

불안관련특성과 노르에피네프린 수송체 T-182C 유전자 다형성의 연관연구*

임세원¹⁾ · 우희연²⁾ · 김계현^{3)†}

Association Study of a Norepinephrine Transporter T-182C Polymorphism and Anxiety-Related Traits*

Se-Won Lim, M.D.,¹⁾ Hee-Yeon Woo, M.D.,²⁾ Kye-Hyun Kim, M.D.^{3)†}

국문초록

연구목적

최근 세로토닌-노르에피네프린차단제가 공황장애를 비롯한 불안장애에 효과가 있음이 알려지면서 불안증상의 발생에 있어서 노르에피네프린의 역할에 대한 관심이 늘어나고 있다. 본 연구는 노르에피네프린 수송체 T182C 유전자 다형성과 불안관련특질의 연관여부를 탐색하고자 하였다.

방 법

169명의 여고생을 대상으로 노르에피네프린 T182C 유전자 다형성을 조사하였다. 불안관련특질과의 연관 여부를 확인하기 위해 불안민감성척도와 스피버그 상태-특성 불안척도의 특성불안척도를 작성하게 하여 유전자형에 따른 점수의 차이여부를 비교하였다.

결 과

피험자는 전원여성으로 평균연령은 16.73±0.7세였다. 유전자 분석결과 TT형은 106명, TC형은 55명, CC형은 8명이었으며 이는 Hardy-Weinberg 평형에 위배되지 않았다. 노르에피네프린 T182C 유전자형에 따른 불안민감성의 차이는 관찰되지 않았다. 불안민감성척도의 하위척도와 특성불안척도에 대한 분석에서도 통계적으로 의미있는 차이는 관찰되지 않았다. C 대립유전자 보유여부에 따라 동일한 비교를 수행하였을 때에도 유의한 차이는 나타나지 않았다.

결 론

저자들의 연구에서는 노르에피네프린 수송체 T182C 유전자 다형성과 불안민감성척도를 사용해 측정된 불안민감성 및 스피버그 상태-특성 불안척도를 사용하여 측정된 특성불안간의 유의한 연관을 관찰할 수 없었다.

중심 단어 : 불안 · 불안민감성 · 노르에피네프린 수송체 · 유전자 다형성.

서 론

알려져 있다. 그러나 최근 Venlafaxine과 같은 세로토닌-노르에피네프린 재흡수차단제(Serotonin-Norepinephrine

불안과 관련된 신경전달물질로는 세로토닌이 가장 널리 reuptake inhibitor ; 이하 SNRI)가 공황장애를 비롯한 여

*이 연구는 2006년 강북삼성병원 의학연구기금 지원에 의한 연구임.

¹⁾성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyun-kwan University School of Medicine, Seoul, Korea

²⁾성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 진단검사의학과학교실

Department of Laboratory Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

³⁾성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 산부인과학교실

Department of Obstetrics and Gynecology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

†Corresponding author

러가지 불안장애에 효과가 있음¹⁾이 알려지면서 불안장애 및 불안과 관련된 증상에서 노르에피네프린의 역할에 대한 관심이 늘어나고 있다.

청반핵(locus ceruleus)에서 기시하는 노르에피네프린 시스템은 대뇌피질, 변연계, 척수등으로 광범위하게 분포하며 동물실험에서 이부위에 대한 자극은 공포반응을 유발하고, 동일한 부위를 제거하였을 때 공포반응이 소실되는 것이 알려져 있다.²⁾ 불안은 여러가지 심리적 혹은 육체적 자극에 의한 반응으로 나타날 수 있으며 그 반응의 정도는 개인차가 매우 크다.

이러한 개인차는 여러 가지 유전적 요인과 환경적 요인의 복잡한 상호작용에 의해 나타나는 것으로 추정된다. 따라서 일반적인 환자-대조군 디자인을 통한 불안장애에 대한 유전학적 연관연구(association study)는 높은 개인차와 환경적 요인의 영향 등으로 인한 혼란요인으로 인해 일관된 결과를 보이지 않는 경우가 많다. 유전학적 영향에 의해 불안에 보다 민감한 개인이 존재하는지를 측정하고 이를 판별하기 위해선 시시각각으로 변하는 불안의 특성상 상태불안보다는 특성불안을 측정하는 것이 바람직하다. 또한 스트레스를 비롯한 환경적 요인의 영향을 최소화하기 위해선 동일한 사회적 환경에 처한 동질적인 집단을 대상으로 연구를 진행하는 것이 필요하다. Lusher 등³⁾은 성격특성에 대한 유전자 연관연구에서 일관된 결과가 나오지 않는 이유로 피험자의 연령차이가 중요한 이유중 하나가 된다고 제기하였다.

이를 고려한다면 피험자의 연령이 낮을수록 환경적 요인의 영향이 상대적으로 적어질 가능성이 높다고 할 수 있다. 따라서 본 연구는 동일한 사회문화적 환경에 처해 있어 동질성이 높으면서도 성인연령에 다다르지 않은 여고생 집단을 대상으로 불안관련특성과 노르에피네프린 수송체 유전자 다형성의 연관을 비교하고자 하였다. 노르에피네프린 수송체 유전자는 16번 염색체 장완(16q12.2)에 위치하며 14개의 exon으로 구성되어 있다.⁴⁾

현재까지 알려진 노르에피네프린 수송체 유전자다형성중 불안장애와의 관련 가능성이 제기된 것으로는 G/C(rs2397771), G/A(rs168924), T/C(rs2242446) 등이 있으며, 이중 5'flanking promoter region의 첫번째 코돈 182번째 서열에서 thymine(T)이 cytosine(C)로 바뀌는 점돌연변이(point mutation)인 T-182C(rs2242446) 유전자 다형성은 대표적인 불안장애인 공황장애와의 연관성이 이미 보고된 바 있다.⁴⁾

이러한 선행연구에 기반하여 본 연구에서는 NET T-182C유전자 다형성과 불안관련특질과의 연관여부를 조사하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

이 연구는 서울시에 있는 2개 여고 1학년과 2학년 재학생을 대상으로 하였다. 모든 대상자들에게 연구의 목적과 과정에 대해 설명한 후 서면동의서를 받았다. 대상자가 미성년자이므로 동의서에는 부모의 서명도 함께 받도록 하였다. 본 연구는 여고생을 대상으로 월경통 및 월경전 증후군의 양상을 조사하기 위한 연구의 한 부분으로 시행된 것으로 모든 연구절차는 강북삼성병원 윤리위원회의 승인을 얻은 후 시행되었다. 연구에 동의한 204명의 대상자는 본 연구에 필요한 백우울척도(Beck depression inventory ; 이하 BDI), 상태-특성 불안척도(State-trait anxiety inventory ; 이하 STAI), 그리고 불안민감성척도(Anxiety sensitivity inventory ; 이하 ASI)를 작성하였다. Ryu 등⁵⁾의 연구에서 NET T-182C 유전자 다형성이 주요우울장애와 관련이 있다는 보고가 있었으므로 본 연구에서는 BDI에서 21점 이상으로 측정된 35명은 제외하였다. 최종적으로 연구에 참여한 대상자는 169명이었다.

2. 유전자형분석(Genotyping)

대상자들로부터 5~10ml의 정맥혈을 채취하여 EDTA로 처리된 시험관에 수집하였고 백혈구에서 DNA를 추출하였다. 분리된 genomic DNA를 가지고 NET T-182C유전자 다형성을 분석하기 위해 다음과 같이 시발체를 제작하여 사용하였다. Sense primer의 염기서열은 5'-CTGCA GGTCCTTCAGCCG, antisense primer의 염기서열은 5'-CTGAGCGGACGCAGGGTT였다. 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction ; PCR)의 주기는 95°C에서 5분간 변성(denaturation)시키고, 이후 95°C에서 30초, 61°C에서 30초, 72°C에서 30초를 35번 반복하여 원하는 gene을 증폭시킨후 마지막으로 72°C에서 10분을 유지하였다. 증폭된 PCR산물은 ethidium bromide가 포함된 3% agarose gel에서 전기영동(electrophoresis)하여 자외선 투과기를 이용하여 관찰하였다.

3. 불안관련특질의 평가

1) 불안민감성척도(ASI)

ASI는 개인이 불안과 관련된 증상을 경험할 때 그 증상으로 인해 얼마나 두렵고 염려되는 지를 평가하는 16문항의 자기보고형 도구로 Likert방식의 5점 척도이다. 불안 민감성은 공황발작의 예언변인이자 불안장애 발생에도 위험요인으로 제안⁶⁾되고 있으며 성격특성(trait)에 가까운 것으로 알려져 있다. McWilliams 등⁷⁾은 ASI가 physical con-

cern(이하 ASI-physical), psychological concern(이하 ASI-psychological), social concern(이하 ASI-social)의 세가지 하위척도를 가진다고 제안하였으며 본 연구에서도 이에 대한 분석을 시행하였다. 본 연구에 사용된 ASI는 원호택 등⁸⁾이 번안한 것으로 신뢰도와 타당도가 입증되었다.

2) 상태-특성불안척도(STAI)

STAI는 상태불안(state anxiety)과 특성불안(trait anxiety ; 이하 STAI-T)을 묻는 두부분으로 구성되어 있으며 한 부분은 4점척도의 20문항으로 이루어진 자기보고형 검사이다. 상태불안척도는 '지금 이순간 바로 느끼고 있는 상태'를 묻고 특성불안척도는 '평소 일반적으로 느끼는 성향'을 묻는다. 본 연구는 현재의 불안상태가 아닌 불안과 관련된 특성을 측정하고자 하였으므로 20문항의 특성불안척도만을 사용하였다. 본 연구에는 김정택⁹⁾이 번안한 한국어판을 사용하였다.

4. 통계분석

NET T-182C 유전자형에 대하여 Hardy-Weinberg 평형을 이용하여 유의성검증을 하였다. 각각의 유전자형과 불안관련특질과의 상관관계는 one-way analysis of variance(ANOVA)를 사용하였으며 C allele의 보유여부에 따른 비교는 t-test를 사용하였다. 본 연구는 동일한 유전자 다형성에 대해 여러 개의 임상척도를 가지고 차이를 비교한 것이므로 다중비교에 따른 이종오류(Type II error)의 가능성을 통제하기 위해 통계적 유의수준은 Bonferroni correction을 사용하여 $p < 0.01$ 로 설정 하였다. 모든 통계분석에는 SPSS for windows를 사용하였다.

결 과

피험자는 169명의 여성으로 평균연령은 16.73 ± 0.70 세였다. 유전자형의 빈도는 TT(n=106, 62.7%), TC(n=55, 32.5%), CC(n=8, 4.7%)로 나타났으며 이러한 유전자분포는 Hardy-Weinberg 평형에 위배되지 않았다($\chi^2=0.06$, $df=1$, $p=0.801$). Allele의 빈도를 보았을 때 T allele은 79%, C allele은 21%로 나타났으며 이는 Ryu 등⁵⁾이 한국

인을 대상으로 조사하였던 연구에서 T allele 70%, C allele 30%로 보고한 것과 유사한 결과였다. One-way ANOVA를 통해 유전자형에 따른 불안민감성의 총점과 ASI-psychological, ASI-physical, ASI-social의 3개 하위척도의 차이를 비교하였으나 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다(Table 1). STAI-T를 이용한 특성불안의 비교에서도 유의한 차이를 보이지는 않았다(Table 1). 공황장애 환자를 대상으로 한 Lee 등⁴⁾의 연구에서 C allele과의 연관성이 보고된 바 있었으므로 본 연구에서도 C allele을 보유한 군(TC와 CC형)과 그렇지 않은 군(TT형)으로 나누어 동일한 비교를 수행하였으나 역시 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구는 NET T-182C유전자 다형성과 불안관련특성의 연관성을 보고한 최초의 연구이다. 그러나 ASI와 STAI-T를 이용해 측정된 불안관련 특성과 NET T-182C 유전자 다형성 사이에 유의한 연관성이 나타나지는 않았다. 이러한 결과를 보인 이유로는 불안관련특성을 비롯한 성격특성들은 단일 유전자에 의해 매개되기 보다는 작은 영향력을 가지는 여러가지 유전자들의 복잡한 상호작용에 의해 매개되므로 단일 유전자 다형성 분석만으로는 유전자의 영향을 유의하게 확인하기가 매우 어렵다는 의견¹⁰⁾을 먼저 고려할 만 하다. 실제로 본 연구에 사용된 것과 같은 척도를 사용하거나 동일한 유전자를 분석한 것은 아니지만 기질성격검사(Temperament and character inventory ; TCI)를 이용하여 수행된 연구들^{11,12)}에서도 연구된 유전자 다형성과 성격특성과의 연관성이 나타나지 않은 경우가 많다. 두번째로는 본 연구에 사용된 임상평가척도가 유전적 영향의 차이를 확인할 수 있을 만큼 민감도가 높지 않았을 가능성이 있다. 그러나 본 연구에서 사용된 것과 동일한 STAI-T를 이용한 연구¹³⁾에서 brain-derived neurotrophic factor (BDNF) val66met 다형성과의 연관이 보고되었음을 고려한다면 도구의 민감도부족이 원인이라고 단정짓기는 어렵다. 마지막으로 실제로 NET T-182C 유전자 다형성과

Table 1. Comparison of anxiety-related traits according to the NET T-182C polymorphism and C allele carrier state

	Genotype			F*	P*	Allele carrier		P†
	TT(n=106)	TC(n=55)	CC(n=8)			C(-)(n=106)	C(+)(n=63)	
ASI total	14.84±8.56	14.96±8.65	17.63±5.07	0.205	0.815	14.84±8.56	15.30±8.30	0.732
ASI psychological	4.97±3.28	4.95±3.49	6.25±1.28	0.583	0.559	4.97±3.28	5.11±3.32	0.791
ASI physical	7.81±5.42	7.55±6.04	8.88±3.52	0.205	0.815	7.81±5.42	7.71±5.78	0.914
ASI social	4.20±1.79	4.49±2.01	4.13±1.25	0.403	0.669	4.20±1.79	4.44±1.92	0.406
STAI trait score	49.25±7.96	47.49±8.85	50.88±6.20	1.118	0.329	49.25±7.96	47.92±8.59	0.308

ASI : Anxiety sensitivity index, STAI : Spielberg State-Trait Anxiety Inventory. C(+) : Allele subjects include CC or TC genotype, C(-) : allele subjects include TT genotype only. * : One-way ANOVA, † : Independent t-test

불안관련특성이 유의한 관련이 없을 가능성이 있다. 본 연구가 동일한 연령대, 유사한 사회문화적 상황에 처한 청소년여성이라는 매우 동질적인 집단을 대상으로 하였다는 점을 고려한다면 이는 충분히 타당성이 있는 설명이라고 하겠다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫번째는 대상자의 선정 과정에 있어 정신과 질환을 평가하기 위한 구조적인 면담이 사용되지 않았다는 점이다. 이로 인해 대상자들 중에 확인되지 않은 정신과 질환을 가지고 있는 피험자가 섞여 있을 가능성을 배제하지 못하였으며 이는 연구결과에 혼란변인으로 작용하였을 가능성이 있다. 그러나 비록 자가보고 척도이긴 하지만 BDI를 시행하여 21점 이상으로 측정된 대상자를 제외함으로써 가장 커다란 혼란변인이 될 수 있는 우울증의 영향을 줄이려고 하였다는 점은 주목할 만 하다. 두번째는 본 연구에서는 여성들만이 포함되었다는 것이다. 불안민감성에는 상당한 성별차이가 존재한다는 기존 연구¹⁴⁾를 고려한다면 본 연구의 결과를 남성에게 확장하는 것은 과도한 일반화의 오류를 범할 가능성이 높다. 불안민감성에 대한 남녀비교연구에서는 여성은 심리적 그리고 사회적 불안민감성에 비해 신체적 불안민감성이 상대적으로 높으며, 남성은 반대의 결과를 보인다고 보고하고 있다.¹⁴⁾ 마지막으로 본 연구의 가장 큰 한계점은 상대적으로 적은 표본의 숫자이다. 불안관련특성과 같이 표현되는 형태가 복잡하게 나타나는 특질의 경우 단일유전자 다형성 분석을 통해 연관성 여부를 확인하려면 보다 많은 대상자가 필요하다.

이러한 한계점에도 불구하고 본 연구는 동질성이 높은 집단을 대상으로 불안과 관련된 주요 신경전달물질인 노르에피네프린 수송체 다형성과 불안관련특성의 연관여부를 확인하고자 한 최초의 연구라는 점에서 의의가 있다고 할 수 있다. 불안민감성과 특성불안과 같은 불안관련특성의 개인차와 불안장애 발병위험성에 대한 유전적 요인의 연관여부를 확인하기 위해선 본 연구의 제한점을 보완한 디자인으로 향후 보다 많은 피험자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- (1) Lepola U, Koponen H, Simon NM, Worthington JJ, Emilien G, Tzanis E, Salinas E, Whitaker T, Gao B. A double-blind study of the efficacy of venlafaxine extended-release, paroxetine, and placebo in the treatment of panic disorder. *Depress Anxiety* 2007;24(1):1-14.
- (2) Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*. 8th edition, New York, Lippincott Williams & Wilkins:1998. p.584.
- (3) 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(5):497-499.
- (4) Lee YJ, Hohoff C, Domschke K, Sand P, Kühlenbaumer G, Schirmacher A, Freitag CM, Meyer J, Stober G, Franke P, Nothen MM, Fritze J, Fimmers R, Garritsen HS, Stogbauer F, Deckert J. Norepinephrine transporter (NET) promoter and 5'-UTR polymorphisms: association analysis in panic disorder. *Neurosci Lett* 2005;377(1):40-3.
- (5) Ryu SH, Lee SH, Lee HJ, Cha JH, Ham BJ, Han CS, Choi MJ, Lee MS. Association between norepinephrine transporter gene polymorphism and major depression. *Neuropsychobiology* 2004;49(4):174-7.
- (6) Reiss S. Expectancy theory of fear, anxiety, and panic. *Clinical psychology review* 1991;11:141-153.
- (7) McWilliams LA, Cox BJ. How distinct is anxiety sensitivity from trait anxiety? A re-examination from a multidimensional perspective. *Personality and individual differences* 2001;31:813-818.
- (8) 원호택, 박현순, 권석만. 한국판 공황장애 척도 개발 연구. *한국심리학회지:임상* 1995;14:95-110.
- (9) 김정택. 특성불안과 사회성과의 관계: Spielberg의 STAI를 중심으로(석사학위). 고려대학교 대학원 심리학과:1978.
- (10) Lee HJ, Lee HS, Kim YK, Kim SH, Kim L, Lee MS, Joe SH, Jung IK, Suh KY, Kim S. Allelic variants interaction of dopamine receptor D4 polymorphism correlate with personality traits in young Korean female population. *Am J Med Genet B Neuro-psychiatr Genet* 2003;118B(1):76-80.
- (11) Ham BJ, Kim YH, Choi MJ, Cha JH, Choi YK, Lee MS. Serotonergic genes and personality traits in the Korean population. *Neuroscience Letter* 2004;354(1):2-5.
- (12) Lee MS, Choi JH, Ham BJ, Lee SH. Serotonin transporter-linked promoter region polymorphism and personality traits in a Korean Female Population. *Korean J Biological Psychiatry* 2007;14(4):268-273.
- (13) Lang UE, Hellweg R, Kalus P, Bajbouj M, Lenzen KP, Sander T, Kunz D, Gallinat J. Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits. *Psychopharmacology* 2005;180(1):95-9.
- (14) Stewart SH, Taylor S, Baker JM. Gender differences in dimensions of anxiety sensitivity. *Journal of Anxiety disorders* 1997; 11(2):179-200.

(1) Lepola U, Koponen H, Simon NM, Worthington JJ, Emilien G, Tzanis E, Salinas E, Whitaker T, Gao B. A double-blind

Association Study of a Norepinephrine Transporter T-182C Polymorphism and Anxiety-Related Traits

Se-Won Lim, M.D., Hee-Yeon Woo, M.D., Kye-Hyun Kim, M.D.

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

Objectives : The aim of this study was to investigate the relationship between the norepinephrine(NET) transporter T-182C polymorphism and anxiety-related traits in Korean adolescent females.

Methods : One hundred sixty-nine Korean adolescent females were tested for the NET T-182C polymorphism by PCR based methods; anxiety-related traits were evaluated using the anxiety sensitivity index(ASI) and the trait form of the Spielberg State-Trait Anxiety inventory(STAI-T).

Results : Scores of anxiety related traits were not different between genotypes. Comparison between T allele carries and non carriers revealed no significant difference.

Conclusion : These findings suggest that the NET T-182C polymorphism is not associated with anxiety-related traits in Korean female adolescents.

KEY WORDS : Anxiety · Anxiety sensitivity · Polymorphism · Norepinephrine transporter.
