

## 한국인 정신분열병 환자의 안구추적운동 이상과 COMT 유전자의 Val108/158Met 다형성의 연합 연구

장호준<sup>1)</sup> · 문현일<sup>1)</sup> · 이연정<sup>1)</sup> · 김임렬<sup>2)</sup> · 이인상<sup>3)</sup> · 서한길<sup>3)</sup> · 김기훈<sup>4)</sup>  
신태민<sup>4)</sup> · 박병래<sup>5)</sup> · 신형두<sup>5)6)</sup> · 한선호<sup>1)</sup> · 한상우<sup>1)</sup> · 우성일<sup>1)†</sup>

### No Association between Val108/158Met Polymorphism on Catechol-O-Methyl Transferase(COMT) Gene and Smooth Pursuit Eye Movement(SPEM) Abnormality in Korean Schizophrenia Patients

Ho Joon Jang, M.D.,<sup>1)</sup> Hyun-Il Moon, M.D.,<sup>1)</sup> Yeon Jung Lee, M.D.,<sup>1)</sup> Im-Yel Kim, M.D.,<sup>2)</sup>  
In-Sang Lee, M.D.,<sup>3)</sup> Han-Gil Seo, M.D.,<sup>3)</sup> Ki-Hoon Kim, M.A.,<sup>4)</sup>  
Tae-Min Shin, Ph.D.,<sup>4)</sup> Byung-Lae Park, Ph.D.,<sup>5)</sup> Hyung Doo Shin, Ph.D.,<sup>5)6)</sup>  
Sun Ho Han, M.D.,<sup>1)</sup> Sang-Woo Han, M.D.,<sup>1)</sup> Sung-Il Woo, M.D.<sup>1)†</sup>

#### ABSTRACT

**Objectives** : We investigated the association of Val108/158Met polymorphism on catechol-O-methyl transferase(COMT) gene with smooth pursuit eye movement(SPEM) abnormality in Korean schizophrenia patients.

**Methods** : We measured SPEM in 217 Korean schizophrenia patients(male 116, female 101) and divided them into two groups, one was a good SPEM function group and the other was a poor SPEM function group. Then we analyzed Val108/158Met polymorphism on COMT gene. We compared the differences of genotype and allele distributions of the polymorphism on COMT gene between the two groups.

**Results** : The natural logarithm value of signal/noise ratio(Ln S/N ratio) of the good SPEM function group was  $4.39 \pm 0.33$ (mean  $\pm$  s.d.) and that of poor SPEM function group was  $3.17 \pm 0.71$ . There were no statistically significant differences of age and male/female ratio between the two groups. There were no significant differences of genotype or allele distributions of the Val108/158Met polymorphism on COMT gene between the two schizophrenic groups.

<sup>1)</sup>순천향대학교 의과대학 신경정신과학교실

Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

<sup>2)</sup>계요병원 Keyo Hospital, Euiwang, Korea

<sup>3)</sup>진주정신병원 Jinju Mental Hospital, Jinju, Korea

<sup>4)</sup>연세대학교 의공학과 Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju, Korea

<sup>5)</sup>(주)에스엔피 제네틱스 SNP Genetics, Seoul, Korea

<sup>6)</sup>서강대학교 생명과학과 Department of Life Science, Sogang University, Seoul, Korea

†교신저자 : 우성일, 140-743 서울 용산구 대사관길 22

전화) (02) 709-9230, 전송) (02) 795-9959, E-mail) garakman@naver.com

**Conclusions** : The results suggest that Val108/158Met polymorphism on COMT gene is not related to SPEM function abnormality in schizophrenia.

**KEY WORDS** : Schizophrenia · Catechol-O-methyl transferase(COMT) · Smooth pursuit eye movement(SPEM) · Genetic polymorphism.

## 서 론

정신분열병은 평생 유병률이 전 세계적으로 1% 정도로 알려져 있으며, 망상, 환청, 왜해진 행동과 언어 등을 보이는 심각한 질환이다. 그러나 뇌 조직에 병리 소견이 명백하지 않아 도파민 가설 및 글루타메이트 가설 등이 원인론으로 제시되고 있다.

도파민 가설과 관련하여 catechol-O-methyl transferase(이하 COMT)는 카테콜아민 대사의 첫 단계에 작용하는 효소로 정신분열병에 대한 원인적인 작용 가능성이 여러 연구들에서 시사되었고, 최근까지 다양하게 연구되어 왔다. 국내 연구에서도 COMT 유전자 다형성과 정신분열병과의 관련성에 대한 연구들<sup>1-5)</sup>은 물론 양극성 장애,<sup>16)</sup> 공황장애,<sup>7)</sup> 강박장애<sup>8)</sup> 및 주의력 결핍 과잉 행동장애<sup>9)</sup> 등과의 관련성에 대한 연구들이 시행되었다.

COMT는 노르에피네프린, 에피네프린과 도파민을 분해하는데, 염색체 22q11.1-q11.2 위치에 유전자가 존재하고 유전자상의 G염기가 A염기로 치환됨에 의해 COMT 효소의 108/158 위치의 아미노산이 valine에서 methionine으로 치환된다.<sup>10-12)</sup> 이때 생성된 COMT효소가 Val/Val 형인 경우는 Met/Met 형인 경우보다 약 4배 높은 효소 활성을 보이고 Val/Met 형은 그 중간의 활성을 보이는데, 그 이유는 Met 대립유전자를 가진 효소는 체온(37℃)에서 불안정하기 때문이다.<sup>13)</sup> 사람의 COMT는 막에 결합된 형태의 membrane bound form(이하 MB-COMT)와 soluble form(이하 S-COMT)로 구분되는데, S-COMT의 경우는 108번째 아미노산이, MB-COMT의 경우는 158번째의 아미노산이 각각 동일한 Val/Met 다형성을 나타내게 된다.<sup>10-12)</sup> 따라서 이러한 효소 활성의 차이를 초래하는 유전자형의 변화는 뇌내 신경전달 물질 농도의 차이를 초래할 것이므로, 위에서 기술한 정신분열병, 양극성 장애, 공황장애, 주의력 결핍 과잉 행동장애 등과의 연합 연구들이 실시된 것이다.

정신분열병과 관련하여, Egan 등<sup>14)</sup>은 COMT valine 대립 유전자는 전전두엽의 도파민 분해를 증가시켜서 전전두엽의 생리와 인지 기능을 저하시켜서 수행기능 과제 검사 시 보속증적 실수를 증가시키고 정신분열병의 발병 위험을 근소하게 증가시킨다는 보고를 하였다. Weickert 등<sup>15)</sup>은, 정신분열병 환자와 분열정동장애 환자들에 대한 항정신병 약물효과 반응연구에서, COMT 유전자 다형성 중 Met/Met형을 가진 환자의 작동기억(working memory) 과제 수행은 개선되었으나, Val/Val형을 가진 환자의 경우는 개선되지 않았다는 보고를 하였다. 국내에서도 COMT Val108/158Met 유전자 다형성과 정신분열병 환자의 인지기능에 대한 연구가 시행되었으나 의미 있는 결과를 보이지 않았다.<sup>5)</sup> 그 외에도 최근 fMRI를 이용하여 정신분열병 환자 뇌의 인지적, 정동적인 생리기능과 COMT 유전자의 Val/Met 다형성과의 연합에 대하여 여러 연구들이 수행되었다.<sup>16-18)</sup>

위와는 다른 맥락의 관련성 증거로서, 정신분열병 발병의 고위험 증후군인 velo-cardio-facial syndrome(이하 VCFS)에서 결손된 염색체 부위에 COMT 유전자는 존재한다. VCFS은 염색체 22q11 부위가 결손(deletion)되며, 그 결과로 신체적 기형과 함께 정신분열병, 학습장애, 양극성 장애, 주의력 결핍 과잉행동장애 등이 일반인보다 많이 발생한다. 특히, 정신분열병의 경우 VCFS 환자에서 일반인보다 무려 20~30배나 높게 발생하고 정신분열병 환자 중 2~3% 정도에서 22q11 부위 결손을 보임으로써, COMT 유전자를 포함하여 22q11 부위에 존재하는 여러 유전자군과 정신분열병의 연합 연구들의 이론적인 근거가 되고 있다.<sup>19-22)</sup>

한편, 정신분열병의 내적인 표현형(endophenotype)은 진단으로 정의되는 표현형보다 복합적인 유전자 작용이 단순화되어 작용할 가능성이 있어서 유전적 연구에 더 유용한 지표가 될 수 있다. 그중에서 안구 추적운동(smooth pursuit eye movement, 이하 SPEM)의 이상은 다수의 연구자들에 의하여 정신분열병의 생물학적 지표임이 주

장되어 왔고, 국내에서는 본 연구진이 지속적으로 안구운동이상과 정신분열병과의 관계를 조사해 보고해 왔다.<sup>23-28)</sup> 정신분열병 환자의 안구운동 이상과 catechol-O-methyl transferase(이하 COMT)의 유전자 다형성인 Val/Met에 대한 연구<sup>29)</sup>에서 Met/Met 유전자형을 가진 정신분열병 환자군은 Val/Val 유전자형을 가진 환자군에 비하여 예측 안구 추적에서 열등한 반면, 정상인 대조군에서는 Met/Met 유전자형을 가진 경우 Val/Val 유전자형을 가진 경우에 비하여 예측 안구 추적의 정확성이 증가했다는 결과가 보고 되었다. 반면 Rybakowski 등<sup>30)</sup>의 연구에서는 COMT의 Val/Met 다형성의 Met/Met 유전자형과 Met 대립유전자를 가진 정신분열병 환자에서 안구운동 이상의 정도가 낮다는 상반된 결과가 보고 되었다. 또한 Rybakowski 등<sup>31)</sup>은 도파민 D3 수용체 유전자의 Ser9Gly 다형성이 정신분열병의 안구운동 이상과 연관성이 있음을 보고한 바도 있다. 국내에서는 COMT의 Val/Met 다형성과 안구운동이상의 연합에 대한 연구는 시도되지 않았다. 저자들은 국내의 정신분열병 환자를 대상으로 정신분열병의 원인적인 후보 유전자로 주목받고 있는 Dystrobrevin binding protein-1(이하 DTNBP1) 유전자의 다형성과 내적 표현형으로서 안구운동이상의 연관성을 연구하였으나 의미 있는 결과를 얻지 못하였다.<sup>27)28)</sup>

따라서, 저자들은 COMT 유전자의 Val/Met 다형성과 안구운동이상에 대한 기존의 해외의 연구에서 상반된 결과가 보고되어 이를 검증하고자, 국내의 정신분열병 환자를 대상으로 본 연구를 실시하였다. 안구운동 이상이 있는 정신분열병 환자군과 안구운동 이상이 없는 정신분열병 환자군으로 구분한 후, COMT 유전자의 Val/Met 다형성 분포가 두 군 사이에서 차이가 있는지를 비교하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

연구대상은 만성적으로 정신분열병을 앓고 있는 입원한 환자들로서 2004년 1월부터 2005년 12월까지 4개의 만성 정신병원(계요병원, 진주정신병원, 순영병원, 하동우리들병원)에 입원한 환자들 중 정신장애 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, 이하 DSM-IV, American Psychiatric Association 1994)<sup>32)</sup>의 진단기준에 의하여 정신분열병

으로 진단된 217명의 환자들이다(남자 116명, 여자 101명). 다른 정신과적 질환이나 간질, 정신지체, 치매, 기타 기질적 뇌질환이나 신경과적 질환이 있는 환자는 제외하였다.

또한 안구운동에 영향을 주는 것으로 알려진 리튬을 투여 받고 있는 환자와 항정신병약물의 부작용들 중 특히 안구운동에 영향을 줄 수 있는 부작용(즉, 추체외로 증후군, oculogyric crisis나 지연성 운동장애 등)이 나타나는 경우 대상에서 제외하였다. 수면제가 필요한 경우에도 반감기가 짧은 약제를 투여하되 안구운동에 영향을 주지 않도록 최소한 안구운동을 검사하기 2일 전부터 투여하지 않았다. 이들 정신분열병 환자 217명은 모두 연구에 대해 동의하였고, 연구계획은 순천향대학교병원 임상실험 윤리위원회의 심의를 통과하였다.

## 2. 연구방법

### 1) 안구추적운동의 측정 및 분석 방법

안구운동이상의 측정은 정신분열병 환자만을 대상으로 하며 환자군을 안구운동이 우등한 군과 안구운동이 열등한 군으로 나누어서 두 군 사이의 후보 유전자들의 다형성을 비교하였다. 본 연구에서 두 군으로 나눈 근거는 안구운동 이상이 나타나는 범위가 정상인의 경우 8%이나, 정신분열병 환자의 경우에는 51~86% 가량에서 보고<sup>33)34)</sup>되므로, 약 50% 정도의 안구운동이상이 나타나는 경우는 두 군으로 나누어 비교해 봄이 타당할 것이고 약 66% 정도의 안구운동이상이 나타나는 경우는 세 군으로 나누어 중간 군을 뺀 다른 두 군을 비교해 봄이 타당할 것이며 안구운동 값의 편차가 두 군간에 커지므로 유전자 효과가 강하게 나타날 가능성도 있다. 본 연구에서는 두 경우를 다 가정하여 비교 시행하였으며, 두 군으로 나눈 경우를 위주로 상세히 기술하였다.

본 연구자는 안전도(electroculography, 이하 EOG)를 이용하여 안구운동을 측정하고 분석하였으며, 이 방법에 대한 자세한 기술은 이미 저자들의 선행 연구들에서 보고하였다.<sup>23-28)</sup> 이 방법은 목표자극을 컴퓨터 화면에 나타나 움직이게 하고 동시에 목표 자극을 추적 응시하는 피험자의 안전도를 측정하여 디지털화된 자료를 컴퓨터 파일로 변환하여 분석하는 것으로, 안구운동의 이상 유무를 전반적으로 스크리닝하기에 적합한 전기 생리학적 방법이다. 두 개의 전극을 양쪽 눈의 외안각(lateral canthus)

인접 피부에 부착시키고 다른 한 전극은 귀 뒤에 부착시켜서 나오는 전기적 신호를 앰프(Biopac system)로 증폭하고, 400Hz로 샘플링하면서 아날로그-디지털 전환을 하여, 개인용 컴퓨터로 전송하여 자료를 저장한다. 추후 분석 시에는 다시 4Hz로 샘플링하여 자료의 크기를 줄이고 2Hz의 low pass filter를 통과시켜서 안면근육에서 나오는 artifact를 제거한 후 안전도 파형을 구하고, 이미 선행연구에서 사용한 대로 DADisp 프로그램을 이용하여 전력 스펙트럼(power spectrum)을 구한다.

목표자극은 환자의 눈에서 40cm 떨어진 컴퓨터화면에 나타나는 1×0.8cm의 변을 가진 초록색의 직사각형 형태의 점이다. 표적은 화면의 중앙에 나타나 1초간 지속된 후에 좌측(혹은 우측)으로 이동하여 중심점에서 좌(혹은 우)로 18.2도 떨어진 곳까지 간 후에 되돌아가서 중심점을 지나 반대쪽 위치까지 일정한 속도로 수평의 왕복운동을 하는데 6회 반복(28.2degree/sec)을 하였다.

각 대상자에 대하여 머리를 고정시키도록 하여 컴퓨터 화면에 나타난 목표물을 추적하도록 요구하였으며 최대한 집중하도록 주의집중을 시켰고, 과도하게 눈을 깜박거리거나 목이나 턱의 움직임이 있는 경우 등 안전도 파형을 육안으로 관찰하면서 추적운동이 적절하지 못하다고 판단될 경우에는 재검사를 실시하였다.

분석 시에는 DADisp 프로그램을 이용하여, 위의 방법으로 얻어진 안전도 자료에서 15초 동안의 자료를 추출하고, 육안으로 분석한 후에 hamming window를 취하고 fast Fourier transformation을 이용한 전력 스펙트럼 밀도 곡선을 구하였다. 이후 0.27~0.67Hz 사이의 면적을 신호 크기(signal power)로, 0.68~2Hz까지의 면적을 잡음 크기(noise power)로 구한 후 신호/잡음 비(signal/noise ratio)의 자연 대수 값(Ln S/N ratio)을 산출하여 통계적 분석에 이용하였다.

## 2) 시료 혈액에서 Genomic DNA 추출

환자들과 대조군의 혈액을 뽑아 EDTA로 바로 처리하여 응고를 방지한 후, 원심분리하여 buffy coat를 채취하였다. 여기에 용해 완충액(10mM Tris-HCl, 0.1M EDTA, 0.5% SDS, pH 8.0)을 첨가한 후, 37℃로 1시간 동안 배양하고 proteinase K를 150 µg/mL의 농도로 첨가하여 50℃에서 4시간 동안 반응하여 genomic DNA를 추출하였다. DNA는 phenol chloroform 방법으로 정제하고 에탄올을 이용하여 침전시킨 후 TE 완충액(10mM Tris-

HCl, 1mM EDTA, pH 8.0)에 용해하여 4℃에서 보관 사용하였다.

## 3) COMT Val108/158Met 단 염기 다형성의 분석

COMT Val108/158Met 단 염기 다형성의 유전형 확인을 위해 single-base extension assay를 사용하였으며, PCR primer 및 extension primer를 만들기 위해 Primer express(Applied Biosystems, Foster City, 이하 CA)를 이용하였다.

COMT Val108/158Met 단 염기 변이를 분석하기 위해 사용된 primer 염기서열은 다음과 같다.

Forward primer : 5'-ACCATCGAGATCAACCCCG-3'

Reverse primer : 5'-GGAGGACAAAGTGCCTG-3'

Extension primer : 5'-ATGATCACCCAGCGGATGGTGGATTTCGCTGGC-3'

## 4) 통계분석

안구 추적운동이상에 따르는, COMT 유전자의 단 염기 다형성에 의한 유전자형(genotype)의 분포의 차이를 통계적으로 분석하여 판별하고자 SAS 프로그램을 이용하였으며, 로지스틱 회귀분석(Logistic Regression Analysis)을 실시하였다. 정신분열병 환자군을 안구운동 기능에 따라 우선 두 군으로 나누었으며, 위의 방법론에서 기술한 신호/잡음 비의 자연 대수 값(Ln S/N ratio)의 3.97을 기준으로 하여, 3.97 이상이면 안구운동이 좋은 군, 3.97 미만이면 안구운동이 나쁜 군으로 구분하여 비교하였다. 또한 정신분열병 환자군을 안구운동 기능에 따라 세 군으로 나누어 중간 군을 제외한 두 군을 동일한 방법을 적용한 비교도 실시하였다. 또한 COMT 유전자의 단 염기 다형성의 유전자형을 기준으로, 안구운동 값(Ln S/N ratio) 사이의 연관성 분석을 위해 회귀분석(Regression Analysis)을 실시하였다.

# 결 과

## 1. 인구학적 자료

안구운동의 신호/잡음 비의 자연 대수 값(Ln S/N ratio) 3.97을 기준으로 하여, 3.97 이상인 안구운동 우등군의 Ln S/N ratio의 평균과 표준 편차는 4.39±0.33이었고,

3.97 미만인 안구운동 열등군의 Ln S/N ratio의 평균과 표준 편차는  $3.17 \pm 0.71$ 이었다. 안구운동 우등군의 연령의 평균과 표준 편차는  $44.35 \pm 8.63$ 세였고, 안구운동 열등군 연령의 평균과 표준 편차는  $45.17 \pm 8.99$ 세였으며 통계적인 차이는 나타나지 않았다( $p=0.49$ , by student T test). 안구운동 우등군의 성별구성은 남자 54명이고 여자 54명이었고, 안구운동 열등군의 성별구성은 남자 62명이고 여자 47명으로 통계적인 차이는 없었다( $p=0.31$ , by  $\chi^2$  test). 안구운동의 정확성에 따라 세 군으로 나눈 경우에도 각 군간의 연령, 성별의 차이는 통계적 유의성이 없었다(표 1).

## 2. 안구운동 우등군과 열등군 사이의 COMT Val108/158Met 단 염기 다형성의 유전자형과 대립유전자형의 비교

표 2에서 제시한 대로 COMT Val108/158Met 단 염기 다형성의 유전자형은 안구운동 우등군에서는 G/G형 (Val/Val형)이 54명(50.0%), A/G형 (Val/Met형)은 44명 (40.7%), A/A형 (Met/Met형)은 10명(9.3%)이었고, 안구운동 열등군에서는 G/G형이 57명(52.3%), A/G형은 45명(41.3%), A/A형은 7명(6.4%)으로 두 군사이의 유전자형의 분포의 차이는 없었다( $\chi^2=0.3537$ ,  $p=0.55$ , odds ratio=1.14). COMT Val108/158Met 단 염기 다

형성의 대립유전자형은 안구운동 우등군에서는 G 염기는 152(70.4%)이고 A 염기는 64(29.6%)이며, 안구운동 열등군에서는 G 염기는 159(72.9%)이고 A 염기는 59(27.1%)으로 두 군사이의 대립유전자형의 분포의 차이는 없었다( $\chi^2=0.3511$ ,  $p=0.55$ , odds ratio=1.14). 안구운동의 정확성에 따라 세 군으로 나누어 중간 군을 빼고 두 군을 비교한 경우에도 유전자형과 대립유전자형의 분포의 차이는 없었고, 안구운동 값의 편차가 증가되는 데 따르는 유전자 효과의 증가 경향은 나타나지 않았다(표 2).

## 3. COMT Val108/158Met 단 염기 다형성의 유전자형의 안구운동 값에 대한 회귀분석

COMT Val108/158Met 단 염기 다형성의 유전자형과 안구운동 이상의 회귀 분석에서, G/G 유전자형 (Val/Val)

**Table 3.** Association analysis between genotypes of COMT Val108/158Met polymorphism and Ln S/N ratios of SPEM in Korean schizophrenia patients using regression model

Genotype	Number	Ln S/N ratio	p-value
G/G (Val/Val)	111	$3.75 \pm 0.89$	0.57
A/G (Val/Met)	89	$3.79 \pm 0.77$	
A/A (Met/Met)	17	$3.87 \pm 0.60$	

**Table 1.** Demographic profile of schizophrenia patients

	Good SPEM function group (N=108)	Poor SPEM function group (N=109)	p value
Ln S/N ratio of SPEM	$4.39 \pm 0.33$	$3.17 \pm 0.71$	
Age	$44.35 \pm 8.63$	$45.17 \pm 8.99$	0.49
Sex (M/F)	54/54	62/47	0.31

Analysis of age was performed by student t-test and analysis of sex was done by  $\chi^2$ -test. Mean  $\pm$  s.d. of each value is shown. Ln S/N ratio of good SPEM function group was equal or above 3.97, and that of poor SPEM function group was below 3.97

**Table 2.** Genotype and allele frequency of COMT Val108/158Met polymorphism between schizophrenia groups with good SPEM function and poor SPEM function

		Eye movement function		$\chi^2$	p-value	Odds ratio (95% CI)
		Good (N=108)	Poor (N=109)			
Genotype	G/G (Val/Val)	54 (50.0%)	57 (52.3%)	0.3537	0.55	1.14 (0.75–1.73)
	A/G (Val/Met)	44 (40.7%)	45 (41.3%)			
	A/A (Met/Met)	10 (9.3%)	7 (6.4%)			
Allele	G	152 (70.4%)	159 (72.9%)	0.3511	0.55	1.14 (0.75–1.72)
	A	64 (29.6%)	59 (27.1%)			

Logistic regression models were used for calculating odds ratios (95% confidential interval) and corresponding p-values. Eye movement function was considered good if Ln S/N ratio of SPEM was equal or above 3.97, and it was considered poor if Ln S/N ratio of SPEM was below 3.97

을 가진 환자군은  $3.75 \pm 0.89$  (mean  $\pm$  s.d.), A/G 유전자형 (Val/Met)을 가진 환자군은  $3.79 \pm 0.77$ , A/A 유전자형 (Met/Met)을 가진 환자군은  $3.87 \pm 0.60$ 의 안구운동 값을 각각 나타냈다. COMT Val108/158Met 단 염기 다형성의 유전자형을 기준으로, 안구운동의 신호/잡음 비의 자연 대수 값(Ln S/N ratio)에 대한 회귀분석에서 통계적으로 유의성 있는 차이는 없었다( $p=0.57$ ) (표 3).

## 고 찰

정신분열병의 유력한 생물학적인 지표의 하나인 안구 추적운동의 이상은, 광범위하게 분포된 신경망에 의하여 작동되는 매우 복잡한 행위이고, 표적 자극의 움직임(동작)이 망막에 맺히고 이를 안구가 따라 잡으려는 신호 처리 과정에 기초한 즉각적인 반응과, 표적 자극의 움직임에 대한 내적 표상에 근거한 망막외적인 예측 추적 과정이라는 두개의 과정의 종합으로 제안되고 있다.<sup>33-38)</sup> 건강인에서와 달리 정신분열병 환자에서는 두 번째 과정(망막외적 예측 추적)에 특히 이상이 나타나서 안구 추적운동이상이 나타난다는 것이다.<sup>35-37)</sup> 안구 추적운동의 즉각적인 망막의 신호 처리는 측두엽 중간 피질(middle temporal cortex)과 소뇌를 포함한 후측 동안 경로 (posterior oculomotor pathway)에서 담당하고, 안구 추적운동의 망막외적 예측 추적 과정은 측두엽 내측 상부 피질 (medial superior temporal cortex), 두정엽 후측 피질 (posterior parietal cortex), 보조 안 영역 (supplemental eye field) 및 전두엽 안영역 (frontal eye field)에서 담당하는 것으로 추정된다.<sup>35-40)</sup> 안구 추적운동의 이상은 정상인의 경우 8%, 정신분열병 환자의 경우에는 51~86% 가량에서 보고<sup>33)34)</sup> 됨으로써, 모든 정신분열병 환자에서 안구운동 이상이 나타나는 것은 아니므로, 정신분열병에 기여할 수 있는 유전자적인 원인의 작용을 세분화 해 나갈 수 있는 가능성을 내포한 생물학적 표지자로 알려져 있다.

정신분열병을 비롯한 여러 정신질환의 원인 유전자를 찾는 과정에서, COMT 유전자에 대한 연구가 국외는 물론 국내에서도 많이 시행되었다. 국내의 연구들에서 정신분열병 환자군과 정상인 대조군 사이에 COMT의 Val/Met 다형성의 유전자형이나 대립 유전자의 분포의 차이는 나타나지 않았고,<sup>1-3)</sup> 정신분열병 환자군내에서 COMT의 Val/Met 다형성의 유전자형이나 대립 유전자의 차이에

따르는 발병, 증상, 치료 반응과 인지 기능들의 차이도 나타나지 않았다.<sup>4)5)</sup> 또한 국내의 양극성 장애 환자와 정상 대조군 사이 및 국내의 주의력 결핍 과잉행동장애 환자와 정상 대조군 사이에서 각각, COMT의 Val/Met 다형성의 유전자형이나 대립 유전자의 분포의 차이를 조사한 연구에서도 통계적인 유의미한 차이는 나타나지 않았다.<sup>6)9)</sup> 그러나 국내의 공황장애 환자와 정상 대조군 사이에서 조사한 COMT의 Val/Met 다형성의 유전자형이나 대립 유전자의 분포의 차이에서는 통계적인 유의미한 차이를 보였고 Met/Met형이 공황장애의 발병 및 임상경과에 중요한 기여를 하는 유전자형임을 제시하였다.<sup>7)</sup>

COMT 유전자형의 분포는 백인에서는 G/G형, G/A형과 A/A형이 각각 순서대로 25%, 50%, 25%의 분포를 보였고,<sup>41)</sup> 동아시아인에 대한 Palmatier 등<sup>42)</sup>의 선구적인 연구에서 유전자형 분포가 순서대로 53.6%, 35.4%, 6.0%로 나타나서 인종간 차이가 있었다. 국내의 연구들을 살펴보면 정신분열병 환자군과 양극성 정동장애 환자군에서 G/G형, G/A형과 A/A형이 각각 순서대로 54.4~59.4%, 33.6~50%, 5~8.7% 정도 범위의 분포를 보여서 건강인 대조군과 유의미한 차이를 보이지 않았으나,<sup>1-6)</sup> 공황장애 환자군에서는 각각 43.1%, 37.3%, 19.6%의 분포를 보여 대조군의 64.4%, 33.3%, 2.2%와는 유의한 차이를 보였다.<sup>7)</sup> 따라서 인종간의 차이는 분명하지만 국내의 공황장애 환자를 제외한 정신분열병 환자군에서는 COMT의 Val/Met 다형성의 유전자형이나 대립 유전자형의 분포가 정상인 대조군과 차이가 없었다. 본 연구 결과에서도 정신분열병 환자군에서 COMT 유전자형 분포는 G/G형, G/A형과 A/A형이 각각 51.2%, 41.0%, 7.8%로 공황장애 환자군에 대한 연구를 제외하고는 기존의 국내 연구들과 차이는 없었고, 서양인에 비해 A/A형이 현저히 적은 분포를 보였다.

이후, 본 연구에서는 정신분열병 환자를 대상으로 COMT의 Val/Met 다형성과 안구운동이상과의 관련성에 대해 분석하였다. 정신분열병과 관련한 선행 연구에서, Egan 등<sup>14)</sup>은 COMT valine 대립유전자는 전전두엽의 도파민 분해를 증가시키고, methionine 대립유전자는 반대로 작용하여 전전두엽의 피질 기능을 증가시킨다고 보고하였고, Weickert 등<sup>15)</sup>의 정신분열병 환자와 분열정동장애 환자들에 대한 항정신병 약물효과 반응연구에서도 Met/Met형을 가진 환자의 작동기억(working memory) 과제 수행은 개선되었으나, Val/Val형을 가진 환자의 경우는 개

선되지 않았다는 보고를 하였다. 따라서 Met/Met 유전자형이나 methionine 대립유전자를 가진 환자에서 전전두엽 피질 기능의 활성화를 통해 안구운동 기능이 개선될 것이라는 가정을 해 볼 만 하다. 따라서 본 연구에서는 안구운동이 우등한 정신분열병 환자군과 안구운동이 열등한 정신분열병 환자군의 두 군으로 구분한 후, COMT의 Val/Met 다형성 분포를 두 군 사이에 차이가 있는지를 비교하였고, 또한 안구운동 기능에 따라 세 군으로 나누어 중간 군을 뺀 다른 두 군을 비교해 보았는데 이 경우 안구운동의 편차가 비교되는 두 군 사이에 커지므로, 유전자 분포의 차이가 있다면 두 군으로만 나눈 경우에 비하여 p값이 상승할 가능성이 있다. 실제 본 연구에서는 두 군으로 나눈 경우보다 세 군으로 나눈 경우가 통계적인 유의성이 강화되는 경향은 나타나지 않았으므로 두 군으로 나눈 경우를 위주로 기술하였다.

저자들의 연구에서 정신분열병 환자군 중에서 안구운동의 기능의 우수함이나 열등함에 따른 COMT의 Val/Met 다형성의 유전자형의 분포의 차이가 없었고( $p=0.3537$ ), 대립유전자형의 분포의 차이도 없었다( $p=0.3511$ ). 또한, 안구운동 기능에 따라 세 군으로 나누어 중간군을 제외한 두 군간의 비교에서도 COMT의 Val/Met 다형성의 유전자형이나 대립유전자형의 분포의 차이가 나타나지 않았고 유전자 분포의 차이가 강해지는 경향도 없어서, COMT의 Val/Met 다형성과 안구운동이상의 관련성을 발견할 수가 없었다. 기존의 연구들을 살펴보면, Met/Met 유전자형을 가진 정신분열병 환자군은 Val/Val 유전자형을 가진 환자군에 비하여 예측 안구 추적에서 열등한 반면, 정상인 대조군에서는 Met/Met 유전자형을 가진 경우 Val/Val 유전자형을 가진 경우에 비하여 예측 안구 추적의 정확성이 증가하였다는 Thaker 등<sup>29)</sup>의 보고가 있었고, Met/Met 유전자형과 Met 대립유전자를 가진 정신분열병 환자에서 안구운동이상의 정도가 낮다는 그와 상반된 Rybakowski 등<sup>30)</sup>의 보고도 있는데, 저자들의 연구 결과로서는 두 보고의 결과를 검증할 수 없었고, methionine 대립유전자의 상대적인 전전두엽 기능 활성화의 가정을 검증할 수 없었다.

본 연구의 제한점으로는 안전도를 얻고 파워 스펙트럼 곡선을 구하여 Ln S/N ratio를 구하는 본 연구에서 사용한 방법은 안구운동이상을 정량화 할 수는 있어 유전자와의 연합연구를 살피기엔 문제가 없으나, 향후 망막적 신호처리 과정과 망막외적 예측추적 과정을 구분하여 안

구추적운동의 이상을 탐지할 수 있는 방법을 개발해야 할 것이다.

결론적으로, 안구추적운동은 뇌의 특정 해부학적 부위들이 관여하는 생리적인 활동이며 COMT는 신경전달물질의 대사에 대한 작용 효과가 명확하게 알려진 중요한 효소인 데, 모두 정신분열병에 밀접한 관련성을 갖고 있으므로 두 시스템의 관련성에 대한 연구는 흥미로운 것이나, 현재까지의 연구 결과로서는 아직 일관된 관련성을 입증할 수 없다고 할 수 있고 후속된 연구들이 필요하겠다.

**중심 단어** : 정신분열병 · 안구운동 · COMT · Val108/158Met · 유전자 다형성.

---

## 참고문헌

---

1. Kim MS, Chee IS, Lee SW, Shin SC, Lee YH. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism (Valine/Methionine) is associated neither with schizophrenia nor with bipolar disorder in a Korean population. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40: 510-519.
2. Park TW, Hong YJ, Park IS, Kim HS, Choi IM, Bae SY, et al. Association study of functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Korean schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:708-717.
3. Joo EJ, Jeong SH, Yoon SC, Maeng SJ, Yoon KS, Chung IW, et al. Genetic association between single nucleotide polymorphisms on COMT gene and schizophrenia in Korean population. *Korean J Psychopharmacol* 2003;14:172-180.
4. Lee HY, Kim YK, Kim JE, Han SW, Park SH. Effect of COMT Val158Met gene polymorphisms on the treatment response in schizophrenia patients. *Korean J Schizophr Res* 2006;9:78-82.
5. Park HJ, Park DY, Cho EY, Kim NR, Jeun HO, Lee YS, et al. Association study of Val158Met polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and cognitive markers in schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2008;47:126-133.
6. Kim YH, Chee IS, Lee SW, Kim JL, Park JS, Lee YH. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphism is not associated with bipolar disorder. *J Kor Soc Dep Bip Disorders* 2003;1:60-64.
7. Jang YL, Yun KS, Woo JM, Lee YS, Na C, Yu BH. A pilot study for genetic polymorphism of catechol-O-methyltransferase(COMT) in panic disorder. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2001;40:1214-1222.
8. Cheon KA, Kim SJ, Kim CH, Koo MS, Nam YY, Park SH, et al. Association study between obsessive-compulsive disorder and Val-158-Met catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Korea. *J Korean Neu-*

- ropsychiatr Assoc 2006;45:444-452.
9. Lim MH, Choi SG, Paik KC, Cho SC, Kim HW, Sim JH, et al. Association study of the catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in ADHD in Korean population. *Korean J Psychopharmacol* 2005;16:317-323.
  10. Bertocci B, Miggiano V, Da Prada M, Dembic Z, Lahm HW, Malherbe P. Human catechol-O-methyltransferase. cloning and expression of the membrane-associated form. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:1416-1420.
  11. Lundstrom K, Tenhunen J, Tilgmann C, Karhuna T, Panula P, Umanen I. Cloning, expression and structure of catechol-O-methyl-transferase. *Biochem Biophys Acta* 1995;1251:1-10.
  12. Grossman MH, Emanuel BS, Budarf ML. Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2. *Genomics* 1992;12:822-825.
  13. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Umanen I, Melen K, Julkunen I. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochem* 1995;34:4202-4210.
  14. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6917-6922.
  15. Weickert TW, Goldberg TE, Mishara A, Apud JA, Kolachana BS, Egan MF, et al. Catechol-O-methyltransferase Val108/158Met genotype predicts working memory response to antipsychotic medications. *Biol Psychiatry* 2004;56:677-682.
  16. Drabant EM, Hariri AR, Meyer-Lindenberg A, Munoz KE, Mattay VS, Kolachana BS, et al. Catechol O-methyltransferase Val158Met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1396-1406.
  17. Smolka MN, Schumann G, Wrase J, Grusser SM, Flor H, Mann K, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neuroscience* 2005;25:836-842.
  18. Bertolino A, Rubino V, Sambataro F, Blasi G, Latorre V, Fazio F, et al. Prefrontal-hippocampal coupling during memory processing is modulated by COMT Val158-Met genotype. *Biol Psychiatry* 2006;60:1250-1258.
  19. Shprintzen RJ, Goldberg R, Golding-Kushner KJ, Marion RW. Late-onset psychosis in the velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 1992;42:141-142.
  20. Pulver AE, Karayiorgou M, Wolyniec PS, Lasserter VK, Kasch L, Nestadt G, et al. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: report of potential linkage on chromosome 22q12-13.1:Part 1. *Am J Med Genet* 1994;54:36-43.
  21. Murphy KC. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet* 2002;359:426-430.
  22. Bassett AS, Chow EWC. 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;46:882-891.
  23. Jang JY, Kim JH, Woo SI, Jung WH, Kim SB. Eye tracking abnormality in first-degree relatives of schizophrenic patients. *J Korean Soc Biol Ther Psychiatry* 1998;4:36-44.
  24. Woo SI, Lee IS, Ha HB, Jung CY, Lee HC, Yum MK. Eye tracking abnormality in schizophrenic inpatients. *Seoul J Psychiatry* 1993;18:100-108.
  25. Jung CY, Woo SI, Park CS. Eye tracking abnormality in schizophrenia: follow up study after 4 months. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1995;34:369-377.
  26. Kim JH, Lee IS, Seo HG, Jung SI, Park CS, Woo SI. Improvement of smooth pursuit eye movements after cigarette smoking in chronic schizophrenic patients. *J Korean Soc Biol Psychiatry* 1999;6:119-124.
  27. Park JS, Park BL, Kim LH, Kim DH, Jang HJ, Kim IY, et al. Association analysis between P1635 and P1655 polymorphisms on dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene and smooth pursuit eye movement (SPEM) abnormality in Korean schizophrenia patients. *Korean J Psychopharmacol* 2006;17:507-516.
  28. Lee CH, Park BL, Kim LH, Kim DH, Cho SH, Park JS, et al. Relationship between SNP A and P1763 polymorphisms on dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene and smooth pursuit eye movement (SPEM) abnormality in Korean schizophrenic patients. *Korean J Biol Psychiatry* 2006;13:279-288.
  29. Thaker GK, Wonodi I, Avila MT, Hong LE, Stine OC. Catechol-O-methyltransferase polymorphism and eye tracking in schizophrenia: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2004;161:2320-2322.
  30. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Hauser J. Eye movement disturbances in schizophrenia and a polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene. *Psychiatry Res* 2002;113:49-57.
  31. Rybakowski JK, Borkowska A, Czerski PM, Hauser J. Dopamine D3 receptor (DRD3) gene polymorphism is associated with the intensity of eye movement disturbances in schizophrenic patients and healthy subjects. *Mol Psychiatry* 2001;6:718-724.
  32. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4<sup>th</sup> ed revised. Washington. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
  33. Lipton RB, Levy DL, Holzman PS, Levin S. Eye movement dysfunctions in psychiatric patients: a review. *Schizophr Bull* 1983;9:13-31.
  34. Clementz BA, Sweeney JA. Is eye movement dysfunction a biological marker for schizophrenia? A methodological review. *Psychol Bull* 1990;108:77-92.
  35. Hong LE, Mitchell BD, Avila MT, Adami H, Memaon RP, Thaker GK. Familial aggregation of eye-tracking endophenotypes in families of schizophrenic patients. *Arch*



- Gen Psychiatry 2006;63:259-264.
36. Hong LE, Turano KA, O'Neill H, Hao L, Wonodi I, McMahon RP, et al. Refining the predictive pursuit endophenotype in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007;10:1016-1023.
  37. Hong LE, Tagamets M, Avila M, Wonodi I, Holcomb H, Thaker GK. Specific motion processing pathway deficit during eye tracking in schizophrenia: a performance-matched functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005;57:726-732.
  38. Tregellas JR, Tanabe JL, Miller DE, Ross RG, Olincy A, Freedman R. Neurobiology of smooth pursuit eye movement deficits in schizophrenia: an fMRI study. *Am J Psychiatry* 2004;161:315-321.
  39. Fukushima K. Frontal cortical control of smooth-pursuit. *Curr Opin Neurobiology* 2003;13:647-654.
  40. Fukushima J, Akao BT, Kurkina S, Kaneko CR, Fukushima K. The vestibular-related frontal cortex and its role in smooth-pursuit eye movements and vestibular-pursuit interactions. *J Vestib Res* 2006;16:1-22.
  41. Aksoy S, Klener J, Weinshilboum RM. Catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: photoaffinity labelling and western blot analysis of human liver samples. *Pharmacogenetics* 1993;3:116-122.
  42. Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol Psychiatry* 1999;46:557-567.