



야간 발작에서 일주기 리듬 유전자의 역할

신용원¹, 이상건², 정기영²

¹서울대학교병원 입원의학센터 신경외과

²서울대학교병원 신경과

Role of Circadian Rhythm-Related Genes in Nocturnal Epilepsy

Yong-Won Shin, MD¹, Sang Kun Lee, MD, PhD², Ki-Young Jung, MD, PhD²

¹Center for Hospital Medicine, Department of Neurosurgery, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

²Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul, Korea

Received: August 3, 2023

Revised: August 24, 2023

Accepted: September 2, 2023

Corresponding author:

Ki-Young Jung, MD, PhD

Department of Neurology, Seoul

National University Hospital, 101

Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080,

Korea

Tel: +82-2-2072-4988

Fax: +82-2-2072-2474

E-mail: jungky@snu.ac.kr

Background: Epileptic seizures have been observed to have a multitude of cyclic patterns. In particular, several studies have investigated circadian rhythms (i.e., the biological changes that follow a 24-hour cycle) in people with epilepsy. A few studies have identified genetic variants associated with nocturnal frontal lobe epilepsy, suggesting a genetic link between epilepsy and circadian rhythm-related genes.

Methods: We created a panel of 40 circadian rhythm-related genes and analyzed the coding sequences of these genes in patients who reported predominant nighttime seizures (nocturnal epilepsy) and those without such seizures. We also collected and analyzed demographic data, clinical characteristics, and questionnaires related to sleep quality and other measures.

Results: A total of 45 patients with epilepsy were enrolled, including 19 patients with nocturnal epilepsy. No variants were significantly associated with nocturnal epilepsy. In a ClinVar search, one of the patients with nocturnal epilepsy had a missense variant of uncertain significance in the cholinergic receptor nicotinic beta 2 subunit gene.

Conclusions: Nocturnal frontal lobe epilepsy has recently been renamed sleep-related hypermotor epilepsy because patients exhibit non-nocturnal sleep-related seizures and seizures arise from regions other than the frontal lobe. These negative results indicate that the polygenic nature of genetic influences on nocturnal epilepsy or sleep-related mechanisms predominates, rather than circadian rhythmic-related pathobiology.

Keywords: Nocturnal epilepsy; Circadian rhythm; Gene

서론

일주기 리듬(circadian rhythm)은 24시간을 주기로 변화하는 신체 내부의 자발적인 생리학적 흐름이다. 뇌전증에 있어서도 일주기 리듬을 따르는 패턴이 있음이 예전부터 알려져 있었으며, 뇌

파를 측정하는 기술과 지식이 쌓여감에 따라 뇌파의 일주기 리듬과의 연관성에 대한 지식이 점차 확장되고 있다.¹ 최근 발작을 예측하는 연구가 많이 진행되고 있는데, 일주기 리듬이 예측의 정확도를 높일 수 있다는 연구들이 발표되면서 뇌전증에서 일주기 리듬에 대한 연구의 중요성이 더욱 주목받고 있다.^{2,3} 또한 발작

의 예측뿐만 아니라 유전자 치료 등에서도 발작의 일주기 리듬을 바탕으로 한 연구들이 진행되고 있다.⁴

뇌전증과 연관된 유전자 및 변이에 연구들이 많이 진행되었으나 일주기 리듬과 관련한 연구는 많지 않다.^{5,6} 특히 연구들이 전체 뇌전증을 대상으로 하거나 측두엽 뇌전증 환자에서 많이 이루어지다 보니 야간 발작(nocturnal seizure)이 특징적인 전두엽 뇌전증의 수가 상대적으로 적거나 연구에서 일주기 리듬을 고려하지 않은 측면이 하나의 이유로 생각된다. 그러나 *KCNT1*, *NPRL3* 등이 야간 전두엽뇌전증(nocturnal frontal lobe epilepsy)과 연관되어 있음이 발표되었으며, 이는 유전자와 뇌전증의 일주기 리듬에 연관성이 있음을 시사하므로 일주기 리듬을 고려한 유전 연구가 필요함을 알 수 있다.^{7,8} 뇌전증은 다양한 원인을 가진 질환으로, 이 환자들 중 강한 일주기 리듬을 가지는 집단이 존재하며 야간 발작이 두드러지는 환자들을 대상으로 일주기 리듬에 관여하는 유전자 변이를 조사할 경우 야간 발작과의 연관성을 찾을 가능성이 있어 연구를 통한 확인이 필요하다. 본 연구에서는 야간 발작을 보이는 환자들을 대상으로 일주기 리듬에 관여한다고 알려진 유전자 패널을 구성하여 이러한 연관성을 확인하고자 하였다.

방법

1. 대상자 모집

2019년 9월부터 2022년 1월 사이 서울대학교병원에서 뇌전증으로 진단된 18세에서 85세 사이의 성인을 대상으로 모집하였으며, 뇌전증의 발생에 유전적인 영향이 강할 확률이 높은 대상자 모집을 위해 40세 이전에 첫 발작을 경험한 자를 대상으로 하였다. 또한 자기공명영상에서 뇌전증을 유발할 수 있는 뇌졸중, 종양 등의 두개 내 병변이 없는 대상자 또는 병력 및 신경학적 검진에서 뇌 병변이 의심되지 않는 자로 제한하였다. 이 중 병력 청취에서 80% 이상 야간 수면 중에 발작이 있었던 것으로 보고한 환자를 야간 발작 군으로 하였고, 총 5회 이상 발작으로 확인된 일주기 패턴 상 야간 발작의 빈도가 다른 시간대의 발작 횟수보다 많지 않고, 발작이 특정 시간대에 분포하고 있지 않다고 보고한 환자를 대조군으로 하였다. 5회 이내 발작을 경험했다면 4회 이상이 야간 발작이었던 경우를 야간 발작 군으로 고려하였으나 이에 해당하는 대상자는 없었다. 발작의 일주기 패턴 여부를 명확히 확인하기 어려운 환자는 연구에서 제외하였다.

본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받아 시행하였으며(IRB No. 1904-087-1026), 연구에 대해 설명 후 서면동의서를 취득한 연구자를 대상으로 진행하였다.

2. 임상 자료 및 검체 수집

연구에 참여하는 대상자로부터 나이, 성별, 발병 나이, 진단, 발작 횟수, 발작 양상, 가족력, 키, 몸무게, 뇌파 소견, 뇌 자기공명영상

소견을 수집하였으며, 유전자 검사를 위해 EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) 튜브에 혈액 검체를 확보하였다. 대상자들의 수면 관련 평가를 위하여 한국어판 피츠버그 수면의 질 지수(Korean version of the Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI),⁹ 한국판 엠피스 졸음 척도(Korean version of the Epworth Sleepiness Scale, ESS),¹⁰ 한국판 뮌헨 일주기 유형 질문지(Korean version of the Munich Chronotype Questionnaire, MCTQ)¹¹ 및 한글판 우울증 선별 도구(Korean version of the Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)¹²를 사용하였다.

3. 유전자 분석

기존 일주기 리듬에 관여하는 것으로 보고된 유전자들을 바탕으로 *CHRNA2*, *CHRNA4*, *CHRNA2*, *KCNT1*, *DEPDC5*, *NPRL2*, *NPRL3*, *CRH*, *PRIMA1*, *STX1B*, *CABP4*, *PPT1*, *TSC1*, *CLOCK*, *NPAS2*, *ARNTL*, *PER1*, *PER2*, *PER3*, *CRY1*, *CRY2*, *NR1D1*, *NR1D2*, *RORA*, *RORB*, *RORC*, *TEF*, *DBP*, *HLF*, *NFIL3*, *CSNK1D*, *CSNK1E*, *FBXL3*, *SIRT1*, *PPARGC1A*, *BHLHE40*, *BHLHE41*, *HDAC3*, *NCOR1*, *NCOR2* 총 40개 유전자에 대해 panel을 구성하였다.¹³ 각 유전자의 coding sequence에 대해서는 Celemics target enrichment kit (Celemics, Seoul, Korea)을 활용하여 hybridization-based capture 방식으로 유전자 변이 정보를 확인하였다.

4. 통계 분석

통계적으로 유의한 변이를 확인하기 위해 Wilcoxon signed-rank test 또는 Fisher exact test를 사용하였으며, 다중 비교(multiple comparison)에 의한 false discovery rate를 보정하기 위해서 Benjamini-Hochberg 법을 활용한 보정 P값을 사용하였다.

결과

총 45명에서 분석을 진행하였으며(Table 1), 각 대상자별 target region에 대한 평균 sequencing depth는 380-576 사이로 충분한 데이터를 얻어 대상자별 패널을 구성하는 각 유전자에 대한 변이를 확인하였다.

분석 결과 총 변이의 수는 282개였으며, 이중 아미노산의 변화가 없는 동의 변이(synonymous variant)를 제외하면 총 180개의 변이가 관찰되었다. 총 2개의 변이에서 통계적으로 유의한 변이가 관찰되었으나 다중 비교에 대한 보정 이후에는 통계적으로 유의한 차이를 보이는 변이가 없었다. 또한, 확인된 2개 중 1개는 동의 변이였고 나머지 하나는 intron 영역의 변이였으며, coding sequence 내 변이는 발견되지 않았다. 또한, 이 2개 변이는 한국인에서 빈도가 각각 0.11, 0.69로 비교적 흔한 변이(common variant)로 확인되었다(Table 2). 다만 변이가 양 군에서 확인되는 비

Table 1. Clinical characteristics of the study population

Characteristic	Nocturnal epilepsy group (n = 19)	Control group (n = 26)	P-value
Age (yr)	33.5 ± 8.12 31.0 (23.0–50.0)	32.6 ± 10.5 31.0 (18.0–61.0)	0.621
Sex			
Female	9 (47.4)	9 (34.6)	0.539
Male	10 (52.6)	17 (65.4)	
Age of onset (yr)	20.1 ± 13.8 17.0 (3.00–49.0)	16.8 ± 9.77 15.5 (2.00–53.0)	0.679
Height	168 ± 9.52 167 (147–184)	167 ± 7.80 167 (153–181)	0.525
Missing	0 (0)	2 (7.7)	
Weight	69.1 ± 14.7 70.0 (49.3–105)	69.1 ± 14.6 70.1 (42.0–102)	0.951
Missing	0 (0)	2 (7.7)	
Diagnosis			
Frontal lobe epilepsy	14 (73.7)	3 (11.5)	< 0.001
Temporal lobe epilepsy	2 (10.5)	10 (38.5)	
Idiopathic generalized epilepsy	2 (10.5)	10 (38.5)	
Unknown	1 (5.3)	3 (11.5)	

Values are presented as mean ± standard deviation and median (range), or number (%).

율 및 교차비(odds ratio)는 각 변이별로 차이가 있었으며(Fig. 1), 양 군에서 각 변이별로 차지하는 비율 차이가 20% 이상 되고 교차비가 2 이상 또는 1/2 이하면서 Fisher exact test 결과가 $P < 0.1$ 에 해당하는 변이는 총 6개가 확인되었으나 이 중 3개는 동의 변이에 해당하였다(Table 3).

전체 대상자 수가 많지 않음을 고려하여 유전적 변이와 인간의 표현형(phenotype) 간의 알려진 관계에 대해 정리해 놓은 ClinVar 데이터베이스를 조사한 결과 “pathogenic” 및 “likely pathogenic”에 해당하는 변이는 확인되지 않았으며, “uncertain significance”로 3개, “conflicting interpretations of pathogenicity”로 2개의 변이가 확인이 되었는데 야간 발작 환자 중에는 1명만이 “uncertain significance”에 해당하는 과오 변이(missense variant)가 cholinergic receptor nicotinic beta 2 subunit (*CHRNA2*) 유전자 내에서 확인되었다(Table 4).

연구 참여자를 대상으로 한 수면 설문검사 상 PSQI, PHQ-9, MCTQ, ESS 총점에서 유의한 차이를 보이는 항목은 없었으며, 세부 항목에서는 PSQI 중 C2 항목(sleep onset latency) 점수에서 유의한 차이를 보였다($P = 0.034$). 이는 야간 발작 환자에서 평균 0.737, 대조군에서 평균 1.38이었으나 중위값은 둘 다 1로 차이가 나지 않았다(Table 5). C2 항목을 포함한 설문검사 항목 중 본 분석에서 확인된 282개의 유전자 변이와 통계적으로 연관된 변이 역시 확인되지 않았다.

고찰

본 연구 대상자를 바탕으로 분석을 진행한 결과 야간 발작 환자

들과 연관된 유전자 변이는 발견되지 않았으며, 일주기 리듬과 관련한 유전자들에서 기존 알려진 발병능(pathogenic potential)을 가지는 유전자 변이 역시 확인되지 않았다. 추가로 진행한 수면 설문 평가에서 야간 발작과 연관된 항목에서 수면 잠복기(sleep onset latency)의 차이를 확인하였으나 수면 설문 항목과 각 항목과 연관된 유전자 변이는 확인하지 못하였다.

전두엽뇌전증 환자의 상당수가 야간 수면 중에 발작을 일으키는 경향이 있으며, 이에 야간에 주로 발작을 일으키는 뇌전증에 대해 nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE)라는 용어를 사용하여 왔다.¹⁴ 이러한 환자들에서 야간(nocturnal) 외 낮 시간 중에도 수면과 관련하여 발작을 하는 경향을 보이고, 이들 대부분이 hypermotor seizure가 특징적이며, 이러한 특징적인 발작을 보이는 환자들에서 뇌전증 유발 부위(epileptogenic zone)가 반드시 전두엽일 필요가 없다는 점에서 sleep related hypermotor epilepsy (SHE)라는 용어로 변경하여 사용하자는 제안이 있어 현재는 NFLE보다는 SHE라는 용어를 사용하고 있다.¹⁵ SHE라는 용어에서는 수면과의 연관성이 강조되어 있으나 이와 별도로 뇌전증이 일주기 패턴을 보인다는 연구 결과도 지속 보고되어 왔고 hypermotor seizure 양상이 아닌 환자들도 있으므로, SHE로 분류되는 환자들을 일주기성과 관련 없이 단순히 수면과 연관된 발작이라고 국한하여 보기는 어려울 수 있다. 이에 본 연구에서는 일주기 리듬에 영향을 줄 수 있는 유전자들의 유전적 변이를 조사하여 SHE 또는 NFLE로 분류되는 환자들의 일주기 연관 유전자의 “pathogenic variant” 존재를 확인하고자 소규모 연구를 진행하였으나 이를 뒷받침할 수 있는 근거는 확인하지 못하였다.

기존의 단일 유전자 변이가 특정 질환 또는 임상 양상과 관계

Table 2. Variants showing significant differences between groups (unadjusted)

CHR	Start	End	REF	ALT	Type	Gene	Transcript ID	Base change	RSID	Korean frequency	Cases (n = 19)	Controls (n = 26)	P-value (unadjusted)
2	239,165,633	239,165,633	C	T	Synonymous_variant	PER2	NM_022817.2	c.1995G>A	rs2304671	0.11	4 (21%)	0 (0%)	0.026
9	138,662,309	138,662,309	A	G	Intron variant	KCNT1	XM_005263407.1	c.1769+16A>G	rs10776844	0.69	15 (79%)	26 (100%)	0.026

CHR, chromosome; REF, reference allele; ALT, alternative allele; RSID, reference single nucleotide polymorphism identification number of dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

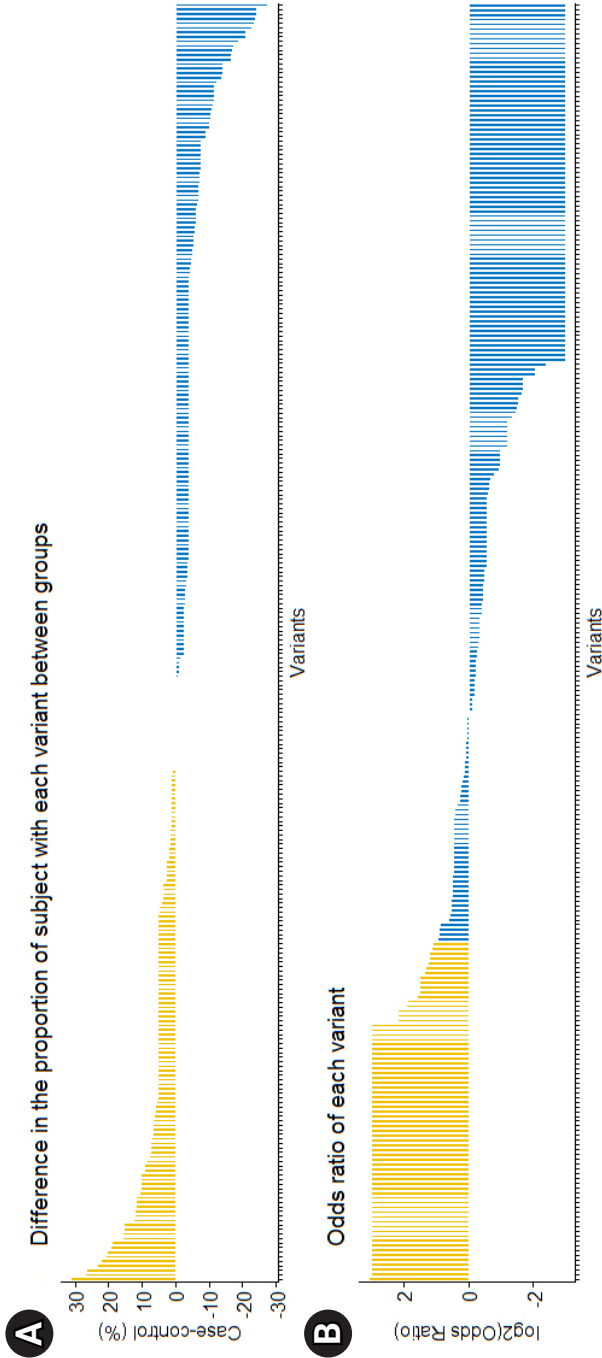


Fig. 1. Difference in the proportions and odds ratios of each variant between groups. (A) Difference in the proportion of subjects with each variant between groups. The variants are sorted based on the differences. Positive values indicate higher prevalence in the nocturnal epilepsy (case) group. (B) Odds ratio of each variant on a logarithmic scale. The variants are sorted based on odds ratios. Higher odds indicate an increased risk of nocturnal epilepsy. Odds ratio of infinity or negative infinity are presented as 3 or -3. Variants for which the odds ratio could not be calculated were excluded.

Table 3. Variants with considerable differences in frequency and odds ratios between groups (criteria defined in the main text)

CHR	Start	End	REF	ALT	Type	Gene	Transcript ID	Base change	RSID	Korean frequency	Cases (n = 19)	Controls (n = 26)	Odds ratio	P-value (unadjusted)
2	101,612,051	101,612,051	G	A	3_prime_UTR_variant	NPAS2	XM_005263953.1	c.*7G>A	rs2305158	0.19	5 (26%)	14 (54%)	0.31	0.077
9	138,662,309	138,662,309	A	G	Intron_variant	KCNT1	XM_005263407.1	c.1769+16A>G	rs10776844	0.69	15 (79%)	26 (100%)	0	0.026
17	16,068,463	16,068,463	C	T	Missense_variant	NCOR1	XM_005256866.1	c.448G>A	rs74453660	0.01	14 (74%)	11 (42%)	3.7	0.067
22	32,211,412	32,211,412	A	C	Synonymous_variant	DEPDC5	NM_001007188.2	c.1677A>C	rs5749334	0.18	13 (68%)	24 (92%)	0.19	0.055
12	124,838,720	124,838,720	C	T	Synonymous_variant	NCOR2	XM_005253638.1	c.3636G>A	rs2271143	0.06	5 (26%)	1 (4%)	8.51	0.068
2	239,165,633	239,165,633	C	T	Synonymous_variant	PER2	NM_022817.2	c.1995G>A	rs2304671	0.11	4 (21%)	0 (0%)	Inf	0.026

CHR, chromosome; REF, reference allele; ALT, alternative allele; RSID, reference single nucleotide polymorphism identification number of dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

Table 4. Variants reported as non-benign according to a ClinVar search

CHR	Start	End	REF	ALT	Type	Gene	Transcript ID	Base change	Amino acid change	RSID	ClinVarID	ClinVar significance	Cases (n = 19)	Controls (n = 26)	P-value
8	27,320,816	27,320,816	G	A	Missense variant	CHRNA2	NM_000742.3	c.1144C>T	p.Arg382Trp	rs188098799	649452	Uncertain significance	0 (0%)	1 (4%)	0.999
1	154,543,848	154,543,848	C	G	Missense variant	CHRNA2	NM_000748.2	c.549C>G	p.Ile183Met	-	205067	Uncertain significance	1 (5%)	0 (0%)	0.999
9	135,781,005	135,781,005	G	C	Missense variant	TSC1	NM_000368.4	c.1960C>G	p.Gln654Glu	rs75820036	41692	Conflicting interpretations of pathogenicity	0 (0%)	2 (8%)	0.494
9	135,779,171	135,779,171	C	T	Missense variant	TSC1	NM_000368.4	c.2075G>A	p.Arg692Gln	rs199755731	41694	Conflicting interpretations of pathogenicity	0 (0%)	1 (4%)	0.999
20	61,981,304	61,981,304	G	A	Missense variant	CHRNA4	NM_000744.6	c.1459C>T	p.Arg487Trp	rs200200279	420221	Uncertain significance	0 (0%)	1 (4%)	0.999

CHR, chromosome; REF, reference allele; ALT, alternative allele; RSID, reference single nucleotide polymorphism identification number of dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

Table 5. Sleep quality and related measures

Index	Cases (n = 19)	Controls (n = 26)	P-value
PSQI global score	6.21 ± 2.92	6.04 ± 3.49	0.737
	6.00 (2.00–13.0)	6.00 (1.00–13.0)	
C1 (sleep quality)	1.68 ± 0.885	1.27 ± 0.827	0.161
	2.00 (0–3.00)	1.00 (0–3.00)	
C2 (sleep latency)	0.737 ± 0.733	1.38 ± 1.02	0.034
	1.00 (0–2.00)	1.00 (0–3.00)	
C3 (sleep duration)	0.316 ± 0.478	0.560 ± 0.961	0.779
	0 (0–1.00)	0 (0–3.00)	
Missing (%)	0 ± 0	1 ± 3.8	
C4 (sleep efficiency)	0.316 ± 0.582	0.423 ± 0.703	0.675
	0 (0–2.00)	0 (0–2.00)	
C5 (sleep disturbance)	1.11 ± 0.567	1.19 ± 0.491	0.612
	1.00 (0–2.00)	1.00 (0–2.00)	
C6 (Use of sleep medication)	0.526 ± 1.12	0.462 ± 0.948	0.975
	0 (0–3.00)	0 (0–3.00)	
C7 (Daytime dysfunction)	1.53 ± 0.905	1.23 ± 1.82	0.088
	1.00 (0–3.00)	0.500 (0–8.00)	
ESS score	6.68 ± 5.39	7.08 ± 4.72	0.645
	5.00 (0–17.0)	6.50 (0–16.0)	
K-MCTQ score	4.97 ± 4.64	4.18 ± 1.90	0.774
	4.21 (2.08–23.7)	3.83 (1.25–8.58)	
PHQ-9 score	15.6 ± 6.95	16.4 ± 7.82	0.645
	15.0 (2.00–32.0)	15.5 (2.00–33.0)	

Values are presented as mean ± standard deviation and median (range). PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS, Epworth Sleepiness Scale; K-MCTQ, Korean Munich Chronotype Questionnaire; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9.

가 있다 하더라도 해당 변이를 가지는 환자 수 자체가 제한적이며 또한 연구에 따라 결과가 다르게 나오는 경우도 많은데, 이는 각각의 변이가 그 자체로서 질환을 일으키기보다 각각은 영향력이 작은 여러 유전 변이가 함께 작용으로써 질환의 유전적 위험도를 높이기 때문인 것으로 생각할 수 있다.¹⁶ 이에 최근 연구에서는 단일 유전자 변이보다는 여러 유전자 변이를 함께 고려한 다유전자 위험점수(polygenic risk score, PRS) 모델 등을 활용하여 유전자 변이의 기여도를 설명하려는 시도가 지속되고 있다.^{16,17} 따라서 본 연구에서 밝혀진 변이들 역시 이에 실제 야간 발작에 기여하는 요소들이 포함되어 있을 가능성을 배제할 수는 없으며, 본 연구에서 확인된 변이들이 충분한 대상자 수를 포함하는 큰 규모의 데이터를 통한 후속 연구에서 유의미한 것으로 확인된다면 본 데이터는 이에 대한 검증 데이터로서 가치가 있을 것이다.

뇌전증 환자의 수면 연구에서 수면 잠복기 및 렘 잠복기의 증가, 더 잦은 수면 중 각성, 수파 수면의 감소, 렘 수면의 감소 등 뇌전증 환자에서 정상인에 비해 더 나쁜 방향으로의 수면의 구조적 변화 및 수면의 질 저하가 알려져 있는데, 이는 국소 뇌전증 및 특발성 전신뇌전증 모두에 해당된다.¹⁸⁻²⁰ SHE/NFLE 역시 정상인에 비해 수면의 질이 떨어지고 수면 구조의 방해가 있음이 확인되어 있다.²¹ 본 연구에서는 야간 발작 환자에서 대조군에 비

해 수면 잠복기가 더 짧은 경향이 보였는데, 이는 (1) 전두엽뇌전증에 비해 측두엽뇌전증이 수면의 효율이 더 떨어지고 수면의 구조가 더욱 나쁘다는 점,^{22,23} (2) 대조군에 포함된 청소년 근간대뇌전증(Juvenile myoclonic epilepsy)도 국소 뇌전증 만큼이나 수면의 질이 나쁘거나 오히려 더 나쁠 수 있다는 점,²⁴ (3) 항경련제는 수면 잠복기에 대한 영향은 없거나 일부 약제는 이를 감소시킬 수 있는 것이 알려져 있는데 특발성 전신뇌전증에서 많이 사용되는 valproate, levetiracetam 및 lamotrigine은 수면 잠복기를 줄이지 않는다는 점^{25,27} 등에서 야간 발작 군이 수면 잠복기가 더 짧아질 수 있다는 것을 설명해볼 수 있다. 그러나 양 군의 차이가 크지 않았고 다른 수면 관련 지표가 양 군에서 차이가 없었다는 점, 연구에 포함된 환자 수의 제한으로 여러 교란 요인에 대한 보정이 이루어지지 않은 결과라는 점에서 이 부분에 대해서는 추후 더욱 잘 설계된 연구로 확인이 필요하겠다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 우선 소규모로 진행되어 각 유전 변이별 야간 발작과의 연관성을 확인하는 데 한계가 있었으므로 더 큰 규모의 연구를 통한 재검증이 필요하다. 또한, 일주기 리듬에 관계된 40개 유전자 패널을 구성하여 검사하였기 때문에 더 넓은 범위의 유전 변이에 대한 검사가 불가능하였다. 본 연구 시작 이후 후속 연구들에서 일주기 리듬과 관련된 유전자 역시 더 많이 발견되었으나,¹³ 패널 구성을 통한 유전자 변이 검사 방식의 한계로 이들이 포함되지 못하였다. 더욱이 PRS와 같이 다른 유전자 변이와 함께 본 패널에 포함된 유전자의 변이에 대한 효과를 확인하기 위해서는 전장엑솜(whole exome) 또는 전장유전체(whole genome) 분석 내지는 SNP array 검사를 바탕으로 한 더 많은 수의 변이를 포함하여야 하나 본 연구 데이터로 이러한 분석을 하는 데에는 한계가 있었다. 마지막으로, 야간 발작이 잦은 환자의 경우 일주기 리듬의 영향과 함께 수면의 영향이 있으므로 수면과 관련된 유전자에 대한 추가 확인이 필요하나 본 연구에서 사용된 유전자 패널은 이를 포괄하지 못하였다는 한계점이 있다.

본 연구에서는 일주기 연관 유전자 패널을 구성하여 야간 발작 환자들에서 패널 내 유전자 중 야간 발작과 관련된 변이 또는 알려진 “pathogenic variant”가 발견되는지를 소규모 연구로 스크리닝 해보았다. 대상자 수가 적은 한계점이 있었으나 SHE 또는 NFLE로 분류되는 환자에서 일주기 리듬에 영향을 주는 단일 유전자의 이상은 확인되지 않았다. 그러나, 수면 관련 유전자를 포함한 더욱 넓은 범위의 유전자 변이를 확인하지 않았다는 점 및 PRS 등 영향력이 적은 변이들의 영향력 여부 대한 분석 등이 진행되지 않았다는 점을 고려할 때 향후 추가적인 연구가 필요하겠다.

Notes

Conflicts of interest

Ki-Young Jung is the Editor-in-Chief of *Epilepsia* and was not in-

involved in the review process of this article. All authors have no other conflicts of interest to declare.

Funding

This research was supported by Samil Pharmaceutical.

Author contributions

Conceptualization, Data curation, Formal analysis: YWS, KYJ. Funding acquisition, Project administration: KYJ. Investigation, Methodology: All authors. Visualization: YWS. Writing–Original Draft: YWS. Writing–Review & Editing: All authors. All authors read and approved the final manuscript.

References

- Baud MO, Kleen JK, Mirro EA, et al. Multi-day rhythms modulate seizure risk in epilepsy. *Nat Commun* 2018;9:88.
- Karoly PJ, Ung H, Grayden DB, et al. The circadian profile of epilepsy improves seizure forecasting. *Brain* 2017;140:2169–2182.
- Khan S, Nobili L, Khatami R, et al. Circadian rhythm and epilepsy. *Lancet Neurol* 2018;17:1098–1108.
- Nagaraj V, Lee ST, Krook-Magnuson E, et al. Future of seizure prediction and intervention: closing the loop. *J Clin Neurophysiol* 2015;32:194–206.
- International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. *Nat Commun* 2018;9:5269.
- Montanucci L, Lewis-Smith D, Collins RL, et al. Genome-wide identification and phenotypic characterization of seizure-associated copy number variations in 741,075 individuals. *Nat Commun* 2023;14:4392.
- Heron SE, Smith KR, Bahlo M, et al. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene *KCNT1* cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2012;44:1188–1190.
- Korenke GC, Eggert M, Thiele H, Nürnberg P, Sander T, Steinlein OK. Nocturnal frontal lobe epilepsy caused by a mutation in the *GATOR1* complex gene *NPRL3*. *Epilepsia* 2016;57:e60–e63.
- Sohn SI, Kim DH, Lee MY, Cho YW. The reliability and validity of the Korean version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Breath* 2012;16:803–812.
- Cho YW, Lee JH, Son HK, Lee SH, Shin C, Johns MW. The reli-

- ability and validity of the Korean version of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath* 2011;15:377–384.
11. Suh S, Kim SH, Ryu H, Choi SJ, Joo EY. Validation of the Korean Munich Chronotype Questionnaire. *Sleep Breath* 2018;22:773–779.
 12. Han C, Jo SA, Kwak JH, et al. Validation of the Patient Health Questionnaire-9 Korean version in the elderly population: the Ansan Geriatric Study. *Compr Psychiatry* 2008;49:218–223.
 13. Lane JM, Qian J, Mignot E, Redline S, Scheer FAJL, Saxena R. Genetics of circadian rhythms and sleep in human health and disease. *Nat Rev Genet* 2023;24:4–20.
 14. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999;122(Pt 6):1017–1031.
 15. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016;86:1834–1842.
 16. Choi SW, Mak TS, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc* 2020;15:2759–2772.
 17. Cross B, Turner R, Pirmohamed M. Polygenic risk scores: an overview from bench to bedside for personalised medicine. *Front Genet* 2022;13:1000667.
 18. Touchon J, Baldy-Moulinier M, Billiard M, Besset A, Cadilhac J. Sleep organization and epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* 1991;2:73–81.
 19. Mekky JF, Elbhrawy SM, Boraey MF, Omar HM. Sleep architecture in patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Sleep Med* 2017;38:116–121.
 20. Calvello C, Fernandes M, Lupo C, et al. Sleep architecture in drug-naïve adult patients with epilepsy: comparison between focal and generalized epilepsy. *Epilepsia Open* 2023;8:165–172.
 21. Parrino L, De Paolis F, Milioli G, et al. Distinctive polysomnographic traits in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:1178–1184.
 22. Crespel A, Coubes P, Baldy-Moulinier M. Sleep influence on seizures and epilepsy effects on sleep in partial frontal and temporal lobe epilepsies. *Clin Neurophysiol* 2000;111 Suppl 2:S54–S59.
 23. Montplaisir J, Laverdière M, Saint-Hilaire JM, Rouleau I. Nocturnal sleep recording in partial epilepsy: a study with depth electrodes. *J Clin Neurophysiol* 1987;4:383–388.
 24. Saraswati N, Nayak C, Sinha S, Nagappa M, Thennarasu K, Taly AB. Comparing sleep profiles between patients with juvenile myoclonic epilepsy and symptomatic partial epilepsy: sleep questionnaire-based study. *Epilepsy Behav* 2017;66:34–38.
 25. Nayak CS, Sinha S, Nagappa M, Kandavel T, Taly AB. Effect of valproate on the sleep microstructure of juvenile myoclonic epilepsy patients - a cross-sectional CAP based study. *Sleep Med* 2016;17:129–133.
 26. Cicolin A, Magliola U, Giordano A, Terreni A, Bucca C, Mutani R. Effects of levetiracetam on nocturnal sleep and daytime vigilance in healthy volunteers. *Epilepsia* 2006;47:82–85.
 27. Foldvary N, Perry M, Lee J, Dinner D, Morris HH. The effects of lamotrigine on sleep in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1569–1573.

