알코올 의존과 세로토닌 수송체 유전자 다형성의 연관*

손현균[1] · 최인근[1]† · 채영규[2] · 최미란[2]
김재환[3] · 양병환[3] · 김석현[3] · 성승모[4]

Association of Serotonin Transporter Gene Polymorphism with Alcohol Dependence*

Hyun-Gyun Son, M.D.,[1] Ihn-Geun Choi, M.D.,[1]† Young-Gyu Chai, Ph.D.,[2]
Mi Ran Choi, Ph.D.,[2] Jae Hwan Kim, Ph.D.,[3] Byung-Hwan Yang, M.D.,[3]
Seok Hyeon Kim M.D.,[3] Seung Mo Sung, M.D.[4]

ABSTRACT

Objective : Under the hypothesis that 5-HTTLPR polymorphism plays some role in the susceptibility or vulnerability of some subgroup of alcohol dependence, associations of 5-HTTLPR polymorphism with alcohol dependence were examined.

Method : This association analysis included 109 Korean alcohol dependent and 113 Korean control subjects. DNA of all subjects were genotyped for the biallelic functional polymorphism in the 5-HTTLPR. Considering the likelihood of heterogeneity in the alcohol dependence phenotype, alcohol dependent subjects were subgrouped by onset age, family history of alcohol dependence and severity of withdrawal symptoms.

Results : There were no significant differences in the frequencies of either the 5-HTTLPR genotype or the short vs. long allele in alcohol dependent and control subjects. The frequency of the S allele and S-carrier (LS or SS genotype) was significantly increased in the early onset alcohol dependent subjects and the familial alcohol dependent subjects compared with that in the control subjects.

Conclusion : The results suggest that the 5-HTT 'S' promoter polymorphism is associated with an increased susceptibility or vulnerability to develop early onset alcohol dependence and familial alcohol dependence, which characterize Cloninger's type 2 alcohol dependence.

KEY WORDS : Serotonin transporter · Polymorphism · 5-HTTLPR · Alcohol dependence.

*이 논문은 2002년 10월 25일 서울에서 열린 대한신경정신의학회 추계학술대회에서 포스터로 발표되었음.
*이 연구는 뇌의약학연구센터 연구비 지원에 의하여 이루어진 것임(01-PJ8-PG6-01NE01-0003).
[1]한림대학교 의과대학 신경정신과학교실 *Department of Neuropsychiatry, Hallym University, Seoul, Korea*
[2]한양대학교 생화학 및 분자생물학과 *Department of Biochemistry and Molecular biology, Hanyang University, Ansan, Korea*
[3]한양대학교 의과대학 신경정신과학교실 *Department of Neuropsychiatry, Hanyang University, Seoul, Korea*
[4]서울백제병원 *Seoul Baikjae Hospital, Seoul, Korea*
†교신저자 : 최인근, 150-719 서울 영등포구 영등포동 94-200
전화) (02) 2639-5461, 전송) (02) 2677-9095 E-mail) ihngeun@hallym.or.kr

서 론

알코올 의존은 유전과 환경 요인의 복잡한 상호작용에 의해서 유발되는 질병으로 유전적 영향이 모든 변인의 40% 정도를 설명하며,[1] 임상적인 면이나 원인적인 면에서 이질적 질환으로 알려져 있다.[2]

세로토닌(5-hydroxytryptamine ; 5-HT)은 여러 가지 생리적 기능의 조절뿐만 아니라 인지와 감정상태에도 영향을 주며, 공격성이나 우울증, 정신분열증과 알코올 의존 같은 정신질환에서 세로토닌 경로의 이상이 관련되어 있다.[3] 몇 몇 연구에서는 가족력상 알코올 의존 환자가 있는 남자에서 세로토닌의 기능장애가 있음이 보고 되었고,[4] 세로토닌 신경전달을 약리학적으로 증가시키는 경우, 예컨대 세로토닌 재흡수를 억제하거나 효현제로 세로토닌 분비를 자극하면 알코올 선호와 음주를 줄인다는 연구보고가 있다.[5] LeMarquand 등[3]도 알코올 의존 환자의 하위군에서 중추 세로토닌 신경전달이 감소되어 있음을 발견하였다. 이러한 연구결과들은 알코올 의존이라는 표현형이 세로토닌 신경전달의 변화와 관련이 있으며 세로토닌 신경전달에 영향을 미치는 유전자는 알코올 의존의 후보 유전자가 될 수 있음을 시사하는 것이다.

세로토닌 경로에는 tryptophan hydroxylase(TPH), 단가아민산화제-A, 세로토닌 수용체, 세로토닌 수송체 유전자 등 몇 가지 유전자가 관여하는데, 이중에서 세로토닌 수송체(5-hydroxytryptamine transporter ; 5-HTT)는 세로토닌의 재흡수와 재축적을 통하여 세로토닌 신경전달의 조절에 중요한 역할을 한다.[6] 세로토닌 수송체 유전자는 염색체17q12에 단일 유전자로 위치해 있고 그 촉진자(promoter) 지역(serotonin transporter gene linked polymorphic region : 이하 5-HTTLPR)에 44bp의 삽입/결손(insertion/deletion) 다형성이 있다고 알려져 있으며, 세로토닌 수송체의 기능은 5-HTTLPR의 bp1212에서 bp1255까지에 있는 이 44bp 삽입/결손(insertion/deletion)에 의해 조절된다.[7] 44bp의 삽입과 결손은 L대립유전자(long allele : 528bp)와 S대립유전자(short allele : 484bp)로 각각 표시하는데, S대립유전자는 L대립유전자에 비해 mRNA의 전사율을 감소시켜서 세로토닌 수송체(5-HTT)의 발현을 감소시킨다.[7][8]

알코올 의존 환자의 5-HTTLPR의 기능적 다형성에 대한 연구는 외국에서 여러 차례 진행되어 왔는데, Sander 등[9]은 S대립유전자가 정상인에 비해 알코올 의존 환자에서 많음을 보고하였으며, 세로토닌 수송체의 촉진자(promoter)의 기능적 변이를 분석하여 젊은 성인에서 높은 에탄올 내성과 S대립유전자의 연관을 밝힌 연구 결과도 있다.[6] 이런 소견들은 S대립유전자가 알코올 의존과 연관성이 있다는 견해와 일치되는 결과이며, 5-HTTLPR의 기능적 다형성으로 인해 중추 세로토닌 활동성에 변화가 생기고 이것이 알코올 의존의 취약성 요인으로 작용할 수 있기 때문에 이 기능적 다형성은 알코올 추구 행동의 후보 대립유전자일 가능성이 있다.[9] 5-HTTLPR에 대한 현재까지의 연구 결과는 몇 몇 연구에서 연관이 없다고 하였고,[10][11] 어떤 연구결과는 연관이 있다는 보고를 하였다.[8][9][12-15]

유전자 다형성은 인종에 따라서 차이가 있을 수 있으므로 한국인에서 세로토닌 수송체 유전자 다형성의 유전자형 분포를 알아보는 것은 의미 있는 일이라고 생각된다. 이 연구의 목적은 5-HTTLPR의 유전자 다형성과 알코올 의존과의 연관분석을 통하여 5-HTTLPR 유전자형 및 대립유전자 변이가 알코올 의존의 취약성에 기여하는지를 알아보는 것이다.

방 법

1. 연구대상

1) 알코올 의존 환자군

환자군은 2001년 1월부터 2002년 1월까지 기간 중에 용인병원, 한마음병원, 구민병원, 한도병원, 한강성심병원에 입원했던 알코올 의존 환자를 대상으로 하였다. DSM-IV[16]의 알코올 의존 진단기준에 부합되는 환자 109명을 대상으로 하였으며 환자군 내에 친척관계인 대상은 없었다. 여성은 남성에 비해 알코올 의존의 유병율이 낮아 모집하기가 어려웠고, 성별이라는 변인을 통제하기 위하여 남성만을 연구대상으로 하였다. 알코올이나 니코틴 이외의 약물의존이나 정신분열증, 기분장애 같은 주요 정신장애의 병력이 있는 사람은 제외하였고 가족중에 이와 같은 질병이 있는 대상도 제외하였다.

알코올 의존 환자를 3가지 범주의 하위군으로 나누어 분석하였는데, 첫 번째 범주의 하위군은 Cloninger[17]가

제시한 알코올 의존의 유형에 따라서 발병연령이 25세 이하인 대상을 조발 알코올 의존 환자군, 26세 이상인 대상을 만발 알코올 의존 환자군으로 나누었고, 두 번째 범주의 하위군은 1차 가족 중에서 한 명이라도 알코올 의존의 가족력이 있는지 여부에 따라서 알코올 의존 가족력 양성군과 알코올 의존 가족력 음성군으로 나누었으며, 세 번째 범주의 하위군은 심한 금단증상 유무에 따라 심한 금단증상군과 약한 금단증상군로 나누었다. 심한 금단증상의 기준은 환각이나 금단경련이 있거나 의식의 혼탁이 있는 경우로 정하였다.

2) 정상 대조군

정상 대조군은 한강성심병원과 서울시내 A회사에 근무하는 직원을 대상으로 2001년 5월부터 2001년 7월까지 기간 중에 모집하였다. 알코올 의존 환자와 마찬가지로 남성만을 대상으로 하였으며, 정상 대조군 내에 친척관계인 대상은 없었다. DSM-IV 설문지와 AUDIT-K[18]를 사용하여 알코올 의존의 가능성이 있는 대상은 제외시켰고, 약물사용장애 및 주요 정신장애의 병력이 있거나 4촌 이내의 가족 중에 정신과 치료 병력이 있는 대상은 제외하였으며, 신체적인 질병이 없는 건강한 113명을 대상으로 하였다. 알코올 의존의 발병연령을 고려할 때, 낮은 연령을 연구대상에 포함시킬 경우에 그 표현형이 정상이라고는 하더라도 알코올 의존의 유전자형을 갖고 있을 가능성도 있어 30세 미만인 대상은 제외하였다.

알코올 의존 환자의 평균연령은 43.47±7.48년, 정상 대조군의 평균연령은 45.52±12.36년이었으며, 각각의 연령 범위는 24~68세, 30~77세로 두 군간의 차이가 없었다(t=-1.504, p=.134)(표 1).

Table 1. Number and age of subject groups

	Number	Age(years) (Mean±SD)
Normal controls	113	45.52±12.36
Alcohol dependence	109	43.47± 7.48
EOA*	30	42.87± 8.63
LOA†	79	43.70± 7.04
FH+‡	44	43.59± 6.81
FH-§	65	43.38± 7.95
Severe WDS**	57	44.28± 7.01
Mild WDS	52	42.58± 7.94

*EOA : early onset alcoholics, †LOA : late onset alcoholics, ‡FH+ : positive family history, §FH- : negative family history, **WDS : withdrawal symptom

2. 실험방법

1) 채혈 및 DNA 분리

알코올 의존 환자와 정상 대조군의 말초정맥에서 혈액을 채취하여 EDTA 처리된 튜브에 넣은 뒤, 실험할 때까지 -70℃에 냉동 보관하였다.

냉동 보관된 혈액을 상온에서 녹인 뒤, 혈액 3ml와 세포 용해 용액(cell lysis solution) 9ml를 15ml튜브에 넣고 잘 섞어 10분 동안 실온에서 반응시킨 다음 3,500 rpm에서 10분간 원심분리시켜 상층액을 버리고 남은 펠릿에 핵 용해 용액(nuclei lysis solution)을 3ml 첨가하고 37℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 단백질 침전 용액(protein precipitation solution) 1ml를 첨가하고 3,500 rpm에서 10분간 원심분리하여 genomic DNA가 포함된 상층액을 깨끗한 15ml튜브에 옮기고 이소프로파놀을 3ml 첨가한 후 부드럽게 섞었다. 다시 3,500rpm에서 5분간 원심분리 하였고 펠릿에 70% 알코올을 섞어 세척한 뒤 펠릿을 공기 중에 말렸다. 여기에 250 μl DNA rehydration solution을 첨가하여 4℃에서 24시간 녹인 후 얻어진 DNA를 중합효소연쇄반응까지 -70℃에 보관하였다.

2) 유전자형별

(1) 중합효소연쇄반응(PCR)

추출한 genomic DNA를 주형으로 하여 PCR 증폭을 시행하였다. PCR 증폭을 위해 사용된 시발체의 염기서열은 srtp5 : 5 '-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC-3 ', srtp3 : 5 '-GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC AC-3 '였다.[19]

중합효소연쇄반응은 총 20 μl로 반응시켰으며, genomic DNA 100ng과 시발체 각각 10*p*mol, dNTP 200 uM, PCR buffer 1×, *Taq* polymerase 1U/20 μl (GENENMED, U.S.A), DMSO 5%(DUCHEFA, U.S.A)를 0.2ml튜브에 넣고 잘 섞은 후 반응시켰다. PCR 조건은 최초 94℃에서 5분간 열변성시킨 후, 열변성 94℃ 30초, 결합반응 58℃ 30초, 연장반응 72℃ 30초의 주기를 35회 반복한 다음, 마지막으로 72℃에서 10분간 연장반응을 시행하였다.

(2) 전기영동 및 증폭산물 확인

증폭된 DNA를 2.5% 아가로스 젤에서 전기영동한 뒤 ethidium bromide(1 μg/ml, Sigma)로 염색하여 자외선

투광기로 띠를 확인하고 DNA 분자표식자(molecular marker)와 비교하여 유전자형을 판별하였다.

유전자형은 528bp 위치에 한 개의 띠가 나타나면 LL 유전자형으로, 484bp 위치에 한 개의 띠가 나타나면 SS 유전자형으로, 528bp와 484bp 위치에 각각의 띠가 나타나면 LS유전자형으로 판독하였다(그림 1).

3. 통계분석

5-HTTLPR의 유전자형은 S대립유전자가 하나라도 있느냐 없느냐에 따라서 LS 유전자형과 SS 유전자형을 합한 것(S군)과 LL유전자형(L군)으로 나누어 비교하였다. 이는 기존의 생화학적, 행동과학적 증거에 근거한 것으로,[8)20)]는 LS나 SS세포보다 LL세포에서 세로토닌 수송체 단백질 mRNA 수준이 높다는 것을 증명하였고, 이는 S대립유전자가 거의 우성으로 작용함을 시사하는 것이기 때문이다. 5-HTTLPR의 유전자형 및 대립유전자에 따른 알코올 의존 환자 및 그 하위군과 정상 대조군의 빈도 비교는 χ^2검증을 사용하였고 통계처리는 SPSS 10.0 판을 사용하였다.

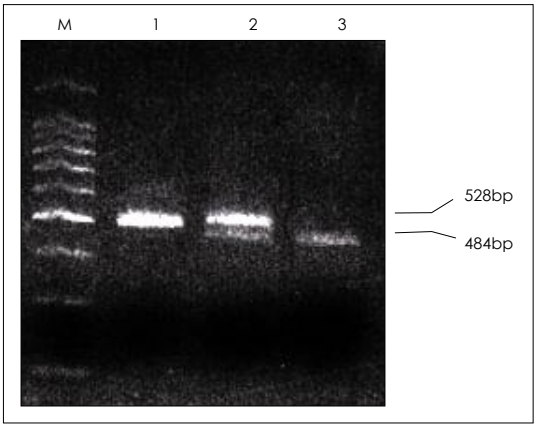

Fig. 1. PCR amplification products generated with primers flanking the 5-HTTLPR from genomic DNA of alcohol dependent and control subjects. Amplified products were separated on 2.5% agarose gel and visualized by staining with ethidium bromide. Lane 1 : homozygote of 528bp(L/L), Lane 2 : heterozygote of 528bp and 484bp(L/S), Lane 3 : homozygote of 484bp(S/S), M : 100base-pair Ladder(Promega).

결 과

1. 알코올 의존 환자군과 정상 대조군의 5-HTTLPR 유전자형 및 대립유전자 빈도 비교

5-HTTLPR 유전자형은 알코올 의존 환자에서 LL 유전자형이 37명(33.9%), LS유전자형은 64명(58.7%), SS유전자형은 8명(7.3%)의 빈도를 보였으며, 정상 대조군은 LL유전자형이 52명(46.0%), LS유전자형은 57명(50.4%), SS유전자형은 4명(3.5%)로 두 군간의 5-HTTLPR 유전자형의 차이는 없었다(p=.123). L군(LL)과 S군(LS+SS)을 비교하였을 때도 알코올 의존 환자는 정상 대조군에 비해 S군의 빈도가 다소 많은 경향성을 보였으나 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다(p=.067)(표 2).

5-HTTLPR 대립유전자 빈도는 알코올 환자군에서 L대립유전자가 138(63.3%), S대립유전자는 80(36.7%)의 빈도를 보였고, 정상 대조군에서는 L대립유전자 161(71.2%), S대립유전자 65(28.8%)의 빈도를 보여 두 군간에 차이가 없었다(p=.075)(표 2).

2. 알코올 의존 환자 하위군과 정상 대조군간의 5-HTTLPR 유전자형 및 대립유전자 빈도 비교

조발 알코올 의존 환자군에서 5-HTTLPR 유전자형은 LL유전자형이 7명(23.3%), LS유전자형은 19명

Table 2. Genotype and allele frequency of 5-HTT gene polymorphism in alcohol dependent and control subjects

	Alcoholics	Control		
Genotype	(N=109) N(%)	(N=113) N(%)	χ^2 *df*	*p*
LL	37(33.9)	52(46.0)	4.196 2	.123
LS	64(58.7)	57(50.4)		
SS	8(7.3)	4(3.5)		
LL (L Group)	37(33.9)	52(46.0)	3.367 1	.067
LS+SS(S Group)	72(66.1)	61(54.0)		
Allele	(N=218) N(%)	(N=226) N(%)	χ^2 *df*	*p*
L	138(63.3)	161(71.2)	3.178 1	.075
S	80(36.7)	65(28.8)		

Table 3. Genotype and allele frequency of 5-HTT gene polymorphism in subgroups of alcohol dependent and control subjects

	Alcoholics									Control
	EOA*(≤25)			FH + †			Severe WDS ‡			
Genotype	(N=30) N(%)	χ^2 *df*	*p*	(N=44) N(%)	χ^2 *df*	*p*	(N=57) N(%)	χ^2 *df*	*p*	(N=113) N(%)
LL	7(23.3)	7.762 2	.021	9(20.5)	8.864 2	.012	24(42.1)	1.105 2	.576	52(46.0)
LS	19(63.3)			32(72.7)			29(50.9)			57(50.4)
SS	4(13.3)			3(6.8)			4(7.0)			4(3.5)
LL (L group)	7(23.3)	5.033 1	.025	9(20.5)	8.711 1	.003	24(42.1)	.235 1	.628	52(46.0)
LS+SS(S group)	23(76.7)			35(79.5)			33(57.9)			61(54.0)
Allele	(N=60) N(%)	χ^2 *df*	*p*	(N=88) N(%)	χ^2 *df*	*p*	(N=114) N(%)	χ^2 *df*	*p*	(N=226) N(%)
L	33(55.0)	5.73 1	.017	50(56.8)	5.976 1	.015	77(67.5)	.493 1	.483	161(71.2)
S	27(45.0)			38(43.2)			37(32.5)			65(28.8)

*EOA : early onset alcoholics, †FH+ : positive family history, ‡WDS : withdrawal symptom

(63.3%), SS유전자형은 4명(13.3%)의 빈도를 보여 정상 대조군의 유전자형과 비교했을 때 의미 있는 차이가 있었다(p=.021). L군(LL)과 S군(LS+SS)을 비교하였을 때도 조발 알코올 의존 환자군은 S군(LS+SS)의 빈도가 23명(76.7%)으로 정상 대조군의 61명(54.0%)에 비해 더 높게 나타났다(p=.025)(표 3). 5-HTTLPR 대립유전자 빈도는 조발 알코올 의존 환자군에서 L대립유전자가 33(55.0%), S대립유전자는 27(45.0%)의 빈도를 보였고, 정상 대조군에서는 L대립유전자는 161(71.2%), S대립유전자는 65(28.8%)의 빈도를 보여 조발 알코올 의존 환자군이 정상 대조군보다 S대립유전자의 빈도가 더 높았다(p=.017)(표 3).

알코올 의존 가족력 양성군에서 5-HTTLPR 유전자형은 LL유전자형이 9명(20.5%), LS유전자형은 32명(72.7%), SS유전자형은 3명(6.8%)의 빈도를 보여 정상 대조군의 유전자형과 비교했을 때 의미 있는 차이가 있었다(p=.012). L군(LL)과 S군(LS+SS)을 비교하였을 때도 알코올 의존 가족력 양성군은 S군(LS+SS)의 빈도가 35명(79.5%)으로 정상 대조군의 61명(54.0%)에 비해 더 높게 나타났다(p=.003)(표 3). 5-HTTLPR 대립유전자 빈도는 알코올 의존 가족력 양성군에서 L대립유전자가 50(56.8%), S대립유전자는 38(43.2%)의 빈도를 보였고, 정상 대조군에서는 L대립유전자는 161(71.2%), S대립유전자는 65(28.8%)의 빈도를 보여 알코올 의존 가족력 양성군이 정상 대조군보다 S대립유전자의 빈도가 더 높았다(p=.015)(표 3).

심한 금단증상군에서 5-HTTLPR 유전자형 빈도는 정상 대조군의 유전자형과 비교했을 때 의미 있는 차이가 없었으며(p=.576), L군(LL)과 S군(LS+SS)을 비교하였을 때도 심한 금단증상군은 정상 대조군과 비교하여 의미 있는 차이가 없었다(p=.628)(표 3). 5-HTTLPR 대립유전자 빈도 역시 심한 금단증상군과 정상 대조군을 비교했을 때 의미 있는 차이가 없었다(p=.483)(표 3).

3. 알코올 의존 환자 하위군간의 5-HTTLPR 유전자형 및 대립유전자 빈도 비교

알코올 의존 가족력 양성군에서 5-HTTLPR 유전자형은 LL유전자형이 9명(20.5%), LS유전자형은 32명(72.7%), SS유전자형은 3명(6.8%)의 빈도를 보여 알코올 의존 가족력 음성군의 유전자형과 비교했을 때 의미 있는 차이가 있었다(p=.04). L군(LL)과 S군(LS+SS)을 비교하였을 때도 알코올 의존 가족력 양성군은 S군(LS+SS)의 빈도가 35명(79.5%)으로 알코올 의존 가족력 음성군의 37명(56.9%)에 비해 더 높게 나타났다(p=.014)(표 4). 5-HTTLPR 대립유전자 빈도는 알코올 의존 가족력 양성군에서 L대립유전자가 50(56.8%), S대립유전자 38(43.2%)의 빈도를 보였고, 알코올가족력 음성군에서는 L대립유전자 88(67.7%), S대립유전자 42(32.3%)의 빈도를 보여 두 군간에 차이가 없었다(p=.102)(표 4).

표로 제시하지는 않았으나, 조발 알코올 의존 환자군과 심한 금단증상군을 각각 만발 알코올 의존 환자군, 경

Table 4. Genotype and allele frequency of 5-HTT gene polymorphism in alcohol dependent subjects with positive and negative family history

Genotype	FH+* (N=44) N(%)	FH - † (N=65) N(%)	χ^2 *df*	*p*
LL	9(20.5)	28(43.1)	6.45 2	.04
LS	32(72.7)	32(49.2)		
SS	3(6.8)	5(7.7)		
LL (L Group)	9(20.5)	28(43.1)	5.989 1	.014
LS+SS(S Group)	35(79.5)	37(56.9)		
Allele	**(N=88) N(%)**	**(N=130) N(%)**	**χ^2 *df***	***p***
L	50(56.8)	88(67.7)	2.671 1	.102
S	38(43.2)	42(32.3)		

*FH+ : positive family history, †FH - : negative family history

한 금단증상군과 비교했을 때 5 - HTTLPR 유전자형 빈도는 각각 차이가 없었으며(p=.17, p=.164), 5 - HTTLPR 대립유전자 빈도 역시 각각 차이가 없었다(p=.117, p=.174).

고 찰

5 - HTTLPR과 알코올 의존과의 연관연구는 매우 복잡하고 다양한 결과를 보인다. Turker 등[6]은 젊은 성인에서 높은 에탄올 내성과 S대립유전자의 연관을 발견하였고, 가계 내에서 분석한 연관 연구 결과, 5 - HTTLPR의 S대립유전자가 알코올 의존과 연관이 있음을 입증하였으며,[14] 그 외에도 S대립유전자가 정상인에 비해 심한 알코올 의존 환자에서 증가되어 있다는 몇 개의 연구결과가 있다.[21)22)] 또한, 정상인과 낮은 알코올 반응(low response to alcohol)을 보인 사람에 비해 알코올 의존 환자에게서 LL유전자형이 많다는 보고도 있었다.[15)23)] 반면에 Gelernter 등[24]은 알코올 의존 환자에서 대립유전자 혹은 반수체형 빈도가 정상인과 차이가 없음을 보고했다. 이 연구에서도 전체 알코올 의존 환자와 정상 대조군을 비교했을 때 5 - HTTLPR 유전자형 및 대립유전자의 빈도가 차이가 없는 것으로 나타나 세로토닌 수송체 다형성과 알코올 의존 사이의 연관을 밝히지 못한 기존의 몇 몇 연구들과 일치하는 결과를 보였다.[10)11)]

기존 연구결과들이 서로 불일치를 보이고 이런 다양한 결과로 나타나는 것은 알코올 의존의 복잡한 유전양상과 이질성을 반영하는 것이라고 생각된다. Bondy 등[25]은 알코올 의존의 취약성에 영향을 미치는 세로토닌계에는 최소한 한 개 이상의 유전자가 관여할 것이라고 하였다. 몇 몇 연구결과는 세로토닌 수송체의 유전적 요인 그 자체가 알코올 의존을 일으키는 소인이 되지는 않음을 암시하고 있는데, 세로토닌 수송체와 알코올 의존의 연관이 GABA 신경전달의 상호작용을 통해서 이루어질 것이라는 주장과,[26)] 세로토닌 수송체의 유전적 요인이 뇌의 흥분진정균형에 영향을 미치는 다른 유전자형과 결합되었을 때만 알코올 의존으로의 이환을 보일 가능성이 있다.[26)] 또한 알코올 의존의 유전연구에서는 그 집단이 이질적이고 다인자 유전질환이므로 다양한 아형을 분리하여 연구해 보는 것이 필요하다는 견해가 있다.[19)23)] 알코올 의존 환자를 하위군으로 나누어 연구한 결과들을 살펴보면, 섬망 및 금단경련 등 심한 금단증상을 겪는 알코올 의존 환자나 심한 알코올 의존 환자에서 S대립유전자나 SS유전자형과의 연관을 보고한 연구가 많다.[9)21)22)] 반사회적 행동이 동반된 알코올 의존 환자를 대상으로 한 연구에서는 S대립유전자 빈도가 정상인에 비해 반사회적 알코올 환자나 제 2 형 알코올 의존 환자에서 많다는 보고가 있고,[13)22)] 오히려 L대립유전자가 반사회적 행동을 보이는 알코올 의존 환자에게 많다는 연구결과도 있다.[27)28)] 발병연령을 기준으로 하위군을 나누어 비교한 연구에서는 조발 알코올 의존 환자가 정상인에 비해 S대립유전자나 SS유전자형이 많았다는 보고가 있다.[6)13)]

표현형 - 유전자형 전략 면에서 볼 때 알코올 의존으로의 이환성에 대한 후보 대립유전자의 영향을 찾아내기 위해서는 심한 형태의 알코올 의존 환자를 연구대상으로

선택해야 한다는 주장이 있다.[29] 이에 따라 이 연구에서는 알코올 의존의 이질성을 최소화하고 좀더 동질적인 알코올 의존의 하위군을 찾아 분석하기 위해 발병연령, 알코올 의존의 가족력 유무, 심한 금단증상 유무를 기준으로 하위군으로 나누어 보았다. 그 결과 전체 알코올 의존 환자와 정상인을 비교했을 때 5-HTTLPR 다형성과 알코올 의존의 연관은 없었으나, 알코올 의존 환자를 하위군으로 나누어 분석했을 때 조발 알코올 의존 환자군과 알코올 의존 가족력 양성군에서는 5-HTTLPR의 S대립유전자 및 S보인자(S carrier ; LS+SS유전자형)의 빈도가 정상 대조군에 비해서 높게 나타났다. 유전되는 알코올 의존 환자와 유전되지 않는 알코올 의존 환자가 구별이 된다는 증거들이 나오고 있어 이 구별점이 알코올 의존의 유형을 구별하는 근거를 제공할 것이며, 이 분류 기준 중에 가장 중요한 요인은 알코올 의존의 시작 연령이라는 견해가 있다.[30] 이외에도 여러 연구자들은 한결같이 알코올 의존의 발병연령을 예후와 그 심한 정도에 대한 중요한 변인으로 강조하였다.[31][32] 또한 Goodwin[33]은 알코올 의존 가족력 유무에 따라서 알코올 의존 환자를 구별해야 한다고 제안, 가족력이 있는 형태의 알코올 의존의 특징은 조기에 발병하고 심한 임상경과를 보이며 심한 알코올 의존의 가족력이 있다고 기술하였다.

이 연구의 결과는 조기에 발병하고 가족력이 있는 Cloninger의 제 2 형 알코올 의존의 특성을 보이는 환자군의 경우에 5-HTTLPR의 S대립유전자가 알코올 의존의 취약성에 기여할 것임을 시사하는 것인데, S대립유전자가 어떻게 세로토닌 신경전달을 변화시키는지는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. S대립유전자는 세로토닌 수송체의 활동성을 저하시키므로 이론적으로는 S대립유전자가 세로토닌 신경전달을 증가시킬 것이다.[7] 그런데, 세로토닌 신경전달을 약리학적으로 증가시키면 알코올 음주가 감소한다.[5] 그러므로, S대립유전자를 갖고 있어서 세로토닌 신경전달의 정도가 높은 개체가 어떻게 알코올 의존의 표현형을 보일 수 있는지는 논란의 여지가 많은 것이다. 또한 SS혹은 LS유전자형을 가진 알코올 의존 환자에서 S대립유전자의 전사 활동성이 낮은데도 불구하고 세로토닌 수송체 결합이 높다는 것은 세로토닌 수송체 다형성 유전자형과 세로토닌 수송체의 가용성과의 관계가 알코올 의존 환자에서는 매우 복잡함을 암시하며,[34] 알코올 의존이 단순히 세로토닌 결핍이 아니라 세로토닌 기능 조절의 이상과 관련될 가능성도 있다고 생각한다. 아마도 세로토닌 재흡수가 감소하면 시냅스전, 후의 세로토닌 수용체의 하향조절(down regulation)이 적응기전으로 나타나 이것이 알코올 의존의 발현에 관계될 것이라는 견해가 있으며,[9] Coccaro 등[35]도 S대립유전자를 갖는 개체에서 세로토닌 재흡수가 감소되면 시냅스 세로토닌이 증가하고 결과적으로 시냅스후 5-HT 수용체가 탈감작화되거나, 증가된 시냅스 세로토닌이 시냅스전 세로토닌 자가수용체를 자극하여 이것이 세로토닌 분비를 감소시키게 할 것이라고 설명하기도 하였다.[13] 또 하나의 가능성 있는 기전은 S대립유전자를 가진 만성 알코올 의존 환자에서는 낮은 세로토닌 수송체 밀도에 대한 상향조절(up regulation)이 유발된다는 것이다.[34] S대립유전자에서 세로토닌 수송체의 전사율이 낮은 것과 알코올 의존의 높은 위험도와 어떤 기전을 통해서 연관되는 지는 앞으로 밝혀져야 할 것이다.

이 연구의 제한점으로는 알코올 의존 환자군의 경우 입원 중인 환자를 대상으로 하였기 때문에 비교적 경한 상태의 알코올 의존 환자는 배제되어 있어 전체 알코올 의존 환자를 대표하기 어렵다는 점이고, 정상 대조군과 알코올 의존 환자 모두 남자 환자만을 연구대상에 포함시켰기 때문에 유전자형 및 대립유전자 분포에서 성별의 차이 및 영향을 알 수 없었다는 것이다.

요약하면 이 연구에서는 5-HTTLPR의 기능적 다형성과 알코올 의존과의 연관분석을 하였고 연구결과 조발 알코올 의존 환자군과 알코올 의존 가족력 양성군에서 S군(LS+SS유전자형)의 빈도와 S대립유전자의 빈도가 정상 대조군에 비해 각각 더 높게 나타나 연관이 있음을 보였다. 이는 Cloninger의 제 2 형 알코올 의존에 해당하는 특성을 보이는 조기 발병 및 알코올 의존 가족력을 가진 알코올 의존 환자 경우에 5-HTTLPR의 S대립유전자가 알코올 의존의 취약성에 기여할 가능성이 있음을 시사하는 것이다.

중심 단어 : 세로토닌 수송체 · 다형성 · 5-HTTLPR · 알코올 의존.

참고문헌

1. Pickens RW, Svikis DS, McGue M, Lykken DT, Heston LL, Clayton PJ. Heterogeneity in the inheritance

of alcoholism. A study of male and female twins. Arch Gen Psychiatry 1991;48:19-28.
2. **Merikangas KR.** The genetic epidemiology of alcoholism. Psychol Med 1990;20:11-22.
3. **LeMarquand D, Pihl RO, Benkelfat C.** Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: clinical evidence. Biol Psychiatry 1994;36:326-337.
4. **LeMarquand DG, Benkelfat C, Pihl RO, Palmour RM, Young SN.** Behavioral disinhibition induced by tryptophan depletion in nonalcoholic young men with multigenerational family histories of paternal alcoholism. Am J Psychiatry 1999;156:1771-1779.
5. **Sellers EM, Higgins GA, Sobell MB.** 5-HT and alcohol abuse. Trends Pharmacol Sci 1992;13:69-75.
6. **Turker T, Sodmann R, Goebel U, Jatzke S, Knapp M, Lesch KP, et al.** High ethanol tolerance in young adults is associated with the low- activity variant of the promoter of the human serotonin transporter gene. Neurosci Lett 1998;248:147-150.
7. **Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al.** Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. J Neurochem 1996;66:2621-2624.
8. **Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al.** Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996;274:1527-1531.
9. **Sander T, Harms H, Lesch KP, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, et al.** Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 1997;21:1356-1359.
10. **Edenberg HJ, Reynolds J, Koller DL, Begleiter H, Bucholz KK, Conneally PM, et al.** A family-based analysis of whether the functional promoter alleles of the serotonin transporter gene HTT affect the risk for alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 1998;22:1080-1085.
11. **Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, et al.** An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms. Mol Psychiatry 1998;3:449-451.
12. **Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J, et al.** Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. Am J Med Genet 2000;96:202-216.
13. **Hallikainen T, Saito T, Lachman HM, Volavka J, Pohjalainen T, Ryynanen OP, et al.** Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. Mol Psychiatry 1999;4:385-388.
14. **Lichtermann D, Hranilovic D, Trixler M, Franke P, Jernej B, Delmo CD, et al.** Support for allelic association of a polymorphic site in the promoter region of the serotonin transporter gene with risk for alcohol dependence. Am J Psychiatry 2000;157:2045-2047.
15. **Schuckit MA, Mazzanti C, Smith TL, Ahmed U, Radel M, Iwata N, et al.** Selective genotyping for the role of 5-HT2A, 5-HT2C, and GABA alpha 6 receptors and the serotonin transporter in the level of response to alcohol: a pilot study. Biol Psychiatry 1999;45:647-651.
16. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed revised. Washington DC: American Psychiatric Association;1994.
17. **Cloninger CR.** Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. Science 1987;236:410-416.
18. **이병욱, 이충헌, 이필구, 최문종, 남궁기.** 한국어판 알코올사용장애 진단검사의 개발: 신뢰도 및 타당도 검사. 중독정신의학 2000;4:83-92.
19. **Gorwood P, Batel P, Ades J, Hamon M, Boni C.** Serotonin transporter gene polymorphisms, alcoholism and suicidal behavior. Biol Psychiatry 2000;48:259-264.
20. **Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, Murphy DL.** Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. Am J Med Genet 1999;88:83-87.
21. **Schmidt L, Rommelspacher H, Lesch KP, Sander T.** Variants of the dopamine and serotonin transporter genes and alcohol withdrawal vulnerability. Am J Med Genet 1997;6:621-622.
22. **Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Lesch KP, et al.** Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subjects with dissocial personality disorder. Biol Psychiatry 1998;43:908-912.
23. **Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Stoltenberg SF, Fitzgerald And HE, Zucker RA.** Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with behavioral disinhibition and negative affect in children of alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 2001;25:953-959.
24. **Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF.** Serotonin transporter protein(SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in Afr Hum Genet 1997;101:243-246.
25. **Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger M, Meyer H.** Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism(5-HTTLPR) with violent suicide. Mol Psychiatry 2000;5:193-195.
26. **Heinz A, Mann K, Weinberger DR, Goldman D.** Serotonergic dysfunction, negative mood states, and response to alcohol. Alcohol Clin Exp Res 2001;25:487-495.
27. **Ishiguro H, Saito T, Akazawa S, Mitushio H, Tada K, Enomoto M, et al.** Association between drinking-related antisocial behavior and a polymorphism in the serotonin transporter gene in a Japanese population. Alcohol Clin Exp Res 1999;23:1281-1284.
28. **Parsian A, Cloninger CR.** Serotonergic pathway genes and subtypes of alcoholism: association studies. Psychiatr Genet 2001;11:89-94.
29. **Lander ES, Schork NJ.** Genetic dissection of complex traits. Science 1994;265:2037-2048.

30. **Buydens-Branchey L, Branchey MH, Noumair D.** Age of alcoholism onset. I. Relationship to psychopathology. Arch Gen Psychiatry 1989;46:225-230.
31. **Buydens-Branchey L, Branchey MH, Noumair D, Lieber CS.** Age of alcoholism onset. II. Relationshipto susceptibility to serotonin precursor availability. Arch Gen Psychiatry 1989;46:231-236.
32. **Irwin M, Schuckit M, Smith TL.** Clinical importance of age at onset in type 1 and type 2 primary alcoholics. Arch Gen Psychiatry 1990;47:320-324.
33. **Goodwin DW.** Studies of familial alcoholism: a review. J Clin Psychiatry 1984;45:14-17.
34. **Little KY, McLaughlin DP, Zhang L, Livermore CS, Dalack GW, McFinton PR, et al.** Cocaine, ethanol, and genotype effects on human midbrain serotonin transporter binding sites and mRNA levels. Am J Psychiatry 1998; 155:207-213.
35. **Coccaro EF, Kavoussi RJ, Sheline YI, Lish JD, Csernansky JG.** Impulsive aggression in personality disorder correlates with tritiated paroxetine binding in the platelet. Arch Gen Psychiatry 1996;53:531-536.