

## 국내 흡연자에서 유전자 다형성과 금연결과와의 관계

강지영<sup>1</sup>, 강현희<sup>1</sup>, 박찬권<sup>1</sup>, 이상학<sup>1</sup>, 문화식<sup>1</sup>, 이선영<sup>2</sup>, 김호식<sup>2</sup>

가톨릭대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>생화학교실

## The Association between DNA Polymorphisms and Smoking Cessation in Korean Smokers

Ji Young Kang<sup>1</sup>, Hyeon Hui Kang<sup>1</sup>, Chan Kwon Park<sup>1</sup>, Sang Haak Lee<sup>1</sup>, Hwa Sik Moon<sup>1</sup>, Sun-Young Lee<sup>2</sup>, Ho-Shik Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Department of Biochemistry, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Recent research demonstrates a strong association between smoking-related behaviors and genetic variation. We investigated the clinical features and genetic effects of dopamine receptors and a serotonin transporter on smoking cessation in Koreans.

**Methods:** Smokers (n=51) wanting to quit smoking were included as the study population. They were genotyped for polymorphisms in dopamine D2 receptor (DRD2) (Taql and -141C), dopamine D4 receptor (DRD4), and a serotonin transporter (5-HTT). We defined abstinence as stopping smoking at six months after enrollment.

**Results:** Eighteen patients (35.3%) stopped smoking at six months. The abstinence group had a higher rate of alcohol use whereas the non-abstinence group had more coughing. However, there were no significant differences in average smoking rate, starting age of smoking, gender, nicotine dependence, and forced expiratory volume in one second between the two groups. As for the genes in the dopamine pathway, the polymorphisms of DRD2 Taql (A1 allele) and DRD2 -141C (Ins C allele) were not genotypically different between the two groups ( $P=0.245$  and  $0.409$ , respectively). The genetic variation in the DRD4 variable number of tandem repeats (VNTR) also showed a similar distribution in the two groups. Regarding the polymorphisms of 5-HTT, there was no difference in the long allele between the two groups ( $P=0.852$ ).

**Conclusions:** This study suggests that the genetic variations of DRD2 Taql, DRD2 -141C, DRD4 VNTR, and 5-HTT might have little influence on smoking cessation in Korean smokers.

**Korean J Health Promot 2011;11(3):122-128**

**Keywords:** Genetic polymorphism, Smoking cessation, Dopamine receptor, Serotonin transporter

## 서론

흡연은 전 세계적으로 조기 사망의 가장 중요한 요인으로 매년 500만 명이 흡연으로 인해 사망하고, 2020년에는

1,000만 명이 사망할 것으로 예측하고 있다.<sup>1)</sup> 한편, 2008년 국내 조사에 따르면 19세 이상의 성인 남녀의 전체 흡연율은 21.9%, 남자는 40.4%, 여자는 3.7%가 현재 흡연자로 아직까지도 흡연 인구가 적지 않다.<sup>2)</sup> 국내에서는 수년 전부터 금연운동이 활발히 일어나고 있고 이로 인해 성인 남성의 흡연율은 감소하고 있으나 여성 및 청소년 흡연은 오히려 증가 추세이다. 대부분의 흡연자들은 담배의 해악을 스스로 느끼고 또한 담배를 끊고 싶은 생각을 가지고 있지만 담배를 끊지 못하고, 혹은 금연을 시작하였다가도 다시 흡연을 재개하는 일을 반복한다. 이러한 담배의 중독성은 니코틴에 기인하며 담배를 끊지 못하게 되는 가장 큰 요인이다.<sup>3)</sup>

■ Received : May 3, 2011      ■ Accepted : August 2, 2011

■ Corresponding author : Sang Haak Lee, MD

Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, St. Paul's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 620-56 Jeonnon 1-dong, Dongdaemoon-gu, Seoul 130-709, Korea  
Tel: +82-2-961-4500, Fax: +82-2-968-7250  
E-mail: mdlee@catholic.ac.kr

한편, 흡연 행동에는 다양한 사회적, 환경적 요인들과 더불어 유전적 요소도 중요하게 작용한다는 것이 여러 쌍둥이 연구를 통해 제시되고 있다.<sup>4,5)</sup> 가장 주목받는 부위는 도파민계와 연관된 유전자 부위로, 그 이유는 다른 중독성 약물의 경우와 유사하게 니코틴도 뇌의 측좌핵(nucleus accumbens)에서 도파민의 방출을 촉진하여 중독을 일으킨다고 여겨지기 때문이다.<sup>6)</sup> 이와 관련된 연구결과를 보면 dopamine D2 receptor (DRD2) TaqI A1 allele을 가진 경우에 A2 allele을 가진 경우보다 니코틴 중독에 취약하다고 하며,<sup>7)</sup> dopamine D4 receptor (DRD4) variable number of tandem repeat (VNTR)의 long (L) allele을 가진 경우에도 short (S) allele을 가진 경우보다 니코틴 중독에 취약하다고 보고하였다.<sup>8)</sup> 또한, 니코틴이 대뇌의 세로토닌 분비를 촉진시키고 금연 시 발생하는 금단증상과 관련이 있다는 연구들이 있다. 세로토닌 수송체인 serotonin-transporter-linked polymorphic region (5-HTTLPR)에 관한 몇몇 결과를 보면 흡연자와 비흡연자 간에 차이가 없다는 보고가 있는 반면, 고활성인 L allele의 경우가 저활성인 S allele에 비해 니코틴 중독의 위험성이 높다는 보고도 있다.<sup>9,10)</sup> 금연과 유전자 다형성의 연관성을 조사한 일부 연구를 보면, Lerman 등<sup>11)</sup>은 DRD2 및 SLC6A3 유전자 다형성이 부프로피온을 복용한 흡연자에서 금연 성공과 관계가 있다고 보고하였고, 아프리카계 미국인 흡연자에서 DRD4 VNTR의 L allele을 보유한 경우 2개월째 금연 성공률이 0%로 Caucasians의 35%에 비해 현저히 낮은 것을 제시한 연구도 있었다.<sup>8)</sup> 또한 Ishikawa 등<sup>12)</sup>은 일본인 남성 흡연자에서 5-HTTLPR의 S allele를 보유한 흡연자가 금연을 좀 더 쉽게 한다는 결과를 보고하였다.

위 연구들은 대부분 서구에서 이루어진 것으로, 유전자 분포 및 결과는 민족에 따라 차이가 있을 수 있다. 반면, 국내에서는 흡연과 유전자 다형성의 관련성을 알아본 연구는 많지 않으며, 특히 금연 행동과의 연관성을 조사한 바는 극히 드물다. 하지만, 이러한 시도들은 다양한 치료법의 개발에도 불구하고 15-30% 정도의 낮은 금연 성공률을 보이는 상황에서<sup>13)</sup> 개인의 유전적 다양성에 따른 개별화

된 접근을 통해 보다 더 효과적으로 금연에 이를 수 있는 가능성이 있다는 데 중요한 의미를 지닌다. 따라서, 본 연구에서는 흡연자들의 금연 결과에 따라 4개 유전자 (DRD2 TaqI, DRD2 -141C, DRD4, serotonin transporter (5-HTT))에 차이가 있는 지를 알아보고자 하였다.

## 방 법

### 1. 연구 대상 및 과정

2009년 3월부터 8월까지 가톨릭대학교 성바오로병원에 내원한 20세 이상의 흡연자들 중 본 연구 취지에 동의하는 경우를 대상으로 하였다. 첫 방문 시 금연 전문 간호사를 통해 금연 교육을 받은 뒤 1주, 2주, 4주, 3개월은 내원하여 문진을 시행하였고 이후 6개월, 12개월은 전화 방문을 통해 금연 여부를 확인하였다. 환자 등록 시 유전자 검사를 위해 구강 점막을 면봉으로 긁어 검체를 채취하고, 6개월 시점에서 금연 상태에 있는 경우를 금연 성공으로 정의하였다. 또한, 원하는 대상자에 한해 금연 치료제로 부프로피온을 복용하도록 하였다. 본 연구는 가톨릭대학교 성바오로병원 임상시험위원회의 승인을 받았다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 흡연력 등을 포함한 임상 양상과 폐기능 검사 측정

첫 방문 시 흡연 시작 연령, 총 기간 및 흡연량, 금연 시도 유무, 결혼 및 학력 정도, 음주력 등을 조사하였고, Fagerström test for nicotine dependence (FTND) 설문지로 니코틴 의존성을 측정하였다. 또한, 내원 시 기침, 객담, 호흡곤란 등의 호흡기 증상 여부를 확인하였고, 폐활량 검사를 시행하였다.

#### 2) 유전자 분석

채취한 구강 점막세포에서 AccuPrep Genomic DNA Extraction Kit (Bioneer, Daejeon, Korea)를 사용하여 ge-

Table 1. Primer sequences

Candidate genes		Primers
DRD2 -141C	F	ACT GGC GAG CAG ACG GTG AG
	R	CAA AGG AGC TGT ACC TCC TCG
DRD2 TaqI	F	CCT GGC TTA GAA CCA CCC AG
	R	TCA AGG GCA ACA CAG CCA T
DRD4	F	GCT CAT GCT GCT GCT CTA CTG GGC
	R	CTG CGG GTC TGC GGT GGA GTC TGG
5-HTT	F	TGA ATG CCA GCA CCT AAC CC
	R	TTC TGG TGC CAC CTA GAC GC

Abbreviations: DRD2, dopamine receptor type 2; DRD4, dopamine receptor type 4; 5-HTT, serotonin transporter; F, forward; R, reverse.

genic DNA를 분리하였다.

**DRD2 유전자 분석:** DRD2 유전자의 TaqI A 부위를 20 ng의 genomic DNA와 각 시발체를 사용하여 증합효소연쇄반응(polymerase Chain Reaction, PCR)으로 증폭하였다(Table 1). PCR은 95°C에서 30초, 62°C에서 30초, 72°C에서 45초로 35주기를 시행하였다. TaqI A DRD2 분석을 위해 PCR 산물을 TaqI (New England Biolabs, Hitchin, UK) 6 unit과 함께 65°C에서 반응시킨 뒤 2% agarose gel에서 전기영동 후 자외선 투사기하에서 관찰하고 각 대립유전자(allele)를 그 크기에 따라 분류하였다. 예측 크기는 wild type의 경우 142/142 bp로 polymorphic allele은 178/178 bp로 나타나, A1 allele은 178 bp의 크기로 보이는 것을, A2 allele은 142 bp로 나누어지는 것으로 정의하였다. 한편, DRD2 유전자의 -141C insertion/deletion의 다형성을 조사하기 위해 genomic DNA와 시발체를 사용하여 PCR한 후, PCR 산물을 BstNI (New England Biolabs)으로 24시간 처리하고 agarose gel 전기영동을 시행하였다. 결과는 144 bp

길이를 가지는 것을 삽입(insertion), 179 bp를 가지는 것을 결손(deletion)으로 분류하였다.

**DRD4 유전자 분석:** DRD4 exon 3의 48 bp VNTR 부위를 각 시발체와 7-deaza-dGTP가 포함된 완충액을 이용하여 PCR로 증폭하였다(Table 1). PCR은 95°C에서 30초, 63°C에서 30초, 72°C에서 60초로 40주기를 시행하고, PCR 산물을 2% agarose gel에서 전기영동하여 자외선 투사기로 관찰하였다. DRD4 exon 3의 48 bp VNTR allele이 몇 번 반복하는지에 따라 분류하였고, 279 bp보다 작은 경우는 short allele로, 큰 경우는 long allele로 정의하였다.

**5-HTT 유전자 분석:** 5-HTT 유전자 촉진자 부위(promoter region)의 5-HTTLPR을 각 시발체와 7-deaza-dGTP가 포함된 완충액하에서 PCR을 시행하여 증폭하였다(Table 1). PCR은 95°C에서 30초, 61°C에서 30초, 72°C에서 60초로 40주기를 시행한 후, PCR 산물을 agarose gel 전기영동으로 관찰하였다. 44 bp의 결손 여부에 따라 short allele은 406 bp, long allele은 450 bp를 나타내는 것으로 정의하였다.

**Table 2.** Baseline characteristics of the two groups<sup>a</sup>

	Abstinence succeeded (n=18)	Abstinence failed (n=33)	P
Age, y	52.50±14.32	51.48±12.76	0.798
Sex			0.718
Male	17 (94.4)	31 (93.9)	
Female	1 (5.6)	2 (6.1)	
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.72±3.35	23.00±3.12	0.807
Age at onset of smoking, y	20.06±3.76	19.48±4.43	0.646
Cigarettes consumption, pack-year	38.08±29.93	30.70±14.57	0.336
Quit attempts			0.603
Yes	9 (50.0)	14 (42.4)	
No	9 (50.0)	19 (57.6)	
Marital status			0.354
Married	15 (83.3)	30 (90.9)	
Not married	3 (16.7)	3 (9.1)	
Alcohol intake			0.042
Yes	13 (72.2)	14 (42.4)	
No	5 (27.8)	19 (57.6)	
Education			0.401
High school or less	12 (66.7)	18 (54.5)	
College or more	6 (33.3)	15 (45.5)	
FTND	5.38±2.77	5.48±2.25	0.885
FEV <sub>1</sub> , % of pred	87.72±23.64	83.23±24.51	0.610
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	65.81±14.96	67.00±18.24	0.851
Symptoms <sup>b</sup>			
None	9 (50.0)	13 (39.4)	
Dyspnea	4 (22.2)	12 (38.7)	
Cough	4 (22.2)	18 (58.0)	
Sputum	9 (50.0)	18 (58.0)	

Abbreviations: BMI, body mass index; FTND, Fagerström test for nicotine dependence; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in one second; pred, predicted value; FVC, forced vital capacity.

<sup>a</sup>Data are presented as mean±SD or N (%) unless otherwise indicated.

<sup>b</sup>Multiple replies were permitted for symptom report.

### 3. 통계 분석

연속형 변수는 평균±표준 편차로 표시하고, 이산형 변수는 빈도수 및 필요한 경우에는 퍼센트로 나타내었다. 금연 성공군과 실패군의 사이의 임상적 특성 및 대립유전자의 비교는 연속형 변수일 때는 independent *t*-test 혹은 Mann-Whitney U test, 이산형 변수일 때는 chi-square test 혹은 Fisher's exact test를 시행하였다. 자료는 SPSS (version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 및 Plink v1.07을 이용하여 분석하였고, *P* 값은 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

총 51명의 환자 중 여성은 3명이었고, 평균 나이는 52 (28-74)세였다. 6개월 짜 금연에 성공한 대상자는 18명, 실패한 대상자는 33명이었다. 시기에 따른 금연율은 1주, 1개월, 3개월, 6개월, 1년이 각각 82%, 66%, 45%, 35%, 33%였다. 부프로피온은 금연 실패자 4명을 제외한 47명(92%)이 복용하였다.

### 1. 임상 양상 및 검사실 소견

추적 관찰 6개월에 흡연을 하지 않았던 금연 성공군과 실패군 사이에서 음주 여부는 통계적으로 유의하게 차이를 보였다. 하지만, 흡연과 관련된 변수들인 흡연 시작 연령, 총 흡연량, 흡연시기 등과 교육 수준 및 결혼 상태는 두 군 간 차이가 없었다(Table 2). 니코틴 의존성을 나타내

는 FNTD 점수는 두 군 모두 약 5점 정도였고, 폐기능 검사 지표 중 1초간 노력성 호기량(Forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>) 및 노력성 호기 폐활량에 대한 1초간 노력성 호기량(FEV<sub>1</sub>/Forced vital capacity, FVC)도 군 간 차이를 보이지 않았다. 한편, 내원 시 호흡기 증상으로 기침을 호소하는 빈도가 금연 성공군보다 실패군에서 의미 있게 높게 나타났다(Table 2).

### 2. 유전자 분석(Table 3)

실험에 이용된 모든 유전자의 분포는 금연 성공군과 실패군에서 Hardy Weinberg 평형으로부터의 편위를 보이지 않았다(DRD2 TaqI, *P*=0.407; DRD2 -141C, *P*=0.772; DRD4, *P*=0.356; 5-HTT, *P*=0.250). DRD2 -141C 유전자 분석에서 유전자형 및 대립유전자 빈도는 두 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다 (*p*<sub>1</sub>=0.409, *p*<sub>2</sub>=0.980). DRD2 TaqI의 A1/A1, A1/A2, A2/A2 세 유전자형의 빈도는 금연 성공군과 실패군 사이에 차이는 없었다(*P*=0.245). 또한, 금연 성공군에서 이형접합체(A1/A2) 빈도가 동형접합체(A1/A1 +A2/A2)에 비해 높은 경향을 보였지만, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(*P*=0.217). DRD4는 금연 성공군에서 S allele 빈도가 L allele에 비해 높은 경향을 보였으나, 유의한 차이를 보이지는 않았다(*P*=0.147). 5-HTT는 유전자형, 대립유전자형, 이형접합체의 빈도는 두 군 간 차이가 없었다.

### 3. 다변량 로지스틱 회귀분석(Table 4)

금연반응 여부를 종속변수로 하여 임상양상 중 금연 성

**Table 3.** Comparison of four candidate gene polymorphisms between the two groups<sup>a</sup>

Candidate gene	Genotype	Abstinence succeeded	Abstinence failed	<i>p</i> <sup>1b</sup>	<i>p</i> <sup>2c</sup>	<i>p</i> <sup>3d</sup>
DRD2 -141C	Ins/Ins (W)	5 (29.41)	13 (39.39)	$\chi^2=1.788$	$\chi^2=0.001$	$\chi^2=0.270$
	Ins/Del (H)	10 (58.82)	13 (39.39)			
	Del/Del (P)	2 (11.77)	7 (21.22)	<i>P</i> =0.409	<i>P</i> =0.980	<i>P</i> =0.192
DRD2 TaqI	A1/A1 (P)	2 (11.11)	10 (31.25)	$\chi^2=2.816$	$\chi^2=1.145$	$\chi^2=1.524$
	A1/A2 (H)	10 (55.56)	12 (37.50)			
	A2/A2 (W)	6 (33.33)	10 (31.25)	<i>P</i> =0.245	<i>P</i> =0.285	<i>P</i> =0.217
DRD4	SS	2 (12.50)	1 (3.12)	$\chi^2=0.048$	$\chi^2=2.100$	$\chi^2=0.211$
	SL	5 (31.25)	8 (25.00)			
	LL	9 (56.25)	23 (71.88)	<i>P</i> =0.312	<i>P</i> =0.147	<i>P</i> =0.646
5-HTT	SS	9 (50.00)	18 (54.55)	$\chi^2=0.137$	$\chi^2=0.007$	$\chi^2=0.270$
	SL	9 (50.00)	14 (42.42)			
	LL	0 (0.00)	1 (3.03)	<i>P</i> =0.852	<i>P</i> =0.932	<i>P</i> =0.603

Abbreviations: DRD2, dopamine receptor type 2; DRD4, dopamine receptor type 4; 5-HTT, serotonin transporter; Ins, insertion; W, wild type; Del, deletion; H, heterozygous; P, polymorphism; S, short allele group; L, long allele group.

<sup>a</sup>Data are presented as N (%) unless otherwise indicated.

<sup>b</sup>*p*<sub>1</sub>: comparison of three genotype frequency between two groups.

<sup>c</sup>*p*<sub>2</sub>: comparison of allele between two groups.

<sup>d</sup>*p*<sub>3</sub>: comparison of molecular heterosis between two groups.

**Table 4.** Multiple logistic regression analysis of gene polymorphisms<sup>a</sup>

Variable	B	S.E	Wald	df	Sig	OR	95% C.I.
DRD2 -141C <sup>b</sup>	0.159	0.475	0.112	1	0.738	1.172	0.462-2.970
DRD2 TaqI <sup>c</sup>	-0.324	0.449	0.520	1	0.471	0.723	0.300-1.744
DRD4 <sup>d</sup>	-1.113	0.622	3.200	1	0.074	0.329	0.097-1.112
5-HTT <sup>e</sup>	0.167	0.634	0.069	1	0.793	1.181	0.341-4.092

Abbreviations: DRD2, dopamine receptor type 2; DRD4, dopamine receptor type 4; 5-HTT, serotonin transporter; S.E, standard error; df, degree of freedom; Sig, significance; OR, odds ratio; C.I., confidence interval.

<sup>a</sup>Adjusted for alcohol intake and cough.

<sup>b</sup>DRD2 -141C=risk allele (Del) : Ins/Ins=2, Ins/Del=1, Del/Del=0.

<sup>c</sup>DRD2 TaqI=risk allele (A1) : A1/A1=2, A1/A2=1, A2/A2=0.

<sup>d</sup>DRD4=risk allele (L) : LL=2, SL=1, SS=0.

<sup>e</sup>5-HTT=risk allele (L) : LL=2, SL=1, SS=0.

공군과 실패군 사이에 유의한 차이를 보였던 기침, 음주 여부 등을 보정하여 DRD2 -141C, DRD2 TaqI, DRD4 VNTR, 5-HTT 등의 유전자 다형성에 대한 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 두 군 간 유전자형의 교차비(odds ratio)는 네 가지의 유전자 모두 유의한 차이를 보이지 않았다.

## 고 찰

본 연구는 이전 국내에서는 거의 시행되지 않았던 흡연자에서 금연 결과에 영향을 주는 유전학적 특징을 규명하고자 한 조사로, 금연 성공군과 실패군 간에 니코틴 의존과 연관된 유전자(DRD2 -141C, DRD2 TaqI, DRD4, 5-HTT)의 다형성은 유의한 차이가 없었다.

현 시점에서의 흡연 행동은 시작, 지속 및 금연의 세 단계로 나눌 수 있고, 각각은 흡연자의 사회경제적 위치가 영향을 미칠 수 있다. 한국 남성을 대상으로 한 Kim 등<sup>14)</sup>의 역학 조사에서는 흡연 시작과 연관된 요소로 낮은 교육 수준이, 금연 실패와 관계된 요인으로 수입 정도 및 결혼 여부(독신) 등에서 교차비가 각각 1.51, 0.72, 0.65로 의미 있게 나타났다. 본 연구에서는 음주가 금연 성공군에서 유의한 빈도로 높아져 있었고, 흡연 시작 시기나 일일 흡연량, 이전의 금연 시도 등은 두 군 간 차이를 보이지 않았다. 이 결과는 흡연자들에서 알코올 중독이 더 많고 성공적으로 금연을 한 경우 금주 역시 늘어난다는 이전 보고들<sup>15,16)</sup>과는 차이가 있으며 본 연구에서는 음주량 및 금연 성공시의 음주 여부 등에 대한 추적 조사가 이루어지지 못하였기 때문에 그 해석에 신중을 기하여야 할 것으로 사료된다.

한편 Batra 등<sup>17)</sup>에 따르면 최근 많은 연구에서 유전학적 요인이 흡연과 매우 긴밀한 관계가 있음이 확인되어, 정도의 차이는 있지만 흡연 시작과는 40-75%, 흡연 지속과는 70-80%, 금연 성공과는 약 50%의 관련성을 갖는다고 보고하였다. 가능성 있는 후보들을 분류해보면 첫째, 그 효과에 영향을 줄 수 있는 니코틴 대사 및 니코틴 수용체와 관련된 유전자, 둘째, 중요 신경 전달 물질인 도파민계 및 세

로토닌에 대한 니코틴 의존성에 영향을 줄 수 있는 유전자 등으로 나눌 수 있다. 이 중 도파민계 경로에서는 도파민 수용체인 DRD2, DRD4, 도파민 수송체인 SLC6A3 및 도파민 대사와 관련된 유전자인 catechol-O-methyltransferase, monoamine oxidase 등이 주된 연구대상이고, 세로토닌 관련 유전자로는 수송체인 5-HTT에 대한 연구가 활발하다. Munafò 등<sup>18)</sup>에 의한 메타분석에 따르면, DRD2 TaqI A1 allele는 흡연의 초기 시작과는 연관이 있으나 금연 행동 및 흡연량과는 관계가 없다고 하였다. 본 연구에서도 금연 결과에 따라 DRD2 TaqI 대립유전자의 차이는 보이지 않았다. 반면, 국내에서 부프로피온 서방정으로 1개월간 치료 후 초기 금연 효과에 따른 DRD2 TaqI 대립유전자를 조사한 Han 등<sup>19)</sup>과 Lee 등<sup>20)</sup>은 DRD2 TaqI A1 혹은 A2 allele 빈도가 아니라 동형접합체(A2/A2+A1/A1)를 보유했을 경우 금연에 성공할 확률이 유의미하게 높다고 보고하였다. 흡연 행동 중 금연 결과와 연관된 유전자를 분석하였다는 점에서 본 연구와 유사한 점이 있으나, 세부적으로 볼 때 금연 성공 시기를 치료 후 1개월로 정의하였고 모든 환자에게 금연 치료제인 부프로피온 약물을 투여한 점 등에서 중요한 차이가 있겠다. 한편, DRD2 유전자의 시발체 부위에 위치한 기능적 다형성을 보이는 -141C insertion/deletion은 흡연 행동과 관련한 연구가 거의 이루어지지 않았던 부위이다. Yoshida 등<sup>21)</sup>이 시행한 일본인의 흡연 유무에 따른 유전자 조사에서는 -141C insertion/deletion 유전자형이 흡연 상태와 상관관계가 없음을 제시하였다. 하지만, Lerman 등<sup>7)</sup>이 발표한 부프로피온군 대 위약군, 니코틴 대체 요법으로 니코틴 스프레이군 대 경피 니코틴 군 등의 두 가지 무작위 임상 시험 결과에서는 흥미롭게도 부프로피온 시험에서는 DRD2 -141C insertion 동형접합체(ins/ins)를 가질 경우 금연성공률이 높은 반면, 니코틴 대체 요법 시험에서는 deletion allele를 보유한 경우에 더 높은 금연율을 나타내었다. 본 연구에서도 부프로피온을 원하는 경우 처방하였으나 모든 환자에서 복용량, 복용 여부 및 기간이 일관되게 조절되지 않아 이에 대한 분석은 불가

능 하였다. 한편, David 등<sup>22)</sup>이 도파민 수용체 중 하나인 DRD4 유전자의 VNTR의 다형성과 금연 행동과의 관련성에 대해서 발표한 바에 따르면, 니코틴 패취 및 위약군으로 치료한 모든 대상자에서 L allele를 1개 이상 보유했을 때 그렇지 않은 경우에 비해 3개월 금연 성공률이 23%에서 17%로 낮아짐을 제시하였다. 하지만, 6개월 추적 관찰에서는 본 연구 결과와 유사하게 long allele의 보유 여부에 따라 금연 성공률의 차이가 나타나지는 않았다. 세로토닌은 니코틴에 의해 분비가 증가될 수 있고, 반대로 니코틴 금단 증상에 영향을 미친다는 사실이 알려지면서,<sup>23)</sup> 흡연과 연관된 연구가 활발하게 진행되고 있다. 이 중 세로토닌 수송체인 5-HTT 유전자의 다형성과 금연 행동에 대해서는 연구에 따라 상이한 결과가 제시되어, Hu 등<sup>24)</sup>에 따르면 5-HTT의 S allele를 보유할 경우 금연 성공률이 낮았으나 일본인 남성을 대상으로 한 Ishikawa 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 금연을 더 쉽게 할 수 있다고 하였다. 이번 조사에서는 금연 성공 여부와 5-HTT 유전자 다형성 사이에 의미 있는 연관성은 나타나지 않았다. 본 연구의 제한점으로는 첫째, 연구 대상 숫자가 50여 명으로 후보 유전자들과 금연의 상호 관련성을 확인하기에는 충분하지 못하였고, 둘째, 대부분의 대상자가 부프로피온을 복용하여 약물 효과로 인해 금연 결과에 영향을 미칠 가능성을 배제할 수 없다는 것이다.

결론적으로, 저자들은 도파민 및 세로토닌 계통의 유전자 다형성과 금연 결과에 대해 조사를 시행하였으나 금연 성공 여부에 영향을 주는 것으로 확인된 유전자 변이를 관찰하지 못하였다. 이와 같은 결과의 해석에 대해 본 연구의 피험자수가 많지 않은 점은 분명히 고려해야 할 사항이나 다른 한편으로 금연을 포함한 흡연 행동은 개인의 유전학적 소인뿐만 아니라 사회적 요인 및 환경적 영향 등 다인자적 요소들이 영향을 주어 발생하는 것으로 생각할 수도 있겠다. 향후 유전적 소인과 금연과의 관련성을 규명하기 위해서는 한국인을 대상으로 한 전향적, 대규모 연구가 필요하겠다. 또한, 최근에는 서구인들을 대상으로 특정 금연 약물을 복용한 경우 유전자 다형성에 따라 치료 성적이 의미 있게 차이가 있다는 보고들이 있어 이러한 방법의 연구 역시 국내에서도 이루어져야 할 것이다.

## 요 약

**연구배경:** 흡연 관련 행동과 유전적 변이가 연관이 있다는 것이 최근 많은 연구에서 제시되고 있다. 저자들은 국내 흡연자들을 대상으로 금연 결과에 영향을 미칠 수 있다고 알려진 니코틴 관련 유전자들의 다형성에 대해 조사하였다.

**방법:** 2009년 3월부터 8월까지 한 대학병원 외래에 내원한 금연을 원하는 흡연자 51명을 대상으로 내원시 흡연특징, 사회 경제적 요인, 음주 상태 등을 문진으로 확인하고, 1년간 추적 관찰하여 금연 여부를 확인하였다. 또한, 대상자의 구강 점막 검체를 채취하여 니코틴 대사와 연관된 유전자인 dopamine D2 receptor (DRD2) TaqI, DRD2 -141C, dopamine D4 receptor (DRD4), serotonin transporter (5-HTT)의 다형성을 조사하고, 금연 성공군과 실패군 사이에 빈도를 조사하였다. 금연 성공은 6개월째 금연 상태에 있는 경우로 정의하였다.

**결과:** 금연 성공에 도달한 대상자는 18명(35.3%)이었다. 금연 성공군이 실패군에 비해 음주를 하고 있는 경우가 많았고, 호흡기 증상인 기침은 금연 실패군에서 유의하게 더 높은 빈도로 나타났다. 금연과 연관된 유전자의 다형성 중 도파민 경로와 관련된 DRD2 TaqI (Al allele)와 DRD2 -141C (Ins C allele)의 빈도는 두 군 사이에 차이를 보이지 않았다. 또한, DRD4의 variable number of tandem repeat (VNTR), 5-HTT의 유전자 다형성의 빈도도 두 군간 비슷한 분포를 나타내었다.

**결론:** 본 연구는 비록 많지 않은 대상자를 조사하였다는 한계점을 지니고 있으나, 니코틴 관련 유전자들인 DRD2 TaqI, DRD2 -141C, DRD4 VNTR, 5-HTT의 다형성이 금연 성공군과 실패군 사이에 큰 차이가 없음을 보여주었다.

**중심 단어:** 유전자 다형성, 금연, 도파민 수용체, 세로토닌 수송체

## 감사의 글

We thank Sun Hee Gang for collecting the clinical data. The statistical consultation was supported by the Catholic Research Coordinating Center of the Korea Health 21 R&D Project (A070001), Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea. This study was funded by the Catholic medical center research foundation made in the program year of 2008.

## REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cigarette smoking among adults--United States, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56(44):1157-61.
- Ministry for Health, Welfare and Family affairs. Seoul: Ministry for Health, Welfare and Family affairs; 2008. <http://www.mhw.go.kr>. Accessed May 2, 2011.
- Hughes JR. Why does smoking so often produce dependence?

- A somewhat different view. *Tob Control* 2001;10(1):62-4.
4. Kaprio J, Hammar N, Koskenvuo M, Floderus-Myrhed B, Langinvainio H, Sarna S. Cigarette smoking and alcohol use in Finland and Sweden: a cross-national twin study. *Int J Epidemiol* 1982;11(4):378-86.
5. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R. Genetic influence on smoking--a study of male twins. *N Engl J Med* 1992; 327(12):829-33.
6. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the meso-limbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85(14):5274-8.
7. Lerman C, Jepson C, Wileyto EP, Epstein LH, Rukstalis M, Patterson F, et al. Role of functional genetic variation in the dopamine D2 receptor (DRD2) in response to bupropion and nicotine replacement therapy for tobacco dependence: results of two randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(1):231-42.
8. Shields PG, Lerman C, Audrain J, Bowman ED, Main D, Boyd NR, et al. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(6):453-8.
9. Munafò MR, Johnstone EC, Wileyto EP, Shields PG, Elliot KM, Lerman C. Lack of association of 5-HTTLPR genotype with smoking cessation in a nicotine replacement therapy randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2):398-400.
10. Lerman C, Shields PG, Audrain J, Main D, Cobb B, Boyd NR, et al. The role of the serotonin transporter gene in cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(3):253-5.
11. Lerman C, Shields PG, Wileyto EP, Audrain J, Hawk LH Jr, Pinto A, et al. Effects of dopamine transporter and receptor polymorphisms on smoking cessation in a bupropion clinical trial. *Health Psychol* 2003;22(5):541-8.
12. Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamakawa-Kobayashi K, Endo K, Lin YL, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(9):831-3.
13. Quaak M, van Schayck CP, Knaapen AM, van Schooten FJ. Genetic variation as a predictor of smoking cessation success. A promising preventive and intervention tool for chronic respiratory diseases? *Eur Respir J* 2009;33(3):468-80.
14. Kim SR, Kim OK, Yun KE, Khang YH, Cho HJ. Socioeconomic factors associated with initiating and quitting cigarette smoking among Korean men. *Korean J Fam Med* 2009;30(6):415-25.
15. Satre DD, Kohn CS, Weisner C. Cigarette smoking and long-term alcohol and drug treatment outcomes: a telephone follow-up at five years. *Am J Addict* 2007;16(1):32-7.
16. Tsoh JY, Chi FW, Mertens JR, Weisner CM. Stopping smoking during first year of substance use treatment predicted 9-year alcohol and drug treatment outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2011;114(2-3):110-8.
17. Batra V, Patkar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, Leone FT. The genetic determinants of smoking. *Chest* 2003;123(5):1730-9.
18. Munafò M, Clark T, Johnstone E, Murphy M, Walton R. The genetic basis for smoking behavior: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2004;6(4):583-97.
19. Han DH, Joe KH, Na C, Lee YS. Effect of genetic polymorphisms on smoking cessation: a trial of bupropion in Korean male smokers. *Psychiatr Genet* 2008;18(1):11-6.
20. Lee YS, Kim SY, Han DH, Min KJ, Na C. Early treatment response of bupropion SR in smoking cessation according to genetic polymorphism and temperamental characteristics. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17(2):219-28.
21. Yoshida K, Hamajima N, Kozaki Ki, Saito H, Maeno K, Sugiura T, et al. Association between the dopamine D2 receptor A2/A2 genotype and smoking behavior in the Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(4):403-5.
22. David SP, Munafò MR, Murphy MF, Proctor M, Walton RT, Johnstone EC. Genetic variation in the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and smoking cessation: follow-up of a randomised clinical trial of transdermal nicotine patch. *Pharmacogenomics J* 2008;8(2):122-8.
23. Ribeiro EB, Bettiker RL, Bogdanov M, Wurtman RJ. Effects of systemic nicotine on serotonin release in rat brain. *Brain Res* 1993;621(2):311-8.
24. Hu S, Brody CL, Fisher C, Gunzerath L, Nelson ML, Sabol SZ, et al. Interaction between the serotonin transporter gene and neuroticism in cigarette smoking behavior. *Mol Psychiatry* 2000;5(2):181-8.