

한국인 주요우울증 환자에서의 세로토닌 5A 수용체의 유전자 다형성 및 Citalopram 치료반응과의 관련성

심진현¹⁾ · 백종우²⁾ · 오정웅³⁾ · 강이현⁴⁾ · 이화영⁴⁾ · 이민수^{4)†}

Association of the 5-HT5A Receptor Gene Polymorphisms and Citalopram Response in Korean Patients with Major Depressive Disorder

Jin-Hyun Shim, M.D., Ph.D.,¹⁾ Jong-Woo Paik, M.D., Ph.D.,²⁾ Jeung-Woong Oh, M.D.,³⁾
Rhee-Hun Kang, M.D.,⁴⁾ Hwa-Young Lee, M.D.,⁴⁾ Min-Soo Lee, M.D., Ph.D.^{4)†}

ABSTRACT

Objectives : Some reports have suggested that 5-HT5A polymorphism allelic association was associated with depression, however, there has been no report about relationship between the 5-HT5A gene and antidepressant response. We conducted the association study of the 5-HT5A receptor gene polymorphisms (-19G/C, 12A/T) and response to citalopram in Korean patients with major depressive disorder(MDD).

Methods : A total of 106 patients with major depressive disorder were included in this study. The patient's symptoms were measured by 21-item Hamilton Depression Rating Scale(HAMD) at baseline, week 1, week 2, week 4 and week 8 during citalopram treatment. A Responder to citalopram was defined by 50% reduction of total HAMD scores. To analyze genetic polymorphisms, a polymerase chain reaction based method was used.

Results : At week 8, responders were 62, non-responders were 44. No significant differences of genotypes or allelic association in 19G/C and 12A/T polymorphisms were observed between responsive and non-responsive patients.

Conclusion : These results do not support the hypothesis that this polymorphism of the HT5A receptor gene is involved in the therapeutic response to citalopram.

KEY WORDS : Depression · 5HT5A receptor · Polymorphism · Citalopram · Pharmacogenetics.

¹⁾사과나무 정신과 의원 Apple-tree Psychiatric Clinic, Seoul, Korea

²⁾경희대학교 의과대학 정신과학교실

Department of Psychiatry, Kyunghee University College of Medicine, Seoul, Korea

³⁾서울시립은평병원 정신과

Department of Psychiatry, Seoul Metropolitan Eunpyeong Hospital, Seoul, Korea

⁴⁾고려대학교 의과대학 정신과학교실

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

†교신저자 : 이민수, 136-705 서울 성북구 안암5가 126-1

전화) (02) 920-5997, 전송) (02) 923-8119, E-mail) leeminso@korea.ac.kr

서 론

우울증에 대한 항우울제 치료 반응은 약물유전체 연구의 이상적인 대상이다.¹⁾ 우울증 환자 중 30~50%는 첫 번째 투여된 항우울제에 반응하지 않으며, 심지어 일부 환자는 약물 이상 반응을 보이기도 한다.²⁾ 따라서 치료 반응 및 약물 이상 반응에 대한 생물학적 표지자를 발견하여, 이용할 수 있다면, 실제 진료에 매우 유용할 것이다.

현재 실제 진료에서 사용되는 많은 항우울제들이 다양한 세로토닌 수용체 및 세로토닌 수송체 등의 활성화에 관여하는 것으로 알려져 있다.³⁾ 따라서 이들과 관련된 유전자가 항우울제의 약물유전체 연구에서 유력한 후보유전자로 여겨져 왔다. 세로토닌은 수면, 식욕, 온도조절, 통증, 호르몬 분비, 성적 행동 등 다양한 생리적 과정에 영향을 미치는 매우 중요한 신경전달물질의 하나이다. 대뇌 세로토닌 시스템의 장애는 우울증, 편두통, 간질, 강박신경증 및 정서장애와 연관된다.⁴⁾

세로토닌 수용체는 7가지의 아형으로 분류된다. 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 그리고 5-HT7 수용체로 나뉘며, 그 중 5-HT5A 수용체는 아형에 따라 5-HT2A, 5-HT2B로 분류된다.⁴⁾ 세로토닌 수용체 중 특히 5-HT2A 수용체를 중심으로 이미 여러 연구에서 우울증의 발병과 치료반응의 예측에 대하여 유의한 결과가 발표된 바 있다.⁵⁻⁷⁾ 국내 환자를 대상으로 한 연구에서도 5-HT2A 수용체에 관해서는 유의한 결과가 보고된 바 있다.⁸⁾⁹⁾ 그러나 5HT-5A 수용체에 대해서는 90년대 초반까지만 해도 알려진 바가 거의 없었기 때문에 “고아 세로토닌 수용체(orphan serotonin receptor)”라고 명명할 정도로 주목 받지 못한 수용체이다.¹⁰⁾

인간의 5-HT5A 수용체는 357개의 아미노산으로 구성되어 있고 염색체 7q36에 위치하고 있다.¹¹⁾ 5-HT5B 수용체는 인간에서는 작용하지 않는 것으로 알려진 반면, 5-HT5A 수용체는 인간의 대뇌피질, 변연계에 주로 분포되어 있기 때문에 정신분열병과 우울증에 후보유전자로 여겨지게 되었다. 2002년에는 5-HT5A 수용체 knock-out mice가 증가된 운동활성과 탐구 행동을 보인다는 사실이 보고되었다.¹²⁾

또한 LSD의 정신활성작용이 5-HT5A에 의해 매개된다는 것이 알려지면서 인간의 5-HT5A 수용체의 유전

자 다형성이 정신분열병 또는 우울증의 취약성에 관여할 가능성이 제기되었다. 한편, Iwata 등¹³⁾은 정신분열병과 C43T 유전자다형성이 상당한 연관을 보인다고 보고하였다. 또한 Birkett 등¹⁴⁾이 A12T silent 유전자다형성과 항정신병약물 클로자핀의 임상반응이 연관되며, 5-HT5A 수용체 대립유전자형이 항정신병약물 클로자핀의 치료 반응과는 관련이 없었으나 정신분열병과 우울증, 양극성 장애에 대한 취약성과 연관된다고 보고하였다. 최근에는 Dubertret 등¹⁶⁾이 12T 대립유전자형을 가진 정신분열병 환자가 늦은 발병을 보인다고 보고하였다. 반면, Arias 등¹⁵⁾은 스페인 출신의 주요우울증 환자 181명과 양극성 장애 환자 88명에 대한 연구결과 유의미한 차이를 발견하지 못하였다.

현재까지의 연구를 종합해 보면 5-HT5A 수용체와 우울증, 정신분열병 등 정신 질환의 원인유전자인지는 불확실하다. 이러한 연구의 불일치는 인종적 다양성과 같은 대상군의 이질성(heterogeneity)의 문제가 해결되지 못하고 충분한 숫자의 대상군을 확보하지 못한 것과 관련 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 인종적으로 동질적인 한국인 주요우울증 환자를 대상으로 5-HT5A 수용체의 주요우울증의 발현 및 임상양상과의 연관관계를 조사하려 하였다. 또한 전향적인 방법으로 세로토닌 선택성이 가장 높은 항우울제인 citalopram¹⁷⁾을 투여하며 임상적 반응과의 연관을 알아보려고 하였다.

방 법

1. 연구대상

고대안암병원 정신과, 고대안산병원 정신과, 한림대 한강성심병원 정신과 외래에 내원한 18세에서 65세 사이의 주요우울증 환자를 대상으로 시행되었다. 5-HT5A 유전자 분석결과를 얻은 환자는 131명이었으며 이 중 한 번 이상 시험약물을 복용한 106명의 환자를 ITT(intend-to treat)군으로 분류하여 분석대상으로 하였다. 각각의 환자는 정신과 전문의가 한국판 구조화 임상면담¹⁸⁾을 이용하여 주요우울증으로 진단하였다. 우울증의 증상과 심각도는 21항목 해밀턴 우울척도(21-item Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-21)¹⁹⁾를 사용하여 평가하였으며, HAMD-21 척도상 17점 이상인 환자만 연구에 참가하였다. 알코올이나 기타 약물의존을 포함하여

다른 정신과 1축진단이 존재하거나, 간질, 뇌졸중 등 신경학적 질환이 있는 경우, 당뇨, 고혈압 등 조절 중인 만성 질환 외에 정신과적 평가에 지장을 초래할만한 신체적 질환이 있는 환자는 제외하였다. 본 연구는 고대안암병원 윤리위원회의 심의를 거쳤으며 보건복지부 유전자검사 동의서를 작성하였다.

대조군은 한국판 구조화된 임상면담(어떠한 도구를 이용하였는지 기술이 필요)과 Beck 우울척도²⁰⁾를 사용하여 우울증의 기왕력을 배제하였고, 당뇨나 고혈압을 포함하여 치료 중인 신체 질환이 있는 경우는 모두 배제하였다. 대조군 역시 보건복지부 유전자검사 동의서를 작성하였다.

연구 기간 동안 피험자는 연구자의 임상적 판단에 따라 citalopram 20~60mg을 복용하였고 0, 1, 2, 4, 8주에 HAMD-21을 통해 임상증상을 평가하였다. 기저상태에 비해 치료 8주에서 해밀턴 우울척도에서 50% 이상의 감소를 보이는 군을 반응군(response group)으로, 50% 미만의 감소를 보이는 군을 비반응군(non-response group)으로 정의하였다. 또한 치료 8주에서 HAMD-21 점수상 7점 이하를 보이는 군은 관해군(remission group), 그리고 그 이상인 군은 비관해군(no remission group)으로 정의하였다.

2. 유전자분석

1) 5-HT5A(5-hydroxytryptamine type 5A) receptor gene 분석방법

DNA 정제 kit(GENTRA)를 이용하여 말초혈액에서 Human genomic DNA를 분리하였다. 분리된 genomic DNA를 가지고 5-HT5A 유전자의 2가지 다형성(-19G/C and 12A/T) 분석을 위한 중합효소연쇄반응을 시행하기 위하여 다음과 같이 oligonucleotide primer(시발체)를 제작하였다.

Forward : 5'ccc ctt ctg caa gta ctc ca 3'

Reverse : 5'gga agg tgc gta cac gga 3'

PCR tube에 DNA 50ng, 10×Taq buffer(500Mm KCl, 100Mm, Tris-HCl, pH 8.3 and 15mM MgCl₂) 3μL, 2.5mM dNTP 2.4μL, 각각의 시발체(10pmol/μL) 1μL, Taq polymerase(5 U/μL) 0.5μL을 넣고 나머지는 멸균증류수를 넣어 총 부피 30μL를 만들고 이를 Thermo-cyker(Takara, Japan)를 사용하여 중합효소연쇄반

응을 시행하였다. 94℃에서 7분을 수행한 후, 94℃에서 30초, 58℃에서 30초, 72℃에서 30초간 35 주기를 수행한 후, 마지막으로 반응한 후 신장을 위하여 72℃에서 5분 수행한 후 다음 분석에 사용할 때까지 4℃에 보관하였다. 중합효소연쇄반응을 통해 증폭된 생성물의 크기는 255bp가 된다. 증폭된 생성물의 다형성을 분석하기 위하여 제한효소를 처리하였다. -19G/C의 다형성은 생성물에 BsaI(BioLabs, NEW ENGLAND)을 3unit 처리하여 60℃에서 3시간 동안 반응시켰고, 12A/T의 다형성은 생성물에 BsrI(BioLabs, NEW ENGLAND)을 3unit 처리하여 65℃에서 2시간 동안 반응시켰다. 각각의 제한효소 처리 생성물을 3% Agarose gel을 이용하여 분리하였고 분리된 생성물을 0.5ng/mL의 EtBr(Ethidium bromide)로 염색하여 자외선 투과기를 이용하여 관찰하였다.

-19G/C 다형성의 경우, 제한효소에 의해 -19G는 145bp, 92bp, 18bp로 잘리고, -19C는 145bp, 110bp로 잘린다. 12A/T 다형성의 경우, 제한효소에 의해 12A는 204bp, 51bp로 잘리고 12T는 제한효소에 의해 잘리지 않으므로 크기가 255bp가 된다.

3. 통계분석

HAMD 점수 분석은 자료의 정규분포(normal distribution) 및 반복측정자료 분석을 위해 비구조적 가상관행렬(unstructured working correlation matrix)를 가정한 일반화 추정방정식(generalized estimating equation, 이하 GEE) 분석을 실시하였다. 심각도 점수 및 호전 점수의 분석을 위해서는 다항분포(multinomial distribution) 및 독립적 가상관행렬(independent working correlation matrix)을 가정하여 비례 오즈 모형(proportional odds model)에 근거한 GEE analysis를 실시하였다. 환자군과 대조군의 유전자 빈도에 대한 하디와인버그 평형(Hardy-Weinberg equilibrium)은 카이검증을 사용하여 계산하였다. 모든 통계분석은 SAS version 9.1을 사용하였으며, 분석결과의 통계적 유의성은 p-value 0.05 이하에서 판단하였다.

결 과

본 연구에서 환자군과 정상대조군 사이에 성별과 나이의 차이는 존재하지 않았다. 106명의 ITT군 중 치료 8주에 반응군은 62명, 비반응군은 44명이었다.

1. 5-HT5-19G/C 유전적 다형성

환자군과 정상대조군 사이에 유전자형 및 대립유전자형간에 통계적으로 유의미한 차이가 관찰되었다. 우울증 환자군에서 정상대조군보다 GC 유전자형과 GG 유전자형의 빈도가 높았다($p < 0.0001$).

대립유전자형의 빈도에 있어서도 우울증 환자군에서 G 대립유전자형이 높게 관찰되었다($p < 0.0001$). 환자군과 대조군 모두 각각의 유전자형의 분포는 하디와인버그평형 안에 위치하였다.

주요우울증 환자군에서 유전자형에 따른 임상적 특성에서는 유의미한 차이는 발견되지 않았다(표 1). Citalopram의 8주 치료 반응을 기준으로 하였을 때, 반응군과 비반응군을 기준으로 한 비교($\chi^2 = 0.1538$, $df = 1$, $p = 0.6949$)와 관해군과 비관해군을 기준으로 한 비교($\chi^2 =$

0.1061 , $df = 1$, $p = 0.7447$)에서 각각 유의미한 차이는 발견되지 않았다(표 2, 3).

2. 5-HT5 12A/T 유전적 다형성

환자군과 정상대조군 사이에 유전자형 및 대립유전자형간에 통계적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. 주요우울증 환자군에서 유전자형에 따른 임상적 특성에서도 유의미한 차이는 발견되지 않았다(표 4). 환자군과 대조군 모두 각각의 유전자형의 분포는 하디와인버그평형 안에 위치하였다.

Citalopram의 8주 치료 반응을 기준으로 하였을 때, 반응군과 비반응군을 기준으로 한 비교($\chi^2 = 0.8718$, $df = 1$, $p = 0.3505$)와 관해군과 비관해군을 기준으로 한 비교($\chi^2 = 1.5326$, $df = 1$, $p = 0.2157$)에서 각각 유의미한

Table 1. Demographic characteristics for MDD group (ITT group analysis, n=106)

HTR5A(G-19C) ^a	Genotype			p-value
	C/C	G/C	G/G	
HAMD at baseline	22.9 ± 3.2	24.1 ± 7.0	24.4 ± 6.4	0.7401*
Onset age	42.3 ± 17.0	48.0 ± 15.8	46.3 ± 16.4	0.4683*
No of previous psychiatric admission	1 (16.7%)	5 (83.3%)	0 (0.0%)	0.3320 [†]
No of past depressive episode	5 (15.6%)	18 (56.3%)	9 (28.1%)	0.9557 [†]
Family history	0 (0.0%)	5 (50.0%)	5 (50.0%)	0.1580 [†]
Male Sex	3 (10.3%)	16 (55.2%)	10 (23.7%)	0.4830 [†]

a : data represent mean ± std or n (%) appropriately. * : genotype comparisons are made by ANOVA, † : chi-square test, ‡ : Fisher's exact test

Table 2. Distribution of genotype and allele frequencies of HTR5A(G-19C) polymorphism among responsive and non-responsive patients

ITT group ^a	Genotype*			Allele [†]	
	C/C	G/C	G/G	C	G
Responsive (n=62)	8 (12.9%)	37 (59.7%)	17 (27.4%)	53 (41.4%)	71 (58.6%)
Non-responsive (n=44)	7 (15.9%)	26 (59.1%)	11 (25.0%)	40 (43.8%)	48 (56.2%)

a : Intention-to treat group. * : comparison of genotype frequencies between responsive and non-responsive group : $\chi^2 = 0.2228$, $df = 2$, $p = 0.8946$. † : comparison of allele frequencies between responsive and non-responsive group : $\chi^2 = 0.1538$, $df = 1$, $p = 0.6949$

Table 3. Distribution of genotype and allele frequencies of HTR5A(G-19C) polymorphism among patients with remission and without remission

ITT ^a group	Genotype [†]			Allele [†]	
	C/C	G/C	G/G	C	G
Remission (n=42) *	7 (16.7%)	24 (57.1%)	11 (26.2%)	38 (45.2%)	46 (54.8%)
No remission (n=64)	8 (12.5%)	39 (60.9%)	17 (26.6%)	55 (43.0%)	73 (57.0%)

a : Intention-to treat group. * : remission was defined as having an HAMD total score of 7 or less points after 8 weeks of medication, † : comparison of genotypes between patients with remission and without remission $\chi^2 = 0.3739$, $df = 2$, $p = 0.8295$, ‡ : comparison of alleles between patients with remission and without remission $\chi^2 = 0.1061$, $df = 1$, $p = 0.7447$

Table 4. Demographic characteristics for MDD group (ITT group analysis, n=106)

HTR5A (A12T) ^a	Genotype			p-value
	A/A	A/T	T/T	
HAMD at baseline	23.6± 4.8	24.3± 7.2	23.6± 5.5	0.8551*
Onset age	48.6±17.2	43.4±15.4	51.5±15.9	0.0578*
No of previous psychiatric admission	0(0.0%)	3(50.0%)	3(50.0%)	0.7145 [†]
No of past depressive episode	4(12.5%)	20(62.5%)	8(25.0%)	0.4459 [†]
Family history	2(20.0%)	6(60.0%)	2(20.0%)	0.4028 [†]
Male sex	4(13.8%)	21(72.4%)	4(13.8%)	0.0392 [†]
Dose at week 8	25.6± 8.8	24.7±10.3	26.0±12.3	0.9098*

a : data represents mean±std or n(%) appropriately. * : genotype comparisons are made by ANOVA, † : chi-square test, ‡ : Fisher's exact test

Table 5. Distribution of genotype and allele frequencies of HTR5A (A12T) polymorphism among responsive and non-responsive patients

ITT group ^a	Genotype*			Allele [†]	
	A/A	A/T	T/T	A	T
Responsive (n=62)	8(12.9%)	37(59.7%)	17(27.4%)	53(42.7%)	71(57.3%)
Non-responsive (n=44)	5(11.4%)	22(50.0%)	17(38.6%)	32(36.4%)	56(63.6%)

a : intention-to treat. * : comparison of genotype frequencies between responsive and non-responsive group : $\chi^2=1.4923$, df=2, p=0.4742, † : comparison of allele frequencies between responsive and non-responsive group : $\chi^2=0.8718$, df=1, p=0.3505

Table 6. Distribution of genotype and allele frequencies of HTR5A (A12T) polymorphism among patients with remission and without remission

ITT ^a group	Genotype [†]			Allele [†]	
	A/A	A/T	T/T	A	T
Remission (n=42) *	5(11.9%)	28(66.7%)	9(21.4%)	38(45.2%)	46(54.8%)
No remission (n=64)	8(12.5%)	31(48.4%)	25(39.1%)	47(36.7%)	81(63.3%)

a : intention-to treat. * : remission was defined as having an HAMD total score of 7 or less points after 8 weeks of medication, † : comparison of genotypes between patients with remission and without remission : $\chi^2=3.9797$, df=2, p=0.1367, ‡ : comparison of alleles between patients with remission and without remission : $\chi^2=1.5326$, df=1, p=0.2157

차이는 발견되지 않았다(표 5, 6).

토 의

본 연구의 결과 5-HT5A -19G/C 유전적 다형성에 따른 우울증 환자군과 정상대조군 사이에 통계적으로 상당히 유의미한 결과가 발견되었다. 이는 -19G/C 유전적 다형성과 주요우울증과의 연관성을 보고한 Birkett 등⁹⁾의 연구와 일치하는 결과이다. 그러나 Birkett 등의 연구에서는 G 대립유전자가 질환 발생에 있어 보호효과(protective effect)를 가진 반면, 본 연구에서는 반대로 우울증군에서 G 대립유전자를 가진 비율이 높았다. Arias 등¹⁰⁾은 후속 연구를 통해 유의미한 결과를 발견하지 못

하였고 Birkett 등⁹⁾의 연구가 스페인 환자를 대상으로 영국인 정상대조군을 사용 비교함으로써 대조군 층화로 인한 결과 해석에 타당성이 적다는 것을 제기한 바 있다. 약물유전체 연구에 있어 이와 같은 차이가 발생하는 상황은 비교적 자주 발생하는데 무엇보다 유전자형에 있어 인종적 분포의 차이에 기인할 수 있다. 이러한 제한점에 대해서는 좀 더 많은 숫자의 한국인 정상대조군을 확보할 필요가 있다. 그러나 본 연구에서 환자군과 대조군 숫자는 이전의 연구와 큰 차이가 없었고 모두 하이와인버그 평형내에 있었으며 유전적으로 동질적인 한국인을 대상으로 시행하여 유의미한 결과를 얻었다는 점에서 의의를 찾을 수 있다. 또한 p값이 0.0001 이하로 낮아 반복측정에 따라 bonferoni 검정을 도입하더라도 통계적 유의

미성에는 영향을 없을 것으로 보인다.

그러나 본 연구에서 치료 반응을 예측할 수 있는 표지자로서 의미 있는 결과는 찾을 수 없었다. 그러므로 한국인 주요우울증의 발병과 항우울제 치료 반응에 있어 5-HT5A 유전적 다형성의 역할은 제한적이며 약물 반응의 생물학적 표지자로서의 의미는 적다고 생각된다. 중등도 이상의 우울증 환자를 대상으로 단일한 약물 citalopram만을 사용한 것 그리고 이전의 연구가 후향적 연구인데 비해 본 연구는 전향적 연구라는 점이 장점이 될 수 있다.

또한 치료결과에 있어서도 8주에 반응군이 59%로 일반적인 임상 연구의 수준과 일치하고 있다. 그러나 대학병원에 내원한 환자만을 대상으로 하였고 정신병적 증상을 보인 환자가 없었다는 점에서 우울증 환자군의 대표성에 제한점이 존재할 수 있다.

5-HT5A 수용체 우울증의 발병에 관련한 기능에 대해서는 아직 명확하지 않으며 추가적인 기능적 연구가 필요하다. 본 연구에서는 5HT5A 수용체가 우울증의 발병 및 치료 반응에 대한 예측자 및 표지자로서의 가능성을 조사해 보고자 하였다. 우울증에 관련하는 유전자는 다양한 유전자가 각기 적은 기여를 할 것으로 추측되기 때문에 이러한 결과의 해석은 주의를 요하지만, 한국인 주요우울증 환자에서 5HT5A 수용체(-19G/C)의 우울증 발병에 있어 표지자로서의 가능성을 발견할 수 있었다. 본 연구의 결과는 제한점을 보완한 부가적인 대규모 연구로 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

배 경

5-HT5A 유전자형이 주요우울증의 발병에 영향을 미친다는 보고가 있으나, 여전히 논란이 있는 상태이다. 본 연구는 5-HT5A 유전자형에 따른 한국인 주요우울증의 발병과 항우울제 citalopram의 8주간의 치료 반응과의 연관을 규명하고자 하였다.

방 법

주요우울증 환자군의 증상의 심각도는 21항목 해밀턴 우울척도(HAMD-21)를 통해 0, 1, 2, 4, 8주에 전향적으로 측정하였다. The 5-HT5A 유전자 다형성을 PCR 방법을 통하여 검사하였다.

결 과

총 106명의 주요우울증 환자가 연구에 포함되었고 치

료 8주에 반응군이 58명, 비반응군이 26명이었다. 19G/C 다형성의 경우 정상대조군과 환자군에 유전자형과 대립유전자 빈도에 있어 상당히 유의한 차이가 발견되었다($p < 0.0001$, $p < 0.0001$). 그러나 치료반응에 있어서는 유의한 차이가 없었다($p = 0.6949$). 12A/T 다형성에서는 정상대조군과 환자군에 대립유전자 빈도에 유의한 차이는 없었고 치료 반응에 있어서도 유의한 차이는 없었다

결 론

한국인 주요우울증 환자에서는, 5HT5A 유전자(-19G/C)가 이 질환의 발병과 관련하여 주요한 역할을 할 가능성이 있음을 시사한다. 그러나 citalopram의 치료반응 예측의 표지자로서는 유의미한 결과를 얻지 못하였다.

중심 단어 : 우울증 · 5HT5A 수용체 · 유전자다형성 · Citalopram · 약물유전체학.

참고문헌

1. Licinio J, Wong ML. The pharmacogenomics of depression. *Pharmacogenomics J* 2001;1:175-177.
2. Entsuah AR, Huang H, Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry* 2001;62:869-877.
3. Hyttel J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9 (Suppl 1):19-26.
4. Glennon RA, Dukat M. Serotonin receptor subtypes. In: Bloom FE, Kupfer DJ, Editors, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, New York: Raven Press;1995;45:1125-1131.
5. Cusin C, Serretti A, Zanardi R, Lattuada E, Rossini D, Lilli R, et al. Influence of monoamine oxydase A and serotonin receptor 2A polymorphisms in SSRIs antidepressant activity. *Int J europsychopharmacol* 2002;5:27-35.
6. Minov C, Baghai TC, Schule C, Zwanzger P, Schwarz MJ, Zill P, et al. Serotonin-2A-receptor and-transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett* 2001;303:119-122.
7. Sato K, Yoshida K, Takahashi H, Ito K, Kamata M, Higuchi H, et al. Association between -1438G/A promoter polymorphism in the 5-HT (2A) receptor gene and fluvoxamine response in Japanese patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2002;46:136-140.
8. Choi MJ, Lee HJ, Lee HJ, Ham BJ, Cha JH, Ryu SH, et al. Association between major depressive disorder and the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene. *Neuropsychobiology* 2004;49:38-41.

9. Choi MJ, Kang RH, Ham BJ, Jeong HY, Lee MS. Serotonin Receptor 2A Gene Polymorphism (-1438A/G) and Short-Term Treatment Response to Citalopram. *Neuropsychobiology* 2005;52:155-162.
10. Nelson DL. 5HT5A receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2004;3:53-58.
11. Schanen NC, Scherer SW, Tsui LC, Francke U. Assignment of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 5A gene (HTR5A) to human chromosome band 7q36.1. *Cytogenetics and Cell Genetics* 1996;72:187-188.
12. Grailhe R, Grabtree GW, Hen R. Human 5-HT5A receptor; the 5-HT5A receptor is functional but the 5-HT5B receptor was lost during mammalian evolution. *Eur J Pharmacol* 2001;418:157-167.
13. Iwata N, Ozaki N, Inada T, Goldman D. Association of a 5-HT(5A) receptor polymorphism, Pro15Ser, to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001;6:217-219.
14. Birkett JT, Arranz MJ, Munro J, Osbourn S, Kerwin RW, Collier DA. Association analysis of the 5-HT5A gene in depression, psychosis and antipsychotic response. *Neuroreport* 2000;11:2017-2020.
15. Arias B, Collier DA, Gasto C, Pintor L, Gutierrez B, Valles V, et al. Genetic variation in the 5-HT5A receptor gene in patients with bipolar disorder and major depression. *Neurosci Lett* 2001;303:111-114.
16. Dubertret C, Hanoun N, Ades J, Hamon M, Gorwood P. Family-based association studies between 5HT-5A receptor gene and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2004;38:371-376.
17. Baumann P. Pharmacology and pharmacokinetics of citalopram and other SSRIs. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11 (suppl 1):5-11.
18. Han OS, Hong, JP. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder-Korean Version. Hana Medical Publishing Co. Seoul; 2000.
19. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-296.
20. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;5:561-571.