

원 저

사상체질의 Cholecystokinin 유전자 단일염기다형성 연구

이수경¹⁾, 이성진²⁾

경희대학교 한의과대학 사상체질과¹⁾, 아산생명과학 연구소²⁾

Genetic Polymorphism of CCK Promotor Region and Sasang Constitution

Soo-Kyung Lee¹⁾, Seong-Gene Lee²⁾

Dept. Sasang Constitutional Medicine Kyunghee University¹⁾, Asan Institute for Life Sciences²⁾

Objectives : *Sasang* Constitutional Medicine is based on the diversity of human beings and medically developing a variation of responses to diseases and medicines. This diversity is categorized into four concerning morphology, physiology, pathology, and pharmacology. It is supposed that *sasang* constitutional medicine is related the genetic diversity of individuals. Single nucleotide polymorphism is the basic tool to research genetic polymorphism as a landmark of genomes. Each constitution has different processes of pathophysiology and metabolisms to herb medications. In clinical research, the stroke incidence is significantly different by constitution.

Methods : We researched whether the polymorphic expression of CCK (rs=2241997) depends on *sasang* constitution. The [c/t] polymorphism site of promotor region of CCK gene on 3p22-p21.3 was investigated.

Results : The allele frequency of [c/t] polymorphism of CCK promotor region was different in constitution groups compared to the average allele frequency of SNP DB. The allele frequencies of *Soeumin* and *Soyangin* groups were (c:0.70/t:0.30), and (c:0.71/t:0.29), that of *Taeumin* group was (c:0.57/t:0.43) and of *Taeyangin* group was (c:1.00/t:0.00)

Conclusions : It was regarded the [c/t] polymorphism of CCK promotor region is available to classify the constitution. However, it is necessary to research about CCK gene polymorphism and more constitution population groups. It is also necessary to research the more functional gene's polymorphism and *sasang* constitution

Key Words: *Sasang* Constitution, polymorphism, CCK, SNP

서 론

사상체질의학은 사람을 태양인, 태음인, 소양인, 소음인으로 구분하여 질병 치료를 달리하는 의학¹⁾으로 현재까지 100여 년 이상 임상적으로 활용되어 다양한 질환에서 치료 효과가 나타나고 있다. 사상의학에서의 체질은 한 개체가 지니는 모든 특성을 포괄하는 용어로 사상의학에서의 체질은 생리, 병리적 대사의 특성, 개체의 성격과 장단점, 다른 사람 및 사회와

- 접수 : 2004년 7월 19일 · 논문심사 : 2004년 8월 7일
- 채택 : 2004년 8월 21일
- 교신저자 : 이수경, 130-701 서울 동대문구 회기동 경희대학교 한의과대학 사상의학과
(Tel: 02-958-9274, Fax: 02-958-9234, E-mail: sookyung@khmc.or.kr)
- 이 연구는 2003년도 경희대학교 연구비 지원에 의한 결과임

의 관계, 약물 반응과 질환 이환율의 차이를 모두 포함한다.

사상체질의학에서의 체질 진단은 심성, 체형과 용모, 체질증과 체질병증 등의 기준들을 종합하여 진단하며 주관적 정보들을 대상으로 한다. 체질 진단을 객관화하기 위해서 주관적 정보를 객관화된 정보로 변환하고 체질의 단서를 찾는 연구가 필요하다. 체질의 근거를 밝히는 것은 사상체질의학을 현대 과학의 범주에서 규명하는 가장 기초적인 연구이다. 그러므로 체질 근거를 찾기 위해 개체의 모든 정보를 지니며 인간의 몸에서 가능하고 있는 것, 즉 유전자를 중심으로 연구하는 것은 필연적이다²⁾.

그간의 사상체질의 유전체 특성에 대한 연구는 한국한의학연구원에서 1996년에 DNA fingerprinting을 이용한 사상체질의 유전적 분석 연구³⁾, 1997년에 Amp-FLP를 이용한 사상체질의 유전적 분석 연구⁴⁾, 1998년에 4가지의 STR loci를 통한 유전적 분석⁵⁾ 등이 진행되었으나 체질집단에서의 뚜렷한 유전적 특징을 찾지는 못하였다. 그 외에 ACE (Angiotensin I-converting enzyme)의 유전자형과 체질집단의 상관성을 살펴 Type II는 소음인, Type DD는 태음인과 관련된 것으로 보고⁶⁾되기도 하였으나 뇌경색환자들을 대상으로 분석한 결과 체질집단과의 상관성은 없었다⁷⁾. 또한 HLA(Human Leukocyte Antigen)의 Type과 체질집단과의 상관성을 살펴보는 연구가 진행되어 HLA-A*31은 소양인에게는 발현이 잘 되지 않으며 HLA-Cw*04은 태음인, HLA-Cw*07은 소양인, HLA-Cw*14은 소음인에게서 발현되는 경향이 있었다⁸⁾.

최근 인간 유전체 전모가 드러나면서 높은 빈도로 발견되는 유전자 다양성을 이용하여 개체간의 차이를 해석해 보고자 하는 시도들이 활발히 이뤄지고 있다. 그 중에서도 단일 염기 다양성(single nucleotide polymorphisms : SNPs)은 1000 bp 마다 한번 꼴로 나타나는 유전적 다양성으로 매우 안정적이며 대량 분석이 가능하여 개체간에 보이는 약물에 대한 반응성이나 질병에 대한 민감성, 유해환경에 대한 저항성을 비롯하여 당뇨나 암, 정신질환과 같은 복합유전 질환의 유전적인 소인을 밝히고자 하는 연구에 이용되고

있다. 이처럼 민족간, 개체간에 빈도의 차이를 보이는 SNP를 이용하여 태소음양인의 사상체질 집단 간에 차이가 있는지를 연구하고자 한다.

본 연구에서는 보다 유의한 결과를 얻기 위해 인체 내에서의 기능이 알려져 있는 지표를 중심으로 살펴보고자 한다. 태소음양인의 음식이나 약물의 흡수 능력의 차이에 근거하여 소화나 흡수와 관련된 인자 중의 하나인 Cholecystokinin⁹⁾의 genetic polymorphism을 사상 체질과 상관성을 살펴보고자 한다.

Cholecystokinin은 장과 뇌에 존재하는 웨타이드로 CCK gene은 3p22-p21.3에 위치하고 115개의 amino acids를 합성한다. CCK의 receptor는 CCK A receptor와 CCK B receptor가 있다. CCK A receptor는 담낭 수축, 췌장 amylase의 분비, 위를 비우는 CCK 역할을 조정하고 CCK B receptor 활성은 신경의 홍분성을 증가시키는 것과 관련되어 있다.

인체의 장과 뇌에 존재하면서 각기 역할을 하는 것이 특징적이다. 그러므로 뇌와 장에 동시에 존재하는 CCK는 장에서 소화와 관련된 역할을 하고 또 뇌에서 작용을 하는 것과도 관련지을 수 있다. 즉, 사상의학과 관련지어 폐비간신의 장부에서 일어나는 대사가 그 사람이 지닌 정신활동과 연관 될 수 있는 연결 고리가 되는 것으로 체질적 특성과 연관성을 살펴볼 의의가 있는 유전자이다.

본 연구에서는 CCK gene의 Promoter region의 NCBI(National Center for Biotechnology Information) SNP Data Bank의 rs2241997¹⁰⁾ [c/t] Polymorphism의 빈도가 사상 체질 집단에서 차이를 보이는지를 살펴보았다.

재료 및 방법

체질 특성이 전형적인 체질 집단의 Genomic DNA를 대상으로 CCK promotor region의 [c/t] Polymorphism을 분석하여 체질 집단에 따라 차이를 보이는지 조사하였다.

(1) 체질 집단의 유전자 확보

사상체질의 유전적 다형성 연구의 가장 기본은 정확한 체질 진단에 근거한 대상군의 설정이다. 경희대학교 사상체질과에서 체질이 전형적인 것으로 진단되고 다른 질환을 지니고 있지 않은 건강인을 태음인, 소양인, 소음인 각 체질별로 24명, 태양인 4명을 대상으로 하였다. 그들에게서 실험의 취지와 방법을 설명하는 동의서에 서명을 받은 다음 혈액을 5ml 채취하였다.

(2) DNA 추출

체질 진단된 사람의 혈액을 5 ml 채취하여 2X sucrose 용액법으로 임파구만을 분리하였다. 분리한 임파구는 Nuclei lysis buffer(400 mM NaCl, 10 mM Tris.Cl, 2 mM EDTA) 2ml에 녹인 후 50 ug/ml의 proteinase K, 0.5 % SDS를 처리하여 50-55 °C에서 2시간에서 임파구가 완전히 녹을 때까지 충분히 반응시킨다. Proteinase K 처리된 용액을 동량의 phenol용액을 첨가하여 추출한 후 phenol/chloroform, chloroform 용액을 다시 차례로 넣고 추출하여 에탄올용액에 침전시킨다. DNA는 500 ul의 TE용액에 녹힌 후 260/280 nm에서 O.D.를 측정하였다. Genomic DNA 농도를 10ng/ul으로 맞추고 0.7% agarose gel에서 electrophoresis하여 농도를 확인하였다.

태음인 소양인 소음인 각 24명 태양인 4명에서 genomic DNA pool을 만들기 위하여 동일한 농도의 genomic DNA를 만들고 각 개인 DNA를 동양 취하여 체질 집단별 DNA Pool을 만들었다.

(3) DNA 증폭

PCR 반응은 DNA template 20 ng, PCR primer 5 pmole/ul를 각각 1 ul 씩 사용하고 10 mmol/L Tris-HCl(pH 8.3), 50 mmol/L potassium chloride, 1.5 mmol/L MgCl₂, 200 umol/L dNTP, 0.5 units Ampli-Taq GOLD(Applied Biosystem, USA)를 첨가하여 20 ul가 되도록 하였다. 각 sample은 95 °C 12분간 반응 후, 94 °C 30 초, 55-60 °C 30 초, 72 °C 1분간 35회 증폭한 후 72 °C에서 10분간 반응시켰다. Gene-Amp PCR System 9700 (PE Applied Biosystems, Norwalk, CT)을 이용하여 PCR 하였다. PCR 반응 산물 5 ul를 1.5 % agarose 젤 전기 영동하여 정확한 band가 증폭되었는지 확인

하고 PCR 산물은 sequencing을 하기 위하여 전처리하였다. PCR은 Left primer (5'-gttactg ccagtctcggtca-3') 과 right primer (5'-ctc agctttgc ccattt-3')을 이용하였고 product 크기는 253 bp이다.

(4) Sequencing

PCR 결과물을 exonuclease I (USB, Cleveland, OH)의 각 2 units 의 1ul 와 0.4 units of shrimp alkaline phosphatase (USB)로 실험하였으며 37°C에서 15분간 incubate 한 후에 85°C에서 15분간 incubate하였다. SNP sequencing을 위해 5ul의 효소 처리 된 PCR 결과물, 5 pmol의 sequencing primer, 1 ul의 dye ET terminator sequencing premix(Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ) 1ul의 half-TSII dilution buffer (Genpak, UK)을 포함하는 전체 10ul에서 conventional dye-terminator sequencing reaction을 시행하였다. ethanol precipitation 후에 반응물을 MegaBASE 1000 Sequencer에서 실험되었다. PCR 결과물은 한쪽 방향에서 기계적으로 Sequence 되었다.

(5) Genomic DNA pool에서 대립형질의 발현 빈도 계산

Pooled DNA sequencing 방법으로 먼저 SNP의 빈도를 구한다. 개인 3명과 21명 pooled DNA를 이용하여 sequencing한다. 개인 3명의 sequencing trace로부터 알고자 하는 SNP 부위가 heterozygote로 나온 것을 표준으로 삼아 peak의 높이를 구하고 pooled DNA에서 같은 대립인자의 높이를 구하였다(1). 개인과 pooled DNA에서 계산하고자 하는 대립인자와 같은 염기서열중 유사한 높이를 가지면서 homozygote인 peak의 높이를 각각 구한 다음 개인과 pooled DNA에서 homozygote reference의 높이의 비율을 계산하였다(2). (1)에서 구한 값 중 pooled DNA의 높이 값은 개인의 높이의 값으로 나눈 후 (2)에서 구한 값을 곱하였다(3). 개인에서 heterozygote로 나온 대립인자의 빈도는 각각 0.5이므로 (3)에서 구한 값에 0.5를 곱하여 pooled DNA의 대립인자의 빈도를 계산하였다¹¹⁾.

결과

CCK의 [c/t] Polymorphism을 확인하기 위해 Primer를 사용하여 각 체질 집단의 유전자 Pool을 PCR 하여 Sequence를 분석한 결과 아래 표 1과 같은 Sequence를 확인하였다.

염기의 발현빈도를 확인한 결과 아래 표 2와 같은 결과를 얻었다. NCBI의 Reference SNP Cluster Report의 rs=2241997에서는 90명의 individuals의 Genotype를 통해 Average Allele Frequency를 C:0.995, T:0.005로 Average estimated heterozygosity를 0.011로 제시하고 있다. 이를 태소음양인의 Genomic Data와 비교하면 아래 표 2와 같이 태소음양인 집단에서 Allele Frequency가 다름을 알 수 있다.

고찰 및 결론

Genomic DNA 염기 서열에서 단일염기다형성(single nucleotide polymorphisms : SNPs)은 개인의 특성을 나타내는 표지자로 질병 이환과 약물 반응 차이를 유발할 수 있는 다형성의 기초적 인자로 밝혀지고 있다. 사상 체질 집단을 구별할 수 있는 유용

한 유전적 표지자를 찾고자 CCK 유전자의 SNP를 대상으로 사상체질군에 따른 발현 빈도를 조사하였다.

Cholecystokinin은 장과 뇌에 존재하는 펩타이드로 CCK 유전자는 크기가 7kb로 3 exons으로 분리되어 있고¹²⁾ 3p22-p21.3에 위치하고 115개의 amino acids를 합성한다. CCK peptide는 다양한 분자 형태 (예를 들면, sulfated CCK8, unsulfated CCK8, and CCK4)로 존재하며 CCK gene 산물의 별개 전사 후 과정에서 만들어진다. CCK의 receptor는 CCK A receptor와 CCK B receptor가 있다. CCK A receptor는 담낭 수축, 췌장 amylase의 분비, 위를 비우는 CCK 역할을 조정한다. CCK B receptor 활성은 신경의 흥분성을 증가시키는 것과 관련되어 있다. CCK는 mesolimbic pathway에서 dopamin의 분비와 dopamin 관련된 행동을 조절하는 것으로 알려져 있다.

인체의 장과 뇌에 존재하면서 각기 역할을 하는 것이 특징적이다. 장에서는 췌장효소의 분비와 담낭의 수축을 유도한다. 소장에서 분비되는 Cholecystokinin은 담낭의 수축과 췌장의 효소 분비에 관여하는데 이는 용량 의존적으로 pancreatic enzyme을 분비를 자극한다¹³⁾. 뇌의 CCK는 뇌 모든 부위에서 현저한 양이 발현되고 중추신경의 다양한 기능에 관

Table 1. 1 1421 [c/t] Polymorphism Sequences of CCK Gene Promotor Region

1261	cgcgctgg/ag agggattaa tccacccac tagaccacct cccctcttc cccaggagcc
1321	acttcaacc gttgtgcgcc cagtggccg cctctgagca <u>cgtgttactg ccagttctcg</u>
1381	<u>tccatgttgg</u> gtaatacat gactggcga egccgcggg (c/t)ggggctt taagagacag
1441	ccgcggcttg gtctcccttg aacttggctc agctggccgg ctgtccgg tggaaacggc
1501	aagecagctg cgctctaata caaaaglgtag gtccctcggt tcgtcagcgg gggatccaag
1561	tgtcggttgt ctttgaagga tgctgtttc <u>agctttgtc ccattttccat tat</u> cgctttc
1621	tattttctgt gcttccttc cgagagctcg aaagacattt ctgtgaatca gaataaacgg
1681	ctctgggtct aaaagtgggg tctgggtgg/a tagagctgtt tttagagccct tcataccca

[]: exon1의 Sequence, (c/t): 1421 Variation Polymorphism Site,

Primer : Lt(gatctg ccagttctcgatca) Rtc(ttc agcgtttgc ccattt)

Full Sequence : (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/viewer.fcgi?val=AY514491>)

Table 2. Allele Frequency of 3' UTR [t/c] Polymorphism of ADPRT Gene

Gene	Description	locus	Poly morphism	소음인 (24명)	소양인 (24명)	태음인 (24명)	태양인 (4명)	Allele Frequency from DB*
CCK Cholecystokinin		3pter-p21	c/t	c: 0.70 t: 0.30	c: 0.71 t: 0.29	c: 0.57 t: 0.43	c: 1.00 t: 0.00	c: 0.995 t: 0.005

* NCBI의 Reference SNP Cluster Report (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?rs=2241997)

여할 것으로 추정되나 명확하지는 않다¹⁴. CCK gene의 Promoter region의 polymorphism 이 panic disorder¹⁵, schizophrenia¹⁶ 등의 psychiatric disease, Parkinson disease¹⁷ 와의 관련성을 살펴 본 연구들이 있다. Fujii 등은 파킨슨 질환자와 대조군을 대상으로 CCK gene의 Promotor region 과 coding region에서 genetic variation에 대한 분석을 시행하여 -45 locus에서 유의한 차이를 보여 -45 locus의 mutation 이 L-dopa로 치료받는 파킨슨 환자에서 섬망에 취약한 영향을 받을 수 있는 영향이 있다고 제안하였다.

본 연구에서는 태음인, 소양인, 소음인 24명과 태양인 4명으로 체질 집단별 Genomic DNA pool을 만들어 CCK Gene Promotor Region의 1421 variation 즉, -45 locus의 [c/t] Polymorphism의 빈도가 체질 집단에서 유의한 차이가 있는지를 확인해 보았다. CCK Gene 3' UTR의 [c/t] Polymorphism의 빈도는 NCBI의 Reference SNP Cluster Report의 rs=2241997에서는 90명의 individuals의 Genotype를 통해 Average Allele Frequency를 C:0.995, T:0.005로 Average estimated heterozygosity를 0.011로 제시하고 있다. 이를 태소음 양인의 Genomic Data와 비교하면 아래 표 2와 같이 Allele Frequency가 소음인과 소양인에서는 c:0.70과 0.71로 alle frequency 가 나타나고 태음인에서는 c:0.57

로 상대적으로 t의 frequency가 높았으며 태양인에서는 c:1.00으로 나타나 체질 집단에서 유의한 차이를 추정해 볼 수 있다. 그러나 경비상의 이유로 genomic DNA pool을 통해 Allele Frequency를 비교해 본 것으로 통계적 유의성을 검증하기는 힘들며 단 전연구의 일환으로서 유의한 차이를 추정할 수 있는 자료로 사용할 수 있을 것이다.

이는 SNP Data Bank에서 제시하는 대립인자 평균 발현 빈도 (c:0.995/t:0.005)와 비교할 때 사상체질 집단에서 CCK Gene Promotor 1421 variation의 [c/t] Polymorphism에 유의한 차이가 있는 것으로 보이며 좀 더 많은 사람을 대상으로 한 연구가 진행되어야 할 것이다.

Fig 1과 같이 CCK는 장에서 소화와 관련된 역할을 하고 이는 또 뇌에서도 발현됨을 볼 수 있다. 즉, 사상의학에서 肺脾肝腎의 장부가 그 사람이 지닌 정신 활동과 관련하여 연관지울 수 있는 연결 고리가 되는 것으로 체질적 특성과 연관성을 살펴볼 의의가 있는 유전자이다. 또한 Fig 1과 같이 정상인의 조직에서 CCK의 발현이 뇌에서 가장 높게 나타남을 고려하면 인체 내에서 소화에 관련되면서 뇌에서 어떠한 기능을 갖는 것을 추정해 볼 수 있다.

사상의학에서는 『東醫壽世保元』 「臟腑論」에서 언

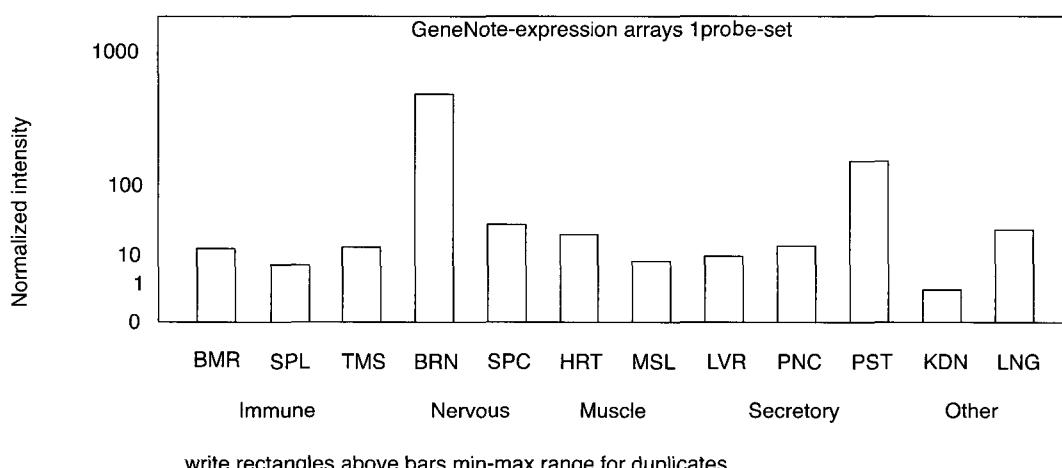


Fig 1. CCK expression in normal human tissues according to GeneNote

급하고 있듯이 水穀의 溫熱涼寒 기에 의해 물질적 기초라고 할 수 있는 神氣血精이 생성된다. 즉 수곡의 溫氣에 의해 神이, 수곡의 热氣에 의해 氣가, 수곡의 凉氣에 의해 血이, 수곡의 寒氣에 의해 精이 생성된다. '耳目鼻口之用 沈遠廣大 則精神氣血 生也……肺脾肝腎之用 正直中和 則津液膏油 充也' 에서와 같이 神氣血精은 耳目鼻口와 肺脾肝腎의 기능으로 인간의 정상적인 지적능력인 意慮操志와 神靈魂魄, 즉 다음의 '月貳海藏神 膜海藏靈 血海藏魂 精海藏魄. 津海藏意 膏海藏慮 油海藏操 液海藏志' 을 가능하게 한다. 이와 같이 사상의학에서는 수곡의 소화와 인간의 지적 능력이 따로 떨어진 것이 아니라 연관되어 있으며 이는 CCK gene의 expression을 통해서 서양과학에서도 연관성을 찾아 볼 수 있을 것이다. 그러나 아직 서양 과학에서 CCK gene의 뇌에서의 기능이 명확하게 밝혀지지 않음을 고려하면 앞으로도 많은 유전자의 기능이 사상의학적 시각을 대변해 줄 수 있을 것으로 생각된다.

그리고 또한 위의 연구 결과에서 알 수 있듯이 태소음양인에서 CCK gene Promotor의 1421 variation에서 [c/t]의 alle frequency에서 태소음양인의 유의한 차이가 있음을 볼 수 있었으며 좀 더 정확한 결과를 얻기 위해 많은 수의 사상체질인을 대상으로 Screening하는 것이 후속 과제로 반드시 필요할 것으로 사료된다.

'체질 특성을 유전자와 어떻게 연결지를 것인가' 하는 문제는 많은 기반 연구가 진행되어야 하며 체질 특성에 대한 의학적인 관점에서의 접근을 전제로 해야 유용한 지표들을 발굴할 수 있을 것이며 이는 향후 지속적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

참고문헌

1. 이제마. 동의수세보원. 서울:행림출판사. 1986
2. 조황성. 사상체질과 유전학. 사상의학회지. 1998;10(1):13-24
3. 조동욱, 이창수, 고병희, 조황성. 유전자 지문법을 이용한 사상체질의 유전적 분석 연구. 사상의학회지. 1996;8(2):151-164
4. 조동욱, 안선경, 김도균, 김대원, 지상은, 이의주, 홍석철, 고병희, 조황성. Amp-FLP을 이용한 사상체질의 유전적 분석 연구. 사상의학회지. 1998;9(2):163-174
5. 김민희, 김경석, 지상은, 최선미, 조동욱. 유전적 분석 법에 의한 사상체질의 연구. 사상의학회지. 1999;11(1):169-183
6. 최승훈, 임용빈, 이준우, 김홍열, 강철훈. 사상체질유형과 ACE 유전자 Type과의 상관관계. 사상의학회지. 1998;10(2):283-290
7. 주종천, 배영춘, 권덕윤, 김경요, 김일환. 뇌경색 환자의 안지오텐신 전환 효소 유전자 다형성과 사상체질. 사상체질의학회지. 2002;14(1):132-139
8. 하만수, 고병희, 송일병. 사상체질과 HLA type과의 상관성에 관한 연구. 사상체질의학회지. 2002;14(1):90-99
9. 관련 URL(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/htbin-post/Omim/dispmim?118440>), (<http://bioinfo.weizmann.ac.il/cards-bin/carddisp?CCK&search=cck&suff=txt>)
10. 관련 URL (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?searchType=adhoc_search&type=rs&rs=2241997)
11. Pui-Yan Kwok, Christopher Carlson, Thomas D.Yager, Wendy Ankener, and Deborah A.Nickerson. Comparative Analysis of Human DNA Variations by Fluorescence-Based Sequencing of PCR Products. Genomics. 1994;23:138-144
12. Takahashi, Y.; Fukushige, S.; Murotsu, T.; Matsubara, K. Structure of human cholecystokinin gene and its chromosomal location. Gene. 1986;50:353-360
13. Owyang C. Physiological mechanisms of cholecystokinin action on pancreatic secretion. Am J Physiol. 1996;271:G1-7
14. Hansen TV, Rehfeld JF, Nielsen FC. Function of the C-36 to T polymorphism in the human cholecystokinin gene promoter. Mol Psychiatry. 2000;5(4):443-447
15. Bradwejn J, Koszycki D. Cholecystokinin and panic disorder: past and future clinical research strategies. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2001;234:19-27
16. Wang Z, Wassink T, Andreasen NC, Crowe RR. Possible association of a cholecystokinin promoter variant to schizophrenia. Am J Med Genet. 2002;114(5):479-82
17. Fujii C, Harada S, Ohkoshi N, Hayashi A, Yoshizawa K, Ishizuka C, Nakamura T. Association between polymorphism of the cholecystokinin gene and idiopathic Parkinson's disease. Clin Genet. 1999;56:394-399