

# 조현병 환자에서의 지연성 운동이상 발생과 세로토닌 1A 수용체유전자 rs6295 다형성과의 연관성

경상대학교병원 정신건강의학과학교실,<sup>1</sup> 고려대학교구로병원 내과,<sup>2</sup> 고려대학교 의과대학 정신건강의학과학교실,<sup>3</sup> 고려대학교 시간생물학연구소<sup>4</sup>  
이윤정<sup>1</sup> · 남궁윤<sup>2</sup> · 조아름<sup>3</sup> · 이현정<sup>3,4</sup>

## Association Study between Serotonin 1A Receptor Gene rs6295 Polymorphism and Tardive Dyskinesia in Patients with Schizophrenia

Youn-Jung Lee, MD<sup>1</sup>, Yoon Namgoong, MD<sup>2</sup>, Areum Cho, MD<sup>3</sup>, and Heon-Jeong Lee, MD<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Gyeongsang National University School of Medicine and Gyeongsang National University Hospital, Jinju,

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Seoul,

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

<sup>4</sup>Chronobiology Institute, Korea University, Seoul, Korea

**Objectives:** Tardive dyskinesia (TD) is a movement disorder that is characterized by hyperkinetic movements. Previous studies have suggested that the serotonergic systems are correlated with TD vulnerability. In this study, the association between a single-nucleotide polymorphism (SNP) of the serotonin 1A receptor gene (HTR1A) rs6295 and TD was investigated.

**Methods:** We investigated whether HTR1A rs6295 SNP is associated with antipsychotic-induced TD in 280 Korean patients with schizophrenia. Patients with schizophrenia having TD (n=105) and those without TD (n=175) were matched for their antipsychotic exposures and other relevant variables. The HTR1A rs6295 SNP was analyzed using polymerase chain reaction (PCR)-based methods.

**Results:** There was no significant difference in the distribution of genotypic ( $\chi^2=2.70$ ,  $p=0.26$ ) and allelic ( $\chi^2=1.87$ ,  $p=0.17$ ) frequencies between the patient groups with TD and without TD. There was no significant difference in total abnormal involuntary movement scale score ( $F=0.39$ ,  $p=0.68$ ) among the genotype group either.

**Conclusion:** Although there were no differences in genotypic and allelic frequency between patient groups with and without TD, further studies on association of TD with other SNPs of HTR1A are needed to understand the pathophysiological mechanism of TD. (Korean J Schizophr Res 2020;23:71-77)

**Key Words:** HTR1A · rs6295 · Schizophrenia · Single-nucleotide polymorphism (SNP) · Tardive dyskinesia.

### 서론

조현병 치료에 있어서 항정신병약물은 필수적인 약물 중 하나로 알려져 있으며 항정신병 약물을 복용하는 환자 중 29~74% 정도에서 추체외로부작용(extrapyramidal symptoms)이 발생한다고 보고되고 있다.<sup>1)</sup> 추체외로부작용으로는

급성 근긴장이상(acute dystonia), 정좌불능증(akathisia), 파킨슨증(parkinsonism)과 지연성 운동이상(tardive dyskinesia)이 있으며 조현병으로 항정신병 약물을 복용하는 환자의 20%에서 지연성 운동이상(neuroleptic-induced tardive dyskinesia)을 겪고 있다는 보고가 있는 것으로 보아 지연성 운동이상은 조현병 환자들이 겪는 흔한 부작용 중 하나라고 하겠다.<sup>2)</sup>

지연성 운동이상은 항정신병 약물을 장기간 복용한 조현병 환자에게 주로 발생하며 입 주위와 얼굴, 몸통, 사지 등 다양한 신체부위에서 일어나는 비가역적이며 반복적이고 불수의적인 이상 운동이다.<sup>3)</sup> 지연성 운동이상의 위험요인으로는 정형 항정신병 약물 복용, 긴 이환기간, 고용량의 항정신병 약물

Received: June 26, 2020 / Revised: September 22, 2020

Accepted: September 24, 2020

Address for correspondence: Heon-Jeong Lee, Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, 73 Goryeodae-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea

Tel: 02-920-6721, Fax: 02-929-7679

E-mail: leehjeong@korea.ac.kr

복용, 장기간의 복용, 고령, 흡연, 당뇨병 등이 알려져 있으나,<sup>4)</sup> 항정신병 약물 치료를 받은 환자 중 일부에서만 지연성 운동 이상이 발생하며 가계 연구<sup>5,6)</sup>를 통하여 유전적인 취약성에 대한 보고가 있는 것으로 보아 지연성 운동이상 발생에 유전적인 요소도 작용을 할 것으로 추측된다.

과거에는 주로 정형 항정신병 약물을 사용하는 환자에게서 지연성 운동이상이 발생한다고 알려져 왔으나 최근에는 항정신병 약물 외에도 prochlorperazine 등과 같은 소화기계 약물이나 항우울제 등과 같은 약물에 의해서도 발생한다고 보고되어<sup>4)</sup> 조현병 외에도 여러 질환의 치료 과정에서 발생할 수 있으므로 지연성 운동이상 예방과 치료를 위해 그 원인과 유전적인 인자에 대한 규명이 필요하다.

지연성 운동이상의 원인으로 명확히 확립된 바는 없으며 여러 가설들이 제기되어 오고 있다. 그 중 가장 널리 알려진 가설로는 도파민 수용체 과민성 가설(dopamine receptor supersensitivity hypothesis)이다. 도파민 수용체 과민성 가설이란 항정신병 약물에 의한 도파민 D2와 D3수용체의 장기적인 차단으로 수용체의 상향조절이 일어나고 이로 인해 기저핵 부위의 도파민 신경전달의 과민성으로 운동장애가 일어난다는 가설이다.<sup>7)</sup> 그러나 일반적으로 항정신병 약물을 중단한 이후에도 지연성 운동이상 증상이 지속되며, 약물의 복용과 지연성 운동이상의 발생시점이 일정하지 않는 것으로 보아 도파민 수용체 과민성 가설만으로 그 원인을 충분히 설명할 수 없다.<sup>8)</sup>

최근에는 조현병 발병과 추체외로 증후군에 도파민 수용체 가설에 더하여 세로토닌 수용체도 원인이 된다고 알려져 있으며<sup>9)</sup> 지연성 운동이상의 원인이 되는 약물 중에 하나인 비정형 항정신병약물이 도파민 수용체 차단과 함께 세로토닌 수용체 역시 차단하는 것으로 보아 지연성 운동이상의 원인으로 세로토닌 수용체가 관련되어 있을 것이라 추측해 볼 수 있다.<sup>10)</sup>

Haleem과 Khan<sup>9)</sup>은 장기간 항정신병약물을 복용한 쥐의 뇌내에서 시냅스전 뿐 아니라 시냅스후에도 세로토닌1A 수용체의 반응성이 향상되어 있는 것을 보고하였으며 세로토닌 1A 수용체 효현제(agonist)인 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT)를 투여하였을 때 haloperidol로 유발된 반복적인 구강운동(vacuous chewing movements, VCMs)이 호전되었음을 입증한 바 있다. 또한 조현병 증상에 매우 효과적이라고 알려져 있는 비정형 항정신병 약물인 clozapine의 주된 약리학적 기전 중에 하나가 뇌내의 cortical glutamatergic neurons에 있는 세로토닌 1A 수용체에 작용하며<sup>11)</sup> clozapine을 복용한 군에서 추체외로 증후군의 발생 빈도가 낮다는 것이 밝혀진 바 있어 지연성 운동이상의 발병과 세로토닌 1A 수용체와의 관련성을 미루어 짐작해 볼

수 있다.<sup>12,13)</sup>

세로토닌 1A 수용체는 뇌 피질, 해마, 편도, 시상하부를 비롯한 뇌내 다양한 부위에 존재하며<sup>14)</sup> 조현병 환자의 사후 연구에서 뇌의 전전두엽 부위에서 세로토닌 1A 수용체가 증가되어 있음이 보고된 바 있다.<sup>15,16)</sup> 특히 그 중에서도 세로토닌 1A 수용체 유전자(HTR1A)의 전사를 조절하는 HTR1A의 promoter region에 있는 single-nucleotide polymorphism (SNP) rs6295는 조현병의 음성증상 개선과 관계 있다는 연구 결과가 있으며<sup>17)</sup> 이는 조현병과 HTR1A rs6295의 관련성을 시사한다고 볼 수 있다.<sup>18,19)</sup>

또한 이 HTR1A rs6295의 G-allele 발현과 자살행동과 관련이 있다는 연구 결과가 있으며<sup>20)</sup> 그 외에도 항우울제에 대한 반응성,<sup>19)</sup> 기분장애,<sup>20)</sup> 공황장애,<sup>21)</sup> 생리 전 기분장애,<sup>22,23)</sup> 식이장애, 조현병과 관련 있다는 연구가 있다.<sup>21-24)</sup> 이와 같이 HTR1A rs6295와 정신과적 질환과의 연관성에 대한 연구는 활발히 이루어지고 있으나 조현병 환자의 삶의 질과 밀접한 연관이 있는 지연성 운동이상과 HTR1A의 관련성에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 HTR1A rs6295 다형성과 조현병 환자에서의 지연성 운동이상 감수성의 연관성에 대해서 조사하였다.

## 방 법

### 연구 대상

총 280명의 피험자들이 고려대학교병원 및 협력 병원에서 모집되었다. 모든 참여자들은 정신건강의학과 전문의에 의하여 조현병으로 진단 받았으며, 진단 기준으로 정신장애 진단 통계편람(Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM) 4판이 사용되었다.<sup>25)</sup> 중증의 신경계 질환, 정신지체, 심각한 물질사용장애를 가지고 있는 경우에는 연구에서 제외되었다.

280명의 연구 참여자들 중 지연성 운동이상을 가지고 있는 피실험자는 총 105명이었고, 지연성 운동이상을 가지고 있지 않은 피실험자는 175명이었다. 지연성 운동이상의 진단에는 비정상불수의운동척도(abnormal involuntary movement scale, AIMS)가 사용되었다. 비정상불수의운동척도는 신체를 안면부, 사지, 몸통의 세 부위로 나누어 평가하도록 고안되었는데, 안면부에 대한 평가는 처음 4개의 항목으로, 사지는 상지와 하지의 2개 항목, 몸통 부위는 1개 항목으로 이루어져 있으며 각 항목은 증상의 심한 정도에 따라 0~4점으로 평가한다.<sup>26,27)</sup>

이 중 2점 이상의 항목이 두개 이상 있거나, 3점 이상의 항목이 한 개 이상 있을 때 지연성 운동이상을 진단하였는데 지

연성 운동이상의 진단 기준에 부합하는 환자를 지연성 운동 이상이 있는 군, 기준에 해당되지 않는 환자를 지연성 운동 이상이 없는 군으로 나누었다. 두 군간에 항정신병약물의 치료 기간과 약물용량(chlorpromazine equivalent)에는 차이가 없었다. 이 외에도 참가자들을 대상으로 성별, 연령, 유병기간, 항정신병 약물 복용 기간 등을 조사하였다. 임상증상은 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)을 사용하여 평가되었다.

지연성운동이상증을 가지고 있는 환자군과 지연성운동이상증을 가지고 있지 않은 환자군 사이에 항정신병약물의 복용 기간을 포함한 모든 관련된 변수들은 통제되었다. 지연성운동이상증을 가지고 있지 않은 175명의 환자들 모두 최소 10년 이상 전형적 항정신병약물을 복용하였다. 반면, 지연성운동이상증을 가지고 있는 105명의 환자들 중 25명은 비전형 항정신병약물을 복용하였고, 18명은 10년 보다 적은 기간 동안 항정신병약물을 복용하였다. 비전형 항정신병약물을 복용한 경우와 10년 이하의 기간 동안 치료받은 경우를 본 연구에 포함시킨 이유는 이 경우가 상대적으로 더 높은 유전적 취약성을 가진다고 판단되기 때문이다.

본 연구는 고려대학교병원의 연구윤리위원회에 의해 승인되었으며(06-2594), 모든 연구 참가자들은 본 연구에 대한 충분한 설명을 들은 후 동의서에 서명하였다. 본 연구대상에서 시행된 다른 후보유전자를 대상으로 한 연구들이 이미 여러 논문으로 발표된 바 있다.<sup>28-36)</sup>

### 유전자형 검사

환자들의 *HTR1A* rs6295 판정에 있어 다음과 같은 방법이 사용되었다. 환자들의 5~10 mL혈액을 EDTA 튜브를 이용하여 채취하였고, 독일의 Macherey-Nagel사의 NucleoSpin Blood DNA Extraction Kit를 사용하여, 환자들의 백혈구에서 DNA를 추출하였다. 추출 방법은 Macherey-Nagel사에서 제공하는 매뉴얼에 따라 실시하였다. 유전자형 판별을 위하여 실시간중합효소연쇄반응(real-time polymerase chain reactions, RT-PCR)이 시행되었는데, 사용된 forward primer는 5'-GAG TAA GGC TGG ACT GTT AG-3', reverse primer는 5'-ATT GCT AAT TGA TGG AAG AAG ACC-3'이었다. 실시간중합효소연쇄반응에는 20 µL 용량의 반응액을 96개의 Well에서 동시에 반응을 진행할 수 있는 미국 Bio-Rad사의 실시간중합효소연쇄반응 기체가 사용되었다. 반응액에는 1.5 µL의 DNA 추출액, 길잡이(primer) 그리고 증류수가 포함되어 있다. 실시간중합효소연쇄반응 프로토콜은 다음과 같았다. DNA를 증폭 하기위해서 98도에서 3분 동안 한번의 반응 후

98°C에서 10초 그리고 58°C에서 20초 동안 39번의 반응을 실시하였다. 그 이후, 95°C에서 10초 그리고 65°C에서 10초 동안 한번의 반응을 실시한 다음, 65°C에서 95°C까지 한번의 반응마다 0.3°C를 올리면서 melting curve를 만들었다. 이렇게 만든 melting curve는 Bio-Rad사에서 제공한 precision melt software에 의하여 high-resolution melting curve analysis 방법에 따라서 분석하였다.

### 통계 방법

Hardy-Weinberg 평형여부는 카이제곱 검정(chi-squared test)을 사용하였다. 또한 범주형 변수들과 연속형 변수들 간의 연관성을 분석하기 위해서 각각 카이제곱 검정, 분산분석(analysis of variance)을 사용하였다. 이러한 통계분석 방법들은 SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, USA)을 이용하여 실시되었으며, 양측 검정으로 p값이 0.05 미만일 경우를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

## 결 과

연구에 참여한 280명의 조현병 환자 중 지연성 운동이상이 있는 군은 105명이었고 지연성 운동이상이 없는 군은 175명이었다. 실험결과 얻어진 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg 평형에서 벗어나지 않았다( $p > 0.05$ ). 지연성 운동이상 환자군과 지연성 운동이상이 없는 환자군 사이에 성별, 조현병 이환기간, PANSS 양성 및 음성증상 항목 등에는 큰 차이가 없었다. 그러나 연령, 항정신병 약물의 복용기간, PANSS 총점, PANSS 일반정신병리 항목, AIMS점수에는 차이가 있었으며 이는 표 1에 제시되어 있다.

지연성 운동이상 환자군과 지연성 운동이상이 없는 환자군 사이에 유전자형 차이는 통계적으로 유의하지 않았다( $\chi^2 = 2.70$ ,  $p = 0.26$ ). 지연성 운동이상을 가지고 있는 105명의 조현병 환자들 중 CC, CG, GG 유전자형을 가지고 있는 환자들은 각각 61.9% ( $n = 65$ ), 33.3% ( $n = 35$ ), 4.8% ( $n = 5$ )이었고, 지연성 운동이상을 가지고 있지 않은 175명의 조현병 환자들 중에 CC, CG, GG 유전자형을 가지고 있는 환자들은 각각 57.1% ( $n = 100$ ), 32.6% ( $n = 57$ ), 10.3% ( $n = 18$ )이었다(표 2). 두 군 사이의 대립유전자 빈도는 지연성 운동이상 환자군에서는 C 대립유전자는 0.61, G 대립유전자는 그 빈도가 0.39이었고 지연성 운동이상이 없는 환자군에서는 C 대립유전자는 0.67, G 대립유전자는 0.33으로 이 역시 통계적으로 유의하지 않았다( $\chi^2 = 1.87$ ,  $p = 0.17$ ). 두 환자군 사이에 유전자형과 대립유전자 따른 AIMS 점수에는 차이가 없었다(표 3).

**Table 1.** Background and clinical characteristics of schizophrenia patients with and without tardive dyskinesia

	Schizophrenia with TD (n=105)	Schizophrenia without TD (n=175)	p-value
Age, years	46.29 ± 9.722	43.4 ± 79.174	0.016
Gender (male/female)	93/82	55/50	
Duration of illness, years	19.95 ± 8.560	18.81 ± 6.570	0.227
Duration of antipsychotic treatment, years	15.74 ± 7.745	17.48 ± 6.121	0.044
PANSS			
Total	92.86 ± 19.907	87.39 ± 19.758	0.026
Positive	22.4 ± 16.002	23.36 ± 6.385	0.334
Negative	23.99 ± 5.951	23.36 ± 6.385	0.417
General	46.46 ± 10.927	42.85 ± 9.746	0.005
AIMS total	7.67 ± 4.218	0.75 ± 1.056	<0.001

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale

**Table 2.** Comparison of the serotonin 1A receptor gene (*HTR1A*) rs6295 single-nucleotide polymorphism (SNP) genotype and allele frequencies between schizophrenia patients with and without a tardive dyskinesia

	Genotypes			$\chi^2=2.70$ p=0.26	Allele frequencies		$\chi^2=1.87$ p=0.17
	CC	CG	GG		C	G	
Schizophrenia with TD (n=105)	65 (61.9%)	35 (33.3%)	5 (4.8%)		0.61	0.39	
Schizophrenia without TD (n=175)	100 (57.1%)	57 (32.6%)	18 (10.3%)		0.67	0.33	

**Table 3.** Comparison of abnormal involuntary movement scale (AIMS) score among the *HTR1A* rs6295 genotype groups

	CC	CG	GG	ANOVA	
	(n=163)	(n=91)	(n=23)	F	P
AIMS total	3.50 ± 4.33	3.14 ± 4.06	2.78 ± 5.21	0.39	0.68

## 고찰

본 연구에서는 *HTR1A* rs6295의 다형성과 지연성 운동이상과의 관계에 대해 연구하였다. 본 연구의 결과에서는 *HTR1A* rs6295 SNP의 유전자형의 분포가 지연성 운동이상의 유무에 유의한 차이는 없었다. 또한 대립 유전자의 빈도 역시 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다.

현재까지 지연성 운동이상의 원인에 대해 명확히 밝혀진 바는 없다. 최근의 여러 연구에서 지연성 운동이상의 가장 유력한 원인이라 생각되는 도파민 수용체 과민성 가설에 더하여 여러 가지 원인이 그 가능성으로 제시되고 있다. Cho와 Lee<sup>37)</sup>에 의하면 항정신병 약물을 복용하여 생성된 신경독성 free radical로 인한 산화 스트레스(oxidative stress)와 지연성 운동이상이 관련성을 보고하고 있으며 이와 관련된 유전 연구 결과를 보고한 바 있다. 또한 Son 등<sup>38)</sup>은 지연성 운동이상이 gamma-aminobutyric acid (GABA) transporter 유전자의 변이와 관련됨을 보고하였다. 이와 같이 여러 연구에서 지연성 운동이상의 원인과 그 위험인자에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으며 본 연구는 항정신병약물과 관련된 신경전달

물질 중 도파민 이외에 가장 관련이 깊다고 알려진 세로토닌 수용체와 지연성 운동이상과의 연관성에 대해 가정해 보았다.

지연성 운동이상과 세로토닌과의 연관성에 대한 증거는 여러 연구에서 찾을 수 있다. 이전의 연구에 의하면 haloperidol을 복용하게 되면 뇌내의 선조체를 비롯한 뇌의 여러 부위에서 세로토닌과 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)의 농도가 증가됨이 밝혀진 바 있으며,<sup>39)</sup> 운동장애의 발생을 자극하는 요인 중에 세로토닌 신경전달의 증가가 관여한다는 연구결과가 있다.<sup>40-42)</sup> 또한 Segman 등<sup>43)</sup>은 세로토닌 2A 수용체 유전자와 만성 조현병 환자의 지연성 운동이상의 감수성과 연관이 있다는 것을 밝혀 낸 바 있다. 이는 세로토닌 2A 수용체가 운동활동을 조절하는 뇌내 선조체 부위에 주로 분포되어 있으며 이 부위가 항정신병약물에 반응하는 뇌 부위의 도파민 전달과 연관이 있기 때문이라고 추측하고 있다.<sup>44,45)</sup> 이와 같이 세로토닌 2A 수용체와 지연성 운동이상과의 관련성에 대해서는 비교적 연구가 활발히 이루어지고 있으나 세로토닌 1A 수용체와 관련된 연구는 많지 않은 실정이다.

세로토닌 1A 수용체와 도파민 D2 수용체 부분효현제 역할을 함께하는 brexipiprazole과 aripiprazole의 경우 추체외로 중후군의 발병률이 낮으며<sup>46,47)</sup> brexipiprazole의 경우 오히려 항정신병약으로 유발된 강경증(catalepsy)를 호전시키는 것으로 보아 세로토닌 1A 수용체와 지연성 운동이상과의 관련성에 대해서도 추측해 볼 수 있다.<sup>48)</sup> 또한 haloperidol로 유발된 강경증에 세로토닌 1A 수용체 작용제가 효과적이라는 연구 결과는 지연성 운동이상과 세로토닌 1A 수용체와의 관련성

을 강력히 시사한다.<sup>49)</sup> Mombereau 등<sup>48)</sup>에 의하면 시냅스전 세로토닌 1A 수용체 작용제인 F13714는 용량에 비례하여 haloperidol로 유발된 강경증을 호전시킨다고 보고하였으며 이는 등쪽 및 배쪽 솔기 신경세포(raphe neuron)에 있는 세로토닌 1A 수용체와 관련된 결과라고 추측하고 있다. 또한 Prins-sen 등<sup>49)</sup>은 세로토닌 1A 수용체에 대한 친화력이 높은 약물수록 haloperidol로 유발된 강경증에 더욱 효과적이라는 연구 결과를 보고하였으며 이는 지연성 운동이상을 비롯한 항정신병약으로 인한 운동장애와 세로토닌 1A 수용체와의 관련성을 뒷받침하는 근거가 된다. Samad 등<sup>50)</sup>에 의하면 haloperidol을 반복해서 투약한 후 뇌내의 세로토닌의 농도가 증가되며 시냅스 후 세로토닌 1A 수용체의 반응성 역시 증가됨을 보고 하였다. 일반적으로 쥐 실험에서 유발된 VCMs가 지연성 운동이상의 실험 모델로 널리 알려져 있는데 Naidu에 의하면 VCMs의 발병에 세포체수상돌기 부위의 세로토닌 1A 수용체가 관여한다고 주장하고 있다.<sup>10)</sup>

이러한 배경하에 본 연구 역시 지연성 운동이상과 세로토닌 수용체와의 관련성에 대해 가정을 해보았으며 지연성 운동이상과 *HTR1A*와의 관련성을 탐색하였다. 그 근거로서 세로토닌은 등쪽 솔기핵에서 직접적으로 흑색질(substantia nigra)에 작용을 하는데, 흑색질에서 세로토닌이 도파민 신경을 억제하게 된다.<sup>51)</sup> 그 때 세포체 수상돌기부분의 세로토닌 1A 수용체를 자극하면 도파민 신경전달을 억제하는 세로토닌의 역할이 감소되므로 도파민 신경전달이 과민화되어 세로토닌 1A 수용체 작용이 도파민과 관련된 지연성 운동이상과 관련된다고 추측해보았다.<sup>51-53)</sup>

실제로 Haleem 등<sup>53)</sup>에 의하면 세로토닌 1A 효현제인 8-OH-DPAT와 buspirone을 주입하면 선조체 내의 세로토닌 대사가 감소되었다고 보고하고 있으며 이로써 항정신병약물에 의한 부작용을 감소시키는 역할을 한다고 주장하고 있다. 그러나 본 연구에서는 이전의 연구와는 달리 지연성 운동이상과 세로토닌 1A 수용체 유전자와의 관련성이 없음을 밝혀냈다.

본 연구는 다음의 몇 가지 제한점이 있다. 첫째로는 연구 대상자수가 적어 일반화 시키기는 어렵다는 점이다. 두번째로는 항정신병약물 외에 환자들이 복용할 수 있는 다른 약물을 제한하지 못했다는 점이다. 항콜린성약물이나 벤조디아제핀 등의 약물이 지연성 운동이상의 발생에 영향을 미칠 수 있으나 이에 대한 통제가 부족했다. 세번째, 지연성 운동이상의 원인에는 여러 유전자 및 상호연관성이 관련되어 있을 것으로 보인다. 그러나 본 연구는 많은 세로토닌과 관련된 유전자들 가운데 하나의 유전자의 하나의 SNP만 대상으로 하였다. 마지

막으로 본 연구는 한 유전자다형성을 분석한 결과이다. 최근 전체유전체를 한번에 분석하는 다양한 시도들에 비하면 제한적인 것은 사실이나 이런 시도 또한 많은 비용과 통계적유의성 확보를 위한 큰 대상자규모를 요구한다는 점에서 개별연구자로서는 접근에 한계가 있는 것도 사실이다. 이런 측면에서 소수의 후보유전자를 타겟으로 하는 연구로 여전히 의미를 갖는다고 하겠다.

## 결론

지연성 운동이상은 항정신병약물뿐 아니라 여러 약물로 인해서 나타나는 비가역적이며 심각한 부작용이다. 따라서 지연성 운동이상의 발생에 감수성을 가진 환자를 미리 예측할 수 있다면 그 예방과 치료에 많은 도움이 될 것이다. 현재까지 지연성 운동이상의 원인으로 도파민과 관련된 가설이 있으나 최근에는 세로토닌과의 관련성에 대한 연구가 활발하다. 이러한 배경하에 본 연구는 *HTR1A* rs6295와 지연성 운동이상의 발생과의 관련성에 대해서 분석하였다. 본 연구에서는 지연성 운동이상군과 대조군 사이에 *HTR1A* rs6295 유전자형에 있어서 유의한 차이가 없었다. 추후 이 연구의 한계점을 보완한 연구가 이루어져야 할 것이다.

**중심 단어:** 단일염기다형성·조현병·지연성 운동이상·*HTR1A*·rs6295.

## ORCID iDs

Youn-Jung Lee <https://orcid.org/0000-0003-4208-7039>  
 Yoon Namgoong <https://orcid.org/0000-0003-3257-2583>  
 Areum Cho <https://orcid.org/0000-0003-1384-714X>  
 Heon-Jeong Lee <https://orcid.org/0000-0002-9560-2383>

## REFERENCES

- 1) Woods SW, Morgenstern H, Saks JA, Walsh BC, Sullivan MC, Money R, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study. *J Clin Psychiatry* 2010;71:463-474.
- 2) Stegmayer K, Walther S, van Harten P. Tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics: prevalence, mechanisms and management strategies. *CNS Drugs* 2018;32:135-147.
- 3) Casey DE. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1991;4:109-120.
- 4) Frei K. Tardive dyskinesia: who gets it and why. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;59:151-154.
- 5) Muller DJ, Schulze TG, Knapp M, Held T, Krauss H, Weber T, et al. Familial occurrence of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:375-379.
- 6) Weinhold P, Wegner JT, Kane JM. Familial occurrence of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1981;42:165-166.
- 7) Baldessarini RJ. The pathophysiologic basis of tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Bull* 1978;14:79-81.

- 8) Andreassen OA, Jorgensen HA. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? *Prog Neurobiol* 2000;61:525-541.
- 9) Haleem DJ, Khan NH. Enhancement of serotonin-1A receptor dependent responses following withdrawal of haloperidol in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:645-651.
- 10) Naidu PS, Kulkarni SK. Effect of 5-HT1A and 5-HT2A/2C receptor modulation on neuroleptic-induced vacuous chewing movements. *Eur J Pharmacol* 2001;428:81-86.
- 11) Mason SL, Reynolds GP. Clozapine has sub-micromolar affinity for 5-HT1A receptors in human brain tissue. *Eur J Pharmacol* 1992;221:397-398.
- 12) Newman-Tancredi A, Chaput C, Verrielle L, Millan MJ. Clozapine is a partial agonist at cloned, human serotonin 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology* 1996;35:119-121.
- 13) Prinssen EP, Kleven MS, Koek W. Interactions between neuroleptics and 5-HT(1A) ligands in preclinical behavioral models for antipsychotic and extrapyramidal effects. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;144:20-29.
- 14) Le Francois B, Czesak M, Steubl D, Albert PR. Transcriptional regulation at a HTR1A polymorphism associated with mental illness. *Neuropharmacology* 2008;55:977-985.
- 15) Varnas K, Halldin C, Hall H. Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain. *Hum Brain Mapp* 2004;22:246-260.
- 16) Sumiyoshi T, Stockmeier CA, Overholser JC, Dilley GE, Meltzer HY. Serotonin1A receptors are increased in postmortem prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res* 1996;708:209-214.
- 17) Wang L, Fang C, Zhang A, Du J, Yu L, Ma J, *et al.* The--1019 C/G polymorphism of the 5-HT(1)A receptor gene is associated with negative symptom response to risperidone treatment in schizophrenia patients. *J Psychopharmacol* 2008;22:904-909.
- 18) Kishi T, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Kitajima T, Kawashima K, *et al.* Serotonin 1A receptor gene, schizophrenia and bipolar disorder: an association study and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2011;185:20-26.
- 19) Mossner R, Schuhmacher A, Kuhn KU, Cvetanovska G, Rujescu D, Zill P, *et al.* Functional serotonin 1A receptor variant influences treatment response to atypical antipsychotics in schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:91-94.
- 20) Kishi T, Yoshimura R, Fukuo Y, Okochi T, Matsunaga S, Umene-Nakano W, *et al.* The serotonin 1A receptor gene confer susceptibility to mood disorders: results from an extended meta-analysis of patients with major depression and bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263:105-118.
- 21) Huang YY, Battistuzzi C, Oquendo MA, Harkavy-Friedman J, Greenhill L, Zalsman G, *et al.* Human 5-HT1A receptor C(-1019)G polymorphism and psychopathology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004;7:441-451.
- 22) Yen JY, Tu HP, Chen CS, Yen CF, Long CY, Ko CH. The effect of serotonin 1A receptor polymorphism on the cognitive function of premenstrual dysphoric disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014;264:729-739.
- 23) Dhingra V, Magnay JL, O'Brien PM, Chapman G, Fryer AA, Ismail KM. Serotonin receptor 1A C(-1019)G polymorphism associated with premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2007;110:788-792.
- 24) Donaldson ZR, le Francois B, Santos TL, Almlil LM, Boldrini M, Champagne FA, *et al.* The functional serotonin 1a receptor promoter polymorphism, rs6295, is associated with psychiatric illness and differences in transcription. *Transl Psychiatry* 2016;6:e746.
- 25) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, version IV, text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association;2000. p.75.
- 26) Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:486-487.
- 27) Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:781-783.
- 28) Park YM, Kang SG, Choi JE, Kim YK, Kim SH, Park JY, *et al.* No Evidence for an association between dopamine D2 receptor polymorphisms and tardive dyskinesia in Korean schizophrenia patients. *Psychiatry Investig* 2011;8:49-54.
- 29) Lee HJ, Kang SG, Choi JE, Park YM, Lim SW, Rhee MK, *et al.* No Evidence for Association between Tyrosine Hydroxylase Gene Val-81Met Polymorphism and Susceptibility to Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. *Psychiatry Investig* 2009;6:108-111.
- 30) Lee HJ, Kang SG, Choi JE, Paik JW, Kim YK, Kim SH, *et al.* No association between dopamine D4 receptor gene -521 C/T polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2007;55:47-51.
- 31) Lee HJ, Kang SG, Paik JW, Lee MS, Cho BH, Park YM, *et al.* No evidence for an association between G protein beta3 subunit gene C825T polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2007;22:501-504.
- 32) Kim IS, Yoon HK, Kang SG, Park YM, Kim YK, Kim SH, *et al.* No association between PAWR gene polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Psychiatry Investig* 2012;9:191-194.
- 33) Kang SG, Choi JE, Park YM, Lee HJ, Han C, Kim YK, *et al.* Val-158Met polymorphism in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene is not associated with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2008;57:22-25.
- 34) Kang SG, Choi JE, An H, Park YM, Lee HJ, Han C, *et al.* Manganese superoxide dismutase gene Ala-9Val polymorphism might be related to the severity of abnormal involuntary movements in Korean schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1844-1847.
- 35) Kang SG, Choi JE, An H, Lim SW, Lee HJ, Han C, *et al.* No association between the brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1545-1548.
- 36) Kang SG, Lee HJ, Choi JE, An H, Rhee M, Kim L. Association study between glutathione S-transferase GST-M1, GST-T1, and GST-P1 polymorphisms and tardive dyskinesia. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:55-60.
- 37) Cho CH, Lee HJ. Oxidative stress and tardive dyskinesia: pharmacogenetic evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;46:207-213.
- 38) Son WY, Lee HJ, Yoon HK, Kang SG, Park YM, Yang HJ, *et al.* Gaba transporter SLC6A11 gene polymorphism associated with tardive dyskinesia. *Nord J Psychiatry* 2014;68:123-128.
- 39) Johnson SK, Wagner GC, Fischer H. Neurochemical and motor effects of high dose haloperidol treatment: exacerbation by tryptophan supplementation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:571-575.
- 40) Haleem DJ, Batool F, Khan NH, Kamil N, Ali O, Saify ZS, *et al.* Differences in the effects of haloperidol and clozapine on brain serotonin and dopamine metabolism and on tests related to extrapyramidal functions in rats. *Med Sci Monit* 2002;8:BR354-361.
- 41) Melamed E, Zoldan J, Friedberg G, Ziv I, Weizmann A. Involvement of serotonin in clinical features of Parkinson's disease and complications of L-DOPA therapy. *Adv Neurol* 1996;69:545-550.
- 42) Meltzer HY, Nash JF. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol Rev* 1991;43:587-604.
- 43) Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, Goltser T, Shalem R, Schlafman M, *et al.* Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001;6:225-229.
- 44) Marazziti D, Rossi A, Palego L, Giannaccini G, Naccarato A, Lucacchini A, *et al.* [3H]ketanserin binding in human brain postmortem. *Neurochem Res* 1997;22:753-757.
- 45) Schmidt CJ, Sorensen SM, Kehne JH, Carr AA, Palfreyman MG.

- The role of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in antipsychotic activity. *Life Sci* 1995; 56:2209-2222.
- 46) Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, *et al.* Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 2012;38:167-177.
  - 47) Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Gajwani P, Xia G, Calabrese JR. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:203-209.
  - 48) Mombereau C, Arnt J, Mork A. Involvement of presynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the low propensity of brexpiprazole to induce extrapyramidal side effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2017;153:141-146.
  - 49) Prinssen EP, Colpaert FC, Koek W. 5-HT<sub>1A</sub> receptor activation and anti-cataleptic effects: high-efficacy agonists maximally inhibit haloperidol-induced catalepsy. *Eur J Pharmacol* 2002;453:217-221.
  - 50) Samad N, Khan A, Perveen T, Haider S, Abdul Haleem M, Haleem DJ. Increase in the effectiveness of somatodendritic 5-HT<sub>1A</sub> receptors in a rat model of tardive dyskinesia. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2007;67:389-397.
  - 51) Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992;72:165-229.
  - 52) Kelland MD, Freeman AS, Chiodo LA. Serotonergic afferent regulation of the basic physiology and pharmacological responsiveness of nigrostriatal dopamine neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253:803-811.
  - 53) Haleem DJ, Shireen E, Haleem MA. Somatodendritic and postsynaptic serotonin-1A receptors in the attenuation of haloperidol-induced catalepsy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:1323-1329.