

研究*DTNBPI*基因上的單一核苷酸多態性與台灣精神分裂症的關聯性

王淑紅^{1#}, 卓良珍^{2,3#}, 施佳伶¹, 黃清德³, 蔡明勳^{3*}

¹中山醫學大學 生物醫學系

²台中榮民總醫院 精神部老年身心科

³大葉大學 生物產業科技學系

#此兩位作者有相同的貢獻

*聯絡人蔡明勳博士 電子郵件: tsaims1@mail.dyu.edu.tw.

摘要

精神分裂症是一種複雜的精神障礙疾病，在全球大約是 1% 的發生率。雖然有許多不同的假說說明精神分裂症的形成，但是我們主要探討精神分裂症與 *DTNBPI* 基因變異的關係性。我們分析 *DTNBPI* 基因中的三個單一核苷酸多態性(SNPs)與台灣精神分裂症病人的關聯性，因為這些 SNPs 在不同於台灣的族群分析已被證明和精神分裂症發病相關。我們將台灣人的血液樣本分成三組：第一組為用藥控制良好的精神分裂症病人；第二組為用藥控制不良的精神分裂症病人；第三組為家族中無任何精神疾病的正常人。DNA 序列分析結果顯示，此三個 SNPs 的對偶基因頻率在台灣正常人所得結果相同於美國國家生物科技資料中心(NCBI)資料庫的正常人結果，但是台灣精神分裂症病人的對偶基因頻率不同於 NCBI 資料庫的結果。*DTNBPI* 基因的其中兩個 SNPs (SNP-rs146937431 和 SNP-rs2619539) 的對偶基因頻率分析顯示和精神分裂症無顯著關聯，而 SNP-rs3213207 和台灣的精神分裂病人具有顯著關聯 (p 值小於 0.001)，但只限於第一組用藥控制良好的病人，且此關聯性同時存在男性及女性病人。這些關聯性分析結果將有助於精神科醫師診斷與治療台灣的精神分裂症病人。

關鍵字：精神分裂症、單一核苷酸多態性、*DTNBPI* 基因、疾病關聯性分析。

緒論

1.1 精神分裂症的介紹

精神分裂症是一種重大的精神疾病，其症狀為思考及知覺特有的歪曲，以及不適當的或遲鈍的情感。精神分裂症的症狀分成兩大類型：

- (一) 正向症狀 (positive symptoms)：個人行為病態過度。包括：妄想、幻覺、混亂的思想和語言、不適當的情感等症狀。
- (二) 負向症狀 (negative symptoms)：個人行為病態缺乏。包括：平板情緒、語言貧乏、喪失意志力、社會行為退縮等症狀。

精神分裂症病人在各個國家都廣泛地被發現，美國心理學會(American Psychiatric Association)依據許多大型的研究，統計出各國的精神分裂症盛行率約有 0.2-2.0%，而終生盛行率約 0.5-1% (Huang et al., 2008)，其發病時間通常在青春期末期或成人早期(20 到 30 歲之間)，男性與女性的發病率為 1:1，無性別上的差異，但是男性的發病年齡比女性早。

1.2 精神分裂症的病因學

精神分裂症的發病因素至今還尚未完全了解，一般認為是多重因素造成，包括先天與後天的影響。先天影響，例如生理缺陷、基因遺傳等；後天影響，例如社會壓力、環境因素等。茲將可能的精神分裂症重要因素分別敘述如下。

一、遺傳因素：

雙胞胎研究：研究發現同卵雙胞胎同時罹患精神分裂症的機率大約在 30-50%之間，而異卵雙胞胎同時罹患精神分裂症的機率大約在 15%，兄弟姐妹同時發病的機率大約是 15% (Petronis et al., 1999)。領養兒研究：研究發現被領養的精神分裂症患者其原生家庭的親屬也罹患精神分裂症的機率是 13%，但是其領養家庭的成員則只有 2%的機率發生精神分裂症 (Kety et al., 1968)。以上的研究指出精神分裂症是一種具有高度遺傳性的疾病 (Tsuang, 1998)。

二、環境因子：

心理、家庭、社會挫折或生活事件等，也都可能是精神分裂症的誘發因素，而不是主要病因 (Lim et al., 2009)。

三、神經傳導物質：

神經傳導物質例如：多巴胺(dopamine)、麩氨酸(glutamate)及 γ -氨基丁酸(GABA)等，在大腦的濃度異常，可能是形成精神分裂症的重要因素。神經傳導物質對於大腦的功能是相當重要的，而且可能由一種神經傳導系統的改變進而去影響到其他系統。關於精神分裂症相關的神經傳導物質有兩種主要的假說。多巴胺假說(dopamine hypothesis)：精神分裂症患者中，正向症狀的病患在中腦邊緣和大腦紋狀體區域可能有過多的多巴胺神經傳導；負向症狀的病患在大腦前額葉區域則可能有多巴胺不足的情況 (Karreman and Moghaddam, 1996)。這兩種可能的情況說明多巴胺神經傳導物質的產生濃度和精神分裂症有明顯關聯。麩氨酸假說(glutamate hypothesis)：精神分裂症患者的死後解剖中，發現NMDA受體密度明顯減少 (Sokolov, 1998)，顯示麩氨酸神經傳導和精神分裂症有明顯關聯。

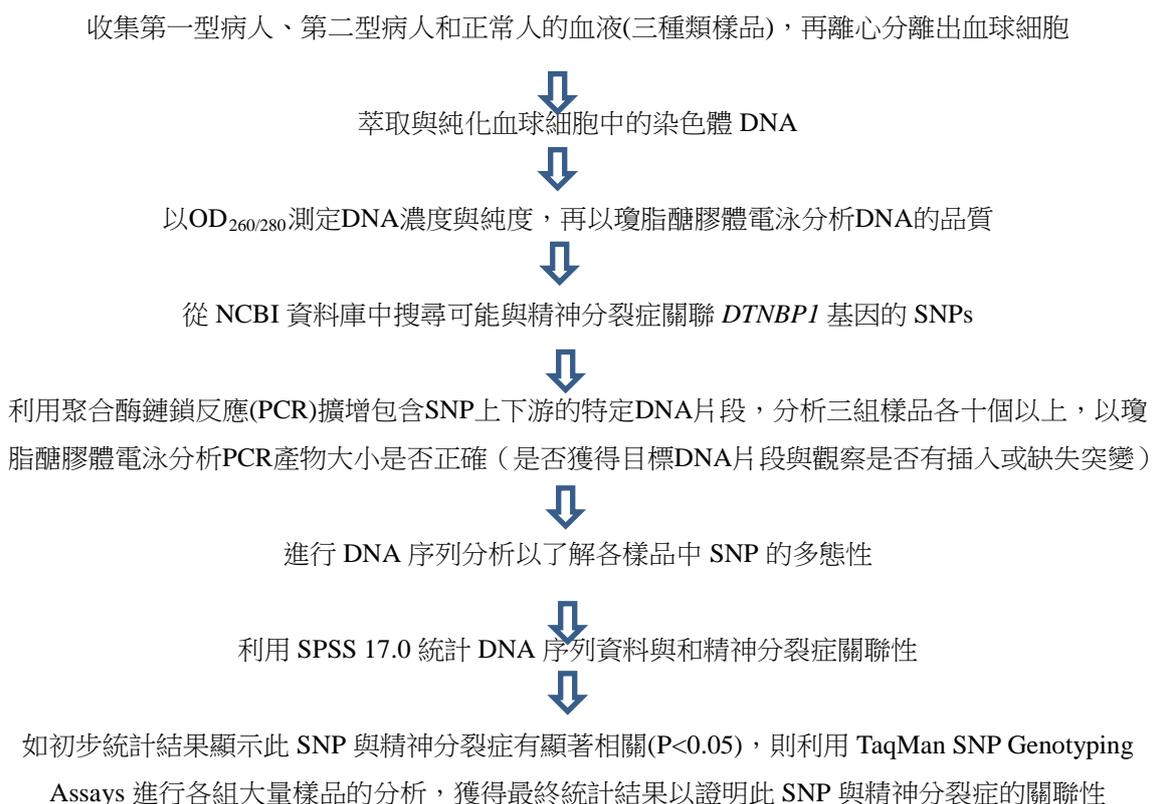
在此研究中，主要是研究可能造成精神分裂症的候選基因—*DTNBP1* 的變異與精神分裂症的關聯性。

1.3 *DTNBP1*(*dystrobrevin-binding protein 1* 又稱 *Dysbindin*)基因與精神分裂症的關聯

DTNBP1 基因產物是 BLOC-1 (Biogenesis of Lysosome-Related Organelles Complex 1) 複合物中成員，其扮演的角色是細胞內突觸囊泡的運送和神經傳遞介質的釋放作用，*DTNBP1* 蛋白可藉由調控麩胺酸或多巴胺神經傳遞介質，影響精神分裂症患者的認知。*DTNBP1* 基因位在人類第 6 號染色體的 6p22.3 位置。精神分裂症的病患發現其 *DTNBP1* 的 mRNA 在背外側前額葉皮層 (dorsolateral prefrontal cortex) 表現量減少，但在突觸中 synaptophysin、spinophilin 和 cyclophilin 等蛋白的 mRNA 表現量並未有改變 (Bray et al., 2005; Weickert et al., 2004)。在精神分裂症病患中，其接收麩胺酸的神經元中的 *DTNBP1* 蛋白有減少的趨勢 (Weickert et al., 2004)。此外，降低 *DTNBP1* 基因表現可能會影響中腦的多巴胺系統，使其過度活躍而導致精神分裂症的正向症狀 (Talbot et al., 2004)。

材料與方法

將台灣人的血液樣本分成三組：第一組為用藥控制良好的精神分裂症病人；第二組為用藥控制不良的精神分裂症病人；第三組為家族中無任何精神疾病的正常人。實驗流程如下所示。



2.1 採血與血球分離並萃取純化染色體 DNA

將三組檢體血液樣本資料登記及編號後，各取約 5ml，離心分離血清與血球部分，血清部分編號後冷凍保存於-80°C 冰櫃，取血球層以抽取染色體DNA。血球部分以萃取及純化染色體DNA的試劑組 (Genomic DNA Mini Kit) 純化個別血球樣品中的染色體DNA，其方法與步驟如廠商所附步驟。純化後的DNA溶液搖晃混勻後，以分光光度計分析DNA濃度與品質後，標示編號在管壁和上方，

於-20°C冰箱中保存。

2.2 以分光光度計分析 DNA 濃度與品質再以膠體電泳分析 DNA 樣品

利用分光光度計以對 260nm波長的紫外線吸收值 (OD₂₆₀) 來測量樣品核酸濃度；以對 280nm波長的紫外線吸收值 (OD₂₈₀) 來測量樣品中是否含有蛋白質等雜質。將DNA樣品以 0.7% 瓊脂醣膠體電泳分析結果。

2.3 以聚合酶鏈鎖反應(PCR)擴增各SNP附近的DNA片段

對所有我們想要分析的3個SNPs分別設計核酸引子對，利用PCR可將包括目標SNP之前、後鄰近DNA序列擴增，以進行後續分析。詳細的引子核酸序列及預期PCR產物大小請見表1。每個PCR反應總體積為40μl，PCR開始首先將反應溶液溫度加熱至94°C進行DNA變性5分鐘，接著進行30次的DNA聚合反應循環擴增特定DNA片段，之後進行72°C、5分鐘的聚合反應，最後將反應溶液保存於4°C下並中止反應。

表 1. PCR 擴增 *DTNBPI* 基因 3 個 SNPs 分別的引子對序列與預期 PCR 產物大小

Primer Name	Sequence (5'to3')	PCR product
rs2619539F	GCTTCAAAGCCTAGCTCTTAACCC	486bp*
rs2619539R	GGAGTTTATAGGGGAATCAGGC	
rs146937431F	GCTTCAAAGCCTAGCTCTTAACCC	486bp*
rs146937431R	GGAGTTTATAGGGGAATCAGGC	
rs3213207F	ACCCTTTACATCTGCTGAATTCCTCAT	392bp
rs3213207R	TGCTTGTATCAGTGCATCTTAACCCAC	

*PCR 產物是相同的

2.4 目標 DNA 片段大小確認與序列分析

PCR 反應結束後，視 PCR 產物大小以 1.0~1.2%瓊脂醣膠體電泳分析是否獲得目標 DNA 片段及是否有 DNA 片段大小的變異，確定有無插入或缺失突變，若 PCR 產物大小正確，將 PCR 產物進行 DNA 序列分析（委託基龍米克斯生物科技股份有限公司）。

2.5 統計分析

首先分別針對不同組別之間的核苷酸序列結果進行統計與比較，運用SPSS17.0 統計軟體進行卡方檢定(Chi-Square tests)，分析三組樣本在各組SNPs及性別上與精神分裂症是否具有關聯性，結果以p值小於 0.05 定義為統計學上有意義的差異，最後探討這些DNA的多態性是否與罹患精神分裂

症具有關聯性。

2.6 使用 real-time PCRs 分析大量樣品分別的 SNP 型式

先前分析 DNA 序列的小量樣本（每一組樣品各 10 個以上），運用 SPSS17.0 統計軟體進行卡方檢定之後，再將有顯著差異的樣本進一步使用 TaqMan SNP Genotyping Assays，以 real time PCR 分析大量樣品，了解這些樣品的 SNPs 是否真的在兩組精神分裂症病患和正常人樣本間有顯著差異。每個 real-time PCR 反應總體積為 25 μ l。real-time PCR 反應開始先將溶液溫度加熱至 95 $^{\circ}$ C、10 分鐘進行 DNA 變性，接著進行共 40 個 DNA 聚合反應循環放大：以 95 $^{\circ}$ C 進行 DNA 變性 15 秒，接下來進行 1 分鐘的引子黏合與 DNA 聚合延長。探針(probe)有 VIC 探針跟 FAM 探針去偵測不同 SNP 基因型，反應結束後，將數據進行分析。假設 VIC 或 FAM 曲線有揚起超過閾值(threshold value)就為有訊號：如果只有單一條曲線揚起超過閾值稱為同型合子；兩條曲線都揚起超過閾值稱為異型合子。

研究目的

本研究目的為了解台灣地區的精神分裂症病患是否有相似於國外文獻報導的基因變異存在，及個別基因變異的比例分別為何？進一步分別比較藥物控制良好與控制不良之精神分裂症患者在基因序列上是否有差異，及基因變異的嚴重程度是否不一。如果分析發現有基因序列上的差異，希望能做為精神分裂症基因診斷的參考，提供醫師在早期治療時能依類型之不同即早做不同之治療選擇，或可做為新一代藥物研發之參考。本研究通過台中榮民總醫院人體試驗研究計畫，許可試驗編號：C09185。

研究結果

我們首先查找 NCBI 資料中，利用不同於台灣人類族群所做研究，證明與精神分裂症關聯的 *DTNBPI* 基因上的所有 SNPs，調出這些 SNPs 附近的 DNA 序列資料，利用來設計 PCR 引子對，分別用以進行包含 SNP 序列的 DNA 片段擴增。設計用來進行 PCR 擴增各個 SNP 附近 DNA 的引子對 DNA 序列與預期 PCR 產物大小，如表 1 所示。

3.1 *DTNBPI* 基因之 SNP-rs2619539 的序列分析與統計結果

本研究與由 NCBI 資料庫上找到的 SNP-rs2619539 資料做核苷酸序列比對。利用 PCR 擴增包含 SNP-rs2619539 附近 DNA 片段，並無發現 PCR 產物大小不同的情形，結果如圖 1 所示，顯示在此 SNP 附近並無插入或缺失突變。其 SNP 型式結果與精神分裂症關聯性統計顯示於表 2，使用卡方分析將精神分裂症病人與正常人進行關聯性分析，以 Chi-Square 統計發現 p 值未小於 0.05，因此未達到顯著影響。若將表 1 結果分開，分別統計：第一型精神分裂症病人與正常人之關連性；第二型精神分裂症病人與正常人之關連性；第一型精神分裂症病人與第二型精神分裂症病人之關聯性。分析結果皆顯示其 p 值都未小於 0.05，所以都沒有達到顯著影響，故可以說明 SNP-rs2619539 基因多態性與台灣人罹患精神分裂症，與藥物控制良好與否皆無關聯。

將我們所蒐集的 DNA 樣本序列結果與 NCBI 資料庫裡的 SNP-rs2619539 的序列資料做比較，

NCBI 資料庫上顯示正常人是 CC 同型合子，病人是 GG 同型合子；而我們分析此 SNP 在台灣精神分裂症病人與正常人皆傾向於 CC 同型合子而有少量 CG 異型合子，與資料庫的正常人序列符合，但台灣的精神分裂症病人並無 NCBI 資料庫中 GG 同型合子傾向。

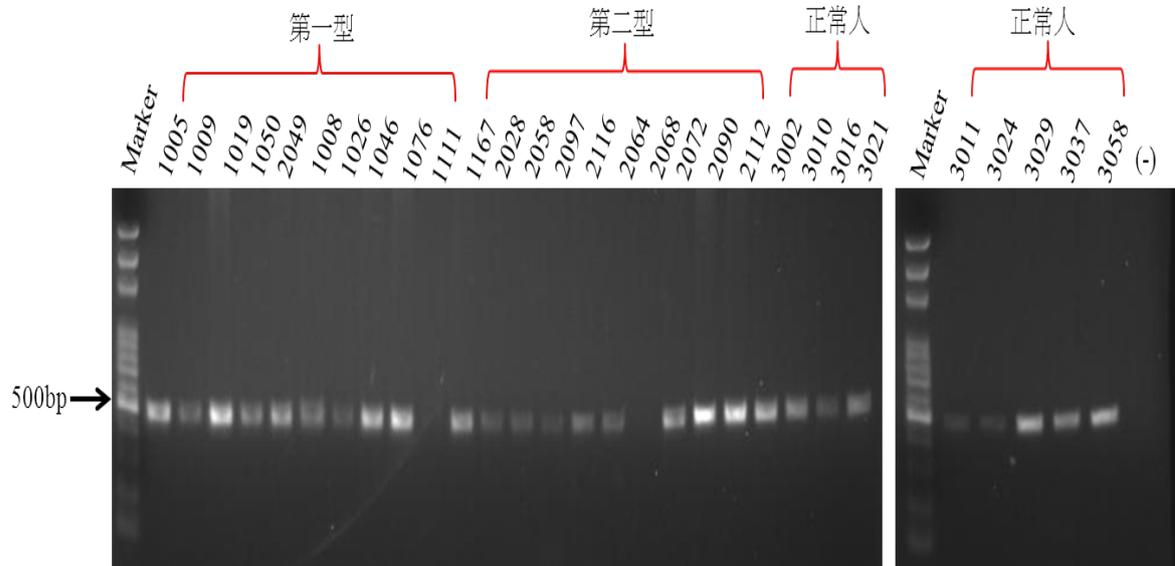


圖 1. 包含 *DTNBP1* 基因之 SNP-rs2619539 的 DNA 膠體電泳圖。第一型、第二型精神分裂症病患的樣本和正常人的樣本如圖上所示；Marker 為 100bp DNA ladders；(-) 為不加染色體 DNA 進行 PCR 的 negative control。預期 PCR 產物大小為 486bp。

表 2. SNP-rs2619539 型式與精神分裂症之關聯性分析結果

		對偶基因頻率	樣本組別	交叉表		
		對偶基因頻率(%)			總計	Chi-Square 值
		CC	CG	GG		
樣本組別	精神分裂症	個數	9 (45.0)	9 (45.0)	2 (10.0)	20
		期望值	8.7	9.3	2.0	20.0
	正常人	個數	4 (40.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	10
		期望值	4.3	4.7	1.0	10.0

3.2 *DTNBP1* 基因之 SNP-rs146937431 的序列分析與統計結果

本研究與由 NCBI 資料庫上找到的 SNP-rs146937431 資料做核苷酸序列比對。因為 SNP-rs146937431 與先前的 SNP-rs2619539 距離很近，因此利用相同的引子以 PCR 擴增出來的 DNA 片段同時包括此兩個 SNPs，其 PCR 產物的 DNA 膠體電泳圖同圖 1 所示。其 SNP 型式結果與精神分裂症關聯性統計顯示於表 3，使用卡方分析將精神分裂症病人與正常人進行關聯性分析，以 Chi-Square 統計發現 p 值未小於 0.05，未達到顯著影響。若將表 2 結果分開，分別統計：第一型精神分裂症病人與正常人之關連性；第二型精神分裂症病人與正常人之關連性；第一型精神分裂症病人與第二型精神分裂症病人之關聯性。分析結果皆顯示其 p 值都未小於 0.05，所以都沒有達到顯著影

響，故可以說明 SNP-rs146937431 基因多態性與台灣人罹患精神分裂症，與藥物控制良好與否皆無關聯。

將我們所蒐集的 DNA 樣本序列結果與 NCBI 資料庫裡的 SNP-rs146937431 的資料做比較，NCBI 資料庫中正常人是 AA 同型合子，病人是 TT 同型合子；而我們分析此 SNP 在台灣精神分裂症病人與正常人皆傾向於 AA 同型合子，與資料庫的正常人是符合，但台灣的精神分裂症病人並無 NCBI 資料庫中 TT 同型合子傾向。

表 3. SNP-rs146937431 型式與精神分裂症之關聯性分析結果

		對偶基因頻率	樣本組別	交叉表		
		對偶基因頻率(%)			總計	Chi-Square
		AA	AT	TT		
樣本組別	精神分裂症	個數	15 (75.0)	5 (25.0)	0 (0.0)	20
		期望值	14.7	4.7	0.7	20.0
	正常人	個數	7 (70.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	10
		期望值	7.3	2.3	0.3	10.0

3.3 DTNBP1 基因之 SNP-rs3213207 的序列分析與統計結果

本研究與由 NCBI 資料庫上找到的 SNP-rs3213207 資料做核苷酸序列比對。利用 PCR 擴增包含 SNP-rs3213207 附近的 DNA 片段，並無發現 PCR 產物大小不同的情形，結果如圖 2 所示。其 SNP 型式結果與精神分裂症關聯性統計顯示於表 4，使用卡方分析將精神分裂症病人與正常人進行關聯性分析，以 Chi-Square 統計發現 p 值小於 0.001，達到顯著影響，其 95% CI 最高與最低之間的數值並不包含 1，也表示有顯著影響。將表 4 結果分開分別進行統計，結果顯示於表 5~7。表 5 顯示此 SNP 在第一型精神分裂症病人與正常人之關聯性分析結果，統計發現 p 值小於 0.001，達到顯著影響，其 95% CI 最高與最低之間的數值並不包含 1，也表示有顯著影響。表 6 顯示此 SNP 在第二型精神分裂症病人與正常人之關聯性分析結果，其 p 值等於 0.263，未小於 0.05，所以沒有達到顯著影響。表 7 顯示此 SNP 在第一型精神分裂症病人與第二型精神分裂症病人之關聯性分析結果，顯示其 p 值也小於 0.001，其 95% CI 最高與最低之間的數值也並不包含 1，具有顯著影響。由以上結果顯示此 SNP 型式與罹患精神分裂症相關，正常人傾向為 AA 基因型；精神分裂症病人傾向為 AG 基因型，且主要是關聯第一型（藥物控制良好）的精神分裂症病人，而非第二型（藥物控制不好）的精神分裂症病人。

將男、女性別分開統計分析。在男性的部分，其 SNP 型式統計關聯性分析結果顯示於表 8，使用卡方分析將精神分裂症病人與正常人進行關聯性分析，發現 p 值小於 0.001，達到顯著影響，其 95% CI 最高與最低之間的數值並不包含 1，也代表有顯著影響。在女性的方面，其 SNP 型式統計結果顯示於表 9，使用卡方分析將精神分裂症病人與正常人進行關聯性分析，發現 p 值等於 0.007，小於 0.05，達到顯著影響，其 95% CI 最高與最低之間的數值並不包含 1，也代表有顯著影響。由性別分析結果顯示，此 SNP 型式與罹患精神分裂症之關聯性是男、女兼具的，即同時影響到兩種性別，並沒有性別專一性。

將我們所蒐集的台灣 DNA 序列結果與 NCBI 資料庫裡的 SNP-rs3213207 資料做比較，NCBI

資料庫上顯示正常人是 AA 同型合子，病人是 GG 同型合子；而我們分析此 SNP 在台灣精神分裂症病人傾向於 AG 異型合子，正常人傾向於 AA 同型合子，與資料庫的正常人是符合，但台灣的精神分裂症病人並無 NCBI 資料庫中 GG 同型合子傾向。

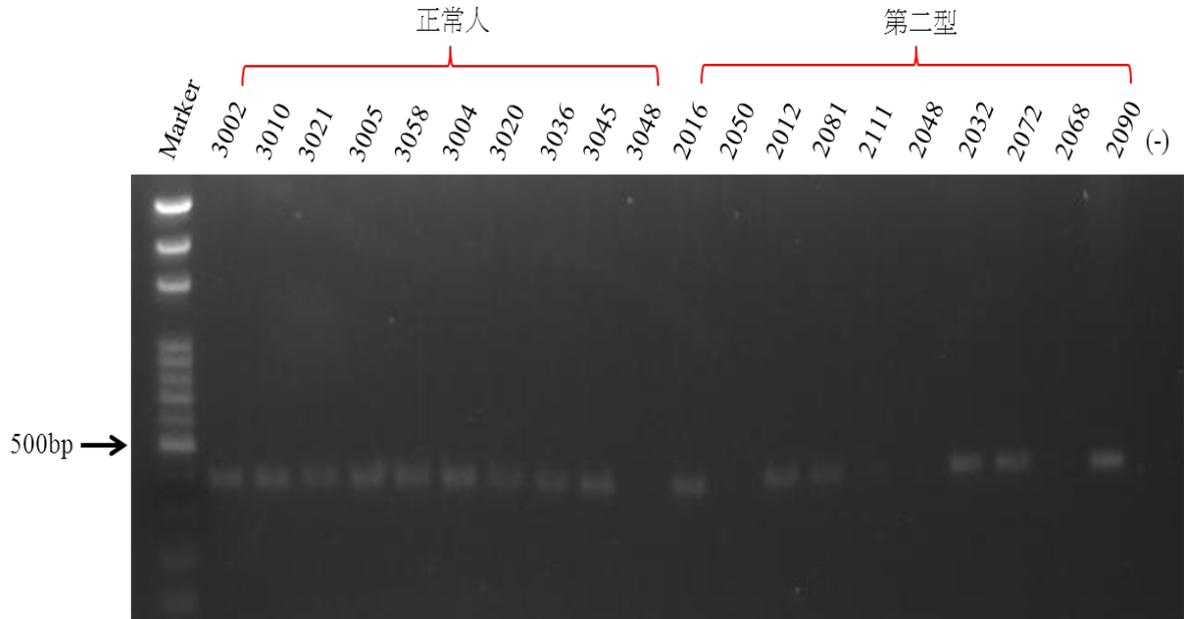


圖 3. 包含 *DTNBPI* 基因之 SNP- rs3213207 的 DNA 膠體電泳圖。第二型精神分裂症病患的樣本和正常人的樣本 PCR 結果如圖上所示；Marker 為 100bp DNA ladders；(-) 為不加染色體 DNA 進行 PCR 的 negative control。預期 PCR 產物 392bp。沒有 band 可能為染色體 DNA 的濃度很低而因此沒有 PCR 產物，這樣的結果將重做或捨棄。

表 4. SNP-rs3213207 型式與精神分裂症之關聯性分析結果

		對偶基因頻率		樣本組別	交叉表			
		對偶基因頻率(%)		總計	Chi-Square	Odds ratio	95% CI	
		AA	AG					
樣本組別	精神分裂症	個數	46 (23.8)	147 (76.2)	193	<0.001	0.271	0.146~0.505
		期望值	58.9	134.1	193.0			
	正常人	個數	30 (53.6)	26 (46.4)	56			
		期望值	17.1	38.9	56.0			

表 5. 第一型精神分裂症病人與正常人之 SNP-rs3213207 型式與關聯性分析結果

		對偶基因頻率		樣本組別	交叉表			
		對偶基因頻率(%)		總計	Chi-Square	Odds ratio	95% CI	
		AA	AG					
樣本組別	第一型	個數	21 (15.6)	114 (84.4)	135	<0.001	0.160	0.079~0.322

	期望值	36.0	99.0	135.0
正常人	個數	30 (53.6)	26 (46.4)	56
	期望值	15.0	41.0	56.0

表 6. 第二型精神分裂症病人與正常人之 SNP-rs3213207 型式與關聯性分析結果

		對偶基因頻率		樣本組別	交叉表		
		對偶基因頻率(%)			總計	Chi-Square	
		AA	AG				
樣本組別	第二型	個數	25 (43.1)	33 (56.9)	58	0.263	
		期望值	28.0	30.0	58.0		
	正常人	個數	30 (53.6)	26 (46.4)	56		
		期望值	27.0	29.0	56.0		

表 7. 第一型與第二型精神分裂症病人之 SNP-rs3213207 型式與關聯性分析結果

		對偶基因頻率		樣本組別	交叉表			
		對偶基因頻率(%)			總計	Chi-Square	Odds ratio	95% CI
		AA	AG					
樣本組別	第一型	個數	21 (15.6)	114 (84.4)	135	<0.001	0.243	0.121~0.489
		期望值	32.2	102.8	135.0			
	第二型	個數	25 (43.1)	33 (56.9)	58			
		期望值	13.8	44.2	58.0			

表 8. 男性精神分裂症病人與正常人之 SNP-rs3213207 型式關聯性分析結果

		對偶基因頻率		樣本組別	交叉表			
		對偶基因頻率(%)			總計	Chi-Square	Odds ratio	95% CI
		AA	AG					
樣本組別	精神分裂症	個數	24 (27.3)	64 (72.7)	88	0.005	0.258	0.105~0.634
		期望值	30.5	57.4	88.0			
	正常人	個數	16 (59.3)	11 (40.7)	27			
		期望值	9.4	17.6	27.0			

表 9. 女性精神分裂症病人與正常人之 SNP-rs3213207 型式關聯性分析結果

		對偶基因頻率		樣本組別	交叉表			
		對偶基因頻率(%)			總計	Chi-Square	Odds ratio	95% CI
		AA	AG					

樣本組別	精神分裂症	個數	22 (21.0)	83 (79.0)	105	0.007	0.284	0.119~0.676
		期望值	28.2	76.8	105.0			
	正常人	個數	14 (48.3)	15 (51.7)	29			
		期望值	7.8	21.2	29.0			

結論

我們分析 NCBI 資料庫中的三個和精神分裂症相關的 SNPs 型式，只發現 *DTNBPI* 基因中的 SNP-rs3213207 與台灣的精神分裂症有相關性，且主要是關聯第一型（藥物控制良好）的精神分裂症病人，而非第二型（藥物控制不好）的精神分裂症病人，此種關聯性沒有性別的差異性。但是另外兩個 SNP-rs146937431 和 SNP-rs2619539 是與台灣的精神分裂症無相關。這三個 SNPs 的對偶基因頻率在正常人上與 NCBI 資料庫的是一致的；但在台灣的精神分裂症病人上去與 NCBI 資料庫的結果不同。

參考文獻

- Bray, N. J., Preece, A., Williams, N. M., Moskvina, V., Buckland, P. R., Owen, M. J., et al. (2005). Haplotypes at the dystrobrevin binding protein 1 (*DTNBPI*) gene locus mediate risk for schizophrenia through reduced *DTNBPI* expression. *Human Molecular Genetics*, 14(14), 1947-1954.
- Huang, X. Y., Sun, F. K., Yen, W. J., and Fu, C. M. (2008). The coping experiences of carers who live with someone who has schizophrenia. *Journal of clinical nursing*, 17(6), 817-826.
- Kety, S. S., Rosenthal, D., Wender, P. H., and Schulsinger, F. (1968). The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *Journal of Psychiatric Research*, 6(suppl 1), 345-362.
- Karreman, M., and Moghaddam, B. (1996). The prefrontal cortex regulates the basal release of dopamine in the limbic striatum: an effect mediated by ventral tegmental area. *Journal of neurochemistry*, 66(2), 589-598.
- Lim, C., Chong, S. A., and Keefe, R. S. (2009). Psychosocial factors in the neurobiology of schizophrenia: a selective review. *Annual Academic Medicine of Singapore*, 8(5), 402-406.
- Petronis, A., Paterson, A. D., and Kennedy, J. L. (1999). Schizophrenia: an epigenetic puzzle? *Schizophrenia bulletin*, 25(4), 639-655.
- Sokolov, B. P. (1998). Expression of NMDAR1, GluR1, GluR7, and KA1 Glutamate Receptor mRNAs Is Decreased in Frontal Cortex of "Neuroleptic-Free" Schizophrenics: Evidence on Reversible Up-Regulation by Typical Neuroleptics. *Journal of neurochemistry*, 71(6), 2454-2464.
- Talbot, K., Eidem, W. L., Tinsley, C. L., Benson, M. A., Thompson, E. W., Smith, R. J., et al. (2004). Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *Journal of Clinical Investigation*, 113(9), 1353-1363.
- Tsuang, M. T. (1998). Recent advances in genetic research on schizophrenia. *Journal of biomedical*

science, 5(1), 28-30.

Weickert, C. S., Straub, R. E., McClintock, B. W., Matsumoto, M., Hashimoto, R., Hyde, T. M., et al. (2004). Human dysbindin (*DTNBPI*) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Archives of general psychiatry*, 61(6), 544.

誌謝

本研究的經費部分由台中榮民總醫院院內計畫與國科會補助個人型計畫 (NSC99-2314-B-212-001-MY3) 支持。

Studying the Correlations between Schizophrenia and Single Nucleotide Polymorphisms in *DTNBPI* Genes in Taiwan

Sue-Hong Wang^{1#}, Liang-Jen Chuo^{2,3#}, Chia-Ling Shih¹, Ching-Te Huang³, and Ming-Shiun Tsai^{3*}

¹Department of Biomedical Science, Chung-Shan Medical University, Taichung; ²Department of Psychiatry, Taichung Veterans General Hospital, Taichung; ³Department of Bioindustry Technology, Da-Yeh University, Dacun, Changhua.

[#]These two authors contribute equally to this work.

*Correspond to Dr. Ming-Shiun Tsai: tsaims1@mail.dyu.edu.tw.

Abstract

Schizophrenia is a complex psychiatric disorder which affects approximately 1% of human population worldwide. Although there are several different hypothesis based on facets of the disease, we majorly investigate the association of gene variations in *DTNBPI* with schizophrenia in Taiwan. We analyzed three single nucleotide polymorphisms (SNPs) in *DTNBPI* gene. We tested the correlations of these SNPs, which show significant associations with schizophrenia in different human populations, with schizophrenia in Taiwan. We included three experimental groups: the drug control well (type I) and ineffective drug control (type II) of schizophrenial patients, and normal persons without any known mental illness inheritance (control). Results of SNP sequences show that the allele frequencies of *DTNBPI* for control persons are the same as those shown in databank of National Center for Biotechnology Information (NCBI), but the allele frequencies of *DTNBPI* for schizophrenial patients in Taiwan are different from those shown in NCBI databank. Results of allele frequency associations show that SNP-rs146937431 and SNP-rs2619539 of *DTNBPI* gene are not correlated with schizophrenia in Taiwan. However, SNP-rs3213207 of *DTNBPI* gene ($p < 0.001$) are significantly associated with type I but not type II schizophrenia in Taiwan. Furthermore, this disease correlation exists in both male and female patients. These results might help psychiatrist to diagnose schizophrenial patients and develop potential drugs to treat schizophrenia in Taiwan.

Key words: schizophrenia, single nucleotide polymorphisms, DTNBP1 gene, disease correlation analysis.