

한국인 조현병 환자에서 *Chromogranin B* 유전자와 안구운동 이상의 연합에 대한 연구

순천향대학교 의과대학 순천향대학교병원 정신건강의학교실,¹ 서강대학교 생명공학과,² 연세대학교 의공학과³

박진완¹ · 백두현¹ · 황민규¹ · 이민지¹ · 신형두² · 신태민³ · 한상우¹ · 황재욱¹ · 이연정¹ · 우성일¹

Association Analysis between *Chromogranin B* Genetic Variations and Smooth Pursuit Eye Movement Abnormality in Korean Patients with Schizophrenia

Jin Wan Park, MD,¹ Doo Hyun Pak, MD,¹ Min Gyu Hwang, MD,¹ Min Ji Lee, MD,¹ Hyoung Doo Shin, PhD,² Tae-Min Shin, PhD,³ Sang Woo Hahn, MD,¹ Jaekuk Hwang, MD,¹ Yeon Jung Lee, MD,¹ Sung-II Woo, MD¹

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

²Department of Life Science, Sogang University, Seoul, Korea

³Department of Biomedical Engineering, Yonsei University, Wonju, Korea

Objectives According to previous studies, the *Chromogranin B* (*CHGB*) gene could be an important candidate gene for schizophrenia which is located on chromosome 20p12.3. Some studies have linked the polymorphism in *CHGB* gene with the risk of schizophrenia. Meanwhile, smooth pursuit eye movement (SPEM) abnormality has been regarded as one of the most consistent endophenotype of schizophrenia. In this study, we investigated the association between the polymorphisms in *CHGB* gene and SPEM abnormality in Korean patients with schizophrenia.

Methods We measured SPEM function in 24 Korean patients with schizophrenia (16 male, 8 female) and they were divided according to SPEM function into two groups, good and poor SPEM function groups. We also investigated genotypes of polymorphisms in *CHGB* gene in each group. A logistic regression analysis was performed to find the association between SPEM abnormality and the number of polymorphism.

Results The natural logarithm value of signal/noise ratio (Ln S/N ratio) of good SPEM function group was 4.19 ± 0.19 and that of poor SPEM function group was 3.17 ± 0.65 . In total, 15 single nucleotide polymorphisms of *CHGB* were identified and the genotypes were divided into C/C, C/R, and R/R. Statistical analysis revealed that two genetic variants (rs16991480, rs76791154) were associated with SPEM abnormality in schizophrenia ($p = 0.004$).

Conclusions Despite the limitations including a small number of samples and lack of functional study, our results suggest that genetic variants of *CHGB* may be associated with SPEM abnormality and provide useful preliminary information for further study.

Key Words Schizophrenia · *Chromogranin B* gene · Smooth pursuit eye movement.

Received: June 14, 2018 / Revised: July 23, 2018 / Accepted: August 23, 2018

Address for correspondence: Sung-II Woo, MD

Department of Psychiatry, Soonchunhyang University Seoul Hospital, College of Medicine, Soonchunhyang University, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-9230, Fax: +82-2-709-9957, E-mail: siwoo@schmc.ac.kr

서 론

조현병은 심각한 정신 질환 중 하나로 망상과 환각 같은 양성 증상과 지리멸렬한 사고와 사회적 위축, 둔화된 정동과 같은 음성 증상, 그리고 인지 기능 저하를 주 증상으로 한다.

전형적으로 청소년기 후반 혹은 초기 성인기에 나타나고, 여성보다 남성에서 발병 연령이 더 이르며, 전체 인구의 1% 정도의 유병률을 보인다.¹⁾

다인자성 질환(multifactorial disease)으로 알려진 조현병은 유전성(heritability)이 80%가량으로 보고되고 있어 유전

적 요인이 질환의 중요한 위험인자임을 알 수 있다.²⁾ *Dystrobrein-binding protein 1, neuregulin 1(NRGI), D-amino-acid oxidase activator(DAOA), disrupted-in-schizophrenia 1(DISCI), regulator of G-protein signaling 4(RGS4)* 등의 조현병과 관련된 후보 유전자들에 대한 연구들이 보고되었다.³⁻⁵⁾ 더 나아가 최근에는 유전체 전장 연합 연구(genome-wide association study, GWAS)들까지 시도되었고, 국내의 조현병 환자들은 대상으로 저자들도 보고한 바 있다.⁶⁾

이 유전자들 이외에 *Chromogranin B(CHGB)* 유전자 또한 조현병 유발 위험의 후보 유전자로 조사되고 있는데,⁷⁻⁹⁾ 한국과 인접한 국가인 일본과 중국에서도 해당 연구들이 시행되었다. 일본인 조현병 환자를 대상으로 시행된 유전체 전장 연합 연구(GWAS)¹⁰⁾와 중국 한족 조현병 환자를 대상으로 한 후보 유전자 연합 연구¹¹⁾ 및 중국의 조현병 환자와 가족 트리오(trio)를 대상으로 한 후보 유전자 연합 연구들에서¹²⁾ *CHGB*는 조현병과 관련된 유전자 마커로 보고되었다. 또한 본 연구진이 한국인 대상으로 한 GWAS에서도 *CHGB*의 3가지 단염기다형성이 조현병과 유의미한 연관성이 보고되었다.⁶⁾ 이후 조현병과 연합이 있는지 후속된 후보 유전자 연구를 통해 시행되었고 성 특이적으로 남성 환자들에게서만 유의미한 연합이 나타남이 보고되었다.¹³⁾

신경세포와 신경내분비세포는 투과 전자현미경으로 볼 때 막으로 둘러싸인 고밀도의 소포체(vesicle)를 가지는데, 내부에는 펩타이드 호르몬, 아민 호르몬과 신경전달 물질과 더불어, 그라닌(granins)이라고 명명된 산성의 용해성이 있는 분비성 단백질도 가진다. 그라닌 중에는 chromogranin A, chromogranin B(secretogranin I) 및 chromogranin C(secretogranin II) 등의 고전적 그라닌들과 이후 발견된 secretogranin III, secretogranin IV, secretogranin V 및 secretogranin VI가 포괄된다. 그들 그라닌 중에서 *Chromogranin B*의 유전자는 20번 염색체상에 위치하고 코딩되는 단백질은 626~657개의 아미노산 길이를 가진다.¹⁴⁾

시냅스의 손상이나 기능 이상이 조현병의 병태 생리학에서 중요한 역할을 한다는 증거가 증가하고 있고,¹⁵⁻¹⁷⁾ 시냅스 전 말단에 집중된 단백질이 조현병에서 유의하게 감소되었다는 보고가 존재한다.¹⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾ 조현병 환자와 대조군의 사후 뇌 조직을 대상으로 시행된 연구에서는 조현병 환자의 해마 영역 중 특히 CA3와 CA4 영역에서 synapsin I 함량과 동시에 chromogranin B의 감소가 확인되었다.²⁰⁾ 또한, 만성 조현병 환자의 뇌척수액에서 chromogranin A와 chromogranin B의 농도가 감소하는 것으로 관찰되었다.²¹⁾ Chromogranin B는 외포(exocytosis) 작용에 관여하는데, 외포 작용에 관여하는 전시냅스 단백질들의 손상은 특정 해마 소구역에서 복잡한 시냅

스 장애를 일으켜 조현병에서 신경전달 물질의 불균형성을 초래할 수 있다는 설명도 있다.²⁰⁾

한편, 안구추적운동(smooth pursuit eye movement, SPEM) 이상은 조현병의 내적 표현형(endophenotype)으로서 연구되어 왔다. 안구추적운동은 대상이 되는 물체의 망막 이미지를 중심와(fovea)에 위치시키고 고정시키기 위한 눈의 수의적 운동으로,²²⁾ 기능적 뇌영상 연구와 신경생리학적 연구를 통해 이에 관련된 신경 네트워크가 밝혀지고 있다.²³⁾

조현병 환자군(N = 265), 분열정동장애 환자군(N = 178), 정신병 증상을 보이는 양극성장애 환자군(N = 231), 그리고 각 질환자의 일차 친족들(각각 N = 306, N = 217, N = 273)과 건강한 대조군(N = 305)을 대상으로 안구운동 기능의 차이를 살펴보는 최근의 보고가 있었다.²⁴⁾ 흥미롭게도 안구추적운동 지표들 중 예측 추적운동 지표보다 초기 추적운동 지표(감각 운동성 지표)가 더 가족성을 나타냄을 보여주었다. 결론적으로 미지의 유전자적 인자가 특히 조현병 환자군에서 유지(예측) 추적운동 달성의 유의한 손상을 초래한다고 보이지만, 일차 친족들의 경우에 나타나는 안구운동 손상 측정 지표로서는 추적운동 개시 때의 감각운동 기능의 이상이 선별되며, 정신병 장애에 대한 감수성 증가를 초래한다는 의미를 나타낸다.

안구추적운동의 유전자 원인에 대한 연구들이 국내에서는 저자들에 의해 지속적으로 시행되었고, 최근에는 안구추적운동의 이상 지표와 유전자 연합을 유전체 전장 연합 연구로 시행된 보고도 있다.²⁵⁾ 조현병에 대한 유전적 요인을 밝히기 위한 많은 연구들이 있지만 확실한 유전적 원인에 대한 연구 결과가 나오지 않고 있는 실정이다. 특히, 한국인을 대상으로 조현병과 *CHGB* 유전자와의 연합 연구가 시행되었으나, 그 유전자와 안구추적운동 이상과의 연관성을 살펴본 연구는 보고된 바 없다.

본 연구에서는 국내의 조현병 환자를 대상으로 *CHGB* 유전자와 안구추적운동 이상의 연합 연구(gene-endophenotype association study)를 시행하였다.

방 법

연구 대상

2005년 1월부터 2011년 12월까지 국내 4개 정신병원에 입원한 환자들 중 정신장애 진단 및 통계편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV)에 의하여 조현병으로 진단된 24명의 환자들(남자 16명, 여자 8명)을 연구 대상으로 하였다.

정신지체, 기질성 뇌 질환, 약물 또는 알코올 의존, 신경과

적 질환, 자가면역 질환 등이 있는 환자는 제외하였다. 또한 안구추적운동에 영향을 주는 것으로 알려진 리튬을 투여받는 환자와 항정신병 약물의 부작용들 중 특히 안구운동에 영향을 줄 수 있는 부작용(즉, 추체외로계증후군, occulogyric crisis, 지연성 운동장애 등)이 나타나는 경우 대상에서 제외하였다. 수면제가 필요한 경우에도 반감기가 짧은 약제를 투여하되 결과에 영향을 주지 않도록 검사 2일 전부터 투여하지 않았다. 이들 대상군은 모두 연구에 동의하였고, 연구 계획은 각각의 병원들과 순천향대학교병원 임상실험 윤리위원회의 심의를 통과하였다(2015-003).

안구추적운동의 측정 및 분석 방법

안구추적운동은 안전도(electrooculography, EOG)를 이용하여 측정하고 분석하였다. 이 방법은 컴퓨터 화면에 목표 자극이 나타나 움직이게 하고, 동시에 목표 자극을 추적 응시하는 피험자의 안전도를 측정하여 디지털화된 자료를 분석하는 것으로, 안구추적운동 이상 유무를 전반적으로 선별 검사하기에 적합한 전기 생리학적인 방법이다. 두 개의 전극을 양쪽 눈의 외안각(lateral canthus)에 부착시키고 다른 한 전극은 좌측 귀의 뒤에 부착시켜서 나오는 전기적 신호를 amplifier(Biopac system, Goleta, CA, USA)로 증폭하고, 400 Hz로 sampling하면서 아날로그-디지털 전환을 하여 개인용 컴퓨터로 전송하여 자료를 저장한다. 추후 분석 시에는 다시 4 Hz로 sampling하여 자료의 크기를 줄이고 2 Hz의 low pass filter를 통과시켜서 안면근육에서 나오는 artifact를 제거한 후 안전도 파형을 구하고, Data Analysis and Display (DADisp) 프로그램을 이용하여 전력 스펙트럼을 구한다.

목표 자극은 환자의 눈에서 40 cm 떨어진 컴퓨터 화면에 1 × 0.8 cm의 변을 가진 초록색의 직사각형 형태로 제시되었다.

목표 자극은 화면의 중앙에 나타나 1초간 지속된 후에 좌측(혹은 우측)으로 이동하여 중심점에서 좌(혹은 우)로 18.2도 떨어진 곳까지 간 후에 되돌아가서 중심점을 지나 반대쪽 위치까지 일정한 속도로 수평의 왕복운동을 6회 반복(28.2 degree/sec)을 하였다.

각 피험자에 대하여 머리를 고정시키도록 하여 컴퓨터 화면에 나타난 목표물을 최대한 집중하여 추적하도록 요구하였고, 과도하게 눈을 깜박거리거나 목이나 턱의 움직임이 있는 경우 등에는 안전도 파형을 육안으로 관찰하면서 안구추적운동이 적절하지 못하다고 판단될 경우에는 재검사를 실시하였다.

분석은 DADisp 프로그램을 이용하여, 위의 방법으로 얻어진 안전도 자료에서 15초 동안의 자료를 추출하고 육안으로 분석한 후에 hamming window를 취하고 fast fourier transformation을 이용한 전력 스펙트럼 밀도 곡선을 구하였다. 이후 0.27~0.67 Hz 사이의 면적을 signal power로 0.68~2 Hz까지의 면적을 noise의 power로 구한 후 신호/잡음비(signal/noise ratio)의 자연 대수 값(Ln S/N ratio)을 산출하여 통계적 분석에 이용하였다.

SNP 선택 그리고 유전자형 결정

*CHGB*에서 조사하려는 단염기다형성들은 genome database 1000에 근거하여 일본 및 한중 중국인의 genotype data에서 다음과 같은 조건을 바탕으로 선택되었다. 1) Minor allele frequency(MAF) > 5%, 2) 연관 불균형(linkage disequilibrium (LD)의 상관계수(r^2) > 0.98), 3) 유전자상 위치, 그리고 4) 아미노산 변화 유무 등. 또한, 이전에 보고된 단염기다형성을 포함하였다.

*CHGB*에 대하여 총 15개의 단염기다형성들(rs236137,

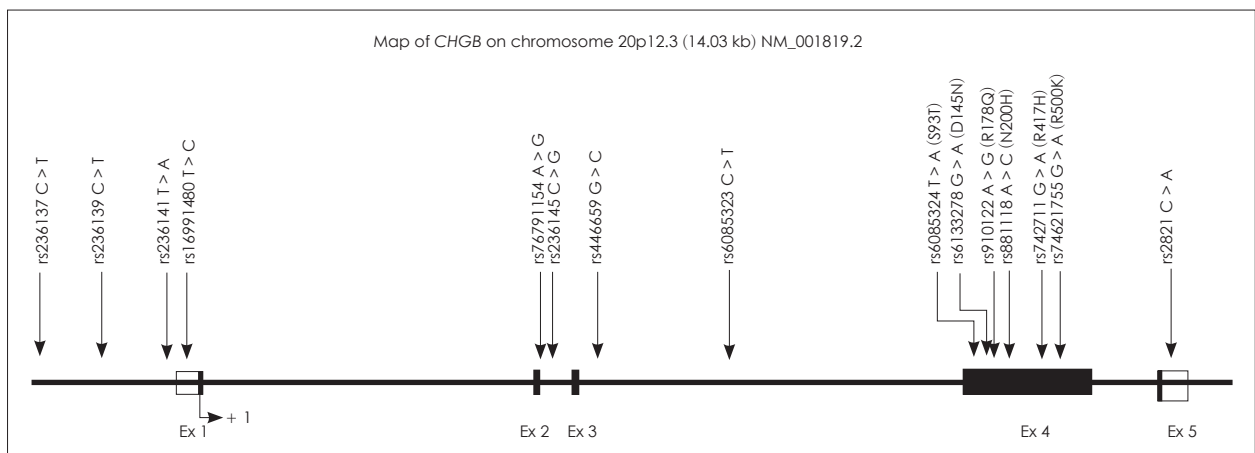


Fig. 1. Schematic physical map of *CHGB*. Polymorphisms of *CHGB* investigated in this study. Black blocks indicate coding exons ; white blocks, 5'- and 3'-untranslated regions. First base of translation site is denoted as nucleotide + 1. *CHGB* : *chromogranin-B*, Ex : exon.

rs236139, rs236141, rs16991480, rs76791154, rs236145, rs446659, rs6085323, rs6085324, rs6133278, rs910122, rs881118, rs742711, rs74621755, rs2821)을 선정하였고(그림 1), ABI Prism 7900HT에 의한 TaqMan assay를 이용하여 24명의 환자들(남자 16명, 여자 8명)의 유전자형을 분석하였다. 유전자형 확인(genotyping)에 대한 질 보증은 표본 중 10%에 대해 재분석을 실시(유전자형 재검사상 일치율 > 99.5%)하여 시행되었다.

통계 분석

Lewontin's D' (D')와 모든 bi-allelic loci 간의 상관관계 (r2)를 조사하고, Broad Institute(http://www.broadinstitute.org/mpg/haploview)에서 haploview v4.2 software를 이용하여 연관 불균형(LD)을 확보하였다. 조현병 환자 내에서 안구추적운동의 신호/잡음비의 자연 대수 값(Ln S/N ratio)이 3.97 이상인 안구추적운동이 우등한 군과 안구추적운동의 신호/잡음비의 자연 대수 값이 3.97 미만인 열등한 군 사이의 유전자형과 대립인자(allele)의 분포가 통계적인 차이를 보이는지 검증하고자 로지스틱 회귀분석(logistic regression analysis)을 실시하였다. SAS, version 9.4 프로그램(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 사용하여 나이와 성별을 공변수로 한 교차비(odds ratio)를 측정하였고 p value를 산출하였다.

결 과

연구 대상자의 안구추적운동 신호 값의 차이와 인구학적 변인

안구추적운동의 신호/잡음비의 자연 대수 값(Ln S/N ratio) 3.97을 기준으로 하여, 3.97 이상인 안구추적운동이 우등한 군의 Ln S/N ratio의 평균과 표준편차는 4.19 ± 0.19였고, 안구추적운동 열등한 군의 신호/잡음의 Ln S/N ratio의 평균과 표준편차는 3.17 ± 0.65였다. 안구추적운동 우등한 군과 열등한 군의 인구학적 변인을 비교한 결과, 우등한 군의 연령의 평균과 표준편차는 47.56 ± 9.95세였고, 열등한 군은 45.13 ± 11.14세였으며 통계적인 차이는 나타나지 않았다. 안구추적운동 우등한 군의 성별 구성은 남자 13명과 여자 3명이었고, 안구추적운동 열등한 군의 성별 구성은 남자 3명과 여자 5명으로 통계적인 차이는 없었다(표 1).

CHGB 단염기다형성과 안구운동 이상과의 연합

선택된 유전자 single nucleotide polymorphism(SNP)에 대한 정보는 표 2에 정리되어 있다. CHGB 유전자변이와 안

Table 1. Clinical information (n = 24)

Characteristics	SPEM function in patients		p value
	Good	Poor	
No. of subjects	16	8	-
Age (year ; mean ± SD)	47.56 ± 9.95	45.13 ± 11.14	0.59
Range of age	30-63	31-65	-
Sex (n, male/female)	13/3	3/5	0.06
Ln S/N ratio of SPEM (mean ± SD)	3.17 ± 0.65	4.19 ± 0.19	0.0003

SPEM : smooth pursuit eye movement, Ln : natural logarithmic value, S/N : signal to noise, SD : standard deviation

구운동 이상과의 관련성을 조사하기 위해, 총 15개의 단염기 다형성들(rs236137, rs236139, rs236141, rs16991480, rs76791154, rs236145, rs446659, rs6085323, rs6085324, rs6133278, rs910122, rs881118, rs742711, rs74621755, rs2821) 위치에서 대립인자형(allele)별로 비교한 결과 통계학적으로 유의한 차이점은 없었다(표 3). 동일한 15개의 단염기 형성 부위에서 유전자형을 C/C, C/R, R/R로 나누어 비교한 결과 두 개의 SNP에서(rs16991480, rs76791154) 각각 p value 0.05 미만으로 유의미한 관련성이 있는 것으로 나타났다(표 4). rs236137과 rs446659의 경우는 유전자검사 과정에서 누락되어 각각 23개의 검체만 활용되었다. TaqMan assay에 사용된 Probe 정보는 표 5에 정리되어 있다.

고 찰

Chromogranin A, chromogranin B(secretogranin I) 및 chromogranin C(secretogranin II) 등의 고전적 그라닌들과 이후 발견된 secretogranin III, secretogranin IV, secretogranin V 및 secretogranin VI 등이 그라닌 족에 포함된다.¹⁴⁾ 구조적으로 분비되는(constitutively secreted) 단백질들은 생산되는 대로 멈추지 않고 바로 분비되는 경로를 밟지만, 신경세포와 신경내분비세포는 특정의 세포마다, 고유한 펩타이드 호르몬, 아민 호르몬과 신경전달 물질들을 함유한 분비 소포체(분비 과립체)를 가지며 세포 내에 일정 기간 동안 보유되고 있다가 특이적인 자극에 의해서만 분비가 되는 조절성의 분비 경로를 가진다. Chromogranin A, chromogranin B 및 chromogranin C 등의 분비 단백질들은 large dense-core vesicle(LDCV)들과 같은 분비성 소포체 내에 위치하여, 펩타이드 호르몬, 아민 호르몬과 신경전달 물질들의 소포체 내 축적과 LDCV의 외포(exocytosis) 작용 역학에 직접적으로 관여하게 된다.¹⁴⁾²⁶⁻³⁰⁾

그들 그라닌 중에서 *chromogranin B* 유전자는 20번 염색체상에 위치하고 코딩되는 단백질은 626~657개의 아미노산

Table 2. Information of *chromogranin B (CHGB)* polymorphisms among subjects investigated in this study (n = 24)

SNP	Allele	Position	AA change	Genotype			MAF			HWE		
				C/C	C/R	R/R	All	Good (n = 16)	Poor (n = 8)	All	Good (n = 16)	Poor (n = 8)
rs236137	C > T	Promoter		17	6	0	0.130	0.125	0.143	0.472	0.568	0.659
rs236139	C > T	Promoter		10	12	2	0.333	0.375	0.250	0.540	0.790	0.346
rs236141	T > A	Promoter		19	5	0	0.104	0.094	0.125	0.569	0.679	0.686
rs16991480	T > C	5' UTR (exon 1)		14	9	1	0.229	0.281	0.125	0.763	0.743	0.686
rs76791154	A > G	Intron 2		14	9	1	0.229	0.281	0.125	0.763	0.743	0.686
rs236145	C > G	Intron 2		8	14	2	0.375	0.375	0.375	0.231	0.182	0.850
rs446659	G > C	Intron 3		5	13	4	0.477	0.464	0.500	0.387	0.274	1.000
rs6085323	C > T	Intron 3		19	5	0	0.104	0.094	0.125	0.569	0.679	0.686
rs6085324	T > A	Exon 4	Ser93Thr	10	13	1	0.313	0.344	0.250	0.202	0.324	0.346
rs6133278	G > A	Exon 4	Asp145Asn	8	14	2	0.375	0.375	0.375	0.231	0.182	0.850
rs910122	A > G	Exon 4	Arg178Gln	6	13	5	0.479	0.469	0.500	0.676	0.605	1.000
rs881118	A > C	Exon 4	Asn200His	17	4	3	0.208	0.188	0.250	0.015	0.473	0.005
rs742711	G > A	Exon 4	Arg417His	10	12	2	0.333	0.375	0.250	0.540	0.790	0.346
rs74621755	G > A	Exon 4	Arg500Lys	17	7	0	0.146	0.094	0.250	0.403	0.679	0.346
rs2821	C > A	3' UTR (exon 5)		6	13	5	0.479	0.469	0.500	0.676	0.605	1.000

C/C, C/R, and R/R refer to the common homozygote, heterozygote, and minor homozygote, respectively. With an natural logarithm value of signal/noise (Ln S/N) ratio of 3.97, subjects were categorized into 'good' and 'poor' performers according to their smooth pursuit eye movement (SPEM) function. SNP : single nucleotide polymorphism, AA : amino acid, MAF : minor allele frequency, HWE : Hardy-Weinberg equilibrium, UTR : untranslated region

Table 3. Association analysis of *chromogranin B (CHGB)* polymorphisms with smooth pursuit eye movement (SPEM) abnormality in schizophrenia patients (n = 24)

SNP	Allele	MAF		Analysis model							
		Good (n = 16)	Poor (n = 8)	Allele test		Co-dominant		Dominant		Recessive	
				OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
rs236137	C > T	0.125	0.143	1.16 (0.18-7.25)	0.87	0.82 (0.05-12.7)	0.89	0.82 (0.05-12.7)	0.89	-	-
rs236139	C > T	0.375	0.250	0.55 (0.14-2.11)	0.38	0.46 (0.06-3.28)	0.43	0.59 (0.06-5.25)	0.64	-	-
rs236141	T > A	0.094	0.125	1.38 (0.20-9.22)	0.74	0.68 (0.04-10.1)	0.78	0.68 (0.04-10.1)	0.78	-	-
rs16991480	T > C	0.281	0.125	0.36 (0.06-1.93)	0.21	0.26 (0.04-1.66)	0.13	0.28 (0.03-2.41)	0.23	-	-
rs76791154	A > G	0.281	0.125	0.36 (0.06-1.93)	0.21	0.26 (0.04-1.66)	0.13	0.28 (0.03-2.41)	0.23	-	-
rs236145	C > G	0.375	0.375	-	-	0.74 (0.14-3.81)	0.73	0.50 (0.06-4.12)	0.52	1.67 (0.06-45.7)	0.76
rs446659	G > C	0.464	0.500	1.15 (0.33-3.94)	0.82	2.17 (0.36-12.9)	0.38	1.68 (0.11-24.8)	0.70	3.34 (0.26-42.5)	0.35
rs6085323	C > T	0.094	0.125	1.38 (0.20-9.22)	0.74	0.68 (0.04-10.1)	0.78	0.68 (0.04-10.1)	0.78	-	-
rs6085324	T > A	0.344	0.250	0.63 (0.16-2.44)	0.50	0.53 (0.07-4.04)	0.54	0.59 (0.06-5.25)	0.64	-	-
rs6133278	G > A	0.375	0.375	-	-	0.74 (0.14-3.81)	0.73	0.50 (0.06-4.12)	0.52	1.67 (0.06-45.7)	0.76
rs910122	A > G	0.469	0.500	1.13 (0.34-3.76)	0.84	0.66 (0.13-3.26)	0.61	0.55 (0.05-5.48)	0.62	0.68 (0.04-9.98)	0.78
rs881118	A > C	0.188	0.250	1.44 (0.34-6.08)	0.62	1.87 (0.44-7.81)	0.38	1.37 (0.14-12.6)	0.78	8.19 (0.41-162.0)	0.15
rs742711	G > A	0.375	0.250	0.55 (0.14-2.11)	0.38	0.51 (0.07-3.38)	0.47	0.59 (0.06-5.25)	0.64	-	-
rs74621755	G > A	0.094	0.250	3.22 (0.62-16.6)	0.16	6.16 (0.58-65.1)	0.11	6.16 (0.58-65.1)	0.11	-	-
rs2821	C > A	0.469	0.500	1.13 (0.34-3.76)	0.84	0.66 (0.13-3.26)	0.61	0.55 (0.05-5.48)	0.62	0.68 (0.04-9.98)	0.78

SNP : single nucleotide polymorphism, MAF : minor allele frequency, OR : odds ratio, CI : confidence interval

길이를 가진다. *Chromogranin B*에 대한 연구가 활발해짐에 따라 *CHGB*가 조현병,⁷⁻⁹⁾ 알츠하이머병,³¹⁾ 고혈압³²⁾ 등의 각종 질환과 연관되어 있다는 연구 결과들이 보고되고 있다. Nowakowski 등²⁰⁾의 연구에서 조현병 환자 뇌의 해마 CA3와 CA4 영역에서 *chromogranin B*와 *synapsin I*의 면역 반응이 감소되는 반면에, CA1 또는 CA2 영역에서는 감소되는 변화가 나

타나지 않는 등 해마의 구역별로 특이적인 감소 현상을 보고 하였다. 게다가, CA1 영역에서 *CHGB*와 *secretogranin II*의 결합이 나타나는 알츠하이머병³¹⁾에서와는 대조적인 현상이므로, 신경 퇴행에 의한 치매와 조현병 환자들의 뇌에서 나타나는 대조적인 병리적 마커라고 판단되고 추후 새로운 연구로서 확인이 필요할 것이다.

Table 4. Linear regression analysis of *chromogranin B (CHGB)* variations with smooth pursuit eye movement (SPEM) abnormality in a Korean population (n = 24)

SNP	Allele	C/C	C/R	R/R	Model											
					Allele test			Co-dominant			Dominant			Recessive		
					Beta	SE	p	Beta	SE	p	Beta	SE	p	Beta	SE	p
rs236137	C > T	17 (3.50 ± 0.76)	6 (3.46 ± 0.72)	-	-0.034	0.321	0.92	-0.143	0.394	0.72	-0.143	0.394	0.72	-	-	
rs236139	C > T	10 (3.42 ± 0.75)	12 (3.55 ± 0.78)	2 (3.75 ± 0.26)	0.127	0.221	0.57	0.297	0.287	0.31	0.252	0.343	0.47	0.509	0.41	
rs236141	T > A	19 (3.46 ± 0.78)	5 (3.70 ± 0.45)	-	0.212	0.341	0.54	0.125	0.422	0.77	0.125	0.422	0.77	-	-	
rs16991480	T > C	14 (3.58 ± 0.74)	9 (3.57 ± 0.58)	1 (2.04)	-0.285	0.245	0.25	-0.331	0.257	0.21	-0.139	0.308	0.66	-2.192	0.671	
rs76791154	A > G	14 (3.58 ± 0.74)	9 (3.57 ± 0.58)	1 (2.04)	-0.285	0.245	0.25	-0.331	0.257	0.21	-0.139	0.308	0.66	-2.192	0.671	
rs236145	C > G	8 (3.63 ± 0.66)	14 (3.51 ± 0.71)	2 (3.03 ± 1.40)	-0.172	0.215	0.43	-0.287	0.252	0.27	-0.248	0.326	0.46	-0.617	0.539	
rs446659	G > C	5 (3.34 ± 0.82)	13 (3.57 ± 0.74)	4 (3.47 ± 0.89)	0.062	0.227	0.79	0.221	0.290	0.46	0.494	0.443	0.28	0.037	0.440	
rs6085323	C > T	19 (3.46 ± 0.78)	5 (3.70 ± 0.45)	-	0.212	0.341	0.54	0.125	0.422	0.77	0.125	0.422	0.77	-	-	
rs6085324	T > A	10 (3.42 ± 0.75)	13 (3.55 ± 0.75)	1 (3.93)	0.127	0.225	0.58	0.290	0.299	0.34	0.252	0.343	0.47	0.611	0.767	
rs6133278	G > A	8 (3.63 ± 0.66)	14 (3.51 ± 0.71)	2 (3.03 ± 1.40)	-0.172	0.215	0.43	-0.287	0.252	0.27	-0.248	0.326	0.46	-0.617	0.539	
rs910122	A > G	6 (3.53 ± 0.72)	13 (3.57 ± 0.74)	5 (3.34 ± 0.82)	-0.083	0.209	0.69	-0.221	0.245	0.38	-0.128	0.360	0.73	-0.474	0.416	
rs881118	A > C	17 (3.59 ± 0.70)	4 (2.94 ± 0.84)	3 (3.84 ± 0.39)	-0.040	0.258	0.88	0.023	0.220	0.92	-0.158	0.345	0.65	0.381	0.455	
rs742711	G > A	10 (3.42 ± 0.75)	12 (3.66 ± 0.65)	2 (3.06 ± 1.24)	-0.003	0.222	0.99	0.068	0.267	0.80	0.252	0.343	0.47	-0.359	0.558	
rs74621755	G > A	17 (3.48 ± 0.70)	7 (3.58 ± 0.84)	-	0.080	0.296	0.79	0.047	0.357	0.90	0.047	0.357	0.90	-	-	
rs2821	C > A	6 (3.53 ± 0.72)	13 (3.57 ± 0.74)	5 (3.34 ± 0.82)	-0.083	0.209	0.69	-0.221	0.245	0.38	-0.128	0.360	0.73	-0.474	0.416	

C/C, C/R, and R/R refer to the common homozygote, heterozygote, and minor homozygote, respectively. Mean standard deviation (SD) of ln S/N ratio values of each genotype are shown in parenthesis. * : the statistical significance of p < 0.05. SNP : single nucleotide polymorphism. SE : standard error

Table 5. Probe information for *chromogranin B (CHGB)* genotyping

Loci	Assay on demand ID or probe sequence	
	Forward	Reverse
rs236137	Forward	TGTACCTTCGCTCTACAGAGGTTT
	Reverse	CAGGGAATTGAGGAGAAAAGG
	VIC	CTTTCGTGCC
	FAM	CTTTTGTGCC
rs143571308	Forward	TTTTGGTAGAGACATGGTTTCA
	Reverse	CGCCTGTAATCCCAACACTT
	VIC	CATGCTTCCC
	FAM	CATGTTTCCC
rs236139	Forward	TGTAGCCATTTCAGCACA
	Reverse	TGGAACGGAGTGAGACTTCA
	VIC	CTCGCTGAG
	FAM	CTCGTTGAG
rs236141	Forward	GCACACATCTCAGCACACAG
	Reverse	CCGAGGGGAGTAGTCAGAT
	VIC	TACCTTCTCA
	FAM	TACCATCTCA
rs16991480	Forward	AGGAGGCACGCTGGTTTT
	Reverse	CTCCCAGGAGGCTGAGAAG
	VIC	CGCCTCGCTT
	FAM	CGCCCCGCTT
rs76791154		C_102654985_10
rs236145		C__2516757_1_
rs446659	Forward	CACTTCGCAGCTGTGTGACT
	Reverse	CCAAAGGAAGTCCGGTTCTA
	VIC	GACACTTTCG
	FAM	GACAGTTTGC
rs2284660	Forward	CGGATCACAAGGTCAGGAGA
	Reverse	ACTACAGGCGTGTGCACCA
	VIC	CTAACACAGT
	FAM	CTAATACAGT
rs6085323		C__327451_10
rs6085324		C__30484352_10
rs6133278	Forward	CCAACAAAGGCAGACACAGA
	Reverse	CTCAGAATGGCGTGTCTTCA
	VIC	CTCCGACAGC
	FAM	CTCCAACAGC
rs910122	Forward	TGAAGACACGCCATTCTGAG
	Reverse	TCCTGGCTCTTCAAGGTGTT
	VIC	GAGCAAGGGG
	FAM	GAGCGAGGGG
rs881118	Forward	AACACCTGAAGAGCCAGGA
	Reverse	GTTCCGATCTGGCCACTAA
	VIC	TCTCAATGAA
	FAM	TCTCCATGAA
rs742711		C__2245774_20
rs74621755	Forward	TGGAAGAGCTGGACAGAAA
	Reverse	CAGCTGTGTGATGGGAGCTA
	VIC	GCTAGGTTTC
	FAM	GCTAAGTTTC
rs2821		C__8953809_1_

시냅스의 손상이나 기능 이상이 조현병의 병태 생리학에서 중요한 역할을 한다는 보고들¹⁵⁻¹⁷⁾과 더불어 시냅스의 소포(vesicle) 단백질인 Rab3a가 조현병 환자 뇌의 시상 및 해마에서 감소한다는 보고도 있었다.¹⁸⁾ 이러한 결과로 나타나는 시냅스 활동의 불균형은 조현병과 관련되어 정보의 비정상적인 처리에 기여할 수 있고 조현병 환자의 뇌척수액에서 *CHGB*의 농도가 낮은 것²⁰⁾과의 연관성도 유추해 볼 수 있다. 또한 시냅스 단백질의 변형이 항정신병 치료에 의해서도 발생할 가능성이 있는데, 할로페리돌과 클로자핀을 만성적으로 투여한 결과 중말줄의 적색핵(red nucleus of the striaterminalis)과 편도(amygdale)의 중심부와 내측부에서 *CHGB*와 secretogrin II의 발현이 변화되었고³³⁾ 리스페리돈과 조테핀을 투여한 쥐의 전전두엽 피질에서 *CHGB*의 발현이 유의하게 감소하였다는 보고도 있다.³⁴⁾

*CHGB*의 시냅스에서의 분자적 작용 기전에 대한 연구들과 더불어, *CHGB*의 다형성과 조현병과의 연관성에 대한 많은 연구들이 이루어졌다. 특히, 동양인에서도 *CHGB*의 다형성과 조현병과의 연관성에 대한 많은 연구들이 이루어졌다. 일본인 조현병 환자를 대상으로 한 연구에서는 1058C/G(A353G)와 1104A/G(E368E) 두 개의 단염기다형성에서 조현병 환자와 대조군 사이에 대립인자(allele) 분포의 차이가 통계적으로 유의미한 정도로 나타남이 보고되었고¹⁰⁾ 중국의 한족 조현병 환자를 대상으로 한 연구에서는 433G/A, 533A/G, IVS4 + 808A/G, IVS5 + 84C/A 4개의 단염기다형성에서 조현병 환자와 대조군 사이에 유의미한 차이를 보였다.¹¹⁾ 한국인을 대상으로 한 연구에서는 rs910122와 rs2821에서 조현병의 위험과 유의한 관련성이 있는 것으로 나타났고, 남성과 여성으로 나누어 분석한 결과로 5개의 단염기다형성(rs236137, rs 446659, rs6085323, rs910122, rs2821)과 한 일배체형(ht4)이 남성에서만 유의한 연합을 보인 것에 비해 여성에선 유의미한 연합이 확인되지 않아, *CHGB*가 성 특이적인 조현병 발병의 위험 유전인자임을 보고하였다.¹³⁾

안구추적운동 이상은 조현병의 주요한 내적 표현형(endophenotype)으로 알려져 있고, 한국인에서 조현병의 후보 유전자들과 안구추적운동 이상 간의 연관성을 확인하기 위한 연구들이 시행되었는데, *NRG1*,³⁵⁾ *DTNBPI*,³⁶⁾ *G72/G30*,³⁷⁾ *NRG3*³⁸⁾ 등의 유전자 연합 연구상에서는 유의미한 결과가 나타나지 않았다. Lencer 등²⁵⁾은 안구운동의 이상과 연합하는 유전자를 찾기 위하여 유전자 전장 연합 연구(GWAS)를 최초로 실시하였는데, 조현병, 분열정동장애, 정신병적 증상을 가진 양극성장애 등의 정신병적 장애가 있는 것으로 알려진 환자군들에서 안구운동과 관련되어 많은 연관 유전자들을 보고하였다.

저자들이 조현병과 *CHGB* 다형성의 성 특이적인 연합을 보고한 것¹³⁾에 후속되어 본 연구에서는 비록 표본의 수는 적지만 조현병의 내적 표현형인 안구추적운동 이상과 *CHGB* 다형성과의 연합을 조사하였다. 본 연구에서 15개의 선정된 단염기다형성 위치에서 대립인자(allele)별로 안구추적운동 이상과의 연합을 조사한 결과에서는 유의미한 차이가 없었다(표 3). 그러나 동일 위치에서 각각의 유전자형을 C/C, C/R, R/R로 나누어 안구추적운동 이상과의 연합을 조사한 결과, 두 개의 단염기다형성(rs16991480, rs76791154)에서 안구추적운동 이상과 유의미한 연관성이 있는 것으로 나타났다. 두 단염기다형성 부위의 R/R 유전자형에서 SPEM 측정 시 Ln S/N ratio 값이 모두 2.04로 낮은 수치가 나왔고, C/C 및 C/R 유전자형 사이의 Ln S/N ratio 값에 차이는 거의 없다는 점에서 특히 R/R 유전자형을 가진 조현병 환자의 경우 안구운동 이상이 심하다는 점을 의미한다(표 4). rs16991480은 그림 1에서 보듯이 *CHGB* 유전자의 엑손 1에 위치하지만 동시에 코딩되지 않는 영역인 untranslated region(5'-UTR)에 위치한다. 이 단염기다형성은 *CHGB*와 조현병 연합에 대해 선행된 아시아인 연구 중 중국인 대상 연구¹²⁾와 일본인 대상 연구¹⁰⁾에서는 포함되지 않았으나, 한국인 대상의 연구⁶⁾에선 포함된 것으로 당시 조현병과 통계적인 유의미한 연합은 나타나지 않았다. rs76791154는 그림 1에서 보듯이 *CHGB* 유전자의 인트론 2에 위치하므로 아미노산의 변화를 초래하지 않는다. 이 단염기다형성 또한 *CHGB*와 조현병 연합에 대해 선행된 아시아인 연구 중 중국인 대상 연구¹²⁾와 일본인 대상 연구¹⁰⁾에서는 포함되지 않았으나, 한국인 대상의 연구⁶⁾에선 포함된 것으로 조현병과 통계적인 유의미한 연합은 나타나지 않았다. 본 연구의 결과는 표본 수가 적은 관계로 예비적인 연구 결과로 볼 수 있으며, Nowakowski 등²⁰⁾의 연구에서 조현병 환자 뇌의 해마 CA3와 CA4 영역에서 chromogranin B의 면역 반응이 감소되는 연구나 위에서 기술한 아시아의 조현병 환자 대상 *CHGB* 유전자 연구를 고찰해 본다면 표본 수를 늘려서 후속된 연구로 확인할 필요성을 제시하고 있다.

본 연구의 제한점으로는, 첫째로 연구 표본의 크기가 작아서 통계학적인 제한점이 있을 수 있고, 각 집단에 대한 대표성이 떨어진다는 점이다. 둘째로는 정상 대조군의 *CHGB* 유전자 다형성과 안구추적운동 이상과의 관련성은 비교하지 못했다는 점이 있다. 그러나 정상인에게는 안구운동 이상이 10% 미만이나 나타난다고 추정되므로 현실적으로 조현병 환자의 5배가 넘는 정상인 대조군의 안구운동과 유전자검사를 해야 하는 것으로 여건이 되지 않았다. 셋째, 본 연구에서 안구추적운동 이상을 정량화하기 위해 안전도를 얻고 파워 스펙트럼 곡선을 구하여 Ln S/N ratio를 구하는 방법은 유전

자와의 연관성 연구를 시행하는 데 문제가 없겠으나, 향후 망막적 신호 처리 과정과 망막 외적 예측 추적 과정을 구분한 세분화된 안구추적운동 이상을 탐지할 수 있는 방법이 개발된다면 더욱 세분화된 연구가 가능할 것이다.

결론적으로, 총 15개의 단염기다형성에서 조현병의 내적 표현형인 안구추적운동 이상과 조현병의 후보 유전자 *CHGB*의 연합을 조사하여 두 개의 단염기다형성의 유의미한 결과를 확인한 본 연구는, 향후의 *CHGB* 다형성 관련 연구뿐 아니라 조현병에서의 다양한 표현형과 관련 유전자 간 연구를 시행하는 데 있어 유용한 자료가 될 것이다.

중심 단어: 조현병 · *Chromogranin B* 유전자 · 안구추적운동.

Acknowledgments

본 논문은 보건복지부와 보건산업진흥원의 연구비(A101023) 지원에 의하여 이루어졌음.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Picchioni MM, Murray RM. Schizophrenia. *BMJ* 2007;335:91-95.
- 2) van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet* 2009;374:635-645.
- 3) Owen MJ, Craddock N, O'Donovan MC. Schizophrenia: genes at last? *Trends Genet* 2005;21:518-525.
- 4) Karayiorgou M, Gogos JA. A turning point in schizophrenia genetics. *Neuron* 1997;19:967-979.
- 5) Doherty JL, O'Donovan MC, Owen MJ. Recent genomic advances in schizophrenia. *Clin Genet* 2012;81:103-109.
- 6) Kim LH, Park BL, Cheong HS, Namgoong S, Kim JO, Kim JH, et al. Genome-wide association study with the risk of schizophrenia in a Korean population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2016;171B:257-265.
- 7) Chen XW, Feng YQ, Hao CJ, Guo XL, He X, Zhou ZY, et al. DTNBP1, a schizophrenia susceptibility gene, affects kinetics of transmitter release. *J Cell Biol* 2008;181:791-801.
- 8) Gamo NJ, Duque A, Paspalas CD, Kata A, Fine R, Boven L, et al. Role of disrupted in schizophrenia 1 (DISC1) in stress-induced prefrontal cognitive dysfunction. *Transl Psychiatry* 2013;3:e328.
- 9) Harrison PJ, Law AJ. Neuregulin 1 and schizophrenia: genetics, gene expression, and neurobiology. *Biol Psychiatry* 2006;60:132-140.
- 10) Iijima Y, Inada T, Ohtsuki T, Senoo H, Nakatani M, Arinami T. Association between chromogranin b gene polymorphisms and schizophrenia in the Japanese population. *Biol Psychiatry* 2004;56:10-17.
- 11) Wu S, Ma J, Xing Q, Xu Y, Meng J, Cao D, et al. Further evidence that the chromogranin B gene confers predisposition to schizophrenia: a family-based association study in Chinese. *J Neural Transm (Vienna)* 2007;114:641-644.
- 12) Zhang B, Tan Z, Zhang C, Shi Y, Lin Z, Gu N, et al. Polymorphisms of chromogranin B gene associated with schizophrenia in Chinese Han population. *Neurosci Lett* 2002;323:229-233.
- 13) Shin JG, Kim JH, Park CS, Kim BJ, Kim JW, Choi IG, et al. Gender-specific associations between CHGB genetic variants and schizophrenia in a Korean population. *Yonsei Med J* 2017;58:619-625.
- 14) Taupenot L, Harper KL, O'Connor DT. The chromogranin-secretogranin family. *N Engl J Med* 2003;348:1134-1149.
- 15) Arnold SE, Trojanowski JQ. Recent advances in defining the neuropathology of schizophrenia. *Acta Neuropathol* 1996;92:217-231.

- 16) Selemo LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:17-25.
- 17) Weinberger DR. Cell biology of the hippocampal formation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999;45:395-402.
- 18) Davidsson P, Gottfries J, Bogdanovic N, Ekman R, Karlsson I, Gottfries CG, et al. The synaptic-vesicle-specific proteins rab3a and synaptophysin are reduced in thalamus and related cortical brain regions in schizophrenic brains. *Schizophr Res* 1999;40:23-29.
- 19) Eastwood SL, Burnet PW, Harrison PJ. Altered synaptophysin expression as a marker of synaptic pathology in schizophrenia. *Neuroscience* 1995;66:309-319.
- 20) Nowakowski C, Kaufmann WA, Adlassnig C, Maier H, Salimi K, Jellinger KA, et al. Reduction of chromogranin B-like immunoreactivity in distinct subregions of the hippocampus from individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2002;58:43-53.
- 21) Landén M, Grenfeldt B, Davidsson P, Stridsberg M, Regland B, Gottfries CG, et al. Reduction of chromogranin A and B but not C in the cerebrospinal fluid in subjects with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:311-315.
- 22) Krauzlis RJ. The control of voluntary eye movements: new perspectives. *Neuroscientist* 2005;11:124-137.
- 23) Lencer R, Trillenberger P. Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit in humans. *Brain Cogn* 2008;68:219-228.
- 24) Lencer R, Sprenger A, Reilly JL, McDowell JE, Rubin LH, Badner JA, et al. Pursuit eye movements as an intermediate phenotype across psychotic disorders: evidence from the B-SNIP study. *Schizophr Res* 2015;169:326-333.
- 25) Lencer R, Mills LJ, Alliey-Rodriguez N, Shafee R, Lee AM, Reilly JL, et al. Genome-wide association studies of smooth pursuit and antisaccade eye movements in psychotic disorders: findings from the B-SNIP study. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1249.
- 26) Huttner WB, Gerdes HH, Rosa P. The granin (chromogranin/secretogranin) family. *Trends Biochem Sci* 1991;16:27-30.
- 27) Díaz-Vera J, Morales YG, Hernández-Fernaund JR, Camacho M, Montesinos MS, Calegari F, et al. Chromogranin B gene ablation reduces the catecholamine cargo and decelerates exocytosis in chromaffin secretory vesicles. *J Neurosci* 2010;30:950-957.
- 28) Huttner WB, Natori S. Regulated secretion. Helper proteins for neuroendocrine secretion. *Curr Biol* 1995;5:242-245.
- 29) Gorr SU, Shioi J, Cohn DV. Interaction of calcium with porcine adrenal chromogranin A (secretory protein-I) and chromogranin B (secretogranin I). *Am J Physiol* 1989;257:E247-E254.
- 30) Chanat E, Huttner WB. Milieu-induced, selective aggregation of regulated secretory proteins in the trans-Golgi network. *J Cell Biol* 1991;115:1505-1519.
- 31) Marksteiner J, Lechner T, Kaufmann WA, Gurka P, Humpel C, Nowakowski C, et al. Distribution of chromogranin B-like immunoreactivity in the human hippocampus and its changes in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2000;100:205-212.
- 32) Zhang K, Rao F, Rana BK, Gayen JR, Calegari F, King A, et al. Autonomic function in hypertension; role of genetic variation at the catecholamine storage vesicle protein chromogranin B. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:46-56.
- 33) Kroesen S, Marksteiner J, Leitner B, Hogue-Angeletti R, Fischer-Colbrie R, Winkler H. Rat brain: distribution of immunoreactivity of PE-11, a peptide derived from chromogranin B. *Eur J Neurosci* 1996; 8:2679-2689.
- 34) Bauer R, Mayr A, Lederer W, Needham PL, Kilpatrick IC, Fleischhacker WW, et al. Further evidence that behavioral tests and neuro-peptide mRNA and tissue level alterations can differentiate between typical and atypical antipsychotic drugs. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:46-55.
- 35) 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.
- 36) **Lee CH, Park BL, Kim LH, Kim DH, Cho SH, Park JS, et al.** Relationship between SNP A and P1763 polymorphisms on dystrobrevin binding protein 1 (DTNBP1) gene and smooth pursuit eye movement (SPEM) abnormality in Korean schizophrenic patients. *Korean J Biol Psychiatry* 2006;13:279-288.
- 37) **Lee YJ, Lee MK, Kim YJ, Han SW, Hwang J, Kim KH, et al.** Association analysis between the G72/G30 single nucleotide polymorphisms (rs947267 and rs77829) and smooth pursuit eye movement (SPEM) abnormalities of patients with schizophrenia in Korean population. *Korean J Schizoph Res*, 2010;13:42-49.
- 38) **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.