

Slowing of the Epigenetic Clock in Schizophrenia

Yeon-Oh Jeong¹, Jinyoung Kim¹, Karthikeyan A Vijayakumar^{1,2} and Gwang-Won Cho^{1,2*}

¹Department of Biological Science, College of Natural Science, Chosun University, Gwangju 61452, Korea

²BK21 FOUR Education Research Group for Age-Associated Disorder Control Technology, Department of Integrative Biological Science, Chosun University, Gwangju 61452, Korea

Received August 24, 2023 / Revised September 7, 2023 / Accepted September 11, 2023

In the past decade, numerous studies have been carried out to quantify aging with the help of artificial intelligence. Using DNA methylation data, various models have been developed; these are commonly called epigenetic clocks. Epigenetic age acceleration is usually associated with disease conditions. Schizophrenia is a mental illness associated with severe mental and physical stress. This disease leads to high mortality and morbidity rates in young people compared with other psychological disorders. In the past, the research community considered this disease to be related to the accelerated aging hypothesis. In the current study, we wanted to investigate the epigenetic age acceleration changes in schizophrenia patients to obtain epigenetic insights into the disease. To measure the epigenetic age acceleration, we used two different DNA methylation clock models, namely, Horvath clock and Epi clock, as these are pan-tissue models. We utilized 450k array data compatible with both clocks. We found a slower epigenetic acceleration in the patients' samples when we used the Epi clock. We further analyzed the differentially methylated CpG sites between the control and cases and performed pathway enrichment analysis. We found that most of the CpGs are involved in neuronal processes.

Key words : Age acceleration, CpG sites, DNA methylation, epigenetic clock, schizophrenia

서 론

현대 사회의 의료 서비스 및 복지의 발달과 함께 평균 수명의 증가로 고령화 사회가 되어가면서 사람들의 건강과 노화에 대한 관심도가 높아지고 있다. 노화는 내적, 외적 다양한 요인이 복합적으로 작용하는 것으로 사람마다의 노화 속도는 개인차가 있다. 시간에 따라 모든 사람이 동일한 정도로 노화하지 않으므로, 시간적 나이와 생물학적 나이는 사실상 차이가 있을 수 있다. 이러한 이유로 노화의 기준을 시간적 나이로 구분하기에는 모호한 부분이 있었으며, 노화를 정량화하여 그 정도를 확인하고자 하였다[8]. 노화의 정도를 수치화할 수 있다면 개인 맞춤형 의료 서비스를 제공할 수 있어 의료 효과의 증대를 기대할 수 있기 때문이다. 최근에는 노화 측정 및 노화 정도 수치화의 방법으로, DNA의 메틸화 정도를 계산해 나이를 예측하는, 즉 생물학적 나이를 측정하는 후성유전

학 시계가 있다[4].

DNA는 개인마다 고유한 유전정보를 지니고 있는 분자로서, 사람이 노화함에 따라 DNA의 메틸화도 영향을 받아 변화한다[7]. Epigenetic clock은 사람이 정상적으로 노화할 때 일정한 메틸화 변화 패턴을 지니는 CpG 프로브들을 선별하여 노화를 계수화하였으며 생물학적 나이를 도출할 수 있는 시계이다. Epigenetic clock을 통해 측정된 생물학적 나이가 시간적 나이와 동일한 경우 그 사람은 정상적으로 노화하고 있음을 예상할 수 있고, 생물학적 나이가 시간적 나이보다 높게 측정되는 경우, 그 사람은 정상인보다 노화가 가속화되고 있음을 짐작할 수 있다.

Aging clock 중에서도 최근에 개발된 Epigenetic clock인 Epi clock은 Pan-tissue clock으로써, 다양한 조직에서 예측 나이를 계산하는 Aging clock이다[16]. 6,761 개의 CpG site를 프로브로 이용하여 Horvath clock보다 많은 프로브를 지니고 있다. Horvath clock은 27k array와 450k array의 메틸화 데이터만 분석할 수 있었다. 그러나 Horvath clock에서 호환되지 않는 EPIC array가 Epi clock에서는 머신 러닝의 Training에 사용되었으므로 최신의 DNA 메틸화 데이터들을 접근성 높게 사용할 수 있다는 장점이 있다. 또한, 혈액 뿐만 아니라 뇌나 다양한 장기 조직의 데이터를 사용할 수 있어 더 활용할 수 있는 범위가 넓고 높은 정확도로 정상인들의 예측 나이와 나이 가속도를 산출할 수 있다.

*Corresponding author

Tel : +82-62-230-6641, Fax : +82-62-230-6641

E-mail : gwcho@chosun.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

그런데 정상인과 달리 질병을 지닌 사람들의 경우에는 그 질병에 의해 생물학적 나이가 영향을 받는다는 결과가 보고되고 있으며, 이들은 질병으로 인한 가속 노화 현상이 관측되고 있다[3, 5, 6]. 질병의 환경에 처해있는 사람들은 강한 스트레스와 해당 환경에 그들의 DNA도 영향을 받아 메틸화가 비정상적으로 변화한다[3, 13]. 그렇기 때문에 DNA의 메틸화 정도를 파악하는 Epigenetic clock에서도 이러한 변화가 관측될 수 있다. 이러한 외인적인 요소에 의한 DNA 메틸화 변화의 영향으로 환자들은 정상인과는 다른 Epigenetic clock의 관측값이 나오게 된다. 이때, 나이 가속화 현상뿐만 아니라, 생물학적 나이가 실제 나이보다 낮게 측정되는 나이 감속화 현상도 관측된다. 이번 연구에서는 Epi clock이 정신 질환인 조현병에서 이러한 나이 감속화 현상이 일어났음을 발견하였다[17].

조현병은 망상과 환각이 동반되는 정신 질환으로써 정신적, 육체적, 사회적으로 좋지 않은 영향을 끼치는 질병이다. 이 정신 질환은 정상적으로 발생하는 노화의 생리적 변화가, 정상보다 이른 나이에 관측된다. 더불어 아직 원인 규명이 되지 않은 질환으로써 유전적 요인이 원인이라는 가설부터[2, 12], 신경전달물질의 저하 등 다양한 원인이 현재까지도 제시되고 있다[1, 9, 11]. 또한, 조현병은 가속 노화 가설을 따르고 있다고 알려져 있는 질병이다[10]. 실제로 조현병을 지닌 환자들은 조기 노화 표현형이 관찰되기도 하며 심혈관 질환 위험 증가나 뇌 기능 저하가 높게 관련되어 있다. 이들은 강한 정신적 스트레스의 영향으로 정상인보다 더 낮은 수명을 지니고 있다[15]. 본 연구에서는 조현병 환자의 Epi clock 내 감속화 현상을 분석하고 어떻게 해석해야 하는지에 대해 주안점을 두었다.

재료 및 방법

데이터 접근 및 수집

Aging clock에 쓰이는 모든 파일은 Gene Expression Omnibus (GEO)의 데이터베이스에서 추출되었다. Illumina bead chip array는 450k array, EPIC array 중에서 선별하였고 그 중 Horvath clock과 Epi clock이 호환 가능한 450k array 데이터를 수집하였다. Idat 파일 형식으로 저장된 Illumina methylation array의 Raw 데이터를 사용하였다. 인간만의 조직 데이터를 선별하였고, 실제 나이 정보를 지닌 데이터들만 취급했다(Table 1).

데이터 세부 사항

GEO series data 중 ID가 GSE74193인 데이터 세트에서

Table 1. Details of GEO data set

GEO ID	Disease	Tissue
GSE74193	Schizophrenia	Frontal cortex

조현병 환자 메틸화 데이터 225개와 정상인 군의 메틸화 데이터 450개를 얻었다. 해당 데이터 세트는 450k array의 데이터이며 0.5세부터 80-90세까지 연령대가 분포되어있고 정상인 군의 경우 임신 중기 태아 혈액 데이터들이 존재하였다. 해당 영아 데이터는 모두 삭제되었다.

조현병과 정상인 군의 비교 분석을 하기 전, 실제 연령 범위를 비슷하게 맞추기 위해 노화가 시작되는 나이 시점인 35세의 이하 데이터만 제거하였고 그 이상의 나이는 전부 사용하였다[16]. 정상인과 조현병의 데이터들의 실제 나이 분포에 대하여 각 그룹 간 var.test를 진행하였고, 두 그룹의 나이대 분포가 유사함을 확인하였다(p value=0.2454). 추출한 나이대별 샘플로 조현병 환자 그룹 192개 데이터와 정상인 군 194개의 데이터를 사용하였다(Table 2). 소수점의 나잇값이 있다면 비교 분석 시 그대로 사용되 표기 시 Table 2에만 소수점 둘째 자리까지 표시되었다.

Epigenetic clock 사용 및 가속도 계산

Horvath clock은 353개의 CpG 프로브에 대해 메틸화 정보를 분석한다. 27k array와 450k array 데이터에서 접근성을 지닌 Epigenetic clock이며, 누락되는 베타 값없이 계산에 이용되었으며 Epi clock은 450k와 EPIC array 데이터에서 접근성을 가진 Epigenetic clock으로써 이 역시 누락된 베타 값은 없었다. 사용된 Array 데이터 중, 총 6,761개의 CpG 프로브의 베타 값을 사용하였다.

Horvath clock의 예측 나이 계산은, 공개적으로 접근할 수 있는 사이트, DNA Methylation Age Calculator (<https://dnamage.genetics.ucla.edu>)에서 내놓은 R script에 따라 계산되었다[4]. Epi clock (Pan-tissue methylation aging clock)은 논문에 게재되어있는 Epi clock의 계산 공식을 따랐다[1].

나이 가속도는 Horvath clock의 나이 가속도 계산법을 따랐으며 두 Aging clock 모두에 적용하였다[4]. 각각의 샘플의 예측 나이에서 실제 나잇값을 빼 정상인과 조현병의 나이 가속도를 구하였다.

데이터 전처리

각 idat 형식의 Raw 데이터는 R 프로그램(버전 4.0.4.)의 minfi 패키지로 시각화 및 정규화, 배치 이펙트 삭제 등 전처리되었다. 전처리 된 데이터는 R을 통해 Horvath

Table 2. Details of GSE74193 data set's sample

State	Control	Schizophrenia
N	194	192
Mean age	50.89	53.76
1st Quartile	43.88	45.44
Median age	50.03	52.10
3rd Quartile	57.87	60.13
Age range	35~85	35~96

clock을 따라 예측 나이가 계산되었고, Epi clock의 경우, Anaconda 프로그램을 통해 Epi clock의 6,761개 프로브의 베타 값을 추출하여 각 Coefficient Estimate 값에 곱한 뒤 Intercept 값과 합산하여 예측 나이를 계산하였다.

Epi clock 감속화 유발 프로브 선별

Differential Methylation Analysis (DMA)를 통해 조현병과 정상인(Control)의 메틸화 차이 계산을 R 프로그램을 통해 수행하였다. 정상인과 조현병의 베타 값을 통해 Epi clock의 각 CpG 프로브의 메틸화 변화 수치를 얻었다. 각 프로브의 유의성을 따지기 위해 각각 p value와 q value가 0.001 이하인 프로브들만을 선별하였다.

Gene ontology

Epi clock에서 DMA를 통해 선별한 65개의 CpG 프로브들의 연관된 유전자 72개를 추출하였다. 추출된 유전자는 공개적으로 이용 가능한 유전자 분석 사이트 g:profiler (<https://biit.cs.ut.ee/gprofiler/gost>) [14]를 통해 유전자 Pathway가 분석되었다.

데이터 통계 처리 및 시각화

샘플 그룹 내의 예측 나이에 대한 R square 값과 p-value 계산 및 도출은 GraphPad Prism 8에서 이루어졌다(Fig. 1, Fig. 3). 조현병 환자, 정상인의 두 그룹 간 나이 가속도를 계산한 그래프에서는 GraphPad Prism 8의 Student's t-test를 통해 비교되었다(Fig. 2, Fig. 4).

모든 그래프는 GraphPad Prism 8을 통해 도식화되었다. 예측 나이 그래프에서는 붉은 점선은 Epi clock의 Training 결과로 Horvath clock, 정상인 군, 조현병 환자군의 비교를 위해 삽입되었다[16].

결과 및 고찰

Horvath clock에서 조현병 환자와 정상인의 생물학적 나이 비교

GSE74193의 정상인과 조현병 그룹별로 Horvath clock을 통해 생물학적 나이를 계산하였으며, 실제 나이에 대한 생물학적 나이의 관계를 그래프로 나타내었다(Fig. 1). 정상인에게서의 R square 값($R^2=0.7039$)이 환자인 조현병 그룹($R^2=0.7869$)보다 낮은 값을 가지고 있었다. 실제 나이에 대한 예측 나이의 오차 값인 MAE와 RMSE는 정상인에서 각각 5.29년과 6.58년의 오차 범위가 있는 것에 반하여 조현병 그룹에서는 4.48년과 6.02년으로, 조현병보다 오차 범위가 높은 것이 확인되었다(Table 3). 따라서 Horvath clock에서는 정상인 군과 조현병 환자군 간의 차이가 거의 관측되지 않는다.

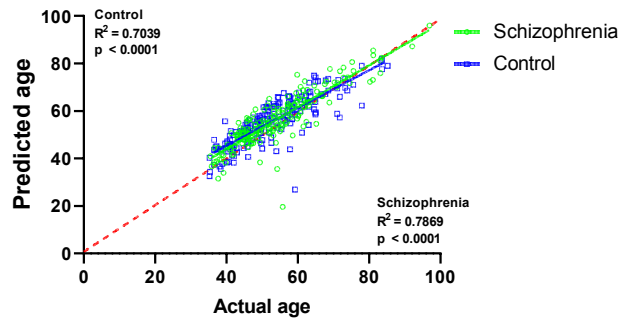


Fig. 1. Dot plot showing correlation between the actual age and the predicted age measured using Horvath clock in control (blue squares) and schizophrenia cases (green circles). The red dotted line denotes the slope of the epi clock for reference. The predicted ages are shown relative to the actual age of each sample. Both groups, control and schizophrenia, are converging on the predicted age range of normal people.

Table 3. Showing the Horvath clock's performance in control and case using different metrics

State	R ²	MAE	RMSE
Control	0.7039	5.29	6.58
Schizophrenia	0.7869	4.48	6.02

Horvath clock에서 나이 가속도 변화

정상인 군과 조현병 환자군의 예측 나이 가속도를 비교했을 때, 정상보다 조현병에서 감속하는 것으로 보이나 유의적인 차이가 없었다. 대체적으로 Horvath clock에서는 조현병의 가속 노화 가설이나 Aging clock 감속화 현상을 설명할 수 없었다(Fig. 2).

Epi clock에서 조현병 환자와 정상인의 생물학적 나이 비교
 반면, Epi clock에서 정상인 군과 조현병 환자의 예측

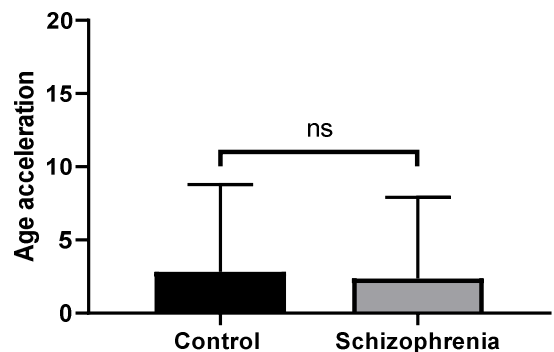


Fig. 2. Age acceleration calculated from Horvath clock. No significant (p value=0.4420) difference was observed between control and case. Schizophrenia does not tend to increase or decrease age acceleration compared to normal people.

나이를 측정했을 때, 조현병 환자가 정상인보다 비교적 낮은 예측 나이를 갖고 있음이 관찰되었다(Fig. 3). 정확도 면에서, R square 값이 조현병($R^2=0.7658$)보다 정상인($R^2=0.8930$)에서 높은 값을 지니고 있고, 각 그룹에서 MAE와 RMSE는 정상인에서 각각 2.74년, 3.93년이고 조현병 환자에서 4.12년, 6.15년으로 조현병 환자가 정상인에 대한 오차 값보다 높은 것으로 확인되었다(Table 4). Horvath clock에 비해 Epi clock에서는 오차 값이 확연히 줄어들었으며, 조현병과 정상인 군의 구별이 뚜렷하다.

Epi clock에서 나이 가속도 변화

Epi clock에서의 나이 가속도를 비교했을 때, 정상인과 조현병이 유의하게 차이 나는 것을 볼 수 있다. 또한, 정상인보다 조현병에서 나이 가속도가 감속하는 경향을 확인할 수 있었다(Fig. 4). 이는 조현병이 Aging clock에서 감속화 현상을 보이고 있음을 확인할 수 있다.

조현병에서 변화있는 CpG의 연관된 유전자 분석

R 프로그램을 통해 Epi clock 내에서 정상인과는 다른 메틸화를 지닌 조현병 환자의 Epi clock의 CpG 프로브 65개를 추출하였다. 65개의 CpG 프로브와 관계있는 유전자 72개를 추출해 이 유전자들의 관계를 알기 위해 Gene Ontology를 분석하였다.

Fig. 5는 72개의 유전자를 통해 얻어낸 Gene Ontology Cellular Component의 결과로써 각 유전자의 산물의 위치와 관계한다. 이전 연구인 Epi clock의 전체 프로브에 대한

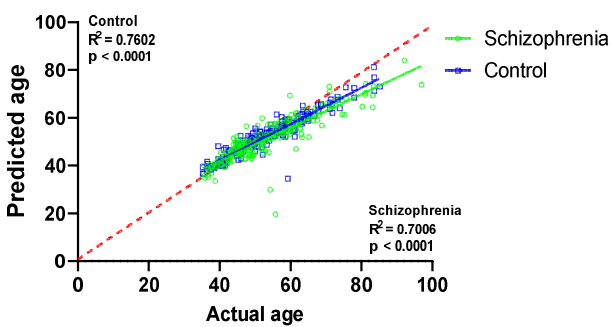


Fig. 3. Dot plot showing correlation between the actual age and the predicted age measured using Epi clock in control (blue squares) and schizophrenia cases (green circles). The red dotted line denotes the slope of the epi clock for reference. Schizophrenia shows a lower predicted age line than normal people.

Table 4. Showing the Epi clock’s performance in control and case using different metrics

State	R ²	MAE	RMSE
Control	0.8930	2.74	3.93
Schizophrenia	0.7658	4.12	6.15

Gene Ontology의 결과[16]와는 다른 양상을 보이는데, 주로 신경 세포와 시냅스 작용, 세포막 돌기와 관련 있음을 알 수 있다.

이는 질병인 조현병이 관련이 있음을 예상할 수 있고, 조현병이 신경과 시냅스 관련 유전자 내 CpG의 메틸화에 영향을 준다는 사실을 시사한다.

조현병 환자에서 나타난 Epi clock 감속화 현상

조현병 군에서의 Epi clock의 감속화가 유의적인 수준으로 발견되었으며(Fig. 4), 조현병이 가속 노화 가설을 따르는 정신적 질병이라는 점과 상반된다. 이러한 시계의 감속화 현상을 그대로 노화의 감속화가 일어난다는 현상으로 해석하기 어려우므로, 조현병 환자들의 DNA에서는 메틸화 정도가 변화하였으며 조현병이라는 정신적 질병이 Epi clock의 CpG 프로브들의 메틸화 측정에도 영향을 주었음을 알 수 있었다. 이는 정신 질병인 조현병이 일으키는 메틸화 변화가 Epi clock에서는 잘 관측될 수 있음을 알 수 있다.

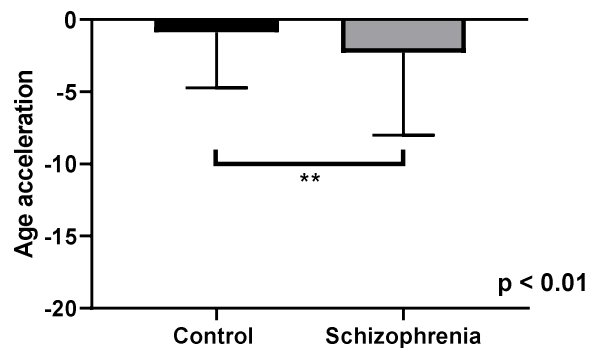


Fig. 4. Age acceleration calculated from Epi clock. Significant difference (p value=0.0055) was observed between control and case. Schizophrenia has a lower age acceleration than normal people. This suggests that the predicted age of the schizophrenic group is being delayed.

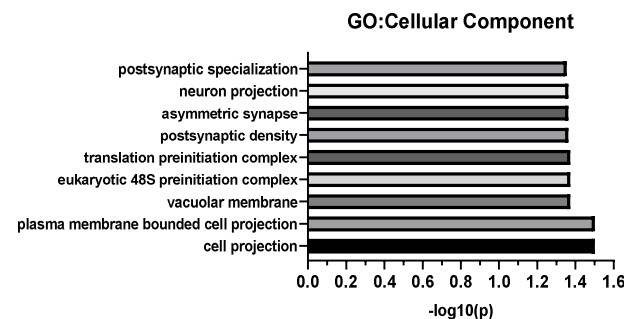


Fig. 5. Pathway enrichment analysis for the gene ontology terms for cellular component performed for the Epi clock CpGs showing differential methylation. Mostly genes associated with nerve cells, cell dendrites, cell signaling, and nerve cell dendrites.

Epigenetic clock은 정상인들을 기준으로 하기 때문에 각 CpG의 메틸화가 정상인에 맞추어져 있다. 조현병으로 인한 DNA 메틸화 변화는 정상인과는 다른 패턴을 보이므로, 각 CpG들을 탐지하는 Epigenetic clock에서 더 가속화되거나 감속화된 양상의 Epigenetic age를 보인 것이다.

이전까지의 연구가 Horvath clock에 초점이 맞추어져 있는데, Horvath clock은 27k array와 450k array 데이터를 사용하여 EPIC array의 접근성은 비교적 낮은 반면, Epi clock의 경우 450k array 뿐만 아니라 EPIC array 데이터를 사용하여, 보다 많이 탐지되는 CpG로 예측 나이를 도출하므로, Horvath와 같은 Pan-tissue clock이면서 EPIC array 데이터도 사용할 수 있는 새로운 시계라는 점에서 의미가 있다. Horvath clock에서 나타나지 않았던 조현병의 생물학적 나이 변화가 Epi clock에서 나타난 것은 Epi clock이 Horvath clock보다 탐지되는 CpG 프로브가 많아 조현병이 일으킨 CpG 프로브의 메틸화 변화가 더 감지될 수 있었음을 의미한다.

조현병에서 예측 나이가 일관되게 감속하는 경향의 이유는 조현병이 Epigenetic clock에서 인식하는 특정 CpG들의 메틸화 변화가 관여하고 있을 가능성이 있다. 이는 Fig. 5에서 유의하게 메틸화 변화를 일으키는 CpG들의 유전자들을 통해 해당 질병과 관련이 있을 가능성을 시사한다.

이에 메틸화 변화가 있었던 Epi clock의 CpG 프로브들로부터 72개의 유전자를 뽑아내어 Gene Ontology를 통해 유전자들이 어떤 연관이 있는지 분석하였으며, 주로 발생과 성장, 생식, 대사 과정에 관련이 있었던 Epi clock의 Gene Ontology 결과와는 다른 양상을 지니고 있음을 발견하였다. 정상인에 대한 조현병에서 다른 메틸화를 가지는 CpG 프로브들만 추출했을 때, 이들이 연관 있는 유전자들은 공통적으로 다른 조직이 아닌 신경 세포에 존재하는 유전자들을 나타내는 것을 확인할 수 있었다(Fig. 5). 이들은 주로 신경 세포와 신경 신호 전달과 관련 있는 것으로 나타났으며 조현병으로 인해 변화하는 메틸화가 신경 세포 내 유전자에 밀접한 영향을 주고 있음을 알 수 있다. 따라서 조현병이 신경 세포 내 유전자, 시냅스 유전자와 관련이 있을 가능성이 높으며 조현병의 원인이 신경 세포의 형성 저하 및 신경 전달 물질의 이상과 관계있음을 암시한다.

The Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest with the contents of this article.

References

- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Biellau, H., Bernstein, H. G., Steiner, J., Bernhard, B., Katharina, B., Zbigniew, J., Jaliya, K., Maciej, H. and Tomasz, G. 2014. The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front Psychiatry* **5**, 47.
- Guerrin, C. G. J., Doorduyn, J., Sommer, I. E. and de Vries, E. F. J. 2021. The dual hit hypothesis of schizophrenia: evidence from animal models. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **131**, 1150-1168.
- Han, L. K. M., Aghajani, M., Clark, S. L., Chan, R. F., Hattab, M. W., Shabalin, A. A., Zhao, M., Kumar, G., Xie, L. Y., Jansen, R., Milanese, Y., Dean, B., Aberg, K. A., van den Oord, E. J. and Penninx, B. W. 2018. Epigenetic aging in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* **175**, 774-782.
- Horvath, S. 2013. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol.* **14**, 3156.
- Horvath, S., Erhart, W., Brosch, M., Ammerpohl, O., von Schönfels, W., Ahrens, M., Heits, N., Bell, J. T., Tsai, P. C., Spector, T. D., Deloukas, P., Siebert, R., Sipos, B., Becker, T. Röcken, C., Schafmayer, C. and Hampe, J. 2014. Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **111**, 15538-15543.
- Horvath, S., Garagnani, P., Bacalini, M. G., Pirazzini, C., Salvioli, S., Gentilini, D., di Blasio, A. M., Giuliani, C., Tung, S., Vinters, H. V. and Franceschi, C. 2015. Accelerated epigenetic aging in down syndrome. *Aging Cell* **14**, 491-495.
- Johnson, A. A., Akman, K., Calimport, S. R., Wuttke, D., Stolzing, A. and de Magalhães, J. P. 2012. The role of DNA methylation in aging, rejuvenation, and age-related disease. *Rejuvenation Res.* **15**, 483-494.
- Jylhävä, J., Pedersen, N. L. and Hägg, S. 2017. Biological age predictors. *EBioMedicine* **21**, 29-36.
- Luvsannyam, E., Jain, M. S., Pormento, M. K. L., Siddiqui, H., Balagtas, A. R. A., Emuze, B. O. and Poprawski, T. 2022. Neurobiology of schizophrenia: a comprehensive review. *Cureus* **14**, e23959.
- McKinney, B. C., Lin, H., Ding, Y., Lewis, D. A. and Sweet, R. A. 2018. DNA methylation age is not accelerated in brain or blood of subjects with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **196**, 39-44.
- Millard, S. J., Bearden, C. E., Karlsgodt, K. H. and Sharpe, M. J. 2022. The prediction-error hypothesis of schizophrenia: new data point to circuit-specific changes in dopamine activity. *Neuropsychopharmacology* **47**, 628-640.
- Nieratschker, V., Nöthen, M. M. and Rietschel, M. 2010. New genetic findings in schizophrenia: is there still room for the dopamine hypothesis of schizophrenia? *Front. Behav. Neurosci.* **4**, 23.
- Okazaki, S., Otsuka, I., Horai, T., Hirata, T., Takahashi, M., Ueno, Y., Boku, S., Sora, I. and Hishimoto, A. 2020. Accelerated extrinsic epigenetic aging and increased natural killer cells in blood of suicide completers. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **98**, 109805
- Raudvere, U., Kolberg, L., Kuzmin, I., Arak, T., Adler,

- P., Peterson, H. and Vilo, J. 2019. g:Profiler: a web server for functional enrichment analysis and conversions of gene lists (2019 update). *Nucleic Acids Res.* **47**, W191-W198.
15. Saha, S., Chant, D. and McGrath, J. 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch. Gen. Psychiatry* **64**, 1123-1131.
16. Vijayakumar, K. A. and Cho, G. W. 2022. Pan-tissue methylation aging clock: Recalibrated and a method to analyze and interpret the selected features. *Mech. Ageing Dev.* **204**, 111676.
17. Voisey, J., Lawford, B. R., Morris, C. P., Wockner, L. F., Noble, E. P., Young, R. M. and Mehta, D. 2017. Epigenetic analysis confirms no accelerated brain aging in schizophrenia. *NPJ Schizophr.* **3**, 26.

초록 : 조현병에서 나타나는 후성유전학적 나이 가속도 감속

정연오¹ · 김진영¹ · 카르띠케얀 비자야쿠말^{1,2} · 조광원^{1,2*}

(¹조선대학교 자연과학대학 생명과학과, ²조선대학교 대학원 글로벌바이오융합학과, 4단계 BK21 노화성질환제어기술 교육연구단)

지난 10년 동안 인공지능의 도움으로 노화를 정량화하기 위한 수많은 연구가 수행되었다. DNA 메틸화 데이터를 사용하여 다양한 모델이 개발되었으며 흔히 후성유전학적 시계라고 불린다. 후성유전학적 나이 가속화는 일반적으로 질병 상태와도 주로 연관이 있어 보인다. 조현병은 가속 노화 가설과 관련있는 정신 질환으로 심각한 정신적, 신체적 스트레스를 동반한다. 다른 심리 질환과 비교했을 때 이 질병은 젊은 사람들에서 높은 사망률과 질병률을 유발한다. 과거 연구에서는 이 질병이 가속 노화 가설과 연관있다고 알려져 있었다. 이번 연구에서는 조현병 환자의 후성유전학적 나이 가속도 변화를 통해 질병에 대한 후성유전학적 통찰을 얻고자 하였다. 후성유전학적 나이 가속화를 측정하기 위해 두 가지 다른 DNA 메틸화 시계 모델을 사용했으며 이는 범조직 모델인 Horvath clock과 Epi clock을 사용하였다. 우리는 Horvath clock과 Epi clock이 모두 호환되는 450k 어레이 데이터를 사용하였다. 그 결과, Epi clock을 사용했을 때 환자 샘플에서 후성유전학적 나이 가속화가 더 느리다는 것을 발견했다. Epi clock이 질병으로 인한 DNA 메틸화 변화를 잘 감지해낼 수 있음을 알아내었다. 또한 Epi clock에서 대조군과 환자군에서 차등적으로 메틸화된 CpG 부위를 분석하고 경로 농축 분석을 수행한 결과, 대부분의 CpG가 신경 세포 과정에 관여한다는 사실을 발견했다.