

## 주의력결핍과잉행동 장애와 도파민 운반체 유전자간 연합연구\* - 환자-대조군 디자인 연구 -

### ASSOCIATION STUDY OF ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER(ADHD) AND THE DOPAMINE TRANSPORTER(DAT1) GENE - CASE CONTROL DESIGN STUDY -

김 봉 년\*\*† · 조 수 철\*\*

Boong-Nyun Kim, M.D., Ph.D., \*\*† Soo-Churl Cho, M.D., Ph.D. \*\*

**연구목적** : 주의력결핍과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder : 이하 ADHD)는 역학적 유전연구를 통해 강한 유전적 요인이 작용하는 질환으로 알려져 왔다. 최근에는 이에 근거하여 질환관련 취약유전자를 규명하려는 노력이 시작되었다. 본 연구는 소아정신과에 내원하여 ADHD 진단을 받은 아동과 정상 대조군을 대상으로, 도파민 운반체 유전자 제 1 형(dopamine transporter gene type 1 ; 이하 DAT1)과 ADHD간의 연합 여부를 규명하는 것을 목적으로 하였다.

**연구내용** : 본 연구의 대상이 된 ADHD 아동은 임상적인 면담과 K-SADS-PL을 통한 확진과정을 거쳐 진단되었으며, 모든 ADHD 아동을 대상으로 소아청소년 행동평가척도(Korean Child Behavior Checklist ; K-CBCL), 부모 및 교사용 코너스 척도, 듀폴 ADHD 임상척도 등 다양한 임상척도를 시행하여, 그 심각도를 평가하였다. 이러한 과정을 통해, 최종 진단된 85명의 ADHD 환아와 독립적으로 모집된 100명의 정상대조군을 대상으로 분자유전연구를 시행하였다. 각 대상으로부터 얻은 전혈 1ml로 유전자분석(genotyping)이 시행되었고, DAT1 variable number of tandem repeat(VNTR)의 다형성을 확인하였다. 이를 통해, ADHD군과 정상군사이의 DAT1 대립유전자의 다형성 빈도차이를 분석하였고, 두 번째로, ADHD군내에서의 다형성 분포 및 유전형에 따른 임상척도, 신경심리변인과의 차이를 규명하였다.

**연구결과** : 소아 환자군 및 대조군의 DAT1-VNTR 분석에서는 7, 9, 10, 11 repeat의 4가지 대립유전자가 발견되었다. 먼저 환자-대조군 모델을 적용하여, 각 대립유전자 빈도에 대하여 ADHD 환자군과 대조군 비교를 시행하였다. 그 결과, 9/10 genotype의 빈도가 환자군에서 대조군에 비해 유의하게 높은 빈도로 나타났다( $p < 0.05$ ). 또한 9 repeat allele 존재여부에 따라 환자군을 나누고, 각 군에서의 주의력장애 진단시스템(attentional deficit diagnostic system ; ADS)의 결과를 비교한 결과, 9 repeat allele를 갖는 군에서 유의하게 높은 오경보 오류(commission error)점수를 보였다.

**결론** : 본 연구에서는 첫째, 대조군-환자군 사이에서는 ADHD와 DAT1 9/10 genotype간에 유의한 연관관계를 보여 주었다. 그리고 DAT1 9 repeat allele와 ADS결과에 대한 비교 분석에서 높은 충동성(오경보오류)과 9 repeat allele이 연관되어 있다는 것이 확인되었다. 그러므로 본 연구 결과를 종합할 때, DAT1 9 repeat allele는 한국 아동 ADHD와 연관성이 있으며, 특히 충동성을 가진 ADHD와 유의한 연관관계를 나타낸다고 할 수 있을 것이다. 이러한 연구결과에 대해 향후 보다 큰 규모의 추사가 필요하리라 생각된다.

**중심 단어** : 주의력결핍과잉행동장애 · 도파민 운반체 유전자 · 환자-대조군유전연구.

\*본 연구는 2002년 서울대학교병원 임상의학연구소 연구비(신진연구비)지원으로 시행되었음.

\*\*서울대학교병원 소아-청소년정신과학교실, 임상의학연구소 및 행동의과학연구소 *Division of Child & Adolescent Psychiatry, Department of Neuropsychiatry, Clinical Research Institute and Institute of Behavioral Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul*

†교신저자 : 김봉년, 110-744 서울 종로구 연건동 28

서울대학교병원 소아-청소년정신과학교실, 임상의학연구소 및 행동의과학연구소  
전화 : (02) 2072-3647 · 전송 : (02) 747-5774 · E-mail : kbn1@snu.ac.kr

## 서론

주의력결핍과잉행동장애(attention deficit hyperactivity disorder : ADHD)는 부주의와 과잉행동-충동성을 특징으로 하는 다양한 원인의 증후군으로 3~9%의 학령기 아동에게 이환되어 있는 매우 흔한 질환이며 7세 이전에 발병하여 학업적, 사회적, 정서적 기능의 손상을 가져오는 심각한 소아청소년 정신과 질환이다<sup>1-5)</sup>.

이 장애는 소아기 및 청소년기의 학습부진의 주요한 원인이 되며, 결국 학업실패와 학교탈락의 요인이 되고, 또한 성인기의 알코올 중독, 약물 중독, 반사회적 인격 장애, 기분 장애의 발병 위험요인이 된다고 알려져 있으며, 심지어 성인기 정신분열병 및 자살과의 연관성도 주장되고 있다<sup>6)</sup>. 이 장애 자체가 성인기까지 지속되는 비율은 40~60% 이상인 것으로 알려져 있고, 성인기 ADHD환자의 경우, 행동 및 정서 조절 실패로 인한 대인관계 갈등, 이혼, 폭력의 사용, 잦은 교통사고 등과 연관된다고 알려져 있어, 많은 사회적인 문제와 연관된다고 한다<sup>7)</sup>. 그러므로 이 장애에 대한 조기발견, 조기치료를 위한 치료 및 진단기술의 발전이 시급하게 요구된다.

하지만 아직도 ADHD의 근원적인 이해는 이루어지지 않고 있는데 그 중요한 이유 중 하나가 동일한 원인의 ADHD 소아 환자군을 신뢰성 있게 선별할 수 있는 정확하고 일원화된 진단방법이 없기 때문이다. 특히 위음성 혹은 위양성 질환 환자가 연구대상에 포함되어 있는가 연구결과의 성패를 결정짓는 유전자 연구에서는 정확한 진단이 필수적이다. 그러므로 ADHD를 임상적으로 정확히 진단하고 ADHD의 증상과 유사하지만 원인이 다른 위양성의 ADHD 유사질환을 배제하는 것은 성공적인 ADHD 유전자연구에 결정적인 역할을 한다고 볼 수 있다<sup>8)</sup>.

ADHD의 발병기전에 유전적인 요소가 중요한 역할을 한다는 것은 다양한 가족 및 유전역학 연구의 결과에서 확인되고 있다. ADHD 환자와 혈연관계가 있는 가족이나 친척은 입양 부모나 정상 대조군이나 다른 정신과 질환이 있는 환자의 가족이나 친척에 비해 ADHD의 유병률이 높다<sup>9-13)</sup>. 쌍생아 연구에서도 이란성 쌍생아의 이환 일치율이 20~30%, 일란성 쌍생아는 60~80%로 평가되어, 이란성 쌍생아보다 일란성 쌍생아에서 ADHD의 이환 일치율이 더 높아 유전적인 요소가 중요한 역할을 한다는 것을 증명하고 있으며, heritability도 과잉행동에 대하여는 0.8~0.9, 주의력 결함에 대해서는 0.90 정도인 것으로 알려져 있다<sup>14)</sup>. ADHD의 가계 분리 분석(segregation analysis) 연구에서 ADHD는 병인 유전자의 투과율

(penetrance rate)이 감소된 체세포 우월성(autosomal dominant)으로 유전된다는 유전양식을 시사하고 있다고 보고하였다<sup>15)</sup>. 이러한 최근까지의 가족 및 유전역학 연구의 결과를 종합하면, ADHD는 유전성이 높은 질환이라는 것이다.

ADHD의 유전적인 취약 요인을 밝히기 위한 연합연구에서 Dopamine Transporter Gene 제 1형(DAT1) 유전자를 ADHD의 후보 유전자(candidate gene)로 고려하는 이유는 다음과 같다. ADHD 치료에 가장 흔히 사용되고, 그 효과가 가장 잘 확립된 methylphenidate, dextroamphetamine, pemoline, bupropion 등의 약물 들이 모두 dopamine transporter를 억제하는 약물이라는 점이 DAT1이 관심 유전자로 주목받은 첫 번째 이유이다. 위의 약물들이 ADHD의 주의력 문제, 과잉행동, 충동성에 뚜렷한 효능을 보인다는 것이 이미 수많은 이중-맹검 약물연구에서 검증되어 왔다<sup>16-20)</sup>. 두 번째로 DAT1을 ADHD 후보유전자로 인식하게 만든 근거는 동물모델에 대한 연구로부터 나왔다. dopamine transporter gene이 과잉 발현된 쥐의 동물실험 결과를 보면, 이러한 쥐들은 새로운 환경에 매우 빠르게 습관화(habituation)되고 중추신경자극제의 전위(locomotor) 효과에 대한 민감성이 증가되어 있으며 코카인에 대한 위치 조건화에 강한 선호도를 보였다<sup>21)</sup>. 그리고 반대로 DAT1이 결손된 쥐(DAT1 knockout mouse) 발현이 억제된 쥐(knockdown mouse) 역시 ADHD와 유사한 과다행동 및 인지(주의력)결손을 보인다는 것이 알려지면서 DAT1의 이상 발현이 ADHD 발병에 중요한 역할을 할 것으로 기대하게 되었다<sup>22)</sup>. 세 번째 근거는 기능적 뇌영상 연구에서 나오고 있는데, 최근 연구에서 ADHD 환자군에서의 도파민 전달체가 양적으로 증가되어 있다는 보고나 정상적 있어야 할 발달학적 변화를 보이지 않는다는 소견이 병태생리와의 강한 연관성을 시사해 준다고 할 것이다<sup>23)</sup>. 이와 같은 다양한 근거에 의해서 DAT1은 ADHD 유전연구의 중요한 후보유전자가 되었다.

유전 연합 연구(Genetic Association Study)는 유전적으로 복잡한 질환의 취약성에 기여하는 유전좌위(loci)의 영향을 밝히는데 매우 유용한 연구이며 이 방법을 통하여 Alzheimer 치매와 Apo E locus의  $\epsilon 4$  allele의 상관관계 및 인슐린 의존성 당뇨와 insulin gene region과의 상관관계가 밝혀졌다<sup>24)25)</sup>.

ADHD 취약유전형질에 있어서는, 시카고 대학의 유전 연구팀이 1995년 처음으로 ADHD와 DAT1과의 연합을 밝힌 것이 그 시작이었다<sup>26)</sup>. 이들은 ADHD로 진단된 57명의 환아를 연구 대상에 포함시켜 DAT1과의 연합 연구를 시행하였다. 그 결과 ADHD는 480bp(10 repeat) 다형성과 통계적으로 유의한 연관관계를 보였다고 보고하였다( $p=0.006$ ). 이

러한 결과는 DAT1이 ADHD의 취약유전형질일 가능성을 강력하게 시사하고 있다. 이러한 Cook 등의 연구이후 1995년부터 1997년까지 DAT-ADHD 가족기반 연합연구 총 5편 중 4편의 연구에서 양성 연합을 보고하여 소아유전연구계가 매우 고무 되었으나, 그 이후의 연구 결과는 다소 실망스러운 모습이다. 2000년부터 2002년까지 출판된 12편의 DAT1 VNTR 가족기반 연합연구 결과에서는 단 3편만이 양성연합을 보고하고 있을 뿐 나머지 연구에서는 음성결과가 나오고 있다<sup>23)</sup>. 그러나 연합연구 중 동양인을 대상으로 한 연구는 최근 10repeat allele와의 연관성을 보고한 대만연구가 있고<sup>27)</sup>, 한국인을 대상으로 한 연합연구는 44명의 ADHD 아동과 대조군을 대상으로 한편의 연구만 보고되었다<sup>28)</sup>.

이에 본 연구에서는 임상적으로 잘 규명된 표현형을 가진, 보다 큰 규모의 ADHD 대상군을 모집하여, DAT1과의 연합 연구를 시행하였다

## 대상군 및 방법

### 1. 연구대상

ADHD 환아는 서울소재 3차 의료기관(대학병원) 한 곳에서 모집되었다. 소아청소년 정신과에 ADHD 증상을 주 호소로 내원하는 환자 중 포함 및 배제 기준을 만족시키는 경우 연구대상자가 되었다. ADHD 증상을 주 호소로 내원하는 환자 및 가족은 본 연구에 대하여 설명을 듣고 연구에 참여하도록 권유받았다. 또한 모든 부모에게 서면동의서를 받았다.

#### 1) ADHD 환자 및 부모 선별 방법

임상적인 면담과 소아-청소년 대상의 ADHD에 대한 부모 및 교사용 임상척도를 활용하여, 선별을 실시하였다. 다음은 선별과정에서 활용된 척도들이다.

##### (1) 소아 청소년 과거력 설문지

이 설문지는 부모의 교육, 직업, 환자의 성별, 부모가 첫 출산 및 환자를 출산했을 때의 연령 등의 기본적인 인구통계학적인 자료를 수집하게 된다. 이 외에도 환자의 임신, 출산시의 문제점, 신생아 합병증, 발달력, 수술 및 입원을 포함하는 의료 과거력, 정신과 및 신체적인 질환에 대한 가족력에 대하여 정보를 수집하게 된다.

##### (2) 소아청소년 행동평가척도(Korean Child Behavior Checklist ; 이하 K-CBCL)

Achenbach 등에 의해 개발된 아동행동 평가 도구로서 아동 행동의 여러 측면들에 대해 부모가 관찰한 바를 토대로 평

가할 수 있도록 한 것으로, 사회 능력 평가 부분(social competence scale)과 행동문제부분(syndrome and total problem scale)으로 나누어져 있다<sup>29)</sup>. 한국판 개발 및 표준화는 1990년도에 수행되어 만족할만한 신뢰도 및 타당도를 보였고<sup>30)</sup> 이후 많은 임상연구에서 사용되고 있다. 행동문제 척도는 모두 118 문항으로 이루어져 있으며, 각 항목들은 0에서 2점까지, 3점 척도로 평가하게 되어있다. 총 12개 소척도로 구성되어 있었으며 이들 소척도는 위축(Withdrawal), 신체증상(Somatic complaints), 불안 및 우울(Anxious/depressed syndrome), 사회적 미성숙(Social problem), 사고문제(Thought problems), 주의력 문제(Attentional problems), 비행(Delinquent behavior), 공격적 행동(Aggressive behavior), 내재화 증상(Internalizing symptoms), 외향화 증상(Externalizing symptoms), 전체 점수(Total score) 등이다. 이 척도에서는 문제가 많을수록 점수가 높게 나타나는데, 각각 원점수와 T 점수로 환산되며, T 점수 65점 이상으로 임상적으로 의미가 있는 범위로 보고 있다.

##### (3) 교사용 행동평가척도(Korean Child Behavior Checklist, teacher form ; 이하 KCBCL-TRF)

소아청소년 행동평가와 마찬가지로 113항목을 교사가 평가하게 되어 있다. 이러한 정보 외에도 교사는 얼마나 오랫동안 환자를 알아왔는지, 환자가 특수교육을 받거나 혹은 학업에 실패하지는 않았는지, 과거 시행된 심리 및 학업능력검사의 내용 및 교사가 주관적으로 환자에게 느끼는 감정 등의 중요한 정보를 추가적으로 기술 하도록 되어 있다<sup>29)</sup>.

##### (4) 부모 및 교사용 코너스 척도(Conners Rating Scale for Teachers and Parents)

이 척도는 3세에서 17세 사이의 아동을 대상으로 과잉행동과 문제행동을 평가하기 위하여 미국에서 널리 사용되는 척도이다. 부모척도는 48항으로 구성되어 있으며 행동의 심각도에 따라 0에서 3점으로 표시하게 되어있다. 부모척도는 행동 문제, 학습 문제, 정신신체 문제, 충동-과잉 행동 문제와 불안 문제의 5개의 소척도를 가지고 있다. 교사용 척도는 28개의 문항으로 이루어져 있으며 역시 같은 방식으로 행동을 채점하도록 되어있다. 교사용 척도는 행동 문제, 과잉행동 척도와 집중장애-피동성 척도의 3가지 소척도로 구성되어 있다. 부모와 교사용 척도 모두 과잉행동 지표를 가지고 있는데 10개의 항목으로 구성되어 있으며 약물치료 효과를 측정하기 위하여 자주 이용된다. 이 과잉행동 지표는 각 부모와 교사용 척도의 동일한 항목으로 구성되어 있어 가정과 학교에서의 아동의 행동을 비교할 수 있는 장점이 있다. 부모와 교사용 코너스 척도의 과잉행동지표 타당도와 신뢰도는 미국의 여러 연

구에서 잘 증명되어져 있고, 국내 표준화도 이루어져 있다<sup>31)</sup>.

(5) 듀폴 ADHD 척도(DuPaul ADHD rating scales)

ADHD의 진단을 위해 DSM-IV의 진단 기준을 부모와 교사가 평가할 수 있도록 변환하여 만든 척도로서 0점부터 3점까지 주게 되어 있고, 총점은 54점이다. 이 척도도 한국소아를 위한 표준화가 이루어져 있다<sup>32)</sup>.

2) 감별진단을 위한 심리 및 이학적 검사

심리검사는 감별진단을 위해 사용 되었다. 심리검사를 통해 학습장애와 같은 공존 질환이나 정신지체와 같은 유사 질환을 감별하였다. 심리검사는 임상심리사에 의해 시행되었으며 다음의 검사가 시행되었다.

(1) Korean Educational Development Institute-Weschler Intelligence Scale for Children-revised (KEDI-WISC)

이 검사는 6~16세 아동의 인지기능을 측정하기 위해 가장 널리 사용되는 검사로서 WISC-R의 한국판 표준화검사이다. 언어성, 인지-조합능력, 산만함, 운동 속도 등의 영역을 포함하여 시행하게 된다.

(2) 기초학습기능검사

개별적으로 시행되는 성취도 검사로서 선별도구는 읽기, 셈하기, 언어이해, 추론과 철자의 영역에 관한 검사를 시행한다. 수행시간은 대체로 1시간 이내이다.

(3) ADHD diagnostic system(ADS)

ADS는 집중력의 다양한 부분에 대하여 측정할 수 있는 검사이며, 한국 아동에 대하여 표준화되고 규준 점수를 가지고 있다. 테스트를 마치면, 네 가지 지표 값들이 측정되는데 첫째, 주의 분산성을 측정하는 누락횟수, 즉 자극이 제시되었을 때 반응을 놓치는 경우의 수를 측정하며(부주의 ; Omission error), 둘째, 인지적 행동적 충동성을 측정하는 오경보 횟수(충동성 ; Commission error), 즉 비 자극에 대하여 반응을 하는 경우의 수를 측정한다. 셋째로 과제처리 속도를 측정하는 반응시간의 평균을 측정하고(반응시간 평균 ; Reaction time Mean) 마지막으로 주의의 일관성을 측정하는 반응시간의 표준편차를 측정한다(반응시간 표준편차 ; Reaction time SD). 일반적으로 T 점수 70 이상이면 정상범위에서 유의미하게(2 표준편차) 벗어난 것으로 간주되고, T 점수 60 이상이면 정상범위에서 약간(1 표준편차) 벗어난 것으로 간주된다. ADS는 기존에 사용되던 T.O.V.A와 같은 연속수행검사(CPT : Continuous Performance Test)의 하나로 주의력에 대한 평가를 위해 사용되는 computerized test의 일종이다.

3) K-SADS를 활용한 ADHD 진단 방법

K-SADS-PL은 증상의 심각도를 평가하고 객관적인 진단기준을 사용하여 정신과 질환의 현재 및 평생 이환상태를 평가할 수 있도록 고안된 반 구조화된 면담도구로서 32개의 DSM-IV 소아청소년 정신과 질환을 진단할 수 있도록 되어 있다. 소아를 위한 K-SADS-PL은 이미 수많은 임상연구, 자연사 추적연구, 치료연구, 사회생물학적 연구 및 역학 연구에서 소아정신과 질환에 대한 타당도 및 신뢰도 연구가 시행되어 그 유용성이 입증되어 있다. 그리고, 국내 ADHD 아동을 위한 표준화 연구도 이미 마친 상태이다<sup>33)</sup>. 본 연구에서는 ADHD 진단 타당도를 높이고 공존장애를 규명하기 위해 사용되었다.

4) 최종 대상군 확정 및 재별

각 환아는 소아정신과 의사의 임상 면담/진찰, 이학적 검사, 의무기록 검토, 심리검사 자료, 평가척도 및 면접도구 자료를 통해 최종적으로 진단되었다. 또한 진단의 하위 아형 분류는 2명 이상의 소아정신과 의사 또는 심리학자가 포함된 진단 평가회의에서 결정되었다.

이상의 진단 과정을 거쳐 본 연구에 포함된 ADHD 환자의 조건은 다음과 같다. 임상적으로 DSM-IV 기준에 근거해 ADHD로 진단 된 소아 환자, DuPaul ADHD 평가척도 점수가 10 percentile 이상인 소아 환자, KCBCCL 주의력 척도 T 점수가 65점 보다 큰 소아 환자, IQ가 80 이상인 환자, 경련성 장애나 다른 신경과적 질환, 정동장애, 범발달장애, 교정되지 않은 감각장애가 동반되지 않은 환자 등이다.

본 연구에서는 공존이환질환으로 지능 지체, 심한 학습장애 뚜렛 장애, 양극성장애, 정신병, 전반적 발달장애, 후천적 뇌 손상이나 ADHD와 비슷한 증상을 보이는 다른 질환이 있는 경우에는 최종 연구대상에서 제외시켰다. 배제 과정에서 일차 선별 된 117명 중 32명이 대상 군에서 제외되었는데, 이중 21명은 지능지수가 경계선 및 경도 지체 수준이었고, 7명은 교사용 척도가 완성이 되지 않았으며, 4명은 경련장애가 동반되어 있었다. 최종적으로 85명의 ADHD 환아와 그 부모가 연구 대상에 포함되었다. 최종 대상군인 85명의 환아와 그 부모로부터 채혈을 시행하였다. 이 과정에서 혈액의 일부가 유전검사에 사용될 것이라는 설명을 하였고, 이에 동의한 사람들만이 연구에 포함되었다. 상기 과정으로 수집된 혈액으로부터 DNA를 추출하고, DAT1의 유전자 다형성과 유전형을 규명하였다.

5) 정상 대조군 모집

정상대조군 모집은 2개 대학병원 건강증진센터를 찾은 성인들을 대상으로 이루어졌다. 내-외과적인 검사들 외에 정신

과적인 평가로서, 모두 국내 표준화가 완료된 알코올 의존 척도(alcohol dependency scale ; ADS), 간이정신진단검사(Symptom CheckList 90-revised : SCLR-90-r), 백의 우울척도(Beck Depression Inventory : BDI)를 시행하였다. 이러한 과정을 통해 내외과적 질환과 정서-행동상의 이상이 없다고 판단된 성인 100명(남 : 녀=85 : 15, 평균연령 42.2+/-7.3)으로부터 채혈을 시행하였다. 이 과정에서 혈액의 일부가 유전검사에 사용될 것이라는 설명을 하였고, 이에 동의한 사람들만이 정상대조군에 포함되었다. 상기 과정으로 수집된 정상 성인 100예를 본 연구의 정상 대조군 혈액으로 최종 확정하였고, 상기 혈액으로부터 DNA를 추출하고, DAT1의 유전자 다형성과 유전형을 규명하였다.

**2. 분자유전학적 연구(Dopamine transporter genotyping)**

DAT1은 5번 염색체 단완에 위치하며(5p 15.3), 본 연구에서 조사한 유전 표식자는 3'-untranslated region(UTR)에 위치한 40bp repeat의 VNTR표식자로서, 여러 인종에 대한 연구에서 3-11 repeats의 다형성을 보이는 것으로 조사되었고, 모든 인종에서 9 repeat와 10 repeats(i.e., 440bp and 480bp)가 가장 흔한 것으로 조사되었다<sup>34)</sup>.

모든 대상군(환아, 환자부 및 모, 정상대조군)의 전혈 1ml에서 PureGene Kit를 사용하여 DNA를 추출하였다. 나머지 혈액은 필요시 재 추출을 할 수 있도록 냉장고에 보관되었다. Genotyping은 모든 진단과정을 거쳐 모집된 트리오테에 대하여 수행되었다. 2003년 7월말까지 117명의 ADHD 환아와 부모가 모두 모집되었으며 이들 중 포함기준에 합당한 85명의 연구대상자들에 대해서만 유전분석을 실시하였다.

Genotyping은 다음과 같은 primer sequence를 사용하여 분석하며, 연구 조건은 이미 표준화된 Cook 등<sup>26)</sup>의 방법을 사용하였다.

Forward primer : 5' TGTGGTGTAGGGAACGGCCT-GAG 3'

Reverse primer : 5' CTCCTGGAGGTCACGGCTCA-AGG 3'

PCR반응은 genomic DNA 200ng, dNTP 100uM(75% deaza dGTP, Amersham Biosciences, Piscataway, NJ, USA), 반응 완충액, AmpliTaq GoldTaq polymerase(Applied Biosystems, Foster city, CA, USA) 2unit를 섞어 총 용량이 30ul로 하였다. PCR thermocycler를 사용하여 95℃에서 9분을 유지한 후 denaturation은 94℃에 30초, anealing은 61℃에 30초, extension은 72℃에 30초로 40회 반복한 후 extension을 극대화하기 위해 72℃로 10분을 유지

하였다. 증폭된 PCR산물을 ethidium bromide로 염색한 후 2% agarose gel에서 전기 영동하여 증폭된 부분의 band 확인하였다.

**3. 자료 분석**

100명의 정상대조군과 85명의 환자가 분석에 이용되었다. 환자-대조군 연구 디자인으로 정상인의 유전형과 환자군의 유전형을 비교하여 분석하였으며, 이 분석을 위해서 Chi-square test를 사용하였다.

또한 유전형에 따른 임상자료, 심리학적 자료, 척도자료에서의 차이를 ANOVA를 통해 비교하였다.

모든 통계적 분석은 SPSS WINDOW VERSION 10.0을 사용하였다

**결 과**

**1. 연구대상의 특징**

**1) 환아군**

Table 1에 요약된 대로, 본 연구에 참여한 연구대상의 성비는 남자 71명(82.4%), 여자 14명(17.6%)으로 4.8 : 1의 성비를 보였다. K-SADS-PL에 의한 진단분포를 보면 ADHD 진단은 ADHD 혼합형(combined type)이 72명(84.7%), 부주의형(inattentive type)이 11명(12.9%), 그리고 과잉행동-충동형(hyperactive-impulsive type)는 2명(2.4%)이었다. 그 외 공존장애로 진단 된 내용을 살펴보면 도전적 반항장애(ODD) 39.3%, 품행장애(CD) 7.2%, 불안장애(공황장애, 분리불안장애, 공포장애) 16.5%, 우울장애 15.4% 등이었다.

지능지수의 평균은 언어성 지능 103, 동작성 지능 103, 전체지능 104였으며 80~144사이의 분포를 보였다. 주의력 장애 진단 시스템(ADS)은 아동, 청소년들의 주의력 문제를 진단하는 전산화된 도구로 연속수행검사(continuous performance test ; CPT)의 국내표준형이다. 모든 환아들이 이 도구로 검사를 받았고, 이 검사가 평가해 낸 4개의 영역(누락, 오경보, 반응시간평균, 표준편차)에서 최소 1개 이상의 이상을 보인 경우가 전체의 84.7%였다.

환자들의 ADHD 특성을 나타내주는 DuPaul ADHD Rating Scale(ARS)의 부모 및 교사용 보고를 살펴보면 부모가 보고한 ARS에서는 총점 평균이 24.6으로 최소점수 14점에서부터 최고점수 53점의 분포를 보였으며 이는 한국 아동의 ARS 기준을 적용하였을 때 전 연령과 양 성에 있어서 모두 93 percentile 이상에 해당하는 높은 점수였다. 부모 및 교사용 Conners 척도에서도 높은 점수를 보였다.

**Table 1.** Demographic and clinical variables in patients

Variables/group	ADHD (n=85)
AGE	
Mean (S.D.)	9.7 (2.1)
Range	8-12
Sex	Boys 71 : Girl 14
SES	
High	22.5%
Middle	66.7%
Low	10.8%
Grade	
Mean (S.D.)	5.4 grade (2.7)
KWISC	
Mean (S.D.)	104 (15.8)
Range	80-144
CBCL	
Attention problems (S.D.)	6.45 (5.8)
Deliquent behavior (S.D.)	1.05 (3.2)
Aggressive behavior (S.D.)	2.02 (2.2)
DuPaul ADHD scale (S.D.)	24.6 (6.8)
DSM-IV ADHD Dx according to K-SADS-PL-K	
Combined type	72 (84.7%)
Inattentive type	11 (12.9%)
Hyperactive-impulsive type	2 ( 2.4%)
Comorbidity rate according to K-SADS-PL-K	
Oppositional defiant D	33 (39.3%)
Conduct D	6 ( 7.2%)
Anxiety D	14 (16.5%)
Depressive D	13 (15.4%)
Conners-parent (S.D.)	20.3 (4.6)
Conners-teacher (S.D.)	16.2 (4.5)

KWISC : Korean version of Wechsler Intelligence Scale for Children, CBCL : Korean version of Child behavior Checklist, K-SADS-PL-K : Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, present and lifetime, Korean version, Conners-parent : Conners parent rating scale, Conners-teacher : Conners teacher rating scale

**3) 정상대조군**

정상대조군은 알코올 의존에 대해서는 알코올 의존검사(ADS), 전반적 정신병리에 대해서는 간이정신진단검사(SCL-90-R)를 통해 검사하였다. 그 외에 기분 장애 여부에 대한 평가를 위해 BDI를 실시하였다. 그 결과 알코올 의존에 해당하지 않고(ADS, 평균 : 10.7, 표준편차 : 4.5), 간이정신진단 검사에서 유의하게 상승된 영역의 문제는 없었으며, BDI에서 정상 범위에 있는 사람들 이었다.

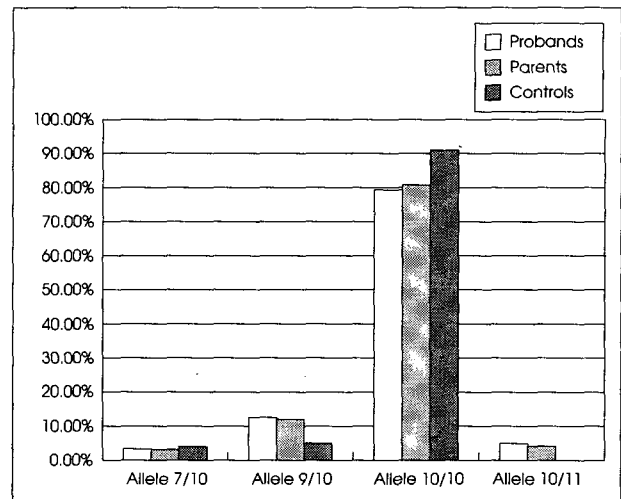
**2. Genotyping 결과**

Genotyping 결과 한국 ADHD 아동 샘플에서는 DAT 유전자의 대립유전자 다형성 종류가 백인 아동의 트리오패 샘플에 비해 상대적으로 적은 것으로 나타났다. Genotyping 결과

**Table 2.** Genotype number and frequencies (%) for the DAT1 gene in ADHD families and controls

Genotypes	Allele 7/10	Allele 9/10*	Allele 10/10	Allele 10/11	Total
Probands	3 (3.3%)	11 (12.5%)	67 (79.3%)	4 (4.9%)	85 (100%)
Parents	6 (3.5%)	20 (12%)	137 (80.8%)	7 (4.1%)	170 (100%)
Controls	4 ( 4%)	5 ( 5%)	91 (91%)	0 (0%)	100 (100%)

Probands : ADHD patients group, Parents : Parents group of ADHD patients, \* : significant in  $\chi^2$  test ( $\chi^2$  between probands and controls=13.45, df=3, p=0.02  $\chi^2$  between parents and controls=11.60, df=3, p=0.03)



**Fig. 1.** Genotype frequencies (%) for the DAT gene in ADHD families and controls. Significant difference was found in Allele 9/10 between probands/parents and controls in  $\chi^2$  test ( $\chi^2$  between probands and controls=13.45, df=3, p=0.02  $\chi^2$  between parents and controls=11.60, p=0.03).

본 연구의 연구대상자의 DAT유전자에서는 360(7repeat), 440(9repeat), 480(10repeat), 520(11repeat)의 4가지 다형성이 확인 되었다. 또한 정상 대조군의 genotyping결과에서도 마찬가지로 4가지 다형성이 확인되었다.

**1) 대립유전자 및 유전형 비교**

환아 및 부모군과 정상대조군의 DAT 유전자의 alleles 빈도 및 유전자형 분포를 조사한 결과 유의한 차이가 발견되었다. 환아군과 정상대조군의 DAT 유전자형 빈도 분포에서도 정상대조군에 비해, 환아군이 유의하게 높은 genotype 9/10 빈도를 보였고, odds ratio도 4.18(95% CI : 2.21~10.34)로 유의하게 평가되었다(Table 2, Fig. 1).

**2) 유전자형과 증상 및 신경심리결과 비교분석**

ADHD 환아군 내에서 9repeat 다형성 유무에 따라 증상 변인과의 관계를 분석한 결과, DuPaul ADHD 척도, Conners 척도, CBCL 척도 등과는 어떤 allele에서도 유의한 결과가 확인 되지 않았지만, ADS의 오경보 오류 점수에서는 9-repeat allele를 가진군이 유의하게 높은 결과를 보였다(Table 3).

ADHD 환아군내에서 ADS결과와 유전자형간의 관계를 분석한 결과 9/10유전자형을 가진 환아들이 보다 유의하게 높은 오경보(commission) 오류를 보이는 것으로 확인되어, 이 아동들이 보다 충동적인 반응을 했을 가능성을 시사하였다 (Table 4).

### 고 찰

본 연구에서 ADHD의 취약후보 유전자로 선택된 DAT1은 다음과 같은 근거에서 선택되어졌다. DAT 유전자로부터 생성되는 단백질인 도파민 운반체(Dopamine transporter)

는 methylphenidate를 비롯한 ADHD 치료 약물의 주 작용 부위라는 것을 첫 번째로 주목하였다. 치료약물 들의 주된 작용은 도파민 운반체의 작용을 억제시키는 것으로 이를 통해 신경접합부(synapse)내의 세포외 도파민의 양을 증가시키는 것으로 알려져 있다<sup>15-17)</sup>. 또한 증가된 신경접합부내의 도파민은 전두엽 피질의 피질하구조물(선조체 등)에 대한 억제 작용을 향진시켜, 행동 억제와 조절작용을 강화시킨다고 생각된다. 최근 보고로는 DAT1의 480bp-allele는 도파민 운반체의 작용을 향진시키는 방향성과 연관되어 있다는 보고이다<sup>35)</sup>. ADHD에서 이러한 특정 allele을 가진 환아군은 증가된 도파민 운반체 농도를 가지게 되어, 신경세포 접합부위에서의

**Table 3.** Comparison of IQ, ADS, ARS, CBCL score between ADHD subjects with and without 9repeat allele

		Patients with 9repeat allele (n=11)	Patients without 9repeat allele (n=74)	p-value
IQ score	Verbal	102.7(13.5)	103.2(15.4)	NS
	Performance	104.2(21.3)	102.4(11.2)	NS
	Total	103.1(19.3)	103.0(13.3)	NS
ADS	Omission errors	69.2(12.2)	67.4(13.3)	NS
	Commission errors	78.9(18.3)	66.8(13.4)	<0.05
	Reaction time (mean)	29.8(11.9)	30.2(14.2)	NS
DuPaul ADHD score		23.4(12.2)	24.6( 9.7)	NS
CBCL	Withdrawal	57.5(11.3)	58.3(12.3)	NS
	Somatic complaint	50.3( 9.7)	49.7(10.3)	NS
	Depressed/anxious	52.6(11.2)	55.5(13.1)	NS
	Social immature	61.4(15.4)	62.5(14.7)	NS
	Thought problem	57.3(12.3)	56.6(11.9)	NS
	Attention problem	62.9(14.6)	63.1(13.2)	NS
	Deliquent	54.3(12.8)	55.1(12.5)	NS
	Aggression	59.8(12.4)	59.9( 9.8)	NS
	Internalizing symptoms	55.8(11.3)	57.8(10.8)	NS
	Externalizing symptoms	60.6(12.7)	58.1(11.7)	NS
	Total symptoms	58.6(12.9)	57.7(14.2)	NS
Comorbidity rate	ODD	36.30%	36.30%	NS
	Conduct disorder	9%	6.20%	NS
	Anxiety disorder	18.10%	14.10%	NS
	Depressive disorder	18.10%	12.90%	NS

Numbers in parenthesis : standard deviation, CBCL : Korean version of Child behavior Checklist, ODD : oppositional defiant disorder, ADS : ADHD Diagnostic System, Scores of ADS and CBCL : T-scores from standardization data. Student t-test performed for IQ, ADS, DuPaul ADHD score and CBCL. Chi-square test performed for comorbid rate, Commission errors in ADS : statistically significant in student t-test

**Table 4.** Comparison of the mean scores of ADHD diagnostic system (ADS) by the genotype of DAT in the subjects with ADHD

ADS score	DAT genotype				F score	p-value
	Allele 7/10	Allele 9/10	Allele 10/10	Allele 10/11		
Inattention	66.3(21.2)	69.2(24.4)	72.2(31.2)	70.3(26.8)	2.33	NS
Impulsivity	68.2(20.6)	78.9(25.4)	64.3(22.3)	69.8(19.3)	7.98	<0.05*
Reaction time	34.4(14.3)	29.8(11.9)	32.1(13.2)	33.3(12.4)	2.17	NS

Numbers in parenthesis : standard deviation, NS : not significant in ANOVA test, \* : significant in ANOVA test (post hoc by Duncan : Allele9/10>Allele7/10, 10/10, 10/11). The scores of inattention, impulsivity and reaction time are T-scores from standardization data of Korean samples. Inattention in ADS score : associated with omission error. Impulsivity in ADS score : associated with commission error in ADS

도파민 부족을 초래할 가능성이 있고 이것이 ADHD 위험요인으로 작용할 가능성이 클 것이라는 가정이 가능하다<sup>36)</sup>. 이 가설은 최근 ADHD 성인 및 소아환자의 선조체에서 도파민 운반체의 농도가 증가되어 있다는 기능적 뇌영상 연구결과들에 의해 지지를 받고 있다<sup>37)</sup>. 아직 확실하지 않은 것은 도파민 운반체의 항진이 도파민 운반체의 친화도가 증가된 것인지 양적으로 증가된 것에 기인 한 것인지가 분명하지 않다는 점이다. 또한 ADHD 동물 모델에서의 DAT1의 역할은 DAT1 knockout mouse에 대한 연구를 통해 어느 정도 알려져 있는데, DAT1 knockout mouse는 특징적으로 세포의 도파민이 증가되어 있음에도 불구하고, 선조체의 도파민이 감소되어 있고, 도파민 생성효소인 tyrosine hydroxylase의 활성도가 감소되어 있다. 이는 아마도, DAT1의 기능저하로 인한 세포의 도파민의 항진이 자연적인 되먹임 기전을 활성화 시켜서 그런 것이 아닌 가하는 추측을 낳고 있다<sup>22)38)</sup>.

본 연구에서 조사된 DAT의 3' untranslated region의 다형성은 전사부위가 아닌 부위에 위치하고 있으므로, 그 자체가 도파민 운반체 단백질의 구조나 기능에 영향을 주지 못할 가능성이 많아 보인다. 하지만 최근 연구에서는 이 부위의 다형성이 도파민 운반체의 단백질 발현에 영향을 준다는 사실을 시사하고 있다. 최근 한 연구에서는 9repeat DAT allele이 출생한 쥐의 중뇌 도파민 세포와 도파민 신경세포의 세포주에서 전사(transcription)를 항진 시킨다는 소견을 증명하였고<sup>39)</sup>, 다른 연구에서는 10repeat allele DAT가 인간의 DNA에서 DAT 유전자 발현에 있어서, 가장 강력한 영향력을 미친다는 연구결과를 발표하였다<sup>40)</sup>. 이러한 두편의 연구 결과는 DAT의 3' untranslated region VNTR이 유전자의 발현조절에 직접적인 기능적 영향을 주거나, 혹은 mRNA의 안정성에 영향을 준다는 것을 보여주는 것으로, 이 부위의 유전적 결함이 뇌의 도파민 신경망의 기능적 상태에 영향을 줄 수 있음을 시사한다. 한편, 보다 직접적인 증거들은 본 연구와 같은 연합연구들에서 나오고 있다. 백인아동들을 대상으로 한 연구에서, 보다 직접적으로 10repeat allele과의 연합이 DAT1의 전사부위 또는 전사조절부위에서의 다른 allele variant와 연관불균형(linkage disequilibrium)을 시사하는 소견이 있다는 연구결과를 보고하였다<sup>41)</sup>. 또한 이 연구에서는 DAT 480 bp allele와 DAT intron 9, exon 9에서의 다형성을 포함하는 haplotype이 biased transmission 된다는 증거를 발표하였다<sup>41)</sup>.

ADHD의 핵심 병태생리인 선조체의 도파민 기능저하와 관련된 DAT1의 역할은 약물연구, 뇌영상연구, 동물모델연구, 분자생화학적 발현연구 등에서 비교적 일관적으로 확인되는 소견이다. 이러한 현재까지의 연구결과들을 종합할 때, ADHD

의 후보 유전자로서 DAT1을 택한 것은 타당한 것이라고 판단된다.

본 연구에서는 ADHD 환자군과 정상대조군사이의 DAT 유전자내 대립유전자형의 분포가 유의한 차이를 보이는 것으로 확인되어, 9/10 genotype이 ADHD와 연관될 가능성이 있다는 것을 시사하는 결과를 보여주었다. 이러한 연구결과들은 과거 국내 연구로서 유일하게 보고 된 신동원 등의 ADHD-DAT1 연합연구의 결과와 동일한 것이다<sup>28)</sup>. 신동원 등의 연구에서도 ADHD 환자군과 정상대조군 사이에 유의한 차이가 보고 되었고, 역시 환자군에서의 9repeat allele의 유의한 증가가 보고된 바 있다. 이러한 연구결과들은 ADHD와 DAT1 간의 유의한 연관관계가 있을 가능성이 있다는 것을 의미하는 것이다.

환자-대조군 연구는 인구층화-선택오류가 작용할 가능성이 있고, 그로 인한 위양성이 나올 가능성이 높다. 그러나, 비교적 민족적으로 순수한 한국인을 대상으로 했을 때는 그러한 인구층화가 생길 가능성은 상대적으로 적다고 생각된다. 인구층화에 따른 위양성 문제는 미국과 같이 다인종이 함께하는 국가에서는 심각하다. 1980년대 도파민 수용체 제 2형(dopamine receptor type 2; DRD2)과 알코올 의존간의 연관 연구 결과가 양성 결과가 나오자 많은 유전연구가와 알코올 연구자들이 기대를 했었지만, 이후의 연구들에서 이 연구의 양성 결과가 인구층화로 인한 오류임이 입증되었다. 하지만 유전적으로 동질적인 것이라 믿어지는 한국인에 대한 유전연구에서도 인구층화로 인한 위양성 가능성이 높은 지는 아직 불명확하다.

본 연구에서의 의미 있는 결과로, DAT1 유전자와 신경심리검사 간의 연관성이 확인되었다. 환자군 내에서 확인된 4개의 allele를 토대로 동일 유전형(genotype)을 갖는 군으로 나누어 ADS 결과를 비교하였을 때 9-repeat allele를 가지는 군에서 유의한 오경보의 증가를 보였다. 오경보의 증가는 환아의 충동조절 실패를 반영하는 것으로 알려져 있고, 이는 ADHD 증상군 중 과잉행동-충동성을 반영하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 9repeat allele 군에서의 오경보 증가는 DAT1과 ADHD간의 연합이 특히 ADHD 혼합형과 연관이 있을 가능성이 크다는 것을 시사해 주는 결과라고 생각된다. 본 연구 대상군이 대부분 혼합형이라는 점에서도 그러한 사실을 뒷받침 해준다 할 것이다. 이를 확인 하기 위해서는 아형별 연합연구를 통해 재확인 하는 절차가 필요하리라 생각된다. 본 연구 대상군에서도 그러한 시도를 하려했으나, 주의력 결핍형의 숫자가 너무 적어 의미가 없을 것으로 판단되었다.

외국연구에서는 DAT 다형성과 ADHD 혼합형 및 과잉행동-충동성과의 연관성을 보고한 결과가 보고되고 있다. Wald-



man 등<sup>42)</sup>의 연구에서는 DAT와 ADHD의 TDT연구에서 유의한 연관성을 보고하면서, 10repeat allele의 숫자가 증가함에 따라 유의하게 과잉행동-충동성의 증상 심각도가 더 심해진다는 보고를 하였고, 또한 TDT분석을 아형별로 시행한 결과 혼합형에서 더 유의한 결과를 보인다는 보고를 하였다. 이는 DAT 다형성이 ADHD 전체와 연관되기 보다는 ADHD의 특정 증상 군, 즉 과잉행동-충동성군과 더 특이적인 연관성을 보인다는 것을 증명한 것이다. 이 결과를 본 연구 결과에도 적용시킬 수 있을 것이라 생각되는데, 본 연구와의 차이점은 대립유전자 다형성의 종류에서, 본 연구는 9-repeat인 반면 Waldman 등<sup>42)</sup>은 10-repeat였다는 점에서 차이가 있다.

그러나 본 연구에서는 평가척도 결과에서는 DAT1 유전자와의 연관성을 찾을 수 없었으나, 보다 객관적인 검사도구인 표준화된 ADS에서의 충동성 지표인 오경보에서 유의한 차이를 증명하였다. ADHD 유전연구에서 신경심리검사와 유전자간의 연관성을 보고한 연구로, DAT1과 TOVA(test of variables of attention)간의 연관관계에 대한 국내 연구가 있다. TOVA는 본 연구에서 사용한 ADS와 개념상 동일한 검사도구이다. 신동원 등의 연구와 같은 대상군을 채용한 오강섭 등의 연구에서<sup>43)</sup>, DAT1 유전자의 10/10 유전형을 가진 군이 그렇지 않은 군에 비해 더 낮은 오경보 오류를 보였다는 것이다. 그러나 이 연구에서는 9-repeat allele와 그 유전형에 대해서는 따로 분석을 하지 않아, 본 연구와 동일한 결과인지는 확인할 수가 없었다. 또한 Manor 등<sup>43)</sup>은 ADHD에서 다른 유전자와 TOVA간의 연관성을 발표하였다. 이 연구에서, DRD4 다형성 중 반복이 2~5회인 단형(short form) allele에서 유의한 반응시간 차이를 보였다는 보고를 하고 있다. 이 연구에서는 단형 반복 allele 군이 보다 긴 반응시간을 보이는 것으로 보고하였고, 또한 반복 횟수의 증가가 적을수록 긴 반응 시간을 보인다는 용량 효과(dose effect)를 또한 보고하였다.

본 연구의 제한점을 살펴보면 다음과 같다. 먼저 본 연구가 ADHD 질환 개념이 갖는 모호성이라는 기본적인 한계를 충분히 극복하지는 못한 것으로 사료된다. 그 결과 다양한 원인, 다양한 형태의 표현형 모사(phenocopy)가 섞여 있을 가능성이 있다. 그러므로, 향후 연구에는 ADHD라는 진단에 근거한 대상군 모집보다는 아형별 모집, 신경심리적 이상별 모집, 뇌영상이상별 모집 등 중간단계의 내적표현형(endophenotype)설정을 통한 보다 동질한 환자군을 모집하는 작업이 필요하리라 생각된다. 두 번째 문제는 부모-교사 평가 척도의 문제이다. ADHD연구에서 다양한 부모 및 교사 평가척도가 활용되고 있는 것이 현실이나, 부모-교사 척도의 결과가

아동의 상태를 정말로 객관적으로 반영하는가 하는 점에 대해서는 큰 의구심이 남는다 할 것이다. 환아 한 개인에 대한 부모의 연속적인 평가에는 일관성이 있는 것으로 생각되나, 환아 개인 개인에 대한 각 부모 또는 교사의 평가 기준은 매우 다양한 것으로 보인다. 예를 들면, 한 아동이 보이는 “자리에 오래 앉아 있지 못하고 꿈틀거린다”라는 항목에 대해 같은 정도의 심각도를 보이는 경우에도 부모의 기준과 예민도에 따라서 A부모는 3점, B부모는 1점, C부모는 2점에 평가를 하는 문제가 있다는 것이다. 그 결과 그러한 척도 결과로 확인되는 아동의 임상적 증상의 심각도와 생물학적 자료와의 상관관계가 매우 낮거나, 비일관적인 결과로 나온다는 문제가 있다. 이번 연구에서도, 부모-교사 척도 중 어떤 척도와 의 결과에서도 일관성있는 상관관계가 나오지 않은 반면, ADS와 같은 신경심리 검사와는 유의한 일방향의 상관성이 확인되었다. 이러한 문제는 과거 ADHD 뇌영상학 연구에서도 동일한 양상을 보여 주었는데, SPECT상 기능적 변화와 부모-교사 척도 어느 것보다도 유의한 상관관계가 없는 것으로 평가가 되었거나, 혹은 매우 비일관적인 결과가 나오는 것으로 평가되었다. 향후 연구에서는 부모-교사 평가척도의 활용을 줄이거나, 혹은 개선할 필요가 있고, 평가척도보다 신경심리검사, Actigraph와 같은 객관적 도구들을 사용한 임상증상의 심각도 평가가 필요하리라 생각된다. 다음은 연구대상 수에 대한 문제이다. 본 연구에서 85명의 환자군과 100명의 대조군은 비교적 많은 수의 대상군이고, 외국의 다른 연구와 비슷한 숫자이다. 그러나 보다 충분한 통계적 파워를 얻기위해서나, 아형분류와 이에 따른 이차적 분석을 위해서는 보다 많은 수의 대상군 선정이 필요할 것이다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 표준화된 진단과정을 통해, 정확히 규정된 표현형을 가지는 비교적 큰 숫자의 한국 ADHD 아동으로 시행한 DAT1 유전상관 연구라는 점에서 중요한 의미를 지닌다. 외국에서 시행되고 있는 ADHD의 유전자 연구 대상 중에도 동양 아동들이 일부 포함되고는 있으나 이들을 대상으로 따로 분석을 시행하기에는 불가능할 정도로 적은 숫자였다. 본 연구는 충분한 숫자의 한국 아동들을 대상으로 상관연구를 시행하였으므로 백인 또는 기타 민족 아동들과 한국 아동들의 ADHD의 유전학적인 차이점을 비교하여 볼 수 있는 연구였다는 데에 의의가 있었다고 생각된다.

또한 ADHD군에 대해서 DAT1의 특정 다형성이 양성 연관관계를 보이는 것으로 나왔고, 특히 신경심리학적으로 확인된 충동성과도 의미 있는 양성연관성을 보이는 것으로 확인되어, 한국아동에서는 DAT1 유전자가 과잉행동-충동성 영역(Dimension)과 연관된 유전자일 가능성을 시사하는 결과

가 나온 점도 의미 있다 할 것이다. 현재 ADHD에서 dopamine transporter gene 이외에도 DRD4, DRD5 등 다른 candidate gene들에 대한 연구가 활발하므로 이러한 유전자들과의 상관관계에 대한 지속적인 연구가 필요할 것이다. 이러한 지속적인 연구는 ADHD라는 동일한 표현형이 다양한 유전적인 원인의 배경을 가진 이질적인 원인의 질환군일 수 있음을 밝혀낼 것이고 이러한 다양하고 깊어 있는 원인의 이해에 따라 ADHD의 자연사, 치료 방법, 조기 발견 및 예방에 기여 하는 방법을 개발 하는 것이 가능 할 것이다.

## 결 론

본 연구는 K-SADS를 비롯한 다양한 임상척도를 활용하고, 표준화된 진단과정을 통해 규정된 정확한 ADHD 표현형과 DAT1간의 연합여부를 확인한 유전상관연구이다. 또한 본 연구는 비교적 큰 숫자(85명)의 한국 ADHD 아동만을 대상으로 한 연구라는 점에서 의미를 지닌다.

본 연구를 통해, 한국인 ADHD 표현형과 DAT1의 특정 유전자형(9/10 genotype) 간에 양성 연관관계를 보이는 것이 확인되었다. 또한 신경심리학적으로 확인된 충동성과 특정 다형성(9-repeat allele) 간에도 유의미한 연관이 있는 것으로 확인되었다. 이는 한국아동에서 DAT1 유전자가 ADHD 표현형, 특히, 과잉행동-충동성을 보이는 표현형과 연관된 유전자일 가능성을 시사하는 결과이다.

## References

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (4th edition). Washington, D.C., APP;1994.
- 2) Szatmari P, Offord DR, Boyle MH. Correlates, associated impairments and patterns of service utilization of children with attention deficit disorder: findings from the Ontario Child Health Study. *J Child Psychology Psychiatry Allied Dis* 1989;30:205-217.
- 3) 홍강의, 오경자. 소아정신과와 소아과 외래환자의 과잉행동에 관한 연구. *최신정신의학* 1980;23:51-57.
- 4) 조수철, 신윤오. 파탄적 행동장애의 유병률에 대한 연구. *소아청소년정신의학* 1994;1:141-149.
- 5) 김봉년. 경증주의력결핍과잉행동 장애의 특성. *신경정신의학* 2002;41:110-122.
- 6) James A, Lai FH, Dahl C. Attention deficit hyperactivity disorder and suicide: a review of possible associations. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:408-415.
- 7) Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:565-576.
- 8) Shastri BS. Molecular genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): an update. *Neurochem Int* 2004;44:469-474.
- 9) Cantwell D. Psychiatric illness in the families of hyperactive children. *Arch Gen Psychiatry* 1972;27:414-417.
- 10) Cunningham L, Cadoret RJ, Loftus R, Edwards JE. Studies of adoptees from psychiatrically disturbed parents: psychiatric conditions in childhood and adolescence. *British J Psychiatry* 1975;126:534-549.
- 11) Biederman J, Faraone S, Keenan K, Knee D, Tsuaung M. Family-genetic and psychosocial risk factors in DSM III attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29:526-533.
- 12) Biederman J, Faraone S, Keenan K, Benjamin J, Krifcher B, Moore C, et al. Further evidence for family-genetic risk factors in attention deficit hyperactivity disorder: patterns of comorbidity in probands and relatives in psychiatrically and pediatrically referred samples. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:728-738.
- 13) Alberts-Corush J, Firestone P, Goodman J. Attention and impulsivity characteristics of the biological and hyperactive parents of hyperactive and normal children. *Am J Orthopsychiatry* 1986;57:413-423.
- 14) Stevenson J. Evidence for a genetic etiology in hyperactivity in children. *Behav Gen* 1992;22:337-344.
- 15) Faraone SV, Biederman J. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 1998;44:951-958.
- 16) Casat C, Pleasants D, Fleet J. A double-blind trial of bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacological Bulletin* 1987;23:120-122.
- 17) Greenhill LL. Pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatric Clin North Am* 1992;15:1-27.
- 18) Hechtman L. Genetic neurobiological aspects of attention-deficit hyperactivity disorder: a review. *J Psychiatry Neuroscience* 1994;19:193-201.
- 19) Rapport M, Denney C, DuPaul G, Gardner M. Attention-deficit disorder and methylphenidate: normalization rates, clinical effectiveness, and response prediction in 76 children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:882-893.
- 20) Zametkin AJ, Rapoport JL. Neurobiology of attention-deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987;26:676-686.
- 21) Miner JH, Sanes JR. Collagen IV alpha 3, alpha 4, and alpha 5 chains in rodent basla laminae: sequence, distribution and association with laminins and developmental switches. *J Cell Biology* 1994;127:879-891.
- 22) Trinh JV, Nehrenberg DL, Jacobsen JP, Caron MG, Wetsel WC. Differential psychostimulant-induced activation of neural circuits in dopamine transporter knockout and wild type mice. *Neuroscience* 2003;118:297-310.
- 23) Heiser P, Friedel S, Dempfle A, Konrad K, Smidt J, Grabarkiewicz J, et al. Molecular genetic aspects of attention-deficit/

- hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:625-641.
- 24) Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science* 1994;265:2037-2048.
- 25) Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, Dong LM, Salvesen GS, Pericak-Vance M, et al. Binding of human apolipoprotein in synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proceeding National Sci United States Am* 1993;90:8098-8012.
- 26) Cook EH, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, et al. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Human Gen* 1995;56:993-998.
- 27) Chen CK, Chen SL, Mill J, Huang AS, Asherson P. The dopamine transporter gene is associated with attention deficit hyperactivity disorder in a Taiwanese sample. *Molecular Psychiatry* 2003;8:393-396.
- 28) 신동원. 한국인에서의 주의력결핍 과잉운동장애 환자와 도파민 수송체 유전자(DAT) 다형성의 연관성 연구. *신경정신의학* 2002;41:612-618.
- 29) Achenbach TM. *Manual for child behavior checklist*. University of Vermont Press;1990.
- 30) 오경자, 이해련. 한국어판 CBCL의 개발 및 표준화 연구. 한국학술진흥재단 자유공모과제 보고서;1990.
- 31) 박은희, 소유경, 김영신, 최낙경, 김세주, 노주선 등. 한국어판 Conners 부모 및 교사용 평가척도의 신뢰도와 타당도에 대한 예비적 연구. *소아청소년정신의학* 2003;14:183-196.
- 32) 김영신, 소유경, 노주선, 최낙경, 김세주, 고운주. 한국어판 부모 및 교사용 ADHD평가척도(ARS)의 규준연구 2003; 42(3):352-359.
- 33) Kim YS, Cheon KA, Kim BN, Chang SA, Yoo HJ, Kim JW, et al. The reliability and validity of Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version-Korean version (K-SADS-PL-K). *Yonsei Med J* 2004;45(1):81-89.
- 34) Vandenbergh DJ, Thompson MD, Cook EH, Bendahhou E, Nguyen T, Rasowski MD, et al. Human dopamine transporter gene: coding region conservation among normal, Tourette's disorder, alcohol dependence and attention-deficit hyperactivity disorder populations. *Mol Psychiatry* 2000;5(3):283-292.
- 35) Swanson JM, Flodman P, Kennedy J, Spence MA, Moyzis R, Moriarity J, et al. Dopamine genes and ADHD. *Neuroscience Biobehavioral Rev* 2000;24:21-25.
- 36) Heinzj A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey G, et al. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:133-139.
- 37) Krause KH, Dresel SH, Krause J, Kung HF, Tatsch K. Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography. *Neuroscience Letter* 2000;285:107-110.
- 38) Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996;379:606-612.
- 39) Miller GM, Madras BK. Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. *Mol Psychiatry* 2002;7(1):44-55.
- 40) Fuke S, Suo S, Takahashi N, Koike H, Sasagawa N, Ishiura S. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression. *Pharmacogenomics* 2001;2:152-156.
- 41) Barr CL, Xu C, Kroft J, Feng Y, Wigg K, Zai G, et al. Haplotype study of three polymorphisms at the dopamine transporter locus confirm linkage to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2001;49:333-339.
- 42) Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Cleveland HH, Stever C. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. *Am J Human Gen* 1998;63:1767-1776.
- 43) Oh KS, Shin DW, Oh GT, Noh KS. Dopamine transporter genotype influences the attention deficit in Korean boys with ADHD. *Yonsei Med J* 2003;44(5):787-792.
- 44) Manor I, Tyano S, Eisenberg J, Bachner-Melman R, Kotler M, Ebstein RP. The short DRD4 repeats confer risk to attention deficit hyperactivity disorder in a family-based design and impair performance on a continuous performance test(TOVA). *Molecular Psychiatry* 2002;7:790-794.

**ASSOCIATION STUDY OF ATTENTION-DEFICIT/HYPERACTIVITY  
DISORDER (ADHD) AND THE DOPAMINE  
TRANSPORTER (DAT1) GENE**

- CASE CONTROL DESIGN STUDY -

**Boong-Nyun Kim, M.D., Ph.D., Soo-Churl Cho, M.D., Ph.D.**

*Division of Child & Adolescent Psychiatry, Department of Neuropsychiatry,  
Clinical Research Institute and Institute of Behavioral Medicine,  
Seoul National University Hospital, Seoul*

**Objective :** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) affects 5–10% of children in Korea, with more boys and girls being diagnosed. Despite seriousness of ADHD, little is known about its causes. From the current genetic epidemiologic studies, ADHD is known as a heritable disorder. Till now, however, there have been very few genetic studies about ADHD in Korea. The aim of the this study is to examine the association between dopamine transporter gene type 1 and ADHD using case-control design in Korean ADHD probands and normal controls.

**Materials and Method :** Child Psychiatric Genetic research team in Seoul National University Hospital, Clinical Research Institute recruited the ADHD probands using clinical interview/observation, diverse rating scales, and neuropsychological tests. For eliminating phenocopy of ADHD, diagnosis of ADHD was based upon clinical data, psychometric data, and parent/teacher reports. Total 85 ADHD-probands were recruited as final study subjects and independent 100 normal adults participated in this study as control group. For all the ADHD probands, and controls, the 3'-UTR-VNTR polymorphism of DAT1 was analyzed. Based on the DAT1 allele and genotype informations, Chi-square test based on case-control design was performed.

**Results :** As for genetic study, total of 85 probands and 100 controls were included for the genetic analysis. Four different alleles, 350bp (7repeat), 440bp (9repeat), 480bp (10repeat) and 520bp (11repeat) were found in DAT1 gene of study subjects. In case-control analysis, ADHD probands and parents have significantly more 9 repeat allele and 9/10 genotype. Also, The probands with 9repeat allele have more commission errors in ADS.

**Conclusion :** The positive association between ADHD and DAT1 gene was replicated in this report like other previous results for caucasian children and Korean children with ADHD. There are ongoing studies on other candidate genes such as DRD4 and DRD5 and it would be required to explore the association of these candidate genes in Korean children with ADHD. These ongoing genetic research will contribute to the understanding of heterogenous genetic and environmental etiologies of ADHD phenotype, which will lead to the development of more comprehensive treatment and preventive interventions for ADHD.

**KEY WORDS :** Attention deficit hyperactivity disorder · Dopamine transporter gene · Case-control association genetic study.