

한국인 사회공포증 환자에서 도파민 D2 수용체 *TaqI* A 유전자 다형성 : 예비적 연구

김범조* · 임세원* · 신동원* · 오강섭*[†] · 이민수**

Dopamine D2 Receptor Gene *TaqI* A Polymorphism in Korean Social Phobia Patients : Preliminary Study

Bum-Jo Kim, M.D.,* Se-Won Lim, M.D.,* Dong-Won Shin, M.D.,*
Kang-Seob Oh, M.D.,*[†] Min-Soo Lee, M.D.**

ABSTRACT

Objective : It is suggested that disturbance of dopaminergic system might be related to the possible mechanism of social phobia. The aim of this study was to investigate the possible association of DRD2 *TaqI* A polymorphism and social phobia.

Method : Fifty-one patients with social phobia and 200 comparison subjects were tested for DRD2 *TaqI* A polymorphism. The severity of social phobic symptoms was measured by self-report version of the Liebowitz Social Anxiety Scale(LSAS-SR) and Hamilton anxiety scale(HAM-A).

Results : There was no significant difference in the genotype, allele frequency, A1 carrier frequency, and heterozygote frequency DRD2 *TaqI* A polymorphism between the social phobia patients and the control groups. However, we found significant decrease in somatic anxiety of the HAM-A in the patients having A2A2 homozygotes($p=0.014$). In addition, patients having A1A2 heterozygotes showed more anxiety in two subscales ($p=0.042$ in anxiety, $p=0.019$ in performance) of the LSAS-SR.

Conclusion : These results suggest that DRD2 A2 homozygote might have a protective role against somatic anxiety, and molecular heterosis of DRD2 *TaqI* A polymorphism might be related with more severe anxiety in social phobia.

KEY WORDS : Social phobia · Heterozygote · DRD2 *TaqI* A Polymorphism.

*성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Sungkunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

**고려대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

[†]교신저자 : 오강섭, 110-746 서울 중로구 평동 108

전화) (02) 2001-2478, 전송) (02) 2001-2211, E-mail) ks2485@empal.com

서론

사회공포증은 사회적 상황이나 사회적 활동 상황에 대한 극도의 불안감을 특징으로 하는 질환으로 평생 유병률이 13~16%에 이르고, 비교적 이른 나이(평균 11~15세)에 발병하여 만성적인 경과를 밟아 다양한 기능 장애와 공존 질환을 동반하는 중대한 질병 중 하나이다.¹⁻³⁾

DSM-III(1980)에서부터 불안장애의 일종으로 분류되기 시작한 사회공포증은 병인론의 측면에서 심리사회적 모델 연구, 가족 연구, 신경생물학적 연구 등이 시행되어 왔다.⁴⁾ 특히 신경생물학적 연구의 경우 도파민 관련성이 제기되어 왔으며, Liebowitz 등⁵⁾은 도파민의 감소가 사회공포증 신경생리에 중요한 역할을 한다고 처음 제안하였다. Johnson 등⁶⁾은 사회공포증과 공황장애를 가진 환자군이 대조군에 비해 뇌척수액에서 도파민의 대사물인 Homovanilic acid(HVA) 수치가 유의하게 낮았다고 보고 하였다.

신경영상학적 연구에서도 사회공포증과 도파민의 관련성에 대한 몇 가지 연구가 발표되었다. 유인원 연구의 경우 사회적 지위가 낮은 암컷 원숭이에서 5-HT, cortisol 농도의 감소와 선조체의 도파민 감소가 나타났다고 보고 되었으며, 이는 사회공포증의 대인행동의 변화와 관련성이 있을 것으로 여겨지고 있다.⁷⁾ D2 radioligand ¹²³I-IBZM(¹²³I-labelled iodobenzamide)을 이용한 SPECT 연구에서도 대조군에 비해 사회공포증 환자의 선조체 후시냅스의 D2 수용체 결합이 감소됨을 확인하였다.⁸⁾

Kendler 등⁹⁾은 쌍생아 연구를 통해 사회공포증 발생에 있어 30~40%가 유전 성향을 나타낸다고 하였고, Stein 등¹⁰⁾은 가족 연구를 통해 일반형(generalized type) 사회공포증이 유전적 연관이 있다고 보고하였다. 이와 같이 사회공포증이 유전적 성향을 보인다고 알려졌으나 아직 병태생리와 연관된 유전자는 밝혀지지 않아 최근 이에 대한 연구가 활발히 진행 중이다.

사회공포증과 관련된 도파민계열 후보유전자로서는 도파민 D2 수용체(이하 DRD2), 도파민 수송체(이하 DAT), 도파민 D4 수용체(이하 DRD4) 다형성이 많은 관심을 받아 왔다. 이중 특히 DRD2 유전자는 염색체 11q23에 위치하며 여기에서 *TaqI* A는 8번째 exon의 10541bp (base pair ; 염기쌍)에 위치한 유전자(GeneBank sequence Record L22303)로 강박적-충동적-탐닉적 행

동과 연관하여 많이 연구되어 왔다.¹¹⁾ DRD2 유전자의 A1과 A2 대립유전자중 A1 대립유전자가 도파민 감소와 관련성이 있음이 제기되어 왔다. Noble 등¹²⁾은 DRD2 배위자인 [3H]spiperone을 사용한 연구에서 DRD2 A1+(A1A1과 A1A2)인 경우 A1-(A2A2)인 경우에 비해 뇌에서 D2 도파민 수용체 밀도가 의미 있게 줄어들어 있음을 확인 하였다. 건강 성인을 대상으로 한 양전자 방출 단층촬영(PET)를 사용한 연구에서도 A1+인 피험자가 A1-인 경우에 비해 뇌에서 D2 도파민 수용체 밀도가 의미 있게 줄어들어 있음이 보고 되었다.¹³⁾¹⁴⁾ 이러한 DRD2 A1 대립유전자의 도파민 감소와의 관련성은 도파민 감소와 사회공포증의 연관성을 찾는 기존의 연구와 관련해 연구해 볼 가치가 있을 것으로 여겨진다.

Yasuno 등¹⁵⁾은 DRD2 결합 저하가 Cloninger가 제안한 기질성격요인 중 하나인 harm avoidance와 관련이 있다는 보고를 하였다. Harm avoidance가 높을 경우 불확실한 것에 대한 두려움, 대인관계 억제, 낮은 사람에 대한 부끄러움, 문제가 되는 상황에 대한 수동적 걱정 등의 특질이 있다고 알려져 있다.¹⁶⁾ 이는 사회공포증 환자의 증상과 유사한 점이 많다고 하겠다. 특히 Blum 등¹⁷⁾은 회피성-분열형 성격특성이 이 DRD2 *TaqI* A1 대립유전자와 매우 관련이 있음을 보고 하였다. 회피성 인격 장애를 사회공포증의 심한 형태로 보는 Van 등¹⁸⁾의 의견을 볼 때 이 결과는 시사하는 바가 크다고 할 수 있다. 하지만 이런 연구들에도 불구하고 DRD2 *TaqI* A 유전자 다형성과 사회공포증 환자의 관련성을 직접적으로 연구한 논문은 아직 없는 상태이다.

본 연구는 도파민 D2 수용체 *TaqI* A 다형성이 정상군에 비해 사회공포증 환자에서 어떻게 차이가 나는지를 보고 각 유전자형에 따른 사회공포증 증상의 정도와 불안 정도를 살펴보고자 하였다.

연구방법

1. 연구대상

2002년 3월 1일부터 2005년 12월 31일까지 강북삼성병원 정신과 외래를 방문한 18세에서 65세 성인환자들 중 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition(DSM-IV)에 의한 사회공포증의 진단을 만족하고 임상양상 평가를 위한 자가 보고식 설문지를 완성한 51명을 연구 대상으로 하였다. 두 명

의 정신과 의사가 각각 진단하여 오진의 가능성을 줄였다. 내외과적 장애 또는 신경과적 질환을 가지는 경우, 심각한 인격장애, 알코올 중독 및 약물남용의 정신과적 과거력이 있는 경우, 양극성장애, 정신병적 장애가 있는 경우 연구대상에서 제외 하였다. 하지만 주요우울증, 기분저하증, 범불안장애, 및 기타 불안장애 같은 공존질환의 경우 증상이 경미하거나 사회공포증의 이차적인 경우 연구에 포함 하였다.

연구에 포함된 51명의 환자들에게 연구의 목적과 방법에 대하여 설명하고 연구에 대한 동의를 받았으며, 이들을 대상으로 도파민 D2 수용체 유전자 검사를 위한 채혈을 시행하였다.

대조군은 광고를 통해 모집하였다. 대조군의 정신과적 질환 및 병력 여부를 확인하기 위해 검사 시행 전 정신과적 면담을 시행하였으며 정신과적 질환의 병력이 나타나지 않은 지원자 200명을 대상으로 선정 하였다.

2. 사회공포 증상의 심각도와 불안수준의 평가

사회공포증 증상의 정도를 평가하기 위하여 Fresco 등에 의해 제안된 Liebowitz Social Anxiety Scale Self-report(이하 LSAS-SR) version을 한글로 번역하여 사용하였다.¹⁹⁾²⁰⁾ LSAS-SR는 24개 사회적 상황에 따라 불안의 정도(0~3)와 회피의 정도(0~3)를 자가보고식으로 작성케 한 것이다. 각 항목은 다시 하위유형으로 대인관계상황(Social interaction situation)과 수행상황(Performance situation)으로 나누어 평가 하였다.

불안수준의 평가를 위해서 정신과적 면담시 임상가가 작성한 Hamilton Anxiety Rating Scale을 이용하였다. 각 항목은 다시 정신적 불안(psychic anxiety)과 신체적 불안(somatic anxiety)이라는 하위항목으로 나누어 평가하였다.

3. DAT1 유전자형 확인

1) Genomic DNA의 정제

환자군 및 대조군으로부터 말초 정맥혈 5ml를 채취하여 EDTA로 처리된 시험관에 수집한 후 냉장보관 하였다가 3,000rpm에서 10분간 원심분리 하여 혈청을 제거하고, 남은 pellet에 ACE Shocking solution(NH₄Cl 8g, Na₂EDTA20 1g, KH₂PO₄ 0.1g을 증류수 1l에 녹인 용액)을 5ml를 넣고 서서히 3분간 흔들어 적혈구를 제거하였다. 상기 과정을 2회 반복하였다.

상층막을 깨끗이 제거한 후 남은 pellet에 3ml의 nucleic lysis buffer [tris(ph 8.0) 10mM, NaCl 400mM, EDTA 2mM]을 넣고 pellet를 잘 섞어 주었다. 여기에 10% SDS 200 μ l을 첨가하고 56℃에서 2시간 동안 반응시키고 saturated NaCl 1ml을 넣고 상온에서 15분간 방치하였다. 13,000rpm에서 1분간 원심분리 한 후 상층액을 새 관에 옮긴 후 2배 부피의 에탄올에 넣고 침전된 DNA를 회수하여 새 관에 옮겼다. 이 DNA를 70% 에탄올로 세척한 후 건조시키고, 증류수 100 μ l에 녹였다.

2) 중합효소연쇄반응(Polymerase Chain Reaction : PCR)를 이용한 유전자형의 판별

도파민 D2 수용체 유전자에서 다형성(Polymorphism)을 보이는 부위에 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction : 이하 PCR)을 시행하였으며 도파민 D2 수용체 유전자를 분석하기 위해 사용한 전방 시발체의 염기배열 순서는 5-CCGTCGACGGCTGGCGAAGTTG-TCTA-3였으며 후방 시발체의 염기배열 순서는 5-CCGTCGACCCTTCCTGAGTGTCATCA-3였다.

PCR tube에 template DNA(50ng/ μ l) 1 μ l, GC I buffer(2X) 12.5 μ l(1X), 각각의 시발체(10pmol) 1 μ l, 2.5mM dNTP 2.5 μ l Taq polymerase(5U/ μ l) 0.1U/ μ l, ddH₂O 6.9 μ l를 넣어 총 부피 25 μ l를 만들고 이를 Thermocycler(Takara, Japan)를 사용하여 중합효소연쇄반응(PCR)을 시행하였다. 반응온도와 시간은 94℃에서 5분간 1주기를 수행한 후 94℃에서 30초, 60℃에서 30초, 72℃에서 30초간 각각 30주기를 수행하였고, 마지막으로 72℃에서 5분간 1주기를 수행하였다. A1 절편과 A2 절편을 구별하기 위해 PCR 생성물을 *TaqI* 제한효소로 절단하고 2% agarose gel에서 전기영동한 후 ethidium bromide 용액으로 염색하여 자외선 투사기(ultraviolet transilluminator)에서 관찰하고 Image Analysis System으로 촬영하였다. A1 대립유전자는 310bp의 한 개 길이를 가지는 것으로 분류하였고, A2 대립유전자는 130bp와 180bp로 나뉜 것으로 분류하였다.

4. 통계분석

환자군 및 대조군의 유전형, 대립유전자의 보유도와 빈도를 카이제곱검증을 사용하여 비교 하였다. 유전형 분포를 Hardy-Weinberg 평형의 예측치와 비교하여 편위 여부를 확인하였다. 각 유전자 유형에 따른 LSAS-SR 척도 및 HAM-A 척도 점수의 평균을 비교하기 위

해 비모수통계인 Kruskal-Wallis 검증을 사용하였다. 통계프로그램 SPSS/PC+ version 13.0을 사용하였고, 유의 수준은 0.05로 하였다.

연구결과

연구 대상이 된 사회공포증 환자는 51명(남 34명, 여 17명)이었으며 평균연령은 34.25 ± 10.76 세 이었다. 환자군과 대조군간의 성별 및 평균연령에 유의미한 차이는 없었다(표 1). 환자군과 대조군의 유전형 분포에 있어서 Hardy-Weinberg 평형으로부터의 편위는 나타나지 않았다.

사회공포증 환자군의 유전형은 A1A1=7, A1A2=29, A2A2=15명으로 정상대조군간의 빈도분포에 있어서 통계적으로 유의한 차이가 없었다($\chi^2=1.78$, $df=2$, $p=0.412$)(표 2). A1 대립유전자를 보유한 경우(A1A1+A1A2; 이하 A1+)를 분석하였을 때 환자군과 대조군의 A1+의 비율에 있어 통계적으로 유의한 차이가 없었다($\chi^2=1.16$, $df=1$, $p=0.282$)(표 3). A1 대립유전자

의 빈도의 경우에서도 통계적으로 유의한 차이가 없었다($\chi^2=0.29$, $df=1$, $p=0.592$)(표 3). 또한 유전형을 동형접합체(homozygote) (A1A1+A2A2)와 이형접합체(A1A2)로 나누어 빈도를 분석하였을 때도 통계적으로 유의한 차이가 없었다($\chi^2=1.75$, $df=1$, $p=0.186$)(표 3).

DRD2 각 유전자형에 따른 비모수적 통계(Kruskal-Wallis 검증에 의한 평균비교에서 LSAS-SR 회피척도(avoidance score) 점수는 유의한 차이가 없었으나($p=0.051$) 불안척도(anxiety score) ($p=0.042$)와 전체 LSAS-SR 점수에서는 유의한 차이를 보였다($p=0.037$)(표 4). LSAS-SR을 대인관계상황(social interaction situation)과 수행 상황(performance situation) 항목으로 나누어 각 척도점수를 비교한 것에서는 대인관계상황에서는 유의한 차이가 없었으나 수행 상황에서는 유전형 간에 유의한 차이를 보였다($p=0.101$ vs $p=0.019$). DRD2 각 유전형에 따른 HAM-A 점수의 비교에서는 전체 HAM-A 점수와 정신적 불안(psychic anxiety)에서는 유의한 차이가 없었으나 신체적 불안(somatic anxiety)에서는 유의한 차이를 보였다($p=0.086$

Table 1. Demographic characteristic in social phobia patients and controls

| Demographic data | SP | Controls | P value |
|---------------------------|-------------------|------------------|-----------|
| Sex | | | |
| Male | 34 | 114 | |
| Female | 17 | 86 | $p=0.210$ |
| Total | 51 | 200 | |
| Age mean (years \pm SD) | 34.25 ± 10.76 | 35.57 ± 8.82 | $p=0.425$ |

SP : social phobia patients

Table 2. Genotype of the *TaqI* A polymorphism of dopamine D2 receptor gene in 51 social phobia patients and 200 controls

| | Genotype | | | χ^2 | df | P |
|------------------|------------|------------|------------|----------|----|-------|
| | A1A1%(n) | A1A2%(n) | A2A2%(n) | | | |
| Patients (N=51) | 13.7% (7) | 56.9% (29) | 29.4% (15) | 1.775 | 2 | 0.412 |
| Controls (N=200) | 16.0% (32) | 46.5% (93) | 37.5% (75) | | | |

Table 3. Comparing of allele and allele carrier and heterozygote frequency of the *TaqI* A polymorphism of DRD2 gene in Social phobia patients and controls

| | Allele (%) | | p | A1 Allele carrier (%) | | p | Heterozygote (%) | | p |
|---------------------|---------------|---------------|-----------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------------------|------------------|---------------|-----------------------------------|
| | A1 | A2 | | A1+ (A1A1+A1A2) | A1- (A2A2) | | A1A2 | A1A1 +A2A2 | |
| Patients (N=51) | 43 (42.2) | 59 (57.8) | $\chi^2=0.287$ $df=1$ 0.592 | 36 (70.6) | 15 (29.4) | $\chi^2=1.156$ $df=1$ 0.282 | 29 (56.9) | 22 (43.1) | $\chi^2=1.747$ $df=1$ 0.186 |
| Controls (N=200) | 157 (39.3) | 243 (60.8) | | 125 (62.5) | 75 (37.5) | | 93 (46.5) | 107 (53.5) | |

comparisons made by chi-square test

Table 4. Kruskal-Wallis nonparametric comparison of LSAS-SR and HAM-A mean rank by DRD2 *TaqI* A1/A2 genotype in Social phobic patients

| Genotype (n) | LSAS-SR | | | | | HAM-A | | |
|--------------|---------|-----------|--------------------|-------------|--------|-----------------|-----------------|-------|
| | Anxiety | Avoidance | Social interaction | Performance | Total | Somatic anxiety | Psychic anxiety | Total |
| A1A1(7) | 20.64 | 18.07 | 21.36 | 16.57 | 19.21 | 29.79 | 28.79 | 29.07 |
| A1A2(29) | 30.55 | 30.33 | 29.88 | 30.98 | 30.64 | 29.93 | 25.93 | 28.95 |
| A2A2(15) | 19.70 | 21.33 | 20.67 | 20.77 | 20.20 | 16.63 | 25.03 | 18.87 |
| χ^2 | 6.329 | 5.933 | 4.592 | 7.947 | 6.567 | 8.473 | 0.317 | 4.914 |
| P | 0.042* | 0.051 | 0.101 | 0.019* | 0.037* | 0.014* | 0.854 | 0.086 |

* : Statistically significant at P<0.05

vs p=0.854 vs 0.014) (표 4).

고 찰

본 연구에서 우리는 한국인 사회공포증 환자를 대상으로 도파민 D2 수용체 유전자 다형성 및 대립유전자 분포를 확인하고 이를 일반 정상인군과 비교하고자 하였다. 또한 각 유전자형에 따른 사회공포증 증상의 정도와 불안 정도를 확인하고자 하였다.

이번 연구에서 사회공포증과 DRD2 *TaqI* A 유전자 다형성과의 관련성을 비교하기 위하여 환자군과 대조군에서 DRD2 *TaqI* A 유전형 분포 및 A1 대립유전자 빈도 및 보유도를 비교하였다. 하지만 유의한 차이는 발견할 수 없었다. 본 연구에 사용된 대조군의 분포(A1A1 : 16%, A1A2 : 46.5%, A2A2 : 37.5%) 및 A1 대립유전자 빈도(41.7%) 및 보유도(62.5%)는 한국인을 대상으로 한 Lee 등²¹⁾의 기존 연구에서 발표된 유전형의 분포(A1A1 : 13.4%, A1A2 : 55.1%, A2A2 : 31.6%), A1 대립유전자 빈도(42.0%), A1 유전자 보유도(69.2%)와 유사한 결과를 보였다.

본 연구의 결과를 지지할 만한 사회공포증 환자의 DRD2 *TaqI* A 유전형 분포 및 A1 대립유전자 빈도 및 보유도를 비교한 기존의 연구는 없었다. 하지만 직접적 관련은 없지만 본 연구와 유사한 연구로 불안장애중 하나인 외상후스트레스 장애에서 DRD2 A1 대립유전자를 정상군과 비교한 연구가 있었다. Comings 등²²⁾이 한 연구에서 외상후스트레스 장애가 있는 군이 그렇지 않은 군에 비해 DRD2 A1 대립유전자를 가질 확률이 높았다고 보고하였다. 반면 Gelernter 등²³⁾의 연구에서는 외상후스트레스군과 DRD2 A1 대립유전자와 관련이 없었다고 보고하였다. 이렇듯 외상후스트레스 장애에서는 일치된 결

과를 보이지 않았다. 정상군과 비교해 A1 대립유전자 빈도와 보유도가 차이가 없게 나타난 본 연구의 결과도 향후 좀더 많은 표본을 수집하여 다시 확인해 볼 필요가 있을 것으로 여겨진다.

이전부터 DRD2 *TaqI* A1 대립유전자는 중독 및 탐닉 행동과 관련해 관련성이 많이 연구 되어온 유전자이다. Blum 등²⁴⁾은 알코올중독 환자에서 DRD2 A1 대립유전자가 나타나는 비율이 높다고 처음 보고하였다. Gelernter 등²⁵⁾은 A1 대립유전자와 알코올중독과 관련성을 제시한 Blum의 첫 논문을 비롯하여 이후 발표된 유사한 12개의 논문을 재검토했을 때 Blum이 제시한 첫 두 논문을 제외하고는 알코올의존 환자군과 대조군 사이에 DRD2 A1 대립유전자 빈도의 차이가 없었다고 보고하였다. 반면 환자군과 대조군의 이형접합체(heterozygote)의 가능성을 비교했을 때 정상대조군에 비해 환자군이 이형접합체의 비율이 높았다고 보고 하였다. 이를 근거로 본 연구에서도 환자군과 대조군의 이형접합체의 빈도를 비교하였으나 환자군과 대조군 간에 유의한 차이가 없었다.

위와 같이 DRD2 *TaqI* 유전형과 질환과의 관련성을 보는 방법은 대조군과 빈도 차이를 보는 방법뿐만 아니라 유전형에 따른 표현형의 정도를 보는 방법이 있다. 예를 들어 DRD2 대립유전형에 따른 수용체결합력, 당대사, 호르몬 변화, 신경생리검사 및 신경심리검사 같은 표현형의 정도를 보는 것이다. 기존의 DRD2 유전형과 표현형의 관련성을 보는 논문에서 A1 대립유전자가 도파민결핍과 관련성이 있음을 시사하는 여러 연구결과가 있어왔다.²⁶⁾ 또한, A1 대립유전자와 중독 및 탐닉행동과 관련성을 보고한 연구들이 있어왔다.¹¹⁾ 이를 토대로 이번 연구에서도 A1 대립유전자를 가진 군과 그렇지 않은 군의 사회공포증 증상의 정도와 불안 정도를 비교하였다. 이전의 연구에서와 같이 이번 연구에서도 A1 대립유전

자 보유군(A1A1, A1A2)이 보유하지 않은 군(A2A2)에 비해 LSAS-SR 척도의 사회공포증 증상 중 불안척도 점수가 높게 나타났으며 Hamilton 불안 척도에서도 신체적 불안(somatic anxiety)에서 점수가 높게 나타났다. 하지만 LSAS-SR 척도에서 회피척도와 Hamilton 불안척도에서 정신적 불안(psychic anxiety) 척도와는 관련성이 없었다. 이는 불안과 관련된 것, 특히 신체적 불안이 A1 대립유전자와의 관련이 있음을 시사하는 소견이라 하겠다. 또한 이형접합체(A1A2)와 동형접합체(A1A1, A2A2)로 나누어 비교해 보았을 때 이형접합체군이 동형접합체군에 비해 높은 사회공포증의 불안 정도와 회피 정도를 보였고 HAM-A 불안척도에서도 신체적 불안이 높게 나타났다.

이와 같은 이형접합체와 동형접합체간에 표현형에서 차이가 나는 것을 Comings 등²⁷⁾은 분자 잡종강세(molecular heterosis)로 정의 하였다. 다른 두종을 교배시킨 옥수수의 경우 수확량이 높게 나타난다. 분자 잡종강세란 이렇듯 교배시 잡종의 표현형이 질적으로나 양적으로 증가하거나 감소하는 경향이 있는 것을 말하며 Comings은 특성이 의미 있게 증가할 경우 양성 잡종강세(positive heterosis)로, 감소될 경우 음성 잡종강세(negative heterosis)라고 정의하였다. 이런 분자 잡종강세가 나타나는 이유는 동종교배시 억제 되었던 유전자의 표현형이 잡종교배시는 나타나기 때문인 것으로 여겨지나 명확한 원인은 아직 규명되지 않은 상태이다.

DRD2 유전자에 대한 연구에서도 이런 분자 잡종강세를 지지하는 결과들이 제시 되어 왔다. Jönson 등²⁸⁾은 66명의 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서 DRD2 유전형 중 A1A2 유형이 뇌척수액의 HVA의 수준이 가장 낮았다고 보고하였다. 이를 근거로 이형접합체와 동형접합체간의 HVA의 수치를 비교하였을 때도 유의한 차이가 났다고 보고하였다. 반면 A1 대립유전자와 A2 대립유전자로 나누어 평균을 비교하였을 때는 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. Pohjalaninen 등²⁹⁾은 PET 연구에서 A1A2(이형접합체군)이 A2A2(동형접합체)에 비해 선조체에서 도파민 D2 수용체 결합력이 낮았다고 보고하였다. 또한 Coming 등³⁰⁾은 정상인들 대상으로 한 SPECT 연구에서도 A1A2(이형접합체군)이 D2 수용체 결합력이 가장 낮았다고 보고하였다. Coming 등³¹⁻³²⁾은 뚜렛 증상이 있는 환자의 ADHD 증상에 대한 연구와 병적도박 환자의 도박정도를 평가한 연구에서도 분자 잡

종강세의 연구결과를 얻었다고 보고 하였다. 이 논문의 경우 각 유전형에 따른 표현형의 정도를 파악하기 위해 자가보고식 설문지를 사용했다는 점에서 본 연구의 결과와 가장 유사한 연구방법으로 분자 잡종강세의 연구결과를 얻은 것으로 여겨진다.

한국인을 대상으로 한 연구에서도 DRD2 유전자에서 분자 잡종강세의 가능성을 보고하고 있다. Lee 등³³⁾은 187명의 흡연가를 대상으로 한 연구에서 여자에서와는 달리 남성에서 정상인에 비해 흡연가가 DRD2 A1A2의 비율이 높게 나타났다고 보고하였다.

Coming 등²⁷⁾은 이런 분자 잡종강세를 설명하는 가설들 중 다세포와 전체 신체기관에 적용 될 만한 것으로 세가지로 가설을 주장하였다. 첫째는 임상의학에 널리 받아들여지는 inverted U-shape 모형이다. Aston-Jones 등³⁴⁾은 주의력결핍장애(ADHD) 증상을 설명하면서 노르에피네프린(NE) 유전자형 중 11형은 NE 수치가 너무 작아 주의에 집중을 못하고 22형의 경우 NE 수치가 너무 높아 쉽게 주의가 산만해 저서 12형에서 가장 적당한 NE 수치가 되어 수행도 잘하고 주의집중이 잘 된다는 가설을 제시하였다. 두 번째로는 Berman 등³⁵⁾이 제시한 또 다른 제 삼의 외부요인이 작용했을 가능성에 대한 것이다. 이형접합체의 경우 제 삼의 외부요인이 작용할 가능성이 높고 이것이 증상의 표현에 있어서 분자 잡종강세로 나타날 수 있다는 것이다. 마지막으로 Coming 등²⁷⁾은 11 또는 22 두 개의 대립형질이 다른 표현형을 나타낼 수 있으므로 두 대립형질을 모두 가지는 12의 경우 표현형에 있어서 많은 영역을 나타낼 수 있다는 가설을 주장하였다. 이렇듯 많은 영역의 표현형이 이득이 되는 방향으로 나타나면 양성 분자 잡종강세가 나타나고 불이익이 되는 방향으로 나타나면 음성 분자 잡종강세가 나타난다는 것이다.

Coming의 가설을 토대로 사회공포증 환자의 분자잡종강세를 설명을 해 보면 가장 먼저 사회공포증이 다른 여러 정신과 질환들과 공존 가능성이 높고 증상이 다양하다¹⁻³⁾는 측면을 고려해 볼 수 있을 것이다. 사회공포증의 증상은 매우 다양하다. 이런 특성을 Coming의 세 번째 가설을 적용해 보면 이형접합체를 가진 군이 여러 영역의 표현형을 가짐으로 증상이 다양해서 사회공포증 증상도 다양할 것으로 예측할 수 있다. A1A2 이형접합체를 가진 군이 여러 표현형을 나타냄으로 사회공포증의 증상을 가장 많이 나타낼 수 있을 것이고 이것이 이번 연

구에서 이형접합체에서 사회공포증의 불안정도와 수행장애 정도가 높게 나타난 이유로 설명해 볼 수 있을 것이다. 또 따른 가설로 사회공포증의 여러 다른 정신과적 질환들과 공존하는 비율이 높다고 알려져 있음¹⁻³⁾으로 두 번째 가설인 공존질환으로 인해 제 삼의 외부요인이 작용했을 가능성도 배제할 수 없다. 마지막으로 Coming의 첫 번째 가설처럼 Dopamine의 결합능력이 A1A2에서 음성 잡종강세로 가장 낮게 나타나고 이것이 사회공포증 증상이 더 심하게 하였을 수도 있을 것이다. 이를 밝히기 위해서는 분자잡종강세와 생물학적 표현형과의 관련성을 찾는 연구가 더 필요할 것으로 여겨진다. 하지만 본 연구에서 나타나는 사회공포증 환자에서 분자 잡종강세의 특징을 어떤 하나의 가설로 설명하기는 힘들 것이다. 분자잡종강세에 대한 원인적 측면을 알아보기 위해서는 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점과 향후 연구에 있어 제안하는 바는 다음과 같다.

첫째, 연구 대상의 수가 적었다는 점이 가장 큰 제한점이라 할 수 있다. 전체 표본수도 적었을 뿐더러 각 유전자형 중 A1A1 유형이 7명으로 적어서 통계적으로 유전자형 간에 비교하기에 부족하여 비모수 통계를 이용하였다. 향후 좀 더 많은 표본을 수집한 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

둘째, 사회공포증의 동반 1축 질환을 가진 경우를 모두 배제하지 않았다는 점이다. 이런 점은 분자잡종강세의 세 번째 가설인 제 삼의 외부요인이 작용했을 가능성을 배제할 수가 없다.

세 번째, 대조군의 사회공포증 증상이나 불안정도와 같은 표현형을 측정하지 못해 환자군과 대조군의 표현형의 비교를 할 수 없었다는 점이다. 게다가 정상대조군과의 비교에서는 DRD2 *TaqI* 유전자형의 비율에 차이가 없었다. 이 점은 이번 연구에서 보인 사회공포증 환자의 분자잡종강세의 특징이 정상대조군과 차이가 나는지는 알 수가 없다는 것을 나타낸다. 이를 배제하기 위해서 향후 연구에서 대조군의 사회공포증 증상과 불안정도를 같이 측정하여 비교 해 볼 필요가 있을 것으로 생각된다. 또한 표현형을 측정하는 방법도 수용체의 결합력, 당대사, 호르몬 변화, 신경생리검사 및 신경심리검사 등으로 다양하게 하여 증상의 심각도와 비교해 볼 필요가 있을 것이다.

네 번째로 향후 표본의 크기가 커지면 사회공포증을 일

반형과 비일반형으로 세분하여 DRD2 *TaqI* 유전자형의 비율과 분자잡종강세의 특징을 보는 것도 의미가 있을 것으로 여겨진다.

다섯 번째로 흡연의 영향을 배제하지 않았다는 점이다. 도파민 D2 수용체 *TaqI* A 다형성에 대한 선행연구에서 흡연과 A1 대립유전자 및 남성에서의 특이적 관련이 보고 되었으며 흡연가의 선조체에서는 도파민 대사가 감소 되었다는 Salokadgas 등³⁸⁾의 연구를 고려하면 연구 대상자의 흡연 여부를 조사하여 이로 인한 영향을 통제하여야 했으나 본 연구는 이를 시행하지 않았다.

결론적으로 비록 표본 수가 적고 동반질환을 통제하지 못한 등 몇 가지 제한점이 있으나 사회공포증 증상에 있어 분자 잡종강세의 관련가능성을 제시하고 A2 대립유전자 보유군의 신체불안의 방어적 역할을 제시한 중요한 근거가 될 수 있는 연구로 사료 된다. 향후 좀 더 많은 대상자를 포함하고, 도파민 D2 수용체 유전자 발현에 영향을 미칠 수 있는 요인 및 다양한 임상적 변인을 고려한 연구가 진행되면 더욱 의미 있는 결과를 낼 수 있을 것으로 판단된다.

중심 단어 : 사회공포증 · 이형접합체 · DRD2 유전자 다형성.

참고문헌

1. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-II-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8-19.
2. Goldberg DP, Lecrubier Y. Form and frequency of Mental disorders across centers. in: Ustun TB, Sartorius N, editors. *Mental illness in general health care: an international study*. New York: John Wiley & Sons;1995. p.323-334.
3. Burke KC, Burke JD, Regier DA, Rae DS. Age at onset of selected mental disorders in five community populations. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:511-518.
4. Li D, Chokka P, Tibbo P. Toward an integrative understanding of social phobia. *J Psychiatry Neurosci* 2001; 26(3):190-202.
5. Liebowitz MR, Campeas R, Hollander E. MAOIs: impact on social behavior. *Psychiatry Res* 1987;22:89-90.
6. Johnson MR, Lydiard RB, Zealberg JJ, Fossey MD, Ballenger JC. Plasma and CSF HVA levels in panic patients with comorbid Social phobia. *Biol Psychiatry* 1994;36:425-427.

7. Grant KA, Shively CA, Nader MA, Ehrenkauf RL, Line SW, Morton TE, et al. Effect of Social status on striatal DA D₂ receptor binding characteristics in cynomolgus monkeys assessed with positron emission tomography. *Synapse* 1998;29:80-83.
8. Schneier FR, Liebowitz MR, Abi-Dargham A, Zeanon Y, Lin SH, Laruelle M. Low dopamine D₂ receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry* 2000;157:457-459.
9. Kendler KS, Neal MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The genetic epidemiology of phobias in women: the interrelationship of agoraphobia, social phobia, situational phobia, and simple phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:273-281.
10. Stein MB, Chartier MJ, Hazen AL, Kozak MV, Taneer ME, Lander S, et al. A direct-interview family study of generalized social phobia. *Am J psychiatry* 1998;155:90-97.
11. Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tast D, et al. The Dopamine D₂ receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991;266:1793-1800.
12. 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;48:684-654.
13. Projalainen T, Rinne JO, Nagren K, Leikoinen P, Anttila K, Hietala J. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998;3:256-260.
14. Jonsson EG, Nothen MM, Grunhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, Sedvall GC. Polymorphism in the dopamine D2 receptor gene and their relationship to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999;4:290-296.
15. Yasuno F, Sahara T, Sudo Y, Yamamoto M, Inoue M, Okubo Y, Suzuki K. Relation among dopamine D2 receptor binding, obesity and personality in normal human subjects. *Neurosci Letter* 2001;300:59-60.
16. Cloninger CR, Svrakic DM, Prybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-990.
17. Blum K, Barverman ER, Wu S, Cull JG, Chen TJ, Gill J, et al. Association of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with Schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry* 1997;2:239-346.
18. Van Velzen CJM, Enmelkamp PMG, Scholing A. Generalized social phobia versus avoidant personality disorder: difference in psychopathology, personality trait, and social and occupational functioning. *J Anxiety Disord* 2000;14:395-411.
19. Heimberg RG, Horner KJ, Safren SA, Brown EJ, Schneier FR, Liebowitz MR. Psychometric properties of the Liebowitz social anxiety scale. *Psychological Medicine* 1999;29:199-212.
20. Fresco DM, Coles ME, Heimberg RG, Liebowitz MR, Hami S, Stein MB, Goetz D. The Libowitz social anxiety scale: a composition of the psychometric properties of Self-report and clinician-administered formats. *Psychological Medicine* 2001;31:1025-1035.
21. Lee HS, Song SM, Lee HJ. Dopamine D2 Receptor Gene Polymorphism in Cigarette Smoking. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:202-207.
22. Comings DE, Muhleman D, Gysin R. Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to posttraumatic stress disorder: a study and replication. *Biol Psychiatry* 1996;40:368-372.
23. Gelernter J, Southwick S, Goodson S, Morgan A, Charney DS. No association between D2 dopamine receptor (DRD2) "A" system alleles, or DRD2 haplotypes, and posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:340-345.
24. Blum K, Noble EP, Sheridan PJ, Montgomery A, Ritchie T, Jadadeswaran P, Nogami H, Briggs AH, Cohn JB. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *J AM Med Assn* 1990;263:2055-2059.
25. Gelernter J, Goldman D, Risch N. The A1 allele at the D2 dopamine receptor gene and alcoholism. *Am Med Assn* 1993;269:1673-1677.
26. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *AM J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;116:103-125. Review.
27. Comings DE, Macmurray JP. Molecular heterosis: a review. *Mol Genet Metab* 2000;71:19-31.
28. Jönsson E, Sedvall G, Brene S, Gustavsson JP, Geijer T, Terenius L, et al. Dopamine-related genes and their relationship to monoamine metabolites in CSF. *Biol Psychiatry* 1996;40:1032-1043.
29. Pohjalainen T, Rinne JO, Nagren K, Leikoinen P, Anttila K, Sivalahati EKG, et al. The A1 Allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Molec Psychiatr* 1998;3:256-260.
30. Comings DE. Molecular heterosis as the explanation for the controversy about the effect of the DRD2 gene on dopamine D2 receptor density. *Molec Psychiatr* 1999;4:213-215.
31. Comings DE, Wu H, Chiu C, Ring RH, Dietz G, Muhleman D. Polygenic inheritance of Tourette syndrome, stuttering, ADHD, conduct and oppositional defiant disorder. The additive and subtractive effect of the three dopaminergic genes-DRD2 D₂H and DAT1. *Am J Med Gen (Neuropsychi Genet)* 1996;67:264-288.
32. Comings DE, Rosenthal RJ, Leisur HR, Muhleman D, Chiu C, Dietz G, et al. A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics* 1996;6:223-234.

33. Lee HS. Gender-specific molecular heterosis and association studies: dopamine D2 receptor gene and smoking. *Am J Med Genet B Neuropsychiatry Genet* 2003;118:55-59.
34. Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiatr* 1999;46:1309-1320.
35. Berman SM, Noble EP. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene and family stress: interactive effects on cognitive functions in children. *Behav Genet* 1997;27:33-43.
36. Salokangas RK, Vilkkumäki H, Ilonen T, Taiminen T, Bergman J, Haaparanta M, et al. High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. *Am J Psychiatry* 2001;157:632-634.