

한국인 조현병 환자에서 *ST8SIA2* 유전자 다형성의 연합 연구

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신건강의학교실,¹ 삼성생명과학연구소 임상의학연구센터,² 서울대학교 자연과학대학 통계학과,³ 용인정신병원,⁴ 서울대학교 의과대학 서울대학교병원 정신건강의학교실⁵
 유재현¹ · 류승형¹ · 조은영² · 허익수³ · 박태성³ · 이유상⁴ · 권준수⁵ · 홍경수^{1,2}

Association Analyses of *ST8SIA2* Genetic Polymorphisms with Schizophrenia in the Korean Population

Jae Hyun Yoo, MD,¹ Seunghyong Ryu, MD,¹ Eun Young Cho, MS,² Ik-Soo Huh, BS,³ Taesung Park, PhD,³ Yu-Sang Lee, MD,⁴ Jun Soo Kwon, MD,⁵ Kyung Sue Hong, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

²Samsung Biomedical Research Institute, Center for Clinical Medicine, Seoul, Korea

³Department of Statistics, College of Natural Science, Seoul National University, Seoul, Korea

⁴Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea

⁵Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Objectives *ST8SIA2* (ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2, 8-sialyltransferase 2 gene) is located at 15q26, a susceptibility locus for schizophrenia. Some previous research had indicated that single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the promoter region of *ST8SIA2* were associated with schizophrenia in Japanese and Chinese populations. We investigated the association between SNPs in the promoter region of *ST8SIA2* and schizophrenia in the Korean population.

Methods The study subjects were 190 Korean patients with schizophrenia and 190 healthy controls. We performed allelic, genotypic, and haplotypic association analyses for rs3759916, rs3759915 and rs3759914 of *ST8SIA2*. All genotypes were determined by direct sequencing.

Results In the genotype-based analysis, rs3759914 showed a nominally significant association with schizophrenia under recessive genotypic model ($p = 0.047$). However, this association did not remain statistically significant after correction for multiple testing. Both allelic and haplotype analyses did not show any significant association.

Conclusions These findings suggest that *ST8SIA2* does not play a major role in the susceptibility to schizophrenia in the Korean population. Further studies with a larger number of subjects are required to definitively rule out minor effects of this gene on schizophrenia vulnerability.

Key Words *ST8SIA2* · Schizophrenia · Genetic polymorphism · Association.

Received: June 19, 2012 / Revised: July 11, 2012 / Accepted: July 17, 2012

Address for correspondence: Kyung Sue Hong, MD

Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, 50 Irwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-3584, Fax: +82-2-3410-0050, E-mail: hongks@skku.edu

서론

조현병(schizophrenia)은 유전 인자가 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며, 가족 연구, 쌍생아 연구, 입양아 연구 등에 의하면 83~87% 정도의 높은 유전율(heritability)¹⁻³을 보이는 질환이다. 현재까지 조현병과 관련이 있다고 알려진 유전자로는 *Dysbindin*, *Neuregulin 1*, *Catechol-O-methyl tran-*

sferase 등이 있으며, 2p, 5q, 3p, 11q, 2q, 1q, 22q, 8p, 6p, 20p, 14q 등의 염색체좌(chromosomal region) 또한 광범위 유전체 연구(genome-wide study)에서 의미 있는 결과를 보여 관련성이 추정되고 있다.⁴⁾

15q26 염색체좌 또한 몇몇 광범위 유전체 연관 연구(genome-wide linkage study)에서 조현병과 양극성 정동장애에서 공통적으로 연관성을 보이는 것으로 나타나 관심을 끌고 있다.⁵⁾⁶⁾

특히, ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alpha-2, 8-sialyltransferase 2 유전자(이하 *ST8SIA2*)는 15q26 염색체좌에 위치한 후보 유전자로서, 신경발생(neurogenesis) 과정에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다. *ST8SIA2*로부터 형성되는 단백질은 신경세포부착분자1(neural cell adhesion molecule 1, 이하 NCAM1)과 폴리시알산(polysialic acid, 이하 PSA)의 결합을 조절하는 역할을 하며,⁷⁾ PSA와 결합한 NCAM1은 주로 성인의 해마(hippocampus)나 후각망울(olfactory bulb)에 위치하여 신경세포의 이주(neural cell migration),⁸⁾⁹⁾ 신경돌기의 증식(neurite outgrowth),¹⁰⁾¹¹⁾ 신경세포의 유도(neural path finding),¹²⁾ 시냅스의 형성(synaptogenesis),¹³⁾ 공간학습 및 기억(spatial learning and memory)¹⁴⁾ 등을 촉진한다. 그런데 조현병 환자의 해마에서는 이 물질에 대한 면역반응세포의 수가 감소하고,¹⁵⁾ 후각망울의 부피가 감소하는 등의 연구 결과가 관찰되었다.¹⁶⁾ 또한, *ST8SIA2* 유전자 결핍 쥐에서 나타나는 치아이랑(dentate gyrus) 및 해마의 PSA 결핍 소견¹⁷⁾은 이 유전자가 조현병에서 확인된 신경조직의 구성 및 해마기능과 관련된 장애와 밀접한 관련이 있음을 예측하게 한다.

일본과 중국에서는 이러한 *ST8SIA2*의 역할 및 염색체좌(15q-26)에 주목하여, 조현병과의 연관성을 탐색하는 연구가 이루어졌다. Arai 등¹⁸⁾은 일본인에서 연합 연구(association study)를 시행하여, *ST8SIA2* 유전자 전사조절부위(promoter)에 위치한 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, 이하 SNP) rs3759916과 rs3759914가 조현병과 유의한 연합을 보임을 보고하였다. 중국인을 대상으로 한 Tao 등¹⁹⁾의 연합 연구에서는 rs3759915가 조현병과 연합을 보이는 것으로 나타났다.

이러한 배경에서 *ST8SIA2*는 조현병의 중요한 후보유전자가 될 수 있는데, 한국인을 대상으로 한 연합 연구는 아직까지 시행된 바 없다. 따라서 본 연구는 기존 연구에서 조현병과의 연합을 나타낸 *ST8SIA2* 전사조절부위의 SNPs이 한국인 조현병 환자에서도 병과 연관성을 가지는지 알아보려고 하였다.

방 법

대상 환자 선정

연구 대상은 삼성서울병원, 용인정신병원에서 1년 이상 입원 및 외래 통원 치료를 받은 18세 이상 75세 이하의 환자 중 정신과 의사에 의해 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-4th Edition 진단 기준²⁰⁾의 조현병으로 진단된 환자로 하였다. 연구에 참여한 환자는 총 190명이었으며, 정상군으로는 지역사회로부터 정신과적 병력 및 가족력이 없는 건강한 성인 190명을 모집하였다. 초발 정신증(first episode psychosis) 및 치료 기간이 1년 이하인 환자는 진단의 안정성이 확립

되어 있지 않아 본 연구에서는 제외하였으며, 정상군 중 4촌 이내에 정신과적 가족력이 있는 경우도 제외하였다. 본 연구는 삼성서울병원과 용인정신병원 윤리위원회(Institutional Review Board)에서 승인을 받았고, 모든 참여자에게 연구에 대한 설명을 제공하고 동의서를 받았다.

SNP 선정 및 유전형 분석

*ST8SIA2*의 전사조절부위에 위치한 세 개의 SNP(SNP1 ; -1126 T > C ; rs3759916, SNP2 ; -907 G > C ; rs3759915, SNP3 ; -851 T > C ; rs3759914)을 표지자로 선정하였다. 이들 표지자들은 아시아 인구 집단에서 높은 연관불균형(linkage disequilibrium)을 보이며, 특히 Arai 등¹⁸⁾ 및 Tao 등¹⁹⁾의 선행 연합 연구들에서 조현병과의 연합이 지속적으로 시사되고 있다(Fig. 1).

말초혈액으로부터 WizardTM Genomic purification kit(Pro-mega, Madison, USA)를 이용하여 genomic DNA를 추출하였으며, ABI PRISM BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing kit(Applied Biosystems, USA)를 이용하여 표지자의 유전자형을 분석하였다. 유전자형 분석은 모든 대상자들에서 성공적으로 분석되었다.

통계 분석

조현병 환자군과 정상군에서 연령, 성별 등의 인구학적 변수를 카이제곱 검정(chi-square test) 및 티 검정(t-test)을 사용하여 비교하였다. 또한 각각의 표지자가 Hardy-Weinberg 평형을 따르는지를 정상군을 대상으로 Haploview를 사용하여 확인하였다.

세 SNPs에 대해서 각각 대립유전자 연합(allelic association) 및 유전자형 연합(genotypic association)을 분석하였고, 유전자형 분석에는 부가적(additive), 우성(dominant), 열성(recessive) 및 공동우성(co-dominant)의 유전 양식(mode of transmission)을 가정하였다. 부가적 유전 양식의 경우, 대립유전자의 수가 많아짐에 따라 조현병의 발병이 증가하는지 확인하기 위하여 코크란 아미티지 추세 검정(Cochran-Armitage trend test)를 사용하였으며, 나머지 유전 양식에 대해서는 카이제곱 검정을 사용하여 통계적 검증을 시행하였다. 추가적으로, Haploview의 default confidence interval algorithm을 통해 구성된 일배체 블록(rs3759916-rs3759915-rs3759914)에 대한 일배체연합(haplotypic association) 분석을 시행하였다.

모든 통계 분석에는 SAS version 9.1(SAS institute) 및 Haploview v4.2(<http://www.broadinstitute.org/haploview/haploview>)을 사용하였다. 다중 검사 오류(multiple testing error)를 보정하기 위해서 유의수준은 p value < 0.017(0.05/3)로 하였다.

결 과

연구 대상의 인구학적 특성을 조사하였을 때, 조현병 환자군의 평균 연령은 28.40 ± 4.23 세, 정상군은 32.97 ± 8.90 세로 나타나, 통계적으로 의미 있는 차이를 보이고 있었다($p < 0.001$). 정상군(남자 101명, 여자 89명)은 조현병 환자군(남자 95명, 여자 95명)보다 남자의 비율이 높았지만, 성별에 따른 유의한 차이는 관찰되지 않았다($p = 0.538$). 조현병 환자군의 평균 발병 연령은 23.34 ± 5.80 세였으며, 아형으로는 망상형이 111명으로 가장 많았고, 미분화형 18명, 파과형 9명, 잔류형 3명순으로 나

타났다.

세 SNPs의 유전적 분포는 모두 Hardy-Weinberg 평형을 위배하지 않았다(Table 1). 각각의 SNP과 조현병 발병 사이의 유전자형 및 대립유전자 연합 분석에서 세 SNP 모두 유의한 연합을 나타내지 않았다(Table 2). 열성 유전 방식의 가정하에서 rs3759914의 CC 유전자형은 정상군에 비해 환자군에서 높은 빈도로 나타나고 있었으며, 조현병 발병과의 연합이 $p < 0.05$ 수준에서 유의하게 나타났다($p = 0.047$)(Table 3). 그러나 다중검사 오류 보정시에는 유의성이 유지되지 않았다.

rs3759916-rs3759915-rs3759914의 세 SNPs으로 구성된 일

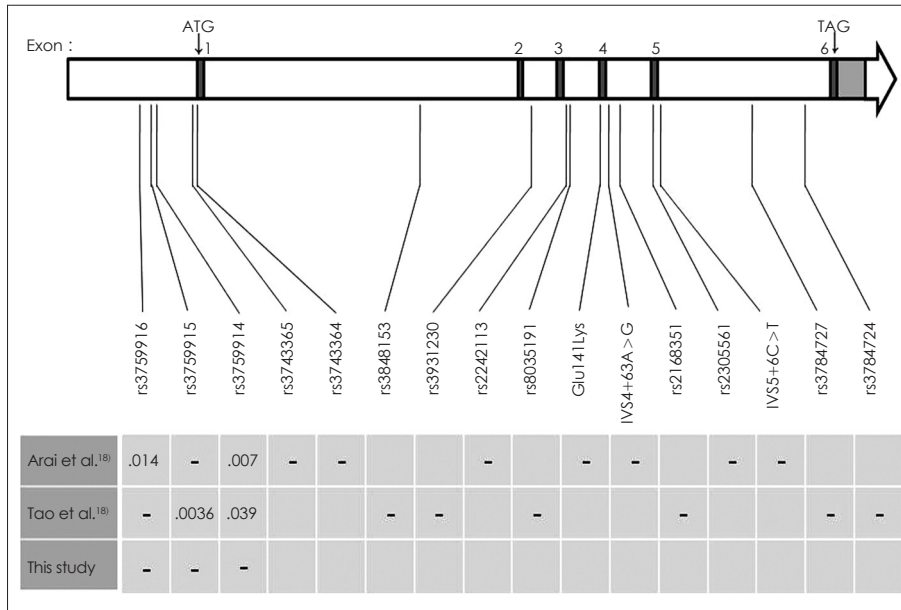


Fig. 1. ST8S1A2 organization and single-nucleotide polymorphism (SNP) locations (from the University of California at Santa Cruz Genome Browser, Feb. 2009). Exons were numbered and location of the initiation codon (ATG) and stop codon (TAA or TAG) were denoted. Minus signs (-) indicate SNPs studied, but did not show statistically significant association in previous studies and this study, respectively. The SNP showing p value < 0.05 represented as numeric values.

Table 1. Characteristics of SNP markers on ST8S1A2

SNP	Location	SNP type	HWE test (p value)	Allele	MAF
rs3759916	90737173	nearGene-5*	0.192	T > C	0.329
rs3759915	90737392	nearGene-5*	0.342	G > C	0.455
rs3759914	90737448	nearGene-5*	0.141	T > C	0.316

* : Estimated promoter region of ST8S1A2. SNP : single-nucleotide polymorphism, HWE : Hardy-Weinberg equilibrium, MAF : minor allele frequency

Table 2. Genotypic and allelic association analyses

SNP		Genotype count (%)			p value	Allele count (%)		p value
		TT	TC	CC		T	C	
rs3759916	Schizophrenia	77 (40.5)	84 (44.2)	29 (15.3)	0.116	238 (62.6)	142 (37.4)	0.196
	Control	81 (42.6)	93 (48.9)	16 (8.4)		255 (67.1)	125 (32.9)	
rs3759915	Schizophrenia	55 (28.9)	87 (45.8)	48 (25.3)	0.782	197 (51.8)	183 (48.2)	0.467
	Control	60 (31.6)	87 (45.8)	43 (22.6)		207 (54.5)	173 (45.5)	
rs3759914	Schizophrenia	78 (41.1)	85 (44.7)	27 (14.2)	0.099	241 (63.4)	139 (36.6)	0.146
	Control	84 (44.2)	92 (48.4)	14 (7.4)		260 (68.4)	120 (31.6)	

SNP : single-nucleotide polymorphism

Table 3. Results of association analyses under additive, dominant, recessive and co-dominant model assumptions

SNP model	rs3759916		rs3759915		rs3759914	
	Statistic	p value	Statistic	p value	Statistic	p value
Additive*	1.306	0.192	0.700	0.484	1.482	0.139
Dominant†	0.098	0.755	0.200	0.655	0.269	0.604
Recessive†	3.343	0.057	0.231	0.631	3.937	0.047
Co-dominant†	4.315	0.116	0.492	0.782	4.621	0.099

* : Cochran-Armitage trend test was used to examine the additive effect of risk allele on schizophrenia, † : chi-square test was used. SNP : single-nucleotide polymorphism

Table 4. Estimated individual haplotype frequencies of *ST8SIA2*

Haplotype*	Frequency†		Individual p value
	Schizophrenia	Control	
TCT	0.510	0.544	0.346
CGC	0.357	0.315	0.219
TGT	0.116	0.127	0.656

* : Haplotypes with frequencies greater than 0.01 are shown, † : Haplotype frequencies were estimated by the Haploview 4.2

배체 중 1% 이상의 빈도를 보이는 일배체에 대한 연합 분석에서도 유의한 결과는 확인되지 않았다(Table 4).

고찰

본 연구는 한국인 조현병 환자 및 정상인을 대상으로 *ST8SIA2* 전사조절부위의 SNP인 rs3759916, rs3759915 및 rs3759914에 대하여 조현병과의 연합을 탐색하였다. rs3759916 및 rs3759915의 분석에서는 조현병과의 유의한 연합이 관찰되지 않았으며, rs3759914에서는 경향성을 확인할 수 있었으나(열성 유전 모델, $p = 0.047$), 다중 검사 오류를 보정하였을 때는 본 연구에서 설정한 유의 수준에 도달하지 못하였다.

ST8SIA2 유전자에 대한 연구는 그 수가 많지 않으나, 조현병 및 양극성 정동장애 발병과 관련된 결과를 꾸준히 제시하고 있다. 먼저, *ST8SIA2* 유전자의 결손은 해마에서 infrapyramidal mossy fiber의 유도를 방해하고, 이소성 시냅스(ectopic synapse)를 형성하게 하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 그런데, 해마의 이상은 조현병과 양극성 정동장애 모두에서 나타나는 공통적인 특징으로,²¹⁾²²⁾ 두 질환의 발병에 *ST8SIA2* 유전자가 어떠한 역할을 할 가능성을 시사한다. 또한, 조현병과 양극성 정동장애 환자를 대상으로 한 일부 광범위 유전체 연구에서도, *ST8SIA2*가 위치한 15q26 염색체좌에서 의미 있는 결과가 관찰되었다. Maziade 등⁵⁾와 Vazza 등⁶⁾은 각각 Eastern Quebec 지역과 이탈리아 Chioggia 지역에서 조현병 또는 양극성 정동장애를 가진 가계를 대상으로 광범위 유전체 연관 연구를 시행하여, 두 질환의 공유 염색체 좌인 15q26에 위치한 표지자가 유의한 연관성을 보이는 것을 밝혀냈다. Lee 등²³⁾은 중국인 양극성 정동장애 환자 1409명과 정상군 2000명을 대상으로 광범위 유전

체 연합 연구를 시행하여 15q26에 위치한 rs8040009에서 의미 있는 연합을 확인하였는데, 이 SNP은 *ST8SIA2* 안에 위치하지는 않으나 가까운 거리에 위치한 것으로 알려졌다. 이러한 결과로부터, *ST8SIA2*는 인종적 배경과 관계없이 조현병 및 양극성 정동장애의 발병에 공통으로 기여하는 후보 유전자일 것으로 추정된다.

*ST8SIA2*와 조현병과의 관련성을 규명하기 위한 일본 및 중국의 연합 연구에서도 유의한 결과가 확인되었다. Arai 등¹⁸⁾은 일본인 조현병 환자 188명과 정상군 156명을 대상으로 하여 *ST8SIA2* 및 *ST8SIA4*에 위치한 총 21개의 SNPs과 조현병의 연합을 탐색하였다. 그 중 *ST8SIA2* 전사조절부위에 위치한 rs3759916, rs3759914에서 의미 있는 대립유전자 연합이 확인되었으며, 유전자형 분석에서도 경계 수준의 연합 경향이 나타났다. 연관불균형 블록에 대해 일배체 분석을 시행한 결과, rs3759916-rs3759915-rs3759914를 포함하여, 5개의 SNPs으로 구성된 블록 중 C-G-C-G-C이 정상군에서 유의하게 높게 나타났고, T-G-T-G-C 일배체는 환자군에서 유의하게 높은 것으로 나타났다. Tao 등¹⁹⁾은 중국인 조현병 환자 643명과 정상군 527명을 대상으로 Arai 등¹⁸⁾의 연구에서 유의한 결과를 보인 SNPs을 포함하여, *ST8SIA2* 유전자의 9개 SNPs을 조사하였으며 그 중 rs3759915가 조현병과 유의한 연합을 보이는 것을 보고하였다. 또한, C-G-T 염기서열로 배열된 일배체가 정상군에서 유의하게 높게 나타남을 확인하였다. 하지만 본 연구에서는 일본과 중국의 연구와는 달리 의미 있는 연합을 확인하지 못하였는데, 연구 대상의 대립유전자 빈도(allele frequency)의 차이가 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 특히 rs3759915의 C 대립유전자 빈도는 본 연구에서 53.2%로 나타났으나, 일본과 중국의 연구에서는 각각 48.5%, 49.1%로 나타나 차이를 보이고 있었다. 이러한 대립유전자의 차이는 각 연구마다 대상군의 수나 인종적 배경이 다르다는 점을 고려해야 할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫째, 본 연구는 유의한 결과를 제시한 일본인 대상 연구¹⁸⁾에서와 유사한 SNPs을 선정하였으며, 대상자 수도 유사한 수준이었지만, 일반적인 복합유전 질환 대상의 연합 연구에 비해 대상군 수가 적었던 점을 들 수

있다. 현재까지의 연구 결과들에서, 조현병 발병에는 개별적으로 봐서는 아주 적은 영향력을 가진 여러 유전자 변이가 함께 작용할 것으로 생각되며, *ST8SIA2*의 SNPs 또한 그 중 하나로 생각된다. 따라서 본 연구의 대상군 수는 충분한 검증력을 제공하지 못했을 것으로 생각된다. 특히, $p < 0.05$ 수준의 연합이 시사된 rs3759914는 사례 수 증가시 다중검정 오류를 보정한 후에도 연합의 유의성이 유지될 가능성이 있을 것이다. 둘째, 정상군의 선정 과정에서 연령과 성별 등의 변수를 통제하지 않아, 환자군과 정상군의 평균 연령에서 통계적인 차이가 나타나고 있다. 또한 대상군의 평균 연령을 고려할 때, 정상군에 포함된 대상자의 연령이 일반적으로 알려진 조현병의 초발 연령을 넘지 않은 경우가 포함되어 있을 것으로 추정된다. 따라서, 정상군 중에서도 조현병 발병의 유전적 소인을 가지고 있을 가능성을 완전히 배제하기 어렵다. 셋째, 본 연구에서는 *ST8SIA2*의 일부 SNPs만을 분석하였기 때문에, 유전자 내의 다른 SNP이 조현병 발병에 미치는 영향을 탐색할 수 없었다. 앞으로의 연구에서는 *ST8SIA2*의 유전자 전역을 대표할 수 있는 tag-SNP을 선정하여 조현병과의 연합을 확인해볼 필요가 있을 것이다.

결론

본 연구에서는 한국인을 대상으로 조현병과 *ST8SIA2* 전사 조절부위 SNPs와의 연합을 탐색하였다. 그 결과, rs3759914에서 연합이 시사되었으나, 유의한 수준의 결과는 발견하지 못하였다. 그러나 *ST8SIA2*는 그 기능과 기존의 광범위 유전체 연구들의 결과들을 고려하였을 때, 복합유전질환인 조현병의 병태생리와 관련이 있을 것으로 추정되는 바, 향후 충분한 수의 표본 집단을 대상으로, *ST8SIA2* 내의 다른 SNPs를 포함하여 이 유전자의 '경도 효과(minor effect)'를 탐색하는 연구가 필요하겠다.

중심 단어: *ST8SIA2* · 조현병 · 유전자 다형성 · 연합.

Acknowledgments

이 연구는 보건복지가족부 보건의료연구개발사업 중개연구센터 (A090096-0911-0000100) 연구비 지원으로 이루어짐.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) McGuffin P, Farmer AE, Gottesman II, Murray RM, Reveley AM. Twin concordance for operationally defined schizophrenia. Confirmation of familiality and heritability. Arch Gen Psychiatry 1984;41:541-545.
- 2) McGuffin P, Asherson P, Owen M, Farmer A. The strength of the genetic effect. Is there room for an environmental influence in the aetiology of schizophrenia? Br J Psychiatry 1994;164:593-599.
- 3) Farmer AE, McGuffin P, Gottesman II. Twin concordance for DSM-III schizophrenia. Scrutinizing the validity of the definition. Arch Gen Psychiatry 1987;44:634-641.
- 4) Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. Mol Psychiatry 2005;10:40-68.
- 5) Maziade M, Roy MA, Chagnon YC, Cliche D, Fournier JP, Montgrain N, et al. Shared and specific susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder: a dense genome scan in Eastern Quebec families. Mol Psychiatry 2005;10:486-499.
- 6) Vazza G, Bertolin C, Scudellaro E, Vettori A, Boaretto F, Rampinelli S, et al. Genome-wide scan supports the existence of a susceptibility locus for schizophrenia and bipolar disorder on chromosome 15q26. Mol Psychiatry 2007;12:87-93.
- 7) Angata K, Suzuki M, McAuliffe J, Ding Y, Hindsgaul O, Fukuda M. Differential biosynthesis of polysialic acid on neural cell adhesion molecule (NCAM) and oligosaccharide acceptors by three distinct alpha 2,8-sialyltransferases, ST8Sia IV (PST), ST8Sia II (STX), and ST8Sia III. J Biol Chem 2000;275:18594-18601.
- 8) Hu H. Polysialic acid regulates chain formation by migrating olfactory interneuron precursors. J Neurosci Res 2000;61:480-492.
- 9) Ono K, Tomasiewicz H, Magnuson T, Rutishauser U. N-CAM mutation inhibits tangential neuronal migration and is phenocopied by enzymatic removal of polysialic acid. Neuron 1994;13:595-609.
- 10) Angata K, Nakayama J, Fredette B, Chong K, Ranscht B, Fukuda M. Human STX polysialyltransferase forms the embryonic form of the neural cell adhesion molecule. Tissue-specific expression, neurite outgrowth, and chromosomal localization in comparison with another polysialyltransferase, PST. J Biol Chem 1997;272:7182-7190.
- 11) Nakayama J, Fukuda MN, Fredette B, Ranscht B, Fukuda M. Expression cloning of a human polysialyltransferase that forms the polysialylated neural cell adhesion molecule present in embryonic brain. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:7031-7035.
- 12) Tang J, Landmesser L, Rutishauser U. Polysialic acid influences specific pathfinding by avian motoneurons. Neuron 1992;8:1031-1044.
- 13) Seki T, Rutishauser U. Removal of polysialic acid-neural cell adhesion molecule induces aberrant mossy fiber innervation and ectopic synaptogenesis in the hippocampus. J Neurosci 1998;18:3757-3766.
- 14) Tomasiewicz H, Ono K, Yee D, Thompson C, Goridis C, Rutishauser U, et al. Genetic deletion of a neural cell adhesion molecule variant (N-CAM-180) produces distinct defects in the central nervous system. Neuron 1993;11:1163-1174.
- 15) Barbeau D, Liang JJ, Robitaille Y, Quirion R, Srivastava LK. Decreased expression of the embryonic form of the neural cell adhesion molecule in schizophrenic brains. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:2785-2789.
- 16) Turetsky BI, Moberg PJ, Arnold SE, Doty RL, Gur RE. Low olfactory bulb volume in first-degree relatives of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 2003;160:703-708.
- 17) Angata K, Long JM, Bukalo O, Lee W, Dityatev A, Wynshaw-Boris A, et al. Sialyltransferase ST8Sia-II assembles a subset of polysialic acid that directs hippocampal axonal targeting and promotes fear behavior. J Biol Chem 2004;279:32603-32613.
- 18) Arai M, Yamada K, Toyota T, Obata N, Haga S, Yoshida Y, et al. Association between polymorphisms in the promoter region of the sialyltransferase 8B (*SLAT8B*) gene and schizophrenia. Biol Psychiatry 2006;59:652-659.
- 19) Tao R, Li C, Zheng Y, Qin W, Zhang J, Li X, et al. Positive association between SIAT8B and schizophrenia in the Chinese Han population. Schizophr Res 2007;90:108-114.
- 20) APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association;1994.
- 21) Harrison PJ. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. Psychopharmacology (Berl) 2004;174:151-162.

- 22) Frey BN, Andreatza AC, Nery FG, Martins MR, Quevedo J, Soares JC, et al. The role of hippocampus in the pathophysiology of bipolar disorder. *Behav Pharmacol* 2007;18:419-430.
- 23) Lee MT, Chen CH, Lee CS, Chen CC, Chong MY, Ouyang WC, et al. Genome-wide association study of bipolar I disorder in the Han Chinese population. *Mol Psychiatry* 2011;16:548-556.