

양극성장애와 Catechol O-Methyltransferase 및 Monoamine Oxidase A 유전자 다형성의 연관성

연세대학교 의과대학 정신과학교실¹, 한림대학교 의과대학 정신과학교실², 연세대학교 의과대학 의학행동과학연구소³
 김승준¹ · 조현상^{1,3} · 김세주^{1,3} · 전덕인² · 이 은^{1,3} · 석정호^{1,3} · 송동호^{1,3}

Association Between Catechol O-Methyltransferase Gene, Monoamine Oxidase A Gene and Bipolar Disorder

Seung Jun Kim, MD¹, Hyun-Sang Cho, MD, PhD^{1,3}, Sejoon Kim, MD, PhD^{1,3}, Duk-In Jon, MD, PhD²
 Eun Lee, MD, PhD^{1,3}, Jeong Ho Seok, MD, PhD^{1,3} and Dong Ho Song, MD, PhD^{1,3}

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

²Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

³Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Objectives : Bipolar disorder is associated with monoamines such as serotonin, norepinephrine and dopamine. It is postulated that catechol O-methyltransferase (COMT) and monoamine oxidase A (MAOA), which are typically involved in metabolizing the monoamine, are associated with the onset of bipolar disorder or the clinical variables such as suicide attempt during illness, age of onset and family history. This study investigated the genotype or allele frequency of COMT and MAOA genes in bipolar disorder patients and compared the results to those of healthy controls. **Method** : We collected the blood of 184 bipolar patients and 216 healthy controls. COMT Val158Met and MAOA EcoRV/C1460T were genotyped. T-test, analysis of variance, chi-square test and Fisher's exact test were used. **Results** : There was no significant association between COMT Val158Met and MAOA EcoRV/C1460T and onset of bipolar disorder. In the bipolar patients group, there was no significant association between COMT Val158Met and MAOA EcoRV/C1460T and clinical variables such as suicidal attempt during illness, family history and age of onset. **Conclusion** : The present findings indicate that there is no association between COMT Val158Met and MAOA EcoRV/C1460T and onset of bipolar disorder or clinical variables such as suicidal attempt during illness, age of onset and family history. (J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2010;8:24-30)

KEY WORDS : Bipolar disorder · Catechol O-Methyltransferase · Monoamine Oxidase A · Suicide · Attempted · Family history · Age of onset.

서 론

양극성장애, 일명 조울증은 기분조절 이상을 보이는 주요 정신과 질환으로서 가족, 쌍둥이 및 입양 연구에서 강한 유전적 성향을 나타낸다.¹⁾ 기존 연구에 따르면 조증 환자의 뇌척수액에서는 노르에피네프린, 세로토닌, 도파민과 같은 단가아민(monoamine)의 대사 산물들이 증가하는 것으로 알려져 있다.²⁻⁴⁾ 양극성장애에 효과적으로 알려진 항정신병약

물이 단가아민의 대사 조절에 관여한다는 점 또한 양극성장애와 단가아민 간의 연관성을 지지한다.⁵⁾ 그러므로 단가아민 대사 관련 유전자들은 양극성장애 유전 연구의 중요한 대상이라 할 수 있다.

Catechol O-methyltransferase(COMT)는 단가아민의 메틸기 결합을 촉매 하여 세로토닌을 제외한 도파민, 노르에피네프린과 같은 단가아민들을 비활성화시키는 작용을 한다.⁶⁾ 기존의 연구들은 생화학적 연구 방법을 통해 양극성장애 환자의 COMT 효소 활성도가 정상인과 차이가 있음을 보고하면서 COMT와 양극성장애 간의 연관성을 제시하였다.^{7,8)}

COMT 효소의 활성도는 COMT 유전자의 Val158Met 단염기다형성(single-nucleotide polymorphism)에 의해

투고일자 : 2010년 2월 11일 / 심사일자 : 2010년 3월 3일

게재확정일자 : 2010년 4월 19일

교신저자 : 송동호, 120-752 서울 서대문구 성산로 250

연세대학교 의과대학 정신과학교실

전화 : (02) 2228-1626 · 전송 : (02) 313-0891

E-mail : dhsong@yuhs.ac

영향을 받는 것으로 알려져 있다. COMT 유전자의 Val158-Met 단염기다형성은 유전부호(codon) 158의 아미노산 구조에 영향을 미쳐 COMT 효소 활성도를 결정하는데, Val/Val 유전형의 경우 Met/Met 유전형에 비해 3~4배의 COMT 효소 활성도를 보인다.⁹⁾

COMT 유전자의 Val158Met 단염기다형성과 양극성장애 사이의 연관성에 대한 13개의 환자군-대조군 연구들을 대상으로 한 메타 분석에 따르면 낮은 효소 활성에 관여된 Met 대립형질은 양극성장애의 감수성(susceptibility)을 미약하게나마 증가시키는 것으로 보고되었다.¹⁰⁾ Funke 등과 Rotondo 등도 COMT 유전자의 Val158Met 단염기다형성이 양극성장애 환자군과 유의하게 연관되어 있음을 보고하였다.^{11,12)}

또한 COMT 유전자의 Val158Met 단염기다형성은 자살 관련 장애들과도 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 기존의 연구에 따르면 정신분열병 환자들의 폭력적 행동이나 자살 시도는 낮은 효소 활성을 나타내는 Met 대립형질과 관련이 있는 것으로 보고 되었다.¹³⁾ 따라서 양극성장애 환자의 자살 시도에 대해서도 COMT 유전자가 관여할 가능성이 있다.

한편, monoamine oxidase A(MAOA)는 도파민, 세로토닌, 노르에피네프린을 포함하는 단가아민들의 산화 및 분해를 촉매 하는 효소이다.¹⁴⁾ COMT와 유사하게 기존의 생화학적 연구들은 정상인에 비해 양극성장애 환자에서 MAOA의 활성도가 유의하게 낮음을 보고하면서 MAOA와 양극성장애의 연관성을 제시하였다.^{15,16)}

MAOA의 효소 활성도는 MAOA 유전자의 EcoRV 다형성과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. MAOA 유전자의 EcoRV 다형성은 position 1,460에서 나타나는 T/C 다형성으로 대립형질 T를 가질 경우 EcoRV 제한효소 작용부위가 존재하며 높은 MAOA 활동성을 보이는 반면 대립형질 C를 가질 경우 EcoRV 제한효소 작용부위가 없으며 낮은 MAOA의 활동성을 나타낸다.¹⁷⁾

기존 연구들은 주로 백인종 및 여성 양극성장애 환자들에게서 MAOA 유전자와 양극성장애의 미세한 연관성을 보고하고 있다. Gutierrez 등¹⁸⁾과 Preisig 등¹⁹⁾은 백인 여성 양극성장애 환자들을 대상으로 한 유전자 연구에서, Rubinsztein 등²⁰⁾은 영국인 양극성장애 환자들을 대상으로 한 연구에서 MAOA 유전자와 양극성장애 간의 연관성을 보고하였다.

COMT 유전자와 마찬가지로 MAOA 유전자 또한 폭력성 및 자살과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. MAOA의 돌연변이는 공격적, 폭력적, 탈억제적인 행동과 연관된 정신지체와 관련이 있는 것으로 보고되었고,²¹⁾ Du 등은 양극성장애 환자를 포함한 샘플에서 우울증상으로 자살에 성공한 환자들과 MAOA EcoRV 다형성이 서로 관련이 있음을 보고

하였다.²²⁾

이상의 연구를 종합해 볼 때 COMT 및 MAOA 효소 활성도에 영향을 미치는 유전자다형성은 양극성장애의 발병뿐 아니라 자살 시도와 같은 양극성장애의 임상적 특징과 관련이 있을 것으로 추정된다.

본 연구의 목적은 다음과 같다. 첫째, 양극성장애 환자와 정상 대조군 사이에서 COMT Val158Met 및 MAOA EcoRV 단염기다형성의 유전자형과 대립형질 분포에 차이가 있는지를 알아본다. 둘째, 양극성장애 환자에서 자살 시도와 같은 주요 임상변인이 COMT 및 MAOA 유전자의 단염기다형성과 관련성이 있는지를 조사한다.

방법

대상

본 연구는 서울 및 경기 지역에 위치한 4개의 병원(세브란스정신건강병원, 세브란스병원, 한림대학교성심병원, 국민건강보험공단 일산병원)에서 치료를 받은 환자 중 연구자와 충분한 의사소통을 할 수 있으며 연구 목적과 과정에 동의한 환자를 대상으로 하였다. 환자군의 양극성장애의 진단은 DSM-IV-TR 진단기준에 의거하여 정신과 의사의 면접을 통해 이루어 졌으며 양극성장애 증상이 환자의 주진단일 때에는 정신분열병, 분열정동장애를 제외한 다른 정신과적 질환이 동반된 경우에도 연구에 포함되었다. 만성적인 운동장애나 무도증이 동반되어 있는 경우, 최근 6개월간 알코올 및 다른 물질 의존의 증거가 있는 경우, 뇌수술이나 뇌염, 뇌손상의 병력이 있는 경우에는 연구 대상에서 제외하였다.

정상 대조군은 의과대학 학생 및 병원 내 광고를 통해 모집된 사람들로 모두 자발적으로 연구에 참여하였다. 정신과 의사 혹은 임상심리사의 면접을 통해 DSM-IV-TR상 양극성장애를 포함한 정신과적 질환의 과거력이 정상 대조군에게 없음을 확인하였다.

본 연구는 세브란스정신건강병원, 세브란스병원, 한림대학교성심병원, 국민건강보험공단 일산병원 임상연구윤리위원회에 의해 승인되었다.

유전자 분석

혈액의 채취 및 DNA분리

양극성장애 환자 및 정상인의 말초 정맥에서 채취된 혈액은 EDTA 처리된 튜브에 담겨 -20℃ 냉동 보관되었다. 이후 냉동 보관된 혈액을 상온에서 녹인 뒤, 1.5 mL micro tube에 전혈 400 μ L와 EDB solution 60 μ L, LDB 500 μ L를 넣은 후, 15초 정도 잘 휘저었고 56℃에서 5분 incubation

시켰다. 99% ethanol 500 μ L을 넣은 후 15초 정도 다시 저은 뒤, QuickGene-810 cartridge (FUJIFILM, Japan)에 옮겨 DNA를 추출하였다.

유전자형 분석(Genotyping)

유전자형 분석은 ABI PRISM SNaPShot Multiplex kit (ABI, USA)을 사용하여 single base primer extension assay로 이루어졌다. 증합효소 연쇄반응(PCR)은 Genomic DNA 10 ng, forward 및 reverse primer 각각 0.5 pM, 10X PCR buffer 1 μ L, dNTP 250 uM, i-StarTaq DNA polymerase (iNtRON Biotechnology, Korea)를 잘 섞은 후 반응시켰다.

COMT 유전자의 158A/G 염기서열을 증폭하기 위해 사용한 forward primer는 5'-ATC AAC CCC GAC TGT GCC-3', reverse primer는 5'-CTT TTT CCA GGT CTG ACA ACG-3'이었다. MAOA 유전자의 1460T/C 염기서열을 증폭하기 위해 사용한 forward primer는 5'-AAC GTT TTT GGC ATC TGG TC-3', reverse primer는 5'-TTC CTT TCC CAG AAG GTG TG-3'이었다.

PCR 과정은 최초 95°C에서 10분간 열 변성을 시킨 후, 95°C에서 30초간(denaturation), 58°C에 1분간(annealing), 72°C에 1분 간(extension)을 35회 반복하였고 마지막으로 extension을 극대화 하기 위해 72°C에서 10분간 유지하였다.

PCR후 PCR 산물은 shrimp alkaline phosphatase(SAP) (Roche)와 exonuclease I(USB Corporation)에 의해 37°C에서 75분, 72°C에서 15분간 정제 과정을 거쳤으며 이후 SNaPshotTM Reaction이 시행되었다. 이것은 단염기 다형성 바로 앞까지 합성된 시발체를 denatured PCR product와 annealing시킨 후 형광색으로 표지된 dideoxynucleotide와 taq polymerase를 첨가시켜 96°C에 10초, 50°C에 5초, 60°C에 30초 간 25회 반복하는 과정으로 이 과정을 통해 one base extension이 된다. 여기서 만들어진 반응 산물은 SAP 처리를 통해 정제되고 ABI Prism[®] 3,730 xL

DNA analyzer를 이용하여 분석되었다. 결과의 분석은 Genemapper software(version 3.0 ; Applied Biosystems)를 이용하였다.

자료처리 및 분석

총 400명의 참가자 중에서 COMT 유전자형의 경우 전원에 대해 유전자형 분석이 이루어진 반면, MAOA 유전자형의 경우 남성 정상군에서 1명, 남성 환자군에서 2명을 제외한 397명에 대하여 유전자형 분석이 이루어졌다. 양극성장애 환자의 의무기록 조취를 통해 총 184명의 양극성장애 환자 중 156명의 자살 시도력, 142명의 가족력, 141명의 발병 연령을 확인하였다. 유전자형, 자살 시도력, 가족력, 발병 연령이 확인되지 않은 자료의 경우 이후 각각의 분석에서 제외되었다.

양극성장애 환자군, 정상 대조군의 인구학적, 임상적 변인 비교를 위해서 변인의 종류에 따라 t-test 혹은 chi-square test를 시행하였다. 두 군의 유전자형의 분포를 Hardy-Weinberg 평형의 예측치와 비교하여 편위 여부를 확인하였다. 두 군의 유전자형과 대립형질의 빈도 비교는 chi-square test로 분석하였다.

양극성장애 환자에서 유전자형과 대립형질에 따른 자살 시도력, 과거력의 차이는 chi-square test 혹은 Fisher's exact test로, 발병 연령의 차이는 one-way ANOVA 또는 t-test로 분석하였다. 통계 값의 유의 수준은 0.05로 양측 검정을 시행하였다.

결 과

연구대상의 인구학적 특성

환자군과 대조군의 성별은 유의한 차이가 없었으나 평균 연령은 환자군이 대조군보다 유의하게 높았으며 교육기간은 환자군이 대조군보다 유의하게 짧았다(표 1). 환자군 중 28명은 양극성장애 이외의 정신과적 질환을 가지고 있었으며(표 1), 이중 12명은 알코올의존, 10명은 인격장애, 3명은 공황장애를 동반질환으로 가지고 있었다.

Table 1. Demographic characteristics of bipolar disorder patients and controls

	Patients	Controls	p
Male : Female, ratio*	64 : 120	84 : 132	0.40
Age, year [†]	41.5 $\pm$ 13.6	23.7 $\pm$ 2.5	<0.01
Educated durations, year [†]	12.8 $\pm$ 4.2	15.5 $\pm$ 1.0	<0.01
Age of onset, year [‡]	29.2 $\pm$ 11.9	—	—
Positive history of suicide attempt, n (%)	18 (11.5)	—	—
Positive family history, n (%)	41 (28.9)	—	—
Positive psychiatric comorbidity, n (%)	28 (15.2)	—	—

* : chi-square test, † : t-test, ‡ : mean $\pm$ standard deviation

양극성장애 환자군과 정상 대조군의 COMT Val158Met 및 MAOA EcoRV 유전자형 및 대립형질의 빈도 비교

COMT 유전자형의 빈도는 환자군, 정상군 모두에서 Hardy-Weinberg equilibrium의 분포를 따랐다($\chi^2=0.83$, $df=1$, $p=0.36$; $\chi^2=0.79$, $df=1$, $p=0.37$). 남성의 경우 환자군과 정상군 간에 COMT Val158Met 유전자형 및 두 대립형질 빈도의 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.83$, $p=0.62$) (표 2). 여성의 경우에도 남성과 동일한 결과를 나타내었다($p=0.46$, $p=0.20$) (표 2).

MAOA 유전자는 X-linked 유전자이므로 여성 환자군 및 여성 정상군에 대해서만 Hardy-Weinberg equilibrium이 성립되는지를 조사하였다. MAOA 유전자형의 빈도는 여성 환자군, 여성 정상군 모두에서 Hardy-Weinberg equilibrium의 분포를 따랐다($\chi^2=0.73$, $df=1$, $p=0.39$; $\chi^2=0.08$, $df=1$, $p=0.77$). 남성의 경우 환자군과 정상군 사이에 MAOA EcoRV 유전자형 빈도의 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.43$) (표 3). 여성의 경우 환자군과 정상군 사이에 MAOA EcoRV 유전자형 및 두 대립형질 빈도의 유의한

Table 2. Genotype and allele frequency of COMT gene polymorphism in bipolar disorder patients and controls

	Male		p	Female		p
	Patients n=64	Controls n=84		Patients n=120	Controls n=132	
Genotype, n (%)*						
G/G	25 (39.1)	37 (44.0)	0.83	58 (48.3)	72 (54.5)	0.46
G/A	31 (48.4)	37 (44.0)		46 (38.3)	48 (36.4)	
A/A	8 (12.5)	10 (11.9)		16 (13.3)	12 (9.1)	
Allele, 2n (%)*						
G	81 (63.3)	111 (66.1)	0.62	162 (67.5)	192 (72.7)	0.20
A	47 (36.7)	57 (33.9)		78 (32.5)	72 (27.3)	

* : chi-square test

Table 3. Genotype and allele frequency of MAOA gene polymorphism in bipolar disorder patients and controls

	Male		p		Female		p
	Patients n=63	Controls n=82			Patients n=120	Controls n=132	
Genotype, n (%)*							
T/O	32 (50.8)	47 (57.3)	0.43	T/T	37 (30.8)	44 (33.3)	0.69
C/O	31 (49.2)	35 (42.7)		T/C	55 (45.8)	63 (47.7)	
				C/C	28 (23.3)	25 (18.9)	
Allele, 2n (%)*							
T	—	—	—	T	129 (53.8)	151 (57.2)	0.44
C	—	—	—	C	111 (46.3)	113 (42.8)	

* : chi-square test

Table 4. Comparison of suicidal attempt, family history and age of onset among the bipolar disorder patients with G/G, G/A, A/A genotype and G, A allele at COMT (male)

	Genotype			p	Allele		p
	G/G	G/A	A/A		G	A	
Suicide attempt, n (%)*							
Positive n=5	4 (80.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0.27	9 (90.0)	1 (10.0)	0.09
Negative n=45	17 (37.8)	21 (46.7)	7 (15.6)		55 (61.1)	35 (38.9)	
Family history, n (%) [†]							
Positive n=12	5 (41.7)	7 (58.3)	0 (0.0)	0.28	17 (70.8)	7 (29.2)	0.22
Negative n=31	11 (35.5)	13 (41.9)	7 (22.6)		35 (56.5)	27 (43.5)	
Age of onset, year ^{‡ §}							
(n)	26.9±10.6	27.4±13.1	23.8±7.2	0.80	27.1±11.4	26.1±11.2	0.70
n=44	(17)	(21)	(6)		(55)	(33)	

* : Fisher's exact test, [†] : Fisher's exact test for genotype and chi-square test for allele, [‡] : mean±standard deviation, [§] : one-way ANOVA

차이는 보이지 않았다($p=0.69$, $p=0.44$) (표 3).

양극성장애 환자군 내의 자살 시도력, 가족력, 발병 연령과 COMT Val158Met 및 MAOA EcoRV 유전자형 및 대립형질 간의 연관관계

남성 양극성장애 환자군의 경우 자살 시도력에 따른 COMT 유전자의 각 유전자형 및 대립형질 분포는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고($p=0.27$, $p=0.09$), 가족력의 유무에 따른 COMT 유전자의 각 유전자형 및 대립형질 분포도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며($p=0.28$, $p=0.22$), COMT 유전자의 각 유전자형 및 대립형질에 따른 발병 연령 또한 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.80$, $p=0.70$) (표 4). 여성 양극성장애 환자군의 경우에도 남성 양극성장애 환자군과 동일한 결과를 나타내었다($p=0.51$, $p=0.55$; $p=0.55$, $p=0.63$; $p=0.93$, $p=0.69$) (표 5).

남성 양극성장애 환자군에서 자살 시도력 및 가족력의 유무에 따른 MAOA 유전자의 각 유전자형 분포는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며($p=0.66$, $p=0.63$), MAOA

유전자의 각 유전자형에 따른 발병 연령도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.50$) (표 6). 여성 양극성장애 환자군에서 자살 시도력 및 가족력의 유무에 따른 MAOA 유전자의 각 유전자형 및 대립형질 분포는 통계적으로 차이를 보이지 않았고($p=0.80$, $p=0.78$; $p=0.74$, $p=0.41$), MAOA 유전자의 각 유전자형 및 대립형질에 따른 발병 연령 또한 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.48$, $p=0.75$) (표 7).

Table 6. Comparison of suicidal attempt, family history and age of onset among the bipolar disorder patients with T/O, C/O genotype at MAOA (male)

	Genotype		p
	T/O	C/O	
Suicide attempt, n (%) [*]			
Positive n=5	2 (40.0)	3 (60.0)	0.66
Negative n=44	24 (54.5)	20 (45.5)	
Family history, n (%) [†]			
Positive n=12	7 (58.3)	5 (41.7)	0.63
Negative n=30	15 (50.0)	15 (50.0)	
Age of onset, year [‡] § (n)			0.50
n=43	25.6±13.0 (23)	28.0±9.7 (20)	

* : Fisher's exact test, † : chi-square test, ‡ : mean±standard deviation, § : t-test

Table 5. Comparison of suicidal attempt, family history and age of onset among the bipolar disorder patients with G/G, G/A, A/A genotype and G, A allele at COMT (female)

	Genotype			p	Allele		p
	G/G	G/A	A/A		G	A	
Suicide attempt, n (%) [*]							
Positive n=13	8 (61.5)	3 (23.1)	2 (15.4)	0.51	19 (73.1)	7 (29.6)	0.55
Negative n=93	44 (47.3)	37 (39.8)	12 (12.9)		125 (67.2)	61 (32.8)	
Family history, n (%) [†]							
Positive n=29	16 (55.2)	9 (31.0)	4 (13.8)	0.55	41 (70.7)	17 (29.3)	0.63
Negative n=70	32 (45.7)	30 (42.9)	8 (11.4)		94 (67.1)	46 (32.9)	
Age of onset, year [‡] § (n)							
(n)	30.7±11.2	30.3±13.2	29.2±12.7	0.93	30.5±11.7	29.8±12.8	0.69
n=97	(48)	(36)	(13)		(132)	(62)	

* : Fisher's exact test for genotype and chi-square test for allele, † : chi-square test, ‡ : mean±standard deviation, § : one-way ANOVA

Table 7. Comparison of suicidal attempt, family history and age of onset among the bipolar disorder patients with T/T, C/T, C/C genotype and T, C allele at MAOA (female)

	Genotype			p	Allele		p
	T/T	T/C	C/C		T	C	
Suicide attempt, n (%) [*]							
Positive n=13	5 (38.5)	5 (38.5)	3 (23.1)	0.80	15 (57.7)	11 (42.3)	0.78
Negative n=93	29 (31.2)	44 (47.3)	20 (21.5)		102 (54.8)	84 (45.2)	
Family history, n (%) [†]							
Positive n=29	11 (37.9)	12 (41.4)	6 (20.7)	0.74	34 (58.6)	24 (41.4)	0.41
Negative n=70	22 (31.4)	29 (41.4)	19 (27.1)		73 (52.1)	67 (47.9)	
Age of onset, year [‡] § (n)							
(n)	31.9±12.8	28.7±12.6	31.4±9.7	0.48	30.6±12.7	30.0±11.3	0.75
n=97	(30)	(46)	(21)		(106)	(88)	

* : Fisher's exact test for genotype and chi-square test for allele, † : chi-square test, ‡ : mean±standard deviation, § : one-way ANOVA

고찰

본 연구 결과 양극성장애의 발생과 COMT Val158Met 및 MAOA EcoRV 유전자다형성 사이에는 연관성이 없는 것으로 나타났다. 양극성장애 환자의 자살 시도력을 포함한 주요 임상변인 또한 COMT 및 MAOA 유전자다형성과는 관련이 없었다.

기존의 연구들을 검토해보면 Kunugi 등²³⁾, Burdick 등²⁴⁾은 백인종을 대상으로, Van Den Bogaert 등²⁵⁾은 북부 스웨덴인을 대상으로 한 환자군-대조군 연구를 통해 COMT 유전자의 Val158Met 단염기다형성과 양극성장애의 발병 사이에는 연관성이 없는 것으로 보고하였으며 이는 본 연구의 결과와 일치하는 것이다. Craddock 등¹⁰⁾은 13개의 환자군-대조군 연구들을 대상으로 한 메타 분석을 통해 낮은 효소 활성에 관여된 Met 대립형질이 양극성장애에 대한 감수성을 증가시키는 것으로 보고하기도 하였으나, 위험도(odd ratio)의 합동 추정값(pooled estimate)이 1.18(신뢰구간 1.02~1.35)에 불과해 추정된 효과 크기(effect size)가 매우 미약한 것으로 나타났다. 반면 Shifman 등²⁶⁾과 Funke 등¹¹⁾의 연구에서는 높은 효소 활성과 관련된 Val 대립형질과 양극성장애의 연관성을 보고하였다. 이처럼 COMT Val158Met 단염기다형성과 양극성장애의 발병과 연관성 연구들의 결과는 현재까지는 일관성이 부족하다.

또한 본 연구에서는 COMT Val158Met 단염기다형성 중 낮은 효소 활성과 관련이 있는 유전형 또는 대립인자가 양극성장애 환자의 자살 시도력 및 가족력을 높이고 발병 연령을 낮출 것으로 가정하였으나 연구 결과 이들 임상적 요인들과는 관련이 없었다. 본 연구의 결과는 이전 De Luca 등의 연구 결과들과 일치한다.^{27,28)} 이들 연구에 따르면, 남성 자살 시도자에서 Met 대립인자의 과다전달(overtransmission) 경향성이 관찰되기는 하였으나 통계적으로 유의하지는 않았으며,²⁸⁾ 90% 이상의 검증력으로 COMT Val158Met 단염기다형성은 양극성장애의 자살 사고, 자살 계획 및 자살 시도와는 관련이 없는 것으로 나타났다.²⁷⁾

MAOA 유전자 단염기다형성의 경우 본 연구에서는 양극성장애의 발병 여부와 관련이 없는 것으로 나타났다. 이는 유럽인을 대상으로 한 연구들의 결과와는 상반되나,¹⁸⁻²⁰⁾ 아시아인을 대상으로 한 기존의 연구 결과와 일치하는 결과이다.^{29,30)} Huang 등은 중국인 한족을 대상으로 한 연구에서 MAOA 유전자 단염기다형성과 양극성장애 간의 관련성이 없음을 보고하면서 MAOA 유전자의 EcoRV 유전자 다형성이 중국인 한족에서 양극성장애의 발병에 중요한 역할을 하지 못하며 오히려 다른 유전자가 아시아인에서 양극성장애의 원인 유전자일 수 있다는 의견을 제시하였다.³⁰⁾

또한 본 연구에서는 양극성장애 환자의 자살 시도력 등 주요 임상변인과 MAOA 유전자간의 연관성을 발견하지 못하였다. 이는 기분장애 환자들의 자살과 MAOA 간의 관련성에 대한 Du 등의 연구와는 다른 결과라 할 수 있다.²²⁾ 그러나 양극성장애 환자만을 대상으로 자살 시도자를 연구한 본 연구와는 달리 Du 등의 연구는 양극성장애 우울 환자뿐만 아니라 주요 우울 장애 환자들을 포함하였고 자살 시도자가 아닌 자살 성공자만을 대상으로 하였다는 차이점이 있다. Huang 등은 본 연구와 동일하게 양극성장애 환자들만을 대상으로 자살 시도력 연구를 하였는데 MAOA EcoRV 단염기다형성과 양극성장애의 자살 시도력과는 관련이 없는 것으로 보고하였다.³⁰⁾

본 연구는 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 정상군의 평균 연령이 환자군의 평균 연령보다 통계적으로 유의하게 낮았다. 이는 정상군 중에 아직 발병하지 않은 양극성장애 환자들이 포함될 수 있음을 시사한다. 그러나 양극성장애의 발병률(incidence)이 1% 미만임을 고려할 때 이 정도의 오차는 본 연구의 결과에 영향을 주지 않을 것으로 판단된다. 둘째, 환자군의 교육기간이 정상군보다 유의하게 짧았다. COMT 및 MAOA가 조절하는 단가아민들이 인지기능과 관련성이 있고 이러한 인지기능과 교육기간 간에도 관련성이 있음을 고려해 볼 때 비록 그 가능성은 높지 않을지라도 교육기간이 혼란변수로 작용할 가능성이 있다. 셋째, 동반 질환에 대한 통제가 이루어지지 못하였다. 동반 질환의 유무 및 그 종류에 따라 서로 다른 유전형질을 가질 수 있음을 고려할 때 이에 대한 통제가 중요할 것으로 판단된다. 넷째, 양극성장애 환자군 내의 여러 표현형(phenotype), 예를 들어 급속 순환형의 유무, 정신병적 증상의 유무 등에 따른 하위 그룹의 분류를 시행하지 못하였다. 양극성장애의 여러 표현형들이 서로 다른 유전적 기원을 가질 가능성을 고려해 볼 때 이러한 표현형에 대한 분류의 중요성은 더욱 커질 것으로 판단된다. 다섯째, 단일 유전자 자리 분석의 한계이다. 양극성장애의 발병과 임상 양상에는 한 가지 유전자가 아닌 여러 유전자가 복합적으로 작용할 가능성이 높을 것으로 보이나 단일 유전자 자리 분석만으로는 이러한 여러 유전자의 상호작용을 분석할 수가 없었다. 여섯째, 양극성장애의 발병 및 임상 증상은 유전적 요인 뿐만 아니라 환경적 요인 및 유전자-환경 상호작용에 의해서도 영향을 받는 것으로 알려져 있으나 이에 대한 고려가 이루어지지 못하였다. 이러한 요소들에 대한 고려가 부족함으로 인하여 본 연구뿐만 아니라 기존의 연구들이 양극성장애와 연관된 유전자들을 규명해내지 못하였을 가능성 또한 높을 것이다. 마지막으로 샘플 수가 적어 통계적 검증력이 충분하지 못한 점도 제한점이 될 수 있을 것이다. 비록 본 연구에서는 그 연관성을 입증하지 못

하였으나, 남성 양극성장애 환자군에서 자살 시도력에 따른 COMT 유전자의 각 대립형질 분포에 대해서는 충분한 샘플 수를 바탕으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

결론

본 연구에서는 양극성장애의 발생, 자살 시도력, 가족력, 발병 연령과 COMT 및 MAOA 유전자 다형성 사이의 통계적 연관성이 관찰되지 않았다. 이는 양극성장애 및 임상 양상에 대하여 단일 유전자들은 미미한 영향을 미칠 가능성이 높음을 시사한다. 향후 충분한 샘플 수의 확보와 더불어 동반 질환 및 양극성장애 내 여러 표현형들에 대한 통제, 여러 유전자들의 상호작용 고려, 환경적 요인 및 유전자-환경 상호작용의 분석을 양극성장애의 유전자 연구에 적용하는 것이 필요할 것이다.

중심 단어 : 양극성장애 · Catechol O-methyltransferase · Monoamine oxidase A · 자살 시도력 · 가족력 · 발병 연령.

REFERENCES

- Althoff RR, Faraone SV, Rettew DC, Morley CP, Hudziak JJ. Family, twin, adoption, and molecular genetic studies of juvenile bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005;7:598-609.
- Brown GL, Linnoila MI. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. *J Clin Psychiatry* 1990;51 Suppl:31-41;discussion 2-3.
- Bowden C, Cheetham SC, Lowther S, Katona CL, Crompton MR, Horton RW. Reduced dopamine turnover in the basal ganglia of depressed suicides. *Brain Res* 1997;769:135-140.
- Koenigsberg HW, Teicher MH, Mitropoulou V, Navalta C, New AS, Trestman R, et al. 24-h Monitoring of plasma norepinephrine, MHPG, cortisol, growth hormone and prolactin in depression. *J Psychiatr Res* 2004;38:503-511.
- Kuroki T, Nagao N, Nakahara T. Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis. *Prog Brain Res* 2008;172:199-212.
- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996;6:243-250.
- Puzynski S, Bidzinski A, Mrozek S, Zaluska M. Studies on biogenic amine metabolizing enzymes (DBH, COMT, MAO) and pathogenesis of affective illness. II. Erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:96-100.
- Karege F, Bovier P, Gaillard JM, Tissot R. The decrease of erythrocyte catechol-O-methyltransferase activity in depressed patients and its diagnostic significance. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:303-308.
- Weinshilboum RM, Ottensmess DM, Szumlanski CL. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:19-52.
- Craddock N, Dave S, Greening J. Association studies of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001;3:284-298.
- Funke B, Malhotra AK, Finn CT, Plocik AM, Lake SL, Lencz T, et al. COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study. *Behav Brain Funct* 2005;1:19.
- Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L, Rucci P, Sullivan P, Bouanani S, et al. Catechol o-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:23-29.
- Nolan KA, Volavka J, Czobor P, Cseh A, Lachman H, Saito T, et al. Suicidal behavior in patients with schizophrenia is related to COMT polymorphism. *Psychiatr Genet* 2000;10:117-124.
- Weyler W, Hsu YP, Breakefield XO. Biochemistry and genetics of monoamine oxidase. *Pharmacol Ther* 1990;47:391-417.
- Gershon ES, Targum SD, Leckman JF. Platelet monoamine oxidase (MAO) activity and genetic vulnerability to bipolar (BP) affective illness. *Psychopharmacol Bull* 1979;15:27-30.
- Pandey GN, Dorus E, Shaughnessy R, Gaviria M, Val E, Davis JM. Reduced platelet MAO activity and vulnerability to psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 1980;2:315-321.
- Hotamisligil GS, Breakefield XO. Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity. *Am J Hum Genet* 1991;49:383-392.
- Gutierrez B, Arias B, Gasto C, Catalan R, Papiol S, Pintor L, et al. Association analysis between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and severe mood disorders. *Psychiatr Genet* 2004;14:203-208.
- Preisig M, Bellivier F, Fenton BT, Baud P, Berney A, Courtet P, et al. Association between bipolar disorder and monoamine oxidase A gene polymorphisms: results of a multicenter study. *Am J Psychiatry* 2000;157:948-955.
- Rubinsztein DC, Leggo J, Goodburn S, Walsh C, Jain S, Paykel ES. Genetic association between monoamine oxidase A microsatellite and RFLP alleles and bipolar affective disorder: analysis and meta-analysis. *Hum Mol Genet* 1996;5:779-782.
- Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 1993;262:578-580.
- Du L, Faludi G, Palkovits M, Sotonyi P, Bakish D, Hrdina PD. High activity-related allele of MAO-A gene associated with depressed suicide in males. *Neuroreport* 2002;13:1195-1198.
- Kunugi H, Vallada HP, Hoda F, Kirov G, Gill M, Aitchison KJ, et al. No evidence for an association of affective disorders with high- or low-activity allele of catechol-o-methyltransferase gene. *Biol Psychiatry* 1997;42:282-285.
- Burdick KE, Funke B, Goldberg JF, Bates JA, Jaeger J, Kucherlapati R, et al. COMT genotype increases risk for bipolar I disorder and influences neurocognitive performance. *Bipolar Disord* 2007;9:370-376.
- Van Den Bogaert A, Slegers K, De Zutter S, Heyrman L, Norrback KF, Adolfsson R, et al. No allelic association or interaction of three known functional polymorphisms with bipolar disorder in a northern Swedish isolated population. *Psychiatr Genet* 2006;16:209-212.
- Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante A, Weizman A, Reznik I, et al. COMT: a common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;128B:61-64.
- De Luca V, Strauss J, Kennedy JL. Power based association analysis (PBAT) of serotonergic and noradrenergic polymorphisms in bipolar patients with suicidal behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:197-203.
- De Luca V, Tharmalingam S, Sicard T, Kennedy JL. Gene-gene interaction between MAOA and COMT in suicidal behavior. *Neurosci Lett* 2005;383:151-154.
- Lin S, Jiang S, Wu X, Qian Y, Wang D, Tang G, et al. Association analysis between mood disorder and monoamine oxidase gene. *Am J Med Genet* 2000;96:12-14.
- Huang SY, Lin MT, Shy MJ, Lin WW, Lin FY, Lu RB. Neither single-marker nor haplotype analyses support an association between monoamine oxidase A gene and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258:350-356.