

강박장애와 도파민 D4 수용체 및
도파민 수송체 유전자다형성과의 연관성

연세대학교 대학원
의 학 과
유 상 우

강박장애와 도파민 D4 수용체 및 도파민 수송체 유전자다형성과의 연관성

지도 김 찬 형 교수

이 논문을 박사학위 논문으로 제출함

2004 년 12 월 일

연세대학교 대학원
의학과
유 상 우

유상우의 박사학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2004 년 12 월 일

감사의 글

긴 세월에 걸쳐 논문을 마치고 나니 감회가 남다릅니다. 감사를 드려야 할 분들이 너무 많습니다. 단지 몇 자의 글로 감사의 뜻을 어찌 다 표현할 수 있겠습니까만, 그래도 몇 자 적고자 합니다.

긴 시간 동안 논문을 지도해 주시고 이끌어 주신 지도교수 김찬형 교수님께 진심으로 감사드립니다. 부족한 논문 심사과정에 많은 관심과 도움을 주신 고경봉 교수님, 김동구 교수님, 최영철 교수님, 김재진 교수님에게도 감사를 드립니다. 시종일관 모든 과정에 큰 도움을 준 김세주 교수에게도 각별한 감사의 뜻을 전합니다. 그리고 첫 지도교수셨던 유계준 교수님과 두번째 지도교수셨던 이만홍 교수님께도 주셨던 도움에 감사의 마음을 전하고 싶습니다.

항상 저를 이해 주시는 어머님과 하늘나라에 기뻐하고 계실 아버님, 그리고 너무나 사랑하는 제 아내와 의정이 지훈이와 함께 이 논문을 마치는 기쁨을 함께 하려고 합니다.

저자 씀

차 례

국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	8
1. 연구대상	8
2. 임상양상의 평가	9
3. 연구방법	10
가. 혈액의 채취 및 DNA 분리	10
나. 유전자형별	10
다. 통계분석	12
III. 결과	15
1. 강박장애군과 정상 대조군의 나이 및 성별 비교	15
2. 강박장애군과 정상 대조군의 DRD4 유전자형 빈도비교	15
3. 강박장애군과 정상 대조군의 DAT1 유전자형 및 대립 유전자 빈도 비교	17
4. 조기 발병군과 후기 발병군의 DRD4 및 DAT1 유전자형 빈도 비교	18
5. 강박증상의 요인 분석	19
6. DRD4 및 DAT1 유전자형에 따른 강박요인들의 심각도 비교	21
IV. 고찰	24
V. 결론	31
참고문헌	32
영문요약	38

그림 차례

그림 1. PCR amplification products generated with primers flanking the DRD4 from genomic DNA of OCD and control subjects. Amplified products were separated on 2% agarose gel and visualized by staining with ethidium bromide.	13
그림 2. PCR amplification products generated with primers flanking the DAT1 from genomic DNA of OCD and control subjects. Amplified products were separated on 2% agarose gel and visualized by staining with ethidium bromide.	14

표 차례

표 1. Demographic characteristics of obsessive-compulsive disorder patients and controls	15
표 2. Genotype frequency of DRD4 gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder patients and controls	16
표 3. Genotype frequency of DAT1 gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder patients and controls	18
표 4. Genotype frequencies of DRD4 and DAT1 gene polymorphism in early onset and late onset obsessive-compulsive disorder patients	19
표 5. 3 factors solution for obsessive-compulsive disorder patients	21
표 6. Comparisons of factor scores between obsessive-compulsive disorder patients with S- and L-genotype of DRD4 polymorphism	22

Ⅴ 7. Comparisons of factor scores between obsessive
-compulsive disorder patients with 10/10 and
non-10/10 genotype of DAT1 polymorphism
.....23

국문요약

강박장애와 도파민 D4 수용체 및 도파민 수송체 유전자다형성과의 연관성

강박장애의 원인에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다. 지금까지 보고된 강박장애에 대한 가족연구, 쌍생아 연구, 분리 연구 등을 살펴 보면 강박장애의 원인으로 유전적인 요인들이 역할을 할 가능성이 매우 높다. 최근에는 강박장애의 발생에 어떤 특별한 신경화학적, 신경해부학적 기전들이 관여한다는 여러 증거들이 보고되고 있으며, 세로토닌과 더불어 특히 도파민이 강박장애와 연관성이 있다는 연구들이 등장하고 있다. 따라서 본 연구에서는 도파민 D4 수용체 및 도파민 수송체 유전자다형성과 강박장애와의 관련성을 알아보고자 한다.

연구를 위하여 115명의 강박장애 환자와 160명의 정상 대조군을 선정하였고 이들의 혈액으로부터 유전자를 추출한 후 도파민 D4 수용체 및 도파민 수송체 유전자다형성 부위의 유전자형의 빈도를 비교하였다. 그리고 발병 연령 17세를 기준으로 강박장애 환자들을 조기 발병군과 후기 발병군으로 구분하였고 두군 사이의 유전자형 빈도 분포를 비교하였다. 또한 주성분 분석을 통해 YBOCS checklist로부터 3개의 요인을 추출하였고 도파민 D4 수용체 및 도파민 수송체 유전자형과의 관계를 조사하였다.

본 사례-대조군 연구에서는 강박장애군의 도파민 D4 수용체의 L유전자형 빈도가 대조군에 비하여 현저하게 높았다. 그러나 도파민 수송체 다형성의 유전자형과 강박장애 발생과의 연관성을

관찰하지 못하였다. 조기 발병군에서 후기 발병군 사이에 각 유전자형의 빈도는 유의한 차이가 없었다. 강박장애군에서 L유전자형을 가진 환자군이 다른 군에 비하여 오염/신체증상 요인의 점수가 높게 나왔다.

결론적으로 도파민 D4 수용체 L유전자형의 유전자다형성은 강박장애 발생과 연관성이 있으며, 강박증상 중 특정요인(오염/신체요인)의 심각도에 부정적인 영향을 미치는 것으로 판단되었다.

핵심되는 말 : 도파민 D4 수용체, 도파민 수송체, 유전자다형성, 강박장애, 주성분 분석

강박장애와 도파민 D4 수용체 및 도파민 수송체 유전자다형성과의 연관성

<지도교수 김 찬 형>

연세대학교 대학원 의학과

유 상 우

I. 서론

강박장애는 마치 침입하는 것 같이 반복적으로 떠오르는 부적절한 생각을 일컫는 강박사고(obsessions)와 이를 중화시켜 불안을 감소시키려는 지속적이고 반복적인 행동을 일컫는 강박행동(compulsions)을 특징으로 하는 질환이다¹. 강박사고와 강박행동으로 인하여 환자들은 많은 시간을 낭비하고 심한 고통을 받는다. 강박장애는 흔히 만성적인 경과를 밟으며 직업적, 사회적 기능에 상당한 장애(disability)를 가져온다. 최근 미국에서의 역학 연구를 살펴보면 전체 인구의 2~3%가 강박장애를 경험하고 있는 것으로 밝혀졌으며^{2, 3}, 국내에서도 전체 인구의 2% 이상이 강박장애를 경험하고 있다는 보고가 있다⁴. 이는 이전에 추정되었던 유병율보다 20배 이상 높은 소견이며 강박장애가 널리 알려져 있는 정신분열병이나 공황장애 보다 오히려 더욱 흔한 질병임을 의미한다.

강박장애의 원인에 대해서는 아직 명확히 밝혀진 바가 없다. 그러나 최근에는 강박장애의 발생에 어떤 특별한 신경화학적, 신경해부학적 기전들이 관여한다는 여러 증거들이 보고되고 있다⁵. 또한 비록 유전 방식(mode of inheritance)까지 밝혀진 단계는 아니지만, 지금까지 보고된 강박장애에 대한 가족연구, 쌍생아 연구, 분리 연구

(segregation study) 등을 살펴 보면 유전적인 요소들이 강박장애의 원인에 어떠한 역할을 할 것이라는 가능성을 강력히 시사하고 있다⁶.

강박장애의 가족 연구를 보면, 강박장애 환자의 일차 가족(first degree relatives)들에게서(10.3%) 정신 장애가 없는 대상의 일차 가족들에 비해(2%) 의미 있게 높은 강박장애 유병율을 보였다⁷. 쌍생아 연구에서도 일란성 쌍생아의 일치율이 이란성 쌍생아의 일치율에 비해 월등히 높음이 보고 되었다⁸. 분리 연구에서도 적어도 하나의 이상의 유전자가 강박장애의 다유전적인 원인(multigenetic background)에 주요한 영향을 끼치고 있는 것으로 보고 되었다^{9,10}.

최근에는 강박장애 환자들에서 보이는 여러 신경화학적 기능 이상들을 근거로 후보 유전자(candidate gene)를 선정하고 이들 유전자와 강박장애와의 연관성을 조사하는 방식으로 진행되고 있다. 강박장애의 병태생리에는 세로토닌 시스템이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다⁵. 여러 연구들이 강박장애 환자의 뇌척수액에서 세로토닌 농도의 이상을 보고하고 있으며⁵, 무엇보다도 강력한 증거는 세로토닌 재흡수 억제제(serotonin reuptake inhibitors, SRIs)가 강박장애의 치료에 탁월한 효과를 보인다는 점이다¹¹. 현재 강박장애의 치료에 있어 가장 널리 사용되고 있는 약물은 세로토닌 재흡수 억제제이다. 그러나 세로토닌 재흡수 억제제가 효과적임에도 불구하고 여전히 상당 수(약 30%)의 환자들이 세로토닌 재흡수 억제제에 반응하지 않는다¹². 또한 일부 환자들은 세로토닌과 관련된 뚜렷한 기능 이상을 보이지 않는 경우도 있다⁵. 이런 결과로 최근에는 강박장애의 병태 생리에 세로토닌 외에 다른 신경전달물질들이 관여하고 있을 가능성이 제기되고 있으며 그 중 가장 주목을 받고 있는 것이 도파민 시스템이다. 도파민 시스템과 강박장애와의 관련성을 시사하는 소견들은 다음과 같다. 첫째, 세로토닌 재흡수 억제제 투여에 반응을 보

이지 않는 강박장애 환자들 중 일부는 도파민 수용체 억제제인 항정신병 약물을 추가로 투여하였을 때 효과를 보이는 경우가 있다¹³. 또한 항정신병 약물 중 도파민 D4 수용체 억제제인 clozapine을 사용하는 도중에 종종 새롭게 강박증상이 나타나는 경우도 있다¹⁴. 둘째, amphetamine, bromocriptine, apomorphine, L-dopa와 같이 도파민과 관련된 약물들을 동물에게 고농도로 투여하였을 때 강박장애의 강박 행동(compulsive behavior)과 유사한 상동증적 행동(stereotypic behavior)이 유발된다. 또한 시냅스 전 도파민 재흡수를 억제하는 cocaine을 투여하였을 때 강박장애 환자의 강박증상이 악화되고 병력이 없던 강박장애 환자의 가족들에게서 강박증상을 유발되기도 한다¹⁵. 셋째, 강박장애 환자들에게서 도파민 길항제인 apomorphine을 투여한 후의 growth hormone releasing hormone 분비 증가가 정상인들에 비해 둔화되어 있다는 보고가 있다¹⁶. 넷째 또한 강박장애 환자에서 매우 흔하게 나타나는 틱 장애의 치료에 도파민 길항제가 효과적이다. 이런 소견들은 강박장애에 도파민 경로(pathway)도 함께 관여하고 있음을 암시하는 것이다. 더욱이 최근에는 이런 소견을 근거로 하여 도파민 D4 수용체(DRD4)와 도파민 수송체(dopamine transporter 1, DAT1) 유전자 다형성과 강박장애와의 관련성을 조사하여 강박장애와 도파민 시스템과의 관계를 밝히려는 시도들이 진행되고 있다¹⁷⁻¹⁹. 그러나 아직까지는 극히 제한된 수만의 연구가 일치되지 않은 다양한 결과를 보고하고 있다.

한편, 강박장애에 대한 유전자 연구를 하는 데 있어서는 다음과 같은 점들을 고려하여야 한다. 첫째 인종(ethnicity)에 대한 고려이다. 동일한 유전자라 할 지라도 그 유전형질의 분포는 인종에 따라 매우 다양한 차이를 보인다. 따라서 연구 집단을 유전적으로 동질성을 가진 한 인종 내에서 선정하는 것이 정확한 결과를 얻는 데에 필수

적임을 고려할 때 혈연적으로 복잡하게 얽혀 있는 서양에서는 각 인종들이 유전적 동질성을 지니고 있다고 가정하기 어렵다. 한국인을 대상으로 한 유전자 연구는 다양한 인종에서 오는 교란 요인들을 어느 정도 제거할 수 있기 때문에 유리한 점을 가지고 있다. 둘째, 강박장애는 동질한 질환(homogenous illness)이 아닐 가능성이 높다. 지금까지 대부분의 연구들은 강박장애를 하나의 특성을 지닌 집단으로 구분하고 있지만 최근에는 통계적인 방법들을 사용하여 강박장애 환자들을 특정한 강박사고나 강박행동의 내용에 따라 몇 가지 아형(subtype)으로 분류하려는 시도들을 하고 있다. 강박장애는 서로 다른 원인으로부터 파생된 여러 요소들이 얽혀있는 다차원적이고(multidimensional), 서로 이질적인(heterogeneous) 상태로 보아야 한다는 주장들이 설득력을 얻고 있다^{20, 21}. 이런 증상적 차원(symptom dimension)을 발견해 내는 것은 강박장애의 유전 연구에 있어 기존의 범주적 접근법이 갖는 제한점들을 보완해 줄 수 있다²². 그 외에 강박장애를 아형으로 분류하는 대표적인 방법들 중 하나가 발병 연령에 따른 구분이다. 강박장애의 발병 연령에 따라 이원적인 분포를 보이며²³, 조기 발병군은 남자에서 더 흔하고²⁴, 다른 정신과적 질환을 함께 가지고 있는 경우가 많으며²⁵, 가족력이 더 흔하다⁷. 이러한 소견들은 조기 발병군과 후기 발병군이 서로 다른 병태생리를 가진 별개의 아형이라는 것을 강하게 암시한다.

본 연구의 목적은 유전적으로 비교적 동질한 인종인 한국인에서 DRD4와 DAT1 유전자다형성과 강박장애와의 연관성을 밝히는 것이다. 따라서 본 연구에서는 위에서 언급한 기존 연구들의 제한점들을 고려하여 다음과 같은 것들을 조사하려고 하였다.

첫째, 강박장애 환자군과 정상군 사이에 DRD4와 DAT1 유전자다형성의 각 형질 분포에 차이가 있는지 확인한다. 또한 강박장애군을

조기 발병군과 후기 발병군으로 나누어 유전자형 분포의 차이를 확인한다. 둘째, 요인 분석을 통해 강박 증상들의 구조들 몇 가지 요인들로 재구성하고 이들 요인과 DRD4 및 DAT1 유전자다형성과의 연관성을 알아 본다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

가. 강박장애군

연세대학교 의과대학 영동 세브란스 병원과 한림대학교 의과대학 성심병원 정신과에 내원한 강박장애 환자 115명을 대상으로 하였다. 환자군 내에 친인척 관계인 대상은 없었으며 연구에 참여한 모든 환자들에게 동의서를 받았다. 강박장애 및 동반 질환의 진단은 SCID(Structured Clinical Interview for Diagnosis)²⁶를 사용하여 확진하였다. 만성적인 운동장애나 chorea가 동반되어 있는 경우, 정신분열병 등 정신병적 장애를 가지고 있는 경우, 강박장애와의 감별이 어려운 신체변형장애의 과거력이나 현 병력을 가지고 있는 경우, 최근 6개월간 알코올 및 다른 물질 의존의 증거가 있는 경우, 뇌수술이나 뇌염, 뇌손상의 병력이 있는 경우에는 연구 대상에서 제외하였다. 총 115명 중 52명은 과거에 치료 받았던 경험이 있었다. 45명은 현재 약물 또는 정신치료를 받고 있는 상태였으며, 70명은 어떠한 종류의 치료에도 노출된 적이 없거나 또는 최근 6개월간 치료 받지 않은 환자들이었다.

나. 정상 대조군

정상 대조군은 한림대학교 의과대학 성심병원과 안양시정신보건센터, 그리고 모 부대에 근무 중인 자원자를 대상으로 모집하였다. 정신과 의사 또는 훈련 받은 간호사의 면접을 통해 신체적 정신적 질환이 없는 경우만 포함 시켰다. 또한 면담에서 놓칠 수 있는 잠재적인 우울 증상과 강박 증상을 비롯한 불안 증상을 가진 대상들을 제외하기 위해 자기보고식 검사인 Beck Depression Inventory(BDI)와

Beck Anxiety Inventory(BAI)를 적용하였고 BDI 21점 이상, BAI 22점 이상인 대상들도 연구에서 제외하였다. 총 195명의 정상 대조군을 성별과 연령에 따라 층화(stratification)한 후 강박장애군의 성별과 연령을 고려하여 층화무작위 추출법(stratified random sampling)을 통해 선정된 160명이 분석에 포함되었다.

2. 임상 양상의 평가

가. Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS)

총 10개의 항목으로 구성되어 있으며 1~5 항목은 강박사고에 쓰는 시간, 강박사고 때문에 받는 방해, 고통, 강박사고에 대한 저항, 강박사고 조절 정도 등 강박사고에 관련된 기능 이상을 측정하며 6~10 항목은 강박행동으로 때문에 받는 방해, 고통, 강박행동에 대한 저항, 강박행동을 조절할 수 있는 정도 등 강박행동으로 인한 장애를 평가하였다. 숙련된 평가자가 반구조화된 면담을 통해 평가하게 되어 있고 각각의 항목은 그 심한 정도에 따라 0점(없음)에서 4점(극심) 사이의 점수로 평정하였다²⁷.

나. YBOCS checklist

공격적 내용에 대한 강박사고, 오염에 대한 강박사고, 성적 내용에 대한 강박사고 등 8개 범주(category)의 강박사고와 7개 범주의 강박행동에 관련된 60개 이상의 증상의 유무를 묻는 질문으로 되어 있으며 이들 증상의 유무를 과거, 현재로 나누어 환자 스스로 ‘예’ 또는 ‘아니오’로 답하도록 되어있다²⁸. YBOCS checklist의 채점은 Leckman 등¹의 방법에 따라 다음과 같이 실시하였다. 각 범주의 하위 항목 중 현재, 과거와 관계없이 어느 한 항목에라도 ‘예’라고 대답한 경우 그 범주는 1점으로 채점하였다. 하위 항목 모두 ‘아니오’

로 답한 경우 그 범주는 0점을 부여하였다. 만약 하위 항목들 중 어느 한 항목이라도 주된(principal), 또는 중요한(major) 문제라고 답한 경우 그 범주는 2점을 부여하였다.

3. 연구방법

가. 혈액의 채취 및 DNA 분리

강박장애 환자와 정상 대조군의 말초 정맥에서 혈액을 채취하여 EDTA 처리된 튜브에 넣은 뒤, 실험할 때까지 -70°C 에 냉동 보관하였다. 냉동 보관된 혈액을 상온에서 녹인 뒤, 혈액 3ml와 세포 용해 용액(cell lysis solution) 9ml를 15ml 튜브에 넣고 잘 섞어 10분 동안 실온에서 반응시킨 다음 3,500rpm에서 10분간 원심분리시켜 상층액을 버리고 남은 펠릿에 핵 용해 용액(nuclei lysis solution)을 3ml 첨가하고 37°C 에서 1시간 동안 반응시킨다. 단백질 침전 용액(protein precipitation solution) 1ml를 첨가하고 3,500rpm에서 10분간 원심분리하여 genomic DNA가 포함된 상층액을 깨끗한 15ml 튜브에 옮기고 이소프로판올(isopropanol)을 3ml 첨가한 후 부드럽게 섞는다. 다시 3,500rpm에서 5분간 원심분리 하였고 펠릿에 70% 알코올을 섞어 세척한 뒤 펠릿을 공기 중에 말린다. 여기에 $250\mu\text{l}$ DNA rehydration solution을 첨가하여 4°C 에서 24시간 녹인 후 얻어진 DNA를 중합효소연쇄반응까지 -70°C 에 보관하였다.

나. 유전자형별(Genotyping)

① 중합효소연쇄반응(PCR)과 전기영동 및 증폭 산물 확인

추출한 genomic DNA를 주형으로 하여 PCR 증폭을 시행하였다. DRD4 유전자 exon III에 나타나는 48개의 염기가 반복으로 나타나는

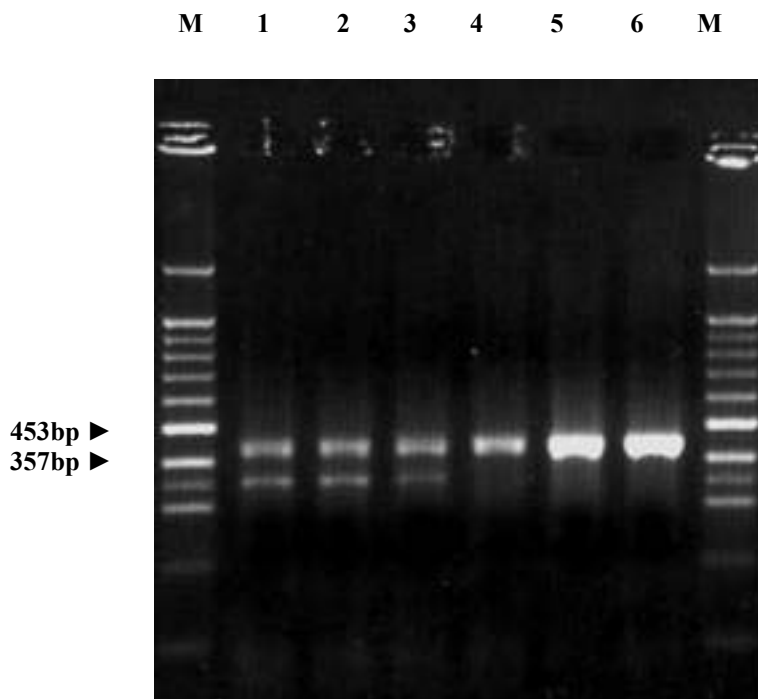
다형성을 조사하기 위해서 좌, 우 각각 5'-AGG TGG CAC GTC GCG CCA AGC TGC A-3'과 5'-TCT GCG GTG GAG TCT GGG GTG GGA G-3'를 사용하였다²⁹. 반응 용액의 조성은 DNA 100ng, 시발체 각각 10pmol, 1X pfu PCR buffer (솔젠트, 한국), 400 μ M dATP, dTTP & dCTP, 200 μ M dGTP (솔젠트, 한국), 200 μ M 7-Deaza-dGTP(Boehringer Mannheim, Germany), 5% DMSO 그리고 2U 솔젠트 pfu Taq 을 섞어 20ul 양으로 PTC-100 thermal cycler(MJ research, MN, U.S.A.)에서 98 $^{\circ}$ C에서 5분간 변성 시킨 후 98 $^{\circ}$ C 45초, 55 $^{\circ}$ C 45초, 72 $^{\circ}$ C 1분의 주기를 35회 반복하고 72 $^{\circ}$ C에서 5분 유지하였다. 증폭된 DNA 20ul중 10ul를 2% agarose gel에서 100volt로 1시간 동안 전기영동하고 ethidium bromide 용액에 20분간 담근 후 자외선 투광기로 띠를 확인하였다. 유전자 형별은 DNA molecular 100bp marker와 비교하여 DRD4-exon III 내에 존재하는 2-10개 다양한 반복서열단위(1단위-48bp)를 확인하였다.

DAT1 유전자 다형성을 조사하기 위해서는 추출한 DNA를 주형으로 하여 PCR 증폭을 시행하였다. PCR 증폭을 위한 시발체(primer)는 좌, 우 각각 5'-TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG-3'과 5'-CTTCCTGGAGGTC ACGGCTCAAGG-3'을 사용하였다³⁰. 반응용액은 40ng genomic DNA를 주형으로 10X PCR buffer (Applied Biosystems, CA) 1.5 mM MgCl₂, 0.25 mM dNTP와 1.25U AmpliTaq gold(Applied Biosystems, CA)을 섞어 20ul 로 준비하였다. PCR 반응은 PTC-200 Pltier Thermal cycler (MJ Research, MA)로 94 $^{\circ}$ C에서 4분간 변성시킨 후, 94 $^{\circ}$ C 40초, 72 $^{\circ}$ C 40초, 72 $^{\circ}$ C 1분의 주기를 35회 반복하고 72 $^{\circ}$ C에서 10분 유지하였다. 증폭된 20ul중 8ul를 ethidium bromide에 염색한 2% agarose gel에서 150 volt로 1시간동안 전기 영동 한 후 자외선 투광기로 띠를 확인하고 DNA molecular marker (100bp ladder)와 비교하

여 유전자형을 형별하였다.

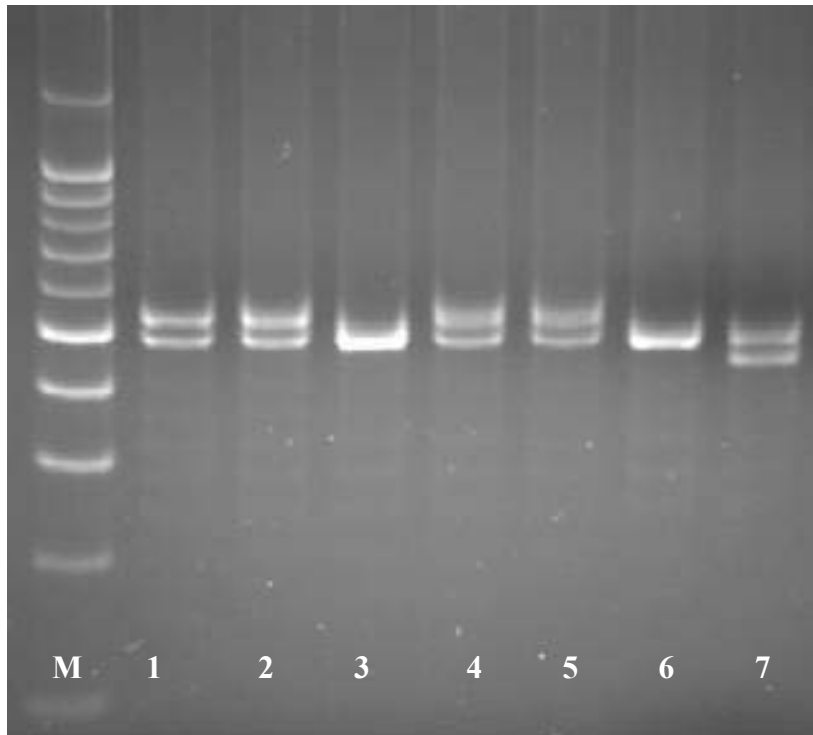
다. 통계분석

- (1)DRD4와 DAT1 유전자의 유전자형의 정상인과 강박장애 환자군에서의 빈도 비교는 χ^2 검증을 통해 분석하였다. 또한 강박장애군 내에서 조기 발병군과 후기 발병군 사이의 유전자형 빈도 비교를 χ^2 검증을 통해 분석하였다.
- (2)YBOCS checklist를 이용한 요인분석은 주성분 분석법(principal components analysis)을 사용하였다.
- (3)강박장애 환자군 내에서 유전자형에 따른 각 요인들의 차이와 강박증상의 심각도, 우울증상의 정도, 전반적인 증상의 심각도, 그리고 전체적인 기능을 Mann-Whitney U test와 t-test를 사용하여 분석하였다. 모든 통계 처리는 SPSS 11.0 version을 사용하였다.



- 1; allele repeat type (2/4)
- 2; allele repeat type (2/4)
- 3; allele repeat type (2/4)
- 4; allele repeat type (4/4)
- 5; allele repeat type (4/4)
- 6; allele repeat type (4/4)

Figure 1. PCR amplification products generated with primers flanking the DRD4 from genomic DNA of OCD and control subjects. Amplified products were separated on 2% agarose gel and visualized by staining with ethidium bromide.



M : 100bp size marker

1 : 10/11 hetero

2 : 10/11 hetero

3 : 10/10 homo

4 : 10/11 hetero

5 : 10/11 hetero

6 : 10/10 homo

7 : 9/10 hetero

Figure 2. PCR amplification products generated with primers flanking the DAT1 from genomic DNA of OCD and control subjects. Amplified products were separated on 2% agarose gel and visualized by staining with ethidium bromide.

III. 결 과

1. 강박장애군과 정상 대조군의 나이 및 성별 비교

연구에 참여한 115명의 강박장애 환자군 중 남자는 79명(68.7%), 여자는 36명(31.3%)이었으며 정상 대조군 160명 중 남자가 100명(62.5%), 여자가 60명(37.5%)으로 두 군간에 성별의 차이는 없었다($p=0.31$). 강박장애 환자군의 평균 나이는 31.81 ± 10.71 세, 정상 대조군의 평균 나이는 32.51 ± 6.70 세로 두 군간에 차이를 보이지 않았다($p=0.51$). (표 1)

Table 1. Demographic characteristics of obsessive-compulsive disorder patients and controls

	OCD patients (N=115)	Controls (N=160)	t/χ^2	p	
Age(years)	31.81 ± 10.71	32.51 ± 6.70	-0.67	0.51*	
Sex	Male	79(68.7%)	100(62.5%)	1.13	0.31**
	Female	36(31.3%)	60(37.5%)		

* t-test

** χ^2 test

2. 강박장애군과 정상 대조군의 DRD4 유전자형 빈도 비교

강박장애군과 정상 대조군의 DRD4 유전자형 빈도는 모두 Hardy-Weinberg equilibrium의 분포를 따랐다. 강박장애군에서 전체 115명 중 다양한 반복서열단위(variable number of tandem repeat, VNTR) 2/2 반복(repeat) 유전자형이 2명(1.7%), 2/4 유전자형이 13명(11.3%), 2/5 유전자형이 1명(0.9%), 4/4 유전자형이 95명(82.6%), 4/5 유전자형이 2명(1.7%), 4/6 유전자형이 1명(0.9%), 그리고 4/7 유전자형이 1명

(0.9%)의 빈도를 보였다. 정상 대조군에서는 전체 160명 중 다양한 반복서열단위(variable number of tandem repeat, VNTR) 2/2 반복(repeat) 유전자형이 0명(0.0%), 2/4 유전자형이 37명(23.1%), 2/5 유전자형이 1명(0.6%), 4/4 유전자형이 115명(71.9%), 4/5 유전자형이 4명(2.5%), 4/6 유전자형이 1명(0.6%), 4/7 유전자형이 2명(0.6%)의 빈도를 보였다.

Table 2. Genotype frequency of DRD4 gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder patients and controls

	OCD patients	Controls	χ^2	<i>p</i>
Genotype	N=115	N=160		
2/2	2(1.7%)	0(0.0%)		
2/4	13(11.3%)	37(23.1%)		
2/5	1(0.9%)	1(0.6%)		
4/4	95(82.6%)	115(71.9%)		
4/5	2(1.7%)	4(2.5%)		
4/6	1(0.9%)	1(0.6%)		
4/7	1(0.9%)	2(1.3%)		
S-genotype	16(13.9%)	44(27.5%)	7.24	0.007
L-genotype	99(86.1%)	116(72.5%)		

χ^2 test

또한 유전자형을 2 반복 대립형질을 1개 이상 가진 짧은 유전자형(2/2, 2/4, 2/5 유전자형, short genotype, S 유전자형)과 가지지 않은 긴 유전자형(4/4, 4/5, 4/6, 4/7 유전자형, long genotype, L 유전자형) 두 집단으로 나누어 강박장애와 정상 대조군 사이의 빈도 분포 차이를 비교하였다. 강박장애군에서 S 유전자형이 16명(13.9%), L 유전자형

이 99명(86.1%), 정상 대조군에서는 S 유전자형이 44명(27.5%), L 유전자형이 116명(72.5%)로 강박장애군에서 L 유전자형의 빈도가 유의하게 높았고 S 유전자형의 빈도는 유의하게 낮았다($p=0.007$). (표 2)

3. 강박장애군과 정상 대조군의 DAT1 유전자형 및 대립 유전자 빈도 비교

강박장애군과 정상 대조군의 DAT1 유전자형 빈도는 모두 Hardy-Weinberg equilibrium의 분포를 따랐다. 강박장애군에서 전체 115명 중 다양한 반복서열단위(variable number of tandem repeat, VNTR) 9/10 반복(repeat) 유전자형이 6명(5.2%), 10/10 유전자형이 105명(91.3%), 그리고 10/11 유전자형이 4명(3.5%)이었다. 정상 대조군에서는 전체 160명 중 9/10 반복(repeat) 유전자형이 11명(6.9%), 10/10 유전자형이 142명(88.7%), 그리고 10/11 유전자형이 7명(4.4%)이었다. 두 군간 DAT1 VNTR 유전자형의 빈도 차이는 관찰되지 않았다 ($p=0.79$).

한편, 유전자형을 10/10 유전자형과 비 10/10 유전자형(non-10/10 genotype) 두 군으로 나누어 비교해 보았을 때, 강박장애군에서 10/10 유전자형이 105명(91.3%), 비 10/10 유전자형이 10명(8.7%), 정상 대조군에서는 10/10 유전자형이 142명(88.7%), 비 10/10 유전자형이 18명(11.3%)으로 두 군간에 차이를 보이지 않았다($p=0.65$). (표 3)

Table 3. Genotype frequency of DAT1 gene polymorphism
in obsessive-compulsive disorder patients and controls

	OCD patients	Controls	χ^2	<i>p</i>
Genotype	N=115	N=160		
9/10	6(5.2%)	11(6.9%)		
10/10	105(91.3%)	142(88.7%)	0.48	0.79
10/11	4(3.5%)	7(4.4%)		
Genotype				
10/10	105(91.3%)	142(88.7%)	0.48	0.65
Non-10/10	10(8.7%)	18(11.3%)		

χ^2 test

4. 조기 발병군과 후기 발병군의 DRD4 및 DAT1 유전자형 빈도 비교

발병 연령이 17세 미만인 경우를 조기 발병군, 17세 이상인 경우를 후기 발병군으로 분류하였고 DRD4 및 DAT1 유전자형의 빈도를 비교하였다. 강박장애 환자 115명중 조기 발병군은 56명(48.7%), 후기 발병군은 59명(51.3%)였다. 성별 분포를 보면 조기 발병군은 남자 43명(76.8%), 여자 13명(23.2%), 후기 발병군은 남자 35명(59.3%), 여자 24명(40.7%)로 조기 발병군에서 남자의 비율이 유의미하게 높았다($p=0.05$). 조기 발병군의 평균 발병 연령은 13.91 ± 2.80 세였고, 후기 발병군의 평균 발병 연령은 27.75 ± 8.66 세였다.

DRD4 유전자형은 조기 발병군에서 전체 56명 중 S 유전자형이 7명(12.5%), L 유전자형이 49명(87.5%)이었으며, 후기 발병군에서는 전체 59명 중 S 유전자형이 9명(15.3%), L 유전자형이 50명(84.7%)으로 두 군간에 유의한 차이가 없었다($p=0.67$). DAT1 유전자형은 조기

발병군에서 전체 56명 중 10/10 유전자형이 49명(87.5%), 비 10/10 유전자형이 7명(12.5%)이었으며, 후기 발병군에서는 전체 59명 중 10/10 유전자형이 56명(87.5%), 비 10/10 유전자형이 9명(12.5%)로 두 군간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다.(표 4)

Table 4. Genotype frequencies of DRD4 and DAT1 gene polymorphism in early onset and late onset obsessive-compulsive disorder patients

	Early onset group N=56	Late onset group N=59	χ^2	<i>p</i>
DRD4				
S-genotype	7(12.5%)	9(12.5%)	0.18	0.67
L-genotype	49(87.5%)	50(87.5%)		
DAT1				
Non 10/10	7(12.5%)	3(5.1%)	1.17	0.28*
10/10	49(87.5%)	56(94.9%)		

χ^2 test

* Fisher's exact test

5. 강박증상의 요인 분석

YBOCS checklist로부터 얻어진 자료를 주성분 분석법을 사용하여 요인 분석을 하였다. YBOCS checklist는 8개-공격적(aggressive), 오염(contamination), 성적(sexual), 저장(hoarding), 종교적(religious), 대칭성 및 정확성(symmetry), 신체적(somatic), 기타(miscellaneous)-의 강박사고와 7개-청결(cleaning), 점검(checking), 반복(repeating), 숫자세기(counting), 명령과 배치(ordering), 저장 및 수집(hoarding), 기타(others)의 강박행동 항목으로 구성되어 있다. 총 15개의 항목 중 2개의 기

타 항목은 여러 가지 동질하지 않은 증상들을 포함하고 있으므로 분석에서 제외하였고 나머지 13개의 항목이 요인 분석에 포함되었다. YBOCS symptom checklist로부터의 강박적 내용을 주성분 분석하는 데에 있어서 1 이상의 고유값(eigenvalue)을 지닌 요인만을 추출하였다. 이를 통해 3-요인 해법(factor solution)을 얻었으며 서로 연관되지 않은 요인들을 얻기 위해 Varimax 회전(rotation)을 시행하였다.(표 5)

추출된 3가지 요인은 첫번째 요인은 저장/반복 강박요인, 두 번째 요인은 오염/신체 강박요인, 세 번째 요인은 공격적/성적 강박요인으로 명명하였다. 저장/반복 강박요인에는 저장에 대한 강박사고와 숫자세기, 반복, 저장 및 수집에 대한 강박행동 항목이 포함되었다. 오염/신체 강박요인에는 오염에 대한 강박사고, 종교적 강박사고, 신체적 강박사고와 청결에 대한 강박행동 항목이 포함되었다. 공격적/성적 강박요인에는 공격적 강박사고와 성적 강박사고, 그리고 명령과 배치에 대한 강박행동 항목이 포함되었다. 3가지 요인은 총 변이(variance)의 55.9%를 설명할 수 있었다. 요인 점수는 회귀(regression) 방법을 사용하여 구하였다.

Table 5. 3 factor solution for obsessive-compulsive disorder patients

	Factor 1 (Hoarding /repeating)	Factor 2 (Contamination /somatic)	Factor 3 (Aggressive/ sexual)
Obsessions			
aggressive			0.68
contamination		0.79	
sexual			0.75
hoarding	0.65		
religious		0.72	
symmetry			
somatic		0.62	
Compulsions			
cleaning		0.58	
checking			
repeating	0.81		
counting	0.68		
ordering			0.54
hoarding	0.62		
% of explained variance	21.57	18.15	16.27

Factor loadings>0.5

Principal components analysis

6. DRD4 및 DAT1 유전자형에 따른 강박요인들의 심각도 비교

강박장애군에서 DRD4 유전자형을 S 유전자형과 L 유전자형으로 분류하였을 때, 저장/반복 강박요인(요인 1) 평균값은 S 유전자형 0.241 ± 0.900 , L 유전자형 -0.326 ± 1.014 으로 두 군간에 유의한 차이가

없었다($p=0.28$). 오염/신체 강박요인(요인 2)의 평균값은 S 유전자형 -0.600 ± 0.720 , L 유전자형 0.081 ± 1.009 로 L 유전자형을 가진 군에서 유의하게 높았다($p=0.03$). 공격적/성적 강박요인(요인 3)의 평균값은 S 유전자형 -0.401 ± 0.982 , L 유전자형 0.054 ± 0.997 로 두 군간에 유의한 차이가 없었다($p=0.32$)(표 6).

Table 6. Comparisons of factor scores between obsessive-compulsive disorder patients with S- and L-genotype of DRD4 polymorphism

Factor score	S-genotype N=16	L-genotype N=99	<i>U</i>	<i>p</i>
Factor 1	-0.24 ± 0.90	-0.33 ± 1.01	292.50	0.28
Factor 2	-0.60 ± 0.72	0.08 ± 1.00	270.50	0.03
Factor 3	-0.40 ± 0.98	0.05 ± 1.00	297.50	0.32

Mann-Whitney U test

강박장애군에서 DAT1 유전자형에 따른 강박요인들의 심각도를 살펴보면 다음과 같다. DAT1 유전자다형성을 10/10 유전자형과 비 10/10 유전자형으로 분류하였을 때, 요인 1의 평균값은 10/10 유전자형 -0.058 ± 0.958 , 비 10/10 유전자형 0.566 ± 1.387 로 두 군간에 유의한 차이가 없었다($p=0.21$). 요인 2의 평균값은 10/10 유전자형 -0.002 ± 1.035 , 비 10/10 유전자형 0.208 ± 0.664 로 역시 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 요인 3의 평균값은 10/10 유전자형 -0.022 ± 0.990 , 비 10/10 유전자형 0.048 ± 1.132 로 두 군간에 유의한 차이가 없었다($p=0.96$)(표 7)

Table 7. Comparisons of factor scores between obsessive-compulsive disorder patients with 10/10 and non-10/10 genotype of DAT1 polymorphism

Factor score	10/10 genotype N=105	Non-10/10 genotype N=10	<i>U</i>	<i>p</i>
Factor 1	-0.06±0.96	-0.00±1.04	190.00	0.21
Factor 2	-0.00±1.03	0.21±0.66	254.00	0.84
Factor 3	-0.02±0.99	0.05±1.13	263.00	0.96

Mann-Whitney U test

IV. 고찰

본 연구의 목적은 유전적으로 비교적 동질한 인종인 한국인에서 DRD4와 DAT1 유전자다형성과 강박장애와의 연관성을 밝히는 것이었다. 본 연구에서는 DRD4 유전자형을 2 반복 대립형질을 1개 이상 가진 S 유전자형과 L 유전자형 두 군으로 나누었을 때 강박장애군에서 L 유전자형의 빈도가 유의미하게 높았다. DRD4는 2-10개의 불완전한(imperfect) tandem 48 bp 반복(repeat, VNTR)이 3번째 exon의 전사(coding) 부위에 삽입되어 있는 특징을 가진다³¹. DRD4 유전자다형성과 강박장애와의 연관성에 대한 기존의 연구들을 살펴보면 다음과 같다. Cruz 등은 DRD4 유전자의 7 반복 형질이 강박장애와 연관이 있다고 주장하였다¹⁸. 반면, Frisch 등은 강박장애와 DRD4 유전자다형성 간에 어떠한 연관성도 발견하지 못하였다고 보고하였다³². 또한 Billett 등은 118명의 강박장애와 정상군을 대상으로 한 연구에서 강박장애 환자들에게서 정상인들에 비해 2-4 유전자형이 적은 빈도로 나타났지만 다중 분석(multiple testing)을 고려하여 교정하였을 때 통계적인 의미는 없었다고 보고하였다³³. 한편 Millet 등은 프랑스인으로 구성된 49명의 강박장애 환자와 63명의 정상대조군을 대상으로 한 TDT(transmission disequilibrium test)에서 2 반복 대립형질이 강박장애군 trio에서 정상 대조군 trio에 비해 적게 전달됨을 관찰하였다. 이런 결과는 2 반복 대립형질을 갖지 않은 사람들이 강박장애에 유의미하게 높은 비율로 이환 되었음을 뜻하는 것이며 따라서 저자들은 2 반복 대립형질이 강박장애에 대한 보호 인자로 작용할 가능성을 제기하였다¹⁹. Millet 등의 연구는 2 반복 대립형질을 1개 이상 지닌 S 유전자형의 빈도가 강박장애군에서 유의미하게 낮게 관찰된 본 연구의 결과와 일치하는 소견이다.

본 연구의 결과 가장 흔한 대립형질은 4 반복(87.5%)이었고 그 다음은 2 반복(10.2%)이었으며 나머지 5, 6, 7 반복은 매우 드물게 관찰되었고 3 반복은 전혀 관찰되지 않았다. 이런 결과는 일본이나 중국인 등 아시아 인종들을 대상으로 DRD4 유전자다형성을 조사한 다른 연구에서의 결과와 일치하는 반면, 서양인들의 유전자형 분포와는 큰 차이를 보이는 소견이다. 유럽 인종을 대상으로 한 연구에서는 4/4 유전자형의 빈도가 59.0%, 4 반복 대립형질의 빈도가 75.0%임해 비해¹⁹, 본 연구에서는 각각 76.4%과 87.5%로 커다란 차이를 보였다. 인종간에 유전형질 분포의 차이로 인해 본 연구에서는 DRD4 유전자다형성을 다음의 두 가지 유전자형으로 분류하여 분석하였다. 2 반복 대립형질을 1개 이상 가진 유전자형(S 유전자형)과 가지지 않은 유전자형(L 유전자형) 두 집단으로 나누어 비교하였다. 여러 연구들이 DRD4 유전자형을 반복된 대립형질의 길이에 따라 긴 유전자형, 짧은 유전자형으로 나누어 연구하였지만 그 기준점(cut-off value)은 일정치 않다. DRD4의 48 bp 반복 유전자다형성은 수용체 단백질(receptor protein)의 3번째 cytoplasmic loop에 존재한다고 생각된다. 이 loop는 G-단백질과 상호작용하며 cytoplasmic loop 크기의 변화는 단백질의 조성(conformation)과 수용체 기능에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다³⁴. 즉, loop의 길이가 길 경우에는 짧은 경우에 비해서 Gi-단백질과 결합하는 것이 방해 받게 되어 어렵게 되며 그러므로 cAMP의 형성을 억제하는 것이 어렵게 되는 기능상의 변화가 생긴다³⁵. 이런 근거에 따라 여러 연구들이 5, 6, 또는 7 반복을 기준으로 S 유전자형과 L 유전자형을 구분하였다³⁶⁻³⁸. 그러나 최근에는 loop의 크기가 Gi-단백질 결합의 특이성과 효율성에 영향을 주지 못한다는 보고도 있다³⁹. 이런 결과를 종합하면 DRD4 S 유전자형, 즉 2 반복 대립형질이 강박장애에 대한 보호 인자로 작용할 가

능성이 있다. 그러나 정확한 결론을 얻기 위해서는 DRD4 유전자다형성에 따른 G-단백질 및 2차 전달자(2nd messenger) 시스템의 변화를 비롯한 기초 연구와 함께 더 많은 강박장애 환자들을 대상으로 하는 유전자 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 DAT1 유전자다형성과 강박장애 발현과의 연관성을 관찰하지 못하였다. DAT1 유전자는 염색체 5p15.3에 위치하고, 3'-untranslated region에 40bp의 VNTR이 존재하며 3~11 repeats의 7개의 allele를 가진다³⁰. 이런 VNTR은 유전자 발현(gene expression)과 뇌내 DAT 단백질 수준(level)에 영향을 미칠 가능성이 높다⁴⁰. 최근 Mill 등⁴¹은 10 반복 대립형질의 수와 증가된 DAT1 유전자 발현 정도가 관련이 있음을 보고하였으며 이런 이유로 본 연구에서는 10/10 반복 유전자형과 비 10/10 반복 유전자형(9/10, 10/11 유전자형)으로 나누어 비교하였다. DAT1 유전자다형성과 강박장애와의 연관성에 대한 연구는 매우 부족하여 현재까지 단 2개의 연구만이 보고되었다. Frisch 등은 72명의 유대인 강박장애 환자와 172명의 정상 대조군을 유대인을 대상으로 한 연구에서 DAT1 유전자다형성과 강박장애 사이에 아무런 연관성을 발견하지 못하였다고 보고하였다³². 또한 Hemmings 등도⁴²은 아프리카인을 대상으로 한 연구에서 비슷한 결과를 보고하였다. 이들의 보고와 본 연구의 결과를 종합하면 DAT1 유전자의 변이(variation)가 강박장애의 발병 원인(pathogenesis)에 영향을 미치지 않음을 또는 무시할 만한 영향을 미침을 의미하는 것이다.

그러나 이런 결과를 해석하는 데에는 다음과 같은 점들을 함께 고려해야 한다. 첫째, 강박장애 환자수가 충분히 크지 않을 때 상대적으로 적은 표본 크기(sample size)로 인해 연구의 검증력(power)이 약화될 수 있다. 이런 경우에는 강박장애의 발생에 커다란(major) 영

향을 미치는 유전자만 확인이 가능하다. 따라서 본 연구에서는 강박장애와 DAT1 유전자다형성과의 연관성이 관찰되지 않았지만 실제로는 DAT1이 강박장애 발생에 적으나마(minor) 영향을 미치고 있을 가능성을 배제할 수 없다. 둘째, 강박장애의 발생에는 어떤 하나의 유전자가 단독적으로 의미 있는 영향을 미치는 것이 아니라 감수성 있는 유전자들(susceptibility gene)이 함께 작용(unison)할 가능성이 있다. 즉, 대립유전자들이 각각 독립적으로 작용할 때에는 특별한 영향을 미치지 못하지만, 이들 대립유전자들이 특정한 조합(particular combination)을 이루어 강박장애의 취약성(vulnerability)에 강한 영향을 미칠 수 있다. 이런 경우 강박장애의 발생과 관련하여 어떤 하나의 후보유전자만을 단독으로 조사한다면 실제로는 영향을 미침에도 불구하고 그 후보유전자의 검증력(power)이나 재연성(reproducibility) 떨어지는 것처럼 보여질 수 있다.

본 연구에서는 조기 발병과 후기 발병 강박장애 사이에 DRD4 및 DAT1 유전자다형성 분포의 차이를 관찰할 수 없었다. Sobin 등⁴³은 조기 발병군이 좀 더 나쁜 경과를 보이고 더 많은 강박증상을 가지며 학습 장애를 겪는 경우가 더 많음을 보고하였다. 또한 이들은 이런 소견을 근거로 조기 발병군과 후기 발병군은 현상학적(phenotypic)으로 분명히 구별되며 이런 차이는 신경생물학적으로 또는 유전적으로 중요한 의미를 가진다고 주장하였다⁴³. Fontenelle 등도 조기 발병 강박장애군에서 남자의 비율이 더 높고, 임상적으로 의미 있는 강박증상이 더 많으며, 의례적인 반복이 더 잦고, 기준 시점에 강박증상의 심각도가 더 심함을 보고하였다⁴⁴. 국내에서도 김찬형 등이 조기 발병군에서 틱 장애가 많고, 틱 장애의 가족력이 높으며 남자의 비율이 높고 장기 약물치료 반응이 좋지 않은 것을 보고하였고 이를 통해 조기 발병군이 후기 발병군에 비해 유전 및 생물학적

소인이 더 높음을 주장하였다⁴⁵. 이런 연구 결과들을 근거로 본 연구자들은 조기 발병군과 후기 발병군 사이에 DRD4 및 DAT1 유전자형 분포에 차이가 있을 것으로 추측하였으나 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 그러나 강박장애 환자를 두 군으로 나누어 비교하였기 때문에 대상(sample)의 크기가 충분하지 못하였기에 본 연구의 결과만을 가지고 분명한 결론을 내리기는 어려울 것으로 생각된다.

본 연구에서는 YBOCS checklist를 주성분 분석하여 강박 증상을 몇 개의 차원으로 구분하였다. 앞서 언급한 대로 강박장애는 서로 다른 생물학적 배경을 지닌 여러 증상 군(group)이 얽혀있는 다차원적인 질환이다^{20, 21}. 강박장애에 대한 분자생물학적 유전연구가 일관된 결과를 보이고 있지 못한 이유 중 하나는 현재 사용중인 범주적 진단기준이 강박장애가 지닌 다차원적인 구조를 무시하고 단일한 질환으로 분류하고 있는 데에 있다. 이러한 제한점을 보완해 주는 방법이 강박장애를 증상에 따라 몇 가지 아형으로 분류하고 각 아형과 유전자와의 연관성을 조사하는 것이다. 그러나 아직까지 강박장애를 증상에 따라 몇 가지 아형으로 분류하는 일치된 방법은 없다. 따라서 본 연구에서는 그 전 단계로 강박증상들의 차원적 구조를 분석하고 각 차원과 5-HTTLPR 유전자다형성과의 연관성을 조사하였다. 본 연구에서는 YBOCS checklist를 주성분 분석하여 저장/반복 강박요인, 오염/신체 강박요인, 공격적/성적 강박요인 등 3가지 요인이 추출하였다. 이런 소견은 강박증상의 잠재적 다차원적 구조(potential multidimensional structure)를 확인한 이전의 연구 결과들과 유사한 결과이다^{1, 20, 21}. 각 요인에 포함된 강박증상들의 종류는 연구마다 조금씩 다른 결과를 보이는데 이는 각 연구에 참여한 환자들의 숫자와 사회문화적 배경 등이 서로 다른 것에 기인하는 것으로 추측된다. 또한 강박장애 환자를 DRD4 유전자형에 따라 S 유전자형

과 L 유전자형으로 분류하였을 때 L 유전자형을 가진 군에서 오염/신체 강박요인 점수가 다른 군에 비해 의미 있게 높았다. 이런 결과는 강박장애는 각기 원인이 서로 다른 여러 증상들이 합쳐져 있는 구조를 가지고 있으며, DRD4 유전자가 그 중 오염/신체 강박요인과 관련이 있음을 시사한다. 현재까지 도파민 시스템과 특정한 강박증상과의 관련성에 대한 연구는 거의 보고된 바가 없다. 다만 세로토닌 시스템과 관련하여 일부 연구들이 특정한 강박증상을 가지고 있는 경우 SSRI에 잘 반응하지 않음을 보고하고 있다^{21, 46}. 앞서 언급한 대로 SSRI 투여에 반응을 보이지 않는 강박장애 환자들 중 일부는 도파민 수용체 억제제인 항정신병 약물을 추가로 투여하였을 때 효과를 보이는 경우가 있다¹³. 또한 세로토닌 시스템과 도파민 시스템은 서로 유기적인 연관성을 가지고 있다⁴⁷. 이러한 점을 고려해 볼 때 강박증상을 구성하는 요인들 중 일부는 도파민 시스템과 연관되어 있을 개연성이 높다. 이를 확인하기 위해서는 SSRI에 잘 반응하지 않고 항정신병 약물에 잘 반응하는 강박증상을 조사하는 것이 필요할 것이다. 또한 비정형 항정신병 약물 사용 후 발생한 강박증상들의 특징을 조사하는 것도 도움이 될 것으로 생각된다. 그러나 이런 결과를 해석하는 데에 있어서는 다음과 같은 제한점을 고려해야 한다. 즉, 본 연구에서 DRD4 S genotype과 DAT1 non -10/10 repeat genotype의 개체수가 각각 DRD4 L genotype과 DAT1 10/10 repeat genotype에 비해 상대적으로 매우 적었다. 이렇게 비교하려는 두 군간에 개체수의 차이가 많이 나는 경우 통계 결과의 신뢰성이나 타당성에 문제가 있을 수 있다. 따라서 좀 더 명확한 결론을 얻기 위해서는 향후 충분한 수의 강박장애 환자들을 대상으로 하는 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이상의 결과들을 종합해 볼 때, DRD4 유전자다형성의 L 유전자

형은 강박장애의 발병에 그리고 강박장애 증상 중 특정 요인의 심각도에 부정적(negative)인 영향을 미친다고 할 수 있다.

본 연구의 결과를 요약하면, 다음과 같다. 첫째, DRD4 S 유전자형은 강박장애 발현에 보호 인자로, 또는 L 유전자형은 취약 인자로 작용할 가능성이 있다. 둘째, DRD4 L 유전자형은 강박증상 중 오염/신체 강박요인과 관련이 있을 가능성이 있다. 셋째, DAT1 유전자다형성은 강박장애 발현 및 증상요인의 심각도에 영향을 미치지 않는다. 그러나 분명한 결론을 얻기 위해서는 향후 더욱 많은 강박장애 환자들을 대상으로 공존 질환, 가족력, 성격 특성 등 DRD4 및 DAT1 유전자와 관련이 있을 수 있는 교란 요인들을 고려한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

V. 결 론

강박장애와 도파민 수용체 D4 및 도파민 수송체 유전자다형성과의 관련성을 알아보기 위해 강박장애 환자와 정상 대조군의 DRD4, DAT1 유전자형의 빈도 분포를 비교하였다. DRD4 유전자형을 S 형과 L 형으로 나누었을 때 강박장애군에서 DRD4 L 유전자형의 빈도가 유의하게 높게, S 유전자형의 빈도가 유의하게 낮게 관찰되었다. YBOCS checklist의 자료로부터 주성분분석을 통해 3가지 요인들을 추출하였으며, DRD4 L 유전자형을 가진 강박장애 환자의 오염/신체적 강박요인 점수가 높게 관찰되었다.

본 연구의 결과들을 종합해 볼 때 DRD4 S 유전자형은 강박장애 발현에 보호 인자로, 또는 L 유전자형은 취약 인자로 작용할 가능성이 있다. 또한 DRD4 L 유전자형은 강박증상 중 오염/신체 강박요인과 관련이 있을 것으로 생각된다. 반면 본 연구에서는 DAT1 유전자다형성과 강박장애 발현 및 증상 요인의 심각도와의 관련을 발견하지 못하였다.

참고문헌

1. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154:911-917.
2. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam A. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:1094-1099.
3. McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 1998;3:270-273.
4. 이정균. 한국 정신장애의 역학적 조사연구(XIII)-강박장애의 유병율. *신경정신의학* 1994;33:5-17
5. Stein DJ. The neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *Neuroscientist*. 1996;2:300-305.
6. Cavallini MC, Di Bella D, Siliprandi F, Malchiodi F, Bellodi L. Exploratory factor analysis of obsessive-compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism. *Am J Med Genet*. 2002;114:347-353.
7. Pauls DL, Alsobrook J, Goodman WK, Rasmussen SA, Leckman JF. A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152:76-84.
8. Rasmussen SA, Tsuang MA. Clinical characteristics and famil history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1986;143:317-322.
9. Cavallini MC, Macciardi F, Pasquale L, Bellodi L, Smeraldi E. Complex segregation analysis of obsessive compulsive and spectrum-related disorders. *Psychiatr Genet*. 1995;5:s31.

10. Nicolini H, Hanna GL, Baxter T, Schwartz J, Weisbecker K, Spence MA. Segregation analysis of obsessive-compulsive and associated disorders: preliminary results. *Ursus Medicus Journal*. 1991;1:25-28.
11. Zohar J, Chopra M, Sasson Y, Aimaz R, Amital D. Obsessive compulsive disorder: serotonin and beyond. *World J Biol Psychiatry*. 2000;1:92-100.
12. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*. 1995;52:53-60.
13. McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Archives of General Psychiatry*. 1994;51:302-308.
14. Baker RW, Chengappa KN, Baird JW, Steingard S, Christ MA, Schooler NR. Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1992;53:439-442.
15. 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.
16. Brambilla F, Perna G, Bussi R, Bellodi L. Dopamine function in obsessive compulsive disorder: cortisol response to acute apomorphine stimulation. *Psychoneuroendocrinology*. 2000;25:301-310.
17. Di Bella D, Catalano M, Cichon S, Nothen MM. Association study of a null mutation in the dopamine D4 receptor gene in Italian patients with obsessive-compulsive disorder, bipolar mood disorder

- and schizophrenia. *Psychiatr Genet.* 1996;6:119-121.
18. Cruz C, Camarena B, King N, Paez F, Sidenberg D, de la Fuente JR, et al. Increased prevalence of the seven-repeat variant of the dopamine D4 receptor gene in patients with obsessive-compulsive disorder with tics. *Neurosci Lett.* 1997;231:1-4.
 19. Millet B, Chabane N, Delorme R, Leboyer M, Leroy S, Poirier MF, et al. Association between the dopamine receptor D4 (DRD4) gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet.* 2003;116(1 Suppl):55-59.
 20. Bear L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorder. *J Clin Psychiatry.* 1994;55(suppl):18-23.
 21. Mataix Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1409-1416.
 22. Rauch SL, Dougherty DD, Shin LM, Alpert NM, Manzo PA, Leahy L, et al. Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS spectrum.* 1998;3:37-43.
 23. Busatto GF, Buchpiguel CA, Zamignani DR, Garrido GE, Glabus MF, Rosario-Campos MC, et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in early-onset obsessive-compulsive disorder: an exploratory SPECT study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40:347-354.
 24. Zohar AH, Pauls DL, Ratzoni G, Apter A, Dycian A, Binder M, et al. Obsessive-compulsive disorder with and without tics in an epidemiological sample of adolescents. *Am J Psychiatry.* 1997;154:274-276.

25. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL. Childhood-onset obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 1992;15:767-775.
26. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, patient edition.(SCID-I/P, version 2.0). Biometrics research, New York State Psychiatric Institute. 1996.
27. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46:1006-1011.
28. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry.* 1989;46:1012-1016.
29. Nanko S, Hattori M, Ikeda K, Sasaki T, Kazamatsuri H, Kuwata S. Dopamine D4 receptor polymorphism and schizophrenia. *Lancet.* 1993;341:689-690.
30. Vandenberg DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, et al. Human dopamine transporter gene (DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. *Genomics.* 1992;14:1104-1106.
31. Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature.* 1992;358:149-152.
32. Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, Amir I, Hermesh H, Laor N, et al. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways. *European Neuropsychopharmacology : the Journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* 2000;10:205-209.

33. Billett EA, Richter MA, King N, Heils A, Lesch KP, Kennedy JL. Obsessive compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. *Mol Psychiatry*. 1997;2:403-406.
34. Ross EM. Signal sorting and amplification through G protein-coupled receptors. *Neuron*. 1989;3:141-152.
35. Asghari V, Sanyal S, Buchwaldt S, Paterson A, Jovanovic V, Van Tol HH. Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem*. 1995;65:1157-1165.
36. Ono Y, Manki H, Yoshimura K, Muramatsu T, Mizushima H, Higuchi S, et al. Association between dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. *Am J Med Genet*. 1997;74:501-503.
37. Auerbach JG, Faroy M, Ebstein R, Kahana M, Levine J. The association of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) and the serotonin transporter promoter gene (5-HTTLPR) with temperament in 12-month-old infants. *J Child Psychol Psychiatry*. 2001;42:777-783.
38. Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nature Genet*. 1996;12:81-84.
39. Kazmi MA, Snyder LA, Cypess AM, Graber SG, Sakmar TP. Selective reconstitution of human D4 dopamine receptor variants with Gi alpha subtypes. *Biochemistry*. 2000;39:3734-3744.
40. Miller GM, Madras BK. Polymorphisms in the 3'-untranslated region of human and monkey dopamine transporter genes affect reporter gene expression. *Mol Psychiatry*. 2002;7:44-55.

41. Mill J, Asherson P, Browes C, D'Souza U, Craig I. Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: Evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR. *Am J Med Genet.* 2002;114:975-979.
42. Hemmings SMJ, Kinnear CJ, Niehaus DJ, Moolman-Smook JC, Lochner C, Knowles JA, et al. Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder. *Eur psychopharmacol.* 2003.
43. Sobin C, Blundell ML, Karayiorgou M. Phenotypic differences in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Compr psychiatry.* 2000;41:373-379.
44. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques CM, Versiani M. Early- and late-onset obsessive-compulsive disorder in adult patients: an explanatory clinical and therapeutic study. *J Psychiatr Res.* 2003;37:127-133.
45. 김찬형, 천근아, 구민성, 남윤영, 홍창형, 이홍식. 조기 및 후기 발병 강박장애 환자의 임상양상 및 경과. *대한정신약물학회지.* 2003;14:163-171.
46. Erzegovesi S, Cavallini MC, Cavendini P, Diaferia G, Locatelli M, Bellodi L. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21:488-492.
47. Kapur S, Remington S. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1996;153:466-476.

Abstract

Association Between Dopamine Receptor D4(DRD4) and Dopamine Transporter(DAT1) Polymorphism and Obsessive-Compulsive Disorder

Sang Woo Yoo

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Chan-Hyung Kim)

The definite causes of obsessive-compulsive disorder(OCD) are still unknown. Evidences from familial, twin and segregation studies support the role of a genetic component in the etiology of OCD. There are growing evidences that OCD has specific neurochemical and neuroanatomical basis. It has been shown that serotonergic neurons play the predominant pathophysiological role in OCD. Recently, it has also been proposed that neurotransmitters other than serotonin play a role in the pathophysiology of OCD, and a series of studies have provided evidence that dopamine is involved in some OCD patients. Therefore, the aims of this study were to investigate the associations between dopamine receptor D4(DRD4) and dopamine transporter(DAT1) polymorphisms and OCD.

115 OCD patients and 160 normal controls were participated in this study. Genomic DNA was extracted from their blood. Comparison of the genotypes and allele frequencies of the DRD4 and DAT1 polymorphism between OCD group and control group were done. OCD patients were classified into early onset group(age of onset<17) and late onset group(age of onset \geq 17) according to their onset age and compared the genotype and allele frequency

between two groups. Using principal component analysis, we derived 3 factors from 13 main contents of YBOCS checklist and investigated the association between these three factors and DRD4 and DAT1 polymorphism.

In this case-control study, we could find that the frequencies L genotype of DRD4 were significantly higher in OCD than normal control group. But, there were no differences in the distribution of DAT1 genotypes between OCD and normal control groups. No differences of frequency were found between genotypes of early onset OCD group and that of late onset OCD group. In OCD group, patients with L genotype had higher scores for the contamination/somatic factor than the other groups.

In conclusions, L genotype of DRD4 polymorphism can have negative effects on the development of OCD and a certain symptom factor of the obsessive-compulsive symptoms.

Key words : dopamine receptor D4, dopamine transporter, polymorphism, OCD, principal component analysis