건강한 성인 및 과민성 장 증후군 환자에서 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성

연세대학교 대학원

의 학 과

이 덕 용

건강한 성인 및 과민성 장 증후군 환자에서 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성

연세대학교 대학원

의 학 과

이 덕 용

건강한 성인 및 과민성 장 증후군 환자에서 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성

지도교수 박 효 진

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2003년 6월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
이 덕 용

이덕용의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2003년 6월 일

감사의 글

실험의 시작부터 논문의 완성까지 지도 편달하여 주시고, 소화관 운동분야에 대한 열정을 가르쳐 주신 박효진 교수님께 먼저 진심으로 감사를 올립니다. 여러 부족한 면을 지적해주시고, 논문이 완성되기까지 성심 성의껏 지도해 주신 최영철 교수님과 김원호 교수님께도 깊이 감사드립니다. 그리고 실험의 진행에 큰 도움을 주신 서현주 연구원께도 고마운 마음을 전하고 싶습니다. 마지막으로 물심양면으로 지원을 아끼지 않은 사랑하는 가족들과 논문 완성의 기쁨을 함께 나누고 싶습니다.

저자 씀

차 례

그림 및 표 차례
국문요약 ····· 1
Ⅰ. 서론 ····· 3
II. 재료 및 방법 ····· 4
1. 연구 대상 ····· 4
가. 건강 대조군 ····· 4
나. 과민성 장 증후군 환자군 ····· 4
2. 연구 방법 ····· 5
가. 유전자형 분석 ····· 5
나. 자료 분석 ····· 5
III. 결과 ····· 6
1. 건강 대조군 및 과민성 장 증후군 환자의 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성 ····· 6
2. 과민성 장 증후군 환자의 아형에 따른 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성 ····· 6
IV. 고찰 ····· 10
V. 결론 ····· 13
참고문헌 ····· 14
영문요약 ····· 17

그림 차례

그림 1. Genotyping of 5-HTTLPR polymorphism by gel microchip electrophoresis ····· 7

표 차례

표 1. Polymorphism of the 5-HTTLPR region in the SERT gene ····· 8

표 2. Polymorphism of the 5-HTTLPR region in the SERT gene in IBS patients according to their subtypes ··· 9

국문요약

건강한 성인 및 과민성 장 증후군 환자에서 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성

목적: 과민성 장 증후군의 발병 원인으로 최근에는 신경전달물질 중 세로토닌이 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다. 세로토닌은 신경절에서 세로토닌 수송 단백질에 의해서 제거된다. 세로토닌이 과민성 장 증후군의 병태 생리에 관여하며 세로토닌 수송 단백질 유전자 조절부위의 유전자형이 과민성 장 증후군의 아형과 관련이 있음과 인종에 따른 차이가 보고되고 있으나 아직 명확하게 밝혀져 있지 않다. 본 연구에서는 한국인에서 세로토닌 수송 단백질의 유전자형과 과민성 장 증후군과의 연관 관계를 규명하고자 하였다. **방법**: 건강한 성인 56명과 외래에 내원한 로마기준 II에 합당한 과민성 장 증후군 환자 33명을 대상으로 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성을 중합효소 연쇄반응을 이용하여 측정하였다. 과민성 장 증후군 환자는 증세에 따라 설사우세형, 변비우세형, 그리고 설사와 변비의 교대형으로 분류하였다. **결과**: 건강한 성인에서의 S/S, S/L, L/L 유전자형은 각각 32명(57.1%), 21명(37.5%), 3명(5.4%)이었으며, 과민성 장 증후군 환자에서는 각각 18명(54.5%), 12명(36.4%), 3명(9.1%)이었다. 두 군간의 유전자형의 분포의 차이는 없었다. 과민성 장 증후군 환자에서 설사우세형, 변비우세형, 그리고 설사와 변비의 교대형은 각각 15명, 12명, 6명이었으며, 아형에 따른 유전자형은 설사우세형의 경우 S/S, S/L, L/L 유전자형은 각각 6명(40%), 8명(53.3%), 1명(6.7%)이었고, 변비우세형의 경우 S/S, S/L, L/L 유전자형은 각각 9명(75.0%), 1명(8.3%), 2명(16.7%)이었으며, 설사와 변비의 교대형의 경우 S/S, S/L 유전자형은 각각 3명(50%), 3명(50%)이었다. 과민성 장 증후군의 아형에 따른 세로토닌 수송 단백질 유전자형의 분포의 차이는 없었다. **결론**: 건강한 성인 및 과민성 장 증후군 환자

에서 세로토닌 수송 단백질 유전자 조절 부위의 유전자형 분포는 S/S 유전자형이 다른 아형보다 많았다. 또한 건강한 성인과 과민성 장 증후군 환자에 있어서 세로토닌 수송 단백질의 유전자형의 차이는 없었으며 과민성 장 증후군의 아형에 따른 세로토닌 수송 단백질의 유전자형의 차이도 없었다.

핵심되는말: 세로토닌, 세로토닌 수송 단백질, 과민성 장 증후군

건강한 성인 및 과민성 장 증후군 환자에서 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성

<지도교수 박 효 진>

연세대학교 대학원 의학과

이 덕 용

Ⅰ. 서론

과민성 장 증후군은 복부 통증 및 불편감 그리고 배변 습관의 변화가 있으나 구조적 또는 생화학적 이상이 없는 것이 특징이며 기능성 소화 불량과 함께 가장 흔한 기능성 위장관 질환으로 성인의 약 15%에서 발생하는 것으로 알려져 있다.[1]

과민성 장 증후군의 발병의 원인으로 장운동성의 변화, 내장의 과민성, 정신사회적 요인, 신경전달물질의 불균형, 감염 또는 염증 등이 관여할 것으로 생각되고 있으나 어느 한 가지의 원인으로 설명되지 않으며 정확한 기전은 알려져 있지 않다. 최근에는 신경전달물질 중 세로토닌이 중요한 역할을 하는 것으로 생각되고 있다.[1,2]

세로토닌은 뇌, 비만세포, 혈소판, 소화기계 등에 광범위하게 분포하고 있으나 이 중 95%가 소화기계에 존재하며 장크롬친화성 세포에서 분비되어서 구심성 미주신경 섬유와 내인성 구심성 장신경 섬유를 자극하고 장관 분비와 연동 반사를 일으켜서 오심, 구토, 상복부 동통, 복부 팽만감 등의 증세를 일으킨다.[3]

세로토닌은 신경절에서 세로토닌 수송 단백질(5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT; serotonin transporter, SERT)에 의해서 제거된다.[2] 세로토닌 수송 단백질 유전자에는 2개의 다형성의 부위가 알려져 있으며 두 번째 intron의 17 염기쌍이 반복하는 variable number tandem repeats(VNTRs)와

일정한 반복적인 염기 서열의 삽입과 삭제에 의해서 short(S)과 long(L)의 유전자를 형성하는 5'-flanking 조절 부위(SERT gene-linked polymorphic region [5-HTTLPR])이다.[4] 이러한 세로토닌 수송 단백질과 관련된 연구는 주로 중추신경계 분야에 이루어져 왔는데 5-HTTLPR의 L/L 유전자형과 L/S 유전자형인 강박 장애 환자의 경우에 혈중 세로토닌 농도가 S/S 유전자형인 환자에 비해 유의 있게 높다는 연구 결과를 비롯하여[5] 두통과 우울증, 강박장애, 양극성 기분 장애가 세로토닌 수송 단백질의 유전자형과 연관되어 있다는 연구 결과가 보고되고 있다.[6-8]

세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성과 과민성 장 증후군의 연관에 대한 연구에서 VNTRs와 5-HTTLPR은 정상 대조군과 과민성 장 증후군 간에는 유의한 차이가 없었으나 과민성 장 증후군내에서는 5-HTTLPR에서 S/S 유전자형이 변비 우세형과 S/L 유전자형이 설사 우세형과는 관련이 있다는 보고가 있다.[9]

5-HTTLPR의 경우에 인종에 따른 차이가 보고되고 있으나[10,11] 국내 보고는 드문 실정이다. 이에 한국인에 있어서 5-HTTLPR의 다형성과 과민성 장 증후군과의 연관성에 대해서 중합효소 연쇄 반응을 통하여 5-HTTLPR 유전자의 다형성을 조사하여 연관성의 유무에 대해서 알아보고자 하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 연구 대상

가. 건강 대조군

건강검진 센터를 내원한 수진자를 대상으로 하였다. 문진과 기본적인 검사를 통하여 기질적인 질환을 가지고 있거나 과민성 장 증후군의 기왕력을 가지고 약물을 복용한 과거력이 있는 사람들은 제외하였다. 건강 대조군은 56명(남자 37명, 여자 19명)였으며 나이는 47.6±11.0세였다.

나. 과민성 장 증후군 환자군

영동 세브란스 병원 소화기내과 외래에 내원한 기능성 장 질환 환자들에서 병력과 기본적인 검사를 시행하였다. 환자들이 이전에 장염을 앓았거나 간질 등의 신경학적 질환이나 내분비 질환 등이 없는지를 확인하였다. 또한, 하제나 지사제 등을 남용한 경우와 종양 등의 기질적인 질환이 있는 경우는 제외하였다. 설문지를 통하여 로마 기준 II[12]에 합당한지의 여부와 과민성 장 증후군의 아형을 결정하였다. 과민성 장 증후군 환자는 모두 33명(남자 19명, 여자 14명)였으며 나이는 44.8±15.1세였다.

2. 연구 방법

가. 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.)를 사용하였다. 분리된 후에 유전자형 분석 전까지 -20 ℃에서 보관하였다.[13] 분리된 genomic DNA 3 μg, 34.6 nM primer (forward 19.7 nM, backward 14.9 nM)를 0.1 mM dNTP, 10 mM tris·HCL (pH 9.0), 40 mM KCl, 1.5 mM $MgCl_2$가 미리 포함된 PCR Premix (BIONEER, Taegeon, Korea)를 이용하여 중합 효소 연쇄 반응 반응물을 만들었다. 중합 효소 연쇄 반응은 predenature 94℃ 5분 1회, 94℃ 30초, 61℃ 30초, 72℃ 60초에서 30회, 72℃에서 7분간 post-elongation을 한 후에 4℃를 유지하였다. 증폭된 중합 효소 연쇄 반응 생성물은 100 base pair (bp) ladder를 표지자로 사용하여 2.5% agarose gel에서 14, 16 repeat가 들어 있는 band들을 비교하고 확인하였다. 사용된 primer는 stpr5; 5′-GGCGTTGCCGCTCT-GAATGC와 stpr3; 5′-GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC였다.[14]

나. 자료 분석

x^2 test를 사용하여 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성이 과민성 장 증후군과 건강 대조군의 차이가 있는지와 과민성 장 증후군의 각 아형에서 차이가

있는지에 대해서 분석을 하였다. p값이 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

Ⅲ. 결과

중합 효소 연쇄 반응에 의한 유전자형 분석에 의한 S/S형, S/L형, L/L형의 결과는 Figure 1과 같다.

1. 건강 대조군 및 과민성 장 증후군 환자의 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성

건강 대조군의 세로토닌 수송 단백질 유전자의 조절 부위에 위치한 5-HTTLPR 유전자형의 빈도는 S/S, S/L, L/L의 경우 각각 32명(57.1%), 21명(37.5%), 3명(5.4%)이었으며 과민성 장 증후군 환자에서는 S/S, S/L, L/L의 경우 각각 18명(54.5%), 12명(36.4%), 3명(9.1%)이었다. 과민성 장 증후군 환자와 건강 대조군의 경우에 유전자형의 빈도의 차이는 없었다(p=0.794)(Table 1).

2. 과민성 장 증후군 환자의 아형에 따른 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성

과민성 장 증후군 환자에서 각 아형에 따른 빈도는 설사 우세형 15명(45.5%), 변비 우세형 12명(36.4%), 설사와 변비 교대형 6명(18.1%)이었다. 아형에 따른 유전자형의 빈도는 설사 우세형의 경우에 S/S, S/L, L/L은 6명(40.0%), 8명(53.3%), 1명(6.7%)이었으며 변비 우세형의 경우 S/S, S/L, L/L은 9명(75.0%), 1명(8.3%), 2명(16.7%)이었으며 설사와 변비 교대형의 경우 S/S, S/L의 경우 3명(50.0%), 3명(50.0%)이었다. 과민성 장 증후군의 아형에 따른 빈도의 차이는 없었다(p=0.135)(Table 2).

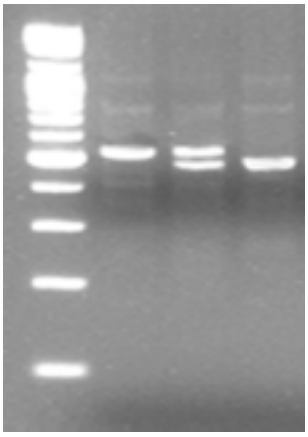

Figure 1. Genotyping of 5-HTTLPR polymorphism by gel microchip electrophoresis. Lane 1, 100 bp sizing ladder;2, L/L homozygote (528 bp: 16 repeat);3, S/L heterozygote (484 bp: 14 repeat; 528 bp: 16 repeat);4, S/S homozygote (484 bp: 14 repeat).

Table 1. Polymorphism of the 5-HTTLPR region in the SERT gene

Genotype	SERT Gene 5-HTTLPR Polymorphism	
	Control (n=56)	IBS (n=33)
S/S	32(57.1%)	18(54.5%)
S/L	21(37.5%)	12(36.4%)
L/L	3(5.4%)	3(9.1%)

χ^2=0.462 p=0.794

Table 2. Polymorphism of the 5-HTTLPR region in the SERT gene in IBS patients according to their subtypes

Genotype	SERT Gene 5-HTTLPR Polymorphism		
	Diarrhea Predominant (n=15)	Constipation Predominant (n=12)	Diarrhea-Constipation (n=6)
S/S	6(40.0%)	9(75.0%)	3(50%)
S/L	8(53.3%)	1(8.3%)	3(50%)
L/L	1(6.7%)	2(16.7%)	

χ^2=7.012 p=0.135

Ⅳ. 고찰

세로토닌은 주로 장관계에 분포하며 장내로 수분이나 전해질의 분비 이외에도 장의 운동성을 증가시킨다고 알려져 있다.[3] 이전의 세로토닌에 대한 연구는 주로 중추신경계와 연관된 신경과적 영역이나 정신과적 영역에서 이루어졌으나 최근에는 과민성 장 증후군과 같은 소화기 영역에 대한 관심과 연구가 증가되고 있다.

과민성 장 증후군 환자와 세로토닌 농도와의 관계에 대한 연구에서 혈중의 세로토닌 농도는 주로 장관 내에 있는 세로토닌의 농도에 영향을 받으며 설사 우세형의 과민성 장 증후군 환자에 있어서 정상인에 비해서 식후에 혈중 세로토닌 농도가 상승함을 보고하고 있다.[15]

세로토닌은 세로토닌 수송 단백질에 의해서 전신경절 신경세포로 흡수됨으로써 신경절에서의 농도가 조절된다. 세로토닌 수송 단백질 유전자중 다형성 부위인 VNTRs의 기능은 자세히 알려져 있지 않으나 5-HTTLPR은 세로토닌 수송 단백질 유전자의 발현에 관여하는 것으로 알려져 있다.[4,16] 5-HTTLPR의 S형인 경우에 세로토닌 수송 단백질 유전자의 전사 능력이 감소되어 있고 신경절에서 세로토닌을 재흡수하는 능력이 저하되어 있어 L형보다 세로토닌의 작용 시간이 증가되어 있으며,[4] 혈소판에서 세로토닌의 흡수 능력이 5-HTTLPR의 L형이 S형보다 증가되고 있다는 보고에서 5-HTTLPR의 다형성이 기능적인 측면과 연관되어 있다는 사실을 알 수 있다.[16]

인종에 따른 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성의 차이를 조사한 연구에서 일본인에서 S형이 80%로, 유럽계 미국인의 경우인 40%보다 S형이 L형보다 높은 빈도로 분포하였으며 비록 적은 빈도이긴 하나 14, 16 repeat보다 삽입 부위가 늘어난 18, 20, 22 repeat가 3%에서 관찰된다고 보고하였다.[10] 또 다른 연구에서 90명의 중국인과 다른 인종을 비교하였을 때 S형의 분포가 70%로 높은 빈도로 나타났다.[17] 본 연구에서는 S형이나 L형 이외의 유전자형은 관찰되지 않았으며 S형이 건강 대조군에서 68%, 과민성 장 증후군 환자에서 73%로 높은 빈도로 관찰되었다. 이후에 이러한 인종에 따른 차이와 기능적 차이에 대한 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서는 과민성 장 증후군과 건강 대조군에서 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성은 통계적으로 차이가 없었다. 터키에서 54명의 과민성 장 증

후군 환자와 91명의 정상 대조군에서 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성을 조사한 연구에서 대조군에서는 5-HTTLPR의 S/S형이 가장 많이 분포하였고 과민성 장 증후군 환자에서는 S/L형이 가장 많이 분포하였다. 이 연구에서는 두 군간의 분포의 차이의 통계적 의의는 없었으나 과민성 장 증후군 환자의 경우에 설사우세형, 변비우세형, 설사와 변비의 교대형으로 나누었을 때 변비우세형의 경우에 S/S형이 설사우세형이나 설사와 변비의 교대형보다 많은 빈도로 분포하였으며 설사 우세형에서는 L/S형이 변비우세형이나 정상 대조군보다 더 많은 분포를 보였다. 결과적으로 S/S형은 설사에 대한 방어 인자로 작용한다고 생각하였는데 이것은 세로토닌 수송 단백질이 발현되는 백서와 발현이 되지 않는 백서와의 비교 연구에서 세로토닌 수송 단백질이 발현되는 백서의 경우에 신경절에서의 세로토닌 흡수 능력이 증가 되어 있고, 세로토닌 수송 단백질이 발현되지 않는 백서의 경우에 배변 형태를 관찰한 결과 처음의 설사의 배변 형태가 나중에는 변비의 양상으로 변한다는 점에서[18] 세로토닌 수용체의 하향 조절로 인하여 세로토닌의 작용을 감소시킨다고 생각하였다. 또한 L/S형은 과민성 장 증후군의 아형 중에서 설사우세형의 위험성을 증가시킨다고 생각하였다.[9] 본 연구에서는 과민성 장 증후군의 환자의 아형에 따른 유전자형의 분포는 통계적으로 차이가 없었다. 하지만 각 아형의 분포는 이전의 연구 결과와 같이 변비우세형에서는 S/S형의 분포가 가장 많았으며 설사우세형에서는 S/L형이 분포가 높았다. 이후에 보다 많은 증례를 통한 검증이 필요하다고 생각된다.

건강 대조군과 과민성 장 증후군 환자의 차이에 대해서 5-HTTLPR와 연관이 없다면 세로토닌 수송 단백질 유전자의 조절 부위의 다른 부위가 실제적인 차이를 있게 하는 것으로 생각해 볼 수도 있을 것이다. 이러한 새로운 유전적 다양성으로 볼 수 있는, 다형성의 부위와 전사가 시작되는 부위 사이에 381염기의 삽입 부위가 보고되었으며 이 곳은 전사에 관계되는 인자가 부착되는 곳(예를 들면 AP1, ElK1, NFκB)으로 세로토닌 수송 단백질 유전자에 대한 반응을 조절하는 곳으로 생각되고 있다.[19] 이후에 이러한 새로운 부위와의 실제적인 임상 양상과의 연관성에 대한 분석도 필요할 것이다.

과민성 장 증후군에서 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성에 따른 약제에 따른 치료 반응의 연구에서[12] 23명의 설사우세형 과민성 장 증후군 환자에서 세로토닌 수송 단백질의 다형성에 따른 5-HT_3 수용체 길항제인 alosetron이

대장 통과 시간에 미치는 영향을 관찰한 결과 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성은 대장 통과 시간과 연관이 있었으며 L/L형의 경우에 S/L형과 비교하여 통과를 지연시키는 것으로 보고하였다. 이것은 세로토닌 수송 단백질 유전자 L형의 경우에 세로토닌 신경절 농도가 낮고 결론적으로 길항제에 의해서 경쟁적으로 억제되고 있기 때문이라고 생각된다.

우울증 치료에 사용되는 선택적 세로토닌 재흡수 차단제는 세로토닌의 재흡수를 차단하여 소장의 운동성을 증가시킨다.[20] 과민성 장 증후군을 포함한 기능적 장 질환에서 항우울제는 효과가 있으며[21] 앞으로의 연구들은 이러한 약제들에 대한 치료반응과 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성의 연관성에 대해서 이루어져야 할 것이다.

Ⅴ. 결론

세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성과 과민성 장 증후군과의 연관성 유무를 규명하기 위하여 중합 효소 연쇄 반응을 이용하였다. 건강 대조군과 과민성 장 증후군 환자에서 세로토닌 수송 단백질 유전자형의 차이는 없었다. 따라서, 과민성 장 증후군의 발병에 있어서 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성은 주요 요인이 아닌 것으로 생각된다. 하지만, 변비우세형에서는 S/S형이, 설사우세형에서는 S/L형이 높은 빈도를 보였는데 이후 아형에 따른 기능 및 약물의 치료효과에 대한 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Horwitz BJ, Fisher RS. The irritable bowel syndrome. N Engl J Med 2001;344:1846-1850.
2. Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. Am J Gastroenterol 2000;95:2698-2709.
3. Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. Aliment Phamacol Ther 1999;13:15-30.
4. Lesch K-P, 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.
5. Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Koram DQ, Weele JV-V, Leventhal BL, et al. Serotonin transporter and seasonal variation in blood serotonin in families with obsessive compulsive disorder. Neuropsychopharmacology 1998;18:102-111.
6. Ogilvie AD, Russell MB, Dhall P, Battersby S, Ulrich V, Smith CAD, et al. Altered allelic distribution of the serotonin transporter gene in migraine without aura and migraine with aura. Cephalagia 1998;18:23-26.
7. 임신원, 손성은, 김도관, 김이영. 주요 우울증과 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성. 대한신경정신의학회지 2000;39:199-207.
8. Mellerup E, Bennike B, Bolwing T, Dam H, Hasholt L, Jorgensen MB, et al. Platelet serotonin transporters and the transporter gene in control subjects, unipolar patients and bipolar patients. Acta Psychiatr Scand 2001;103:229-233.
9. Pata C, Erdal ME, Derici E, Yazar A, Kanik A, Ulu O. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2002;97:1780-1784.
10. Gelernter J, Kranzler H, Cubells JF. Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in

African and European American and Japanese population and in alcohol dependent subjects. Hum Genet 1997;101:243-246.
11. Murakami F, Shimomura T, Kotani K, Ikawa S, Nanba E, Adachi K. Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese. J Hum Genet 1999;44:15-17.
12. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 1999;45 Suppl 2:II43-47.
13. Smith CAD, Gough AC, Leigh PN, Summers BA, Harding AE, Maranganore DM, et al. Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease. Lancet 1992;339:1375-1377.
14. Helis 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.
15. Bearcroft CP, Perrett D, Farthing MJG. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. Gut 1998;42:42-46.
16. Greenberg BD, Tolliver TJ, Huang SJ, Li Q, Bengel D, Murphy DL. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. Am J Med Genet 1999;88:83-87.
17. Gelernter J, Cubells JF, Kidd JR, Pakstis AJ, Kidd KK. Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter protein gene. Am J Med Genet 1999;88:61-66.
18. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, Nandurkar S, Andrews G. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. Am J Gastroenterol 1998;93:1311-1317.
19. Flattem NL, Blakely RD. Modified structure of the human serotonin transporter promoter. Mol Psychiatry 2000;5:110-115.
20. Gorard DA, Libby GW, Farthing MJ. 5-Hydroxytryptamine and human

small intestinal motility: effect of inhibiting 5-hydroxytryptamine reuptake. Gut 1994;35:496-500.

21. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. Am J Med 2000;108:65-72.

Abstract

Serotonin transporter gene polymorphism
in healthy adults and patients with irritable bowel syndrome

Dok Yong Lee
Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Hyo Jin Park)

Objectives: Serotonin is thought to be an important neurotransmitter in a pathogenesis of irritable bowel syndrome (IBS). The serotonin transporter (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT) determines the synaptic concentration of serotonin by its reuptake into the presynaptic neuron. A functional polymorphism in the promotor region of the serotonin transporter gene presume to be related with the subtypes of IBS and to be different between populations. However, a functional relation between polymorphism and IBS is not clear. The purpose of this study is to investigate 5-HTT gene polymorphism in patients with IBS.

Methods: 56 healthy controls and 33 patients with IBS fulfilling Rome II criteria were genotyped and 5′-flanking promotor region of 5-HTT gene was analyzed by polymerase chain reaction. The patients with IBS were divided into three group; diarrhea-predominant, constipation-predominant,

diarrhea-constipation.

Results: The genotypes of healthy controls were S/S (n=32, 57.1%), S/L (n=21, 37.5%), and L/L (n=3, 5.4%). Those of IBS patients were S/S (n=18, 54.5%), S/L (n=12, 36.4%), and L/L (n=3, 9.1%). There was no statistical significance in the allele frequency between controls and patients. IBS patients were divided into three groups: diarrhea predominant (n=15; S/S:n=6, 40%; S/L:n=8, 53.3%; L/L:n=1, 6.7%), constipation predominant (n=12; S/S:n=9, 75.0%; S/L:n=1, 8.3%; L/L:n=2, 16.7%), diarrhea-constipation (n=6; S/S:n=3, 50%; S/L:n=3, 50%). There was no statistical significance in the allele frequency according to the subtypes of IBS patients

Conclusions: 5-HTT gene linked polymorphic region allele S/S genotype occurred with greater frequency in control and patients. There was no statistical significance in the allele frequency between patients and controls and according to the subtypes of IBS patients

---

Key Words: serotonin, serotonin transporter, irritable bowel syndrome