

조현병에 대한 유전학연구의 최신현황

부산대학교병원 정신과,¹ 부산대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,² 부산대학교병원 의생명연구원³
정희정^{1,2,3} · 이병대^{1,2,3} · 박제민^{1,2,3} · 이영민^{1,2,3} · 문은수^{1,2,3}

Recent Updates in Schizophrenia Genetics

Hee Jeong Jeong, MD^{1,2,3}, Byung Dae Lee, MD, PhD^{1,2,3}, Je Min Park, MD, PhD^{1,2,3},
Young Min Lee, MD^{1,2,3} and Eunsoo Moon, MD^{1,2,3}

¹Department of Psychiatry, Pusan National University Hospital, Busan,

²Department of Psychiatry, Pusan National University College of Medicine, Busan,

³Medical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Schizophrenia is a devastating mental illness that can lead to deterioration in the social and occupational functioning of affected individuals with a major cost to society. A wide range of studies suggest a genetic component to the inheritance of schizophrenia. The molecular genetic studies on schizophrenia have been actively performed since late 1980s. In linkage studies, no loci were replicated across studies and there were no loci surpassing genome-wide significance. Candidate gene association studies showed generally inconsistent results and there were no enrichment of smaller P-values. In the GWAS era, the community has coalesced into large international consortia. The largest schizophrenia GWAS to date is 50,000 samples and efforts are ongoing to accumulate 50,000 cases and 50,000 controls as part of 'PGC2' collaboration. With the limitation of GWAS results, several alternatives are being explored. In genotyping, the concepts of allelic spectrum including from common polygenic to rare penetrant variation are emerging. Phenotypes include all phenomena beyond DNA. The developments in transcriptomic & proteomic approach and intensive research on endophenotype will bring crucial insights into the nature of schizophrenia in the future. But there still remains our task about research on many factors including environment that influence gene expression (epigenetics), age, and gender. (Korean J Schizophr Res 2013;16:5-13)

Key Words : Schizophrenia · GWAS · Allelic spectrum · Sequencing · Epigenetics.

서론

조현병(schizophrenia)은 이환되는 환자의 사회적 직업적 기능을 황폐화시키는 정신의학의 극복되어야 할 가장 큰 난제로 여겨진다.¹⁾ 또한 이러한 난제를 극복하기 위해서 뇌과학의 가장 많은 재정적 인적투자가 집중되고 있지만 아직까지도 성과는 그 노력에 비해서는 미미한 실정이다.²⁻⁴⁾

저자는 현재까지의 조현병에 대한 유전학적 연구의 현황에

대해서 고찰해보고 앞으로의 방향에 대해서 논해보고자 한다.

유전학연구의 전통적 방법론에는 조현병이 과연 유전적으로 전해지느냐하는 문제를 다루는 아주 전통적인 역학적 유전학(epidemiological genetics)에서부터, 유전경로(genetic pathway)를 탐색하는 군집연구(segregation analysis), 분자유전학(molecular genetics) 등의 분야가 있는데 본고에서는 분자유전학 분야에 집중해서 서술해 보고자 한다.

분자유전학연구의 방법론은 가장 기본적으로 유전형(genotyping), 표현형(phenotyping), 통계학(statistics)의 세가지 기본 골격을 틀로 한다. 유전형의 대상에는 단일염기다형성(Single Nucleotide Polymorphism : SNP)이나 반복염기다형성(Copy Number Variant : CNV)를 포함하는 표지자(marker), 염기서열규명(sequencing), mRNA, 단백질(protein), 세포(cell) 등이 있다. 이 유전형의 범위는 특정범위(targeted)로부터 시작해서 세밀화(fine-mapping), 전체 유전체(genome-wide), 전체

Received: April 2, 2013 / Revised: April 18, 2013

Accepted: April 20, 2013

Address for correspondence: Byung Dae Lee, Department of Psychiatry, Pusan National University Hospital, 305 Gudeok-Ro, Seo-Gu, Busan 602-739, Korea

Tel: 051-240-7304, Fax: 051-248-3648

E-mail: bdlee@pusan.ac.kr

This work was supported by Clinical Research Grant from Pusan National University Hospital 2012.

엑솜(whole-exome), 전체 게놈(whole-genome)의 범위로 계속 확장되고 있다. 표현형은 전통적인 진단통계편람(DSM-IV)이나 국제질환분류(ICD-10)를 아직은 주로 사용하고 있지만 정신현상의 복잡성과 다양성으로 인해서 내적표현형(endophenotype)의 사용은 필연적이라 하겠다. 이 유전형과 표현형의 관계는 연관(linkage)과 연합(association)이라는 기본적인 방법론을 사용한다. 여기에서 대상군의 문제가 대두되는데 가장 흔히 사용되는 것은 환자-대조군(case-control)이라 하겠다. 하지만 환자-대조군을 유전학적 대상군으로 사용하는데 있어서는 인구층화(population stratification)의 문제를 피할수 없다. 그러므로 가족군(family)의 필요성은 논란은 있으나 중요성이 간과될수는 없다. 동물군(animal)도 동물이 인간과 다르다는 기본적인 한계는 감안하더라도 인간연구에서는 피할수 없는 변이요소를 제거할수 있다는 점에서 중요하다고 하겠다. 마지막으로 이 모든 연관성을 분석하는데 있어서 환경(environment)이라는 개념의 포함은 아주 중요하다 하겠다.

본 론

초기의 조현병에 대한 분자유전학적 연구는 22번 염색체의 장완 11.2 위치의 큰 결실의 정신병적 증상과의 연관성으로부터 시작되었고 이는 염색체 22번 장완 11.2 결손증후군(chromosome 22q11.2 deletion syndrome)으로 명명되기도 했다. 또한 염색체 1번 장완 43번 위치와 11번 장완 21번 위치의 균형치환[t(1 : 11)(q43, q21)]과 정신병적 증상과의 관련성을 기초로 DISC1 유전자의 제시가 이루어졌고 전사학의 범위에까지 확대되었다.⁵⁻⁷⁾

연관연구(Linkage analysis)와 연합연구(candidate gene association studies)

본격적인 조현병에 대한 분자유전학적 연구는 새로운 세기가 시작되면서 미국에서 범정부적으로 뇌의 시대가 선포되면서 집중적인 연구비의 지원이 이루어지면서 활발하게 진행이 되었다. 우선 미국정신건강연구소 인간유전학 연구선포(NIMH Human Genetics Initiative)를 통해서 구체화되기 시작했다. 알츠하이머성 치매, 주의력결핍 과잉행동장애, 식욕부진증, 자폐증, 양극성장애, 우울증, 강박증, 정신분열병을 포함하는 주요정신질환별로 책임연구자가 지정이 되었고 책임연구자들을 중심으로 한 많은 연구자들이 각 질환에 대한 가계모집(pedigree recruiting)을 진행하였다.⁸⁾

모집된 가계를 기반으로 한 연관연구(linkage analysis)를 중심으로 해서 많은 초기연구가 이루어졌고 초기의 희망적인 연

구결과는 많은 희망을 주기도 했으나,⁹⁻¹⁵⁾ 연구가 진행될수록 결과를 종합적으로 분석한 결과는 재현(replication)되지 않는 결정적 실망감을 안겨주게 된다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 더욱 최근의 32개의 독립적 연관연구에 대한 대단위 메타분석(meta-analysis)에서는 지금까지의 많은 연관분석결과들을 수포로 만드는 결과를 보여주게 된다.²⁰⁾

연관균형(linkage equilibrium)을 기본으로 하는 연관연구와 동시에 연관불균형(linkage disequilibrium)을 기반으로 하는 후보유전자(candidate gene)를 찾기위한 연합연구(association study)도 활발하게 시도되어왔다. 기존의 분자유전학적 개념을 기반으로 하는 기능적(functional) 시도와 사막에서 바늘을 찾아가는 과정과도 비슷한 위치적(positional) 시도가 동시에 이루어져 왔다. 초기에 많은 후보유전자가 제시되었고 이것들은 많은 인종들에서 재현적 결과를 보여주어 역시 많은 희망을 불어넣어 주었으나²¹⁾ 연구결과가 축적될수록 후보유전자로 명명할 만한 강력한 근거를 제시해주지는 못하여 조현병에 대한 유전학적 연구에 매진하는 많은 연구자들 사이에서 비관론이 대두되게 만들었다.²²⁾

GWAS (Genome Wide Association study)

연관연구와 연합연구를 포함하는 전통적인 분자유전학적 연구 방법론의 한계가 뚜렷해짐에 따라 기능적 시도든 위치적 시도든 일부 표지자를 기반으로 하는 시도가 조현병이라는 뇌의 복잡성을 기반으로 하는 복잡형질(complex trait)의 유전적 규명에는 한계가 있을것이라는 공감대가 이루어졌고 다른 인간질환에 대한 유전적 연구방향과도 궤를 같이해서 연합연구의 범위가 전체 유전체(genome-wide)로 확장되게 되었다. 방법론의 다양성은 가능하겠으나 대부분은 단일염기다형성을 주 표지자로 해서 전체 유전체로 확장되어 약 30~100만 개 정도의 표지자에 대한 환자-대조군 유전체단위 연합연구(Genome Wide Association study : GWAS)가 시도되게 된다. 하지만 이 초기적 시도에서도 뚜렷한 후보유전자($p < 5 \times 10^{-8}$)를 제시하는데는 미흡한 결과가 도출되었다.²³⁻²⁸⁾

PGC (Psychiatric GWAS Consortium)

많은 재정적, 인적 투자가 이루어진 상태에서의 연구비지원 주체 및 연구당사자들 모두의 절박감은 연합체(consortium)의 필요성이 대두되게 만들었고 그 절박감은 더욱 더 많은 대상군을 모집해야 한다는 시도로 이끌었다. 이는 더 많은 수의 대상군에 대한 연구에서 더 많은 유의한 표지자가 발견될것이라는 기본적인 합당성을 가지고는 있으나 동시에 통계적 당위성이라는 한계도 분명히 가지고 있었다.

미국정신건강연구소가 주체가 된 연합체가 가장 먼저 발족되었고 이는 전체 유전체 연합연구 메타분석(GWAS meta-analysis)과도 비슷한 의미를 가지고 있었다. 조현병 뿐만 아니라 주의력결핍과잉행동장애, 자폐증, 양극성장애, 질환간 연관관계, 주요우울장애, 통계분석(statistical analysis) 및 전산 그룹(computational working group) 등에서 프로젝트가 진행이 되어 초기성과가 발표되기도 하였다.²⁹⁾

Large international consortia

동시에 국제적인 연합체도 발족이 되어 많은 진행이 이루어졌는데, 대표적인 연합체로는 Molecular Genetics of Schizophrenia Collaboration (MGS), SGENE : Schizophrenia Genetics Consortium (SG), International Schizophrenia Consortium (ISC), Clinical Antipsychotics Trials of Intervention Effectiveness (CATIE), University of Queensland & Australian Schizophrenia Research Bank (UQ & ASRB), Irish Schizophrenia Research Bank (ISGC), Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC) 등이 있었고 많은 결과가 발표되었다. 메타분석을 포함한 9개의 연구에서 전체 유전체적 의미(genome-wide significance)가 있는 단일염기다형성을 보고했다. 12개의 유전체적 의미가 있는 위치가 있었는데, 10q24.3, 11q24.2, 18q21.2은 다수의 독립적 연구에서 증거를 보여주었고 4개의 위치는 조현병과 양극성장애의 결합연구(joint analysis)에서 발견이 되었다. 하지만 여기서 사용된 위험 유전형질(risk allele)은 빈도가 높고(common, majority >0.3), 위험도는 아주 미약한(little penetrant, odds ratios mostly <1.2) 한 계가 있었다.³⁰⁻³⁸⁾

The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium (PGC-SCZ)

지금까지 조현병부분에서 진행된 가장 큰 전체 유전체 연합연구로서 51,695명을 대상군으로 하며 8개의 위치에서 10개의 독립적인 단일염기다형성이 제시되었다. 새로운 5개의 위치(1p21.3, 2q32.3, 8p23.2, 8q21.3 and 10q24.3)가 제시되었고 신경성숙과 성인신경형성의 조절에 중요한 역할을 하는 미세 RNA인 *MIR137*, 6p21.3-p22.1 위치에 있는 주요조직적합성복합체에 있는 5.5 Mb 영역의 후보유전자(*TCF4*, *CSMD1*, *CACNA1A* and *C10orf26*)들이 제시되었다. 11p11.2는 유럽과 중국가계들을 대상으로 한 연구 둘다에서 제시되었다.^{33,34,37,39)}

Missing heritability

질환의 유전적 규명에서는 실종된 유전성(missing heritability)

개념이 제시되게 되었다.⁴⁰⁻⁴²⁾ 이는 유전학적 연구에서 주로 사용되는 흔한 단일염기다형성이 병의 유발책임(liability)을 설명하는데 차지하는 설명력(causality)은 고작 3%에 불과하다는 데서 시작되었다. 이는 ISC GWAS나 PGC schizophrenia GWAS에서 입증되었다. 유전적 위험도의 아주 많은 부분은 드문 매우 침습적인 유전적 변이(rare and highly penetrant variant)에 의하여 설명이 될수 있었다.³⁰⁻³⁴⁾ Dickson 등은 흔한 다수의 유전적 변이(common and polygenic variation)와 드물지만 매우 침습적인 유전자(rare and highly penetrant variation)를 포함한 수많은 유전적 변이를 모두 통합해서 합성해야만 그 질환의 유전적 유발성을 설명할수 있다고 주장했다.⁴³⁾ 이는 유전 연구에서 유전형분야의 유전적 변이에서도 질적(qualitative) 개념에서 양적(quantitative) 개념으로의 대전환(paradigm shift)이 필요함을 제시해준다.^{44,45)}

Rare and *de novo* structural variation

유전 연구의 표지자는 질환의 원인유전자라는 주소를 찾기 위한 이정표에 해당된다. 이러한 표지자에는 가장 널리 쓰이는 단일염기다형성에서부터 염기서열의 결실(deletion)이나 반복되는 염기서열의 반복수(duplication)에 따라 표지자의 종류를 분류하는 반복염기다형성이 있다. 조현병에 대한 세포유전학 연구에서 22q11.2 부위의 큰 반복적인 결실이 제시되었고 10개정도의 위치에서 결실과 중복이 발견이 되었다. 자연적으로 형성(de novo)된 반복염기다형성은 일반인구에서 낮은 빈도를 보이면서(rare, majority <0.1%) 위험도는 실질적으로 높았으며(highly penetrant, odds ratios 2.7 to >26) 비교적 크고(large, >100 kb) 다수의 유전자에 걸쳐있었다.⁴⁶⁻⁵⁷⁾

Rare and *de novo* sequence variation

유전자 염기서열규명(sequencing)은 아직은 초보단계이기는 하지만 유전형분야의 기술적 진보속도를 감안할때는 향후 가장 활발히 증가될 분야이고 현재 차세대 염기서열규명(Next Generation Sequencing : NGS)의 단계까지 발전하였다. 2개의 전체 엑솜 유전자 염기서열규명 연구 및 가설기반 후보유전자(hypothesis-driven candidate gene)에 대한 연구가 이루어졌다. 자연적으로 형성된 돌연변이율의 증가에 대한 증거, ~400 bp 크기의 접합절(synapse) 부위의 유전자에 기초한 초기보고, 자연적으로 형성된 missense 돌연변이의 과다 등이 제시되었다.⁵⁸⁻⁶⁸⁾

현재의 한계 및 전략

GWAS 한계(GWAS Limitations)

유전 연구의 유전형분야에서는 흔한 다수의 유전적 변이(common polygenic variation)와 드물지만 매우 침습적인 변이(rare and highly penetrant variation)를 모두 포함해야 하는 양적개념으로의 전환이라는 과제를 제시하지만 현재까지 조현병에 대한 가장 규모가 큰 GWAS 연구는 PGC-SCZ (Ripke, *et al.*, $N=21856$ GWAS, $N=29839$ replication)로서,³⁴⁾ 당뇨병에 대한 GWAS 연구(type 2 diabetes, $N=47117$ GWAS, $N=94337$ replication, Voight *et al.*)와 비교될 수 있다.⁶⁹⁾ 조현병에 대한 전체 유전체 연합연구는 현재 50,000명의 환자와 50,000명의 대조군을 목표로 계속 진행되고 있고 그 최신의 결과들이 계속 발표되고 있다. 이는 180개의 유전체적 의미가 있는 위치가 제시된 18만명의 참여자를 기반으로 한 신장(height)에 대한 전체 유전체 연합연구에 비견될만한 검증력(equivalent power)을 가질것이다.⁷⁰⁾

표지자를 이용한 유전 연구의 공통적 한계로서 그 표지자는 말 그대로 표지일뿐이지 실제의 유전적 책임(liability)을 대표하지 않을 수 있다는 한계는 항상 존재한다. 그러므로 연관불균형의 개념은 항상 확장성을 가지고 있다 하겠다. 유전자와 병의 관련성의 규명에는 상상이상의 복잡성이 있을것이라는 점이 인정되어야 하고 아주 세밀한 탐색은 더욱 필수적일것이다.

또한 앞에서도 설명이 되었지만 흔한 다수의 유전적 변이에서부터 드문 매우 침습적인 변이까지를 모두 포함하는 양적 유전형 개념의 통합적 연관성(synthetic association) 규명이 유전 연구의 유전형 분야에서의 또 하나의 과제로 떠오를 전망이다. 이러한 점은 현재의 전체 유전체 연합연구의 방법론에 많은 회의를 낳게 한다. 하지만 기존의 유전학자들의 긍정적 전망도 동시에 존재하는 것이 사실이다.

다른 전략들(Other strategies)

면역-칩(immunochip ; immunogenetics), 엑솜-칩(exome chip ; nonsynonymous, splicing, and nonsense), 정신-칩(psych-chip) 등의 여러 상업화된 단일염기다형성 칩들이 개발되었고 점점 더 실용화 가능한 단계로 개발이 진행되고 있다. 이는 기존의 전체 유전체 연합연구의 결과를 기반으로 하고 있고 드문 유전적 염기배열 변이(sequence variation)에 대한 발굴적 연구도 촉진시키고 있다.^{71,72)}

유전자 염기서열규명 연구도 활발히 진행이 되고있는데 다만 아주 광범위한 인간 유전체(human genome)의 수많은 유전적 변이중 병과 관계되는 드문 유전형질을 구분해낸다는

것은 사막속에 바늘을 찾는것보다 더 난망한 작업이 될 가능성이 높다는데 유전 연구의 또 하나의 난제가 있다. 다행히 초기의 전문화적인 비용은 기술의 진보에 따라 저렴해지고 있어서 희망적이다. 하나의 이상적인 연구 방법론은 예비대상군에서 우선 엑솜 또는 게놈 유전자 염기서열규명을 시행한 후 대단위의 독립적, 인종적으로 일치하는 환자-대조군에서 추정적인 특정범위 유전형규명(targeted genotyping)을 하는 연구방법론이 시도되고있다.

Sulem 등은 457명의 대상군에 대한 전체 유전체 염기서열 규명 연구를 시행한후 이전에 GWAS 연구를 시행했던 41,675명의 대상군에 대한 1,600만 개의(16 million) 단일염기다형성 분석을 시행하여 gout와 혈청 요산의 높은 수치와 관계되는 낮은 빈도의 유전변이를 제시하였다.⁷³⁾ Rivas 등도 350명의 크론병 환자와 350명의 대조군에 대한 56개의 확정된 전체 유전체 연합연구 유전자에 대한 염기서열규명을 시행한후 70개의 드문 후보유전자에 대한 분석을 16,504명의 크론병환자, 12,153명의 궤양성대장염환자, 17,575명의 대조군을 대상으로 시행하여 의미있는 결과를 제시하였다.⁷⁴⁾ 노화성 황반퇴화(age-related macular degeneration), 제2형 당뇨병(type 2 diabetes), 흑색종(melanoma)에 대해서도 같은 방법론의 연구가 진행이 되고있다.⁷⁵⁻⁷⁷⁾ 이러한 유전적 기술의 진보는 아주 눈부시기는 하나 너무 비현실적인 기대는 금물이라는 점은 현재까지의 미미한 성과가 동시에 입증을 하고있다. 조현병에서도 기존의 전체 유전체 연합연구의 성과를 바탕으로 하여 선행하는 유전자 염기서열규명 연구를 바탕으로 하여 특정범위 유전형규명이 시도되고 있는것으로 알려져있다.

대안적 미래

조현병이라는 거대한 실체의 유전적 구조를 밝히는 작업은 쉽지 않을것이다. 유전형분야에서도 우선 흔한 변이서부터 드문 변이, 중간적(intermediate) 변이를 포함한 스펙트럼적 개념(allelic spectrum)의 유전형분야에서의 다양성이 전제가 되어야 할것이다. 또한 유전자내에서도 단백질 코딩 부분, 조절 부분, 비조절 부분을 포함하는 아주 다양한 복잡성이 존재한다.

표현형분야에서도 같은 복잡성의 원리는 똑같이 적용이 된다. 표현형은 실제로 DNA를 벗어나는 모든 생물학적 영역을 포함한다고 할수있다. 그러므로 표현형은 mRNA, 단백질 [Protein, (Enzyme, 2nd messenger)], 분자(Molecules, [Water, Electrolytes, Proteins, Lipids, Carbohydrates]), 이온(Ions), 세포[Cells, (Membranes, Endoplasmic reticulum, Ribosomes, Golgi apparatus, Lysosomes, Peroxisomes, Mitochondria, Nucleus)] 등의 거의 모든 생물학적 개념들을 포함하게 된다.

Functional genomics

전사(transcription)적 모습이 어떻게 진행되는지도 중요한 부분인데 고해상도 RNA 유전자 염기서열규명(RNA-seq), 유전자 표현 양적형질 위치[expression quantitative trait loci (QTL)] 및 분절 양적형질 위치(splicing QTL), 염색질 면역침입 후 유전자 염기서열규명(CHiP-seq) 등의 다양한 방법론이 있다. 또한 DNA와 단백질의 상호연관관계에 대한 유전체 단위 검색 및 bisulphate 유전자 염기서열규명 등이 있다.⁷⁸⁻⁸⁰⁾ 이는 후생 유전적 변형(epigenetic modification)과도 연결이 되는데 임파구와 사후 뇌(postmortem brain)를 사용하는데 대한 연령 특이성, 조직 및 세포 특이성이 존재할 것이라는 근본적이고도 피할수 없는 제한점을 가지고있다.⁸¹⁻⁸⁵⁾

위험을 유발하는 분자적 경로(molecular pathway)를 발견하기위한 노력도 진행이 되어왔는데 O'Dushlaine 등의 연구에서는 ISC 연구($N=6909$)와 유전적 연합정보 네트워크 연구($N=2729$)를 바탕으로 *NRXN1* 및 *CNTNAP2* 등을 제시했다.⁸⁶⁾ Lips 등,⁸⁷⁾ Glessner 등⁸⁸⁾은 반복염기다형성 기반의 경로 분석을 시행했고 Kirov 등⁵¹⁾의 연구도 있었다.

Cellular model

유발성 잠재다형성 줄기세포(induced pluripotent stem cells : iPSC)와 그들의 신경 및 교세포로의 분화 및 체세포의 신경으로의 직접적인 전환에 대한 연구는 환자유래 신경 세포열(patient-derived neuronal cell lines)을 중심으로 이루어져왔다. 몇가지 보고가 있어왔는데 Brennand 등은 조현병을 가진 환자에서 감소된 신경연결성, 감소된 글루탐산 수용체의 표현, 순환 AMP와 Wnt 신호전달체계에서의 유전자표현의 변화 및 항정신병약물사용에 따른 변화등을 보고했다. 하지만 작은 수의 대상군, 재현성의 문제 및 병의 발병후의 변화라는 관점에서 일차적인 뇌신경과 배양된 세포와의 연관성의 정확성에 관한 한계도 동시에 가진다.⁸⁹⁻⁹¹⁾

Endophenotypes

앞에서도 언급이 되었지만 내적표현형으로의 전환은 조현병을 포함하는 정신질환에 대한 유전학분야에서 상대적으로 소외되어 있지만 매우 중요한 문제이다. 내적표현형을 이용한 전체 유전체 연합연구에서는 두 위치(*ZNF804A*, *CACNA1C*) 정도가 보고되었지만 소규모라는 한계를 가지고있었다.⁹²⁻⁹⁷⁾ 알려진 유전적 위치를 중심으로 하기도 하여 22q11 결실증후군을 가진 어린이들에서 알려진 반복염기다형성을 중심으로 해서 정신병을 나타내거나 나타내지 않는 군을 대상으로 한 추시연구가 이루어지기도 하였다.^{98,99)} 유전체 영상연구(Genomic

imaging) 및 메타분석을 통한 신경영상연구(enabling neuro-imaging genetics through meta-analysis : ENIGMA) 등도 주목할 만 하다.^{100,101)}

Psychopathologic overlapping heterogeneity

정신과적 진단의 복잡성으로 인해서 현재의 진단체계의 한계는 분명해보인다. 그러므로 이러한 한계를 극복하기 위한 노력도 계속 이루어지고 있는데 2백만 명 정도의 스웨덴 가족을 대상으로 한 대단위연구,¹⁰²⁾ 덴마크 등록연구¹⁰³⁾ 등이 있었다. 앞에서도 언급이 되었지만 조현병과 양극성정동장애를 결합한 최근의 전체 유전체 연합연구에서는 네가지 위치 정도가 제시되었다(*ANKK3*, *CACNA1C*, *ITIH3-ITIH4* and *ZNF804A*).³⁰⁾ 조현병과 자폐증, 정신지체, 발달지체, 간질등의 다른 신경발달적 질환과의 구분도 도전을 받고있다. Deletions in 2p16.3 (*NRXN1*), 1q21.1 and 15q13.3 등이 조현병뿐만 아니라 자폐 스펙트럼 질환 및 정신지체에서도 보고되고있다.^{104,105)} 이미 조현병에서 유망하다고 여겨지는 3q29 and 16p11.2 등의 위치가 양극성 정동장애에서도 보고되고있다.^{49,53,106)} 이는 정신질환의 공존(comorbidity)과 관련이 있을것인데 동일한 유전자가 여러 표현형을 유발시킬것이라는 점(pleiotropy)에 기인한 흔한 단일염기다형성과 드문 반복염기다형성의 공유(sharing) 및 임상적 겹침(overlapping)에도 기인할것으로 보인다.¹⁰⁷⁾

Animal model

다양한 발달적 단계 및 뇌의 영역에서의 분자적, 세포적, 신경회로 단계에서 동물연구가 행해지고 있다. 특정한 후보 돌연변이들이 행동적 결과를 유발시킬것이라는 가설하에 유전자조작에 의한 연구가 진행이 되고있고 22q11.2 및 *NRXN1* 등이 제시되었다. 하지만 인간질환의 다양한 유전자성 구조 및 인간특이적 차이를 완전히 반영하지는 못한다는 점은 인간질환에 대한 동물연구의 근본적 한계점으로 여겨진다.¹⁰⁸⁻¹¹⁶⁾

Epigenetics

환경적 영향을 포함하는 후생 유전학적 접근(Epigenetics)은 현재 미지로 남아있는 또 하나의 큰 난제로 여겨진다. 조현병을 포함하는 정신질환의 병인에 한 개체(one individual), 전세대(all generations) 또는 진화적 전 역사(evolutionary history)을 통해서 작동되어 왔을 환경적 각인(genomic imprinting)은 태생적 유전성 만큼 또는 훨씬 더 큰 비중을 가질수 있기 때문에 현재의 과학적 연구체계 속의 측정에 대한 방법론적 한계에도 불구하고 중요성은 갈수록 커질것이다.

Age and gender issues

발달(development)과 퇴화(degeneration) 내지 더 나아가서는 진화(evolution)를 기반으로 하는 나이(age)와 성(sex)이라는 연구측정에 있어서의 중요한 요소를 실제 연구실행에서 얼마나 정확하게 반영할수 있느냐 하는 문제가 남아있다. 이는 현재의 조현병적 상태가 기질(trait)이나 상태(state)이나 하는 문제와도 연결이 되어있어 풀기 어려운 미스터리이다.

결 론

이러한 유전(gene), 환경(environment), 나이(age), 성(sex)이라는 변수인자(variable)가 어떻게 조현병을 포함한 다양한 정신의학적 표현형을 이룰것이나 하는 문제는 결국에는 물리적 과학의 언어일수 있는 수학적 규명의 영역으로 갈수도 있을것이다. 이러한 방정식(equation)을 푸는 과정은 신의 영역에 도전하는 인간의 노력에 비유될수도 있을것이다.

그밖에도 에너지학-에너지 유전체학(Energyomics-energenomics), 미토콘드리아 연구의 전사적 접근(Translational Approaches to Mitochondrial Research), 흔한 질환의 미토콘드리아적 원인(A mitochondrial etiology of common diseases), 면역유전학 및 정신내분비학(Immunogenetics : Psychoneuroendocrinology), 진화유전학(Evolutionary Genetics), 통계유전학(Statistical Genetics), 생명통계학/생명정보학(Biostatistics/Bioinformatics), 약물유전체학(Pharmacogenomics), 유전자에 대한 소유권문제(Ownning the Genome) 등의 많은 이슈들이 제기된다.

유전적 위험도에 대한 예측(Genetic risk prediction) 및 유전적 성과를 바탕으로 한 새로운 치료법의 개발(Development of novel therapeutics)은 개인형 맞춤 진단과 치료의 이른 전망(Prospects for personalized interventions and therapeutics)도 낳게한다.

중심 단어: 조현병·전체 유전체 연합연구·염기배열 스펙트럼·염기서열규명·후생유전학.

REFERENCES

- 1) 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.
- 2) Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psychiatry* 2004;9:14-27.
- 3) Bray NJ, Owen MJ. Searching for schizophrenia genes. *Trends Mol Med* 2001;7:169-74.
- 4) McGuffin P, Owen M, Gottesman I. *Psychiatric Genetics & Genomics*. Oxford, UK: Oxford University Press;2002. p.247-266.

- 5) Bassett AS, Chow EWC, Weksberg R. Chromosomal abnormalities and schizophrenia. *Am J Med Genet (Semin Med Genet)* 2000; 97:45-51.
- 6) Baron M. Genetics of schizophrenia and the new millennium: progress and pitfalls. *Am J Hum Genet* 2001;68:299-312.
- 7) MacIntyre DJ, Blackwood DH, Porteous DJ, Pickard BS, Muir WJ. Chromosomal abnormalities and mental illness. *Mol Psychiatry* 2003;8:275-287.
- 8) Moldin SO. NIMH Human Genetics Initiative: 2003 update. *Am J Psychiatry* 2003;160:621-622.
- 9) Additional support for schizophrenia linkage on chromosomes 6 and 8: a multicenter study. Schizophrenia Linkage Collaborative Group for Chromosomes 3, 6 and 8. *Am J Med Genet* 1996;67: 580-594.
- 10) Gill M, Vallada H, Collier D, Sham P, Holmans P, Murray R, *et al*. A combined analysis of D22S278 marker alleles in affected sib-pairs: support for a susceptibility locus for schizophrenia at chromosome 22q12. Schizophrenia Collaborative Linkage Group (Chromosome 22). *Am J Med Genet* 1996;67:40-45.
- 11) Levinson DF, Holmans P, Straub RE, Owen MJ, Wildenauer DB, Gejman PV, *et al*. Multicenter linkage study of schizophrenia candidate regions on chromosomes 5q, 6q, 10p, and 13q: schizophrenia linkage collaborative group III. *Am J Hum Genet* 2000;67:652-663.
- 12) Brzustowicz LM, Hodgkinson KA, Chow EW, Honer WG, Bassett AS. Location of a major susceptibility locus for familial schizophrenia on chromosome 1q21-q22. *Science* 2000;288:678-682.
- 13) Berrettini WH. Susceptibility loci for bipolar disorder: overlap with inherited vulnerability to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2000;47:245-251.
- 14) Lewis CM, Levinson DF, Wise LH, DeLisi LE, Straub RE, Hovatta I, *et al*. Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2003; 73:34-48.
- 15) Badner JA, Gershon ES. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7:405-411.
- 16) Paunio T, Ekelund J, Varilo T, Parker A, Hovatta I, Turunen JA, *et al*. Genome-wide scan in a nationwide study sample of schizophrenia families in Finland reveals susceptibility loci on chromosomes 2q and 5q. *Hum Mol Genet* 2001;10:3037-3048.
- 17) 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.
- 18) Holliday EG, Nyholt DR, Tirupati S, John S, Ramachandran P, Ramamurti M, *et al*. Strong evidence for a novel schizophrenia risk locus on chromosome 1p31.1 in homogeneous pedigrees from Tamil Nadu, India. *Am J Psychiatry* 2009;166:206-215.
- 19) Holmans PA, Riley B, Pulver AE, Owen MJ, Wildenauer DB, Gejman PV, *et al*. Genomewide linkage scan of schizophrenia in a large multicenter pedigree sample using single nucleotide polymorphisms. *Mol Psychiatry* 2009;14:786-795.
- 20) Ng MY, Levinson DF, Faraone SV, Suarez BK, DeLisi LE, Arinami T, *et al*. Metaanalysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2009;14:774-785.
- 21) Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ, *et al*. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet* 2008;40:827-834.
- 22) Collins AL, Kim Y, Sklar P, O'Donovan MC, Sullivan PF. Hypothesis-driven candidate genes for schizophrenia compared to genome-wide association results. *Psychological Med* 2011;42:1-10.

- 23) Mah S, Nelson MR, Delisi LE, Reneland RH, Markward N, James MR, *et al.* Identification of the semaphorin receptor PLXNA2 as a candidate for susceptibility to schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2006;11:471-478.
- 24) Lencz T, Morgan TV, Athanasiou M, Dain B, Reed CR, Kane JM, *et al.* Converging evidence for a pseudoautosomal cytokine receptor gene locus in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2007;12:572-580.
- 25) Sullivan PF, Lin D, Tzeng JY, van den Oord E, Perkins D, Stroup TS, *et al.* Genomewide association for schizophrenia in the CATIE study: results of stage I. *Mol Psychiatry* 2008;13:570-584.
- 26) Kirov G, Zaharieva I, Georgieva L, Moskvina V, Nikolov I, Cichon S *et al.* A genome-wide association study in 574 schizophrenia trios using DNA pooling. *Mol Psychiatry* 2009;14:796-803.
- 27) Liu Y, Chen G, Norton N, Liu W, Zhu H, Zhou P, *et al.* Whole genome association study in a homogenous population in Shandong peninsula of China reveals JARID2 as a susceptibility gene for schizophrenia. *J Biomed Biotechnol* 2009;2009:536918.
- 28) Need AC, Ge D, Weale ME, Maia J, Feng S, Heinzen EL, *et al.* A genomewide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia. *PLoS Genet* 2009;5:e1000373.
- 29) Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee. Genomewide Association Studies: History, Rationale, and Prospects for Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry* 2009;166:540-556.
- 30) Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, *et al.* Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-752.
- 31) Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, *et al.* Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia. *Nature* 2009;460:753-757.
- 32) Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, *et al.* Common variants conferring risk of schizophrenia. *Nature* 2009;460:744-747.
- 33) Rietschel M, Mattheisen M, Degenhardt F, Kahn RS, Linszen DH, Os JV, *et al.* Association between genetic variation in a region on chromosome 11 and schizophrenia in large samples from Europe. *Mol Psychiatry* advance online publication, 12 July 2011; doi:10.1038/mp.2011.80.
- 34) Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, Levinson DF, Sklar P, Holmans PA, *et al.* Genomewide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet* 2011;43:969-976.
- 35) Shi Y, Li Z, Xu Q, Wang T, Li T, Shen J, *et al.* Common variants on 8p12 and 1q24.2 confer risk of schizophrenia. *Nat Genet* 2011; 43:1224-1227.
- 36) Steinberg S, de Jong S, Andreassen OA, Werge T, Borglum AD, Mors O, *et al.* Common variants at VRK2 and TCF4 conferring risk of schizophrenia. *Human Mol Genet* 2011;20:4076-4081.
- 37) Yue WH, Wang HF, Sun LD, Tang FL, Liu ZH, Zhang HX, *et al.* Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for schizophrenia in Han Chinese at 11p11.2. *Nat Genet* 2011;43: 1228-1231.
- 38) O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, *et al.* Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 2008;40:1053-1055.
- 39) Ikeda M, Aleksic B, Kinoshita Y, Okochi T, Kawashima K, Kushima I, *et al.* Genomewide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol Psychiatry* 2011;69:472-478.
- 40) Visscher PM, Goddard ME, Derks EM, Wray NR. Evidence-based psychiatric genetics, AKA the false dichotomy between common and rare variant hypotheses. *Mol Psychiatry* advance online publication, 14 June 2011;doi:10.1038/mp.2011.65.
- 41) Craddock N, O'Donovan MC, Owen MJ. Phenotypic and genetic complexity of psychosis. Invited commentary on Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *Br J Psychiatry* 2007;190:200-203.
- 42) McClellan JM, Susser E, King MC. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *Br J Psychiatry* 2007;190: 194-199.
- 43) Dickson SP, Wang K, Krantz I, Hakonarson H, Goldstein DB. Rare variants create synthetic genome-wide associations. *PLoS Biol* 2010;8:e1000294.
- 44) Anderson CA, Soranzo N, Zeggini E, Barrett JC. Synthetic associations are unlikely to account for many common disease genome-wide association signals. *PLoS Biol* 2011;9:e1000580.
- 45) Wray NR, Purcell SM, Visscher PM. Synthetic associations created by rare variants do not explain most GWAS results. *PLoS Biol* 2011;9:e1000579.
- 46) Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, *et al.* Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 2008;320:539-543.
- 47) Stone JL, O'Donovan MC, Gurling H, Kirov GK, Blackwood DHR, Corvin A, *et al.* Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008;455:237-241.
- 48) Levinson DF, Duan J, Oh S, Wang K, Sanders AR, Shi J, *et al.* Copy number variants in schizophrenia: confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 Microdeletions and VIPR2 Duplications. *Am J Psychiatry* 2011;168:302-316.
- 49) Malhotra D, McCarthy S, Michaelson JJ, Vacic V, Burdick KE, Yoon S, *et al.* High frequencies of De Novo CNVs in bipolar disorder and schizophrenia. *Neuron* 2011;72:951-963.
- 50) Xu B, Roos JL, Levy S, Van Rensburg EJ, Gogos JA, Karayiorgou M. Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet* 2008;40:880-885.
- 51) Kirov G, Pocklington AJ, Holmans P, Ivanov D, Ikeda M, Ruderfer D, *et al.* De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2012;17:142-153.
- 52) Stefansson H, Rujescu D, Cichon S, Pietiläinen OPH, Ingason A, Steinberg S, *et al.* Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature* 2008;455:232-236.
- 53) Kirov G, Rujescu D, Ingason A, Collier DA, O'Donovan MC, Owen MJ. Neurexin 1 (NRXN1) deletions in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2009;35:851-854.
- 54) McCarthy SE, Makarov V, Kirov G, Addington AM, McClellan J, Yoon S, *et al.* Microduplications of 16p11.2 are associated with schizophrenia. *Nat Genet* 2009;41:1223-1227.
- 55) Rujescu D, Ingason A, Cichon S, Pietiläinen OPH, Barnes MR, Touloupoulou T, *et al.* Disruption of the neurexin 1 gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2009;18:988-996.
- 56) Ingason A, Rujescu D, Cichon S, Sigurdsson E, Sigmundsson T, Pietiläinen OP, *et al.* Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2011; 16:17-25.
- 57) Vacic V, McCarthy S, Malhotra D, Murray F, Chou HH, Peoples A, *et al.* Duplications of the neuropeptide receptor gene VIPR2 confer significant risk for schizophrenia. *Nature* 2011;471:499-503.
- 58) Girard SL, Gauthier J, Noreau A, Xiong L, Zhou S, Jouan L, *et al.* Increased exonic de novo mutation rate in individuals with schizophrenia. *Nat Genet* 2011;43:860-863.
- 59) Xu B, Roos JL, Dexheimer P, Boone B, Plummer B, Levy S, *et al.* Exome sequencing supports a de novo mutational paradigm for schizophrenia. *Nat Genet* 2011;43:864-868.
- 60) Addington AM, Gauthier J, Piton A, Hamdan FF, Raymond A, Gogtay N, *et al.* A novel frameshift mutation in UPF3B identified in brothers affected with childhood onset schizophrenia and

- autism spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 2011;16:238-239.
- 61) Awadalla P, Gauthier J, Myers RA, Casals F, Hamdan FF, Griffing AR, *et al.* Direct measure of the de novo mutation rate in autism and schizophrenia cohorts. *Am J Hum Genet* 2010;87:316-324.
- 62) Carroll LS, Williams NM, Moskvina V, Russell E, Norton N, Williams HJ, *et al.* Evidence for rare and common genetic risk variants for schizophrenia at protein kinase C, alpha. *Mol Psychiatry* 2010;15:1101-1111.
- 63) Frank RA, McRae AF, Pocklington AJ, van de Lagemaat LN, Navarro P, Croning MD, *et al.* Clustered coding variants in the glutamate receptor complexes of individuals with schizophrenia and bipolar disorder. *PLoS One* 2011;6:e19011.
- 64) Gauthier J, Champagne N, Lafrenie'rg RG, Xiong L, Spiegelman D, Brustein E, *et al.* De novo mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 in patients ascertained for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:7863-7868.
- 65) Knight HM, Pickard BS, Maclean A, Malloy MP, Soares DC, McRae AF, *et al.* A cytogenetic abnormality and rare coding variants identify ABCA13 as a candidate gene in schizophrenia, bipolar disorder, and depression. *Am J Hum Genet* 2009;85:833-846.
- 66) Kushima I, Nakamura Y, Aleksic B, Ikeda M, Ito Y, Shiino T, *et al.* Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility. *Schizophr Bull* advance online publication, 1 November 2010;doi:10.1093/schbul/sbq118.
- 67) Piton A, Gauthier J, Hamdan FF, Lafrenie'rg RG, Yang Y, Henrion E, *et al.* Systematic resequencing of X-chromosome synaptic genes in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2011;16:867-880.
- 68) Tarabeux J, Champagne N, Brustein E, Hamdan FF, Gauthier J, Lapointe M, *et al.* De novo truncating mutation in kinesin 17 associated with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2010;68:649-656.
- 69) Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, *et al.* Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet* 2010;42:579-589.
- 70) Mowry BJ, Gratten J. The emerging spectrum of allelic variation in schizophrenia: current evidence and strategies for the identification and functional characterization of common and rare variants. *Molecular Psychiatry* 2013;18:38-52.
- 71) Cortes A, Brown MA. Promise and pitfalls of the immunochip. *Arthritis Res Ther* 2011;13:101.
- 72) Trynka G, Hunt KA, Bockett NA, Romanos J, Mistry V, Szperl A, *et al.* Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. *Nat Genet* 2011;43:1193-1201.
- 73) Sulem P, Gudbjartsson DF, Walters GB, Helgadóttir HT, Helgason A, Gudjonsson SA, *et al.* Identification of low-frequency variants associated with gout and serum uric acid levels. *Nat Genet* 2011;43:1127-1130.
- 74) Rivas MA, Beaudoin M, Gardet A, Stevens C, Sharma Y, Zhang CK, *et al.* Deep resequencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2011;43:1066-1073.
- 75) Raychaudhuri S, Iartchouk O, Chin K, Tan PL, Tai AK, Ripke S, *et al.* A rare penetrant mutation in CFH confers high risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2011;43:1232-1236.
- 76) Bonnefond A, Clement N, Fawcett K, Yengo L, Vaillant E, Guillaume JL, *et al.* Rare MTNR1B variants impairing melatonin receptor 1B function contribute to type 2 diabetes. *Nat Genet* 2012;44:297-301.
- 77) Yokoyama S, Woods SL, Boyle GM, Aoude LG, MacGregor S, Zismann V, *et al.* A novel recurrent mutation in MITF predisposes to familial and sporadic melanoma. *Nature* 2011;480:99-103.
- 78) Ozsolak F, Milos PM. RNA sequencing: advances, challenges and opportunities. *Nat Rev Genet* 2011;12:87-98.
- 79) Kang HJ, Kawasawa YI, Cheng F, Zhu Y, Xu X, Li M, *et al.* Spatio-temporal transcriptome of the human brain. *Nature* 2011;478:483-489.
- 80) Colantuoni C, Lipska BK, Ye T, Hyde TM, Tao R, Leek JT, *et al.* Temporal dynamics and genetic control of transcription in the human prefrontal cortex. *Nature* 2011;478:519-523.
- 81) Mudge J, Miller NA, Khrebukova I, Lindquist IE, May GD, Huntley JJ, *et al.* Genomic convergence analysis of schizophrenia: mRNA sequencing reveals altered synaptic vesicular transport in post-mortem cerebellum. *PLoS One* 2008;3:e3625.
- 82) Rollins B, Martin MV, Morgan L, Vawter MP. Analysis of whole genome biomarker expression in blood and brain. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B:919-936.
- 83) Goldsmith CA, Rogers DP. The case for autoimmunity in the etiology of schizophrenia. *Pharmacotherapy* 2008;28:730-741.
- 84) Yang J, Chen T, Sun L, Zhao Z, Qi X, Zhou K, *et al.* Potential metabolite markers of schizophrenia. *Mol Psychiatry* advance online publication, 25 October 2011;doi:10.1038/mp.2011.131.
- 85) Deep-Soboslay A, Benes FM, Haroutunian V, Ellis JK, Kleinman JE, Hyde TM. Psychiatric brain banking: three perspectives on current trends and future directions. *Biol Psychiatry* 2011;69:104-112.
- 86) O'Dushlaine C, Kenny E, Heron E, Donohoe G, Gill M, Morris D, *et al.* Molecular pathways involved in neuronal cell adhesion and membrane scaffolding contribute to schizophrenia and bipolar disorder susceptibility. *Mol Psychiatry* 2010;16:286-292.
- 87) Lips ES, Cornelisse LN, Toonen RF, Min JL, Hultman CM, Holmans PA, *et al.* Functional gene group analysis identifies synaptic gene groups as risk factor for schizophrenia. *Mol Psychiatry* advance online publication, 20 September 2011;doi:10.1038/mp.2011.117.
- 88) Glessner JT, Reilly MP, Kim CE, Takahashi N, Albano A, Hou C, *et al.* Strong synaptic transmission impact by copy number variations in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:10584-10589.
- 89) Chiang CH, Su Y, Wen Z, Yoritomo N, Ross CA, Margolis RL, *et al.* Integration-free induced pluripotent stem cells derived from schizophrenia patients with a DISC1 mutation. *Mol Psychiatry* 2011;16:358-360.
- 90) Brennand KJ, Simone A, Jou J, Gelboin-Burkhart C, Tran N, Sangar S, *et al.* Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011;473:221-225.
- 91) Pedrosa E, Sandler V, Shah A, Carroll R, Chang C, Rockowitz S, *et al.* Development of patient-specific neurons in schizophrenia using induced pluripotent stem cells. *J Neurogenet* 2011;25:88-103.
- 92) Esslinger C, Walter H, Kirsch P, Erk S, Schnell K, Arnold C, *et al.* Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant. *Science* 2009;324:605.
- 93) Esslinger C, Kirsch P, Haddad L, Mier D, Sauer C, Erk S, *et al.* Cognitive state and connectivity effects of the genome-wide significant psychosis variant in ZNF804A. *Neuroimage* 2011;54:2514-2523.
- 94) Paulus FM, Krach S, Bedenbender J, Pyka M, Sommer J, Krug A, *et al.* Partial support for ZNF804A genotype-dependent alterations in prefrontal connectivity. *Human Brain Mapping* advance online publication, 31 October 2011;doi:10.1002/hbm.21434.
- 95) Lencz T, Szeszko PR, DeRosier P, Burdick KE, Bromet EJ, Bilder RM, *et al.* A schizophrenia risk gene, ZNF804A, influences neuroanatomical and neurocognitive phenotypes. *Neuropsychopharmacol Off Publication Am Coll Neuropsychopharmacol* 2010;35:2284-2291.

- 96) Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schnell K, Opitz von Boberfeld C, Esslinger C, Kirsch P, *et al.* Brain function in carriers of a genome-wide supported bipolar disorder variant. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:803-811.
- 97) Zhang Q, Shen Q, Xu Z, Chen M, Cheng L, Zhai J, *et al.* The effects of CACNA1C gene polymorphism on spatial working memory in both healthy controls and patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2012;37:677-684.
- 98) Chow EW, Ho A, Wei C, Voormolen EH, Crawley AP, Bassett AS. Association of schizophrenia in 22q11.2 deletion syndrome and gray matter volumetric deficits in the superior temporal gyrus. *Am J Psychiatry* 2011;168:522-529.
- 99) Neul JL. Unfolding neurodevelopmental disorders: the mystery of developing connections. *Nat Med* 2011;17:1353-1355.
- 100) Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium. Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes. *Nat Genet* 2012;44:552-561.
- 101) Enhancing Neuro Imaging Genetics through Meta-Analysis Consortium. Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume. *Nat Genet* 2012;44:545-551.
- 102) Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, *et al.* Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009;373:234-239.
- 103) Gottesman II, Laursen TM, Bertelsen A, Mortensen PB. Severe mental disorders in offspring with 2 psychiatrically ill parents. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:252-257.
- 104) Glessner JT, Wang K, Cai G, Korvatska O, Kim CE, Wood S, *et al.* Autism genomewide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature* 2009;459:569-573.
- 105) Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K, *et al.* Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med* 2008;359:1685-1699.
- 106) Quintero-Rivera F, Sharifi-Hannauer P, Martinez-Agosto JA. Autistic and psychiatric findings associated with the 3q29 microdeletion syndrome: case report and review. *Am J Med Genet A* 2010;152A:2459-2467.
- 107) Sivakumaran S, Agakov F, Theodoratou E, Prendergast JG, Zgaga L, Manolio T, *et al.* Abundant pleiotropy in human complex diseases and traits. *Am J Human Genet* 2011;89:607-618.
- 108) Kvajo M, McKellar H, Gogos JA. Avoiding mouse traps in schizophrenia genetics: lessons and promises from current and emerging mouse models. *Neuroscience advance online publication*, 27 July 2011;doi:10.1016/j.neuroscience. 2011.07.051 (in press).
- 109) Merscher S, Funke B, Epstein JA, Heyer J, Puech A, Lu MM, *et al.* TBX1 is responsible for cardiovascular defects in velo-cardio-facial/DiGeorge syndrome. *Cell* 2001;104:619-629.
- 110) Stark KL, Xu B, Bagchi A, Lai WS, Liu H, Hsu R, *et al.* Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model. *Nat Genet* 2008;40:751-760.
- 111) Burne T, Scott E, van Swinderen B, Hilliard M, Reinhard J, Claudianos C, *et al.* Big ideas for small brains: what can psychiatry learn from worms, flies, bees and fish? *Mol Psychiatry* 2011;16:7-16.
- 112) van Alphen B, van Swinderen B. Drosophila strategies to study psychiatric disorders. *Brain Res Bull advance online publication*, 17 September 2011;doi:10.1016/j.brainresbull.2011.09.007 (in press).
- 113) Brennand KJ, Gage FH. Concise review: the promise of human induced pluripotent stem cell-based studies of schizophrenia. *Stem Cells* 2011;29:1915-1922.
- 114) Dolmetsch R, Geschwind DH. The human brain in a dish: the promise of iPSCderived neurons. *Cell* 2011;145:831-834.
- 115) Dragunow M. The adult human brain in preclinical drug development. *Nat Rev Drug Discovery* 2008;7:659-666.
- 116) Rakic P. Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:724-735.