

한국인 조현병 환자와 도파민 D2 수용체 유전자 다형성과의 관련연구

충남대학병원 정신건강의학과,¹ 충남대학교 의학전문대학원 정신건강의학교실,² 해부학교실³
김태성¹ · 차승민¹ · 왕성근² · 김정란² · 이영호³ · 최혜인³ · 지익성²

Association Study between *DRD2* Genetic Polymorphisms and Schizophrenia in a Korean Population

Tae-Sung Kim, MD,¹ Seung-Min Cha, MD,¹ Seong-Keun Wang, MD,²
Jeong-Lan Kim, MD,² Young-Ho Lee, MD,³ Hye-In Choi, MS,³ Ik-Seung Chee, MD²

¹Department of Psychiatry, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

²Departments of Psychiatry, ³Anatomy, School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Objectives This study was designed to investigate the association between the dopamine D2 receptor (*DRD2*) genetic polymorphism [*TaqIB* (rs17294542) and *TaqID* (rs1800498)] and patients with schizophrenia.

Methods *TaqIB* (rs17294542) and *TaqID* (rs1800498) polymorphism of the *DRD2* gene were typed in 100 patients with schizophrenia and 109 normal controls.

Results There were no statistical differences in genotype and allele distribution of *TaqIB* (rs17294542) and *TaqID* (rs1800498) genetic polymorphism between patients with schizophrenia and normal controls.

Conclusions These results suggest that the *TaqIB* (rs17294542) and *TaqID* (rs1800498) polymorphisms of the *DRD2* gene may not be associated with schizophrenia in the Korean population.

Key Words Schizophrenia · *DRD2* · Genetic polymorphism · Association study.

Received: August 19, 2011 / Revised: September 9, 2011 / Accepted: September 20, 2011

Address for correspondence: Ik-Seung Chee, MD

Department of Psychiatry, School of Medicine, Chungnam National University, 6 Munwha 1-dong, Jung-gu, Daejeon 301-747, Korea

Tel: +82-42-280-8291, Fax: +82-42-280-7886, E-mail: ischee@cnu.ac.kr

서 론

조현병은 조기 발병하여 만성화되어 개인의 사회기능 및 삶의 질이 황폐화되고 가족은 물론 사회적으로도 비용 부담이 증가 되는 주요 정신질환이지만, 아직 그 원인은 명확하게 밝혀져 있지 않다. 비록 현재까지 유전방식이나 특정한 유전자가 확실하게 규명되지는 않았지만²⁾ 조현병 환자의 가계연구와 쌍생아 그리고 양자연구를 통하여 유전적 요인이 중요한 원인이 될 수 있다는 점이 제시되었다.³⁾

도파민 체계의 이상이 조현병 발병에 중요한 역할을 하고⁴⁾ 도파민 체계를 관장하는 유전자가 조현병의 유전연구의 후보유전자로 여겨지는데⁵⁾ 특히, 도파민 D2 수용체(이하 *DRD2*)는 조현병의 원인과 병리현상과 밀접한 관련이 있을 뿐만 아니라⁶⁾ 항정

신병 약물의 작용에도 중요한 역할을 하기 때문에⁷⁾ *DRD2* 유전자를 대상으로 조현병의 유전적 원인을 밝히려는 연구가 많이 시행되었으나 일치되는 연구결과가 없어 명확한 관련성을 보여주지 못하고 있는데, 아마도 그 이유는 연구들 간의 방법론의 차이, 조현병의 유전적 현상학적 다양성, 유전자좌의 변이성, 연구대상의 수나 검증력의 차이 등 때문일 수도 있다.⁸⁾

DRD2 유전자는 염색체 11q22-23에 위치하고 *TaqIA*(rs1800497) 다형성이 보고된 이후,⁹⁾ *TaqIB*(rs17294542) 다형성¹⁰⁾과 *TaqID*(rs1800498) 다형성¹¹⁾이 보고되었다. 특히 *TaqIA*(rs1800497) 다형성은 *Ser311Cys* 다형성과 함께 정신질환과의 관련성을 밝히려는 후보 유전자로 많은 연구가 진행되었고, 국내에서도 *TaqIA*(rs1800497) 다형성과의 연구가 조현병¹²⁾ 뿐만 아니라 조현병에서 항정신병 약물의 치료반응,¹³⁾ 틱장애,¹⁴⁾ 알코올 의존,¹⁵⁾ 공

황장애,¹⁶⁾ 사회공포증,¹⁷⁾ 외상후 스트레스장애¹⁸⁾ 등을 대상으로 확대되고 있다. 저자들은 *DRD2* 유전자의 *TaqI* 다형성 중 *Taq-IA* (rs1800497) 다형성에 비해 연구가 적은 *TaqIB*(rs17294542) 다형성과 *TaqID*(rs1800498) 다형성을 대상으로 한국인 조현병과의 관련성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법

연구대상

대상 환자군

충남대학병원 정신과 병동에 입원한 환자 중 두 명 이상의 정신과 전문의에 의하여 DSM-IV의 조현병 진단 기준에 부합되고 신체질환이나 신경학적 질환이 없는 조현병 환자 100명을 대상으로 하였고 평균연령은 35.4 ± 9.8세였다.

정상 대조군

정상 대조군은 지원자 모집을 통해 정신적으로나 신체적으로 건강하다고 판단되는 사람들 중에서 연구목적과 방법을 설명하여 참여한 사람 109명을 대상으로 하였고 평균연령은 28.8 ± 3.6세였다. 대상은 저자와의 면담을 통해 두부외상 및 신경학적 질환이나 주정중독 약물남용의 과거력, 정신질환의 가족력 그리고 정신질환의 병력이 있는 경우는 제외하였다.

연구방법

모든 대상자에게 본 연구의 목적과 취지에 대하여 충분히 설명하고 비밀 유지를 약속하였다. 연구의 특성과 연구 참여 의사 철회에 대한 권리를 모두에게 설명하였고, 자발적인 참가자에 한해서만 연구 참여 동의를 작성하게 하였다. 본 연구는 충남대학병원 임상시험심사위원회(IRB No : 1009-102)의 승인을 받았다.

유전자 분석

모든 대상에서 정맥혈을 채취하여 Genomic DNA extraction Kit(Promega-Wizard Genomic DNA)를 사용하여 DNA를 분리하고 증합 효소 연쇄반응을 시행하였다. *TaqIB*(rs17294542) 다형성은 Castiglione 등¹⁹⁾의 방법으로, *TaqID*(rs1800498) 다형성은 Kidd 등²⁰⁾의 방법을 이용하였는데, *TaqIB*(rs17294542) 다형성과 *TaqID*(rs1800498) 다형성을 알아보기 위한 시발체 *TaqIB*(rs17294542)는 FD : GAT ACC CAC TTC AGG AAG TC, RS : GAT GTG TAG GAA TTA GCC AGG, *TaqID*(rs1800498)는 FD : CCC AGC GAG AGG GAG TA, RS : GAC AAC TTT GTA AGC ATG으로 하였다. PCR 증

폭반응조건은 DNA 100 ng, dNTP 140 μM, 각 시발체 1 μM, 10 × buffer, Ampli Taq polymerase 1 U를 잘 혼합하여 25 μL가 되게 하였다. Thermocycler(Takara, Shiga, Japan)를 이용하여 *TaqIB*(rs17294542) 다형성은 94°C에서 2분간 1주기를 시행한 후 94°C 1분, 60°C 1분, 72°C 1분 50초, 마지막은 72°C에서 35주기를 시행하였다. *TaqID*(rs1800498)는 94°C에서 2분간 1주기를 시행하고, 94°C 1분, 60°C 1분, 72°C 1분20초, 마지막으로 72°C에서 35주기를 시행하였다.

PCR에서 얻어진 반응물을 제한효소 *Taq* polymerase로 처리하여 2.5% agarose gel 상에 전기 영동시켜 유전자형을 판별하였다. *TaqIB*(rs17294542) 유전자형 판별에서 B1/B1은 495 bp에 한 개의 띠로, B1/B2는 495 bp, 267 bp, 192 bp의 세 개의 띠로, B2/B2는 267 bp, 192 bp의 두 개의 띠로 나타난다. *TaqID*(rs1800498) 유전자형 판별은 D1/D1은 420 bp에 한 개의 띠로, D1/D2는 420 bp, 274 bp, 146 bp의 3개의 띠로, D2/D2는 274 bp, 146 bp의 2개의 띠로 나타난다.

통계분석방법

조현병 환자군과 정상 대조군의 유전자형과 대립유전자 빈도에 대한 유의성 검증을 위하여 통계프로그램 SPSS V12을 사용하여 chi-square test를 시행하였고 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

TaqI B(rs17294542)의 유전자형과 대립유전자

조현병 환자군

유전자형은 B1/B1 8(8%), B1/B2 42(42%), B2/B2 50(50%), 대립유전자의 빈도는 B1 58(29%), B2 142(71%)였다. Hardy-Weinberg equilibrium(이하 HWE)의 예상치와 차이가 없었다($\chi^2 = 0.04$, $p = 0.84$).

정상 대조군

유전자형은 B1/B1 11(10.1%), B1/B2 56(51.4%), B2/B2 42(38.5%), 대립유전자의 빈도는 B1 78(35.8%), B2 140(64.2%)이었다. HWE의 예상치와 차이가 없었다($\chi^2 = 1.52$, $p = 0.22$).

환자군과 대조군에서 *TaqIB*(rs17294542)의 유전자형과 대립유전자 비교

양군 간의 *TaqIB*(rs17294542)의 유전자형($\chi^2 = 2.787$, $df = 2$, $p = 0.254$)과 대립유전자($\chi^2 = 2.184$, $df = 1$, $p = 0.145$)비교에서 차이가 없었다(Table 1).

TaqID(rs1800498)의 유전자형과 대립유전자

조현병 환자군

유전자형은 D1/D1 0(0%), D1/D2 15(15%), D2/D2 85(50%), 대립유전자의 빈도는 D1 15(7.5%), D2 185(92.5%)였다. HWE의 예상치와 차이가 없었다($\chi^2 = 0.66, p = 0.42$).

정상 대조군

유전자형은 D1/D1 0(0%), D1/D2 12(10.1%), D2/D2 97(89.95%), 대립유전자의 빈도는 D1 12(5.5%), D2 206(94.5%)이었다. HWE의 예상치와 차이가 없었다($\chi^2 = 0.34, p = 0.56$).

환자군과 대조군에서 TaqID(rs1800498)의 유전자형과 대립유전자 비교

양군 간의 TaqID(rs1800498)의 유전자형($\chi^2 = 0.738, df = 2, p = 0.691$)과 대립유전자($\chi^2 = 0.687, df = 1, p = 0.432$)비교에서 차이가 없었다(Table 2).

고찰

저자들은 한국인 조현병 환자와 도파민 D2 수용체(DRD2) 유전자 다형성 중 TaqIB(rs17294542) 다형성과 TaqID(rs1800498) 다형성과의 관련성을 알아보기 위하여 본 연구를 시행한 결과 조현병 환자군과 정상 대조군 사이에서 TaqIB(rs17294542) 다형성과 TaqID(rs1800498) 다형성의 유전자형과 대립유전자의 빈도 차이를 발견하지 못하였다.

TaqIB(rs17294542) 다형성과 TaqID(rs1800498) 다형성에 대한 연구를 살펴보면 조현병과 TaqIB(rs17294542) 다형성과 TaqID(rs1800498) 다형성과의 관련연구는 많지 않았다. 단독으로 시행된 연구는 없었고 다른 DRD2 다형성과 같이 시행된 연구가 몇 편 있었는데, Dubertret 등²¹⁾은 프랑스 조현병 환자를 대상으로 TaqIA(rs1800497) 다형성과 TaqIB(rs17294542) 다형성과의 연합연구와 일배체형(haplotype) 연구를 시행한 결과 조현병군에서 TaqIA2 대립유전자가 TaqIB2 대립유전자가 정상군보다 더 많아서 이들이 조현병의 발병에 유전적 요인으로 작용하고 또한 부모의 B2A2 일배체형이 조현병 자녀에게 더 많이 전달되었는데, 특히 20세 이후에 발병한 조현병 환자에서 더 많아 B2A2 일배체형이 조현병의 발병연령에 영향을 주는 조절인자(modifying factor)로 작용하는 것으로 보인다고 하였다.

또한 Dubertret 등²²⁾은 연합연구에서는 DRD2 유전자 다형성 중 rs2242592, rs6277, rs179732는 조현병과 관련이 있었지만 TaqIB(rs17294542) 다형성과 TaqID(rs1800498) 다형성은 관련이 없었고, transmission disequilibrium test에서는 TaqI

Table 1. Genotype distribution and allele frequencies (number %) of the TaqIB polymorphism in patients and in controls

	Genotype			Allele	
	B1/B1	B1/B2	B2/B2	B1	B2
Schizophrenics (n = 100)	8 (8.0)	42 (42.0)	50 (50.0)	58 (29.0)	142 (71.0)
Controls (n = 109)	11 (10.1)	56 (51.4)	42 (38.5)	78 (35.8)	140 (64.2)

Statistical results are given for comparison of genotype distribution and allele frequencies between 2 groups (genotype : $\chi^2 = 2.787, df = 2, p = 0.254$; allele frequencies : $\chi^2 = 2.184, df = 1, p = 0.145$)

Table 2. Genotype distribution and allele frequencies (number %) of the TaqID polymorphism in patients and in controls

	Genotype			Allele	
	D1/D1	D1/D2	D2/D2	D1	D2
Schizophrenics (n = 100)	0	15 (15.0)	85 (85.0)	15 (7.5)	185 (92.5)
Controls (n = 109)	0	12 (11.0)	97 (89.0)	12 (5.5)	206 (94.5)

Statistical results are given for comparison of genotype distribution and allele frequencies among the 2 groups (genotype : $\chi^2 = 0.738, df = 2, p = 0.691$; allele frequencies : $\chi^2 = 0.687, df = 1, p = 0.432$)

A1/A2의 A2 대립유전자만이 관련이 있다고 하였고, TaqIB1/B2나 TaqID1/D2는 아무런 관련이 없다고 하였으며, 추후 연구에서는 rs2242592와 rs1800497(TaqIA)가 각각 독립적으로 또는 서로 상호작용하여 조현병과 관련이 있다고 하였는데, TaqIA(rs1800497) 다형성은 조현병의 원인적 요인보다는 발병 연령의 조절인자로 작용하는 것으로 보인다고 재 확인 하였고, TaqIB(rs17294542)다형성과 TaqID(rs1800498) 다형성은 조현병과는 관련이 없었다고 하였다.⁸⁾

Golimbet 등²³⁾은 부모와 2명 이상의 자녀 중 조현병에 이환된 자녀와 정상인 자녀가 있는 러시아인 가족을 대상으로 TaqIA(rs1800497) 다형성과 TaqIB(rs17294542) 다형성과의 연관 연구(linkage analysis) 결과 TaqIA(rs1800497) 다형성의 common allele이 조현병에 이환된 자녀에 더 많아 TaqIA(rs1800497) 다형성의 marker가 조현병과 관련이 있을 수 있다고 하였는데, 아버지보다는 어머니의 대립유전자가 전달되는 경향이 더 높았다 하였고, TaqIB(rs17294542) 다형성과는 관련이 없었다고 하였다. Behravan 등²⁴⁾도 급성 악화된 이란의 조현병 환자를 정상인과 비교하여 TaqIA(rs1800497) 다형성과 TaqIB(rs17294542) 다형성을 비교해본 결과 TaqIA(rs1800497) 다형성과 TaqIB(rs17294542) 다형성 모두 조현병과 관련이 없었다고 하였다. 본 연구결과도 TaqIB(rs17294542) 다형성이나 TaqID(rs1800498) 다형성이 조현병과 관련이 없다는 이러한 연구결과를 지지하는 소견이라고 할 수 있다.

최근에는 연합연구나 연관연구뿐만 아니라 조현병의 약물치료에 대한 반응이나 항정신병 약물의 부작용과 유전자 다형성

과의 관련연구가 시도되고 있다.

Hwang 등²⁵⁾은 백인과 아프리카계 미국인 조현병 환자 중에서 정형적 항정신병 약물에 반응이 없는 난치성 환자군과 부작용으로 견디지 못하는 환자군을 대상으로 clozapine의 치료 반응성과의 관련연구에서 12개의 DRD2 유전자 다형성(-241A/G, -141Cins/del, rs4648317, rs1125394, TaqIB, TaqID, rs6275, C957T, rs2242591, rs2242592, rs2242593, TaqIA)과의 관련성을 알아본 결과, 백인군에서는 반응군 비반응군 모두 관련이 없었고 아프리카계 미국인군에서는 TaqIB(rs17294542) 다형성이 TaqIA(rs1800497) 다형성과 rs1125394 다형성과 함께 치료 반응군에서 반응 예측인자로 작용한다고 하였다. 인도의 Vijayan 등²⁶⁾은 DRD2 유전자의 TaqIB(rs17294542) 다형성, TaqID(rs1800498) 다형성, S311C 다형성, H313H 다형성, TaqIA(rs1800497) 다형성을 대상으로 조현병과의 관련연구 및 정신병 약물반응에 대한 연구에서, H313H의 T/T 유전자형이 조현병의 발병과 관련이 있고, TaqI B1/B1 유전자형에서 정신병리 점수가 더 높았다고 하였으며, TaqI D1/D1와 H313H T/T 유전자형이 비반응군 보다 반응군에서 빈도가 더 높게 나타났다고 하였다.

그러나 Kaiser 등²⁷⁾은 독일 조현병 환자를 대상으로 항정신병 약물의 부작용인 추체외로 증상과 9개의 DRD2 유전자 다형성(-241A/G, -141Cins/del, TaqIB, TaqID, Val96Ala, Leu-141Leu, Pro310Ser, Ser311Cys, TaqIA)과의 관련연구에서 어떠한 것도 추체외로 증상의 예측인자로 작용하지 않았다고 하였다. Wu 등²⁸⁾은 클로르푸로마진으로 치료받는 중국의 조현병 환자를 대상으로 추체외로 증상과 DRD2 유전자 다형성(-141Cins/del, TaqIB, TaqID, Ser311Cys, rs6275, rs6277, TaqIA)과 관련연구에서 TaqID(rs1800498) 다형성, Ser311Cys 다형성, rs6277 다형성은 너무 빈도가 낮아 비교하기가 어려웠고, -141Cins/del 다형성, TaqIB(rs17294542) 다형성, rs6275 다형성, TaqIA(rs1800497) 다형성도 추체외로 증상의 예측자로 관련이 없었다고 하였다.

Xing 등²⁹⁾도 리스페리돈으로 치료받은 중국의 조현병 환자를 대상으로 6개의 DRD2 유전자 다형성과의 치료적 반응성을 연구한 결과 A-241G 다형성만 예측인자로 작용하고, 다른 5개의 다형성(-141Cins/del, TaqIB, rs1076562, T939C, TaqIA)은 치료적 반응성과는 관련이 없었다고 하였고, Lafuente 등³⁰⁾은 DRD2 유전자 다형성(TaqIA, TaqIB, -141Cins/del)과 도파민 분해 효소 유전자 다형성(COMT G158A, A-278G)과의 조현병과 양극성 장애 환자에서 항정신병 약물치료로 발생한 추체외로 증상과의 관련연구에서 조현병과 DRD2 유전자 다형성(TaqIA, TaqIB, -141Cins/del)과 COMT 유전자 다형성과는 관련이 없었고, 양극성 장애에서 COMT G158A 다형성은 관련이 있었

다고 하였다. Park 등³¹⁾도 한국인 조현병 환자를 대상으로 TaqID(rs1800498)를 포함한 5개의 DRD2 유전자 다형성(TaqIA, TaqID, NcoI, Ser311Cys, -141Cins/del)과 지연성 운동장애와는 관련이 없다고 하였다.

이상과 같이 DRD2 유전자 다형성과 조현병과의 관련성을 밝히려는 연구가 시행되고 있으나 TaqIB(rs17294542) 다형성이나 TaqID(rs1800498) 다형성과의 관련연구는 아직 연구가 미흡하고, 일부 시행된 연구결과는 조현병과 관련이 없었다. 이는 한국인 조현병을 대상으로 한 본 연구와도 같은 결과인데 다양한 인종을 대상으로 많은 연구가 시행된 다른 DRD2 유전자 다형성과는 달리 TaqIB(rs17294542) 다형성이나 TaqID(rs1800498) 다형성에 대한 연구가 아직은 많지 않아 비교 설명하기가 어려운 점이 있다. 또한 본 연구는 그 대상 수가 적고, 성별과 연령 등을 충분히 고려하지 못하였는데 향후 이러한 점들을 잘 통제하여 재확인할 필요가 있다. 이미 기술한 것처럼 일부 연구에서 조현병의 정신병리나 약물반응의 예측인자로 작용할 수 있다는 보고나 가족을 대상으로 한 연구에서 다른 유전자 다형성과 상호작용하여 조현병과 관련이 있을 수 있고, 특히 Lee 등³²⁾의 연구(multi-stage association analyses)처럼 새로운 방법을 통한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어: 조현병·도파민 D2 수용체·유전자 다형성·연합 연구.

Acknowledgments

본 논문은 2008년도 충남대학교 학술연구비의 지원에 의하여 연구되었음(This study was financially supported by research fund of Chungnam National University in 2008).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Serretti A, Mandelli L, Bajo E, Cevenini N, Papili P, Mori E, et al. The socio-economical burden of schizophrenia: a simulation of cost-offset of early intervention program in Italy. Eur Psychiatry 2009; 24:11-16
- 2) McGuffin P, Owen MJ, Farmer AE. Genetic basis of schizophrenia. Lancet 1995;346:678-682.
- 3) Tsuang MT, Gilbertson MW, Faraone SV. The genetics of schizophrenia. Current knowledge and future directions. Schizophr Res 1991; 4:157-171.
- 4) Carlsson A. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 1988;1:179-186.
- 5) Sobell JL, Heston LL, Sommer SS. Novel association approach for determining the genetic predisposition to schizophrenia: case-control resource and testing of a candidate gene. Am J Med Genet 1993; 48:28-35.
- 6) Comings DE, Comings BG, Muhleman D, Dietz G, Shahbahrani B, Tost D, et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. JAMA 1991;266:1793-1800.
- 7) Kapur S, Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central

- role for dopamine D2 receptors. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:1081-1090.
- 8) **Dubertret C, Bardel C, Ramoz N, Martin PM, Deybach JC, Adès J, et al.** A genetic schizophrenia-susceptibility region located between the ANKK1 and DRD2 genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:492-499.
 - 9) **Grandy DK, Litt M, Allen L, Bunzow JR, Marchionni M, Makam H, et al.** The human dopamine D2 receptor gene is located on chromosome 11 at q22-q23 and identifies a TaqI RFLP. *Am J Hum Genet* 1989; 45:778-785.
 - 10) **Hauge XY, Grandy DK, Eubanks JH, Evans GA, Civelli O, Litt M.** Detection and characterization of additional DNA polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene. *Genomics* 1991;10:527-530.
 - 11) **Parsian A, Fisher L, O'Malley KL, Todd RD.** A new TaqI RFLP within intron 2 of human dopamine D2 receptor gene (DRD2). *Nucleic Acids Res* 1991;19:6977.
 - 12) **Lee HS, Lee MS, Suh KY.** Distribution of the TaqI polymorphism of the dopamine D2 receptor in a Korean schizophrenic population. *J Korean Neuropsychiatric Assoc* 1995;34:1641-1651.
 - 13) **Kang CJ.** The relationship between Taq I A dopamine D2 receptor polymorphism and therapeutic response to antipsychotics in schizophrenic patients. *Korean J Biological Psychiatry* 2005;12:107-113.
 - 14) **Lee SI, Cho IH, Kim SM, Lee MS, Jung HY.** Association study between tic disorder and dopamine D2 receptor gene polymorphism in Korean population. *Korean J Biological Psychiatry* 2006;13:299-304.
 - 15) **Choi TY, Kim HN, Han DH, Min KJ, Lee YS, Na C.** Relationship between alcohol withdrawal symptoms and dopaminergic gene polymorphisms (DRD2, DAT, COMT) in alcohol dependence patients. *Korean J Biological Psychiatry* 2006;13:178-189.
 - 16) **Lim SW, Kim BJ, Oh KS, Lee MS.** Association between panic disorder and dopamine D2 receptor TaqI A polymorphism. *Anxiety and Mood* 2006;2:45-49.
 - 17) **Kim BJ, Lim SW, Shin DW, Oh KS, Lee MS.** Dopamine D2 receptor gene TaqI A polymorphism in Korean social phobia patients: preliminary study. *Korean J of Biological Psychiatry* 2007;14:106-114.
 - 18) **Lee SY, Chung HG, Kim TY, Choi JH, Chung MY, So HS, et al.** D2 dopamine receptor (DRD2) gene polymorphism and combat-related posttraumatic stress disorder in vietnam veterans. *Anxiety and Mood* 2008;4:142-147.
 - 19) **Castiglione CM, Deinard AS, Speed WC, Sirugo G, Rosenbaum HC, Zhang Y, et al.** Evolution of haplotypes at the DRD2 locus. *Am J Hum Genet* 1995;57:1445-1456.
 - 20) **Kidd KK, Pakstis AJ, Castiglione CM, Kidd JR, Speed WC, Goldman D, et al.** DRD2 haplotypes containing the TaqI A1 allele: implications for alcoholism research. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:697-705.
 - 21) **Dubertret C, Gorwood P, Gouya L, Deybach JC, Adès J.** Association and excess of transmission of a DRD2 haplotype in a sample of French schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001;49:203-212.
 - 22) **Dubertret C, Gouya L, Hanoun N, Deybach JC, Adès J, Hamon M, et al.** The 3' region of the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;67:75-85.
 - 23) **Golimbet VE, Aksenova MG, Nosikov VV, Orlova VA, Kaleda VG.** Analysis of the linkage of the Taq1A and Taq1B loci of the dopamine D2 receptor gene with schizophrenia in patients and their siblings. *Neurosci Behav Physiol* 2003;33:223-225.
 - 24) **Behravan J, Hemayatkar M, Toufani H, Abdollahian E.** Linkage and association of DRD2 gene TaqI polymorphism with schizophrenia in an Iranian population. *Arch Iran Med* 2008;11:252-256.
 - 25) **Hwang R, Shinkai T, De Luca V, Müller DJ, Ni X, Macciardi F, et al.** Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D(2) receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 181:179-187.
 - 26) **Vijayan NN, Bhaskaran S, Koshy LV, Natarajan C, Srinivas L, Nair CM, et al.** Association of dopamine receptor polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic response in a South Indian population. *Behav Brain Funct* 2007;3:34.
 - 27) **Kaiser R, Tremblay PB, Klufmüller F, Roots I, Brockmüller J.** Relationship between adverse effects of antipsychotic treatment and dopamine D(2) receptor polymorphisms in patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2002;7:695-705.
 - 28) **Wu SN, Gao R, Xing QH, Li HF, Shen YF, Gu NF, et al.** Association of DRD2 polymorphisms and chlorpromazine-induced extrapyramidal syndrome in Chinese schizophrenic patients. *Acta Pharmacol Sin* 2006;27:966-970.
 - 29) **Xing Q, Qian X, Li H, Wong S, Wu S, Feng G, et al.** The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10:631-637.
 - 30) **Lafuente A, Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gasso P, et al.** Polymorphism of dopamine D2 receptor (TaqIA, TaqIB, and-141C Ins/Del) and dopamine degradation enzyme (COMT G158A, A-278G) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Res* 2008;161:131-141.
 - 31) **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.
 - 32) **Lee KY, Joo EJ, Ji YI, Kim DH, Park JB, Chung IW, et al.** Associations between DRDs and schizophrenia in a Korean population: multi-stage association analyses. *Exp Mol Med* 2011;43:44-52.