

한국인 우울 장애 환자에서 Brain-Derived Neurotrophic Factor(BDNF)의 유전자 다형성과 항우울제의 장기 치료 반응*

구재우** · 이화영*** · 백종우** · 강이현** · 이민수**†

Brain-Derived Neurotrophic Factor(BDNF) Genetic Polymorphism and the Long-term Outcome of Antidepressant Treatment in Korean Depressive Patients*

Jae-Woo Koo, M.D.,** Hwa-Young Lee, M.D.,*** Jong-Woo Paik, M.D.,**
Rhee-Hun Kang, M.D.,** Min-Soo Lee, M.D., Ph.D.**†

ABSTRACT

Objective : Since some studies have shown that the brain-derived neurotrophic factor(BDNF) has an important role in the pathophysiology of depression, this study investigated the relationship between BDNF genetic polymorphism and the long-term outcome of the antidepressant treatment.

Method : One hundred and eight patients with major depressive disorder were evaluated for the long-term outcome(up to 3 years) of antidepressant treatment. The severity and improvement of depression were assessed with the Clinical Global Impression(CGI) Scale. The genotypes of BDNF 196A/G polymorphism in the patients were determined using Restriction Fragment Length Polymorphism(RFLP).

Result : The genotypes of 128 patients were investigated and 95 patients of those have been evaluated for 3 years. No significant differences were noted comparing three-genotype groups for CGI scales at baseline, 4 weeks, 8 weeks, 1 year, 2 years and 3 years.

Conclusion : This result shows that BDNF polymorphism investigated in this study was not associated with the long-term outcome of the antidepressant treatment. However, further studies with another BDNF polymorphism should be needed.

KEY WORDS : Depression · Brain-Derived Neurotrophic Factor · Polymorphisms · Antidepressive agents · Pharmacogenetics.

*본 연구는 보건복지부 보건의료기술 진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제번호 : KPGRN-R-04, A050047).

**고려대학교 의과대학 안암병원 정신과학교실 및 고려대학교안암병원 우울증 임상연구센터

Department of Psychiatry, Depression Center and Pharmacogenomic Research Center for Psychotropic Drugs, College of Medicine, Korea University, Anam Hospital, Seoul, Korea

***고려대학교 의과대학 안산병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Ansan Hospital, Ansan, Korea

†교신저자 : 이민수, 136-075 서울 성북구 안암동 5가 126-1

전화) (02) 920-5354, 전송) (02) 923-3507, E-mail) leeminso@korea.ac.kr

서 론

Brain-Derived Neurotrophic Factor(BDNF)는 신경성장촉진인자(nerve growth factor family) 중의 하나인 작은 이합체 단백질(dimeric protein)이며 성장한 포유동물의 뇌에서 광범위하게 발현 된다.¹⁾ BDNF는 신경계통의 유지와 발달에 관여하며, 특히, 신경전달물질의 조절이나 신경가소성(neuroplasticity)에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.²⁾ 따라서 BDNF와 신경학적 질환, 혹은 정신과적 질환과의 연관성이 여러 연구자들에 의해서 연구되어졌으며, 최근의 여러 연구에서 BDNF의 유전적 다형성이 정신분열병,³⁾⁴⁾ 양극성 장애,⁵⁻⁹⁾ 우울증,⁵⁾¹⁰⁾ 강박장애,¹¹⁾ 알츠하이머 병,¹²⁾¹³⁾ 파킨슨 병과¹⁴⁾ 관련이 있음이 보고되었다.

특히, 동물모델에서 만성적인 스트레스가 해마(hippocampus)의 손상 및 위축을 유발한다는 사실이 보고되었고 해마에서의 손상이 또한, BDNF의 발현감소와 관련이 있다는 결과가 제시되어¹⁵⁾ 우울증의 병태생리적 기전에 미치는 BDNF의 역할에 대한 여러 연구결과들이 현재 까지 보고되었다. Karege 등¹⁶⁾은 주요우울증 환자 군에서 정상 대조군에 비해 혈장 BDNF 농도가 낮다는 것을 발견하였고 여러 약물학적 연구들은¹⁷⁾ 항우울제가 BDNF 발현을 증가시킨다고 보고하였다. 또한, 이런 연구들의 결과를 뒷받침하는 사후 뇌조직부검 결과도 보고되었는데, Chen 등¹⁸⁾에 따르면, 항우울제를 투여 받았던 환자의 사후 뇌조직이 투여 받지 않았던 대조군의 뇌조직에 비해 BDNF의 면역반응력(immunoreactivity)이 증가하였다는 결과를 보고하였다.

또한 다수의 동물실험 결과도 이러한 소견을 지지해주는 결과를 나타내었다. 예를 들면, 쥐의 우울상태가 감소된 뇌의 BDNF 농도와 상관관계가 있음이 입증되었고, 장기간의 항우울제 투여가 성인 쥐의 해마와 전두엽 피질에서 BDNF의 발현 및 신경형성을 증가시킨다는 사실이 보고되었으며, BDNF를 쥐의 뇌에 직접 주입하였을 때, 주입된 BDNF 자체가 항우울 효과를 나타낸다는 결과도 보고되었다.¹⁵⁾¹⁹⁻²²⁾

현재까지의 연구 결과를 고려할 때, BDNF가 우울증의 병태생리와 밀접한 관계가 있음이 시사되며, 항우울제에 대한 우울증 환자의 치료 반응과도 관련 있을 수 있음이 예측된다. 우울증 환자에 대한 항우울제의 반응성 예측은

임상적으로 매우 중요하다. 항우울제가 주요우울증의 치료에 있어서 핵심적인 치료방법임에도 불구하고 최대 50~60%의 환자들이 항우울제에 충분히 반응하지 못하기 때문이다.²³⁾ 따라서 항우울제에 대한 반응성을 미리 예측할 수 있으면 환자들의 치료에 있어서 사회경제적인 비용의 절감을 유도할 수 있고 환자들의 빠른 회복을 돕기 위한 효율적인 치료전략을 세울 수 있게 될 것이다.²³⁾

BDNF 유전자는 11번째 염색체의 장완 중 p13에서 p14 사이에 위치하고 있으며 현재 세 가지 기능성 다형성(functional polymorphism)이 밝혀져 있는데 그 중 가장 많이 연구된 것이 ATG 시작코돈(startcodon)에서 196 base pairs만큼 떨어진 곳에 위치해 있는 rs6265 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism(SNP))이고 A/G의 대립 유전자(allele)로 구성되어져 있다.²⁴⁾ 그리고 다른 하나는 ATG 시작코돈에서 11,757 base pairs만큼 떨어진 곳에 위치해 있는 rs988748 SNP이고 C/G의 대립 유전자로 구성된다.²⁴⁾ 마지막 한 가지는 rs6265 SNP와 rs988748 SNP 사이에 위치하고 있는 intronic microsatellite dinucleotide repeat이다.²⁴⁾ BDNF와 우울증의 연관관계에 대한 좀 더 정밀한 연구의 필요성이 대두됨에 따라 상기 유전자형의 차이에 기인한 연구들이 몇 가지 시행되었고⁵⁾¹⁰⁾²⁵⁾²⁶⁾ 이중 Tsai 등¹⁰⁾의 연구만이 BDNF와 우울증의 치료반응이 서로 관련이 있을 가능성을 제시하고 있다. 이 논문에서는 BDNF의 196A/G SNP 중 A/G 유전자형이 A/A형이나 G/G형보다 치료반응이 좋았는데 저자들은 BDNF의 과발현(overexpression)이나 저발현(underexpression)이 뇌에 바람직하지 못한 영향을 줄 수 있기 때문에 이형접합체(heterozygote)가 동형접합체(homozygote)보다 치료반응이 우수했을 것이라고 추측을 하였다. 그러나 이 논문 외에는 BDNF와 우울증의 치료반응 사이의 연관성에 대한 연구가 매우 부족한 상태이다.

따라서 본 연구는 BDNF의 유전자 다형성 중 항우울제 치료 반응과 가장 관련이 있다고 보고되었던 196A/G SNP를 이용하여 우울증 치료반응과의 관련성을 조사하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 고려대학교 의료원 안암병원 정신과에 내원

한 우울 장애 환자를 대상으로 하였다.

피험자의 선정기준은 20~65세의 성인 남녀, Diagnostic Statistical Manual of Mental disorders, Forth Edition, Text Revision(DSM-IV-TR, American Psychiatric Association 2000)기준에 근거하여 주요우울증의 진단 기준에 해당되거나 주요우울증과 기분부전장애의 진단기준을 동시에 만족시키는 환자, 환자가 본 시험 참여에 동의한 경우 등이었다. 제외기준은 내외과적 장애, 신경과적 질환 혹은 선천성 기형을 가지고 있는 경우, 치료에 영향을 줄 수 있는 인격장애, 정신지체, 알코올 중독 및 약물 남용의 정신과적 과거력이 있는 경우, DSM-IV-TR 기준에 의해 다른 I 축 장애가 동반된 경우 등이었다.

2. 연구 방법

1) 유전자형 분석

(1) DNA의 분리

DNA 정제 키트(GENTRA, USA)를 이용하여 대상군의 말초혈액에서 DNA를 분리하였다.

(2) 중합효소 연쇄반응(Polymerase Chain Reaction : PCR)을 이용한 유전자형의 판별

분리된 genomic DNA를 가지고 BDNF 유전자의 G196A(Val66Met) 다형성 분석을 위한 중합효소연쇄반응을 시행하기 위하여 다음과 같이 시발체(oligonucleotide primers)를 제작하였다.

Forward : 5'-GAGGCTTGACATCATTGGCT-3'

Reverse : 5'-CGTGTACAAGTCTGCGTCCT-3'

PCR 튜브에 DNA 50ng, 10×PCR buffer(500Mm KCl, 100Mm, Tris-HCl, pH 8.3 and 15mM MgCl₂) 3 μL, 2.5mM dNTP 2.4 μL, 각각의 시발체(10pmol/μL) 1 μL, Taq polymerase(5U/μL) 0.5 μL를 넣고 나머지는 멸균증류수를 넣어 총 부피 30 μL를 만들고 이를 Thermal cycler(Takara, Japan)를 사용하여 중합효소연쇄반응을 시행하였다. 94℃에서 5분을 수행한 후, 94℃에서 30초, 60℃에서 30초, 72℃에서 30초간 33 주기를 수행한 후, 마지막으로 반응 후 신장을 위하여 72℃에서 5분 수행 후 다음 분석에 사용할 때까지 4℃에 보관하였다.

(3) 증폭된 생성물의 분석

중합효소연쇄반응을 통해 증폭된 생성물의 다형성을 분석하기 위해 제한효소인 Eco721(MBI Fermentas, Lithuania)를 사용하였다. 생성물에 Eco721를 3U 처리하여 37℃에서 12시간 동안 반응시킨 후 제한효소 처리 생성물을 3% 아가로스 겔(agarose gel)을 이용하여 분리하였고 분리된 생성물을 0.5ng/ml의 Ethidium bromide로 염색하여 자외선 투과기를 이용하여 관찰하였다. 196 번째의 염기가 A(66Met)인 경우는 생성물이 제한효소에 의해 잘리지 않으므로 크기가 113bp가 되며, G(66Val)인 경우는 제한효소에 의해 78bp와 35bp로 잘렸다.

2) 임상증상의 평가

연구 기간 동안 본 연구는 장기적인 연구라는 측면에서 약물의 종류나 투여농도의 변경에 대해 엄격한 제한이나 지침을 적용하지 않았다. 따라서 대상자들은 selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI), serotonin and norepinephrine reuptake(SNRI), tricyclic antidepressant(TCA), monoamine oxidase inhibitor(MAOI)의 항우울제들을 정신과 전문의의 판단에 따라 처방 받아 복용하였으며 임상증상에 따라 농도의 변경이나 약물의 변경 혹은 병합요법을 시행 받았다.

증상의 평가로는 정신과 전문의 한 명이 최초 내원 시점 및 8주, 16주, 1년, 2년, 3년 후의 Clinical Global Impression(CGI) 척도를 측정하였고 유전자형 간의 심각도(severity) 및 호전도(improvement) 점수의 차이를 비교하였다. 또한, 3년간의 평가 기간 동안 각 유전자형간의 재발 횟수와 증상이 없는 기간을 비교하였는데 재발은 경과를 관찰하면서 최초평가시점 이후에 CGI-심각도 점수가 4점 이상으로 증가하거나 우울증상으로 인해 입원하게 될 경우로 정의하여 평가하였다.

3) 통계분석

각각의 유전자형(A/A, A/G, G/G)들에 대하여 1년, 2년, 3년 후의 CGI의 심각도, 호전도의 차이를 비교하기 위하여 반복측정 분산분석(repeated measures ANOVA)을 시행하였다. 또한 각 유전자형 간의 인구학적 특성, 증상이 없는 기간과 재발 횟수를 비교하기 위해 카이-제곱검정(chi-square test) 및 일원분산분석(one way ANOVA)을 시행하였다. 통계프로그램은 SPSS/PC+ version 12.0을 사용하였고 모든 통계적 유의수준은 0.05

이하로 하였다.

결 과

1. 인구사회학적 특성

본 연구에 동의하여 참여한 대상은 128명이었으며, 주요우울증이 120명, 주요우울증과 기분부전장애가 공존하는 경우는 8명이었고 중도 탈락자가 33명(검체 상태 불량으로 인한 탈락자 2명 포함)으로 3년까지 연구를 수행한 대상은 총 95명(남자 21명, 여자 74명)이다. 연령, 발병 연령, 학력, 평가 이전의 입원 횟수, 정신병적 증상의 유무, 가족력의 유무 등에서 각 유전자형군 간에 의미 있는 통계적 차이는 없었다.

또한, 연구 시작 시점의 CGI 심각도 점수도 통계적으로 의미 있는 차이가 없었으나($p=0.943$) 카이-제곱검정을 시행했을 때, 환자에게 투여한 항우울제의 종류에서 각 유전자형간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p=0.001$). A/A 유전자형에서는 SSRI를 가장 많이 복용하였으며 SNRI는 한 명도 복용하지 않았다. A/G 유전자형에서는 TCA를 가장 많이 복용하였고 SNRI를 가장 적게 투여하였다. G/G 유전자형에서는 SSRI를 가장 많이 사용하였고 MAOI를 가장 적게 사용하였다(표 1).

2. BDNF 196A/G 다형성의 유전자형에 따른 분포

A/A형은 27명으로 21.4%, A/G형은 53명으로 42.1%, G/G형은 46명으로 36.5%의 빈도를 보였다. 대립유전자 'A'와 'G'의 빈도는 각각 42.45%, 57.55%였다. 유전자형의 분포는 하디-와인버그 평형(Hardy-Weinberg

equilibrium)에 따랐다($\chi^2=2.437, df=2, p=0.296$).

3. BDNF 유전자형과 치료반응과의 관계

최초 평가시점부터 항우울제 치료 8주, 16주, 1년, 2년, 3년 후까지 CGI 점수를 측정하였고 반복측정 분산분석을 이용하여 각 유전자형간에 점수의 차이가 있는지를 비교하였다.

1) CGI-심각도 점수

먼저 항우울제의 종류에 따른 차이를 독립변수에 포함시켜서 최초 내원시점(0주)부터 3년까지 반복측정 분산분석을 시행하였다. 반복측정 분산분석 결과상 CGI-점수*BDNF 유전자형*항우울제종류의 상호작용이 통계적으로 유의하지 않아($F=0.881, p=0.633$), 항우울제 종류를 독립변수에서 제외시켜 재분석을 시행하였다. 분석결과 각각의 BDNF 유전자형은 CGI-점수에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다($F=1.812, p=0.061$). 표 2와 그림 1은 각 유전자형에 따른 CGI-점수의 기술 통계량과 변화량을 나타낸다.

2) CGI-호전도 점수

2개월째 내원 시점부터 3년까지 반복측정 분산 분석을 시행하였다. 마찬가지로 항우울제의 종류에 따른 차이를 독립변수에 포함시켜서 분석을 하였으나 결과상 CGI-점수*BDNF 유전자형*항우울제종류의 상호작용이 통계적으로 유의하지 않아($F=0.957, p=0.515$) 항우울제 종류를 독립변수에서 제외시켜 재분석을 시행하였다. 분석결과 각각의 BDNF 유전자형은 CGI-점수에서 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다($F=1.917, p=0.060$).

Table 1. Comparison of prescribed medications in different genotype groups

		Genotype			Total	
		AA	AG	GG		
Type of medication	TCA	Frequency	3	24	7	34
		Total %	2.4%	19.0%	5.6%	27.0%
	SSRI	Frequency	19	22	32	73
		Total %	15.1%	17.5%	25.4%	57.9%
	MAOI	Frequency	5	6	3	14
		Total %	4.0%	4.8%	2.4%	11.1%
	SNRI	Frequency	0	1	4	5
		Total %	0.0%	0.8%	3.2%	4.0%
	Total	Frequency	27	53	46	126
		Total %	21.4%	42.1%	36.5%	100.0%

Table 2. Comparison of clinical global impressions of severity (CGI-S) scores and Clinical global impressions of improvement (CGI-I) scores among different genotypes of BDNF

		BDNF genotypes			F	p
		A/A(n=20)	A/G(n=42)	G/G(n=33)		
CGI Severity scores	Initial	3.8000±0.76777	3.90476±0.790478	3.81818±0.917011	0.151	0.860
	4 wks	3.2500 ±0.63867	2.9286 ±0.46291	2.7879 ±0.48461	5.137	0.008
	8 wks	2.9000 ±0.44721	2.8571 ±0.52132	2.6364 ±0.54876	2.265	0.100
	1 yr	2.8000 ±0.41039	2.8810 ±0.55005	2.7273 ±0.51676	0.837	0.436
	2 yr	2.8000 ±0.41039	2.7857 ±0.51965	2.7273 ±0.45227	0.195	0.823
	3 yr	2.7500 ±0.44426	2.8095 ±0.50549	2.7576 ±0.43519	0.161	0.851
	CGI Improvement scores	4 wks	3.2000 ±0.61559	2.9524 ±1.01097	2.9394 ±0.93339	0.607
8 wks		2.8000 ±0.61559	2.8571 ±0.84309	3.0000 ±0.79057	0.494	0.612
1 yr		2.4000 ±0.75394	2.7619 ±1.00752	2.4545 ±0.86930	1.536	0.221
2 yr		2.4500 ±0.60481	2.3810 ±0.73093	2.2121 ±0.69631	0.882	0.417
3 yr		2.3500 ±0.48936	2.4048 ±0.73450	2.2727 ±0.80128	0.314	0.731

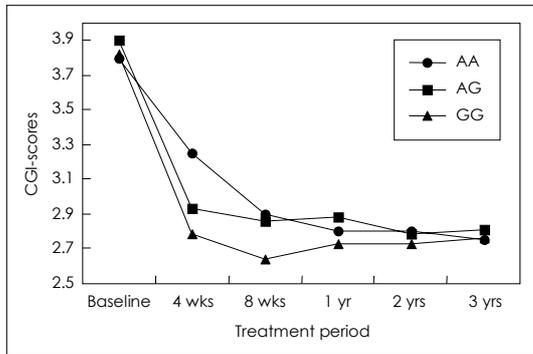


Fig. 1. Changes in CGI-S scores during the treatment according to different genotypes of BDNF in depressive patients (Each point represents the mean score).

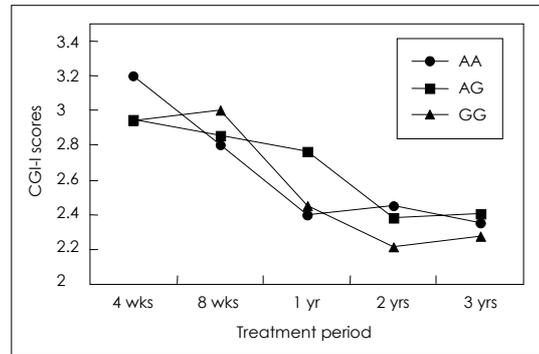


Fig. 2. Changes in CGI-I scores during the treatment according to different genotypes of BDNF in depressive patients (Each point represents the mean score).

표 2와 그림 2는 각 유전자형에 따른 CGI-점수의 기술 통계량과 변화량을 나타낸다.

4. BDNF 유전자형과 재발과의 관계

항우울제를 투여한 이후 각 BDNF 유전자형에 따라 재발률에 차이가 있는지에 대해 평가를 하였으며 각 BDNF 유전자형 군에 따라 1) 최초 평가시점 이후 증상이 없는 기간(개월 수)에 차이가 있는지 그리고 2) 재발한 횟수에 차이가 있는지를 비교하였으나 통계적으로 유의성은 각각 p 값 0.794, 0.303으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 BDNF의 196A/G SNP에 대한 각각의

유전자형(A/A, A/G, G/G)들에 대하여 최초평가 시점, 4주, 8주, 1년, 2년, 3년 후의 CGI 심각도, 호전도의 차이를 비교하였으며 각 유전자형 간의 인구학적 특성, 증상이 없는 기간과 재발 횟수를 비교하였다. 연구 결과 BDNF 196A/G 유전자 다형성과 항우울제에 대한 치료반응 사이에 의미 있는 상관관계를 발견하지 못하였다.

서론에서 기술했던 것과 같이 Tsai 등¹⁰⁾은 BDNF 196A/G 유전자 다형성 중 A/G형이 치료효과와 관련성이 있을 수 있는 가능성을 제시하였으나 이 연구는 항우울제 투여 4주 후의 단기치료 반응만을 조사하였고 장기치료 반응과의 관련성을 조사하지는 못 하였다.

한편, BDNF 유전자가 우울증의 병태생리와 밀접한 관련이 있다는 여러 연구결과를 볼 때,⁵⁾¹⁰⁾¹⁵⁻²²⁾²⁵⁾ 본 연구에서는 BDNF 196A/G 유전자 다형성이 항우울제 치료반

응과 유의한 관련성을 보이지 않았으나 다른 요인들과의 상호작용을 통해 치료반응에 영향을 미쳤을 가능성이 있다고 할 수 있다.

첫째, BDNF 196A/G 유전자 다형성이 독립적으로는 치료반응성과 관련이 없으나 BDNF의 다른 유전자 다형성과 함께 상호작용을 하면서 치료반응과 부분적으로 연관되어 있을 가능성이 있다. 최근 BDNF 유전자에 존재하는 3가지 유전자 다형성의 상호작용을 함께 고려하여 조사한 세 가지 유전자 자리 일배체형 분석(three-locus haplotype analysis) 연구에서는²⁵⁾ 우울증 군에서 정상인보다 더 많이 관찰되는 일배체형이 있음을 보고하였다. 따라서, 추후 BDNF의 다양한 유전자 다형성들의 상호작용을 고려한 연구가 필요할 것으로 판단된다.

둘째, BDNF 외에도 BDNF와 관련된 다른 유전자의 다형성이 BDNF 유전자 다형성과 상호 작용을 하여 치료 반응성에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 예를 들어, BDNF는 림프구(lymphocyte) 내의 세로토닌 전달체(serotonin transporter)의 조절에 영향을 준다고 알려져 있는데²⁷⁾ 이를 고려할 때, BDNF 유전자 다형성과 세로토닌 전달체 유전자 다형성 간의 상호작용이 치료 반응과 관련이 있을 가능성이 있을 것으로 여겨진다. 특히, 세로토닌 전달체 유전자 다형성이 항우울제의 장기치료 반응과 관련이 있다는 연구결과가 보고되어 있어²⁸⁾ 이에 대한 고려는 향후 반드시 필요한 것으로 생각된다.

셋째, BDNF의 작용 기전과 관련된 요소들이 BDNF의 유전자 다형성과 상호 작용하여 치료반응에 영향을 미쳤을 가능성도 있다. BDNF는 세포의 몇 가지 수용체(receptor)와 상호작용을 하면서 유전자 발현(gene expression)에 영향을 미치게 되는데 이런 수용체에는 tyrosine kinase 수용체(Trk)와 p75 neurotrophin 수용체(p75NTR)가 있다.²⁸⁾²⁹⁾ 이런 Trk, p75NTR의 이상이나, 형태적인 차이는 항우울제의 반응에 영향을 미치기 때문에 BDNF 유전자 다형성과 이런 수용체들의 유전자 다형성이 함께 포함되면 치료 반응성에 대한 BDNF 유전자 다형성의 역할이 밝혀지게 될 가능성이 있을 것으로 생각된다.

이 외에도, 문헌을 고찰해 볼 때, 본 연구에서 사용된 BDNF 196A/G 유전자 다형성은 인종간에 대립유전자 빈도의 차이를 보인다고 알려져 있는데³⁰⁾ 본 연구의 환자군이 이런 인종간의 차이를 적절히 반영하고 있는지 검토해 볼 수 있다. 인종간의 차이에 대한 연구논문 결과에 의하

면, 일본인은 A/G의 비율이 41.1%/58.9%였고, 이탈리아인의 경우에는 29.7%/70.3%, 미국인은 18.0%/82.0%로 인종간에 차이가 있음이 밝혀졌다.³⁰⁾ 본 연구에서는 42.45%/57.5%로서 같은 동양계인 일본의 빈도와 유사하였다. 따라서 인종적인 차이를 고려했을 때에도 본 연구의 집단 군은 적절한 대립유전자 빈도를 보이고 있음을 알 수 있다.

마지막으로 본 연구의 몇 가지 제한 점들을 살펴보면, 첫째로, 본 연구는 장기적인 연구라는 측면에서 환자들이 복용하는 약물의 종류나 투여량을 제한 하지 못하였다. 하지만, 본 연구에서는 환자가 복용하는 약물의 종류와 BDNF 유전자 다형성 간의 상호작용이 CGI의 결과에 통계적으로 의미 있는 영향을 미치지 않음이 밝혀졌기 때문에 약물의 종류에 따른 영향은 배제할 수 있었다. 그러나 약물 농도의 차이에 따라서 치료반응의 차이가 나타날 가능성이 있기 때문에 약물 농도의 영향은 특히 중요한 문제가 될 수 있으며 더 나아가 약물농도의 차이는 BDNF에 있어서 또 다른 특수한 문제점을 야기시킬 수 있다. 예를 들어, 항우울제인 venlafaxine을 장기간 쥐에게 투여하였을 때, 낮은 농도에 노출된 쥐의 해마에 비해 고농도에 장기간 노출된 쥐의 해마에서 BDNF 면역염색(immunostaining)이 오히려 저하된다고 보고되었다.³¹⁾ 따라서 venlafaxine과 같은 특수한 약물의 경우에 있어서는 약물 농도 자체가 BDNF와 관련된 치료 반응에 영향을 미칠 것으로 판단된다. 따라서 후속 연구에서는 약물의 종류 및 농도의 보정이 필요하다고 생각되며 이와 관련하여 약물 복용 순응도의 평가도 반드시 필요하다고 할 수 있겠다.

두 번째로, 본 연구의 표본크기(sample size)가 작다는 점이 제한 점이 될 수 있다.

세 번째로, 본 연구에서 항우울제 치료반응 평가에 사용된 CGI 척도가 해밀턴 우울척도(Hamilton Rating Scale for Depression)나 몽고메리-아스버그 우울척도(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) 같은 전문적인 우울증 평가 척도에 비해 증상의 작은 변화에 덜 예민하기 때문에 이런 장기적인 치료반응의 미세한 변화를 충분히 반영하지 못했을 가능성도 있을 것으로 생각된다.

네 번째로 연구에 참여한 126명 중(검체의 불량으로 탈락된 2명을 제외한), 31명이 1년 후에 중도 탈락하였는데 그 이유를 충분히 조사하지 못한 점이 제한 점이 될 수 있다. 임상적으로 판단할 때, 증상이 충분히 호전되어서

약물 치료를 그만두었을 가능성도 높을 것으로 생각되며 따라서 치료 반응이 가장 좋은 환자들이 치료를 중간에 중絶하였을 가능성이 있을 수 있기 때문에 이 자료가 누락되지 않고 포함되었을 경우, 본 연구의 결과와 다른 연구 결과를 얻을 수도 있었을 것으로 생각된다.

마지막으로 연구 대상군에 주요우울증 외에도 기분부전 장애가 공존하는 대상자들이 포함되어졌는데 대상자 수가 적어(8명) 결과에 미치는 영향이 적을 것으로 판단되었으며 이에 대한 별도의 분석을 시행하지는 않았다.

결론적으로, 향후 본 연구에서의 결과들과 함께 몇 가지 제한 점들을 보완한 연구가 진행되게 되면, 우울증에 있어서 BDNF 유전자 다형성의 역할에 대하여 좀더 많은 것들이 밝혀지게 될 것으로 기대된다.

중심 단어 : 우울증 · Brain-Derived Neurotrophic Factor · 유전자 다형성 · 항우울제 · 약물유전학.

참고문헌

- Hofer M, Pagliusi SR, Hohn A, Leibrock J, Barde YA. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *EMBO J* 1990;9: 2459-2464.
- Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2001;63:71-124.
- Muglia P, Vicente AM, Verga M, King N, Macciardi F, Kennedy JL. Association between the BDNF gene and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;8:146-147.
- Virgos C, Martorell L, Valero J, Figuera L, Civeira F, Joven J, et al. Association study of schizophrenia with polymorphisms at six candidate genes. *Schizophr Res* 2001;49:65-71.
- Hong CJ, Huo SJ, Yen FC, Tung CL, Pan GM, Tsai SJ. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiol* 2003; 48:186-189.
- Nakata K, Ujike H, Sakai A, Uchida N, Nomura A, Imamura T, et al. Association study of the brain-derived neurotrophic factor(BDNF) gene with bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2003;337:17-20.
- Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: Evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 2002;71:651- 655.
- Oswald P, Del-Favero J, Massat I, Souery D, Claes S, Van Broeckhoven C, et al. Non-replication of the brain-derived neurotrophic factor(BDNF) association in bipolar affective disorder: A Belgian patient-control study. *Am J Med Genet* 2004;129B:34-35.
- Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, Bennett P, Lim YM, Tsan G, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Mol Psychiatry* 2002;7:579-593.
- Tsai SJ, Cheng CY, Yu YW, Chen TJ, Hong CJ. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *Am J Med Genet* 2003;123B:19-22.
- Hall D, Dhillia A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor(BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 2003;73:370-376.
- Combarros O, Infante J, Llorca J, Berciano J. Polymorphism at codon 66 of the brain-derived neurotrophic factor gene is not associated with sporadic Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:55-58.
- Tsai SJ, Hong CJ, Liu HC, Liu TY, Hsu LE, Lin CH. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphisms with Alzheimer's disease and age of onset. *Neuropsychobiol* 2004;49:10 -12.
- Parsian A, Sinha R, Racette B, Zhao JH, Perlmutter JS. Association of a variation in the promoter region of the brain-derived neurotrophic factor gene with familial Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10:213-219.
- Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci* 1995;15:1768-1777.
- Karege F, Perret G, Bondolfi G, Schwald M, Bertsech G, Aubry JM. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002;109:143-148.
- Duman RS, Vaidya VA. Molecular and cellular actions of chronic electroconvulsive seizures. *J ECT* 1998;14: 181-193.
- Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, Wang JF, Young LT. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry* 2001;50:260-265.
- Nibuya M, Morinobu S, Duman RS. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *J Neurosci* 1995;15:7539 -7547.
- Shirayama Y, Chen AC, Nakağawa S, Russell DS, Duman RS. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002;22:3251-3261.

21. Siuciak JA, Lewis DR, Wiegand SJ, Lindsay RM. Antidepressant-like effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:131-137.
22. Altar CA, Whitehead RE, Chen R, Wortwein G, Madsen TM. Effects of electroconvulsive seizures and antidepressant drugs on brain-derived neurotrophic factor protein in rat brain. *Biol Psychiatry* 2003;54:703-709.
23. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiat* 2003;53:649-659.
24. Green E, Craddock N. Brain-derived neurotrophic factor as a potential risk locus for bipolar disorder: Evidence, limitations, and implications. *Curr Psychiatry Rep* 2003;5:469-476.
25. Schumacher J, Jamra RA, Becker T, Ohlraun S, Klopp N, Binder EB, et al. Evidence for a Relationship Between Genetic Variants at the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Locus and Major Depression. *Biol Psychiatry* 2005;58:307-314.
26. Oswald P, Del-Favero J, Massat I, Souery D, Claes S, Van Broeckhoven C, et al. Non-replication of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) association in unipolar affective disorder: A Belgian patient-control study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:491-495.
27. Mossner R, Daniel S, Albert D, Heils A, Okladnova O, Schmitt A, et al. Serotonin transporter function is modulated by brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not nerve growth factor (NGF). *Neurochem Int* 2000;36:197-202.
28. Lee MS, Lee HY, Lee HJ, Ryu SH. Serotonin transporter promoter gene polymorphism and long-term outcome of antidepressant treatment. *Psychiatr Genet* 2004;14:111-115.
29. Pezet S, Malcangio M. Brain-derived neurotrophic factor as a drug target for CNS disorders. *Expert Opin Ther Targets* 2004;8:391-399.
30. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 45:104-114.
31. Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet* 2004;126:122-123.
32. Xu H, Steven Richardson J, Li XM. Dose-related effects of chronic antidepressants on neuroprotective proteins BDNF, Bcl-2 and Cu/Zn-SOD in rat hippocampus. *Neuropsychopharmacol* 2003;28:53-62.