Tryptophan Hydroxylase 2 유전자다형성과 항정신병약물로 유발된 지연성운동장애의 연관성

대구가톨릭대학교 의과대학 정신건강의학교실,[1] 가천대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,[2]
인제대학교 의과대학 정신건강의학교실,[3] 고려대학교 의과대학 정신건강의학교실,[4]
서울대학교 의과대학 의학과[5]
이종훈[1] · 강승걸[2] · 박영민[3] · 이헌정[4] · 김석주[5] · 김 린[4]

Association Study between Tryptophan Hydroxylase 2 Gene -703G/T Polymorphism and Tardive Dyskinesia

Jong Hun Lee, MD, PhD[1], Seung-Gul Kang, MD, PhD[2], Young-Min Park, MD, PhD[3], Heon-Jeong Lee, MD, PhD[4], Seog Ju Kim, MD, PhD[5] and Leen Kim, MD, PhD[4]

[1]*Department of Psychiatry, Catholic University of Daegu, College of Medicine, Daegu,*
[2]*Department of Psychiatry, Gachon University School of Medicine, Incheon,*
[3]*Department of Psychiatry, Inje University College of Medicine, Goyang,*
[4]*Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul,*
[5]*Department of Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Objectives : Tardive dyskinesia (TD) is a serious and sometimes irreversible adverse effect that may develop during long-term antipsychotics treatment. Previous studies have suggested that brain serotonergic systems are related to TD vulnerability and tryptophan hydroxylase (TPH) is the rate limiting enzyme in the biosynthesis of serotonin. This study aimed to investigate the association between TPH2 gene −703G/T polymorphism (rs4570625) and antipsychotic-induced TD in the Korean schizophrenia patients.

Methods : We investigated whether TPH2 gene -703G/T polymorphism is associated with antipsychotic-induced TD in 280 Korean schizophrenia patients. The subjects with TD (n=105) and without TD (n=175) were matched for antipsychotic drug exposure and other relevant variables.

Results : There was no significant difference in the distribution of genotypic (χ^2=3.00, p=0.223) and allelic (χ^2=0.19, p=0.661) frequencies between patients group with TD and without TD. There was no significant difference in total Abnormal Involuntary Movement Scale score (F=1.95, p=0.362) among the genotype groups, either.

Conclusions : The present study does not support that TPH2 gene −703G/T polymorphism is involved in TD of the Korean schizophrenia subjects. (Korean J Schizophr Res 2012;15:34-38)

Key Words : Tardive dyskinesia · Tryptophan hydroxylase 2 gene · Schizophrenia.

서 론

지연성운동장애(tardive dyskinesia, 이하 TD)는 항정신병약물의 장기치료 이후에 발생할 수 있는 비가역적인 불수의적 이상운동을 특징으로 하는 심각한 부작용이다. TD의 전형적인 임상양상은 구강안면근육(orofacial muscles)의 불수의적 운동이며 사지나 몸통까지 이환 될 수 있다. TD는 정형항정신병약물(typical antipsychotics)을 사용하는 조현병 환자의 20~30%에서 발생하는 것으로 알려져 있으며,[1,2] 최근 개발된 비정형항정신병약물(atypical antipsychotics)에서는 발생률이 낮은 것으로 알려져 있으나, 그 구체적 정도에 대하여 아직은 확실한 연구 결과는 없다.[3]

Received: March 26, 2012 / **Revised:** April 25, 2012 / **Accepted:** May 10, 2012

Address for correspondence: Heon-Jeong Lee, Department of Psychiatry, 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

본 연구는 2011학년도 대구가톨릭대학교 연구비지원(과제번호: 20114007)에 의한 것임.

장기간의 항정신병약물의 사용 이후에도 일부의 환자들에서만 TD가 발생한다는 사실은 TD가 생물학적 취약성을 가진 사람에게서 발생한다는 근거로 여겨지며 동물실험과 인간의 가족연구의 실험결과에 기초하여 TD의 유전적 민감성(susceptibility)이 제시되었다.[4,5] 현재까지 몇가지 생물학적인 기전이 가설화되었는데 대표적인 것들이 도파민수용체 초과민성(dopamine receptor supersensitivity),[6] 세로토닌계 기능부전,[7] gamma-aminobutyric acid (GABA)계 기능부전,[8] 산화손상 등이다.[9] 그러나, 아직까지도 TD의 병태생리와 유전적 요인은 명확히 밝혀지지 않고 있다.[10]

세로토닌(serotonin, 이하 5-HT) 시스템은 항정신병약물들의 중요한 약물학적 표적이기 때문에 세로토닌 관련 유전자들은 항정신병약물유전체연구의 주요한 후보유전자이다.[11] 최근에는 비정형항정신병약물들이 강력한 세로토닌 2A 수용체(5-HTR2A)에 대한 작용과 정형항정신병약물보다 약한 도파민 D2 수용체 길항작용을 가지기 때문에[11] 세로토닌 시스템에 관심이 집중되고 있다. 몇몇 연구들은 선택적세로토닌차단제(selective serotonin reuptake inhibitors)와 추체외로부작용의 발생의 연관성을 보고하였고,[12] Sandyk은 L-tryptophan이 TD의 치료에 효과적이라고 보고하였다.[13] 이전 몇몇 연구들이 뇌의 세로토닌 시스템이 TD 취약성과 연관된다는 보고를 하였으나, 세로토닌 시스템 관련 유전연구들은 아직 상충된 결과들을 보고하고 있다.[10] 5-HTR2A T102C 유전자다형성과 TD와의 연관연구들은 불일치된 결과들을 보였고,[14-17] 세로토닌수송체유전자와 TD간의 연관도 유의한 결과를 보이지 않았다.[17,18]

Tryptophan hydroxylase(이하 TPH)는 세로토닌의 생합성에 속도조절효소(rate limiting enzyme)로 아미노산인 tryptophan을 5-hydroxy tryptophan으로 만드는 역할을 하며 5-hydroxy tryptophan은 탄산기제거(decarboxylated) 과정으로 세로토닌으로 변한다. 이러한 TPH의 역할 때문에 조현병의 유전연구 등에서 관심을 받았다.[19] TPH 유전자는 TPH1과 TPH2 두 가지가 있으며 뇌의 영역에서 비슷한 양이 표현된다.[20] TPH1 유전자는 염색체 11p15에 위치하고 두번째 아형인 TPH2는 최근 12q21.1에서 발견되어 아직 많은 연구가 이루어지지는 않았다. TPH1에 비해 TPH2는 솔기핵(raphe nucleus)에 다량 분포하며 뇌의 세로토닌 경로에 직접 영향을 준다.[21] 이전 연구들에 따르면 TPH2 유전자는 주요정신질환들과 조현병과 연관을 보였다.[22-24]

지금까지 TPH 유전자와 TD에 대한 두 연구가 있었다. Al-Janabi은 세로토닌 유전자들과 항정신병약물과의 부작용의 연관을 보는 연구에서 TPH2 유전자의 -366C/T과 -8933A/G 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, 이하 SNP)이 TD와 연관이 없다고 보고하였다.[25] 또한, Segman은 TPH 유전자 intron에 위치한 A218C SNP과 TD에 연관이 없음을 보고하였다.[26] -703G/T (rs4570625) SNP은 TPH2 유전자의 상류전사조절부위(upstream regulatory region)로 잠재적으로 기능적인 부위이다.[27] 따라서, rs4570625는 TD 연구에 유망한 후보유전자중에 하나로 생각되지만 아직 이에 대한 연구는 없다. 본 연구의 목적은 TD와 TPH2 -703G/T SNP에 대한 연관연구이다.

방 법

연구 대상

혈연관계가 아닌 280명의 한국인 조현병 환자들이 이 연구에 참여하였고 TD환자는 105명, 비TD환자는 175명이었다. 고려대학교병원과 협력 병원의 환자들을 대상으로 하였다. 모든 참가자들은 DSM-IV 한국판 구조화임상면담도구[28]에 의하여 정신건강의학과 전문의가 면담하였고 조현병의 진단기준에 합당한 환자들이었다. 신경학적장애, 지적장애, 물질관련장애 및 다른 주요정신장애가 두드러진 경우에는 연구대상에서 배제하였다. 본 연구는 고려대학교병원 윤리위원회의 승인을 받았으며 모든 피험자들은 서면동의서를 읽고 동의하였다.

연구 방법

TD군과 비TD군은 임상변수들의 조건이 동일한 대응표본(matched sample) 집단으로 구성되었다. 모든 비TD환자들은 최소 10년 이상 정형항정신병약물을 복용한 경우에 해당되었으나, TD환자는 비정형항정신병약물을 복용한 환자들(n=25)과 10년 이하 약물을 투여받은 환자(n=18)도 포함시켰다. 이는 비정형약물에서 TD가 발생한 경우와 10년 이하 약물 복용에도 TD가 발생한 경우가 상대적으로 더 높은 유전적 취약성을 가진다고 판단되기 때문이다. 두 군간에 항정신병약물의 치료기간(t=-1.89, p=0.060)과 약물용량(chlorpromazine equivalent, t=-1.05, p=0.293)에 있어 통계적 차이는 없었다. 본 연구에 포함된 환자를 대상으로 다른 유전자들의 연관 연구 결과들을 과거에 보고한 바 있다.[29-36]

모든 피험자들에 대한 평가는 3개월 이상 일정한 항정신병약물 용량을 유지한 상태에서 이루어졌다. TD는 비정상불수의운동척도(Abnormal Involuntary Movement Scale, 이하 AIMS)[37,38]를 이용하여 평가하였는데, AIMS 척도는 7가지 항목들에 대해 0~4점 척도로 불수의적 운동의 심각도를 평가한다. AIMS 척도의 첫 7가지 항목들에서 2점 이상이 두 항목이상 만족하거나 3점 이상이 한 항목이상에서 만족되는 경우에

TD가 있다고 판정하였다. 정신병리는 양성 및 음성증후군 척도(Positive and Negative Syndrome Scale, 이하 PANSS)[39]로 평가하였다.

유전자형분석

환자의 정맥혈(5~10 mL)을 EDTA 시험관에 넣어 -20℃ 냉동 보관하다가, NucleoSpin® Blood DNA Extraction Kit (Macherey-Nagel, Germany)를 이용하여 genomic DNA를 추출하였다. 유전자형 분석은 high-resolution melting (HRM) 곡선분석법을 이용하였다. 이를 위한 PCR 반응은 96-well Bio-Rad CFX96 Real Time PCR System (Bio-Rad, Hercules, CA)을 이용하였다. 반응혼합액은 총 20 μL으로 genomic DNA 1.5 μL, TPH2 rs4570625 primer 각각 200 mM [Forward : 5'-TCA CAG GAT TAA GAA GAA GCC-3', Reverse : 5'-TTA CTC ATT GAC CAA CTC CAT T-3'] (BMS, Daejeon, South Korea), 1×Sso Fast EvaGreen SuperMix (Bio-Rad)와 증류수로 구성되었다. PCR 반응 프로토콜은 98℃/3 min, 98℃/10 sec 과 58℃/20 sec의 주기를 39회 반복하여 수행하였다. 초기반응 이후 온도가 65℃에서 95℃까지 0.3℃/cycle씩 증가됨에 따라 melting curve가 그려졌다. Melting curve의 양상은 Bio-Rad Precision Melt Software을 이용하여 유전자형을 분석하였다.

통계분석

χ^2 test for goodness of fit를 통해서 Hardy-Weinberg 평형을 평가하였고 범주형변수는 χ^2-test로 연속변수는 분산분석(analysis of variance)과 공변량분석(analysis of covariance, 이하 ANCOVA)을 통하여 이루어졌다. 통계분석은 SPSS for Windows를 통해서 이루어졌고 모든 분석은 양측검정으로 유의성은 $p<0.05$로 설정되었다.

결 과

TPH2 -703G/T 유전자형(genotype)의 빈도는 Hardy-Weinberg 평형(χ^2=0.63, p=0.426)에서 벗어나지 않았다. TD군과 비TD군간에 유전자형의 분포(χ^2=3.00, p=0.223)와 대립유전자(allele) 빈도(χ^2=0.19, p=0.661)는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(표 1). 세 유전자형간에 성별, 질환의 기간, 약물치료의 기간, PANSS 점수는 유의한 차이를 보이지 않았으나, 연령에서 유의한 차이(F=7.78, p=0.001)를 보였다. 세 유전자형간 유의한 차이를 보였던 연령과 다소 경향성을 보였던 치료기간을 통제하고 ANCOVA 분석을 한 결과 총 AIMS 점수는 유의한 차이를 보이지 않았다(F=1.95, p=0.362, 표 2).

고 찰

TPH2 -703G/T SNP은 이전에 공황장애와 주요우울증환자에서 자살과 연관성이 보고된 바 있으며,[27,40] TPH2 유전자가 세로토닌의 생합성에 속도조절역할(rate limiting role)을 하기 때문에 유망한 후보유전자라고 여겨진다. 과거 문헌 검색결과 TPH2 -703G/T SNP와 TD와의 연관성을 연구 보고한 것은 본 연구가 처음이다. 하지만 본 연구에서는 TPH2 -703G/T SNP과 TD 사이에 유의한 연관을 발견하지 못하였다. 종전 다른 인종

Table 1. Comparison of the TPH2 -703G/T (rs4570625) genotype and allele frequencies between the schizophrenic patients with and without TD

	Genotypes				*Allele frequencies*		
	GG	*GT*	*TT*		*G*	*T*	
Schizophrenia with TD (*n*=105)	18 (17.1%)	56 (53.3%)	31 (29.5%)	χ^2=3.00	0.44	0.56	χ^2=0.19
Schizophrenia without TD (*n*=175)	42 (24.0%)	76 (43.4%)	57 (32.6%)	p=0.223	0.46	0.54	p=0.661

TPH2 : Tryptophan Hydroxylase 2 Gene, TD : Tardive Dyskinesia

Table 2. Comparison of AIMS score and clinical variables among the TPH2 -703G/T (rs4570625) genotype groups

	GG (*n*=60)	GT (*n*=132)	TT (*n*=88)	ANOVA	
				F	*p*
Age (years)	44.2±10.3	46.6±9.4	41.6±8.3	7.78	0.001
Sex (M/F)	31/29	68/64	49/39	χ^2=0.41	0.814
Duration of illness (years)	19.8±7.7	19.7±7.5	18.2±6.8	1.27	0.282
Treatment duration (years)	17.9±7.2	17.2±6.6	15.8±6.7	1.91	0.150
PANSS total score	87.0±17.1	91.3±20.6	88.2±19.7	1.20	0.304
AIMS total score	2.6±3.6	3.8±4.7	3.1±4.0	1.95	0.362[a]

Values are given as mean±SD or n, AIMS : Abnormal Involuntary Movement Scale, TPH2: Tryptophan Hydroxylase 2 Gene, PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale, [a]ANCOVA test adjusted for age and treatment duration

에서도 TPH 유전자의 다른 SNP(-366C/T, -8933A/G, A218C)에 대한 두 가지 연구가 보고되었으나 모두 유의한 연관을 찾지 못했다.[25,26]

세로토닌이 TD와 관련이 있을 것으로 가정하는 세로토닌 가설과는 달리 유전학적 연구결과들은 아직 일관된 결과를 보이지 못하고 있다. Segman은 5-HTR2A T102C SNP과 TD와의 연관성을 보고하였으나[15] 이후 Basile의 연구와 Herken의 연구에서는 재현되지 못하였다.[14,17] 그러나, Lerer가 시행한 메타분석에서는 나이를 통제하고 분석하여 유의한 연관을 보고하였고,[41] 이는 최근 Hsiesh의 연구에서도 다시 재현되었다.[7] Boke은 5-HTR2A -1438A/G SNP에 대해 연구하여 로지스틱회귀분석결과 TD와 유의한 연관을 보였으나 Al Hadithy와 Wilffert의 연구에서는 유의한 연관을 보이지 않았다.[42,43] 세로토닌 2C 수용체(5-HTR2C) Cys23Ser과 -697C/G SNP에 대해서는 몇 가지 연구들에서 연관이 보고되었으나,[44,45] 다른 연구들에서는 연관이 없는 것으로 보고되었다.[46,47]

본 연구는 다음의 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫 번째, 약물유전체분석을 위한 유전연구로는 다소 대상자가 적은 편으로 이 연구의 결과를 일반화시키기 어려운 점이 있다. 하지만, 그럼에도 TD 연구로서는 세계적으로도 많은 대상자를 확보한 편이다. 두번째, 항콜린성약물과 벤조디아제핀이 TD에 영향을 줄 수 있으나 이를 통제하지 못하였다. 이는 임상에서 TD 연구가 자연적연구(naturalistic study)일 수 밖에 없는 특성상 어쩔 수 없는 측면이 있다. 세번째, 인구층화편향(population stratification bias)의 가능성을 배제할 수 없다. 그러나 한국인종은 유전적 동질성이 강한 편으로 인구층화편향문제는 심각하지 않은 것으로 생각된다.[48] 네번째, 본 연구는 TPH 유전자 등을 포함한 많은 세로토닌 관련 유전자들 가운데 단일한 후보유전자에 대한 연구이다. 향후 연구는 보다 더 대규모의 대상군에 대하여 다른 SNP들에 대한 포괄적인 연구가 이루어져야 연구결과를 일반화시킬 수 있을 것이다.

결 론

TD의 취약성이 세로토닌과 연관있다고 알려져 있으며, 세로토닌 생합성의 속도조절 효소인 TPH2 유전자가 TD 발생 취약성에 있어 좋은 후보유전자 일 수 있다. 본 연구에는 TPH2 -703G/T SNP가 TD의 발생의 취약성이 미치는 영향을 280명(150명의 TD, 175명의 non-TD)의 조현병 환자를 대상으로 하여 연구하였다. 하지만, 본 연구에서는 TPH2 -703G/T SNP와 TD 사이에 유의한 연관성을 발견하지 못하였다.

중심 단어 : 지연성운동장애·Tryptophan hydroxylase 2 유전자·조현병.

REFERENCES

1) Jeste DV, Caligiuri MP. Tardive dyskinesia. Schizophr Bull 1993;19:303-315.
2) Kane JM, Woerner M, Lieberman J. Tardive dyskinesia: prevalence, incidence, and risk factors. J Clin Psychopharmacol 1988;8:52S-56S.
3) Tarsy D, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia: is risk declining with modern antipsychotics? Mov Disord 2006;21:589-598.
4) 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 (Berl) 1990;102:474-478.
5) Yassa R, Ananth J. Familial tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 1981;138:1618-1619.
6) Tarsy D, Baldessarini RJ. The pathophysiologic basis of tardive dyskinesia. Biol Psychiatry 1977;12:431-450.
7) Hsieh CJ, Chen YC, Lai MS, Hong CJ, Chien KL. Genetic variability in serotonin receptor and transporter genes may influence risk for tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. Psychiatry Res 2011;188:175-176.
8) Casey DE, Gerlach J, Magelund G, Christensen TR. gamma-Acetylenic GABA in tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 1980;37:1376-1379.
9) Andreassen OA, Jorgensen HA. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? Prog Neurobiol 2000;61:525-541.
10) Lee HJ, Kang SG. Genetics of tardive dyskinesia. Int Rev Neurobiol 2011;98:231-264.
11) Meltzer HY. The role of serotonin in antipsychotic drug action. Neuropsychopharmacology 1999;21:106S-115S.
12) Schillevoort I, van Puijenbroek EP, de Boer A, Roos RA, Jansen PA, Leufkens HG. Extrapyramidal syndromes associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a case-control study using spontaneous reports. Int Clin Psychopharmacol 2002;17:75-79.
13) Sandyk R, Bamford CR, Khan I, Fisher H. L-tryptophan in neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Int J Neurosci 1988;42:127-130.
14) Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, *et al*. Lack of association between serotonin-2A receptor gene (HTR2A) polymorphisms and tardive dyskinesia in schizophrenia. Mol Psychiatry 2001;6:230-234.
15) Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, Goltser T, Shalem R, Schlafman M, *et al*. Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. Mol Psychiatry 2001;6:225-229.
16) Tan EC, Chong SA, Mahendran R, Dong F, Tan CH. Susceptibility to neuroleptic-induced tardive dyskinesia and the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor. Biol Psychiatry 2001;50:144-147.
17) Herken H, Erdal ME, Böke Ö, Savas HA. Tardive dyskinesia is not associated with the polymorphisms of 5-HT2A receptor gene, serotonin transporter gene and catechol-o-methyltransferase gene. Eur Psychiat 2003;18:77-81.
18) Chong SA, Tan EC, Tan CH, Mahendren R, Tay AH, Chua HC. Tardive dyskinesia is not associated with the serotonin gene polymorphism (5-HTTLPR) in Chinese. Am J Med Genet 2000;96:712-715.
19) Kim YK, Yoon HK. Effect of serotonin-related gene polymorphisms on pathogenesis and treatment response in korean schizophrenic patients. Behav Genet 2011;41:709-715.

20) Zill P, Buttner A, Eisenmenger W, Moller HJ, Ackenheil M, Bondy B. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: a post-mortem study. J Psychiatr Res 2007;41: 168-173.
21) Patel PD, Pontrello C, Burke S. Robust and tissue-specific expression of TPH2 versus TPH1 in rat raphe and pineal gland. Biol Psychiatry 2004;55:428-433.
22) De Luca V, Likhodi O, Van Tol HH, Kennedy JL, Wong AH. Tryptophan hydroxylase 2 gene expression and promoter polymorphisms in bipolar disorder and schizophrenia. Psychopharmacology (Berl) 2005;183:378-382.
23) Lin YM, Chao SC, Chen TM, Lai TJ, Chen JS, Sun HS. Association of functional polymorphisms of the human tryptophan hydroxylase 2 gene with risk for bipolar disorder in Han Chinese. Arch Gen Psychiatry 2007;64:1015-1024.
24) Lopez VA, Detera-Wadleigh S, Cardona I, Kassem L, McMahon FJ. Nested association between genetic variation in tryptophan hydroxylase II, bipolar affective disorder, and suicide attempts. Biol Psychiatry 2007;61:181-186.
25) Al-Janabi I, Arranz MJ, Blakemore AI, Saiz PA, Susce MT, Glaser PE, *et al*. Association study of serotonergic gene variants with antipsychotic-induced adverse reactions. Psychiatr Genet 2009;19: 305-311.
26) Segman RH, Goltser T, Heresco-Levy U, Finkel B, Shalem R, Schlafman M, *et al*. Association of dopaminergic and serotonergic genes with tardive dyskinesia in patients with chronic schizophrenia. Pharmacogenomics J 2003;3:277-283.
27) Kim YK, Lee HJ, Yang JC, Hwang JA, Yoon HK. A tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphism is associated with panic disorder. Behav Genet 2009;39:170-175.
28) Han OS, Hong JP. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder-Korean Version. Seoul: Hana Medical Publishing;2000.
29) Lee HJ, Kang SG, Choi JE, Paik JW, Kim YK, Kim SH, *et al*. No association between dopamine D4 receptor gene -521 C/T polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenia. Neuropsychobiology 2007;55:47-51.
30) Lee HJ, Kang RH, Lim SW, Paik JW, Choi MJ, Lee MS. No association between the brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and post-traumatic stress disorder. Stress and Health 2006;22:115-119.
31) Lee HJ, Kang SG, Paik JW, Lee MS, Cho BH, Park YM, *et al*. No evidence for an association between G protein beta3 subunit gene C825T polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenia. Hum Psychopharmacol 2007;22:501-504.
32) Kang SG, Choi JE, An H, Lim SW, Lee HJ, Han C, *et al*. No association between the brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:1545-1548.
33) Kang SG, Choi JE, An H, Park YM, Lee HJ, Han C, *et al*. Manganese superoxide dismutase gene Ala-9Val polymorphism might be related to the severity of abnormal involuntary movements in Korean schizophrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2008;32:1844-1847.
34) Kang SG, Choi JE, Park YM, Lee HJ, Han C, Kim YK, *et al*. Val-158Met Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene Is Not Associated with Tardive Dyskinesia in Schizophrenia. Neuropsychobiology 2008;57:22-25.
35) Kang SG, Lee HJ, Choi JE, An H, Rhee M, Kim L. Association study between glutathione S-transferase GST-M1, GST-T1, and GST-P1 polymorphisms and tardive dyskinesia. Hum Psychopharmacol 2009;24:55-60.
36) Park YM, Kang SG, Choi JE, Kim YK, Kim SH, Park JY, *et al*. No Evidence for an Association between Dopamine D2 Receptor Polymorphisms and Tardive Dyskinesia in Korean Schizophrenia Patients. Psychiatry Investig 2011;8:49-54.
37) Guy W. Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS). In: ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rev. ed. Rockville, MD: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare ;1976. p. 534-537.
38) Schooler NR, Kane JM. Research diagnosis for tardive dyskinesia. Arch Gen Psychiatry 1982;39:486-487.
39) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 1987;13:261-276.
40) Yoon HK, Kim YK. TPH2 -703G/T SNP may have important effect on susceptibility to suicidal behavior in major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009;33:403-409.
41) Lerer B, Segman RH, Tan EC, Basile VS, Cavallaro R, Aschauer HN, *et al*. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. Int J Neuropsychopharmacol 2005;8:411-425.
42) Al Hadithy AF, Ivanova SA, Pechlivanoglou P, Semke A, Fedorenko O, Kornetova E, *et al*. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009;33:475-481.
43) Wilffert B, Al Hadithy AF, Sing VJ, Matroos G, Hoek HW, van Os J, *et al*. The role of dopamine D3, 5-HT2A and 5-HT2C receptor variants as pharmacogenetic determinants in tardive dyskinesia in African-Caribbean patients under chronic antipsychotic treatment: Curacao extrapyramidal syndromes study IX. J Psychopharmacol 2009;23:652-659.
44) Segman RH, Heresco-Levy U, Finkel B, Inbar R, Neeman T, Schlafman M, *et al*. Association between the serotonin 2C receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia: additive contribution of 5-HT2Cser and DRD3gly alleles to susceptibility. Psychopharmacology (Berl) 2000;152:408-413.
45) Zhang ZJ, Zhang XB, Sha WW, Reynolds GP. Association of a polymorphism in the promoter region of the serotonin 5-HT2C receptor gene with tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. Mol Psychiatry 2002;7:670-671.
46) Deshpande SN, Varma PG, Semwal P, Rao AR, Bhatia T, Nimgaonkar VL, *et al*. II. Serotonin receptor gene polymorphisms and their association with tardive dyskinesia among schizophrenia patients from North India. Psychiatr Genet 2005;15:157-158.
47) Rietschel M, Naber D, Fimmers R, Moller HJ, Propping P, Nothen MM. Efficacy and side-effects of clozapine not associated with variation in the 5-HT2C receptor. Neuroreport 1997;8:1999-2003.
48) Han GR, Lee YW, Lee HL, Kim SM, Ku TW, Kang IH, *et al*. A Korean population study of the nine STR loci FGA, VWA, D3S1358, D18S51, D21S11, D8S1179, D7S820, D13S317 and D5S818. Int J Legal Med 2000;114:41-44.