

자살 : 유전자-환경 상호작용

김 용 구

Suicide : Gene-Environment Interaction

Yong-Ku Kim, M.D., Ph.D.

ABSTRACT

Gene-environment interactions are important in pathogenesis of suicide or suicidal behavior. Twin and adoption studies and family studies show that genetic factors play a critical role in suicide or suicidal behavior. Given the strong association between serotonergic neurotransmission and suicide, recent molecular genetic studies have focused on polymorphisms of serotonin genes, especially on serotonin transporter and tryptophan hydroxylase genes. Some studies have revealed a significant interaction between s allele of the serotonin transporter gene and the risk of suicide attempt associated with childhood trauma. In addition, the polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene also may influence the effect of childhood trauma in relation to the risk of attempting suicide. Future studies should explore genetic and environmental factors in suicide or suicidal behavior and examine for gene and environment interaction.

KEY WORDS : Suicide · Gene · Environment · Serotonin · BDNF.

서 론

자살행동은 DSM-IV 진단기준에서 주요우울증의 한 증상으로 혹은 경계성 인격장애의 한 증상으로 기술되어 있지만, 자살이 정신질환과 무관한 독립적인 질환이라는 개념으로 보는 견해도 있다.¹⁾ 이러한 관점은 자살 혹은 자살행동이 정신질환의 유무와 관계없이 독립적으로 유전

되고, 자살과 관련한 특별한 생물학적 지표들이 발견된다는 연구들에서 뒷받침되고 있다.²⁾³⁾

자살행동 혹은 자살이 분명 정신질환을 가진 사람에서 더 많이 나타나기는 하나, 모든 사람이 다 자살을 하는 것은 아니다. 자살을 수행한 사람의 90%에서 정신질환을 갖고 있지만 반대로, 정신질환을 갖고 있는 사람에서 자살을 시도하는 경우는 양극성 정동장애 환자의 20%, 주요 우울증의 환자의 15%에서만 평생 동안 자살을 수행한다. 따라서 왜 정신질환을 앓고 있는 일부의 환자들이 자살의 위험성이 높고 다른 환자들은 그렇지 않은지에 대한 의문이 제기된다.

자살행동 혹은 자살은 다양한 인자들에 의해 영향을 받는다. 자살의 스트레스-소인 모델(stress diathesis mo-

고려대학교 의과대학 정신과학교실

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

†교신저자 : 김용구, 425-020 경기도 안산시 단원구 고잔동 516 전화) (031) 412-5140, 전송) (031) 412-5144 E-mail) yongku@korea.ac.kr

del)⁴⁾에 따르면, 자살은 발달단계에서의 요인들(가령, 아동기 심리적 외상), 성격적 특성(가령, 공격적, 충동적, 신경증적 특성), 유전인자, 자살의 가족력 등의 취약성을 가진 개인에서 최근의 생활 사건들(실직, 가족의 사망 등), 스트레스, 급성의 정신질환, 급성의 물질남용 등과 연관하여 발생하는 것으로 이해할 수 있다.

자살의 유전적 소인

다양한 생물학적, 심리적, 사회문화적, 경제적 요인들이 자살 혹은 자살행동을 유발할 수 있는 원인으로 작용할 수 있다. 이에 지난 수십 년 간의 쌍생아, 양자, 가족연구의 결과들을 통해 자살 혹은 자살행동이 유전된다는 사실을 밝혀내었다. 쌍생아연구에서 일란성 쌍생아가 이란성 쌍생아에 비해 자살 혹은 자살행동에 대해 높은 합치율을 보였다.⁵⁾ 특히 이러한 결과는 정신질환이나 환경적 인자들을 배제하였을 때에도 유의하게 나타났다. 또한, 양자연구에서 자살을 한 양자의 생물학적 친척이 자살을 전혀 시도하지 않은 양자의 생물학적 친척보다 자살률이 무려 6배가 높았다.²⁾ 가족연구에서도 정신질환의 유무와 관계없이 자살 혹은 자살행동이 가계 내에 높았다. 이러한 자료들을 근거로 하여 자살행동은 43%의 유전적 소인과 나머지 57%의 환경적 인자로 설명할 수 있는 것으로 추산되었다.⁶⁻⁸⁾ 한가지 중요한 사실은 자살과 자살행동의 유전성은 적어도 두가지 인자들에 의해 결정되는 것으로 보이는데 하나는 정신질환의 유전성과 충동-공격적 성격 혹은 다른 성격적 특성의 유전성이며, 이러한 인자들이 존재하게 되면 자살 혹은 자살행동의 유전성은 더 커지게 된다는 것이다.²⁾

자살과 관련된 유전자

현재까지 자살을 유발하는 유전자는 밝혀져 있지 않다. 오히려 유전자 자체보다 유전자의 다형성이 자살의 위험도를 증가시킨다는 설명이 더 적합할 것이다. 자살에 관한 생물학적 연구들은 세로토닌계의 활성의 저하가 자살 혹은 자살 행동과 밀접한 관련이 있다고 지적하고 있다. 가령, 자살자 혹은 자살기도자의 뇌척수액에서 세로토닌 대사물인 5-hydroxyindoleacetic acid(이하 5-HIAA)가 저하되고 자살자의 뇌의 세로토닌 수용체의 변화가 있다는 사실은 자살 혹은 자살행동이 세로토닌계의 활성의

저하와 밀접한 관련이 있다는 것을 의미한다.⁹⁾ 따라서 세로토닌계의 이상이 자살의 병태생리에 관련이 있다는 것을 감안하면, 세로토닌계의 대사와 연관된 유전자들의 다형성에 초점이 맞춰질 수 있다. 현재까지 자살연구에서 다양한 세로토닌 유전자가 연구되었지만 자살과 가장 강력하게 연관이 있는 것으로 생각되는 것은 세로토닌 전달체(serotonin transporter, 이하 5-HTT) 유전자¹⁰⁾와 트립토판 수산화효소(tryptophan hydroxylase, 이하 TH) 유전자¹¹⁾이다.

세로토닌 전달체 유전자와 자살의 상관관계

세로토닌 전달체는 세로토닌 신경원의 시냅스 전 부위에 위치하며 세로토닌의 재흡수를 담당하고 있고, 17번 염색체의 단일 유전자에 의해 발현된다. 5-HTT 유전자는 크게 L대립유전자(long allele)와 S대립유전자(short allele)의 다형을 가지고 있다. 사람은 두 개의 대립유전자를 가질 수 있으므로, 따라서 한 개인은 LL 혹은 SS의 동질의 유전자를 갖게 되거나 혹은 LS의 이질의 유전자를 가지게 된다. 그런데, 중요한 사실은 S대립유전자가 L대립유전자에 비해 5-HTT의 합성을 시키는 능력이 저하되어 있어, S형은 스트레스에 대한 5-HT의 반응이 둔화된다는 것이다.¹²⁾ 실제로, SS형은 LL형의 사람에 비해 스트레스에 대한 편도(amygdala)의 반응이 더 민감하게 나타났으며,¹³⁾ 트립토판 고갈 실험에 대해서도 SS형에서 LL형 보다 우울증상이 더 악화¹⁴⁾되었다. 더욱 흥미로운 사실은 자살행동이 SS형에서 유의하게 많다는 것이다. 2004년의 meta-analysis¹⁰⁾는 S대립유전자를 가지고 있는 사람에서 동일한 진단을 받은 사람에 비해 자살행동이 유의하게 많았으며, 더 치명적인 자살 방법을 택하는 것으로 나타났다.

세로토닌 전달체 유전자와 환경의 상호작용과 자살

세로토닌 전달체 유전자의 다형성이 환경적인 스트레스와 상호작용하여 우울증상 및 자살 사고/행동에 영향을 미친다는 사실은 전부터 이미 알려져 있다. Caspi 등¹⁵⁾은 전향적인 연구를 통해서 HTT 유전자 다형이 우울증에 대한 생활사의 영향을 매개할 수 있다는 사실을 증명하였다. 이 연구에서 S형을 가진 사람이 L형을 가진 사람에

비해 스트레스 생활사와 관련하여 우울증상이 더 많았다. 또한 우울증으로 진단되는 환자 수가 더 많았고, 자살사고와 행동이 더 많았으며, 더욱이 생의 첫 1년 동안 아동기 학대에 노출된 S형이 L형보다 성인기에 우울증의 삽화가 더 많았다고 보고되었다. 차후의 연구에서 Gibb 등¹⁶⁾은 우울증 환자들을 대상으로 SS형을 가지고 있는 사람은 아동기의 신체적 학대 혹은 성적 학대와 연관된 자살기도가 많았으나 LL형은 신체적 학대에도 자살기도는 상대적으로 적다는 것을 발견하였다. 마찬가지로, 2007년에 Roy 등¹⁷⁾도 306명의 물질의존 환자들을 대상으로 5-HTT 유전자의 SS형을 가진 사람에서 아동기의 심리적 외상을 가진 경우 자살 시도의 위험이 높았다고 보고하였다. 이러한 일련의 연구결과들은 5-HTT 유전자 다형성이 환경적 인자들과 상호작용하여 자살행동에 영향을 미칠 수 있다는 사실을 뒷받침하고 있다.

BDNF 유전자와 환경의 상호작용과 자살

Brain-driven neurotrophic factor(이하 BDNF)는 우울증의 병태생리에서 중요한 물질¹⁸⁾이며, 5-HT와도 밀접한 관계¹⁹⁾가 있다. 가령, BDNF는 뇌교(brain stem)에 위치한 솔기핵(raphe nucleus)에서 5-HT의 합성과 관련이 있는 유전자들-5-HTT 혹은 tryptophan hydroxylase-의 전사(transcription)를 촉진시킨다. 반면에,

솔기핵에서 유리된 5-HT는 그 수용체를 통해 BDNF의 생성을 증가시킨다. 따라서 세로토닌계의 활성화와 환경에 대한 적응은 BDNF에 의해 조절되고 있다. BDNF 유전자는 두개의 다형(Val, Met)을 가지고 있다. 이 다형이 BDNF의 세포 내 운송과 분비에 영향을 미친다.²⁰⁾ 흥미로운 사실은 Met 대립유전자를 가진 사람이 Val형을 가진 사람보다 출생때 상대적으로 더 작은 해마를 가지고 태어나며, 학습하는 동안 해마의 과활성을 보이고, 상대적으로 빈약한 해마와 연관된 기억(hippocampus dependent memory)을 나타내었다는 것이다.²¹⁾²²⁾ 이러한 결과들은 Met형이 Val형에 비해 스트레스에 대해 해마의 과민성에 기인될 수 있다. 또한 이전에 한 연구는 Met형과 HTT의 S형을 동시에 가진 사람이 S형만 가진 노인 우울증 환자에서 우울증의 취약성이 더욱 증가되었다고 보고²³⁾하였다.

BDNF와 자살과의 관련성은 자살행동을 보인 우울증 환자에서 혈중 BDNF의 수준이 감소²⁴⁾되어 있고, 자살자의 뇌에서도 BDNF가 감소되어 있다는 결과²⁵⁾에서 지지되고 있다. BDNF 유전자 다형성이 환경과 관련하여 자살 행동에 미치는 영향에 관해서는 Perroud 등²⁶⁾이 자살을 시도한 813명을 대상으로 BDNF Val/Val형을 가진 사람에서 아동기 성적 학대와 자살기도 간의 유의한 관련이 있음을 주장하고, BDNF의 Val66Met 유전자가 세로토닌 신경원에 작용하여 자살행동과 연관된 아동기 외상

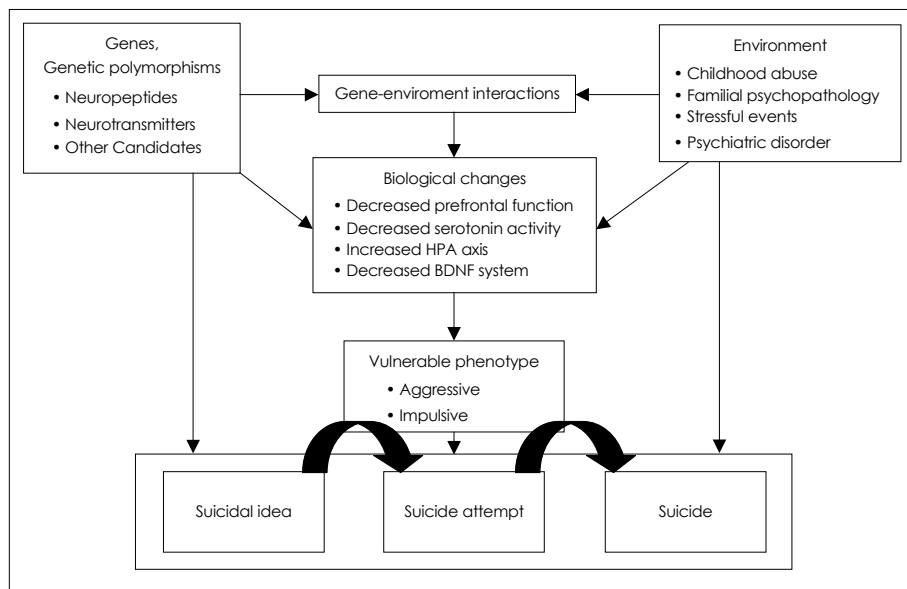


Fig. 1. Suicide and gene-environment interaction.

에 영향을 미칠 수 있다고 결론지었다.

결론

자살은 다양한 원인들의 상호작용에 의해 이루어지는 질환이다. 자살은 정신질환과는 독립적으로 유전된다. 쌍생아, 양자, 가계연구들은 자살 혹은 자살행동이 유전적으로 결정되는 복잡한 행동이라는 것을 시사하고 있다. 유전자의 다형성은 환경적 인자들과 상호작용하여 자살과 관련이 있는 뇌기능과 생물학적 체계를 변화시키고, 취약한 충동-공격적인 표현형을 만들게 되고 이로 인해 자살사고, 자살행동, 자살의 일련의 과정을 거치게 된다(그림 1). 자살과 관련이 높은 것으로 현재까지 알려져 있는 유전자는 세로토닌 전달체 유전자와 BDNF 유전자이지만 앞으로의 많은 연구를 통해 자살과 연관이 있는 유전자들이 규명될 필요가 있다. 자살의 치료 및 예방에 있어서도 심리사회적 접근과 함께 자살의 병태생리와 관련이 있는 생물학적 체계의 이상을 치료하는 방법을 함께 모색할 필요가 있다.

중심 단어 : 자살 · 환경 · 유전자 · 세로토닌 · BDNF.

참고문헌

1. Mann JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med* 2002;136:302-311.
2. Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;133C:13-24.
3. Currier D, Mann JJ. Stress, genes and the biology of suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 2008;31:247-269.
4. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, Malone KM. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:181-189.
5. Roy A, Segal NL. Suicidal behavior in twins: a replication. *J Affect Disord* 2001;66:71-74.
6. Roy A. Genetic and biologic risk factors for suicide in depressive disorders. *Psychiatr Q* 1993;64:345-358.
7. Roy A, Segal NL, Sarchiapone M. Attempted suicide among living co-twins of twin suicide victims. *Am J Psychiatry* 1995;152:1075-1076.
8. Marusic A, Farmer A. Genetic risk factors as possible causes of the variation in European suicide rates. *Br J Psychiatry* 2001;179:194-196.
9. Nordstrom P, Asberg M. Suicide risk and serotonin. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 Suppl 6:12-21.
10. Lin PY, Tsai G. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2004;55:1023-1030.
11. Li D, He L. Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses. *Hum Genet* 2006;119:233-240.
12. 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.
13. Munafò MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008;63:852-857.
14. Neumeister A, Konstantinidis A, Stastny J, Schwarz MJ, Vitouch O, Willeit M, et al. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism (5HTTLPR) and behavioral responses to tryptophan depletion in healthy women with and without family history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:613-620.
15. 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.
16. Gibb BE, McGeary JE, Beevers CG, Miller IW. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype, childhood abuse, and suicide attempts in adult psychiatric inpatients. *Suicide Life Threat Behav* 2006;36:687-693.
17. Roy A, Hu XZ, Janal MN, Goldman D. Interaction between childhood trauma and serotonin transporter gene variation in suicide. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2046-2052.
18. Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol* 2007;18:391-418.
19. Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:73-83.
20. Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2006;6:79-85.
21. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol Psychiatry* 2006;59:1116-1127.
22. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci* 2007;10:1089-1093.
23. 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.
24. Kim YK, Lee HP, Won SD, Park EY, Lee HY, Lee BH, et al. Low plasma BDNF is associated with suicidal behavior in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:78-85.

25. Karege F, Vaudan G, Schwald M, Perroud N, La Harpe R. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;136:29-37.
26. Perroud N, Courtet P, Vineze I, Jaussent I, Jollant F, Bellivier F, et al. Interaction between BDNF Val66Met and childhood trauma on adult's violent suicide attempt. *Genes Brain Behav* 2008;7:314-322.