한국인 주의력결핍 과잉행동장애와 세로토닌 1B 수용체 유전자 다형성의 관련성 : 가족기반 연구 및 환자-대조군 연구*

박태원[1)6)†] · 김붕년[2)] · 임명호[3)] · 유희정[4)] · 강대희[5)] · 정영철[6)]

A Family-Based and Case-Control Association Study of the Serotonin 1B Receptor Gene Polymorphism in Korean Attention Deficit Hyperactivity Disorder*

Tae Won Park, M.D., Ph.D.,[1)6)†] Boong Nyun Kim, M.D., Ph.D.,[2)] Myung-Ho Im, M.D., Ph.D.,[3)] Hee Jeong Yoo, M.D., Ph.D.,[4)] Daehee Kang, M.D., Ph.D.,[5)] Young-Chul Chung, M.D., Ph.D.[6)]

ABSTRACT

Objective : Attention deficit hyperactivity disorder(ADHD) is the most common childhood psychiatric disorder, affecting 3 - 5% of school - aged children. Although the biological basis of ADHD is unknown, family studies provide strong evidence that ADHD has a genetic basis. Recent genetic studies have suggested associations between ADHD and serotonin 1B(5HT1B) receptor gene G861C polymorphism . The aim of this study is to test for the association between ADHD and 5HT1B receptor gene G861C polymorphism in Korean population.

Method : We processed DNA extraction and genotyping. 106 Korean children with ADHD and their parents were analyzed using the transmission disequilibrium test(TDT) and haplotype - based haplotype relative risk (HHRR). And the ADHD children were compared with 212 age and gender matched normal controls.

Results : There was no statistical difference of distributions between ADHD cases and controls. We did not observe any preferential transmission of alleles of 5HT1B receptor gene G861C polymorphism in ADHD.

*이 논문은 전북대학교병원 임상연구소의 학술연구비 지원에 의하여 연구되었음.

1)전북대학교 임상의학연구소
Research Institute of Clinical Medicine, Chonbuk National University, Jeonju, Korea
2)서울대학교 의과대학 정신과학교실 소아청소년 분과
Division of Child & Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea
3)단국대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea
4)경상대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Korea
5)서울대학교 의과대학 예방의학교실
Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea
6)전북대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Chonbuk National University, Jeonju, Korea
†교신저자 : 박태원, 561 - 712 전북 전주시 덕진구 금암2동 634 - 18
전화) (063) 250 - 2028, 전송) (063) 275 - 3157 E - mail) ptaewon@chonbuk.ac.kr

Conclusions : Though there is the possibility of failing to detect small genetic effects, our results show no evidence of an association between ADHD and 5HT1B receptor gene G861C polymorphism in the Korean population and indicate that it is unlikely that the 5HT1B receptor is implicated in the susceptibility to ADHD.

KEY WORDS : Attention deficit hyperactivity disorder(ADHD) · Serotonin · 5HT1B receptor · G861C polymorphism · Association study.

서 론

주의력결핍 과잉행동장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder)는 정신과 외래를 방문하는 가장 흔한 소아기 정신장애이다. 7세 이전에 시작하는 부주의, 충동성, 과잉행동 등의 인지행동문제를 근거로 진단 내리는데, 주의집중능력, 실행기능, 조직적 사고능력 등의 결손과 행동을 조절하는 능력의 결함 때문에 학습능력의 저하와 많은 행동 문제를 동반한다.

연구자에 따라 차이가 있지만, DSM - IV[1] 진단체계를 기준으로 학령기 아동의 유병률은 약 3~5% 정도로 알려져 있으며, 일반적으로 여자보다는 남자에서 약 3~5배 정도 많이 발병한다고 알려져 있다. 국내 초등학생을 대상으로 했던 조수철과 신윤오의 연구[2]에서는 4~5%의 유병률을 보고했다.

주의력결핍 과잉행동장애의 원인에 대해 구체적으로 알려진 것은 매우 적은 편이다. 지금까지 발병 위험인자로 거론되는 것으로 주의력결핍 과잉행동장애의 가족력, 낮은 사회경제 수준, 남성, 가정불화, 이혼, 아동 학대, 정신지체, 행동장애의 동반, 출생 시 저체중, 경한 신체이상, 뇌 외상 병력 등이 있는데, 일반적으로 환경적 요인이나 심리적 요인보다는 기질적인 요인이 작용할 가능성이 크다고 알려져 있다.[3] 쌍생아 연구, 입양 연구, 환자의 가족 연구 등 지금까지 보고 된 유전학적 연구를 종합하면 주의력결핍 과잉행동장애의 평균 유전율(heritability)은 대략 0.75~0.80 정도인데, 최근에는 0.85~0.95로 이전보다 높게 보고되는 추세이다.[4-7]

분자유전학 분야의 발달로 주의력결핍 과잉행동장애의 유전 요인에 대한 연구가 활발히 진행 중이다. 지금까지 밝혀진 신경해부학적 소견, 신경생화학적 소견, 신경약리학적 소견 등을 토대로 하여 주로 도파민계, 세로토닌계, 아드레날린계 조절 유전자에 대한 연구가 집중적으로 이뤄지고 있다. 주의력결핍 과잉행동장애를 치료하는 정신자극제가 주로 도파민의 재흡수 차단과 관련된다는 사실이 알려지면서 도파민계가 많은 주목을 받아왔다.

지금까지의 연구에서 도파민계에 비해 세로토닌계에 대한 관심은 상대적으로 부족했으며 세로토닌계에 대한 여러 신경생화학적 결과들도 서로 일치하지 않은 경우가 많았다. 특히, 주의력결핍 과잉행동장애와 관련하여 많은 세로토닌계 신경생화학적 연구들이 주로 주의력결핍 과잉행동장애 아동의 공격적 행동에 국한하여 이뤄졌다.[8][9]

그러나, 동물실험을 포함하여 세로토닌에 대한 여러 연구들은 세로토닌이 공격성뿐만 아니라 충동성까지 포함하여 다양한 행동문제와 관련된다는 것을 시사하고 있다.[10][11] 도파민 수송체를 제거한 쥐(dopamine transporter knock out mice : DAT - KO mice)에 대한 Gainetdinov 등[12]의 실험연구에서는 세로토닌 재흡수 차단 약물이나 세로토닌 전구물질을 투여한 쥐에서 과잉행동이 감소되는 소견을 관찰했는데, 이는 세로토닌이 과잉행동의 조절과 관련되어 있음을 보여주는 증거라고 할 수 있을 것이다. 최근 Quist와 Kennedy[13]는 주의력결핍 과잉행동장에 관한 이전의 신경생화학적 연구결과를 종합하여 세로토닌계가 주의력결핍 과잉행동장애에서 나타나는 여러 행동 증상과 관련된다고 보고했다. 주의력결핍 과잉행동장애 외에 알코올을 포함한 약물 남용, 자살, 반사회적 인격장애, 행실장애 등과 같이 탈억제(disinhibition)와 관련되는 행동장애에 대한 세로토닌계의 역할이 부각되고 있는데,[14-17] 이러한 정신장애들은 흔히 주의력결핍 과잉행동장애와 동반된다고 알려져 있다.

다른 분야와 마찬가지로 주의력결핍 과잉행동장애에 대해서도 많은 후보 유전자 연구가 진행되었다. 지금까지 연구되고 있는 세로토닌계 후보 유전자로는 세로토닌 수송체(5 - HT transporter protein : 5HTT), 세로토닌 1B(5HT1B) 수용체, 세로토닌 2A(5HT2A) 수용체

등을 들 수 있다. 최근 Fisher 등[18]은 주의력결핍 과잉행동장애와의 관련 가능성이 시사되었던 36개의 유전자 부위에 대해 genome-wide scan을 실시하여 5HTT를 포함한 단 3개의 후보유전자에서만 유의한 연관성이 관찰되었으며 기존에 많은 연구가 이뤄졌던 DRD4와 DAT1 부위와는 어떤 관련성도 발견하지 못했다고 하였다. 이러한 세로토닌계 후보 유전자 연구와 더불어 동물 연구에서도 세로토닌계가 충동성, 과잉운동성에 영향을 준다고 보고했으며,[19][20] 도파민계와 세로토닌계가 긴밀히 연결되어 있고 서로에 대해 조정자의 역할을 하고 있다는 점은 현재 어느 정도 정설로 받아들여지고 있다.[13]

5HT1B 수용체는 시냅스 후(postsynaptic) 수용체로 작용할 뿐만 아니라 시냅스 전(presynaptic) 자가수용체(autoreceptor)로서 세로토닌 분비 조절에 관여하기 때문에 다양한 방법으로 도파민과 다른 신경전달물질에 영향을 줄 가능성이 높다.[21] 5HT1B 수용체가 세로토닌 이외의 다른 신경전달물질 분비에도 관여한다는 일련의 증거들이 알려져 왔는데,[21] 최근 5HT1B 수용체를 제거한 쥐에서 알코올과 코카인의 섭취가 늘고 과잉행동과 공격적 행동이 증가했다는 연구도[19] 이러한 사실을 뒷받침 하고 있다. 이러한 결과들과 5HT1B 수용체 효현제(agonist)가 그 주입량에 비례하여 쥐의 과잉운동을 증가시킨다는 다른 동물실험 결과[20]는 5HT1B 수용체가 인간의 과잉행동이나 공격적 행동과 관련될 수 있음을 시사한다. 따라서 5HT1B 수용체의 결함이 발생하게 되면 세로토닌과 도파민 간의 역동적인 균형에 문제가 생기고 이는 결국 임상 증상으로까지 이어지게 되는 것이다.[22]

5HT1B 수용체 유전자는 인트론(intron)이 없고 크기가 작으며(1,137 염기쌍) 염색체 6q13 부위에 위치하고 있다. G861C 다형성(861G>C substitution polymorphism)은 수용체의 구조적 변화와는 무관한 silent mutation으로서 둘 다 valine을 코딩하고 있다. Huang 등[23]은 인간의 사후 대뇌 피질 연구에서 5HT1B 수용체 수와 G861C 다형성이 서로 밀접한 관련성이 있으며 G861인 경우 C861보다 20% 가량 수용체 수가 적었다고 보고했다. 지금까지 정신과 영역에서는 알코올 및 코카인 남용/의존, 자살, 주요우울증, 반사회적 인격장애 등에서 관련연구(association study)가 이뤄져 왔는데,[15-17][24-26] 서로 상충된 결과이긴 했지만 이러한 질환은 주의력결핍 과잉행동장애와 자주 동반되거나 주의력결핍 과잉행동장애의 임상 경과 중에 이환되는 질환이다.

주의력결핍 과잉행동장애와 5HT1B 수용체 유전자의 G861C 다형성 간의 관련성에 대해서는 현재까지 두 편의 연구가 있었다.[27][28] 모두 가족기반 형태의 연구였는데, Hawi 등[27]의 보고에서는 861G의 선택 전달(preferential transmission)이 관찰되었으며 Quist 등[28]의 연구에서는 유의한 선택 전달이 관찰되지는 않았지만 861G의 선택 전달 경향성이 관찰되었다. Faraone[29]은 이전 연구들을 종합하여 세로토닌 5HT1B 유전자의 교차비(odds ratio : OR)가 대략 1.5 정도라고 보고했다.

그러나 이러한 긍정적 결과에도 불구하고 5HT1B 수용체 유전자의 G861C 다형성과 주의력결핍 과잉행동장애 간의 관련성에 대한 연구가 매우 적었기 때문에 과연 이 유전자 다형성이 주의력결핍 과잉행동장애의 발병에 어떤 영향을 미치는지는 아직 미지수이다. 이러한 관점에서 본 저자들은 한국인 주의력결핍 과잉행동장애 환자군과 대조군에서 5HT1B 수용체 유전자의 G861C 다형성 분포를 조사하고 이 다형성이 주의력결핍 결핍 과잉행동장애의 발병에 영향을 주는지 살펴보기 위해 환자-대조군 연구를 시행했다. 아울러 주의력결핍 과잉행동장애 환자군과 부모군의 비교를 통해 환자의 가족 내에서 이러한 다형성이 어떻게 전달되는지를 알아보고자 가족기반 연구를 함께 실시했다.

연구방법

1. 연구대상

1) 환자군 선정

서울과 지방의 네 곳의 대학병원(서울대학병원, 경상대학병원, 단국대학병원, 전북대학병원) 소아 정신과 외래를 방문하여 주의력결핍 과잉행동장애로 진단받은 환자를 대상으로 했다.

각 대학병원의 소아정신과 전문의에 의해 DSM-IV 진단기준에 따라 주의력결핍 과잉행동장애로 진단받은 7~14세 아동을 일차적인 대상으로 선정했다. 코너스 부모용 평가척도(Conners Rating Scale for Parents), 한국판 아동 행동평가조사표(Korean Child Behavior Checklist : K-CBCL) 등의 부모용 자가보고 설문검사를

이용하여 임상적 특징을 확인했으며, 한국판 Kiddie - Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia - Present and Lifetime Version(K - SADS - PL) 검사를 주의력결핍 과잉행동장애의 최종적인 진단에 적용했다.

아울러, 주의력장애 진단시스템(Attention - deficit Diagnostic System : ADS) 검사 상 누락 오류(omission error), 오경보 오류, 정반응시간, 정반응시간표준편차 등 4개의 범주 중 이상소견(2배의 표준편차 : T 점수 70점 이상)이 하나도 관찰되지 않는 경우, 한국판 웩슬러 아동지능검사 (Korean Educational Development Institute - Wechsler Intelligence Scale for Children : KEDI - WISC) 상 지능 지수 70 이하인 경우, 현병력 및 과거력에서 자폐증이나 주요 내과적/신경과적 질환의 병력을 보이는 경우, 생물학적인 부모가 없는 경우, 실험 참여를 거부 했던 경우 등은 연구 대상에서 제외했다.

2) 부모군 선정

주의력결핍 과잉행동장애 아동의 생물학적 부모를 대상으로 선정했다.

3) 대조군 선정

대조군은 서울 시내 초등학교 한 곳과 전주 시내 초등학교 한 곳의 학생을 대상으로 선별검사와 선정기준을 통해 서울 지역 300명, 전주지역 150명 등 총 450명의 대조군을 일차적으로 선발했다.

주요 내과적/신경과적/정신과적 과거 병력을 평가하기 위해 부모를 대상으로 자체 제작한 설문지를 통해 조사를 시행했다. 아동의 충동성 - 과잉행동 요인을 평가하기 위해 코너스 부모용 단축평정척도를 실시했다. 또한 담임교사와의 상담이 가능했던 경우에는 아동이 지속적이고 심각한 행동문제 보였는지를 조사했다.

대상 아동 지능검사를 위해 Sattler[30]가 제안했던 평가방법을 사용했다. 이는 KEDI - WISC 지능평가의 하위 검사 중 토막짜기와 어휘문제로 전체 지능을 추정하는 방법으로, 언어성 검사에서는 어휘문제가, 동작성 검사에서는 토막짜기 소검사가 전체 지능 지수와 상관이 가장 높은 것으로 알려져 있다.

코너스 부모용 단축평정척도 상 총점이 16점 이상인 경우, 지능평가 상 70 이하인 경우, 부모 설문 조사를 통해 주요 내과적/신경과적/정신과적 질환이 있는 경우, 담임교사에 의해 지속적이고 심각한 문제 행동이 있다고 보고되었던 경우는 대상에서 제외했다.

4) 최종 대상군의 선정

상기 과정을 거쳐 최종적으로 106명의 환자군이 선정되었다. 450명의 초등학생 중에서 환자군과 성별, 연령대별 1 : 2 빈도짝짓기를 통해 212명의 대조군을 선정했다. 환자군이 결정되면서 부모군은 자동적으로 선정되었다. 이번 연구 대상 아동의 부모에게 본 연구의 목적과 방법에 대해 설명했으며 서면 동의를 했던 경우에만 연구에 포함시켰다.

2. 유전자 분석

1) 혈액 채취 및 유전자 분리

대상 환자군과 부모, 정상 대조군을 대상으로 전주 정맥에서 2~4ml의 말초 혈액을 EDTA tube에 채취한 후 - 20℃에 냉동 보관했다. 이를 녹인 후, Accuprep™ Genomic DNA Extraction Kit(Bioneer, Daejon, Korea)를 사용하여 제조사의 프로토콜에 따라 유전자를 분리했다.

2) DNA 추출

증폭된 DNA로부터 얻어진 primer extension 산물을 Matrix - assisted laser desorption/ionisation - time of flight mass spectrometry(MALDI - TOF ; Sequenom, Inc., Sandiego, USA)를 사용하여 분석을 시행했다. 전체 과정에서 약간의 수정은 있었지만 대체로 제조사의 표준 프로토콜에 따라 실험을 진행했다.

3) 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction : PCR)

미국 Whitehead Institute, Cambridge, USA)에서 제공한 Primer3 program(http://www - genome.wi.mit.edu/cgi - bin/primer/primer3_www.cgi)을 이용해 시발체(primer)를 제작했다. 중합효소 연쇄반응에서 사용된 시발체는 다음과 같다.

Forward : 5 '- ACGTTGGATGAGCCCAGCTGATAACCGACT

Reverse : 5 '- ACGTTGGATGCGGAGACTCGCACTTTGACT

중합효소 연쇄반응의 조건은 다음과 같다. 우선 1x PCR buffer(TaKaRa, Otsu, Japan) 5㎕, 2.5mM $MgCl_2$, 0.2mM dNTP, 0.1 U HotStar Taq Polymerase

(Quiagen GmbH, Hilder, Germany), 8pM of each primers, and 4.0ng of genomic DNA를 잘 혼합했다. 95℃에서 15분간 denaturation 시킨 후, 95℃에서 20초, 56℃에서 30초, 72℃에서 1분씩 45주기를 반복 수행했으며, 72℃에서 3분간 최종 extension을 실시했다.

4) Homogeneous MassEXTEND(hME)

중합효소 연쇄반응에서 얻어진 산물에 0.3 U shrimp alkaline phosphatase를 첨가하고 37℃에서 20분간 둠으로써 섞이지 않았던 dNTP를 제거했다. 효소 비활성화를 위해 85℃에서 5분간 넣어뒀다.

Extension 시발체는 5 '- ATCCGGATCTCCTGT-GTATGT를 사용했다. hME enzyme(Thermosequenase : Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, UK), 적당량의 termination mix, extension 시발체 5uM 등이 포함된 각 반응의 전체 부피는 9㎕이었다. 프로토콜은 94℃에서 2분간 시발체 extension을 시행한 후, 94℃에서 5초, 52℃에서 5초, 72℃에서 5초씩 모두 55주기를 반복 수행했다. SpectroCLEAN(Sequenom, Inc., Sardiego, USA)를 이용해 반응 산물을 탈염화(desalting)한 다음에 SpectroJET(Sequenom, Inc., Sardiego, USA)를 사용해 384 well SpectroCHIP (Sequenom, Inc., Sardiego, USA) 위에 나눠 담았다. 이 SpectroCHIP들은 모든 과정이 자동화되어 있는 MALDI - TOF MassARRAY system(Bruker - Sequenom, Billerica, USA)에 의해 분석되었다(그림 1). 모든 과정을 자동으로 수행한 다음, 결과 peak가 불분명하여 평가하기 곤란했던 경우에는 평가자가 직접 재분석했다.

3. 통계분석

1) 환자-대조군연구

환자군과 대조군의 대립 유전자 빈도 비교는 Chi - square test와 unconditional logistic regression analysis를 사용했다. logistic regression analysis는 성별, 연령별 보정을 통해 결과를 산출했다. 모든 통계적 처리는 SPSS for Windows version 11.0 프로그램을 이용했다.

2) 가족기반 연구

유전자형 및 대립유전자 빈도분석으로 transmission disequilibrium test(TDT)과 haplotype - based haplotype relative risk(HHRR) 방법을 사용했다. 가족기반

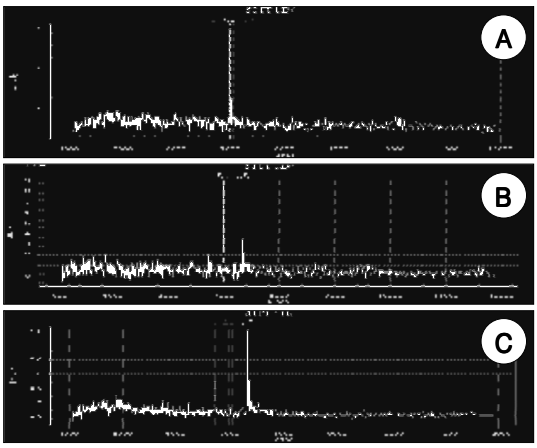

Fig. 1. Single nucleotide polymorphism genotyping mass spectra generated using matrix-assisted laser desorption/ionisation-time of flight(MALDI-TOF) mass spectrometry for the serotonin 5HT1B receptor gene. Three DNA samples representing each of the three genotypes.
(A) Homozygous C/C sample.
(B) Heterozygous G/C sample.
(C) Homozygous G/G sample.

연구에서 TDT 분석법이나 HHRR 분석법은 인구계층화를 고려한 통계분석방법이다. TDT는 특정 대립유전자가 부모로부터 환자에게 전달되는 경우의 수와 전달되지 않는 경우의 수를 산출해서 McNemar χ^2 test를 이용해 분석해 내는 방식[31]인데 반해, HHRR은 일종의 가족 내 환자 - 대조군 형태 분석방법으로서 환자와 내부 대조군의 haplotype을 각각 고려하여 유전된 경우의 수를 세는 방식이다.[32] TDT와 HHRR 방법은 각기 장단점을 지니고 있는데,[33-35] TDT 분석방법은 HHRR과 달리 인구계층화를 확실하게 배제할 수 있다는 장점이 있으나, HHRR분석방법은 TDT로는 산출이 불가능한 비교위험도(relative risk : RR)을 얻을 수 있다.

연구결과

1. 대상군의 특성

이번 연구에 포함된 환자군은 서울 지역 대학병원 51명과 지방 지역 대학병원 55명으로 구성되었다.

성별, 연령별로 1 : 2 빈도 짝짓기 되었던 환자군 106과 대조군 212명의 연령은 각각 9.77±1.7 years, 9.82±1.6 years로서 유의한 차이는 없었다. 남녀 성비에서는 환자군과 대조군 모두 93 : 13으로 남자가 월등히 많았다. 환자군의 지능지수는 97.5±14.2였으며 지능평

Table 1. Comparison of genotype and allele frequencies of serotonin 1B receptor gene G861C polymorphism of between cases and controls

	Cases(n=102)		Controls(n=200)		OR
	N	%	N	%	(95% CI)*
Genotype					
CC	30	29.4	55	27.5	1.0(ref.)
CG	47	46.1	93	46.5	0.9 (0.5 - 1.6)
GG	25	24.5	52	26.0	0.9 (0.5 - 1.7)
Allele					
C	107	52.5	203	50.7	1.0(ref.)
G	97	47.5	197	49.3	0.9 (0.7 - 1.3)

OR means odds ratio, CI means confidence interval.
* : OR and 95% CI were estimated by a unconditional logistic regression model. Adjustment for sex and age was done

Table 2. Transmission disequilibrium test of serotonin 1B receptor gene G861C polymorphism

		Not transmitted	
		C	G
Transmitted	C	28	34
	G	34	24

Comparisons were conducted using McNemar test (χ^2=0.00, df=1, P=1.00)

Table 3. Haplotype-based haplotype relative risk test of serotonin 1B receptor gene G861C polymorphism

	Transmitted		Not transmitted		RR(95% CI)*
	N	%	N	%	
C	62	51.7	62	51.7	1.0(ref,)
G	58	48.3	58	48.6	1.0(0.8 - 1.3)

Comparisons were conducted using Chi square test (χ^2=0.00, df=1, P=1.00).
* : RR means relative risk, CI means confidence interval

가가 가능했던 대조군의 지능지수는 100.5±12.7로서 양군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다(P>0.05).

환자군의 한국판 아동 행동 조사표 총점은 64.3±6.8이었으며, 코너스 부모용 평가척도 총점은 59±11.8이었다.

환자-부모 대상군은 78trio와 28pair로 구성되었는데, pair인 경우는 세 쌍을 제외하고는 모두 환자-어머니 쌍으로 구성되었다.

2. 환자군과 대조군의 분석(표 1)

유전자 분석에 들어간 106명의 환자군 중 102명(96.2%)에서 분석결과를 얻었으며 212명의 대조군 중 200명(94.3%)에서 분석결과를 얻을 수 있었다. 5HT-1B 수용체 유전자의 G861C 유전자형과 대립유전자의 분포는 표 1에 제시한 바와 같다. CC 유전자형이 환자군에서 29.4%, 대조군에서는 27.5%로 나타났고 유전자형 CG는 각각 46.1%와 46.5%, 유전자형 GG는 24.5%와 26.0%였다. 대립유전자 C의 빈도는 환자군에서 52.5%, 대조군에서 50.7%였으며 대립유전자 G의 경우에는 각각 47.5%와 49.3%였다. 유전자형과 대립유전자의 분포 모두에서 환자군과 대조군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다(χ^2=0.14, df=2, P=0.93 ; χ^2=0.16, df=1, P=0.69).

3. 환자군과 부모군의 분석(표 2, 표 3)

환자와 부모군이 모두 동일한 유전자형인 경우는 분석에서 제외했다. 최종적으로 분석이 가능했던 환자-부모군 53trio와 14pair를 대상으로 TDT 분석과 HHRR 분석을 시행했다. 그 결과 TDT 분석과 HHRR 분석 모두 유의한 선택 전달이 관찰되지 않았다(TDT : χ^2= 0.00, df=1, P=1.00 ; HHRR : χ^2=0.00, df=1, P=1.00).

고 찰

결론적으로 우리는 이번 연구에서 세로토닌 1B(5HT-1B) 수용체 유전자의 G861C 다형성과 주의력결핍 과잉행동장애 간에 어떠한 관련성도 발견하지 못했다. 환자-대조군 연구에서 환자군과 대조군은 유전자형이나 대립유전자의 분포에 있어 차이가 없었으며 이는 일본인을 대상으로 했던 Nishiguchi 등[36]의 연구 결과에서 나타난 분포와 유사했다. 가족기반 연구에서도 대립유전자의 선택 전달은 관찰되지 않았으며 대립유전자 G와 C 모두 거의 동일한 빈도로 전달되고 있었다.

현재까지 주의력결핍 과잉행동장애와 5HT1B 수용체 유전자의 G861C 다형성 간의 관련성을 보고한 논문은 두 편 정도인데,[27][28] 두 연구 모두 가족기반 형태이며 아울러 European Caucasian을 대상으로 한 연구였다. Hawi 등[27]의 보고에서는 대립유전자 G의 선택 전달이 보고되었는데 이는 이듬해에 발표된 Quist 등[28]의 연구를 통해 뒷받침되고 있다. Quist 등[28]의 연구에서는 특정 대립유전자의 유의한 선택 전달이 관찰되지는 않

았지만 대립유전자 G의 선택 전달 경향성(P=0.09)이 관찰되었다. 특히, 부모 중에서 어머니를 제외하고 아버지만을 대상으로 해서 분석했을 때는, 비록 sample size가 현저히 줄긴 했지만 대립유전자 G의 선택 전달(P=0.03)이 관찰되었다.

5HT1B 수용체 유전자의 G861C 다형성과 주의력결핍 과잉행동장애 간의 관련성을 살펴본 논문이 적었던 것에 반해, 주의력결핍 과잉행동장애 경과 중에에 자주 동반된다고 알려져 있는 정신과적 질환이나 증상과 G861C 다형성 간의 관련성을 살펴본 연구는 비교적 많은 편이었다. 주로 자살, 알코올과 코카인을 포함한 물질 중독, 우울증, 반사회적 인격장애, 행실장애 등에 대해 연구가 진행 되었는데, 연구 방법뿐만 아니라 그 결과에 있어서도 서로 많은 차이를 보이고 있다.[15-17)24-26)] 각 정신장애와 G861C 다형성 간에 관련성이 있는지 여부가 연구에 따라 다르며, 대립유전자 G와 대립유전자 C 중에서 과연 어떤 대립유전자가 질환의 발병과 관련되는지도 아직 뚜렷하게 일치된 결과가 없는 실정이다.

이번 연구에서는 다음과 같은 제한점이 거론될 수 있을 것이다. 첫 번째, 짝짓기 변수 이외의 다른 주요 변인들(사회경제 수준, 부모의 교육 수준 등)을 통제하지 못했다는 점이다. 두 번째로, 대상 수가 적었기 때문에 주의력결핍 과잉행동장애를 아형이나 동반질환에 따라 세분하여 비교하기가 어려웠다는 점이다. 부모군은 78쌍(전체 환자-부모군의 73.6%)의 trio와 28쌍(전체 환자-부모군의 26.4%)의 pair로 구성되었는데, 부모 전체에서 pair가 차지하는 빈도가 높은 편이었기 때문에 상대적으로 부모군 수가 부족하였으며 환자군과 부모군이 동일한 유전자형을 보이는 경우에는 분석에서 제외했기 때문에 유전자 분석이 가능했던 53trio와 14 pair(전체 환자의 65.1%)에서만 결과 산출이 가능했고 이러한 이유로 통계적 검정력(statistical power)이 떨어지게 되었다. 5HT1B 수용체가 충동성이나 공격성과 관련된다는 기존 연구 결과들[13)19)20)]이나 세로토닌계가 주의력결핍 과잉행동장애 아동의 공격성이나 부모의 공격성과 관련된다는 연구[8)37)38)] 등을 감안한다면 향후 충분한 주의력결핍 과잉행동장애 환자를 대상으로 하여 아형, 아동의 공격성이나 충동성, 부모의 정신병리, 동반질환 등에 따라 구분하여 조사하는 것이 바람직할 것이다.

많은 정신의학자들은 주의력결핍 과잉행동장애를 단일 장애가 아닌 증후군으로 이해하고 있으며,[3)] 현재 주의력결핍 과잉행동장애를 아형이나 동반질환에 따라 분류하거나, 약물유전체 연구, 뇌 영상 연구 등을 도입하여 비교적 동질한 표현형을 가지는 집단으로 구분하여 비교분석하려는 연구가 활발히 시도되고 있다. 비록 이번 연구에서 5HT1B 수용체 유전자와 주의력결핍 과잉행동장애 간의 관련성을 확인하지 못했지만 향후 보다 동질한 표현형을 가지는 집단으로 재분류하여 이와 같은 연구를 진행해 나가야 할 것이다.

결 론

5HT1B 수용체 유전자의 G861C 다형성이 주의력결핍 과잉행동장애의 발병에 영향을 미칠 수 있다는 기존의 가족기반 연구와는 달리, 이번 환자-대조군 및 가족기반 연구에서는 세로토닌 1B 수용체 유전자의 G861C 다형성이 한국인 주의력결핍 과잉행동장애의 발병에 영향을 준다는 증거를 발견할 수 없었다. 그러나 연구대상 수가 상대적으로 적은 편이었고 구체적으로 주의력결핍 과잉행동장애의 특성을 세분하여 비교하지 못했기 때문에 향후 이를 보완한 추가적인 연구가 필요하다 할 것이다.

중심 단어 : 주의력결핍 과잉행동장애 · 세로토닌 · 5HT-1B 수용체 · G861C 다형성 · 관련연구.

참고문헌

1. **American Psychiatric Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** 4th ed, Washington: American Psychiatric Association;1994.
2. 조수철, 신윤오. 파탄적 행동장애의 유병률에 대한 연구. 소아청소년정신의학 1994;5:141-149.
3. 조수철. 소아정신질환의 개념. 1판. 서울: 서울대학교출판부;1999. p.146-150
4. **Stevenson J.** Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. Behavioral Genetics 1992;22:337-344.
5. **Gjone H, Stevenson J, Sundet JM.** Genetic influence on parent reported attention related problems in a Norweigan general population twin study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1996;35:588-595.
6. **Levy F, Hay DA, McStephen M, Wood C, Waldman I.** Attention deficit hyperactivity disorder: A category or a continuum? Genetic analysis of a large-scale twin study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:737-744.

7. **Rhee SH, Waldman I, Hay D, Levy F.** Sex differences in genetic and environmental influences on DSM-III-R attention deficit hyperactivity disorder. J Abnorm Psychol 1999;108:24-41.
8. **Halperin JM, Newcorn JH, Kopstein I, McKay KE, Schwartz ST, Siever LJ, et al.** Serotonin, aggression, and parenteral psychopathology in children with attention-deficit hyperactivity disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:1391-1398.
9. **Halperin JM, Newcorn JH, Schwartz ST, Sharma V, Siever LJ, Koda VH, et al.** Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. Biol Psychiatry 1997;41:682-689.
10. **Lucki I.** The spectrum of behaviors influenced by serotonin. Biol Psychiatry 1998;44:151-162.
11. **Puumala T, Sirvio J.** Changes in activities of dopamine and serotonin systems in the frontal cortex underlie poor choice accuracy and impulsivity of rats in an attention task. Neuroscience 1998;83:489-499.
12. **Gainetdinov RR, Wetsel WC, Jones SR, Levin ED, Jaber M, Caron MG.** Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. Science 1999;28:397-401.
13. **Quist JF, Kennedy JL.** Genetics of childhood disorders XXIII. ADHD, Part 7: the serotonin system. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001;40:253-256.
14. **Sun HF, Chang YT, Fann CS, Chang CJ, Chen YH, Hsu YP, et al.** Association study of novel human serotonin 5-HT(1B) polymorphism with alcohol dependence in Taiwanese Han. Biol Psychiatry 2002;51:896-901.
15. **Huang YY, Oquendo MA, Friedman JM, Greenhill LL, Brodsky B, Malone KM, et al.** Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT1B receptor gene(HTR1B) G861C polymorphism. Neuropsychopharmacol 2003;28:163-169.
16. **Arango V, Huang YY, Underwood MD, Mann JJ.** Genetics of the serotonergic system in suicidal behavior. Psychiatry Res 2003;37:375-386.
17. **Soyka M, Preuss UW, Koller G, Zill P, Bondy B.** Association of 5-HT1B receptor gene and antisocial behavior in alcoholism. J Neural Transm 2004;111:101-109.
18. **Fisher SE, Franks C, McCracken JT, McGough JJ, Marlow AJ, MacPhie IL, et al.** A genomewide scan for loci involved in attention-deficit/hyperactivity disorder. Am J Hum Genet 2002;70:1183-1196.
19. **Brunner D, Buhot MC, Hen R, Hofer M.** Anxiety, motor activation and maternal-infant interaction in 5HT1B knockout mice. Behav Neurosci 1999;113:587-601.
20. **Rempel NL, Callaway CW, Geyer MA.** Serotonin 1B receptor activation mimics behavioral effects of presynaptic serotonin release. Neuropsychopharmacology 1993;8:201-211.
21. **Barness NM, Sharp T.** A review of central 5-HT receptors and their function. Neuropharmacology 1999;38:1083-1152.
22. **Levy FO, Guderman T, Reyes-Perez E, Birnbaumer M, Kauman M, Birnbaumer L.** Molecular cloning of a human serotonin receptor(S12) with a pharmacological profile resembling that of the 5-HT1D subtype. J Biol Chem 1992;267:7553-7562.
23. **Huang Y, Grailhe R, Arango V, Hen R, Mann JJ.** Relationship of psychopathology to the human serotonin 1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. Neuropsychopharmacology 1999;21:238-246.
24. **Cigler T, LaForge KS, McHugh PF, Kapadia SU, Leal SM, Kreek MJ.** Novel and previously reported single-nucleotide polymorphism in the human 5-HT(1B) receptor gene: no association with cocaine or alcohol abuse or dependence. Am J Med Genet 2001;105:489-497.
25. **Hasegawa Y, Higuchi S, Matsushita S, Miyaoka H.** Association of a polymorphism of the serotonin 1B receptor gene and alcohol dependence with inactive aldehyde dehydrogenase-2. J Neural Transm 2002;109:513-521.
26. **Stefulj J, Bütner A, Skavic J, Zill P, Balija M, Eisenmenger W, et al.** Serotonin 1B(5HT-1B) receptor polymorphism(G861C) in suicide victims: association studies in German and Slavic population. Am J Med Gent 2004;127B:48-50.
27. **Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N, et al.** Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder(ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. Mol Psychiatry 2002;7:718-725.
28. **Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, et al.** The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 2003;8:98-102.
29. **Faraone SV.** Report from the 4th International Meeting of the Attention Deficit Hyperactivity Disorder Molecular Genetics Network. Am J Med Genet 2003;121B:55-59.
30. **Sattler JM.** Assessment of children. 3rd ed. Jerome m Sattler;1992. p.123, 137, 851.
31. **Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ.** Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus(IDDM). Am J Med Genet 1993;52:506-516.
32. **Terwilliger JD, Ott J.** A haplotype-based "haplotype-relative risk" approach to detecting allelic associations. Hum Hered 1992;42:337-346.
33. **Schaid DJ, Sommer SS.** Genotype relative risk: methods for design and analysis of candidate-gene association studies. J Hum Genet 1995;53:1114-1126.
34. **Ewens WJ, Spielman RS.** The transmission/disequilibrium test: history, subdivision, and admixture. Am J Hum Genet 1995;57:455-464.

35. **Spielman RS, Ewens WJ.** The TDT and other family-based tests for linkage disequilibrium and association. Am J Hum Genet 1996;59:983-989.
36. **Nishiguchi N, Shirakawa O, Ono H, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, et al.** No evidence of an association between 5HT1B receptor gene polymorphism and suicide victims in Japanese population. Am J Hum Genet 2001;105:343-345.
37. **Halperin JM, Sharma V, Siever LJ, Schwartz ST, Matier K, Wornell G, et al.** Serotonergic function in aggressive and nonaggressive boy with attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1994;152: 243-248.
38. **Castellanos FX, Elia J, Kruesi MJP, Gulotta CS, Mefford IN, Potter WZ, et al.** Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Res 1995;52:305-316.