지연성 운동장애와 5-HT_{2A} 수용체 유전자 T103C 다형성과의 관계

한상우[1)†] · 신정원[2)] · 최태윤[2)] · 우성일[1)]
정한용[4)] · 정희연[3)] · 한선호[1)]

Association between Tardive Dyskinesia and T103C Polymorphisms of 5-HT_{2A} Receptor Gene

Sang Woo Hahn, M.D.,[1)†] Jeong Won Shin, M.D.,[2)] Tae Youn Choi, M.D.,[2)] Sung Il Woo, M.D.,[1)]
Han Yong Jung, M.D.,[4)] Hee Yeoun Jung, M.D.,[3)] Sun Ho Han, M.D.[1)]

ABSTRACT

Objective : Some candidate gene polymorphisms were reported to be associated with tardive dyskinesia (TD). The aim of this study was to investigate the association of the 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms with TD in Korean schizophrenic subjects.

Method : Subjects were of 59 schizophrenic patients with TD and 60 schizophrenic patients without TD for studying of 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms. TD was evaluated using the Abnormal Involuntary Movement Scale(AIMS). Genomic DNA was amplified by PCR and digestion with MspI and BsmI.

Result : There were no statistically significant differences in the demographic variables, such as age, male to female percentage, duration of illnesses and duration of antipsychotic drug exposure between the TD group and control group.

1) T102C polymorphisms and TD Comparing the TD group and control group, the 102T/C allele was associated with a significantly increased risk for TD (χ^2=5.560, df=1, p=0.018).

2) Three AIMS categories of TD and T102C genotype.

There were statistically significant differences in the three AIMS categories(χ^2=6.835, df=2, p=0.033).

Conclusion : These result suggest 102T/C genotypes of the 5-HT_{2A} receptor gene are related to the development of TD. The 102T/C genotypes were associated with significantly higher AIMS orofacial dyskinesia scores. These findings suggest that the 5-HT_{2A} receptor gene is significantly associated with susceptibility to TD in patients with chronic schizophrenia.

KEY WORDS : Tardive dyskinesia · 5-HT2A receptor gene · T102C.

[1)]순천향대학교 의과대학 서울병원 신경정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea
[2)]순천향대학교 의과대학 서울병원 임상병리과학교실
Department of Laboratory Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea
[3)]순천향대학교 의과대학 천안병원 신경정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Cheonan, Korea
[4)]순천향대학교 의과대학 부천병원 신경정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Bucheon, Korea
[†]교신저자 : 한상우, 서울 용산구 한남동 657
전화) (02) 709-9234, 전송) (02) 795-9959 E-mail) ha5hn@hosp.sch.ac.kr

서 론

항정신병 약물의 발견은 정신분열병 증상 치료에 획기적인 전기를 가져왔고 이후 장기간의 약물 사용이 보편화됨으로써 예기치 않았던 부작용인 지연성 운동장애(tardive dyskinesia)가 알려지게 되었다. 지연성 운동장애는 특이하고 흔히 비가역적인 불수의적 운동질환으로서 도파민 수용체 길항제인 항정신병 약물에 장기간 노출된 환자의 15~20%에서 보고되고 있다.[4] 지연성 운동장애 증상은 입술을 내민다든지 뭔가를 씹거나 혀를 내미는 듯한 구강안면 근육의 불수의적 이상 운동이 가장 흔하며 손가락과 손의 이상 운동 및 다른 신체 부위의 이상 운동도 보인다.[1-4] 지연성 운동장애의 발생은 정신분열병 환자들에게 많은 불편을 주고 치료의 순응도를 감소시키는 요인이 됨으로서 이것의 예방은 정신분열병 치료 및 관리의 주요 문제가 되고 있다.

지연성 운동장애의 위험요소를 결정하는 인자는 아직 많은 부분에서 불명확 하지만 지금까지 알려진 위험인자로는 고령, 급성 추체외로 증상의 발현, 항정신병 약물의 장기 복용 및 고용량 투여, 기분장애의 가족력, 여성, 기질적 뇌 손상 등이 있다.[4-8] 지연성 운동장애가 급성 추체외로 증상이 나타나는 환자에서 나타날 가능성이 높다는 사실로 볼 때 발생기전에 상호 밀접한 상관관계를 가지고 있는 것으로 보고되었으며,[8)9)] 흑질-선조체 도파민(nigrostriatal dopamine) 경로의 도파민 수용체 차단이 후연접 부위에서 도파민 수용체 수의 증가를 유발하고 이로 인한 만성적 도파민 초과민성(supersensitivity)이 지연성 운동장애의 원인으로 보고되고 있다.[10)] 그러나 지연성 운동장애가 장기간의 약물 복용에 의한 부작용이긴 하지만 일부 환자들에서 단기간 혹은 소량의 항정신병 약물에 노출된 경우에도 발생하므로[11)] 체질적인 요인이 중요하며 그 중 유전적인 원인이 중요할 것으로 추정되고 있으며 유전자적 요소와의 연관성에 대한 많은 연구보고가 있다.[12-15)] 최근까지 비교적 많이 연구 보고된 유전자의 변이로는 CYP2D6 유전자에 존재하는 CYP2D6*4 및 CYP2D6*10 다형성과 도파민 D2 수용체의 TaqⅠA 다형성과 도파민 D3 수용체 유전자의 MscI 다형성을 들 수 있다.

모든 정형 항정신병 약물(typical antipsychotics)은 지연성 운동장애를 유발시키는 것에 반해 clozapine을 비롯한 비정형 항정신병 약물(atypical antipsychotics)은 지연성 운동장애를 거의 일으키지 않는 것으로 알려져 있으므로[9)16-18)] 정형 항정신병 약물과 비정형 항정신병 약물과의 생화학적 차이점이 지연성 운동장애의 발생기전과 연관성이 있을 것으로 예상되어 이것을 밝히려는 연구가 있어왔다. 세로토닌과 지연성 운동장애와의 연관성은 Kapur 등[25)]이 양전자 단층촬영(positron emission tomography)을 이용하여 15명의 정신분열병 환자에서 olanzapine의 5-HT_{2A}와 D_2 수용체에 대한 결합 특성을 조사한 뇌 영상 연구에서 투여 약물의 용량에 따라 늘어나는 5-HT_{2A}와 D_2 수용체의 선조체 점유율을 관찰하였고, olanzapine의 모든 용량에서 D_2보다 높은 5-HT_{2A}점유율을 보여준다고 하였으며[35)] clozapine과 risperidone에 대한 양전자 단층촬영 연구에서도 높은 5-HT_{2A} 수용체 점유율이 추체외로 증상을 감소시키는 역할을 한다고 보고한 바 있다.[36)37)] 이상과 같이 비정형 항정신병 약물들은 서로 다른 수용체 활성도를 가지고 있음에도 불구하고 뇌에서 세로토닌과 도파민을 차단하는 비율(ratio of serotonin to dopamine blockade)이 1보다 크다는 공통점을 가지고 있다고 하였으며 이것이 지연성 운동장애를 억제하는 기능이 있다고 보고하였다. 5-HT_{2A} 수용체가 운동기능을 조절하는 선조체 영역에 분포하며 항정신병 약물이 작용하는 뇌 영역에서 도파민 신경전달과 상호 작용한다는 사실[23)24)]에 의해 지연성 운동장애에서 5-HT_{2A} 수용체 유전자에 대한 중요성이 대두되었다. 이러한 지연성 운동장애를 억제하는 기능과 연관된 비정형 항정신병 약물의 공통된 작용기전은 5-HT_{2A} 수용체 차단효과 이므로 5-HT_{2A} 수용체가 지연성 운동장애 발생의 중요한 원인일 수 있고 이것을 밝히기 위해서 5-HT_{2A} 수용체에 대한 유전자 연구가 필요하다고 판단하였다. 5-HT_{2A} 수용체 유전자는 13q14-21에 위치하며[38)] 5-HT_{2A} 유전자에서 다형성 부위(polymorphic sites)는 일반인구에서 T102C, A-1438G, his452tyr 세 가지가 보편적인 변이임이 밝혀져 있다.[25-29)31)32)] 이런 5-HT_{2A} 수용체 유전자적 다형성이 5-HT_{2A} 수용체 기능의 변화를 초래한다고 보고됨으로서[30)31)] 5-HT_{2A} 수용체 유전자적 다양성과 지연성 운동장애 위험도와 연관될 수 있는 근거를 제시하고 있음에도 그 동안 지연성 운동장애 유전자 연구에서 세로토닌 수용체와 지연성 운동장애와의 상관관계에 대한 연구는 거의 없는 상태이다. 따라서 5-HT_{2A} 수용체의 유전자

적 변이에 따른 지연성 운동장애 위험도와의 상관 관계를 밝히기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법

1. 연구 대상

순천향 대학교 의과대학 병원, 계요 정신병원, 용인 정신병원, 오산 정신병원, 아산 정신병원에 입원 중인 환자들 중 정신과 전문의 2인 이상이 진단분류편람 제4판(Diagnostic and Stastical Manual of Mental Disorders : DSM-IV)의 진단 기준에 의하여 정신분열병으로 진단된 환자를 무작위로 선택하였고 대상 환자의 성별, 연령, 유병 기간, 현재 복용 중인 약물의 종류와 용량을 조사하였다. 지연성 운동장애 진단은 DSM-IV의 지연성 운동장애 연구용 진단 기준에 맞는 환자를 대상으로 하였다. 이상운동의 상세한 평가는 이상운동평가척도(Abnormal Involuntary Movement Scale)를 사용하여 7개의 신체 영역 중 1개 이상의 영역에서 중등도 이상의 이상운동(dyskinesia)이 있거나 2개 이상의 영역에서 경증 이상의 이상운동이 있으면 지연성 운동장애로 진단하였다. 대조군은 지연성 운동장애가 없는 정신분열병 환자들이었다. 간질, 정신 지체, 치매, 약물 중독, 기타 기질성 뇌 질환을 보이는 환자는 제외하였다. 모든 참가자들에게 연구의 의의와 절차를 설명하고 동의를 받았다. 검사에 참여한 지연성 운동장애를 보이는 환자군은 59명이었고 남자가 33명(55.9%) 여자가 26명(44.1%)으로 평균연령은 50.2±11.2세였다. 대조군은 60명이었고 남자가 36명(60.0%) 여자가 24명(40.0%)으로 평균연령은 45.9±10.1세였다.

2. 연구 방법

1) Genomic DNA 추출

DNA 추출은 Wizard® Genomic DNA Purification Kit (Promega, WI, USA)를 사용하여 제조사의 지시에 따라 시행하였다. 즉, 환자의 EDTA 전혈 1mL에 cell lysis solution 3mL를 첨가하여 10분간 반응시킨 후 2000×g로 10분간 원심 분리하여 상층액을 버리고, 남은 cell pellet에 nuclei lysis solution 1mL와 protein precipitation solution 330μL을 첨가하여 역시 2000×g로 10분간 원심 분리하였다. 상층액을 새 tube로 옮기고 여기에 isopropanol 1mL를 첨가한 후 위에서와 같이 원심 분리하여 상층액을 버리고, 다시 70% 에탄올 1mL를 첨가하여 역시 같은 방법으로 원심분리한 후 에탄올을 제거하였다. 남은 pellet은 공기 중에서 자연 건조시켰으며, 이 후 DNA rehydration solution을 첨가하여 65℃에서 1시간 또는 4℃에서 8~12시간 동안 반응시켰다.

2) 중합효소연쇄반응(Polymerase chain reaction : PCR)

DNA 증폭을 위하여 반응 완충액과 dNTP, Taq polymerase가 혼합되어 있는 AccuPower™ PCR PreMix (Bioneer, 한국)를 사용하였으며, 최종혼합액 50μL에 300~700ng의 genomic DNA와 한쌍의 시발체 50 pmole을 각각 첨가하였다.

중합효소연쇄반응은 GeneAmp PCR system 9600 (Perkin Elmer Cetus, USA)을 사용하여 94℃에서 5분간 1주기를 시행한 후, 94℃에서 1분, 66℃에서 1·분, 72℃에서 1분씩 35주기를 반복 시행하였고, 72℃에서 9분간 연장 반응을 시행하였다.

제한 효소(restriction enzyme) 처리 전 반응 산물을 확인하기 위해서는 최종 산물 5μL를 취하여 2% agarose gel(SeaKem® LE agarose, FMC®, ME, USA)에 분주한 후 100 volt에서 30분간 전기 영동하였고, 이를 ethidium bromide로 염색한 후 반응 산물을 확인하였다(Table 1).

3) 제한효소절편다형성 분석(Restriction fragment length polymorphism : RFLP)

102T/C 다형성 분석을 위해서는 제한 효소 *Msp* I (Takara biotechnology Co., LTD., Shiga, Japan)을 중합효소연쇄반응 반응 산물에 각각 1 unit씩 첨가하여 37℃에서 8~12시간 반응시킨 후, 2% agarose gel에 전기 영동하여 DNA molecular size marker와 비교하면서 506bp, 282bp 및 224bp 위치에서 T102C 다형성 분석을 위한 결과를 판독하였다.

Table 1. Nucleotide sequences of primer set

Polymorphism	Primer sequences
102T/C	F : 5'-GAG AAC AGC ATG TAC ACC AGC–3'
	R : 5'-CAT GAC AAG GAA ACC CAG CAG–3'

4) T102C 유전자형 판별

506bp 부위에 띠가 한 개로 나타나면 T/T(정상 동형접합체) 506bp, 282bp, 224bp 부위에 각각 한 개씩 모두 3개의 띠가 나타나면 T/C(이형 접합체) 282bp와 224bp에 각각 한 개씩 모두 2개의 띠가 나타나면 C/C (비정상 동형접합체)로 판정한다.

3. 자료분석 및 통계처리

연령, 항정신병 약물 복용기간, 정신분열병 유병기간에 대한 비교는 독립표본 T검정법이 이용되었고, 남녀의 분포 유전자형(genotype) 및 대립유전자(allele)의 빈도에 대해서는 Chi - square법이 이용되었다.

결 과

지연성 운동장애 환자군과 대조군의 평균 연령, 성별 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 약물 사용기간은 지연성 운동장애 환자군은 10.1±5.5년이었고 대조군은 11.2±5.2년이었으며 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 환자들의 평균 유병 기간에 대한 비교에서도 지연성 운동장애 환자군은 18.1±9.0년이었고 지연성 운동장애가 없는 대조군은 17.2±8.6년이었으며 두 군간에 유의한 차이는 없었다(표 2).

1. T102C 다형성의 발현율 및 빈도(표 3, 그림 1)

지연성 운동장애 환자군의 유전자형은 102T/T 8명(13.6%) 102T/C 51명(86.4%)이었고 대조군의 유전자형은 102T/T 19명(31.7%), 102T/C 41명(68.3%)으로 지연성 운동장애 환자군이 대조군에 비해 102T/C 유전자형이 많았고 통계적으로 유의한 차이가 있었다 (χ^2=5.560, df=1, p=0.018).

2. 지연성 운동장애 증상위치에 따른 T102C 다형성의 발현율(표 4)

구강 안면 부위는 102T/T유전자형 1명(4.0%), 102T/C 유전자형 24명(96.0%)이었고, 사지 부위는 102T/T유전

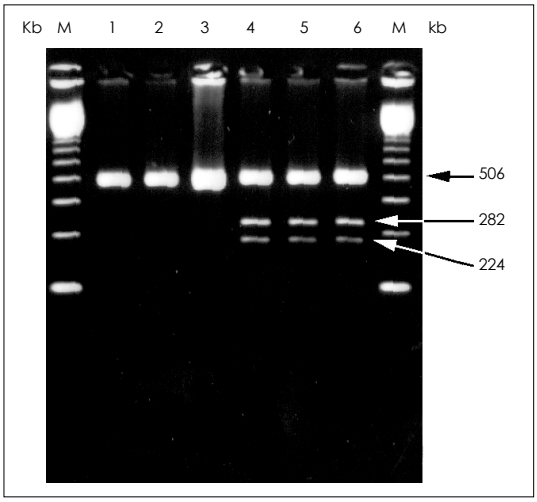

Fig 1. Agarose gel analysis of restriction fragment length polymorphism pattern for T102C : Fragment sizes of 506bp correspond to 102T/T, whereas 506bp, 282bp and 224bp are diagnostic bands for 102 T/C, whereas 282bp and 224bp are diagnostic bands for 102T/T. Lane M, 123bp DNA ladder size marker ; lanes 1, 2 and 3 are 102T/T genotype ; lanes 4, 5 and 6 are 102T/C genotype.

Table 3. Genotype and allele frequencies of T102C allele in the schizophrenic patients with TD and without TD

	n	Genotype distribution			Allele frequency	
		T-T(%)	T-C(%)	C-C(%)	T(%)	C(%)
TD	59	8(13.6)	51(86.4)	0(0)	67(56.8)	51(43.2)
No TD	60	19(31.7)	41(68.3)	0(0)	79(65.8)	41(34.2)

χ^2=5.56, df=1, p=0.18, χ^2=2.06, df=1, p=0.15,
TD : Tardive dyskinesia

Table 4. Genotype distribution of T102C in three AIMS categories of patients with TD

	Genotype distribution		
	T-T(%)	T-C(%)	C-C(%)
Orofacial	1(4.0)	24(96.0)	0(0)
Distal	3(13.0)	20(87.0)	0(0)
Trunk	4(36.4)	7(63.6)	0(0)

χ^2=6.158, df=1, p=0.013, TD : Tardive dyskinesia,
AIMS : Abnormal involuntary movement scale

Table 2. Demographic characteristic of 119 schizophrenic subjects for 5-HT_{2A} polymorphisms

	TD(N=59)	No TD(N=60)	t(χ^2)	df	p value
Age(yrs)	50.2±11.2	45.9±10.1	2.217	117	0.216
Sex(M/F)	33/26	36/24	(0.712)	1	0.712
Duration of medication(yrs)	10.1± 5.45	11.2± 5.2	- 1.073	117	0.993
Duration of illness(yrs)	18.1± 9.0	17.2± 8.6	.569	117	0.748

자형 3명(13.0%), 102T/C 유전자형 20명(87.0%)이었고, 몸통 부위는 102T/T유전자형 4명(36.4%), 102T/C 유전자형 7명(63.6%)으로 세 군간에 유의한 차이가 있었다(χ^2=6.835, df=2, p=0.033).

세 군간의 선형경향분석에서 102T/C 유전자형이 몸통군, 사지군, 구강 안면군 순으로 의미있게 증가하는 양상을 보였다(χ^2=6.158, df=1, p=0.013)

고 찰

지연성 운동장애가 고용량의 항정신병 약물을 장기간에 걸쳐 투여하는 경우 나타나는 부작용이지만 일부 환자에서는 저용량의 항정신병 약물을 단기간에 걸쳐 투여하는 경우에도 지연성 운동장애가 발생하고 있어 체질적인 요인이 지연성 운동장애의 발생에 중요한 역할을 하고 이러한 체질적인 요인 중 하나가 유전적 소인이라고 하겠다.[35] 따라서 항정신병 약물치료를 시작하기 전에 이러한 유전적 요인을 찾는 것은 의미가 있다. 지연성 운동장애의 유전적 요인에 관해서는 지연성 운동장애와 같이 추체외로 증상을 보이는 헌팅톤 병과 변형성 근실조증 등이 유전 질환이라는 점과 지연성 운동장애를 보이는 환자의 1차 친척에게 항정신병 약물을 투여한 경우 지연성 운동장애가 발생하였다는 보고 등이 있다.[36][37]

Kusumi 등[19]은 쥐에서 비정형 항정신병 약물 처치 후 선조체 영역에서 낮은 D2 수용체 점유율과 높은 5-HT_{2A} 점유율이 D2 수용체 상향조절(up regulation)이 나타나지 않는 것과 관계가 있음을 보고하였고, Rosengarten 등[20]은 지연성 운동장애 쥐 모델에서 비정형 항정신병 약물로 전처치하면 반복적 턱 운동이 감소함을 보고하였으며, Barwick 등[21]은 쥐에서 apomorphine에 의해 유발된 상동적 구강운동(stereotypic oral movement)이 5-HT_{2A} 수용체 길항제에 의해 감소됨을 보고하였고, Glazer 등[22]은 D_2 수용체 차단작용에 비해 5-HT_{2A} 수용체 차단작용이 더 높을 때 지연성 운동장애를 억제하는 효과가 있다고 보고하였다. 비정형 항정신병 약물들은 서로 다른 수용체 활성도를 가지고 있음에도 불구하고 뇌에서 세로토닌과 도파민을 차단하는 비율(ratio of serotonin to dopamine blockade)이 1보다 크다는 공통점을 가지고 있다고 하였으며 이것이 지연성 운동장애를 억제하는 기능이 있다고 보고하였다.[23-25] 최근 몇 가지 연구에서 정신분열병 발병의 위험성과 T102C, A-1438G 다형성의 의미 있는 연관성을 보여주었으나[39-41] 이 결과가 다른 연구에서 재확인되지는 못했으며,[42-44] T102C 다형성에 대해서는 긍정적[46] 부정적[47] 결과가 동시에 나타났다.

본 연구는 T102C 다형성과 지연성 운동장애와의 연관성을 조사하여 102T/C 유전자형이 지연성 운동장애군(86.4%)에서 대조군(68.3%)보다 높게 나옴으로서 지연성 운동장애와의 102T/C 유전자형과의 유전적 연관성을 시사하고 있다(표 2).

본 연구결과를 뒷받침하는 연구로 Segman 등[48]은 T102C 다형성이 지연성 운동장애와의 연관성이 본 연구와 일치되는 소견을 보이고 있으나 Basile의[49] 연구에서는 T102C 다형성이 지연성 운동장애와 연관성을 발견하지 못하였다고 하여 상반된 결과를 보였다. T102C 다형성은 아미노산의 변화를 유발하지 않아 단백질의 구조나 표현에는 영향을 미치지 않기 때문에 지연성 운동장애의 유전적 요인이 T102C 다형성의 직접적인 영향을 받기보다는 T102C 다형성과 연관 불균형 상태에 있는 다른 5-HT_{2A} 수용체 유전자의 다형성의 영향을 받을 가능성을 보고한 바 있다.[28]

지연성 운동장애는 일반적으로 단일 질환(unitary entity)으로 간주되는데 반하여 임상양상과 경과는 현저히 이질적임을 볼 수 있다. 이전 연구들은 두 가지 아형으로 구강 안면형(orofacial) 과 사지-몸통형(limb-truncal) 양상을 기술하였다.[51-54] 구별되는 임상적 그리고 인구학적 위험요인들이 이런 각각의 아형들과 연관되어 있다는 보고들은 서로 다른 원인 요소와 병인 기전이 관여할 가능성을 시사한다. 본 연구 또한 5-HT_{2A} 수용체 유전자가 지연성 운동장애가 호발 하는 정신분열병 아형의 위험도에 기여할 가능성이 있다는 점에 착안하여 지연성 운동장애를 해부학적 부위에 따라 구강 안면형(orofacial), 사지형(limb) 그리고 몸통형(trunk)의 세 가지 아형으로 분류한 후 각 아형들에 따른 각 유전자의 다형성과의 연관성을 조사한 결과 102T/C 다형성이 3가지 증상부위에 따라 유의한 차이를 보였고 선형경향분석에서 몸통형에서 사지형, 구강 안면형 쪽으로 갈수록 102T/C 다형성 빈도가 유의하게 증가하고 102T/T 다형성의 빈도가 유의하게 감소하였다(표 4). 다시 말해서 102T/C 다형성의 빈도가 높으면 구강 안면형의 지연성운동장애가 발생할 가능성이 높고, 102T/C 다형성의 빈도가 낮으면 구강 안면형이 발생할 가능성이 높

은 것으로 해석할 수 있다. 따라서 다른 연구에서도 이런 아형들의 환자를 구별하여 포함시킨다면 왜 일부 연구들에서 정신분열병 위험요소에 T102C 다형성이 소수이지만 의미있게 기여하는 것으로 나왔고 또 다른 일부 연구는 이런 결과가 재현되지 않았는지를 설명할 수 있을 것이고 또한 이 아형이 정형 항정신병 약물과 비정형 항정신병 약물에 차별적으로 반응함으로서 다양한 결과들 즉, 비정형 약물에 대한 반응과 T102C 다형성과의 연관에 대해 그 동안 얻어져온 다양한 결과들이 나타난 이유로 추정된다. 일반적 정의의 지연성 운동장애 표현형을 사용했을 때보다 재정의된 지연성 운동장애의 아형을 포함시킨다면 상기 결과들의 특이성(specificity)을 향상시킬 것이고 다양성을 감소시킬 것이다.

이상의 결과들을 종합하여 보면 5 - HT_{2A} 수용체의 내인적(endogenous) 차이가 유전적으로 결정되며 5 - HT_{2A} 수용체 유전자는 도파민 수용체를 차단하는 항정신병 약물에 장기간 노출되는 것과 임상적 위험요소와 인구학적 위험요소가 동반된 상황에서 지연성 운동장애 발현의 위험도에 영향을 미친다고 생각된다. 본 연구의 결과는 지연성 운동장애를 일으키는데 기여하는 유전적 요소를 밝힘으로서 지연성 운동장애 증후군의 예측을 가능하게 하고 치료약물의 선택에 있어 합리적인 선택을 하게 하며 복잡한 표현형(complex phenotype)에 대한 분자유전학적 근거를 이해하는데 기여할 것으로 생각된다. 본 연구의 제한점으로는 연구 대상의 수가 결과들을 일반화시키기에는 부족하므로 표본의 수를 충분히 확보한 연구가 필요하며, 5 - HT_{2A} 수용체 유전자 다형성의 변이가 실제로 수용체의 기능상의 변이와 직접 연관되는지를 선택적 소식자(selective probe)를 사용하여 확인하는 연구가 필요할 것이다.

결 론

TD의 원인과 관련된 유전자를 밝히기 위해 5 - HT_{2A} 수용체의 유전적 다양성과 장기간 항정신병 약물에 노출된 정신분열병 환자의 지연성 운동장애 위험도와의 상관관계에 대해 연구를 시행하였다. 지연성 운동장애 환자군과 대조군의 평균 연령, 성별간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 약물 사용기간, 환자들의 평균 유병 기간에 대한 비교에서도 두 군간에 유의한 차이는 없었다. T102C 다형성은 지연성 운동장애 환자군에서 대조군에 비해 102T/C유전자형이 많았고 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 지연성 운동장애 증상위치에 따른 T102C 다형성은 구강 안면, 사지, 몸통 부위에 따라 유의한 차이가 있었다. 세 군간의 선형경향분석에서 102T/C유전자형이 몸통군, 사지군, 구강 안면군 순으로 의미 있게 증가하는 양상을 보였다. 세 군간의 선형경향분석에서 102T/C유전자형이 몸통군, 사지군, 구강 안면군 순으로 의미 있게 증가하는 양상을 보였다.

이상의 연구결과는 정신분열병환자의 도파민 수용체 길항제의 장기 투여에 의해 유발된 지연성 운동장애는 5 - HT_{2A} 수용체 유전자의 의미 있는 역할을 뒷받침하고 있다. 검사한 T102C 다형성 부위는 지연성 운동장애와 연관을 보였다. 지연성 운동장애군과 대조군 사이에서 T102C 대립유전자 빈도와 유전자형 분포에 차이는 없었다. 이상의 연구 결과들은 5 - HT_{2A} 수용체 유전자의 T102C 다형성이 항정신병 약물 장기 노출에 의한 지연성 운동장애 발현과 연관이 있음을 보여주고 있다.

중심 단어 : 지연성 운동장애 · 5 - HT_{2A} 수용체 유전자 · T102C.

참고문헌

1. **Faurbye A, Rasch PJ, Petersen PB.** Neurological symptoms in pharmacotherapy in psychosis. Acta Psychiar Scand 1964;40:10-27.
2. **Schooler NR, Kane JM.** Research diagnosis for tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 1982;39:486-487.
3. **Jeste DV, Caligiuri.** Tardive dyskinesia. Schizophr Bull 1993;19:303-315.
4. **Kaplan HI, Sadock BJ.** Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry.(8th ed.) Williams and Willkins, Baltimore, Maryland;1998.
5. **Yassa R, Jeste DV.** Gender differences in tardive dyskinesia: A critical review of the literature. Schizophr Bull 1992;18:701-715.
6. **Miller CH, Simioni I, Oberbauer H, Schwitzer J, Barnas C, Kulhanek F, Boissel KE,** Tardive dyskinesia prevalence rates during a ten-year follow-up. J Nerv Ment Dis 1995;183:404-407.
7. **Sweet RA, Mulsant BH, Gupta B, Rifai AH, Pasternak RE, McEachran A, Zubenko GS.** Duration of neuroleptic treatment and prev-alence of tardive dyskinesia in late life. Arch Gen Psychiatry 1995;52:478-486.
8. **Kane JM, Woerner M, Borenstein M, Wegner J, Lieberman J.** Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. Psychopharmacol Bull 1986;22:254-258.

9. **William M, Glazer.** Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia and the concept of atypicality. J Clin Psychiatry 2000;61 Suppl 3:16-21.
10. **Rubovits R, Klawans HL Jr.** Implications of amphetamine-induced stereotyped behavior as a model for tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 1972;27:502-507.
11. **Jeste DV, Wyatt RJ.** Understanding and treating tardive dyskinesia. Cuilford Press. New York;1982.
12. **O'Callaghan E, Larkin C, Kinsella A, Waddington JL.** Obstetric complications the putative familial sporadic distinction and tardive dyskinesia in schizophrenia. Br J Psychiatry 1990;157:578-584.
13. **Rosengarten H, Schweitzer JW, Friedhoff AJ.** A mechanism underlying neuroleptic induced oral dyskinesia in rats. Pol J Pharmacol 1993;45:391-398.
14. **Rosengarten H, Schweitzer JW, Friedhoff AJ.** A subpopulation of dopamine D receptors mediate repetitive jaw movements in rats. Pharmacol Biochem Behav 1993;45:291-294.
15. **Swartz JR, Burgoyne K.** Tardive dyskinesia and ethnicity: review of the literature. Ann Clin Psychiatry 1997; 9:53-59.
16. **Tollefsom GD, Beasley CM, Tamura RN, Tran PV, Potvin JH.** Blind, controlled long term study of the comparative incidence of treatment emergent tardive dyskinesia with olanzapine or haloperidol. Am J Psychiatry 1997;154:1248-1254.
17. **Meltzer HY.** The role of serotonin in antipsychotic drug action. Neuropsychopharmacology 1999;21 Suppl 2:106-115.
18. **Casey DE.** Effects of clozapine therapy in schizophrenic individuals at risk for tardive dykinesia. J Clin Psychiatry 1998;59 Suppl 3:31-37.
19. **Kusumi I, Takahashi Y, Suzuki K, KAmeda K, Kyama T.** Differential effects of subchronic treatment with atypical antipsychotic dugs on dopamine D2 and serotonin 5-HT2A receptors in the rat brain. J Neural Transm 2000;107:295-302.
20. **Rosengarten H, Schiweitzer JW, Friedhoff AJ.** The effect of novel antipsychotics in rat oral dyskinesia. Prog Neuropsychopharmacolgy Biol 1999;23:1389-1404.
21. **Barwick VS, Jones DH, Richter JT, Hicks PB, Young KA.** Subthalamic nucleus microinjections of 5-HT2 receptor antagonist supress stereotype in rats, Neuroreport 2000;11:267-270.
22. **Glazer WM.** Expected incidence of tardive dykinesia associated with aypical antipsychotics. J clin Psychiatry 2000;61 Suppl:21-26.
23. **Kapur S, Zipursky RB, Remingtom G.** 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. Am J Psychiatry 1998; 155:921-928.
24. **Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA, et al.** Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine; relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 1992;49:538-544.
25. **Kapur S, Remingtom G, Zipursky RB, et al.** The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study. Life Sci 1995;57:103-107.
26. **Marazziti D, Rossai A, Palegn L.** (3H)ketanserin binding in human brain postmortem. Neurochem Res 1997;22: 753-757.
27. **Schimidt CJ, Sorensen SM, Kehen JH, Carr AA, Palfeyman MG.** The role of 5-HT2A receptors in antipsychotic activity. Life Sci 1995;56:2209-2222.
28. **Warren JT, Peacock ML, Rodriguez LC, Fink JK.** Mspl polymorphism in the human serotonin receptor gene: detection by DGGE and RFLP analysis. Hum Mol Genet 1993;2:338.
29. **Ozaki N, Rosenthal NE, Pesonen U.** Two naturally occuring amino acid substitution of the 5-HT2A receptor similar prevalence in patients with seasonal affective disorder and controls. Biol psychiatry 1996;40:1267-1272.
30. **Collier DA, Arranz MJ, Li T, Mupita D, Brown N, Treasure J.** Association between 5-HT2A gene promoter polymorphism and anorexia nervosa. Lancet 1997; 350:412.
31. **Erdmann J, Shimron-Abarbanell D, Rietschel M, et al.** Systemic screening for mutations in the human serotonin-2A(5-HT2A) receptor gene: identification of two naturally occuring receptor variants and association analysis in schizophrenia. Hum Genet 1996;97:614-619.
32. **Ohara K, Ino A, Ishgaki T, Tani K, Tsukamoto T, Nakamura Y.** Analysis of the 5'-flanking promoter region of the 5-HT2A receptor gene in schizophrenia. Neuropsychopharmacolgy 1997;17:274-278.
33. **Zhu QS, Chen K, Shih JC.** Characterization of the human 5-HT2 A receptor gene promoter. J Neurosci 1996; 15:4885-4895.
34. **Du YL, Wilcox ED, Jeffrey JJ.** Regulation of rat 5-hydroxytryptamine type2 receptor gene activity: Identification of cis elements that mediate basal and 5-hydroxytryptamine-dependent gene activation. Mol Pharmacology 1995;47:915-922.
35. **Jeste DV, Wyatt RJ.** Understanding and treating tardive dyskinesia. Guilford Press, New York;1982.
36. **Yassa R, Ananth J.** Familial tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 1981;138:1618-1619.
37. **Weinhold P, Wegner JT, Kane JM.** Familial occurrence of tardive dyskinesia. J Clin Psychiatry 1981;42:165-166.
38. **Hsiel CL, Bowcock AM, Farrer LA, Hebert JM, Huang KM, Cavallisforza LL, et al.** The serotonin receptor subtype 2 locus HTR2 is on chromosome 13 near genes for esterase D and retinoblastoma and on mouse chromosome 14. Somat cell genet 1990;16:567-574.
39. **Willams J, McGuffin P, Nothen M, Owen MJ.** Meta-analysis of association between 5-HT2a receptor T102C polymorphism and schizophrenia EMASS Collaborative

Group, European Multicenter Association Study of Schizophrenia(letter) Lancet 1997;349:1221.

40. **Spurlock G, Heils A, Holmans P, Williams J, D'Souza UM, Cardno A, et al.** A family based association study of T102C polymorphism in 5HT2A and schizophrenia plus identifications of new polymorphism in the promoter. Mol psychiatry 1998;3:42-49.
41. **Tay AH, Lim LC, Lee WL, Wong KE, Wong LY, Tsoi WF.** Association between allele 1 of T102C polymorphism, 5-hydroxytryptamine 2a receptor gene and schizophrenia in Chinese males in Singapore. Hum Hered 1997;47:298-300.
42. **Hawi Z, Myakishev MV, Strub RE.** No association or linkage between the 5-HT2A/T102C polymorphism and schizophrenia in Irish families. Am J Med Genet 1997; 74:370-373.
43. **Kouzmenku AP, Scadffi A, Pereira AM, Hayes WL, Copolov DL, Dean B.** No correlation between A(-1483) G polymorphism in 5-HT2A receptor gene promoter and the density of frontal cortical 5- HT2A receptors in schizophrenia. Hum Hered 1999;49:103-105.
44. **Ohara K, Nagai M, Tani K, Tsukamoto T.** Schizophreina and the serotonin-2A receptor promoter polymorphism. Psychiatry Res 1999;85:221-224.
45. **Shinkai T, Ohmori O, Kojima H, Terao T, Suzuki T, Abe K.** Negative association between T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor genes and schizophrenia in japan. Hum Hered 1998;48:212-215.
46. **Arranz MJ, Munro J, Sham P.** Meta -analysis of studies on genetic variations in 5-HT2A receptor and clozapine response. Schizophrenia patients. Schizophr Res 1998; 32:93-99.
47. **Malhotra AK, Goldmann D, Ozaki N, Breira, Buchann R, ickar D.** Lack of association between polymorphism in the 5-HT2A receptors and the antipsychotic response to clozapine. Am J Psy Res 1996;153:1992-1994.
48. **Segman RH, Heresco-Levy U, Jinkel B, Goltser T, et al.** Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. Mol Psychiatry 2001;6:225-229.
49. **Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, et al.** Lack of association between serotonin-2A receptor gene(HTR2A) polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia. Mol Psychiatry 2001;6:230-234.
50. 지익성, 이시경, 왕성근, 이영호, 신석철. 한국인 정신분열병 환자에서 5-HT2A 수용체 유전자의 102T/C와 452His/Tyr 다형성에 대하여. 신경정신의학 1999;38:147-155.
51. **Muscettola G, Giuseppe B, Pampallona S. Casiello M, Bonli P.** Extrapyramidal syndromes in neuroleptic-treated patients: prevalence risk factors and association with tardive dyskinesa. J Clin Psychopharmacol 1999; 19:203-208.
52. **Paulsen JS, Caligiuri MP, Palmer B, Macadmas LA, Jeste DV.** Risk factors for orofacial and limbtruncal tardive dyskinesia in older patients: a prospective longitudinal study. (Berl)1996;123:307-314.
53. **Gureje O.** Topographic subtypes of TD in schizophreinic patients aged less than 60 years: relationship to demographic clinical treatment and neuropsychological variables. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51:1525-1530.
54. **Glazer WM, Morgenstern H, Niedzweiki D, Hughes J.** Heterogenity of tardive dyskinesia. A multivariate analysis. Br J Psychiatry 1988;152:253-259.