

초기 성인기 한국인에서 도파민 D4 수용체의 유전적 다형성, 기질특성, 음주행동 사이의 연관성

충북대학교 의과대학 신경정신과학교실

남영우 · 이상익 · 신철진 · 손정우 · 김시경

The Association among the Genetic Polymorphism of Dopamine D4 Receptor, Temperament and Alcohol Drinking Behavior in Young Korean Adults

Yeong Woo Nam, MD, Sang Ick Lee, MD, Chul Jin Shin, MD, Jung Woo Son, MD, Sie Kyeong Kim, MD

Department of Psychiatry, School of Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Objectives The aim of this study is to explore the association among DRD4 polymorphism, temperament and alcohol drinking behavior of Koreans in their early adulthood.

Method Participants were 172 healthy Korean adults (mean age 28.1 ± 0.8). Their temperament was assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI) and their alcohol drinking behavior were evaluated with a self-reported questionnaire including the CAGE and the Korean version of Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT-K). DRD4 exon III 48 base pair variable number of tandem repeats (VNTR) was genotyped by PCR.

Results No significant association was found between DRD4 polymorphism and TCI temperament dimension (novelty seeking, harm avoidance, reward dependence, and persistence) as well as alcohol drinking behavior scales. However, novelty seeking was significantly associated with alcohol drinking behavior. The higher level of novelty seeking was associated with the higher severity index of drinking ($B = -0.225, p < 0.001$) and problematic alcohol use on the CAGE and AUDIT-K [Odds Ratio (OR) = 1.111, 95% Confidence Interval (CI) 1.021–1.209, $p = 0.015$, OR = 1.087, 95% CI 1.009–1.170, $p = 0.028$].

Conclusion In our study, while there is no significant association of DRD4 polymorphism with temperament and alcohol drinking behavior, novelty seeking affects problematic alcohol use. Results suggest that novelty seeking may play an important role in problematic alcohol use in young Korean adults.

Key Words DRD4 · TCI · Novelty seeking · Alcohol drinking behavior.

Received: January 3, 2011 / Revised: March 18, 2011 / Accepted: April 5, 2011

Address for correspondence: Sang Ick Lee, MD

Department of Psychiatry, School of Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, 410 Seongbong-ro, Heungdeok-gu, Cheongju 361-711, Korea

Tel: +82-43-269-6334, Fax: +82-43-267-7951, E-mail: silee@chungbuk.ac.kr

서 론

알코올 중독은 생물학적, 심리적, 사회적 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 생물학적 원인의 경우 가계 연구, 쌍생아 연구, 양자 연구를 통해 그 유전적 기반이 입증되어 있으며, 특히 신경 전달 체계에서의 유전적 변이가 음주행동의 표현적 다양성에 기여하는 것으로 보고되고 있다.¹⁾ 알코올 중독은 보상 결핍 가설(reward deficiency theory)로

주로 설명되는데, 알코올이 대뇌 보상 경로를 자극하면 다행감 혹은 즐거움을 느끼게 되고 이것이 긍정적 재강화(positive reinforcement)로 작용하여 알코올 중독이 발생하게 된다는 것이다. 복측 피개 지역(ventral tegmental area)에서 측좌핵(nucleus accumbens)으로 가는 도파민 경로가 대뇌 보상 경로 중 가장 중요한 경로로 알려져 있다. 실질적으로 알코올 중독과 도파민계와의 관련성에 대한 실제적인 증거들이 나타나면서 이러한 체계에서의 유전자들이 알코올 중독

의 주요 후보 유전자로 강력한 주목을 받아왔다.²⁾

알코올 중독의 생물학적 원인에 관한 연구와 더불어 여러 심리사회적 원인에 관한 연구도 활발히 진행되어 왔다. 현재 음주 행동은 사회학습의 개인력과 현재의 경험이 결합되어 나타나는 것으로 이해되고 있다. 음주에 대한 개인적인 욕구와 기대가 음주에 큰 영향을 미치는 것으로 알려지면서 음주 동기,³⁾ 동반 정신 장애, 기질 성격 특성,⁴⁾ 생활사건 스트레스,⁵⁾ 음주 문화⁶⁾ 등 다양한 요인이 작용한다는 것이 많은 연구를 통해 보고되고 있다. 이렇듯 알코올 중독의 원인에 대한 이해를 위해서는 유전적, 심리 사회적 요인을 함께 고려한 통합적인 접근이 필요하다.

Cloninger⁷⁾는 인간의 성격 차원을 신경생리학적 근거와 연관시켜 음주에 관한 생물정신사회모델(biopsychosocial model)을 제안하여 주목을 받았다. 인간의 선천적인 기질을 ‘색다른 것을 추구하는 경향성(novelty seeking, 이하 NS)’, ‘위험 회피성(harm avoidance, 이하 HA)’, ‘보상 의존성(reward dependence, 이하 RD)’, ‘완고성(persistence, 이하 PS)’의 네 가지로 구분하고 이러한 각각의 기질은 독립적으로 특정 신경전달물질의 부족 또는 과잉으로 인해 나타난다고 하였다. 즉, NS는 도파민의 부족, HA는 세로토닌의 부족, RD와 PS는 노르에피네프린의 부족에 기인한다고 하였다. 또한 기질 차원들의 패턴과 음주 행동 사이의 관계에 기초하여 알코올 중독의 유형을 나누기도 하였다. 즉, 제1형은 오랫동안 술을 끊을 수 있으나 일단 술을 마시기 시작하면 폭음을 중단할 수 없는데, 이들은 수동-의존적 성격을 보이면서 HA, RD가 높고 낮은 NS를 보이는 것으로 나타났다. 한편 제2형은 술을 완전히 끊을 수 없고 자발적 알코올 추구 행동을 나타낸다. 이들은 반사회적 성격 특성을 보이면서 NS의 정도가 높고 반면에 낮은 HA, RD 점수를 보이는 것으로 나타났다. 이로써 음주 행동에 있어서 신경전달물질-기질 성격-음주 행동의 이론을 제시하여 음주에 관한 생물정신사회적 모델을 제시하였다. 이 중 NS는 알코올 중독의 핵심 기전으로 여겨지는 도파민 보상 체계와 밀접한 관련을 보이는 기질 특성으로, 도파민 체계의 유전적 다형성으로 인한 기능 부전이 도파민의 부족을 야기하고, 이로 인해 도파민 분비를 촉진시키는 행동을 추구하게 되고, 이러한 행동이 알코올과 같은 여러 물질 남용으로 나타난다고 하였다.

이후 도파민, 기질 특성, 음주 행동과의 연관성에 관한 여러 연구가 있었는데, NS와 관련되어 가장 많이 연구된 도파민 관련 유전자는 도파민 D4 수용체(dopamine D4 receptor, 이하 DRD4) 유전자이다. DRD4 유전자는 염색체 11p15.5에 위치하며 exon III에 있는 48개 염기쌍(base pair,

이하 bp)이 다양한 수의 반복 서열(variable number of tandem repeat, 이하 VNTR)을 가지고 있어 높은 유전적 다형성을 보인다. 다형성은 2~11회의 반복을 보이는데 백인종에서는 4회와 7회 반복이 흔하며 7회 이상을 긴 대립 유전자로 구분한다.⁸⁾⁹⁾ 반면 동양인에서는 백인종에 비해 긴 대립 유전자의 비율이 매우 낮아 5회 반복 이상을 긴 대립 유전자로 구분하고 있다.¹⁰⁾¹¹⁾ Benjamin 등¹²⁾과 Ebstein 등¹³⁾은 DRD4 exon III 48 bp VNTR 다형성이 NS 기질 특성과 관련됨을 최초로 보고하였는데 7회 반복 이상의 긴 대립유전자를 가진 군이 그렇지 않은 군에 비해 NS 척도가 유의하게 높다고 하였다. 이는 반복 부위가 길어질수록 도파민 수용체에서 세포내 세포질 고리(intracellular cytoplasmic loop)가 길어 도파민이 G-단백에 결합되는 것이 방해받으며, 이로 인해 cAMP의 형성이 억제되어 도파민에 대한 반응이 감소하기 때문이라고 주장하였다. 이는 도파민 관련 유전자의 다형성과 같은 유전적 특성이 기질과 같은 심리적 특성에 영향을 미친다는 중요한 근거가 되었다. 이후 DRD4와 기질 특성과의 연관성은 다른 연구에서 증명되기도 하였으나,¹⁴⁾ 일부 연구는 DRD4와 기질 특성이 연관성이 없다고 보고하였다.¹⁵⁾ 한편, DRD4 다형성과 음주와의 관련성,¹⁶⁾ 기질 특성과 음주와의 관련성에 관한 많은 보고가 있었으나¹⁷⁾ 일관된 결론을 내리지 못하고 있다.

이전의 연구 결과들을 종합해보면 DRD4 유전자형과 기질적 특성, 음주 행동 사이에 연관성이 시사지만 동일한 대상군에서 세 가지 요인 사이의 연관성을 밝힌 연구는 매우 적으며, 특히 한국인들을 대상으로 한 연구는 아직 없다. 또한 지금까지 음주와 관련하여 국내외에서 이루어진 많은 연구들은 주로 알코올 중독 환자들에게 초점을 맞춰왔고 일반 음주자들을 대상으로 한 연구는 아직까지 드문 상태이다. 음주에 영향을 미치는 성격적 요인은 알코올 관련 질환 자체에 의해 영향을 받을 수 있으므로 음주 문제에 대한 성격적 요인의 영향을 알아보기 위해서는 환자가 아닌 일반 음주자들을 대상으로 하는 것이 좀 더 효과적일 것이다. 또한 일반 음주자들이 심각한 음주 관련 장애로 이환되기 전에, 위험성 높은 음주자들을 미리 예측하여 이들이 알코올 중독 상태로 넘어가지 않도록 스스로 위험성을 인식하고 적절한 조치와 변화를 꾀할 수 있도록 예방하는 것이 무엇보다 중요하다.

따라서 본 연구는 초기 성인기에 해당하는 건강한 성인을 대상으로 음주 정도에 영향을 미치는 유전적, 심리적 요인을 알아보고자 한다. 구체적으로 DRD4 exon III 48 bp VNTR 유전자 다형성이 기질 특성에 영향을 미치고, 이것이 결과적으로 문제 음주 행동과 연관되는지를 파악하고, 이를 바탕으로 유전형이나 기질 특성에 따라 문제 음주를 예방하는

전략을 세우는 데 정보를 제공하고자 한다.

대상 및 방법

대 상

2000년도에 당시의 인구통계학적 정보, 정신사회 요인과 음주 행동을 확인한 충북대학교 2000학년도 신입생 534명¹⁸⁾ 중, 2010년도에 시행한 추적연구에서 설문지 조사와 혈액채취에 참여한 223명을 대상으로 하였다. 설문지를 통해 현재 음주 여부를 묻고, '자주 마신다', '가끔 마신다'고 대답한 대상자는 음주자로, '전혀 마신 적이 없다'와 '과거에는 마셨으나 현재는 마시지 않는다'고 대답한 대상자는 비음주자로 분류하였다. 총 223명 중 비음주자에 해당하는 18명과 DRD4 유전자 검출에 실패하거나 설문지 작성을 완료하지 않은 33명은 분석에서 제외하여 최종적으로 172명을 대상으로 하였다. 남자는 98명, 여자는 74명이었다. 본 연구는 충북대학교 의과대학 생명윤리심의위원회의 승인을 받았다.

방 법

유전자형 분석

대상자들로부터 5 mL의 정맥혈을 채취 후 SolGent Genomic DNA prep kit(Blood용, solution type)를 이용하여 Genomic DNA를 추출하였다. DRD4 exon III 48 bp VNTR의 시발체 배열은 5'-AGGACCCTCATGGCCTTG-3'(forward), 5'-GCGACTACGTGGTCTACTCG-3'(backward)이다. PCR 증폭은 SolGent 2 × multiplex pre mix 12.5 uL, primer 1.0 uL, band doctor 5.0 uL, template 3.0 uL에 적정량의 3차 증류수를 첨가하여 시료를 총 25 uL 용액으로 만들었다. 자동온도조절기(ABI 9700, USA)를 이용하여 증폭하였으며 첫 15분간 95°C에서 변성을 시킨 후 95°C에서 20초, 58°C에서 40초, 72°C에서 60초의 3단계를 32주기 반복하였으며, 72°C에서 3분간 유지하였다. PCR 생성물은 3% agarose gel에 전기영동에 의해 분리하여 자외선 투사기로 관찰하고 촬영하여 PCR 생성물 크기에 의해 유전형질을 구분하였다.

동양인의 경우 서양인과 달리 DRD4 exon III에 48 bp의 반복횟수가 7회 이상을 갖는 경우가 매우 드물다. Ono 등¹⁰⁾은 반복횟수의 차이에 따라 DRD4의 기능과 단백질 형성이 영향을 받으므로 고정적으로 7회 반복 이상을 기준으로 긴 대립 유전자와 짧은 대립 유전자를 나누는 것이 아니라 동양인은 그 기준을 낮추어 5회 이상을 긴 대립 유전자로 정의하였고, 이에 따라 대상군을 두 군으로 나누었을 때에도 DRD4

가 긴 대립 유전자를 가질 경우 짧은 대립 유전자에 비해 NS 점수가 높다는 결과를 얻었다. 이후 동양인을 대상으로 한 DRD4 유전자 연구는 5회 이상의 반복을 긴 대립 유전자로 정의하여 시행되고 있다. 따라서 본 연구도 이전 연구¹⁹⁾²⁰⁾와 같이 5회 이상의 반복을 긴 대립 유전자(long allele, l)로 4회 이하를 짧은 대립 유전자(short allele, s)로 정의하였다. 이에 따라 유전형을 s/s, s/l, l/l의 세 가지로 구분하였고, 긴 대립 유전자의 존재 유무에 따라 연구 대상을 S형(s/s), L형(s/l, l/l)의 두 군으로 나누었다.

기질 특성

기질 특성의 평가는 기질 및 성격 척도(Temperament and Character Inventory, 이하 TCI)를 사용하였다. TCI는 자가보고 형식의 설문지로 Cloninger 등²¹⁾이 1994년 제작하였고 국내에서도 표준화 작업이 시행되었다.²²⁾ TCI는 색다른 것을 추구하는 경향성(NS), 위험회피성(HA), 보상의존성(RD), 완고성(PS)의 4가지 기질과 자기 중심성(self-directedness), 협조성(cooperativeness), 자기 초월성(self-transcendence)의 3가지 성격으로 구성되어 있다. 모두 240문항으로, '예' 또는 '아니오'의 선택형 질문에 답변하도록 구성되어 있다. 본 연구에서는 TCI의 7가지 항목 중 선천적 성향을 나타내는 기질의 4가지 항목의 결과만 분석에 사용하였다.

음주 행동

대상자들의 음주 행동은 국민건강 영양조사 설문지에 CAGE, 한국판 알코올 사용 장애 선별검사(Korean version of Alcohol Use Disorder Identification Test, 이하 AUDIT-K)가 추가된 자가 보고식 설문지²³⁾를 이용하여 조사하였다. 또한 대상자들의 음주 정도를 파악하기 위해 설문지의 내용을 토대로 이전 연구¹⁸⁾에서 산출하였던 음주 심각도 지수(Severity index of drinking)를 계산하였다. 음주 심각도 지수는 평소 마시는 음주량과 음주 빈도의 곱으로 표현되는데, 음주량은 총 6단계로 나누어 1~6점을 부여하였고, 음주 빈도는 총 5단계로 나누어 1~5점을 부여하였다. 따라서 음주 심각도 지수는 1~30점까지의 척도로 나뉘어 음주 정도를 정량화하는데 사용되었다. 또한 CAGE는 2점,²⁴⁾ AUDIT-K는 8점을 절단점²⁵⁾으로 문제 음주군으로 분류하였다.

통계 분석

DRD4 exon III 48 bp VNTR 유전형질의 분포는 관찰값을 Hardy-Weinberg equation의 예측치와 카이제곱 검정으로 비교하였다. DRD4 유전형에 따라 대상군을 S형과 L형의 두 군으로 나누고 유전형에 따른 TCI 기질 점수 차이를 t-

검정을 이용하여 분석하였다. 음주 행동은 CAGE와 AUDIT-K, 음주 심각도 지수를 이용하여 평가하였는데, 유전형에 따른 CAGE와 AUDIT-K의 차이는 카이제곱 검정으로 비교하였고, 음주 심각도 지수의 차이는 t-검정을 이용하여 비교하였다. 유전형에 따른 기질과 음주 행동의 차이를 분석할 때 성별에 따른 차이를 통제하기 위해 성별을 공변인으로 하여 분석하였다. TCI 기질 점수에 따른 음주 행동의 차이를 알아보기 위해 CAGE와 AUDIT-K의 차이는 다중 로지스틱 회귀분석과 다중 선형 회귀분석을 이용하였다. 모든 자료는 SPSS 12.0 K for windows를 이용하여 분석하였고, 유의 수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

유전자 분포(Table 1, 2)

DRD4 exon III 48 bp VNTR의 s/s, s/l, l/l 세 가지 유전형 분포는 Hardy-Weinberg 평형을 이룬 상태였다. 유전형 빈도는 4/4형이 62.8%로 가장 많았으며 4회 반복의 빈도가 가장 높았다(77.6%). S형에 해당되는 대상자는 152명(88.4%), L형에 해당되는 대상자는 20명(11.6%)이었으며 이는 동양인을 대상으로 한 Ono 등,¹⁰⁾ Ryu 등,¹⁶⁾ Lee 등¹⁹⁾의 연구와 유사한 분포를 보였다. 총 98명의 남자에서 L형의 빈도는 13명(13.3%), 74명의 여자에서 L형의 빈도는 7명(9.5%)였으며 카이제곱 검정의 결과 성별에 따른 유전형의 유의한 차이는 없었다($\chi^2 = 0.441, p = 0.482$).

DRD4 유전형에 따른 TCI 기질 특성

t-검정을 이용해 DRD4 exon III 48 bp VNTR 유전형에 따른 TCI 점수의 차이를 알아보았다. S군과 L군 간에 유의한 차이를 보이는 항목은 없었다(Table 3). TCI의 각 기질 항목에 대한 통계적 검정력(power)은 0.16, 0.27, 0.10,

0.06이었다.

DRD4 유전형에 따른 음주 행동

CAGE 점수와 AUDIT-K상 문제 음주군에 속할 가능성은 S군과 L군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 음주 심각도 지수도 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4). 각 CAGE, AUDIT-K, 음주 심각도 지수에 대한 통계적 검정력(power)은 0.078, 0.05, 0.33이었다.

TCI 기질 특성에 따른 음주 행동

성별을 공변인으로 설정하고 TCI의 4가지 기질 점수를 독립변인, CAGE와 AUDIT-K상 문제 음주군에 포함여부를 종속 변인으로 하여 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 모형은 각각 통계적으로 유의하였다($\chi^2 = 41.555, p < 0.001$; $\chi^2 = 10.322, p = 0.035$). NS와 HA의 점수가 높아질수록 CAGE상 문제 음주군에 속할 가능성이 높았으며[odds ratio(이하 OR) = 1.111, 95% confidence interval(이하 CI) 1.021-1.209, $p = 0.015$; OR = 1.078, 95% CI 1.012-1.149, $p = 0.020$](Table 5), NS 점수가 높아질수록 AUDIT-K상 문제 음주군에 속할 가능성이 높았다(OR = 1.087, 95% CI

Table 3. Differences in TCI temperament scores according to DRD4 exon III 48 basepair VNTR polymorphism

Scale	Genotype		p	
	S	L		
TCI, mean (SD)	NS	15.18 (5.44)	15.90 (4.56)	0.574
	HA	16.20 (7.72)	18.05 (7.40)	0.313
	RD	15.53 (3.34)	15.85 (4.06)	0.692
	PS	4.92 (1.79)	4.90 (2.00)	0.961

TCI : Temperament and Character Inventory, DRD4 : dopamine D4 receptor, VNTR : variable number of tandem repeat, S : genotypes with only short alleles, L : genotypes with one copy of the long allele, SD : standard deviation, NS : novelty seeking, HA : harm avoidance, RD : reward dependence, PS : persistence

Table 1. Frequencies of alleles for DRD4 exon III 48 basepair VNTR polymorphism

Allele repeats	3	4	5	6	Total
N (%)	57 (16.6)	267 (77.6)	17 (4.9)	3 (3.8)	344 (100.0)

DRD4 : dopamine D4 receptor, VNTR : variable number of tandem repeat

Table 2. Frequencies of genotypes for DRD4 exon III 48 basepair VNTR polymorphism

Genotype	S		L		Total
	s/s	s/l	s/l	l/l	
N (%)	152 (88.4)	20 (11.6)	0 (0.0)	172 (100.0)	

DRD4 : dopamine D4 receptor, VNTR : variable number of tandem repeat, S : genotypes with only the short alleles, L : genotypes with one copy of the long allele, s : short allele, l : long allele

Table 4. Differences in alcohol drinking behavior according to DRD4 exon III 48 basepair VNTR polymorphism

Scale	Genotype		p	
	S	L		
CAGE, N (%)	< 2 point	129 (75.0)	17 (9.9)	1.000
	≥ 2 point	23 (13.4)	3 (1.7)	
AUDIT-K, N (%)	< 8 point	55 (40.0)	6 (3.5)	0.804
	≥ 8 point	97 (56.4)	14 (8.1)	
Severity Index of Drinking, mean (SD)	8.53 (5.85)	7.05 (5.05)	0.283	

DRD4 : dopamine D4 receptor, VNTR : variable number of tandem repeat, S : genotypes with only short alleles, L : genotypes with one copy of the long allele, AUDIT-K : Korean version of Alcohol Use Disorder Identification Test, SD : standard deviation

Table 5. TCI temperament scores to affect problematic alcohol use on CAGE

	β	p	OR	95% CI
NS	0.105	0.015*	1.111	1.021-1.209
HA	0.075	0.020*	1.078	1.012-1.149
RD	0.009	0.898	1.009	0.882-1.153
PS	0.078	0.556	1.081	0.834-1.402

* : $p < 0.05$ by multiple logistic regression analysis. TCI : Temperament and Character Inventory, NS : novelty seeking, HA : harm avoidance, RD : reward dependence, PS : persistence, OR : odds ratio, CI : confidence interval

Table 6. TCI temperament scores to affect problematic alcohol use on AUDIT-K

	β	p	OR	95% CI
NS	0.083	0.028*	1.087	1.009-1.170
HA	-0.002	0.947	0.998	0.946-1.053
RD	0.052	0.338	1.053	0.947-1.172
PS	-0.042	0.701	0.959	0.773-1.189

* : $p < 0.05$ by multiple logistic regression analysis. TCI : Temperament and Character Inventory, AUDIT-K : Korean version of Alcohol Use Disorder Identification Test, NS : novelty seeking, HA : harm avoidance, RD : reward dependence, PS : persistence, OR : odds ratio, CI : confidence interval

Table 7. TCI temperament scores to be associated with severity index of drinking

	B	β	t	p
NS	0.148	0.137	1.775	0.078
HA	-0.225	-0.300	-3.718	0.000*
RD	0.118	0.070	0.945	0.345
PS	-0.312	-0.098	-1.224	0.223

* : $p < 0.001$ by multiple linear regression analysis. TCI : Temperament and Character Inventory, NS : novelty seeking, HA : harm avoidance, RD : reward dependence, PS : persistence

1.009-1.170, $p = 0.028$)(Table 6). 한편, 성별을 공변인으로 설정하고, TCI 기질 점수를 독립 변인, 음주 심각도 지수를 종속 변인으로 설정하여 선형 회귀분석을 시행하였을 때, HA가 증가할수록 음주 심각도 지수는 감소하는 것으로 나타났다(B = -0.225, $p = <0.001$), NS가 증가함에 따라 음주 심각도 지수도 증가하는 경향성을 보였다(B = 0.148, $p = 0.078$)(Table 7). 결과적으로 TCI 기질 특성 중 NS가 가장 일관되게 음주 행동에 영향을 미치는 것으로 나타났으며 NS 점수가 증가할수록 음주 정도가 증가하고 문제 음주군에 속할 가능성이 높았다.

고찰

본 연구는 한국인, 초기 성인기, 건강한 일반 성인을 대상으로 DRD4 유전적 다형성과 기질, 음주와의 연관성을 동시에 파악한 최초의 연구라는 점에서 의미가 있다. 또한 나이, 학력이 비교적 균질하고 남녀 성비의 차이가 크지 않은 집단

을 대상으로 하여 나이, 학력, 성별에 의한 영향을 최소화하였다. 더불어 기질과 음주행동에 영향을 미치는 유전적 요소를 연구하기 위해서는 환경적 영향을 최소화하기 위해 나이가 젊고 약물을 사용하지 않는 대상이 필요한데 본 연구는 평균 연령 28세의 건강한 성인을 대상으로 하여 이를 만족시킨다.

본 연구 결과 DRD4 exon III 48 bp VNTR의 유전형은 TCI 기질 점수와 음주 정도에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. Benjamin 등¹²⁾과 Ebstein 등¹³⁾이 DRD4 exon III 48 bp VNTR의 다형성에서 48 bp의 반복횟수가 많은 긴 대립 유전자가 NS 성격과 관련이 있다고 최초로 보고한 이후 이를 지지하는 결과가 보고되기도 하였지만^{10,11)} 무관하다는 보고도 있었다.^{26,27)} 이렇듯 상충된 결과가 나타나는 이유는, 우선 인종에 따른 다형성의 빈도 차이에 기인했을 가능성이 있다. 백인종의 경우 48 bp의 반복횟수가 4회 68%, 7회는 18%이지만²⁸⁾ 일본인을 대상으로 한 연구에서 4회 반복이 84%, 7회 반복이 0%였고,¹⁰⁾ 다른 한국인을 대상으로 한 연구는 4회 반복이 82%, 7회 반복 1%로¹⁹⁾ 긴 대립 유전자의 빈도가 매우 낮아 동양인을 대상으로 한 연구에서 5회 반복 이상을 긴 대립 유전자로 정의하였다. 따라서 긴 VNTR에 의한 도파민 수용체의 기능저하 정도가 낮아 NS와 음주 정도가 뚜렷한 차이를 보이지 않을 가능성이 있겠다. 그러나 인종에 따른 긴 대립 유전자 빈도의 차이에도 불구하고 동양인들을 대상으로 한 일부 연구에서 DRD4 유전자와 NS 사이에 유의한 연관성이 보였는데 특징적으로 모두 젊은 여자들을 대상으로 하였다[Ono 등¹⁰⁾ mean age(SD) 18.7(\pm 1.2), Tomitaka 등¹¹⁾ mean age(SD) 25.0(\pm 2.4)]. 한국인을 대상으로 한 Lee 등¹⁹⁾의 연구에서도 DRD4 유전자와 NS, 두 가지 인자 사이에 유의한 연관성을 보인다고 보고하였는데 이 역시 13.9(\pm 0.3)세의 어린 여학생을 대상으로 하였다. 즉 동양인에서 유의한 연관성을 보인 연구는 공통적으로 연령이 낮은 여성을 대상으로 하였다. Kim 등²⁹⁾은 Tomitaka 등¹¹⁾의 연구가 단지 69명의 여학생만을 대상으로 하여 결과를 일반화하기에는 대상자의 수가 너무 적다고 지적하였다. 따라서 Tomitaka 등¹¹⁾의 연구를 제외하면 동양인에서 DRD4와 NS 사이에 연관성을 보인 연구는 모두 10대의 여자 청소년을 대상으로 하여 '10대'라는 어린 나이와 '여성'이라는 성별에 의한 영향을 고려해 볼 필요가 있다. 우선 성별에 의한 차이를 고려해 봤을 때 19세에서 21세의 한족 여성 120명을 대상으로 한 연구에서는 DRD4와 NS 사이에 유의한 연관성을 찾을 수 없었다.³⁰⁾ 또한 152명의 정상 일본인들을 대상으로 한 연구에서 DRD4와 NS는 유의한 연관성을 보이지 않았는데, 30세 이하의 여성만 따로 추출하여 분석하여도 연관성은 나

타나지 않았다.³¹⁾ 본 연구에서도 남녀를 나누어 분석해 보았지만 DRD4 유전형과 NS 간에 유의한 차이가 나타나지 않아(값을 제시하지 않았음) 성별에 의한 영향은 배제할 수 있겠다. 그렇다면 DRD4와 NS의 연관성이 나타나는데 있어 낮은 연령의 영향을 고려해 볼 수 있다. Lusher 등³²⁾은 여러 논문을 살펴본 결과 DRD4 유전자와 기질 사이의 유의한 연관성을 보고한 논문들은 대상자의 나이가 12~35세 사이였고, 연관성이 없던 논문들은 대상자의 나이가 18~62세로 대상자의 60%가 35세 이상이었다고 보고하여 나이에 따른 유전자의 영향 감소를 주장하였다. Cloninger³³⁾는 NS 점수가 나이가 들어감에 따라 감소하는데 10년에 약 1점씩 감소한다고 추정하였고 Ebstein 등³⁴⁾도 TCI의 NS 척도의 경우 나이가 들수록 감소하는 경향을 보인다고 하였다. Laucht 등¹⁴⁾에 의하면 생애 전반에 걸쳐 나타나는 유전적 영향의 역동을 주장하였는데, 즉, 생애 시기에 따라서 나타나는 유전자의 영향이 다르며 NS의 경우 청소년기에서 그것이 클 수 있다고 하였다. 또한 Kluger 등¹⁵⁾에 의하면 NS와 물질 장애에 대한 유전적 영향은 청소년기에 가장 잘 나타나며 이들은 색다른 것을 추구하는 행동에 있어서 광범위한 다양성을 보인다고 했다. 이러한 보고들을 근거로 할 때, 본 연구에서 기질 특성에 대한 DRD4의 영향력도 나이에 의해 감소되어 유의하지 않게 나타났을 수 있다. 아직 동양인 남자 청소년들을 대상으로 하여 DRD4와 NS와의 연관성을 본 연구는 없는데, 만일 남자 청소년에서도 유의성이 발견된다면 연령에 의한 영향력을 더욱 고려해 볼 수 있겠고, 유의성이 나타나지 않는다면 여자 청소년에게서만 DRD4와 NS가 유의성을 갖게 하는 성별과 나이 두 인자의 상호 작용을 고려해 볼 수 있겠다.

또한 DRD4 exon III 48 bp VNTR이 NS와 직접 연관된 것이 아니라 DRD4 유전자 내 또는 인근의 다른 유전자에 존재하며, DRD4 exon III 48 bp VNTR 부위는 실제의 NS와 관련이 있는 부위와 단지 연관 불균형 상태에 있을 뿐이라는 주장도 있다.³⁴⁾ Mitsuyasu 등²⁰⁾은 DRD4의 유전적 다형성에 exon III 48 bp VNTR 이외에 DRD4-521C/T single nucleotide polymorphism(이하 SNP)가 있다고 보고하였고, 일본인에서 DRD4-521C/T의 유전적 다형성이 NS와 연관성있는 것으로 밝혀졌다.³⁵⁾ SNP로 인해 DRD4 유전자와 NS와의 연관성이 인종에 따라 다르게 나타나고 일관성이 없는 결론이 나올 수 있다는 것이다.

한편, DRD4와 NS의 연관성에 관한 연구가 진행되는 동안 DRD4와 음주 행동과의 연관성에 관한 연구도 꾸준히 진행되었다. 그러나 이도 역시 일관된 결론을 얻지 못하고 있다. Ray 등³⁶⁾은 DRD4 exon III 48 bp VNTR의 다형성과 과음

이 연관성이 있으며 그것이 NS에 의해 매개된다고 보고하였고, Vaughn 등³⁷⁾은 DRD4의 exon III VNTR의 7회 반복과 폭음이 유의한 연관성을 갖는다고 보고하였다. 그러나 Lusher 등³²⁾은 여러 논문을 살펴본 결과, 물질 사용 장애 중 약물 남용자에서 DRD4와 약물 남용 사이에 유의한 연관성이 있는 것으로 나타나지만 알코올 남용자에서는 유의한 연관성이 없다고 보고하였으며, 동양인을 대상으로 한 다른 연구에서도 연관성을 밝혀낼 수 없었다.³⁸⁾ 결국 DRD4와 NS와의 연관성과 마찬가지로 동양인에서는 DRD4 유전자의 48 bp VNTR 반복 횟수의 차이로 인해 DRD4 다형성과 음주 행동과의 연관성이 나타나지 않는 것으로 추측되며 본 연구 결과도 이를 지지하는 것으로 나타났다.

본 연구에서 TCI 척도 점수 중 NS가 유의하게 음주 정도에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 탐구적이고 충동적이고 쉽게 흥분하거나 싫증을 느끼고, 무질서한 경향이 높은 기질적 특성을 보일수록 문제성 음주를 보일 가능성이 높다는 것을 의미한다. Howard 등³⁹⁾은 NS가 알코올 중독자와 알코올 중독자가 아닌 사람을 구분할 수 있고, 조기 발병의 알코올 남용과 범죄성을 예언해주며, 반사회적 행동을 보이는 알코올 중독자와 그렇지 않은 알코올 중독자를 구분할 수 있다는 것을 보여주었다. Basiaux 등⁴⁰⁾도 알코올 의존 환자는 정상인에 비해 NS 점수가 유의하게 높고 SD 점수가 유의하게 낮았다고 보고하였다. NS 점수는 보다 안정적이고 알코올 의존 이전에 존재하는 기질적인 것이기 때문에 이는 알코올 의존에 걸릴 위험성을 높이는 소인(predisposing factor)으로 평가되며, 이전 연구들에 의해 지속적으로 음주와의 관련성이 일관되게 보고되어 왔다. 본 연구 결과 일반인에서도 NS 성향이 높을수록 문제 음주를 보일 가능성이 높은 것으로 나타나 색다른 것을 추구하는 경향이 심각한 음주 문제가 발생하기 이전부터 음주와 뚜렷한 연관성을 보이는 중요한 자라는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 색다른 것을 추구하는 경향이 높을수록 심각한 문제 음주로의 진행을 막기 위한 좀 더 적극적인 개입이 필요하겠다. 추가적으로 HA의 경우 본 연구에서는 음주 척도에 따라 다른 결과를 보였다. HA 점수가 높은 사람은 수줍음을 잘 타며, 걱정도 많고, 염세적이고 쉽게 피로해지는 경향이 있는 반면, HA가 낮은 사람은 낙천적이고 외향적이며, 정력적이고 대담하여 위험을 감수하는 경향이 있다고 본다. 연구 결과, HA가 증가할수록 CAGE상 문제 음주군에 속할 가능성이 높았고, HA가 낮을수록 음주 심각도 지수는 증가하는 것으로 나타났다. AUDIT-K와는 무관한 것으로 나타났다. Lee⁴⁾의 연구에서도 HA는 음주 정도와는 부적 관계가 있었으나, 음주 문제 전체에 대해서는 정적 관계가 있는 유의미한 예언변

인으로 나타나며 음주 정도의 효과를 통제된 상태에서는 오히려 음주 문제에 대한 설명력이 약간 상승한 것으로 나타나 본 연구와 일치된 결과를 보였었다. Cloninger⁴¹⁾은 HA가 알코올 남용의 시작과 중단에 있어서 서로 다른 효과를 가지기 때문에 음주의 국면들(phases)을 구분하는 것이 중요하다고 지적하였다. 즉, 새로운 경험의 추구 성향이 음주의 시작과 빈번한 문제성 음주 가능성을 증가시키는 반면, 위험 회피성은 음주의 시작과 음주 빈도를 억제하지만 일단 빈번한 음주가 시작되면 음주 문제를 일으킬 가능성을 증가시킨다는 것이다. 본 연구에서도 음주 정도만을 반영하는 음주 심각도 지수는 HA와 부적 상관 관계를 보이고 음주로 인한 문제 행동을 반영하는 CAGE는 HA와 정적 상관 관계를 보여 HA가 음주의 국면에 따라 다른 효과를 보일 수 있다는 Cloninger의 주장을 부분적으로 지지해주었다.

결과적으로 동일한 대상자에서 DRD4 exon III 48 bp VNTR의 유전적 다형성과 기질 특성, 음주 행동 사이의 연관성을 조사하였을 때 DRD4 유전적 다형성이 기질과 문제 음주에 미치는 영향은 증명할 수 없었으나 기질이 문제 음주에 영향을 미친다는 것을 알 수 있었다. 즉 색다른 것을 추구하는 경향이 강할수록 문제 음주를 보이는 경향이 높게 나타났다. 이를 토대로 음주자의 성격 유형에 따라 음주 문제의 발생의 위험도를 예측해 볼 수 있었고, 성격 유형에 따른 예방적 접근 방식을 예상해 볼 수 있겠다.

본 연구의 제한점은 우선 연구 참여자의 기질 특성으로 인한 선택 치우침(selection bias)의 가능성이 있다는 점이다. 2000년 설문시에 참여한 534명 중 2010년 추적 연구에 참여한 223명이 본 연구의 대상인데, 연구 참여를 결정하는데 있어서 참가자의 NS 성향이 관여했을 수 있다. 즉 NS 성향이 높은 사람이 본 연구를 색다른 경험으로 받아들이고 좀 더 적극적으로 참여의사를 밝혔을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 유전자 연구를 하는 데 있어서 대상군의 수가 172명으로 적어 동양인에서 빈도가 더 적은 DRD4 exon III 48 bp VNTR의 긴 대립 유전자의 영향을 파악하는데 한계가 있을 수 있다. 따라서 추후 대단위 연구를 통해 한국인에서 DRD4 유전자 다형성의 기질과 음주 행동에 대한 영향력을 파악할 필요가 있겠다.

중심 단어: 도파민 D4 수용체·기질·음주 행동

Acknowledgments

이 논문은 2009년도 충북대학교 학술연구 지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

본 연구는 충북대학교병원 인체자원단위은행에서 제공한 인체자원을 이용하여 수행되었음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Tyndale RF. Genetics of alcohol and tobacco use in humans. *Ann Med* 2003;35:94-121.
- 2) Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, Zhang X, Belin TR, Sparkes RS. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 1998;81:257-267.
- 3) Cox WM, Klinger E. A motivational model of alcohol use. *J Abnorm Psychol* 1988;97:168-180.
- 4) Lee JI, Lee JS, Cho SN, Chai YG, Nam JH, Yang BH, et al. Acute alcohol responses and personality traits by aldehyde dehydrogenase 2 genotype variances in patients with alcohol dependence. *Korean J Biol Psychiatry* 2005;12:196-206.
- 5) Cooper ML, Frone MR, Russell M, Mudar P. Drinking to regulate positive and negative emotions: a motivational model of alcohol use. *J Pers Soc Psychol* 1995;69:990-1005.
- 6) Chung YC, Eun HB, Li B, Zhang WX. A cross-cultural study of drinking behaviors and perceptions in Korean and Chinese students. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1999;38:317-324.
- 7) Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987;236:410-416.
- 8) Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:125-132.
- 9) Grady DL, Chi HC, Ding YC, Smith M, Wang E, Schuck S, et al. High prevalence of rare dopamine receptor D4 alleles in children diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2003;8:536-545.
- 10) Ono Y, Manki H, Yoshimura K, Muramatsu T, Mizushima H, Higuchi S, et al. Association between dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 1997;74:501-503.
- 11) Tomitaka M, Tomitaka S, Otuka Y, Kim K, Matuki H, Sakamoto K, et al. Association between novelty seeking and dopamine receptor D4 (DRD4) exon III polymorphism in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 1999;88:469-471.
- 12) Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996; 12:81-84.
- 13) Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996;12:78-80.
- 14) Laucht M, Becker K, El-Faddagh M, Hohm E, Schmidt MH. Association of the DRD4 exon III polymorphism with smoking in fifteen-year-olds: a mediating role for novelty seeking? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:477-484.
- 15) Kluger AN, Siegfried Z, Ebstein RP. A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry* 2002;7:712-717.
- 16) Ryu SH, Lee MS. Allelic Association of the Dopamine D4 Receptor Gene in Korean Alcoholism. *Korean J Biol Psychiatr* 2001;8:246-250.
- 17) Kim MY, Park JM, Yoon GI, Rue TG, Gwon DH, Kim SG, et al. Novelty seeking in substance use disorder. *J Kor Soc Biological Therpies in psychiatry* 2001;7:112-119.
- 18) Kim BL, Lee SI, Kim H, Shin CJ, Sohn JW, Chi KH, et al. Effects of psychosocial factors and the genotypes of aldehyde dehydrogenase II and tryptophan hydroxylase on the alcohol use in freshmen of a university. *Korean J Psychopharmacol* 2004;15:361-370.
- 19) Lee HJ, Lee HS, Kang HY, Kim L, Lee MS, Suh KY, et al. Associa-

- tion between dopamine receptor D4 polymorphisms and novelty seeking personality trait in a Korean population. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2002;41:630-637.
- 20) **Mitsuyasu H, Hirata N, Sakai Y, Shibata H, Takeda Y, Ninomiya H, et al.** Association analysis of polymorphisms in the upstream region of the human dopamine D4 receptor gene (DRD4) with schizophrenia and personality traits. *J Hum Genet* 2001;46:26-31.
 - 21) **Cloninger CR, Przybeck T, Svrakic D.** Temperament and Character Inventory (TCI) : a guide to its development and use. Washington Univ, St Luis, Missouri, Center for psychobiology of personality; 1994.
 - 22) **Sung SM, Kim JH, Yang E, Abrams KY, Lyoo IK.** Reliability and validity of the Korean version of the Temperament and Character Inventory. *Compr Psychiatry* 2002;43:235-243.
 - 23) **Kim SK.** Genetic Polymorphisms of Alcohol Metabolizing Enzymes and Psychosocial Factors Affecting the Change of Alcohol Drinking Behaviors in Korean Young Adults [dissertation]. Cheongju: Chungbuk National University; 2009.
 - 24) **Ewing JA.** Screening for alcoholism using CAGE. Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener. *JAMA* 1998;280:1904-1905.
 - 25) **Lee BO, Lee CH, Lee PG, Choi MJ, Namkoong K.** Development of Korean Version of Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-K): Its Reliability and Validity, *J Korean Academy of Addiction Psychiatry* 2000;4:83-92.
 - 26) **Munafò MR, Yalcin B, Willis-Owen SA, Flint J.** Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data. *Biol Psychiatry* 2008;63:197-206.
 - 27) **Verweij KJ, Zietsch BP, Medland SE, Gordon SD, Benyamin B, Nyholt DR, et al.** A genome-wide association study of Cloninger's temperament scales: implications for the evolutionary genetics of personality. *Biol Psychol* 2010;85:306-317.
 - 28) **Szekely A, Ronai Z, Nemoda Z, Kolmann G, Gervai J, Sasvari-Szekely M.** Human personality dimensions of persistence and harm avoidance associated with DRD4 and 5-HTTLPR polymorphisms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;126B:106-110.
 - 29) **Kim SJ, Kim YS, Kim CH, Lee HS.** Lack of association between polymorphisms of the dopamine receptor D4 and dopamine transporter genes and personality traits in a Korean population. *Yonsei Med J* 2006;47:787-792.
 - 30) **Tsai SJ, Hong CJ, Yu YW, Chen TJ.** Association study of catechol-O-methyltransferase gene and dopamine D4 receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy young chinese females. *Neuropsychobiology* 2004;50:153-156.
 - 31) **Tochigi M, Hibino H, Otowa T, Kato C, Marui T, Ohtani T, et al.** Association between dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and Neuroticism in the Japanese population. *Neurosci Lett* 2006;398:333-336.
 - 32) **Lusher J, Ebersole L, Ball D.** Dopamine D4 receptor gene and severity of dependence. *Addict Biol* 2000;5:469-472.
 - 33) **Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM.** The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data. *Psychol Rep* 1991;69:1047-1057.
 - 34) **Durston S, Fossella JA, Casey BJ, Hulshoff Pol HE, Galvan A, Schnack HG, et al.** Differential effects of DRD4 and DAT1 genotype on fronto-striatal gray matter volumes in a sample of subjects with attention deficit hyperactivity disorder, their unaffected siblings, and controls. *Mol Psychiatry* 2005;10:678-685.
 - 35) **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.
 - 36) **Ray LA, Bryan A, Mackillop J, McGeary J, Hesterberg K, Hutchison KE.** The dopamine D Receptor (DRD4) gene exon III polymorphism, problematic alcohol use and novelty seeking: direct and mediated genetic effects. *Addict Biol* 2009;14:238-244.
 - 37) **Vaughn MG, Beaver KM, DeLisi M, Howard MO, Perron BE.** Dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism associated with binge drinking attitudinal phenotype. *Alcohol* 2009;43:179-184.
 - 38) **Ishiguro H, Saito T, Shibuya H, Arinami T.** Association study between genetic polymorphisms in the 14-3-3 eta chain and dopamine D4 receptor genes and alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:343-347.
 - 39) **Howard MO, Kivlahan D, Walker RD.** Cloninger's tridimensional theory of personality and psychopathology: applications to substance use disorders. *J Stud Alcohol* 1997;58:48-66.
 - 40) **Basiaux P, le Bon O, Dramaix M, Massat I, Souery D, Mendlewicz J, et al.** Temperament and Character Inventory (TCI) personality profile and sub-typing in alcoholic patients: a controlled study. *Alcohol* 2001;36:584-587.
 - 41) **Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR.** A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-990.