KISEP Original Article 생물정신의학 Vol. 12, No. 1, May 2005

정신분열병의 CDH2 유전자 다형성

이원석[1)] · 김미경[1)] · 정한용[2)†] · 우성일[2)] · 권영준[2)] · 김종우[3)] · 이희제[4)]

The CDH2 Gene Polymorphism in Schizophrenia

Won Seok Lee, M.D.,[1)] Mi Kyung Kim, M.D., Ph.D.,[1)] Han Yong Jung, M.D., Ph.D.,[2)†]
Sung Il Woo, M.D., Ph.D.,[2)] Young Joon Kwon, M.D., Ph.D.,[2)]
Jong Woo Kim, M.D., Ph.D.,[3)] Hee Je Lee, Ph.D.[4)]

ABSTRACT

Objective : There has been increasing evidence that neurodevelopmental dysfunction is involved in the pathophysiology of schizophrenia. Cadherin is known to be one of the important molecules in neurodevelopment. This study was performed to examine the relationship between T816C polymorphism of CDH2 gene and schizophrenia.

Methods : Genoytypes of T816C polymorphism of CDH2 gene were analyzed by polymerase chain reaction - restriction fragment length polymorphism (PCR - RFLP) in 156 Korea patents with schizophrenia and 170 controls.

Results : No difference was found between the patients with schizophrenia and the controls in genotype and allele frequencies of T816C polymorphism of CDH2 gene.

Conclusion : The results of this study do not support an association between T816C polymorphism of CDH2 gene and schizophrenia. However, it is necessary to investigate other polymorphic regions of CDH2 in schizophrenia.

KEY WORDS : CDH2 · Polymorphism · Schizophrenia.

[1)]국립서울병원
Seoul National Mental Hospital, Seoul, Korea
[2)]순천향대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Buchoen, Korea
[3)]경희대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Kyunghee University Hospital, Seoul, Korea
[4)]강원대학교 의과대학 약리학교실
Department of Pharmacology, College of Medicine, Kangwon University Hospital, Chuncheon, Korea
[†]교신저자 : 정한용, 420 - 600 경기도 부천시 원미구 중동 1174
전화) (032) 621 - 5232, 전송) (032) 621 - 5662 E - mail) hanyjung@schbc.ac.kr

서 론

정신분열병은 인지, 지각, 정동, 행동, 사회 활동 등 광범위한 정신기능에 장애를 초래하는 주요 정신병으로 일반적으로 만성 경과를 밟게 되는 질병으로, 대체적인 일반 인구 평균 유병률은 1%정도로 알려져 있다.[1)]

정신분열병은 그 원인이 명확히 밝혀지지 않은 병으로, 최근에는 그 원인을 밝히기 위해 뇌의 구조적, 기능적 이상에 대한 접근이 활발하게 시도 되고 있다. 이런 시도들의 결과로 뇌의 구조적 기능적 이상의 증거들이 계속 보고됨에 따라 정신분열병 환자들에서 태생기 중추신경계 발달 과정의 이상으로 인하여 뇌구조의 기형이 발생하고, 이것이 후에 정신분열병의 병인이나 병태생리학에 작용할 것이라는 신경발달 가설이 우세해지고 있는 실정이다.[2)3)]

신경계통의 발달에 영향을 주는 물질로 판명된 cadherin은 여러 가지 기관과 조직의 발생에 기여하는 것으로 알려진 세포 표면의 글리코프로테인(cell surface glycoprotein)의 일종으로, 신경관의 분화나, 중추 신경계의 발달, 회질과 백질 구조의 형성, 한 신경세포에서 다른 신경세포로의 연결을 통한 신경 회로의 발달에 작용한다. 또한 신경 축색 돌기와 수지상 돌기의 구조 형성에도 관여하고, 시냅스의 생성에도 작용하는 것으로 알려져 있다.[4)]

Cadherin은 크게 classic, protocadherin, desmosomal cadherin, fat-like cadherin, cadherin related molecules, CELSR 등으로 나뉠 수 있으며, classic cadherin은 1형과 2형으로 나누어 1형에는 E-, N-, -R-, P-cadherin이 있고 2형에는 6, 7, 8, 10형의 cadherin을 가지고 있다.[4)5)] Cadherin의 구조는 보통 세 개의 구성으로 되어 있는데, cytoplasmic domain과 transmembrane domain, calcium이 붙어 있는 extracellular domain으로 구성 되어있다. Cytoplamic domain은 catenin과 물질과 결합하여 복합을 이루고, extracellular domain은 monomeric 혹은 두개가 결합한 cis-dimer의 형태로 존재한다. Cis-dimer는 반대편 세포막의 다른 cis-dimer와 상호 작용하여 trans-configuration을 형성하여, 두개의 서로 다른 세포막이 연결될 수 있도록 하여 결과적으로 세포의 구조 형성에 기여한다. 특히 N-, E-cadherin 등은 신경 세포에서 시냅스의 형성에 기여하는데, 시냅스 전 세포막(presynaptic membrane)과 시냅스 후 세포막(postsynaptic membrane) 사이의 응착을 유지할 수 있도록 해준다.[4)] 이 중에서 CDH2(cadherin 2, N-cadherin, cadherin neuronal)는 뇌와 근골격, 심장 근육의 발달과 관련 있는 것으로 알려져 있다.[6)7)] 또한 CDH2는 주로 중추 신경계 발달에 관련되어 있는 것으로 알려져 있고,[8)] 또한 synaptic adhesion에서 발현되고,[9)] axon guidance[10)]와 synaptogenesis,[11)] synaptic plasticity[12)]에서 발현되는 것으로 알려져 있다.

이런 cadherin의 기능적인 특성이 신경 발달학적인 측면에서 정신분열병의 원인 가설로 언급이 되어왔다.[13)14)] 현재까지, Cadherin이 정신분열병의 원인과 연관이 있음을 밝히는 연구는 주로 CDH2와 CELSR1, protocadherin에 대한 연구로써 접근되어져 왔다.[15-19)]

하지만 정신분열병에서 이들 유전자형에 관한 연구는 부족한 상태이다. 특히 CDH2 유전자에 대한 연구는 더 부족한 실정으로 mutation에 대한 연구 결과 정도만이 알려져 있다. 본 연구에서는 정신분열병에서 CDH2 유전자의 다형성을 살펴보았는데, CDH2 유전자의 mutation을 보면, 전체 8개의 sequence polymorphism 중 trinucleotide repeat polymorphism 3곳과 single-nucleotire polymorphism 5곳을 알 수 있었다.[20)]

CDH2는 염색체 18q11.2에 위치해 있는 총 16개의 exon으로 구성된 유전자로서 이 연구에서 살펴본 CDH2의 유전자 다형성은, 15번째 exon의 816 염기쌍으로써, T가 C로 바뀌면서 단백질 생성에는 변화를 주지 않는 특징을 가지고 있다. 특히 본 연구에서 exon 15번째의 T816C가 선택된 이유는 CDH2 유전자의 exon 14번에서 16번 사이가 cytoplasmic domain을 encoding 하는 부위로 알려져 있고, 특히 15번째 exon의 중간 부위는 adapter 단백질인 Shc와 CDH2가 결합하는 곳으로 이는 synaptic adhesion에 영향을 미치는 것으로 알려져 있기 때문이다.[20)] 이 실험에서는 CDH2의 15번째 exon에 존재하는 T816C의 다형성을 살펴봄으로써 정신분열병과의 관련성 여부를 보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

환자군은 국내 한 정신병원에 입원하고 있는 환자 중 DSM-IV의 진단기준상 정신분열병의 기준을 만족하는

환자를 대상으로 하였다. 정신분열병 외의 다른 주요 정신 질환과 알코올, 물질 의존 환자, 그리고 신경 질환이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 환자의 총수는 156명으로 남자가 91명, 여자가 65명 이였다. 평균연령은 43.1±6.5세였다. 환자군은 DSM-IV의 진단기준에 따라 4가지의 아형으로 나누었으며, 편집형이 71명, 해체형이 17명, 미분화형이 50명, 잔류형이 9명이었다. 정상 대조군은 건강진단센터를 방문한 사람 중 문진상 정신과 질환의 과거력이 없으며, 정신과 질환의 가족력이 없고, 검사 소견상 신체 질환이 없는 건강한 사람을 대상으로 하였다. 대조군의 총수는 170명으로 남자가 87명, 여자가 83명 이였고, 평균 연령은 50.3±8.8세였다. 환자군과 대조군은 모두 본 연구의 목적과 과정에 대하여 충분히 설명을 받은 후 서면 동의를 받았다.

2. 연구방법

1) 혈액채취 및 DNA 추출법

환자군과 대조군에서 정맥혈 3ml을 채혈하여 EDTA tube에 넣어 응고를 방지한 다음 DNA를 추출하기 전까지 -20℃에서 보관하였다. DNA 추출은 DNA Isolation Kit(Roche, Manheim, Germany)를 이용하였다. 2ml의 혈액에 적혈구융해완충액 6ml를 가하고 잘 섞은 후 10분간 원심분리하여 상층액은 버리고, 백혈구융해완충액 900ul와 RNase 2ul를 가한 다음 37℃ 배양기에 10분간 놓아두었다. 그 후 1.5ml tube로 옮긴 후 단백질침전용액 468ul를 넣고 잘 섞은 후 10분 동안 원심분리 하였다. 상층액을 새로운 tube로 옮긴 후 isopropranolol 650ul를 넣고 침전물이 생길 때까지 잘 섞은 후 10분 동안 원심분리 하였다. 상층액을 버리고 70% ethanol 900ul로 DNA를 세척한 후 10분 동안 원심분리하였다. 상층액을 버리고 말린 후 TE완충액 100ul에 녹여 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR)에 사용하기 전까지 -20℃에서 보관하였다.[21]

2) DNA의 중합효소 연쇄반응

본 연구를 위해 사용된 primer는 CDH2 유전자의 exon 부위를 포함하는 부분이며, Ukkola 등[22]에 의하여 제시된 방법으로 합성하여 사용하였다. Sense primer의 염기서열은 5'-TGAGACCTCA TCACACTGCT G-3', antisense primer의 염기서열은 5'-GAAGCCACCT TTGCTTTCAC AC-3'로 합성하였다. DNA 증폭을 위한 PCR은 추출된 100ng의 DNA에 10×PCR 완충용액(pH 8.3, 100mM Tris-HCL, 500mM KCL, 15mM MgCl2)3ul, 2.5mM dNTP 1ul, 10pM primer 각 1ul, Taq DNA polymerase(Biotool, USA) 0.2ul(5U/ul), 3차 증류수 22.8ul를 혼합하여 총 30ul를 만든 후 Master cycler gradient(Eppendorf, Hamburg, Germany)에서 시행하였다. 온도주기는 94℃에서 5분간 유지한 후 denaturation은 95℃에서 30초, annealing은 60℃에서 30초, extension은 72℃에서 3분으로 37회 반복한 후 extension을 극대화하기 위해 72℃에서 5분간 유지하였다. 증폭된 PCR 산물은 ethidium bromide가 포함된 2% agarose gel에서 전기영동 시킨 후 UV transilluminator 위에서 밴드로 확인하였다.

3) 유전자형의 판별

제한효소 Blp I를 이용하여 Restriction Fragment Length Polymorphism(RFLP) 방법을 통해 유전자형을 판별 하였다. PCR 산물 10ul에 제한효소 Blp I 0.2ul, 효소완충용액 3ul, 3차증류수 16.8ul를 혼합하여 총 30ul을 만든 후, 37℃에서 4시간 동안 처리한 후 ethidium bromide가 포함된 2% agarose gel에서 전기영동하여 UV transilluminator 위에서 DNA 밴드의 위치를 관찰하였다. 제한효소 Blp I에 절단되지 않는 경우는 594bp의 단일밴드(CC homozygote), 절단되는 경우는 371/223bp의 이중밴드(TT homozygote), 그리고 594bp와 371/223bp가 모두 나타나는 삼중밴드(TC heterozygote)의 3가지 유전자형으로 구분할 수 있었다(그림 1).

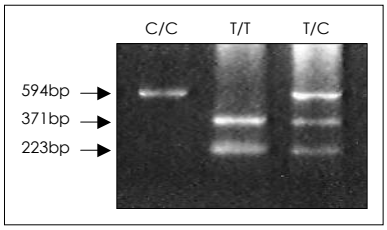

Fig. 1. Blp I RFLP finding of CDH 2 gene : DNA obtained from peripheral blood cells were amplified by PCR, digested with Blp I and separated by 2.0% agarose gel electrophoresis. Three genotypes were identified : C/C(homozygote genotype), T/T(homozygote genotype), T/C(heterozygote genotype). Size of each band was marked on the left.

Table 1. Differences in genotype and allele frequencies of CDH2 T816C polymorphism between patients with schizophrenia and control

	Genotype(%)			*p-value*	Allele frequency(%)		*p-value*
	T/T	T/C	C/C		T	C	
Control(170)	26(15.3)	82(48.2)	62(36.5)		67(39.4)	103(60.6)	
M(87)	11(12.6)	46(52.9)	30(34.5)		34(39.1)	53(60.9)	
F(83)	15(18.1)	36(43.3)	32(38.5)		33(39.8)	50(60.2)	
Schizophrenia(156)	23(14.8)	79(50.6)	54(34.6)	0.9092[a]	62.5(40.1)	93.5(59.9)	0.8650[a]
M(91)	13(14.3)	42(46.1)	36(39.6)	0.6688[b]	34(37.4)	57(62.6)	0.7388[b]
F(65)	10(15.4)	37(56.9)	18(27.7)	0.2484[c]	28.5(43.8)	36.5(56.2)	0.4789[c]
Paranoid(71)	10(14.1)	37(52.1)	24(33.8)	0.8601[d]	28.5(40.1)	42.5(59.9)	0.8814[d]
Disorganized(17)	1(5.8)	8(47.1)	8(47.1)	0.4928[e]	5(29.3)	12(70.7)	0.2532[e]
Undifferentiated(50)	11(22)	21(42)	18(36)	0.5076[f]	21.5(43.0)	28.5(57.0)	0.5201[f]
Residual(9)	0(0.0)	8(88.9)	1(11.1)	0.0737[g]	4(44.4)	5(55.6)	0.6706[g]

a : schizophrenia vs control : p=0.9092, p=0.8650, b : male schizophrenia vs male control : p=0.6688, p=0.7388, c : female schizophrenia vs female control : p=0.2484, p=0.4789, d : paranoid vs control : p=0.8601, p=0.8814, e : disorganized vs control : p=0.4928, p=0.2532, f : undifferentiated vs control : p=0.5076, p=0.5076, g : residual vs control : p=0.5650, p=0.6706

3. 통계분석

정신분열병 환자군과 정상 대조군 사이의 CDH2 유전자형과 대립유전자형 발현빈도에 관한 비교와 유의성 검증은 chi-square 검증, Fisher의 정확 검정으로 시행하였다. 통계프로그램은 Statistic Analysis System (SAS) program 6.0을 이용하였고, 유의수준은 <0.05로 하였다.

결 과

정신분열병군과 정상 대조군의 CDH2 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg equilibrium의 예측치와 차이가 없었다.

정신분열병 환자군과 정상 대조군과의 비교에서 유전자형 빈도(χ^2=0.1904, df=2, p=0.9092)와 대립유전자의 빈도(χ^2=0.0289, df=1, p=0.8650) 사이에는 통계적으로 의미있는 차이가 발견되지 않았다(표 1).

그 밖에 남, 여 정신분열병 환자군과 남,여 정상 대조군 사이의 유전자형 빈도(M : p=0.6688, F : p=0.2484)와 대립 유전자 빈도(M : p=0.7388, F : p=0.4789) 사이에도 유의한 차이는 없었다.

정신분열병 환자군의 각 아형과 정상 대조군 사이의 유전자형 빈도와 대립 유전자 빈도를 비교한 결과에서도 모두 통계적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다.

고 찰

본 연구에서는 정신분열병과 정상 대조군 사이에 CDH2 유전자의 유전자형과 대립유전자 분포에 있어서 차이를 발견할 수 없었다. 또한 각 아형과의 비교나 성별에 따른 비교에 있어서도 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 이러한 연구 결과는 CDH2 유전자 다형성이 적어도 한국인에서는 정신분열병의 자체의 발병과 각 아형의 차이에 대한 감수성에도 연관이 없을 수 있다는 가능성을 시사한다.

최근 신경발달의 이상이 정신분열병의 원인임을 증명할만한 여러 증거들이 밝혀지면서, 신경발달에 관여하는 cadherin과 정신분열병에 관한 연관성을 밝히고자 하는 많은 연구들이 시행 되었다. Cadherin은 신경 계통 발달에 있어서, 신경관의 분화, 중추 신경계의 발달, 신경세포, 시냅스, 신경 회로의 발달에 기여하는 물질로 알려져 있다. 정신분열병 환자에 있어서 cadherin의 이상은 적절하지 못한 시냅스 사이의 응착력을 보임으로써, 시냅스의 구조에 이상을 가져오고 이로 인해 정신분열병의 원인이 될 수 있음을 시사하였기 때문이다.[23] 이러한 cadherin에 대한 유전학적 연구는 주로 cadherin의 superfamily인 CDH2과 CELSR1, protocadherin 등을 candidate gene으로 사용하여 연구가 시행되었다.

Tsukasa Sasaki와 그의 동료 연구자들[15]에 의한 1995년도의 연구결과를 살펴보면, 그들은 정신병적 증상을 보이는 정신분열병 환자와 양극성장애 환자를 대상으로 CDH2와의 유전적인 연관성에 대한 연구를 시행하였다. 이 연구는 fragile X syndrome이나 Huntington's disease, dentatorubal-palidoluysian atrophy(DRPLA)와 같은 중추 신경계에 이상이 있는 질환에서, 비이상적으로 확장 반복된 CAG 혹은 CCG의 삼핵산(trinucleotide)을 가지고, 이런 삼핵산 질환에서 정신병적인 증상을 보인다는 결과[16]와 정신분열병의 사후 연구에서 신경발달의 이상을 추측 할 수 있는 신경 세포수의 감소나 배열의 이상, 돌연변이 세포의 형성 등의 증거로 CDH2의 이상이 정신분열병의 원인이 될 수 있다는 가설[24]에 기초하여, 염색체 12번의 B37의 CAG 반복과 염색체 18q11.2의 CDH2의 CCG반복에 대하여 정신분열병과 양극성장애, 정상 대조군 사이의 삼핵산의 반복의 횟수를 대조 비교하였다. 148명의 정신분열병 환자와 98명의 양극성장애, 148명의 정상 대조군을 대상으로 한 이 연구에서는 코카시안인에서 CDH2과 정신분열병 사이에 유의적인 관련성이 없음을 보였다.

또한 CELSR1(cadherin EGF LAG seven-pass G-type receptor 1)에 대한 두개의 연구 결과[17][18]를 볼 수 있는데, 첫 번째 연구[17]에서는, 정상 대조군 3명과 정신분열병 환자 중 catatonic type에 해당하는 2명에 대하여, 22q13.33 위치를 모두 sequencing을 시행하였다. 총 17개의 변이부분을 관찰하였고 이중 아미노산의 염기서열을 변화시키는 5부분을(Ser664Trp, Cys1126Arg, Leu1994Pro, Leu1995Pro, Ile2287Val) 발견하였지만, CELSR1이 정신분열병의 원인이 될 수 있음을 밝히진 못하였다. 반면에 두 번째 연구[18]에서는 불가리아 정신분열병 환자 244명과 그의 부모들, 180명의 영국의 정신분열병 환자들, 163명의 정상 대조군들을 대상으로 CELSR1의 exon1의 397bp에서 511bp까지를 sequencing 하였다. 이를 통해, 4개의 polymorphism을 얻었고, 이중 아미노산의 염기서열 변화가 있는 세 부분(Leu556Val, Ser664Trp, Arg1126 Cys)을 발견하였다. 이 아미노산의 염기서열 변화가 있는 세 부분 중 Arg1126Cys에서 정상 대조군에 비해 영국 정신분열병 환자군의 대립 유전자의 빈도가 확률상 유의성은 없으나, 관련성은 높아 보이는(p=0.06) 것을 볼 수 있었고, 이 밖의 다른 군이나, 다른 유전자에서는 대립 유전자 빈도 발현에 있어서의 유의성이나, 부모로부터 자손에게로 유전된 연관성에 대한 의미 있는 결과는 관찰 할 수 없었다. 또한 protocadherin과의 연관성을 보여준 연구가 있었는데,[19] 정신 분열병과 관련된 염색체라고 알려진 5q내의 31번 위치의 protocadherin 유전자를 sequencing 하였을 때, 정신분열병 환자군에서 ganmma A8 cluster 내의 Pro174fsdelC 변화를 유의하게 보였다.

위에서 살펴본 것처럼 여러 연구자들이 CDH2와 정신분열병과의 관련성을 밝히기 위하여 유전학적인 접근을 하였지만, 아직까지 명확한 관련성을 보여주지는 못하고 있다.

본 연구의 결과만으로는 CDH2 유전자다형성과 정신분열병 간의 연관성을 전적으로 부정하는 것에는 데는 제한점이 있다. 우선 본 연구에서는 정신분열병 환자들에게서 CDH2의 exon 15 유전자의 T816C 다형성만을 대상으로 하였으므로, 다른 부위의 CDH2의 유전자 다형성과 정신분열병과의 관련성에 대하여도 연구가 필요할 것으로 생각된다. 다음으로는 정신분열병의 여러 임상 변인 가운데 단순히 아형만을 비교하였고 그 외 다양한 임상 변인을 포함시키지 않았다. 세 번째는 유전적인 연구에서 제안되는 연구대상 규모로는 환자군의 수가 적었던 점을 들 수 있겠다. 향후, 대상수를 확대하고 다양한 임상 변인들과의 비교를 통해, 정신분열병과 CDH2의 관련성을 이해하는 노력이 필요할 것이다. 또한, 신경 발달학적인 견지에서 cadherin을 포함한 다양한 신경계통 발생과 관련된 물질을 정신분열병에서 살펴볼 필요성이 있다.

결 론

본 연구에서는 정신분열병과 CDH2 유전자 다형성 사이의 연관성을 보여주지는 못하였지만, CDH2 유전자중 T816C라는 오직 하나의 유전자 다형성만을 관찰한 것이므로 그 결과가 제한적 의의를 갖는다.

중심 단어 : CDH2 · 유전자 다형성 · 정신분열병.

참고문헌

1. **Buchanan RW, Carpenter WT.** Schizophrenia In: Comprehensive textbook of psychiatry, 7th ed. Vol 1. Ed by

Shadock BJ and Shadock VA. New York Williams & Willkins;2000. p.1096-1109.
2. **Murray RM, Lewis SW.** Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder. BMJ 1987;295:681-682.
3. **Weinberger DR.** From neuropathology to neurodevelopment. Lancet 1995;346:552-557.
4. **Christoph R.** Cadherins in the central nervous system: Progressin Neurobiology 2000;61:611-648.
5. **Nose A, Nagafuchi A, Takeichi M.** Expression recombinant cadherins mediate cell sorting in model systems. Cell 1998;54:993-1001.
6. **Cifuetes-Diaz C, Nicolet M, Goudou D, Rieger F, Mege RM.** N-cadherin expression in developing, adult and denervated chicken neuromuscular system: accumulations at both the neuromuscular junction and the node of Ranvier. Development 1994;120:1-11.
7. **Beesley PW, Mumery R, Tibaldi J, Chapman AP, Smith SJ.** The postsynaptic density-putative involvement in synapse stabilization via cadherins and covalent modification by ubiquitnation. Biochem. Soc. Trans 1995;23: 59-64.
8. **Rodis C, Ast M, Nakagawa S, Takeichi M, Martnez-de-la-t, Torre M, et al.** Morphological fate of diencephalic neuromeres and their subdivisions revealed by mapping cadherin expression: J Comp Neyrol, in pressm; 2000.
9. **Fannon AM, Colman DR.** A model for central synaptic junctional complex formation based on the differential adhesive specificities of thecadherins. Neuron 1996;17: 423-434.
10. **Arndt K, Nakagawa S, Takeichi M, Redies C.** Cadherin-defined segments and parasagittal cell ribbons in the developing chicken cerebellum. Mol cell Neurosci 1998; 10:211-228.
11. **Hagler DJ, Goda Y.** Synaptic adhesion: the building blocks of memory. Neuron 1998;20:1059-1062.
12. **Tang L, Chou PH, Schuman EM.** A role for the cadherin family of cell adhesion molecules in hippocampal long-term protentiation. Neuron 1998;20:1165-1175.
13. **Harrison PJ.** The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpertation. Brain 1999;122:593-624.
14. **Takeichi M.** Cadherins: a molecular family essential for selective cell-cell adhesion and animal morphogenesis. Trends Genet 1987;3:213-217.
15. **Tsukasa S, Elizabeth B, Arturas P, Dajun Y, Thomas P, Fabil M, et al.** Psychosis and genes with tricleotide repeat polymorphism. Hum Genet 1996;97:244-246.
16. **Ross CA, McInnis MG, Margolis RL, Li S-H.** Genes with triplet repeats: candidate mediators of neuropsychiatric disorders. Trands Neurosci 1993;16:254-260.
17. **Jorg G, Oliver G, Gabriela O, Isabel T, Klaus-Peter L, Jobst M.** Mutational analysis of the neuronal cadherin gene CELSR1 and exclusion as a candidate for catatonic schizophrenia in a large family. Psychiatric Genetics 2001; 11:197-200.
18. **Lyudimia G, Ivan N, Nadezhda P, Gaynor J, Draga T, George K, et al.** Genetic variation in the seven-pass transmembrane cadherin CELSR1: lack of association with schizophrenia. Psychiatric Genetics 2003;13:103-106.
19. **George K, Lyndmila G, Nigel W, Lvan N, Nadine N, Draga T, et al.** Variation in the protocadherin γ A gene cluster. Genomics 2003;82:433-440.
20. **Hanada H, Akinori K, Koichi F, Seikoh Y, Hirofumi N, Mitsuru E.** Genomic structure and eight novel exonic polymorphisms the human N-cadherin. J Hum Genetics 2002;47:330-332.
21. 박진경, 이희제, 반건호, 박종득, 정주호, 장환일. 한국인 정신분열병 환자와 catalase 유전자 다형성의 연합. 생물정신의학 2001;9:1.
22. **Ukkola O, Erkkila PH, Savolainen MJ, Kesaniemi Ya.** Lack of association between polymorphisms of catalase, copper-zink superoxide dismutase(SOD), extracellular SOD and endothelial nitric oxide synthase genes and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. J Intern Med 2001;249:451-459.
23. **Yagi T, Takeichi M.** Cadherin superfamily genes: functions, genomic organisation, and neurologic diversity. Genes Dev 2000;14:1169-1180.
24. **Bogert B.** Recent advances in the neuropathology of schizophrenia. Schizophr Bull 1993;19:431-445.