KISEP Original Article 생물정신의학 Vol. 11, No. 1, June 2004

도파민 D2 수용체 다형성과 보상의존성 성격특성과의 관련성

강이헌* · 이헌정*† · 곽강호** · 김 린* · 이민수* · 서광윤*

Association between D2 Dopamine Receptor Gene Polymorphisms and Reward Dependence Personality Traits

Rhee-Hun Kang, M.D.,* Heon-Jeong Lee, M.D.,*† Kang-Ho Kwak, M.D.,**
Leen Kim, M.D.,* Min-Soo Lee, M.D.,* Kwang-Yoon Suh, M.D.*

ABSTRACT

Background : The dopaminergic genes have been implicated with some personality traits. Many recent studies indicated that there is a correlation between D2 dopamine receptor gene(DRD2) polymorphisms and the personality traits. The purpose of this study is to investigate a possible association between DRD2 gene (TaqI A, TaqI B) polymorphism and personality traits.

Methods : The subjects were consisted of 173 blood-unrelated young female Koreans with a mean age(±SD) of 13.88(±0.29) years. These volunteers were recruited from one of the junior high schools in Seoul and were tested by the Korean version of the Temperament and Character Inventory(TCI). Genotyping of the DRD2 polymorphisms by PCR methods were carried out. Two DRD2 gene polymorphisms were classified and individually assessed as follows : TaqI A1+ vs A1-, TaqI B1+ vs B-. The associations between the TCI scores and TaqI A, TaqI B polymorphisms were assessed by Student's t-test.

Results : In the 173 subjects, the allele frequencies of the DRD2 TaqI A1, TaqI B1 alleles ranged from 0.42 to 0.43, and these results are quite different from the ranges of 0.15-0.20 in the case of a Caucasian population. The genotype frequencies of DRD2(TaqI A1, TaqI B1) variants showed no significant deviation from the Hardy-Weinberg equilibrium. RD4(dependence vs. independence) of Cloninger's TCI, a sub-dimension of Reward Dependence, was significantly higher in the subjects having DRD2 less frequent alleles than those without these alleles.

Conclusion : This study suggests that the female subjects carrying the less frequent DRD2 alleles exhibited higher reward-dependent personality trait compared to those without these alleles.

KEY WORDS : Personality · Reward dependence · DRD2 · Polymorphisms.

*고려대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea
**양산병원 신경정신과
Department of Neuropsychiatry, Yangsan Hospital, Yangsan, Korea
†교신저자 : 이헌정, 136-705 서울시 성북구 안암동 5가 126-1
전화) (02) 920-5017, 전송) (02) 927-2836 E-mail) leehjeong@korea.ac.kr

서 론

신경전달물질과 관련된 유전자는 인간의 복잡한 행동과 정신 장애를 연구하는데 있어 중요한 후보유전자중 하나로 여겨지고 있다. Cloninger[1]는 성격특성이 상당부분 유전되며, 그러한 기질은 신경전달물질들과 연관이 있을 것이라고 가정하였다. 도파민계(dopaminergic system)가 이러한 연구에서 특히 많은 주목을 받고 있는데, 그 동안의 많은 연구 성과들에서 도파민이 다양한 뇌의 기능들과 연관이 있으며, 특히 보상기전에 관여한다고 보고되기 때문이다.[2] 이들 중 많은 연구들이 도파민 D2 수용체(DRD2) 유전자의 TaqI 다형성이 중추신경계에 미치는 영향에 대하여 초점을 맞추어 왔다. 사후 뇌연구[3][4]와 건강한 정상인을 대상으로 한 생체연구[5][6]에서 TaqI A1 대립유전자를 가진 대상이 그렇지 않는 대상에 비하여 뇌의 선조체(striatum)에서 낮은 DRD2 농도를 나타내었다. 기능적으로 TaqI A1은 중추신경계의 낮은 도파민 활성과 관련이 있다고 보고되고 있다.[7][8]

최근에는, DRD2가 어떤 성격 특성과 연관이 있다는 증거들이 보고되고 있다. 성격 특성상의 분리(detachment)를 측정하는 척도상 높은 점수를 보일 경우에, 양전자 방출 단층 촬영(positron emission tomography)상에서 뇌의 DRD2의 농도가 낮게 나타났다고 보고되었다.[9][10] 또한 Noble 등[11]은 DRD2 유전자의 TaqI A1, B1의 저빈도로 나타나는 대립유전자가 높은 새로운 것 추구(novelty seeking) 성향과 연관성이 있다고 보고하였다. 그러나 Katsuragi 등[12]은 DRD2 유전자 promotor 부위의 -141 Ins/Del 다형성과 성격특성간에 어떠한 연관도 발견하지 못하였다.

성격특성과 유전자와의 관련성에 관한 연구에 있어 다음 몇 가지 점들이 연구결과를 혼란시키는 요소(confounding factors)들로 제안된다. 먼저 나이이다. 나이에 따라 환경의 성격에 미치는 영향 정도는 달라질 수 있다. 실제로 현재까지 시행된 성격특성에 관한 유전적 영향에 있어 가장 많은 지지를 받고 있는 DRD2 유전자 다형성과 새로운 것 추구(novelty seeking) 성향과의 관련성에 관한 연구 중, 연관성을 발견하지 못한 많은 연구들은 나이가 많은 연령 군을 대상으로 시행된 연구들이었다.[13] 약물 남용여부도 성격 변화를 가져온다는 점에서 고려되어야 할 요소이다. 또한 인종-민족적 차이도 고려되어야 하는데, 다른 민족간에는 유전자 변이의 분포에 있어 차이가 있을 수 있기 때문이다. 성별 또한 중요하게 고려되어야 한다. 과거에 DRD4와 성격특성에 관한 연구들 중에서 여성에서만 의미있는 연관성을 발견한 경우도 있었다.[14][15] 이러한 점들을 고려하여, 저자들은 한국인 여자 청소년을 대상으로 알코올이나 다른 약물에 영향이 없는 동질의 대상을 선정하였으며, 이들을 대상으로 DRD2 유전자 다형성과 Cloninger의 성격기질검사(Temperament and Character Inventory : 이하 TCI)[16] 상의 기질특성과의 연관성을 연구하고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

서울지역의 한 중학교의 재학생 중 173명의 건강한 여학생 자원자를 연구대상으로 하였다. 이들의 평균 연령은 13.88(S.D.=0.29)세 이었다. 모든 연구대상은 혈연관계가 없었으며, 주요 정신질환이나 신체적인 질환을 갖고 있지 않았고, 약물이나 알코올 남용의 과거력도 없었다. 모든 대상으로부터 연구에 참여에 대한 동의서를 받았다.

2. 성격 검사

성격 검사 도구는 Cloninger 등이 개발한 성격기질 검사(Temperament and Character Inventory : 이하 TCI)로, 국내에서도 표준화 작업을 거쳤다.[17] TCI는 모두 240문항으로 되어있으며, "예-아니오"의 선택형 질문에 답변하도록 되어있다. TCI는 새로운 것 추구(novelty seeking), 위험회피(harm avoidance), 보상의존(reward dependence), 완고성(persistence)의 4가지 기질차원 척도와 함께, 자기 중심성(self-directedness), 협조성(cooperativeness) 및 자기초월성(self-transcendence)의 3가지 성격차원 척도로 구성되어있으나, 본 연구에서는 연구 목적에 맞는 4개의 기질차원 척도만을 분석에 포함시켰다.

3. 유전자 분석

면봉(CultureSwab™)을 이용하여 구강 상피세포를 채취하였으며, 이들 세포로부터 QIAamp Blood Kit(Qia-

gen, Germany)을 이용하여 게놈DNA를 추출하였다. 도파민 D2 수용체 유전자에서 다형성(Polymorphism)을 보이는 TaqIA1, TaqIB1 부위에 대해 중합효소연쇄반응[18)19)]을 시행하였으며 도파민 D2 수용체 유전자를 분석하기 위해 사용한 시발체의 염기배열순서는 다음과 같다.

TaqI A
Forward
5 '-CCGTCGACGGCTGGCGAAGTTGTCTA-3 '
Reverse
5 '-CCGTCGACCCTTCCTGAGTGTCATCA-3 '
TaqI B
Forward
5 '-GATACCCACTTCCTGAGTGTCATCA-3 '
Reverse
5 '-GATGTGTAGGAATTAGCCAGG-3 '

중합효소연쇄반응(PCR)은 25㎕의 반응용량으로 35주기를 수행하였고 반응조건은 다음과 같다.

Taq pol buffer	50mM KCl/10mM TrisCl(pH 8.3)
MgCl2	1.5mM
each Primer each	20pmol/25㎕
dNTP	200㎛M
Taq polymerase	3U
Template DNA	200ng
	25㎕

반응온도와 시간은 94℃에서 10분간 1주기를 수행한 후 94℃에서 1분, 50℃에서 1분, 72℃에서 1분30초간 각각 35주기를 수행하였고, 마지막으로 72℃에서 10분간 1주기를 수행하였다.

4. 증폭된 생성물의 분석

A1절편과 A2절편 및 B1절편과 B2절편을 구별하기 위해 PCR 생성물을 TaqI제한효소로 절단하고 2% agarose gel에서 전기영동한 후 ethidium bromide 용액으로 염색하여 자외선 투사기(ultraviolet transilluminator)에서 관찰하고 polaroid 카메라(polaroid, film 667)로 촬영하였다.

5. 통계 분석

두 가지의 DRD2 유전자 다형성 각각을 저빈도 대립유전자(TaqI A1, TaqI B1)의 유무에 따라 다음과 같이 분류하였다: A1+(A1/A1+A1/A2) vs. A1-(A2/A2), B1+(B1/B1+B1/B2) vs. B1-(B2/B2).

그리하여 각각의 변이간의 TCI 기질 척도의 평균 점수를 Student 's t-test로 비교하였다. DRD2 유전자형 분포를 Hardy-Weinberg equilibrium의 예측치와 chi-square test로 비교하였다. 통계적 유의성은 $p<0.05$로 하였다. 통계는 SPSS for Windows를 이용하여 작업하였다.

결 과

표 1은 DRD2 유전자의 TaqI A, TaqI B 유전자 다형성에 따른 대립유전자의 빈도를 보여준다. DRD2 TaqI A1, TaqI B1 대립유전자의 빈도는 0.40 정도로 서양의 백인에서 보이는 0.15~0.20에 비교하면,[11)] 매우 빈도가 높다. 이들의 유전자형은 Hardy-Weinberg equilibrium의 예상 치와 비교했을 때 편향을 보이지 않았다(각각, $\chi^2=1.22$, $p=0.27$; $\chi^2=1.52$, $p=0.22$). 또한 이들 두 가지 다형성은 강한 연관불균형(linkage disequilibrium)을 보이고 있어 서로 간에 유전자가 매우 근접되어 있음을 시사하였다(TaqIA/TaqIB, $\chi^2=443.9$, $d.f.=4$, $p<0.0001$).

표 2는 이들 두가지 DRD2 다형성에 따른 TCI의 기질 차원 척도의 점수들을 보여준다. 새로운 것 추구(novelty seeking), 위험회피(harm avoidance), 보상의존(reward dependence), 완고성(persistence) 점수에 있어 이들 2가지 유전자 다형성에 있어 차이는 발견되지 않았다. 그러나 Reward Dependence의 RD4(dependence vs. independence) 척도에 있어서, 저빈도의 대립유전자를 가진 경우에 유의한 RD4점수의 상승을 보여주었다(각각, $t=2.03$, $df=171$, $p=0.044$; $t=2.60$, $df=171$, $p=0.016$).

Table 1. Genotypes and frequencies of DRD2 TaqI A, TaqI B alleles

	Genotypes			Allele frequencies	
DRD2 TaqI A	A1/A1	A1/A2	A2/A2	A1	A2
alleles	31	76	66	0.40	0.60
DRD2 TaqI B	B1/B1	B1/B2	B2/B2	B1	B2
alleles	29	74	70	0.38	0.62

Table 2. TCI Scores of DRD2 Polymorphisms in the Subjects

	TaqI A		TaqI B	
	A1+ (n=107)	A1- (n=66)	B1+ (n=103)	B1- (n=70)
Novelty seeking	22.2±6.6	20.9±6.5	22.0±6.5	21.2±6.7
NS1	6.9±2.2	6.2±2.8	6.9±2.2	6.4±2.8
NS2	4.4±2.7	4.2±2.2	4.3±2.7	4.3±2.3
NS3	5.1±2.4	5.1±2.4	5.1±2.4	5.1±2.4
NS4	5.7±2.2	5.4±2.1	5.7±2.2	5.5±2.1
Harm avoidance	18.4±7.9	18.7±7.9	18.4±8.0	18.6±7.7
HA1	5.9±2.9	5.8±3.0	6.0±3.0	5.7±3.0
HA2	4.4±2.0	4.5±1.8	4.3±2.0	4.6±1.8
HA3	4.1±2.3	4.4±2.3	4.1±2.4	4.3±2.3
HA4	4.0±2.8	3.9±2.9	4.0±2.7	4.0±2.9
Reward dependence	16.7±4.2	15.6±3.8	16.7±4.2	15.6±3.7
RD1	7.3±2.0	6.8±2.2	7.2±2.1	6.9±2.1
RD3	6.0±2.0	5.8±2.1	6.0±2.0	5.8±2.0
RD4	3.5±1.4[a]	3.0±1.4[a]	3.5±1.4[b]	3.0±1.4[b]
Persistence(RD2)	4.2±2.2	4.1±2.1	4.2±2.2	4.2±2.1

TCI results are reported as mean raw scores±SD. A1+, allele subjects include A1/A1 or A1/A2 genotypes ; A1-, allele subjects include A2/A2 genotype only ; B1+, allele subjects include B1/B1 or B1/B2 genotypes ; B1-, allele subjects include B2/B2 genotype only ; 1+, allele subjects include 1/1 or 1/2 genotypes ; 1-, allele subjects include 2/2 genotype only. NS1 indicates exploratory excitability ; NS2, impulsiveness ; NS3, extravagance ; NS4, disorderliness ; HA1, worry/pessimism ; HA2, fear of uncertainty ; HA3, shyness with strangers ; HA4, fatigability and asthenia ; RD1, sentimentality vs. insensitivity; RD3, attachment vs. detachment ; RD4, dependence vs. independence. [a]t=2.03, df=171, p=0.044 ; [b]t=2.60, df=171, p=0.016

고 찰

Cloninger[1]에 따르면 보상의존성(reward dependence)은 처벌로부터의 구조 또는 보상을 위해 조건화된 신호들을 습득하도록 촉진하는 중추신경계의 아드레날린계 변화를 반영한다고 하였다. 그러나 Tsai 등[20]은 RD와 α_{1a}, α_{2a} 아드레날린성 수용체의 유전자 다형성과의 관련성을 증명하는데 실패하였고, Samochowiec 등[21]도 노르에피네프린 수송체 유전자 다형성과 보상의존성(reward dependence)과의 관련성을 확인하지 못하였다. 한편 다른 두 그룹의 연구자들은 보상의존성(reward dependence)과 세로토닌 2C 수용체 다형성의 관련성이 관찰되었고, RD와 DRD4 그리고 세로토닌 2C 수용체 다형성 사이의 유의한 상호작용을 발견하였다.[22)23)] 최근에는 Samochowiec 등[21]이 도파민 수송체 유전자 다형성과 RD4의 연관성을 보고하였고, Mitsuyasu 등[24]은 DRD4 -768G/A 다형성이 보상의존성(reward dependence)과 관련이 있음을 보고하였다.

이렇듯 최근 연구들은 단일 신경전달물질 체계가 특정 성격 영역과 연관이 있다는 Cloninger의 이론적 가정을 벗어나는 결과들을 보고하고 있다. 많은 연구자들이 다양한 신경전달물질 유전자의 변이가 상호작용을 통하여 성격에 영향을 미치는 것으로 제안하고 있다.[11)22)23)25-27)] 게다가 성격은 많은 유전자들이 환경적 요소와 상호 작용하여 나타나는 복잡한 형질이다.[28)29)] 복잡한 행동양상으로 표현되도록 유발하는 유전자의 영향력은 단일유전자에 의하기보다는 서로 다른 크기의 다양한 영향력을 갖는 유전자의 영향이 합쳐진 것이며, 또한 다양한 유전자간 상호작용 및 유전자와 환경간 상호작용이 총체적으로 영향을 주는 것으로 생각된다.

본 연구 결과에서 DRD2 유전자의 저빈도 대립유전자를 보유한 개체에서 RD4(dependence vs. independence) 점수가 높게 나타난 것은 DRD2 유전자가 약물의존과 관련이 있다는 기존의 보고들과 연관하여 시사하는 바가 크다. 도파민과 오피오이드(opioid)와 관련된 뇌의 보상체계는 섭식, 성생활과 같은 정상적인 쾌락 욕구에 관여하는 인간의 생존에 있어 매우 중요한 기전이다. 이와 같은 정상적인 보상 체계를 자연적 보상(natural

reward)이라 부르며,[30] 복측 피개 부위(ventral tegmental area)에서 시작되어 측좌핵, 전두엽으로 연결되는 도파민 보상 회로(dopamine reward pathway)가 이에 관여한다.[31] 한편, 이러한 도파민 보상 회로와 관련된 쾌락자극 형성은 알코올, 코카인, 메트암페타민, 헤로인, 니코틴, 마리화나와 같은 약물들이나, 도박, 섭식장애, 강박적 성행위, 그리고 여러 가지 위험한 스포츠를 즐기는 것과 같은 비자연적 보상들(unnatural reward)에 의해서도 생성될 수 있다.[32-34] 모든 인간이 이러한 보상 체계에 의해 영향을 받으면서도, 소수의 집단에서만 이러한 약물과 행동들에 대한 탐닉과 의존이 발생한다는 점에서, 의존성 발생 여부에 영향을 주는 유전적 요인에 대해 살펴보는 것은 흥미로운 일이다.

기존의 유전 연구에서 중독 및 탐닉 행동과 연관하여 가장 많이 연구된 후보 유전자 중 하나가 DRD2 유전자의 TaqI A 다형성이다. 많은 연구들이 DRD2 A1 대립유전자가 음식,[32] 알코올,[35] 그리고 흡연[36] 등과 같이 강박적-충동적-탐닉적 행동에 취약성을 지닌 대상에서 높은 빈도로 나타난다고 보고하고 있다.[34] 그 동안의 여러 연구를 통해 볼 때, DRD2 유전자는 강화(reinforcement)나 보상 기전과 연관이 있는 일련의 스펙트럼 질환군과 관련될 가능성이 높다. 이렇게 DRD2 A1 대립유전자를 지닌 사람들이 그들의 보상 체계에 결함을 가진다는 가설을 지지하는 연구로는 A1 대립유전자를 가진 대상의 뇌에서 DRD2 Bmax(binding density)가 감소된다는 연구결과를 들 수 있으며,[37] Thompson 등[38]은 이러한 감소가 특히 복측 선조체(ventral striatum)에서 뚜렷하다고 보고한 바 있다.

DRD2의 저빈도 대립유전자와 RD4 점수가 연관성이 있다는 본 연구의 결과는 뇌의 보상체계에서 도파민의 역할과 관련하여 앞으로도 좀더 연구되어야 할 필요가 있겠으나, DRD2 저빈도 대립유전자를 가진 군에서 도파민 활성의 저하가 있다는 기존의 연구결과들을 고려할 때,[39] DRD2의 저빈도 대립유전자를 가진 개체는 뇌에서 도파민 활성의 부족으로 인하여 그러한 대립유전자를 가지지 않은 개체보다 더 보상을 추구하는 경향을 가질 수 있다는 가설을 세울 수 있겠다.

그러나 본 연구는 연구대상의 크기가 크지 않다는 점에서 일반화에 문제가 있으며, 성격과 관련된 수많은 후보유전자중 하나 만을 대상으로 시행한 연구라는 점에서 한계가 있다. 그러나 본 연구에서 성격에 미치는 다른 영향인자를 최대한 통제하려고 하였고, 특히 알코올과 흡연과 같은 약물 노출이 비교적 적은 여자 청소년을 대상으로 시행된 동질적인 집단에서 시행된 연구라는 점에서 의의가 있다고 할 것이다. 향후 시행되는 연구에서는 본 연구에서 제외된 남자를 포함한, 대규모 표본을 대상으로 함은 물론, 성격에 영향을 줄 수 있는 또 다른 후보유전자들을 더 발굴하여 관련성을 확인하고, 이런 유전자들간의 상호작용을 연구하여 그 생물학적 기전을 밝혀내는 것이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

연구배경 :

도파민 관련 유전자가 성격특성과 관련이 있을 것으로 추측되어 왔으며, 실제로 많은 연구들에서 DRD2 다형성과 성격특성과의 연관성이 꾸준히 보고되어 왔다. 본 연구의 목적은 DRD2 유전자(TaqI A, TaqI B)의 다형성과 성격특성과의 연관성을 알아보고자 하였다.

연구방법 :

서울지역의 한 중학교 재학생 중 173명의 건강한 여학생 지원자를 연구대상으로 하였으며, 이들의 평균연령은 14세 이었다. 지원자들은 한국판 TCI를 통해 성격검사를 실시하였다. 도파민 D2 수용체 유전자에서 다형성을 보이는 부위에 대해 PCR을 통해 중합 효소반응을 시행하였고 두가지 DRD2 유전자 다형성 각각을 저빈도 대립유전자의 유무에 따라 분류하였으며(TaqI A1+ vs A1-, TaqI B1+ vs B-), 각각의 변이간의 TCI 기질척도의 평균점수를 Student's t-test로 비교하였다.

연구결과 :

DRD2 TaqI A1, TaqI B1 대립유전자의 빈도는 0.42~0.43로 백인에서 보이는 0.15~0.20에 비교하면 매우 빈도가 높은 수준이다. 이들의 유전자형은 Hardy-Weinberg equilibrium의 예상치와 비교했을 때 편향을 보이지 않았다. TCI의 항목 중 보상의존성(reward dependence)의 소항목인 RD4(dependence vs. independence) 척도가 저빈도 대립유전자를 가진 경우에 유의한 점수의 상승을 보여주었다.

결 론 :

본 연구 결과는 DRD2 유전자 저빈도 대립유전자를 보유한 여성이 이 대립유전자가 없는 개체에 비하여 보상의존적 성격 특성이 높은 경향이 있음을 시사한다.

중심 단어 : 성격 · 보상의존성 · DRD2 · 다형성.

참고문헌

1. **Cloninger CR.** A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. Psychiatr Dev 1986;4:167-226.
2. **Koob GF.** Drug of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol Sci 1992;13:177-184.
3. **Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ.** Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. Arch Gen Psychiatry 1991;48:648-654.
4. **Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, et al.** D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. Pharmacogenetics 1997;7:479-484.
5. **Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al.** Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. Mol Psychiatry 1999;4:290-296.
6. **Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K, Lehikoinen P, Anttila K, Syvalahti EK, et al.** The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. Mol Psychiatry 1998;3:256-260.
7. **Berman SM, Noble EP.** Reduced visuospatial performance in children with the D2 dopamine receptor A1 allele. Behav Genet 1995;25:45-58.
8. **Noble EP, St Jeor ST, Ritchie T, Syndulko K, St Jeor SC, Fitch RJ, et al.** D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? Med Hypotheses 1994;42:257-260.
9. **Breier A, Kestler L, Adler C, Elman I, Wiesenfeld N, Malhotra A, et al.** Dopamine D2 receptor density and personal detachment in healthy subjects. Am J Psychiatry 1998;155:1440-1442.
10. **Farde L, Gustavsson JP, Jonsson E.** D2 dopamine receptors and personality traits. Nature1997;385:590.
11. **Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, Zhang X, Belin TR, Sparkes RS.** D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. Am J Med Genet 1998;81:257-267.
12. **Katsuragi S, Kiyota A, Tsutsumi T, Isogawa K, Nagayama H, Arinami T, et al.** Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor and personality traits. Psychiatry Res 2001;105:123-127.
13. **Lusher JM, Chandler C, Ball D.** Dopamine D4 receptor gene(DRD4) is associated with Novelty Seeking (NS) and substance abuse: the saga continues... Mol Psychiatry 2001;6:497-499.
14. **Ebstein RP, Segman R, Benjamin J, Osher Y, Nemanov L, Belmaker RH.** 5-HT2C(HTR2C) serotonin receptor gene polymorphism associated with the human personality trait of reward dependence: interaction with dopamine D4 receptor(D4DR) and dopamine D3 receptor(D3DR) polymorphisms. Am J Med Genet 1997;74:65-72.
15. **Ono Y, Manki H, Yoshimura K, Muramatsu T, Mizushima H, Higuchi S, et al.** Association between dopamine D4 receptor(D4DR) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. Am J Med Genet 1997;74:501-503.
16. **Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR.** A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry 1993;50:975-990.
17. **Sung SM, Kim JH, Yang EJ.** Reliability and validity of the Korean version of the Temperament and Character Inventory. Compr Psychiatry 2002;43:235-243.
18. **Grandy DK, Zhang Y, Civelli O.** PCR detection of the TaqA RFLP at the DRD2 locus. Hum Mol Genet 1993;2:2197.
19. **Castiglione CM, Deinard AS, Speed WC, Sirugo G, Rosenbaum HC, Zhang Y, et al.** Evolution of haplotypes at the DRD2 locus. Am J Hum Genet 1995;57:1445-1456.
20. **Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ.** Allelic variants of the alpha1a adrenoceptor and the promoter region of the alpha2a adrenoceptor and temperament factors. Am J Med Genet 2001;105:96-98.
21. **Samochowiec J, Rybakowski F, Czerski P, Zakrzewska M, Stepien G, Pelka-Wysiecka J, et al.** Polymorphisms in the dopamine, serotonin, and norepinephrine transporter genes and their relationship to temperamental dimensions measured by the Temperament and Character Inventory in healthy volunteers. Neuropsychobiology 2001;43: 248-253.
22. **Ebstein RP, Nemanov L, Klotz I, Gritsenko I, Belmaker RH.** Additional evidence for an association between the dopamine D4 receptor(D4DR) exon III repeat polymorphism and the human personality trait of Novelty Seeking. Mol Psychiatry 1997a;2:472-477.
23. **Kuhn KU, Meyer K, Nothen MM, Gansicke M, Papassotiropoulos A, Maier W.** Allelic variants of dopamine receptor D4(DRD4) and serotonin receptor 5HT2c (HTR2c) and temperament factors: replication tests. Am J Med Genet 1999;88:168-172.
24. **Mitsuyasu H, Hirata N, Sakai Y, Shibata H, Takeda Y, Ninomiya H, et al.** Association analysis of polymorphisms in the upstream region of the human dopamine D4 receptor gene(DRD4) with schizophrenia and personality traits. J Hum Genet 2001;46:26-31.
25. **Benjamin J, Osher Y, Kotler M, Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH, et al.** Association between tridim-

ensional personality questionnaire(TPQ) traits and three functional polymorphisms: dopamine receptor D4 (DRD4), serotonin transporter promoter region(5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase(COMT). Mol Psychiatry 2000;5:96-100.

26. **Lee HJ, Lee HS, Kim YK, Kim SH, Kim L, Lee MS, et al.** Allelic variants interaction of dopamine receptor D4 polymorphism correlate with personality traits in young Korean female population. Am J Med Genet 2003;118B:76-80
27. **Van Gestel S, Forsgren T, Claes S, Del-Favero J, Van Duijn CM, Sluijs S, et al.** Epistatic effect of genes from the dopamine and serotonin systems on the temperament traits of Novelty Seeking and Harm Avoidance. Mol Psychiatry 2002;7:448-450.
28. **Belmaker RH, Biederman J.** Genetic markers, temperament, and psychopathology. Biol Psychiatry 1994; 36:71-72.
29. **Plomin R.** The role of inheritance in behavior. Science 1990;248:183-188.
30. **Comings DE, Blum K.** Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. Prog Brain Res 2000;126:325-341.
31. **Imperato A, Mulas A, Di Chiara G.** Nicotine preferentially stimulates dopamine release in the limbic system of freely moving rats. Eur J Pharmacol 1986; 132:337-338.
32. **Noble EP, Blum K, Khalsa ME, Ritchie T, Montgomery A, Wood RC, et al.** Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 1993;33:271-285.
33. **Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Rugle LJ, Muhleman D, Chiu C, et al.** A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. Pharmacogenetics 1996;6:223-234.
34. **Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrami B, Tast D, et al.** The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. JAMA 1991;266:1793-1800.
35. **Noble EP, St Jeor ST, Ritchie T, Syndulko K, St Jeor SC, Fitch RJ, et al.** D2 dopamine receptor gene and cigarette smoking: a reward gene? Med Hypotheses 1994;42:257-260.
36. **Comings DE, Ferry L, Bradshaw-Robinson S, Burchette R, Chiu C, Muhleman D.** The dopamine D2 receptor(DRD2) gene: a genetic risk factor in smoking. Pharmacogenetics 1996;6:73-79.
37. **Noble EP, Blum K, Ritchie T, Montgomery A, Sheridan PJ.** Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. Arch Gen Psychiatry 1991;48:648-654.
38. **Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, et al.** D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. Pharmacogenetics 1997;7:479-484.
39. **Comings DE, Blum K.** Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. Prog Brain Res 2000;126:325-341.