

## 한국인 남자에서 Synapsin III 유전자의 D22S280 표지자와 정신분열병의 연합연구\*

이유상<sup>1)†</sup> · 박종원<sup>1)</sup> · 이승연<sup>2)</sup> · 이석진<sup>1)</sup> · 박용범<sup>1)</sup>  
신윤식<sup>1)</sup> · 유장근<sup>1)</sup> · 홍경수<sup>3)</sup> · 양병환<sup>4)</sup>

### No Associations between Schizophrenia and D22S280 Marker on Synapsin III Gene in Korean Males\*

Yu-Sang Lee, M.D.,<sup>1)†</sup> Chong-Won Park, M.D.<sup>1)</sup> Seung-Yeoun Lee, Ph.D.,<sup>2)</sup>  
Suk-Jin Lee, M.D.,<sup>1)</sup> Yong-Bum Park, M.D.,<sup>1)</sup> Yoon-Sik Shin, M.D.,<sup>1)</sup>  
Jang-Keun Yoo, M.D.,<sup>1)</sup> Kyung Sue Hong, M.D., Ph.D.,<sup>3)</sup> Byung-Hwan Yang, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup>

#### ABSTRACT

**Objectives** : Synapsin III near VCFS region on chromosome 22q affects. It could be an interesting candidate gene for schizophrenia. D22S280 is a highly polymorphic genetic marker residing in synapsin III. We examined association of D22S280 marker on synapsin III with Korean patients with schizophrenia.

**Methods** : The subjects were 46 male Korean patients with schizophrenia and 60 male normal controls. Using polymerase chain reaction, gel electrophoresis, ABI 310 genetic analyzer, and GeneScan Collection 3.1 software, we confirmed genotypes of D22S280 marker. We examined Hardy-Weinberg equilibrium and case-control association using SAS/Genetic 9.1.3.

**Results** : Genotypes of both schizophrenia and control groups were in Hardy-Weinberg equilibrium. We could not find any significant statistical differences in allele-wise ( $\chi^2=10.4$ ,  $df=6$ ,  $p=0.098$ ) and genotype-wise ( $\chi^2=22.1$ ,  $df=19$ ,  $p=0.258$ ) analyses of D22S280 marker between schizophrenia and normal controls. Individual allele analyses with  $df=1$  showed significant differences in A1 ( $p=0.025$ ) and A7 ( $p=0.034$ ) allele, which were not significant following Bonferroni corrections (A1 :  $p=0.177$ , A7 :  $p=0.235$ ).

\*용인정신병원 부설 용인정신의학연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

<sup>1)</sup>용인정신병원

*Yong-In Mental Hospital, Yong-In, Korea*

<sup>2)</sup>세종대학교 응용수학과

*Department of Applied Mathematics, Sejong University, Seoul, Korea*

<sup>3)</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신과학교실

*Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Seoul Hospital, Seoul, Korea*

<sup>4)</sup>한양대학교 의과대학 신경정신과학교실

*Department of Neuropsychiatry, College of Medicine and the Mental Health Research Institute, Hanyang University, Seoul, Korea*

†교신저자 : 이유상, 449-914 경기도 용인시 기흥구 상하동 4

전화) (031) 288-0260, 전송) (031) 285-9515 E-mail) yusanglee@gmail.com

**Conclusion :** We couldn't find any association between schizophrenia and the synapsin III gene. Given the small number of subjects studied, further investigations are needed.

**KEY WORDS :** Schizophrenia · Synapsin III · D22S280 · Association.

## 서 론

22번 염색체의 장완(long arm)은 정신분열병의 발병과 관련하여 매우 중요한 의미를 지니고 있다. 이 부위는 특히 velocardiofacial syndrome (VCFS)와 관련하여 주목 받기 시작하였는데, VCFS는 구개열, 심장기형, 학습장애, 특징적인 얼굴 형태, 지능저하, 정신병 등을 보이는 유전 질병으로 22q11 염색체 부위의 결손으로 발생하며, 병태 생리에는 신경능 세포 이동(neural crest cell migration)이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> Golding-Kushner 등<sup>2)</sup>은 VCFS에 이환된 어린이는 부적절하거나 둔화된 정동을 보이며, 청소년기로 가면서 심각한 정신 질환을 보인다고 하였다. Kimber 등<sup>1)</sup>은 mouse를 대상으로 한 유전자 결손 방법(gene targeting) 실험에서 인간의 22q11에 해당하는 부위를 이중 접합성 결손(heterozygous deletion)시킨 mouse가 감각운동 관문(sensorimotor gating)에서 이상 소견을 나타냈다고 보고하였다.

여러 positional cloning 연구들이 22q 부위가 정신병과 관련되어 있을 가능성이 있다고 보고하였다. Pulver 등,<sup>3,4)</sup> Gill 등,<sup>5)</sup> Karayiorgou 등<sup>6)</sup>은 22q11에 위치한 D22S278 표지자와 정신분열병의 연관을 보고한 바 있고, Vallada 등<sup>7,8)</sup>은 D22S278 이외에 VCFS 인근에 있는 D22S283 표지자도 정신분열병과 연관(linkage)되어 있다고 보고하였다. 후보유전자를 대상으로 한 연합연구도 활발히 수행되었는데, COMT, WKL1, PRODH, UFD1L, ARVCF, PCQAP, SNAP29, YWHAH, 그리고 synapsin III 등이 그들이다.<sup>9)</sup>

Synapsin은 C-AMP dependent protein kinase로서 신경전달물질의 분비와 시냅스 가소성(synaptic plasticity)을 조절하고 시냅스 전 말단(presynaptic terminal)의 구성에 필수적인 물질이다. 또한, 신경돌기 생성(neurite outgrowth)과 축색돌기의 신장(axonal elongation)을 촉진하고 시냅스 접합(synaptic contacts)의 유지를 지원한다. 포유류에서는 synapsin Ia, Ib, IIa, IIb 그

리고 synapsin III가 보고되었다.<sup>10)</sup> Browning 등<sup>11)</sup>은 사후 두뇌 연구(postmortem study)를 통하여 synapsin I이 대조군에 비하여 정신분열병 환자의 해마에서 매우 적게 관찰된다고 보고하였다. Tcherepanov와 Sokolov<sup>12)</sup>은 사후 두뇌 연구에서 좌측 상 측두회(left superior temporal gyrus)와 좌측 중 측두회(left middle temporal gyrus)에서 측정된 synapsin Ia와 Ib의 양이 나이 많은 정신분열병 환자 군에서 대조군에 비하여 의미 있게 감소하였다고 보고하였다. Feng 등<sup>13)</sup>은 Knockout 실험에서 synapsin III가 축색돌기(axon)의 생장과 시냅스 소포(synaptic vesicle)의 크기에 영향을 미친다고 하였다.

Kao 등<sup>10)</sup>은 synapsin III 유전자는 22q12.3에 위치하고 있으며, exon 2와 exon 4사이에 D22S280 표지자가 존재한다고 보고하였다. D22S280은 정신분열병과 연관 가능성이 보고된 D22S278 표지자와 4.5 centimorgan 떨어져 있으며, 한국인을 대상으로 조사한 표지자 분석<sup>14)</sup>에서 다형성 정보 제공률[polyorphism information content (PIC)] 값이 0.785로 높은 것으로 나타나 유전 연구를 위한 표지자로 유용하다고 할 수 있다. 앞서 언급한 바와 같이 synapsin III는 여러 연관 연구에서 정신분열병과 관련성이 지속적으로 제기되어온 VCFS 인근에 위치하고 있으며, 신경발달(neurodevelopment) 과정에서 중요한 의미를 가지고 있다. 신경발달의 이상은 정신분열병의 병태생리에서 핵심적인 역할을 한다.<sup>15,16)</sup> 이와 같은 소견을 종합하여 볼 때 synapsin III는 정신분열병의 주요 후보 유전자가 될 수 있으며, 이전 연구에서 synapsin III에 위치한 여러 표지자를 대상으로 정신분열병과 연관을 조사한 유전연구가 시행되었다. D22S280 표지자의 경우, Stober 등<sup>17)</sup>은 독일인 정신분열병 환자와 가족을 대상으로 transmission disequilibrium test와 연관 연구(linkage analysis)를 시행한 결과 어떤 관련성도 찾을 수 없다고 보고하였다. Synapsin III내에 있는 다른 표지자를 대상으로 한 연구의 경우에는 쟁점의 여지가 많이 있으므로<sup>9)18-21)</sup> 여러 인종과 민족을 대상으로 한 추가 연구가 필요하다고 할 수 있다.

Pilowsky 등<sup>22)</sup>은, 남자 정신분열병 환자는 여자 정신분열병 환자에 비하여 신경학적 이상소견이 빈발하고, 인지능의 장애 정도가 심하며 신경발달의 이상이 주요 역할을 할 것이라고 보고하였다. Synapsin III의 경우 신경발달에서 중요한 역할을 하므로, 남자 정신분열병 환자에서 그 관련성이 높을 것이라고 추정할 수 있다. 이에, 본 연구에서는 한국인 남자를 대상으로 정신분열병과 D22S280 표지자의 연합연구를 통하여, synapsin III와 정신분열병의 관계를 알아보고자 한다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

환자군은 용인정신병원과 한양대학병원 정신과에 입원하고 있는 18세에서 45세 사이의 남자 정신분열병 환자로서 DSM-IV<sup>23)</sup>의 기준을 충족시키고, 다른 신경학적 문제나 유전 질환이 없는 사람들을 대상으로 하였다. 총 환자군 수는 46명이었고 평균연령은 29.6세(표준편차 7.1)였다.

정상 대조군은 총 60명으로 18~45세 사이의 남자로 병원 직원이었으며, 정신 질환의 병력이 없었고, 연구자와 면담을 통하여 1차 친족(1st degree relatives) 내에 정신병의 병력이 있는 사람은 제외하였다. 이들의 평균 연령은 26.7세(표준편차 5.1)였다. 본 연구는 용인정신병원 윤리 위원회의 승인을 얻었고 환자와 대조군 모두에게서 서면 동의를 얻었다.

### 2. D22S280 표지자의 유전자형 확인

#### 1) 혈액 채취 및 DNA분리

혈액은 환자군이나 정상인에서 정맥혈 5ml를 채취하여 EDTA tube에 넣어 처리한 뒤 1.5ml microfuge tube로 옮겨 실험기간까지 -20℃에 냉동 보관하였다. DNA는 QIAamp Mini Kit(Qiagen, Chatsworth, CA)을 사용하여 추출하였으며, 중합효소연쇄반응에 의한 증폭 전까지는 -20℃에 보관하였다.

#### 2) DNA 증폭 및 유전자형 확인

D22S280 표지자의 중합효소연쇄반응에 사용된 primer는 5'-GCTCCAGCCTATCAGGATG-3'과 5'-GAT-TCCAGATCACAAAAC-3'이며 자동 크기 분석(automated fragment analysis)을 시행하기 위해 forward

primer를 형광 시약인 FAM(5-carboxy-flourescein)으로 5'-labeling하였다. 중합효소연쇄반응은 Perkin-Elmer 9600(Perkin-Elmer, Foster City, CA)을 사용하고 20μl 용량으로 시행하였으며, 증폭은 다음과 같은 조건으로 시행하였다. 최초 변성을 95℃에서 5분 시킨 후, 95℃에서 1분, 56℃에서 1분, 72℃에서 30초로 30회, 최종 72℃에서 10분간 확장(extension)시켰다. 각 중합효소연쇄반응 산물 5μl를 agarose gel에 전기 영동 하여 증폭 여부를 확인하였다. DNA 증폭을 위한 모든 과정은 Gyapay 등<sup>24)</sup>과 Kao 등<sup>10)</sup>이 사용한 조건에 따랐다.

형광 염색된 중합효소연쇄반응 산물의 크기는 ABI 310 genetic analyzer와 GeneScan Collection 3.1 software (Applied Biosystems, Foster City, CA)로 측정하였다. 그리고 중합효소연쇄반응 산물 중 하나를 pGEM T vector(Promega, Madison, WI)에 클로닝하였으며, 클로닝한 산물의 염기서열 결정으로 CA 반복 개수가 19개임을 확인하였다. 즉, 이 클로닝 벡터의 D22S280 표지자는 210 base pair이므로, 이 벡터의 중합효소연쇄 반응 산물의 크기를 형광염색을 이용한 자동 크기 분석의 대조군으로 사용하였다.

### 3. 통계분석

SPSS version 11.5를 사용하여 인구통계학적 변인을 분석하였고, SAS/Genetics 9.1.3을 사용하여 유전학적 통계 분석을 수행하였다. SAS/Genetics 9.1.3 내에 있는 PROC ALLELE를 사용하여 Hardy-Weinberg 평형을 검증하였고, 환자-대조군 연합(case-control association)은 PROC CASECONTROL을 사용하여 분석하였다. 개별 대립유전자 분석에 대한 사후 검정을 위해 Bonferroni 다중비교검정을 수행하였다.

## 연구결과

Synapsin III 유전자에 위치한 D22S280 표지자에 대해서 GT repeats를 포함한 대립유전자를 208bp부터 220bp까지 총 7개 확인하였다(표 1). 환자군과 정상대조군 모두 Hardy-Weinberg 평형 상태에 있었다. 표지자의 PIC 값은 0.7985로 한국인을 대상으로 연구한 Seon과 Kang<sup>14)</sup>의 보고와 유사하였다. 정신분열병 환자군과 정상대조군 집단간 D22S280 대립유전자(allele)와 유전자형(genotype)의 빈도 차이를 SAS/Genetics 9.1.3의 PROC

**Table 1.** Comparisons of allelic frequencies between patients with schizophrenia and normal controls for D22S280 marker on synapsin III gene

Allele (size in base pair)	Patient with schizophrenia (N=46)		Normal control (N=60)	
	Number of allele	Frequency of allele	Number of allele	Frequency of allele
A1 (208)*	1	0.0109	10	0.0833
A2 (210)	25	0.2717	34	0.2833
A3 (212)	4	0.0435	4	0.0333
A4 (214)	9	0.0978	13	0.1083
A5 (216)	29	0.3152	36	0.3
A6 (218)	15	0.1630	20	0.1666
A7 (220)*	9	0.0978	3	0.025

Allele wise ( $\chi^2=10.4$ ,  $df=6$ ,  $p=0.098$ ) and genotype wise ( $\chi^2=22.1$ ,  $df=19$ ,  $p=0.258$ ) analyses show no significant statistical differences. \* : Individual allele analyses with  $df=1$  show significant differences in A1 ( $p=0.025$ ) and A7 allele ( $p=0.034$ ). Following Bonferroni correction, these values are not significant (A1 :  $p=0.177$ , A7 :  $p=0.235$ )

CASECONTROL을 사용하여 100,000 permutation 실행 후 분석하였는데, 의미 있는 차이를 관찰할 수 없었다 (allele wise :  $\chi^2=10.4$ ,  $df=6$ ,  $p=0.098$ , genotype wise :  $\chi^2=22.1$ ,  $df=19$ ,  $p=0.258$ ). 각각의 대립유전자에 대하여 Fisher's exact test를 사용하여 비교 분석한 결과 A1 대립유전자(208 base pair)에서 유의한 값 ( $df=1$ ,  $p=0.025$ )을 얻었으나, Bonferroni 다중비교검정 결과( $p=0.177$ )에서 유의한 차이를 관찰할 수 없었다. 또한 A7 대립유전자(220 base pair)에서도 유의한 값 ( $df=1$ ,  $p=0.034$ )을 얻었으나, Bonferroni 다중비교검정 결과( $p=0.235$ )에서 유의한 차이를 관찰할 수 없었다 (표 1).

## 고 찰

한국인 남자를 대상으로 한 본 연구에서는 synapsin III 유전자에 위치한 D22S280 표지자와 정신분열병 환자 사이에 유의한 연합이 있다고 결론지을 수 없었다. Synapsin III 유전자는 22q의 VCFS 유전자 인근에 위치하고 있으며, 두뇌의 발달과 기능에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있어 주목의 대상이 되었고, 남자는 신경발달의 이상에 보다 취약하다고 알려져 있다. 이에 한국인 남자를 대상으로 최초로 synapsin III와 정신분열병간 관계를 조사하였지만 독일인 정신분열병 환자들을 대상으로 한 기존의 Stober 등<sup>17)</sup>의 연구결과와 같이 유의한 관련성을 찾아볼 수 없었다. 그러나 이 연구 결과를 해석할 때 유의해야 할 점이 있다. 관련된 유전자의 크기<sup>10)</sup>와 표지자의 대표성,<sup>25)</sup> 이전에 발표된 근처 표지자에 연합이 있다

는 연구 결과,<sup>21)26)</sup> 대상군의 크기 등, 본 연구의 제한 점을 고려할 때 선불리 정신분열병의 positional cloning 연구 대상에서 제외시켜서는 안될 것이라는 점이다.

연합 연구는 적절한 대상군의 크기(sample size)가 전제 되어야 한다. Positional cloning 연구에서 적절한 파워(power)를 갖는 대상군의 수를 산정하기 위한 연구에 따르면, 환자-대조군 유전 연합 연구에서 적절한 대상군의 크기는 질병의 genotypic relative risk, p-value, 대립유전자 빈도에 의하여 결정될 수 있다.<sup>27)28)</sup> 예를 들어, Owen 등<sup>29)</sup>은 정신질환에서 유전자 연합연구에 필요한 대상군의 수를 계산한 바 있는데, 우성 형질의 가정하에 두개의 대립유전자가 있는 표지자(biallelic marker)를 대상으로 80%의 파워를 예상하고, 1) genotypic relative risk가 2인 질병의 유전자를 탐색하려면 499~273명, 2) genotypic relative risk가 5인 경우 33~219명의 대상군이 필요하다고 하였다. 본 연구의 경우 환자군과 정상대조군이 각각 46명과 60명이며, 대립 유전자가 7개 이므로, Owen 등<sup>29)</sup>이 제시한 적정 대상군 수를 충분히 만족시키고 있다고 볼 수 없다. 또한, 본 연구집단이 한국인 정신분열병 환자와 정상 대조군을 대표한다고 하기에 도 무리가 있다. 덧붙여서, A1 대립유전자와 A7 대립유전자의 경우 비록 Bonferroni 다중비교검정 후에는 의미가 없는 것으로 판명되었지만, 대상군의 크기가 커질 경우 어떤 결과가 나올지 예측할 수 없다. 따라서 보다 많은 대상에 대하여 후속 연구가 필요하다고 할 수 있다.

Synapsin III 유전자의 크기는 380~400kb이며, coding region이 1,743개의 염기로 구성되어 있어 큰 편에 속한다고 할 수 있다.<sup>10)</sup> Synapsin III는 494,144 base pair,

440 amino acid로 구성되어 있으며 2,184개의 SNP이 있다는 보고가 있다.<sup>25)</sup> 따라서, D22S280 이외에도 Synapsin III의 다른 다형성 표지자에 대하여 정신분열병과 연합 연구가 지속적으로 수행되고 있다. African Americans를 대상으로 한 연구에서 L469L과 S470N 변이와 연합<sup>26)</sup>을, Caucasian을 주 대상으로 한 연구에서 S470N 유전자 다형성과 연합을 보고하였다.<sup>21)</sup> 일본인을 대상으로 한 연구에서 -631C/G와 -196G/A와는 연합이 존재하지 않는다는 보고<sup>18)19)</sup>가 있고, 대만인을 대상으로 한 연구에서 g.-631C>G, g.-196G>A, g.69G>A와 연합이 존재하지 않는다는 보고<sup>20)</sup>가 있다. 결과적으로, 일본인과 대만인을 대상으로 한 세 연구에서는 유의한 연합을 발견할 수 없다고 보고하고 있다. 이 연구들에서는 본 연구와 다른 표지자에 대하여 조사한 결과이지만 일본인을 대상으로 한 연구의 결과는 일관되게, 적어도 동아시아인에서는 synapsin III 유전자의 정신분열병 발병과 관련한 역할에 의문을 갖게 하고 있다. 그럼에도 앞서 언급한 유전자의 크기, 백인을 대상으로 한 연구에서 유의하게 나온 결과들을 고려해 볼 때, 확정적인 결론을 내리기는 어렵다. 따라서, 향후 synapsin III 전 영역에 걸쳐 보다 다양한 SNP과 다형성 표지자 그리고 haplotype을 대상으로 한 후속 연구가 필요하다.

Cox 등<sup>30)</sup>은 당뇨병 유전자의 연관 연구에서 2번 15번 염색체에 위치한 유전자좌가 서로 상호작용을 하면서 당뇨병의 발병 위험을 높인다고 보고하였다. 발병 기전을 살펴볼 때 정신분열병도 당뇨병과 유사한 복합유전장애(complex genetic disorder)라고 할 수 있다. 즉, 여러 개의 유전자가 환경과 상호작용하며 발병에 영향을 미칠 가능성이 높다. Synapsin III와 synapsin I, II를 정신분열병의 단백질 분석 소프트웨어(DNA STAR)를 사용하여 분석한 결과 이들 사이에 유사점이 존재한다는 보고가 있다. 이 관찰을 근거로 synapsin III 유전자가 synapsin I 유전자와 하나의 원시 synapsin 유전자에서 유래하였을 가능성과, synapsin I, II, III 유전자가 유전자 복제 현상(gene duplication event)를 통해서 발생하였을 가능성을 주장하기도 한다.<sup>10)</sup> 이외에 세 유전자 사이의 상호작용을 확인한 보고도 있다.<sup>31)</sup> Synapsin II 유전자는 염색체 3p25에 위치하는데 인근 부위는 연관연구를 통해서 정신분열병의 관련 가능성이 제기된 곳이며, 사후 두뇌의 microarray 연구<sup>32)</sup>에서 감소된 것이 관찰되었고, Chen 등<sup>33)34)</sup>은 정신분열병과 연관 및 연합을 보고한 바

있다. Synapsin I 유전자는 Xp11에 위치하고 있으며 연관 연구에서 정신분열병과 관련되어있다고 보고하였다.<sup>35-39)</sup> 본 연구에서는 정신분열병의 발병에 synapsin III 유전자가 관련되어 있을 가능성이 유의하게 높지 않다고 나타났지만, 앞서 언급한 내용들을 종합하여 고려할 때 synapsin I, II 유전자와 상호작용 하면서 정신분열병의 발병에 일정한 역할을 할 가능성을 무시할 수 없다. 이러한 맥락에서, 정신분열병과 synapsin들 사이의 상호작용을 측정할 수 있는 디자인으로 positional cloning 연구를 수행할 경우, 정신분열병과 synapsin 들의 관계가 보다 확실하게 밝혀질 것이라고 생각한다. 이외에도 1q22에 위치한 CAPON 유전자는 NMDA 수용체 시스템에서 signal transduction에 관여하는 것으로 알려져 있으며, synapsin III와 상호작용한다는 보고도 있고,<sup>40)</sup> 정신분열병과 연합이 발견되었다는 보고도 있다.<sup>41)</sup> 비슷한 관점에서 볼 때, CAPON도 positional cloning의 축에서 synapsin III와 상호 작용을 조사해 볼 충분한 가치가 있다.

결론적으로, 본 연구에서는 정신분열병의 주요 염색체 부위인 22q에 위치한 synapsin III 유전자의 D22S280 표지자와 정신분열병간 연합을 발견할 수 없었다. 이는 다른 표지자를 사용하여 일본인과 대만인을 대상으로 시행한 연구에서 연합이 발견되지 않았던 결과와 일치하므로, 동아시아인에서 이 유전자의 역할에 대하여 의문을 갖게 된다. 그러나, 1) 비교적 큰 synapsin III 유전자의 크기를 고려할 때 생기는 표지자로서 D22S280의 대표성에 대한 의문, 2) 개별 대립유전자 분석에서, 비록 다중비교 검정 후에는 의미가 없는 것으로 판명되었지만, 연합이 발견되었던 점, 그리고 그 요인의 가능성이 될 수 있는 충분하지 못한 연구 대상군의 크기, 3) 다른 인종을 대상으로 시행한 연구결과에서 발견된 연합의 증거 4) 유전자 상호작용의 가능성 등을 고려할 때에 추가적인 연구가 지속적으로 필요하다고 할 수 있다.

**중심 단어 :** 정신분열병 · Synapsin III · D22S280 · 연합.

## 참고문헌

1. Kimber WL, Hsieh P, Hirotsune S, Yuva-Paylor L, Sutherland HF, Chen A, et al. Deletion of 150 kb in the minimal DiGeorge/velocardiofacial syndrome critical region in mouse, Hum Mol Genet 1999;8:2229-2237.
2. Golding-Kushner KJ, Weller G, Shprintzen RJ. Velo-

- cardio-facial syndrome: language and psychological profiles, *J Craniofac Genet Dev Biol* 1985;5:259-266.
3. Pulver AE, Karayiorgou M, Wolyniec PS, Lasseter VK, Kasch L, Nestadt G, et al. Sequential strategy to identify a susceptibility gene for schizophrenia: report of potential linkage on chromosome 22q12-q13.1: Part 1, *Am J Med Genet* 1994;54:36-43.
  4. Pulver AE, Karayiorgou M, Lasseter VK, Wolyniec P, Kasch L, Antonarakis S, et al. Follow-up of a report of a potential linkage for schizophrenia on chromosome 22q12-q13.1: Part 2, *Am J Med Genet* 1994;54:44-50.
  5. Gill M, Vallada H, Collier D, Sham P, Holmans P, Murray R, et al. A combined analysis of D22S278 marker alleles in affected sib-pairs: support for a susceptibility locus for schizophrenia at chromosome 22q12. Schizophrenia Collaborative Linkage Group (Chromosome 22), *Am J Med Genet* 1996;67:40-45.
  6. Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J, et al. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11, *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7612-7616.
  7. Vallada H, Curtis D, Sham PC, Murray RM, McGuffin P, Nanko S, et al. Chromosome 22 markers demonstrate transmission disequilibrium with schizophrenia, *Psychiatr Genet* 1995;5:127-130.
  8. Vallada HP, Gill M, Sham P, Lim LC, Nanko S, Asherson P, et al. Linkage studies on chromosome 22 in familial schizophrenia, *Am J Med Genet* 1995;60:139-146.
  9. Mowry BJ, Holmans PA, Pulver AE, Gejman PV, Riley B, Williams NM, et al. Multicenter linkage study of schizophrenia loci on chromosome 22q, *Mol Psychiatry* 2004;9:784-795.
  10. Kao HT, Porton B, Czernik AJ, Feng J, Yiu G, Haring M, et al. A third member of the synapsin gene family, *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4667-4672.
  11. Browning MD, Dudek EM, Rapier JL, Leonard S, Freedman R. Significant reductions in synapsin but not synaptophysin specific activity in the brains of some schizophrenics, *Biol Psychiatry* 1993;34:529-535.
  12. Teherapanov AA, Sokolov BP. Age-related abnormalities in expression of mRNAs encoding synapsin 1A, synapsin 1B, and synaptophysin in the temporal cortex of schizophrenics, *J Neurosci Res* 1997;49:639-644.
  13. Feng J, Chi P, Blanpied TA, Xu Y, Magarinos AM, Ferreira A, et al. Regulation of neurotransmitter release by synapsin III, *J Neurosci* 2002;22:4372-4380.
  14. Seon MS, Kang SJ. Dimeric short tandem repeat polymorphism analysis using automated fluorescent detection in Korean population, *Mol Cells* 1996;6:266-270.
  15. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005, *Mol Psychiatry* 2005;10:434-449.
  16. Lewis DA, Levitt P. Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment, *Annu Rev Neurosci* 2002;25:409-432.
  17. Stober G, Meyer J, Nanda I, Wienker TF, Saar K, Knapp M, et al. Linkage and family-based association study of schizophrenia and the synapsin III locus that maps to chromosome 22q13, *Am J Med Genet* 2000;96:392-397.
  18. Ohmori O, Shinkai T, Hori H, Kojima H, Nakamura J. Synapsin III gene polymorphisms and schizophrenia, *Neurosci Lett* 2000;279:125-127.
  19. Ohtsuki T, Ichiki R, Toru M, Arinami T. Mutational analysis of the synapsin III gene on chromosome 22q12-q13 in schizophrenia, *Psychiatry Res* 2000;94:1-7.
  20. Tsai MT, Hung CC, Tsai CY, Liu MY, Su YC, Chen YH, et al. Mutation analysis of synapsin III gene in schizophrenia, *Am J Med Genet* 2002;114:79-83.
  21. Porton B, Ferreira A, DeLisi LE, Kao HT. A rare polymorphism affects a mitogen-activated protein kinase site in synapsin III: possible relationship to schizophrenia, *Biol Psychiatry* 2004;55:118-125.
  22. Pilowsky LS, Kerwin RW, Murray RM. Schizophrenia: a neurodevelopmental perspective, *Neuropsychopharmacology* 1993;9:83-91.
  23. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC, American Psychiatric Press;1994.
  24. Gyapay G, Morissette J, Vignal A, Dib C, Fizames C, Millasseau P, et al. The 1993-94 Genethon human genetic linkage map, *Nat Genet* 1994;7:246-339.
  25. Riva A, Kohane IS. SNPper: retrieval and analysis of human SNPs, *Bioinformatics* 2002;18:1681-1685.
  26. Lachman HM, Stopkova P, Rafael MA, Saito T. Association of schizophrenia in African Americans to polymorphism in synapsin III gene, *Psychiatr Genet* 2005;15:127-132.
  27. Buckland PR. Genetic association studies of alcoholism-problems with the candidate gene approach, *Alcohol Alcohol* 2001;36:99-103.
  28. Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases, *Science* 1996;273:1516-1517.
  29. Owen MJ, Holmans P, McGuffin P. Association studies in psychiatric genetics, *Mol Psychiatry* 1997;2:270-273.
  30. Cox NJ, Frigge M, Nicolae DL, Concannon P, Hanis CL, Bell GI, et al. Loci on chromosomes 2 (NIDDM1) and 15 interact to increase susceptibility to diabetes in Mexican Americans, *Nat Genet* 1999;21:213-215.
  31. Hosaka M, Sudhof TC. Homo- and heterodimerization of synapsins, *J Biol Chem* 1999;274:16747-16753.
  32. Mirnics K, Middleton FA, Marquez A, Lewis DA, Levitt P. Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex, *Neuron* 2000;28:53-67.
  33. Chen Q, He G, Qin W, Chen QY, Zhao XZ, Duan SW, et al. Family-based association study of synapsin II and schizophrenia, *Am J Hum Genet* 2004;75:873-877.
  34. Chen Q, He G, Wang XY, Chen QY, Liu XM, Gu ZZ, et al. Positive association between synapsin II and schizophrenia, *Biol Psychiatry* 2004;56:177-181.

35. Demirhan O, Tastemir D. Chromosome aberrations in a schizophrenia population, *Schizophr Res* 2003;65:1-7.
36. Thiselton DL, McDowall J, Brandau O, Ramser J, d'Esposito F, Bhattacharya SS, et al. An integrated, functionally annotated gene map of the DXS8026-ELK1 interval on human Xp11.3-Xp11.23: potential hotspot for neurogenetic disorders, *Genomics* 2002;79:560-572.
37. Wei J, Hemmings GP. Searching for a locus for schizophrenia within chromosome Xp11, *Am J Med Genet* 2000;96:4-7.
38. Wei J, Hemmings G. Linkage disequilibrium mapping of chromosome Xp11 for a schizophrenia susceptibility locus, *Mol Psychiatry* 1999;4:416-417.
39. Hovatta I, Varilo T, Suvisaari J, Terwilliger JD, Ollikainen V, Arajärvi R, et al. A genomewide screen for schizophrenia genes in an isolated Finnish subpopulation, suggesting multiple susceptibility loci, *Am J Hum Genet* 1999;65:1114-1124.
40. Jaffrey SR, Benfenati F, Snowman AM, Czernik AJ, Snyder SH. Neuronal nitric-oxide synthase localization mediated by a ternary complex with synapsin and CAPON, *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:3199-3204.
41. Brzustowicz LM, Simone J, Mohseni P, Hayter JE, Hodgkinson KA, Chow EW, et al. Linkage disequilibrium mapping of schizophrenia susceptibility to the CAPON region of chromosome 1q22, *Am J Hum Genet* 2004;74:1057-1063.