

## 한국인 자폐증과 Chromosome 5p14에 존재하는 *CDH9*, *CDH10* 유전자 다형성의 연관성 연구

이애리<sup>1)</sup> · 박정원<sup>1)</sup> · 남 민<sup>2)</sup> · 방희정<sup>3)</sup> · 양재원<sup>4)</sup> · 최경식<sup>5)</sup> · 김수강<sup>6)</sup> · 정주호<sup>6)</sup> · 곽규범<sup>1)</sup>

차의과학대학교 의생명대학 의생명과학교실, <sup>1)</sup> 서울특별시 시립어린이병원 정신과, <sup>2)</sup> 이화여자대학교 사회과학대학 심리학과교실, <sup>3)</sup> 고려대학교 의과대학 신경정신과학교실, <sup>4)</sup> 중부대학교 사회과학대학 유아특수교육과학교실, <sup>5)</sup> 경희대학교 의과대학 고헌의학연구소<sup>6)</sup>

### Polymorphisms of *CDH9* and *CDH10* in Chromosome 5p14 Associated with Autism in the Korean Population

Aeri Lee, B.S.<sup>1)</sup>, Jung Won Park, B.S.<sup>1)</sup>, Min Nam, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Hee Jung Bang, Ph.D.<sup>3)</sup>, Jae Won Yang, M.D.<sup>4)</sup>, Kyung-Sik Choi, Ph.D.<sup>5)</sup>, Su Kang Kim, M.S.<sup>6)</sup>, Joo-Ho Chung, M.D., Ph.D.<sup>6)</sup> and Kyu Bum Kwack, Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Biomedical Science, College of Life Science, CHA University, Seongnam, Korea

<sup>2)</sup>Department of Psychiatry, Seoul Metropolitan Children's Hospital, Seoul, Korea

<sup>3)</sup>Department of Psychology, College of Social Science, Ewha Womans University, Seoul, Korea

<sup>4)</sup>Department of Neuropsychiatry, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

<sup>5)</sup>Department of Elementary Special Education, College of Social Science, Joongbu University, Geumsan, Korea

<sup>6)</sup>Kohwang Medical Research Institute, School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

**Objectives** : The region of chromosome 5p14 is known to be associated with autism spectrum disorder (ASD). The cadherin9 (*CDH9*) and cadherin10 (*CDH10*) genes are located in the region of chromosome 5p14 and reported to be associated with ASD in the Caucasian population. We performed an association study to identify if single nucleotide polymorphisms (SNPs) located on the *CDH9* and *CDH10* genes are associated in the Korean population.

**Methods** : Genomic DNA was extracted from the blood of 214 patients with ASD and 258 controls. SNPs selected from two genes were genotyped using an Illumina Golden-Gate Genotyping assay with VeraCode technology. Statistical analysis was performed using SAS and Plink software.

**Results** : All controls and ASD patients were in Hardy-Weinberg equilibrium. In the results of logistic regression analyses for the genotype model and the chi-square test for the allele model, we found that SNPs on the *CDH9* and *CDH10* genes were not associated with ASD.

**Conclusion** : Our data suggests that the *CDH9* and *CDH10* genes are not associated with ASD in the Korean population.

**KEY WORDS** : Autism Spectrum Disorder · *CDH9* · *CDH10* · 5p14 · Association study · Polymorphism.

## 서 론

자폐스펙트럼장애(autism spectrum disorders, ASD)는 전

접수완료 : 2010년 4월 18일 / 심사완료 : 2010년 6월 13일

Address for correspondence: Kyu Bum Kwack, Ph.D., Department of Biomedical Science, College of Life Science, CHA University, 43 Beolmal-ro 30beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 463-836, Korea

Tel : +82.31-725-8376, Fax : +82.31-725-8350

E-mail : kkwack@cha.ac.kr

본 연구는 보건복지부 (A040002, A080734)과제의 지원으로 수행되어짐.

반적인 발달장애로서 사회적 상호작용 및 의사소통의 장애이며, 제한된 관심, 의미 없는 반복이나 집착, 매너리즘적 행동 등을 보이는 신경발달장애이다. ASD는 개인에 따라 증상의 심각도가 다르며, DSM-IV 진단분류 중에서 전반적인 발달 장애에 해당되고 자폐장애(autistic disorder), 아스퍼거 증후군(Asperger's syndrome), 레트장애(Rett's disorder), 달리 분류되지 않는 전반적 발달장애(pervasive developmental disorder not otherwise specified, PDD-NOS)를 포함한다.<sup>1)</sup>

ASD 중 자폐장애는 10,000명당 2~5명의 유병률을 보이며,

자폐증뿐만 아니라 아스퍼거 증후군, 비특이적 자폐증 등을 포함한 경우 유병률이 10,000명 당 약 60명으로 증가한다.<sup>2)</sup> ASD는 남성이 여성에 비해 2~4 : 1로 발생 빈도가 높으며,<sup>3)</sup> 일란성 쌍생아에서 일치율(concordance rate)이 60%로 0%인 이란성 쌍생아의 경우보다 높았다.<sup>4)</sup> 인지적, 사회적 결함이 포함된 ASD의 쌍생아 연구에서 일란성 쌍생아는 92%, 이란성 쌍생아는 10%의 일치율이 보고된 점<sup>4)</sup> 등은 자폐장애 및 ASD의 발병에 유전적 요인이 관련된다는 사실을 뒷받침하고 있다.

ASD의 원인유전자를 찾기 위해서 전장유전체(genome-wide)를 대상으로 한 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)을 포함한 다양한 연관성 연구가 진행이 되었고, *Nrxn1*, *Nlgn3*, *Nlgn4*, *Shank3* 유전자의 연관성이 보고되었다.<sup>5)</sup> 또한, 최근 5번 염색체의 특정한 지점에서 유전자 이상이 생길 경우 ASD를 일으킬 확률이 건강한 어린이보다 더 높다는 연구결과가 보고되었다.<sup>6-8)</sup>

5p14 영역에 존재하는 *CDH9*[cadherin 9, type II(T2-cadherin)]와 *CDH10*[cadherin 10, type II(T2-cadherin)]은 type II cadherin에 속하며 칼슘의 존재 하에 세포 간 부착(cell-cell adhesion)을 매개한다. *CDH10*은 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)의 발달과 유지에 중요한 역할을 하며 신경계에 영향을 준다.<sup>9)</sup> *CDH9*과 *CDH10*이 포함되어 있는 5p14.1 영역에 존재하는 SNP들이 유럽 인종의 ASD와 연관성이 보고된 바 있으나,<sup>6-8)</sup> 아시아인 인종의 ASD와 관련 있는 보고는 전무한 실정이다.

이에 본 저자들은 한국인 집단 *CDH9*과 *CDH10* 유전자에서 유전자의 발현에 영향을 줄 수 있는 SNP를 선정하여 이들의 유전형을 확인하고 연관성 분석을 통해 ASD와의 관련성을 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

ASD 환자군은 2004년 3월부터 2006년 12월까지 서울지역 특수학교 3군데의 학생과 대학병원 및 개인 소아정신과의 외래 환자를 대상으로 1차 선별과정으로 1) 이전에 ASD 진단을 받은 사람 2) 한국자폐평정척도(Korean version of Childhood Autism Rating Scale, K-CARS) 30점 이상인 환자를 선별하였으며 2차 진단과정에는 2명의 소아정신과 의사 및 3명의 발달심리전문가들이 자폐장애에 대한 DSM-IV<sup>1)</sup> 진단기준을 사용하여 진단하였다. 최종 선별된 ASD 환자군은 남성이 192명, 여성이 22명이며 연령대가 7~22.5세였다. 대조군으로는 신경학적, 유전학적 병인이 없는 236명의 남성, 22명의 여성을 선정하였다.

본 연구는 자체 기관윤리위원회(Institutional Review Bo-

ard)의 심의를 통과하였다.

### 2. DNA 추출

ASD 환자와 병인이 없는 정상인들로부터 혈액을 채혈하여 유전자형 검사를 위해 다음과 같은 방법으로 genomic DNA를 분리하였다. 준비된 혈액에 적혈구 용해 완충액 900uL를 첨가하여 5분간 실온에 방치한 후 4,000rpm으로 10분간 원심분리하였다. 상층액은 피펫을 이용하여 버리고, 300uL 세포 용해 완충액(Intron Biotechnology Inc. Seungnam)을 첨가하였다. 백혈구가 잘 용해되도록 진탕한 후 실온에서 24시간 동안 반응시켰다. 총 혈액량의 1/3의 단백질 침전 용액(Intron Biotechnology Inc.)을 첨가하여 20초간 진탕한 후 13,000rpm에서 10분간 원심분리하였다. 상층액을 1.5mL microcentrifuge 튜브로 옮기고 100% 이소프로판올 300uL를 첨가하여 침전물이 보일 때까지 섞은 후, 13,000rpm에서 10분 원심분리하여 상층액을 제거하였다. 80%의 에탄올 500uL를 첨가한 뒤, 13,000rpm에서 10분 두 차례 원심분리한 후, 상층액은 피펫을 이용하여 버리고 실온에서 30분간 반응시켰다. 반응시킨 침전물에 1×TE(10mM Tris-HCl pH8.0, 1mM EDTA) 용액(Invitrogen Inc., Carlsbad, CA)을 첨가하여 100ng/uL 농도로 조정된 후 -20℃에 보관하였다.

### 3. SNP의 선정 및 유전자형 검사

전장유전체연관분석(genome wide association study)에서 많은 수의 유전변이형 마커를 사용함에 따라 제 1종 오류(type I error)를 극복하기 위해 다단계 접근방법(multi-stage approach)를 진행하였다.<sup>10)</sup> Wang 등<sup>6)</sup>의 보고에 따라 *CDH10*과 *CDH9*을 포함하는 5p14.1 영역을 표적지역으로 삼고 그 지역에 존재하는 SNP 중에서 한국인의 ASD와 연관성을 조사할 SNP를 선정하였다. 선정된 SNP이 한국인에서 다형성이 없다면 연관성 연구가 불가능하므로 5p14.1 영역 SNP의 한국인에서 발생빈도를 44명의 ASD환자와 188명의 대조군을 대상으로 Infinium II HumanExon510s-Duo chip(Illumina Inc., San Diego, LA)을 사용하여 조사하였다. 유전자형 검사는 공급자가 제시한 방법대로 실행하였다. 1단계에 사용된 Infinium II HumanExon510s-Duo chip에는 *CDH10* 유전자영역 내에 49개의 SNP를 포함하고 있으며 이중 47개는 intron에, 1개는 5'untranslated region에, 1개는 missense SNP였다. *CDH9* 유전자영역에는 45개 SNP를 포함하고 있으며 44개는 intron에 1개는 3' flanking 영역 SNP였다. 1단계 연구결과에 따라 2단계 연구에 사용할 SNP를 선정하였다. 1단계에서 한국인에서 다형성이 존재하지 않는 것으로 나타난 SNP를 제외하였고, *CDH10*, *CDH9*에 존재하는 SNP 중 아미노산의 구조를 변화시키는 missense SNP를 PolyPhen(<http://genetics>).

bwh.harvard.edu/pph/), SIFT(<http://sift.jcvi.org/>) 등 in silico 예측방법으로 강력한 단백질구조변화를 일으키는 SNP를 선정하였다. SNP의 선정은 미국 National Center for Biotechnology Information(NCBI)의 dbSNP(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>)에 등록되어있는 SNP를 참고로 하여 선정하였다. 선정된 SNP는 Illumina Golden-Gate 96 plex Genotyping assay for VeraCode(Illumina Inc.) 방식으로 유전자형을 결정하였고 실험방법은 공급자가 제시한 방법에 따랐다.

실험을 통해 얻어진 형광값 데이터들을 Genome Studio Software(version 2010.3, Illumina Inc.)로 clustering하여 유전자형을 결정하였다.

#### 4. 통계 분석

정상군 및 ASD군의 하디와인버그평형 검정(HWE)은  $\chi^2$  테스트로 수행하였으며, 대립유전자 분석은 실험군과 대조군 별 대립유전자의 빈도를  $\chi^2$  테스트를 통해 분석하였다. 각각의 SNP의 유전형에 대한 자폐스펙트럼장애의 위험도를 검정하기 위해, 로지스틱 회귀분석을 실시하였으며 이를 통해 교차비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간 및 p-value를 산출하였다. 분석 모형은 공우성(AA vs. AB vs. BB), 우성(AA vs. AB +BB), 열성(AA+AB vs. BB)모형으로 분류하였다.

Haploview software(version 4.2, <http://www.broadinstitute.org/haploview/>)를 사용하여 SNP들 사이의 연관비평형(linkage disequilibrium, LD)을 확인하고, SNP들에 대한 연관비평형 블록은 Gabriel 등<sup>11)</sup>이 제시한 알고리즘을 통하여 확인하였다. MAF<0.01, HWE<0.05인 SNP는 연관비평형 분석에서 제외하였다. 모든 연관성 분석은 SAS(version 9.1.3 Service pack 4)과 Plink(version 1.07, <http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>) 및 gPlink(version 2.050, <http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/gplink/>)을 이용하여 분석하였고 모든 통계적 분석결과는 p-value<.05 경우를 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

## 결 과

Wang 등이 보고한<sup>6)</sup> *CDH10*과 *CDH9*을 포함하는 5p14.1 영역 SNP의 minor allele frequency를 한국인 대조군 188명과 ASD 44명을 대상으로 510s Illumina SNP chip으로 조사하였다. 이 SNP chip에는 *CDH9*과 *CDH10* 유전자 및 intergenic 지역에 각각 45개, 49개 그리고 234개의 SNP의 유전자형을 결정할 수 있도록 제작하였다. dbSNP에 보고된 SNP 중 조사된 한국인 232명에서 다형성이 없는 SNP이 121개있었다.

Wang 등<sup>6)</sup>은 Caucasian을 대상으로 5p14.1 영역 중 *CDH9*과 *CDH10* 유전자영역보다 intergenic 영역에서 더 유의한 결과를 내었지만 결과의 생물학적 해석을 위하여 주로 *CDH9*과 *CDH10* 유전자의 발현과 자폐증과의 연관성을 보고하였다. 본 연구에서는 *CDH9*과 *CDH10* 유전자 영역과 intergenic 영역간에 linkage disequilibrium(LD)이 존재하는지 분석하기 위하여 *CDH9*과 *CDH10* 유전자 및 intergenic 영역 전반에 걸쳐 선별한 SNP를 대상으로 LD block의 형성을 조사하였다. 그 결과 *CDH9*, *CDH10* 유전자 그리고 intergenic 부위에 여러개의 분리된 LD block의 형성이 발견되었다.

선정된 SNP의 연관연구는 시료의 수가 적어 Fisher's exact test로 수행하였다. 조사된 5p14.1 영역에서 multiple comparison을 통과하는 유의성을 지니는( $p < 10^{-6}$ ) SNP는 발견되지 않았으나 상대적으로 낮은 p-value를 갖는( $p < 10^{-2}$ ) SNP들은 2단계 VeraCode 방식의 SNP chip 제조에 활용할 SNP로 선정하는데 활용하였다.

최종적으로 *CDH9*에서는 intron region에서 2개, nonsynonymous region에서 3개, synonymous region에서 1개, 총 6개의 SNP를 선정하였고, *CDH10*에서는 intron region에서 6개, nonsynonymous region에서 1개의 SNP를 선정하였다. *CDH9* 및 *CDH10*에 존재하는 SNP들의 연관비평형 블록을 형성하였다(Fig. 1, 2). *CDH9*에서는 2개, *CDH10*에서는 1개의 SNP이 monomorphic하여 분석에서 제외하였다.

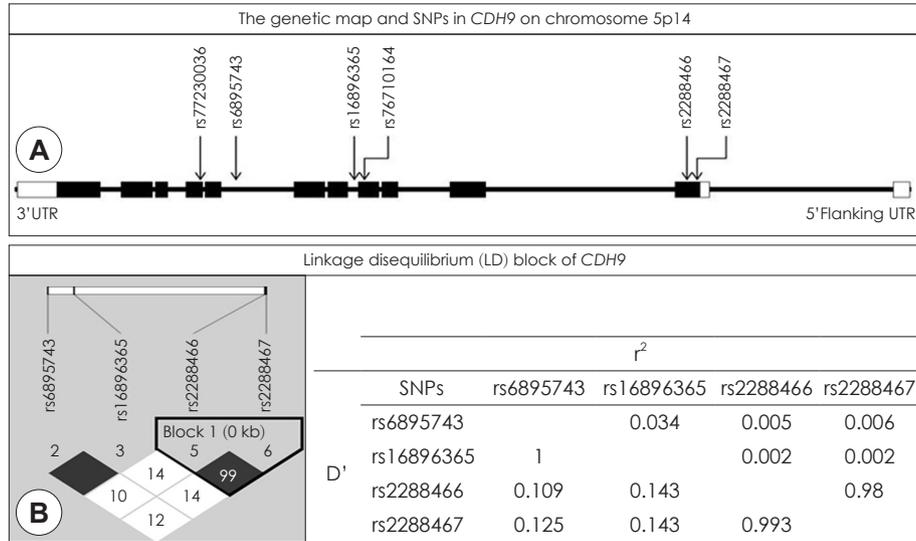
*CDH9*, *CDH10* 유전자와 ASD와의 연관성을 확인하기 위해 다음과 같이 분석을 진행하였다. 하디와인버그 평형 분석을 위해  $\chi^2$  테스트를 실시하였고 기준은 p-value>.05로 하였다. 대립유전자 분석에서는 *CDH9*과 *CDH10*의 intron과 nonsynonymous에 위치하는 10개의 SNP들은 모두 p-value>.05로 유의하지 않았다. 또한 각 유전형 분석결과 공우성, 우성, 열성의 교차비에서 모두 p-value>.05로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Gabriel 등이 제시한 알고리즘에 따라 *CDH9*, *CDH10*에서 각각 1개, 2개의 LD 블록이 형성 되었으며, 유전적 모형 별로 반수체형(haplotype)을 분석한 결과 p-value>.05로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

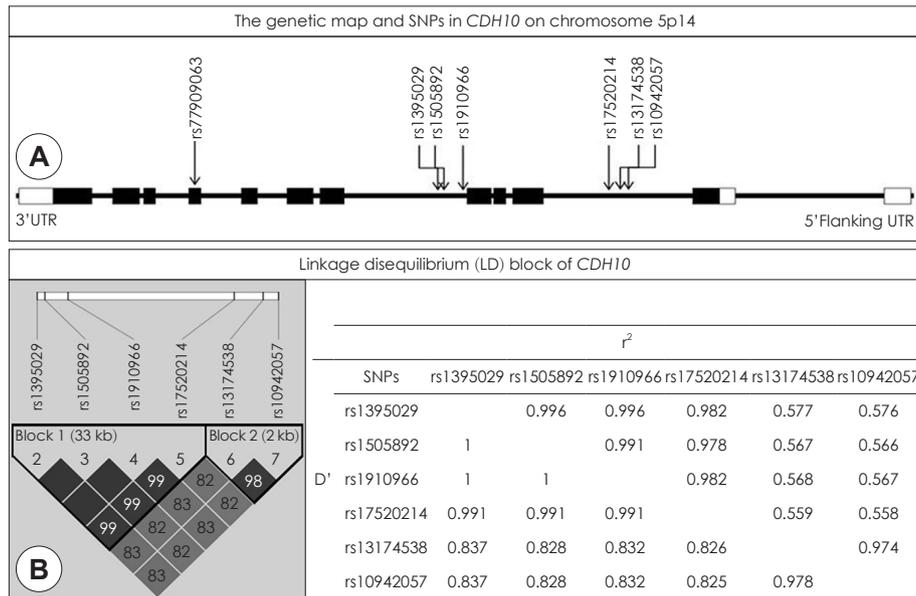
추가적으로, 유전자 상호작용(gene-gene interaction)을 분석한 결과 0.05 미만의 p-value를 나타내었지만 Bonferroni correction을 통해 multiple comparison을 위한 보정을 하였을 때 유의한 차이를 확인할 수 없었다.

## 고 찰

신경계통 발달에 영향을 주는 물질로 알려진 cadherin su-



**Fig. 1.** Gene map of *CDH9* on chromosome 5p14 and linkage disequilibrium (LD) blocks. A : Gene map and SNPs in *CDH9*. Exons are shown as black boxes, and the 5'- and 3'-UTRs are marked by white boxes. B : Linkage disequilibriums ( $|D'|$ ) among *CDH9* polymorphisms and haplotypes



**Fig. 2.** Gene map of *CDH10* on chromosome 5p14 and linkage disequilibrium (LD) blocks. A : Gene map and SNPs in *CDH10*. Exons are shown as black boxes, and the 5'- and 3'-UTRs are marked by white boxes. B : Linkage disequilibriums ( $|D'|$ ) among *CDH10* polymorphisms and haplotypes

perfamily는 classical cadherin, desmosomal cadherin, protocadherin, atypical cadherin으로 나뉘고 ~110개의 아미노산 잔기로 구성되어지며 1~34개의 extracellular cadherin domain에 존재한다.<sup>12)</sup>

Cadherin은 칼슘의존성 세포 부착 분자로서, 배발생이 일어나는 동안 세포 인식에 관여하며<sup>13,14)</sup> 조직 형성,<sup>15)</sup> 종양 억제<sup>16,17)</sup>에 관여할 뿐 아니라 신경세포에서 다른 신경세포로 연결하는 작용을 하여 신경 회로 발달 및 시냅스 생성에 중요한 역할을 한다.<sup>18,19)</sup> Classical cadherin은 type I, II로 나뉘고 type I에는 E, N, P, R-cadherin(epithelial, neural, placental,

retinal-cadherins)이 속하며<sup>13,20)</sup> type II는 cadherin5-12 유전자가 속한다.<sup>21,22)</sup> Cadherin family에 속하는 유전자가 결핍되거나 돌연변이가 일어나는 경우 피부, 망막, 팔에 외배엽형성 이상(ectodermal dysplasia), 가락결손증(ectrodactyly), 황반이상증(macular dystrophy)등 발병의 원인이 되며<sup>23)</sup> 소엽성 유방암(lobular breast cancer)<sup>24,25)</sup> 및 위암의 발병에 영향을 미치는 것으로 제시되고 있다.<sup>26,27)</sup>

*CDH9*, *10* 유전자는 type II cadherin에 속하며 신경세포 부착(neuronal cell-adhesions)에 관여하고<sup>28)</sup> 뇌, 신장부의 섬유아세포, 전립선 등에서 발견되는데 특히 뇌에서 높게 발현

**Table 1.** Genotype frequencies and associations between CDH9, CDH10 polymorphisms and autism spectrum disorder

SNP	Function	Genotype	Control		ASD		Allele		Additive		Dominant		Recessive	
			Number (%)	Number (%)	OR (95% CI)	p-value								
rs1395029*	Intron	GG	48 (18.8)	33 (15.4)	0.90 (0.70–1.17)	0.438	0.90 (0.69–1.17)	0.434	0.93 (0.63–1.36)	0.698	0.79 (0.49–1.28)	0.342		
		GA	125 (48.8)	108 (50.5)										
		AA	83 (32.4)	73 (34.1)										
rs1505892*	Intron	GG	47 (18.3)	34 (15.9)	0.92 (0.71–1.19)	0.514	0.92 (0.70–1.19)	0.510	0.92 (0.63–1.35)	0.677	0.84 (0.52–1.37)	0.492		
		GA	127 (49.4)	107 (50.0)										
		AA	83 (32.3)	73 (34.1)										
rs1910966*	Intron	GG	47 (18.4)	33 (15.4)	0.90 (0.69–1.17)	0.430	0.90 (0.69–1.17)	0.426	0.91 (0.62–1.33)	0.621	0.81 (0.50–1.32)	0.399		
		GA	126 (49.2)	107 (50.0)										
		AA	83 (32.4)	74 (34.6)										
rs17520214*	Intron	GG	48 (18.8)	33 (15.4)	0.90 (0.69–1.17)	0.436	0.90 (0.69–1.17)	0.434	0.93 (0.63–1.37)	0.709	0.79 (0.48–1.28)	0.332		
		GA	123 (48.2)	107 (50.0)										
		AA	84 (32.9)	74 (34.6)										
rs13174538*	Intron	GG	58 (22.7)	41 (19.2)	0.90 (0.70–1.17)	0.440	0.90 (0.69–1.17)	0.433	0.93 (0.62–1.39)	0.708	0.81 (0.52–1.27)	0.355		
		GA	129 (50.4)	112 (52.3)										
		AA	69 (27.0)	61 (28.5)										
rs10942057*	Intron	GG	59 (23.0)	41 (19.2)	0.92 (0.71–1.19)	0.518	0.92 (0.71–1.19)	0.514	0.98 (0.65–1.47)	0.917	0.80 (0.51–1.25)	0.318		
		GA	126 (49.2)	112 (52.6)										
		AA	71 (27.7)	60 (28.2)										
rs16896365 <sup>†</sup>	Intron	AA	0 (0.0)	0 (0.0)	2.10 (0.82–5.38)	0.115	2.13 (0.82–5.51)	0.119	2.13 (0.82–5.51)	0.119	–	–		
		AC	7 (2.7)	12 (5.6)										
		CC	251 (97.3)	202 (94.4)										
rs2288466 <sup>†</sup>	Nonsynonymous	AA	14 (5.5)	7 (3.3)	0.83 (0.60–1.15)	0.251	0.83 (0.60–1.15)	0.261	0.85 (0.58–1.24)	0.395	0.58 (0.23–1.47)	0.252		
		AG	79 (31.0)	63 (29.4)										
		GG	162 (63.5)	144 (67.3)										
rs2288467 <sup>†</sup>	Nonsynonymous	GG	14 (5.4)	7 (3.3)	0.82 (0.59–1.14)	0.236	0.83 (0.60–1.14)	0.246	0.84 (0.57–1.23)	0.362	0.59 (0.23–1.50)	0.268		
		GA	80 (31.1)	62 (29.2)										
		AA	163 (63.4)	143 (67.5)										
rs6895743 <sup>†</sup>	Intron	GG	43 (16.7)	30 (14.0)	0.82 (0.63–1.07)	0.139	0.83 (0.64–1.07)	0.151	0.76 (0.52–1.10)	0.139	0.82 (0.49–1.35)	0.429		
		GA	119 (46.1)	90 (42.1)										
		AA	96 (37.2)	94 (43.9)										

Logistic regression models were used for calculating odds ratios (95% confidence interval) and p-value of additive, dominant, recessive models are given. \* : single nucleotide polymorphisms on CDH10 gene, † : single nucleotide polymorphisms on CDH9 gene. ASD : autism spectrum disorder, CI : confidence interval, CDH9 : cadherin9, CDH10 : cadherin10

**Table 2.** Association study of haplotypes in *CDH9* and *CDH10*

LD block	Haplotype		Control (%)	ASD (%)	Model	OR (95% CI)	p-value	
Block1*	HT1	A-A-A-A	HT1/HT1	83 (32.17)	73 (34.11)	Additive	1.12 (0.86-1.445)	0.399
			-/HT1	125 (48.45)	107 (50.00)	Dominant	1.27 (0.79-2.05)	0.324
			-/-	50 (19.38)	34 (15.89)	Recessive	1.09 (0.74-1.60)	0.655
	HT2	G-G-G-G	HT2/HT2	48 (18.60)	33 (15.42)	Additive	0.89 (0.68-1.15)	0.377
			-/HT2	126 (48.84)	106 (49.53)	Dominant	0.89 (0.61-1.31)	0.569
			-/-	84 (32.56)	75 (35.05)	Recessive	0.8 (0.49-1.30)	0.362
Block2*	HT1	A-G	HT1/HT1	69 (26.74)	60 (28.04)	Additive	1.11 (0.86-1.45)	0.411
			-/HT1	128 (49.61)	112 (52.34)	Dominant	1.27 (0.81-1.97)	0.293
			-/-	61 (23.64)	42 (19.63)	Recessive	1.07 (0.71-1.60)	0.753
	HT2	G-G	HT2/HT2	58 (22.48)	40 (18.69)	Additive	0.92 (0.71-1.19)	0.535
			-/HT2	127 (49.22)	113 (52.80)	Dominant	0.99 (0.66-1.48)	0.960
			-/-	73 (28.29)	61 (28.50)	Recessive	0.79 (0.50-1.24)	0.313
Block1†	HT1	A-G	HT1/HT1	14 ( 5.43)	7 ( 3.27)	Additive	0.83 (0.60-1.15)	0.260
			-/HT1	79 (30.62)	62 (28.97)	Dominant	0.84 (0.58-1.24)	0.386
			-/-	165 (63.95)	145 (67.76)	Recessive	0.59 (0.23-1.49)	0.263
	HT2	G-A	HT2/HT2	163 (63.18)	143 (66.82)	Additive	1.21 (0.88-1.66)	0.247
			-/HT2	80 (31.01)	64 (29.91)	Dominant	1.83 (0.73-4.56)	0.198
			-/-	15 ( 5.81)	7 ( 3.27)	Recessive	1.17 (0.80-1.72)	0.409

Logistic regression models were used for calculating odds ratios (95% confidence interval) and p-value of additive, dominant, recessive models are given. \* : single nucleotide polymorphisms on *CDH10* gene, † : single nucleotide polymorphisms on *CDH9* gene. ASD : autism spectrum disorder, CI : confidence interval, *CDH9* : cadherin9, *CDH10* : cadherin10

된다.<sup>29,30</sup> 최근 유럽인종의 전장유전체연관분석을 포함한 여러 연구에서 5p14.1 영역에 존재하는 *CDH9*, *10* 유전자가 ASD와 연관될 것으로 보고하였다.<sup>6-8</sup>) Wang 등의 연구결과에 따르면, 인간 태아의 뇌에서 RNA를 분리하여 *CDH9*, *10* 유전자의 발현을 본 결과, *CDH9* 유전자가 적게 발현되는 것으로 확인되었다. *CDH10* 유전자는 ASD에서 중요한 부분으로 알려진 전두엽 피질(frontal cortex)에서 발현이 확인 되었으며, 이는 ASD 위험 요소로 알려진 contactin-associated protein like 2(*CNTNAP 2*)와 비슷한 발현 양상을 보였다.<sup>6</sup>)

최근 ASD와 연관되는 SNP를 찾는 연구가 이루어졌다. 유럽 인종을 대상으로 한 자폐증 관련 부위 연구결과, 5p14.1 부위에서 연관성이 있다는 연구결과가 보고되었다. 연관성이 있다고 보고된 부위는 *CDH9*과 *CDH10* 유전자 사이인 intergenic에 위치한 단일염기다형성으로 6개의 SNP들이 조사되었으며, 이들 중 rs4307059는 ASD와의 높은 유의성을 나타내었다( $p=3.4 \times 10^{-6}$ ). 또한, 5p14.1 부분에서 조사된 유의한 6개의 SNP들은 LD block을 형성하였다.<sup>15</sup>) 유럽인종에서 유의한 연구 결과는 본 연구와 SNP 부위가 달라 실질적인 비교는 불가능하다. 따라서 유럽 인종에서 *CDH9*과 *CDH10* 유전자 사이의 intergenic 부위에 위치하는 유의한 SNP가 한국인에서 유의한지에 대한 연관성 연구와 *CDH9*과 *CDH10*의 유전자와의 연관성 연구가 필요할 것으로 판단된다.

본 연구는 몇가지 점에서 제한점을 가지고 있다. 첫째, 기존 연구에 비해 대상의 수가 적으며, 둘째, 두 유전자가 SNP의

원인이 되는 메커니즘 연구를 수행하지 못하였다.

향후 보다 더 많은 한국인 ASD와 대조군을 대상으로 *CDH9*, *CDH10* 유전자 다형성 및 유전자 상호작용과의 연관성 연구를 진행할 필요가 있다고 사료된다.

## 결론

본 연구에서는 유럽인종과 Caucasian 등에서 보고된 *CDH9*, *CDH10* 유전자 SNP와 ASD 사이의 연관성이 한국인에서도 나타나는지 조사한 결과 유의한 연관성을 관찰할 수 없었다. 향후 보다 더 많은 한국인 ASD 환자와 대조군을 대상으로 연관성 연구를 할 필요가 있다고 사료된다.

**중심 단어:** 자폐증 · *CHD9* · *CDH10* · 5p14 · 연관성 연구 · 다형성.

### ■ 감사의 글

본 연구의 시료 수집에 도움을 주신 한국육영학교, 서울정예학교, St. peter's 학교, 고려대의과대학부속병원, 이화여자대학 의료원 선생님들께 감사의 말씀을 올립니다.

## References

- 1) **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC: American Psychiatric Association Press;1994.
- 2) **Fombonne E.** The prevalence of autism. JAMA 2003;289:87-89.

- 3) Gillberg C, Wing L. Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1999;99:399-406.
- 4) Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med* 1995;25:63-77.
- 5) Südhof TC. Neuroligins and neuexins link synaptic function to cognitive disease. *Nature* 2008;455:903-911.
- 6) Wang K, Zhang H, Ma D, Bucan M, Glessner JT, Abrahams BS, et al. Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature* 2009;459:528-533.
- 7) St Pourcain B, Wang K, Glessner JT, Golding J, Steer C, Ring SM, et al. Association between a high-risk autism locus on 5p14 and social communication spectrum phenotypes in the general population. *Am J Psychiatry* 2010;167:1364-1372.
- 8) Ma D, Salyakina D, Jaworski JM, Konidari I, Whitehead PL, Andersen AN, et al. A genome-wide association study of autism reveals a common novel risk locus at 5p14.1. *Ann Hum Genet* 2009;73:263-273.
- 9) Williams MJ, Lowrie MB, Bennett JP, Firth JA, Clark P. Cadherin-10 is a novel blood-brain barrier adhesion molecule in human and mouse. *Brain Res* 2005;1058:62-72.
- 10) Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet* 2005;6:95-108.
- 11) Gabriel SB, Schaffner SF, Nguyen H, Moore JM, Roy J, Blumenstiel B, et al. The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* 2002;296:2225-2229.
- 12) Pokutta S, Weis WI. Structure and mechanism of cadherins and catenins in cell-cell contacts. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23:237-261.
- 13) Gumbiner BM. Regulation of cadherin-mediated adhesion in morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:622-634.
- 14) Tepass U. Genetic analysis of cadherin function in animal morphogenesis. *Curr Opin Cell Biol* 1999;11:540-548.
- 15) Takeichi M. Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem* 1990;59:237-252.
- 16) Takeichi M. Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis. *Curr Opin Cell Biol* 1993;5:806-811.
- 17) Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta* 1994;1198:11-26.
- 18) Arikath J, Reichardt LF. Cadherins and catenins at synapses: roles in synaptogenesis and synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2008;31:487-494.
- 19) Redies C. Cadherins in the central nervous system. *Prog Neurobiol* 2000;61:611-648.
- 20) Kemler R. Classical cadherins. *Semin Cell Biol* 1992;3:149-155.
- 21) Tanihara H, Sano K, Heimark RL, St John T, Suzuki S. Cloning of five human cadherins clarifies characteristic features of cadherin extracellular domain and provides further evidence for two structurally different types of cadherin. *Cell Adhes Commun* 1994;2:15-26.
- 22) Tanihara H, Kido M, Obata S, Heimark RL, Davidson M, St John T, et al. Characterization of cadherin-4 and cadherin-5 reveals new aspects of cadherins. *J Cell Sci* 1994;107:1697-1704.
- 23) Kjaer KW, Hansen L, Schwabe GC, Marques-de-Faria AP, Eiberg H, Mundlos S, et al. Distinct CDH3 mutations cause ectodermal dysplasia, ectrodactyly, macular dystrophy (EEM syndrome). *J Med Genet* 2005;42:292-298.
- 24) Berx G, Cleton-Jansen AM, Strumane K, de Leeuw WJ, Nollet F, van Roy F, et al. E-cadherin is inactivated in a majority of invasive human lobular breast cancers by truncation mutations throughout its extracellular domain. *Oncogene* 1996;13:1919-1925.
- 25) Vos CB, Cleton-Jansen AM, Berx G, de Leeuw WJ, ter Haar NT, van Roy F, et al. E-cadherin inactivation in lobular carcinoma in situ of the breast: an early event in tumorigenesis. *Br J Cancer* 1997;76:1131-1133.
- 26) Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402-405.
- 27) Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehen N, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998;58:4086-4089.
- 28) Yagi T, Takeichi M. Cadherin superfamily genes: functions, genomic organization, and neurologic diversity. *Genes Dev* 2000;14:1169-1180.
- 29) Walker MM, Ellis SM, Auza MJ, Patel A, Clark P. The intercellular adhesion molecule, cadherin-10, is a marker for human prostate luminal epithelial cells that is not expressed in prostate cancer. *Mod Pathol* 2008;21:85-95.
- 30) Shimoyama Y, Tsujimoto G, Kitajima M, Natori M. Identification of three human type-II classic cadherins and frequent heterophilic interactions between different subclasses of type-II classic cadherins. *Biochem J* 2000;349:159-167.