

## Glutathione S-Transferase (GST) 유전자 다형성과 항정신병약물로 유발된 하지불안증후군의 연관 연구

### Association between Antipsychotic-Induced Restless Legs Syndrome and Glutathione S-Transferase Gst-M1, Gst-T1 and Gst-P1 Gene Polymorphisms

강승걸<sup>1</sup> · 박영민<sup>2</sup> · 김 린<sup>3</sup> · 이현정<sup>3</sup>

Seung-Gul Kang,<sup>1</sup> Young-Min Park,<sup>2</sup> Leen Kim,<sup>3</sup> Heon-Jeong Lee<sup>3</sup>

#### ■ ABSTRACT

**Objectives:** The pathophysiology of restless legs syndrome (RLS) has not been fully elucidated. Oxidative stress might play a role in the development of RLS and other antipsychotic-induced side effects such as tardive dyskinesia. In the present study, we investigated whether the glutathione S-transferase (GST) gene polymorphisms are associated with antipsychotic-induced RLS in schizophrenia.

**Methods:** We assessed antipsychotic-induced RLS symptoms in 190 Korean schizophrenic patients using the diagnostic criteria of the International Restless Legs Syndrome Study Group. The GST-M1, GST-T1 and GST-P1 loci were analyzed using PCR-based methods.

**Results:** We divided the subjects into 2 groups: those with RLS symptoms (n = 96) and those without RLS symptoms (n = 94). There were no significant differences in the distributions of the GST-M1 genotypes ( $\chi^2 = 3.56, p = 0.059$ ), GST-T1 ( $\chi^2 = 0.51, p = 0.476$ ) and GST-P1 ( $\chi^2 = 0.57, p = 0.821$ ) between the 2 groups. Comparison of the RLS score among genotypes of the GST-M1 (t = -1.54, p = 0.125), GST-T1 (t = -0.02, p = 0.985) and GST-P1 (F = 0.58, p = 0.560) revealed no significant difference.

**Conclusion:** These data suggest that GST gene polymorphisms do not confer increased susceptibility to RLS symptoms in schizophrenic patients. Future studies are necessary to evaluate the possible influences of other candidate genes involved in the reactive oxygen species system. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2015 ; 22(1) : 25-29**

**Key words:** Restless legs syndrome · Antipsychotics · Schizophrenia · Glutathione S-transferase genes · Polymorphism.

25

## 서 론

하지불안증후군(restless legs syndrome ; RLS)은 하지의 불편한 감각과 다리를 움직이고 싶은 충동 때문에 불면을 야기하는 수면장애이다. 흔한 질환임에도 불구하고, 의료진과 일반인들에게 인지도가 낮아 적절한 치료를 받지 못하는 경

우가 많다.

RLS는 일차성과 이차성으로 분류되는데 일차성의 경우에는 유전적 소인이 주요한 원인으로 생각되고 있다. 일차성 RLS환자의 60%까지 가족력을 갖는다는 보고가 있었고 (Ondo과 Jankovic 1996 ; Walters 등 1996 ; Montplaisir 등 1997), 연관분석(linkage analysis)을 통해서 이제까지 일곱 개의 유전자좌들(2q, 9p, 12q, 14q, 16p, 19p, 20p)이 RLS와 연관

**Received:** May 18, 2015 / **Revised:** May 30, 2015 / **Accepted:** May 30, 2015

이 논문은 2013년도 정부(교육부, 미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(No. NRF-2013R1A1A2059105, No. NRF-2011-0013991).

<sup>1</sup>가천대학교 의과대학 길병원 정신건강의학교실

*Department of Psychiatry, Gil Medical Center, Gachon University, School of Medicine, Incheon, Korea*

<sup>2</sup>인제대학교 의과대학 일산백병원 정신건강의학교실

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

<sup>3</sup>고려대학교 의과대학 정신건강의학교실 *Department of Psychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Corresponding author: 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 있다고 보고되었다(Chen 등 2004 ; Levchenko 등 2004 ; Desautels 등 2005 ; Levchenko 등 2006 ; Pichler 등 2006 ; Kemlink 등 2008). 또한 2007년 이루어진 두 개의 개별적인 genome wide association study (GWAS)에서 RLS와 수면 중 주기성 사지운동증(peorioid limb movements in sleep)과 연관관을 가지는 여러 유전자다형성이 발견되었다(Stefansson 등 2007 ; Winkelmann 등 2007).

일차성 RLS의 경우에는 빈혈, 만성 신질환, 임신, 항정신병약물 등의 약물복용 등이 흔한 원인이다. 저자들은 이전에 항정신병약물을 복용중인 조현병 환자들에서 대조군보다 2배 이상 RLS가 흔히 발생하였음을 보고하였다(Kang 등 2007). 일차성 RLS와 유사하게 항정신병약물에 의해서 유발되는 RLS의 발생에 있어서도 유전적인 취약성의 차이가 있을 수 있다. 저자들은 같은 항정신병약물을 사용함에도 불구하고 일부의 환자에서만 RLS가 발생하며, 항정신병약물로 유발된 RLS증상의 심각도가 약물의 용량과 연관이 없음을 선행연구에서 발견하였다(Kang 등 2007). 이러한 사실들로 항정신병약물에 의한 RLS의 발생에 있어서 유전적인 소인을 포함한 개인의 생물학적 취약성에 차이가 있을 수 있다는 가정을 할 수 있다. 이러한 가정하에 저자들은 이전에 항정신병약물로 인해 유발된 RLS와 후보유전자들 [G protein  $\beta 3$  subunit (*GNB3*), dopamine receptors, tyrosine hydroxylase (*TH*), monoamine oxidase, BTB (POZ) domain-containing 9 (*BTBD9*), CLOCK, NPAS2, intronic variants of the myeloid ectropic viral insertion site 1 (*MEIS1*)]간에 연관이 있는지를 연구하였고, *GNB3*, *BTBD9*, *TH*, *CLOCK*, *NPAS2* 유전자와는 유의한 연관관을 발견하였다(Kang 등 2007 ; Kang 등 2008 ; 강승걸 등 2008 ; Cho 등 2009 ; Kang 등 2010 ; Kang 등 2013 ; Jung 등 2014 ; Kang 등 2015).

최근 들어 RLS에서 산화스트레스(oxidative stress)가 증가되어있다는 연구결과들이 발표되었다(Cikrikcioglu 등 2011 ; Baskol 등 2012). 이 연구들에서 총 산화상태(total oxidant status)와 산화질소(nitric oxide) 등의 산화스트레스를 보는 지표들이 RLS 환자에서 대조군 보다 증가된 양상을 보였다(Cikrikcioglu 등 2011 ; Baskol 등 2012). 산화대사물(oxidative metabolites)이 과다 생성되어 활성산소(reactive oxygen species, ROS)가 생성되면 신경손상을 유발할 수 있다. Glutathione S-transferases (GSTs)는 ROS를 해독하는 작용을 가지는 효소로 환원형 글루타치온(reduced glutathione)의 접합반응(conjugation)을 촉매한다. GST 유전자다형성(polymorphisms)으로는 GST-M1 ( $\mu$  class), GST-T1 ( $\pi$  class), GST-P1 ( $\theta$  class) 등이 알려져 있다. 과거 연구에서 GST 유전자는 뚜렛증후군(Tourette syndrome), 파킨슨병(parkinson's disease), 지연성운동장애(tar-

diver dyskinesia, TD) 등의 운동장애(movement disorder)와 유의한 연관관을 갖는다고 보고되었다(De Palma 등 1998 ; de Leon 등 2005 ; Shen 등 2014 ; Wang과 Wang 2014). 따라서 본 연구에서는 조현병 환자들을 대상으로 항정신병약물에 의해 유발된 RLS와 GST 유전자 다형성과의 연관성을 연구하고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

고려대학교병원과 협력병원에서 항정신병약물로 치료받고 있는 상호혈연관계가 없는 190명의 한국인 조현병 환자들을 대상으로 하였다. 모든 환자들은 DSM-IV 한국판 구조화 임상면담도구(Han과 Hong 2000)를 이용하여 정신건강의학과 전문의들에 의해 조현병으로 진단된 사람들이었다. 본 연구는 고려대학교병원의 유전자연구 생명윤리심의위원회에 의해 승인되었고 모든 피험자들은 연구에 대하여 충분히 설명을 듣고 동의서에 서명을 하였다. 연구 참여의사를 밝힌 환자들 중, 다음의 배제기준에 해당되는 사람들은 연구에서 배제하였다. DSM-IV 상에서 조현병 이외의 다른 1축 진단이 가능한 정신장애를 가진 환자, 지적장애, 신경과적 질환, 두부외상, 알코올이나 다른 약물남용의 문제가 있었던 사람들을 배제하였다. 심한 정신병적 양상을 갖거나 불안·초조 증상으로 면담에 어려움이 있는 사람들은 배제하였고, 심각한 내과적인 질병을 가지고 있거나 빈혈, 신부전, 말초신경병증, 신경근병 등과 같은 RLS 증상을 유발할 수 있는 내과적·신경과적 질환을 가지고 있는 피험자도 배제하였다. 본 연구에 참여한 피험자들의 항정신병약물에 의한 RLS의 임상적 특징과 다른 유전자들과의 연관연구 결과들은 이전에 보고되었다(Kang 등 2007 ; Kang 등 2007 ; Kang 등 2008 ; 강승걸 등 2008 ; Cho 등 2009 ; Kang 등 2010 ; Kang 등 2013 ; Jung 등 2014 ; Kang 등 2015).

### 2. RLS의 평가

RLS의 평가는 International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG)의 진단기준과 IRLSSG rating scale로 정신건강의학과 전문의가 평가하였다(Allen 등 2003 ; Walters 등 2003). 연관연구에 충분한 샘플사이즈를 확보하기 위해서 RLS의 4가지 진단기준 중에 핵심적인 필수 증상인 다리를 움직이고 싶은 충동과 다리 속에 불쾌한 이상감각을 호소하는 환자들은 RLS 증상군으로, 호소하지 않는 환자군은 RLS 무증상 군으로 분류하였다. 하지의 불편증상이 신경병증, 관절염, 말초혈관병, 외상, 자세에 의한 하지불편감, 쥐내림, 정신병적 초조나 환축 등에 의한 것으로 판단되는 경

우에는 RLS의 증상으로 간주하지 않았다.

### 3. 유전자형 분석(Genotyping)

피험자들의 5cc의 전혈을 채취한 후 EDTA로 처리된 시험관에 수집하였고 Genomic DNA를 Accuprep Genomic DNA Extraction Kit를 사용하여 백혈구로부터 분리하였다. GST-M1, GST-T1, GST-P1 대한 유전자 다형성 분석은 이전에 기술된 분석 방법에 따라 시행하였다(Spurdle 등 2001 ; Zhong 등 2006 ; Kang 등 2009).

### 4. 통계분석

대상자들의 유전자형의 분포를 Hardy-Weinberg 평형의 예측치와 비교하여 편위가 나타나는지를  $\chi^2$  test for goodness of fit에 의해 검토하였다. 범주형 자료는  $\chi^2$  test나 Fisher's exact test를 통해, 연속형 변수들의 분석은 독립표본 t 검정이나 일원분산분석에 의해서 분석되었다. 통계분석은 SPSS for Window로 하였고 모든 분석은 양측검정, 통계적 유의수준은 세가지 유전자를 대상으로 연구하였기 때문에 다중검정(multiple comparison)을 보정하기 위한 Bonferroni correction을 적용하여  $p < 0.0167$ 을 기준으로 하였다.

## 결 과

피험자의 연령범위는 22세에서 66세로 평균 연령은  $39.6 \pm 9.2$ 세였다. 190명의 조현병 환자들 중에, 84명(44.2%)이 여성,

106명(55.8%)이 남성이었다. 44명(23.2%)의 피험자가 IRLSSG 진단기준을 모두 만족하였고 96명(50.5%)이 RLS의 핵심증상을 가지고 있었다. 96명을 RLS 증상군, 94명을 RLS 무증상군으로 분류하였다.

세가지 유전자 다형성에 대해 유전자형의 빈도(genotype frequency)는 Hardy-Weinberg 평형을 벗어나지 않았다. 두 군간에 유전자형의 빈도(genotype frequency)는 GST-M1 ( $\chi^2 = 3.56, p = 0.059$ ), GST-T1 ( $\chi^2 = 0.51, p = 0.476$ ), GST-P1 ( $\chi^2 = 0.57, p = 0.821$ )의 세가지 모든 유전자에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 각 유전자형에 따른 RLS 척도의 점수도 GST-M1 ( $t = -1.54, p = 0.125$ ), GST-T1 ( $t = -0.02, p = 0.985$ ), GST-P1 ( $F = 0.58, p = 0.560$ ) 모두에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

## 고 찰

본 연구는 항정신병약물로 유발된 RLS와 GST 유전자 다형성간의 연관성을 밝히고자 하였고, 그 결과는 GST-M1, GST-T1, GST-P1 유전자 모두에서 항정신병약물로 유발된 RLS 증상의 발생과 연관성이 없는 것으로 나타났다.

최근 몇 가지 연구들에서 RLS의 발생에 있어서 산화손상이 관여될 것으로 생각되는 연구결과들이 있었지만 이와 연관된 유전자에 대한 연구는 아직 없었다. 항정신병약물의 장기적 사용은 도파민 대사순환(turnover)을 증가시키고 이로 인해 산화 대사산물(oxidative metabolites)을 과다생성하게

**Table 1.** GSTs genotype frequencies in schizophrenia patients with and without RLS symptoms

Genotypes	RLS symptoms (n = 96), N (%)	No RLS symptom (n = 94), N (%)	$\chi^2$ or Fisher's exact test, p-value
GST-M1			
Wild	34 (35.4)	46 (48.9)	$\chi^2 = 3.56, p = 0.059$
Null	62 (64.6)	48 (51.1)	
GST-T1			
Wild	56 (58.3)	50 (53.2)	$\chi^2 = 0.51, p = 0.476$
Null	40 (41.7)	44 (46.8)	
GST-P1			
Ile/Ile	65 (67.7)	60 (63.8)	$\chi^2 = 0.57, p = 0.821$
Ile/Val	30 (31.3)	33 (35.1)	
Val/Val	1 (1.0)	1 (1.1)	

GST : glutathione S-transferase, RLS : restless legs syndrome

**Table 2.** Comparison of RLS score among genotypes of the GST-M1, GST-T1, and GST-P1 in schizophrenia patients

GST-M1	Wild	Null	t-test, p-value	
RLS score	$7.5 \pm 9.8$	$9.7 \pm 9.5$	$t = -1.54, p = 0.125$	
GST-T1	Wild	Null	t-test, p-value	
RLS score	$8.8 \pm 9.5$	$8.8 \pm 10.0$	$t = -0.02, p = 0.985$	
GST-P1	Ile/Ile	Ile/Val	Val/Val	ANOVA test, p-value
RLS score	$9.0 \pm 9.6$	$8.1 \pm 9.6$	$15.0 \pm 21.2$	$F = 0.58, p = 0.560$

The values are means  $\pm$  SD. GST : glutathione S-transferase, RLS : restless legs syndrome, ANOVA : analysis of variance

되는데, 특히 흑색질(basal ganglia)과 같은 도파민이 풍부하고 운동기능을 관장하는 영역에 영향이 크다(Andreassen과 Jorgensen 2000). 산화 대사산물은 도파민퀴논(dopamine quinone)과 과산화수소(hydrogen peroxide, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 등이며 과도하게 생성된 산화대사산물은 활성산소(ROS)를 형성한다(Andreassen과 Jorgensen 2000). 활성산소는 산화스트레스의 결과로 신경손상을 유발할 수 있고 그 결과 RLS, 뚜렛장애, TD, 파킨슨 병 등의 여러가지 운동장애의 발생과 연관될 수 있다.

이러한 산화손상이 RLS 발생에 관여할 가능성에도 불구하고 본 연구의 결과, GST 유전자가 RLS 증상과 유의한 연관성을 보이지 않았다. 산화손상이 RLS와 연관되는 기전에는 도파민수용체(dopamine receptor)와 도파민의 기능저하가 관여될 것으로 생각된다. 그러나, 도파민의 기능저하가 RLS의 주요한 병인으로 알려져 있음에도 선행 유전연구들에서 기대와는 달리 유의한 연관성을 보여주지 않았다(Desautels 등 2001 ; Kang 등 2008). 또한 이전에 RLS와 연관된 것으로 예측되지 않았던 여러 유전자들이 GWAS 연구결과 유의한 연관성을 보이기도 하였다(Stefansson 등 2007 ; Winkelmann 등 2007). 현재까지의 증거들로는 RLS는 단일한 유전자가 주요한 유전적 영향을 가지는 질환이라기보다는 여러 유전자들의 작은 효과(minor effect)들의 총합과 상호작용에 의해서 결정되는 질환으로 생각된다. 그리고 철분 섭취와 혈중 철분수치(iron level) 등의 외부적 요인들이 항정신병약물에 의한 RLS 증상의 발생에 영향을 주는 후생유전학적 요인(epigenetic factor)들로 작용할 것으로 생각된다.

본 연구는 몇 가지 제한점들을 가지고 있다. 첫째, 연구대상자수가 유전적 다형성을 밝히기에는 다소 적은 것이 연구결과를 일반화시키기 어려운 점이라고 할 수 있다. 둘째, GST 유전자들 외의 산화손상과 연관된 유전자와 유전자다형성(SNP)을 포괄적으로 연구하지 못했다는 것이다. 마지막으로 조현병 환자들이 복용했던 항정신병약물이 통제되지 않았고 다양했다는 점이다. 향후에는 항정신병약물에 대한 통제를 하여 특정한 항정신병약물에 대한 RLS와 GST 등의 산화손상관련 유전자와의 연관성을 연구하는 것이 필요하리라 생각된다.

## 요 약

**목 적 :** 하지불안증후군(restless legs syndrome ; RLS)의 병인은 아직 불명확하지만, 유전적 질환으로 알려져 있다. 산화스트레스는 RLS, 지연성운동장애, 파킨슨병, 뚜렛장애 등의 운동장애에서 주요한 원인 중의 하나로 생각되고 있

다. 본 연구에서는 조현병환자에서 항정신병약물에 의해 유발된 RLS 증상이 산화손상의 해독효소인 glutathione S-transferase (GST) 유전자의 다형성과 관련이 있는지를 밝히고자 하였다.

**방 법 :** International Restless Legs Syndrome Study Group의 진단기준으로 190명의 한국인 조현병 환자들을 대상으로 RLS에 대해서 평가하였다. 유전자형분석은 중합효소연쇄반응기법을 사용하여 GST-M1, GST-T1, GST-P1의 세 가지 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)에 대해서 시행되었다.

**결 과 :** RLS 증상군 96명과 무증상군 94명으로 피험자들을 분류하였다. GST-M1 ( $\chi^2 = 3.56, p = 0.059$ ), GST-T1 ( $\chi^2 = 0.51, p = 0.476$ ), GST-P1 ( $\chi^2 = 0.57, p = 0.821$ )의 유전자형 빈도에 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 유전자형에 따른 RLS 척도의 점수도 GST-M1 ( $t = -1.54, p = 0.125$ ), GST-T1 ( $t = -0.02, p = 0.985$ ), GST-P1 ( $F = 0.58, p = 0.560$ )의 세 가지 SNP에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

**결 론 :** 본 연구의 결과 GST 유전자 다형성이 항정신병약물로 유발된 RLS 증상 발생의 민감성을 증가시킨다는 증거는 발견할 수 없었다. 산화손상과 관련된 다른 후보 유전자들에 대한 향후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

**중심 단어 :** 하지불안증후군 · 항정신병약물 · 조현병 · Glutathione S-transferase 유전자 · 유전자다형성.

## REFERENCES

- Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless leg syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institute of Health. *Sleep Med* 2003;4:101-119.
- Andreassen OA, Jorgensen HA. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? *Prog Neurobiol* 2000;61:525-541.
- Baskol G, Korkmaz S, Erdem F, Caniklioglu A, Kocyigit M, Aksu M. Assessment of nitric oxide, advanced oxidation protein products, malondialdehyde, and thiol levels in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2012;13:414-418.
- Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for RLS on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2004;74:876-889.
- 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.
- Cikrikcioglu MA, Hursitoglu M, Erkal H, Kinas BE, Sztajzel J, Cakirca M, et al. Oxidative stress and autonomic nervous system functions in restless legs syndrome. *Eur J Clin Invest* 2011;41:734-742.

- de Leon J, Susce MT, Pan RM, Koch WH, Wedlund PJ. Polymorphic variations in GSTM1, GSTT1, PgP, CYP2D6, CYP3A5, and dopamine D2 and D3 receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:448-456.
- De Palma G, Mozzoni P, Mutti A, Calzetti S, Negrotti A. Case-control study of interactions between genetic and environmental factors in Parkinson's disease. *The Lancet* 1998;352:1986-1987.
- Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Ftouhi-Paquin N, Michaud M, Chouinard VA, et al. Dopaminergic neurotransmission and restless legs syndrome: a genetic association analysis. *Neurology* 2001;57:1304-1306.
- Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Xiong L, Walters AS, Ehrenberg BL, et al. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. *Arch Neurol* 2005;62:591-596.
- Han OS, Hong JP. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder-Korean Version. Seoul, Hana Medical Publishing;2000.
- Jung JS, Lee HJ, Cho CH, Kang SG, Yoon HK, Park YM, et al. Association between restless legs syndrome and CLOCK and NPAS2 gene polymorphisms in schizophrenia. *Chronobiol Int* 2014;31:838-844.
- Kang SG, Lee HJ, Choi JE, Kim L, Jung IK. Association study between dopamine transporter gene 40 bp VNTR and antipsychotics-induced restless legs syndrome. *Sleep Med Psychophysiol* 2008;15:39-43.
- 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.
- Kang SG, Lee HJ, Choi JE, Park JH, Lee SS, Han C, et al. Possible association between G-protein  $\beta 3$  subunit C825T polymorphism and antipsychotic-induced restless legs syndrome in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr* 2007;19:351-356.
- 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.
- 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.
- Kang SG, Lee HJ, Lee SH, Kim L. MEIS1, a Promising Candidate Gene, Is Not Associated with the Core Symptoms of Antipsychotic-Induced Restless Legs Syndrome in Korean Schizophrenia Patients. *Psychiatry Investig* 2015;12:263-267.
- 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.
- 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.
- 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, Dube MP, Riviere JB, St-Onge J, Turecki G, et al. The 14q restless legs syndrome locus in the French Canadian population. *Ann Neurol* 2004;55:887-891.
- 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.
- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-65.
- Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: Clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-1441.
- 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.
- Shen CP, Chou IC, Liu HP, Lee CC, Tsai Y, Wu BT, et al. Association of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphism with Tourette syndrome in Taiwanese patients. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014;18:41-44.
- Spurdle AB, Webb PM, Purdie DM, Chen X, Green A, Chenevix-Trench G. Polymorphisms at the glutathione S-transferase GSTM1, GSTT1 and GSTP1 loci: risk of ovarian cancer by histological subtype. *Carcinogenesis* 2001;22:67-72.
- Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639-647.
- Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996;46:92-95.
- 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.
- Wang T, Wang B. Association between Glutathione S-transferase M1/Glutathione S-transferase T1 polymorphisms and Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2014;338:65-70.
- 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.
- Zhong SL, Zhou SF, Chen X, Chan SY, Chan E, Ng KY, et al. Relationship between genotype and enzyme activity of glutathione S-transferases M1 and P1 in Chinese. *Eur J Pharm Sci* 2006;28:77-85.