

## 주의력결핍 과잉행동장애에서 도파민 전달체 및 도파민 D2, D3, D4 수용체 유전자 다형성

박필상<sup>1)</sup> · 김대광<sup>2)</sup> · 정철호<sup>3)</sup>

마인드필 의원,<sup>1)</sup> 계명대학교 의과대학 해부학교실,<sup>2)</sup> 정신과학교실<sup>3)</sup>

### Dopamine Transporter Gene and Dopamine D2, D3, D4 Receptor Gene Polymorphisms in Attention Deficit Hyperactivity Disorder

Pil-Sang Park, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Dae-Kwang Kim, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Chul-Ho Jung, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Mind Feel Clinic, Daegu, Korea

<sup>2)</sup>Department of Anatomy, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

<sup>3)</sup>Department of Psychiatry, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

**Objectives** : The aim of this study was to examine the association of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Korean populations with functional polymorphisms of six genes dopamine receptors (Ser311/Cys311 polymorphism, Taq1 A polymorphism, and Taq1 B polymorphism in DRD2, Ball polymorphism in DRD3, and promoter -521 C/T polymorphism and exon III 48 bp repeat polymorphism in DRD4) and one gene in dopamine transporter (DAT1).

**Methods** : Participants were 58 children with ADHD and 110 control children. The genotypes were determined by PCR.

**Results** : There was a statistically significant difference in genotype frequency of -521 C/T polymorphism within the promoter region of the DRD4 between two groups. Furthermore, in the male group, both genotype and allele frequencies showed statistically significant differences.

**Conclusion** : Findings of the study indicate that -521 C/T polymorphism in promoter region of DRD4 appears to be a possible candidate gene for ADHD in Korean population.

**KEY WORDS** : ADHD · Dopamine Transporter Gene · Dopamine Receptor Gene.

## 서 론

소아 정신장애 중 주의력결핍 과잉행동장애는 심하게 움직이고 부산스럽게 뛰는 과잉행동(hyperactivity), 집중시간이 짧고 쉽게 싫증을 잘 내는 주의산만함(inattention), 참을성이 적고 감정 변화가 많은 충동적 행동(impulsivity)의 세 가지 주된 특징을 갖는다.<sup>1)</sup> 주의력결핍 과잉행동장애는 평생 유병율이 3~5%에 달하며 학동기에 비교적 흔한 신경 발달의 장애로 알려져 있다.<sup>1)</sup>

최근 주의력결핍 과잉행동장애의 원인적 요인으로 유전적

요소가 중요한 역할을 한다는 증거가 많아지고 있다. 즉, 이 질환에서 가족적 경향성이 존재한다는 점과 쌍생아와 양자(adoption) 연구 등의 결과들이 이 질환의 유전적 요인을 지지한다.<sup>1)</sup> 또한 자기공명영상(MRI), 단일광자방출전산화단층촬영술(SPECT), 양전자방출단층검사(PET) 등의 뇌 구조적, 기능적 연구에서 주의력결핍 과잉행동장애 환자의 대뇌 전두엽과 기저핵에서 구조 및 기능의 이상이 자주 보고 되었다.<sup>2)</sup> 도파민은 이들 영역들의 중요한 신경전달물질로 알려져 있어 도파민 신경계가 주의력결핍 과잉행동장애의 원인과 관계가 있을 가능성이 제기되었다. 또한 주의력결핍 과잉행동장애의 선택적 치료약물로 알려진 methylphenidate와 dextroamphetamine 등의 약물학적 기능이 도파민 신경계와 상호 작용한다는 점이 이러한 가능성을 지지한다.<sup>3)</sup>

주의력결핍 과잉행동장애에 대한 도파민 가설로 인해 도파민 신경계의 유전자 다형성에 대한 많은 연구가 보고 되었다. 연합 연구(association study) 등의 결과를 종합하면, 도파민

접수완료 : 2007년 4월 20일 / 심사완료 : 2007년 6월 4일

Address for correspondence : Chul-Ho Jung, M.D., Ph.D. Department of Psychiatry, Keimyung University School of Medicine, Dongsan Medical Center, 194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea  
Tel : +82.53-250-7816, Fax : +82.53-250-7810  
E-mail : jung5301@dsmc.or.kr

전달체 유전자(DATI)<sup>4)</sup>와 도파민 D4 수용체 유전자(DRD4)<sup>5)</sup>의 이상이 자주 보고 되었다. DAT1의 경우, 후보 유전자로 3' 영역의 40개의 염기 반복 다형성 중 10회 반복 대립유전자(10-repeat allele)가 자주 보고 되었으나 일관된 결과는 보이지 않았다.<sup>6,7)</sup> DRD4의 경우, exon III에 나타나는 48개의 염기 반복배열 중 7회 반복 대립유전자(7-repeat allele)가 후보 유전자로 자주 보고<sup>8-10)</sup>되었으나 일부에서는 일관된 결과를 보이지 않았다.<sup>11,12)</sup> 도파민 신경계의 다른 부분에서의 유전자 다형성 연구는 드물었으며, DRD2의 TaqI A 다형성<sup>13)</sup>과 DRD3의 MscI (Ser9-Gly), MspI 다형성<sup>14)</sup>에 관한 최근 연구에서도 유의한 결과가 나오지 않았다.

국내에서의 주의력결핍 과잉행동장애 환자의 유전자 다형성 연구는 최근에 증가하고 있으며,<sup>15,16)</sup> 특히 인종적 단일성이 높은 한국인을 대상으로 하는 연구는 인종적 다양성을 가진 다른 국가의 연관 연구에 비해 상대적으로 오류가 적을 것으로 판단된다. 따라서 저자는 주의력결핍 과잉행동장애 환아를 대상으로 하고 이들과 인종적, 지역적으로 동일한 일반 신생아를 대조군으로 하여 도파민 전달체 유전자 및 도파민 D2, D3, D4 수용체 유전자 다형성을 비교하는 연합 연구(association study)를 시행 하였다.

## 방 법

### 1. 연구대상

대상군은 2001년 5월 1일부터 2002년 5월 31일까지 계명대학교동산병원 외래를 방문하여 주의력결핍 과잉행동장애로 진단받은 아동 중 부모로부터 서면 동의를 받아 채혈을 시행한 70명이었으나, 이들 중 유전자 검사 과정에서 판독이 불가능했던 12명을 제외한 58명을 최종 대상으로 선정하였다. 진단은 1994년 제정된 미국 정신의학회의 정신장애의 진단 및 통계 편람 제 4판 진단기준<sup>1)</sup>에 의거하여 소아정신과 전문의에 의해 이루어졌다. 제외기준은 지능이 70이하인 아동, 심한 신경학적 이상이 있는 아동 등으로 하였다. 대조군은 계명대학교 동산병원과 대구직할시 소재 모 산부인과 병원 신생아 110명으로 하였으며 이들은 모두 부모의 동의를 받은 후, 출생당시의 채대혈을 추출하여 유전자 검사를 실시하였다. 환아군의 남녀분포는 남아 52명, 여아 6명이었고, 대조군에서는 각각 58명, 52명이었다. 환아군의 평균연령은 7.9±2.9세였다.

### 2. DAT1, DRD2, DRD3, 및 DRD4 유전자 다형성 확인

#### 1) DNA 추출

Heparin으로 처리한 시험관에 혈액 5mL를 채취하여 혈

액용해 완충용액(blood-lysis buffer) (155mmol/L NH<sub>4</sub>Cl, 10mmol/L KHCO<sub>3</sub>, 1mmol/L EDTA, pH 7.0)으로 완전히 용혈시킨 다음 원심분리하여 상층액을 버려서 적혈구를 제거하였다. 핵 용해 완충용액(nuclei-lysis buffer) (10 mmol/L Tris-HCL, 400mmol/L NaCl, 2 mmol/L EDTA, pH 8.2)으로 남아 있는 말초혈액 세포 덩어리를 분산시키고 proteinase K(100 µg/mL)와 1% sodium dodecyl sulfate를 추가하여 37°C에서 16시간 방치하였다. 페놀과 클로르포름으로 잘 섞은 다음 원심분리하여 수성층을 모아서 에탄올로 DNA를 침전 분리하였다.

#### 2) DAT1 유전자 다형성 확인

DAT1 유전자는 3' 영역에 있는 40개의 염기의 반복을 분석하기 위해서 sense primer로 5'-TGT GGT GTA GGC AAC GGC CTG AG-3', antisense primer로 5'-CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA GG-3'를 사용하였다.<sup>17)</sup> 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 혼합물의 구성은 증류수 24.75 µL, dimethyl sulfoxide(DMSO) 5 µL, 25mmol/L MgCl<sub>2</sub> 3 µL, 5 mmol/L dNTP 2 µL, 각각의 primer 1 µL(50pmol/L), AmpliTaq Gold™ DNA polymerase(Applied Biosystems, Foster City, (A, USA) 0.25 µL(1.25U) DNA 2 µL(200ng)를 혼합하여 전체용량이 50 µL가 되도록 하였다. PCR 반응주기는 95°C에서 10분간 1주기를 시행하고 95°C, 65°C, 72°C에서 각각 1분간 35주기를 시행한 후 72°C에서 10분간 유지하였다. PCR 산물을 10% polyacrylamide gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다.

#### 3) DRD2 유전자 Ser311/Cys311 다형성 확인

DRD2 수용체 유전자 codon 311번째가 TCC에서 TGC로 교환되는 것을 확인하기 위해서 sense primer로 5'-ACC AGC TGA CTC TCC CCG ACC GGT-3', antisense primer로 5'-GGA AGG ACA TGG CAG GGA ATG GGA C-3'를 사용하였다.<sup>18)</sup> PCR 혼합물의 구성은 DNA 5 µL(500ng), 10×PCR buffer 5 µL, 25mmol/L MgCl<sub>2</sub> 4 µL, 5mmol/L dNTP 2 µL, 각각의 primer 1 µL(50pmol/L), 증류수 25.75 µL, AmpliTaq Gold™ DNA polymerase 0.25 µL(1.25U)를 혼합하여 전체 용량이 50 µL가 되도록 하였다. PCR 반응주기는 95°C에서 10분간 1주기를 시행하고 94°C에서 1분, 72°C에서 1분씩 22주기를 시행한 후 다시 94°C, 66°C, 72°C에서 각각 1분씩 25주기를 반복 시행하였다. 10 µL의 PCR 산물을 제한효소 Sau 96 I으로 37°C에서 16시간 처리한 후 3% MetaPhor agarose gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다.

**4) DRD2 유전자 Taq I A 다형성 확인**

DRD2 유전자 3' 비전사 영역에 존재하는 TaqI A 다형성을 조사하기 위해서 sense primer로 5'-CCG TCG ACG GCT GGC CAA GTT GTC TA-3', antisense primer로 5'-CCG TCG ACC CTT CCT GAG TGT CAT CA-3'를 사용하였다.<sup>19)</sup> PCR 혼합물의 구성은 Ser311/Cys311 다형성 확인과 같으며, 반응주기는 95°C에서 10분간 1주기를 시행하고 94°C에서 1분, 50°C에서 1분, 72°C에서 1분 30초씩 35주기를 시행한 후 72°C에서 10분간 연장반응을 하였다. 10 µL의 PCR 산물을 TaqI 제한효소로 65°C에서 16시간 처리한 후 2% agarose gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다.

**5) DRD2 유전자 TaqI B 다형성 확인**

DRD2 유전자 first coding exon 5'에 존재하는 TaqI B 다형성을 조사하기 위해서 sense primer로 5'-GAT ACC CAC TTC AGG AAG TC-3', antisense primer로 5'-GAT GTG TAG GAA TTA GCC AGG-3'를 사용하였다.<sup>20)</sup> PCR 혼합물의 구성은 Ser311/Cys311 다형성 확인과 같으며, 반응주기는 95°C에서 10분간 1주기를 시행하고 94.3°C에서 1분, 48°C에서 1분 30초, 72°C에서 2분간으로 35주기를 시행한 후 72°C에서 10분간 유지하였다. 10 µL의 PCR 산물을 TaqI 제한효소로 65°C에서 16시간 처리한 후 1.5% agarose gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다.

**6) DRD3 유전자 Ball 다형성 확인**

DRD3 유전자 첫 번째 exon 부위에서 glycine이 serine으로 교환되어 생기는 Ball 절단부위를 증폭하여 조사하기 위해서 sense primer로 5'-GCT CTA TCT CCA ACT CTC ACA-3', antisense primer로 5'-AAG TCT ACT CAC CTC CAG GTA-3'를 사용하였다.<sup>21)</sup> PCR 혼합물의 구성은 DNA 5 µL(500ng), 10×PCR buffer 5 µL 25 mmol/L MgCl<sub>2</sub> 4 µL, 5mmol/L dNTP 2 µL, 각각의 primer 1 µL(50pmol/L), 증류수 25.75 µL, AmpliTaq Gold™ DNA polymerase 0.25 µL(1.25U)를 혼합하여 전체용량이 50 µL가 되도록 하였다. PCR 반응주기는 95°C에서 10분간 1주기를 시행하고 95°C에서 30초, 60°C에서 30초, 72°C에서 30초씩 25주기를 시행하고 다시 94°C, 66°C, 72°C에서 각각 45초씩 22주기를 시행한 후 72°C에서 10분간 유지하였다. 증폭된 PCR 산물을 37°C에서 제한효소 BallI로 처리한 다음 2.5% agarose gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다.

**7) DRD4 유전자 촉진자(promoter) 부위 다형성 확인**

DRD4 유전자 5' 촉진자 부위 -521 염기가 cytosine이 thymine으로 교체될 때 생기는 FspI 제한효소에 대한 다형성

을 조사하기 위해서 sense primer로 5'-CGG GGG CTG AGC ACC AGA GGC TGC T-3', antisense primer로 5'-GCA TCG ACG CCA GCG CCA TCC TAC C-3'를 사용하였다.<sup>22)</sup> PCR 혼합물의 구성은 DNA 2 µL(200ng), 10×PCR buffer 3 µL, 5mmol/L dNTP 1 µL, 각각의 primer 0.2 µL(50pmol/L), 증류수 19.6 µL, Pfu polymerase (Stratagene, La Jolla, (A, USA) 1 µL(2.5U)를 혼합하여 전체 용량이 30 µL가 되도록 하였다. PCR 반응주기는 98°C에서 1분간 1주기를 시행하고 98°C에서 30초, 68°C에서 30초, 72°C에서 2분씩 35주기를 시행한 후 72°C에서 10분간 유지하였다. 증폭된 PCR 산물을 37°C에서 제한효소 HspI로 처리한 다음 8% polyacrylamide gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다.

**8) DRD4 유전자 반복배열 다형성 확인**

DRD4 유전자 exon III에 나타나는 48개의 염기가 반복적으로 나타나는 다형성을 조사하기 위해서 sense primer로 5'-AGG TGG CAC GTC GCG CCA AGC TGC A-3', antisense primer로 5'-TCT GCG GTG GAG TCT GGG GTG GGA G-3'를 사용하였다.<sup>23)</sup> PCR 혼합물의 구성은 총 25 µL로 증류수 14 µL, DMSO 2.5 µL, Pfu polymerase 1 µL,(2.5U) 10×buffer 2.5 µL와 dATP, dTTP, dCTT(5 mmol/L)씩 각각 1 µL, dGTP 대신 5-deazaguanosine(10 mmol/L) 0.5 µL, 각각의 primer 0.25 µL(50pmol/L), DNA 1 µL(100ng)를 혼합하였다. PCR 반응주기는 97°C에서 2분간 1주기를 시행하고 96°C, 65°C, 72°C에서 각각 1분씩 40주기를 시행한 후 72°C에서 10분간 유지하였다. 증폭된 PCR 산물을 6.7% polyacrylamide/50% urea gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다.

**3. 자료분석방법**

환아군과 대조군에서, DAT1, DRD2, DRD3, DRD4 유전자의 각각의 다형성의 유전자형(genotype)과 대립유전자 빈도에 대한 유의성 검증을 위하여 카이 검증을 이용하였으며, 유의 수준은 p<.05 미만으로 하였다.

**결 과**

**1. DAT1 유전자 다형성**

**1) 유전자형**

환아군의 DAT1 유전자형은 7/10, 9/9, 9/10 및 10/10의 4가지 종류가 나타났으며 그 빈도는 각각 2명(3.4%), 1명(1.7%), 3명(5.2%) 및 52명(89.7%)이었다. 대조군의 유전자형은 7/7, 7/10, 9/10, 10/10 및 10/11의 5가지 종류가

**Table 1.** Comparison of DAT1 gene genotype and allele frequencies between patients and controls

	Patients (N=58)		Controls (N=110)	
	N(%)		N(%)	
<b>Genotype*</b>				
7/7	0 ( 0.0)		1 ( 0.9)	
7/10	2 ( 3.4)		2 ( 1.8)	
9/9	1 ( 1.7)		0 ( 0.0)	
9/10	3 ( 5.2)		7 ( 6.4)	
10/10	52 (89.7)		91 (82.7)	
10/11	0 ( 0.0)		9 ( 8.2)	
<b>Allele<sup>†</sup></b>				
7	2 ( 1.7)		4 ( 1.8)	
9	5 ( 4.3)		7 ( 3.2)	
10	109 (94.0)		200 (90.9)	
11	0 ( 0.0)		9 ( 4.1)	

\* :  $\chi^2=7.898, p=.162$ , † :  $\chi^2=5.097, p=.165$

나타났으며 그 빈도는 각각 1명(0.9%), 2명(1.8%), 7명(6.4%), 91명(82.7%) 및 9명(8.2%)이었다. 10/10 유전자형과 다른 유전자형으로 집단을 나누어 분석한 결과 환아군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

## 2) 대립유전자

환아군의 DAT1 대립유전자 염기 반복배열은 7회(360bp), 9회(440bp) 및 10회(480bp)의 3가지 종류가 나타났고 그 빈도는 각각 2(1.7%), 5(4.3%) 및 109(94%)이었다. 대조군의 염기 반복배열은 7회(360bp), 9회(440bp), 10회(480bp) 및 11회(520bp)의 4가지 종류가 나타났으며 그 빈도는 4(1.8%), 7(3.2%), 200(90.9%), 9(4.1%)이었다(Table 1). 10회 반복(480bp) 대립유전자의 유무에 따라 집단을 나누어 분석한 결과 환아군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다.

## 2. DRD2 유전자 Ser311/Cys311 다형성

PCR 산물의 크기는 299bp이고 Sau96 I 효소로 처리하면 Ser/Ser 유전자형은 126bp, 91bp, 35bp, 25bp 및 22bp로 나누어지는데 전기영동상에서 25bp와 22bp는 한개의 띠로 보였다. Ser/Cys 유전자형은 148bp, 126bp, 91bp, 35bp 및 25bp의 띠가 나타났으며, Cys/Cys 유전자형은 148bp, 91bp, 35bp 및 25bp의 띠가 관찰되었다.

### 1) 유전자형

환아군의 유전자형은 Ser/Ser과 Ser/Cys이 나타났으며 Cys/Cys 유전자형은 없었다. 그 빈도는 각각 55명(94.8%), 3명(5.2%)이었다. 대조군의 유전자형은 Ser/Ser, Ser/Cys 그리고 Cys/Cys이 모두 나타났으며 그 빈도는 각각 102명(92.7%), 7명(6.4%) 및 1명(0.9%)이었다. 환아군과 대조

**Table 2.** Comparison of DRD2 gene Ser311/Cys311 genotype and allele frequencies between patients and controls

	Patients (N=58)		Controls (N=110)	
	N(%)		N(%)	
<b>Genotype*</b>				
S/S	55 (94.8)		102 (92.7)	
S/C	3 ( 5.2)		7 ( 6.4)	
C/C	0 ( 0.0)		1 ( 0.9)	
<b>Allele<sup>†</sup></b>				
S	113 (97.4)		211 (95.9)	
C	3 ( 2.6)		9 ( 4.1)	

\* :  $\chi^2=0.626, p=1.000$ , † :  $\chi^2=0.499, p=.480$

**Table 3.** Comparison of DRD2 gene TagI A genotype and allele frequencies between patients and controls

	Patients (N=58)		Controls (N=110)	
	N(%)		N(%)	
<b>Genotype*</b>				
a1/a1	8 (13.8)		20 (18.2)	
a1/a2	36 (62.1)		53 (48.2)	
a2/a2	14 (24.1)		37 (33.6)	
<b>Allele<sup>†</sup></b>				
a1	52 (44.8)		93 (42.3)	
a2	64 (55.2)		127 (57.7)	

\* :  $\chi^2=2.950, p=.229$ , † :  $\chi^2=0.202, p=.653$

군의 유전형 빈도는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

## 2) 대립유전자

환아군의 대립유전자 빈도는 Ser이 113(97.4%), Cys이 3(2.6%)이었으며, 대조군은 Ser이 211(95.9%), Cys이 9(4.1%)이었다. 환아군과 대조군의 대립유전자의 빈도는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

## 3. DRD2 유전자 TaqI A 다형성

PCR 산물에 TaqI 제한효소에 대한 절단부위가 없는 경우(a1 대립유전자)에는 전기영동 상에서 310bp의 띠가 나타났고, TaqI에 대한 절단부위가 있는 경우(a2 대립유전자)에는 180bp와 130bp의 띠가 나타났다.

### 1) 유전자형

환아군의 유전자형은 a1/a1, a1/a2, a2/a2이었으며 그 빈도는 각각 8명(13.8%), 36명(62.1%), 14명(24.1%)이었다. 대조군의 유전자형도 a1/a1, a1/a2, a2/a2이었으며 그 빈도는 각각 20명(18.2%), 53명(48.2%) 및 37명(33.6%)이었다. 환아군과 대조군의 유전자형 빈도는 유의한 차이가 없었다(Table 3).

## 2) 대립유전자

환아군의 대립유전자 빈도는 a1이 52(44.8%), a2가 64

(55.2%)이었으며, 대조군은 a1이 93(42.3%), a2가 127 (57.7%)이었다. 환자군과 대조군의 대립유전자의 빈도는 유의한 차이가 없었다(Table 3).

**4. DRD2 유전자 Taq I B 다형성**

PCR 산물에 TaqI 제한효소에 대한 절단부위가 없는 경우(b1 대립유전자)에는 전기영동 상에서 459bp의 띠가 나타났고, TaqI에 대한 절단부위가 있는 경우(b2 대립유전자)에는 267bp와 192bp의 띠가 나타났다.

**1) 유전자형**

환자군의 유전자형은 b1/b1, b1/b2, b2/b2이었으며 그 빈도는 각각 7명(12.1%), 38명(65.5%), 13명(22.4%)이었다. 대조군의 유전자형도 b1/b1, b1/b2, b2/b2이었으며 그 빈도는 각각 20명(18.2%), 55명(50.0%) 및 35명(31.8%)이었다. 환자군과 대조군의 유전자형 빈도는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

**2) 대립유전자**

환자군의 대립유전자 빈도는 b1이 52(44.8%), a2가 64 (55.2%)이었으며, 대조군은 a1이 95(43.2%), a2가 125 (56.8%)이었다. 환자군과 대조군의 대립유전자의 빈도는 유의한 차이가 없었다(Table 4).

**5. DRD3 유전자 Bal I 다형성**

BalI 제한효소를 처리하지 않은 PCR 산물의 크기는 462 bp로 나타났다. 제한효소로 처리하면 전기영동상에서 Gly/ Gly 유전자형은 304bp, 111bp, 47bp의 띠가 나타나고, Ser/Ser 유전자형은 206bp, 111bp, 98bp 및 47bp의 띠가 나타났으며 Gly/Ser 유전자형은 304bp, 206bp, 111bp, 98bp, 및 47bp의 띠가 나타났다.

**1) 유전자형**

환자군의 유전자형은 Gly/Gly, Gly/Ser, Ser/Ser이었으며 그 빈도는 각각 30명(51.7%), 22명(37.9%), 6명(10.3%)이었다. 대조군의 유전자형도 Gly/Gly, Gly/Ser, Ser/Ser이었으며 그 빈도는 각각 51명(46.4%), 49명(44.5%) 및 10명(9.1%)이었다. 환자군과 대조군의 유전자형 빈도는 유의한 차이가 없었다(Table 5).

**2) 대립유전자**

환자군의 대립유전자 빈도는 Gly이 82(70.7%), Ser이 34(29.3%)이었으며, 대조군은 Gly이 151(68.6%), Ser이 69(31.4%)이었다. 환자군과 대조군의 대립유전자의 빈도는 유의한 차이가 없었다(Table 5).

**Table 4.** Comparison of DRD2 gene Tag I B genotype and allele frequencies between patients and controls

	Patients (N=58)	Controls (N=110)
	N (%)	N (%)
<b>Genotype*</b>		
b1/b1	7(12.1)	20(18.2)
b1/b2	38(65.5)	55(50.0)
b2/b2	13(22.4)	35(31.8)
<b>Allele<sup>†</sup></b>		
b1	52(44.8)	95(43.2)
b2	64(55.2)	125(56.8)

\* :  $\chi^2=3.710, p=.156, \dagger : \chi^2=0.840, p=.772$

**Table 5.** Comparison of DRD3 gene Bal I genotype and allele frequencies between patients and controls

	Patients (N=58)	Controls (N=110)
	N (%)	N (%)
<b>Genotype*</b>		
G/G	30(51.7)	51(46.4)
G/S	22(37.9)	49(44.5)
S/S	6(10.3)	10(9.1)
<b>Allele<sup>†</sup></b>		
G	82(70.7)	151(68.6)
S	34(29.3)	69(31.4)

\* :  $\chi^2=0.682, p=.711, \dagger : \chi^2=0.151, p=.698$

**6. DRD4 유전자 족진자 부위 다형성**

족진자 부위 -521에 DNA 염기가 cytosine으로만 이루어지면(C/C 유전자형) FspI 제한효소로 PCR 산물이 잘리지 않아 285bp만 보이고, thymine으로만 이루어진 경우(T/T 유전자형)는 제한효소에 의해서 176bp와 109bp로 나누어졌다. Cytosine과 thymine을 동시에 가지는 이형 DNA(C/T 유전자형)는 285bp, 176bp, 109bp로 나누어졌다.

**1) 유전자형**

환자군의 유전자형은 C/C, C/T, T/T였으며 그 빈도는 각각 15명(25.9%), 37명(63.8%), 6명(10.3%)이었다. 대조군의 유전자형도 C/C, C/T, T/T였으며 그 빈도는 각각 20명(18.2%), 52명(47.3%) 및 38명(34.5%)이었다. 환자군과 대조군의 유전자형 빈도는 유의한 차이가 관찰되었다( $\chi^2=11.524, df=2, p=.003$ ). 환자군과 대조군의 유전자형 빈도는 Hardy-Weinberg equilibrium에 순응하였다(Table 6).

**2) 대립유전자**

환자군의 대립유전자 빈도는 C가 67(57.8%), T가 49 (42.2%)이었으며, 대조군은 C가 92(41.8%), T가 128 (58.2%)이었다(Table 6). 대조군에 비해 환자군에서 C의 빈도가 상당히 증가된 결과를 보였으나 통계적으로 유의한 수준은 아니었다(Table 6) ( $\chi^2=7.742, df=1, p=.05$ ).

**Table 6.** Comparison of DRD4 gene promoter genotype and allele frequencies between patients and controls

	Patients (N=58)		Controls (N=110)	
	N (%)	H-W <sup>†</sup>	n (%)	H-W <sup>§</sup>
Genotype*				
C/C	15 (25.9)	19.7	20 (18.2)	19.8
C/T	37 (63.8)	28.4	52 (47.3)	53.9
T/T	6 (10.3)	10.4	38 (34.5)	37.4
Allele <sup>†</sup>				
C	67 (57.8)		92 (41.8)	
T	49 (42.2)		128 (58.2)	

H-W : expected numbers by Hardy-Weinberg equation, \* :  $\chi^2=11.524$ , p=.003, † :  $\chi^2=7.742$ , p=.050, ‡ :  $\chi^2=2.945$ , p=.229, § :  $\chi^2=0.034$ , p=.983

**Table 7.** Comparison of DRD4 gene repeat genotype and allele frequencies between patients and controls

	Patients (N=58)		Controls (N=110)	
	N (%)		N (%)	
Genotype*				
2/2	4 ( 6.9)		3 ( 2.7)	
2/4	10 (17.2)		33 (30.0)	
2/5	0 ( 0.0)		2 ( 1.8)	
2/6	2 ( 3.4)		0 ( 0.0)	
3/4	0 ( 0.0)		3 ( 2.7)	
4/4	39 (67.2)		61 (55.5)	
4/5	0 ( 0.0)		3 ( 2.7)	
4/6	2 ( 3.4)		2 ( 1.8)	
4/7	0 ( 0.0)		3 ( 2.7)	
Allele <sup>†</sup>				
2	20 (17.2)		41 (18.6)	
3	0 ( 0.0)		3 ( 1.4)	
4	91 (78.4)		166 (75.5)	
5	0 ( 0.0)		5 ( 2.3)	
6	4 ( 3.4)		2 ( 0.9)	
7	0 ( 0.0)		3 ( 1.4)	
8	1 ( 0.9)		0 ( 0.0)	

\* :  $\chi^2=14.973$ , p=.061, † :  $\chi^2=10.609$ , p=.101

**7. DRD4 유전자 반복배열 다형성**

**1) 유전자형**

환아군의 유전자형은 2/2, 2/4, 2/6, 4/4 및 4/6의 5가지 종류가 나타났으며 그 빈도는 각각 4명(6.9%), 10명(17.2%), 2명(3.4%), 39명(67.2%) 및 2명(3.4%)이었다. 대조군의 유전자형은 2/2, 2/4, 2/5, 3/4, 4/4, 4/5, 4/6 및 4/7의 8가지 종류가 나타났으며 그 빈도는 각각 3명(2.7%), 33명(30.0%), 2명(1.8%), 3명(2.7%), 61명(55.5%), 3명(2.7%), 2명(1.8%) 및 3명(2.7%)이었다(Table 7).

**2) 대립유전자**

환아군의 DRD4 유전자 exon III에서 나타나는 48bp 반

**Table 8.** Comparison of DRD4 gene promoter genotype and allele frequencies between patients and controls in male Sample

	Patients (N=52)		Controls (N=58)	
	N (%)	H-W <sup>†</sup>	N (%)	H-W <sup>§</sup>
Genotype*				
C/C	11 (21.2)	15.6	10 (17.2)	9.9
C/T	35 (67.3)	26.0	28 (48.3)	27.8
T/T	6 (11.5)	10.4	20 (34.5)	20.3
Allele <sup>†</sup>				
C	57 (54.8)		48 (41.4)	
T	47 (45.2)		68 (58.6)	

H-W : expected numbers by Hardy-Weinberg equation, \* :  $\chi^2=8.061$ , p=.018, † :  $\chi^2=3.963$ , p=.046, ‡ :  $\chi^2=3.304$ , p=.192, § :  $\chi^2=0.003$ , p=.998

복배열의 다양성은 2회(198bp), 4회(294bp), 6회(390bp) 및 8회(486bp)의 4가지 대립유전자가 나타났으며 그 빈도는 각각 20(17.2%), 91(78.4%), 4(3.4%) 및 1(0.9%)이었다. 대조군의 경우, 2회(198bp), 3회(246bp), 4(294bp), 5회(342bp), 6회(390bp) 및 7회(438bp)의 6가지 대립유전자가 나타났으며 그 빈도는 각각 41(18.3%), 3(1.4%), 166(75.5%), 5(2.3%), 2(0.9%) 및 3(1.4%)이었다(Table 7).

**8. 남자군에서 환아군과 대조군의 유전자형과 대립유전자 빈도 분석**

총 환아군 58명 중 남자 환아군 52명, 총 대조군 110명 중 남자 대조군 58명에서 유전자형과 대립유전자의 빈도 분석을 하였다. 이들 중 DRD4 유전자 촉진자 부위 다형성에서 환아군에서 C/C와 C/T 유전자형( $\chi^2=8.061$ , df=2, p=.018), 그리고 C 대립유전자( $\chi^2=3.963$ , df=1, p=.046)의 발현빈도가 유의하게 증가되었다. 남자 환아군과 대조군의 유전자형 빈도는 Hardy-Weinberg equilibrium에 순응하였다(Table 8).

한편, DAT1 유전자 다형성, DRD2 유전자 Ser311/ Cys 311 다형성, DRD2 유전자 TaqI A 다형성, DRD2 유전자 TaqI B 다형성, DRD3 유전자 Ball 다형성 그리고 DRD4 유전자 반복배열 다형성의 유전자형과 대립유전자의 빈도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

**고 찰**

질병의 유전적 원인을 규명하기 위한 환자군-대조군 간의 연관연구는 질병의 원인과 관련이 있는 유전자를 찾아내는데 훌륭한 도구가 되어왔다. 하지만 인종적 요인으로 인한 유전자 분포의 다양성이 존재하기 때문에 이러한 연관연구의 결과는 항상 오류의 가능성을 내포하고 있다. 이 연구에

서는 환자군과 대조군의 인종적, 지역적 분포가 동일한 집단을 대상으로 하였으므로 연관연구의 이러한 제한점을 최소화 할 수 있으리라 기대한다. 이 연구는 유전연구에서 임상시험윤리위원회를 통과해야한다는 규정이 시행되기 전에 실시한 연구이었으므로 임상시험위원회를 거치지 않았음을 밝혀둔다.

이 연구에서는 국내에서 처음으로 주의력결핍 과잉행동장애 환자군과 일반신생아 집단군에서 도파민 신경계에서 중요한 부분을 차지하고 있는 도파민 전달체 유전자와 D2 계열(D2, D3, D4)의 도파민 수용체 유전자의 다형성 분포에서 차이가 존재하는지 알아보았다. 만일 특정 유전자 다형성이 유의하게 차이가 있다면 주의력결핍 과잉행동장애의 병인을 찾는 데 중요한 자료가 될 것으로 기대한다.

이 연구에서는 도파민 D4 수용체 유전자의 촉진자 부위 -521 염기의 C/T 다형성이 환자군에서 유의한 차이를 보였다. 즉, 환자군에서 T/T 유전자 형의 빈도가 낮고 C/C와 C/T 유전자형의 빈도가 상대적으로 높았다. 특히 남자군만을 대상으로 실시한 분석에서는 유전자형과 대립유전자 모두 유의한 결과를 보였으며 환자군에서 C/C와 C/T 유전자형, 그리고 C 대립유전자의 발현빈도가 현저히 높게 나타났다. McCracken 등<sup>24)</sup>은 주의력결핍 과잉행동장애에서 도파민 D4 수용체 유전자의 촉진자 부위 120 염기 반복 다형성의 유의한 결과를 보고하기도 했으나, D4 수용체 유전자의 촉진자 부위 -521 염기의 C/T 다형성 연구에서 유의한 결과가 나온 것은 이 연구가 처음이다. 즉, 도파민 D4 수용체 유전자 촉진자 부위 -521 염기의 C/T 다형성은 애착행동(attachment behavior)과 새로움 추구(novelty seeking)의 기질적 특성과 상당한 관계가 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>25)</sup> 또한 정신분열병 환자에서 C 대립유전자가 높게 나타난다는 연구도 있었다.<sup>26)</sup> 이러한 DRD4 촉진자 영역은 이 유전자의 전사능력(transcriptional activity)에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 특히 이 연구와 연관이 있는 -521 염기의 다형성인 C/T 다형성에서 T 대립유전자일 경우 전사의 효율성(transcriptional efficiency)이 40%까지 떨어지는 것으로 보고되었다.<sup>26)</sup> 이 연구에서는 환자군에서 C 대립유전자의 빈도가 유의하게 증가되었는데, 이는 도파민 D4 수용체의 기능 이상이 주의력결핍 과잉행동장애의 발병과 관련이 있을 수 있다는 점을 시사한다.

이전의 연구에서 주의력결핍 과잉행동장애의 후보 유전자로 거론된 DRD4 7회 반복 대립유전자(7-repeat allele)의 경우, 이 연구의 환자군에서는 발견되지 않았으며, 대조군에서만 3명(1.4%)이 발견되었다. 이 결과는 외국에서의 빈도에 비해 현저히 낮은 결과<sup>8-10)</sup>이며 이는 인종적 차이에서 기인하는 것으로 판단된다. 최근 Roman 등<sup>27)</sup>이 브라질에서

시행한 연구에 의하면, 7회 반복 대립유전자의 분포가 환자군(18.9%)과 대조군(8.5%) 모두 이 연구 결과보다 현저히 높게 나타났다. 이 연구에서는 4/4 유전자형과 4회 반복 대립유전자가 환자군과 대조군 모두에서 가장 많은 분포를 보였으며 이를 중심으로 실시한 통계분석에서 양 군간에 유의한 차이가 없었다. 또한 정상 영국인을 대상으로 실시한 Curran 등<sup>28)</sup>의 연구에서도 7회 반복 대립유전자의 분포가 21.4%를 보이는 등 DRD4 유전자의 48개의 염기 반복배열 다형성의 분포는 비교적 큰 인종적 차이를 보였다.

또 다른 주의력결핍 과잉행동장애 후보유전자인 DAT1 10회 반복 대립유전자(10-repeat allele)에 대해서는 양 군간에 특이한 소견이 파악되지 않았다. 가장 많은 분포를 보인 것은 10/10 유전자형(환자군 : 89.7%, 대조군 : 82.7%)과 10회 반복 대립유전자(환자군 : 94.0%, 대조군 : 90.9%)였다. 이러한 결과도 역시 다른 인종들을 대상으로 실시한 Roman 등<sup>27)</sup>의 결과와 차이를 보인다. 즉, 브라질에서 실시한 이 연구에서의 10회 반복 대립유전자의 빈도는 환자군과 대조군이 각각 56%와 32.5%로 나타나 이 연구에서 나타난 한국인들의 분포와 차이를 보였다. 10/10 유전자형과 기타 유전자형, 그리고 10회 반복 대립유전자와 기타 대립유전자를 비교한 통계분석에서는 유의한 결과가 나타나지 않았다.

DRD2 유전자 Ser311/Cys311 다형성과 주의력결핍 과잉행동장애와의 관련성에 대한 연구는 아직 발표된 바 없다. 다만 DRD2 유전자 Ser311/Cys311 다형성이 정신분열병<sup>29)</sup>과 파킨슨병<sup>30)</sup>에서 연구되어져 왔으나 역시 아직 의미있는 결과가 나오지 않았다. 이 연구 결과, 주의력결핍 과잉행동장애와 DRD2 유전자 Ser311/Cys311 다형성간의 유의한 상관관계는 없었다.

DRD2 유전자 TaqI A 다형성과 TaqI B 다형성에 대한 Rowe 등<sup>13)</sup>의 연구에 의하면 a2/a2 유전자형이 주의력결핍 군에서 유의하게 높게 나타났으나 전체를 비교했을 때 주의력결핍 과잉행동장애군과 유의한 결과는 없었다. 이 연구에서는 각각의 유전자형과 대립유전자를 비교한 결과 유의한 결과가 나타나지 않았다.

DRD3 유전자 BalI 다형성의 빈도도 양 군간에 유의한 차이가 나타나지 않았다. 이는 Barr 등<sup>14)</sup>과 Muglia 등<sup>31)</sup>의 연구와 일치한 결과였다.

이 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 대조군의 선택시 주의력결핍 과잉행동장애의 소인을 가진 예가 포함되었을 가능성을 배제하지 못한다는 점이다. 둘째, 빈도가 낮은 유전자형을 비교하는 데는 환자군과 대조군의 표본수가 적어 많은 제약이 있었다. 특히 다형성의 종류가 많은 DAT1 유전자 40염기 반복 다형성이나 DRD4 유전자 48염기 반복 다

형성의 경우 통계를 적용하기가 용이하지 않았다. 향후 좀더 많은 대상군이 모집된 후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 셋째, 환아군의 아형을 구분하여, 향후에는 주의력결핍군, 과잉행동군 그리고 복합군 등으로 아형에 따른 유전자형의 차이를 분석하는 것이 더욱 도움이 될 것이다. 넷째, methylphenidate에 대한 반응군과 비반응군간의 유전자 비교를 해 보는 것이 이 질환의 원인적 접근뿐만 아니라 향후 치료법 개발에 도움이 되리라 생각된다. 마지막으로, 환자-대조군 연관 연구의 단점은 인구 층화(population stratification)로 인한 위양성 결과가 나타날 수 있다는 것이다. 이러한 인구 층화 현상은 비슷한 유전자 구성을 가진 개체간에 일어나는 교배로 인하여, 어떤 인구 집단 내에서 유전자 빈도와 유전자형 간에는 일정한 관계가 세대를 거치면서도 유지된다는 법칙에 위배되는 현상이 나타날 수 있는 것이다. 이러한 연관 연구의 단점을 보완하기 위하여 가족 기반 연합 연구(family-based association study) 등이 시행되는 것이 적절했으나 본 연구에서는 환자 가족의 채혈이 용이하지 않아 가족 기반 연관연구를 시행하지 못했다.

이 연구는 국내 주의력결핍 과잉행동장애 환자의 도파민 신경계 전반의 유전자 다형성을 조사한 연구이며, 특히 DRD2와 DRD3 유전자 다형성에 대해서는 국내 최초의 연구이다. 유전자 다형성의 특성상 인종적, 민족적 특이성이 존재하므로 이 연구가 한국인에서 주의력결핍 과잉행동장애의 유전적 원인을 밝히는데 중요한 자료가 되리라 생각한다. 이 연구의 결과는 주의력결핍 과잉행동장애의 원인으로 도파민 신경계, 특히 D4 수용체의 관련 가능성을 지지하는 소견을 보였다. 또한 그 위치가 DRD4 촉진자 영역이라는 점과 T/T 유전자형과 T 대립유전자에 비해 C/C와 C/T 유전자형과 C 대립유전자가 유의하게 증가되어 있다는 점은 D4 수용체 기능의 저하 또는 항진으로 인한 도파민 신경계의 불균형이 주의력결핍 과잉행동장애의 생물학적 원인 중의 하나일 가능성을 제기하게 된다. 이는 methylphenidate의 치료 효과로도 어느 정도 뒷받침 될 수 있을 것 같다. 다만 아직 DRD4 촉진자 유전자의 기능이 명확하지 않고, 수용체 단백질로 전환되어 병리적인 변화를 일으키는 과정에 대한 근거가 없는 상태여서 향후 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

## 결 론

연구결과는 DRD4 유전자 촉진자 부위 -521 염기의 C/T 다형성이 주의력결핍 과잉행동장애 환아군에서 유의한 차이를 보였다. 즉, 환아군에서 T/T 유전자 형의 빈도가 낮고 C/C와 C/T 유전자형의 빈도가 상대적으로 높았다. 특히 남

자군만을 대상으로 실시한 분석에서는 유전자형과 대립유전자 모두 유의한 결과를 보였으며, 환아군에서 C/C와 C/T 유전자형, 그리고 C 대립유전자의 발현빈도가 현저히 높게 나타났다. 이외의 다형성은 통계학적 유의성이 관찰되지 않았다.

결론적으로 주의력결핍 과잉행동장애의 원인으로 도파민 신경계, 특히 D4 수용체와의 연관성을 지지하는 소견을 보였다. 또한 그 위치가 DRD4 촉진자 영역이라는 점과 T/T 유전자형과 T 대립유전자에 비해 C/C와 C/T 유전자형과 C 대립유전자가 유의하게 증가되어 있다는 점은 D4 수용체 기능의 저하 또는 항진으로 인한 도파민 신경계의 불균형이 주의력결핍 과잉행동장애의 생물학적 원인 중의 하나일 가능성을 지지하였다.

**중심 단어** : 주의력결핍 과잉행동장애 · 도파민 전달체 유전자 · 도파민 수용체 유전자.

## References

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington D.C, American Psychiatric Association Press:1994. p.78-85.
- 2) Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. Clin Pediatr (Phila) 1997;36:381-393.
- 3) Seeman P, Madras BK. Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. Mol Psychiatry 1998;3:386-396.
- 4) Waldman ID, Rowe DC, Abramowitz A, Kozel ST, Mohr JH, Sherman SL, et al. Association and linkage of the dopamine transporter gene and attention-deficit hyperactivity disorder in children: heterogeneity owing to diagnostic subtype and severity. Am J Hum Genet 1998;63:1767-1776.
- 5) Faraone SV, Biederman J, Weiffenbach B, Keith T, Chu MP, Weaver A, et al. Dopamine D4 gene seven-repeat allele and attention-deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1999; 156:768-770.
- 6) 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. Biol Psychiatry 2001;49:333-339.
- 7) Kang AM, Palmatier MA, Kidd KK. Global variation of a 40-bp VNTR in the 30-untranslated region of the dopamine transporter gene (SLC6A3). Biol Psychiatry 1999;46:151-160.
- 8) LaHoste GJ, Swanson JM, Wigal SB, Glabe C, Wigal T, King N, et al. Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. Mol Psychiatry 1996;1:121-124.
- 9) Swanson JM, Sunohara GA, Kennedy JL, Regino R, Fineberg E, Wigal T, et al. Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene with a refined phenotype of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a family-based approach. Mol



- Psychiatry 1998;3:38-41.
- 10) Muglia P, Jain U, Macciardi F, Kennedy JL. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 2000;96:273-277.
  - 11) Eisenberg J, Zohar A, Mei-Tal G, Steinberg A, Tartakovsky E, Gritsenko I, et al. A haplotype relative risk study of the dopamine D4 receptor(DRD4) exon III repeat polymorphism and attention-deficit/hyperactivity disorder(ADHD). *Am J Med Genet* 2000;96:258-261.
  - 12) Kotler M, Manor I, Sever Y, Eisenberg J, Cohen H, Ebstein RP, et al. Failure to replicate an excess of the long dopamine D4 exon III repeat polymorphism in ADHD in a family-based study. *Am J Med Genet* 2000;96:278-281.
  - 13) Rowe DC, den Oord EJ, Stever C, Giedinghagen LN, Gard JM, Cleveland HH, et al. The DRD2 TaqI polymorphism and symptoms of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1999;4:580-586.
  - 14) Barr CL, Wigg KG, Wu J, Zai C, Bloom S, Tannock R, et al. Linkage study of two polymorphisms at the dopamine D3 receptor gene and attention-deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 2000;96:114-117.
  - 15) Cheon KA, Kim BN, Cho SC. Association of 4-repeat allele of the dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and response to methylphenidate treatment in Korean ADHD children. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1377-1383.
  - 16) Lim MH, Kim HW, Paik KC, Cho SC, Yoon DY, Lee HJ. Association of the DAT1 polymorphism with attention deficit hyperactivity disorder(ADHD): a family-based approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141:309-311.
  - 17) Vandenberg DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, et al. Human dopamine transporter gene(DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and display a VNTR. *Genomics* 1992;14:1104-1106.
  - 18) Arinami T, Itokawa M, Enguchi H, Tagaya H, Yano S, Shimizu H, et al. Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia. *Lancet* 1994;343:703-704.
  - 19) Grandy DK, Zhang Y, Civelli O. PCR detection of the TaqA RFLP at the DRD2 locus. *Hum Mol Genet* 1993;2:2197.
  - 20) Castiglione CM, Deinard AS, Speed WC, Sirugo G, Rosenbaum HC, Zhang Y, et al. Evolution of haplotypes at the DRD2 locus. *Am J Hum Genet* 1995;57:1445-1456.
  - 21) Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mavroyerov A, et al. Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet* 1992;29:858-860.
  - 22) Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M, Shibuya H, Watanabe A, Arinami T. Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. *Mol Psychiatry* 2000;5:64-69.
  - 23) Nanko S, Hattori M, Ikeda K, Sasaki T, Kazamatsuri H, Kuwata S. Dopamine D4 receptor polymorphism and schizophrenia. *Lancet* 1993;341:689-690.
  - 24) McCracken JT, Smalley SL, McGough JJ, Crawford L, Del'Homme M, Cantor RM, et al. Evidence for linkage of a tandem duplication polymorphism upstream of the dopamine D4 receptor gene(DRD4) with attention deficit hyperactivity disorder(ADHD). *Mol Psychiatry* 2000;5:531-536.
  - 25) Schinka JA, Letsch EA, Crawford FC. DRD4 and novelty seeking: results of meta-analyses. *Am J Med Genet* 2002;114:643-648.
  - 26) Okuyama Y, Ishiguro H, Toru M, Arinami T. A genetic polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with expression and schizophrenia. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;258:292-295.
  - 27) Roman T, Schmitz M, Polanczyk G, Eizirik M, Rohde LA, Hutz MH. Attention-deficit hyperactivity disorder: a study of association with both the dopamine transporter gene and the dopamine D4 receptor gene. *Am J Med Genet* 2001;105:471-478.
  - 28) Curran S, Mill J, Sham P, Rijdsdijk F, Marusic K, Taylor E, et al. QTL association analysis of the DRD4 exon 3 VNTR polymorphism in a population sample of children screened with a parent rating scale for ADHD symptoms. *Am J Med Genet* 2001;105:387-393.
  - 29) Verga M, Macciardi F, Pedrini S, Cohen S, Smeraldi E. No association of the Ser/Cys311 DRD2 molecular variant with schizophrenia using a classical case control study and the haplo-type relative risk. *Schizophr Res* 1997;25:117-121.
  - 30) Oliveri RL, Annesi G, Zappia M, Civitelli D, De Marco EV, Pasqua AA, et al. The dopamine D2 receptor gene is a susceptibility locus for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:127-131.
  - 31) Muglia P, Jain U, Kennedy JL. A transmission disequilibrium test of the Ser9/Gly dopamine D3 receptor gene polymorphism in adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2002;130:91-95.