KISEP Original Articles
소아 · 청소년정신의학 제12권 제2호 2001
Korean J Child & Adol Psychiatr 12 : 179~191

신생아 행동 특성과 Dopamine Transporter 유전자 및 Dopamine D2, D3, D4 수용체 유전자의 다형성

NEONATAL BEHAVIORAL CHARACTERISTICS AND DOPAMINE TRANSPORTER GENE AND DOPAMINE D2, D3, D4 RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS

김성욱*† · 박영남** · 김대광***

Sung Wook Kim, M.D.,*† Young Nam Park, M.D., Dae Kwang Kim, M.D.*****

연구목적 : 신생아의 행동 특성과 DAT1, DRD2, DRD3 및 DRD4 유전자 다형성 사이에 연관이 있는지 평가하였다.

방 법 : 2000년 4월 17일부터 2000년 6월 17일까지 출생한 정상 신생아 114명을 대상으로 하였다. 신생아 행동 평가는 Neonatal Behavioral Assessment Scale(NBAS)을 이용하여 생후 약 18시간에 평가하였으며, 출산시 제대혈액을 채취하여 DAT1, DRD2, DRD3 및 DRD4 유전자 다형성을 검사하였다. DAT1, DRD2, DRD3 및 DRD4 유전자의 유전자형에 따라서 집단 사이에 NBAS 7개 항목 점수를 비교하였다.

결 과 : DAT1 유전자는 10/10 유전자형 집단과 비교해서 기타 유전자형 집단이 사회성 - 상호작용, 상태 조직력 및 상태 조절 능력 항목에서 유의하게 점수가 높았다. DRD2 유전자 Ser311/Cys311 유전자형은 Ser/Ser 유전자형 집단과 기타 유전자형 집단 사이에 NBAS 항목 점수에 유의한 차이가 없었다. DRD2 유전자는 TaqI A 및 TaqI B 유전자형에 의한 집단 사이에 NBAS 항목 점수에 유의한 차이가 없었다. DRD3 유전자는 유전자형에 의한 집단 사이에 NBAS 항목 점수에 유의한 차이가 없었다. DRD4 유전자 promoter 유전자형에 의한 집단 사이에 NBAS 항목 점수에 유의한 차이가 없었다. DRD4 유전자 반복배열이 긴 유전자형 집단은 짧은 유전자형 집단보다 습관화 항목 점수가 유의하게 높았다.

결 론 : 이러한 성적은 DAT1 및 DRD4 유전자 반복배열 다형성이 신생아 행동 특성에 영향을 미치는 유전적 기전일 가능성을 시사한다.

중심 단어 : 신생아 행동 특성 · Dopamine transporter 유전자 다형성 · 도파민 수용체 유전자 다형성.

서 론

인간의 성격 특성과 행동은 타고난 생물학적 속성과 환경 요인에 의하여 결정된다. Plomin 등[1)2)]은 입양아 및 쌍생아 연구에서 지능, 감정 상태, 외향성과 같은 성격 특성이 유전되는 정도는 40~60%로 추정된다고 하였다.

*곽호순병원 *Doctor Kwak's Mental Hospital, Daegu*
**계명대학교 의과대학 정신과학교실 *Department of Psychiatry, Keimyung University School of Medicine, Daegu*
***계명대학교 의과대학 해부학교실 *Department of Anatomy, Keimyung University School of Medicine, Daegu*
†*Corresponding author*

개인이 내적 및 외적 자극에 반응해서 나타내는 독특한 감정, 지각, 행동 양상을 결정하는 것으로 태어나면서 이미 결정된 생물학적 특성을 기질(temperament)이라고 한다. 개인의 독특한 성격과 행동을 결정하는 기질을 구성하는 요소에는 활동성, 환경에 대한 반응, 감정 상태 및 생물학적 주기성 등이 포함된다[3]. 기질 특성은 신생아 시기부터 나타나서 비교적 안정적으로 지속되지만, 환경 요인에 의하여 표현되는 양상이 변화하므로 행동으로 표출되는 기질 특성은 개인의 생물학적 속성과 환경 요인의 상호작용에 의하여 결정된다. 기질 특성을 구성하는 요소를 분류하는 방법은 그 관점에 따라 다양한데 Thomas와 Chess[4]는 임상적으로 유아를 관찰하고 부모를 면담하여 얻은 자료를 분석한 결과 기질 특성에는 ① 활동 수준(activity level) ② 주기성(rhythmicity, regularity) ③ 접근 및 도피(approach or withdrawal) ④ 적응성(adaptability) ⑤ 반응민감의 역치(threshold of responsiveness) ⑥ 반응의 강도(intensity of response) ⑦ 기분의 질(quality of mood) ⑧ 주의산만도(distractibility) ⑨ 주의집중 기간과 지속성(attention span and persistence)의 9가지 행동 영역이 있다고 하였다.

Cloninger[5]는 기질의 심리생물학적 모형을 제시하면서 기질을 새로움 추구(novelty seeking), 위험 회피(harm avoidance), 보상 의존(reward dependance) 및 지속성(persistence)의 4가지 특성으로 구성하였으며 이들 특성은 각각 dopamine, serotonin 및 norepinephrine 신경계와 연관이 있다는 가설을 제시하였다. Dopamine 신경계는 행동을 활성화시켜 환경으로부터 새로운 자극을 탐구하게 함으로써 보상을 주는 대상에 접근하는 양성 강화 행동에 관여하며, serotonin 신경계는 처벌 신호에 반응하여 처벌을 받은 행동을 회피하게 함으로써 조건 행동을 억제하고, norepinephrine 신경계는 이전에 보상을 받은 행동을 계속하게 함으로써 행동을 활성화시키고 유지하는데 중요한 기능을 하는 것으로 알려져 있다[6]. 기질 특성이 신경전달물질의 기능에 의해 결정된다는 Cloninger[5]의 가설은 기질 특성과 dopamine D4 수용체(DRD4) 유전자 다형성과의 관계에서 DRD4 유전자 exon III의 염기 반복배열을 7회 이상 가지는 경우 새로움 추구가 높게 나타났다는 Ebstein 등[7]과 Benjamin 등[8]의 보고로 지지를 얻었다. 이후 기질 특성과 유전자 다형성의 관계를 연구한 결과를 종합해보면 DRD4[9-13], DRD2[14] 및 dopamine transporter(DAT1)[15][16] 유전자 다형성과 새로움 추구가 연관이 있다고 보고되었다. 또한 5-HT2C 및 serotonin transporter promoter region(5-HTTLPR) 유전자 다형성과 보상 의존이 연관이 있다고 보고되었다[17][18]. 그러나 일부 다른 연구들은 DRD4 유전자 다형성과 기질 특성과의 연관성을 재현하지 못하여[19-23] 이러한 차이를 규명하는 것이 필요하다.

지금까지 유전자 다형성과 기질 특성에 대한 연구의 결과가 일치하지 않는 것은 세 가지 관점에서 검토되어야 할 것이다. 첫째, 비록 이들 유전자 다형성이 기질 특성과 연관이 있지만, 하나의 유전자가 기여하는 정도가 비교적 미약해서 그 결과를 재현하는데 실패할 수 있다. 지금까지 특정한 행동은 단일 유전자에 의하여 결정되기보다는 다양한 유전자의 복합적 작용에 의하여 결정된다는 것이 행동 유전의 유력한 가설이다[2]. 따라서 Cloninger[5]의 기질 분류에서 새로움 추구가 DRD4 유전자뿐 아니라 다른 dopamine 유전자에 의하여 영향을 받을 가능성이 있으므로 다른 dopamine 유전자의 영향을 함께 평가하는 것이 필요하다. 둘째, 특정 유전자의 다형성 빈도는 종족 사이에 차이가 심하므로[24] 유전자 다형성의 빈도를 분석할 때는 대상군의 종족 특성을 고려하여야 한다. 이 문제를 규명하기 위하여 대상군을 단일 종족으로 하는 것이 필요하다. 셋째, 기질 특성은 유전적으로 결정된다고 하여도 나타나는 행동은 환경 요인에 의하여 영향을 받는다. 유전적으로 타고난 기질 특성이 성장 과정에서 환경 요인에 의하여 변화되어 그 차이가 나타나지 않을 수 있다. 그러므로 비교적 환경의 영향을 적게 받은 상태에서 평가하는 것이 필요하며, 기질 특성과 환경 요인의 상호관계를 이해하기 위하여 성장 과정을 통하여 종단적으로 상호관계를 평가하는 것이 필요하다.

지금까지 연구는 대부분 정상 성인이나 정신과적 질환을 가진 환자를 대상으로 한 것이고 신생아에서 실시한 연구는 매우 드물다[25]. Ebstein 등[25]과 Auerbach 등[26]은 생후 2주 신생아와 2개월된 영아에서 기질 특성과 DRD4 및 5-HTTLR 유전자 다형성 사이에 연관이 있다고 보고하였다. 국내에서는 알코올 의존[27], 정신분열병[28][29] 및 양극성 기분장애[30] 환자를 대상으로 DAT1이나 dopamine 수용체 유전자 다형성과 질병과의 연관성을 조사한 보고가 있지만, 신생아를 대상으로 한 연구

는 없었으며 유전자 다형성과 기질 및 성격 특성과의 연관성을 규명한 연구도 찾을 수 없었다. 따라서 환경에 의한 영향이 비교적 최소화된 상태에서 유전자 다형성과 기질 특성과의 연관성을 알아보기 위하여 출산직후 신생아실의 동일한 환경에 있는 신생아를 대상으로 행동 특성과 DAT1, DRD2, DRD3 및 DRD4 유전자 다형성 사이의 연관성을 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

1. 연구대상

2000년 4월 17일부터 2000년 6월 17일까지 대구광역시 소재 1개 대학병원과 1개 산부인과 전문병원에서 정상 질식 분만(normal spontaneous vaginal delivery)으로 출생한 신생아 114명을 대상으로 하였다. 대상 신생아는 남아가 58명, 여아가 56명이었으며, 재태기간은 평균 276.60±9.00일, 출생시 몸무게는 평균 3.21±0.37kg 이었다.

미숙아, 저체중아, 과체중아, 신체적 질환이 있는 신생아, 제왕절개로 분만한 신생아, 임신기간중 어머니에게 약물남용이나 질병 특히 임신중독증의 병력이 있었던 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 신생아 행동 평가

신생아의 행동 및 기질 특성에 대한 평가는 Brazelton이 개발한 신생아 행동 평가 척도(Neonatal Behavioral Assessment Scale, NBAS)[31)32)]를 이용하여 두 명의 검사자가 평가하였다. 두 명의 평가자 간에 NBAS 각 항목별 Pearson 상관계수는 0.43 - 0.86($p<0.05$)으로 비교적 높은 상관관계를 보였다. 평가 시점은 출생후 평균 17.8±7.0시간이었으며, 저녁 시간 수유후 아기가 안정된 상태에서 실시하였다.

NBAS는 출생 후부터 1개월까지 신생아의 행동 양식을 평가하는 도구로서 1~9점으로 평가하는 28개 행동 평가 항목과 0~4점으로 평가하는 18개 반사기능 항목으로 구성되어 있다. NBAS 평점 영역은 Lester 등[33)]의 행동 평가 항목과 반사기능 항목을 7개 영역으로 분류하는 방법을 사용하였으며, 7개 영역은 ① 습관화(habituation) ② 사회성 - 상호작용(social - interaction) ③ 운동계(motor system) ④ 상태 조직력(state organization) ⑤ 상태 조절 능력(state regulation) ⑥ 자율신경 안정성(autonomic system) ⑦ 반사(reflex)이다. 습관화는 신생아가 잠든 동안 자극을 주었을 때 여기에 반응하고 억제하는 능력을, 사회성 - 상호작용은 자극에 주의 집중하는 능력과 전반적인 민활성을, 운동계는 신생아의 활동 수준과 운동의 질, 긴장도를 평가하였다. 상태 조직력은 각성 상태와 상태의 가변성을, 상태 조절 능력은 자극을 낮은 수준에서 높은 수준으로 계속 증가하였을 때 신생아가 자극 정도에 따라 자신의 상태를 조절해 나가는 능력을, 자율신경 안정성은 중추신경계의 항상성 유지와 연관된 스트레스의 징후를 평가하였다. 반사는 비정상 반사의 횟수를 점수로 나타내었다.

3. DAT1, DRD2, DRD3 및 DRD4 유전자 다형성 확인

1) DNA 추출

신생아 출산시 heparin으로 처리한 시험관에 제대혈액 10mL를 채취하여 혈액 용해 완충용액(blood lysis buffer)(155mmol NH_4Cl, 10mmol $KHCO_3$, 1mmol EDTA pH 7.0)로 완전히 용혈시킨 다음 원심분리하여 상층액을 버려서 적혈구를 제거하였다. 핵 용해 완충용액(nuclei lysis buffer)(10mmol Tris - HCl pH 8.2, 400mmol NaCl, 2mmol EDTA)으로 남아 있는 말초혈액 세포덩어리를 분산시키고 proteinase K(100 μg/mL)와 1% sodium dodecyl sulfate를 추가하여 37℃에서 16시간 방치하였다. 페놀과 클로르포름으로 잘 섞은 다음 원심분리하여 수성층을 모아서 에탄올로 DNA를 침전 분리하였다. DNA 추출 및 유전자 다형성 확인은 신생아의 NBAS 점수를 모르는 검사자가 실시하였다.

2) DAT1 유전자 다형성 확인

DAT1 유전자 3′ 영역에 있는 40개의 염기의 반복을 분석하기 위해서 sense primer로 5′- TGT GGT GTA GGG AAC GGC CTG AG - 3′, antisense primer로 5′- CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA GG - 3′를 사용하였다[34)]. 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR) 혼합물의 구성은 증류수 24.75 μL, dimethyl sulfoxide(DMSO) 5 μL, 25mmol $MgCl_2$ 3 μL, 5mmol dNTP 2 μL, 각각의 primer 1 μL(50pmol), AmpliTaq Gold™ DNA polymerase(PE사, 미국)(1.25 units) 0.25 μL, DNA 2 μL(200ng)를 혼합하여 전체 용량이 50 μL가 되도록 하였다. PCR 반응주기는 95℃에서 10분간 1주기를 시행하고 95℃, 65℃, 72℃에서

각각 1분간 35주기를 시행한 후 72℃에서 10분간 유지하였다. PCR 산물을 2.5% MetaPhor agarose gel (FMC사, 미국)/1% agarose gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다(Fig. 1).

3) DRD2 유전자 Ser311/Cys311 다형성 확인

DRD2 수용체 유전자 codon 311번째가 TCC에서 TGC로 교환되는 것을 확인하기 위해서 sense primer로 5′-ACC AGC TGA CTC TCC CCG ACC GGT-3′, antisense primer로 5′-GGA AGG ACA TGG CAG GGA ATG GGA C-3′를 사용하였다[35]. PCR 혼합물의 구성은 DNA 5μL(500ng), 10 X PCR buffer 5μL, 25mmol $MgCl_2$ 4μL, 5mmol dNTP 2μL, 각각의 primer 1μL(50 pmol), 증류수 25.75μL, AmpliTaq Gold™ DNA polymerase(1.25 units) 0.25μL를 혼합하여 전체 용량이 50μL가 되도록 하였다. PCR 반응주기는 95℃에서 10분 1주기를 시행하고 94℃에서 1분, 60℃에서 1분, 72℃에서 1분씩 22주기를 시행한 후 다시 94℃, 66℃, 72℃에서 각각 1분씩 25주기를 반복 시행하였다. 10μL의 PCR 산물을 제한효소 Sau 96 I으로 37℃에서 16시간 처리한 후 3% MetaPhor agarose gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다(Fig. 2).

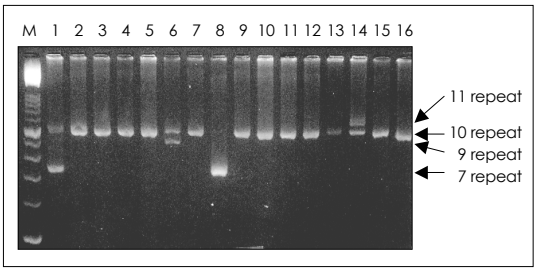

Fig. 1. 40 base pair(bp) variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism in the DAT1 gene. Lane 1 is 7/10 genotype. Lane 2, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 15 and 16 are 10/10 genotype. Lane 6 is 9/10 genotype. Lane 8 is 7/7 genotype. Lane 14 is 10/11 genotype. M is 100bp DNA size marker.

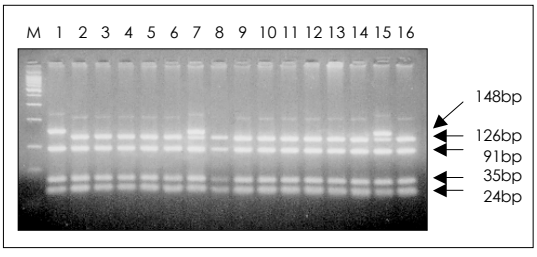

Fig. 2. The DRD2 gene Ser311/Cys311 polymorphism. Lane 1 is Cys/Cys genotype. Lane 7 and 15 are Ser/Cys genotype. Lane 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 and 16 are Ser/Ser genotype. M is 50bp DNA size marker.

4) DRD2 유전자 TaqI A 다형성 확인

DRD2 유전자 3′비전사 영역에 존재하는 TaqI A 다형성을 조사하기 위해서 sense primer로 5′-CCG TCG ACG GCT GGC CAA GTT GTC TA-3′, antisense primer로 5′-CCG TCG ACC CTT CCT GAG TGT CAT CA-3′를 사용하였다[36]. PCR 혼합물의 구성은 Ser311/Cys311 다형성 확인과 같으며, 반응주기는 95℃에서 10분간 1주기를 시행하고 94℃에서 1분, 50℃에서 1분, 72℃에서 1분 30초씩 35주기를 시행한 후 72℃에서 10분간 연장 반응을 하였다. 10μL의 PCR 산물을 TaqI 제한효소로 65℃에서 16시간 처리한 후 2% agarose gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다(Fig. 3).

5) DRD2 유전자 TaqI B 다형성 확인

DRD2 유전자 first coding exon 5에 존재하는 TaqI B 다형성을 조사하기 위해서 sense primer로 5′-GAT

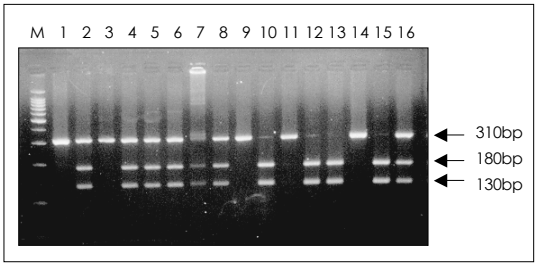

Fig. 3. TaqI A restriction fragment length polymorphism (RFLP) in the DRD2 gene. Lane 1, 3, 9, 11 and 14 are a1/a1 genotype. Lane 2, 4, 5, 6, 7, 8 and 16 are a1/a2 genotype. Lane 10, 12, 13 and 15 are a2/a2 genotype. M is 100bp NA size marker.

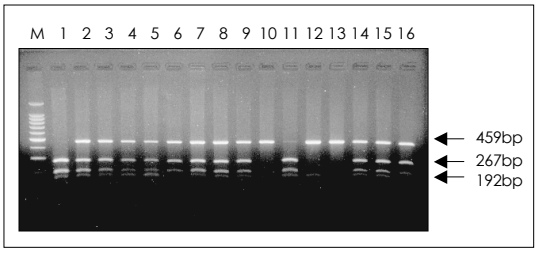

Fig. 4. TaqI B RFLP in the DRD2 gene. Lane 10, 12 and 13 are b1/b1 genotype. Lane 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 15 and 16 are b1/b2 genotype. Lane 1 and 11 are b2/b2 genotype. M is 100bp DNA size marker.

ACC CAC TTC AGG AAG TC-3′, antisense primer로 5′-GAT GTG TAG GAA TTA GCC AGG-3′를 사용하였다[37]. PCR 혼합물의 구성은 Ser311/Cys311 다형성 확인과 같으며, 반응주기는 95℃에서 10분간 1주기를 시행하고 94.3℃에서 1분, 48℃에서 1분 30초, 72℃에서 2분간으로 35주기를 시행한 후 72℃에서 10분간 유지하였다. 10 μL의 PCR 산물을 TaqI 제한효소로 65℃에서 16시간 처리한 후 1.5% agarose gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다(Fig. 4).

6) DRD3 유전자 BalI 다형성 확인

DRD3 유전자 첫 번째 exon 부위에서 glycine이 serine으로 교환되어 생기는 BalI 절단 부위를 증폭하여 조사하기 위해서 sense primer로 5′-GCT CTA TCT CCA ACT CTC ACA-3′, antisense primer로 5′-AAG TCT ACT CAC CTC CAG GTA-3′를 사용하였다[38]. PCR 혼합물의 구성은 DNA 5 μL(500ng), 10 X PCR buffer 5 μL, 25mmol $MgCl_2$ 4 μL, 5mmol dNTP 2 μL, 각각의 primer 1 μL(50pmol), 증류수 25.75 μL, AmpliTaq Gold™ DNA polymerase(1.25 units) 0.25 μL를 혼합하여 전체 용량이 50 μL가 되도록 하였다. PCR 반응주기는 95℃에서 10분간 1주기를 시행하고 95℃에서 30초, 60℃에서 30초, 72℃에서 30초씩 25주기를 시행하고 다시 94℃, 66℃, 72℃에서 각각 45초씩 22주기를 시행한 후 72℃에서 10분간 유지하였다. 증폭된 PCR 산물을 37℃에서 제한효소 BalI로 처리한 다음 2.5% agarose gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다(Fig. 5).

7) DRD4 유전자 promoter 부위 다형성 확인

DRD4 유전자 5′ promoter 부위 -521 염기가 cytosine이 thymine으로 교환될 때 생기는 FspI 제한효소에 대한 다형성을 조사하기 위해서 sense primer로 5′-CGG GGG CTG AGC ACC AGA GGC TGC T-3′, antisense primer로 5′-GCA TCG ACG CCA GCG CCA TCC TAC C-3′를 사용하였다[12]. PCR 혼합물의 구성은 DNA 2 μL(200ng), 10 X PCR buffer 3 μL, 5mmol dNTP 1 μL, 각각의 primer 0.2 μL(50pmol), 증류수 19.6 μL, Pfu polymerase(Stratagene사, 미국)(2.5 units) 1 μL를 혼합하여 전체 용량이 30 μL가 되도록 하였다. PCR 반응주기는 98℃에서 1분간 1주기를 시행하고 98℃에서 30초, 68℃에서 30초, 72℃에서 2분씩 35주기를 시행한 후 72℃에서 10분간 유지하였다. 증폭된 PCR 산물을 37℃에서 제한효소 FspI로 처리한 다음 2.5% agarose gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다(Fig. 6).

8) DRD4 유전자 반복배열 다형성 확인

DRD4 유전자 exon III에 나타나는 48개의 염기가 반복으로 나타나는 다형성을 조사하기 위해서 sense primer로 5′-AGG TGG CAC GTC GCG CCA AGC TGC

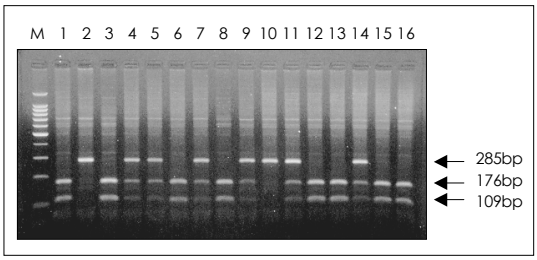

Fig. 6. FspI polymorphism in the promoter region of the DRD4 gene. Lane 2 and 10 are C/C genotype. Lane 4, 5, 7, 9, 11 and 14 are C/T genotype. Lane 1, 3, 6, 8, 12, 13, 15 and 16 are T/T genotype. M is 100bp DNA size marker.

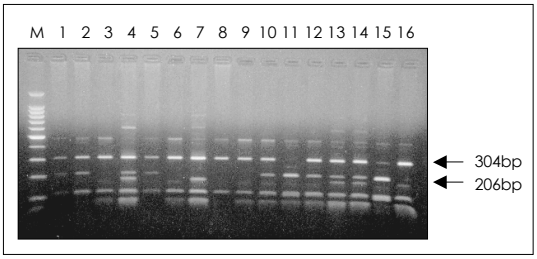

Fig. 5. BalI polymorphism in the DRD3 gene. Lane 3, 6, 7, 8, 9 and 16 are Gly/Gly genotype. Lane 1, 2, 4, 5, 10, 12, 13 and 14 are Gly/Ser genotype. Lane 11 and 15 are Ser/Ser genotype. M is 100bp DNA size marker.

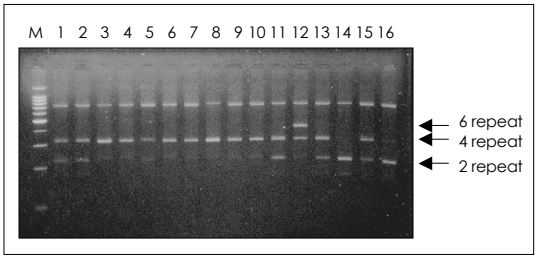

Fig. 7. 48bp repeat polymorphism in the DRD4 gene. Lane 14 and 16 are 2/2 genotype. Lane 1, 2, 11, 13 and 15 are 2/4 genotype. Lane 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 and 10 are 4/4 genotype. Lane 12 is 4/6 genotype. M is 100bp DNA size marker.

A - 3 ′, antisense primer로 5 ′- TCT GCG GTG GAG TCT GGG GTG GGA G - 3 ′를 사용하였다[39]. PCR 혼합물의 구성은 총 25㎕로 증류수 14㎕, DMSO 2.5㎕, Pfu polymerase(2.5 unit) 1㎕, 10 X buffer 2.5㎕와 dATP, dTTP, dCTT(5mmol) 각각 1㎕, dGTP 대신 5 - deazaguanosine(10mmol) 0.5㎕, 각각의 primer 0.25㎕(50pmol), DNA 1㎕(100ng)를 혼합하였다. PCR 반응주기는 97℃에서 2분간 1주기를 시행하고 96℃, 65℃, 72℃에서 각각 1분씩 40주기를 시행한 후 72℃에서 10분간 유지하였다. 증폭된 PCR 산물을 2.5% MetaPhor agarose gel에 전기영동하여 유전자형을 판별하였다(Fig. 7).

4. 자료 분석 방법

통계 분석은 SPSS/PC Window용 10.0판을 이용하였다. DAT1 유전자는 염기 반복배열에 따라 10/10 유전자형과 기타 유전자형으로, DRD2 유전자 Ser311/Cys311 유전자형은 Ser/Ser 유전자형과 기타 유전자형으로, DRD4 유전자 반복배열은 긴 유전자형과 짧은 유전자형으로 나누어서 각 집단의 NBAS 점수를 독립된 두 집단에 실시하는 비모수 검증인 Mann - Whitney test로 비교하였다. DRD2 유전자 TaqI A 유전자형은 a1/a1, a1/a2, a2/a2 세 집단으로, DRD2 유전자 TaqI B 유전자형은 b1/b1, b1/b2, b2/b2 세 집단으로, DRD3 유전자 BalI 유전자형은 Gly/Gly, Gly/Ser, Ser/Ser 세 집단으로, DRD4 유전자 promoter는 C/C, C/T, T/T 세 집단으로 나누어 각 집단의 NBAS 점수를 ANOVA로 비교하였다. 검사자간 신뢰도는 Pearson 상관분석을 이용하여 비교하였다. 통계적 유의성은 $p<0.05$로 하였다.

결 과

1. 유전자형과 대립유전자 빈도

1) DAT1 유전자 다형성

DAT1 대립유전자 염기 반복배열은 7회(360bp), 9회(440bp), 10회(480bp) 및 11회(520bp)의 4가지 종류가 나타났고 그 빈도는 각각 4(1.79%), 7(3.13%), 204(91.1%) 및 9(4.0%)이었다. 유전자형은 7/7, 7/10, 9/10, 10/10 및 10/11의 5가지 종류가 나타났으며 그 빈도는 각각 1명(0.9%), 2명(1.8%), 7명(6.3%), 93명(83.0%) 및 9명(8.0%)이었다.

2) DRD2 유전자 Ser311/Cys311 다형성

PCR 산물의 크기는 299bp이고 Sau96 I 효소로 처리하면 Ser/Ser 유전자형은 126bp, 91bp, 35bp, 25bp 및 22bp로 나누어지는데 전기영동 상에서 25bp와 22bp는 한 개의 띠로 보였다. Ser/Cys 유전자형은 148bp, 126 bp, 91bp, 35bp 및 25bp의 띠가 나타났으며, Cys/Cys 유전자형은 148bp, 91bp, 35bp 및 25bp의 띠가 관찰되었다. 대립유전자 빈도는 Ser이 215(96.0%), Cys이 9(4.0%)이었다. 유전자형은 Ser/Ser, Ser/Cys, Cys/Cys이었으며 그 빈도는 각각 104명(92.9%), 7명(6.3%), 1명(0.9%)이었다.

3) DRD2 유전자 TaqI A 다형성

PCR 산물에 TaqI 제한효소에 대한 절단 부위가 없는 경우(a1 대립유전자)에는 전기영동 상에서 310 bp의 띠가 나타나고, TaqI에 대한 절단 부위가 있는 경우(a2 대립유전자)에는 180bp와 130bp의 띠가 나타났다. 대립유전자 빈도는 a1이 96(42.9%), a2가 128(57.1%)이었다. 유전형은 a1/a1, a1/a2, a2/a2이었으며 그 빈도는 각각 21명(18.8%), 54명(48.2%), 37명(33.0%)이었다.

4) DRD2 유전자 TaqI B 다형성

PCR 산물에 TaqI 제한효소에 대한 절단 부위가 없는 경우(b1 대립유전자)에는 전기영동 상에서 459bp의 띠가 나타나고, TaqI에 대한 절단 부위가 있는 경우(b2 대립유전자)에는 267bp와 192bp의 띠가 나타났다. 대립유전자 빈도는 b1이 98(43.8%), b2가 126(56.2%) 이었다. 유전자형은 b1/b1, b1/b2, b2/b2이었으며 그 빈도는 각각 21명(18.8%), 56명(50.0%), 35명(31.3%)이었다.

5) DRD3 유전자 BalI 다형성

BalI 제한효소를 처리하지 않은 PCR 산물의 크기는 462bp로 나타났다. 제한효소로 처리하면 전기영동 상에서 Gly/Gly 유전자형은 304bp, 111bp, 47bp의 띠가 나타나고, Ser/Ser 유전자형은 206bp, 111bp, 98bp 및 47bp의 띠가 나타났으며 Gly/Ser 유전자형은 304bp, 206bp, 111bp, 98bp 및 47bp의 띠가 나타났다. 대립유전자 빈도는 Gly이 153(68.3%), Ser이 71(31.7%)이었다. 유전자형은 Gly/Gly, Gly/Ser, Ser/Ser이었으며 그 빈도는 각각 52명(46.4%), 49명(43.8%), 11명

(9.8%)이었다.

6) DRD4 유전자 promoter 부위 다형성

Promoter region -521에 DNA 염기가 cytosine으로만 이루어지면(C/C 유전자형) FspI 제한효소로 PCR 산물이 잘리지 않아 285bp만 보이고, thymine으로만 이루어진 경우(T/T 유전자형)는 제한효소에 의해서 176 bp와 109bp로 잘려진다. Cytosine과 thymine을 동시에 가지는 이형 DNA(C/T 유전자형)는 285bp, 176bp, 109bp로 나누어진다. 대립유전자 빈도는 C가 93(41.5%), T가 131(58.5%)이었다. 유전자형은 C/C, C/T, T/T이었으며 그 빈도는 각각 20명(17.9%), 53명(47.3%), 39명(34.8%)이었다.

7) DRD4 유전자 반복배열 다형성

DRD4 유전자 exon III에서 나타나는 48bp 반복배열의 다형성은 2회(198bp), 3회(246bp), 4회(294bp), 5회(342bp), 6회(390bp) 및 7회(438bp)의 6가지 대립유전자가 나타났으며 그 빈도는 각각 41(18.3%), 3(1.3%), 170(75.9%), 5(2.2%), 2(0.9%) 및 3(1.3%)이었다. 유전자형은 2/2, 2/4, 2/5, 3/4, 4/4, 4/5, 4/6 및 4/7의 8가지 종류가 나타났으며 그 빈도는 각각 3명(2.7%), 33명(29.5%), 2명(1.8%), 3명(2.7%), 63명(56.3%), 3명(2.7%), 2명(1.8%) 및 3명(2.7%)이었다.

2. NBAS 점수와 유전자 다형성

1) NBAS 점수와 DAT1 유전자 유전자형

DAT1 유전자는 10/10 유전자형 집단과 비교해서 기타 유전자형 집단이 사회성-상호작용, 상태 조직력 및 상태 조절 능력 항목에서 유의하게 점수가 높았다(Table 1).

2) NBAS 점수와 DRD2 유전자 Ser311/Cys311 유전자형

DRD2 유전자 Ser311/Cys311 유전자형은 Ser/Ser 유전자형 집단과 기타 유전자형(Ser/Cys, Cys/Cys) 집단이 NBAS 항목 점수에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

3) NBAS 점수와 DRD2 유전자 TaqI A 유전자형

DRD2 유전자 TaqI A 유전자형은 a1/a1, a1/a2, a2/a2 세 유전자형 집단 사이에 NBAS 항목 점수에 유의한 차이가 없었다(Table 3).

4) NBAS 점수와 DRD2 유전자 TaqI B 유전자형

DRD2 유전자 TaqI B 유전자형은 b1/b1, b1/b2, b2/b2 세 유전자형 집단 사이에 NBAS 항목 점수에 유의

Table 1. NBAS scores in 112 neonates by DAT1 gene genotype

	10/10 (n=93)	Others (n=19)	Z	p
Habituation	25.3± 4.7	27.3±2.8	-1.781	N.S.
Social-interaction	35.1±10.0	40.4±8.0	-2.064	p<0.05
Motor system	20.8± 2.8	21.8±2.3	-1.107	N.S.
State organization	16.0± 3.5	18.0±2.3	-2.114	p<0.05
State regulation	20.0± 4.3	22.8±5.4	-2.300	p<0.05
Autonomic system	17.0± 3.1	16.3±3.1	-0.616	N.S.
Reflex	3.4± 1.5	3.5±1.7	-0.135	N.S.

N.S. : not significant

Table 2. NBAS scores in 112 neonates by DRD2 gene Ser311/Cys311 genotype

	Ser/Ser (n=104)	Others (n=8)	z	p
Habituation	25.8±4.5	24.8±4.7	-0.864	N.S.
Social-interaction	36.1±9.9	34.4±7.5	-0.859	N.S.
Motor system	20.8±2.8	21.9±2.6	-1.100	N.S.
State organization	16.2±3.4	18.3±3.6	-1.765	N.S.
State regulation	20.5±4.8	20.3±3.3	-0.159	N.S.
Autonomic system	16.9±3.0	15.4±3.9	-0.819	N.S.
Reflex	3.5±1.6	3.4±0.9	-0.191	N.S.

N.S. : not significant

Table 3. NBAS scores in 112 neonates by DRD2 gene TaqI A genotype

	a1/a1(n=21)	a1/a2(n=54)	a2/a2(n=37)	f	p
Habituation	25.7± 5.7	25.8±4.5	25.6± 3.9	0.028	N.S.
Social-interaction	34.4±10.6	36.8±8.8	35.5±10.6	0.532	N.S.
Motor system	20.9± 3.2	21.3±2.6	20.3± 2.7	1.354	N.S.
State organization	16.1± 3.3	16.2±3.9	16.8± 2.8	0.388	N.S.
State regulation	20.9± 4.0	20.5±4.7	20.2± 5.1	0.157	N.S.
Autonomic system	17.0± 3.1	16.8±3.0	16.7± 3.1	0.055	N.S.
Reflex	3.7± 1.9	3.7±1.5	3.2± 1.4	0.966	N.S.

N.S. : not significant

Table 4. NBAS scores in 112 neonates by DRD2 gene TaqI B genotype

	b1/b1(n=21)	b1/b2(n=56)	b2/b2(n=35)	f	p
Habituation	26.1± 5.6	25.4±4.6	25.9± 3.7	0.200	N.S.
Social-interaction	34.2±10.8	37.0±8.7	35.2±10.6	0.762	N.S.
Motor system	21.1± 3.1	21.3±2.7	20.1± 2.7	1.979	N.S.
State organization	16.2± 3.3	16.0±3.9	17.0± 2.6	0.952	N.S.
State regulation	20.3± 3.9	20.5±5.1	20.5± 4.6	0.014	N.S.
Autonomic system	17.4± 3.0	16.7±3.0	16.5± 3.1	0.645	N.S.
Reflex	3.4± 1.9	3.6±1.5	3.4± 1.4	0.305	N.S.

N.S. : not significant

Table 5. NBAS scores in 112 neonates by DRD3 gene BalI genotype

	Gly/Gly(n=52)	Gly/Ser(n=49)	Ser/Ser(n=11)	f	p
Habituation	24.8±5.2	26.4± 4.0	27.1± 2.6	2.132	N.S.
Social-interaction	37.2±8.7	35.3±10.4	32.8±11.5	1.108	N.S.
Motor system	21.3±2.6	20.7± 3.1	20.4± 2.3	0.809	N.S.
State organization	16.4±3.3	16.1± 3.7	17.9± 2.7	1.310	N.S.
State regulation	20.4±4.6	20.4± 4.8	21.3± 4.7	0.177	N.S.
Autonomic system	16.5±2.8	17.3± 2.9	15.8± 4.3	1.613	N.S.
Reflex	3.5±1.5	3.4± 1.5	4.3± 2.0	1.533	N.S.

N.S. : not significant

Table 6. NBAS scores in 112 neonates by DRD4 gene promoter genotype

	C/C(n=20)	C/T(n=53)	T/T(n=39)	f	p
Habituation	26.7±5.2	25.1±4.8	26.0± 3.6	1.013	N.S.
Social-interaction	37.8±9.9	35.9±9.4	35.1±10.2	0.487	N.S.
Motor system	21.0±2.5	21.0±2.9	20.7± 2.7	0.098	N.S.
State organization	17.3±2.9	16.1±3.5	16.3± 3.6	0.915	N.S.
State regulation	20.4±4.6	20.9±5.1	20.0± 4.1	0.469	N.S.
Autonomic system	17.6±3.1	16.9±2.6	16.3± 3.5	1.337	N.S.
Reflex	3.6±1.5	3.7±1.6	3.3± 1.6	0.786	N.S.

N.S. : not significant

한 차이가 없었다(Table 4).

5) NBAS 점수와 DRD3 유전자 BalI 유전자형

DRD3 유전자 BalI 유전자형은 Gly/Gly, Gly/Ser, Ser/Ser 세 유전자형 집단 사이에 NBAS 항목 점수에 유의한 차이가 없었다(Table 5).

6) NBAS 점수와 DRD4 유전자 promoter 유전자형

DRD4 유전자 promoter 유전자형은 C/C, C/T, T/T 세 유전자형 집단 사이에 NBAS 항목 점수에 유의한 차이가 없었다(Table 6).

7) NBAS 점수와 DRD4 유전자 반복배열 유전자형

DRD4 유전자 염기 반복배열이 짧은 유전자형 집단과 비교해서 긴 유전자형(적어도 한 개의 대립유전자가 5, 6 또는 7회 반복배열을 가지는 경우) 집단이 습관화 항목 점수가 유의하게 높았다(Table 7).

고 찰

기질은 유전 요인과 환경 요인의 다양한 상호작용에 의해서 영향을 받으며, 영아의 기질 특성으로 이후의 성격을 예측해줄 수 있다. 발달과정 중에서 어떤 행동은 새로 나타나거나 사라지는 반면, 다른 행동은 지속될 수 있다. 지금까지 연구들은 전반적으로 기질 특성이 영아에서 성인에 이르기까지 일관성보다는 변화가 더 많다

Table 7. NBAS scores in 112 neonates by DRD4 gene repeat genotype

	Short* (n=102)	Long† (n=10)	z	p
Habituation	25.3± 4.4	29.4±4.3	- 2.386	p<0.05
Social-interaction	35.7±10.1	38.1±5.2	- 0.414	N.S.
Motor system	20.9± 2.8	20.9±2.2	- 0.268	N.S.
State organization	16.3± 3.4	17.1±3.6	- 0.622	N.S.
State regulation	20.7± 4.7	18.7±4.0	- 1.365	N.S.
Autonomic system	16.9± 2.9	15.4±3.9	- 1.319	N.S.
Reflex	3.6± 1.5	2.8±1.7	- 1.045	N.S.

* : 2 - 4 repeats, † : 5 - 7 repeats, N.S. : not significant

는 것을 보여주지만, 신생아와 영아의 행동 평가 척도를 이용해서 평가한 결과 이후의 발달과정에서도 지속되는 중요한 몇 가지 기질 특성이 있다는 것이 알려졌다[25]. 또한 개인마다 태어날 때부터 독특한 행동 특성을 갖추고 있으며 여러 가지 자극에 대해서 각각 다르게 반응하고 반응의 역치도 다르다는 것이 밝혀졌다. 여러 가지 도구를 이용해서 기질을 평가한 결과들을 종합해보면 유사한 범주가 있으며 평가한 기질이 유전적 영향이 있음을 알 수 있다.

Brazelton은 신생아를 검사하는 과정에서 아이들이 태어날 때부터 독특한 행동 특성을 가지고 자신의 발달을 주도하고 있다는 것을 발견하고 신생아가 환경에 반응해서 자신을 조절해나가는 잠재적 능력을 평가하기 위하여 NBAS를 개발하였다. NBAS는 가장 널리 사용되는 신생아 행동 평가 척도로 기질에 해당하는 항목들을 포함하고 있어서 신생아의 기질 특성을 평가할 수 있는 도구이다. NBAS는 신생아의 위험요인 분석, 산과적 약물 투약과 분만 방법이 신생아 행동에 미치는 영향, 산모의 마약이나 기타 물질 남용이 신생아 행동에 미치는 영향, 문화적 차이와 신생아 행동에 관한 연구, 이후 발달 예측인자로서의 연구, 신생아 행동이 모자상호작용이나 후기 아동기 발달 성과에 기여하는지를 평가하는 연구 등에 광범위하게 사용되었다[31)32)].

본 연구는 신생아를 대상으로 DAT1 유전자와 세 가지 dopamine D2 유사 수용체(DRD2, DRD3, DRD4) 유전자의 유전자형에 따른 NBAS 점수를 비교하여 신생아에서 행동 특성과 dopamine 수용체 유전자 다형성 사이의 연관성을 평가하였다. DAT1 유전자 10/10 유전자형 집단과 비교해서 기타 유전형 집단은 NBAS의 사회성 - 상호작용, 상태 조직력 및 상태 조절 능력 항목에서 유의하게 점수가 높았으며(Table 1), DRD4 유전자 반복배열이 긴 유전자형 집단은 짧은 유전자형 집단과 비교해서 습관화 항목 점수가 유의하게 높아(Table 7) 이들 유전자의 다형성과 신생아 행동 특성 사이의 연관성을 시사하였다.

Dopamine 신경계는 전두엽피질, 변연계 및 기저핵에 분포하여 감정, 사고, 행동에 중요한 역할을 하는데 특히 dopamine 수용체 중에서 같은 유형으로 분류되고 있는 DRD2, DRD3 및 DRD4가 전두엽과 변연계 부위에 분포하고 있어 dopamine과 연관된 유전자의 구조나 발현의 차이가 행동과 기질에 영향을 미칠 가능성을 시사한다. DAT1 유전자는 염색체 5p15.3에 위치하며 신경연접부위에서 방출된 dopamine을 시냅스전 말단부위로 다시 흡수하여 dopamine 활성을 종결하는 역할을 한다[40)41)]. Vandenbergh 등[34)]은 DAT1 유전자 3′ 영역에 있는 40개의 염기의 반복(VNTR)을 분석하여 이 부위가 3~11회에 이르는 다양한 수의 반복을 나타낸다고 보고하였다. DAT1이 결핍된 쥐는 운동량이 증가하여 사람에서 보이는 새로움 추구와 유사한 반응을 보인다는 보고가 있으며[41)] DAT1이 주의력 결핍 장애[42)], 물질 남용[43)], Tourette 's syndrome[44)], Parkinson 's disease[45)] 등의 질환과 연관이 있는 것으로 보고되고 있다. 이러한 결과는 DAT1 유전자가 새로움 추구와 연관이 있을 가능성을 시사하지만, Sullivan 등[22)]은 우울증 환자군과 알코올 의존 환자의 가족 구성원에서 DAT1 유전자의 10회 반복배열 대립유전자와 새로움 추구 사이에 유의한 연관성이 없다고 하였다. DAT1 유전자형에 따라서 NBAS의 사회성 - 상호작용, 상태 조직력 및 상태 조절 능력 항목 점수가 차이가 있다는 본 연구의 결과는 신생아의 행동 특성이 DAT1의 유전적 다형성과 연관이 있을 가능성을 시사하여 DAT1 유전자 다형성과 신생아 행동 특성의 관계를 재현할 필요가 있다고 생각된다.

NBAS로 평가한 신생아 행동 특성이 DRD2, DRD3 유전자 다형성 및 DRD4 유전자 promoter 다형성에 따라 차이가 없었으나 DRD4 유전자 반복배열이 긴 유전자형 집단이 짧은 유전자형 집단과 비교해서 습관화 항목 점수가 높았다는 본 연구의 결과는 이전의 연구들[7 - 11)25)]과는 차이가 있다. Ebstein 등[7)9)25)]은 DRD4 유전자 반복배열이 긴 유전자형 집단이 짧은 유전자형 집단과 비교해서 성인에서 새로움 추구가 높게 나타났으며, 신생아에서는 NBAS의 사회성 - 상호작용, 상태 조직력 및 상

태 조절 능력 항목 점수가 높아 이들 유전자가 성인과 신생아에서 기질 특성과 연관이 있다고 하였다. Noble 등[14]은 DRD4 유전자 7회 반복배열 대립유전자를 가진 집단에서 새로움 추구가 높고, DRD2 유전자에서 A1, B1 및 Intron 6 1의 세 가지 대립유전자를 동시에 가진 집단에서 새로움 추구가 높게 나타나서 DRD4 및 DRD2 유전자 아형이 기질 특성과 연관이 있을 가능성을 제시하였다. Ono 등[10]은 일본 성인에서 DRD4 유전자 5~6회 반복배열 대립유전자를 가진 집단이 새로움 추구가 높게 나타나 DRD4 유전자 다형성이 기질 특성과 연관이 있다고 하였다. DRD2 및 DRD4 유전자와는 달리 DRD3 유전자는 정신분열병과 연관이 있으나[38)46)47)] 기질 특성과는 유의한 관계를 보이지 않는다고 보고되었다[17].

DRD2 및 DRD4 유전자가 성인에서 새로움 추구와 신생아에서 사회성 - 상호작용과 연관이 있다는 이전의 연구와 본 연구의 차이는 검사 대상군의 문화적 차이와 종족간 유전자형 빈도의 차이를 고려하여 평가하여야 될 것이다. 우리 민족은 서구와는 달리 다른 종족과 혼혈이 적으며 단일 종족으로 혈통을 유지하여 왔으므로 이러한 유전 연구를 하기에 좋은 조건이 된다. Eishima[48]는 같은 검사자가 NBAS를 실시한 결과 중국계 신생아와 비교해서 영국계 신생아들이 사회성 - 상호작용 점수가 높았다고 하였으나 이러한 차이가 문화적 차이에 기인하는 것인지 혹은 종족간 유전적 차이에 기인하는 것인지를 규명할 자료가 없다. Ebstein 등[25]은 DRD4 유전자 다형성과 기질 특성의 관계에서 일관성이 없는 것은 종족간 DRD4 유전자 7회 반복배열 대립유전자의 빈도 차이에 기인할 가능성이 있다고 하였다. 지금까지 연구들은 주로 DRD4 유전자 중에서 7회 반복배열 대립유전자나 긴 유전자형이 기질 특성과 연관이 있는 것으로 보고하고 있는데, 긴 유전자형의 빈도가 서구에서는 27~35%로 보고되었으나[7)20)25)] 일본에서는 12%로 낮게 보고되었으며[10)] 본 연구에서도 8.9%로 빈도가 낮았다. 우리나라에서 DRD4 유전자 다형성의 빈도가 낮아 본 연구의 표본수로는 유전자형의 영향이 충분하게 반영되지 않았을 가능성이 있으므로 향후에는 충분한 표본수를 대상으로 재현할 필요가 있다. 또한 DRD2 Ser311/Cys311 다형성의 Cys 대립유전자의 빈도가 국내에서 1.4~2.2%로 낮게 보고되었으며[28)30)] 본 연구에서도 4.0%로 그 빈도가 낮았다. Arinami 등[35]은 정신분열병 환자 142명에서 3명의 Cys/Cys 유전자형을 발견하였는데 본 연구에서 Cys/Cys 유전자형이 국내에서 처음으로 발견되었다.

본 연구는 국내에서 처음으로 유전자형과 기질의 연관성을 보여준 연구로 NBAS로 평가한 신생아의 행동 특성이 DAT1 및 DRD4 유전자 다형성과 연관이 있는 것으로 나타났다. 본 연구의 결과는 dopamine 신경계가 기질 특성과 연관이 있으며 기질 특성이 유전적 요인과 연관이 있음을 시사한다. 그러나 본 연구는 상대적으로 표본수가 적어서 빈도가 낮은 유전자형을 비교하는데 제약이 있으므로 본 연구의 결과를 일반화하기 위하여 충분한 표본수를 대상으로 재현하는 것이 필요하다. 그리고 신생아 행동 평가를 출생후 24시간 이내에 1회 시행하여 나타나는 행동이 향후 지속되는 기질 특성으로 계속될 것인지에 대한 평가가 필요하다. Brazelton[31]은 한 번의 검사보다는 시간 간격을 두고 반복검사를 통해 나타나는 변화의 양상이 신생아의 대처 능력과 신생아의 독특한 특성과 환경과의 상호작용이 잘 반영되어 장래 발달을 더욱 잘 예측할 수 있게 한다고 하였다.

References

1) **Plomin R, Chuiper HM, Loehlin JC**(1990) : Behavioral genetics and personality. In : Handbook of Personality Theory and Research. Ed by Pervin LA, New York, Guilford Press. Cited from Livesley WJ, Jang KL, Jackson DN, Vernon PA(1993) : Genetic and environmental contributions to dimensions of personality disorder. Am J Psychiatry 150(12) : 1826-1831
2) **Plomin R, Owen MJ, McGuffin P**(1994) : The genetic basis of complex human behaviors. Science 264(5166) : 1733-1739
3) **Worobey J**(2000) : Assessment of Temperament in Infancy. In : WAIMH Handbook of Infant Mental Health. Vol 2, Ed by Osofsky JD and Fitzgerald HE, New York, John Wiley & Sons Inc, pp480-514
4) **Thomas A, Chess S**(1977) : Temperament and development. New York, Brunner/Mazel
5) **Cloninger CR**(1987) : A systemic method for clinical description and classification of personality variants : A proposal. Arch Gen Psychiatry 44(6) : 573-588
6) **Rothbart MK, Derryberry D, Posner MI**(1994) : A psychobiological approach to the development of temperament. In : Temperament : Individual differences at the interface of biology and behavior. Ed by Bates JE, Wachs TD, Washington DC, American Psychological

Association, pp83-116

7) **Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Prilel B, Osher Y, Blaine D, Bennett ER, Nemanov L, Katz M, Belmaker RH**(1996) : Dopamine D4 receptor(D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking [letter]. Nature Genet 12(1) : 78-80

8) **Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH**(1996) : Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking [letter]. Nature Genet 12 (1) : 81-84

9) **Ebstein RP, Belmaker RH**(1997) : Saga of an adventure gene : Novelty Seeking, substance abuse and the dopamine D4 receptor(D4DR) exon III repeat polymorphism. Mol Psychiatry 2(5) : 381-384

10) **Ono Y, Manki H, Yoshimura K, Muramatsu T, Mizushima H, Higuchi S, Yagi G, Kanba S, Asai M** (1997) : Association between dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. Am J Med Genet 74(5) : 501-503

11) **Strobel A, Wehr A, Michel A, Brocke B**(1999) : Association between the dopamine D4 receptor(DRD4) exon III polymorphism and measures of Novelty Seeking in a German population. Mol Psychiatry 4(4) : 378-384

12) **Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M, Shibuya H, Watanabe A, Arinami T**(2000) : Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. Mol psychiatry 5(1) : 64-69

13) **Benjamin J, Osher Y, Kotler M, Gritsenko I, Nemanov L, Belmaker RH, Ebstein RP**(2000) : Association between tridimensional personality questionnaire(TPQ) traits and three functional polymorphisms : dopamine receptor D4(DRD4), serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase(COMT). Mol Psychiatry 5(1) : 96-100

14) **Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, Zhang X, Belin TR, Sparkes RS**(1998) : D_2 and D_4 dopamine receptor polymorphisms and personality. Am J Med Genet 81 (3) : 257-267

15) **Sullivan PF, Fifield WJ, Kennedy MA, Mulder RT, Sellman JD, Joyce PR**(1997) : Novelty seeking and dopamine transporter gene polymorphism(DAT1). Biol Psychiatry 42(11) : 1070-1072

16) **Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, Gunzerath L, Brody CL, Hu S, Sirota LA, Marcus SE, Greenberg BD, Lucas FR 4th, Benjamin J, Murphy DL, Hamer DH** (1999) : A genetic association for cigarette smoking behavior. Health Psychol 18(1) : 7-13

17) **Ebstein RP, Segman R, Benjamin J, Osher Y, Nemanov L, Belmaker RH**(1997) : 5-HT_{2c}(HTR2C) serotonin receptor gene polymorphism associated with the human personality trait of reward dependence : Interaction with dopamine D4 receptor(D4DR) and dopamine D3 receptor(D3DR) polymorphisms. Am J Med Genet 74(1) : 65-72

18) **Benjamin J, Osher Y, Lichtenberg P, Bachner-Melman R, Gritsenko I, Kotler M, Belmaker RH, Valsky V, Drendel M, Ebstein RP**(2000) : An interaction between the catechol O-methyltransferase and serotonin transporter promoter region polymorphisms contributes to tridimensional personality questionnaire persistence scores in normal subjects. Neuropsychobiology 41(1) : 48-53

19) **Malhotra AK, Virkunnen M, Rooney W, Eggert M, Linnoila M, Goldman D**(1996) : The association between the dopamine D4 receptor(D4DR) 16 amino acid repeat polymorphism and novelty seeking. Mol Psychiatry 1(5) : 388-391

20) **Jönsson EG, N then MM, Gustavsson JP, Neidt H, Bren S, Tylec A, Propping P, Sedvall GC**(1997) : Lack of evidence for allelic association between personality traits and the Dopamine D4 receptor gene polymorphisms. Am J Psychiatry 154(5) : 697-699

21) **Vandenberg DJ, Zonderman AB, Wang J, Uhl GR, Costa PT Jr**(1997) : No association between novelty seeking and dopamine D4 receptor(D4DR) exon III seven repeat alleles in Baltimore Longitudinal Study of Aging participants. Mol Psychiatry 2(5) : 417-419

22) **Sullivan PF, Fifield WJ, Kennedy MA, Mulder RT, Sellman JD, Joyce PR**(1998) : No association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene (DRD4) in two New Zealand samples. Am J Psychiatry 155(1) : 98-101

23) **Persson ML, Wasserman D, Geijer T, Frisch A, Rockah R, Michaelovsky E, Apter A, Weizman A, Jonsson EG, Bergman H**(2000) : Dopamine D4 receptor gene polymorphism and personality traits in healthy volunteers. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 250(4) : 203-206

24) **Chang FM, Kidd JR, Livak KJ, Pakstis AJ, Kidd KK** (1996) : The world-wide distribution of allele frequencies at the human dopamine D4 receptor locus. Hum

Genet 98(1) : 91-101
25) **Ebstein RP, Levine J, Geller V, Auerbach J, Gritsenko I, Belmaker RH**(1998) : Dopamine D4 receptor and serotonin transporter promoter in the determination of neonatal temperament. Mol Psychiatry 3(3) : 238-246
26) **Auerbach J, Geller V, Lezer S, Shinwell E, Belmaker RH, Levine J, Ebstein RP**(1999) : Dopamine D4 receptor(D4DR) and serotonin transporter promoter(5-HTTLPR) polymorphisms in the determination of temperament in 2-month-old infants. Mol Psychiatry 4(4) : 369-373
27) **최윤정, 방승규, 김정진, 도규영, 백인호**(1999) : Dopamine transporter gene의 다형성과 알코올 의존증의 관련. 신경정신의학 38(4) : 826-833
28) **이봉희, 지익성, 신석철**(1997) : 한국인 정신분열병 환자의 도파민 D_2 수용체 다형성(Ser311→Cys311)에 관한 연구. 신경정신의학 36(4) : 742-749
29) **남종원, 이민수**(1999) : 도파민 D_3 수용체 유전자 변이와 지연성 운동장애. 신경정신의학 38(4) : 853-860
30) **허통욱, 지익성, 이영호**(1999) : 양극성 기분장애와 도파민 D_2 수용체 다형성 Ser311/Cys311과의 관련 연구. 신경정신의학 38(6) : 1488-1493
31) **Brazelton TB, Nugent JK**(1995) : Neonatal Behavioral Assessment Scale. 3rd ed, London, MacKeith Press
32) **신영희, 박병희, 김천수**(1999) : 브래즐튼 신생아 행동평가법. 대구, 계명대학교 출판부
33) **Lester BM, Als H, Brazelton TB**(1982) : Regional obstetric anesthesia and newborn behavior : A reanalysis toward synergic effects. Child Dev 53(3) : 687-692
34) **Vandenbergh DJ, Persico AM, Hawkins AL, Griffin CA, Li X, Jabs EW, Uhl GR**(1992) : Human dopamine transporter gene(DAT1) maps to chromosome 5p15.3 and displays a VNTR. Genomics 14(4) : 1104-1106
35) **Arinami T, Itokawa M, Enguchi H, Tagaya H, Yano S, Shimizu H, Hamaguchi H, Toru M**(1994) : Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia. Lancet 343(8899) : 703-704
36) **Grandy DK, Zhang Y, Civelli O**(1993) : PCR detection of the TaqA RFLP at the DRD2 locus. Hum Mol Genet 2(12) : 2197
37) **Castiglione CM, Deinard AS, Speed WC, Sirugo G, Rosenbaum HC, Zhang Y, Grandy DK, Grigorenko EL, Bonne-Tamir B, Pakstis AJ, Kidd JR, Kidd KK** (1995) : Evolution of haplotypes at the DRD2 locus. Am J Hum Genet 57(6) : 1445-1456
38) **Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerova A, Collier D, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC, Gill M, Macher JP, McGuffin P, Owen MJ** (1992) : Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. J Med Genet 29(12) : 858-860
39) **Nanko S, Hattori M, Ikeda K, Saski T, Kazamatsuri H, Kuwata S**(1993) : Dopamine D4 receptor polymorphism and schizophrenia [letter]. Lancet 341(8846) : 689-690
40) **Giros B, Caron MG**(1993) : Molecular characterization of the dopamine transporter. Trends Pharmacol Sci 14 (2) : 43-49
41) **Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG**(1996) : Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. Nature 379(6566) : 606-612
42) **Cook EH Jr, Stein MA, Krasowski MD, Cox NJ, Olkon DM, Kieffer JE, Leventhal BL**(1995) : Association of attention-deficit disorder and dopamine transporter gene. Am J Hum Genet 56(4) : 993-998
43) **Muramatsu T, Higuchi S**(1995) : Dopamine transporter gene polymorphism and alcoholism. Biochem Biophys Res Commun 211(1) : 28-32
44) **Singer HS, Hahn IH, Moran TH**(1991) : Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. Ann Neurol 30(4) : 558-562
45) **Uhl GR**(1990) : Parkinson's disease : Neurotransmitter and neurotoxin receptors and their genes. Eur Neurol 30 (Suppl 1) : 21-30
46) **Mant R, Williams J, Asherson P, Parfitt E, McGuffin P, Owen MJ**(1994) : Relationship between homozygosity at the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. Am J Med Genet 54(1) : 21-26
47) **Ebstein RP, Macciardi F, Heresco-Levi U, Serretti A, Blaine D, Verga M, Nebamov L, Gur E, Belmaker RH, Avnon M, Lerer B**(1997) : Evidence for an association between the dopamine D3 receptor gene DRD3 and schizophrenia. Hum Hered 47(1) : 6-16
48) **Eishima K**(1992) : A study on neonatal behaviour comparing between two groups from different cultural backgrounds. Early Hum Dev 28(3) : 265-277

ABSTRACT — Korean J Child & Adol Psychiatr 12 : 179~191, 2001

NEONATAL BEHAVIORAL CHARACTERISTICS AND DOPAMINE TRANSPORTER GENE AND DOPAMINE D2, D3, D4 RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS

Sung Wook Kim, M.D., Young Nam Park, M.D., Dae Kwang Kim, M.D.

Doctor Kwak's Mental Hospital, Deagu

Objectives : This study evaluated the association between behavioral characteristics and polymorphisms in DAT1, DRD2, DRD3, and DRD4 genes.

Methods : The subjects were 114 neonates, who were born by normal spontaneous vaginal delivery and had no physical problems. The behavioral characteristics were evaluated using Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) at 17.8±7.0 hours after their birth to minimize environmental influences, and cord blood was used to analyze the gene polymorphisms.

Results : In comparison to DAT1 gene 10/10 genotype group (N=93), other genotype group (N=19) showed significantly high NBAS scores on social-interaction, state organization, and state regulation. DRD2 gene Ser311/Cys311, TaqI A, and TaqI B polymorphisms showed no significant differences on NBAS scores when they were grouped by genotypes. DRD3 gene polymorphism and DRD4 gene promotor polymorphism showed no significant difference on NBAS scores when they were grouped by genotypes. In comparison to the short repeats (N=102), long repeats (N=10) in DRD4 gene showed significantly high habituation score of NBAS.

Conclusion : These results suggest that the genetic effects of the neonatal behavioral characteristics may be mediated via DAT1 and DRD4 genes.

KEY WORDS : Neonatal behavioral characteristics · Dopamine transporter gene polymorphism · Dopamine receptor gene polymorphism.