

## 조현병과 제1형 양극성장애의 진단 경계를 넘어선 공통적 후보유전자로서의 CACNA1C에 대한 단일염기다형성 연합 연구

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 정신건강의학과실,<sup>1</sup> 삼성생명과학연구소 임상의학연구센터,<sup>2</sup> 성안드레아병원,<sup>3</sup> 용인정신병원,<sup>4</sup> 서울대학교 의과대학 서울대학병원 정신건강의학과실<sup>5</sup>  
이보라<sup>1</sup> · 백지현<sup>1</sup> · 조은영<sup>2</sup> · 양소영<sup>3</sup> · 최유진<sup>2</sup> · 이유상<sup>4</sup> · 하규섭<sup>5</sup> · 홍경수<sup>1,2</sup>

### Association between a Genetic Variant of CACNA1C and the Risk of Schizophrenia and Bipolar I Disorder Across Diagnostic Boundaries

Bora Lee, MD<sup>1</sup>, Ji Hyun Baek, MD, PhD<sup>1</sup>, Eun Young Cho, MS<sup>2</sup>, So-Yung Yang, MD<sup>3</sup>, Yoo Jin Choi, BS<sup>2</sup>, Yu-Sang Lee, MD, PhD<sup>4</sup>, Kyooseob Ha, MD, PhD<sup>5</sup>, and Kyung Sue Hong, MD, PhD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul,

<sup>2</sup>Center for Clinical Research, Samsung Biomedical Research Institute, Seoul,

<sup>3</sup>St. Andrew's Hospital, Icheon,

<sup>4</sup>Yong-In Mental Hospital, Yongin,

<sup>5</sup>Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objectives** : Genome-wide association studies (GWASs) and meta-analyses indicate that single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the  $\alpha$ -1C subunit of the L-type voltage-dependent calcium channel (CACNA1C) gene increase the risk for schizophrenia and bipolar disorders (BDs). We investigated the association between the genetic variants on CACNA1C and schizophrenia and/or BDs in the Korean population.

**Methods** : A total of 582 patients with schizophrenia, 336 patients with BDs consisting of 179 bipolar I disorder (BD-I) and 157 bipolar II disorder (BD-II), and 502 healthy controls were recruited. Based on previous results from other populations, three SNPs (rs10848635, rs1006737, and rs4765905) were selected and genotype-wise association was evaluated using logistic regression analysis under additive, dominant and recessive genetic models.

**Results** : rs10848635 showed a significant association with schizophrenia ( $p=0.010$ ), the combined schizophrenia and BD group ( $p=0.018$ ), and the combined schizophrenia and BD-I group ( $p=0.011$ ). The best fit model was dominant model for all of these phenotypes. The association remained significant after correction for multiple testing in schizophrenia and the combined schizophrenia and BD-I group.

**Conclusion** : We identified a possible role of CACNA1C in the common susceptibility of schizophrenia and BD-I. However no association trend was observed for BD-II. Further efforts are needed to identify a specific phenotype associated with this gene crossing the current diagnostic categories. (Korean J Schizophr Res 2018;21:43-50)

**Key Words** : CACNA1C · Schizophrenia · Bipolar disorder · SNPs · Genetic association study.

## 서론

정신병적 장애(psychotic disorders)는 진단 기준이 현상학적으로 정의되어 있는 바, 하나의 질환에도 다양한 생물학적

기전이 작용할 것으로 추정된다. 반면, 서로 다른 진단 간에 동일한 임상 양상이 나타나며, 사용되는 치료제가 공통되고, 유전적, 생물학적으로 공통적인 소인이 시사되기도 한다. 즉, 진단 내 이질성 및 진단 간 동질성이 혼재된 미분화된 진단군

Received: August 12, 2018 / Revised: September 3, 2018 / Accepted: September 16, 2018

Address for correspondence: Kyung Sue Hong, Department of Psychiatry, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: 02-3410-3584, Fax: 02-3410-0500, E-mail: hongks@skku.edu

이 논문은 2015년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업(No.2015R1A2A2A01002699)이며, 2015년도 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임(HI15C0626).

이라는 견해가 증가하고 있다. 역사적으로 크레펠린 시대부터 정신건강의학과 영역에서 조현병과 양극성장애는 두 가지의 다른 진단으로 분류되어 왔으며, 현재 진단 기준 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5th Edition (DSM-5)에서도 그렇게 명시되어 있다.<sup>1,2)</sup> 그러나 두 질환 간에는 증상, 치료적 접근법, 생물학적 인자 등에서 여러 가지 공통점이 존재하며, 환자에 따라서는 진단 구분이 상당 기간 어려운 경우도 많다.<sup>1,3)</sup> 특히, 유전연구는 조현병과 제1형 양극성장애 사이의 공통된 유전적 소인을 반복적으로 보고하고 있다.<sup>4-6)</sup>

기존의 대규모 광범위 유전체 연합 연구(genome-wide association study : GWAS)에 따르면 calcium voltage-gated channel subunit alpha1C (이하 CACNA1C) 유전자는 조현병과 양극성장애를 포함한 주요우울장애, 자폐증과 같은 다양한 영역에서 정신 증상의 발현과 연관이 있다고 알려진 바 있으며, 이 유전자의 변이에 따라서 정신과적 증상의 발현 위험도가 달라질 수 있다고 한다.<sup>7)</sup> CACNA1C 단백질의 alpha1C 단위체는 세포 내로의 칼슘 유입 경로를 형성하고 이를 통해 다양한 세포 신호를 매개하게 되는데,<sup>8)</sup> 이를 통해 궁극적으로는 cAMP response element-binding protein (CREB)과 brain derived neurotrophic factor (BDNF)의 발현을 촉진하게 된다.<sup>9-11)</sup> Bhat 등<sup>12)</sup>에 의하면 이 과정은 해마, 편도, 중변연계 보상회로 등의 다양한 신경회로 내에서 학습과 기억 경로의 시냅스 가소성에 주요한 요인이 되며,<sup>13,14)</sup> CACNA1C 유전자의 변이가 정신 질환의 발병에 기여할 수 있는 기전에 관한 다양한 가설을 가능하게 해 준다.

기존의 유럽인들을 대상으로 한 연구를 통해 CACNA1C 유전자가 양극성장애의 원인 유전자로 주목 받아왔으나,<sup>15,16)</sup> 두 연구 사이에서는 단일염기다형성에 대한 공통된 결과를 도출하지는 못하였다. 이후 진행된 Green 등<sup>17)</sup>의 연구에 따르면 CACNA1C 유전자가 양극성장애 이외에도 주요 우울장애( $p=0.013$ )와 조현병( $p=0.034$ )의 발현 위험 역시 증가시킨다. 조현병 환자를 대상으로 한 대규모 유전 연구에 따르면,<sup>18)</sup> 108 군데의 유전자가 소인 유전자부위로 주목되며 이들 중 CACNA1C 유전자 부위가 포함된다. 이후 각각 조현병과 양극성장애 환자를 대상으로 한 CACNA1C 유전자에 대한 연구에서 여러 단일염기다형성이 거론되었다.<sup>15,17,19-27)</sup> 또한 주요우울장애,<sup>17,28)</sup> 자폐증<sup>29)</sup>과 같은 다양한 정신과적 질환의 발현과도 연관이 있다고 밝혀져 왔다.

이러한 선행 연구들 중, 동일한 인구집단을 대상으로 동일 단일염기다형성을 선정하여 조현병과 양극성장애를 함께 분석한 연구는 없었다. 또한, 연구들 간의 대상 인구 집단의 이

질성의 때문에 구체적 유전변이에 대한 결론을 도출하는 것은 어려웠다. 특히, 양극성장애를 대상으로 한 연구는 대부분 제1형 양극성장애를 포함하거나 구체적인 아형을 명시하지 않았다. 제1형과 제2형 양극성장애는 정의상 (경)조증 에피소드의 심각성 정도로만 구분되지만, 실제로 임상경과 및 치료 반응에 많은 차이가 보고되어 왔으며,<sup>30-33)</sup> 생물학적 연구에서도 상이한 소견이 보고되어 왔다.<sup>34,35)</sup>

이에 본 연구는 한국인을 대상으로 조현병과 양극성장애와 CACNA1C 유전자 다형성의 연합을 확인하고자 하였다. 기존 연구를 통해 CACNA1C 유전자 내에서 조현병과 양극성장애의 발현과 상관관계가 있다고 밝혀진 3개의 단일염기다형성을 선택하였고, 양극성장애는 제1형과 제2형으로 나누어 분석하였다.

## 방 법

### 대상 환자 선정

연구 대상으로 조현병 환자군(582명)은 삼성서울병원, 용인정신병원에서 1년 이상 입원 및 외래 통원 치료를 받은 18세 이상 70세 이하의 환자 중 정신과 의사에 의해 DSM-IV를 기준으로 조현병으로 진단된 환자로 하였다. 양극성장애 환자군(336명)은 삼성서울병원과 분당서울대학병원에서 진단된 환자로 179명의 제1형 양극성장애 환자군과 157명의 제2형 양극성장애 환자군으로 하였다. 정상대조군은 공개 모집을 통해 자원한 지원자들이었으며 임상적으로 유의한 정신과적 병력 및 가족력, 신경학적 질환이 없는 성인 502명을 대상으로 하였다. 본 연구는 삼성서울병원, 분당서울대학병원 및 용인정신병원 윤리위원회(Institutional Review Board)에서 승인을 받았고, 모든 참여자에게 연구에 대한 충분한 설명을 제공하고 서면으로 취득한 동의서를 받았다.

### 단일염기 다형성 선정 및 유전자형 분석

분석 대상 단일염기다형성은 조현병과 양극성장애가 그 발병 기전을 공유할 수 있다는 견지에서, 아래와 같이 문헌 검색을 통해 선정하였다. CACNA1C는 대규모 유전체 분석을 통해 양극성장애의 후보유전자로 보고된 이후,<sup>15,16)</sup> 조현병과 양극성장애 및 다른 정신질환에서 CACNA1C 유전자의 인트론 3에 위치한 rs1006737이 집중적으로 단일변이 연합연구의 대상이 되어 왔다. 이에 분석대상 변이로 rs1006737<sup>16,17,20,22,24-26)</sup>을 선정하였고, 그 외 인트론 3 영역에서 어느 한 쪽 질환에라도 연관성이 보고된 바 있는 변이들을 추가로 탐색하였다. 그 가운데 HapMap-HCB와 HapMap-JPT ([44](http://www.khap-</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

map.org) 자료를 사용하여 Minor Allele Frequency가 0.05 이상인 두 개 변이 rs10848635<sup>20,21,27)</sup>와 rs4765905<sup>19,23)</sup>를 추가 선정하였다. 선정된 다형성의 위치를 그림 1에 나타내었다.

유전자형 분석을 위해 대상군으로부터 말초혈액 10 mL를 채혈한 후 Wizard<sup>TM</sup> Genomic DNA Purification kit (Promega, Madison, USA)을 사용하여 회사가 제공한 방법에 따라 DNA를 추출, 정제하였다.

rs10848635와 rs1006737의 유전자형 분석은 여러 개 변이를 동시에 분석하는 mass array 방식으로 하였다. 이는 iPLEX Gold technology (Sequenom, San Diego, USA)를 사용한 matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry 방법을 적용한 것이다. 분석 디자인에는 Sequenom's MassARRAY Assay Design, ver. 3.0을 사용하였다. 중합효소연쇄반응(Polymerase chain reaction)은 iPLEX의 표준적인 방법으로 시행하였고, 스펙트럼 분석에는 MassARRAY Typer, version 3.4 (Sequenom, San Diego, USA)를 사용하였다. 두 다형성에서 유전자형 분석 성공률(genotype call rate)은 98%였다.

rs4765905는 TaqMan SNP genotyping assay를 이용하여 분석하였다. 시발체는 Primer Express version 3.0.1 (Applied Biosystems, CA, USA)를 사용하여 디자인하였으며, 중합효소연쇄반응은 TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems, CA, USA)의 AmpliTaq Gold<sup>®</sup> DNA polymerase를 사용하여 시행되었다. 반응산출물을 Real-Time PCR System (Applied Biosystems, CA, USA)을 사용하여 전기영동한 후, Sequence Detection System (SDS) software (Applied Biosystems, CA, USA)를 사용하여 각 샘플의 형광물질 양을 측정함으로써 유전자형을 결정하였다. 마찬가지로 98%의 유전자형 분석 성공률을 보였다.

## 통계 분석

환자군과 정상대조군의 인구학적 특성과 임상 변인 비교에는 Kruskal-Wallis test 또는 카이제곱 검정(chi-square test)을 사용하였다. 유전자형 분석을 위해 정상대조군을 대상으로 Fisher의 정확한 검정(Fisher's exact test)을 통해 유전자형 빈도에 대한 Hardy-Weinberg 평형 만족 여부를 조사하였고, 연구 대상인 단일염기다형성이 모두 평형상태인 것을 확인하고 통계분석에 포함시켰다. 환자군과 정상대조군 간의 유전자형 빈도에 대한 연합을 알아보기 위해 로지스틱 회귀 분석 방법을 사용하였고 성별과 연령을 공변수로 추가하였다. 환자군을 양극성장애, 제1형 양극성장애, 제2형 양극성장애, 조현병, 조현병과 양극성장애를 합친 군 및 조현병과

제1형 양극성장애를 합친 환자군으로 구분하여 각 단일염기다형성 별 유전자형의 효과를 분석하였으며, 이 때 Genetics-Design R package의 함수를 이용하여 위 비교군의 구성에 대한 검정력을 다형성 별로 각각 계산하였다. 이 때 사용한 변수값 설정은 다음과 같다 : 소대립유전자(minor allele frequency)는 각각의 조합에 대해서 구한 결과값을 이용하였고 유병률 값은 양극성장애에 대해서는 Merikangas 등의 논문<sup>36)</sup>에서 확인된 2.9%로 설정하였고, 조현병에 대해서는 Moreno-Küstner 등<sup>37)</sup>의 논문에서 확인된 0.75%를 이용하였다. 승산비 값은 본 분석에서 구한 결과를 이용하였고 제1형 오류(type I error)  $\alpha=0.05$ 로 설정하였다.

연합 분석의 유전 방식으로는 각 단일염기다형성의 소대립유전자(minor alleles)를 기준으로 우성(dominant), 열성(recessive) 및 부가성(additive) 전달(transmission)을 적용하였고, 가장 낮은 Akaike Information Criterion (AIC) 값을 갖는 유전모델을 최적 모델로 채택하였다. 또한 다수의 독립적 검증 시행으로 인한 제1형 오류를 극복하기 위해 Bonferroni 검정을 적용하여 분석된 단일염기다형성 개수(3개)를 고려하여  $p \text{ value} < 0.017$  ( $0.05/3$ )를 기준으로 하였다. 모든 통계분석에는 R 프로그램(version 3.1.3, snpStats package version 1.18.0, <http://www.bioconductor.org>)을 사용하였다.

## 결 과

환자군과 정상대조군의 인구학적 특성은 표 1과 같다. 평균 연령은 제2형 양극성장애 환자군이 다른 군에 비해 유의하게 높았으며, 정상대조군이 환자군에 비해 유의하게 낮았다. 성별 비율은 조현병 환자군에서 남자가 53.6%로, 제1형 양극성장애 환자군과 정상대조군에 비해서 성별 비율에 유의한 차이가 있었다. 또한 제2형 양극성장애 환자군에서 여자의 성별 비율이 다른 군에 비해 유의하게 높았다.

세 개 단일염기다형성 모두 소대립유전자 빈도(minor allele frequency : MAF)가 0.01 이상이었으며, 각 변이 별로 전체 대상군에서 2% 미만의 손실률(missing data rate)을 보였다. 따라서 세 개 변이 모두가 실험의 신뢰성 기준을 통과하여 통계분석에 대상이 되었다.

각 단일염기다형성에서 우성, 열성, 부가성 모델에 대한 전체 분석 결과 값을 표 2에 제시하였고, 환자 그룹 별 유전자형 빈도와 유전적 연합여부에 대한 분석 결과 중 최적 모델에서의 값을 표 3에 제시하였다.

rs10848635가 조현병, 조현병과 양극성장애를 합친 그룹 및 조현병과 제1형 양극성장애를 합친 그룹에서 부가성 유전

**Table 1.** Demographic characteristics of the subjects

Demographic characteristics	Schizophrenia (N=582)	BD-I (N=179)	BD-II (N=157)	Control (N=502)	Statistics*	
Age, mean(SD)	33.9 (9.5)	33.9 (10.1)	37.4 (11.4)	31.6 (7.9)	F=16.6	p<0.001
Sex (male, %)	53.6	38.3	25.2	43.8	$\chi^2=46.2$	p<0.001

\* : After post-hoc analysis, BD-II group was older than the other groups and the control group was younger than the other groups. More males were in the schizophrenia group than in the BD-I and control groups, and the BD-II group had more females than the other groups. BD-I : Bipolar Disorder-I, BD-II : Bipolar Disorder-II

**Table 2.** Effects of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in CACNA1C gene on schizophrenia and bipolar I and bipolar II disorder

Phenotype	Genetic model	rs10848635			rs1006737			rs4765905		
		OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
BD	Additive	1.102	0.881-1.379	0.393	1.134	0.722-1.782	0.5842	1.092	0.696-1.713	0.702
	Dominant	1.225	0.916-1.637	0.170	1.107	0.699-1.755	0.664	1.047	0.656-1.670	0.847
	Recessive	0.885	0.533-1.471	0.638	857427.1	INF	0.980	592643.6	INF	0.971
BD-I	Additive	1.179	0.900-1.543	0.232	1.434	0.861-2.390	0.166	1.370	0.817-2.297	0.233
	Dominant	1.285	0.899-1.837	0.170	1.388	0.821-2.346	0.222	1.321	0.776-2.248	0.305
	Recessive	1.100	0.609-1.987	0.753	1820877.0	INF	0.979	1824610.0	INF	0.979
BD-II	Additive	1.034	0.771-1.386	0.824	0.789	0.409-1.523	0.480	0.790	0.416-1.501	0.472
	Dominant	1.220	0.832-1.788	0.309	0.789	0.409-1.523	0.480	0.740	0.376-1.453	0.381
	Recessive	0.628	0.304-1.295	0.208	NA	NA	NA	544628.2	INF	0.980
Schizophrenia	Additive	1.263	1.046-1.525	0.015*	1.308	0.889-1.925	0.172	1.259	0.853-1.858	0.247
	Dominant	1.381	1.080-1.766	0.010*	1.308	0.889-1.925	0.172	1.259	0.853-1.858	0.247
	Recessive	1.233	0.821-1.854	0.313	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schizophrenia+BD	Additive	1.197	1.006-1.423	0.042*	1.256	0.882-1.788	0.206	1.206	0.846-1.717	0.300
	Dominant	1.308	1.046-1.635	0.018*	1.247	0.874-1.780	0.223	1.191	0.832-1.704	0.339
	Recessive	1.098	0.752-1.601	0.629	144771.7	5.4E-272-	0.971	290746.8	INF	0.973
Schizophrenia+BD-I	Additive	1.241	1.038-1.483	0.018*	1.349	0.940-1.935	0.104	1.296	0.901-1.864	0.162
	Dominant	1.350	1.071-1.702	0.011*	1.339	0.930-1.927	0.116	1.285	0.890-1.854	0.180
	Recessive	1.201	0.816-1.767	0.354	191252.8	7.148E-272-	0.970	190563.8	7.1222E-272-	0.970
					5.1172E+281			5.0988E+281		

\* : p<0.05. BD : bipolar disorder, BD-I : Bipolar Disorder-I, BD-II : Bipolar Disorder-II, Schizophrenia+BD : group merged with Schizophrenia and Bipolar Disorder groups, Schizophrenia+BD-I : group merged with Schizophrenia and Bipolar Disorder-I groups, OR : odds ratio, CI : confidence interval

방식의 가정 하에 각각 p=0.015, p=0.042 및 p=0.018로, 우성 유전방식의 가정 하에 p=0.010, p=0.018 및 p=0.011로 유의한 연합을 나타내었다. 열성 유전방식의 가정하에서는 어떠한 유전모델에서도 유의한 결과가 없었다. 가장 낮은 AIC 값을 갖는 우성 유전방식이 조현병 그룹, 조현병 및 양극성장애를 합한 그룹과 조현병 및 제1형 양극성장애를 합한 그룹 모두에서 최적 모델로 채택 되었다(표 3). Bonferroni 방법으로 다중검증에 대한 오류를 보정한 이후에도 조현병 그룹과 조현병 및 제1형 양극성장애를 합한 그룹은 최적 모델인 우성 유전 방식의 가정 하에 각각 p=0.030과 p=0.033으로 유의한 연합을 나타내었다(표 3). 조현병의 경우, 부가성 모델에서도 유의한 연합이 나타났다(p=0.015). 그러나 조현병과 양극성장애를 합친 그룹에서는 보정 후 유의성이 사라졌다. 양극성장애나, 제1형 양극성장애 및 제2형 양극성장애를 각각

독립된 표현형 그룹으로 분석한 결과는 유의한 결과를 발견할 수 없었다. rs1006737과 rs4765905는 서로 높은 연관불균형(linkage disequilibrium) 관계에 있는 단일염기다형성이며(그림 1B), 이 둘은 어떤 표현형 그룹과 유전방식 모델에서도 유의한 수준의 연관이 나타나지 않았다(표 2).

파워검증 결과 rs10848635의 경우 조현병군에서는 0.6 이상으로 적절하였으나, 다른 표현형들 및 다른 단일염기다형성들의 경우는 0.5 이하로 이전의 대규모 유전체 연구 결과에서 나온 유의한 결과들을 재현하기에는 본 연구의 사례수가 충분하지 못했음을 시사하였다.

## 고 찰

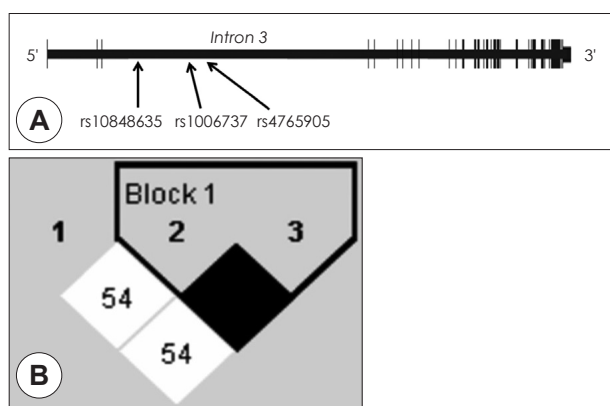
CACNA1C 유전자는 12번째 염색체(12p13)에 위치하며,



**Table 3.** Effects of single nucleotide polymorphisms in CACNA1C gene on schizophrenia and bipolar I and bipolar II disorders : Summary results under the best-fit genetic model

SNPs	MAF	Phenotype	N	Genotype frequency			OR	95% CI	p-value*	Best fit model†
				MM	Mm	mm				
rs10848635	0.32	Control	501	235 (46.9)	220 (43.9)	46 (9.2)				
		BD	321	136 (42.4)	157 (48.9)	28 (8.7)	1.225	0.917–1.637	0.170	Dominant
		BD-I	167	69 (41.3)	81 (48.5)	17 (10.2)	1.285	0.898–1.837	0.169	Dominant
		BD-II	154	67 (43.5)	76 (49.4)	11 (7.1)	0.628	0.304–1.295	0.207	Recessive
		Schizophrenia	578	229 (39.6)	287 (49.7)	62 (10.7)	1.381	1.080–1.766	0.010*	Dominant
		Schizophrenia+BD	899	365 (40.6)	444 (49.4)	90 (10.0)	1.308	1.046–1.635	0.018	Dominant
		Schizophrenia+BD-I	745	298 (40.0)	368 (49.4)	79 (10.6)	1.350	1.071–1.702	0.011*	Dominant
rs1006737	0.37	Control	501	450 (89.8)	51 (10.2)	0 (0.0)				
		BD	336	298 (88.7)	37 (11.0)	1 (0.3)	1.134	0.722–1.782	0.584	Additive
		BD-I	179	155 (86.6)	23 (12.9)	1 (0.5)	1.434	0.861–2.390	0.166	Additive
		BD-II	157	143 (91.1)	14 (8.9)	0 (0.0)	0.789	0.408–1.523	0.479	Dominant
		Schizophrenia	578	505 (87.4)	73 (12.6)	0 (0.0)	1.308	0.889–1.925	0.172	Dominant
		Schizophrenia+BD	914	803 (87.9)	110 (12.0)	1 (0.1)	1.256	0.882–1.788	0.206	Additive
		Schizophrenia+BD-I	757	660 (87.2)	96 (12.7)	1 (0.1)	1.349	0.940–1.935	0.104	Additive
rs4765905	0.39	Control	502	450 (89.6)	52 (10.4)	0 (0.0)				
		BD	335	299 (89.0)	34 (10.1)	2 (0.6)	1.092	0.696–1.713	0.702	Additive
		BD-I	179	156 (87.1)	22 (12.3)	1 (0.6)	1.369	0.817–2.296	0.233	Additive
		BD-II	156	143 (91.7)	12 (7.7)	1 (0.6)	0.739	0.376–1.453	0.381	Dominant
		Schizophrenia	579	509 (87.9)	70 (12.1)	0 (0.0)	1.258	0.852–1.857	0.246	Dominant
		Schizophrenia+BD	914	808 (88.4)	104 (11.4)	2 (0.2)	1.205	0.846–1.717	0.300	Additive
		Schizophrenia+BD-I	758	665 (87.7)	92 (12.2)	1 (0.1)	1.296	0.901–1.864	0.162	Additive

\* : Nominal P-value of the logistic regression analyses using age and sex as a covariate, † : The inheritance model with the least Akaike Information Criterion was accepted as the best fitting mode, ‡ : p-values of <0.05 after Bonferroni correction. SNP : single nucleotide polymorphism, MAF : minor allele frequency based on the control group data, MM : major allele homozygote, Mm : heterozygote, mm : minor allele homozygote, BD : bipolar disorder, BD-I : Bipolar Disorder-I, BD-II : Bipolar Disorder-II : Schizophrenia+BD, group merged with Schizophrenia and Bipolar Disorder groups, Schizophrenia+BD-I : group merged with Schizophrenia and Bipolar Disorder-I groups



**Fig. 1.** Location of three SNPs on intron 3 in CACNA1C gene. A : Location of the single nucleotide polymorphisms (SNPs) on intron 3 in Calcium voltage-gated channel subunit alpha1C (CACNA1C) gene analyzed in the current study. B : Linkage disequilibrium (LD) structure of three SNPs. The number in each LD indicates the value of  $D'$  ( $D'=1$  not shown) calculated from normal control data. Block 1 was determined using the default confidence interval algorithm of Haploview 4.2.

이전 연구에서 여러 정신과적 질환의 소인과 관계됨이 시사되었다. 그 중에서도 조현병과 양극성 장애와의 연관성은 다양한 인구집단을 대상으로 하는 유전연구를 통해 재현되어

왔으며,<sup>15,17,19–27)</sup> 이외에도 주의력결핍 과잉행동장애,<sup>38)</sup> 자폐증,<sup>29)</sup> 주요우울장애<sup>17,28)</sup> 등의 연구에서 연관성이 보고되어 있다. 이는 CACNA1C 유전자가 특정 질환이 아닌 질환군이나 이들의 공통 증상의 발현에 영향을 주는 것으로 해석이 가능하며, 주요 정신과적 질환의 공통적인 기전에 CACNA1C 유전자가 관여할 가능성이 제안되었다. 또한, 이 유전자의 시냅스 가소성 및 학습과 기억 형성이라는 기능에 근거하여<sup>13,14)</sup> 관련 정신질환의 발병 기전 중 신경계 발달 단계의 결함을 야기하는데 CACNA1C 유전자가 관여할 것이라는 추측도 가능하다.

본 연구에서는 단일 인구 집단에서 CACNA1C 유전자의 변이가 조현병과 양극성 장애와 어떤 관련을 보이는지 조사하였다. 과거 연구에서 유의한 결과가 재현되는 세 개의 단일염기다형성을 선정하여 분석한 결과, rs10848635가 조현병 및 조현병과 제1형 양극성 장애를 합친 군에서 최적 모델인 우성 유전방식의 가정하에서 유의한 연합을 보였고, 이 결과는 다중 검정 효과를 보정한 후에도 유의하였다. rs10848635는 선정된 다른 두 개의 단일염기다형성보다 이전에 연구가 많지 않았으나, 이는 한국인 인구집단을 대상으로 한 조현병

에서의 연구 결과<sup>20)</sup>와 타이완 및 다른 비 코카시안 인구를 대상으로 한 양극성장애에서의<sup>21,27)</sup> 선행된 연구를 재현하는 결과이다. 이전 연구에서는 조현병과 양극성장애 각각에서 유의하게 발견된 단일염기다형성 연합을 확인하였던 것에 비해, 본 연구에서는 동일 인구집단에서 두 질환을 동시에 평가하고 두 진단 간 공유되고 있는 소인유전자를 탐색한 것에 의의가 있다. 한편, CACNA1C 유전자는 한국인 우울증 환자 대상의 연구에서 항우울제에 대한 반응과의 연관성이 시사되었으며,<sup>39)</sup> 한국인 양극성 장애 환자에서 본 연구에서 조사하지 않은 다른 단일염기다형성(rs1016388)의 연관성이 시사되었다.<sup>40)</sup>

본 연구는 또한 조현병과 제1형 양극성장애를 합친 군에서 유의한 결과를 나타내어, 이 유전자가 두 질환의 공통된 생물학적 소인에 관여할 가능성을 시사하였다. 제1형 양극성장애를 단독으로 분석하였을 때는 유의한 결과가 나타나지 않았는데, 이는 적은 사례수로 인한 통계적 검증력의 부족에 기인했을 가능성을 배제할 수 없다. 조현병과 양극성장애 전체를 합친 군에서는 연관성이 시사될 뿐 통계적 유의성이 떨어지는 것으로 나타났다는데, 이는 해당 유전자 변이와 관련성이 없는 제2형 양극성장애의 효과로 인해 나타난 결과로 해석된다. 본 연구에서는 이전 연구에서 연합이 시사된 rs1006737<sup>15-17,22,24-26,28,41,42)</sup>과 rs4765905<sup>19,23)</sup> 단일염기다형성과는 모든 진단군에서 유의한 연관성을 보이지 않았다. 이러한 차이는 연구 대상의 인종 및 인구학적 차이에 기인했을 가능성이 있겠다. 또한 사례수 및 진단의 타당성 등에 기인한 통계적 검증력의 차이도 기여했을 가능성이 있다.

본 연구에서 양극성장애 중 제1형과 제2형에서 다른 결과가 나타난 것은 주목할 만하다. 그러나, 이러한 결과가 각 군의 독립적인 분석에서 나타난 결과는 아니기 때문에, 향후 충분한 사례수를 확보한 연구를 통해 조사해 볼 필요가 있을 것이다. 다만, 선행 연구에서는 제2형 양극성장애 환자군이 포함되지 않았거나 포함 여부가 확실치 않았기에, 본 연구가 제2형 양극성장애에서는 다른 효과를 보일 가능성을 시사한 최초의 연구라는 의의가 있을 것이다. 현재의 DSM 진단기준에 따르면, 제1형과 제2형 양극성장애를 구분하는 기준은 (경)조증 삽화의 차이뿐이다. 조증과 경조증은 같은 증상을 기반으로 하지만 기간과 심각도로 분류가 되고, 같은 연속선상의 질환에서 제2형 양극성장애는 제1형 양극성장애의 경미한 형태로만 여겨져 왔다.<sup>2)</sup> 그러나 최근 연구결과를 통해 제2형 양극성장애는 제1형 양극성장애와 유전적, 생물학적, 임상적, 약물학적으로 다른 특성을 가지고 있음이 제시되고 있다.<sup>30-35,43)</sup> 따라서 소인유전자를 탐색하는 연구에서도 향후

이 두 진단군을 구분하여 분석하는 후속 연구들이 다양한 인구 집단을 대상으로 시도되어야 할 것이다.

본 연구의 제한점은 다음과 같다. 첫 번째로, 대상자의 수가 충분히 크지 않았다는 것이다. 전체 양극성장애와 조현병 환자 수는 크게 차이가 없었지만, 본 연구에서는 제1형과 제2형 양극성장애를 서로 다른 질환으로 분류하여 분석하였기 때문에, 각 군의 대상군이 작았다. 두 번째로, 해당 유전자가 조현병과 제1형 양극성장애의 어떠한 공통적 특성과 관련되어 있는지는 본 연구를 통해서 추정하기 어려웠다. 향후 두 질환의 다양한 공통적 임상 특성, 즉, 환청이나 망상 등의 증상, 약물 반응, 경과 등을 표현형으로 한 세부 분석이 필요하겠다. 또한, 정신병적 증상 전체를 양적 개념으로 정량화 할 수 있는 새로운 평가 척도가 개발된다면, 이를 적용한 분석도 가능할 것이다. 세 번째로, 본 연구에서 관련성이 시사된 CACNA1C 유전자의 rs10848635는 인트론에 위치한 단일염기다형성으로 유전자의 발현 및 기능에 어떤 영향을 미치는지 밝혀져 있지 않다. 이 단일염기다형성 자체가 발병과 관련된 것인지, 이 변이와 높은 연관불균형 관계에 있는 다른 기능적 변이가 존재하는지 여부는 알 수 없다. 또한, 조현병과 양극성장애는 수많은 유전자가 상호작용 하여 발병할 것으로 예상되며, 이러한 질환에 대해 단일 유전자에서 몇 개의 다형성을 조사하는 것은 매우 제한적인 유전적 접근이라고 할 수 있다.

## 결론

본 연구에서는 조현병과 제1형 및 제2형 양극성장애 환자를 대상으로 CACNA1C 유전자와의 유전적 연합을 조사하였다. 그 결과 조현병 및 조현병과 제1형 양극성장애를 합친 군에서 rs10848635과의 유의한 연관성이 시사되었다. 이는 CACNA1C 유전자가 이 두 질환의 공통적 표현형 및 공통적 생물학적 기전의 발현에 관여할 가능성을 시사한다. 본 연구와 같은 진단 경계를 넘어서는 질환군에 대한 생물학적 기반 연구는 향후 생물학적 표지자를 근거로 한 새로운 정신 질환 분류 체계의 수립에 기여하게 될 것이다.

**중심 단어:** CACNA1C · 조현병 · 양극성장애 · 단일염기다형성 · 유전적 연합연구

## REFERENCES

- 1) Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. Br J Psychiatry 2005;186:364-366.
- 2) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder: DSM-5. 5th ed. Washington, DC, American Psychiatric Publishing;2013.
- 3) Leboyer M, Schurhoff F. Searching across diagnostic boundaries.

- Schizophr Bull 2014;40:946-948.
- 4) Lichtenstein P, Yip BH, Bjork 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.
  - 5) Tamminga CA, Ivleva EI, Keshavan MS, Pearlson GD, Clementz BA, Witte B, *et al.* Clinical phenotypes of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *Am J Psychiatry* 2013;170:1263-1274.
  - 6) Valles V, Van Os J, Guillamat R, Gutierrez B, Campillo M, Gento P, *et al.* Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness. *Schizophr Res* 2000;42:83-90.
  - 7) Moon AL, Haan N, Wilkinson LS, Thomas KL, Hall J. CACNA1C: Association With Psychiatric Disorders, Behavior, and Neurogenesis. *Schizophr Bull* 2018;44:958-965.
  - 8) Ortner NJ, Striessnig J. L-type calcium channels as drug targets in CNS disorders. *Channels (Austin)* 2016;10:7-13.
  - 9) Tao X, Finkbeiner S, Arnold DB, Shaywitz AJ, Greenberg ME. Ca<sup>2+</sup> influx regulates BDNF transcription by a CREB family transcription factor-dependent mechanism. *Neuron* 1998;20:709-726.
  - 10) Tao X, West AE, Chen WG, Corfas G, Greenberg ME. A calcium-responsive transcription factor, CaRF, that regulates neuronal activity-dependent expression of BDNF. *Neuron* 2002;33:383-395.
  - 11) Wheeler DG, Groth RD, Ma H, Barrett CF, Owen SF, Safa P, *et al.* Ca(V)1 and Ca(V)2 channels engage distinct modes of Ca(2+) signaling to control CREB-dependent gene expression. *Cell* 2012;149:1112-1124.
  - 12) Bhat S, Dao DT, Terrillion CE, Arad M, Smith RJ, Soldatov NM, *et al.* CACNA1C (Cav1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. *Prog Neurobiol* 2012;99:1-14.
  - 13) Degoulet M, Stelly CE, Ahn KC, Morikawa H. L-type Ca(2+)-channel blockade with antihypertensive medication disrupts VTA synaptic plasticity and drug-associated contextual memory. *Mol Psychiatry* 2016;21:394-402.
  - 14) Weisskopf MG, Bauer EP, LeDoux JE. L-type voltage-gated calcium channels mediate NMDA-independent associative long-term potentiation at thalamic input synapses to the amygdala. *J Neurosci* 1999;19:10512-10519.
  - 15) Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, *et al.* Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008;40:1056-1058.
  - 16) Sklar P, Smoller JW, Fan J, Ferreira MA, Perlis RH, Chambert K, *et al.* Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13:558-569.
  - 17) Green EK, Grozeva D, Jones I, Jones L, Kirov G, Caesar S, *et al.* The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010;15:1016-1022.
  - 18) Ripke S, Neale B, Corvin A. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511:421-427.
  - 19) Takahashi S, Glatt SJ, Uchiyama M, Faraone SV, Tsuang MT. Meta-analysis of data from the Psychiatric Genomics Consortium and additional samples supports association of CACNA1C with risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2015;168:429-433.
  - 20) Porcelli S, Lee SJ, Han C, Patkar AA, Serretti A, Pae CU. CACNA1C gene and schizophrenia: a case-control and pharmacogenetic study. *Psychiatr Genet* 2015;25:163-167.
  - 21) Jan WC, Yang SY, Chuang LC, Lu RB, Lu MK, Sun HS, *et al.* Exploring the associations between genetic variants in genes encoding for subunits of calcium channel and subtypes of bipolar disorder. *J Affect Disord* 2014;157:80-86.
  - 22) He K, An Z, Wang Q, Li T, Li Z, Chen J, *et al.* CACNA1C, schizophrenia and major depressive disorder in the Han Chinese population. *Br J Psychiatry* 2014;204:36-39.
  - 23) Hamshere ML, Walters JT, Smith R, Richards AL, Green E, Grozeva D, *et al.* Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC. *Mol Psychiatry* 2013;18:708-712.
  - 24) Green EK, Hamshere M, Forty L, Gordon-Smith K, Fraser C, Russell E, *et al.* Replication of bipolar disorder susceptibility alleles and identification of two novel genome-wide significant associations in a new bipolar disorder case-control sample. *Mol Psychiatry* 2013;18:1302-1307.
  - 25) Gonzalez S, Xu C, Ramirez M, Zavala J, Armas R, Contreras SA, *et al.* Suggestive evidence for association between L-type voltage-gated calcium channel (CACNA1C) gene haplotypes and bipolar disorder in Latinos: a family-based association study. *Bipolar Disord* 2013;15:206-214.
  - 26) Nyegaard M, Demontis D, Foldager L, Hedemand A, Flint TJ, Sorensen KM, *et al.* CACNA1C (rs1006737) is associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010;15:119-121.
  - 27) Casamassima F, Huang J, Fava M, Sachs GS, Smoller JW, Cassano GB, *et al.* Phenotypic effects of a bipolar liability gene among individuals with major depressive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153b:303-309.
  - 28) Liu Y, Blackwood DH, Caesar S, de Geus EJ, Farmer A, Ferreira MA, *et al.* Meta-analysis of genome-wide association data of bipolar disorder and major depressive disorder. *Mol Psychiatry* 2011;16:2-4.
  - 29) Li J, Zhao L, You Y, Lu T, Jia M, Yu H, *et al.* Schizophrenia Related Variants in CACNA1C also Confer Risk of Autism. *PLoS One* 2015;10:e0133247.
  - 30) Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Maser J, Rice JA, *et al.* The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? *J Affect Disord* 2003;73:19-32.
  - 31) Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Maser J, Coryell W, Solomon D, *et al.* Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:127-137.
  - 32) Kim JS, Ha TH, Chang JS, Park YS, Huh I, Kim J, *et al.* Seasonality and its distinct clinical correlates in bipolar II disorder. *Psychiatry Res* 2015;225:540-544.
  - 33) Vieta E, Gasto C, Otero A, Nieto E, Vallejo J. Differential features between bipolar I and bipolar II disorder. *Compr Psychiatry* 1997;38:98-101.
  - 34) Baek JH, Park DY, Choi J, Kim JS, Choi JS, Ha K, *et al.* Differences between bipolar I and bipolar II disorders in clinical features, comorbidity, and family history. *J Affect Disord* 2011;131:59-67.
  - 35) Choi J, Baek JH, Noh J, Kim JS, Choi JS, Ha K, *et al.* Association of seasonality and premenstrual symptoms in bipolar I and bipolar II disorders. *J Affect Disord* 2011;129:313-316.
  - 36) Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, *et al.* Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:980-989.
  - 37) Moreno-Kustner B, Martin C, Pastor L. Prevalence of psychotic disorders and its association with methodological issues. A systematic review and meta-analyses. *PLoS One* 2018;13:e0195687.
  - 38) Consortium. C-DGPG. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 2013;381:1371-1379.
  - 39) Cocchi E, Fabbri C, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, *et al.* Genome-wide association study of antidepressant response: involvement of the inorganic cation transmembrane transporter activity pathway. *BMC Psychiatry* 2016;16:106.
  - 40) Calabro M, Mandelli L, Crisafulli C, Sidoti A, Jun TY, Lee SJ, *et al.* Genes Involved in Neurodevelopment, Neuroplasticity, and Bi-

- polar Disorder: *CACNA1C*, *CHRNA1*, and *MAPK1*. *Neuropsychobiology* 2016;74:159-168.
- 41) Lett TA, Zai CC, Tiwari AK, Shaikh SA, Likhodi O, Kennedy JL, *et al.* *ANK3*, *CACNA1C* and *ZNF804A* gene variants in bipolar disorders and psychosis subphenotype. *World J Biol Psychiatry* 2011;12:392-397.
  - 42) Ruderfer DM, Fanous AH, Ripke S, McQuillin A, Amdur RL, Gejman PV, *et al.* Polygenic dissection of diagnosis and clinical dimensions of bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2014; 19:1017-1024.
  - 43) Merikangas KR, Cui L, Heaton L, Nakamura E, Roca C, Ding J, *et al.* Independence of familial transmission of mania and depression: results of the NIMH family study of affective spectrum disorders. *Mol Psychiatry* 2014;19:214-219.