

알코올 의존 환자에서 삼대립 세로토닌 수송체 유전자 다형성과 생활사건 스트레스가 우울증에 미치는 영향

충북대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 정신건강의학교실,² 우리동네 정신건강의학과의원,³ 예사랑 병원⁴

장현정¹ · 이상익¹ · 김시경¹ · 신철진¹ · 손정우¹ · 주카원¹ · 박재영² · 지경환³ · 이상구⁴

The Effects of Triallelic Serotonin Transporter Gene Polymorphism and Stressful Life Event on Depression in Patients with Alcohol Dependence

Hyun-Chung Jang, MD,¹ Sang-Ick Lee, MD,¹ Sie-Kyeong Kim, MD,¹ Chul-Jin Shin, MD,¹ Jung-Woo Son, MD,¹ Ga-Won Ju, MD,¹ Jae-Young Park, MD,² Kyung-Hwan Jee, MD,³ Sang-Gu Lee, MD⁴

¹Department of Psychiatry, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

²Department of Psychiatry, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

³Our-Town Psychiatric Clinic, Suwon, Korea

⁴Yesarang Hospital, Cheongju, Korea

Objectives The purpose of this study is to investigate the relationship between the triallelic serotonin transporter gene and stressful life events to determine their effect on depression with alcohol dependence.

Methods Ninety-five hospitalized patients with alcohol dependence (73 male, 22 female) were enrolled in this study. Thirty-two (33.7%) of the total patients were diagnosed with major depressive disorder and dysthymic disorder by Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV. The characteristics of stress were evaluated using the stressful life events scale, and depressive symptoms were assessed using the depression scale (Beck Depression Inventory, BDI). Alcoholism with depression (n = 32) and alcoholism without depression (n = 63) were genotyped for the triallelic serotonin transporter gene (L_A: higher expressing allele, L_G/S: lower expressing allele).

Results There was no significant difference in the allele frequency between the depression group and the non-depression group ($\chi^2 = 0.345$, p = 0.619). L_G/S alleles had more comorbid depression in the higher score of stressful life events scale [Mental-Haenszel (MH)- $\chi^2 = 4.477$, p = 0.034]. But there was no significant difference in the comorbidity according to the scores from the stressful life event scale in the L_A alleles (MH- $\chi^2 = 0.741$, p = 0.399). In the results, alcohol-dependent individuals with L_G/S alleles had more comorbid depression than those with L_A alleles when they had experienced severe stressful life events (MH-odds ratio = 2.699, p = 0.028).

Conclusions These results suggest that there is no direct relationship between triallelic serotonin transporter gene and depression in the alcohol dependent patients. But alcohol dependent individuals with the lower expressing alleles of the serotonin transporter gene were more susceptible to depression than those with the higher expressing alleles in response to stressful life events.

Key Words Alcohol dependence · Depression · Triallelic serotonin transporter gene · Stressful life events.

Received: January 25, 2012 / Revised: February 21, 2012 / Accepted: May 9, 2012

Address for correspondence: Sang-Ick Lee, MD

Department of Psychiatry, Chungbuk National University College of Medicine, 776 1 Sunhwan-ro, Heungdeok-gu, Cheongju 361-763, Korea

Tel: +82-43-269-6334, Fax: +82-43-267-7951, E-mail: silee@chungbuk.ac.kr

서 론

세로토닌은 감정, 식욕, 수면, 고통인식 등 다양하고 복합적인 행동 양상을 통제하는 중추, 말초 신경계의 주요 신경전달

물질이고 조현병과 알코올 의존 등의 정신질환에 중요한 역할을 하며 특히 주요우울장애와도 깊은 연관이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁾

세로토닌 수송체(5-HTT)유전자는 염색체 17q12에 단일 유

전자로 위치해 있고 그 촉진자(promoter) 지역(serotonin transporter gene linked polymorphic region, 이하 5-HTTLPR)에 44bp의 삽입/결손(insertion/deletion) 다형성이 있다고 알려져 있으며 세로토닌 수송체의 기능은 5-HTTLPR의 bp 1212에서 bp 1255까지에 있는 이 44bp 삽입/결손에 의해 조절된다.²⁾ 44bp의 삽입과 결손은 L 대립유전자(long allele : 528bp)와 S 대립유전자(short allele : 484bp)로 각각 표시하는데, S 대립유전자는 L 대립유전자에 비해 mRNA의 전사율을 감소시켜서 5-HTT의 발현을 감소시킨다.^{3,4)}

많은 5-HTTLPR과 관련된 연구가 있는데, 단순히 L, S 대립유전자만 확인하지 않고 5-HTTLPR L 대립유전자의 기능적인 부분까지 한 번 더 고려하여 유전자 분석을 한 것이 삽입 5-HTTLPR이다. 이는 5-HTTLPR의 L 대립유전자에 위치하고 있는 rs25531 single nucleotide polymorphism(이하 SNP)의 A/G 다형성을 확인하여 L_A, L_G 대립유전자로 구분한 것이다.⁵⁾ Hu 등⁶⁾에 따르면 L_G 대립유전자는 activating protein(이하 AP)2 전사 요소의 결합부위에 변화가 생겨서 S 대립유전자와 동등한 기능을 가지고 있다고 알려져 있다. 따라서 5-HTT 유전자의 역할을 더 정확히 살펴보기 위해 본 연구에서는 5-HTTLPR L 대립유전자의 SNP 다형성을 확인한 삽입 5-HTTLPR을 이용하였다.

5-HTTLPR은 각종 기분장애에 이환될 취약성을 결정해 줄 수 있을 것이며, 또한 다양한 행동표현 양상과 관련된다는 보고도 있었다.⁷⁾ Collier 등⁸⁾은 5-HTTLPR S 대립유전자를 가진 개인이 기분장애에 이환될 가능성이 통계적으로 유의하게 높다고 하였다. 반면 Serretti 등⁹⁾은 5-HTTLPR이 주요우울장애의 증상분포에 어떤 영향을 미치는가를 조사하여 5-HTTLPR과 우울증상은 상관성이 없다고 하기도 하였다. 이처럼 여러 상반된 연구들이 있어 5-HTTLPR이 직접적으로 기분장애를 유발하는지 아니면 간접적으로 인격특성에 영향을 미쳐서 기분장애가 유발되는지는 아직 불분명하다.

한편 우울장애의 유전 연구에 있어서는 유전적 특성뿐만 아니라 생활사건과 같은 환경적 요인을 확인하고 상호 작용의 영향을 고려해야 한다. 즉, 우울장애의 발병은 유전자 × 환경 상호작용의 산물이며, 유전자 다형성과 같은 유전적 요인이 우울증의 직접적 원인이라기보다는 환경 스트레스에 대한 생물학적 취약성을 증가시키고 있다는 정신장애의 스트레스-소인 모형으로 설명 가능하다. 최근 유전적 특징과 환경 요인의 상호 작용을 밝히고자 하는 연구들이 많이 있는데 특히 5-HTTLPR S 대립유전자를 가진 개인이 생활사건 스트레스에 노출되었을 경우 주요우울장애로 이환될 가능성이 높다는 연구결과가 있었으며, 이는 환경적 손상원인에 대한 개인 반응이 자신의 유전적 체질에 의해 조절된다는 유전-환경 상호작

용의 근거라고 주장하기도 하였다.¹⁰⁾ 국내에서도 Kim 등¹¹⁾이 65세 이상의 노인을 대상으로 장기적인 코호트 추적 연구를 한 결과, 5-HTTLPR SS 유전자형을 가지고 있는 노인은 생활사건 스트레스와 상호작용하여 우울증의 발생위험이 증가하였다. 하지만 Park¹²⁾의 젊은 성인을 대상으로 한 국내 연구에서는 삽입 5-HTTLPR과 우울장애와의 연관성을 확인하지 못하는 등 아직 일관된 결과를 보이지 못하고 있는 실정이다.

한편 우울장애는 여러 동반질환이 있는 것으로 알려져 있는데 특히 알코올 의존같은 물질 남용이 대표적이다. 알코올 환자는 비의존 환자보다 우울증상이 2배 정도 많은 것으로 보고되고 있으며,¹³⁾ 특히 우울증과 알코올 의존은 만성적인 경과로 진행되고 동반이환율이 매우 높은 특성을 가지고 있다.¹⁴⁾ 또한 알코올 사용장애를 동반하는 정신장애는 단독으로 발생하였을 때보다 더 심한 임상증상을 보이고 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾ 따라서 알코올 의존을 경험하고 있는 환자들 중에 우울증 병발에 영향을 미칠 수 있는 요인들을 파악하여 사전에 관리를 하는 것이 장기적인 치료와 예후의 측면에서 중요할 것이다.

알코올 의존 환자의 우울장애와 5-HTT 유전자와 관련된 연구도 있었다. Nellissery 등¹⁶⁾은 알코올 의존 환자의 우울장애와 일반 성인의 우울장애를 비교하였을 때 알코올 의존 환자의 우울장애에서 5-HTTLPR S 대립유전자 빈도가 성인기 우울장애 환자보다 유의하게 더 높았다고 보고하기도 하였다.

따라서 본 연구에서는 알코올 의존 환자들을 대상으로 5-HTTLPR과 우울증 병발과의 관계를 알아보고 우울증 공존에 영향을 미치는 삽입 5-HTTLPR과 생활사건 스트레스 빈도와 중요도의 상호작용을 확인하는 연구를 진행하고자 한다.

방 법

연구 대상

2009년 9월 1일부터 2010년 8월 31일 까지 청주의 한 병원과 천안의 한 병원에 입원하였던 환자 중 본 연구의 목적과 과정에 대한 설명을 들은 후 동의를 한 40세 미만의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자들에게 정신장애진단통계편람 제4판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition)에 의거한 구조화된 면담(Structured Clinical Interview for DSM-IV, 이하 SCID-IV)을 실시하였으며 알코올 의존의 진단 기준에 부합되는 95명(남자 73명, 여자 22명)의 환자가 연구에 참여하였다. 대상 알코올 의존 환자들 중 SCID-IV를 시행하여 주요우울장애나 기분부전장애가 진단된 32명의 환자는 우울집단으로, 나머지 63명의 환자는 비우울집

단으로 결정하여 연구를 진행하였다. 우울장애를 제외한 조현병과 양극성 장애 같은 주요 정신장애, 기질성 정신장애, 지적장애, 카페인과 니코틴을 제외한 다른 약물 남용의 진단이 동반된 환자는 제외하였다.

연구 방법

본 연구는 충북대학교 의과대학 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다. 연구에 대한 동의를 획득하는 데 있어서 직접대면을 통해 연구 목적을 소개하였고 대상자들로부터 동의서를 서면으로 작성하여 받았다. 설문조사시 획득한 혈액을 이용하여 유전자형 분석을 하였다.

설문지 구성

대상자들의 인구통계학적 배경을 조사하기 위해 나이와 성별, 종교, 직업, 결혼상태, 우울증의 가족력, 알코올 의존의 가족력을 조사하였다.

우울과 불안의 정도를 알아보기 위해 벡 우울 척도(Beck Depression Inventory, 이하 BDI)와 벡 불안 척도(Beck Anxiety Inventory, 이하 BAI)를 시행하였다. 생활 사건에 대한 평가는 Jun과 Kim¹⁷⁾이 개발한 생활 스트레스 척도 중 대인관계 스트레스를 주로 다루기 위해 Shin¹⁸⁾이 일부 발췌하여 수정 보완한 것을 사용하였다. 이 척도는 초기 성인기에 흔히 겪게 되는 36가지 생활사건을 빈도 4점 척도(0~3점), 심각도 4점 척도(0~3점)로 평가하고 빈도 척도의 총합이 생활사건 빈도 점수가 되고 1점 이상의 빈도를 보인 항목의 심각도 점수의 총합이 심각도 점수가 된다. Shin¹⁸⁾에 의하면 전체 스트레스의 내적 일치도는 $\alpha = 0.91$ 이었다. 전체 대상군 중 생활사건 스트레스 척도의 빈도 점수와 심각도 점수가 중앙값에 해당하는 32점, 34점을 기준으로 하여 스트레스의 높고 낮음을 구별하였다.

유전자형 분석

대상자로부터 5 mL의 정맥혈을 채취 후 Solgent Genomic DNA prep kit(Solgent, Daejeon, Korea)를 이용하여 genomic DNA를 추출하였다. DNA를 주형으로 유전자의 정해진 시발체를 이용하였다. PCR 생성물은 전기영동에 의해 분리하여 자외선 투사기로 관찰하고 촬영하였다.

L 대립유전자에서 rs25531 SNP를 확인하기 위해서 iPLEX Gold reaction kit(Sequenom, San Diego, CA, USA)를 이용하여 MALDI-TOF mass spectrometry analysis를 하였다.

삼대립 5-HTTLPR을 이대립유전자형과 구별하기 위하여 L_A/L_A 를 LL유전자형, L_A/L_G , L_A/S 를 LS유전자형, L_G/L_G , L_G/S , S/S 를 SS유전자형으로 표기하여 분석하였다.

통계분석

알코올 의존 환자 중 우울군과 비우울군의 인구 통계학적 차이를 교차분석, t 검정을 시행하여 분석하였으며 BDI, BAI, 생활사건 스트레스 빈도 점수, 생활사건 스트레스 심각도 점수는 t 검정을 사용하였다.

우울군과 비우울군 간의 삼대립 5-HTTLPR 빈도는 교차분석을 시행하였고 5-HTTLPR 다형성과 생활사건 스트레스 간의 관련성을 보기 위해서 비모수 검정인 Kruskal Wallis 검정을 시행하였다. 삼대립 5-HTTLPR의 대립유전자에 따른 생활사건 스트레스의 빈도와 심각도와 우울증 동반 유무를 확인하기 위하여 교차분석(Mentel-Haenszel 검정)을 시행하였으며 동질성을 확인하기 위해 Breslow-Day 방법을 사용하였다. 통계분석은 SPSS 12.0 K for windows를 이용하여 분석하였으며, 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

인구통계 및 정신병리 특성

전체 95명의 알코올 의존 환자군중 주요우울장애와 기분부전장애의 진단 기준을 만족한 우울군은 32명(33.7%), 비우울군은 63명(66.3%)이었다. 무직인 경우가 우울군에서 75%로 비우울군의 49.2%보다 높아서 차이를 보였다($\chi^2 = 5.792$, $p = 0.016$)(Table 1).

우울군과 비우울군 간의 우울, 불안척도 생활사건 스트레스 척도를 비교하였다. 우울군의 BDI 점수, BAI 점수, 스트레스 빈도 점수, 스트레스 심각도 점수는 비우울군에 비해 네 항목 모두에서 통계적으로 유의미하게 높았다($t = -3.605$, $p = 0.001$; $t = -3.005$, $p = 0.000$; $t = -2.540$, $p = 0.024$; $t = -1.941$, $p = 0.047$)(Table 2).

삼대립 5-HTTLPR 분포

삼대립 5-HTTLPR의 유전자형 빈도는 우울집단과 비우울집단에서 하디-와인버그 평형 검증(Hardy-Weinberg Equation, 이하 HWE)을 벗어나지 않았다. 삼대립 5-HTTLPR의 S'S', LS', LL' 유전자형 빈도가 우울집단에서는 65.6%, 31.3%, 3.1%였고 비우울집단은 69.8%, 28.6%, 1.6%로 유의한 차이를 보이지 않았다($\chi^2 = 0.345$, $df = 2$, $p = 0.842$)(Table 3). 신뢰도를 높이기 위해서 Fisher's 직접확률검정을 시행하였고 역시 유의미한 차이를 보이지 않았다($\chi^2 = 0.715$, $p = 0.915$).

삼대립 5-HTTLPR과 스트레스 척도 간의 관계

삼대립 5-HTTLPR의 S'S', LS', LL' 유전자형에 따른 생활사건 스트레스 빈도 평균 순위는 24.50, 53.59, 46.32였고 생활

Table 1. Demographic characteristics of participants

		Nondepressed (n = 63)	Depressed (n = 32)	t or χ^2	p value
Age [†]		35.71 ± 4.08	33.56 ± 5.62	1.925	0.060
Sex [†]	Male	49 (77.8)	24 (75.0)	0.092	0.762
	Female	14 (22.2)	8 (25.0)		
Marital status [†]	Unmarried	37 (58.7)	20 (62.5)	4.324	0.115
	Married	18 (28.6)	4 (12.5)		
	Divorce	8 (12.7)	8 (25.0)		
Occupation [†]	Unemployed	31 (49.2)	24 (75.0)	5.792	0.016*
	Employed	32 (50.8)	8 (25.0)		
Religion [†]	Absent	25 (39.7)	16 (50.0)	0.921	0.337
	Present	38 (60.3)	16 (50.0)		
Family history of alcoholism [†]	Absent	13 (20.6)	9 (28.1)	0.669	0.413
	Present	50 (79.4)	23 (71.9)		
Family history of depression [†]	Absent	56 (88.9)	24 (75.0)	3.079	0.079
	Present	7 (11.1)	8 (25.0)		

* : p < 0.05 by chi square test, † : by chi square test (n, %), ‡ : by t-test (Mean ± SD). SD : standard deviation

Table 2. Comparison of depressive symptoms and stressful life events score between alcoholism with depression and alcoholism without depression

	Nondepressed (n = 63)	Depressed (n = 32)	t	p value
BDI	10.97 ± 7.21	20.35 ± 13.59	-3.605	0.001**
BAI	9.59 ± 9.64	18.52 ± 15.10	-3.005	0.000**
Number of stressful life events	28.62 ± 14.68	37.66 ± 19.35	-2.540	0.024*
Severity of stressful life events	33.22 ± 16.93	40.66 ± 19.00	-1.941	0.047*

* : p < 0.05 by t-test, ** : p < 0.01 by t-test. BDI : Beck's Depression Inventory, BAI : Beck's Anxiety Inventory, Mean ± SD, SD : standard deviation

Table 3. Comparison of triallelic 5-HTTLPR between alcoholism with depression and alcoholism without depression

Genotype	Nondepressed (n = 63)	Depressed (n = 32)	Total	χ^2	p value
L'L'	1 (1.6)	1 (3.1)	2 (2.1)	0.345	0.842
L _A L _A	1 (1.6)	1 (3.1)	2 (2.1)		
L'S'	18 (28.6)	10 (31.3)	28 (29.5)		
L _A L _G	1 (1.6)	3 (9.4)	4 (4.2)		
L _A S	17 (27.0)	7 (21.9)	24 (25.3)		
S'S'	44 (69.8)	21 (65.6)	65 (68.4)		
L _G L _G	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
L _G S	11 (17.4)	3 (9.4)	14 (14.7)		
SS	33 (52.4)	18 (56.2)	51 (53.7)		
HWE χ^2	0.31	0.02	0.26		

Between group differences were non-significant by chi square test, HWE : Hardy-Weinburg Equation, n (%), 5-HTTLPR : serotonin transporter gene linked polymorphic region

사건 스트레스 심각도 평균 순위는 34.00, 51.11, 47.09로 두 항목 모두에서 통계적으로 유의미한 차이는 보이지 않았다($\chi^2 = 2.850, p = 0.241$), ($\chi^2 = 0.943, p = 0.624$).

5-HTTLPR의 그룹에 따른 생활사건 스트레스와 우울장애와의 연관성

생활사건 스트레스 빈도 점수, 심각도 점수의 중앙값을 기준으로 두 집단으로 구분하여 삼대립 5-HTTLPR의 종류 따라서 우울장애로 진단된 결과를 살펴보았다. S'S' 유전자형일 경

우 스트레스 빈도 점수가 32점 이하일 때 우울증은 28.9%에 서 동반되었고 33점 이상일 때는 37.0% 동반되어 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다(MH- $\chi^2 = 0.472, p = 0.492$). 또한 L'S'/L'L' 유전자형일 경우 스트레스 빈도 점수 32점을 기준으로 낮을 때와 높을 때 각각 42.9%, 31.3% 우울증이 동반 되어 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다(MH- $\chi^2 = 0.433, p = 0.510$). 또한 S'S', L'S'/L'L' 두 유전자형 그룹을 혼란 변수로 두고 스트레스 빈도 점수에 따른 우울증 여부를 파악하였을 때에도 통계적으로 유의미한 결과를 보이지 않았다

Table 4. Relationship of depression and severity of stressful life events by triallelic 5-HTTLPR genotype group

Genotype			Severity of stressful life events		Total	MH- χ^2	p value
			Low	High			
S'S'	Depression	Absent	27 (79.4)	17 (54.8)	44 (67.7)	4.477	0.034*
		Present	7 (20.6)	14 (45.2)	21 (32.3)		
	Total		34 (100)	31 (100)	65 (100)		
L'L'/L'S'	Depression	Absent	10 (71.4)	9 (56.3)	19 (63.3)	0.741	0.399
		Present	4 (28.6)	7 (43.7)	11 (36.7)		
	Total		14 (100)	16 (100)	30 (100)		

* : $p < 0.05$ by Mantel-Haenszel chi square test, High and low stressful life events were defined using a median split, n (%), Mantel-Haenszel odds ratio = 2.699[†], † : $p = 0.028$, 5-HTTLPR : serotonin trans-porter gene linked polymorphic region

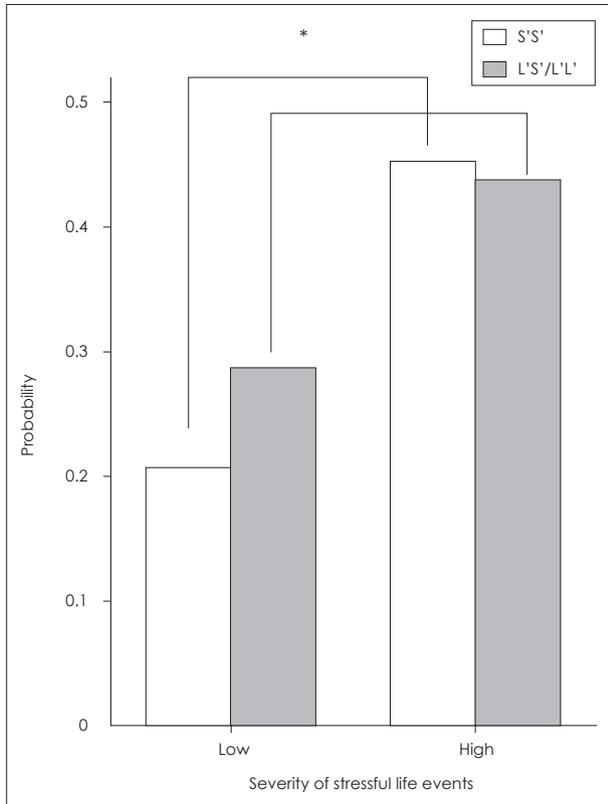


Fig. 1. Relationship of probability of depression and stressful life events by triallelic 5-HTTLPR genotype group. * : $p < 0.05$ by Mantel-Haenszel chi square test. 5-HTTLPR : serotonin trans-porter gene linked polymorphic region.

(Mantel-Haenszel 공통 승산비 추정값 = 1.081, $p = 0.858$).

삼대립 5-HTTLPR에 따른 스트레스 심각도 점수와 우울증 유무와의 관계를 살펴보았다. S'S' 유전자형일 경우 스트레스 심각도 점수가 34점 이하일 때 우울증은 20.6%에서 동반되었고 35점 이상일 때는 45.2% 동반되어 통계적으로 유의미한 차이를 보였다(MH- $\chi^2 = 4.477$, $p = 0.034$). 또한 L'S'/L'L' 유전자형일 경우 스트레스 심각도 점수 34점을 기준으로 낮을 때와 높을 때 각각 28.6%, 43.7% 우울증이 동반되어 차이를 보이지 않았다(MH- $\chi^2 = 0.741$, $p = 0.399$). S'S', L'S'/L'L' 두 유전자형 그룹을 혼란 변수로 두고 스트레스 심각도 점수에 따른 우울증 여부를 파악하였을 때 통계적으로 유의미한 결

과를 보였다(Mantel-Haenszel 공통 승산비 추정값 = 2.699, $p = 0.028$, 95% C.I. = 1.110-6.513). 또한 승산비의 동질성은 Breslow-Day 방법으로 검정하여 동질성을 확인하였다($\chi^2 = 0.264$, $p = 0.607$)(Table 4)(Fig. 1).

고찰

본 연구는 알코올 의존 환자 95명 중 우울군 63명과 비우울군 32명으로 대상으로 삼대립 5-HTTLPR과 생활사건 스트레스가 우울증 동반이환에 미치는 영향을 살펴 본 연구이다. 연구에 참여한 대상 연령을 40세 미만의 초기 청년기 성인으로 한정하여 이 시기의 알코올 의존 환자들의 우울증 발생에 미치는 영향을 확인할 수 있는 기회가 되었다. 본 연구에서 삼대립 5-HTTLPR에 따른 알코올 의존 환자의 우울증 동반여부는 유의미한 차이가 나지 않았으나 삼대립 5-HTTLPR S'S' 유전자형을 가진 경우 스트레스에 대한 반응으로 우울장애가 더 많이 동반되었다. 이는 우울장애의 발병에 유전자-환경 상호작용이 관련된다는 이론을 뒷받침한다.

본 연구에서는 알코올 의존 환자의 33.7%가 우울장애에 동반 이환된 결과를 보였다. 이는 국내의 일반 성인 인구의 주요 우울장애 유병률인 3.6%,¹⁹⁾ 기분부전장애의 유병률인 2.4%²⁰⁾ 보다 훨씬 높은 수치이며, 알코올 의존 환자 중 30~40%가 우울장애에 동반이환 된다는 기존의 연구 결과²¹⁾와 부합되는 결과이다.

또한 본 연구에서는 스트레스의 빈도, 심각도 평균이 비우울군보다 우울군에서 더 높았다. 이는 스트레스의 빈도가 많고 그것을 스스로 심각하게 받아들일수록 우울증 동반이 더 많다는 것으로 우울증은 스트레스에 대한 보편적인 반응이라는 스트레스와 관련된 기존의 여러 연구 결과^{22,23)}를 뒷받침하는 결과이기도 하다.

본 연구에 포함된 알코올 의존 환자 집단에서 5-HTTLPR S' 대립유전자 빈도는 우울군과 비우울군에서 각각 81.2%, 84.1%, L' 대립유전자 빈도는 각각 18.8%, 15.9%로 Caspi 등¹⁰⁾이 유럽인을 대상으로 한 연구(S 대립유전자 빈도 : 43~47%,

L 대립유전자 빈도 : 53~57%)와 차이를 보였다. 그러나 Kim 등¹¹⁾이 한국인을 대상으로 한 연구에서는 S 대립유전자는 70.0%로 L 대립유전자의 빈도가 낮게 보고되었으며 일본인을 대상으로 한 연구에서도 S 대립유전자가 76.0%였다.⁷⁾ 또한 본 연구의 대상군인 알코올 의존 환자들의 5-HTTLPR 다형성을 살펴보면 Lee 등²⁴⁾의 한국인을 대상으로 한 연구에서도 S 대립 유전자가 77.8%로 보고되었다. 이는 본 연구의 대립 유전자 빈도와 비슷한 결과이다. 위의 여러 연구 결과들을 바탕으로 서양 코카시안의 경우 L 대립유전자의 빈도가 높고 동양인에서는 S 대립유전자의 빈도가 높은 특징을 가지는, 인종간의 세로토닌 수송체 유전자 다형성 분포 차이가 있다고 보여진다.

또한 본 연구에서는 알코올 의존 환자의 우울증 동반 여부에 삼대립 5-HTTLPR이 미치는 직접적인 영향에 대해 유의미한 결과가 나오지 않았다. 이러한 결과는 우울증 환자의 병리과정이 세로토닌 수송체의 유전성과 직접적인 관계가 없다는 기존의 연구 결과를 뒷받침한다. Lim 등²⁵⁾은 주요우울장애와 세로토닌 수송체 유전자 다형성 사이에 유의한 관련성이 없다고 했으며 최근에 세로토닌 수송체 유전자와 생활사건 스트레스, 우울증 발병의 위험성과의 연관성을 살펴본 기존 26개 연구들을 메타 분석한 결과 유전형과 우울증 사이에 어떠한 연관성도 없었다는 것을 확인하였다.²⁶⁾

본 연구에서 스트레스 빈도 및 심각도를 통제 변인으로 하여, 유전자형에 따른 우울점수(BDI)의 차이는 유의미 하지 않았다. 하지만 스트레스의 심각도 척도의 고, 저에 따른 임상적 진단으로 판단된 우울장애의 동반 유무는 S'S' 군에서 통계적으로 유의미한 차이를 보였다. 또한 L'L'/L'S'에서는 유의미한 차이를 보이지 않았고 결과적으로 이 S'S', L'L'/L'S' 두 그룹 간의 차이가 유의미하게 나타났다. 이는 5-HTTLPR S'S'형을 가진 경우 L'L'/L'S'형을 가진 경우보다 생활에서 심한 스트레스를 받으면 우울증의 동반 가능성이 높아진다는 것을 의미하는 것이고 세로토닌 수송체의 SS 유전형을 가지고 있는 개인에서 부정적인 생활 사건의 증가에 의한 주요우울장애 발현이 더 흔한 것을 확인한 기존의 Caspi 등¹⁰⁾의 연구와 일치하는 소견이라고 할 수 있다. 우울증의 유전-환경 모형에서 가장 많이 인용되고 있는 유전자는 세로토닌 수송체 유전자로 위와 같은 소견은 Wilhelm 등²⁷⁾에 의해서도 재현되었다. 또한 이러한 결과는 이대립 세로토닌 수송체 유전자를 대상으로 한 연구뿐만 아니라 삼대립 세로토닌 수송체 유전자로 조사한 연구에서도 확인되었는데 Zalsman 등²⁸⁾은 삼대립 세로토닌 수송체 유전자의 S' 대립유전자를 가진 집단에서 생활사건 스트레스로 인한 주요우울장애의 심각도가 증가되었다고 보고하였다.

본 연구의 결과는 삼대립 5-HTTLPR이 직접 우울증에 영향을 주기 보다는 스트레스에 취약한 유전자 다형성을 가진 사람이 스트레스에 대한 반응으로 우울증이 발생할 가능성을 말해준다. 이와 유사하게 유전자-환경 이론을 뒷받침하는 몇 가지 결과들이 있다. 첫 번째로 쥐실험에서 SS, SL 세로토닌 수송체 유전자 다형성을 가진 쥐의 경우 LL 유전자형을 가진 쥐보다 스트레스에 더 공포스러운 반응을 보이고 스트레스 호르몬인 혈장 adrenocorticotropin이 더 많이 분비가 되었지만 스트레스가 없을 경우에는 유전자형에 따른 차이를 보이지 않았다는 연구 결과²⁹⁾가 있었다. 이에 따르면 세로토닌 수송체 유전자 다형성이 스트레스 호르몬에 영향을 주어서 우울증 발생에 영향을 미친다고도 설명할 수 있을 것이다. 두 번째로는 붉은털 원숭이의 실험에서 세로토닌 수송체 유전자의 S 대립유전자를 가진 원숭이의 경우 스트레스 상황에서 뇌척수액의 5-hydroxyindoleacetic acid 농도가 낮아지는데 이는 세로토닌과 관련된 기능이 감소하는 것과 관련이 있다고 밝힌 연구³⁰⁾도 있었다. 세 번째로는 세로토닌 수송체 유전자 다형성에 따른 스트레스에 대한 반응을 살펴본 신경영상학적 연구가 있었는데 이 연구에서 S 대립유전자를 가진 사람은 L 대립유전자를 가진 사람에 비해 공포스러운 자극에 편도체가 더 많이 활성화되는 것으로 나타났다.³¹⁾ 이런 모든 결과들은 세로토닌 수송체 유전자의 다형성이 스트레스에 대한 경험으로 인해 정신병리학적 반응을 나타낸다는 이론을 뒷받침하는 것이다.

본 연구에서는 스트레스의 빈도는 5-HTTLPR에 따른 우울증 동반 여부에 영향을 미치지 않았으나 스트레스의 심각도는 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 본 연구의 결과로 스트레스에 대한 주관적 해석 및 경험이 유전자-환경 상호작용에서 객관적인 스트레스의 빈도보다 더 중요한 역할을 한 것으로 해석할 수 있겠다. 그러나 본 연구의 생활사건 스트레스 척도가 자가 보고형이기 때문에 우울장애 환자에서 회상 오류로 인하여 생활사건 스트레스가 높게 평가되는 등의 오류가 존재한다. 따라서 향후 생활사건 스트레스에 대한 객관적인 평가는 정신과 의사의 대면 면담을 통해서 확인하는 작업을 통해서 객관적 스트레스와 주관적 스트레스가 유전자와 관련하여 우울증의 발생에 영향을 미치는지 확인하는 후속 연구가 필요할 것이다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 대상군을 선정할 때 알코올 전문병원에 입원한 환자를 대상으로 하였는데 전체 알코올 의존 환자 중 입원이 필요할 정도로 심각한 알코올 의존 환자를 대상으로 하였다는 점에서 선택 오류의 가능성을 배제하지 못한다. 둘째, 알코올 의존 환자가 95명이고 그중 우울증이 있는 군이 32명으로 대상군의 수가 적었고 L 대립유전자의

수가 너무 적어서 그 영향을 일반화하기에는 한계가 있었다는 점이다. 따라서 이런 점을 보완하기 위해서는 향후 대규모의 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 셋째, 알코올 의존 환자에서 우울증의 동반에 영향을 미치는 유전적, 환경적 요인을 보다 명확하게 하기 위해서는 건강 대조군이 필요한데 본 연구에서는 건강 대조군이 없다는 점이 한계점이라 하겠다. 넷째, 알코올 의존에서 우울증의 동반에 영향을 미칠 수 있다고 이전에 알려진 음주행태나 사회적 지지 등의 요인들에 대한 정보가 부족하여 알코올 의존 환자 중 우울증 동반된 환자군에 대한 다양한 분석이 어려웠으며 알코올 의존의 심각도를 측정하지 못하여 심각도가 우울증과 스트레스에 어떤 영향을 미쳤는지 파악하지 못하였다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 알코올 의존 환자의 우울증 동반에 영향을 미치는 유전자-환경 요인을 조사한 국내 최초의 연구로 향후 국내에서 우울증이 동반 이환되는 알코올 의존 환자들의 유전적, 환경적 요인을 파악하는데 필요한 자료를 제시하고 있다는 점에서 의의가 있을 것이다.

중심 단어: 알코올 의존 · 우울증 · 삼대립 세로토닌 수송체 유전자 · 생활사건 스트레스.

Acknowledgments

이 논문은 2010년도 충북대학교 학술연구 지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem* 1994; 40:288-295.
- 2) Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66:2621-2624.
- 3) Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-1531.
- 4) Lesch KP, Heils A, Riederer P. The role of neurotransmitters in excitotoxicity, neuronal cell death, and other neurodegenerative processes. *J Mol Med (Berl)* 1996;74:365-378.
- 5) Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 2000;5:32-38.
- 6) Hu X, Oroszi G, Chun J, Smith TL, Goldman D, Schuckit MA. An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:8-16.
- 7) Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF. Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibrium in African- and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. *Hum Genet* 1997;101:243-246.

- 8) Collier DA, Arranz MJ, Sham P, Battersby S, Vallada H, Gill P, et al. The serotonin transporter is a potential susceptibility factor for bipolar affective disorder. *Neuroreport* 1996;7:1675-1679.
- 9) Serretti A, Cusin C, Lattuada E, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) is not associated with depressive symptomatology in mood disorders. *Mol Psychiatry* 1999; 4:280-283.
- 10) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-389.
- 11) Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Kim YH, et al. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry* 2007; 62:423-428.
- 12) Park JY. Effects of triallelic serotonin transporter gene and stressful life events on early adulthood depression. Cheongju: Chungbuk National University;2010.
- 13) Helzer JE, Canino GJ, Yeh EK, Bland RC, Lee CK, Hwu HG, et al. Alcoholism--North America and Asia. A comparison of population surveys with the Diagnostic Interview Schedule. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:313-319.
- 14) Rae AM, Joyce PR, Luty SE, Mulder RT. The effect of a history of alcohol dependence in adult major depression. *J Affect Disord* 2002; 70:281-290.
- 15) Berglund M, Ojehagen A. The influence of alcohol drinking and alcohol use disorders on psychiatric disorders and suicidal behavior. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:333S-345S.
- 16) Nellissery M, Feinn RS, Covault J, Gelernter J, Anton RF, Pettinati H, et al. Alleles of a functional serotonin transporter promoter polymorphism are associated with major depression in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1402-1408.
- 17) Jun KG, Kim GH. Development of the life stress scale for college students, a control theory approach. *Kor J Clin Psychol* 1991;10:137-158.
- 18) Shin J. Psychological traits and brief intervention effects on drinking problem in college students. Gwangju: Chonnam University;2000.
- 19) Ohayon MM, Hong SC. Prevalence of major depressive disorder in the general population of South Korea. *J Psychiatr Res* 2006;40:30-36.
- 20) Lee CK, Kwak YS, Rhee H, Kim YS, Han JH, Choi JO, et al. The nationwide epidemiological study of mental disorders in Korea. *J Korean Med Sci* 1987;2:19-34.
- 21) Sakock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry, 10th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.p.390-411.
- 22) Billings AG, Moos RH. Coping, stress, and social resources among adults with unipolar depression. *J Pers Soc Psychol* 1984;46:877-891.
- 23) Kanner AD, Coyne JC, Schaefer C, Lazarus RS. Comparison of two modes of stress measurement: daily hassles and uplifts versus major life events. *J Behav Med* 1981;4:1-39.
- 24) Lee CS, Noh YD, Gu J, Park CS, Shon JW, Hahn KY, et al. Association between alcohol dependence and genetic polymorphism of serotonin transporter regulatory gene in Korean population. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 2007;13:232-238.
- 25) Lim SW, Sohn SE, Kim DK, Kim E. Serotonin transporter gene polymorphism and major depression. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2000;39:199-207.
- 26) Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. *JAMA* 2009; 301:2462-2471.
- 27) Wilhelm K, Mitchell PB, Niven H, Finch A, Wedgwood L, Scimone A, et al. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 2006;188:210-215.
- 28) Zalsman G, Huang YY, Oquendo MA, Burke AK, Hu XZ, Brent DA,

- et al.** Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:1588-1593.
- 29) **Murphy DL, Li Q, Engel S, Wichems C, Andrews A, Lesch KP, et al.** Genetic perspectives on the serotonin transporter. *Brain Res Bull* 2001;56:487-494.
- 30) **Bennett P, Segurado R, Jones I, Bort S, McCandless F, Lambert D, et al.** The Wellcome trust UK-Irish bipolar affective disorder sibling-pair genome screen: first stage report. *Mol Psychiatry* 2002;7:189-200.
- 31) **Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al.** Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-403.