

# 기분과 행동의 계절성 변동과 Angiotensin-Converting Enzyme(ACE) 유전자 다형성

## Angiotensin-Converting Enzyme(ACE) Gene Polymorphism and Seasonal Variation in Mood and Behavior

전혜연 · 이헌정 · 강승걸 · 김 린

Hye-Yeon Jeon, Heon-Jeong Lee, Seung-Gul Kang, Leen Kim

### ■ ABSTRACT

**Objectives:** Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism has been reported to be associated with depression and therapeutic outcome in depression. The purpose of this study was to determine whether ACE gene polymorphism is associated with seasonal variation in mood and behavior in a young Korean college student sample.

**Methods:** 297 young Korean medical students were recruited in this study. All subjects were free of major medical and psychiatric problems. They were genotyped for the ACE gene polymorphism and evaluated the seasonal variation in mood and behavior by the Seasonality Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ).

**Results:** Global Seasonality Score (GSS) of SPAQ between three genotypes were not different. However, comparison of the group that showed seasonality of mood and behavior during winter with the group that did not showed seasonality indicated significant difference in genotype distribution ( $\chi^2=6.79$ ,  $p=0.034$ ). The D allele non-carrier (// genotype) frequency was significantly higher in winter seasonality group than non-seasonality group ( $\chi^2=6.59$ ,  $p=0.010$ ; odds ratio [OR]=2.27, 95% confidence interval [CI] 1.20-4.28).

**Conclusion:** These results suggest that the ACE gene polymorphism is related to winter-type seasonality in a Korean population. *Sleep Medicine and Psychophysiology* 2007; 14(1): 26-32

**Key words:** Seasonality · Angiotensin-converting enzyme (ACE) · Association seasonal affective disorder (SAD).

26

## 서 론

계절성(seasonality) 과 계절성 정동장애(seasonal affective disorder, SAD)의 유전성 여부에 많은 관심이 기울여지고 있다. 현재까지 보고된 유전적 근거는 첫째 가족성(familiality) 경향, 둘째 유전성(heritability)에 대한 보고, 셋째 분자유전학적 연구(molecular genetic research)에서 확인할 수 있다(1). 여기에는 세로토닌 신경전달(serotonergic transmission)과 연관된 두 가지 유전적 변이인 5-HT-

고려대학교 의과대학 신경정신과학교실  
Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

**Corresponding author:** Heon-Jeong Lee, Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Anam Hospital, Anam-dong, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea  
Tel: 02) 920-6721, Fax: 02) 929-7679  
E-mail: leehjeong@korea.ac.kr

TLPR, 5-HT2A-1438G/A 유전자 촉진부위 다형성(gene promoter polymorphism)에 관한 연구들이 있다. Rosenthal 등은 5-HTTLPR s 대립유전자(short allele)가 계절성의 형질에 기여하며 SAD의 위험인자가 된다고 보고하였고(2), Enoch 등은 5-HT2A 촉진부위 다형성-1438G/A가 SAD와 연관되지만 계절성과는 연관되지 않음을 보고하였다(3). 그러나 이후 북유럽의 SAD 환자를 대상으로 한 연구에서 5HT2A-1438A 대립유전자가 SAD와 유의하게 연관되어 있지 않음이 보고되기도 하였다(4). SAD 환자군과 대조군을 대상으로 한 circadian clock-related gene polymorphism 연구에서 NPAS2 471 Leu/Ser의 유의한 차이가 발견되기도 하였다(5). 이후 G-protein beta-3 subunit C825T polymorphism와 SAD의 연관성 연구에서 C825T와 SAD나 계절성과의 연관성은 발견되지 않았으나(6), 정상 인구의 젊은 남자 대학생을 대상으로 한 연구에서는 계절성과 연관되어 있는 것이 제시되었다(7).

레닌-안지오텐신 체계(Renin-angiotension system, RAS)의 생물학적 작용은 고도로 활성화된 옥타펩티드(octapeptide) 안지오텐신 II에 의해 매개되며, 안지오텐신 II는 단백질 분해 디펩티드효소(proteolytic dipeptidase)인 안지오텐신 전환 효소(angiotensin-converting enzyme, ACE)에 의해 안지오텐신 I로부터 합성된다(8). RAS는 심혈관계 항성성 유지에 통합적 역할을 하며, 안지오텐신 II는 전신 혈압을 올리는 혈관수축제(vasopressor) 역할과 뇌에서의 복잡한 역할을 수행하는 강력한 신경펩티드(neuropeptide)이다. 오늘날 안지오텐신 II는 음용 행동(drinking behavior)과 항이뇨 호르몬(antidiuretic hormone, ADH, vasopressin) 분비를 조절하고 부신피질자극 호르몬(adrenocorticotropin hormone, ACTH) 분비를 촉진하고 황체호르몬(luteinizing hormone, LH) 분비에 영향을 주는 것으로 알려져 있다(9). 중추신경계에서의 이러한 직접적인 작용 이외에도 안지오텐신 II는 노르아드레날린 체계, 도파민 체계, 세로토닌 체계, 바소프레신 체계와 같은 다른 신경전달물질 체계와 다양한 상호 조절 작용을 하며, 이로 인해 행동적, 인지적 과정에 관여하는 것으로 알려져 있다(9-11).

최근 ACE 유전자의 인트론 16 (intron 16) 부위에 위치하는 287-bp *alu* 반복 서열에 의해 특징 지어지는 ACE 유전자의 insertion(I)/deletion(D) 다형성이 확인되었고, D 대립유전자가 안지오텐신 II의 농도 증가와 연관되는 것으로 확인되었다(12).

ACE 유전자 다형성에 대한 관심이 높아지면서 그 동안 정신과 영역에서는 ACE 유전자 다형성과 우울증, 우울증 치료 반응과의 연관성 등이 보고되어왔다. Hong 등에 의하면 ACE 유전자 다형성이 주요우울장애 환자의 임상 양상과 항우울제 치료반응에 주요한 역할을 하지 않는다는 보고도 있었으나(13), Thomas 등에 의하면 DD 유전자형과 ID 유전자형에서 II 유전자형에 비해 치료 4주후 HAM-D17 점수가 낮은 것으로 확인되었으며 D 대립유전자 보유자에서 병원재원 기간이 짧은 것으로 나타나 D 대립유전자가 다양한 항우울제 치료에 대한 빠른 반응 속도의 예측자일 것으로 제시하였다(14). 또한 II 유전자형이 치료 4주 후 HAM-D17 측정에서 호전이 적게 되는 것이 보고되었다(15). 이상의 연구들을 보았을 때, 레닌-안지오텐신 체계와 ACE 활성이 우울증을 비롯한 기분장애의 임상 양상과 치료반응에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각할 수 있다.

ACE 유전자 다형성이 신체내의 생물학적 리듬에 관여한다는 연구결과가 발표되기도 하였다. Raul 등은 고혈압 환자를 대상으로 한 ACE 유전자 다형성과 혈압의 일주기성(circadian variability)에 관한 연구 결과에서, DD 유전자

형을 가진 고혈압 환자의 경우 일주기성의 지표로 삼은 수축성 고혈압의 주간 대 야간 비율이 낮으며 이는 DD 유전자형을 가진 경우 생리적인 야간혈압 저하의 정도가 약하기 때문인 것으로 제시하는 등 레닌-안지오텐신 체계의 일주기성을 확인하였다(16). Vasku 등은 ACE 유전자형과 ABO 혈액형과 24시간 혈압과의 연관성 분석에서 DD 유전자형의 경우 혈액형에 따라 24시간 혈압 리듬의 위상 이동(phase shift)이 양방향성(ambidirection)을 나타내는 것을 확인하기도 하였다(17).

그러나 현재까지 ACE 유전자 다형성과 일주기성 이외의 다른 생물학적 리듬과의 연관성에 대한 연구는 부족한 상태로, 기분과 행동의 계절성 변동과 ACE 유전자 다형성과의 연관성을 알아보는 유전적 연구는 시행되지 않았다. 따라서 본 연구에서는 건강한 대학생을 대상으로 기분과 행동의 계절성 변동과 ACE 유전자 다형성 사이에 유전학적 연관성이 있는지를 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

연구대상은 평균나이(±SD) 22.9(±2.3)세의 의과대학생 297명으로 하였으며, 이 자원자들은 서울의 한 의과대학에서 모집하였다. 대상자중에서 약물 남용이나 정신분열병, 기분장애와 같은 주요 정신과 질환의 가족력을 가지고 있는 경우는 제외되었고 모든 대상자는 주요 내과적 질환이나 정신과적 질환을 가지고 있지 않았다. 대상자들은 서울에 거주하고 있었다. 이 조사는 2004년 2월말에 시행되었다. 모든 연구대상자에게 본 연구의 목적과 과정에 대해 설명한 후 연구에 대한 서면 동의를 받았다. 같은 연구의 대상자들에서 얻어진 다른 유전자 연구결과는 이전의 논문에 발표된 바 있다(7,18).

### 2. 계절성(Seasonality) 측정

Rosenthal 등(19)이 개발한 Seasonal Pattern Assessment Questionnaire(SPAQ)를 이용하여 계절성을 측정하였다. SPAQ는 피험자 스스로가 평가하는 자가척도(self-rating scale)로 전반적 계절성 점수(Global Seasonality Score, GSS)를 측정하여 계절성 정도를 평가하였다. 즉, 수면시간, 식욕, 기분, 에너지 수준, 체중, 사회활동의 6가지 항목을 '차이 없다'(0점)에서 '매우 많이 차이 있다'(4점)까지로 평가하였으며, 총점이 계절성이 가장 낮은 경우 0점에서 가장 높은 경우 24점까지 평가되었다. 또한 이러한 계절성 변동이 생활에 문제(seasonal problems)를 일으

키는 정도를 '영향 없다' (0점)에서 '매우 심한 영향을 준다' (5점)까지 평가하였다.

본 연구에서는 Kasper 등(20)의 연구에 따른 기준을 적용하여 SAD 및 subsyndromal SAD(S-SAD)로 나누어 분석하였다. 이 기준에 따르면, SAD는 1) GSS 11점 이상이며, 동시에 2) 계절성 기분변동이 중등도(2점 이상)의 문제를 일으킬 때 진단하였다. S-SAD는 1) GSS 11점 이상이며, 동시에 2) 계절성 기분변동이 중등도 미만 (0점 [전혀 없다] 또는 1점 [약간 그렇다])의 문제를 일으킬 때, 또는 GSS 9점 또는 10점이며, 동시에 계절성 기분변동이 1점 이상의 문제를 일으킬 때 진단되었다. 또한 Kasper 등의 기준에 따라, 겨울형, 여름형 등의 계절형의 진단은 기분상태가 최악(feel worst)인 시기를 어느 계절로 답하였는지에 따라, 겨울에 최악의 기분상태로 답한 경우를 겨울형, 여름에 그렇다고 답한 경우를 여름형으로 분류하였다.

그러나 SPAQ 자체는 시간생물학(chronobiology)의 관점에서 인간의 기분과 행동 전반의 계절성 변동을 측정하는 척도이며, SPAQ에서 GSS 점수가 높다는 것이 바로 임상적인 우울증을 의미하지 않는다는 점이 중요하다. 즉, 본 연구에서 된 SPAQ에 의한 SAD 및 S-SAD의 진단을 임상적인 계절성 우울증과 곧바로 연결지을 수는 없다는 점을 염두에 두어야 한다.

본 연구에서는 SAD와 S-SAD를 함께 "계절성군"(seasonality group)으로 정의하여 계절형에 따라 각각 겨울형 계절성군(winter seasonality group)과 여름형 계절성군(summer seasonality group)으로 분류하였고, 이에 해당하지 않는 나머지 집단을 "비계절성군"(non-seasonality group)으로 정의하였다.

### 3. 유전자형 분석(Genotyping)

대상자로부터 정맥혈 5~10 ml를 채취하여 EDTA로 처리된 시험관에 수집하였고, 백혈구에서 DNA를 추출하였다. 본 연구를 위해 사용된 시발체(primer)는 Turet 등(21)에 의해 제시된 방법으로 합성하여 사용하였다. sense primer의 염기서열은 5'-CTGGAGACCACTA-CCATAATTTCT-3', antisense primer의 염기서열은 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'으로 합성하였다. DNA 증폭을 위한 PCR은 추출된 100 ng/ $\mu$ l의 DNA 1  $\mu$ l에 10  $\times$ PCR 완충용액(Ph 8.3, 100 mM Tris-HCl, 500 mM KCl, 15 mM MgCl) 3  $\mu$ l, 2.5 mM dNTP 0.7  $\mu$ l, 10 pM primer 각 0.5  $\mu$ l, Taq DNA polymerase(Neurotics) 0.2  $\mu$ l (5 U/ $\mu$ l), qual-up buffer 6  $\mu$ l, 3차 증류수 18.1  $\mu$ l를 혼합하여 총 30  $\mu$ l을 만든 후 Master cycler gradient

계절성과 ACE 유전자

(Ependorf, Hamburg, Germany)에서 시행하였다. 온도주기는 95°C에서 2분을 유지한 후 변성(denaturation)은 94°C에서 30초, 단련(annealing)은 60°C에서 30초, 확대(extension)는 72°C에서 1분으로 40회 반복한 후 확대를 극대화하기 위해 72°C에서 5분을 유지하였다. 증폭된 PCR 산물은 ethidium bromide가 포함된 2% agarose gel에서 전기영동시킨 후 UV 투과조명기(transilluminator) 위에서 밴드로 확인하였다. 증폭된 PCR 산물은 490 bp(*I* 대립유전자), 190 bp(*D* 대립유전자), 그리고 490 bp와 190bp가 모두 나타나는 유전자형, 3가지로 구분할 수 있었다.

### 4. 통계 분석

Hardy-Weinberg 평형과  $\chi^2$  검증을 이용하여 ACE 유전자형과 대립유전자 빈도에 대한 비교와 유의성 검증을 하였다. SPAQ로 평가한 계절성 변동과 유전자형 사이의 연관성을 확인하기 위해, 범주형 자료는  $\chi^2$  검증을 이용하여 분석하였고, 연속적 변수의 차이는 Student's t-test를 이용하여 평가하였으며, 집단간의 비교를 위해 one-way analysis of variance(ANOVA)와 LSD multiple range test를 이용하였다. 통계적 유의수준은  $p < 0.05$ 로 하였고, 통계 프로그램은 SPSS for Windows를 이용하였다.

## 결 과

Kasper의 진단기준에 따라 대상자를 SAD, S-SAD, 비계절성군으로 분류한 결과, 대상자의 14.4%가 SAD에 해당하였으며(winter/fall : 11.4%, summer : 3.0%), 8.5%가 S-SAD(winter/fall : 5.8%, summer : 2.7%)에 해당하였다. 따라서 22.9%가 계절성군에 해당한다고 할 수 있다. PCR 결과 연구대상자의 ACE 유전자형은 *DD* 유전자형이 59명, *ID* 유전자형이 159명, *II* 유전자형이 79명이었다.

세가지 ACE 유전자형에 따른 GSS 및 수면시간, 사회활동, 기분, 체중, 에너지 수준, 식욕의 계절성 척도를 살펴본 결과(표 1), 모든 항목에서 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다.

겨울형 계절성군, 여름형 계절성군, 비계절성군에서 ACE 유전자형의 빈도와 대립유전자 빈도를 비교한 결과(표 2), 겨울형 계절성군에서 세가지 유전자형의 빈도에 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $\chi^2=6.79$ ,  $p=0.034$ ). 또한 겨울형 계절성군과 비계절성군 군과의 비교에서 *D* 대립유전자를 보유한 경우(*D+* : *ID* 유전자형+*DD* 유전자형)와 *D* 대립유전자를 보유하지 않은 경우(*D-* : *II* 유전자형)의 빈도에 통계적으로 유의한 차이가 있었는데, *II* 유전자형에서 겨울

**Table 1.** Seasonal mood and behavior patterns among ACE *I/D* genotypes by ANCOVA with sex as a covariate

	<i>DD</i> (n=59)	<i>ID</i> (n=159)	<i>II</i> (n=79)	ANOVA	
				<i>F</i>	<i>p</i>
GSS	6.90 (3.72)	6.31 (4.01)	6.87 (3.98)	0.79	0.46
Sleep length	1.24 (0.82)	1.12 (0.85)	1.33 (0.90)	1.66	0.19
Social behavior	0.69 (0.84)	0.75 (0.93)	0.82 (0.93)	0.35	0.71
Mood	1.36 (1.10)	1.26 (0.98)	1.33 (1.05)	0.22	0.81
Body weight	0.98 (0.94)	0.80 (0.80)	1.03 (0.83)	2.33	0.099
Energy level	1.36 (0.91)	1.28 (0.95)	1.32 (0.89)	0.14	0.87
Appetite	1.29 (1.07)	1.09 (1.01)	1.06 (0.91)	1.051	0.35
Seasonal problem	1.44 (1.04)	1.39 (1.07)	1.67 (0.94)	2.004	0.14

Data are reported as mean (SD). ACE : angiotensin converting enzyme gene, GSS : global seasonality score

**Table 2.** Comparison of the ACE genotypes, allele and allele carrier frequencies between winter or summer seasonality group and non-seasonality group

	Genotypes			Allele frequencies		Allele carrier frequencies				
	<i>DD</i>	<i>ID</i>	<i>II</i>	<i>D</i>	<i>I</i>	<i>D+</i>	<i>D-</i>			
Seasonality winter (n=51)	9	21	21	$\chi^2=6.79$ p=0.034	0.38	0.62	$\chi^2=3.22$ p=0.073	0.59	0.41	$\chi^2=6.59$ p=0.010*
Seasonality summer (n=17)	5	8	4	$\chi^2=1.01$ p=0.60	0.53	0.47	$\chi^2=0.31$ p=0.58	0.76	0.24	$\chi^2=0.00$ p=0.99
Non-seasonality (n=229)	45	130	54		0.48	0.52		0.76	0.24	

ACE : angiotensin converting enzyme gene. \* : OR=2.27, 95% CI 1.20-4.28

형 계절성군의 발생이 유의하게 많았다( $\chi^2=6.59$ , p=0.010 ; odds ratio [OR]=2.27, 95% confidence interval [CI] 1.20-4.28).

## 고 찰

기분과 행동의 계절적 리듬-계절성(seasonality)은 일 만인에서도 발생하는 것으로 보고되어 왔다. SAD는 임상 적 증후군으로서 계절성 스펙트럼의 병적인 극단으로 나타 난다. SAD 또는 겨울형 우울증이란 우울 삽화가 가을 또 는 겨울에 발생하여 봄, 여름에 회복되는 재발성 우울증이다. 드물게는 반대로 봄, 여름에 우울증이 발생하고 가을, 겨울에 회복되는 여름형 우울증도 있다.

아직 우리나라의 SAD 유병율은 확실하지 않으나, 외국 의 SAD 유병율은 북미 인구의 경우 약 6% 정도이며 우울 정도가 약한 형태로 나타나는 S-SAD까지 포함하면 약 20% 정도인 것으로 생각되고 있다(22). 본 연구에서는 Kasper 의 진단기준에 따라 대상자를 SAD, S-SAD, 비계절성군 으로 분류한 결과, SAD, S-SAD의 유병율이 이전의 보고 들에 비해 높은 것으로 나타났다. SAD의 유병율이 높게 나 온 것은 연구대상자들의 연령이 낮은 것에 일부 기인하는 것으로 생각할 수 있으며 이것은 일반적으로 젊은 사람들이 계절적 변화에 더 민감하기 때문이다. 또한 기존의 연구 결과 SAD의 존재에 대한 지식이 있는지 여부가 영향을 미

치는 것으로 알려진 바(23), SAD에 대한 지식을 가지고 있 는 의과대학 학생을 대상으로 한 점도 영향을 주었다고 할 수 있다.

레닌-안지오텐신 체계와 기분 조절과의 연관성에 대한 연구들도 있다. 첫째, Arregui 등은 자살한 군에서 자살하 지 않은 군에 비해 뇌의 흑색질(substantia nigra)의 그물층 (zona reticulata) 내의 ACE 농도가 증가되어 있음을 보 고하였다(24). 둘째, Jenkins 등은 angiotensin II가 중간 피질 변연지역(mesocortical limbic area)에서 도파민과 상호작용하는 신경전달물질이며(25), ACE는 줄무늬체(corpus striatum)에서 도파민 교체를 조절한다는 것을 보고하 였다(26). 셋째, ACE는 또한 substance P(SP)의 대사에 관계하는 것으로 보인다. 중추신경계에서 발현되는 ACE의 일차적 기능은 혈압 조절이라는 작용이외에 SP를 포함하 는 신경펩티드의 분해이다(27). SP의 정확한 정신작용 기전은 알려져 있지 않지만, 뇌에 광범위하게 분포되어 편도 (amygdala)와 같은 뇌 구조물에 의해 스트레스에 대한 정 서적 반응을 통합하는데 관여하는 것으로 생각되고 있으며 인간에서는 SP 신경전달의 과활성화가 기분장애에 동반되 는 불안, 공포, 정서적 고통에 관여하는 것으로 생각되고 있 다. MK-869, L-759274와 같은 SP 길항제의 경우 항우 울효과를 갖고 있는 것으로 알려져 있기 때문에(28), SP가 우울증의 병태생리에 영향을 줄 것을 생각되었고 실제로 우 울증 환자의 중추신경계와 말초혈액에서 SP 농도가 높은 것

이 확인되었다(29,30). 넷째, ACE 억제제를 사용한 고혈압 환자에서 다행감이나 우울감을 유발하기도 한다고 보고된 바 있다(31).

ACE에 대한 이러한 관찰은 기분장애의 유전적 요인을 이해하는데 도움이 되었고, 실제 기분장애 환자를 대상으로 한 ACE 유전자 다형성에 대한 많은 연구 결과도 발표되었다.

과거 Arinami 등은 일본인 기분장애 환자를 대상으로 ACE ID 유전자 다형성에 대해 처음으로 분석하였는데, 대조군에 비해 기분장애 환자에서 D 대립유전자가 더 많이 나타남을 보고하고 ACE ID 유전자 다형성이 기분장애에 대한 유전적 소인일 수 있음을 제시하였다(32). 그러나 이후 양극성 기분장애와 단극성 기분장애 환자를 대상으로 한 다른 연구들(33-36)에서는 이러한 결과가 추시되지 않았다. 이후에는 ACE 유전자 다형성에 대한 기분장애 원인으로서의 연구 대신 우울증의 증상이나 치료반응과의 연관성이 대한 보고들이 있어 왔다. 주요 우울증 환자 중 ACE D 대립유전자 보유자에서 증상의 재발이 감소하였다는 연구 결과(14)와 II 유전자형에서 치료 4주후 HAM-D17 측정 결과 호전이 적게 되었다는 연구 결과가 발표되었다(15).

본 연구에서는 세가지 ACE 유전자형에 따른 GSS 및 수면시간, 사회활동, 기분, 체중, 에너지 수준, 식욕의 계절성 척도를 살펴본 결과(표 1), 모든 항목에서 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 겨울형 계절성군, 여름형 계절성군, 비계절성군에서 ACE 유전자형의 빈도와 대립유전자 빈도를 비교한 결과(표 2), 겨울형 계절성군에서 세가지 유전자형의 빈도에 통계적으로 유의한 차이가 있었고( $\chi^2=6.79$ ,  $p=0.034$ ) 이는 겨울형 계절성군에서 비계절성군에 비해 II 유전자형의 빈도가 높게 나타난 것에 기인하는 것으로 생각되었다. 또한 겨울형 계절성군에서 D 대립유전자를 보유한 경우(DD 유전자형+DI 유전자형 : D+)와 D 대립유전자를 보유하지 않은 경우(II 유전자형 : D-)의 빈도에 통계적으로 유의한 차이가 있었고 D-의 경우 겨울형 계절성군이 될 위험인자로서 교차비(odd ratio)가 2.27배 높은 것으로 나타났다( $\chi^2=6.59$ ,  $p=0.010$  ; OR=2.27, 95% CI 1.20-4.28). 이는 II 유전자형에서 겨울형 계절성군의 발생이 높을 수 있음을 보여준 것으로 계절성과 ACE 유전자와의 연관성을 확인한 첫 연구로서의 의의가 있다고 할 수 있겠다.

본 연구는 정신과적 질환을 가지고 있지 않은 건강한 대학생을 대상으로 Kasper 등의 기준을 적용하여 SAD, S-SAD를 나누어 시행하였으므로 Rosenthal의 진단기준이나 DSM-IV 진단기준에 의한 임상적인 계절성 우울증과는 차이가 있는 점을 염두에 두어야 한다. 현재까지 주요우울

계절성과 ACE 유전자

장애와의 연관성을 밝힌 기존의 연구 결과 이외에 DSM-IV 진단 분류상 “계절성”(seasonal pattern)이라는 세부진단을 만족시키는 재발성 기분장애와 ACE ID 유전자 다형성과의 연관성에 관한 연구는 미미하다. 따라서 이에 대한 후속 연구가 이루어져야 정상인과 임상 환자군에서의 비교가 가능할 것으로 생각된다.

그러나 이 부분에서 SAD가 별개의 단위로서 유전되는 것인지 혹은 계절성과 우울증은 각각 개별적인 유전형질로 일부 개체에서 우연히 동시에 나타나는지 여부는 분명하지 않으므로 이에 대한 고려도 필요할 것으로 생각된다.

이외에도 다음과 같은 사항도 고려되어야 할 것이다. 첫째는 본 연구에서 연구대상이 20대의 젊은 연령층과 의과대학 학생이라는 한정된 계층에 제한되어 대표성을 가지는데 한계점을 보이는 점이다. 둘째는 RAS와 관련된 다른 유전자의 다형성 부위와 기분과 행동의 계절성 변화에 대한 연관성이 더 보강되어야 할 것이다.

결론적으로 기분과 행동의 계절성과 관련된 여러가지 유전학적 연구들이 진행되어 왔으나 현재까지 관련성이 명확하게 밝혀진 것은 없는 상태이다. 본 연구는 ACE 유전자형이 기분과 행동의 계절성 변동과 연관되어 있을 가능성을 시사하는 바이므로, 향후 보다 많은 대상군으로 RAS와 관련된 다른 유전자의 다형성에 대한 연구를 수행하여 정상인에서 뿐만 아니라 SAD 환자군에서 임상증상과 치료 반응에 있어 ACE 유전자와의 연관성을 알아보는 것이 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목 적** : 유전학에서 안지오텐신 전환 효소(Angiotensin-converting enzyme, ACE) 유전자 다형성에 대한 관심이 높아지면서, 정신과 영역에서는 ACE 유전자 다형성과 우울증, 우울증 치료 반응과의 연관성 등이 보고되어왔다. ACE 유전자가 인간의 다른 행동 특성과 연관이 있을 가능성이 있으며 본 연구에서는 건강한 한국인 대학생을 대상으로 기분과 행동의 계절성 변동과 ACE 유전자 다형성 사이에 유전학적 연관성이 있는지를 알아보고자 하였다.

**방 법** : 이 연구는 297명의 의과대학 학생을 대상으로 하였으며 모든 대상자들은 주요 내과적 질환과 정신과적 질환을 가지고 있지 않았다. 대상자들에게서 ACE 유전자 다형성에 대한 유전자형 분석을 실시하였으며 계절성 양상 평가 질문지(Seasonal Pattern Assessment Questionnaire, SPAQ)를 이용하여 기분과 행동의 계절성 변동을 평가하였다.

**결 과** : 세가지 ACE 유전자형에 따른 GSS 및 수면시간,

사회활동, 기분, 체중, 에너지 수준, 식욕의 계절성 척도를 살펴본 결과, 모든 항목에서 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 겨울형 계절성군, 여름형 계절성군, 비계절성군에서 ACE 유전자형의 빈도와 대립유전자 빈도를 비교한 결과에서는 겨울형 계절성군에서 세가지 유전자형의 빈도에 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $\chi^2=6.79$ ,  $p=0.034$ ). 또한 겨울형 계절성군에서 D 대립유전자를 보유한 경우(D+)와 D 대립유전자를 보유하지 않은 경우(D-)의 빈도에 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다( $\chi^2=6.59$ ,  $p=0.010$ ; odds ratio [OR]=2.27, 95% confidence interval [CI] 1.20-4.28).

**결론** : 이 연구결과는 ACE 유전자형이 기분과 행동의 계절성 변동과 연관되어 있을 가능성을 시사하는 것이다.

**중심 단어** : 계절성 · 안지오텐신 전환 효소 · 연관 · 계절성 정동장애.

## REFERENCES

- Sher L, Goldman D, Ozaki N, Rosenthal NE. The role of genetic factor in the etiology of seasonal affective disorder and seasonality. *J Affect Disord* 1999;53:203-210
- Rosenthal NE, Mazzanti CM, Barnett RL, Hardin TA, Turner EH, Lam GK, Ozaki N, Goldman D. Role of serotonin promoter repeat length polymorphism (5-HTTLPR) in seasonality and seasonal affective disorder. *Mol Psychiatry* 1998;3:175-177
- Enoch MA, Goldman D, Barnett R, Sher L, Mazzanti CM, Rosenthal NE. Association between seasonal affective disorder and the 5-HT2A promoter polymorphism, -1438G/A. *Mol Psychiatry* 1999;4:89-92
- Johansson C, Smedh C, Partonen T, Pekkarinen P, Paunio T, Ekholm J, Peltonen L, Lichtermann D, Pamgren J, Adolfsson R, Schalling M. Seasonal affective disorder and serotonin-related polymorphism. *Neurobiol Dis* 2001; 8:351-357
- Johansson C, Willeit M, Smedh C, Ekholm J, Paunio T, Lichtermann D, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Nilsson LG, Kasper S, Peltonen L, Adolfsson R, Schalling M, Partonen T. Circadian clock-related polymorphism in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:734-739
- Johansson C, Willeit M, Aron L, Smedh C, Ekholm J, Paunio T, Lichtermann D, Praschak-Rieder N, Neumeister A, Kasper S, Peltonen L, Adolfsson R, Partonen T, Schalling M. Seasonal affective disorder and the G-protein beta-3-subunit C825T polymorphism. *Biol Psychiatry* 2004;55:317-319
- Lee HJ, Sung SM, Han CS, Kim YK, Kim SH, Lee MS, Joe SH, Jung IK, Kim L. G-protein beta 3 subunit C825T polymorphism tends to be associated with seasonal variation in young male college students. *Neuropsychobiology* 2005;52:135-139
- Eriksson U, Danilczyk U, Penninger JM. Just the beginning. novel functions for angiotensin-converting enzymes. *Curr Biol* 2002;12:R745-752
- Gard PR. The role of angiotensin II in cognition and behavior. *Eur J Pharmacol* 2002;438:1-14
- Bohus B, de Wied D. The vasopressin deficient Brattleboro rats: a natural knockout model used in the search for CNS effects of vasopressin. *Prog Brain Res* 1998;119:555-573

- Jezova D, Ochedalski T, Kiss A, Aguilera G. Brain angiotensin II modulates sympathoadrenal and hypothalamic pituitary adrenocortical activation during stress. *Neuroendocrinol* 1998;10:67-72
- Rigat B, Hubert C, Alhenc GF, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990;86/4:1346
- Hong CJ, Wang YC, Tsai SJ. Association study of angiotensin I-converting enzyme polymorphism and symptomatology and antidepressant response in major depressive disorder. *J Neural Transm* 2002; 109:1209-1214
- Thomas CB, Cornelius S, Peter Z, Tobias D, Daniela E, Peter Z, Robin E, Rainer R, Brigitta B. The angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism influences therapeutic outcome in major depressed women, but not in men. *Neuroscience Letters* 2004; 363:38-42
- Brigitta B, Thomas CB, Peter Z, Cornelius S, Daniela E, Tobias D, Peter Z, Ronin E, Rainer R. Genetic Variants in the angiotensin I-converting enzyme (ACE) and angiotensin II receptor (AT1) gene and clinical outcome in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2005;29:1094-1099
- Raul J, Felipe J, Eduardo R, Jose M, Amparo M, Maria E, Josep R. Polymorphism insertion/deletion of the ACE gene and ambulatory blood pressure circadian variability in essential hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2001;6:27-32
- Vasku A, Soucek M, Hajek D, Holla L, Znojil V, Vacha J. Association analysis of 24-h blood pressure records with I/D ACE gene polymorphism and ABO blood group system. *Physiol Res* 1999;48:99-104
- Lee HJ, Kang SG, Kim L. Association of the Period3 gene polymorphism and seasonal variation in mood and behavior. *Sleep Med Psychophysiol* 2006;13:22-26
- Rosenthal NE, Genhart M, Sack DA, Skwerer RG, Wehr TA. Seasonal affective disorder and its relevance for the understanding and treatment of bulimia: in Hudson JI, Pope HG (eds). *The Psychobiology of Bulimia*. Washington, DC, American Psychiatric Press:1987. p.205-228
- Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:823-833
- Tiret L, Rigat B, Visvikis S, Breda C, Corvol P, Cambien F, Soubrier F. Evidence, from combined segregation and linkage analysis, that a variants of the angiotensin I converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE level. *Am J Hum Genet* 1992;51:197-205
- Rosen LN, Targum SD, Terman M, Bryant MJ, Hoffman H, Kasper SF, Hamovit JR, Docherty JP, Welch B, Rosenthal NE. Prevalence of seasonal affective disorder at four latitudes. *Psychiatry Res* 1990;31:131-144
- Agumadu CO, Yousufi SM, Malik IS, Nguyen MC, Jackson MA, Soleymani K, Thrower CM, Peterman MJ, Walters GW, Niemtzoff MJ, Bartko JJ, Postolache TT. Seasonal variation in mood in African American college students in the Washington, D.C., metropolitan area. *Am J Psychiatry* 2004;161:1084-1089
- Arregui A, Mackay AVP, Spokes EG, Iversen LI. Reduced activity of angiotensin converting enzyme in basal ganglia in early onset schizophrenia. *Psychol Med* 1980;10:307-313
- Jenkins TA, Allen AM, Chai SY, MacGregor DP, Paxinos G, Mendelsohn FA. Interaction of angiotensin II with central dopamine. *Adv Exp Med Biol* 1996;369:93-103
- Jenkins TA, Mendelsohn FA, Chai SY. Angiotensin converting enzyme modulates dopamine turnover in the striatum. *J Neurochem* 1997;68:1304-1311

27. Skidgel RA, Erdos EG. The broad substrate specificity of human angiotensin I converting enzyme. *Clin Exp Hypertens* 1987;A9:243-259
28. Kramer MS, Cutler N, Feighner J, Shrivastava R, Carman J, Sramek JJ, Reines SA, Liu G, Snively D, Wyatt-Knowles E, Hale JJ, Mills SG, MacCoss M, Swain CJ, Harrison T, Hill RG, Hefti F, Scolnick EM, Cascieri MA, Chicchi GG, Sadowski S, Williams AR, Hewson L, Smith D, Carlson EJ, Hargreaves RJ, Rupniak NM. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science* 1998;281:1640-165
29. Rimon R, Le Greves P, Nyberg F, Heikikila L, Salmela L, Terenius L. Elevation of substance P-like peptides in the CSF of psychiatric patients. *Biol Psychiatry* 1984;19:509-516
30. Bondy B, Baghai TC, Minov C, Schule C, Schwarz MJ, Zwanzger P, Rupprecht R, Moller HJ. Substance P serum level are increased in major depression: preliminary results. *Biol Psychiatry* 2003;53:538-542
31. Gunduz H, Georges JL, Fleishman S. Quinapril and depression. *Am J Psychiatry* 1999;156:1114-1115
32. Arinami T, Li L, Mitsushio H, Itokawa M, Hamaguchi H, Toru M. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme gene is associated with both brain substance P contents and affective disorders. *Biol Psychiatry* 1996;40:1122-1127
33. Furlong RA, Keramatipour M, Ho LW, Rubinsztein JS, Michael A, Walsh C, Paykel ES, Rubinsztein DC. No association of an insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene with bipolar or unipolar affective disorders. *Am J Med Genet* 2000;96:722-736
34. Meira-Lima IV, Pereira AC, Mota GF, Krieger JE, Vallada H. Angiotensinogen and angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the risk of bipolar affective disorder in humans. *Neurosci Lett* 2000;293:103-106
35. Pauls J, Bandelow B, Ruther E, Kornhuber J. Polymorphism of the gene of angiotensin converting enzyme: lack of association with mood disorder. *J Neural Transm* 2000;107:1361-1366
36. Baghai TC, Schule C, Schwarz MJ, Zwanzger P, Minov C, Zill P, Ella R, Eser D, Oezer S, Bondy B, Rupprecht R. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis dysregulation in patients with major depression is influenced by the insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme. *Neurosci Lett* 2002;328:299-303