

한국인에서 *Neuregulin 3(NRG3)* 유전자와 조현병의 연합 연구

순천향대학교 의과대학 순천향대학교병원 정신건강의학교실,¹ (주)에스엔피 제네틱스,² 서강대학교 생명공학과,³ 한림대학교 의과대학 한강성심병원 정신건강의학교실⁴

신수진¹ · 최종택¹ · 김지원¹ · 노양호¹ · 박병래² · 배준설³
신형두³ · 최인근⁴ · 한상우¹ · 황재욱¹ · 우성일¹

Association Analysis of *Neuregulin 3* Gene with Schizophrenia in a Korean Population

Sujin Shin, MD,¹ Jong-Taek Choi, MD,¹ Ji-Won Kim, MD,¹ Yang-Ho Roh, MD,¹
Byung-Lae Park, PhD,² Joon Seol Bae, PhD,³ Hyoung Doo Shin, PhD,³ Ihn-Geun Choi, MD,⁴
Sang-Woo Han, MD,¹ Jaek Hwang, MD,¹ Sung-Il Woo, MD¹

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Soonchunhyang University Hospital, Seoul, Korea

²Department of Genetic Epidemiology, SNP Genetics, Inc., Seoul, Korea

³Department of Life Science, Sogang University, Seoul, Korea

⁴Department of Neuropsychiatry, Hallym University College of Medicine, Hwang Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

Objectives Located on chromosome 10q22-q23, the human *neuregulin 3 (NRG3)* is suggested as a strong positional and functional candidate gene involved in the pathogenesis of schizophrenia. Several case-control studies examining the association between polymorphisms on *NRG3* gene with schizophrenia and/or its traits (such as delusion) have been reported recently in cohorts of Han Chinese, Ashkenazi Jews, Australians, white Americans of Western European ancestry and Koreans. Thus, this study aimed to investigate the association of one SNP in exon 9 (rs2295933) of *NRG3* gene with the risk of schizophrenia in a Korean population.

Methods Using TaqMan assay, rs2295933 in the exon 9 of *NRG3* was genotyped in 435 patients with schizophrenia as cases and 393 unrelated healthy individuals as controls. Differences in frequency distributions were analyzed using logistic regression models following various modes of genetic inheritance and controlling for age and sex as covariates.

Results Subsequent analysis revealed that the frequency distribution of rs2295933 of *NRG3* was not different between schizophrenia patients and healthy controls of Korean ethnicity.

Conclusions This study does not support the role of *NRG3* in schizophrenia in a Korean population.

Key Words *NRG3* · Schizophrenia · Single nucleotide polymorphism · rs2295933.

Received: May 23, 2012 / Revised: June 12, 2012 / Accepted: July 6, 2012

Address for correspondence: Sung-Il Woo, MD

Department of Psychiatry, College of Medicine, Soonchunhyang University, Soonchunhyang University Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea

Tel: +82-2-709-9230, Fax: +82-2-794-9414, E-mail: siwoo@schmc.ac.kr

서론

조현병은 전 세계적으로 1% 정도로 공통적인 평생 유병률을 보이며 인지, 지각, 정동, 행동, 사회활동 등 다양한 정신기능에 이상을 보이는 심각한 질환이다. 환경적인 요소와 유전적인 요소가 함께 질병 발생에 영향을 주고 있으며 발병 기전에

관여할 가능성이 높은 후보 유전자를 대상으로 유전자 다형성을 찾는 연합 연구가 시행되어 왔다.

조현병의 유전성은 쌍생아 연구들로부터 80% 정도로 추정된다는 보고¹⁾가 있지만 복합 유전질환으로서 다수의 후보 유전자들이 원인 유전자로서 지목되고 있다. 그 중에서도 가장 많은 연구가 시행되어 온 *neuregulin 1(NRG1)*, *dystrobrevin*

*binding protein 1(DTNBPI)*과 *disrupted in schizophrenia 1(DISC-1)* 등의 유전자 변이들이 조현병의 새로운 병태생리적 기전을 밝히는 출발점이 될 수 있을 것이다.²⁻¹⁹⁾

*NRG1*이 조현병의 병태생리에 관여한다는 최초의 증거는 Steffanson 등²⁾이 아이슬란드인들을 대상으로 조사하여 *NRG1*과 조현병의 연합을 발표한 연구에서 나타났다. 연관분석과 연합 연구를 통하여 *NRG1*이 조현병의 감수성 유전자임을 밝혔고 Hap(ICE)라고 그들이 명명한 위험 haplotype를 찾아냈는데 이는 5개의 SNP와 5쪽의 조절주위에 존재하는 두 개의 microsatellite로 구성된 것이다. 후속된 다수의 연구자들의 연합 연구들에서 *NRG1*과 조현병의 연합을 보고했으나 그렇지 않은 결과들도 일부 보고되었다.²⁻⁶⁾

성장과 분화 인자로 작용하는 neuregulin 족(*NRG1-4*)과 그들에 관련된 ErbB4 수용체 타이로신 키나제는 뇌 발달 및 아교세포와 뉴런의 성숙에 여러 가지 역할을 한다. *NRG1*의 기능이 가장 잘 알려져 있으며 뉴런의 방사상의 이주(radial migration)에 관여하는 방사 신경 아교세포의 형성과 유지, 피질에서 gamma-aminobutyric acid 계통의 중간뉴런의 접선 이주(tangential migration)의 인도, 희소돌기아교세포의 발달, CNS에서 시냅스 형성과 엑손의 수초형성 등에 관여함으로써 *NRG1* 신호전달의 교란과 조현병의 발병의 연관성을 시사한다.²⁰⁾

이와 관련하여 *NRG3* 유전자는 염색체의 10q22-q23영역에 위치하는데, 아슈케나지 유대인과 한족 중국인의 조현병 환자를 대상으로 유전자 전장을 커버하는 연관분석(genome-wide linkage analysis, 이하 GWAS)의 연구 결과에서 이 염색체 부위가 조현병과 강한 연관이 있음을 보였다.²¹⁾²²⁾ 이후 이 영역에 위치한 *NRG3*의 단염기 다형성들과 조현병의 연합 연구들이 한족 중국인, 아슈케나지 유대인, 호주 백인, 서유럽 계통의 미국 백인 및 한국인을 대상으로 시행되었다.²³⁻²⁷⁾

1.2 Mb 정도의 크기인 *NRG3* 유전자는 10q22-q23 부위에 존재하며 전장 720개의 아미노산으로 구성된 인체의 단백질을 코딩한다. *NRG1*이 erbB3와 erbB4에 둘 다 결합하는데 반하여 *NRG3*는 수용체로서 작용하는 erbB4에만 유일하게 결합한다고 알려져 있다. *NRG3*의 EGF-like domain은 *NRG1*의 EGF-유사 영역과 31%의 동질성을 가지고, *NRG3*의 세포 밖의 domain은 Ig-like 혹은 kringle domain이 결합되어 있다는 차이를 보인다.

본 연구에서는 유전자의 위치로나 단백질의 기능상 조현병의 후보 유전자임을 분명하나 상대적으로 기존의 연구 결과가 부족한 *NRG3* 유전자를 대상으로, 특히 *NRG3* 단백질을 코딩하는 영역인 엑손 9에 위치하고 있으므로 *NRG3*의 작용에 변화를 초래할 수 있는 단염기 다형성인 rs2295933과 조현병의 연합 연구를 한국인 환자를 대상으로 실시하였다.

방 법

연구 대상

연구 대상은 4개 병원(진주 정신병원, 순영병원, 하동 우리들 병원, 계요병원)에 입원한 환자들 중 정신장애 진단 및 통계편람(Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorder-IV)에 의하여 조현병으로 진단된 435명의 환자들(남자 247명, 여자 188명)과 정상인 대조군 393명(남자 222명, 여자 171명)이었고, 정신지체, 기질적 뇌 질환, 약물 또는 알코올 의존, 신경과적 질환, 자가면역질환이 있는 환자는 제외하였다. 정상인 대조군은 한림대학교 한강성심병원과 서울대학교 건강증진 센터에 근무하는 건강한 직원들이었고, 정상 대조군들 각각에 대해 현재 진행 중인 정신과적 질환이나 정신과적 질환의 과거력이 있는지 확인하기 위해 정신과 의사에 의하여 SCID-NP를 이용한 면담을 시행하였으며, 정신과적 질환이 발견된 경우 정상 대조군에서 제외하였다.

이들 대조군은 모두 연구에 동의하였고, 연구계획은 각각의 병원들과 순천향대학교병원 임상실험 윤리위원회의 심의를 통과하였다.

시료 혈액에서 Genomic DNA 추출

환자들과 대조군의 혈액을 뽑아 ethylenediminetetraacetic(이하 EDTA)로 바로 처리하여 응고를 방지한 후, 원심분리하여 buffy coat를 채취하였다. 여기에 용해 완충액(10 mM Tris-HCl, 0.1 M EDTA, 0.5% sodium dodecyl sulfate, pH 8.0)을 첨가한 후, 37°C로 1시간 동안 배양하고 proteinase K를 150 µg/mL의 농도로 첨가하여 50°C에서 4시간동안 반응하여 genomic deoxyribonucleic acid(이하 DNA)를 추출하였다. Deoxyribonucleic acid(이하 DNA)는 phenol chloroform 방법으로 정제하고 에탄올을 이용하여 침전시킨 후 TE 완충액(10 mM Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH 8.0)에 용해하여 4°C에서 보관 사용하였다.

NRG3 유전자의 단염기 다형성의 분석

NRG3 단염기 다형성을 Fig. 1과 같이 도식화하였고, *NRG3* 단염기 다형성의 유전형 확인을 위해 TaqMan assay를 사용하였다. TaqMan probe는 Assay-on-Demand product(Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)를 이용하였으며, Assay-on-Demand ID는 rs2295933의 C_1652243_1이다. TaqMan probe의 경우 한쪽 allelic probe는 6-carboxyfluorescein dye로 표지되었으며, 다른쪽 allelic probe는 2'-chloro-7'-phenyl-1, 4-dichloro-6-carboxyfluorescein dye로 표지하여 사용하였다.

통계분석

통계분석을 위해 SAS 프로그램을 이용하였으며, 유의수준은 p-value 0.05 이하로 하였다. *NRG3* 유전자의 단염기 다형성에 있어 조현병 환자군과 정상인 대조군에 대한 유전자형(genotype)과 대립유전자(allele)의 빈도에 대한 판별력과 연관성을 확인하기 위하여 로지스틱 회귀분석(logistic regression

analysis)을 실시하였다. 나이와 성별을 공변수로 하여 분석하였고, 이를 통해 교차비(odds ratio)와 95% 신뢰구간 및 상응하는 p-value를 측정하였다.

결 과

연구대상자의 인구학적 변인

조현병 환자군의 나이는 평균 44.78세(나이 분포 범위 : 23~76세)이고, 정상인 대조군은 54.62세(나이 분포 범위 : 28~80세)였다. 조현병 환자군과 정상인 대조군의 비율은 53 : 47로 비슷하였고, 조현병 환자군(남자 57% vs. 여자 43%)과 정상인 대조군(남자 56% vs. 여자 44%)에서 모두 남성이 여성에 비해 많았다(Table 1).

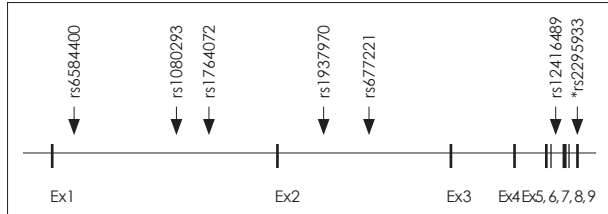


Fig. 1. Location of the SNPs in the *NRG3* gene among which rs2295933 is marked with * in the exon 9. Other six SNPs were located in introns and analyzed previously in various populations. * : rs2295933.

Table 1. Demographic profile of schizophrenia patients and normal controls

	Schizophrenia	Normal controls
Number	435	393
Age	44.78 (23-76)	54.62 (28-80)
Sex (M/F)	247/188	222/171

Analysis of age was performed by Student t-test and analysis of sex was done by χ^2 -test. Mean (minimum-maximum) of each value is shown. M : male, F : female

Table 2. Minor allele frequency and Hardy-Weinberg equilibrium of rs2295933

Loci	Allele	MAF		HWE	
		SZO	PC	SZO	PC
rs2295933	T > C	0.302	0.293	0.186	0.363

MAF : minor allele frequency, HWE : Hardy-Weinberg equilibrium, PC : population control, SZO : schizophrenia

***NRG3* 유전자상의 rs2295933의 위치**

*NRG3*의 존재하는 단염기 다형성들의 위치는 Fig. 1에 각각 표시되었고 그 중에서 본 연구의 대상이 된 단염기 다형성(rs2295933)은 엑손 9에 존재하고 있다(Fig. 1).

조현병 환자군과 대조군을 비교한 *NRG3* 단염기 다형성의 분석

본 연구에서는 *NRG3* 유전자의 단염기 다형성을 조현병 환자군과 대조군으로 나누어 비교하였고 H-W equilibrium 결과는 Table 2와 같다. 또한 유전자형과 대립인자형의 차이에 대한 로지스틱 회귀 분석을 시행하였고, 두 군 사이의 유전자형과 대립인자형의 분포의 차이를 나이와 성별을 공변수로 하여 분석한 결과에서 엑손 9에 존재하는 단염기 다형성(rs2295933)의 차이는 조현병 환자군과 정상인 대조군 사이에서 나타나지 않았다(Table 3, 4).

Table 3. Logistic analysis of rs2295933 genotype between schizophrenia patients and normal controls

Gene	Loci	Diagnosis	Genotype distribution			Codominant		Dominant		Recessive	
			TT	CT	CC	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
NRG3	rs2295933	Schizophrenia	216 (50.1%)	170 (39.4%)	45 (10.5%)	0.91 (0.72-1.15)	0.41	0.85 (0.62-1.17)	0.32	0.96 (0.57-1.61)	0.87
		Normal controls	197 (50.9%)	153 (39.5%)	37 (9.6%)						

Genotype distributions and p-values for logistic analyses of three alternative models (co-dominant, dominant and recessive models) are shown. NC : normal controls, OR : odds ratio, CI : confidence interval

Table 4. Logistic case-control analysis of rs2295933 allele type between schizophrenia patients and normal controls

Gene	Loci	Diagnosis	Allele distribution		Codominant	
			T (%)	C (%)	OR (95% CI)	p
NRG3	rs2295933	Schizophrenia	602 (69.8)	260 (30.2)	0.90 (0.71-1.15)	0.40
		Normal controls	547 (70.7)	227 (29.3)		

Logistic regression models were used for calculating odds ratios (95% confidential interval) and corresponding p-values. OR : odds ratio, CI : confidence interval

고찰

조현병에 대한 글루타메이트 신경전달의 이상 가설이 존재해 왔는데, NMDA 수용체 복합체에서 작용하는 단백질들에 대한 NRG1-erbB4 신호전달의 영향에 대한 증거들이 보고되고 있다. Huang 등²⁸⁾은 설치류의 해마 조직 절편들을 이용하여 전기 생리적인 연구를 시행하였는데, NRG1으로 자극한 경우 장기기억증강(long term potentiation)이 억제됨을 보고하였는데, NRG1은 N-Methyl-D-aspartate 매개의 시냅스의 반응을 변화시킨 것이 아니므로 NRG1의 작용은 α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid 수용체를 통하여 장기기억증강을 조절한 것으로 파악되었다. Kwon 등²⁹⁾은 해마의 CA1 영역에서 더 상세하게 NRG1의 영향을 조사하였는데 NRG1 β 가 글루타메이트 수용체-1을 포함한 AMPA 수용체들의 내재화(internalization)을 촉진하여 장기기억증강을 역전시킴을 보고하였다. 이렇게 작용하는 NRG1-erbB4 신호전달계에 다른 유전자나 경로계가 영향을 가할 수 있다. 예컨대 erbB4에 결합하여 신호전달을 매개하는 NRG3의 down regulation은 NRG1-erbB4 신호전달계에 영향을 가할 수 있다.³⁰⁾ 이러한 상호 연관성을 고려하였을 때 NRG3 유전자와 조현병의 연합에 대한 연구들은 상당히 흥미로운 것이다.

아슈케나지 유대인의 조현병 환자를 대상으로 유전자 전장을 커버하는 연관분석(GWAS)의 연구 결과에서 염색체의 10q22-q23 영역에서 상당한 연관성을 보이는 신호가 나타난 데 이어, 대만의 한족 중국인의 조현병 환자 1234명을 대상으로도 동일한 연구 방법으로 수행한 일치된 연관 신호를 보였다.²¹⁾²²⁾ NRG3 유전자는 바로 10q22-q23 영역에 위치하고 있으므로 NRG3의 단염기 다형성들과 조현병의 연합 연구들이 한족 중국인, 아슈케나지 유대인, 호주 백인, 서유럽 계통의 미국 백인을 대상으로 시행되었고 및 본 연구팀에 의해 한국인을 대상으로 이전에 시행되었다.²³⁻²⁷⁾

한국인을 대상으로 한 저자들의 이전 연구에서는 NRG3 유전자의 인트론 영역에 위치하는 6개의 단염기 다형성들(rs6584400, rs1080293, rs1764072, rs1937970, rs677221, rs12416689)에 대하여 조사하였으나 조현병과의 통계학적인 유의미한 연합은 발견되지 않았다.

1.2 Mb 정도의 상당한 크기를 가진 NRG3 유전자는 현재까지 알려진 바로는 대체 스플라이싱(Alternative splicing)에 의해 8개의 전사 동종형(isoforms)을 생성한다고 보고된다. 인트론 1에 존재하는 rs6588400, rs1080293과 rs1764072는 NRG3 유전자의 발현시 선택적으로 포함되거나 되지 않는 엑손 1에 인접하고 있으므로 전사 동종형 중 NRG3-a, -b와 -d형의 발현에 영향을 줄 가능성이 있는 인트론상의 단염기 다형성들이

다. 위의 세 개의 전사 동종형 중 NRG3-a형은 조직 특이적 발현이 없는 형이고, NRG3-b와 -d형은 태아와 성인의 뇌조직, 특히 편도, 전전두엽과 대상피질에서 현저하게 발현된다고 보고된다. rs677221과 rs1937970는 둘 다 NRG3 유전자의 인트론 2에 존재하고 rs12416489는 인트론 6에 존재하는데, 한국인을 대상으로 한 연구에서 NRG3의 인트론에 위치하는 6개의 단염기 다형성들(rs6584400, rs1080293, rs1764072, rs1937970, rs677221, rs12416689) 모두 조현병과의 통계학적인 유의미한 연합은 발견되지 않았다.²⁷⁾

따라서 저자들은 NRG3 유전자의 엑손 영역에 존재한다고 보고된 총 5개의 단염기 다형성들 즉, rs2295934(Arg472Ser), rs17101193(Lys552Asn), rs17101196(Pro590Pro), rs959317(Gly610Val)과 rs2295933(Ser662Ser) 중에서 열성 대립인자의 빈도(minor allele frequency, allele frequency)가 0.05 이상 이어서 유전자 연합의 조사로 통계적 유의미성이 입증될 수 있는 rs2295933(Ser662Ser)를 선정하여 본 연구를 다시 시행하였다. 단염기 다형성으로서 rs2295933(Ser662Ser)은 아미노산의 변화를 일으키지 않으므로 센트럴 도그마에 의하면 단백질 서열의 차이를 일으키지 않아 세포에 대한 기능의 차이를 유발하지 않을 것으로 보이나 최근 연구들에 의하면 스플라이싱의 정확성, 번역(translation) 및 단백질의 기능과 구조(conformation)에 영향을 끼쳐서 인간의 질병에 대한 위험 인자가 될 수 있다.³¹⁻³³⁾ 이전에 보고된 연구들 중에서 rs2295933(Ser662Ser)를 포함한 연구는 한족 중국인 대상으로 실시된 연구가 유일한데²³⁾ 조현병과 유의미한 연합은 보이지 않아서 한국인을 대상으로 한 본 연구의 결과와는 일치되는 소견이다.

대만의 한족 중국인을 대상으로 9개의 단염기 다형성들을 연구한 결과²³⁾에서 조현병과 연합을 보인 rs677221과 rs1937970는 모두 NRG3 유전자의 인트론 2에 존재한다. 아슈케나지 유대인 가계를 대상으로, 조현병의 증상을 9개 인자로 나누어 20개의 NRG3 유전자의 단염기 다형성들과 연관성을 조사한 결과²⁴⁾에서 조현병의 망상 인자와 연합을 보인 rs6588400, rs1080293과 rs12416489 등의 단염기 다형성들 중에서 처음 두 개는 인트론 1에 존재하고 세번째는 인트론 6에 존재한다. 호주 백인을 대상으로 한 연구²⁵⁾에서는 조현병과 유의미한 연합을 보인 rs6588400는 인트론 1에 존재하고, 서부 유럽 계통의 미국 백인을 대상으로 한 연구²⁶⁾에서 조현병과 유의미한 연합을 보인 rs6584400과 rs1764072는 모두 인트론 1에 존재하였다. 다양한 민족 집단의 유전적 구성은 지리적, 인종적인 차이에 따라 다양하기 때문에 다른 민족 집단 안에서 유전자 다형성에 차이를 나타내는 것으로 보인다.

본 연구의 제한점은 비교적 크지 않은 환자와 정상 대조군의 샘플 크기로 인해 통계학적인 제한점이 있을 수 있고, 연령과

성별을 조현병 발현에 영향을 주는 공변인으로 분류하면 변인 조절의 정확도는 증가하지만 연관성을 발견하는 민감도는 떨어질 수 있다. *NRG3* 유전자는 존재 위치로나 기능적으로나 조현병의 병태생리에 관여할 것으로 추정되지만 본 연구에선 이러한 가정이 입증되지 않았다. 향후 한국인을 대상으로 조현병 감수성 유전자에 대한 연구 진행이 더 필요할 것이다.

중심 단어: *NRG3* · 조현병 · 단염기 다형성 · rs2295933.

Acknowledgments

본 연구는 보건복지부와 보건산업진흥연구원의 연구비(No. A101023) 지원에 의하여 수행되었음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000;97:12-17.
- 2) Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002;71:877-892.
- 3) Stefansson H, Sarginson J, Kong A, Yates P, Steinthorsdottir V, Gudfinnsson E, et al. Association of neuregulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. *Am J Hum Genet* 2003;72:83-87.
- 4) Fukui N, Muratake T, Kaneko N, Amagane H, Someya T. Supportive evidence for neuregulin 1 as a susceptibility gene for schizophrenia in a Japanese population. *Neurosci Lett* 2006;396:117-120.
- 5) Yang JZ, Si TM, Ruan Y, Ling YS, Han YH, Wang XL, et al. Association study of neuregulin 1 gene with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003;8:706-709.
- 6) Kim JH, Park BL, Pasaje CF, Bae JS, Park CS, Cha B, et al. Lack of associations of neuregulin 1 variations with schizophrenia and smooth pursuit eye movement abnormality in a Korean population. *J Mol Neurosci* 2012;46:476-482.
- 7) Straub RE, Jiang Y, MacLean CJ, Ma Y, Webb BT, Myakishev MV, et al. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002;71:337-348.
- 8) Schwab SG, Knapp M, Mondabon S, Hallmayer J, Borrmann-Hassenbach M, Albus M, et al. Support for association of schizophrenia with genetic variation in the 6p22.3 gene, dysbindin, in sib-pair families with linkage and in an additional sample of triad families. *Am J Hum Genet* 2003;72:185-190.
- 9) Van Den Bogaert A, Schumacher J, Schulze TG, Otte AC, Ohlraun S, Kovalenko S, et al. The DTNBP1 (dysbindin) gene contributes to schizophrenia, depending on family history of the disease. *Am J Hum Genet* 2003;73:1438-1443.
- 10) Kirov G, Ivanov D, Williams NM, Preece A, Nikolov I, Milev R, et al. Strong evidence for association between the dystrobrevin binding protein 1 gene (DTNBP1) and schizophrenia in 488 parent-offspring trios from Bulgaria. *Biol Psychiatry* 2004;55:971-975.
- 11) Funke B, Finn CT, Plocik AM, Lake S, DeRosse P, Kane JM, et al. Association of the DTNBP1 locus with schizophrenia in a U.S. population. *Am J Hum Genet* 2004;75:891-898.
- 12) Tang JX, Zhou J, Fan JB, Li XW, Shi YY, Gu NF, et al. Family-based association study of DTNBP1 in 6p22.3 and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2003;8:717-718.
- 13) Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N,

- et al. Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2004;13:2699-2708.
- 14) Moon HI, Lee YJ, Park BL, Shin HD, Choi IG, Han SH, et al. Association analysis of polymorphisms on Dystrobrevin Binding Protein 1 (*DTNBP1*) Gene with schizophrenia in the Korean population. *Korean J Biol Psychiatry* 2009;16:149-158.
- 15) Devon RS, Anderson S, Teague PW, Burgess P, Kipari TM, Semple CA, et al. Identification of polymorphisms within Disrupted in Schizophrenia 1 and Disrupted in Schizophrenia 2, and an investigation of their association with schizophrenia and bipolar affective disorder. *Psychiatr Genet* 2001;11:71-78.
- 16) Hodgkinson CA, Goldman D, Jaeger J, Persaud S, Kane JM, Lipsky RH, et al. Disrupted in schizophrenia 1 (*DISC1*): association with schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder. *Am J Hum Genet* 2004;75:862-872.
- 17) Sachs NA, Sawa A, Holmes SE, Ross CA, DeLisi LE, Margolis RL. A frameshift mutation in Disrupted in Schizophrenia 1 in an American family with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Mol Psychiatry* 2005;10:758-764.
- 18) Zhang F, Sarginson J, Crombie C, Walker N, St Clair D, Shaw D. Genetic association between schizophrenia and the *DISC1* gene in the Scottish population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:155-159.
- 19) Zhang X, Tochigi M, Ohashi J, Maeda K, Kato T, Okazaki Y, et al. Association study of the *DISC1/TRAX* locus with schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res* 2005;79:175-180.
- 20) Mei L, Xiong WC. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:437-452.
- 21) Faraone SV, Hwu HG, Liu CM, Chen WJ, Tsuang MM, Liu SK, et al. Genome scan of Han Chinese schizophrenia families from Taiwan: confirmation of linkage to 10q22.3. *Am J Psychiatry* 2006;163:1760-1766.
- 22) Fallin MD, Lasseter VK, Wolyniec PS, McGrath JA, Nestadt G, Valle D, et al. Genomewide linkage scan for schizophrenia susceptibility loci among Ashkenazi Jewish families shows evidence of linkage on chromosome 10q22. *Am J Hum Genet* 2003;73:601-611.
- 23) Wang YC, Chen JY, Chen ML, Chen CH, Lai IC, Chen TT, et al. Neuregulin 3 genetic variations and susceptibility to schizophrenia in a Chinese population. *Biol Psychiatry* 2008;64:1093-1096.
- 24) Chen PL, Avramopoulos D, Lasseter VK, McGrath JA, Fallin MD, Liang KY, et al. Fine mapping on chromosome 10q22-q23 implicates Neuregulin 3 in schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2009;84:21-34.
- 25) Morar B, Dragović M, Waters FA, Chandler D, Kalaydjieva L, Jablensky A. Neuregulin 3 (*NRG3*) as a susceptibility gene in a schizophrenia subtype with florid delusions and relatively spared cognition. *Mol Psychiatry* 2011;16:860-866.
- 26) Kao WT, Wang Y, Kleinman JE, Lipska BK, Hyde TM, Weinberger DR, et al. Common genetic variation in Neuregulin 3 (*NRG3*) influences risk for schizophrenia and impacts *NRG3* expression in human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:15619-15624.
- 27) Pasaje CF, Bae JS, Park BL, Cheong HS, Kim JH, Park TJ, et al. Neuregulin 3 does not confer risk for schizophrenia and smooth pursuit eye movement abnormality in a Korean population. *Genes Brain Behav* 2011;10:828-833.
- 28) Huang YZ, Won S, Ali DW, Wang Q, Tanowitz M, Du QS, et al. Regulation of neuregulin signaling by PSD-95 interacting with ErbB4 at CNS synapses. *Neuron* 2000;26:443-455.
- 29) Kwon OB, Longart M, Vullhorst D, Hoffman DA, Buonanno A. Neuregulin-1 reverses long-term potentiation at CA1 hippocampal synapses. *J Neurosci* 2005;25:9378-9383.
- 30) Banerjee A, Macdonald ML, Borgmann-Winter KE, Hahn CG. Neuregulin 1-erbB4 pathway in schizophrenia: from genes to an interactome. *Brain Res Bull* 2010;83:132-139.
- 31) Sauna ZE, Kimchi-Sarfaty C. Understanding the contribution of syn-

- onymous mutations to human disease. *Nat Rev Genet* 2011;12:683-691.
- 32) **Plotkin JB, Kudla G.** Synonymous but not the same: the causes and consequences of codon bias. *Nat Rev Genet* 2011;12:32-42.
- 33) **Czech A, Fedyunin I, Zhang G, Ignatova Z.** Silent mutations in sight: co-variations in tRNA abundance as a key to unravel consequences of silent mutations. *Mol Biosyst* 2010;6:1767-1772.