

## 中国汉族人群中 *RELN* 基因 rs7341475 位点与精神分裂症的相关性分析

刘兴彦<sup>1</sup>, 李明<sup>2,3</sup>, 杨顺英<sup>1</sup>, 宿兵<sup>2,\*</sup>, 尹利德<sup>1,\*</sup>

(1. 玉溪市第二人民医院, 玉溪 653101; 2. 中国科学院昆明动物研究所 遗传资源与进化国家重点实验室, 昆明 650223;  
3. 中国科学院研究生院, 北京 100049)

**摘要:** 精神分裂症是一种常见的复杂精神疾病。大量的实验证据表明, 遗传因素在精神分裂症的发生中起到了重要的作用。截至目前, 有报道称至少 100 个基因与精神分裂症相关, 但它们在不同人群中的重复性不好。在这些基因中, *RELN* 在多个人群中都被证实与精神分裂症相关, 表明它可能是一个真实的易感基因。目前, 在 *RELN* 基因上有很多个单核苷酸多态性位点被证实与精神分裂症相关, 其中研究最多的是通过全基因组关联分析发现的在 *RELN* 基因第四个内含子中的单核苷酸多态性位点 rs7341475, 它被证明与精神分裂症的发生相关。为了验证该位点在中国人群中是否与精神分裂症相关, 作者对来自中国玉溪的病例——对照样本(400 位患者和 400 位正常人)进行了遗传分析。结果显示, 在该样本中 rs7341475 与精神分裂症不相关, 这表明 rs7341475 在中国人群中可能不是致病多态性位点。

**关键词:** 精神分裂症; *RELN*; 单核苷酸多态性位点; 中国人群

**中图分类号:** Q987.2; Q593.2; R749.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0254-5853-(2011)05-0499-05

## Association of *RELN* SNP rs7341475 with schizophrenia in the Chinese population

LIU Xing-Yan<sup>1</sup>, LI Ming<sup>2,3</sup>, YANG Shun-Ying<sup>1</sup>, SU Bing<sup>2,\*</sup>, YIN Li-De<sup>1,\*</sup>

(1. The Second People's Hospital of Yuxi City, Yuxi 653101, China; 2. State Key Laboratory of Genetic Resources and Evolution, Kunming Institute of Zoology and Kunming Primate Research Center, the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223, China;  
3. Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

**Abstract:** Schizophrenia is a common and complex psychiatric disorder. Significant evidence has suggested that genetic factors play pivotal roles in the etiology of schizophrenia. More than 100 schizophrenia candidate genes have been reported; however, many of them do not have satisfactory replications among different populations. Among these genes, *RELN* is thought to be associated with schizophrenia in many populations, suggesting it is a real risk gene for this disorder. Identified in the GWAS study, single nucleotide polymorphism (SNP) rs7341475, located in intron 4 of *RELN*, has been successfully replicated in subsequent investigations, implying its potential contribution to schizophrenia susceptibility. To investigate the association of rs7341475 with schizophrenia in Chinese populations, a case-control association analysis was conducted with samples from Yuxi (400 cases and 400 controls) in southwestern China. The results do not indicate any association of rs7341475 with schizophrenia, which suggests it is not a risk SNP for schizophrenia in Han Chinese.

**Key words:** Schizophrenia; *RELN*; Single nucleotide polymorphism; Chinese population

精神分裂症是以基本个性的改变, 思维、情感、行为的分裂以及精神活动与环境的不协调为主要特征的一类最常见的精神疾病 (Andreasen, 1995)。流行病学调查表明, 精神分裂症在不同人群

中的流行率相近, 都约为 1% (Freedman, 2003)。精神分裂症的病因到目前仍不清楚, 但已有的数据表明, 遗传因素和环境因素都起作用。家系、双胞胎和领养研究证明, 精神分裂症具有很强的遗传倾向, 其

遗传力可达 80%~85% (Lichtenstein et al, 2009)。即使精神分裂症有如此高的遗传倾向, 对于探索它的易感基因的努力却收获很小。截至目前, 至少有 100 个基因被报道与精神分裂症相关, 却只有少数几种基因能持续在世界上不同人群中印证相关性, 包括 *DISC1*、*COMT*、*BDNF* 和 *NRG1* 等 (Georgieva et al, 2008; Hennah et al, 2009; Neves-Pereira et al, 2005; Shifman et al, 2002)。此外, 在探索精神分裂症的易感基因中, 全基因组关联分析被证明是成功的, 通过这种手段报道了数个新的精神分裂症易感基因, 包括 *ZNF804A*、*TCF4*、*NRGN* 和 *MHC* 区域等 (O'Donovan et al, 2008; Purcell et al, 2009; Shi et al, 2009; Stefansson et al, 2009)。

在早期的研究中, 通过全基因组连锁分析的方法在染色体 7q22 位置上发现精神分裂症易感的短重复序列, 而这些短重复序列正位于 *RELN* 基因内 (Ekelund et al, 2000; Wedenoja et al, 2008)。与此同时, *RELN* 在精神分裂症患者脑中表达量出现了下降 (Eastwood & Harrison, 2006; Fatemi et al, 2000; Guidotti et al, 2000; Impagnatiello et al, 1998), 表明 *RELN* 基因可能参与了精神分裂症的发生。随后, 在欧洲人群中发现了多个 *RELN* 基因上的单核苷酸多态性位点与精神分裂症相关 (Kahler et al, 2008), 并寻找出了其他位点与精神分裂症的表型显著相关 (Wedenoja et al, 2008, 2010)。因此, 这些都表明了 *RELN* 基因与精神分裂症的发生相关, 但是真正的致病多态性位点并没有被发现。

Shifman et al (2008)用全基因组关联分析的方法, 发现 *RELN* 基因第四个内含子中的单核苷酸多态性位点(rs7341475)在犹太女性人群及英国女性人群中与精神分裂症显著相关。随后, 这个位点(rs7341475)在另一份犹太人样本中也被证实与精神分裂症相关 (Liu et al, 2010; Pisante et al, 2009); 但这个位点在其他人群中则并不与精神分裂症相关 (Need et al, 2009)。这些都表明 rs7341475 与精神分裂症相关, 但存在种族异质性。为了研究 *RELN* 基因的这个位点(rs7341475)在中国人群中是否与精神分裂症相关, 我们对一组来自中国云南省玉溪市的精神分裂症病例——对照样本(400 位患者和 400 位正常人)进行了遗传关联分析。

## 1 材料和方法

### 1.1 样本

在云南省玉溪市第二人民医院收集了 400 位精神分裂症患者的血液, 包括 227 位女性和 173 位男性。这些患者经过至少两位精神病医生鉴定诊断, 并且符合 ICD-10 标准。患有酒精依赖精神障碍、头部损伤、有吸毒经历或者癫痫等其他精神疾病的患者均被排除。同时, 在云南当地收集了 400 位正常人的血液, 包括 208 位女性和 192 位男性。这些正常人及其家属都没有精神分裂症或者其他精神疾病的记录。所有的样本均为汉族, 所有的个体均提供了知情同意书。

### 1.2 基因分型

用标准的酚-氯仿的方法提取志愿者血样的基因组 DNA, 提取的 DNA 样本随机分布在 PCR 板里。通过聚合酶链式反应(PCR)对含有目的位点的片段进行扩增。目的片段的正向引物是 5'-ACTGCAATAGAGGGGTACAGATT-3', 反向引物是 5'-CTTCCTTGGTGCTTATACAAAG A-3'; 反应条件为预变性 95 °C, 5 min, 变性 95 °C, 30 s, 退火 58 °C, 30 s, 延伸 72 °C, 40 s, 共 45 个循环, 延伸 72 °C, 10 min。PCR 反应体系为 25  $\mu$ L, 包含 20 ng 基因组 DNA。用外切酶和虾碱酶处理所得到的 PCR 产物, 以除去多余的 dNTP 和 DNA 单链碱基, 随后在 rs7341475 位点 5'端上游设计引物 5'-TTTTT TCCCTATTTTACAGATGAGAGAATTGAGACTCAA-3' 并进行单碱基延伸反应(SNaPSHOT)。SNaPSHOT 的产物在 ABI3130 分析仪上进行基因分型, 随后通过 GeneMapper 4.0 软件自动读取基因分型结果, 并人工检查校正。我们随后随机抽取了 50 个个体进行测序, 没有发现分型错误的个体。基因分型成功率为 100%。

### 1.3 统计分析

哈迪温伯格平衡检验采用 Haploview 软件完成 (Barrett et al, 2005)。对于病例-对照样本遗传分析, 用 PLINK 软件进行单核苷酸位点与疾病的相关性分析。同时, 以性别作为协变量, 分别检测了这个位点在男性和女性中与精神分裂症的相关性(Purcell et al, 2007)。优势比(odds ratio)和 95% 的可信区间在网页上计算 (<http://faculty.vassar.edu/lowry/odds2x2.html>)。

## 2 结果

### 2.1 SNP 特征和哈迪温伯格平衡检验

在遗传分析的病例组和对照组中分别进行的哈迪温伯格平衡检验结果显示单核苷酸多态性位点未偏离哈迪温伯格平衡。这个多态性位点的基因型频率和基本信息见表 1。

表 1 SNP rs7341475 的特征及等位基因频率

Tab. 1 Characteristics and allele frequencies of SNP rs7341475

SNP	染色体位置 Chromosome location	等位基因 Alleles	低频等位基因 Minor allele	低频等位基因在正常人中的频率 Minor allele frequency in controls (%)
rs7341475	Chr7: 103404815	A/G	A	8.125

表 2 SNP rs7341475 与精神分裂症的相关性分析的 *P* 值

Tab. 2 *P* values of the association tests of SNP rs7341475 with schizophrenia

样本 Sample	SNP	低频等位基因 Minor allele	低频等位基因频率 MAF		<i>P</i> -value	优势比 (95% 置信 区间) OR(95% CI)
			患者 Case	正常人 Control		
总样本 All sample	rs7341475	A	0.0825	0.08125	0.9273	1.02(0.71~1.45)
女性样本 Female sample	rs7341475	A	0.0947	0.0721	0.2298	1.35(0.83~2.19)
男性样本 Male sample	rs7341475	A	0.0665	0.0912	0.2184	0.71(0.41~1.23)

OR: 优势比 (Odds ratio); CI: 置信区间 (Confidence interval)。

## 3 讨论

*RELN* 基因在胎儿或者成年人脑中表达 (DeSilva et al, 1997), 主要参与神经元迁移和定位 (Tissir & Goffinet, 2003)。 *RELN* 基因与多种精神疾病发生相关, 包括精神分裂症、双向情感障碍和老年痴呆症等 (Goes et al, 2009; Seripa et al, 2008; Shifman et al, 2008); *RELN* 在这些精神疾病患者的脑中表达异常 (Fatemi et al, 2000; Guidotti et al, 2000)。这些数据表明, *RELN* 在神经发育系统起着很重要的作用, 但是对于它如何影响精神疾病的发生, 目前还没有明确的解释。

我们在中国人群中检测了 rs7341475 与精神分裂症的相关性, 但是发现该位点不与精神分裂症显著相关, 这表明在中国人群中 rs7341475 可能并不是精神分裂症的易感位点。值得注意的是, 虽然有报道 rs7341475 与精神分裂症相关, 但是同样也有很多研究小组发现 rs7341475 与精神分裂症并不相关 (Need et al, 2009)。在最近的一次荟萃分析(meta analysis)中, Ben-David & Shifman (2010)将所有研究过 rs7341475 的样本综合起来后发现, rs7341475 与精神分裂症的相关显著性并没有最初 GWAS 发现的强,

### 2.2 相关性分析

单位点分析结果见表 2。统计结果显示, rs7341475 位点中低频基因型在精神分裂症人群中的出现频率与正常人群无显著性差异 ( $P=0.9273$ ), 表明在本组病例样本中, 该位点与精神分裂症不相关。为了检测是否存在性别特异的相关性, 我们将男性样本和女性样本分别进行统计, 分析发现无论男性还是女性, rs7341475 都不与精神分裂症相关。

并且如果除去最初的 GWAS 研究, 发现 rs7341475 与精神分裂症并不相关。这表明, 由于种族异质, 如遗传结构、环境因素、饮食和风俗的差异, rs7341475 可能只在某个种族(如犹太人)中与精神分裂症相关, 而在其他民族中并不与精神分裂症相关。当然, 我们也不能排除 rs7341475 并不是精神分裂症易感位点的可能, 因为 Tost et al(2010)研究发现, rs7341475 并不能影响 *RELN* 基因在脑中的表达, 同时也不能影响大脑的功能和结构。

越来越多的研究表明, *RELN* 是一个真实的精神分裂症易感基因, 但是本研究表明, rs7341475 可能并不是中国人群的致病多态性位点(不排除样本量偏小的因素)。此外, 虽然 rs7341475 与精神分裂症不相关, 但有可能在 *RELN* 基因的其他位置上有精神分裂症的易感位点。后续研究中, 我们将要加大样本量和增加所研究的多态性位点, 这样可能会找到 *RELN* 基因的真正致病位点。

**致谢:** 感谢为本研究的开展提供 DNA 样本的志愿者。感谢中国科学院昆明动物研究所遗传资源与进化国家重点实验的张慧和李燕皎在实验方面的技术支持。

## 参考文献:

- Andreasen NC. 1995. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia [J]. *Lancet*, **346**(8973): 477-81.
- Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. 2005. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps [J]. *Bioinformatics*, **21**(2): 263-265.
- Ben-David E, Shifman S. 2010. Further investigation of the association between rs7341475 and rs17746501 and schizophrenia [J]. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet*, **153B**(6): 1244-1247.
- DeSilva U, D'Arcangelo G, Braden VV, Chen J, Miao GG, Curran T, Green ED. 1997. The human reelin gene: isolation, sequencing, and mapping on chromosome 7 [J]. *Genome Res*, **7**(2): 157-164.
- Eastwood SL, Harrison PJ. 2006. Cellular basis of reduced cortical reelin expression in schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, **163**(3): 540-542.
- Ekelund J, Lichtermann D, Hovatta I, Ellonen P, Suvisaari J, Terwilliger JD, Juvonen H, Varilo T, Arajarvi R, Kokko-Sahin ML, Lonnqvist J, Peltonen L. 2000. Genome-wide scan for schizophrenia in the Finnish population: evidence for a locus on chromosome 7q22 [J]. *Hum Mol Genet*, **9**(7): 1049-1057.
- Fatemi SH, Earle JA, McMenomy T. 2000. Reduction in Reelin immunoreactivity in hippocampus of subjects with schizophrenia, bipolar disorder and major depression [J]. *Mol Psychiatry*, **5**(6): 654-663, 571.
- Freedman R. 2003. Schizophrenia [J]. *N Engl J Med*, **349**(18): 1738-1749.
- Georgieva L, Dimitrova A, Ivanov D, Nikolov I, Williams NM, Grozeva D, Zaharieva I, Toncheva D, Owen MJ, Kirov G, O'Donovan MC. 2008. Support for neuregulin 1 as a susceptibility gene for bipolar disorder and schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, **64**(5): 419-27.
- Goes FS, Willour VL, Zandi PP, Belmonte PL, MacKinnon DF, Mondimore FM, Schweizer B, DePaulo JR, Jr., Gershon ES, McMahon FJ, Potash JB. 2009. Sex-specific association of the Reelin gene with bipolar disorder [J]. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet*, **153B**(2): 549-553.
- Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, Impagnatiello F, Pandey G, Pesold C, Sharma R, Uzunov D, Costa E. 2000. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study [J]. *Arch Gen Psychiatry*, **57**(11): 1061-1069.
- Hennah W, Thomson P, McQuillin A, Bass N, Loukola A, Anjorin A, Blackwood D, Curtis D, Deary IJ, Harris SE, Isometsa ET, Lawrence J, Lonnqvist J, Muir W, Palotie A, Partonen T, Paunio T, Pylkko E, Robinson M, Soronen P, Suominen K, Suvisaari J, Thirumalai S, St Clair D, Gurling H, Peltonen L, Porteous D. 2009. DISC1 association, heterogeneity and interplay in schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Mol Psychiatry*, **14**(9): 865-73.
- Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, Dwivedi Y, Caruncho H, Pisu MG, Uzunov DP, Smalheiser NR, Davis JM, Pandey GN, Pappas GD, Tueting P, Sharma RP, Costa E. 1998. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, **95**(26): 15718-15723.
- Kahler AK, Djurovic S, Kulle B, Jonsson EG, Agartz I, Hall H, Opjordsmoen S, Jakobsen KD, Hansen T, Melle I, Werge T, Steen VM, Andreassen OA. 2008. Association analysis of schizophrenia on 18 genes involved in neuronal migration: MDGA1 as a new susceptibility gene [J]. *Am J Med Genet B: Neuropsychiatr Genet*, **147B**(7): 1089-1100.
- Lichtenstein P, Yip BH, Bjork C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. 2009. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study [J]. *Lancet*, **373**(9659): 234-239.
- Liu Y, Chen PL, McGrath J, Wolyniec P, Fallin D, Nestadt G, Liang KY, Pulver A, Valle D, Avramopoulos D. 2010. Replication of an association of a common variant in the Reelin gene (RELN) with schizophrenia in Ashkenazi Jewish women [J]. *Psychiatr Genet*, **20**(4): 184-186.
- Need AC, Ge D, Weale ME, Maia J, Feng S, Heinzen EL, Shianna KV, Yoon W, Kasperaviciute D, Gennarelli M, Strittmatter WJ, Bonvicini C, Rossi G, Jayathilake K, Cola PA, McEvoy JP, Keefe RS, Fisher EM, St Jean PL, Giegling I, Hartmann AM, Moller HJ, Ruppert A, Fraser G, Crombie C, Middleton LT, St Clair D, Roses AD, Muglia P, Francks C, Rujescu D, Meltzer HY, Goldstein DB. 2009. A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia [J]. *PLoS Genet*, **5**(2): e1000373.
- Neves-Pereira M, Cheung JK, Pasdar A, Zhang F, Breen G, Yates P, Sinclair M, Crombie C, Walker N, St Clair DM. 2005. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population [J]. *Mol Psychiatry*, **10**(2): 208-212.
- O'Donovan MC, Craddock N, Norton N, Williams H, Peirce T, Moskvina V, Nikolov I, Hamshere M, Carroll L, Georgieva L, Dwyer S, Holmans P, Marchini JL, Spencer CC, Howie B, Leung HT, Hartmann AM, Moller HJ, Morris DW, Shi Y, Feng G, Hoffmann P, Propping P, Vasilescu C, Maier W, Rietschel M, Zammit S, Schumacher J, Quinn EM, Schulze TG, Williams NM, Giegling I, Iwata N, Ikeda M, Darvasi A, Shifman S, He L, Duan J, Sanders AR, Levinson DF, Gejman PV, Cichon S, Nothen MM, Gill M, Corvin A, Rujescu D, Kirov G, Owen MJ, Buccola NG, Mowry BJ, Freedman R, Amin F, Black DW, Silverman JM, Byerley WF, Cloninger CR. 2008. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up [J]. *Nat Genet*, **40**(9): 1053-1055.
- Pisante A, Bronstein M, Yakir B, Darvasi A. 2009. A variant in the reelin gene increases the risk of schizophrenia and schizoaffective disorder but not bipolar disorder [J]. *Psychiatr Genet*, **19**(4): 212.
- Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PI, Daly MJ, Sham PC. 2007. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses [J]. *Am J Hum Genet*, **81**(3): 559-575.
- Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P. 2009. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Nature*, **460**(7256): 748-752.
- Seripa D, Matera MG, Franceschi M, Daniele A, Bizzarro A, Rinaldi M, Panza F, Fazio VM, Gravina C, D'Onofrio G, Solfrizzi V, Masullo C, Pilotto A. 2008. The RELN locus in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, **14**(3): 335-344.
- Shi J, Levinson DF, Duan J, Sanders AR, Zheng Y, Pe'er I, Dudbridge F, Holmans PA, Whittemore AS, Mowry BJ, Olincy A, Amin F, Cloninger CR, Silverman JM, Buccola NG, Byerley WF, Black DW, Crowe RR, Oksenberg JR, Mirel DB, Kendler KS, Freedman R, Gejman PV. 2009. Common variants on chromosome 6p22.1 are associated with schizophrenia [J]. *Nature*, **460**(7256): 753-757.

- Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M, Pisante-Shalom A, Lev-Lehman E, Weizman A, Reznik I, Spivak B, Grisaru N, Karp L, Schiffer R, Kotler M, Strous RD, Swartz-Vanetik M, Knobler HY, Shinar E, Beckmann JS, Yakir B, Risch N, Zak NB, Darvasi A. 2002. A highly significant association between a COMT haplotype and schizophrenia [J]. *Am J Hum Genet*, **71**(6): 1296-1302.
- Shifman S, Johannesson M, Bronstein M, Chen SX, Collier DA, Craddock NJ, Kendler KS, Li T, O'Donovan M, O'Neill FA, Owen MJ, Walsh D, Weinberger DR, Sun C, Flint J, Darvasi A. 2008. Genome-wide association identifies a common variant in the reelin gene that increases the risk of schizophrenia only in women [J]. *PLoS Genet*, **4**(2): e28.
- Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D, Werge T, Pietilainen OP, Mors O, Mortensen PB, Sigurdsson E, Gustafsson O, Nyegaard M, Tuulio-Henriksson A, Ingason A, Hansen T, Suvisaari J, Lonnqvist J, Paunio T, Borglum AD, Hartmann A, Fink-Jensen A, Nordentoft M, Hougaard D, Norgaard-Pedersen B, Bottcher Y, Olesen J, Breuer R, Moller HJ, Giegling I, Rasmussen HB, Timm S, Mattheisen M, Bitter I, Rethelyi JM, Magnusdottir BB, Sigmundsson T, Olason P, Masson G, Gulcher JR, Haraldsson M, Fossdal R, Thorgeirsson TE, Thorsteinsdottir U, Ruggeri M, Tosato S, Franke B, Strengman E, Kiemeny LA, Melle I, Djurovic S, Abramova L, Kaleda V, Sanjuan J, de Frutos R, Bramon E, Vassos E, Fraser G, Ettinger U, Picchioni M, Walker N, Touloupoulou T, Need AC, Ge D, Yoon JL, Shianna KV, Freimer NB, Cantor RM, Murray R, Kong A, Golimbet V, Carracedo A, Arango C, Costas J, Jonsson EG, Terenius L, Agartz I, Petursson H, Nothen MM, Rietschel M, Matthews PM, Muglia P, Peltonen L, St Clair D, Goldstein DB, Stefansson K, Collier DA. 2009. Common variants conferring risk of schizophrenia [J]. *Nature*, **460**(7256): 744-747.
- Tissir F, Goffinet AM. 2003. Reelin and brain development [J]. *Nat Rev Neurosci*, **4**(6): 496-505.
- Tost H, Lipska BK, Vakkalanka R, Lemaitre H, Callicott JH, Mattay VS, Kleinman JE, Marengo S, Weinberger DR. 2010. No effect of a common allelic variant in the reelin gene on intermediate phenotype measures of brain structure, brain function, and gene expression [J]. *Biol Psychiatry*, **68**(1): 105-107.
- Wedenoja J, Loukola A, Tuulio-Henriksson A, Paunio T, Ekelund J, Silander K, Varilo T, Heikkila K, Suvisaari J, Partonen T, Lonnqvist J, Peltonen L. 2008. Replication of linkage on chromosome 7q22 and association of the regional Reelin gene with working memory in schizophrenia families [J]. *Mol Psychiatry*, **13**(7): 673-684.