정신분열병에서 도파민 D4 수용체(DRD4) 유전자의 다형성

이홍석* · 이민수*† · 한덕정** · 이헌정***

Association of Dopamine D4 Receptor(DRD4) Gene Polymorphism with Korean Schizophrenic Patients

Hong Seock Lee, M.D.,* Min Soo Lee, M.D., Ph.D.,*† Deock-Jeong Han, M.D., Heon-Jeong Lee, M.D.*****

ABSTRACT

Background : No association between schizophrenia and dopamine D_4 receptor polymorphisms have been reported. Despite these results, it is premature to exclude the association. It has been suggested that the susceptibility to develop schizophrenia could result from variation at a number loci which may interact or coact with each other. Therefore, we investigated a possible association of combinations of exon III 48bp polymorphism[D4E3] and exon I 12bp polymorphism of the DRD4 gene [D4E1] with schizophrenia.

Methods : 207 unrelated Korean schizophrenic patients and 191 healthy controls were recruited. DRD4 genotype was established using the polymerase chain reaction. Statistical analysis consisted of χ^2 tests for Hardy - Weinberg proportions and genotypic and allelic frequencies in the patients and control groups.

Results : There were no statistically significant differences in the each polymorphisms between schizophrenics and controls. And all genotype frequencies were within Hardy - Weinberg expectations. When the combinations of the polymorphism in schizophrenia and controls were compared, however, there were significant differences at A1A2*2/4 in the distributions of the combinations of D4E1 and D4E3($p<0.01$).

Conclusions : These findings suggest that the certain combination of D4E1 and D4E3(A1A2*2/4) has the protective role to a susceptibility for schizophrenia.

KEY WORDS : Dopamine D4 receptor · Polymorphism · Association study · Schizophrenia.

서 론

정신분열병의 발생에 있어 유전적 요인에 관한 연구들은 최근 분자유전학의 발달로 활발하게 진행중이다. 정신분열병의 발생은 단일 유전자 모델로는 설명이 되지 않으며, 다양한 유전적, 환경적 요인이 관련되는 것으로 추정된다(O 'Rourke등 1982). 그러므로 정신분열병에서 시행된 연관 연구(linkage study)들은 제한점을 가지고 있으며, 일관성 있는 결과를 보여주지 못하고 있다. 최근에는 여러 수용체 유전자에 대한 클로닝(cloning)이 가능해짐에 따라 정신분열병의 병인론과 관련 있는 후보유전자(candidate gene)의 연합연구(association study)가 활발하게 시행되고 있다. 도파민 D4 수용체(이하 DRD4) 유전자는 비교적 최근에 클론되었으며, 11번 염색체 단완(short arm)의 끝에 위치한다는 것이 밝혀졌다(Gelernter등 1992). 도파민 수용체중 DRD4, DRD3, DRD2는 그 구조와 약리학적 특성상

*고려대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University Hospital, Seoul, Korea
**춘천국립정신병원
Chunchon National Hospital, Chunchon, Korea
***음성정신병원 정신과
Department of Psychiatry, Eumsung Mental Hospital, Chungbuk, Korea
†교신저자 : 이민수, 136 - 705 서울 성북구 안암동 5가 126 - 1
전화) (02) 920 - 5354, 전송) (02) 923 - 3507
E - mail : leeminso@unitel.co.kr

D2 - 유사 수용체(D2 - like receptors)로 분류된다(Van Tol등 1991). 뇌에는 많은 도파민 수용체의 아형들이 존재하고 있지만, 최근 몇 가지 이유로 인하여 DRD4가 정신분열병의 발생과 관련의 가능성에 대한 관심이 증대되고 있다.

최근까지 개발된 대부분의 신경이완제는 DRD2에 높은 친화도를 가지며, DRD2 유전자가 정신분열병의 후보 유전자로 주목 받아온 것이 사실이지만(Seeman등 1976), 비정형적 항정신병약물인 clozapine은 DRD2보다 DRD4에 대해 10배나 높은 친화도를 가진다(Van Tol등 1991). 이런 clozapine의 기존의 항정신병 약물과는 다른 도파민 수용체의 친화도에도 불구하고 clozapine은 치료저항성 정신분열병의 치료에 우수한 치료효과를 가진다. 또한 정신분열병 환자의 뇌의 선조체(striatum)에서 정상인보다 DRD4가 6배나 증가되어있다는 보고가 있으며(Seeman등 1993), 최근 한 사후연구에서도 정신분열병 환자의 전두피질(frontal cortex)에서 DRD4 mRNA가 정상보다 3배이상 증가되어있다고 보고되었다(Stefanis등 1998). 이러한 배경으로 인해 DRD4 유전자는 정신분열병을 유발할 수 있는 가능성이 있는 또 하나의 후보유전자로 고려되어 왔다.

DRD4 유전자에는 tandem repeat의 반복 횟수의 차이에 의해 유전자 다형성(polymorphism)을 보이는 부위들이 알려져 있다. 그 중 하나는 exonIII에 위치하며, 48 - 염기쌍의 tandem repeat의 반복 횟수에 있어 차이(2 10회 반복)에 의하여 다형성을 보인다. 이는 DRD4의 3번째 cytoplasmic loop의 부분을 구성하는 16개 아미노산을 코딩하는 부분이며(Van Tol 등 1992), 본 논문에서는 이를 D4E3 다형성이라고 부르겠다. Catalano등(1993)은 또 다른 다형성을 지닌 부위를 보고하였는데, DRD4 유전자의 첫번째 exon인 exon I 에 위치하는 것으로 수용체의 세포외 N - 말단부위를 4개의 아미노산을 코딩하는 12 - 염기쌍의 tandem repeats를 특징으로 하는 부위이며, 이를 본 논문에서는 D4E1 다형성이라고 부르겠다.

여러 연구자들이 이러한 DRD4 유전자의 다형성과 정신분열증의 관련성에 관하여 연구를 진행하여 왔다. 어떤 연구자들은 DRD4 유전자의 다형성과 망상장애의 다형성에 있어 유의한 연관성이 있으나 정신분열병에 있어서는 유의한 연관성이 없었다는 보고를 하기도 하였다(Catalano등 1993). 다른 많은 연구들도 DRD4 유전자와 정신분열병간의 관련성에 있어 유의한 결과를 발견하지 못하였다(Moises등 1991 ; Gill등 1993 ; Su등 1993 ; Coon등 1993 ; Macciardi등 1994 ; Hong등 1997). 그러나 대부분의 외국의 연구들은 이질적인 인종, 종족 집단을 대상으로 한 연구였기 때문에 현재까지의 DRD4와 정신분열병과 관련성을 부정하는 결과를 확정하기에는 무리가 있다. 종족의 차이에 의한 유전적 이질성은 연합연구 결과에 있어 혼란요소로 작용할 수 있다(Barr과 Kidd 1993).

단일 혈통을 가진 한국인을 대상으로 한 국내의 연구로서는 이홍식과 신동원(1995)와 이민수등(1995)등이 역시 DRD4 유전자 다형성과 정신분열병의 연관에 관한 연구를 시행한 바 있지만, 유의한 결과를 찾진 못하였다. 그러나 이들 국내 연구들은 통계적으로 유의한 결과를 얻기에는 대상군의 숫자가 너무 작은 한계를 가지고 있었다.

정신분열병의 유전적 취약성은 단일유전자에 의한 것이 아니라 여러 유전자좌(locus)들이 같이 상호작용(interaction) 또는 공작용(coaction)에 의한 것일 가능성이 크다(Owen과 Mc - Guffin 1993). 저자들은 이런 배경하에서 한국인 정신분열병 환자와 정상인을 대상으로 하여, 최근 정신분열병과의 관련성에 관하여 주목받는 DRD4 수용체 유전자의 D4E1 다형성과 D4E3의 다형성의 조합이 정신분열병 발생의 유전적 취약성과 관련될 가능성에 주목을 하였으며, 이에 대한 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

대상 환자군은 고려대학교 부속병원 정신과와 부산 동인정신병원에서 입원 치료받은 정신분열병 환자 중 서로 친척 관계가 아닌 207명의 환자들이었다. 이들 중 121명은 남자였고, 86명의 여자 환자였다. 정상 대조군은 모집 공고에 의하여 모집하였는데, 신체적, 정신적으로 건강한 사람으로 191명(남자 105명, 여자 86명)의 대조군이 모집되었다. 정신분열병 환자군의 평균 연령은 39.4±7.8세였고 정상 대조군은 35.4±9.7세였다. 정신분열병의 진단은 2명의 정신과 의사에 의하여 DSM - IV 진단기준(American Psychiatric Association 1994)에 의하여 이루어졌다. 정신분열병 환자 중 도파민 체계에 이상이 있을 가능성이 있는 뚜레씨 병(Tourrette 's disorder), 주의력 결핍 과잉운동 장애, 자폐증, 알콜 또는 약물 남용 및 의존 등의 질환의 과거력이 있는 환자들은 연구 대상에서 제외하였다. 정상 대조군도 역시 과거력 청취, 문진과 이학적 검사 등을 통하여 알콜 또는 약물 남용 및 의존, 주요 내과적 질환의 과거력, 신경과적, 정신과적 질환의 과거력이 있는 경우에는 배제되었다. 모든 대상 환자군과 정상대조군은 연구에 대한 설명 후 동의를 얻었다.

2. 연구방법

대상 환자군과 정상 대조군으로부터 정맥혈 4ml를 채취하여 EDTA로 처리된 시험관에 수집하여 13,000rpm에서 1분간 원심분리하여 말초 혈액중 백혈구를 추출했으며, 포화 식염수를 이용하여 백혈구를 용혈시켜 DNA를 추출하였다. 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction)에 의하여 DRD4 exonIII 48 - 염기쌍 다형성 부위(D4E3)가 증폭되었다. 여기서 사용된 시발체(primer)의 염기 배열 순서는 Lichter등(1993)이 사용한 것으로 다음과 같다.

D4-3 : 5 '-GCGACTACGTGGTCTACTCG- 3 '

D4-42 : 5 '-AGGACCCTCATGGCCTTG- 3 '

DRD4 exon I 12-염기쌍 다형성 부위는 Catalano등(1993)이 사용한 다음의 시발체를 사용하여 증폭되었다.

sense primer : 5 '-CGCCATGGGGACCGCAG -3 '

antisense primer 5 '-CGGCTCACCTCGGAGTAGA -3 '.

표준적인 중합효소연쇄반응(PCR)이 100ng의 게놈(genomic) DNA가 포함된 25㎕의 시료에 10 pmol의 시발체를 넣고, 50mM KCl, 10mM Tris-HCl(pH 8.3), 1.5mM $MgCl_2$, dNTP 각 200㎛mol과 0.3U Taq DNA Polymerase를 통하여 이루어졌다. 자동온도조절기(9000M Perkin-Elmer, USA)를 이용하여 증폭하였으며, 첫 5분간의 95℃에서 변성을 시킨 후, 95℃에서 30초, 55℃에서 30초, 72℃에서 30초의 3단계를 35주기 반복하였다. 대립유전자(allele)는 agarose gel에 전기영동하여 자외선 투사기로 관찰하고 촬영하였다. 유전자형(genotype)은 검체의 진단을 모르는 두 명의 연구자에 의해 판정되었다.

3. 통계 분석

대상환자군과 정상대조군의 대립유전자와 유전자형의 빈도의 차이는 χ^2 검정을 통하여 분석하였다. 통계는 SPSS for windows를 사용하였으며, 통계적 유의수준은 $p<0.05$로 하였다.

연구결과

정신분열병 환자군과 정상 대조군의 D4E3과 D4E1의 대립유전자와 유전자형은 표 1과 표 2와 같다. 유전자 다형성에 있어 정신분열병 환자군과 정상 대조군 사이에 대립유전자와 유전자형의 빈도에 있어 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium에서 예상되는 분포와 유의한 차이가 없었다. 48-염기쌍 반복횟수에 따른 다형성을 통해 대립유전자를 확인한 결과 반복 횟수가 2회에서 7회까지 D4E3 다형성을 보여 6개의 대립유전자가 확인되었다. 8회 반복, 10회 반복 횟수를 갖는 대립유전자는 발견되지 않았으며, 7회 반복 대립유전자도 1명의 환자에서만 발견되었다. 4회 반복 횟수를 가지는 대립유전자가 정신분열병과 정상대조군 모두에서 가장 흔하게 나타났으며, 두 군간에 빈도에서 유의한 차이가 없었다. 정상 대조군에서는 3회 반복 대립유전자가 없었으나 정신분열병 환자군에서는 3명에서 나타났다. 그러나 통계적으로 유의한 차이는 아니었다.

D4E1 다형성은 다음 2가지 다른 대립유전자가 나타났다. 좀 더 자주 나타나는 2회의 12-염기쌍의 반복을 보이는 A1과, 이보다 드문 1회의 12-염기쌍이 나타나는 A2이다. 유전자형의 분포와 대립유전자의 빈도는 정신분열병 환자군이나 정상 대조

Table 1. Distribution of D4E3 and D4E1 alleles in schizophrenics and controls

	D4E3 alleles[a]						D4E1 alleles[b]	
	2(%)	3(%)	4(%)	5(%)	6(%)	7(%)	A1(%)	A2(%)
Schizophrenics	65(16)	3(0.7)	324(78)	19(4)	2(0.5)	1(0.2)	362(87.4)	52(12.6)
Controls	64(17)	0(0)	298(78)	17(4)	3(1)	0(0)	328(85.9)	54(14.1)

a : Chi-square 4.126, df=5,NS b : Chi-square 0.427, df=1,NS

Table 2. Distribution of D4E3 and D4E1 genotypes in schizophrenics and controls

	D4E3 genotypes[a]								D4E1 genotypes[b]		
	2/2	2/4	2/5	3/4	4/4	4/5	4/6	4/7	A1A1	A1A2	A2A2
Schizophrenics(n=207)	15	30	5	3	137	14	2	1	159	44	4
Controls(n=191)	11	40	2	0	120	15	3	0	141	46	4

a : Chi-square 8.058, df=7, NS b : Chi-square 0.482, df=2, NS

Table 3. Combinations of the D4E1 and D4E3 polymorphisms in the schizophrenia and control

	Combinations of the D4E1 and D4E3 Polymorphisms[a]											
	A1A1 *2/2	A1A1* 2/4	A1A1* 2/5	A1A1* 3/4	A1A1* 4/4	A1A1* 4/5	A1A1* 4/6	A1A1* 4/7	A1A2* 2/2	A1A2* 2/4[b]	A1A2* 2/5	A1A2* 3/4
SPR	14	25	4	3	100	11	1	1	1	3	1	0
Controls	9	25	2	0	93	10	2	0	2	16	0	0
	A1A2* 4/4	A1A2* 4/5	A1A2* 4/6	A1A2* 4/7	A2A2* 2/2	A2A2* 2/4	A2A2* 2/5	A2A2* 3/4	A2A2* 4/4	A2A2* 4/5	A2A2* 4/6	A2A2* 4/7
SPR	34	3	1	0	0	0	0	0	4	0	0	0
Controls	23	5	1	0	0	1	0	0	3	0	0	0

A1A1*2/2 means the combination of genotypes D4E1 A1A1 and D4E3 2/2

a : Chi-square 17.241, df=15, NS b : Chi-square 6.368, df=1, p<0.01

군간에 유의한 차이는 없었다. 정신분열병 환자군, 정상 대조군 모두에서 각각 4명의 환자들에서 A2 동형접합자(homogygote)가 나타났다. 정신분열병 환자군과 정상 대조군에서 DRD4의 두가지 유전자 다형성 D4E1과 D4E3을 조합의 분포를 비교해 보면, D4E1과 D4E3의 조합 중 유일하게 A1A2*2/4가 정신분열병 환자군과 정상대조군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($\chi^2 = 6.368$, df=1, $p<0.01$)(표 3).

고 찰

유전 연구에 있어서 종족에 따라 대립유전자의 빈도가 다르다는 사실은 중요하다. 본 연구 결과도 기존의 외국의 연구와 비교할 때, DRD4 대립유전자의 빈도에 있어서도 인종, 종족간 차이가 있다는 것을 보여준다. 그러므로 적절한 유전 연관연구에 있어서는 동일한 종족 집단에서 연구를 시행하는 것이 매우 중요하다. 다른 인종, 민족에서 시행된 연구 결과의 차이를 보면, 중국인을 대상으로 한 연구에서는 D4E3의 2회 반복 대립유전자의 빈도가 17%(Moises등 1993)와 27.4%(Shaikh등 1995)로 보고되었으나, 일본인에서는 15%(Inoue 등 1993), 유럽인들을 대상으로 한 연구에서는 8.6%(Petronis등 1995)와 17.6%(Shaikh등 1995)로 종족, 민족간에 차이 있는 결과를 보여주고 있으며, 특히 흑인을 대상으로 한 연구에서는 D4E3의 2회 반복 대립유전자는 나타나지 않았다고 보고되었다(Adamson등 1995). 본 연구에서는 D4E3의 2회 반복 대립유전자의 빈도가 6.5%였으며, 과거의 연구(Sommer등 1993)와 마찬가지로, 4회 반복 대립유전자가 정신분열병 환자군이나 정상 대조군 모두에서 가장 흔히 나타났다. 정상 대조군에서는 3회 반복 대립유전자가 없었으나 정신분열병 환자군에서는 3명에서 나타났으며 통계적인 차이는 보이지 않았다. 이는 기존의 한 연구(Tanaka등 1995)와는 반대되는 결과인데, 이는 기존의 연구나 본 연구 둘 다 대상군의 숫자가 다소 적은 편이기 때문에 발생한 결과로 보여진다.

다양한 인종군에서 D4E3 48-염기쌍의 7회 반복횟수를 보인 대립유전자의 빈도의 차이는 0.00에서 0.78까지 다양하였다(Paterson 1997). 유럽 백인종에서는 7회 반복 대립유전자 빈도가 비교적 흔히 보고되었으나(Lim등 1994 ; Lichter등 1993 ; Sommer등 1993 ; Petronis등 1995), 한국인을 대상으로 한 본 연구에서는 단지 1명(0.25%)에 불과하였다. 한국인뿐만아니라 동양인에서 있어서는 7회 반복 대립유전자는 매우 드물게 나타난다(Moises등 1993 ; Inoue등 1993). 기존의 다른 연구들(Lichter등 1993 ; Petronis등 1995)에서 저빈도로 보고된 8회 반복, 10회 반복 횟수를 갖는 대립유전자는 본 연구에서는 발견되지 않았는데, 이는 본 연구의 대상수가 충분히 크지 않았기 때문으로 생각된다.

이런 대립유전자 빈도에 있어 종족간에 차이 때문에, 다인종, 다민족 집단을 대상으로 행해진 연구에서 후보 유전자가 질환과 관련이 없다는 연구 결과를 가지고 곧 이 유전자가 질환과 연관성이 없다는 것으로 결론을 내릴 수는 없다. 특히 정신분열병과 같은 다양한 유전적 인자가 관여할 것으로 추정되는 질환에서는 그러하다.

많은 기존의 연구들이 정신분열병과 DRD4의 D4E1, D4E3 다형성의 연관을 부정하는 결과를 보고하여 왔으며(Barr등 1993 ; Shaikh등 1994 ; Cichon등 1993 ; Nanko등 1993 ; Shaikh등 1993 ; Hong등 1998), 본 연구에서 역시 마찬가지 결과였다.

이러한 결과에도 불구하고 다음 몇 가지 이유로 인하여 DRD4와 정신분열병과의 관련을 배제할 수는 없다. 먼저 연합연구는 그 자체가 많은 위양성(false-positive), 위음성(false-negative) 반응을 보인다는 것은 잘 알려진 사실이다. 유전자의 표현형으로서의 대상 질환의 진단의 범위를 좁게 잡고, 대상 질환의 가족력이 있는 군을 연구 대상으로 선택하고, 대상 집단에서 연구 결과에 영향을 줄 생물학적 공변인을 확인하여 통제한다면, 대상 환자군의 이질성을 감소시키고, 위음성(false negative)을 줄일 수 있을 것이다.

한 연구는 D4E3 다형성에서, 19가지 종류의 48-염기쌍 반복 다형성을 보이는 18개의 다른 아미노산 배열을 코딩하는 25종의 haplotype들을 보고한 바 있다(Lichter등 1993). 이러한 염기 서열의 변형은 DRD4의 구조와 기능에 영향을 줄 수 있는 아미노산의 변동을 가져오며, 이는 DRD4를 기능적으로 가장 다양하게 작용하는 단백질 중 하나로 만든다. 그러므로 반복되는 길이 자체보다 이런 변형이 정신분열병과 관련이 있을 가능성이 있다. 그러나 본 연구에서는 반복횟수에 따른 대립유전자만이 분석되었다. 향후 연구에서는 이러한 변형에 의한 다른 haplotype과 아미노산의 순서의 변동도 역시 연구되어야 할 것이다.

다형성이 드문 높은 투과도(penetrance)를 가지는 단일 유전자에 의한 멘델 유전 법칙의 유전 질환들과는 달리, 정신분열병은 낮은 투과율을 가지며 많은 취약성을 지닌 유전자들이 동시에 또는 상호 작용하여 정신분열병에 보이는 비슷한 기능적인 변화를 가져오는 것으로 생각된다(Karayiorgou와 Gogos 1997). 정신분열병과 관련될 것으로 생각되는 취약성을 가진 유전자좌를 찾는 수단으로서 하나의 후보 유전자좌의 대립유전자에 영향받는 군을 분리해 놓고, 그 다음 두번째 후보 유전자좌의 연합(association)을 조사하는 것이 유용할 수 있다(Berrettini 1997).

Ohara등(1996)은 D4E1에서 동형접합자를 가진 정신분열

병 환자가 이형접합자(heterozygote)를 가진 환자보다 양성증상이 더 많이 나타난다고 보고하였다. 또한 D4E1 A1A1의 동형접합자를 가진 정신분열병 환자가 D4E1 A1A2의 이형접합자를 가진 환자보다 흥분척도 상의 점수가 더 높은 경향이 있다고 보고되었다. 그러나 이러한 차이는 질병이 만성적 상태로 진행되거나 환자와 약물치료를 받은 후에는 사라졌다.

Tanaka등(1995)은 정신분열병과 정상 대조군 사이에 DRD4의 tandem repeat 반복 횟수에 의한 대립유전자와 유전형에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다고 보고하였다. 그러나 통계적으로 의미 있는 정도는 아니었지만, 다른 유전자형들과 비교할 때 정신분열병과 정상 대조군 두 군간에 D4E3 2/4의 분포에 있어서는 약간의 차이는 있었다. 그들의 연구 표본의 크기가 비교적 작은 편이었으므로 표본의 크기가 클 경우에는 통계적 유의성이 있었을 수도 있을 것이다. 이러한 경향은 본 연구에서도 역시 관찰되었다. 게다가 D4E3와 D4E1를 조합하여 두 군간의 차이를 분석하였을때, 한 조합에서 통계적으로도 유의한 수준의 차이가 발견되었다.

기존의 연구에서 DRD4 수용체중 D4E3 4/2와 D4E3 4/4이 D4E3 4/7에 비하여 도파민 길항제인 clozapine과 2 - 3배 높은 친화도를 가진다는 것이 보고된 바 있다(Van Tol등 1992). 신경이완제의 결합 친화도에 있어 이런 명백한 차이는 DRD4 tandem repeat 반복 횟수의 차이가 수용체의 기능적인 차이를 가져오는 것을 보여주는 것이며, 이는 DRD4 대립유전자의 다형성의 분포와 정신분열병의 취약성 사이에 서로 관련이 있을 가능성을 제시하는 것이다. 그러나 이에 반해, clozapine에 반응이 있는 정신분열병 환자들과 반응이 없는 환자들 간에 D4E3 대립유전자의 빈도에 있어 어떠한 관련도 없었다는 보고들도 있다(Shaikh등 1995 ; Rao등 1994). Shaikh등(1995)은 48 - 염기쌍 반복횟수의 변화 하나만은 clozapine의 반응여부를 결정하지는 않는다고 하였으나 84명의 D4E3 2/4 유전자형을 가진 중국인 정신분열병 환자들 중 4명에서 다른 유전자형을 가진 환자들에 비하여 clozapine 치료에 의하여 가장 큰 증상의 호전을 보였다고 보고하였으나 통계적인 유의성은 없었다.

정신분열병과 후보유전자 다형성의 연관에 있어 지금까지 보여진 부정적인 결과의 해석에 있어 주의를 기울여야 한다. 어떤 유전자형은 빈도가 희박하기 때문에 이들 유전자들의 효과를 검증할 기회가 제한이 되어있다. 게다가 48 - 염기쌍의 반복횟수 자체 하나로는 clozapine 반응에 미치는 영향이 없었음에도 불구하고, DRD4내의 4개의 다형성을 보이는 부위를 조합하여 분석할 경우, 전체의 70%에서 반응을 예측한다고 하는 보고가 있다(Kennedy등 1994).

또한 정신분열병의 유전적 취약성에 다중 대립유전자와 연관되었을 가능성 및 DRD4 유전자의 미세한 유전적 효과를 고려한다면, 지금까지 연구에서 보여진 관련성에 관한 부정적인 결과는 주의 깊게 해석되어야 한다. Ohara등(1996)은 정신분열병의 가족력이 있는 군과 정상 대조군간에 D2 - 311S/C과 D4E3의 조합 그리고 D4E1과 D4E3의 조합들에 있어 통계적으로 유의한 차이가 있었음을 보고하였다. 그러나 현재까지 D4E1과 D4E3의 다형성을 조합하여 비교한 연구는 드물다. 본 연구에서는 정신분열병 환자군와 정상 대조군간의 D4E1과 D4E3의 다형성의 조합시 차이를 비교하였고, 그 결과 D4E1 A1A2과 D4E3 2/4의 조합(A1A2*2/4)을 가진 경우가 정신분열병 환자군보다 정상대조군에서 유의하게 많이 나타남을 발견하였다.

지금까지의 결과를 정리하면, DRD4 유전자가 정신분열병의 취약성을 결정하는 주된 유전자라는 가설을 지지하는 결과는 없다. 그러나 정신분열병 자체가 단일 유전자가 아닌 다중 대립유전자 연합에 의한 것일 가능성과 DRD4 수용체 유전자가 질환에 단지 미세한 효과만을 미칠 가능성을 고려할 때, 현재의 결과만으로는 결론을 내리기 이르며, 좀더 연구되어야 할 것으로 사료된다. 비록 조심스런 해석이 필요하지만, 저자들은 본 연구에서 얻어진 소견으로부터 D4E1과 D4E3의 다형성 조합중 A1A2*2/4이 정신분열병의 취약성에 있어 유의한 방어 역할을 할 가능성에 관하여 제안한다. 향후 좀더 많은 수의 적절한 표본을 대상으로 한 연구가 필요하다고 하겠다.

요 약

정신분열병과 DRD4 다형성이 연관이 없다는 보고들이 있어 왔다. 그러나 지금까지의 결과로부터 정신분열병과 DRD4가 연관이 없다고 결론 내리는 것은 성급한 것일 수도 있다. 정신분열병의 유전적 취약성은 여러 유전자좌(locus)들이 같이 상호작용(interaction) 또는 공작용(coaction)에 의한 것일 가능성이 크다. 저자들은 DRD4 유전자의 exonIII 48 - 염기쌍 다형성[D4E3]과 exon I 12 - 염기쌍 다형성[D4E1]의 조합과 정신분열병의 연관성에 관하여 연구하였다. 207명의 친척이 아닌 한국인 정신분열병 환자와 191명의 정상 대조군이 연구에 참여했다. DRD4 유전자형을 중합효소연쇄반응을 통하여 확인하였으며, 정신분열병 환자군과 정상 대조군의 유전자형과 대립유전자의 빈도간의 차이를 연구하였다. 두 군간에 다형성에 있어 통계적 유의한 차이는 보이지 않았으며, 모든 유전자형의 빈도는 Hardy - Weinberg equilibrium에서 예상되는 분포와 유의한 차이가 없었다. 정신분열병 환자군과 정상 대조군에서 DRD4 유전자의 다형성을 조합하여, D4E1과 D4E3 다형성의 조합의 분포에 있어 비교하였을 때, A1A2*2/4의 분포에 있어 두 군간에 유의한 차이가 있었다($p<0.01$). 이러한 소견은 D4E1과 D4E3 다형성의 조합중 하나인 A1A2*2/4이 정신분열병의 취약성에

있어 방어적인 역할을 할 가능성을 시사하는 것이다.

중심 단어 : 도파민 D4 수용체 · 다형성 · 연관 연구 · 정신분열병.

참고문헌

이민수 · 김지연 · 이승환(1995) : 정신분열증과 도파민 *D4* 수용체 유전자 *Variants*의 연관성. 대한신경정신의학회 제 38차 추계학술대회 초록집, 서울, 대한신경정신의학회 *pp202*

이홍식 · 신동원도파민 *D4* 수용체 유전자 *Variants*와 정신분열증과의 연관성. 생물정신의학 *2 : 57-62*

Adamson MD, Kenedy J, Petronis A, Dean M, Virkkunen M, Linnoila M, Goldman D(1995) : *DRD4 dopamine receptor genotype and CSF monoamine metabolites in Finnish alcoholics and controls. Am J Med Genet 60 : 199-205*

American Psychiatric Association(1994) : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association*

Barr CL, Kennedy JL, Lichter JB, Van Tol HH, Wetterberg L, Livak KJ, Kidd KK(1993) : *Alleles at the dopamine D4 receptor locus do not contribute to the genetic susceptibility to schizophrenia in a large Swedish kindred. Am J Med Genet 48 : 218-222*

Barr CF, Kidd KK(1993) : *Population frequencies of the A1 allele at the dopamine D2 receptor gene Taq1 A RELP in Japanese. Biol Psychiatry 33 : 108-114*

Berrettini W(1997) : *On the interpretation of association studies in behavioral disorders. Mol Psychiatry 2 : 274-281*

Catalano M, Maria N, Emanuela N, Markus M, Nothen MM, Smeraldi E(1993) : *Distribution of novel mutation in the first exon of the human dopamine D4 receptor gene in psychotic patients. Biol Psychiatry 34 : 459-464*

Cichon S, Nothen MM, Lanczik M, Rietschel M, Korner J, Erdmann J(1993) : *Association study of the repeat polymorphism in exon 3 of the dopamine receptor gene in schizophrenia. Psychiatr Genet 3 : 162-163*

Coon H, Byerley W, Holik J, Hoff M, Myles Worsley M, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC, Waldo M, Freedman R(1993) : *Linkage analysis of schizophrenia with five dopamine receptor genes in nine pedigrees. Am J Hum Genet 52 : 327-334*

Gelernter J, Kennedy JL, Van Tol HHM, Civelli O, Kidd KK (1992) : *The D4 dopamine receptor(DRD4) maps to distal 11p close to HRAS. Genomics 13 : 208-210*

Gill M, McGuffin P, Parfitt E, Mant R, Asherson P, Collier D, Vallada H, Powell J, Shaikh S, Taylor C(1993) : *A linkage study of schizophrenia with DNA markers from the long arm of chromosome 11. Psychol Med 23 : 27-44*

Hong CJ, Chiu HJ, Chang YS, Sim CB(1998) : *Twelvenucleotide repeat polymorphism of D4 dopamine receptor gene in Chinese familial schizophrenic patients. Biol Psychiatry 43 : 432-435*

Hong CJ, Lee YL, Sim CB, Hwu HG(1997) : *Dopamine D4 receptor variants in Chinese sporadic and familial schizophrenics. Am J Med Genet 74 : 412-415*

Inoue A, Ihra H, Kon T, Nakamura M, Suzuki J, Aoki T, Hemmi H, Shimatake H(1993) : *Polymorphism in the human dopamine D4 receptor gene(DRD4) in Japanese detected by PCR. Hum Mol Genet 2 : 2197*

Karayiorgou M, Gogos JA(1997) : *Dissecting the genetic complexity of schizophrenia. Mol Psychiatry 2 : 211-223*

Kennedy JL, Petronis A, Macciardi F, Van Tol HHM, Seeman P (1994) : *The dopamine D4 receptor and schizophrenia. Schizophrenia Res 11 : 145*

Lim L, Nothen M, Korner J, Reitschel M, Castle D, Hunt N, Propping P, Murray R, Gill M(1994) : *No evidence of association between dopamine D4 receptor variants and bipolar affective disorder. Am J Med Genet 54 : 259-263*

Litchter JB, Barr CL, Kennedy JL, Van Tol HH, Kidd KK, Livak KJ(1993) : *A hypervariable segment in the human dopamine receptor D4(DRD4) gene. Hum Mol Genet 2 : 767-773*

Macciardi F, Petronic A, Van Tol HHM, Marino C, Cavallini MC, Smeraldi E, Kennedy JL(1994) : *Analysis of the D4 dopamine receptor gene variant in an Italian schizophrenia kindred. Arch Gen Psychiatry 51 : 288-293*

Moises HW, Gelernter J, Giuffra LA, Zarcone V, Wetterberg L, Civelli O, Kidd KK, Cavalli Sforza LL, Grandy DK, Kennedy JL(1991) : *No linkage between D2 dopamine receptor gene region and schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 48 : 643-647*

Moises HW, Kristbjarnarson H, Wiese K, Yang L, Zoega T, Ivarsson O, et al(1993) : *Linkage analyses in schizophrenia pedigrees from Iceland. Oral presentation at the 1993 World Congress on Psychiatric Genetics, New Orleans, USA, 2-5 October 1993*

Nanko S, Hattori M, Ikeda K, Sasaki T, Kazamatsuri H(1993) : *Dopamine D4 receptor polymorphism in schizophrenia. Lancet 343 : 689-690*

O'Rourke DH, Gottesman II, Suarfz BK, Rice J, Reich T(1982) : *Refutation to the general singlelocus model for the etiology of schizophrenia. Am J Hum Genet 34 : 630-649*

Ohara K, Nakamura y, Xie DW, Ishigaki T, Deng ZI, Tani K, Zhang HY, Kondo N, Liu JC, Miyasato K, Ohara K(1996) : *Polymorphisms of dopamine D2-like(D2, D3, and D4) receptors in schizophrenia. Biol Psychiatry 40 : 1209-1217*

Owen MJ, McGuffin P(1993) : *Association and linkage : Complementary strategies for complex disorders. J Med Genet 30 : 638-639*

Paterson AD(1997) : *Case-control association studies in complex traits-the end of an era? Mol Psychiatry 2 : 277-278*

Petronis A, Macciardi F, Athanassiades A, Paterson AD, Verga M, Meltzer HY, Cola P, Buchanan JA, Van Tol HH, Kennedy JL(1995) : *Association study between the dopamine D4 receptor gene and schizophrenia. Am J Med Genet 60 : 452-455*

Rao P, Pickar D, Gejman PV, Ram A, Gershon ES, Gelernter J (1994) : *Allelic variation in the D4 dopamine receptor(DRD4) gene does not predict response to clozapine. Arch Gen Psychiatry 51 : 912-917*

Seeman P, Guan HC, Van Tol HHM(1993) : *Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. Nature 365 : 441-445*

Seeman P, Lee T, Chan-Wong M, Wong K(1976) : *Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature 261 : 717-719*

Shaikh S, Collier D, Kerwin RW, Pilovsky LS, Gill M, Xu WM,

Thornton A(1993)：*Dopamine D4 receptor subtypes and response to clozapine. Lancet 341：116*

Shaikh S, Collier DA, Sham P, Pilowsky L, Sharma T, Lin LK, Crocq MA, Gill M, Kerwin R(1995)：*Analysis of clozapine response and polymorphisms of the dopamine D4 receptor gene(DR-D4) in schizophrenic patients. Am J Med Genet 60：541-545*

Shaikh S, Gill M, Owen M, Asherson P, McGuffin P, Nanko S, Murray RM, Collier DA(1994)：*Failure to find linkage between a functional polymorphism in the dopamine receptor gene and schizophrenia. Am J Med Genet 54：8-11*

Sommer S, Lind T, Heston L, Sobell J(1993)：*Dopamine D4 receptor variants in unrelated schizophrenic cases and controls. Am J Med Genet 48：90-93*

Stefanis NC, Bresnick JN, Kerwin RW, Schofield WN, McAllister G(1998)：*Elevation of D4 dopamine receptor mRNA in postmortem schizophrenic brain. Brain Res Mol Brain Res 53：112-119*

Su Y, Burke J, O'Neill A, Murphy B, Nie L, Kipps B, Bray J, Shinkwin R, Ni Nuallain M, MacLean CJ(1993)：*Exclusion of linkage between schizophrenia and the D2 receptor gene region of chromosome 11q in 112 Irish multiplex families. Arch Gen Psychiatry 50：205-211*

Tanaka T, Igarashi S, Onodera O, Tanaka H, Kameda K, Takahashi K, Tsuji S, Ihda S(1995)：*Lack of association between dopamine D4 receptor gene and schizophrenia. Am J Med Genet 60：580-582*

Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O(1991)：*Cloning of a human dopamine D4 receptor gene with high affinity for the antipsychotic clozapine. Nature 350：614-619*

Van Tol HHM, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, Kennedy J, Seeman P, Niznik HB, Jovanovic V(1992)：*Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. Nature 358：149-152*