란 현대 사회에서 가장 흔한 정신장애 중 하나로 사람이 살아가면서 일상의 삶에 흥미를 느끼지 못하고 절망하게 되는 병이다. 건강하던 사람에게 이 병이 찾아오면 그 사람이 누리던 삶의 질이 현격히 떨어지게 되며, 경우에 따라서는 자살로 이어지기도 한다. 성인 10명중 적어도 1명은 일생 동안 한번 이상 우울증을 경험한다고 하며, 역학조사에 의하면 주요 우울증 삽화(major depressive episode)의 평생 유병율은 약 15% 정도로 상당히 높다.[1] 우리나라에서도 많은 통계가 있으나 전국적인 역학조사 자료에 의하면 주요 우울증의 평생 유병율은 3.31~3.47%에 이르는 것으로 보고 되었다.[2]

이러한 우울증의 치료제로는 1958년도에 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA)인 imipramine이 개발된 이래로 최근 신경과학의 발달에 힘입어 세로토닌 재흡수 차단제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI), 세로토닌-노어아드레날린 재흡수 차단제(serotonin noradrenaline reuptake inhibitor, SNRI) 등이 있으며 새로운 항우울제들이 지속적으로 개발되어 현재 임상에서 사용되는 항우울제는 수십 가지에 이르고 있다. 하지만 아직까지 우울증 환자들을 치료하는 임상의들은 두 가지의 어려움을 겪고 있다. 첫째는 항우울제가 치료효과를 나타내기까지는 4~6주 정도의 시간이 소요되고 개개 환자들에게 효과가 있는 항우울제를 미리 알 수가 없다는 것이다. 즉, 우울증의 치료 약물의 항우울 효과는 며칠 내에 판정할 수 있는 것이 아니라 수주에 걸쳐서 서서히 나타나기 때문에 처방된 약물이 효과가 없다고 판단하기까지는 적절한 용량을 최소 4~6주간 투여하여야만 한다. 그런 후에 반응이 부적절하다면 다른 종류의 항우울제로 바꾸거나, 리튬, 갑상선 호르몬(T3, L-triiodothyronine) 등을 첨가할 수 있다. 결국 치료 도입 시기에 임상의사가 환자에게 적절한 항우울제를 선택하여 처방하지 못하게 되면 우울 증상을 덜어주는 시간이 그만큼 지체하게 되며, 때로는 치료가 중단되어 병의 재발 및 예후에 치명적인 영향을 미치게 된다. 그리고 두 번째 어려움은 항우울제에 치료 반응을 보이지 않는 난치성 우울증 환자들이 30~40% 이상 된다는 것이다.[3] 항우울제에 치료 반응을 보이지 않는 우울증 환자군은 모든 항우울제에 치료반응을 보이지 않을 수도 있지만, 특정 약물에서만 반응을 보이지 않을 수도 있다.

만약 항우울제에 대한 치료반응과 그 부작용을 미리 예측할 수 있다면, 환자에게 맞는 약물을 미리 선별하여 약물을 잘못 선택함으로 인하여 생기는 치료 탈락(drop-out)률을 낮추고 약물의 순응도를 높일 수 있을 것이다. 또한 약물의 효과가 나타나기까지 걸리는 시간과 환자가 겪을 지도 모르는 부작용의 위험을 피해 갈 수 있을 것이다. 본 논문은 우울증환자에서 항우울제에 대한 치료 반응을 예측할 수 있는 유전적 약리학적 도구를 개발하는 것을 목적으로 하는 연구자들의 과거 실험들을 중심으로 하여 항우울제에 대한 치료 반응성을 예측하는데 약리유전학적 방법을 이용한 현재까지의 연구들과 연구 결과를 해석 할 때 고려해야 할 사항을 살펴보고자 한다.

약물유전학적 연구

현재 임상에서 주로 사용하는 우울증 치료제인 TCA나 SSRI는 물론이고 새로 개발된 약제인 SNRI들은 모두 수면과 감정을 조절하는 신경전달물질인 세로토닌의 재흡수를 담당하는 세로토닌 수송단백질(serotonin transporter, 5-HTT)에 작용하여 세로토닌의 재흡수를 차단함으로써 항우울 작용을 나타낸다.[4] 5-HTT는 시냅스 전 신경세포막에 위치하여 신경세포 밖의 세로토닌과 Na^+ 이온을 재흡수하여 세로토닌 신경계의 신호전달을 종말시키는 역할을 담당한다. 5-HTT 유전자는 단일 유전자로 encode 되어 있고 염색체 17 q11-12에 위치하고, 35kb에 달하는 14개의 exon으로 구성되어 있다. 5-HTT 단백질은 12~13개의 막 구성 도메인을 포함한다. 5-HTT 유전자 부위의 변형은 돌연변이보다는 intron 2 부위의 핵산서열의 반복(variable number of tandem repeat, VNTR)으로 이루어진 다형성(polymorphism)이나 promoter 부위의 GC가 풍부한 다형성이 알려져 있다.[5][6]

이들 중에서 특히 5'-flanking transcriptional control region에 있는 기능적인 다형성이 많이 보고되어 왔다. 이 5-HTT 유전자 관련된 다형성 부위(5-HTT gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)의 long(*l*) 변이체와 short(*s*) 변이체들은 서로 다른 전사효율(transcriptional efficiency)을 가지는데,[7] Caucasian에서는 long 변이체의 전사활성이 short 변이체 보다도 2배가 더 크다고 보고되었다.[8] 특히, 시험관 내 실

험(in - vitro experiment)에서는 5 - HTT mRNA 생성의 차이가 5 - HTT 발현과 세포내 5 - HT 흡수력의 차이를 유도한다고 보고되었고,[9] 사후 사람 대뇌 조직 연구에서는 5 - HTT 결합력과 5 - HTT mRNA 양이 5 - HTTLPR 유전자형에 따라 유의하게 다르다고 보고되었다.[10] 그리고 사람 생체 내 연구에서는 5 - HTTLPR 유전자의 다형성이 전체 혈액 내의 5 - HT 함량에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.[11]

연구자들은 2000년에 한국인에서 이 5 - HTT 유전자의 promoter 다형성과 SSRI의 약물치료 반응성과의 관련연구를 보고하였다.[12] 연구대상인 주요우울증(Major Depressive Disorder) 환자들은 신경정신과 외래 및 입원 환자들 중 선발하였으며, 25세 이상 65세 이하의 환자들로서 DSM - IV의 주요우울증의 진단기준에 기초하여 진단하였다. 환자들은 모두 항우울제를 처방 받으며, 약물의 부작용으로 인하여 치료가 중단되거나 치료용량으로의 증량이 불가능하거나 6주 이상 약물을 지속적으로 복용하지 못하는 경우는 제외시켰다. 정상 성인 대조군은 건강 의학센타를 방문한 25세 이상 65세 이하의 연령층 환자들을 대상으로 자기보고식 검사인 다면성인성검사(Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI)를 실시하였다. MMPI 점수가 정상범주에 속하고(clinical content scale 점수가 35점 이상 65점 이하)을 보이고, 정신질환의 과거력이 없으며, 심각한 신체 질환이 없는 사람들을 포함시켰다. 약물에 대하여 치료 반응을 보이지 않는 우울증 환자는 항우울제(SSRI, paroxetine과 fluoxetine)를 투여하여 치료 용량에 도달한 후 6주 이상이 경과한 후에도 17항목의 Hamilton Depression Rating Scale(HAM - D)[13]의 총점수가 치료 시작 보다 50% 이하로 떨어지지 않거나 최종 점수가 7점 이하로 회복되지 못하는 환자들로 정의하였다.[3]

한국인에서 5 - HTTLPR 다형성의 allele 빈도는 표 1에서 제시하였다. 5 - HTT의 유전자 promoter region의 allele 분포는 우울증 환자군과 정상인군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.70). 하지만, 유전형과 약물 반응성에 관한 분석에서는 *ss* allele을 가진 군들이 *ll*과 *sl* allele을 가진 군보다 약물에 대한 반응성과 더 관련이 있는 것으로 나타났다(p<0.01, Fisher 's exact test). Promoter region에서의 다형성 allele들은 다른 인종에서 보였던 14, 16 copy 이외에 extra - long fragment인 18, 20, 22 copy들이 비록 낮은 비율이긴 하지만 관찰되었다. 약물 복용 6주 후 HAM - D score 감소율과 promoter 다형성의 관련성은 *ll*, *sl*, *ss* allele이 각각 40.1±11.6%, 50.0±13.0%, 그리고 59.8±10.3%로 *s* allele을 더 많이 가질수록 HAM - D 감소율이 증가하는 것으로 나타났다(그림 1). 또한, 5 - HTT의 promoter 다형성의 분포가 Caucacian에서 보인 allele 분포와는 전혀 다른 양상을 보였는데, Caucasian에서는 *l* allele이 59.6%인데 반하여 한국인에서는 *s* allele이 74.8%에 이르렀고, 이러한 양상은 일본인을 대상으로 한 연구와 유사하였다.[14] 이는 Gelenter J et al. 등[15]이 보고하였던 5 - HTT의 promoter region의 다형성이 민족마다 차이가 있음을 반영하는 결과일 수 있다.

이후 Caucasian을 대상으로 한 연구나 아시아인을 대

Table 1. Allelic distribution of serotonin transporter gene polymorphism in promoter region

Group	Number	Polymorphism in promoter		
		s/s	*s/l*	*l/l*
Normal control	252(100%)	137(54.4%)	103(40.9%)	12(4.8%)
Major Depression	207(100%)	121(58.5%)	69(33.3%)	17(8.2%)
Drug Responsive	150(100%)	100(66.7%)	41(27.3%)	9(6.0%)
Drug non-responsive	57(100%)	21(36.8%)	28(49.1%)	8(14.0%)

s : short variant of polymorphism in promoter region
l : long variant of polymorphism in promoter region
p <0.01, Fisher's exact test

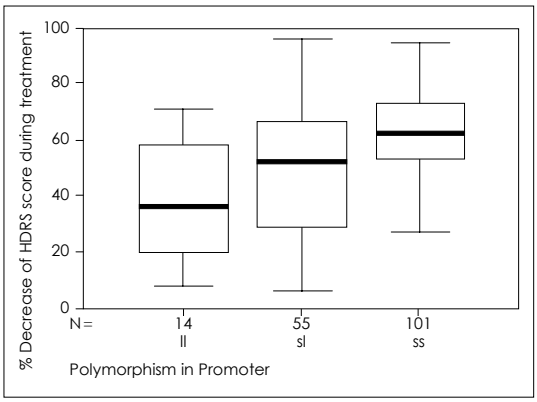

Fig. 1. Comparism of % decrease of HAM-D score after antidepressant treatment during 6 weeks according to promoter polymorphism on serotonin transporter gene. Each box displays the median, 75th percentile and 25th percentile values. Horizontal bars indicate the highest and lowest observed values.
Mean : 40±11.6% 50±13.0% 59.8±10.3%

상으로 한 연구 모두에서 SSRI에 대한 치료반응도에 5-HTT promoter 다형성이 유의한 수준으로 연관성을 가지고 있음을 재현하였다.[16-20] 하지만 SSRI에 대하여 치료반응이 더 좋은 유전형은 Caucasian을 대상으로 하는 연구에서는 *l* allele을 가지는 군인데 비하여, 아시아인을 대상으로 하는 연구에서는 *s* allele을 가지는 환자들이었다. Caucasian에서는 5-HTTLPR 유전형 중 ll allele을 가진 군이 하나 이상의 *s* allele을 가진 군보다 더 빠른 HAM-D score 감소율을 보여주는데 반하여,[16-19] 아시아인에서는 SSRI에 대한 치료 반응성이 높은 환자들에서 *s* allele의 빈도수가 유의하게 증가하였다.[16-20] 이는 서로 상반된 결과이지만, 인구집단 내 많은 분포의 allele이 더 좋은 약물반응성을 보인다는 점에서는 비슷하였다. 그동안 다국적 기업의 임상시험을 통하여 급성기 우울증 환자에 대하여 SSRI를 처방하였을 때, 항우울제의 치료 성적이 나라나 인종에 상관없이 60~70% 정도 된다는 것은 잘 알려져 있다.

만약 항우울제에 대한 치료반응의 성적이 어떤 인종이든지 60~70%이고 5-HTTLPR 유전형이 항우울제의 치료반응도에 중요한 영향을 미친다면, 아시아 인종이든 유럽인종이든 상관없이 그 인구집단 내에서 높은 분포를 나타내는 유전형을 가지는 환자들이 SSRI에 대한 반응이 좋을 수밖에 없다. 즉, 그 유전형의 분포가 인종마다 차이가 있다면, 약물에 반응이 좋은 유전형도 다를 수 밖에 없다는 가설에 도달하게 된다. 그렇다면, 과연 이러한 유전형의 표현형이 인종마다에서 차이를 보이게 될 것인가에 사뭇 관심이 모아질 수 밖에 없다.

약리역동학적 관점

그 다음 단계의 연구에서 연구자들은 두가지 의문을 제기하였다. 첫째, 5-HTT 유전자 promoter 다형성의 기능적인 발현을 반영하는 endophenotype의 활성을 정량화 할 수 있을까 하는 것이고, 둘째, 5-HTT 유전자 promoter 다형성의 endophenotype 발현에서 인종간의 서로 다른 특징들이 있을까 하는 것이었다.

현재의 의학 수준에서 대뇌의 피질에 존재하는 5-HTT의 기능을 평가하는 것은 5-HTT에 특이적인 ligand를 결합시켜 양성자 단층촬영술을 이용하여 약리역학적인 변인들을 측정할 수 있지만, 아직까지 정량적 측정의 reliability와 경제성 등으로 인하여 한계가 있을 수 있다. 그렇다면, 인간의 말초 조직 내에 존재하는 5-HTT를 대상으로 그 기능성을 평가하는 말초 모델로서의 활용성을 살펴 볼 필요가 있다. 이미 혈소판 내에 존재하는 5-HTT는 대뇌 피질의 그것과 동일한 단백질임이 증명되었다.

혈소판 내에 존재하는 5-HTT에 의한 세로토닌(5-HT)의 흡수는 수동적인 확산과 특이적인 기전에 의하여 일어난다. 생리적 환경 하에서는 후자는 전자보다 더 효과적이다. 특이적인 흡수는 운반체(carrier)에 의해서 매개되고, 대사에너지 Na^+와 Cl^-에 의존하는 Michaelis-Menten(예 : saturation) kinetics가 일어난다. 이 운반체는 세포 내외의 Na^+ 농도 구매에 따라 5-HT를 Na^+ 한 분자와 같이 수송한다. Cl^-의 역할은 아직 불분명하다. 흡수는 도파민(dopamine, DA)과 노르아드레날린(noradrenaline, NE)(각각 $Km>10^{-5}$와 $Km>10^{-4}M$)과 같은 다른 아민에 비해 상대적으로 5-HT($Km>10^{-6}M$)에 고친화력을 보인다.[21] 이러한 원리를 이용한 ^3H-serotonin의 흡수력 검사는 5-HTT에 특이적으로 높은 친화력을 보이는 SSRI인 paroxetine을 첨가하여 약리역학적 변수들인 Km, Vmax, residual uptake 값들을 얻을 수 있다.[22] 과거 이와 같은 약리학적 변수를 이용한 많은 연구들이 보고되어 왔는데, 우울증 환자들이 정상인보다 더 낮은 Vmax, Km 값을 가지고,[23] SSRI에 대한 약물 반응군이 무반응군보다 더 5-HT uptake의 Km 값이 높다는 것으로 알려져 왔다.[14] 또한, 5-HTTLPR 다형성과의 관련연구로는 *ll* genotype이 우울증 삽화 기간 동안 Vmax을 감소시킨다고 하지만,[23] 아무런 관련성이 없다는 연구도 있다.[24]

한국인에서 혈소판 5-HT 흡수의 Vmax 측정치의 결과는 5-HTT 유전자의 promoter 다형성에 따라 유의한 차이를 나타내었다(그림 2). 35명의 정상인군과 41명의 우울증군 모두에서 *s* allele의 숫자가 늘어남에 따라서 점점 Vmax 값이 증가하였다(*ll* allele<*sl* allele<*ss* allele ; $p<0.05$, Jonckheere-Terpstra test). 유전자형에 따라 5-HTT의 ^3H-serotonin 흡수력이 달라지고, 그러한 결과가 SSRI에 대한 치료반응도에 영향한다는 사실을 입증하는 결과임을 간접적으로 제시하고 있다. 재미있는 사실은 위의 연구 결과는 Caucasian에서의 결과와 비교할 때 다시 정반대의 결과라는 것이다. 즉, Caucasian에서는 promoter region의 다형성 중 *l* allele을 가지는 우울증 환자이 더 높은 Vmax 값을 가지고 있었

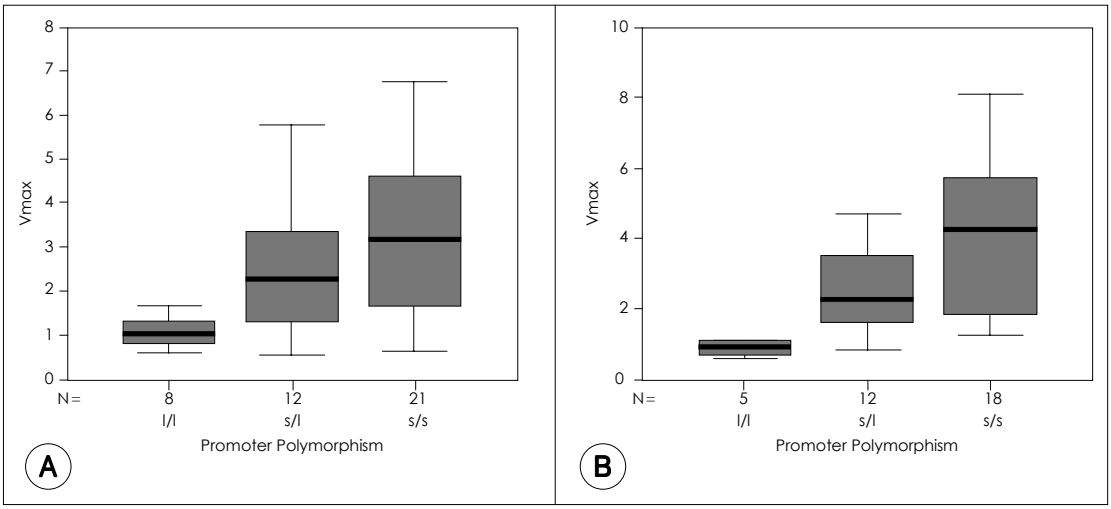

Fig. 2. Vmax value of 5-HT uptake in platelets from Korean population. A represents Vmax value in 41 patients with major depression. B represents Vmax value in 35 normal volunteers.
$p<0.05$ (Jonckheere-Terpstra test ; *ll* < *ls* < *ss*), Vmax value : pmole/min/10^{11}platelets

다.[19)25)] 이들은 5 - HTTLPR 유전형 중 *l* allele을 가지는 경우 5 - HTT 단백질 발현 과정 중 mRNA 전사 효율성을 높이어 5 - HTT의 약동학적 변인 중 Vmax 값을 증가시킨다고 주장하였다. 같은 유전형에서 관찰되는 정반대의 상반된 표현형에 대하여 연구자들은 아직까지 결론을 내리지 못하고 있다. 다만, 이러한 사실은 같은 DNA에서도 인종과 환경의 차이에 따라서 다른 형태의 단백질이 표현될 수 있음을 시사할 수 있는 증거로 생각된다.

항우울제 치료 반응도의 예측

과연 현 시점에서 SSRI 등의 항우울제에 대한 치료 반응도를 예측하기 위한 도구로서 5 - HTT 유전자의 promoter 다형성 또는 혈소판에서 5 - HT uptake의 Vmax 값을 활용할 만한 가치가 있는가? 연구자들은 한국인에서 [^{3}H] - serotonin uptake 연구를 통해서 얻은 약동학적 변수 Vmax로서 항우울제의 반응 예측도를 알아보기 위하여 receiver - operating characteristic curve(ROC curve)를 그려보았다(그림 3). 항우울제에 대한 반응 예측성에 대한 평가에서, Vmax 값을 3.044(pmole/min/10^{11} platelets)으로 cut - off 값을 산정할 때 항우울제에 대한 반응도 유무를 예측할 수 있는 민감도가 39% 특이도가 85% 정도 값으로 추정되어 Vmax 값 하나로

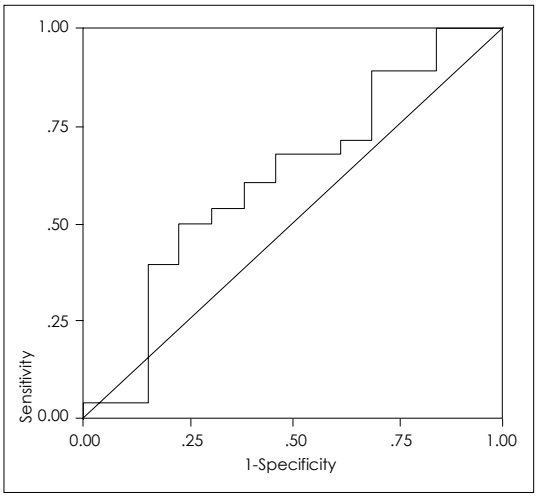

Fig. 3. ROC curve for prediction of antidepressant response by Vmax value of 5-HT uptake. Optimal Vmax value : 3.044(pmole/min/10^{11} platelets), Sensitivity=0.3929, Specificity=0.8462

항우울제의 치료 반응도를 예측한다는 것은 한계가 있음이 나타났다. 그림 3에서 제시한 ROC curve로 미루어 볼 때, SSRI의 치료 반응성에 대한 예측에는 5 - HTT 유전자나 표현형 이외의 다른 여러 가지 요인들이 더 관여한다는 것이 시사된다. 즉, 이러한 결과는 우울증 환자에 대한 항우울제 약물치료는 인종적인 배경 뿐 아니라 그들의 유전적 배경에 따라 개별화(individualize)되어야 한다는 것을 의미한다.

연구자들은 항우울제의 치료 반응도에 관여하는 개개인의 유전적 배경을 연구하기 위하여 좀 더 다양한 후보 유전자(candidate gene)들을 대상으로 연구하기 시작하였다. 항우울제 치료 반응성에 관련되는 후보유전자들은 크게 약동학적(pharmacodynamic)인 측면과 약리역학적(pharmackinetic)인 측면으로 나누어 볼 수 있다. 약동학적 측면의 경우는 항우울제의 작용기전에 관련되는 유전자들로 5-HT, DA, NE 수송체가 포함되는 각종 신경전달물질 수송체 유전자(transporter genes), 수용체 유전자(receptor genes), 전구효소 유전자(precursor enzyme genes), 신경전달물질이 수용체에 결합 후 일어나는 신호전달체제 관련 유전자(signal transduction system-related genes) 등이 있고, 약리역학적 측면으로는 대부분의 항우울제 대사에 관여하는 cytochrome P450 2D6 유전자와 2C19 유전자를 포함하는 대사효소 유전자(metabolizing enzyme gene)들이 있다.

연구자들은 우선 5-HTT과 그 아미노산 구조가 48% 이상으로 비슷하고 단백질 구조가 매우 유사한 카테콜아민 수송체(catecholamine transporter) 유전자 family와 그들의 대표적인 다형성 유전자형 분석을 통하여 생체아민 수송체(biogenic amine transporter) 유전자들 간의 유전자 내 상호작용과 이 다형성들의 유전자적 변형의 조합이 항우울제 반응에 대한 예측에 어떠한 영향을 미치는 알아보았다. 노어아드레날린 수송체(noradrenergic transporter, NET)와 5-HTT는 아미노산 서열이 48%의 동질성을 보이며,[26] 특히 아미노산 서열의 homology가 높은 부위는 putative membrane-spanning domain과 그들의 인접한 경계선에 위치에 위치하여 약동학적 감수성(pharmacodynamic sensitivity)의 중복을 유도한다는 보고[4]들은 이러한 제안을 뒷받침해 주고 있다. 이와 같은 경향은 또 다른 생체 아민계 수송체인 도파민 수송체(dopamine transporter, DAT)에서도 발견된다.[8] 5-HTT, NET, DAT 이 세 가지 생체 아민 수송체는 sodium, chloride-dependent transporter family에 속하고, 서로 상호 작용[27-34]하여 주요우울증, 정신분열증, 기분장애 등 정신질환의 병리 과정에 관여하고, 유전형질을 공유한다는 사실이 알려져 왔다. 이들 유전자는 서로 다른 생체 아민의 뇌척수액(cerebrospinal fluid, CSF) 대사산물 농도에 영향을 미치고, locus ceruleus(LC)에 위치한 노어아드레날린계 신경세포군에 세로토닌 신경말단이 서로 영향을 주고 받으며 존재한다고 알려져 있다.[35][36] 또한 5-HTT의 유전형이 중추 신경계 내의 노어아드레날린 전달에 영향을 미치며, 항우울제를 투여할 때, 해마(hippocampus) 내의 세로토닌 신경물질의 전달이 증가하고 노어아드레날린 전달은 감소한다고 한다. 이러한 상호작용의 보고는 이들 생체아민 수송체 유전자들이 항우울제의 약물반응성에 어떠한 영향을 미칠 수 있음을 암시해 준다.

5-HTT 유전자의 대표적인 다형성인 promoter region의 5-HTTLPR[5]과 더불어 5-HTT 유전자의 두 번째 intron(intron 2)에 위치하는 유전자 다형성 variable number of tandem repeat(VNTR)[6]을 3% agarose에서 분석하였다. NET 유전자에서 발견된 Thr99Ile (NET-1)과 1287G/A(NET-8) substitution 다형성은 각각 *BsiHKAI*와 *Sau96I*라는 효소를 처리하여 8%와 12% PAGE에서 분석하였다.[37] DAT의 유전자 다형성은 3'-untranslated region의 VNTR을 PCR로 증폭하여 3% agarose gel에서 분석하였다.[38] 생체아민 수송체 유전자 다형성들 간의 유전자적 상호관계는 표 2에 나타나 있는 것과 같이 5-HTTLPR(*s* allele)는 SERT intron 2 (*l* allele, $p<0.0001$)과 DAT-1(*l*, $p<0.1$), SERT intron 2(*l*)는 NET-1(*C*, $p<0.0001$)과 DAT-1(*l*, $p<0.001$) 다형성, NET-8(*G*)은 DAT-1(*C*, $p<0.0001$) 다형성과 통계적으로 유의한 상관관계가 있는 것으로 나타났다 (Log-Linear Model Analysis). 이어서 연구자들은 SSRI 약물에 대한 치료반응의 예측도를 생체아민 수송체 유전자들의 조합에 따른 Odds Ratio(OR)로서 검증해 보았다(표 3). 5-HTT 유전자 promoter region의 다형성만을 변수로 하여 OR를 계산하였을 때 그 값은 5.09 ($p<0.001$)를 나타내었다. 5-HTT 유전자 promoter re-

Table 2. Interaction effect among the genotypes of catecholamine transporter family

Genotypes	Estimate	p value
5-HTTLPR(s) x SERT intron2(*l*)	0.58	<0.0001
5-HTTLPR(s) x NET-8(G)	0.10	N.S
5-HTTLPR(s) x NET-1(C)	0.15	N.S
5-HTTLPR(s) x DAT-1(*l*)	0.25	<0.1
SERT intron2(*l*) x NET-1(C)	0.62	<0.0001
SERT intron2(*l*) x NET-8(C)	0.06	N.S
SERT intron2(*l*) x DAT-1(*l*)	0.47	<0.001
NET-8(G) x DAT-1(C)	0.82	<0.0001

Log-linear model analysis
( )indicates corresponding allele of polymorphism

Table 3. Biogenic amine transporter gene polymorphism and SSRI responsiveness

Gene	Polymorphism	Odds Ratio	p value
Promoter of SERT	s/s vs.(s/l or l/l)	5.09	<0.001
Promoter of SERT + Intron2 of SERT	s/s vs.(s/l or l/l) l/l vs.(s/l or s/s)	8.51	<0.001
Promoter of SERT + Intron2 of SERT + NET-8	s/s vs.(s/l or l/l) l/l vs.(s/l or s/s) GG vs. others	9.18	<0.0001

gion의 다형성에 5-HTT 유전자의 intorn 2에 있는 VNTR 다형성을 조합시켰을 때 OR가 8.51로 상승하였고 ($p<0.001$), 여기에 NET-8 다형성을 더 조합하였을 때에는 그 OR가 9.18이 되었다($p<0.0001$). 즉, 생체아민 수송체의 다형성을 추가 조합할 때 항우울제의 치료 반응도를 예측하는 odds ratio를 증가시킬 수 있음을 발견하였다.

유전자 다형성 간의 상호작용들은 아마도 약물반응성에 여러 가지의 유전자들이 관여할 것이라는 가설을 증명해 주고 있다. 또한 다중 후보 유전자들을 적절하게 조합시킴으로써 환자에게 약을 처방하기 전에 항우울제에 대한 반응성을 보다 더 정확하게 예측할 수 있음을 시사한다. 앞으로 항우울제의 작용기전과 그 대사과정에 관여하는 유전자들들 중심으로 유전자 간의 상호 작용을 밝히고 그 표현형이 약물의 치료 반응도에 미치는 기여도를 평가하는 작업들은 항우울제의 치료 반응과 그 부작용을 미리 예측할 수 있는 평가 도구를 개발할 수 있는 가장 최선의 길이 될 수 있을 것이다.

결 론

항우울제의 주요 작용부위인 세로토닌 수송체(serotonin transporter, 5-HTT) 유전자의 promoter 부위의 기능적인 다형성(5-HTT linked polymorphism repetitive element in promoter region, 5-HTTLPR)이 항우울제에 대한 치료 반응성과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 5-HTTLPR 유전형의 분포 빈도는 인종들 간에서 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 연구자들은 최근의 실험을 통하여 5-HTTLPR 유전형들의 endophenotype을 혈소판 막에 분포하는 5-HTT의 약동학적 특성으로 측정할 수 있음을 발견하였다. 흥미로운 사실은 5-HTTLPR 유전형의 분포가 인종적으로 다른 양상으로 나타났듯이, 그 endophenotype인 혈소판막의 5-HTT의 약동학적 특성 역시 전혀 반대되는 양상으로 나타났다. 하지만 이 endophenotype의 특성만으로 항우울제의 치료반응을 예측하는 것은 아직까지 한계가 있으며, 향후 이러한 과제를 해결하기 위한 방법 중 약리유전학적 방법을 사용할 수 있음을 제안 하였다.

예비적으로 시행한 실험을 통하여 연구자들은 세로토닌 수송체의 구조와 특징이 비슷한 생체아민 수송체들의 유전자 다형성들 간에 유의한 상관관계가 있음을 발견하였으며, 이들 유의한 상관관계가 있는 유전자형을 조합할 때 세로토닌 수송체의 유전형만의 기여도보다도 항우울제에 대한 반응 예측도의 odds ratio가 유의하게 상승함을 발견하였다.

이러한 연구 결과들은 임상에서 항우울제를 처방 할 때에 환자들의 유전적 그리고 인종적인 배경에 따라서 개별화 되어야 한다는 가설을 뒷받침한다. 앞으로 항우울제의 작용기전과 그 대사과정에 관여하는 유전자들을 중심으로 유전자들간의 상호 작용을 밝히고 그 표현형이 약물의 치료 반응도에 미치는 기여도를 평가하는 작업들은 항우울제의 치료 반응과 그 부작용을 미리 예측할 수 있는 평가 도구를 개발할 수 있는 가장 최선의 길이 될 수 있을 것이다.

요 약

우울증 환자들에게 항우울제를 처방하는 임상의들이 흔히 겪게 되는 두 가지 어려움은 약물의 치료 반응 유무를 판단하기 위하여 처음 약물을 투여한 후 4~6주 이상을 기다려야 하는 것과 어떤 종류의 항우울제라도 처음 4~6주 이후에도 반응을 보이지 않는 환자들이 30~40% 이상이 된다는 것이다. 이와 같은 어려움을 극복하기 위해서는 환자 개개인의 항우울제에 대한 반응성을 미리 예측하는 것이 필요하다. 이 논문에서는 연구자들의 과거 실험들과 이미 발표된 연구들을 중심으로 하여 항우울제에 대한 치료 반응성을 예측하는데 약리유전학적 방법을 이용한 현재까지의 연구들과 연구 결과를 해석 할 때 고려해야 할 사항을 살펴보고자 한다.

세로토닌 수송체(serotonin transporter, 5-HTT)는 항우울제가 신경세포에 작용하는 주요 작용부위 중 하나이다. 최근의 연구들에 의하면 5-HTT 유전자 pro-

moter 부위의 기능적인 다형성(5-HTT linked polymorphism repetitive element in promoter region, 5-HTTLPR)이 항우울제에 대한 치료 반응성과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며, 5-HTTLPR 유전형의 분포 빈도는 인종들 간에서 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 연구자들은 최근의 실험을 통하여 5-HTTLPR 유전형들의 endophenotype을 혈소판 막에 분포하는 5-HTT의 약동학적 특성으로 측정할 수 있음을 발견하였다. 흥미로운 사실은 5-HTTLPR 유전형의 분포가 인종적으로 다른 양상으로 나타났듯이, 그 endophenotype인 혈소판막의 5-HTT의 약동학적 특성 역시 전혀 반대되는 양상으로 나타났다. 하지만 이 endophenotype의 특성만으로 항우울제의 치료반응을 예측하는 것은 아직까지 한계가 있으며, 향후 이러한 과제를 해결하기 위한 방법 중 약리유전학적 방법을 사용할 수 있음을 제안하였다. 예비적으로 시행한 실험을 통하여 연구자들은 세로토닌 수송체의 구조와 특징이 비슷한 생체아민 수송체들의 유전자 다형성들 간에 유의한 상관관계가 있음을 발견하였으며, 이들 유의한 상관관계가 있는 유전자형을 연합하여 조합할 때 세로토닌 수송체의 유전형만의 기여도보다도 항우울제에 대한 반응 예측도의 odds ratio가 유의하게 상승함을 발견하였다.

이러한 연구 결과들은 임상의가 항우울제를 처방 할 때에 환자들의 유전적 그리고 인종적인 배경을 고려하여 개별화된 전략을 사용하여야 한다는 가설을 뒷받침한다. 앞으로 항우울제의 작용기전과 그 대사과정에 관여하는 유전자들들 중심으로 유전자 간의 상호 작용을 밝히고 그 표현형이 약물의 치료 반응도에 미치는 기여도를 평가하는 작업들은 항우울제의 치료 반응과 그 부작용을 미리 예측할 수 있는 평가 도구를 개발할 수 있는 가장 최선의 길이 될 수 있을 것이다.

중심 단어 : 세로토닌 수송체 · 생체아민 수송체 · 약리유전학 · 약물반응도 · 항우울제.

참고문헌

1. **Kaplan HI, Sadock BJ(1994)** : *Kaplan and Sadock's Synopsis of psychiatry, 7th ed, Williams & Wilkins, 516-572*
2. **이정균 · 곽영숙 · 이 희 · 김용식 · 한진희 · 최진옥 · 이영호(1985)** : 한국정신장애의 역학적 조사 연구 : 도시 및 시골지역의 평생유병률, 대한의학협회지 *28 : 1223-1244*
3. **Nierenberg AA, Amsterdam JD(1990)** : *Treatment-resistant depression : Definition and Treatment approaches. J Clin Psychiatry 51 : 39-47*
4. **Amara SG, Kuhar M(1993)** : *Neurotransmitter transporter : Recent progress. Annu Rev Neurosci 16 : 73-93*
5. **Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Muller CR, Hamer DH, Murphy DL(1996)** : *Association of anxeity-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 274 : 1527-1531*
6. **Ogilvie A, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwim GM, Smith CA(1996)** : *Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. Lancet 347 : 731-733*
7. **Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, Arranz MJ, Murray RM, Vallada HP, Bengel D, Muller CR, Roberts GW, Smeraldi E, Kirov G, Sham P, Lesch KP(1996)** : *A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene : Possible role in susceptibility to affective disorders. Mol Psychiatr 1 : 453-460*
8. **Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, Han H, Yang-Feng T, Chang AS, Ganapathy V, Blakely RD(1993)** : *Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter : molecular cloning, expression, and chromosomal localization. Proc Natl Acad Sci USA 90 : 2542-2546*
9. **Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP(1996)** : *Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. J Neurochem 66 : 2621-2624*
10. **Little KY, McLaughlin DP, Zhang L, Livermore CS, Dalack GW, McFinton PR, DelProposto ZS, Hill E, Cassin BJ, Watson SJ, Cook EH(1998)** : *Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels. Am J Psychiatry 155 : 207-213*
11. **Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Koram DQ, Veenstra-VanderWeele J, Leventhal BL, Cook EH Jr (1998)** : *Serotonin transporter and seasonal variation in blood serotonin in families with obsessive-compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 18 : 102-111*
12. **Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, Carroll BJ(2000)** : *Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. Neuroreport 11 : 215-219*
13. **Endicott J, Cohen J, Nee J, Fleiss J, Sarantakos S (1981)** : *Hamilton depression rating scale. Arch Gen Psychiatry 38 : 98-103*
14. **Kunugi H, Hattori M, Kato T, Tatsumi M, Sakai T, Sasaki T, Hirose T, Nanko S(1997)** : *Serotonin transporter gene polymorphisms : Ethnic differences and possible association with bipolar affective disorder. Mol Psychiatry 2 : 457-462*

15. **Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF(1997)** : *Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African- and European-American and Japanese populaitons and in alcohol-dependent subjects. Hum Genet 101 : 243-246*
16. **Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M(1998)** : *Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. Mol Psychiatr 3 : 508-511*
17. **Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA, Davis S, Kirshner MA, Houck PR, Stack JA, Reynolds CF, Kupfer DJ(2000)** : *Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatent response in late-life depression. Neuropsychopharmacol 23 : 587-590*
18. **Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E(2000)** : *Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. J Clin Psychopharmacol 20 : 105-107*
19. **Rausch JL, Johnson ME, Fei YJ, Li JQ, Shendarkar N, Hobby HM, Ganapathy V, Leibach FH(2002)** : *Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype : Influence on SSRI treatment trial outcome. Biol Psychiatry 51 : 723-732*
20. **Yoshid K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, Shimizu T, Itoh K, Inoue K, Tezuka T, Suzuki T, Ohkubo T, Sugawara K, Otani K(2002)** : *Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 26 : 383-386*
21. **Pletscher A(1987)** : *The 5-hydroxytryptamine system of blood platelets : physiology and pathophysiology. Int J Cardiol 14 : 177-188*
22. **Langer SZ, Schoemaker H(1988)** : *Effects of antidepressants on monoamine transporters. Prog Neuro Psychopharmacol & Biol Psychiat 12 : 193-216*
23. **Nobile M, Begni B, Giorda R, Frigerio A, Marino C, Molteni M, Ferrarese C, Battaglia M(1999)** : *Effects of serotonin transporter promoter genotype on platelet serotonin transporter functionality in depressed children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 38 : 1396-1402*
24. **Kaiser R, Muller-Oerlinghausen B, Filler D, Tremblay PB, Berghofer A, Roots I, Brockmoller J(2002)** : *Correlation between serotonin uptake in human blood platelets with the 44-bp polymorphism and the 17bp variable number of tandem repeat of the serotonin transporter. Am J Med Genet 114 : 323-328*
25. **Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, Murphy DL(1999)** : *Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelet. Am J Med Genet 88 : 83-87*
26. **Lesch KP, Wolozin BL, Estler HC, Murphy DL, Riederer P(1993)** : *Isolation of a cDNA encoding the human brain serotonin transporter. J Neural Transm Gen Sect 91 : 67-72*
27. **Benkirane S, Arbilla S, Langer SZ(1985)** : *Supersensitivity of alpha2-adrenoreceptors modulating [^{3}H]-serotonin release after noradrenergic denervation with DSP4 Eur J Pharmacol 119 : 131-133*
28. **Gallager DW, Aghajanian GK(1976)** : *Effect of antipsychotic drugs on the firing of dorsal raphe cells. I. Role of adrenergic systems. Eur J Pharmacol 39 : 341-355*
29. **Agren H, Koulu M, Saavedra JM, Potter WZ, Linnoila M(1986)** : *Circadian covarication of norephinephrine and serotonin in the locus coeruleus and dorsal raphe nucleus in the rat. Brain Res 397 : 353-358*
30. **Baraban JM, Aghajanian GK(1981)** : *Noradernergic innervation of serotonergic neurons in the dorsal raphe : demonstration by electron microscopic autoradiography. Brain Res 204 : 1-11*
31. **Dray A, Gonye TJ, Oakley NR, Tanner T(1976)** : *Evidence for the existence of a raphe projection to the substantia nigra in rat. Brain Res 113 : 45-57*
32. **Herve D, Pickel VM, Joh TH, Beaudet A(1987)** : *Serotonin axon terminals in the ventral tegmental area of the rat : find structure and synaptic input to dopaminergic neurons. Brain Res 435 : 71-83*
33. **Blackburn TP, Cox B, Lee TF(1982)** : *Involvement of a central dopaminergic system in 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine induced turning behavior in rats with lesions of the dorsal raphe nuclei. Psychophaarmacology 78 : 261-265*
34. **Antelman SM, Caggiula AR(1977)** : *Norephinephrinedo-pamine interactions and behavior. Science 195 : 646-653*
35. **Hsiao JK, Potter WZ, Agren H, Owen RR, Pickar D (1993)** : *Clinical investigation of monoamine neurotransmitter interactions. Psychophamacology 112 : S76-S84*
36. **Jonsson EG, Nothen MM, Gustavsson JP, Neidt H, Bunzel R, Propping P, Sedvall GC(1998)** : *Polymorphism in the dopamine, serotonin, and norephinephrine transporter genes and their relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. Psychiatry Res 79 : 1-9*
37. **Stober G, Nothen MM, Porzgen P, Bruss M, Bonisch H, Knapp M, Beckmann H, Propping P(1996)** : *Systematic search for variation in the human norephinephrine transporter gene : identification of five naturally occurring missense mutations and study of association with major psychiatric disorders. Am J Med Genetics 67 : 523-532*
38. **Vandenbergh DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, Uhl GR(1992)** : *Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and display a VNTR. Genomics 14 : 1104-1106*