(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0069538
(43) 공개일자 2018년06월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/68 (2018.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6883 (2018.05)
C12Q 2531/113 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0171816
(22) 출원일자 2016년12월15일
심사청구일자 2016년12월15일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
이헌정
서울특별시 광진구 아차산로 262, D동 2205호(자양동, 더샵스타시티)
조철현
서울특별시 성북구 종암로23길 35, 213동 301호(종암동, 래미안세레니티)
문정호
경기도 부천시 중동로 108, 123동 1203호(중동, 팰리스카운티)
(74) 대리인
특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 12 항

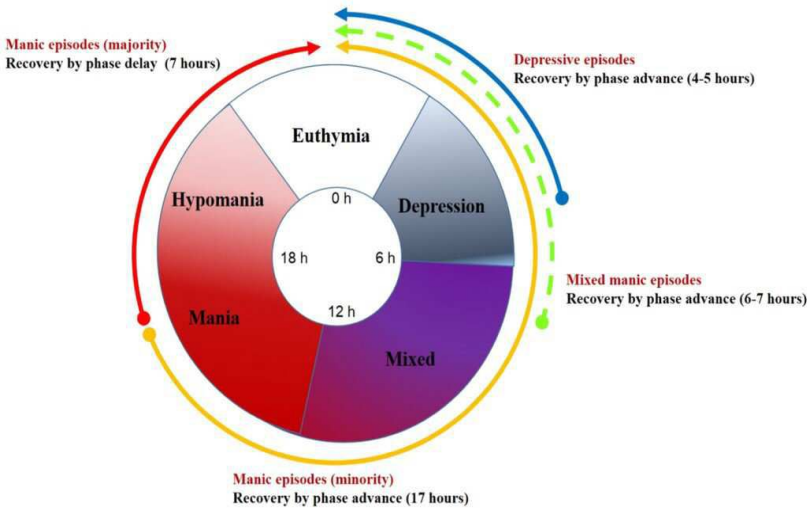
(54) 발명의 명칭 **일주기 리듬을 이용한 기분장애 진단을 위한 정보제공 방법**

(57) 요 약

본 발명은 일주기 리듬(Circadian rhythm)을 이용하여 조증, 우울증 및 혼재성 조증 등의 기분장애를 진단하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 진단방법에 의하면 일주기 리듬의 앞당겨짐, 또는 뒤쳐짐을 통해 객관적이고 명확하게 기분장애 상태를 진단하는 것이 가능하게 된다. 즉, 기분장애 중에서도 경조증, 조증, 우울증, 혼재성 여부 등을 명확하게 판정하여 빠르고 적절한 치료적 중재가 이루어질 수 있도록 할 수 있다. 또한, 본 발명의 진단방법에 의하면 심한 우울증 또는 양극성 장애와 흔히 혼돈되는 조현병(Schizophrenia)과의 명확한 판별이 가능하게 된다. 그리고, 이를 통해 치료약물의 선택에 큰 도움을 줄 수 있다.

대 표 도 - 도7



(52) CPC특허분류
C12Q 2561/113 (2013.01)
C12Q 2600/158 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 HM14C2606
부처명 보건복지부
연구관리전문기관 보건산업진흥원/정신건강기술개발사업단
연구사업명 정신건강기술개발사업
연구과제명 중개연구 활성화를 위한 초기 기분장애 다기관코호트 구축 및 운영
기 여 율 1/2
주관기관 고려대학교 산학협력단
연구기간 2014.10.01 ~ 2019.08.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 HI14C3212
부처명 보건복지부
연구관리전문기관 한국보건산업진흥원
연구사업명 첨단의료기술개발
연구과제명 우울-조울증 및 수면장애 관리를 위한 생체리듬 조절 ICT 융합 치료기술 및 서비스 개발
기 여 율 1/2
주관기관 고려대학교 산학협력단
연구기간 2014.12.01 ~ 2017.11.08

명 세 서

청구범위

청구항 1

일주기 리듬(circadian rhythms)의 변화를 이용한 진단 방법으로서,

일주기 리듬의 위상(Phase) 변동을 판단할 수 있는 기간 동안의 내인성 인자의 변화를 확인하는 단계;를 포함하는 기분장애 진단방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

기분장애는 조증, 우울증 및 혼재성 조증으로 이루어진 군에서 선택된 1종인 것을 특징으로 하는 기분장애 진단방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

내인성 인자는 코티졸인 것을 특징으로 하는 기분장애 진단방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

내인성 인자는 PER1 유전자 및 ARNTL 유전자인 것을 특징으로 하는 기분장애 진단방법.

청구항 5

제4항에 있어서,

내인성 인자는 PER1 유전자의 발현량을 ARNTL 유전자의 발현량으로 나눈 값인 것을 특징으로 하는 기분장애 진단방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

내인성 인자의 변화는 2~6시간 간격으로 측정하여 확인하는 것을 특징으로 하는 기분장애 진단방법.

청구항 7

대상으로부터 24~48시간 동안 2~6시간 간격으로 생물학적 샘플을 수집하고 상기 샘플 내의 내인성 인자를 측정하는 단계;

상기 측정된 내인성 인자를 시계열 데이터로 확보하여 일주기 리듬을 구현하는 단계; 및

상기 일주기 리듬을 정상인의 일주기 리듬과 비교하는 단계;를 포함하는 기분장애 진단방법.

청구항 8

제1항 또는 제7항에 있어서,

내인성 인자는 수면 시간을 제외하고 측정 및 확인하는 것을 특징으로 하는 기분장애 진단방법.

청구항 9

제1항 또는 제7항에 있어서,

일주기 리듬이 정상인과 비교하여 3시간 이상 차이가 나는 경우에 기분장애로 진단하는 것을 특징으로 하는 기분장애 진단방법.

청구항 10

제1항 또는 제7항에 있어서,

일주기 리듬이 정상인과 비교하여 4~12시간 앞당겨져 있는 경우 조증으로 진단하고,

일주기 리듬이 정상인과 비교하여 3~6시간 지연되어 있는 경우 우울증으로 진단하며,

일주기 리듬이 정상인과 비교하여 6~12시간 지연되어 있는 경우 혼재성 조증으로 진단하는 것을 특징으로 하는 기분장애 진단방법.

청구항 11

기분장애나 조현병이 있다고 의심되는 대상 또는 기분장애나 조현병 진단을 받은 대상으로부터 24~48시간 동안 2~6시간 간격으로 생물학적 샘플을 수집하고 상기 샘플 내의 내인성 인자를 측정하는 단계;

상기 측정된 내인성 인자를 시계열 데이터로 확보하여 일주기 리듬을 구현하는 단계; 및

상기 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 2시간 미만으로 차이가 나는 경우에 조현병으로 진단하는 단계;를 포함하는 기분장애와 조현병의 판별방법.

청구항 12

기판 내에 구비된 6~15개의 타액 샘플의 주입구를 포함하는 진단용 키트로서,

상기 주입구의 측면에는 숫자, 문자 또는 기호가 표시되어 있어 24~48시간 동안 2~6시간의 간격으로 상기 주입구에 타액 샘플을 순차적으로 주입할 수 있도록 한 기분장애 진단용 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일주기 리듬(Circadian rhythm)을 이용하여 조증, 우울증, 혼재성 조증 등의 기분장애를 진단하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 현재의 정신과적 진단방법은 증상에 기반하여 진단을 내리게 되어서 임상의들 간의 진단이 일치하는 비율이 높지 않고, 치료 중에도 진단이 바뀌는 경우가 비일비재하다.

[0003] 정신의학계는 정신질환의 진단에 객관성을 어떻게 확보할지 고민해 왔다. CT촬영이나 MRI 같은 영상진단도구로 조현병을 진단할 수 없고, 조직검사로 우울증을 진단할 수 없다. 여러 생리학적 진단검사를 시도해 봤지만 뚜렷하게 신뢰할 만한 검사는 없었다. 불과 60여년 전만 해도 정신과 의사가 어디서 수련을 받았는지, 어떤 환자를 주로 진료했는지, 어느 나라 의사인지에 따라 같은 환자에 대한 진단이 판이했다. 서양과 동양의 차이는 차치하고 미국과 영국 의사들끼리도 달랐다. 1940년대 미국과 영국의 의사들에게 한 환자를 촬영한 영상을 보여주고 진단하는 실험을 했다. 알코올 남용의 병력과 함께 급격한 정서 변화를 보이며 한쪽 팔에 마비증상이 있는 젊은 남자 환자였다. 46명의 미국 정신과 의사 중 69퍼센트가 이 환자를 조현병으로 진단한 것에 반해서, 205명의 영국 정신과 의사 중 2퍼센트만 같은 진단을 내렸다.

[0004] 이러한 정신질환 진단에 대한 혼란을 정리하기 위하여 정신과 의사들이 사용할 공통적 진단체계가 요구되었고, 사회 전반적으로도 증상들을 정확히 표현하고 일정한 기간 동안 어느 기준 이상의 증상이 있을 때에 특정 진단을 내릴 수 있는 시스템을 만들어야 한다는 공감대가 확산되었다.

[0005] 이에 따라 미국 정신의학회는 1952년 『정신질환의 진단 및 통계 편람(The Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders; DSM)』을 발간했다. 위원회는 전문가들이 아니더라도 적절한 훈련을 받은 사람이라면 누구나 이 진단체계를 보고 진단할 수 있도록 최대한 객관적으로 구성하고 체계성과 정확성을 기하고자 하였다.

[0006] 그리고 여러 수정 및 개정을 통해 마침내 1980년 공식판이 발표된 DSM 3판은 전통적 의학 모델에 기반했다고 할 수 있을 정도가 되었고, 의학의 주류 진단 체계로 편입될 근거를 갖게 되었다. 경험 있는 의사들 사이에서 진단적 일치도가 상당히 높으며, 객관적인 증상에 대해 구체적으로 묘사하고 정량적인 증상의 개수로 증명할 수 있다는 것은 대단한 장점이었다. 누구나 간편하게 펼쳐볼 수 있으면서 공신력을 가진 가이드라인이 제공된 덕분에 이 진단기준은 정신과 병원에서만 사용하는 게 아니라 보건기관, 사회복지기관, 민간보험회사, 법정, 감옥, 연구를 위한 대학 등으로 빠르게 퍼지기 시작했다. 보험사에서는 환자에게 보험금 지급을 위해 DSM의 적절한 진단명을 요구했고, 변호사는 법정에서 자신의 의뢰인이 정신질환이 있다는 것을 판사와 배심원에게 호소할 때 DSM의 진단기준을 열거하여 인용하기 시작했다. 그러자 DSM 3판은 미국에만 머무르지 않고 전 세계로 퍼졌고, 한국에서도 이 시기부터 국제질병분류보다 일차적인 진단기준으로 DSM을 사용하기 시작했다. 세계보건기구(WHO)에서 제정한 국제질병분류(ICD)가 세계 각국의 기본적 진단도구지만, 정신질환만은 DSM이 우선시 되었다. 이제 미국을 넘어서 세계로, 의학계를 넘어 전 사회적으로 DSM이 일종의 기준점이 되고 매 사안마다 인용하는 책이 되다 보니 자연스레 "정신의학계의 바이블"이라고 부르게 된 것이다. 그리고, 2013년 미국정신의학회는 오랜 기간을 준비하여 강박장애와 트라우마/스트레스 연관장애를 새로운 카테고리로 신설한 DSM 5판을 발표하였다.

[0007] 그러나, 상기의 DSM 진단기준은 임상증상을 모아놓은 것에 불과하며 객관적인 실험실 평가(영상의학, 혈액검사, 신경생리검사 등)에 의해서 검증되지 않았다는 비판을 받고 있다. 상기 DSM 진단기준은 평가자의 주관적인 판단이 많이 관여하게 되고, 때로는 환자 또는 보호자의 주관적인 진술에 의하여 진단이 달라지기도 하기 때문이다.

[0008] 현재 우울증, 양극성 장애(조울증이라고도 함) 등의 기분 장애 질환 관련 시장은 상당히 큰 편이다. 현재인의 우울증 관련 평생 유병률은 15% 정도이고, 양극성 장애 관련 평생유병률은 5% 정도이다. 이로 인한 경제적인 비용은 천문학적인 수준일 것으로 여겨지며, 생활리듬의 교란이 심하고, 스트레스가 많은 현대인들에게 이러한 정신과적 질환은 점점 늘어나고 있는 추세이다.

[0009] 이에 따라 상기와 같이 평가자의 주관적인 판단이 많이 관여하게 되는 DSM 진단기준을 대체하거나 보완할 수 있는, 일주기 리듬(내인성 생체리듬)을 이용하여 조증, 우울증, 혼재성 상태 등을 객관적이고 용이하게 평가하는 진단법의 개발이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0010] (특허문헌 0001) 일본등록특허 제5804395호

(특허문헌 0002) 미국공개특허 제2016-0003849호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명은 일주기 리듬(Circadian rhythm)을 이용하여 조증, 우울증, 혼재성 조증 등의 기분장애 상태를 명확하게 진단하는 방법을 제공하기 위한 것이다. 또한, 본 발명은 정신병적 증상이 심한 급성기에 혼동하기 쉬운 기분장애와 조현병을 판별하는 방법을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 이에 본 발명은 일주기 리듬(circadian rhythms)을 이용한 진단 방법으로써, 일주기 리듬의 위상(Phase) 변동을 판단할 수 있는 기간 동안의 내인성 인자의 변화를 확인하는 단계;를 포함하는 기분장애 진단방법을 제공하고자 한다.

[0013] 상기 기분장애는 조증, 우울증 및 혼재성 조증으로 이루어진 군에서 선택된 1종인 것일 수 있다.

[0014] 또한, 상기 내인성 인자는 코티졸일 수 있다.

[0015] 또한, 상기 내인성 인자는 PER1 유전자 및 ARNTL 유전자일 수 있고, 상기 PER1 유전자와 ARNTL 유전자의 발현을 비율로 계산하여 측정함으로써 일주기 리듬을 구현할 수 있다.

[0016] 이때, 상기 내인성 인자의 변화는 2~6시간 간격으로 측정하여 관찰하는 것일 수 있다.

[0017] 또한, 본 발명은 바람직한 다른 구현예로서 대상으로부터 24~48시간 동안 2~6시간 간격으로 생물학적 샘플을 수집하고 상기 샘플 내의 내인성 인자를 측정하는 단계; 상기 측정된 내인성 인자를 시계열 데이터로 확보하여 일주기 리듬을 구현하는 단계; 및 상기 일주기 리듬을 정상인의 일주기 리듬과 비교하는 단계;를 포함하는 기분장애 진단방법을 제공하고자 한다.

[0018] 그리고, 상기 내인성 인자는 수면 시간을 제외하고 측정 및 확인하는 것일 수 있다.

[0019] 또한, 본 발명의 일 구현예에 의한 진단방법은 정신과적 이상을 보이는 환자의 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 3시간 이상 차이가 나는 경우에 기분장애로 진단할 수 있다.

[0020] 또한, 본 발명의 일 구현예에 의한 진단방법은 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 4~12시간 앞당겨져 있는 경우 조증으로 진단하고, 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 3~6시간 지연되어 있는 경우 우울증으로 진단하며, 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 6~12시간 지연되어 있는 경우 혼재성 조증으로 진단할 수 있다.

[0021] 또한, 본 발명의 일 구현예에 의한 진단 방법은 기분장애나 조현병이 있다고 의심되는 대상 또는 기분장애나 조현병 진단을 받은 대상으로부터 24~48시간 동안 2~6시간 간격으로 생물학적 샘플을 수집하고 상기 샘플 내의 내인성 인자를 측정하는 단계; 상기 측정된 내인성 인자를 시계열 데이터로 확보하여 일주기 리듬을 구현하는 단계; 및 상기 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 2시간 미만으로 차이가 나는 경우에 조현병으로 진단하는 단계;를 포함하는 기분장애와 조현병의 판별방법을 제공한다.

[0022] 또한, 본 발명은 기판 내에 구비된 6~15개의 타액 샘플의 주입구를 포함하는 진단용 키트로서, 상기 주입구의 측면에는 숫자, 문자 또는 기호가 표시되어 있어 24~48시간 동안 2~6시간의 간격으로 상기 주입구에 타액 샘플을 순차적으로 주입할 수 있도록 한 기분장애 진단용 키트를 제공한다.

발명의 효과

[0023] 본 발명의 진단방법에 의하면 일주기 리듬의 앞당겨짐, 또는 뒤쳐짐을 통해 객관적이고 명확하게 기분장애 상태

를 진단하는 것이 가능하게 된다. 즉, 기분장애 중에서도 조증, 우울증, 혼재성 조증 등을 명확하게 판정하여 빠르고 적절한 치료적 중재가 이루어질 수 있도록 할 수 있다.

[0024] 또한, 본 발명의 진단방법에 의하면 심한 양극성 장애(조울증)와 흔히 혼돈되는 조현병(Schizophrenia)과의 명확한 구별이 가능하게 된다. 그리고, 이를 통해 치료약물의 선택에 큰 도움을 줄 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도 1a는 코티졸 농도를 측정하여 구현한 정상인의 일주기 리듬을 나타내는 그래프이고, 도 1b는 PER1 유전자와 ARNTL 유전자의 발현량을 비율로 계산하여 구현한 정상인의 일주기 리듬을 나타내는 그래프이다.

도 2a는 치료 기간 동안의 급성 조증과 우울증 삽화의 코티졸에 관한 생화학적 일주기 리듬의 아크로페이스(Acrophase) 변화를 나타내는 그림이고, 도 2b는 치료 기간 동안의 조증과 우울증 삽화의 PER1/ARNTL 유전자 발현량 비율에 관한 생화학적 일주기 아크로페이스(Acrophase) 변화를 나타내는 그림이다.

도 3a는 조증 환자의 치료 기간 동안의 코티졸에 관한 일주기 리듬 변화를 나타내는 그래프이고, 도 3b는 우울증 환자의 치료 기간 동안의 일주기 리듬 변화를 나타내는 그래프이며, 도 3c는 혼재성 조증 환자의 치료 기간 동안의 일주기 리듬 변화를 나타내는 그래프이다.

도 4는 일주기 시계 유전자들(ARNTL, PER1, PER2, PER3, NR1D1)의 일주기 발현 양상을 나타내는 그래프이다.

도 5는 PER1/ARNTL 유전자의 발현을 비율로 계산하여 일주기 리듬이 극대화 되도록 한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 6a는 조증 환자의 치료 기간 동안의 PER1/ARNTL 유전자 발현량 비율의 일주기 리듬 변화를 나타내는 그래프이고, 도 6b는 우울증 환자의 치료 기간 동안의 일주기 리듬 변화를 나타내는 그래프이며, 도 6c는 혼재성 조증 환자의 치료 기간 동안의 일주기 리듬 변화를 나타내는 그래프이다.

도 7은 조증, 우울증, 혼재성 조증 등의 기분장애에 관한 일주기 리듬 이동 모델을 도식화한 그림이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

[0027] 본 발명은 일주기 리듬(circadian rhythms)을 이용한 진단 방법으로써, 일주기 리듬의 위상(Phase) 변동을 판단할 수 있는 기간 동안의 내인성 인자의 변화를 확인하는 단계;를 포함하는 기분장애 진단방법에 관한 것이다. 이때, 상기의 내인성 인자의 변화는 2~6시간 간격으로 측정하여 확인하는 것이 바람직하다.

[0028] 더욱, 바람직한 본 발명의 일 구현예에 의한 진단방법은 대상으로부터 일주기 리듬의 위상(Phase) 변동을 판단할 수 있는 기간 동안, 바람직하게는 24~48시간 동안 2~6시간 간격으로 생물학적 샘플을 수집하고 상기 샘플 내의 내인성 인자를 측정하는 단계; 상기 측정된 내인성 인자를 시계열 데이터로 확보하여 일주기 리듬을 구현하는 단계; 및 상기 일주기 리듬을 정상인의 일주기 리듬과 비교하는 단계;를 포함하는 기분장애 진단방법이다.

[0029] 본 발명의 명세서에서, "일주기 리듬(Circadian rhythm)"이란 "about a day", 즉 24시간 주기를 의미하고, 내인성 생체리듬이라고도 한다. 이것은 사람의 호르몬 분비의 주기, 수면을 조절하는 신경전달물질의 분비 주기, 기분과 에너지 등의 주기 등을 나타낸다. 인간의 몸은 일주기(지구자전주기)에 맞춰 생체리듬 및 호르몬 분비를 스스로 조절한다. 만약 사람이 잠을 잘 못 이룬다거나 기분에 변화가 온다면 그것은 일주기 리듬에 문제가 발생한 경우일 확률이 매우 높다. 엄격한 의미에서 일주기 리듬은 내생적으로(endogenously) 생성된 것이다. 일주기 리듬은 수면 시간을 포함한 인간의 생체리듬이 22~25시간 단위로 반복되게 만든다. 밤에는 장기가 쉬도록 몸의 움직임을 최소화하고, 낮에는 모든 것이 왕성히 분비되도록 만든다. 밤 9시경 잠을 유도하는 수면호르몬인 ?멜라토닌?이 분비되기 시작해 잠이 오고, 오전 6~8시에 잠에서 깨도록 준비시키는 호르몬인 ?코티솔? 분비량이 최고에 달하는 식이다.

[0030] 본 발명의 명세서에서, "기분장애"란 지나치게 저조하거나 고양된 기분 상태가 지속되어 현실생활의 적응에 심

각한 어려움을 겪는 정신장애를 의미한다. 뇌의 기분을 조절하는 부위에 이상이 생겨 발생하는 증상이다. 우울증, 경조증, 조증, 혼재성 조증, 주요우울장애, 기분부전장애, 미분류형 우울장애, 제1형 양극성 장애, 제2형 양극성 장애, 순환성 장애 등이 이에 속하며, 기분상태에 따라 크게 우울증, 조증, 혼재성 조증 등으로 나눌 수 있다.

[0031] 본 발명의 명세서에서, "PER1/ARNTL 유전자"란 PER1 유전자의 발현량을 ARNTL 유전자의 발현량으로 나눈 비율(값)을 뜻한다.

[0032] 본 발명의 명세서에서, "아크로페이스(Acrophase)"란 일주기 리듬의 최고점(peak)이 발생하는 시간을 뜻한다. 구체적으로는 사인 곡선으로 표현하여 나타낸 일주기 리듬에서 최고점(peak)이 발생하는 시간을 의미한다.

[0033] 본 발명의 일 구현예에 따른 기분장애 진단방법은 일주기 리듬의 변화를 이용하는 방법으로서, 일주기 리듬의 위상(Phase) 변동을 판단할 수 있는 기간 동안의 내인성 인자의 변화를 확인하는 단계;를 포함하는 것을 특징으로 한다. 이때, 상기 일주기 리듬의 위상(Phase) 변동을 판단할 수 있는 기간은 12~56 시간이 바람직하고, 24~48 시간이 더욱 바람직하다.

[0034] 보다 구체적으로는, 본 발명의 일 구현예에 따른 진단방법은 대상으로부터 일주기 리듬의 위상(Phase) 변동을 판단할 수 있는 기간 동안, 바람직하게는 24~48시간 동안 2~6시간 간격으로 생물학적 샘플을 수집하고 상기 샘플 내의 내인성 인자를 측정하는 단계를 포함한다.

[0035] 상기 생물학적 샘플은 혈액, 혈장, 혈청, 타액, 소변, 눈물, 콧물 및 구강 상피세포 중에서 선택된 1종의 샘플일 수 있다.

[0036] 그리고, 상기 본 발명의 내인성 인자는 코티졸인 것이 바람직하다. 상기 내인성 인자가 코티졸인 경우에 상기 생물학적 샘플은 타액인 것이 바람직하고, 더욱 구체적으로는 대상의 타액으로부터 코티졸의 농도를 측정하여 이용하는 것이 바람직하다.

[0037] 또한, 상기 본 발명의 내인성 인자는 ARNTL, PER1, PER2, PER3, NR1D1, NR1D2, CLOCK, CRY1, CRY2 및 NPAS2로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 일주기 시계 유전자인 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는 상기 일주기 시계 유전자는 ARNTL, PER1, PER2, PER3, NR1D1로 이루어진 군으로부터 선택되는 것이다. 상기 일주기 시계 유전자들은 상기 군으로부터 선택되는 1종의 시계 유전자의 발현량으로 일주기 리듬을 구현할 수도 있고, 2종의 일주기 시계 유전자의 조합으로써, 두 유전자의 발현량 비율로 일주기 리듬을 구현할 수도 있다.

[0038] 상기 일주기 시계 유전자들 중에서 본 발명의 내인성 인자로서 가장 바람직한 것은 PER1 유전자 및 ARNTL 유전자의 조합이고, 이 PER1 유전자 및 ARNTL 유전자는 PER1 유전자의 발현량을 ARNTL 유전자의 발현량으로 나눈 값(비율)으로 일주기 리듬을 구현하는 것이 가장 바람직하다.

[0039] 상기 내인성 인자가 PER1과 ARNTL 유전자의 발현량 비율인 경우에 생물학적 샘플은 구강 상피세포인 것이 바람직하고, 더욱 구체적으로는 대상의 구강 상피세포를 채취하고, 채취된 구강 상피세포로부터 전체 RNA를 분리하고, 분리한 RNA 샘플을 역전사시킨 후 cDNA를 real-time PCR(Taqman 분석)로 증폭시킴으로써, 상기 두 유전자의 발현 비율을 측정할 수 있게 된다.

[0040] 이때, 상기 내인성 인자는 수면 시간을 제외하고 측정 및 확인하는 것이 바람직하다.

[0041] 다음으로 본 발명의 일 구현예에 따른 기분장애 진단방법은 상기 측정된 내인성 인자를 시계열 데이터로 확보하여 일주기 리듬을 구현하는 단계를 포함한다.

[0042] 본 발명의 명세서에서, "시계열 데이터"는 코티졸의 농도 또는 PER1과 ARNTL 유전자의 발현량 비율을 대상의 생물학적 샘플의 수집 시간에 따라 테이블로 정렬한 데이터를 의미한다.

[0043] 그리고, 본 발명의 일 구현예에 따른 기분장애 진단방법은 상기 일주기 리듬을 정상인의 일주기 리듬과 비교하

는 단계를 포함한다. 이때, 상기 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 3시간 이상 차이가 나는 경우에는 기분장애로 진단하는 것이 바람직하다.

[0044] 또한, 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 4~12시간 앞당겨져 있는 경우 조증 또는 경조증으로 진단하고, 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 3~6시간 지연되어 있는 경우 우울증으로 진단하며, 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 6~12시간 지연되어 있는 경우 혼재성 조증으로 진단하는 것이 바람직하다.

[0045] 상기와 같은 본 발명의 기분장애 진단방법 진단방법에 의하면 일주기 리듬의 앞당겨짐, 또는 뒤쳐짐을 통해 객관적이고 명확하게 경조증, 조증, 우울증, 혼재성 조증 등의 기분장애를 진단하는 것이 가능할 뿐만 아니라, 심한 양극성 장애와 흔히 혼돈되는 조현병(Schizophrenia)과의 명확한 구별이 가능하게 된다.

[0046] 예를 들어 환자의 증상이 정신과적인 문제점이 있다고 판단되는 경우(기분장애나 조현병이 있다고 의심되는 경우 또는 기분장애나 조현병 진단을 받은 경우)에, 상기 일주기 리듬(내인성 생체리듬)의 측정을 통하여 일주기 리듬의 변동이 있으면 기분장애로 진단하고, 일주기 리듬의 변동이 없으면 조현병 등의 진단을 고려할 수 있게 된다.

[0047] 이하, 본 발명의 구성을 실시예를 통하여 보다 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니고, 본 발명의 기술 사상 범위 내에서 여러 가지로 변형하여 실시하는 것이 가능하며, 이 또한 첨부된 특허 청구 범위에 속하는 것은 당연하다.

[0048] **[실시예]**

[0049] **실험 대상**

[0050] 고려대학교 안암병원 정신과에 입원한 환자를 대상으로 실시하였다. 이 실시예에서는 2012 년 5 월부터 2014 년 6 월까지 입원한 22 명의 양극성 장애(Bipolar-I disorder; BD-I) 환자(남성 12 명 및 여성 10 명)에게서 발생한 26 회의 조증 삽화(Manic eprsodes), 2014 년 6 월부터 2015 년 3 월까지 입원한 양극성 장애 환자 5 명(남성 2 명, 여성 3 명, 2 명의 BD-I 및 3 명의 BD-II)에게서 발생한 5회의 우울증 삽화(Depressive episodes)가 연구되었고, 건강한 사람 18 명(남자 11 명, 여자 7 명)이 대조군으로서 2012 년 9 월부터 2012 년 11 월까지 평가되었다. 환자의 경우 나이가 30.42 ± 10.88 세 였고 건강한 대조군의 경우 23.00 ± 3.57 세였다. 상기 환자 중에서 한 명의 입원 환자는 각각 다른 입원 기간 동안 양극성 장애와 우울증 삽화 모두에서 관찰되었다. 요약하면, 입원을 필요로 하는 26 명의 양극성 장애 환자의 기분 삽화 31 개가 분석되었다. 연령과 성별과 관련하여 집단 간 유의한 차이는 없었다.

[0051] Mini International Neuropsychiatric Interview(Yoo et al., 2006)의 한국어판을 사용하여 DSM-IV-TR 기준에 따라 두 명의 정신과 의사(H.-J.L 및 C.-H.C)가 진단을 결정하였다. 기분장애 증상의 악화로 입원해야 했던 양극성 장애 환자를 연구 대상으로 하였다. 참가자의 포함 기준은 1) DSM-IV-TR 기준에 따른 양극성 장애(Bipolar disorder) 진단 및 2) 집중적인 정신의학적 치료를 위해 입원을 필요로 하는 급성 기분장애 삽화이다. 지적 장애, 기질성 뇌 손상 또는 기타 주요 정신 질환을 앓고 있는 환자 또는 대조군은 본 연구에서 제외되었다. 모든 참가자는 심혈관 질환, 대사성 질환(당뇨병 포함), 호르몬 질환(갑상선 질환 포함) 및 암과 같은 과거 또는 현재 주요 질환을 배제하기 위한 선별 검사를 받았다.

[0052] 모든 자원 참가자들과 정신과 의사와의 심층 인터뷰를 통해, 대조군들이 개인적 또는 가족적 정신과적 병력이 없다는 것을 확인했다. 모든 참가자는 불규칙하거나 불안정한 수면 패턴을 가진 대조군을 제외하기 위하여 수면 상태에 관한 설문지를 작성하였다. 그리고, 야간 근무를 하거나 일주기 리듬 장애를 암시하는 수면 패턴을 나타내는 경우 대조군에서 제외시켰다. 또한, 기분 장애 설문지(MDQ; Mood Disorder Questionnaire)는 임계 이하의 양극성(bipolatiry)을 평가하는 데 사용되었고(Hirschfeld et al., 2000), MDQ 점수가 7 점 미만인 사람들만이 대조군에 포함되었다.

[0053] **실험 환경 및 샘플 채취**

[0054] 환자들은 치료 중 입원을 하고 손목에 Actiwatch-L 활동 기록기를 두었다 (Philips Respironics, Bend, OR, USA). 입원한 피험자의 수면 습관은 정규 병동 루틴(regular ward routine)에 의해 제어되었는데, 즉 22:00에 자고 06:00에 각성되었다. 빛의 노출 또한 병동 루틴에 의해 제어되었는데, 즉, 조명은 22:00 h에서 06:00 h 사이에 꺼졌고 06:00 h에서 22:00 h에 켜졌다. 모든 양극성 장애 환자는 낮 동안 창을 통해 자연광에 자유롭게 접근할 수 있었으며, 타액(1 mL 이상) 샘플은 Salivettes(Sarstedt AG & Co., N?mbrecht, Germany)에 직접 제공했다. 구강 상피세포 샘플의 경우 채취한 즉시 RNAlater(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)에 넣었다. 환자의 입원 시작과 함께 샘플 수집을 시작하여, 2 일 연속으로 08:00, 11:00, 15:00, 19:00 및 23:00에 샘플을 수집한 다음 입원 중 및 그 다음에 2 주 간격으로 반복 수집하였다. 23시의 야간 샘플 수집은 가능한 한 희미하게, 빛을 비추지 않은 상태에서 잘 훈련된 실험 스태프가 수행했으나 간단한 자각(awakening)이 필요했고 급성 정신질환 환자는 일반적으로 수면을 방해받았다.

[0055] 각 대조군 피험자는 1 주일 동안 연구에 참여하여 Actiwatch-L을 입었다. 대조군은 병원 근처에서 살았고 입원한 양극성 장애 환자와 동일한 수면 일정을 유지하도록 하였다. 이들은 이틀 동안 병원에 입원했으며, 환자와 동일한 조건에서 샘플링을 실시했다.

[0056] **실시예 1: 일주기 리듬(코티졸)을 이용한 진단방법**

[0057] 이틀 동안 8시, 11시, 15시, 19시, 23시에 10회에 걸쳐 기분장애가 의심되는 환자의 타액을 채취하여 샘플을 준비하고, 상기 샘플로부터 코티졸의 농도를 측정하였다. 상기 코티졸 농도의 측정을 위하여 Coat-A-Count Cortisol(Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Los Angeles, USA)을 사용하였다. 분석 감도는 0.01 ㎍/dL이었다. 분석간 편차 계수는 0.19 ± 0.10 ㎍/dL의 시료에서 3 %, 0.24 ± 0.02 ㎍/dL에서 4 %였다. inter-assay 변이 계수는 1.85 ± 0.10 ㎍/dL의 경우 12 %, 0.24 ± 0.02 ㎍/dL의 경우 14 %였다.

[0058] 상기 측정된 코티졸 농도를 시계열 데이터로 확보하고 최적의 사인함수 형태의 일주기 리듬을 구현하였다. 이때, 생화학적 리듬을 사인 곡선으로 구현하기 위하여 SigmaPlot 소프트웨어(Systat Software Inc., San Jose, CA, USA)를 사용하였다.

[0059] 그리고, 상기 구현된 환자의 일주기 리듬을 도 1a에 나타낸 정상인의 일주기 리듬과 비교하되, 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 4~12시간 앞당겨져 있는 경우 조증으로 진단하고, 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 3~6시간 지연되어 있는 경우 우울증으로 진단하며, 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 6~12시간 지연되어 있는 경우 혼재성 조증으로 진단하였다.

[0060] 그리고, 상기 기분장애로 진단받은 환자를 2~4주일간 치료하면서 관찰하였다.

[0061] 도 2a와 하기 표 1 및 2는 급성 조증 및 우울증 삽화의 생화학적 일주기 리듬이 정상인(대조군)의 생화학적 일주기 리듬과 다르다는 것을 명확하게 나타낸다. 특히, 도 2a에 나타낸 바와 같이 급성 조증 및 우울증은 기분장애 삽화 기간 동안에는 서로 대조적인 초기 위상(phase)을 가졌지만 회복 기간 동안의 위상 변화에 의해 거의 정상적인 범위에 도달하게 되었다.

표 1

[0062]

구분	조증 삽화(Manic episode)(N=26)							
	조증 삽화(대다수)				조증 삽화(소수)			
관찰시기	조증 N=21	2주후 N=16	4주후 N=4	회복 N=21	조증 N=2	2주후 N=2	4주후 N=2	회복 N=2
아크로페이스 (Acrophase,h)	2.03 ±3.41	6.18 ±2.13	6.61 ±3.87	8.53 ±0.88	0.98 ±1.7	18.37 ±3.86	10.52 ±0.41	7.71 ±2.12
진폭(Amplitude, ㎍/dL)	0.19 ±0.1	0.18 ±0.09	0.24 ±0.07	0.21 ±0.06	0.35 ±0.12	0.23 ±0.1	0.18 ±0.15	0.21 ±0.05

[0063] N; 양극성 장애 환자의 삽화 수

표 2

[0064]

구분	조증 삽화(Manic episode)(N=26)			우울증 삽화			대조군
	혼재성 조증 삽화						
관찰시기	혼재성 N=3	2주후 N=2	회복 N=3	우울증 N=5	2주후 N=2	회복 N=5	(정상인) N=18
아크로페이스 (Acrophase,h)	16.34 ±1.5	10.47 ±0.03	9.64 ±0.88	13.83 ±2.78	12.68 ±2.87	9.15 ±0.72	8.44 ±0.92
진폭(Amplitude, μg/dL)	0.26 ±0.1	0.19 ±0.04	0.23 ±0.01	0.19 ±0.03	0.20 ±0.03	0.19 ±0.02	0.19 ±0.08

[0065] N; 양극성 장애 환자의 삽화 수 또는 대조군(정상인)의 수

[0066] 상기 표 1 및 표 2에 나타낸 바와 같이, 조증 환자의 일주기 리듬 또는 아크로페이스는 정상인과 비교할 때 4~12시간 앞당겨져 있었고, 우울증 환자의 경우 3~6시간 가량 지연되어 있었으며, 혼재성 조증 환자의 경우 6~12시간 가량 지연되어 있는 것을 알 수 있다.

[0067] 한편, 도 3a는 조증 환자의 치료 기간 동안의 일주기 리듬 변화를 나타내는 그래프이고, 도 3b는 우울증 환자의 치료 기간 동안의 일주기 리듬 변화를 나타내는 그래프이며, 도 3c는 혼재성 조증 환자의 치료 기간 동안의 일주기 리듬 변화를 나타내는 그래프이다.

[0068] 도 2a와 도3의 그래프에 나타낸 바와 같이, 급성 양극성 장애로부터 회복 상태로의 생화학적 일주기 리듬의 변화가 관찰되었다. 급성 기분 삽화의 생화학적 일주기 리듬과 회복된 상태의 일주기 리듬을 비교하면 서로 다른 위상에서 시작하는 것을 알 수 있다.

[0069] **실시예 2: 일주기 리듬(PER1/ARNTL 유전자)을 이용한 진단방법**

[0070] 문헌 검색을 통하여 10개의 시간 유전자를 후보로 골랐다(초기의 10개 후보 유전자: ARNTL, PER1, PER2, PER3, NR1D1, NR1D2, CLOCK, CRY1, CRY2, NPAS2). 이 10개의 후보 유전자들을 대상으로 실험을 진행하였으며, 실제 실험실 환경에서 발현 양상을 명확히 확인할 수 있는 유전자를 5개로 추렸다(추려진 3개의 후보 유전자: ARNTL, PER1, PER2, PER3, NR1D1).

[0071] 유전자 발현의 일주기적인 리듬을 관찰하기 위해 구강 상피 세포에서 추출한 5 개의 일주기 시계(circadian clock) 유전자(ARNTL, PER1, PER2, PER3, NR1D1)를 실험하였다. 이틀 동안 8시, 11시, 15시, 19시, 23시에 10회에 걸쳐 정신질환이 의심되는 환자의 구강상피세포를 채취하여 샘플을 준비하고, 상기 샘플로부터 5 개의 일주기 시계(circadian clock) 유전자(ARNTL, PER1, PER2, PER3, NR1D1)의 RNA를 추출하고, 추출된 RNA로부터 DNA를 합성하였으며, 합성된 DNA를 real-time PCR로 증폭시켜 일주기 발현양상을 확인하였다. 상기 일주기 시계 유전자들의 일주기 발현 양상을 나타내는 그래프들을 도 4에 나타내었다.

[0072] 상기 도 4에서 나타낸 바와 같이, 상기 5개의 유전자의 발현 양상은 모두 안정적인 일주기 리듬을 나타내지 않았다. 5개의 유전자 모두 발현 양상이 일주기 리듬을 나타낼 것으로 예측하여 real-time PCR 실험기법으로 유효하게 증폭하였음에도 불구하고 안정적인 일주기 리듬을 확인할 수 없었으며 그 이유는 다음과 같다. (1) 본 발명은 정신질환 환자의 상태를 진단하는데 도움을 주고자 하는 목적이 있으며, 임상에 원활한 적용을 위하여 비침습적 방법으로 환자에게 고통을 주지 않고 시료를 얻어야 하므로 혈액이 아닌 구강상피세포를 검사시료로 한다. (2)구강상피세포는 채취시 구강 내부의 상황에 따라 환경이 변화하므로 정확한 양이 채취될 수 없고 채취되는 세포의 수가 정확히 같을 수가 없으며, 얻어진 세포의 수가 다르면 측정되는 유전자의 양이 달라진다. 또한, (3) 구강상피세포는 필연적으로 타액과 함께 채취될 수 밖에 없고, 타액은 인체를 바이러스로부터 보호하기 위해 RNA를 깨뜨리는 효소를 함유하고 있어 타액으로부터 손상되는 RNA의 양을 최소화하기 위한 시약처리를 함에

도 구강상피세포의 채취시 필연적으로 함께 채취되는 타액의 양에 의해 추출되는 RNA의 양이 달라질 수 밖에 없다.

[0073] 이러한 문제들을 해결하기 위하여 두 유전자의 발현 비율로 일주기 리듬을 확인하는 방법을 고안하였다. 시료로 사용된 세포의 수가 다르고, 타액 속 효소의 영향으로 개별 RNA의 발현 양상을 정확히 측정하는 것은 불가능하지만, 동일한 조건(동일한 세포 수, 동일한 타액 양)에서 측정된 두 유전자의 발현 비율은 정확하게 측정할 수 있다. 도 4에 나타낸 개별 유전자 중에서 PER1과 ARNTL 유전자의 일주기 리듬이 서로 반대로 움직인다는 사실에 주목하고, 이 두 유전자의 발현을 비율로 계산하여 그 양상이 극대화되도록 하고, 관찰결과를 도 5에 나타내었다.

[0074] 도 5에 나타낸 바와 같이, PER1과 ARNTL 유전자의 발현 비율로 나타낸 생체 일주기 리듬이 안정적으로 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 즉, 다른 유전자들보다 ARNTL과 PER1 유전자가 일주기 리듬을 측정하는 데 더욱 적절하다는 것을 확인하였다.

[0075] ARNTL과 PER1 유전자에 관한 일주기 리듬은 일주기 진동(circadian oscillation)에 대한 이전의 연구와 일치하여 서로 역상이었다(Akashi et al., 2010, Chung et al., 2014, Guo et al., 2006, Novakova et al. 2015, Son et al., 2008). 따라서 가장 명확한 일주기 리듬을 얻기 위해 이전 연구(Cho 등, 2016, Guo et al., 2006)에서 수행되고 검증된 ARNTL과 PER1의 상대적 유전자 발현을 조사하였다.

[0076] 우선, RNeasy Micro Kit(Qiagen Inc., Valencia, CA, USA)를 사용하여 구강 상피 세포로부터 전체 RNA를 분리하였고, 200 ng/μL 이상의 RNA 샘플만이 다음 단계의 대상이 되었다. 상기 RNA 샘플을 Sensiscript Reverse Transcription Kit(Qiagen)을 사용하여 역전사시켰다. 그런 다음 cDNA를 Applied Biosystems StepOnePlus Real-Time PCR Systems(ThermoFisher Scientific, Foster City, CA, USA)를 사용하여 Taqman PCR 반응에 적용하였다. 이 실험에 사용된 프라이머 및 Taqman 프로브는 다음과 같다.

[0077] PER1(NM_002616): 정방향 5'-CTCACACAGCTCCTCCTCAG-3', 역방향 5'-TTTGTGCTCTTGCTGCTCTC-3', 프로브 5'FAM-CGGCAAGGACTCAGCCCTGC-3'BHQ1;

[0078] ARNTL(NM_001030272): 정방향 5'-TGCCTCGTCGCAATTGG-3', 역방향 5'-ACCCTGATTTCCCCGTTCA-3', 프로브 5'FAM-CGACTGCATTCTCATGTAGTTCCACAACCA-3'BHQ1.

[0079] 간단히 말하면, PER1 및 ARNTL의 일주기 유전자 발현 수준은 RT-qPCR에 의해 결정되었다: 각각의 샘플링 시간에서 PER1/ARNTL 유전자의 발현량 비율을 계산하여 시계열 데이터로 확보하고 최적의 사인함수 형태의 일주기 리듬을 구현하였다. 이때, 상기 생화학적 일주기 리듬을 사인 곡선으로 구현하기 위하여 SigmaPlot 소프트웨어(Systat Software Inc., San Jose, CA, USA)를 사용하였다.

[0080] 상기 구현된 환자의 일주기 리듬을 도 1b에 나타낸 정상인의 일주기 리듬과 비교하되, 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 4~12시간 앞당겨져 있는 경우 조증으로 진단하고, 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 3~6시간 지연되어 있는 경우 우울증으로 진단하며, 일주기 리듬이 정상인과 비교하여 6~12시간 지연되어 있는 경우 혼재성 조증으로 진단하였다.

[0081] 그리고, 상기 기분장애로 진단받은 환자를 2~4주일간 치료하면서 관찰하였다.

[0082] 상기 도 2b와 표 3~4는 급성 조증과 우울증 삽화의 생화학적 일주기 리듬이 대조군(정상인)의 생화학적 일주기 리듬과 다르다는 것을 명확하게 보여준다. 특히, 도 2b에 나타낸 바와 같이 급성 조증 및 우울증 등은 기분장애 삽화 기간 동안에는 서로 대조적인 초기 위상(phase)을 가졌지만 회복 기간 동안의 위상 변화에 의해 거의 정상적인 범위에 도달하게 되었다.

표 3

[0083]

구분	조증 삽화(Manic episode)(N=26)	
	조증 삽화(대다수 환자의 경우)	조증 삽화(소수 환자의 경우)

관찰시기	조증 N=21	2주후 N=16	4주후 N=4	회복 N=21	조증 N=2	2주후 N=2	4주후 N=2	회복 N=2
아크로페이스 (Acrophase,h)	7.78 ±2.92	11.85 ±2.95	12.17 ±3.24	15.34 ±0.81	7.21 ±0.75	22.05 ±2.24	16.57 ±0.15	14.66 ±0.75
진폭(Amplitude)	19.24 ±8.15	20.1 ±5.62	24.07 ±3.03	27.26 ±4.74	21.03 ±5.41	22.61 ±3.24	26.57 ±9.26	22.03 ±10.92

[0084] N; 양극성 장애 환자의 삽화 수

표 4

[0085]

구분	조증 삽화(Manic episode)(N=26)			우울증 삽화			대조군
	혼재성 조증 삽화						
관찰시기	혼재성 N=3	2주후 N=2	회복 N=3	우울증 N=5	2주후 N=2	회복 N=5	(정상인) N=18
아크로페이스 (Acrophase,h)	21.41 ±1.77	16.40 ±1.12	14.97 ±1.01	19.21 ±2.87	15.38 ±0.77	14.82 ±0.57	14.85 ±0.76
진폭(Amplitude)	17.95 ±7.33	25.60 ±0.47	24.14 ±5.97	19.41 ±10.07	19.78 ±9.71	25.83 ±6.78	26.58 ±5.17

[0086] N; 양극성 장애 환자의 삽화 수 또는 대조군(정상인)의 수

[0087] 상기 표 1 및 표 2에 나타낸 바와 같이, 조증 환자의 일주기 리듬 또는 아크로페이스는 정상인과 비교할 때 4~12시간 앞당겨져 있었고, 우울증 환자의 경우 3~6시간 가량 지연되어 있었으며, 혼재성 조증 환자의 경우 6~12시간 가량 지연되어 있는 것을 알 수 있다.

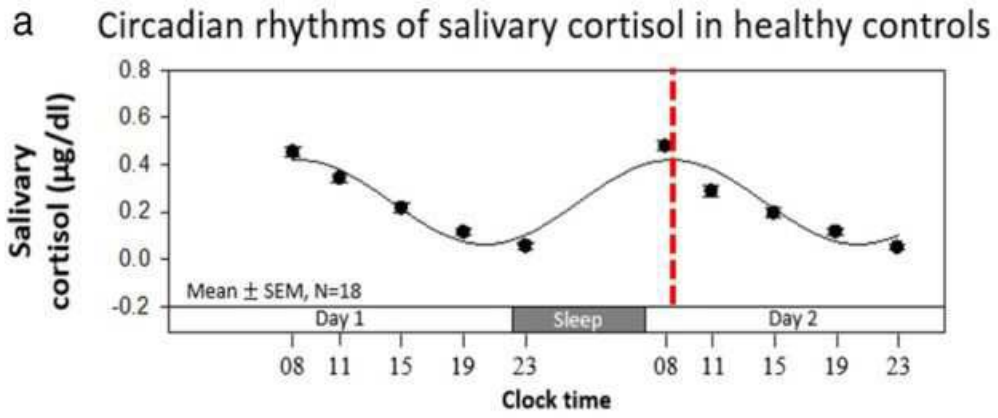
[0088] 한편, 도 6a는 조증 환자의 치료 기간 동안의 일주기 리듬 변화를 나타내는 그래프이고, 도 6b는 우울증 환자의 치료 기간 동안의 일주기 리듬 변화를 나타내는 그래프이며, 도 6c는 혼재성 조증 환자의 치료 기간 동안의 일주기 리듬 변화를 나타내는 그래프이다.

[0089] 도 2b와 도 6의 그래프에 나타낸 바와 같이, 급성 양극성 장애로부터 회복 상태로의 생화학적 일주기 리듬의 변화가 관찰되었다. 급성 기분 삽화의 생화학적 일주기 리듬과 회복된 상태의 일주기 리듬을 비교하면 서로 다른 위상에서 시작하는 것을 알 수 있다.

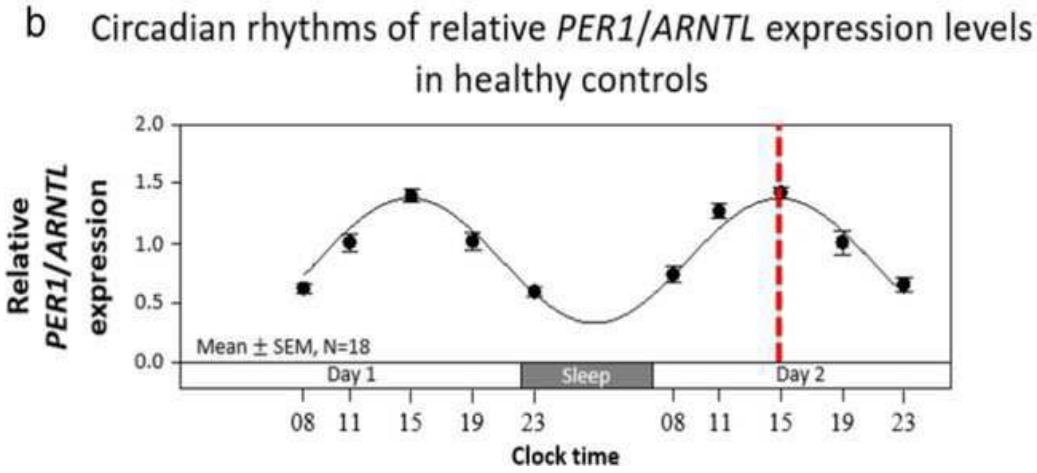
[0090] 상기 실시예 1 및 실시예 2를 통해서 양극성 장애의 일주기 리듬 이동 모델에 관한 가설을 도 7에 알기 쉽게 도식화하였다. 상기 도 7에서는 일주기 위상의 방향(circadian phase orientation)이 급성 조증 삽화, 혼재성 삽화 및 우울 삽화에서 뚜렷하게 어긋난 것을 나타내었다. 상기와 같은 위상의 어긋남은 치료 후 정상 위상의 방향(normal phase orientation)을 회복하기 위해 진행 또는 지연함으로써 해결된다.

도면

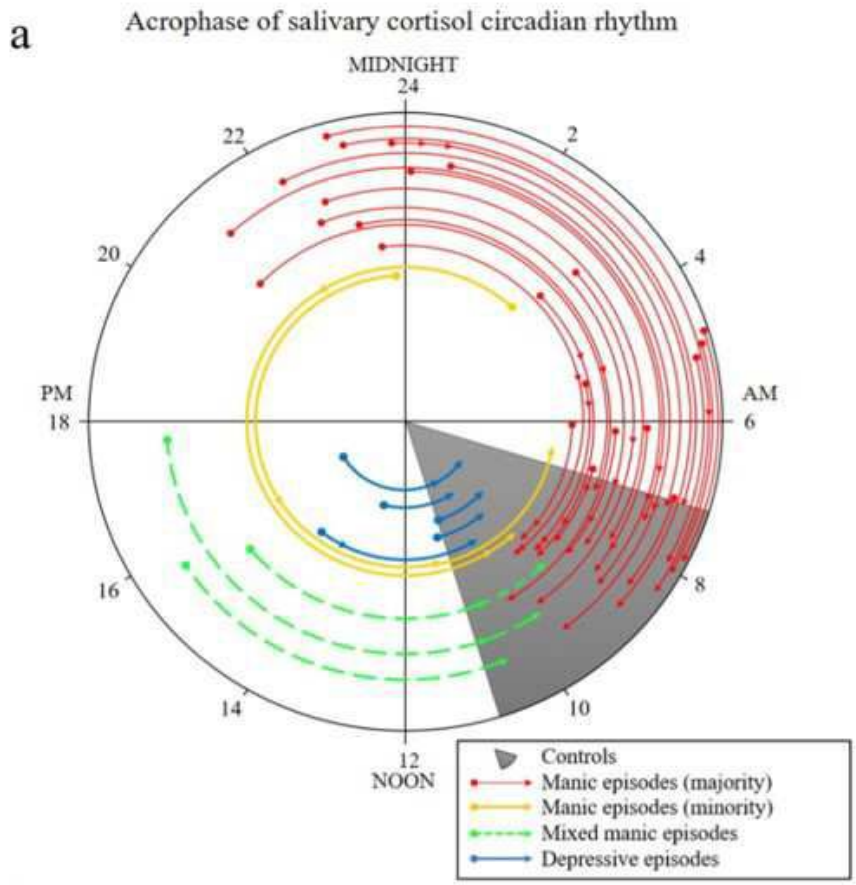
도면1a


a
Circadian rhythms of salivary cortisol in healthy controls
Salivary cortisol (µg/dl)
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
Mean ± SEM, N=18
Day 1
Sleep
Day 2
08 11 15 19 23 08 11 15 19 23
Clock time

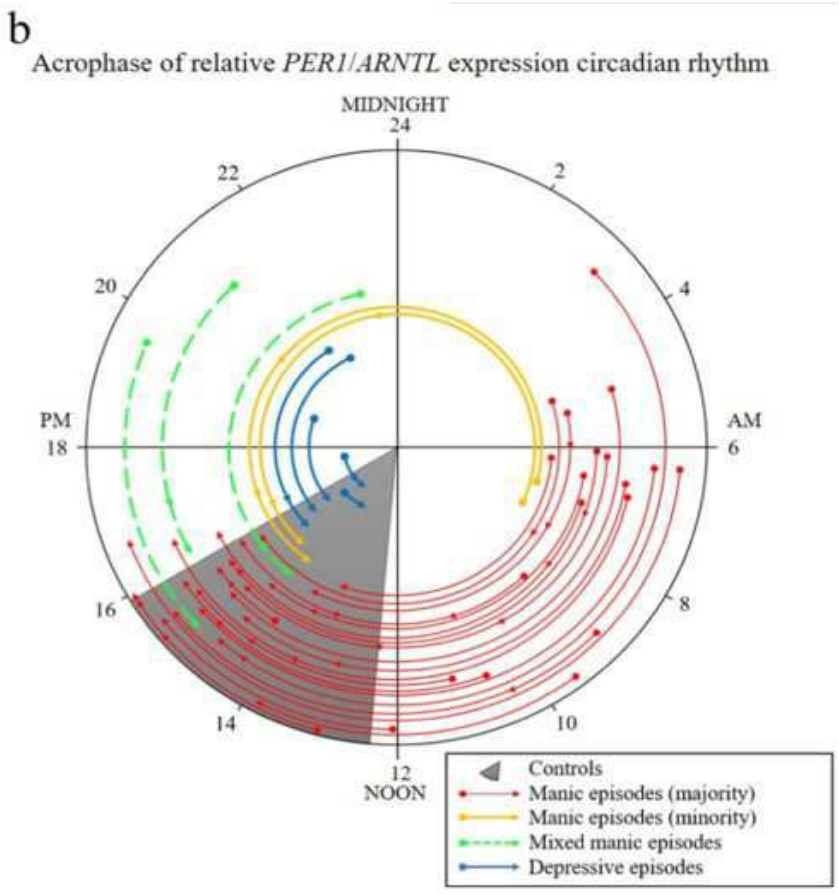
도면1b


b
Circadian rhythms of relative PER1/ARNTL expression levels in healthy controls
Relative PER1/ARNTL expression
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Mean ± SEM, N=18
Day 1
Sleep
Day 2
08 11 15 19 23 08 11 15 19 23
Clock time

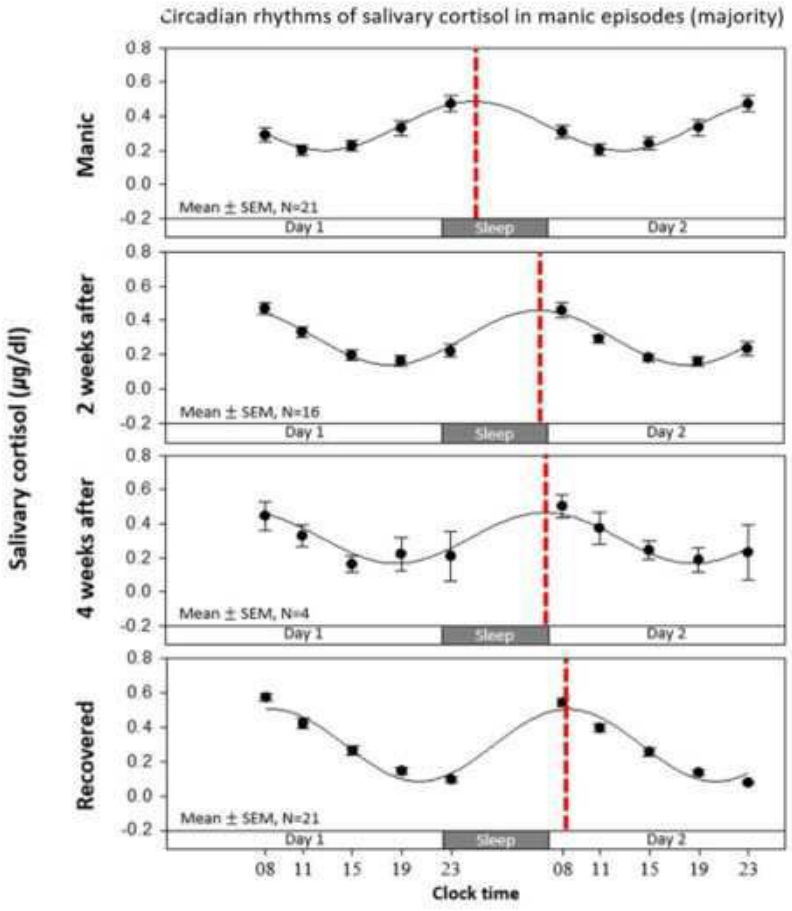
도면2a


a
Acrophase of salivary cortisol circadian rhythm
MIDNIGHT
24
2
4
AM
6
8
10
12
NOON
14
16
PM
18
20
22
Controls
Manic episodes (majority)
Manic episodes (minority)
Mixed manic episodes
Depressive episodes

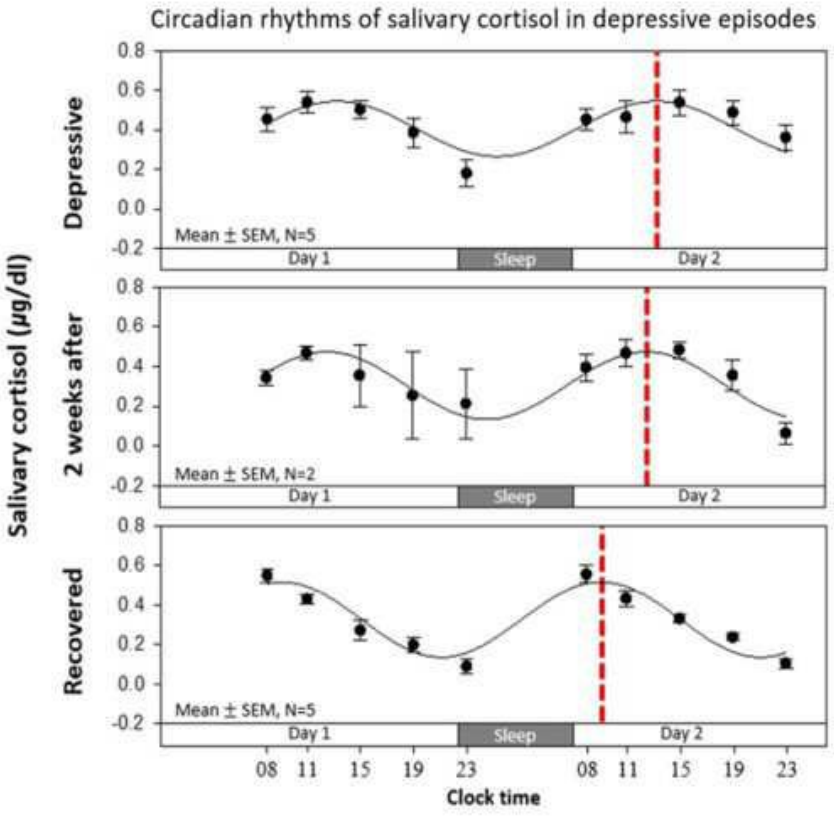
도면2b


b
Acrophase of relative PER1/ARNTL expression circadian rhythm
MIDNIGHT
24
2
4
AM
6
8
10
12
NOON
14
16
PM
18
20
22
Controls
Manic episodes (majority)
Manic episodes (minority)
Mixed manic episodes
Depressive episodes

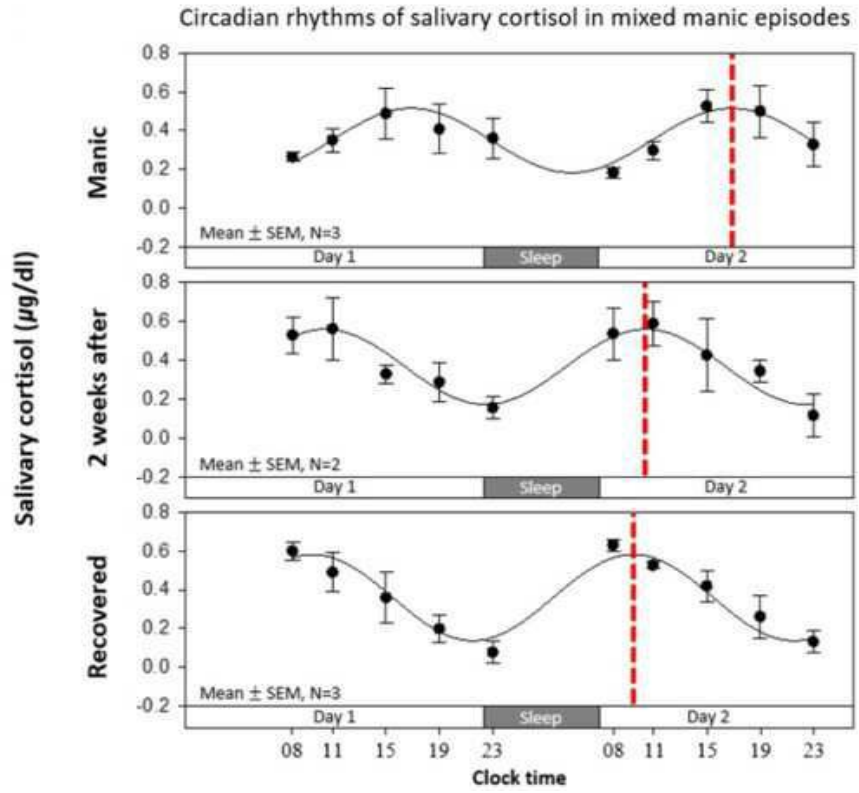
도면3a


Circadian rhythms of salivary cortisol in manic episodes (majority)
Salivary cortisol (µg/dl)
Manic
2 weeks after
4 weeks after
Recovered
Mean ± SEM, N=21
Mean ± SEM, N=16
Mean ± SEM, N=4
Mean ± SEM, N=21
Day 1
Sleep
Day 2
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
08 11 15 19 23 08 11 15 19 23
Clock time

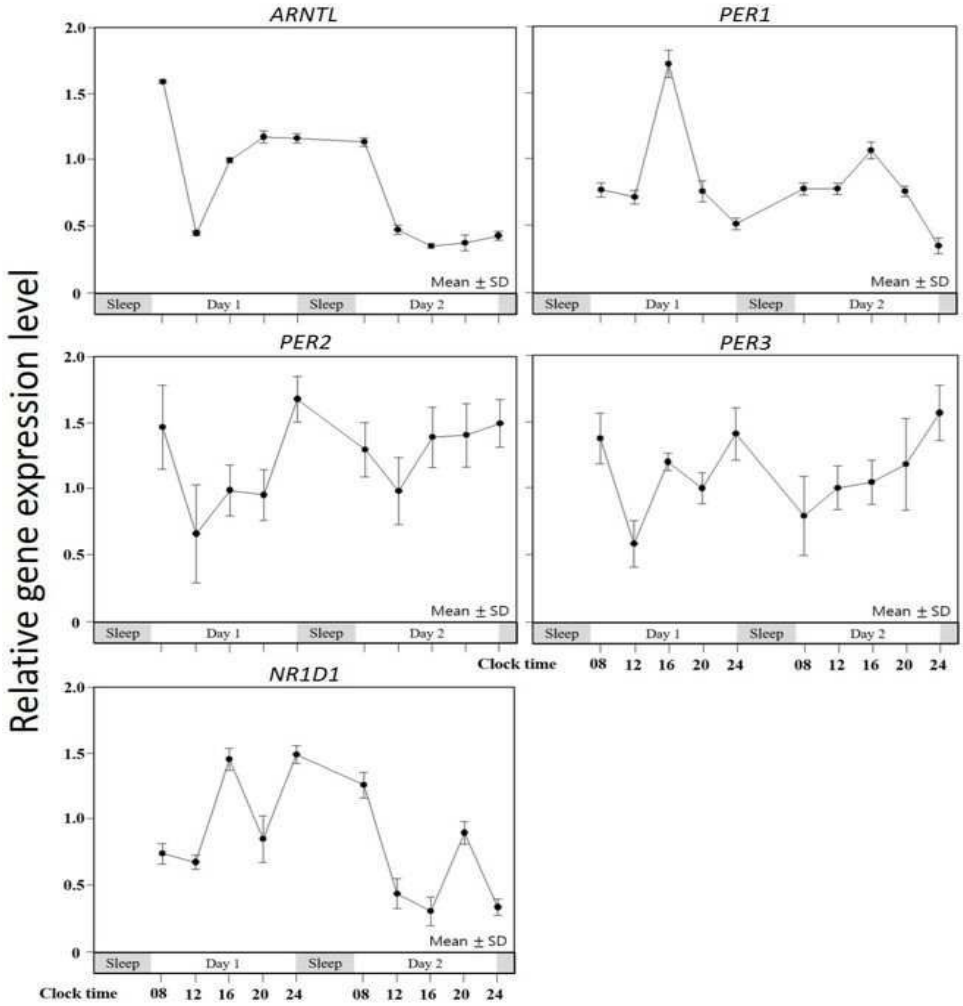
도면3b


Circadian rhythms of salivary cortisol in depressive episodes
Salivary cortisol (µg/dl)
Depressive
2 weeks after
Recovered
Mean ± SEM, N=5
Mean ± SEM, N=2
Mean ± SEM, N=5
Day 1
Sleep
Day 2
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
08 11 15 19 23 08 11 15 19 23
Clock time

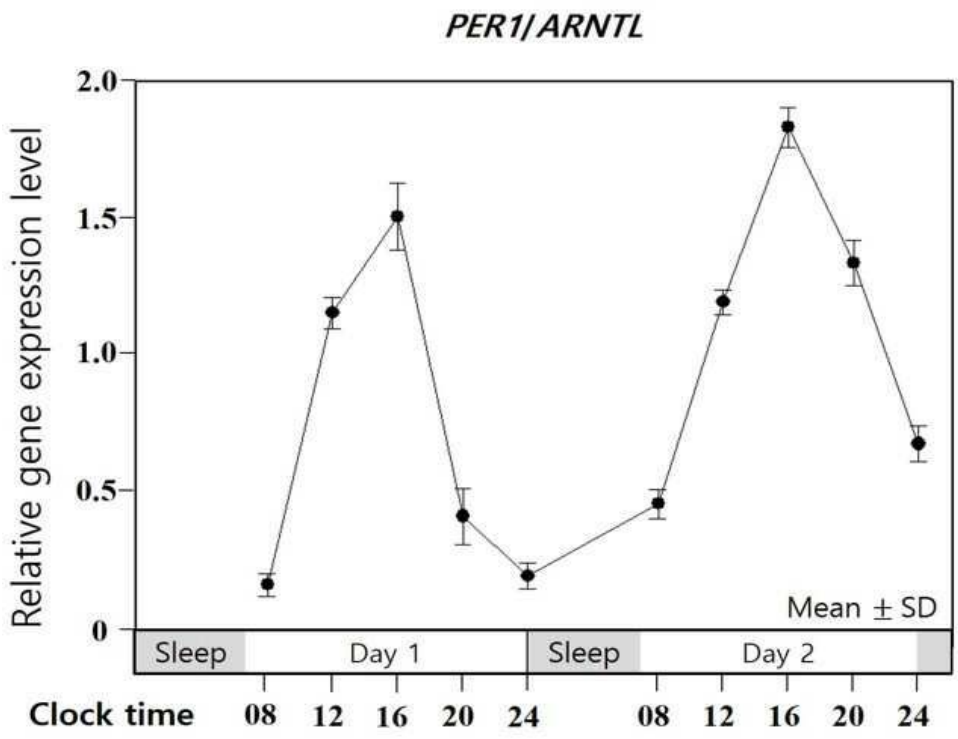
도면3c


Circadian rhythms of salivary cortisol in mixed manic episodes
Salivary cortisol (µg/dl)
Manic
2 weeks after
Recovered
Mean ± SEM, N=3
Mean ± SEM, N=2
Mean ± SEM, N=3
Day 1
Sleep
Day 2
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
08 11 15 19 23 08 11 15 19 23
Clock time

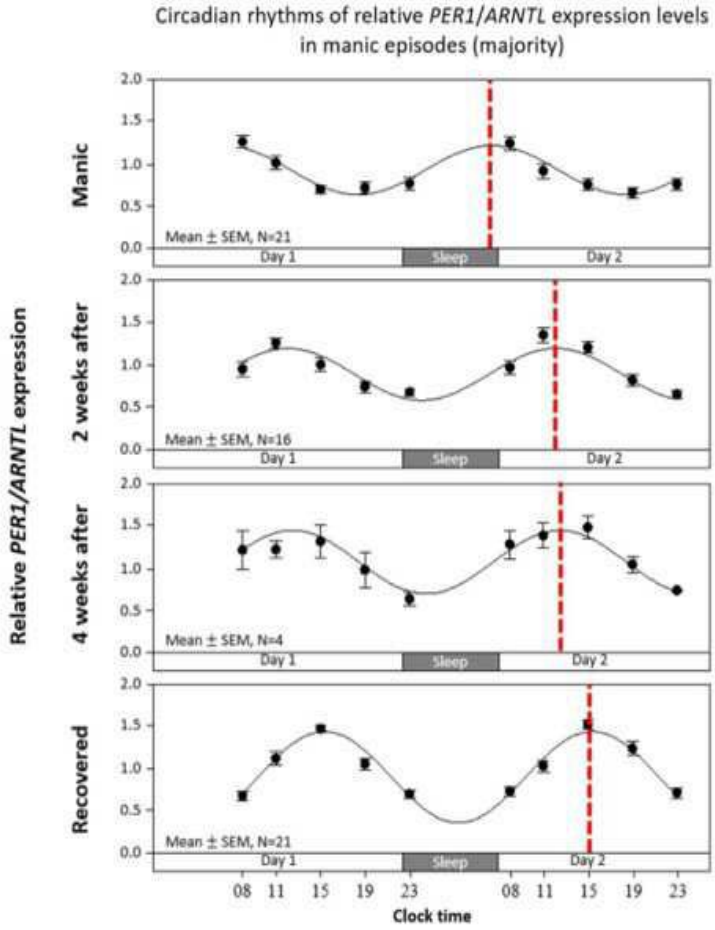
도면4


ARNTL
PER1
PER2
PER3
NR1D1
Relative gene expression level
2.0
1.5
1.0
0.5
0
Mean ± SD
Sleep
Day 1
Sleep
Day 2
Clock time
08
12
16
20
24

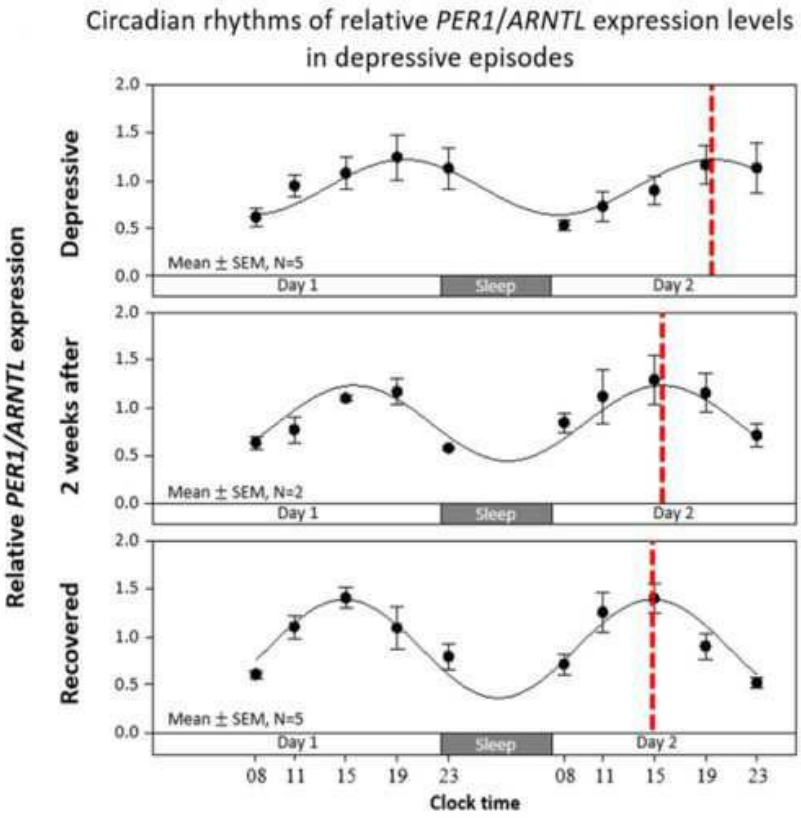
도면5


PER1/ARNTL
Relative gene expression level
2.0
1.5
1.0
0.5
0
Mean ± SD
Sleep
Day 1
Sleep
Day 2
Clock time
08
12
16
20
24
08
12
16
20
24

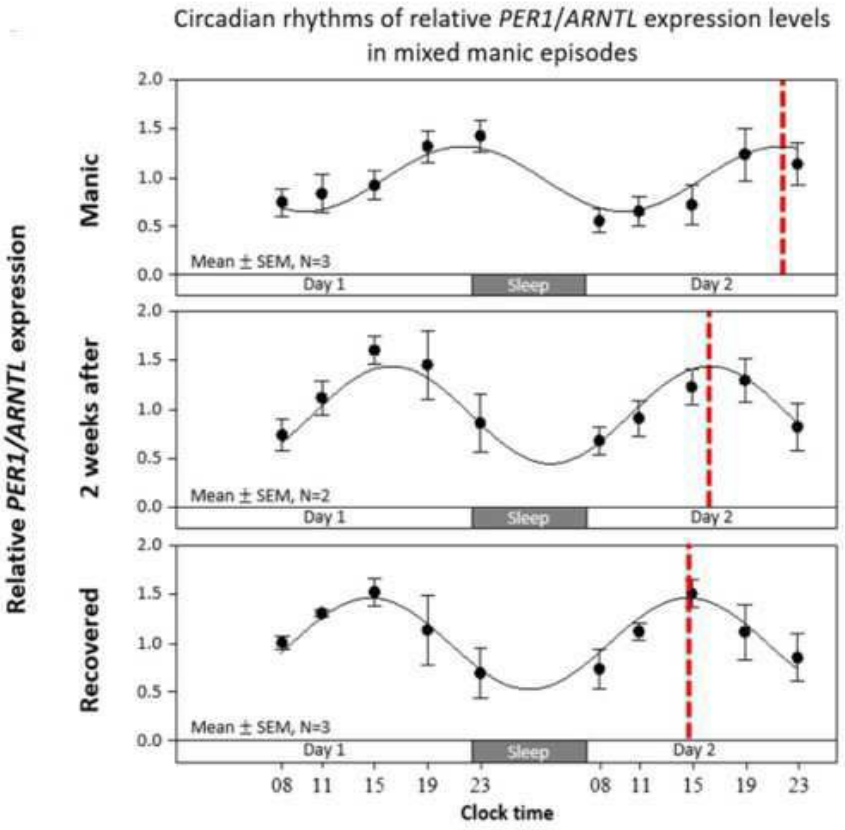
도면6a


Circadian rhythms of relative PER1/ARNTL expression levels in manic episodes (majority)
Relative PER1/ARNTL expression
Manic
2 weeks after
4 weeks after
Recovered
Mean ± SEM, N=21
Mean ± SEM, N=16
Mean ± SEM, N=4
Mean ± SEM, N=21
Day 1
Sleep
Day 2
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
08 11 15 19 23 08 11 15 19 23
Clock time

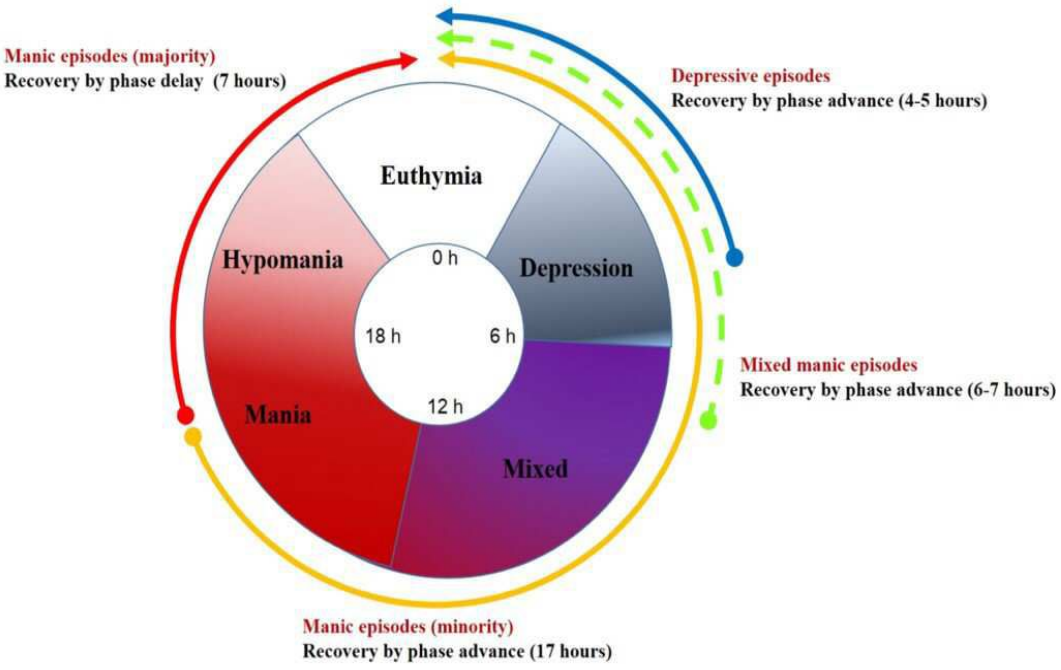
도면6b


Circadian rhythms of relative PER1/ARNTL expression levels in depressive episodes
Relative PER1/ARNTL expression
Depressive
2 weeks after
Recovered
Mean ± SEM, N=5
Mean ± SEM, N=2
Mean ± SEM, N=5
Day 1
Sleep
Day 2
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
08 11 15 19 23 08 11 15 19 23
Clock time

도면6c


Circadian rhythms of relative PER1/ARNTL expression levels in mixed manic episodes
Relative PER1/ARNTL expression
Manic
2 weeks after
Recovered
Mean ± SEM, N=3
Mean ± SEM, N=2
Mean ± SEM, N=3
Day 1
Sleep
Day 2
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
08 11 15 19 23 08 11 15 19 23
Clock time

도면7


Manic episodes (majority)
Recovery by phase delay (7 hours)
Depressive episodes
Recovery by phase advance (4-5 hours)
Euthymia
Hypomania
Depression
Mania
Mixed
0 h
6 h
12 h
18 h
Mixed manic episodes
Recovery by phase advance (6-7 hours)
Manic episodes (minority)
Recovery by phase advance (17 hours)