

# 기능성 소화 불량증 및 과민성 장 증후군 환자에서 세로토닌 수송 단백질 유전자와 GN $\beta$ 3 C825T 유전자의 다형성

연세대학교 의과대학 내과학교실

박혜연 · 장재훈 · 이영주 · 박효진 · 이상인

## Serotonin Transporter Gene and G-protein $\beta$ 3 C825T Gene Polymorphism in Patients with Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome

Hye Yeon Park, M.D., Jae Hoon Jahng, M.D., Young Ju Lee, B.S., Hyojin Park, M.D. and Sang In Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** The pathogenesis of functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) is considered to be multifactorial. Recently, several candidate genetic studies have suggested that serotonin transporter (SERT) gene polymorphism and G-protein  $\beta$ 3 (GN $\beta$ 3) C825T gene polymorphism are associated with FD and IBS. The aim of this study was to investigate SERT and GN $\beta$ 3 C825T gene polymorphism in Korean patients with functional gastrointestinal disorder (FGID) including FD and IBS. **Methods:** SERT and GN $\beta$ 3 C825T gene polymorphism was assessed by polymerase chain reaction in serum samples from 62 patients with upper FGID (including 24 patients with FD) 49 patients with lower FGID (including 26 patients with IBS), and 70 healthy adults. **Results:** There were no significant differences in the genetic polymorphism among the upper and lower FGID, FD, IBS and the control group of patients. Subtype analysis revealed that the GN $\beta$ 3 C825T C/C genotype tended to be associated with diarrhea-predominant IBS compared to the T/T genotype ( $p=0.049$ , OR = 5.333 95% CI: 1.008-28.205). **Conclusion:** SERT and GN $\beta$ 3 C825T polymorphism does not appear to be associated with FGID including FD and IBS in Koreans. (*Kor J Neurogastroenterol Motil* 2009;15:58-64)

**Key words:** Serotonin transporter, G-protein, Functional dyspepsia, Irritable bowel syndrome.

### 서 론

기능성 소화불량증(functional dyspepsia, FD)과 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome, IBS)은 기능성 위장 질환(functional gastrointestinal disorder, FGID) 중 가장 널리 알려져 있으며 그 빈도 또한 높아서 성인 인구의 20%와 10%를 각각 차지 하고 있다.<sup>1</sup> 이러한 기능성 위장 질환은 다양한 증상을 나타내며 발병 원인도 장의 운동 신경과 감각 신경의 변화, 정신신경학적 요인, 감염이나 알러지 등에 의한 면

역체계의 변화 등 여러 가지 인자가 관여할 것으로 생각된다.<sup>2-5</sup> 최근에는 분자 유전학의 발달과 더불어 가족 내에서 나 쌍둥이를 대상으로 한 기능성 위장 질환 연구에서 유전자의 다형성(polymorphism)이 발병 기전에 영향을 줄 수 있다는 결과들이 보고 되면서 가능성 있는 유전자들에 관한 연구들이 진행되고 있다.<sup>6,7</sup>

세로토닌(serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 위장관 운동과 감각기능에 영향을 미치는 중요한 신호 전달물질로 장관 신경과 장 상피를 자극하는 역할을 하며 설사 우세형 과민성 장 증후군에서 혈중 수치가 증가된 것으로 보고된 바 있어 기능성 위장관 질환의 발병 기전에 관여 할 것으로 생각된다.<sup>8</sup> 세로토닌은 신경말단에서 재흡수 됨으로서 그 작용이 종결되는데 이것은 세로토닌 수송 단백질(serotonin reuptake transporter, SERT)에 의해 조절된다. SERT는 신경

접수: 2009년 2월 25일, 승인: 2009년 6월 4일

책임저자: 박효진, 서울시 강남구 언주로 612(135-720)  
연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 내과  
Tel: 02-2019-3310, Fax: 02-3463-3882  
E-mail: HJPARK21@yuhs.ac

접합열(synaptic cleft)에 존재하는 세로토닌을 접합 전 신경 말단(presynaptic nerve terminal)과 신경 축삭류(axonal varicosity) 내로 재흡수 함으로써 세로토닌의 작용을 종결 시키는 역할을 한다.<sup>9</sup> SERT 유전자는 5' flanking 부위에 존재하는 44염기 쌍의 삽입/삭제에 의해 long 유전자형(L)과 short 유전자형(S)의 다형성이 생기는데 이 중 S 대립 유전자형은 SERT 발현과 5-HT 흡수를 감소 시켜 L 형보다 세로토닌의 작용시간을 증가 시킨다.<sup>10</sup>

또 하나의 가능성 있는 유전자로 연구된 것은 세포막 수용체 신호전달에 관여하는 G-protein β3 subunit (GNβ3)를 encoding 하는 유전자의 10번 축색(axon)에 위치하고 있는 부위(C825T)의 다형성으로 이것은 3개의 가능한 유전자형을 만들며(C/C, T/C 그리고 T/T) 이 중 C/C 형의 유전자형은 신호 전달을 감소시킨다고 알려져 있어 기능성 위장 질환과 관련이 있을 것으로 생각된다.<sup>11</sup>

본 교실에서는 이 전 연구에서 건강한 성인과 IBS 환자에 있어서 SERT의 유전자 형의 차이는 없었고 IBS의 아형에 따른 SERT의 유전자형의 차이도 없었다고 보고 하였으며<sup>12</sup> 후속 연구로 SERT 유전자형이 IBS 유형 및 혈중 세로토닌 치와 관련이 없으나 설사 우세형 IBS 환자에서 세로토닌 치가 증가 하였다고 보고한 바 있다.<sup>13</sup> 이와 관련하여 본 연구는 한국인 FD와 IBS 환자 및 이를 포함한 상하부 FGID 환자를 대상으로 하여 현재 발병 기전과 연관된 유전자로 가장 가능성 있게 연구되고 있는 SERT와 GNβ3 C825T 유전자 다형성의 차이 유무를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

#### 1) 건강 대조군

강남 세브란스 병원 건강 검진 센터를 내원한 수진자를 대상으로 하였다. 문진과 건강 검진에 포함된 기본 검사를 통하여 기질적인 질환을 가지고 있거나 기능성 위장 질환의 기왕력을 가지고 있는 사람들은 제외 하였다. 건강 대조군은 70명(남자 34명, 여자 36명) 이었으며 나이(평균±표준편차)는 44±9세였다.

#### 2) 환자군

강남 세브란스 병원 소화기 내과 외래에 내원한 기능성 장 질환자들을 대상으로 병력과 혈액검사 및 상하부 내시경

검사를 시행하여 기질적인 병변의 유무를 확인 하였다. 이전에 장염을 앓았거나 하제 및 지사제 등을 남용한 경우, 복부 수술력이 있는 경우, 위산 분비능에 영향을 미칠 수 있다고 생각되는 약제를 복용하고 있는 경우는 제외 하였다. 신경 정신과 질환이나 내분비 질환, 종양 등의 전신적 질환을 가진 자는 제외하였다. 설문지를 통하여 로마 III 기준에 합당한지의 여부 및 FD와 IBS의 아형을 결정하였다.

#### (1) 기능성 위장관 장애 환자군

FD를 포함한 상부 기능성 위장관 장애 환자는 모두 62명(남자 23명, 여자 39명)이었으며 나이는 49±13세였고, IBS를 포함한 하부 기능성 위장관 장애 환자는 모두 49명(남자 25명, 여자 24명)이었으며 나이는 49±14세였다. 기능성 위장관 장애 환자는 기질적인 원인이 없이 상부 또는 하부 위장관 증상이 진단 최소 6개월 이전부터 시작하여 3개월 이상 지속 되는 환자로 정의 하였으며 이는 ROME III 분류를 참고 하였다.<sup>14</sup>

#### (2) 기능성 소화 불량증 및 과민성 장 증후군 환자군

FD 환자는 모두 24명(남자 8명, 여자 16명)이었고 나이는 50±13세였으며 IBS 환자는 모두 26명(남자 17명, 여자 9명)이었으며 나이는 45±14세였다.

## 2. 방법

### 1) 유전자형 분석(Genotyping)

정맥혈을 3 mL 채혈한 후 유전자 DNA를 분리하였다. 유전자 DNA 분리에는 genomic DNA purification kit인 QIAamp DNA blood Midi kit (Qiagen, Valencia, CA, U.S.A)을 사용하였다. 분리된 후에 유전자형 분석 전까지 -20℃에서 보관하였다.

SERT 유전자 분석을 위하여 분리된 genomic DNA 3 μg, 34.6 nM 시발체(forward 19.7nM, backward 14.9 nM)를 0.1 mM dNTP, 10 mM tris · HCL (pH 9.0), 40 mM KCl, 1.5 mM MgCl<sub>2</sub> 가 미리 포함된 PCR Premix (BIONEER, Taegeon, Korea)를 이용하여 중합효소 연쇄반응 반응물을 만들었다. 중합효소 연쇄반응은 predenature 94℃ 5분 1회, 94℃ 30초, 61℃ 30초, 72℃ 60초에서 30회, 72℃에서 7분 간 post-elongation을 한 후에 4℃를 유지하였다. 증폭된 중합효소 연쇄반응 생성물은 100 base pair (bp) ladder를 표지자로 사용하여 2.5% agarose gel에서 14, 16 repeat가 들어있는 band들

**Table 1.** Polymorphism of SERT and GN $\beta$ 3 C825T Gene in Upper and Lower FGID Patients

Genotype	Control (N=70)	Upper FGID (N=62)	Lower FGID (N=49)
SERT			
L/L	6 (8.5%)	3 (4.8%)	4 (8.2%)
L/S	9 (12.9%)	17 (27.4%)	10 (20.4%)
S/S	55 (78.6%)	42 (67.7%)	35 (71.4%)
GN $\beta$ 3 C825T			
C/C	18 (25.7%)	20 (32.3%)	20 (40.8%)
C/T	28 (40%)	19 (30.6%)	14 (28.6%)
T/T	24 (34.3%)	23 (37.1%)	15 (30.6%)

FGID, functional gastrointestinal disorder

**Table 2.** Polymorphism of SERT and GN $\beta$ 3 C825T Gene in FD Patients and Their Subtypes

Genotype	Control (N=70)		FD (N=24)	
			EPS (N=9)	PDS (N=15)
SERT				
L/L	6 (8.5%)	3 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (13.3%)
L/S	9 (12.9%)	7 (29.2%)	2 (22.2%)	5 (33.3%)
S/S	55 (78.6%)	14 (58.3%)	6 (66.6%)	8 (53.3%)
GN $\beta$ 3 C825T				
C/C	18 (25.7%)	6 (25%)	4 (44.4%)	2 (13.3%)
C/T	28 (40%)	7 (29.2%)	2 (22.2%)	5 (33.3%)
T/T	24 (34.3%)	11 (45.8%)	3 (33.3%)	8 (53.3%)

FD, functional dyspepsia; EPS, epigastric pain syndrome; PDS, postprandial distress syndrome

을 비교하여 확인하였다. 사용된 시발체는 stpr5; 5'-GGCG TTGCCGCTCT-GAATGC와 stpr3; 5'-GAGGGACTGAGCTG GACAACCAC였다.

GN $\beta$ 3 C825T 유전자 분석을 위하여 분리된 genomic DNA 2  $\mu$ g을 Taq polymerase MIX, 10 mM Tris-HCL (pH8.8 at 25°C), 50 mM KCL, 0.2 mM dNTP, 1.75 mM MgCl<sub>2</sub> 가 포함된 PCR Premix (GenDEPOT, U.S.A)를 이용하여 중합효소 연쇄반응 반응물을 만들었다. 중합효소 연쇄반응은 pre-denature 94°C 2분 1회, 94°C 2분, 58°C 2분, 72°C 25초에서 35 회, 72°C에서 10분 간 post-elongation을 한 후에 4°C를 유지 하였다. 증폭된 중합효소 연쇄 반응물은 100 base pair (bp) ladder를 표지자로 사용하여 2% agarose gel에서 확인하였다. 사용된 시발체는 GNB3 Fn; 5'-CTC AGT TCT TCC CCA ATG GA 와 GNB3 Rn; 5'- GGA ACC AAG GGG TAC TGG AT 였다.

## 2) 자료분석

로지스틱 회귀분석을 이용하여 SERT와 GN $\beta$ 3 C825T 유전자의 다형성이 상부 및 하부 FGID, FD 및 IBS 환자에서 건강 대조군과 차이가 있는 지와 FD 및 IBS의 각 아형에서 차이가 있는지에 대해서 분석을 하였다. p값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주 하였다.

## 결 과

### 1. 건강 대조군의 세로토닌 수송 단백질 유전자 및 GN $\beta$ 3 C825T 유전자의 다형성

건강 대조군의 SERT 유전자 형의 분포는 L/L, L/S, S/S 의 경우 각각 9명(8.5%), 6명(12.9%), 55명(78.6%)이었으며 GN $\beta$ 3 C825T 유전자형의 분포는 C/C, C/T, T/T의 경우 각각 18명(25.7%), 28명(40%), 24명(34.3%) 이었다.

**Table 3.** Polymorphism of SERT and GNβ3 C825T Gene in IBS Patients and Their Subtypes

Genotype	Control (N=70)	IBS (N=26)	IBS Subtypes		
			Constipation-predominant (N=2)	Diarrhea-predominant (N=14)	Mixed (N=10)
<b>SERT</b>					
L/L	6 (8.5%)	3 (11.5%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (20%)
L/S	9 (12.9%)	6 (23%)	0 (0%)	4 (28.6%)	2 (20%)
S/S	55 (78.6%)	17 (65.5%)	1 (50%)	10 (71.4%)	6 (60%)
<b>GNβ3 C825T</b>					
C/C	18 (25.7%)	11 (42.3%)	0 (0%)	8 (57%)*	3 (30%)
C/T	28 (40%)	10 (38.5%)	1(50%)	4 (28.6%)	5 (50%)
T/T	24 (34.3%)	5 (19.2%)	1(50%)	2 (14.3%)	2 (20%)

IBS, Irritable bowel syndrome

\*p = 0.049, OR = 5.333 (95% CI: 1.008-28.205) for C/C vs T/T genotype

**2. 상부 및 하부 FGID 환자의 세로토닌 수송 단백질 유전자 및 GNβ3 C825T 유전자의 다형성(Table 1)**

FD를 포함한 상부 FGID 환자의 SERT 유전자 형의 분포는 L/L, L/S, S/S의 경우 각각 3명(4.8%), 17명(27.4%), 42명(67.7%)으로 건강 대조군과 비교 시 유전자 형의 빈도 차이는 없었다.

IBS를 포함한 하부 FGID 환자의 GNβ3 C825T 유전자형의 분포는 C/C, C/T, T/T의 경우 20명(40.8%), 14명(28.6%), 15명(30.6%)으로 건강 대조군과 비교 시 빈도 차이를 보이지 않았다.

**3. FD 환자의 세로토닌 수송 단백질 및 GNβ3 C825T 유전자의 다형성(Table 2)**

FD 환자의 SERT 유전자 다형성 빈도는 각각 3명(12.5%), 7명(29.2%), 14명(58.3%)이었고 건강 대조군과 비교 시 유전자 형의 빈도의 차이가 없었으며 각 아형에 따른 차이도 없었다.

GNβ3 C825T 유전자 다형성의 빈도는 C/C, C/T, T/T의 경우 각각 6명(25%), 7명(29.2%), 11명(45.8%) 이었고 건강 대조군과 비교 시 유전자 형의 빈도의 차이가 없었으며 각 아형에 따른 차이도 보이지 않았다.

**4. IBS 환자의 세로토닌 수송 단백질 및 GNβ3 C825T 유전자의 다형성(Table 3)**

IBS 환자에서 SERT 유전자 다형성 빈도는 L/L, S/L, S/S

의 경우 각각 3명(11.5%), 6명(23%), 17명(65.5%)이었고 건강 대조군과 비교 시 유전자 형의 빈도의 차이가 없었으며 각 아형에 따른 차이도 없었다.

GNβ3 C825T 유전자 다형성의 빈도는 C/C, C/T, T/T의 경우 각각 11명(42.3%), 10명(38.5%), 5명(19.2%) 이었고 건강 대조군과 비교 시 유전자 형의 빈도 차이가 없었으며 각 아형에 따른 차이도 보이지 않았으나 설사 우세형 IBS 환자(n=14)에서는 C/C형이 T/T 형에 비해 빈도가 증가하였다(p = 0.049, OR = 5.333 95% CI : 1.008-28.205).

**5. 중복 증후군(overlap syndrome) 환자**

ROME III 기준에 해당하는 FD와 IBS의 증상을 모두 가지는 환자를 본 연구에서 중복 증후군(overlap syndrome)으로 정의 하였다.<sup>15</sup> 중복 증후군 환자는 모두 4명(남자 2명, 여자 2명)으로 FD 환자의 16.7%, IBS 환자의 15.4%를 차지 하였다. 이들은 모두 식후 곤란 증후군(postprandial distress syndrome, PDS)에 해당하였고 변비 우세형 1명, 설사 우세형 2명, 설사-변비 교대형 1명 이었으며 SERT 유전자 다형성증 분포는 L/L 1명, L/S 2명, S/S 1명 이었고 GNβ3 C825T 유전자 다형성은 C/C 1명, C/T 1명, T/T 2명의 분포를 보였다.

**고 찰**

위장관의 운동 기능이나 감각 신경에 영향을 미칠 것으로 생각되는 유전자 다형성은 다양하게 제기되며 그 중 세로토닌, 아드레날린, 콜레스티스토키닌 수용체 및 G 단백질

사에 관여하는 유전자 다형성을 중심으로 가능성 있게 연구되고 있다.<sup>16</sup> 본 연구에서는 이 중 한국인에서의 세로토닌 수송 단백질과 G-protein  $\beta 3$  subunit C825T 유전자의 다형성을 IBS와 FD 그리고 이를 포함한 FGID 환자를 대상으로 비교 하였다.

SERT 유전자 다형성 중 S 형은 SERT 유전자의 전사 능력을 감소 시킴으로써 세로토닌 수송 단백질의 발현이 저하되고 이는 세로토닌의 재흡수를 감소시켜 L형 보다 세로토닌의 작용시간을 증가시키므로 대장운동 증가 및 설사와 관련이 있을 것으로 추측된다.<sup>17</sup> 이러한 이론적 배경을 바탕으로 IBS 환자에서 SERT의 유전자 다형성이 많이 연구되었다.<sup>12,13,18,19</sup> 그러나 SERT 유전자 다형성에 관한 연구들은 인종에 따른 다양한 차이를 보이며 미국의 Yeo 등<sup>18</sup>은 설사 우세형 IBS 여자 환자에서 S/S형이 많다고 보고 하였고 터키의 Pata 등<sup>19</sup>은 대조군과 IBS 환자군 간에 SERT 유전자형의 분포 차이는 없었으나, 각 아형을 분석 시에는 변비 우세형 IBS에서 S/S 유전자 형이 설사 우세형 혹은 설사-변비 교대형 보다 유의하게 많았고, L/S 유전자 형이 설사 우세형에서 많았다고 보고하였다. 이 등<sup>12</sup>은 한국의 건강한 성인 및 IBS 환자를 대상으로 한 SERT 유전자의 다형성에 관한 연구에서 두 군간 SERT 유전자형의 차이는 없었으며 IBS 아형에 따른 SERT 유전자형 분포의 차이도 없었다고 보고하였다. SERT 유전자 다형성은 주로 IBS 환자들을 대상으로 연구되었던 바 본 연구에서는 이를 더 확장하여 FD, IBS, FD를 포함한 상부 FGID 및 IBS를 포함한 하부 FGID를 대상으로 각각 다형성 분포를 분석하였고 건강한 성인과 비교 시 유전자 다형성 분포의 차이를 보이지 않았다.

G-protein은 세포막으로부터 세포 내로의 신호전달에 중요한 역할을 하며 전체 세포막 수용체의 약 80% 정도가 G-protein과 관련되어 이 단백질의 양적, 질적인 변화에 의해 신호전달의 강약이 조절된다. G-protein은  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ 의 서로 다른 subunit로 이루어지고  $\beta \gamma$  subunit는 기능적 단일체로 되어 수용체가 활성화 되면  $\alpha$ 와  $\beta \gamma$  subunit가 수용체로부터 분리되면서 세포 내 작동체계를 조절한다.<sup>20,21</sup>

G-protein의  $\beta 3$  subunit를 encoding 하는 유전자인 GN $\beta 3$  유전자에는 C825T 에 cytosine이 thymidine으로 치환되는 단일 염기 다형성 (single nucleotide polymorphism, SNP)이 존재하여 3가지 유전자형 (C/C, T/C 그리고 T/T)을 만들고 이 유전자형에 따라 유전자 교대접합 (alternative splicing)이 다양하게 일어나 활성화도에 영향을 준다고 알려져 있다.<sup>22</sup> 825T

(T/C나 T/T 유전자 형) 대립 유전자(allele)는 유전자 교대접합에 의해 GN $\beta 3$  보다 41 아미노산이 적은 변형 G $\beta 3$ s를 만든다. GN $\beta 3$  TT genotype에 의해 encoding 되는 변형 G $\beta 3$ s는 MAP kinase pathway와 G-protein을 활성화 시켜 세포 반응을 증가 시키며 심혈관 장애, 고혈압, 대사성 질환, 이상 약물반응 그리고 정동 장애 등과 관련이 있는 것으로 연구되어진다.<sup>23</sup> 반면 GN $\beta 3$  C825T C/C 유전자 형은 소량의 변형 GN $\beta 3$  만을 만들어 내기 때문에 신호 전달이 감소하여 위장관의 감각 및 운동 신경에 변화를 가져와 원인을 알 수 없는 소화불량이나 IBS를 일으킬 수 있을 것으로 생각된다.<sup>11,24</sup>

GN $\beta 3$  C825T 유전자 다형성은 다양한 기능성 위장관 장애에서 연구되었다. Holtmann 등<sup>11</sup>은 FD 환자가 C/C type과 관련이 있다고 보고하였고 Lelyveld 등<sup>25</sup>은 FD 환자에서 T 대립 유전자를 가지는 빈도가 높다고 하였으며 Camilleri 등<sup>16</sup>은 T/T나 C/C의 동종 접합체를 가지는 환자에서 FD의 빈도가 높다고 보고 하면서 이것은 G-protein의 활성화도가 지나치게 증가하거나 혹은 감소한 것과 관련이 있을 수 있다고 해석 하였다. 아시아 인종을 대상으로 한 연구로는 일본의 Tahara 등<sup>21</sup>의 연구에서 Camilleri 등<sup>16</sup>의 보고와는 달리 GN $\beta 3$  동종 접합 825T가 소화 불량과 관계가 없었으나 *H. pylori* 감염이 없는 군을 대상으로 분석 하였을 때는 C/C 형에 비해서 T/T 형이 소화 불량증 환자에서 의미있게 증가하였음을 보고하였다.

하부를 대상으로 한 연구들은 상부와는 달리 GN $\beta 3$  C825T 유전자 다형성이 하부 FGID, IBS와 각 아형 및 하부 FGID-FD 중복 증후군(overlap syndrome) 모두에서 관련이 없다고 보고 하였다.<sup>17,20</sup> 또한 이론적으로 C 대립 유전자는 신호전달을 감소시켜 운동 감소나 변비와 관련되고 T 대립 유전자는 신호전달을 증가시켜 운동 증가 및 설사와 같은 증상을 일으키는 것으로 생각되는데<sup>7</sup> 본 연구에서는 설사 우세형 IBS에서 T/T 형에 비해 C/C 형이 증가하는 경향을 보여 이와 상반되는 결과를 보였다. 이는 본 연구의 대상 환자 수가 적어서 생긴 제한점일 수도 있지만 인종 간의 차이를 포함한 다른 기전에 의한 것인지에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

본 연구에서 FD 와 IBS의 증상을 모두 가지는 중복 증후군 환자들은 4명으로 유전자 다형성을 분석하기에는 적을 수였다. 이 전 연구<sup>20</sup>의 결과로 하부 FGID-FD 중복 환자에서 GN $\beta 3$  C825T 다형성과 증상이 큰 관련이 없는 것으로

생각되고 있어 중복 증후군 환자에서 유전자 다형성의 역할에 대해서는 논의가 필요할 것이다.

아직까지 국내에서 GNβ3 C825T 유전자 다형성을 연구한 논문은 없었기에 FD, IBS, FD를 포함한 상부 FGID 및 IBS를 포함한 하부 FGID를 대상으로 GNβ3 C825T 유전자형의 분포를 분석하였고 그 결과 건강 대조군과 차이를 보이지 않았다. FD와 IBS를 아형별로 분석 시 설사 우세형 IBS(n=14)에서 T/T 형에 비해 C/C 형이 증가되어(p=0.049, OR=5.333 95% CI : 1.008-28.205) 있었으나 이는 더 많은 증례를 통한 재검증이 필요할 것이다.

본 연구의 결과 한국인에 있어 SERT 및 GNβ3 C825T 유전자 다형성은 FD와 IBS를 포함한 FGID의 발병에 있어 중요한 역할을 하지 않는 것으로 분석 되었다. 그러나 대부분의 유전자 관련 연구가 대규모의 증례를 통한 검증이 필요한 것을 고려할 때 환자의 수가 적은 제한점이 있으며 이 결과는 추후 더 많은 연구를 통해 재고 될 수 있을 것이다.

## 요 약

**목적 :** 기능성 소화불량증(functional dyspepsia, FD)과 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome, IBS)의 발병 원인은 하나로 설명되지 않고 여러 가지 요인이 관여할 것으로 생각된다. 최근 FD와 IBS 환자에서 세로토닌 수송 단백질 유전자와 G-protein β3 C825T 유전자 다형성이 다양한 인종을 대상으로 연구되고 있다. 특히 GNβ3 C825T C/C 유전자형은 세포 내 신호전달을 감소시켜 기능성 위장 질환(functional gastrointestinal disorder, FGID)과 관련이 있을 것으로 생각된다. 본 연구의 목적은 한국인 FD, IBS, 상부 FGID, 하부 FGID에서 세로토닌 수송 단백질 유전자 및 G-protein β3 C825T 유전자 다형성과의 연관 관계를 규명하고자 하였다. **대상 및 방법 :** 건강한 성인 70명과 ROME III 기준을 만족하는 상부 FGID 62명, 하부 FGID 49명, FD환자 24명 그리고 IBS환자 26명을 대상으로 세로토닌 수송 단백질 유전자와 G-protein β3 C825T 유전자의 다형성을 중합효소 연쇄반응을 이용하여 측정하였다. **결과 :** 건강 대조군의 SERT 유전자 형의 분포는 L/L, L/S, S/S의 경우 각각 6명(8.5%), 9명(12.9%), 55명(78.6%) 이었고 G-protein β3 C825T 유전자 형의 분포는 C/C, C/T, T/T의 경우 각각 18명(25.7%), 28명(40%), 24명(34.3%) 이었다. FD, IBS, 상부 및 하부 FGID와 건강 대조군을 비교 시 유전자 분포의 유의한 차이

는 관찰되지 않았다. 각각 아형에 따른 유전자 빈도를 비교 시에는 설사 우세형 IBS에서 T/T 형에 비해 C/C 형이 증가하였다(p=0.049, OR = 5.333 95% CI: 1.008-28.205). **결론 :** 한국인에 있어 SERT 및 GNβ3 C825T 유전자 다형성은 FD와 IBS를 포함한 FGID의 발병에 있어 중요한 역할을 하지 않을 것으로 생각되나 이는 더 많은 연구를 통해 검증되어야 할 것이다.

**색인 단어 :** 세로토닌 수송 단백질, G-단백질, 기능성 소화불량증, 과민성 장 증후군

## 참고문헌

1. Talley NJ. Scope of the problem of functional digestive disorders. *Eur J Surg* 1998;582:35-41.
2. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-1352.
3. Holtmann G, Goebell H, Jockenho` vel F, Talley NJ. Altered vagal and intestinal mechano-sensory function in chronic unexplained dyspepsia. *Gut* 1998;42:501-506.
4. Drossman DA. Personality and psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:49-53.
5. Holtmann G, Talley NJ, Mitchell H, Hazell S. Antibody response to specific *H. pylori* antigens in functional dyspepsia, duodenal ulcer disease, and health. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1222-1227.
6. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, et al. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1311-1317.
7. Holtmann G, Liebrechts T, Siffert W. Molecular basis of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18: 633-640.
8. Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, Whorwell PJ, Rimmer MJ. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52: 663-670.
9. Sur C, Betz H, Schloss P. Immunocytochemical detection of the serotonin transporter in rat brain. *Neurosci* 1996;73:217-231.
10. Helis A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *N Neurochem* 1996;66:2621-2624.
11. Holtmann G, Siffert W, Haag S, et al. G-protein β3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;126:971-979.
12. Lee DY, Park H, Kim WH, Lee SI, Seo YJ, Choi YC. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *The Kor J Neurogastroenterol Motil* 2004;43:18-22.
13. Park H, Lee DY, Kim MS, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and its relationship to plasma serotonin in irritable bowel syndrome. *The Kor J Neurogastroenterol Motil* 2004;10:125-129.
14. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the

- Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377-1390.
15. Maura C, Philip C, Benjamin F, et al. Impact of coexisting irritable bowel syndrome on symptoms and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1152-1159.
  16. Camilleri CE, Carlson PJ, Camilleri M, et al. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. *Am J Gastroenterol* 2006;101:581-592.
  17. Saito YA, Locke GR 3rd, Zimmerman JM, et al. A genetic association study of 5-HTT LPR and GNBeta3 C825T polymorphisms with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:465-470.
  18. A Yeo, P Boyd, S Lumsden, et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004;53:1452-1458.
  19. Pata C, Erdal ME, Deric E, Yazar A, Kanik A, Ulu O. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 1780-1784.
  20. Andresen V, Camilleri M, KIM HJ, et al. Is there an association between GNB3-C825T genotype and lower functional gastrointestinal disorders? *Gastroenterology* 2006;130:1985-1994.
  21. Tahara T, Arisawa T, Shibata T, et al. Homozygous 825T Allele of the GNB3 protein influences the susceptibility of Japanese to dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2008;53:642-646.
  22. Rosskopf D, Manthey I, Habich C, et al. Identification and characterization of G beta 3s2, a novel splice variant of the G-protein beta 3 subunit. *Biochem J* 2003;371:223-232.
  23. Baumgart D, Naber C, Haude M, et al. G protein beta3 subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on alpha-2 adrenoceptor activation. *Circ Res* 1999;85:965-969.
  24. Holtmann G, Talley NJ. Hypothesis driven research and molecular mechanisms in functional dyspepsia: the beginning of a beautiful friendship in research and practice? *Am J Gastroenterol* 2006; 101:593-595.
  25. van Lelyveld N, Linde JT, Schipper M, Samsom M. Candidate genotypes associated with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:767-773.