

## 한국인 알코올 의존 자녀들과 도파민 D2, D4 수용체, GABA<sub>A</sub> 수용체 $\beta$ Subunit 및 세로토닌 운반체 유전자 다형성 사이의 연관성에 대한 예비적 연구

관동대학교 의과대학 정신과학교실, 소아청소년 정신과,<sup>1</sup> 서울대학교 의과대학 정신과학교실, 소아청소년 정신과,<sup>2</sup> 서울대학교 의과대학 보라매병원 정신과학교실,<sup>3</sup> 연세대학교 의과대학 정신과학교실, 의학행동과학 연구소<sup>4</sup>

천근아<sup>1</sup> · 김재원<sup>2</sup> · 전진용<sup>1</sup> · 이준영<sup>3</sup> · 남궁기<sup>4</sup>

### Association Study of Dopamine D2, D4 Receptor Gene, GABA<sub>A</sub> Receptor $\beta$ Subunit Gene, and Serotonin Transporter Gene Polymorphism with Children of Alcoholics in Korea : Preliminary Study

Keun-Ah Cheon, MD, PhD,<sup>1</sup> Jae-Won Kim, MD,<sup>2</sup> Jin-Yong Jun, MD,<sup>1</sup> Jun-Young Lee, MD<sup>3</sup> and Kee Namkoong, MD, PhD<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Kwandong University College of Medicine, Goyang, Korea

<sup>2</sup>Division of Child and Adolescent Psychiatry, Department of Psychiatry, Seoul National University, Seoul, Korea

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Boramae Hospital, Seoul, Korea

<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Institute of Behavioral Science in Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objectives :** The studies on the genetic risk factors of the children of alcoholics (COAs) are still in an early stage. The A1 allele of the dopamine receptor 2 gene (DRD2) may be associated with the negative affect and positive alcohol expectancy of the COAs. In addition, several researchers reported that COAs might be associated with the GABA<sub>A</sub> receptor  $\beta$  subunit gene (GABRB3) and serotonin transporter gene (5-HTTLPR). In this study, we investigated the association of polymorphism of the DRD2, Dopamine D4 receptor gene (DRD4), GABRB3, 5-HTTLPR with COAs to examine the genetic risk factors of COAs.

**Methods :** Twenty-two COAs and 23 control children (children of non-Alcoholics ; Non-COAs) were included for the genetic study. All COAs aged 6 to 18 were recruited and selected from families of alcoholic patients in alcohol clinics of three university and mental hospital. Alcoholism of parents was classified as type I (non-antisocial, late onset) and type II (antisocial, early onset) by Cloninger's classification. The genotyping of the DRD2, DRD4, GABRB3, 5-HTTLPR was carried out. Chi-square method was used for evaluating the associations between genetic polymorphism and the COAs.

**Results :** The frequency of A1+ allele of DRD2 in COAs were significantly higher than Non-COAs ( $\chi^2=4.45$ ,  $df=1$ ,  $p=0.035$ ). Significant association between the genotype of DRD4 and COAs was found ( $\chi^2=8.32$ ,  $df=1$ ,  $p=0.004$ ). G1- alleles of GABRB3 in COAs were significantly higher than in Non-COAs ( $\chi^2=6.622$ ,  $df=1$ ,  $p=0.022$ ). We found no association of the polymorphic alleles of 5-HTTLPR with the COAs ( $\chi^2=0.021$ ,  $df=1$ ,  $p=0.884$ ). There were significant associations between the type of parental alcoholism and depression of COAs.

**Conclusion :** We found that the children of alcoholics had significantly increased genetic risk of alcohol drinking expectancy. This study provides some preliminary information on the risk and protective factors associated with the COAs, which can be used as a foundation for prevention and intervention of future psychopathology. (J Korean Neuropsychiatr Assoc 2007;46(1):5-12)

**KEY WORDS :** COAs · DRD2 · DRD4 · GABRB3 · 5-HTTLPR · Genetic polymorphism.

접수일자 : 2006년 7월 13일 / 심사완료 : 2006년 12월 29일

Address for correspondence

Kee Namkoong, M.D., Ph.D. Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital, Shinchon-dong 134, Soedaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel : +82.2-2228-1625, Fax : +82.2-313-0891 E-mail : keen@yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 학술진흥재단 신진교수연구지원과제 연구비 지원으로 수행된 것임(과제번호 : E00142).

본 논문의 요지는 2005년도 10월 21~22일 서울 밀레니움 힐튼호텔에서 개최된 제60주년 기념 대한신경정신의학회 추계학술대회에서 포스터 발표되었음.

## 서 론

알코올 의존 환자를 부모로 둔 자녀들의 정신과적 문제에 대한 의학적 및 사회적 관심이 최근 높아져 가고 있다. 많은 알코올 관련 장애 가족 연구들은 알코올 의존 환자의 자녀(children of alcoholics : 이하 COAs)들이 향후 알코올 관련 문제 등의 정신병리가 생길 가능성이 높다는 것을 일관되게 보고하고 있다.<sup>1-3)</sup> 부모가 알코올 의존 환자가 모두 아닌 자녀(children of non-alcoholics, non-COAs)와 비교한 연구에서 COAs가 향후 알코올 관련 문제로 발전할 확률이 non-COAs보다 2~10배 정도 더 높으며, 과잉 행동 및 우울 장애를 비롯한 소아청소년 정신장애에 이환될 가능성이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>1-4)</sup>

COAs의 유전적 위험요소를 밝히기 위한 많은 연구들이 시행되기 시작하였다. Ratsma 등<sup>5)</sup>은 19~30세 사이의 성인 COAs(Adult COAs, ACOAs)를 대상으로 P-300 사건유발전위(P3 event-related potential : P3 ERP)와 도파민 D2 수용체 유전자(Dopamine D2 Receptor Gene, DRD2)의 A1 allele 및 감각 추구 양상의 연관성을 조사한 연구 결과 DRD2의 A1 allele이 존재하고 P3 ERP의 진폭이 낮은 경우 유의하게 높은 감각추구 형태를 보였고 이는 비억제(disinhibition) 양상을 시사하는 감각추구 형태에 대하여 DRD2의 A1 allele과 낮은 P3 ERP가 가능한 위험요소가 될 수 있다는 연구 결과였다.

Berman 등<sup>6)</sup>은 146명의 청소년 COAs에서 COAs의 성별 특성과 DRD2의 A1 allele의 존재 여부가 COAs에 있어서의 부정적 정동과 물질남용의 생물학적 지표들 사이의 연관성을 조절한다는 것을 알 수 있었다. Twitchell 등<sup>7)</sup>은 62명의 COAs를 대상으로 5-HTTLPR 다형성과 아동청소년 행동평가척도(Child Behavior Checklist, CBCL)상의 행동척도 및 우울/불안 척도 간의 연관성을 비교한 결과 SS/SL 유전형을 지닌 46명의 COAs에 비하여 LL 유전형을 지닌 16명의 COAs가 행동척도 중 행동 비조절(behavioral undercontrol) 항목과 부정적 정동(우울/불안) 항목에서 유의하게 높은 점수를 나타내는 것을 보였다. 이러한 결과를 통해 COAs에서 발생율이 높은 행동 비조절 양상이 세로토닌 운반체의 조절에 의하여 매개될 가능성이 있음을 알 수 있었다. 이와 더불어 GABA<sub>A</sub> 수용체  $\beta$  subunit 유전자(GABRB3)의 G1-Allele(non-G1 shell/non-G1 genotype)는 심한 알코올 의존의 위험도와 연관이 있으며 긍정적 알코올 기대감 및 알코올 저항에 대한 자신감의 저하와 연관이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>8)</sup>

이러한 유전적 연구의 결과들은 COAs에서의 유전적 다형성이 향후의 알코올 관련 장애 등의 정신병리의 발현에

기여할 가능성을 시사한다. 국내에서 COAs에서의 심리사회학적 특성에 대한 연구는 보고된 바 있으나,<sup>9,10)</sup> COAs들을 대상으로 한 유전적 요소를 관찰한 연구는 아직까지 시행된 바 없다.

따라서 본 연구에서는 한국인 알코올 환자의 자녀들(COAs)을 대상으로 다양한 유전적 위험 요소를 알아내기 위하여 도파민 수용체 유전자 및 세로토닌 수용체 유전자, GABA<sub>A</sub> 수용체  $\beta$  subunit 유전자의 다형성을 non-COAs와의 비교 연구를 통해 알아보고자 하였다.

## 방 법

### 대 상

경기 지역과 전북 지역에 위치한 2개의 대학병원과 1개 정신과 전문 정신병원의 알코올 전문 병동 또는 알코올 클리닉에 내원하여 DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) 진단 기준<sup>11)</sup>에 의거하여 정신과 전문의에 의해 알코올 의존 장애로 진단 받은 환자의 만 6~18세에 해당하는 자녀 22명을 대상으로 하였다. 대조군은 어린이 건강캠프에 참여한 35명의 아동 중 부모와의 정신과적 면접 및 병력조사에서 알코올 관련 문제 및 정신과적 문제를 지니지 않는 것으로 파악된 부모의 자녀 23명을 비알코올 의존환자 자녀(non-COAs)군으로 하였다.

부모 알코올 의존 환자의 제외기준은 1) 경련성 장애나 다른 신경과적 질환이 동반된 경우, 2) 지능지수가 85 이하로 경계성 지능 및 정신지체에 해당하는 경우, 3) 본 연구 참여에 동의하지 않는 경우 등이었다. 비알코올 의존 부모의 제외기준은 1) 부모와의 정신과적 면접 및 병력조사에서 알코올 관련 문제 및 정신과적 문제를 지닌 경우, 2) 면담에 응하지 않거나 자가보고 설문지를 작성할 수 없는 경우, 3) 본 연구 참여에 동의하지 않은 경우였다. COAs 및 non-COAs 대상군의 제외기준은 1) 경련성 장애 또는 다른 신경학적 결함이 있는 경우, 2) 지능지수가 85 이하로 경계성 지능 및 정신지체에 해당하여 설문지 작성이 불가능한 경우, 3) 전반적 발달 장애 및 언어장애, 교정되지 않은 감각운동 장애가 동반된 경우, 4) 본 연구 참여에 동의하지 않는 경우가 해당되었다.

본 연구는 연구 시행기관의 윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)에서 승인받았다.

### 절 차

알코올 의존 환자가 입원 또는 면회 시에 본 연구의 목적에 대해 설명듣고 서면 동의서를 작성한 알코올 의존 환

자와 그 자녀를 대상으로 자녀의 심리사회학적 변인 및 정신병리 평가를 위한 부모용 및 아동 청소년 설문지를 배부하여 스스로 작성하도록 하였다. 또한 대상군에 포함된 알코올 의존 환자와 그 자녀에게 채혈(전혈 10 ml)을 시행하였다. Non-COAs에서는 채혈된 혈액 샘플은 난수표에 의해 표기된 후 영하 20도 이하의 냉동고에 보관하였다.

## 도 구

### 알코올리즘 부모군의 아형 분류(Subtyping of Alcoholism)

Cloninger 등<sup>12)</sup>이 알코올 의존 환자의 임상 양상과 성격적 특성에 따라 2가지의 아형으로 나누어서 기술한 것을 토대로 알코올 의존 환자를 제 1 형과 제 2 형으로 분류하였다. 제 1 형 알코올 의존군에는 ① 환경에 더욱 반응적이고 ② 유전적 요소와의 관련성이 덜하며, ③ 25세 이후에 경하게 발병한 경우를 포함시켰고, 제 2 형 알코올 의존군에는 ① 유전적 요소가 강하게 있으며, ② 25세 이전 조기 발병하였으며, ③ 매우 심하고 폭력적인 성향이 있는 경우를 포함시켜 두 유형으로 분류하였다.

### COAs 평가

#### 부모에 의한 평가

아동청소년 행동평가척도(Korean Child Behavior Checklist : 이하 K-CBCL)

Achenbach 등<sup>13)</sup>에 의해 개발된 이 도구는 아동의 행동의 여러 측면들에 대해 부모가 관찰한 바를 측정하는 것이다. K-CBCL은 사회능력 척도와 문제행동중후군 척도의 2가지 척도로 나누어져 총 121문항으로 구성되어 있으며 평균이 50이고 표준편차가 10인 T-점수 분포로 변환할 수 있다. 오경자, 이혜련에 의하여 표준화된 한국어판 CBCL (K-CBCL)을 사용하였다.<sup>14)</sup>

한국판 ADHD 평가 척도(Korean ADHD Rating Scale : 이하 K-ARS)

DuPaul<sup>15)</sup>에 의해 개발된 이 도구는 학령기 아동의 ADHD 증상을 평가하기 위해 고안되었으며 소유경 등<sup>16)</sup>에 의해 한국어판의 개발 및 표준화가 이루어졌다. K-ARS는 DSM-IV의 ADHD 진단기준으로 이루어진 총 18문항으로 구성되어 있다. 홀수 문항의 총점은 주의력결핍 증상을 측정하며 짝수 문항의 총점은 과잉행동-충동성 증상을 측정하도록 배열되어 있다.

주니어 기질 성격 평가(Junior Temperament Character

Inventory : JTCI)

Luby 등<sup>17)</sup>이 Cloninger와 공동으로 7세에서 14세 사이의 학령기 이후의 아동 청소년의 기질 및 성격을 평가하기 위한 목적으로 제작하였다. 앞서 언급한 바 있는 Cloninger가 제시한 7가지 성격기질 유형인 새로움 추구 요인(novelty seeking, NS), 위험회피 요인(harm avoidance, HA), 보상의존 요인(reward dependence, RD), 완고함을 보이는 요인(persistence, P), 자기 중심성(self-directedness, SD), 사회적 협조성(cooperativeness, C), 자기 초월성(self-transcendence, ST)들에 대해 평가하며 총 108문항으로 구성되어 있다. 부모용과 아동 청소년용 두 가지의 종류가 있으며 문항수와 평가 내용은 동일하다. 한국어판 JTCI의 개발 및 표준화는 류인균 등<sup>18)</sup>에 의해 시행되었다.

#### COAs의 자가설문 조사

소아 우울증 평가 척도(Childhood Depression Inventory : CDI)

CDI는 소아기의 우울 증상을 측정하기 위해 가장 널리 사용되어지는 것으로 27개의 문항에 대해서 0~2까지 측정하는 3점 평정자가보고 형식의 측정 도구이다. CDI 증상들은 5개의 하위 척도(subscales)로 분류되며, 이는 각각 부정적 감정(Negative Mood), 대인관계 문제(Interpersonal Problems), 비효능감(Ineffectiveness), 무욕감(Anhedonia), 부정적 자존감(Negative Self-Esteem)으로 대별된다. 신뢰도 및 타당도가 입증되어 있으며 한국어판 소아우울척도가 개발 및 표준화가 이루어진 상태이다.<sup>19)</sup> 소아 상태-특성 불안 평가 척도(State-trait Anxiety Inventory for Children : STAIC)

소아의 현재의 상태 불안을 측정하는 도구로서 1973년도 Bucky와 Spielberg<sup>20)</sup>에 의해 개발되었다. 1989년도 조수철과 최진숙<sup>21)</sup>이 초등학교 아동의 불안 연구를 위하여 한국형으로 개발하여 사용하였다. 불안을 상태 불안과 특성 불안으로 나누어 측정하며, 각각 20문항씩 총 40문항으로 구성되어 있다. 각 문항마다 1점에서 3점까지 점수가 주어지게 되며 총 20~60점까지 분포되도록 구성되어 있다. 본 설문지에 대한 신뢰도 계수(Cronbach's  $\alpha$ )는 0.88이다.

### 유전형 판별(Genotyping)

#### 혈액의 채취 및 DNA 분리

COAs군 및 non-COAs군의 말초 정맥에서 혈액을 채취하여 EDTA 처리된 튜브에 넣은 뒤, 실험할 때까지 -70°C

에 냉동 보관하였다. 냉동 보관된 혈액을 상온에서 녹인 뒤, 혈액 3 ml와 세포 용해 용액(cell lysis solution) 9 ml를 15 ml 튜브에 넣고 잘 섞어 10분 동안 실온에서 반응시킨 다음 3,500 rpm에서 10분간 원심 분리시켜 상층액을 버리고 남은 펠릿에 핵 용해 용액(nuclei lysis solution)을 3 ml 첨가하고 37°C에서 1시간 동안 반응시킨다. 단백질을 침전 용액(protein precipitation solution) 1 ml를 첨가하고 3,500 rpm에서 10분간 원심분리하여 genomic DNA가 포함된 상층액을 깨끗한 15 ml 튜브에 옮기고 이소프로판올(isopropanol)을 3ml 첨가한 후 부드럽게 섞었다. 다시 3,500 rpm에서 5분간 원심분리 하였고 펠릿에 70% 알코올을 섞어 세척한 뒤 펠릿을 공기 중에 말렸다. 여기에 250  $\mu$ l DNA 재수화 용액을 첨가하여 4°C에서 24시간 녹인 후 얻어진 DNA를 PCR까지 -70°C에 보관하였다. 보관된 혈액은 유전학 실험실에서 실험실 연구원이 혈액들에 대한 정보를 모르는 가운데 유전자 분석되었다.

### DRD2 유전자 분석(Genotyping)

Grandy 등<sup>22)</sup>의 프로토콜에 따라 유전자 분석되었다. DRD2 유전자의 310 bp PCR 조각은 다음과 같은 시발체(primer)로 증폭되었다.

시발체 : [5' CCGTCGACCCTTCCTGAGTGTCATCA 3] 역 [5' CCGTCGACGGCTGGCCAAGTTGTCTA 3].

### DRD4 유전자 분석

Kotler 등<sup>23)</sup>의 방법을 이용하여 유전자 분석되었다. DRD4 exon III polymorphic region(2-10 variable repeat unit, 1 unit=48 bp) 형성을 위하여 사용한 시발체는 다음과 같다.

시발체 : (5' -ACCACCACCGGCAGGACCCTCATGGCCTTGCGCTC-3', 5' -CTTCCTACCCTGCCCGCTCATGCTGCTGCTCTACTGG-3')

### 5-HTTLPR 유전자 분석

Deckert 등<sup>24)</sup>의 프로토콜에 따라 유전자 분석이 진행되었다. PCR 증폭을 위해 사용한 시발체(primer)의 염기서열은 다음과 같다.

5-HTT 유전자 다형성 srtp5 : 5' -GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC-3', srtp3 : 5' -GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC AC-3'.

### GABRB3 유전자 분석

Feusner 등<sup>25)</sup>의 유전자 분석 방법을 참고하여 이용하였다. (CA)<sub>n</sub> 반복조각은 다음과 시발체(primer)의 염기

서열을 사용하여 증폭되었다.

시발체 : forward [5' CTC TTG TTC CTG TTG CTT TCA ATA CAC 3' ] with 5' -fluorescent-labeled (6-FAM), and reverse [5' CAC TGT GCT AGT AGA TTC AGC TC 3']

### 통계분석

COAs와 non-COAs 사이의 DRD2, DRD4, 5-HTTLPR, GABRB3 유전자 다형성의 빈도를  $\chi^2$ (Chi-square) 검정법을 통해 비교 분석하였다. 또한, COAs 대상군 내에서 부모의 알코올 유형에 따른 심리사회학적 증상 척도, 정서 및 행동 척도 비교를  $\chi^2$ (Chi-square) 검정법 이용하여 분석하였다. 유전자 다형성에 따른 심리사회학적 증상 척도 및 정서 행동 척도의 차이는 student t-test로 비교하였다. 이 모든 자료의 분석은 윈도우용 SPSS 11.5를 사용하여 수행하였다.

## 결 과

### COAs와 non-COAs 사이의 인구학적 자료

COAs군 22명중 남자는 13명, 여자는 9명이었고 non-COAs군 중 남자 13명, 여자 10명이 대상군에 포함되었다. COAs군의 평균 연령은 11.91 $\pm$ 2.64세, non-COAs군의 평균 연령은 9.78 $\pm$ 1.62세로서 COAs군의 평균 연령이 유의한 수준으로 높았다. 두 군 사이의 인구학적 자료 비교는 표 1에 제시되어있다.

### COAs와 non-COAs 간의 DRD2, DRD4 유전자 다형성 비교

COAs가 non-COAs에 비하여 DRD2 A1+ allele(A1-A1와 A1A2 유전형을 포함)가 유의한 수준으로 높게 관찰되었다( $\chi^2=4.45$ , df=1, p=0.035). 또한 DRD4의 4/4 유전형에 있어서도 COAs가 non-COAs에 비하여 유의하게 적게 나타났고 상대적으로 non-4/4 유전형(4/4 유전형을 제외한 모든 유전형, 즉 4/2, 4/5, 4/6, 4/3, 2/2 유전형을 포함)은 COAs에서 더 많이 나타나는 현상을 보였다( $\chi^2=8.32$ , df=1, p=0.004) (표 2).

### COAs와 non-COAs 간의 5-HTTLPR 및 GABRB3 유전자 다형성 비교

5-HTTLPR 유전자 다형성 분포에서 COAs와 non-COAs 간에 유의한 차이가 관찰되지 않았다( $\chi^2=0.021$ , df=1, p=0.884). 반면, GABRB3 유전자 다형성 비교에

**Table 1.** Demographic data of the Children of alcoholics (COAs) and Children of non-alcoholics (Non-COAs)

	COAs	Non-COAs	Significance
	N=22	N=23	
Age (Mean ± SD)	11.91 ± 2.64	9.78 ± 1.62	p=0.002*
Sex Ratio (M : F)	13 : 9 (59% : 41%)	13 : 10 (57% : 44%)	p=0.862†

\* : By student t-test, † : by  $\chi^2$ -test, SD : Standard deviation

**Table 2.** Comparison of DRD2 allelic status and DRD4 genotype between COAs and Non-COAs

	DRD2 allelic status*		DRD4 genotype†		Total
	A1+ Allele	A1- Allele	4/4 genotype	Non-4/4 genotype	
Non-COAs (%)	12 (52.2%)	11 (47.8%)	19 (82.6%)	4 (17.4%)	23
COAs (%)	18 (81.8%)	4 (18.2%)	9 (40.9%)	13 (59.1%)	22
Total	30	15	28	17	45

\* : By  $\chi^2$ -test,  $\chi^2$  value=4.45, p=0.035, The A1+ Allele consists of A1A1 and A1A2 genotypes ; the A1- Allele consists of A2A2 genotype, † : by  $\chi^2$ -test,  $\chi^2$  value=8.32, p=0.004, The non-4/4 genotype consists of 4/2, 4/5, 4/6, 4/3, 2/2 genotype

**Table 3.** Comparison of the Serotonin transporter gene (5-HTTLPR) genotypes and the GABA<sub>A</sub> receptor  $\beta$  subunit gene (GABRB3) allelic status between COAs and Non-COAs

	5-HTTLPR genotype*		GABRB3 allelic status†		Total
	s-genotype	l-genotype	G1+ Allele	G1- Allele	
Non-COAs (%)	11 (47.8%)	12 (52.2%)	6 (26.1%)	17 (73.9%)	23
COAs (%)	11 (50%)	11 (50%)	0 (0%)	22 (100%)	22
Total	22	23	6	39	45

\* : By  $\chi^2$ -test,  $\chi^2$  value=0.021, p=0.884, The s-genotype consists of s/s genotype, the l-genotype consists of s/l and l/l genotypes, † : by fisher's exact test,  $\chi^2$  value=6.62, p=0.022, The G1+ Allele consists of G1/G1 and G1 shell/non-G1 genotypes, the G1- allele consists of non-G1 shell/non-G1 genotype

**Table 4.** comparison of emotional characteristics between children of parents with Type I alcoholism and Type II alcoholism\*

	Parental alcoholism		p-value
	Type I (N=12)	Type II (N=10)	
	Mean ± SD		
TAIC	30.0 ± 10.63	34.1 ± 8.96	0.497
SAIC	28.6 ± 7.82	32.4 ± 9.91	0.381
CDI	35.8 ± 7.37	45.1 ± 5.15	0.003*

\* : p<0.05 By mann-whitney test, SD : Standard deviation, TAIC : Trait anxiety inventory for children, SAIC : State- anxiety inventory for children, CDI : Childhood depression inventory

있어서는 COAs가 non-COAs에 비하여 GABRB3 G1-allele가 유의한 수준으로 높게 관찰되었다( $\chi^2=6.622$ , df=1, p=0.022 by Fisher's Exact test) (표 3).

**부모의 알코올리즘 유형에 따른 COAs군 내의 심리사회학적 척도와 정서 및 행동평가 척도 비교**

COAs군 내에서 부모가 제 1 형 알코올리즘 군은 12명, 제 2 형인 경우는 10명으로 두 군 사이에 K-CBCL의 13개의 하위항목과 STAIC 척도 점수, JTCI 점수에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 반면, 우울증 척도인 CDI에서는 제 1 형 알코올리즘 부모인 경우 COAs의 CDI 총점이 35.83 ± 7.37, 제 2 형 알코올리즘 부모인 경우 COAs의 CDI

**Table 5.** Correlation of the ADHD of COAs with parental type of alcoholism\*

		ADHD of COAs		Total
		No	Yes	
Parental alcoholism	Type I	11 (91.7%)	1 (8.3%)	12
	Type II	5 (50%)	5 (50%)	10
	Total	16	6	22

\* : By  $\chi^2$ -test,  $\chi^2$  value=4.77 (df=1), p=0.029, by fisher's exact test

총점이 45.10 ± 5.15로서 부모가 제 2 형 알코올리즘인 자녀의 우울증 척도가 유의하게 높은 것으로 관찰되었다(p=0.003) (표 4). 또한 K-ARS 점수 18점 기준으로 ADHD 잠재적 존재군과 비존재군으로 분류하여 부모의 알코올리즘 유형과 비교 분석한 결과 두 군 사이에 유의한 연관성이 있는 것으로 관찰되었다( $\chi^2$  value=4.77 (df=1), p=0.029) (표 5).

**고 찰**

본 연구의 결과 COAs군과 non-COAs 사이의 유전학적 비교 연구 결과에서 DRD2의 유전자 다형성과 중 DRD2 A1+ allele와 COAs 사이에 연관성이 있는 것으로 나타났다. 이것은 Ratsma 등<sup>5)</sup>의 연구 결과와 어느 정도 일치하는 결

파라고 생각된다. 최근 Conner 등<sup>26)</sup>은 COAs 남자 청소년에서의 물질 남용과 DRD2 유전형을 관찰한 결과 DRD2 A1+ allele를 지닌 군이 DRD2 A1- allele(A2A2 유전형)을 지닌 군에 비하여 유의하게 알코올 중독에 이환되기 더욱 쉽고 아울러 다른 물질 사용 행위도 유의하게 더욱 높다고 보고하였다. 또한, DRD2 A1+ allele COAs 남자 청소년들의 물질 남용 심각도를 가장 잘 예측하는 인자는 성격 모델 중 정신병증(psychoticism)과 부정적 정동이라고 보고하였다. 따라서, 본 연구의 결과 COAs군에서 DRD2 A1+ allele를 지닌 빈도가 유의하게 높게 나온 것은 이들이 향후 청소년기 성인기를 거치면서 non-COAs에 비하여 알코올 남용 또는 물질 남용에 더욱 이환될 가능성을 시사하는 것으로서 이러한 과정은 정신병증 및 부정적 정동과 같은 정신병리에 의해 매개될 것으로 생각된다.

본 연구에서는 COAs군과 non-COAs군 사이에 DRD4 유전자의 다형성에 있어서 유의한 차이가 있는 것으로 관찰되었다. DRD4 유전자 다형성을 4/4 유전형과 non-4/4 유전형으로 나누어 COAs군과 non-COAs군 사이의 빈도를 조사한 결과 COAs에서 non-4/4 유전형, non-COAs군에서 4/4 유전형이 더 높게 나오는 양상을 보였다. DRD4의 4-반복 대립 유전자는 최근 ADHD 약물 치료 반응 연구에서 치료에 대한 양호한 반응을 예측하는 후보 유전 요소로 거론된 바 있다. 또한, DRD4 exon III의 4-반복 대립 유전자는 예전부터 보호적 역할을 하는 대립 유전자로서 규명되어 왔다.<sup>27,28)</sup> 또한, 생화학적 연구들은 DRD4의 4-repeat 단백질이 2-repeat, 7-repeat 단백질에 비하여 약물치료에 대한 반응 둔화(blunted response)를 유의하게 덜하게 만드는 작용이 있다고 보고하였다.<sup>29)</sup> 최근 한국 ADHD 아동을 대상으로 한 DRD4 유전형과 치료반응 연구에서도 DRD4의 4/4 유전형이 non-4/4 유전형에 비하여 methylphenidate에 대한 치료반응이 유의하게 더욱 양호할 가능성을 제안하였다.<sup>30)</sup> 이러한 연구 결과들로 미루어 볼 때, 본 연구 결과 DRD4의 4/4 유전형이 COAs에서 유의하게 적은 빈도로 나타난 현상은 비록 적은 대상수일지라도 COAs군이 ADHD에 잘 이환되거나 치료에도 반응이 좋지 않을 가능성을 시사한다.

GABRB3 유전자 다형성과 COAs 사이의 연관성에서는 G1- alleles와 COAs가 연관성이 있는 것으로 나타났다. Young 등<sup>8)</sup>은 GABRB3 유전자의 G1+ alleles(G1/G1 및 G1 shell/non-G1 유전형)을 지닌 경우에, G1- alleles를 지닌 경우에 비하여 '정동관련 알코올 음주 기대(mood-related alcohol expectancy, AE)' 및 '음주 거절 자기 효능감(drinking refusal self-efficacy, DRSE)' 사이에

더욱 연관성이 있다고 보고한 바 있다. 따라서 본 연구가 알코올 의존의 자녀들만을 대상으로 한 연구이기는 하나 Young 등<sup>8)</sup>의 연구 결과와 어느 정도 일치되는 것으로 볼 수 있다. 과거 연구들을 볼 때 AE와 DRSE는 향후 알코올 섭취 행동과 알코올 중독의 치료 예후에 대한 강력한 예측 인자로서 알려있는 바 GABRB3 유전자의 G1+ alleles가 COAs군에서는 전혀 관찰되지 않은 결과는 알코올 중독자의 자녀들이 비 알코올 중독자 자녀들에 비하여 향후 알코올 섭취의 가능성 또는 음주 거절에 대한 자기-효능감이 떨어질 가능성을 시사한다. 향후 COAs군에서 GABRB3 유전자의 대립형질 상태(allelic status)를 확인하여 COAs의 음주 행동 및 예후에 대한 예측까지 가능하도록 더 많은 COAs 대상군을 확보하여 유전 연구가 시행될 필요가 있다고 생각된다.

본 연구에서는 COAs군과 non-COAs군 사이에 5-HTTLPR 유전자 다형성 간에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다. Twitchell 등<sup>6)</sup>의 연구 결과에서는 SS/SL 유전형을 지닌 COAs에 비하여 LL 유전형을 지닌 COAs가 행동척도 중 행동 비조절(behavioral undercontrol) 항목과 부정적 정동(우울/불안) 항목에서 유의하게 높은 점수를 나타낸 바 있다. 비록 본 연구의 결과는 COAs와 5-HTTLPR와 관련이 없는 결과가 나타났으나 연구 대상군이 적고, 특정한 증상 및 양상과의 비교를 한 것이 아니라 COAs군과 non-COAs군을 단순 비교한 결과이므로 앞으로 보다 많은 수의 대상군에서 증상군을 분류하여 5-HTTLPR 유전형과의 연관성을 보기 위한 연구가 필요하다고 생각한다.

COAs군 내에서 부모의 알코올리즘 유형에 따라 자녀의 행동문제와 우울증 척도 등을 비교한 결과 부모가 제 2형 알코올리즘일 경우 그 자녀에서 우울증 척도가 유의하게 높고 ADHD 존재와도 유의한 연관성이 있었다. 이러한 결과는 Puttler 등<sup>29)</sup>과 Twitchell 등<sup>7)</sup>의 연구 결과와 일부 일치하는 것이다. Puttler 등<sup>31)</sup>은 Twitchell<sup>7)</sup>의 연구에서와 같이 부모의 알코올리즘 유형을 반사회적 알코올리즘, 비반사회적 알코올리즘, 비알코올리즘으로 나누어 COAs내의 행동평가 척도 및 지적 기능(intellectual functioning), 학습 수행 능력(academic achievement)을 비교한 결과 반사회적 알코올리즘 자녀들의 외화 행동(externalizing behavior) 및 내재화 행동(internalizing behavior)을 포함한 모든 행동 척도가 비반사회적 알코올리즘 및 정상 대조군에 비하여 유의하게 상승되어 있다고 보고하였다. 본 연구 결과에서는 부모의 제 1형과 2형 알코올리즘 간에 아동행동평가 척도의 소항목의 비교에서 통계적으로 유의한

차이가 관찰되지 않았으나 이러한 결과는 대상군의 수가 적음에 기인했을 가능성이 있다. 반면, 소아 우울 척도에서 제 2 형 알코올리즘의 자녀들이 유의하게 더 높은 우울증 척도를 보인 결과는 공격적 행동을 비롯한 반사회적 알코올리즘 부모의 경우 그 자녀들이 유전적 또는 환경적인 경로를 통해 우울증에 이환될 확률이 더욱 높다는 것을 시사하는 것이다. 게다가 반사회적 알코올리즘의 자녀에서 ADHD의 존재 가능성이 더 높다는 본 연구 결과는 같은 알코올리즘 부모라도 그 유형에 따라 자녀의 정신병리 이환이 영향을 받을 수 있으며 특히 반사회적 행동이 동반된 제 2 형의 경우 그 자녀가 향후 우울증 또는 ADHD를 지닐 가능성이 더욱 높다는 기존의 연구 결과들<sup>31,32)</sup>과 일치한다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, COAs군과 non-COAs군의 대상수가 적다는 것이다. 이렇게 대상군 수가 적었던 이유로는 음주 문제로 내원한 성인 부모들 중 단순 음주 문제를 가진 부모는 제외하였고, 정신과 전문의가 알코올 의존 장애의 진단기준에 부합되는 부모 알코올리즘의 자녀만을 COAs 대상으로 선정하였기 때문이다. 게다가 부모와 자녀가 병원을 방문하여 연구 참여에 모두 동의한 경우에만 유전자 분석을 위한 채혈 및 심리학적 검사를 수행할 수 있었으므로 최종 채혈과 심리학적 검사에 응한 최종 COAs군이 극히 제한적이 되었다. 따라서 이와 같이 30명 이내의 COAs 대상군 및 대조군을 비교한 유전학적 결과를 모든 COAs군에 일반화시키기는 어려울 것으로 생각된다. 그러나 국내에서 처음 시도되는 알코올리즘 자녀의 예비적인 유전학적 연구 결과라는 측면에서 의의가 있다고 본다. 둘째, 본 연구에서는 각각의 유전자 다형성의 특정 대립 유전자의 존재 여부와 COAs의 정서 및 행동 평가 척도 사이의 연관성을 관찰하지 못하였다. 향후 연구에서는 더욱 많은 COAs 대상군을 확보하여 그들의 다양한 증상 척도와 유전자 다형성 사이의 연관성을 관찰하는 것이 필요할 것으로 사료된다. 세번째 제한점은 COAs 내에서의 행동 및 정서적 문제를 비교하는 데 있어 부모 알코올리즘의 다양한 공존 질환과 사회경제적 수준 및 성별을 통제하지 못했다는 점이다. 따라서 향후에는 더 많은 COAs 대상군을 확보하여 연구 결과에 영향을 미칠 수 있는 알코올리즘 부모의 변수들을 고려한 연구가 시행될 필요가 있다.

위와 같은 몇 가지 제한점들에도 불구하고 본 연구 결과는 한국인 알코올리즘 자녀의 정신병리 발생에 대한 예방과 치료에 있어 향후 기초적 자료로 활용될 수 있는 유전적 위험인자 및 보호인자 연구의 예비적 결과라는 점에서 의의가 있다고 본다. 향후 지속적인 COAs 대상군 확보를 통해 이와 관련 연구 및 보다 심화된 연구들이 활발히 시

행될 필요가 있다.

## 결론

본 연구에서는 알코올 의존 장애 부모의 자녀들(COAs)에서 알코올 의존 및 정신병리와 관련된 후보 유전자 다형성을 비알코올 의존 부모의 자녀들(non-COAs)과 비교해봄으로써 COAs의 유전학적 취약성을 알아보고자 하였다. 분석 대상이 된 후보 유전자는 DRD2, DRD4, GABRB3, 5-HTTLPR였다. 연구 결과 DRD2의 A1+ allele의 빈도, DRD4의 non-4/4 유전형 빈도, GABRB3의 G1-allele 빈도가 COAs와 유의한 연관성이 존재하였다. 또한 부모가 제 2 형 알코올 의존 인 경우 그 자녀들의 우울증 척도와 ADHD 존재가 제 1 형 알코올 의존 부모의 자녀들에 비하여 유의하게 높은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 COAs는 정상 부모의 자녀들에 비하여 알코올 관련 장애에 대한 유전적 취약성이 높을 가능성이 있음을 시사해주며, 아울러 반사회적 성향을 지니는 제 2 형 알코올 의존 부모의 자녀들이 우울증 및 ADHD 발생 위험이 높을 가능성을 시사한다.

**중심 단어** : COAs · DRD2 · DRD4 · GABRB3 · 5-HTTLPR · 유전자 다형성.

## REFERENCES

- 1) Connolly GM, Casswell S, Stewart J, Silva PA, O'Brien MK. The effect of parents' alcohol problems on children's behavior as reported by parents and by teachers. *Addiction* 1993;88:1383-1390.
- 2) Hill SY, Hruska DR. Childhood psychopathology in families with multigenerational alcoholism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992;31:1024-1030.
- 3) Reich W, Earls F, Frankel O, Shayka JJ. Psychopathology in children of alcoholics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993;32:995-1002.
- 4) Cotton NS. The familial incidence of alcoholism: a review. *J Stud Alcohol* 1979;40:89-116.
- 5) Ratsma JE, van der Stelt O, Schoffemeer AN, Westerveld And A, Boudewijn Gunning W. P3 event-related potential, dopamine D2 receptor A1 allele, and sensation-seeking in adult children of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:960-967.
- 6) Berman SM, Ozkaragoz T, Noble EP, Antolin T, Sheen C, Siddarth P, et al. Differential associations of sex and D2 dopamine receptor (DRD2) genotype with negative affect and other substance abuse risk markers in children of alcoholics. *Alcohol* 2003;30:201-210.
- 7) Twitchell GR, Hanna GL, Cook EH, Stoltenberg SF, Fitzgerald And HE, Zucker RA. Serotonin transporter promoter polymorphism genotype is associated with behavioral disinhibition and negative affect in children of alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:953-959.
- 8) Young RM, Lawford BR, Feeney GF, Ritchie T, Noble EP. Alcohol-related expectancies are associated with the D2 dopamine receptor and GABAA receptor beta3 subunit genes. *Psychiatry Res* 2004;127:171-183.
- 9) Kim KB, Yoon MS. A study of characteristics of adolescent children of alcoholics-among industrial senior high school students-. *J Korean Academy of Addiction psychiatry* 1997;1:92-105.
- 10) Hwang HS, Jang HI, Kim KB. Effect of parental drinking on children

- of alcoholic parents-mainly on the characteristics of children of alcoholic patients-. *J Korean Academy of Addiction psychiatry* 1998;2: 108-112.
- 11) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*. Washington DC. APA Press:1994.
  - 12) Cloninger CR. Neurogenetic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987;236:410-416.
  - 13) Achenbach TM. *Manual for child behavior checklist*. University of Vermont:1983, 1990.
  - 14) Oh KJ, Lee HR. *Development of Korean version of Child Behavior Checklist (K-CBCL)*. Seoul: Korean Research Foundation Report: 1990.
  - 15) DuPaul GJ, Power TJ, Anastopoulos AD, Reid R. *ADHD Rating Scale-IV: Checklists, Norms, and Clinical Interpretation*:1998. New York, Guilford Press.
  - 16) So YK, Noh JS, Kim YS, Ko SG., Koh YJ. The reliability and validity of Korean Parent and Teacher ADHD Rating Scale. *J Korean Neuropsychiatric Association* 2002;41:283-289.
  - 17) Luby JL, Svrakic DM, McCallum K, Przybeck TR, Cloninger CR. The Junior Temperament and Character Inventory: preliminary validation of a child self-report measure. *Psychol Rep* 1999 Jun;84:1127-1138.
  - 18) Lyoo IK, Han CH, Lee SJ, Yune SK, Ha JH, Chung SJ, et al. The reliability and validity of the Junior Temperament and Character Inventory. *Compr Psychiatry* 2004;45:121-128.
  - 19) Cho SC, Lee YS. Korean Standardization of Childhood Depression Inventory. *J Korean Neuropsychiatric Association* 1998;29:943-956.
  - 20) Bucky SF, Spielberger CD. State and trait anxiety in voluntary withdrawal of student naval aviators from flight training. *Psychol Rep* 1973 Oct;33:351-354.
  - 21) Cho SC, Choi JS. A Study of Standardization of the Korean State-trait Anxiety Inventory for Children. *Psychiatry of Seoul National University* 1989;14:150-157.
  - 22) Grandy DK, Zhang Y, Civelli O. PCR detection of the TaqA RFLP at the DRD2 locus. *Hum Mol Genet* 1993;2:2197.
  - 23) Kotler M, Manor I, Sever Y, Eisenberg J, Cohen H, Ebstein RP, et al. Failure to replication an excess of the long dopamine D4 exon III repeat polymorphism in ADHD in a family-based study. *Am J Med Genet* 2000;96:278-281.
  - 24) Deckert J, Catalano M, Heils A, Di Bella D, Friess F, Politi E, et al. Functional promoter polymorphism of the human serotonin transporter: lack of association with panic disorder. *Psychiatr Genet* 1997;7: 45-47.
  - 25) Feusner J, Ritchie T, Lawford B, Young RM, Kann B, Noble EP. GABA (A) receptor beta 3 subunit gene and psychiatric morbidity in a post-traumatic stress disorder population. *Psychiatry Res* 2001 Nov 1;104:109-117.
  - 26) Conner BT, Noble EP, Berman SM, Ozkaragoz T, Ritchie T, Antolin T, et al. DRD2 genotypes and substance use in adolescent children of alcoholics. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:379-387.
  - 27) Ding YC, Chi HC, Grady DL, Morishima A, Kidd JR, Kidd KK, et al. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:309-314.
  - 28) Wang E, Ding YC, Flodman P, Kidd JR, Kidd KK, Grady DL, et al. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. *Am J Hum Genet* 2004;74:931-944.
  - 29) 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.
  - 30) Cheon KA, Kim BN, Cho SC. Association of 4-repeat allele of the Dopamine D4 Receptor Gene (DRD4) exon III Polymorphism and Response to Methylphenidate treatment in Korean ADHD Children. *Neuropsychopharmacology*:2006. In Press.
  - 31) Puttler LI, Zucker RA, Fitzgerald HE, Bingham CR. Behavioral outcomes among children of alcoholics during the early and middle childhood years: familial subtype variations. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:1962-1972.
  - 32) Loukas A, Fitzgerald HE, Zucker RA, von Eye A. Parental alcoholism and co-occurring antisocial behavior: prospective relationships to externalizing behavior problems in their young sons. *J Abnorm Child Psychol* 2001;29:91-106.