

정신장애의 진화유전학적 모델

서울대학교 사회과학대학 인류학과,¹ 서울대학교 사회과학연구원 비교문화연구소²

박 한 선^{1,2}

Evolutionary Genetic Models of Mental Disorders

Hanson Park, MD^{1,2}

¹Department of Anthropology, Seoul National University College of Social Science, Seoul, Korea

²Institute of Cross-Cultural Studies, The Center for Social Sciences in Seoul National University, Seoul, Korea

Psychiatric disorder as dysfunctional behavioural syndrome is a paradoxical phenomenon that is difficult to explain evolutionarily because moderate prevalence rate, high heritability and relatively low fitness are shown. Several evolutionary genetic models have been proposed to address this paradox. In this paper, I explain each model by dividing it into selective neutrality, mutation-selection balance, and balancing selection hypothesis, and discuss the advantages and disadvantages of them. In addition, the feasibility of niche specialization and frequency dependent selection as the plausible explanation about the central paradox is briefly discussed.

Key Words Evolutionary psychiatry · Mental disorder · Balancing selection.

Received: April 8, 2019 / Revised: May 10, 2019 / Accepted: May 29, 2019

Address for correspondence: Hanson Park, MD

Department of Anthropology, Seoul National University College of Social Science, 1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 08826, Korea

Tel: +82-2-880-8910, Fax: +82-2-878-8621, E-mail: hansonpark@snu.ac.kr

서 론

진화의 결과와 개체의 안녕이 일치하지 않는 현상은 흔히 발견된다. 다윈주의적 적응은, 환경이나 인구 변화에 따라 다소 예외가 있을 수 있으나, 기본적으로는 개체의 생애 기간 동안 번식 성공률로 결정된다.¹⁾ 따라서 진화적 결과가 개체의 건강, 즉 신체적, 정신적, 사회적 안녕에 반드시 부응하는 것은 아니다. 이는 정신장애도 예외가 아니다.

실제로 정신장애로 인한 손해(years lost due to disability, YLD)는 전체 YLD의 30.8%에 달한다.²⁾ 적합도상의 손해는 추산하기 어렵지만, 직접적인 비용만 따져도 상당하다. 정신장애로 인한 1인당 연간 의료비용은 알츠하이머씨병이 25000달러, 그리고 조현병이 15000달러, 인격장애가 13000달러, 우울장애가 3000달러에 달하고 있다.²⁾

개체의 안녕에 미치는 부정적 영향에 비하면, 정신장애는 놀라울 정도로 흔한 질환이다. 산업화된 서구 사회에서 4가 중 중 하나의 비율로 정신장애에 의한 어려움을 겪고 있다.²⁾

2005년 기준으로 미국에서 75세에 도달할 때까지 최소 한 번 이상 정신장애에 이환될 확률(평생 유병률)은 50.8%에 달한다.³⁾ 또한 유럽에서 이루어진 연구에 의하면, 2010년 기준으로 38.2%의 성인이 최근 12개월간 최소 한 번 이상의 정신장애에 이환되었다.⁴⁾ 높은 유병률과 심각한 손해라는 역설적 현상은 쉽게 풀기 어려운 난제이다.

정신장애는 환경의 영향을 크게 받는 행동 증후군으로 간주하려는 입장도 있다. 그러나 유전학적 연구에 의하면 정신장애의 유전율은 상당히 높은 편이다. 질환의 가족성을 보기 위해서 람다(Lambda) s값을 구할 수 있다. 이는 이환된 환자의 형제나 자매에서 같은 장애가 발병할 위험도를 일반 인구 집단의 위험도로 나눈 값이다(표 1).^{5,6)} 일반적으로 신체적 장애에 비해서 정신장애의 유전율은 상당히 높다.

실제로 자폐 스펙트럼장애의 경우 유병률은 0.3%, 일반 인구 집단 대비 사망률은 2.0배, 일반 인구집단 대비 생식률은 0.05, 유전율은 0.9에 이른다. 조현병의 경우는 유병률은 0.7%, 일반 인구 집단 대비 사망률은 2.6배, 일반 인구집단 대비 생식

률은 0.4, 유전율은 0.81에 이른다. 우울장애의 경우도 유병률은 무려 10.22%, 일반 인구 집단 대비 사망률은 1.8배, 일반 인구집단 대비 생식률은 0.9, 유전율은 0.37에 이른다(표 1).⁷⁻⁹⁾ 즉 높은 수준의 적합도 손실과 상당한 수준의 유병률, 그리고 높은 유전율이라는 모순적인 상태가 공존하는 것이다.

정신장애는 높은 유전율을 보이지만, 단일 유전자에 의한 멘델장애와는 유전 양상이 다르다. 단순 멘델장애에 비하면 유병률이 수백 배에 달한다.¹⁰⁾ 본문에서 언급하겠지만, 정신장애는 common disease/common variant(CD/CV) 가설, 즉 다양한 유전자에 의해 발생하는 증후군으로 추정된다.¹¹⁾¹²⁾ 현재는 작은 효과를 가지는 다양한 유전자를 확인하고, 유전자 사이 혹은 유전자-환경 상호 작용에 대한 근연 연구가 활발하게 진행되고 있다.

이러한 패러독스를 해결하기 위해 다양한 진화적 가설이 제시되었으나 각각 제한점이 많아 높은 유병률과 낮은 적합도, 높은 유전율이라는 현상을 설명하기 어려운 상태다.¹³⁾ 진화적 정신유전학의 핵심 문제는 이러한 딜레마를 어떻게 설명할 수 있을지에 관한 것이다.¹⁴⁾ 유전자가 적합도와 직접 관련되어 있다면 시간이 지날수록 유전적 변이가 감소한다. 정신장애처럼 부적 선택이 강하게 작용한다면 유전적 변이도 더욱 감소한다. 따라서 행동 양상과 관련된 유전자 좌위에는 특정 유전자가 고정될 것이다.¹⁴⁾ 그러나 여전히 다양한 역기능적 행동 양상이 인구 집단에서 높은 비율로 유지된다.

20세기 중반 진화학과 유전학의 현대적 종합(modern synthesis)이 일어난 이후, 주로 조현병에 관하여 핵심 역설을 설명하려는 시도가 있었다.¹⁵⁾ 그러나 양극성장애가 독립된 질환으로 정립되고, 우울장애나 불안장애도 예상보다 유전적 영향이 상당하다는 사실이 알려지면서 핵심 역설은 정신장애 전반에 관한 진화적 딜레마로 확장되고 있다.¹⁴⁾

현대 정신유전학의 관점에서 이러한 딜레마를 설명하는 방법은 대략 세 가지로 요약할 수 있는데, 첫째 선택 중립(selective neutrality), 둘째 돌연변이-선택 균형(mutation-selection balance), 셋째 균형 선택(balancing selection)이다. 본 논문에서는 이에 대해서 간단히 살펴보고, 특히 균형 선택의 이론적 전망에 대해 고찰하고자 한다(Supplementary Table 1).

Table 1. Lambda s of several mental disorders

Disorders	Approximate Lambda s	Heritability (%)
Autistic spectrum disorder	≥ 75	0.90
Schizophrenia	10	0.81
Bipolar disorder	10	0.85
Panic disorder	5-10	0.28
Major depressive disorder	2-3	0.37

본 론

선택 중립

선택 중립은 주어진 환경에 최적화된 형질이 아예 존재하지 않는다는 것이다. 이런 경우에는 어떤 형질도 우위를 점하지 못하기 때문에 다양한 형질이 산재하여 나타나게 된다. 만약 다양한 행동 경향의 발현이 선택 중립에 의해서 일어난 경우라면, 이에 대한 진화적인 이득과 손해를 따지는 것은 큰 의미가 없다.

집단 유전학적 연구에 따르면 집단은 우연에 의해 예측할 수 없이 진화할 수 있다. 이를 유전자 표류라고 한다. 이상적인 상황이라면 유전자 표류(genetic drift)는 일어날 수 없으나, 집단의 크기가 무한하다는 가정이 현실에서는 성립할 수 없기 때문에 우연은 진화의 방향을 결정하는 아주 중요한 요소가 될 수 있다.¹⁶⁾ 집단의 크기가 작으면 짝의 대립 유전자 빈도가 전체 평균의 빈도와 벌어지는 표본 오차가 일어난다. 적응과 무관하게 대립 유전자 빈도가 바뀌는 것이다. 극단적인 예를 들어 세상에 단 하나의 잠재적 배우자만 존재한다면, 적응과 무관하게 짝의 유전자형은 하나로 결정될 것이다.

유전자 표류의 대표적인 사례가 바로 창시자 효과(founder effect)이다.¹⁶⁾ 예를 들어 아메리카 인디언의 혈액형은 대부분 O형이다. 이는 플라이스토세 후기 베링기아 해협을 건너간 아메리칸 인디언 집단의 인구가 아주 적었기 때문에 일어난 현상이다. O형 혈액형이 다른 혈액형에 비해 선택적 이득을 가진 것은 아니지만, 초기 개체군 수가 작았기 때문에 우연의 결과로 대립 유전자 빈도가 고정된 것이다.¹⁷⁾

즉, 유전자 표류에 의해 변이가 집단 내에 고착되려면, 유효 개체군 크기(effective population size, N_e)가 작아야 한다.¹⁸⁾ 유효 개체군 크기란 다음 세대에 기여하는 번식 가능 개체의 숫자를 말한다. 인간의 경우 최소 유효 개체군 크기는 약 10000 명으로 추정된다.¹⁹⁾ 그런데 만약 10000명의 최소 유효 개체군 크기를 가정할 경우, 특정 행동 경향이 선택 중립되기 위해서는 해당 형질을 가진 개체의 적합도가 그러한 형질을 가지고 있지 않은 개체의 적합도에 비해서 99.997~100.003% 내에 포함되어야 한다.¹⁰⁾

유전적 형질은 두 가지 방식으로 분산하는데, 각각 형질의 누적적 유전 분산(additive genetic variance, V_A)과 비누적적 유전 분산(non-additive genetic variance, V_{NA})이라고 한다. 여기서 분산이란 유전자 표류에 의해서 개체군 집단의 대립 유전자의 빈도가 벗어나는 정도를 말한다. 특히 누적적 유전 분산이란 첨가적 유전 분산이라고도 하는데, 적응적 진화와 관련된 형질의 분산을 말한다. 비누적적 유전 분산은 그 외에 우성 분산(dominance variance, V_D)이나 상위 유전자 분산(epistatic variance, V_I) 등을 모두 합한 개념이다.

만약에 선택 중립이 일어난다면 비누적적 유전 분산값은 아주 작을 것이다. 선택압을 받는 다른 유전자 좌위와 상호작용이 없기 때문이다.²⁰⁾ 반대로 최근에 부적 선택압을 받고 있는 형질이라면 V_{NA} 값은 높아질 것이다.²¹⁾ 왜냐하면 V_A 는 부모에서 자식으로 바로 전해지기 때문에 선택에 의해 바로 제거되는 데 반해서, V_{NA} 는 다른 유전자와 관련되어 있으므로 천천히 제거되기 때문이다. 그런데 연구에 의하면 행동 경향과 관련된 형질은 높은 V_{NA} 값을 보이는 경향이 있다.^{22,23)}

행동 경향과 관련된 형질이 높은 V_{NA} 값과 관련된 이유에 대해서는 몇 가지 주장이 있다. 첫째 상당수 연구는 일란성 쌍둥이 연구인데, 이들은 가족이나 환경에 의해서 비슷하게 길러지는 경향이 있을 수 있어서 비누적적 유전 분산을 증폭시킬 수 있을 것이다. 하지만 따로 길러진 경우에도 비슷한 값을 보이므로 이러한 주장은 설득력이 약하다.²⁴⁾ 둘째 일란성 쌍둥이는 나이가 동일할 수밖에 없는데, 성격이나 행동 양상은 연령의존적인 영향이 있으므로 V_{NA} 값을 높일 가능성이 있다.²⁵⁾ 그러나 여러 가지 점을 고려하면 이러한 현상은 단지 연령이 동일하기 때문에 일어나는 것은 아닌 것으로 추정된다.²³⁾ 따라서 일반적으로 행동 경향은 높은 비누적적 유전 분산을 가지고 있으며, 따라서 행동 경향의 개체 간 변이가 선택 중립에 의해 일어날 가능성은 낮다.²⁶⁾

돌연변이-선택 균형

돌연변이-선택 균형이란 변이의 발생률이 높아서 선택압에도 불구하고 일정한 변이가 지속적으로 유지되는 현상이다. 유전형은 시간의 흐름에 따라 끊임없이 변화하며, 일부는 최근에 획득한 돌연변이다. 돌연변이의 일부는 적응적인 이득이나 손해를 유발하지 않는 유전적 표류(genetic drift)를 일으키지만, 일부는 자연선택에 의해 제거되는 부적응적인 형질임에도 불구하고 지속적으로 발생하는 돌연변이에 의해 균형이 유지될 수 있다.

인간은 평균 한 세대에 개체 하나당 1.67개의 돌연변이가 발생하는데, 이는 다른 동물에 비해서 비교적 높은 수준이다.^{27,28)} 변이는 대부분 해로운 결과를 낳는 경향이 있다. 특정 유전자가 돌연변이-선택 균형으로 유지되고 있다면, 해당 유전자의 평형 빈도(q)는 다음과 같이 계산된다. 여기서 μ 는 돌연변이율(mutation rate)이고, s 는 치사도를 뜻한다.

$$q = \sqrt{\frac{\mu}{s}}$$

피셔의 원칙에 의하면 기본적으로 적합도에 영향을 미치는 형질은 낮은 누적적 분산, V_A 값을 가진다. 그러나 예외가 있다.

만약 형질이 다양한 유전자에 의해 지배된다면 강한 선택을 받는 형질임에도 불구하고 높은 V_A 값을 가질 수 있다. 유전율(h^2)은 $V_A/(V_{NA} + V_E)$ 로 구할 수 있다. 그런데 V_{NA} 혹은 V_E 가 높다면, V_A 가 높은 데도 불구하고 h^2 는 낮을 수 있다. 따라서 V_A 를 형질의 평균으로 표준화한 누적적 유전 분산 계수(coefficient of additive genetic variation, CV_A)라는 개념이 도입되었는데, 이는 다음과 같이 계산된다.

$$CV_A = \left(\frac{\sqrt{V_A}}{M} \right) \times 100.$$

여기서 M 은 표현형의 평균값을 말한다. 이러한 CV_A 를 조사하면 형질의 적합도는 V_A 에 따라 같이 증가하는 것으로 나타난다.²⁹⁾ 이러한 반직관적인 현상은 적합도와 관련된 형질이 단일 유전자가 아니라, 다양한 유전자 좌위와 관련되기 때문이다. 즉 중요한 형질일수록 다양한 유전자가 관여하며, 형질의 적합도를 떨어뜨리기 위해서는 많은 수의 돌연변이, 즉 높은 돌연변이 대상 크기가 필요하다. 따라서 다양한 돌연변이로 인해 다양한 변이가 일어나지만(높은 CV_A), 각 변이의 개별적인 적합도는 떨어지지 않는 상태(high fitness)가 일어날 수 있다. 주로 높은 CV_A 는 적합도와 깊이 관련된 형질, 즉 생애사적 형질과 관련되어 일어난다.^{30,31)} 이를 다른 말로 분수령 모델(watershed model)이라고 하는데, 대단히 많은 좌위가 관여하므로 특정 좌위의 변이가 전체 형질의 표현형에 아주 작은 영향을 미치며, 전체적인 적합도에 큰 영향을 미치지 못하는 현상을 말한다.³²⁾

그런데 만약 행동 양상과 관련된 형질도 이런 식으로 나타난다면, V_{NA} 를 V_A 와 V_{NA} 로 더한 값으로 나눈 값, 즉 전체 유전자 분산에 비누적적 유전 분산이 미치는 영향을 뜻하는 D_α 가 그리 높지 않게 나올 것이다. D_α 는 다음과 같이 계산된다.

$$D_\alpha = V_{NA} / (V_A + V_{NA}).$$

V_A 가 이미 높기 때문에 D_α 는 그리 높은 값을 가지기 어렵다. 그러나 실제로 행동 양상과 관련된 D_α 값은 대개 0.5 이상이다.^{22,23)} 이는 분수령 모델에서 간주하는 것보다는 돌연변이 대상 크기가 작을 것이라는 것을 시사한다.

또한 돌연변이 대상 크기가 충분히 크다면 아마 다양한 열성 유전자가 관련되어 있을 것이다. 이는 이른바 근교 약세(inbreeding depression) 혹은 잡종 강세(heterosis)를 유발하게 되는데, 성격이나 행동 양상과 관련된 형질에서는 이러한 경향이 확인된 바 없다. 게다가 다양한 변이가 관여하는 형질은 돌연변이가 적은 개체를 배우자로 선호하는 동류 교배(as-

sortative mating)가 일어나는데, 사회적 태도와 달리 성격과 관련된 형질에 대해서는 동류 교배 현상이 강하게 일어나지 않는 것으로 보인다.³³⁾ 비슷한 성격을 가진 짝이 많다는 보고도 있으나, 오히려 서로 다른 성격을 선호하는 현상도 보고된 바 있어 일관된 경향을 보이지 않는다.³⁴⁾ 이는 누적적 유전 효과나 우성 효과가 주로 성격 관련 형질에 작용하고 사회적 태도는 환경의 영향을 많이 받는 현상과 관련되어 나타나는 것으로 보인다.²⁵⁾ 이러한 점을 종합하면 돌연변이-선택 균형은 행동 양상의 개체 간 변이가 지속적으로 유지되는 현상을 설명하기 어려울 것으로 보인다.

균형 선택

균형 선택이란 적합한 형질의 페이오프가 시공간적으로 상이하여, 다양한 유전형이 유지되는 현상을 말한다. 균형 선택의 가능한 기전으로는 크게 적소 특화(niche specialization)와 빈도의존적 선택(frequency dependent selection)을 들 수 있다. 적소 특화는 다양한 환경에서 다양한 페이오프가 유발되기 때문에 유전형의 적합도가 변동하는 현상을 말한다. 인간 본성이 높은 수준의 보편성을 가지고 있으며 성격 형질에 영향을 미치는 유전성은 낮다고 간주한다.¹⁴⁾ 반면에 빈도의존적 선택이란 개체군 집단 내의 유전자형의 빈도에 따라서 특정 유전형의 적합도가 결정되는 현상을 말한다.³⁵⁾ 직접적인 유전적 변이에 기반을 둔 모델이다.¹⁴⁾

적소 특화는 환경적 이질성(environmental heterogeneity)에 의해 일어난다. 한 형질의 적합도가 시공간에 따라 달라진다면, 개체군 집단 내에서 다양한 형질이 유지되는 것이다.³⁶⁾ 이는 질적 형질뿐 아니라, 양적 형질에서도 나타난다.³⁷⁾ 예를 들어 출생 순서처럼 일관적으로 나타나는 적소의 차이는 유전적 변이를 가정하지 않아도 지속적인 행동 양상의 특정 경향을 유지시킬 수 있을 것이다.³⁸⁾ 다시 말해서 각각의 생태적 상황에 따라 적합한 형질이 모두 다르다는 것이다. 그런데 이러한 현상이 일어나려면, 모든 시공간적 환경 내에서 여러 형질의 적합도 합이 균형을 이루어야 한다. 즉 일부 환경이나 특정 기간 동안만 다양한 형질의 적합도가 중립을 유지한다면, 지속되기 어려운 현상이다. 하지만 적소가 분명하게 구분되고, 개체의 적소 간의 이동이 자유롭지 않다면 다양한 형질이 지속될 수 있다.

만약 특정한 신체적 형질 혹은 정신적 형질이 다른 행동 양상의 적합도에 미치는 영향이 크다면, 해당하는 행동 양상은 유전적 기반이 없음에도 불구하고 높은 유전율을 보이는 현상이 일어날 수도 있다. 이를 이른바 반응성 유전율(reactive heritability)이라고 한다.³⁹⁾ 원인이 되는 신체적 혹은 정신적 형질에 따라 결과적으로 생태적 적소가 달라지므로 이는 일

종의 적소 특화로 간주할 수 있을 것이다.

만약 적소 특화나 반응성 유전율이 아니라, 직접적으로 유전적 변이에 의해 개체 간 행동 양상의 차이가 나타날 수도 있을까? 빈도의존적 선택이란 상이한 행동 양상과 관련된 유전형이 유전자 풀 안에서 일정한 비율로 유지되는 현상이다. 표현형의 전체적인 적합도는 해당 표현형을 가진 개체의 비율과 역상관관계를 이루는데, 이는 다른 표현형과의 직접적인 관계에 의해 일어날 수도 있다. 생태적 환경을 통한 간접적인 관계에 의해 일어날 수도 있다. 즉 균형 선택을 통해서 나타나는 이단 선택(apostatic selection), 즉 동일한 종 내에서 개체에 따라 다른 유전적 형질이 공존하는 것이다.⁴⁰⁾

일반적으로 다양한 정신장애의 유병률은 멘델장애의 유병률을 크게 상회한다. 주요 멘델장애 중 하나인 헌팅턴씨병은 인구 십만 명당 약 5~10명에 불과하다. 상염색체 열성질환인 페닐케톤뇨증의 유병률도 일반 명당 한 명 수준이다. 그러나 자폐 스펙트럼장애와 조현병의 유병률은 각각 0.3%와 1%에 달하며,⁴¹⁾ 양극성장애와 주요 우울장애의 유병률은 각각 1~3%와 8~18%에 달한다.³⁾⁴²⁾ 다시 말해서 앞서 말한 돌연변이-선택 균형의 결과로 보기 어렵다.

만약 단일 유전자(single gene)에 의해 정신장애가 인구 집단에서 안정적으로 유지된다면, 해당하는 특정 단일 유전자가 관찰되어야 한다. 즉 CD/CV 가설에 의해서, 전장유전체 연관분석(genome-wide association study, GWAS)에서 인류 집단 전체에 광범위하게 발견되는 다양한 변이 정보가 존재할 것이다.¹¹⁾¹²⁾ GWAS는 특정 생물 종의 집단 내 여러 개체의 유전적 변이[single nucleotide polymorphisms(SNPs) 등]와 특정 형질(정상 변이형 및 질병형 등)의 연관성(trait-associated SNPs)을 분석하기 때문이다.⁴³⁾ 하지만 정신장애의 경우 다양한 좌위에 존재하는 SNPs가 관련됨에도 불구하고, 여러 집단에서 반복 재현이 안 되는 현상이 관찰된다.⁴⁴⁾ 즉, 지금까지 제안된 다수의 드문 유전자(multiple rare variants)는 작은 요인에 대해서만 설명력을 가지고 있다는 것이다.⁴⁵⁻⁴⁸⁾

그러나 다유전자성 변이 클러스터(polygenic mutation cluster), 즉 낮은 부적 적합도 효과를 가지는 다수의 유전자가 일정 수준 이상 모일 때만 임상적인 증후군이 발생한다면, 안정적인 변이 선택 균형이 일어날 수 있다[CD/multiple rare variant(MRV) hypothesis]. 실제로 구조적 변이를 유발하는, 드문 빈도의 유전자가 다수 존재한다는 증거가 보고되고 있다.⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 이는 아마 행동 양상의 단일 원인 유전자를 잘 찾을 수 없는 현상, 그리고 역기능적 행동 양상의 낮은 적합도와 높은 유전율이라는 역설적 현상을 설명할 수 있을 것이다. 물론 분수령 모델에서 제시하는 것에 비해서는 유전자 좌위의 수, 즉 돌연변이 대상 크기가 작을 것이다. 예를 들어 지류가 많은 강

하류의 경우 몇몇 지류가 마르거나 범람해도 본류에는 별로 영향을 미치지 못하는 것과 비슷한 현상이다. 특정 좌위의 변이는 표현형의 변화에 대단히 작은 영향을 미치고, 따라서 전체 형질의 적합도에는 큰 영향을 미치지 못하기 때문이다.³²⁾

즉, 중등도 수준의 유병률, 환경에 따른 적합도의 차이, 낮은 누적적 유전 분산 및 높은 D_a , 낮은 수준의 근교 약세 및 잡종 우세, 낮은 동류 교배 경향 등을 고려하면, 다양한 행동적 양상은 적소 특화나 빈도의존적 균형 선택, 혹은 이 두 가지 현상의 합에 의해서 유지될 가능성이 있다.²⁶⁾ 이는 행동 양상의 여러 형질이 다양한 유전자에 의해 좌우되고, 동시에 높은 유전성을 가지고 있기 때문이다. 또한 빈도의존적 균형 선택이 다양한 방향으로 일어날 경우, V_A 는 점점 작아지게 되고 따라서 D_a 는 커지게 된다. 왜냐하면 이는 돌연변이-선택 균형에 비해서는 적은 수의 유전적 좌위를 가지므로 누적적 유전 분산이 줄어들기 때문이다.²⁹⁾⁵¹⁾

정리하면 일반적으로 높은 유병률을 보이는 역기능적 행동 양상은 적합도를 향상시키는 생태학적 적소에 따른 유전적 행동 복잡체의 역빈도의존적 균형 선택의 결과로 나타날 가능성이 있다.⁵²⁾ 즉 정신장애에서 두드러지는 몇몇 정신적 형질은 개별적인 생태적 환경에 대한 국소적 적응이며, 전체 서식지 내에서 해당 형질을 가진 개체의 빈도에 따라 그 비율이 증감을 반복한다는 것이다.

결 론

정신장애의 유전적 모델에 관한 다양한 연구가 이루어져 왔다. 정신장애는 멘델장애보다 훨씬 높은 유병률, 전반적으로 높은 유전율과 낮은 적합도, 비교적 낮은 누적적 유전 분산 및 높은 D_a 라는 특징을 가지고 있다. 이는 선택 중립이나 돌연변이-선택 균형 현상으로는 설명하기 어려운 현상이다. 발달적 가소성으로 설명할 수 있는 일부 형질을 제외하면, 정신장애와 같은 형질이 인구 집단에서 높은 비율로 지속적으로 나타나는 현상은 크게 두 가지 방법으로 설명할 수 있을 것이다.

첫째, 특정 행동 양상은 특정한 시공간적 환경 내에서는 역기능적임에도 불구하고 전체적인 시공간적 환경 내에서 균형적인 적합도를 보였을 가능성이 있다. 동물은 다양한 생태적 환경을 이동할 수 있으며 시간적인 환경 변화는 주기적으로 변동하기 때문에 각 적소에 적합한 형질의 최적 수준은 끊임없이 변동하면서 유지될 가능성이 있다. 게다가 개체의 다른 신체적, 정신적 형질의 양상도 모두 다르기 때문에 각각의 개체에게 특정 적소의 최적성은 모두 상이할 수밖에 없다. 따라서 유전율도 높아지는 현상을 설명할 수 있을 것이다.

둘째, 다양한 행동상의 형질은 빈도의존적으로 균형 선택 되었을 가능성이 있다. 이는 각 표현형의 적합도가 해당 표현형의 개체군 내 빈도와 직접적 혹은 간접적으로 음의 관계를 가지기 때문에 다양한 표현형이 유지될 가능성이 있다. 아마 이 두 가지 기전이 모두 작동하여 행동 양상의 높은 다형성 및 부적응적 행동 양상의 높은 유병률이라는 현상이 나타날 것으로 보인다.

중심 단어: 진화정신의학 · 정신장애 · 균형 선택.

Conflicts of interest

The author has no financial conflicts of interest.

ORCID ID

Hanson Park <https://orcid.org/0000-0003-3689-0124>

REFERENCES

- Hunt J, Hodgson D. What is fitness, and how do we measure it. In: Westmeat D, Fox CW, editors. *Evolutionary Behavioral Ecology*. New York, NY: Oxford University Press;2010. p.46-70.
- WHO. *The World Health Report 2001: Mental health: New Understanding*. New Hope. Geneva: World Health Organization;2001.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21: 655-679.
- Smoller JW, Tsuang MT. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry* 1998;155:1152-1162.
- Mäki P, Veijola J, Jones PB, Murray GK, Koponen H, Tienari P, et al. Predictors of schizophrenia--a review. *Br Med Bull* 2005;73-74:1-15.
- Uher R. The role of genetic variation in the causation of mental illness: an evolution-informed framework. *Mol Psychiatry* 2009;14: 1072-1082.
- Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Erratum: Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013;381: 1371-1379.
- Hettema JM, Prescott CA, Myers JM, Neale MC, Kendler KS. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:182-189.
- Keller MC, Miller G. Resolving the paradox of common, harmful, heritable mental disorders: which evolutionary genetic models work best? *Behav Brain Sci* 2006;29:385-404.
- Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996;273:1516-1517.
- Lander ES. The new genomics: global views of biology. *Science* 1996;274:536-539.
- Park H. Evolutionary Approaches toward Psychiatry. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2014;53:347-357.
- Cartwright J. *Evolution and Human Behaviour: Darwinian Perspectives on the Human Condition*. 3rd ed. New York, NY: Palgrave;2016.
- Huxley J, Mayr E, Osmond H, Hoffer A. Schizophrenia as a genetic morphism. *Nature* 1964;204:220-221.
- Herron JC, Freeman S. *Evolutionary Analysis*. 5th ed. Boston, MA: Pearson;2014.

- 17) Estrada-Mena B, Estrada FJ, Ulloa-Arvizu R, Guido M, Méndez R, Coral R, et al. Blood group O alleles in Native Americans: implications in the peopling of the Americas. *Am J Phys Anthropol* 2010; 142:85-94.
- 18) Lynch M, Hill WG. Phenotypic evolution by neutral mutation. *Evolution* 1986;40:915-935.
- 19) Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, et al. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet* 1999;22:231-238.
- 20) Merilä J, Sheldon BC. Genetic architecture of fitness and nonfitness traits: empirical patterns and development of ideas. *Heredity (Edinb)* 1999;83:103-109.
- 21) Crnokrak P, Roff DA. Dominance variance: associations with selection and fitness. *Heredity* 1995;75:530-540.
- 22) Eaves LJ, Heath AC, Neale MC, Hewitt JK, Martin NG. Sex differences and non-additivity in the effects of genes on personality. *Twin Res* 1998;1:131-137.
- 23) Keller MC, Coventry WL, Heath AC, Martin NG. Widespread evidence for non-additive genetic variation in Cloninger's and Eysenck's personality dimensions using a twin plus sibling design. *Behav Genet* 2005;35:707-721.
- 24) Bouchard TJ Jr, Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A. Sources of human psychological differences: the Minnesota study of twins reared apart. *Science* 1990;250:223-228.
- 25) Eaves L, Heath A, Martin N, Maes H, Neale M, et al. Comparing the biological and cultural inheritance of personality and social attitudes in the Virginia 30,000 study of twins and their relatives. *Twin Res* 1999;2:62-80.
- 26) Penke L, Denissen JJA, Miller GF. The evolutionary genetics of personality. *Eur J Pers* 2007;21:549-587.
- 27) Keightley PD, Gaffney DJ. Functional constraints and frequency of deleterious mutations in noncoding DNA of rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:13402-13406.
- 28) Eyre-Walker A, Keightley PD. High genomic deleterious mutation rates in hominids. *Nature* 1999;397:344-347.
- 29) Stirling D, Réale D, Roff DA. Selection, structure and the heritability of behaviour. *J Evol Biol* 2002;15:277-289.
- 30) Hughes KA, Burleson MH. Evolutionary causes of genetic variation in fertility and other fitness components. In: Rodgers JL, Rowe DC, Miller WB, editors. *Genetic Influences on Human Fertility and Sexuality: Theoretical and Empirical Contributions from the Biological and Behavioral Sciences*. Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers;2000. p.7-33.
- 31) Houle D. Comparing evolvability and variability of quantitative traits. *Genetics* 1992;130:195-204.
- 32) Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2006;2:267-290.
- 33) Lykken DT, Tellegen A. Is human mating adventitious or the result of lawful choice? A twin study of mate selection. *J Pers Soc Psychol* 1993;65:56-68.
- 34) Figueredo AJ, Sefcek JA, Jones DN. The ideal romantic partner personality. *Pers Individ Dif* 2006;41:431-441.
- 35) Bergmüller R, Taborsky M. Adaptive behavioural syndromes due to strategic niche specialization. *BMC Ecol* 2007;7:12.
- 36) Roff DA. *Evolutionary Quantitative Genetics*. New York, NY: Chapman & Hall;1997.
- 37) Turelli M, Barton NH. Polygenic variation maintained by balancing selection: pleiotropy, sex-dependent allelic effects and G x E interactions. *Genetics* 2004;166:1053-1079.
- 38) Sulloway FJ. *Born to Rebel: Birth Order, Family Dynamics, and Creative Lives*. New York, NY: Pantheon Books;1996.
- 39) Tooby J, Cosmides L. On the universality of human nature and the uniqueness of the individual: the role of genetics and adaptation. *J Pers* 1990;58:17-67.
- 40) Bond AB, Kamil AC. Apostatic selection by blue jays produces balanced polymorphism in virtual prey. *Nature* 1998;395:594-596.
- 41) McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
- 42) Moreira ALR, Van Meter A, Genzlinger J, Youngstrom EA. Review and meta-analysis of epidemiologic studies of adult bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e1259-e1269.
- 43) Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 2010;363:166-176.
- 44) Ng MY, Levinson DF, Faraone SV, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T, et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2009;14:774-785.
- 45) International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-752.
- 46) Wang KS, Liu XF, Aragam N. A genome-wide meta-analysis identifies novel loci associated with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2010;124:192-199.
- 47) Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 2011;43:969-976.
- 48) Sullivan PF, Daly MJ, O'Donovan M. Genetic architectures of psychiatric disorders: the emerging picture and its implications. *Nat Rev Genet* 2012;13:537-551.
- 49) International Schizophrenia Consortium. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008; 455:237-241.
- 50) Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1187-1192.
- 51) Drent PJ, van Noordwijk AJ, van Oers K, de Jong G, Kempenaers B. Contribution of genetics to the study of animal personalities: a review of case studies. *Behaviour* 2005;142:1185-1206.
- 52) Nettle D. The evolution of personality variation in humans and other animals. *Am Psychol* 2006;61:622-631.