

기능성 위장관 질환에서 유전자 연구의 최신 지견

을지대학교 의과대학 노원을지병원 소아과학교실

엄 지 현

Update on Genetic Studies of Functional Gastrointestinal Disorders

Ji Hyun Uhm, M.D.

Department of Pediatrics, Eulji General Hospital, College of Medicine, Eulji University, Seoul, Korea

Childhood functional gastrointestinal disorders are defined as a variable combination of often age-dependent, chronic, or recurrent gastrointestinal symptoms not explained by structural or biochemical abnormalities. A better understanding of genetic background of these disorders would help to better identify their complex biology and make it possible to identify subgroups of patients who respond to customized therapies. Family and twin studies have shown a genetic component in irritable bowel syndrome. Candidate gene studies have identified a few genetic polymorphisms that may be associated with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. Studies of associations of spontaneous genetic variations and altered functions may provide novel insights of the mechanisms contributing to the disease. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 13(Suppl 1): 25~31]

Key Words: Irritable bowel syndrome, Functional dyspepsia, Candidate genes, Intermediate phenotypes

서 론

기능성 위장관 질환은 구조적, 생화학적 이상으로 설명되지 않는 다양한 만성 반복성 위장관 증상군을 통칭한다¹⁾. 기능성 위장관 질환은 그 병태생리가 아직 정확히 밝혀지지 않고 있으며 믿을만한 생물학적 지표도 없어서 증상만 가지고 진단을 하거나 기질적인 질환이 배제된 후에야 진단을 내릴 수 있다.

최근 기능성 위장관 질환 특히 과민성 장 증후군에서 병태생리의 하나로 유전적인 영향에 대해 관심이 고조되고 있고 많은 연구가 진행 중이다. 가족 응집(family aggregation) 연구나 쌍생아 연구들을 토대로 과민성 장 증후군에서 유전적 요인이 발병에 중요한 역할을 한다고 추정할 수도 있지만 같은 가족 내에서 발병한다고 해도 공통된 환경의 영향으로 질병이 발생할 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 그러나 과민성 장 증후군이 복합 유전성 질환(complex genetic disorder)이라는 데에는 어느 정도 의견의 일치를 보이고 있다.

가족 응집 연구나 쌍생아 연구를 통해서도 특정 유전자의 작용에 의해 과민성 장 증후군의 증상이 발현된다고 뒷받침할 만한 일관된 결과는 없으므로 다른 각도에

접수 : 2010년 11월 24일, 승인 : 2010년 11월 30일
책임저자 : 엄지현, 139-872, 서울시 노원구 하계1동 280-1
을지대학교 의과대학 노원을지병원 소아과학교실
Tel: 02-970-8224, Fax: 02-976-5441
E-mail: eomjie@eulji.ac.kr

서 후보 유전자와 위장관 생리와의 인과 관계를 밝히려는 연구도 진행되어 오고 있다. 유전자형과 중간 표현형(intermediate phenotype)의 상호 작용을 연구하여 특정 유전자에 의해 특정 현상이 생기는 것을 확인하려는 것이다. 또한 과민성 장 증후군 환자에서 약물치료에 대한 반응이 유전자형따라 다르다는 사실은 과민성 장 증후군에서 유전자 연구의 중요성을 뒷받침 해준다.

지금까지의 여러 후보 유전자에 대한 연구 결과의 검토를 통해 기능성 위장관 질환의 유전적 영향에 대해 살펴보고자 한다.

기능성 위장관 질환의 가족 연구

아직까지 기능성 위장관 질환의 가족 연구는 미미한 실정이나 과민성 장 증후군에서 가족 연구는 대부분 일관된 결과를 보이고 있다. Whorwell 등²⁾의 연구에서는 과민성 장 증후군 환자에서 가족력이 있을 확률이 33%로 대조군 2%에 비해 높았고 Bellentani 등³⁾도 복통 환자를 대상으로 일촌 친척(first-degree relative) 중 과민성 장 증후군 환자가 있을 경우 기질적 질환일 가능성보다 과민성 장 증후군일 가능성이 높다고 하였다. Locke 등⁴⁾의 설문지를 이용한 연구에 의하면 30세에서 64세 사이의 성인 892명 중 로마 I 기준에 의해 과민성 장 증후군은 12%, 소화불량증은 14%였고 이들 중 24%가 복통이나 배변 장애가 있는 일촌 친척을 갖고 있었으며 연령, 성별 및 여러 신체화 증상을 보정했을 때 일촌 친척에서 복통이나 배변 장애의 병력이 있는 경우 과민성 장증군의 위험도가 2.3배가 높고 소화불량증의 위험도도 1.8배가 높았다. 신체화 질환은 가족 응집 현상을 보이기 때문에 기능성 위장 질환의 가족의 영향을 해석하는데 어려움이 있지만 이 연구는 신체 증상을 보정했기 때문에 그 결과의 의의가 크다고 볼 수 있다. 또한 Levy 등⁵⁾도 과민성 장 증후군 환자의 자녀는 대조군에 비해 복통이나 설사를 흔히 호소하고 이 증상은 청소년기까지 지속되어 과민성 장 증후군으로 진단된다고 하였다. 인종에 따른 차이도 있을 수 있는데 동양인을 대상으로 일본에서 시행된 연구에서도 과민성 장 증후군 환자에서 부모에서 과민성 장 증후군이 있을 확률이 대조군에 비해 의미 있게 높았다(33.9 vs. 12.6%, $P < 0.001$)⁶⁾. Saito 등⁷⁾도 설문지를 이용한 연구에서 과민

성 장 증후군 환자는 대조군에 비해 과민성 장 증후군의 진단 기준을 만족하는 일촌 친척을 가질 확률이 3배나 높다고 하였다.

소아를 대상으로 한 연구는 많지 않으나 로마 III 기준에 의해 103명의 기능성 위장관 질환을 가진 소아를 대상으로 한 연구에서 부모가 기능성 위장관 질환을 가지고 있을 확률이 64.1%로 대조군의 30.8%에 비해 의미있게 높았으며 두 집단간 부모의 사회 경제적 수준이나 정신 심리적 질병의 유병률의 차이는 없었다⁸⁾.

그러나 이들 연구들의 문제점은 가족 내 같은 질환을 가진 환자들이 모여 있다고 해서 유전적인 문제 때문만이라고 볼 수는 없으며 공통된 환경적 영향 즉, 식생활, 생활 양식, 가족에게 닥친 불행한 경험, 가족내 다른 사람이 이런 질병이 있음으로 해서 이 병에 대해 좀 더 잘 알 수 있다는 점, 심지어 공통된 감염 등이 있을 가능성이 배제되지 않는다는 문제점이 있다. 따라서 기능성 위장관 질환에서의 가족 내 응집 연구는 이러한 바이어스를 고려하여 체계적으로 디자인 되어야 한다.

쌍생아 연구

쌍생아 연구는 질병의 발생에 유전적인 요인과 환경적인 요인이 차지하는 비중을 연구하는데 아주 유용하다. 현재까지 기능성 위장관 질환, 주로 과민성 장 증후군의 유전적인 요인을 알아보기 위해 시행된 5개의 쌍생아 연구가 있다.

호주의 쌍생아 연구에서는 기능성 장질환의 일치율이 일란성 쌍생아의 33.3%, 이란성 쌍생아의 13.3%로 유전적 모델에 의해 분석했을때 유전이 57%, 환경이 43% 영향을 미쳤으며 유전적 요인의 책임(genetic liability)은 20% 정도라고 하였다⁹⁾. 또한 Levy 등¹⁰⁾은 미국의 버지니아에서 6,060명의 쌍생아를 대상으로 조사하여 유전적 요인의 책임은 8.8%였으며 부모 중의 한 사람이 과민성 장 증후군이 있는 것이 다른 쌍생아가 과민성 장 증후군을 가진 경우보다 더 발병에 큰 영향을 미쳤으며 유전적인 요인 뿐만 아니라 가족 내의 환경적인 영향(사회적 교육이나 안정적인 가족 환경) 등이 더 중요할 수도 있다고 하였다. 미국 미네소타에서 시행된 연구에서도 유전적 요인의 책임은 16% 정도였고¹¹⁾, 노르웨이 연구에서도 이와 비슷한 결과를 얻었다¹²⁾. 그러

나 영국의 쌍생아 연구에서는 과민성 장 증후군의 유전적인 요인을 밝혀내지 못했다¹³⁾.

이들 결과들을 종합해보면 과민성 장 증후군이나 기능성 위장관 질환에서 유전적인 요인의 책임은 1%에서 20% 이내이며 이들이 대부분은 같은 환경에서 자랐기 때문에 환경에 의한 영향을 배제할 수 없다는 문제점이 있다.

후보유전자 연구

기능성 소화불량증과 특히 과민성 장 증후군의 유전적 원인을 밝혀내기 위해 많은 후보 유전자들이 연구되어지고 있으며 세로토닌 수송 단백질 유전자, 특정 세로토닌 수용체 유전자, A-2아드레날린 수용체, IL-10 및 TNF- α , G 단백질 등이 대표적인 후보 유전자들이다.

1. 세로토닌 수송 단백질 유전자(serotonin transporter gene: SERT)

과민성 장 증후군에서 가장 집중적으로 연구되고 있는 유전자로 3개의 다형 부위가 알려져 있다. 5'-flanking 조절 부위의 SERT gene linked polymorphic region (5-HTTLPR)과 두 번째 인트론(intron)에 위치한 variable number tandem repeats (VNTRs) 그리고 rs25531이 알려져 있는데 이 중 5-HTTLPR은 세로토닌 수송 단백질의 발현에 관여하는 것으로 알려져 있다. 특히 5-HTTLPR의 S형은 세로토닌 수송 단백질 유전자의 전사능력이 감소되어 있고 신경절에서 세로토닌 재흡수율이 낮아 L형보다 세로토닌 작용 시간이 길다¹⁴⁾.

Mayo clinic의 연구에서는 과민성 장 증후군과 5-HTTLPR과 관련이 없다고 하였으나¹⁵⁾, Pata 등¹⁶⁾은 각각 SS형은 변비형과, LS형은 설사형 과민성 장 증후군과 연관이 있을 수 있다고 하였다. 5-HTTLPR은 인종에 따른 차이를 보이는데 한 메타 분석 연구에서 동양인과 서양인 모두 5-HTTLPR과 과민성 장 증후군은 연관이 없다고 하였다¹⁷⁾. 우리나라에서 성인을 대상으로 한 연구에서는 SS형이 설사형 과민성 장 증후군과 연관이 있는 것으로 나타났다¹⁸⁾.

한편 STin2 VNTR의 연구에서는 G형이 과민성 장 증후군과 연관이 있다고 하였으나¹⁹⁾ 나머지 연구들에서는 연관이 없다고 하였다^{16,20,21)}.

rs25531은 SERT 발현을 억제시키는 역할을 한다. rs25531 G형은 A형에 비해 5-HTTLPR-L형처럼 세로토닌 수송 단백질 유전자의 전사 능력이 감소되어 있으며 건강대조군에 비해 과민성 장 증후군이 생길 위험이 높았다[OR 3.3 (95% CI 1.1~9.6)]²²⁾.

또한 5-HT2A 수용체에 관한 연구에서 102 T/C 다형성의 CC형이나 1438 G/A 다형성의 A/A형이 과민성 장 증후군과 연관이 있고 102 T/C 다형성의 T/T 형이 과민성 장 증후군에서 심한 증상을 일으킬 가능성이 높다고 하였다²³⁾. 영국과 독일의 공동연구에서 5-HT3A 수용체의 HTR3E 3'-UTR (untranslated regions)의 변이인 c.*76G>A (rs62625044)가 설사형 과민성 장 증후군과 연관이 있었다²⁴⁾.

기능성 소화불량증 환자에서도 세로토닌 수송 단백질 유전자가 후보유전자로 연구가 되었으나 대부분 의미가 없었다^{25,26)}.

2. α 2 아드레날린 수용체

과민성 장 증후군 환자 중 특정 아형에서 교감 신경의 아드레날린성 기능 이상이 보고되고 있으며²⁷⁾, 아드레날린성 물질은 위장관의 운동 및 감각 기능을 변화시킨다고 알려져 있다^{28~30)}.

변비형 과민성 장 증후군에서 α 2C Del 322~325 deletion과 유의하게 연관이 있었으며[OR 2.48 (95% confidence interval (CI) 0.98, 6.28); $P=0.05$], 1291C>G과는 연관이 있었으나 유의하진 않았다[OR 1.66 (95% CI 0.94, 2.92); $P=0.08$]³¹⁾.

3. IL-10 및 TNF- α 유전자 다형성

일부 과민성 장 증후군 환자에서 과거에 장염을 앓은 경험이 있으며 염증 반응을 조절하는 사이토카인의 불균형이 생기는 경우 만성 염증으로 이어져 과민성 장 증후군의 증상 발현에 병태 생리로 작용할 수 있다. 사이토카인의 조절은 유전적인 영향을 받으므로 과민성 장 증후군 환자에서 사이토카인의 불균형을 일으키는 유전적 요인이 있는지에 관련한 연구가 있었다.

장염을 앓은 병력을 가진 23명을 포함하여 총 111명의 과민성 장 증후군 환자에서 정상 대조군에 비해 heterozygous TNF- α G/A 유전자형이 흔히 나타난 반면, IL-10, -1082, -819 단일 뉴클레오타이드 다형성(single

nucleotide polymorphism: SNP) 유전자형은 정상 대조군과 유사하게 나타났다는 보고가 있다³²⁾. 또한 장염 병력을 가진 과민성 장 증후군 환자는 TNF- α intermediate producer genotype이 높게 나타났다. 따라서 과민성 장 증후군의 아형에 따라 다른 사이토카인 유전자형을 갖으며 이는 특정 질병의 유형을 나타내는 데 기여할 것으로 추정해볼 수도 있다. 또한 230명의 과민성 장 증후군 환자에서 IL-10 1082G>A 유전자의 AA 또는 GA형이 대조군에 비해 의미있게 나왔다³³⁾.

4. G단백

G단백은 세포막으로부터 세포 내로의 신호 전달에 중요한 역할을 하며 전체 세포막 수용체의 약 80% 정도가 G단백과 관련되어 이 단백질의 양적, 질적인 변화에 의해 신호 전달의 강약이 조절된다. G단백은 α , β , γ 의 서로 다른 subunit으로 이루어지고 β , γ subunit은 기능적 단일체로 되어 수용체가 활성화 되면 α 와 β , γ 가 분리되면서 세포내 작동 체계를 조절한다. 이 작용에 GN β 3가 관여한다³⁴⁾. GN β 3 유전자에는 C825T에 cytosine이 thymidine으로 치환되는 단일 염기 다형성이 존재하고 이 유전자형에 따라 유전자 교대접합(alternative slicing)이 일어나 활성도에 영향을 준다고 알려져 있다. GN β 3 C825T C/C 유전자형은 소량의 변형 GN β 3만을 만들어 신호 전달의 감소로 위장관의 감각 및 운동신경에 변화를 가져와 기능성 소화불량이나 과민성 장 증후군을 일으킬 수 있을 것으로 생각된다³⁵⁾. 또한 T/T 유전자형은 G단백의 활성도를 증가시켜 세포 반응을 증가시키며 심혈관 장애, 고혈압, 대사성 질환, 이상 약물 반응 그리고 정동 장애 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다³⁶⁾.

현재까지 기능성 소화불량증에서 주로 GN β 3 C825T가 많이 연구되어 왔다. 원인 불명의 상복부 증상을 호소하는 67명의 환자를 대상으로 한 연구에서 Homozygous GN β 3 825C 유전자형이 대조군에 비해 연관이 있었으나³⁷⁾, Camilleri 등은 T/T나 C/C의 동종 접합체를 가진 환자에서 기능성 소화불량과 연관이 있다고 보고하면서 이것이 G단백의 활성도가 너무 증가하거나 감소한 것과 관련이 있다고 하였다²⁵⁾. 그러나 그 후의 연구에서는 앞 선 연구들과 달리 T/T형이 소화불량증 환자에서 의미있게 증가하였음을 보고하였다^{26,38)}.

일본에서 시행된 연구에서도 GNB3 C825T 다형성이 소화불량증상과 관련이 없었으나 헬리코박터 파일리균의 감염이 없는 군을 대상으로 분석했을 때는 T/T형이 소화불량증 환자에서 의미있게 증가함을 보고하였다³⁹⁾. 그러나 과민성 장 증후군을 대상으로 한 연구들에서는 GN β 3 C825T가 연관이 없다는 보고들이 많다^{40,41)}.

국내에서 성인을 대상으로 한 연구에서 TT형이 변비형 과민성 장 증후군과 연관이 있었다⁴²⁾.

5. SCN5A

SCN5A-encoded Nav1.5 Na⁺ channel은 interstitial cells of Cajal과 장내 circular layer의 평활 근에 분포한다. 49명의 과민성 장 증후군 환자와 1,500명의 대조군을 대상으로 한 연구에서 1명의 설사형 과민성 장 증후군 환자에서 G298S-SCN5A missense mutation이 보였다. 또한 transfected HEK-293 cells의 4 common human SCN5A transcripts에서 Na(+)전류를 측정하였더니 G298S-SCN5A missense mutation은 세포내 NA(+)전류의 감소와 Na(v)1.5의 기능 감소로 이어져 SCN5A가 과민성 장 증후군의 병태생리에 관여할 수 있음을 시사 하였다⁴³⁾. 그러나 이 유전자 변이는 발생 확률이 매우 드물다.

후보유전자와 중간표현형 (Intermediate Phenotype)

중간 표현형은 생화학적으로 임상표현형과 연관이 되어 있으며, 시간이 지나도 안정적이고 다른 실험실에서도 재현 가능하며 기준 상태(baseline)이거나 유발 인자가 생겼을 때 발견될 수 있고 질병에 이환되지 않은 다른 가족 구성원에서도 존재할 수 있는 특성을 가진다^{44,45)}.

주관적이고 안정적이지 않은 환자의 보고를 기초로 한 임상 표현형과 달리 중간 표현형은 객관적으로 측정되는 생화학적 또는 생리적 변수를 가지고 있으며 유전적 효과에 더 영향을 받는다고 믿어지고 있다. 이런 후보유전자/중간표현형에 대한 연구는 만성 통증이나 정신 분열증 같은 다유전자성 질환에서 성공적으로 적용이 되고 있다⁴⁶⁾. 그러나 불행히도 현재까지 기능성 위장관 질환과 관련된 중간 표현형은 아직 밝혀지지 않

고 있는 실정이다.

몇몇 연구들을 예로 들면 과민성 장 증후군 환자에서 5-HTTLPR 유전자의 S형질은 직장 팽창시 통증을 더 심하게 느끼게 하는 것과 관련이 있었다. 그러나 S형질을 소유한 환자들은 직장의 compliance도 오히려 더 증가된 소견을 보였다⁴⁷⁾. 또한 과민성 장 증후군 환자에서 5-HTTLPR SS 유전자형은 직장 팽창시 국소적인 대뇌의 혈류 증가를 일으키며, 혈류가 가장 두드러지게 증가한 대뇌 부위는 left anterior cingulate cortex, right parahippocampal gyrus와 left orbitofrontal cortex로 두뇌에서 감정 조절 부위의 혈류를 증가시켜서 통증을 더 심하게 일으킨다고 하였다⁴⁸⁾. 그 외에 Camilleri 등⁴⁹⁾의 연구에서 위장관 운동을 억제하는 엔도카나비노이드(endocannabinoid)인 anandamide를 불활성화 시키는 fatty acid amyl transferase (FAAH)의 C385A가 설사형 과민성 장 증후군 환자에서 대장 통과 시간의 단축과 연관이 있었다.

약리 유전학(Pharmacogenetics)

세로토닌 수용체 다형성이 아직까지 과민성 장 증후군의 병태생리에 직접적인 연관성이 있는지는 확실치 않지만 과민성 장 증후군 환자에서 세로토닌 수용체 단백질 유전자 다형성에 따라 세로토닌 수용체에 작용하는 약제의 효과가 다른 것으로 알려져 있다.

5-HT₃ 길항제인 alosetron은 5-HTTLPR L/L 유전자형에서 더욱 효과가 좋다. 이는 L/L형이 세로토닌의 신경절 농도가 낮고 alosetron에 의해 경쟁적으로 억제될 5-HT가 상대적으로 적기 때문이다. 반대로 5-HT₄ 효능제인 tegaserod는 L/L 유전자형에서 효능이 떨어지는데 그 이유는 5-HT₄ 수용체에서 tegaserod의 효과를 보조해 줄 5-HT가 상대적으로 부족하기 때문이다^{50,51)}.

결 론

기능성 위장관 질환들이 유전적 영향을 받고 있음을 보여주는 여러 연구 결과들이 보고되고 있다. 그러나 기능성 위장관 질환은 진단을 하는데 중요한 표지자가 없고 그 증상 및 정도가 매우 다양하며 여러 질환의 다양한 집합체이므로 각 질환과 연관된 유전자를 찾는 것

은 매우 힘든 일임에 틀림없다. 그러나 원인 유전자를 밝힐 수 있게 되면 질병의 병태생리를 이해하는 데 뿐만 아니라 진단 및 치료에도 큰 도움을 줄 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology* 2006;130:1527-37.
- 2) Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986;27:37-40.
- 3) Bellentani S, Baldoni P, Petrella S, Tata C, Armocida C, Marchegiano P, et al. A simple score for the identification of patients at high risk of organic diseases of the colon in the family doctor consulting room (The Local IBS Study Group). *Fam Pract* 1990;7:307-12.
- 4) Locke GR 3rd, Zinsmeister AR, Talley NJ, Fett SL, Melton LJ 3rd. Familial association in adults with functional gastrointestinal disorders. *Mayo Clin Proc* 2000;75:907-12.
- 5) Levy RL, Whitehead WE, Von Korff MR, Feld AD. Intergenerational transmission of gastrointestinal illness behavior. *Am J Gastroenterol* 2000;95:451-6.
- 6) Kanazawa M, Endo Y, Whitehead WE, Kano M, Hongo M, Fukudo S. Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. *Dig Dis Sci* 2004;49:1046-53.
- 7) Saito YA, Zimmerman JM, Harmsen WS, De Andrade M, Locke GR 3rd, Petersen GM, et al. Irritable bowel syndrome aggregates strongly in families: a family-based case-control study. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:790-7.
- 8) Buonavolontà R, Coccorullo P, Turco R, Boccia G, Greco L, Staiano A. Familial aggregation in children affected by functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:500-5.
- 9) Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM, Nandurkar S, Andrews G. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1311-7.
- 10) Levy RL, Jones KR, Whitehead WE, Feld SI, Talley NJ, Corey LA. Irritable bowel syndrome in twins: heredity and social learning both contribute to etiology. *Gastroenterology* 2001;121:799-804.

- 11) Lembo T, Zaman MS, Chavez NF, Crueger R, Jones MP, Talley NJ. Concordance of IBS among monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology* 2001;120:A66.
- 12) Bengtson MB, Rønning T, Vatn MH, Harris JR. Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006;55:1754-9.
- 13) Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in irritable bowel syndrome: a twin study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1340-4.
- 14) Chen JJ, Li Z, Pan H, Murphy DL, Tamir H, Koepsell H, et al. Maintenance of serotonin in the intestinal mucosa and ganglia of mice that lack the high-affinity serotonin transporter: abnormal intestinal motility and the expression of cation transporters. *J Neurosci* 2001;21:6348-61.
- 15) Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, et al. Association of distinct $\alpha 2$ adrenoceptor and serotonin-transporter polymorphisms associated with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2004;53:829-37.
- 16) Pata C, Erdal ME, Derici E, Yazar A, Kanik A, Ulu O. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1780-4.
- 17) Van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Jansen JB. Meta-analysis: a functional polymorphism in the gene encoding for activity of the serotonin transporter protein is not associated with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:979-86.
- 18) Park JM, Choi MG, Park JA, Oh JH, Cho YK, Lee IS, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:995-1000.
- 19) Wang BM, Wang YM, Zhang WM, Zhang QY, Liu WT, Jiang K, et al. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2004;43:439-41.
- 20) Yeo A, Boyd P, Lumsden S, Saunders T, Handley A, Stubbins M, et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004;53:1452-8.
- 21) Li Y, Nie Y, Xie J, Tang W, Liang P, Sha W, et al. The association of serotonin transporter genetic polymorphisms and irritable bowel syndrome and its influence on tegaserod treatment in Chinese patients. *Dig Dis Sci* 2007;52:2942-9.
- 22) Kohen R, Jarrett ME, Cain KC, Jun SE, Navaja GP, Symonds S, et al. The serotonin transporter polymorphism rs25531 is associated with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2009;54:2663.
- 23) Pata C, Erdal E, Yazc K, Camdeviren H, Ozkaya M, Ulu O. Association of the -1438 G/A and 102 T/C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with irritable bowel syndrome 5-HT2A gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:561-6.
- 24) Kapeller J, Houghton LA, Mönnikes H, Walstab J, Möller D, Bönisch H, et al. First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510 target site of the serotonin receptor-type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome. *Hum Mol Genet* 2008;17:2967-77.
- 25) Camilleri CE, Carlson PJ, Camilleri M, Castillo EJ, Locke GR 3rd, Geno DM, et al. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. *Am J Gastroenterol* 2006;101:581-92.
- 26) van Lelyveld N, Linde JT, Schipper M, Samsom M. Candidate genotypes associated with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:767-73.
- 27) Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, Cardoso S, Familoni B, Bremer J, et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology* 1994;106:945-50.
- 28) Bharucha AE, Camilleri M, Zinsmeister AR, Hanson RB. Adrenergic modulation of human colonic motor and sensory function. *Am J Physiol* 1997;273:G997-1006.
- 29) Thumshirn M, Camilleri M, Choi MG, Zinsmeister AR. Modulation of gastric sensory and motor functions by nitrenergic and alpha2-adrenergic agents in humans. *Gastroenterology* 1999;116:573-85.
- 30) Viramontes BE, Malcolm A, Camilleri M, Szarka LA, McKinzie S, Burton DD, et al. Effects of an alpha(2)-adrenergic agonist on gastrointestinal transit, colonic motility, and sensation in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G1468-76.
- 31) Kim HJ, Camilleri M, Carlson PJ, Cremonini F, Ferber I, Stephens D, et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2004;53:829-37.
- 32) van der Veek PP, van den Berg M, de Kroon YE, Verspaget HW, Masclee AA, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2510-6.
- 33) Gonsalkorale WM, Perrey C, Pravica V, Whorwell PJ, Hutchinson IV. Interleukin 10 genotypes in irritable bowel syndrome: evidence for an inflammatory com-

- ponent. *Gut* 2003;52:91-3.
- 34) Miller LJ. G protein-coupled receptor structures, molecular associations, and modes of regulation. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1144:1-5.
- 35) Holtmann G, Talley NJ. Hypothesis driven research and molecular mechanisms in functional dyspepsia: the beginning of a beautiful friendship in research and practice? *Am J Gastroenterol* 2006;101:593-5.
- 36) Baumgart D, Naber C, Haude M, Oldenburg O, Erbel R, Heusch G, et al. G protein beta3 subunit 825T allele and enhanced coronary vasoconstriction on alpha(2)-adrenoceptor activation. *Circ Res* 1999;85:965-9.
- 37) Holtmann G, Siffert W, Haag S, Mueller N, Langkafel M, Senf W, et al. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;126:971-9.
- 38) Oshima T, Nakajima S, Yokoyama T, Toyoshima F, Sakurai J, Tanaka J, et al. The G-protein beta3 subunit 825 TT genotype is associated with epigastric pain syndrome-like dyspepsia. *BMC Med Genet* 2010;11:13.
- 39) Tahara T, Arisawa T, Shibata T, Wang F, Nakamura M, Sakata M, et al. Homozygous 825T allele of the GNB3 protein influences the susceptibility of Japanese to dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2008;53:642-6.
- 40) Andresen V, Camilleri M, Kim HJ, Stephens DA, Carlson PJ, Talley NJ, et al. Is there an association between GNBeta3-C825T genotype and lower functional gastrointestinal disorders? *Gastroenterology* 2006;130:1985-94.
- 41) Saito YA, Locke GR 3rd, Zimmerman JM, Holtmann G, Slusser JP, de Andrade M, et al. A genetic association study of 5-HTT LPR and GNBeta3 C825T polymorphisms with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:465-70.
- 42) Lee HJ, Lee SY, Choi JE, Kim JH, Sung IK, Park HS, et al. G protein beta3 subunit, interleukin-10, and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Koreans with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:758-63.
- 43) Saito YA, Strege PR, Tester DJ, Locke GR 3rd, Talley NJ, Bernard CE, et al. Sodium channel mutation in irritable bowel syndrome: evidence for an ion channelopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:G211-8.
- 44) Gottesman, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-45.
- 45) Mayer EA. The challenge of studying the biology of complex, symptom-based GI disorders. *Gastroenterology* 2008;134:1826-7.
- 46) Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:818-27.
- 47) Camilleri M, Busciglio I, Carlson P, McKinzie S, Burton D, Baxter K, et al. Candidate genes and sensory functions in health and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;295:G219-25.
- 48) Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, Hamaguchi T, Kano M, Watanabe S, et al. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention. *Neuroimage* 2009;47:946-51.
- 49) Camilleri M, Carlson P, McKinzie S, Grudell A, Busciglio I, Burton D, et al. Genetic variation in endocannabinoid metabolism, gastrointestinal motility and sensation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:G13-9.
- 50) Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, Ahmad U, Kim HJ, Viramontes BE, et al. Serotonin transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:425-32.
- 51) Li Y, Nie Y, Xie J, Tang W, Liang P, Sha W, et al. The association of serotonin transporter genetic polymorphisms and irritable bowel syndrome and its influence on tegaserod treatment in Chinese patients. *Dig Dis Sci* 2007;52:2942-9.
- 52) Camilleri M, Busciglio I, Carlson P, McKinzie S, Burton D, Baxter K, et al. Pharmacogenetics of low dose clonidine in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:399-410.