

ANK3 유전자 다형성과 조현병의 연관성에 대한 연합연구

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신건강의학과교실,¹ 서울대학교 자연과학대학 통계학과,² 삼성생명과학연구소 임상의학연구센터,³ 용인정신병원⁴
양소영¹ · 허익수² · 조은영³ · 최미지³ · 박태성² · 이유상⁴ · 홍경수^{1,3}

Association Study of ANK3 Polymorphism and Risk of Schizophrenia

So Yung Yang, MD,¹ Ik-Soo Huh, BS,² Eun Young Cho, MS,³ Mi Ji Choi, BS,³
Taesung Park, PhD,² Yu-Sang Lee, MD,⁴ Kyung Sue Hong, MD^{1,3}

¹Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

²Department of Statistics, Seoul National University, Seoul, Korea

³Center for Clinical Research, Samsung Biomedical Research Institute, Seoul, Korea

⁴Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea

Objectives Previous genome-wide association studies have indicated the association between ankyrin 3 (ANK3) and the vulnerability of schizophrenia. We investigated the association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) covering the whole ANK3 locus and schizophrenia in the Korean population.

Methods The study subjects were 582 patients with schizophrenia and 502 healthy controls. Thirty-eight tag SNPs on ANK3 and five additional SNPs showing significant association with schizophrenia in previous studies were genotyped.

Results Three (rs10994181, rs16914791, rs1938526) of 43 SNPs showed a nominally significant association ($p < 0.05$) with at least one genotype model. But none of these associations remained significant after adjusting for multiple testing errors with Bonferroni's correction.

Conclusions We could not identify a significant association between ANK3 and schizophrenia in the Korean population. However, three SNPs showing an association signal with nominal significance need to be investigated in future studies with higher statistical power and more specific phenotype crossing the current diagnostic categories.

Key Words ANK3 · Schizophrenia · Genetic association study.

Received: July 13, 2015 / Revised: July 18, 2015 / Accepted: August 26, 2015

Address for correspondence: Kyung Sue Hong, MD

Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3584, Fax: +82-2-3410-0050, E-mail: hongks@skku.edu

서론

조현병은 만성 정신질환으로 역학 연구에 따르면 80% 정도의 높은 유전율(heritability)^{1,2)}을 보인다. 조현병은 멘델의 유전 법칙을 따르지 않으며, 다양한 유전자가 상호작용하여 발병에 영향을 미치는 복합유전질환으로 알려져 있다.³⁾

Ankyrin 3[이하 ANK3, node of Ranvier(ankyrin G)]는 10q21 유전자좌에 위치한 조현병과 양극성장애의 후보 유전자이다. 이 유전자는 양극성장애를 대상으로 한 광범위 유전체 연합연구(Genome Wide Association Study, GWAS)에

서 ANK3 위에 위치한 rs9804190이 질병과 연관된 단일염기 다형성(single nucleotide polymorphism, 이하 SNP)으로 제시되면서 처음 주목을 받기 시작하였다.⁴⁾ 이후 양극성장애를 대상으로 한 광범위 유전체 연관연구들의 메타분석(meta-analysis)을 통해 rs1938526과 rs10994336이 추가적으로 연관성을 보였고,⁵⁾ rs10994336은 서양인 양극성장애 환자에서,⁶⁾ rs1938526은 아시아인 양극성장애 환자를 대상으로 한 후속 연구들에서도 반복 검증되었다.⁷⁾ 최근 유럽인과 아시아인 모두를 대상으로 한 광범위 유전체 연합연구를 통합하여 시행한 메타분석에서는 rs4948418과의 연관성이 새롭게 밝혀지

기도 하였다.⁸⁾

*ANK3*와 조현병 환자와의 연관성은 노르웨이인 환자를 대상으로 한 광범위 유전체 연합연구에서 *ANK3* 내에 위치한 유전 변이인 rs10761482가 유의한 연합을 보이면서 알려지기 시작하였다.⁹⁾ 또한 중국인 조현병 환자를 대상으로 한 연구에서도 rs10761482와의 연관성이 시사되었고, 같은 연구에서 이전에 양극성장애 환자에서 관찰된 바 있던 rs10994336 또한 연관성을 보였다.¹⁰⁾ 그러나 조현병과 조울증의 유전적 감수성이 공유된다는 견지에서¹¹⁾¹²⁾ 독일인 조현병 환자를 대상으로 시행되었던 연구에서는 rs9804190, rs10994336, rs10761482 모두 연관성이 나타나지 않아¹³⁾ 추가 연구가 필요한 상태이다.

*ANK3*는 ankyrin-G를 형성하는 유전자로 이 단백질은 주로 세포막 단백질을 세포 골격에 연결하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁴⁾ 뇌신경계에 많이 발현되는 아형의 경우 특히 신경의 축삭돌기 기시부에서 많이 관찰되는데, 이 부위에서 이온 통로(ion channel)가 집락화하여 활동 전위를 생성할 수 있도록 하는 데 중요한 역할을 한다.¹⁵⁾¹⁶⁾ 따라서 이온 통로가 매개하는 신경세포의 흥분성에 관여하는 이 유전자는 기능적 측면에서도 조현병과 같은 정신질환과 관련되어 있을 가능성이 있다.⁵⁾

이러한 배경에서 *ANK3*는 다양한 측면에서 조현병의 중요한 후보유전자가 될 수 있는데, 아직 한국인 조현병 환자를 대상으로 한 연구는 시행된 바 없다. 이에 본 연구는 *ANK3* 전체 영역에 걸쳐 표지자(marker)가 되는 SNP(tag SNP)를 선정하여 유전자의 다형성과 조현병의 발병 위험과의 연관성을 한국인을 대상으로 알아보고자 하였다.

방 법

대상 환자 선정

연구 대상은 삼성서울병원, 용인정신병원에서 1년 이상 입원 및 외래 통원 치료를 받은 18세 이상 70세 이하의 환자 중 정신과 의사에 의해 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th Edition을 기준으로 조현병으로 진단된 총 582명의 환자로 하였다. 정상 대조군은 공개 모집을 통해 자원하였으며 임상적으로 유의한 정신과적 병력 및 가족력, 신경학적 질환이 없는 성인 502명을 대상으로 하였다. 모든 대상 인원은 한국에 거주하는 한국인이었다.

본 연구는 삼성서울병원과 용인정신병원 윤리위원회(Institutional Review Board)에서 승인을 받았고, 모든 참여자에게 연구에 대한 설명을 제공하고 동의서를 받았다.

SNP 선정 및 유전형 분석

분석 대상 SNP는 한국인의 Hapmap(<http://www.khapmap.org>) 자료를 바탕으로 Haploview v.4.0(<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview>) 프로그램을 이용하여 선정하였다. *ANK3* 유전자가 포함된 영역에 대해 대립유전자형 빈도(minor allele frequency) 0.05 이상, r^2 0.8 이상을 기준으로 설정하여¹⁷⁾¹⁸⁾ *ANK3* 내의 각 연관불균형 구조의 대표 표지자가 되는 SNP(tag SNP)를 선택하였다. 이에 추가로 조현병과 조울증이 그 발병 기전을 공유할 수 있다는 견지에서,¹¹⁾¹²⁾ 문헌 검색을 통해 두 질환 중 어느 하나라도 연관성이 시사된 바 있던 SNP 5개(rs9804190, rs10761482, rs10994336, rs4948418, rs1938526)를 연구에 포함시켰다.⁴⁻¹⁰⁾

유전형 분석을 위해 대상군으로부터 말초혈액 10 mL를 채혈한 후 Wizard™ Genomic DNA Purification kit(Promega, Madison, WI, USA)를 사용하여 회사가 제공한 방법에 따라 DNA를 추출, 정제하였다. SNP의 유전자형 분석은 여러 개의 SNP를 동시에 분석하는 mass array 방식으로 하였다. 이는, iPLEX Gold technology(Sequenom Inc., San Diego, CA, USA)를 사용한 matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry 방법을 적용한 것이다. 분석 디자인에는 Sequenom's MassARRAY Assay Design, ver. 3.0(Sequenom Inc., San Diego, CA, USA)을 사용하였다. 중합효소 연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)은 iPLEX의 표준적인 방법으로 시행하였고, 스펙트럼 분석에는 MassARRAY Typer, version 3.4(Sequenom Inc., San Diego, CA, USA)를 사용하였다. 질 관리를 위해 각각의 SNP 나 대상군별로 유전자형 분석 성공률(genotype call rate)이 95% 이하인 경우와 spectra/cluster plot의 질이 떨어지는 분석은 통계분석 대상에서 제외하였다.

통계분석

환자군과 정상 대조군의 인구학적 특성과 임상 변인 비교에는 카이제곱 검정(chi-square test) 및 t 검정(t-test)을 사용하였다. 유전자형 분석의 정확성을 검증하기 위해 정상 대조군을 대상으로 유전자형 빈도에 대해 Hardy-Weinberg 평형 만족 여부를 조사하였고, 연구 대상 SNP들이 모두 평형상태인 것을 확인하고 통계분석에 포함시켰다. 각 SNP와 조현병의 유전자형 연합(genotypic association)을 알아보기 위해 로지스틱 회귀분석 방법을 사용하였고, 성별과 연령을 공변수로 추가하였다. 유전자형 효과 분석 시, 유전 방식으로는 각 SNP의 소대립유전자(minor alleles)를 기준으로 우성(dominant), 열성(recessive) 및 부가성(additive) 전달(transmission)을 적용하였다. 다수의 독립적 검증 시행으로 인한

Table 1. Demographic characteristics of subjects

Demographic characteristics	Schizophrenia (n = 582)	Control (n = 502)	Statistics
Age (mean, SD)	33.9 (9.5)	31.6 (7.9)	F = 19.72, p < 0.001
Sex (male, %)	53.6	43.8	$\chi^2 = 10.323$, p = 0.002

SD : standard deviation

제1형 오류(type I error)를 극복하기 위해 Bonferroni 검정을 적용하여 분석된 SNP의 개수(43개)를 고려하여 p < 0.0012(0.05/43)를 기준으로 하였다. 모든 통계분석에는 R 프로그램(version 3.1.3, snpStats package version 1.18.0, <http://www.bioconductor.org>, University of Auckland, Auckland, New Zealand)을 사용하였다.¹⁹⁾

결 과

연구 대상의 인구학적 특성을 조사하였을 때 조현병 환자군의 평균 연령은 33.9 ± 9.5세, 정상군은 31.6 ± 7.9세로 나타나 통계적으로 의미 있는 차이를 보이고 있었다(p < 0.001). 정상군과 조현병 환자군에서 남자는 각각 43.8%와 53.6%로 두 군의 성별 비율도 유의한 차이가 있었다(p = 0.002)(Table 1).

방법에서 제시한 기준을 통해 각 연관불균형 구역 내의 SNP들을 대표하여 전체 ANK3 유전자 영역을 아우르는 38개의 tag SNP가 선정되었다. 여기에 추가로 이전에 연구된 바 있던 5개의 SNP를 추가하여 총 43개의 SNP를 분석하였다. Table 2에 최종적으로 선택된 43개의 SNP의 자세한 정보를 제시하였다.

각각의 SNP와 조현병 발병 사이의 유전자형 및 대립유전자 연합 분석에서 rs10994181은 부가성 유전 방식의 가정하에서 p = 0.047, rs16914791은 우성 유전 방식의 가정하에서 p = 0.012, rs1938526은 열성 유전 방식의 가정 하에서 p = 0.0021로 각각 조현병과 경향성 수준의 연관성을 보였다(Table 3). 그러나 Bonferroni 방법으로 다중 검증에 대한 오류를 보정한 이후에는 세 SNP의 연관성 중 어느 것도 본 연구에서 설정한 유의수준에 도달하지 못했다.

고 찰

본 연구는 한국인을 대상으로 ANK3 유전자 전체에 걸쳐 선정된 tag SNP와 문헌을 통해 연관성이 시사된 참고 SNP에 대하여 조현병 발병과의 관련성을 탐색하였다. 총 43개의 SNP 중 3개(rs10994181, rs16914791, rs1938526)에서 각각 조현병과 연관된 경향성을 확인할 수 있었으나 다중 검증에 대한 오류를 보정하였을 때는 상기 SNP 모두 본 연구에서 설

Table 2. Characteristics of the 43 SNPs of ANK3

SNP	Position	Function	Alleles	MAF
rs4528269	60030573	Intron	G > A	0.209
rs12357206	60030625	Intron	G > A	0.130
rs7911953	60031281	Intron	G > T	0.237
rs7906905	60034037	Intron	T > C	0.161
rs10761445	60036150	Intron	A > G	0.238
rs4948381	60036332	Intron	T > C	0.306
rs2393576	60041262	Intron	T > C	0.195
rs10740004	60041856	Intron	C > T	0.253
rs10821662	60041981	Intron	C > T	0.208
rs1002442	60043304	Intron	T > G	0.055
rs10994165	60047680	Intron	T > C	0.181
rs10994171	60054294	Intron	C > T	0.376
rs2393609	60055577	Intron	A > C	0.069
rs4948384	60055609	Intron	C > T	0.069
rs10761446	60140598	Intron	T > C	0.146
rs10509121	60058107	Intron	G > A	0.415
rs7907721	60060731	Intron	G > A	0.093
rs7893313	60060873	Intron	T > C	0.447
rs3802696	60073741	Coding-syn, intron, cds-ref	G > A	0.113
rs10994181	60077434	Intron	G > A	0.044
rs9804190	60080073	Intron	C > T	0.016
rs2241538	60080213	Intron	G > A	0.244
rs2241540	60080702	Intron	G > A	0.077
rs11596260	60087282	Intron	C > T	0.060
rs10761451	60087788	Intron	G > C	0.246
rs4948385	60090563	Intron	C > T	0.373
rs10821673	60093728	Intron	T > G	0.197
rs10994198	60096277	Intron	A > C	0.186
rs2393599	60097103	Intron	G > A	0.108
rs3750800	60108958	Coding-syn, cds-ref	C > A	0.065
rs12049756	60110911	Intron	A > G	0.467
rs2393612	60122179	Intron	G > A	0.266
rs10761459	60122726	Intron	G > A	0.318
rs10740011	60131179	Intron	T > G	0.307
rs7086260	60131260	Intron	C > T	0.129
rs10509123	60133387	Intron	T > G	0.149
rs10509124	60133975	Intron	T > C	0.209
rs16914791	60135789	Intron	T > C	0.215
rs6479694	60140598	Intron, 5'-UTR	C > A	0.069
rs10761482	60325579	Intron	C > T	0.267
rs10994336	60420054	Intron	C > T	0.295
rs4948418	60425736	Intron	C > T	0.292
rs1938526	60540625	Intron	T > C	0.393

rs9804190, rs10761482, rs10994336, rs4948418, rs1938526 were chosen based on previous studies, and rest of SNPs were tag SNPs selected by Haploview v. 4.0 program from the ANK3 gene region. All SNPs were intronic or synonymous SNP. SNP : single nucleotide polymorphism, MAF : minor allele frequency, coding-syn : coding-synonymous, cds-ref : cds-reference, 5'-UTR : 5'-untranslated region

Table 3. The result of association test for selected ANK3 SNPs and schizophrenia under each genetic model

SNP	Comparison with control groups (n = 502)								
	Dominant model			Additive model			Recessive model		
	p*	OR	CI	p*	OR	CI	p*	OR	CI
rs4528269	0.427	1.533	0.861-1.377	0.509	1.664	0.867-1.334	0.959	2.610	0.525-1.843
rs12357206	0.409	1.505	0.847-1.446	0.479	1.614	0.848-1.420	0.908	2.478	0.376-2.384
rs7911953	0.169	1.184	0.929-1.474	0.362	1.436	0.895-1.353	0.524	1.689	0.478-1.457
rs7906905	0.633	1.883	0.816-1.346	0.346	1.413	0.883-1.426	0.084	1.087	0.900-5.389
rs10761445	0.160	1.174	0.932-1.477	0.117	1.124	0.961-1.432	0.271	1.312	0.801-2.201
rs4948381	0.249	1.283	0.904-1.425	0.359	1.432	0.907-1.311	0.914	2.494	0.682-1.533
rs2393576	0.579	1.784	0.834-1.337	0.718	2.051	0.835-1.299	0.705	2.025	0.445-1.729
rs10740004	0.157	1.170	0.934-1.479	0.175	1.191	0.940-1.404	0.594	1.811	0.691-1.904
rs10821662	0.153	1.165	0.935-1.489	0.127	1.136	0.953-1.469	0.383	1.467	0.697-2.565
rs1002442	0.694	2.001	0.616-1.306	0.632	1.882	0.609-1.351	0.970	2.637	NA [†]
rs10994165	0.103	1.108	0.957-1.557	0.169	1.184	0.934-1.480	0.853	2.346	0.447-1.947
rs10994171	0.125	1.133	0.947-1.509	0.467	1.595	0.895-1.273	0.490	1.633	0.628-1.249
rs2393609	0.912	2.490	0.682-1.340	0.841	2.318	0.679-1.371	0.539	1.715	0.039-5.469
rs4948384	0.324	1.382	0.835-1.640	0.380	1.463	0.828-1.643	0.763	2.144	0.125-4.603
rs10761446	0.760	2.138	0.796-1.317	0.595	1.813	0.837-1.364	0.356	1.428	0.612-3.913
rs10509121	0.234	1.263	0.904-1.459	0.122	1.130	0.964-1.369	0.176	1.193	0.904-1.731
rs7907721	0.173	1.189	0.907-1.649	0.123	1.131	0.940-1.674	0.243	1.276	0.642-5.738
rs7893313	0.562	1.754	0.827-1.366	0.301	1.351	0.920-1.310	0.257	1.293	0.878-1.629
rs3802696	0.098	1.103	0.954-1.669	0.067	1.069	0.982-1.722	0.211	1.235	0.613-9.169
rs10994181 [†]	0.057	1.059	0.987-2.257	0.047 [†]	1.049 [†]	1.005-2.319 [†]	0.335	1.398	0.325-27.085
rs9804190	0.224	1.251	0.297-1.198	0.224	1.251	0.297-1.328	NA [†]	NA [†]	NA [†]
rs2241538	0.439	1.551	0.857-1.379	0.753	2.124	0.842-1.269	0.441	1.554	0.491-1.363
rs2241540	0.958	2.607	0.712-1.363	0.903	2.467	0.734-1.419	0.715	2.044	0.244-7.811
rs11596260	0.826	2.284	0.653-1.332	0.736	2.088	0.642-1.367	0.968	2.632	NA [†]
rs10761451	0.924	2.520	0.773-1.221	0.740	2.095	0.788-1.185	0.499	1.648	0.482-1.427
rs4948385	0.067	1.069	0.984-1.567	0.223	1.249	0.933-1.345	0.816	2.261	0.664-1.380
rs10821673	0.399	1.490	0.696-1.116	0.455	1.576	0.738-1.146	0.965	2.625	0.501-1.938
rs10994198	0.101	1.106	0.958-1.558	0.134	1.144	0.948-1.490	0.811	2.251	0.543-2.182
rs2393599	0.119	1.127	0.938-1.672	0.187	1.206	0.911-1.608	0.654	1.924	0.238-2.462
rs3750800	0.379	1.461	0.812-1.642	0.332	1.394	0.828-1.748	0.969	2.635	NA [†]
rs12049756	0.376	1.457	0.868-1.428	0.188	1.207	0.944-1.339	0.202	1.224	0.901-1.641
rs2393612	0.335	1.398	0.695-1.095	0.568	1.764	0.774-1.151	0.598	1.818	0.695-1.882
rs10761459	0.450	1.569	0.712-1.124	0.741	2.099	0.801-1.171	0.567	1.764	0.739-1.737
rs10740011	0.329	1.390	0.885-1.391	0.257	1.293	0.923-1.352	0.397	1.488	0.778-1.885
rs7086260	0.068	1.070	0.577-0.981	0.093	1.097	0.623-1.037	0.861	2.364	0.372-2.282
rs10509123	0.181	1.198	0.917-1.525	0.123	1.131	0.949-1.542	0.229	1.258	0.721-3.915
rs10509124	0.117	1.125	0.950-1.524	0.238	1.269	0.919-1.402	0.740	2.097	0.512-1.610
rs16914791 [†]	0.012 [†]	1.012 [†]	1.075-1.724 [†]	0.073	1.076	0.982-1.505	0.368	1.445	0.422-1.377
rs6479694	0.480	1.615	0.621-1.192	0.488	1.629	0.629-1.248	0.991	2.694	0.061-15.940
rs10761482	0.193	1.213	0.667-1.049	0.259	1.296	0.745-1.083	0.773	2.165	0.609-1.445
rs10994336	0.231	1.260	0.909-1.436	0.159	1.173	0.947-1.393	0.277	1.320	0.818-2.014
rs4948418	0.237	1.268	0.907-1.432	0.210	1.233	0.933-1.373	0.448	1.565	0.757-1.879
rs1938526 [†]	0.984	2.676	0.776-1.238	0.106	1.111	0.970-1.370	0.002 [†]	1.0021 [†]	1.212-2.380 [†]

Associations of each SNP and schizophrenia were tested by logistic regression with age and sex covariates. But none of these associations remained significant after adjusting for multiple testing with Bonferroni's correction. * : nominal p-value, † : not applicable due to too small number of minor allele homozygote, ‡ : SNPs show an association with nominal p-values < 0.05. SNP : single nucleotide polymorphism, OR : odds ratio, CI : confidence interval, NA : not applicable

정한 유의수준에 도달하지 못하였다.

경향성을 보인 SNP 중 rs1938526은 이전에 다양한 인종을 대상으로 한 연구들에서 조현병 및 조울증 환자에서 연관성이 밝혀진 바 있었으며,⁵⁾⁷⁾²⁰⁾ 본 연구에서도 조현병과 연관되어 있을 가능성이 제시되었다. 그러나 다른 연구에서 유의한 결과를 보여 본 연구에도 추가적으로 선정하여 분석하였던 rs9804190, rs10761482, rs10994336, rs4948418은⁴⁻⁶⁾⁸⁻¹⁰⁾ 조현병과 유의한 연관성을 보이지 않았다. 그 외에 ANK3의 tag SNP 중 조현병과 연관된 경향성을 나타낸 rs10994181과 rs16914791은 이전에 다른 연구에서는 밝혀진 바 없었다.

ANK3와 조현병의 관련성에 대한 유전 연구는 ANK3와 조울증에 대한 연구에 비해 수가 적으나 여러 인종에 걸쳐 반복적으로 의미있는 결과가 제시되고 있어,⁹⁾¹⁰⁾ 이 유전자가 두 질환의 발병에 공통적으로 관여한다는 가설을 뒷받침하고 있다. 또한 ANK3는 처음 신경 축삭돌기의 랑비에 결절(node of Ranvier)에서 발견되었으며 축삭의 기시부를 비롯한 신경계에 널리 분포하고 있어, 기능적인 면에서도 유력한 후보 유전자가 될 수 있다. 이러한 측면을 고려하여 체내에서 ANK3의 발현과 조현병의 관계에 대해 분석한 논문들도 있었는데, 조현병 환자의 사후 뇌 조직을 이용한 연구에서 ANK3의 rs9804190의 C allele이 낮은 조직 내 mRNA 발현과 연관이 있기도 하였고,²¹⁾ 반대로 혈중에서는 조현병과 조울증 환자 모두에서 정상인보다 높은 ANK3 mRNA 발현을 보이기도 하였다.²²⁾ 이는 ANK3의 mRNA가 연구나 진단과 관련된 새로운 생물표지자(biomarker)의 역할을 할 수 있을 가능성을 시사하는 결과이기도 하다.

진단 차원뿐만 아니라 인지기능 저하와 ANK3의 관련성에 대해서도 여러 연구가 진행되었다. 인지기능은 조현병의 유전 연구에서 널리 쓰이는 내적 표현형(endophenotype)으로서, 특히 작업기억(working memory)²¹⁾²³⁾ 및 집행 기능(executive function)²¹⁾과 ANK3 유전 변이의 유의한 연관성이 확인되었다. 조현병을 원인 및 발병 기전 면에서 여러 이질적인 상태를 포함하는 증후군으로 이해할 때,²⁴⁾ 생물학적 기전 면에서 보다 동질적일 수 있는 이러한 임상 아형을 구분해내는 것이 유전 연구에서 보다 분명한 결론을 도출하는 데 도움이 될 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 조현병을 포함하는 정신질환의 원인적 복잡성을 고려하였을 때, 수많은 유전자의 상호 연관성이 발병에 관여할 것으로 보이나 본 연구에서는 ANK3 유전자와의 연관성만을 분석하여 여러 유전자의 영향을 통합적으로 파악하는 것에는 제한이 있다.

둘째, 본 연구에 포함된 대상군의 수가 최근에 시행되는 일반적인 복합유전질환 대상의 유전체 연구에 비해 적었던

점을 들 수 있다. 본 연구에서 연관성의 경향이 보였던 3개의 SNP에 대해서 더 많은 환자를 대상으로 연구를 시행한다면 다중 검증 오류를 보정한 유의수준을 통과하는 연관성이 발견될 가능성이 있다.

셋째, 본 연구에서는 일배체형분석(haplotype analysis)은 따로 시행하지 않았다. 그러나 각 연관불균형 영역에서 선정된 tag SNP가 유전자 전체를 대표하므로 이에 대한 분석은 생략될 수 있었다.

넷째, 본 연구에서는 오직 진단적 분류만을 표현형으로 분석하였으나 근래에 조현병의 진단이 해체되고 다른 정신과적 진단과의 통합 연구나 개별적인 증상 차원을 표현형으로 한 연구들이 증가하고 있는 점을 고려하였을 때,²⁵⁾²⁶⁾ 보다 구체적인 표현형을 선정하는 것이 연구의 정확성을 높일 수 있을 것이다.

본 연구는 한국인을 대상으로 조현병과 ANK3의 SNP와의 연관성을 조사한 첫 번째 연구이다. 그 결과 3개의 SNP(rs10994181, rs16914791, rs1938526)에서 경향성 수준의 연관이 시사되었으나 다중 검증에 대한 오류를 보정하였을 때 유의한 수준의 결과는 발견하지 못하였다. 그러나 ANK3 유전자는 그 기능과 기존의 연구 결과들을 고려하였을 때 조현병의 병태생리와 관련이 있을 것으로 추정되는 바, 향후 충분한 수의 표본 집단과 보다 정확한 표현형을 선택하여 그 영향을 탐색하는 연구가 필요할 것이다.

중심 단어: ANK3 · 조현병 · 연합연구.

Acknowledgments

본 연구는 보건복지부 보건의료연구개발사업(A120887)의 연구부 지원으로 이루어졌음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) McGuffin P, Asherson P, Owen M, Farmer A. The strength of the genetic effect. Is there room for an environmental influence in the aetiology of schizophrenia? Br J Psychiatry 1994;164:593-599.
- 2) McGuffin P, Farmer AE, Gottesman II, Murray RM, Reveley AM. Twin concordance for operationally defined schizophrenia. Confirmation of familiarity and heritability. Arch Gen Psychiatry 1984;41:541-545.
- 3) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature 2014;511:421-427.
- 4) Baum AE, Akula N, Cabanero M, Cardona I, Corona W, Klemens B, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. Mol Psychiatry 2008;13:197-207.
- 5) Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. Nat Gen

- et 2008;40:1056-1058.
- 6) Schulze TG, Detera-Wadleigh SD, Akula N, Gupta A, Kassem L, Steele J, et al. Two variants in Ankyrin 3 (ANK3) are independent genetic risk factors for bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2009;14:487-491.
 - 7) Takata A, Kim SH, Ozaki N, Iwata N, Kunugi H, Inada T, et al. Association of ANK3 with bipolar disorder confirmed in East Asia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011;156B:312-315.
 - 8) Chen DT, Jiang X, Akula N, Shugart YY, Wendland JR, Steele CJ, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2013;18:195-205.
 - 9) Athanasiu L, Mattingsdal M, Kähler AK, Brown A, Gustafsson O, Agartz I, et al. Gene variants associated with schizophrenia in a Norwegian genome-wide study are replicated in a large European cohort. *J Psychiatr Res* 2010;44:748-753.
 - 10) Yuan A, Yi Z, Wang Q, Sun J, Li Z, Du Y, et al. ANK3 as a risk gene for schizophrenia: new data in Han Chinese and meta analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012;159B:997-1005.
 - 11) Moskvina V, Craddock N, Holmans P, Nikolov I, Pahwa JS, Green E, et al. Gene-wide analyses of genome-wide association data sets: evidence for multiple common risk alleles for schizophrenia and bipolar disorder and for overlap in genetic risk. *Mol Psychiatry* 2009;14:252-260.
 - 12) International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-752.
 - 13) Gella A, Segura M, Durany N, Pfulmann B, Stöber G, Gawlik M. Is Ankyrin a genetic risk factor for psychiatric phenotypes? *BMC Psychiatry* 2011;11:103.
 - 14) Kordeli E, Lambert S, Bennett V. AnkyrinG. A new ankyrin gene with neural-specific isoforms localized at the axonal initial segment and node of Ranvier. *J Biol Chem* 1995;270:2352-2359.
 - 15) Pan Z, Kao T, Horvath Z, Lemos J, Sul JY, Cranstoun SD, et al. A common ankyrin-G-based mechanism retains KCNQ and NaV channels at electrically active domains of the axon. *J Neurosci* 2006;26:2599-2613.
 - 16) Zhou D, Lambert S, Malen PL, Carpenter S, Boland LM, Bennett V. AnkyrinG is required for clustering of voltage-gated Na channels at axon initial segments and for normal action potential firing. *J Cell Biol* 1998;143:1295-1304.
 - 17) Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 2005;21:263-265.
 - 18) de Bakker PI, Yelensky R, Pe'er I, Gabriel SB, Daly MJ, Altshuler D. Efficiency and power in genetic association studies. *Nat Genet* 2005;37:1217-1223.
 - 19) Clayton D. snpStats: SnpMatrix and XSnpmatrix classes and methods. R package version 1.18.0;2014.
 - 20) Lee MT, Chen CH, Lee CS, Chen CC, Chong MY, Ouyang WC, et al. Genome-wide association study of bipolar I disorder in the Han Chinese population. *Mol Psychiatry* 2011;16:548-556.
 - 21) Roussos P, Katsel P, Davis KL, Bitsios P, Giakoumaki SG, Jogia J, et al. Molecular and genetic evidence for abnormalities in the nodes of Ranvier in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:7-15.
 - 22) Wirgenes KV, Tesli M, Inderhaug E, Athanasiu L, Agartz I, Melle I, et al. ANK3 gene expression in bipolar disorder and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2014;205:244-245.
 - 23) Zhang C, Cai J, Zhang J, Li Z, Guo Z, Zhang X, et al. Genetic modulation of working memory deficits by ankyrin 3 gene in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;50:110-115.
 - 24) Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102:1-18.
 - 25) Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 2007;33:21-32.
 - 26) Keshavan MS, Morris DW, Sweeney JA, Pearlson G, Thaker G, Seidman LJ, et al. A dimensional approach to the psychosis spectrum between bipolar disorder and schizophrenia: the Schizo-Bipolar Scale. *Schizophr Res* 2011;133:250-254.