

한국인에서 5-HT_{1Dβ} 유전자다형성과 성격 특성

한림대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 연세대학교 의과대학 정신과학교실,² (주) 랩지노믹스 임상연구소³

김세주¹ · 김찬형² · 최낙경¹ · 홍현주¹ · 김성준¹ · 조대연³ · 이홍식²

Polymorphisms in 5-HT_{1Dβ} Receptor Gene and Personality Traits in a Korean Population

Se Joo Kim, MD¹, Chan-Hyung Kim, MD, PhD², Nak Kyung Choi, MD¹, Hyun Ju Hong, MD¹,
Sung Jun Kim, MD¹, Dae-Yeon Cho, PhD³ and Hong Shick Lee, MD²

Department of Psychiatry,¹ Hallym University College of Medicine, Anyang,

Department of Psychiatry,² Yonsei University College of Medicine, Seoul,

LabGenomics Clinical Research Institute,³ Seoul, Korea

Objectives : Recently, there has been a growing enthusiasm in biological approach to personality; the identification of genes responsible for particular personality traits. The aim of this study was to investigate the association between the 5-HT_{1Dβ} G861C polymorphism and personality traits.

Methods : We recruited 218 normal subjects. The Korean version of the Temperament and Character Inventory (TCI) was used to assess personality traits. From blood samples taken from the subjects, DNA was isolated using standard techniques and the HT_{1Dβ} G861C polymorphism was genotyped by means of polymerase chain reaction and Homogeneous MassEXTEND method. We classified the subject into the GG, CG, and GG groups according to their genotypes. The differences in the temperament factors of the TCI between homozygote group (GG+CC genotype) and heterozygote group (CG genotype) were tested.

Results : The heterozygote group had significantly lower Harm avoidance (HA) scores and higher Self-directedness scores (SD) than the homozygote group.

Conclusion : In conclusion, we found some associations between the 5-HT_{1Dβ} G861C polymorphism and the personality dimension HA and SD in a normal population. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2005;44 (2):185-190)

KEY WORDS : Temperament and character inventory · 5-HT_{1Dβ} receptor · Polymorphism · Harm avoidance · Self-directedness.

서론

성격 특성은 다차원적인 구조이며 유전적 요인과 환경적 요인 모두의 영향을 받는다.¹⁾ 이러한 성격 특성의 약 30~60% 정도는 유전적인 요인이 관여할 것으로 추정된다.¹⁾ 최근에는 특정한 성격 특성의 발현에 관여하는 유전자를 밝혀내기 위한 노력들이 활발히 이루어지고 있다. 기질 특성 척도(TCI)는 Cloninger의 성격에 관한 심리생

물학적 모델에서 정의된 네 가지 기질 차원—Novelty Seeking (NS), Harm Avoidance (HA), Reward Dependence (RD), Persistence (P)—과 세가지 성격 차원—Self-Directedness (SD), Cooperativeness (C), Self-Transcendence (ST)—을 측정하는 자가 평점 도구이다.²⁾ 이 모델에 따르면 NS는 도파민 활성도와, HA는 세로토닌 활성도, 그리고 RD는 노아드레날린 활성도와 연관이 있다.³⁾

최근에는 Cloninger의 이론에 근거하여서 특정한 성격 특성과 관련 있는 여러 개의 유전자들이 보고되고 있으며, 이들 중 가장 널리 연구되고 있는 것이 세로토닌(5-HT) 시스템과 관련된 유전자들이다. 세로토닌 시스템은 우울감, 불안, 특정 성격 뿐만 아니라 충동성과 공격적인 행동과도 관련이 있는 것으로 밝혀져 있다.^{4,5)} 1996년 Lesch 등은 Caucasian을 대상으로 HA 혹은 neuroticism

접수일자 : 2004년 10월 12일 / 심사완료 : 2005년 3월 2일

Address for correspondence

Chan-Hyung Kim, M.D., Ph.D. Department of Psychiatry, Young Dong Severance Hospital, Yonsei University, College of Medicine, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel : +82.2-3497-3340, Fax : +82.2-3462-4304

E-mail : spr88@yumc.yonsei.ac.kr

과 같은 불안과 관련된 특성과 세로토닌 수용체 유전자다형성(5-HTTLPR)과의 관련성을 조사하였다.⁶⁾ 그 후 모든 연구에서 일치된 결과를 보고하지는 않았지만, 많은 연구들이 5-HTTLPR, 5-HT_{2A/2C} 수용체, 5-HT_{3A} 수용체, tryptophan hydroxylase (TPH) 유전자와 같은 시냅스 내의 세로토닌 양을 조절하는 유전자들과 HA, SD, ST, 혹은 P와 같은 성격 특성들과 연관이 있음을 보고하였다.⁶⁻⁸⁾

5-HT_{1Dβ} 수용체는 5-HT 합성과 방출을 조절하는데 관여하는 말단 자가-수용체(terminal auto-receptor)로 변연계와 선조체에 많이 존재한다. 이 수용체는 6번 염색체에 위치한 인트론이 없는(intronless) 유전자에 의해 부호화(encode) 되어있다.⁹⁾ 또한 5-HT_{1Dβ} 수용체는 5-HT 전달 시스템과 연관이 있는 기분 장애, 불안 장애, 정신분열증과 자살 행동 같은 몇몇의 정신과적 상태들(conditions)와 밀접한 관련이 있다.¹⁰⁾ 최근에는 강박장애,¹¹⁾ 반사회성 알코올의존,¹²⁾ 주의력 결핍/과잉행동 장애(ADHD),¹³⁾ 폭식증 여성의 최소 신체 질량 지수(body mass index),¹⁴⁾ 주요 우울 장애와 물질 남용¹⁵⁾ 등의 질환에서 5-HT_{1Dβ} 수용체 유전자다형성의 역할에 대한 몇몇의 연구들이 보고되었다.

한편, 시냅스 내 세로토닌 양의 조절에 있어 5-HT_{1Dβ} 수용체의 중요한 역할을 고려해 볼 때, 세로토닌 자가 수용체인 5-HT_{1Dβ} 유전자에서 일어나는 변이는 세로토닌 신경세포의 기능을 변화시킴으로써 성격 특성에 영향을 끼칠 가능성이 높다. 따라서 본 연구에서는 한국인을 대상으로 TCI를 이용하여 5-HT_{1Dβ} 수용체와 성격 특성과의 관련성을 알아보려고 하였다.

방 법

연구대상

한림대학교 성심병원과 안양시 정신보건센터에서 학생, 간호사, 자원봉사자 235명을 모집하였다. 남자가 116명, 여자가 119명이었으며 나이는 21~35세에 해당되었다. 모든 대상들은 동의서를 작성하였으며 정신과적 질병을 가진 사람을 제외하기 위해 직접적인 인터뷰가 실시되었다.

연구방법

정신과적 평가(Psychometric evaluation)

잠재적인 불안 장애나 우울 장애를 제외시키기 위해 모든 참여자에게 한국형 Beck depression inventory¹⁶⁾와

Beck anxiety inventory¹⁷⁾를 시행하였다. 이전 연구 결과를 바탕으로 BDI에서 21점 이상¹⁷⁾을 받았거나 BAI에서 22점 이상¹⁶⁾을 받은 사람은 연구에서 제외하였다. 한국형 기질 특성 척도(TCI)로 성격 특성을 평가하였다.¹⁸⁾ TCI는 4가지 기질 측면(NS, HA, RD, P)과 3가지 성격 측면(SD, C, ST)을 조사하며, '예/아니오'로 답하는 자가 평점 도구이다.²⁾

유전자 분석

Genomic DNA 준비

Genomic DNA는 제조자의 설명서에 따라 Accuprep™ Genomic DNA Extraction Kit (Bioneer, Korea)를 사용하여 혈액(stored frozen)으로부터 얻었다.

SNP 유전자형 판별(Genotyping)

5-HT_{1Dβ} G861C의 유전자형 판별은 미리 증폭시킨(amplified) genomic DNA로부터 얻어진 primer extension product를 chip-based MALDI-TOF mass spectrometry platform(Sequenom, Inc., CA)을 이용하여 분석함으로써 얻었다.

PCR

PCR primers는 Primer3 program(http://www-genome.wi.mit.edu/cgi-bin/primer/primer3_www.cgi)을 이용하여 디자인되었다. Oligonucleotide primers(5'-acgttgatgagcccagctgataaccgact, 5'-acgttgatgacggagactcgactttgact)는 PCR products를 생성하기 위해 사용되었다. PCR reaction은 1× PCR buffer(TAKARA, Japan), 2.5 mM MgCl₂, 0.2 mM 각각의 dNTP, 0.1 U HotStar Taq Polymerase(Quiagen GmbH, Germany), 8 pM of each primers, 4.0 ng of genomic DNA를 함유한 5 μl의 용액을 가지고 시행하였다. PCR은 15분 동안 95°C에서 열 변성(denaturation)을 시행하였고, 열 변성 95°C에서 20초, 결합 반응 56°C에서 30초, 연장 반응 72°C에서 1분의 주기를 45회 반복 시행하였으며, 마지막에는 72°C C에서 3분간 연장 반응을 시행하였다.

Homogeneous MassEXTEND(hME)

PCR후 병합되지 않은 dNTPs를 Shrimp alkaline phosphatase 0.3 U를 첨가하여 제거하였으며, 효소 불활성화(enzyme inactivation)를 위해 37°C에서 20분 동안, 85°C에서 5분간 배양(incubation)하였다. Extension pri-

mers는 5' -aatccggatctcctgtgtatgt였다. 각 반응의 총 용량은 9 μl로, hME enzyme(Thermosequense ; Amersham Pharmacia Biotech, UK), 적절한 termination mix, 그리고 5 uM의 extension primer를 포함하였다. Primer extension protocol은 94℃에서 2분간을 시작으로, 94℃로 5초간, 52℃로 5초간, 72℃로 5초간의 주기를 55번 반복하였다. SpectroCLEAN(Sequenom, Inc., CA)을 이용하여 반응 생성물을 탈염(desalting)한 뒤 SpectroJET(Sequenom, Inc., CA)를 사용하여 SpectroCHIP(Sequenom, Inc., CA) well에 샘플을 분배하였다. SpectroCHIPS은 MALDI-TOF MassARRAY system(Bruker-Sequenom, CA)의 완전 자동화 방법으로 분석되었다. 자동적으로 전반적인 측정을 한 뒤 이상한 극치(peak)를 가진 분석은 수동으로 다시 검사를 시행하였다.

통계 분석

TCI 점수와 5-HT_{1Dβ} 수용체 유전자다형성과의 연관성은 일원량 분산분석(one-way ANOVA)을 이용하여 분석하였으며 사후검정은 최소 유의차(LSD) 방법을 사용하였다. 그 후 대상을 5-HT_{1Dβ} 수용체 유전자형에 따라 동형접합체 군(homozygote, CC 혹은 GG 유전자형)과 이형접합체(heterozygote, CG 유전자형) 군으로 나누었다. 동형접합체 군과 이형접합체 군 사이의 TCI 점수의 비교는 t test로 분석하였다. 1종 오류의 최대값은 0.05로 설정하였으며 다중비교에 따른 교정은 Bonferroni 방법을 사용하였다. 7개 항목(NS, HA, RD, P, SD, C, ST)을 비교하였으므로 0.0071(0.05/7)과 같거나 낮은 P 값을 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다. 통계 분석은 윈도우의 SPSS(version 11.0)을 사용하였다.

결 과

235명의 모집된 사람들 중 17명은 정신과적 현 병력 또는 과거력이 있거나 BDI 또는 BAI 점수가 높아 제외되었다. 따라서 최종적으로 총 218명의 대상군(남자 112명과 여자 116명)이 연구에 참여하였다. 대상군의 평균 나이는 27.50±6.06세였다. 5-HT_{1Dβ} G861C 유전자다형성의 유전자형 빈도 분포는 다음과 같다. 64 CC(29.36%), 101 CG(46.33%), 그리고 53 GG(24.31%) 이런 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium($\chi^2=1.10$, $p=0.29$)에 합당하였다(Table 1). 5-HT_{1Dβ} 수용체 유전자다형성에 따른 기질 특성 척도 각 차원의 평균값과

표준 편차는 Table 2에 기술하였다. 5-HT_{1Dβ} 수용체 G861C 유전자형과 HA($p=0.007$), SD($p=0.003$)은 유의한 연관성을 보였다. LSD 방법을 사용하여 사후검정을 해 보았을 때 CG 유전자형을 가진 군은 CC 유전자형을 가진 군에 비해 HA 점수가 통계적으로 의미 있게 낮았다($p=0.002$). 또한 CG 유전자형을 가진 군은 CC 유전자형($p=0.022$) 또는 GG 유전자형($p=0.001$)을 가진 군에 비해 RD 점수가 의미 있게 낮았다. 한편, 통계적으로는 비록 의미 있는 수준에 이르지 못했지만 CG 유전자형을 가진 군은 GG 유전자형을 가진 군에 비해 낮은 HA 점수를 보였다. 따라서 CC 유전자형과 GG 유전자형을 함께 묶어 동형접합체 군으로 분류하였고 CG(이형접합체) 군과 비교하였다. 이렇게 비교하였을 때 이형접합체 군은 동형접합체 군에 비해 의미 있게 낮은 HA 점수와 의미 있게 높은 SD 점수를 보였다(각각 $p=0.005$ 와 $p=0.001$) (Table 3).

Table 1. Frequencies of genotypes for 5-HT_{1Dβ} receptor gene

	Genotypes			
	CC	GG	CG (heterozygote group)	CC+GG (homozygote group)
N (%)	64 (29.4)	53 (24.3)	101 (46.3)	117 (53.7)

Table 2. Association of between 5-HT_{1Dβ} receptor polymorphism and TCI dimension scores

	CC genotype (N=64)	CG genotype (N=101)	GG genotype (N=53)	p
Novelty seeking	18.47±5.34	17.65±6.20	18.03±5.44	0.68
Harm avoidance	18.83±8.12	15.21±6.90	16.92±6.41	0.007
Reward dependence	15.65±4.20	16.01±3.80	15.81±3.22	0.84
Persistence	4.08±1.73	4.25±1.77	3.62±1.88	0.12
Self-directedness	25.77±7.84	28.51±7.06	24.45±7.46	0.003
Cooperativeness	31.13±6.80	31.67±4.63	31.40±5.56	0.83
Self-transcendence	11.93±6.74	10.29±5.05	10.02±5.58	0.11

Table 3. Comparisons of TCI dimension scores between homozygote and heterozygote group of 5-HT_{1Dβ} receptor genotype

	Homozygote group (N=117)	Heterozygote group (N=101)	p
Novelty seeking	18.27±5.36	17.65±6.20	0.43
Harm avoidance	17.96±7.42	15.21±6.90	0.005
Reward dependence	15.72±3.78	16.01±3.80	0.58
Persistence	3.87±1.81	4.25±1.77	0.12
Self-directedness	25.17±7.66	28.51±7.06	0.001
Cooperativeness	31.25±6.24	31.67±4.63	0.58
Self-transcendence	11.06±5.99	10.29±5.05	0.31

고 찰

정상인을 대상으로 한 본 연구의 목적은 5-HT_{1Dβ} G861C 유전자 변이가 개인적 성격 특성의 차이에 미치는 영향을 평가하기 위한 것이다. 본 연구는 외국의 유사한 연구에 비해 다음과 같은 장점을 가지고 있다. 첫째, 유전자 연구에 있어 대상군의 인종적 동질성이 가장 중요한 문제들 중 하나인데 한국인들은 독특한 언어와 구별된 문화로 인해 다른 민족보다 더 인종적으로 동질적이라고 여겨진다. 둘째, 세로토닌 수용체 유전자다형성과 관련이 있을 가능성이 있는 우울증이나 불안 장애를 지닌 대상을 제외하기 위해 직접적인 인터뷰 외에도 두 개의 자가 평점 척도를 사용하였다. 본 연구에서 대상군의 5-HT_{1Dβ} G861C 유전자형 빈도 분포는 일본인에서의 빈도 분포(CC 22.1%, CG 54.6%, and GG 23.3%)¹⁹⁾와 비슷하였다.

본 연구에서는 5-HT_{1Dβ} G861C 유전자다형성과 HA 그리고 SD 점수와의 연관성을 발견할 수 있었다. 5-HT_{1Dβ} G861C 유전자형(CG 유전자형)의 이형접합체 군은 동형 접합체 군(CC, GG 유전자형)보다 의미 있게 낮은 HA 점수와 의미 있게 높은 SD 점수를 보였다. HA는 어떤 행동을 억제하거나 중지하는 데 있어서의 유전적인 성향(heritable bias)으로 미래에 일어날 일에 대한 비판적인 걱정이나, 불확실성에 대한 공포, 낯선 사람에 대한 수줍음과 같은 수동적인 회피 반응 등으로 나타난다.²⁾ 1996년 Lesch 등 HA와 5-HTTLPR과의 연관성을 처음으로 보고한 이후로 최근까지 여러 연구들이 HA와 세로토닌 관련 유전자들(serotonin related genes)과의 관련성을 보고하였다. Melke 등은 여성들에서 5-HT_{3A} 수용체 C178T 유전자다형성이 HA 성격 특성에 영향을 미칠 수 있음을 보고,⁸⁾ Strobel 등은 5-HT_{1A} 수용체 발현에 있어 영향을 미치는 대립형질의 변이(allelic variation)와 HA가 관련이 있음을 주장하였다.²⁰⁾ 또한 Bliairy 등은 HA와 5-HT_{2A} 수용체 유전자다형성과의 연관성을 보고하였다.²¹⁾ 이런 결과들은 시냅스 내 세로토닌 수준에 영향을 미칠 가능성이 있는 5-HT_{1Dβ} G861C 유전자다형성과 HA 사이에 연관성을 보인 본 연구의 결과를 지지해 주는 소견이다. 모든 연구들이 HA와 세로토닌 관련 유전자와의 연관성을 일관되게 보고하고 있지는 않다. 몇몇의 연구들은 5-HTTLPR,²²⁾ 5-HT_{2A},²³⁾ 그리고 5-HT₆ 수용체 및 TPH 유전자²⁴⁾와 같은 세로토닌 관련 유전자들과 HA와의 연관성을 발견하는 데에 실패하였다. 저자들이 조사한 바로는 지금까지 5-HT_{1Dβ} 유전자다형

성과 성격 특성과의 관계에 대한 단 1개의 연구가 보고되었다. 이 연구에서는 본 연구의 결과와는 달리 5-HT_{1Dβ} 유전자다형성과 HA, NS, RD 또는 P와의 연관성은 발견되지 않았다.²⁵⁾ 그러나 이 연구에 참여한 대상의 크기가 103명에 불과하였기에 정확한 결론을 도출하였다고 보기 어렵다. 게다가 그들 중 50% 이상은 알코올 의존 환자들이었다. 이러한 요인들로 인해 본 연구와는 다른 결과를 보였을 것으로 추측된다.

SD의 기본 개념은 자기 결단력과 의지로, 개인이 선택한 목표와 가치에 따라 상황에 맞게 자신의 행동을 조절하고 통제하며 적응할 수 있는 능력을 의미한다.²⁾ 지금까지 5-HT_{1Dβ} 유전자와 SD사이의 관련성에 대한 연구는 보고된 바가 없다. 비록 5-HT_{1Dβ} 유전자다형성에 대한 연구는 아니지만 몇몇의 연구들은 SD와 세로토닌 관련 유전자들 사이의 연관성을 보고하고 있다. Hamer 등은 건강한 자원자들을 대상으로 한 연구에서 5-HTTLPR과 TCI의 SD 및 C의 점수 사이에 강한 연관성을 발견하였다.²⁶⁾ Thierry 등은 5-HTTLPR과 TCI의 하위 척도 사이에 아무런 연관성을 발견하지는 못했지만, 계절성 정동장애를 가지고 있는 여성들에서 5-HTTLPR의 s 대립형질이 낮은 SD 점수와 관련이 있음을 보고하였다.²⁷⁾ Peirson 등은 EC₅₀이 HA와 역상관 관계가 있는 반면 SD와는 정상관 관계가 있음을 보고하였다.⁷⁾ EC₅₀은 세포 내에 저장소로부터 수용체 매개 최대 Ca²⁺ 방출의 1/2 (receptor-mediated half maximal Ca²⁺ release)을 유도하기 위해 필요한 세로토닌의 농도이며 이는 5-HT₂ 수용체 민감도(sensitivity)와 반비례 관계에 있다.⁷⁾ 또한 5-HT₂ 수용체의 민감도는 중추의 기준(baseline) 세로토닌 농도와 관련이 있다.²⁸⁾ 따라서 높은 HA와 낮은 SD는 낮은 중추의 기준 세로토닌 농도와 관련이 있다고 할 수 있다.⁷⁾ 이들 외에도 Heeringen 등이 전전두엽에 위치한 5-HT_{2A} 수용체들의 결합 능력은 HA 점수와 반비례 관계에 있고 SD 및 C 차원 점수와는 정비례 관계에 있다고 보고하였다.²⁹⁾ 흥미롭게도 본 연구에서도 5-HT_{1Dβ} G861C 이형접합체와 HA 점수와의 관계가 5-HT_{1Dβ} G861C 이형접합체와 SD 점수와의 관계는 정반대의 방향성을 보였다(이형접합체를 가진 대상들은 동형접합체를 가진 대상들보다 낮은 HA 평균 점수와 높은 RD 평균 점수를 가졌다). 한편 본 연구에서는 HA 점수와 SD 점수가 서로 역상관 관계에 있었는데($r = -0.59$) 이러한 연관성은 Cloninger 등에 의한 연구에서도 마찬가지로의 결과를 보였다($r = -0.47$).²⁾

5-HT_{1Dβ} G861C 유전자다형성의 정확한 기능은 아직 명확히 알려져 있지 않다. 최근까지 5-HT_{1Dβ} 유전자와 다양한 정신과적 상태와의 관계에 대한 여러 연구들은 비록 일치된 결과를 보여주지 못하지만, 몇몇 연구들은 G861C 유전자다형성과 반사회적 알코올 중독,¹²⁾ 자살,³⁰⁾ 강박장애,¹¹⁾ 주의력 결핍/과잉행동장애,¹³⁾ 물질 남용, 주요 우울증¹⁵⁾ 등과의 연관성을 보고하고 있다. 이러한 정신과적 질환들의 병태생리에는 세로토닌 기능 이상이 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 그러므로 본 연구의 결과는 5-HT_{1Dβ} G861C 유전자에서 일어나는 변이가 세로토닌 신경세포의 기능을 변화시킴으로써 TCI로 평가되는 HA와 SD 특성에 영향을 끼칠 수 있음을 제시한다. 5-HT_{1Dβ} G861C는 활동하지 않는 변형(silent variant)이기 때문에 그것 자체로는 유전자의 기능에 영향을 미칠 수 없다. 따라서 다음과 같은 가능성들을 생각해 볼 수 있다. 첫째, 5-HT_{1Dβ} G861C 유전자다형성은 수용체의 예견된 아미노산 서열을 바꾸지 않는다. 따라서 이 유전자의 다른 곳에 위치하는 기능성 변이(functional variant)가 G861C 유전자다형성과 연관 불균형(linkage disequilibrium) 관계에 있어서 본 연구와 같은 결과를 보였을 가능성이 있다. 둘째, G861C는 5-HT_{1Dβ} 유전자의 조절 부분에 위치한 기능적 다형성과 연계되어 있고 이 기능적 다형성이 5-HT_{1Dβ} 수용체의 발현을 변화시키고 그 결과로 중추 세로토닌 신경 전달에 변화를 주었을 가능성이 있다. 마지막으로 G861C 다형성은 5-HT_{1Dβ} 수용체의 발현을 바꿀 수 있는 동일한 염색체 내의 다른 곳에 위치한 완전히 다른 유전자와 연관 불균형 관계에 있을 수 있다. 실제로 G861C 유전자다형성은 활동하지 않는 변이임에도 불구하고 G861C 유전자형이 인간의 대뇌 피질에 분포하는 5-HT_{1Dβ} 수용체 수와 관련이 있다는 보고가 있다.³⁰⁾

본 연구에는 다음과 같은 제한점이 있다. 직업이 성격 발달에 영향을 미칠 수 있기 때문에 비슷한 직업 배경을 가진 사람들은 성격의 유전적 연구에서 어떤 이점을 가질 수 있다. 우리의 연구에서는 약 반수 이상의 사람들이 간호사와 의대생이었다. 그러나 이런 특성은 동시에 본 연구에 참여한 대상들이 더 큰 한국인종을 충분히 대표하지 못한다는 것을 의미하기도 한다.

결론적으로 본 연구에서는 5-HT_{1Dβ} G861C 유전자다형성과 정상 인구의 기질 특성 척도 중 HA 및 SD 차원과의 연관성을 발견하였다. 그러나 좀 더 명확한 결론을 얻기 위해서는 더 큰 독립된 대상과 다른 임상적 상태에서의 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론

최근 성격에 대한 생물학적 연구에 대한 관심, 특히 특정한 성격 경향을 나타내는 유전자를 밝혀내기 위해 그러한 유전자 연구분야에 대한 관심이 높아지고 있다. 이번 연구의 목적은 세로토닌 1Dβ (5-HT_{1Dβ}) 수용체 유전자다형성과 성격특성과의 연관성을 조사하기 위한 것이었다. 218명의 정상인을 대상으로 하였으며 한국판 기질 특성 척도(TCI)를 사용하여 성격 특성을 조사하였다. 대상군의 혈액으로부터 DNA를 분리하였고 다중중합효소 연쇄 반응과 Homogeneous MassEXTEND 방법을 통하여 5-HT_{1Dβ} G861C 유전자형을 판별하였다. 각 유전자형에 따른 TCI 하위척도의 값을 비교하였고 유전자형을 동형접합체(GG+CC 유전자형) 군과 이형접합체(CG 유전자형) 군으로 나누어 이에 따른 TCI 하위척도의 값을 비교하였다. CG 유전자형을 가진 군은 GG 유전자형을 가진 군에 비해 낮은 HA 점수를 보였다. 또한 CG 유전자형을 가진 군은 CC 유전자형 또는 GG 유전자형을 가진 군에 비해 RD 점수가 의미 있게 낮았다. 한편, 이형접합체 군은 동형접합체 군에 비해 의미 있게 낮은 HA 점수와 의미 있게 높은 SD 점수를 보였다. 본 연구에서는 5-HT_{1Dβ} G861C 유전자다형성과 정상 인구의 기질 특성 척도 중 HA 및 SD 차원과의 연관성을 발견하였다.

중심 단어 : 기질 특성 척도 · 5-HT_{1Dβ} 수용체 · 유전자다형성 · 위험 회피성(Harm avoidance) · 자기-지향성(Self-directedness)

REFERENCES

- 1) Bouchard TJJ. Genes, environment, and personality. *Science* 1994; 264:1700-1701.
- 2) Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-990.
- 3) Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-588.
- 4) Verkes RJ, Van der Mast RC, Kerkhof AJ, Fekkes D, Hengeveld MW, Tuyl JP, et al. Platelet serotonin, monoamine oxidase activity, and [³H]paroxetine binding related to impulsive suicide attempts and borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 1998;43:740-746.
- 5) Walderhaug E, Lunde H, Nordvik JE, Landro NI, Refsum H, Magnusson A. Lowering of serotonin by rapid tryptophan depletion increase impulsiveness in normal individuals. *Psychopharmacology* 2002;164:385-391.
- 6) 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.
- 7) Peirson AR, Heuchert JW, Thomala L, Berk M, Plein H, Cloninger CR. Relationship between serotonin and the Temperament and Character Inventory. *Psychiatry Res* 1998;89:29-37.
- 8) Melke J, Westberg L, Nilsson S, Landen M, Soderstrom H, Baghaei F, et al. A polymorphism in the serotonin receptor 3A (HTR3A) gene and its association with harm avoidance in women. *Arch Gen Psy-*

- chiatry 2003;60:1017-1023.
- 9) Demchyshyn L, Sunahara RK, Miller K, Teitler M, Hoffman BJ, Kennedy JL, et al. A human serotonin 1D receptor variant (5HT1D beta) encoded by an intronless gene on chromosome 6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5522-5526.
 - 10) Mahmood T, Silverstone T, Connor R, Herbison P. Sumatriptan challenge in bipolar patients with and without migraine: a neuroendocrine study of 5-HT1D receptor function. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:33-36.
 - 11) Mundo E, Richter MA, Zai G, Sam F, McBride J, Macciardi F, et al. 5HT1Dbeta Receptor gene implicated in the pathogenesis of Obsessive-Compulsive Disorder: further evidence from a family-based association study. *Mol Psychiatry* 2002;7:805-809.
 - 12) Lappalainen J, Long JC, Eggert M, Ozaki N, Robin RW, Brown GL, et al. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:989-994.
 - 13) Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R, et al. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2003;8:98-102.
 - 14) Levitan RD, Kaplan AS, Masellis M, Basile VS, Walker ML, Lipson N, et al. Polymorphism of the serotonin 5-HT1B receptor gene (HTR1B) associated with minimum lifetime body mass index in women with bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 2001;50:640-643.
 - 15) Huang YY, Oquendo MA, Friedman JM, Greenhill LL, Brodsky B, Malone KM, et al. Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT1B receptor gene (HTR1B) G861C polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:163-169.
 - 16) Yook SP, Kim JS. Clinical study of Korean version Beck Anxiety Inventory: comparisons between patients and non-patients groups. *Korean Journal of Clinical Psychology* 1997;16:185-197.
 - 17) Han HM, Yeom TH, Shin YW, Kim KH, Yoon DJ, Cheong KJ. Standardization study of Korean version Beck Depression Inventory. *Korean Journal of Neuropsychiatry* 1986;25:487-500.
 - 18) Sung SM, Kim JH, Yang E, Abrams YK, Lyoo IK. Reliability and validity of the Korean version of the temperament and character inventory. *Comprehensive Psychiatry* 2002;43:235-243.
 - 19) Nishiguchi N, Shirakawa O, Ono H, Nishimura A, Nushida H, Ueno Y, et al. No evidence of an association between 5HT1B receptor gene polymorphism and suicide victims in a Japanese population. *Am J Med Genet* 2001;105:343-345.
 - 20) Strobel A, Gutknecht L, Rothe C, Reif A, Mossner R, Zeng Y, et al. Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. *J Neural Transm* 2003;110:1445-1453.
 - 21) Blairy S, Massat I, Staner L, Le Bon O, Van Gestel S, Van Broeckhoven C, et al. 5-HT2a receptor polymorphism gene in bipolar disorder and harm avoidance personality trait. *Am J Med Genet* 2000; 96:360-364.
 - 22) Ebstein RP, Gritsenko I, Nemanov L, Frisch A, Osher Y, Belmaker RH. No association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and the Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ) temperament of harm avoidance. *Mol Psychiatry* 1997;2: 224-226.
 - 23) 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.
 - 24) Ham B, Kim Y, Choi M, Cha J, Choi Y, Lee MS. Serotonergic genes and personality traits in the Korean population. *Neurosci Lett* 2004; 354:2-5.
 - 25) Fehr C, Gritschuk N, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Singer P, et al. The HTR1B 861G>C receptor polymorphism among patients suffering from alcoholism, major depression, anxiety disorders and narcolepsy. *Psychiatry Res* 2000;97:1-10.
 - 26) Hamer DH, Greenberg BD, Sabol SZ, Murphy DL. Role of serotonin transporter gene in temperament and character. *J Pers Disord* 1999; 13:312-328.
 - 27) Thierry N, Willeit M, Praschak-Rieder N, Zill P, Homik K, Neumeister A, et al. serotonin transporter promoter gene polymorphic region (5-HTTLPR) and personality in female patients with seasonal affective disorder and in healthy controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:53-58.
 - 28) Harvey BH. The neurobiology and pharmacology of depression: a comparative review of serotonin selective antidepressants. *S Afr Med J* 1997;87:540-552.
 - 29) van Heeringen C, Audenaert K, Van Laere K, Dumont F, Slegers G, Mertens J, et al. Prefrontal 5-HT2a receptor binding index, hopelessness and personality characteristics in attempted suicide. *J Affect Disord* 2003;74:149-158.
 - 30) Huang YY, Grailhe R, Arango V, Hen R, Mann JJ. Relationship of psychopathology to the human serotonin 1B genotype and receptor binding kinetics in post-mortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:238-246.