

한국인 조현병 환자에서 *CNR1* 유전자의 (AAT)_n 삼핵산 반복 다형성과 안구추적운동 이상에 대한 연합 연구

순천향대학교 의과대학 순천향대학교병원 정신건강의학교실,¹ 서강대학교 생명공학과,² 한림대학교 의과대학 강남성심병원 정신건강의학교실³

김민재¹ · 김채리¹ · 박진완¹ · 백두현¹ · 신형두² · 최인근³ · 한상우¹ · 황재욱¹ · 이연정¹ · 우성일¹

No Association between (AAT)_n Repeat Polymorphisms in the *Cannabinoid Receptor 1* Gene and Smooth Pursuit Eye Movement Abnormality in Korean Patients with Schizophrenia

Min Jae Kim, MD,¹ Chae-Ri Kim, MD,¹ Jin Wan Park, MD,¹ Doo Hyun Pak, MD,¹ Hyoung Doo Shin, PhD,² Ihn-Geun Choi, MD,³ Sang Woo Hahn, MD,¹ Jaeuk Hwang, MD,¹ Yeon Jung Lee, MD,¹ Sung-II Woo, MD¹

¹Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Seoul Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

²Department of Life Science, Sogang University, Seoul, Korea

³Department of Neuropsychiatry, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Objectives According to previous studies, the *cannabinoid receptor 1* (*CNR1*) gene could be an important candidate gene for schizophrenia. Some studies have linked the (AAT)_n trinucleotide repeat polymorphism in *CNR1* gene with the risk of schizophrenia. Meanwhile, smooth pursuit eye movement (SPEM) has been regarded as one of the most consistent endophenotypes of schizophrenia. In this study, we investigated the association between the (AAT)_n trinucleotide repeats in *CNR1* gene and SPEM abnormality in Korean patients with schizophrenia.

Methods We measured SPEM function in 167 Korean patients with schizophrenia (84 male, 83 female) and they were divided according to SPEM function into two groups, good and poor SPEM function groups. We also investigated allele frequencies of (AAT)_n repeat polymorphisms on *CNR1* gene in each group. A logistic regression analysis was performed to find the association between SPEM abnormality and the number of (AAT)_n trinucleotide repeats.

Results The natural logarithm value of signal/noise ratio (Ln S/N ratio) of the good SPEM function group was 4.34 ± 0.29 and that of the poor SPEM function group was 3.21 ± 0.70 . In total, 7 types of trinucleotide repeats were identified, each containing 7, 10, 11, 12, 13, 14, and 15 repeats, respectively. In the patients with (AAT)₇ allele, the distributions of the good and poor SPEM function groups were 18 (11.1%) and 19 (11.0%) respectively. In the patients with (AAT)₁₀ allele, (AAT)₁₁ allele, (AAT)₁₂ allele, (AAT)₁₃ allele, (AAT)₁₄ allele and (AAT)₁₅ allele, the distributions of good and poor SPEM function groups were 13 (8.0%) and 12 (7.0%), 4 (2.5%) and 6 (3.5%), 31 (19.8%) and 35 (20.3%), 51 (31.5%) and 51 (29.7%), 36 (22.2%) and 45 (26.2%), 9 (5.6%) and 4 (2.3%) respectively. As the number of (AAT)_n repeat increased, there was no aggravation of abnormality of SPEM function.

Conclusions There was no significant aggravation of SPEM abnormality along with the increase of number of (AAT)_n trinucleotide repeats in the *CNR1* gene in Korean patients with schizophrenia.

Key Words Schizophrenia · *Cannabinoid receptor 1* gene · Smooth pursuit eye movement.

Received: July 5, 2016 / Revised: July 25, 2016 / Accepted: August 4, 2016

Address for correspondence: Sung-II Woo, MD

Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Seoul Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-9230, Fax: +82-2-709-9957, E-mail: siwoo@schmc.ac.kr

서 론

조현병은 망상과 환각 등의 양성증상과 둔화된 정동, 사회적 고립 등의 음성증상 및 인지기능 저하 등을 주증상으로 하며 만성적인 경과로 인해 개인의 삶을 황폐화시키는 주요한 정신 질환이다. 전형적으로 청소년기 말과 초기 성년기에 나타나는 이 질환은 전 세계적으로 전체 인구의 약 1%에서 나타난다.

다인자성 질환(multifactorial disease)으로 알려진 조현병에 대한 유전적 요인을 밝히기 위한 연구들이 진행되고 있는데, 세포유전학적(cytogenetic) 접근, 연관분석(association study), 유전자 복제수 변이(copy number variation, CNV) 연구, 최근의 유전체 전장 연관분석(genome wide association study, GWAS) 연구까지 다양한 방법론이 제시되고 있다. 이러한 연구들을 통해 조현병의 유전적 요인으로 제시되는 유전자들로서 *Disrupted-in-schizophrenia 1(DISC1)*, *Neuregulin 1* (이하 *NRG1*), *D-amino acid oxidase activator(DAAO, G72)* 등이 강력한 후보 유전자로 보고되고 있으며,^{1,2)} 또 다른 후보 유전자로 카나비노이드 수용체 1(cannabinoid receptor 1, 이하 *CNR1*) 유전자에 대해서도 조현병과의 관련성에 대한 연구가 진행되고 있다.³⁻⁵⁾

CNR1 유전자는 조현병의 원인에 대한 '카나비노이드(cannabinoid) 가설'과 연관된 유전자로서 주목받고 있는데,¹⁾ 카나비노이드 가설은 대마초 사용자들의 임상 증상과 조현병 환자의 병리적 증상의 유사성으로부터 그 관련성이 추론되어 설정된 것이다.^{6,7)} 대마초 사용이 조현병의 독립적인 위험인자라는 것에는 여전히 논쟁이 있으나 조현병의 유병률이 대마초 사용자들에서 일반인에 비해 높으며,⁸⁾ 청소년기에 대마초를 사용한 군이 조현병을 비롯한 정신병적 장애의 위험도가 그렇지 않은 군에 비해 높다는 연구결과들이 꾸준히 보고되고 있다.⁹⁻¹¹⁾ 또한 D'Souza 등¹²⁾의 연구에서 대마초의 대사구성물 중 주요한 정신활성 성분인 delta-9-tetrahydrocannabinol(이하 Δ -9-THC)을 건강한 실험군을 대상으로 투여하였을 때 조현병에서와 같은 양성 증상과 음성 증상, 그리고 인지기능의 저하를 유발한다는 결과를 보였으며, 신경영상학적 연구^{13,14)} 및 뇌척수액(cerebrospinal fluid)을 이용한 연구^{15,16)} 등에서도 엔도카나비노이드 시스템(endocannabinoid system)이 조현병의 병리와 관련성이 있음이 나타나고 있다.

최근까지 조현병의 생물학적 기초와 관련된 연구들은 주로 도파민(dopamine), 세로토닌(serotonin), 글루타메이트(glutamate), gamma-aminobutyric acid(이하 GABA)와 같은 신경전달물질의 역할에 초점을 두고 있다. 그러나 이러한 신

경전달물질 체계에 작용하는 항정신병 약물들의 한계점으로 인해 조현병의 병태생리에 관여할 가능성이 있는 다른 잠재적 신경전달물질, 특히 통증, 감정, 식욕, 기분, 그리고 기억과 같은 정신 작용과 행동에 관여하는 신경조절체계인 엔도카나비노이드 시스템(Endocannabinoid system)에 대해 연구되고 있고¹⁷⁾ 이는 '카나비노이드(cannabinoid) 가설'과 연관된 것이다.

엔도카나비노이드 시스템은 카나비노이드 수용체들, 내인성 카나비노이드 리간드(ligand)들 그리고 엔도카나비노이드의 합성과 대사를 담당하는 효소들로 구성되어 있다. 외인성 카나비노이드의 대표 물질인 카나비스(cannabis, 대마초)의 대사물질로서 핵심적인 정신활성 작용을 하는 Δ -9-THC 이외에도 인체내에서 이미 내인성으로 존재하는 카나비노이드 리간드인 2-arachidonoylglycerol(2-AG)와 anandamide 등이 카나비노이드 수용체(cannabinoid receptor)들에 결합하여 작용한다.^{18,19)} G-단백 연관 수용체(G protein-coupled receptor)에 속하는 카나비노이드 수용체1(cannabinoid receptor type 1, 이하 CB1)은 엔도카나비노이드 시스템에서 중요한 역할을 담당하는 수용체로^{20,21)} 전두엽(frontal lobe), 해마(hippocampus), 기저핵(basal ganglia), 전측대상회(anterior cingulate gyrus), 소뇌(cerebellum) 등에 대부분 분포한다.¹⁾ CB1 수용체는 472개의 아미노산과 7개의 소수성 막관통(trans-membrane) 영역으로 구성되어 있으며, *CNR1* 유전자로부터 코딩된다.²²⁾ 1992년 Matsuda 등²⁰⁾에 의해 구조가 밝혀진 *CNR1* 유전자는 6q14~q15에 위치해 있다. 아미노산 배열 유사성을 공유하고 있는 또 다른 카나비노이드 수용체가 후에 발견되었고, 카나비노이드 수용체2(cannabinoid receptor type 2, CB2)로 명명되었다. CB2 수용체는 내피세포(endothelial cell) 및 면역 세포(immune cell)에서 대부분 발견되지만, 해마, 선조체(striatum), 편도(amygdala), 소뇌와 같은 다른 뇌의 부위에서도 또한 존재하고 있다.²³⁾

'카나비노이드(cannabinoid) 가설'에 대한 유전 연구들은 *CNR1* 유전자와 조현병의 연관에 관한 연구들이 보고되고 있고, 그 중에서도 특히 *CNR1* 유전자의 untranslated region(이하 3'-UTR)의 16kb가량 아래에 위치한 (AAT)n 삼핵산 반복 다형성과 파과형(hebephrenic type) 조현병과의 연관성에 대한 연구들이 보고되어 왔다.^{24,25)} 본 연구진도 한국인을 대상으로 조현병과 *CNR1* 및 *CNR2* 유전자의 단염기 다형성과 연합 연구, *CNR1* 유전자의 AAT 삼핵산 반복 다형성과 조현병과의 연관성에 대해 조사하여 보고한 바가 있다.^{26,27)}

한편, 안구추적운동(smooth pursuit eye movement, SPEM) 이상은 조현병의 생물학적인 지표 중에서 가장 빈번하게 재현되어 온 조현병의 내적 표현형(endophenotype)으로 다수의 연구자들에 의해 연구되어 왔다. 안구추적운동은 관심 있

는 물체의 망막 이미지를 중심와(fovea)에 위치시키고 고정시키기 위한 눈의 수의적 운동으로,²⁸⁾ 기능적 뇌영상 연구와 신경생리학적 연구를 통해 이에 관련된 신경 네트워크가 밝혀지고 있다.²⁹⁾

안구추적운동의 신경 네트워크에 대한 개괄을 살펴보면 다음과 같다. 1) 망막에서 상의 움직임에 대한 정보는 가쪽 무릎체(lateral geniculate nucleus, LGN)를 통하여 일차시각피질(primary visual cortex, 이하 V1)과 선조피질(striate cortex)로 투사된다.³⁰⁾ 2) V1에서 다시 중간측두영역(middle temporal, 이하 V5)으로 투사되는데, 브로드만 영역 19, 37, 39에 해당하는 V5영역은 물체의 움직임을 감지하고 안구추적운동의 조절을 한다.³¹⁾ 3) V5영역에서 전두엽 영역 중 안구추적운동의 시작과 예측을 담당하는³²⁾³³⁾ 전두안구영역(frontal eye field, FEF)으로 투사된다. 4) 또한 전두엽의 보조안구영역(supplementary eye field, SEF)은 물체의 궤도를 예측하여 움직임을 계획하는 등의 역할을 담당한다.³⁴⁾ 5) 배외측 전전두피질(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)과 두정안구영역(parietal eye field, PEF)은 시야 중 목표를 선택하고 그 목표의 예측할 수 없는 부분들에 대해 평가하며, 전두엽의 이러한 정보들은 모두 뇌교핵(pontine nucleus)으로 투사된다.³⁵⁾ 6) 뇌교핵에서 배외측뇌교핵(dorsolateral pontine nucleus)과 뇌간교개(tegmenti pontis)가 눈의 움직임을 암호화하며, 정보는 다시 소뇌로 전달되는데,³⁶⁾ 7) 소뇌의 방관엽(paraflocculus)을 구성하는 소뇌 소엽(flocculus)과 소뇌 충부(vermis)가 안구추적운동을 시작하고 유지한다.²⁹⁾

조현병 유전자에 대한 수많은 연구들에도 불구하고 아직 확실한 연구결과가 나오지 않은 원인으로 현재의 조현병 진단 체계상의 문제점을 거론하기도 하는데,³⁷⁾ 이러한 측면에서 조현병이라는 진단보다는 그 생물학적인 지표이며 신경네트워크가 비교적 명확히 알려진 안구추적운동의 이상이 유전적인 원인을 밝히는 데 더 적합한 전략상 선택 표지자일 가능성이 있을 것이다.

국내의 조현병 환자를 대상으로 조현병의 원인이 되는 후보 유전자로 주목되는 *COMT*³⁸⁾와 *DTNBPI*,³⁹⁾ *G72/G30*,⁴⁰⁾ *NRG1*⁴¹⁾과 *NRG3*⁴²⁾ 유전자와 안구추적운동 이상의 연관성을 살펴본 연구들에서는 의미있는 결과를 얻지 못하였다. 그러나 조현병의 발생률이 일반인구 유병률인 1%에 비해 30배에 이르는 것으로 알려져 있는 22q11 결손 증후군(22q11 deletion syndrome, 22q11DS)에서 소실되는 유전자인 *ZDHHC8*, *RanBPI* 유전자와 안구추적운동 이상과의 연관성을 살펴본 본 연구진의 연구에서 의미 있는 결과가 나타났으며⁴³⁾⁴⁴⁾ 이는 후속연구로 재확인할 필요가 있는 상태이다. 본 연구진이 한국인을 대상으로 시행한 조현병과 *CNR1* 유전자와의 연합 연

구가 있으나,²⁶⁾ 아직까지 *CNR1* 유전자의 (AAT)_n 삼핵산 반복 다형성과 안구추적운동 이상과의 연관성을 살펴본 연구는 보고된 바 없다.²⁶⁾

따라서, 저자들은 국내의 조현병 환자를 대상으로 *CNR1* 유전자의 (AAT)_n 삼핵산 반복 다형성과 안구추적운동 이상의 연관성(gene-endophenotype association)을 검증하고자 본 연구를 실시하였다.

방 법

연구 대상

2005년 1월부터 2011년 12월까지 국내 4개 정신 병원에 입원한 환자들 중 정신장애 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, 이하 DSM-IV)에 의하여 조현병으로 진단된 167명의 환자들(남자 84명, 여자 83명)을 연구 대상으로 하였다.

정신지체, 기질성 뇌 질환, 약물 또는 알코올 의존, 신경과적 질환, 자가면역질환 등이 있는 환자는 제외하였다. 또한 안구추적운동에 영향을 주는 것으로 알려진 리튬을 투여받은 환자와 항정신병약물의 부작용 등 중 특히 안구운동에 영향을 줄 수 있는 부작용(즉, 추체외로계증후군, occulogyric crisis, 지연성 운동장애 등)이 나타나는 경우 대상에서 제외하였다. 수면제가 필요한 경우에도 반감기가 짧은 약제를 투여되 결과에 영향을 주지 않도록 검사 2일 전부터 투여하지 않았다. 이들 대상군은 모두 연구에 동의하였고, 연구계획은 각각의 병원들과 순천향대학교병원 임상실험 윤리위원회의 심의를 통과하였다.

안구추적운동의 측정 및 분석 방법

안구추적운동은 안전도(electrooculography, EOG)를 이용하여 측정하고 분석하였다.⁴⁵⁾⁴⁶⁾ 이 방법은 컴퓨터 화면에 목표 자극이 나타나 움직이게 하고, 동시에 목표 자극을 추적 응시하는 피험자의 안전도를 측정하여 디지털화된 자료를 분석하는 것으로, 안구추적운동 이상 유무를 전반적으로 선별 검사하기에 적합한 전기 생리학적인 방법이다. 두 개의 전극을 양쪽 눈의 외안각(lateral canthus)에 부착시키고 다른 한 전극은 귀 뒤에 부착시켜서 나오는 전기적 신호를 amplifier(Biopac system)로 증폭하고, 400 Hz로 sampling하면서 아날로그-디지털 전환을 하여 개인용 컴퓨터로 전송하여 자료를 저장한다. 추후 분석 시에는 다시 4 Hz로 sampling하여 자료의 크기를 줄이고 2 Hz의 low pass filter를 통과시켜서 안면근육에서 나오는 artifact를 제거한 후 안전도 파형을 구하고, Data Analysis and Display pronounced

day-disp(이하 DADisp ; DSP Development Corporation, Newton, MA, USA)) 프로그램을 이용하여 전력 스펙트럼을 구한다.

목표자극은 환자의 눈에서 40 cm 떨어진 컴퓨터 화면에 1 × 0.8 cm의 변을 가진 초록색의 직사각형 형태로 제시되었다. 목표자극은 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 6회 반복(28.2 degree/sec)을 하였다.

각 피험자에 대하여 머리를 고정시키도록 하여 컴퓨터 화면에 나타난 목표물을 최대한 집중하여 추적하도록 요구하였고, 과도하게 눈을 깜박거리거나 목이나 턱의 움직임이 있는 경우 등에는 안전도 파형을 육안으로 관찰하면서 안구추적운동이 적절하지 못하다고 판단될 경우에는 재검사를 실시하였다.

분석은 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 0.27~0.67 Hz 사이의 면적을 signal power로 0.68~2 Hz까지의 면적을 noise의 power로 구한 후 signal/noise ratio의 자연 대수 값(natural logarithmic value of signal/noise, Ln S/N ratio)을 산출하여 통계적 분석에 이용하였다.

시료 혈액에서 Genomic DNA 추출

대상군의 혈액을 채취한 후 ethylenediaminetetraacetic acid(EDTA)로 바로 처리하여 응고를 방지하고, 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하여 buffy coat를 채취하였다. 여기에 용해 완충액(10 mM 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(10 mM Tris-HCl, 1mM EDTA, pH 8.0)에 용해하여 4°C에서 보관 사용하였다.

CNR1 대립유전자 빈도를 결정하기 위해 게놈 DNA는 표준화된 방법에 따라 채혈된 백혈구를 통해 추출되었다. PCR 증폭을 위해 형광표지자인 2'-chloro-7'-phenyl-1,4-dichloro-6-carboxyfluorescein(VIC)으로 표지된 forward primer인 5' GCTGCTTCTGTAAACCCTGC 3'와 reverse primer 5' TCCCACCTATGAGTGAGAACAT 3'를 사용하였다. PCR 증폭 반응은 ABI 9700 thermal cycler(Applied

Biosystems, Foster City, CA, USA)를 사용하였으며, touch down 조건 하에서 증폭을 수행하였다. Touch down 증폭 조건은 다음과 같다. 우선 94°C 10분 반응하여 DNA 가닥을 변성시킨 후, 94°C 30초, 65°C 30초, 72°C 30초로 5 cycle 증폭시키고 94°C 30초, 65°C 30초, 72°C 30초를 시작으로 elongation 온도를 0.5°C씩 낮추면서 55°C까지 총 21 cycle 증폭한 후, 94°C 30초, 55°C 30초, 72°C 30초로 15 cycle 증폭한다. 증폭된 시료는 ABI Prism GeneScan 3.5.1(Applied Biosystems)을 통해 forward primer에 표지된 표지자의 형광 정도를 측정하고, 측정된 data를 Genotyper 3.6 software(Applied Biosystems)를 사용하여 repeat의 위치 및 수를 분석하였다.

CNR1 유전자의 (AAT)_n 삼핵산 반복 다형성의 분석

우리의 실험군에서 7, 10~15번의 삼핵산 반복(trinucleotide repeat)이 있는 7개의 대립유전자를 발견하였다. 가장 짧은 대립유전자로 AAT 반복이 7개 있는 것, 가장 긴 대립유전자로 AAT 반복이 15개 있는 것을 확인할 수 있었다.

통계분석

통계분석을 위해 SAS 프로그램(SAS Institute, Cary, NC, USA)을 이용하였으며, 유의수준은 p-value 0.05 미만으로 하였다. 조현병 환자군을 안구추적운동 기능에 따라 두 군으로 나누었으며, 위의 방법론에서 기술한 신호/잡음 비의 자연 대수 값(Ln S/N ratio)은 조현병 환자의 안구추적운동 시 중간값(mid-point)인 3.97를 기준으로 하여, 3.97 이상이면 안구추적운동 우등한 군, 3.97 미만이면 안구추적운동 열등한 군으로 구분하여 비교하였다. 또한 위에 기술한 두 군 사이의 신호/잡음 비의 자연 대수 값과, *CNR1* 유전자의 (AAT)_n 삼핵산 반복 다형성 간에 통계적인 차이를 보이는지 검증하고자 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 실시하였다. 나이와 성별을 공변수로 하여 분석하였고, 이를 통해 교차비(odds ratio)와 95% 신뢰구간 및 상응하는 p-value를 측정하였다.

결 과

연구 대상자의 안구추적 운동 신호값의 차이와 인구학적 변인

안구추적운동의 신호/잡음비의 자연 대수 값(Ln S/N ratio) 3.97를 기준으로 하여, 3.97 이상인 안구추적운동이 우등한 군의 Ln S/N ratio의 평균과 표준편차는 4.34 ± 0.29 였고, 안구추적운동 열등한 군의 신호/잡음의 Ln S/N ratio

의 평균과 표준편차는 3.21 ± 0.70 이었다. 안구추적운동 우등한 군의 연령의 평균과 표준편차는 44.25 ± 8.46 세였고, 안구추적운동 열등한 군은 45.70 ± 9.42 세였으며 통계적인 차이는 나타나지 않았다. 안구추적운동 우등한 군의 성별구성은 남자 37명과 여자 44명이었고, 안구추적운동 열등한 군의 성별구성은 남자 47명과 여자 39명으로 통계적인 차이는 없었다(Table 1).

안구추적운동 우등한 군과 열등한 군을 비교한 CNRI (AAT)n 대립유전자의 분석

대상군에서 CNRI (AAT)n 대립유전자는 다음과 같은 분포로 나타났다. 총 대립유전자는 7종류였고, (AAT)n 삼핵산 반복 수는 7번, 10~15번 사이였다. 가장 흔한 것은 (AAT)₁₃ (30.5%)이었고, (AAT)₁₄ (24.3%), (AAT)₁₂ (19.8%), (AAT)₇ (11.1%) 순이다(Table 2).

각각의 대립유전자에 대하여 안구추적운동 우등한 군과 열등한 군으로 나누어 로지스틱 회귀분석을 시행하였다(Table 2). (AAT)₇ 대립유전자에서 안구추적운동 우등한 군은 18명(11.1%), 안구추적운동 열등한 군은 19명(11.0%)으로 두 군 사이의 유의미한 차이는 없었다($p = 0.93$).

(AAT)₁₀ 대립유전자에서는 우등한 군 13명(8.0%), 열등한 군 12명(7.0%)이었고($p = 0.72$), (AAT)₁₁에서는 각각 4명(2.5%)과 6명(3.5%)($p = 0.82$), (AAT)₁₂에서는 31명(19.1%)과

35명(20.3%)($p = 0.70$), (AAT)₁₃에서는 51명(31.5%)과 51명(29.7%)($p = 0.79$), (AAT)₁₄에서는 36명(22.2%)과 45명(26.2%)($p = 0.48$), 그리고 (AAT)₁₅에서는 9명(5.6%)과 4명(2.3%)($p = 0.13$)으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 결과적으로 한국인 조현병 환자에서 (AAT)n 삼핵산 반복 수가 증가함에 따라, 안구추적운동 이상의 증가는 발견되지 않았다($p = 0.83$).

고 찰

약 50년 전 대마초의 대사구성물 중 주요한 정신활성 성분인 Δ-9-THC가 발견된 이후, Δ-9-THC를 비롯한 카나비노이드들이 뇌에서 어떻게 작용하는지 큰 관심이 집중되었다. Δ-9-THC를 건강한 실험 대상군에게 투여한 D'Souza 등¹²의 연구에서 조현병에서와 같은 양성 증상과 음성 증상, 그리고 인지기능의 저하가 유발된다는 점이 보고되었고, 조현병의 양성 및 음성 증상을 구현하는 동물 모형인 phencyclidine(PCP) 투여 마우스 모형에서 뇌 내 CB1 수용체의 하향 조절(downregulation)이 일어남이 보고되었다.⁴⁷ 마우스 뇌의 전전두엽, 해마, 흑질(substantia nigra), 소뇌 등 다양한 부위에서 CB1 수용체 발현의 감소가 나타났고, 공포 기억의 특이성(specificity) 손상과 GABA 신경전달의 저하를 초래하였으며, 이런 결과들은 조현병과의 연관성을 시사한다.⁴⁷

최근에는 신경 개개의 혹은 지역적 신경 네트워크의 파동(neural oscillation) 측정 방법론이 개발되어 조현병과 CB1 수용체 사이의 관계를 조사하는 데 활용되고 있다. 뇌 신경계의 모든 부분은 서로 다른 기능을 담당하고 있고 이런 다양한 기능을 하기 위해 여러 뇌 영역들이 효과적으로 협력할 필요가 있으며, 이러한 영역 간의 정보 전달 시에 동조화된 신경 파동(synchronized neural oscillation)이 나타난다. 개별의 뇌 영역들이 특정한 기능적 네트워크에 참여하여 나타나는 활성은 특정한 파동으로 동조화되는 현상으로 측정될 수 있다.⁴⁸ 그래서 각각의 파동들은 특정한 유형의 신경 기능

Table 1. Demographic profile of schizophrenia patients between good and poor SPEM function groups

SPEM function	Good	Poor	p-value
	≥ 3.97	< 3.97	
n	81	86	-
Age (mean ± SD)	44.25 ± 8.46	45.70 ± 9.40	0.30
Range	(23-69)	(29-66)	
Sex (M/F)	37/44	47/39	0.28
Eye movement	4.34 ± 0.29	3.21 ± 0.70	1.1E-28

The values of Eye movement denotes Ln S/N ratio. SPEM : smooth pursuit eye movement, Ln S/N ratio : natural logarithmic value of signal/noise

Table 2. Allele frequencies of (AAT)n repeat polymorphisms and result of association analysis

NOR	Total	Good	Poor	OR (95% CI)*	p-value*	OR (95% CI)†	p-value†
7	37 (11.1%)	18 (11.1%)	19 (11.0%)	0.97 (0.49-1.93)	0.93		
10	25 (7.5%)	13 (8.0%)	12 (7.0%)	1.17 (0.51-2.66)	0.72		
11	10 (3.0%)	4 (2.5%)	6 (3.5%)	0.86 (0.23-3.18)	0.82		
12	66 (19.8%)	31 (19.1%)	35 (20.3%)	0.90 (0.52-1.55)	0.70	1.01 (0.89-1.16)	0.83
13	102 (30.5%)	51 (31.5%)	51 (29.7%)	1.07 (0.66-1.71)	0.79		
14	81 (24.3%)	36 (22.2%)	45 (26.2%)	0.83 (0.50-1.39)	0.48		
15	13 (3.9%)	9 (5.6%)	4 (2.3%)	2.53 (0.76-8.46)	0.13		

Logistic regression analysis was used to calculate the OR (95% CI) controlling for age and gender. * : each AAT allele was compared with sum of other alleles, † : result of global association analysis. NOR : numbers of (AAT)n repeats, CI : confidence interval, OR : odds ratio

현상을 반영하는 것으로 파악되며, 예를 들어 감마 영역 파동(30~80 Hz)은 감각 입력과 통합적인 의식적 지각을 반영하고⁴⁹⁾ 세타 영역 파동(4~7 Hz)은 여러 유형의 기억기능 작 용을 반영한다.⁵⁰⁾

CBI 수용체는 GABA 신경전달과 글루타메이트 신경 전달 세포의 axon 말단에 존재하며 이 수용체를 자극하는 내 인성 및 외인성 카나비노이드는 두 신경전달계의 복잡한 상호작용으로 조절된다.⁵¹⁾ CBI 수용체의 기능 변화는 신경 파 동들에 영향을 주어 신경 파동들의 동조화를 손상시키고 인지 과업 수행의 이상과 정신증에서 관찰되는 증상들을 유발 한다.⁵¹⁾ 만성적인 카나비스 사용자를 대상으로 시행한 Skosnik 등⁵²⁾의 연구에서, auditory steady-state-response(ASSR) task로 청각 자극을 주었을 때 동조화된 감마 주파수의 신경 파동들의 감소가 나타났고, 이러한 동조화의 감소는 정신 증적 증상과 상관관계를 보였다. 또한 Morrison 등⁵³⁾은 Δ -9-THC를 IV로 급성 주입한 실험군에서 n-back 작업 기억 검사(n-back working memory test)상 세타 주파수의 신경 파동들의 감소와 각 전극 간의 파동의 동조성(coherence) 감 소를 확인하였고, 이러한 감소에 따른 정신증적 증상 강도의 증가를 보이는 상관을 보고하였다.

이러한 결과들에도 불구하고 조현병의 카나비노이드 가설 과 연관된 대부분의 연구들은 아직 논쟁의 여지가 있으며, 한편 유전자 변이와 조현병의 연관 가능성에 대한 연구들도 시도 되었다. 그 중 *CNR1* 유전자의 3'-UTR 영역의 16kb가량 하부(downstream)에 위치한 (AAT)n 삼핵산 반복에서의 다 형성과 조현병과의 관련성은 Dawson⁵⁴⁾에 의해 처음으로 보 고되었다.

이 다형성이 조현병과 관련이 있거나, 혹은 조현병의 세부 아형과 연관성이 있다는 보고들이 있는데, 일본인을 대상으 로 Ujike 등²⁵⁾이 시행한 한 연구에서 ICD-10 진단기준으로 진단된 파과형 조현병과 (AAT)n 삼핵산 반복 다형성 사이의 통계적으로 유의미한 연관성이 보고되었다.²⁵⁾ 또한 코스트리 카에서 실시된 Chavarria-Siles 등²⁴⁾의 연구에서는 DSM-IV 로 진단된 조현병 혹은 파과형 조현병과 유의미한 통계적 결 과는 나타나지 않았으나, 환자의 생애 특성에 관한 프로파일 들, 즉 양성 증상, Schneiderian 증상, 우울, 조증, 음성 증상, 와해된 증상 등 각각의 증상군의 차원을 후향적 평가에 근거 하여 수치화 한 lifetime dimensions of psychosis(LDPS) 점 수 상 파과형 특성을 보인 군과 *CNR1* 유전자의 (AAT)n 반 복 다형성 사이의 유의미한 연관 경향성이 나타났다.²⁴⁾ 그러 나 *CNR1* 유전자의 (AAT)n 반복 다형성과 조현병의 연관성 에 대해, 중국인을 대상으로 시행한 Tsai 등⁵⁵⁾의 연구, 스페 인 백인을 대상으로 시행한 Martínez-Gras 등⁵⁶⁾의 연구 등

에서는 위와 다르게 유의미한 연관성이 나타나지 않았다. 본 연구진이 한국인을 대상으로 이전에 실시한 연구에서도 *CNR1* 유 전자의 3'-UTR에 위치한 (AAT)n 삼핵산 반복의 다형성과 조현병과의 연관성은 나타나지 않았다.²⁷⁾

삼핵산 반복(trinucleotide repeat)의 횟수가 정상을 넘어 서서 연장되는 경우 여러 신경학적 질병들이 초래되므로 수 많은 연구들이 진행되고 있다. 염기서열의 변이가 질병을 초 래할 수 있는 기전을 생각해보면 우선 이러한 삼핵산 반복이 존재하는 위치가 단백질로 코딩되는 염기서열상에 존재하여 변이가 생길 경우 코딩되는 단백질에 영향을 줄 수 있을 것 이라는 점을 명백히 상정할 수 있다. 이러한 상정과 일치하여 단백질로 코딩되는 유전자상의 삼핵산 반복이 질병을 초래 하는 경우들이 보고되었다. 예컨대, 헌팅턴 병(Huntington's disease)은 Huntingtin 유전자의 엑손 1에 위치하는 (CAG)n 의 불안정한 연장에 기인한다. 또한 척수소뇌성 운동실조증 (Spinocerebellar ataxia, SCA)의 여러 아형들은 공통적으 로 (CAG)n 삼핵산 반복 변이를 유전자 상에 갖는데, 이러한 변이가 *ATX1* 유전자의 엑손 8에 존재하는 척수소뇌성 운동 실조증 1형, *ATX2* 유전자의 엑손 1에 존재하는 척수소뇌성 운동실조증 2형, *ATX3* 유전자의 엑손 8에 존재하는 척수소 뇌성 운동실조증 3형(Machado-Joseph 병), *ATX7* 유전자의 엑손 3에 존재하는 척수소뇌성 운동실조증 7형 등이 있다.

반면 단백질로 코딩되지 않는 유전자 영역에 위치하는 삼 핵산 반복이 질병을 초래하는 경우들이 보고되었는데, (CTG)n 삼핵산 반복이 *DMPK* 유전자 상의 3'-UTR 영역에 존재하는 근긴장성 이영양증 1형(myotonic dystrophy type1, DM1)과 (CTG)n 삼핵산 반복이 *ATXNSOS* 유전자 상의 3' -UTR 영역에 존재하는 척수소뇌성 운동실조증 8형 등 두 가지 질병의 경우 3'-UTR 영역에 삼핵산 반복이 존재하여 질병을 초래한다. 또한, 5'-UTR 영역에 삼핵산 반복이 존재 하여 질병을 초래하는 경우로는, *AFF2* 유전자 상의 5'-UTR 영역에 (GCC)n 삼핵산 반복이 존재하는 FRAX-E(mental retardation, X-linked, associated with FRAXE), *FMRI* 유 전자 상의 5'-UTR 영역에 (GCC)n 삼핵산 반복이 존재하는 FXS(fragile X syndrome, X 염색체 취약 증후군), 그리고 *PPP2R2B* 유전자 상의 5'UTR 영역에 (GCC)n 삼핵산 반복 이 존재하는 척수소뇌성 운동실조증 12형 등이 있다.⁵⁷⁻⁵⁹⁾

저자들이 조사한 (AAT)n 삼핵산 반복의 다형성은 *CNR1* 유전자의 3'-UTR 영역의 16kb가량 하부(downstream)에 위 치한 미소부소체 다형성으로서, 위에서 기술한 대로 Myo tonic Dystrophy1형과 척수소뇌성 운동실조증 8형 등 두 가 지 질병과 마찬가지로, 삼핵산 반복이 해당 유전자의 3'-UTR 영역에 존재한다. 따라서 질병을 초래한다면 상기 두 가지 질

병과 유사한 기전으로 작용할 것이라고 추론 가능하다. 많은 연구가 집중된 DM1의 경우 유전자의 대체 스플라이싱(alternative splicing)에 영향을 미치거나 RNA의 기능 획득(gain of function) 기전으로 병태생리가 설명되고 있다.⁵⁸⁾⁵⁹⁾

한편 조현병의 주요 내적표현형 중 하나인 안구추적운동 이상과 조현병의 후보 유전자들 간의 연구들이 있어 왔는데, 한국인을 대상으로 한 *NRG1*,⁴¹⁾ *DTNBPI*,³⁹⁾ *G72/G30*,⁴⁰⁾ *NRG3*⁴²⁾ 등의 유전자들과 조현병 환자의 안구추적운동 이상에 대한 연구가 시행되었으나 유의미한 보고는 없었다.

저자들이 이전에 조현병과 (AAT)n 삼핵산 반복 다형성을 조사했던 단계를 넘어서, 본 연구는 조현병의 생물학적인 표지자 중 하나인 안구운동 이상과 위 삼핵산 반복의 연관성을 조사한 것이었으나 한국인 조현병 환자에서 (AAT)n 삼핵산 반복 수의 증가에 따른 안구추적운동 이상의 증가는 발견되지 않았다. 본 연구결과에서 나타난 한국인에서 (AAT)n 삼핵산 반복의 횟수는 서양인과 일본인 등을 대상으로 조사된 반복 횟수와 큰 차이가 없었다.²⁷⁾

또한 위에서 기술한 삼핵산 반복이 질병을 초래하는 경우들은 정상적인 반복횟수와 병을 초래하는 반복횟수가 뚜렷하게 차이가 났는데, 본 연구 결과상 (AAT)n 삼핵산 반복의 횟수는 병을 유발하지 않는 정도의 정상적인 범위일 가능성도 있다. 즉, 아직까지 인류에서 *CNR1* 유전자의 3'-UTR 영역에 위치한 (AAT)n 삼핵산 반복은 질병을 초래할 정도의 불안정성(반복횟수의 병적인 증폭)을 보이지 않는다는 의미일 수도 있다.

본 연구의 제한점으로는, 첫째로 연구 표본의 크기가 비교적 크지 않아 통계학적인 제한점이 있을 수 있다. 둘째로는 정상 대조군의 *CNR1* 유전자 다형성과 안구추적운동 이상과의 관련성은 비교하지 못했다는 점이 있으나 정상인에게는 안구운동 이상이 10% 미만만 나타나므로 현실적으로 조현병 환자의 3~4배가 넘는 정상인 대조군의 안구운동과 유전자 검사를 해야 하는 것으로 여건이 되지 않는다. 셋째, 한 개인에서도 존재하는 삼핵산 반복 수의 다양성이 존재할 가능성을 배제할 수는 없다. 이는 체세포 분열 시 DNA 불안정으로 인한 흔치 않은 somatic mosaicism 현상 때문에, 실험 시행자에 따라 삼핵산 반복 수의 차이가 나타날 수는 있다는 점이다. 이러한 경우 타 조직의 검사가 필요할 것으로 생각되었다. 넷째, 본 연구에서 안구추적운동 이상을 정량화하기 위해 안전도를 얻고 파워 스펙트럼 곡선을 구하여 Ln S/N ratio를 구하는 방법은 유전자와의 연관성 연구를 시행하는데 문제가 없었으나, 향후 망막적 신호처리 과정과 망막외적 예측 추적 과정을 구분한 세분화된 안구추적운동 이상을 탐지할 수 있는 방법이 개발된다면 더욱 세분화된 연구가 가능

할 것이다.

조현병의 카나비노이드 가설은 엔도카나비노이드 시스템의 과활성이 주로 뇌 내 도파민 신경전달을 증가시켜 조현병의 증상 발현과 관련된다는 가설이다. 카나비스의 급, 만성 사용과 관련된 약리학적 소견들과 신경의 파동을 측정하는 연구 방법의 발전 등으로 카나비스의 조현병 발병에 대한 다양한 각도의 지견들이 축적되고 카나비노이드 수용체에 대한 유전적 연구들도 진행되고 있다. 본 연구에서 *CNR1* 유전자의 (AAT)n 삼핵산 미소부소체 다형성과 조현병의 안구운동 이상의 연관성을 조사하였고 유의미한 결과를 발견할 수 없었지만, 향후의 카나비노이드 가설의 검증과 *CNR1* 유전자의 (AAT)n 삼핵산 반복 다형성에 대한 연구에 유용한 자료가 될 것으로 기대한다.

중심 단어: 조현병 · *Cannabinoid receptor 1* 유전자 · 안구추적운동 이상.

Acknowledgments

본 논문은 보건복지부와 보건산업진흥원의 연구비(A101023) 지원에 의하여 이루어 졌음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Karayiorgou M, Gogos JA. A turning point in schizophrenia genetics. *Neuron* 1997;19:967-979.
- 2) Doherty JL, O'Donovan MC, Owen MJ. Recent genomic advances in schizophrenia. *Clin Genet* 2012;81:103-109.
- 3) Halikas JA, Goodwin DW, Guze SB. Marijuana use and psychiatric illness. *Arch Gen Psychiatry* 1972;27:162-165.
- 4) Johns A. Psychiatric effects of cannabis. *Br J Psychiatry* 2001;178:116-122.
- 5) Spencer DJ. Cannabis-induced psychosis. *Int J Addict* 1971;6:323-326.
- 6) Andréasson S, Allebeck P, Engström A, Rydberg U. Cannabis and schizophrenia. A longitudinal study of Swedish conscripts. *Lancet* 1987;2:1483-1486.
- 7) van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol* 2002;156:319-327.
- 8) Potvin S, Joyal CC, Pelletier J, Stip E. Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2008;100:242-251.
- 9) Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2002;325:1212-1213.
- 10) Henquet C, Krabbendam L, Spauwen J, Kaplan C, Lieb R, Wittchen HU, et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. *BMJ* 2005;330:11.
- 11) Zammit S, Allebeck P, Andreasson S, Lundberg I, Lewis G. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study. *BMJ* 2002;325:1199.
- 12) D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, Ammerman Y, Cooper T, Wu YT, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetra-

- hydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1558-1572.
- 13) **Rais M, Cahn W, Van Haren N, Schnack H, Caspers E, Hulshoff Pol H, et al.** Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *Am J Psychiatry* 2008;165:490-496.
 - 14) **Wong DF, Kuwabara H, Horti AG, Raymond V, Brasic J, Guevara M, et al.** Quantification of cerebral cannabinoid receptors subtype 1 (CB1) in healthy subjects and schizophrenia by the novel PET radioligand [¹¹C]OMAR. *Neuroimage* 2010;52:1505-1513.
 - 15) **Koethe D, Giuffrida A, Schreiber D, Hellmich M, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, et al.** Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;194:371-372.
 - 16) **Leweke FM, Giuffrida A, Koethe D, Schreiber D, Nolden BM, Kranaster L, et al.** Anandamide levels in cerebrospinal fluid of first-episode schizophrenic patients: impact of cannabis use. *Schizophr Res* 2007;94:29-36.
 - 17) **Fakhoury M.** Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Mol Neurobiol* 2016 Jan 15 [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1101.1007/s12035-016-9697-5>.
 - 18) **Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al.** Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992;258:1946-1949.
 - 19) **Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al.** 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215:89-97.
 - 20) **Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI.** Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561-564.
 - 21) **Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M.** Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61-65.
 - 22) **Pazos MR, Núñez E, Benito C, Tolón RM, Romero J.** Functional neuroanatomy of the endocannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:239-247.
 - 23) **Roche M, Finn DP.** Brain CB₂ Receptors: Implications for Neuropsychiatric Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;3:2517-2553.
 - 24) **Chavarría-Siles I, Contreras-Rojas J, Hare E, Walss-Bass C, Quezada P, Dassori A, et al.** Cannabinoid receptor 1 gene (*CNR1*) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147:279-284.
 - 25) **Ujike H, Takaki M, Nakata K, Tanaka Y, Takeda T, Kodama M, et al.** *CNR1*, central cannabinoid receptor gene, associated with susceptibility to hebephrenic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7:515-518.
 - 26) **Bae JS, Kim JY, Park BL, Kim JH, Kim B, Park CS, et al.** Genetic association analysis of *CNR1* and *CNR2* polymorphisms with schizophrenia in a Korean population. *Psychiatr Genet* 2014;24:225-229.
 - 27) **Kim JW, Roh YH, Kim MJ, Kim CR, Park BL, Bae JS, et al.** Association Analysis between (AAT)_n repeats in the cannabinoid receptor 1 gene and schizophrenia in a Korean population. *Korean J Biol Psychiatry* 2014;21:99-106.
 - 28) **Krauzlis RJ.** The control of voluntary eye movements: new perspectives. *Neuroscientist* 2005;11:124-137.
 - 29) **Lencer R, Trillenber P.** Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit in humans. *Brain Cogn* 2008;68:219-228.
 - 30) **Van Essen DC, Gallant JL.** Neural mechanisms of form and motion processing in the primate visual system. *Neuron* 1994;13:1-10.
 - 31) **Annese J, Gazzaniga MS, Toga AW.** Localization of the human cortical visual area MT based on computer aided histological analysis. *Cereb Cortex* 2005;15:1044-1053.
 - 32) **Braun DI, Boman DK, Hotson JR.** Anticipatory smooth eye movements and predictive pursuit after unilateral lesions in human brain. *Exp Brain Res* 1996;110:111-116.
 - 33) **Gagnon D, Paus T, Grosbras MH, Pike GB, O'Driscoll GA.** Transcranial magnetic stimulation of frontal oculomotor regions during smooth pursuit. *J Neurosci* 2006;26:458-466.
 - 34) **Lencer R, Nagel M, Sprenger A, Zapf S, Erdmann C, Heide W, et al.** Cortical mechanisms of smooth pursuit eye movements with target blanking. An fMRI study. *Eur J Neurosci* 2004;19:1430-1436.
 - 35) **Nagel M, Sprenger A, Zapf S, Erdmann C, Kömpf D, Heide W, et al.** Parametric modulation of cortical activation during smooth pursuit with and without target blanking. an fMRI study. *Neuroimage* 2006;29:1319-1325.
 - 36) **Ono S Das VE, Economides JR, Mustari MJ.** Modeling of smooth pursuit-related neuronal responses in the DLPN and NRTP of the rhesus macaque. *J Neurophysiol* 2005;93:108-116.
 - 37) **Cuthbert BN.** The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry* 2014;13:28-35.
 - 38) **Jang HJ, Moon HI, Lee YJ, Kim IY, Lee IS, Seo HG, et al.** No Association between Val108/158Met Polymorphism on Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) Gene and Smooth Pursuit Eye Movement (SPEM) Abnormality in Korean Schizophrenia Patients. *Korean J Biol Psychiatry* 2008;15:288-296.
 - 39) **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.
 - 40) **Lee YJ, Lee MK, Kim YJ, Han SW, Hwang J, Kim KH, et al.** Association analysis between the G72/G30 single nucleotide polymorphisms (rs947267 and rs77829) and smooth pursuit eye movement (SPEM) abnormality of patients with schizophrenia in Korean population. *Korean J Schizophr Res* 2010;13:42-49.
 - 41) **Kim JH, Park BL, Pasaje CF, Bae JS, Park CS, Cha B, et al.** Lack of associations of neuregulin 1 variations with schizophrenia and smooth pursuit eye movement abnormality in a Korean population. *J Mol Neurosci* 2012;46:476-482.
 - 42) **Pasaje CF, Bae JS, Park BL, Cheong HS, Kim JH, Park TJ, et al.** Neuregulin 3 does not confer risk for schizophrenia and smooth pursuit eye movement abnormality in a Korean population. *Genes Brain Behav* 2011;10:828-833.
 - 43) **Shin HD, Park BL, Bae JS, Park TJ, Chun JY, Park CS, et al.** Association of ZDHHC8 polymorphisms with smooth pursuit eye movement abnormality. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B:1167-1172.
 - 44) **Cheong HS, Park BL, Kim EM, Park CS, Sohn JW, Kim BJ, et al.** Association of RANBP1 haplotype with smooth pursuit eye movement abnormality. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011;156B:67-71.
 - 45) **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.
 - 46) **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.
 - 47) **Vigano D, Guidali C, Petrosino S, Realini N, Rubino T, Di Marzo V, et al.** Involvement of the endocannabinoid system in phencyclidine-induced cognitive deficits modelling schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:599-614.
 - 48) **Singer W.** Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 1999;24:49-65, 111-125.
 - 49) **Edwards CR, Skosnik PD, Steinmetz AB, O'Donnell BF, Hetrick WP.** Sensory gating impairments in heavy cannabis users are asso-

- ciated with altered neural oscillations. *Behav Neurosci* 2009;123:894-904.
- 50) **Brookes MJ, Wood JR, Stevenson CM, Zumer JM, White TP, Liddle PF, et al.** Changes in brain network activity during working memory tasks: a magnetoencephalography study. *Neuroimage* 2011;55:1804-1815.
- 51) **Skosnik PD, Cortes-Briones JA, Hajós M.** It's All in the Rhythm: The role of cannabinoids in neural oscillations and psychosis. *Biol Psychiatry* 2016;79:568-577.
- 52) **Skosnik PD, D'Souza DC, Steinmetz AB, Edwards CR, Vollmer JM, Hetrick WP, et al.** The effect of chronic cannabinoids on broadband EEG neural oscillations in humans. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:2184-2193.
- 53) **Morrison PD, Nottage J, Stone JM, Bhattacharyya S, Tunstall N, Brenneisen R, ET al.** Disruption of frontal θ coherence by $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol is associated with positive psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:827-836.
- 54) **Dawson E, Gill M, Curtis D, Castle D, Hunt N, Murray R, et al.** Genetic association between alleles of pancreatic phospholipase A2 gene and bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet* 1995;5:177-180.
- 55) **Tsai SJ, Wang YC, Hong CJ.** Association study of a cannabinoid receptor gene (CNR1) polymorphism and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 2000;10:149-151.
- 56) **Martínez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, Pérez-Hernández E, et al.** (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia in a Spanish population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256:437-441.
- 57) **Almeida B, Fernandes S, Abreu IA, Macedo-Ribeiro S.** Trinucleotide repeats: a structural perspective. *Front Neurol* 2013;4:76.
- 58) **La Spada AR, Taylor JP.** Repeat expansion disease: progress and puzzles in disease pathogenesis. *Nat Rev Genet* 2010;11:247-258.
- 59) **McMurray CT.** Mechanisms of trinucleotide repeat instability during human development. *Nat Rev Genet* 2010;11:786-799.