

정상 젊은 성인에서 도파민 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성에 따른 우측 미상핵 용적의 차이

서울대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 이화여자대학교 생명과학부²

전유진¹ · 최예라¹ · 김지현¹ · 정지영¹ · 김다정¹ · 유숙경² · 임주연² · 이정현¹

Right Caudate Volumetric Differences in Young Healthy Adults with Different Dopamine DRD2/ANKK1 Taq 1a Polymorphisms

Yujin Jeon, MD,¹ Yera Choi, BA,² Jihyun H. Kim, MD,¹ Jiyoung J. Jung, MD,¹
Dajung J. Kim, BA,¹ Sukgyeong Yu,² Jooyeon Jamie Im, BA,² Junghyun H. Lee, MD¹

¹Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Life Sciences, Ewha Womans University College of Natural Sciences, Seoul, Korea

Objectives The aim of this study was to assess variations in caudate volume according to dopamin receptor D2/ankynin repeat and kinase domain containing 1 (DRD2/ANKK1) Taq 1a polymorphisms in young healthy adults and to evaluate the relationship between caudate volumes and psychiatric symptoms as measured by the Brief Psychiatric Rating Scale.

Methods Genetic information regarding DRD2/ANKK1 Taq 1a and T1-weighted brain magnetic resonance images were acquired from 30 young healthy adults. Automatic segmentation of caudate was performed using the FreeSurfer program.

Results Individuals with A2 homozygotes of DRD2/ANKK1 Taq 1a polymorphisms (n = 10) had greater right caudate volumes compared to those with A1 allele (s)(18.4% greater ; p = 0.019). Right caudate volumes were negatively associated with total scores of the Brief Psychiatric Rating Scale ($\beta = -0.50$; p = 0.016).

Conclusions Our findings suggest the possibility that DRD2/ANKK1 Taq 1a polymorphisms may underlie the psychiatric symptoms by influencing the structure of the right caudate.

Key Words DRD2/ANKK1 Taq 1a polymorphism · Caudate · Brief psychiatric rating scale · Magnetic resonance imaging.

Received: September 1, 2011 / Revised: September 9, 2011 / Accepted: September 16, 2011

Address for correspondence: Junghyun H. Lee, MD

Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-1744, Fax: +82-2-3672-0677, E-mail: junghyunlee@snu.ac.kr

서 론

도파민 D2 수용체(dopamine D2 receptor, 이하 DRD2) 유전자 다형성은 다양한 정신병리와 관계가 깊은 것으로 알려져 있다.^{1,2)} DRD2 유전자 다형성 중 특히 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성(rs1800497)은 뇌 내 DRD2의 밀도, 결합력 및 기능에 영향을 주는 것으로 알려져 왔으며,³⁻⁵⁾ 여러 연구결과에 따르면 A1과 A2 중 특히 A1 대립유전자의 존재가 분열성 성격장애 등과 같은 정신병리와 관계가 있는 것으로 보고되고 있다.^{1,6)}

한편 인간의 뇌 전반에서 DRD2의 밀도가 가장 높은 부위 중 하나는 피질 하 영역에 위치한 선조체이며,⁷⁾ 선조체 중에서도 특히 미상핵에서 DRD2의 밀도가 높다는 것이 보고되어 있는데,^{8,9)} 이 미상핵 부위의 위축이나 손상이 정신병적 장애, 특히 정신분열병과 연관되어 있다는 여러 연구 결과들이 있다.¹⁰⁻¹³⁾ 일례로 Jayakumar 등¹²⁾은 항정신병 약제로 치료받은 적이 없는 정신분열병 환자들에서 미상핵의 크기가 정상군과 비교했을 때 유의한 수준으로 축소되어 있었다고 보고했다. 한편 Levitt 등¹³⁾은 한 번도 신경이완제 치료를 받은 적이 없는 정신분열병 성격장애군에서 정상군과 비교해 양측 미상핵에

서 용적 축소를 관찰한 바 있다.

Stein 등¹⁴⁾의 연구에 따르면 미상핵 용적의 차이에는 유전적 요인이 약 90%에 달하는 큰 영향을 미친다. DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성이 DRD2의 밀도에 영향을 준다는 점,³⁻⁵⁾ 미상핵에 DRD2가 많이 집중되어 있다는 점,⁷⁻⁹⁾ 그리고 DRD2의 밀도 감소와 미상핵의 용적 감소가 각각 정신병리 증상과 관련이 깊다는 점을¹⁰⁻¹³⁾ 고려한다면 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성은 미상핵의 용적 차이와 그에 따른 정신병리 증상에 영향을 미치는 유전적 요인의 주요한 후보 중 하나라고 볼 수 있다. Noble 등²⁾이 시사하는 것처럼 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성이 정신장애의 한 위험 인자라고 가정할 때, 위험 유전자를 보유하고 있는 사람들은 위험 유전자 미보유 사람들에 비해 정신병리 증상 및 상태에 상대적으로 취약할 것이라고 예상할 수 있다.⁶⁾¹⁵⁾ DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자에 따른 뇌 미상핵 구조 차이 및 이 차이와 정신병리 상태와의 연관성 연구는, 정신병리 증상 혹은 정신장애 취약성의 유전적, 뇌 구조적 예측 인자를 규명하는 데 도움이 될 수 있을 것이다. 유전자 다형성 분석 방법과 뇌자기공명영상(brain magnetic resonance imaging)을 통해 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성과 미상핵 용적과의 연관성에 대해 접근한 몇몇 연구들이 있지만,¹⁶⁾¹⁷⁾ 이러한 연구는 기억력장애를 가진 대상군이나, 약물중독 대상군 등 특정 정신장애에 중점을 두고 이루어졌다. 정상 건강인을 대상으로 한 연구는, 특정 정신장애나 상태에 대한 직접적인 정보는 줄 수 없다는 한계점이 있으나, 정신장애 자체가, 이에 대한 치료로 인해 생기는 교란 요인을 배제할 수 있고, 특정 대립유전자 보유 여부에 따른 취약성을 연구하기에 적합한 면이 있다.¹⁴⁾

본 연구는 젊은 정상 건강인에서 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성과 미상핵의 용적, 임상적 정신병리 증상 간의 관계를 유전자 다형성 분석과 뇌자기공명영상, 간편형 정신평가 척도(Brief Psychiatric Rating Scale, 이하 BPRS)를 사용한다면 평가를 통해 분석하고자 하였다. 정신장애 자체와, 이에 대한 치료로 인해 생기는 이질성(heterogeneity) 등의 교란 요인을 배제하고, 정상 건강인에서도 이 유전자 다형성이 미상핵과 정신병리 증상에 미치는 영향을 평가하기 위해 본 연구는 연구대상을 정상 건강인으로 한정하였다. 또한 정상 노화의 경우에도 DRD2의 밀도가 감소하며¹⁸⁾ 미상핵이 축소된다는 점,¹⁹⁾ 연령 그룹에 따라 유전적 요인이 뇌 구조물에 미치는 영향이 각기 다를 수 있다는 점²⁰⁾ 등에 기반하여 노화로 인한 복잡한 영향을 배제하기 위해 연구대상을 정상 건강인 중에서도 젊은 성인 집단으로 한정하였다. 본 연구는 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성에 따라서 미상핵의 용적이 유의한 차이를 보일 것이라는 가설을 설정하였다. 또한 이러한 유

전자 다형성에 의한 차이를 보이는 미상핵의 용적과 BPRS 점수 간에도 유의한 상관관계가 있을 것이라는 가설을 설정하였다.

방 법

대상 및 임상적 평가 방법

광고에 의해서 모집된 건강한 성인 자원 피험자들에 대하여 선별검사를 시행하였다. 고혈압, 당뇨를 포함하는 주요 내과적 질환이나, 간질, 뇌 외상을 포함하는 신경과적 질환이 있거나 과거력이 있는 자는 제외하였고, 실험실적 검사, 심전도 및 흉부 X-선 사진 상 이상이 있는 자는 제외하였다. 폐소 공포증, 체내 금속 물질 등, 뇌자기공명영상 수행의 금기가 있는 사람도 제외하였으며, Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV(이하 DSM-IV)²¹⁾로 평가하였을 때에, 1축 정신장애가 있거나, Personality Diagnostic Questionnaire-4(이하 PDQ-4)²²⁾로 평가하였을 때 성격장애가 있는 경우는 제외하였다.

BPRS는 흔히 정신분열병 환자들의 정신병리 평가를 위해 가장 많이 사용되는 척도 중 하나인데,²³⁾ 정상인이나 신체 질환을 가진 환자에서 정신병리 증상 평가를 위해서도 많이 사용되어 왔다는 것과,²⁴⁾ DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자와 미상핵 용적이 각각 정신분열병과 밀접한 관련이 있다는 것¹²⁾¹⁰⁻¹³⁾을 기준으로, 본 연구에서 정신병리 증상을 평가하기 위한 척도로 사용되었다.

본 연구는 이화여자대학교 생명윤리심의위원회의 승인을 받았으며, 모든 연구 참가자가 연구에 대한 자세한 설명을 들은 후에 서면 동의를 하였다.

뇌자기공명영상 획득 및 분석 방법

3.0 Tesla GE whole body imaging system(GE VH/i, USA)으로 촬영하였으며, 삼차원 spoiled gradient echo pulse sequence를 이용하여 240개의 연속된 T1-weighted 뇌영상 이미지를 획득하였다(inverse time of 400 milliseconds, acquisition matrix of 256 × 256, echo time of 1.4 milliseconds, flip angle of 20°, repetition time of 5.7 milliseconds, field of view of 22 cm, slice thickness = 0.7 mm ; no skip).

뇌영상에서 구조물의 용적 분리(volumetric segmentation)를 위해 FreeSurfer 프로그램을 사용하였다(<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>, version 4.5.0). FreeSurfer의 기본 프로그램에 따라 뇌 이외의 구조물 제거, Talairach transformation을 하였다.

미상핵의 분리는 FreeSurfer의 피질하 구조물의 분리 알고

리듬을 이용하였다.²⁵⁾ 유사선형변환(affine linear transformation) 후, probability distribution에 따른 각 복셀의 강도(intensity)를 manually labeled atlas에서 얻어진 주변 구조물 복셀의 공간적 관계 정보들과 통합하였다. 생성된 label을 native space로 옮기고 interpolation에 의한 변형을 최소화 할 수 있는 transformation matrix를 만들어 양측 시상핵의 용적을 얻었다(Fig. 1). 같은 프로그램으로 좌우 대뇌의 용적도 구하였다.

유전자 분석

연구대상자의 상완에서 말초정맥혈 8 cc를 채취하여 EDTA 시험관에 넣어 처리 후 혈액 검체 0.5~1 mL를 약 15초 정도 13,000 rpm에서 원심분리하여 상층액을 제거하였다. 상층액을 버린 뒤, pallet에 phosphate buffered saline을 넣어 침전된 세포들이 하얗게 될 때까지 수회 처리하였다. 5% chelex resin을 첨가하여 비등법(boiling method)로 DNA를 추출하였다. 즉시 DNA를 분리하지 못하는 경우에는 -70°C에서 냉동 보관하였다.

DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자의 다형성을 나타내는 부위의 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR) multiplex kit(PRISM SnaPSHOT ; Applied Biosystems, Inc, Foster City, California)를 이용하여 시행하였으며, identification software(GeneMapper, version 4.0 ; Applied Biosystems, Inc)로 분석하였다.

통계분석

양군의 인구학적 특성 및 BPRS 점수는 연속 변수의 경우에는 independent t-test를 사용하고, 범주 변수의 경우에는

카이 검정 및 Fisher's exact test를 사용하였다. 하디 와인버그 평형의 예측치와 비교한 편위 여부는 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다. 양군 간 시상핵 용적의 차이는 회귀 분석을 이용해 분석하였으며, 좌측과 우측 시상핵 값 분석이 이루어지므로 2개의 다중 비교에 대하여 Bonferroni correction을 통하여 교정한 p값을 적용하였다. 가능한 교란 변수들을 회귀 모델에 추가한 뒤 관심 독립 변수의 유의한 정도 변화를 보는 민감도 분석(sensitivity analysis)을 시행하여, 본 결과의 견고성을 분석하였다. 시상핵 용적과 BPRS 점수와의 연관성도 회귀 모델을 통해 분석하였으며, 표준화된 계수(standardized coefficient) 베타 값을 구하였다. 회귀 분석 사용의 적절성을 평가하기 위하여, 본 회귀 분석 모델에서 잔차값의 정규분포 여부(normality of residuals)를 Shapiro-Wilk W test를 통해 평가하고, 잔차값의 등분산성 여부(homoscedasticity of residuals)를 Cook-Weisberg test for heteroskedasticity를 통해 평가하였다. 또한, 본 연구에서 대상군의 수가 크지 않음을 고려하여 비모수적 방법인 Mann-Whitney U test와, Spearman rank correlation을 이용하여 같은 분석을 반복한 결과값도 제시하였다. 모든 통계 분석은 STATA version 11.0으로 시행하였다.

결 과

A2/A2 동형접합체군은 10명, A1 대립유전자 포함군은 20명으로, 유전자형의 분포는 하디-와인버그 평형 안에 위치하였다(p = 0.23). 연령, 성별, 교육 정도, 흡연 갑년, 음주 여부, BPRS 점수의 군 간 유의한 차이는 없었다(Table 1). 좌우 대뇌 반구 용적도 양군 간 유의한 차이를 보이지 않았다(우반

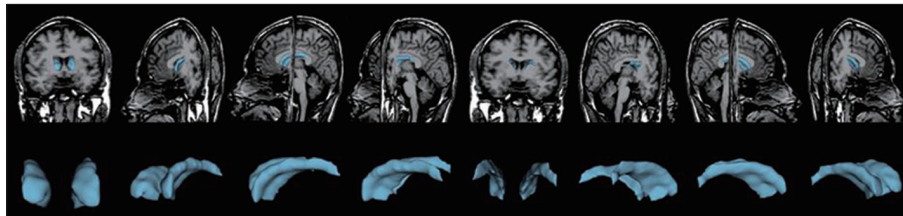


Fig. 1. Three-dimensional presentation of segmented caudate nucleus overlaid on coronal magnetic resonance imaging sections from a single subject.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of participants

| Variable* | Genotype | | p-value |
|---|---------------|----------------------------|--------------------|
| | A2A2 (n = 10) | A1A2 (n = 18)/A1A1 (n = 2) | |
| Age, year | 28.5 ± 6.8 | 29.1 ± 7.5 | 0.84 [†] |
| Sex, M/F | 5/5 | 7/13 | 0.43 [‡] |
| Education, high school graduates/college graduates or college attendees | 1/9 | 2/18 | 1.00 [‡] |
| Drinking/non-drinking [§] | 7/3 | 11/6 | 1.00 |
| BPRS score [¶] | 19.4 ± 1.5 | 20.2 ± 1.7 | 0.24 [†] |

* : data were presented as mean ± standard deviation, unless otherwise noted, † : independent sample t-test was used, ‡ : chi-square test was used, § : there were 3 missing values for this variable, || : fisher's exact test was used, ¶ : there were 7 missing values for this variable. All missing values were in A1 carrier group

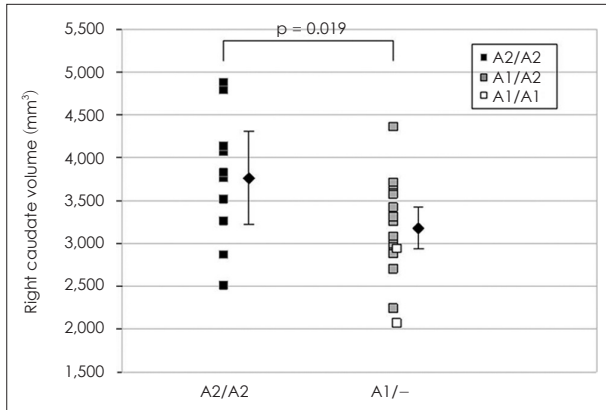


Fig. 2. Right caudate volume differences between individuals with A2 homozygotes of the DRD2/ANKK1 Taq 1a polymorphism and those with A1 allele (s). Right caudate volumes from each individual are shown as squares. Mean values of each group are shown as diamonds. Error bars denote 95% confidence intervals.

Table 2. Results* from sensitivity analyses with additional covariates

| Covariates in the model | df | t | p |
|-------------------------|-----------|------|-------|
| None | F (1, 28) | 2.49 | 0.019 |
| Age | F (2, 27) | 2.44 | 0.021 |
| Sex | F (2, 27) | 2.38 | 0.025 |
| Education class | F (2, 27) | 2.47 | 0.020 |
| Drinking/non-drinking | F (2, 24) | 2.49 | 0.020 |

* : results are from the regression models that included the right caudate volume as dependent variable and the DRD2/ANKK1 Taq 1a polymorphism group (A2 homozygotes vs. A1 carriers) as independent variable of interest

구 : A2/A2 동형접합체 군 = 256,690 mm³ ± 5,847 mm³ vs. A1 대립유전자 포함군 = 244,674 mm³ ± 5,045 mm³(좌반 구 : A2/A2 동형접합체 군 = 254,464 mm³ ± 6,971 mm³ vs. A1 대립유전자 포함군 = 245,709 mm³ ± 5,186 mm³).

회귀 분석을 통해 좌/우측 미상핵 용적의 군 간 차이를 평가하였을 때에, 좌측 미상핵 용적은 군 간 차이를 보이지 않았으며(p = 0.06), 우측 미상핵 용적은 군 간에 유의한 차이를 보였다(15.6%의 용적 차이 ; p = 0.019)(Fig. 2). 이는 좌/우측 미상핵 용적 두 개의 분석에 대한 다중 비교를 Bonferroni correction을 이용하여 보정한 후에도 유의한 값이었다(p = 0.019 < 0.05/2). 회귀 분석 사용의 적절성을 평가하기 위한 Shapiro-Wilk W test와, Cook-Weisberg test for heteroskedasticity에서 p값은 각각 0.57, 0.15로 회귀 분석 사용은 적절한 것으로 평가되었다. 이 결과는, 미상핵 용적에 영향을 미칠 수 있는 다양한 교란 변수를 보정하였을 때에도 같은 양상을 보였다(Table 2). 군 간 차이를 확인하는 비모수적 방법인, Mann-Whitney U test로 군 간 차이를 평가하였을 때에도 우측 미상핵의 군 간 차이가 확인되었다(z = 2.07, p = 0.039).

미상핵 용적은 BPRS 점수와 유의한 연관성을 보였다(β =

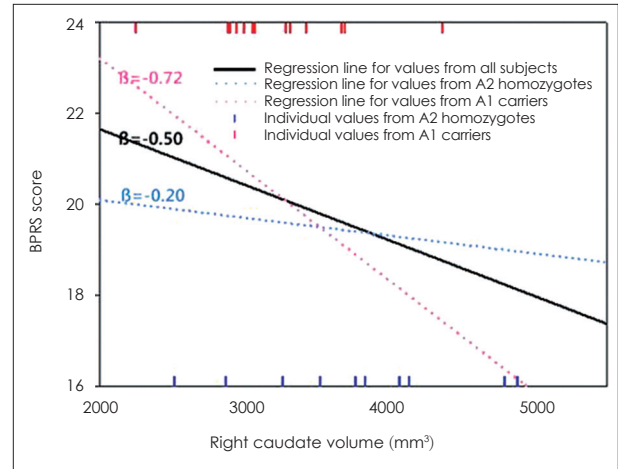


Fig. 3. Association between right caudate volume and BPRS score.

-0.50, p = 0.016). 회귀 분석 사용은 적절한 것으로 평가되었다(Shapiro-Wilk W test p = 0.16, Cook-Weisberg test for heteroskedasticity p = 0.64). 이는 A2/A2 동형접합체 군에서 보다(β = -0.20, p = 0.58), A1 대립유전자 보유군에서(β = -0.72, p = 0.006) 그러하였다(Fig. 3). 연관성을 평가하는 비모수적 방법인, Spearman's rank correlation을 이용하여 평가하였을 때에도 동일한 양상을 확인할 수 있었다. 미상핵 용적은 BPRS 점수와 유의한 연관성을 보였으며(rho = -0.52, p = 0.011), A2/A2 동형접합체군에서(rho = -0.25, p = 0.49)보다 A1 대립유전자 보유군에서(rho = -0.81, p < 0.001) 그러한 양상을 띄었다.

고찰

본 연구는 젊은 정상 건강인에서 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성과 미상핵 용적과의 관련성, 그리고 미상핵 용적과 BPRS 점수 간의 관련성을 조사하였다. 본 연구에서, A2/A2 동형접합체군은 10명(33.3%), A1 대립유전자 포함군은 20명으로(66.7%), 그 분포가 기존의 한국인에서의 보고들과 비슷하였다.²⁶⁾²⁷⁾ A1 대립유전자 미포함군, 즉 A2/A2 동형접합체군과 비교했을 때 A1 대립유전자 포함군에서 우측 미상핵의 용적이 유의하게 작았다. 또한 BPRS점수는 우측 미상핵의 용적과 음의 상관관계가 있는 것으로 나타났는데, A2/A2 동형접합군 A1 포함군에서 상대적으로 우측 미상핵 용적의 증가에 따른 BPRS 점수의 감소폭이 유의하게 컸다. 따라서 본 연구는 젊은 정상 건강인에서 A1 대립유전자의 존재가 우측 미상핵 용적 감소와 연관성이 있으며, 또한 특히 A1 대립유전자 포함군에서 우측 미상핵 용적이 작을수록 임상적 정신병리상태가 악화한다는 것을 보여주고 있다.

DRD2/ANKK1 Taq 1a A1 대립유전자와 미상핵 용적 감

소가 관련되어 있으며 미상핵의 용적 감소와 정신병리 간에 상관관계가 있다는 본 연구의 결과는 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성, 그리고 미상핵의 축소 및 손상이 정신병리와 관계가 깊다는 이전의 여러 연구결과들을 뒷받침하고 있다. DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성, 그리고 미상핵의 크기와 정신병리의 관계에 대한 기존의 연구결과들은 대개 특정 정신병리적 질환을 앓고 있는 환자군과 정상군 간의 비교를 통해 이루어졌기 때문에 미상핵 크기의 차이가 정신병리적 질환의 잠재적 위험요인인지, 아니면 정신병리적 질환 자체나 그에 대한 항정신병 약제 등의 치료의 결과물, 또는 다른 교란 요인에 의한 결과물인지에 대한 답을 주지 못한다는 한계를 안고 있었다. 이에 비해 본 연구는 젊은 정상 건강인으로 연구대상을 한정하여 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성과 그에 따른 미상핵 크기의 차이, 특히 A1 대립유전자 보유군에서의 미상핵 크기 축소 및 그 정도가 정신병리적 질환에 대한 취약성에 영향을 미치는 중요한 요인일 가능성을 제시하고 있다.

기존의 모든 연구들이 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 중 A1 대립유전자가 미상핵 크기 축소와 정신병리적 질환에 대한 취약성과 관련이 있다는 일치된 결론을 내린 것은 아니다. 일례로 Bartrés-Faz 등¹⁶⁾은 노화와 관련된 기억능력 저하를 겪고 있으며 치매가 의심되는 노인 집단 중 A1 대립유전자 포함군에 비해 오히려 A2/A2 동형접합체군에서 좌측 미상핵 축소 및 인지능력저하가 관찰되었다고 보고했다. 이는 A1 대립유전자의 존재와 미상핵 축소를 연관 짓는 견해와 이를 뒷받침하는 본 연구의 결과와 상반된 것이다. 그러나 Bartrés-Faz 등의 연구는 본 연구와 달리 젊은 정상 건강인이 아닌 기억능력 저하를 겪고 있는 노인을 대상으로 한 것으로 정상적 노화의 영향, 기억 및 인지능력 저하, 치매 등의 증상과 그에 대한 치료, 또는 기타 환경적 요인이 미상핵 용적에 영향을 미쳤을 가능성을 배제하기 어렵다.¹⁹⁾

Bartrés-Faz 등의 연구와 본 연구의 다른 차이점 중 하나는 용적 축소가 관찰된 미상핵 내 부위가 다르다는 것이다. Bartrés-Faz 등의 연구에서는 A2/A2 동형접합체군에서 용적 축소가 관찰된 부위가 좌측 미상핵이었는데, 본 연구에서는 A1 포함군에서 우측 미상핵의 용적 축소가 나타났다. 좌, 우측 미상핵 간에 구조적, 기능적 차이가 존재하며 이러한 차이가 정신병리와 관련하여 양측 미상핵 각각의 변화 정도에 영향을 미친다면, 용적 축소가 미상핵 내의 어느 부위에서 일어났는지에 대한 관심을 가질 필요가 있을 것이다. 실제로 Madsen 등²⁸⁾의 치매 환자군, 경도인지장애 환자군, 정상군을 대상으로 한 3차원 뇌영상 연구는 정신병리와 관련해 좌, 우측 미상핵이 각각 다른 정도의 용적 변화를 보일 가능성을 제시하고

있다. Madsen 등에 따르면 정상군에 비해 경도인지장애 환자군과 치매 환자군에서 용적 감소가 미상핵 양측에서 관찰되었는데, 두 환자군 모두에서 용적감소의 정도는 우측 미상핵에서 더 크게 나타났다. 또한 정상 뇌에서 미상핵은 우측이 좌측보다 3.9% 가량 큰 비대칭성을 보였는데, 이러한 정상군에서의 미상핵 비대칭성이 치매 환자군에서는 관찰되지 않았다는 점도 좌측보다 우측 미상핵에서 보다 큰 용적 감소가 일어났음을 알려주고 있다. 이러한 좌, 우측 미상핵 간의 잠재적 차이를 고려한 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성과 미상핵 용적의 연관성에 대한 후속연구가 흥미로운 결과를 낳을 수 있을 것이다.

DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성은 미상핵의 크기뿐만 아니라 DRD2의 밀도와도 관계가 깊다고 알려져 있다.³⁻⁵⁾ 그러나 Bartrés-Faz 등¹⁶⁾이 지적한 바와 같이 미상핵의 크기, 즉 거시적 관점에서 본 뇌 구조와 DRD2의 밀도, 즉 미시적 관점에서 본 뇌 구조 간의 상관관계를 조사한 연구는 미비하다. 미상핵에 DRD2가 집중되어 있다는 점이나 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성이 미상핵의 용적과 DRD2의 밀도와 각각 깊은 관련이 있다는 점은 이 두 거시적, 미시적 요소들에 연관성이 있을 수 있다는 가능성을 제시하고 있으나, Bartrés-Faz 등은 과연 DRD2의 밀도가 미상핵의 용적에 대한 설명을 제공할 수 있는지에 대해 회의적 입장을 드러내고 있다. 또한 Hirvonen 등²⁹⁾은 쌍둥이 유전 연구를 통해 DRD2 밀도 감소가 아닌 밀도 증가 및 상향조절(upregulation)이 정신분열증의 유전적 지표라고 보고한 바 있는데, Hirvonen 등은 이 연구에서 관찰된 DRD2 밀도 차이의 영향이 미상핵 용적 차이와 관련되었을 가능성을 부정적으로 보고 있다. 미상핵의 크기와 DRD2의 밀도 간에 관련성이 존재하는지에 대한 직접적인 연구가 이루어진다면 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성에 따라 미상핵 용적 차이가 일어나게 되는 메커니즘에 대해 좀 더 알 수 있을 것이다.

본 연구는 정상 건강인에서 DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성에 따른 미상핵 용적 차이에 대한 국내 최초 연구로서, A2/A2 동형접합체를 가진 사람들에서, A1 대립유전자 포함군에 비해 우측 미상핵이 커져 있고, 이는 BPRS로 측정된 정신병리의 정도와 연관성이 있음을 제시하고 있다.

중심 단어: DRD2/ANKK1 Taq 1a 유전자 다형성·미상핵·간편형 정신평가척도·뇌자기공명영상.

Acknowledgments

이 논문은 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 기초연구사업 지원을 받아 수행된 것임(2011-0002595). 본 논문의 일부 데이터는 이화여대 생명과학과 4학년 포스터 전시회에서 발표되었음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991;266:1793-1800.
- 2) Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;116B:103-125.
- 3) Thompson J, Thomas N, Singleton A, Piggott M, Lloyd S, Perry EK, et al. D2 dopamine receptor gene (DRD2) TaqI A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics* 1997;7:479-484.
- 4) Pohjalainen T, Rinne JO, Nögren K, Lehtikoinen P, Anttila K, Syvälahti EK, et al. The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene predicts low D2 receptor availability in healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1998;3:256-260.
- 5) Jönsson EG, Nöthen MM, Grünhage F, Farde L, Nakashima Y, Propping P, et al. Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol Psychiatry* 1999;4:290-296.
- 6) Blum K, Braverman ER, Wu S, Cull JG, Chen TJ, Gill J, et al. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry* 1997;2:239-246.
- 7) Mukherjee J, Yang ZY, Brown T, Roemer J, Cooper M. 18F-desmethoxyfallypride: a fluorine-18 labeled radiotracer with properties similar to carbon-11 raclopride for PET imaging studies of dopamine D2 receptors. *Life Sci* 1996;59:669-678.
- 8) Camps M, Cortés R, Gueye B, Probst A, Palacios JM. Dopamine receptors in human brain: autoradiographic distribution of D2 sites. *Neuroscience* 1989;28:275-290.
- 9) De Keyser J, Claeys A, De Backer JP, Ebinger G, Roels F, Vauquelin G. Autoradiographic localization of D1 and D2 dopamine receptors in the human brain. *Neurosci Lett* 1988;91:142-147.
- 10) Ebdrup BH, Glenthøj B, Rasmussen H, Aggernaes B, Langkilde AR, Paulson OB, et al. Hippocampal and caudate volume reductions in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35:95-104.
- 11) Keshavan MS, Rosenberg D, Sweeney JA, Pettegrew JW. Decreased caudate volume in neuroleptic-naïve psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1998;155:774-778.
- 12) Jayakumar PN, Venkatasubramanian G, Keshavan MS, Srinivas JS, Gangadhar BN. MRI volumetric and 31P MRS metabolic correlates of caudate nucleus in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;114:346-351.
- 13) Levitt JJ, McCarley RW, Dickey CC, Voglmaier MM, Niznikiewicz MA, Seidman LJ, et al. MRI study of caudate nucleus volume and its cognitive correlates in neuroleptic-naïve patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1190-1197.
- 14) Stein JL, Hibar DP, Madsen SK, Khamis M, McMahon KL, de Zubi-caray GI, et al. Discovery and replication of dopamine-related gene effects on caudate volume in young and elderly populations (N=1198) using genome-wide search. *Mol Psychiatry* 2011;16:927-937, 881.
- 15) Eisenberg DT, Mackillop J, Modi M, Beauchemin J, Dang D, Lisman SA, et al. Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study. *Behav Brain Funct* 2007;3:2.
- 16) Bartrés-Faz D, Junqué C, Serra-Grabulosa JM, López-Alomar A, Moya A, Bargalló N, et al. Dopamine DRD2 Taq I polymorphism associates with caudate nucleus volume and cognitive performance in memory impaired subjects. *Neuroreport* 2002;13:1121-1125.
- 17) Harano M, Uchimura N, Abe H, Ishibashi M, Iida N, Yanagimoto K, et al. A polymorphism of DRD2 gene and brain atrophy in methamphetamine psychosis. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1025:307-315.
- 18) Antonini A, Leenders KL, Reist H, Thomann R, Beer HF, Locher J. Effect of age on D2 dopamine receptors in normal human brain measured by positron emission tomography and 11C-raclopride. *Arch Neurol* 1993;50:474-480.
- 19) Gunning-Dixon FM, Head D, McQuain J, Acker JD, Raz N. Differential aging of the human striatum: a prospective MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1501-1507.
- 20) Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, Philip R, Gaur S, Lawrie SM. Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry* 2008;23:289-299.
- 21) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. User's Guide for the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, Research Version 2.0. New York: Biometrics Research Dept, New York State Psychiatric Institute;1996.
- 22) Hyler SE. Personality Diagnostic Questionnaire-4 (PDQ-4). New York: New York State Psychiatric Institute;1994.
- 23) Mueser KT, Curran PJ, McHugo GJ. Factor structure of the Brief Psychiatric Rating Scale in schizophrenia. *Psychological Assessment* 1997;9:194-204.
- 24) Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermosillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definitions. *Neurology* 2002;58:1214-1220.
- 25) Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* 2011;56:907-922.
- 26) Nam YS, Lee C. Genetic variations at the dopamine D2 receptor locus in Korean population. *Korean J Genetics* 1997;19:289-297.
- 27) Park HJ, Kim ST, Yoon DH, Jin SH, Lee SJ, Lee HJ, et al. The association between the DRD2 TaqI A polymorphism and smoking cessation in response to acupuncture in Koreans. *J Alternative Complementary Med* 2005;11:401-405.
- 28) Madsen SK, Ho AJ, Hua X, Saharan PS, Toga AW, Jack CR Jr, et al. 3D maps localize caudate nucleus atrophy in 400 Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy elderly subjects. *Neurobiol Aging* 2010;31:1312-1325.
- 29) Hirvonen J, van Erp TG, Huttunen J, Aalto S, Nägren K, Huttunen M, et al. Increased caudate dopamine D2 receptor availability as a genetic marker for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:371-378.