

새로운 돌연변이를 가진 가족성 중추성 요붕증

한림대학교 의과대학 내과학교실, 경희대학교 의과대학 내과학교실¹

김미정 · 이병완 · 정인경¹ · 강준구 · 이성진 · 홍은경 · 김현규 · 김두만 · 유재명 · 임성희 · 최문기 · 유형준

A Novel Mutation of the Vasopressin-Neurophysin II Gene in a Familial Neurohypophyseal Diabetes Insipidus

Mi Jung Kim, Byung Wan Lee, In Kyung Jeong¹, Jun Goo Kang, Seong Jin Lee, Eun Gyung Hong,
Hyeon Kyu Kim, Doo Man Kim, Jae Myung Yoo, Sung Hee Ihm, Moon Gi Choi, Hyung Joon Yoo

Department of Internal Medicine, Hallym University School of Medicine; and
Department of Internal Medicine¹, KyungHee University College of Medicine

ABSTRACT

Autosomal dominant familial neurohypophyseal diabetes insipidus (adFNDI) is a rare form of central diabetes insipidus (DI), and this malady is clinically characterized by polydipsia and polyuria, and it is caused by mutation in the vasopressin-neurophysin II. We identified a Korean family that suffered with adFNDI and we found a novel mutation in the NP II molecule.

The index subject's DI symptoms dated to childhood, and his familial history was consistent with autosomal transmission. The diagnosis of central DI was done by performing a water deprivation test and a vasopressin challenge test. For molecular analysis, the genomic DNA was extracted and the AVP-NP II gene was amplified by polymerase chain reaction from four clinically-affected members and seven clinically-nonaffected members. Genetic analysis of AVP-NP II revealed new a heterozygous missense mutation in exon 2 of the AVP-NP II gene (+1692C > A) and this amino acid substitution (Cys105Stop) was predicted to have occurred in four clinically-affected subjects.

In summary, in the present study we have described a novel mutation of the AVP-NP II gene in a Korean family suffering with adFNDI. (J Kor Endocrine Soc 22:118~124, 2007)

Key Words: Central diabetes insipidus, Korean Family, Vasopressin-neurophysin II

서 론

중추성 요붕증(central diabetes insipidus, CDI)은 시상하부-신경하수체계의 이상으로 뇌하수체 후엽에서 적절한 양의 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone) 혹은 바소프레신(arginine vasopressin, AVP) 분비가 결핍되는 증후군으로 두부외상, 뇌하수체 및 시상하부 부위의 수술, 염증, 침윤성 병변, 자가면역 질환 등이 중요한 원인이나, 드문 원인으로

특발성 중추성 요붕증(idiopathic CDI), 가족성 중추성 요붕증(familial neurohypophyseal diabetes insipidus, FNDI)이 있다. 이중 특발성 중추성 요붕증은 다른 이차성 원인 질환을 완전히 배제한 후에 진단을 할 수 있으며, 가족성 중추성 요붕증은 보통염색체 우성 또는 열성, 성염색체 열성으로 유전되며, 항이뇨호르몬을 함유하는 신경섬유의 수적 감소와 관련이 있다[1,2] 대부분의 보통염색체 우성 유전 가족성 중추성 요붕증(autosomal dominant familial neurohypophyseal diabetes insipidus, adFNDI)은 신생아 혹은 유아기 때는 증상이 발현되지 않는 임상 양상을 보이고 있다. 사망 후 부검을 통한 조직에서 시상하부 내 시각로위핵(supraoptic nuclei)과 뇌실결핵(paraventricular nuclei)에서 뇌하수체후엽으로 뻗

접수일자: 2006년 10월 27일

통과일자: 2006년 11월 13일

책임저자: 유형준, 한림대학교 의과대학 내과학교실

치는 큰세포그물 뉴론(magnocellular neuron)의 선택적 퇴행을 관찰할 수 있다[3~7]. 현재까지 57개의 돌연변이가 보통염색체 우성 유전 가족성 중추성 요붕증 환자에서 발견되었으며[8~10], 대부분의 알려진 유전자 변이는 arginine vasopressin-neurophysin II (AVP-NP II)을 부호화(encoding)하는 염색체 20p13에 위치하고 있다.

이에 본 저자 등이 유전자 분석을 통해 아직 국내에 보고되지 않은 새로운 돌연변이를 가지고 있는 보통염색체 유전 가족성 중추성 요붕증을 최초로 경험한 바 이에 대한 문헌 고찰과 함께 증례를 보고하고자 한다.

증례

환자: 남자 23세

주소: 다음, 다갈, 다뇨

현병력: 평상시 다음, 다갈, 다뇨 증상이 있어 본원 내분비-대사내과 외래를 통해 입원하였다.

과거력: 환자는 6세부터 다뇨, 다음의 증상이 있었음

가족력: 지표 환자(number III-13, Fig. 1)의 이모(number II-9)는 지표 환자가 진단 받기 1년 전 다른 병원에서 탈수 검사상 중추성 요붕증으로 진단 받았으며, 그 후 하루 2회 비강내 데스모프레신 흡입 치료 받은 후 다음, 다뇨의 증상이 소실된 상태이다. 그 외 지표 환자의 어머니(number II-4), 사촌누나(number III-16)가 다음, 다뇨의 증상이 있었음.

진찰 소견: 입원 당시 혈압 120/75 mmHg, 맥박 75 회/분, 호흡 15 회/분, 체온 36.5℃이었다. 진찰 소견에서 특이 사항 없었음.

검사 소견: 내원 당시 혈청 전해질 검사에서 Na^+ 144 mEq/L, K^+ 4.5 mEq/L, Cl^- 107 mEq/L, 혈청 삼투압(plasma osmolality, 이하 Posm) 293 mosm/kg, 소변 삼투

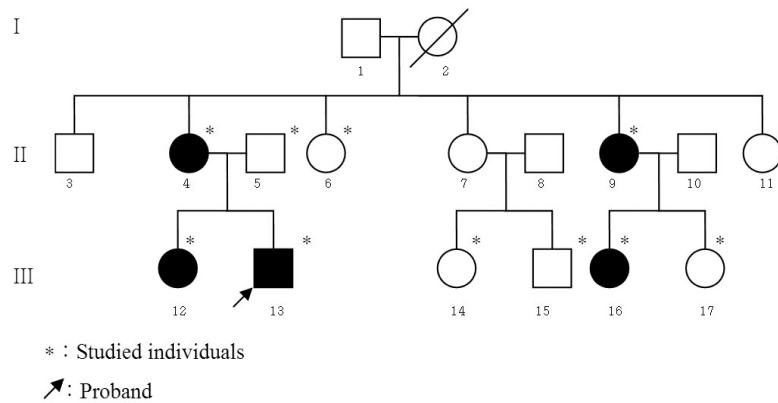


Fig. 1. The pedigree of the Korean family with adFNDI.

Grey symbols depict members who were clinically affected (polydipsia and polyuria) but not gene tested; blackened symbols depict mutant gene-positive members who were clinically affected; open symbols depict clinically unaffected members.

Table 1. Water deprivation test

| Time | Body weight (kg) | Posm (mosm/kg) | Uosm (mosm/kg) | Plasma ADH (pg/mL) |
|---------------|---------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|
| 0800 (-1 hr) | 61.55 | 293 | 138 | 0.67 |
| 0900 (0 hr) | 61.40 | 296 | 183 | |
| 1000 | 61.20 | 297 | 144 | |
| 1100 | 60.90 | 295 | 168 | |
| 1200 | 60.65 | 294 | 201 | |
| 1300 | 60.40 | 295 | 253 | |
| 1400 | 60.25 | 295 | 293 | |
| 1500 | 60.10 | 298 | 272 | |
| 1600 | 59.75 | 298 | 283 | |
| 1700* (+8 hr) | 59.70 | 297 | 402 | 0.47 |
| 1730 | | 297 | 527 | |
| 1800 | | 305 | 583 | |

* Arginine vasopressin 5U injection.

압(urine osmolality, 이하 Uosm)은 138 mosm/kg였다. 입원하여 시행한 탈수검사(Table 1) 결과, 탈수 시작 후 7시간까지는 Posm 298 mosm/kg, Uosm 283 mosm/kg로 농축되지 않은 소변이 지속되다가 탈수검사를 중단하려는 8시간째 Posm 298 mosm/kg, Uosm 402 mosm/kg로 측정되며 소변 농축력이 45% 정도 됨을 확인하였다. 항이뇨호르몬(ADH)은 탈수검사 시작 전 0.67 pg/mL에서 종료시점에 0.47 pg/mL로 측정되었다. 이어서 외부에서 항이뇨호르몬을 투여하였고, 1시간 뒤 측정된 Posm은 305 mosm/kg, Uosm은 583 mosm/kg로 증가하였으면서 소변 삼투압은 106% 증가를 보여 중추성 요붕증으로 진단하였다(Table 2).

방사선 소견: 안장 자기공명영상(sellar MRI)에서는 뇌하수체 후엽의 고신호강도가 소실됨을 보였다(Fig. 2).

유전자 검사: 본원에서 중추성 요붕증으로 진단 받은 지표환자와 가족 내 증상이 있는 사람 4명(II-4, II-9, III-13, III-16)과 증상이 없이 건강한 7명(II-5, II-6, II-11, III-12, III-14, III-15, III-17)을 포함하여 총 11명을 대상으로 하였

다(Fig. 1). 연령은 8세에서 72세로 분포하였으며, 가족 구성원들은 중추성 요붕증 질환에 대한 유전자 검사에 대해 문서화된 동의서에 서명하였다. 조부는 경한 요붕증 증상은 있었으나 본 연구에 동의를 하지 않아 검사는 시행하지 않았다.

중추성 요붕증으로 진단된 2명과 탈수 검사로 진단되지 않았으나 다음, 다뇨 증상이 있는 2명, 그리고 증상이 없는 정상 가족원 7명을 포함한 11명의 전혈을 채취하였다. 지표환자와 가족의 말초 혈액을 항응고제 EDTA와 함께 -20℃에 보관하여 DNA 추출에 사용하였다. 500 µL 전혈에 1 mL 세포 용해액(320 mM sucrose, 1% (v/v) Triton-X 100, 5 mM MgCl₂, 10 mM TrisCl₂, pH 7.6)을 첨가하여 잘 섞은 후, 10,000 rpm에서 1분간 원심분리하여 상층액을 제거하였다. 250 mL의 인산완충액(PBS)으로 세포를 세척한 후, 침전된 세포를 부유시키기 위해 250 mL의 PBS를 첨가하였다. DNA의 분리는 DNA purification kit (Promega, Madison, WI)를 사용하여 genomic DNA를 추출한 후 AVP-NP II 유전자의 전사되는 부위를 중심으로 시동체

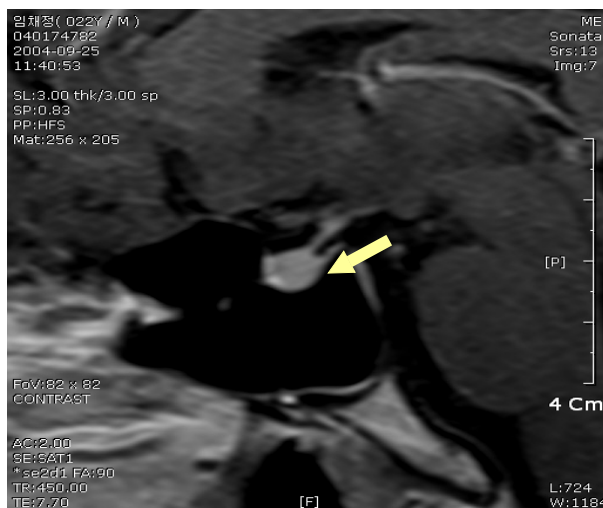


Fig. 2. Sellar MRI.

Sellar MRI shows the loss of high signal intensity on posterior pituitary gland.

Table 2. Results of the plasma & urine osmolality of symptomatic subjects (number 13 and 9)

| | | index patient (No. 13) | aunt (No. 9) |
|--------------------------|--------------------|------------------------|--------------|
| Basal condition | Posm (mosm/kg) | 293 | 289 |
| | Uosm (mosm/kg) | 138 | 100 |
| | Plasma ADH (pg/mL) | 0.67 | |
| End of water deprivation | Posm (mosm/kg) | 297 | 308 |
| | Uosm (mosm/kg) | 402 | 225 |
| | Plasma ADH (pg/mL) | 0.47 | |
| After I.V. vasopressin | Posm (mosm/kg) | 297 | 309 |
| | Uosm (mosm/kg) | 527 | 586 |

(primer) (Table 3)를 이용하여 증합효소 연쇄반응으로 증폭한 다음 염기분석을 시행하였다.

1. 중합연쇄반응(Polymerase Chain Reaction)

시동체의 염기서열은 GenBank (Ref. Genome Seq. for AVP: NT_011387)를 기반으로 작성하였으며 서열은 Table 3의 기술과 같다. NP-II유전자의 엑손 1,2,3를 포함하는 oligonucleotide primer를 이용하여 DNA를 증폭하였다. 증합효소 연쇄반응은 100 ng template DNA, 1.5 mM MgCl₂, 0.2 mM dNTPs (dATP, dGTP, dTTP, dCTP), 각각 0.4 μM 씩의 forward primer와 reverse primer, 1 unit의 Tag polymerase (Amersham, Tokyo, Japan)의 농도로 구성된 반응액에 넣어서 thermal cycler (Eppendorf, Hamburg, Germany)을 이용하여 94℃에서 1분간 초기 열변성, 58℃에서 45초간 아닐링(annealing), 72℃에서 90초간 20주기로 중합연쇄반응을 시행하였다.

2. Neurophysin II 유전자의 염기분석 결과

촉진염기서열 부위(promoter region)를 포함한 3 kb의 전체 유전자를 ABI PRISM 3730 DNA analyzer (Applied

Biosystems, Foster City, CA)을 이용하여 염기분석 하였다. 돌연변이를 검색한 결과 NP II의 2번 엑손의 1692번째 염기서열이 cytosine에서 adenine으로 치환되어 105번째 아미노산인 cysteine이 정지(stop) codon으로 바뀌는 Cys105stop 변이가 발견되었고(Fig. 3), AVP-NP II 유전자의 증폭과 염기분석결과 탈수 검사 및 항이노호르몬 자극검사를 통해 중추성 요붕증으로 진단받은 지표환자(number III-13) 및 지표환자의 이모(number II-9), 그리고 다음, 다뇨의 증상이 있으나 확진 검사를 받지 않은 지표환자의 어머니(number II-4), 사촌누나(number III-16) 그리고 증상이 없는 누나(number III-12) 에서 유전자 변이가 밝혀졌다.

치료 및 경과: 지표환자는 진단과 함께 항이노호르몬 제제인 테스모프레신 비강 흡입제를 1일 2회 비강 흡입 후 다뇨, 다음, 구갈의 증상이 호전되었다. 증상 호전과 함께 혈액 검사에서 Posm 289 mosm/kg로 정상 소견을 보였다. 상기 임상적 경과를 이미 먼저 진단 받은 환자의 이모의 경우에서도 관찰할 수 있었다.

본 연구의 대상이 된 가족 중 환자를 포함하여 4명이 증상과 함께 Cys105stop 변이에 의한 보통염색체 우성 가족성 요붕증이 확진 되었고, 이중에서 지표환자와, 이모는 비강

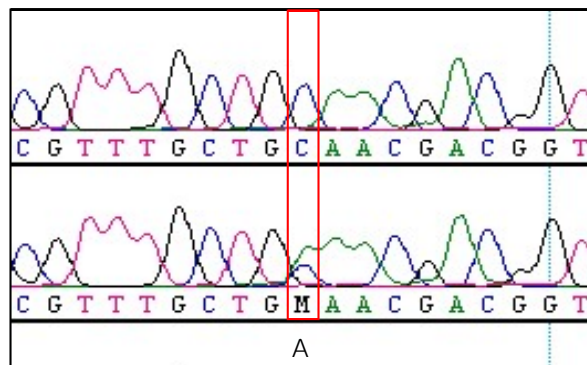


Fig. 3. Automated sequencing of the AVP-NP II gene. A portion of exon 2 of AVP-NP II gene, in which the novel mutation was identified, is represented. The box shows a mutation from C to A at the position of 1692 in the affected persons.

Table 3. Primers sequence of NP II gene

| Name | | Forward | Reverse |
|------|--------|-----------------------|----------------------|
| 1 | AVP 1p | TCCAGTCTGGGTGACAGAACG | TCAGGGACTGCAAGGACCC |
| 2 | AVP 2p | GGAGGTTGTACTGAGCCGAG | GCCTGAGAAAGCCACTTTTG |
| 3 | AVP 3p | CTTTAGACCTGCCACCTTGG | TTACCCAGAAATGGCGTAGG |
| 4 | AVP 4p | GGGATTCTCATCTCTGGTGC | CTAAAGGCTACCAACACCCA |
| 5 | AVP 5p | CTACTGGCCTTCTCCTCCG | TCTCTGGCGCAATGGATAG |
| 6 | AVP 6p | GAAGTTCTGCTGGGAACCTG | TTTCTTGATGACCTCTCGG |
| 7 | AVP 7p | GAGGAAGGAGGAAGGGTCTG | TCGGTCACGCAGCTCTCT |
| 8 | AVP 8p | AGGAGAACTACCTGCCGTCG | AGGTTTATTGTCCGTGCTGC |
| 9 | AVP 9p | GAGAGCTGCGTGACCGAG | TTACTTCTTTCCCTCTGCCG |

테스모프레신 흡입제를 하루 한 회당 1~2 puff (10 mcg/puff) 로 12시간 간격으로 투여하고 증상 호전되었다. 현재 지표 환자는 본원 외래에서 추적 관찰 중이다.

고 찰

중추성 요붕증은 시상하부-신경하수체 신경로 또는 뇌하수체 후엽에 병변이 있을 때, 생리적 자극에 대한 항이노호르몬의 분비가 부적절하여 구갈, 다뇨, 다뇨 등의 증상이 나타나는 질환이다. 특발성 중추성 요붕증은 다른 이차성 원인 질환을 완전히 배제한 후에 진단을 할 수 있으며[1,2], 가족성 중추성 요붕증은 보통염색체 우성 또는 열성, 성염색체 열성으로 유전되는 임상양상과 유전자 검사로 진단하게 된다. 시상하부 내 시각로위핵과 뇌실결핵에 위치한 큰세포 그물 혹은 parvocellular 뉴런에서 생성된 항이노 프리프로 호르몬(AVP pre-pro-hormone)은 뇌하수체줄기(pituitary stalk)를 따라 내려오는 과정에서 AVP로 전환되어 뇌하수체 후엽에서 분비된다. 분비된 AVP는 신장의 집합세뇨관에 위치한 V2 수용체를 자극하여 aquaporin II 통로를 통해 수분 흡수를 한다. 이러한 신경세포의 파괴 혹은 퇴행은 AVP 분비의 감소로 요붕증의 증상이 나타나게 된다[3~7].

가족성 중추성 요붕증(familial neurohypophyseal diabetes insipidus, FNDI)는 보통 유년기에 시작되어서 계속 지속되는 갈증, 다뇨, 다뇨를 특징으로 하는 드문 질환으로 전체 중추성 요붕증의 5%를 차지한다고 보고되고 있다[11]. 그러나 같은 유전자의 돌연변이라고 할지라도 증상의 발현이 생후 수개월에서 성년까지의 다양한 보고도 있다[12]. 탈수

와 같은 자극에도 소변을 농축을 할 만큼의 최소한의 항이노 호르몬을 분비하지 못함으로써 증상의 발현이 나타나며, 진단을 위해 보통염색체 우성 혹은 열성, 성염색체 열성의 가계의 유전적 양상을 확인이 필요한 질환이다. 항이노 프리프로 호르몬을 암호화하는 한 쌍의 대립 유전자의 다양한 돌연변이가 전에 의해 시상하부의 시각로위핵과 뇌실결핵에서 정상적으로 합성되는 항이노호르몬의 분비가 결핍되어 발생한다고 알려져 있다. 이전의 연구에서 보통염색체 우성 유전 가족성 중추성 요붕증(autosomal dominant familial neurohypophyseal diabetes insipidus, adFNDI)의 가계를 조사한 결과 항이노 프리프로호르몬이 주름형성(folding)과 전구 NP II로의 처리(processing)과정의 이상이 adFNDI의 공통된 병리기전으로 생각되고 있다. 즉, pro-AVP-NP II 호르몬이 세포질세망에서 비정상적인 변이 단백질로 축적되어 골지체를 거쳐 분비소포로의 과정이 진행이 되지 않아 결과적으로 세포 단위에서 점진적으로 시상하부 큰세포그물 신경핵 전체의 손실을 가져온다고 생각된다. 이러한 가설은 부분적으로 유전자 이입(transfection)에 의한 유전자 변형 세포 배양이나 형질전환 동물 실험에서 adFNDI 돌연변이 유전자를 포함한 변형 세포(mutated type)에서 변형된 항이노 전구 호르몬 생성 및 자멸세포의 발현을 보이며 이것은 야생형(wild type)세포에 비해 세포질세망에 다량의 단백질이 남아있어 충분한 AVP 및 NPII를 생성 못함을 입증함으로써 뒷받침되고 있다[13~16]. 최근에는 자기 공명영상의 발달로 중추성 요붕증 환자의 원인 질환의 진단이 용이해지고 있는데 시상하부에서 생성되어 뇌하수체 후엽의 신경분비과립에 저장되는 항이노호르몬 및 그 전구 물질 또는 이질질 소낭성분에 의해 자기공명영

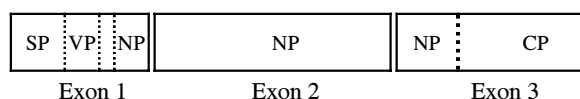


Fig. 4. Schematic diagram of the AVP gene.

SP, signal peptide; VP, arginine vasopressin; NP, neurophysin II; CP, copeptin.

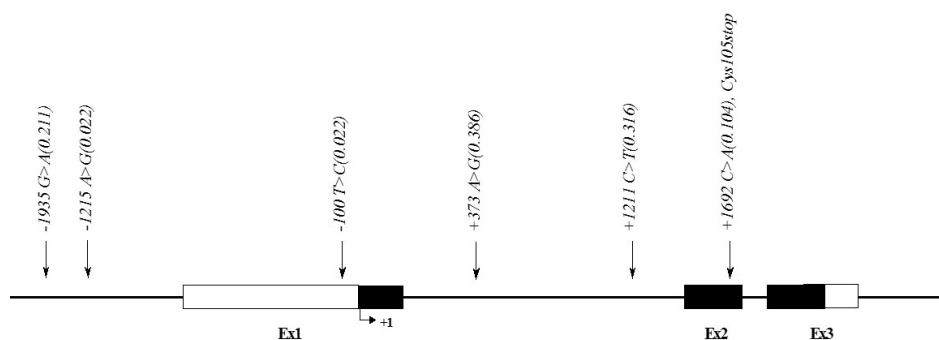


Fig. 5. Schematic diagram representing NP II gene with one +3692 C > A substitution mutation and five SNPs (1935G > A, 1215A > G, 100T > C, +373A > G and +1211C > C) on 20p13 (2.87 Kb).

상에서 정상인의 뇌하수체 후엽은 고신호강도가 관찰되나, 중추성 요붕증 환자에서는 이러한 고신호강도가 소실되는 소견을 보이게 된다[17]. 그러나 일부 환자에서 T1W1-자기 공명영상에서 뇌하수체 후엽에서 고신호강도가 보이는 경우도 보고되었다[18~20].

AVP 유전자는 염색체 20번에 위치하며 pre-pro-AVP를 암호화하는 유전자로 신호 펩타이드(signal peptide, SP), AVP, 당단백질과 neurophysin II (NP II)을 포함한 4개의 부분을 포함하고 있다(Fig. 4). 당단백질을 제외하고 57개의 유전자 변이가 보고되고 있다[8~10]. NP II는 AVP의 유지를 위한 세포 내 결합단백질이며, 분비과정에서 AVP 프로호르몬의 주름형성 과정에 주로 관여한다. NP II는 7개의 이황화물 연결(disulfide bridge)에 의해 유지되는 견고한 주름 형태를 유지하고 있다. 엑손은 신호 펩타이드와 항이노호르몬 자체를 암호화하는 유전자 및 NP 유전자로 구성되어 있다. NP II는 세 개의 엑손에 존재하며, 당단백인 copeptin (CP)은 엑손에 위치하고 잘못 유도된 전구 호르몬 단량체를 재유도하는 기능을 가진다[16]. 1991년 이래로 adFNDI는 한 쌍의 대립 형질 항이노호르몬 유전자에서 57가지의 다른 돌연변이가 보고 되고 있으며, 국내에서는 Tae 등[9]이 인트론 2부위에서 새로운 변이 유전자(IVS2 + 1delG) 등을 보고 하였다. 이러한 돌연변이 중 가장 흔하게 보고된 것이 NP II 부위이고 신호 펩타이드(SP)를 암호화하는 유전자에서 일부 보고되었으며, copeptin (CP) 부위에서는 아직 보고된 바가 없다. 이들 돌연변이에는 과오(missense), 결손형(deletion) 돌연변이 및 조기 정지코돈(stop codon)의 예가 있다. 이러한 돌연변이 위치 및 종류의 다양성에도 불구하고 대부분의 돌연변이가 항이노 전구호르몬의 정상적인 주름형성과 처리 과정의 중요한 부위에 위치한다는 것을 관찰할 수 있었으나, 전구유전자 인트론의 5'과 3'의 짜집기(splicing) 부위와 같은 비암호화(noncoding) 부위에서 mRNA의 짜집기에 영향을 미치는 결손 변이가 발생한 한 예도 보고된 바 있다[8~10]. 본 연구에서 지표환자(number III-13) 및 지표환자의 이모(number II-9), 그리고 다음, 다뇨의 증상이 있는 지표환자의 어머니(number II-4), 누나(number III-12) 및 외사촌누나(number III-16)에서 유전자 변이가 밝혀졌다. 발견된 NP II 유전자의 돌연변이 부위는 2번 exon의 1692 염기서열 위치의 cytosine 이 adenine으로 치환되어(+1692 C > A) (Fig. 5) 105번째 아미노산인 cysteine이 정지코돈으로 바뀌는 Cys105stop 변이었다. 지표환자의 누나의 경우 요붕증의 증상을 호소하지 않고, 또한 진단 검사가 이루어지지 않은 상태에서 유전자 검사로서 유전자 변이를 확인한 경우로 추후 지속적인 관찰이 필요하며, 이는 NP II유전자의 +1692 C

> A 돌연변이의 임상적 관계를 파악하는데 많은 정보를 제공하리라 사료된다.

요 약

본 저자들은 NP II유전자의 2번 엑손의 1692 염기서열 위치에서 새로운 돌연변이(+1692 C > A)를 확인하였다. 본 증례와 같이 다음, 다뇨를 나타내고 가족력에서 의심되는 증상을 보이는 환자에게 요붕증에 확진검사를 시행 후 유전자 검사를 시행하는 것이 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

1. HJ Jeon, SH Park, SH Kwon, SH Lee, KS Park, SY Kim, HK Lee: Clinical course of idiopathic central diabetes insipidus in adults. J Kor Soc Endocrinol 16:190-198, 2001
2. B-W Kim: Idiopathic central diabetes insipidus in adults. J Kor Soc Endocrinol 16:185-189, 2001
3. Ito M, Yu RN, Jameson JL: Mutant vasopressin precursors that cause autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus retain dimerization and impair the secretion of wild-type proteins. J Biol Chem 274:9029-9037, 1999
4. Olias G, Richter D, Schmale H: Heterologous expression of human vasopressin-neurophysin precursors in a pituitary cell line: defective transport of a mutant protein from patients with familial diabetes insipidus. DNA Cell Biol 15:929-935, 1996
5. Nijenhuis M, Zalm R, Burbach JP: A diabetes insipidus vasopressin prohormone altered outside the central core of neurophysin accumulates in the endoplasmic reticulum. Mol Cell Endocrinol 167:55-67, 2000
6. Siggaard C, Rittig S, Corydon TJ, Andreasen PH, Jensen TG, Andresen BS, Robertson GL, Gregersen N, Bolund L, Pedersen EB: Clinical and molecular evidence of abnormal processing and trafficking of the vasopressin preprohormone in a large kindred with familial neurohypophyseal diabetes insipidus due to a signal peptide mutation. J Clin Endocrinol Metab 84:2933-2941, 1999
7. Beuret N, Rutishauser J, Bider MD, Spiess M: Mechanism of endoplasmic reticulum retention of mutant vasopressin precursor caused by a signal

- peptide truncation associated with diabetes insipidus. *J Biol Chem* 274:18965-18972, 1999
8. Baglioni S, Corona G, Maggi M, Serio M, Peri A: Identification of a novel mutation in the arginine vasopressin-neurophysin II gene affecting the sixth intrachain disulfide bridge of the neurophysin II moiety. *Eur J Endocrinol*. 151:605-611, 2004
9. Tae HJ, Baek KH, Shim SM, Yoo SJ, Kang MI, Cha BY, Lee KW, Son HY, Kang SK: A novel splice site mutation of the arginine vasopressin-neurophysin II gene identified in a kindred with autosomal dominant familial neurohypophyseal diabetes insipidus. *Mol Genet Metab*. 86:307-313, 2005
10. Wahlstrom JT, Fowler MJ, Nicholson WE, Kovacs WJ: A novel mutation in the preprovasopressin gene identified in a kindred with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1963-1968, 2006
11. Baylis PH, Cheetham T: Diabetes insipidus. *Arch Dis Child* 79:84-89, 1998
12. Davies JH, Penney M, Abbes AP, Engel H, Gregory JW: Clinical Features, Diagnosis and Molecular Studies of Familial Central Diabetes Insipidus. *Horm Res* 64:231-237, 2005
13. Si-Hoe SL, De Bree FM, Nijenhuis M, Davies JE, Howell LM, Tinley H, Waller SJ, Zeng Q, Zalm R, Sonnemans M, Van Leeuwen FW, Burbach JP, Murphy D: Endoplasmic reticulum derangement in hypothalamic neurons of rats expressing a familial neurohypophyseal diabetes insipidus mutant vasopressin transgene. *FASEB* 14:1680-1684, 2000
14. Davies J, Murphy D: Autophagy in hypothalamic neurones of rats expressing a familial neurohypophyseal diabetes insipidus transgene. *J Neuroendocrinol* 14:629-637, 2002
15. Russell TA, Ito M, Ito M, Yu RN, Martinson FA, Weiss J, Jameson JL: A murine model of autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus reveals progressive loss of vasopressin-producing neurons. *J Clin Invest* 112:1697-1706, 2003
16. Siggaard C, Christensen JH, Corydon TJ, Rittig S, Robertson GL, Gregersen N, Bolund L, Pedersen EB: Expression of three different mutations in the arginine vasopressin gene suggests genotype-phenotype correlation in familial neurohypophyseal diabetes insipidus kindreds. *Clin Endocrinol* 63:207-216, 2005
17. Fujisawa I, Nishimura K, Asato R, Togashi K, Itoh K, Noma S, Kawamura Y, Sago T, Minami S, Nakano Y, Itoh H, Torizuka K: Posterior lobe of the pituitary in diabetes insipidus: MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 11:221-225, 1987
18. Miyamoto S, Sasaki N, Tanabe Y: Magnetic resonance imaging in familial central diabetes insipidus. *Neuroradiology* 33:272-273, 1991
19. Maghnie M, Villa A, Arico M, Larizza D, Pezzotta S, Beluffi G, Genovese E, Severi F: Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 74:795-800, 1992
20. Gagliardi PC, Bernasconi S, Repaske DR: Autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus associated with a missense mutation encoding Gly23 → Val in neurophysin II. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3643-3646, 1997