

조현병 환자에게서 RORA 유전자 다형성과 항정신병 약물과 관련된 하지불안증후군의 연관성

고려대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 가천대학교 의과대학 정신건강의학교실,²
인제대학교 의과대학 정신건강의학교실³

정진숙¹ · 조철현¹ · 윤호경¹ · 강승걸² · 박영민³ · 이현정¹ · 김 린¹

Association between Antipsychotic-Related Restless Legs Syndrome and the RORA Gene Polymorphism in Schizophrenia

Jin-sook Jung, MD¹, Chul-Hyun Cho, MD¹, Ho-Kyoung Yoon, MD, PhD¹, Seung-Gul Kang, MD, PhD²,
Young-Min Park, MD, PhD³, Heon-Jeong Lee, MD, PhD¹ and Leen Kim, MD, PhD¹

¹Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul,

²Department of Psychiatry, Gil Medical Center, Gachon Medical School, Incheon,

³Department of Psychiatry, Inje University College of Medicine, Ilsan Paik Hospital, Goyang, Korea

Objectives : The previous studies have suggested genetic vulnerability to restless legs syndrome (RLS) development. The occurrence of antipsychotic-related RLS could also be attributable to differences in genetic susceptibility. This study aimed to investigate whether Retinoid-related orphan receptor A (RORA) gene polymorphism is associated with antipsychotic-related RLS in schizophrenia.

Methods : We assessed symptoms of antipsychotic-induced RLS in 190 Korean schizophrenic patients and divided the subjects into two groups according to the International Restless Legs Syndrome Study Group diagnostic criteria : 1) subjects that met all of the criteria (n=44) and 2) the remaining subjects who were not considered to be RLS patients (n=146). Single-nucleotide polymorphism in the RORA gene was genotyped by PCR in 190 individuals. The χ^2 -test was conducted to compare differences between two groups.

Results : The frequencies of genotype ($\chi^2=0.066$, $p=0.968$) of the RORA gene (rs11071547) did not differ significantly between schizophrenic patients with and without RLS. The difference of allele frequencies ($\chi^2=0.008$, $p=0.927$) of the RORA gene (rs11071547) between the schizophrenic patients with and without RLS were not significant.

Conclusion : These results suggest that RORA gene polymorphism does not play a major role in susceptibility to antipsychotic-related RLS in schizophrenia. (Korean J Schizophr Res 2013;16:93-97)

Key Words : RLS · Schizophrenia · RORA · Genetic polymorphism · Circadian rhythm.

서 론

하지불안증후군(Restless legs syndrome : RLS)은 다리에 불편하고 불쾌한 감각들이 느껴지면서 다리를 움직이고 싶어

참을 수 없는 충동이 나타나는 감각운동 질환이다. RLS는 심각한 수면 장애, 우울하고 불안한 증상을 보이며 삶의 질을 낮추고 심혈관 질환의 위험 인자가 되기도 한다.¹⁻⁴⁾ RLS의 증상은 환자들이 잘 의식하지 못하기도 하며 오진되는 경우도 많다. 최근 한국 인구를 대상으로 RLS의 유병률을 연구한 역학 조사에서 전체 유병률은 7.5%이며 RLS로 진단받은 환자 중 24.3%만이 치료를 받는다고 알려져 있다.⁵⁾

수 많은 신경영상 및 신경생리적 연구들에서 RLS의 병리생리학적 기전을 밝혀내려고 시도하였지만 아직 그 기전은 명확하지 않다. 그렇지만 RLS의 진단 자체에 그 증상이 저녁이나 밤에는 악화되는 하루주기리듬(circadian rhythm)을 가지고

Received: August 17, 2013 / Revised: September 6, 2013

Accepted: September 9, 2013

Address for correspondence: Heon-Jeong Lee, Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Anam Hospital, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea

Tel: 02-920-6721, Fax: 02-929-7679

E-mail: leehjeong@korea.ac.kr

이 논문은 교육과학기술부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(KRF-2010-0025130).

있고, RLS 환자들이 흔히 수면의 어려움과 야간의 주기성사지운동증(Periodic Limb movement)을 동반하는 것으로 볼 때, 그 기전이 명확하지는 않지만 생체 시계(circadian clock)가 RLS의 발병 및 악화에 영향을 미칠 것으로 생각된다.⁶⁾

이러한 생체시계를 움직이는 데 중요한 역할을 하는 물질 중에 RORs (Retinoid-related orphan receptors)가 있다. RORs는 세포내의 전사인자들의 핵 수용체(nuclear receptor) 그룹 중 하나이며, 하위 그룹으로 ROR α , ROR β and ROR γ 가 있다. 이 중 ROR α 는 1990년대 초 retinoic acid receptors (RARs)와 염기서열의 유사성을 가진 것으로 처음 발견되었다.⁷⁾ 이후 수많은 연구들을 통해서 생체 시계에 의해 특정한 핵 수용체들이 발현된다는 것 뿐만 아니라 다양한 대사과정의 하루주기리듬을 만들어 내는데 핵수용체들이 중요한 역할을 한다는 사실이 알려졌다. 그 중 특히 ROR α 는 생체 시계의 가장 중심적인 기전에 작용한다. 포유류에서 하루주기 리듬을 주관하는 생물학적 시계, 즉 하루주기조절자(circadian pacemaker)는 시신경교차상핵[suprachiasmatic nuclei (SCN)]에 위치한다.⁸⁾ 생체시계는 세포 수준에서 전사-번역 되먹임 회로(transcriptional-translational feedback loop)로 조절된다. 전사 인자(transcription factor)인 CLOCK 또는 NPAS2가 BMAL1과 복합체를 형성하여 Period (PER)과 Cryptochrome (CRY) 유전자의 전사를 활성화한다. PER과 CRY는 이형접합체를 형성하여 되먹임 회로를 만들어 BMAL1/CLOCK (or NPAS2) 복합체의 활성을 억제한다.^{8,9)} ROR α 와 REV-ERB는 생체리듬의 2차 되먹임 회로를 만들어서 BMAL1의 주기적인 발현을 조절한다.¹⁰⁻¹²⁾

RLS는 유전적 연관성이 큰 질환으로 알려져 있으며 이에 대한 연구는 꾸준히 지속되었다. 특발성 RLS 환자에서 60%의 가족력이 관찰되었고¹³⁾ 최근까지 발표된 linkage analysis 들에서 RLS와 연관된 7개의 loci (RLS1 on chromosome 12q12-q21, RLS2 on 14q13-21, RLS3 on 9p24-p22, RLS4 on 2q33, RLS5 on 20p13, RLS6 on 19p13, and RLS7 on 16p12.1)가 발견되었다.¹⁴⁻²⁰⁾ 최근 500,000개의 단일 염기 다형성[single nucleotide polymorphisms (SNPs)]를 이용한 전장유전체연관연구(genome-wide association study : GWAS)에도 RLS와 연관된 4개의 loci들[chromosome 2p14 (MEIS1), 6p21.2 (BTBD9), 15q23 (MAP2K5/SKOR1 or MAP2K5/LBXCOR1), and 9p24.1-p23 (PTPRD)]이 발견되었다.²¹⁻²³⁾

이처럼 RLS의 발병 기전에는 하루주기리듬과 유전성이 모두 중요하게 작용한다. 그러나 현재까지 RLS와 생체시계와 연관된 유전자들과의 관련성에 관한 연구는 부족한 실정이다. 일반 인구에 비해 조현병 환자들에게서 RLS의 유병률이 더 높

으며, 최근 비교적 부작용이 적은 비정형 항정신병약물의 처방이 증가하면서 비교적 가벼운 부작용인 RLS의 발생에 대한 임상적 관심이 증가하고 있다.^{24,25)} 또한 항정신병 약물과 관련된 RLS의 기전이 특발성 RLS와는 다를 가능성이 있다. 본 연구는 하루주기리듬을 형성하는 데 중요한 역할을 하는 전사인자인 RORA 유전자의 다형성과 항정신병 약물과 연관된 RLS의 관계를 살펴보고자 하였다.

방 법

연구 대상

연구는 고려대학교 안암병원을 비롯한 3개의 협력병원들에서 항정신병 약물로 치료받은 22~66세의 조현병 환자 190명을 대상으로 하였다. 모든 연구대상자들은 숙련된 정신건강의학과 의사로부터 DSM-IV를 기준하여 조현병 진단을 받았다. 연구 참여 전 연구의 목적을 설명하고 사전 동의를 구하였다. 제외 기준은 다음과 같다. 1) 환자가 정신병적 증상이 심하거나 고도로 흥분해 있거나 무언증이 있을 때, 2) 환자가 지적장애, 신경학적 질환 또는 두부 손상, 또는 알코올 및 물질 남용 등의 다른 질환이 공존할 때, 3) 환자가 심각한 내과적 질환이나 빈혈, 신부전, 신경근병증, 말초신경병증 등의 RLS와 혼동할 수 있는 내과적 상태가 있을 때 등의 경우에는 제외하였다. 또한 동일한 연구대상을 이용하여 다른 유전자의 관련성을 비교한 연구를 보고한 바 있다.²⁶⁻³⁰⁾

증상 평가

RLS는 International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG)를 사용하여 평가하였다. 모든 참가자들에게 다음 RLS의 4가지 진단 기준에 대해 물어보았다. : 1) 다리를 움직이고 싶은 강함 충동을 느낌. 2) 다리에 불쾌한 감각이 느껴짐. 3) 가만히 쉴 때 증상이 악화되며 움직임으로써 증상이 완화됨. 4) 저녁이나 밤에 증상이 악화됨. 이 4개의 진단 기준을 모두 만족하면 RLS 군으로 분류하였으며 하나라도 기준을 만족하지 못하면 non-RLS 군으로 분류하였다. 관절염이나 신경병증, 운동으로 인한 손상, 혈관질환, 자세로 인한 불편함, 수면 개시로 인한 느낌, 단순 경련, 정신병적 흥분, 환측 등에 의한 불편한 감각은 RLS의 증상에서 제외하였다. RLS 증상의 심각도는 IRLSSG rating scale을 사용하여 측정하였다.³¹⁾ 약물로 인한 정좌불능증은 Barnes Akathisia Rating Scale로 측정하였으며 정좌불능증의 진단은 Barnes Global Score 2점 이상일 때로 하였다. 불면은 Athens Insomnia Scale (AIS)로 평가하였으며 불면의 정도는 AIS-8의 모든 항목들의

전체 점수로 정량화하였다.³²⁾ Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)로 정신병적 증상의 정도를 평가하였다.³³⁾

유전자 분석

피험자로부터 5~10 mL의 정맥혈을 채취하여 EDTA 처리된 시험관에 보관하였으며, NucleoSpin[®] 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. PCR에 사용한 forward primer는 5'-TGC CTA CCG CTT TCC TTT -3', reverse primer는 5'-AAA TAA ACT TGG AGT GTT CTG GA-3'이었다.

통계분석

유전자형 분포(genotype distribution)에 대한 Hardy-Weinberg 평형은 χ^2 test로 검증하였다. RLS 군과 non-RLS군과의 기본적인 특징들은 각각의 범주형 변수 및 연속 변수에 따라 각각 χ^2 test와 t-tests 를 시행하였다. 통계적 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였고, 통계 프로그램은 SPSS for windows를 이용하였다.

결 과

190명의 조현병 환자들 중에서 IRLSSG 진단 기준에 따라 44명(23.2%)의 환자들이 RLS로 진단되었고, 나머지 146명(76.8%)명은 non-RLS 군으로 분류되었다. 두 군들의 인구통계학적, 임상적 자료들은 이전의 논문들에서 이미 기술되었다.²⁷⁾ 성별, 나이, 신장, 체중, 유병기간, 약물 투약 기간, 치료, 항정신병 약물의 chlorpromazine 등가 용량 등은 두 군 간의 특별한 차이는 없었다. 그러나 IRLS, BPRS, AIS-8, BAS 점수들은 RLS 군이 non-RLS 군에 비해 유의하게 더 높았다(IRLS : $t=9.75$, $p<0.001$; BPRS : $t=2.27$, $p<0.05$; AIS-8 : $t=6.8$, $p<0.001$; BAS : $t=5.1$, $p<0.001$). 두 군에서 RORA 유전자의 유전자형과 대립유전자 빈도는 표 1에 제시하였다. RORA 유전자의 유

전자형의 분포($\chi^2=0.066$, $p=0.968$) 및 대립유전자 빈도($\chi^2=0.008$, $p=0.927$) 모두 두 군간의 유의한 차이가 없었다.

고 찰

최근까지 많은 연구들에서 RLS는 높은 유전성을 지닌 질환이며 그 증상들이 하루주기리듬에 의해 조절된다는 가능성이 제기되고 있다.³⁴⁻³⁶⁾ 그래서 우리는 항정신병 약물로 치료 받은 조현병 환자들에게서 RORA 유전자 다형성과 항정신병 약물과 관련된 RLS의 연관성에 대해 알아보려고 본 연구를 시행하였다.

RORA는 핵 수용체의 NR1 subfamily로 간, 신장, 망막, 폐에서 RORA의 발현은 미세한 시간 진동을 보이지만,³⁷⁻⁴⁰⁾ 시교차상핵에서는 RORA의 발현이 울동적으로 나타난다.⁴¹⁾ 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.^{7,42)} RORA는 항산화 단백질(antioxidant proteins)의 발현을 증가시켜 피질 신경세포들을 산화 스트레스로 유발된 세포자멸사(oxidative stress-induced apoptosis)로부터 보호한다.⁴³⁾ 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.⁴⁴⁻⁴⁷⁾

RORA가 하루주기리듬을 조절하는 데 중요한 역할을 한다는 점을 근거로 정신과적 영역에서 우울증이나 수면과 연관된 문제들과 어떤 연관성을 검증해보는 몇몇의 연구들은 있었지만 아직 연구 결과는 명확하지 않다.⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 또한, RLS 증상들의 일주기성 특징들을 바탕으로 Kripke 등⁵¹⁾이 시행한 RLS의 증상과 세 개의 하루주기 단일염기다형성들(circadian SNPs : CLOCK rs1801260, TEF rs738499, and NR1D1 rs2314339)의 연관성을 살펴본 연구는 있었지만 RLS와 RORA 유전자 다형성의 유의한 연관성을 보고한 연구는 아직 없다. 우리는 결론적으로 본 연구의 대상자들을 통해서 RORA 유전자 다형성과 항정신병약물과 관련된 RLS의 연관성을 확인할 수

Table 1. Comparison of the genotype and allele frequencies of the RORA (rs11071547) between schizophrenic patients with and without RLS

	Genotype				Allele frequencies		
	CC	CT	TT		C	T	
Schizophrenia with RLS (n=44)	6 (13.6%)	18 (40.9%)	20 (45.5%)	$\chi^2=0.066$	30 (34%)	58 (66%)	$\chi^2=0.008$
Schizophrenia without RLS (n=146)	18 (12.3%)	62 (42.5%)	66 (45.2%)	$p=0.968$	98 (34%)	194 (66%)	$p=0.927$

RORA : Retinoid-related orphan receptor, RLS : Restless legs syndrome

없었다. 그러나 본 연구는 아시아에서 보고된 RORA 유전자 다형성과 항정신병약물과 관련된 RLS의 연관성을 살펴본 첫 번째 연구로 의의가 있다.

본 연구는 다음과 같은 한계점이 있다. 첫째, 본 연구의 연구 대상들은 다양한 기전의 항정신병약물을 복용하였으며 약물의 종류에 대한 조정을 하지 못하였다. 그러나 복용한 항정신병 약물의 유형(전형적 vs. 비전형적) 및 등가 용량은 RLS군과 non-RLS 두 군간의 유의한 차이가 없었다. 둘째, 본 연구는 같은 연구진이 이전에 보고된 같은 연구대상을 이용한 연구의 후속연구로서 통계적 측면에서 다중비교의 문제가 제기될 수 있다. 하지만, 이전의 결과와 같이 실험을 시행한 것이 아니고, 다른 가설 하에 시행된 것이라는 점에서 엄격한 다중비교를 적용하는 것은 적절하지 않을 것이다. 셋째, 상대적으로 표본수가 작아 본 연구의 결과를 일반화시키기에는 한계가 있다. 향후 이러한 한계점을 고려한 좀 더 큰 표본수를 이용한 향후 연구가 진행된다면 조현병 환자의 RLS의 유전학적 병태생리를 이해하는 데 도움이 될 것이다.

결론

RLS는 강한 유전성을 보이는 질환이며 증상이 주기적으로 발현되는 데 생체시계가 연관이 있다고 알려져 있다. 하루주기 리듬을 만들어내는 데 중요한 전사인자인 RORA가 RLS의 발생 취약성에 있어서 좋은 후보 유전자가 될 수 있겠다. 본 연구에서는 RORA 유전자의 다형성과 항정신병 약물과 연관된 RLS의 관계를 살펴보고자 190명(44명의 RLS, 146명의 non-RLS)의 조현병 환자들을 대상으로 연구하였다. 결론적으로 RORA 유전자 다형성과 항정신병약제와 관련된 RLS의 연관성을 발견하지 못하였다. 그러나 본 연구는 RORA 유전자 다형성과 항정신병약물과 관련된 RLS의 연관성을 살펴본 연구로 의의가 있으며 향후 RLS와 다른 생체시계와 연관된 추가적인 후보 유전자들에 대한 연구가 진행된다면 RLS의 유전학적 병태생리를 이해하는데 큰 도움이 될 것이다.

중심 단어: 하지불안증후군 · 조현병 · RORA · 유전자 다형성 · 하루주기리듬.

REFERENCES

- Karroum E, Konofal E, Arnulf I. Restless-legs syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:701-721.
- Rasmussen J, Videbech P. Restless legs syndrome and depression. *Ugeskr Laeger* 2011;173:2113-2117.
- Kim WH, Kim BS, Kim SK, Chang SM, Lee DW, Cho MJ, *et al.* Restless legs syndrome in older people: a community-based study on its prevalence and association with major depressive disorder in older Korean adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012;27:565-572.
- Winter AC, Schurks M, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM, Berger K, *et al.* Restless legs syndrome and risk of incident cardiovascular disease in women and men: prospective cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000866.
- Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Allen RP, *et al.* Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep* 2008;31:219-223.
- Trotti LM, Rye DB. Restless legs syndrome. *Handb Clin Neurol* 2011;100:661-673.
- 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.
- Gachon F, Nagoshi E, Brown SA, Ripperger J, Schibler U. The mammalian circadian timing system: from gene expression to physiology. *Chromosoma* 2004;113:103-112.
- DeBruyne JP, Weaver DR, Reppert SM. CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian clock. *Nat Neurosci* 2007;10:543-545.
- Guillaumond F, Dardente H, Giguere V, Cermakian N. Differential control of Bmal1 circadian transcription by REV-ERB and ROR nuclear receptors. *J Biol Rhythms* 2005;20:391-403.
- Sato TK, Panda S, Miraglia LJ, Reyes TM, Rudic RD, McNamara P, *et al.* A functional genomics strategy reveals Rora as a component of the mammalian circadian clock. *Neuron* 2004;43:527-537.
- Solt LA, Kojetin DJ, Burris TP. The REV-ERBs and RORs: molecular links between circadian rhythms and lipid homeostasis. *Future Med Chem* 2011;3:623-638.
- Champion D, Pathirana S, Flynn C, Taylor A, Hopper JL, Berkovic SF, *et al.* Growing pains: Twin family study evidence for genetic susceptibility and a genetic relationship with restless legs syndrome. *Eur J Pain* 2012.
- Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001;69:1266-1270.
- Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain* 2003;126:1485-1492.
- Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004;74:876-885.
- Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, Xiong L, St-Onge J, Thibodeau P, *et al.* A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006;67:900-901.
- Pichler I, Marroni F, Volpato CB, Gusella JF, Klein C, Casari G, *et al.* Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on chromosome 2q in a South Tyrolean population isolate. *Am J Hum Genet* 2006;79:716-723.
- Kemlink D, Plazzi G, Vetrugno R, Provini F, Polo O, Stiasny-Kolster K, *et al.* Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on chromosome 19p13. *Neurogenetics* 2008;9:75-82.
- Levchenko A, Montplaisir JY, Asselin G, Provost S, Girard SL, Xiong L, *et al.* Autosomal-dominant locus for Restless Legs Syndrome in French-Canadians on chromosome 16p12.1. *Mov Disord* 2009;24:40-50.
- Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgerirsson TE, *et al.* A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639-647.
- Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, *et al.* Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet* 2007;39:1000-1006.
- Schormair B, Kemlink D, Roeske D, Eckstein G, Xiong L, Lichtner P, *et al.* PTPRD (protein tyrosine phosphatase receptor type delta)

- is associated with restless legs syndrome. *Nat Genet* 2008;40:946-948.
- 24) Kang SG, Lee HJ, Jung SW, Cho SN, Han C, Kim YK, *et al.* Characteristics and clinical correlates of restless legs syndrome in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1078-1083.
 - 25) Kang SG, Lee HJ, Kim L. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep probably associated with olanzapine. *J Psychopharmacol* 2009;23:597-601.
 - 26) Kang SG, Lee HJ, Choi JE, Park JH, Lee SS, Han CS, *et al.* Possible association between G-protein $\beta 3$ subunit C825T polymorphism and antipsychotic-induced restless legs syndrome in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica* 2007;19:351-356.
 - 27) Kang SG, Lee HJ, Choi JE, Park YM, Park JH, Han C, *et al.* Association study between antipsychotics-induced restless legs syndrome and polymorphisms of dopamine D1, D2, D3, and D4 receptor genes in schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2008;57:49-54.
 - 28) Cho CH, Kang SG, Choi JE, Park YM, Lee HJ, Kim L. Association between Antipsychotics-Induced Restless Legs Syndrome and Tyrosine Hydroxylase Gene Polymorphism. *Psychiatry Investig* 2009;6:211-215.
 - 29) Kang SG, Park YM, Choi JE, Lim SW, Lee HJ, Lee SH, *et al.* Association study between antipsychotic-induced restless legs syndrome and polymorphisms of monoamine oxidase genes in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:397-403.
 - 30) Kang SG, Lee HJ, Park YM, Yang HJ, Song HM, Lee YJ, *et al.* The BTBD9 gene may be associated with antipsychotic-induced restless legs syndrome in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2013;28:117-123.
 - 31) Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, *et al.* Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-132.
 - 32) Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos TJ. The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. *J Psychosom Res* 2003;55:263-267.
 - 33) Lykke J, Hesse M, Austin SF, Oestrich I. Validity of the BPRS, the BDI and the BAI in dual diagnosis patients. *Addict Behav* 2008;33:292-300.
 - 34) Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol* 2004;55:372-380.
 - 35) Odrich M, Bailey JM, Cahill CM, Gilron I. Chronobiological characteristics of painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: diurnal pain variation and effects of analgesic therapy. *Pain* 2006;120:207-212.
 - 36) Baier PC, Trenkwalder C. Circadian variation in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2007;8:645-650.
 - 37) Akashi M, Takumi T. The orphan nuclear receptor ROR α regulates circadian transcription of the mammalian core-clock Bmal1. *Nat Struct Mol Biol* 2005;12:441-448.
 - 38) 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.
 - 39) 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.
 - 40) 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.
 - 41) 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.
 - 42) Ino H. Immunohistochemical characterization of the orphan nuclear receptor ROR α in the mouse nervous system. *J Histochem Cytochem* 2004;52:311-323.
 - 43) Boukhtouche F, Vojdani G, Jarvis CI, Bakouche J, Staels B, Mallet J, *et al.* Human retinoic acid receptor-related orphan receptor $\alpha 1$ overexpression protects neurones against oxidative stress-induced apoptosis. *J Neurochem* 2006;96:1778-1789.
 - 44) 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.
 - 45) Jarvis CI, Staels B, Brugg B, Lemaigre-Dubreuil Y, Tedgui A, Mariani J. Age-related phenotypes in the staggerer mouse expand the ROR α nuclear receptor's role beyond the cerebellum. *Mol Cell Endocrinol* 2002;186:1-5.
 - 46) Dzhagalov I, Giguere V, He YW. Lymphocyte development and function in the absence of retinoic acid-related orphan receptor α . *J Immunol* 2004;173:2952-2959.
 - 47) Koppels B, Mariani J, Delhaye-Bouchaud N, Audibert F, Fradelizi D, Wollman EE. Evidence for a hyperexcitability state of staggerer mutant mice macrophages. *J Neurochem* 1992;58:192-199.
 - 48) Kripke DF, Nievergelt CM, Tranah GJ, Murray SS, Rex KM, Grizas AP, *et al.* FMR1, circadian genes and depression: suggestive associations or false discovery? *J Circadian Rhythms* 2013;11:3.
 - 49) Lavebratt C, Sjöholm LK, Partonen T, Schalling M, Forsell Y. PER2 variant is associated with depression vulnerability. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153:570-581.
 - 50) 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.
 - 51) Kripke DF, Shadan FF, Dawson A, Cronin JW, Jamil SM, Grizas AP, *et al.* Genotyping sleep disorders patients. *Psychiatry Investig* 2010;7:36-42.