

## 테스토스테론과 중독

심 경 욱

전 우 영<sup>†</sup>

충남대학교 심리학과

최근 연구들은 테스토스테론이 대뇌 보상 시스템의 반응성에 영향을 줄 수 있다고 제안하였다. 그 근거는 테스토스테론은 행동의 기저가 되는 신경회로와 기능을 조직화하는 효과가 있고, 이것이, 다시, 출생 후 보상 자극에 대한 뇌세포 반응과 행동적 결과에 영향을 줄 수 있기 때문이다. 또한 사춘기에 급격히 증가하는 성호르몬은 보상, 처벌, 동기 그리고 자기 조절에 관여하는 뇌 영역(예, 선조체, 측핵을 포함하는 배측선조체, 편도체, 그리고 일부 전전두피질)의 재조직화에 영향을 준다. 본 논문은 중독과 성호르몬의 연관성에 대한 증거를 제시한 연구들을 살펴보았다. 첫째 테스토스테론과 중독은 신경생물학적 토대와 행동적 유사성을 공유한다. 신경생물학적 측면에서 테스토스테론은 중독성 약물(예, 알코올, 니코틴, 그 외 약물)의 사용과 의존 그리고 그 외 중독행동(예, 병적도박, 게임 중독)을 조절하는 중변연도파민 시스템에 작용하여 강화효과를 나타낸다. 행동적 측면에서 높은 수준의 테스토스테론과 관계 있는 높은 충동성, 위험감수, 공격성, 신기성추구, 그리고 감각추구는 중독의 주요 예측변인이다. 둘째, 보상 자극에 대한 중변연도파민 시스템의 반응성의 크기가 태내 테스토스테론과 순환 테스토스테론 수준에 따라 다르게 나타났다. 셋째, 태내 테스토스테론 그리고 테스토스테론 의존 행동들은 도파민 수용체 유전자 특히 DRD4 유전자의 길이 다형성과 관계가 있었다. 이들 결과는 태내 테스토스테론이 대뇌 보상시스템의 민감성을 사전 프로그램하고, 순환 테스토스테론이 그 반응성을 다르게 조절할 가능성이 있다는 것을 시사한다.

주요어 : 중독 장애, 테스토스테론, 테스토스테론 의존 행동, 보상시스템, 도파민 수용체 유전자 다형성

---

<sup>†</sup> 교신저자 : 전우영, 충남대학교 심리학과, (305-764) 대전광역시 유성구 대학로 99  
E-mail : wooyoung@cnu.ac.kr

최근 중독과 테스토스테론의 연관성에 대한 연구들이 주목받고 있다. 이들은 중독 취약성에 대한 개인 간 변이의 신경생물학적 근거, 즉 테스토스테론의 역할에 대해 탐구한다. 태내 테스토스테론(prenatal testosterone)은 태아의 뇌 발달에 관여하여 그 구조와 기능을 조직화하고, 출생 후 행동에 지속적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(Arnold, 2009; Arnold & Breedlove, 1985; Breedlove, 1994; Geschwind, & Galaburda, 1985; Lombardo et al., 2012b). 또한 조직화된 대뇌 신경회로의 반응성은 순환 테스토스테론 수준에 따라 다르게 조절되며, 결국 행동의 개인차를 초래할 수 있다(Archer, 2006; Carre, McCormick, & Hariri, 2011; Mazur & Booth, 1998). 뇌 발달과 반응성에 대한 테스토스테론의 효과로 인해 태아기와 성인기의 테스토스테론 수준은 중독행동이나 여러 다른 사회적 행동에 영향을 줄 가능성이 높다고 할 수 있다(Lenz et al., 2012). 따라서 중독 취약성에 대한 테스토스테론의 효과를 살펴보는 것은 환경적, 인구사회학적, 그리고 유전적 요인에 의해 설명되지 않는 중독 취약성의 개인차에 대한 생물학적 근거를 이해하는데 도움이 될 것이다.

테스토스테론과 중독의 연관성은 크게 다음 두 가지 측면으로부터 추론해볼 수 있다. 첫째 태아기 성호르몬은 출생 후 심리적 특성이나 행동과 연관된 뇌 세포와 분자의 토대를 마련하는데 중요한 역할을 한다(Arnold, 2009; Arnold & Breedlove, 1985; Breedlove, 1994; Lombardo et al., 2012b). 이런 성호르몬의 조직화효과는 성인의 성호르몬 수준에 따라 뇌 세포반응과 행동적 반응을 증대시키기도 하고

제한하기도 할 수 있다(Carre, McCormick, & Hariri, 2011; Mazur & Booth, 1998). 즉 태내 테스토스테론은 초기 뇌의 구조적 신경 적응을 유발하고, 성인기의 테스토스테론에 대한 뇌 세포와 행동적 반응에 영향을 줄 수 있다는 것이다. 따라서 태내 테스토스테론은 대뇌 보상회로의 조직화에 영향을 미치고, 보상 단서에 반응하여 나타나는 순환 테스토스테론(circulating testosterone: 혈액을 통해 이동하여 신체의 여러 기관에 영향을 미침)의 일시적 활성화가 중독성 약물 사용이나 여러 형태의 중독 행동에 영향을 줄 가능성이 있다(Lenz et al., 2012). 다시 말하면 중독관련 단서에 반응하여 나타나는 대뇌 보상 시스템의 반응성이 태내 테스토스테론 수준이나 성인의 순환 테스토스테론의 수준에 따라 다르게 조절될 가능성이 있다는 것이다. 따라서 테스토스테론의 조직화와 활성화 효과는 중독 취약성의 생물학적 개인차를 설명할 가능성이 높다고 할 수 있다.

둘째 테스토스테론과 중독에 대한 취약성은 신경생물학적 토대와 행동적 유사성을 공유한다. 예를 들어 중독성 약물은 중변연도파민 시스템에 작용하여 도파민의 분비를 증가시키거나 재흡수를 감소시킨다(Bonci, Bernardi, Grillner, & Mercuri, 2003). 이와 마찬가지로 테스토스테론 또한 중변연도파민 시스템에 작용하여 그 기능을 조절할 수 있다는 증거들이 있다. 또한 중독과 밀접하게 연관되어 있는 충동성, 위험감수, 공격성, 신기성추구, 그리고 감각추구 성향은 테스토스테론 의존 행동들(testosterone-dependent behaviors, 테스토스테론 수준에 의해 영향을 받는 행동특질)이다

(Apicella et al., 2008; Bjork, Moeller, Dougherty, & Swann, 2001; Campbell et al., 2010; Coates & Herbert, 2008; Lucas & Koff, 2010; Nordin & Nylander, 2007; Parke & Griffiths, 2004; Steel & Błaszczynski, 1998). 이런 신경생물학적, 행동적 유사성은 테스토스테론이 중독 장애에 영향을 미칠 수 있다는 것을 시사한다.

따라서 본 논문은 이런 논지를 뒷받침하는 최근 연구들을 살펴보고 그 시사점에 대해 논할 것이다. 먼저 테스토스테론과 중독과의 연관성에 대한 논의에 앞서 본 연구의 이해를 돕기 위해 대뇌 보상 시스템에 대해 간략하게 요약할 것이다. 둘째, 테스토스테론과 중독의 연관성을 세 가지 측면에서 추론해 볼 것이다: (1) 청소년기의 성호르몬 급등과 중독에 대한 취약성, (2) 중독의 남녀 차, 그리고 (3) 약물 사용에 대한 테스토스테론의 강화효과.

셋째, 테스토스테론과 테스토스테론 의존 행동이 중독 장애와 연관되어 있다는 신경생물학적(예, 보상시스템을 구성하고 있는 뇌 구조물의 반응성) 그리고 유전학적(예, 도파민 수용체 유전자와의 연관성) 증거를 제시한 연구들을 살펴보고 그 시사점에 대해 논할 것이다. 넷째, 테스토스테론, 테스토스테론 의존 행동, 그리고 중독 장애와의 직접적 관계성을 조사한 연구들에 대해 살펴볼 것이다.

### 보상 시스템(Reward System)

도파민은 쾌 또는 행복감을 증대시키는 신경전달물질로써 대뇌 보상 시스템을 통해 여러 뇌 영역에 작용하고, 그 결과 정서와 사고 그리고 행동에 영향을 미친다. 도파민성 뉴런은 중뇌의 복측피개영역(ventral tegmental area)

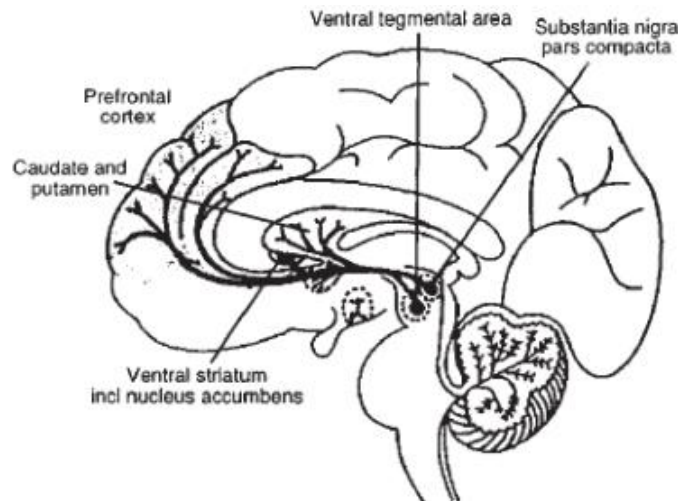


그림 1. 중뇌의 도파민 뉴런이 투사되는 영역의 개괄(Schultz, 1999). 도파민성 뉴런의 세포체는 중뇌의 흑질과 복측피개영역에 위치해있다. 도파민 뉴런의 축삭은 주로 선조체, 축삭을 포함하는 복측선조체, 그리고 전두피질로 투사된다. 도파민은 자극에 의해 축삭의 말단에서 분비되고 이들 구조물에 있는 뉴런들에 영향을 준다.

과 흑질(substantia nigra)에 위치해 있고 보상에 대한 기대, 인지, 그리고 접근동기와 관련되어 있는 뇌영역, 특히 선조체(미상핵caudate nucleus, 피각putamen, 그리고 측핵nucleus accumbens을 포함하는 복측선조체ventral striatum)와 전전두 피질(prefrontal cortex)로 투사된다(Arias-Carrión & Pöppel, 2007; Beaver et al., 2006; Bjork & Hommer, 2007; Delgado, 2007; Di Chiara et al., 2004; Hahn et al., 2009; Schultz, 1999, 그림 1 참고). 이 경로는 보상에 관한 행동적 반응에 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (Alcaro, Huber, & Panksepp, 2007; Comings et al., 2001; Peterson, 2005; Schultz, 1999). 구체적으로 도파민 분비는 사고와 행동을 촉발시킬 수 있는 접근동기(증대된 행복감)를 제공하고, 특정 행동, 특히 보상과 관련이 있는 행동을 반복해서 수행하게 하는 강화효과가 있다. 또한 보상은 접근 행동을 유발하기 때문에 기대되는 보상에 대한 민감성이 높은 사람들이 그렇지 않은 사람들에 비해 보상을 쟁취하기 위해 충동적이고 공격적이며 위험한 행동을 할 가능성이 더 높다.

### 성호르몬과 중독의 연관성

청소년기는 신체적, 정서적, 그리고 사회적으로 큰 변화를 경험하는 시기이다. 이 시기에 청소년들은 급격한 생식선 호르몬의 증가를 경험하고, 이와 동시에 중독에 대한 취약성도 높아진다(Chambers, Taylor, & Potenza, 2003; Kuhn et al., 2010). 또한 여러 형태의 중독은 위험률, 유병률(prevalence), 그리고 증상에서 성차를 보인다(Becker, Perry, & Westenbroek,

2012; Fernie, Cole, Goudie, & Field, 2010; Lynch, Roth, & Carroll, 2002). 이들 결과는 성분화와 관련된 메커니즘이 중독성 약물 사용이나 중독 행동에 영향을 미칠 가능성이 있다는 것을 시사한다. 따라서 본 논문은 중독과 성호르몬의 연관성에 대한 증거를 세 가지 측면에서 살펴볼 것이다: (1) 청소년기의 성호르몬 급등과 중독에 대한 취약성, (2) 중독의 남녀 차, 그리고 (3) 약물 사용에 대한 테스토스테론의 강화효과.

### 청소년기의 성호르몬 급등과 중독에 대한 취약성

성 호르몬은 사춘기에 그 수준이 급격히 상승하며, 이는 청소년들의 신체적 변화뿐만 아니라 뇌의 구조와 기능을 재조직화한다(Nelson, Leibenluft, McClure, & Pine, 2005; Sisk & Zehr, 2005). 특히 보상, 처벌, 동기, 그리고 자기 조절에 관여하는 뇌 영역(예, 선조체, 측핵을 포함하는 복측선조체, 편도체, 그리고 일부 전전두피질)에서 재조직화가 주로 일어나고 이들 뇌 영역에서 일어나는 신경처리에 영향을 준다(Chambers et al., 2003; Nelson et al., 2005). 성호르몬의 급등으로 인한 이런 변화들이 청소년들의 심리적 그리고 사회적 행동에 큰 변화를 초래한다.

뇌의 재조직화로 초래된 심리적, 행동적 변화가 중독에 대한 취약성을 증가시키는 주요 요인이 될 가능성이 높다. 추정되는 이유 중 한 가지는 뇌 발달의 시기적 차이이다. 구체적으로 보상추구 행동과 관련된 뇌 영역의 재조직화는 청소년기 초반에 일어난다. 반면 추론, 목표, 우선순위 선정, 충동제어 그리고 장기와 단기 보상에 대한 평가와 관계있는 일부

전두피질(예, 안와전두피질, 복외측 전두피질, 내측 전두피질)의 발달은 청소년기 후반 또는 성인기 초반에 일어난다(Casey, Giedd, & Thomas, 2000; Crews, He, & Hodge, 2007; Sowell, Thompson, Holmes, Jernigan, & Toga, 1999). 이런 뇌 발달의 시기적 차이로 인해 청소년들의 충동성, 위험 감수, 공격성, 신기성추구, 그리고 감각추구 성향은 높아지는 반면 이들 행동에 대한 제어 능력은 완전히 성숙되지 않은 상태이다(Crews et al., 2007; Sisk & Zehr, 2005).

이를 뒷받침하는 증거는 자기공명영상법(fMRI)을 이용하여 연령에 따른 신경시스템의 발달을 살펴본 연구에서 찾아볼 수 있다. 한 연구는 보상 단서에 노출될 때 아동, 청소년, 그리고 성인 세 집단의 도파민 시스템의 활성이 차이가 있는지 살펴보았다(Galvan et al., 2006). 그 결과 청소년의 경우 아동이나 성인에 비해 측핵이 안와 전두피질 보다 더 크게 활성화 되었다. 또한 보상추구 행동에 관여하는 측핵의 활성 패턴은 성인과 유사한 반면, 자기조절과 충동제어에 관여하는 안와전두피질의 활성은 아동의 것과 더 유사하였다. 다른 한 연구는 보상의 수량과 누락의 결과에 반응하여 나타나는 뇌 활성을 관찰하였다(Ernst et al., 2005). 그 결과 청소년과 성인들 모두 실패했을 때보다 승리했을 때, 좌우 양쪽의 측핵이 크게 활성화되었다. 하지만 집단 간 비교에서는 청소년들이 성인에 비해 측핵이 더 크게 활성화되는 것으로 나타났다. 또 다른 연구에서는 청소년은 보상에 반응하여 측핵을 포함하는 복측 선조체의 활성이 크게 증가한 반면, 성인은 누락된 보상에 대해 전전두피질의 활성이 크게 증가하였다(Van

Leijenhorst et al., 2010). 이들 결과는 보상 민감성을 강화하는 신경회로의 발달이 자기조절에 관여하는 뇌 영역의 재조직화보다 앞서 일어나기 때문에 청소년들이 다른 연령대에 비해 중독에 더 취약할 수 있다는 것이다.

실제로 이 시기에 청소년들의 중독 행동과 반사회적 행동도 증가한다(Chambers & Potenza, 2003; Maughan, Rowe, Messer, Goodman, & Meltzer, 2004; Rowe, Maughan, Worthman, Costello, & Angold, 2004). 또한 청소년들은 성인들보다 긍정적 경험은 더 크게 지각하고, 부정적 경험은 더 작게 지각하는 경향이 있다(Kuhn et al., 2010). 즉 청소년들이 성인에 비해 보상 민감성은 높고 처벌 민감성은 낮다는 것이다. 따라서 청소년기의 성호르몬 급등과 함께 뇌의 재조직화로 유발되는 심리적, 행동적 편향성이 보상 자극에 대한 접근 경향성을 높일 가능성이 있고, 증가한 접근 경향성이, 다시, 중독에 대한 취약성을 높이는 요인으로 작용할 수 있다는 것이다.

**중독의 남녀 차** 약물 사용과 중독에 대한 취약성은 남녀 성차를 보인다(Fattore, Melis, Fadda, & Fratta, 2014). 약물 남용이나 게임 중독과 같은 심각한 수준의 행동 장애는 남성이 여성에 비해 그 비율이 더 높다(Lex, 1991; Lynch et al., 2002; Rehbein, Psych, Kleimann, Mediasci, & Mößle, 2010; Tetrault et al., 2008). 예를 들어 남성의 경우 여성에 비해 알코올 섭취를 더 많이 하며, 알코올 남용이나 의존으로 진단받을 확률이 약 3배 정도 더 높다(Brady & Randall, 1999; Fernie et al., 2010). 도박의 경우는 남성이 여성에 비해 병적도박

에 빠질 위험이 대략 2.7배 더 높다(Volberg, Abbott, Ronnberg, & Munck, 2001). 하지만 강박적 쇼핑은 여성이 남성에 비해 그 비율이 더 높다(MacLaren & Best, 2010).

다른 한편으로 중독에 대한 취약성의 경우는 여성이 남성 보다 더 높다(Becker et al., 2012). 즉 여성의 경우 남성에 비해 약물 사용의 양과 빈도에 비해 중독 장애로 더 빠르게 발전된다는 것이다. 추정되는 원인 중 한 가지는 중독과 심리장애의 공존 때문이다(Becker et al., 2012). 구체적으로 남성은 스텔, 쾌락, 그리고 사회적 상호작용에서 수행을 높이기 위해 약물을 사용하는 경우가 더 많다. 반면 여성의 경우는 우울이나 불안 등 스트레스와 관련 있는 심리장애를 극복하기 위한 자가 치료 목적으로 처음 약물을 사용하는 경우가 많다. 이들 심리장애는 스트레스 호르몬인 코르티솔을 분비하는 시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 축의 과잉활성이 한 원인이다(Zunszain, Anacker, Cattaneo, Carvalho, & Pariante, 2011). 뿐만 아니라 코르티솔의 과다 분비는 도파민 분비를 촉진시켜 보상시스템의 변화를 유발하기도 한다(Kuhn et al., 2010; Walker & Diforio, 1997). 이와 같이 약물 사용에 앞선 심리장애로 인해 유발된 신경내분비계와 보상시스템의 변화로 인해 여성이 남성보다 약물에 대한 강화효과를 더 크게 경험할 뿐만 아니라 더 빠르게 중독으로 발전된다는 것이다.

물론 환경적 그리고 사회문화적인 요인들이 이런 남녀 차이에 영향을 주기도 한다. 예를 들어 여성에 대한 높은 사회적 제약이 여성들로 하여금 약물 사용을 자제 하게할 수도 있

다(Brady & Randall, 1999). 하지만 분명한 사실은 남녀 차이를 보이는 대부분의 행동들은 성호르몬의 영향을 받는다는 것이다. 그리고 보상, 정서, 동기에 관여하는 신경시스템(예, 선조체, 측핵, 편도체 등)은 성호르몬에 의해 조직화되고 활성화될 수 있다(Lenz et al., 2012). 또한 구조적, 기능적인 면에서 아직 명확한 결론에는 도달하지 못했지만 이들 뇌 영역에서 분명한 남녀 차이가 관찰된다(Becker et al., 2012). 따라서 부분적으로 약물 사용이나 중독 취약성에서의 남녀 차이는 중독 행동에 관여하는 뇌 회로의 생물학적 차이를 반영한다고 할 수 있다.

#### 약물사용에 대한 테스토스테론의 강화효과

테스토스테론과 아나볼릭 안드로젠 스테로이드(anabolic androgen steroid)는 다른 중독성 약물과 마찬가지로 의존, 내성, 금단증상을 발달시키고, 약물 남용에 관여하는 중변연도파민 시스템을 공유한다(Wood, 2008). 구체적으로 테스토스테론과 비슷한 효과를 나타내는 합성 스테로이드 호르몬인 아나볼릭 안드로젠 스테로이드를 사용하는 사람들은 근육증강을 위해 처음 사용하지만 결국은 계속 사용하게 되는 의존을 발달시킨다(Brower, 2002; Kanayama, Hudson, & Pope, 2010). 뿐만 아니라 비슷한 효과를 경험하기 위해 사용 양을 늘려야하는 내성을 보이며, 많은 사용자들은 기분변화, 우울, 피로, 식욕부진, 스테로이드 갈망 등 금단증상을 나타낸다(Leshner, 2000). 아나볼릭 스테로이드로 인한 금단증상은 아편 금단증상과 매우 흡사하다(Kashkin & Kleber, 1989). 이것은 테스토스테론이 다른 중독성 약물과 마찬가지로

쾌락적 효과를 강화하기 때문인 것으로 보인다(Frye, 2007; Wood, 2008).

테스토스테론이 도파민 시스템에 작용하여 강화 효과를 나타낼 수 있다 것을 보여주는 실험적 연구들이 있다. Hannan과 동료들(1991)은 남성 지원자들을 대상으로 합성 테스토스테론을 주사받기 전과 후의 혈청 도파민 수준이 차이가 나는지 살펴보았다. 그 결과 합성 테스토스테론을 주사 받기 전 보다 6주간 받은 후에 도파민 대사물질의 혈청 수준이 증가한 것으로 나타났다. 또한 동물 연구들은 중변연도파민 시스템을 매개로한 테스토스테론의 강화효과에 대해 보다 명확한 증거를 제시하였다. 예를 들어 쥐들은 테스토스테론을 측핵으로 직접 주사할 수 있는 장소를 선호하고, 테스토스테론을 함유한 수액을 함유하지 않은 수액에 비해 더 많이 선호하며, 테스토스테론을 뇌실내(intracerebroventricular)로 자가 투약하였다(DiMeo & Wood, 2004; Johnson & Wood, 2001; Packard, Cornell, & Alexander, 1997; Wood, 2004).

자가 복용하는 모든 종류의 약물(예, 니코틴, 알코올, 아편제, 코카인, 암페타민 등)은 중변연도파민 시스템을 활성화 시킨다. 그리고 복측 피개영역과 흑질로부터 미상핵, 측핵(배측과 복측 선조체)과 전두피질로 투사되는 도파민 뉴런은 일반적인 강화와 모든 종류의 약물 중독에 중요한 역할을 한다(Kuhn et al., 2010). 따라서 테스토스테론이 이들 영역을 활성화 시킨다는 것은 테스토스테론이 중변연도파민 시스템을 매개로 보상처리와 강화에 영향을 줄 수 있다는 것을 나타낸다.

## 테스토스테론과 보상 시스템

테스토스테론이 보상 시스템의 조직화에 관여하고 그 반응성을 조절할 수 있다면, 보상 자극에 노출될 때 보상 회로를 구성하고 있는 뇌 구조물의 반응성은 테스토스테론의 수준에 따라 다르게 나타나야한다. 아래에서 이들 관계성과 인과적 증거를 제시한 연구들을 살펴볼 것이다.

**태내 테스토스테론** 중변연도파민 시스템의 반응성에서의 개인 간 변이는 태내 테스토스테론 수준의 차이 때문일 가능성이 있다는 것을 보여주는 연구들이 있다. Lombardo와 동료들(2012a)은 아동을 대상으로 정서관련 안면 단서를 서로 대비되게 노출시켰을 때 활성화되는 뇌 영역들을 fMRI를 이용하여 관찰하였다. 그 결과 뇌 영역의 활성화 크기가 양수로부터 직접 측정된 태아기 테스토스테론의 수준에 따라 다르게 나타났다. 즉 높은 수준의 태내 테스토스테론에 노출되었던 아동들이 부정적 단서에 비해 긍정적 단서에 더 크게 반응하였으며, 이때 보상 자극에 대한 정보를 처리하는 뇌 영역(미상핵, 피각, 측핵)의 활성을 선택적으로 높이는 것으로 나타났다. 긍정적 단서에 더 높게 반응한다는 것은 보상에 대한 민감성이 높다는 것을 나타낸다. 또한 보상과 관련된 뇌 영역이 크게 활성화된 아동들이 행동적 접근 경향성 척도 점수도 높은 것으로 나타났다. 이들 결과는 높은 수준의 태내 테스토스테론에 노출되었던 사람들이 보상 단서에 더 크게 반응할 뿐만 아니라 보상 단서에 접근할 가능성도 더 높다는 것이다.

즉 태아기 테스토스테론이 대뇌 보상 시스템을 사전 프로그램하고 출생 후 행동적 접근 경향성에 영향을 줄 수 있다는 것이다.

또한 태내 테스토스테론 수준과 도파민 시스템과의 관계성을 알아보기 위해 도파민 수용체 유전자와 태내 테스토스테론과의 관계를 살펴본 연구가 있다. 도파민의 기능을 조절하는 도파민 수용체(5 종류의 도파민 수용체가 있음: DRD1 - DRD5) 유전자는 보상에 대한 정보를 처리하는데 영향을 주고, 중독 장애의 발달(Frank, Moustafa, Haughey, Curran, & Hutchison, 2007; Klein et al., 2007; Kreek, Nielsen, Butelman, & LaForge, 2005)에도 영향을 미친다. 특히 행동 유전학 연구들은 DRD2와 DRD4 유전자의 길이 다형성(polymorphism)과 중독이나 정신장애, 그리고 성격특질과의 관계를 살펴본다. DRD2 유전자의 경우는 A1과 A2 두개의 대립유전자 중 A1을 가지고 있는 사람들이 A2를 가지고 있는 사람들에 비해 중독에 더 취약한 것으로 알려져 있다(Noble, 2003). DRD4 유전자의 경우는 엑손 III의 48-bp 반복염기서열 길이가 길수록 중독에 더 취약한 것으로 알려져 있다(Comings et al., 2001; Laucht, Becker, Blomeyer, & Schmidt, 2007). DRD4 유전자의 염기서열의 반복은 사람마다 다르며 일반적으로 2회에서 11회 반복된다. 이 중 4회(4-repeat, 4R)와 7회 반복(7-repeat, 7R)되는 대립형질이 가장 높은 빈도로 발견된다. DRD4 7R 대립유전자를 가진 사람들이 DRD4 4R 대립유전자를 가진 사람들에 비해 병적도박, 알코올 중독, 그리고 그 외 행동 장애에 취약한 것으로 알려져 있다(Comings et al., 2001; de Castro, Ibanez, Torres, Saiz-Ruiz,

& Fernandez-Piqueras, 1997; Eisenegger et al., 2010; Laucht et al., 2007; Swanson et al., 2007).

Butovskaya와 동료들(2012)은 태내 테스토스테론의 수준의 차이가 DRD4 유전자의 다형성과 관련이 있다는 것을 보여주었다. 태내 테스토스테론의 수준은 태내 테스토스테론과 에스트로겐의 상대적 수준을 나타내는 잠정적 생물지표로 널리 사용되고 있는 2D:4D 비율(둘째손가락길이(2D)와 넷째손가락길이(4D)의 비율)을 이용하여 측정하였다. 둘째손가락 길이가 넷째에 비해 짧을수록, 즉 2D:4D 비율이 낮을수록 태아가 에스트로겐에 비해 상대적으로 높은 테스토스테론에 노출되었다는 것을 나타내며, 그 비율은 남성이 여성보다 더 낮다(Manning, 2002; Manning, Scutt, Wilson, & Lewis-Jones, 1998; 심경옥 & 전우영, 2014a 2D:4D 리뷰논문 참고). 그 결과 2D:4D 비율이 낮은 남성들(높은 태내 테스토스테론에 노출된 남성들이)이 높은 남성들에 비해 더 긴 DRD4 유전자 48-bp 반복염기서열을 가지고 있는 것으로 나타났다. 이 결과는 태내 테스토스테론이 중변연도파민 시스템의 구조와 반응성에 영향을 줄 수도 있다는 것을 시사한다.

**순환 테스토스테론** 보상시스템에 대한 태내 테스토스테론의 조직화 효과뿐만 아니라 순환 테스토스테론이 중변연도파민 시스템의 반응성을 조절할 수 있다는 것을 보여주는 최근 연구들이 있다. Op de Macks과 동료들(2011)은 남녀 청소년을 대상으로 잭팟 도박과제를 이용하여 보상의 결과에 반응하여 나타나는 선조체의 활성이 테스토스테론 수준에 따라 다르게 나타나는지 살펴보았다. 위험 수준(낮음,



높음, 없음)이 다른 세 가지 슬롯머신 중 하나를 선택하게 하고, 게임에서 승리하면 금전적 보상이 주어지고, 패하면 금전적 손실을 경험하게 하였다. 그 결과 청소년들이 위험수준이 높은 슬롯머신을 선택을 하고 금전적 보상을 쟁취하였을 때 선조체와 내측 안와전두피질이 활성화되었으며, 이때 선조체가 더 크게 활성화되었다. 도파민성 뉴런이 투사되는 이들 뇌 영역은 보상처리에 주요한 역할을 하는 뇌 영역이다(Haber & Knutson, 2010). 또한 측핵을 포함하는 복측선조체의 활성이 테스토스테론 수준에 따라 다르게 나타났다. 즉 금전적 보상을 받을 때 테스토스테론의 수준이 높은 남녀 청소년들이 낮은 청소년들에 비해 복측선조체의 반응성이 더 크게 나타났다.

Forbes와 동료들(2010)도 또한 정답 맞추기 과제(guessing task)를 이용하여 보상과 관련된 뇌 영역의 활성이 순환 테스토스테론 수준에 따라 다르게 나타난다는 것을 보여주었다. 정답 맞추기 과제에서 보상에 대한 기대를 유발하기 위해 각 참여자에게 정답인지 오답인지에 대한 피드백을 주고, 수행 정도가 실험 후 주어질 금전적 보상을 결정한다고 알려주었다. 과제를 수행하고 있는 동안 fMRI을 이용하여 활성화되는 뇌 영역을 관찰하였다. 그 결과 남녀 청소년들 모두 복측선조체의 활성이 증가하였다. 복측선조체는 보상을 기대할 때 가장 강한 반응을 보인다고 알려져 있다(Bjork, & Hommer, 2007; Knutson & Cooper, 2005). 하지만 순환 테스토스테론의 수준에 따른 복측선조체 활성의 차이는 남자 청소년들에게서만 관찰되었다. 즉 순환 테스토스테론의 수준이 높은 남아들이 낮은 남아들보다 복측선조체의

활성이 더 크게 증가하는 것으로 나타났다. 이들 결과만으로 볼 때 순환 테스토스테론 수준이 대뇌 보상시스템의 반응성의 크기를 조절하는 것처럼 보인다. 하지만 그 결과가 상관관계에 근거한 것이기 때문에 실제로 테스토스테론의 수준에 따라 중변연도파민 시스템의 기능이 다르게 조절되는지에 대한 인과적 관계성은 명확히 알 수 없다.

**인과적 증거: 외인성 테스토스테론 처치** 테스토스테론이 보상시스템의 반응성을 조절할 수 있다는 인과적 관계성에 대한 증거를 제시한 연구들이 있다. Hermans와 동료들(2010)은 금전적 보상지연 과제를 이용하여 외인성 테스토스테론의 투약이 중변연도파민 시스템의 반응성에 영향을 주는지 살펴보았다. 이 연구에서 여성 참여자들은 1주일 간격으로 동일한 실험에 두 번 참여하였다. 한번은 테스토스테론을 투약 받고, 다른 한번은 테스토스테론을 투약 받지 않는 통제 집단으로 분류되었다. 금전적 보상 과제에서 참여자들이 컴퓨터 화면에 나타난 목표물에 빠르고 정확하게 반응하면 금전적인 보상이 주어졌다. 보상기대를 유발하기 위해 획득한 목표물을 화면에 계속 나타나게 하고, 한 시행이 끝날 때마다 현재 누적 상금을 화면에 제시하였다. 그 결과 측핵을 포함하는 복측선조체의 활성의 크기가 테스토스테론 처치에 따라 다르게 나타났다. 즉 테스토스테론을 투약 받지 않았을 때보다 투약 받았을 때 측핵을 포함하는 복측선조체의 신경반응이 더 크게 활성화되는 것으로 나타났다. 외인성 테스토스테론 투약 전과 후의 중변연도파민 시스템의 활성화의 크기가 다르

다는 것은 태내 테스토스테론이 중변연도파민 시스템의 조직화에 관여하고, 일시적으로 증가한 순환 테스토스테론이 도파민 시스템에 작용하여 그 반응성을 증대시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

동물연구들은 실험적 조작을 통해 순환 테스토스테론이 중변연도파민 시스템의 반응성의 크기를 조절할 수 있다는 인과적 관계성에 대한 증거를 제시 하였다. Shemisa와 동료들(2006)은 쥐들을 거세시킨 후 두 집단으로 나누어 한 집단은 테스토스테론을 주사하고, 다른 한 집단은 주사하지 않음으로써 쥐들의 순환 테스토스테론 수준을 조작하였다. 그런 다음 도파민의 재흡수를 막는 레서핀(reserpine)을 투여하여 인위적으로 도파민의 양을 줄였을 때 이들 두 집단의 도파민성 뉴런의 반응성을 관찰하였다. 그 결과 테스토스테론을 처치 받은 쥐들이 통제집단의 쥐들에 비해 도파민성 뉴런으로부터 더 많은 도파민을 분비하는 것으로 나타났다. de Souza Silva와 동료들(2009)의 연구에서는 실제로 테스토스테론이 도파민성 뉴런을 자극하여 도파민 분비를 촉진한다는 것이 관찰되었다. 이들은 도파민성 뉴런이 투사되는 선조체와 측핵에 미세투석탐침(microdialysis)을 연결하여 이들 뇌 구조물로부터 분비되는 도파민의 양을 측정하였다. 그 결과 테스토스테론을 주입받은 쥐들이 통제집단에 비해 선조체와 측핵에서 더 많은 도파민을 분비하는 것으로 나타났다. 이들 결과는 순환 테스토스테론이 도파민성 뉴런에 작용하여 도파민의 반응성을 조절할 수 있다는 것을 나타낸다.

다른 연구들은 테스토스테론이 도파민 분비

를 촉진 시켜 중독 행동을 강화하는 효과가 있고 이런 효과가 도파민 수용체 길항제에 의해 차단될 수 있다는 것을 보여주었다. 한 연구에서는 거세시킨 수컷 햄스터들을 두 집단(테스토스테론 처치 집단과 통제집단)으로 나누어, 이들 두 집단이 뇌실내로 자가 투약하는 테스토스테론의 양을 측정하였다(DiMeo & Wood, 2004). 그 결과 테스토스테론 처치를 받은 집단의 햄스터들이 처치 받지 않은 통제집단의 햄스터들에 비해 더 많은 양의 테스토스테론을 자가 투약 하였다. 이 결과는 순환 테스토스테론의 강화효과를 반영하는 것이다. 다른 한 연구는 쥐들의 테스토스테론 자가 투약 효과(강화 효과)가 도파민 수용체의 길항제에 의해 차단될 수 있다는 것을 증명하였다(Schroeder & Packard, 2000). 즉 쥐의 측핵에 도파민 수용체의 길항제를 처치하여 도파민의 활성을 감소시키면 테스토스테론으로 인해 유발된 장소선호가 사라졌다. 또한 쥐들은 테스토스테론을 자가 투약하기 위해 일하는데 이런 강화효과가 도파민 수용체의 길항제에 의해 차단되었다(Wood, 2004). 즉 테스토스테론의 강화효과가 도파민 수용체의 길항제로 인해 사라졌다는 것이다. 이들 결과는 다른 중독성 약물과 마찬가지로 순환 테스토스테론이 중변연도파민 시스템에 작용하여 도파민의 반응성을 조절할 수 있다는 것을 나타낸다(Wood, 2008).

### 테스토스테론 의존 행동과 보상 시스템

테스토스테론 의존 행동에 관한 연구에 의하면, 테스토스테론 수준이 높은 사람들이 낮

은 사람들에 비해 새로운 것에 대한 탐구나 모험심이 더 강하고, 충동적이고 공격적이며 위험감수 행동을 더 많이 한다(Apicella et al., 2008; Bjork et al., 2001; Campbell et al., 2010; Coates & Herbert, 2008; Hampson, Ellis, & Tenk, 2008; Lucas & Koff, 2010; Nordin & Nylander, 2007; Parke & Griffiths, 2004; Steel & Blaszczynski, 1998; Wacker, Mueller, & Stemmler, 2013). 그리고 이들 행동특질은 중독 장애에 대한 위험 요인이다. 따라서 보상자극에 대한 도파민 시스템의 활성이 테스토스테론에 의해 조절된다면, 테스토스테론 의존 행동특질 또한 도파민 시스템의 반응성과 연관이 있을 가능성이 높다. 최근 행동 유전학 연구들은 이들 행동특질을 예측하는 유전자를 확인하였다.

**충동성** 테스토스테론 수준이 높은 사람들이 문제 행동에 대한 갈망과 쾌감을 조절하는 자기제어 능력의 부족이 특징인 충동성이 높은 경우가 더 많다(de Wit, Flory, Acheson, McCloskey, & Manuck, 2007; Lucas & Koff, 2010). 충동성은 도파민 수용체 유전자와 연관성이 있다. Eisenberg과 동료들(2007)은 지연 디스카운팅 과제를 이용하여 충동적 행동을 측정하고 이것이 도파민 유전자와 관계가 있는지를 살펴보았다. 지연 디스카운팅 과제에서 충동적 성향이 높은 사람들은 낮은 사람들에 비해 시간 지연에 따른 보상가치 편하를 더 많이 하는 경향이 있다(de Wit et al., 2007). 따라서 이들은 미래에 있을 큰 이익을 기다리는 합리적인 선택을 하지 못하고 적지만 즉각적인 보상을 선택하는 충동적인 의사결정을 더 많이 한다. 그 결과 DRD2 A1 대립유전자와

DRD4 7R 대립유전자를 가지고 있는 남녀가 그렇지 않은 남녀에 비해 적지만 즉각적인 보상을 선택함으로써 충동적인 의사결정을 더 많이 하는 것으로 나타났다. 지연 디스카운팅 과제를 이용한 다른 연구도 이와 동일한 결과를 보고하였다(Carpenter, Garcia, & Lum, 2011).

Congdon, Lesch, 그리고 Canli(2008)는 정지신호과제(Stop-signal task)를 이용하여 행동적 충동성을 측정하고, DRD4 7R 대립유전자를 가지고 있는 집단과 그렇지 않은 집단을 서로 비교하였다. 정지신호과제는 오른쪽을 가리키는 화살표나 왼쪽을 가리키는 화살표가 화면에 나타나면 지정된 버튼을 눌러 반응하여야 한다. 이때 위쪽을 가리키는 화살표가 나타나면 이것은 정지신호로 반응하지 않아야 한다. 이 과제에서 반응시간이 길수록 정지신호에 대한 행동적 반응을 억제하는 것이 힘들다는 것을 나타내며, 이것은 충동성이 높은 것으로 평가된다. 그 결과 DRD4 7R 대립유전자를 가지고 있는 사람들이 그렇지 않은 사람들에 비해 정지신호과제에서 반응시간이 더 긴 것으로 나타났다. 즉 DRD4 7R 대립 유전자를 가지고 있는 사람들이 행동을 억제하는 능력이 부족하여 충동적인 의사결정을 할 가능성이 더 높다는 것이다.

**위험감수** 테스토스테론은 재정적 의사결정에 영향을 미치고, 테스토스테론 수준이 높은 사람들이 보상을 위해 위험감수 행동을 더 많이 하는 경향이 있다(Apicella et al., 2008; Coates & Herbert, 2008; Sapienza, Zingales, & Maestripieri, 2009; Stanton, Liening, & Schultheiss, 2011; Stenstrom & Saad, 2011). 이런 위험 선호 성향

이 실제 도파민 시스템의 반응성과 연관되어 있다는 것을 보여주는 연구들이 있다. Dreber와 동료들(2009)은 남자 대학생을 대상으로 실제 금전적 이익이 있는 투자게임을 이용하여 위험선호 행동과 도파민의 기능을 조절하는 도파민 수용체 유전자와의 관계를 살펴보았다. 투자게임에서 참여자들은 \$250로 게임을 시작하여 자신이 투자하고 싶은 금액을 투자하는데 투자에 성공하면 투자한 돈의 2.5배를 배당받도록 되어있었다. 도파민 수용체 유전자를 분석한 결과, 실험에 참여한 94명 중 24명은 DRD4 7R 대립 유전자를 가지고 있었고, 나머지 70명은 가지고 있지 않았다. DRD4 7R 대립유전자를 가지고 있는 남성들이 그렇지 않은 남성들에 비해 투자게임에서 더 많은 돈을 투자하는 것으로 나타났다. 즉 DRD4 7R 대립유전자를 가지고 있는 남성이 재정적으로 위험한 의사결정을 할 가능성이 더 높다는 것이다. Kuhn와 Chiao(2009)가 수행한 연구에서도 이와 유사한 결과가 보고되었다. 이 연구에서는 위험자산과 안전자산 중 한 가지를 선택하는 투자과제에서 DRD4 7R 대립유전자를 가지고 있는 사람들이 그렇지 않은 사람들에 비해 위험자산에 투자(대략 25%)하는 경우가 더 많았다.

또한 Carpenter, Garcia, 그리고 Lum(2011)은 실험실에서 측정된 위험 행동 경향성과 실제 생활 속에서 위험행동이 DRD4 7R 대립유전자를 가지고 있는 사람과 그렇지 않은 사람들 간에 차이가 있는지를 살펴보았다. 위험행동 경향성을 측정하기 위해 3가지 복권 선택 과제(위험과제, 모호성 과제, 손실과제)를 이용하였다. 참여자들은 각 과제에서 6쌍의 복권 중

서로 다른 두 가지 상금으로 짝 지워진 한 쌍을 선택해야 한다. 위험과제에서는 상금을 획득할 확률은 50%이고 손실은 포함되지 않았다. 모호성 과제에서는 선택의 결과에 대해서 정확히 알 수 없게 조작하였다. 손실 과제에서는 잠재적 손실을 포함하였다. 그 결과 상금을 획득할 확률을 알고 있고 손실이 포함되지 않은 위험과제에서는 DRD4 7R 대립유전자를 가지고 있는 사람과 그렇지 않은 사람들의 위험감수 경향성은 차이가 없었다. 하지만 상금을 획득할 확률에 대해 정확히 알 수 없는 모호성 과제에서는 DRD4 7R 대립 유전자를 가지고 있는 사람들이 그렇지 않은 사람들에 비해 위험한 선택을 더 많이 하는 것으로 나타났다. 또한 실제 생활에서 DRD4 7R 대립유전자를 가지고 있는 사람들이 그렇지 않은 사람들에 비해 불안정하고 위험한 의사결정을 할 가능성이 더 높았다. 예를 들어 DRD4 7R 대립유전자를 가진 사람들이 그렇지 않은 사람들에 비해 정기적립 예금액이 낮고, 현금이 필요할 때 현금 인출기에서 필요 이상의 금액을 인출하고, 직불카드 대신 신용카드를 더 자주 사용하며, 초과인출로 인해 발생하는 수수료 방지책을 신청한 경우가 더 낮았다.

**공격성** 공격성은 귀중한 자원의 강제적 쟁취나 유지(예, 음식, 성 파트너, 사회적 지위)와 관계있기 때문에 이들 보상이 누락되거나 종료될 때 공격적인 행동이 촉발되는 경우가 많다(Blanchard & Blanchard, 2003; Rolls, 1990; Berkowitz & Harmon-Jones, 2004; Mazur, & Booth, 1998). 또한 복측선조체, 편도체, 전전두 피질은 도파민성 뉴런이 투사되는 뇌 영역이

며, 주로 보상과 관계가 있지만 공격성에도 연관되어 있다(Berridge & Robinson, 2003; Davidson, Putnam, & Larson, 2000; Ferrari, Van Erp, Tornatzky, & Miczek, 2003; Nelson & Trainor, 2007; Tiihonen et al., 1995). 게다가 병적 공격성은 병적도박과 같은 다른 형태의 충동적 행동과도 부분적으로 유사하다(Reuter et al., 2005). 이들 결과에 기초하여 Chen과 동료들(2007)은 청소년들의 병적공격성과 DRD2 유전자 다형성과의 관계를 살펴보았다. 그 결과 병적 공격성으로 진단받은 청소년들이 통제집단에 비해 DRD2 A1 대립유전자를 가지고 있는 경우가 더 많은 것으로 나타났다.

**감각추구와 신기성 추구** 감각추구나 신기성 추구하고 도파민 수용체 유전자에 대한 연구들은 주로 성격질문지를 이용하여 그 관계성을 조사하였다. Campbell과 동료들(2010)은 남자 대학생을 대상으로 감각추구 척도 점수와 DRD4 7R 대립유전자와의 관계를 살펴보았다. 그 결과 DRD4 7R 대립유전자를 가진 남성들이 그렇지 않은 남성들에 비해 감각추구성향 척도의 스틸과 모험 추구 하위척도 점수가 유의미하게 더 높은 것으로 나타났다. 남자 아동들을 대상으로 신기성추구(Novelty Seeking), 위험회피(Harm Avoidance), 그리고 보상의존(Reward Dependence)으로 구성된 삼차원성격 질문지를 이용하여 도파민 수용체 유전자와의 연관성을 살펴본 연구도 동일한 결과를 보고하였다. 즉 DRD4 7R 대립유전자를 가진 남자들이 그렇지 않은 남아들에 비해 신기성 추구 점수가 더 높은 것으로 나타났다. 다른 연구에서도 DRD4 7R 대립유전자를 가진 사람들의

신기성추구 점수는 정규분포의 평균값보다 더 높은 것으로 나타났다(Ebstein et al., 1996). 이들 결과와 상반되는 결과를 보고한 연구들이 있기는 하지만(Kluger, Siegfried, & Ebstein, 2002), 최근 수행된 메타분석은 신기성 추구 점수가 높은 사람들이 DRD4 7R 대립유전자를 가지고 있는 경우가 더 많은 것으로 결론지었다(Munafò, Yalcin, Willis-Owen, & Flint, 2008).

테스토스테론 의존 행동들이 도파민 수용체 유전자와 관계가 있다는 것은 이들 행동특질들이 테스토스테론뿐만 아니라 도파민 시스템에 의해서도 영향을 받는다는 것을 나타낸다. 하지만 다른 한편으로 도파민 시스템이 독립적으로 이들 행동에 영향을 줄 가능성도 배제할 수 없다. 또한 테스토스테론과 도파민 시스템의 상호작용효과도 고려해봐야 한다. 이런 개념을 뒷받침하는 연구가 있다. Szczypka, Zhou, 그리고 Palmiter(1998)는 수컷 쥐들을 유전적으로 조작하여 도파민 합성을 불가능하게 하였다. 그런 다음 L-dopa를 주입하거나 도파민 효능제(agonist)를 처치한 후 쥐들의 행동을 관찰하였다(Szczypka, Zhou, & Palmiter, 1998). 그 결과 L-dopa와 도파민 효능제 처치가 쥐들의 공격적 행동을 촉발시켰다. 이 결과로만 볼 때, 도파민 시스템이 공격성에 직접적으로 영향을 줄 수 있는 것처럼 보인다. 하지만 이들을 거세했을 때는 공격성에 대한 L-dopa의 주입이나 도파민 효능제 처치 효과가 나타나지 않았다. 반면 이들 거세된 쥐들에게 테스토스테론을 처치했을 때는 공격성에 대한 L-dopa의 주입이나 도파민 효능제 처치 효과가 다시 나타났다. 이 결과는 테스토스테론의 존재 여부에 따라 도파민의 효과가 다르게 조절

될 수 있다는 것을 나타낸다. 즉 공격성에 대한 도파민의 효과는 테스토스테론이 있을 때만 나타난다는 것이다. 하지만 아직 이런 결과에 대한 명확한 생물학적 메커니즘은 밝혀져 있지 않은 상태다. 따라서 테스토스테론 의존 행동의 발달에 대한 테스토스테론과 도파민성 보상 시스템 간의 상호연관성을 살펴보는 연구가 더 필요하다 하겠다.

### 테스토스테론과 중독 행동

테스토스테론과 중독 장애는 신경생물학적 토대(예, 도파민 시스템)와 행동적 유사성(예, 위험감수, 충동성 등)을 공유하기 때문에, 태내 테스토스테론과 순환 테스토스테론 수준이 중독 장애를 예측할 가능성이 높다. 이를 증명하는 연구들을 아래에 소개하였다.

#### 태내 테스토스테론

**약물사용과 의존.** Kornhuber와 동료들(2011)은 알코올 의존에 대한 태내 테스토스테론의 효과를 알코올 의존 환자 집단과 통제집단을 서로 비교하여 살펴보았다. 그 결과 평균적으로 알코올 의존 집단의 2D:4D 비율이 통제집단에 비해 더 낮은 것으로 나타났다. 다른 연구는 알코올 의존 환자들을 대상으로 제1형과 제2형 알코올 의존으로 분류하고 이들 두 집단이 2D:4D 비율의 평균값이 서로 차이가 나는지를 살펴보았다(Han, Lee, Hahm, & Won, 2011). 제1형 알코올 의존은 유전적인 요인보다는 환경적 요인에 의해 시작되고 알코올 의존도가 덜 심각하며, 남녀의 발병 비율이 비슷하다. 반면 제2형 알코올 의존은 남성에게

주로 나타나며 유전적 요인이 강하고, 알코올에 대한 의존도가 심각한 수준이다. 또한 이들은 충동적이고 공격적이며, 알코올 의존에 대해 심각하게 생각하거나 제어하려하지 않는 것이 특징이다. 알코올 의존 환자들 중 제2형 알코올 의존으로 분류된 환자들이 제1형으로 분류된 환자들에 비해 2D:4D 비율이 더 낮은 것으로 나타났다. 이들 결과는 태내 테스토스테론 수준이 높을수록 알코올 의존으로 발전될 가능성이 증가할 뿐만 아니라 알코올 의존의 심각성 또한 높아질 수도 있다는 것을 나타낸다.

하지만 일반인을 대상으로 한 연구에서는 태내 테스토스테론 수준과 알코올 섭취 간의 관계가 명확하지 않게 나타났다. 한 연구에서는 집단 간 비교와 마찬가지로 알코올 소비가 많은 사람일수록 2D:4D 비율이 더 낮은 것으로 나타났다(Manning & Fink, 2011). 반면 다른 연구에서는 2D:4D 비율과 알코올 사용 빈도 간의 관계성을 찾지 못했다(Borkowska & Pawlowski, 2013).

태내 테스토스테론이 알코올 의존에 영향을 줄 뿐만 아니라, 알코올 중독의 치료 과정에도 영향을 미칠 수 있다는 것을 보여주는 연구가 있다. Lenz와 동료들(2010)은 알코올 의존으로 진단 받은 남성들을 대상으로 안드로겐 수용체 유전자와 알코올 금단 중 발생하는 갈망(craving)과의 관계를 살펴보았다. 그 결과 알코올 의존 남성들 중 짧은 CAG 염기서열을 가진 남성들이 긴 염기서열을 가진 사람들에 비해 알코올 금단 중 갈망을 더 크게 경험하는 것으로 나타났다. 안드로겐 수용체 유전자의 CAG 염기서열의 사슬의 길이가 짧을수록

테스토스테론에 대한 반응성이 더 큰 것을 의미한다. 즉 알코올 의존 남성들 중 높은 수준의 태내 테스토스테론에 노출된 남성이 금단 중 알코올에 대한 갈망을 더 크게 경험한다는 것이다. 이 결과는 태내 테스토스테론 수준이 높은 사람들이 알코올에 대한 민감성이 더 높기 때문에 금단하는데 어려움이 더 클 수도 있다는 것을 시사한다.

**게임 중독.** Kornhuber과 동료들(2013)은 병적인 비디오 게임행동과 2D:4D와의 관계성을 게임중독으로 진단받은 남성 집단과 통제집단을 서로 비교하여 살펴보았다. 그 결과 게임 중독 집단 남성들이 통제집단 남성들에 비해 2D:4D 비율이 더 낮은 것으로 나타났다. 즉 높은 수준의 태내 테스토스테론이 성인의 문체적 게임중독에 영향을 미친다는 것이다. 이 결과는 태아기 테스토스테론이 중변연도파민 시스템의 반응성을 조절하고 성인의 게임중독에 영향을 줄 가능성이 있다는 것을 시사한다. 실세계와 비교해서 사이버 세계의 구체적인 규칙은 높은 태내 테스토스테론이 한 원인일 수 있는 사회적 상호작용의 한계를 보상할 수도 있을 것이다. 그 이유는 높은 태아기 테스토스테론은 낮은 공감능력이나 낮은 대인관계 신뢰와 관계가 있기 때문이다(Chapman et al., 2006; De Neys, Hopfensitz, & Bonnefon, 2013; Sapienza et al., 2009). 즉 높은 태아기 테스토스테론은 대인관계문제의 한 원인이 될 수 있고 이로 인해 병적으로 비디오게임에 몰두하게 할 가능성이 있다는 것이다.

#### 순환 테스토스테론

**약물사용과 의존.** 몇몇 연구만이 순환 테스토스테론과 약물의존에 대한 관계성을 보고하였다. 이들 연구에 의하면 일반적으로 순환 테스토스테론 수준이 높은 남성들이 낮은 남성들에 비해 더 많은 양의 알코올을 소비하고 더 자주 취하며, 과음 횟수가 더 많고 알코올 의존으로 발전될 확률이 더 높은 것으로 나타났다(Eriksson, Kaprio, Pulkkinen, & Rose, 2005; Suzuki et al., 2009). 니코틴 중독에 대한 연구에서도 이와 비슷한 결과를 보고하였다. Suzuki와 동료들(2009)에 의하면, 현재 흡연 중인 남성들이 흡연 경험이 전혀 없는 남성들에 비해 순환 테스토스테론 수준이 더 높았다.

**도박.** 많은 연구들은 높은 수준의 테스토스테론이 높은 위험감수와 도박 행동 성향을 예측한다는 것을 증명하였다. 예를 들어 순환 테스토스테론 수준이 높은 남자가 낮은 남자에 비해 Iowa 도박과제에서 도박행동과 재정적 위험 감수를 더 많이 하였다(Stanton et al., 2011). 또한 테스토스테론 수준이 높은 사람들이 보상에 대한 민감성은 높고 처벌에 대한 민감성은 낮아 재정적 위험감수를 더 많이 한다(Coates & Herbert, 2008). 따라서 순환 테스토스테론 수준이 높은 사람들이 위험감수 성향이 높고 이로 인해 도박의 위험에 빠질 가능성이 더 높다는 것이다. 하지만 이런 결과들과는 다르게, 병적도박자 집단과 일반인 통제 집단의 순환 테스토스테론 수준은 차이가 나지 않았다(Blanco, Ibáñez, Blanco-Jerez, Baca-García, & Sáiz-Ruiz, 2001).

그렇다면 병적 도박자들과 일반인들의 테스토스테론 수준이 차이가 나지 않는 이유는 무

엇 때문인가? 그 원인을 다음 두 가지로 추정해볼 수 있다. 첫째, 상황 의존적(context-dependent)인 특성을 가지고 있는 테스토스테론과 위험감수 성향을 고려하지 않았기 때문일 수 있다. 먼저 테스토스테론은 사회적 지위 추구나 유지와 밀접하게 관련되어 있고, 이들 관계성은 상황 의존적이다(Dabbs & Dabbs, 2000; Eisenegger, Haushofer, & Fehr, 2011). 구체적으로 테스토스테론 수준이 높은 사람들은 자신이 사회적으로 우위에 있다고 지각할 때는 위험감수 행동을 적게 하는 반면, 지위가 낮다고 지각할 때는 위험감수 행동을 더 많이 한다(심경옥 & 전우영, 2014b 리뷰 논문 참고). 개인의 위험감수 성향 또한 상황 의존적이다. 위험-민감성 이론(risk-sensitivity theory)에 의하면 사람들은 사회적 경쟁에서 안전한 수단을 통해 성공할 가능성이 낮을 때 위험감수를 더 많이 한다고 한다(Mishra, Barclay, & Lalumière, 2014). 따라서 테스토스테론 수준이 높은 사람들이 위험감수 성향이 더 높기 때문에 이들이 사회적, 경제적 경쟁에서 성공적이지 못할 때(예, 낮은 사회경제적 지위, 실직 등) 도박과 같은 위험행동에 가담할 가능성이 더 높을 수 있다는 것이다. 실제 병적 도박자들의 사회경제적 지위를 조사한 연구에 의하면, 병적도박자들 중에 사회경제적 지위가 높은 사람보다는 낮은 사람들이 더 많았다(Welte, Barnes, Wiczorek, Tidwell, & Parker, 2004). 둘째, 연구들 간의 표본 구성에서의 차이 때문일 수도 있다. 위에서 살펴보았듯이 중독에 대한 취약성은 도파민 수용체 유전자의 유형에 따라 다르다. 따라서 집단 간 차이에 영향을 줄 수 있는 이들 변인들(예, 사회

경제적 지위, 도파민 수용체 유전자 유형)을 통제하지 않고, 단순히 집단 간 차이를 살펴본 것이 이런 결과의 원인일 수 있다는 것이다.

**인과적 증거: 외인성 테스토스테론 투약** 테스토스테론과 위험감수 성향과의 인과적 관계를 증명한 실험적 연구는 테스토스테론이 보상-처벌 수반성에 직접적으로 영향을 줄 수 있으며, 위험한 재정적 도박에 편향되게 할 수 있다는 것을 증명하였다. van Honk와 동료들(2004)은 여성을 대상으로 Iowa 도박과제를 이용하여 테스토스테론을 투약 받은 여성 집단과 통제집단이 도박행동에서 차이를 보이는지를 살펴보았다. 그 결과 테스토스테론을 투약 받은 여성들이 통제집단에 비해 도박 행동(위험하고 불이익 패턴을 보이는 카드, 즉 높은 수익과 높은 손실이 공존하는 카드를 더 많이 선택함)을 더 많이 하는 것으로 나타났다. 이 결과는 테스토스테론이 처벌(금전적 손실)에 대한 민감성은 낮게 하고 보상(금전적 이익)에 대한 민감성은 높게 할 수 있다는 것을 나타낸다. 또한 이 결과는 위에서 살펴본 외인성 테스토스테론 투약 후 나타나는 중변연도파민 시스템의 과반응성은 테스토스테론 투약 후 도박과제에서 관찰된 보상 민감성의 증가를 잘 설명한다. 즉 테스토스테론은 중변연도파민 시스템을 활성화하여 보상에 대한 민감성을 증대 시키고, 이로 인해 위험감수 경향성을 높이며, 그 결과 도박과 같은 위험한 행동을 할 가능성을 높일 수 있다는 것을 시사한다.



### 테스토스테론 의존 행동과 중독 행동

테스토스테론 수준이 높은 남녀들이 보여주는 행동 패턴(예, 공격성, 충동성, 위험감수)이 여러 형태의 중독 장애에서도 발견된다. 이들 성향이 높은 사람들이 여러 형태의 중독 행동에 가담할 가능성이 높다는 것은 테스토스테론 수준이 높은 사람들이 중독에 취약하다는 것을 간접적으로 증명하는 것이다. 아래에서 이런 행동 패턴이 중독자 집단과 일반인 집단이 차이를 보이는지, 각 집단 내에서도 문제행동의 심각성에 따라 그 수준이 다른지에 대해 살펴볼 것이다.

**충동성** 약물 사용이나 의존에 대한 충동성의 효과를 조사한 연구들은 충동적 성격기질과 행동이 중독에 취약하게 하는 한 원인일 수 있다는 것을 보여주었다. Rubio와 동료들(2008)의 4년 동안 추적 연구한 결과에 의하면 알코올 과음자들이 일반인들에 비해 충동적 행동을 더 많이 하는 것으로 나타났다. 또한 행동적 충동 경향성이 높은 과음자들이 낮은 과음자들에 비해 4년 후 알코올 의존으로 발전할 위험률(약 1.5배)이 더 높았다. 일반 남성을 대상으로 한 연구에서는 충동성 척도 점수가 높은 남성들이 낮은 남성들에 비해 음주 빈도가 더 높을 뿐만 아니라 음주로 인한 문제가 더 많은 것으로 나타났다(Granö, Virtanen, Vahtera, Elovainio, & Kivimäki, 2004; Nagoshi, Wilson, & Rodriguez, 1991). 청소년을 대상으로 조사한 연구도 이와 동일한 결과를 보고하였다(Dévioux et al., 2002). 지연 디스카운팅 과제를 이용하여 충동적 행동 성향과 흡연과의 연관성을 살

펴본 연구들도 알코올 연구와 유사한 결과를 보고하였다. 예를 들어 흡연자들이 비흡연자들에 비해 크지만 지연된 금전적 보상보다는 작지만 즉각적인 보상을 더 많이 선택하는 충동적인 행동을 더 많이 하는 것으로 나타났다(Bickel, Odum, & Madden, 1999; Mitchell, 1999). 또한 여성 흡연자들 중에서도 충동성 척도 점수가 높은 여성들이 낮은 여성들에 비해 하루에 흡연하는 담배의 개수가 더 많은 것으로 나타났다(Granö et al., 2004).

Steel과 Blaszczynski(1998)은 병적도박자들과 일반인의 충동성 수준을 비교하여 살펴보았다. 그 결과 병적 도박자들이 일반인들에 비해 충동성 척도 점수가 더 높은 것으로 나타났다. 또한 도박중독 선별검사(South Oaks Gambling Screen) 결과에 의하면, 병적도박자 집단 내에서도 도박행동의 심각성이 높은 중독자들이 낮은 중독자들에 비해 충동성 척도 점수가 더 높은 것으로 나타났다. 일반 성인 남녀를 대상으로 충동성에 대한 행동적 측정과 성격질문지를 이용한 최근 연구도 이와 유사한 결과를 보고하였다. Mackillop와 동료들(2014)은 충동성에 대한 행동적 측정(지연 디스카운팅 과제와 Georgia 도박과제)과 자기보고식 설문을 이용하여 병적도박의 심각성과 어떤 관계가 있는지 살펴보았다. 그 결과 충동적인 의사결정(도박 행동 경향성이 높고 지연된 큰 보상보다 작지만 즉각적인 보상을 더 선호)을 많이 하고 충동성 척도 점수가 높은 사람들이 낮은 사람들에 비해 병적도박의 심각성이 더 높은 것으로 나타났다.

**위험감수** 몇몇 연구들은 풍선 아날로그 위험

과제(Ballon Analogue Risk Task)를 이용하여 측정된 위험감수 행동과 약물 사용이나 남용과의 관계성을 살펴보았다. 풍선 아날로그 위험 과제에서 참여자들은 컴퓨터 화면에 나타난 풍선에 버튼을 눌러 공기를 주입한다. 버튼을 눌러 펌프 할 때 마다 보상이 축적되는 동시에 풍선이 터지면 축적되어 있던 모든 돈을 잃게 된다. 이 과제에서 위험행동은 돈을 쟁취하는 것으로 강화되지만 때로는 돈을 잃는 것으로 처벌된다. 반면 보수적인 행동은 위험 감수를 끝내고 현재 축적된 돈을 저장하는 것이다. 이 게임을 이용한 한 연구에서 중독 장애 청소년들이 일반 청소년들에 비해 전체 펌프 수와 적립하기 전 펌프 수가 더 많았고, 더 많은 풍선을 터뜨렸다. 이 결과는 중독 장애 청소년들이 보상에 대한 반응성이 더 높고, 보상을 위해 위험한 행동을 할 가능성이 더 높다는 것을 나타낸다. 일반 성인 남녀를 대상으로 한 연구에서도 동일한 결과가 관찰되었다. 위험감수 행동을 많이 하는 남녀가 알코올 섭취로 인한 장애가 더 많았고, 지난 12개월간 사용한 약물의 종류도 더 많았으며 흡연율도 더 높은 것으로 나타났다(Lejuez et al., 2002). 또한 사교적으로 음주를 즐기는 성인 남녀들을 대상으로 한 연구에서도 위험감수의 행동적 측정값이 높을수록 알코올 소비와 알코올로 인한 문제가 더 많은 것으로 나타났다(Fernie et al., 2010). 이 관계성은 성별과 특질 충동성을 통제한 후에도 유의미하였다.

대규모 일반 성인 표본으로 가상적 상황을 이용하여 위험태도를 측정하고, 알코올, 흡연, 약물 투약 행동을 살펴본 연구도 유사한 결과를 보고하였다(Barsky, Kimball, Juster, & Shapiro,

1997). 이 연구에서 참여자들에게 선택이 요구된 가상적인 상황의 한 가지 예는 다음과 같다. 가족 중 수입원이 당신뿐이고 현재 좋은 직장을 가지고 있고 수입도 좋다. 만약 현재 재직 중인 직장과 동일하게 좋은 직장이지만 수입에 대해서는 두 가지 가능성(수입이 2배로 증가할 확률이 50% 또는 수입이 1/3로 감소할 확률이 50%)이 있다면 제안된 새로운 직장을 선택할 것인가? 그 결과 음주자들이 비음주자들에 비해 위험한 선택을 더 많이 하였다. 또한 하루에 섭취하는 알코올의 양이 많을수록 위험감수 성향도 함께 증가하였으며, 과음하는 사람들의 위험감수 성향은 전체 평균값보다 훨씬 높은 것으로 나타났다. 또한 흡연자들이 비흡연자들에 비해 위험감수 성향이 더 높았다.

도박의 경우도 위험감수 행동(풍선 아날로그 위험 과제로 측정)을 많이 하는 사람들이 적게 하는 사람들에 비해 도박의 심각성(도박 중독 선별 검사로 평가)이 더 높은 것으로 나타났다(Lejuez et al., 2002). 또한 위험 행동과 위험태도 성향이 높은 대학생들이 도박에 몰두하거나 문제성 도박 행동을 하는 경우가 더 많았다(Mishra, Lalumière, & Williams, 2010).

**공격성** 온라인 게임 중독과 공격성은 밀접한 관계가 있다. 남녀 온라인 게임자를 대상으로 온라인 게임 중독과 공격성과의 관계를 살펴본 연구에 의하면, 온라인 게임 중독 척도 점수가 높은 게임자들이 낮은 게임자들에 비해 공격성 점수가 더 높은 것으로 나타났다(Kim, Namkoong, Ku, & Kim, 2008). 성격특질과 온라인 게임 중독과의 관계를 살펴본 연구에서도

공격성과 감각추구 특질은 온라인 게임 중독을 유의미하게 예측하였다(Mehroof & Griffiths, 2010). 또한 7069명의 게임자들을 대상으로 온라인으로 수행한 연구에서도 동일한 결과를 보고하였다. 전체 참여자들 중 11.9% (840명)가 게임 중독으로 진단되었으며, 이들 중 게임을 많이 하는 게임자일수록 공격성 점수가 더 높은 것으로 나타났다(Grüsser, Thalemann, & Griffiths, 2006). 다른 한 연구는 슬롯머신으로 게임을 하고 있는 성인 남녀의 공격적 행동을 6시간동안 관찰하였다. 그 결과 도박자들은 도박장에 있는 직원들, 슬롯머신, 그리고 다른 게임자들에게 언어적 공격을 행사하였으며, 슬롯머신을 향해 물리적 공격을 가하는 경우가 많았다(Parke & Griffiths, 2004).

**감각추구와 신기성추구** 약물의존(코카인, 암페타민) 집단과 통제집단을 비교한 연구 결과에 의하면 약물의존인 성인 남녀들이 통제집단에 비해 신기성 추구 점수가 더 높았다(Ersche, Turton, Pradhan, Bullmore, & Robbins, 2010). 또한 감각추구 척도 점수가 높은 남녀 청소년들이 낮은 청소년들에 비해 흡연, 음주, 그리고 마리화나의 사용 빈도가 더 높은 것으로 나타났다(Dunlop & Romer, 2010; MacPherson, Magidson, Reynolds, Kahler, & Lejuez, 2010). 도박과 관련해서는 병적도박자들이 일반인들에 비해 신기성추구와 감각추구의 권태 민감성 하위척도 점수가 더 높은 것으로 나타났다(Fortune & Goodie, 2010; Nordin & Nylander, 2007).

이들 결과는 테스토스테론의 영향을 받는 행동특질들이 중독에 취약하게 하는 요인으로

작용할 수 있다는 것을 나타낸다. 하지만 테스토스테론 의존 행동과 중독과의 관계성은 테스토스테론과 중독과의 직접적인 관계성을 의미하는 것은 아니다. 신경생물학적 메커니즘은 아직 밝혀져 있지 않지만, 도파민 시스템이 독립적으로 이들 행동 특질에 영향을 줄 수 있고, 이를 매개로 중독에 영향을 미칠 가능성이 있기 때문이다.

## 결론

본 논문은 중독과 테스토스테론의 연관성을 살펴보았다. 그 결과 첫째 테스토스테론과 중독은 신경생물학적 토대와 행동적 유사성을 공유한다. 신경생물학적 측면에서 테스토스테론은 중독성 약물(예, 알코올, 니코틴, 그 외 약물)의 사용과 의존 그리고 중독행동(예, 병적도박, 게임 중독)을 조절하는 중변연도파민 시스템에 작용하여 강화효과를 나타낸다. 행동적 측면에서 높은 테스토스테론 수준과 관계있는 높은 충동성, 위험감수, 공격성, 신기성추구, 그리고 감각추구는 중독의 주요 예측변인이다. 둘째, 보상 자극에 대한 중변연도파민 시스템의 반응성의 크기가 태내 테스토스테론과 순환 테스토스테론 수준에 따라 다르게 나타났다. 셋째, 2D:4D 비율 그리고 테스토스테론 의존 행동들은 도파민 수용체 유전자 특히 DRD4 유전자의 길이 다형성(도파민의 활성을 조절하고 중독 취약성에 대한 개인차를 설명)과 관계가 있었다. 넷째, 사람을 대상으로 하는 외인성 테스토스테론 투약 연구와 동물 연구들은 테스토스테론이 중변연도파민 시스템에 작용하여 중독행동에 영향을 미

친다는 인과적 추론을 가능하게 하였다. 이들 결과는 태내 테스토스테론이 대뇌 보상시스템의 민감성을 사전 프로그램하고, 순환 테스토스테론이 그 반응성을 다르게 조절할 가능성이 있다는 것을 시사한다.

하지만 테스토스테론 수준이 높은 사람들이 모두 중독에 취약한 것은 아닐 것이다. 그 이유는 테스토스테론의 양면적인 성질과 환경적 영향에 반응하여 행동을 조절하는 특성 때문이다(Dabbs & Dabbs, 2000; de Wit et al., 2007; Eisenegger et al., 2011; Josephs, Sellers, Newman, & Mehta, 2006; Mazur, & Booth, 1998; 심경옥 & 전우영, 2014b 리뷰논문 참고). 구체적으로 높은 수준의 테스토스테론과 관계있는 보상에 대한 높은 접근 경향성과 추진력은 목표를 성취하고 사회적 우위를 쟁취하는데 도움이 된다(Hermans et al., 2007; Hermans, Putman, Baas, Koppeschaar, & Van Honk, 2006; van Honk, Peper, & Schutter, 2005; van Honk et al., 2004). 하지만 다른 한편으로는, 이런 높은 접근 동기로 인해 중독과 관련된 보상 단서에 대한 반응성을 높이고 그로 인해 사회적으로 문제가 되는 중독 행동에 가담할 가능성 또한 높을 수 있다(Eriksson et al., 2005; Kornhuber et al., 2013; Manning & Fink, 2011; Suzuki et al., 2009). 특히 테스토스테론 수준이 높은 사람들이 자신이 목표한 보상(예, 사회적 지위, 경쟁에서 승리, 성 파트너 등)을 쟁취하지 못하거나 박탈당했을 때, 그리고 중독에 대한 취약성을 높이는 요인 중 하나인 스트레스에 자주 노출될 때, 테스토스테론 수준이 높은 사람들이 낮은 사람들에 비해 중독 행동에 가담할 가능성이 더 높을 수도 있을 것이다.

위에서 살펴본 연구 결과들을 종합해보면 테스토스테론은 중독 장애에서 나타나는 의존, 중독의 심각성 그리고 중독의 치료과정에도 영향을 줄 수 있다. 구체적으로 테스토스테론 수준이 높은 사람들이 중독행동에 대한 강화 효과를 크게 경험할 가능성이 더 높기 때문에 중독 장애로 발전될 위험이 더 높을 뿐만 아니라 중독 장애를 극복하기도 힘들 수 있다는 것이다. 따라서 중독에 대한 테스토스테론의 효과를 살펴보는 것은 중독의 취약성에 대한 신경생물학적인 개인차에 대한 이해를 높이고 보상시스템과 사회적 행동에서 기능장애를 나타내는 중독자와 일반인의 차에 대한 바른 이해를 도울 수 있을 것이다. 또한 예방과 치료의 측면에서 중독의 취약성을 높이는 생물학적 요인 즉 테스토스테론의 효과를 살펴보는 것은 개개인에게 적합한 치료법을 찾는 데 도움을 줄 수도 있을 것이다.

중독 연구에서 한 가지 주목해야할 점은 여성을 대상으로 약물 중독이 신경시스템에 어떤 변화를 유발하는지에 대한 연구가 많이 부족하다는 것이다. 남성을 대상으로 한 연구 결과는 남성의 보상회로가 중독성 약물의 사용과 남용에 어떤 방식으로 반응하는가에 대한 중요한 정보를 제공한다(Becker et al., 2012). 하지만 여성의 신경시스템도 남성과 같은 방식으로 작동하는지에 대해서는 알 수 없다. 실제 동물연구 결과에 의하면 암컷과 수컷은 약물에 대한 행동적, 신경학적, 그리고 약리학 적 반응이 서로 다르다(Lynch et al., 2002). 따라서 향후 여성을 대상으로 중독성 약물 사용이나 남용 그리고 중독 행동으로 인해 유발되는 신경생물학적 변화를 밝혀내는 연구들이

많이 필요하다 하겠다.

또한 약물 사용에 앞선 심리장애는 여성에게서 주로 관찰된다. 이것은 부분적으로 여성과 남성이 서로 다른 정서적, 심리적 욕구를 경험하고 환경이나 사회문화적 요인에 다르게 반응하기 때문일 것이다. 또한 이런 요인들이 성호르몬의 변동과 상호작용하여 약물 사용이나 중독 재발에 영향을 줄 수도 있다. 구체적으로 여성의 경우는 한 달 주기로 성호르몬들의 수준이 변동하고, 이런 변화가 여성들의 중독 행동에 영향을 미친다. 예를 들어 에스트로겐 수준이 높아지는 월경 전 단계인 황체기(luteal phase)에 쇼핑에 대한 충동을 억제하기 힘들고 과소비를 하는 경우가 많다(Pine & Fletcher, 2011). 반면 중독성 약물의 경우는 테스토스테론 수준이 높은 난포기(follicular phase)에 약물에 대한 주관적 효과를 더 크게 경험(알코올은 제외)한다(Terner & De Wit, 2006). 이 결과는 난포기에 약물 투약은 강화효과를 증대시키기고, 이로 인해 중독으로 발전될 가능성을 높일 수 있다는 것을 나타낸다. 남성의 경우는 하루를 기준으로 테스토스테론 수준이 변동한다. 즉 아침에 그 수준이 가장 높아졌다가 그 이후 계속 낮아져 저녁에는 최저치에 도달한다. 또한 남성의 테스토스테론 수준은 사회적 상호작용에 의해 역동적으로 조절된다(Mazur & Booth, 1998; Mehta & Josephs, 2006). 즉 테스토스테론은 지위를 위한 사회적 경쟁의 결과에 민감하게 반응하여 승리했을 때 일시적으로 증가하는 반면, 경쟁에서 패했을 때는 감소한다. 성호르몬의 일주기성 변동과 사회적 상호작용으로 인한 변동이 남성들의 약물사용에 영향을 줄 수 있다는 것이다.

따라서 이런 성호르몬의 변동 패턴이 중독에 취약한 사람에게는 중독성 약물이나 중독 행동으로의 접근 가능성에 영향을 줄 뿐만 아니라 중독 치료에 어려움을 주고 재발을 높이는 원인일 수도 있을 것이다. 따라서 중독에 대한 남녀 차와 성호르몬의 변동을 고려한 치료법을 개발하는 것이 필요하다. 이와 더불어 행동적 그리고 신경생물학적 메커니즘에서의 남녀 차이를 고려하여 그 효과성을 테스트해보는 것이 필수적이라 하겠다.

### 참고문헌

심경옥, & 전우영 (2014a). 손가락 길이 비율의 심리학적 의미: 태내 테스토스테론의 지표로서의 2D:4D. *Korean Journal of Psychology: General*, 33, 737-764.

심경옥, & 전우영 (2014b). 손가락의 사회심리학: 2D:4D와 사회적 행동의 관계. *Korean Journal of Social and Personality Psychology*, 28, 1-21.

Alcaro, A., Huber, R., & Panksepp, J. (2007). Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Research Reviews*, 56, 283-321.

Apicella, C. L., Dreber, A., Campbell, B., Gray, P. B., Hoffman, M., & Little, A. C. (2008). Testosterone and financial risk preferences. *Evolution and Human Behavior*, 29, 384-390.

Archer, J. (2006). Testosterone and human aggression: an evaluation of the challenge hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*,

- 30, 319-345.
- Arias-Carrión, Ó., & Pöppel, E. (2007). Dopamine, learning, and reward-seeking behavior. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 67, 481-488.
- Arnold, A. P. (2009). The organizational - activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation of all mammalian tissues. *Hormones and behavior*, 55, 570-578.
- Arnold, A. P., & Breedlove, S. M. (1985). Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior: a reanalysis. *Hormones and Behavior*, 19, 469-498.
- Barsky, R. B., Kimball, M. S., Juster, F. T., & Shapiro, M. D. (1997). *Preference parameters and behavioral heterogeneity: an experimental approach in the health and retirement survey* (No.w5213). National Bureau of Economic Research.
- Beaver, J. D., Lawrence, A. D., van Ditzhuijzen, J., Davis, M. H., Woods, A., & Calder, A. J. (2006). Individual differences in reward drive predict neural responses to images of food. *The Journal of Neuroscience*, 26, 5160-5166.
- Becker, J. B., Perry, A. N., & Westenbroek, C. (2012). Sex differences in the neural mechanisms mediating addiction: a new synthesis and hypothesis. *Biology of Sex Differences*, 3, 1-35.
- Berkowitz, L., & Harmon-Jones, E. (2004). Toward an understanding of the determinants of anger. *Emotion*, 4, 107.
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2003). Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 26, 507-513.
- Bickel, W. K., Odum, A. L., & Madden, G. J. (1999). Impulsivity and cigarette smoking: delay discounting in current, never, and ex-smokers. *Psychopharmacology*, 146, 447-454.
- Bjork, J. M., & Hommer, D. W. (2007). Anticipating instrumentally obtained and passively-received rewards: a factorial fMRI investigation. *Behavioural Brain Research*, 177, 165-170.
- Bjork, J. M., Moeller, F. G., Dougherty, D. M., & Swann, A. C. (2001). Endogenous plasma testosterone levels and commission errors in women: A preliminary report. *Physiology & Behavior*, 73, 217-221.
- Blanchard, D. C., & Blanchard, R. J. (2003). What can animal aggression research tell us about human aggression?. *Hormones and Behavior*, 44, 171-177.
- Blanco, C., Ibáñez, A., Blanco-Jerez, C. R., Baca-Garcia, E., & Sáiz-Ruiz, J. (2001). Plasma testosterone and pathological gambling. *Psychiatry Research*, 105, 117-121.
- Bonci, A., Bernardi, G., Grillner, P., & Mercuri, N. B. (2003). The dopamine-containing neuron: maestro or simple musician in the orchestra of addiction?. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24, 172-177.
- Borkowska, B., & Pawlowski, B. (2013). Alcohol and nicotine intake and prenatal level of androgens measured by digit ratio. *Personality and Individual Differences*, 55, 685-687.
- Brady, K. T., & Randall, C. L. (1999). Gender

- differences in substance use disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, 22, 241-252.
- Breedlove, S. M. (1994). Sexual differentiation of the human nervous system. *Annual Review of Psychology*, 45, 389-418.
- Brower, K. J. (2002). Anabolic steroid abuse and dependence. *Current psychiatry reports*, 4, 377-387.
- Buelow, M. T., & Suhr, J. A. (2009). Construct validity of the Iowa gambling task. *Neuropsychology Review*, 19, 102-114.
- Butovskaya, M. L., Vasilyev, V. A., Lazebny, O. E., Burkova, V. N., Kulikov, A. M., Mabulla, A., ... & Ryskov, A. P. (2012). Aggression, digit ratio, and variation in the androgen receptor, serotonin transporter, and dopamine D4 receptor genes in African Foragers: The Hadza. *Behavior Genetics*, 42, 647-662.
- Campbell, B. C., Dreber, A., Apicella, C. L., Eisenberg, D. T., Gray, P. B., Little, A. C., ... & Lum, J. K. (2010). Testosterone exposure, dopaminergic reward, and sensation-seeking in young men. *Physiology & Behavior*, 99, 451-456.
- Carpenter, J. P., Garcia, J. R., & Lum, J. K. (2011). Dopamine receptor genes predict risk preferences, time preferences, and related economic choices. *Journal of Risk and Uncertainty*, 42, 233-261.
- Carre, J. M., McCormick, C. M., & Hariri, A. R. (2011). The social neuroendocrinology of human aggression. *Psychoneuroendocrinology*, 36, 935-944.
- Casey, B. J., Giedd, J. N., & Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological Psychology*, 54, 241-257.
- Chambers, R. A., & Potenza, M. N. (2003). Neurodevelopment, impulsivity, and adolescent gambling. *Journal of Gambling Studies*, 19, 53-84.
- Chambers, R. A., Taylor, J. R., & Potenza, M. N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1041-1052.
- Chapman, E., Baron-Cohen, S., Auyeung, B., Knickmeyer, R., Taylor, K., & Hackett, G. (2006). Fetal testosterone and empathy: Evidence from the empathy quotient (EQ) and the "reading the mind in the eyes" test. *Social Neuroscience*, 1, 135-148.
- Chen, T. J., Blum, K., Mathews, D., Fisher, L., Schnautz, N., Braverman, E. R., ... & Comings, D. E. (2007). Preliminary association of both the Dopamine D2 Receptor (DRD2)[Taq1 A1 Allele] and the Dopamine Transporter (DAT1)[480 bp Allele] genes with pathological aggressive behavior, a clinical subtype of Reward Deficiency Syndrome (RDS) in adolescents. *Gene Therapy and Molecular Biology*, 11, 93-112.
- Coates, J. M., & Herbert, J. (2008). Endogenous steroids and financial risk taking on a London trading floor. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences*, 105, 6167-6172.
- Colder, C. R., & Chassin, L. (1997). Affectivity and impulsivity: Temperament risk for adolescent alcohol involvement. *Psychology of Addictive Behaviors*, 11, 83-97.
- Comings, D. E., Gade Andavolu, R., Gonzalez, N., Wu, S., Muhleman, D., Chen, C., ... & Rosenthal, R. J. (2001). The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clinical Genetics*, 60, 107-116.
- Congdon, E., Lesch, K. P., & Canli, T. (2008). Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147, 27-32.
- Crews, F., He, J., & Hodge, C. (2007). Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86, 189-199.
- Crowley, T. J., Raymond, K. M., Mikulich-Gilbertson, S. K., Thompson, L. L., & Lejuez, C. W. (2006). A risk-taking "set" in a novel task among adolescents with serious conduct and substance problems. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45, 175-183.
- Dabbs, J. M., & Dabbs, M. G. (2000). *Heroes, rogues, and lovers: Testosterone and behavior*. McGraw-Hill.
- Davidson, R. J., Putnam, K. M., & Larson, C. L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science*, 289, 591-594.
- Dévieux, J., Malow, R., Stein, J. A., Jennings, T. E., Lucenko, B. A., Averhart, C., & Kalichman, S. (2002). Impulsivity and HIV risk among adjudicated alcohol-and other drug-abusing adolescent offenders. *AIDS Education and Prevention: Official Publication of the International Society for AIDS Education*, 14, 24.
- de Castro, I. P., Ibanez, A., Torres, P., Saiz-Ruiz, J., & Fernandez-Piqueras, J. (1997). Genetic association study between pathological gambling and a functional DNA polymorphism at the D4 receptor gene. *Pharmacogenetics and Genomics*, 7, 445-448.
- De Neys, W., Hopfensitz, A., & Bonnefon, J. F. (2013). Low second-to-fourth digit ratio predicts indiscriminate social suspicion, not improved trustworthiness detection. *Biology Letters*, 9, 20130037.
- de Souza Silva, M. A., Mattern, C., Topic, B., Buddenberg, T. E., & Huston, J. P. (2009). Dopaminergic and serotonergic activity in neostriatum and nucleus accumbens enhanced by intranasal administration of testosterone. *European Neuropsychopharmacology*, 19, 53-63.
- de Wit, H., Flory, J. D., Acheson, A., McCloskey, M., & Manuck, S. B. (2007). IQ and nonplanning impulsivity are independently associated with delay discounting in middle-aged adults. *Personality and Individual Differences*, 42, 111-121.
- Delgado, M. R. (2007). Reward Related Responses



- in the Human Striatum. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1104, 70-88.
- Di Chiara, G., Bassareo, V., Fenu, S., De Luca, M. A., Spina, L., Cadoni, C., ... & Lecca, D. (2004). Dopamine and drug addiction: the nucleus accumbens shell connection. *Neuropharmacology*, 47, 227-241.
- DiMeo, A. N., & Wood, R. I. (2004). Circulating androgens enhance sensitivity to testosterone self-administration in male hamsters. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 79, 383-389.
- Dreber, A., Apicella, C. L., Eisenberg, D. T., Garcia, J. R., Zamore, R. S., Lum, J. K., & Campbell, B. (2009). The 7R polymorphism in the dopamine receptor D4 gene (DRD4) is associated with financial risk taking in men. *Evolution and Human Behavior*, 30, 85-92.
- Dunlop, S. M., & Romer, D. (2010). Adolescent and young adult crash risk: Sensation seeking, substance use propensity and substance use behaviors. *Journal of Adolescent Health*, 46, 90-92.
- Ebstein, R. P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., ... & Belmaker, R. H. (1996). Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. *Nature Genetics*, 12, 78-80.
- Eisenegger, C., Haushofer, J., & Fehr, E. (2011). The role of testosterone in social interaction. *Trends in Cognitive Sciences*, 15, 263-271.
- Eisenegger, C., Knoch, D., Ebstein, R. P., Gianotti, L. R., Sándor, P. S., & Fehr, E. (2010). Dopamine receptor D4 polymorphism predicts the effect of L-DOPA on gambling behavior. *Biological Psychiatry*, 67, 702-706.
- Eisenberg, D. T., MacKillop, J., Modi, M., Beauchemin, J., Dang, D., Lisman, S. A., ... & Wilson, D. S. (2007). Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study. *Behavioral and Brain Function*, 3.
- Eriksson, C. P., Kaprio, J., Pulkkinen, L., & Rose, R. J. (2005). Testosterone and alcohol use among adolescent male twins: testing between-family associations in within-family comparisons. *Behavior Genetics*, 35, 359-368.
- Ernst, M., Nelson, E. E., Jazbec, S., McClure, E. B., Monk, C. S., Leibenluft, E., ... & Pine, D. S. (2005). Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents. *Neuroimage*, 25, 1279-1291.
- Ersche, K. D., Turton, A. J., Pradhan, S., Bullmore, E. T., & Robbins, T. W. (2010). Drug addiction endophenotypes: impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biological Psychiatry*, 68, 770-773.
- Fattore, L., Melis, M., Fadda, P., & Fratta, W. (2014). Sex differences in addictive disorders. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35, 272-284.
- Fernie, G., Cole, J. C., Goudie, A. J., & Field, M. (2010). Risk-taking but not response inhibition or delay discounting predict alcohol

- consumption in social drinkers. *Drug and Alcohol Dependence*, 112, 54-61.
- Ferrari, P. F., Van Erp, A. M. M., Tornatzky, W., & Miczek, K. A. (2003). Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. *European Journal of Neuroscience*, 17, 371-378.
- Forbes, E. E., Ryan, N. D., Phillips, M. L., Manuck, S. B., Worthman, C. M., Moyles, D. L., ... & Dahl, R. E. (2010). Healthy adolescents' neural response to reward: associations with puberty, positive affect, and depressive symptoms. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49, 162-172.
- Fortune, E. E., & Goodie, A. S. (2010). The relationship between pathological gambling and sensation seeking: the role of subscale scores. *Journal of Gambling Studies*, 26, 331-346.
- Frank, M. J., Moustafa, A. A., Haughey, H. M., Curran, T., & Hutchison, K. E. (2007). Genetic triple dissociation reveals multiple roles for dopamine in reinforcement learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104, 16311-16316.
- Frye, C. A. (2007). Some rewarding effects of androgens may be mediated by actions of its 5 $\alpha$ -reduced metabolite 3 $\alpha$ -androstenediol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 86, 354-367.
- Galvan, A., Hare, T. A., Parra, C. E., Penn, J., Voss, H., Glover, G., & Casey, B. J. (2006). Earlier development of the accumbens relative to orbitofrontal cortex might underlie risk-taking behavior in adolescents. *The Journal of Neuroscience*, 26, 6885-6892.
- Geschwind, N., & Galaburda, A. M. (1985). Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Archives of Neurology*, 42, 428-459.
- Granö, N., Virtanen, M., Vahtera, J., Elovainio, M., & Kivimäki, M. (2004). Impulsivity as a predictor of smoking and alcohol consumption. *Personality and Individual Differences*, 37, 1693-1700.
- Grüsser, S. M., Thalemann, R., & Griffiths, M. D. (2006). Excessive computer game playing: evidence for addiction and aggression?. *CyberPsychology & Behavior*, 10, 290-292.
- Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology*, 35, 4-26.
- Hahn, T., Dresler, T., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., Heinz, S., Polak, T., ... & Fallgatter, A. J. (2009). Neural response to reward anticipation is modulated by Gray's impulsivity. *Neuroimage*, 46, 1148-1153.
- Hampson, E., Ellis, C. L., & Tenk, C. M. (2008). On the relation between 2D:4D and sex dimorphic personality traits. *Archives of Sexual Behavior*, 37, 133-144.
- Han, C., Lee, Y. S., Hahn, W., & Won, S. D. (2011). The Difference of the 2nd to 4th Digit Length Ratio between Type I and Type

- II Alcoholism. *Journal of the Korean Society of Biological Psychiatry*, 18, 260-266.
- Hannan Jr, C. J., Friedl, K. E., Zold, A., Kettler, T. M., & Plymate, S. R. (1991). Psychological and serum homovanillic acid changes in men administered androgenic steroids. *Psychoneuroendocrinology*, 16, 335-343.
- Hermans, E. J., Bos, P. A., Ossewaarde, L., Ramsey, N. F., Fernández, G., & Van Honk, J. (2010). Effects of exogenous testosterone on the ventral striatal BOLD response during reward anticipation in healthy women. *Neuroimage*, 52, 277-283.
- Hermans, E. J., Putman, P., Baas, J. M., Gecks, N. M., Kenemans, J. L., & Van Honk, J. (2007). Exogenous testosterone attenuates the integrated central stress response in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 1052-1061.
- Hermans, E. J., Putman, P., Baas, J. M., Koppeschaar, H. P., & Van Honk, J. (2006). A single administration of testosterone reduces fear-potentiated startle in humans. *Biological Psychiatry*, 59, 872-874.
- Johnson, L. R., & Wood, R. I. (2001). Oral testosterone self-administration in male hamsters. *Neuroendocrinology*, 73, 285-292.
- Josephs, R. A., Sellers, J. G., Newman, M. L., & Mehta, P. H. (2006). The mismatch effect: when testosterone and status are at odds. *Journal of Personality and Social Psychology*, 90, 999-1013.
- Kanayama, G., Hudson, J. I., & Pope Jr, H. G. (2010). Illicit anabolic - androgenic steroid use. *Hormones and Behavior*, 58, 111-121.
- Kashkin, K. B., & Kleber, H. D. (1989). Hooked on hormones?: An anabolic steroid addiction hypothesis. *JAMA*, 262, 3166-3170.
- Kim, E. J., Namkoong, K., Ku, T., & Kim, S. J. (2008). The relationship between online game addiction and aggression, self-control and narcissistic personality traits. *European Psychiatry*, 23, 212-218.
- Klein, T. A., Neumann, J., Reuter, M., Hennig, J., Von Cramon, D. Y., & Ullsperger, M. (2007). Genetically determined differences in learning from errors. *Science*, 318, 1642-1645.
- Kluger, A. N., Siegfried, Z., & Ebstein, R. P. (2002). A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Molecular Psychiatry*, 7, 712-717.
- Knutson, B., & Cooper, J. C. (2005). Functional magnetic resonance imaging of reward prediction. *Current Opinion in Neurology*, 18, 411-417.
- Kornhuber, J., Erhard, G., Lenz, B., Kraus, T., Sperling, W., Bayerlein, K., ... & Stoessel, C. (2011). Low Digit Ratio 2D : 4D in Alcohol Dependent Patients. *PLoS One*, 6, e19332.
- Kornhuber, J., Zenses, E. M., Lenz, B., Stoessel, C., Bouna-Pyrrou, P., Rehbein, F., ... & Mößle, T. (2013). Low 2D: 4D Values Are Associated with Video Game Addiction. *PLoS One*, 8, e79539.
- Kreek, M. J., Nielsen, D. A., Butelman, E. R., & LaForge, K. S. (2005). Genetic influences on

- impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nature Neuroscience*, 8, 1450-1457.
- Kuhn, C., Johnson, M., Thomae, A., Luo, B., Simon, S. A., Zhou, G., & Walker, Q. D. (2010). The emergence of gonadal hormone influences on dopaminergic function during puberty. *Hormones and Behavior*, 58, 122-137.
- Kuhnen, C. M., & Chiao, J. Y. (2009). Genetic determinants of financial risk taking. *PLoS One*, 4, e4362.
- Laucht, M., Becker, K., Blomeyer, D., & Schmidt, M. H. (2007). Novelty seeking involved in mediating the association between the dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and heavy drinking in male adolescents: results from a high-risk community sample. *Biological Psychiatry*, 61, 87-92.
- Lejuez, C. W., Read, J. P., Kahler, C. W., Richards, J. B., Ramsey, S. E., Stuart, G. L., ... & Brown, R. A. (2002). Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART). *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 8, 75-84.
- Lenz, B., Frieling, H., Jacob, C., Heberlein, A., Kornhuber, J., Bleich, S., & Hillemacher, T. (2010). The modulating effect of the androgen receptor on craving in alcohol withdrawal of men is partially mediated by leptin. *The Pharmacogenomics Journal*, 10, 226-231.
- Lenz, B., Müller, C. P., Stoessel, C., Sperling, W., Biermann, T., Hillemacher, T., ... & Kornhuber, J. (2012). Sex hormone activity in alcohol addiction: integrating organizational and activational effects. *Progress in Neurobiology*, 96, 136-163.
- Leshner, A. I. (2000). Anabolic steroids. In: NIDA Community Drug Alert Bulletin NIDA, 1-4.
- Lex, B. W. (1991). Some gender differences in alcohol and polysubstance users. *Health Psychology*, 10, 121.
- Lombardo, M. V., Ashwin, E., Auyeung, B., Chakrabarti, B., Lai, M. C., Taylor, K., ... & Baron-Cohen, S. (2012a). Fetal programming effects of testosterone on the reward system and behavioral approach tendencies in humans. *Biological Psychiatry*, 72, 839-847.
- Lombardo, M. V., Ashwin, E., Auyeung, B., Chakrabarti, B., Taylor, K., Hackett, G., ... & Baron-Cohen, S. (2012b). Fetal testosterone influences sexually dimorphic gray matter in the human brain. *The Journal of Neuroscience*, 32, 674-680.
- Lucas, M., & Koff, E. (2010). Delay discounting is associated with the 2D: 4D ratio in women but not men. *Personality and Individual Differences*, 48, 182-186.
- Lynch, W. J., Roth, M. E., & Carroll, M. E. (2002). Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology*, 164, 121-137.
- MacKillop, J., Miller, J. D., Fortune, E., Maples, J., Lance, C. E., Campbell, W. K., & Goodie, A. S. (2014). Multidimensional examination of impulsivity in relation to disordered gambling.

- Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 22, 176.
- MacLaren, V. V., & Best, L. A. (2010). Multiple addictive behaviors in young adults: Student norms for the Shorter PROMIS Questionnaire. *Addictive Behaviors*, 35, 252-255.
- MacPherson, L., Magidson, J. F., Reynolds, E. K., Kahler, C. W., & Lejuez, C. W. (2010). Changes in sensation seeking and risk taking propensity predict increases in alcohol use among early adolescents. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34, 1400-1408.
- Manning, J. T. (2002). *Digit ratio: A pointer to fertility, behavior, and health*. New Jersey: Rutgers University Press.
- Manning, J. T., & Fink, B. (2011). Digit ratio, nicotine and alcohol intake and national rates of smoking and alcohol consumption. *Personality and Individual Differences*, 50, 344-348.
- Manning, J. T., Scutt, D., Wilson, J., & Lewis-Jones, D. I. (1998). The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. *Human Reproduction*, 13, 3000-3004.
- Maughan, B., Rowe, R., Messer, J., Goodman, R., & Meltzer, H. (2004). Conduct disorder and oppositional defiant disorder in a national sample: developmental epidemiology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 609-621.
- Mazur, A., & Booth, A. (1998). Testosterone and dominance in men. *Behavioral and Brain Sciences*, 21, 353-363.
- Mehroof, M., & Griffiths, M. D. (2010). Online gaming addiction: The role of sensation seeking, self-control, neuroticism, aggression, state anxiety, and trait anxiety. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 13, 313-316.
- Mehta, P. H., & Josephs, R. A. (2006). Testosterone change after losing predicts the decision to compete again. *Hormones and Behavior*, 50, 684-692.
- Mishra, S., Barclay, P., & Lalumière, M. L. (2014). Competitive disadvantage facilitates risk taking. *Evolution and Human Behavior*, 35, 126-132.
- Mishra, S., Lalumière, M. L., & Williams, R. J. (2010). Gambling as a form of risk-taking: Individual differences in personality, risk-accepting attitudes, and behavioral preferences for risk. *Personality and Individual Differences*, 49, 616-621.
- Mitchell, S. H. (1999). Measures of impulsivity in cigarette smokers and non-smokers. *Psychopharmacology*, 146, 455-464.
- Munafò, M. R., Yalcin, B., Willis-Owen, S. A., & Flint, J. (2008). Association of the Dopamine D4 Receptor (DRD4) Gene and Approach-Related Personality Traits: Meta-Analysis and New Data. *Biological Psychiatry*, 63, 197-206.
- Nagoshi, C. T., Wilson, J. R., & Rodriguez, L. A. (1991). Impulsivity, sensation seeking, and behavioral and emotional responses to alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 15, 661-667.
- Nelson, E. E., Leibenluft, E., McClure, E., & Pine,

- D. S. (2005). The social re-orientation of adolescence: a neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychological Medicine*, 35, 163-174.
- Nelson, R. J., & Trainor, B. C. (2007). Neural mechanisms of aggression. *Nature Reviews Neuroscience*, 8, 536-546.
- Nestler, E. J. (2014). Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, 76, 259-268.
- Noble, E. P. (2003). D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 116, 103-125.
- Nordin, C., & Nylander, P. O. (2007). Temperament and character in pathological gambling. *Journal of Gambling Studies*, 23, 113-120.
- Op de Macks, Z. A., Moor, B. G., Overgaauw, S., Güroğlu, B., Dahl, R. E., & Crone, E. A. (2011). Testosterone levels correspond with increased ventral striatum activation in response to monetary rewards in adolescents. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 1, 506-516.
- Packard, M. G., Cornell, A. H., & Alexander, G. M. (1997). Rewarding affective properties of intra-nucleus accumbens injections of testosterone. *Behavioral Neuroscience*, 111, 219.
- Parke, A., & Griffiths, M. (2004). Aggressive behaviour in slot machine gamblers: A preliminary observational study 1. *Psychological Reports*, 95, 109-114.
- Pine, K. J., & Fletcher, B. C. (2011). Women's spending behaviour is menstrual-cycle sensitive. *Personality and Individual Differences*, 50, 74-78.
- Rehbein, F., Psych, G., Kleimann, M., Mediasci, G., & Mößle, T. (2010). Prevalence and risk factors of video game dependency in adolescence: results of a German nationwide survey. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 13, 269-277.
- Reuter, J., Raedler, T., Rose, M., Hand, I., Gläscher, J., & Büchel, C. (2005). Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nature Neuroscience*, 8, 147-148.
- Rolls, E. T. (1990). A theory of emotion, and its application to understanding the neural basis of emotion. *Cognition & Emotion*, 4, 161-190.
- Rowe, R., Maughan, B., Worthman, C. M., Costello, E. J., & Angold, A. (2004). Testosterone, antisocial behavior, and social dominance in boys: pubertal development and biosocial interaction. *Biological Psychiatry*, 55, 546-552.
- Rubio, G., Jiménez, M., Rodríguez Jiménez, R., Martínez, I., Ávila, C., Ferre, F., ... & Palomo, T. (2008). The Role of Behavioral Impulsivity in the Development of Alcohol Dependence: A 4 Year Follow Up Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 32, 1681-1687.
- Sapienza, P., Zingales, L., & Maestripieri, D. (2009). Gender differences in financial risk aversion and career choices are affected by testosterone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106, 15268-15273.

- Schroeder, J. P., & Packard, M. G. (2000). Role of dopamine receptor subtypes in the acquisition of a testosterone conditioned place preference in rats. *Neuroscience Letters*, 282, 17-20.
- Schultz, W. (1999). The reward signal of midbrain dopamine neurons. *Physiology*, 14, 249-255.
- Shemisa, K., Kunnathur, V., Liu, B., Salvaterra, T. J., & Dluzen, D. E. (2006). Testosterone modulation of striatal dopamine output in orchidectomized mice. *Synapse*, 60, 347-353.
- Sisk, C. L., & Zehr, J. L. (2005). Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 26, 163-174.
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Jernigan, T. L., & Toga, A. W. (1999). In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nature Neuroscience*, 2, 859-861.
- Stanton, S. J., Liening, S. H., & Schultheiss, O. C. (2011). Testosterone is positively associated with risk taking in the Iowa Gambling Task. *Hormones and Behavior*, 59, 252-256.
- Steel, Z., & Blaszczynski, A. (1998). Impulsivity, personality disorders and pathological gambling severity. *Addiction*, 93, 895-905.
- Stenstrom, E., & Saad, G. (2011). Testosterone, financial risk-taking, and pathological gambling. *Journal of Neuroscience, Psychology, and Economics*, 4, 254-266.
- Suzuki, R., Allen, N. E., Appleby, P. N., Key, T. J., Dossus, L., Tjønneland, A., ... & Kaaks, R. (2009). Lifestyle factors and serum androgens among 636 middle aged men from seven countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes & Control*, 20, 811-821.
- Swanson, J. M., Kinsbourne, M., Nigg, J., Lanphear, B., Stefanatos, G. A., Volkow, N., ... & Wadhwa, P. D. (2007). Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychology Review*, 17, 39-59.
- Szczypka, M. S., Zhou, Q. Y., & Palmiter, R. D. (1998). Dopamine-stimulated sexual behavior is testosterone dependent in mice. *Behavioral Neuroscience*, 112, 1229-1235.
- Terner, J. M., & De Wit, H. (2006). Menstrual cycle phase and responses to drugs of abuse in humans. *Drug and Alcohol Dependence*, 84, 1-13.
- Tetrault, J. M., Desai, R. A., Becker, W. C., Fiellin, D. A., Concato, J., & Sullivan, L. E. (2008). Gender and non medical use of prescription opioids: results from a national US survey\*. *Addiction*, 103, 258-268.
- Tiihonen, J., Kuikka, J., Bergström, K., Hakola, P., Karhu, J., Rynänen, O. P., & Föhr, J. (1995). Altered striatal dopamine re-uptake site densities in habitually violent and non-violent alcoholics. *Nature Medicine*, 1, 654-657.
- van Honk, J., Peper, J. S., & Schutter, D. J. (2005). Testosterone reduces unconscious fear

- but not consciously experienced anxiety: implications for the disorders of fear and anxiety. *Biological Psychiatry*, 58(3), 218-225.
- van Honk, J., Schutter, D. J., Hermans, E. J., Putman, P., Tuiten, A., & Koppeschaar, H. (2004). Testosterone shifts the balance between sensitivity for punishment and reward in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 937-943.
- van Leijenhorst, L., Zanolie, K., Van Meel, C. S., Westenberg, P. M., Rombouts, S. A., & Crone, E. A. (2010). What motivates the adolescent? Brain regions mediating reward sensitivity across adolescence. *Cerebral Cortex*, 20, 61-69.
- Volberg, R. A., Abbott, M. W., Rönning, S., & Munck, I. M. (2001). Prevalence and risks of pathological gambling in Sweden. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 104, 250-256.
- Wacker, J., Mueller, E. M., & Stemmler, G. (2013). Prenatal testosterone and personality: Increasing the specificity of trait assessment to detect consistent associations with digit ratio (2D: 4D). *Journal of Research in Personality*, 47, 171-177.
- Walker, E. F., & Diforio, D. (1997). Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychological Review*, 104, 667-685.
- Welte, J. W., Barnes, G. M., Wieczorek, W. F., Tidwell, M. C. O., & Parker, J. C. (2004). Risk factors for pathological gambling. *Addictive Behaviors*, 29, 323-335.
- Wood, R. I. (2004). Reinforcing aspects of androgens. *Physiology & Behavior*, 83, 279-289.
- Wood, R. I. (2008). Anabolic - androgenic steroid dependence? Insights from animals and humans. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29, 490-506.
- Zunszain, P. A., Anacker, C., Cattaneo, A., Carvalho, L. A., & Pariante, C. M. (2011). Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35, 722-729.

1 차원고접수 : 2015. 05. 14  
수정원고접수 : 2015. 07. 03  
최종게재결정 : 2015. 07. 10



## Testosterone and Addiction

**Kyungok Sim**

**Woo Young Chun**

Department of Psychology, Chungnam National University

Recent studies suggest that testosterone may have an effect on the responsiveness of brain reward systems. This notion is based on the organizational effect of prenatal testosterone on developing fetal brain that may permanently influence later behavior. Likewise, the organizational effect of prenatal testosterone may also have effect on neuronal and behavioral responses to reward stimuli later in life. Furthermore, the surge of gonadal steroids at puberty influence reorganization in the brain areas (e.g., striatum, ventral striatum including nucleus accumbens, and prefrontal cortex) that are involved in reward, punishment, motivation, and self-regulation. We reviewed the studies that examined the relationship between sex hormones and addiction. First, testosterone and addiction share common neurophysiology and behavioral similarity. In terms of neurophysiology, testosterone have reinforcing effect by acting on mesolimbic dopamine system that regulate the use of addictive drugs (e.g., alcohol, nicotine, other psychoactive drugs) and other addictive behaviors (e.g., pathological gambling and game addiction). In terms of behavior, high impulsiveness, risk taking, aggression, novelty seeking and sensation seeking associated with high level of testosterone are predictors of addiction. Second, the activation of mesolimbic reward system in response to reward stimuli is moderated by the levels of prenatal and circulating testosterone. Third, 2D:4D ratio and testosterone-dependent behaviors were associated with dopamine receptor genes, particularly with DRD4. These findings implicate that prenatal testosterone may preprogram the sensitivity of brain reward system, and its responsiveness may modulated by the level of circulating testosterone.

*Key words* : addictive disorder, testosterone, testosterone-dependent behaviors, reward system, dopamine receptor gene polymorphism.