

# 유전병의 원인유전자 해석

## —Triplet repeat 신장병—

### (Dentatorubral—Pallidolusian Atrophy : DRPLA)

Masao Yamada

Triplet repeat 신장은 새로운 변이종으로, 지금까지 신경과 관련한 여러종류의 질환에서 발견되고 있다. Repeat신장정도와 발병 연령은 역상관 관계에 있고, 부모(질환에 의함)로부터 전달되면 한층 더 신장되는 것으로 알려져있다. 동일한 가계라도 세대를 거치면서 유년발병·중증화하는 표현축진현상이 공통적으로 관찰되고, 이는 신장 repeat의 추가 신장으로 설명된다. 현재 신장 repeat의 불안정성 분자구조와, 특정 영역에서의 신경세포사멸에 대한 분자구조 연구가 활발하게 진행되고 있다.

#### → 서론

DNA 재조합기술이 발전함에 따라 인간과 같은 복잡한 계놈을 가진 생물의 유전자 분석이 가능해지고, 또한 PCR법으로 미세한 변이를 쉽게 동정할 수 있어, 유전병이나 증양 등 질환원인 유전자의 동정이 활발히 진행되고 있다. 변이를 염기서열수준에서 밝혀내어 진단에 이용하도록 병 상태와 병리를 이해하고, 유전자정보에 근거한 치료법을 개발하기 위한 연구가 진행중이다. 인간 계놈은 5만 또는 10만 정도의 유전자가 존재하지만, 현재까지 기능이 밝혀진 인간 유전자는 약 3000개로 이 중 약 1000개의 유전자가 질환과 관련이 있다<sup>1)</sup>. 많은 대사 질환에서처럼 생화학적 원인이 분명하면, 단백질이나 기능 등에 근거하여 원인유전자를 cloning할 수 있지만, 생화학적 원인이 알려진 질환의 수는 그리 많지 않다. 그래서 유전자 cloning의 새로운 전략인 positional cloning법이 등장하였다. 한 가계에서 연쇄분석이나, 드물게 발견되는 염색체 이상 등, 원인유전자가 존재하는 염색체의 위치정보에 기초하여 해당영역을 검색하고, 최종적으로 원인유전자를 동정하는 방법이다. 최근 인간 계놈 프로젝트가 발전해감에 따라 DNA 다형 marker수가 비약적으로 증가하였으며, 작은 cM 정도의 인간유전자지도가 거의 완성되어 질환원인 유전자의 분리·동정이 앞으로, 지속적으로 증가할 것으로 기대된다.

질환유전자 중 최근 가장 관심이 집중되는 분야는 triplet repeat의 신장으로 새로운 변이가 발견되어, 기존의 이론으로 설명이 불가능 했던 표현축진(genetic anticipation), 유전현상의 설명이 가능하게 되었으며, 암 또는 노화 등과 관련하여 주목을 끌고 있다. DNA 다형 marker를 사용해서 최초로 mapping된 huntington disease도 triplet repeat의 신장에 의한 질환이고<sup>2)</sup>, 또 Fragile X Syndrome도 동일한 원인이다<sup>3-5)</sup>.

저자는 외국에서 드문병이나, 일본에서는 많이 보이는 Dentatorubral and Pallidolusian Atrophy : DRPLA에 상염색체 우성 유전 신경변성질환인에 대해 mapping하여 가능성 높은 영역에서 후보유전자를 선택하여 DRPLA가 triplet repeat의 신장에 기인하는 것을 발견하였다<sup>6)</sup>.

거의 동시에 니이가타대학 쓰지교수 그룹도 동일한 결과를 얻었다<sup>7)</sup>. 저자는 그 후 DRPLA원인유전자의 cDNA와 계놈 구조를 밝혀<sup>8)</sup>, 단백질 산물을 동정하고<sup>9)</sup>, 진화에 있어 repeat 신장정도를 밝혀<sup>10)</sup>, DRPLA관련 연구를 이끌고 있다<sup>11-12)</sup>. Triplet repeat 신장은 원인유전자 각각의 특정 부위에서 발생하는 변화로, 단 하나의 primer로 해석이 가능하다. 신장 repeat가 길지 않으면 PCR법으로 쉽게 증폭할 수 있고, 결과는 증폭 DNA의 크기 차이로 알 수 있어 SSCP나 염기서열결정등에 의한 그 이상의 해석이 필요없다. 그러한 의미에서, triplet 신장병(특히 CAG repeat 신장병)은 PCR법으로 식별이 가능한 질환원인유전자 변이이며, PCR법의 유용함을 보여주는 예이다.

#### I. Triplet repeat 신장 발견

지금까지 triplet 신장은 여러종류의 질환에서 발견되고 있다 (표 1 참조). 질병명은 표 1에 기재한 약호를 사용한다. Triplet repeat가 신장하는 부위는 표 1의에 FRAXF(Xq28), FRA16A(16p13.11), FRA11B(11q23.3)로도 알려져 있지만 질환은 수반하지 않는다<sup>13-16)</sup>. 또한 분자 병리적으로는 동일하지만 다른 질환 명을 가진 경우는 같은 종류로 본다. 최초로 SBMA와 FRAXA의 repeat 신장은 거의 같은 시기에 발견되었으나, 개인적으로는, La Spada가 발견한 SBMA 신장<sup>17)</sup>이 먼저 발견되었다고 생각된다. SBMA는 환자수도 적고 연구자수도 적었으며 당시(또는 현재에도) SBMA 병상태와 원인 유전자인 androgen receptor와의 관계를 연결짓기 어려웠다. 이에 비해서 FRAXA는 환자수가 많고 당시 많은 연구실이 경쟁적으로 원인유전자 분리를 진행하고 있었다. 또한 연구결과가 축적되어 repeat 신장은 쉽게 인정 받았다. 실제 FRAXA의 repeat 신장이 SBMA보다 먼저 논문으로 발표되었다<sup>3, 4, 17)</sup>.

많은 연구실에서 거의 동시에 보고 하였지만 Sutherland그룹이 최초로 repeat 신장을 밝혔다. 또한 triplet repeat 신장에 수반하는 중요한 개념인 표현축진현상과의 관계에도 FRAXA의 공헌이 크고, 많은 총설에서 FRAXA를 triplet repeat의 신장의 제 1 예로 들고 있다.

을 수반하는 질환으로 특히 60세 정도에서 발증하는 경우, 치매, 불수의운동, 경도의 소뇌실조를 일으키는 경우가 많고, 때로는 Huntington Chorea과 구별하여 진단하기 어려운 반면 유년발증할 경우, Myoclonus Epilepsy를 주된 증상으로 하는 경우가 많다. DRPLA 유전자의 CAG repeat는 정상인의 경우 7~23회 범위에서 반복되며, 일본인의 경우 10회 또는 17회 반복되는 2개의 대립유전자를 가진 사람이 가장 많다(그림 1). 환자는 유전자가 49~75회 정도로 신장하고 있다(그림 2). 환자의 발증연령과 repeat수의 관계, 부모로부터 유전된 질환 유전자의 repeat수 변화를 해석하여 표현축진현상은 다음과 같이 설명할 수 있다. 그림 3과 같이 50회 정도로 신장하고 있는 사람은 60세 정도에서 발증하고, 60회 정도로 신장하고 있는 환자는 20~30세 정도에서 발증하며, 70회 정도에 신장하면 10세까지 발증하는 것과 같이 신장정도와 발증연령은 역상관 관계에 있다. 또한 신장한 질환유전자가 부친에서 자녀에게 유전되면 8회 정도 더 신장한다. 이러한 결과로 다음과 같은 상황을 살펴보자. 50회 정도 신장한 유전자를 가지고 60세 정도에 발증한 환자가 있다고 하자. 이 사람은 생식연령동안 자신이 유전병에 걸렸다고는 전혀 생각하지 않는다.

정상범위의 반복 수를 가진 대립유전자와 신장한 대립유전자가 자녀에게 전달 확률은 각각 50%로 동일하다. 만약 환자가 남성이고, 신장한 대립유전자가 자녀에게 유전될 경우, 그 반복 수가 8회 정도 증가하므로 자녀는 58회 정도 신장한 DRPLA 유전자를 가지고 30~40세 정도에 발증해, 그 자손(제 1세대에서 보면 손자에 해당)에게 유전되면 64회 정도 신장하여 10대에서 발증한다. DRPLA의 질환유전자가 모친에서 자녀에게 유전되는 경우 신장정도가 거의 변하지 않거나, 경우에 따라서 여러 번의 축소를 발견한다. 그러나 모친으로부터 자녀에게 질환유전자가 전달되는 경우는 드물고 또는 임상적으로도 그러한 예는 드문 것이므로, 결과 해석에는 신중하여야 한다. 표 1에 기재한 8질환에 공통적으로 관찰되는 표현축진현상은 부친경유 또는 모친경유의 차이는 있지만 양쪽 모두 이같은 신장한 triplet repeat으로 설명할 수 있다.

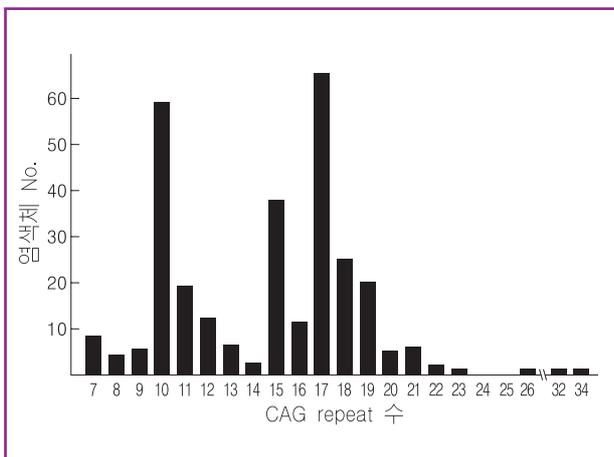


그림 1 정상 일본인 집단의 DRPLA 유전자 CAG repeat수의 분포<sup>6)</sup>

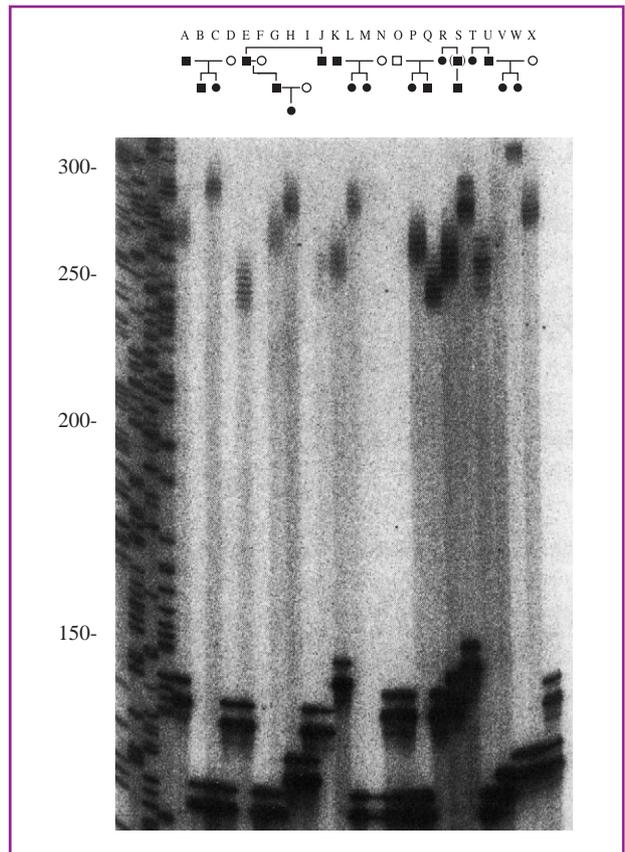


그림 2 DRPLA 환자의 한쪽의 대립유전자에 있어서의 CAG repeat 신장<sup>6)</sup>

원인유전자 CAG repeat를 포함한 부위를 PCR법으로 증폭하여, 염기서열결정에서 이용되는 gel electrophoresis로 분석하였다.

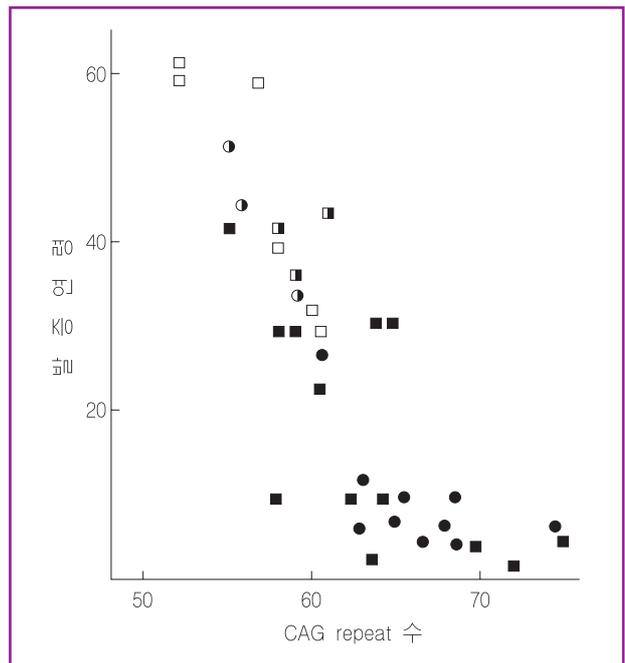


그림 3 환자의 DRPLA 유전자의 CAG repeat수와 발증연령(나이)와의 역상관<sup>6)</sup>

□는 남성환자, ○는 여성환자, 검정색은 부친으로부터 질환유전자를 전달받은 환자, 반 검정색은 모친으로부터 질환유전자를 전달받은 환자, 투명한 것은 제1세대인지 불분명

표1 Triplet repeat의 신장이 원인이 되는 유전병

질 환	유전자 위치	반복 서열	정상 횟수	환자 횟수	유전 양식	부모	중간체	창시자 염색체	mRNA (kb)	Repeat의 유전자내위치	유전자기능	Transgenic Mouse	주요 문헌
Dentatorubral pallidolysian atrophy (DRPLA)	DRPLA 12p13.13	CAG	7~23	49~75	우성	부친	있음	세계 공통	4.5	translation region polyglutamine	DRPLAprotein 분자량증가		6-12
Huntington chorea (HD)	HD 4p16.3	CAG	11~34	37~86	우성	부친	있음	다경로	10	translation region Polyglutamine	Huntingtin 분자량증가	long repeat > 변화없음 > essential	2
Spinocerebellar ataxia 1 (SCA1)	SCA1 6p23	CAG	23~36	43~81	우성	부친			11	translation region Polyglutamine	Ataxin-1 분자량증가	long repeat > 병상태	23
Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA)	AR Xq11.2-q12	CAG	17~26	40~52	우성				3.6	translation region Polyglutamine	Androgen 수용체	long repeat	17
Machado joseph disease (MJD)	MJD1 14q24.3-32	CAG	13~36	68~79	우성				1.8	translation region Polyglutamine			24
Fragile site mental retardation (FRAX)	FRAXA Xq27.3	CGG	6~54	> 130	우성	모친	있음	다기원	4.4	5'-non-translation Methylation	FMR-1 RNA 결합단백질	knock out > 병상태	3~5
	FRAXE Xq28	GCC	6~25	> 200	열성					non-translation Methylation			13
Dystrophia myotonica(DM)	DM 19q13.3	CTG	5~27	> 50	우성	양친	있음	세계공통 +다경로	3.0 ~3.3	non-translation	단백질 kinase		36-38

Triple repeat의 신장이 원인이 되는 8종류의 유전병. 각각의 repeat특징을 비교했다.

## II. Triplet repeat 신장병 분류

질환유전자에서 신장하고 있는 repeat는 CAG, CTG, CCG의 3종류이다. 이것은 모두 CNG라고 하는 기본 서열이 반복되는 서열로, CG가 풍부한 공통점이 있다. AT가 풍부한 triplet repeat는 신장하지 않거나, 질환과 관련이 없어 현재까지 동정되지 않았다. DNA가 두가닥임을 감안하면, CAG repeat와 CTG repeat는 DNA상에서 완전히 동일하고, 또 CCG repeat는 CCG, CGC, GCC, CGG, GGC나 GCG repeat로 부를 수 있다. 이러한 혼란을 피하기 위하여 Sutherland는 신장하는 repeat를 알파벳순으로 부르며 CAG, CTG repeat는 AGC repeat로, 나머지는 CCG repeat로 분류할 수 있다. 연구가 진전됨에 따라 CAG repeat는 translation region에 존재하고, CAG는 Gln을 코딩하므로 기능과의 관련을 중시하여 CAG, CTG, CCG의 3군으로 분류하고자 한다.

## III. 각 repeat 공통 사항

### A. 다형

2~4염기를 단위로 하는 반복서열을 microsatellite라 하며, PCR법의 개발로 쉽게 검출할 수 있다. 또한 고등생물의 게놈중에 다수 존재하며 그 대부분은 고도의 다형성을 나타내 DNA 해석에서 유용한 marker로 사용되고 있다. 다형(polymorphism)은 “동일의 생물종, 또는 그 집단에서 다른 유전적 성질이 공존하는 것”으로 정의할 수 있으며 유전적 성질의 개인차(엄밀히 말

하면 대립유전자간의 차)를 나타낸다. Triplet repeat 신장병의 원인유전자 repeat는 정상인 집단에서 고도의 다형성을 보이고, 반복되는 수는 거의 50회까지 일정 범위내에 분포하고 있다. 그러나 환자인 경우 반복하는 수가 지속적으로 증가하여 repeat가 신장하고 있다. 2~4염기를 단위로 하는 microsatellite도 고도의 다형성을 보이며 100회 정도까지 반복수가 증가한 repeat는 거의 알려져 있지 않고, 질환과 관련된 예도 알려지지 않았으므로 triplet repeat만 신장한다는 결론은 아직 이르다. 수십, 수백 bp나 더 큰 크기를 단위로 하는 반복서열에서는 100회 이상의 반복을 가진 예가 알려져 있다. 예를 들면 Y염색체 장완에 위치하는 DYZI는 질병과는 관계 없지만, 3.4 kb단위가 사람에게 따라서는 100회 이상 반복되는 것으로 알려져 있다<sup>18)</sup>.

### B. 표현축진

Triplet repeat 신장병에는 표현축진현상(genetic anticipation)이 알려져 있다. 즉 같은 가계에 속하는 환자라도 병의 상태가 다르고, 세대를 거치면서 발증 연령이 낮아지거나 증상이 심각해지는 현상이다. 표현축진이 가장 눈에 띄는 질환은 DRPLA이다. DRPLA는 병리학적 소견에 근거한 이름으로, 소뇌치상핵, 소뇌의 원심로에 해당하는 적핵, 대뇌기저핵인 치엄구와 루이체를 중심으로 한 신경세포의 변성사에 근거한 위축성 변이이다<sup>19-22)</sup>. 소뇌실조로 extrapyramidal signs인 불수의 운동(Athetosis나 Chorea)을 나타내며 환자에 따라 병상태가 눈에 띄게 다르므로, 진단이 곤란한 경우가 있다. 그러나 점차적으로 표현축진현상

#### IV. CAG repeat 신장병의 특징

CAG repeat가 신장하는 질환은 표 1에 있는 것처럼 5종류가 알려져 있고, 모두 신경세포가 형성된 후 지연적으로 변성사하기 때문이다.<sup>6, 17, 23~24)</sup>

DRPLA, HD, SCA1, MJD는 명확히 우성 유전을 보여준다. 또 기존에 열성으로 간주되던 SBMA도 최근 우성으로 판단되었다. 즉 2개의 대립유전자 중, 한쪽이 신장하고 있으면 발병한다. 부친으로부터 질환유전자를 전달 받을 때 보다 repeat가 신장되며 repeat 신장은 100회 정도의 한도가 있다. 남성환자의 정자 DNA에 대해 repeat 크기를 조사한 결과, 반복 수는 분산하고, 또 환자의 체세포와 비교할 때 약간 신장하므로 정자형성시기에 신장한 repeat가 불안정해진다고 생각된다.<sup>25)</sup> 그러나 HD, DRPLA, SCA1, MJD환자로 각종의 조직에서 repeat 크기를 검토한 결과, 모두 체세포간에 약간의 크기 차이를 보이며, 수정란 이후의 발생분화단계에서도 불안정함이 알려져 있다.<sup>26~28)</sup>

이러한 질환원인유전자는 거의 모든 조직에서 발견할 수 있다. CAG repeat는 translation region에 존재하고, 번역들은 glutamine에 해당한다. 실질적으로 신장한 repeat로 크기가 커진 단백질 산물을 DRPLA, SCA1, HD에서 검출했으나 양적변화는 볼 수 없었다.<sup>29~30)</sup> 즉 repeat 신장에 수반되는 polyglutamine사슬이 길어진 단백질이 형성된다고 생각된다. Polyglutamine사슬을 가진 단백질의 대부분은 전사조절인자로 이런 질환원인유전자산물도 전사에 관여할 것으로 기대되었으나, DRPLA, SCA1, HD는 기본적으로 세포질에 존재하므로 전사조절인자일 가능성은 거의 없다.

Polyglutamine 사슬이 신장된 이상 단백질이 존재하면, 정상 단백질의 존재에도 불구하고 세포가 사멸한다. 또 mRNA로 보면 모든 조직에서 발현하여, polyglutamine 사슬이 신장된 단백질도 그 세포에 존재하지만, DRPLA는 추체 외로계(extrapyramidal system)를, HD는 미상핵을 중심으로 신경세포의 사멸여부(세포 사멸이 일어나는 조직특이성을 결정)를 조사하는 것이다. 신경세포사멸의 조직특이성은, 각 단백질이 결합하는 상대 단백질의 조직특이성에 따르고, 그 부분에서 DRPLA는 arginin과 glutamate이 교대로 반복하는 모티브가 2군데 존재한다<sup>31)</sup>. Spliceosome를 형성하는 RS 단백질은 arginin과 serine이 반복하는 서열로, 이 모티브가 단백질 상호작용에 중요하고, 또 serine 잔기의 인산화 ((+)전하와 (-)전하가 교대된다)에 의해 조절을 받는다고 알려져 있다<sup>31)</sup>. 최근 Ross 등은 Huntington(HD 단백질)과 상호 작용하는 단백질을 동정하고, 단백질 상호작용은 polyglutamine사슬에 기인함을 밝혀냈다<sup>32)</sup>.

#### V. CCG 및 CTG repeat 신장병의 특징

CCG가 신장하는 그룹은 염색체상에 취약부위를 나타낸다<sup>3~5,33)</sup>. 질환을 수반하지 않지만 취약부위를 나타내는 repeat도 CCG를 단위로 하고 있다. 신장 repeat는 비번역부위에 존재하고, 신장되면 해당영역에 methyl화가 촉진되어, 원인유전자(FRAXA의 경우 FMR-1)의 발현이 억제되어 발병한다. 실질적으로 FRAXA는 repeat의 신장뿐만 아니라 FMR-1 유전자내의 결실에 의해서도 같은 병증을 나타낸다고 알려져 있다<sup>34)</sup>. 최근 repeat는 신장하지만 메틸화가 촉진되지 않는 예가 발견되었으며, 이 경우는 정상 표현형을 나타낸다<sup>35)</sup>. 따라서 repeat 신장과 메틸화 사이에는 다른 유전자가 관여하는 것으로 생각된다. 정상

범위보다 반복수가 많지만 발증되지 않는 영역을 중간체라고 한다. 중간체 또는 신장 repeat가 모친으로부터 전달되면 repeat가 한층 신장되며 FRAXA는 반성 열성으로 알려져 있다. 남자 자녀는 모친에게서만 X염색체를 받으므로 위의 분자구조와 일치하지만, 신장한 FRAXA repeat를 가진 여성도 가벼운 질환을 나타내므로, 열성이라는 표현은 적절하지 않을지도 모른다. 이렇게 CCG repeat 신장병을 분자병리학으로는 비교적 이해하기 쉽지만 repeat가 신장했을 때 형태적으로 염색체 취약부위를 형성하는 구조는 불명확하다.

Dystrophia Myotonica(DM)에서는 CTG repeat가 신장하여 비번역 부위에 존재하며<sup>36~38)</sup>, 유전자산물은 kinase활성을 가진다<sup>39)</sup>. Repeat가 신장하면 전사 또는 mRNA의 안정성에 영향을 미친다고 보고 되어있지만, 단백질 생산량에는 영향을 주지 않는다<sup>40)</sup>. 따라서 triplet repeat 신장병 중 DM은 어떤 분자기전에서 발병하는지를 판단하기 가장 힘든 질환이다.

FRA군과 DM에서 신장 repeat는 눈에 띄게 길고, 때로는 100회 이상 반복되며, 또한 환자의 체세포마다 다양한 길이를 가진다. 즉, 수정란 이후 발생분화단계에서 불안정하게 된다는 점을 시사하고 있다.

#### VI. 향시자 염색체

정상인의 repeat 반복 수는 고도의 다형을 나타내는데 이것은 진화수준에서 반복 수가 때로 변화되는 것을 의미하며, 보통 세대간에서는 거의 안정적으로 전달 되어 자녀는 부모의 어느 한 쪽 대립유전자와 같은 반복 수를 계승 받는다. 또한 질환 범위에서 신장한 반복 수는 불안정하고, 다음 세대에서는 한층 신장한 repeat가 된다.

“신장을 일으키는 다른 요인이 있습니까?”라는 질문을 자주 받는데, triplet repeat 자신이 DNA이므로 DNA합성에 관여하는 유전자는 당연히 관여하며, 정자 형성 시에 불안정하게 되는 경우에는, 그것을 규정하고 있는 어떤 요인이 있을 것으로 추측된다. 그러나, 이는 일반적(야생형)인 답변으로 질문자의 의도가 “특히 환자의 경우” 요인이라면 답변이 달라질 것이다. 질환표현형은 각각 repeat의 위치에서 명확히 map이 가능하기 때문이다. 만약 repeat 이외의 다른(변이)유전자가 관여 한다면, 어떤 환자는 가끔 양자가 공존해서 불안정하게 되어도, 다음 세대에 양쪽 유전자가 전달되는 확률은 절대 100%가 아니므로 불안정성의 요인은 신장한 repeat나 repeat에 매우 근접한 염기서열에 있다고 생각하는 것이 타당하다.

Repeat 주변의 DNA 다형을 조사하고, 신장한 repeat 주변의 haplotype을 해석하여, 진화단계에서 repeat가 어떻게 변화되었는지를 알 수 있다. DRPLA의 경우에 대해 살펴보자<sup>10)</sup>. Repeat에 근접해, 각각 2대립 유전자에서 형성되는 2종류의 다형을 발견하고, 다형 A와 다형 B라고 명명하였다. A2-B2에는 10회 정도의 비교적 짧은 repeat가 있으며 이 haplotype은 아프리카인에게서 많이 관찰할 수 있다. A1-B2에는 15회 정도의 repeat가 있으며 이 haplotype은 구미인에게 많이 발견된다. A1-B1에는 17회 정도의 비교적 긴 repeat가 수반되고, 이 haplotype은 아시아인에게서 많이 발견된다. 한편 일본인은 환자가 신장한 repeat 및 중간체 repeat는 모든 A2-B2 haplotype을 갖고 있고, 또 소수로 존재하는 구미인 환자인 경우 A2-B2 haplotype을 수반하고 있다. 원숭이나 쥐의 계놈은, A2-B2에

해당한다. 이는 DRPLA repeat가 그림 4에서 보는 바와 같이 지속적으로 신장하며, 또한 일본인이나 구미인에 상관없이 repeat 신장의 기원은 공통(창시자 효과)임을 보여준다. 이러한 창시자 효과는 DRPLA는 DM에서 확실히 알 수 있으며<sup>41, 42)</sup> 또 HD와 FRAXA에서도 복수기원이면서 창시자 염색체의 존재를 알 수 있다<sup>43, 44)</sup>. Haploidytype 해석은 repeat 신장과정 해석에 유효하지만, 하나의 요인에서 발생하는 경우는, repeat의 불안정성이 신장한 repeat 자신의 성질인지, 근접영역에 불안정성에 유래한 것인지 구별하기 어렵다.

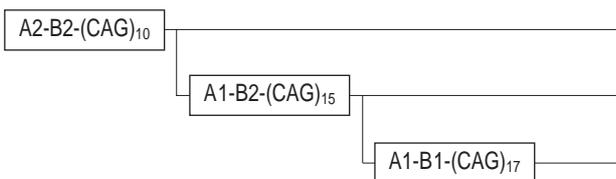


그림 4 진화과정에 의한 DRPLA repeat 신장과정

## VII. 모델동물

신장 repeat의 불안정성과 발증 기구를 설명하기 위하여, 다양한 transgenic mouse가 제작되어 있지만, 반드시 예상된 결과가 나오는 것은 아니다. CAG repeat 신장병은 우성이므로, 신장한 repeat를 가진 유전자를 부가적으로 도입한 쥐를 제작하였다. SBMA나 HD은 많은 연구실에서 제작되었지만 모든 쥐가 전염병 상태를 나타내지 않고, 도입된 신장 repeat는 안정적으로 자손에 전달되었다. 후자의 경우, 도입된 신장 repeat 주변 염색체 구조가 내재성 유전자와 다르거나, 쥐와 사람이 repeat 안정성이 다르기 때문이다. HD의 knock out mouse는 호모 치사성을 나타내지만, HD의 정상기능 해명에 이용할 수 있다<sup>46-48)</sup>. SCA1의 신장 repeat를 넣은 mouse는, 신장 repeat가 안정적으로 자손에게 전달되어 질병 상태를 나타낸다는 보고가 있지만, 질병상태가 실제로 신장 repeat에 기인하는가 하는 의문이 있다. FRAXA의 knock out mouse는 지능저하 등 인간의 병증과 같은 표현형을 보이고 있다고 한다<sup>49)</sup>. 그러나, 신장한 repeat를 도입한 FRAX의 표현형을 나타낸 쥐는 아직 제작되지 않았다.

## ➔ 결론

질환유전자에서 발견된 triplet repeat 신장은 새로운 분야를 개척하는 중요한 것이다. 향후, 어떤 분자기전에서 신장한 repeat가 불안정하게 될 것 인가하는 점과, 어떤 분자기전에서 발증이 될까라는 점이 해석의 중심이 될 것이다. 질환원인유전자를 확실히 규명한다 하더라도, 그 지식에 근거한 환자의 치료법이 개량되거나, 신치료법이 개발될 때까지는 상당한 차이가 있다. 질환원인유전자의 연구성과가 빨리 환자에게 환원되어야 할 것이다.

## ➔ 참고문헌

- 1) McKusick, V. A. : *J. Am. Med. Assoc.*, **19**, 2351-2356(1993)
- 2) The Huntington's disease collaborative research group : *Cell*, **72**, 971-983(1993)

- 3) Yu, S., Pritchard, M., Kremer, E., Lynch, M., Nancarrow, J., Baker, E., Holman, K., Mulley, J.C., Warren, S. T., Schlessinger, D., Sutherland, G. R., Richards, R. I. : *Science*, **252**, 1097-1102(1991)
- 4) Oberle, I., Rousseau, F., Heitz, D., Kretz, C., Devys, Devys, D., Hanauer, A., Boue, J., Bertheas, M. F., Mandel, J. L. : *Science*, **252**, 1097-1102(1991)
- 5) Verkerk, A. J. M., Pieretti, M., Sutcliffe, J. S., Fu, Y.-H., Kuhl, D. P. A., Pizzuti, A., Reiner, O., Richards, S., Victoria, M. F., Zhang, F., Eussen, B. E., van Ommen, G., - J. B., Blonden, L. A. J., Riggins, G. J., Chastain J. L., Kunst, C. B., Galjaard, H., Caskey, C. T., Nelson, D. L., Oostra, B. A., Warren, S. : *Cell*, **65**, 905-914(1991)
- 6) Nagafuchi, S., Yanagisawa, H., Sato, K., Shirayama, T., Ohsaki, E., Bundo, M., Tkeda, T., Tadokoro, K., Kondo, I., Murayama, N., Tanaka, Y., Kikushima, H., Umino, K., Kurosawa, H., Fuukawa, T., Nihei, K., Inoue, T., Sano, A., Komure, O., Takahashi, M., Yoshizawa, T., Kanazawa, I., Yamada, M. : *Nature Genet.*, **6**, 14-18(1994)
- 7) Koide, R., Ikeuchi, T., Onodera, O., Tanaka, H., Igarashi, S., Endo, K., Takahashi, H., Kondo, R., Ishikawa, A., Hayashi, T., Saito, M., Tomoda, A., Miike, T., Naito, H., Ikuta, F., Tsuji, S. : *Nature Genet.*, **6**, 9-13(1994)
- 8) Nagafuchi, S., Yanagisawa, H., Ohsaki, E., Shirayama, T., Tadokoro, K., Inoue, T., Yamada, M. : *Nature Genet.*, **6**, 14-18(1994)
- 9) Yazawa, I., Nukina, N., Hashida, H., Goto, J., Yamada, M., Kanazawa, I. : *Nature Genet.*, **10**, 99-103(1995)
- 10) Yanagisawa, H., Fujii, K., Nagafuchi, S., Nakahori, Y., Nakagome, Y., Akane, A., Nakamura, M., Sano, A., Komure, O., Kondo, I., Jin, D. K., Srensen, S. A., Potter, N. T., Young, S. R., Nakamura, K., Nukina, N., Nagao, Y., Tadokoro, K., Okuyama, T., Miyashita, T., Inoue, T., Kanazawa, I., Yamada, M. : *Hum. Mol. Genet.*, in press
- 11) Imamura, A., Ito, R., Tanaka, S., Fukutomi, O., Shimosawa, N., Nishimura, M., Suzuki, Y., Kondo, N., Yamada, M., Orii, T. : *Neuropediatrics*, **25**, 234-237(1994)
- 12) Komure, O., Sanao, A., Nishino, N., Yamauchi, N., Ueno, S., Kondoh, K., Sano, N., Takahashi, M., Murayama, N., Kondo, I., Nagafuchi, S., Yamada, M., Kanazawa, I. : *Neurology*, **45**, 143-149(1995)
- 13) Parrish, J. E., Oostra, B. A., Verkerk, A. J. M. H., Richards, C. S., Reynolds, J., Spikes, A. S., Shaffer, L. G., Nelson, D. L. : *Nature Genet.*, **8**, 229-235(1994)
- 14) Nancarrow, J. K., Kremer, E., Holman, K., Eyre, H., Doggett, N. A., Le Paslier, D., Callen, D. F., Sutherland, G. R., Richards, R. I. : *Science*, **264**, 1938-1941(1994)
- 15) Jones, C., Penny, L., Mattina, T., Yu, S., Baker, E., Voullaire, L., Langdon, W. Y., Sutherland, G. R., Richards, R. I., Tunnacliffe, A. : *Nature*, **376**, 145-149(1995)
- 16) Jones, C., Slijepcevic, P., Marsh, S., Baker, E., Langdon, W. Y., Richards, R. I., Tunnacliffe, A. : *Hum. Mol. Genet.*, **3**, 2123-2130(1994)
- 17) La Spada, A. R., Wilson, E. M., Lubahn, D. B., Harding, A. E., Fischbeck, K. H. : *Nature*, **352**, 77-79(1991)

- 18) Nakahori, Y., Mitani, K., Yamada, M., Nakagome, Y. : *Nucl. Acids Res.*, **14**, 7569-7580(1986)
- 19) Smith, J. K., Gonda, V. E., Malamud, N. : *Neurology*, **8**, 205-209(1958)
- 20) Naito, H., Oyanagi, S. : *Neurology*, **32**, 798-807(1982)
- 21) Takahashi, H., Ohama, E., Naito, H., Takeda, S., Nakashima, S., Makifuchi, T., Ikuta, F. : *Neurology*, **38**, 1065-1070(1988)
- 22) Sano, A., Yamauchi, N., Kakimoto, Y., Komure, O., Kawai, J., Hazama, F., Kuzume, K., Sano, N., Kondo, I. : *Hum. Genet.*, **93**, 699-702(1994)
- 23) Orr, H. T., Chung, M., Banfi, S., Kwiatkowski Jr., T. J., Servadio, A., Beaudet, A. L., McCall, A. E., Duvick, L. A., Ranum, L. P. W., Zoghbi, H. Y. : *Nature Genet.*, **4**, 221-226(1993)
- 24) Kawaguchi, Y., Okamoto, T., Taniwaki, M., Aizawa, M., Inoue, M., Katayama, S., Kawakami, H., Nakamura, S., Nishimura, M., Akiguchi, I., Kimura, J., Narumiya, S., Kakizuka, A. : *Nature Genet.*, **8**, 221-228(1994)
- 25) MacDonald, M. E., Barnes, G., Srinidhi, J., Duyao, M. P., Ambrose, C. M., Myers, R. H., Gray, J., Conneally, P. M., Young, A., Penney, J., Shoulson, I., Hollingsworth, Z., Koroshetz, W., Bird, E., Vonsattel, J. P., Bonilla, E., Moscovitz, C., Penchaszadeh, G., Brzustowicz, L., Alvir, J., Bickham-Conde, J., Cha, J. H., Dure, L., Gomez, F., Ramos-Arroyo, M., Sanchez-Ramos, J., Snodgrass, S. R., de Young, M., Wexler, N. S., MacFarlane, J., Anderson, M. A., Jenkins, B., Gusella, J. F. : *J. Med. Genet.*, **30**, 982-986(1993)
- 26) Telenius, H., Kremer, B., Goldberg, Y. P., Theilmann, J., Andrew, S. E., Zeisler, J., Adam, S., Greenberg, C., Ives, E. J., Clarke, L. A., Hayden, M. R. : *Nature Genet.*, **6**, 409-414(1994)
- 27) Ueno, S., Kondoh, K., Kotani, Y., Komure, O., Kuno, S., Kawai, J., Hazama, F., Sano, A. : *Hum. Mol. Genet.*, **4**, 663-666(1995)
- 28) Chong, S. S., McCall, A. E., Cota, J., Subramoney, S. H., Orr, H. T., Hughes, M. R., Zoghbi, H. Y. : *Nature Genet.*, **10**, 344-350(1995)
- 29) Servadio, A., Koshy, B., Armstrong, D., Antalffy, B., Orr, H. T., Zoghbi, H. Y. : *Nature Genet.*, **10**, 94-98(1995)
- 30) Trotter, Y., Devys, D., Imbert, G., Saudou, F., An, I., Lutz, Y., Weber, C., Agid, Y., Hirsch, E. C., Mandel, J. L. : *Nature Genet.*, **10**, 104-110(1995)
- 31) Zahler, A. M., Lane, W. S., Stolk, J. A., Roth, M. B. : *Genes Dev.*, **6**, 837-847(1992)
- 32) Li, X. - J., Li, S. - H., Sharp, A. H., Nucifora Jr., F. C., Schilling, G., Lanahan, A., Worley, P., Snyder, S. H., Ross, C. A. : *Nature*, **378**, 398-402(1995)
- 33) Knight, S. J., Flannery, A. V., Hirst, M. C., Campbell, L., Christodoulou, Z., Phelps, S. R., Pointon, J., Middleton-Price, H. R., Barncoat, A., Pembrey, M. E., Holland, J., Oostra, B. A., Bobrow, M., Davies, K. E. : *Cell*, **74**, 127-134(1993)
- 34) DeBouille, K., Verkerk, A. J., Reyniers, E., Vits, L., Hendrickx, J., VanRoy, B., Van den Bos, F., de Graaff, E., Oostra, B. A., Willems, P. J. : *Nature Genet.*, **3**, 31-35(1993)
- 35) Hagerman, R. J., Hull, C. E., Safanda, J. F., Carpenter, I., Staley, L. W., O'Connor, R. A., Seydel, C., Mazzocco, M. M., Snow, K., Thibodeau, S. N. : *Am. J. Med. Genet.*, **51**, 298-308(1994)
- 36) Mahadevan, M., Tsilifidis, C., Sabourin, L., Shutler, G., Amemiya, C., Jansen, G., Neville, C., Narang, M., Barcelo, J., O'Hoy, K., Leblond, S., Earle-MacDonald, J., De Jong, P. J., Wieringa, B., Korneluk, R. G. : *Science*, **255**, 1253-1255(1992)
- 37) Fu, Y. H., Pizzuti, A., Fenwick Jr., R. G., King, J., Rajnarayan, S., Dunne, P. W., Dubel, J., Nasser, G. A., Ashizawa, T., de Jong, P., Wieringa, B., Korneluk, R., Perryman, M. B., Epstein, H. F., Caskey, C. T. : *Science*, **224**, 1256-1258(1992)
- 38) Brook, J. D., McCurrach, M. E., Harley, H. G., Buckler, A. J., Church, D., Aburatani, H., Hunter, K., Stanton, V. P., Thirion, J. P., Hudson, T., Sohn, R., Zemelmann, B., Snell, R. G., Rundle, S. A., Crow, S., Davies, J., Shelbourne, P., Buxton, J., Jones, C., Juvonen, V., Johnson, K., Harper, P. S., Shaw, D. J., Housman, D. E. : *Cell*, **68**, 799-808(1992)
- 39) Dunne, P. W., Walch, E. T., Epstein, H. F. : *Biochemistry*, **33**, 10809-10814(1994)
- 40) Sabouri, L. A., Mahadevan, M. S., Narang, M., Lee, D. S., Surh, L. C., Korneluk, R. G. : *Nature Genet.*, **4**, 233-238(1993)
- 41) Imbert, G., Kretz, C., Johnson, K., Mandel, J. - L. : *Nature Genet.*, **4**, 72-76(1993)
- 42) Krahe, R., Eckhart, M., Ogunniyi, A. O., Osuntokun, B. O., Siciliano, M. J., Ashizawa, T. : *Am. J. Hum. Genet.*, **56**, 1067-1074(1995)
- 43) Squitieri, F., Andrew, S. E., Goldberg, Y. P., Kremer, B., Spence, N., Zeisler, J., Nichol, K., Theinius, H., Lin, B., Napolitano, G., Morgan, K., Hayden, M. R. : *Hum. Mol. Genet.*, **3**, 2103-2114(1994)
- 44) Hirst, M. C., Grewal, P. K., Davies, K. E. : *Hum. Mol. Genet.*, **3**, 1553-1560(1994)
- 45) Bingham, P. M., Garbern, J. Y., Merry, D. E., Fischbeck, K. H. : *Nature Genet.*, **9**, 191-196(1995)
- 46) Nasir, J., Floresco, S. B., O'Kusky, J. R., Diewert, V. M., Richman, J. M., Zeisler, J., Borowski, A., Marh, J. D., Phillips, A. G., Hayden, M. R. : *Cell*, **81**, 811-823(1995)
- 47) Duyao, M. P., Auerbach, A. B., Ryan, A., Persichetti, F., Barnes, G. T., McNeil, S. M., Ge, P., Vonsattel, J. - p., Gusella, J. F., Joyner, A. L., MacDonald, M. E. : *Science*, **269**, 407-410(1995)
- 48) Zeitlin, S., Liu, J. - P., Chapman, D. L., Papaioannou, V. E., Efstratiadis, A. : *Nature Genet.*, **11**, 155-163(1995)
- 49) The Dutch-Belgian Fragile X Consortium : *Cell*, **78**, 23-33(1994)
- 50) Sutherland, G. R., Richards, R. I. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 3636-3641(1995)
- 51) Zoghbi, H. Y., Orr, H. T. : *Semin. Cell Biol.*, **6**, 29-35(1995)
- 52) LaSpada, A. R., Paulson, H. L., Fischbeck, K. H. : *Ann. Neurol.*, **36**, 814-822(1994)
- 53) Yamadamasaro : *日本臨床*, **53**, 226-234(1995)
- 54) Yamadamasaro : *生化學*, **66**, 1320-1323(1994)