

신경퇴행성 질환 동물 모델

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

조 성 래

Animal Models of Neurodegenerative Diseases

Sung-Rae Cho, M.D., Ph.D.

Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine

Animal models of human diseases are essentially required to investigate the pathophysiological mechanisms of the diseases, and to test potential therapies for the clinics. However, neurodegenerative diseases including Parkinson's disease (PD) are particularly difficult to model or to recapitulate the features because most of them have multifactorial etiologies and chronically progressive symptoms, although Huntington's disease (HD) has an identified etiology such as an excessive expansion of CAG repeats. In this review, PD and HD which were typical neurodegenerative diseases were studied. The animals of PD were roughly classified into a neurotoxic model and a genetic model, and those of HD were divided into excitotoxic, transgenic, knock-in, and knock-out models. Insights obtained from these animal models of neurodegenerative diseases will guide us toward the understanding of the disease mechanisms, the design of new therapeutic strategies, and finally translation into the clinics. (*Brain & NeuroRehabilitation* 2011; 4: 30-34)

Key Words: animal model, Huntington's disease, neurodegenerative disease, Parkinson's disease

서 론

신경퇴행성 질환은 유전적 원인에 의한 일부 질환(예: 헌팅톤 병)을 제외하면, 대부분 질환을 일으키는 원인을 잘 모르거나 여러 요인이 관여하므로(예: 파킨슨 병), 이러한 신경퇴행성 질환의 임상 경과를 보이는 동물 모델을 만드는 것이 쉽지 않은 형편이다.¹ 그러나, 동물 모델은 질환 자체의 병리적 기전을 연구하거나, 새로운 치료법에 대한 효과 및 치료 기전을 규명하기 위해 반드시 필요한 상태이므로, 해당 질환의 임상 경과 및 병리조직학적 소견과 일치하는 동물 모델을 제작하기 위해 많은 연구가 이루어지고 있다.¹⁻³ 본 논문에서는 대표적인 신경퇴행성 질환으로 동물 실험이 활발하게 이루어지고 있는 파킨슨 병 및 헌팅톤 병의 동물 모델에 대해 소개하고자 한다.

본 론

1) 파킨슨 병(Parkinson's disease)

파킨슨 병은 흑질(substantia nigra) 도파민 신경세포의 퇴행성 변화 및 사멸과 α -synuclein이 세포질내 침착(cytoplasmic inclusion)된 루이소체(Lewy body)가 특징적인 소견으로, 이로 인해 각종 파킨슨 증상이 발생하게 된다. 최근에는 흑질 및 기저핵과 같은 특정 부위 뿐만 아니라 뇌간(brain stem)을 포함한 전반적인 뇌 부위에 병리적 소견이 관찰되며,⁴ 운동 증상 이외에도 자율신경 증상 및 정신심리적 증상 등도 중요함이 밝혀져, 파킨슨 병에 대한 동물 모델을 제작하는 것은 매우 어렵다.¹

파킨슨 병 동물 모델은 환경 독소 또는 합성 독소를 투여하여 유도하는 신경 독성(neurotoxic) 모델과 α -synuclein, Parkin, Pink1, DJ-1, LRRK2 등의 유전자 변형을 통해 제조된 유전학적(genetic) 동물 모델로 크게 나눌 수 있다.¹

(1) 신경 독성 모델

최초의 신경 독성 약제를 이용한 동물 모델로 1957년 Carlsson 등이 reserpine을 사용하여 뇌 카테콜라민(catecholamine)의 결핍을 유도하였다.⁵ 이 동물 모델에서는 도파민 결핍, 무동증(akinesia) 등과 같은 파킨슨 병 소견을 보였으며, L-Dopa 치료에 의해 증상이 호전되는 소견을

교신저자: 조성래, 서울시 서대문구 신촌동 134

☎ 120-752, 연세의료원 재활병원 재활의학과

Tel: 02-2228-3715, Fax: 02-363-2795

E-mail: srcho918@yuhs.ac

본 논문은 교육과학기술부 한국연구재단의 21세기 프론티어 사업(세포응용연구사업; SC-4160), 미래기반기술개발사업(2010-0020408), 일반연구지원사업(2010-0024334)의 지원을 받아 작성된 논문임.

보였다.⁵ 그러나 신경전달물질의 결핍이 일시적이며, 흑질 도파민 세포의 사멸이 발생하지 않는 단점이 있어, 최근에는 많이 사용되지 않고 있다.¹

이후 1968년 Ungersstedt은 도파민 신경 독소인 6-hydroxydopamine(6-OHDA)을 흑질에 투여하여 파킨슨 병 쥐 모델을 유도하였다.⁶ 6-OHDA는 도파민과 화학적 구조가 유사하지만, 흑질-선조체(nigrostriatal) 시스템의 도파민 신경세포를 손상시켜, 운동 증상 뿐만 아니라 심리 및 인지 장애와 같은 비운동 증상도 발현시킬 수 있는 신경 독소이다.⁷ 6-OHDA는 뇌-혈관 장벽을 통과하지 못하므로, 정위고정 수술을 통해 흑질, 기저핵, medial forebrain bundle 등에 주입해야 한다.⁸ 그러나 편측 흑질 또는 기저핵에만 6-OHDA를 주입하여 손상시킨 경우, 반대측의 뇌 조직 상태와 비교할 수 있으며, apomorphine 또는 amphetamine을 이용한 회전 운동 행동학적 검사를 유용하게 시행할 수 있다.¹ 또한 비교적 쉽고, 경제적이며, 일관성 있는 결과를 유도하므로, 현재까지도 파킨슨 병 동물 모델을 만들기 위해 광범위하게 이용되는 방법이다.⁸

한편 1983년 Langston 등이 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)에 노출된 환자에서 파킨슨 병과 유사한 증상을 유발한다고 보고한 이후,⁹ MPTP는 파킨슨 병 쥐 및 원숭이 모델을 만들기 위한 신경 독성 화합물로 사용되기 시작하였다.¹⁰ 상기 MPTP는 정맥 주사로 투여한 경우에도 뇌-혈관 장벽을 통과한 후, 성상교세포(astrocyte)와 같은 비 도파민성 세포에서 monoamine oxidase-B(MAO-B)에 의해 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺)으로 대사된다.¹¹ 이러한 활동성 대사물은 도파민 전달체(dopamine transporter)에 의해 카테콜라민 신경세포 내로 들어가서, 미토콘드리아 기능부전 및 세포 사멸을 유도한다.¹² 최근에는 보다 만성적인 신경퇴행성 질환과 유사하도록, 수주 동안 MPTP를 피하 주사하는 방법(예: 5주간 3.5일 간격으로 10차례 투여)¹³과 삼투압 펌프(osmotic pump)를 이용하여 약 4주 동안 뇌실내로 주입하는 방법¹⁴이 시도되었으며, 비강내 흡입을 통해 파킨슨 병 증상 및 병리 소견을 유도하는 방법도 연구되고 있다.¹⁵

이외에도 제초제인 paraquat은 MPP⁺과 화학적 구조가 유사하여 신경 독성이 있으므로, 반복적으로 쥐에 투여시 흑질에 도파민 신경세포가 소실되고, 파킨슨 병 증상을 유발할 수 있다.¹⁶ 또한 살충제인 rotenone은 미토콘드리아 효소 복합체 I의 억제제로서, 정위고정 수술로 뇌 내로 주입하였을 때, 파킨슨 병 동물 모델이 유도된다.¹⁷ 그러나, MPTP가 카테콜라민 신경세포에서만 미토콘드리아 효소 복합체 I을 억제하는 것과는 달리, rotenone은 전반적으로 복합체 I을 억제한다.¹ 이와 같이 환경 독소인 paraquat 또

는 rotenone 등에 의해 파킨슨 병과 유사한 증상이 유발되므로, 파킨슨 병의 기전에서 환경적인 요인이 중요함을 알 수 있다.

(2) 유전학적 쥐 모델

앞서 설명한 신경 독성 모델은 진행성 신경세포 퇴행, 루이소체 침착, 비 운동 증상 등을 나타내는 소견에는 한계가 있으므로,¹⁸ 유전학적 모델을 통해 파킨슨 병 환자의 질병 유발 기전과 유사한 동물 모델을 만들기 위해 연구하고 있다. 특히 1997년 α -synuclein 유전자 변형에 의한 가족형(familial) 파킨슨 병이 보고된 이후,¹⁹ tyrosine hydroxylase (TH), platelet-derived growth factor- β (PDGF- β), prion, Thy-1 등을 promotor로 α -synuclein을 과표현하는 동물 모델이 제작되기 시작하였다.¹⁸ 또한 parkin, PINK1, DJ-1 등의 유전자에 대한 knockout 동물 모델도 유전성 파킨슨 병 모델로 제작되었다.¹⁸ 그러나 이러한 유전학적 쥐 모델은 전형적인 도파민 신경세포의 사멸이 없어, 현재까지 파킨슨 병 환자의 병리 소견을 잘 반영하지 못하고 있는 실정이다.

2) 헌팅톤 병(Huntington's disease)

헌팅톤 병은 IT 15 (interesting transcript 15) 즉, HD 유전자의 exon 1에 CAG 반복염기서열(repeat)의 과다한 팽창으로 기형 헌팅틴(mutant huntingtin) 단백질을 발현하는 상염색체 우성의 신경퇴행성 질환이다. HD 유전자는 제 4 염색체의 단완(4p16.3)에 위치하고 있으며, 헌팅틴 단백질을 생산하기 위한 정보를 제공한다. 상기 유전자에서 CAG repeat가 35개 이하이면 정상이며, 36개 이상이면 헌팅톤 병이 발생한다. 특히 CAG repeat가 55개 보다 초과되는 경우, 증상이 일찍 시작되며 장애가 심한 유년기형(juvenile-type) 헌팅톤 병을 유발할 수 있다.²⁰

이와 같이 비정상적으로 생성된 기형 헌팅틴 단백질은 신경 독성을 가지며, 특히 선조체 및 미상핵(caudate nucleus)에서 중간가시 신경세포(medium spiny neuron)의 퇴화를 야기한다.²¹ 본 질환은 기저핵의 신경세포가 점진적으로 소실되어 무도병(chorea)과 같은 불수의적인 움직임 및 협조운동(coordination) 장애를 유발한다. 상기 증상은 35~50세 사이에 주로 발생하기 시작하여 운동 장애, 인지 저하 및 정신과적 증상이 서서히 진행하며, 약 15~20년 후 사망에 이르게 된다.^{2,3}

헌팅톤 병은 단일 유전자의 변형에 의해 발생하고, 유전자적 검사를 통해 증상 발현 전에도 확진될 수 있으므로, 특징적인 동물 모델이 마련될 수 있으며, 이를 통해 다양한 치료에 대한 반응 및 치료 기전을 평가할 수 있는 기회가 제공된다.³ 예를 들어, 예방적 치료법이 개발된다면, 증

상이 발현되기 전이라도 가능한 빨리 치료가 적용될 수 있다. 현재까지 헌팅톤 병을 치료할 수 있는 방법은 없는 상태이므로, 이와 같은 동물 모델은 새로운 치료제의 개발을 위한 연구에 매우 유용하게 이용될 수 있다.

(1) 흥분성 독성(excitotoxic) 모델

신경독성 동물 모델은 주로 글루타메이트와 같은 흥분성 아미노산의 노출에 의해 세포사가 발생하는 모델이다. 즉, kainate 또는 quinolinic acid와 같은 흥분성 아미노산을 기저핵 내로 주사하여 헌팅톤 병과 유사한 병변을 만들 수 있다.²² 또한 미토콘드리아 에너지 대사에 관련된 효소인 succinate dehydrogenase를 억제하는 3-nitropropionic acid (3-NP)를 지속적으로 주사하였을 때, 헌팅톤 병의 증상 및 조직학적 소견과 유사한 모델을 유도할 수 있다.²² 헌팅톤 병에서 이러한 미토콘드리아 기능 부전이 초기 신경병리학적 변화의 주 원인인지, 아니면 이차적인 결과인지 분명하지 않지만, 운동 행동학적 증상 및 병리적 진행에 영향을 주는 것은 확실하다.²³

(2) 형질전환(transgenic) 쥐 모델

최초의 성공적인 형질전환 쥐 모델은 1996년 Bates 연구팀에 의해 인간 헌팅톤 유전자의 exon 1 부위에 약 115~157개의 CAG repeat을 삽입시킨 R6 모델이다.^{24,25} 이들 중 가장 광범위하게 사용되는 동물은 R6/2 모델로 약 145개의 CAG repeat을 포함하도록 제조되었으며, 이들의 조직학적 소견 및 임상 증상은 유년기형 헌팅톤 병과 매우 유사하다.²⁴ 즉, 생후 5~6주에 운동 행동학적 증상이 발현되기 시작하고, 생후 8~9주부터 불수의적 운동 양상 및 보행 장애와 같은 전형적인 운동 장애 소견을 보이며, 생후 약 12~13주에 활동도의 심한 감소를 보이고 이후에는 대부분 사망하게 된다.²³ 특히 생존 말기에는 경기(seizure)를 보이며, 이는 생존 기간에 매우 큰 영향을 주게 된다. 이와 같이 R6/2 동물 모델은 심한 증상을 나타내며 체중 저하, 당뇨병, claspings, 경기 등의 소견을 보인다.²⁴

조직학적 소견으로 특징적인 헌팅톤 병 환자의 소견과는 달리 신경세포의 소실이 선택적으로 기저핵에 발생하지는 않고, 대신 전반적인 뇌 위축이 발생하며, 뇌 무게가 현저하게 감소되는 소견을 보인다. 또한 신경세포 사멸이 경미하거나, 운동 행동학적 증상에 비하여 늦게 발생하지만, 비정상적인 헌팅톤 단백질 집합(aggregate)의 핵내 함유(nuclear inclusion)은 생후 4주 경부터 관찰될 수 있으며, 마찬가지로 신경세포의 기능부전도 운동 장애 증상보다 일찍 시작된다.²⁵

분자생물학적 연구로 microarray를 통해 유전자 표현(gene expression)을 확인하였을 때, R6/2 쥐 모델에서 운동 행동학적 증상이 거의 나타나지 않았거나, 경하게 보이

기 시작하는 시기인 생후 6주에 이미 유전자 표현에서 특징적인 변화가 발견되었다. 예를 들어, substance P 보다는 enkephalin-encoding mRNA의 저하가 일찍 발생하는 소견이 관찰되었다.²⁶ 또한 세포학적으로 R6/2 모델의 기저핵 및 피질 신경세포에서 NMDA 글루타메이트 수용체의 자극에 대한 반응성이 증가되어 흥분성 독성(excitotoxicity)이 나타나는 소견이 관찰되었다.²⁷

이러한 R6/2 형질전환 쥐 모델의 단점으로 앞서 언급한 바와 같이 생존 말기에 당뇨, 심한 체중 저하 및 경기 등을 통해 갑자기 사망하므로, 조직학적으로 신경세포 사멸을 관찰하기 힘들 수 있으며, 조직학적 소견과 운동 기능적 평가 결과와의 연관성을 관찰하기 쉽지 않다.²⁴ 따라서 N171-82Q 또는 YAC 헌팅톤 병 형질전환 쥐 모델과 같이 신경학적 증상이 양호한 동물 모델을 사용한다면 적절한 시기에 운동기능 평가 및 조직학적 평가를 동시에 시행할 수 있을 것으로 생각된다.

다른 형질전환 동물인 R6/1 쥐 모델은 약 115개의 CAG repeat을 포함하도록 제조되었다. 이는 R6/2 모델보다 CAG repeat이 적은 만큼 증상이 경하며, 평균 생존 기간이 약 32~40 주로 3배 정도 길다.²⁴ 또한 N171-82Q 모델은 82개의 CAG repeat을 가지고 있으며, 운동 행동학적 증상은 생후 12~16주에 발현되고, 평균 생존 기간은 24~30 주 정도이나, 개체간의 차이가 심한 편이다. 그러나 이 모델은 조직학적 소견에서 성년기(adult-onset) 헌팅톤 병 환자와 유사하게 전형적으로 기저핵 신경세포의 신경 퇴행성 병변을 보여, 조직학적 소견과 운동 기능적 평가 결과와의 연관성을 보기 위해 많이 연구되고 있다.²⁸ 한편 yeast artificial chromosome (YAC) 쥐 모델은 HD 유전자 전체를 형질전환 유전자로 사용한 모델로 72개의 CAG repeat을 가지고 있다.²⁹ 본 동물 모델은 nuclear inclusion 소견을 보이지 않으며, 증상의 진행도 매우 느려, 생후 7개월 이후 hyperkinesia와 같은 비정상적인 운동 행동학적 소견을 보이나, 생후 12개월 경 N171-82Q 모델과 같이 특징적인 기저핵 신경세포의 신경 퇴행성 병변을 보여, 전형적인 헌팅톤 병 환자의 소견을 잘 반영한다.²⁹

(3) Knock-in 및 knock-out 모델

이론적으로 비정상적인 CAG repeat을 삽입시킨 knock-in 모델이 헌팅톤 병 환자의 증상과 조직학적 소견을 가장 잘 나타낼 것으로 생각되었으나, 실제로는 실망스럽게도 특징적인 운동 행동학적 증상을 나타내지 못하였다.²³ 그러나 94개의 CAG repeat이 삽입된 knock-in 모델에서 R6/2 모델과 유사한 분자생물학 및 세포학적 이상 소견을 보였다. 즉, 기저핵에서 enkephalin mRNA의 표현이 감소되었고, NMDA에 대한 감수성이 증가된 소견을 보였다.³⁰

또한 이 모델을 통해 신경세포 기능부전이 세포 사멸에 비해 선행되며, 초기 운동 행동학적 증상에 주로 연관되어 있음을 확인할 수 있었다.³¹

헌팅톤 병을 유발하는 유전자의 변형이 발견된 이후, 쥐에서 관련 유전자를 knock-out 하였을 때, 헌팅톤 병 환자와는 달리 출생 전 사망하는 소견을 보였다.³² 이를 통해 HD 유전자 및 헌팅틴 단백질이 배아기 발달 과정에 중요한 역할을 하고 있음을 확인하였다. 최근에는 헌팅틴이 brain-derived neurotrophic factor (BDNF)가 대뇌 피질에서 기저핵으로 공급되는 데 관여하여, 기저핵 신경세포가 생존할 수 있게 한다는 이론이 지배적이다.³³

결론

앞서 설명한 대로 동물 모델은 인간 질환 자체의 병리적 기전을 연구하거나, 새로운 치료법에 대한 효과 및 치료 기전을 규명하기 위해 반드시 필요하다. 그러나 신경퇴행성 질환은 여러 요인이 복합되어 있는 경우가 많아, 해당 질환의 만성적인 임상 경과 및 조직학적 소견과 일치하는 동물 모델을 제작하기 쉽지 않다. 본 논문에서는 대표적인 신경퇴행성 질환인 파킨슨 병과 헌팅톤 병의 다양한 동물 모델에 대해 소개하였으며, 이를 통해 상기 질환의 병태생리를 이해하고, 보다 적절한 임상 치료로 중개(translation)될 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- 1) Cannon JR, Greenamyre JM. Neurotoxic in vivo models of Parkinson's disease: recent advances. *Prog Brain Res.* 2010; 184:17-33
- 2) Rubinsztein D. Lesson from animal models of Huntington's disease. *Trends Genet.* 2002;18:202-209
- 3) Menalled L, Chesselet M. Mouse models of Huntington's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23:32-39
- 4) Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004;318:121-134
- 5) Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T, Waldeck B. On the presence of 3-hydroxytyramine in brain. *Science.* 1958;127:471
- 6) Ungerstedt U. 6-Hydroxy-DOPamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol.* 1968;5: 107-110
- 7) Branchi I, D'Andrea I, Armida M, Cassano T, Pèzzola A, Potenza RL, Morgese MG, Popoli P, Alleva E. Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: investigating early-phase onset of behavioral dysfunction in the 6-hydroxydopamine-lesioned rat model. *J Neurosci Res.* 2008;86:2050-2061
- 8) Blandini F, Armentero MT, Martignoni E. The 6-hydroxydopamine model: News from the past. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:S124-S129
- 9) Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 1983;219:979-980
- 10) Langston JW, Forno LS, Rebert CS, Irwin I. Selective nigral toxicity after systemic administration of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP) in the squirrel monkey. *Brain Res.* 1984;292:390-394
- 11) Serra PA, Pluchino S, Marchetti B, Desole MS, Miele E. The MPTP mouse model: Cues on DA release and neural stem cell restorative role. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14: S189-S193
- 12) Nicklas WJ, Vyas I, Heikkilä RE. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenylpyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci.* 1985;36:2503-2508
- 13) Meredith GE, Totterdell S, Potashkin JA, Surmeier DJ. Modeling PD pathogenesis in mice: advantages of a chronic MPTP protocol. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:S112-S115
- 14) Sonsalla PK, Zeevalk GD, German DC. Chronic intraventricular administration of 1-methyl-4-phenylpyridinium as a progressive model of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008;14:S116-S118
- 15) Rojo AI, Montero C, Salazar M, Close RM, Fernández-Ruiz J, Sánchez-González MA, de Sagarra MR, Jackson-Lewis V, Cavada C, Cuadrado A. Persistent penetration of MPTP through the nasal route induces Parkinson's disease in mice. *Eur J Neurosci.* 2006;24:1874-1884
- 16) McCormack AL, Thiruchelvam M, Manning-Bog AB, Thiffault C, Langston JW, Cory-Slechta DA, Di Monte DA. Environmental risk factors and Parkinson's disease: selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Dis.* 2002;10:119-127
- 17) Heikkilä RE, Nicklas WJ, Vyas I, Duvoisin RC. Dopaminergic toxicity of rotenone and the 1-methyl-4-phenylpyridinium ion after their stereotaxic administration to rats: implication for the mechanism of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine toxicity. *Neurosci Lett.* 1985;62:389-394
- 18) Magen I, Chesselet MF. Genetic mouse models of Parkinson's disease: The state of the art. *Prog Brain Res.* 2010;184:53-87
- 19) 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
- 20) Nance MA, Mathias-Hagen V, Brenningstall G, Wick MJ, McGlennen RC. Analysis of a very large trinucleotide repeat in a patient with juvenile Huntington's disease. *Neurology.* 1999;52:392-394
- 21) DiFiglia M, Sapp E, Chase KO, Davies SW, Bates GP, Vonsattel JP, Aronin N. Aggregation of huntingtin in neuronal intranuclear inclusions and dystrophic neurites in

- brain. *Science*. 1997;277:1990-1993
- 22) Ho LW, Carmichael J, Swartz J, Wyttenbach A, Rankin J, Rubinsztein DC. The molecular biology of Huntington's disease. *Psychol Med*. 2001;31:3-14
- 23) Guidetti P, Charles V, Chen EY, Reddy PH, Kordower JH, Whetsell WO Jr, Schwarcz R, Tagle DA. Early degenerative changes in transgenic mice expressing mutant huntingtin involve dendritic abnormalities but no impairment of mitochondrial energy production. *Exp Neurol*. 2001;169:340-350
- 24) Mangiarini L, Sathasivam K, Seller M, Cozens B, Harper A, Hetherington C, Lawton M, Trotter Y, Lehrach H, Davies SW, Bates GP. Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell*. 1996;87:493-506
- 25) Davies SW, Turmaine M, Cozens BA, DiFiglia M, Sharp AH, Ross CA, Scherzinger E, Wanker EE, Mangiarini L, Bates GP. Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell*. 1997;90:537-548
- 26) Luthi-Carter R, Strand A, Peters NL, Solano SM, Hollingsworth ZR, Menon AS, Frey AS, Spector BS, Penney EB, Schilling G, Ross CA, Borchelt DR, Tapscott SJ, Young AB, Cha JH, Olson JM. Decreased expression of striatal signaling genes in a mouse model of Huntington's disease. *Hum Mol Genet*. 2000;9:1259-1271
- 27) Ross CA, Tabrizi SJ. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol*. 2011;10: 83-98
- 28) Schilling G, Becher MW, Sharp AH, Jinnah HA, Duan K, Kotzok JA, Slunt HH, Ratovitski T, Cooper JK, Jenkins NA, Copeland NG, Price DL, Ross CA, Borchelt DR. Intranuclear inclusions and neuritic aggregates in transgenic mice expressing a mutant N-terminal fragment of huntingtin. *Hum Mol Genet*. 1999;8:397-407
- 29) Hodgson JG, Agopyan N, Gutekunst CA, Leavitt BR, LePiane F, Singaraja R, Smith DJ, Bissada N, McCutcheon K, Nasir J, Jamot L, Li XJ, Stevens ME, Rosemond E, Roder JC, Phillips AG, Rubin EM, Hersch SM, Hayden MR. A YAC mouse model for Huntington's disease with full-length mutant huntingtin, cytoplasmic toxicity, and selective striatal neurodegeneration. *Neuron*. 1999;23:181-192
- 30) Levine MS, Klapstein GJ, Koppel A, Gruen E, Cepeda C, Vargas ME, Jokel ES, Carpenter EM, Zanjani H, Hurst RS, Efstratiadis A, Zeitlin S, Chesselet MF. Enhanced sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor activation in transgenic and knockin mouse models of Huntington's disease. *J Neurosci Res*. 1999;58:515-532
- 31) Smith MA, Brandt J, Shadmehr R. Motor disorder in Huntington's disease begins as a dysfunction in error feedback control. *Nature*. 2000;403:544-549
- 32) Nasir J, Floresco SB, O'Kusky JR, Diewert VM, Richman JM, Zeisler J, Borowski A, Marth JD, Phillips AG, Hayden MR. Targeted disruption of the Huntington's disease gene results in embryonic lethality and behavioral and morphological changes in heterozygotes. *Cell*. 1995;81:811-823
- 33) Zuccato C, Ciammola A, Rigamonti D, Leavitt BR, Goffredo D, Conti L, MacDonald ME, Friedlander RM, Silani V, Hayden MR, Timmusk T, Sipione S, Cattaneo E. Loss of huntingtin-mediated BDNF gene transcription in Huntington's disease. *Science*. 2001;293:493-498