

## 한국인에서 Dystrobrevin Binding Protein 1 (DTNBP1) 유전자의 다형성과 정신분열병의 연함에 대한 고찰

문현일<sup>1)</sup> · 이연정<sup>1)</sup> · 박병래<sup>2)</sup> · 신형두<sup>2)</sup> · 최인근<sup>3)</sup> · 한선호<sup>1)</sup> · 우성일<sup>1)†</sup>

### Association Analysis of Polymorphisms on Dystrobrevin Binding Protein 1 (DTNBP1) Gene with Schizophrenia in the Korean Population

Hyun-Il Moon, M.D.,<sup>1)</sup> Yeon Jung Lee, M.D.,<sup>1)</sup> Byung-Lae Park, Ph.D.,<sup>2)</sup> Hyung Doo Shin, Ph.D.,<sup>2)</sup>  
Ihn-Geun Choi, M.D.,<sup>3)</sup> Sun Ho Han, M.D.,<sup>1)</sup> Sung-Il Woo, M.D.<sup>1)†</sup>

#### ABSTRACT

**Objectives** : This study was designed to investigate the association of schizophrenia and P1320, P1325, P1635, P1655, P1763 and SNP A polymorphisms on dystrobrevin binding protein 1(DTNBP1) gene in Korean patients.

**Methods** : We analyzed P1320, P1325, P1635, P1655, P1763 and SNP A polymorphisms on DTNBP1 gene from their DNAs extracted from their blood in 388 Korean schizophrenic patients (male 198, female 190) and 372 control subjects(male 247, female 125). We compared the differences of genotype and allele distributions of the six polymorphisms on DTNBP1 gene between the Korean schizophrenic patient group and the normal control group.

**Results** : There were no statistically significant differences of genotype and allele distributions of the P1320, P1325, P1635, P1655, P1763 and SNP A polymorphisms on DTNBP1 gene between the schizophrenic patient group and the normal control group.

**Conclusion** : The results of this study suggest that P1320, P1325, P1635, P1655, P1763 and SNP A polymorphism on DTNBP1 gene do not have influence on the risk of the schizophrenic in the Korean population.

**KEY WORDS** : Dystrobrevin Binding Protein 1(DTNBP1) · Schizophrenia · Genetic polymorphism.

<sup>1)</sup>순천향대학교 의과대학 순천향대학교병원 신경정신과학교실

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

<sup>2)</sup>(주) 에스엔피 제네틱스 SNP Genetics, Seoul, Korea

<sup>3)</sup>한림대학교 의과대학 한강성심병원 신경정신과학교실

*Department of Neuropsychiatry, Hallym University College of Medicine, Hangang Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea*

†교신저자 : 우성일, 140-743 서울 용산구 대사관길 22

전화) (02) 709-9230, 전송) (02) 794-9414, E-mail) garakman@naver.com

## 서 론

정신분열병은 인지, 지각, 정동, 행동, 사회활동 등 다양한 정신기능에 이상을 초래하는 주요 정신병이다. 정신분열병은 병의 임상 경과, 예후 등이 매우 다양하다(heterogenous)고 알려져 있으나, 지난 40여 년간 많은 약물학적인 치료법의 발전에도 불구하고 뇌 조직에 병리 소견이 명백하지 않고, 도파민 가설 및 글루타메이트 가설 등이 원인론으로만 제시되고 있다.

정신분열병도 다른 질환들과 마찬가지로 유전자적 원인에 대한 연구가 이루어지기 시작하였다. 역학적 연구에서 정신분열병은 80%에 이르는 유전성(heritability)을 보인다고 주장하고 있으나,<sup>1)</sup> 유전 전달 방식은 멘델의 단순 유전법칙을 따르지 않는 복합유전질환임이 보고되었다.<sup>2)</sup> 이에 따라 정신분열병 환자들의 유전자에 대한 연관관과 연합연구를 통해 9가지 연관 부위(linkage site)인 1q, 5q, 6p, 6q, 8p, 10p, 13q, 15q, 그리고 22q가 강한 연관의 증거가 있다고 알려지기 시작하였다. 이후 이어진 연구에서 이 위치에 존재하는 다양한 후보유전자들이 연구되고 있다.<sup>3)</sup>

DTNBP1 유전자와 정신분열병과의 연관성을 처음 언급한 아일랜드의 가계를 대한 연구에서 Straub 등<sup>4)</sup>은 DTNBP1 유전자 좌(6p22.3)의 P1635가 정신분열병과 유의한 연합이 있다고 보고하였고, 일배체형(haplotype) 분석에서 여러 개의 일배체형이 유의미한 연합을 보이는 것을 확인함으로써, 이 유전자가 정신분열병을 일으키는 강력한 후보유전자의 하나임을 보고하였다.

후속된 독일, 이스라엘 및 헝가리 가계를 대상으로 진행된 Schwab 등<sup>5)</sup>의 연구에서도 DTNBP1의 일배체형이 정신분열병과 유의한 연합을 보였고, 이후 폴란드, 독일 및 스웨덴 가계를 대상으로 한 Van Den Bogaert 등의 연구,<sup>6)</sup> 불가리아인을 대상으로 한 Kirov 등의 연구,<sup>7)</sup> 미국내 백인, 흑인과 히스패닉을 대상으로 한 Funke 등<sup>8)</sup>의 연구, 중국인을 대상으로 한 Tang 등<sup>9)</sup>의 연구와 일본인을 대상으로 한 Numakawa 등<sup>10)</sup>의 연구는 비록 동일한 유전자 표지자를 사용하지는 않았지만 DTNBP1 유전자의 표지자가 정신분열병과 연합되어 있다는 일관된 결과를 보였다.

한국인 정신분열병 환자군을 대상으로 한 연구에서도 Pae 등<sup>11)</sup>은 DTNBP1의 단염기 다형성 중 P1635, P13-

25, P1320 및 P1763으로 구성된 일배체형 분석에서, 두 가지 일배체형이 정신분열병 환자군에서 정상 대조군보다 유의하게 낮았고, 이 두 일배체형이 정신분열병에 대해 강한 방어 효과를 갖는다고 보고하였다.

그러나 한국인 정신분열병 환자 가계를 대상으로 한 Park 등<sup>12)</sup>의 연구에서는 DTNBP1 유전자가 포함된 6p-24~22에 대하여 연관을 보이는 미세위성 표지자(microsatellite marker)는 나타나지 않았다고 보고하였고, 한국인 정신분열병 환자군의 단염기 다형성 SNP A, P1763, P1320, P1635와 P1655를 분석한 Joo 등<sup>13)</sup>의 연구에서도 정신분열병과 DTNBP1의 각 단염기 다형성들간의 유의미한 연합을 확인하지 못하였다.

이처럼 정신분열병과 DTNBP1 유전자간의 연합에 대한 연구가 일치하지 않는 결과를 보이고 있지만 현재까지 정신분열병의 가장 유력한 유전자 중 하나임은 명확하다. 그러나 아직까지 DTNBP1 유전자와 관련된 유전자적 차이가 어떻게 정신분열병의 소인으로 작용하는지에 대해서는 구체적으로 밝혀지지 않고 있는 상태이다. 최근에 DTNBP1(dysbindin)이 정신분열병과 관련이 있다는 증거를 뇌 조직연구를 통해 제시한 Talbot 등<sup>14)</sup>의 연구가 흥미롭다.

즉, 해마의 글루타메이트성(glutamatergic) 경로 세포에서 고농도로 발견되는 dysbindin은 정신분열병 환자의 뇌가 정상 대조군과 비교하여 해마 및 CA2, CA3 부위 조직에서 발현의 저하가 나타난다. 반면 해마에 존재하는 주요 포낭성(vesicular) 글루타메이트 수송체인 VGluT-1은 증가하여 두 단백질이 정신분열병 환자에서 변화가 나타나며, 그 변화는 역상관관계를 보였다는 것이다. 이는 dysbindin이 대뇌 피질에서 시냅스 전 단백질인 SNAP25와 synapsin I의 발현을 유도하여 글루타메이트의 증가에 영향을 준다고 보고한 Numakawa 등<sup>10)</sup>의 보고에서처럼 정신분열병의 글루타메이트 가설을 지지한다고 볼 수 있다.

종합하면 정신분열병의 글루타메이트 가설을 지지하는 DTNBP1의 관련성에 대한 이론적 토대는 마련이 되고 있지만, 한국인을 대상으로 한 몇몇 연구의 결과들이 일치하지 않기 때문에 논란이 되고 있다. 따라서 이러한 문제점을 극복하기 위해서는 더 많은 정신분열병 환자를 대상으로 시행하는 연구가 필요할 것이다. 이에 본 연구에서는 한국인 정신분열병 환자에서 DTNBP1이 정신분열병과 연합을 보이는지 검증하고자 하였다.

## 방 법

### 1. 연구대상

연구대상은 정신분열병을 앓고 있는 입원한 환자들로서 2004년 1월부터 2005년 12월까지 4개의 정신병원(계요병원, 진주정신병원, 순영병원, 하동 우리들병원)에 입원한 환자들 중 정신장애 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, 이하 DSM-IV)<sup>15)</sup>의 진단기준에 의하여 정신분열병으로 진단된 388명의 환자들(남자 198명, 여자 190명)과 정상인 대조군 372명(남자 247명, 여자 125명)이었고, 정신분열병 환자군은 다른 정신과적 질환이나 간질, 정신지체, 치매, 기타 기질적 뇌질환이나 신경과적 질환이 있는 환자는 제외하였다. 정상인 대조군은 한림대학교 한강성심병원과 서울대학교병원 건강증진센터에 근무하는 건강한 직원들이었고, 정상 대조군들 각각에 대해 현재 진행 중인 정신과적 질환이나 정신과적 질환의 과거력이 있는지 확인하기 위해 정신과 의사에 의하여 SCID-NP를 이용한 면담을 시행하였으며, 정신과적 질환이 발견된 경우 정상 대조군에서 제외하였다.

정신분열병 환자군의 나이는 평균 나이는 42.2세(32.2 ± 8.6)이고, 정상인 대조군은 52.5세(52.5 ± 11.0)였다. 정신분열병 환자군과 정상인 대조군의 비율은 51:49로 비슷하였고, 정신분열병 환자군의 남성이 다소 많았으나 비율은 거의 비슷하였고(남자 51% vs. 여자 49%), 정상인 대조군에서는 남성이 여성에 비해 많았다(남자 66%

vs. 여자 34%)(표 1).

이들 정신분열병 환자군과 대조군 760명은 모두 연구에 동의하였고, 연구계획은 각각의 병원들과 순천향대학교병원 임상실험 윤리 위원회의 심의를 통과하였다.

### 2. 연구방법

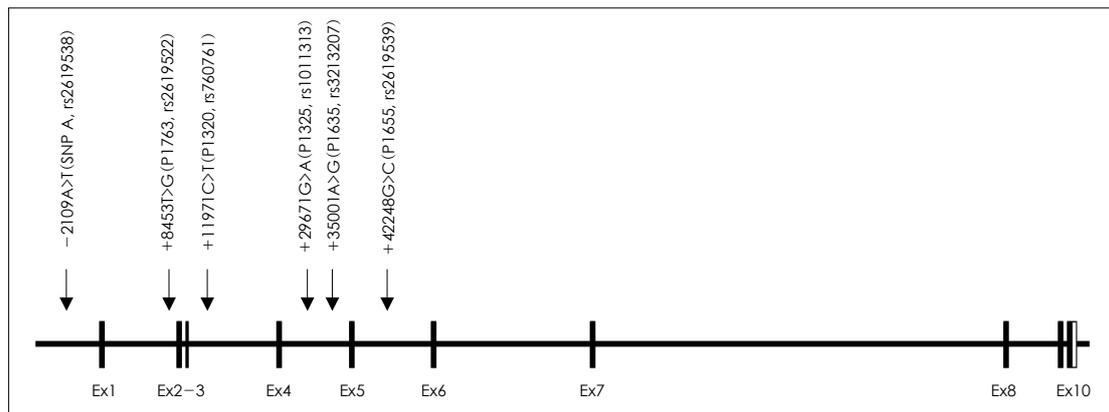
#### 1) Genomic DNA 추출

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°C로 1시간 동안 배양하고 proteinase K를 150 µg/mL의 농도로 첨가하여 50°C에서 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°C에서 보관 사용하였다.

**Table 1.** Demographic profile of schizophrenia patients and normal controls of Korean population

	SZ	NC	p-value
Number	388	372	
Age (mean ± SD)	42.2 ± 8.6	52.5 ± 11.0	0.0001
Sex (M/F)	198/190	247/125	0.000005

Analysis of age was performed by Student t-test and analysis of sex was done by  $\chi^2$ -test. Mean ± SD of each value is shown. SZ means schizophrenia patients and NC means normal controls



**Fig. 1.** Map of DTNBP1 (dysbindin) gene on chromosome 6p22.3. Coding exons are marked by shaded blocks and 5' and 3' UTR by white blocks.

## 2) DTNBP1 유전자의 6가지 단염기 다형성의 분석

먼저 DTNBP1 단염기 다형성을 그림 1과 같이 도식화하였고, DTNBP1 단염기 다형성의 유전형 확인을 위해 TaqMan assay와 single-base extension assay를 사용하였으며, PCR primer, extension primer 및 TaqMan probe를 만들기 위해 primer express(Applied Biosystems, Foster City, CA)를 이용하였다. TaqMan probe의 경우 한쪽 allelic probe는 FAM dye로 표시되었으며, 다른쪽 allelic probe는 VIC dye로 표시하여 사용하였다.

## 3) 통계분석

통계분석을 위해 SAS 프로그램을 이용하였으며, 유의수준은 p-value 0.05 이하로 하였다. DTNBP1 유전자의 단염기 다형성에 있어 정신분열병 환자군과 정상인 대조군에 대한 유전자형(genotype)과 대립유전자(allele)의 빈도에 대한 판별력과 연관성을 확인하기 위하여 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 실시하였으며, 이를 통해 교차비(odd ratio)와 95% 신뢰구간 및 상응하는 p-value를 측정하였다. 일배체형 및 연관불평형상태(linkage disequilibrium)는 Broad Institute에서 개발한 알고리즘을 이용하여 Haploview program을 통해 측정하였다. 통계적 검증력(statistical power)는 통계적 검증력 계산기[statistical power calculator([http://www.dssresearch.com/toolkit/spcalc/power\\_p2.asp](http://www.dssresearch.com/toolkit/spcalc/power_p2.asp))]를 이용하여 측정하였으며, 환자 및 대조군 각각의 대립

유전자 빈도(allele frequency)에 대한 양쪽 꼬리검정법(two-tailed test) 및 5%의 알파 오차 수준( $\alpha$ -error level)을 사용하였다.

## 결 과

### 1) DTNBP1 유전자상의 6개 단염기 다형성의 유전자형의 분포

DTNBP1 단염기 다형성의 유전자 분포는 표 2와 같았다. SNP A(rs2619538)의 유전자형은 TT형이 726명(95.5%), AT형은 33명(4.37%), AA형은 1명(0.13%)이었다. P1763(rs2619522)의 유전자형 중 13명은 확인이 되지 않았으며, TT형이 624명(83.53%), GT형은 120명(16.06%), GG형은 3명(0.4%)이었다. P1320(rs760761)의 유전자형 중 33명은 확인이 되지 않았고, CC형은 610명(83.9%), CT형이 113명(15.54%), TT형이 4명(0.55%)이었다. P1325(rs1011313)의 유전자형 중 8명은 확인이 되지 않았고 GG형이 447명(59.44%), AG형은 263명(34.97%), AA형은 42명(5.59%)이었다. P1635(rs3213207)의 유전자형 중 16명은 확인이 되지 않았고 AA형이 720명(96.77%), AG형은 24명(3.23%), GG형은 0명이었다. P1655(rs2619539)의 유전자형 중 11명은 확인이 되지 않았고 GG형이 433명(57.81%), CG형은 255명(34.05%), CC형은 61명(8.14%)이었다(표 2).

**Table 2.** Distribution of genotypes of six DTNBP1 polymorphisms including schizophrenia and normal subjects

Loci (rs number)	Genotype				Frequency	Heterozygosity	HWE		
							All	Case	Control
SNP A(T>A) (rs2619538)	TT	AT	AA	N	0.023	0.045	0.336	0.907	0.231
-1763T>G (rs2619522)	TT	GT	GG	N	0.084	0.154	0.273	0.464	0.973
-1320C>T (rs760761)	CC	CT	TT	N	0.083	0.153	0.615	0.757	0.991
-1325G>A (rs1011313)	GG	AG	AA	N	0.231	0.355	0.686	0.997	0.849
-1635A>G (rs3213207)	AA	AG	GG	N	0.016	0.032	0.655	0.936	0.965
-1655G>C (rs2619539)	GG	CG	CC	N	0.252	0.377	0.009	0.287	0.131

HWE means : hardy-weinberg equilibrium. N means : number

## 2) 정신분열병 환자군과 대조군을 비교한 DTNBP1 단염기 다형성의 분석

본 연구에서는 각각의 DTNBP1 유전자의 단염기 다형성을 정신분열병 환자군과 대조군으로 나누어 유전자형의 차이에 대한 로지스틱 회귀 분석을 시행하였고, 일배체형에 대한 연합을 확인하기 위해 가장 빈도가 높은 일배체형 4개를 골라 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 먼저 단염기 다형성들에 대한 분석에서 SNP A, P1763, P1320, P1325, P1635와 P1655 모두 정신분열병과의 연합이 없었으며, 통계적 검정력은 5.4~16.2%로 낮게 나타났다(표 3).

일배체형의 정신분열병과의 연합 분석의 결과도 ht1, ht2, ht3와 ht4 모두 정신분열병과의 연합이 없었으며, 통계적 검정력은 6.2~8.9%로 낮게 나타났다(표 4, 5). 결과적으로 단염기 다형성과 일배체형 모두 정신분열병과의 통계학적인 유의미한 연합은 없었다.

## 고 찰

정신분열병의 후보 유전자 좌로서 6p24.3~p22.3 부위

와 이 위치에 존재하는 DTNBP1(dysbindin) 유전자에 대하여 1990년대 중반 이후 아일랜드, 아이슬란드, 독일, 이스라엘, 미국, 일본 및 한국 등의 가계를 대상으로 한 연구들을 통해 이 염색체 좌 및 유전자의 다형성이 정신분열병과 연관되어 있을 가능성이 시사되고 있다.<sup>4-11)</sup>

반면 이와는 대조적으로 6p24~22 염색체 좌와 DTNBP1 유전자가 정신분열병과 연관이 되어 있지 않다는 보고들도 있다.<sup>12)13)15-25)</sup> 특히, 한국인을 대상으로 한 연구에서는 유의미한 연합이 보고되기도 했고,<sup>11)</sup> 연합이 나타나지 않는다는 보고도 있어서<sup>12)13)</sup> 일직성이 나타나지 않았다. 본 연구에서도 정신분열병과 DTNBP1 유전자의 6가지 단염기 다형성들이 정신분열병과 연합이 있다는 것을 확인하지 못하였다.

각각의 단염기 다형성들에 대한 개별적인 분석 결과는 다음과 같다. 우선, DTNBP1 유전자 좌(6p22.3)의 엑손 1의 5' 영역의 프로모터 부위에 존재하는 SNP인 SNP A에 대한 연구로는, Kirov 등,<sup>7)</sup> Numakawa 등<sup>10)</sup> 및 Joo 등<sup>13)</sup>이 시행하였다.

Numakawa 등<sup>10)</sup>은 정신분열병 환자에서 A 대립유전자와 T 대립유전자간의 분포에서 통계적으로 유의한 차이

**Table 3.** Logistic analysis of DTNBP1 polymorphisms between schizophrenia and normal subjects

Loci	Genotype	Diagnosis		Codominant model		Dominant model		Recessive model	
		Schizophrenia (%)	NC (%)	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
SNPA	TT	371 (95.62)	355 (95.43)	0.91	0.77	0.96	0.9	-	-
	AT	17 ( 4.38)	16 ( 4.30)	(0.47-1.75)		(0.48-1.90)			
	AA	0 ( 0.00)	1 ( 0.27)						
	TT	317 (82.55)	307 (84.57)						
-1763	GT	66 (17.19)	54 (14.88)	1.12	0.54	1.16	0.46	0.47	0.54
	GG	1 ( 0.26)	2 ( 0.55)	(0.77-1.63)		(0.79-1.71)		(0.04-5.22)	
	CC	314 (81.98)	296 (86.05)						
-1320	CT	67 (17.49)	46 (13.37)	1.31	0.16	1.36	0.14	0.9	0.91
	TT	2 ( 0.52)	2 ( 0.58)	(0.90-1.92)		(0.91-2.02)		(0.13-6.41)	
	GG	222 (57.51)	225 (61.48)						
-1325	AG	142 (36.79)	121 (33.06)	1.12	0.34	1.18	0.27	1.05	0.89
	AA	22 ( 5.70)	20 ( 5.46)	(0.89-1.43)		(0.88-1.58)		(0.56-1.95)	
	AA	371 (96.36)	349 (97.21)						
-1635	AG	14 ( 3.64)	10 ( 2.79)	1.32	0.51	1.32	0.51	-	-
	GG	0 ( 0.00)	0 ( 0.00)	(0.58-3.00)		(0.58-3.00)			
	GG	224 (58.03)	209 (57.58)						
-1655	CG	132 (34.20)	123 (33.88)	0.97	0.79	0.98	0.9	0.9	0.7
	CC	30 ( 7.77)	31 ( 8.54)	(0.78-1.21)		(0.73-1.31)		(0.54-1.52)	

Genotype distributions and p-values for logistic analyses of three alternative models (co-dominant, dominant and recessive models) are shown. NC : normal controls, OR : odds ratio, CI : confidence interval

**Table 4.** Haplotypes of DTNBP1 gene

Haplotype	SNPA	-1763T>G	-1320C>T	-1325G>A	-1635A>G	-1655G>C	Freq.
ht1	A	T	C	A	G	C	0.495
ht2	A	T	C	A	A	C	0.230
ht3	A	T	G	A	G	C	0.179
ht4	A	G	G	A	G	T	0.069
ht5	T	G	C	G	G	T	0.016
ht6	T	T	C	A	G	C	0.007
ht7	A	T	G	A	G	T	0.001
ht8	T	T	G	A	G	C	0.001
ht9	A	G	C	A	G	T	0.001
ht10	A	T	C	G	G	C	0.001

Four major haplotype, including ht1 to ht4, were used for further analysis

**Table 5.** Logistic analysis of DTNBP1 haplotypes between schizophrenia and normal subjects

Loci	Geno-type	Diagnosis		Codominant model		Dominant model		Recessive model	
		Schizo-phrenia (%)	NC (%)	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
ht1	-/-	101 (26.23)	97 (27.09)	0.94	0.55	1.05	0.79	0.81	0.21
	-/ht1	194 (50.39)	163 (45.53)	(0.77-1.15)		(0.76-1.45)		(0.58-1.13)	
	Ht1/ht1	90 (23.38)	98 (27.37)						
ht2	-/-	222 (57.66)	218 (60.89)	1.11	0.41	1.14	0.37	1.08	0.81
	-/ht2	141 (36.62)	121 (33.80)	(0.87-1.41)		(0.85-1.53)		(0.58-2.03)	
	Ht2/ht2	22 ( 5.71)	19 ( 5.31)						
ht3	-/-	264 (68.57)	243 (67.88)	0.94	0.66	0.97	0.84	0.76	0.45
	-/ht3	107 (27.79)	98 (27.37)	(0.73-1.22)		(0.71-1.32)		(0.37-1.56)	
	Ht3/ht3	14 ( 3.64)	17 ( 4.75)						
ht4	-/-	330 (85.71)	311 (86.87)	1.12	0.58	1.1	0.65	-	-
	-/ht4	54 (14.03)	47 (13.13)	(0.74-1.70)		(0.73-1.68)			
	Ht4/ht4	1 ( 0.26)	0 ( 0.00)						

Haplotype distributions and p-values for logistic analyses of three alternative models (codominant, dominant and recessive models) are shown. NC : normal controls, OR : odds ratio, CI : confidence interval

( $p=0.025$ )가 있음을 밝혔다. 그러나 Kirov 등<sup>7)</sup>의 연구에서는 A 대립유전자가 0.552~0.567 정도로 T 대립유전자에 비해 많았으나, 정신분열병 환자군과 대조군 사이의 통계적인 유의한 차이가 없음( $p=0.11$ )을 보고하였다. Joo 등<sup>13)</sup>은 A 대립유전자의 빈도는 0.97 정도로 T 대립유전자에 비해 많았고, A 대립유전자와 T 대립유전자의 분포에서 통계적 차이가 없음( $p=0.60$ )을 보고하였으며, 정신분열병 환자군과 대조군 사이의 유전자형에 대해서도 통계적인 유의한 차이가 없다고( $p=0.91$ ) 보고하였다. 본 연구에서는 정신분열병 환자군과 정상 대조군 사이에서 SN-

P A의 분포를 조사하였으나, codominant model( $p=0.91$ )과 dominant model( $p=0.9$ )에서 모두 분포의 차이점을 보이지 못했기 때문에 SNP A는 한국인에서 정신분열병을 유발하는 단염기 다형성이 아니라는 점이 시사되었다.

DTNBP1 유전자 좌(6p22.3)의 SNP A에 근접한 부위인 인트론 1에 존재하는 SNP인 P1763에 대한 연구로는 Straub 등,<sup>4)</sup> Schwab 등,<sup>5)</sup> Numakawa 등<sup>10)</sup>과 Joo 등<sup>13)</sup>이 시행하였다.

Numakawa 등<sup>10)</sup>은 정신분열병 환자에서 C 대립유전자와 A 대립유전자간의 분포에서 통계적으로 유의한 차이

( $p=0.022$ )가 있음을 밝혔고, Schwab 등<sup>5)</sup>의 연구에서는 A 대립유전자의 빈도는 0.75~0.791 정도로, C 대립유전자의 빈도인 0.209~0.25에 비해 많았고 정신분열병 환자군과 대조군 사이의 근소한 통계적인 유의한 차이가 있음 (triads  $p=0.0415$ , combined  $p=0.03$ )을 보고하였다. Joo 등<sup>13)</sup>은 T 대립유전자의 빈도는 0.89로 G 대립유전자에 비해 많았으나 분포에 대한 통계적 유의성은 없다고( $p=0.74$ ) 보고하였으며, 정신분열병 환자군과 대조군 사이의 유전자형에 대해서도 통계적으로 유의한 차이가 없다고( $p=0.97$ ) 보고하였다. 본 연구에서는 정신분열병 환자군과 정상 대조군 사이에서 P1763의 분포를 조사하였으나, codominant model( $p=0.54$ ), dominant model( $p=0.46$ )과 recessive model( $p=0.54$ )에서 모두 분포의 차이점을 보이지 못하여서, P1763은 한국인에서 정신분열병을 유발하는 단염기 다형성이 아니라는 점이 시사되었다.

DTNBP1 유전자 좌(6p22.3)의 인트론 3에 존재하는 SNP인 P1320에 대한 연구로는 Straub 등,<sup>4)</sup> Schwab 등,<sup>5)</sup> Van Den Bogaert 등,<sup>6)</sup> Numakawa 등,<sup>10)</sup> Morris 등<sup>10)</sup> 및 Joo 등<sup>13)</sup>이 시행하였는데, 그 중 Schwab 등,<sup>5)</sup> Numakawa 등<sup>10)</sup>의 연구에서는 정신분열병 환자와 대조군 사이에 유의한 차이를 보였다. Schwab 등<sup>5)</sup>의 연구에서는 C 대립유전자의 빈도는 0.688~0.771 정도로, T 대립유전자의 빈도인 0.229~0.312에 비해 많았고, 정신분열병 환자군과 대조군 사이의 통계적인 유의한 차이가 있음 (triads  $p=0.0260$ , sib pairs  $p=0.0210$ , combined  $p=0.000$ )<sup>7)</sup>을 보고하였고, Numakawa 등<sup>10)</sup>의 연구에서도 C 대립유전자와 T 대립유전자의 분포에서 통계적으로 유의한 차이( $p=0.027$ )가 있음을 보고하였으나 Van Den Bogaert 등<sup>6)</sup>의 연구에서는 독일인 정신분열병 환자군과 정상인 대조군 사이에 통계적인 유의한 차이점을 확인하지 못하였고( $p=0.141$ ), 폴란드인( $p=0.235$ )과 스웨덴인( $p=0.512$ )에서도 역시 통계적인 유의성을 확인하지 못하였다. Morris 등<sup>26)</sup>의 연구 또한 정신분열병 환자군과 정상 대조군 사이에서 유의미한 차이점을 확인하지 못했다고 보고하였다( $p=0.105$ ). Joo 등<sup>13)</sup>은 C 대립유전자의 빈도는 0.89로 T 대립유전자보다 많았으나 역시 분포의 통계적 유의성을 보이지는 못하였고( $p=0.81$ ), 정신분열병 환자군과 대조군 사이의 유전자형에 대해서도 통계적인 유의한 차이가 없다고( $p=0.90$ ) 보고하였다. 본 연구에서는 정신분열병 환자군과

정상 대조군 사이에서 P1320의 분포를 조사하였으나, codominant model( $p=0.16$ ), dominant model( $p=0.14$ )과 recessive model( $p=0.91$ )에서 모두 분포의 차이점을 보이지 못하여서, P1320은 한국인에서 정신분열병을 유발하는 단염기 다형성이 아니라는 점이 시사되었다.

DTNBP1 유전자 좌(6p22.3)의 인트론 4에 존재하는 SNP인 P1325에 대한 연구로는 Straub 등,<sup>4)</sup> Schwab 등,<sup>5)</sup> Van Den Bogaert 등,<sup>6)</sup> Kirov 등<sup>7)</sup>이 시행하였는데, Schwab 등<sup>5)</sup>의 연구에서는 C 대립유전자의 빈도는 0.872~0.903 정도로, T 대립유전자의 빈도인 0.097~0.128에 비해 많았고, 정신분열병 환자군과 대조군 사이의 통계적인 유의한 차이가 있음 (triads  $p=0.0163$ , combined  $p=0.009$ )<sup>2)</sup>을 보고하였고, Van Den Bogaert 등<sup>6)</sup>의 연구에서는 독일인( $p=0.130$ ), 폴란드인( $p=1$ )과 스웨덴인( $p=0.915$ )에서 정신분열병 환자군과 대조군 사이에 유의미한 차이점을 보고하지 못하였으며, Kirov 등<sup>7)</sup>의 연구에서도 유의미한 차이점을 보이지 못하였다( $p=0.3$ ). 본 연구에서는 정신분열병 환자군과 정상 대조군 사이에서 P1320의 분포를 조사하였으나, codominant model( $p=0.34$ ), dominant model( $p=0.27$ )과 recessive model( $p=0.89$ )에서 모두 분포의 차이점을 보이지 못하여서, P1320은 한국인에서 정신분열병을 유발하는 단염기 다형성이 아니라는 점이 시사되었다.

DTNBP1 유전자 좌(6p22.3)의 인트론 4에 존재하는 SNP인 위치인 P1635에 대한 연구로는 Straub 등,<sup>4)</sup> Schwab 등,<sup>5)</sup> Van Den Bogaert 등,<sup>6)</sup> Kirov 등,<sup>7)</sup> Numakawa 등,<sup>10)</sup> Williams 등,<sup>27)</sup> Morris 등<sup>26)</sup> 및 Joo 등<sup>13)</sup>이 시행하였는데, 그 중 Schwab 등,<sup>5)</sup> Kirov 등<sup>7)</sup> 및 Numakawa 등<sup>10)</sup>의 연구에서는 정신분열병 환자와 대조군 사이에 유의한 차이를 보였다. 정신분열병 환자와 대조군 사이의 P1635의 A 대립유전자와 G 대립유전자간의 분포는 Schwab 등<sup>5)</sup>의 연구에서는 triads군과 sib pairs군의 각각에선 차이가 없었으나, 두 군을 합한 combined 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였고( $p=0.0052$ ), Kirov 등<sup>7)</sup>의 연구와 Numakawa 등<sup>10)</sup>의 연구에서도 각각 통계적으로 상당히 유의한 차이(각각  $p=0.0009$ ,  $p=0.0013$ )를 보였으므로, 그만큼 정신분열병의 원인 유전자의 표지자로서 중요한 의미를 가진다고 볼 수 있다. 그러나 한국인을 대상으로 한 Joo 등<sup>13)</sup>의 연구에서는 A 대립유전자의 빈도가 0.97로 많았으나 분포의 통계적 유

의성은 없음( $p=0.32$ )을 보고하였고, 정신분열병 환자군과 대조군 사이의 유전자형에 대해서도 통계적인 유의한 차이가 없다고( $p=0.72$ ) 보고하였다.

본 연구에서는 정신분열병 환자군과 정상 대조군 사이에서 P1635의 분포를 조사하였으나, codominant model ( $p=0.51$ )과 dominant model( $p=0.51$ )에서 모두 분포의 차이점을 보이지 못하여서, P1635는 한국인에서 정신분열병을 유발하는 단염기 다형성이 아니라는 점이 시사되었다.

DTNBP1 유전자 좌(6p22.3)의 P1635에 근접한 부위인 인트론 5에 존재하는 SNP인 P1655에 대한 연구로는 Kirov 등,<sup>7)</sup> Numakawa 등,<sup>10)</sup> Williams 등,<sup>27)</sup> Morris 등<sup>26)</sup> 및 Joo 등<sup>13)</sup>이 시행하였는데, 모든 연구에서 정신분열병 환자와 대조군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(각각 순서대로,  $p=0.5$ ,  $p=0.748$ ,  $p=0.91$ ,  $p=0.964$ ,  $p=0.87$ ).

본 연구에서는 정신분열병 환자군과 정상 대조군 사이에서 P1655의 분포를 조사하였으나, codominant model ( $p=0.79$ ), dominant model( $p=0.9$ )과 recessive model ( $p=0.7$ )에서 모두 분포의 차이점을 보이지 못하여서, P1655는 한국인에서 정신분열병을 유발하는 단염기 다형성이 아니라는 점이 시사되었다.

DTNBP1 유전자의 일배체형에 대한 연구로는 Pae 등<sup>11)</sup>이 시행하였는데, P1635, P1325, P1320 및 P1763의 4가지 SNP들의 일배체형 중 1-1-1-2는 빈도가 정신분열병 환자군에서 0.012, 대조군에서 0.033으로 대조군에서 통계적으로 유의미하게( $p=0.001040$ ) 높았고, 1-1-2-1은 빈도가 정신분열병 환자군에서 0.004, 대조군에서 0.031로 대조군에서 통계적으로 유의미하게( $p=0.000002$ ) 높았다. 이로 인해 이 두 일배체형이 정신분열병에 대해 강한 방어 효과를 갖는다고 보고하였다(OR=0.25, 95% CI=0.15-0.46). 그러나 본 연구의 정신분열병과 일배체형의 연합에 대한 조사에서, 일배체형 중 가장 빈도가 높은 4가지 일배체형(ht1, ht, ht3, ht4)의 codominant model, dominant model 및 recessive model에서 모두 정신분열병과 유의미한 연합을 확인하지 못하였다.

이와 같이 본 연구에서 DTNBP1의 단염기 다형성과 정신분열병이 연합이 나타나지 않은 결과에 대하여 고찰할 점들은 다음과 같다. 먼저 가족들을 대상으로 한 연합 연구들에서 환자-대조군을 대상으로 한 연구들 보다 정

신분열병과 유의한 연합이 더 빈번히 나타났다는 점이다. 다시 말하면, 본 연구와 같이 환자군과 대조군을 연구한 환자-대조군 샘플에서는 DTNBP1과 정신분열병의 연합이 나타날 확률이 떨어진다고 해석해 볼 수 있다. 이 점은 neuregulin 1 유전자에서도 DTNBP1 유전자의 경우와 마찬가지로 지적된 바 있다.<sup>33)</sup>

본 연구의 결과를 해석함에 관련된 보고로서, 정신분열병 환자에서 dysbindin의 발현이 해마의 글루타메이트 신경말단부에서 감소되어 있고,<sup>14)</sup> 정신분열병 환자의 척수액에서도 글루타메이트 농도가 정상인에 비해 감소되어 있다는 보고<sup>28)</sup>들이 있었다. 또한 NMDA-glutamate 수용체는 strychnine-insensitive glycine 인식 부위를 포함하여 여러 다른 요인에 의해 조절되고, 이를 조절하는 것들 중 glycine, D-serine이 효현제로 작용한다고 알려져 있으며, 이에 대하여 고용량 glycine 경구투여와 부분적 효현제인 D-cycloserine 저용량 투여가 정신분열병 환자의 음성증상을 감소시키고 기분을 호전시키며, 집중력과 문제해결 능력을 향상시킬 수 있다는 보고들<sup>29-32)</sup>이 있다.

따라서, 글루타메이트는 정신분열병 환자의 음성증상이나 인지기능장애에 연관성이 클 것이라고 가정해 볼 수 있겠고, 이런 글루타메이트의 조절에 관여하는 DTNBP1은 음성증상이나 인지기능장애가 큰 정신분열병 환자와 연합이 될 것이라고 추론해 볼 수 있을 것이다. 따라서 환자군의 임상증상이나 아형에 따른 분류의 측면에서 DTNBP1의 연합이 서로 다를 수 있고, 본 연구에서는 정신분열병 환자군의 아형에 대한 조사를 하지 못했다는 제한점으로 인해 다른 결과가 나타날 수 있음을 배제할 수 없다.

한국인을 대상으로 한 기존의 연구들 중 Pae 등<sup>11)</sup>의 연구와 Joo 등<sup>13)</sup>의 연구는 본 연구와 마찬가지로 환자-대조군 연구였고, Park 등<sup>12)</sup>의 연구는 정신분열병의 가족군을 대상으로 한 연구였는데, Pae 등<sup>11)</sup>의 연구에서만 유의미한 연합이 나타났다.

한국인을 대상으로 한 위의 세 가지 연구와 마찬가지로 본 연구에서도 음성증상군을 포함한 아형에 대한 연구는 시도되지 않았으며 향후 보다 적절한 연구계획하에 연구 진행이 필요할 것이다.

본 연구에서는 한국인 정신분열병 환자에서 DTNBP1 유전자의 6가지 다형성들이 정신분열병과 연합이 되지 않음을 보여주었지만, 이는 정신분열병 감수성 유전자의

연구에 있어서 한국인을 분석한 중요한 자료로 의미를 가진다고 생각한다.

**중심 단어** : DTNBP1 · 정신분열병 · 유전자 다형성.

## 참고문헌

1. Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Genes, environment and schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;40:s18-s24.
2. Karayiorgou M, Gogos JA. A turning point in schizophrenia genetics. *Neuron* 1997;19:967-979.
3. Sadock BJ, Sadock VA. *Synopsis of Psychiatry*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2007. p.471.
4. Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, et al. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002;71:337-348.
5. Schwab SG, Knapp M, Mondabon S, Hallmayer J, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, et al. Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *Am J Hum Genet* 2003;72:185-190.
6. Van Den Bogert A, Schumacher J, Schulze TG, Otte AC, Ohlraun S, Kovalenko S, et al. The DTNBP1 (dysbindin) gene contributes to schizophrenia, depending on family history of the disease. *Am J Hum Genet* 2003;73:1438-1443.
7. Kirov G, Ivanov D, Williams NM, Preece A, Nikolov I, Milev R, et al. Strong evidence for association between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia in 488 parent-offspring trios from Bulgaria. *Biol Psychiatry* 2004;55:971-975.
8. Funke B, Finn CT, Plocik AM, Lake S, DeRosse P, Kane JM, et al. Association of the DTNBP1 locus with schizophrenia in a U.S. population. *Am J Hum Genet* 2004;75:891-898.
9. Tang JX, Zhou J, Fan JB, Li XW, Shi YY, Gu NF, et al. Family-based association study of DTNBP1 in 6p22.3 and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003;8:717-718.
10. Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, et al. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2004;13:2699-2708.
11. Pae CU, Kim JJ, Kim TS, Lee C, Paik IH, Jun TY. Association between Dysbindin Gene (DTNBP1) and Schizophrenia in Korean Population. *Korean J Schizophr Res* 2006;9:11-14.
12. Park DY, Lee YS, Jang YL, Cho EY, Jeun HO, Paik HJ, et al. No evidence for linkage of chromosome 6p24-22, The locus of dysbindin gene, to schizophrenia in Korean families. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 2006;45:411-417.
13. Joo EJ, Lee KY, Jeong SH, Ahn YM, Koo YJ, Kim YS. The dysbindin gene (DTNBP1) and schizophrenia: no support for an association in the Korean population. *Neurosci Lett* 2006;407:101-106.
14. Talbot K, Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, Smith RJ, et al. Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest* 2004;113:1353-1363.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV-TR fourth edition*. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
16. Faraone SV, Matise T, Svrakic D, Pepple J, Malaspina D, Suarez B, et al. Genome scan of European-American schizophrenia pedigrees: results of the NIMH Genetics Initiative and Millennium Consortium. *Am J Med Genet* 1998;81:290-295.
17. Gurling HM, Kalsi G, Brynjolfson J, Sigurdsson T, Sherrington R, Mankoo BS, et al. Genomewide genetic linkage analysis confirms the presence of susceptibility loci for schizophrenia, on chromosomes 1q32.2, 5q33.2, and 8p21-22 and provides support for linkage to schizophrenia, on chromosomes 11q23.3-24 and 20q12.1-11.23. *Am J Hum Genet* 2001;68:661-673.
18. Arinami T, Ohtsuki T, Ishiguro H, Ujiike H, Tanaka Y, Morita Y, et al. Genomewide high-density SNP linkage analysis of 236 Japanese families supports the existence of schizophrenia susceptibility loci on chromosomes 1p, 14q, and 20p. *Am J Hum Genet* 2005;77:937-944.
19. Ekelund J, Lichtermann D, Hovatta I, Ellonen P, Suvisaari J, Terwilliger JD, et al. Genome-wide scan for schizophrenia in the Finnish population: evidence for a locus on chromosome 7q22. *Hum Mol Genet* 2000;9:1049-1057.
20. Fallin MD, Lasserter VK, Wolyniec PS, McGrath JA, Nestadt G, Valle D, et al. Genomewide linkage scan for schizophrenia susceptibility loci among Ashkenazi Jewish families shows evidence of linkage on chromosome 10q22. *Am J Hum Genet* 2003;73:601-611.
21. Williams NM, Norton N, Williams H, Ekholm B, Hanshure ML, Lindblom Y, et al. A systematic genomewide linkage study in 353 sib pairs with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003;73:1355-1367.
22. Mowry BJ, Ewen KR, Nancarrow DJ, Lennon DP, Nertney DA, Jones HL, et al. Second stage of a genome scan of schizophrenia: study of five positive regions in an expanded sample. *Am J Med Genet* 2000;96:864-869.
23. Daniels JK, Spurlock G, Williams NM, Cardno AG, Jones LA, Murphy KC, et al. Linkage study of chromosome 6p in sib-pairs with schizophrenia. *Am J Med Genet* 1997;74:319-323.
24. Datta SR, McQuillin A, Puri V, Choudhury K, Thirumalai S, Lawrence J, et al. Failure to confirm allelic and haplotypic association between markers at the chromosome 6p22.3 dystrobrevin-binding protein 1 (DTNBP1)

- locus and schizophrenia. *Behav Brain Funct* 2007;3:50.
25. Liu CM, Liu YL, Fann CS, Yang WC, Wu JY, Hung SI, et al. No association evidence between schizophrenia and dystrobrevin-binding protein 1 (DTNBP1) in Taiwanese families. *Schizophr Res* 2007;391-398.
  26. Morris DW, McGhee KA, Schwaiger S, Scully P, Quinn J, Meagher D, et al. No evidence for association of the dysbindin gene [DTNBP1] with schizophrenia in an Irish population-based study. *Schizophr Res* 2003;60:167-172.
  27. Williams NM, Preece A, Morris DW, Spurlock G, Bray NJ, Stephens M, et al. Identification in 2 independent samples of a novel schizophrenia risk haplotype of the dystrobrevin binding protein gene (DTNBP1). *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:336-344.
  28. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980;20:379-382.
  29. Goff DC, Tsai G, Manoach DS, Coyle JT. Dose-finding trial of D-cycloserine added to neuroleptics for negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1995;152:1213-1215.
  30. Goff DC, Tsai G, Levitt J, Amico E, Manoach D, Schoenfeld DA, et al. A placebo-controlled trial of D-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:21-27.
  31. Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:29-36.
  32. Javitt DC, Zylberman I, Zukin SR, Heresco-Levy U, Lindenmayer JP. Amelioration of negative symptoms in schizophrenia by glycine. *Am J Psychiatry* 1994;151:1234-1236.
  33. Williams NM, Preece A, Spurlock G, Norton N, Williams HJ, Zammit S, et al. Support for genetic variation in neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003;8:485-487.