

한국인 조현병 환자에서의 지연성 운동이상증과 TNF (Tumor Necrosis Factor)- α 유전자 다형성과의 연관성

고려대학교 의과대학 정신건강의학교실,¹ 가천대학교 의학전문대학원 정정신건강의학교실²,
인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실³

소수정¹ · 강승걸² · 윤호경¹ · 박영민³ · 이현정¹ · 김 린¹

Association between Tardive Dyskinesia and Polymorphisms of TNF- α Gene in Korean Schizophrenia Patients

Soo-Jung So, MD¹, Seung-Gul Kang, MD, PhD², Ho-Kyoung Yoon, MD, PhD¹,
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, Gachon University, School of Medicine, Incheon,

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

Objectives : There are emerging evidences suggest that the development of tardive dyskinesia (TD) is related to the oxidative stress, excitotoxicity, and immune activation. The purpose of this study is to investigate whether single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of tumor necrosis factor (TNF)- α genes are associated with the susceptibility of TD and schizophrenia.

Methods : We investigated two hundred and eighty Korean schizophrenic patients. The schizophrenic participants consisted of patients with (n=105) and without (n=175) TD who were matched for antipsychotic drug exposure and other relevant variables. The TNF- α gene -308G/A SNPs were analyzed by polymerase chain reaction (PCR)-based methods.

Results : The frequencies of genotype ($\chi^2=0.33$, $p=0.848$) of the TNF- α gene -308 G/A SNP did not differ significantly between schizophrenic patients with and without TD. The difference of allele frequencies ($\chi^2=0.28$, $p=0.594$) of the TNF- α gene between the schizophrenic patients with and without TD were not significant.

Conclusion : These results suggest that the TNF- α gene -308 G/A SNPs are not associated with TD and schizophrenia in a Korean population. Further association studies of TD with other candidate genes for cytokines would help us understand the pathophysiological mechanisms of TD. (Korean J Schizophr Res 2013;16:38-42)

Key Words : Tardive dyskinesia · Schizophrenia · TNF- α · Genetic polymorphism.

서 론

지연성 운동이상증(tardive dyskinesia)은 항정신병 약물을 장기간 복용한 조현병 환자들이 경험하게 되는 가장 심각한 부작용 중 하나로, 입 주위와 얼굴, 몸통, 사지 등 다양한 신체 부위에서 일어나는 반복적이고 불수의적인 이상 운동을 특징으로 한다. 지연성 운동이상증의 위험인자로는 고령, 여성, 뇌 손

상의 병력, 고용량의 항정신병 약물, 항정신병 약물의 장기 복용 등이 알려져 있다.¹⁻⁵⁾ 그러나 만성적으로 신경이완제 치료를 받은 환자 중 일부에서만 지연성 운동이상증이 발생하는 것으로 미루어 볼 때, 유전적 요소 등 개인의 감수성이 존재할 것이라 생각할 수 있다.⁶⁾ 이미 동물^{7,8)} 및 가계 연구^{9,10)}를 통하여 지연성 운동이상증의 발생에 있어서의 유전적 취약성이 제시된 바 있다.

지금까지 도파민 수용체 과민성 가설(dopamine receptor hypersensitivity hypothesis), 즉 항정신병 약물에 의한 도파민 수용체의 장기적인 차단으로 수용체의 상향 조절이 일어나고 이로 인한 기저핵 부위의 도파민 신경 전달의 과민성으로 운동 장애가 일어난다는 가설로 지연성 운동이상증을 설명하여

Received: April 3, 2013 / Revised: April 19, 2013

Accepted: April 20, 2013

Address for correspondence: Heon-Jeong Lee, Department of Psychiatry, Anam Hospital, Korea University College of Medicine, Anam-dong 5-ga, Seongbuk-gu, Seoul 136-705, Korea
Tel: 02-920-6721, Fax: 02-929-7679
E-mail: leehjeong@korea.ac.kr

왔으나,¹¹⁾ 이로는 지연성 운동이상증의 기전을 명확히 설명하기 어렵다. 도파민 과민성 가설에 기반을 두어 많은 유전적 환자 대조군 연관 연구들이 시행되기도 하였으나, 현재까지 일관된 결과를 도출해내지는 못 하였다. 지연성 운동이상증의 생물학적 기전으로 그 외에도 감마아미노부티르산(gamma amino-butyric acid : 이하 GABA)의 결핍,¹²⁾ 세로토닌 시스템의 기능장애,¹³⁾ 산화 스트레스로 인한 신경독성 현상¹⁴⁾ 등이 제시되었으나 아직까지 정확하게 밝혀진 병태생리학적 기전은 없다.

최근 조현병의 발병에 있어 유전인자와 환경적 원인뿐 아니라 면역체계의 역할을 제안하는 면역 이상 가설이 주목을 받고 있다. 조현병의 원인으로 면역 조절 장애에 대한 가설은 그 전부터 있어왔다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 이에 대해 적지 않은 수의 연구가 시행되었으며, 면역 세포의 수와 구성의 변화,¹⁸⁾ 항바이러스 항체의 상승,^{19,20)} 혈액뇌장벽(blood-brain barrier)의 장애,²¹⁾ 그리고 시토키인의 증가에 대한 보고가 비교적 일치된 결과를 보였다.

시토키인은 면역 체계 외에도 신경내분비계, 신경생화학계, 스트레스에 대한 적응 행동 등 다양한 두뇌 활동과 연관되어 있다.²²⁾ 또한 시토키인의 농도 변화가 항정신병 약물과 관련이 있다고 알려져 있다.²³⁾ 조현병 환자에서 인터루킨(interleukin : 이하 IL)-2의 농도의 증가 또는 저하,²⁴⁻²⁶⁾ 가용성 IL-2 수용체의 증가,²⁷⁾ IL-10 농도의 증가,²⁸⁾ 종양괴사인자(tumor necrosis factor : 이하 TNF)- α 농도의 증가^{15,23,29)} 등이 비교적 일관적으로 보고된 결과이다. 이 중 산화 스트레스에 직접적으로 영향을 주는 세포 인자인 TNF- α 는 그 유전자 다형성이 조현병과 관련이 있다는 결과가 수 차례 보고된 바 있다.^{30,31)} 또한 설치류에서 할로페리돌로 유발된 구강안면부위의 이상운동(이는 지연성 운동이상증의 동물 모델로 여겨짐)이 선조체의 TNF- α , NF κ B 소단위와 연관 있을 수 있다는 연구 결과가 있었다.³²⁾

따라서 본 연구는 TNF- α 유전자의 단일염기유전자다형성(single-nucleotide polymorphism : 이하 SNP)이 지연성 운동이상증과 조현병의 감수성과 연관되어 있는지 여부를 검증하고자 하였다.

방 법

본 연구는 고려대학교병원과 세 곳의 협력관계의 병원들에 입원한 환자 중 정신과 전문의 2인 이상에 의하여 DSM-IV 진단기준에 따라 조현병으로 진단받은 환자 280명을 대상으로 하였다. 본 연구팀에 의한 이전 연구에서 본 연구 대상을 이용한 유전 연구 결과를 여러 차례 보고한 바 있으며,³³⁾ 본 연구도 동일 대상에서 시행되었다. 모든 참가자들에게 서면 동의를 받

았으며, 유의한 신경과적 질환, 정신 지체, 물질 남용 등의 동반 질환을 가진 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 참가자들은 항정신병 약물에의 노출과 그 밖의 연구와 변인을 일치시킨, 지연성 운동이상증이 있는 조현병 환자(n=105)와 지연성 운동이상증이 없는 환자(n=175)로 구성되었다. 모든 환자들은 지연성 운동이상증에 대한 평가를 받기 전 최소 3개월 이상 동일한 용량의 항정신병 약물을 유지하고 있었으며, 각 환자가 투여하는 항정신병 약물의 용량은 클로르프로마진 등가량으로 환산되었다. 이외에도 참가자들을 대상으로 성별, 연령, 유병기간, 항정신병 약물 복용 기간 등을 조사하였다. 임상 증상은 Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)을 사용하여 평가되었다.

지연성 운동이상증의 진단은 Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)에 기초한 Research Diagnostic Criteria for Tardive Dyskinesia (RDC-TD)에 의해 이루어졌다.³⁴⁾ AIMS는 신체를 안면부, 사지, 몸통의 세 부위로 나누어 평가하도록 고안되었는데, 안면부에 대한 평가는 처음 4개의 항목으로, 사지는 상지와 하지의 2개 항목, 몸통 부위는 1개 항목으로 이루어져 있으며 각 항목은 증상의 심한 정도에 따라 0~4점으로 평가한다. RDC-TD에 따르면 AIMS의 첫 7개 항목 중 2부위에서 2점 이상이 되거나 1부위 이상에서 3점 이상일 경우 지연성 운동이상증으로 진단이 내려진다. 본 연구는 이에 따라 지연성 운동이상증의 진단 기준에 부합하는 환자를 지연성 운동이상증이 있는 군, 기준에 해당되지 않는 환자를 지연성 운동이상증이 없는 군으로 나누었다.

피험자로부터 5~10 mL의 정맥혈을 채취하여 EDTA로 바로 처리하였으며, 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 TNF- α gene -308 G/A SNP의 염기를 판단하였다. forward primer는 5'-GAA GGA AAC AGA CCA CAG AC-3', reverse primer는 5'-ACA CAA GCA TCA AGG ATA CC-3'를 사용하였다.

지연성 운동이상증이 있는 환자군과 지연성 운동이상증이 없는 환자군 사이의 인구학적인 변수 및 TNF- α 의 유전자형 분포와 대립유전자의 빈도 분석은 two sample t-test 및 chi-square test를 사용하였다. 모든 자료의 통계 분석은 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, $p < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

연구에 참여한 총 280명의 조현병 환자 중 105명이 지연성 운동이상증이 있는 군에 속하였고, 175명은 지연성 운동이상증이 없는 군에 속하였다. 각 군의 성별(남성/여성, 55/50명 vs. 93/82명, $p=0.902$), 조현병의 유병기간(19.95 ± 8.56 년 vs. 19.81 ± 6.57 년, $p=0.264$), 항정신병 약물의 복용 기간(15.74 ± 7.75 년 vs. 17.48 ± 6.12 년, $p=0.06$), 최근 복용 중인 항정신병 약물의 용량(chlorpromazine equivalent dose, 599.57 ± 420.55 vs. 657.70 ± 450.70 , $p=0.29$)에는 모두 유의한 차이가 없었다. 그러나 연령의 경우 지연성 운동이상증이 있는 군이 지연성 운동이상증이 없는 군에 비해 유의하게 높았다(46.29 ± 9.17 세 vs. 43.47 ± 9.17 세, $p=0.016$). 이는 이전 연구에서 보고된 바와 같다.³³⁾

지연성 운동이상증이 있는 군과 그렇지 않은 군에서의 TNF- α 유전자의 유전자형과 대립유전자 빈도는 표 1에 제시하였다. TNF- α gene -308 G/A SNP의 유전자형의 분포($\chi^2=0.33$, $p=0.848$) 및 대립유전자 빈도($\chi^2=0.28$, $p=0.594$) 모두 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

고 찰

이전의 여러 연구들을 통해 TNF- α , IL-1, IL-6 등의 염증 시토카인이 우울감, 수면 양상의 변화, 신체 및 사회 활동의 감소, 인지 장애 등의 '질병 행동(sickness behavior)'을 야기한다는 주장이 제기되어 왔다.³⁵⁻³⁷⁾ 이와 더불어 조현병에서의 시토카인의 변화에 대해서도 최근 20년간 적지 않은 연구가 이루어졌다. 조현병 환자에서의 IL-6, IL-10, TNF- α , interferon- γ 등의 농도의 증가는 그 동안 비교적 일관되게 보고된 결과이다. 동물 연구를 통하여 시토카인이 용량의존적으로 microtubule-associated protein (MAP)-2를 감소시키는 것이 발견된 바 있으며, 이를 통해 시토카인이 신경세포의 생존을 조절하는데 기여하며 나아가 조현병의 병인과 연관될 가능성이 크다는 의견이 제시되었다.³⁸⁾ 이러한 연구들을 바탕으로 최근 특정 시토카인의 유전자 다형성이 조현병 발병의 감수성과 관련될 가능성이 있다는 주장이 제기되고 있다.

특히 TNF- α 는 그 농도에 의존적으로 신경성장과 신경독성

효과를 모두 가지며, 신경세포의 성장과 분화에 영향을 미친다는 사실이 널리 알려져 있다. 또한 TNF- α 유전자는 조현병에 대한 감수성과 연관된 유전자좌로 알려진 6번 염색체의 단완(6p21.1~21.3)에 위치해 있다. 조현병 환자와 건강한 대조군을 비교한 연구에서, TNF- α 유전자 다형성이 조현병 발병에서의 감수성과 관련될 것이라는 결과가 제시되기도 하였다.³⁹⁾

TNF- α 유전자와 조현병의 병인과의 연관성에 대한 이와 같은 선행 연구들의 결과는 항정신병 약물에 의한 지연성 운동이상증의 발생기전에 대해서도 시사하는 바가 있다. TNF- α 에 의한 활성산소의 생성이 조현병 환자에서 신경 조직의 손상을 일으킬 것이라는 보고가 있었으며,⁴⁰⁾ 지연성 운동이상증의 동물 모델로 여겨지는 설치류에서 할로페리돌로 유발된 구강안면부위의 이상운동이 선조체의 TNF- α , NF κ B 소단위와 연관이 있을 가능성을 제시한 연구 결과도 있었다.³²⁾ 따라서 TNF- α 가 항정신병 약물로 유발된 지연성 운동이상증의 발생에 잠재적으로 관련이 있을 것으로 생각되나, 현재까지 지연성 운동이상증과 TNF- α 유전자 다형성의 관련성에 대한 연구는 부족한 실정이다.

이러한 배경하에 본 연구는 한국인 조현병 환자를 대상으로 TNF- α 유전자의 유전자 다형성과 지연성 운동이상증의 연관성을 알아보기 위해 시행되었다. 연구 결과 TNF- α gene -308 G/A SNP의 유전자형과 각 대립유전자 빈도 모두에서 지연성 운동이상증의 유무와 관련하여 통계적인 유의한 결과는 없었다. 이러한 결과는 한국인에서 TNF- α 유전자 다형성이 지연성 운동이상증의 발생에 있어 관련성이 없음을 시사한다.

본 연구는 연구 방법 및 결과 분석에 있어 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 먼저 통계적 유의성을 확보하기에 대상군의 수가 적었을 수 있다. 그리고 지연성 운동이상증의 기전이 명확히 밝혀지지 않은 상태에서, 조현병 환자에서 TNF- α 유전자 다형성에 영향을 미칠 수 있는 다른 인자가 존재할 가능성 역시 생각해 볼 수 있다. 또한 TNF- α 가 면역 체계에서 독자적으로 작용하는 것이 아니라 다른 시토카인과의 상호작용을 통해 기능한다는 점을 고려할 때, 지연성 운동이상증의 발생에 대한 TNF- α 의 역할은 유전적 요소라기 보다는 아직 밝혀지지 않은 복잡한 다른 시토카인에 대한 조절 기능으로 추정할 수도 있겠다. 마지막으로 환자대조군 연구로써 인구층화(po-

Table 1. Comparison of the genotype and allele frequencies of TNF- α between schizophrenic patients with and without TD

	Genotype				Allele frequencies		
	AA	AG	GG		A	G	
Schizophrenia with TD (n=105)	1 (0.9%)	22 (21.0%)	82 (78.1%)	$\chi^2=0.33$	0.11	0.89	$\chi^2=0.28$
Schizophrenia without TD (n=175)	1 (0.5%)	33 (18.9%)	141 (80.6%)	$p=0.848$	0.10	0.90	$p=0.594$

TNF : Tumor necrosis factor, TD : Tardive dyskinesia

pulation stratification)의 제한점이 있을 수 있으나, 본 연구는 유전적 동질성이 확보되어 있는 한국인만을 대상으로 하였으므로 이에 대한 우려는 극히 적다.

결론

지연성 운동이상증은 항정신병 약물을 장기간 복용하는 조현병 환자에서 발생하는 비가역적인 부작용으로, 여러 새로운 항정신병 약물이 개발된 현재에도 가장 심각한 부작용으로 여겨지고 있다. 따라서 조현병 환자 중 지연성 운동이상증의 발생에 감수성을 가지는 환자를 예측할 수 있다면 그 예방과 치료에 많은 도움이 될 것이다. 이러한 배경하에 본 연구는 한국인 조현병 환자를 대상으로 TNF- α 유전자의 유전자 다형성과 지연성 운동이상증의 연관성을 알아보기 위해 시행되었으나, 지연성 운동이상증의 발생에 있어 TNF- α 유전자 다형성이 유전적 감수성의 원인이 됨을 밝히지는 못 하였다. 그러나 현재까지 지연성 운동이상증과 TNF- α 유전자 다형성 간의 연관성에 대한 연구가 극히 부족한 실정에서, 본 연구는 TNF- α 뿐 아니라 나아가 시토카인과 지연성 운동이상증의 발생에 대한 향후의 연구들에 있어 일말의 단서를 제공한다고 할 수 있겠다. 추후 보다 다양한 임상적 변인을 포함하여 TNF- α 유전자 다형성과 지연성 운동이상증의 관련성에 대한 연구가 이루어져야 할 것이다. 또한 지연성 운동이상증과 시토카인에 대한 다른 후보유전자와의 연관 연구가 지연성 운동이상증의 병태생리학적 기전을 이해하는 데 도움을 줄 것으로 생각된다.

중심 단어: 지연성 운동이상증 · 조현병 · 종양괴사인자-알파 (TNF- α) · 유전적 다형성.

■ 감사의 글

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

REFERENCES

- Casey DE. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res* 1991;4:109-120.
- Jeste DV, Wyatt RJ. Understanding and treating tardive dyskinesia. New York: Guilford Press;1982. p.363.
- Khot V, Egan M, Hyde T, Wyatt R. Neuroleptics and classic tardive dyskinesia. In: Lang AE, Weiner WJ, editors. Drug-induced movement disorders. New York: Futura;1992. p.121-166.
- Miller CH, Simioni I, Oberbauer H, Schwitzer J, Barnas C, Kulhanek F, *et al*. Tardive dyskinesia prevalence rates during a ten-year follow-up. *J Nerv Ment Dis* 1995;183:404-407.
- Sweet RA, Mulsant BH, Gupta B, Rifai AH, Pasternak RE, McEachran A, *et al*. Duration of neuroleptic treatment and prevalence of tardive dyskinesia in late life. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:478-486.
- Glazer WM, Morgenstern H, Doucette JT. Predicting the long-term risk of tardive dyskinesia in outpatients maintained on neuroleptic medications. *J Clin Psychiatry* 1993;54:133-139.
- Rosengarten H, Schweitzer JW, Friedhoff AJ. Possible genetic factors underlying the pathophysiology of tardive dyskinesia. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;49:663-667.
- Tamminga CA, Dale JM, Goodman L, Kaneda H, Kaneda N. Neuroleptic-induced vacuous chewing movements as an animal model of tardive dyskinesia: a study in three rat strains. *Psychopharmacology* 1990;102:474-478.
- Muller DJ, Schulze TG, Knapp M, Held T, Krauss H, Weber T, *et al*. Familial occurrence of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:375-379.
- Weinhold P, Wegner JT, Kane JM. Familial occurrence of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry* 1981;42:165-166.
- Tarsy D, Baldessarini RJ. The pathophysiologic basis of tardive dyskinesia. *Biol Psychiatry* 1977;12:431-450.
- Casey DE, Gerlach J, Magelund G, Christensen TR. Gamma-acetylenic GABA in tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1376-1379.
- Nagao T, Ohshimo T, Mitsunobu K, Sato M, Otsuki S. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites and cyclic nucleotides in chronic schizophrenic patients with tardive dyskinesia or drug-induced tremor. *Biol Psychiatry* 1979;14:509-523.
- Andreassen OA, Jorgensen HA. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? *Prog Neurobiology* 2000;61:525-541.
- Naudin J, Capo C, Giusano B, Mege JL, Azorin JM. A differential role for interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in schizophrenia? *Schizophr Res* 1997;26:227-233.
- Amital H, Shoenfeld Y. Autoimmunity and schizophrenia: an epiphenomenon or an etiology? *Isr J Med Sci* 1993;29:593-597.
- Mendelovic S, Doron A, Shoenfeld Y. [schizophrenia--an autoimmune disease?]. *Harefuah* 1997;133:629-631.
- Jones AL, Mowry BJ, Pender MP, Greer JM. Immune dysregulation and self-reactivity in schizophrenia: do some cases of schizophrenia have an autoimmune basis? *Immunol Cell Biol* 2005;83:9-17.
- Yolken R. Viruses and schizophrenia: a focus on herpes simplex virus. *Herpes* 2004;11:83A-88A.
- Bartova L, Rajcani J, Pogady J. Herpes simplex virus antibodies in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Acta Virol* 1987;31:443-446.
- Mayilyan KR, Presanis JS, Arnold JN, Sim RB. Discrete MBL-MA-SP complexes show wide inter-individual variability in concentration: data from UK vs Armenian populations. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006;19:567-580.
- Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000;157:683-694.
- Kowalski J, Blada P, Kucia K, Madej A, Herman ZS. Neuroleptics normalize increased release of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha from monocytes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001;50:169-175.
- Cazzullo CL, Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Colombo F, Zagliani A, *et al*. Cytokine profiles in drug-naive schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001;47:293-298.
- Kim YK, Lee MS, Suh KY. Decreased interleukin-2 production in Korean schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1998;43:701-704.
- Ganguli R, Brar JS, Solomon W, Chengappa KN, Rabin BS. Altered interleukin-2 production in schizophrenia: association between clinical state and autoantibody production. *Psychiatry Res* 1992;44:113-123.
- Gaughran F, O'Neill E, Cole M, Collins K, Daly RJ, Shanahan F. Increased soluble interleukin 2 receptor levels in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;29:263-267.
- Cazzullo CL, Scarone S, Grassi B, Vismara C, Trabattini D, Clerici M. Cytokines production in chronic schizophrenia patients with or without paranoid behaviour. *Prog Neuropsychopharmacol Biol*

- Psychiatry 1998;22:947-957.
- 29) Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A, Maj M. Plasma levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in chronic schizophrenia: effects of clozapine treatment. *Psychiatry Res* 1997;71:11-17.
 - 30) Sacchetti E, Bocchio-Chiavetto L, Valsecchi P, Scassellati C, Pasqualetti P, Bonvicini C, *et al.* -G308a tumor necrosis factor alpha functional polymorphism and schizophrenia risk: meta-analysis plus association study. *Brain Behav Immun* 2007;21:450-457.
 - 31) Czerski PM, Rybakowski F, Kapelski P, Rybakowski JK, Dmitrzak-Weglarz M, Leszczyńska-Rodziewicz A, *et al.* Association of tumor necrosis factor -308G/A promoter polymorphism with schizophrenia and bipolar affective disorder in a polish population. *Neuropsychobiology* 2008;57:88-94.
 - 32) Bishnoi M, Chopra K, Kulkarni SK. Differential striatal levels of T-NF- α , NF κ B p65 subunit and dopamine with chronic typical and atypical neuroleptic treatment: role in orofacial dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1473-1478.
 - 33) Kim IS, Yoon HK, Kang SG, Park YM, Kim YK, Kim SH, *et al.* No association between PAWR gene polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Psychiatry Investig* 2012;9:191-194.
 - 34) Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:486-487.
 - 35) Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychol Rev* 1998;105:83-107.
 - 36) Capuron L, Lamarque D, Dantzer R, Goodall G. Attentional and mnemonic deficits associated with infectious disease in humans. *Psychol Med* 1999;29:291-297.
 - 37) Yirmiya R, Weidenfeld J, Pollak Y, Morag M, Morag A, Avitsur R, *et al.* Cytokines, "depression due to a general medical condition," and antidepressant drugs. *Adv Exp Med Biol* 1999;461:283-316.
 - 38) Marx CE, Jarskog LF, Lauder JM, Lieberman JA, Gilmore JH. Cytokine effects on cortical neuron MAP-2 immunoreactivity: implications for schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:743-749.
 - 39) Boin F, Zanardini R, Pioli R, Altamura CA, Maes M, Gennarelli M. Association between -G308a tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001;6:79-82.
 - 40) Kamińska T, Szuster-Ciesielska A, Wysocka A, Marmurowska-Michałowska H, Dubas-Slemp H, Kandefers-Szerszeń M. Serum cytokine level and production of reactive oxygen species (ROS) by blood neutrophils from a schizophrenic patient with hypersensitivity to neuroleptics. *Med Sci Monit* 2003;9:CS71-CS75.