

## 초기 성인기 우울증에 대한 유전적, 환경적 요인의 영향\*

김시경\*\*† · 이상익\*\* · 신철진\*\* · 손정우\*\* · 엄상용\*\*\* · 김 현\*\*\*

Effects of Genetic and Environmental Factors  
on the Depression in Early Adulthood\*Sie-Kyeong Kim, M.D.,\*\*† Sang-Ick Lee, M.D.,\*\* Chul-Jin Shin, M.D.,\*\*  
Jung-Woo Son, M.D.,\*\* Sang-Yong Eom,\*\*\* Heon Kim, M.D.\*\*\*

## ABSTRACT

**Objectives** : The authors purposed to present data for explaining gene-environmental interaction causing depressive disorder by examining the effects of genetic factors related to the serotonin system and environmental factors such as stressful life events in early adulthood.

**Methods** : The subjects were 150 young adults(mean age 25.0±0.54), a part of 534 freshmen who had completed the previous study of genotyping of TPH1 gene. We assessed characteristics of life events, depression and anxiety scale and checked if they had a depressive disorder with DSM-IV SCID interview. Along with TPH1 A218C genotype confirmed in previous study, TPH2 -1463G/A and 5HTR2A -1438A/G genes were genotyped using the SNaPshot™ method.

**Results** : In comparison with the group without C allele of TPH1 gene, the number of life events had a significant effect on the probability of depressive disorder in the group with C allele. Other alleles or genotypes did not have a significant effect on the causality of life events and depressive disorder.

**Conclusion** : The results of this study suggest that TPH1 C allele is a significant predictor of onset of depressive disorder following environmental stress. It means that the TPH1 gene may affect the gene-environmental interaction of depressive disorder.

**KEY WORDS** : Depressive disorder · Tryptophan hydroxylase · Serotonin receptor · Life stress · Gene-environment interaction.

\*이 논문은 2006학년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음(This work was supported by the research grant of the Chungbuk National University in 2006).

\*\*충북대학교 의과대학 신경정신과학교실, 의학연구소

*Department of Neuropsychiatry, College of Medicine and Medical Research Institute, Chungbuk National University, Cheongju, Korea*

\*\*\*충북대학교 의과대학 예방의학교실, 의학연구소

*Department of Preventive Medicine, College of Medicine and Medical Research Institute, Chungbuk National University, Cheongju, Korea*

†교신저자 : 김시경, 361-711 충북 청주시 흥덕구 성봉로 410

전화) (043) 269-6364, 전송) (043) 267-7951, E-mail) poshong@chungbuk.ac.kr

## 서론

우울 장애의 일관성 쌍생아의 일치율은 23~50% 정도로 유전적 영향이 관찰되지만 활발한 유전적 요인 연구에도 불구하고 일관성 있게 보고되는 염색체나 유전자 이상은 밝혀져 있지 않아<sup>1)</sup> 지속적이고 체계적인 접근이 필요하다.

우울 장애를 포함한 기분 장애의 신경생화학적 요인으로 주 관심의 대상이 되는 것 중 하나는 식욕, 수면, 인지적 측면과 함께 우울감과 불안감의 발현에 영향을 주는 세로토닌(5-hydroxytryptamine, 5HT) 체계이다.<sup>2)</sup> 특히 우울 장애의 유전 연구에 있어 대뇌와 말초의 세로토닌 신경 전달 체계에 주요한 역할을 하는 세로토닌 수송체(5HT transporter, 5HTT) 유전자 촉진자(promotor) 다형성이 잘 알려져 있는데, 서양인에서 SLC6A4 세로토닌 수송체 유전자의 's' 대립 유전자가 세로토닌 촉진자의 전사 효율과 세로토닌 표현의 감소를 일으킨다고 보고되었다.<sup>3)</sup> 국내에서도 세로토닌 수송체 유전형에 따른 항우울 약물에 대한 반응의 차이<sup>4)</sup>나 생리적 반응의 차이<sup>5)</sup>가 관찰되었으며, 우울증 환자에서 neuroticism과 같은 특정 기질 성향과 간접적인 관련성이 보고되었지만<sup>6)</sup> 원인적인 요인으로서의 직접적인 연관성은 아직 부족하다.

세로토닌 체계에 관여하는 다른 주요 단백질로는 세로토닌 합성의 속도 제한 단계에 역할을 하는 효소인 트립토판 수산화효소(tryptophan hydroxylase, TPH)가 있다. 이 효소의 유전자는 11번 염색체의 단완에 존재하며, 저자들은 이전 연구에서 인트론 7의 218과 779위치에서 아테닌이 시토신으로 전환되는 다형성(A218C)이 자살 기도와 같이 우울감과 관련된 충동성에 영향을 주는 것을 확인하였다.<sup>7)</sup> 이러한 다형성을 보이는 TPH는 주로 말초 세로토닌 합성에 관여하는 TPH1인데 봉선핵(raphe nucleus)과 같은 중추신경계에서 세로토닌 합성에 관여하는 동종 효소인 TPH2가 최근 발견되었다.<sup>8)</sup> TPH2 유전자는 12번 염색체 장완에 존재하며, 효소 활성에 영향을 미치는 유전적 다형성이 보고되고 있는데, 대표적으로 441번 위치의 아르기닌을 히스티딘으로 대체하는(ARG441HIS, R441H) G1463A 단일염기다형성이 TPH2 기능을 80%가량 감소시켜 단극성 주요 우울 장애와 연관된다고 한다.<sup>9)</sup>

세로토닌 신경 전달에 영향을 미치는 다른 주요 단백질로는 세로토닌 수용체(5HT receptor, 5HTR)가 있으며 특히 불안이나 우울과 연관된 수용체로 5HTR2A가 대표적이다. 이 수용체의 -1438G/A 촉진자 다형성은 신경성 식욕 부진증과 강박 장애,<sup>10)</sup> 정신분열병<sup>11)</sup>을 포함한 다양한 정신 장애와 연관되며, 한국인에서는 -1438A/G 다형성이 주요 우울 장애,<sup>12)</sup> 계절성<sup>13)</sup>등과 연관되었다.

정신 장애의 유전연구에 있어 취약 유전자의 규명 작업이 활발한 정신분열병이나 양극성 장애에 비해 우울 장애는 환경적인 요인도 중요하게 작용한다는 것이 일관적인 견해이다. 따라서 우울 장애의 유전 연구에 있어서는 유전적 특성뿐만 아니라 생활사건과 같은 환경적 요인을 확인하고 상호 작용의 영향을 고려해야 한다. 즉, 우울증의 발병은 유전자×환경 상호작용(gene×environment interaction)의 산물이며, 유전자 다형성과 같은 유전적 요인이 우울증의 직접적 원인이라기보다는 환경스트레스에 대한 생물학적 취약성을 증가시키고 있다는 정신 장애의 스트레스-소인 모형(stress-diathesis model)으로 설명 가능하다.<sup>1)</sup>

최근 유전적 특징과 환경 요인의 상호 작용을 밝히고자 하는 연구들이 주목할 결과들을 보이고 있는데,<sup>14)15)</sup> 영국인을 대상으로 한 장기적인 추적 연구 결과, 세로토닌 전달체의 s/s 유전형에서만 생활 사건이 증가함에 따라 주요 우울 장애의 발병이 증가하였다.<sup>16)</sup> 이는 장기적인 코호트 추적을 통한 연구로써 국내에서는 시도되지 못하고 있으며 세로토닌 수송체 이외의 다른 유전자에 대한 연구는 더욱 부족한 실정이다.

저자들은 2000년도 충북대학교 신입생 534명을 대상으로 생활사건 평가를 시행한 바 있으며,<sup>17)</sup> 이들의 TPH1 유전자를 검색한 자료를 보유하고 있다. 또한 당시 동의에 의하여 추후 유전자 검색을 실시하기로 하였고 대상군의 DNA를 보관하고 있다.

이들은 현재 초기 성인기에 해당하는데, 일부는 졸업 후 사회인으로, 일부는 사회 진출을 준비하는 대학 고학년생들로서 성별, 직업, 신분에 따른 다양한 생활사건 스트레스를 경험하고 있을 것이다.

본 연구에서는 이들에 대하여 우울증 선별 검사와 선별된 집단에 대한 구조화된 면담을 통하여 우울장애를 확인하고 이상의 결과를 바탕으로 우울증 발현에 영향을 미치는 유전적 요인(TPH1, TPH2, HTR2A)과 환경적 요인(생활사건)을 확인하여 초기 성인기의 우울증 발현

에 영향을 미치는 유전적, 환경적 요인과 이 요인간의 상호 작용을 밝히고자 하였다.

## 방 법

### 1. 연구대상

1차 연구를 완료했던 2000년도 충북대학교 신입생 534명을 대상으로 하였다. 남자 302명, 여자 232명으로 2006년 3월 연구 시작 시점에서 재학생 293명(남자 250명, 여자 43명), 졸업생 241명(남자 52명, 여자 189명)이었다.

### 2. 연구진행

본 연구 절차는 충북대학교 의과대학 생명윤리심의위원회 승인을 받았다. 추가 연구에 대한 동의를 획득하였는데, 재학생의 경우 학과 사무실의 협조를 얻어 연구 목적을 소개하고 설문 조사지를 작성하였다. 졸업생의 경우에는 학과 사무실과 동문회 보유 자료를 토대로 주소를 확인하여 우편 조사를 시행하였다.

설문 조사 결과 선별 검사인 베크 불안 척도(Beck anxiety inventory, BAI)<sup>18)</sup>, 베크 우울 척도(Beck depression inventory, BDI)<sup>19)</sup>에서 정신병리가 의심되는 대상(각각 10점 이상)은 The Structured Clinical Interview for DSM-IV(SCID)<sup>20)</sup>를 전화 면담을 통해 시행하여 진단을 확인하였다. 여기에서 주요 우울 삽화, 기분부전 장애로 진단된 집단을 우울 집단으로 결정하였다.

### 3. 설문지 구성

#### 1) 인구통계학적 배경

2000년도에 시행한 설문조사에 포함된 나이, 성별, 동아리 활동, 종교, 거주 형태에 추가하여 결혼 여부, 결혼 상태, 군복무 여부 및 복무 형태, 직업, 정신 장애의 가족력이 포함되었다.

#### 2) 정신병리와 생활사건

우울 장애, 불안 장애의 선별을 위하여 BAI와 BDI를

시행하였다. 생활 사건에 대한 평가는 Chon과 Kim<sup>21)</sup>이 개발한 대학생용 생활 스트레스 척도 중 대인관계 스트레스를 주로 다루기 위해 Shin 이 일부 발췌하여 수정 보완한 것<sup>22)</sup>을 사용하였다. 이 척도는 초기 성인기에 흔히 겪게 되는 36가지 생활사건을 빈도 4점 척도(0~3점), 중요도 4점 척도(0~3점)로 평가하고 빈도 척도의 총합이 생활사건 빈도 점수가 되고, 1점 이상의 빈도를 보인 항목의 중요도 점수의 총합이 중요도 점수가 된다. Chon과 Kim이 요인 분석한 하위 영역 가운데, 장래문제(9문항), 이성과의 관계(8문항), 가족과의 관계(6문항), 친구와의 관계(6문항), 가치관 문제(6문항)의 영역에 대해 측정하였으며 Shin의 연구에서 전체 스트레스의 내적 일치도는  $\alpha = .91$ 이었다.<sup>21)22)</sup>

### 4. 유전자형 분석

본 연구의 대상 유전자는 Online Mendelian Inheritance in Man(OMIM<sup>TM</sup>) 웹사이트(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim>)에서 우울 장애에 대한 세로토닌 관련 유전자 단일염기다형성을 검색하여 선정하였으며 이하 유전형의 명명법은 OMIM 웹사이트의 표현을 따랐다.

TPH1(OMIM number \*191060)은 이전 연구<sup>17)</sup>에서 시행했던 결과를 적용하였다. 추가 실험 부분은 이전 연구 시 채취되어 동의를 얻어 냉동 보관하고 있는 대상자의 DNA를 이용하여 다음과 같은 방법으로 실험을 진행하였다.

DNA를 주형으로 유전자의 정해진 시발체를 이용하여 적정 온도 조건(96°C에서 10초, 50°C에서 5초, 60°C에서 30초)으로 설정된 PCR 기계(ABI 9700, ABI, USA)에서 25회 이상 증폭시킨 후, primer와 dNTP를 제거한 뒤, 6개의 단일염기다형성 부분에 해당하는 extension primer를 넣고, SNaPshot<sup>TM</sup> multiplex kit(ABI, USA)로 반응시킨 후 ABI 3100 automatic sequencer와 GeneScan Analysis 3.1 software(ABI, USA)를 이용하여 분석하였다. 6가지 검색 유전자 중 본 연구에

Table 1. Primer sequences

Gene(MIM number)	Multiplex PCR primer sequences
TPH2, ARG441HIS(607478.0001)	Forward : 5'-CTTTGACCCAAAGACAACCTTG-3' Reverse : 5'-ATGACATTGACTGAACTGCT-3'
HTR2A, -1438G/A(182135.0002)	Forward : 5'-AACCAACTTATTTCTACCA-3' Reverse : 5'-AAGCTGCAAGGTAGCAACAG-3'

서 이용된 유전자는 TPH2, ARG441HIS와 HTR2A, -1438G/A, 두 가지이며 PCR 시발체 배열은 표 1과 같다. extension primer sequence는 TPH2는 5' - aaagattgaagtatactgagaaggga-3' (reverse), HTR2A는 5' - tggcttgatggaagtgcc-3' (forward) 이다. 또한 이전 연구에서 시행한 TPH1 유전자형 분석 결과도 같이 포함하였다.

### 5. 통계 분석

우울 집단과 비우울 집단에 따른 유전자 변이형, 인구 통계적 특성, 생활사건 및 정신병리 특성을 기초 자료로

정리하였고 이를 chi-square 검정과 Mann-Whitney U 검정을 이용하여 비교하였다.

우울 집단을 예측할 수 있는 위험 요인을 결정하기 위해 로지스틱 회귀 분석을 이용하였다. 변이 대립 유전형인 TPH1 유전자 중의 'C' 대립 유전자와 HTR2A 유전자 중 'G' 대립 유전자의 존재 유무를 1과 0으로 할당하여 분석하였다. 유의하게 판명되는 유전 요인에 따른 우울 증상과 환경 요인에 대한 연관성을 확인하기 위해 Spearman 상관 분석과 chi-square 검정을 시행하였다. 통계 분석은 SPSS 12.0K for Windows를 사용하였으며, 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

**Table 2.** Demographics and psychopathologic characteristics of subjects, N(%)

		No depression	Depression	Total
Birth year	1978	1( 0.9)	0( 0.0)	1( 0.7)
	1979	1( 0.9)	2( 4.7)	3( 2.0)
	1980	2( 1.9)	2( 4.7)	4( 2.7)
	1981	89( 83.2)	34( 79.1)	123( 82.0)
	1982	14( 13.1)	5( 11.6)	19( 12.7)
Sex	Men	77( 72.0)	25( 58.1)	102( 68.0)
	Women	30( 28.0)	18( 41.9)	48( 32.0)
Occupation	Students	75( 70.1)	25( 58.1)	100( 66.7)
	Unemployed	5( 4.7)	5( 11.6)	10( 6.7)
	Employed	27( 25.2)	13( 30.2)	40( 26.6)
Marital status*	Unmarried	107(100.0)	40( 93.0)	147( 98.0)
	Married	0( 0.0)	3( 7.0)	3( 2.0)
Status	Being in school	72( 67.3)	25( 58.1)	97( 64.7)
	Absent temporarily	3( 2.8)	0( 0.0)	3( 2.0)
	Graduate	32( 29.9)	16( 37.2)	48( 32.0)
	Others	0( 0.0)	2( 4.7)	2( 1.3)
Military service	Finished	71( 66.4)	25( 58.1)	96( 64.0)
	Not-finished	5( 4.7)	0( 0.0)	5( 3.3)
	Excused(male)	1( 0.9)	0( 0.0)	1( 0.7)
	Excused(female)	30( 28.0)	18( 41.9)	48( 32.0)
Religion	Christian	20( 18.7)	9( 20.9)	29( 19.3)
	Catholic	13( 12.1)	3( 7.0)	16( 10.7)
	Buddhist	21( 19.6)	5( 11.6)	26( 17.3)
	Minority	2( 1.9)	2( 4.7)	4( 2.7)
	No religion	51( 47.7)	24( 55.8)	75( 50.0)
Total		107(100.0)	43(100.0)	150(100.0)
Life event and psychopathologic variables, MEAN(S.D)	Life event count <sup>†</sup>	22.9( 11.8)	35.1( 10.8)	-
	Life event severity <sup>†</sup>	30.6( 15.7)	64.3(146.6)	-
	BDI <sup>†</sup>	4.1( 2.9)	16.4( 6.8)	-
	BAI <sup>†</sup>	6.4( 6.2)	14.5( 10.4)	-

\* : p<0.05 by chi-square test, † : p<0.05 by Mann-Whitney U test. S.D : Standard deviation, BDI : Beck depression inventory, BAI : Beck anxiety inventory

## 결 과

### 1. 인구통계 및 정신병력 특성

최종적으로 150명의 대상자가 설문에 응답하여 분석에 포함되었다. 이들의 평균 나이는  $25.0 \pm 0.54$ 이었고, 남성이 102명(68.0%), 여성이 48명(32.0%)이었다. 28.7%에 해당하는 43명이 주요 우울 장애 삽화의 진단 기준을 충족하여 우울 집단으로 구분하였고, 나머지 107명을 비우울 집단으로 구분하였다. 집단 간의 연령, 성별, 직업, 신분, 군복무력, 종교의 차이는 관찰되지 않았으나, 3명의 기혼자 모두 우울 집단에 해당하여 결혼 상태는 집

**Table 3.** Allele and genotype distribution between groups, N(%)

Gene	Group		Total
	No depression	Depression	
<b>TPH1*</b>			
A	125( 63.8)	28( 36.8)	153( 56.3)
C	71( 36.2)	48( 63.1)	119( 43.7)
AA	41( 41.8)	3( 7.9)	44( 32.4)
AC	43( 43.9)	22( 57.9)	65( 47.8)
CC	14( 14.3)	13( 34.2)	27( 19.9)
HWE	0.64	0.37	0.56
<b>TPH2</b>			
G	204(100.0)	76(100.0)	280(100.0)
A	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
GG	102(100.0)	38( 0.0)	140(100.0)
GA	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
AA	0( 0.0)	0( 0.0)	0( 0.0)
HWE	0.00	0.00	0.00
<b>5HTR2A</b>			
G	108( 52.4)	44( 63.7)	152( 52.8)
A	98( 47.6)	38( 46.3)	136( 47.2)
GG	28( 27.2)	11( 26.8)	39( 27.1)
GA	52( 50.5)	22( 53.7)	74( 51.4)
AA	23( 22.3)	8( 19.5)	31( 21.5)
HWE	0.52	0.54	0.47

\* :  $p < 0.05$  by chi-square test. HWE : Hardy-Weinburg equilibrium, TPH : tryptophan hydroxylase, 5HTR2A : 5-tryptamine receptor 2A

**Table 4.** The influence of genotypes and psychosocial variables on depression group\*

	$\beta$	p	Odds ratio	95% C.I.
Life event number	0.122	0.001	1.130	1.055 - 1.211
C allele	2.411	0.002	11.144	2.336 - 53.162

\* : by logistic regression analysis. C.I. : confidence interval, C allele : presence of C allele in TPH1 genotype

단간에 차이를 보였다.

또한 BDI와 BAI로 평가한 우울감과 불안감은 집단 간 차이를 보였다. 생활 스트레스 척도를 이용한 생활사건 평가에서 생활사건 빈도와 중요도 모두에서 집단 간 차이를 보였다(표 2).

### 2. 유전자 분포

TPH1, 5HT2A -1438 A/G는 우울 집단, 비우울 집단, 전체 집단 모두에서 Hardy-Weinberg 평형을 벗어나지 않았으나, TPH2 ARG441HIS 유전형은 대상자 모두 GG 유전형을 보이고 있었다. TPH1 유전형의 분포는 집단 간 차이를 보이고 있었으며, 5HT2A -1438 A/G 유전형 분포의 집단 간 차이는 관찰되지 않았다(표 3).

### 3. 우울증상에 영향을 미치는 요인

우울증상에 영향을 미칠 수 있는 성별, 결혼 상태, 직업 유무, 신분, 군병력, 동아리 가입 여부, 종교, 생활사건 빈도와 심각도, TPH1과 5HTR2A 유전형을 공변량으로, 우울 집단 여부를 종속변수로 설정한 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 모형은 통계적으로 유의하였고( $\chi^2=51.955$ ,  $df=11$ ,  $p=0.000$ ), Hosmer와 Lemeshow 검정 상 적합하였다( $p=0.333$ ). 공변량 중 우울 집단을 예측할 수 있는 유의한 예측 지표는 생활사건 빈도와 TPH1 유전자 중의 C 대립 유전자의 존재 두 가지였다(표 4).

### 4. 유전형에 따른 생활사건과 우울증상과의 관련성

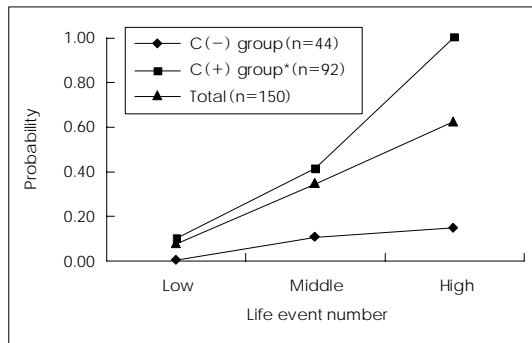
TPH1 유전자에서 C 대립 유전자가 존재하는 집단의 경우(AC, CC 유전자형) BDI 점수와 생활사건 빈도간의 상관유의수준은 0.01이었으며 이는 존재하지 않는 집단(AA 유전자형)의 0.05와 차이를 보였다(표 5). 생활사건 빈도 점수를 20점 단위로 세 집단(high, middle, low)으로 구분하여 우울 집단으로 구분될 가능성을 비교하였을 때, C 대립 유전자가 존재하는 경우에만 유의한 연관성을 보여주고 있었으며 C 대립 유전자가 존재하지 않는 경우에는 통계적인 유의성이 소실되었다(그림 1).

5HTR2A 유전자에서 G 대립 유전자가 존재하는 집단(GG, GA 유전형)과 그렇지 않은 집단간(AA 유전형)

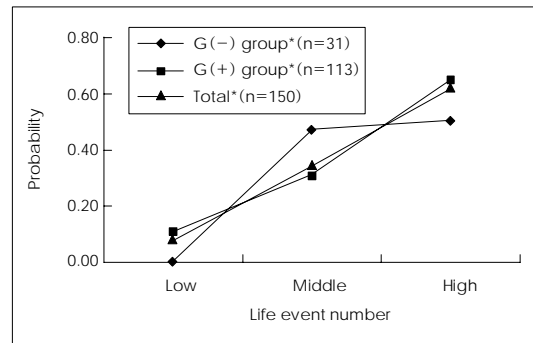
**Table 5.** Correlation between life event number and BDI scores according to TPH1 and 5HTR2A genotype\*

		N	Correlation coefficient	Correlation significance level
TPH1	C(-)	44	0.317	0.05
	C(+)	92	0.463	0.01
5HTR2A	G(-)	31	0.428	0.05
	G(+)	113	0.409	0.01

\* : by Spearman correlation analysis. TPH : tryptophan hydroxylase, 5HTR2A : 5-tryptamine receptor 2A, C(-) group : allele subjects include AA genotype of TPH1, C(+) group : allele subjects include CC or AC genotypes of TPH1, G(-) group : AA genotype of HTR2A, G(+) group : GG and AG genotype of HTR2A



**Fig. 1.** Effect of life event number on mean probability of depression according to TPH1 genotype. \* :  $p < 0.05$  by chi-square test, C(-) group : allele subjects include AA genotype of TPH1, C(+) group : allele subjects include CC or AC genotypes of TPH1, low : below 20 of life event number score, middle : 21-40 of life event number score, high : above 41 of life event number score.



**Fig. 2.** Effect of life event number on mean probability of depression according to 5HTR2A genotype. \* :  $p < 0.05$  by chi-square test, G(-) group : AA genotype of 5HTR2A, G(+) group : GG and AG genotype of HTR2A, low : below 20 of life event number score, middle : 21-40 of life event number score, high : above 41 of life event number score.

의 BDI 점수와 생활사건 빈도간의 상관 유의수준 차이를 보였으나(표 5), 생활사건 빈도에 따른 우울집단 구분 가능성은 G 대립 유전자의 존재와 관계없이 두 집단 모두에서 유의하였다(그림 2).

## 고 찰

본 연구는 534명의 2000년도 대학 신입생을 일정 기간별로 추적 조사하는 장기적인 종적 연구로써 우울증, 알코올 중독과 같은 정신 질환에 대한 추적을 통해 이들의 유전적, 심리사회적 요인을 확인하여 질병의 원인론에 대한 이해를 도모하고 치료 및 예방적 지침을 마련하기 위한 계획의 일부이다. 현재 연구 대상은 20대 중반으로 사회 진출이나 독립성의 문제에 직면하는 환경적 특성을 가지고 있다. 초기 성인기에 우울증 발생이 증가함을 감안할 때, 이 시기의 정상 인구 집단의 우울증 발현 양상과 경과를 살펴볼 수 있는 기회가 되었다.

선별 검사와 전화 면담을 통해 확인한 우울 장애의 추정율은 28.7%(47명/150명)이었다. 설문지 반환과 전화 응답 절차를 완료한 대상만이 포함되어 있어서 실제 초기 성인기 표본의 유병률을 대표하지 못할 것으로 보인다. 초기 성인기의 우울 장애 환자 대부분이 임상 치료 환경에 노출되지 않고 있음을 알 수 있었다.

우울증의 유전-환경 모형에서 가장 많이 인용되고 있는 유전자는 세로토닌 수송체 유전자로 Caspi 등<sup>14)</sup>은 세로토닌 수송체의 s/s 유전형을 가지고 있는 개인에서 부정적인 생활 사건의 증가에 의한 주요 우울증 발현이 더 흔하다고 하였으며 이러한 소견은 Wilhelm 등<sup>16)</sup>에 의해 재현되었다. 이 외의 후보 유전자로 세로토닌 수송체 유전자, 단가아민 산화효소 A(monoamine oxidase A, MAOA)와 트립토판 수산화효소 1(TPH1)이 있는데, 특히 청소년 우울증에서 HTR2A와 TPH1이 우울 집단을 예측하였다는 소견<sup>15)</sup>은 본 연구의 초기 성인기 한국인의 소견과 비교할 수 있겠다.

본 연구에서 TPH2 유전자는 연구 대상 모두가 GG형(wild homozygote)이었다. 서양인에서 현재까지 알려진 유의한 다형성 부위는 R441H와 P449R(쥐의 P447R에 대응)이 있다. 시험관 연구에서 P449R과 달리 R441H 다형성은 효소 활성과 용해도, 안정성에 감소를 보이므로 우울증이나 자살과 같은 인간 행동의 변화와 연관된다고 한다.<sup>2)</sup> TPH2에 대해서는 한국인을 포함한 동양인을 대상으로 체계적인 조사가 적은 실정이며, 최근 대만의 양극성 장애 환자를 대상으로 한 TPH2의 다형성 연구에서도 R441H 다형성은 매우 적었다.<sup>23)</sup> 저자들이 수행하고 있는 다른 한국인 집단에서도 변이형이 전혀 관찰되지 않았는데, 서양인의 R441H에 필적할 만큼 기능 변화를 일으키는 다른 다형성은 현재까지 한국인에서 확인하지 못하였다. 따라서 현재까지 알려진 바에 의하면, TPH1 변이형이 세로토닌 체계에 더 중요할 것으로 보이지만, 한국인을 포함한 동양인에서 TPH2에 대한 체계적인 연구가 필요하다.

생활사건 빈도와 생활사건 중요도 모두에서 집단 차이가 존재하였다. 그러나 로지스틱 회귀 분석 결과 빈도 점수만이 유의했으며 중요도 점수의 유의성은 소실되었다. Chon과 Kim은 생활 스트레스의 평정에 있어 빈도 이외에도 중요도와 통제도를 포함시켜야 정신 병리에 대한 생활 스트레스의 예언력이 유의미하게 높아진다고 하였으나,<sup>21)</sup> 본 연구에서 우울 집단을 예측할 수 있는 중요도의 효과는 빈도의 효과에 종속되었다. 정신병리의 평가나 설문 환경의 차이가 있었지만, 초기 성인기 생활 스트레스 평가에 있어 중요도나 통제도를 제외한 생활사건 빈도 평가만으로 충분한 가능성이 있다.

생활사건 빈도 이외에 TPH1 유전자의 C 대립 유전자의 존재가 우울 집단을 예측할 수 있는 지표가 되었다. 또한 TPH1 유전자의 C 대립 유전자의 존재 유무에 따라 우울증에 대한 생활사건의 효과가 다르게 작용하였다. TPH1 유전자 다형성이 우울 장애의 유전자×환경 모형을 따르고 있음을 보여주고 있다. 반면에, 5HTR2A 유전자 분포는 우울 집단을 예측하지 못하였으며 다형성에 관계없이 생활사건의 효과가 일정하여, 유전자×환경 모형을 설명하지 못하였다.

비록 TPH2가 봉선핵과 같은 중추신경계에 존재함으로써 TPH1에 비해 인간 행동 변화에 더 영향을 미칠 가능성이 제시되었지만 TPH2 유전자는 TPH1과 달리 스트레스에 의해 유발되는 우울증과 관련이 없으며<sup>24)</sup> TPH2

다형성과 기분 장애 혹은 단가아민 전환(turnover)과 관련이 없다는 주장<sup>25)</sup>이 있다. 반면 TPH1의 일배체가 주요 우울증과 연관성이 명확하며<sup>26)</sup> 성인의 우울 증상에 대한 사회적 지지 효과를 조절하는 유전자×환경 상호작용의 역할을 한다는 최근 보고<sup>27)</sup>가 있다. 사후 연구에서 봉선핵의 TPH2 mRNA 수준이 TPH1 mRNA 수준의 7배 이상 측정되어 중추신경계의 세로토닌 체계에 중요한 역할을 할 것으로 예상되지만 피질, 시상, 해마, 소뇌에서는 mRNA 수준의 차이가 나타나지 않을 뿐만 아니라 오히려 편도나 시상하부에는 TPH1 mRNA가 TPH2 mRNA보다 유의하게 높았다.<sup>28)</sup> 따라서 TPH1은 TPH2와 같이 특정 중추신경 작용에 영향을 미칠 뿐만 아니라 TPH2와 달리 내분비 체계와 같은 말초 세로토닌 체계에도 동시에 영향을 미침으로써 인간 행동에 영향을 줄 가능성이 더욱 높다. 한편 설치류에서 대뇌 발달의 후반부와 같은 특정 시기에는 TPH1만이 대뇌 세로토닌 수준에 영향을 줌으로써 세로토닌 신경계의 발달에 영향을 미쳐 성인의 행동에 관계한다는 주장이 있는데,<sup>29)</sup> TPH1 유전자 다형성이 청소년기와 가까운 초기 성인기의 우울증에 더욱 영향을 미칠 가능성을 암시한다.

Choi 등<sup>12)</sup>은 한국인을 대상으로 한 5HTR2A -1438 A/G 다형성 연구에서 주요 우울 장애와의 연관성을 보고하였는데 본 연구에서는 우울 집단, 비우울 집단간의 통계적 유의성을 검증하지 못하였다. 그러나 우울 집단과 비우울 집단간의 대립 유전자와 유전형의 분포는 Choi 등의 연구에서 보인 우울 집단과 통제 집단의 분포와 크게 벗어나지 않았다. 환자-대조군 연구와 전향적 연구라는 디자인의 차이로 인해 유의성을 검증하기 위해서는 보다 많은 조사 대상과 지속적인 추적이 필요할 것이다. 또한 Choi 등의 연구 대상은 평균 연령이 46.3세로 본 연구 대상과 차이를 보임으로써 초기 성인기 우울증은 이후 연령대의 우울증과 다른 유전적 병인론을 가지고 있을 가능성을 시사하는데, 최소한 초기 성인기에는 5HTR2A G 대립 유전자의 존재 유무에 의한 우울증의 유전자×환경 역할이 TPH1 C 대립 유전자에 비해서는 약할 것으로 추정할 수 있겠다.

우울 장애는 질병의 복잡성, 모호한 표현형, 통계적인 한계 등으로 인해 유전 연구에 어려움을 겪는 질환이다.<sup>1)</sup> 그럼에도 불구하고 TPH를 비롯한 다양한 단백질의 다형성이 우울 장애와 연관되는 것으로 알려져 있으며 한국인에서 세로토닌 전달체와 brain derived neurotro-

pic factor(BDNF) 유전자의 감수성에 대한 유전자×환경 상호 작용에 대한 보고<sup>30)</sup>도 있어 지속적인 연구를 통해 우울증에서 다양한 유전자×환경 상호 작용의 규명이 필요하다.

본 연구의 제한점으로 먼저 534명의 응답자 중 28%인 150명만이 설문과 전화 응답에 반응하여 포함됨으로써 표본수가 예상보다 적었다는 점이 제기될 수 있겠다. 이는 상대적으로 많은 표본을 얻을 수 있는 환자-대조군 연합 연구에 비해 적은 수이나, 일정 연령대의 코호트를 장기 추적한 연구로서 연구 결과를 적용하는 데에는 무리가 없을 것으로 보인다. 본 연구와 같이 특정 집단을 장기적으로 추적 관찰한 Wilhelm 등의 연구<sup>16)</sup>의 표본수도 127명이었다. 또한 여성에 비해 남성 응답자가 많은 것이 문제가 될 수 있다. 남학생의 경우 여학생에 비해 재학기간이 길어, 입학 후 6년이 지난 시점의 추적 조사에서는 재학생에서는 남성이 많았고, 졸업생은 여성이 많았는데 재학생의 응답이 상대적으로 많았기 때문에 성별 불균형이 발생하였다. 실제 유전자×환경 효과에 있어 남녀의 차이가 존재하기 때문에,<sup>15)</sup> 해석에 주의를 요한다. 그러나 회귀 분석에서 성별을 공변량으로 채택하여 분석한 결과 성별에 따른 유의한 차이를 보이지는 않았다. 다음으로 우편 설문과 전화 응답에 반응하지 못하는 심각한 우울 장애 환자가 제외되는 것과 우울감으로 인해 설문에 더 관심을 보임으로써 가벼운 우울 장애 환자가 과도하게 포함되는 것과 같은 선택 오류의 문제가 발생하였을 것이다. 따라서 본 연구의 우울 집단을 임상적인 우울 장애 환자 집단으로 볼 수는 없으며 산정된 우울 장애의 비율은 우울 장애의 가능 확률일 뿐이지 우울 장애의 유병률을 의미하지는 않는다. 그리고 훈련된 정신과 의사에 의한 체계적인 전화 면담을 통해 최소한 우울 집단과 비우울 집단이 구분될 수 있도록 하였으나 체계적인 유전 연구 면담 도구를 이용한 대면 면담 수준의 가치를 가지기는 어렵다. 이는 추적 관찰 연구에 있어 사회인으로 다양한 지역에 분포하는 초기 성인 집단의 특성에 따른 난점 때문으로 이를 극복하기 위해서는 인터넷 웹 사이트와 같은 체계적인 코호트 관리 프로그램 개발이 필요하다. 또한 후속 연구를 통해 추가적인 유전적 특성과 환경적 특성을 규명함으로써 초기 성인기부터 이후 연령대에 이르는 우울 장애에 대한 유전적, 환경적 요인의 영향을 확인하는 작업이 진행되어야 할 것이다.

## 요 약

우울 장애는 유전적 요인과 함께 환경적 요인이 복합적으로 작용하는 정신 장애이다. 본 연구에서는 세로토닌 체계와 연관된 유전적 요인과 생활사건과 같은 환경적 요인이 초기 성인기 우울 장애 발현에 미치는 영향을 조사함으로써 우울 장애의 원인론에 있어 유전자×환경 상호작용을 설명할 수 있는 자료를 제시하고자 하였다.

534명의 대학 신입생을 종적으로 추적 조사하여 생활사건 빈도와 중요도, 우울 척도와 불안 척도를 조사하였으며 전화 면담을 통해 DSM-IV 우울 장애 여부를 확인하였다. 최종적으로 150명이 연구에 포함되었으며 이전 연구로 확인된 TPH1 유전형과 함께 보관되어 있던 대상군의 DNA를 이용하여 SNaPshot<sup>TM</sup> 방식으로 TPH2, 5HTR2A 유전자를 추가 분석하였다. 유전자 정보와 생활사건 특성이 우울 증상에 미치는 영향을 확인하기 위해 로지스틱 회귀 분석과 상관 분석, 카이 제곱 분석을 사용하였다.

TPH1 유전형 중 C 대립 유전자가 존재하지 않는 집단과 달리 C 대립 유전자가 존재하는 집단에서는 생활사건 빈도가 우울 장애 유발에 유의한 영향을 미쳤다. 이러한 영향은 다른 대립 유전자나 유전형을 보이는 집단에서는 관찰되지 않았다.

본 연구의 결과는 TPH1 유전형은 생활사건 이후 우울 장애 발생의 유의미한 예측 요인임을 시사한다. 이는 우울 장애의 유전×환경 상호작용에 TPH1 유전자가 작용하고 있음을 제시한다.

**중심 단어 :** 우울 장애 · 트립토판 수산화효소 · 세로토닌 수용체 · 생활스트레스 · 유전자-환경 상호작용.

## 참고문헌

1. Joo EJ. Recent findings on the genetics of major depressive disorder. J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2004;2:88-95.
2. Winge I, McKinney JA, Knappskog PM, Haavik J. Characterization of wild-type and mutant forms of human tryptophan hydroxylase 2. J Neurochem 2007;100:1648-1657.
3. Lesch KP, Bengel D, Helis A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regu-



- latory region. *Science* 1996;274:1527-1531.
4. Lim SW, Sohn SE, Kim DK, Kim E. Serotonin transporter gene polymorphism and major depression. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2000;39:199-207.
  5. Kim DK, Seo MY, Lim SW, Kim H, Kim S. Serotonin transporter gene polymorphisms and its phenotypic characteristics expressed in platelet [3H]-serotonin uptake study in Korean depressed patients. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:54-60.
  6. Gonda X, Rihmer Z, Zsombok T, Bagdy G, Akiskal KK, Akiskal HS. The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPAS-A. *J Affect Disord* 2006;91:125-131.
  7. Kim WT, Kim SK. The tryptophan hydroxylase A218C polymorphism in patients with bipolar disorder. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:406-415.
  8. Walther DJ, Peter JU, Bashammakh S, Hortnagl H, Voits M, Fink H, et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003; 299:76.
  9. Zhang X, Hainetdinov RR, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Burch LH, Williams RB, et al. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron* 2005;45:11-16.
  10. Enoch MA, Kaye WH, Rotondo A, Greenberg BD, Murphy DL, Goldman D. 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 1998;351:1785-1786.
  11. Arranz MJ, Munro J, Owen MJ, Spurlock G, Sham PC, Zhao J, et al. Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT2A receptor gene and response to clozapine. *Mol Psychiatry* 1998;3:61-66.
  12. 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.
  13. Lee HJ, Sung SM, Lim SW, Paik JW, Kim L. Seasonality associated with the serotonin 2A receptor -1438 A/G polymorphism. *J Affect Disord* 2006;95:145-148.
  14. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-389.
  15. Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, et al. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 2004;9:908-915.
  16. Wilhelm K, Mitchell PB, Niven H, Finch A, Wedgwood L, Scimone A, et al. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 2006;188:210-215.
  17. Lee KY, Lee SI, Suh T. Effect of the genotypes of ALDH II and the ways of coping with stress on the alcohol use in freshmen of a university. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:194-201.
  18. Fydrich T, Dowdall D, Chambless DL. Reliability and validity of the Beck anxiety inventory. *J Anxiety Disord* 1992;6:55-61.
  19. Beck AT, Steer RA, Garbin MS. Psychometric properties of the Beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev* 1988;8:77-100.
  20. Han OS, Hong JP. Structured clinical interview for Axis I DSM-IV disorders (SCID-I). Seoul: Hana Publishing;2000
  21. 한오수, 홍진표. DSM-IV의 제1축 장애의 구조화된 임상적 면담, SCID-I [연구용 판]. 서울: 하나의학사;2000.
  22. Chon KK, Kim KH. Development of the life stress scale for college students: A control theory approach. *Korean J Clin Psychol* 1991;10:137-158.
  23. Shin J. The psychological traits and brief intervention effects on drinking problem in college students [dissertation]. Gwangju (Chonnam): Chonnam Univ.;2000.
  24. Lin YMJ, Chao SC, Chen TM, Lai TJ, Chen JS, Sun HS. Association of functional polymorphisms of the human tryptophan hydroxylase 2 gene with risk for bipolar disorder in Han Chinese. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:1015-1024.
  25. Gizatullin R, Zaboli G, Jönsson EG, Åsberg M, Leopardi R. The tryptophan hydroxylase (TPH)2 gene unlike TPH-1 exhibits no association with stress-induced depression. *J Affect Disord* In press [serial online] 2007. [cited 2007 Aug 10]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2007.07.005>.
  26. Mann JJ, Currier D, Murphy L, Huang UU, Galfalvy H, Brent D, et al. No association between a TPH2 promoter polymorphism and mood disorders or monoamine turnover. *J Affect Disord* 2008;106:117-121.
  27. Gizatullin R, Zaboli G, Jönsson EG, Åsberg M, Leopardi R. Haplotype analysis reveals tryptophan hydroxylase (TPH) 1 gene variants associated with major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59:295-300.
  28. Jokela M, Räikönen K, Lehtimäki T, Rontu R, Keltikangas-Järvinen L. Tryptophan hydroxylase 1 gene (TPH1) moderates the influence of social support on depressive symptoms in adults. *J Affect Disord* 2007; 100:191-197.
  29. Zill P, Büttner A, Eisenmenger W, Möller HJ, Ackenheil M, Bondy B. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: A post-mortem study. *J Psychiatr Res* 2007;41:168-173.
  30. Nakamura K, Sugawara Y, Sawabe K, Ohashi A, Tsuruji H, Xiu Y, et al. Late developmental stage-specific role of tryptophan hydroxylase I in brain serotonin levels. *J Neurosci* 2006;26:530-534.
  31. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Kim YH, et al. Interactions between life stressors and susceptibility genes (5-HTTLPR and BDNF) on depression in Korean elders. *Biol Psychiatry* 2007;62:423-428.