

트립토판 가수분해 효소 및 세로토닌-2A 수용체 유전자 다형성과 정서기질의 관련성

연세대학교 의과대학 정신과학교실¹, 의학행동과학연구소³, 국민건강보험공단 일산병원 정신과²
정경운¹ · 강지인² · 남궁기^{1,3} · 김세주^{1,3}

Relationship of Tryptophan Hydroxylase and Serotonin 2A Receptor Gene Polymorphisms with Affective Temperaments

Kyungun Jhung, MD¹, Jee In Kang, MD², Kee Namkoong, MD^{1,3} and Se Joo Kim, MD^{1,3}

¹Department of Psychiatry, ³Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, Ilsan Hospital, National Health Insurance Corporation, Goyang, Korea

ABSTRACT

Objectives : Increasing data support a continuum between mood disorders and affective temperaments which are suggested to be heritable. The aim of this study is to investigate the possible relationship between affective temperaments and polymorphisms of two candidate serotonergic genes, tryptophan hydroxylase 1 (TPH1) and serotonin receptor 2A (5-HT_{2A}) genes. **Methods** : 334 healthy college students were recruited. DNA was isolated from whole blood cells, and TPH1 and 5-HT_{2A} polymorphisms were genotyped. Participants completed the 110-item version of the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego autoquestionnaire (TEMPS-A) measuring five affective temperamental traits. **Results** : No significant association was shown between affective temperaments and TPH1 and 5-HT_{2A} gene polymorphisms. **Conclusion** : In Korean population, there was no significant association between affective temperaments and TPH1 and 5-HT_{2A} gene polymorphisms. Further studies will be needed in different ethnic groups to understand the genetic basis of affective temperaments. (*J of Kor Soc for Dep and Bip Disorders 2009;7:126-130*)

KEY WORDS : Tryptophan hydroxylase · Serotonin 2A receptor · Polymorphism · Affective temperament · TEMPS-A.

서 론

기질(temperament)은 성격의 유전적 혹은 생물학적인 기반(basis)으로 비교적 일생 동안 지속된다. 기질과 여러 정신질환과의 연관성은 반복적으로 보고되었으며, 특히 기분장애의 경우, 특정 정서기질(affective temperament)이 기분장애의 역치하(subthreshold) 표현양상 혹은 전조증상일 가능성이 시사되었다.¹⁾ 다양한 임상연구의 한 축에서는 주요우울장애, 기분부전장애, 경미한 우울증, 양극성 장애, 순환성장애 등으로 연결되는 기분장애의 다양한 임상양상이 하나의 스펙트럼 속에 있다는 관점을 지지하는 결과들이 보고

되었고,²⁾ 또 다른 축에서는 기분장애 및 기분조절과 관련된 유전자를 찾아내려는 연구들이 활발하게 진행되었다.^{3,4)}

세로토닌은 기분 조절에 주요한 역할을 하는 신경전달물질로 기분장애 유전 연구의 중요한 대상이 되어 왔다. 기분장애와 관련이 있을 것으로 추정되는 정서기질 또한 이러한 세로토닌 관련 유전자에 의해 영향을 받을 가능성이 있다. Gonda 등^{5,6)}은 세로토닌 수송체 관련 전사체 부위(5-HTTLPR) 유전자 다형성과 정서기질의 연관성을 보고하였다. 기분장애와 연관성이 있다고 알려져 있는 다른 세로토닌 관련 유전자들 또한 정서기질 연구의 후보 유전자가 될 가능성이 있다.

트립토판 가수분해 효소 1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)은 세로토닌 형성의 속도 조절 효소로서, TPH 유전자의 변화는 세로토닌 형성에 영향을 주어 기분장애의 발병과 관련이 있을 가능성이 있다. TPH 유전자는 chromosome 11p15.3-p14에 위치하며, 대표적인 단일염기다형성(sin-

투고일자 : 2009년 8월 26일 / 심사일자 : 2009년 8월 27일

게재확정일자 : 2009년 9월 14일

교신저자 : 김세주, 120-752 서울 서대문구 성산로 260

연세대학교 의과대학 정신과학교실, 의학행동과학연구소

전화 : (02) 2228-1620 · 전송 : (02) 313-0891

E-mail : kimsejoo@yuhs.ac

gle nucleotide polymorphism)으로는 218A/C가 보고되었다.⁷⁾ 유럽인을 대상으로 한 연구에서 TPH1 유전자의 218A/C 유전다형성은 양극성장애의 발병과 관련이 있었다.⁸⁾ 또한 TPH 유전자의 A 대립형질은 폭력 혹은 자살시도와 같은 충동적 행동과 관련성이 있었으며,⁷⁾ 메타 연구를 통하여 자살 행동과의 관련성이 관찰되었다.^{9,10)}

또한 세로토닌-2A(5-HT_{2A}) 수용체는 기분장애 병태생리에 영향을 미치는 주요한 요소로서 관심을 받아왔다. 5-HT_{2A} 수용체는 지속적인 항우울제 치료 후 하향조절(down-regulation) 되었으며,¹¹⁾ 치료저항성 우울증 환자에서 5-HT_{2A} 수용체에 작용하는 약물로 병합 치료 시 치료효과가 증대되는 결과가 관찰되었다.^{12,13)} 5-HT_{2A} 수용체 유전자는 chromosome 13q13-q21에 위치하며, 대표적인 단일염기서열인 1438A/G는 서양인 및 한국인을 대상으로 한 각각의 연구에서 양극성 장애와 연관성을 보였다.^{14,15)} Lee 등¹⁶⁾은 메타 연구를 통해 5-HT_{2A} 수용체 유전자의 1438A/G가 자살 행동과 연관성이 있음을 보고하였고, 다양한 연구에서 항우울제의 치료효과와도 연관성이 관찰되었다.^{17,18)}

이와 같은 결과들을 종합해 볼 때 TPH1 유전자 및 5-HT_{2A} 유전자 다형성이 기분장애의 스펙트럼 상에 있는 정서기질과 관련이 있을 가능성이 있다. 따라서 본 연구에서는 정서기질과 기분장애의 연속성 개념을 바탕으로 고안된 정서기질 측정 도구인 Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris, and San Diego auto-questionnaire (TEMPS-A)를 사용하여,¹⁹⁾ 정상 한국인에서 5-HT_{2A} 수용체 유전자의 1438A/G 유전자 다형성 및 TPH 유전자의 218A/C 유전자 다형성과 정서기질 사이의 관계를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

대 상

대학생 자원자 334명을 대상으로 하였다(남자 203명, 여자 131명). 평균 연령은 23.0±2.3세였다. 정신과 의사와의 면담을 통해, 신경학적 질환을 가지고 있는 경우 및 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR)²⁰⁾에 해당하는 정신과적 장애 혹은 과거력이 있다고 발견된 경우는 연구에서 제외하였다. 모든 대상자들은 서면 동의서를 작성하였으며, 연구의 모든 과정은 임상윤리위원회의 승인을 받은 후 진행하였다(승인번호 : 4-2008-0181).

정서기질 평가

모든 대상자에서 정서기질 평가를 위하여 TEMPS-A를

시행하였다. TEMPS-A는 모두 110개의 항목으로 구성되어 있으며, 반구조적인 면담 형태인 TEMPS-I로부터 변형된 자가보고식 평가도구이다. 항목은 depressive, cyclothymic, hyperthymic, irritable, anxious로 분류되는 5가지 정서기질로 이루어져 있다. 각 정서기질은 기분, 인지적 특성, 정신운동적 특성, 대인관계 특성 등을 포함한다. 예를 들어, depressive의 경우 “우울한, 비관적인, 유머가 없는, 재미를 즐길 수 없는”, “조용한, 수동적인, 우유부단한”, “회의적인, 비관적인, 불평하는”, “걱정에 잠긴”, “자제하는”, “자기비판적인, 자기비하적인, 자신을 경멸하는”, “부적절감, 실패, 부정적 사건들에 대해 몰두하는” 등의 특징으로 개념화된다.¹⁹⁾

유전자 분석(Genotyping)

모든 대상자로부터 정맥혈을 채취하였고, 냉동 보관된 혈액에서 QuickGene-810 cartridge (FUJIFILM, Japan)를 사용하여 DNA를 추출하였다. 5-HT_{2A} 수용체 유전자의 1438A/G 염기서열을 증폭하기 위해 사용한 시발체 배열은 5'-GGGTGGCATAATTTCTGCTG-3', 5'-TGTCTGCACCAAGGGACTC-3'였고, TPH 유전자의 218A/C 염기서열을 증폭하기 위해 사용한 시발체 배열은 5'-CATGTTCCATGCTCTATATGTGT-3', 5'-TGTCTGATTTTTTTCAGTGTT-ACATT-3'였다. 유전자형별은 ABI PRISM SNaPSHOT Multiplex kit (ABI, USA)을 사용하여 single base primer extension assay를 실행하였다. 증합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction : PCR)은 Genomic DNA 10 ng, forward & reverse primer 각각 0.5 pM, i-StarTaq DNA polymerase (iNtRON Biotechnology, Korea), dNTP 250 uM 가 포함된 10X PCR buffer 1 uL에서 반응시켰다. PCR 반응은 95°C에서 10분간의 열 변성 후, 95°C에서 30초간의 변성, 58°C에 1분간의 풀림, 72°C에 1분간의 신장을 35회 반복하였고, 신장을 극대화하기 위해 마지막 72°C에서 10분간 진행되었다. PCR 산물은 shrimp alkaline phosphatase (SAP) (Roche)와 exonuclease I (USB Corporation)을 처리하고 37°C에서 75분, 72°C에서 15분간 정제 된 후 SNaPSHOT™ Reaction을 시행하였다. 이는 SNP 바로 앞까지 합성된 시발체를 변성된 PCR 산물과 풀림시킨 후 형광색으로 표지된 dideoxynucleotide와 taq polymerase를 첨가하여 96°C 10초간, 50°C 5초간, 60°C 30초간을 25회 반복하는 과정으로 진행되었다. 반응물은 SAP 처리를 통해 정제하고, ABI Prism® 3730xl DNA analyzer를 사용하여 분석하였다. 결과의 분석은 Genemapper software (version 3.0 ; Applied Biosystems)를 이용하였다.

자료 분석

TPH 유전자 및 5-HT_{2A} 수용체 유전자의 유전자형 및 대립형질과 TEMPS-A 항목과의 상관관계는 나이와 성별을 공변량(covariate)으로 하고 ANCOVA를 이용하여 분석하였다. 다중비교검정은 Bonferroni method로 통계 값의 유의 수준은 $\alpha=0.005$ ($0.05/(5*2)$) 미만으로 하였고, SPSS 15.0 for Windows를 통계 분석 프로그램으로 사용하였다.

결 과

TPH1의 각 유전자형의 빈도는 A/A 66명(19.8%), A/C 180명(53.9%), C/C 88명(26.3%)이었으며, 대립형질의 빈도는 A 대립형질이 356개(53.3%), C 대립형질이 312개(46.7%)였다. 5-HT_{2A} 수용체 유전자형의 빈도는 A/A 75명(22.58%), A/G 175명(52.4%), G/G 84명(25.1%)이었으며 대립형질의 빈도는 A 대립형질이 343개(51.3%),

G 대립형질이 325개(48.7%)였다(표 1). 각 유전자형의 분포는 Hardy-Weinberg 평형에 따랐다(TPH1 ; $\chi^2=2.28$, $p=0.13$, 5-HT_{2A} ; $\chi^2=0.79$, $p=0.37$).

TEMPS-A의 5가지 항목의 점수와 TPH1의 세 유전자형(A/A, A/C, C/C)의 연관 관계를 분석한 결과 유의미한 연관성은 관찰되지 않았다(표 2). TPH의 두 대립형질 군인 A 대립형질군과 C 대립형질군 간의 비교에도 연관성이 없었다. 또한, 5-HT_{2A} 수용체 유전자의 세 유전자형(A/A, A/G, G/G)도 TEMPS-A 항목의 점수와 연관성이 관찰되지 않았으며(표 3), A 대립형질군과 G 대립형질군 간의 비교에도 연관성이 없었다.

고 찰

본 연구에서는 기분장애 및 임상적 특징과 관련이 있다고 알려진 TPH1 유전자와 5-HT_{2A} 수용체 유전자를 후보 유전자로 하여 정서기질과의 연관성을 조사하였다. 그 결과 정상 한국인에서 TPH1 유전자 및 5-HT_{2A} 수용체 유전자의 다형성과 정서기질 사이에 유의한 연관성을 발견할 수 없었다.

TEMPS-A는 기존의 다른 기질 및 성격특성 척도와 비교하여 정서에 초점을 맞춘 도구라는 점에서 차별화되며 생물학적 관점에 기반을 두고 있다는 점이 특징적이다.²¹⁾ 기존 연구에서 TEMPS-A의 정서기질 항목 중 hyperthymic 항목과 depressive 항목이 조증 증상의 표현양상에 차별적으로 영향을 준다고 보고된 바 있으며,²²⁾ cyclothymic 항

Table 1. Genotype and allele frequencies of TPH and 5-HT_{2A} receptor gene

TPH	N (%)	5-HT _{2A}	N (%)
Genotype		Genotype	
A/A	66 (19.8)	A/A	75 (22.5)
A/C	180 (53.9)	A/G	175 (52.4)
C/C	88 (26.3)	G/G	84 (25.1)
Allele		Allele	
A	356 (53.3)	A	343 (51.3)
C	312 (46.7)	G	325 (48.7)

Table 2. Affective temperament scores on the TEMPS-A for TPH genotypes

TEMPS-A	TPH genotype			F, P*
	A/A	A/C	C/C	
Depressive	37.09 (2.88)	36.70 (3.20)	37.24 (3.49)	0.921, 0.399
Cyclothymic	34.82 (4.30)	33.83 (4.34)	34.25 (4.17)	1.221, 0.296
Hyperthymic	31.68 (4.66)	31.50 (4.87)	30.38 (4.71)	2.243, 0.108
Irritable	37.53 (2.85)	37.44 (3.25)	37.59 (3.73)	0.155, 0.856
Anxious	47.23 (4.13)	46.59 (4.68)	47.18 (4.36)	0.653, 0.521

* : Statistics by ANCOVA

Table 3. Affective temperament scores on the TEMPS-A for 5-HT_{2A} genotypes

TEMPS-A	5-HT _{2A} genotype			F, P*
	A/A	A/G	G/G	
Depressive	36.57 (3.53)	37.03 (3.19)	36.99 (3.00)	0.475, 0.622
Cyclothymic	33.48 (3.94)	34.22 (4.42)	34.55 (4.30)	1.344, 0.262
Hyperthymic	31.48 (4.97)	31.20 (4.90)	31.11 (4.47)	0.121, 0.886
Irritable	37.05 (3.58)	37.35 (3.32)	38.21 (2.90)	2.418, 0.091
Anxious	45.81 (4.93)	47.35 (4.48)	46.82 (3.94)	2.731, 0.067

* : Statistics by ANCOVA

목의 경우 비전형적 우울증 및 신경성 대식증과의 연관성이 보고되었다.²³⁾ 하지만 이에 비하여 정서기질과 유전자에 대한 연구는 부족한 상태로 아직까지 TPH 및 5-HT_{2A} 수용체 유전자와 정서기질과의 관련 결과는 국내외로 발표된 바 없다.

다른 유전자들과 정서기질과의 연관성을 조사한 연구들을 살펴보면, Gonda 등⁵⁾은 139명의 정상 백인 여성을 대상으로 5-HTTLPR 유전자의 s 대립형질이 TEMPS-A의 depressive, anxious, irritable, cyclothymic 항목과 연관성이 있음을 보고하였다. 정상 백인 여성을 대상으로 이러한 연관성은 이후에도 일관되게 보고되었다.^{6,24,25)} 한국인의 경우, 335명의 대학생을 대상으로 한 연구에서 5-HTTLPR 유전자와 정서기질 사이에 어떤 연관성이 관찰되지 않았다. 같은 연구에서 남성을 구별하여 분석하였을 때 도파민 수용체 D4(DRD4) 유전자가 cyclothymic 및 irritable 항목과 관련이 있었다.²⁶⁾ 이러한 기존의 연구들은 소수이나 세로토닌 및 도파민 관련 유전자와 정서기질의 연관성을 시사하고 있다.

한편, 한국인을 대상으로 한 Ham 등²⁷⁾의 연구에서 5-HT_{2A} 수용체 유전자가 Temperament and Character Inventory (TCI)의 자기중심성(self-directedness) 및 자기초월성(self-transcendence) 항목과 연관성을 보였다. 그러나 일본인을 대상으로 한 Kusumi 등²⁸⁾의 연구에서는 이러한 연관성이 관찰되지 않았다. 이는 5-HT_{2A} 수용체 유전자의 유전자 다형성이 인종에 따라 기질과의 관련성이 있을 수도 혹은 없을 수도 있다는 점을 시사한다. 따라서 본 연구의 결과를 해석하는 데 있어서 5-HT_{2A} 유전자와 정서기질 사이에 관계가 없다고 일반화하기는 어려우며, 향후 다른 인종을 대상으로 5-HT_{2A} 수용체 유전자와 정서기질의 관계를 조사할 필요가 있을 것이다.

TPH1 유전자의 218A/C 유전자다형성은 잠재돌연변이(silent mutation)로 TPH1 유전자의 조절 부위(regulatory region)의 다른 유전자 다형성과 연관불균형(linkage disequilibrium) 상태에 있을 것으로 생각되고 있다.^{7,29,30)} Rotondo 등³¹⁾은 TPH1 유전자 표현에 영향을 미칠 수 있는 유전자 다형성으로 전사체 부위에 위치하는 4개의 유전자 다형성을 보고하였다. 그 중 특히 -6526A>G가 218A/C 유전자 다형성과 강한 연관불균형을 보인다고 보고하였으나, 이러한 결과는 핀란드인에서는 강하게 나타난 반면 이태리인 및 미국계 인디언에서는 나타나지 않았다.³¹⁾ 이는 TPH 유전자의 영향 또한 인종 간 차이가 클 수 있음을 시사한다. 실제로 메타 연구들에 따르면, 백인종에서는 TPH 유전자의 A 대립형질이 자살시도와 연관이 있었던 것과 달리 동양인에서는 이러한 연관성이 확인되지 않았다.^{9,10)} 아

직까지 기질 혹은 성격특성과 TPH 유전자와의 상관관계를 살펴 본 연구는 본 연구를 포함하여 동양인만을 대상으로 하였으며,^{27,32)} 다른 인종을 대상으로 보고된 결과는 없었다. 따라서 다른 인종에서는 TPH 유전자와 정서기질 사이에 유의미한 상관관계가 관찰될 가능성을 배제할 수 없다.

TPH 유전자와 정서기질 사이에 유의미한 연관성이 관찰되지 않은 다른 이유로는 TPH 유전자 다형성의 영향이 다른 유전자 다형성으로 인하여 가려졌을 가능성 또한 고려되어야 한다. 5-HTTLPR 유전자 다형성 및 DRD4 유전자 다형성이 정서기질과 관련성이 있다고 보고되었으며,^{5,6,26)} TPH1 유전자 다형성이 이와 같은 다른 유전자 다형성과 함께 작용할 때 정서기질에 어떠한 영향을 미치는지는 향후 조사되어야 할 것이다.

본 연구의 제한점으로는 대상군이 대학생으로서 특정 군에 속하며 전체 한국인을 대표할 수 없다는 점이다. 또한 기질은 기본적으로 생물학적 기반을 가진 것으로 추정되나 기질에 영향을 미칠 수 있는 환경적 측면을 고려하지 않은 점 한계점이 될 수 있겠다. 다른 제한점으로는 본 연구의 표본 크기가 연구결과를 일반화시키기에 충분하지 않았을 가능성이 있다. 특정 유전자가 정서기질에 매우 큰 영향을 미치는 경우 상대적으로 작은 표본 크기에도 유전자가 검출될 수 있지만, 만약 TPH 및 5-HT_{2A} 수용체 유전자 다형성의 영향이 표본 크기에 비해 상대적으로 작을 경우 실제 연관성이 존재하더라도 이를 본 연구에서 검출하지 못하였을 가능성이 있겠다. 한편 본 연구에서는 TPH1 유전자 및 5-HT_{2A} 수용체 유전자의 대표적인 단일염기다형성으로 각각 218A/C와 1438A/G를 선정하였으나, 정서기질과의 관계를 더욱 정확히 평가하기 위해서는 각 유전자의 다른 대표적 단일염기다형성 또한 조사해볼 필요가 있겠다. 더불어 한국인에서 DRD4 유전자가 정서기질과 연관성이 있었던 점을 고려하여 도파민 관련 유전자들 또한 향후 연구의 대상이 될 수 있겠다.

결 론

기질은 대를 이어 전해진다고 알려져 있는 성격의 유전적 기반으로 다양한 연구에서 특정 정서기질이 기분장애와 연속선상에 있다는 관점을 지지하는 결과들이 보고되었다. 본 연구에서는 기분장애와 관련이 있다고 알려져 있는 세로토닌 관련 유전자 중 TPH1 및 5-HT_{2A} 수용체 유전자를 선정하여 정서기질과의 관계를 알아보고자 하였다. 정상 대학생 자원자를 대상으로 연구를 시행한 결과, TPH 유전자 다형성 및 5-HT_{2A} 유전자 다형성과 TEMPS-A로 평가한 정서기질 사이에 유의미한 연관성이 관찰되지 않았다.

TPH 유전자 및 5-HT_{2A} 유전자 다형성이 인종에 따라 기질 및 기분장애와의 연관성에서 차이를 보인다는 점을 고려하였을 때, 향후 다른 인종에서의 조사가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 트립토판 가수분해 효소 · 세로토닌-2A 수용체 · 유전자 다형성 · 정서기질 · TEMPS_A.

REFERENCES

- 1) Akiskal HS. Developmental pathways to bipolarity: are juvenile-onset depressions pre-bipolar? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:754-763.
- 2) Akiskal HS. Validating 'hard' and 'soft' phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity? *J Affect Disord* 2003;73:1-5.
- 3) Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends Genet* 2009;25:99-105.
- 4) Burmeister M, McInnis MG, Zollner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet* 2008;9:527-540.
- 5) Gonda X, Rihmer Z, Zsombok T, Bagdy G, Akiskal KK, Akiskal HS. The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* 2006;91:125-131.
- 6) Gonda X, Fountoulakis KN, Juhasz G, Rihmer Z, Lazary J, Laszik A, et al. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a psychiatrically healthy population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:106-113.
- 7) Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M, Tokola R, Rawlings R, Linnoila M. Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with a tryptophan hydroxylase polymorphism. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:34-38.
- 8) Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beauflis B, Samolyk D, et al. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:33-37.
- 9) Bellivier F, Chaste P, Malafosse A. Association between the TPH gene A218C polymorphism and suicidal behavior: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;124B:87-91.
- 10) Rujescu D, Giegling I, Sato T, Hartmann AM, Moller HJ. Genetic variations in tryptophan hydroxylase in suicidal behavior: analysis and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2003;54:465-473.
- 11) Gray JA, Roth BL. Paradoxical trafficking and regulation of 5-HT (2A) receptors by agonists and antagonists. *Brain Res Bull* 2001;56:441-451.
- 12) Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002;51:183-188.
- 13) Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001;158:131-134.
- 14) Bonnier B, Gorwood P, Hamon M, Sarfati Y, Boni C, Hardy-Bayle MC. Association of 5-HT (2A) receptor gene polymorphism with major affective disorders: the case of a subgroup of bipolar disorder with low suicide risk. *Biol Psychiatry* 2002;51:762-765.
- 15) Chee IS, Lee SW, Kim JL, Wang SK, Shin YO, Shin SC, et al. 5-HT 2A receptor gene promoter polymorphism -1438A/G and bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 2001;11:111-114.
- 16) Li D, Duan Y, He L. Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) gene with schizophrenia and suicidal behavior using systematic meta-analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;340:1006-1015.
- 17) McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, Wilson AF, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet* 2006;78:804-814.
- 18) Choi MJ, Kang RH, Ham BJ, Jeong HY, Lee MS. Serotonin receptor 2A gene polymorphism (-1438A/G) and short-term treatment response to citalopram. *Neuropsychobiology* 2005;52:155-162.
- 19) Akiskal HS, Akiskal KK, Haykal RF, Manning JS, Connor PD. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego Autoquestionnaire. *J Affect Disord* 2005;85:3-16.
- 20) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Text Revision*. 4th edition ed. Washington DC: American Psychiatric Association;2000.
- 21) Akiskal HS, Mendlowicz MV, Jean-Louis G, Rapaport MH, Kelsoe JR, Gillin JC, et al. TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *J Affect Disord* 2005;85:45-52.
- 22) Perugi G, Maremmani I, Toni C, Madaro D, Mata B, Akiskal HS. The contrasting influence of depressive and hyperthymic temperaments on psychometrically derived manic subtypes. *Psychiatry Res* 2001;101:249-258.
- 23) Perugi G, Toni C, Passino MC, Akiskal KK, Kaprinis S, Akiskal HS. Bulimia nervosa in atypical depression: the mediating role of cyclothymic temperament. *J Affect Disord* 2006;92:91-97.
- 24) Gonda X, Fountoulakis KN, Rihmer Z, Lazary J, Laszik A, Akiskal KK, et al. Towards a genetically validated new affective temperament scale: a delineation of the temperament phenotype of 5-HTTLPR using the TEMPS-A. *J Affect Disord* 2009;112:19-29.
- 25) Gonda X, Bagdy G. [Relationship between serotonin transporter gene 5HTTLPR polymorphism and the symptoms of neuroticism in a healthy population]. *Psychiatr Hung* 2006;21:379-385.
- 26) Kang JI, Namkoong K, Kim SJ. The association of 5-HTTLPR and DRD4 VNTR polymorphisms with affective temperamental traits in healthy volunteers. *J Affect Disord* 2008;109:157-163.
- 27) Ham BJ, Kim YH, Choi MJ, Chae JH, Choi YK, Lee MS. Serotonergic genes and personality traits in the Korean population. *Neuroscience Letters* 2004;354:2-5.
- 28) Kusumi I, Suzuki K, Sasaki Y, Kameda K, Sasaki T, Koyama T. Serotonin 5-HT (2A) receptor gene polymorphism, 5-HT (2A) receptor function and personality traits in healthy subjects: a negative study. *J Affect Disord* 2002;68:235-241.
- 29) Jonsson EG, Goldman D, Spurlock G, Gustavsson JP, Nielsen DA, Linnoila M, et al. Tryptophan hydroxylase and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms: relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1997;247:297-302.
- 30) Ono H, Shirakawa O, Kitamura N, Hashimoto T, Nishiguchi N, Nishimura A, et al. Tryptophan hydroxylase immunoreactivity is altered by the genetic variation in postmortem brain samples of both suicide victims and controls. *Mol Psychiatry* 2002;7:1127-1132.
- 31) Rotondo A, Schuebel K, Bergen A, Aragon R, Virkkunen M, Linnoila M, et al. Identification of four variants in the tryptophan hydroxylase promoter and association to behavior. *Mol Psychiatry* 1999;4:360-368.
- 32) Suzuki A, Fukasawa T, Shiraishi H, Ishii G, Oshino S, Aoshima T, et al. No association between the TPH A218C polymorphism and personality traits in Japanese healthy subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:395-398.