

유전성 말초신경병의 유전학

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실

조 선 영 · 최 병 옥

Genetics of Hereditary Peripheral Neuropathies

Sun Young Cho and Byung-Ok Choi

Department of Neurology, School of Medicine, Ewha Womans University

Hereditary peripheral neuropathies can be categorized as hereditary motor and sensory neuropathies (HMSN), hereditary motor neuropathies (HMN), and hereditary sensory neuropathies (HSN). HMSN, HMN, and HSN are further subdivided into several subtypes. Here, we review the most recent findings in the molecular diagnosis and therapeutic strategy for hereditary peripheral neuropathies. The products of genes associated with hereditary peripheral neuropathy phenotypes are important for neuronal structure maintenance, axonal transport, nerve signal transduction, and functions related to the cellular integrity. Identifying the molecular basis of hereditary peripheral neuropathy and studying the relevant genes and their functions is important to understand the pathophysiological mechanisms of these neurodegenerative disorders, as well as the processes involved in the normal development and function of the peripheral nervous system. These advances and the better understanding of the pathogenesis of peripheral neuropathies represent a challenge for the diagnoses and managements of hereditary peripheral neuropathy patients in developing future supportive and curative therapies.

Key Words: Neuropathy, Inheritance, Hereditary motor and sensory neuropathy, Diagnosis

서 론

유전성 말초신경병(hereditary peripheral neuropathy; HPN)은 유전운동감각신경병증(hereditary motor and sensory neuropathy; HMSN 혹은 Charcot-Marie-Tooth disease; CMT), 유전운동신경병증(hereditary motor neuropathy; HMN) 및 유전감각신경병증(hereditary sensory neuropathy; HSN)으로 분류되며, HMSN, HMN, HSN은 다

시 원인 유전자 돌연변이에 따라 세부 아형들로 나누어진다¹⁾. 근력저하가 우세하면서 경증의 감각손상이 있다면 운동감각 신경병증(HMSN), 운동손상이 지배적이라면 원위운동신경병증(HMN), 감각손상 및 자율신경기능 이상이 우세하다면 감각신경병증(HSN)으로 분류한다¹⁾.

유전성 말초신경병의 가장 대표적인 것은 HMSN(혹은 CMT)로 1886년에 처음 보고되었다^{2, 3)}. HMSN는 임상적, 유전적으로 이질적인 유전신경병증의 그룹으로 구성되어 있으며 100,000명 당 17-40명의 유병률을 보이는 가장 흔한 유전신경근육병이다. HMSN는 30개 이상의 유전좌위와 20개 가량의 원인유전자가 지금까지 알려져 있다(<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations/>; <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/time/hmsn.html>) (Table 1).

접 수: 2009년 6월 5일

수정본접수: 2009년 6월 22일

게 재 일: 2009년 6월 30일

책임저자: 최병옥

우158-710, 서울시 양천구 목동 911-1

이화여자대학교 의과대학부속 목동병원 신경과학교실

Tel: 02)2650-2842, Fax: 02)2650-2562

E-mail: bochoi@ewha.ac.kr

Table 1. Classification of Hereditary Peripheral Neuropathies and Causative Genes

Disease	Gene	Locus
HMSN I (CMT1)		
CMT1A	<i>PMP-22</i>	17p11.2-12 (duplication/ point mutations)
CMT1B	<i>MPZ/P0</i>	1q22
CMT1C	<i>LITAF/SIMPLE</i>	16p13
CMT1D	<i>EGR2/Krox20</i>	10q21-22
CMT1F	<i>NEFL</i>	8q21
HMSN II (CMT2)		
CMT2A	<i>MFN2</i>	1p33-36
	<i>KIF1B</i>	1p33-36
CMT2B	<i>RAB7</i>	3q13-q22
CMT2C	unknown	12q23-q24
CMT2D	<i>GARS</i>	7p15
CMT2E	<i>NEFL</i>	8p21
CMT2F	<i>HSPB1 (HSP27)</i>	7q11-q21
CMT2G	unknown	12q12-13.3
CMT2H/K	<i>GDAP1</i>	8q13-21.1
CMT 2I/J	<i>MPZ</i>	1q22-23
CMT2L	<i>HSPB8/HSP22</i>	12q24.3
HMSN III (CMT3; DSS)		
CMT 3A (DSS)	<i>PMP-22</i>	17p11.2-12
CMT 3B	<i>MPZ</i>	1q22-23
CMT 3C	unknown	8q23-q24
DSS-EGR	<i>EGR2</i>	10q21-22
CMT 3D or CMT 4F	<i>periaxin</i>	19q13.1. q13.2
HMSN IV (CMT4)		
CMT 4A	<i>GDAP1</i>	8q13-21.1
CMT 4B-1	<i>MTMR2</i>	11q22
CMT 4B-2	<i>MTMR13/SBF2</i>	11p15
CMT 4C	<i>KIAA1985</i>	5q23-33
CMT 4D (HSMN-Lom)	<i>NDRG1</i>	8q24.3
CMT 4E	<i>EGR2</i>	10q 21.1-22 17p
CMT 4F	<i>periaxin</i>	19q13.1-q13.3
CMT 4G (Russe)	unknown	10q23.2
CMT 4H	unknown	12p11.21
CMT 4J	<i>FIG4</i>	6q21
CCFDN	<i>CTDP1</i>	18q23
CMT4C1 or AR CMT 2B1	<i>lamin A/C</i>	1q21.2-q21.3
CMT4C2 or AR-CMT 2C or AR CMT 2H	unknown <i>ARC 92/ACID1</i>	8q21.3
CMT4C3 Or AR CMT2B2	<i>(MED 25)</i>	19q13.3
CMT4C4 Or AR CMT 2K	<i>GDAP1</i>	8q13-21.1
HMSN V		
CMT (AD) with pyramidal features (HMSN V)	<i>mitofusin 2</i> <i>(MFN2)</i>	1p36.2
HMSN VI		
CMT with optic atrophy (HMSN VI or CMT 6)	<i>MFN2</i>	1p36.2

Table 1. Classification of Hereditary Peripheral Neuropathies and Causative Genes (Continue)

Disease	Gene	Locus
X-linked HMSN (CMTX)		
CMTX1	<i>GJB1</i>	Xq13.1
CMTX2	unknown	Xq 22.2
CMTX3	unknown	Xq26.3-q27.1
CMTX4 Chowchock syndrome	unknown	X q24-q26.1
CMTX5	unknown	Xq21.32-q24
Intermediate CMT		
DI-CMTA	unknown	10q24.1-q25.1
DI-CMTB	<i>dynamain 2</i>	19q12-q13.2
DI-CMTC	<i>YARS</i>	1p34-p35
DI-CMTD	<i>MPZ</i>	1q22
HMSN: Other types		
HNPP	<i>PMP-22</i>	17p11.2-12 (deletion/point mutations)
Neuropathy with hearing impairment	<i>connexin -31</i> <i>(GJB3)</i>	1p35.1
Hypomyelinating neuropathy without clinical symptoms	<i>ARGHEF 10</i>	8p23
HMN (distal HMN)		
Distal HMN I	unknown	
Distal HMN II	<i>HSP22</i>	12q24.3
Distal HMN III	unknown, telomeric to <i>IGHMBP2</i>	11q13
Distal HMN IV	unknown	11q13
Distal HMN V (HMN 5A)	<i>GARS</i>	7p15
Distal HMN V- Silver's syndrome (HMN 5B)	<i>BSCL2, seipin</i>	11q12.q14
Distal HMN VI (SMARD1)	<i>IGHMBP2</i>	11q13.2-13.4
Distal HMN VII B	<i>dynactin</i>	2p13
Distal HMN VII A	unknown	2q14
Dist. HMN ALS4	<i>SETX</i>	9q34
Distal HMN-J	unknown	9p21.1-p12
Cong. distal SMA	unknown	12q23-q24
X-linked distal HMN	unknown <i>HSP27</i>	Xq13-q21 7q11-21
HSN		
HSN I	<i>SPTLC1</i>	9q22.1-q22.3
HSN 1B associated with cough and gastroesophageal reflux (GER)	unknown	3p22-p24
HSN II	<i>HSN 2</i>	12p13.33
HSN III or Riley-Day syndrome	<i>IKBKAP</i>	9q31
HSN IV	<i>TRKA/NGF</i> <i>(NTRK1)</i>	1q21-q22
HSN V	<i>TRKA/NGF</i>	1q21-q22

HMSN의 임상 양상으로는 하지에서 시작하여 이후 상지까지 영향을 미치는 진행성 원위근력저하 및 위축, 계상보행, 발기형, 원위감각소실, 그리고 건반사감소 및 소실 등이 있다^{4, 5)}. 전기생리학적 기준에 따르면, HMSN은 운동신경전도속도(MNCV)가 38 m/s 미만으로 심하게 저하되는 탈수초성 신경병증(HMSN I 혹은 CMT1)과 신경전도속도는 정상이거나 가볍게 감소(>38 m/s)되지만 진폭이 심하게 감소되는 특징을 가지는 축삭형 신경병증(HMSN II 혹은 CMT2)의 두 가지 주요 아형으로 분류된다¹⁾.

본문에서는 HMSN, HMN, 및 HSN에 대한 임상적, 유전학적 특성을 논의하고, 현재까지 알려진 유전성 말초신경병의 진단 및 치료 전략에 관하여 알아보았다.

본 론

1. 유전운동감각신경병증(HMSN 혹은 CMT)

1) HMSN I (CMT1)

CMT 중 상염색체 우성유전양상으로 신경전도검사 속도가 느려지는 탈수초신경병증을 의미하며 원인 유전자로 *PMP22*, *MPZ*, *EGR2*, *LITAF*, *NEFL* 등이 알려져 있다⁶⁾. 이 중 CMT1A는 CMT 질환 중 가장 흔한 형태로 CMT1 환자의 50-70%를 차지한다⁷⁾. CMT1A 환자는 20세 이전에 주로 발병하고 하지의 근육위축과 근력약화 및 감각소실을 보이며, 진행되면 상지의 먼쪽 근육들에서도 위축과 무력을 보이게 된다⁸⁾. 심부건반사는 대개 저하되거나 소실된다. CMT1A의 발병원인으로는 *PMP22* (peripheral myelin protein 22) 유전자를 포함하는 염색체 17p11.2-p12의 중복과 매우 드물게 나타나는 *PMP22* 유전자의 점돌연변이(point mutation)가 있다^{9, 10)}. CMT1B는 염색체 1q22에 있는 *MPZ* (myelin protein zero) 유전자의 돌연변이에 의해 발병한다¹¹⁾. 248개의 아미노산으로 구성된 *MPZ*는 세포 내 영역과 한 개의 세포막 통과 부위를 포함하는 세포외 영역을 가지며, 수초형성을 조절한다¹²⁾. *LITAF* 유전자의 돌연변이는 상염색체 우성유전의 탈수초형 CMT1C를 일으킨다¹³⁾. CMT1C 환자들은 신경전도속도가 20-25 m/s로 비교적 균일하게 저하되고, 출생 후부터 10대에 이르기까지 경미한 근육쇠약과 감각소실을 보여 CMT1A와 상당히 유사한 임상증상을 나타낸다¹⁴⁾. SIMPLE은 *LITAF* 유전자에서 만들어지는 단백질로 정확한 기능은 아

직 알려져 있지 않으나, E3 ubiquitin ligase인 Nedd4와 상호작용을 하는 것으로 추정된다. CMT1D는 말초신경의 수초형성에 중요한 역할을 하는 zinc finger 전사인자에 포함되는 유전자인 *EGR2* (early growth response 2; Krox 20)의 돌연변이에 의해 발생한다¹⁵⁾.

2) HMSN II (CMT2)

CMT2A의 원인 유전자는 사립체의 외막에 위치하며 사립체의 융합을 조절하는 Mitofusin 2로 1p36에 위치한다¹⁶⁾. Züchner 등이 *KIF1B*에서 동원체 쪽으로 1.65Mb 떨어져 위치하는 사립체 GTPase mitofusin 2 (*MFN2*) 유전자에 돌연변이를 가진 7가계를 발견하였고, 이후 몇몇 보고들에 의해 *MFN2* 돌연변이가 높은 빈도로 나타난다는 사실이 발표되었다^{17, 18)}. CMT2A를 유발하는 또 다른 원인으로 Zhao 등에 의해 염색체 1p36의 Kinesin 1B- β (*KIF1B*) 유전자에 돌연변이를 가진 한 가계가 보고되었다¹⁹⁾. CMT2B는 감각신경병증의 소견이 두드러지며 3q21에 위치하는 *RAB7* 유전자의 돌연변이가 원인으로 알려져 있다²⁰⁾. *RAB7*은 endosome과 용해소체로의 세포내 수송을 조절하는 작은 G단백인 RAB족의 일원이다. *RAB7*과 그에 의해 작동되는 단백질인 RILP는 dynein-dynactin motor의 도입을 유도하여 용해소체 수송에서 일부 역할을 담당한다. CMT2C를 유발하는 유전자좌는 염색체 12q23-q24에 위치하며 현재 연관분석이 진행되고 있다²¹⁾. CMT2C의 유전자좌에 해당하는 환자들의 임상 특성으로는 횡격막마비나 성대 마비가 있으며 매우 드물게 발생한다.

Glycyl-tRNA synthetase 유전자의 돌연변이는 CMT2D를 일으키는 것으로 보고되었다²²⁾. *Glycyl-tRNA synthetase*는 사람의 유전자 질환과 관련된 최초의 aminoacyl tRNA synthetase이다. CMT2D로 확진된 몇몇 환자들은 처음에 pyramidal CMT로 불리는 CMT5로 분류되던 환자였다. CMT2E는 독특하게 신경세포에서만 발현되는 *NEFL* (neurofilament light chain) 유전자의 돌연변이에 의해 유발된다²³⁾. *NEFL* 돌연변이는 축삭형 신경병인 CMT2E를 유발할 뿐만 아니라 최근에는 탈수초형 신경병증인 CMT1 및 DSN도 일으키는 것으로 알려져 있다. *NEFL* 유전자에 의해 만들어지는 신경미세사는 신경원을 형성하는 중요한 신경미세섬유이며 서로 합쳐져서 축삭 내에 신경 섬유망을 형성하고 세포체에서 축삭으로의 물질 이동을 원활하게 한다. *sHSPs* (small heat-shock proteins) 유전자의 돌연변이는 CMT2 또는 유전운동신경병증을 일으킨다고 보고되었다²⁴⁾. *sHSP*의 기능

은 아직 정확하게 알려져 있지 않지만, 세포자멸사의 억제 및 세포 골격계의 안정화 등과 관련이 있을 것으로 생각된다²⁵⁾. Evgrafov 등은 *a-crystallin* 및 *sHSP27*의 C-말단 꼬리에 존재하는 돌연변이가 CMT2F 및 dHMN의 원인이라고 하였다²⁴⁾.

3) HMSN III (Déjérine–Sottas syndrome DSS)

DSS의 유전양상은 보통염색체 우성, 열성, 혹은 산발성일 수 있다. CMT3A (DSS-A)는 보통염색체 우성유전의 DSS로 염색체 17q11.2-12의 점돌연변이가 원인이다²⁶⁾. CMT3B (DSS-B)는 우성 혹은 열성유전되는 염색체 1q22의 *MPZ* 유전자 돌연변이가 원인이다²⁷⁾. CMT3C (DSS-C)를 유발하는 유전적 손상은 우성유전 양상의 한 아이오와 가족에서 염색체 8q23-q24와 연관되었음이 보고되었다²⁸⁾. 염색체 19q13.1-13.2에 위치한 *PRX* 유전자 돌연변이는 열성유전 양상의 CMT3D (혹은 CMT4F)를 유발한다²⁹⁾. *NEFL* 유전자 돌연변이도 DSS 표현형의 원인이 될 수 있다.

4) HMSN IV (CMT4)

염색체 8q13-q21.1에 위치하는 *GDAP1* (Ganglioside-induced differentiation-associated protein 1) 유전자 돌연변이는 CMT4A를 유발한다²⁷⁾. 이 돌연변이는 탈수초형 또는 축삭형 신경병증을 모두 유발한다고 알려져 있는데²⁸⁾, mRNA 연구를 통해 *GDAP1* 유전자가 초기에는 신경세포에서 보이지만²⁹⁾, 발현은 슈반세포에서 일어난다는 것이 밝혀져 있다³⁰⁾. CMT4B는 원인 유전자에 따라 CMT4B1과 CMT4B2로 나누어진다. CMT4B1은 열성유전의 탈수초형 신경병증이며 11q23에 위치하는 *MTMR2* (myotubularin-related phosphatase 2) 유전자 돌연변이에 의해 발생한다³¹⁾. CMT4B2는 *SBF2* (SET binding factor 2) 유전자 돌연변이에 의해 발생한다³²⁾. 11p15에 위치하는 *SBF2*는 *MTMR13* (myotubulin-related protein 13)로도 알려져 있고, CMT4B1을 일으키는 *MTMR2*와 뚜렷한 상동성을 가지고 있다. CMT4C는 *KIAA1985* 유전자 돌연변이에 의해 주로 소년기에 발병하는 탈수초신경병증으로 척추측만이 잘 생기는 것으로 보고되어 있다³³⁾. *KIAA1985*에서 만들어진 단백질은 척추동물에서 기능이 아직 잘 알려지지 않은 새로운 단백질 속에 속한다. 비교연쇄정렬을 통하여 이 단백질의 일원에서 단백질 복합체의 형성에 관련되는 다발성 SH3 및 TPR 영역이 포함되어있다는 것을 알 수 있었다. CMT4D는 상염색체 열성유전

으로 염색체 8q24에 위치한 'N-myc downstream-regulated gene'의 돌연변이에 의해 발생하며 집시 무리에서 처음 발견되었다³⁴⁾. 임상적 특징은 먼쪽근육의 감소와 약화, 감각소실, 양 발이나 손의 기형, 심부건반사의 저하 혹은 소실이 있고 신경전도속도가 어린 환자에서 심하게 감소한다. CMT4E는 말초신경에서 수초를 형성하는데 중요한 zinc finger 전사인자에 포함되어 있는 *EGR2*의 돌연변이에 의해 유발된다³⁵⁾. *EGR2* 유전자 돌연변이는 CMT4E 뿐만 아니라 CMT1D, DSN, CH를 일으키는 것으로도 알려져 있다³⁵⁾. *Periaxin* 유전자 돌연변이는 심한 상염색체 열성유전의 탈수초신경병증인 CMT4F를 일으킨다³⁶⁾. *Periaxin*은 슈반세포의 세포골격(cytoskeleton)과 관련된 단백을 찾는 과정에서 처음 발견된 세포막 관련 단백질이다.

5) HMSN V

HMNS V 혹은 피라미드 양상 HMSN은 유전적으로 이질적인 우성유전질환이다. HMSN V는 염색체 1q36.2 상의 *MFN2* 유전자에 돌연변이가 있는 가족(H165D)과 없는 가족에서 보고되었다. 원래 HMSN V는 종아리 근육위축과 유전경직불완전마비 환자에서 보고되었었다. 종종 소실되는 발목반사를 제외한 건반사는 보통 남아있거나 항진된다. 운동신경전도속도가 감소하고 감각신경활동전위는 낮아진다.

6) HMSN VI

HMSN VI 혹은 CMT6는 시각신경위축과 연관된다. 최근 염색체 1p36.2에 위치한 *MFN2* 유전자의 돌연변이가 HMSN VI 환자에서 확인되었다³⁷⁾. *MFN2* 돌연변이는 CMT2A 및 HMSN V와도 연관된다. *MFN2*는 미토콘드리아 GTPase로 LHON과 보통염색체 우성유전 시각신경위축(*OPA1*) 발생에 중요한 미토콘드리아 산화적 인산화 구성물 기능이상과 관련이 있다. 또한 미토콘드리아 융합을 매개해 미토콘드리아 형태를 결정하는 융합/융해 균형에 영향을 준다. 임상적, 전기생리학적 징후는 대개 매우 빨리 나타난다(1-10세). 운동 신경전도속도는 보존되거나 가볍게 느려진다.

7) X-linked CMT (CMTX)

Connexin 32 (*Cx32*, gap junction binding protein β 1: *GJB1*)는 paranode 및 슈반세포의 incisure에 위치하는 간극결합 단백질로, 유전자가 X 염색체에 위치한다. *Cx32* 유전자에 돌연변이가 생기면 CMTX가 유발된다³⁸⁾. *Cx32* 유전자

는 말초신경계의 슈반세포 뿐만 아니라 중추신경계의 희소돌기아교세포에서도 발견되며 중추신경계 병변도 보고되어 있다²⁶⁾. 또한 탈수초형 신경병증과 축삭형 신경병증의 특성을 모두 보여 그 구분이 아직 분명하지 않다.

CMTX1은 두 번째로 빈도 높은 탈수초성 CMT로 전체 CMT 환자의 7-11%를 차지한다⁵⁾. CMTX1은 X-연관 우성 유전 CMT이고 탈수초성과 축삭형 양상을 모두 나타내는데, 염색체 Xq13.1에 있는 *GJB1* 유전자의 돌연변이가 원인이다³⁴⁾. 240개 이상의 *GJB1* 유전자 돌연변이들이 보고되었다. 전사조절인자 *EGR2*와 *SOX10* 유전자에서 생산되는 *SOX10*은 *GJB1* 프로모터에 직접적으로 결합하여 수초화 슈반세포에서의 발현을 활성화한다. 염색체 23q13에 위치한 *SOX10* 유전자 돌연변이는 수초형성이상 백색질형성장애 등의 탈수초성 신경병증, Waardenburg증후군, 및 Hirschprung병을 유발하고, 별개로 Waardenburg-Shah증후군과도 관련된다. *GJB1*은 connexin32 단백질(Cx32)을 암호화한다. Cx32는 틴새이음 단백질로 Ranvier결절에 위치하며 세포간 저분자량 물질 수송에 관여한다³⁵⁾. 유전양상에 의해 보통 남자에서 여자보다 증상이 심하다. 이종접합인 여자들이 경증의 증상을 보이거나 무증상인 것과 달리 남자 환자는 중등도에서 중증의 증상을 나타낸다. 증상은 유년기 후반에 발생하고 일반적으로 남자는 15세 이후이며 여자는 그보다 늦다. 특히 엄지두덩근육에서 눈에 띄는 근육위축이 나타나는 손근육 손상 등이 임상 양상으로 나타난다. 원위근육의 근력약화와 위축은 하지도 손상시키고 청각장애, 중추신경계 손상, 그리고 시각 및 청각유발전위 이상도 후반에 나타날 수 있다. Cx32는 8번 신경에서 수초화 슈반세포에 발현된다. 다른 connexin들(*GJB2/Cx26*, *GJB3/Cx31*, *GJB6/Cx30*)은 와우에서 발현된다. CMTX5는 열성유전 및 반우성 양상으로 염색체 Xq21.32-q24에 연관됨이 한국인 가족에서 보고되었다³⁹⁾. 진행성 보행장애의 발병은 8-13세이고, 건반사 감소, 청력저하 및 시각신경병증을 동반하며 여성 보인자는 영향을 받지 않는다. 신경생리학적으로는 낮거나 소실된 복합근육활동전위를 보이는 축삭형 신경병증과 가벼운 탈수초(정중신경 운동신경전도속도 43-51 m/s) 신경병증과 부합된다.

8) Intermediate CMT

여러 좌위와 유전자들이 우성유전되는 중간형 CMT (DI-CMT)의 원인으로 보고되었다: 10q24.1-q25.1 (유전자는 밝혀지지 않음 DI-CMTA)²⁴⁾, 19p12-13.2 (dynamamin 2 혹은

DNM2 DI-CMTB)¹⁷⁾, 1p34-p35 (tyrosyl-tRNA synthetase 혹은 YARS DI-CMTC)²⁵⁾, 1q22 (*MPZ* DI-CMTD)²⁸⁾. *DNM2*와 *RAB7*은 소포소통과 세포내이입에 관여한다. YARS는 신경 끝에서 근육으로 신호를 전달하면서 모든 살아 있는 것의 단백질 합성에 중요한 역할을 한다. 임상 양상은 중등도이며 심한 정도는 다양하다. *DNM2* 돌연변이를 가진 일부 환자들에서는 호중성구감소도 나타난다. 우성유전 중간형 CMT는 전기생리학적 및 병리학적으로 CMT1과 CMT2 모두의 특성을 나타낸다. 정중신경의 운동신경전도속도는 25-45 m/s 범위이다.

9) 기타 HMSN과 관련된 신경병증

유전신경병증과 연관된 질환으로는 선천저수초형성증 (congenital hypomyelination; CH), 압박바미취약유전신경병증(hereditary neuropathy with a liability to pressure palsies; HNPP), 거대축삭신경병증(giant axonal neuropathy; GAN) 등이 있다. CH는 원래 병리학 용어로 수초형성이 이루어지지 않는 독특한 말초신경 조직소견을 의미하였다. CH로 분류된 환자들은 신경전도속도가 10 m/s보다 낮은 것이 특징이고, 신경조직 검사는 DSN과 유사한 소견을 보이는 것으로 알려져 있다. 상염색체 우성유전을 하는 CH의 원인 유전자로는 *PMP22*, *MPZ* 및 *EGR2*가 보고되어 있다⁴⁰⁾. 염색체 17p11.2-p12 부위가 결실되면 일시적인 근력 약화와 감각 소실을 특징으로 하는 비대칭성 탈수초형 신경병증인 HNPP가 유발된다³⁹⁾. HNPP는 *PMP22* 유전자의 결실로 인해 mRNA의 발현량이 감소되어 발생하는 것으로 알려져 있지만, 드물게 *PMP22* 유전자의 프레임쉬프트 돌연변이에 의해 발생한 경우도 있다³⁷⁾. HNPP 환자의 병리소견으로 치밀하지 않은 수초 부위인 tomacula가 있고, 이로 인해 수초의 구조적 완결성이 감소하여 물리적 외상 등에 쉽게 손상 받는 구조를 가지게 된다. 거대축삭형신경병증(GAN)은 신경세포에서 발현되는 새로운 세포골격 단백질인 gigaxonin의 돌연변이에 의해 발생하는 상염색체 열성유전 질환이다⁴¹⁾. 주로 Ranvier결절 주위에서 신경미세섬유 덩어리를 형성하여 축삭이 팽창되고, 이로 인해 축삭의 직경이 현저하게 증가되어 비정상적인 모양을 보이게 된다. 신경미세섬유의 이상은 환자들의 뇌에서도 발견되며, 이는 동반되는 정신지체의 원인으로 생각된다.

2. 유전운동신경병증(HMN)

dHMN은 진행성 근력저하 및 소실이 감각신경 혹은 자율신

경 기능이상 없이 나타나는 것이 특징이다⁴²⁻⁴⁴). dHMN은 임상적으로 CMT2와 매우 비슷하지만 감각신경 이상소견이 없다. 임상 및 유전학적 연구 결과에 기초했을 때 7가지 아형의 dHMN이 보고되었다⁴²). dHMN I, II, V, 및 VII 아형은 보통 염색체 우성유전이고 dHMN III, IV 및 VI 아형은 열성유전 양상을 가진다. 열성유전의 X-연관으로 전달되는 브라질 가족의 원위근육위축이 보고된 바 있다⁴⁵). 대부분 HMN 아형들의 염색체 좌위는 알려져 있고, 여러 원인 유전자들이 지금까지 규명되었는데 그 예로 *HSP22*, *HSP27*, *GARS*, *BSCL2*, *IGHMBP2*, *DCTN1* 유전자가 있다. 근전도검사 결과는 정상 운동신경전도속도와 정상 감각신경 진폭과 함께 신경성 병변을 보인다⁴⁶). 앞뿔이 거의 단독으로 손상되기 때문에 장딴지 신경생검은 대부분 정상이다⁴³). 첫 증상들이 매우 빨리 나타날 수 있고 상지 말단이 우선적으로 손상된다⁴⁷).

1) dHMN I, dHMN II

dHMN I과 dHMN II 아형은 각각 *HSP27* 유전자의 돌연변이와 연관되어 있어 HMN I과 II 유형의 중복을 가리킨다고 생각된다⁴³). dHMN I의 임상 징후는 보통 2-20세 사이에 나타나고 원위근력저하 및 소실이 두드러진다. 운동신경전도는 정상이거나 경증으로 감소하고 감각신경의 진폭이 가볍게 낮아진다.

2) dHMN III

dHMN II는 염색체 12q24.3과 7q11-21에 각각 위치한 *HSPB8/HSP22* 및 *HSPB1/HSP27*의 과오돌연변이에 의해 유발된다^{24, 43, 48}). *HSP22* 혹은 *HSP27*의 과오돌연변이는 축삭의 세포골격 및 수송의 기능이상을 유발하여 dHMN의 병인에 상응하는 운동신경세포 사멸의 원인이 된다⁴²). *HSP27*은 내열성 발달에 관여한다. 임상 징후의 발병은 HMN I보다 이후로 15-20세 사이가 일반적이다. 이 질병은 빠르게 진행하여 엄지발가락의 뻘침근을 시작으로 발뻘침근에서도 나타나는 근력저하의 원인이 되고, 피라미드 징후는 보이지 않는다. dHMN II와 CMT2L은 같은 염색체 부위의 동일한 *HSPB8/HSP22* 유전자 돌연변이와 연관되어 한 중국인 대가족에서 보고되었다^{49, 50}). *HSPB1/HSP27*의 과오돌연변이는 dHMN II와 CMT2F 모두를 유발한다^{49, 50}).

dHMN III (dSMA3)은 *IGHMBP2* 유전자에 텔로머릭한 염색체 11q13의 돌연변이에 연관되었으나 유전자는 아직 밝혀지지 않았다⁵¹). 앞서, 레바논 dHMN III 가족의 가장 중증으

로 영향 받는 구성원에서 6세에 보행 능력을 습득한 영아기 발병이 보고되었다⁵²). 횡경막저운동성이 호흡 불충분 없이 나타났다. 운동신경전도속도는 정상이거나 가볍게 감소하였고 복합근육활동전위는 낮았다.

3) dHMN IV

dHMN IV는 염색체 11q13과 연관되었다. 이 질병은 경증의 신경병증으로 20세 전후에 발병하고 X-ray 상 횡경막저운동성이 나타나거나 나타나지 않았다^{43, 51, 53}). 복합근육활동전위는 낮았고 운동신경전도속도는 정상이거나 가볍게 감소하였다.

4) dHMN V

dHMN V는 *GARS* 유전자 돌연변이가 원인이다²²). dHMN V와 CMT2D는 같은 좌위에 위치했으며 염색체 7p15에 위치한 *GARS*의 과오돌연변이에 연관되었음이 HMN V와 CMT2D 가족들에서 발견되어 이 두 질병이 대립임을 확인할 수 있었다. 또한 같은 가족에서 두드러지고 공동분리될 수 있음을 가리켰다⁵⁴). dHMN V (HMN5A) 환자에서는 근력저하 및 위축이, 특히 엄지두덩근육을 비롯하여, 보통 상지에서 우선적으로 시작되고 하지의 경직과도 연관되는데, 그럼에도 원위근육위축은 대부분 다리에서 우세할 수 있다. 발병시기는 보통 청소년기이다. *GARS* 처럼 aminoacyl-tRNA 합성효소도 단백질 생합성의 번역 과정에서 중요한 역할을 수행한다.

dHMN V 혹은 Silver증후군(HMN5B)의 다른 유형은 동일하게 염색체 11q12-q14에 위치한 *BSCL2* 유전자 돌연변이와 연관된다⁵⁵). *BSCL2* 유전자 돌연변이는 dHMN I과 II에서처럼 대부분 엄지두덩 및 골간근육의 근육위축을 동반하는 중증의 경직마비 표현형을 포함한다. *BSCL2* 유전자는 소포체의 막단백질이면서 RNA 수송에 관여하는 seipin을 암호화한다. 돌연변이는 seipin 당화를 저해하여 응집을 형성하게 되고 신경 손상 과정을 밝게 된다⁵⁵). *BSCL2* 돌연변이에 의한 HMN V의 운동신경전도속도는 정상이거나 가볍게 감소하고 복합근육활동전위도 감소한다.

5) dHMN VI

dHMN VI는 SMARD1의 동의어로 보통염색체 열성유전의 중증 dSMA이며 횡경막마비가 나타나고 대부분 상지가 손상된다. *IGHMBP2*를 암호화하는 원인 유전자는 염색체 11q13.2-13.4에 위치한다^{56, 57}). *IGHMBP2* 단백질은 세포

의 세포질과 핵 모두에서 RNA 진행 과정과 동일하게 위치한다. IGHMBP2 소실은 길이의존적 축삭 손상을 높인다. dHMN VI에서 복합근육활동전위는 보통 감소하거나 소실되고, 특히 하지에서, 신경전도는 일반적으로 증상이거나 가볍게 감소한다.

6) dHMN VII

dHMN VII (HMN7B)는 염색체 2p13에 위치하는 *DCTN1* 유전자의 돌연변이가 원인이다. Dynactin 유전자의 과오돌연변이에 의해 예상되는 상황은 dynectin 미세관 결합 도메인의 접힘 손상이다⁵⁸⁾. 이런 이상은 말초신경계에서 미세관을 통한 dynectin-매개 수송에 영향을 줄 수 있어 운동신경병의 병인으로 작용할 수 있다. *DCTN1* 돌연변이를 가진 가족에서 초기에 왼쪽에서 좀 더 나타나는 양측성대마비로 인해 호흡장애가 유발되었다⁵⁸⁾. 얼굴 및 사지 근력저하와 위축은 이후에 나타났다. dHMN VII 환자의 부검에서는 척수에서의 운동신경세포 손상과 축삭소실이 관찰되었다.

3. 유전감각신경병증(HSN)

HSN은 유전양상, 병리, 임상 및 신경생리학적 특성, 그리고 자율신경기능이상 유무에 따라 HSN I, II, III, IV, V의 다섯 아형들로 분류된다. HSN I은 보통염색체 우성유전이고 HSN II, III, IV, V는 보통염색체 열성유전이다.

1) HSN I

HSN I은 염색체 9q22.1-q22.3의 *SPTLC1* 유전자의 돌연변이가 원인이다⁵⁹⁾. 유전자의 생산물은 등쪽 뿌리에서 발견되는데, 많은 세포내과정의 조절에 관여하는 스펅고리피드의 생합성에 중요하다⁶⁰⁾. 특정 단백질 대사물질들이 응집되고 신경 손상의 기반이 이루어진다. 느리게 진행되는 임상 증상은 보통 10-40대 이후에 발생하고 원위근력저하 및 위축을 보이며 진동감각은 보전되면서 통각 및 온도감각이 소실된다. 통증 없는 부상으로 골수염과 피사가 일어날 수 있다. 찌르는 듯한 중증의 통증은 상하지 말단과 몸통 모두에서 이후에 발생한다. 전기생리학적 분석에서는 감각전도속도의 감소가 모든 유형의 HSN에서 나타나는데 HSN V만이 예외적으로 전도속도가 정상이다.

2) HSN II

HSN II는 Morovan병으로도 알려져 있다. 최근 염색체

12q13.33에 위치한 *HSN2* 유전자 돌연변이가 HSN II와 연관되었다⁶¹⁾. 증상은 10세 이전과 10대 사이에 발생하고 통각, 촉감 및 온도감각 소실을 동반한다. 발바닥과 손가락 껍 벗겨짐 및 건반사 소실도 경증의 근력저하와 함께 나타난다. 감각신경활동전이는 소실된다.

3) HSN III

HSN III은 가족성자율신경실조증 혹은 Riley-Day증후군으로도 알려져 있다. 이 질병은 거의 아쉬케나지 유대인 가족에서만 나타났다. 이는 염색체 9q31에 위치한 *IKBKAP* 유전자 돌연변이에 의해 유발된다⁶²⁾. *IKBKAP*는 전사 과정에 중요한 역할을 한다. 가장 빈번한 HSN인 이 질병의 증상은 출생 시 나타나며 근육긴장저하, 식이장애 및 중추자율신경기능이상 및 말초자율신경기능이상 이 관찰된다⁶³⁾. 눈물흘림이상 혹은 눈물소실, 버섯모양유두돌기, 위식도역류, 만성폐질환, 온도조절이상, 및 자세성저혈압이 HSN III에서 전형적이다. 감각 손상은 신경병관절병증, 손발톱주위염, 손가락 및 발바닥 껍 벗겨짐, 그리고 알아채기 어려운 병리학적 골절 및 샤르코관절의 원인이 될 수 있다. 다른 임상 양상으로는 통증에의 무감각, 진동 및 온도감각의 감소, 각막반사소실이 있다. 빈번한 구토는 과잉의 땀분비에 따른 감정적 혹은 생리적 스트레스에 의해 유발될 수 있다. GT-간격의 지연, 실신, 경련, 조화운동불능, 척추측만, 성장지연 및 조임근 조절이상도 나타날 수 있다. 운동신경전도속도는 정상이고 감각신경활동전위는 소실되거나 감소하며 감각신경전도속도는 낮아진다. 신경생검에서는 비수초와 축삭의 소실과 보전된 굵은 수초화 축삭이 관찰된다.

4) HSN IV, HSN V

HSN IV의 원인 유전자는 염색체 1q21-q22에 위치한 *TRKA/NGF*이다⁶⁴⁾. *TRKA* 유전자는 *NTRK1*으로도 알려져 있으며 고친화성 NGF 수용체를 생산한다. *TRKA* 유전자 돌연변이는 NGF 신호전달 체계, 땀분비를 통한 온도조절을 손상시키고 NGF 의존성 교감신경세포의 생존 및 기능의 장애를 유발한다. 통증을 느끼지 못하는 임상 증상은 출생 시에 건조증, 온도감각저하, 및 이상고열로 나타난다. 발바닥각화증, 사지 및 입술과 혀의 손상, 위축성손발톱, 두피감모증이 이후에 나타난다. 경증의 정신지체와 과잉행동이 HSN IV인 어린이의 전형이다. 감각신경전도속도는 가볍게 저하되거나 정상범위이다. 피부생검에서는 땀샘신경분포의 소실이 보인다⁶⁵⁾. HSN V는 일부 환자들에서 *TRKA/NGF* 돌연변이와 연관되

었고 다른 환자들에서는 염색체 1p13.2-p11.2 위치의 *NGF-beta* 돌연변이가 원인이었다⁶⁶. *NGFB* 유전자 돌연변이는 보통 *TRKA* 유전자의 경우와 다르게 덜 심각한 표현형을 나타낸다. 이는 *NGFB* 유전자 돌연변이가 *NGF* 기능을 완전히 없애는 것이 아니며 *NGF* 기능에서 말초신경계 발달에의 기능과 CNS, 특히 정신발달, 발달에의 기능이 구분될 수 있음을 가리켰다⁶⁶.

HSN IV와 HSN V는 대립 질병일 가능성이 높다. 오직 한 스웨덴 HSN V 가족만이 보고되었다. *TRKA/NGF* 유전자 돌연변이 환자의 임상 증상은 가벼운 무한증을 동반한 통증에의 무감각과 증증의 관절 손상을 보이고 *NGF-beta* 유전자 돌연변이 환자는 최소한의 자율신경계기능 이상을 나타낸다. HSN IV와 HSN V 환자를 임상적으로 구분하기는 어렵다. 발한장애는 HSN IV에서 좀 더 두드러진다. HSN V 환자는 지적으로 정상이며 신경전도검사 결과도 정상이다.

4. 유전성 말초신경병의 치료전략

1) 유전학에 기반한 치료 전략

(1) 유전자의 양과 수초화의 조절

CMT1A는 17번 염색체 내에서 *PMP22* 유전자를 포함하는 1.4Mb 부위가 중복되어 발생하고 대부분 10대에 발병하여 길이 의존적인 신경병증이 진행된다⁶⁷. *PMP22* 유전자가 과발현되는 동물 모델에서도 유사한 탈수초형 신경병증을 보였으므로 *PMP22* 유전자 중복이 발병 원인인 것으로 생각된다⁶⁸. 또한 *PMP22* 점돌연변이를 가진 환자에서도 같은 증상이 나타났다⁶⁹. 반면 동일한 1.4 Mb 부위의 결손에 따른 *PMP22* 발현 감소는 국소적 무력화 혹은 감각소실을 보이는 HNPP의 원인이 된다³⁹. 이러한 사실은 수초에 *PMP22*가 많고 적음에 따라 서로 다른 두 개의 질환이 유발됨을 보인 것이다. *PMP22* mRNA의 양을 조절하여 CMT1A를 치료하는 방법이 고안되었다. siRNA 혹은 antisense oligonucleotide를 사용한 유전자 치료의 접근도 있으나 현재 효과가 증명된 방법이 없어 연구자들은 *PMP22* mRNA 양을 조절하는 것이 확인된 물질에 대한 연구를 주로 시행하고 있으며 이러한 물질 중 하나가 호르몬이다.

① 프로게스테론 길항제

Sereda 등은 배양된 슈반세포에서 *PMP22*와 *MPZ* mRNA의 발현을 증가시키는 프로게스테론의 특징을 실험하였다⁷⁰. 이들은 *PMP22* cDNA의 과발현을 통해 CMT1A 쥐를 제작하

었는데 이형접합체 모델에서 CMT1A와 비슷한 임상적, 신경생리학적, 병리학적인 특징을 가지는 탈수초형 신경병증이 진행되었다⁶⁸. 매일 프로게스테론을 투여한 CMT1A 쥐는 좌골신경에서 *PMP22*와 *MPZ*가 일정 수준으로 증가되었고 슈반세포의 병리와 임상 증상이 심해졌다. 반면에 선택적 프로게스테론 수용체 길항제인 onapristone을 투여하면 *PMP22* mRNA의 과발현을 감소시키고 부작용 없이 형질전환 쥐에서 CMT 표현형을 호전시켰다. 이러한 결과는 슈반세포의 프로게스테론 수용체가 CMT1A 치료를 위한 유용한 약리학적 목표가 될 수 있음을 보여주었다. 그러나 onapristone은 인간에게 독성이 있어 임상실험에 적용하기는 어려우며, 최근 CMT1A 임상실험에 이용할 수 있는 낮은 독성의 프로게스테론 길항제를 개발하고 있다.

② 아스코르빈산

Richard와 Mary Bunge는 말초신경의 수초형성 연구를 위해 신경세포와 슈반세포를 혼합배양하였다^{71, 72}. 배양액 내에서 슈반세포는 일단 축삭을 감싸게 되고, serum과 아스코르빈산이 첨가되면 수초를 형성한다. 그러나 아스코르빈산이 없으면 수초를 형성하지 못하였다. 아스코르빈산은 세포외기질에서 hydroxyproline 잔기들을 연결하므로 수초형성에 중요하다⁷². 이러한 아스코르빈산의 기능과 인체에의 무해함에 기인하여 Fontes 등은 YAC CMT1A 생쥐 모델에 아스코르빈산을 투여하여 수초형성과 운동능력의 향상을 보였다⁷¹. 아울러 증상 호전에 충분한 정도로 *PMP22* mRNA의 과발현이 저하됨을 확인하였다⁷¹. 현재 CMT1A 환자에 대한 아스코르빈산의 임상실험이 여러 대륙에서 진행 중에 있다. 프로게스테론이나 아스코르빈산과 단일 수초 관련 유전자 발현과의 연관성이 밝혀지지 않아 이들을 사용한 치료법은 비특이적으로 전체적인 수초형성 프로그램을 조절하는 방향으로 접근하고 있다. 그러나 프로게스테론 길항제에 의한 전체 수초 단백질의 감소는 기능 이상을 유발하는 기타 수초 관련 mRNA의 특이적 감소 없이 *PMP22* mRNA를 낮출 수 있어 CMT1A에 적합할 수 있다.

③ 영양인자

세 군의 영양인자 혹은 성장인자가 CMT를 포함한 신경퇴행질환의 치료를 위해 최근에 널리 사용되고 있다. 포유류에 존재하는 neurotrophin들[nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophin factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin-4/5 (NT-4/5)], 신경세포를 지지하는 아교세포에서 나오는 신경영양인자들[neur-

turin, artemin, glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)], 그리고 섬모 향신경성 인자들 [Leukemia inhibitory factor (LIF), cardiotrophin 1 (CT-1), cardiotrophin-like cytokine (CLC), interleukine (IL)-6]의 세 종류이다. 영양인자들에 a) 신경세포와 아교세포의 발달과 유지를 촉진하는 기능과, b) 퇴행질환의 동물 모델이나 배양 조직의 병리를 양호하게 하는 기능이 있다는 점과 c) 축삭 손상이 탈수초형 CMT와 축삭형 CMT 모두에서 나타나는 현상이라는 점 때문에 이들을 사용한 치료에 관심이 집중되고 있다.

④ Neurotrophin-3

최근 Sahenk 등은 *PMP22* 유전자의 과오돌연변이 (missense mutation)에 의해 탈수초 병변을 보이는 Trembler J (TrJ) 생쥐의 좌골신경 치료를 위해 NT-3를 피하주사하였다⁷³⁾. 또한 이들은 각 4명의 CAT1A환자들에 NT-3와 위약을 3회/1주로 6개월 투여하여 치료 효과를 비교하였다. 그 결과 NT-3 투여군에서만 신경재생군집 내의 작은 수초화섬유 및 단일 수초화섬유의 수가 증가하였다. 임상적 측면에서는 NT-3를 투여한 환자들에서 먼쪽팔다리의 편감각, 진동각, 및 온도각의 neuropathy impairment score (NIS)가 향상되었다. 연구자들은 CMT1A 환자들에서 NT-3가 6개월 후에 감각능력을 회복시킨다고 결론지었고 향후 CMT1A 치료에 유익할 것이라 제안하였다. 영양인자 또한 많은 CMT1A 환자들을 대상으로 임상연구가 진행될 수 있을 것이다.

2) 치료전략의 표적

(1) 축삭 수송 이상

세포체로부터 축삭으로의 직선적 수송은 분자적 운동원인 kinesin에 의해 매개된다. Kinesin들은 미세관의 하행로에 특이 수송물을 이동시키는 유전자군이다. 재 저장하거나 재사용할 물질을 신경 말단에서 세포체 방향으로 이동시키는 운동신경 축삭의 신속한 역수송은 dynein-dynactin 복합체에 의해 실행된다. 그러므로, 사립체의 축삭 수송 손상은 CMT2A에서도 병리 기전으로 작용한다고 생각된다. 축삭 수송 손상은 이외의 다른 신경퇴행질환들의 길이 의존적 축삭 손상에서도 원인을 제공할 수 있으므로 축삭 수송의 회복은 여러 아형의 CMT에서 접근가능한 치료법이 될 것이다.

(2) 사립체 기능

사립체 이상은 알츠하이머병, 파킨슨병, 강직하반신마비를 포함한 많은 신경퇴행질환에서 발견되었다. CMT2A의 원인

이 되는 MFN2는 사립체 외막에 위치하며 사립체 융합을 매개하는 dynamin-like GTPase이다. 사립체는 융합과 분열 상태가 반복되는 매우 유동적인 형태로 존재한다. 사립체가 kinesin들에 의한 직선적 수송을 거치려면 우선 융합되어야 한다. 덧붙여 *MFN2* 돌연변이는 세포에 에너지를 공급하거나 세포자멸사에 관여하는 등의 정상적인 사립체 기능을 손상시킨다.

Glutathione transferase로 생각되는 *GDAP1*의 돌연변이는 CMT4A를 유발한다. *GDAP1* 역시 핵에서 암호화되고 신경세포에서 다량 발현되는 사립체 관련 단백질이다. 또한 포유류의 glutathione transferase 군은 산화적 스트레스의 2차 대사산물을 불활성화시키는 데 관여한다. 사립체에 대한 *GDAP1*의 기능은 현재 밝혀진 바가 없으나 사립체 기능과 관련된 연구는 적어도 어느 한 형태의 CMT에 대해서는 치료법 개발에 중요한 연구가 될 것이다.

(3) RNA processing

전사과정 다음에는 대규모의 RNA processing이 일어난다. 초기 RNA는 splicing 후 핵에서 리보솜으로 이동하기 전에 5' 말단에 cap을 붙이고 3' 말단에 polyalanine 꼬리를 붙인다. tRNS (transfer RNA)들은 리보솜에서 형성되는 단백질에 특이적인 인식 아미노산을 덧붙인다. 이러한 일련의 과정에 이상이 발생하면 말초신경계뿐만 아니라 다른 모든 세포들에 심각한 손상을 유발할 수 있다. *GARS* 유전자 돌연변이는 단지 CMT2D와 dHMSN만 유발한다²²⁾.

(4) 슈반세포와 축삭의 상호작용

슈반세포와 축삭의 상호작용은 정상적인 축삭 기능에 필수적인데, 축삭 기능이상을 유발하는 유전성 탈수초형 신경병증에서 손상되는 경우가 많다. 이러한 손상은 신경미세섬유 밀도 및 인산화 수준의 변화와 비정상적 축삭 수송을 포함한다. 그렇기 때문에 축삭 손상은 처음의 탈수초보다 더욱 심한 기능을 유발한다. 탈수초형 CMT의 치료법 개발에서는 슈반세포와 축삭과의 상호작용을 유지하는 측면으로 주목하는 것이 중요할 것이다.

3. 유전자치료

유전자치료는 질병의 치료를 목적으로 체세포에 생물학적인 대체 유전물질을 삽입하는 방법이다. 10년 이상 광범위하게 진행된 유전자치료 연구는 신경퇴행 질환들의 치료법 개발을 더욱 발전시켰다. 일반적으로 유전자치료의 접근 방식은 두 가지이다. 첫 번째는 병변이 발생한 슈반세포나 신경세포의 원

인 유전자에 대하여 특정 벡터를 사용한 유전자 전달체계를 개발하는 것이고 두 번째는 신경병증과 신경퇴행 질환을 치료하기 위해 유전적으로 가공된 구조물을 수용하는 방법의 개발이다.

(1) 유전자치료: 전달체계

대부분의 유전자치료에 사용되는 전달체계는 ‘트로이의 목마’와 같이 복제 과정이 손상된 바이러스를 사용하여 슈만세포나 신경세포에 치료 구조물을 주입하는 것이다.

(2) 유전자치료: 적재물 전략

① 유전자 치환

유전자치료에서 단순한 ‘loss of function’에 의한 신경병증의 원인 유전자는 주된 표적이 될 수 있다. 이는 비정상적이고 유독한 ‘gain of function’ 기전을 고치는 것보다 단일 유전자를 치환하는 것이 치료에 더 효율적일 수 있기 때문이다. 상염색체 열성유전의 CMT가 이러한 ‘단순한’ 유전자 치환에 적합한 후보로 주목되고 있다. 다른 열성질환들처럼 대부분의 CMT4는 정상 유전자의 ‘loss of function’에 기인하는 것으로 생각된다. 또한 이러한 유전자 치환은 분명하게 ‘loss of function’ 기전에 의한 것으로 보이는 우성유전의 CMT에도 적합한 것으로 생각되는데, 가장 대표적인 예가 *PMP22* 유전자 결실에 의해 발생하는 HNPP이다.

② 유전자 양의 감소

CMT 중 가장 많은 빈도로 발생하는 CMT1는 *PMP22*의 증가가 발생 원인이다. 그러므로 CMT1A에 대한 유전자 치료는 *PMP22* mRNA나 단백질 양을 감소시키는 방향으로 접근해야 한다. 최근 대두되고 있는 방법은 posttranscriptional gene silencing으로 dsRNA (small double-strand RNA)나 siRNA (small inhibitory RNA)가 CMT1A 환자의 *PMP22* mRNA를 감소시키기 위해 이용될 수 있을 것이다. 또한 리보자임이나 antisense oligonucleotide로 알려진 촉매성 RNA 분자를 사용할 수도 있다. 실제로 *PMP22* mRNA에 대한 antisense oligonucleotide에 촉진자에 붙여 특정 수준의 *PMP22* mRNA에 의해 신경병증 형질을 가지는 형질전환 생쥐를 제작하고 tetracycline을 식이로 투여하여 발현을 조절할 수 있었다⁷⁴⁾.

결 론

분자생물학과 유전학의 발전은 유전신경병의 이해를 높였으며 현재는 많은 환자들에게 정확한 유전적 진단을 시행하고

있고, 유전성 말초신경병의 위험인자를 가지게 될 사람을 예측하는 것도 가능하며, 또한 생물학적인 치료 가능성에 대해 환자들에게 말해 줄 수 있다. 유전신경병증이 다음 세대에 전달되지 않도록 단절시킬 수 있다면 결국 이 질환의 일부를 치료할 수 있게 된 것으로 볼 수 있다. 지난 유전성 말초신경병과 연관된 많은 원인유전자 및 좌위들이 규명되었다. 일부 유전자들은 병인학적 역할이 부분적으로만 규명되었고 어떤 유전신경병의 분자적 기초는 알려진 바가 없다. 유전성 말초신경병의 분자적 기초에 대한 이해는 미래에 새로운 치료적 전략 수립과 치료 약제의 개발에 도움이 될 것이다.

국문초록

유전성 말초신경병은 유전운동감각신경병증, 유전운동신경병증, 유전감각신경병증으로 분류된다. 이들은 세부 아형들로 더 세분화된다. 여기서 우리는 유전성 말초신경병증의 분자적 진단과 치료적 전략에 관한 최근의 발견을 제시하고자 한다. 유전성 말초신경병증의 표현형과 연관된 유전자의 산물은 신경구조유지, 축삭의 수송, 신경신호 변환, 세포보전과 관계된 기능들에 중요하다. 유전성 말초신경병증의 분자적 기초의 수립과 관련 유전자들과 그들의 기능에 관한 연구는 이러한 신경퇴행성 질환들의 병리 생리학적 기전과 말초신경계의 기능 및 정상적 발달에 관련된 일련의 과정을 이해하는데 중요하다. 말초신경병의 병인에 대한 이해와 이러한 접근은 미래에 보조적 그리고 치유적 치료들을 개발하는데 있어 유전성 말초신경병증의 환자들의 진단과 관리에 도움이 될 것이다.

참고문헌

- 1) Dyck PJ, Chance P, Lebo R, Carney JA. Hereditary motor and sensory neuropathies. In: Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA Poduslo JF, eds. Peripheral neuropathy, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1993; 1094-136.
- 2) Charcot J, Marie P. Sue une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familiale debutant par les pieds et les jamber et atteignant plus tard les mains. Rev Med 1886;6:97-138.
- 3) Tooth H. The peroneal type of progressive muscular atrophy. London: Lewis, 1886.
- 4) Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. Brain 1980;103:259-80.

- 5) Schroder JM Pathology of Peripheral Nerves. An Atlas of Structural and Molecular Pathological Changes. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2001.
- 6) Houlden H, Reilly MM. Molecular genetics of autosomal-dominant demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006;8:43-62.
- 7) Birouk N, Gouider R, Le Guern E, Gugenheim M, Tardieu S, Maissonobe T, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A with 17p11.2 duplication. Clinical and electrophysiological phenotype study and factors influencing disease severity in 119 cases. *Brain* 1997; 120:813-23.
- 8) Garcia CA. A clinical review of Charcot-Marie-Tooth. *Ann N Y Acad Sci* 1999;883:69-76.
- 9) Timmerman V, Nelis E, Van Hul W, Nieuwenhuisen BW, Chen KL, Wang S, et al. The peripheral myelin protein gene PMP-22 is contained within the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication. *Nat Genet* 1992;1:171-5.
- 10) Kleopa KA, Georgiou DM, Nicolaou P, Koutsou P, Papatheanasiou E, Kyriakides T, et al. A novel PMP22 mutation Ser22Phe in a family with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies and CMT1A phenotypes. *Neurogenetics* 2004;5:171-5.
- 11) Su Y, Brooks DG, Li L, Lepercq J, Trofatter JA, Ravetch JV, et al. Myelin protein zero gene mutated in Charcot-Marie-tooth type 1B patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:10856-60.
- 12) Hayasaka K, Nanao K, Tahara M, Sato W, Takada G, Miura M, et al. Isolation and sequence determination of cDNA encoding the major structural protein of human peripheral myelin. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:515-8.
- 13) Street VA, Bennett CL, Goldy JD, Shirk AJ, Kleopa KA, Tempel BL, et al. Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology* 2003;60:22-6.
- 14) Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease: an update. *Curr Opin Neurol* 2004;17:579-85.
- 15) De Jonghe P, Timmerman V, Nelis E, De Vriendt E, Lofgren A, Ceuterick C, et al. A novel type of hereditary motor and sensory neuropathy characterized by a mild phenotype. *Arch Neurol* 1999;56:1283-8.
- 16) Chen H, Chan DC. Emerging functions of mammalian mitochondrial fusion and fission. *Hum Mol Genet* 2005; 14:R283-9.
- 17) Zchner S, Mersivanova IV, Muglia M, Bissar-Tadmouri N, Rochelle J, Dadali EL, et al. Mutations in the mitochondrial GTPase mitofusin 2 cause Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 2A. *Nat Genet* 2004; 36:449-51.
- 18) Chung KW, Kim SB, Park KD, Choi KG, Lee JH, Eun HW, et al. Early onset severe and late-onset mild Charcot-Marie-Tooth disease with mitofusin 2 (MFN2) mutations. *Brain* 2006;129:2103-8.
- 19) Zhao C, Takita J, Tanaka Y, Setou M, Nakagawa T, Takeda S, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1Bbeta. *Cell* 2001;105:587-97.
- 20) Verhoeven K, De Jonghe P, Coen K, Verpoorten N, Auer-Grumbach M, Kwon JM, et al. Mutations in the small GTP-ase late endosomal protein RAB7 cause Charcot-Marie-Tooth type 2B neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003;72:722-7.
- 21) Klein CJ, Cunningham JM, Atkinson EJ, Schaid DJ, Hebbring SJ, Anderson SA, et al. The gene for HMSN2C maps to 12q23-24: a region of neuromuscular disorders. *Neurology* 2003;60:1151-6.
- 22) Antonellis A, Ellsworth RE, Sambuughin N, Puls I, Abel A, Lee-Lin SQ, et al. Glycyl tRNA synthetase mutations in Charcot-Marie-Tooth disease type 2D and distal spinal muscular atrophy type V. *Am J Hum Genet* 2003;72:1293-9.
- 23) De Jonghe P, Mersivanova I, Nelis E, Del Favero J, Martin JJ, Van Broeckhoven C, et al. Further evidence that neurofilament light chain gene mutations can cause Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Ann Neurol* 2001;49:245-9.
- 24) Evgrafov OV, Mersivanova I, Irobi J, Van Den Bosch L, Dierick I, Leung CL, et al. Mutant small heat-shock protein 27 causes axonal Charcot-Marie-Tooth disease and distal hereditary motor neuropathy. *Nat Genet* 2004;36:602-6.
- 25) Arrigo AP, Simon S, Gibert B, Kretz-Remy C, Nivon M, Czekalla A, et al. Hsp27 (HspB1) and alphaB-crystallin (HspB5) as therapeutic targets. *FEBS Lett* 2007;581:3665-74.
- 26) Hanemann CO, Bergmann C, Senderek J, Zerres K, Sperfeld AD. Transient, recurrent, white matter lesions in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with novel connexin 32 mutation. *Arch Neurol* 2003;60: 605-9.
- 27) Baxter RV, Ben Othmane K, Rochelle JM, Stajich JE, Hulette C, Dew-Knight S, et al. Ganglioside-induced differentiation-associated protein-1 is mutant in Charcot-Marie-Tooth disease type 4A/8q21. *Nat Genet* 2002;30:21-2.
- 28) Nicholson G, Ouvrier R. GDAP1 mutations in CMT4: axonal and demyelinating phenotypes?: The exception "proves the rule". *Neurology* 2002;59:1835-6.
- 29) Liu H, Nakagawa T, Kanematsu T, Uchida T, Tsuji S. Isolation of 10 differentially expressed cDNAs in dif-

- ferentiated Neuro2a cells induced through controlled expression of the GD3 synthase gene. *J Neurochem* 1999;72:1781-90.
- 30) Cuesta A, Pedrola L, Sevilla T, Garcia-Planells J, Chumillas MJ, Mayordomo F, et al. The gene encoding ganglioside-induced differentiation-associated protein 1 is mutated in axonal Charcot-Marie-Tooth type 4A disease. *Nat Genet* 2002;30:22-5.
 - 31) Bolino A, Muglia M, Conforti FL, LeGuern E, Salih MA, Georgiou DM, et al. Charcot-Marie-Tooth type 4B is caused by mutations in the gene encoding myotubularin-related protein-2. *Nat Genet* 2000;25:17-9.
 - 32) Senderek J, Bergmann C, Weber S, Ketelsen UP, Schorle H, Rudnik-Schoneborn S, et al. Mutation of the SBF2 gene, encoding a novel member of the myotubularin family, in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4B2/11p15. *Hum Mol Genet* 2003;12:349-56.
 - 33) Senderek J, Bergmann C, Stendel C, Kirfel J, Verpoorten N, De Jonghe P, et al. Mutations in a gene encoding a novel SH3/TPR domain protein cause autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth type 4C neuropathy. *Am J Hum Genet* 2003;73:1106-19.
 - 34) Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, Heather L, Baas F, de Jonge R, et al. N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 2000;67:47-58.
 - 35) Warner LE, Mancias P, Butler IJ, McDonald CM, Keppen L, Koob KG, et al. Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat Genet* 1998;18:382-4.
 - 36) Guilbot A, Williams A, Ravise N, Verny C, Brice A, Sherman DL, et al. A mutation in Periaxin is responsible for CMT4F, an autosomal recessive form of Charcot-Marie-Tooth disease. *Hum Mol Genet* 2001;10:415-21.
 - 37) Nicholson GA, Valentijn LJ, Cherryson AK, Kennerson ML, Bragg TL, DeKroon RM, et al. A frame shift mutation in the PMP22 gene in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Nat Genet* 1994;6:263-6.
 - 38) Fairweather N, Bell C, Cochrane S, Chelly J, Wang S, Mostacciolo ML, et al. Mutations in the connexin 32 gene in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease (CMTX1) *Hum Mol Genet* 1994;3:29-34.
 - 39) Chance PF, Alderson MK, Leppig KA, Lensch MW, Matsunami N, Smith B, et al. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Cell* 1993;72:143-51.
 - 40) Nelis E, Haites N, Van Broeckhoven C. Mutations in the peripheral myelin genes and associated genes in inherited peripheral neuropathies. *Hum Mutat* 1999;13:11-28.
 - 41) Bomont P, Cavalier L, Blondeau F, Ben Hamida C, Belal S, Tazir M, et al. The gene encoding gigaxonin, a new member of the cytoskeletal BTB/kelch repeat family, is mutated in giant axonal neuropathy. *Nat Genet* 2000;26:370-4.
 - 42) Irobi J, Dierick I, Jordanova A, Claeys KG, De Jonghe P, Timmerman V. Unraveling the genetics of distal hereditary motor neuronopathies. *Neuromolecular Med* 2006;8:1311-46.
 - 43) Irobi J, Van Impe K, Seeman P, Jordanova A, Dierick I, Verpoorten N, et al. Hot-spot residue in small heat-shock protein 22 causes distal motor neuropathy. *Nat Genet* 2004;36:597-601.
 - 44) Scott KR, Kothari MJ. Hereditary neuropathies. *Semin Neurol* 2005;25:174-84.
 - 45) Takata RI, Speck Martins CE, Passosbueno MR, Abe KT, Nishimura AL, Da Silva, et al. A new locus for recessive distal spinal muscular atrophy at Xq13.1-q21. *J Med Genet* 200;41:224-9.
 - 46) Pareyson D, Scaiola V, Laura M. Clinical and electrophysiological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuromolecular Med* 2006;8:1559-74.
 - 47) Christodoulou K, Kyriakides T, Hristova AH, Georgiou DM, Kalaydjieva L, Yshpekova B, et al. Mapping of a distal form of spinal muscular atrophy with upper limb predominance to chromosome 7p. *Hum Mol Genet* 1995;4:1629-32.
 - 48) Timmerman V, De Jonge P, Simokovic S, Lofgren A, Beuten J, Nelis E, et al. Distal hereditary motor neuropathy type II (distal HMN II): mapping of a locus to chromosome 12q24. *Hum Mol Genet* 1996;5:1065-9.
 - 49) Tang BS, Luo W, Xia K, Xiao JF, Jiang H, Shen L, et al. A new locus for autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2 (CMT2L) maps to chromosome 12q24. *Hum Genet* 2004;114:527-33.
 - 50) Tang BS, Zhao GH, Luo W, Xia K, Cai F, Pan Q, et al. Small heat-shock protein 22 mutated in autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 2L. *Hum Genet* 2005;116:222-4.
 - 51) Violette L, Zarhrate M, Maystadt I, Estournet-Mathiaut B, Barois A, Desguere I, et al. Refined genetic mapping of autosomal recessive chronic distal spinal muscular atrophy to chromosome 11q13.3 and evidence of linkage disequilibrium in European families. *Eur J Hum Genet* 2004;12:483-8.
 - 52) Pearn J, Hudgson P. Distal spinal muscular atrophy. A clinical and genetic study of 8 kindreds. *J Neurol Sci* 1979;43:183-91.
 - 53) Violette L, Barois A, Rebeiz JG, Rifai Z, Burlet P, Zarh-

- rate M, et al. Mapping of autosomal recessive chronic distal spinal muscular atrophy to chromosome 11q13. *Ann Neurol* 2002;51:585-92.
- 54) Sambuughin N, Sivakumar K, Selenge B, Lee HS, Baasanjov D, Dalakas MC, et al. Autosomal dominant distal spinal muscular atrophy type V (dSMA-V) and Charcot-Marie-Tooth disease type 2D (CMT2D) segregate within a single large kindred and map to a refined region on chromosome 7p15. *J Neurol Sci* 1998;161:23-8.
 - 55) Windpassinger C, Auer-Grumbach M, Irobi J, Patel H, Petek E, Horl G, et al. Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome. *Nat Genet* 2004;36:271-6.
 - 56) Grohmann K, Wienker TF, Saar K, Rudnik-Schoneborn S, Stoltenburg-Didinger G, Rossi R, et al. Diaphragmatic spinal muscular atrophy with respiratory distress is heterogeneous, and one form is linked to chromosome 11q13-q21. *Am J Hum Genet* 1999;65:1459-62.
 - 57) Grohmann K, Schuelke M, Diers A, Hoffmann K, Lucke B, Adams C, et al. Mutations in the gene encoding immunoglobulin μ -binding protein 2 cause spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Nat Genet* 2001;29:75-7.
 - 58) Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH, Holzbaur EL, Tokito M, Mann E, et al. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet* 2003;33:455-6.
 - 59) Bejaoui K, Wu C, Scheffler MD, Haan G, Ashby P, Wu L. SPTLC1 is mutated in hereditary sensory neuropathy, type 1. *Nat Genet* 2001;27:261-2.
 - 60) Verpoorten N, De Jonghe P, Timmerman V. Disease mechanisms in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Neurobiol Dis* 2006;21:247-55.
 - 61) Lafreniere RG, MacDonald ML, Dube MP, MacFarlane J, O'Driscoll M, Brais B, et al. Study of Canadian Genetic Isolates. Identification of a novel gene (HSN2) causing hereditary sensory and autonomic neuropathy type II through the Study of Canadian Genetic Isolates. *Am J Hum Genet* 2004;74:1064-73.
 - 62) Houlden H, Blake J, Reilly MM. Hereditary sensory neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2004;17:569-77.
 - 63) Auer-Grumbach M, De Jonghe P, Wagner K, Verhoeven K, Hartung HP, Timmerman V. Phenotype-genotype correlations in a CMT2B family with refined 3q13-q22 locus. *Neurology* 2000;55:1552-7.
 - 64) Ohto T, Iwasaki N, Fujiwara J, Ohkoshi K, Kimura S, Kawade K, et al. The evaluation of autonomic nervous function in a patient with hereditary sensory and autonomic neuropathy type IV with novel mutations of the TRKA gene. *Neuropediatrics* 2004;35:274-8.
 - 65) Bonkowsky JL, Johnson J, Carey JC, Smith AG, Swoboda KJ. An infant with primary tooth loss and palmar hyperkeratosis: a novel mutation in the NTRK1 gene causing congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Pediatrics* 2003;112:e237-41.
 - 66) Einarsdottir E, Carlsson A, Minde J, Toolanen G, Svensson O, Solders G, et al. A mutation in the nerve growth factor beta gene (NGFB) causes loss of pain perception. *Hum Mol Genet* 2004;13:799-805.
 - 67) Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991;66:219-32.
 - 68) Sereda M, Griffiths I, Puhlhofer A, Stewart H, Rossner MJ, Zimmerman F, et al. A transgenic rat model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuron* 1996;16:1049-60.
 - 69) Roa BB, Garcia CA, Suter U, Kulpa DA, Wise CA, Mueller J, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Association with a spontaneous point mutation in the PMP22 gene. *N Engl J Med* 1993;329:96-101.
 - 70) Sereda MW, Meyer zu Horste G, Suter U, Uzma N, Nave KA. Therapeutic administration of progesterone antagonist in a model of Charcot-Marie-Tooth disease (CMT-1A). *Nat Med* 2003;9:1533-7.
 - 71) Passage E, Norreel JC, Noack-Fraissignes P, Sanguedolce V, Pizant J, Thirion X, et al. Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease. *Nat Med* 2004;10:396-401.
 - 72) Bunge MB, Williams AK, Wood PM, Uitto J, Jeffrey JJ. Comparison of nerve cell and nerve cell plus Schwann cell cultures, with particular emphasis on basal lamina and collagen formation. *J Cell Biol* 1980;84:184-202.
 - 73) Sahenk Z, Nagaraja HN, McCracken BS, King WM, Freimer ML, Cedarbaum JM, et al. NT-3 promotes nerve regeneration and sensory improvement in CMT1A mouse models and in patients. *Neurology* 2005;65:681-9.
 - 74) Huxley C, Passage E, Robertson AM, Youl B, Huston S, Manson A, et al. Correlation between varying levels of PMP22 expression and the degree of demyelination and reduction in nerve conduction velocity in transgenic mice. *Hum Mol Genet* 1998;7:449-58.