

# 한국인 병적 도박 환자에서 기질특성과 도파민 D2 수용체 Taq1A 다형성의 연합 연구

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실

권용석 · 임세원 · 신영철

## An Association Study of the Dopamine D2 Receptor Taq1A Polymorphism and Temperament in Korean Pathological Gamblers

Yong-Seok Kwon, MD, Sewon Lim, MD, Young-Chul Shin, MD

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

**Objective** It has been suggested that the dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with pathological gambling (PG). We investigated the association of the DRD2 Taq1A polymorphism and the temperament in PG using Cloninger's temperament and characteristic inventory (TCI).

**Methods** 104 PG patients and 114 control subjects were recruited. Tests for DRD2 Taq1A polymorphism were conducted in both PG patients and controls. PG patients were requested to complete the TCI.

**Results** There were no significant differences in frequencies of the genotype ( $\chi^2 = 0.77, p = 0.681$ ), allele ( $\chi^2 = 0.52, p = 0.469$ ), and allele (A1) carrier ( $\chi^2 = 0.15, p = 0.695$ ) between the PG patients and the control group. When we compared the TCI profile in the PG patients according to genotypes, there were significant differences in harm-avoidance (HA,  $p = 0.033$ ), and self-directedness (SD,  $p = 0.012$ ) among genotypes. These difference were more evident between A1 allele carriers and non-carriers (HA,  $p = 0.009$  and SD,  $p = 0.004$ ).

**Conclusion** Present results suggest Taq1A polymorphism may not play an important role in the susceptibility to pathological gambling in our population. However, Taq1A polymorphism might be associated with some temperament in Korean PG patients.

**Key Words** Pathological gambling · Dopamine · Polymorphism · Temperament and character inventory.

Received: February 11, 2011 / Revised: March 25, 2011 / Accepted: April 18, 2011

Address for correspondence: Young-Chul Shin, MD

Department of Psychiatry, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 78 Saemunan-gil, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea

Tel: +82-2-2001-2213, Fax: +82-2-2001-2211, E-mail: yshin523@hanmail.net

## 서 론

병적 도박은 조절되지 않는 비적응적 도박 행위를 특징으로 하며, 현재 DSM-IV에서 병적 방화(pyromania), 병적 도벽(kleptomania), 발모광(trichotillomania) 등과 함께 다른 곳에 분류되지 않는 충동조절장애에 포함되어 있다. 또한 병적 도박은 내성, 금단증상 등 여러 중독성 질환에서 보이는 특징들을 함께 가지고 있어, 행위중독(behavioral addiction)으로 여겨지기도 한다.<sup>2)</sup>

미국인을 대상으로 한 연구 결과에 따르면 도박을 경험해

본 사람 중 약 5%가 도박과 관련된 문제를 경험하고, 0.2~2.1%는 병적 도박으로 발전할 수 있다고 하여<sup>3)</sup> 사회적으로 중요한 문제로 여겨지고 있다. 따라서 질환으로서 도박이나 다른 중독질환으로 발전할 가능성이 높은 취약 집단에 조기 개입하기 위해<sup>4)</sup> 신경생물학적, 유전적 요인을 발견하기 위한 연구들이 이루어져 왔다.

최근의 가족 연구에서는 병적 도박 환자 1차 친족의 8%가 병적 도박을 가질 가능성이 있다는 보고가 있으며,<sup>5)</sup> 과거 시행된 대규모의 쌍생아연구를 통해서도 유전적 영향이 병적 도박의 증상에 있어 35%에서 54%까지의 영향을 끼치는 것

으로 보고되었다.<sup>6)</sup> 그러나 이와 같은 유전연구는 대부분 남성을 대상으로 한 연구로 성별에 따른 영향에 대해서는 제한적인 결과를 나타내며,<sup>7)</sup> 동반된 다른 정신과적 질환의 영향을 배제할 수 없어 복잡한 유전적 영향이 있음을 시사한다.<sup>8)</sup>

현재 여러 신경전달물질 체계가 병적 도박과 관련되어 있다고 알려져 있으며, 그 중 도파민은 약물중독에서는 보상과 강화 행동에 연관된 것으로 알려져 있으나<sup>9)</sup> 병적 도박에서 그 역할에 대한 직접적인 연구는 많지 않다. 병적 도박은 임상적 특징뿐 아니라 유전적 위험성도 다른 중독질환과 비슷하여 알코올의존 환자와는 15~20% 정도 유전적 위험성을 공유하는 것으로 알려졌고,<sup>10)11)</sup> 중독질환에 있어 보상과 관련된 뇌의 도파민 신경전달물질 체계가 중요하다는 점을 바탕으로 병적 도박에서의 유전적 연구가 이루어져왔다. 병적 도박에서 도파민의 분자 유전학적 관련성에 대한 연구는 도파민 수용체 유전자에 대한 것에 초점이 맞추어졌으며, 여러 도파민 수용체 아형이 병적 도박과 유의한 관련성이 있음이 밝혀졌으나<sup>12-14)</sup> 이 중 도파민 D2 수용체(DRD2)에 대한 연구가 주로 이루어졌다. 특히 분자 유전학적 기술이 발전함에 따라 병적 도박에서도 도파민 유전자와 관련된 연합 연구가 이루어져왔다. 이 중 DRD2 유전자의 Taq1A 이형(rs1800497)은 Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1 Gene(이하 ANKK1)에 위치한 것으로 알려져 있으며,<sup>15)</sup> 병적 도박과 연관성이 있다는 연구 결과가 있다.<sup>16)</sup> 그러나 후속 연구에서는 이러한 관련성이 적은 것으로 나타나<sup>17)</sup> 결과를 일반화하기 어려우며 추가적인 연구가 필요한 실정이다.

한편, 개인적 특성에 속하는 여러 가지 인자들, 예를 들어 인지적 혹은 심리적 상태와 같은 것들이 병적 도박의 발생과 유지에 관련된 것으로 생각되는데,<sup>18)</sup> 이 중 인격적 성향이 주요한 관심의 대상이 되어 왔다. 특히 새로움을 추구하는 경향과 충동적인 성향이 병적 도박과 관련하여 중요한 역할을 할 것이라는 논의가 있었다. Cloninger 등<sup>19)</sup>이 정신생물학적 모델에 근거하여 제안한 기질 특성 중에는 자극추구성향(novelty seeking, 이하 NS)이 병적 도박에서 높은 것으로 알려졌으며,<sup>20)21)</sup> 충동성도 병적 도박 환자에서 높게 나타났다.<sup>22)</sup>

Cloninger의 제안을 따르면 이러한 기질특성은 유전적 결정 요인을 가질 것이라고 생각해 볼 수 있으며, 몇몇 연구에서 DRD2와 도파민 D4 수용체(DRD4)가 Cloninger의 기질 특성에서 NS와 위험 회피(harm avoidance, 이하 HA) 등과 관련되어 있음을 보고했다.<sup>23-25)</sup> 그러나 이러한 결과는 정상 일반인이나 다른 중독질환 환자를 대상으로 한 연구이며 관련성이 부족하다는 연구 결과도 있어<sup>26)27)</sup> 충분한 추가 연구가 필요한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 한국인에서 DRD2

유전자의 Taq1A 다형성과 임상 평가 척도를 사용한 병적 도박 증상의 중증도와 관련성에 대해 조사하였으며, 병적 도박 환자 집단에서 Taq1A 다형성과 Cloninger의 기질-성격 특성과의 관련성에 대한 분석을 추가로 시행하였다.

## 방 법

### 대 상

본 연구는 강북삼성병원 윤리위원회의 승인을 받아 진행되었으며, 환자군은 도박 문제로 강북삼성병원 도박중독클리닉을 방문한 만 18세 이상의 성인 남성 환자 중에서 선정하였다. 환자군은 DSM-IV<sup>1)</sup>의 병적 도박 진단기준을 만족하면서 한국형 South Oaks Gambling Screen(이하, K-SOGS)<sup>28)</sup>의 총점이 5점 이상인 경우로 하였으며, 기질적 이상이 있는 경우나 다른 주요 정신질환(정신분열병, 양극성 장애, 주요우울 장애 등)의 진단기준을 만족하는 경우는 제외하였다(단, 니코틴의존은 포함). 이러한 기준을 만족하며 연구에 동의한 총 104명의 남성 환자가 환자군으로 선정되었다.

정상 대조군은 광고를 통해 모집하였고 숙련된 정신과 의사가 정신과적 면담을 시행하여 정신과적 질환 및 기타 병력 여부를 확인하였다. 총 114명의 남자지원자가 대조군으로 선정되었으며 모두 연구에 동의하였다.

### 표현형 분석(Phenotyping)

병적 도박 환자들을 대상으로 기본적인 정보를 얻은 후, 환자군의 증상 특징에 대한 정보를 얻기 위해 다음의 두 가지 척도를 사용하였다. 도박의 진단과 함께 심각도를 평가할 수 있도록 고안된 한국형 K-SOGS와, 도박의 심각성을 측정하기 위해 Kim 등<sup>29)</sup>이 개발하고 한국어로 표준화 작업을 거친 Korean Translation of the Gambling Assessment Scale(이하, KG-SAS)을 사용하였다. 또한 환자군을 대상으로 기질 및 성격특성을 분석하기 위해 Cloninger 등<sup>19)</sup>이 개발하고 국내 표준화작업을 거친 한국판 기질-성격 척도(Temperament and Characteristics Inventory, 이하 TCI)<sup>30)</sup>를 사용하였다. 이 척도는 네 가지 기질적 차원[자극 추구(novelty seeking, 이하 NS), HA, 사회적 민감성(reward dependence, 이하 RD), 인내력(persistence, 이하 P)]과 세 가지 성격적 차원[자율성(self-directedness, 이하 SD), 연대감(cooperativeness, 이하 C), 자기 초월(self-transcendence, 이하 ST)]을 측정하는 척도로 구성되어 있다.

### 유전자형 분석(Genotyping)

DRD2 유전자의 Taq1A 다형성은 보상과 관련된 정신과적

질환 및 성격특성과 연관성을 지닐 것으로 지목되는 단일염기변이 중 하나이다.<sup>31)</sup> Taq1A 다형성은 DRD2의 3'- 비핵색부위(마지막 엑손의 10 kb 하위 부분)에 위치하고 있으며, 앞서 언급한 바와 같이 ANKK1에 속해 있다.<sup>15)</sup> ANKK1 유전자는 도파민과 관련된 보상 회로의 신호전달에 중요한 역할을 할 것이라는 가설이 있어왔으며,<sup>15)</sup> Taq1A는 DRD2와 ANKK1의 기능적 차이를 나타내는 표지자 역할을 하고 있어<sup>32)</sup> 본 연구의 분석에 사용하였다.

전체 연구대상자에게 동의를 받은 후 정맥혈을 채취하였다. 표준화된 추출 방법을 사용하여 백혈구에서 genomic DNA를 분리하여 얻었다. 추출된 genomic DNA는 DRD2 유전자의 Taq1A 다형성에 따라 구조화된 시발체(primer)를 사용해 Thermal cycler(Takara, Japan)로 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR)을 시행하였다 (forward : 5'-CCGTCGACGGCTGGCGAAGTTGTC-TA-3', reverse : 5'-CCGTCGACCCTTCCTGAGTGT-CATCA-3'). 94°C에서 5분간 1주기 수행 후, 94°C에서 30초, 62°C에서 30초, 72°C에서 30초간 각각 30주기를 수행하였고, 마지막으로 72°C에서 10분간 1주기를 수행하였다. 증폭된 PCR 생성물은 2% agarose gel에서 전기영동을 시행하였고, 310 bp의 길이를 가지는 것은 A1대립유전자로 분류하였고, 180 bp, 130 bp로 나누어진 것은 A2대립유전자로 분류하였다.

**통계 분석**

Hardy-Weinberg 평형예측치와 비교하여 유전자형의 편위 여부를 확인하였다. 환자 및 대조군에서 분석된 모든 유전자형의 분포, 이형접합성, 대립유전의 보유도와 빈도 등을 Pearson Chi-square test를 통해 비교 분석하였다. 환자군에서 유전자형에 따른 도박의 심각도, 기질성격검사 점수 등의 비교를 위해 ANOVA를 사용하였으며, 대립유전자 보유 여부에 따른 비교 분석에는 t-test가 사용되었다. 모든 통계 분석은 마이크로소프트 윈도우용 SPSS version 13을 사용하였으며, 통계적 유의도는  $p < 0.05$ 로 하였다.

**결 과**

대조군과 병적 도박 환자 집단의 비교에서 평균 연령에서는 유의한 차이가 없었다(환자군 vs. 대조군 평균 연령  $38.1 \pm 9.0$  vs.  $36.5 \pm 9.4$ ). 병적 도박 환자군과 대조군에서 DRD2 유전자의 Taq1A 다형성에 대한 유전자형 및 대립유전자의 분포와 대립유전자의 보유빈도 분석에 대한 결과는 Table 1에 나타내었다. 환자군과 대조군에서 관찰된 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg 평형의 예측치로 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않았다( $\chi^2 = 0.77$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0.681$ ). 또한 두 집단에서 대립유전자의 빈도( $\chi^2 = 0.52$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.469$ ), A1 대립유전자 보유 여부( $\chi^2 = 0.15$ ,  $df = 1$ ,  $p = 0.695$ )에 대한 비교에서도 유의한 차이는 나타나지 않았다.

One-way ANOVA를 사용한 유전자형에 따른 임상특성과 t-test를 사용한 A1 대립유전자 보유 집단과 임상 척도로 측정된 점수간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 2). 그러나 같은 방법으로 분석한 기질성격특성에 대한 분석에서는 HA척도( $F = 3.515$ ,  $p = 0.033$ )와 SD척도( $F = 4.580$ ,  $p = 0.012$ )에서 유전자형에 따른 유의한 점수 차이가 관찰되었다. 이는 A1 대립유전자 보유 여부에 따라 집단을 구분하여 비교하였을 때 더 유의하게 나타났는데, 기질특성 중 HA척도는 A1 대립유전자를 보유한 경우에서 높았고[A1(+) vs. A1(-),  $20.62 \pm 6.25$  vs.  $17.34 \pm 6.01$ ,  $p = 0.009$ ], 반면 성격특성 중 SD척도는 A1 대립유전자를 갖지 않은 경우에서 높게 나타났다 [[A1(+) vs. A1(-),  $16.83 \pm 5.41$  vs.  $20.37 \pm 6.62$ ,  $p = 0.004$ ].

**고 찰**

여러 신경생물학적 연구를 통해 도파민 체계가 중독질환과 ADHD 등의 질환에서 보상과 충동성 등과 관련이 있음이 밝혀져 왔고 병적 도박이 이러한 중독성 질환들과 유전적 취약성을 공유하고 있는 결과들이 보고되었다.<sup>10)</sup> 현재까지 인간에게는 다섯 가지 도파민 수용체가 존재함이 밝혀졌고, 이러한 수용체들이 보상과 쾌락을 담당하는 회로, 즉 복측 피개부(ventral tegmental area, 이하 VTA)에서 시작해 측핵(nu-

**Table 1.** Comparison of genotypes, allele and allele carrier frequencies of the DRD2 polymorphism in PG and controls

|                                    | Genotype   |            |            | p     | Allele     |             | p     | Allele carrier |            | p     |
|------------------------------------|------------|------------|------------|-------|------------|-------------|-------|----------------|------------|-------|
|                                    | A1A1       | A1A2       | A2A2       |       | A1         | A2          |       | A1(+)          | A1(-)      |       |
| Controls<br>(n = 114)              | 19 (16.7%) | 53 (46.5%) | 42 (36.8%) |       | 91 (39.9%) | 137 (60.1%) |       | 72 (63.2%)     | 42 (36.8%) |       |
| Pathological gamblers<br>(n = 104) | 13 (12.5%) | 50 (48.1%) | 41 (39.4%) | 0.681 | 76 (36.5%) | 132 (63.5%) | 0.469 | 63 (60.6%)     | 41 (39.4%) | 0.695 |

DRD2 : dopamine D2 receptor gene, PG : pathological gambling

**Table 2.** Comparison of clinical data from the PG according to genotypes and A1 allele carrier of DRD2 polymorphism

|                      | Genotype      |               |               | F <sup>a</sup> | p <sup>a</sup> | Allele carrier |               | p <sup>b</sup> |
|----------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------------|
|                      | A1A1 (n = 13) | A1A2 (n = 50) | A2A2 (n = 41) |                |                | A1(+)(n = 63)  | A1(-)(n = 41) |                |
| Age of onset (years) | 28.23 ± 7.49  | 29.82 ± 7.80  | 30.05 ± 6.68  | 0.313          | 0.732          | 29.49 ± 7.71   | 30.05 ± 6.68  | 0.706          |
| KSOG total           | 15.92 ± 2.18  | 14.20 ± 2.76  | 14.71 ± 2.29  | 2.464          | 0.090          | 14.56 ± 2.72   | 14.71 ± 2.29  | 0.769          |
| KG-SAS total         | 16.92 ± 10.38 | 17.04 ± 10.83 | 15.32 ± 10.75 | 0.311          | 0.733          | 17.02 ± 10.66  | 15.32 ± 10.75 | 0.430          |
| Novelty seeking      | 29.15 ± 4.85  | 25.02 ± 6.59  | 24.56 ± 6.86  | 2.577          | 0.081          | 25.87 ± 6.46   | 24.56 ± 6.86  | 0.326          |
| Harm avoidance       | 21.00 ± 6.14  | 20.52 ± 6.34  | 17.34 ± 6.02  | 3.515          | 0.033*         | 20.62 ± 6.25   | 17.34 ± 6.01  | 0.009**        |
| Reward dependence    | 12.69 ± 3.90  | 13.54 ± 3.16  | 13.66 ± 3.53  | 0.413          | 0.663          | 13.37 ± 3.31   | 13.66 ± 3.53  | 0.668          |
| Persistence          | 3.62 ± 1.61   | 3.86 ± 1.89   | 4.49 ± 2.38   | 1.410          | 0.249          | 3.81 ± 1.82    | 4.49 ± 2.38   | 0.104          |
| Self-directedness    | 16.00 ± 5.12  | 17.04 ± 5.51  | 20.37 ± 6.62  | 4.580          | 0.012*         | 16.83 ± 5.41   | 20.37 ± 6.62  | 0.004**        |
| Cooperativeness      | 27.54 ± 6.92  | 27.86 ± 6.26  | 28.73 ± 6.54  | 0.275          | 0.760          | 27.79 ± 6.35   | 28.73 ± 6.54  | 0.468          |
| Self-transcendence   | 10.92 ± 7.10  | 11.68 ± 5.19  | 13.02 ± 5.12  | 1.050          | 0.354          | 11.52 ± 5.59   | 13.02 ± 5.12  | 0.170          |

a : One-way ANOVA, bIndependent t-test. \* : significant at p < 0.05, \*\* : significant at p < 0.01. DRD2 : dopamine D2 receptor gene, PG : pathological gambling, KSOG : Korean version of South Oaks Gambling Screen, KG-SAS : Korean version of Gambling Assessment Scale

cleus accumbens, 이하 NA), 복측 미상핵(ventral caudate nucleus, 이하 VC)를 포함하는 변연-선조체(limbic-striatum, 이하 LS)에 이어지는 회로와 관련이 있다는 결과<sup>33-35)</sup> 역시 병적 도박을 포함한 중독성 질환에 도파민이 중요한 역할을 함을 시사한다. 특히 DRD2 유전자의 Taq1A/rs1800497 다형성은 병적 도박과 관련하여 중요한 역할을 할 것이라는 기존의 연구 결과들이 있었다.<sup>16)36)</sup>

본 연구에서 저자들은 DRD2 유전자 Taq1A 다형성에 대한 유전자형과 A1 대립유전자 보유빈도에 대해 병적 도박 환자군과 정상 대조군을 비교하였으나, 그 결과 병적 도박 집단과 대조군 사이에서 유의한 차이가 나타나지 않았다. 또한 병적 도박 환자군만을 대상으로 임상 척도를 사용해 도박의 심각도와 A1 대립유전자와의 관련성을 추가로 조사하였지만 역시 유의한 차이점은 관찰되지 않았다. Comings 등<sup>16)</sup>의 연구에서는 Taq1A 다형성과 병적 도박 및 그 심각도와 유의한 관계를 보였지만, 대상군에 있어 알코올중독 환자의 배제가 이루어지지 않았고, 다소 불완전한 진단 평가로 인해 제한적인 결과로 해석될 수 있겠다. 또한 D.S.S Lobo 등<sup>12)17)</sup>이 DSM-IV를 사용하여 시행한 연구에서도 병적 도박과 Taq1A 대립유전자와 연관성이 유의하게 나타나지 않는데, 본 연구 결과를 포함한 이와 같은 결과는 DRD2 유전자 Taq1A 다형성이 병적 도박에 관련성이 적다기보다는 병적 도박의 발생과 유지를 단일 유전자의 영향으로 설명하기 어려움을 시사한다고 하겠다. 특히 병적 도박은 중독성 질환을 포함한 여러 질환과 현상학적 및 생물학적 유사성을 지녀<sup>2)37)38)</sup> 이러한 요인들을 복합적으로 고려해야 하며, 도박 장소, 종류 및 생활에서의 스

트레스와 같은 환경적 요인의 영향이 중요함을 시사한다. 또한 알코올중독 연구에서 DRD2 Taq1A 다형성이 암호영역(coding region)과 다소 떨어진 위치에 있어 변이(mutation)에 의한 효과를 충분히 기대하기 어렵다는 연구 결과<sup>39)40)</sup>와 같이 방법론적인 제한성도 고려해야 하며, DRD1,<sup>17)</sup> DRD4<sup>41)</sup> 등의 다른 아형의 도파민 수용체 유전자 및 Catechol-O-methyltransferase(이하, COMT) gene<sup>42)</sup> 등 도파민 전달과 관련된 다른 유전자와의 상호작용도 고려할 필요가 있다.

여러 문헌에서 병적 도박 환자가 정상인에 비해 Cloninger의 기질특성 중 NS가 높다는 보고가 있었으며,<sup>20-22)</sup> 중독질환에서 NS에는 DRD2 유전자가 관련이 있음을 생각할 때<sup>25)43-44)</sup> 저자들은 본 연구에서 DRD2 유전자의 Taq1A 다형성과 NS가 연관성을 보일 것이라는 가정을 하였다. DRD2 유전자 Taq1A 다형성과 TCI로 측정된 기질 및 성격특성과의 관련성을 조사한 결과 Taq1 A1 대립유전자의 보유 여부에 따라 NS는 유의한 차이를 나타내지 않았다. 최근 Nyman 등<sup>24)</sup>이 시행한 코호트 연구에서는 DRD2 유전자가 NS와 관련성을 보이는 했으나 이는 Taq1A 다형성이 아닌 다른 종류의 다형성과의 관련성을 보였으며, Taq1A 다형성의 경우 인내력(Persistence, 이하 P)와의 연관성을 나타냈다. Lee 등<sup>23)</sup>이 한국인을 대상으로 시행한 연구에서도 DRD2 Taq1A 대립유전자와 NS는 유의한 관련성을 보이지 않았는데, 본 연구를 포함한 이와 같은 결과는 연구 대상의 연령, 성별, 중독질환 공존 여부 등과 같은 요인들의 차이로 인한 것으로 생각해 볼 수 있겠다.<sup>45)46)</sup>

NS와는 달리 HA에서는 A1 대립유전자에 따른 차이를 보였는데, A1 대립유전자를 갖는 경우 그렇지 않은 경우에 비해



HA가 유의하게 높게 나타났다. 병적 도박 환자에서 높은 HA는 Nordin 등<sup>21)</sup>의 연구 결과에서 보고된 것으로 HA가 정상 상태와 관련이 있고<sup>47)</sup> 특히 병적 도박 환자들이 도박과 관련된 불안을 나타내는 것에서<sup>48)</sup> 그 이유를 들 수 있다. 실제로 Cloninger가 제안한 본래의 모델에서 HA는 NS의 영향에 의해 탐색적인 행동(exploratory behavior)을 억제함으로써 조절될 수 있음을 생각할 때 HA에 도파민이 관련되어 있음을 추론할 수 있다. 하지만 DRD2 유전자와 기질특성과의 관계를 다룬 기존의 연구에서 HA가 DRD2 유전자 5' 말단의 단일염기변이(Single Nucleotide Polymorphism, 이하 SNP)에서만 관련성을 보였고<sup>24)</sup> 이에 대한 연구가 많지 않은 것을 고려할 때 본 연구 결과는 추후 도파민과 기질특성과의 관련성에 대한 흥미로운 연구 방향을 제시할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 성격특성 항목인 SD에서도 A1 대립 유전자에 따른 유의한 차이를 보였는데, 이는 TCI에서<sup>19)</sup> 성격특성이 기질특성에 비해 후천적인 영향을 크게 고려해 제안된 개념임을 생각할 때 직접적인 해석에는 제한이 있다. SD가 일반적으로 인격장애<sup>49)</sup>와 물질 남용 문제가 있는 환자<sup>50)</sup>에서 낮게 나타나고, 병적 도박에서 이 두 가지 문제가 동반되는 경우가 많음을 생각해 볼 때, 도파민 수용체 유전자 등과 관련한 유전적 영향이 SD와 관련이 있을 것으로 추측해 볼 수는 있겠다.

본 연구의 결과를 Taq1A A1 대립유전자를 기준으로 생각해 볼 때 A1 대립유전자를 가지는 경우(A1A1 및 A1A2)가 A1 대립유전자를 가지지 않은 경우(A2A2)에 비해 HA가 높고, SD가 낮게 나타났다. 분자-유전학적 연구 결과에 따르면 Taq1A A1 대립유전자 보유자는 알코올, 아편, 니코틴 중독, 병적 도박 등의 보상과 연관된 정신질환을 더 가지는 경향성을 지니는 것으로 알려져 있다.<sup>31)</sup> 기질특성에 있어서는 A1 대립 유전자와 높은 NS<sup>51)</sup> 및 높은 RD<sup>52)</sup> 등과의 연관성도 보고되었다. 또한 A1 대립유전자는 정신질환을 가진 환자<sup>53)</sup>는 물론 건강한 성인<sup>54,55)</sup>에서도 신경질적 성향(Neuroticism score)과의 관련성이 보고되었다. 그러나 이와 같은 대립유전자와 기질-성격특성과의 관련성을 다룬 연구들의 결과는 일정하지 않은 양상을 보이고 있다. 이와 같은 불일치성은 환자군의 선택과 성별 차이에 따른 성호르몬의 영향인 것으로 볼 수 있다. 따라서 본 연구의 결과도 이러한 맥락에서 제한적으로 해석되어야 할 것이며, 인격장애를 포함한 공존질환은 물론 정상인에서 성격특성과 병적 도박의 선후 관계 등에 대한 명확한 세부적인 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

본 연구의 결과를 해석하는데 있어서 몇 가지 제한점이 있다. 앞서 언급한 바와 같이 병적 도박은 현재의 정신과 진단분류체계에서는 충동성을 가장 큰 임상적 특징으로 하는 충동 조절장애로 분류되고 있지만 다른 한편으로는 중독 질환의 여

러 임상적인 특징을 공유하고 있다.<sup>12)</sup> 또한 병인론적 측면에서 다른 정신과적 질환과 마찬가지로 다양한 생물정신사회적요인들의 복잡한 상호작용의 결과로 발병하는 것으로 여겨지므로 유전적 요인만으로 병적 도박의 병인을 완전히 설명한다는 것은 불가능하다.<sup>56)</sup> 기질-성격특성 또한 여러 유전자와 환경적 요소들의 상호작용의 결과로 나타나는 복잡한 표현형으로 분명한 정의를 내리기는 어렵다. 이러한 원인적 복잡성과 명확히 구분되기 어려운 표현형인 정신과 질환 및 기질-성격특성 간의 연관성을 한 개의 단일염기변이만으로 설명하는 것은 필연적인 제한점을 가지게 되며 본 연구도 이러한 제한점에서 자유롭지 못하다.

두 번째 제한점은 환자군의 구성에 있어 남자만을 대상으로 하였기 때문에 성별에 따른 유전자형의 차이나 그 영향을 살필 수 없었으며, 한 병원의 도박중독클리닉을 방문한 환자만을 대상으로 하였기 때문에 전체 병적 도박 환자들의 특성을 대변한다고 보기 어렵다는 것이다. 또한 흡연에 대한 엄격한 통제가 이루어지지 못했는데, 도파민 수용체 유전자와 흡연과 관련된 보고가 있어<sup>57)</sup> 이를 배제해야겠지만 환자군의 흡연 비율이 너무 높아 제외하지 못하였다. 세 번째로, 본 연구는 병적 도박 환자군에서 대립유전자의 보유 여부와 TCI 점수를 단순 비교한 것으로 점수에 따른 TCI 점수의 변화나 관련성을 직접 추론하기에는 한계가 있다. 이는 정상 대조군에서의 대립유전자에 따른 TCI 점수의 차이와 연관성에 대한 통계분석을 사용해 보완해야 할 부분으로 여겨진다. 마지막으로 본 연구는 병적 도박이라는 분류적 진단체계를 사용한 대상만을 한정하여 기질-성격특성과의 연관성을 분석하였는데, 중독이라는 질병과 기질-성격특성이 연속선상의 개념을 지니고 있어 이에 대한 접근을 하지 못하였다는 제한점을 들 수 있다. 본 연구에서는 정상 대조군에서 A1 대립유전자와 기질-성격특성에 대한 분석을 시행하지 않았으나, 추후 대조군을 포함한 다양한 대상에서 이에 대한 분석이 이루어진다면 연속 선상의 진단개념에서의 연관성을 밝힐 수 있을 것이다. 그러나 이와 같은 제한점에도 불구하고 본 연구는 상대적으로 많은 수의 병적 도박 환자를 대상으로 하였으며, 남성이라는 단일한 성별과 한국인이라는 인종적인 동일성을 바탕으로 이루어진 연구라는 데 그 의의가 있다고 할 수 있으며, 향후 DRD2 유전자와 관련하여 병적 도박의 발병 소인과 관련된 인격 성향의 특성을 밝히는 데 도움을 줄 수 있을 것이라 기대한다.

**중심 단어:** 병적도박·도파민·유전자 다형성·기질성격특성.

#### Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

## REFERENCES

- 1) **Association AP.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press;1994.
- 2) **Potenza MN.** Should addictive disorders include non-substance-related conditions? *Addiction* 2006;101 Suppl 1:142-151.
- 3) **Shaffer HJ, Hall MN, Vander Bilt J.** Estimating the prevalence of disordered gambling behavior in the United States and Canada: a research synthesis. *Am J Public Health* 1999;89:1369-1376.
- 4) **Braverman J, Shaffer HJ.** How do gamblers start gambling: identifying behavioural markers for high-risk internet gambling. *Eur J Public Health* 2010.
- 5) **Black DW, Monahan PO, Temkit M, Shaw M.** A family study of pathological gambling. *Psychiatry Res* 2006;141:295-303.
- 6) **Eisen SA, Lin N, Lyons MJ, Scherrer JF, Griffith K, True WR, et al.** Familial influences on gambling behavior: an analysis of 3359 twin pairs. *Addiction* 1998;93:1375-1384.
- 7) **Slutske WS, Zhu G, Meier MH, Martin NG.** Genetic and environmental influences on disordered gambling in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:624-630.
- 8) **Lobo DS, Kennedy JL.** Genetic aspects of pathological gambling: a complex disorder with shared genetic vulnerabilities. *Addiction* 2009;104:1454-1465.
- 9) **Nestler EJ.** Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology* 2004;47 Suppl 1:24-32.
- 10) **Slutske WS, Eisen S, True WR, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M.** Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:666-673.
- 11) **Kendler KS, Jacobson KC, Prescott CA, Neale MC.** Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. *Am J Psychiatry* 2003;160:687-695.
- 12) **da Silva Lobo DS, Vallada HP, Knight J, Martins SS, Tavares H, Gentil V, et al.** Dopamine genes and pathological gambling in discordant sib-pairs. *J Gambl Stud* 2007;23:421-433.
- 13) **Comings DE, Gade R, Wu S, Chiu C, Dietz G, Muhleman D, et al.** Studies of the potential role of the dopamine D1 receptor gene in addictive behaviors. *Mol Psychiatry* 1997;2:44-56.
- 14) **Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G, et al.** Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet* 1999;88:358-368.
- 15) **Neville MJ, Johnstone EC, Walton RT.** Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat* 2004;23:540-545.
- 16) **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.
- 17) **Lobo DS, Souza RP, Tong RP, Casey DM, Hodgins DC, Smith GJ, et al.** Association of functional variants in the dopamine D2-like receptors with risk for gambling behaviour in healthy Caucasian subjects. *Biol Psychol* 2010;85:33-37.
- 18) **Raylu N, Oei TP.** Pathological gambling. A comprehensive review. *Clin Psychol Rev* 2002;22:1009-1061.
- 19) **Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR.** A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-990.
- 20) **Janiri L, Martinotti G, Dario T, Schifano F, Brija P.** The gamblers' temperament and character inventory (TCI) personality profile. *Subst Use Misuse* 2007;42:975-984.
- 21) **Nordin C, Nylander PO.** Temperament and character in pathological gambling. *J Gambl Stud* 2007;23:113-120.
- 22) **Kim SW, Grant JE.** Personality dimensions in pathological gambling disorder and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2001;104:205-212.
- 23) **Lee HJ, Lee HS, Kim YK, Kim L, Lee MS, Jung IK, et al.** D2 and D4 dopamine receptor gene polymorphisms and personality traits in a young Korean population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;121B:44-49.
- 24) **Nyman ES, Loukola A, Varilo T, Ekelund J, Veijola J, Joukamaa M, et al.** Impact of the dopamine receptor gene family on temperament traits in a population-based birth cohort. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009;150B:854-865.
- 25) **Han DH, Yoon SJ, Sung YH, Lee YS, Kee BS, Lyoo IK, et al.** A preliminary study: novelty seeking, frontal executive function, and dopamine receptor (D2) TaqI A gene polymorphism in patients with methamphetamine dependence. *Compr Psychiatry* 2008;49:387-392.
- 26) **Schinka JA, Letsch EA, Crawford FC.** DRD4 and novelty seeking: results of meta-analyses. *Am J Med Genet* 2002;114:643-648.
- 27) **Kluger AN, Siegfried Z, Ebstein RP.** A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry* 2002;7:712-717.
- 28) **Choi WC, Kim KB, Oh DY, Lee TK.** A preliminary study on standardization of Korean form of south oaks gambling screening. *J Korean Academy of Addict Psychiatry* 2001;5:46-52.
- 29) **Kim HJ, Kim JH, Shin YC, Shin HC, Grant JE, Lee TK.** The reliability and validity of the Korean translation of the Gambling Symptom Assessment Scale (KG-SAS). *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2005; 44: 682-689.
- 30) **Yang EJ, IK L.** Biogenetic temperament, phenotypic, and defense style profile of borderline personality disorder and their relationship to borderline psychopathology. *Korean Journal of Psychopathol* 2000;9:3-15.
- 31) **Kazantseva A, Gaysina D, Malykh S, Khusnutdinova E.** The role of dopamine transporter (SLC6A3) and dopamine D2 receptor/ankyrin repeat and kinase domain containing 1 (DRD2/ANKK1) gene polymorphisms in personality traits. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1033-1040.
- 32) **Zhang Y, Bertolino A, Fazio L, Blasi G, Rampino A, Romano R, et al.** Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20552-20557.
- 33) **Porrino LJ, Lyons D.** Orbital and medial prefrontal cortex and psychostimulant abuse: studies in animal models. *Cereb Cortex* 2000;10:326-333.
- 34) **Everitt BJ, Robbins TW.** Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci* 2005;8:1481-1489.
- 35) **Potenza MN.** The neurobiology of pathological gambling. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:217-226.
- 36) **Ibáñez A, Blanco C, Donahue E, Lesieur HR, Pérez de Castro I, Fernández-Piqueras J, et al.** Psychiatric comorbidity in pathological gamblers seeking treatment. *Am J Psychiatry* 2001;158:1733-1735.
- 37) **Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, Van den Brink W.** Pathological gambling: a comprehensive review of biobehavioral findings. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:123-141.
- 38) **Brewer JA, Potenza MN.** The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochem Pharmacol* 2008;75:63-75.
- 39) **Turner E, Ewing J, Shilling P, Smith TL, Irwin M, Schuckit M, et al.** Lack of association between an RFLP near the D2 dopamine receptor gene and severe alcoholism. *Biol Psychiatry* 1992;31:285-290.
- 40) **Persico AM, O'Hara BF, Farmer S, Gysin R, Flanagan SD, Uhl GR.** Dopamine D2 receptor gene Taq I 'A' locus map including 'A4' variant: relevance for alcoholism and drug abuse. *Drug Alcohol Depend* 1993;31:229-234.

- 41) Ibáñez A, Blanco C, Perez de Castro I, Fernandez-Piqueras J, Sáiz-Ruiz J. Genetics of pathological gambling. *J Gambl Stud* 2003;19:11-22.
- 42) Reuter M, Schmitz A, Corr P, Hennig J. Molecular genetics support Gray's personality theory: the interaction of COMT and DRD2 polymorphisms predicts the behavioural approach system. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:155-166.
- 43) Suhara T, Yasuno F, Sudo Y, Yamamoto M, Inoue M, Okubo Y, et al. Dopamine D2 receptors in the insular cortex and the personality trait of novelty seeking. *Neuroimage* 2001;13:891-895.
- 44) Ratsma JE, van der Stelt O, Schoffemeer AN, Westerveld A, Boudewijn Gunning W. P3 event-related potential, dopamine D2 receptor A1 allele, and sensation-seeking in adult children of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:960-967.
- 45) Sawada H, Shimohama S. Neuroprotective effects of estradiol in mesencephalic dopaminergic neurons. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:143-147.
- 46) Miettunen J, Veijola J, Lauronen E, Kantojärvi L, Joukamaa M. Sex differences in Cloninger's temperament dimensions--a meta-analysis. *Compr Psychiatry* 2007;48:161-169.
- 47) Brown SL, Svrakic DM, Przybeck TR, Cloninger CR. The relationship of personality to mood and anxiety states: a dimensional approach. *J Psychiatr Res* 1992;26:197-211.
- 48) Potenza MN, Steinberg MA, Wu R, Rounsaville BJ, O'malley SS. Characteristics of Older Adult Problem Gamblers Calling a Gambling Helpline. *J Gambl Stud* 2006.
- 49) Gutiérrez F, Sangorrín J, Martín-Santos R, Torres X, Torrens M. Measuring the core features of personality disorders in substance abusers using the Temperament and Character Inventory (TCI). *J Pers Disord* 2002;16:344-359.
- 50) Le Bon O, Basiaux P, Streel E, Tecco J, Hanak C, Hansenne M, et al. Personality profile and drug of choice; a multivariate analysis using Cloninger's TCI on heroin addicts, alcoholics, and a random population group. *Drug Alcohol Depend* 2004;73:175-182.
- 51) Lin SC, Wu PL, Ko HC, Wu JY, Huang SY, Lin WW, et al. Specific personality traits and dopamine, serotonin genes in anxiety-depressive alcoholism among Han Chinese in Taiwan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1526-1534.
- 52) Lee SH, Ham BJ, Cho YH, Lee SM, Shim SH. Association study of dopamine receptor D2 TaqI A polymorphism and reward-related personality traits in healthy Korean young females. *Neuropsychobiology* 2007;56:146-151.
- 53) Joe KH, Kim DJ, Park BL, Yoon S, Lee HK, Kim TS, et al. Genetic association of DRD2 polymorphisms with anxiety scores among alcohol-dependent patients. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;371:591-595.
- 54) Wacker J, Reuter M, Hennig J, Stemmler G. Sexually dimorphic link between dopamine D2 receptor gene and neuroticism-anxiety. *Neuroreport* 2005;16:611-614.
- 55) Hayden EP, Klein DN, Dougherty LR, Olin TM, Lappook RS, Dison MW, et al. The dopamine D2 receptor gene and depressive and anxious symptoms in childhood: associations and evidence for gene-environment correlation and gene-environment interaction. *Psychiatr Genet* 2010;20:304-310.
- 56) Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;116B:103-125.
- 57) Vandenberg DJ, O'Connor RJ, Grant MD, Jefferson AL, Vogler GP, Strasser AA, et al. Dopamine receptor genes (DRD2, DRD3 and DRD4) and gene-gene interactions associated with smoking-related behaviors. *Addict Biol* 2007;12:106-116.