정신분열병과 Catechol-*O*-methyltransferase(COMT) 유전자 다형성의 연합*

송은숙[1] · 양병환[2] · 박강규[3] · 이유상[4] · 안은숙[4] · 오동열[3] · 김종원[5] · 최인근[6] · 김길숙[3] · 채영규[1†]

An Association Study of COMT Gene Polymorphism with Korean Schizophrenics*

En-Sook Song, Ph.D.,[1] Byung-Hwan Yang, M.D.,[2] Kang-Kyu Park, M.D.,[3] Yu-Sang Lee, M.D.,[4] Eun-Soog An, M.D.,[4] Dong-Yul Oh, M.D.,[3] Jong-Won Kim, M.D.,[5] Ihn-Geun Choi, M.D.,[6] Gil-Sook Kim, M.D.,[3] Young-Gyu Chai, Ph.D.[1†]

ABSTRACT

An association study with Korean schizophrenic patients(N=84) and normal controls(N=87) was performed to find the relationship between catechol-O-methyltransferase(COMT) gene polymorphism and schizophrenia using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. When we compared the allele and genotype frequencies of *Bgl* I COMT gene polymorphism in schizophrenics and normal controls, there was no significant difference between two groups. Our results do not support an association between the *Bgl* I polymorphism of COMT gene and schizophrenia.

KEY WORDS : Schizophrenia · Association · COMT · Polymorphism · Alleles.

서 론

정신분열병(schizophrenia)은 유병율이 전인구의 1%에 이르며, 만성적 경과를 보이는 대표적 정신질환으로 아직도 그 원인이 확실히 밝혀져 있지 않다. 유전성이 중요한 원인이라는 것은 가족연구, 양자연구, 및 쌍생아연구 등을 통해 보고되고 있고(Kendler와 Deihl 1993), 이런 가족적 경향이 양육에 의한 것이라기보다는 유전자에 의한 생물학적 원인에 의한 것이라고 생각되고 있으나(Tienari등 1987), 지금까지 직접적인 원인유전자를 밝히는 연구는 성공하지 못하고 있다(양병환 등 1998). 최근 분자유전학의 발전으로 인해 정신분열병의 원인으로 추측되는 많은 후보유전자(candidate gene)와 유전적 표지자(marker)에 대해 연합(association) 및 연관(linkage)연구가 진행되고 있으나(Byerley와 Coon 1995), 정신분열병은 여러 유전자와 이질적인 원인들이 복합적으로 작용하는 다인자, 다원유전성의(multifactorial polygenic) 특성을 가지고 있으며, 유전전달 양식도 다양한 것으로 추측되고 있다(Rieder등 1994).

Catechol-*O*-methyltransferase(이하 COMT)는 *S*-adenosyl-methionine-dependent methyl transfer 반응에 의해 카테콜아민 신경전달물질을 불활성화 시키는 효소이다. 정신분열병에 대한 도파민(van Kammen과 Kelley 1991 ; Coon등 1993 ;

*본 논문은 1998년 한양대학교 교내연구비에 의하여 연구되었음.
The author (YGC) wishes to acknowledge the financial support of Hanyang University, Korea made in the program year of 1998
[1] 한양대학교 생화학 및 분자생물학과
Department of Biochemistry and Molecular Biology, Hanyang University, Ansan, Korea
[2] 한양대학교 정신건강연구소 및 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, College of Medicine and The Mental Health Research Institute, Hanyang University, Seoul, Korea
[3] 국립서울정신병원
Seoul National Mental Hospital, Seoul, Korea
[4] 용인정신병원
Yong-In Mental Hospital, Yongin, Kyunggi-do, Korea
[5] 이화여자대학교 의과대학 정신과학교실
Department of Psychiatry, College of Medicine, Ehwa University, Seoul, Korea
[6] 한림대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea
[†]교신저자 : 채영규, 425-791 경기도 안산시 사동 1271
전화) (0345) 400-5513, 전송) (0345) 406-6316

이민수와 김표한 1996)이나 transmetylation(Sargent등 1992) 가설에 따라 정신분열병 환자와 COMT 효소활성도사이의 관계를 연구하였으나, 그 결과는 확정적이지 않은 상태이다(Baron 등 1984). 최근 정신분열과 COMT의 관련성을 주장하는 근거로는, 첫 번째는 염색체의 22q11 부분이 결실된 환자에게서 정신병과 관련되어 있음이 보고되었고(Coon등 1994 ; Scambler 등 1992), velo - cardio - facial syndrome(VCFS) 환자(Kelly 등 1993)를 비롯한 정신분열병 환자의 2%가 이 부분의 결실에 의해 나타나는 것으로 밝혀져 있다(Karayiorgou등 1995). 두 번째는 여러 최근 연관연구의 결과는 정신분열병과 염색체 22q 11 - 13에 위치하는 유전적인 마크와 연관되어 있음이 입증되었다(Lasseter등 1995 ; Schwab등 1995 ; Vallada등 1995). 세 번째로 최근의 연합연구의 결과, 정신분열병과 COMT는 관련이 되어 있다는 보고가 있다(Ohmori등 1998 ; Strous등 1997). 그러므로 COMT 유전자는 정신분열병에 관련된 후보유전자 중의 하나로 간주할 수 있을 것 같다.

따라서 본 연구는 한국인 정신분열병 환자를 대상으로 COMT 유전자 다형성과 정신분열병과의 연합연구를 수행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

환자군은 김길숙 등(1996), Lee 등(1997) 및 양병환 등(1998)의 연구에 사용하였던 7개 정신병원 및 대학병원 정신과(국립서울정신병원, 성빈센트병원, 이대부속병원, 인제대부속병원, 용인정신병원, 한양대학병원, 국립나주정신병원)에 입원하고 있는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV (DSM - IV ; American Psychiatric Association 1994) 진단기준에 의거한 정신분열병 환자 84명을 대상으로 하였으며, 환자군의 동질성을 높이기 위해 20세 이전에 정신분열병이 발병하였고, 발병후 2년 이상의 병력을 지닌 현재 나이 18세에서 45세 사이인 남자환자를 환자군으로 선정하였다. 환자군은 정신분열병 이외에 다른 합병된 정신질환, 정신지체, 알코올 및 약물남용의 기왕력이 있는 경우와 신경계 질환이 있는 경우는 제외하였고, 한 가계에서 한 환자만 선택하였다. 연구에 포함된 환자는 연구자가 연구목적과 방법에 대한 설명을 한 후 구두 또는 서면으로 동의를 한 환자를 대상으로 하였다(양병환 등 1998). 평균 연령은 29.8±6.7세이었고, 평균 초발연령은 18.8±3.3세이었다.

정상대조군은 인제대부속 백병원 건강검진센터를 찾은 내원자 87명을 대상으로 하였고 현재 나이가 18세에서 45세 사이인 남자를 대상으로 하였다. 대조군도 연구자의 면담 및 설문조사를 통하여 DSM - IV(American Psychiatric Association 1994)에 의한 정신분열병, 정신분열형장애, 기분장애, 분열형 기분장애, 정신분열형 성격장애가 자신 및 사촌내에 없고, 알코올 및 약물남용의 기왕력, 신경계 질환이 없으며, 지난 2년간 신체적 질병이 없었던 사람을 대상으로 하였다. 평균 연령은 27.4±4.8세로 환자군에 비해 유의하게 적었다($p<.05$; 양병환 등 1998).

2. COMT 유전자의 분석

1) Genomic DNA의 정제

Genomic DNA의 정제는 김길숙 등(1996)이나 Lee등(1997)의 방법을 사용하였다. 즉, 환자와 정상대조군으로부터 정맥혈 5 ml를 말초혈액에서 채취하여 EDTA tube에 넣어 처리한 뒤 24시간이내에 DNA 분리가 불가능한 경우에는 - 20℃에 냉동보관하였다. DNA추출은 혈액 검체 0.5ml를 Eppendorf tube에 나누어 넣고 phosphate buffered saline(이하 PBS) 1ml을 첨가하여 잘 섞은 후 10,000rpm에서 약 15초 정도 원심분리하여 상층액을 버린 뒤 PBS 1ml을 첨가하고 섞어 pellet을 녹인 후 10,000 rpm에서 15초간 원심분리하였다. 원심분리하여 얻어진 pellet이 흰색을 나타낼 때까지 위의 과정을 반복(약 6 9회)하였다. 적혈구가 제거된 흰색 pellet이 얻어지면 상층액을 완전히 제거한 후 5% Chelex resin을 100 μl 첨가하여 pellet을 녹여 주었고, 이를 원심분리하여 얻어진 DNA를 주형(template)으로 사용하였다.

2) COMT 유전자의 분석

COMT에 대한 중합효소연쇄반응(polymerase chain reation ; PCR)을 수행하였는데 시발체(primer)는 sense 시발체로 5′ - TGGGCACCTCTGACCTCTCAC - 3′와 antisense 시발체로 5′ - CTGGGCACCTCTGACCTCTCA - 3′를 Chen등(1996)에 의하여 제시된 방법으로 합성하여 사용하였으나, 결과가 여의치 않아 antisene 시발체를 5′ - AGGAGCACGTCTGGCA - CCTT - 3′로 바꾸어 합성하여 사용하였다. Antisense 시발체로 중합효소연쇄반응은 200 μM dNTP, 1.4 pmol primer(sense 및 antisense), 1 μl 주형이 될 DNA, 1.0 unit *Taq* DNA 중합효소(Perkin Elmer) 등이 첨가된 총 부피 20 μl인 용액에서 수행했다. 반응은 95℃에서 3분간 1주기를 수행한 후, 95℃에서 1분, 61℃에서 30초, 72℃에서 1분의 반응을 35주기(cycle) 반복한 후, 마지막으로 72℃에서 6분간 1 주기를 반응시켰다.

중합효소연쇄반응으로 증폭된 DNA 5 μl을 7.5% acrylamide에 0.25% 아가로스가 혼합된 겔에 전개하여 200V에서 전기영동으로 전개시켰다. Xylene cyanole dye가 20cm의 유리판 끝까지 내려올 때까지 전기영동을 시행하였다. 전기영동한 겔은 12% acetic acid, 50% 에탄올에 고정한 후 silver staining(Perkin - Elmer)하여 DNA 밴드를 확인하였다.

3) 통계처리

통계분석에는 SAS/PC+ version 6.0을 이용하였다. 환자군

Table 1. Genotype and allele frequencies of the *Bgl* I COMT gene polymorphism in schziophrenics and in controls

		Genotype			Allele frequency	
	N	+/+	+/-	-/-	+	-
Schizophr enics	84	13(0.15)	44(0.52)	27(0.32)	70(0.42)	98(0.58)
Controls	87	9(0.10)	46(0.53)	32(0.37)	64(0.37)	110(0.63)

N, number of individuals
+, *Bgl* I cutting allele ; -, *Bgl* I noncutting allele.
Allele, χ^2=0.856, d.f.=1, p=0.355 ; genotype, overall χ^2=1.143, d.f.=2, p=0.565

과 정상대조군의 대립유전자 빈도의 비교와 각 임상아형간의 대립유전자 빈도의 비교는 χ^2(Chi - square) 검증을 사용하였고, 유의수준은 p<.05로 하였다.

결 과

환자군과 정상대조군의 *BglⅡ* 다형성에 따른 대립형질과 유전자형질의 빈도는 Table 1에 나타내었다. 환자와 정상인 모두 Hardy - Weinberg equilibrium을 벗어나지 않았다. 환자군과 정상대조군의 *BglⅡ* 다형성에 따른 대립형질(allele, χ^2=0.856, d.f.=1, p=0.355)과 유전자형질의 빈도(genotype, overall χ^2=1.143, d.f.=2, p=0.565)는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

고 찰

정신분열병의 유전성에 대한 언급은 Kraepelin(1904)이 주장함으로써 시작되었다고 보고 있으나, 늦은 발병시기, 다양한 증상발현, 낮은 투과도(penetrance), 표현묘사(phenocopy), 불확실한 유전전달방식, 및 유전적 이질성 등(Risch 1990 ; Berr - ettini 1991)의 정신분열병이 가지고 있는 특징으로 인해 원인유전자를 밝혀내는데 어려움이 있었다(양병환 등 1998). 최근 분자유전학의 발달로 후보유전자(candidate gene)에 대한 분석이 가능하게 되었는데, 첫째로, 연관분석은 적어도 2명이상의 환자가 포함된 3대이상의 가계도내에서 질환과 유전적 표지자가 얼마나 공동분리되는냐를 보는 방법으로 lod score를 계산하여 그 연관정도를 분석하며, 둘째로, 연합연구는 질환군과 정상대조군에서 특정 대립유전자의 빈도가 차이가 있는지 알아봄으로써 질환과 관련된 유전자를 찾는다(이민수와 김표한 1996). 이중, 연합연구는 유전적 매개변수(genetic parameter)를 고려하지 않아도 되고, 환자군과 정상대조군을 대상으로 연구를 실시할 수 있는 연구방법상의 용이성 때문에, 유전전달방식이 불분명하고 다양한 유전자가 복합적으로 작용하는 것으로 추측되는 정신분열병과 같은 질환에 유용한 연구방법이다(Byerley와 Coon 1995).

정신분열병은 다양한 임상양상을 보이기 때문에 병인의 원인도 다를 것으로 추측되고 있다(American Psychiatric Association 1994). 특정 유전적 원인과 관련된 임상형을 찾아내는 것은 유전연구에 있어 필수적인 관건이다. 즉, 동일한 질병이라도 임상양상에 따라 다른 원인유전자가 존재할 가능성이 많다. 아직까지 유전적으로 동질의 정신분열병 환자를 분류하는 방법은 없고, 현재 임상에서 가장 많이 사용되고 있는 DSM - Ⅳ 진단체계에 의한 아형 역시 가족적 경향이 없어 유전성을 대표하는 분류는 아닌 것으로 보인다(Tsuang등 1980). 본 연구에서도 좀 더 동질의 유전적 소인을 가진 환자집단을 대상으로 특정 유전자와의 관련성을 알아보고자 가족력유무, 음성 및 양성증상, 연성 신경학적 징후, DSM - Ⅳ 진단기준에 의한 임상형에 따라 환자군을 분류하여 COMT 유전자의 *BglⅡ* 다형성과의 연관성을 분석해 보았다. 그러나 본 연구에서는 각 아형에 포함된 환자의 수가 너무 작기 때문에 현재의 결과로 관련성을 완전히 배제할 수는 없을 것으로 보이며, 앞으로 더 많은 수의 환자를 대상으로 하는 연합 연구의 필요성을 절실히 느끼고 있다.

본 연구인 한국인 정신분열병 환자와 정상대조군간 COMT 유전자의 *BglⅡ* 다형성에는 통계적으로 연합관계가 없음이 확인되었다. 본 연구결과는 여러 연관 연구에서 입증하였던 염색체 22q11 부위 혹은 COMT 유전자 좌위와 정신분열병과는 아무런 관련이 없음을 보인다. 이는 COMT와 정신분열병과의 연합연구를 수행하였던 Chen등(1996)이나 Strous등(1997)의 연구 결과와 일치하는 부분이 있다. 그러나, 최근 일본의 정신분열병 환자와 정상대조군간 연합 연구를 수행한 Ohmori등(1998)의 연구결과와는 상반된 결과를 보인다. Chen등(1996)이 실험한 부분은 COMT의 3 - 말단 부분이고 제한효소도 *BglⅡ*을 사용하였다고 하나, Strous등(1997)의 경우는 실질적으로 Ohmori등(1998)과 같은 시발체 염기서열에 같은 제한효소를 사용하여 얻은 결과이기 때문이다. 이는 연관연구에서도 많은 연구자들이 염색체 22q11부분과 정신분열병과의 연관관계를 입증하였으나(Coon등 1994), 상대적으로 염색체 22q11 부분이 연관되어 있지 않다는 증거도 다양하게 나오고 있는 실정이다(Kalsi등 1995).

이와 같이, 연합연구는 환자와 대조군의 대립유전자의 빈도를 단순 비교하는 연구로 연구대상에 따라 다른 결과를 보이는 경우가 많아 외국의 경우 두 번 이상 같은 결과가 나와야 인정하는 경향이 있고(Byerley와 Coon 1995), 또한 다양한 임상양상이 혼재되어 있는 정신분열병에서 도파민이나 카테콜아민 대사에 관련된 특정 임상양상을 가지고 있는 환자를 대상으로 연구를 실시할 경우 다른 결과를 보일 수 있으므로 좀 더 많은 환자를 대상으로 보완된 연구를 진행할 필요성이 있다(양병환 등 1998). 정신분열병 환자를 유전적으로 동일한 소집단으로 분류할 수 있는 다양한 생물학적, 임상적 분류방법의 규명이 선행되어야 할 것으로 생각된다. 정신분열병의 다양한 원인 중 유전적 요인은 가장 근본적인 단계에서의 실마리를 제공해 줄 가능성이 높고, 또 세대

를 이은 정신분열병의 발생을 예방의 차원에서 조절할 수 있는 중요한 문제이다(양병환 등 1998). 이를 위하여, 정신분열병의 발생기전을 설명하고 분류할 수 있는 다양한 생물학적 연구와 더불어 정신분열병의 유전학에 대한 연구가 동시 다발적으로 진행되어야 할 것으로 생각한다.

결 론

한국인 정신분열병과 COMT 유전자와의 연관성을 알아보기 위해 84명의 정신분열병 환자군과 87명의 정상대조군을 대상으로 COMT 유전자의 *BglⅡ* 다형성과의 연합연구를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다. 본 연구에서 환자군과 정상대조군의 *BglⅡ* 다형성에 따른 대립형질과 유전자형질의 빈도는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나, 유전자주위의 다른 표지자나 좀 더 유전적으로 동질한 환자군을 대상으로 한 추후연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 정신분열병 · 연합 · COMT · 다형성 · 대립유전자.

참고문헌

김길숙 · 이영호 · 양병환 · 한진희 · 김 인 · 오동열 · 곽상곤 · 최재영 · 엄상화(1996) : 한국인 정신분열증 환자와 6번 염색체 *D6S27(6p23)* 다형성의 연합. 생물정신의학 *3 : 162-169*

이민수 · 김표한(1996) : 분자유전학을 통한 정신분열증의 이해. 생물정신의학 *3 : 14-21*

양병환 · 박강규 · 정은기 · 한진희 · 김종원 · 최인근 · 이영호 · 김길숙 · 채영규(1998) : 정신분열병과 *N-methyl-D-aspartate* 수용체 유전자와 연관된 *VNTR* 표지자인 *D9S158* 다형성의 연합. 신경정신의학 *37 : 974-982*

American Psychiatric Association(1994) : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, Washington DC, American Psychiatric Association, pp273-316*

Baron M, Gruen R, Levitt M, Hunter C, Asnis L(1984) : *Erythrocyte catechol O-methyltransferase activity in schizophrenia : analysis of family data. Am J Psychiatry 141 : 29-32*

Berrettini WH(1991) : *Is investment in molecular genetics worthwhile? Biol Psychiatry 30 : 213-215*

Byerley W, Coon H(1995) : *Strategies to identify genes for schizophrenia. Rev Psychiatry 14 : 361-381*

Chen CH, Lee YR, Liu MY, Wei FC, Koong FJ, Hwu HG, Hsiao KJ(1996) : *Identification of a BglI polymorphism of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene, and association study with schizophrenia. Am J Med Genet 67 : 556-559*

Coon H, Byerley W, Holik J, Hoff M, Myles-Worsley M, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz J, Waldo M, Freedman R, Plaetke R (1993) : *Linkage analysis of schizophrenia with five dopamine receptors in nine pedigrees. Am J Med Genet 52 : 327-334*

Coon H, Jensen S, Holik J, Hoff M, Myles-Worsley M, Reimherr F, Wender P, Waldo M, Freedman R, Leppert M, Byerley W (1994) : *Genomic scan for genes predisposing to schizophrenia. Am J Med Genet 54 : 59-71*

Kalsi G, Brynjolfsson J, Butler R, Sherrington R, Curtis D, Sigmundsson T, Read T, Murphy P, Sharma T, Petursson H(1995) : *Linkage analysis of chromosome 22q12-13 in a United Kingdom/Icelandic sample of 23 multiplex schizophrenia families. Am J Med Genet 60 : 298-301*

Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J, Gos A Nestadt G, Wolyniec PS, Lasseter VK, Lisen H, Childs B, Kazazian HK, Kucherlapati R Antonarakis SE, Pulver AE, Housman DE(1995) : *Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. Proc Natl Acad Sci USA 92 : 7612-7676*

Kelly D, Goldberg R, Wilson D, Lindsay E, Carey A, Goodship J, Burn J, Cross I, Shprintzen RJ, Scambler PJ(1993) : *Confirmation that the velo-cardio-facial syndrome is associated with haplo-insufficiency of genes at chromosome 22q11. Am J Med Genet 45 : 308-312*

Kendler KS, Deihl SR(1993) : *The genetics of schizophrenia : a current, genetic-epidemiologic perspectives. Schizophr Bull 19 : 261-285*

Kraepelin E(1904) : *Clinical Psychiatry : A Textbook for Students and Physicians. New York, Macmillan. Cited from Byerley W, Coon H(1995) : Strategies to identify genes for schizophrenia. Rev Psychiat 14 : 361-381*

Lasseter VK, Pulver AE, Wolyniec, PS, Nestadt G, Meyers D, Karaylorgou M, Housman DE, Antonarakis S, Kazazian HH, Kasch L, Bobb R, Kimberland M, Childs B(1995) : *Follow-up report of potential linkage for schizophrenia on chromosome 22q : par3. Am J Med Genet 60 : 172-173*

Lee YS, Han JH, Chung EK, Yang BH, Kim HS, Lee JS, Joo YH, Chai YG(1997) : *Failure to support association of neurotrophin-3 (NT-3) gene polymorphism in Korean schizophrenia patients. J Kor Soc Biol Psych 4 : 234-236*

Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Terao T, Suzuki T, Mita T, Abe K(1998) : *Association study of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in Japanese schizophrenics. Neurosci Lett 243 : 109-112*

Rieder RO, Kaufmann CA, Knowles JA(1994) : *Genetics. In : Textbook of Psychiatry, 2nd ed, Vol 1. Ed by Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA, Washington DC, American Psychiatric Press, pp51-56*

Risch N(1990) : *Linkage strategies for genetically complex traits. I : Multilocus models. Am J Hum Genet 46 : 222-228*

Sargent IIIT, Kusubov N, Taylor SE, Budinger TF(1992) : *Tracer kinetic evidence for abnormal methyl metabolism in schizophrenia. Biol Psychiatry 32 : 1078-1090*

Scambler PJ, Kelly D, Lindsay E, Williamson R, Goldberg R, Shprintzen R, Wilson DI, Goodship JA, Cross IE, Burn J(1992) : *Velo-cardio-facial syndrome associated with chromosome 22 deletions encompassing the DiGeorge locus. Lancet 339 : 1138-1139*

Schwab SG, Lerer B, Albus M, Maier W, Hallmayer J, Fimmers R, Lichtermann D, Minges J, Bondy B, Ackenheil M, Altmark D, Hasib D, Gur E, Ebstein RP, Wildenauer DB(1995) : *Potential linkage for schizophrenia on chromosome 22q12-13 : A replication study. Am J Med Genet 60 : 436-443*

Strous RD, Bark N, Parsia SS, Volavka J, Lachman HM(1997) :

Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia：evidence for association with aggressive and antisocial behavior. Psychiatry Res 69：71-77

Tienari P, Sorri A, Lathi I（1987）： *Genetic and psychological factors in schizophrenia：the Finnish adoptive family study. Schizophr Bull 13：477-484*

Tsuang MT, Winokur G, Crowe R（1980）： *Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. Br J Psychiatry 137：497-504*

Vallada H, Gill M, Sham P. Lim LCC, Nanko S, Asherson P, Murray RM, McGuffin P, Owen M, Collier D（1995）： *Linkage studies on chromosome 22 in familial schizophrenia. Am J Med Genet 60：139-146*

van Kammen DP, Kelley M（1991）： *Dopamine and norepinephrine activity in schizophrenia. An integrative perspective. Schizophr Res 4：173-191*