

# Neurofilament light chain (*NEFL*) 유전자 돌연변이 CMT 환자들의 전기생리학적 특성

이화여자대학교 의과대학 신경과학교실,  
연세대학교 의과대학 신경과학교실\*, 부산대학교 의과대학 신경과학교실†

조현지·박기덕·서범천\*·김승민\*·선우일남\*·김대성†·최병욱

– Abstract –

## Electrophysiological Characteristics of Charcot-Marie-Tooth Patients with Mutations in Neurofilament Light Chain (*NEFL*) Gene

Hyun Ji Cho, M.D., Kee-Duk Park, M.D., Bum-Chun Seo, M.D.\*, Seung-Min Kim, M.D.\*, Il Nam Sunwoo, M.D.\*, Dae-Sung Kim, M.D.†, Byung-Ok Choi, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Ewha Womans University,  
Department of Neurology, College of Medicine, Yonsei University\*,  
Department of Neurology, College of Medicine, Pusan National University†

**Objectives:** Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease is the most common form of hereditary motor and sensory neuropathy. Several genes were recently identified to cause autosomal dominant CMT2 including neurofilament light chain(*NEFL*) gene. *NEFL* encodes a 62kDa structural protein, which is one of the most abundant cytoskeletal components of neural cells. CMT with *NEFL* gene was recently known and there was controversies about the pathological and electrophysiological changes in this disease. Therefore, we investigated to find the pathological and electrophysiological characteristics in Korean CMT patients with *NEFL* mutation.

**Methods:** Mutations of the *NEFL* gene were examined in 125 unrelated Korean families diagnosed as having CMT disease, and 105 normal individuals. Nerve conduction studies were carried out all study populations.

**Results:** Three pathogenic mutations (Pro22Arg, Leu334Pro, Glu397Lys) were found in three families (FC#7, 21, 99), respectively. Electrophysiologically, FC#21 patient represented axonal neuropathy (CMT2E), and the others showed demyelinating neuropathy (CMT1). In patient with Leu334Pro mutation, the results of follow-up nerve conduction studies showed very slow disease progress, and pathological findings displayed small loss of large myelinated fibers.

**Conclusion:** *NEFL* mutations cause both demyelinating and axonal neuropathies. Therefore, analysis of the *NEFL* gene should not be restricted to pure axonal neuropathy.

**Key Words:** Neuropathy, Charcot-Marie-Tooth disease, Neurofilament protein L, Mutation

Address reprint requests to **Byung-Ok Choi, M.D.**

Department of Neurology, Ewha Womans University College of Medicine  
Dongdaemun Hospital, 70 Jongno 6-ga, Jongno-gu, Seoul, 110-783, Korea  
TEL : 82-2-760-5257, FAX : 82-2-760-5008, E-mail : bochoi@ewha.ac.kr

\* 본 논문은 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (A05-0503-A20718-05N1-00010A)

## 서 론

인간의 유전체 연구와 바이오정보학의 발달로 유전병의 원인 유전자를 분리하고 분자생물학적 기전을 밝히는 연구는 세계적으로 매우 활발하며 유전성 질환의 본질이 규명되면서 질병에 대한 진단과 치료의 개념이 변화하고 있는데, 그중 가장 대표적인 것으로 Charcot-Marie-Tooth 질환(이하 CMT로 약함)을 들 수 있다.<sup>1,2</sup> CMT 질환은 유전되는 신경계 질환 중에서 가장 흔하며, 최근 CMT 질환에 대한 치료제로서 프로그스테론 길항제(progesterone antagonist)와 아스코르빈산(ascorbic acid)이 PMP22 유전자의 mRNA 발현을 억제하여 병의 진행을 중단시키고 오히려 손상 조직을 회복시키는 효과가 있음이 발표된 바 있다.<sup>3,4</sup>

CMT 질환은 상염색체 우성 유전의 탈수초성(CMT1형) 및 축삭형 신경병증(CMT2형), 상염색체 열성 유전(CMT4형), X 염색체 연관 신경병증(CMTX), 그리고 어린나이에 발병하고 증상이 심한 CMT3형(Dejerine-Sottas syndrome: DSS)을 포함하는 이질적 증후군(syndrome)으로 알려져 있다.<sup>5</sup> 분자유전학적 연구가 비약적으로 발전하면서 CMT 질환의 원인으로 다양한 유전적 변이가 밝혀지고 있는데 *NEFL* 유전자도 그중 하나이다.<sup>6</sup>

*NEFL* 유전자에 의해 만들어지는 신경미세사는 신경원을 형성하는 중요한 신경미세섬유이며, *NEFL* 유전자의 돌연변이는 축삭 내에서의 물질 이동 및 미토콘드리아의 분포 이상을 일으킴으로써 신경 세포와 축삭의 퇴행을 초래하여 말초신경병을 일으키는 것으로 알려져 있다.<sup>7,8</sup> *NEFL* 유전자 변이는 주로 CMT2E 축삭형 신경병증을 일으키는 것으로 알려져 왔으나 최근에는 탈수초형 신경병증인 CMT1형 및 DSS도 유발하는 것으로 알려지고 있다.<sup>9-12</sup> 그런데 국내에서는 아직 *NEFL* 유전자 변이가 있는 CMT 환자들에서 전기생리학적 특성을 분석한 연구는 없었다.

이에 저자들은 임상적 진찰 소견 및 전기생리학적 검사상 CMT 질환으로 진단된 125가족을 대상으로 하여 유전자 검사를 시행하였고, 이들 중 *NEFL* 유전자 변이로 확진된 가족들을 대상으로 하여 유전자 변이형에 대한 전기생리학적 특성을 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

본 연구는 신경학적 진찰 소견, 전기생리학적 검사 및 비복 신경 조직 검사 등을 시행하여 CMT 질환으로 진단된 125가족을 대상으로 하였다. 대상 환자와 면

접하여 본 질환에 대하여 충분히 설명하고 유전자 검사의 동의를 구하였으며, 동의한 환자와 그 가족 구성원들 및 CMT 유전자 검사를 위해 본원으로 의뢰된 환자들을 대상으로 하였다. 정상 대조군으로는 임상 진찰 소견 및 전기생리학적 검사상 CMT에 합당한 신경병증의 소견이 없으면서 동시에 CMT의 가족력이 없는 105명(남자43명, 여자 62명)을 선택하였다.

### 2. 전기생리학적검사

모든 연구 대상에서 정중신경, 척골신경, 비골신경 및 후경골신경의 운동신경에 대해 신경전도 검사를 시행하였다. 또한 정중신경과 척골신경의 손가락 손목(finger-wrist) 구간 및 비복 신경의 감각신경에 대한 신경전도 검사를 시행하였다. 청각 장애가 의심되는 모든 환자들을 대상으로 전정신경의 이상 유무를 검사하기 위하여 뇌간청각유발전위검사(BAEP: brainstem auditory evoked potential)를 시행하였다.

### 3. Genomic DNA의 추출

CMT 가족의 환자 및 가족 구성원들과 정상 대조군들로부터 말초혈액을 EDTA가 처리된 튜브에 모은 후, DNA 정제 장치(Promega, USA)를 사용하여 genome DNA를 추출하였다. 모근이나 타액으로부터의 DNA 추출은 55°C에서 3 시간 동안 Proteinase K를 처리한 후 phenol:chloroform 방법으로 실시하였다.

### 4. *NEFL* 유전자 검사

*NEFL* 유전자의 엑손(exon) 및 인접 인트론(intron) 부위를 PCR 방법으로 증폭한 후, 서열분석(sequencing)을 시행하여 구체적인 돌연변이를 검색하였다. *NEFL* 유전자의 해당 부위를 증폭하기 위한 PCR 반응은 주형 DNA 30~50 ng, 각 primer 10 pmol, dNTPs 200 μM, MgCl<sub>2</sub> 1.5 mM, Taq polymerase 0.5 unit 및 1X reaction buffer (Promega, USA)가 포함된 50 μl의 반응 용액을 이용하여 PCR 증폭 장치 (ABI GeneAmp 9700, USA)에서 32회 싸이클링으로 실시하였다. PCR 실시 후 증폭된 DNA는 정제한 후 자동염기서열분석기 (ABI 3700, USA)에서 BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit를 이용하여 양 방향의 염기서열을 결정하고, 서열의 판독은 CHROMAS (Ver. 2.23) 프로그램을 이용하였다. 한편, 염기서열 분석을 통해 발견된 돌연변이가 해당 가족의 환자에서만 관찰되고 비환자 구성원에서는 발견되지 않으며, 또한 임의적으로 선택된 105명의 정상인중에서는 전혀 발견되지 않을

때, 그 돌연변이를 원인 돌연 변이로 판정하였다.

## 5. 비복신경 조직 검사

비복 신경 조직 검사는 Leu334Pro 돌연변이가 발견된 FC#21 환자(Fig. 1-A, II-5)에서 시행하였다. 신경 생검 중에는 가능하면 신경 손상이 적도록 하였으며, 생검 후에는 신경 절편을 3 cm의 길이로 잘라서 1.5 cm은 갈래 검사(teasing test)를 위한 절편으로, 1.0 cm은 파라핀 절편(paraffin section), 그리고 0.5 cm은 semithin section과 전자현미경 절편(thin section: 초박 절편)으로 만들어서 사용하였다. 검사를 위한 부분은 즉시 2.5% glutaraldehyde in 0.025 M/L cacodylate buffer at PH 7.38 and 10℃용액에 담겼다. 이 용액에서 1 시간 경과 후 해부 현미경 하에서 신경외막 지방(epineurial fat)을 제거한 후,

semithin section은 다시 glutaraldehyde 용액에 담가서 현미경으로 관찰하였다.

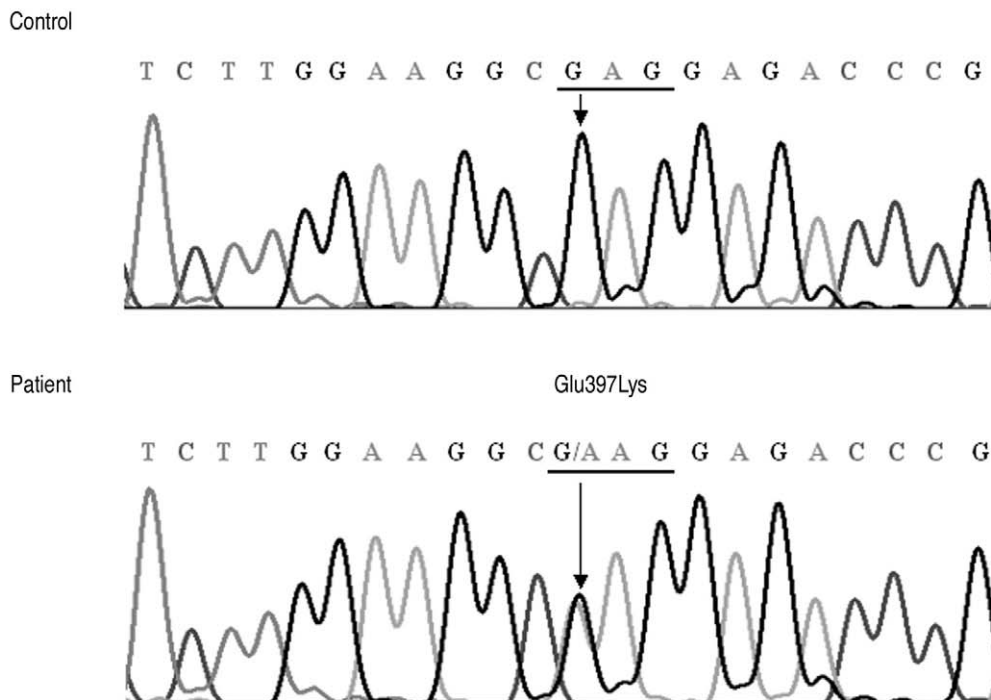
## 결 과

### 1. NEFL 유전자 검사

CMT 질환으로 진단된 125가족과 정상 대조군 105명을 대상으로 하여 NEFL 유전자의 돌연변이를 관찰하기 위해서 NEFL 유전자의 exon 및 인접 intron 부위를 PCR 방법으로 증폭한 후, 염기서열 분석을 시행하여 구체적인 돌연변이에 대한 분석을 실시한 결과, 3개의 원인 유전자 변이(Pro22Arg, Leu334Pro, Glu397Lys)와 2개의 유전자 다형성(Gln92Gln, 1048-23insT)을 발견하였다(Table 1). 이중 2개의

**Table 1.** Charcot-Marie-Tooth disease associated mutations found in the coding region of the NEFL gene

Gene	Family No.	Domain	Amino acid change	Nucleotide change	Inheritance	Phenotype
Exon1	FC#99	Head	Pro22Arg	c. 65C>G	Autosomal dominant	CMT1
Exon 1	FC#21	Rod	Leu334pro	c.1001T>C	Isolated	CMT2
Exon 3	FC#7	Tail	Glu397Lys	c.1189G>A	Autosomal dominant	CMT1



**Fig. 1.** Sequencing analysis of a CMT family (family ID; FC#7) with NEFL mutation. In NEFL exon 3, the 397th codon was GAG encoding Glu (glutamic acid) in normal sample, whereas, it was replaced into AAG encoding Lys (lysine) in the patient sample.

CMT 질환을 유발하는 원인 유전자 돌연변이 (Pro22Arg, Leu334Pro)는 이전에 보고되지 않은 신규 (novel) 돌연변이였고, 이와 함께 한 가족에서는 부모에서는 유전자 이상이 없었고 본인부터 이상이 발생한 새로운 돌연변이 (*de novo* mutation)의 양상을 보였다.

FC#7 환자 가족에서의 유전자 돌연변이 탐색 결과, *NEFL* 유전자의 3번째 엑손(exon)에 위치하는 397번 아미노산 글루탐산(Glutamic acid: Glu)이 라이신(Lysine: Lys)으로 변형되었고 Glu397Lys missense 돌연변이가 위치하는 부위는 꼬리부위 도메인(tail

domain)에 해당하였다(Fig. 1). 가계도 분석에서 Glu397Lys 돌연변이는 4대에 걸친 상염색체 우성유전의 전형적인 양상을 보여주었다.

FC#21 환자에서 돌연변이 탐색 결과, *NEFL* 유전자의 1번째 엑손에 위치하는 334번 아미노산 류신(Leucine: Leu)이 프롤린(Proline: Pro)으로 변형되었고 Leu334Pro missense 돌연변이가 위치하는 부위는 로드 도메인 (rod domain)에 해당하였다. 가계도 분석에서 환자의 아버지와 어머니, 그리고 형제자매에서는 유전자 변이가 발견되지 않았고 정상인 105명에서도 같은 유전자 돌연변이는 관찰되지 않아 새로운 돌연

**Table 2.** Electrophysiological data of CMT patients with described *NEFL* mutations

Mutations in <i>NEFL</i>	Leu334Pro (FC#21)	Glu397Lys (FC#7)	Pro22Arg (FC#99)	
			proband	mother
<b>Median motor nerve</b>				
DML (ms)	4.0	7.2	5.6	6.8
CMAP (mV)	3.7	2.0	3.7	0.1
MNCV (m/s)	41.8	23.1	28.6	26.1
<b>Ulnar motor nerve</b>				
DML (ms)	3.8	4.1	4.8	4.8
CMAP (mV)	1.1	6.0	6.9	4.7
MNCV (m/s)	27.8	24.1	24.6	25.3
<b>Peroneal nerve</b>				
DML (ms)	ND	ND	3.4	ND
CMAP (mV)	ND	ND	0.3	ND
MNCV (m/s)	ND	ND	25.3	ND
<b>Tibial nerve</b>				
DML (ms)	6.8	ND	4.5	ND
CMAP (mV)	0.2	ND	3.8	ND
MNCV (m/s)	31.6	ND	24.7	ND
<b>Median sensory nerve</b>				
SNAP ( $\mu$ V)	ND	10.3	4.2	ND
SNCV (m/s)	ND	25.6	21.0	ND
<b>Ulnar sensory nerve</b>				
SNAP ( $\mu$ V)	ND	9.5	4.4	ND
SNCV (m/s)	ND	26.3	32.0	ND
<b>Sural nerve</b>				
SNAP ( $\mu$ V)	ND	ND	ND	ND
SNCV (m/s)	ND	ND	ND	ND

DML: distal motor latency

CMAP: compound muscle action potential

MNCV: motor nerve conduction velocity

SNAP: sensory nerve action potential

SNCV: sensory nerve action potential

ND: not determined

변이(de novo mutation)임을 알 수 있었다.

그리고 FC#99 가족에서 NEFL 유전자 돌연변이의 탐색 결과, 1번째 엑손에 위치하는 22번 아미노산 프롤린(Proline: Pro)에서 아르기닌(Arginine: Arg)으로 변형되었고 Pro22Arg missense 돌연변이가 위치하는 부위는 머리부위 도메인(head domain)에 해당하였다.

## 2. NEFL 유전자 변이 환자들의 전기 생리학적 특성

NEFL 유전자 분석에서 돌연변이가 발견된 3 가족의 전기생리학적 특성을 Table 2에 정리하였다.

Leu334Pro 돌연변이가 발견된 환자(FC#21)에서 정중 신경의 전도속도가 41.8 m/s 이었으며 비복신경 조직검사상 탈수초성 신경병증의 특징적인 소견들은 관찰되지 않았다. 운동신경 검사상 말단 잠시가 길어져 있고 복합근육활동전위의 크기가 감소된 소견이 정중신경과 척골신경, 후경골신경에서 관찰되었으며 비골신경에서는 활동전위가 측정되지 않았다. 감각신경 검사상 정중신경과 척골신경, 비골신경에서 모두 감각신경활동전위가 관찰되지 않았다. 따라서 본 환자는 European CMT consortium<sup>13</sup>의 가이드라인에 의해서 CMT2E 형으로 분류할 수 있었다.

본 환자는 12년간 4번에 걸쳐서 추적 신경전도 검사를 시행하였다(Table 3). 정중신경 전도속도는 40.6~45.5 m/s로 검사 간에 별다른 차이가 없었고 말단잠시도 3.9~4.1 m/s로 유사하였다. 척골 신경 및 후경골신경에서도 이와 흡사한 소견을 보였다. 그리고 감각신경도 정중신경, 척골신경, 비복 신경에서 4회 모두 활동전위가 측정되지 않았다. Fig. 2는 33세와 44세에 각각 검사한 정중신경 검사소견으로 말단잠시, 전도속도, 복합근육활동전위 및 모양에서 매우 유사함을 알 수 있었다.

Glu397Lys 돌연변이 환자(FC#7)에서는 정중신경 전도속도가 23.1 m/s 이었고 말단 잠시도 느려져 있어

서 CMT1형에 합당한 소견을 보였다. 운동 신경검사에서 복합근육활동전위 진폭이 감소된 소견과 전도 속도가 저하된 소견이 정중 신경과 척골 신경에서 관찰되었고 감각신경에서도 진폭감소 및 전달 속도의 저하를 볼 수 있었으며 비복 신경에서는 활동전위가 관찰되지 않았다.

Pro22Arg 돌연변이를 보인 환자(FC#99)에서는 정중신경 전도 속도가 28.6 m/sec이고 말단 잠시가 길어져 있어서 CMT1형에 합당한 소견을 보였다. 이러한 양상은 척골신경, 비골신경, 후경골신경에서도 관찰되었다. 정중신경과 척골신경의 감각신경 검사에서도 진폭 및 속도가 저하된 양상을 보였으며 비복신경에서는 활동전위가 관찰되지 않았다. 환자의 어머니도 아들과 같이 전기생리학적 검사상 CMT1형에 합당한 소견을 보였다.

## 3. 비복신경 조직 병리 소견

FC#21 환자에서 비복신경 조직 검사를 시행하였다. 비복신경의 광학 현미경에서는 정상에 가까운 소견을 보였으나 전자 현미경 검사상 굵은 수초 신경섬유의 위축 및 감소 등 축삭형 신경병증의 소견이 관찰되었다. 그러나 양파껍질(onion bulb) 형성 등의 전형적인 탈수초성 병변은 관찰되지 않았으며, 수초의 불규칙한 겹쳐짐(irregular folding) 및 tomacula 형성도 관찰되지 않았다(Fig. 3, 4). 이와 함께 신경조직 주변의 혈관 주위로 염증세포의 침윤 현상도 관찰되었다.

## 고 찰

CMT 질환은 탈수초성 신경병증인 CMT1형과 축삭형 신경병증인 CMT2형으로 나누는데, CMT1형은 다시 유전자 변이에 따라 CMT1A~1D로 구분하며

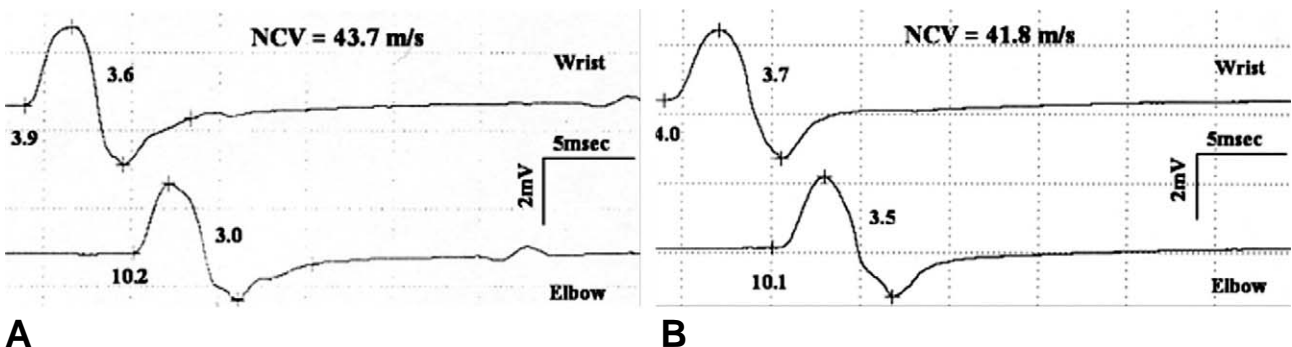


Fig. 2. Nerve conduction studies in Charcot-Marie-Tooth patient with a missense mutation (Leu334Pro) in the NEFL gene. Values indicate the results of a follow-up study. (A) was studied in 33-year-old, and (B) in 44-year-old. However, the shape and compound muscle action potentials were very similar. Scale: vertical dots = 2 mV, horizontal dots = 5 msec.

CMT2형은 2A~2F로 나눌 수 있다.<sup>1,2,14</sup> 새로운 CMT 질환을 유발하는 유전자들이 최근에 많이 밝혀지고 있는데 그중 *NEFL* 유전자 변이는 주로 CMT2E형 축삭형 신경병증을 일으키는 것으로 알려져 있었으나 일부 연구자는 탈수초형 신경병증인 CMT1형 및 DSS 양상을 보이는 환자들을 보고하였다.<sup>9-12</sup> 저자들은 CMT 환자 125 가족을 대상으로 하여 *NEFL* 유전자에 대한 분자 유전학적 검사를 시행하여 3개의 서로 다른 원인 유전자 변이를 가진 3 가족을 발견하였다. European CMT consortium<sup>13</sup>의 가이드라인을 기준으로 할 때 한 가족 (Leu334Pro)은 CMT2E형, 그리고 나머지 2 가족 (Gly397Lys, Pro22Arg)은 CMT1형임을 확인할 수

있었다. 따라서 한국인에서 *NEFL* 유전자 변이를 가진 CMT1형과 CMT2E형 가족들을 찾아낼 수 있었다.

*NEFL*은 신경미세사의 구성성분으로 신경미세사는 신경원에 존재하는 주요 중간 섬유이다.<sup>7</sup> 신경미세사는 서로 집합하여 이질형 다분자(heteropolymer)를 이루고, 수초화되어 있는 굵은 신경의 축삭에서 세포질 내에 광대한 섬유망을 형성하여 다른 신경구성물이나 이온의 상호작용에 적합한 신경골격구조를 구성한다.<sup>8</sup> 또한 이러한 미세 섬유의 축적은 세포체에서 축삭으로의 물질 이동, 축삭의 수초화 과정 및 축삭 반경 성장, 신경전달 속도 등에 직접적인 영향을 미치게 된다.<sup>15</sup> 따라서 *NEFL* 유전자에 돌연변이가 발생하게 되면 세포질

**Table 3.** The results of nerve conduction studies of follow-up studies in a missense mutation (Leu334Pro) in the *NEFL* gene

Age at examination	32-year-old	33-year-old	38-year-old	44-year-old
<b>Median motor nerve</b>				
DML (ms)	3.9	3.9	4.1	4.0
CMAP (mV)	3.0	3.6	3.7	3.7
MNCV (m/s)	40.6	43.7	45.5	41.8
<b>Ulnar motor nerve</b>				
DML (ms)	3.8	4.1	3.0	3.8
CMAP (mV)	0.6	1.3	1.3	1.1
MNCV (m/s)	32.4	30.4	35.0	27.8
<b>Peroneal nerve</b>				
DML (ms)	ND	ND	ND	ND
CMAP (mV)	ND	ND	ND	ND
MNCV (m/s)	ND	ND	ND	ND
<b>Tibial nerve</b>				
DML (ms)	8.8	7.1	5.7	6.8
CMAP (mV)	0.5	0.4	0.1	0.2
MNCV (m/s)	29.6	34.2	31.6	31.6
<b>Median sensory nerve</b>				
SNAP (β≈)	ND	ND	ND	ND
SNCV (m/s)	ND	ND	ND	ND
<b>Ulnar sensory nerve</b>				
SNAP (β≈)	ND	ND	ND	ND
SNCV (m/s)	ND	ND	ND	ND
<b>Sural nerve</b>				
SNAP (β≈)	ND	ND	ND	ND
SNCV (m/s)	ND	ND	ND	ND

DML: distal motor latency

CMAP: compound muscle action potential

MNCV: motor nerve conduction velocity

SNAP: sensory nerve action potential

SNCV: sensory nerve action potential

ND: not determined



에서 축삭으로의 물질 이동 장애, 수초형성 이상, 에너지 대사 이상 등이 초래되고, 결국 축삭 및 수초의 기능저하와 퇴행이 일어나게 된다.<sup>15</sup> 뿐만 아니라 이들 신경 미세사에 의해 형성되는 신경섬유망은 미토콘드리아가 축삭내 적절한 위치에 분포하게 하는 데도 중요한 역할을 하기 때문에 *NEFL* 유전자에 변이가 발생하게 되면 신경세포에서 축삭으로의 물질 이동 및 에너지 대사의 장애를 초래하게 되어 축삭 및 수초의 퇴행을 초래하게 된다.<sup>16,17</sup>

Züchner 등은 Glu397Lys 돌연변이를 가진 CMT1형과 2E형의 특징을 동시에 보인 한 가계를 보고하였다.<sup>9</sup> 이 가족 구성원들은 같은 유전자 변이를 가지고 있었지만 비골신경의 신경전달 속도가 27 m/sec에서 43 m/sec의 범위에 있었고, 비골신경 조직검사 소견상 탈수초성 신경병증의 특징인 양과껍질 형성과 축삭형 신경병증의 소견인 축삭위축 등의 소견을 동시에 보였다. 그러므로 전기 생리학적 및 병리학적 소견을 기준으로 할 때, *NEFL* 유전자의 Glu397Lys 돌연변이는 중간형 CMT (intermediate CMT)를 유발한다는 의견을 제시하였다. 그러나 본 FC#7 환자는 같은 유전자 변이를 가지고 있었지만 임상적 및 전기 생리학적 검사상 전형적인 탈수초성 신경병증인 CMT1형의 소견을 보였다. 따라서 *NEFL* 유전자 변이에서는 같은 부위의 유전자 돌연변이에 의해서도 인종이 다르면 서로 다른 임상 양상을 보일 수 있음을 알 수 있었다.

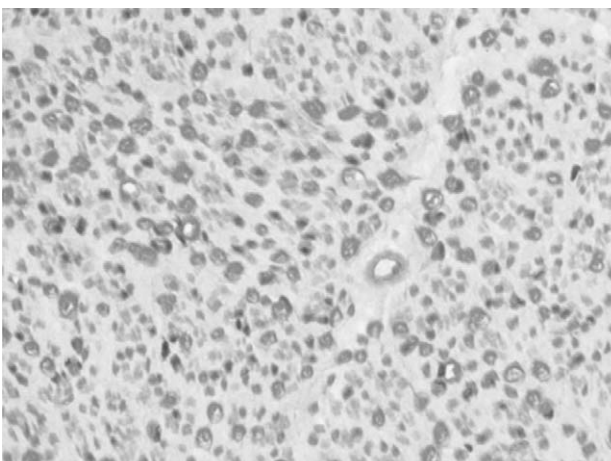
Leu334Pro 돌연변이 환자(FC#21)는 12년 동안 4차례에 걸쳐서 신경전도 검사를 시행하였는데, Fig. 2는 33세와 44세에 각각 실시한 정중신경의 전기 생리학적 검사 소견이 매우 유사하다는 것을 보여 주었다. 임상

양상도 이 기간 동안에 별다른 악화 소견이 없었다는 점으로 볼 때, *NEFL*의 Leu334Pro 돌연변이가 있는 CMT2E 질환의 경우에는 진행속도가 매우 느리다는 것을 알 수 있었다.

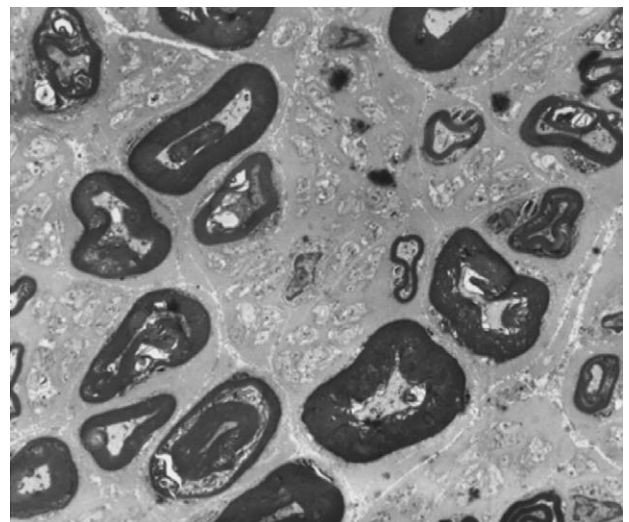
이 환자(FC#21)에서 비복 신경 조직 검사를 시행하였는데 광학 현미경에서는 정상에 가까운 소견을 보였으나 전자 현미경 검사상 굵은 수초 신경섬유의 위축 및 감소 등 축삭형 신경병증의 소견이 관찰되었으며, 탈수초성 신경병증의 소견은 보이지 않았다(Fig. 3,4). 이것은 *NEFL* 유전자에서 Leu394Pro 돌연변이를 인위적으로 유발시킨 쥐에서 탈수초성 신경병증 없이 축삭형 신경병증의 소견만이 관찰된 것과 일치하는 것이었다.<sup>18</sup>

Leu394Pro 돌연변이를 유발한 쥐의 경우, 광학 현미경에서는 축삭들이 정상으로 보였지만 전자 현미경에서는 신경미세사들이 미세관과 세포막에 모여 있는 소견을 보였다.<sup>18</sup> 이들 신경미세사는 구조적으로 결함이 있기 때문에 외형은 정상으로 보일 수 있지만, 결과적으로는 신경세포 골격의 잘못된 구성(misorganization)을 초래하여 축삭 손상을 일으킨다고 보고하였다. 비록 돌연변이의 위치는 Leu334Pro와 Leu394Pro로서 달랐지만 단백질은 류신에서 프롤린으로 변화된 것으로, 쥐에서 보인 위의 소견들은 놀랍게도 본 연구의 대상인 Leu334Pro 돌연변이를 가진 환자에서 보인 것과 매우 흡사하였다.

*NEFL* 유전자의 Glu89Lys 돌연변이가 있는 환자와 Glu397Lys 돌연변이가 있는 환자에서 실시한 비복 신경 조직 검사에서는 탈수초성과 축삭형 병변이 함께 있는 것으로 보고되었다.<sup>9,10</sup> 유전자 변이의 위치는 89번과



**Fig. 3.** Neuropathological examination of a sural nerve biopsy performed in patient FC#21 with Leu334Pro mutation. Transverse semithin section did not show characteristic concentric Schwann cell cytoplasmic processes surrounding a myelinated axon (HE stain  $\times 200$ ).



**Fig. 4.** Electron micrograph of a cross section of sural nerve axon from patient with Leu334Pro mutation reveals thin myelin fibers and some loss of large myelinated fibers.

397번으로 달랐지만 단백질이 같은 글루탐산에서 라이신으로 변화된 공통점이 있다. 그런데 본 연구의 대상이었던 Leu334Pro (FC#21)과 쥐를 대상으로 한 Leu394Pro 돌연변이는 류신에서 프롤린으로 변화된 것으로 탈수초형 병변 없이 축삭형 신경병증의 조직 소견만을 보였다. 따라서 *NEFL* 돌연변이에서의 말초 신경 병리 소견은 유전자 돌연변이의 위치보다는 변화되는 단백질의 성격에 의해서 영향을 받을 가능성이 있다고 생각된다. 이것은 CMT 질환을 유발하는 원인 유전자인 *MPZ* (myelin protein zero) 돌연변이의 경우에는 임상 및 조직 병리 양상이 유전자 변이가 생긴 위치에 따라 달라진다는 것과 다른 결과로서, 이에 대해서는 앞으로 *in vivo* 및 *in vitro* 연구에 의해서 입증되어야 할 것으로 생각한다.

## 결 론

*NEFL* 유전자 변이에 의한 CMT 질환은 이제까지 분류하던 임상 양상이나 조직 병리, 전기진단학적 검사로 진단하는 데는 어려움이 있다는 사실을 알 수 있었다. *NEFL* 유전자는 슈반세포가 아닌 신경원에서 발현됨에도 불구하고 축삭의 이상뿐만 아니라 수초의 손상까지 가져오는 것은 축삭의 이상이 수초에 영향을 줄 수 있고, 이와 같은 상호작용에 따라 탈수초형, 축삭형 혹은 중간 양상의 임상적, 전기 생리학적 및 병리학적 소견을 보인 결과일 수 있다고 생각된다.<sup>19</sup> 그러므로 저자들은 *NEFL* 유전자 변이는 탈수초형과 축삭형으로 구분하기 보다는 수초와 축삭의 상호작용에 의한 복합형 신경병증으로 이해하는 것이 타당할 것으로 생각한다.

## 참고문헌

1. Suter U, Scherer SS: Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 714-726.
2. Grandis M, Shy ME: Current Therapy for Charcot-Marie-Tooth Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2005; 7: 23-31.
3. 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: 1533-1537.
4. 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.
5. Harding AE, Thomas PK: The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980; 103: 259-280.
6. Berger P, Young P, Suter U: Molecular cell biology of Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurogenetics* 2002; 4: 1-15.
7. Perez-Olle R, Jones ST, Liem RK: Phenotypic analysis of neurofilament light gene mutations linked to Charcot-Marie-Tooth disease in cell culture models. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2207-2220.
8. Brownlees J, Ackerley S, Grierson AJ, Jacobsen NJ, Shea K, Anderton BH, et al.: Charcot-Marie-Tooth disease neurofilament mutations disrupt neurofilament assembly and axonal transport. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 2837-2844.
9. Zuchner S, Matthias V, Sindern E, Schrder JM: The novel neurofilament light (NEFL) mutation Glu397Lys is associated with a clinically and morphologically heterogeneous type of Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2004; 14: 147-157.
10. Jordanova A, De Jonghe P, Boerkoel CF, Takashima H, De Vriendt E, Ceuterick C, et al.: Mutations in the neurofilament light chain gene (NEFL) cause early onset severe Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Brain* 2003; 126: 590-597.
11. 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: 245-249.
12. Yoshihara T, Yamamoto M, Hattori N, Misu K, Mori K, Koike H, et al.: Identification of novel sequence variants in the neurofilament-light gene in a Japanese population: analysis of Charcot-Marie-Tooth disease patients and normal individuals. *J Peripher Nerv Syst* 2002; 7: 221-224.
13. De Jonghe P, Timmerman V, Broeckhoven CV, and workshop participants. 2nd Workshop of the European CMT Consortium: 53rd ENMC International Type 2 (CMT2HMSN II) and Distal Hereditary Motor Neuropathy (Distal HMNSpinal CMT): 2628 September 1997, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 426-431.
14. Shy ME; Charcot-Marie-Tooth disease: an update. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 579-585.
15. Kleopa KA, Scherer SS: Inherited neuropathies. *Neurol Clin* 2002; 20: 679-709.
16. Fabrizi GM, Cavallaro T, Angiari C, Bertolasi L, Cabrini I, Ferrarini M, et al.: Giant axon and neurofilament accumulation in Charcot-Marie-Tooth disease type 2E. *Neurology* 2004; 62: 1429-1431.
17. Herrmann DN, Griffin JW: Intermediated filament a common thread in neuromuscular disorders. *Neurology* 2002;



- 58: 1141-1143.
18. Lee MK, Marszalek JR, Cleveland DW. A mutant neurofilament subunit causes massive, selective motor neuron death: implications for the pathogenesis of human motor neuron disease. *Neuron* 1994; 13: 975-988.
19. Carter J, Gragerov A, Konvicka K, Elder G, Weinstein H, Lazzarini RA. Neurofilament (NF) assembly; divergent characteristics of human and rodent NF-L subunits. *J Biol Chem* 1998; 273: 5101-5108.