KISEP Original Article 생물정신의학 Vol. 11, No. 2, November 2004

음독 자살 시도와 세로토닌 수용체 2A(T102C) 및 1B(G861C) 유전자 다형성에 관한 연합연구

김동현** · 권영준*† · 김재우*** · 심세훈* · 정희연*

Association between Serotonin 2A(T102C) and 1B(G861C) Receptor Gene Polymorphism and Suicidal Attempt with Drug Intoxication in Korean Populations

Dong-Hyeon Kim, M.D.,** Young-Joon Kwon, M.D., Ph.D.,*† Jae-Woo Kim, M.D., Ph.D.,***
Se-Hoon Shim, M.D.,* Hee-Yeon Jung, M.D., Ph.D.*

ABSTRACT

Objectives : Recently, polymorphisms of several serotonin genes have been suggested to be associated with suicide, but the results are still unclear. We examined whether the T102C polymorphisms of the serotonin 2A receptor gene and the G861C polymorphisms of the serotonin 1B receptor gene were associated with suicidal behavior using drug intoxication.

Methods : The subjects were 52 patients who visited emergency room with suicidal behaviors. Fifty controls were selected from healthy volunteers matched for sex and age to the suicide subjects. The polymorphisms were analyzed with TaqMan® assay using primers based on previous studies.

Results : The T102C polymorphism of the serotonin 2A receptor gene showed no significant difference between the suicidal attempters and controls in both genotype and allele frequency analyses($p=0.179$ and $p=0.422$, respectively). There was no statistically significant difference between the suicidal attempters and the controls in the G861C polymorphism of the serotonin 1B receptor gene and any significant effect of the genotype distributions or the allele frequencies was not observed($p=0.092$ and $p=0.987$, respectively).

Conclusion : These findings suggest that the T102C polymorphism in serotonin 2A receptor gene and the G861C polymorphism in serotonin 1B receptor gene are not related to the susceptibility to suicide attempts using drugs. To clarify the genetic influences of the serotonergic system on suicidal behavior, the polymorphisms of other candidate genes in the serotonergic system should be studied with larger numbers of subjects.

KEY WORDS : Suicide · Serotonin · Polymorphism · Association · Gene.

*순천향대학교 의과대학 천안병원 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea
**순천향대학교 의과대학 순천향대학교병원 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea
***순천향대학교 의과대학 천안병원 응급의학교실
Department of Emergency Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea
†교신저자 : 권영준, 330 - 100 충남 천안시 봉명동 23 - 20
전화) (041) 570 - 2283, 전송) (041) 574 - 7992 E - mail) yjkwon@sparc.schch.co.kr

서 론

자살행동에 기여하는 주요한 유전적 결정인자들이 여러 연구를 통해 제시되고 있다.[1] 가계 연구에서 자살의 가족력이 없는 집단보다 가족력이 있는 집단에서 유의하게 자살 시도가 빈번함을 제시하고 있고,[2)3)] 최근 주요 우울장애를 가진 환자에서 자살행동과 세로토닌 체계의 후보유전자 변이 사이에 관련성이 있음이 연합 연구를 통해 보고되고 있다.[4-6)] 이러한 소견은 유전 요소들이 세로토닌 활성에 영향을 끼쳐 자살 위험성을 조절할 수 있다는 가설을 지지하고 있다.

주요 우울장애를 가진 자살 희생자의 대뇌 부위와 혈소판에서 세로토닌 2A형 수용체의 밀도와 세로토닌 재흡수의 변화가 보고된 바 있어,[7)8)] 세로토닌 2A형 수용체 유전자가 특히 자살 행동과 연관이 있는 것으로 고려되고 있다. 자살 환자의 뇌내 단가아민 또는 대사산물 연구는 1960년대 중반부터 사후 부검을 통해 연구 결과가 보고되기 시작하였다. 자살 시도자를 대상으로 뇌내의 단가 아민(monoamine)과 대사산물을 조사한 연구[9)10)]에서 정상인에 비해 뇌간에서의 세로토닌과 5-HIAA(5-hydroxyindole acetic acid ; 이하 5-HIAA) 농도가 낮은 결과를 보였는데, 이는 임상적 진단보다는 자살 시도 자체와 관련한 생물학적 변화의 모형으로 제기되었다.

Asberg[11)]에 의하면 자살 시도자의 뇌척수액에서 낮은 5-HIAA농도를 보였다고 하였으며, 치명도가 높은 과격한 방법에 의한 자살 시도와 연관이 있다는 보고[12)13)]도 있다. 최근 Mann 등[14)]과 Malone 등[15)]은 자살 계획과 치명적인 시도가 있는 경우에 뇌척수액 5-HIAA 농도가 낮았으며, 동시에 세로토닌 기능을 측정하는 펜플루라민(fenfluramine)에 의한 프로락틴(prolactin) 반응이 저하되어 있어 자살 시도의 치명도와 세로토닌 활성도의 연관성을 제시하였고, 뇌척수액 5-HIAA 농도가 자살을 예측할 수 있는 중요한 변인임을 시사하였다.

한편, 뇌척수액이나 사후 뇌조직 연구뿐만 아니라 혈소판 내 세로토닌 농도와 자살의 관련성에 대해서도 많은 연구가 이루어졌다. Oreland 등[16)]은 혈소판내 단가아민 산화효소(monoamine oxidase)의 활성도는 중추에서 세로토닌이 대사되는 정도를 반영한다고 하였고, Stahl[17)]은 혈소판내 세로토닌의 양은 혈소판에 의해 세로토닌이 재흡수되는 양을 반영하므로 신경 전연접에서의 재흡수 정도를 의미한다고 하였는데, Pandey 등[18)]은 자살을 시도한 환자의 혈소판내 세로토닌 2A형 수용체의 수는 자살을 시도한 적이 없는 환자나 정상 대조군에 비해 유의하게 많았다고 보고하였다. 또한, Rao 등[19)]의 연구에서도 자살을 시도한 환자의 혈소판내 세로토닌 2A형 수용체의 수가 증가되어 있었고, 혈중 세로토닌의 농도는 낮았는데 이는 자살 충동의 조절 결여와 관련된다고 보고한 바 있다.

이러한 배경을 바탕으로 세로토닌 수용체 유전자 다형성에 대한 연합연구가 진행되었는데, Du 등[5)]은 세로토닌 2A형 수용체 유전자 다형성(T102C)에 대한 연구에서, 주요 우울장애를 가진 환자의 자살 행동과 유전자 다형성 사이에 유의한 연관이 있음을 보고하였으며, 특히 C형 대립유전자가 자살에 관여하는 것으로 나타났다. 하지만, Bondy 등[20)]은 유사한 연구에서 자살 행동은 유전자 다형성과 관련이 없다는 결과를 보고하였고, Preuss 등[21)]도 알코올 의존을 가진 환자 집단과 정상 집단을 비교한 결과 자살 행동과 유전자 다형성은 유의한 관련이 없음을 보고한 바 있다.

Huang 등[22)]은 세로토닌 1B 수용체 유전자 다형성(G861C)에 대한 최초의 연구에서 자살 시도군 71명과 대조군 107명을 비교하여 유전자형 및 대립유전자 빈도가 양 군에서 유의한 차이가 없음을 보고하였다. 이후, Nishiguchi 등[23)]도 자살 수행자를 대상으로 한 연합 연구에서 유의한 차이가 없음을 보고하였다. 하지만, 여전히 자살과 세로토닌은 밀접한 관련성이 제시되고 있는데, 가계 연구, 쌍생아 연구, 양자 연구를 통해 자살의 유전적 소인이 제안되고 있고, 다양한 세로토닌 수용체 아형에 대한 연합연구도 진행되고 있지만, 각 연구마다 진단의 일관성, 연구대상의 수, 인종간의 차이 등이 다르기 때문에 일관되지 못한 결과가 도출될 가능성도 있을 것이다. 또한, 최근 국내에서 자살이 급증하고 있어 자살과 관련한 유전학적 연구로 세로토닌에 대한 영향이 좀 더 명확히 밝혀진다면 정신장애 환자는 물론 일반인의 자살 경향을 알아보는데 도움이 될 것으로 생각하여 본 연구를 시행하게 되었다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

순천향대학교 천안병원 응급실에 자살 시도를 주소로

Table 1. Demographic characteristics on subjects

		Suicidal attempters(n=52)	Controls (n=50)
Sex (numbers)*	Female	25	18
	Male	27	32
Age (year)†		30.2±7.5	32.0±12.3

*: p=0.136, †: p=0.370

내원한 환자들 중 정신과에 의뢰되었던 환자들을 대상으로 하였고, 이 중 자살의 의도를 가지고 약물을 과량 복용한 환자들로 한정하였다. 자살 시도군은 총 52명으로 남자 27명, 여자 25명으로 구성되었고, 평균 나이는 남녀 각각 31.3세(SD±9.2), 29.0세(SD±5.2)로 성별간의 유의한 차이는 없었다(표 1). 대조군은 같은 기간 동안 자살 시도의 과거력이나 정신과적 병력이 없고 신체적으로 건강한 사람으로 구성하였으며, 자살 시도군과 연령 및 성별을 고려하여 선정하였다. 대조군은 총 50명으로 남자 32명, 여자 18명이었고, 평균나이는 남녀 각각 33.3세(SD±14.3), 29.7세(SD±7.3)였으며, 성별간의 유의한 차이는 없었다(표 1). 양 군 모두 각각의 대상은 혈연관계에 있지 아니하였고, 대상의 부와 모 및 대상은 모두 한국인으로 구성되어 있었다. 또한, 모든 피험자에게 연구의 의의와 절차 그리고 비밀보장에 대해 설명하였고, 환자 또는 보호자에게 서면화된 동의를 받았다.

2. 연구방법

성별, 연령, 임상적 진단 등을 포함한 사회인구학적 항목과 심리적 및 임상적 특성 항목으로 구성한 질문지를 미리 작성하여, 내원한 자살 시도자 및 동반 보호자를 대상으로 자료를 수집하였고, 저자들에 의해 DSM-IV-TR에 의거한 정신과적 진단을 위한 면담 및 병력청취가 이루어졌는데, 환자가 내외과적 응급처치를 받고 일단 의식이 명료해진 뒤에 이를 시행하였고, 환자의 의식이 명료치 못한 경우에는 환자 대신 동반자 면담을 통해 평가하였으며, 자살 시도자는 내원 당시와 입원 후 사망한 자 모두를 포함하였다.

전체를 대상으로 하여 말초정맥에서 3cc의 전혈을 채취하여 영하 20℃에 냉동 보관하였고, 검체 수집을 완료한 뒤 단일염기다형성분석(Single Nucleotide Polymorphism ; 이하 SNP)을 위해 Seoul Clinical Genomics사(Seoul, Korea)에 의뢰하였다. 각각의 세로토닌 유전자 다형성을 분석하기 위한 시발체(primer)는 세로토닌 2A형 수용체 유전자 다형성 T102C의 경우 Warren 등[24]의 방법을 참조하였고, 세로토닌 1B형 수용체 유전자 다형성 G861C의 경우 Lappalainene 등[25]의 방법을 참조하여 합성하였다. 모든 검체는 유전자 다형성을 확인하기 위하여, TaqMan® 대립유전자 변별기법을 사용하였다. TaqMan® 기법은 형광물질을 사용하여 PCR(Polymerase Chain Reaction)을 하는 동안 실시간(real-time)으로 template의 농도를 정밀하게 측정하는 방법[26]으로 PCR-RFLP(Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism)법에 비해 정확도가 높고, 오류율(error rate)이 낮은 것으로 보고된 바[27]가 있다. 그리고, 모든 실험과정은 연구대상의 정보를 모르는 상태에서 진행되었다.

시발체(primer)는 다음과 같은 염기배열로 합성하였는데, 세로토닌 2A형 수용체 유전자 다형성 T102C 분석을 위한 forward primer는 5'-CAg gAA Agg TTg gTT CgA TTT T-3'이었고, reserve primer는 5'-TgA CAC CAg gCT CTA CAg TAA TgA C-3'였다. 그리고, 소식자(probe)로 사용된 염기배열은 102T 대립유전자의 경우 FAM-CTT CTC CAg AgT TAA A였고, 102C 대립유전자의 경우 VIC-TTC TCC ggA gTT AAA이었다. 세로토닌 1B형 수용체 유전자 다형성 G861C 분석을 위한 forward primer는 5'-CgT gCC CAg CgA ATC C-3'이었고, reverse primer는 5'-gCA ggg CgT Cgg AgA CT-3'였다. 소식자로 사용된 염기배열은 861G 대립유전자의 경우 FAM-TgT gTA TgT gAA CCA A였고, 861C 대립유전자의 경우 VIC-TgT gTA TgT CAA CCA A이었다(각 소식자 염기배열 중 밑줄이 기록된 부분은 다형성 염기에 해당함). 전혈에서 추출된 genomic DNA 20ng과 2X Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems), 각각 100nM의 소식자(Applied Biosystems ; Bioneer) 그리고 각각 600nM의 시발체(Bioneer)를 포함한 5 μL의 PCR 혼합물을 구성하였다. TaqMan 반응은 50℃에서 2분간, 95℃에서 10분간 반응시킨 후, 95℃에서 15초간 40회 반복시켰으며, 마지막으로 60℃에서 1분간 반응시켜 증폭하였다. 최종산물은 ABI Prism 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems)을 이용하여 유전자형을 분석하였다.

분석된 유전자형은 전산처리된 그래프를 통하여 확인할

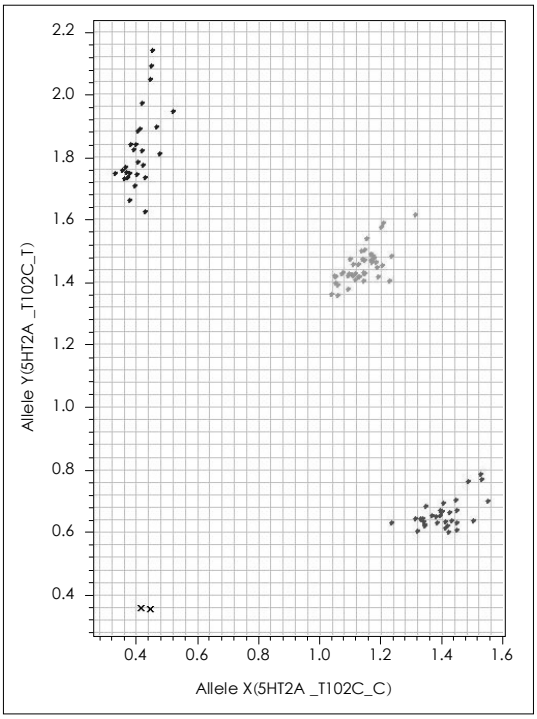

Fig. 1. An example of genotype analysis of serotonin 2A receptor polymorphism(T102C).

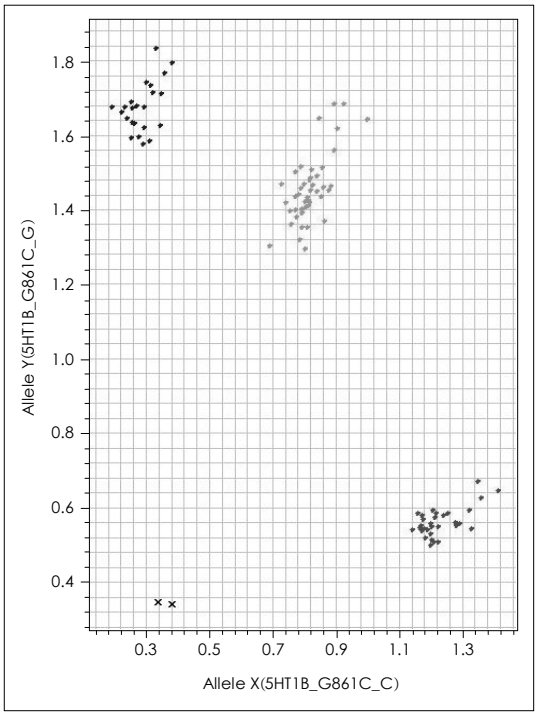

Fig. 2. An example of genotype analysis of sserotonin 1B receptor polymorphism(G861C).

수 있는데, 세로토닌 2A형 수용체 유전자 다형성 T102C의 경우, 그래프의 X축은 C형 대립유전자의 신호이고, Y축은 T형 대립유전자의 신호로써, 각 점은 각각의 검체를 의미한다. 또한, X축과 Y축의 교차점은 각 신호가 모두 0이 되는 곳으로 그곳에 위치하는 점들은 DNA가 포함되어 있지 않은 control에 의한 신호로 판정하였다. 검체들에 의한 점들은 크게 세 군으로 표현되는데, Y축에 가까이 존재하는 군은 TT형이 되겠고, X축에 가까이 존재하는 군은 CC형으로 판정하였으며, 중간에 위치한 군은 TC형으로 판정하였다(그림 1). 세로토닌 1B형 유전자 다형성 G861C의 경우, 그래프의 X축은 C형 대립유전자의 신호이고, Y축은 G형 대립유전자의 신호로써, 해석은 상기와 같은 방법을 이용하여 유전자형을 확인하였다(그림 2).

통계학적 분석은 윈도우즈용 SPSS(Statistical Package for Social Science) version 11을 이용하여 전산분석 하였다. 각각의 수용체 유전자 다형성에 대하여 자살 시도군과 대조군 사이에 유전자형과 대립유전자의 발현 빈도가 차이가 있는가를 알아보기 위하여 χ^2 test를 사용하였다. 그리고, 양 군간의 사회인구학적 요소를 비교하기 위해서 항목 특성에 따라 t-test를 사용하였다. 본 연구는 특정한 기간 동안 일 대학병원에 내원한 환자만을 대상으로 하였고, 연구 집단의 크기가 작다는 통계적인 제한점이 내재되어 있어, χ^2 test와 함께 Monte Carlo법[28]을 99%의 신뢰도로 병용하여 분석하였다. P값이 0.05이하일 때를 통계학적인 유의성이 있는 것으로 보았다.

결 과

자살 시도군은 남자가 27명, 여자가 25명, 대조군은 남자가 32명, 여자가 18명으로 각 군간의 남녀 비는 유의한 차이가 없었고, 자살 시도군의 평균 연령은 30.2±7.5세, 대조군은 32.0±12.3세로 각 군간에 연령의 차이는 없었다(표 1).

자살 시도군의 정신과적 진단에서는 진단을 내리기에는 정신병리가 불충분하거나 뚜렷한 정신병리가 없는 경우가 36명으로 가장 많았고, 주요 우울장애 5명, 양극성 장애 5명, 정신분열병 4명, 알코올 의존 2명이었다. 또한, 자살 시도의 방법에 있어서 가장 빈도가 높았던 것은 농

약으로 38명이었고, 수면제를 포함한 정신과적 약물이 10명, 기타약물 4명이었다.

세로토닌 2A형 수용체 유전자 T102C 다형성의 유전자형 분포에서 자살 시도군과 대조군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고(χ^2=3.443, d.f.=2, p=0.179), 대립유전자 빈도에서도 유의한 차이를 보이지 않았다(χ^2=0.646, d.f.=1, p=0.422)(표 2). 또한, 세로토닌 1B형 수용체 유전자 G861C 다형성의 유전자형 분포에서도 자살 시도군과 대조군 사이에서도 통계적인 유의점은 나타나지 않았으며(χ^2=4.761, d.f.=2, p=0.092), 대립유전자 빈도에서도 역시 유의한 차이는 관찰되지 않았다(χ^2=0.000 d.f.=1, p=0.987)(표 3). 모든 연구대상에 대하여 하디 - 바인버그 방정식(Hardy - Weinberg Equation)을 이용하여 계산한 예측치(predicted number)와 관찰치(observed number) 사이를 검증한 결과 세로토닌 2A형 수용체 유전자의 경우 하디 - 바인버그 평형(Hardy - Weinberg Equilibrium) 내에 있었고(χ^2=0.325, d.f.=2, p=0.850), 세로토닌 1B형 수용체 유전자의 경우에도 하디 - 바인버그 평형의 범위를 벗어나지 않았다(χ^2=0.985, d.f.=2, p=0.611)(표 4).

Table 2. Genotype and allele frequencies of the 5-HT2A-T102C polymorphism in patients with suicidal attempters and controls

	Suicidal attempters(N=52)	Controls (N=50)
Genotype*		
T/T	11(22.0%)	5(9.6%)
T/C	22(44.0%)	30(57.7%)
C/C	17(34.0%)	17(32.7%)
Allele†		
T	40(38.5%)	44(44.0%)
C	64(61.5%)	56(56.0%)

* : p=0.179, † : p=0.422

Table 3. Genotype and allele frequencies of the 5-HT1B-G861C polymorphism in patients with suicidal attempters and controls

	Suicidal attempters(N=52)	Controls (N=50)
Genotype*		
G/G	7(13.5%)	12(24.0%)
G/C	35(67.3%)	23(46.0%)
C/C	10(19.2%)	15(30.0%)
Allele†		
G	49(47.1%)	47(47.0%)
C	55(52.9%)	53(53.0%)

* : p=0.092, † : p=0.987

고 찰

자살은 인간에서 보이는 매우 복잡한 배경을 가진 행동으로 생물학적, 심리학적 및 사회학적 요인과 관련되어 나타난다. 최근 자살의 원인에 대한 연구는 주로 생물학적 요인에 집중되고 있는데, 자살을 예측하는데 있어 심리 사회학적 요인이 중요한 역할을 하고 있지만, 생물학적인 관점에서 이를 증명하려는 노력이 시도되고 있는 것으로 생각된다. 본 연구에서는 자살의 생물학적 원인을 알아보기 위하여 자살 시도 환자의 유전자형과 대립유전자형을 조사하였다.

저자들의 연구에서 자살 시도군은 남자 27명, 여자 25명으로 자살 시도군의 남녀비는 차이가 없었으나, 평균 연령은 30.2±7.5세로 대부분 젊은 연령층이 주를 이루었다. 자살 시도의 연령에 대해 Robins와 Kulbok[29]은 청소년이나 젊은 사람의 자살률은 증가하는 반면, 노인들의 자살율은 상대적으로 감소하는 추세를 보인다고 하였다. 또한, Hales 등[30]은 35세 이하의 젊은 사람들의 경우 자살 시도율이 높고, 나이가 들수록 자살의 성공률이 높아지는데, 특히 60세 이상의 경우 자살의 성공률이 높다고 하였다. 본 연구 결과에서도 자살 시도자들의 연령은 평

Table 4. Genotype frequencies of serotonin 2A and 1B receptor genes among Korean populations(n=102)

Gene	Genotype	No. of subjects	Observed (predicted) frequency* %
Serotonin 2A receptor gene(T102C)	T/T	16	15.69(16.96)
	T/C	52	50.98(48.44)
	C/C	34	33.33(34.60)
Serotonin 1B receptor gene(G861C)	G/G	19	18.63(22.15)
	G/C	58	56.86(49.83)
	C/C	25	24.51(28.03)

* : Predicted frequencies calculated according to the Hardy-Weinberg equation

균 30대로 대부분이 비교적 젊은 연령층이 많아 이전의 연구와 유사한 결과를 보였다.

본 연구에서는 세로토닌 2A형과 1B형 수용체 유전자 다형성과 자살 시도와의 관련성을 알아보았는데, 각각 통계학적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. Zhang 등[31]은 주요 우울장애를 가진 환자들을 대상으로 자살행동이 세로토닌 2A형 유전자 다형성과 유의한 관련이 있음을 처음으로 보고하였고, 이후 Du 등[5]의 연구에서 주요 우울장애를 가진 환자들의 자살 사고와 세로토닌 2A형 수용체 유전자 다형성(T102C)과의 관계에 C형 대립유전자가 자살행동에 유의미하게 기여한다고 하였다. 하지만, 대다수의 연구에서는 자살행동과 세로토닌 2A형 수용체 유전자 다형성 사이에 통계학적으로 유의한 관련성을 나타내지 못하였다. Bondy 등[20]은 정신과적 진단이 불명확한 131명의 자살희생자들과 84명의 주요 우울장애환자 및 125명의 건강한 대조군 사이에서 세로토닌 2A형 수용체 유전자 다형성(T102C)을 분석한 결과 자살사고 및 자살 시도, 그리고 주요 우울장애의 발병에 대한 기여도와의 관계에서 유의한 차이가 없음을 보고하였다. 또한, Pooley 등[32]도 137명의 환자군과 187명의 대조군을 비교한 결과 유전자형 및 대립유전자 빈도 모두 유의한 관련이 없음을 보고한 바 있다.

Huang 등[22]은 자살 시도의 과거력이 있는 환자들의 사후 부검을 통한 세로토닌 1B형 수용체 유전자 다형성에 대한 연구에서 유전자형과 관련성을 찾아내지 못했지만, 환자군에서 C형 대립유전자보다 G형 대립유전자가 감소되어 있음을 보고하여, 세로토닌 1B형 수용체 유전자 다형성이 자살 시도에 기여할 수도 있다는 가능성을 보여주었다. 하지만, New 등[33]은 인격장애 환자들을 대상으로 자살 시도의 과거력과 대조군 사이의 연관성을 연구한 결과 G형 대립유전자가 자살 시도에 유의하게 기여한다는 상반된 결과를 보고하기도 하였다. 이후 Nishiguchi 등[23]은 일본인을 대상으로 한 연구에서 163명의 자살희생자와 163명의 대조군을 비교한 결과 유전자형 및 대립유전자 빈도에 있어 유의한 연관이 없음을 보고하였다.

본 연구에서는 52명의 자살 시도자를 대상으로 하여 연구 대상의 숫자가 이전의 유사한 연구들보다 적다는 한계가 있으나, 음독 혹은 약물의 과다복용의 방법으로 자살을 시도한 환자만을 택하여, 집단의 균질성을 높이려 하였다. 또한, 자살 시도자의 공격성 혹은 충동성에 대한 객관적인 평정이 가능하였다면, 본 연구에서 시행한 다형성과의 관계를 알아보는데 도움이 되었을 것으로 생각된다. 또한, 응급실에서의 일차적 면담만으로는 정신과적 진단을 결정하는데 한계가 있겠으나, 진단명을 결정하기에는 기준을 만족시키지 못하는 경우가 많아, 진단이 되지 않은 인구 집단에서의 자살 행동에 대한 결과로도 고려해 볼 수 있을 것이다. 그러나, 아직 자살 행동에 대한 명확한 유전자는 불분명하고, 하나의 유전자보다는 여러 유전자 및 다형성이 관여되었을 가능성이 높으므로 결과를 일반화하기에는 여전히 무리가 있을 것으로 본다. 그리고, 아직 알려지지 않은 유전자 다형성의 영향도 고려해 보아야 할 것이다.

결론적으로 저자들의 연구에서 세로토닌 2A형 및 1B형 수용체 유전자 다형성은 자살 행동에 대한 연관이 부족함을 관찰하였다. 그러나, 여전히 세로토닌과 자살과의 원인 기전은 불확실하나, 여러 연구들을 통해 가능성이 제시되고 있어, 여러 가지의 제한점이 보완되어 후속 연구가 시행된다면 좀더 명확한 결과를 기대할 수 있을 것이다. 특히, 동일한 진단을 가진 대상이나 혹은 유사한 진단을 가진 집단을 대상으로 하여 자살 행동과 유전자 다형성과의 관계가 연구된다면 더욱 의미있는 결과가 도출될 것으로 생각되며, 향후에는 자살에 영향을 미칠 수 있는 생물학적, 정신사회학적 변인들을 철저하게 통제한 연구가 필요하다고 볼 수 있을 것이다.

중심 단어 : 자살 · 세로토닌 · 다형성 · 연관연구 · 유전자.

참고문헌

1. **Statham DJ, Heath AC, Madden PA, Bucholz KK, Bierut L, Dinwiddie SH, et al.** Suicidal behaviour: an epidemiological and genetic study. Psychol Med 1998;28:839-855.
2. **Murphy GE, Wetzel RD.** Family history of suicidal behavior among suicide attempters. J Nerv Ment Dis 1982;170:86-90.
3. **Roy A, Nielsen D, Rylander G, Sarchiapone M, Segal N.** Genetics of suicide in depression. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 2:12-17;discussion 18-20, 113-116.
4. **Du L, Faludi G, Palkovits M, Demeter E, Bakish D, Lapierre YD, et al.** Frequency of long allele in serotonin transporter gene is increased in depressed suicide victims. Biol Psychiatry 1999;46:196-201.
5. **Du L, Bakish D, Lapierre YD, Ravindran AV, Hrdina PD.** Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disor-

der. Am J Med Genet 2000;96:56-60.
6. **Mann JJ, Malone KM, Nielsen DA, Goldman D, Erdos J, Gelernter J.** Possible association of a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene with suicidal behavior in depressed patients. Am J Psychiatry 1997;154:1451-1453.
7. **Hrdina PD, Demeter E, Vu TB, Sotonyi P, Palkovits M.** 5-HT uptake sites and 5-HT2 receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives: increase in 5-HT2 sites in cortex and amygdala. Brain Res 1993;614:37-44.
8. **Arango V, Ernsberger P, Marzuk PM, Chen JS, Tierney H, Stanley M, et al.** Autoradiographic demonstration of increased serotonin 5-HT2 and beta-adrenergic receptor binding sites in the brain of suicide victims. Arch Gen Psychiatry 1990;47:1038-1047.
9. **Lloyd KG, Farley IJ, Deck JH, Hornykiewicz O.** Serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in discrete areas of the brainstem of suicide victims and control patients. Adv Biochem Psychopharmacol 1974;11:387-397.
10. **Beskow J, Gottfries CG, Roos BE, Winblad B.** Determination of monoamine and monoamine metabolites in the human brain: post mortem studies in a group of suicides and in a control group. Acta Psychiatr Scand 1976;53:7-20.
11. **Asberg M.** Neurotransmitters and suicidal behavior. the evidence from cerebrospinal fluid studies. Ann NY Acad Sci 1997;836:158-181.
12. **Goodwin FK.** Suicide, aggression, and depression. a theoretical framework for future research. Ann NY Acad Sci 1986;487:351-355.
13. **Brown GL, Ebert MH, Goyer PF, Jimerson DC, Klein WJ, Bunney WE, et al.** Aggression, suicide, and serotonin: relationships to CSF amine metabolites. Am J Psychiatry 1982;139:741-746.
14. **Mann JJ, Oquendo M, Underwood MD, Arango V.** The neurobiology of suicide risk: a review for the clinician. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 2:7-11;discussion 18-20, 113-116.
15. **Malone KM, Corbitt EM, Li S, Mann JJ.** Prolactin response to fenfluramine and suicide attempt lethality in major depression. Br J Psychiatry 1996;168:324-329.
16. **Oreland L, Wiberg A, Asberg M, Traskman L, Sjostrand L, Thoren P, et al.** Platelet MAO activity and monoamine metabolites in cerebrospinal fluid in depressed and suicidal patients and in healthy controls. Psychiatry Res 1981;4:21-29.
17. **Stahl S.** The platelets: physiology and pharmacology. Orlando FI, Academic Press;1985.
18. **Pandey GN, Pandey SC, Dwivedi Y, Sharma RP, Janicak PG, Davis JM.** Platelet serotonin-2A receptors: a potential biological marker for suicidal behavior. Am J Psychiatry 1995;152:850-855.
19. **Rao ML, Hawellek B, Papassotiropoulos A, Deister A, Frahnert C.** Upregulation of the platelet serotonin2A receptor and low blood serotonin in suicidal psychiatric patients. Neuropsychobiology 1998;38:84-89.
20. **Bondy B, Kuznik J, Baghai T, Schule C, Zwanzger P, Minov C, et al.** Lack of association of serotonin-2A receptor gene polymorphism(T102C) with suicidal ideation and suicide. Am J Med Genet 2000;96:831-835.
21. **Preuss UW, Koller G, Bahlmann M, Soyka M, Bondy B.** No association between suicidal behavior and 5-HT2A-T102C polymorphism in alcohol dependents. Am J Med Genet 2000;96:877-878.
22. **Huang YY, Grailhe R, Arango V, Hen R, Mann JJ.** Relationship of psychopathology to the human serotonin1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. Neuropsychopharmacology 1999;21:238-246.
23. **Nishiguchi N, Shirakawa O, Ono H, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, et al.** No evidence of an association between 5HT1B receptor gene polymorphism and suicide victims in a Japanese population. Am J Med Genet 2001;105:343-345.
24. **Warren JT, Jr., Peacock ML, Rodriguez LC, Fink JK.** An MspI polymorphism in the human serotonin receptor gene(HTR2): detection by DGGE and RFLP analysis. Hum Mol Genet 1993;2:338.
25. **Lappalainen J, Long JC, Eggert M, Ozaki N, Robin RW, Brown GL, et al.** Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations. Arch Gen Psychiatry 1998;55:989-994.
26. **Glaab WE, Skopek TR.** A novel assay for allelic discrimination that combines the fluorogenic 5' nuclease polymerase chain reaction(TaqMan) and mismatch amplification mutation assay. Mutat Res 1999;430:1-12.
27. **Johnson VJ, Yucesoy B, Luster MI.** Genotyping of single nucleotide polymorphisms in cytokine genes using real-time PCR allelic discrimination technology. Cytokine 2004;27:135-141.
28. **Sham PC, Curtis D.** Monte Carlo tests for associations between disease and alleles at highly polymorphic loci. Ann Hum Genet 1995;59:97-105.
29. **Robins LN, Kulbok PA.** Epidemiological studies in suicide. Psychiatric annals 1988;18:623-627.
30. **Hales RE, Yudofsky SC.** Textbook of Clinical Psychiatry. 4th ed. Washington, American Psychiatric Publishing, Inc.;2003.
31. **Zhang HY, Ishigaki T, Tani K, Chen K, Shih JC, Miyasato K, et al.** Serotonin2A receptor gene polymorphism in mood disorders. Biol Psychiatry 1997;41:768-773.
32. **Pooley E, Houston K, Hawton K, Sodhi K, Marshall S, Harrison P.** 5-HT2A receptor T102C polymorphism and suicidal behaviour. Abstract PC 28. Suppl. J Psychopharm 2000;14:A29.
33. **New AS, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg H, Silverman J, et al.** Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. Biol Psychiatry 2001;50:62-65.