

Estrogen Receptor 1 유전자 내 2개의 단일염기 다형성과 한국인 여성 정신분열병 환자의 연합에 관한 연구*

박진경** · 이서경** · 이상민** · 박준현** · 김지영*** · 조아랑**†

Association Study between 2 Single Nucleotide Polymorphisms in Estrogen Receptor 1 Gene and Korean Female Schizophrenic Patients*

Jin Kyung Park, M.D.,** Seo Kyong Lee, M.D.,** Sang Min Lee, M.D.,** Jun Heon Park, M.D.,**
Ji Yeong Kim, M.S.,*** Ah Rang Cho, M.D., Ph.D.**†

ABSTRACT

Objectives : Schizophrenia is equally distributed in both sexes. However, later-onset, milder psychopathology, and better outcome are associated with the females. This reason is thought to be partly due to the estrogen system. Recently, it was suggested that estrogen receptor 1(ESR1) gene polymorphisms might affect the expression of ESR1 and were associated with several psychiatric disorders. Thus, we investigated the association between two single nucleotide polymorphisms(SNPs) in the ESR1 gene and Korean schizophrenic patients in this study.

Methods : Genotype, allele, and haplotype frequencies of the two SNPs(rs 2234693 and rs 2228480) were analyzed between 218 Korean controls and 158 Korean schizophrenic patients. Also, age of onset and negative symptom scale scores according to genotypes were analyzed in the patients with schizophrenia.

Results : There was a significant difference in allele frequencies of rs 2234693 between the schizophrenic patients and the controls($p=0.03$). Genotype distributions($p=0.03$) and allele frequencies($p=0.01$) of rs 2234693 were significantly different between the female schizophrenic patients and the female controls. The frequency of TC-CC genotypes compared with TT genotype in the female schizophrenic patients was significantly higher than that in the female controls($OR=2.36$). The mean age of onset in the schizophrenic patients with TC-CC genotypes was significantly lower than that in the patients with TT genotype. The frequency of rs 2234693C-rs 2228480G haplotype in the female schizophrenic patients was relatively higher than that in the female controls.

Conclusions : These results of our study support the possibility that the ESR1 gene polymorphisms might be involved in the susceptibility of females to schizophrenia and play a role in sex difference of schizophrenia.

KEY WORDS : Estrogen receptor 1 · Schizophrenia · Association · Single nucleotide polymorphism.

*이 연구는 2006년도 경희대학교 신입교수 연구과제 연구비 지원에 의한 결과임(KHU-20060492).

**경희대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

***경희대학교 의과대학 예방의학교실

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

†교신저자 : 조아랑, 134-727 서울 강동구 상일동 149번지

전화) (02) 440-6174, 전송) (02) 440-6295, E-mail) ppirru@naver.com

서 론

정신분열병에서 보이는 성별에 따른 임상양상의 차이와 estrogen이 신경전달물질에 작용하는 영향 및 신경보호작용 등이 알려지면서, 정신분열병의 생물학적인 요인으로 estrogen에 대한 관심이 증가되어 왔다. 여성은 정신분열병의 발병 시기가 남성보다 약 5년 정도 늦고¹⁾ estrogen 수치가 감소하는 45~54세 경 유병율이 증가하는 경향을 보인다.²⁾ 이러한 차이에는 정신분열병 발병에 대한 estrogen의 방어적인 역할의 영향이 있을지 않을까 추정된다.³⁾ 남성 정신분열병 환자는 여성 환자에 비해 상대적으로 더 심한 음성증상을 더 심하게 겪고 사회 기능의 장애 또한 더 심하게 경험하는 것에 비해, 여성 환자는 정서적인 증상이나 환청과 같은 양성증상을 더 많이 경험하며 남성 환자보다 치료 반응이나 예후가 더 좋은 것으로 알려져 있다.⁴⁾⁵⁾ 이러한 차이를 나타내도록 작용하는 요인 중의 하나로 estrogen이 많은 주목을 받아왔다.

생활사 연구에서는 estrogen의 변화가 심한 두 시기 즉, 분만 후와 폐경기에 정신질환의 첫 발병과 재발이 자주 나타남을 보여주고 있다.⁶⁾ 또한 여성 정신분열병 환자는 월경 주기 중 estrogen 수치가 낮은 시기에 증상의 악화 조건을 보이며, 수치가 높은 시기에는 호전되는 소견을 보인다.⁷⁾ 정신분열병 환자에게 항정신병약물과 estrogen을 함께 투여한 군과 항정신병약물을 단독으로 투여한 군을 비교한 임상연구에서는 항정신병약물을 단독으로 투여한 군에서 보다 estrogen을 함께 투여한 군에서 정신분열병 증상의 호전이 의미 있게 증가하는 결과를 보이기도 했다.⁸⁾ 최근에는 estrogen이 정신분열병과 알츠하이머 치매의 발병을 감소시키고 진행을 늦추며, 외상 혹은 뇌경색과 같은 신경학적 손상으로부터의 회복을 증가시킨다는 estrogen의 신경보호작용과 관련된 내용들이 보고되고 있다.⁹⁾ 이러한 결과들은 정신분열병의 발병, 증상 그리고 치료에 있어서 estrogen의 중요성을 시사한다.

Estrogen은 핵 내의 수용체를 통해서 작용을 하며, 두 가지 종류의 수용체가 있는데, estrogen receptor 1(ESR1)과 estrogen receptor 2(ESR2)가 존재한다.¹⁰⁾ Estrogen 수용체가 생식기관에서 뿐 아니라, 최근 대뇌 피질을 비롯한 시상하부, 뇌하수체, 변연계 등 다양한

신경조직에서 발견됨에 따라 사고, 기분, 기억 등 다양한 정신기능에 있어서 estrogen의 역할이 많은 주목을 받고 있다.¹¹⁾¹²⁾ ESR1 유전자의 다형성은 ESR1의 발현에 영향을 주는 것으로 알려져 있으며,¹³⁾ 유방암, 골밀도, 파킨슨병, 알츠하이머 치매, 다발성 경화증 등에서 그 연관성이 보고되었다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 정신분열병과의 연관성에 대해서도 보고된 바가 있기는 하나¹⁷⁾ 의미가 없는 결과를 보였고 아직까지는 이에 대한 연구가 부족한 상태이다.

ESR1 유전자는 6번 염색체의 장완(6q25.1)에 위치하며 8개의 exon으로 구성되어 있다. ESR1 유전자 내 존재하는 수 많은 단일염기 다형성(Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 중 rs 2234693은 정신분열병을 비롯하여 알츠하이머 치매, 양극성 장애, 산욕기 우울증¹⁸⁾과 같은 정신질환과 관련되어 자주 연구되어져 왔던 SNP으로 알츠하이머 치매¹⁹⁾에서는 유의성이 보고된 바가 있다. 또한 rs 2228480은 정신질환에서의 연구는 상대적으로 적은 편이나 여성과 관련된 특징적인 질환인 유방암²⁰⁾²¹⁾과 그 연관성이 보고된 바가 있으며, ESR1의 exon에 존재하는 다른 SNP에 비해 heterozygosity가 상대적으로 높은 것을 알려져 있다(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>). 이에 본 연구에서는 한국인 정신분열병 환자군과 정상 대조군을 대상으로 ESR1 유전자의 내 상기 두 SNP과 정신분열병과의 연관성을 알아보고자 하였으며, 특히 성별, 발병 연령, 증상의 정도와 같은 임상 표현형에 따른 차이가 있는지를 보고자 하였다.

방 법

1. 연구대상

환자군은 국내 한 정신병원에 입원하고 있는 환자 중 2인의 정신과 전문의가 반 구조적인 면담과 임상관찰을 시행하여 DSM-IV²²⁾의 진단기준 상 정신분열병의 기준을 만족시키고, 다른 신체 질환이나 정신과적 질환이 없는 사람을 대상으로 하였다. 환자군의 총 수는 158명으로 남자가 90명, 여자가 68명 이었으며, 평균연령은 41.9±10.6세였다. 대조군은 건강진단센터를 방문한 사람 중 정신과 질환의 과거력 및 가족력이 없는 정상인을 대상으로 하였다. 대조군의 총 수는 218명으로 남자가 111명, 여자가 107명 이었으며, 평균연령은 39.6±9.8세였다.

ESR1 유전자다형성과 정신분열병과의 연관성 뿐 아니

라, 정신분열병의 임상 표현형과의 연관성을 연구하기 위해 면담 또는 임상정보기록 고찰을 통한 발병연령에 관한 정보를 확보하였다. 또한 Scale for the Assessment of Negative Symptoms(SANS)²³⁾를 사용하여 환자의 음성증상 정도를 평가하였으며, 유전자형에 따른 음성증상의 정도를 비교분석하였다.

2. 연구방법

1) 혈액채취 및 DNA 추출법

환자군과 대조군에서 정맥혈 3ml를 채혈하여 EDTA tube에 넣어 응고를 방지한 다음 DNA를 추출하기 전까지 -20°C 에 보관하였다. DNA 추출은 DNA Isolation Kit(Roche, Mannheim, Germany)를 이용하였다. 2ml의 혈액에 적혈구용해완충액 6ml를 가하고 잘 섞은 후 10분간 원심분리하여 상층액을 버리고, 백혈구용해완충액 900ul와 RNase 2ul를 가한 다음 37°C 배양기에 10분간 놓아두었다. 그 후 1.5ml tube로 옮긴 후 단백질을 침전용액 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 증합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, 이하 PCR)에 사용하기 전까지 -20°C 에서 보관하였다.

2) DNA 증합효소 연쇄반응

rs 2234693은 ESR1 유전자의 intron 1에 존재하는 SNP으로, 본 연구를 위해 사용된 primer는 Niino 등¹⁶⁾에 의해 제시된 방법으로 합성하여 시행하였다. Sense primer의 염기서열은 5'-CTGCCACCCTATCTGT-ATCTTTTCCTATTCTCC-3', antisense primer의 염기서열은 5'-TCTTTCTCTGCCACCCTGGCGT-CGATTATCTGA-3'로 합성하였다. rs 2228480은 ESR1 유전자의 exon 8(codon 594)에 존재하는 SNP로, 본 연구를 위해 사용된 primer는 Curran 등²⁰⁾에 의해 제시된 방법으로 합성하여 사용하였다. Sense primer의 염기서열은 5'-GAGGAGACGGACCAAAG-CCAC-3', antisense primer의 염기서열은 5'-GCCATTGG-TGTTGGATGCATGC-3'로 합성하였다. DNA 증폭을 위한 PCR은 추출된 100ng/ul의 DNA 1ul에 $10\times$

PCR 완충용액(pH 8.3, 100mM Tris-HCl, 500mM KCl, 15mM MgCl_2) 3ul, 2.5mM dNTP 1ul, 10pM primer 각 1ul, *Taq* DNA polymerase(Bioutil, USA) 0.2ul(5U/ul), 3차 증류수 22.8ul를 혼합하여 총 30ul를 만든 후 Master cycler gradient(Eppendorf, Hamburg, Germany)에서 시행하였다. 온도주기는 94°C 에서 5분을 유지한 후 denaturation은 95°C 에서 30초, annealing은 rs 2234693은 64°C 에서 30초, rs 2228480은 67°C 에서 30초, extension은 72°C 에서 1분으로 35회 반복한 후 extension을 극대화하기 위해 72°C 에서 5분을 유지하였다. 증폭된 PCR 산물은 ethidium bromide가 포함된 2% agarose gel에서 전기영동한 후 UV transilluminator 위에서 밴드로 확인하였다.

3) 유전자형의 판별

rs 2234693 SNP에 대해서는 제한효소 *Pvu*II(Pro-mega, USA)에 의한 Restriction Fragment Length Polymorphism(RFLP)에 의해 유전자형이 분류되었다. PCR 산물 5ul에 제한효소 *Pvu*II 2unit, 효소완충용액 2ul, 2차 증류수 12.8ul를 혼합하여 총 20ul를 만든 후, 37°C 에서 4시간 동안 처리한 후 ethidium bromide가 포함된 1.5% agarose gel에서 전기영동하여 UV transilluminator 위에서 DNA 밴드의 위치를 관찰하였다. 제한효소 *Pvu*II에 의해 절단되지 않는 경우의 1.3kb 단일 밴드(CC genotype), 절단되는 경우의 850/450bp의 이중밴드(TT genotype), 그리고 1.3kb와 850/450bp가 모두 나타나는 삼중밴드(TC genotype)의 3가지 유전자형을 구분할 수 있었다. rs 2228480 SNP에 대해서는 제한효소 *Btg*I(New England Biolabs, USA)에 의한 RFLP에 의해 유전자형이 분류되었다. PCR 산물 5ul에 제한효소 *Btg*I 2unit, 효소완충용액 2ul, 2차 증류수 12.8ul를 혼합하여 총 20ul를 만든 후, 37°C 에서 12시간 동안 처리한 후 ethidium bromide가 포함된 2% agarose gel에서 전기영동하여 UV transilluminator 위에서 DNA 밴드의 위치를 관찰하였다. 제한효소 *Btg*I에 의해 절단되지 않는 경우의 227bp 단일밴드(AA genotype), 절단되는 경우의 129/98bp의 이중밴드(GG genotype), 그리고 227bp와 129/98bp가 모두 나타나는 삼중밴드(GA genotype)의 3가지 유전자형을 구분할 수 있었다.

3. 통계분석

정신분열병 환자군과 정상 대조군 사이의 ESR1 유전

자형과 대립유전자 빈도에 대한 비교와 유의성 검증을 Hardy-Weinberg equilibrium의 예측치와 chi-square 검증으로 시행하였고, 유전자형에 따른 발병연령과 음성 증상의 정도를 비교하기 위하여 t-test를 시행하였다. 통계프로그램은 SPSS 12.0 for WINDOWS를 이용하였고, 유의수준은 p<0.05로 하였다. rs 2234693과 rs 2228480 두 개의 SNP 사이에 예측 가능한 haplotype의 빈도를 정신분열병 환자군과 정상 대조군 사이에서 비교 분석하였다. 통계프로그램은 HapAnalyzer와 SNPStats를 이용하였고, 유의수준은 p<0.05로 하였다.

결 과

1. 환자군과 대조군의 유전자형 및 대립유전자 빈도

정신분열병 환자군과 정상 대조군의 ESR1 유전자 내 두 SNP인 rs 2234693과 rs 2228480의 유전자형과 대립유전자의 빈도를 표 1에 나타내었다. 두 SNP의 유전자형 빈도는 정신분열병 환자군과 정상 대조군 모두에서 Hardy-Weinberg equilibrium의 예측치와 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

rs 2234693에서 정신분열병 환자군과 정상 대조군 사

Table 1. Genotype distributions and allele frequencies of rs 2234693 and rs 2228480 polymorphisms of ESR 1 gene in patients with schizophrenia and controls

	Total		Female [†]		Male	
	Controls n=218	SPR n=158	Controls n=107	SPR n=68	Controls n=111	SPR n=90
rs 2234693						
Genotype						
TT	95(43.6)	53(33.5)	53(49.5)	20(29.4)	42(37.8)	33(36.7)
TC	92(42.2)	74(46.8)	39(36.5)	32(47.1)	53(47.7)	42(46.7)
CC	31(14.2)	31(19.7)	15(14.0)	16(23.5)	16(14.5)	15(16.6)
TT	95(43.6)	53(33.5)	53(49.5)	20(29.4)	42(37.8)	33(36.7)
TC-CC [§]	123(56.4)	105(66.5)	54(50.5)	48(70.6)	69(62.2)	57(63.3)
TT-TC	187(85.8)	127(80.3)	92(86.0)	52(76.5)	95(85.5)	75(83.4)
CC	31(14.2)	31(19.7)	15(14.0)	16(23.5)	16(14.5)	15(16.6)
Allele [†]						
T	0.65	0.57	0.68	0.53	0.62	0.6
C	0.35	0.43	0.32	0.47	0.38	0.4
rs 2228480						
Genotype						
GG	138(63.3)	93(58.9)	62(57.9)	41(60.3)	76(68.5)	52(57.8)
GA	73(33.5)	61(38.6)	41(38.4)	24(35.3)	32(28.8)	37(41.1)
AA	7(3.2)	4(2.5)	4(3.7)	3(4.4)	3(2.7)	1(1.1)
GG	138(63.3)	93(58.9)	62(57.9)	41(60.3)	76(68.5)	52(57.8)
GA-AA	80(36.7)	65(41.1)	45(42.1)	27(39.7)	35(31.5)	38(42.2)
GG-GA	211(96.8)	154(97.5)	103(96.3)	65(95.6)	108(97.3)	89(98.9)
AA	7(3.2)	4(2.5)	4(3.7)	3(4.4)	3(2.7)	1(1.1)
Allele						
G	0.8	0.78	0.77	0.78	0.83	0.78
A	0.2	0.22	0.23	0.22	0.17	0.22

* : SPR patients with schizophrenia. Values of genotypes are n(%), and values of alleles are frequencies. † : Difference in allele frequencies of rs 2234693 : patients with schizophrenia vs. controls, $\chi^2=4.605$, df=1, p=0.03, OR (95% CI)=1.38(1.03-1.86). ‡ : Difference in genotype distributions of rs 2234693 : female patients with schizophrenia vs. female controls, $\chi^2=7.312$, df=2, p=0.03 ; difference of allele frequencies, $\chi^2=7.747$, df=1, p=0.01, OR=1.87(1.20-2.91). § : Difference in TT vs. TC-CC genotypes of rs 2234693 : female patients with schizophrenia vs. female controls, $\chi^2=6.923$, df=1, p=0.01, OR=2.36(1.24-4.49)

이의 유전자형 빈도($\chi^2=4.409$, $df=2$, $p=0.11$)는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았지만, 대립유전자 빈도($\chi^2=4.605$, $df=1$, $p=0.03$, $OR=1.38$)에서는 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

rs 2228480에서 정신분열병 환자군과 정상 대조군 사이의 유전자형 빈도($\chi^2=1.113$, $df=2$, $p=0.57$) 및 대립 유전자 빈도($\chi^2=0.394$, $df=1$, $p=0.53$)는 모두 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

2. 성별에 따른 유전자형 및 대립 유전자 빈도

rs 2234693에서 여성 정신분열병 환자군과 여성 정상 대조군 사이의 유전자형 빈도($\chi^2=7.312$, $df=2$, $p=0.03$) 및 대립유전자 빈도($\chi^2=7.747$, $df=1$, $p=0.01$, $OR=1.87$)는 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였으며, 특히 두 군 간의 TT 유전자형과 TC-CC 유전자형의 빈도에서 통계적으로 유의한 차이가 나타났다($\chi^2=6.923$, $df=1$, $p=0.01$, $OR=2.36$). 남성 정신분열병 환자군과 남성 정상 대조군과의 비교에서는 유전자형의 빈도($\chi^2=0.194$, $df=2$, $p=0.91$) 및 대립 유전자의 빈도($\chi^2=0.122$, $df=1$, $p=0.73$)에서 모두 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

rs 2228480에서는 여성 정신분열병 환자군과 여성 정상 대조군 사이의 유전자형($\chi^2=0.188$, $df=2$, $p=0.91$) 및 대립유전자($\chi^2=0.033$, $df=1$, $p=0.86$) 빈도에서 통

계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, 남성 정신분열병 환자군과 남성 정상 대조군 사이의 비교에서도 유전자형($\chi^2=3.709$, $df=2$, $p=0.16$) 및 대립유전자($\chi^2=1.329$, $df=1$, $p=0.25$)에서 모두 유의한 빈도차를 보이지 않았다.

3. 유전자형에 따른 발병연령의 비교(표 2)

정신분열병 환자군에서 rs 2234693의 유전자형에 따른 발병연령의 평균은 TT 유전자형 군이 29.7 ± 9.4 세였으며, TC-CC 유전자형 군이 25.7 ± 8.1 세로 두 군 간에 유의한 차이를 보였다($t=2.796$, $df=156$, $p=0.01$). TT-TC 유전자형 군(27 ± 8.7 세)과 CC 유전자형 군(27 ± 8.9 세)의 비교에서는 유의한 차이를 보이지 않았다($t=0.013$, $df=156$, $p=0.99$).

rs 2228480에서는 GG 유전자형 군의 평균 발병연령이 27.4 ± 9.3 세였으며, GA-AA 유전자형 군이 26.4 ± 7.8 세로 두 군 간에 유의한 차이가 없었으며($t=0.706$, $df=156$, $p=0.48$), GG-GA 유전자형 군(27.1 ± 8.8 세)과 AA 유전자형 군(23 ± 6.5 세)의 비교에서도 유의한 차이를 보이지 않았다($t=0.931$, $df=156$, $p=0.35$).

4. 유전자형에 따른 음성증상 척도(SANS)의 비교(표 2)

정신분열병 환자군에서 rs 2234693의 유전자형에 따른 음성증상의 평균점수는 TT 유전자형 군이 60.2 ± 24.5 , TC-CC 유전자형 군이 56.5 ± 25.8 로 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며($t=0.873$, $df=156$, $p=0.38$), TT-TC 유전자형 군(59.2 ± 24.9)과 CC 유전자형 군(52 ± 26.4)의 비교에서도 유의한 차이를 보이지 않았다($t=1.409$, $df=156$, $p=0.16$).

rs 2228480에서는 GG 유전자형 군이 58.4 ± 26.9 , GA-AA 유전자형 군이 56.9 ± 23.1 로 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지는 않았으나($t=0.355$, $df=156$,

Table 2. Comparison of age of onset and SANS scores according to genotypes in patients with schizophrenia*

	Age of onset	SANS scores
rs 2234693		
Genotype		
TT (n=53)	29.7 ± 9.4	60.2 ± 24.5
TC-CC (n=105) †	25.7 ± 8.1	56.5 ± 25.8
TT-TC (n=127)	27 ± 8.7	59.2 ± 24.9
CC (n=31)	27 ± 8.9	52 ± 26.4
rs 2228480		
Genotype		
GG (n=93)	27.4 ± 9.3	58.4 ± 26.9
GA-AA (n=65)	26.4 ± 7.8	56.9 ± 23.1
GG-GA (n=154)	27.1 ± 8.8	57.6 ± 25.6
AA (n=4) ‡	23 ± 6.5	65.3 ± 4.9

* : Values are mean \pm standard deviation, † : Difference of mean age of onset in TT vs. TC-CC genotypes of rs 2234693, $t=2.796$, $df=156$, $p=0.01$, ‡ : Difference of SANS scores in GG-GA vs. AA genotypes of rs 2228480, $t=-2.389$, $df=8.631$, $p=0.04$

Table 3. Haplotype frequencies of rs 2234693 and rs 2228480 in female patients with schizophrenia and female controls*

		Female controls	Female patients with schizophrenia
rs 2234693	rs 2228480		
T	G	0.515	0.393
C	G	0.256	0.386
T	A	0.162	0.136
C	A	0.067	0.085

* : $\chi^2=7.82$, $df=3$, $p=0.049$, $D'=0.15$

p=0.72), GG-GA 유전자형 군(57.6±25.6)과 AA 유전자형 군(65.3±4.9)의 비교에서는 유의한 차이를 보였다(t=-2.389, df=8.631, p=0.04).

5. 두 SNP 사이의 haplotype 빈도 (표 3)

rs 2234693과 rs 2228480 사이에서는 4 종류의 haplotype을 얻을 수 있었으며, 정신분열병 환자군과 정상 대조군에서의 빈도를 비교한 결과 유의한 차이를 발견할 수 없었으나, 여성 정신분열병 환자군과 여성 정상 대조군과의 비교에서는 유의한 차이를 발견할 수 있었다($\chi^2=7.82$, df=3, p=0.049). 특히 rs 2234693C-rs 2228480G haplotype의 빈도는 여성 정신분열병 환자군에서 여성 정상 대조군에 비해 더 높은 것으로 나타났다. 남성 정신분열병 환자군과 남성 정상 대조군 사이의 비교에서는 유의한 차이를 나타내지 않았다.

고 찰

본 연구에서 ESR1 유전자의 두 SNP 중 rs 2234693의 유전자형과 대립유전자 발현빈도는 여성 정신분열병 환자군과 여성 정상 대조군 사이의 비교에서 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다. 이러한 결과들은 ESR1 유전자 다형성이 여성 정신분열병의 발병에 관여할 수 있다는 가능성을 시사한다. 특히, C 대립유전자는 여성 정신분열병 환자군에서 여성 정상 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 빈도가 높은 것으로 나타났으며(OR=1.87), 두 군 간의 TT 유전자형과 TC-CC 유전자형의 빈도를 비교 분석한 결과에서도 여성 정신분열병 환자군에서의 TC-CC 유전자형의 빈도가 여성 정상 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(OR=2.36). 또한 haplotype의 발현빈도 분석에서 rs 2234693C-rs 2228480G haplotype의 빈도수가 여성 정신분열병 환자군에서 여성 정상 대조군에 비해 더 높은 것으로 나타났으며, 이러한 결과들은 rs 2234693의 C 대립유전자가 여성 정신분열병의 병태생리에 특징적으로 작용할 수 있다는 가능성을 제시한다.

유전자형에 따른 정신분열병의 발병연령에 관한 비교 분석에서, rs 2234693의 TC-CC 유전자형 군의 평균 발병연령은 25.7±8.1세로 TT 유전자형 군의 평균 발병연령인 29.7±9.4세 보다 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났으며, 이를 통해 rs 2234693의 C 대립유전

자가 정신분열병의 발병시기에도 관여할 수 있다는 가능성을 추론해 볼 수 있다. 또한 이러한 결과들은 정신분열병에서 보이는 성별에 따른 발병시기의 차이에 ESR1 유전자 다형성이 관여할 수 있다는 가능성을 제시한다.

Ouyang 등¹⁷⁾은 대만의 중국인을 대상으로 본 연구에서 분석한 rs 2234693을 중심으로 정신분열병과의 연관성을 연구한 바가 있으며, 정상 대조군과의 비교에서 뚜렷한 유의성이 없고, 발병 연령, 임상 증상, 예후와도 유의성이 없는 것으로 보고하였다. 또한 Lai 등²⁴⁾은 같은 SNP를 중심으로 정신분열병 환자들에게서 나타나는 tardive dyskinesia와의 연관성을 비교 분석하였으며, 미약한 연관성이 있는 것으로 보고하였다. 본 연구의 결과들은 기존의 연구와 다른 결과를 보였으나, 이러한 차이를 나타내는 이유들을 이해하는 데에는 유전자 연합연구에서 나타날 수 있는 인종간의 차이, 같은 유전자 내에서 서로 다른 SNP의 분석에 따른 차이, 진단이나 임상양상에 대한 평가기준의 차이 등을 들 수 있겠다.

정신분열병은 발병 시기, 임상 양상, 치료 반응, 예후 등에 있어서 성별에 따른 차이를 나타내고 있으며, 많은 연구들에서 estrogen이 이를 설명할 수 있는 한 요인으로 강하게 제시되어 왔다. 본 연구의 결과는 정신분열병에서의 estrogen의 역할을 설명하는 데 있어서 의미 있는 근거 자료가 될 수 있을 것이다. 특히 estrogen 유전자의 다형성이 여성 정신분열병과의 특이적 연관성을 보이는 본 연구의 결과 상 여성 정신분열병의 병태생리에 estrogen이 관여할 가능성도 추정해 볼 수 있겠다.

여성 정신분열병 환자들에게서 나타나는 늦은 발병 시기, 남성 환자들과는 다르게 경험하는 정신병적 증상의 종류와 정도 등은 estrogen의 신경보호 작용과도 관련이 있을 것으로 여겨진다.⁹⁾ Hoff 등²⁵⁾은 여성 정신분열병 환자에서 estrogen의 수치와 인지기능 간 비례적인 상관관계가 있음을 보고한 바 있다. 기존의 실험 연구들에서 estrogen은 신경세포의 생활력과 생존력을 증가시키며, 신경전달물질 전달체계를 촉진시키고, 신경세포 재생과 관련된 기전을 강화시키는 등의 작용을 통해 신경보호 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다.²⁶⁻²⁸⁾ 또한 estrogen은 선조체에서 dopamine의 농도를 감소시키고, dopamine 수용체의 수와 민감성을 조절하는 것으로 알려져 있으며,²⁹⁾ 최근 정신분열병의 병인과 관련해서 많은 관심이 집중되고 있는 serotonin의 전달체와 수용체 유전자의 발현을 증가시킴으로서 serotonin 작용

을 조절하는 데에도 관여하는 것으로 알려져 있다.³⁰⁾ 이러한 내용들은 호르몬 대체 요법 등의 방법들을 이용하여 estrogen을 정신분열병의 치료에 적용하려는 시도들에 있어서 근거자료로 사용될 수 있다.

최근 정신분열병과 알츠하이머 치매를 비롯하여 외상성 뇌손상, 뇌경색과 같은 뇌혈관 질환 등에서 estrogen의 신경보호 작용이 보고되고 있으며,⁹⁾ androgen 수용체 유전자와 주의력결핍-과잉행동장애, 품행장애의 관련성이 보고되는 등,³¹⁾ 신경정신과 영역에서 estrogen을 포함한 성호르몬의 중요성과 그에 대한 관심이 커지고 있다. 따라서 본 연구를 비롯한 향후 성호르몬과 관련된 연구들은 여러 정신질환의 원인을 밝히고 효과적인 예방과 치료 방법을 발견하며 성별에 따른 다양한 차이를 이해하는 데에 큰 도움이 될 수 있을 것으로 기대된다.

본 연구의 제한점으로는 ESR1 유전자의 일부 SNP만을 분석한 점, 유전적인 연구에서 제안되는 연구대상 규모로는 대상군의 수가 상대적으로 적었던 점, multiple testing을 적용하였을 때 통계적인 유의성의 변화 가능성, 치료반응, 예후 등과 같은 좀 더 다양한 임상표현형과의 비교가 적었던 점 등을 들 수 있겠으며, 향후 연구에서 이러한 내용들이 보완되어 진다면, 정신분열병과 estrogen과의 관계를 좀 더 체계적으로 이해하는 데에 큰 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

중심 단어 : Estrogen receptor 1 · 정신분열병 · 다형성 · 연합.

참고문헌

- Hafner H, Riecher-Rössler A, An Der Heiden W, Maurer K, Fatkenheuer B, Löffler W. Generating and testing a causal explanation of the gender difference in age at first onset of schizophrenia. *Psychol Med* 1993; 23:925-940.
- Osterlund MK, Hurd YL. Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol* 2001;64:251-267.
- Riecher-Rössler A, Hafner H. Schizophrenia and oestrogen-is there an association? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993;242:323-328.
- Goldstein JM. Gender differences in the course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988;145:684-689.
- Goldstein JM, Tsuang MT. Gender and schizophrenia: an introduction and synthesis of findings. *Schizophr Bull* 1990;16:179-183.
- Seeman MV. The role of estrogen in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 1996;21:123-128.
- Hallonquist JD, Seeman MV, Lang M, Rector NA. Variation in symptom severity over the menstrual cycle of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 1993;33:207-209.
- Kulkarni J, Riedel A, de Castella AR, Fitzgerald PB, Rolfe TJ, Taffe J, Burger H. Estrogen-a potential treatment for schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;48:137-144.
- Garcia-Segura LM, Azcoita I, DonCarlos LL. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol* 2001;63:29-60.
- Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptor-an overview. *J Intern Med* 1999;246:133-138.
- Fink G, Sumner BEH, McQueen JK, Wilson H, Rosie R. Sex steroid control of mood, mental state and memory. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:764-775.
- Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:17-22.
- Maruyama H, Toji H, Harrington CR, Sasaki K, Izumi Y, Ohnuma T, Arai H, Yasuda M, Tanaka C, Emson PC, Nakamura S, Kawakami H. Lack of association of estrogen receptor α gene polymorphisms and transcriptional activity with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57:236-240.
- Hill SM, Fuqua SAW, Chamness GC, Greene GL, McGuire WL. Estrogen receptor expression in human breast cancer associated with an estrogen receptor gene restriction fragment length polymorphism. *Cancer Res* 1989;49: 145-148.
- Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo H. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 1996;11:306-311.
- Niino M, Kikuchi S, Fukazawa T, Yabe I, Tashiro K. Estrogen receptor gene polymorphism in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2000; 179: 70-75.
- Ouyang WC, Wang YC, Hong CJ, Tsai SJ. Estrogen receptor alpha gene polymorphism in schizophrenia: frequency, age at onset, symptomatology and prognosis. *Psychiatr Genet* 2001;11:95-98.
- Jone I, Middle F, McCandless F, Coyle N, Robertson E, Brockington I, Lendon C, Craddock N. Molecular genetic studies of bipolar disorder and puerperal psychosis at two polymorphisms in the estrogen receptor α gene (ESR 1). *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:850-853.
- Isoe K, Urakami K, Adachi Y, Nakashima K. Genetic association of estrogen receptor gene polymorphism with Alzheimer's disease. *Alzheimer Res* 1997;3:195-197.
- Curran JE, Lea RA, Rutherford S, Weinstein SR, Griffiths LR. Association of estrogen receptor and glucocorticoid receptor gene polymorphisms with sporadic breast cancer. *Int J Cancer* 2001;95:271-275.

21. Roodi N, Bailey LR, Kao W, Verrier CS, Yee CJ, Dupont WD. Estrogen receptor gene analysis in estrogen receptor-positive and receptor-negative primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:446-451.
22. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC: American Psychiatric Press;1994.
23. Andreasen NC. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Iowa City: University of Iowa;1983.
24. Lai IC, Liao DL, Bai YM, Lin CC, Yu SC, Chen JY, Wang YC. Association study of the estrogen receptor polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2002;46:173-175.
25. Hoff AL, Kremen WS, Wieneke MH, Lauriello J, Blankfeld HM, Faustman WO, Csernansky JG, Nordahl TE. Association of estrogen levels with neuropsychological performance in women with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1134-1139.
26. Chowen JA, Torres-Aleman I, Garcia-Segura LM. Trophic effects of estradiol on fetal rat hypothalamic neurons. *Neuroendocrinology* 1992;56:895-901.
27. Garcia-Segura LM, Chowen JA, Parducz A, Naftolin F. Gonadal hormones as promoters of structural synaptic plasticity: cellular mechanisms. *Prog Neurobiol* 1994;44:279-307.
28. Garcia-Estrada J, del Rio JA, Luquin S, Soriano E, Garcia-Segura LM. Gonadal hormones down-regulate reactive gliosis and astrocyte proliferation after a penetrating brain injury. *Brain Res* 1993;628:271-278.
29. Gordon JH, Borison RL, Diamond BI. Modulation of dopamine receptor sensitivity by estrogen. *Biol Psychiatry* 1980;15:389-396.
30. Sumner BE, Fink G. Testosterone as well as estrogen increases serotonin 2A receptor mRNA and binding site densities in the male rat brain. *Mol Brain Res* 1998;59:205-214.
31. Comings DE, Chen C, Wu S, Muhleman D. Association of the androgen receptor gene with ADHD and conduct disorder. *Neuroreport* 1999;10:1589-1592.