

세로토닌 수송체와 약물치료

김세주^{1,2} · 석정호³ · 김찬형^{1,2}

연세대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 행동과학연구소,² 한림대학교 의과대학 정신과학교실³

ABSTRACT

Serotonin Transporter and Pharmacotherapy

Se Joo Kim, MD,^{1,2} Jeong Ho Seok, MD³ and Chan-Hyung Kim, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry and ²Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ³Department of Psychiatry, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

The serotonin transporter (SERT) is the target site for serotonin reuptake inhibitors, which are the most widely used agents for treating various psychiatric diseases including depression. The SERT is a member of a large family of homologous integral membrane proteins. This transporter takes up 5-HT in a process that is coupled to the transmembrane movement of Na⁺, Cl⁻, and K⁺. The SERT may operate in at least two modes, an alternating access carrier or a channel. The function of SERT is acutely regulated by various protein kinases and phosphatases. The SERT gene is located on chromosome 17 and has several polymorphisms including 5-HTTLPR and intron 2 VNTR. Most studies involving the association between 5-HTTLPR and the response to SSRI in depression reported that l/l genotype showed better response and fewer side effects. But, it is too early to draw definite conclusion of the effects of 5-HTTLPR on anti-depressant treatment. Therefore, it is necessary to perform further studies reflecting various ethnicities and genetics of subjects as well as the environmental interactions. This review discusses recent advances in defining the structure, the action mechanism, the location, and the regulation of SERT. Furthermore, it discusses the function of SERT polymorphisms and its implications on the anti-depressant therapies. (Korean J Psychopharmacol 2006;17(3):263-272)

KEY WORDS : Serotonin transporter · Function of SERT · 5-HTTLPR · Anti-depressant response.

서 론

현재 정신과 영역에서 가장 널리 사용하고 있는 약물

접수일자 : 2006년 2월 28일/ 심사완료 : 2006년 4월 19일
본 논문의 요지는 2005년 9월 2일 개최된 대한정신약물학회 추계학술대회에서 발표되었음.
교신저자 : 김찬형, 135-720 서울 강남구 도곡동 146-92 연세대학교 의과대학 정신과학교실
전화 : (02) 2019-3340 · 전송 : (02) 3462-4304
E-mail : spr88@yumc.yonsei.ac.kr

이 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)를 비롯한 항우울제이며 이런 약물들의 주된 작용 부위가 세로토닌 수송체(serotonin transporter, SERT)이다. 약물남용을 초래하는 MDMA(ecstasy)와 cocaine의 주된 작용 부위도 SERT이다. 이런 이유로 SERT는 다양한 정신 질환들의 병태생리 및 치료반응과 관련이 있을 것으로 추정된다. 실제로 몇몇 연구들은 주요우울증과 SERT의 유전자의 전사체 부위에 존재하는 5-HTTLPR(serotonin gene linked polymorphic region)¹⁾나 또는 intron 2에 존재하는 VNTR

(variable number of tandem repeats) 유전자다형성²⁾과의 관련성을 보고하였다. 또한 Bellivier 등은 5-HTTLPR의 short variant가 양극성장애¹⁾와 관련이 있다는 보고를 하였다. 그 외에도 여러 연구들이 자살,³⁾ 기질-성격특성,⁴⁾ 정신분열병,⁵⁾ 알츠하이머 치매,⁶⁾ 알코올리즘,⁷⁾ 흡연,⁸⁾ 자폐증,⁹⁾ 강박장애 등¹⁰⁾ 다양한 정신질환과 SERT 또는 SERT 관련 유전자와의 관련성을 보고하고 있다.

그러나 SERT의 구조와 기능에 대해서는 아직 알려지지 않은 부분이 매우 많다. 본 논문에서는 SERT의 구조와 기능 그리고 SERT 유전자를 중심으로 SSRI에 대한 치료반응과의 관계에 대해서 알아보려고 한다. 이에 대한 연구들은 SERT와 관련이 있을 것으로 추정되는 질환의 병태생리를 밝히는데 기본적인 지식이 될 것이며 더 나아가 약물 개발 등에도 이용할 수 있을 것이다.

본 론

1. SERT의 역할

SERT는 시냅스 간극(synaptic cleft) 내에 존재하는 세로토닌(5-HT)을 시냅스전뉴런(presynaptic neuron) 내로 재흡수하는 기능을 담당하고 있다. SERT는 이런 과정을 통해 도파민, 노르에피네프린 수송체와 마찬가지로 시냅스 내에 존재하는 신경전달물질(SERT의 경우에는 세로토닌)의 농도를 조절함으로써 결과적으로 시냅스 후뉴런(postsynaptic neuron)에 존재하는 다양한 수용체가 어느 정도의 세기로 얼마 동안 활성화될 것인가에 영향을 미친다. 또한 시냅스 간극 내에 존재하는 농도가 높은 경우 부피 전달(volume transmission) 방식을 통해 시냅스로부터 멀리 떨어진 부위에 존재하는 뉴런에도 영향을 미치게 된다.¹¹⁾ 결과적으로 SERT는 세로토닌 유도 수용체 활성화(5-HT induced receptor activation)를 강도(magnitude), 지속시간(duration), 그리고 공간적 분포(spatial domain)의 측면에서 조절한다.¹²⁾ SERT는 주로 5-HT를 수송하지만 도파민 등 다른 내인성 아민과 fenfluramine, nonfenfluramine, MDMA 같은 substituted amphetamine 등의 물질들도 함께 수송한다.¹³⁾

SERT는 중뇌와 연수의 raphe nuclei에 밀집되어 있으며 도파민 수송체와는 반대로 대부분 axon terminal

보다는 cell body에 주로 위치한다. 또한 90%는 5-HT 뉴런에, 나머지 10%는 비 5-HT 뉴런에 존재한다.¹⁴⁾ 따라서 SSRIs를 투여하는 경우 처음에는 axon terminal 보다 dorsal raphe nuclei의 5-HT 농도가 더욱 높아진다. Raphe nuclei 내의 증가된 5-HT는 억제성 somatodendritic 5-HT_{1A} 자가 수용체에 작용하여 말단 부위로 5-HT의 유리를 억제하며 이런 이유로 SSRI 투여 후 axon terminal 부위에서 5-HT 증가의 즉각적인 효과는 나타나지 않는다.¹⁵⁾ 이런 기전이 임상에서 항우울제 사용 후 즉시 효과 나타나지 않고 어느 정도의 시간이 흐른 후 증상이 개선되는 이유를 설명하는 하나의 가설로 여겨진다.¹²⁾

2. SERT의 구조

SERT와 도파민 수송체(dopamine transporter, DAT), 노르에피네프린 수송체(norepinephrine transporter, NET) 등 모노아민 수송체는 glycine, GABA 등 아미노산 수송체와 함께 신경 세포막 수송체(neuronal plasma membrane transporter)들 중 하나의 family를 이룬다.¹¹⁾ 이들 수송체는 Na⁺-Cl⁻ 의존적(dependent)이며 12개의 세포막을 가로지르는 도메인(transmembrane domain, TMD)을 가지고 있다(그림 1). N⁻말단과 C⁻말단은 세포 내에 존재하고 있으며, 가장 큰 세포 외 고리(3rd loop, TMD3과 TMD4 사이)에는 몇 개의 glyco-

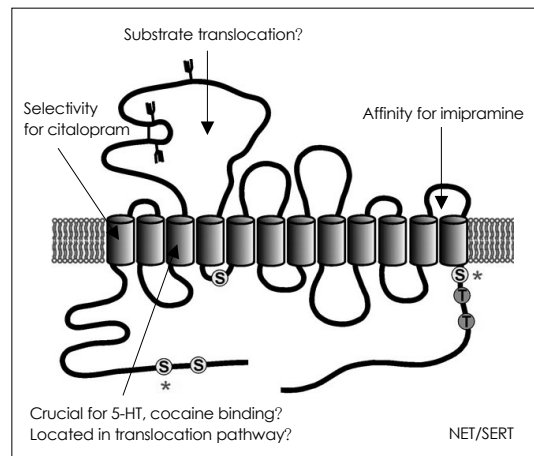


Figure 1. Structure of serotonin transporter. NET : norepinephrine transporter, SERT : serotonin transporter, T : phosphorylation site, S : disulfide bond site.

sylation 부위를 가지고 있다. Glycosylation의 정도에 따라 수송체의 기능과 트래피킹(trafficking)이 달라진다. 또한 모노아민 수송체는 세포 내와 세포 외 부위(세포막 통과 부위가 아닌)에 여러 개의 phosphorylation 부위를 가지고 있으며 phosphorylation을 통해 수송체의 기능에 영향을 미친다.¹⁶⁾ SERT는 약 630개의 아미노산으로 구성되어 있으며 DAT는 620개, NET는 617개의 아미노산으로 구성되어 있다.¹²⁾ 아직 모노아민 수송체를 구성하는 12개의 TMD, 11개의 고리, N⁻ 및 C⁻ 말단의 정확한 기능에 대해서는 명확히 알려져 있지 않다. TMD1의 aspartic acid는 기질(substrate)의 인식(recognition)에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 이는 aspartic acid의 carboxyl group과 모노아민의 amine group의 양전하(positive charge) 사이의 상호작용에 의한 것으로 생각된다.¹⁷⁾ SERT의 경우, TMD1은 citalopram에 대한 선택성을 결정하며¹⁸⁾ TMD12는 imipramine에 대한 친화력에 있어 중요한 결정 요인이 된다.¹⁹⁾ 또한 두 번째 고리는 직접, 간접적으로 기질의 translocation에 관여한다.²⁰⁾ 최근에 Sandhu 등²¹⁾은 TMD1과 TMD2를 포함하는 아미노 말단 도메인이 cocaine 선택성에 중요한 역할을 한다고 주장한 반면, Chen 등²²⁾은 TMD3이 5-HT와 cocaine 부착(binding)에 중요하며 translocation pathway에 위치하고 있다고 주장하였다. 최근 연구들에 의하면 SERT는 dimer 또는 그 이상의 oligomer, 특히 tetramer 형태로 작동한다고 한다. 이러한 모형은 12개의 TMD 구조를 지닌 수송체 단백질이 5-HT 등의 기질을 하위구조(subunit) 사이 중간면(interface), 또는 하나의 하위구조 내에 존재하는 도메인들 사이의 중간면을 통해 이동시킬 가능성을 시사한다.¹³⁾

3. 세로토닌 수송의 기전

SERT를 비롯한 모노아민 수송체는 크게 두 가지의 방식으로 작동한다고 여겨지는데, 1) alternating access 방식²³⁾과 2) channel 방식²⁴⁾이 그것이다. 5-HT의 이동은 세포 내외의 Na⁺-Cl⁻ 농도차(gradient)에 의해 일어나며 이러한 농도차는 Na⁺-K⁺ ATPase에 의해 유지된다. 일반적으로 주로 작동하는 방식은 alternating access 방식이다. 첫 번째 단계에서 Na⁺와 Cl⁻이 기질(5-HT)과 함께 세포 바깥쪽으로 열려있는 수송체의 틈

(cleft)에 부착된다. 그 후 세포 바깥쪽의 틈은 닫히고 반대로 세포 안쪽 틈이 열려 Na⁺와 Cl⁻ 및 기질이 세포질과 접촉할 수 있도록 수송체의 구조가 변화한다. Na⁺와 Cl⁻ 및 기질이 세포 내로 유리된 후 K⁺ ion이 안쪽으로 열려있는 수송체 틈에 부착되고 반대의 순서로 세포 외 배출되고 다시 세포 바깥 쪽 틈이 열려 5-HT 수송과정이 다시 작동되기 쉽게 구조가 변하는 것을 촉진시킨다.²³⁾ 반대로 channel 방식에서는 수송체가 ion channel처럼 작동된다. Channel 방식으로 운반될 경우 alternating access 방식으로 모노아민이 수송될 때에 비해 훨씬 많은 양이 짧은 시간 내에 운반된다(그림 2).²⁵⁾ 따라서 만약 모노아민 수송체가 channel 방식으로 작동할 확률을 높여주는 약물이 개발된다면 시냅스 내의 모노아민 농도에 커다란 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어 과도한 도파민 신경전달과 연관된 일부 정신병적 상태에 있어 DAT를 channel 방식으로 작동할 확률을 높여줄 수 있는 약물을 사용한다면 보다 효과적인 치료가 가능할 것이다. 비록 channel 방식의 수송에 대해서는 아직 명확히 밝혀지지 않았지만, 일부 연구에 의하면 SERT도 channel 방식으로 작동할 수 있는 것으로 알려졌다.²⁶⁾

한편, 어떤 약리학적 상황에서는 모노아민 수송체의 기능이 거꾸로 작동하는 경우도 있다. 즉, 세포 내의 모노아민을 세포 밖으로 이동시키는 현상이 나타나는데 이를 reverse translocation이라 한다.²⁷⁾ DAT를 예를 들면, amphetamine과 같은 물질이 도파민과 유사하게 작용하여 세포질 내로 이동하고 세포질 내에 amphetamine이 축적되면 수송체가 역방향(reverse direction)으로 작동하는 것을 촉진하여 결과적으로 많은 양의 신경전달물

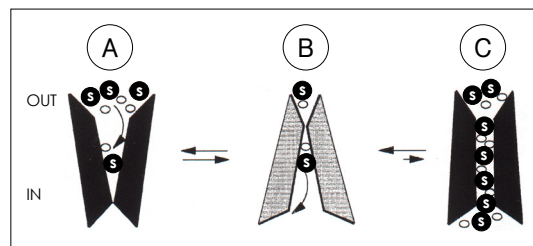


Figure 2. Schematic for biogenic amine transport in the alternating access and channel mode. S : substrate (Diagram courtesy of Dr. Aurelio Galli, Department of Pharmacology, University of Texas HSC at San Antonio, San Antonio, TX.).

질이 한꺼번에 세포 외로 이동하게 된다. 또한 이런 이동 중 적어도 일부는 위에 언급한 channel 방식으로 이루어질 것으로 추측되고 있다. 이와 같은 기전이 amphetamine 투여 후 신경전달물질이 빠르게 유리되고, 약물에 의한 매우 강력한 효과가 나타나는 이유이다(그림 3).²⁸⁾ SERT의 경우에도 마찬가지로 reverse translocation 현상이 존재하며 fenfluramine에 의한 효과가 위와 같은 기전을 통해 이루어 지는 것으로 여겨진다.

4. 세로토닌 수송체의 기능 조절

SERT를 비롯한 모노아민 수송체 기능의 조절은 크게 급성 조절(acute regulation)과 만성 조절(chronic regulation)으로 나눌 수 있다. 급성 조절은 대개 수분 이내의 빠른 시간 내에 수송체 기능에 변화가 나타난다. 이러한 변화는 적어도 수 시간이 필요한 gene expression을 통해 이루어지는 것 같지는 않다.²⁹⁾ 따라서 translation 이후의 기전을 통해 SERT의 기능을 조절하는 것으로 보이며 이차 전달자 시스템이 여러 영역에 있어서 빠른 변화를 초래하기 때문에 수송체 기능의 급성 변화에도 영향을 미칠 것으로 추정된다.¹²⁾

먼저 SERT의 기능을 증강시키는 것으로 최근에 알려진 급성 조절 기전을 살펴 보면 다음과 같다. 세포 내에 존재하는 SERT가 세포막 표면으로 이동하는 경우 세포

막 표면에 SERT의 밀도가 증가함으로써 5-HT의 수송이 증가되는데 이와 같이 SERT가 세포 표면으로 이동하는 것을 트래피킹(trafficking)이라 하며, 반대로 세포 표면의 SERT가 세포 내로 이동하면 5-HT 수송이 감소되는데 이렇게 세포 내로 이동하는 것을 내재화(internalization)라 한다. 트래피킹에는 세포 내에서 특별한 조절 단백질(specific regulatory protein)이 관여할 것으로 생각되며 이중 하나가 neuronal SNARE(soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor-attachment protein receptor) protein syntaxin A(Syn1 A)이다.³⁰⁾ Syn1 A는 ion channel 조절 외에 트래피킹과 소낭 융합(vesicle fusion)에 관여하는 시냅스 세포막 단백질이다. 트래피킹 과정은 protein kinase G(PKG)의 활성화에 의존하며 여러 수송체(예를 들면 adenosine 수송체)와 8BrcGMP와 같은 PKG 효현제에 의해 촉발된다.³¹⁾ 또한 PKG의 활성화는 p38 MAPK를 통한 트래피킹 의존성 SERT의 조절에도 관여한다. 즉, p38 MAPK의 활성화는 anisomycin과 같은 p38 MAPK 촉진제에 의해서도 이루어지며 p38 MAPK가 활성화되면 트래피킹과 무관하게 세포 표면에 있는 SERT를 좀더 활성 상태로 전환시킨다(그림 4).³²⁾

한편, SERT의 기능을 저하시키는 급성 조절 기전은 그림 5와 같다. Protein kinase C(PKC)가 활성화되어

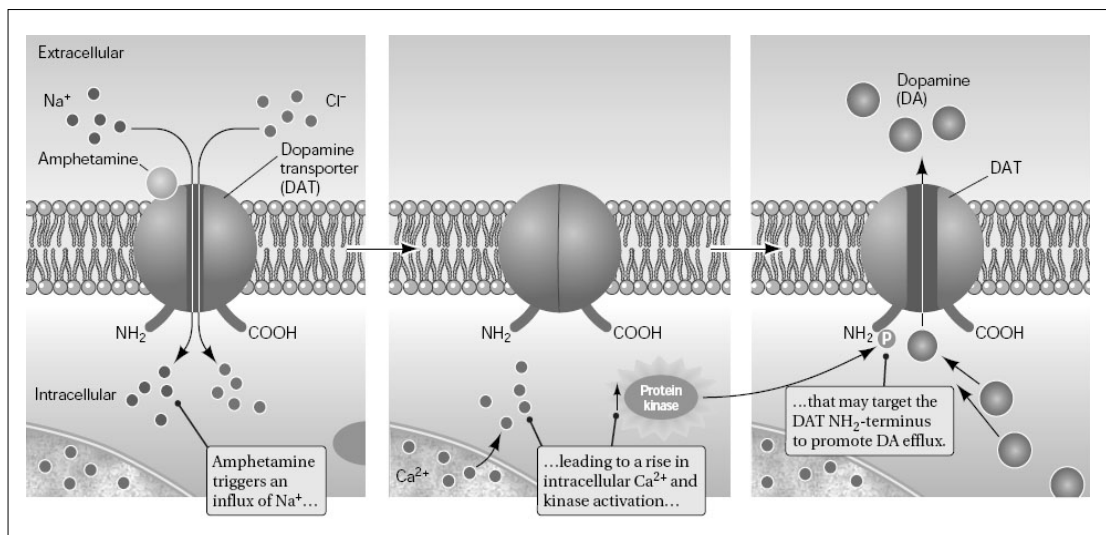


Figure 3. Amphetamine triggers dopamine efflux with assistance from intracellular signal pathway.⁶²⁾

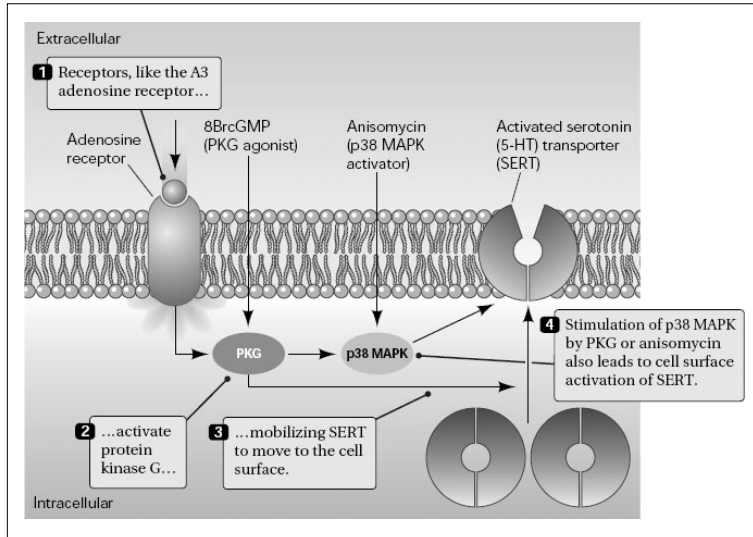


Figure 4. Trafficking-dependent and -independent modes of serotonin transporter regulation.⁴²⁾

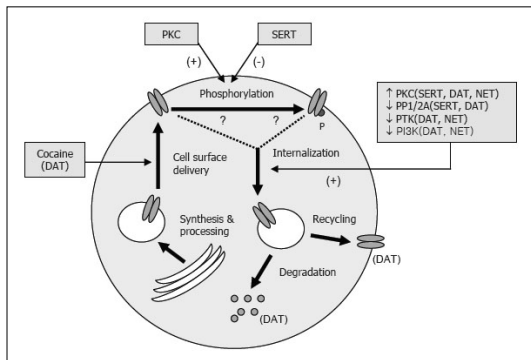


Figure 5. Schematic representation of the trafficking mechanisms associated with plasma membrane monoamine transporters.¹⁷⁾ DAT : dopamine transporter, NET : norepinephrine transporter, SERT : serotonin transporter, PI3K : phosphoinositol-3 kinase, PKC : protein kinase C, PP1/2A : protein phosphatase 1/2A, PTK : protein tyrosine kinase.

SERT, NET, DAT 등을 phosphorylation 시키면 수송체의 기능이 저하된다.³³⁾ 이 경우 V_{max} 는 감소하는 반면 K_m 은 크게 변화가 없다. 이는 단위 SERT의 기능이 저하된 것이 아니라 세포 표면에 존재하는 SERT의 밀도가 감소한 것을 의미하며 위에 언급한 내재화 과정에 의한 것으로 여겨진다.³⁴⁾ 5-HT는 기저 상태에서 SERT가 phosphorylation되는 것을 억제하며 PKC 활성화를 통한 phosphorylation 능력을 저하시킨다.³³⁾ 또한 phosphatase가 억제되면 SERT의 phosphorylation이 증가되

는 것으로 보아 수송체 phosphorylation은 조절 kinase-phosphatase 경로의 한 부분으로 생각된다(그림 4).³⁵⁾

PKC 활성화의 효과와는 반대로 protein kinase A (PKA)는 모노아민 수송체 중 DAT의 활성도를 증가시킨다. 이러한 효과는 이미 세포 표면 내에 존재하는 DAT를 활성화시키든지 아니면 부가적인 DAT를 세포 표면에 투입(trafficking)함으로써 나타난다.³⁶⁾ 그러나 PKA의 이러한 효과가 SERT나 NET에서도 나타날 것인지에 대해서는 아직 명확치 않다.

수송체 기능의 장기적인 조절에 대해서는 알려진 것이 많지 않지만, 몇몇 연구에 의하면 여러 환경적 변화나³³⁾ 호르몬 농도의 변화,³⁷⁾ 노화 등³⁸⁾의 변화에 따라 수송체의 활동도나 표현(expression)이 달라짐이 밝혀졌다. 이러한 결과들은 생체 아민 수송체가 급성 조절 과정뿐 아니라, 또한 여러 가지 요인들에 의한 장기적인 조절(long-term regulation)을 받고 있음을 의미한다. 많은 연구들이 장기적인 항우울제 투여 후에 SERT나 NET 결합 부위의 밀도가 변화하는지를 조사하였으나 일치된 결과를 보이지 않고 있다.³⁹⁾ 또한 일부 연구들은 항우울제의 장기 투여가 SERT나 NET의 mRNA에 영향을 미치지 않는다고 보고한 반면,⁴⁰⁾ 다른 연구들은 증가시킴을 보고하고 있다.⁴¹⁾ 그러나 Benmansour 등의 최근 연구에 의하면,^{42,43)} 3주간 sertraline을 투여하였을 때 mRNA의 수준에는 아무런 변화없이 SERT의 밀도와 기능이

떨어지는 것을 관찰하였다. 이는 전사(transcription) 이후 단계에서 변화가 나타났음을 의미하는 것이며 아마도 SERT의 분해(degradation)가 증가되었기 때문으로 추측된다.

5. SERT 유전자

인간의 SERT 유전자는 37.8 kb로 염색체 17q11.2에 위치하며 약 630개의 아미노산을 부호화(coding)하는 14개의 exon으로 구성되어 있다.⁴⁴⁾ SERT 유전자에서는 exon 1A, B, C에서 차별적인 유전자재조합(differential splicing)이 일어나는 alternate promoters와 alternate polyadenylation 부위의 조합을 통해 여러 mRNA가 형성되며 이를 통해 유전자 표현(expression)의 조절이 이루어진다.⁴⁵⁾ 그 외에도 SERT 유전자를 조절하는 몇 개의 부위가 알려져 있지만 가장 대표적인 것이 전사 시작 부위에서 5' 방향으로 위쪽으로 ~1.4 kb에 위치한 5-HTTLPR과 intron 2에 존재하는 VNTR, 그리고 현재까지 23개 이상 발견된 SNP(single nucleotide polymorphism)이다. SNP 중에서 50% 정도는 동일한 아미노산을 부호화하는 synonymous SNP이고 나머지 50%는 non-synonymous SNP이다. 이들 non-synonymous SNP가 SERT의 기능 및 관련 질환에 어떤 연관이 있을 것인가에 대해서는 아직 알려진 바가 많지 않다. 다만 I425V의 경우 강박장애⁴⁰⁾와 L255M의 경우 심한 망상적 우울증(delusional depression)⁴⁶⁾과 관련이 있다는 일부 보고가 있다.

6. SERT 유전자와 치료적 적용

앞에서 언급한 것처럼 아직까지도 SERT 구조와 기능에 대해 명확히 알려져 있기 때문에 SERT의 치료적 적용에 대한 연구는 더욱 부족한 형편이다. 다만 최근에 SERT 유전자에 대한 새로운 사실이 알려지면서 SERT 유전자와 치료적 적용, 특히 항우울제의 효과 및 부작용과의 관련성에 대한 연구들이 매우 활발히 진행되고 있다.

SERT 유전자에는 촉진자 부위(promoter region)에 기능적 다형성이 존재한다.⁴⁷⁾ 5-HTTLPR는 20~23 bp (base pair)의 반복 단위들(repeat units)로 구성된 GC⁻ 풍부 부위에 위치한다. 두 가지 대립형질의 유전자다형성은 44 bp의 삽입(insertion, long allele, l) 또는 삭제(deletion, short allele, s)로 구성되어 있다. 코카시안

에서의 결과를 보면, l 대립형질의 기본적인 전사 활동도(basic transcriptional activity)는 s 대립형질에 비해 2배 이상이며, 이로 인해 5-HTT mRNA 생성 활동도의 차이를 가져오고 그 결과로 SERT 발현과 기본적인 5-HT 재흡수에서도 차이를 보이게 된다.⁴⁷⁾ Intron 2 VNTR은 16 또는 17 bp의 반복단위(repeat unit)가 9⁻, 10⁻, 또는 12⁻ 반복되는(repeats) 형태로 구성되어 있으며 전사 강화자(transcriptional enhancer)⁴⁴⁾로 작용할 가능성이 있다.⁴⁴⁾ MacKenzie와 Quinn은⁴⁸⁾ 12⁻ 반복의 경우 10⁻ 반복에 비해 높은 유전자 표현을 보임을 보고하였으며, Lovejoy 등⁴⁹⁾은 9⁻ 반복이 10⁻ 또는 12⁻ 반복에 비해 유전자 표현이 유의하게 높음을 보고하였다.

1) 5-HTTLPR과 항우울제 치료반응 및 부작용

현재까지 보고된 9개의 연구결과들을 살펴보면, 비록 연구 대상자들의 선정기준과 사용한 SSRI의 종류, 그리고 치료반응의 평가 방법에서 일부 차이가 있었지만, 7개의 연구들이 l/l 유전자형 또는 l 대립형질을 가지고 있는 경우 SSRI에 대한 단기 반응이 더욱 좋음을 보고하고 있다(표 1). Murphy 등¹³⁾은 s/s 유전자형 또는 s 대립형질이 나쁜 치료반응을 보이는 이유를 다음과 같이 설명하고 있다. s/s 유전자형 또는 s 대립형질의 경우 이미 SERT의 활동도가 충분히 저하되어 있기 때문에 추가로 SSRI를 투여한다고 해도 더 이상 SERT 활동도의 감소가 불가능한 마루 효과(floor effect)로 인해 이런 현상이 나타날 수 있다는 것이다. 9개의 연구 중 2개만이^{50,51)} s/s 유전자형에서 치료적 반응이 더 좋음을 보고하고 있는데, 이들 연구는 서양인이 아닌 한국인과 일본인을 대상으로 했음을 주목해 볼 만하다(중국인을 대상으로 한 Yu 등⁵²⁾의 연구에서는 코카시안에서와 마찬가지로 l/l 유전자형에서 치료반응이 더 좋았음). 이렇게 서로 다른 결과의 이유로는 다음과 같은 것들을 추론해 볼 수 있다. 첫째, 한국인, 일본인의 5-HTTLPR 유전자형 분포는 코카시안과는 매우 다르다. 이들 인종에 있어 l/l 유전자형의 빈도는 대개 7% 전후인데 반해 코카시안에서는 30% 정도에 이른다.⁵⁰⁾ 둘째, SSRI에 대한 반응과 관련이 있는 5-HT₂ 수용체 유전자형 분포도 코카시안과는 매우 다르다.⁵³⁾ 셋째, CYP2D6 의존 약물 대사도 아시아인과 코카시안에서 차이가 있다.⁵⁴⁾

Table 1. 5-HTTLPR variants and SSRI treatment in affective disorders

Authors	Sample	Drug	Good responder
Smeraldi et al. (1998) ⁶³⁾	30 BP, 69 MD	Fluvoxamine	l/l or l/s > s/s
Zanardi et al. (2001) ⁶⁴⁾	47 BP, 108 MD	Fluvoxamine	l allele > s allele
Zanardi et al. (2000) ⁶⁵⁾	58 MD	Paroxetine	l/l or l/s > s/s
Pollack et al. (2000) ⁶⁶⁾	95 MD (elderly)	Paroxetine	l allele > s allele
Kim et al. (2000) ⁵⁰⁾	120 MD (Korean)	Paroxetine or fluoxetine	s/s
Yu et al. (2002) ⁵²⁾	121 MD (Chinese)	Fluoxetine	l/l
Yoshida et al. (2002) ⁵¹⁾	66 MD (Japanese)	Fluvoxamine	s/s
Durham et al. (2003) ⁶⁷⁾	206 MD (elderly)	Sertraline	l/l
Arias et al. (2003) ⁶⁸⁾	131 MD	Citalopram	s/s non-remission

BP : bipolar disorder, MD : major depressive disorder

한편, Kim 등⁵⁵⁾은 한국인을 대상으로 5-HTTLPR의 유전자형과 5-HT 재흡수 능력에 대한 연구 결과를 보고하였는데, 앞서 언급한 코카시안과는 정반대로 s/s 유전자형을 가진 경우 5-HT 흡수 능력이 비-s/s 유전자형에 비해 유의하게 높았다. 위에 기술한 대로 한국인, 일본인에서 5-HTTLPR 유전자형과 SSRI에 대한 치료 반응과의 관계가 코카시안과는 정반대였음을 고려해 볼 때 Kim 등의 연구결과는 주목할 만 하다.

치료반응 외에도 5-HTTLPR과 항우울제의 부작용과의 연관성에 대한 몇몇의 연구가 보고되었다. Perlis 등⁵⁶⁾은 36명의 주요 우울증 환자들을 fluoxetine으로 치료한 연구에서 s/s 유전자형을 가진 경우 불면증(s/s 78% vs. non-s/s 22%)과 초조(s/s 67% vs. non-s/s 7%)의 부작용이 더욱 흔하게 나타났음을 보고하였다. Mundo 등⁵⁷⁾은 항우울제를 복용한 경험이 있는 27명의 양극성 장애 환자들을 대상으로 한 연구에서 항우울제의 부작용으로 경조증을 경험한 환자의 비율이 s/s 유전자형을 가진 경우에서 5.3배나 의미 있게 높았음을 보고하였다. 또한 Rousseva 등⁵⁸⁾은 305명의 양극성 장애 환자들을 대상으로 한 연구에서 5-HTTLPR 유전자형에 따른 항우울제-유도 조증의 평생유병율의 차이는 없었으나 s/s를 지닌 경우 급속 순환(rapid cycling)의 과거력이 의미 있게 높았음을 보고하였다.

향후 이와 같은 연구들이 축적되어 일관된 결론을 얻어 낸다면, 항우울제 치료를 시작하기 전에 5-HTTLPR 유전자형을 미리 조사하고 이에 따른 항우울제를 처방함으

로써 치료 실패 및 부작용 발생의 위험을 줄일 수 있을 것이다.

2) Intron 2 VNTR과 항우울제 치료반응

현재까지 intron 2 VNTR과 항우울제 치료반응과의 관계를 조사한 연구는 2개에 불과하다. Kim 등⁵⁰⁾은 120명의 주요 우울증 환자들을 대상으로 fluoxetine 또는 fluvoxamine으로 6주간 치료하였을 때 intron 2 VNTR 12-반복을 가진 집단에서 유의하게 약물에 대한 반응이 좋았음을 보고하였다. 반면 Ito 등은 66명의 주요 우울증 환자들을 대상으로 한 연구에서 fluvoxamine으로 6주간 치료하였을 때 intron 2 VNTR 유전자형과 치료 반응에는 아무런 연관이 없었음을 보고하였다.⁵⁹⁾ 한편, Smith 등⁶⁰⁾은 2개 연구결과를 종합하여 메타분석을 실시하였는데, 10/12-반복 유전자형의 종합한 반응률은 36.1%임에 비해 12/12-반복의 경우에는 80.7%가 반응을 보였다(10/10-반복의 반응률은 0/3였다)($\chi^2=27.8$, $p<0.001$).

결론

지금까지 SERT의 구조와 기능 그리고 SERT 유전자를 중심으로 치료적 적용에 관해 살펴 보았다. 앞서 언급한대로 현재 정신과 영역에서 가장 널리 사용하고 있는 SSRI를 비롯한 주요 항우울제가 작용하는 부위임에도 불구하고 아직 SERT의 구조와 기능에 대해서 모르는 부분이 더 많다. 향후 연구들 통해 SERT의 기능을 촉진

하거나 억제하는 기전 그리고 translocation mode에 대한 기전이 명확히 밝혀진다면 SERT와 관련이 있을 것으로 추정되는 질환의 병태생리를 밝히는데 도움이 될 것이며 더 나아가 약물 개발 등에도 이용할 수 있을 것이다.

SERT 유전자에 대한 정보가 알려지면서 SERT 유전자, 특히 5-HTTLPR과 intron 2 VNTR과 SSRI 치료 반응에 대한 연구가 활발히 진행되었다. 앞으로 더욱 많은 연구를 통해 일관된 결론이 도출된다면 비교적 빠른 시간 내에 실제 임상에서 항우울제를 선택하는데 있어 응용이 가능한 분야가 될 것이다. 그러나 SERT 유전자와 치료반응과의 관계를 살펴보는 데에 있어서 반드시 먼저 고려해야 할 점이 있다. 첫째, 앞서 언급한 대로 인종간에 그 결과가 다양하다. 따라서 외국의 결과를 그대로 우리 나라에 적용하기는 곤란하다. 앞으로 우리 나라 환자들을 대상으로 하는 많은 연구가 필요할 것이다. 둘째, 약물에 대한 치료반응에는 SERT 유전자 하나만 관여하지 않는다. 앞서 언급한 대로 다양한 5-HT 수용체 유전자가 관여하고 그 외에도 도파민, 노르에피네프린 등 다른 신경전달물질과 관련된 여러 유전자들이 관여한다. 또 이들과 SERT 유전자 사이에는 epistasis 등 여러 형태의 상호작용이 존재할 수 있고 이러한 점들 또한 반드시 고려되어야 한다. 셋째, SERT 유전자와 약물반응 연구에 있어 환경과의 상호관계도 염두에 두어야 한다. 최근 Caspi 등⁶¹⁾의 연구에 의하면 5-HTTLPR 유전자다형성이 우울증에 대한 스트레스 생활사의 영향을 완화시킬 가능성이 제기되고 있다.

이런 점들을 고려한 활발한 연구는 SERT 유전자형에 따른 맞춤 치료를 함으로써 치료 실패율을 줄이고 부작용 발현을 낮추는 방법을 앞당길 수 있을 것이다.

중심 단어 : 세로토닌 수송체 · 약물치료 · 항우울반응.

참고문헌

- 1) Bellivier F, Henry C, Szoke A, Schurhoff F, Nosten-Bertrand M, Feingold J, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms in patients with unipolar or bipolar depression. *Neurosci Lett*. 1998;255:143-146.
- 2) Coyle N, Jones I, Robertson E, Lendon C, Craddock N. Variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to bipolar affective puerperal psychosis. *Lancet* 2000 28:356:1490-1491.
- 3) Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger M, Meyer H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter

promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. Mol Psychiatry 2000;5:193-195.

- 4) Kim SJ, Kim YS, Choi NK, Hong HJ, Lee HS, Kim CH. Serotonin transporter gene polymorphism and personality traits in a Korean population. *Neuropsychobiology* 2005;51:243-247.
- 5) Hranilovic D, Schwab SG, Jernej B, Knapp M, Lerer B, Albus M, et al. Serotonin transporter gene and schizophrenia: evidence for association/linkage disequilibrium in families with affected siblings. *Mol Psychiatry* 2000;5:91-95.
- 6) Oliveira JR, Gallindo RM, Maia LG, Brito-Marques PR, Otto PA, Passos-Bueno MR, et al. The short variant of the polymorphism within the promoter region of the serotonin transporter gene is a risk factor for late onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 1998;3:438-441.
- 7) Sander T, Harms H, Lesch KP, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, et al. Association analysis of a regulatory variation of the serotonin transporter gene with severe alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 1997;21:1356-1359.
- 8) Hu S, Brody CL, Fisher C, Gunzerath L, Nelson ML, Sabol SZ, et al. Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette smoking behavior. *Mol Psychiatry* 2000;5:181-188.
- 9) Klauk SM, Poustka F, Benner A, Lesch KP, Poustka A. Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism? *Hum Mol Genet* 1997;6:2233-2238.
- 10) Delorme R, Betancur C, Wagner M, Krebs MO, Gorwood P, Pearl P, et al. Support for the association between the rare functional variant 1425V of the serotonin transporter gene and susceptibility to obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2005;10:1059-1061.
- 11) Pickel VM, Nirenberg MJ, Milner TA. Ultrastructural view of central catecholaminergic transmission: immunocytochemical localization of synthesizing enzymes, transporters and receptors. *J Neurocytol* 1996;25:843-856.
- 12) Frazer A, Gerhardt GA, Daws LC. New views of biogenic amine transporter function: implications for neuropsychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999;2:305-320.
- 13) Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch K-P. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Molecular interventions* 2004;4:109-123.
- 14) Chen N-H, Reith MEA. Role of axonal and somatodendritic monoamine transporters in action of uptake blockers. In: Reith MEA editor. *Neurotransmitter Transporters: Structure, Function, and Regulation*. Toyowa, NJ: Human press;1997. p.345-391.
- 15) Blier P, Pineyro G, el Mansari M, Bergeron R, de Montigny C. Role of somatodendritic 5-HT autoreceptors in modulating 5-HT neurotransmission. *Ann N Y Acad Sci* 1998;861:204-216.
- 16) Blakely RD, Felice LD, Hartzell HC. Molecular physiology of norepinephrine and serotonin transporters. *J Exp Biol* 1994;196:263-281.
- 17) Torres GE, Gainetdinov RR, Caron MG. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nature Review* 2003;4:13-25.
- 18) Barker EL, Perlman MA, Adkins EM, Houlihan WJ, Pristupa ZB, Niznik HB, et al. High affinity recognition of serotonin transporter antagonists defined by species-scanning mutagenesis. An aromatic residue in transmembrane domain I dictates species-selective recognition of citalopram and mazindol. *J Biol Chem* 1998;273:19459-19468.
- 19) Barker EL, Kimmel HL, Blakely RD. Chimeric human and rat serotonin transporters reveal domains involved in recognition of transporter ligands. *Mol Pharmacol* 1994;46:799-807.
- 20) Smicun Y, Campbell SD, Chen MA, Gu H, Rudnick G. The role of external loop regions in serotonin transport. Loop scanning mutagenesis of the serotonin transporter external domain. *J Biol Chem* 1999;274:36058-36064.

- 21) Sandhu SK, Ross LS, Gill SS. *A cocaine insensitive chimeric insect serotonin transporter reveals domains critical for cocaine interaction.* *Eur J Biochem* 2002;269:3934-3944.
- 22) Chen JG, Sachpatzidis A, Rudnick G. *The third transmembrane domain of the serotonin transporter contains residues associated with substrate and cocaine binding.* *J Biol Chem* 1997;272:28321-28327.
- 23) Rudnick G, Clark J. *From synapse to vesicle: the reuptake and storage of biogenic amine neurotransmitters.* *Biochimica Biophysica Acta* 1993;1144:249-263.
- 24) De Felice LJ, Blackely RD. *Pore models for transporters?* *Biophysics* 1996;70:579-580.
- 25) Galli A, Blakely RD, DeFelice LJ. *Patch-clamp and amperometric recordings from norepinephrine transporters: channel activity and voltage-dependent uptake.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13260-13265.
- 26) Mager S, Min C, Henry DJ, Chavkin C, Hoffman BJ, Davidson N, et al. *Conducting states of a mammalian serotonin transporter.* *Neuron* 1994;12:845-859.
- 27) Rudnick G, Wall SC. *The molecular mechanism of "ecstasy" [3, 4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA)]: serotonin transporters are targets for MDMA-induced serotonin release.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1817-1821.
- 28) Levi G, Raiteri M. *Carrier-mediated release of neurotransmitters.* *Trends Neurosci* 1993;16:415-419.
- 29) Melikian HE, McDonald JK, Gu H, Rudnick G, Moore KR, Blakely RD. *Human norepinephrine transporter: Biosynthetic studies using a site-directed polyclonal antibody.* *J Biol Chem* 1994;269:12290-12297.
- 30) Inoue T, Kusumi I, Yoshioka M. *Serotonin transporters.* *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2002;1:519-529.
- 31) Zhu CB, Hewlett WA, Feoktistov I, Biaggioni I, Blakely RD. *Adenosine receptor, protein kinase G, and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent up-regulation of serotonin transporters involves both transporter trafficking and activation.* *Mol Pharmacol* 2004;65:1462-1474.
- 32) Zhu CB, Carneiro AM, Dostmann WR, Hewlett WA, Blakely RD. *p38 MAPK activation elevates serotonin transport activity via a trafficking-independent, protein phosphatase 2A-dependent process.* *J Biol Chem* 2005;280:15649-15658.
- 33) Ramamoorthy S, Giovanetti E, Qian Y, Blakely RD. *Phosphorylation and regulation of antidepressant-sensitive serotonin transporters.* *J Biol Chem* 1998;273:2458-2466.
- 34) Apparsundaram S, Schroeter S, Giovanetti E, Blakely RD. *Acute regulation of norepinephrine transport: II. PKC-modulated surface expression of human norepinephrine transporter proteins.* *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287:744-751.
- 35) Blakely RD, Ramamoorthy S, Schroeter S, Qian Y, Apparsundaram S, Galli A, et al. *Regulated phosphorylation and trafficking of antidepressant-sensitive serotonin transporter proteins.* *Biol Psychiatry* 1998;44:169-178.
- 36) Batchelor M, Schenk JO. *Protein kinase A activity may kinetically upregulate the striatal transporter for dopamine.* *J Neurosci* 1998;18:10304-10309.
- 37) Bosse R, Rivest R, Di Paolo T. *Ovariectomy and estradiol treatment affect the dopamine transporter and its gene expression in the rat brain.* *Brain Res Mol Brain Res* 1997;46:343-346.
- 38) Hebert MA, Larson GA, Zahniser NR, Gerhardt GA. *Age-related reductions in [³H] WIN 35,428 binding to the dopamine transporter in nigrostriatal and mesolimbic brain regions of the fischer 344 rat.* *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:1334-1339.
- 39) Zhu MY, Blakely RD, Apparsundaram S, Ordway GA. *Down-regulation of the human norepinephrine transporter in intact 293-hNET cells exposed to desipramine.* *J Neurochem* 1998;70:1547-1555.
- 40) Owens MJ, Nemeroff CB. *The serotonin transporter and depression.* *Depress Anxiety* 1998;8 Suppl 1:5-12.
- 41) Shores MM, Szot P, Veith RC. *Desipramine-induced increase in norepinephrine transporter mRNA is not mediated via alpha 2 receptors.* *Brain Res Mol Brain Res* 1994;27:337-341.
- 42) Benmansour S, Owens WA, Cecchi M, Morilak DA, Frazer A. *Serotonin clearance in vivo is altered to a greater extent by antidepressant-induced downregulation of the serotonin transporter than by acute blockade of this transporter.* *J Neurosci* 2002;22:6766-6772.
- 43) Benmansour S, Cecchi M, Morilak DA, Gerhardt GA, Javors MA, Gould GG, et al. *Effects of chronic antidepressant treatments on serotonin transporter function, density, and mRNA level.* *J Neurosci* 1999;19:10494-10501.
- 44) Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. *Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region.* *Science* 1996;274:1527-1531.
- 45) Bladley CC, Blakely RD. *Alternative splicing of the human serotonin transporter gene.* *J Neurochem* 1997;69:1356-1367.
- 46) Di Bella D, Catalano M, Balling U, Smeraldi E, Lesch KP. *Systematic screening for mutations in the coding region of the human serotonin transporter (5-HTT) gene using PCR and DGGE.* *Am J Med Genet* 1996;67:541-545.
- 47) Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al. *Allelic variation of human serotonin transporter gene expression.* *J Neurochem* 1996;66:2621-2624.
- 48) MacKenzie A, Quinn J. *A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region, correlated with affective disorders, has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:15251-15255.
- 49) Lovejoy EA, Scott AC, Fiskerstrand CE, Bubb VJ, Quinn JP. *The serotonin transporter intronic VNTR enhancer correlated with a predisposition to affective disorders has distinct regulatory elements within the domain based on the primary DNA sequence of the repeat unit.* *Eur J Neurosci* 2003;17:417-420.
- 50) Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, et al. *Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response.* *Neuroreport* 2000;11:215-219.
- 51) Yoshida K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, et al. *Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients.* *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:383-386.
- 52) Yu YW, Tsai SJ, Chen TJ, Lin CH, Hong CJ. *Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorders.* *Mol Psychiatry* 2002;7:1115-1119.
- 53) Nakamura T, Matsushita S, Nishiguchi N, Kimura M, Yoshino A, Higuchi S. *Association of a polymorphism of the 5HT2A receptor gene promoter region with alcohol dependence.* *Mol Psychiatry* 1999;4:85-88.
- 54) Nakamura K, Goto F, Ray WA, McAllister CB, Jacqz E, Wilkinson GR, et al. *Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations.* *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:402-408.
- 55) Kim DK, Seo MY, Lim S, Kim H, Kim S. *Serotonin transporter gene polymorphisms and its phenotypic characteristics expressed in platelet [³H]-serotonin uptake study in Korean depressed patients.* *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2003;42:54-60.
- 56) Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW, Wan YJ, Lamon-Fava S, Lin KM, et al. *Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment.* *Biol Psychiatry* 2003;54:879-883.
- 57) Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. *The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-*

- induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. Arch Gen Psychiatry* 2001;58:539-544.
- 58) Rousseva A, Henry C, van den Bulke D, Fournier G, Laplanche JL, Leboyer M, et al. Antidepressant-induced mania, rapid cycling and the serotonin transporter gene polymorphism. *Pharmacogenomics J* 2003;3:101-104.
- 59) Ito K, Yoshida K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, et al. A variable number of tandem repeats in the serotonin transporter gene does not affect the antidepressant response to fluvoxamine. *Psychiatry Res* 2002;111:235-239.
- 60) Smits KM, Smits LJ, Schouten JS, Stelma FF, Nelemans P, Prins MH. Influence of SERTPR and STin2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review. *Mol Psychiatry* 2004;9:433-441.
- 61) Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene *Science* 2003;301:386-389.
- 62) Blakely RD, Defelice LJ, Galli A. Biogenic amine neurotransmitter transporters: just when you thought you knew them. *Physiology (Bethesda)* 2005;20:225-231.
- 63) Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998;3:508-511.
- 64) Zanardi R, Serretti A, Rossini D, Franchini L, Cusin C, Lattuada E, et al. Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and non-delusional depression. *Biol Psychiatry* 2001;50:323-330.
- 65) Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:105-107.
- 66) Pollock BG, Ferrell RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA, et al. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:587-590.
- 67) Durham LK, Webb SM, Milos PM, Clary CM, Seymour AB. The serotonin transporter polymorphism, 5HTTLPR, is associated with a faster response time to sertraline in an elderly population with major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;174:525-529.
- 68) Arias B, Catalan R, Gasto C, Gutierrez B, Fananas L. 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:563-567.