

Early Growth Response 3 유전자와 양극성 장애 간 유전연합 연구

장문영^{1,2} · 안용민^{1,2} · 김용식³ · 김세현^{1,2}

¹서울대학교병원 정신건강의학과, ²서울대학교 의과대학 정신건강의학교실, ³을지대학교병원 정신건강의학과

Genetic Association Study of the Common Genetic Variation of Early Growth Response 3 Gene With Bipolar Disorder in Korean Population

Moonyoung Jang, MD,^{1,2} Yong Min Ahn, MD,^{1,2} Yong Sik Kim, MD,³ Se Hyun Kim, MD, PhD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

²Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Psychiatry, Eulji University Hospital, Seoul, Korea

Objectives The early growth response 3 (EGR3) gene located in chromosome 8p21.3 is one of the susceptibility loci in many psychiatric disorders. EGR3 gene plays critical roles in signal transduction in the brain, which is involved in neuronal plasticity, neuronal development, learning, memory, and circadian rhythms. Recent studies have suggested EGR3 as a potential susceptibility gene for bipolar disorder (BPD). However, this requires further replication with an independent sample set.

Methods To investigate the genetic role of EGR3 in Korean patients, we genotyped six single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the chromosome region of EGR3 in 1076 Korean BPD patients and 773 healthy control subjects.

Results Among the six examined SNPs of EGR3 (rs17088531, rs1996147, rs3750192, rs35201266, rs7009708, rs1008949), SNP rs35201266, rs7009708, rs1008949 showed a significant association with BPD ($p = 0.0041$ for rs35201266 and BPD2, $p = 0.0074$ for rs1008949 and BPD, $p = 0.0052$ for rs1008949 and BPD1), which withstand multiple testing correction. In addition, the 'G-C-C-C' and 'G-C-G-C' haplotypes of EGR3 were overrepresented in the patients with BPD ($p = 0.0055$, < 0.0001 , respectively) and the 'G-T-G-C' haplotype of EGR3 was underrepresented in patients with BPD ($p = 0.0040$).

Conclusions In summary, our study supports the association of EGR3 with BPD in Korean population sample, and EGR3 could be suggested as a compelling susceptibility gene in BPD.

Keywords Bipolar disorder; Early growth response 3.

Received: July 8, 2022 / Revised: August 3, 2022 / Accepted: August 10, 2022

Address for correspondence: Se Hyun Kim, MD, PhD

Department of Psychiatry, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: +82-2-2072-2302, Fax: +82-2-744-7241, E-mail: sh3491@snu.ac.kr

서 론

양극성 장애는 아직 그 병태생리가 정확하게 밝혀져 있지 않으나, 유전율이 높다고 알려져 있다. 일반 인구에서 양극성 장애 환자의 발병률은 0.5%–1.5%라고 보고된 반면에, 1차 친족에서는 5%–10%, 일란성 쌍둥이에서는 40%–70%, 이란성 쌍둥이에서는 28% 정도까지도 발생한다고 보고된

바 있다.¹⁾ 또한, 다른 연구에서는 양극성 장애의 가족력이 있는 경우가 양극성 장애의 가족력이 없는 군에 비해 양극성 장애에 이환될 확률이 5.8–7.9배 높다고 보고하며, 양극성 장애의 유전율(heritability)을 58%로 추정했던 바 있다.²⁾ 200만 명의 인구를 대상으로 한 인구 기반 연구에서는 양극성 장애의 유전율이 59%라고 보고했던 바 있다.³⁾

Early growth response (EGR) 유전자군(family)은 전초 기유전자(immediate early gene)의 전사 인자(transcription factor)로 작용하는데, 뇌 전체 영역에서 높은 발현을 보인다.⁴⁾ EGR 유전자군은 환경,⁵⁾ 항정신제(psychotropic drug),^{7–9)} 전

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

기정현¹⁰⁻¹²⁾ 등 다양한 자극에 대해서 빠르게 반응하는 것으로 알려져 있다. EGR 유전자군은 Cys2-His2 아연집게(zinc fingers)를 포함하는 DNA 결합전사인자(DNA-binding transcription factors)를 부호화함으로써, 신경가소성과 신경발달에 관여한다.⁵⁾¹³⁾ 또한, EGR 유전자군은 학습, 기억 등에 주요 역할을 하며,¹⁰⁾¹⁴⁻¹⁷⁾ 기분 및 지각 조절체계에서도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁻²⁰⁾

한편, 정신 질환에 영향을 미치는 유전자는 다양하게 보고되었지만, 그 중에서도 8번 염색체 단원은 조현병, 양극성 장애, 자폐증 등 다양한 정신과 질환의 원인이 되는 유전자가 위치하는 중심 위치(hub)로 알려져 있다.²¹⁾ EGR 유전자 군에는 EGR1, 2, 3, 4 유전자가 있는데, 그 중에서도 EGR3이 8번 염색체 단원에 위치한다. EGR3은 세포 성장과 신경계 발달에 관여하며, 궁극적으로는 신경가소성, 학습, 기억 등에 관여하는 것으로 알려져 있다.⁵⁾ EGR3이 조현병의 감수성 유전자(susceptibility gene)라는 보고는 여러 차례 이루어져 왔다.²²⁻²⁴⁾

EGR3은 기분 조절에서도 주요한 역할을 하는데, 양극성 장애와 EGR3의 유전연합이 보고되었다.¹⁸⁾²⁵⁾²⁶⁾ 2009년에 발표된 논문에서는 EGR3 유전자의 단일염기다형성 중 rs1996147이 양극성 장애 1형 환자와의 상관관계를 보였고, 이는 다중 비교에도 살아 남았다.²⁵⁾ 한편, 2012년에 발표된 연구에서는 EGR3 유전자의 단일염기다형성 중 rs10095121, rs10104039와 소아 양극성 장애 1형 환자와의 상관관계를 보고하였다. 이 논문에서는 sample size 등의 한계로 인해 multiple correction에서 살아남는 결과를 보이지는 못했다.¹⁸⁾ 그러나 이러한 연관성은 아직 서구에서만 있었고, 국내에서는 유사한 연합이 확인되는지 본 결과가 없다. 단일염기다형성은 인종을 구분하는 marker가 될 정도로 인종에 따라서 큰 차이를 보인다.²⁷⁾ 따라서 본 연구에서는 한국인 양극성 장애 환자와 EGR3 사이의 유전연합이 있는지 밝히고자 한다.

방 법

대상군

본 연구에서는 서울대학교병원에서 입원 및 외래 치료를 받고 있는 환자들 중 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV)에 근거한 임상 진단이 양극성 장애인 환자 1076명을 대상으로 하였다. 그 중에서 남성은 504명, 여성은 572명이었다. 이들의 평균 연령은 33.0 ± 10.9세였다. 또한 양극성 장애 환자들은 동일한 진단기준에 따라 각각 1형과 2형으로 분류되었다. 체계적으로 훈련된 연구 간호사가 한국판 유전연구를 위한 진단적 면담

도구(Korean-translated version of Diagnostic Interview for Genetic Studies)²⁸⁾를 사용해 대상 환자들에게 개별적인 면담을 시행하였다. 또한 최소 두 명의 정신과 전문의가 매주 진단적인 평가를 논의하는 회의를 가진 후 최종 진단을 선정하였다. 조현병, 혹은 기타 정신병적 장애 등은 연구에서 제외하였으며 이외에도 기질적 뇌질환, 알코올 중독, 기타 약물 중독이 의심되는 경우, 혹은 다른 정신과적 증상을 유발할 만한 기타 신체적 질환이 있는 경우 연구에서 제외하였다. 정상 대조군은 병원 직원 및 대학생 중 연구의 목적과 방법에 대해 설명을 들은 후 동의한 사람들을 대상으로 하였다. 정신과 의사와의 면담을 통하여, 그들 중 정신과적 질환, 기질적 질환, 약물남용이 있는 경우 연구에서 제외하였고, 정신과적 질환이 있는 1차 친족이 있는 경우에도 연구에서 제외하였다. 모든 환자군과 대조군은 연구의 목적과 방법에 대한 설명을 듣고 이해 후 동의하는 절차를 거쳐 참여하였으며, 연구 절차는 서울대병원 윤리위원회의 검토와 승인을 받았다(IRB No. 0106-080-002). 모든 참가자들은 연구에 참여하기 전에 서면동의서를 작성하였다.

유전형 분석

EGR3 유전자로부터 반경 15 kb 안에 있는 태그 단일염기다형성(tag single-nucleotide polymorphism, tag SNP)은 국제 일배체형 지도 데이터베이스(International HapMap database)에서 선택되었다. 한국인과 일본인의 가까운 유전적 배경을 고려하여²⁹⁾³⁰⁾ 일본 도쿄 인구(Japanese population of Tokyo, Japan)의 유전자형을 다운로드 하여 사용하였다. Haploview version 4.2³¹⁾에 포함되어 있는 태그 알고리즘(tagger algorithm)³²⁾에 의해서 대립유전자형빈도(minor allele frequency)가 10% 이상이고 r^2 값이 0.8 이상인 여섯 개의 태그 단일염기다형성(tag SNP)이 선택되었다(rs17088531, rs1996147, rs3750192, rs35201266, rs7009708, rs1008949). 우리나라 및 일본, 중국의 선행연구²²⁻²⁴⁾에서 포함되었던 단일염기다형성 rs35201266이 포함되었다. EGR3 유전자를 기준으로 한 단일염기다형성의 위치를 비롯하여 단일염기다형성에 대한 정보는 그림 1에 제시되어 있다. Genomic DNA는 DNA isolation kit (Roche Applied Science, Indianapolis, IN, USA)를 이용하여 혈액으로부터 추출되었다. TaqMan 방법을 이용하여 유전자형 검사(genotyping assay)를 시행하였고(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), 모든 마커에 대해서 높은 유전자형 분석률(genotyping rate)을 보였고, 실패율(failure rate)은 1% 미만이었다.

환자 및 정상 대조군에서 개인별로 10 mL 정도의 정맥혈을 얻어 항응고 처리가 EDTA tube에 담아 보관하였다. 이후

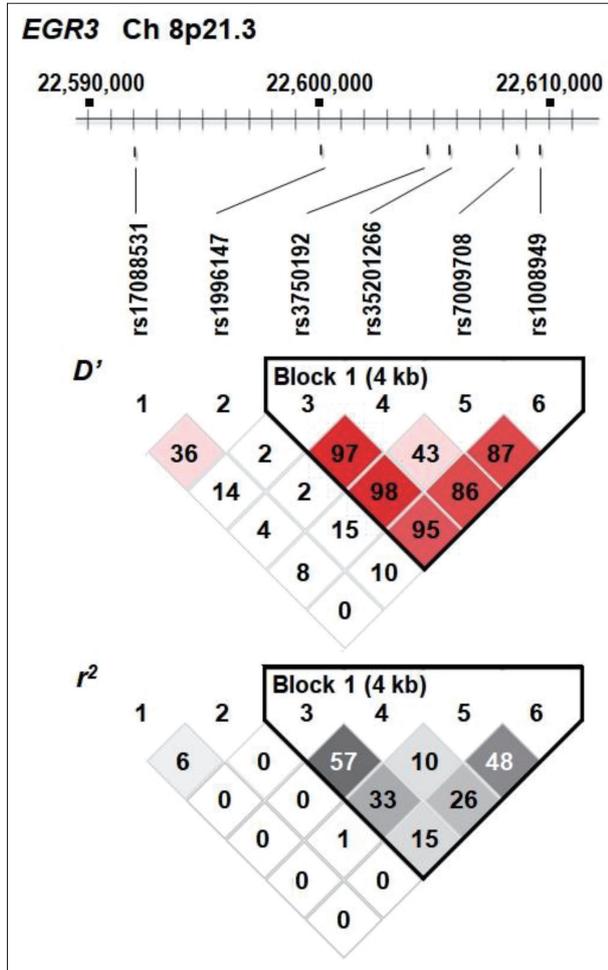


Fig. 1. Location of the SNPs on the *EGR3* gene and the linkage disequilibrium structure of the locus. Graphic representation of the genomic structure and location of the *EGR3* SNP sites examined and the linkage disequilibrium (LD) structure of the *EGR3* haplotype block. Exons are denoted by boxes, with untranslated regions in white and translated regions in gray. The LD between SNPs was analyzed using the pair-wise LD measures D' and r^2 and the haplotype block was constructed using the solid spine haplotype algorithm ($D' > 0.8$). Each diamond either represents the D' or r^2 measure of LD (D' : darker shades of red represent greater D' values, r^2 : darker shades of black represent greater r^2 values).

DNA isolation kit (Roch Applied Science)를 이용하여 DNA를 추출하였다. 유전자형 분석은 Taqman 방법을 이용하였는데, 50 ng의 DNA, 6.25 μ L의 2X TagMan Master-Mix, 0.6 μ M의 primer, 0.25 μ L의 FAM dye, 0.25 μ L의 VIC dye를 섞은 용액을 PCR 하였다. 처음 2분 동안 50°C에서 denaturation을 시킨 후, 95°C에서 10분 동안 annealing 과정을 거치고, 마지막으로 60°C에서 1분간 extension 과정을 거쳤다. 50회의 싸이클을 통해 DNA를 얻었다.²⁴⁾³³⁾³⁴⁾

통계 분석

대립유전자와 유전자형 빈도를 비교하기 위해서 contin-

gency chi-square test 혹은 Fisher's exact test를 시행하였다. 양극성 장애 전체 환자군을 대상으로 환자-대조군 분석을 하였고, DSM-IV 진단 기준에 따른 양극성 장애 1형과 2형 환자군을 따로 분리하여 소그룹으로 나누어 각각 분석하였다. 인구통계학적 자료에 대한 통계적 분석은 SPSS (version 23; IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였으며, 유의수준은 0.05 이하로 하였다. 유전자형 자료에 대한 통계적 분석은 Haploview를 사용하였으며, 마찬가지로 유의수준은 0.05 이하로 하였다.

결 과

분석한 6개의 단일염기다형성 중에서 rs35201266, rs7009708, rs1008949 3개의 단일염기다형성은 양극성 장애와 정상 대조군에서 유의미한 대립유전자 빈도 차이를 보였다. 단일염기다형성 rs35201266은 정상 대조군에 비해서 양극성 장애 환자에서 C allele의 빈도가 증가되어 있었고, rs7009708은 양극성 장애 환자에서 G allele의 빈도가 감소되어 있었으며, rs1008949는 양극성 장애 환자에서 C allele의 빈도가 증가되어 있었다. 2개의 단일염기다형성 rs7009708, rs1008949는 양극성 장애 1형 및 2형을 합친 전체 양극성 장애 환자군과 정상대조군 사이에서 대립유전자 빈도 차이를 보였다(각각 $p = 0.0371$, $p = 0.0074$). 한편, rs7009708, rs1008949 2개의 단일염기다형성은 양극성 장애 1형과 정상대조군 사이에서 유의미한 대립유전자 빈도 차이를 보였다(각각 $p = 0.0345$, $p = 0.0052$), rs35201266은 양극성 장애 2형과 정상대조군 사이에서 유의미한 대립유전자 빈도 차이를 보였다($p = 0.0041$). 다중 비교를 위해 1000번의 permutation을 시행한 결과, 단일염기다형성 rs35201266과 양극성 장애 2형 환자군, 단일염기다형성 rs1008949와 양극성 장애 1, 2형을 합친 양극성 장애 전체 환자군 및 양극성 장애 1형 환자군 사이에서 유의미한 차이를 보였다(각각 $p = 0.0220$, 0.0260 , 0.0180) (표 1). 또한 다중 비교를 위해 6개의 allele에 대해서 bonferonni correction ($p = 0.00083$)를 했을 경우에도 동일한 단일염기다형성과 동일한 환자군에서 유의미한 결과를 보였다.

6개의 단일염기다형성 간의 연관비평형(linkage disequilibrium, LD) 분석을 Haploview 프로그램을 이용하여 시행하였다. 단일염기다형성 rs3750192와 rs35201266 사이에서 높은 수준의 LD가 산출되었고, 단일염기다형성 rs7009708, rs1008949 사이에서도 높은 수준의 LD가 산출되었다. 이는 그림 1에서 r^2 값을 통해 보여진다. LD 블록 구조는 Haploview에서 지원하는 solid spine method를 이용하여 구하였고, 4개의 단일염기다형성 rs3750192, rs35201266, rs7009708,

rs1008979이 하나의 단상성 블록(haplotype block)을 이루는 것을 그림 1에서 볼 수 있다. 앞서 구한 단상성 블록을 대상으로 하플로타입 분석(haplotype analysis)을 시행하였고, 단상성 블록 1과 관련하여, 5개의 하플로타입이 분석되었다(빈도 > 3%). 정상 대조군과 비교하였을 때, 양극성 장애 환자에서 단일염기다형성 rs3750192, rs35201266, rs7009708, rs1008949의 하플로타입 'G-C-C-C'는 통계적으로 유의하게 많이 나타났고($p = 0.0055$, $\chi^2 = 7.7150$), 하플로타입 'G-T-G-C'는 통계적으로 유의하게 적게 나타났으며($p = 0.0040$, $\chi^2 = 8.2770$), 하플로타입 'G-C-G-C'는 통계적으로 유의하게

많이 나타났다($p < 0.0001$, $\chi^2 = 16.6480$) (표 2).

결론

본 연구에서는 EGR3과 한국인 양극성 장애 환자들 간의 유전적인 연합 관계를 평가하였다. 분석한 6개의 단일염기다형성 중에서 3개의 단일염기다형성 rs35201266, rs7009708, rs1008949는 정상 대조군과 양극성 장애 환자 사이에서 통계적으로 유의한 대립 유전자형 빈도 차이를 보였다. 더불어, 정상 대조군에 비해 양극성 장애 환자에서 단일염기다형성

Table 1. Allele distribution of SNPs in the EGR3 gene

SNP	Group	n	Allele			OR	95% CI	χ^2	p	Ppermut	HWE_p
			1/2	1	2						
rs17088531	CTR	770	G/A	0.763	0.237						0.9393
	BD	590		0.779	0.221	0.9109	0.760-1.100	0.8740	0.3500	0.8470	0.2523
	BD1	389		0.778	0.222	0.9205	0.750-1.130	0.6220	0.4302	0.9470	0.2040
	BD2	146		0.784	0.216	0.8856	0.650-1.200	0.6200	0.4312	0.9310	1.0000
rs1996147	CTR	772	G/A	0.613	0.387						0.9786
	BD	535		0.615	0.385	0.9905	0.840-1.160	0.0140	0.9072	1.0000	1.0000
	BD1	389		0.629	0.371	0.9349	0.780-1.120	0.5500	0.4584	0.9540	0.8363
	BD2	146		0.579	0.421	1.1514	0.890-1.480	1.1850	0.2763	0.7860	0.6635
rs3750192	CTR	772	G/T	0.748	0.252						1.0000
	BD	548		0.755	0.245	0.9658	0.610-0.900	0.1450	0.7034	0.9950	0.2905
	BD1	398		0.739	0.261	1.0503	0.860-1.280	0.2420	0.6225	0.9930	0.7056
	BD2	150		0.797	0.203	0.7578	0.560-1.030	3.2170	0.0729	0.3010	0.2316
rs35201266	CTR	772	C/T	0.633	0.367						0.6289
	BD	548		0.667	0.333	0.8628	0.740-1.020	3.1610	0.0754	0.3070	0.7219
	BD1	398		0.647	0.353	0.9428	0.800-1.140	0.4180	0.5177	0.9790	0.8313
	BD2	150		0.720	0.280	0.6720	0.520-0.890	8.2500	0.0041*	0.0220*	0.2497
rs7009708	CTR	766	G/C	0.516	0.475						0.8106
	BD	547		0.484	0.516	1.1796	1.010-1.380	4.3470	0.0371*	0.1830	0.2826
	BD1	397		0.479	0.521	1.2032	1.010-1.430	4.4690	0.0345*	0.1650	0.1413
	BD2	150		0.497	0.503	1.1192	0.870-1.430	0.7960	0.3724	0.8880	0.8384
rs1008949	CTR	772	C/T	0.586	0.414						0.5928
	BD	548		0.638	0.362	0.8044	0.690-0.940	7.1670	0.0074*	0.0260*	0.0359
	BD1	398		0.646	0.354	0.7770	0.650-0.930	7.8140	0.0052*	0.0180*	0.1635
	BD2	150		0.617	0.383	0.8804	0.680-1.130	0.9680	0.3251	0.8510	0.1243

*Significant p-values are shown. EGR3, early growth response 3; OR, odds ratio; CI, confidence interval; Ppermut, p-value from a permutation test; HWE, Hardy-Weinberg Equilibrium; CTR, control; BD, bipolar disorder patients

Table 2. Analysis of common haplotypes of the EGR3 gene in the patients with bipolar disorder

EGR3 haplotype	Markers				Frequency			OR	χ^2	p
	rs3750192	rs35201266	rs7009708	rs1008949	Total	BD	CTR			
1	G	C	G	T	0.363	0.336	0.383	0.8166	6.0070	0.0143
2	T	T	C	C	0.230	0.228	0.231	0.9783	0.0540	0.8157
3	G	C	C	C	0.224	0.250	0.205	1.2983	7.7150	0.0055*
4	G	T	G	C	0.092	0.073	0.106	0.6647	8.2770	0.0040*
5	G	C	G	C	0.046	0.066	0.032	2.1228	16.6480	< 0.0001*

The common haplotypes (frequency > 3%) are shown. *Significant p-values are shown

rs3750192 - rs35201266 - rs7009708 - rs1008949의 하플로타입 'G-C-C-C' 및 'G-C-G-C'는 통계적으로 유의하게 많이 나타났고, 하플로타입 'G-T-G-C'는 통계적으로 유의하게 적게 나타났다.

이 연구에서는 EGR3 유전자 중에서 3개의 단일염기다형성이 양극성 장애와 상관관계가 있음을 보였다. 단일염기다형성 rs35201266, rs1008949에서는 대립유전자 C의 빈도가 증가되어 있었고, rs7009708에서는 대립유전자 G의 빈도가 감소되어 있었다. 이것은 rs3750192 - rs35201266 - rs7009708 - rs1008949의 하플로타입 중에서 'G-C-C-C' 및 'G-C-G-C'는 통계적으로 유의하게 많이 나타났고, 하플로타입 'G-T-G-C'는 통계적으로 유의하게 적게 나타난 결과와도 일치한다.

한편, 양극성 장애의 아형들은 대립유전자형의 빈도 및 유전자형의 분포에서 다소 차이를 보였다. 단일염기다형성 rs35201266에서 대립유전자 C의 빈도는 정상 대조군에 비해 양극성 장애 2형 환자군에서 더 높았다. 한편, 단일염기다형성 rs1008949에서 대립유전자 C의 빈도는 정상 대조군에 비해 양극성 장애 1형 환자군과 양극성 장애 1형, 2형, not otherwise specified를 모두 합친 전체 양극성 장애 환자군에서 더 높았다. 단일염기다형성 rs7009708에서 대립유전자 G의 빈도는 정상 대조군에 비해 양극성 장애 환자에서 감소되어 있었고, 양극성 장애 2형보다 1형 환자에서 더 낮았다.

즉, 단일염기다형성 중에서 양극성 장애 1형에서만 유의미한 차이를 보인 것도 있었고, 2형에서만 유의미한 차이를 보인 것도 있었다. 이러한 차이에 대해 살펴보기 위해서는 양극성 장애 1형과 2형에서 보이는 서로 다른 임상 증상이 단일염기다형성과 어떤 관계를 보이는지 분석해 보는 것이 도움이 될 것이다. 또한 각 단일염기다형성이 생물학적으로 어떤 기능을 하는지에 대한 연구가 추가로 이루어져, 이것이 임상 증상을 일으키는 데에 관여함이 밝혀진다면 본 연구에서 보여진 양극성 장애 1형과 2형간의 차이를 보다 정확하게 설명할 수 있을 것이다.

유전자형 분포 역시 비슷한 양상을 보여, 단일염기다형성 rs35201266, rs1008949에서 유전자형 CC/CT의 빈도는 정상 대조군에 비해 양극성 장애 환자에서 더 높았고, 양극성 장애 1형 환자보다 2형 환자에서 더 높았다. 단일염기다형성 rs7009708에서 유전자형 GG/GT의 빈도는 정상 대조군에 비해 양극성 장애 환자에서 감소되어 있었고, 양극성 장애 2형보다 1형 환자에서 더 낮았다.

EGR3 유전자와 양극성 장애의 유전연합은 이전에도 보고되었던 바 있다. 미국의 18개의 센터에서 모집된 양극성 장애 환자들을 대상으로 한 연구에서, EGR3 유전자의 단일염기다형성 rs1996147과 양극성 장애의 유전연합이 보고된 바 있

며,²⁵⁾ 소아청소년 양극성 장애 환자와 EGR3 유전자의 단일염기다형성 rs10104039, rs10095121 간의 유전연합이 보고되기도 하였다.¹⁸⁾ 이는 본 연구에서 통계적으로 유의미한 유전연합을 보였던 단일염기다형성 rs35201266, rs7009708, rs1008949와는 다른 단일염기다형성이었다. 그러나 이는 인종적인 차이를 고려해서 해석해야 하며, 본 연구에서 유의미한 결과를 보였던 rs35201266이 동아시아 국가들에서는 모두 조현병과 유의미한 상관관계를 보였다는 것을 고려한다면 의미 있는 결과라고 할 수 있다.²²⁻²⁴⁾

Yamada 등²²⁾의 선행 연구에서는 조현병 환자의 전전두엽 피질에서 EGR3 유전자의 발현이 저하되어 있고, 그 중에서도 특히 단일염기다형성 rs35201266이 가장 강력한 상관관계를 보임을 밝혔다. 이 단일염기다형성의 대립유전자가 G에서 A로 바뀌면 EGR3 유전자의 전사가 감소한다. 선행 연구에서는 대립유전자 A와 상보적인 결합을 하는 대립유전자 T가 조현병 환자에서 감소되어 있음을 보였고,²²⁻²⁴⁾ 본 연구에서는 대립유전자 A와 상보적인 결합을 하는 대립유전자 T가 양극성 장애 환자에서 감소되어 있음을 밝혔다. 이는 같은 유전자 및 다형성의 연합에도 불구하고 서로 다른 양상의 연관성을 가질 수도 있음을 시사하는 바이다. 예를 들어, 쌍둥이 연구에서 조현병과 양극성 장애에서 동일 유전자에 대해서 반대되는 메틸화 패턴을 밝힌 바 있다.³⁵⁾ 하지만 양극성 장애 환자에서 EGR3 유전자의 전사가 어떤 양상으로 변하는지, 그 기저에 깔린 병태생리가 어떠한지는 아직 밝혀지지 않았다. 이 부분에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

우리는 2012년에 한국인에서 EGR2 유전자와 양극성 장애 간의 유전 연합을 발표했던 바 있다.³³⁾ EGR2 유전자와 EGR3 유전자는 EGR 유전자 family에 속하는 유전자인데, EGR 유전자 family는 Cys2-His2 아연집계를 포함하는 DNA 결합전사인자를 부호화한다. 이 아연집계는 GC-rich 부위에 결합하여, 신경가소성, 신경발달, 학습, 기억, 기분, 지각 조절 체계에 관여하는 것으로 알려져 있다.⁵¹⁰⁾¹³⁻²⁰⁾ 다만, EGR2와 EGR3 유전자는 이러한 DNA 결합 부위를 제외한 다른 유전자 서열에서는 큰 차이를 보이며, 서로 다른 신호 전달 체계에 의해서 조절되며, 서로 다른 기능을 가지고 있다고 보고되었다.⁴⁾³⁶⁾ 따라서 EGR2와 EGR3 유전자 각각 양극성 장애와 어떠한 상관관계를 보이는지, 그 기저에 깔린 병태생리에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

EGR3 유전자는 세포 내 신호 전달 체계에서 칼슘 결합 매신저 단백질인 calcineurin에 의해서 그 발현이 조절되는데, calcineurin의 발현은 불안, 우울 증상과 연관되어 있다고 보고된 바 있다.³⁷⁾³⁸⁾ 또한, EGR3 유전자는 neuregulin 1에 의해서 발현이 조절되는데, neuregulin 1 유전자 역시 양극성 장

애와 상관관계가 있음이 보고되어 있다.³⁹⁻⁴¹⁾ 한편, 양극성 장애 환자의 전전두엽 피질에서 EGR3의 조절 인자의 발현이 억제됨이 보고되기도 하였으며,⁴²⁾ EGR3의 발현을 조절하는 brain-derived neurotrophic factor의 농도가 기분 삽화 기간에 낮아지고, 병이 진행될수록 낮아짐이 보고되기도 하였다.²⁶⁾ 이러한 보고들은 모두 EGR3 유전자가 양극성 장애의 병태생리에 관여하고 있음을 시사한다.

본 연구의 한계점은 표본의 크기에 제한이 있었고, EGR3 유전자 전장에 걸친 분석을 할 수 없었다는 것이다. 그러나, 이 연구에서는 EGR3 유전자의 단일염기다형성 rs35201266, rs7009708, rs1008949가 한국인 양극성 장애 환자와 통계적으로 유의한 유전 연합을 보임을 밝혔고, 이는 다른 인종으로 수행했던 선행 연구 결과에 부합한다. 다만, EGR3 유전자와 양극성 장애 환자 간의 유전 연합을 보였다는 점에서는 선행 연구와 일치하는 결과이지만, 단일염기다형성이 서로 달랐기 때문이 이는 인종의 차이 등을 고려해서 추가적인 연구가 필요할 것이다. 종합하면, 본 연구를 통해서 EGR3 유전자를 양극성 장애의 감수성 유전자로 제시할 수 있겠다.

중심 단어: 양극성장애; 초기 성장 반응 유전자.

Acknowledgments

None

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

Author Contributions

Conceptualization: Se Hyun Kim, Yong Sik Kim. Investigation: all authors. Methodology: Moonyoung Jang, Se Hyun Kim. Project administration: Se Hyun Kim, Yong Sik Kim. Software: Moonyoung Jang, Se Hyun Kim. Supervision: Se Hyun Kim, Yong Min Ahn, Yong Sik Kim. Visualization: Moonyoung Jang, Se Hyun Kim. Writing—original draft: Moonyoung Jang, Se Hyun Kim. Writing—review & editing: Moonyoung Jang, Se Hyun Kim.

ORCID iDs

Moonyoung Jang <https://orcid.org/0000-0001-5332-6029>
 Yong Min Ahn <https://orcid.org/0000-0002-4458-797X>
 Yong Sik Kim <https://orcid.org/0000-0002-8845-5186>
 Se Hyun Kim <https://orcid.org/0000-0001-7078-2835>

REFERENCES

- 1) Van Snellenberg JX, de Candia T. Meta-analytic evidence for familial coaggregation of schizophrenia and bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 2009;66:748-755.
- 2) Song J, Bergen SE, Kuja-Halkola R, Larsson H, Landén M, Lichtenstein P. Bipolar disorder and its relation to major psychiatric disorders: a family-based study in the Swedish population. Bipolar Disord 2015;17:184-193.
- 3) Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan

- PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. Lancet 2009;373:234-239.
- 4) Beckmann AM, Wilce PA. EGR transcription factors in the nervous system. Neurochem Int 1997;31:477-510.
- 5) O'Donovan KJ, Tourtellotte WG, Millbrandt J, Baraban JM. The EGR family of transcription-regulatory factors: progress at the interface of molecular and systems neuroscience. Trends Neurosci 1999;22:167-173.
- 6) Senba E, Ueyama T. Stress-induced expression of immediate early genes in the brain and peripheral organs of the rat. Neurosci Res 1997;29:183-207.
- 7) Verma V, Rasmussen K, Dawe GS. Effects of short-term and chronic olanzapine treatment on immediate early gene protein and tyrosine hydroxylase immunoreactivity in the rat locus coeruleus and medial prefrontal cortex. Neuroscience 2006;143:573-585.
- 8) Park SH, Seo YH, Moon BH, Choi SH, Kang S, Lee KJ, et al. Lamotrigine prevents MK801-induced alterations in early growth response factor-1 mRNA levels and immunoreactivity in the rat brain. Eur J Pharmacol 2008;589:58-65.
- 9) Gallitano-Mendel A, Wozniak DF, Pehek EA, Milbrandt J. Mice lacking the immediate early gene EGR3 respond to the anti-aggressive effects of clozapine yet are relatively resistant to its sedating effects. Neuropsychopharmacology 2008;33:1266-1275.
- 10) Yamagata K, Kaufmann WE, Lanahan A, Papapavlou M, Barnes CA, Andreasson KI, et al. EGR3/Pilot, a zinc finger transcription factor, is rapidly regulated by activity in brain neurons and colocalizes with EGR1/zif268. Learn Mem 1994;1:140-152.
- 11) Jung HY, Kang UG, Ahn YM, Joo YH, Park JB, Kim YS. Induction of tetradecanoyl phorbol acetate-inducible sequence (TIS) genes by electroconvulsive shock in rat brain. Biol Psychiatry 1996;40:503-507.
- 12) Park HG, Kim SH, Kim HS, Ahn YM, Kang UG, Kim YS. Repeated electroconvulsive seizure treatment in rats reduces inducibility of early growth response genes and hyperactivity in response to cocaine administration. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011;35:1014-1021.
- 13) Knapska E, Kaczmarek L. A gene for neuronal plasticity in the mammalian brain: Zif268/Egr-1/NGFI-A/Krox-24/TIS8/ZENK? Prog Neurobiol 2004;74:183-211.
- 14) Cole AJ, Saffen DW, Baraban JM, Worley PF. Rapid increase of an immediate early gene messenger RNA in hippocampal neurons by synaptic NMDA receptor activation. Nature 1989;340:474-476.
- 15) Williams J, Dragunow M, Lawlor P, Mason S, Abraham WC, Leah J, et al. Krox20 may play a key role in the stabilization of long-term potentiation. Brain Res Mol Brain Res 1995;28:87-93.
- 16) Wisden W, Errington ML, Williams S, Dunnett SB, Waters C, Hitchcock D, et al. Differential expression of immediate early genes in the hippocampus and spinal cord. Neuron 1990;4:603-614.
- 17) Worley PF, Bhat RV, Baraban JM, Erickson CA, McNaughton BL, Barnes CA. Thresholds for synaptic activation of transcription factors in hippocampus: correlation with long-term enhancement. J Neurosci 1993;13:4776-4786.
- 18) Gallitano AL, Tillman R, Dinu V, Geller B. Family-based association study of early growth response gene 3 with child bipolar I disorder. J Affect Disord 2012;138:387-396.
- 19) Gronli J, Clegern WC, Schmidt MA, Nemri RS, Rempé MJ, Gallitano AL, et al. Sleep homeostatic and waking behavioral phenotypes in EGR3-deficient mice associated with serotonin receptor 5-HT2 deficits. Sleep 2016;39:2189-2199.
- 20) Meyers KT, Marballi KK, Brunwasser SJ, Renda B, Charbel M, Marrone DF, et al. The immediate early gene EGR3 is required for hippocampal induction of BDNF by electroconvulsive stimulation. Front Behav Neurosci 2018;12:92.

- 21) **Tabarés-Seisdedos R, Rubenstein JL.** Chromosome 8p as a potential hub for developmental neuropsychiatric disorders: implications for schizophrenia, autism and cancer. *Mol Psychiatry* 2009;14:563-589.
- 22) **Yamada K, Gerber DJ, Iwayama Y, Ohnishi T, Ohba H, Toyota T, et al.** Genetic analysis of the calcineurin pathway identifies members of the EGR gene family, specifically EGR3, as potential susceptibility candidates in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104:2815-2820.
- 23) **Zhang R, Lu S, Meng L, Min Z, Tian J, Valenzuela RK, et al.** Genetic evidence for the association between the early growth response 3 (EGR3) gene and schizophrenia. *PLoS One* 2012;7:e30237.
- 24) **Kim SH, Song JY, Joo EJ, Lee KY, Ahn YM, Kim YS.** EGR3 as a potential susceptibility gene for schizophrenia in Korea. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B:1355-1360.
- 25) **Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, Chowdari KV, McClain L, Prasad K, et al.** Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2009;11:701-710.
- 26) **Pfaffenseller B, Kapczinski F, Gallitano AL, Klamt F.** EGR3 immediate early gene and the brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder. *Front Behav Neurosci* 2018;12:15.
- 27) **Sampson JN, Kidd KK, Kidd JR, Zhao H.** Selecting SNPs to identify ancestry. *Ann Hum Genet* 2011;75:539-553.
- 28) **Joo EJ, Joo YH, Hong JP, Hwang S, Maeng SJ, Han JH, et al.** Korean version of the diagnostic interview for genetic studies: validity and reliability. *Compr Psychiatry* 2004;45:225-229.
- 29) **Kim JJ, Verdu P, Pakstis AJ, Speed WC, Kidd JR, Kidd KK.** Use of autosomal loci for clustering individuals and populations of East Asian origin. *Hum Genet* 2005;117:511-519.
- 30) **Tian C, Kosoy R, Lee A, Ransom M, Belmont JW, Gregersen PK, et al.** Analysis of East Asia genetic substructure using genome-wide SNP arrays. *PLoS One* 2008;3:e3862.
- 31) **Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ.** Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 2005;21:263-265.
- 32) **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.
- 33) **Kim SH, Song JY, Joo EJ, Lee KY, Shin SY, Lee YH, et al.** Genetic association of the EGR2 gene with bipolar disorder in Korea. *Exp Mol Med* 2012;44:121-129.
- 34) **Jeong SH, Joo EJ, Ahn YM, Kim YS.** Association study of dopamine transporter gene and schizophrenia in Korean population using multiple single nucleotide polymorphism markers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28:975-983.
- 35) **Castellani CA, Laufer BI, Melka MG, Diehl EJ, O'Reilly RL, Singh SM.** DNA methylation differences in monozygotic twin pairs discordant for schizophrenia identifies psychosis related genes and networks. *BMC Med Genomics* 2015;8:17.
- 36) **Poirier R, Cheval H, Mailhes C, Garel S, Charnay P, Davis S, et al.** Distinct functions of EGR gene family members in cognitive processes. *Front Neurosci* 2008;2:47-55.
- 37) **Mineur YS, Taylor SR, Picciotto MR.** Calcineurin downregulation in the amygdala is sufficient to induce anxiety-like and depression-like behaviors in C57BL/6J male mice. *Biol Psychiatry* 2014;75: 991-998.
- 38) **Mathieu F, Miot S, Etain B, El Khoury MA, Chevalier F, Bellivier F, et al.** Association between the PPP3CC gene, coding for the calcineurin gamma catalytic subunit, and bipolar disorder. *Behav Brain Funct* 2008;4:2.
- 39) **Prata DP, Breen G, Osborne S, Munro J, St Clair D, Collier DA.** An association study of the neuregulin 1 gene, bipolar affective disorder and psychosis. *Psychiatr Genet* 2009;19:113-116.
- 40) **Goes FS, Willour VL, Zandi PP, Belmonte PL, MacKinnon DF, Mondimore FM, et al.** Family-based association study of Neuregulin 1 with psychotic bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2009;150B:693-702.
- 41) **Levchenko A, Vyalova NM, Nurgaliev T, Pozhidaev IV, Simutkin GG, Bokhan NA, et al.** NRG1, PIP4K2A, and HTR2C as potential candidate biomarker genes for several clinical subphenotypes of depression and bipolar disorder. *Front Genet* 2020;11:936.
- 42) **Pfaffenseller B, da Silva Magalhães PV, De Bastiani MA, Castro MA, Gallitano AL, Kapczinski F, et al.** Differential expression of transcriptional regulatory units in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder: potential role of early growth response gene 3. *Transl Psychiatry* 2016;6:e805.