

# 파킨슨병 수면장애 및 운동증상 아형과 단일염기다형성과의 연관성을 확인하기 위한 선행연구

박미소 · 류호룡\*

대전대학교 한의학과 심계내과학교실

## A Pilot Study to Explore the Association Between Sleep Disturbance and Motor Symptom Subtypes in Parkinson's Disease and Single Nucleotide Polymorphisms

Miso S. Park, Horyong Yoo\*

Department of Cardiology and Neurology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University

With increasing research into the link between circadian rhythm disorders and Parkinson's disease (PD), understanding this connection is essential for early prevention and personalized treatment. We analyzed eight SNPs from DNA purified from the blood of 42 subjects diagnosed with PD. These include (1) circadian rhythm gene-related SNPs *ARNTL* rs900147, *CLOCK* rs1801260, *PER1* rs2253820, *CRY1* rs2287161, (2) a redox metabolism-related SNP *NRF2* rs1469602964, and (3) other PD-related SNPs *LRRK2* rs34778348, *GBA* rs421016, *SNCA* rs104893877. We then compared the minor allele frequencies (MAFs) of these SNPs in PD patients with MAFs from a genome-wide study of Koreans. In the PD group, the frequency of the *ARNTL* rs900147 G allele was significantly higher than in the general Korean population, while no significant difference was found for *CLOCK* rs1801260, *PER1* rs2253820, and *CRY1* rs2287161. For *NRF2* rs1469602964 and *SNCA* rs104893877, all participants had the same allele. Additionally, allele frequencies for *LRRK2* rs34778348 and *GBA* rs421016, associated with increased PD risk, were higher in this sample group than in the Korean population. The *ARNTL* rs900147 G allele was linked to higher Parkinson's Disease Sleep Scale scores ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.01$  for GG genotype), which indicates milder PD-related sleep symptoms, and tremor-dominant subtype ( $r = 0.50$ ,  $p < 0.001$  for GG genotype). The *CLOCK* rs1801260 G allele and *PER1* rs2253820 T allele may also be associated with poor nighttime sleep quality in PD patients. However, given the small sample size, further research with larger cohorts is required to validate these findings.

keywords : Parkinson's disease, Single nucleotide polymorphism, Circadian rhythm, Sleep disturbances, Motor symptoms, Pilot study

### 서론

파킨슨병은 알츠하이머병 다음으로 두 번째로 흔한 진행성 신경 퇴행성 질환으로<sup>1)</sup>, 전 세계 통합 유병률은 1,000명당 약 1.51건이며, 2004년에서 2023년 사이 자료를 기반으로 추정한다면, 전 세계적으로 매년 16.32% 증가하고 있는 추세이다<sup>2)</sup>. 파킨슨병은 대부분 원인을 특정하기 어려운 산발성으로 나타나며, 특히 발병 나이가 50세 이상인 경우, 유전적 요인보다는 환경적 요인이 더 크게 작용하는 것으로 알려져 있다. 그러나 약 10~15% 정도의 환자는

파킨슨병의 가족력을 지니고 있으며<sup>3)</sup>, 약 5~10%의 환자는 멘델 유전을 따르는 단일 유전자 형태의 질환을 가지고 있다. 현재까지 파킨슨병에 관한 최소 23개의 유전자좌(遺傳子座)와 19개의 질병 유발 유전자가 발견되었으며, 다양한 연관성 연구에서 산발성 파킨슨병 표현형에 관한 여러 위험 유전자좌와 변이가 발견된 바 있다<sup>4)</sup>.

파킨슨병은 만성 퇴행성 질환으로, 병리학적인 과정과 신경의 퇴화는 주요 운동증상이 나타나서 임상적 진단이 이루어지기 이전부터 시작된다. 현재까지 이루어진 여러 연구 결과를 바탕으로 보면, 환자들의 임상 증상 및 진행 과정은 이질적으로 나타난다. 이

\* Corresponding author

Horyong Yoo, Department of Cardiology and Neurology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University, 75, Daedeok-daero 176beon-gil, Seo-gu, Daejeon

·E-mail : hryoo@dju.kr ·Tel : +82-42-470-9131

·Received : 2024/11/04 ·Revised : 2025/04/10 ·Accepted : 2025/04/22

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 <http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2025.04.39.2.55>

Available online at <https://kmpath.jams.or.kr>

에 중추신경계 및 말초신경계에서 나타나는 임상 증상, 병리 기전, 공간적 그리고 시간적 진행 패턴을 기반으로 파킨슨병을 여러 가지 아형으로 분류하여 질환을 더욱 세부적으로 나누어 이해하려는 시도가 이루어지고 있다<sup>5)</sup>. 예를 들어, 파킨슨병을 “뇌에서 먼저 시작되는(brain-first)” 유형 및 “몸에서 먼저 시작되는(body-first)” 유형으로 분류하는 연구도 존재하며<sup>6)</sup>, “무운동-경직(akinetic-rigid, AR)” 유형 및 “떨림-우세(tremor dominant, TD)” 유형으로 분류하는 연구도 존재한다<sup>7)</sup>. 파킨슨병과 관련되는 각종 운동증상 및 비운동증상이 발현되는 순서와 양상은 환자에 따라 상이하게 나타날 수 있지만, 이를 질병의 진행 단계에 따라 연대기적으로 분류하여 정리하려는 시도도 있었다<sup>8)</sup>.

최근에는 또한 일주기 리듬 장애가 파킨슨병에서 나타나는 렘수면 행동장애를 포함하는 수면장애, 정서장애, 자율신경실조증, 신경내분비장애, 위장관 기능장애 등의 비운동증상과 관련이 있음이 재조명되고 있다. 포유류에서 일주기에 따른 생리적 대사 조절은 *CLOCK*, *ARNTL*, *CRY*, *PER* 등의 생체시계 유전자의 전사-번역 피드백 고리와 맞물려 조절되기 때문에, 생체시계 유전자와 파킨슨병 병태생리 기전의 상호작용을 밝히려는 시도 또한 이루어지고 있다. 생체시계 유전자 바이오마커를 활용하여 파킨슨병에 대한 새로운 진단, 평가 및 관리 방법을 제시할 수 있을 것이라는 기대 또한 존재한다<sup>9)</sup>.

현재까지 확인된 유전적인 파킨슨병 위험 인자는 *SNCA*, *LRRK2*, *PRKN*, *PINK1*, *GBA* 등으로, 이러한 침투성이 높은 희귀 유전자 변이들은 특히 가족성 파킨슨병과 관련이 있으며, 그 외에 더 흔한 유전자 변이들도 파킨슨병과 관련이 있다는 연구들이 점차 보고되고 있다. 파킨슨병에 대한 정밀 의학을 구현하기 위해서는 보다 다각화된 관점에서 유전체 연구를 진행할 필요가 있다<sup>10)</sup>. 이에 본 연구진은 국내 파킨슨병 환자를 대상으로 전장 유전체 분석 연구를 시행하기에 앞서 선행 연구로 *ARNTL*, *CLOCK*, *PER1*, *CRY1*, *NRF2*, *LRRK2*, *GBA* 등 유전자의 알려진 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)과 파킨슨병 수면 척도(Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS), 발병 연령, 무운동-경직 또는 떨림-우세 유형 등과의 상관관계를 탐색하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상자

본 연구는 대전대학교 대전한방병원 IRB의 승인을 받고 시행된 연구(IRB 승인번호: DJDSKH-21-BM-11 및 DJDSKH-22-BM-01) 참여 대상자 중 2023년 4월 기준 DNA 검사를 위한 인체유래물 연구 동의서에 서명한 연구대상자의 검체 및 검사 결과를 활용하여 수행되었다. 본 연구에 포함된 대상자는 MMSE (Mini-Mental State Exam) 19점 이상으로 본인 또는 보호자를 통하여 설문지 내용을 이해할 수 있는 만 80세 이하의 남녀로, 혼-야 척도 1~3단계에 해당하며, UK Biobank 진단 기준에 따라 파킨슨병으로 진단된 자에 해당한다. 환자가 이차 또는 비정형 파킨슨증 진단을 받은 경우에는 연구에서 제외하였다.

### 2. 파킨슨병 수면 척도

PDSS는 파킨슨병 특성에 맞춘 수면장애를 평가하는 척도이며, 각 항목은 전반적 야간 수면의 질(문항 1), 수면 시작 및 불면 지속 정도(문항 2, 3), 하지불안증후군(문항 4, 5), 야간 정신 증상(문항 6, 7), 야뇨증세 및 정도(문항 8, 9), 야간 운동증상(문항 10~13), 수면 후 개운함(문항 14), 일중 졸음 정도(문항 15)의 8개 카테고리를 반영한다. 총 15개 항목으로 구성되어 있으며, 각 항목에 대하여 10cm의 선이 그어져 있고, 증세가 가장 심한 상황에 해당하는 0에서 증세가 하나도 없는 상황에 해당하는 10까지 눈금이 매겨져 있어 환자로 하여금 현재의 상태에 맞는 위치에 표시하도록 한다<sup>11)</sup>. 본 연구에서는 각 연구 시작 전(baseline) 측정한 파킨슨병 환자의 PDSS 점수와 각 SNP 변이와의 상관관계를 확인하고자 하였다. 구체적으로 (1) PDSS 총점, (2) 문항 1 점수, (3) 문항 2, 3 점수를 합산한 값, (4) 문항 4, 5 점수를 합산한 값, (5) 문항 6, 7 점수를 합산한 값, (6) 문항 8, 9 점수를 합산한 값, (7) 문항 10~13 점수를 합산한 값, (8) 문항 14 점수, (9) 문항 15 점수를 계산하여 각 SNP 변이와의 상관분석을 시행하였다.

### 3. 운동증상 아형 분류

운동 질환 학회-통합된 파킨슨병 평가척도(The Movement Disorder Society-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS)<sup>12)</sup> Part III 하위 점수를 기반으로 환자를 무운동-경직 또는 떨림-우세 유형으로 분류하였다. 경직과 관련되는 3.3a~3.3e 각 항목 값(0~4점)의 평균 및 서동과 관련되는 3.4a~3.14 각 항목 값(0~4점)의 평균을 더하여 2로 나눈 값을 무운동-경직 점수로, 떨림과 관련되는 3.15a~3.18 각 항목 값(0~4점)의 평균을 떨림 점수로 계산하여 이를 바탕으로 운동증상 아형을 분류하였다. 즉, 경직 및 서동과 관련되는 항목 값들의 평균 점수가 높은 경우 무운동-경직 유형, 떨림과 관련되는 항목 값들의 평균 점수가 높은 경우 떨림-우세 유형으로 분류하였다. 또한, 떨림 점수를 무운동-경직 점수로 나눈 값(TD/AR)을 계산하여 분석에 보조적으로 활용하였다.

### 4. SNP 선정

문헌 조사 결과를 바탕으로 파킨슨병과의 연관성이 보고되어 있는 (1) 일주기 리듬 유전자와 관련되는 변이 *ARNTL* rs900147<sup>13)</sup>, *CLOCK* rs1801260 (3111T/C)<sup>14,15)</sup>, *PER1* rs2253820<sup>13)</sup>, *CRY1* rs2287161<sup>16)</sup>, (2) 산화-환원 대사와 관련되는 변이 *NRF2* rs1469602964 (c.351T>A)<sup>17)</sup>, 그리고 (3) 기타 파킨슨병 관련 변이 *LRRK2* rs34778348 (G2385R)<sup>18)</sup>, *GBA* rs421016 (L483P = L444P)<sup>19)</sup>, *SNCA* rs104893877 (A53T)<sup>20)</sup> 총 8개 변이를 선정하였다.

### 5. SNP 시퀀싱

High-throughput genetic analysis를 위하여 설계된 24-Capillary 형광 기반 DNA 시퀀서인 3500xL Genetic Analyzer(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)를 활용하여 분석하였다. 1~10ng/μL로 정제 및 정량화된 DNA 샘플을

각각 특정 프라이머로 PCR 증폭하였고, MicroAmp® Optical 96-Well Reaction Plate에서 Hi-Di™ Formamide 및 GeneScan™ 500 LIZ® Size Standard와 혼합하였으며, 36cm capillary array와 POP-7™ Polymer가 장착된 3500xL Genetic Analyzer 24-Capillary를 사용하여 분석하였다. 적절한 기기 설정과 완충액 준비가 완료된 후 1.2kV에서 5초간, 15kV에서 30분 동안 전기영동을 시행하였고, 3500 Series Data Collection Software와 GeneMapper® 소프트웨어를 통해 데이터를 수집하고 처리하여 정확한 조각 크기를 결정하였다.

6. 통계 분석

통계 분석은 Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, WA, USA) 및 Python 3.9.1 (Python Software Foundation, Wilmington, DE, USA)의 numpy, scipy 패키지를 활용하여 시행하였다. 본 임상연구에 포함된 연구대상자의 인구학적 정보 및 평가 자료는 연속형 자료의 경우 평균(mean), 표준편차(SD)를 제시하고 범주형 자료는 빈도(frequency), 백분율(percentile)을 제시하여 나타내었다. 각 대상자별 SNP 유형 및 PDSS 하위 항목별 점수 및 총점, 파킨슨병 발병 연령, 그리고 운동증상 아형을 코딩하여 Pearson correlation test를 시행, 파킨슨병 환자의 임상적 특성과 SNP 변이와의 상관관계를 확인하고자 하였다. SNP의 각 대립유전자가 5명 이상에서 나타나는 경우에만 상관분석을 시행하여 결과를 해석하였으며, 통계 분석의 유의수준은 0.05를 기준으로 하였다. 한국인 집단의 일반적인 SNP 정보 및 대립유전자 빈도는 National Center for Biotechnology Information (NCBI)의 dbSNP<sup>21)</sup> 검색 결과를 참고하였으며, 본 연구의 표본 집단에서 나타나는 대립유전자 빈도와와의 차이 여부는 카이-제곱 검정을 통하여 확인하였다.

결 과

1. 인구학적 정보

파킨슨병으로 진단받은 총 42명의 대상자의 SNP를 시퀀싱하였다. 42명의 대상자 중 남성이 15명(35.8%), 여성이 27명(64.3%)이었다. 대상자의 나이는 만 59.5 ± 6.8세, 파킨슨병 발병 연령은 57.5 ± 7.3세, 이환 기간은 5.6 ± 4.0년이었다. 이환 기간의 경우, 남성 대상자들은 평균 6.5 ± 4.5년, 여성 대상자들은 평균 5.0 ± 3.6년으로, 남성 대상자들의 이환 기간이 조금 더 긴 것으로 나타났다. PDSS 점수의 경우 전체 대상자의 평균은 103.5 ± 30.1점, 남성의 경우 99.5 ± 28.6점, 여성의 경우 106.5 ± 30.8점으로, 평균적으로는 여성 대상자의 수면의 질이 남성 대상자의 수면의 질에 비하여 조금 더 양호한 편이었다. UPDRS Part III 점수의 경우 전체 대상자의 평균은 19.0 ± 11.4점, 남성의 경우 23.0 ± 11.7점, 여성의 경우 15.9 ± 10.2점으로, 평균적으로 남성 대상자의 운동증상이 여성 대상자의 운동증상에 비하여 조금 더 심한 것으로 나타났다(Table 1). 대상자 수가 42명으로 많지 않았으며, 확인하고자 하는 SNP가 모두 상염색체에 존재하였기 때문에 이후 본 연구에서는 남녀를 나누어 결과를 분석하지 않았다.

Table 1. Demographic characteristics.

	Male	Female	Total
Age	62.5 ± 7.0	58.0 ± 6.2	59.5 ± 6.8
Onset age	58.2 ± 8.7	57.1 ± 6.4	57.5 ± 7.3
PD duration	6.5 ± 4.5	5.0 ± 3.6	5.6 ± 4.0
PDSS score	99.5 ± 28.6	106.5 ± 30.8	103.5 ± 30.1
UPDRS Part III score	23.0 ± 11.7	15.9 ± 10.2	19.0 ± 11.4

Data are presented as Mean ± SD.

2. SNP 대립유전자 빈도

본 연구와 dbSNP에 등록되어 있는 한국인 인구 집단을 대상으로 이루어진 유전체 조사 연구(Korea1K, KOREAN)에서 나타나는 두 번째로 흔한 대립유전자 빈도(minor allele frequency, MAF)를 비교한 결과는 Table 2와 같다. *ARNTL* rs900147의 경우 Korea1K, KOREAN 등의 연구에서는 G 대립유전자가 두 번째로 흔한 대립유전자에 해당하였으나, 파킨슨병 환자로 이루어진 본 연구의 표본 집단에서는 G 대립유전자가 가장 흔한 대립유전자에 해당하여 카이-제곱 검정 결과 한국인 인구 집단에서 나타나는 빈도와 통계적으로 유의한 차이가 나타났다(vs. Korea1K: p = 0.005, vs. KOREAN: p = 0.002). *CLOCK* rs1801260, *PER1* rs2253820, *CRY1* rs2287161의 경우 모두 본 연구와 한국인 인구 집단에서 나타나는 MAF는 서로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. *NRF2* rs1469602964 및 *SNCA* rs104893877의 경우 본 연구의 대상자들이 모두 동일한 대립유전자를 가지고 있었다. 한편, 파킨슨병과 관련성이 있다고 알려진 변이인 *LRRK2* rs34778348, *GBA* rs421016의 경우 파킨슨병 위험 증가와 관련이 있는 것으로 알려진 대립유전자의 빈도가 본 연구의 표본 집단에서 KOREAN 연구에 보고된 빈도보다 통계적으로 유의하게 높은 것으로 나타났다(*LRRK2* rs34778348: p = 0.001, *GBA* rs421016: p = 0.000).

Table 2. SNP allele frequencies and comparison with the general Korean population

	This study	Korea1K	KOREAN	p for Chi-square test
<i>ARNTL</i> rs900147	G = 0.6429 (54/84)	G = 0.4869 (892/1832)	G = 0.4665 (1367/2922)	(vs. Korea1K) 0.005** (vs. KOREAN) 0.002**
<i>CLOCK</i> rs1801260	G = 0.1429 (12/84)	N/A	G = 0.1013 (296/2922)	(vs. KOREAN) 0.216
<i>PER1</i> rs2253820	C = 0.321429 (27/84)	C = 0.2964 (543/1832)	C = 0.3145 (919/2922)	(vs. Korea1K) 0.624 (vs. KOREAN) 0.893
<i>CRY1</i> rs2287161	C = 0.2024 (17/84)	C = 0.1676 (307/1832)	N/A	(vs. Korea1K) 0.405
<i>LRRK2</i> rs34778348	A = 0.0714 (6/84)	N/A	A = 0.0195 (57/2922)	(vs. KOREAN) 0.001**
<i>GBA</i> rs421016	A = 0.0238 (2/84)	N/A	G = 0.0003 (1/2922)	(vs. KOREAN) 0.000***
<i>NRF2</i> rs1469602964	T = 0 (0/84)	N/A	N/A	N/A
<i>SNCA</i> rs104893877	T = 0 (0/84)	N/A	N/A	N/A

\*\* the difference in frequency was significant at the 0.01 level and beyond, \*\*\* the difference in frequency was significant at the 0.001 level and beyond.

3. 파킨슨병 발병 연령과 SNP 상관관계

본 연구에서는 SNP와 파킨슨병 발병 연령과의 뚜렷한 상관관계는 확인되지 않았다(Table 3). *PER1* rs2253820의 경우, TC 대립유전자를 가지고 있는 경우 보다 이른 나이에 파킨슨병이 발병하는 것과 약한 상관관계(r = -0.36, p<0.01)가 확인되었으나, TT 또

Table 3. Results of correlation analysis between Parkinson's disease onset age, PDSS score, motor symptom subtypes and SNP genotypes

	allele (code)	N (%)	onset age	PDSS												
				Total	1	2,3	4,5	6,7	8,9	10~13	14	15	TD/AR	TD	AR	
<i>ARNTL</i> rs900147	AA (0)	9 (21.4)	0.13	0.02	-0.16	0.18	-0.07	0.03	0.06	-0.04	-0.04	0.04	-0.26***	-0.36*	0.36*	
	GA (1)	12 (28.6)	-0.14	0.26	0.28	0.12	0.30	0.27	0.33*	0.27	0.25	0.26	0.43**	0.53***	-0.53***	
	GG (2)	21 (50.0)	-0.10	0.43**	0.29	0.35*	0.40**	0.44**	0.57***	0.38**	0.35*	0.44**	0.43**	0.50***	-0.50***	
<i>CLOCK</i> rs1801260	GG (2)	2 (4.8)	-	-	(-0.4**)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	GA (1)	8 (19.0)	0.19	-0.06	-0.34*	-0.28	0.15	0.05	0.02	0.03	-0.08	-0.22	-0.14	0.04	-0.04	
	AA (0)	32 (76.1)	-0.12	0.06	0.24	0.20	-0.09	-0.01	0.02	0.01	0.08	0.20	0.16	0.06	-0.06	
<i>PER1</i> rs2253820	TT (2)	19 (45.2)	0.26	-0.17	-0.31	-0.23	0.14	0.05	-0.36*	0.01	-0.29	-0.18	0.15	0.03	-0.03	
	TC (1)	19 (45.2)	0.12	-0.17	-0.35*	-0.14	0.11	0.06	-0.24	-0.04	-0.33*	-0.12	0.16	0.09	-0.09	
	CC (0)	4 (9.5)	-	-	(0.24)	-	-	-	(-0.23)	-	(0.22)	-	-	-	-	
<i>CRY1</i> rs2287161	GG (0)	28 (67.0)	0.15	-0.25	-0.19	-0.27	-0.32*	-0.08	-0.18	-0.3	-0.15	0.07	-0.22	-0.19	0.19	
	CG (1)	11 (26.2)	-0.05	0.25	0.18	0.33*	0.31	0.02	0.15	0.29	0.14	-0.15	0.09	0.08	-0.08	
	CC (2)	3 (7.1)	-	-	-	(0.29)	(0.18)	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>LRRK2</i> rs34778348	GG	37 (64.3)	-0.13	0.01	0.03	-0.02	-0.21	0.27	0.23	-0.03	0.10	-0.09	0.11	0.20	-0.20	
	GA	4 (9.5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	AA	1 (2.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>GBA</i> rs421016	TT	41 (97.6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	AA	1 (2.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>NRF2</i> rs1469602964	AA	42 (100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>SNCA</i> rs104893877	CC	42 (100.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

The values under the "onset age" to "AR" column are Pearson correlation coefficients. For each SNP, the first and third rows display the correlation analysis results, coding only the SNP allele (homozygous) instances that appear in the corresponding line of the "allele" column as 1 and the remainder cases as 0. The middle (second) row for each SNP displays the correlation analysis results by coding the SNP allele according to the code in the "allele" column's parentheses. For example, in the case of *ARNTL* rs900147, the second row displays the correlation analysis results after coding AA as 0, GA as 1, and GG as 2. PDSS, Parkinson's Disease Sleep Scale; TD, tremor dominant; AR, akinetic-rigid. \*: the result was significant at the 0.05 level and beyond. \*\*: the result was significant at the 0.01 level and beyond, \*\*\*: the result was significant at the 0.001 level and beyond.

는 CC 대립유전자를 가지고 있는 경우에는 이러한 상관관계가 존재하지 않았으며, CC 대립유전자를 가지고 있는 경우를 0, TC 대립유전자를 가지고 있는 경우를 1, TT 대립유전자를 가지고 있는 경우를 2로 코딩하여 상관분석을 해 보았을 때 상관관계가 나타나지 않았다.

#### 4. PDSS 점수와 SNP 상관관계

본 연구에서 PDSS 점수와 가장 뚜렷한 상관관계가 확인되는 SNP는 *ARNTL* rs900147였다. rs900147 GG 대립유전자를 가지고 있는 경우 전반적으로 높은 PDSS 점수와 관련이 있었다(Table 3). PDSS 점수는 낮을수록 파킨슨병과 관련되어 나타나는 수면장애의 정도가 심한 것으로 보기 때문에, GG 대립유전자를 가지고 있는 환자의 경우 수면 증상의 정도가 심하지 않은 것과 관련이 있다고 볼 수 있다. PDSS 총점의 경우 rs900147 GG 대립유전자와 중간 정도의 상관관계( $r = 0.43$ ,  $p < 0.01$ )가 나타났다. 세부 문항과 비교해 보면, 전반적인 야간 수면의 질(문항 1,  $r = 0.29$ ,  $p > 0.05$ )을 제외한 나머지 항목들과는 모두 유의한 상관관계가 나타났다. 입면만 및 불면 지속 정도(문항 2, 3)와 약한 상관관계( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ), 하지불안증후군(문항 4, 5)과 중간 정도의 상관관계( $r = 0.40$ ,  $p < 0.01$ ), 야간 정신 증상(문항 6, 7)과도 중간 정도의 상관관계( $r = 0.44$ ,  $p < 0.01$ ), 야뇨증세 및 정도(문항 8, 9)와 중간 정도의 상관관계( $r = 0.57$ ,  $p < 0.001$ ), 야간 운동증상(문항 10~13)과 약한 상관관계( $r = 0.38$ ,  $p < 0.01$ ), 수면 후 개운함(문항 14)과도 약한 상관관계( $r = 0.35$ ,  $p < 0.05$ ), 일중 졸음 정도(문항 15)과 중간 정도의 상관관계( $r = 0.44$ ,  $p < 0.01$ )가 나타났다. 모두 정적 상관관계가 나타났기 때문에 rs900147 GG 대립유전자를 가지고 있는 경우 위에 언급된 증상들이 나타나는 정도가 덜 심한 경향이

있음을 의미한다고 볼 수 있을 것이다.

*CLOCK* rs1801260의 경우 PDSS 문항 1과의 상관관계를 일부 확인할 수 있었다(Table 3). rs1801260 GG 대립유전자를 가지고 있는 경우 PDSS 문항 1 점수와 중간 정도의 부적 상관관계( $r = 0.40$ ,  $p < 0.01$ ), 문항 2, 3 점수와 약한 부적 상관관계( $r = -0.32$ ,  $p < 0.05$ )를 가지고 있었으나, GG 대립유전자를 가지고 있는 대상자가 2명뿐이었기 때문에, 결과의 해석에는 한계가 있었다. PDSS 문항 1의 경우 GG 대립유전자를 2, GA 대립유전자를 1, AA 대립유전자를 0으로 코딩하여 상관관계를 확인하였을 때, 문항 1 점수와 부적 상관관계가 여전히 유지되는 경향성을 확인할 수 있었다( $r = -0.34$ ,  $p < 0.05$ ).

*PER1* rs2253820의 경우 일부 PDSS 문항과의 상관관계를 확인할 수 있었다(Table 3). 우선 전반적인 야간 수면의 질과 관련되는 PDSS 문항 1의 경우 rs2253820 TT 대립유전자를 2, TC 대립유전자를 1, CC 대립유전자를 0으로 코딩하여 상관관계를 확인하였을 때, 약한 부적 상관관계( $r = -0.35$ ,  $p < 0.05$ )가 나타났다. TT 및 CC 대립유전자의 경우 통계적으로 유의미하지는 않았으나, TT 유전자형의 경우 부적 상관관계( $r = -0.31$ ,  $p > 0.05$ )가, CC 유전자형의 경우 정적 상관관계( $r = 0.24$ ,  $p > 0.05$ )가 나타나는 경향성은 확인되었다. 또한, 문항 14에서도 유사한 패턴이 확인되었다. rs2253820 TT 대립유전자를 2, TC 대립유전자를 1, CC 대립유전자를 0으로 코딩하여 상관관계를 확인하였을 때, 마찬가지로 약한 부적 상관관계( $r = -0.33$ ,  $p < 0.05$ )가 나타났다. 마찬가지로, 통계적으로 유의미하지는 않았으나, TT 유전자형의 경우 부적 상관관계( $r = -0.29$ ,  $p > 0.05$ )가, CC 유전자형의 경우 정적 상관관계( $r = 0.22$ ,  $p > 0.05$ )가 나타나는 경향성 역시 확인되었다. 한편, rs2253820 TC 유전자형을 가지고 있는 경우 PDSS 문항 8, 9 점수

가 높은 경향( $r = 0.44, p < 0.01$ )이 나타났으나, TT 유전자형을 가지고 있는 경우, 그리고 CC 유전자형을 가지고 있는 경우 모두 해당 문항과 부적 상관관계가 나타났기 때문에(TT:  $r = -0.36, p < 0.05$ , CC:  $r = -0.23, p > 0.05$ ) 일관되는 패턴을 확인할 수는 없었다. 이러한 결과를 종합해 보면 파킨슨병 환자가 *PER1* rs2253820 T 대립유전자를 가지고 있는 경우 전반적 수면의 질 저하, 야뇨 증상, 수면 후 개운하지 못한 증상 등이 좀 더 심하게 나타나는 것과 관련성이 있을 수 있지만, 본 연구의 대상자 수가 적었기 때문에 결과 해석에 한계가 있었다.

*CRY1* rs2287161의 경우 GG 유전자형을 가지고 있는 경우 하지불안과 관련되는 PDSS 문항 4, 5의 점수와 약한 부적 상관관계( $r = -0.32, p < 0.05$ )가 확인되었다. 또한, rs2287161 GG 유전자형을 0, CG 유전자형을 1, CC 유전자형을 2로 코딩해서 확인하면 입면안 및 불면 지속 정도와 관련이 있는 문항 2, 3 점수와 약한 정적 상관관계( $r = 0.33, p < 0.05$ )가 확인되는데, 이는 역시 G 대립유전자를 가지고 있는 경우 낮은 문항 2, 3 점수와 관련이 있을 가능성을 시사한다(Table 3).

#### 5. 운동증상 아형과 SNP 상관관계

본 연구에서는 *ARNTL* rs900147과 떨림-우세 유형과의 중간 정도의 상관관계를 확인할 수 있었다(Table 3). 구체적으로, rs900147 GG 대립유전자를 가지고 있는 경우 떨림-우세 유형과는 중간 정도의 정적 상관관계( $r = 0.50, p < 0.001$ ), 무운동-경직 유형과는 중간 정도의 부적 상관관계( $r = -0.50, p < 0.001$ )를 나타내었다. *ARNTL* rs900147 GG 대립유전자를 2, GA 대립유전자를 1, AA 대립유전자를 0으로 코딩하여 상관관계를 확인하였을 때에도 떨림-우세 유형과 중간 정도의 정적 상관관계( $r = 0.53, p < 0.001$ ), 무운동-경직 유형과는 중간 정도의 부적 상관관계( $r = -0.53, p < 0.001$ )가 확인되었다. 떨림 점수를 무운동-경직 점수로 나눈 값(TD/AR)을 추가적으로 활용하여 보조적인 상관분석을 시행하였을 때도 여전히 유사한 경향성이 확인되었다.

## 고 찰

최근 일주기 리듬 장애와 파킨슨병의 발병 과정과의 연관성에 관한 관심이 증가하며 이에 대한 연구가 증가하는 추세이다. 수면 장애, 인슐린 저항성, 피로, 후각 저하 등의 일주기 리듬 장애와 관련되는 증상들은 파킨슨병의 전기기 단계에서부터 나타날 수 있다. 따라서 파킨슨병의 조기 예방 및 환자-맞춤 치료를 위해서는 일주기 리듬 장애와 연계되어 나타나는 파킨슨병의 병태생리에 관한 구체적인 이해가 필요할 것이다<sup>22</sup>. 본 연구에서는 국내 파킨슨병 환자 전장유전체 분석의 선행 연구로 *ARNTL*, *CLOCK*, *PER1*, *CRY1*, *NRF2*, *LRRK2*, *GBA*, *SNCA* 등 파킨슨병 또는 일주기 리듬 장애와의 연관성이 밝혀져 있는 유전자의 SNP와 PDSS, 발병 연령, 운동증상 아형 등과의 상관관계를 탐색하고자 하였다.

대상자 수는 42명으로 많지 않았으나, 다음과 같은 패턴을 확인할 수 있었다. 우선, *ARNTL* rs900147 G 대립유전자는 높은 PDSS 점수, 그리고 떨림-우세 유형과 상관관계가 있었다. Gu 등

의 중국 한족 파킨슨병 환자-대조군 연구에 의하면 *ARNTL* rs900147 변이는 파킨슨병 위험과 관련이 있었을 뿐 아니라, 파킨슨병 환자 중에서도 떨림-우세 유형과 관련이 있었으며, 이는 본 연구의 결과와도 일치한다<sup>23</sup>. 파킨슨병 환자군을 대상으로 한 본 연구에서도 한국인 일반 인구 집단에 비하여 rs900147 G 대립유전자 빈도가 유의하게 높게 나타난 바 있다. 또한, 본 연구에서는 PDSS 문항 8, 9 점수 및 문항 14 점수와 떨림-우세 유형 간의 유의한 정적 상관 관계가 확인되었다(문항 8, 9:  $r = 0.50, p < 0.001$ , 문항 14:  $r = 0.33, p < 0.05$ ). rs900147 G 대립유전자와 비교적 경미한 수면 증상, 그리고 떨림-우세 유형이 서로 관련이 있는지, 만약 있다면 어떠한 기전을 통하여 그러한 관련성이 나타나는지는 향후 보다 큰 인구 집단을 통한 추가적 확인이 필요할 것으로 보인다.

*CLOCK* rs1801260의 경우 GG 대립유전자를 가지고 있는 경우 PDSS 문항 1 점수와 중간 정도의 부적 상관관계, 문항 2, 3 점수와 약한 부적 상관관계가 나타났으나, GG 유전자형에 해당하는 대상자가 2명뿐이었으므로 결과의 해석에는 한계가 존재하였다. 중국인 인구 집단에서는 rs1801260 C 대립유전자가 파킨슨병과 관련이 있을 가능성이 있다는 보고가 있으며<sup>14</sup>, 또한, 해당 대립유전자는 제2형 당뇨병 위험 증가와 관련이 있다는 보고도 존재한다<sup>24</sup>. 제2형 당뇨병은 파킨슨병 위험 증가<sup>25</sup>, 그리고 심한 파킨슨병 증상 및 빠른 파킨슨병 진행 속도와의 관련이 있다<sup>26</sup>. 따라서 이러한 결과는 일주기 리듬 장애로 인한 대사 장애가 파킨슨병의 발병 및 악화 요인으로 작용할 수 있음을 시사한다고 볼 수 있을 것이며, 역시 향후 보다 더 큰 인구 집단을 통한 추가 검증이 필요할 것으로 보인다.

*PER1* rs2253820의 경우, T 대립유전자를 가지고 있는 파킨슨병 환자에서 전반적 수면의 질 저하, 야뇨 증상, 수면 후 개운하지 못한 증상 등이 좀 더 심하게 나타날 가능성을 시사하는 결과가 확인되었으나, 본 연구의 대상자 수가 적었으므로, 마찬가지로 결과 해석에는 한계가 있었다. rs2253820 변이는 Gu 등의 중국 한족 파킨슨병-대조군 연구에서 자세불안정 및 보행장애와 관련이 높다는 결과가 보고되어 있다<sup>23</sup>. 그러나 본 연구에서는 MDS-UPDRS Part III의 3.10 걷는 자세, 3.11 걷는 중 몸의 굳어짐, 3.12 자세의 안정 항목 점수를 합산한 "자세불안정-보행장애 점수"를 활용하여 상관분석을 시행하였을 때 rs2253820 변이와의 상관관계가 확인되지는 않았다. 단, Gu 등의 연구에서는 자세불안정-보행장애 점수를 계산하기 위하여 MDS-UPDRS로 개정되기 이전 버전인 UPDRS의 Part II 및 III에 해당하는 13-15, 29, 30 항목들의 점수를 합산하였기 때문에 본 연구에서 확인한 항목들과 완전히 일치하지는 않았다. 본 연구에서 추가적으로 상관분석을 시행하였을 때, 상기 자세불안정-보행장애 점수는 *ARNTL* rs900147 GG 유전자형( $r = -0.40, p < 0.01$ ), 발병 연령( $r = 0.46, p < 0.01$ ), PDSS 문항 8, 9( $r = -0.42, p < 0.01$ ), PDSS 문항 10~13( $r = -0.31, p < 0.05$ ), PDSS 문항 14( $r = -0.32, p < 0.05$ ) 등과 유의한 상관관계가 확인되었다. 본 연구에서 뚜렷한 유의성이 관찰되지는 않았기 때문에, 자세불안정, 보행장애, 야뇨증세, 야간 운동증상, 수면 후 개운함 등의 증상과 *PER1* rs2253820 변이와의 관련성을 탐색하기

위해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

*CRY1* rs2287161의 경우, 본 연구에서는 G 대립유전자와 하지불안, 입면난 및 불면 지속 정도와 관련이 있을 가능성을 약하게 시사하는 결과가 나타났다. 최근 다른 연구에서 rs2287161의 C 대립유전자는 탄수화물 섭취 정도와 상호작용을 통하여 인슐린 저항성, 제2형 당뇨병<sup>27)</sup>, 우울증<sup>28)</sup> 등에 대한 취약성에 영향을 미치는 것으로 보고되어 있다. 본 연구에서는 대사 관련 지표들을 확인하지 못하였기 때문에, 이러한 관련성을 탐색하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

*NRF2* rs1469602964의 경우 모두 A, *SNCA* rs104893877의 경우 모두 C로, 본 연구 대상자들은 모두 같은 대립유전자를 가지고 있는 것으로 나타났다. 이 두 유전자좌의 경우, 한국인 집단에서 정확한 MAF를 파악하고, 파킨슨병 환자 집단에서 MAF 차이가 나타나는지 여부를 확인하기 위해서는 보다 큰 규모의 연구를 진행해야 할 것으로 생각된다. *LRRK2* rs34778348, *GBA* rs421016의 경우, KOREAN 연구와 비교했을 때 본 파킨슨병 환자 집단에서 MAF가 상대적으로 더 높은 것으로 나타났으나, MAF 자체는 높지 않기 때문에 파킨슨병 세부 아형과의 상관관계를 확인하지는 못하였다. 이 또한 보다 큰 규모의 연구가 이루어져야 구체적인 파악이 가능할 것으로 생각된다.

## 결 론

본 연구에서는 파킨슨병으로 진단받은 42명의 대상자의 혈액에서 정제한 DNA를 바탕으로 파킨슨병과의 연관성이 보고되어 있는 (1) 일주기 리듬 유전자와 관련되는 변이 *ARNTL* rs900147, *CLOCK* rs1801260, *PER1* rs2253820, *CRY1* rs2287161, (2) 산화-환원 대사와 관련되는 변이 *NRF2* rs1469602964, 그리고 (3) 기타 파킨슨병 관련 변이 *LRRK2* rs34778348, *GBA* rs421016, *SNCA* rs104893877 총 8개 SNP 변이를 확인하였다. 우선, 파킨슨병 환자들의 8개 SNP의 MAF를 한국인 대상 유전체 조사에서 나타나는 MAF 빈도와 비교하였다. 또한, 파킨슨병 발병 연령, PDSS 점수, 운동증상 아형과 SNP 대립유전자와의 상관관계를 확인하였다.

파킨슨병 환자로 이루어진 본 연구의 표본 집단에서는 *ARNTL* rs900147 G 대립유전자가 나타나는 빈도가 한국인 일반 인구 집단에서 나타나는 빈도보다 더 유의하게 높은 것으로 나타났다. *CLOCK* rs1801260, *PER1* rs2253820, *CRY1* rs2287161의 경우 본 연구와 한국인 인구 집단의 MAF 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. *NRF2* rs1469602964 및 *SNCA* rs104893877의 경우 본 연구의 대상자들이 모두 동일한 대립유전자를 가지고 있었다. *LRRK2* rs34778348, *GBA* rs421016의 경우 본 연구의 표본 집단에서 파킨슨병 위험 증가와 관련이 있는 것으로 알려진 대립유전자의 빈도가 한국인 일반 인구 집단에서 나타나는 빈도보다 더 유의하게 높은 것으로 나타났다.

*ARNTL* rs900147 G 대립유전자는 높은 PDSS 점수, 그리고 떨림-우세 유형과 상관관계가 있었다. *CLOCK* rs1801260의 경우 G 대립유전자를 가지고 있는 경우 전반적 야간 수면의 질 저하, 입

면난 및 불면 지속 등과 관련이 있을 가능성, *PER1* rs2253820의 경우, T 대립유전자를 가지고 있는 파킨슨병 환자에서 전반적 수면의 질 저하, 야노 증상, 수면 후 깨어나지 못한 증상 등이 좀 더 심하게 나타날 가능성을 시사하는 결과가 확인되었으나, 본 연구의 대상자 수가 적었기 때문에 이를 검증하기 위해서는 보다 큰 규모의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 파킨슨병은 유전자와 환경의 복잡한 상호작용에 의해 발병하고 진행되는 것으로 여겨지며, 환자들의 임상 증상 및 진행 과정은 상이하다. 따라서, 기존에 파킨슨병 위험 인자로 밝혀져 있는 유전자와, 파킨슨병과 높은 상관관계를 나타내는 생체시계 유전자의 알려진 변이가 특히 어떤 아형의 파킨슨병 환자에서 더 높은 수준으로 나타나는지를 파악하고, 이에 따라 환자 아형에 따른 맞춤 치료를 개발할 필요가 있을 것이다. 본 연구는 총 42명의 대상자를 바탕으로 하였음에도, 일부 아형과 일부 변이와의 유의한 상관관계를 파악할 수 있었다. 추후 보다 많은 대상자를 바탕으로 연구를 시행하여 보다 자세하고 정확한 결과를 도출할 필요가 있을 것으로 생각된다.

## 감사의 글

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건 의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호: HF20C0174).

## References

1. Khan AU, Akram M, Daniyal M, Zainab R. Awareness and current knowledge of Parkinson's disease: a neurodegenerative disorder. *International Journal of Neuroscience*. 2019;129(1):55-93.
2. Zhu J, Cui Y, Zhang J, Yan R, Su D, Zhao D, Wang A, Feng T. Temporal trends in the prevalence of Parkinson's disease from 1980 to 2023: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Healthy Longevity*. 2024;5(7):e464-79.
3. Papapetropoulos S, Adi N, Ellul J, Argyriou AA, Chroni E. A prospective study of familial versus sporadic Parkinson's disease. *Neurodegenerative diseases*. 2007;4(6):424-7.
4. Deng H, Wang P, Jankovic J. The genetics of Parkinson disease. *Ageing research reviews*. 2018;42:72-85.
5. Berg D, Borghammer P, Fereshtehnejad SM, Heinzel S, Horsager J, Schaeffer E, Postuma RB. Prodromal Parkinson disease subtypes—key to understanding heterogeneity. *Nature Reviews Neurology*. 2021;17(6):349-61.
6. Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, Skjærbæk C, Fedorova TD, Okkels N, Schaeffer E, Bonkat SK, Geday

- J, Otto M, Sommerauer M. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*. 2020;143(10):3077-88.
7. Zhang J, Wei L, Hu X, Xie B, Zhang Y, Wu GR, Wang J. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of intrinsic brain activity. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2015;21(1):23-30.
  8. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Schrag AE, Lang AE. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3(1):1-21.
  9. Liu Y, Niu L, Liu X, Cheng C, Le W. Recent progress in non-motor features of parkinson's disease with a focus on circadian rhythm dysregulation. *Neurosci Bull*. 2021;37(7):1010-24.
  10. Bandres-Ciga S, Diez-Fairen M, Kim JJ, Singleton AB. Genetics of Parkinson's disease: an introspection of its journey towards precision medicine. *Neurobiology of disease*. 2020;137:104782.
  11. Baik JS, Kim JY, Park JH. Parkinson's disease sleep scale in Korea. *Journal of the Korean Neurological Association*. 2005;23(1):41-8.
  12. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's Disease rating scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord* 2008;23:2129-70.
  13. Gu Z, Wang B, Zhang YB, Ding H, Zhang Y, Yu J, Gu M, Chan P, Cai Y. Association of ARNTL and PER1 genes with Parkinson's disease: a case-control study of Han Chinese. *Scientific Reports*. 2015;5(1):15891.
  14. Lou F, Li M, Ren Y, Luo XG, Liu N, Li X. CLOCK rs1801260 polymorphism is associated with susceptibility to Parkinson's disease in a Chinese population. *Neuroscience Bulletin*. 2017;33:734-6.
  15. Lou F, Li M, Luo X, Ren Y. CLOCK 3111T/C variant correlates with motor fluctuation and sleep disorders in Chinese patients with Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*. 2018;2018(1):4670380.
  16. Hua P, Liu W, Kuo SH, Zhao Y, Chen L, Zhang N, et al. Association of Tef polymorphism with depression in Parkinson disease. *Mov Disord*. 2012;27(13):1694-7.
  17. Gui Y, Zhang L, Lv W, Zhang W, Zhao J, Hu X. NFE2L2 variations reduce antioxidant response in patients with Parkinson disease. *Oncotarget*. 2016 Mar 3;7(10):10756.
  18. Park KW, Ryu HS, Shin E, Park Y, Jeon SR, Kim SY, Kim JS, Koh SB, Chung SJ. Ethnicity-and sex-specific genome wide association study on Parkinson's disease. *npj Parkinson's Disease*. 2023;9(1):141.
  19. D'Souza T, Rajkumar AP. Systematic review of genetic variants associated with cognitive impairment and depressive symptoms in Parkinson's disease. *Acta neuropsychiatrica*. 2020;32(1):10-22.
  20. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES. Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276(5321):2045-7.
  21. Sherry ST, Ward M, Sirotkin K. dbSNP-database for single nucleotide polymorphisms and other classes of minor genetic variation. *Genome research*. 1999;9(8):677-9.
  22. Park M, Hur W, Cho J, Park SI, Yoo H. Mibyeong, Prodromal Parkinson's Disease, and Dopaminergic Circadian Rhythm Impairment. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine*. 2023;37(5):139-47.
  23. Gu Z, Wang B, Zhang YB, Ding H, Zhang Y, Yu J, Gu M, Chan P, Cai Y. Association of ARNTL and PER1 genes with Parkinson's disease: a case-control study of Han Chinese. *Scientific reports*. 2015;5(1):15891.
  24. Li Q, Zhang S, Wang H, Wang Z, Zhang X, Wang Y, Yuan J. Association of rotating night shift work, CLOCK, MTNR1A, MTNR1B genes polymorphisms and their interactions with type 2 diabetes among steelworkers: a case-control study. *BMC genomics*. 2023;24(1):232.
  25. Hu G, Jousilahti P, Bidel S, Antikainen R, Tuomilehto J. Type 2 diabetes and the risk of Parkinson's disease. *Diabetes care*. 2007;30(4):842-7.
  26. Athauda D, Evans J, Wernick A, Viridi G, Choi ML, Lawton M, Vijiaratnam N, Girges C, Ben-Shlomo Y, Ismail K, Morris H. The impact of type 2 diabetes in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2022;37(8):1612-23.
  27. Dashti HS, Smith CE, Lee YC, Parnell LD, Lai CQ, Arnett DK, Ordovás JM, Garaulet M. CRY1 circadian gene variant interacts with carbohydrate intake for insulin resistance in two independent populations: Mediterranean and North American. *Chronobiology international*. 2014;31(5):660-7.
  28. Hua P, Liu W, Chen D, Zhao Y, Chen L, Zhang N, Wang C, Guo S, Wang L, Xiao H, Kuo SH. Cry1 and Tef gene polymorphisms are associated with major depressive disorder in the Chinese population. *Journal of affective disorders*. 2014;157:100-3.