

공황장애와 도파민 수송체 유전자 다형성과의 연관성

배승민* · 임세원* · 오강섭*[†] · 이민수**

Association between Panic Disorder and Dopamine Transporter Gene(DAT1) Polymorphism

Seung-Min Bae, M.D.,* Se-Won Lim, M.D.,*
Kang-Seob Oh, M.D., Ph.D.,*[†] Min-Soo Lee, M.D., Ph.D.**

ABSTRACT

Objectives : There have been many association studies of panic disorder. However, studies about the dopaminergic function in panic disorder have been few. This study was aimed to examine the possible association of dopamine transporter gene(DAT1) polymorphism and panic disorder in Korean population.

Methods : Ninety-eight patients with panic disorder(43 male(46.9%), mean age 42.13±10.88 years) and one hundred and thirteen comparison subjects(67 male(40.7%), mean age 33.14±8.55 years) were tested for DAT1 polymorphism. Genotypes of DAT1 with variable number of tandem repeats(VNTR) were determined using polymerase chain reaction. The differences of allelic frequency and genotype frequency distribution between patient and the control group were tested with Fisher-Freeman-Halton test.

Results : There was association between DAT1 polymorphism and panic disorder(allele : p<0.03, genotype : p<0.05). The frequency of 10/10 homozygotes of DAT1 was significantly higher in control group($\chi^2=4.452$, df=1, p=0.035).

Conclusion : These results in our Korean samples suggest that DAT1 polymorphism might be associated with the vulnerability of panic disorder. Possible association of dopaminergic genes and panic disorder should be investigated with future studies using larger and different population.

KEY WORDS : Panic disorder · Dopamine transporter gene · Polymorphism.

서 론

공황장애는 반복적인 공황 발작과 예기불안으로 정의

되는 불안장애의 일종으로, National Comorbidity Study (NCS)의 발표¹⁾에 의하면 평생 유병율이 3.5%까지 보고되는 비교적 흔한 질환이며 점차 증가하는 양상을 보

*성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 정신과학교실

Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Kangbuk Samsung Hospital, Seoul, Korea

**고려대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Anam Hospital, Seoul, Korea

[†]교신저자 : 오강섭, 110-746 서울 종로구 평동 108

전화) (02) 2001-2481, 전송) (02) 2001-2211, E-mail) ks2485@empal.com

이고 있다. 발병의 원인에 대해서는 다른 정신질환과 마찬가지로 여러 가지 정신사회생물학적 요인들이 복합적으로 작용하고 있을 것으로 생각되며, 최근 유전적 원인에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. Knowles와 Weissman²⁾이 공황장애 환자를 대상으로 한 가계도 연구에서 발병자의 일차 친족에게서 2.6~20배 높은 위험율이 관찰되었고, 쌍생아 연구³⁾에서는 공황장애의 유전 요인이 약 40%에 달한다고 보고된 바 있다.

그러나 현재까지 공황장애의 발병에 있어 핵심적인 유전적 원인에 대해서는 알려진 바가 없기 때문에 다양한 각도에서의 생물학적 연구들이 시도되어 왔다. 최근에는 신경전달물질 기능을 가진 단백질을 부호화하는 유전자들이 공황장애의 유전적 관여인자를 찾기 위한 도구들로써 연구되고 있으나, gamma-amino-butyric acid(GABA) 수용체, denosine 수용체, catechol-O-methyltransferase(COMT), nicotinic cholinergic 수용체, cholecystokinin(CCK), serotonin 수용체와 수송체 등의 후보유전자를 사용한 연구들은 공황장애와의 결정적인 연관성을 찾아내지 못했다.⁴⁻¹⁰⁾ 또한 genomewide scan 역시 공황장애의 유전인자에 대하여 뚜렷한 증거를 얻지 못했다.¹¹⁾

현재까지 공황장애에서 도파민의 역할에 대하여는 상대적으로 많지 않은 수의 연구가 진행되어온 상태로, 공황장애 환자의 혈청¹²⁾¹³⁾이나 뇌척수액¹⁴⁾¹⁵⁾의 도파민 대사물 연구에서는 유의미한 결과를 찾지 못했으며 공황 장애 환자에게 apomorphine¹⁶⁾이나 cocaine¹⁷⁾ 같은 dopaminergic agonist를 사용한 실험적인 연구를 통해 공황장애에서의 도파민의 연관 가능성이 미약하게나마 제시되었다. 이후 다양한 공황장애 가계에서 시도한 인간의 후보유전자(도파민 D2 수용체(DRD2) variant) 연구¹⁸⁾에서는 유의미한 결과를 찾지 못했으나, 강박장애와 공황장애가 함께 진단된 환자에게서 도파민 D4 수용체(DRD4)의 첫 exon에서 21bp 결손이 발견된 보고¹⁹⁾가 있었다.

한편 동물 실험에서는 불안과 도파민과의 연관성을 찾아내었는데, 불안을 유발하는 행동모델을 사용한 몇 개의 집단에서 전두엽 피질 부위의 도파민 부족²⁰⁾과 도파민 D3 수용체(DRD3)의 homozygous disruption,²¹⁾ CCK로 유발한 불안 증상이 haloperidol로 차단되는 현상²²⁾이 관찰되었다. 이들 결과는 모두 불안 증상의 조절과 도파민 사이의 연관성을 보여주는 증거이다.

공황장애와 도파민 유전자 다형성에 대한 연구는 DRD4의 7-allele 간의 연관성에 대한 예비 연구²³⁾와 Hamilton 등²⁴⁾의 가계도 대상 DRD4, DAT1 유전자 다형성 연구, 국내의 DRD2 다형성에 대한 연구²⁵⁾ 외에는 현재까지 발표된 것이 없는 실정이다. 저자들은 이러한 배경 하에 대표적인 불안장애인 공황장애가 도파민 수송체 유전자 다형성과 연관이 있는지 여부를 살펴보고자 하였다.

방 법

1. 연구대상

강북삼성병원 정신과에 내원한 환자들 중 DSM-IV 진단기준에 따른 정신과 전문의 임상면담에 의해 공황장애가 진단되고, 구조화된 면담도구인 Mini International Neuropsychiatric Interview(M.I.N.I.)를 시행하여 진단이 확인되며 공존질환 여부가 파악된 환자만을 대상으로 하였다. 현재 주된 진단명이 공황 장애인 경우에만 연구 대상으로 하였고 그 외의 기분 장애 및 타 불안 장애의 공존 질환이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 모든 연구대상으로부터 서면동의를 받았으며 강북삼성병원 IRB의 승인을 받았다. 최종적으로 98명의 공황장애 환자가 선정되었다.

정상대조군은 광고를 통해 모집하였다. 대조군의 정신과적 질환 및 병력 여부를 확인하기 위해 검사 시행 전 정신과적 면담을 시행하여 면담 후 정신과적 병력이 나타나지 않는 지원자 113명을 대조군으로 선정하였다.

2. 연구방법

1) 유전자형 분석

(1) DNA의 분리

환자군 및 대조군으로부터 정맥혈을 채취하여 EDTA로 처리된 시험관에 수집한 후, 실험시까지 냉장보관 하였다가 13,000rpm에서 1분간 원심분리 하여 백혈구를 추출한 뒤 이로부터 DNA를 분리하였다.

(2) 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction : PCR)

분리된 genomic DNA를 가지고 DAT1 유전자에서 40bp nucleotide repeat polymorphism을 보이는 부위에 대해 PCR을 시행하였으며, 본 과정은 Vandenberg 등²⁶⁾이 기술한 것에 기초하였다. 사용한 시발체(primer)

의 염기배열순서는 다음과 같다.

Forward : 5'-TGT GGT GTA GGG AAC GGC CTG AG-3'

Reverse : 5'-CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA AGG-3'

PCR 혼합물(2.5mM dNTP 4 μ l+each primer 10 pmol/25 μ l+GC buffer(Takara, Japan) 12.5 μ l+Taq 제한효소(Takara LA, Japan) 1.5U+template DNA 200ng : 총분량 25 μ l)을 만들어 94°C에서 5분간 초기 변성(denaturation) 과정 1주기를 거친 후 94°C에서 30 초, 60°C에서 30초, 72°C에서 30초간 각각 35회 반복 하였고, 마지막으로 72°C에서 5분간 두었다.

(3) 유전자형 판별

증폭된 PCR 생성물은 2% agarose gel 에서 전기영 동으로 분리한 후, ethidium bromide 용액으로 염색하여 자외선 투사기(ultraviolet transilluminator)로 관찰 하고 폴라로이드 카메라(polaroid, film 667)로 촬영하여 분석하였다. 각각 대립유전자 7은 360bp, 대립유전자 9는 440bp, 대립유전자 10은 480bp, 대립유전자 11은 520bp의 한 개 길이를 가지는 것으로 분류하였다.

2) 통계분석

환자군 및 대조군의 도파민 수송체 유전자형 및 대립 유전자의 보유도와 빈도의 차이를 분석하기 위해 Fisher-Freeman-Halton test를 이용하였다. 또 10/10 유전자형과 비-10/10 유전자형 간의 도파민 수송체의 활성도 차이가 있다는 최근의 보고²⁷⁻³⁰⁾에 따라, 이를 근거로 10/10 유전자형과 비-10/10 유전자형의 빈도 비교를 카이 제곱 검정(chi-square test)으로 분석하였다. 그리고 유전자형 빈도에 따른 위험도는 환자-대조군 연구에서 상대위험도를 간접적으로 추정하는 방법인 교차비(odds ratio)를 이용하여 측정하였다.

도파민 수송체 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg

평형의 예측치와 비교하여 편위 여부를 확인하였다. 모든 분석에는 SPSS 13.0(window version, Chicago, U.S.A.)을 사용하였고, 모든 통계적 유의수준은 0.05이하로 하였다.

결 과

1. 인구학적 특성 비교

연구에 참여한 98명의 공황장애 환자군 중 남성이 46명(전체의 46.9%), 여성이 52명(전체의 53.1%)이었으며, 대조군 113명은 남성이 46명(40.7%), 여성이 67명(59.3%)으로 두 집단 간에 성별 차이는 없었다($t=6.60, p=0.363$).

공황장애 환자군의 평균 연령은 42.13 ± 10.88 세였고, 대조군은 33.14 ± 8.55 세로 유의한 차이가 있었다($\chi^2=0.83, df=1, p<0.01$).

2. DAT1 유전자형에 따른 분포

환자군과 대조군의 유전자형 분포는 모두 Hardy-Weinberg 평형의 분포를 따랐다($\chi^2=1.89, df=6, p=0.465$; $\chi^2=0.15, df=6, p=0.500$).

환자군과 대조군 모두에서 대립유전자 10을 90% 이상 가지고 있었으며 유전자형도 10/10이 가장 많았으나, 전체 대립유전자와 유전형의 빈도 분포에 있어 유의한 차이가 있었다(표 1).

10-repeat allele homozygosity(10/10)가 있는 군과 없는 군의 분포 역시 환자군과 대조군 사이에 유의미한 차이가 있어서, 대조군에서는 비-10/10 유전자형이 113명 중에서 8명(7.1%)만이 나타난 반면, 공황장애 환자군에서는 이 비-10/10 유전자형의 발현빈도가 총 98명중 16명(16.1%)으로 나타났다($\chi^2=4.452, df=1, p=0.035$)(표 2). 이것은 비-10/10 유전자 유형이 공황장애 환자군에서 대조군보다 유의하게 높은 빈도로 나타남을 의미한다. 이에 관련된 교차비는 2.561(95% 신

Table 1. Genotypes and allele frequencies of DAT1 polymorphisms in panic patients and controls

	Genotype (%)					χ^2	df	p	Allele (%)				χ^2	df	p
	7/9	7/10	9/10	10/10	10/11				7	9	10	11			
Controls (N=113)	0 (0.0)	1 (0.9)	6 (5.3)	105 (92.9)	1 (0.9)	8.249	4	0.048	1 (0.4)	6 (2.7)	218 (96.5)	1 (0.4)	8.217	3	0.025
Panic patients (N=98)	1 (1.0)	8 (8.2)	6 (6.1)	82 (83.7)	1 (1.0)				9 (4.6)	7 (3.6)	179 (92.3)	1 (0.5)			

Comparison made by Fisher-Freeman-Halton test

Table 2. Genotypes frequencies with and without homozygosity for 10-repeat allele at DAT1 and odds ratio for DAT1 genotype as a risk factors in panic patients and controls

	Genotype (%)		p	Odds ratio	95% Confidence interval	
	non-10/10	10/10			Lower	Upper
Controls (N=113)	8 (7.1)	105 (92.9)	0.035	2.561	1.045	6.277
Panic patients (N=98)	16 (16.3)	82 (83.7)				

Comparisons made by chi-square test

회귀간=1.045~6.277)로 공황장애 환자가 비-10/10 유전자형일 확률이 대조군에 비해 2.56배 높았으며, 이러한 관련성은 통계적으로도 유의하였다(표 2).

고 찰

도파민 수송체 다형성은 인종에 따라 상당한 차이를 보이는 것으로 알려져 있다. Vandenberg 등³¹⁾은 대립 유전자의 빈도가 백인과 흑인에서 차이가 있다고 보고하였고, 대립유전자 10의 경우 그리스인은 52%인데 비해 남아메리카인은 100%의 빈도로 관찰되었다.³²⁾ 본 연구의 대조군 유전자형 분포(7/10 : 0.9%, 9/10 : 5.3%, 10/10 : 92.9%, 10/11 : 0.9%)는 기존의 아시아인에게서 대립유전자 10의 빈도가 90% 이상이라고 보고한 Nakatome 등³³⁾³⁴⁾의 연구결과 및 한국인을 대상으로 한 Shin 등²⁹⁾의 연구에서 발표된 것(7/10 : 4.0%, 9/9 : 0.0%, 9/10 : 5.0%, 10/10 : 91.0%)과 유사한 결과를 보였다.

Cheon 등³⁰⁾은 DAT1의 10-repeat allele homozygosity와 뇌 내 도파민 수송체의 밀도 사이의 관련성을 보고한 바 있으며, Jacobson 등²⁸⁾은 도파민 수송체의 유전형에 따른 생체 활성도를 SPECT로 측정된 결과 9/10형이 10/10형에 비해 생체내의 활성도가 높다고 보고한 바 있다. 이러한 연구 결과들을 종합해볼 때 10/10형보다 비-10/10형이 수송체의 과활성을 반영한다고 볼 수 있다. 본 연구에서는 공황장애 환자군의 비-10/10 유전자형이 상대적으로 대조군보다 높은 빈도를 보였다. DAT1 유전자형과 공황장애와의 상호 연관성이 직접적인 인과관계 때문이 아니라 단지 DAT1 유전자가 질병에 민감한 위치에 존재하는 유전자 표지자로서 이런 결과가 나타났을 가능성도 배제할 수 없겠으나, 본 연구의 결과는 공황장애 환자군의 도파민 수송체가 과활성을 보임에 따라 도파민 수송율이 떨어지고, 이런 낮은 도파민 수송율이 공황장애의 병리에 연관되어 있을

가능성을 시사한다.

이런 공황장애의 발생에 있어 도파민의 역할을 설명하기 위해 Iruela 등³⁵⁾은 정상적으로 도파민 뉴런이 청반핵(locus ceruleus)의 노르아드레날린(Noradrenaline) 뉴런에 억제성 작용을 가지나, 도파민 활성이 저하된 경우 이러한 억제 작용이 소실되므로 노르아드레날린 뉴런에 과활성이 나타나 결과적으로 공황발작이 발생한다는 가설을 제시한 바 있다. 이는 최근 도파민 D2/D3 수용체 효능제의 투여가 노르아드레날린의 분비를 억제하였다는 Chu 등³⁶⁾의 연구에 의해서도 뒷받침을 받고 있다.

본 연구의 몇 가지 제한점들을 살펴보면 첫째로, 본 연구에서는 환자군과 대조군 간에 성별의 유의미한 차이는 없었으나, 연령의 차이를 통제하지 못했다. 따라서 대조군 중 향후 공황장애의 발병 가능성이 있는 환자군의 통제가 되지 않았을 가능성이 있으며, 이런 비교대상 집단의 연령차이가 교란요인이 될 수 있을 것이다.

두 번째로, 인종에 따른 도파민 수송체 유전자 다형성의 다양한 빈도가 보고된 만큼, 한국인을 대상으로 한 본 연구의 결과로 타 인종을 포함한 일반화된 이론을 도출해내는 것은 어려울 것이며, 따라서 향후 다양한 인종에서 DAT1 유전자와 공황장애의 관련성을 연구하는 것이 필요할 것이다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 도파민 수송체의 저활성을 나타내는 비-10/10 유전자형이 공황장애 발병의 주요 위험인자로서 고려되어야 할 것을 확인할 수 있었다. 따라서 DAT1 유전자 형 중 비-10/10 유전자형이 공황장애에서 임상적으로 중요한 유전자 아형일 가능성을 제기함으로써, 공황장애의 발생에 있어 도파민의 관련가능성을 제시했다는 점에서 본 연구의 의의가 있으며 향후 이에 대한 타 인종 및 보다 많은 피험자를 대상으로 한 환자 대조군 연구, 또는 전향연구를 시행할 필요성이 제기된다.

중심 단어 : 공황장애 · 도파민 수송체 · 유전자 다형성.

참고문헌

1. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. The cross-national epidemiology of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:305.
2. Knowles JA, Weissman MM. Panic disorder and agoraphobia. In Oldham JM, Riba MB, editors. *Review of Psychiatry*. Vol 14. Washington DC: American Psychiatric Press:1995. p.383-404.
3. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Panic disorder in women: a population-based twin study. *Psychol Med* 1993;23:397-406.
4. Crowe RR, Wang Z, Noyes RJ, Albercht BE, Darlison MG, Bailey ME, et al. Candidate gene study of eight GABAA receptor subunits in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:1096-1100.
5. Hamilton SP, Heiman GA, Haghighi F, Mick S, Klein DF, Hodge SE, et al. Lack of genetic linkage or association between a functional serotonin transporter polymorphism and panic disorder. *Psychiatric Genetics* 1999; 9:1-6.
6. Ishiguro H, Arinami T, Yamada K, Otsuka Y, Toru M, Shibuya H. An association study between a transcriptional polymorphism in the serotonin transporter gene and panic disorder in a Japanese population. *Psychiatry Clin neurosci* 1997;51:333-335.
7. Kato T, Wang ZW, Zoega T, Crowe RR. Missense mutation of the cholecystokinin B receptor gene: lack of association with panic disorder. *Am J Med Genet* 1996; 67:401-405.
8. Ohara K, Xie DW, Ishigaki T, Deng ZL, Nakamura Y, Suzuki Y, et al. The genes encoding the 5HT1D alpha and 5HT1D beta receptors are unchanged in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1996;39:5-10.
9. Steinlein OK, Deckert J, Nothen MM, Franke P, Maier W, Beckmann H, et al. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit (*CHRNA4*) and panic disorder: an association study. *Am J Med Genet* 1997;74: 199-201.
10. Wang Z, Valdes J, Noyes R, Zoega T, Crowe RR. Possible association of a cholecystokinin promoter polymorphism (CCK_{36CT}) with panic disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1998;81:228-234.
11. Knowles JA, Fyer AJ, Vieland VJ, Weissman MM, Hodge SE, Heiman GA, et al. Results of a genomewide genetic screen for panic disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1998;81:139-147.
12. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Sack DA, Linnoila M, Post RM. Plasma HVA and anxiety in patients with panic disorder. *Biol Psychiatry* 1986;21:847-849.
13. Schneider P, Evans L, Ross-Lee L, Wiltshire B, Eadie M, Kenardy J, Hoey H. Plasma biogenic amine levels in agoraphobia with panic attacks. *Pharmacopsychiatry* 1987;20:102-104.
14. Ericksson E, Westberg P, Alling C, Thuresson L, Modigh K. Cerebrospinal fluid levels of monoamine metabolites in panic disorder. *Psychiatry Res* 1991;36:243-251.
15. Johnson MR, Lydiard RB, Zealberg JJ, Fossey MD, Ballenger JC. Plasma and CSF HVA levels in panic patients with comorbid social phobia. *Biol Psychiatry* 1994;36:425-427.
16. Pitchot W, Ansseau M, Moreno AG, Hansenne M, von Frenkell R. Dopaminergic function in panic disorder: comparison with major and minor depression. *Biol Psychiatry* 1992;32:1004-1011.
17. Anthony JC, Tien AY, Petronis KR. Epidemiologic evidence on cocaine use and panic attacks. *Am J Epidemiol* 1989;129:543-549.
18. Crawford F, Hoyne J, Diaz P, Osborne A, Dorotheo J, Sheehan D, et al. Occurrence of the Cys311 *DRD2* variant in a pedigree multiply affected with panic disorder. *Am J Med Genet* 1995;60:332-334.
19. Cichon S, Northen MM, Catalano M, Di Bella D, Maier W, Lichtermann D, et al. Identification of two novel polymorphisms and a rare deletion variant in the human dopamine D4 receptor gene. *Psychiatr Genet* 1995;5:97-103.
20. Espejo EF. Selective dopamine depletion within the medial prefrontal cortex induces anxiogenic-like effects in rats placed on the elevated plus maze. *Brain Res* 1991; 36:243-251.
21. Steiner H, Fuchs S, Accili D. D3 dopamine receptor-deficient mouse: evidence for reduced anxiety. *Physiol Behav* 1998;63:137-141.
22. Biró É, Penke B, Telegdy. Role of different neurotransmitter systems in the cholecystokinin octapeptide-induced anxiogenic response in rats. *Neuropeptides* 1997; 31:281-285.
23. Benjamin J, Gulman R, Osher Y, Segman R, Ebstein RP. Dopamine D4 receptor polymorphism associated with panic disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 1997;74:613.
24. Hamilton SP, Haghighi F, Heiman GA, Klein DF, Hodge SE, Fyer AJ, et al. Investigation of *DRD4* and *DAT* polymorphisms for genetic linkage or association to panic disorder. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:324-330.
25. Lim SW, Kim BJ, Oh KS, Lee MS. Association between panic disorder and dopamine D2 receptor TaqI polymorphism. *Anxiety and Mood* 2006;2:45-49.
26. Vandenberg DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW. Human dopamine transporter gene (*DAT1*) maps to chromosome 5p15.3 and displays VNTR. *Genomics* 1992;14:1104-1106.
27. Fuke S, Suo S, Takahashi N, Koike H, Sasagawa N, Ishiura S. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (*DAT1*) gene effects gene expression.

- Pharmacogenomics J 2001;1:152-156.
28. **Jacobson L, Staley J, Zoghbi SS, Siebyl JP, Kosten TR, Innis RB, et al.** Prediction of dopamine transporter binding availability by genotype: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2000;157:1700-1703.
 29. **Shin DW, Noh KS, Oh KS, Lee MS.** Association between attention deficit hyperactivity disorder and dopamine transporter gene (DAT1) polymorphism in Korean. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:612-618.
 30. **Cheon KA, Ryu YH, Kim JW.** Effect of homozygosity for 10-repeat allele at dopamine transporter gene and dopamine transporter density with [¹²³I]IPT SPECT on response to methylphenidate treatment in attention deficit hyperactivity disorder. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2004;43:151-158.
 31. **Vandenberg DJ, Persico AM, Uhl GR.** A human dopamine transporter cDNA predicts reduced glycosylation, displays a novel repetitive element and provides racially-dimorphic TaqI RFLPs. *Mol Brain Res* 1992;15:161-166.
 32. **Mitchelle RJ, Howlett S, Earl L, White NG, McComb J, Schanfield MS, et al.** Distribution of the 3' VNTR polymorphism in the human dopamine transporter gene in world populations. *Hum Biol* 2000;72:295-304.
 33. **Nakatome M, Honda K, Islam MN, Terada K, Yamazaki M, Kuroki H, et al.** Amplification of DAT1 (human dopamine transporter gene) 3' variable region in the Japanese population. *Hum Hered* 1995;45:262-265.
 34. **Nakatome M, Honda K, Tun Z, Kato Y, Harihara S, Omoto K, et al.** Genetic polymorphism of the 3' VNTR region of the human dopaminergic function gene DAT1 (human dopamine transporter gene) in the Mongolian population. *Hum Biol* 1996;69:509-515.
 35. **Iruela LM, Ibanez-Rojo V, Oliveros SC, Ivuela LM, Ibanez-Rojo V, Olivenos SC, et al.** Panic attacks in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1991;158:436-437.
 36. **Chu E, Chu J, Seei RR, Chu TC.** 7-OH-DPAT-induced inhibition of norepinephrine release in PC12 cells. *Pharmacology* 2004;70:130-139.