

## RORA 유전자 다형성과 기분 및 행동의 계절성 변동의 연관성

## Association of the RORA Gene Polymorphism and Seasonal Variations in Mood and Behavior

김해인<sup>1</sup> · 소수정<sup>1</sup> · 양희정<sup>1</sup> · 송현미<sup>1</sup> · 문정호<sup>1</sup> · 윤호경<sup>1</sup>  
강승걸<sup>2</sup> · 박영민<sup>3</sup> · 이승환<sup>3</sup> · 김 린<sup>1</sup> · 이현정<sup>1</sup>Hae-In Kim,<sup>1</sup> Soo-Jung So,<sup>1</sup> Hee Jung Yang,<sup>1</sup> Hyun Mi Song,<sup>1</sup> Joung Ho Moon,<sup>1</sup> Ho-Kyoung Yoon,<sup>1</sup>  
Seung-Gul Kang,<sup>2</sup> Young-Min Park,<sup>3</sup> Seung-Hwan Lee,<sup>3</sup> Leen Kim,<sup>1</sup> Heon-Jeong Lee<sup>1</sup>

## ■ ABSTRACT

**Objectives:** Several evidence has been suggested that the circadian gene variants contribute to the pathogenesis of seasonal affective disorder. In this study, we aimed to investigate the polymorphism in RORA (Retinoid-related orphan receptor A) gene in relation to seasonal variations among healthy young adults in Seoul, Korea.**Methods:** A total of 507 young healthy adult subjects were recruited by advertisement. Seasonal variations were assessed by the Seasonality Pattern Assessment Questionnaire (SPAQ). Single-nucleotide polymorphism in the RORA rs11071547 gene was genotyped by PCR in 507 individuals. Considering summer type as confounding factor, we conducted analysis 478 subjects except 29 subjects of summer type. The Chi-square test was conducted to compare differences between groups of seasonals and non-seasonals. Association between genotypes and Global Seasonality Score (GSS) were tested using ANCOVA (Analysis of covariance).**Results:** In this sample, the prevalence of SAD was 12.1% (winter type 9.3%, summer type 2.8%). There is no significant difference in genotyping distribution of RORA rs11071547 between groups of seasonals and non-seasonals. Global seasonality score (GSS) and scores of all subscales except body weight and appetite were not significantly different between the group with C allele homozygote and the group with T allele homozygote and heterozygote (p-value 0.138). Scores of body weight and appetite were significantly higher in group with C allele homozygotes.**Conclusion:** These results suggest that RORA gene polymorphism play a role in seasonal variations in appetite and body weight and is associated with susceptibility to seasonal affective disorder in some degree in the population studied. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2013 : 20(2) : 63-68****Key words:** Seasonality · Seasonal affective disorder · RORA · Polymorphism.

## 서 론

계절성 기분 장애(seasonal affective disorder, SAD)는 Rosenthal 등이 1984년에 처음 기술한 것으로 특징적으로 가

을 혹은 겨울에 우울증이 발생하고 봄 혹은 여름에 자연스럽게 호전되며 식욕의 증가, 과수면, 현저한 피로감이 특징이다(Rosenthal 등 1984). 계절성 기분 장애의 발생 기전에 대해 여러 가설들이 제기되었지만, 그 중에서도 일주기 리듬(circadian rhythm)이 계절성 기분 장애 연구의 중심이 되었다.

**Received:** October 29, 2013 / **Revised:** November 27, 2013 / **Accepted:** November 27, 2013

본 연구는 대한신경정신의학 연구재단 배대균 연구기금에 의하여 이루어졌음.

<sup>1</sup>고려대학교 의과대학 정신건강의학교실 Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea<sup>2</sup>가천대학교 의과대학 정신건강의학교실 Department of Psychiatry, Gil Medical Center, Gachon Medical School, Incheon, Korea<sup>3</sup>인제대학교 의과대학 정신건강의학교실 Department of Psychiatry, Inje University College of Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea**Corresponding author: Heon-Jeong Lee**, Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Anam Hospital, Anam-dong, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea

Tel: 02) 920-6721, Fax: 02) 929-7679, E-mail: leehjeong@korea.ac.kr

Lewy 등은 겨울에 외부의 시간 혹은 수면-각성 주기의 변화에 상대적으로 내부의 일주기 리듬이 위상 지연되면서 계절성 우울증이 발생한다는 계절성 기분 장애의 '위상 이동 가설(Phase shift hypothesis)'을 제안하였다(Lewy 등 1988).

내부의 일주기 리듬은 시상하부(hypothalamus)에 위치한 시교차상핵(Suprachiasmatic nucleus, SCN)에 의해 조절된다. SCN의 분자 기전(molecular mechanism)은 전사-번역 되먹임 회로(transcriptional-translational feedback loop)로 이루어져 있고 이 회로의 네트워크에 따라 시간 유전자들(clock genes)이 약 24시간의 주기로 표현된다(Takahashi 등 2008). 전사 인자(transcription factor)인 CLOCK과 NPAS2가 ARNTL과 복합체를 형성하여 Period(PER) 유전자와 Cryptochrome(CRY) 유전자의 전사를 활성화한다. 생성된 PER와 CRY 단백질은 heterodimer를 형성하여 핵 안으로 이동하고 CLOCK-ARNTL, NPAS2-ARNTL과 결합하여 유전자의 전사를 차단하는 부적 되먹임 회로(negative feedback loop)를 형성한다. 이러한 일차적인 회로에 더하여 이차적인 부적 되먹임 회로가 내부 시간의 안정성을 조절하는데 기여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 이차적인 되먹임 회로에서는 CLOCK-ARNTL 복합체가 REV-ERB(NR1D1, NR1D2)와 RORA(Retinoid-related orphan receptor A)의 전사를 활성화하고 생성된 REV-ERB와 RORs(RORA, RORB, RORC)는 ARNTL promoter에 경쟁적으로 결합하여 REV-ERB는 ARNTL의 전사를 억제하고 RORs는 ARNTL의 전사를 활성화한다.

최근 수년간 시간 유전자에 대한 상반되는 연구 결과들이 존재하지만 인간 유전 연구에서 일주기 시간 유전자의 다형성(polymorphisms in circadian clock genes)이 계절성 기분 장애 뿐만 아니라 주요 우울 장애, 양극성 장애와 같은 다른 기분 장애와도 연관이 있다는 여러 결과가 보고되었다(Benedetti 등 2008; Benedetti 등 2003; Johansson 등 2004; Johansson 등 2003; Kishi 등 2009; Kishi 등 2008; Kripke 등 2009; Lavebratt 등 2010b; Lee 등 2005; Lee 등 2006; Lee 등 2010; Mansour 등 2009; Mansour 등 2006; McGrath 등 2009; Paik 등 2007; Partonen 등 2007; Shi 등 2008; Sjöholm 등 2010; Soria 등 2010). NPAS2, PER2, ARNTL, GNB3 유전자의 다형성이 계절성 기분 장애와 관련이 있다는 보고들(Johansson 등 2003; Lee 등 2005; Partonen 등 2007)이 있지만 다른 시간 유전자들과 계절성 기분 장애와의 관계에 대한 연구는 부족한 상태이다. 본 연구는 유전적으로 비교적 동질적인 한국인을 대상으로 연령 및 환경적인 요소들의 차이를 최대한 통제하여 RORA 유전자의 다형성과 계절성 변동의 관계를 살펴보고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

연구는 광고를 통해 모집한 18~35세의 지역사회 인구 507명을 대상으로 하였다. 연구 참여 전 연구의 목적을 설명하고 사전 동의를 구하였으며, 대상자 본인에게 주요 신체적, 정신적 질환이 없는 경우와 1차 친족에 주요 정신적 질환의 가족력이 없는 경우에 참여시켰다. Mini-International Neuropsychiatric Interview(M.I.N.I.)를 이용하여 과거 혹은 현재 정신과적 질환에 이환 되어 있는 사람은 제외하였다.

### 2. 계절성 평가

대상자들의 기분과 행동의 계절성 변동은 Rosenthal 등(Rosenthal 등 1987)이 개발한 Seasonal Pattern Assessment Questionnaire(SPAQ)를 이용하여 평가하였다. 이것은 피험자 스스로가 평가하는 자가척도(self-rating scale)로 수면시간(sleep length), 사회활동(social activity), 기분(mood), 체중(body weight), 식욕(appetite), 에너지 수준(energy level)의 6가지 세부 항목의 계절적 변동에 대해 '차이 없다'(0점), '약간 차이 있다'(1점), '중간 정도 차이 있다'(2점), '많이 차이 있다'(3점), '매우 많이 차이 있다'(4점)로 평가하도록 되어 있다. 6가지 세부 항목의 점수를 합한 것은 전반적 계절성 점수(Global Seasonality Score, GSS)로 정의하여 계절성이 가장 낮은 경우 0점에서 가장 높은 경우 24점까지 평가되었다. 또한 계절성 변동이 생활에 문제를 일으키는 정도(Problems with seasonal changes)를 '영향 없다'(0점)에서 '매우 심하게 영향을 준다'(5점)으로 평가하였다.

Kasper 등(Kasper 등 1989)은 GSS와 계절성 변동이 생활에 문제를 일으키는 정도에 따라 계절성 기분 장애(SAD)와 아중후군적 계절성 기분 장애(Subsyndromal SAD, S-SAD)로 분류하였다. Kasper 등이 제시한 기준에 따르면 SAD는 GSS 11점 이상이며 동시에 계절성 변동이 생활에 문제를 일으키는 정도가 중등도(2점) 이상일 때로 정의하였고, S-SAD는 GSS 11점 이상이며 동시에 계절성 변동이 생활에 문제를 일으키는 정도가 경도(1점) 이하인 경우 혹은 GSS가 9점 이상이고 10점 이하이며 동시에 계절성 기분변동이 경도(1점) 이상인 경우로 정의하였다. 또한 겨울형(winter type)과 여름형(summer type)은 기분 상태가 최악(feel worst)인 시기를 어느 계절로 답하였는지에 따라 정의하였다. 본 연구에서는 위의 기준을 적용하여 대상자 중 SAD 혹은 S-SAD의 기준을 충족하는 대상자를 '계절성군(Seasonals)'으로 분류하였고, 이에 해당하지 않는 대상자들은 '비계절성군(Non-seasonals)

으로 분류하였다.

여름형(summer type)은 겨울형(winter type)과는 달리 초조, 불면, 식욕 감소, 체중 저하의 증상이 특징적이며 뜨겁고 습한 여름 날씨로 인해 기분의 변동을 느끼는 것으로 일주기 리듬의 변동으로 기인한 겨울형 우울증(winter depression)과는 다른 생물학적인 근거를 가진다고(Boyce와 Parker 1988 ; Wehr 등 1987) 판단하여 연구에 참여한 전체 대상자 507명 중 여름형 계절성군 29명은 제외하고 겨울형 계절성군과 비계절성군으로 이루어진 대상자 총 478명을 분석 대상으로 하였다.

### 3. 유전자형 분석

피험자로부터 5~10 mL의 정맥혈을 채취하여 EDTA 처리된 시험관에 보관하였으며, NucleoSpin<sup>®</sup> Blood DNA Extraction Kit(Macherey-Nagel, Germany)를 이용하여 genomic DNA를 분리하였다. 그리고 분리된 genomic DNA를 Real-time polymerase chain reaction(PCR) system을 이용한 High resolution melting(HRM) analysis에 적용하여 RORA rs11071547 SNP의 염기를 판단하였다.

RORA 유전자중 rs11071547을 선정한 이유는 Kripke 등이 수면장애환자를 대상으로 한 시간-관련유전자의 부분적인 전장 유전체 연관 분석(Genome-wide association study, GWAS) 결과 이 단일 염기 다형성(SNP)이 수면반감기와 연관이 있다는 결과를 얻었기 때문이다(Kripke 등 unpublished). PCR에 사용한 정방향 시발체(forward primer)는 5'-TGC CTA CCG CTT TCC TTT-3', 역방향 시발체(reverse primer)는 5'-AAA TAA ACT TGG AGT GTT CTG GA-3'이었다.

### 4. 통계 분석

유전자형 분포(genotype distribution)에 대한 Hardy-Weinberg 평형은 Chi-square test로 검증하였다. 계절성과 유전자형간의 연관성을 확인하기 위해 GSS와 유전자형은 ANCOVA(Analysis of covariance)로 분석하였고, 계절성군과 비계절성군의 유전자형 빈도의 비교는 Chi-square test로 평가하였다. 통계적 유의수준은  $p < 0.05$ 로 하였고, 통계 프로그램은 SPSS 18.0 for windows를 이용하였다.

## 결 과

Kasper 등이 제시한 기준에 따라 대상자를 분류한 결과 전체 연구 참여자 507명 중 12.1%(겨울형 9.3%, 여름형 2.8%)가 SAD에 해당하였고, 10.3%(겨울형 7.3%, 여름형 3.0%)가 S-SAD에 해당하였다. 따라서 전체 연구 참여자 중 22.3%가 계절성을 보인다고 할 수 있다.

앞서 언급하였듯이, 전체 대상자 507명 중 여름형 계절성군 29명을 제외한 478명을 분석하였다. 연구 대상자 478명 중 RORA rs11071547 유전자형은 CC 66명(13.8%), CT 206명(43.1%), TT 206명(43.1%)이며, minor allele frequency는 35.42%였다. RORA 유전자형 분포는 Hardy-Weinberg 평형에서 벗어나지 않았다( $\chi^2=1.024$ ,  $p=0.248$ ). 'Table 1' 계절성군과 비계절성군에서 유전자형 빈도에 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $\chi^2=3.96$ ,  $p=0.138$ ). RORA rs11071547 유전자형을 C 대립유전자 동형접합체(C allele homozygote)로만 이루어진 군과 T 대립유전자 보인자(T allele carrier)로 이루어진 군으로 나누어 분석했을 때 GSS와 세부 항목인 수면시간, 사회활동, 기분, 에너지 수준에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 세부 항목 중 체중과 식욕에서는 C 대

**Table 1.** Genotype distribution of the RORA rs11071547 in seasonals and non-seasonals

	CC	CT	TT	CC vs. CT vs. TT		CC vs. CC+CT
				$\chi^2$	p-value	p-value
Seasonals (N=84)	17 (20.2%)	36 (42.9%)	31 (36.9%)			
Non-seasonals (N=394)	49 (12.4%)	170 (43.2%)	175 (44.4%)	3.960	0.138	0.060

**Table 2.** Seasonal variations of mood and behavior among genotypes of RORA polymorphisms using ANCOVA

	CC (n=66)	CT & TT (n=412)	F	p-value
GSS	5.65 ± 4.60	5.14 ± 3.88	1.046	0.352
Sleep length	1.15 ± 0.97	0.98 ± 0.88	1.237	0.291
Social activity	0.68 ± 0.98	0.60 ± 0.83	0.410	0.664
Mood	1.09 ± 1.13	0.97 ± 0.97	0.663	0.516
Body weight	0.73 ± 0.90	0.70 ± 0.79	3.659	0.026*
Energy level	1.02 ± 1.00	1.07 ± 0.96	0.106	0.900
Appetite	1.00 ± 1.08	0.81 ± 0.93	3.398	0.034*

\* : p-value < 0.05

립유전자 동형접합체군에서 유의하게 점수가 높은 양상을 관찰할 수 있었다( $p=0.026$ ,  $p=0.034$ )(Table 2).

## 고 찰

본 연구에서 SAD의 빈도는 12.1%로 겨울형이 9.3%, 여름형이 2.8%로 나타났다. 이는 2000년에 Magnusson(Magnusson 2000)이 SAD의 유병률에 대한 20개의 연구에 대한 메타 분석 결과인 0~9.7%에 비해 다소 높다. 그러나 본 연구가 젊은 연령층을 대상으로 하였고 서울에 거주한 사람들만을 대상으로 하였기 때문에 한국인의 SAD의 빈도에 대해서는 대규모의 다양한 연령층과 여러 지역을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

RORA는 핵 수용체(nuclear receptor)의 NR1 subfamily로 간, 신장, 망막, 폐에서 RORA의 발현은 미세한 시간 진동을 보이지만(Akashi와 Takumi 2005 ; Kamphuis 등 2005 ; Tosini 등 2007 ; Yang 등 2006), 시교차상핵에서는 RORA의 발현이 율동적으로 나타난다(Ueda 등 2002). RORA는 다양한 조직에서 발현되지만 피질과 피질하조직의 신경세포(cortical and subcortical neurons)에 넓게 나타나고, 특히 소뇌(cerebellum)와 시상하부(hypothalamus)의 시교차상핵에서 가장 많이 발현되며 여러 신경 보호 기능을 한다(Giguere 등 1994 ; Ino 2004). RORA는 항산화 단백질(antioxidant proteins)의 발현을 증가시켜 피질 신경세포들을 산화 스트레스로 유발된 세포자멸사(oxidative stress-induced apoptosis)로부터 보호한다(Boukhtouche 등 2006). RORA staggerer(Rora sg/s) mutant mouse의 특징적인 표현형은 소뇌 퇴화와 관련된 운동실조증과 inflammatory cytokine의 과다 생산, corticosterone과 ACTH 반응이 증가 및 일중 변동이 소실되는 양상으로 나타났다(Dzhagalov 등 2004 ; Frederic 등 2006 ; Jarvis 등 2002 ; Kopsch 등 1992).

Lavebratt 등(Lavebratt 등 2010a)은 18개의 시간 유전자들과 우울증의 취약성과의 연관성에 대해 연구하였고 RORA rs2028122 G 대립유전자가 우울 장애와 연관이 있다고 보고하였다. RORA 유전자와 단극성 우울증(Lavebratt 등 2010a), 양극성 장애의 우울증(Utge 등 2010), 혹은 외상 후 스트레스 장애(Logue 등 2012)와의 관련성에 대한 연구는 있으나 계절성 기분 장애와의 연관에 대한 연구는 부재하다. 본 연구 결과 RORA rs11071547 유전자의 다형성이 기분 및 수면시간, 사회활동, 에너지 수준에서의 계절적인 변동과는 연관이 없으나 C 대립유전자 동형접합체에서 식욕과 체중의 계절적인 변동과 연관이 있음을 확인할 수 있었다. 본 연구는 아시아에서 보고된 RORA 유전자 다형성과 계절성에 대한

첫 번째 연구로 의의가 있다.

본 연구는 총 478명을 대상으로 하였으며 계절성 기분 장애와 시간 유전자들의 관계를 연구한 이전의 연구에 비교하였을 때 전체 표본 크기가 작지는 않다. 그러나 비계절성군이 365명인데 비해 계절성군이 113명으로 RORA 유전자 다형성이 계절성 기분 장애에 미치는 영향을 확인하기에는 본 연구에서 계절성군의 표본 크기가 작을 가능성이 있다. 본 연구에서 대상자들의 계절성을 평가하기 위해 Rosenthal 등이 개발한 SPAQ를 한국어로 번역하여 사용하였다. SPAQ는 정상인을 대상으로 한 연구 및 임상에서 가장 많이 사용되는 계절적 기분 변동을 측정하는 자가 보고식 척도로 진단적 수단으로 개발된 것은 아니었으며 집단 검진을 위한 수단으로 개발된 것이다(Rosenthal 등 1987). 대상자들이 작성한 SPAQ의 점수를 Kasper 등의 기준을 적용하여 SAD와 S-SAD를 Seasonals로 분류하여 분석을 하였으므로 Rosenthal의 진단 기준이나 DSM-IV-TR의 진단 기준에 의한 임상적인 계절성 우울증과는 차이가 있다는 점을 염두에 두어야 한다. 이를 보완하기 위하여 계절성 기분 장애를 진단하는 데 있어 SPAQ의 진단적 가치를 조사하는 연구 및 DSM-IV-TR의 진단 분류상 “계절성”이라는 세부진단을 만족시키는 재발성 기분장애와 SPAQ 점수를 토대로 Kasper가 제시한 기준에 따른 계절성 기분 장애를 비교할 수 있는 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구의 대상자들을 통해서 RORA 유전자 다형성과 식욕 및 체중의 계절적 변동의 연관성을 확인할 수 있었다. 즉, RORA 유전자가 계절성에 미치는 영향에 대한 가능성이 존재하므로 계절성군의 표본 크기를 늘리고 비계절성군과 인구학적으로 비교적 동등하게 통제된 연구를 수행할 필요가 있을 것으로 생각된다. 기분과 행동의 계절성과 관련하여 여러 가지 유전학적 연구들이 진행되어 왔으나 현재까지 관련성이 명확하게 밝혀진 것은 없는 상태로 다른 시간 유전자들과 계절성과의 관련성에 대한 연구도 더욱 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목 적 :** 일주기 유전자 다형성이 계절성 기분 장애의 발병 기전과 연관이 있다는 여러 연구 결과들이 보고되었다. 본 연구에서는 한국에 거주하는 건강한 성인을 대상으로 RORA (Retinoid-related orphan receptor A) 유전자의 다형성과 계절성 변동의 관계를 살펴보고자 하였다.

**방 법 :** 신문 광고를 통해 모집한 507명의 지역사회 인구를 대상으로 하였다. 기분과 행동의 계절적 변동은 Season-

ality Pattern Assessment Questionnaire(SPAQ)를 이용하여 평가하였다. RORA rs11071547 SNP는 PCR을 이용하여 유전자형 분석을 하였다. 여름형은 교란 요소로 작용할 것으로 판단되어, 29명의 여름형은 제외한 총 478명의 대상자를 분석하였다. 계절성군과 비계절성군의 유전자형 분포의 비교는 Chi-square test를 이용하였고, 전반적 계절성 점수(Global seasonality score, GSS)와 RORA rs11071547의 연관성은 ANCOVA로 분석하였다.

**결 과 :** 연구 참여자 507명 중 12.1%(겨울형 9.3%, 여름형 2.8%)가 SAD에 해당하였다. 계절성군과 비계절성군간의 RORA rs11071547의 유전자형 분포는 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 전반적 계절성 점수(GSS)와 세부 항목인 수면시간, 사회활동, 기분, 에너지 수준에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 세부 항목 중 체중과 식욕에서는 C 대립유전자 동형접합체군에서 유의하게 점수가 높은 양상을 관찰할 수 있었다( $p=0.026$ ,  $p=0.034$ ).

**결 론 :** 본 연구에 참여한 대상자들에서 RORA 유전자 다형성이 체중과 식욕의 계절성 변화에 주요한 역할을 하며, 계절성 기분 장애의 감수성과도 어느 정도 연관이 있을 것으로 생각된다.

**중심 단어 :** 계절성 · 계절성 기분 장애 · RORA (Retinoid-related orphan receptor A) · 유전자 다형성.

## REFERENCES

Akashi M, Takumi T. The orphan nuclear receptor RORalpha regulates circadian transcription of the mammalian core-clock Bmal1. *Nat Struct Mol Biol* 2005;12:441-448.

Benedetti F, Dallaspazia S, Colombo C, Pirovano A, Marino E, Smeraldi E. A length polymorphism in the circadian clock gene Per3 influences age at onset of bipolar disorder. *Neurosci Lett* 2008; 445:184-187.

Benedetti F, Serretti A, Colombo C, Barbini B, Lorenzi C, Campori E, et al. Influence of CLOCK gene polymorphism on circadian mood fluctuation and illness recurrence in bipolar depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;123B:23-26.

Boukhtouche F, Vodjdani G, Jarvis CI, Bakouche J, Staels B, Mallet J, et al. Human retinoic acid receptor-related orphan receptor alpha1 overexpression protects neurones against oxidative stress-induced apoptosis. *J Neurochem* 2006;96:1778-1789.

Boyce P, Parker G. Seasonal affective disorder in the southern hemisphere. *Am J Psychiatry* 1988;145:96-99.

Dzhagalov I, Giguere V, He YW. Lymphocyte development and function in the absence of retinoic acid-related orphan receptor alpha. *J Immunol* 2004;173:2952-2959.

Frederic F, Chianale C, Oliver C, Mariani J. Enhanced endocrine response to novel environment stress and lack of corticosterone circadian rhythm in staggerer (Rora sg/sg) mutant mice. *J Neurosci Res* 2006;83:1525-1532.

Giguere V, Tini M, Flock G, Ong E, Evans RM, Otulakowski G. Isoform-specific amino-terminal domains dictate DNA-binding

properties of ROR alpha, a novel family of orphan hormone nuclear receptors. *Genes Dev* 1994;8:538-553.

Ino H. Immunohistochemical characterization of the orphan nuclear receptor ROR alpha in the mouse nervous system. *J Histochem Cytochem* 2004;52:311-323.

Jarvis CI, Staels B, Brugg B, Lemaigre-Dubreuil Y, Tedgui A, Mariani J. Age-related phenotypes in the staggerer mouse expand the RORalpha nuclear receptor's role beyond the cerebellum. *Mol Cell Endocrinol* 2002;186:1-5.

Johansson C, Willeit M, Aron L, Smedh C, Ekholm J, Paunio T, et al. Seasonal affective disorder and the G-protein beta-3-subunit C825T polymorphism. *Biol Psychiatry* 2004;55:317-319.

Johansson C, Willeit M, Smedh C, Ekholm J, Paunio T, Kiesseppa T, et al. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:734-739.

Kamphuis W, Cailotto C, Dijk F, Bergen A, Buijs RM. Circadian expression of clock genes and clock-controlled genes in the rat retina. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;330:18-26.

Kasper S, Wehr TA, Bartko JJ, Gaist PA, Rosenthal NE. Epidemiological findings of seasonal changes in mood and behavior. A telephone survey of Montgomery County, Maryland. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:823-833.

Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, et al. Association study of clock gene (CLOCK) and schizophrenia and mood disorders in the Japanese population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009;259:293-297.

Kishi T, Kitajima T, Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, et al. Association analysis of nuclear receptor Rev-erb alpha gene (NR1D1) with mood disorders in the Japanese population. *Neurosci Res* 2008;62:211-215.

Kopmels B, Mariani J, Delhay-Bouchaud N, Audibert F, Fradelizi D, Wollman EE. Evidence for a hyperexcitability state of staggerer mutant mice macrophages. *J Neurochem* 1992;58:192-199.

Kripke DF, Nievergelt CM, Joo E, Shekhtman T, Kelsoe JR. Circadian polymorphisms associated with affective disorders. *J Circadian Rhythms* 2009;7:2.

Lavebratt C, Sjöholm LK, Partonen T, Schalling M, Forsell Y. PER2 variation is associated with depression vulnerability. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010a;153B:570-581.

Lavebratt C, Sjöholm LK, Soronen P, Paunio T, Vawter MP, Bunney WE, et al. CRY2 is associated with depression. *PLoS One* 2010b; 5:e9407.

Lee HJ, Sung SM, Han CS, Kim YK, Kim SH, Lee MS, et al. G-protein beta3 subunit C825T polymorphism tends to be associated with seasonal variation in young male college students. *Neuropsychobiology* 2005;52:135-139.

Lee HJ, Sung SM, Lim SW, Paik JW, Leen K. Seasonality associated with the serotonin 2A receptor -1438 A/G polymorphism. *J Affect Disord* 2006;95:145-148.

Lee KY, Song JY, Kim SH, Kim SC, Joo EJ, Ahn YM, et al. Association between CLOCK 311T/C and preferred circadian phase in Korean patients with bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:1196-1201.

Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM, Hoban TM. Winter depression and the phase-shift hypothesis for bright light's therapeutic effects: history, theory, and experimental evidence. *J Biol Rhythms* 1988;3:121-134.

Logue MW, Baldwin C, Guffanti G, Melista E, Wolf EJ, Reardon AF, et al. A genome-wide association study of post-traumatic stress disorder identifies the retinoid-related orphan receptor alpha (RORA) gene as a significant risk locus. *Mol Psychiatry* 2013;18:937-942

- Magnusson A. An overview of epidemiological studies on seasonal affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:176-184.
- Mansour HA, Talkowski ME, Wood J, Chowdari KV, McClain L, Prasad K, et al. Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2009;11:701-710.
- Mansour HA, Wood J, Logue T, Chowdari KV, Dayal M, Kupfer DJ, et al. Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes Brain Behav* 2006;5:150-157.
- McGrath CL, Glatt SJ, Sklar P, Le-Niculescu H, Kuczenski R, Doyle AE, et al. Evidence for genetic association of RORB with bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2009;9:70.
- Paik JW, Lee HJ, Kang SG, Lim SW, Lee MS, Kim L. CLOCK gene 3111C/T polymorphism is not associated with seasonal variations in mood and behavior in Korean college students. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007;61:124-126.
- Partonen T, Treutlein J, Alpmann A, Frank J, Johansson C, Depner M, et al. Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression. *Ann Med* 2007;39:229-238.
- Rosenthal N, Genhart M, Sack D, Skwerer R, Wehr T. Seasonal affective disorder and its relevance for the understanding and treatment of bulimia. *The Psychobiology of Bulimia* 1987;205-228.
- Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC, Lewy AJ, Goodwin FK, Davenport Y, et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:72-80.
- Shi J, Wittke-Thompson JK, Badner JA, Hattori E, Potash JB, Willour VL, et al. Clock genes may influence bipolar disorder susceptibility and dysfunctional circadian rhythm. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:1047-1055.
- Sjoholm LK, Backlund L, Cheteh EH, Ek IR, Frisen L, Schalling M, et al. CRY2 is associated with rapid cycling in bipolar disorder patients. *PLoS One* 2010;5:e12632.
- Soria V, Martinez-Amoros E, Escaramis G, Valero J, Perez-Egea R, Garcia C, et al. Differential association of circadian genes with mood disorders: CRY1 and NPAS2 are associated with unipolar major depression and CLOCK and VIP with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:1279-1289.
- Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet* 2008;9:764-775.
- Tosini G, Davidson AJ, Fukuhara C, Kasamatsu M, Castanon-Cervantes O. Localization of a circadian clock in mammalian photoreceptors. *FASEB J* 2007;21:3866-3871.
- Ueda HR, Chen W, Adachi A, Wakamatsu H, Hayashi S, Takasugi T, et al. A transcription factor response element for gene expression during circadian night. *Nature* 2002;418:534-539.
- Utge SJ, Soronen P, Loukola A, Kronholm E, Ollila HM, Pirkola S, et al. Systematic analysis of circadian genes in a population-based sample reveals association of TIMELESS with depression and sleep disturbance. *PLoS One* 2010;5:e9259.
- Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Seasonal affective disorder with summer depression and winter hypomania. *Am J Psychiatry* 1987;144:1602-1603.
- Yang X, Downes M, Yu RT, Bookout AL, He W, Straume M, et al. Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism. *Cell* 2006;126:801-810.