



저작자표시-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2015년도 2월
석사학위논문

한국인 대규모 코호트 연구를 통한 치매 위험 유전인자 규명과 분석

조선대학교 대학원

생명과학과

김민지

한국인 대규모 코호트 연구를 통한 치매 위험 유전인자 규명과 분석

Associations of high-risk genetic factors with dementia
in the Korean elderly population

2015 년 2 월 25 일

조선대학교 대학원

생명과학과

김민지

한국인 대규모 코호트 연구를 통한 치매 위험 유전인자 규명과 분석

지도교수 이건호

이 논문을 이학석사학위 신청 논문으로 제출함

2014 년 11월

조선대학교 대학원

생명과학과

김민지

김민지의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 조교수 최 규 영 (인)

위 원 조선대학교 부교수 이 건 호 (인)

위 원 조선대학교 조교수 최 유 용 (인)

2014 년 11월

조선대학교 대학원

차 례

차례	i
표 차례	ii
그림 차례	iv
Abstract	vi
국문 초록	viii
I. 서 론	1
1. 연구 배경	1
2. 연구 목적	8
II. 연구 방법	9
1. 연구 대상	9
2. 자료 수집	10
3. SNP 유전형 분석	15
4. 유전자 분석	20
5. 통계 분석	22
III. 연구 결과	24
1. 인구학적 특성	24
2. 치매와 SNPs 연관성 분석 (GWAS)	26
2.1. 유전모형에 따른 치매와 SNPs 연관성 분석	26
2.2. APOE-ε4 유무에 따른 치매와 SNPs 연관성 분석	54
IV. 고 찰	72
V. 참고문헌	80

표 차례

Table 1. SNSB Check List	12
Table 2. CDR Test Scale.....	14
Table 3. Fluidigm Assay	17
Table 4. Taq-man Assay	19
Table 5. SNP Information.....	21
Table 6. Subject Information	15
Table 7. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Additive model (total).....	28
Table 8. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Additive model (male)	31
Table 9. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Additive model (female)	34
Table 10. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Dominant model (total)	37
Table 11. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Dominant model (male).....	40
Table 12. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Dominant model (female)	43
Table 13. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Recessive model (total)	46
Table 14. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Recessive model (male).....	49
Table 15. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Recessive model (female)	52
Table 16. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Additive model in APOE-ε4-free subjects	55

Table 17. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia
 based on Additive model in APOE-ε4 subjects..... 58

Table 18. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia
 based on Dominant model in APOE-ε4-free subjects 61

Table 19. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia
 based on Dominant model in APOE-ε4 subjects 64

Table 20. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia
 based on Recessive model in APOE-ε4-free subjects 67

Table 21. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia
 based on Recessive model in APOE-ε4 subjects..... 70

그림 차례

Figure 1. Association of SNPs with dementia based on the Additive model29
Figure 2. Association of SNPs with dementia based on the Additive model in male subjects.....	32
Figure 3. Association of SNPs with dementia based on the Additive model in female subjects.....	35
Figure 4. Association of SNPs with dementia based on the Dominant model38
Figure 5. Association of SNPs with dementia based on the Dominant model in male subjects	41
Figure 6. Association of SNPs with dementia based on the Dominant model in female subjects	44
Figure 7. Association of SNPs with dementia based on the Recessive model47
Figure 8. Association of SNPs with dementia based on the Recessive model in male subjects	50
Figure 9. Association of SNPs with dementia based on the Recessive model in female subjects	53
Figure 10. Association of SNPs with dementia based on the Additive model in APOE-ε4-free subjects.....	56
Figure 11. Association of SNPs with dementia based on the Additive model in APOE-ε4 subjects	59
Figure 12. Association of SNPs with dementia based on the Dominant model in APOE-ε4-free subjects.....	62
Figure 13. Association of SNPs with dementia based on the Dominant model	

in APOE-ε4 subjects	65
Figure 14. Association of SNPs with dementia based on the Recessive model in APOE-ε4-free subjects.....	68
Figure 15. Association of SNPs with dementia based on the Recessive model in APOE-ε4 subjects	71

Abstract

Associations of high-risk genetic factors with dementia in the Korean elderly population

Minji Kim

Advisor : Prof. Kun Ho Lee, Ph.D.

Department of life science,

Graduate school of Chosun university

Dementia is a neurodegenerative disorder that causes cognitive dysfunction and behavioral symptoms. As the aging population in the world increases, the interest in early diagnosis of dementia is becoming a necessity. Genes associated with Dementia can be found through Genome Wide Association Study(GWAS) with a large cohort. Although there are many GWAS studies with the Caucasian population, the studies for Asians, in particular Koreans are not sufficient. I identified several high-risk single nucleotide polymorphisms(SNPs) with dementia in Korean population.

This cohort study was designed with residents aged over 65 years and under 85 years in Gwangju city. 434 subjects were divided into the normal control group and the dementia group. I examined 29 SNP genotypes for these subject by Taq-man Assay and Fluidigm using DNA extracted from the blood. I analyzed the correlation of each SNP for dementia by chi-square and logistic regression models using 3 types of genetic model (Additive model, Dominant model, Recessive model) after adjustment of the age, sex, APOE-ε4. Further,

analyzed the association of each SNP according to the presence of the APOE- ϵ 4 after adjusting age.

The high association SNPs were rs11767557 (EPHA1), rs2851179 (PICLAM), rs610932 (MS4A6A) and rs670139 (MS4A6A). P-value of SNP rs11767557 was 0.034 using additive model, 0.032 using dominant model and rs3851179 was 0.041 using dominant model in female group. Also rs610932 was 0.030 using dominant model and rs670139 was 0.030 and 0.029 using additive model and recessive model respectively.

This study provided the significant association between polymorphisms and dementia in Korean population. These results indicate the potential use of polymorphisms as genetic markers for determining susceptibility to dementia. A functional study on the same polymorphisms by using another independent cohort is recommended. Therefore, a further study is necessary to validate the results of this study by using a different cohort. In addition, a molecular functional study will define the functions of genetic polymorphisms in an animal model or *in vitro*.

국문 초록

한국인 대규모 코호트 연구를 통한 치매 위험 유전인자 규명과 분석

치매는 다양한 인지기능 저하와 행동 증상을 유발하는 신경정신장애이다. 전 세계적으로 인구 고령화가 급속도로 진행되면서 치매 발병의 예측 인자를 밝히는 것에 대한 관심이 급증하고 있다. 치매발병에 연관이 있는 유전자는 대규모 코호트를 이용한 유전체 전장 연관성 분석(Genome Wide Association Study, GWAS)을 통해 찾을 수 있다. 현재 서양인에 대한 치매 관련 GWAS연구는 많이 되어 있지만, 동양인 특히 한국인에 대한 대규모 코호트 연구는 거의 없는 실정이다. 한국인의 치매 발병에 연관성이 있는 위험인자들을 분석하고자 한다.

본 연구는 광주지역에서 만 65세에서 만 85세 노인을 대상으로 코호트를 구축하였다. 434명의 대상자들을 신경검사를 통해 정상대조군, 치매집단으로 나누어 구분하였다. 정맥을 통해 채취한 전혈에서 DNA를 추출한 후 SNP 유전형 분석법(Taq man Assay, Fluidigm 등)으로 각 피험자의 29개 SNP에 대한 유전형을 조사하였다. 카이 스퀘어와 로지스틱 회귀모형을 통하여 각각의 SNP를 세가지의 유전모형(Genetic model)인 Additive model, Dominant model, Recessive model로 구분한 후 연령, 성별, APOE- ϵ 4를 보정하여 분석하였으며, APOE- ϵ 4의 유무에 따른 각각의 SNP의 연관성도 연령, 성별을 보정하여 분석하였다.

본 연구에서 치매와 가장 유의한 결과를 보인 SNP는 EPHA1의

rs11767557, PICALM의 rs2851179, MS4A6A의 rs610932 그리고 MS4A6E의 rs670139였다. rs11767557은 Additive model에서 p값이 0.034, Dominant model에서 0.032가 나왔으며, rs3851179는 Dominant model을 이용하여 여성에서 p값이 0.041로 높은 연관성을 나타냈다. 또한 rs610932는 Dominant model을 이용하여 전체에서 0.030, rs670139는 Additive model에서 0.030, Recessive model에서 0.029로 관련성을 나타냈다.

본 연구는 서양인의 치매에 연관성을 보인 SNP를 한국인을 대상으로 하여 유의한 연관성을 보이는 SNP를 발견하였으며, 이를 통해 치매 발생을 예측할 수 있는 유전적 지표로서의 활용 가능성을 제시할 수 있다. 향후 유의한 연관성 결과를 나타낸 유전자 변이에 대해 재현성 연구를 통한 검증이 필요하며 이를 통해 선별된 유의한 유전자 변이의 생체 내에서의 기능 규명을 위한 분자생물학적 연구가 필요하다고 사료된다.

I. 서론

1. 연구 배경

1.1. 치매 (Dementia)

1.1.1. 치매의 정의

치매(Dementia)는 기억장애와 더불어 언어장애, 시공간장애, 혹은 집행기능(executive function)장애 중 적어도 한 가지 이상의 장애를 보이는 임상증후군으로, 이러한 장애들이 일상생활이나 사회생활에 지장을 주는 것을 말한다 [1]. Cummings 등(1992)은 기억력, 언어능력, 시공간적 능력, 행동, 계산능력, 개념적 또는 의미적 지식, 집행기능, 성격 또는 사회적 행동(personality or social behavior), 그리고 정서적 이해 등의 정신적 기능 영역들 중 세 가지 이상의 영역에서 장애가 나타나는 경우 치매로 정의하였다. 세계보건기구(WHO)에서 펴낸 국제질병분류 제10판 (ICD-10)에서는 1) 일상생활을 방해하고, 독립적 생활에 핸디캡이 되는 수준의 인지기능 장애가 나타나고 2) 이러한 장애가 의식 수준이 저하된 상태에서 일어나는 경우는 제외하며, 3) 환자의 감정조절, 사회적 행동(social behavior) 혹은 동기부여 등의 퇴보가 있으며, 4) 이러한 인지기능장애와 행동증상이 6개월 이상 지속되는 것을 치매의 진단기준으로 기술하고 있다. 단순히 기억력만 저하된 경우는 치매라고 하지 않으며, 치매 환자들은 우울증이나 불안 등과 같은 이상행동을 나타내는 경우가 많다. 치매 증상은 예전의 지적 기능에 비하여 인지

기능이 저하된다는 점에서 정신지체(mental retardation)와 구별되며, 의식 수준의 저하나 등락 없이 증상이 지속된다는 점에서 섬망(delirium)과도 구별된다.

1.1.2. 우리나라의 치매 현황

현대 의학의 발달과 함께 인간의 수명이 점차 증가함에 따라서 노인 인구가 차지하는 비율이 갈수록 증가하고 있어, 인구 고령화 문제가 전 세계적으로 대두되고 있으며, 우리나라는 OECD국가 중 노인인구의 비율이 가장 크게 늘고 있는 나라 중 하나이다. 이미 2000년에 65세 이상의 노인 인구 비율이 7.2%가 되는 고령화 사회(aging society)에 진입하였고, 2020년에는 14%에 이르는 고령사회(aged society)로, 2026년에는 초 고령화 사회에 도달할 것으로 전망하고 있다(통계청, 2009). 이는 G20 국가 중 일본, 독일, 이탈리아에 이어 4번째에 해당하나 선진국들이 100년에 걸쳐 초 고령사회에 진입하는 것과는 달리 한국은 그 속도가 매우 빠른바, 그에 따른 사회적 문제점들도 더 크게 나타날 것이라는 우려가 제기되고 있다. 그 중에서도 특히 노인 인구의 증가에 따른 노인병 환자의 증가가 이미 사회적 문제로 대두되고 있는데, 노인병 중에서 가장 심각한 질병 중 하나가 치매이다. 우리나라의 2012년 전국치매역학조사 결과, 2012년의 65세 이상의 노인의 치매 유병률은 8.76% 이었고, 치매 환자수는 540,755명(남성 155,955명 여성 384,800명)으로 추정되었다. 향후 치매 환자 수는 20년마다 2배씩 증가하여 2050년에는 213만 명으로 추산된다 [2]. 하지만 이들 중 적극적인 치료를 받는 환자는 전체의 30%정도도 안 되는 것으로 추정되고 있다. 이렇게 많은

환자가 치매 진단과 치료의 사각지역에 놓여 있음에도, 체계적인 표준 임상 진료지침이 개발되지 못하여 치매 조기진단과 치료에 어려움이 있는 실정이다. 따라서 치매 발병에 영향을 끼치는 중요한 위험인자들을 선별하고, 그에 따라 고위험군을 세분화하여 효율적인 예방 전략을 계획하는 것이 무엇보다도 시급하다.

뇌혈관질환 중 치매의 발병은 연령에 따라 상관성을 나타내며, 여성이 남성에 비해 1.5~2.5배 높게 나타나고, 남성은 뇌혈관성 치매가 여성은 알츠하이머성 치매의 발병률이 높다고 연구되었다 [7]. 치매는 다른 노인성 질환에 비해 치료가능성이 매우 낮으며, 집중적이고 장기적인 간호와 수발을 필요로 한다. 치매노인의 부양부담이 가족부양자들의 우울 정도와 상관관계가 있다는 연구와 치매부양자들의 가족갈등이 치매노인환자의 발생률 시점으로 시작되어 치매 질병이 악화될수록 가족구성원과 주부양자간의 갈등이 더욱 심화된다는 연구를 보더라도 치매는 환자 자신은 물론 그 가족들의 삶의 질을 가장 심하게 황폐화시키는 질환이므로 국민 복지를 위하여 최우선으로 해결해야 할 보건문제라 할 수 있다 [8, 9].

1.2. 유전체 전장 연관성 분석 (Genome Wide Association Study, GWAS)

1.2.1. 단일 염기 다형성 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)

유전체(genome)는 유전자(gene) 전체를 뜻하는 말로, 유전자는 DNA로, DNA는 adenine(A), thymine(T), cytosine(C), guanine(G)의 핵산 염기로 이루어져 있다. 인간 유전체 프로젝트(Human Genome Project, 2003)의 완성

으로 인간의 유전체는 약 30억 개의 염기쌍으로 이루어져 있다는 것이 밝혀졌다. 염기쌍은 대체로 같은 서열을 지니고 있지만, 평균적으로 몇 백 염기쌍마다 다른 염기로 치환되어 있다. 이 중 전체 인구수의 1% 정도의 빈도로 둘 또는 그 이상의 염기 치환이 나타나는 유전적 위치를 단일 염기 다형성(SNP)이라고 한다 [3]. 다시 말해서, 서로 전혀 연관이 없는 두 사람은 전체 유전자서열의 99.5% 이상을 공유하고 있지만 [16], SNP는 한 개인을 다른 개인과 구별시켜 주는 부분으로 이러한 차이로부터 그 사람만의 고유한 특징을 찾아 낼 수 있다. SNP 연구는 특정 질환의 후보 유전자(candidate gene regions)에 관한 연구에서 유전형과 표현형의 차이에 대한 기능적 연관성에 관한 연구에 이르기까지 다양하게 진행되고 있으며, 물리적으로도 단일 위치(locus)에서 유전체 전장(genome-wide level)에 이르기까지 그 정도가 확장되고 있다. 이로써 기존에 언급되지 않았던 부분에서도 질병으로 나타내어지는 표현형과의 연관성 분석(association study)이 진행되고 있으며 [4], 이러한 SNP 연구는 앞으로 새로운 질병 관련 유전자를 발견하는 데 많은 기여를 할 것으로 생각된다.

1.2.2. 유전체 전장 연관성 분석 (GWAS)

질환의 유전적 요인에 대한 관심이 증가하면서 1980년대부터 각종 질환과 관련하여 유전적 요인과의 연관성 분석이 연구되고 있다. 앞서 언급한 대로, 기존에는 주로 한 개의 SNP와 질환의 연관성, 내지는 몇 개의 연관된 SNP를 합친 단위의 haplotype과 질환의 연관성을 파악하는 연구들이 많았으나, 최근에는 수십만 개의 SNPs와 질환과의 연관성을 보는 연구가 점차

보고되고 있다. Hapmap project의 연구 결과에 의하면 1000만 여 개의 SNPs중 90% 이상이 적어도 다른 한 개의 SNP와 강한 상관성을 보이고, 이는 1000만 여 개의 SNPs를 대표할 수 있는 몇 개의 SNPs 즉 tag SNP를 선정하여 분석하는 것으로 전체 SNPs의 90%이상에 대해 알 수 있을 것이라고 하였다 [5]. 이러한 tag SNP로 선정된 수십만 개의 SNPs를 이용하여 전체 SNPs와 질환과의 연관성을 알아낼 수 있다는 전제를 바탕으로 한 연구를 「유전체 전장 연관성 분석(Genome Wide Association Study, GWAS)」이라고 한다. 기존의 유전적 검사는 증상이 나타나기 전에 미리 예방을 하거나 산전 검사에 이용 또는 관련 유전자 보유자임을 인지하기 위한 목적으로 시행되었지만, GWAS 등의 연구는 좀 더 근본적으로 질환과 연관되어 있는 관련 유전자를 계속적으로 발견하고 보고함으로써 질환 발병 위험이 높은 유전자를 가진 고위험군 선별을 통해 이차 예방(조기 검진 및 예방적 화학요법 적용)뿐만 아니라 일차 예방(식이, 운동조절 등)의 수준에서도 효과적인 방향을 제시하여 실제 질환의 발생을 줄이는 것에 기여하는 데 의의를 둔다고 할 수 있다 [6].

1.2.3. 치매에 관한 기존 GWAS 연구

1.2.3.1. Apolipoprotein E (APOE)

치매의 후기단계에 관여하는 유전적 요인으로서 일반적으로 신경세포를 발달시키고 혈류에서 콜레스테롤 운반체로서 역할을 하는 Apolipoprotein E (APOE) 유전자이다 [10]. APOE 유전자의 다형성은 112번과 158번의 서열

차이로 인해 구성 아미노산의 net charge에 따라 negative한 순으로 3개의 isoform인 ε2, ε3, ε4로 구분된다. APOE-ε2는 cysteine(Cys)이, APOE-ε4는 arginine(Arg)이 112번과 158번에 위치해있고, APOE-ε3은 112번에 cysteine이 158번에는 arginine이 위치한다. 이 중에서도 특히 APOE-ε4는 β-amyloid를 축적시키며 neurofibrillary tangles를 형성시켜 치매를 유발하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다 [11, 12]. 최근 연구에 의하면 APOE 중 APOE-ε4는 알츠하이머성 치매의 위험을 2~4배 정도 증가시키나 알츠하이머성 치매라고해서 모두 APOE를 동반한 것은 아니라고 하였다 [17]. 한 연구에서 인종 별로 치매환자와 정상 대조군의 APOE-ε4 유전자 빈도수를 계산하여 비교한 결과 치매환자의 APOE-ε4와 정상인 중 APOE-ε4는 각각 백인은 36.7%, 13.7%, 아프리카 계 미국인은 32.2%, 19.0%였고, 라틴아메리카인은 19.2%, 11.0%, 일본인은 27.8%, 8.9%이었다 [18]. 또한 한국인과 타 인종을 비교한 연구에서는 한국인이 27%, 9%였고, 백인이 36%, 14%, 일본인은 29%, 9%였다 [19].

1.2.3.2. 그 외에 치매 위험 유전인자

치매의 유전적 요인들에 관한 연구들이 계속적으로 진행되면서 APOE 이외에도 치매관련 유전자에 대한 GWAS 연구가 되고 있다. 치매환자 2,032명과 정상 대조군 5,328명의 백인을 대상으로 한 GWAS 연구에서 CLU 유전자(rs11136000, OR=0.86, 95% CI 0.81-0.90, $P=7.5 \times 10^{-9}$)와 CR1 유전자(rs6656401, OR=0.1.21, 95% CI 1.14-1.29, $P=3.7 \times 10^{-9}$)가 치매와 유의한 연관성을 갖는 SNPs라고 제시하였다[20]. Harold의 연구에 의하면 CLU 유

전자(rs11136000, $P=1.4 \times 10^{-9}$)와 같이 PICALM 유전자(rs3851179, $P=7.5 \times 10^{-9}$) 또한 치매와 관련되어 있다고 보고하였다 [21]. 이외에도 MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 그리고 EPHA1, TREM2 등이 치매 유전인자로 보고되고 있다 [22]. 한국인을 대상으로 한 GWAS 연구에서는 339명의 대상자를 통해 CLU(rs11136000, $P=0.0361$)와 PICALM(rs3851179, $P=0.0199$)가 치매 유전인자라고 제시하였다 [19]. 이렇게 서양인에 대한 치매관련 GWAS 연구는 많이 되어 있지만, 동양인 특히 한국인에 대한 대규모 코호트 연구는 거의 없는 실정이다.

2. 연구 목적

본 연구에서는 지금까지 GWAS 연구를 통해 보고된 치매와 연관이 있는 SNP 29개를 한국인을 대상으로 치매와 유의한 위험인자인지 알아보고자 한다. 또한 치매 위험인자로 잘 알려진 APOE- ϵ 4의 유무에 따라 어떠한 연관성을 보이는지 비교해보고자 한다.

- 1) SNP의 유전체 전장 연관성 연구에 기초한 환자-대조군(case-control) 분석으로 치매와 연관이 있는 후보 유전자를 발굴한다.
- 2) 유전체 전장 연관성 연구를 통해 분석된 SNPs와 치매의 관련성을 전체, 남자, 여자로 구분하여 분석한다.
- 3) 유전체 전장 연관성 연구를 통해 분석된 SNPs와 치매 위험인자 APOE-4 ϵ 의 관련성을 분석한다.

II. 연구 방법

1. 연구대상

본 연구는 2010년도 10월 2일부터 2012년도 12월 31일까지 광주지역에서 만 65세에서 만 85세 노인을 대상으로 코호트를 구축하였다. 896명을 신체계측(신장, 체중, 혈압 등)과 혈액검사(중성지방, 콜레스테롤, 공복 혈당 등)를 실시하였고, 서울 신경 심리검사와 치매임상평가척도의 심리검사 기준에 따라 정상집단과 치매집단을 구분하여 총 434명을 선별하였다. 이에 따라 122명의 치매 환자군과 312명의 정상 대조군으로 나뉘었고, 남성은 125명 여성은 309명으로 이루어져 있다.

2. 자료 수집

2.1. 서울 신경 심리검사 (Seoul Neuropsychological Screening Battery, SNSB)

치매 진단에 있어서 표준화된 신경심리검사는 인지기능의 심한 정도를 객관적으로 파악하는데 중요할 뿐만 아니라, 치료의 과정에서 환자의 변화를 가능하게도 매우 유용하다. 본 연구는 SNSB의 진단기준에 따라 대상자를 선정하였다. SNSB는 종합적인 신경심리검사 배터리로서 인지기능 전반을 평가하는 다양한 검사들로 구성되어 있으며, 손잡이 검사(Handedness Test), 주의집중능력 검사(Attention Test), 언어 및 그와 관련된 기능들 검사(Language & Related Functions Test), 시공간 기능 검사(Visuospatial Functions Test), 기억력 검사(Memory Test) 및 전두엽/집행 기능 검사(Frontal/Executive Functions Test) 총 6가지의 항목으로 구성되어 있다 (Table 1). 이러한 SNSB의 장점으로서는 첫째, 학력이 낮은 노인에게도 쉽게 실시할 수 있도록 비교적 검사 지시와 수행이 단순하고, 둘째, 어느 곳에서도 쉽게 실시할 수 있도록 기록용지와 펜 이외에는 다른 도구나 설비가 필요하지 않으며, 셋째, 국내에서 표준화 연구가 수행된 검사들(K-MMSE, K-Boston Naming Test, GDS, B-ADL, CDR)의 세 가지 기준에 의해 선정되었다 [13]. Seoul Verbal Learning Test, Korean-Color Word Stroop Test, Controlled Oral Word Association Test 등 표준화가 되어 있지 않은 몇몇 기억력, 전두엽/집행기능 검사들은 SNSB를 위해 표준화 연구를 시행하였다 [14]. SNSB는 검사자와 피검자 일대일 개인검사로 실시되었으며, 각 검사들

은 인지 영역별 순서에 따라 실시되지 않고 한 검사에서 측정하고자 하는 능력이 다른 검사에 의해 방해 받지 않게 배치하였으며, 피검자의 피로감이 검사에 영향을 덜 미치게 하기 위하여 피로감의 영향을 많이 받는 검사는 앞쪽에, 영향을 덜 받는 검사들은 뒤쪽에 배치되었다. 검사에 소요된 시간은 1시간 30분에서 2시간이다.

Table 1. SNSB Check list

항목	세부항목
손잡이	-
주의집중능력	경계검사, 숫자 바로 따라 외우기, 숫자 거꾸로 따라 외우기
언어 및 그와 관련된 기능들	자발적인 언어 표현, 언어 이해, 따라 말하기, 이름대기, 읽기와 쓰기
시공간 기능	Rey Complex Figure Text(RCFT), Clock Drawing Test(CDT)
기억력	즉각회상, 지연회상, 재인검사
전두엽/집행 기능	운동 조절과 보속증, Korean-Color Word Stroop Test(K-CWST;글자 읽기, 색깔 읽기)

2.2 치매임상평가척도 (Clinical Dementia rating, CDR)

CDR은 치매 환자의 전반적인 인지 및 사회기능 정도를 측정하는 등급 척도로, 치매환자의 평가와 인지기능에 대한 6가지 영역을 환자와 보호자를 대상으로 평가한다. 인지 및 사회기능 영역들의 평가는 연령이 증가할수록 치매에서 감퇴되는 기억력, 지남력, 판단력과 문제해결 능력, 사회활동, 집안 생활과 취미, 위생 및 몸치장으로 구성되어 있으며, 치매환자와 보호자의 면담을 통해 측정한다. CDR 등급범위는 0-5까지이며, 점수가 높을수록 심한 치매이다. CDR 0은 치매 아님, CDR 0.5는 치매 의심, CDR 1은 경도, CDR 2는 중증도, CDR 3은 중증, CDR 4는 매우 심함, CDR 5는 말기치매를 의미한다 [15] (Table 2).

검사를 모두 수행한 피검자들은 신경정신과 전문의 3인 이상이 참석한 진단 평가 회의에서 치매 진단기준에 해당하는 피검자를 치매 환자군으로 선정하였다.

Table 2. CDR Test scale

	기억력	지남력	판단 및 문제해결	사회활동	가정생활 및 취미	개인관리
정상 (0)	기억력 강퇴가 없거나 혹은 경미한 비지속적인 건방증	완전히 있음	재정 및 사업과 같은 일상의 문제를 잘 해결함. 과거일과 관련하여 판단력이 좋음	통상적 수준으로 독립적 기능 수행함 (직업, 장보기, 자원봉사 및 집단활동)	가정에서의 생활, 취미, 지적 흥미 등이 잘 유지됨	혼자서 충분히 수행함
치매 의심 (0.5)	경미한 건방증이 지속됨. 사건에 대한 부분적 회상 '양성'건방증	시간에 대한 경미한 어려움은 있으나 그외 지남력은 완전함	문제점, 유사점, 차이점 등을 다루는데 경미한 장애가 있음	위의 활동상 약간의 장애가 있음	위의 활동상 약간의 장애가 있음	혼자서 충분히 수행함
경도 치매 (1)	중증도의 기억력 강퇴. 특히 최근 사건에 대한 장애가 현저함. 이로인해 일상생활이 지장받음	시간에 대한 중증도의 지남력장애. 검사시 장소에 대한 지남력 있음. 다른 곳에서는 지리적 지남력의 장애가 있을 수 있음	문제점, 유사점, 차이점 등을 다루는데 중증도장애가 있음. 대개 사회적 판단은 유지됨	위의 활동 일부를 계속하고 있더라도 독립적으로 할 수 없음. 자세히 보지 않으면 정상처럼 보임	결도의 그러나 활발한 가정에서의 생활 기능 장애. 보다 어려운 집안일, 복잡한 취미과 관심은 폐기됨.	암시 및 격려가 필요함.
중증도 치매 (2)	중증의 기억력 강퇴. 고도로 숙련된 기억만 유지. 새로운 지식은 금방 소실됨	시간관계에 심각한 장애. 대개 시간, 종종 장소에 대한 지남력도 결여되어 있음	문제점, 유사점, 차이점 등을 다루는데 심각한 장애. 사회적 판단은 대개 장애가 있음.	집 밖에서의 활동을 외관상이나마 독립적으로 수행할 수 없음, 가정 밖에서의 활동을 수행할 수 있을 것 같이 관찰아 보임	단지 단순한 집안일만 하며, 매우 제한된 관심만 간신히 유지됨	착의, 위생상태 및 외모를 유지하는데 도움이 필요함
중증 치매 (3)	중증의 기억력 강퇴. 고도로 단편적 기억만 보유.	사람에 대한 지남력만 보유	문제 해결이나 판단을 할 수 없음	집 밖에서의 활동을 외관상이나마 독립적으로 수행할 수 없음. 너무 허약해 보여 가정 밖에서의 활동을 하는 것이 불가능해 보임	집 안에서의 특별한 활동이 없음	개인관리에 더 많은 도움이 필요함. 빈번한 실금
심각한 치매 (4)	단편적 기억마저 상실. 종종 해독하기 어려운 말이나 동문서답으로 기억력 검사를 실시하지 못함.	자신의 이름에만 가끔 반응함.	간단한 지시나 명령에도 따르지 못함.	어떤 사회적인 모임에도 의미있게 참여하지 못함.	어떤 취미활동이나 가정내 활동에도 관여못함.	스스로 착의나 식사를 시도할 수 있음, 도움없이 보행이 불가능
말기 치매 (5)	의미 있는 기억력이 없음. 종종 이해할 수 없거나 둔화됨	자신을 인식하지 못함	주변 상황을 이해못하거나 문제를 인식하지 못함	어떤 활동에도 전혀 관여 못함	어떤 활동에도 전혀 관여 못함	스스로 먹지 못함. 외상상태.

3. SNP 유전형 분석

3.1 검 체

대상자들에게 8시간 공복 후 정맥에서 채혈하였고, EDTA 시험관을 이용하여 응고를 방지하였다. 2,000 rpm에서 10분, 3,000 rpm에서 10분 원심분리하여, 혈장을 제거하고 남아있는 buffy coat를 채취하였다. 여기에 용해 완충액(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, DPBS)을 첨가하여 resuspending하고 -80°C 냉동고에 보관하였다.

3.2 Fluidigm Assay

SNP의 유전형을 확인하기 위해 SNPtype assay(Fluidigm, San Francisco, CA, USA)를 사용하였다. DNA를 증폭시키기 위해 PCR 반응을 수행하였고, Genomic DNA 60ng, STA primer set 그리고 Qiagen 2X Multiplex PCR Master Mix (Qiagen)를 혼합하여 최종 반응량을 $5\mu\text{l}$ 로 만들었다 (Table 3). 1주기는 95°C 에서 15분, 14주기는 95°C 에서 15초, 60°C 에서 4분을 시행하였다. DNA 증폭 후, STA 산물을 DNA Suspension Buffer와 1:100로 희석 해주었다. 희석된 STA 산물 $2.5\mu\text{l}$ 를 Sample Pre-Mix(2X Fast Probe Master Mix $3\mu\text{l}$, SNPtype 20X Sample Loading Reagent $0.3\mu\text{l}$, SNPtype Reagent $0.1\mu\text{l}$, ROX $0.036\mu\text{l}$)와 혼합하였다. 반응 후, Assay Pre-Mix와 Sample Pre-Mix를 192.24 Dynamic Array에 로딩하였다. 반응조건은 15분동안 95°C 를 유지함으로써 Genomic DNA를 denaturation 시킨다. 이후 1주기, 95°C 에서

15초, 64°C에서 45초 1주기, 95°C에서 15초, 63°C에서 45초 1주기, 95°C에서 15초, 62°C에서 45초 1주기, 95°C에서 15초, 61°C에서 45초 1주기, 95°C에서 15초, 60°C에서 45초 34주기, 25°C에서 10초 한주기, 총 40주기를 시행하였다. 분석은 Fluidigm SNP Genotyping Analysis software(version 4.0.1;Fluidigm)을 사용하여 수행하였다.

Table 3. Fluidigm Assay

SNP No.	Gene	rs No.	STA Seq
SNP01	TF	rs1049296	TGAATGAAAAAGACTATGAGTTGCTGT
SNP02	hCG2039140	rs1903908	TCCCAGCCTTTTCACCAT
SNP03	DAPK1	rs4878104	TCTTTCAAAGTTTTCTATGTTGTTTTCAAAC
SNP04	CLU	rs11136000	GGCAGGCATTTCAGCACC
SNP05	CLU	rs2279590	CTCTGCAACAGAAGTCAGGC
SNP06	GRN	rs5848	GGGTGCCCTCTGCTCAG
SNP07	IL1B	rs1143634	CAGGTGCATCGTGCACATAA
SNP08	SORL1	rs2282649	CCAGCATTTGCAGATTTAGAGAAAATATT
SNP09	LDLR	rs5930	ACAGCCAGCCCCTCG
SNP10	GWA	rs11622883	CCTGCTTAATTTCTGGGTGTTT
SNP11	TFAM	rs2306604	AGTGGCTATCTCACTTTTCATAAGA
SNP12	SORCS1	rs600879	GGCTGAAAAGCCCCAGT
SNP13	EPHA1	rs11767557	ATGTCTTAGGGCATCTCTATAGGG
SNP14	GAB2	rs2373115	AAAGAGTGCTTGTAGACTTATGCG
SNP15	NXP1	rs6463843	GCCCTCTAAAAAATGGCCCTAG
SNP16	CH25H	rs13500	GCATTGTAAGTTAGTGCAGCTA
SNP17	ABCA7	rs3764650	GTTGGGAACCTTCTGCG
SNP18	IL33	rs7044343	GCTTTTTAATTGGAGAGTTGTGACC
SNP19	TNK1	rs1554948	AGCTGCTCCGGGACAT
SNP20	PICALM	rs3851179	GGTTTCAGAACAGAGCCTG
SNP21	TREM2	rs75932628	GGCCCTTCTCTCCCAGC
SNP22	MTHFR	rs1801133	AGCCTCAAAGAAAAGCTGCG
SNP23	IL8	rs4073	ACTGAAGCTCCACAATTTGGTG
SNP24	IDE	rs7910977	CCTGGCAATTTAAGGGAATAATCAGA

3.3 Taq-man Assay

분석하고자 한 34개의 SNP 중 염기서열 특성상 Fluidigm이 불가능한 나머지 10개의 SNP는 TaqMan® fluorogenic 5' nuclease assay로 이루어졌다. PCR 반응을 위해 반응액은 template DNA 10ng, 40X assay mix 0.13ul (Table 4), TaqMan® Universal PCR master mix 2.5ul로 총 5ul로 조정하였다. Real-time PCR은 ABI Prism® 7900HT Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, USA)을 이용하여 수행하였는데 PCR 수행은 95°C 10분간 pre-denaturing한 후 95°C, 15초, 60°C, 1분간의 2단계로 PCR을 45 cycles 수행하였다. PCR 수행이 끝난 후 결과의 분석은 7900HT SDS 2.3 software (Applied Biosystems, USA)을 이용하여 실시하였다.

Table 4. Taq-man Assay

SNP ID	Gene	rs No.	Assay ID
SNP25	MS4A6A	rs610932	C__3084793_20
SNP26	CR1	rs3818361	C__904973_10
SNP27	MS4A4E	rs670139	C__1838552_10
SNP28	CHRN2	rs4845378	C__25942411_20
SNP29	PGBD1	rs3800324	C__25598588_10
SNP30	ACE	rs1800764	C__27990512_10
SNP31	OTC	rs5963409	C__26644161_10
SNP32	BIN1	rs744373	C__27161626_10
SNP33	APOE_e2/3/4	rs429358	C__7512835_20
SNP34	APOE_e2/3/4	rs7412	C__1042213_10

4. 유전자 분석

Affymetrix Genome-wide Human SNP array 5.0을 이용하여 DNA Link에서 GWA (genome-wide association) 유전자 분석을 시행하였으며 quality control call rate (Dynamic Model algorithm)는 97% 이상을 나타내었고, X 염색체 상의 heterozygosity로 대상자 개개인의 성별을 정확하게 구별하였다. Genotyping calling은 birdseed v2 algorithm을 통해 시행되었다. Affymetrix platform은 Y 염색체에 대해서는 분석을 시행하지 않았다.

DNA 검사에서 표본의 분석율이 낮거나(<90%, MIND (missing rate per INDIVIDUAL) > 0.1 기준 적용), PLINK를 이용하여 identity-by-state (IBS) 산출식으로 전체 SNP를 분석하여 유전적으로 연관성을 가진 표본을 제외하였다. 또한 X 염색체를 통한 유전자 분석과 성별 일치하지 않은 결과를 제외하였다.

유전자 분석은 Affymetrix Genome-wide Human SNP array 5.0을 통해 34개의 SNPs가 분석되었다. MAF (minor allele frequency) > 0.05 기준에 의해 3개의 SNP가 제외되었으며, 2개의 APOE SNP는 APOE-ε4를 통제할 때와 APOE-ε4 유무에 따른 분석을 할 때 사용되었다. 5개의 SNP를 제외한 총 29개의 SNP가 분석에 사용되었다 (Table 5).

Table 5. SNP Information

SNP No.	Gene	SNP	Position	Chr	Genotype			Call Rate	MAF	HWE
					Major Homo	Hetero	Minor Homo			
SNP01	TF	rs1049296	133494354	3	CC	CT	TT	99.87%	0.2780	0.8548
SNP02	DAPK1	rs4878104	90192991	9	TT	TC	CC	99.74%	0.2507	0.6311
SNP03	CLU	rs11136000	27464519	8	CC	CT	TT	99.87%	0.2549	0.3446
SNP04	CLU	rs2279590	27456253	8	CC	CT	TT	99.87%	0.2325	0.3623
SNP05	GRN	rs5848	42430244	17	CC	CT	TT	99.34%	0.2656	0.5122
SNP06	IL1B	rs1143634	113590390	2	GG	GA	AA	100.00%	0.0401	0.3407
SNP07	SORL1	rs2282649	121478958	11	TT	TC	CC	99.87%	0.4578	0.5641
SNP08	LDLR	rs5930	11224265	19	GG	GA	AA	99.61%	0.3923	0.7565
SNP09	GWA	rs11622883	95155776	14	TT	TA	AA	99.08%	0.1846	0.0171
SNP10	TFAM	rs2306604	60148692	10	AA	AG	GG	99.87%	0.4664	0.8814
SNP11	SORCS1	rs600879	108923118	10	CC	CT	TT	99.47%	0.0787	0.3099
SNP12	EPHA1	rs11767557	143109139	7	TT	TC	CC	100.00%	0.1434	0.3022
SNP13	GAB2	rs2373115	78091150	11	CC	CA	AA	99.87%	0.3933	0.3654
SNP14	NXPH1	rs6463843	8838717	7	GG	GT	TT	99.87%	0.4480	0.8251
SNP15	ABCA7	rs3764650	1046520	19	TT	TG	GG	99.74%	0.3509	1.0000
SNP16	IL33	rs7044343	6254208	9	CC	CT	TT	99.87%	0.4895	0.7753
SNP17	TNK1	rs1554948	7286326	17	TT	TA	AA	100.00%	0.2441	0.8369
SNP18	PICALM	rs3851179	85868640	11	CC	CT	TT	99.87%	0.3860	0.0959
SNP19	MTHFR	rs1801133	11856378	1	GG	GA	AA	100.00%	0.4276	0.5528
SNP20	IL8	rs4073	74606024	4	TT	TA	AA	99.87%	0.3498	0.8093
SNP21	IDE	rs7910977	94209876	10	CC	CT	TT	99.74%	0.1972	0.7284
SNP22	MS4A6A	rs610932	59939307	11	GG	GT	TT	99.21%	0.2991	0.1973
SNP23	CR1	rs3818361	207784968	1	GG	GA	AA	98.95%	0.3298	0.0387
SNP24	MS4A4E	rs670139	59971795	11	GG	GT	TT	98.29%	0.4170	0.0724
SNP25	CHRNA2	rs4845378	154544651	1	GG	GT	TT	99.47%	0.1587	0.8954
SNP26	PGBD1	rs3800324	28264681	6	GG	GA	AA	98.55%	0.2276	0.4643
SNP27	ACE	rs1800764	61550529	17	TT	TC	CC	98.03%	0.4409	0.6066
SNP28	OTC	rs5963409	38210969	X	GG	GA	AA	99.05%	0.2562	0.7270
SNP29	BIN1	rs744373	127894615	2	TT	TC	CC	98.55%	0.3511	0.5769
SNP30	APOE_e2/3/4	rs429358	45411941	19	TT	TC	CC	97.57%	0.1230	0.0924
SNP31	APOE_e2/3/4	rs7412	45412079	19	CC	CT	TT	97.32%	0.0505	0.7171
SNP 32	hCG2039140	rs1903908	109201672	10	GG	GA	AA	100.00%	0.0000	-
SNP33	CH25H	rs13500	90973492	10	GG	GA	AA	100.00%	0.0007	-
SNP34	TREM2	rs75932628	41129252	6	CC	CT	TT	100.00%	0.0000	-

MAF : Minor Allele Frequency, HWE : Hardy-Weinberg Equilibrium

4. 통계 분석

연구 대상자의 기본 정보는 성별과 APOE와 같은 범주형 자료는 빈도와 백분율을 산출하였고 연령과 같은 연속형 자료는 평균과 표준편차를 산출하였다.

치매와 SNPs의 연관성 분석은 세가지 분석모형을 설정하여 분석하였다. 첫번째는 기초분석으로 연령, 성별, APOE-ε4 여부를 보정하지 않은 상태에서 Pearson의 χ^2 (chi-square) 검정으로 분석하였고 두번째는 치매 발병에 영향을 줄 수 있는 혼란변수인 성별, 연령을 통제보정한 로지스틱 회귀 모형(Logistic Regression Model)을 이용하여 분석하였으며 세번째는 치매 발병에 영향을 줄 수 있는 연령과 성별, APOE-ε4 여부를 동시에 보정한 로지스틱 회귀모형을 이용하여 분석하였다. 세 가지 분석모형에서 치매 발병에 대한 우도비(Odds Ratio, OR)와 95% 신뢰구간(Confidence Interval)을 계산하여 치매에 연관된 SNP를 비교하였다.

연구 대상자의 성별을 구분하여 치매와 SNPs의 연관성은 연령, APOE-ε4 여부를보정하지 않은 상태에서 Pearson의 χ^2 (chi-square) 검정으로 분석하였고 연령을 보정한 상태에서 로지스틱 회귀분석하였으며 연령과 APOE-ε4 여부를 보정한 상태에서 로지스틱 회귀분석하여 치매 발병에 대한 우도비와 95% 신뢰구간을 계산하여 성별에 따라 치매에 연관된 SNP를 비교하였다.

연구 대상자의 APOE-ε4 여부를 구분하여 치매와 SNPs의 연관성은 연령, 성별을 보정하지 않은 상태에서 Pearson의 χ^2 (chi-square) 검정으로 분석하였고 연령, 성별을 보정한 상태에서 로지스틱 회귀분석하여 치매 발병에

대한 우도비와 95% 신뢰구간을 계산하여 APOE- ϵ 4 여부에 따라 치매에 연관된 SNP를 비교하였다.

모든 치매와 SNPs의 연관성 분석은 세가지의 유전모형(Genetic Model)인 Additive model, Dominant model, Recessive model로 구분한 후 분석하였다. 자료의 통계분석은 PLINK ver. 2.05(Free Software Foundation, Inc, Boston, USA)와 SPSS 21.0(SPSS Inc., Chicago, IL)을 사용하였다.

III. 연구 결과

1. 인구학적 특성

연구 대상자는 총 434명으로 그 중 남자가 125명 (28.8%), 여자가 309명 (71.2%)이었고, 대상자의 평균 연령은 72.45 ± 5.47 세였다. 치매 환자군과 정상 대조군으로 나누어 봤을 때 치매 환자군은 122명 (28.1%), 정상 대조군은 312명 (71.9%)이었으며, 평균 연령은 각각 73.68 ± 5.49 세, 71.97 ± 5.40 세였다. 치매 위험인자로 알려진 APOE- ϵ 4와의 연관성을 분석하기 위해 APOE의 유전자 다형성에 따라 나누었으나, 434명의 대상자들 중에 14명의 표본은 분석율이 낮아(Missing value) 제외하였다. 420명 중 APOE- ϵ 4가 없는 대상자들(APOE- ϵ 2/ ϵ 2, ϵ 2/ ϵ 3, ϵ 3/ ϵ 3)은 323명 (76.9%)이고, APOE- ϵ 4가 있는 대상자들(APOE- ϵ 2/ ϵ 4, ϵ 3/ ϵ 4, ϵ 4/ ϵ 4)은 97명 (23.1%)이었다. APOE- ϵ 4가 없는 대상자 323명 중 치매 환자군과 정상 대조군은 각각 73명 (22.6%), 250명 (77.4%), APOE- ϵ 4가 있는 대상자 97명 중에서는 각각 49명 (50.5%), 58명 (49.5%)이었다 (Table 6).

Table 6. Subject information

		Dementia	Normal	Total
Age		73.682(±5.491)	71.977(±5.407)	72.457(±5.478)
No. of subject	Total	122	312	434
	Male	36	89	125
	Female	86	223	309
APOE genotype	Total	118	302	420
	ε2/ε2	0	0	0
	ε2/ε3	10	23	33
	ε3/ε3	63	227	290
	ε2/ε4	5	1	6
	ε3/ε4	33	47	80
	ε4/ε4	11	0	11

2. 치매와 SNPs 연관성 분석 (GWAS)

다중 로지스틱 회귀 분석을 통해 치매 발병과 SNPs의 연관성을 살펴 보았다. APOE를 제외한 29개의 SNPs의 연관성을 분석모형을 설정하여 분석하였고, 성별에 따라 나누어 각각 분석하여 그 결과와 연구 대상자 전체를 통해 분석된 결과를 비교하였다. 또한 치매 위험인자로 이미 알려진 APOE- ϵ 4의 유무에 따라 달라지는 SNPs의 연관성을 분석하였다.

2.1. 유전모형에 따른 치매와 SNPs 연관성 분석

2.1.1 Additive model에서 치매와 SNPs 연관성 분석

치매 위험인자로 선별한 29개의 SNPs 중 성염색체 X에 존재하는 1개의 SNP를 제외한 28개의 연관성을 Additive model을 이용하여 분석하였다. 그 결과, 치매와 유의한 연관성을 나타내는 SNP는 EPHA1 유전자 내에 있는 MS4A6A 유전자 내에 있는 rs610932(G>t)와 rs11767557(T>c)였다. rs610932는 치매환자군 122명 중 GG형, GT형, TT형이 각각 48명, 58명, 14명이었고, 정상 대조군에서는 각각 105명, 139명, 61명이었다. p-value는 보정하지 않았을 때와 성별, 연령만을 보정하였을 때 각각 0.118, 0.095로 유의하지 않았지만, 성별, 연령, APOE- ϵ 4를 보정하였을 때 0.030으로 유의하였으며, OR값이 0.699(95% CI 0.506-0.965)로 GG형에 비해 TT형일 때 치매발병률이 0.699배 낮은 것을 볼 수 있다. MS4A6A 유전자에 있는 rs610932는 보정하지 않았을 때에만 p-value가 0.036인 유의한

값을 나타냈다. rs11767557는 치매환자군 122명 중 TT형, TC형, CC형이 각각 98명, 23명, 1명이었고, 정상 대조군에서는 각각 213명, 92명, 7명이었다. p-value는 보정하지 않았을 때 0.0364로 유의하게 나타났고, 성별, 연령을 보정한 후에도 0.011로 유의하였으며, OR값은 0.540(95% CI 0.335-0.870)으로 TT형(Major Homozygote)에 비해 CC형(Minor Homozygote)일 때 치매발병 위험도가 0.54배 낮게 나타났다. 성별, 연령, APOE-ε4를 보정하였을 때도 p-value가 0.034로 유의하게 나타났으며, OR값이 0.583(95% CI 0.353-0.961)으로 TT형에 비해 CC형이 치매 발병 위험도가 0.583배 낮게 나타났다 (Table 7) (Fig. 1).

Table 7. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Additive model

SNP ID	Allele	Number of genotypes						P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)	P-value ^c	OR(95% CI)
		Dementia			Normal							
		MM	Mm	mm	MM	Mm	mm					
rs1049296	C/t	60	50	12	166	120	25	0.685	0.386	1.154(0.835-1.595)	0.379	1.162(0.832-1.622)
rs4878104	T/c	73	42	7	180	110	21	0.896	0.768	0.949(0.670-1.345)	0.796	0.954(0.666-1.366)
rs11136000	C/t	67	50	5	172	117	23	0.420	0.628	0.918(0.648-1.299)	0.841	0.964(0.671-1.383)
rs2279590	C/t	72	47	3	182	112	18	0.339	0.525	0.889(0.617-1.280)	0.758	0.942(0.646-1.374)
rs5848	C/t	69	42	10	167	116	26	0.846	0.536	0.900(0.645-1.257)	0.461	0.878(0.621-1.241)
rs1143634	G/a	111	11	0	292	19	1	0.349	0.430	1.351(0.639-2.857)	0.866	0.932(0.411-2.112)
rs2282649	T/c	35	64	23	94	136	81	0.182	0.453	0.895(0.670-1.196)	0.527	0.906(0.669-1.229)
rs5930	G/a	47	55	20	114	153	44	0.708	0.997	1.001(0.734-1.364)	0.752	0.949(0.685-1.315)
rs11622883	T/a	77	39	4	213	80	15	0.350	0.665	1.086(0.748-1.576)	0.767	1.060(0.720-1.560)
rs2306604	A/g	36	67	19	92	142	78	0.078	0.279	0.848(0.629-1.143)	0.385	0.872(0.639-1.188)
rs600879	C/t	103	18	0	269	40	1	0.664	0.756	1.098(0.609-1.981)	0.498	1.233(0.672-2.263)
rs11767557	T/c	98	23	1	213	92	7	0.039*	0.011*	0.540(0.335-0.870)	0.034*	0.583(0.353-0.961)
rs2373115	C/a	46	62	14	106	151	54	0.308	0.227	0.824(0.601-1.129)	0.286	0.836(0.603-1.161)
rs6463843	G/t	34	57	31	103	144	64	0.427	0.161	1.233(0.919-1.653)	0.099	1.292(0.953-1.751)
rs3764650	T/g	50	60	12	139	137	35	0.623	0.852	1.031(0.749-1.419)	0.943	1.012(0.724-1.415)
rs7044343	C/t	38	60	24	79	154	78	0.339	0.144	0.799(0.591-1.080)	0.144	0.790(0.576-1.084)
rs1554948	T/a	68	47	7	169	122	21	0.913	0.857	0.969(0.683-1.374)	0.556	0.895(0.620-1.294)
rs3851179	C/t	56	47	19	117	146	48	0.234	0.182	0.811(0.595-1.104)	0.132	0.782(0.567-1.077)
rs1801133	G/a	45	56	21	97	157	58	0.511	0.397	0.876(0.645-1.190)	0.234	0.824(0.599-1.134)
rs4073	T/a	46	62	14	122	147	43	0.722	0.892	0.979(0.715-1.339)	0.787	0.956(0.689-1.326)
rs7910977	C/t	79	39	4	197	101	13	0.897	0.641	0.914(0.626-1.334)	0.996	1.001(0.675-1.484)
rs610932	G/t	47	59	14	163	114	32	0.036*	0.064	1.343(0.982-1.836)	0.093	1.322(0.955-1.830)
rs3818361	G/a	51	58	10	129	154	26	0.977	0.595	0.911(0.645-1.286)	0.572	0.901(0.629-1.291)
rs670139	G/t	48	58	14	105	139	61	0.118	0.095	0.771(0.568-1.047)	0.030*	0.699(0.506-0.965)
rs4845378	G/t	89	29	3	222	83	6	0.805	0.726	0.927(0.605-1.419)	0.671	0.907(0.578-1.423)
rs3800324	G/a	63	50	5	187	109	12	0.382	0.230	1.253(0.867-1.810)	0.111	1.370(0.931-2.018)
rs1800764	T/c	40	61	17	88	158	60	0.365	0.153	0.793(0.577-1.090)	0.278	0.830(0.592-1.163)
rs744373	T/c	46	57	17	131	139	37	0.673	0.467	1.123(0.821-1.537)	0.539	1.109(0.797-1.543)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, sex, c : Logistic Regression Analysis adjusted age, sex, APOE-ε4, *p < 0.05

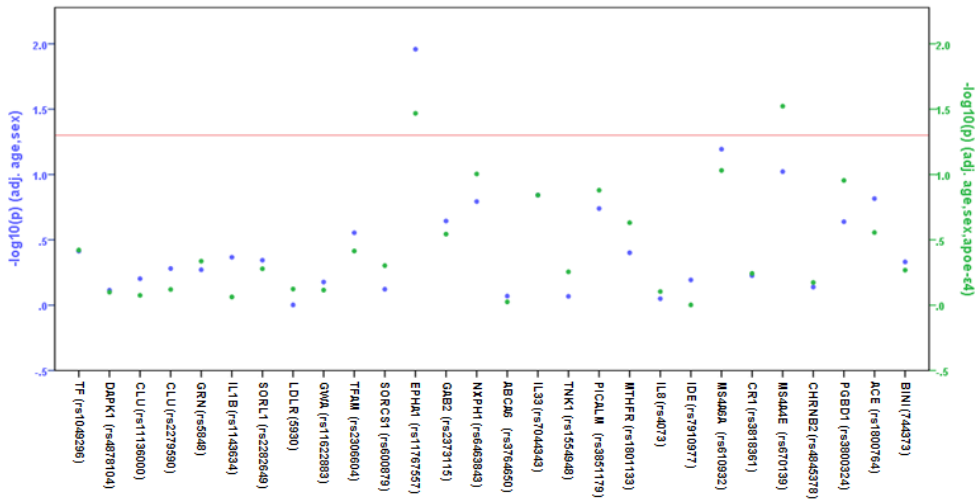


Figure 1. Association of SNPs with dementia based on the Additive model

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the additive model. P-value on the left Y-axis is adjusted for age and sex. P-value on the right Y-axis is adjusted age, sex, APOE-ε4. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.1.2. Additive model에서 치매와 SNPs 연관성 분석 (Male)

남자 대상자를 통해 SNPs의 연관성을 분석한 결과, 치매와 유의한 연관성을 나타내는 SNP는 MS4A4E 유전자 내에 있는 rs670139(G>t)였다. rs671039는 남성 치매환자군 36명 중 GG형, GT형, TT형이 각각 18명, 13명, 5명이었고, 정상대조군 89명 중에서는 각각 30명, 35명, 22명이었다. 보정을 하지 않았을 때와 연령만 보정하였을 때는 p-value가 각각 0.203, 0.068로 유의하지 않았지만 연령 그리고 APOE-ε4를 보정하였을 때에는 0.048로 유의하게 나왔으며, GG형에 비해 TT형을 보유한 사람이 치매 발병률이 0.567배 낮게 나타났다(95% CI 0.323-0.995). 한편, CLU 유전자의 rs11136000과 TFAM 유전자의 rs2306604는 p-value가 보정하지 않았을 때에만 각각 0.014, 0.015로 치매와의 연관성이 유의하게 나왔다 (Table 8).

Table 8. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Additive model in male subjects

SNP ID	Allele	Number of genotypes						P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)	P-value ^c	OR(95% CI)
		Dementia			Normal							
		MM	Mm	mm	MM	Mm	mm					
rs1049296	C/t	19	13	4	51	35	3	0.444	0.369	1.338(0.709-2.525)	0.362	1.355(0.705-2.604)
rs4878104	T/c	26	9	1	47	31	10	0.106	0.463	0.489(0.242-0.988)	0.075	0.520(0.253-1.069)
rs11136000	C/t	15	20	1	53	26	10	0.014*	0.414	1.280(0.708-2.314)	0.412	1.298(0.696-2.419)
rs2279590	C/t	17	19	0	55	27	7	0.295	0.528	1.227(0.649-2.319)	0.434	1.305(0.669-2.546)
rs5848	C/t	21	12	3	47	31	9	0.891	0.680	0.881(0.483-1.609)	0.722	0.894(0.482-1.658)
rs1143634	G/a	34	2	0	85	4	0	0.802	0.669	1.472(0.250-8.678)	0.942	0.934(0.147-5.937)
rs2282649	T/c	12	18	6	23	40	26	0.327	0.132	0.657(0.381-1.136)	0.127	0.644(0.366-1.134)
rs5930	G/a	16	16	4	26	49	13	0.280	0.171	0.652(0.353-1.203)	0.132	0.620(0.333-1.155)
rs11622883	T/a	27	9	0	63	20	4	0.673	0.411	0.717(0.324-1.586)	0.338	0.665(0.289-1.530)
rs2306604	A/g	10	25	1	27	42	20	0.015*	0.171	0.657(0.360-1.200)	0.241	0.689(0.369-1.285)
rs600879	C/t	31	5	0	77	11	0	0.834	0.786	1.158(0.385-3.479)	0.469	1.553(0.471-5.115)
rs11767557	T/c	29	7	0	63	23	3	0.234	0.166	0.532(0.218-1.301)	0.263	0.595(0.240-1.476)
rs2373115	C/a	9	23	4	27	47	14	0.552	0.951	1.019(0.555-1.871)	0.984	0.994(0.526-1.876)
rs6463843	G/t	9	19	8	37	38	13	0.187	0.086	1.623(0.932-2.826)	0.197	1.455(0.823-2.572)
rs3764650	T/g	15	18	3	33	46	9	0.889	0.672	0.874(0.469-1.629)	0.728	0.891(0.467-1.702)
rs7044343	C/t	11	18	7	23	45	20	0.854	0.651	0.879(0.500-1.542)	0.770	0.917(0.514-1.637)
rs1554948	T/a	17	17	2	47	35	7	0.694	0.631	1.168(0.620-2.200)	0.939	1.027(0.522-2.018)
rs3851179	C/t	13	18	5	28	42	19	0.620	0.339	0.762(0.435-1.332)	0.398	0.781(0.440-1.386)
rs1801133	G/a	17	12	7	26	51	12	0.051	0.448	0.797(0.443-1.434)	0.492	0.811(0.446-1.474)
rs4073	T/a	10	22	4	29	50	10	0.861	0.599	1.185(0.629-2.232)	0.673	1.152(0.596-2.227)
rs7910977	C/t	22	14	0	55	30	4	0.913	0.733	0.883(0.432-1.806)	0.728	0.878(0.422-1.828)
rs610932	G/t	15	16	5	42	32	13	0.725	0.709	1.109(0.644-1.911)	0.546	1.189(0.678-2.086)
rs3818361	G/a	12	19	5	41	37	9	0.369	0.228	1.432(0.789-2.569)	0.232	1.444(0.790-2.637)
rs670139	G/t	18	13	5	30	35	22	0.203	0.068	0.604(0.351-1.040)	0.048*	0.567(0.323-0.995)
rs4845378	G/t	30	6	0	63	26	0	0.147	0.137	0.471(0.174-1.271)	0.144	0.470(0.170-1.295)
rs3800324	G/a	20	14	2	53	29	4	0.535	0.591	1.195(0.623-2.291)	0.359	1.370(0.699-2.686)
rs1800764	T/c	9	18	8	23	44	20	0.995	0.947	1.019(0.580-1.789)	0.804	1.076(0.605-1.913)
rs744373	T/c	11	19	6	31	45	10	0.699	0.464	1.250(0.687-2.275)	0.456	1.262(0.685-2.325)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, c : Logistic Regression Analysis adjusted age, APOE-ε4, *p < 0.05

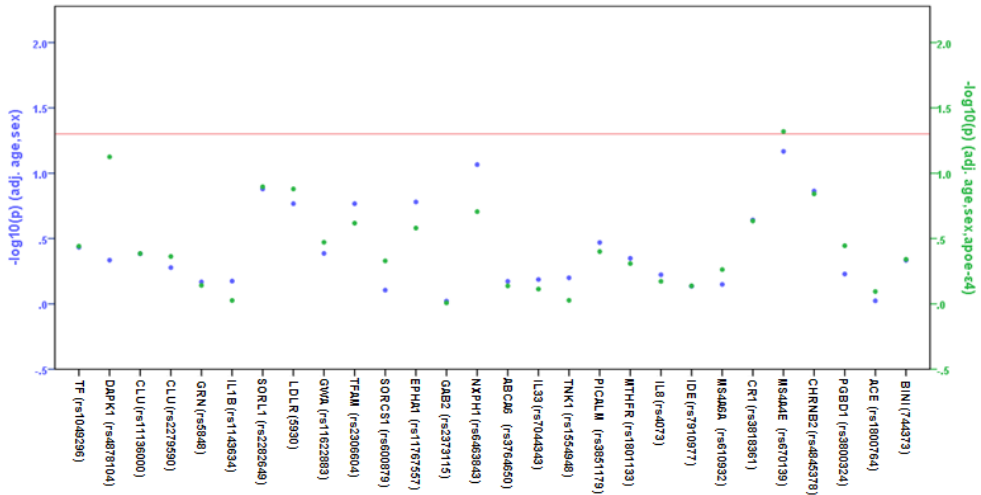


Figure 2. Association of SNPs with dementia based on the Additive model in male subjects

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the additive model in male subjects. P-value on the left Y-axis is adjusted for age. P-value on the right Y-axis is adjusted age, APOE-ε4. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.1.3. Additive model에서 치매와 SNPs 연관성 분석 (Female)

여자를 대상으로 29개 SNPs의 연관성을 분석하였을 때 치매와 유의한 연관성을 나타내는 SNP는 EPHA1 유전자 내에 있는 rs11767557(T>c)과 MS4A6A 유전자의 rs610932(G>t)였다. rs11767557는 여성 치매환자군 86명 중 TT형, Tc형, cc형이 각각 69명, 16명, 1명이었고, 정상대조군 223명 중에서는 각각 150명, 69명, 4명이었다. 혼란변수를 보정하지 않았을 때 p값이 0.025로 유의하였으며 연령을 보정하였을 때에도 0.035로 치매와 연관성이 유의하게 나타났다. CC형을 갖는 사람이 TT형을 갖는 사람에 비해 0.545배만큼 치매 발병률을 감소시키는 것으로 분석되었다(95% CI 0.310-0.959). rs610932는 88명 중 GG형, GT형, TT형이 각각 32명, 43명, 9명이었고, 정상대조군 223명 중에서는 각각 121명, 82명, 19명이었다. 보정하지 않았을 때와 연령을 보정하였을 때 p-value가 각각 0.036, 0.047로 유의한 값을 보였으며, OR값이 1.474로 TT형을 보유할 때 1.474배(95% CI 1.005-2.162) 높은 질병 감수성 (disease susceptibility)에 노출되어 있는 것으로 분석되었다. 연령, APOE-ε4를 보정하였을 때 치매와 연관성이 유의하지 않았다 (p>0.05) (Table 9).

Table 9. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Additive model in female subjects

SNP ID	Allele	Number of genotypes						P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)	P-value ^c	OR(95% CI)
		Dementia			Normal							
		MM	Mm	mm	MM	Mm	mm					
rs1049296	C/t	41	37	8	115	85	22	0.747	0.615	1.102(0.755-1.608)	0.583	1.116(0.754-1.652)
rs4878104	T/c	47	33	6	133	79	11	0.642	0.301	1.244(0.822-1.885)	0.379	1.213(0.789-1.864)
rs11136000	C/t	52	30	4	119	91	13	0.527	0.240	0.771(0.500-1.190)	0.405	0.827(0.529-1.293)
rs2279590	C/t	55	28	3	127	85	11	0.515	0.231	0.760(0.485-1.191)	0.370	0.810(0.510-1.285)
rs5848	C/t	48	30	7	120	85	17	0.887	0.609	0.901(0.603-1.346)	0.487	0.862(0.567-1.310)
rs1143634	G/a	77	9	0	207	15	1	0.349	0.521	1.312(0.572-3.009)	0.858	0.920(0.366-2.310)
rs2282649	T/c	23	46	17	71	96	55	0.268	0.910	1.020(0.722-1.440)	0.767	1.057(0.734-1.522)
rs5930	G/a	31	39	16	88	104	31	0.573	0.406	1.166(0.812-1.673)	0.558	1.123(0.762-1.653)
rs11622883	T/a	50	30	4	150	60	11	0.338	0.313	1.246(0.812-1.910)	0.332	1.246(0.799-1.942)
rs2306604	A/g	26	42	18	65	100	58	0.640	0.674	0.929(0.657-1.313)	0.762	0.946(0.660-1.356)
rs600879	C/t	72	13	0	192	29	1	0.699	0.858	1.065(0.534-2.124)	0.739	1.128(0.556-2.288)
rs11767557	T/c	69	16	1	150	69	4	0.025*	0.035*	0.545(0.310-0.959)	0.074	0.580(0.318-1.055)
rs2373115	C/a	37	39	10	79	104	40	0.286	0.155	0.765(0.528-1.107)	0.235	0.792(0.539-1.164)
rs6463843	G/t	25	38	23	66	106	51	0.761	0.563	1.108(0.783-1.567)	0.212	1.263(0.875-1.824)
rs3764650	T/g	35	42	9	106	91	26	0.429	0.658	1.088(0.749-1.581)	0.804	1.051(0.709-1.557)
rs7044343	C/t	27	42	17	56	109	58	0.385	0.139	0.763(0.533-1.093)	0.113	0.737(0.504-1.076)
rs1554948	T/a	51	30	5	122	87	14	0.765	0.576	0.887(0.581-1.353)	0.453	0.842(0.539-1.318)
rs3851179	C/t	43	29	14	89	104	29	0.113	0.333	0.833(0.575-1.206)	0.208	0.780(0.529-1.149)
rs1801133	G/a	28	44	14	71	106	46	0.676	0.578	0.902(0.629-1.295)	0.311	0.822(0.563-1.201)
rs4073	T/a	36	40	10	93	97	33	0.749	0.625	0.913(0.634-1.315)	0.554	0.891(0.609-1.304)
rs7910977	C/t	57	25	4	142	71	9	0.872	0.729	0.924(0.592-1.443)	0.799	1.063(0.666-1.696)
rs610932	G/t	32	43	9	121	82	19	0.036*	0.047*	1.474(1.005-2.162)	0.114	1.383(0.925-2.068)
rs3818361	G/a	39	39	5	88	117	17	0.498	0.129	0.715(0.464-1.103)	0.117	0.695(0.441-1.095)
rs670139	G/t	30	45	9	75	104	39	0.298	0.479	0.874(0.601-1.270)	0.232	0.784(0.526-1.168)
rs4845378	G/t	59	23	3	159	57	6	0.891	0.676	1.106(0.690-1.773)	0.566	1.154(0.707-1.882)
rs3800324	G/a	43	36	3	134	80	8	0.445	0.269	1.286(0.823-2.011)	0.198	1.357(0.852-2.161)
rs1800764	T/c	31	43	9	65	114	40	0.206	0.077	0.705(0.479-1.040)	0.091	0.701(0.464-1.058)
rs5963409	G/a	43	34	6	130	79	13	0.565	0.303	1.239(0.823-1.866)	0.619	1.118(0.720-1.738)
rs744373	T/c	35	38	11	100	94	27	0.853	0.679	1.081(0.747-1.563)	0.733	1.070(0.727-1.573)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, c : Logistic Regression Analysis adjusted age, APOE-ε4, *p < 0.05

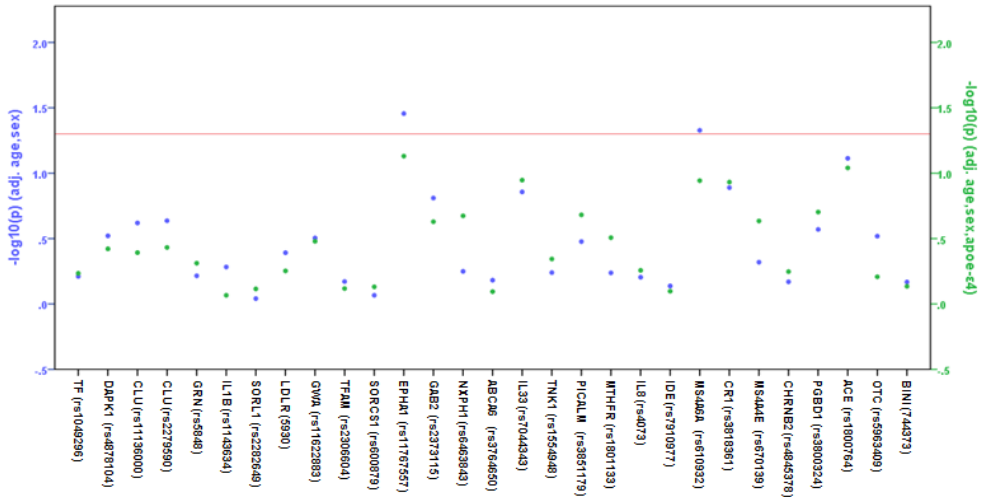


Figure 3. Association of SNPs with dementia based on the Additive model in female subjects

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the additive model. P-value on the left Y-axis is adjusted for age. P-value on the right Y-axis is adjusted age, APOE- $\epsilon 4$. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.1.4. Dominant model에서 치매와 SNPs 연관성 분석

치매와 SNPs 연관성을 dominant model에서 분석하였을 때 rs11767557(T>c, TT vs Tc+cc)과 rs610932(G>t, GG vs Gt+tt)가 유의하게 나왔다. rs11767557은 EPHA1 유전자 내에 있으며, 성별, 연령을 보정하였을 때 p값이 0.012로 연관성이 있었다. minor allele인 C carrier를 가진 사람은 T 대립인자의 동형접합체 (TT)를 보유한 사람과 비교해 볼 때, 치매의 발병률을 0.521배 (95% CI 0.313-0.869) 감소시키는 것으로 조사되었고, 성별, 연령 그리고 APOE-ε4를 보정하였을 때 또한 0.032로 유의하여 C carrier를 가진 사람의 치매 발병률이 0.0559배(95% CI 0.329-0.950) 감소하는 것으로 나타났다. MS4A6A 유전자 내에 있는 rs610932는 성별, 연령을 보정하였을 때 0.021의 p값으로 유의하였고, T 대립인자를 적어도 한 개 이상 가진 사람은 GG 유전자형을 보유한 사람에 비해 1.664배(95% CI 1.079-2.566) 만큼 치매 발병의 위험도가 높은 것으로 분석되었다. 또한 성별, 연령, APOE-ε4를 보정하였을 때에도 p-value가 0.047로 치매와 연관성이 있었고, T 대립인자를 적어도 한 개 이상 가진 사람이 1.576배(95% CI 1.005-2.470) 높은 질병 감수성에 노출되어 있는 것으로 분석되었다 (Table 10).

Table 10. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Dominant model

SNP ID	Allele	Number of genotypes				P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)	P-value ^c	OR(95% CI)
		Dementia		Normal						
		MM	Mm+mm	MM	Mm+mm					
rs1049296	C/t	60	62	166	145	0.431	0.406	1.197(0.783-1.828)	0.295	1.267(0.813-1.975)
rs4878104	T/c	73	49	180	131	0.709	0.784	0.942(0.612-1.449)	0.927	0.979(0.626-1.533)
rs11136000	C/t	67	55	172	140	0.968	0.973	0.993(0.649-1.518)	0.724	1.083(0.695-1.688)
rs2279590	C/t	72	50	182	130	0.896	0.903	0.974(0.634-1.496)	0.744	1.077(0.689-1.684)
rs5848	C/t	69	52	167	142	0.576	0.441	0.845(0.550-1.298)	0.345	0.806(0.516-1.260)
rs1143634	G/a	111	11	292	20	0.343	0.361	1.438(0.659-3.140)	0.995	0.997(0.422-2.355)
rs2282649	T/c	35	87	94	217	0.753	0.741	1.082(0.679,1.724)	0.677	1.109(0.682-1.803)
rs5930	G/a	47	75	114	197	0.717	0.622	0.896(0.579-1.387)	0.410	0.826(0.525-1.301)
rs11622883	T/a	77	43	213	95	0.321	0.424	1.202(0.766-1.886)	0.489	1.180(0.738-1.888)
rs2306604	A/g	36	86	92	220	0.996	0.959	1.012(0.637-1.608)	0.728	1.090(0.671-1.771)
rs600879	C/t	103	18	269	41	0.654	0.665	1.143(0.624-2.093)	0.426	1.288(0.691-2.402)
rs11767557	T/c	98	24	213	99	0.012*	0.012*	0.521(0.313-0.869)	0.032*	0.559(0.329-0.950)
rs2373115	C/a	46	76	106	205	0.477	0.451	0.844(0.543-1.312)	0.504	0.855(0.541-1.352)
rs6463843	G/t	34	88	103	208	0.290	0.276	1.296(0.813-2.066)	0.128	1.463(0.897-2.387)
rs3764650	T/g	50	72	139	172	0.483	0.589	1.125(0.732-1.729)	0.784	1.065(0.680-1.667)
rs7044343	C/t	38	84	79	232	0.225	0.181	0.728(0.457-1.160)	0.229	0.740(0.453-1.209)
rs1554948	T/a	68	54	169	143	0.767	0.845	0.959(0.626-1.467)	0.487	0.853(0.545-1.335)
rs3851179	C/t	56	56	117	194	0.113	0.058	0.658(0.427-1.015)	0.058	0.645(0.410-1.015)
rs1801133	G/a	45	77	97	215	0.247	0.248	0.770(0.494-1.200)	0.163	0.718(0.451-1.143)
rs4073	T/a	46	76	122	190	0.788	0.755	1.072(0.692-1.660)	0.823	1.054(0.666-1.666)
rs7910977	C/t	79	43	197	114	0.783	0.731	0.926(0.595-1.440)	0.936	1.019(0.643-1.616)
rs610932	G/t	47	73	163	146	0.011*	0.021*	1.664(1.079-2.566)	0.047*	1.576(1.005-2.470)
rs3818361	G/a	51	68	129	180	0.834	0.570	0.881(0.570-1.363)	0.419	0.829(0.527-1.305)
rs670139	G/t	48	72	105	200	0.281	0.386	0.824(0.531-1.278)	0.141	0.709(0.448-1.121)
rs4845378	G/t	89	32	222	89	0.651	0.626	0.888(0.551-1.432)	0.786	0.934(0.570-1.531)
rs3800324	G/a	63	55	187	121	0.169	0.182	1.342(0.871-2.067)	0.075	1.510(0.960-2.376)
rs1800764	T/c	40	78	88	218	0.301	0.288	0.779(0.492-1.235)	0.346	0.794(0.491-1.283)
rs744373	T/c	46	74	131	176	0.413	0.492	1.166(0.752-1.806)	0.444	1.195(0.757-1.888)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, sex, c : Logistic Regression Analysis adjusted age, sex, APOE-ε4, *p < 0.05

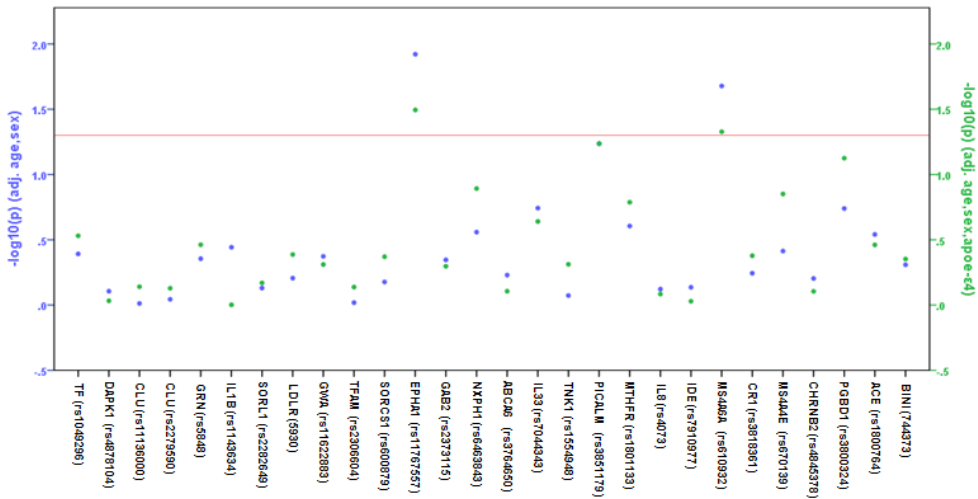


Figure 4. Association of SNPs with dementia based on the Dominant model
 Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the dominant model. P-value on the left Y-axis is adjusted for age and sex. P-value on the right Y-axis is adjusted age, sex, APOE-ε4. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.1.5. Dominant model에서 치매와 SNPs 연관성 분석 (Male)

남자를 대상으로 하여 치매와 SNPs 연관성을 dominant model로 분석한 결과, 혼란변수를 보정하지 않았을 때, 연령만을 보정하였을 때와 연령, APOE-ε 4를 보정하였을 때 치매와 연관성이 유의하지 않았다 ($p>0.05$) (Table 11).

Table 11. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Dominant model in male subjects

SNP ID	Allele	Number of genotypes				P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)	P-value ^c	OR(95% CI)
		Dementia		Normal						
		MM	Mm+mm	MM	Mm+mm					
rs1049296	C/t	19	17	51	38	0.644	0.716	1.156(0.528-2.532)	0.585	1.253(0.557-2.817)
rs4878104	T/c	26	10	47	41	0.053	0.064	0.450(0.194-1.048)	0.096	0.480(0.202-1.139)
rs11136000	C/t	15	21	53	36	0.069	0.066	2.102(0.952-4.641)	0.086	2.046(0.904-4.630)
rs2279590	C/t	17	19	55	34	0.135	0.110	1.907(0.863-4.213)	0.087	2.046(0.902-4.638)
rs5848	C/t	21	15	47	40	0.661	0.663	0.839(0.381-1.847)	0.708	0.857(0.381-1.927)
rs1143634	G/a	34	2	85	4	1.000	0.669	1.472(0.250-8.678)	0.942	0.934(0.147-5.937)
rs2282649	T/c	12	24	23	66	0.398	0.361	0.674(0.289-1.572)	0.290	0.624(0.261-1.495)
rs5930	G/a	16	20	26	62	0.111	0.117	0.526(0.235-1.176)	0.116	0.513(0.224-1.178)
rs11622883	T/a	27	9	63	24	0.768	0.663	0.819(0.333-2.013)	0.555	0.755(0.296-1.924)
rs2306604	A/g	10	26	27	62	0.776	0.846	1.089(0.459-2.585)	0.802	1.120(0.462-2.718)
rs600879	C/t	31	5	77	11	0.777	0.786	1.171(0.373-3.675)	0.469	1.553(0.471-5.115)
rs11767557	T/c	29	7	63	26	0.261	0.216	0.548(0.211-1.423)	0.332	0.619(0.235-1.633)
rs2373115	C/a	9	27	27	61	0.526	0.566	1.295(0.535-3.136)	0.757	1.154(0.466-2.859)
rs6463843	G/t	9	27	37	51	0.074	0.076	2.194(0.919-5.234)	0.135	1.967(0.811-4.770)
rs3764650	T/g	15	21	33	55	0.665	0.711	0.861(0.389-1.906)	0.696	0.848(0.372-1.936)
rs7044343	C/t	11	25	23	65	0.616	0.664	0.827(0.350-1.951)	0.848	0.916(0.375-2.241)
rs1554948	T/a	17	19	47	42	0.571	0.461	1.347(0.610-2.972)	0.682	1.189(0.519-2.723)
rs3851179	C/t	13	23	28	61	0.616	0.572	0.790(0.348-1.794)	0.729	0.859(0.364-2.029)
rs1801133	G/a	17	19	26	63	0.054	0.076	0.483(0.216-1.081)	0.107	0.504(0.219-1.159)
rs4073	T/a	10	26	29	60	0.599	0.509	1.339(0.563-3.185)	0.580	1.292(0.521-3.203)
rs7910977	C/t	22	14	55	34	0.943	0.955	1.023(0.460-2.275)	0.952	1.025(0.451-2.329)
rs610932	G/t	15	21	42	45	0.503	0.541	1.279(0.581-2.815)	0.391	1.437(0.628-3.286)
rs3818361	G/a	12	24	41	46	0.159	0.196	1.713(0.756-3.881)	0.282	1.582(0.686-3.649)
rs670139	G/t	18	18	30	57	0.108	0.099	0.512(0.231-1.135)	0.065	0.461(0.202-1.050)
rs4845378	G/t	30	6	63	26	0.145	0.137	0.471(0.174-1.271)	0.144	0.470(0.170-1.295)
rs3800324	G/a	20	16	53	33	0.532	0.529	1.289(0.584-2.844)	0.267	1.604(0.697-3.690)
rs1800764	T/c	9	26	23	64	0.934	0.909	1.054(0.428-2.597)	0.776	1.145(0.451-2.904)
rs744373	T/c	11	25	31	55	0.560	0.643	1.220(0.525-2.836)	0.428	1.431(0.590-3.471)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, c : Logistic Regression Analysis adjusted age, APOE-ε4.

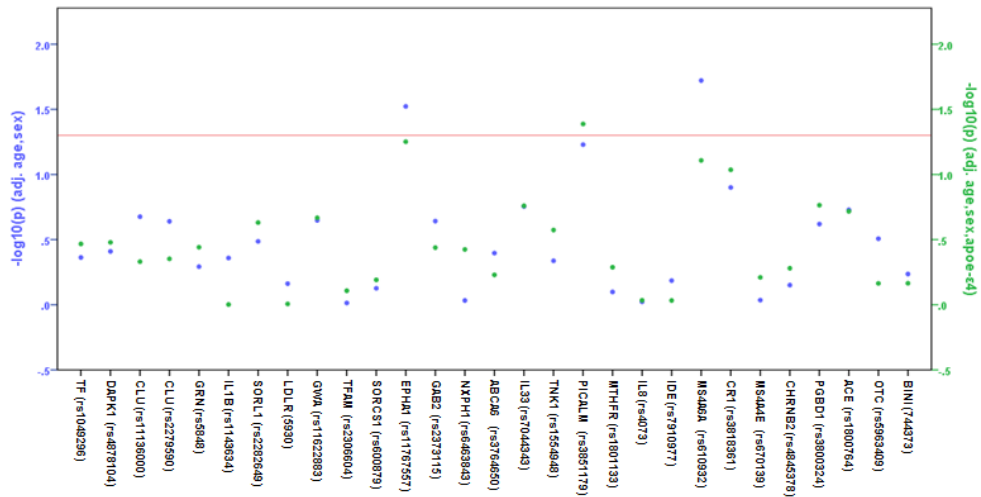


Figure 5. Association of SNPs with dementia based on the Dominant model in male subjects

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the dominant model in male subjects. P-value on the left Y-axis is adjusted for age. P-value on the right Y-axis is adjusted age, APOE-ε4. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.1.6. Dominant model에서 치매와 SNPs 연관성 분석 (Female)

여자를 대상으로 SNPs의 연관성을 분석하였을 때 치매와 유의한 연관성을 나타내는 SNP는 PICALM 유전자의 rs3851179(C>t, CC vs Ct+tt), EPHA1 유전자의 rs11767557(T>c, TT vs Tc+cc), 그리고 MS4A6A 유전자 내에 있는 rs610932(G>t, GG vs Gt+tt) 였다. rs3851179는 성별, 연령, APOE-ε4를 보정하였을 때 p-value=0.041로 유의하였고, minor 대립인자인 T carrier를 가진 사람은 C 대립인자의 동형접합체 (CC)를 보유한 사람과 비교해 볼 때, 0.570배만큼 치매 발병률이 낮은 것으로 조사되었다. rs11767557은 보정하지 않았을 때 0.024의 p값과 연령을 보정하였을 때는 0.030으로 유의성을 보였다. C 대립인자를 가진 사람이 0.570배 낮은 확률로 치매가 발병하는 것으로 나타났다. rs610932는 p-value가 보정하지 않았을 때 0.010, 연령을 보정하였을 때 0.019의 유의하게 나타났고, T 대립인자를 적어도 한 개 이상 가진 사람은 GG 유전자형을 보유한 사람에 비해 1.859배(95% CI 1.106-3.123) 만큼 치매 발병의 위험도가 높게 나타났다 (Table 12).

Table 12. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Dominant model in female subjects

SNP ID	Allele	Number of genotypes				P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)	P-value ^c	OR(95% CI)
		Dementia		Normal						
		MM	Mm+mm	MM	Mm+mm					
rs1049296	C/t	41	45	115	107	0.515	0.434	1.223(0.738-2.027)	0.341	1.296(0.760-2.208)
rs4878104	T/c	47	39	133	90	0.425	0.389	1.250(0.752-2.079)	0.332	1.302(0.764-2.219)
rs11136000	C/t	52	34	119	104	0.260	0.211	0.721(0.432-1.205)	0.467	0.820(0.479-1.401)
rs2279590	C/t	55	31	127	96	0.262	0.229	0.727(0.432-1.223)	0.444	0.809(0.470-1.392)
rs5848	C/t	48	37	120	102	0.703	0.510	0.842(0.504-1.406)	0.362	0.779(0.456-1.3330)
rs1143634	G/a	77	9	207	16	0.341	0.438	1.412(0.589-3.385)	0.995	1.003(0.376-2.678)
rs2282649	T/c	23	63	71	151	0.370	0.326	1.325(0.755-2.324)	0.234	1.433(0.792-2.592)
rs5930	G/a	31	55	88	135	0.580	0.689	1.112(0.660-1.875)	0.986	0.995(0.577-1.715)
rs11622883	T/a	50	34	150	71	0.170	0.225	1.384(0.818-2.341)	0.215	1.419(0.816-2.467)
rs2306604	A/g	26	60	65	158	0.851	0.968	0.989(0.571-1.715)	0.781	1.086(0.608-1.941)
rs600879	C/t	72	13	192	30	0.687	0.747	1.124(0.550-2.296)	0.644	1.189(0.571-2.473)
rs11767557	T/c	69	17	150	73	0.024*	0.030*	0.513(0.280-0.940)	0.056	0.538(0.284-1.017)
rs2373115	C/a	37	49	79	144	0.216	0.228	0.729(0.436-1.219)	0.364	0.780(0.456-1.334)
rs6463843	G/t	25	61	66	157	0.927	0.927	1.026(0.590-1.785)	0.376	1.307(0.722-2.365)
rs3764650	T/g	35	51	106	117	0.279	0.401	1.245(0.746-2.076)	0.589	1.159(0.679-1.979)
rs7044343	C/t	27	59	56	167	0.264	0.176	0.681(0.309-1.189)	0.174	0.664(0.368-1.198)
rs1554948	T/a	51	35	122	101	0.465	0.460	0.825(0.495-1.375)	0.267	0.736(0.429-1.264)
rs3851179	C/t	43	43	89	133	0.114	0.059	0.611(0.366-1.020)	0.041*	0.570(0.333-0.977)
rs1801133	G/a	28	58	71	152	0.903	0.797	0.932(0.544-1.598)	0.516	0.829(0.471-1.460)
rs4073	T/a	36	50	93	130	0.980	0.950	0.984(0.591-1.639)	0.923	0.974(0.570-1.663)
rs7910977	C/t	57	29	142	80	0.703	0.652	0.885(0.521-1.505)	0.928	1.026(0.586-1.797)
rs610932	G/t	32	52	121	101	0.010*	0.019*	1.859(1.106-3.123)	0.078	1.628(0.947-2.798)
rs3818361	G/a	39	44	88	134	0.246	0.126	0.666(0.395-1.122)	0.092	0.625(0.362-1.080)
rs670139	G/t	30	54	75	143	0.830	0.922	1.027(0.601-1.754)	0.617	0.867(0.495-1.518)
rs4845378	G/t	59	26	159	63	0.702	0.706	1.112(0.640-1.930)	0.525	1.205(0.677-2.145)
rs3800324	G/a	43	39	134	88	0.213	0.240	1.362(0.813-2.282)	0.172	1.459(0.829-2.509)
rs1800764	T/c	31	52	65	154	0.201	0.187	0.697(0.407-1.193)	0.192	0.687(0.391-1.208)
rs5963409	G/a	43	40	130	92	0.289	0.311	1.302(0.780-2.173)	0.685	1.118(0.653-1.913)
rs744373	T/c	35	49	100	121	0.573	0.581	1.156(0.691-1.932)	0.684	1.119(0.653-1.917)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, c : Logistic Regression Analysis adjusted age, APOE-ε4, *p < 0.05

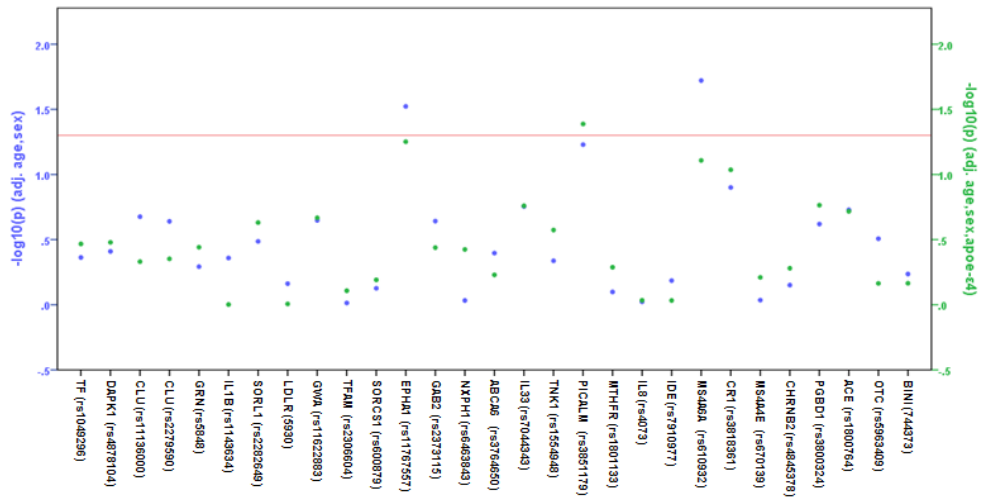


Figure 6. Association of SNPs with dementia based on the Dominant model in female subjects

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the dominant model in female subjects. P-value on the left Y-axis is adjusted for age. P-value on the right Y-axis is adjusted age, APOE-ε4. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.1.7. Recessive model에서 치매와 SNPs 연관성 분석

치매와 SNPs 연관성을 recessive model에서 분석하였을 때 유의한 연관성을 나타내는 SNP는 MS4A4E 유전자 내에 있는 rs670139(G>t, GG+Gt vs tt)이었다. 보정하지 않았을 때 p-value=0.042였고, 성별, 연령을 보정하였을 때에는 0.044으로 나타나 T 대립인자의 동형접합체 (TT)를 보유한 사람이 0.524배(95% CI 0.279-0.984) 만큼 치매 발병 확률을 감소시키는 것으로 조사되었다. 또한 성별, 연령 그리고 APOE-ε4 를 보정하였을 때의 p값은 0.029로 TT형을 보유한 사람이 치매 발병 확률이 0.476배(95% CI 0.279-0.984) 낮은 것으로 나타났다. 이 외에 TFAM의 rs2306604는 보정하지 않았을 때에만 p=0.034로 유의하였다 (Table 13).

Table 13. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Recessive model

SNP ID	Allele	Number of genotypes				P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)	P-value ^c	OR(95% CI)
		Dementia		Normal						
		MM+Mm	mm	MM+Mm	mm					
rs1049296	C/t	110	12	286	25	0.547	0.605	1.213(0.583-2.524)	0.849	1.077(0.505-2.296)
rs4878104	T/c	115	7	290	21	0.699	0.850	0.918(0.375-2.246)	0.644	0.803(0.317-2.035)
rs11136000	C/t	117	5	289	23	0.212	0.253	0.559(0.206-1.518)	0.223	0.523(0.184-1.485)
rs2279590	C/t	119	3	294	18	0.148	0.157	0.407(0.117-1.415)	0.122	0.359(0.098-1.313)
rs5848	C/t	111	10	283	26	0.959	0.955	0.978(0.454-2.107)	0.980	0.990(0.450-2.176)
rs1143634	G/a	122	0	311	1	1.000	0.988	0(0-∞)	1.000	0(0-∞)
rs2282649	T/c	99	23	230	81	0.115	0.103	0.647(0.383-1.093)	0.126	0.650(0.375-1.128)
rs5930	G/a	102	20	267	44	0.553	0.498	1.222(0.683-2.186)	0.600	1.180(0.636-2.188)
rs11622883	T/a	116	4	293	15	0.488	0.529	0.695(0.224-2.158)	0.462	0.647(0.202-2.068)
rs2306604	A/g	103	19	234	78	0.034*	0.055	0.579(0.331-1.012)	0.060	0.573(0.321-1.024)
rs600879	C/t	121	0	309	1	1.000	0.987	0(0-∞)	1.000	0(0-∞)
rs11767557	T/c	121	1	305	7	0.451	0.328	0.348(0.042-2.883)	0.572	0.539(0.063-4.596)
rs2373115	C/a	108	14	257	54	0.129	0.197	0.659(0.349-1.244)	0.253	0.680(0.351-1.317)
rs6463843	G/t	91	31	247	64	0.274	0.220	1.366(0.829-2.249)	0.235	1.369(0.815-2.298)
rs3764650	T/g	110	12	276	35	0.669	0.644	0.848(0.422-1.707)	0.776	0.901(0.438-1.852)
rs7044343	C/t	98	24	233	78	0.232	0.297	0.758(0.451-1.276)	0.237	0.722(0.420-1.239)
rs1554948	T/a	115	7	291	21	0.705	0.958	0.977(0.399-2.390)	0.957	0.975(0.387-2.454)
rs3851179	C/t	103	19	263	48	0.971	0.974	0.990(0.552-1.777)	0.708	0.889(0.481-1.643)
rs1801133	G/a	101	21	254	58	0.738	0.905	0.967(0.554-1.687)	0.644	0.872(0.489-1.557)
rs4073	T/a	108	14	269	43	0.522	0.474	0.789(0.412-1.511)	0.400	0.749(0.383-1.467)
rs7910977	C/t	118	4	298	13	0.788	0.615	0.745(0.236-2.352)	0.852	0.894(0.276-2.896)
rs610932	G/t	106	14	277	32	0.693	0.766	1.107(0.565-2.172)	0.655	1.171(0.585-2.345)
rs3818361	G/a	109	10	283	26	0.997	0.849	0.928(0.430-2.005)	0.876	1.065(0.484-2.339)
rs670139	G/t	106	14	244	61	0.042*	0.044*	0.524(0.279-0.984)	0.029*	0.476(0.245-0.926)
rs4845378	G/t	118	3	305	6	0.714	0.768	1.238(0.299-5.121)	0.908	1.091(0.252-4.723)
rs3800324	G/a	113	5	296	12	1.000	0.877	1.088(0.370-3.200)	0.867	1.098(0.366-3.300)
rs1800764	T/c	101	17	246	60	0.213	0.205	0.682(0.377-1.234)	0.281	0.712(0.383-1.321)
rs744373	T/c	103	17	270	37	0.554	0.643	1.159(0.621-2.163)	0.815	1.080(0.565-2.066)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, sex, c : Logistic Regression Analysis adjusted age, sex, APOE-ε4, *p < 0.05

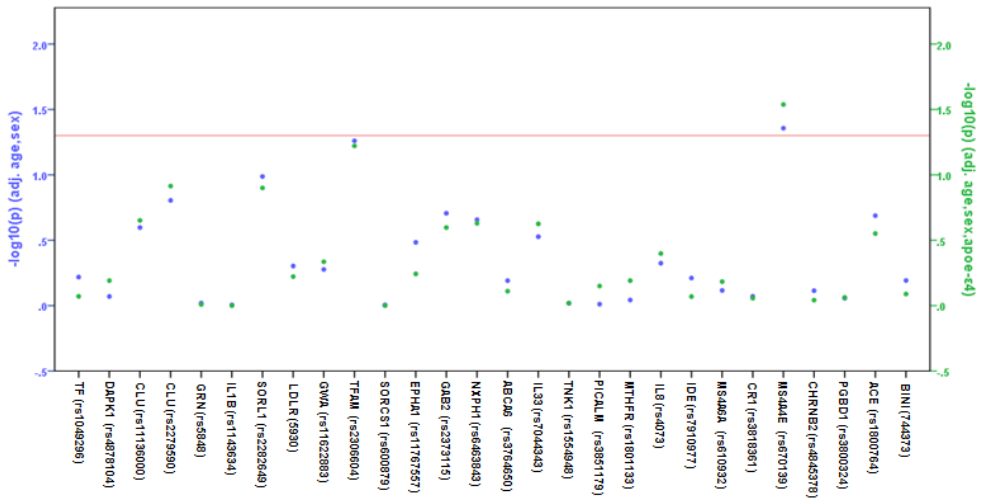


Figure 7. Association of SNPs with dementia based on the Recessive model
 Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the recessive model. P-value on the left Y-axis is adjusted for age and sex. P-value on the right Y-axis is adjusted age, sex, APOE- ϵ 4. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line

2.1.8. Recessive model에서 치매와 SNPs 연관성 분석 (Male)

남자를 대상으로 하여 SNPs의 연관성을 분석하였을 때 치매와 유의한 연관성을 나타내는 SNP는 TFAM 유전자의 rs2306604(A>g, AA+Ag vs gg)였다. rs2306604를 보정하지 않았을 때, 연령을 보정하였을 때, 연령, APOE-ε 4를 보정하였을 때의 p-value는 각각 0.007, 0.025, 0.037로 모두 유의하게 나왔다. 연령을 보정하였을 때 minor 대립인자의 동형접합체인 GG 유전자형을 갖는 사람은 상대적으로 0.097배(95% CI 0.012-0.753) 더 낮은 치매 발병 위험도를 갖는 것으로 나타났다. 또한 연령, APOE-ε 4를 보정하였을 때에는 GG형을 보유한 사람이 0.111배(95% CI 0.014-0.875) 만큼 치매 발병을 감소시키는 것으로 나타났다 (Table 14).

Table 14. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Recessive model in male subjects

SNP ID	Allele	Number of genotypes				P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)	P-value ^c	OR(95% CI)
		Dementia		Normal						
		MM+Mm	mm	MM+Mm	mm					
rs1049296	C/t	32	4	86	3	0.104	0.138	3.257(0.683-15.527)	0.243	2.615(0.520-13.146)
rs4878104	T/c	35	1	78	10	0.173	0.186	0.242(0.030-1.987)	0.246	0.285(0.034-2.378)
rs11136000	C/t	35	1	79	10	0.175	0.186	0.242(0.030-1.981)	0.228	0.268(0.031-2.283)
rs2279590	C/t	36	0	82	7	0.191	0.967	0(0-∞)	0.999	0(0-∞)
rs5848	C/t	33	3	78	9	1.000	0.848	0.873(0.218-3.500)	0.868	0.887(0.215-3.663)
rs1143634	G/a	36	0	89	0	-	-	-	-	-
rs2282649	T/c	30	6	63	26	0.145	0.116	0.447(0.164-1.220)	0.143	0.464(0.166-1.296)
rs5930	G/a	32	4	75	13	0.775	0.642	0.753(0.226-2.501)	0.446	0.616(0.177-2.141)
rs11622883	T/a	36	0	83	4	0.320	0.975	0(0-∞)	0.999	0(0-∞)
rs2306604	A/g	35	1	69	20	0.007*	0.025*	0.097(0.012-0.753)	0.037*	0.111(0.014-0.875)
rs600879	C/t	36	0	88	0	-	-	-	-	-
rs11767557	T/c	36	0	86	3	0.556	0.979	0(0-∞)	0.999	0(0-∞)
rs2373115	C/a	32	4	74	14	0.491	0.528	0.682(0.207-2.246)	0.660	0.760(0.224-2.583)
rs6463843	G/t	28	8	75	13	0.315	0.341	1.613(0.602-4.319)	0.611	1.308(0.465-3.678)
rs3764650	T/g	33	3	79	9	1.000	0.768	0.813(0.206-3.218)	0.921	0.932(0.232-3.752)
rs7044343	C/t	29	7	68	20	0.687	0.770	0.865(0.327-2.288)	0.773	0.863(0.317-2.350)
rs1554948	T/a	34	2	82	7	1.000	0.772	0.785(0.152-4.060)	0.542	0.581(0.102-3.323)
rs3851179	C/t	32	5	70	19	0.337	0.300	0.565(0.192-1.663)	0.276	0.542(0.180-1.632)
rs1801133	G/a	29	7	77	12	0.400	0.352	1.634(0.580-4.600)	0.408	1.562(0.543-4.496)
rs4073	T/a	32	4	79	10	1.000	0.953	1.038(0.301-3.581)	0.984	1.013(0.286-3.584)
rs7910977	C/t	36	0	85	4	0.323	0.976	0(0-∞)	0.999	0(0-∞)
rs610932	G/t	31	5	74	13	0.880	0.912	0.939(0.307-2.874)	0.988	1.009(0.322-3.162)
rs3818361	G/a	31	5	78	9	0.548	0.604	1.364(0.421-4.414)	0.404	1.669(0.502-5.550)
rs670139	G/t	31	5	65	22	0.164	0.159	0.465(0.160-1.350)	0.139	0.436(0.145-1.310)
rs4845378	G/t	36	0	89	0	-	-	-	-	-
rs3800324	G/a	34	2	82	4	1.000	0.963	1.042(0.178-6.118)	0.979	1.024(0.170-6.187)
rs1800764	T/c	37	8	67	20	0.987	0.991	0.995(0.389-2.545)	0.907	1.059(0.405-2.767)
rs744373	T/c	30	6	76	10	0.557	0.444	1.537(0.510-4.630)	0.724	1.232(0.388-3.904)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, c : Logistic Regression Analysis adjusted age, APOE-ε4, *p < 0.05

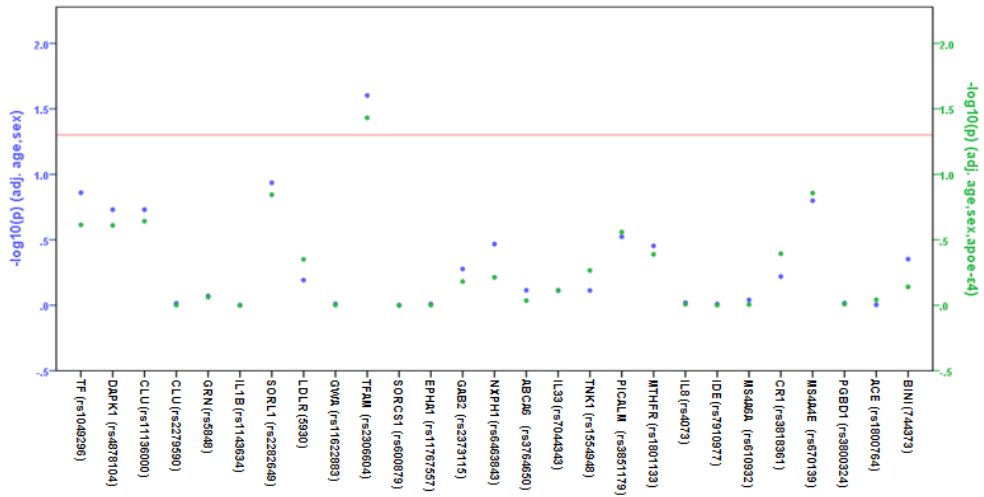


Figure 8. Association of SNPs with dementia based on the Recessive model in male subjects

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the recessive model in male subjects. P-value on the left Y-axis is adjusted for age. P-value on the right Y-axis is adjusted age, APOE-ε4. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.1.9. Recessive model에서 치매와 SNPs 연관성 분석 (Female)

여자를 대상으로 하여 치매와 SNPs 연관성을 recessive model로 분석한 결과, 혼란변수를 보정하지 않았을 때, 연령만을 보정하였을 때와 연령, APOE-ε 4를 보정하였을 때 치매와 연관성이 유의하지 않았다 ($p>0.05$) (Table 15).

Table 15. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Recessive model in female subjects

SNP ID	Allele	Number of genotypes				P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)	P-value ^c	OR(95% CI)
		Dementia		Normal						
		MM+Mm	mm	MM+Mm	mm					
rs1049296	C/t	78	8	200	22	0.871	0.842	0.916(0.387-2.173)	0.723	0.851(0.348-2.077)
rs4878104	T/c	80	6	212	11	0.577	0.394	1.578(0.552-4.513)	0.810	1.146(0.378-3.473)
rs11136000	C/t	82	4	210	13	0.787	0.712	0.804(0.252-2.563)	0.540	0.683(0.201-2.316)
rs2279590	C/t	83	3	212	11	0.764	0.611	0.712(0.192-2.644)	0.484	0.612(0.155-2.417)
rs5848	C/t	78	7	205	17	0.866	0.997	1.002(0.396-2.535)	0.982	1.011(0.390-2.618)
rs1143634	G/a	86	0	222	1	1.000	0.988	0(0-∞)	1.000	0(0-∞)
rs2282649	T/c	69	17	167	55	0.351	0.380	0.759(0.409-1.407)	0.420	0.763(0.396-1.471)
rs5930	G/a	70	16	192	31	0.302	0.289	1.437(0.735-2.81)	0.241	1.544(0.747-3.188)
rs11622883	T/a	80	4	210	11	1.000	0.977	1.017(0.31-3.334)	0.925	0.943(0.278-3.194)
rs2306604	A/g	68	18	165	58	0.352	0.498	0.81(0.441-1.489)	0.414	0.767(0.405-1.450)
rs600879	C/t	85	0	221	1	1.000	0.987	0(0-∞)	1.000	0(0-∞)
rs11767557	T/c	85	1	219	4	1.000	0.590	0.543(0.059-5.008)	0.939	0.914(0.091-9.128)
rs2373115	C/a	76	10	183	40	0.177	0.264	0.652(0.308-1.382)	0.283	0.650(0.295-1.429)
rs6463843	G/t	63	23	172	51	0.474	0.374	1.301(0.729-2.322)	0.235	1.446(0.787-2.659)
rs3764650	T/g	77	9	197	26	0.766	0.708	0.856(0.38-1.93)	0.750	0.871(0.373-2.033)
rs7044343	C/t	69	17	165	58	0.251	0.287	0.716(0.386-1.326)	0.219	0.668(0.351-1.272)
rs1554948	T/a	81	5	209	14	0.879	0.901	1.070(0.367-3.116)	0.677	1.261(0.423-3.756)
rs3851179	C/t	72	14	193	29	0.465	0.455	1.306(0.648-2.631)	0.707	1.153(0.548-2.428)
rs1801133	G/a	72	14	177	46	0.386	0.490	0.791(0.406-1.54)	0.300	0.691(0.343-1.391)
rs4073	T/a	76	10	190	33	0.470	0.377	0.708(0.329-1.523)	0.302	0.657(0.296-1.459)
rs7910977	C/t	82	4	213	9	0.760	0.931	1.055(0.312-3.569)	0.616	1.379(0.393-4.842)
rs610932	G/t	75	9	203	19	0.559	0.660	1.209(0.519-2.812)	0.601	1.263(0.527-3.026)
rs3818361	G/a	78	5	205	17	0.623	0.513	0.707(0.249-2.003)	0.624	0.766(0.263-2.227)
rs670139	G/t	75	9	179	39	0.126	0.148	0.562(0.258-1.227)	0.114	0.510(0.222-1.174)
rs4845378	G/t	82	3	215	6	0.711	0.773	1.233(0.297-5.11)	0.922	1.077(0.246-4.705)
rs3800324	G/a	79	3	214	8	1.000	0.817	1.175(0.299-4.827)	0.773	1.229(0.303-4.987)
rs1800764	T/c	74	9	179	40	0.118	0.119	0.539(0.247-1.174)	0.153	0.547(0.239-1.251)
rs5963409	G/a	77	6	209	13	0.658	0.595	1.315(0.479-3.608)	0.670	1.279(0.413-3.955)
rs744373	T/c	73	11	194	27	0.835	0.976	1.012(0.472-2.167)	0.922	1.040(0.472-2.293)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, c : Logistic Regression Analysis adjusted age, APOE-ε4.

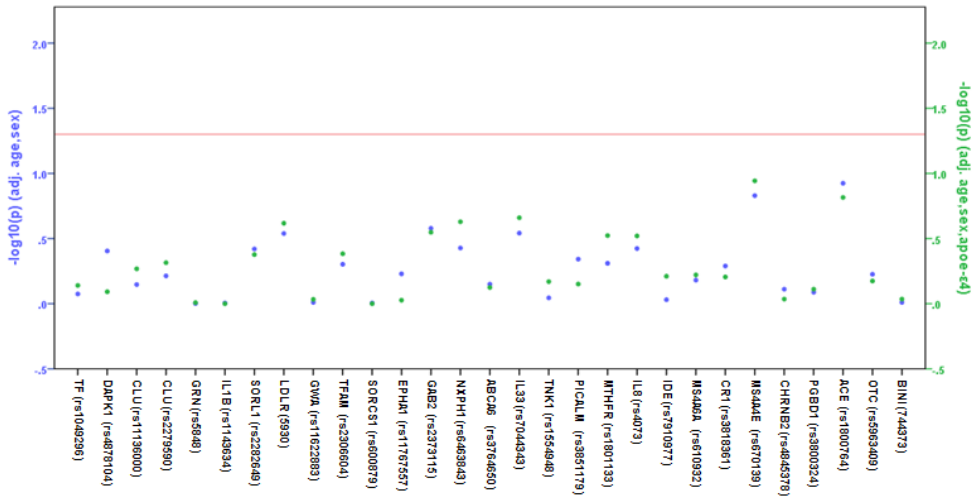


Figure 9. Association of SNPs with dementia based on the Recessive model in female subjects

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the recessive model in female subjects. P-value on the left Y-axis is adjusted for age. P-value on the right Y-axis is adjusted age, APOE-ε4. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.2. APOE-ε 4 유무에 따른 치매와 SNPs 연관성 분석

2.2.1. APOE-ε 4-free 대상자를 통한 치매와 SNPs 연관성 분석 (Additive model)

APOE-ε 4가 없는 323명을 대상으로 하여 치매와 SNPs 연관성 분석을 하였을 때, 연관성 있는 SNP는 EPHA1의 rs11767557이었다. rs11767557(T>c)는 성별과 연령을 보정하였을 때, p값이 0.042로 유의하였다. OR값은 0.547(95% CI 0.305-0.978)로 APOE-ε 4가 없을 때 TT형(Major Homozygote)에 비해 CC형(Minor Homozygote)일 때 치매발병 위험도가 0.547배(95% CI 0.305-0.978) 낮게 나타났다 (Table 16).

Table 16. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Additive model in APOE-ε4-free subjects

SNP ID	Allele	Number of genotypes						P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)
		Dementia			Normal					
		MM	Mm	mm	MM	Mm	mm			
rs1049296	C/t	35	32	6	128	103	19	0.887	0.638	1.104(0.731-1.667)
rs4878104	T/c	44	26	3	141	93	16	0.708	0.555	0.873(0.557-1.368)
rs11136000	C/t	39	32	2	134	98	18	0.347	0.644	0.901(0.579-1.402)
rs2279590	C/t	41	31	1	144	93	13	0.310	0.787	0.939(0.593-1.486)
rs5848	C/t	41	25	7	137	92	21	0.899	0.859	0.964(0.641-1.449)
rs1143634	G/a	68	5	0	236	14	0	0.690	0.686	1.247(0.426-3.650)
rs2282649	T/c	18	41	14	76	112	62	0.230	0.978	0.995(0.691-1.431)
rs5930	G/a	29	32	12	89	124	37	0.687	0.761	0.942(0.639-1.387)
rs11622883	T/a	45	26	2	173	65	12	0.236	0.545	1.152(0.729-1.820)
rs2306604	A/g	22	41	10	72	118	60	0.155	0.251	0.802(0.550-1.169)
rs600879	C/t	60	13	0	217	32	1	0.485	0.480	1.281(0.644-2.550)
rs11767557	T/c	58	14	1	166	78	5	0.104	0.042*	0.547(0.305-0.978)
rs2373115	C/a	25	38	10	92	120	38	0.828	0.815	1.048(0.709-1.548)
rs6463843	G/t	17	36	20	83	117	50	0.193	0.058	1.437(0.989-2.090)
rs3764650	T/g	32	35	6	109	113	28	0.752	0.686	0.920(0.615-1.377)
rs7044343	C/t	21	39	13	66	125	59	0.577	0.371	0.840(0.574-1.230)
rs1554948	T/a	42	26	5	143	92	15	0.957	0.735	1.078(0.698-1.665)
rs3851179	C/t	36	27	10	91	122	37	0.125	0.074	0.694(0.464-1.037)
rs1801133	G/a	29	31	13	80	127	43	0.404	0.347	0.831(0.565-1.222)
rs4073	T/a	27	39	7	102	115	33	0.483	0.957	1.011(0.683-1.495)
rs7910977	C/t	43	28	2	154	85	11	0.684	0.967	1.010(0.638-1.597)
rs610932	G/t	33	29	10	127	97	25	0.582	0.417	1.174(0.797-1.728)
rs3818361	G/a	35	30	7	105	121	24	0.576	0.313	0.806(0.530-1.225)
rs670139	G/t	32	31	9	89	111	47	0.296	0.174	0.769(0.527-1.123)
rs4845378	G/t	53	18	1	176	69	5	0.847	0.575	0.856(0.498-1.473)
rs3800324	G/a	37	33	1	145	92	12	0.199	0.765	1.073(0.678-1.697)
rs1800764	T/c	21	38	12	70	127	50	0.822	0.566	0.892(0.603-1.318)
rs744373	T/c	30	30	12	107	117	25	0.287	0.464	1.159(0.781-1.718)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, sex *p < 0.05

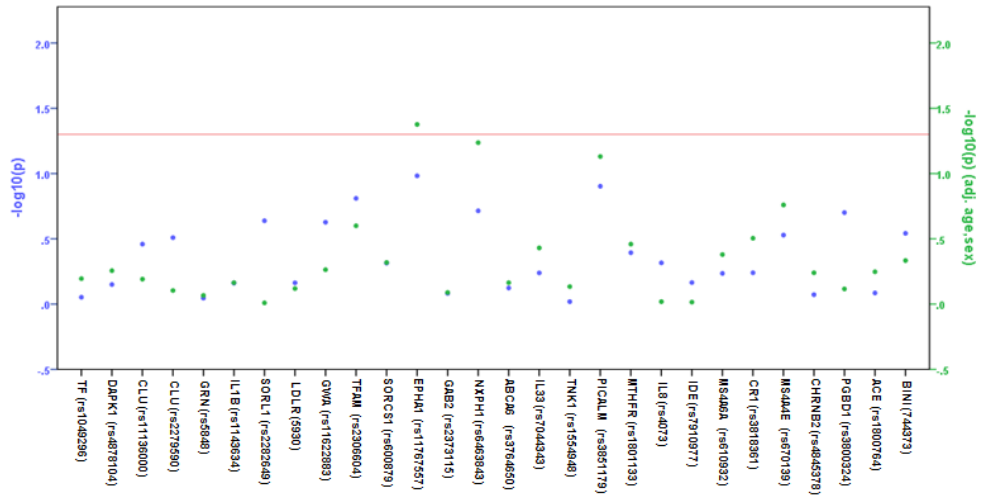


Figure 10. Association of SNPs with dementia based on the Additive model in APOE-ε4-free subjects

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the additive model in APOE-ε4-free subjects. P-value on the left Y-axis isn't adjusted. P-value on the right Y-axis is adjusted for age. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.2.2. APOE-ε4 대상자를 통한 치매와 SNPs 연관성 분석 (Additive model)

APOE-ε4가 있는 대상자 97명을 대상으로 치매 발병과 SNPs 연관성 분석을 하였을 때, 연관성 있는 SNP는 PGBD1 유전자 내에 있는 rs3800324와 GAB2 유전자 내에 있는 rs2373115였다. rs3800324(G>a)의 p값은 보정하지 않았을 때 0.030, 성별, 연령을 보정하였을 때 0.018로 유의하였으며, OR값이 2.532로 GG형일 때 비해 AA형 일 때 치매 발병률이 2.532배(95% CI 1.170-5.478) 치매 발병의 위험도가 높게 나타났다. rs2373115(C>a)는 성별, 연령을 보정하였을 때 0.028의 p값으로 유의하였고, AA형일 때 0.449배(95% CI 0.269-0.928) 치매 발병 위험도가 낮게 나타났다. 이외에 MS4A6A의 rs610932는 보정하지 않았을 때만 p값이 0.007로 유의하였다(Table 17).

Table 17. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Additive model in APOE-ε4 subjects

SNP ID	Allele	Number of genotypes						P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)
		Dementia			Normal					
		MM	Mm	mm	MM	Mm	mm			
rs1049296	C/t	23	26	6	32	13	6	0.493	0.375	1.298(0.729-2.311)
rs4878104	T/c	26	15	4	33	14	5	0.789	0.719	1.119(0.606-2.067)
rs11136000	C/t	25	17	3	33	15	4	0.647	0.697	1.138(0.594-2.178)
rs2279590	C/t	27	16	2	33	15	4	0.671	0.921	0.967(0.496-1.883)
rs5848	C/t	26	16	3	25	22	5	0.617	0.284	0.704(0.370-1.339)
rs1143634	G/a	41	4	0	46	5	1	0.638	0.526	0.672(0.197-2.296)
rs2282649	T/c	16	21	8	15	22	14	0.516	0.277	0.734(0.420-1.282)
rs5930	G/a	18	21	6	19	27	6	0.872	0.925	0.971(0.528-1.788)
rs11622883	T/a	31	11	2	35	13	3	0.954	0.738	0.886(0.436-1.799)
rs2306604	A/g	12	24	9	18	20	14	0.340	0.918	1.030(0.592-1.790)
rs600879	C/t	40	5	0	46	6	0	0.947	0.957	1.036(0.286-3.755)
rs11767557	T/c	37	8	0	40	12	0	0.520	0.504	0.709(0.258-1.949)
rs2373115	C/a	20	21	4	14	26	12	0.078	0.028*	0.499(0.269-0.928)
rs6463843	G/t	15	20	10	19	21	12	0.917	0.794	1.075(0.624-1.853)
rs3764650	T/g	16	23	6	23	24	5	0.648	0.442	1.275(0.686-2.370)
rs7044343	C/t	14	20	11	10	26	16	0.391	0.198	0.689(0.392-1.214)
rs1554948	T/a	24	19	2	21	26	5	0.353	0.140	0.592(0.294-1.189)
rs3851179	C/t	19	18	8	22	19	10	0.954	0.923	0.974(0.565-1.677)
rs1801133	G/a	15	23	7	14	24	14	0.388	0.373	0.759(0.414-1.393)
rs4073	T/a	16	22	7	16	27	9	0.880	0.589	0.848(0.468-1.539)
rs7910977	C/t	33	10	2	35	15	1	0.600	0.969	0.985(0.453-2.140)
rs610932	G/t	13	28	4	30	16	6	0.007**	0.074	1.795(0.945-3.408)
rs3818361	G/a	15	26	3	21	28	2	0.683	0.515	1.274(0.615-2.637)
rs670139	G/t	16	25	4	13	25	13	0.094	0.057	0.546(0.293-1.018)
rs4845378	G/t	32	11	2	38	12	1	0.772	0.639	1.204(0.554-2.620)
rs3800324	G/a	24	16	4	38	13	0	0.030*	0.018*	2.532(1.170-5.478)
rs1800764	T/c	18	22	4	14	29	9	0.255	0.142	0.617(0.324-1.175)
rs744373	T/c	14	26	5	22	17	11	0.059	0.905	1.036(0.583-1.841)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, sex *p < 0.05, **p < 0.01

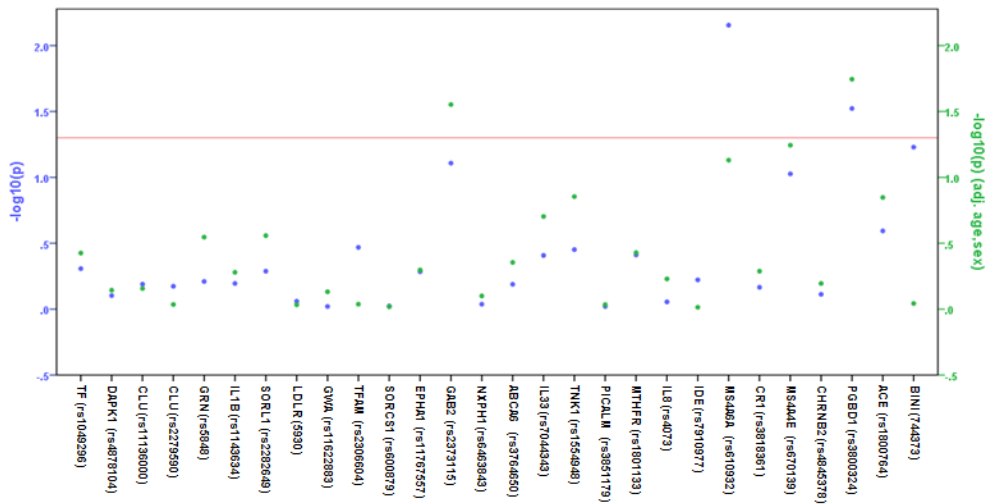


Figure 11. Association of SNPs with dementia based on the Additive model in APOE-ε4 subjects

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the additive model in APOE-ε4 subjects. P-value on the left Y-axis isn't adjusted. P-value on the right Y-axis is adjusted for age. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.2.3. APOE-ε4 free 대상자를 통한 치매와SNPs 연관성 분석 (Dominant model)

APOE-ε4가 없는 323명을 대상으로 하여 치매와 SNPs 연관성을 dominant model에서 분석하였을 때 유의하게 나온 SNPs는 EPHA1의 rs11767557과 PICALM의 rs3851179였다. rs11767557(T>c, TT vs Tc+cc)은 p-value가 보정하지 않았을 때 0.033, 성별, 연령을 보정하였을 때 0.036으로 유의하게 나왔다. minor allele인 C carrier를 가진 사람은 T 대립인자의 동형접합체 (TT)를 보유한 사람과 비교해 볼 때, 치매의 발병률을 0.511배 (95% CI 0.272-0.959) 감소시키는 것으로 나타났다. rs3851179(C>t, CC vs Ct+tt)의 p-value는 보정하지 않았을 때 0.047, 성별, 연령을 보정하였을 때 0.023로 유의한 값이 나왔고, OR값은 0.533(95% CI 0.310-0.916)으로 T 대립인자를 적어도 한 개 이상 가진 사람의 치매 발병률이 0.533배 낮은 치매 발병률을 갖는 것으로 나타났다 (Table 18).

Table 18. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Dominant model in APOE-ε4-free subjects

SNP ID	Allele	Number of genotypes				P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)
		Dementia		Normal				
		MM	Mm+mm	MM	Mm+mm			
rs1049296	C/t	35	38	128	122	0.625	0.588	1.157(0.683-1.961)
rs4878104	T/c	44	29	141	109	0.556	0.629	0.876(0.512-1.498)
rs11136000	C/t	39	34	134	116	0.979	0.998	0.999(0.590-1.694)
rs2279590	C/t	41	32	144	106	0.827	0.815	1.065(0.626-1.812)
rs5848	C/t	41	32	137	113	0.837	0.683	0.895(0.526-1.524)
rs1143634	G/a	68	5	236	14	0.690	0.686	1.247(0.426-3.650)
rs2282649	T/c	18	55	76	174	0.342	0.346	1.335(0.732-2.437)
rs5930	G/a	29	44	89	161	0.520	0.443	0.809(0.470-1.392)
rs11622883	T/a	45	28	173	77	0.225	0.298	1.341(0.772-2.330)
rs2306604	A/g	22	51	72	178	0.825	0.844	0.944(0.531-1.678)
rs600879	C/t	60	13	217	33	0.322	0.396	1.360(0.668-2.768)
rs11767557	T/c	58	15	166	83	0.033*	0.036*	0.511(0.272-0.959)
rs2373115	C/a	25	48	92	158	0.690	0.718	1.107(0.637-1.925)
rs6463843	G/t	17	56	83	167	0.107	0.091	1.701(0.919-3.147)
rs3764650	T/g	32	41	109	141	0.972	0.971	0.990(0.582-1.684)
rs7044343	C/t	21	52	66	184	0.688	0.596	0.853(0.475-1.533)
rs1554948	T/a	42	31	143	107	0.959	0.880	1.042(0.611-1.778)
rs3851179	C/t	36	37	91	159	0.047*	0.023*	0.533(0.310-0.916)
rs1801133	G/a	29	44	80	170	0.219	0.148	0.667(0.386-1.155)
rs4073	T/a	27	46	102	148	0.558	0.498	1.207(0.700-2.083)
rs7910977	C/t	43	30	154	96	0.678	0.737	1.096(0.641-1.874)
rs610932	G/t	33	39	127	122	0.440	0.544	1.179(0.692-2.010)
rs3818361	G/a	35	37	105	145	0.319	0.219	0.715(0.419-1.221)
rs670139	G/t	32	40	89	158	0.196	0.312	0.757(0.441-1.299)
rs4845378	G/t	53	19	176	74	0.596	0.618	0.860(0.474-1.558)
rs3800324	G/a	37	34	145	104	0.358	0.377	1.272(0.746-2.171)
rs1800764	T/c	21	50	70	177	0.839	0.771	0.916(0.509-1.648)
rs744373	T/c	30	42	107	142	0.844	0.949	1.018(0.592-1.750)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, sex, *p < 0.05

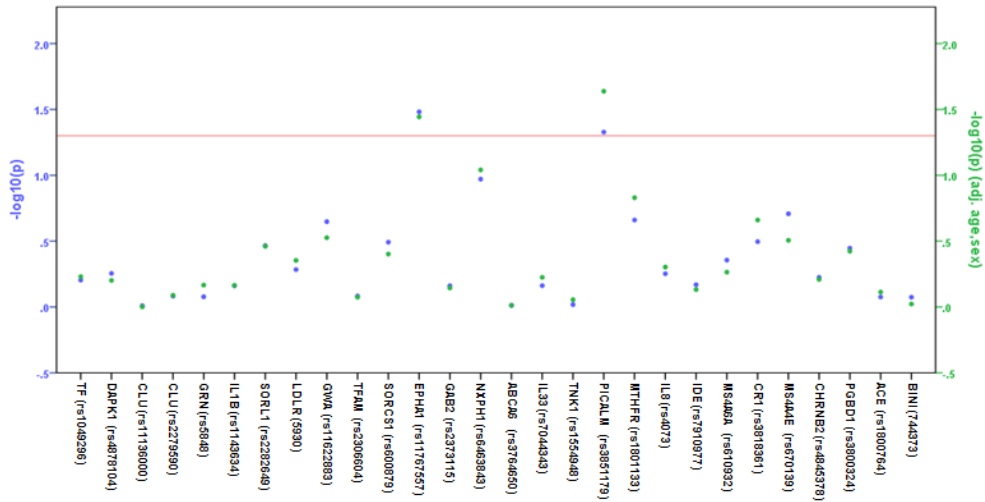


Figure 12. Association of SNPs with dementia based on the Dominant model in APOE-ε4-free subjects

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the dominant model in APOE-ε4-free subjects. P-value on the left Y-axis isn't adjusted. P-value on the right Y-axis is adjusted for age. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.2.4. APOE-ε4 대상자를 통한 치매와 SNPs 연관성 분석 (Dominant model)

APOE-ε4가 있는 대상자 97명을 대상으로 치매 발병과 SNPs 연관성을 dominant model에서 분석하였을 때 유의하게 나온 SNPs는 MS4A6A 유전자에 내에 있는 rs610932이었다. rs610932(G>t, GG vs Gt+tt)는 보정하지 않았을 때 p값이 0.004, 성별, 연령을 보정했을 때 p값은 0.008로 유의하였고, GG형(Major Homozygote)에 비해 T 대립인자를 갖을 때 3.283배(95% CI 1.365-7.897) 높은 치매 발병의 위험도가 있는 것으로 분석되었다. PGBD1의 rs3800324는 보정하지 않았을 때에만 p값이 0.042로 유의하게 나타났다 (Table 19).

Table 19. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Dominant model in APOE-ε4 subjects

SNP ID	Allele	Number of genotypes				P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)
		Dementia		Normal				
		MM	Mm+mm	MM	Mm+mm			
rs1049296	C/t	23	32	32	19	0.250	0.260	1.603(0.705-3.645)
rs4878104	T/c	26	19	33	19	0.567	0.561	1.277(0.559-2.917)
rs11136000	C/t	25	20	33	19	0.428	0.472	1.355(0.592-3.103)
rs2279590	C/t	27	18	33	19	0.726	0.771	1.131(0.492-2.602)
rs5848	C/t	26	19	25	27	0.340	0.274	0.633(0.279-1.436)
rs1143634	G/a	41	4	46	6	0.669	0.654	0.732(0.187-2.862)
rs2282649	T/c	16	29	15	36	0.521	0.519	0.751(0.315-1.790)
rs5930	G/a	18	27	19	33	0.726	0.709	0.854(0.373-1.956)
rs11622883	T/a	31	13	35	16	0.847	0.773	0.877(0.360-2.136)
rs2306604	A/g	12	33	18	34	0.398	0.364	1.505(0.623-3.634)
rs600879	C/t	40	5	46	6	0.947	0.957	1.036(0.286-3.755)
rs11767557	T/c	37	8	40	12	0.520	0.504	0.709(0.258-1.949)
rs2373115	C/a	20	25	14	38	0.071	0.078	0.456(0.190-1.092)
rs6463843	G/t	15	30	19	33	0.741	0.753	1.147(0.489-2.687)
rs3764650	T/g	16	29	23	29	0.385	0.523	1.318(0.564-3.077)
rs7044343	C/t	14	31	10	42	0.176	0.156	0.504(0.196-1.299)
rs1554948	T/a	24	21	21	31	0.202	0.156	0.545(0.235-1.261)
rs3851179	C/t	19	26	22	29	0.928	0.996	1.002(0.440-2.284)
rs1801133	G/a	15	30	14	38	0.492	0.666	0.819(0.331-2.027)
rs4073	T/a	16	29	16	36	0.617	0.542	0.762(0.318-1.827)
rs7910977	C/t	33	12	35	16	0.613	0.711	0.842(0.339-2.090)
rs610932	G/t	13	32	30	22	0.004**	0.008**	3.283(1.365-7.897)
rs3818361	G/a	15	29	21	30	0.478	0.636	1.231(0.521-2.905)
rs670139	G/t	16	29	13	38	0.284	0.241	0.587(0.241-1.432)
rs4845378	G/t	32	13	38	13	0.708	0.766	1.148(0.462-2.853)
rs3800324	G/a	24	20	38	13	0.042*	0.055	2.355(0.982-5.647)
rs1800764	T/c	18	26	14	38	0.148	0.195	0.563(0.236-1.343)
rs744373	T/c	14	31	22	28	0.196	0.211	1.721(0.735-4.029)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, sex, *p < 0.05, ** p < 0.01

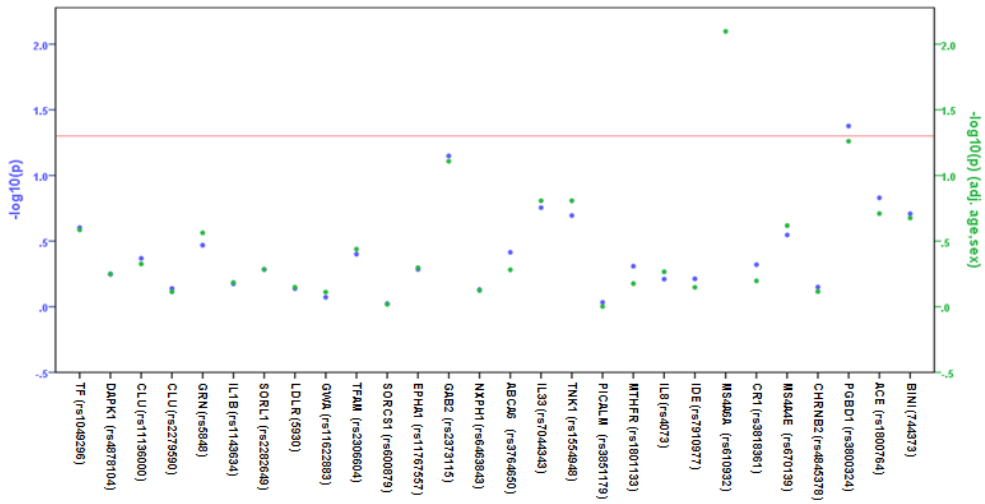


Figure 13. Association of SNPs with dementia based on the Dominant model in APOE-ε4 subjects

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the dominant model in APOE-ε4 subjects. P-value on the left Y-axis isn't adjusted. P-value on the right Y-axis is adjusted for age. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.2.5. APOE- ϵ 4 free 대상자를 통한 치매와 SNPs 연관성 분석 (Recessive model)

APOE- ϵ 4가 있는 대상자에서 치매 발병과 SNPs 연관성을 recessive model로 분석한 결과, 혼란변수를 보정하지 않았을 때와 연령, 성별을 보정하였을 때 치매와 연관성이 유의하지 않았다 ($p>0.05$) (Table 20).

Table 20. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Recessive model in APOE-ε4-free subjects

SNP ID	Allele	Number of genotypes				P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)
		Dementia		Normal				
		MM+Mm	mm	MM+Mm	mm			
rs1049296	C/t	67	6	231	19	0.862	0.919	1.051(0.398-2.777)
rs4878104	T/c	70	3	234	16	0.464	0.606	0.713(0.198-2.573)
rs11136000	C/t	71	2	232	18	0.164	0.244	0.411(0.092-1.833)
rs2279590	C/t	72	1	237	13	0.157	0.208	0.267(0.034-2.082)
rs5848	C/t	66	7	229	21	0.751	0.756	1.154(0.466-2.857)
rs1143634	G/a	73	0	250	0	-	-	-
rs2282649	T/c	59	14	188	62	0.319	0.292	0.703(0.364-1.355)
rs5930	G/a	61	12	213	37	0.731	0.654	1.179(0.574-2.421)
rs11622883	T/a	71	2	238	12	0.447	0.475	0.573(0.124-2.644)
rs2306604	A/g	63	10	190	60	0.060	0.081	0.520(0.250-1.083)
rs600879	C/t	73	0	249	1	0.588	1.000	0(0-∞)
rs11767557	T/c	72	1	244	5	0.595	0.567	0.535(0.063-4.560)
rs2373115	C/a	63	10	212	38	0.751	0.964	0.982(0.458-2.108)
rs6463843	G/t	53	20	200	50	0.177	0.161	1.552(0.840-2.868)
rs3764650	T/g	67	6	222	28	0.465	0.424	0.684(0.269-1.736)
rs7044343	C/t	60	13	191	59	0.296	0.349	0.725(0.370-1.421)
rs1554948	T/a	68	5	235	15	0.791	0.578	1.354(0.465-3.946)
rs3851179	C/t	63	10	213	37	0.814	0.735	0.877(0.409-1.879)
rs1801133	G/a	60	13	207	43	0.904	0.938	1.028(0.515-2.051)
rs4073	T/a	66	7	217	33	0.410	0.376	0.676(0.285-1.608)
rs7910977	C/t	71	2	239	11	0.525	0.486	0.579(0.125-2.695)
rs610932	G/t	62	10	224	25	0.356	0.437	1.371(0.619-3.036)
rs3818361	G/a	65	7	226	24	0.975	0.878	0.932(0.380-2.286)
rs670139	G/t	63	9	200	47	0.200	0.201	0.603(0.278-1.309)
rs4845378	G/t	71	1	245	5	0.735	0.687	0.640(0.073-5.638)
rs3800324	G/a	70	1	237	12	0.199	0.210	0.267(0.034-2.111)
rs1800764	T/c	59	12	197	50	0.531	0.508	0.789(0.391-1.592)
rs744373	T/c	60	12	224	25	0.121	0.158	1.725(0.809-3.677)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, sex,

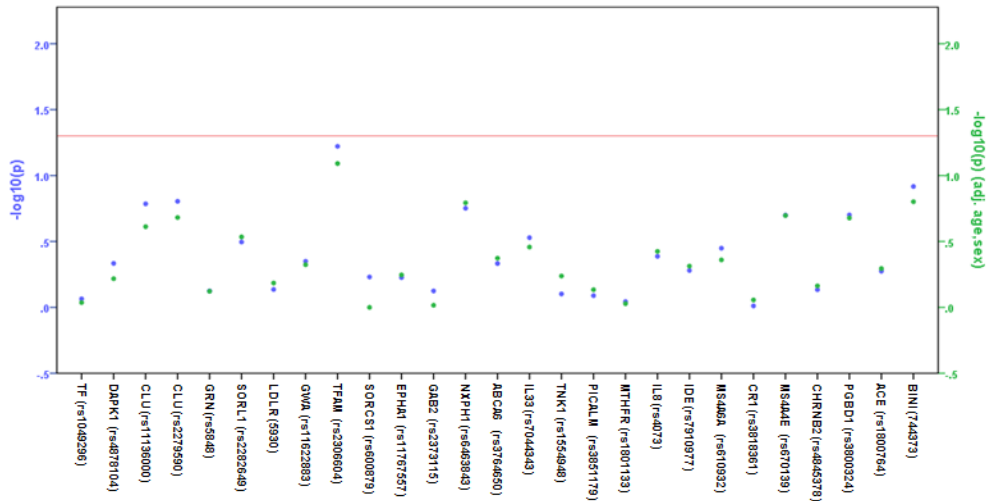


Figure 14. Association of SNPs with dementia based on the Recessive model in APOE-ε4-free subjects

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the recessive model in APOE-ε4-free subjects. P-value on the left Y-axis isn't adjusted. P-value on the right Y-axis is adjusted for age. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

2.2.6. APOE-ε4 대상자를 통한 치매와 SNPs 연관성 분석 (Recessive model)

APOE-ε4가 있는 대상자 97명을 대상으로 치매 발병과 SNPs 연관성을 recessive model에서 분석하였을 때 가장 유의하게 나온 SNPs는 MS4A4E 유전자 내에 있는 rs670139이었다. rs670139(G>t, GG+Gt vs tt)는 성별, 연령을 보정하였을 때 $p=0.047$ 로 유의하였으며, OR값은 0.290(95% CI 0.085-0.982)였다. APOE-ε4가 있을 때 major allele G의 대립인자를 가지고 있는 사람에 비해 minor allele T의 동형접합체인 TT형을 가지고 있는 사람의 치매 발병률이 0.290배 감소하였다 (Table 21).

Table 21. SNP genotype frequencies and ORs for association of Dementia based on Recessive model in APOE-ε4 subjects

SNP ID	Allele	Number of genotypes				P-value ^a	P-value ^b	OR(95% CI)
		Dementia		Normal				
		MM+Mm	mm	MM+Mm	mm			
rs1049296	C/t	49	6	45	6	0.817	0.836	1.138(0.335-3.864)
rs4878104	T/c	41	4	47	5	0.902	0.870	0.888(0.216-3.657)
rs11136000	C/t	42	3	48	4	0.846	0.673	0.709(0.144-3.490)
rs2279590	C/t	43	2	48	4	0.508	0.410	0.473(0.079-2.811)
rs5848	C/t	42	3	47	5	0.599	0.602	0.671(0.150-3.001)
rs1143634	G/a	45	0	51	1	0.350	1.000	0(0-∞)
rs2282649	T/c	37	8	37	14	0.260	0.237	0.549(0.204-1.482)
rs5930	G/a	39	6	46	6	0.789	0.710	1.267(0.364-4.417)
rs11622883	T/a	42	2	48	3	0.771	0.784	0.771(0.121-4.930)
rs2306604	A/g	36	9	38	14	0.424	0.403	0.655(0.243-1.764)
rs600879	C/t	45	0	52	0	-	-	-
rs11767557	T/c	45	0	52	0	-	-	-
rs2373115	C/a	41	4	40	12	0.060	0.061	0.310(0.091-1.057)
rs6463843	G/t	35	10	40	12	0.920	0.915	1.055(0.397-2.805)
rs3764650	T/g	39	6	47	5	0.565	0.529	1.511(0.418-5.462)
rs7044343	C/t	34	11	36	16	0.488	0.474	0.718(0.289-1.780)
rs1554948	T/a	43	2	47	5	0.326	0.432	0.497(0.087-2.835)
rs3851179	C/t	37	8	41	10	0.819	0.850	0.905(0.321-2.553)
rs1801133	G/a	38	7	38	14	0.175	0.300	0.569(0.196-1.654)
rs4073	T/a	38	7	43	9	0.817	0.814	0.877(0.292-2.627)
rs7910977	C/t	43	2	50	1	0.485	0.417	2.777(0.236-32.617)
rs610932	G/t	41	4	46	6	0.669	0.681	0.755(0.197-2.886)
rs3818361	G/a	41	3	49	2	0.528	0.533	1.804(0.293-11.513)
rs670139	G/t	41	4	38	13	0.033*	0.047*	0.290(0.085-0.982)
rs4845378	G/t	43	2	50	1	0.485	0.522	2.249(0.188-26.866)
rs3800324	G/a	40	4	51	0	0.028*	1.000	0(0-∞)
rs1800764	T/c	40	4	43	9	0.241	0.302	0.510(0.142-1.830)
rs744373	T/c	40	5	39	11	0.157	0.164	0.438(0.137-1.402)

a : Chi-square test, b : Logistic Regression Analysis adjusted age, sex, *p < 0.05

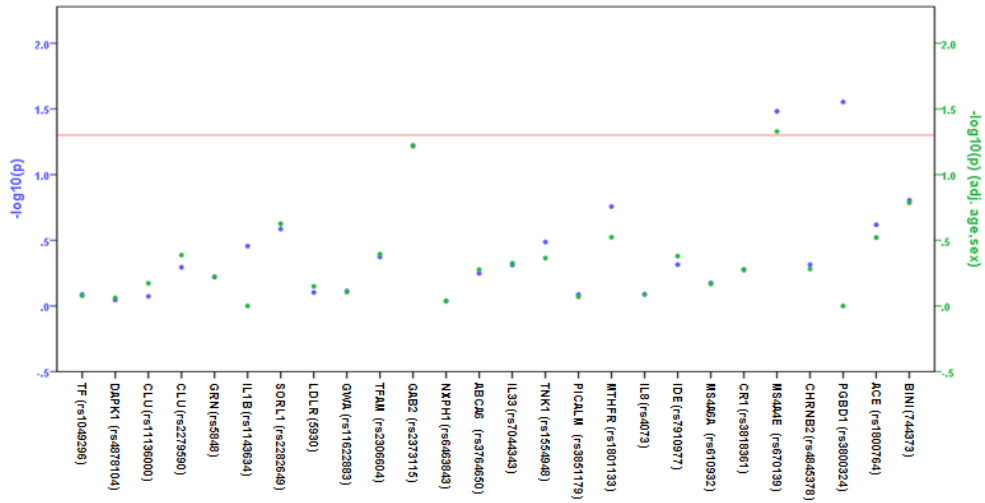


Figure 15. Association of SNPs with dementia based on the Recessive model in APOE-ε4 subjects

Transformed $-\log_{10}p$ of SNPs from the logistic regression model of association with dementia based on the recessive model in APOE-ε4 subjects. P-value on the left Y-axis isn't adjusted. P-value on the right Y-axis is adjusted for age. The threshold of significance ($p \leq 0.05$) is indicated by red horizontal line.

IV. 고 찰

치매는 다양한 인지기능 저하와 행동증상을 유발하는 신경장애이다. 단순히 기억력만 저하된 경우는 치매라고 하지 않으며, 우울증이나 불안 등과 같은 이상행동을 나타내는 경우가 많다. 현대 의학의 발달과 함께 인간의 수명이 점차 증가함에 따라 노인 인구가 차지하는 비율이 갈수록 증가하며 그에 따른 노인병 환자의 증가가 이미 사회적 문제로 대두되고 있는데, 치매는 노인병 중 가장 심각한 질병 중 하나이다. 치매는 치료약이 없으며 회복이 불가능한 상황이며 따라서 치매로 인한 삶의 질 저하와 의료비 손실을 최소화하기 위해서는 치매 위험 인자를 통해 조기발견하여 치료하는 것이 중요하다. 치매의 발생원인 및 발생기작에 관여하는 위험 유전인자가 매우 많고 복합적이기 때문에 소수 특정 유전자 내의 SNP만을 고려하는 것 보다는 전장 유전체에 존재하는 다수의 SNP를 조사하는 것이 더욱 효과적이다. 유전체 전장 연관성 분석(GWAS)를 통해 치매와 연관되어 있는 관련 SNP를 발견하여 치매 발병 위험이 높은 유전자를 가진 고위험군 선별을 통해 치매를 예측하는데 효과적인 방향을 제시할 수 있다.

본 연구는 참여자 896명 중 선별된 434명(남자 125명, 여자 309명을 대) 상으로 하여 치매환자군 122명과 정상대조군 312명으로 나누어 GWAS 분석을 실시하였다. 백인들을 대상으로 한 기존의 연구에서 치매 고위험 인자로 알려진 31개 SNPs를 선별하여, 한국인을 대상으로 재현성(replication)을 고찰해 보고자 하였다. 29개의 SNP를 다중 로지스틱 회귀분석을 통해 치매와 SNPs의 연관성을 분석하였으며, 또한 치매에 영향력이 있다고 이미 알려져 있는 환경적 요인인 성별, 연령과 APOE- ϵ 4를 보정하였다. APOE는 현재까

지 가장 많은 연구가 이루어진 유전자로 치매 발병률을 높이는 가장 강력한 유전자로 알려져 있으며, APOE의 아형 중 $\epsilon 4$ 의 경우 치매의 위험도를 증가시키는 것으로 보고되었다 [23]. APOE- $\epsilon 4$ 는 neurofibrillary tangles를 형성시켜 치매를 유발시키는 것 외에도 [11, 12], β -amyloid 단백질과 결합하여 축적시키며, 신경세포의 손상 후 회복되는 과정에서 시냅스의 가소성을 촉진, 신경 독성, 타우 단백질의 인산화, 신경염증 반응을 일으키는 것으로 알려져 있다 [24]. 본 연구에서 29개의 SNP를 분석한 결과 rs11767557, rs610932, rs670139 그리고 rs3851179가 치매와 유의한 연관성을 나타냈으며, 각 SNP에 연관된 유전자는 EPHA1, MS4A6A, MS4A4E, PICALM이다.

rs11767557(T>c)은 염색체 7번에 위치한 EPHA1 유전자 내에 있는 SNP로 intron에 위치해있다. EPHA1(efrin type-A receptor 1)은 tyrosine-kinase 수용체에서 ephrin 수용체 중 하나이며 [25], 면역계 기능, 시냅스의 기능장애, 시냅스 세포막 공정에 관여하며 알츠하이머성 치매 발병에 영향을 주는 것으로 알려져 있다 [26]. 이전의 GWAS 연구를 통해 백인에게서 EPHA1의 rs11767557이 치매 발병에 영향력이 있다는 것이 보고된바 있으며 [22], 한국인을 대상으로 진행된 GWAS 연구에서는 rs11767557 외에 EPHA1에 존재하는 다른 SNP (rs2242601 외 9개)를 분석하였을 때, 모두 유의하지 않는 것으로 보고되었다 [27]. 본 연구에서 로지스틱 회귀분석을 이용하여 치매와의 연관성을 분석한 결과, Additive model로 남녀 모두를 대상으로 하여, 성별, 연령 보정을 했을 때와, 성별, 연령, APOE- $\epsilon 4$ 를 보정하였을 때의 p -value는 0.011(OR=0.540, 95% CI 0.335-0.870), 0.034(OR=0.583, 95% CI 0.353-0.961)로 유의하게 나타났다. 남녀를 각기 분

석하였을 때에는 여성만을 대상으로 하였을 때에는 연령을 보정하였을 때 $p = 0.035$ (OR=0.545, 95% CI 0.310-0.959)로 유의하게 나타났지만 남성을 대상으로 하였을 때는 유의하지 않았다. 이러한 결과를 통해 환경적 요인(연령)을 통제하였을 때, 여성에게서 CC형을 갖는 사람이 TT형을 갖는 사람에 비해 치매 발병률을 감소시키는 것으로 분석할 수 있다. 성별, 연령, APOE- $\epsilon 4$ 를 보정하였을 때에는 전체에서 p 값이 0.034로 유의하였으며, OR값은 0.583(95% CI 0.353-0.961)로 CC형을 갖는 사람의 치매 발병률이 0.583배 낮은 것을 볼 수 있다. 마찬가지로 Dominant model을 이용하여 분석 하였을 때에도 모두를 대상으로 성별, 나이를 통제하였을 때 (p -value=0.012, OR=0.521, 95% CI 0.313-0.869)와 나이, 성별, APOE- $\epsilon 4$ 를 통제하였을 때 (p -value=0.032, OR=0.559, 95% CI 0.329-0.950) 유의하게 나왔으며, 여성만을 대상으로 나이를 통제하였을 때(p -value=0.030, OR=0.513, 95% CI 0.280-0.940)에도 유의하게 나왔다. 하지만 남성만을 대상으로 하였을 때에는 유의하지 않았다. 이를 통해 minor allele인 C 대립인자를 가졌을 때 major allele인 T 대립인자의 동형접합체 TT를 가졌을 때보다 치매 발병률이 감소 하는 것을 알 수 있으며, 여성에서는 나이를 통제하였을 때 C 대립인자를 가진 사람이 치매 발병률이 감소하는 것으로 해석할 수 있다. APOE- $\epsilon 4$ 의 유무에 따른 rs11767557와 치매 발병률과의 연관성을 연령, 성별을 보정하여 분석하였을 때에는 APOE- $\epsilon 4$ 가 없는 대상자들로 Additive model과 Dominant model로 분석하였다. p -value는 각각 0.042 (OR=0.547, 95% CI 0.305-0.978), 0.036 (OR=0.511, 95% CI 0.272-0.959)로 유의하게 나왔다. APOE- $\epsilon 4$ 가 있는 대상자들에게서는 유의하게 나오지 않았으며, Recessive model을 이용하였을 때에도 유의하지 않았다. 이러한 결과를 통

해 APOE- ϵ 4가 없을 때 T 대립인자보다 C 대립인자가 치매 발병과 연관성이 있으며 발병률을 감소시키는 것을 알 수 있다.

rs3851179(C>t)는 염색체 11번에 위치한 PICALM 유전자 내에 있는 SNP로 upstream에 위치한다. PICALM (Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein)은 Clathrin과 결합하여 물질수송에 관여하며, 뉴런에서의 발현과 함께 모든 조직에서 발현된다고 보고되었으며 [28], 뉴런의 기능과 기억 형성에 관여하여 Alzheimer's disease 병리학에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 [29]. 또한 PICALM은 식균작용으로 Amyloid precursor protein(APP)를 처리하여 A β 의 수준을 변화시켜 알츠하이머성 치매 위험요소에 영향을 미치는 것으로 조사됐다 [30]. 기존의 GWAS 연구에 따르면 서양인을 대상으로 하였을 때 PICALM의 rs3851179 SNP는 치매와 유의한 연관성을 갖는다고 제시하였다 [21]. 또한 한국인을 대상으로 GWAS 연구에서는 PICALM 유전자의 SNP 중 rs385117뿐만 아니라 [19], rs677909, rs588076 등 총 7개의 SNP가 치매와 연관성이 있다고 보고하였다 [27]. 하지만 중국인을 대상으로 APOE- ϵ 4의 유무에 따른 rs3851179의 치매 발병률을 조사하였을 때, Additive model, Dominant model, Recessive model에서 모두 유의하지 않게 나왔다 [31]. 본 연구에서는 Dominant model을 이용하여 여성을 대상으로 연령, APOE- ϵ 4를 보정하였을 때에만 p-value가 0.041(OR=0.570, 95% CI 0.333-0.977)로 유의하게 나왔다. 또한 Dominant model로 APOE- ϵ 4없는 사람들을 대상으로 연령, 성별을 보정하였을 때 p=0.023 (OR=0.533, 95% CI 0.310-0.916)으로 유의하였다. 이러한 결과로 볼 때 여성에서 minor allele인 T 대립인자를 가졌을 때 major allele인 C 대

립인자의 동형접합체 CC를 가졌을 때보다 치매 발병률이 0.57배 감소 하는 것을 알 수 있으며, APOE-ε4가 없을 때 역시 T 대립인자를 가졌을 때 동형접합체 CC를 가졌을 때보다 0.023배만큼 치매 발병률이 낮은 것으로 해석할 수 있다.

rs610932(G>t)는 염색체 11번에 위치한 유전자 MS4A family 중 MS4A6A의 SNP로 3'-UTR에 자리한다. MS4A는 알레르기와 아토피에 관여하며, 적어도 16개의 paralogue가 있고, 각각의 유전자는 척추동물이 진화하면서 염색체 내에서 중복되어 생성된 것으로 보고되었다 [32]. 각각의 유전자들의 특징에 관해서는 아직 보고되지 않고 있지만 MS4A6A는 최근의 GWAS 연구를 통해 AD와 연관성이 있다고 보고되었다 [22, 34]. 또한 중국인을 대상으로 한 GWAS 연구에서도 AD와 연관성 있는 것을 보였으며, APOE-ε4의 유무에 따라 보았을 때에도 모두 연관성 있다고 보고되었다 [34]. 한국인을 대상으로 한 GWAS 연구도 있었지만 rs610932 외에 다른 SNP 중 rs12453 등을 포함한 총 4개의 연관성에 대해 분석하였으며, 그 결과 유의하지 않는다고 보고됐다 [27]. 본 연구에서는 Dominant model에서 연령, 성별을 통제했을 때뿐만 아니라, 연령, 성별, APOE-ε4를 보정하였을 때에도 p-value는 각각 0.021 (OR=1.664, 95% CI 1.079-2.566), 0.047 (OR=1.576, 95% CI 1.005-2.470)으로 유의하였다. 또한 Additive model과 Dominant model을 이용하여 여성을 대상으로 연령을 보정하였을 때 p-value가 각각 0.042 (OR=1.474, 95% CI 1.005-2.162)와 0.019 (OR=1.859, 95% CI 1.106-3.123)로 유의하게 나왔다. 게다가 Dominant model을 이용하여 APOE-ε4가 있는 대상자들만을 연령, 성별을 분석하였을 때에도 p값

은 0.008 (OR=3.283, 95% CI 1.365-7.897)로 연관성이 있는 것으로 조사되었다. 이러한 결과로 보아 APOE-ε4를 통제하였을 때 minor allele인 T 대립인자를 가졌을 때 major allele인 G 대립인자의 동형접합체 GG를 가졌을 때보다 치매 발병률이 1.576배 증가하며, 여성에게서도 T 대립인자를 가졌을 때 치매 발병률이 더 높은 것을 알 수 있다. APOE-ε4가 있을 때에도 동형접합체 GG를 가졌을 때보다 T 대립인자를 가졌을 때 3.283배 높은 확률로 치매가 발병하는 것을 볼 수 있다.

rs670139 (G>t)는 MS4A4E 유전자 내에 있는 SNP로 3'-UTR에 자리하며, MS4A4E는 MS4A6A와 마찬가지로 MS4A family 중 하나이다. 기존의 GWAS 연구에서 백인을 대상으로 MS4A4E의 rs670139이 치매와 연관이 있는 것으로 보고되었다 [33]. 본 연구에서 Additive model과 Recessive model로 연령, 성별, APOE-ε4를 보정하였을 때 p값은 각각 0.030 (OR=0.699, 95% CI 0.506-0.965), 0.029 (OR=0.476, 95% CI 0.245-0.926)로 유의하였으며, 남성에게서 Additive model로 APOE-ε4를 보정하여 분석하였을 때에도 p값이 0.048 (OR=0.567, 95% CI 0.323-0.995)로 유의하였다. 또한 APOE-ε4가 있는 대상자들을 Recessive model로 연령을 보정하여 분석한 p값이 0.290 (OR=0.290, 95% CI 0.085-0.982)이었다. 이는 연령, 성별, APOE-ε4를 통제하였을 때 minor allele인 T 대립인자의 동형접합체 TT를 가졌을 때 major allele인 G 대립인자를 가졌을 때보다 치매 발병률이 0.476배 감소하는 것으로 볼 수 있다. 남성에게서는 연령, APOE-ε4를 통제하였을 때 동형접합체 GG를 가졌을 때보다 동형접합체 TT를 가졌을 때 0.567배만큼 치매 발병률이 낮게 나타났다. 또한 APOE-ε4가 있는 대상자

들에서는 연령을 통제하였을 때 G 대립인자를 가졌을 때보다 T 대립인자의 TT 동형접합체를 가졌을 때 0.29배 낮은 치매 발병률을 나타냈다.

이외에도 TFAM 유전자의 rs2306604는 Recessive model을 이용하여 남성에게서 연령을 보정하였을 때, 연령, APOE-ε4를 보정하였을 때의 p-value가 각각 0.025 (OR=0.097, 95% CI 0.012-0.753), 0.037 (OR=0.111, 95% CI 0.014-0.875)로 유의하였다. 이를 통해 남성은 major allele A 대립인자를 가졌을 때보다 minor allele G 대립인자의 GG 동형접합체를 가졌을 때 치매 발병률이 감소하는 것으로 나타났다. GAB2 유전자의 rs2373115는 APOE-ε4가 있는 대상자들에서 Additive model을 이용하여 분석하였을 때 p값이 0.028 (OR=0.499, 95% CI 0.269-0.928)로 유의하게 나타났다. 이는 APOE-ε4가 있을 때 minor allele의 동형접합체인 AA를 가졌을 때 major allele의 동형접합체 CC를 가졌을 때보다 치매 발병률이 더 낮게 나타나는 것을 알 수 있다.

총 29개의 SNP 중 한국인의 치매와 연관성이 있는 SNP로는 EPHA1, PICALM, MS4A6A, MS4A4E, 그리고 TFAM, GAB2로 나타났으며 이외에 23개의 SNP는 백인을 대상으로 한 기존의 GWAS의 연구와는 다르게 연관성이 없는 것으로 나타났다. 이는 서양인과 한국인의 유전적 배경이 다르기 때문에 다른 결과가 나왔을 것으로 여겨지며, 연구 대상자의 표본 수가 비교적 적기 때문에 충분한 유전자형을 확보하지 못하였다는 제한점을 가지고 있다. 본 연구에서 제시한 SNP를 이용한 재현 연구 및 후보 유전자와의 연관성에 관한 연구가 계속적으로 진행되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 한국인의 치매를 대상으로 한 GWAS 분석을 진행한 연구로써 서양인의 치매에 연관성이 있다고 알려진 SNP를 이용하여 한국인에게 연관성이 있는 SNP를 조사하였다. GWAS 분석을 통해 밝혀진 유전자 및 SNP는 치매의 유전적 요인을 규명할 뿐만 아니라, 이 유전자 및 SNP를 통해 진단기술의 개발과 개인의 위험 대립유전자(risk allele)의 보유를 파악함으로써 치매의 예방, 진단 및 치료 등의 전반적인 영역에서 효과적으로 이용될 수 있을 것이라 기대 된다. 또한 향후 GWAS 분석으로 발굴된 또 다른 후보유전자들에 대한 전체 염기서열 결정을 수행하여 치매 관련 유전자 변이들을 발굴 및 검증함으로써 치매 관련 개인별 질병 예측 프로그램 개발에 필요한 유전학적 콘텐츠로 활용하고자 한다.

V. 참고 문헌

- [1] American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Source Information. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994
- [2] Ki Woong Kim, Joon Hyuk Park, Myoung-Hee Kim, Moon Doo Kim, Bong-Jo Kim, Shin-Kyum Kim, Jeong Lan Kim, Seok Woo Moon, Jae Nam Bae, Jong Inn Woo, et al., A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment(MCI) in South Korea. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2011;23(2):281-291.
- [3] Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Lane CR, Lim EP, Kalyanaraman N, Menesh J, Ziaugra L, et al., Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nature Genetics*, 1999;22(3):231-238.
- [4] LJ Engle, CL Simpson, JE Landers, Using high-throughput SNP technologies to study cancer. *Oncogene*, 2006;13;25(11):1594-1601.
- [5] Jennifer Couzin, Human genome. HapMap launched with pledges of\$100 million. *Science*, 2002;1;298(5595):941-942.
- [6] Muin J Khoury, Linda L, Edward R B, Population screening in the age of genomic medicine. *The New England Journal of Medicine*, 2003;2;348(1):50-58.
- [7] Nahid A Azad, Muneerah Al Bugami, Inge Loy, Gender differences in dementia risk factors. *Gender Medicine*, 2007;4(2):120-129.
- [8] T Paula G, Dudley K, LRP in Alzheimer's disease: friend or foe? *The Journal of Clinical Investigation*, 2000;106(9):1077-1079.
- [9] Chang-En Yu, Howard Seltman, Elaine R Peskind, Nichole Galloway, Peter XZhou, Elisabeth Rosenthal, Ellen M Wijsman, Debby W Tsuang, Bernie Devlin, Gerard D Schellenberg, Comprehensive analysis of APOE and selected proximate makers for late-onset Alzheimer's disease: Patterns of linkage disequilibrium and disease/marker association. *Genomics*, 2007;89;655-665.

- [10] Yadong Huang, Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Neurology*, 2006;66;79-85.
- [11] Cedazo-Minquez A, Popescu BO, Blanco-Millan JM, Akterin S, Pei J-J, Winblad B, Cowburn RF, Apolipoprotein E and beta-amyloid (1-42) regulation of glycogen synthase kinase-3beta. *Journal of Neurochemistry*, 2003;87(5);1152-1164.
- [12] Prince JA, Zetterberg H, Andreasen N, Marcusson J, Blennow K, ApoE epsilon4 allele is associated with reduced cerebrospinal fluid levels of Abeta42. *Neurology*, 2004;62(11);2116-2118.
- [13] 신준현, 치매진단: 신경심리검사. *Korean Journal of Family Medicine*, 2010;31:253-266.
- [14] Kang Y, et al., Seoul Neuropsychological Screening Battery(SNSB). 1st ed. Incheon: Human Brain Research & Consulting Co., 2003.
- [15] 신흥현, 소희영, 이해영, 치매 환자 인지기능 검사(CDT, K-MMSE, K-3MS, CDR)의 임상적 유용성 비교. *Korean Journal of Rehabilitation Nursing*, 2008;11;90-98.
- [16] W. Gregory Feero, Alan E Guttmacher, Francis S Collins, *Genomic Medicine: Genomic Medicine-An Updated Primer*. *New England Journal of Medicine*, 2010;362;2001-2011.
- [17]. Changen-En Yu, Howard Seltman, Eaine R Peskind, Nichole Galloway, Poter X Zhou, Elisabeth Rosenthal, Ellen M Wijsman, Debby W Tsuang, Bernine Devlin, Gerard D Schellenberg, Comprehensive analysis of APOE and selected proximate markers for last-onset Alzheimer's disease: Patterns of linkage disequilibrium and disease/marker association. *Genomics*, 2007;89;655-665.
- [18]. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, Myers RH, Pericak-Vance MA, Risch N, van Duijin CM, Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association*, 1997;278;1349-1356.
- [19] Akinori Miyashita, Asako Koike, Gyungah Jun, Li-San Wang, Satoshi Takahashi, Etsuro Matsubara, Takeshi Kawarabayashi, Mikio Shoji, Naoki

- Tomita, Hiroyuki Arai, et al., SORL1 Is Genetically Associated with Late-Onset Alzheimer's Disease in Japanese, Koreans and Caucasians. PLOS ONE, 2013;8(4);e58618.
- [20] Jean-Charles Lambert, Simon Heath, Gael Even, Dominique Campion, Kristel Sleegers, Mikko Hiltunen, Onofre Combarros, Diana Zelenika, Maria J Bullido, Beatrice Tavernier, et al., Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. Nature Genetics, 2009;41;1094-1100.
- [21] Denise Harold, Richard Abraham, Paul Hollingworth, Rebecca Sims, Amy Gerrish, Marian L Hamshere, Jaspreet Singh Pahaw, Valentina Moskvina, Kimberley Dowzell, Amy Williams, et al., Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. Nature Genetics, 2009;41;1088-1095.
- [22] Adam C Naj, Gyungah Jun, Gary W Beecham, Li-San Wang, Badri Narayan Vardarajan, Jacqueline Buros, Paul J Gallins, Joseph D Buxbaum, Gail P Jarvik, Paul K Crane, et al., Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset with Alzheimer's disease. Nature Genetics, 2011;43;436-443.
- [23] Norihiro Takei, Akinori Miyashita, Tamao Tsukie, Hiroyuki Arai, Takashi Asada, Masaki Imagawa, Mikio Shoji, Susumu Higuchi, Katsuya Urakami, Hideo Kimura, et al., Genetic association study on in and around the APOE in late-onset Alzheimer disease in Japanese. Genomics, 2009;93;441-448.
- [24] Robert C Green, J Scott Roberts, Adrienne Cupples, Norman R Relkin, Peter J Whitehouse, Tamsen Brown, Susan LaRusse Eckert, Melissa Butson, Dessa Sadovnick, Kimberly A Quaid, et al., Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease. The New England Journal of Medicine, 2009;361;245-254.
- [25] Unified nomenclature for Eph family receptors and their ligands, the ephrins. Eph Nomenclature Committee. Cell, 1997;90;403-404.
- [26] Morgan K, The three new pathways leading to Alzheimer's disease. Neuropathology and Applied Neurobiology, 2011;37;353- 611.
- [27] Sun Ju Chung, Jae-Hong Lee, Seong Yoon Kim, Sooyeoun You, Mi Jung Kim, Joo-Yong Lee, Jaeyoung Koh, Association of GWAS Top Hits With Late-onset Alzheimer Disease in Korean Population. Alzheimer Disase & Association Disorders, 2013;27;250-257.

- [28] Francesc Tebar, Stefan K. Bohlander, Alexander Sorkin, Clathrin Assembly Lymphoid Myeloid Leukemia (CALM) Protein: Localization in Endocytic-coated Pits, Interactions with Clathrin, and the Impact of Overexpression on Clathrin-mediated Traffic. *Molecular Biology of the Cell*. 1999;10;2687-2702.
- [29] Harel A, Wu F, Mattson MP, Morris CM, Yao PJ. Evidence for CALM in directing VAMP2 trafficking. *Traffic*. 2008;9;417-429.
- [30] Bushlin I, Petralia RS, Wu F, Harel A, Mughal MR, Matton MP, et al., Clathrin assembly protein AP180 and CALM differentially control axogenesis and dendrite outgrowth in embryonic hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience*, 2008;28;10257-10271.
- [31] Jin-Tai Yu, Jing-Hui Song, Teng Ma, Wei Zhang, Nan-Nan Yu, Shi-Ying Xuan, Lan Tan. Genetic association of PICALM polymorphisms with Alzheimer's disease in Han Chinese. *Journal of the Neurological Sciences*. 2011;300;78-80.
- [32] Stanford AJ, Moffatt Mf, Daniels SE, Makamura Y, Lathrop GM, Hopkin JM, Cookson WO, A genetic map of chromosome 11q, including the atopy locus. *European Journal of Human Genetics*, 1995;3;188-194.
- [33] Paul Hollingworth, Denise Harold, Rebeca Sims, Amy Gerrish, Jean-Charles Lambert, Minerva M Carrasquillo, Richard Abraham, Marian L Hamshere, Jaspreet Singh Pahwa, Valentina Moskvina, et al., Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*. 2011;43/429-435.
- [34] Yu-Lei Deng, Li-Hua Liu, Ying Wang, Hui-Dong Tang, Ru-Jing Ren, Wei Xu, Jian-Fang Ma, Li-Ling Wang, Jun-Peng Zhuang, Gang Wang, Sheng-Di Chen, The prevalence of CD33 and MS4A6A variant in Chinese Han population with Alzheimer's disease. *Human Genetics*, 2012;131;1245-1249.

감사의 글

새로운 삶에 대한 도전으로 시작한 대학원 석사과정이 벌써 졸업을 앞두고 있습니다. 짧고도 긴 시간 동안 많은 것을 얻었고 배웠습니다. 항상 도와주시고 격려해 주신 주위의 모든 분들께 진심으로 감사드립니다.

저에게 연구하는 사람의 마음가짐과 도전하는 용기를 일깨워 주시고 제가 조금 더 큰 그릇이 되기를 바라는 마음으로 아낌없는 지도를 해주신 이건호 교수님께 마음 깊이 감사드립니다. 바쁘신 중에도 세심한 지도와 따뜻한 관심을 주시고 도움을 주신 최규영 박사님, 통계학 이라는 제게는 생소했던 분야에 대한 논문을 무사히 마무리 할 수 있도록 많은 가르침을 주시고 격려해주신 이장재 교수님, 그리고 항상 지켜봐 주시고 꼼꼼한 가르침으로 깊이 있는 공부를 할 수 있도록 이끌어주신 김현희 교수님께 진심으로 감사드립니다. 묵묵히 지켜봐 주시지만 아낌없는 조언으로 힘을 주신 최유용 교수님께 진심으로 감사드립니다. 대학생활부터 좋은 가르침을 주시고 지켜봐 주신 이준식 교수님, 전택중 교수님, 온화한 미소로 용기를 북돋워 주신 정현숙 교수님, 이정섭 교수님 감사드립니다. 또한 타지에서 공부할 때 많은 가르침 주시고 불편하지 않도록 배려해주신 중앙대 이상명 교수님께 감사드립니다.

학위과정동안 함께 지낸 실험실 식구들인 동생이지만 든든하고 활력소가 되어준 지수, 섬세하고 꼼꼼하게 챙겨준 나현이, 굶은일 도맡아 하며 힘이 되어준 찬양이, 연구와 공부에 집중할 수 있도록 도움을 준 사랑이와 근석이, 그리고 도움이 필요할 때마다 상냥하게 응해준 바라지까지 고마운 마음을 전합니다. 혼자 해결할 수 없을 것만 같은 일들을 항상 함께였기에 해낼 수 있었고, 즐겁게 생활할 수 있었습니다. 함께 고생하고 서로 격려했던 대학원 동기, 선후배님들께도 감사함을 전합니다. 또한 실험적으로 부족했던 제게 많은 도움을 주시고 많은 배려를 해주신 중앙대의 대환오빠, 은애언니, 판선오빠, 소연언니께 감사드립니다.

중심을 잃고 방황하던 제게 분명한 조언을 아끼지 않고 용기를 준 민철오빠, 오랜 시간 동안 항상 옆에서 힘들고 지칠 때 함께해준 주영이, 무슨 일이 있던 간에 날 믿고 지켜봐 준 수영이, 고민이 있을 때 들어주고 긍정의 힘이 되어준

가은이, 언제나 내 편이 되어준 지나, 매 순간 기쁜 일 슬픈 일 함께 나눠준 효인이, 언제나 활력소가 되어준 희수, 여진이, 또 주변의 모든 분들께 고마운 마음을 전합니다.

마지막으로 든든한 후원자이시고 늘 믿고 지켜봐주신 가족분들께 감사드립니다. 친구처럼 때로는 언니처럼 함께해주면서 묵묵히 지원해주신 엄마 이해경님, 든든한 버팀목인 우리오빠, 제 곁에 계셔 주시는 것만으로도 큰 힘이 되고 삶의 원동력이 됩니다. 마음 깊이 사랑과 감사를 전합니다.

제게 주신 귀한 가르침을 마음 깊이 새기고 한걸음, 한걸음씩 성실하게 나아가며 따뜻한 마음으로 나눌 줄 아는 사람이 되겠습니다. 감사합니다.