

SPAST유전자의 새로운 Thr369Pro돌연변이에 의한 보통염색체우성유전강직하반신마비

아주대학교 의과대학 신경과학교실, 서울아산병원 의학유전학센터^a

이성은 홍윤희 김동훈 이진수 김구환^a 유한욱^a 주인수

Autosomal Dominant Hereditary Spastic Paraplegia Relavant with a Novel Thr369Pro Mutation in SPAST Gene

Sung Eun Yi, MD, Yoon Hee Hong, MD, Dong Hoon Kim, MD, Jin Soo Lee, MD, PhD, Gu-Hwan Kim, PhD^a, Han-Wook Yoo, MD, PhD^a, In Soo Joo, MD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea
Medical Genetics Center^a, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Hereditary spastic paraplegia (HSP) is a group of genetically heterogeneous neurodegenerative disorders that are characterized by progressive spasticity and weakness of both lower extremities. Here we report a novel missense mutation [c.1105A>C (p.Thr369Pro)] of SPG4 in a Korean family with an autosomal dominant-inherited pure HSP. The mutation is located in exon 8, and results in a heterozygote of the c.1105A>C mutation. It is likely that the mutation of exon 8 leads to spastin dysfunction and causes the typical symptoms and signs of HSP.

J Korean Neurol Assoc 29(4):365-367, 2011

Key Words: Hereditary spastic paraplegia, Missense mutation

유전강직하반신마비(hereditary spastic paraplegia)는 유전적으로 다양한 신경퇴행성질환으로 양쪽 하지에 진행되는 강직과 위약이 특징이며 진동감각소실이나 배변장애가 동반될 수 있다. 이러한 증상은 하행피질척수(descending corticospinal tracts)와 상행등쪽기둥(ascending dorsal columns)의 말단부를 침범하는 length-dependant axonopathy (길이의존축삭병증) 때문인 것으로 알려져 있다.¹ 최근 연구들에서 다양한 분자생물학적 병인론이 제시되고 있으며, 신경인식(neuronal recognition), 수초화(myelination), 사립체대사에 있어서 세포내수송장애(intracellular trafficking dysfunction on mitochondrial metabolism) 학설이 있다.² 현재까지 보통염색체우성유전강직하반신마비는 *ATLANTIN* (SPG3A), *SPAST* (SPG4), *NIPA1* (SPG6),

SPG8, SPG9, *KIF5A* (SPG10), SPG12, *HSPDI* (SPG13), *BSCL2* (SPG17) 같은 유전자의 돌연변이에 의해 발생하는 것으로 알려져 있으며, *SPAST* 유전자의 돌연변이가 전체 환자의 40~45%로 가장 흔하다. 최근 한 국내연구에 따르면, *SPAST* 유전자돌연변이가 64% 이상에서 발생한다고 보고하였다.³ 저자들은 전형적으로 진행되는 양하지의 위약과 강직을 보이는 보통염색체우성 유전 양상의 유전강직하반신마비 가족에서 이전에 보고되지 않았던 *SPAST*의 새로운 과오돌연변이(missense mutation)를 확인하였다.

증례

33세 남자가 10여 년 전 발생하여 점차 진행되는 보행장애를 주소로 내원하였다. 환자는 10여 년 전부터 건선으로 피부과 약물을 복용하는 것 이외에 특이병력이 없었다. 10여 년 전부터 양쪽 다리가 뻣뻣하고 걸을 때 불편한 증상이 있었으며, 특히 춥거나 긴장할 때 걸음걸이가 제대로 되지 않는다고 하였다. 특별한 출생전후 문제나 발달과정에서 이상은 없었다. 신경학적

Received August 10, 2011 Revised September 11, 2011

Accepted September 11, 2011

* In Soo Joo, MD

Department of Neurology, Ajou University School of Medicine,
San 5 Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 443-721, Korea
Tel: +82-31-219-5175 Fax: +82-31-219-5178
E-mail: isjoo@ajou.ac.kr

진찰에서 의식상태, 뇌신경기능은 정상이었다. 상지의 근력은 정상이었지만 하지의 근력은 무릎과 발목의 신전과 굴곡이 MRC grade IV+로 저하되어 있었다. 무릎과 발목관절은 양쪽 모두 강직되어 있었고 심부건반사는 양쪽 모두 항진되었다. 양쪽 바빈스키징후와 발목간대(ankle clonus)가 나타났다. 환자는 강직보행(spastic gait)을 보이고 있었다. 가족력에서 환자의 외할머니가 58세경부터 걷기 어려운 증상이 생겨 이후 점차 진행하여 혼자서 걷기 힘든 상태에 이르렀으며 70세에 사망하였다고 한다. 현재 59세인 환자의 어머니는 57세경부터 보행장애가 있었으며, 최근 시행한 신경학적진찰에서 무릎과 발목의 신전과 굴곡이 MRC grade IV+로 저하되어 있었고 무릎반사와 발목반사의 항진 및 바빈스키징후가 나타났다. 환자의 가족력에서 조부모 대부터 매 세대마다 유사한 증상이 발현하는 점을 고려할 때 보통염색체우성유전인 것으로 판단하였다(Fig. 1).

강직보행을 초래하는 다른 질환을 배제하기 위해 시행한 뇌와 척수자기공명영상, 뇌척수액검사, 자가면역항체, 비타민 B12, 세룰로플라스민(ceruloplasmin) 검사결과는 모두 정상이었다. 테옥시리보핵산(DNA)을 이용하여 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction, PCR)으로 증폭하여 직접염기서열결정(direct sequencing)을 통해 *SPG3A*와 *SPAST*유전자의

모든 엑손(axon) 및 엑손-인트론(intron) 경계부위의 염기서열을 분석하였다. 그 결과, 본 환자에서는 spastin으로 알려진 *SPAST* (SPG4: FSP2, familial spastic paraplegia 2: OMIM *604277)유전자의 돌연변이로 *SPAST*유전자의 엑손8에서 아직까지 보고된 적이 없는 c.1105A>C(p.Thr369Pro)이형접합돌연변이(heterozygous mutation)가 발견되었다(Fig. 2). 환자의 어머니도 동일한 과오돌연변이가 발견되었다. 이러한 변이는 다형태(polymorphism)에 의한 가능성도 배제할 수 없지만, 두 가지 단백질의 기능예측프로그램을 이용하여 c.1105A>C(p.Thr369Pro)의 돌연변이 가능성을 측정한 결과, SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant)는 0.03의 값을 보여 돌연변이(0.05 미만)에 가까운 결과를 보였고, Polyphen의 분석에서는 PSIC (Position Specific Independent Counts) score가 2.163으로 역시 돌연변이(2.0 이상)로 예측하였다.

본 환자의 경우 2대에 걸쳐 동일한 유전자변이가 확인되었고 대조군 144대립유전자(allele)에 대한 위 변이의 빈도조사에서 한 개의 대립유전자도 나오지 않아 다형태는 아닌 것으로 여겨진다.

고 찰

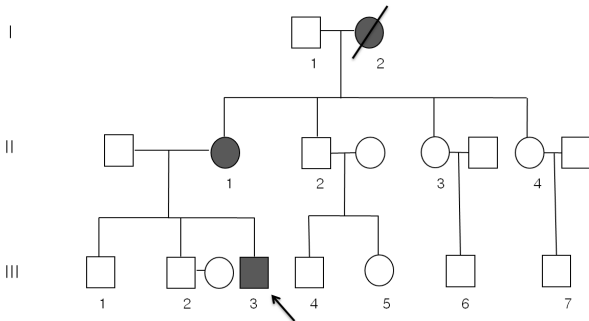


Figure 1. The pedigree of a family with autosomal-dominant pure hereditary spastic paraplegia.

유전강직하반신마비는 증상에 따라 하지에만 강직이 나타나는 단순형(pure type)과 운동실조, 정신지체, 치매, 추체의로징후, 시각기능저하와 경련 같은 신경계 혹은 비신경계증상이 동반되어 나타나는 복합형(complex or complicated type)으로 구분되고, 유전양상에 따라 보통염색체우성, 보통염색체열성과 X-염색체연관유전(X-linked inheritance)으로 구분된다.⁴ 본 환자의 경우, 하반신의 강직 이외에 다른 신경학적 증상이나 징후는 보이고 있지 않았으므로 단순형유전강직하반신마비로 생각하며, 매 세대마다 성별의 구분 없이 이환된다는 점을 고려해 볼 때 보통염색체우성유전일 가능성이 높다.

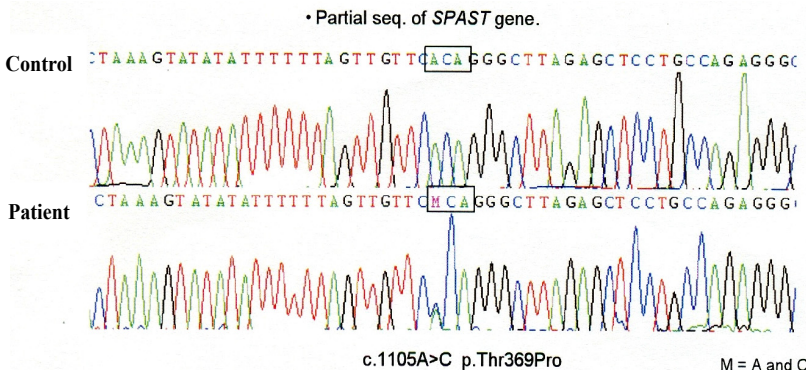


Figure 2. Identification of the SPG4 gene mutation of the patient (III-3). Direct sequencing analysis demonstrated a heterozygous A to C transversion in exon 8 of the SPG4 gene (c.1105A>C), resulting in a Thr369Pro missense mutation (box).

보통염색체우성유전을 하는 단순형유전강직하반신마비의 원인으로서는 ATPase의 AAA (ATPase associated with diverse cellular activities) family의 일부인 spastin을 부호화(encoding) 하는 SPG4/SPAST유전자의 돌연변이가 가장 흔한 것으로 알려져 있다.⁵ 그리고 이러한 돌연변이는 주로 넌센스돌연변이(nonsense mutation)(42%), 스플라이싱돌연변이(splicing mutation)(29%), 과오돌연변이(29%)에 의해 발생한다.¹ 아직까지 spastin의 명확한 기능은 알려져 있지 않지만, SPAST유전자변이가 있는 환자에서 돌연변이가 일어난 대립유전자는 기능소실(loss of function)이 발생하여 임상증상이 나타나고 대부분 단순형강직하반신마비의 형태를 보이는 것으로 알려져 있다.⁶ 본 환자의 경우도 SPAST유전자과오돌연변이에 의해 위에서 언급한 기전을 통하여 보통염색체우성유전의 단순형강직하반신마비가 발생한 것으로 생각한다.

SPAST유전자는 보통염색체우성유전강직하반신마비에서 가장 잘 알려진 유전자자리(locus)이고, 이는 17개의 엑손과 90kb의 genomic DNA로 이루어져 있다. 현재까지 알려진 SPAST유전자변이는 모두 392 종류이고 국내에서도 보통염색체우성유전을 하는 단순형유전강직하반신마비 환자에서 과오돌연변이나 스플라이싱돌연변이에 의한 새로운 돌연변이가 보고된 적이 있지만 본 환자에서 발견된 엑손8의 c.1105A>C (p.Thr369Pro) 변이는 국내 및 국외에서 아직까지 보고된 적이 없다.⁷⁻⁹

본 증례는 전형적인 보통염색체우성유전을 보이는 단순형유전강직하반신마비이고 SPAST유전자에서 새로운 과오돌연변이가 발견되었으므로 향후 유전강직하반신마비 관련연구에 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. McDermott CJ, Burness CE, Kirby J, Cox LE, Rao DG, Hewamadduma C, et al. Clinical features of hereditary spastic paraplegia due to spastin mutation. *Neurology* 2006;67:45-51.
2. Salinas S, Proukakis C, Crosby A, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *Lancet Neurol* 2008;7:1127-1138.
3. Park SY, Ki CS, Kim HJ, Kim JW, Sung DH, Kim BJ, et al. Mutation analysis of SPG4 and SPG3A genes and its implication in molecular diagnosis of Korean patients with hereditary spastic paraplegia. *Arch Neurol* 2005;62:1118-1121.
4. McDermott CJ, Grierson AJ, Wood JD, Bingley M, Wharton SB, Bushby KM, et al. Hereditary spastic paraparesis: disrupted intracellular transport associated with spastin mutation. *Ann Neurol* 2003;54:748-759.
5. Shoukier M, Neesen J, Sauter SM, Argyriou L, Doerwald N, Pantakani DV, et al. Expansion of mutation spectrum, determination of mutation cluster regions and predictive structural classification of SPAST mutations in hereditary spastic paraplegia. *Eur J Hum Genet* 2009; 17:187-194.
6. Depienne C, Stevanin G, Brice A, Durr A. Hereditary spastic paraplegias: an update. *Curr Opin Neurol* 2007;20:674-680.
7. Lim JS, Sung JJ, Hong YH, Park SS, Park KS, Cha JI, et al. A novel splicing mutation (c.870+3A>G) in SPG4 in a Korean family with hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci* 2010;290:186-189.
8. Ki CS, Lee WY, Han DH, Sung DH, Lee KB, Lee KA, et al. A novel missense mutation (I344K) in the SPG4 gene in a Korean family with autosomal-dominant hereditary spastic paraplegia. *J Hum Genet* 2002;47:473-477.
9. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff [cited 2011 Aug 10]. Available from: URL: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=SPAST>.