



파킨슨병의 유전 인자

정 선 주* | 울산대학교 의과대학 서울아산병원 신경과, 파킨슨/알츠하이머 센터

Genetics in Parkinson's disease

Sun Ju Chung, MD*

Parkinson/Alzheimer Center, Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Sun Ju Chung, E-mail: sjchung@amc.seoul.kr

Received September 25, 2010 · Accepted October 13, 2010

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder, characterized by a large number of motor and non-motor features that can cause functional disability. Several gene mutations have been identified as causing familial PD. Most sporadic PD is caused by a complex etiology stemming from various genetic and environmental factors. Over the past 10 years, genetic research on PD has changed our conventional wisdom that PD was not a genetic disorder. Genetic findings have contributed to our understanding of the molecular etiology and pathogenesis of PD. Many mutations in a growing number of genes have been identified as causing monogenic forms of PD. Genome-wide association studies have become increasingly widely used to determine genomic regions that may contain loci influencing the risk of PD, providing new biological insights. Further studies will be performed to elucidate how complex interactions among genetics, epigenetics and the environment combine to shape phenotypes of PD. This advancement of genetics research on PD has begun to impact on clinical practice, and this impact seems to be increasing.

Keywords: Parkinson disease; Genes; Genome; Mutation; Genetic variation

서론

파킨슨병(Parkinson's disease)은 서동(bradykinesia), 안정시진전(rest tremor), 경직(rigidity), 구부정한 자세(flexed posture), 보행동결(freezing of gait), 자세반사 이상(postural instability) 등의 운동 증상과, 치매(dementia), 우울, 불안, 정신병적 증상, 자율신경장애, 수면장애 등과 같은 비운동 증상이 특징이다[1]. 파킨슨병은 중뇌의 도파민성 신경세포의 소실과 루이체(Lewy body) 소견이 특징

적인 병리 소견이다. 파킨슨병은 나이가 증가할수록 발생률이 증가하여 60세 이상 인구의 약 1% 이상이 파킨슨병 환자이다[2]. 우리나라 노인인구는 급속히 증가하고 있으며, 이와 더불어 파킨슨병 환자도 계속해서 증가하고 있다. 파킨슨병의 원인은 아직 정확히 밝혀지지 않았다. 하지만, 유전적 인자와 환경적 인자가 복합적으로 작용하여 파킨슨병이 발생하는 것으로 보고되고 있다. 특히, 최근 유전학이 발전하면서 그동안 알려지지 않은 파킨슨병의 유전 인자에 대한 연구가 매우 빠르게 발전하고 있다.

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Genetic loci and genes associated with monogenic forms of Parkinson's disease (PARK loci)

Locus	Inheritance	Chromosome	Gene	Name of protein	Protein function	Pathology	Comments
PARK1	AD	4q21-23	<i>SNCA</i>	α -synuclein	Synaptic protein	LB+	Protein is major component of LB
PARK2	AR	6q25.2-q27	<i>PRKN</i>	Parkin	Ubiquitin-protein ligase	Pleomorphic (most LB-)	Most common cause of AR-JP
PARK3	AD	2q13	<i>SPR?</i>	Aldo-keto reductase?	Unknown	Unknown	Gene not known with certainty
PARK4	AD	4q21-23	<i>SNCA</i>	α -synuclein	Excess of α -synuclein protein		Multiplication of <i>SNCA</i> gene
PARK5	AD	4p14	<i>UCHL1</i>	UCHL1	Hydrolyze small C-terminal adducts of ubiquitin	Unknown	Role uncertain
PARK6	AR	1p36-p35	<i>PINK1</i>	PINK1	Mitochondrial kinase	Unknown	Second most common cause of AR-JP
PARK7	AR	1p36	<i>DJ-1</i>	DJ-1	Oxidative stress protection	Unknown	Rare
PARK8	AD	12p11-q13	<i>LRRK2</i>	LRRK2	Multiple functions by several domains	Pleomorphic (LB+, tau+, ub+)	Most common cause of dominant Parkinson disease
PARK9	AR	1p36	<i>ATP13A2</i>	ATPase type 13A2	Lysosomal protein	Unknown	Complex phenotype (Parkinsonism, spasticity, and dementia)
PARK11	AD	2q37.1	<i>GIGYF2?</i>	GRB10 interacting GYF protein 2	Unknown	Unknown	Role uncertain
PARK13	AD?	2p12	<i>OMI/HTRA2</i>	HtrA serine peptidase 2	Serine protease+	Unknown	No cosegregation shown to support pathogenicity
PARK14	AR	22q13.1	<i>PLA2G6</i>	A2 phospholipase	Phospholipid remodelling+	Unknown	Allelic to neuroaxonal dystrophy: adult-onset dystonia-parkinsonism in two patients
PARK15	AR	22q12-q13	<i>FBXO7</i>	F-box protein 7	Phosphorylation-dependent ubiquitination	Unknown	Early-onset, severe phenotype with spasticity and dementia

저자는 파킨슨병의 유전 인자에 대해 기술하기 위해, 먼저 유전자 이상에 의한 가족성 파킨슨병에 대해 설명하고, 최근 급속히 발전하고 있는 유전체 학문 연구에서 밝혀지고 있는 산발성 파킨슨병의 발생에 기여하는 유전 변이에 대하여 설명하고자 한다.

가족성 파킨슨병/파킨슨증(Familial Parkinson's disease/Parkinsonism)

1. PARK loci and genes

약 15년 전만 해도, 가족력을 분명히 보이는 환자는 파킨

슨병이 아닌 다른 유전 질환으로 의심하며 명확한 진단을 내리지 못했다. 하지만, 1997년 α -synuclein 유전자(*SNCA*, PARK1) 돌연변이에 의한 가족성 파킨슨병 환자들이 보고되면서 임상 진료와 관련 연구 분야에 큰 변화가 시작되었다 [3]. 그 이후로, 다양한 유전자 또는 유전 위치(loci)와 연관된 가족성 파킨슨병 환자가 보고 되었고, 이런 가족성 파킨슨병을 유발하는 유전자 또는 유전위치를 “PARK”이라는 두문자어로 명명하고 있다(Table 1).

1) PARK1/4 (α -synuclein, *SNCA*)

SNCA 유전자의 A53T missense mutation은 가족성 파킨슨병을 일으키는 유전자 돌연변이 중 최초로 보고된 유전

자 이상이다[3]. *SNCA* 유전자는 α -synuclein이라는 단백질을 인코딩하며, α -synuclein은 파킨슨병의 해부학적 특징인 루이체의 주요 성분이다[4]. 지금까지, 독일 가계에서 A30P와 스페인 가계에서 E46K mutation이 추가로 보고되어 총 3가지의 점돌연변이가 보고되었고 모두 상염색체 우성유전을 보인다[5,6]. 아직까지 가족력이 없는 산발성 파킨슨병 환자에서는 *SNCA* 유전자의 점돌연변이가 보고되지는 않았다. 임상 증상은 레보도파에 반응이 좋은 파킨슨병 증상, 비교적 이른 나이에 증상의 발현, 빠른 임상 증상의 진행, 높은 치매 발생률, 정신병적 증상, 자율신경계 증상 등을 보이며, 드물지 않게 루이체 치매의 임상 증상을 보인다[7]. 해부학적 소견은 산발성 파킨슨병 환자와 같이 중뇌의 도파민성 신경세포(dopaminergic neuron)의 소실을 보이며, 광범위하면서 심한 Lewy pathology 소견을 보이는데, 특히 Lewy neurite 형태로 많이 보이는 것이 특징이다[8].

SNCA 유전자와 관련하여 또 한 가지 중요한 발견은 *SNCA* 유전자의 절대적인 양이 증가하는 증식도 가족성 파킨슨병을 유발한다는 것이다. 즉, *SNCA* 유전자의 양에 따라 임상증상이 결정되는데, *SNCA* 유전자가 정상인에 비해 1.5배에 해당하는 duplication을 가진 환자는 산발성 파킨슨병 환자와 유사한 임상증상을 보이고, *SNCA* 유전자가 정상인에 비해 2배에 해당하는 triplication을 가진 환자는 파킨슨병의 발생 연령이 상당히 낮으며, 증상이 심하면서 진행이 빠르고, 치매와 같은 비운동 증상이 심하게 나타난다[9].

2) PARK2 (*parkin*)

상염색체 열성유전을 보이면서 젊은 나이(<40세)에 파킨슨병이 발생하는 가족성 파킨슨병 환자에서 처음 보고되었다[10]. *Parkin* 유전자에서는 missense, nonsense, exonic rearrangement (deletion, duplication, triplication) 등의 다양한 돌연변이가 보고되고 있다. 현재까지 보고된 돌연변이의 절반 이상이 exonic rearrangement 이며 비교적 최근에 발생한 유전자 이상으로 알려지고 있다.

Parkin 유전자 이상에 의한 파킨슨병 환자는 최근 보고되는 다른 유전자 이상에 의한 파킨슨병 환자와 달리 몇 가지 임상적 특징이 있다. 발병연령이 매우 이르고, 병의 경과가 느리며, 밤에 자고 일어나면 증상의 개선 효과가 매우 뚜렷

하며[11], 질환의 초기부터 근긴장이상(dystonia)이 나타나며, 레보도파에 치료 반응이 매우 좋다. 대부분의 환자는 40세 이전에 발병하며 드물게 50세 이후에 발병하는 환자도 보고되었다. 즉, 30세 이전에 발병한 환자 중 약 77%, 40세 이전에 발병한 환자 중 50%, 50세 이전에 발병한 환자 중 약 10%가 이 유전자의 돌연변이에 의한 파킨슨병 환자로 보고되고 있다. 유럽 환자를 대상으로 발표된 큰 규모의 연구를 참조하면, 평균 발생 연령은 32세이며 질환의 진행은 느리지만 운동동요(motor fluctuation)와 이상운동증(dyskinesia)의 발생은 더 자주 빨리 나타나며 44%의 환자에서 하지의 심부건반사가 항진된 소견을 보였다[12]. 몇 명의 환자를 제외하고 대부분의 *parkin* 유전자의 돌연변이를 보유한 환자는 파킨슨병 환자에서 특징적인 조직학적 소견인 루이체를 보이지 않는다[13].

3) PARK5 (*UCHL1*)

*UCHL1*이라는 deubiquitinating enzyme을 인코딩하는 유전자에 이상이 발생하여 polymeric ubiquitin chain을 monomeric form으로 전환시키지 못해 이상 단백질이 신경세포 내에 축적되어 세포사멸을 초래하는 것으로 보고되었다. 이 유전자의 이상에 의한 파킨슨병은 한 쌍의 남매에서 heterozygote I93M substitution이 보고된 이후 추가로 보고되지 않아서 그 의미에 논란이 있다[14]. 처음 보고된 남매의 임상증상은 특발성(idiopathic) 파킨슨병과 동일했다.

4) PARK6 (*PINK1*)

이른 나이에 발생하며 *parkin* 유전자 이상에 의한 파킨슨병과 임상 양상이 비슷하며 상염색체 열성유전을 하는 규모가 큰 이탈리아 가계에서 처음 보고됐다[15]. 질환의 진행은 느리며 레보도파의 반응은 꾸준히 나타난다. 다른 증상은 특발성 파킨슨병 환자와 구별이 어려우나, 정신병적 증상의 빈도가 높으며 특히 불안과 우울이 자주 발생한다. 대부분 conserved region의 missense mutation에 의해 발생하며 whole-gene deletion도 보고됐다.

5) PARK7 (*DJ1*)

상염색체 열성유전을 보이는 네덜란드계에서 종양유전자인 *DJ1*의 유전자 이상에 의한 파킨슨병 환자가 보고됐다[16]. 임상 양상은 다른 상염색체 열성유전을 보이는 *parkin*

과 *PINK1* 파킨슨병 환자와 유사하나, 이른 나이에 발병하면서 치매와 amyotrophic lateral sclerosis를 같이 보인 사례가 보고됐다. 아직까지 이들 환자의 병리소견은 보고되지 않았다.

6) PARK8 (*LRRK2*)

*LRRK2*는 염색체 12번에 존재하며 144kb에 걸쳐있고 2527 amino acid를 인코딩하는 매우 큰 유전자이다[17]. 이 유전자 이상에 의한 파킨슨병은 멘델유전(Mendelian inheritance)을 보이는 파킨슨병 원인 중 가장 흔해서 상염색체 우성유전에 의한 파킨슨병 전체의 약 5-15%를 차지한다[18]. 특히, 이 유전자의 6,055 염기 위치의 변형, 즉 G2019S mutation은 백인 가족성 파킨슨병 환자의 7% 정도에 해당하며, 놀랍게도 1-2%의 산발성 파킨슨병 환자의 원인이기도 하다. G2019S mutation은 인종에 따라 그 빈도가 매우 큰 차이를 보인다. 북아프리카 튀니지아(Berber-Arab) 지역은 전체 산발성 파킨슨병 환자의 약 30-40%가 이 유전자 이상과 연관되어 있고(3% in controls) [19], Ashkenazi 환자는 약 14%의 산발성 파킨슨병 환자가 이 유전자와 높은 연관성을 보이지만, 노르웨이나 미국에서는 3%이내 환자에서 연관성을 보여 지역에 따른 편차가 크다. 한국의 산발성 파킨슨병 환자도 이 유전자와 연관성이 <1%로 매우 낮다. 이 유전자와 파킨슨병의 연관성이 지중해 국가일수록 빈도가 매우 높으며, 북반구로 올라갈수록 급격히 떨어지는 현상은 매우 주목할 만한 현상이다.

최근에는 돌연변이가 아닌 G2385R polymorphism과 산발성 파킨슨병과의 연관성이 아시아에서 보고됐다. 중국과 일본의 산발성 파킨슨병 환자의 약 6-10%가 G2385R과 연관성을 보여, 정상인의 약 3-5%에서 G2385R이 관찰되는 것을 고려하면 이 유전자 변형을 가진 사람은 파킨슨병이 발생할 위험이 정상인에 비해 약 2-3배 높다고 볼 수 있다. 현재까지 20가지 이상의 유전자 이상이 보고되고 있으나, 질환의 병태생리와 밀접한 관계가 있을 것으로 예상되는 유전자 이상은 R1441C, R1441G, R1441H, Y1699C, G2019S, I2020T 등이다.

임상 양상은 특발성 파킨슨병 환자와 비슷하다. 발생 연령은 50대 후반이나, 20대 중반부터 90대까지 매우 다양하

다. 레보도파에 반응이 좋은 비대칭의 파킨슨병 증상을 보이며 질환의 경과가 느리고 치매나 정신병적 증상이 드물다. 가장 흔한 G2019S 돌연변이는 상당히 우세한 것으로 알려지고 있지만, 이 유전자의 homozygote mutation도 보고됐는데, 증상의 강도와 발생 연령은 heterozygote 환자와 차이가 없었다.

7) PARK 9 (*ATP13A2*)

상염색체 열성유전을 보이며 이른 나이(청소년기)에 파킨슨병 증상이 나타나는 'Kufor-Rakeb syndrome'으로 명명된 환자들에서 neuronal lysosomal P-type ATPase를 인코딩하는 *ATP13A2* 유전자 이상으로 보고되었다[20]. 현재까지 5가지 이상의 점돌연변이가 보고되었다. 임상 증상은 급속히 진행되는 파킨슨병 증상과 더불어 강직(spasticity), pyramidal degeneration, vertical supranuclear gaze palsy, 치매 등이 동반된다. 뇌영상에서 뇌 위축이 전반적으로 관찰되고, 뇌의 기저핵(basal ganglia)에 철이 침착되는 소견이 관찰되어 "neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) type 3"로 분류되기도 한다[21]. 이 유전자 이상과 lysosome 기능과의 연관성은 현재 활발히 연구 중이다.

8) PARK11 (*GIGYF2*)

염색체 2번에 존재하는 *GIGYF2* 유전자는 1320 amino acid protein을 인코딩한다. 유럽인을 대상으로 한 연구에 의하면 249명의 가족성 파킨슨병 환자와 237명의 정상인을 비교 분석했을 때, 10가지 돌연변이가 환자군에서 관찰되었고 정상인에서는 없었다[22]. 이 유전자와 파킨슨병과의 연관성은 계속 연구 중이다.

9) PARK13 (*Omi/HtrA2*)

*Omi/HtrA2*는 serine protease이고 미토콘드리아를 targeting하는 N-terminus를 함유하는 단백질을 인코딩한다. 여러 실험 연구에서 *Omi/HtrA2*는 도파민 신경세포의 사멸에 관여한다고 보고되었고, *Omi/HtrA2*의 단백질분해 효소를 비활성화시키는 여러 가지의 돌연변이가 파킨슨병의 발생 위험을 증가시키는 것으로 보고되었다[23]. 파킨슨병의 발병에 기여하는 미토콘드리아의 기능 이상과 관련하여 *parkin*, *PINK1* 등과 함께 주목받는 유전자 이상이다. 좀

더 많은 임상 연구가 필요한 상태이다.

10) PARK14 (PLA2G6)

성인 파킨슨병 증상과 함께, 근긴장이상과 pyramidal system의 침범 증상을 동반한다. 이 유전자의 돌연변이는 과거에 infantile neuroaxonal dystrophy를 일으키는 원인으로 보고되었고, NBIA type 2로 보고되고 있다[24]. 최근 보고된 성인 환자는 pill-rolling rest tremor가 있고, 경직, 심한 서동과 함께 레보도파에 반응이 좋은 파킨슨병 증상을 보였고, 이상운동증이 빨리 발현했다. 어린 나이에 발병하는 이형에 비해 소뇌증상과 감각이상은 두드러지지 않았다.

11) PARK15 (FBXO7)

근긴장이상이 많이 발생하고, 레보도파 치료에 반응이 좋은 경직과 서동을 동반하는 파킨슨병으로 발현하며 질환이 진행하면서 pyramidal dysfunction을 보이는 질환이다. 이란의 페르시아안족에서 처음 보고된 후 이탈리아 가계에서 추가 보고가 되었다[25,26]. 소뇌 증상과 치매는 관찰되지 않았다. FBXO7은 parkin과 같이 E3 ubiquitin ligase의 일부로 보고되고 있다.

12) PARK16

최근 일본에서 시행된 genome-wide association study (GWAS)에서 발견된 유전자 위치로, chromosome 1q32에 위치한다[27]. 최근 중국인을 대상으로 한 유전자 연관 연구에서도 파킨슨병과 관련성을 보였다[28]. 하지만, 이 유전자 위치의 어떤 유전자가 파킨슨병과 밀접한 연관성이 있는지는 추가 연구가 필요한 상태이다.

2. Other genes and Parkinson's disease

1) Glucocerebrosidase gene (GBA)

Lysosomal enzyme인 glucocerebrosidase의 활성도가 유전적인 이유로 부족해지는 Gaucher's disease의 원인이 되는 유전자 이상이다. 전형적인 Gaucher's disease에서 파킨슨병 증상이 보일 수 있듯이 이 유전자의 이상은 파킨슨병과 밀접한 관련이 있다. 즉, GBA 유전자의 돌연변이는 파킨슨병의 위험도를 증가시키며, 파킨슨병으로 진단된 환자의 8-14%가 이 유전자의 돌연변이를 보이기도 했다[29]. 흥미롭게도, heterozygote와 homozygote GBA mutation

모두 전형적인 파킨슨병을 일으키는 것으로 보고되었고, 심하거나 심하지 않은 돌연변이 모두 파킨슨병과 연관되었다. 이 유전자 이상에 의한 파킨슨병은 매우 다양하여 어린 나이에 발생하고 레보도파에 치료 반응이 좋지 않은 환자, 레보도파에 치료 반응이 좋은 전형적인 파킨슨병 환자, 루이체 치매와 증상이 거의 동일한 환자들이 다양하게 보고되고 있다.

이 유전자 이상에 의한 파킨슨병은 인종에 따라 빈도 차이가 많이 난다. 이스라엘인을 대상으로 시행된 연구에서는 29-31%, 베네수엘라 환자의 12%, 캐나다 백인 환자의 6%, 중국 환자의 4.3%, 노르웨이 환자의 2.3%가 이 유전자 이상을 가진 파킨슨병 환자이며, 대부분 heterozygote mutation을 보유했다[30]. 재미있는 현상은 노르웨이 정상인의 1.7%가 이 유전자의 돌연변이를 보유하고 있었다.

2) X-linked recessive dystonia-parkinsonism (DYT3, lubag)

필리핀인에서 많이 관찰되며, X-linked recessive 유전을 보이며 40대 후반까지 완벽한 침투도를 보이는 질환이다[31]. 근긴장이상이 국소적으로 성인에 나타나며 전신적인 파킨슨병 증상이 발현한다. 간혹, 파킨슨병 증상이 근긴장이상보다 먼저 나타나기도 한다. 한 연구에 의하면, 증상이 발현된 42명의 환자 중 36%가 파킨슨병 증상을 보였고, 이런 증상은 처음 증상이면서 제일 심한 증상으로 나타나기도 하며 이 질환의 유일한 증상으로 나타나기도 했다[32]. 질환의 초기에는 레보도파에 반응이 좋을 수 있으나, 질환이 진행하면서 치료 반응은 떨어진다. 대부분 남자에서 발생하나, 드물게 여자에서도 발생한다. 그 이유는, 심한 X불활성화가 있거나 동형접합성 때문일 것으로 판단된다. 여자 환자의 발생 연령은 남자보다 높아 약 52세 전후이며, 75세에 발병한 환자도 있다. 뇌영상과 병리 소견은 기저핵의 striosomal neuron의 선택적 소실을 특징으로 하는 striatal degeneration을 시사하고 있다.

3) Rapid-onset dystonia-parkinsonism (DYT12)

Na⁺/K⁺ATPase alpha 3 유전자(ATPIA3)의 돌연변이에 의한 질환으로, Na⁺/K⁺pump에 기능적 이상을 초래한다[33]. 파킨슨병 증상의 발현은 수 시간에서 수 주에 걸쳐 나타나며, 그 이후 증상이 진행하기도 하지만 진행하지 않기도

한다[34]. 근긴장이상이 파킨슨병 증상에 선행하기도 한다. 상염색체 우성유전을 보이거나 침투도가 낮으며, 청소년기나 젊은 성인에서 증상이 발현한다. 파킨슨병 증상과 함께, orofacial dystonia, dysarthria, dysphagia, dystonic spasm 등이 동반되기도 한다. 안정시진전과 레보도파에 대한 치료 반응은 뚜렷하지 않다고 보고되고 있다.

4) Spinocerebellar ataxia

유전성 운동실조를 보이는 질환들은 임상적, 유전학적으로 heterogenous한 양상이 특징인데, 다른 증상들과 더불어 파킨슨병 증상도 자주 보고되고 있다. 특히, *SCA2*, *SCA3*, *SCA6*, *SCA8*, *SCA17* 등의 유전자 이상에서 파킨슨병 증상이 드물지 않게 보고되었고, 증상들도 전형적인 파킨슨병 환자와 구별이 되지 않을 때가 많다. 이 질환에서 보이는 파킨슨병 증상이 어떤 원인과 기전에 의해 발생하는지는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않으며, 병리 소견과 유전자 기능 연구를 통해 밝혀져야 할 것이다.

5) Other genes

위에서 설명한 유전자 이상 외에도 다양한 유전자의 이상에 의해 유전성 파킨슨증이 발생한다. *FMR1*, *DYT5*, *DYT16*, *PKAN*, *JPH3*, *Huntingtin*, *FTL1*, *CHAC*, *ATP7B*, *Prion protein*, *Progranulin*, *MAPT*, *Nurr1*, *Synphilin-1* 등이 유전성 파킨슨증과 연관이 있다.

산발성 파킨슨병의 유전 인자 (Genetic cause of sporadic Parkinson's disease)

최근 유전체 연구의 눈부신 발전으로 인하여 환경적 인자와 유전적 인자가 동시에 기여하여 발생하는 흔한 질환에 해당하는 산발성 파킨슨병의 발생에 기여하는 유전자와 유전 변형을 발굴하고자 하는 연구가 매우 활발히 진행 중이다. 앞서 설명한 가족성 파킨슨병은 전체 파킨슨병 환자의 10% 미만이고, 나머지 90% 이상은 가족력이 없는 산발성 파킨슨병 환자이기 때문에 더 흔한 유전 이상을 발굴하고자 하는 연구가 한창이다.

유전체 전체를 분석하여 파킨슨병과의 연관성이 있는 유

전 이상을 발굴하고자 하는 연구인 GWAS는 현재까지 7가지 연구를 보고 하였다[27,35-40]. 파킨슨병의 발생 위험도를 증가시키며 genome-wide significance를 꾸준히 보이고 있는 유전자는 *SNCA*, *MAPT*, *LRRK2*, *HLA* 등이며 다른 유전자들도 연구에 따라 파킨슨병의 발생과 의미 있는 연관 관계를 보이고 있다. 특히, *SNCA* 유전자의 유전 변형은 파킨슨병의 조직학적 특징인 루이체의 주요 구성 단백질인 α -synuclein을 인코딩하는 유전자이기 때문에 더욱 주목을 받고 있다. *SNCA* 유전자의 promoter region에 존재하는 REP1이라는 variable number tandem repeat의 다형성에 따라 파킨슨병의 발생 위험도가 증가할 수 있다고 보고되었다[41]. 또한, *SNCA* 유전자의 3' region에 존재하는 single nucleotide polymorphisms는 candidate gene association study와 GWAS 모두에서 파킨슨병의 발생과 의미 있는 연관성을 보이고 있다[27,39,40,42]. 이와 같은 *SNCA* 유전자의 유전 변형은 결과적으로 α -synuclein의 발현을 증가시켜 산발성 파킨슨병을 일으키는 것으로 판단된다.

한편, 그동안 파킨슨병과 관련된 유전체 연구는 염기 서열의 이상이나 구조적 이상에 집중되었으나, 앞으로의 연구는 후생유전학과 연관된 연구가 많아질 것이다. 후생유전학 분야는 크게 네 가지 분야로 분류된다: DNA methylation, chromatin remodeling, non-coding RNAs, RNA and DNA editing 등이다. 이들과 관련된 학문은 빠르게 발전하고 있어, DNA sequence로 설명되지 않는 많은 현상들에 대한 해답을 제공할 것이다. 또한, 파킨슨병이라는 여러 가지 원인에 의하여 발생하는 질병이 유전학, 후생유전학, 환경 등의 어떤 상호 작용에 의해 발생하는지에 대한 연구가 많이 진행될 것으로 기대한다.

결론

매우 다양한 유전자 이상에 의해 파킨슨병/파킨슨증이 발생하는 것이 잘 알려져 있고, 앞으로도 새로운 유전자 이상에 의한 파킨슨병 환자들이 보고될 것이다. 이런 유전자의 발굴은 진료실에서의 진단과 치료에 많은 도움을 줄 뿐만 아

나라, 파킨슨병의 원인과 병태생리를 이해하는데 많은 지식을 제공할 것이므로 매우 중요한 의미가 있다. 또한, 유전체 연구의 발달로 인해 흔한 질환인 산발성 파킨슨병 환자의 유전적 원인이 서서히 밝혀지고 있다. 향후, 새롭게 발전하는 유전학의 영향으로 현대 의학이 아직 해결하지 못한 파킨슨병에 대한 정확한 이해와 새로운 치료법 개발은 이런 지식을 토대로 할 것이므로, 이에 대한 지식의 습득은 매우 중요할 것이다.

Acknowledgement

This study was supported by a grant (2010-416) from the Asan Institute for Life Sciences, Seoul, Korea.

핵심용어: 파킨슨병; 유전자; 유전체; 돌연변이; 유전 변이

REFERENCES

- Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease: first of two parts. *N Engl J Med* 1998;339:1044-1053.
- Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, Maraganore DM, McDonnell SK, Ahlskog JE, Schaيد DJ, Rocca WA. Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol* 2003;60:91-96.
- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A, Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997;276:2045-2047.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997;388:839-840.
- Kruger R, Kuhn W, Muller T, Woitalla D, Graeber M, Kosel S, Przuntek H, Epplen JT, Schols L, Riess O. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998;18:106-108.
- Zarranz JJ, Alegre J, Gomez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, Vidal L, Hoenicka J, Rodriguez O, Atares B, Llorens V, Gomez Tortosa E, del Ser T, Munoz DG, de Yébenes JG. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004;55:164-173.
- Golbe LI, Di Iorio G, Sanges G, Lazzarini AM, La Sala S, Bonavita V, Duvoisin RC. Clinical genetic analysis of Parkinson's disease in the Contursi kindred. *Ann Neurol* 1996;40:767-775.
- Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, Miller DC, Golbe LI, Lee VM, Trojanowski JQ. Concurrence of alpha-synuclein and tau brain pathology in the Contursi kindred. *Acta Neuropathol* 2002;104:7-11.
- Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet* 2006;7:306-318.
- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, Yokochi M, Mizuno Y, Shimizu N. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998;392:605-608.
- Chung SJ, Park HK, Ki CS, Kim MJ, Lee MC. Marked diurnal fluctuation and rest benefit in a patient with parkin mutation. *Mov Disord* 2008;23:624-626.
- Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, Harhangi BS, Meco G, Deneffe P, Wood NW, Agid Y, Brice A. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N Engl J Med* 2000;342:1560-1567.
- Ishikawa A, Takahashi H. Clinical and neuropathological aspects of autosomal recessive juvenile parkinsonism. *J Neurol* 1998;245(11 Suppl 3):P4-P9.
- Leroy E, Boyer R, Auburger G, Leube B, Ulm G, Mezey E, Harta G, Brownstein MJ, Jonnalagada S, Chernova T, Dehejia A, Lavedan C, Gasser T, Steinbach PJ, Wilkinson KD, Polymeropoulos MH. The ubiquitin pathway in Parkinson's disease. *Nature* 1998;395:451-452.
- Valente EM, Abou-Sleiman PM, Caputo V, Muqit MM, Harvey K, Gispert S, Ali Z, Del Turco D, Bentivoglio AR, Healy DG, Albanese A, Nussbaum R, Gonzalez-Maldonado R, Deller T, Salvi S, Cortelli P, Gilks WP, Latchman DS, Harvey RJ, Dallapiccola B, Auburger G, Wood NW. Hereditary early-onset Parkinson's disease caused by mutations in PINK1. *Science* 2004;304:1158-1160.
- Bonifati V, Rizzu P, van Baren MJ, Schaap O, Breedveld GJ, Krieger E, Dekker MC, Squitieri F, Ibanez P, Joosse M, van Dongen JW, Vanacore N, van Swieten JC, Brice A, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P. Mutations in the DJ-1 gene associated with autosomal recessive early-onset parkinsonism. *Science* 2003;299:256-259.
- Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, Kachergus J, Hulihan M, Uitti RJ, Calne DB, Stoessl AJ, Pfeiffer RF, Patenge N, Carbajal IC, Vieregge P, Asmus F, Muller-Myhsok B, Dickson DW, Meitinger T, Strom TM, Wszolek ZK, Gasser T. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004;44:601-607.
- Berg D, Schweitzer K, Leitner P, Zimprich A, Lichtner P, Belcredi P, Brussel T, Schulte C, Maass S, Nagele T. Type and

- frequency of mutations in the LRRK2 gene in familial and sporadic Parkinson's disease. *Brain* 2005;128(Pt 12):3000-3011.
19. Lesage S, Durr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenegger AL, Janin S, Pollak P, Brice A. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N Engl J Med* 2006;354:422-423.
 20. Najim al-Din AS, Wriekat A, Mubaidin A, Dasouki M, Hiari M. Pallido-pyramidal degeneration, supranuclear upgaze paresis and dementia: Kufor-Rakeb syndrome. *Acta Neurol Scand* 1994;89:347-352.
 21. Schneider SA, Paisan-Ruiz C, Quinn NP, Lees AJ, Houlden H, Hardy J, Bhatia KP. ATP13A2 mutations (PARK9) cause neurodegeneration with brain iron accumulation. *Mov Disord* 2010;25:979-984.
 22. Lautier C, Goldwurm S, Durr A, Giovannone B, Tsiaras WG, Pezzoli G, Brice A, Smith RJ. Mutations in the GIGYF2 (TNRC15) gene at the PARK11 locus in familial Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2008;82:822-833.
 23. Strauss KM, Martins LM, Plun-Favreau H, Marx FP, Kautzmann S, Berg D, Gasser T, Wszolek Z, Muller T, Bornemann A, Wolburg H, Downward J, Riess O, Schulz JB, Kruger R. Loss of function mutations in the gene encoding Omi/HtrA2 in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2005;14:2099-2111.
 24. Morgan NV, Westaway SK, Morton JE, Gregory A, Gissen P, Sonek S, Cangul H, Coryell J, Canham N, Nardocci N, Zorzi G, Pasha S, Rodriguez D, Desguerre I, Mubaidin A, Bertini E, Trembath RC, Simonati A, Schanen C, Johnson CA, Levinson B, Woods CG, Wilmut B, Kramer P, Gitschier J, Maher ER, Hayflick SJ. PLA2G6, encoding a phospholipase A2, is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron. *Nat Genet* 2006;38:752-754.
 25. Shojaaee S, Sina F, Banihosseini SS, Kazemi MH, Kalhor R, Shahidi GA, Fakhrai-Rad H, Ronaghi M, Elahi E. Genome-wide linkage analysis of a Parkinsonian-pyramidal syndrome pedigree by 500 K SNP arrays. *Am J Hum Genet* 2008;82:1375-1384.
 26. Di Fonzo A, Dekker MC, Montagna P, Baruzzi A, Yonova EH, Correia Guedes L, Szczerbinska A, Zhao T, Dubbel-Hulsman LO, Wouters CH, de Graaff E, Oyen WJ, Simons EJ, Breedveld GJ, Oostra BA, Horstink MW, Bonifati V. FBXO7 mutations cause autosomal recessive, early-onset parkinsonian-pyramidal syndrome. *Neurology* 2009;72:240-245.
 27. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Nakamura Y, Toda T. Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009;41:1303-1307.
 28. Tan EK, Kwok HH, Tan LC, Zhao WT, Prakash KM, Au WL, Pavanni R, Ng YY, Satake W, Zhao Y, Toda T, Liu JJ. Analysis of GWAS-linked loci in Parkinson disease reaffirms PARK16 as a susceptibility locus. *Neurology* 2010;75:508-512.
 29. Eblan MJ, Walker JM, Sidransky E. The glucocerebrosidase gene and Parkinson's disease in Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 2005;352:728-731.
 30. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, Bar-Shira A, Berg D, Bras J, Brice A, Chen CM, Clark LN, Condroyer C, De Marco EV, Durr A, Eblan MJ, Fahn S, Farrer MJ, Fung HC, Gan-Or Z, Gasser T, Gershoni-Baruch R, Giladi N, Griffith A, Gurevich T, Januario C, Kropp P, Lang AE, Lee-Chen GJ, Lesage S, Marder K, Mata IF, Mirelman A, Mitsui J, Mizuta I, Nicoletti G, Oliveira C, Ottman R, Orr-Urtreger A, Pereira LV, Quattrone A, Rogaeva E, Rolfs A, Rosenbaum H, Rozenberg R, Samii A, Samadpour T, Schulte C, Sharma M, Singleton A, Spitz M, Tan EK, Tayebi N, Toda T, Troiano AR, Tsuji S, Wittstock M, Wolfsberg TG, Wu YR, Zabetian CP, Zhao Y, Ziegler SG. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1651-1661.
 31. Makino S, Kaji R, Ando S, Tomizawa M, Yasuno K, Goto S, Matsumoto S, Tabuena MD, Maranon E, Dantes M, Lee LV, Ogasawara K, Tooyama I, Akatsu H, Nishimura M, Tamiya G. Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Hum Genet* 2007;80:393-406.
 32. Evidente VG, Nolte D, Niemann S, Advincula J, Mayo MC, Natividad FF, Muller U. Phenotypic and molecular analyses of X-linked dystonia-parkinsonism ("lubag") in women. *Arch Neurol* 2004;61:1956-1959.
 33. de Carvalho Aguiar P, Sweadner KJ, Penniston JT, Zaremba J, Liu L, Caton M, Linazasoro G, Borg M, Tijssen MA, Bressman SB, Dobyns WB, Brashear A, Ozelius LJ. Mutations in the Na⁺/K⁺ -ATPase alpha3 gene ATP1A3 are associated with rapid-onset dystonia parkinsonism. *Neuron* 2004;43:169-175.
 34. Brashear A, Dobyns WB, de Carvalho Aguiar P, Borg M, Frijns CJ, Gollamudi S, Green A, Guimaraes J, Haake BC, Klein C, Linazasoro G, Munchau A, Raymond D, Riley D, Saunders-Pulman R, Tijssen MA, Webb D, Zaremba J, Bressman SB, Ozelius LJ. The phenotypic spectrum of rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) and mutations in the ATP1A3 gene. *Brain* 2007;130:828-835.
 35. Maraganore DM, de Andrade M, Lesnick TG, Strain KJ, Farrer MJ, Rocca WA, Pant PV, Frazer KA, Cox DR, Ballinger DG. High-resolution whole-genome association study of Parkinson disease. *Am J Hum Genet* 2005;77:685-693.
 36. Fung HC, Scholz S, Matarin M, Simon-Sanchez J, Hernandez D, Britton A, Gibbs JR, Langefeld C, Stiebert ML, Schymick J, Okun MS, Mandel RJ, Fernandez HH, Foote KD, Rodriguez RL, Peckham E, De Vrieze FW, Gwinn-Hardy K, Hardy JA, Singleton A. Genome-wide genotyping in Parkinson's disease

and neurologically normal controls: first stage analysis and public release of data. *Lancet Neurol* 2006;5:911-916.

37. Elbaz A, Nelson LM, Payami H, Ioannidis JP, Fiske BK, Annesi G, Carmine Belin A, Factor SA, Ferrarese C, Hadjigeorgiou GM, Higgins DS, Kawakami H, Kruger R, Marder KS, Mayeux RP, Mellick GD, Nutt JG, Ritz B, Samii A, Tanner CM, Van Broeckhoven C, Van Den Eeden SK, Wirdefeldt K, Zabetian CP, Dehem M, Montimurro JS, Southwick A, Myers RM, Trikalinos TA. Lack of replication of thirteen single-nucleotide polymorphisms implicated in Parkinson's disease: a large-scale international study. *Lancet Neurol* 2006;5:917-923.
38. Pankratz N, Wilk JB, Latourelle JC, DeStefano AL, Halter C, Pugh EW, Doheny KF, Gusella JF, Nichols WC, Foroud T, Myers RH. Genomewide association study for susceptibility genes contributing to familial Parkinson disease. *Hum Genet* 2009; 124:593-605.
39. Simon-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, Berg D, Paisan-Ruiz C, Lichtner P, Scholz SW, Hernandez DG, Kruger R, Federoff M, Klein C, Goate A, Perlmutter J, Bonin M, Nalls MA, Illig T, Gieger C, Houlden H, Steffens M, Okun MS, Racette BA, Cookson MR, Foote KD, Fernandez HH, Traynor BJ, Schreiber S, Arepalli S, Zonozi R, Gwinn K, van der Brug M, Lopez G, Chanock SJ, Schatzkin A, Park Y, Hollenbeck A, Gao J, Huang X, Wood NW, Lorenz D, Deuschl G, Chen H, Riess O, Hardy JA, Singleton AB, Gasser T. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. *Nat Genet* 2009;41:1308-1312.
40. Hamza TH, Zabetian CP, Tenesa A, Laederach A, Montimurro J, Yearout D, Kay DM, Doheny KF, Paschall J, Pugh E, Kusel VI, Collura R, Roberts J, Griffith A, Samii A, Scott WK, Nutt J, Factor SA, Payami H. Common genetic variation in the HLA region is associated with late-onset sporadic Parkinson's disease. *Nat Genet* 2010;42:781-785.
41. Maraganore DM, de Andrade M, Elbaz A, Farrer MJ, Ioannidis JP, Kruger R, Rocca WA, Schneider NK, Lesnick TG, Lincoln SJ, Hulihan MM, Aasly JO, Ashizawa T, Chartier-Harlin MC, Checkoway H, Ferrarese C, Hadjigeorgiou G, Hattori N, Kawakami H, Lambert JC, Lynch T, Mellick GD, Papapetropoulos S, Parsian A, Quattrone A, Riess O, Tan EK, Van Broeckhoven C. Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease. *JAMA* 2006;296:661-670.
42. Chung SJ, Armasu SM, Biernacka JM, Lesnick TG, Rider DN, Lincoln SJ, Ortolaza AI, Farrer MJ, Cunningham JM, Rocca WA, Maraganore DM. Common variants in PARK loci and related genes and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010 Dec 13 [Epub]. DOI: 10.1002/mds.23376.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근 급격한 발달로 파킨슨병 원인 규명에 큰 역할을 하는 유전적 연구 방법 및 유전자 변이에 대해 고찰하고 있다. 내용적인 면에서 총괄적으로 내용을 포함하고 있어 신경과 전문의뿐 아니라 일반 의사들에게도 많은 도움이 될 것으로 판단된다.

[정리:편집위원회]