

한국 여성에서 5-HTTLPR 유전자 다형성과 성격특성의 연관성

이승민* · 최종혁* · 함병주** · 이소희*†

Serotonin Transporter-Linked Promoter Region Polymorphism and Personality Traits in a Korean Female Population

Seung Min Lee, M.D.,* Jong Hyuck Choi, M.D.,* Byung Joo Ham, M.D., Ph.D.,** So Hee Lee, M.D., Ph.D.*†

ABSTRACT

Objectives : Findings from behavioral genetics which demonstrate the high heritability of personality traits have stimulated the search for the specific genes underlying personality. A large number of association studies have investigated a correlation between serotonin transporter-linked promoter region(5-HTTLPR) polymorphism and personality traits but the results have been inconsistent. So, the aim of this study is to investigate in a large sample with homogenous background about ethnicity, gender, occupation, and age.

Methods : The participants included 247 healthy Korean female adults(mean age=23.12, SD=3.22)with no history of psychiatric disorders and other physical illnesses. Genomic DNA was extracted from peripheral blood, and genotyping was performed by PCR. Personality assessment was done with the Temperament and Character Inventory(TCI).

Results : Genotype Frequencies are l/l 3.6%, l/s 32.8% and s/s 63.6%(l allele : 20%, s allele : 80%). This low frequency of the l allele and l/l genotype was different from Caucasian results. No significant association was observed between 5-HTTLPR polymorphism and personality traits in a Korean female population.

Conclusions : This study investigated the association between 5-HTTLPR polymorphism and personality traits in Korean female subjects, a large sample with homogeneous background about ethnicity, gender, occupation, and age. No significant association was observed between 5-HTTLPR polymorphism and personality traits in a Korean female population.

KEY WORDS : 5-HTTLPR · Temperament and character inventory · Personality traits.

*국립의료원 신경정신과

Department of Psychiatry, National Medical Center, Seoul, Korea

**한림대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Psychiatry, Hangeang Sacred Heart Hospital, Hallym University Medical Center, Seoul, Korea

†교신저자 : 이소희, 100-799 서울 중구 을지로 6가 18-79

전화) (02) 2260-7311, 전송) (02) 2268-5028, E-mail) psyhee@hanmail.net

서론

성격이란 한 개인의 특징적 행동 유형으로 활력, 기질, 행동의 지속성, 감정표현에 관한 것이다. 성격에 관한 유전적 연구들은 자기 평정도구들을 사용하여 이루어져 왔는데, 질문에 대한 사람들의 반응은 매우 안정적인 것으로 알려져 있다.¹⁾

특히 유용한 도구 중 하나로 Cloninger의 성격 기질 검사(Temperament and Character Inventory, TCI)가 있다. 그는 개인의 성격에는 독립적으로 유전되는 세 가지 기질(Temperament)이 있다고 주장하였고,²⁾ 각각의 기질은 특정 신경전달물질에 의하여 매개된다고 제시하였다. 즉, 새로운 것을 추구하는 경향(novelty seeking, NS)은 도파민과, 위험 회피성 경향(harm avoidance, HA)은 세로토닌과, 보상의존 경향(reward dependence, RD)은 노르에피네프린의 활성화도와 관련 지었다. 이후 보상의존성 경향에서 지속성 경향(persistence, P)이 분리되어 추가되었다. Cloninger 등³⁾은 성격에 대한 정신생물학적 이론(psychobiological model of temperament and character)을 발표하면서 기질 차원에 더해 자기 중심성(self-directedness, SD), 협조성(cooperativeness, CO), 자기 초월성(self-transcendence, ST) 등의 인격(character) 차원을 추가 하였다. 인격 차원은 기질차원보다 유전성이 약하고 개념학습에 의해 발달된다고 하였다.

Cloninger가 제시한 정신생물학적인 성격이론은 특정 후보유전자와 성격특성을 연관 지으려는 노력들로 이어져, NS와 도파민 관련 유전자의 연관성을 증명하는 연구와 HA와 세로토닌 관련 유전자의 연관성을 증명하는 보고가 활발히 이루어졌다.⁴⁾

한국에서 도파민 수용체 관련 연구는 서양과 비슷한 반면,⁵⁾ 세로토닌 관련 연구는 일관된 결과가 나오지 않았는데, 아무 연관성이 없었던 연구가 있었고,⁶⁾⁷⁾ 자기 초월성(ST)과의 연관가능성($p=0.050$)만을 보인 연구가 있었고,⁸⁾ 지속성경향(P) 및 자기중심성(SD)과의 연관성이 보고된 바 있다.⁹⁾¹⁰⁾

세로토닌은 정신질환이나 정상 행동에서 생리적인 역할을 담당하고 세로토닌 체계는 정신과 치료제로서 중요한 역할을 한다.¹¹⁾

세로토닌 수용체 유전자(Serotonin transporter, 5-HTT)에는 전사조절부위(promotor region)에 기능적 다

형성(functional polymorphism)이 존재 하며, 44bp의 삽입(long allele, l) 또는 삭제(short allele, s)에 따라 l과 s형태를 가지며 세로토닌 활동성에 영향을 끼친다.¹²⁾ s 대립유전자는 5-HTT promoter의 전사 효율을 감소시켜 세로토닌 수송체의 발현을 감소 시킨다. s/l 유전자형도 l/l 유전자형보다 수송체 발현이 낮다. 그리고, s 대립유전자에서 lymphoblast 세포와 혈소판에서 세로토닌 흡수 속도가 떨어지는 것으로 알려져 있다.¹³⁾

한편, Kim 등¹⁴⁾은 한국인 우울증 환자에서 s/s 유전자형을 가진 사람이 l/l 및 s/l 유전자형을 가진 사람보다 혈소판막 세로토닌 흡수 속도가 더 빠르다고 보고 한 바 있다.

1996년 Lesch 등¹⁵⁾은 세로토닌 수용체 유전자의 변이와 감정적 안정성(emotional stability, neuroticism)사이의 연관성이 있음을 보고 하였다. 그러나 이후에 보고된 연구들은 서로 일치되지 않은 결과들을 보고하였고, 최근 Munafo 등¹⁶⁾이 유전자형과 성격특성사이의 연관성에 관한 기존 46개의 연구에 대해 시행한 meta-analysis에서 나이, 성별, 인종을 변수로 고려하면 세로토닌 수송체 관련 전사조절부위(serotonin transporter-linked promoter region, 5-HTTLPR) 다형성 만이 HA와의 연관성이 의미가 있는 것으로 나왔지만 그것도 Hardy-Weinberg equilibrium을 따르지 않는 데이터를 빼면 의미 없는 결과가 나왔다.

유전형질과 성격 특성 차이에 대한 연구에서 유전적으로 동질성을 가진 인종으로 연구를 진행할 때 더 정확한 결과를 얻을 수 있을 것이다. 한국인을 대상으로 하는 연구는 비교적 이런 장점을 가진다.

그리고, 각 연구들의 대상군을 보면 146명(남 47, 여 99),⁶⁾ 158명(남 69, 여 59),⁷⁾ 116명(남 70, 여 46),⁸⁾ 114명(여 114명),⁹⁾ 211명(남 106, 여 105)¹⁰⁾으로 l 대립유전자 비율이 서양인들보다(약 60%) 한국인이(약 20%) 더 적은 것을 고려하면 l/l 유전자형의 수가 적어 유전자 그룹간의 비교에 어려움이 있어서 더 많은 사람들을 대상으로 한다면 더 정확한 결과를 얻을 것이다.

성격 연구에서 또 다른 중요한 요소는 성별이다. 동물을 대상으로 한 실험에서 세로토닌 수송체 유전자 발현이 estrogen에 의해 조절되는 차이를 보인 것과 같이,¹⁷⁾ 성별이 성격평가에 영향을 미칠 수 있다. 성별에 따른 호르몬의 차이로 유전자 발현이 달라져 성격에 관한 유전자의 영향은 성에 따라 다를 수 있다. 따라서 같은 성별을 대상으로 연구를 하는 것이 더 정확한 결과를 얻을 것이

다. 인종과 성별이외에 나이와 몇몇 환경요인이 성격에 영향을 미칠 수 있다.

따라서 본 연구는 정상 한국여성에서 세로토닌 수송체(5-HTTLPR)의 대립형질과 성격특성과의 연관관계를 더 큰 대상군에서 나이, 성별, 직업에 더욱 동질성을 부여하여 살펴보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

서울 소재 모 간호대에 재학 중인 학생 중 총 262명의 한국인 여성 자원자로 구성되어 있다(평균 연령 : 23.12 ± 3.22세). 인종의 차이와 성별의 차이에 의한 대립유전자의 빈도의 변이를 최소화하기 위하여 한국인이고 여성인 경우로 대상을 한정하였다. 건강한 사람만을 선별하기 위하여 내외과적 장애 또는 신경과적 질환을 가지고 있는 경우, 인격장애, 정신지체, 알코올 의존 및 약물 남용의 정신과적 과거력이 있는 경우, Beck Depression Inventory(BDI) 21점 이상자인 경우 연구 대상에서 제외시켰다. 모든 대상에게 실험 목적과 채혈에 대해 충분한 설명하였고 자필 동의를 받았다. 유전자형분석(genotyping)과 채혈과 관련된 측면은 국립의료원 임상 시험 윤리 위원회의 심의를 통과하였다.

2. 연구방법

1) 유전자형 분석

(1) 혈액 채취 및 DNA의 정제

대상자들의 정맥혈 10cc를 채취하여, DNA 정제를 시행하였다. 말초 혈액 1.5ml를 12,000rpm에서 5분간 원심 분리하여 상층액을 제거하였고, 0.2M NH₄Cl을 2배 섞어서 12,000rpm에서 5분간 원심분리 후 상층액을 제거하였다. 여기에 STE 용액(0.1M NaCl, 10mM Tris, 1 mM EDTA) 500 μl를 분주하였다. 그리고 proteinase K(10mg/ml) 35 μl와 20% SDS 35 μl를 분주하고 65°C 수조에서 2시간 30분간 교반하였다. PCI(Phenol : Chloroform : Isoamyl alcohol=25 : 24 : 1)를 400 μl 분주하여 12,000rpm에 10분 원심분리 후 상층액을 새로운 관에 옮겼다. Chloroform 400 μl 분주 후 12,000rpm에 5분 원심분리하고 상층액을 차가운 2배 양의 ethyl alcohol(100%, 2 Vol.)과 1/10 양의 3M sodium ace-

tate가 분주 된 시험관에 분주하였다. 12,000rpm에 3분간 원심분리 후 상층액을 제거하고 70% ethyl alcohol 1ml를 분주한 후 다시 12,000rpm에 3분간 원심분리 후 상층액을 제거하여 건조시켰다. 소량의 증류수를 가하여 침전된 DNA를 잘 녹인 후, -20°C 냉동고에 보관하였다.

(2) PCR

5-HTT polymorphism의 genotyping은 5'-GGC-GTTGCCGCTCTGAATGCC-3'과 5'-GAGGGAC-TGAGCTGGACAACC-3'의 primer가 사용되어 484bp/528bp fragment를 생성하였다. PCR은 각 primer 1.25 pmol과 genomic DNA 30ng과 dNTPs 250M과 Taq-DNA Polymerase 0.15U를 버퍼에 섞어 준비 하였다. 증폭은 GeneAmp PCR System 9,700 thermal cycler로 touchdown conditions를 적용하여 시행하였다.

Touchdown conditions란 PCR 시행 중 허수로 나타날 수 있는 작은 band를 피하기 위해, PCR중 annealing과정에서 65도에서 55도로 1도씩 낮추면서 2 cycle씩 시행하고 그 후 55도에서 10 cycle을 시행한다.

PCR로 증폭된 DNA를 아가로스 겔에서 전기영동하여 528bp위치에 한 개의 띠가 나타나면 1/s 유전자형으로, 484bp 위치에 한 개의 띠가 나타나면 s/s 유전자형으로, 528bp와 484bp 위치에 각각의 띠가 나타나면 1/s 유전자형으로 판독한다

(3) 기질성격검사(Temperament and character inventory, TCI)

TCI는 Cloninger 등(1993)이 개발하여, 국내에서 표준화작업이 시행된 것을 사용하였다.¹⁸⁾ TCI는 모두 240 문항으로 구성되어 있으며, “예” 혹은 “아니오”로 선택하여 답변하는 자가 평정 도구이다. TCI는 4가지 기질차원 측면과, 3가지 인격차원 측면을 평가한다. 4가지 기질차원은 새로운 것을 추구하는 경향(NS), 위험 회피 경향(HA), 보상 의존 경향(RD)과 지속성경향(P)으로 구분된다. 3 가지 인격 차원은 자기중심성(SD), 협조성(C), 자기 초월성(ST)으로 이루어져 있다.

(4) 자료분석

세로토닌 수송체(5-HTTLPR)의 대립형질과 TCI의 상관관계는 one-way ANOVA로 통계 프로그램은 SPSS/PC version 10.0을 사용하였고, 모든 통계적 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

262명 중 15명의 대상자가 BDI에서 21점 이상을 보여서 제외하고, 247명의 여성이 연구의 실제 대상이 되었다. 5-HTTLPR의 유전자 빈도는 s/s 157명(63.6%), l/s 81명(32.8%), l/l 9명(3.6%) 였으며 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium에 따랐다($\chi^2=0.13$, d.f.=1, p=0.714)

l allele의 frequency는 20%였고 그것은 백인보다 낮은 수치고, 기존의 한국에서 시행된 연구와 일본, 중국에서 시행된 연구와 유사 하였다(표 1).¹⁹⁾

7가지 TCI의 주요 성격 요소들의 점수와 5-HTTLPR의 세 유전자형(s/s, s/l, l/l)의 연관 관계를 분석하였다. 5-HTTLPR의 유전자형과 불안특성을 포함한 TCI의 모든 성격요소의 연관성은 관찰되지 않았다(표 2).

s allele carrier (s/s, s/l)와 non s allele carrier(l/l) 군 간의 비교에도 연관성이 없었고, l allele carrier(l/l, s/l)와 non l allele carrier(s/s) 군 간의 비교에도 연관성이 없었다. 주요 척도들의 하위척도에서도 의미 있는 연관성은 관찰되지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 5-HTTLPR 유전자 다형성과 성격특성

Table 1. Genotype and allele frequencies of the 5-HTTLPR

Genotype	s/s	l/s	l/l
Frequency	157 (63.6%)	81 (32.8%)	9 (3.6%)
N (%)			
Allele	s	l	
frequency	80%	20%	

Table 2. TCI scores in healthy subjects sorted by 5-HTTLPR genotypes

TCI scale	Mean±SD			ANOVA (F, P)
	L/L (N=9)	L/S (N=81)	S/S (N=157)	
Novelty seeking	16.33±7.75	18.00±6.79	17.67±6.36	0.280, 0.756
Harm Avoidance	16.44±4.98	16.95±6.63	17.60±7.05	0.319, 0.727
Reward Dependence	15.56±4.42	16.51±3.66	16.20±3.56	0.378, 0.686
Persistence	4.56±1.88	4.38±1.95	4.50±2.06	0.095, 0.909
Self-Directedness	27.22±6.16	24.14±7.10	24.01±7.68	0.745, 0.476
Cooperativeness	31.00±4.18	30.16±6.45	30.28±5.71	0.097, 0.908
Self-Transcendence	16.33±7.70	13.54±5.68	14.96±5.98	1.922, 0.148

과의 유의한 연관관계를 발견할 수 없었다.

이는 기존 국내 연구의 결과와 일치하는 소견이다. Ham 등⁶⁾이 146명의 남녀 의과대학생과 직원을 대상으로(평균 연령 31.94±9.05세) 시행한 연구 및 Joo 등⁷⁾이 158명의 남녀대학생을 대상으로(평균연령 23.8±3.1세) 시행한 연구에서 본 연구에서와 같이 아무 연관성을 찾을 수 없었다. 본 연구에서도 더 많은 수인 247명의 여성만을 대상으로 같은 결과를 얻었다. Ha 등⁸⁾이 116명의 남녀 의과대학생을 대상으로(평균 연령 : 22.37±1.55세) 시행한 연합연구에서는 l allele carrier(l/l, s/l)와 non l allele carrier(s/s)군 간의 비교에서 자기 초월성(ST)과의 연관가능성(p=0.050)만을 보인 적이 있다.

한편 Kim 등⁹⁾이 114명의 여성 간호사와 자원봉사자를 대상으로(평균 연령 : 28.7±6.0세) 시행한 연구에서 l allele carrier(l/l, s/l)와 non l allele carrier(s/s)군 간의 비교로 지속성경향(P) 및 자기 중심성(SD)과의 연관성을 보고하였고, Kim 등¹⁰⁾이 211명의 간호사, 대학생을 대상으로(남 106명 평균 연령 : 26.35±4.27세, 여 105명 평균 연령 : 26.66±4.47세) 시행한 연구에서 l allele carrier(l/l, s/l)와 non l allele carrier(s/s)군 간의 비교로 지속성경향(P)과의 연관성을 보고 하였다. 그러나 본 연구는 247명의 여성 간호대학생만을 대상으로(평균 연령 : 23.12±3.22세) 시행하여 더 큰 대상 군에서 성별, 직업, 나이에 더욱 동질성을 부여하여 연구하였으나 세 유전자형(s/s, s/l, l/l)과의 연관성을 찾을 수 있었고, s allele carrier(s/s, s/l)와 non s allele carrier(l/l) 군 간의 비교에도 연관성이 없었으며, l allele carrier(l/l, s/l)와 non l allele carrier(s/s)군 간의 비교에도 연관성이 없었다.

한국과 유사하게 낮은 l 대립유전자 빈도를 보이는 일본에서 시행된 연구 중 Umekage 등¹⁹⁾이 190명의 여성을

대상으로 NEO-PI-R(Revised NEO Personality Inventory)를 사용하여 5-HTTLPR 유전자 다형성과 성격특성과의 관계를 연구하였는데, 결과가 본 연구와 동일하게 어떤 연관관계도 관찰되지 않았다.

아시아권의 많은 연구가 5-HTTLPR 유전자 다형성과 HA성격특성과 상관관계가 없는 것으로 나타나고 있다.²⁰⁻²²⁾

서양인을 대상으로 한 연구에서는 5-HTTLPR 유전자 다형성과 HA가 의미 있는 상관관계가 나타나는 경우가 비교적 많았는데¹⁵⁾ 본 연구와의 차이는 인종의 차이에 기인한 것으로 여겨지며, 5-HTTLPR 다형성 유전형의 분포가 인종간에 다르다고 보고 되고 있다.²³⁾ 한국인의 5-HTTLPR 다형성 분포는 서양인과 다르게 l/l 유전형의 빈도가 낮고 대신 s/s유전형의 빈도가 높다.⁶⁻¹⁰⁾

본 연구의 제한 점으로는 첫째, 한국인에서 5-HTTLPR 연구는 l/l 유전자형의 빈도가 낮아서(이 연구에서는 9명 3.6% 였다) 연구의 의미를 감소시킨다는 것을 들 수 있다. 둘째, 대상군이 간호대학을 다니는 여자로서 한국인을 대표할 수 없다는 것이다. 간호대를 재학하는 동안 환경적 특수성이 성격적 특성에 영향을 미칠 수 있는 만큼 본 연구 결과를 일반화 할 수 없다. 셋째, 남성을 포함한 더 큰 집단을 대상으로 한 연구가 필요하다. 넷째, 대립유전자도 기능적 변이로 l_A와 l_G로 나눌 수 있고 l_G가 s대립유전자와 유사한 작용을 한다는 보고가 있다.²⁴⁾²⁵⁾ 이 연구에서는 그러한 구분을 하지 않았다.

인간의 성격특성이 약 30~60%에 가까운 높은 유전성을 가진다는 것은 잘 알려진 사실이다.²⁶⁾ 성격적 특성의 60%가 유전적으로 결정된다면 40%는 환경적 요인의 영향을 받으므로, 향후 유전자-환경의 상호작용에 대한 연구가 필요하다. 그리고, 큰 수의 대상으로 남성을 포함한 연구도 필요할 것이며 비슷한 allele 빈도를 가지는 동양인을 대상으로 한 연구의 meta-analysis가 과제로 남아 있는 것으로 사료된다.

중심 단어 : 5-HTTLPR · 성격기질검사 · 성격특성.

참고문헌

1. Costa PT Jr, McCrae RR. Stability and change in personality assessment: the revised NEO Personality Inventory in the year 2000. *J Pers Assess* 1997;68:86-94.
2. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Archives of General Psychiatry* 1987;44:573-588.

3. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(12):975-990.
4. Ebstein RP. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires. *Mol Psychiatry* 2006;11:427-445.
5. Lee HJ, Lee HS, Kim YK, Kim L, Lee MS, Jung IK, et al. D2 and D4 dopamine receptor gene polymorphisms and personality traits in a young Korean population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;121(1):44-49.
6. Ham BJ, Kim YH, Choi MJ, Cha JH, Choi YK, Lee MS. Serotonergic genes and personality traits in the Korean population. *Neurosci Lett* 2004;354(1):2-5.
7. Joo YH, Oh HB, Kim B, Jung SH, Chung JK, Hong JP, et al. No association between 5-HTTLPR and harm avoidance in Korean college students. *J Korean Med Sci* 2007;22(1):138-141.
8. Ha JH, Ham BJ, Ryu SG, Hwang TY, Lee JG, Lee YS, et al. An association study of the 5-HTTLPR and COMT Genes Polymorphisms and Personality traits. *Kor J Biological Psychiatry* 2004;11(2):88-93.
9. Kim SJ, Choi NK, Han CH, Kim CH. Association between Serotonin transporter Linked Promotor Region Polymorphism and Personality Traits-Normal Female Population Study. *Kor J Psychopharmacology* 2004; 15(2):206-210.
10. Kim SJ, Kim YS, Choi NK, Hong HJ, Lee HS, Kim CH. Serotonin transporter gene polymorphism and personality traits in a Korean population. *Neuropsychobiology* 2005;51(4):243-247.
11. Veenstra-VanderWeele J, Anderson GM, Cook EH Jr. Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *Eur J Pharmacol.* 2000;410(2-3):165-181.
12. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem.* 1996; 66(6):2621-2624.
13. Greenberg B, Tolliver T, Huang S, Li Q, Bengel D, Murphy D. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 1999;88:83-87.
14. Kim DK, Seo MY, Lim SW, Kim HR, Kim SH. Serotonin transporter Gene polymorphisms and its Phenotypic characteristics expressed in platelet [3H] =serotonin uptake study in Korean depressed patients. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;42:54-60.
15. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-1531.
16. Munafò MR, Clark TG, Moore LR, Payne E, Walton

- R, Flint J. Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2003;8:471-484.
17. McQueen JK, Wilson H, Fink G. Estradiol-17 beta increases serotonin transporter(SERT) mRNA levels and the density of SERT-binding sites in female rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;43:12-23.
 18. Sung SM, Kim JH, Yang E, Abrams YK, Lyoo IK. Reliability and validity of the Korean version of the temperament and character inventory. *Compr Psychiatry* 2002;43:235-243.
 19. Umekage T, Tochigi M, Marui T, Kato C, Hibino H, Otani T, et al. Serotonin transporter-linked promoter region polymorphism and personality traits in a Japanese population. *Neurosci Lett* 2003;205-207.
 20. Kumakiri C, Kodama K, Shimzu E, Yamanouchi N, Okada S, Noda S, et al. Study of the association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and personality traits in a Japanese population. *Neurosci Lett* 1999;263:205-207.
 21. Nakamura T, Muramatsu T, Ono Y, Matsushita S, Higuchi S, Mizushima H, et al. Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and anxiety-related traits in Japanese. *Am J Med. Genet* 1997;74:544-545.
 22. Tsai S, Hong C, Cheng C. Serotonin Transporter genetic polymorphisms and harm avoidance in Chinese. *Psychiatr Genet* 2002;12:165-168.
 23. Gelemter J, Kranzler H, Cubells JF. Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African-and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. *Hum Genet* 1997;101:243-246.
 24. Nakamura M, Ueno S, Sano A, Tanabe H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism(5-HTTRPL) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 2000;5:32-38.
 25. De Luca V, Zai G, Tharmalingam S, de Bartolomeis A, Wong G, Kennedy JL. Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behaviour in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16(4):268-71.
 26. Bouchard TJ Jr. Genes, environment, and personality. *Science* 1994;264:1700-1701.