

## 도파민 수송체 유전자 다형성과 항정신병약물로 유발된 하지불안증후군의 연관성 연구 Association Study Between Dopamine Transporter Gene 40 bp VNTR and Antipsychotics-Induced Restless Legs Syndrome

강승걸<sup>1</sup> · 이헌정<sup>1,2</sup> · 최정은<sup>1,2</sup> · 김 린<sup>1</sup> · 정인과<sup>1</sup>

Seung-Gul Kang,<sup>1</sup> Heon-Jeong Lee,<sup>1,2</sup> Jung-Eun Choi,<sup>1,2</sup> Leen Kim,<sup>1</sup> In-Kwa Jung<sup>1</sup>

### ■ ABSTRACT

**Objectives:** The pathophysiology of restless legs syndrome (RLS) is not obvious, but many promising theories involve dopaminergic deficiency and genetic causes. The RLS is presumed to occur more frequently among schizophrenic patients who take antipsychotics, most of which blocks the dopamine receptors. This study aimed to investigate whether dopamine transporter gene (DAT1) 40 base pair (bp) variable number of tandem repeat (VNTR) polymorphism is associated with the antipsychotic-induced RLS in schizophrenia. **Methods:** We determined the diagnosis of RLS among the 190 Korean schizophrenic patients by the diagnostic criteria of the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). Genotyping was performed for the 40bp VNTR in DAT1 gene using polymerase chain reaction.

**Results:** We separated the schizophrenic patients into 44 patients with RLS and 146 patients without RLS. The genotype and allele frequencies did not differ significantly between two groups.

**Conclusions:** These results suggest that DAT1 gene 40bp VNTR is not associated with the antipsychotic-induced RLS in schizophrenia. To confirm these results, larger-scale association study is needed in the future. **Sleep Medicine and Psychophysiology 2008 ; 15(1) : 39-43**

**Key words:** Restless legs syndrome · Antipsychotics · Schizophrenia · Dopamine transporter gene · VNTR Polymorphism.

## 서 론

하지불안증후군(restless legs syndrome, 이하 RLS)은 다리의 불쾌한 감각과 다리를 움직이고 싶은 충동을 주소로 하는 수면장애의 일종이다. 비교적 흔한 질환임에도 불구하고, 잘 알려지지 않아 환자들은 적절한 치료를 받지 못하고 고통을 당하는 경우가 흔하다. 최근 한국에서 시행된 역학연구에서도 RLS의 유병율이 7.5%라고 보고하였고 증

상으로 인한 고통이 심한 환자들의 단지 24.3%만이 치료를 받고 있다고 하였다(1).

RLS의 원인은 아직 불명확하지만, 도파민결핍과 유전적 소인이 주로 제기되는 병인이다. RLS증상이 도파민 효현제에 의해서 호전되는 사실과 신경뇌영상 연구들은 도파민이상의 증거들을 제시하고 있다(2-5). 또한, 도파민수송체 차단을 일으키는 항정신병약물을 복용하는 경우에는 RLS가 보다 더 흔하게 나타나는 것으로 생각된다. 이는 이전의 항정신병약물의 복용으로 인하여 유발된 RLS의 증례들에서 관찰되었고(6-8), 저자들은 이전에 항정신병약물을 복용중인 정신분열병 환자들에서 대조군보다 2배 이상 RLS가 발생하였음을 보고한 바 있다(9). 한편, RLS는 유전적인 질환으로 알려져 있다. 일차성 RLS환자의 60%까지 가족력을 갖는다는 보고가 있었는가 하면(10-12), 이전의 가족연구들은 다양한 표현성(expressivity)를 가진 상염색체 우성유전의 방식으로 유전된다는 주장들을 하기도 하였다(13,14). 또한 연관분석(linkage analysis)을 통해서 이

<sup>1</sup>고려대학교 의과대학 정신과학교실

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

<sup>2</sup>고려대학교 의과대학 두뇌한국21 의과학사업단

Division of Brain Korea 21 Biomedical Science, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding author: In-Kwa Jung, Department of Psychiatry, Guro Hospital, Korea University College of Medicine, Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel: 02) 920-6838, Fax: 02) 927-2836

E-mail: euphoric1@hanmail.net

제까지 여섯 개의 유전자좌들(2 q, 9 p, 12 q, 14 q, 19 p, 20 p)이 RLS와 연관이 있다고 보고되었다(15-20).

이처럼, 일차성 RLS의 경우 유전적인 소인이 중요하다는 것이 많이 연구되었다. 하지만, 항정신병약물에 의해서 유발되는 RLS의 발생에 있어서도 유전적인 취약성의 차이가 있을 수 있다. 같은 항정신병약물을 사용함에도 불구하고 일부의 환자에서 RLS가 발생하며, 저자들은 항정신병약물로 유발된 RLS증상의 심각도가 약물의 용량과 연관이 없음을 발견하였다(9). 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 몇 가지 후보유전자들(G protein  $\beta_3$  subunit gene, dopamine D1, D2, D3, and D4 receptor genes)간에 연관이 있는지를 연구하였고, G protein  $\beta_3$  subunit gene과는 유의한 연관을 발견하기도 하였다(21,22).

도파민 수송체(dopamine transporter ; DAT1)의 일차적인 기능은 도파민 신경세포에서 방출된 도파민을 시냅스에서 다시 도파민 신경세포로 흡수시키는 것이다(23). DAT1 유전자는 염색체 5번의 단완에 위치하는데 사람의 염색체 5 p 15.3에는 40 염기쌍(base pair ; bp)의 반복에 따라(3~11회) 여러 종류의 대립유전자를 갖는 variable number of tandem repeats(VNTR) 유전자 다형성이 있다(24). 이 유전자 다형성은 불수의적이고 반복적인 움직임이나 발성을 특징으로 하는 뚜렛 증후군과 연관이 보고되었고(25), RLS와 관련이 깊다고 알려진 주의력결핍과잉행동장애와의 연관성이 보고되기도 하였다(26). 이처럼 RLS와 DAT1 유전자 40 bp VNTR 다형성과 연관이 있을 가능성은 있으나, 이에 대한 연구는 거의 없다. 이전에 Desautels 등은 이 유전자에 대하여 일차성 RLS 환자와 대조군에서 연합연구(association study)를 시행하였으나 유의한 연관성을 찾지 못하였다(27). 그러나, DAT1 유전자 40 bp VNTR의 대립유전자의 빈도가 인종에 따라서 다양하기 때문에 인종마다 다른 결과를 보일 가능성도 있다(24). 게다가 아직까지 항정신병약물로 유발된 RLS에 대해서는 이 유전자와의 연관에 대한 연구가 없다. 따라서 본 연구에서는 정신분열병환자들을 대상으로 항정신병약물에 의해 유발된 RLS와 DAT1 유전자의 40 bp VNTR 다형성과의 연관성을 연구하고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

고려대학교병원과 협력병원에서 항정신병약물을 복용중인

도파민 수송체 유전자와 항정신병약물로 유발된 하지불안증후군

상호혈연관계가 아닌 190명의 한국인 정신분열병 환자들을 대상으로 하였다. 환자들은 모두 DSM-IV 한국판 구조화 임상면담도구를(28) 이용하여 정신과 전문의들에 의해 정신분열병으로 진단되었으며 나이는 22세에서 66세였다(평균  $\pm$  표준편차 ;  $39.6 \pm 9.2$ 세). 연구 프로토콜은 고려대학교병원의 유전자연구 생명윤리심의위원회에 의해 승인되었고 모든 참가자들은 연구에 관하여 충분한 설명을 들은 후 동의서에 서명을 하였다. 참여의사를 밝힌 환자들 중에 다음의 배제기준에 해당되는 사람들을 본 연구에서 배제하였다. 심하게 정신병적이거나 불안·초조하여 면담이 불가능한 사람들은 배제되었고, 정신분열병 이외의 다른 DSM-IV 1축 진단이 가능한 정신장애를 가진 환자들, 정신지체, 신경과적 질환이나 두부외상, 알코올이나 다른 약물남용의 문제 등이 있었던 사람들도 배제되었다. 추가로, 심각한 내과적인 질병을 갖거나 빈혈, 신부전, 신경근병증, 말초신경병증 등과 같이 RLS증상과 혼동될 수 있는 내과적인 상태에 있는 사람들 또한 배제되었다. 본 연구의 대상군에 대한 항정신병약물에 의한 RLS의 임상적 특징과 다른 유전자들과의 연관에 대한 연구결과는 과거에 보고한 바 있다(9,21,22).

### 2. RLS의 평가

RLS에 대해서는 International Restless Legs Syndrome Study Group(IRLSSG)의 진단기준과 IRLSSG rating scale에 의해 평가되었다(29,30). RLS의 4가지 진단기준을 모두 만족시키는 환자들을 RLS로 판정하였고 그 외의 환자들은 RLS가 없는 군으로 분류하였다. 우리는 환자들의 하지의 불편증상이 신경병증, 관절염, 말초혈관병, 외상, 자세에 의한 하지불편감, 쥐 내림, 정신병적 초조나 환족 등에 의한 것으로 판단되는 경우에는 RLS의 증상으로 간주하지 않았다.

### 3. 유전자형 분석(Genotyping)

환자들을 대상으로 5 cc의 전혈을 채취한 후 EDTA로 처리된 시험관에 수집하였고 Genomic DNA를 Accuprep Genomic DNA Extraction Kit를 사용하여 백혈구로부터 분리하였다. DAT1의 40 bp VNTR 유전자 분석은 이전에 Sano 등이 기술하였던 것을 일부 수정하여 실행하였다(31). 대상의 DNA 검체를 주형(template)으로 하여 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction ; PCR)으로 증폭하였다. 실험에 사용한 시발체(primer)는 sense primer로 5'-TGT GGT GTA GGG AAC GGC CTG AG-3'을, antisense primer로 5'-CTT CCT GGA GGT CAC GGC TCA AGG-3'를 사용하였다. PCR로 증폭된 산물을 2% agarose gel에서 전기영동을 실시하여 각 유전자형에 따른 밴

드를 조사하였다.

#### 4. 통계분석

대상자들의 유전자형의 분포를 Hardy-Weinberg 평형의 예측치와 비교하여 편위가나타나는지를  $\chi^2$  test for goodness of fit에 의해 검토하였다. 범주형 자료는  $\chi^2$  test나 Fisher's exact test를 통해, 연속형 변수들의 분석은 독립 표본 t 검정이나 일원분산분석에 의해서 분석되었다. 통계분석은 SPSS for Window로 하였고 모든 분석은 양측검정, 통계적 유의수준은  $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

### 결 과

190명의 정신분열병 환자들 중에, IRLSSG 진단기준을 사용하여 44명(23.2%)의 환자들이 RLS로 진단이 가능하였다. 따라서 전체 환자군을 44명의 RLS군과 146명의 비 RLS군으로 나누어 분석하였다. 두 군간의 성별, 나이, 유병기간, 약물치료의 기간, 항정신병약물의 클로프로마진 등가량(chlorpromazine equivalent) 등은 유의한 차이를 보이지 않았으나 IRLSSG rating scale을 통해 측정된 International Restless Legs Scale 점수는 RLS군에서 유의하게 높았다(표 1).

전체 190명의 대상자들에서 DAT1의 40 bp VNTR의 유전자형은 7/10, 9/10, 10/10, 10/11의 네 가지 형태를 보였다. 7/10 유전자형은 7.9% (n=15), 9/10 유전자형은 5.3% (n=10), 10/10 유전자형은 82.6% (n=157), 10/11 유

자형은 4.2% (n=8)이었다. 유전자형의 빈도(genotype frequency)는 Hardy-Weinberg 평형을 벗어나지 않았다( $\chi^2 = 1.72$ ,  $p = 0.944$ ). RLS군과 비RLS군간에 DAT1 유전자의 40 bp VNTR 유전자형의 빈도(genotype frequency)에서 차이가 없었으며(표 2;  $\chi^2 = 1.11$ ,  $p = 0.797$ ), 대립유전자빈도(allele frequency;  $\chi^2 = 1.10$ ,  $p = 0.805$ )도 차이를 보이지 않았다(표 3).

### 고 찰

본 연구는 항정신병약물로 유발된 RLS와 DAT1 유전자 40 bp VNTR 다형성간의 연관성을 밝히고자 하였고, 그 결과는 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났다.

RLS의 발생에 있어서 유전적인 요인이 상당히 중요할 것으로 생각되나 이전에 도파민과 관련된 후보유전자들에서 유의한 연관을 보였던 연구결과는 거의 없었다. 이전에 도파민 D1 수용체 유전자 -48A/G, 도파민 D2 수용체 유전자 Ser311Cys, 도파민 D3 수용체 유전자 Ser9Gly, 도파민 D4 수용체 유전자 -521C/T, 도파민 D5 수용체 유전자 Pro326Pro, DAT1 유전자 40 bp VNTR, tyrosine hydroxylase 유전자 Val81Met, 도파민  $\beta$ -hydroxylase 유전자 444G/A, neurotensin 유전자들에 대해서 연구되었으나 모두 유의한 결과를 보이지 않았다(27,32).

본 연구자가 연구한 DAT1 유전자 40 bp VNTR은 이전에 Desautels 등이 보고한 것과 일치되는 결과를 보였다. 또한, 이전에 항정신병약물에 의한 RLS와 도파민 D1

**Table 1.** Differences in the demographics and RLS score between schizophrenic patients with and without RLS

	RLS (N=44)	No RLS (N=146)	t-test or $\chi^2$ test	
Age	39.1±10.2 years	40.0±9.0 years	t=-0.61	p=0.544
Sex (M/F)	21/23	85/61	$\chi^2=1.51$	p=0.219
Duration of illness (schizophrenia)	14.7±7.3 years	15.8±7.5 years	t=-0.82	p=0.416
Cumulative exposure to neuroleptics	13.3±6.5 years	13.1±6.9 years	t=0.14	p=0.887
Chlorpromazine equivalent	501.3±387.4	531.2±469.5	t=-0.38	p=0.702
IRLS score	19.0±5.6	5.7±8.5	t=9.75	p<0.001

The values are means ± SD. RLS : Restless legs syndrome, IRLS : International Restless Legs Scale

**Table 2.** Genotype frequency of VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene among patients with and without RLS in schizophrenia

Genotypes	RLS (N=44)	No RLS (n=146)	Total (n=190)
	N (%)	N (%)	N (%)
7/10	4 (9.1%)	11 (7.5%)	15 (7.9%)
9/10	1 (2.3%)	9 (6.2%)	10 (5.3%)
10/10	37 (84.1%)	120 (82.2%)	157 (82.6%)
10/11	2 (4.5%)	6 (4.1%)	8 (4.2%)

VNTR : Variable number of tandem repeat. RLS : Restless legs syndrome. Fisher's exact test :  $\chi^2 = 1.11$ ,  $p = 0.797$

**Table 3.** Allele frequency of VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene among patients with and without RLS in schizophrenia

Alleles (VNTR repeats)	RLS	No RLS	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
7	4 (4.5%)	11 (3.8%)	15 (3.9%)
9	1 (1.1%)	9 (3.1%)	10 (2.6%)
10	81 (92.0%)	266 (91.1%)	347 (91.3%)
11	2 (2.3%)	6 (2.1%)	8 (2.1%)

VNTR : Variable number of tandem repeat, RLS : Restless legs syndrome. Fisher's exact test :  $\chi^2 = 1.10$ ,  $p = 0.805$

수용체 유전자 -48A/G, 도파민 D2 수용체 유전자 TaqI A, 도파민 D3 유전자 Ser9Gly, 도파민 D4 유전자 -521C/T 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism ; SNP) 과 연관을 연구하였으나 모든 SNP에 대해서 연관을 발견하지 못하였었다(21). 그러나, 이제까지의 연구들은 도파민 관련 유전자들에서 각기 하나의 SNP만을 연구한 것이므로 그 외의 다른 SNP가 항정신병약물에 의한 RLS와 연관되어 있을 가능성을 배제할 수는 없다. 또한, 이전에 일차성 RLS와 유의한 연관을 보였던 유전자들인 monoamine oxidase A 유전자와 divalent metal transporter 1 유전자 등이 항정신병약물에 의한 RLS와 연관되어 있을 수 있다(33,34).

본 연구는 몇 가지 제한점들을 가지고 있다. 첫째, 연구대상자수가 작았던 것이 이 연구의 결과를 일반화시키기 어려운 점이라고 할 수 있다. 특히 RLS군의 수가 작았는데 향후 보다 많은 대상군에서의 연구가 필요할 것으로 생각된다. 둘째, DAT1 유전자에 대해서 40 bp VNTR외에 다른 SNP는 연구하지 못하였다는 것이다. 우리가 연구한 3' 비해독부위(untranslated region ; UTR)에 위치하고 있는 40 bp VNTR은 DAT1 유전자의 핵심적인 조절부위(regulatory element)로서 많은 연구가 이에 대해서 이루어져왔다. 그러나, DAT1 유전자는 620개의 아미노산을 암호화하는 15개의 exon으로 이루어진 유전자로서 3' UTR과 5' UTR에만도 수십개의 SNP가 알려져 있다(35,36). 마지막으로 정신분열병 환자들이 복용했던 항정신병약물이 통제되지 않았고 다양했다는 점이다. 향후에는 항정신병약물에 대한 통제를 하여 특정한 항정신병약물에 대한 RLS와 도파민 유전자와의 연관을 연구하는 것이 필요하리라 생각된다. 또한 한국인에서 일차성 RLS와 도파민 관련 유전자들과의 연관에 대한 연구를 시행하여 항정신병약물 복용시 발생하는 RLS와의 차이를 연구하는 것도 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

**목 적** : 하지불안증후군(restless legs syndrome ; RLS)의 병인은 아직 불명확하지만, 도파민 결핍과 유전적 소인이 흔히 제기된다. RLS는 도파민수용체를 차단하는 항정신병약물을 복용하는 환자들에서 더 흔히 발생하는 것으로 보인다. 본 연구에서는 정신분열병환자에서 항정신병약물에 의해 유발된 RLS와 도파민 수송체(dopamine transporter gene ; DAT1) 유전자가 연관이 있는지 알아보고자 하였다.

**방 법** : International Restless Legs Syndrome Study Group의 진단기준으로 190명의 한국인 정신분열병 환자를 대상으로 RLS에 대해서 평가하였다. 유전자형분석은

도파민 수송체 유전자와 항정신병약물로 유발된 하지불안증후군

중합효소연쇄반응기법을 사용하여 DAT1 유전자의 40 염기쌍(basepair) variable number of tandem repeat(VNTR)에 대해서 시행되었다.

**결 과** : 우리는 44명의 RLS군과 146명의 비RLS군으로 환자들을 분류하였다. 두 군간의 유전자형과 대립유전자 빈도의 차이를 분석한 결과 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

**결 론** : 이 연구는 DAT1 유전자의 40 bp VNTR 다형성이 항정신병약물로 유발된 RLS와 연관이 없다는 것을 시사한다. 이 결과를 확증하기 위해서는 향후 보다 대규모의 연합연구가 필요할 것이다.

**중심 단어** : 하지불안증후군 · 항정신병약물 · 정신분열병 · 도파민 수송체 유전자 · VNTR 다형성.

## REFERENCES

1. Cho YW, Shin WC, Yun CH, Hong SB, Kim JH, Allen RP, Earley CJ. Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults. *Sleep* 2008;31:219-223
2. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938-943
3. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Rinne JO. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54:502-504
4. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic receptor dysfunction in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999;52:932-937
5. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, Medori R, Rubin M, Oertel WH, Trenkwalder C. A randomized, controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999;52:944-950
6. Horiguchi J, Yamashita H, Mizuno S, Kuramoto Y, Kagaya A, Yamawaki S, Inami Y. Nocturnal eating/drinking syndrome and neuroleptic-induced restless syndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:33-36
7. Pinninti NR, Mago R, Townsend J, Doghramji K. Periodic restless legs syndrome associated with quetiapine use: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:617-618
8. Wetter TC, Brunner J, Bronisch T. Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:109-111
9. Kang SG, Lee HJ, Jung SW, Cho SN, Han C, Kim YK, Kim SH, Lee MS, Joe SH, Jung IK, Kim L. Characteristics and clinical correlates of restless legs syndrome in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:1078-1083
10. 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
11. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: Clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-1441
12. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, Wilson V, Chokroverty S. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996; 46:92-95
13. Lazzarini A, Walters AS, Hickey K, Coccagna G, Lugaresi E, Ehren-

- berg BL, Picchietti DL, Brin M, Stenroos ES, Verrico T, Johnson WG. Studies of penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. *Mov Disord* 1999;46:92-95
14. Walters AS, Picchietti D, Hening W, Lazzarini A. Variable expressivity in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol* 1990;47:1219-1220
  15. Pichler I, Marroni F, Volpato CB, Gusella JF, Klein C, Casari G, De Grandi A, Pramstaller PP. 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
  16. 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
  17. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Xiong L, Walters AS, Ehrenberg BL, Brisebois K, Desautels AK, Gingras Y, Johnson WG, Lugaresi E, Coccagna G, Picchietti DL, Lazzarini A, Rouleau GA. Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. *Arch Neurol* 2005;62:591-596
  18. Levchenko A, Montplaisir JY, Dube MP, Riviere JB, St-Onge J, Turecki G, Xiong L, Thibodeau P, Desautels A, Verlaan DJ, Rouleau GA. The 14q restless legs syndrome locus in the French Canadian population. *Ann Neurol* 2004;55:887-891
  19. Kemlink D, Plazzi G, Vetrugno R, Provini F, Polo O, Stiasny-Kolster K, Oertel W, Nevsimalova S, Sonka K, Hogg B, Frauscher B, Hadjigeorgiou GM, Pramstaller PP, Lichtner P, Meitinger T, Muller-Myshok B, Winkelmann J, Montagna P. Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on chromosome 19p13. *Neurogenetics* 2008;9:75-82
  20. Levchenko A, Provost S, Montplaisir JY, Xiong L, St-Onge J, Thibodeau P, Riviere JB, Desautels A, Turecki G, Dube MP, Rouleau GA. A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology* 2006;67:900-901
  21. Kang SG, Lee HJ, Choi JE, Park YM, Park JH, Han C, Kim YK, Kim SH, Lee MS, Joe SH, Jung IK, Kim L. 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
  22. Kang SG, Lee HJ, Choi JE, Park JH, Lee SS, Han C, Kim YK, Kim SH, Lee MS, Joe SH, Jung IK, Kim L. Possible association between G-protein  $\beta 3$  subunit C825T polymorphism and antipsychotic-induced restless legs syndrome in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica* 2007;19:351-356
  23. Giros B, Caron MG. Molecular characterization of the dopamine transporter. *Trends Pharmacol Sci* 1993;14:43-49
  24. Vandenberg DJ, Persico AM, Uhl GR. A human dopamine transporter cDNA predicts reduced glycosylation, displays a novel repetitive element and provides racially-dimorphic TaqI RFLPs. *Brain Res Mol Brain Res* 1992;15:161-166
  25. Tamok Z, Ronai Z, Gervai J, Kereszturi E, Gadoros J, Sasvari-Szekely M, Nemoda Z. Dopaminergic candidate genes in Tourette syndrome: association between tic severity and 3' UTR polymorphism of the dopamine transporter gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144:900-905
  26. Yang B, Chan RC, Jing J, Li T, Sham P, Chen RY. A meta-analysis of association studies between the 10-repeat allele of a VNTR polymorphism in the 3'-UTR of dopamine transporter gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144:541-550
  27. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Ftouhi-Paquin N, Michaud M, Chouinard VA, Rouleau GA. Dopaminergic neurotransmission and restless legs syndrome: a genetic association analysis. *Neurology* 2001;57:1304-1306
  28. Han OS, Hong JP. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder-Korean Version., Seoul, Hana Medical Publishing;2000.
  29. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir 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
  30. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trenkwalder C, Group. IRLSS. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2003;4:121-132
  31. Sano A, Kondoh K, Kakimoto Y, Kondo I. A 40-nucleotide repeat polymorphism in the human dopamine transporter gene. *Hum Genet* 1993;91:405-406
  32. Xiong L, Levchenko A, Montplaisir J, Riviere JB, Thibodeau P, St-Onge J, Gaspar C, Desautels A, Lesperance P, Chouinard S, Turecki G, Rouleau GA. Genetic association studies of neurotensin gene and restless legs syndrome in French Canadians. *Sleep Med* 2008;9:273-282
  33. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Brisebois K, Sequeira A, Adam B, Rouleau GA. Evidence for a genetic association between monoamine oxidase A and restless legs syndrome. *Neurology* 2002;59:215-219
  34. Xiong L, Dion P, Montplaisir J, Levchenko A, Thibodeau P, Karamera L, Riviere JB, St-Onge J, Gaspar C, Dube MP, Desautels A, Turecki G, Rouleau GA. Molecular genetic studies of DMT1 on 12q in French-Canadian restless legs syndrome patients and families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007;144:911-917
  35. Grunhage F, Schulze TG, Muller DJ, Lanczik M, Franzek E, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Knapp M, Cichon S, Maier W, Rietschel M, Propping P, Nothen MM. Systematic screening for DNA sequence variation in the coding region of the human dopamine transporter gene (DAT1). *Mol Psychiatry* 2000;5:275-282
  36. Friedel S, Saar K, Sauer S, Dempfle A, Walitza S, Renner T, Romanos M, Freitag C, Seitz C, Palmason H, Scherag A, Windemuth-Kieselbach C, Schimmelmann BG, Wewetzer C, Meyer J, Warnke A, Lesch KP, Reinhardt R, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Hinney A, Remschmidt H, Schafer H, Konrad K, Hubner N, Hebebrand J. Association and linkage of allelic variants of the dopamine transporter gene in ADHD. *Mol Psychiatry* 2007;12:923-933