

## Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met 다형성과 정신분열병의 관련 연구\*

이화영\*\* · 김대진\*\*\* · 김용구\*\*†

### An Association Study of the Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Gene Polymorphism and Schizophrenia\*

Hwa-Young Lee, M.D.,\*\* Dae-Jin Kim, M.D., Ph.D.,\*\*\* Yong-Ku Kim, M.D., Ph.D.\*\*†

#### ABSTRACT

**Objectives** : Schizophrenia is a clinically heterogenous disease with a strong genetic component. Many studies have suggested that brain-derived neurotrophic factor(BDNF) is involved in the pathophysiology of schizophrenia. This study was performed to determine whether there is an association between BDNF Val66Met polymorphism and schizophrenia.

**Methods** : To identify any genetic predisposition to schizophrenia, we investigated the BDNF Val66Met polymorphism in 106 patients with schizophrenia and 147 normal controls with PCR-RFLP method. Statistical analyses were used to test the association between and BDNF Val66Met genotype and Schizophrenia.

**Results** : No association was found between BDNF Val66Met polymorphism and schizophrenia. No significant differences were found comparing the BDNF genotype distributions according to the age of onset, the number of admission and familial loading in schizophrenia.

**Conclusion** : This result indicates that BDNF Val66Met polymorphism is not associated with schizophrenia. However, further studies with a large number of subjects are needed to confirm whether the BDNF gene is related to schizophrenia.

**KEY WORDS** : BDNF · Polymorphism · Schizophrenia · Association.

\*본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의해 이루어진 것임(A040042).

\*\*고려대학교 의과대학 안산병원 정신과학교실

*Department of Psychiatry, College of Medicine, Korea University, Ansan, Korea*

\*\*\*가톨릭대학교 의과대학 부천성가병원 정신과학교실

*Department of Psychiatry, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Bucheon, Korea*

†교신저자 : 김용구, 425-020 경기도 안산시 단원구 고잔동 516

전화) (031) 412-5140, 전송) (031) 412-5144 E-mail) yongku@korea.ac.kr

## 서 론

정신분열병은 뇌 발달 과정의 장애와 관련된다는 역학적, 유전학적 연구가 있다.<sup>1)</sup> 가령, 뇌 발달상 정신분열병 환자에서 성장인자나 cytokine 생성의 장애가 있으며, 이러한 부적절한 신호체계가 신경의 분화와 시냅스 가소성에 영향을 미쳐서 대뇌의 비정상적인 발달을 일으킨다고 한다.<sup>2)</sup>

Brain-derived neurotrophic factor(이하 BDNF)는 뇌에 가장 풍부하게 분포되어 있는 neurotrophin으로 신경원의 성장을 촉진하고, 신경전달물질의 합성, 대사, 유리, 신경원의 활성을 조절한다.<sup>3)</sup> 또한 BDNF는 흑질(substantia nigra)의 도파민 신경원에 대한 neurotrophic factor이고,<sup>4)</sup> 도파민 신경원과 상호작용을 한다.<sup>5)6)</sup> 사후 연구를 통해 정신분열병 환자의 뇌 조직 중 피질변연부(corticoclimbic region)와 해마에서 BDNF 수치가 높고,<sup>7)8)</sup> 피질연변부 구조에서 neurotrophic abnormality가 증가되어 있다는 보고<sup>9)</sup>들은 BDNF가 정신분열병의 병태생리에 중요한 역할을 담당하고 있다는 것을 추측하게 한다.

최근 가족, 쌍둥이, 양자 연구 등에서 정신분열병의 병태생리학에 유전학적 요인이 강조되고 있고,<sup>10)</sup> 특히 BDNF의 유전자형에 대한 관심이 높아지고 있다. BDNF 유전자는 11번째 염색체의 장완 중 p13에서 p14 사이에 위치하고 있다.<sup>11)</sup> 현재 가장 많이 연구된 BDNF의 단일염기다형성(Single Nucleotide Polymorphism ; SNP)은 ATG 시작 코돈에서 196base pairs 떨어진 곳에 위치한 rs6265이고 G/A(Val/Met)의 대립 유전자로 구성된다.<sup>12)</sup>

Egan 등<sup>13)</sup>은 rs6265가 기능성 다형성(functional polymorphism)으로 A(Met) 대립유전자를 가진 군이 G(Met) 대립유전자를 가진 군보다 fMRI에서 해마에 비정상성이 더 많이 보인다고 보고하였다. 또한 해마의 기능 이상이 정신분열병의 유전적 위험성과 관련이 있기 때문에,<sup>14)</sup> BDNF Val66Met 다형성이 정신분열병의 병인에 어느 정도의 역할을 한다고 추측할 수 있다.

최근들어 BDNF Val66Met 다형성이 우울증,<sup>15)</sup> 양극성 장애,<sup>16)</sup> 강박장애<sup>17)</sup> 등 다양한 정신장애와 관련 있다고 보고되는 등 이에 대한 관심이 높아지고 있으며, 정신분열병과의 관련성이 보고되어 왔다. 그러나, 한국인

정신분열병환자를 대상으로 시행된 연구 결과가 없어 본 연구에서는 한국인에서 정신분열병과 BDNF Val66Met 다형성의 관련성을 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

고려대학교 안산병원 정신과에 2002년 3월부터 2006년 2월까지 입원 치료를 받은 정신분열병 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자는 정신과 전문의에 의해 Structured Clinical Interview for DSM-IV<sup>18)</sup>에 기초한 임상적 면담으로 진단적 평가를 받았으며, 이들 모두는 Diagnostic and Statistical Manual(DSM-IV)<sup>19)</sup>의 진단 기준에 의해 정신분열병으로 진단되었다. 이들 중 106명이 연구 참여에 동의하여 유전자형 분석이 이루어졌다. 정상 대조군은 정기건강검진을 위해 고려대학교 안산병원을 방문한 사람들 중에서 설문조사를 통하여 정신과적 및 유전적 질환의 병력이 없는 147명을 대상으로 하였다. 환자와 정상 대조군 등 연구의 모든 대상자들에게 연구와 관련된 모든 과정들은 상세하게 설명한 후 동의서를 받았다. 본 연구는 고려대학교 의료원 윤리위원회(IRB)의 승인을 받았다.

### 2. 유전자형 분석

#### 1) DNA의 분리

DNA 정제 키트(Promega, USA)를 이용하여 대상군의 말초혈액에서 human genomic DNA를 분리하였다.

#### 2) 중합효소 연쇄반응을 이용한 유전자형의 판별

분리된 genomic DNA를 가지고 BDNF 유전자의 G196A(Val66Met) 다형성 분석을 위한 중합효소연쇄반응을 시행하기 위하여 다음과 같이 시발체(oligonucleotide primer)를 제작하였다.<sup>20)</sup>

Forward : 5'-ATC CGA GGA CAA GGT GGC-3'  
Reverse : 5'-CCT CAT GGA CAT GTT TGC  
AG-3'

PCR 튜브에 50ng의 DNA, 2.5mM Ex dNTP mixture 4  $\mu$ l, 5units Ex Tag polymerase 0.25ul, 10 X Taq buffer(20mM Tris-HCl pH8.0, 20mM MgCl<sub>2</sub>, 100 mM KCl) 5  $\mu$ l(TaKaRa, Japan), 각각의 시발체(10pmol/

ul)를 넣고 나머지는 멸균증류수를 넣어 총 부피 50ul를 만들고 이를 Thernercyker(Biosystems, USA)를 사용하여 중합효소연쇄반응을 시행하였다. 94°C에서 5분을 수행한 후, 94°C에서 30초, 60°C에서 30초, 72°C에서 30초간 33주기를 수행한 후, 마지막으로 반응 후 신장을 위하여 72°C에서 5분 수행 후 다음 분석에 사용할 때까지 4°C에 보관하였다.

### 3) 증폭된 생성물의 분석

중합효소연쇄반응을 통해 증폭된 생성물의 다형성을 분석하기 위해 제한효소인 *pml I*(New England Biolabs, Beverly, MA)를 사용하였다. 생성물 8ul에 *pml I*를 10units 처리하여 37°C에서 overnight 한 후 제한효소 처리 생성물을 2% agarose gel을 이용하여 분리하였다.

196번째의 염기가 A(met)인 경우는 생성물이 제한효소에 의해 잘리지 않았으므로 크기가 300bp가 되며, G(66val)인 경우는 제한효소에 의해 180과 120bp로 잘렸다.

### 3. 통계분석

정신분열병과 BDNF Val66Met 유전자 다형성의 관련을 보기 위하여 카이-제곱검정(Chi-square test)을 시행하였고, 유전자 다형성에 따른 가족력의 유무, 발병 연령의 차이를 비교하기 위해 각각 카이-제곱검정(Chi-square test), 일원분산분석(one way ANOVA)를 시행하였다. 통계프로그램은 SPSS/PC+ version 12.0을 사용하였고 모든 통계적 유의수준은 0.05이하로 하였다.

## 연구결과

정신분열병으로 진단된 106명 가운데 남자 53명, 여자 53명이었다. 대조군은 남자 77명, 여자 70명으로 두 군간에 성별의 차이는 없었다( $p=0.799$ ). 정신분열병 환자군의 평균 연령은  $33.4 \pm 15.8$ 세, 대조군의 평균 연령은  $32.0 \pm 10.5$ 세였으며, 두 군간 평균 연령의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다( $p=0.43$ ). 정신분열병 환자군과 정상대조군의 유전자형 분포는 각각 Hardy-Weinberg equilibrium에서 벗어나지 않았다.

정신분열병 환자군에서 Val/Val군은 18명(17.0%), Val/Met군은 59명(55.7%), Met/Met군은 29명(27.4%)였으며, 정상대조군은 32(21.8%), 80(54.4%), 35(23.8%)의 분포를 보였으며, 두 군간의 유전자형 분포는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1,  $p=0.60$ ). 대립 유전자 빈도 분포도 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1,  $p=0.35$ ).

정신분열병 환자군의 평균 발병 연령은  $27.0 \pm 10.3$ 세이며, Val/Val군  $29.5 \pm 10.8$ 세, Val/Met군  $26.8 \pm 11.0$ 세, Met/Met  $26.0 \pm 8.4$ 세로 세 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 2,  $p=0.60$ ).

평균 입원회수는  $1.5 \pm 2.3$ 회이며, Val/Val군  $1.8 \pm 2.5$ 회, Val/Met 군  $1.6 \pm 2.6$ 회, Met/Met군  $1.3 \pm 1.4$ 회로 Val/Val군이 약간 높은 수치를 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다( $p=0.77$ ).

가족력의 유무를 유/무의 빈도로 보면 Val/Val군 0/13,

**Table 1.** Genotype distribution and allele frequencies of BDNF Val66Met polymorphism for patients with schizophrenia and normal controls

Group	Genotype frequency			p	Allele frequency		p
	Val/Val	Val/Met	Met/Met		Val	Met	
Patients	17.0% (18)	55.7% (59)	27.4% (29)	0.60	44.8% (95)	55.2% (117)	0.354
Controls	21.8% (32)	54.4% (80)	23.8% (35)		49.0% (144)	51.0% (150)	

**Table 2.** Genotype distribution and allele frequencies of BDNF Val66Met polymorphism according to age of onset, number of admission and family history in patients with schizophrenia

	Genotype distribution			p	Allele frequency		P
	Val/Val	Val/Met	Met/Met		Val	Met	
Age of onset (years)	$29.5 \pm 10.8$	$26.8 \pm 11.0$	$26.0 \pm 8.4$	0.60	$27.7 \pm 10.9$	$26.4 \pm 9.7$	0.40
Number of previous admission	$1.8 \pm 2.5$	$1.6 \pm 2.6$	$1.3 \pm 1.4$	0.77	$1.7 \pm 2.5$	$1.4 \pm 2.1$	0.51
Family history (presence/absence)	0/13	5/47	5/20	0.154	5/73	15/87	0.096

Val/Met군 5/47, Met/Met군 5/20으로 각 유전자형내에서 가족력이 있는 비율은 각각 0.0%, 9.6%, 20.0%로 나타났으며, 각 군간의 차이가 통계적으로 유의하지 않았다( $p=0.154$ ). A/G 대립유전자에 따른 발병연령, 입원횟수, 가족력의 유무에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

## 토 론

본 연구는 한국인에서 BDNF Val66Met 다형성이 정신분열병과 관련되어 있는지를 알아보았다. 또한 BDNF Val66Met 다형성과 정신분열병의 발병 연령, 이전 입원 횟수, 가족력의 유무에 대해 비교하였으나 A 대립유전자가 정신분열병의 발병 연령에 영향을 줄 수 있다는 가능성만을 조심스럽게 제시할 수 있었고, 유전자형에 따른 분포의 차이는 나타나지 않았다.

Caucasian을 대상으로 한 다수의 연구들과,<sup>21-24</sup> 아시아의 중국인,<sup>25-27</sup> 일본인<sup>28-30</sup>을 대상으로 한 연구에서 모두 BDNF Val66Met 다형성과 정신분열병의 관련성이 없다는 결과를 보여, 본 연구와 일치하였다. Jonsson 등<sup>31</sup>은 스웨덴 인을 대상으로 BDNF Val66Met 다형성과 정신분열병의 연관성을 찾지 못하였으나, 여러 인종을 포함시켜(코카시안, 아시아인) 초분석(meta-analysis)를 시행하였을 때는 유의한 연관성을 보여, 이웃한 다른 다형성과의 연관불균형(linkage disequilibrium)을 고려하는 등 좀 더 세심한 연구를 해야 할 필요성을 제기하였다.

한편, Neves-pereira 등<sup>32</sup>은 BDNF Val66Met의 G (Val) 대립유전자가 정신분열병의 발병과 관련된다고 보고하였고, Rosa 등<sup>33</sup>은 가족 연구를 시행하여 이환된 자손에서 G 대립유전자의 빈도가 높다고 하였다. 본 연구에서는 정신분열병 환자군에서 오히려 G 대립유전자의 빈도가 더 낮은 경향을 보였으나 유의하지는 않았다. A(Met) allele을 지닌 군이 해마의 회백질 용적(gray matter volume)이 더 감소되어 있고,<sup>34</sup> 다른 연구에서는 Met allele을 가진 군은 비정상적인 세포내 trafficking을 보인다고 하여,<sup>13</sup> Met allele이 도파민 신경원의 구조와 기능에 영향을 미칠 가능성이 제시되었다. 일본인을 대상으로 한 연구에서 Met/Met군이 Val/Val군보다 더 빠른 발병 연령을 보여주었으며,<sup>35</sup> 본 연구에서도 Met allele을 가진 군이 발병연령이 빠른 경향을 보였다. A(Met) 대립유전자가 정신분열병의 발병, 발병연령 등

과 관련이 있는지에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.

가족력의 유무를 비교한 이전의 연구에서 BDNF Val66Met 다형성과의 관련을 찾을 수 없었고,<sup>35,36</sup> 입원 횟수를 비교한 연구에서도 유의하지 않았으며,<sup>36</sup> 본 연구에서도 유의한 결과를 보이지 않았다.

본 연구의 제한점은 첫째 본 연구 대상의 수가 작기 때문에 결과를 일반화하는데 한계가 있다. 향후 보다 많은 숫자의 대상군 및 다양한 인종에서 BDNF Val66Met 다형성이 정신분열병 발병소인으로 작용하는지를 연구하여 본 연구의 결과와 비교해 볼 필요가 있다. 둘째, 정신분열병의 진단이 이질적인 군들의 집합이기 때문에 정신분열병 환자군 전체를 대상으로 하여 연구를 하는 것보다 임상적 특징을 기준으로 구분하여 관련 연구를 하면 더 정확한 결과를 얻을 수 있을 가능성이 있다. 셋째, BDNF Val66met 다형성은 인종간에 대립유전자 빈도의 차이가 있어 인종간의 차이를 생각해 볼 수 있다. 한 연구에 의하면, 일본인에서는 Val/Met의 비율이 49.0%/51.0%, 이탈리아인과 미국인은 각각 A/G=29.7%/70.3%, A/G=18.0%/82.0%로 비슷하여 Caucasian과 아시아인 등 인종간에 차이가 있다.<sup>37</sup> 본 연구는 A/G=42.45%/57.5%로 아시아인 일본과 비슷하며, 이러한 인종간 유전자형 분포의 차이는 연합연구의 결과에 영향을 미칠 수 있을 것이다.

항정신병 약물인 Haloperidol과 clozapine은 쥐의 해마의 BDNF mRNA 발현에 상반된 작용을 하고,<sup>38</sup> 두 약물이 지연성 운동장애(tardive dyskinesia)를 일으키는 성향에 차이가 있으며, BDNF가 nigrostriatal dopaminergic system에 영향을 미친다는 보고가 있어,<sup>39</sup> 향후 BDNF 다형성과 지연성 운동장애를 포함한 추체외로계 부작용의 상관성을 연구하는 것이 의미가 있을 것이다. 또한 향후 보다 종합적인 분석, 예를 들면 BDNF 농도, BDNF mRNA, 정신분열병의 증상, 치료반응을 포함하는 BDNF Val66Met의 기능적인 역할과 관련된 유전적 분석이 필요하다.

**중심 단어 :** BDNF · 다형성 · 정신분열병 · 연합.

## 참고문헌

1. Arnold SE. Neurodevelopmental abnormalities in schizophrenia: insights from neuropathology. *Development*

- and Psychopathology 1999;11:439-456.
2. Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, Brown AS, Lin S, Labovitz D, et al. Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. Arch Gen Psychiatry 1996;53:25-31.
  3. Altar CA, Cai N, Bliven T, Juhasz M, Conner JM, Acheson AL, et al. Anterograde transport of brain-derived neurotrophic factor and its role in the brain. Nature 1997;389:856-860.
  4. Hyman C, Hofer M, Barde YA, Juhasz M, Yancopoulos GD, Squinto SP, et al. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. Nature 1991;350:230-232.
  5. Seroogy KB, Lundgren KH, Tran TM, Guthrie KM, Isackson PJ, Gall CM. Dopaminergic neurons in rat ventral midbrain express brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs. J Comp Neurol 1994;342:321-334.
  6. Guillin O, Diaz J, Carroll P, Griffon N, Schwartz JC, Sokoloff P. BDNF controls dopamine D3 receptor expression and triggers behavioural sensitization. Nature 2001;411:86-89.
  7. Durany N, Michel T, Zochling R, Boissl KW, Cruz-Sanchez FF, Riederer P, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin 3 in schizophrenic psychoses. Schizophr Res 2001;52:79-86.
  8. Takahashi M, Shirakawa O, Toyooka K, Kitamura N, Hashimoto T, Maeda K, et al. Abnormal expression of brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the corticolimbic system of schizophrenic patients. Mol Psychiatry 2000;5:293-300.
  9. Bersani G, Iannitelli A, Maselli P, Pancheri P, Aloe L, Angelucci F, et al. Low nerve growth factor plasma levels in schizophrenic patients: a preliminary study. Schizophr Res 1999;37:201-203.
  10. McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. Lancet 1995;346:678-682.
  11. Hanson IM, Seawright A, van Heyningen V. The human BDNF gene maps between FSHB and HVBS1 at the boundary of 11p13-p14. Genomics 1992;13:1331-1333.
  12. Green E, Craddock N. Brain-derived neurotrophic factor as a potential risk locus for bipolar disorder: evidence, limitations, and implications. Current Psychiatry Reports 2003;5:469-476.
  13. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, Goldberg TE, Kolachana BS, Bertolino A, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell 2003;112:257-269.
  14. Callicott JH, Egan MF, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Frank JA, et al. Hippocampal N-acetyl aspartate in unaffected siblings of patients with schizophrenia: a possible intermediate neurobiological phenotype. Biol Psychiatry 1998;44:941-950.
  15. Hwang JP, Tsai SJ, Hong CJ, Yang CH, Lirng JF, Yang YM. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic-factor gene is associated with geriatric depression. Neurobiol Aging 2006;27:1834-1837.
  16. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. Am J Hum Genet 2002;71:651-655.
  17. Hall D, Dhillia A, Charalambous A, Gogos JA, Karayiorgou M. Sequence variants of the brain-derived neurotrophic factor(BDNF) gene are strongly associated with obsessive-compulsive disorder. Am J Hum Genet 2003;73:370-376.
  18. First M, Spitzer RL, Gibbon M, William JB. Structured clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder- Patient Edition(SCID-I/P, version 2.0). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute;1998.
  19. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 ed. Washington, DC: APA;1994.
  20. Matsushita S, Kimura M, Miyakawa T, Yoshino A, Murayama M, Masaki T, et al. Association study of brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism and alcoholism. Alcoholism, Clinical and Experimental Research 2004;28:1609-1612.
  21. Zhang H, Ozbay F, Lappalainen J, Kranzler HR, van Dyck CH, Charney DS. Brain derived neurotrophic factor(BDNF) gene variants and Alzheimer's disease, affective disorders, posttraumatic stress disorder, schizophrenia, and substance dependence. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2006;141:387-393.
  22. Skibinska M, Hauser J, Czerski PM, Leszczynska-Rodziewicz A, Kosmowska M, Kapelski P, et al. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder. World J Biol Psychiatry 2004;5:215-220.
  23. Anttila S, Illi A, Kampman O, Mattila KM, Lehtimäki T, Leinonen E. Lack of association between two polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and response to typical neuroleptics. J Neural Transm 2005;112:885-890.
  24. Schumacher J, Jamra RA, Becker T, Ohlraun S, Klopp N, Binder EB, et al. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. Biological Psychiatry 2005;58:307-314.
  25. Hong CJ, Yu YW, Lin CH, Tsai SJ. An association study of a brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and clozapine response of schizophrenic patients. Neurosci Lett 2003;349:206-208.
  26. Chen QY, Chen Q, Feng GY, Wan CL, Lindpaintner K, Wang LJ, et al. Association between the brain-derived neurotrophic factor(BDNF) gene and schizophrenia in the Chinese population. Neuroscience letters 2006;397:285-290.

27. Tan YL, Zhou DF, Cao LY, Zou YZ, Wu GY, Zhang XY. Effect of the BDNF Val66Met genotype on episodic memory in schizophrenia. *Schizophrenia research* 2005; 77:355-356.
28. Tochigi M, Otowa T, Suga M, Rogers M, Minato T, Yamasue H, et al. No evidence for an association between the BDNF Val66Met polymorphism and schizophrenia or personality traits. *Schizophrenia Research* 2006;87:45-47.
29. Watanabe Y, Muratake T, Kaneko N, Nunokawa A, Someya T. No association between the brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophrenia Research* 2006;84:29-35.
30. Nanko S, Kunugi H, Hirasawa H, Kato N, Nabika T, Kobayashi S. Brain-derived neurotrophic factor gene and schizophrenia: polymorphism screening and association analysis. *Schizophrenia Research* 2003;62:281-283.
31. Jonsson EG, Edman-Ahlbom B, Sillen A, Gunnar A, Kulle B, Frigessi A, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) variants and schizophrenia: an association study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:924-933.
32. Neves-Pereira M, Cheung JK, Pasdar A, Zhang F, Breen G, Yates P, et al. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Molecular Psychiatry* 2005;10:208-212.
33. Rosa A, Cuesta MJ, Fatjo-Vilas M, Peralta V, Zarzuela A, Fananas L. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141:135-138.
34. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci* 2004;24: 10099-10102.
35. Numata S, Ueno S, Iga J, Yamauchi K, Hongwei S, Ohta K, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism in schizophrenia is associated with age at onset and symptoms. *Neuroscience Letters* 2006;401:1-5.
36. Erik GJ. Brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) variants and schizophrenia: An association study. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*;2006 (In Press).
37. Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004;126:122-123.
38. Bai O, Chlan-Fourney J, Bowen R, Keeegan D, Li XM. Expression of brain-derived neurotrophic factor mRNA in rat hippocampus after treatment with antipsychotic drugs. *Journal of Neuroscience Research* 2003;71:127-131.
39. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer' disease and Parkinson' disease. *Progress in Neurobiology* 2001;63:71-124.