

정신분열병 환자에서 도파민 D2 수용체 유전자 DRD2 SER311CYS 변이의 검출*

이화여자대학교 의과대학 정신과학교실
임 원 정

= Abstract =

Detection of DRD2 SER311CYS Variant in Schizophrenic Patients

Weon Jeong Lim

Department of Psychiatry, College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : The molecular pathogenesis of the schizophrenia has been extensively studied. The dopamine hypothesis is well-known possible mechanism in the etiology of schizophrenia and dopamine D2 receptor gene(DRD2 gene), one of the dopamine receptor genes, is believed to be a candidate gene for schizophrenia because D2 receptor has high affinity for the antipsychotic drugs. Some researchers have been studied for the variant of the DRD2 gene(Ser 311 → Cys) and suggest positive association of this polymorphism and schizophrenia in Japanese schizophrenic patients. However, following studies did not support that results. So the author investigated polymorphism of the dopamine D2 receptor gene(Ser311 → Cys311) in a total of 42 schizophrenic patients and 50 controls.

Methods : To compare the Cys variant status between the schizophrenic patients and control group and to investigate the allelic pattern of DRD2 gene, PCR(polymerase chain reaction) and MASA((Mutated Allele Specific Amplification) were performed in 42 cases of schizophrenic patients' and 50 normal controls' whole blood. Schizophrenic patients' clinical characteristics, family history of mental illness and response to therapy were examined.

Results : The following results were summarized. 1) The detection of homozygote for Cys allele and heterozygote of Ser/Cys was one and one case in 42 schizophrenic patients, respectively. 2) None with Cys allele or any heterozygote was detected among 50 control groups. 3) So frequencies of Cys311 among 42 schizophrenics were three(3.6%). but there is no statistical significance. 4) There is no correlations between clinical characteristics of schizophrenic patients and Cys alleles.

Conclusion : There is no statistical difference in allele frequency of DRD2 Cys311 variant between schizophrenia and control groups. So this result was in line with the previous studies which did not show evidence of association between schizophrenia and D₂ receptor polymorphism(Ser311 → Cys 311).

KEY WORDS : Schizophrenia · DRD2 · DRD2 SER311CYS · PCR-MASA.

*본 연구의 요지는 1998년 신경정신의학회 추계학술대회에서 발표되었음.

서 론

정신과 입원 환자 중 가장 많은 수를 차지하며 인격의 황폐화 및 사회적 기능의 저하를 초래하는 정신분열병의 원인에 대해 아직 확실히 밝혀지지 못하고 있는 상황인데, 유전적 영향이 정신분열병의 원인의 하나가 된다는 것은 가족연구, 쌍생아 연구 및 양자 연구¹⁾²⁾를 통해 지지 받고 있으나, 아직까지는 정신분열병의 원인이 되는 특정 유전자나 유전양식에 대해 확실하게 밝혀진 바는 없다.

신경전달 물질인 도파민은 인간의 뇌에 가장 많이 분포하고 있는 카테콜아민의 하나로 인간의 사고 및 정신 활동, 수의적 운동이나, 정서적 안정 및 호르몬 분비 등에 영향을 끼치는데³⁾⁴⁾, 정신분열병에서 도파민의 과잉 활동성이 정신분열병의 중요한 병인이 된다는 도파민 가설은 항정신병 약물의 기전이나 환자들의 뇌척수액에서 도파민의 대사산물인 homovanillic acid의 증가 및 최근의 양전자 방출 단층촬영의 결과에 이르기까지 다양한 연구 결과로써 가장 지지를 받고 있는 이론이다⁴⁾⁶⁾. 1992년 5가지의 도파민 수용체 유전자가 밝혀졌고⁷⁾, 도파민 수용체의 변화가 정신분열병의 중요한 병인으로 제시되면서⁸⁾ 도파민 수용체의 유전자 변이와 정신분열병의 발병 및 증상표현 양상간의 관계를 규명하려는 많은 연구들이 있어 왔다. 이중 특히 도파민 D2 수용체(DRD2) 유전자는 정신분열병 치료제인 항정신병 약물들과 높은 친화성을 갖고 있으며, 항정신병 약물의 역가와 DRD2 수용체에 대한 약제 친화력 사이의 상관관계가 밝혀지면서 주요한 분자생물학적 연구 주제로 되고 있다⁹⁾.

최근까지 DRD2 유전자의 코돈에 대한 연구가 많이 있어 왔으며¹⁰⁾ 정신분열병의 다형성(polymorphism)이 있음은 확인되었지만, DRD2 유전자의 발현과 단백질 구조에 영향을 끼치는 구조적 돌연변이의 확인은 이루어지지 않고 있었다. 그러던 중 1993년 Itokawa 등이 DRD2 유전자의 311 코돈에서 Ser→Cys로 변이되는 새로운 다형성을 발견한 이후¹¹⁾로 이 변이 여부와 정신분열병의 발병의 연관성에 관한 연구가 활발해졌다. 이후 Arinami등¹²⁾은 일본인 정신분열병 환자 156명을 대상으로 한 연구에서 DRD2 유전자의 311 코돈에서 Ser→Cys로의 변이는 정신분열병의 병인이 되며, 이

렇듯 다형성을 보이는 경우 음성증상과 사고장애가 덜하고, 양성 증상을 주로 나타내는 정신분열병의 I형 증후군을 나타내며, 발병연령이 25세 이전인 경우가 많았다고 보고하였다. 그러나 이후의 연구에서는 DRD2SER311CYS 다형성이 정신분열병과 연관이 있다는 Arinami의 연구 결과를 지지하지 않고 있다¹³⁻¹⁷⁾. 국내에서도 이봉희 등이 한국인을 대상으로 도파민 D2 수용체 다형성에 관한 연구를 한 결과 정신분열병의 발병과는 연관이 없다고 보고한 바 있으나¹⁸⁾, Cys 복대립 유전자와 환자의 발병 양상 및 임상증상과의 상관관계를 살펴보지는 않았다.

이에 저자는 정신분열병으로 진단받은 환자를 대상으로 혈액에서 채취된 DRD2 유전자 코돈 311의 Ser→Cys으로의 변이 양상을 복대립 유전자 차원에서 분석하여 전체적인 다형성의 양상을 파악하고, 그 변이의 빈도를 정신분열증의 위험인자로 작용할 수 있는지를 연구하고자 하였다. 또한 변이를 보이는 환자와 보이지 않는 환자의 임상양상의 차이를 비교하여 유전적 요소가 정신분열병의 발병 양상, 증상, 치료 반응, 예후에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1997년 6월 1일부터 1998년 9월 30일까지 이화여자대학교 부속 동대문 병원 정신과에 입원한 환자 중, DSM-IV¹⁹⁾(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American Psychiatric Association)의 정신분열병의 진단기준을 만족시키고, 서로 친척 관계가 아니며, 일반 이학적 검사 및 신경학적 검사 상 이상이 없는 환자 42명을 대상으로 하였다.

환자의 나이 분포는 19세에서 54세로 평균 연령은 33.8±10.0세였고, 여자환자 27명, 남자환자 15명이었다.

정상 대조군은 간단한 면담을 통해 정신 질환의 과거력이나 가족력이 없다고 판단되는 사람들로 본 연구의 취지를 이해하고 동의하는 사람들로 하였으며, 이화여대 의과대학 부속병원에 근무하는 의료진 32명과 국군 원주병원에 복무중인 군인 18명으로 총 50명이었고, 이중 여성이 29명, 남성이 21명이었다. 대조군의 평균 연령은 28.9±6.2세였고, 나이 분포는 22세에서 48세였다.

2. 연구 방법

1) 정신분열병 환자의 인구통계학적 자료와 임상양상

환자의 성별, 나이, 발병 연령, 총 질병의 이환 기간, 정신분열병의 가족력 유무, 정신분열병의 아형, 증상의 심각도, 치료 약물의 용량 등을 주치의가 검사하였고, 마지막 퇴원시의 Global assessment of functioning(이하 GAF)²⁰⁾ 점수에서 마지막 입원시의 GAF 값을 뺀 값으로 치료반응을 검사하였다.

2) DRD2 다형성(ser311→cys311)의 기본 연구 개요

한편 본 연구에서는 검출하고자 하는 유전자의 시발체 종류별로 일일이 PCR(polymerase chain reaction, 이하 PCR) 반응 후 별도로 SSCP(Single-Stranded Conformational Polymorphism) 기법을 적용한 기존의 방법과는 달리 PCR 증폭때부터 두가지의 시발체를 동시에 사용하여 증폭 반응만으로도 변이 양상을 파악할 수 있는 간단한 MASA(Mutated Allele Specific Amplification)기법을 적용하여, 정신분열병과 DRD2유전자의 관련성 및 311 코돈에서의 유전자 변이 여부와 유전학적 다형성을 실험하였다.

환자와 대조군들의 상완 정맥에서 혈액을 5cc 채취하여 Genomic DNA를 추출한 후 PCR-MASA 반응을 하였다. Primer로는 Ser allele와 Cys allele에 특이한 allele-specific-oligonucleotide 2가지를 합성하였는데, MASA법은 한 검체에 동시에 두 가지의 primer를 적용시키는 것이므로 PCR 반응으로 증폭시킨 PCR 산물을 곧바로 polyacrylamide gel 전기영동을 시행하여 Ser, Cys allele 별로 구분할 수 있다는 특징이 있다.

(1) 혈액으로부터 chromosomal DNA 분리

혈액(fresh whole blood) 0.5ml를 1.5ml Eppendorf tube에 담고, 여기에 digestion buffer(100mM NaCl, 25mM EDTA, 10mM Tris-Cl, pH8.0, 0.5% SDS) 0.5ml을 섞었다. 여기에 proteinase K(20mg/ml) 5μl를 섞고 55℃에서 밤새 반응시켜 세포를 용해시키고 단백질을 분해시켰다. DNA 분리를 위한 proteinase K는 Boehringer Mannheim(Palo Alto, USA)

으로부터 구입하였으며, water saturated phenol은 Sigma(St. Louise, USA)에서 구입하였다. 이 중 0.5 ml을 새 tube로 옮기고 여기에 동일 부피의 phenol/chloroform(1 : 1) 0.5ml을 넣고, 추출했다. 1분간 vortex하여 섞고 1분간 원심 분리한 후, 상층액을 새 tube로 옮겼다. 수용액층과 phenol층의 경계에 garbage가 더 이상 생기지 않고, 깨끗한 DNA용액을 얻을 때까지 이 작업을 반복하였다. 3M sodium acetate 50μl와 100% ethanol 1ml를 넣고 -20℃에서 30분간 방치한 후 4℃에서 15,000 rpm으로 30분간 원심 분리하여 DNA를 침전시켰다. DNA는 1ml의 70% ethanol로 세척하고 Speed-Vac Concentrator에서 남아있는 ethanol을 완전히 건조시킨 후, DNA pellet을 50μl의 증류수에 녹이고, 4℃에 보관하였다. 이렇게 pellet형태로 얻어진 DNA를 증류수에 완전히 녹여서 분광 흡광기로 DNA의 농도를 측정된 다음 PCR반응에 사용하였다.

(2) Polymerase Chain Reaction(PCR)

① 시발체

PCR은 한국 생공으로부터 구입한 Premix-top을 이용하여 수행하였고, DNA integrity 측정용(internal amplification control)으로서 human β-globin specific primer(한국 생공)를 사용하고, PCR에 이용된 primer 염기서열은 아래와 같으며 TaKaRa Biomedicals에 합성을 주문, 제작하였다(Table 1). Agarose gel electrophoresis나 polyacrylamide gel electrophoresis에 사용된 agarose, polyacrylamide, N, N1-bisacrylamide, tris-base, ammonium persulfate, TEMEN, EDTA, boric acid, polyacrylamide gel의 염색에 이용된 silver nitrate, sodium carbonate, ethanol, nitric acid, acetic acid는 Sigma Chemical Co.로부터 구입하거나 그와 같은 등급의 시약을 사용하였다. PCR product 크기는 151bp 였다.

② PCR

Taq DNA polymerase는 Boehringer Mannheim에서 구입하였으며 사용한 PCR 기기는 TaKaRa사의 PCR Thermal Cycler MP 기종을 사용하였다.

Table 1. DRD2 Primer sequences

| | |
|----------------|---|
| Forward primer | DRD2-I : 5'-GGTGC AGGAG GCTGC CCGGC GAGCC-3' |
| Reverse primer | DRD2-IIIS : 5'-AGTGC TGTGG AGACC ATGGT GGC-3' |
| | DRD2-IIIC : 5'-AGTGC TGTGG AGACC ATGGT GGC-3' |

결 과

반응액 총량을 시료당 25 μ l로 하고, 10X reaction buffer(10mM Tris-HCl, pH 8.3, 50 mM KCl, 1.5mM MgCl₂, 0.001% gelatin) 2 μ l, 각각 10 μ M 씩의 dATP, dCTP, dGTP, dTTP, deoxynucleotide mix 4 μ l, primer(10 μ mol/ μ l) 각 2 μ l, chromosomal DNA 2 μ l, Taq DNA polymerase(5 unit/ μ l) 0.5 μ l와 증류수를 전체 부피가 20 μ l가 되도록 차례로 혼합하여 채웠다. PCR용 premixed 용액에 조직에서 분리한 DNA 200ng과 forward 및 reverse primer 각 50 pmole을 넣고, mineral oil로 반응액을 덮은 후 PCR은 아래의 조건에서 denaturation, annealing, extension을 계획하고 automatic thermal cycler(Takara)에서 PCR을 수행하였다. PCR 조건은 다음과 같다. 94 $^{\circ}$ C에서 5분, 58 $^{\circ}$ C에서 40초, 72 $^{\circ}$ C에서 40초로 1 cycle, 94 $^{\circ}$ C에서 40초, 58 $^{\circ}$ C에서 40초, 72 $^{\circ}$ C에서 40초로 35 cycle, 94 $^{\circ}$ C에서 40초, 58 $^{\circ}$ C에서 40초, 72 $^{\circ}$ C에서 5분으로 1 cycle 동안 수행하였다. 여기에서 primer로 Ser allele와 Cys allele에 특이한 allele-specific-oligonucleotide 2가지를 동시에 사용하였으므로, SSCP 기법 등은 필요가 없이 자동적으로 PCR 산물에 정상 중합체(Ser allele 결합)와 변이 중합체(Cys allele 결합)가 혼합되어 있어 전기영동만 하면 바로 변이 여부를 확인 할 수 있으며, 이런 간편한 기법을 MASA법 이라고 한다.

③ 전기영동 및 결과 판독

PCR product 일부를 취하여(5 μ l) 6X loading dye (0.25% bromophenol blue, 0.25% xylene cyanol, 30% glycerol) 1 μ l를 섞어 5% polyacrylamide gel에서 30분간 전기영동(electrophoresis)하고 0.5 μ g/ml ethidium bromide solution에서 염색하여 ultra-violet transilluminator에서 DNA증폭 여부를 확인한 다음 polaroid로 촬영하여 결과를 남기고 판독하였다. 그 후 PCR 산물은 추가적인 실험의 필요성에 따라 -20 $^{\circ}$ C에 보관하였다.

3) 자료 및 통계학적 분석

정신분열병 환자와 대조군 사이의 도파민 D2 수용체 다형성에 대한 유의성 검증을 위하여 SPSS for windows를 이용하여 chi-square 검정을 시행하였고, 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

1. PCR-MASA법에 의한 DRD2 Cys311 변이 검출 (Fig. 1, Table 2)

정신분열증 환자와 대조군에서의 DRD2 유전자의 다형성 검색에서는 42명의 환자중에서 남자환자 1명이 Cys 동형접합체(2.4%)였으며, 여자환자 1명은 Ser/Cys 이형접합체(2.4%)였다. 대조군 50명중에서는 모두 Ser 대립유전자를 갖고 있었으며, Cys 대립유전자를 보인 예는 없었다. 따라서 환자중에서 Cys311의 대립 유전자를 갖는 빈도는 총 3개로 3.6%였으나 대조군과 통계학적인 차이는 없었다.

2. 다형성(Ser 311 \rightarrow Cys 311)과 환자들의 인구통계학적 특징 및 임상양상과의 상관관계 (Table 3)

환자의 성별, 나이, 발병 연령, 질병의 총 이환 기간, 가족력, 정신분열병의 아형, 임상양상, 치료 약물의 용량, 치료 반응등과 다형성(Ser 311 \rightarrow Cys 311)과의 관

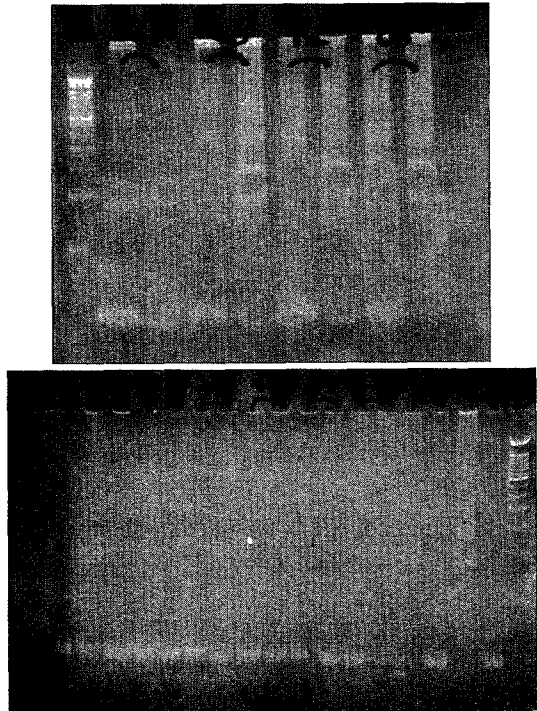


Fig. 1. Lane 5 shows heterozygote for ser 311/cys 311 band by Ser, Cys -allele specific oligonucleotide and lane 28 shows homozygote for cys 311 by Cys allele specific oligonucleotide.

Table 2. Dopamine receptor genotype and allele frequency for ser311 → cys311 polymorphism in schizophrenic patients and normal control

| | Genotype | | | Allele (%) | |
|----------------|-----------|---------|---------|------------|-----|
| | S/S | S/C | C/C | S | C |
| Patient (n=42) | 40(95.2%) | 1(2.4%) | 1(2.4%) | 96.4 | 3.6 |
| Control (n=50) | 50(100%) | 0(0%) | 0(0%) | 100 | 0 |

S : Serine³¹¹ C : Cysteine³¹¹

Table 3. Dopamine D2 receptor genotypes and allele frequencies for ser 311/cys 311 polymorphism in total subjects and it's correlation in schizophrenia

| | ser311/ser311 | ser311/cys311 | cys311/cys311 | P |
|---|---------------|---------------|---------------|----|
| Control(number) | 50 | 0 | 0 | |
| Schizophrenic patients(number) | 40 | 1 | 1 | |
| Characteristics of schizophrenia | | | | |
| Duration of illness(years) | 9.9± 4.3 | 20 | 11 | NS |
| Age of onset(years) | 22.8± 7.2 | 23 | 18 | NS |
| Positive family history(number) | 4(10%) | 1 | 0 | NS |
| Subtype(number) | | | | |
| Paranoid type | 23(57.5%) | 1 | 1 | NS |
| Undifferentiated type | 14(35.0%) | 0 | 0 | NS |
| Disorganized type | 3(7.5%) | 0 | 0 | NS |
| PANSS scores | | | | |
| Positive symptoms | 24.0± 11.8 | 25 | 30 | |
| Negative symptoms | 24.1± 10.9 | 18 | 19 | |
| General psychopathology | 55.8± 18.2 | 50 | 48 | |
| Neuroleptic dosage(Chlorpromazine equivalent, mg) | 989.8±402.5 | 1200 | 1000 | |
| △ GAF scores | 28.3± 8.9 | 20 | 20 | |

NS : not significantly different at the level of $p < 0.05$ by chi-square tests

PANSS : abbreviation of Positive and Negative Syndrome Scale

GAF : abbreviation of Global Assessment of Functioning

△GAF=GAF scores at the admission-GAF scores at the discharge

계를 살펴보고있다.

환자들의 평균 발병 연령은 22.8 ± 7.2 세였고, 질병의 총 이환 기간의 평균은 9.9년이었으며, 평균 입원 횟수는 4.3회 였다. 정신분열병의 가족력을 가진 경우는 총 5명이었고(12.5%), 아형은 편집형이 25명(59.5%), 미분화형이 14명(33.3%), 붕괴형이 3명(12.5%)이었다. Cys 대립 유전자를 갖는 환자 2명은 모두 편집형 정신분열병의 아형이었고, Cys 대립유전자를 갖지 않는 환자와 정신분열병의 아형에 유의한 차이는 없었다.

환자들이 입원당시 복용한 항정신병 약물의 최고용량을 chlorpromazine 등가량(이하 CPZ 등가량)으로 계산하여 본 결과 약물의 평균 최고 용량은 989.8 ± 402.5 mg이었으며, 퇴원시의 GAF 점수에서 입원당시의 GAF 점수를 제한 값으로 평가한 치료반응은 평균

28.3 ± 8.9 점이었다.

Cys 동형접합체를 보인 남성환자는 현재 29세로 18세 때 첫 발병한 이후 계속 투약 받고 있으며, 입원 횟수는 2회였다. 정신분열병 가족력은 없었고, 편집형 정신분열병 이었다. 입원당시 복용약물의 최고 용량은 CPZ 등가량으로 1000mg이었다. 퇴원시의 GAF 점수에서 입원당시의 GAF 점수를 제한 값으로 평가한 치료반응은 20점이었다.

Cys 이형 접합체를 보인 여성환자는 현재 43세로 23세 때 첫 발병한 이후 간헐적으로 투약받고 있으며, 입원 횟수는 5회였다. 언니와 어머니가 정신분열병을 앓은 가족력이 있었고, 편집형 정신분열병 이었다. 입원당시 복용약물의 최고 용량은 CPZ 등가량으로 1200 mg 이었다. 퇴원시의 GAF 점수에서 입원당시의 GAF 점

수를 제한 값으로 평가한 치료반응은 20점이었다.

Cys 311의 대립유전자를 보인 환자와 보이지 않은 환자들간의 발병 연령, 질병의 총 이환 기간, 입원 횟수, 정신분열병의 가족력의 유무, 정신분열병의 아형, 약물의 최고 용량, 치료 반응등은 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

고 찰

도파민 가설은 정신분열병의 원인으로 현재까지 가장 받아들여지고 있는 학설 중 하나로서 도파민 전달을 강화시키는 암페타민이나 코카인 등을 투여시 정신분열병과 유사한 증상을 야기할 수 있고, 정신분열병의 치료제인 항정신병 약물들이 D2 수용체에 결합한다는 점, 정신분열병 환자의 뇌에 대한 양전자 방사선 단층촬영 연구에서 도파민 D2 수용체 밀도가 증가되어 있는 점에 의해 지지받고 있다³⁻⁵⁾.

최근 정신과 영역에서 분자생물학이 빠른 추세로 발전하면서, 정신분열병 환자에서 도파민 수용체와 그 유전자의 발현의 이상을 찾아내어 정신분열병의 병인을 밝히려는 시도가 꾸준히 되고 있다¹⁷⁾¹⁸⁾²¹⁾. 따라서 정신분열병 환자에서 도파민 수용체의 mRNA의 발현이 저하되고, 도파민 D₃ 수용체 친화력상의 역동적인 평형상태가 깨져있었다는 등의 실험 결과²²⁾ 및 DRD2 유전자의 돌연변이가 있는 경우 구조적 이상의 유무와 관계없이 정신분열증과 관련이 있으며, 그 변이 양상에 따라 증상 양상이 달라진다는 연구 결과가 보고되었다¹⁰⁾.

Itokawa 등¹¹⁾이 최초로 일본인 정신분열병 환자와 정상대조군의 연구에서 도파민 D2 수용체의 311 코돈에서 serine이 cystein으로 대체된 것을 발견하였는데, Cys 311의 대립유전자의 빈도는 통계적으로 유의한 차이는 없었다고 하였다. 이후 Arinami 등¹²⁾은 일본인 정신분열병 환자 156명과 정상 대조군 200명을 대상으로 한 연구에서 DRD2 유전자의 311 코돈에서 Ser→Cys로 변이는 정신분열병의 병인이 되며, 이렇듯 다형성을 보이는 경우 무감동이나 정신사고 지체 등의 음성 증상과 사고장애가 덜 하고, 이는 주로 정신분열병의 I형 증후군에 해당되며, 정신분열병의 가족력이 있는 경우와 발병연령이 25세 이전인 경우가 많았다고 보고하였다. Arinami 등¹²⁾은 DRD2 수용체 유전자의 세포질내 세번째 고리 중간부분에 위치한 Serine 311이

Cystein 311로 대체될 경우, G 단백질의 활성화에 변화가 오고 이로 인해 신호전달의 변화가 생기는 것이 정신분열병의 병인으로 작용한다고 주장하였다. 또한 Serine 311에서 Cystein 311로의 대체되면 cystosine에서 guanine으로 핵산의 합성이 바뀌게 되고 이로 인해 도파민 D2 수용체의 내재화와 탈감작화의 조절에 영향을 주거나 새로운 disulphide 결합을 형성하여 수용체 단백질의 구조적인 변화를 야기할 수 있다고 하였다.

그러나 이후 유럽이나 일본의 정신분열병 환자들을 대상으로 시행된 연구결과들은 정신분열병과 정상 대조군 간에 Cys 311 대립유전자의 빈도의 차이가 없다고 하였다¹³⁻¹⁷⁾. 한국에서 정신분열병 환자를 대상으로 한 이봉희 등의 연구¹⁸⁾에서도 정신분열병과 도파민 D2 수용체 유전자의 다형성(Ser 311→Cys311)사이에는 상관관계가 없는 것으로 나타났다. Arinami 등의¹²⁾ 연구 결과와 이후의 연구 결과¹³⁻¹⁷⁾들이 차이를 보이는 이유에 대해서 Asherson 등¹⁷⁾은 Arinami 등¹²⁾의 연구결과는 통계 처리 과정에서 type II 오류가 있었거나 위양성의 기회가 많았을 가능성을 지적하였고, Cys 311 대립유전자가 일본인에게서 고유하게 많을 수 있음을 지적하기도 하였다.

본 연구결과에서는 정신분열병 환자중 1명에서 동형접합체 Cys의 대립유전자를 보였고, 1명이 이형접합체 Cys 311의 대립유전자를 보였으며, 정상 대조군에서는 Cys 311의 대립유전자를 보인 예가 없었으나 정신분열병 환자군과 대조군 사이에 도파민 D2 수용체 유전자 다형성(ser311→cys311)에 유의한 차이가 없었다.

Cys 대립유전자를 보인 환자들은 발병연령이 각각 18세와 23세였고, 양성증상이 모두 현저한 임상양상을 나타내어, Arinami 등이 보고한 25세 이전에 발병과 정신분열병의 I형 증후군의 임상적 특징을 보인다는 보고와 일치하였지만 Cys 대립유전자를 보이지 않는 환자와 통계적으로 차이는 없었다. 또한 Arinami 등의 연구 결과에서는 평균 발병 연령이 25.7세였는데 반해 본 연구의 대상 환자들은 22.8±7.2세로 다소 이른 나이에 발병했다는 것은 차이가 있었다. 환자들 가족력에서는 동형접합체 Cys 대립 유전자를 보인 환자는 없었으며, 이형접합체 Cys 대립 유전자를 보인 환자에서는 정신분열병의 가족력이 있었고, 아형은 모두 편집형이었다. Cys 311의 대립유전자를 보인 환자와 보이지

않은 환자들간의 발병 연령, 총 이환 기간, 입원 횟수, 정신분열병의 가족력, 정신분열병의 아형, 약물의 최고 용량, 치료반응 등은 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었고, 이는 Cys 311 대립 유전자를 보인 환자 수가 적기 때문으로 사료된다.

본 연구에서는 정신분열병 환자에서 도파민 수용체 D2의 다형성(Ser 311→Cys311)이 정신분열병과 연관되지 않는다는 결과가 나오기는 하였으나, 정신분열병에서는 유전학적 이상이 매우 다양하기 때문에²⁹⁾ 일부의 정신분열병 환자에서 도파민 수용체 D2의 다형성(Ser 311→Cys311)이 병인이 된다는 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 따라서 향후에는 정신분열병 환자 중 이른 발병이나 정신분열병의 가족력이 있어 유전학적 이상이 있을 가능성이 높은 환자군을 선택하여 동질성이 확립된 정상 대조군과 비교해 보는 것이 필요하리라 생각된다.

요 약

연구목적 :

정신과 입원 환자 중 가장 많은 수를 차지하고 있으며 인격의 황폐화를 초래하는 정신분열병의 원인에 대하여 아직 명확하게 밝혀진 바는 없으나, 현재까지는 뇌의 신경전달물질인 도파민의 이상이 가장 받아들여지고 있는 가설중 하나이다. 이중 특히 도파민 D2 수용체(DRD2) 유전자는 항정신병 약물들과의 높은 친화성을 보이며, 항정신병 약물의 역가와 DRD2 수용체에 대한 약제 친화력 사이의 상관관계가 밝혀지면서 주요한 분자생물학적 연구 주제로 되고 있다.

이에 저자는 정신분열병으로 진단 받은 환자를 대상으로 혈액에서 채취된 DRD2 유전자 코돈 311의 Ser→Cys으로의 변이 양상을 복대립 유전자 차원에서 분석하여 전체적인 다형성의 양상을 파악하고, 그 변이의 빈도가 정신분열증의 위험인자로 작용할 수 있는지를 연구하고자 하였다.

방 법 :

이화여자대학교 부속 동대문 병원 정신과에 입원한 환자 중, DSM-IV의 정신분열병의 진단기준을 만족시키는 환자 42명과 50명의 정상 대조군을 연구 대상으로 하였다. 방법으로는 PCR 증폭 때부터 두 가지의 시발체를 동시에 사용하여 증폭 반응만으로도 변이 양상을

파악할 수 있는 간단한 MASA기법을 적용하여, 정신분열병과 DRD2유전자의 관련성 및 311 코돈에서의 유전자 변이 여부와 유전학적 다형성을 실험하였다.

환자의 성별, 나이, 발병 연령, 총 질병의 이환 기간, 정신분열병의 가족력 유무, 정신분열병의 아형, 증상의 심각도, 치료 약물의 용량, 및 치료반응을 검사하였다.

결 과 :

1) 정신분열증 환자와 대조군에서의 DRD2 유전자의 다형성 검색에서는 42명의 환자 중에서 남자환자 1명이 Cys 동형 접합체(2.4%)였으며, 여자환자 1명은 Ser/Cys 이형 접합체(2.4%)였다. 대조군 50명중에서는 모두 Ser 대립유전자를 갖고 있었으며, Cys 대립유전자를 보인 예는 없었다. 따라서 환자 중에서 Cys 311의 대립 유전자를 갖는 빈도는 총 3개로 3.6% 였으나 대조군과 통계학적인 차이는 없었다.

2) Cys 311의 대립유전자를 보인 환자들과 보이지 않은 환자들간의 발병 연령, 질병의 총 이환 기간, 입원 횟수, 정신분열병의 가족력의 유무, 정신분열병의 아형, 약물의 최고 용량, 치료 반응 등은 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

결 론 :

본 연구에서는 정신분열병 환자에서 도파민 수용체 D2의 다형성(Ser 311→Cys311)이 정신분열병과 연관되지 않는다는 결과가 나오기는 하였으나, 정신분열병에서는 유전학적 이상이 매우 다양하기 때문에 일부의 정신분열병 환자에서 도파민 수용체 D2의 다형성(Ser 311→Cys311)이 병인이 된다는 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 따라서 향후에는 정신분열병 환자 중 이른 발병이나 정신분열병의 가족력이 있어 유전학적 이상이 있을 가능성이 높은 환자군을 선택하여 동질성이 확립된 정상 대조군과 비교해 보는 것이 필요하리라 생각된다.

References

- 1) Kendler KS, Kakowski Shuman L, ONeill FA, Strab RE, MacLean CJ, Walsh D : *Resemblance of psychotic symptoms and syndromes in affected sibling pairs from the Irish study of high density schizophrenia families : evidence for possible etiologic heterogeneity. Am J Psychiatry* 1997 ; 154(2) : 191-198

- 2) Gottesman IL, Moldin So : *Schizophrenia genetics at the millenium : cautious optimism. Clini Genet* 1997 ; 52(5) : 404-407
- 3) Davis KL, Kahm RS, Davidson : *Dopamine in schizophrenia. A Review and reconceptualization. Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1474-1486
- 4) Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA : *Schizophrenia. Textbook of Psychiatry. 3rd ed. American Psychiatric Press. Washington DC, 1999 : 411-464*
- 5) Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA : *Schizophrenia, Synopsis of psychiatry 8th ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1998 : 457-496*
- 6) Reynolds GP : *Beyond the dopamine hypothesis. The neurochemical pathology of schizophrenia. Br J Psychiatry* 1989 ; 155 : 305-316
- 7) Schwartz JC, Diaz J, Griffon N, Levesgue D, Martres MP, Sokoloff P : *Multiple dopamine receptor : the D3 receptor and actions of substances of abuse. EXS* 1994 ; 71 : 81-92
- 8) Carlsson A : *The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology* 1988 ; 1(3) : 179-186
- 9) Seeman : *Dopamine receptor pharmacology. Curr Opin Neurosurg* 1993 ; 6(4) : 602-608
- 10) Sarkar G, Kapelner S, Grandy DK, Marchoinni M, Civelli O, Sobell J, Heston L, Sommer SS : *Direct sequencing of the dopamine D2 receptor(DRD2) in schizophrenics reveals three polymorphism but no structural change in the receptor. Genomics* 1991 ; 11(1) : 8-14
- 11) Itokawa M, Arinami T, Futamura N, Hamaguchi H, Toru M : *A structural polymorphism of human dopamine receptor, D2(Ser311 → Cys311). Biochem Biophys Res Commun* 1993 ; 196 : 3 : 1369-1375
- 12) Arinami T, Itokawa M, Enguchi H, Tagaya H, Yano S, Shimizu H, Hamaguchi H, Toru M : *Association of Dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia. Lancet* 1994 ; 343, march 19, 703-704
- 13) Nanko S, Hatton M, DaiXY, Fukuda R, Kazamatsuri H : *DRD2 Ser311/Cus311 polymorphism in schizophrenia. Lancet* 1994 ; 343 : 1004
- 14) Nothen MM, Wildenauer D, Cichon S, Albus M, Maier W, Minges J, Litchertermann D, Kornrt J, Fimmers R, Propping P : *Dopamine D2 receptor molecular variant and schizophrenia. Lancet* 1994 ; May 21 : 343
- 15) Shaikh S, Collier D, Arranz M, Ball D, Gill M, Kerwin R : *DRD2 Ser311/Cus311 polymorphism in schizophrenia. Lancet* 1994 ; 343 : 1046
- 16) Spurlock G, William J, McGuffin P, Aschauer HN, Lenzinger E, et al : *European multicenter association study of schizophrenia : A study of the DRD2 Ser 311 Cys and DRD2Ser9Gly polymorphism. Am J Med Genet* 1998 ; 81 : 1-24-28
- 17) Asherson P, Williams P, Robert E, McGuffin P, Owen : *DRD2 Ser311 polymorphism in schizophrenia. Lancet* 1994 ; 343 : 1045
- 18) 이봉희 · 지익성 · 신석철 : *한국인 정신분열병 환자의 도파민 D2 수용체 다형성(Ser → Cys 311)에 관한 연구. 신경정신의학* 1997 ; 36(4) : 742-749
- 19) American Psychiatric Association : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th ed. 1994 American Psychiatric Press. Washington DC 273-290*
- 20) American Psychiatric Association : *Multiaxial assessment. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. 1994 American Psychiatric Press. Washington DC 32-33*
- 21) Crow TJ : *The dopamine hypothesis survives, but threr must be a way ahead. Br J Psychiatry* 1987 : 137 : 460-465
- 22) William J, Spurlock G, Holmans P, Man R, Murphy R, et al : *A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. Mol Psychiatry* 1998 ; 3(2) : 141-149
- 23) Faraone SV, Tsuang MT : *Quantitative models of genetic transmission of schizophrenia. Psychol Bull* 1985 ; 98 : 41-66