

조현병 환자에서 아미설프라이드의 치료반응과 도파민 D3 수용체 유전자다형성의 연관성

가천대학교 의학전문대학원 길병원 정신건강의학교실,¹ 고려대학교 의과대학 정신건강의학교실,² 경북대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,³ 대구가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실,⁴ 계명대학교 의과대학 정신건강의학과교실,⁵ 영남대학교 의과대학 정신건강의학교실,⁶ 동국대학교 의과대학 경주병원 정신건강의학교실,⁷ 충남대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,⁸ 충남대학교 뇌 과학연구소⁹

강승걸¹ · 이현정² · 이승재³ · 최태영⁴ · 우정민⁴ · 김지현⁴
정성원⁵ · 구본훈⁶ · 이광현⁷ · 김정란⁸ · 지익성^{8,9} · 이종훈⁴

Association Study between Treatment Response of Amisulpride and Dopamine D3 Receptor Gene Polymorphisms

Seung-Gul Kang, MD,¹ Heon-Jeong Lee, MD,² Seung Jae Lee, MD,³ Tae Young Choi, MD,⁴ Jungmin Woo, MD,⁴ Jihyun Kim, MD,⁴ Sung-Won Jung, MD,⁵ Bon Hoon Koo, MD,⁶ Kwanghun Lee, MD,⁷ Jeong-Lan Kim, MD,⁸ Ik-Seung Chee, MD,^{8,9} Jonghun Lee, MD⁴

¹Department of Psychiatry, Gil Medical Center, Gachon University School of Medicine, Incheon, Korea

²Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Psychiatry, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

⁴Department of Psychiatry, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

⁵Department of Psychiatry, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

⁶Department of Psychiatry, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

⁷Department of Psychiatry, Dongguk University College of Medicine, Gyeongju Hospital, Gyeongju, Korea

⁸Department of Psychiatry, School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

⁹Institute of Brain Research, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Objectives The aim of this study is to evaluate the association between *rs6280* and *rs905568* genetic polymorphism of *DRD3* gene and the treatment response of amisulpride.

Methods After six weeks treatment of amisulpride, 125 schizophrenia patients were interviewed based on the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Clinical Global Impression-Severity (CGI-S). The genotyping for *rs6280* and *rs905568* was performed using TaqMan single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping assay.

Results There was no significant difference in the frequency of genotype and allele of *rs6280* between the responders and non-responders based on the total, positive, and general score of PANSS and CGI-S score. However, there was a significant association between this SNP and treatment response in the negative score of PANSS ($\chi^2 = 5.23$, $p = 0.022$). There was no significant association between *rs905568* and the response in positive, negative, general, and total PANSS score and CGI-S score.

Conclusions This is the first positive association study between *DRD3* gene and the treatment response of negative symptoms to amisulpride in Korean schizophrenia patients. A larger scale research on more SNP of the *DRD3* gene will make a progress in the study of pharmacogenetics on the treatment response of the amisulpride.

Key Words Treatment response · Amisulpride · *DRD3* gene · Polymorphisms · *rs6280*.

Received: May 27, 2013 / Revised: June 10, 2013 / Accepted: June 19, 2013

Address for correspondence: Jonghun Lee, MD

Department of Psychiatry, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea

Tel: +82-53-650-4787, Fax: +82-53-623-1694, E-mail: rheejh@cu.ac.kr

서 론

아미설프라이드는 benzamide계 비전형항정신병약물로서 도파민 D2/D3 수용체에 선택적으로 작용하는 길항제이다. 종전 보고된 연구들에 따르면 아미설프라이드는 조현병의 급성정신병적 삽화를 호전시키는 데 있어서 할로페리돌보다 효과적이고 올란자핀과 리스페리돈과는 유사한 효능을 보였다.¹⁻⁴⁾ 국제적으로 항정신병약물의 효능과 유용성을 평가하기 위해 수행된 EUFEST 연구에서도 아미설프라이드는 가장 효과적이고 유용한 항정신병약물 중 하나라는 것이 입증되었다.⁵⁾ 또한 아미설프라이드의 일차성음성증상에 대한 치료효과를 보는 연구에서도 위약과 전형항정신병약물보다 우수한 치료효과를 보였다.¹⁾²⁾⁶⁾⁷⁾

아미설프라이드가 조현병 환자의 증상호전에 가장 효과적인 약물 중 하나이고 과거에 비해 많은 항정신병약물의 개발과 발전이 이루어졌지만, 아직도 많은 환자들의 치료반응은 만족스럽지 못하다. 이러한 치료효과 부족과 약물부작용 때문에 많은 환자들이 잔류증상을 가지고 생활하거나 약물을 중단하거나 변경하기도 한다. 또한, 조현병 환자에 대한 항정신병약물의 선택에 있어서 큰 고민 중에 하나는 임상적 치료반응과 부작용에 있어서 개인차가 크다는 것과 치료반응 여부를 판정할 때까지 8주 가량의 시간이 소요되며 투약 전에는 미리 예측할 수가 없다는 것이다.

이러한 이유로 항정신병약물의 치료효과와 부작용에 대한 많은 약물유전체연구가 이루어졌으며 특히 도파민수용체 유전자에 대해서는 다수의 유의한 결과들이 보고되었다. 도파민 D3 수용체(dopamine receptor D3, 이하 *DRD3*)는 1990년에 복제되어 도파민 D2 수용체아형으로 분류되었다.⁸⁾ *DRD3*는 주로 변연계에 분포하며 항정신병약물에 높은 친화도를 가지고 있어 조현병의 병태생리와 연관이 깊다고 보고되었다.⁹⁾¹⁰⁾ *DRD3* 유전자는 3번 염색체의 장완(3q13.3)에 위치하고 있으며 다섯 개의 엑손(exon)을 포함하고 있다. 1번 엑손에 위치하는 Ser-9Gly 유전자다형성(*rs6280*)이 뇌에서의 *DRD3* 농도의 변화를 유발한다고 보고되었고,¹⁰⁾ 항정신병약물의 치료반응과 *DRD3* 유전자의 연관성에 대한 약물유전체연구는 거의 대부분 이 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, 이하 SNP)에 집중되었다.

현재까지 20여 개의 연관연구들이 *rs6280* SNP과 항정신병약물의 치료반응에 대해 분석하였고 클로자핀과 리스페리돈의 치료반응과의 연관성에 대해 가장 많은 연구들이 이루어져 왔다. 한 메타분석에서 Ser 대립유전자(allele)가 전형항정신병약물에 대한 좋은 반응과 연관된다고 보고되었으나¹¹⁾ 최근 클로자핀 치료반응과의 연관성에 대한 연구에서는 비반응군에

서 Ser 대립유전자와 Ser/Ser 유전자형(genotype)이 보다 흔하다고 보고¹²⁾하여 일관되지 않은 연구결과를 보이고 있다.

rs905568 SNP은 5'-untranslated region(UTR), zinc-finger protein 80 유전자의 downstream region에 위치하고 있고 지연성운동장애와의 연관성이 일관되게 보고된 SNP로,¹³⁾ 항정신병약물의 치료반응에 대해서도 많은 연구자들이 관심을 가져왔다. Hwang 등¹²⁾은 clozapine의 치료반응과 *rs905568*의 연관성 분석에서 유의한 결과는 보고하지 않았으나 Brief Psychiatric Rating Scale 양성점수의 변화에 다소 차이가 나는 경향성을 보여 *rs905568*는 여전히 유망한 SNP으로 고려되고 있다.

현재까지 항정신병약물의 치료반응에 대한 유전연구에 대해서는 한국인에서 이루어진 연구는 매우 적고 세계적으로도 아미설프라이드와의 연관연구는 거의 없는 실정이다. 그러나, 아미설프라이드의 임상적 유용성과 도파민에 선택적으로 작용하는 약물학적 특성을 볼 때 이에 대한 연구가 매우 중요할 것으로 생각된다.

본 연구의 목적은 *DRD3* 유전자 *rs6280*과 *rs905568*의 유전자다형성과 아미설프라이드의 치료반응의 연관을 연구하는 것이다.

방 법

연구 대상

혈연관계가 없는 조현병 환자 125명이 본 연구에 참여하였다. 피험자는 6개 대학병원에서 등록되었고 연구프로토콜은 연구에 참여한 모든 병원의 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받았다.

등록기준은 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV(Text Revision)¹⁴⁾의 진단범주에 의거하여 조현병으로 진단된 18~65세 사이의 남녀로 처음 발병했거나 급성악화기에 해당되어 Clinical Global Impression-Severity(이하 CGI-S)¹⁵⁾ 점수가 4점 이상인 대상자이다. 여성 환자의 경우에는 약물을 투여하면서 피임에 동의하는 경우로 한정하였다. 모든 피험자는 연구의 목적을 이해하고 서면동의서를 작성하였다.

다음의 경우에는 피험자에서 제외하였다. 연구시작 1개월 이내 클로자핀으로 치료받은 적이 있는 환자, 과거에 2가지 이상의 항정신병약물로 치료한 경험이 있는 난치성 조현병 환자, 자살사고 혹은 공격성이 높은 경우, 증상이 너무 심해 연구에 협조가 되지 않는 환자, 임신 중이거나 모유 수유 중인 여성, 연구를 시행하기에 심각한 장애가 되는 신경학적 또는 신체적 질환이 있는 경우, 약물에 심각한 알레르기 부작용이 있는 경우

는 배제하였다.

약물투여와 평가

아미설프라이드의 투여 전에 최소 3일 이상 복용약물을 중지하는 기간(wash-out period)을 가졌다. 연구기간 동안 벤조디아제핀계 약물, 수면제, 항콜린성약물은 필요한 경우에는 허용되었지만 다른 항정신병약물, 기분조절제, 항우울제, 정신흥분제 등은 허용되지 않았다.

피험자의 정신병리와 증상의 심각도는 양성 및 음성증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, 이하 PANSS)⁽⁶⁾와 CGI-S로 평가하였고, 평가의 일관성을 유지하기 위해 같은 피험자에 대해서는 동일한 의사가 면담하고 평가하였다. 치료 반응은 PANSS와 CGI-S를 측정하여 기저 시점과 6주의 증상을 평가·비교하여 판정하였고 치료반응은 기저시점의 30% 이상 점수감소로 정의하였다.

유전자형분석

환자의 정맥혈(5 mL)을 EDTA 시험관에 넣어 -70°C로 냉동 보관하다가 DNA를 추출하였다. DNA 시료는 NanoDrop (ND-1000)으로 농도를 측정하여 10 ng/μL되게 희석하여 준비하였다. 유전자형 분석은 TaqMan SNP Genotyping assay (*rs6280*, *rs905568*)로 제조사의 실험방법에 따라 real time PCR (ABI PRISM 7900HT)에서 PCR 반응하였으며, PCR 반응에서 유리된 FAM dye와 VIC dye의 형광강도를 측정하여 SDS v2.4(ABI) software로 각 DNA시료의 유전자형을 분석하였다.

통계분석

χ^2 test for goodness of fit를 통해서 Hardy-Weinberg 평형을 평가하였고 범주형변수는 χ^2 test로 연속변수는 분산분석(analysis of variance)을 통하여 분석이 이루어졌다. 통계분

석은 SPSS for Windows를 통해서 이루어졌고 모든 분석은 양측검정으로 두 개의 유전자다형성에 대해 연구하였으므로 Bonferroni의 검정을 통해 유의성을 $p < 0.025$ 로 설정하였다. Haplotype 분석은 DYNACOM(ver. 7, Chiba, Japan)에서 개발한 SNPAnalyze로 시행하였다.

결 과

전체 피험자들에 대한 인구역학적 통계치와 유병기간, 기저 시점과 치료 6주에서의 PANSS, CGI-S 점수, 치료 6주에 아미설프라이드의 용량 등이 Table 1에 기술되어 있다. 피험자들은 평균 37.6세였고 남성은 62명, 여성은 63명이었으며 평균 유병기간은 10.3년이였다.

Table 2에는 *rs6280*과 *rs905568*, 두 SNP에 대한 각각의 유전자형 빈도(genotype frequency)와 각 유전자형에서 PANSS 점수와 CGI-S 점수의 호전 정도와 평균의 비교분석 결과가 기술되어 있다. 유전자형의 빈도는 *rs6280*($\chi^2 = 1.16$, $p = 0.281$), *rs905568*($\chi^2 = 0.48$, $p = 0.488$)로 Hardy-Weinberg 평형을 벗어나지 않았다. *rs6280*과 *rs905568*에서 6주간 치료 후 호전된 PANSS 점수는 총점, 양성척도점수, 음성척도점수, 일반정신병리 4가지 항목 모두에서 통계적인 차이가 없었고 CGI-S 점수도 차이가 없었다.

Table 3에는 두 SNP 유전자형과 치료반응 여부의 연관을 카이제곱검정으로 분석하였다. PANSS 총점과 CGI-S로 평가한 치료반응 피험자는 각각 71명(56.8%)과 84명(67.2%)이었다. *rs6280*에서는 PANSS 총점, 양성척도점수, 일반정신병리점수 모두와 CGI-S 점수에서 유전자형과 대립유전자 빈도(allele frequency) 모두가 치료반응과 유의한 연관을 보이지 않았으나 PANSS 음성척도점수의 치료반응은 대립유전자 빈도와 통계적 유의성을 보이고 있었다($\chi^2 = 5.23$, $p = 0.022$). *rs905568*

Table 1. Demographics and clinical status of schizophrenia patients

	Total participants (n = 125)	Comparison among the three genotypes of <i>rs6280</i> (n = 124)	Comparison among the three genotypes of <i>rs905568</i> (n = 103)
Gender (male/female)	62/63	$\chi^2 = 0.98$, $p = 0.612$	$\chi^2 = 6.70$, $p = 0.035$
Age (years)	37.6 ± 10.1	F = 0.30, $p = 0.739$	F = 1.00, $p = 0.371$
Duration of illness	10.3 ± 7.5	F = 0.56, $p = 0.577$	F = 2.94, $p = 0.064$
PANSS (baseline/6 week)			
Total score	88.8 ± 21.4/59.9 ± 21.2	F = 0.33, $p = 0.717$	F = 0.83, $p = 0.438$
Positive	23.9 ± 6.9/14.0 ± 6.4	F = 0.20, $p = 0.816$	F = 1.12, $p = 0.330$
Negative	21.0 ± 6.8/14.9 ± 6.0	F = 1.10, $p = 0.335$	F = 1.59, $p = 0.209$
General	44.2 ± 12.4/30.4 ± 10.8	F = 0.35, $p = 0.706$	F = 0.80, $p = 0.438$
CGI-S (baseline/6 week)	4.1 ± 1.0/2.5 ± 1.3	F = 0.97, $p = 0.381$	F = 0.24, $p = 0.790$
Dosage of amisulpride (6 week)	973.4 ± 1259.7	F = 0.39, $p = 0.675$	F = 0.58, $p = 0.562$

Values are given as mean ± SD or n. PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity Scale

Table 2. Genotype frequencies of 2 SNPs and comparison of the improvement of PANSS and CGI-S score after 6-week amisulpride treatment

Marker	Genotype	Genotype frequencies (%)	Improvement of PANSS score				CGI-S	
			Total	Positive	Negative	General		
rs6280	CC	34 (27.2)	25.9 ± 19.9	F = 1.47, 8.0 ± 6.9	F = 2.97, 5.3 ± 5.0	F = 1.10, 12.6 ± 10.5	F = 2.05, 1.5 ± 1.5	F = 0.97,
	CT	56 (44.8)	26.9 ± 24.0	p = 0.234 9.1 ± 7.7	p = 0.055 5.7 ± 5.7	p = 0.335 11.9 ± 14.3	p = 0.134 1.5 ± 1.3	p = 0.381
	TT	34 (27.2)	35.1 ± 28.3	12.6 ± 10.1	7.2 ± 6.0	17.7 ± 14.9	1.9 ± 1.3	
rs905568	CC	23 (18.4)	26.9 ± 28.1	F = 0.53, 10.9 ± 9.9	F = 0.15, 6.4 ± 6.2	F = 0.01, 12.6 ± 16.3	F = 0.89, 1.7 ± 1.4	F = 0.24,
	CG	55 (44.0)	32.5 ± 23.8	p = 0.590 10.6 ± 7.9	p = 0.858 6.2 ± 5.9	p = 0.989 16.2 ± 14.0	p = 0.413 1.8 ± 1.3	p = 0.790
	GG	25 (20.0)	28.0 ± 24.8	9.6 ± 9.4	6.2 ± 5.5	12.3 ± 12.3	1.5 ± 1.7	

Values are given as mean ± SD or n. SNP : single nucleotide polymorphism, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity Scale

에서는 PANSS의 네가지 항목과 CGI-S 모두에서 유전자형과 대립유전자 빈도 모두 치료반응과 유의한 연관성을 보이지 않았다.

Haplotype은 Table 4에 기술하였다. rs6280-rs905568 haplotype은 PANSS의 네가지 항목들과 CGI-S로 평가한 치료반응과 어떠한 유의한 연관도 보이지 않았다.

고찰

본 연구는 아미설프라이드에 대한 치료반응과 DRD3 유전자의 연관성에 대한 최초의 논문으로 rs6280과 PANSS 음성증상의 치료반응이 연관성을 보인다는 결과를 보였다는 데 의미가 있다. 반면 rs905568과 아미설프라이드의 치료반응은 유의한 연관이 없었다.

DRD3 유전자 중 rs6280, 즉 Ser9Gly SNP는 codon 9에서 Serine(T)에서 Glycine(C)으로 아미노산의 변화를 초래하기 때문에 항정신병약물의 약물유전체 연구가 집중되어 왔으나 일관되지 않은 연구결과를 보이고 있다. 약물학적 연구들은 DRD3 길항작용(antagonism)이 조현병 환자의 음성증상을 완화시키는 데 비정형항정신병약물들의 효능에 기여할 수 있다고 제시하고 있다.¹⁷⁾ 음성증상에 대한 항정신병약물의 치료반응에 대한 과거 연구로는 Lane 등¹⁸⁾이 123명을 대상으로 한 연구에서 Gly/Gly 유전자형이 리스페리돈에 대해 불량한 음성증상 치료반응을 보인다는 연구결과를 보여 T 대립유전자에서 반응군이 혼한 본 연구의 결과와 유사한 양상이다. 또한, 본 연구에서는 TT 유전자형의 치료반응이 전반적으로 좋은 경향을 보였다. 비록 통계적으로 유의하지는 않았지만 PANSS 양성증상(p = 0.055), 총점, 일반정신병리의 호전정도가 TT 유전자형에서 가장 큰 경향성을 보였다. 기존 연구들에 따르면 T에서 C로 대체되는 것이 DRD3의 도파민 결합친화성을 증가시키고,¹⁹⁾ Ser9 동형접합체가 다른 유전자형보다 결합활성도가 더 낮았는데 이것이 약물치료 반응에 영향을 주었을 수 있다.

서론에 기술한 바와 같이 rs6280과 치료반응의 연관성에 대한 과거 연구들의 결과는 일관성이 부족하다. Ser 대립유전자가 좋은 치료반응과 연관이 있다는 연구들과¹¹⁾¹⁸⁾ 나쁜 치료반응과 연관된다는 연구들이 있는가 하면,¹²⁾²⁰⁾ 최근 리스페리돈과 아리피프라졸 등의 많은 비정형항정신병약물들의 연구에서는 유의한 연관성을 보이지 않았다.²¹⁻²³⁾ 종전에 100명의 한국인 조현병 환자에서 수행된 이 SNP에 대한 연구에서는 리스페리돈의 반응과 연관이 없었고²²⁾ 다양한 항정신병약물을 복용한 200명을 대상으로 수행된 연구에서도 유의성을 보이지 않았다.²⁴⁾

과거 연구들의 일관성이 없는 이유들로는 DRD3 유전자형

Table 3. Comparison of the ratio of responders by *rs6280* and *rs905568* genotypes and alleles

		Genotypes			Allele frequencies			
<i>rs6280</i>		CC	CT	TT	Statistics	C	T	Statistics
Ratio of responders	PANSS total	58.8% (20/34)	53.6% (30/56)	58.8% (20/34)	$\chi^2 = 0.35$ $p = 0.842$	56.5%	56.5%	$\chi^2 = 0.00$ $p = 1.000$
	PANSS positive	58.8% (20/34)	66.1% (37/56)	76.5% (26/34)	$\chi^2 = 2.43$ $p = 0.297$	62.1%	71.8%	$\chi^2 = 2.62$ $p = 0.105$
	PANSS negative	38.2% (13/34)	46.4% (26/56)	64.7% (22/34)	$\chi^2 = 5.08$ $p = 0.079$	41.9%	56.5%	$\chi^2 = 5.23$ $p = 0.022$
	PANSS general	52.9% (18/34)	46.4% (26/56)	61.8% (21/34)	$\chi^2 = 2.00$ $p = 0.368$	50.0%	54.8%	$\chi^2 = 0.58$ $p = 0.446$
	CGI-S	64.7% (22/34)	64.3% (36/56)	73.5% (25/34)	$\chi^2 = 0.92$ $p = 0.631$	64.5%	69.4%	$\chi^2 = 0.66$ $p = 0.418$
<i>rs905568</i>		CC	CG	GG	Statistics	C	G	Statistics
Ratio of responders	PANSS total	52.2% (12/23)	61.8% (34/55)	52.0% (13/25)	$\chi^2 = 0.99$ $p = 0.609$	57.4%	57.1%	$\chi^2 = 0.00$ $p = 0.967$
	PANSS positive	69.6% (16/23)	72.7% (40/55)	64.0% (16/25)	$\chi^2 = 0.62$ $p = 0.732$	71.3%	68.6%	$\chi^2 = 0.18$ $p = 0.671$
	PANSS negative	43.5% (10/23)	47.3% (26/55)	60.0% (15/25)	$\chi^2 = 1.55$ $p = 0.462$	45.5%	53.3%	$\chi^2 = 1.25$ $p = 0.264$
	PANSS general	47.8% (11/23)	61.8% (34/55)	48.0% (12/25)	$\chi^2 = 2.00$ $p = 0.367$	55.4%	55.2%	$\chi^2 = 0.00$ $p = 0.976$
	CGI-S	60.9% (14/23)	70.9% (39/55)	68.0% (17/25)	$\chi^2 = 0.75$ $p = 0.687$	66.3%	69.5%	$\chi^2 = 0.24$ $p = 0.624$

Response : decrease of PANSS or CGI-S score is over 30% of baseline. PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity Scale

Table 4. Association between response to amisulpride and *DRD3* *rs6280-rs905568* haplotype (n = 103)

Evaluation of psychopathology	Overall permutation p value
PANSS	
Positive	0.861
Negative	0.085
General	0.775
Total	0.985
CGI-S	0.804

DRD3 : dopamine D3 receptor, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, CGI-S : Clinical Global Impression-Severity Scale

의 인종 간 차이, 과거 연구들의 임상평가도구의 차이, 피험자군의 특성차이(연령, 성별, 발병 연령 등) 등이 있다. 한국인에서 과거 이루어졌던 연구와 본 연구도 유전자형의 빈도가 달라[즉, Kim 등²⁴⁾의 연구에서는 Ser/Ser : Ser/Gly : Gly/Gly 유전자형의 빈도가 10.1% : 47.2% : 42.7%으로 본 연구의 빈도와 통계적으로 유의한 차이($\chi^2 = 18.71$, $p < 0.001$)가 있음] 향후 이 SNP에 대해서는 더 많은 대상자군에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

*rs905568*과는 치료반응과 유의성을 보이지 않았으나 이 SNP과 지연성운동장애와 연관성을 보였던 종전 연구들을 고려해보면 위음성의 가능성도 배제할 수 없다. 향후 보다 대규모 연구와 다른 인종에서의 연구도 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 약물유전체연구로는 다소 대상자가 적은 편으로 위양성과 위음성의 가능성을 배제할 수 없다는 제한점을 가진

다. 그러나, 한국인 조현병환자에서 아미설프라이드의 치료반응과 *DRD3* 유전자다형성에 대한 최초의 연관연구로서 의미를 지닌다. 향후 보다 대규모의 대상자에 대해 *DRD3* 유전자의 모든 SNP들에 대한 연구가 이루어진다면 아미설프라이드의 치료반응에 대한 약물유전체학에 큰 진보가 있을 것으로 기대된다.

중심 단어 : 치료반응 · 아미설프라이드 · 도파민D3 수용체 · 유전자 · 유전자다형성 · *rs6280*.

Acknowledgments

이 연구는 2011년도 대구가톨릭대학교 의과학연구소 연구비의 지원으로 이루어졌음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Möller HJ, Boyer P, Fleurot O, Rein W. Improvement of acute exacerbations of schizophrenia with amisulpride: a comparison with haloperidol. PROD-ASLP Study Group. Psychopharmacology (Berl) 1997; 132:396-401.
- Puech A, Fleurot O, Rein W. Amisulpride, and atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: a dose-ranging study vs. haloperidol. The Amisulpride Study Group. Acta Psychiatr Scand 1998;98:65-72.
- Mortimer A, Martin S, Lóo H, Peuskens J; SOLLANOL Study Group. A double-blind, randomized comparative trial of amisulpride versus olanzapine for 6 months in the treatment of schizophrenia. Int Clin Psychopharmacol 2004;19:63-69.
- Peuskens J, Bech P, Möller HJ, Bale R, Fleurot O, Rein W. Amisul-

- pride vs. risperidone in the treatment of acute exacerbations of schizophrenia. Amisulpride study group. *Psychiatry Res* 1999;88:107-117.
- 5) **Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IP, et al.** Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008;371:1085-1097.
 - 6) **Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W.** Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2002;159:180-190.
 - 7) **Colonna L, Saleem P, Dondey-Nouvel L, Rein W.** Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. Amisulpride Study Group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:13-22.
 - 8) **Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC.** Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990;347:146-151.
 - 9) **Sokoloff P, Martres MP, Giros B, Bouthenet ML, Schwartz JC.** The third dopamine receptor (D3) as a novel target for antipsychotics. *Biochem Pharmacol* 1992;43:659-666.
 - 10) **Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, Deng H, Lagarde JP, Lucotte G, et al.** A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:10753-10758.
 - 11) **Jönsson EG, Flyckt L, Burgert E, Crocq MA, Forslund K, Mattila-Evenden M, et al.** Dopamine D3 receptor gene Ser9Gly variant and schizophrenia: association study and meta-analysis. *Psychiatr Genet* 2003;13:1-12.
 - 12) **Hwang R, Zai C, Tiwari A, Müller DJ, Arranz MJ, Morris AG, et al.** Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *Pharmacogenomics J* 2010;10:200-218.
 - 13) **Zai CC, Tiwari AK, De Luca V, Müller DJ, Bulgin N, Hwang R, et al.** Genetic study of BDNF, DRD3, and their interaction in tardive dyskinesia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:317-328.
 - 14) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text-Revision. Washington DC: American Psychiatric Publishing, Inc.;2000.
 - 15) **Guy W.** ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.
 - 16) **Kay SR, Fiszbein A, Opler LA.** The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261-276.
 - 17) **Joyce JN, Millan MJ.** Dopamine D3 receptor antagonists as therapeutic agents. *Drug Discov Today* 2005;10:917-925.
 - 18) **Lane HY, Hsu SK, Liu YC, Chang YC, Huang CH, Chang WH.** Dopamine D3 receptor Ser9Gly polymorphism and risperidone response. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:6-11.
 - 19) **Lundstrom K, Turpin MP.** Proposed schizophrenia-related gene polymorphism: expression of the Ser9Gly mutant human dopamine D3 receptor with the Semliki Forest virus system. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;225:1068-1072.
 - 20) **Shaikh S, Collier DA, Sham PC, Ball D, Aitchison K, Vallada H, et al.** Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum Genet* 1996;97:714-719.
 - 21) **Xuan J, Zhao X, He G, Yu L, Wang L, Tang W, et al.** Effects of the dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphisms on risperidone response: a pharmacogenetic study. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:305-311.
 - 22) **Kim B, Choi EY, Kim CY, Song K, Joo YH.** Could HTR2A T102C and DRD3 Ser9Gly predict clinical improvement in patients with acutely exacerbated schizophrenia? Results from treatment responses to risperidone in a naturalistic setting. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:61-67.
 - 23) **Chen SF, Shen YC, Chen CH.** Effects of the DRD3 Ser9Gly polymorphism on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients as modified by clinical factors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:470-474.
 - 24) **Kim HC, Jung SW, Kim DK.** The relationship between the antipsychotics-induced weight gain and the dopamine D2, D3, and D4 receptor gene polymorphisms in Korean. *Korean J Psychopharmacol* 2007;18:299-307.