

조기 발현 파킨슨병 환자에서 SCA2, SCA3과 SCA17 유전자 내의 삼염기 반복수 변화

한림대학교 일송생명과학연구소^a, 한림대학교 의과대학 신경과학교실^b, 가천대학교 의과대학 신경과학교실^c, 아주대학교 의과대학 신경과학교실^d, 울산대학교 의과대학 신경과학교실^e, 가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실^f, 연세대학교 의과대학 신경과학교실^g, 조선대학교 의과대학 신경과학교실^h, 동아대학교 의과대학 신경과학교실ⁱ, 인제대학교 의과대학 신경과학교실^j, 영남대학교 의과대학 신경과학교실^k

최정미^a 우명수^a 김세미^a 마효일^b 성영희^c 이필휴^d 정선주^e 김종석^f 강석윤^g 신혜원^g 류철형^g 손영호^g 김진호^h 김재우ⁱ 김상진^j 백종삼^j 박미영^k 이명식^g 이명종^e 김윤중^{ab}

Trinucleotide Repeats Number in SCA2, SCA3, and SCA17 in Early-Onset Parkinson's Disease

Jung Mi Choi, M.S.^a, Myoung Soo Woo, M.S.^a, Semi Kim^a, Hyeo-Il Ma, M.D.^b, Young-Hee Sung, M.D.^c, Phil Hyu Lee, M.D.^d, Sun Ju Chung, M.D.^e, Joong-Seok Kim, M.D.^f, Suk Y Kang, M.D.^g, Hae-won Shin, M.D.^g, Chul Hyoung Lyoo, M.D.^g, Young-Ho Sohn, M.D.^g, Jin-Ho Kim, M.D.^h, Jae Woo Kim, M.D.ⁱ, Sang-Jin Kim, M.D.ⁱ, Jong Sam Baik, M.D.^j, Mee Young Park^k, Myung Sik Lee, M.D.^g, Myoung Chong Lee, M.D.^e, Yun Joong Kim, M.D.^{ab}

Ilsong Institute of Life Science, Hallym University, Department of Neurology^a, Hallym University College of Medicine^b, Gachon University College of Medicine^c, Ajou University School of Medicine^d, University of Ulsan College of Medicine^e, The Catholic University of Korea, College of Medicine^f, Yonsei University College of Medicine^g, Chosun University College of Medicine^h, Dong-A University College of Medicineⁱ, Inje University College of Medicine^j, Yeungnam University College of Medicine^k

Background: Abnormal expansion of trinucleotide repeats in genes causing spinocerebellar ataxias such as SCA2, SCA3, SCA8, or SCA17 was reported in sporadic or familial Parkinson's disease. Genetic factors play an important role especially in early-onset Parkinson's disease (EOPD). To investigate mutations of *ATXN2*, *ATXN3*, and *TBP* as a possible cause in Korean EOPD, we analyzed mutations in these genes. We also investigated the possibility that trinucleotide repeats numbers in these genes contribute to the development of EOPD.

Methods: Mutation analysis of *ATXN2*, *ATXN3*, and *TBP* was done in 153 EOPD defined as age-at-onset before 51. Distribution of CAG repeats numbers were compared between EOPD and age- and sex-matched controls.

Results: No patients with EOPD had CAG repeats numbers in *ATXN2*, *ATXN3*, and *TBP* in mutation range. There was no difference in the distribution of CAG repeats between EOPD and controls, although we found a trend that CAG repeats numbers in *ATXN3* appear larger in EOPD than in controls.

Conclusions: Mutations of genes causing SCA2, SCA3, or SCA17 may not be a common genetic cause in Korean EOPD.

J Korean Neurol Assoc 26(1):23-27, 2008

Key Words: Parkinson's disease, Trinucleotide repeats disease, SCA2, SCA3, SCA17, Genetics, Mutation

Received November 14, 2007 Accepted November 19, 2007

* Yun Joong Kim, M.D., Ph.D.

ILSONG Institute of Life Science, Hallym University, 1605-4 Gwanyang-dong, Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do, 431-060, Korea
Tel: +82-31-380-1666 Fax: +82-31-388-3427

E-mail: yunkim@hallym.ac.kr

* 본 연구는 2004년도 학술진흥재단의 지원에 의하여 이루어졌음 (KRF-2004-E00256).

서 론

척수소뇌실조증(Spinocerebellar ataxias, SCAs)은 진행성 소뇌장애 증상이 다양한 신경계 이상 증상과 같이 나타나는 퇴행성 신경질환 증후군이다. 현재 척수소뇌실조증 환자로부터

다양한 원인 유전자 변이가 발견되었다. SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17, 치아적확장백핵위축증(Dentato-rubropallidolulsian atrophy, DRPLA) 등 일련의 척수소뇌실조증 질환에서 단백질로 전사되는 유전자 영역에서 글루타민을 코딩하는 CAG 삼염기서열 반복(trinucleotide repeat)이 비정상적으로 증폭되는 돌연변이를 가지고 있으며 이들을 polyglutamine disorder라 부르기도 한다. 이들 질환에서는 임상 증상과 징후의 중복이 심하여 유전자 검사없이 각 질환을 진단하는데 어려움이 있다.¹ 한편 레보도파제제에 반응하는 전형적인 파킨슨 증상을 지닌 일부 가족성 파킨슨병 환자에서 SCA2 혹은 SCA3 변이가 밝혀졌고, 최근에는 SCA8과 SCA17의 변이도 파킨슨병 환자에서 밝혀졌다.²⁻⁸ SCA 유전자의 변이를 가진 파킨슨병 환자의 임상 증상과 징후는 레보도파제제에 반응하는 전형적인 특발파킨슨병, 조기발현 파킨슨병, 진행성핵상마비와 유사한 파킨슨플러스증후군, 치매나 본태떨림, 근육긴장이상, 운동신경원질환, 근육간대경련과 같이 여러 가지 신경학적 이상 증상을 동반한 파킨슨병 등 매우 다양하게 나타나는 것으로 알려져 있다.²⁻¹⁴ 파킨슨병 환자 중 SCA 유전자의 변이는 인종이나 연구 대상에 따라서 차이가 나는데 SCA2 변이는 가족파킨슨병을 대상으로 실시한 연구에서 최고 10%까지 보고되어 있다.^{12,14} 특히 SCA2 유전자의 변이는 백인보다는 중국인에서 흔하게 나타나는 것으로 보고되었고, SCA17은 아시아에서만 보고되었다.^{8,11,15,16} 반면 SCA3 변이는 중국인은 물론 Azorean Portuguese, 아프리카인, 일본인, 미국 내 흑인, Caucasian 등 다양한 인종에서 보고되고 있다.^{3,4,10,11,17-19}

척수소뇌실조증 환자에서 증폭된 polyglutamine track이 신경세포의 퇴화를 일으키는 기전은 아직 명확하게 알려져 있지 않다. Polyglutamine disorders 내에서는 각기 원인 유전자

가 다르더라도 증폭된 polyglutamine에 의하여 형성되는 핵 내 혹은 세포질 내 봉입체(inclusion body)라는 공통적인 병리 소견이 있고, 이러한 봉입체를 형성하는 과정이 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 추정하고 있다.²⁰⁻²⁴ Polyglutamine track의 증폭된 정도가 크면 클수록, 병리적으로는 봉입체 형성이 잘 되고 임상적으로 발병 연령이 어리고 증상이 심하다. 또한 정상 범위의 polyglutamine 반복수를 가진 맞섬유전자에 의하여 형성된 단백질도 봉입체 형성에 관여하는 것으로 알려져 있다.²³

한편 국내 파킨슨병 환자에서 SCA2, SCA3, SCA17 변이의 빈도는 잘 알려져 있지 않다. 따라서 본 연구자는 첫째, 유전적 배경이 높다고 알려진 조기 발현 파킨슨병 환자 군에서²⁵ SCA2, SCA3, SCA17의 돌연변이 빈도가 얼마나 되는지 알아보고, 둘째로 가족성 파킨슨병을 일으킨 것으로 보고된 SCA 유전자에서 정상 반복수의 polyglutamine이 파킨슨병 발병의 유전적 위험 인자로 작용하는지 알아보기 위하여 파킨슨병과 정상인에서 polyglutamine 반복수 분포의 차이가 있는지 여부를 조사하였다.

대상과 방법

153명의 조기 발현 파킨슨병 환자와 나이 및 성별 등을 대조 짝짓기 한 153명의 건강한 대조군에서 SCA2, SCA3, 그리고 SCA17 유전자의 돌연변이 여부를 검사하였다. 파킨슨병 혹은 이상운동질환을 주전공으로 하는, 전국에 있는 14명의 신경과 전문의가 UK brain bank 진단 기준에 의거하여 파킨슨병을 진단하였다. 환자의 발병 연령이 50세 이하이고 유전자 검사에 동의하는 경우 가족력 여부에 상관없이 검체를 본 연구소로 이송하여 유전자 검사를 시행하였다. 발병 연령은 환자 본인이나 가

Table 1. PCR primers and condition

| Disease (Gene) | Primers (5' to 3') | PCR conditions |
|----------------|---|--|
| SCA2 (ATXN2) | Forward primer 5'-6FAM CCT CAC CAT GTC GCT GAA G Reverse primer AGG AGA CCG AGG ACG AGG A | Initial denaturation of 5 minutes at 94°C, 35 cycles - 30 seconds at 94°C, 30 seconds at 61°C, 45 seconds at 72°C 5 minutes of final extension at 72°C |
| SCA3 (ATXN3) | Forward primer 5'-HEX GTG AAA CAA TGT ATT TTC CTT Reverse primer GAA TGG TGA GCA GGC CTT AC | Initial denaturation of 5 minutes at 94°C, 35 cycles - 30 seconds at 94°C, 30 seconds at 56°C, 45 seconds at 72°C 5 minutes of final extension at 72°C |
| SCA17 (TBP) | Forward primer 5'-NEDGAC CCC ACA GCC TAT TCA GA, Reverse primer TTG ACT GCT GAA CGG CTG CA | Initial denaturation of 5 minutes at 94°C, 35 cycles - 30 seconds at 94°C, 30 seconds at 55°C, 45 seconds at 72°C 5 minutes of final extension at 72°C |

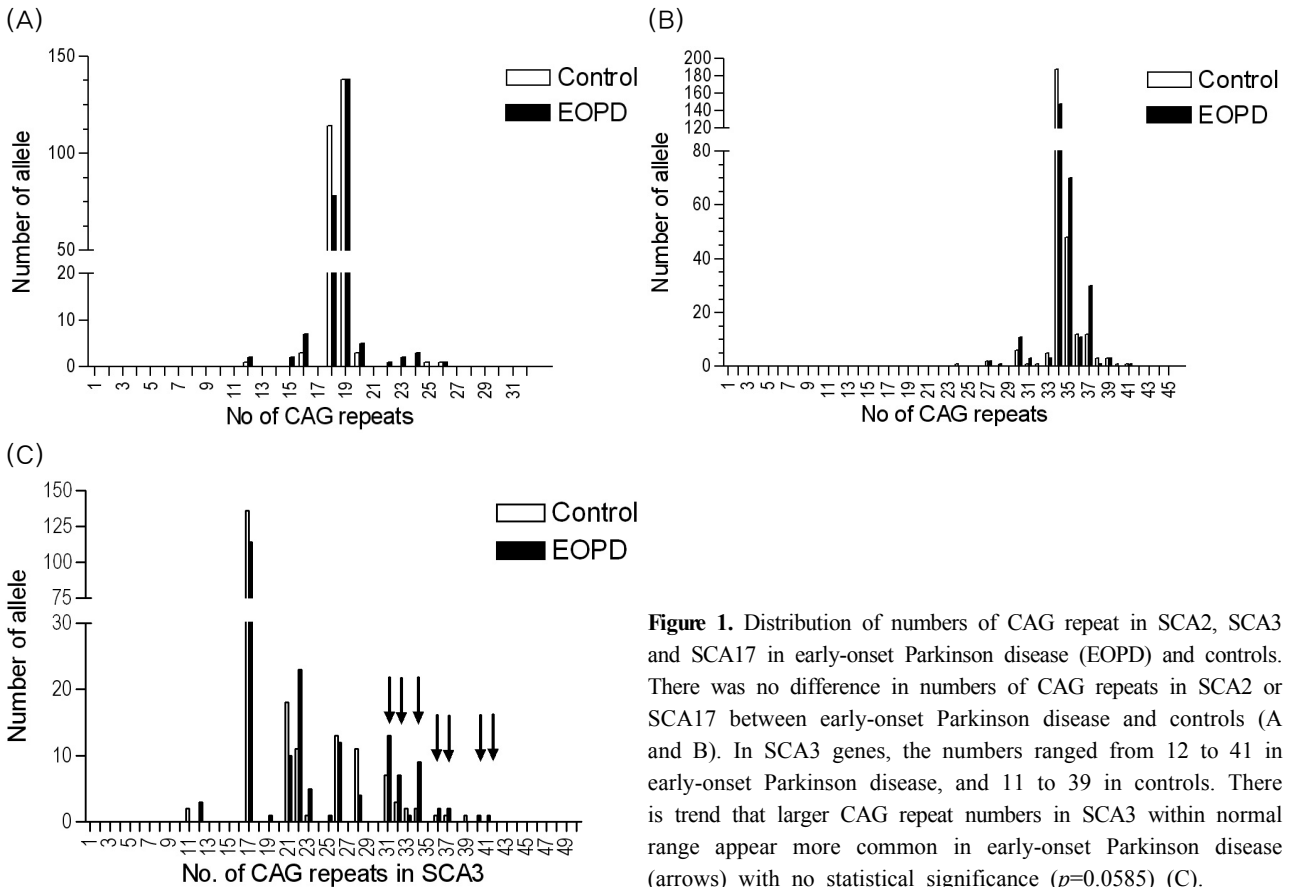


Figure 1. Distribution of numbers of CAG repeat in SCA2, SCA3 and SCA17 in early-onset Parkinson disease (EOPD) and controls. There was no difference in numbers of CAG repeats in SCA2 or SCA17 between early-onset Parkinson disease and controls (A and B). In SCA3 genes, the numbers ranged from 12 to 41 in early-onset Parkinson disease, and 11 to 39 in controls. There is trend that larger CAG repeat numbers in SCA3 within normal range appear more common in early-onset Parkinson disease (arrows) with no statistical significance ($p=0.0585$) (C).

족으로부터 얻은 병력을 바탕으로 판단하였는데, EOPD 군의 남녀 비율은 72대 81로 여자가 많았고 평균 발병 연령은 41 ± 8.1 세(범위, 13-50세)였다. 153명의 환자 중 22명은 가족력을 가지고 있었다. 대조군은 한림대성심병원 건강검진센터에 내원한 건강한 성인을 대상으로 병력 조사 및 신경학적 진찰을 시행하여 파킨슨병은 물론 기타 퇴행성신경질환의 가족력이 없고 신경학적 이상 증상이나 징후가 없으며 본 연구에 동의한 경우 대조군으로 선정하여 연구를 진행하였다. 대조군의 평균 연령은 41.8 ± 8.7 세(범위, 15-50세)였다. 본 연구는 병원 임상시험심의위원회의 승인을 받았으며, 연구 대상 환자와 대조군에게 연구에 대해 자세히 설명하고 서면 동의를 받았다.

DNA 분리는 DNA 추출 키트(extraction column, QIAmp blood kit, Qiagen)를 사용하여 제조사의 방법에 따라서 환자의 혈액에서 추출한 백혈구로부터 분리하였다. 분리한 DNA는 5' 말단에 형광표지가 부착되도록 설계된 시발체(Table 1)를 이용하여 GeneAmp[®] PCR system ABI2700으로 증폭시켰다. 증폭된 단편 1 μ l를 새로운 에펜들프 튜브에 옮기고 formamide (HiDye formamide, Applied Biosystems Inc.) 8.5 μ l와

GS500-ROX internal molecular size standard (Applied Biosystems Inc.) 0.5 μ l를 혼합하여 총 10 μ l를 95 $^{\circ}$ C에서 2분간 반응시킨 후 얼음에 보관하였다. 준비된 시료는 자동염기서열분석기(ABI-Prism 3100)를 이용하여 증폭된 PCR 산물의 형광을 측정하였다. 이때 36 cm capillary array와 POP4 polymer를 사용하였고 ROX-GS500 (Applied Biosystems)를 기준 사이즈 표식자로 사용하였다. 실험 결과는 Genemapper[®] version 3.1 software를 이용하여 분석하였다.

SCA2 및 SCA3 유전자의 CAG 삼염기서열 반복수 증폭에 의한 돌연변이 여부는 기존에 발표된 한국인 자료를 근거로 판단하였다.^{26,27} SCA17 유전자의 변이는 국외에서 발표된 자료를²⁸⁻³² 참고로 하였는데, CAG/CAA 반복수가 29로부터 42 이내의 범위에 있을 때 정상으로 판정하였다. 정상인과 파킨슨병 환자 사이의 CAG 반복수 분포의 차이는 SPSS for Windows, ver. 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) 통계 패키지를 이용하여 unpaired *t*-test 검정으로 비교하였는데, *p*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

유전자 검사를 시행한 총 306명의 조기발현 파킨슨병 환자와 대조군에서 SCA2, SCA3 및 SCA17의 유전자 변이는 발견되지 않았다. SCA2와 SCA17 유전자의 CAG 삼염기서열 반복수의 분포는 환자군과 대조군 간에 유의한 차이가 없었다. SCA3 유전자의 경우 조기발현 파킨슨병 환자군에서 정상 범위 내에서 CAG 반복수가 증가된 맞섬유전자(allele)가 더 흔하게 관찰되었다(Fig. 1). 그러나 두 군간의 이러한 SCA3 유전자의 CAG 반복수 차이는 통계학적으로 유의성을 보이지는 않았다 ($p=0.0585$).

고 찰

본 연구에서 연구자는 국내 조기발현 파킨슨병 환자에서 SCA2, SCA3, 그리고 SCA17 유전자의 변이를 관찰할 수 없었고 따라서 이들 유전자의 변이는 한국인 조기 발현 파킨슨병의 흔한 원인 유전자가 아님을 알 수 있었다. 파킨슨병 환자 집단에서 SCA 유전자의 변이는 가족파킨슨병에서는 최고 10%까지 보고되어 있는데, 중국인에서 흔한 것으로 알려졌다.³³ 그러나 이러한 차이가 founder effect 혹은 인종이나 지리적 차이에 의한 것인지는 현재 확실히 알려져 있지 않다. 본 연구 대상 환자 중 22명이 가족파킨슨병인 점을 감안하면 국내에서 파킨슨병의 SCA 유전자 변이 빈도는 중국인에 비하여 낮다고 생각된다. 최근 한국인을 대상으로 실시한 연구에서 468명의 특발성 파킨슨병 환자 중 2명과 135명의 다계통위축증(multiple system atrophy) 환자 중 1명에서 SCA2 유전자의 변이를 보고하였다.³⁴ 이들 환자의 발병 연령은 각각 71세, 56세, 그리고 60세로 본 연구 대상 환자와는 차이가 있었다. 조기 발현 파킨슨병 환자에서 유전적 배경이 더 강한 것으로 알려져 있으나^{25,35} 현재까지 보고된, SCA 유전자의 돌연변이를 가진 파킨슨병 환자의 발병 연령은 8세부터 73세까지 매우 다양하다.^{2-16,36}

동일한 유전자 변이가 파킨슨병과 척수소뇌실조증이라는 상이한 임상 증후군으로 나타난 원인은 현재까지 잘 밝혀져 있지 않다. 그러나 병리학적 연구에 따르면 SCA 환자에서 올리브다리뇌 소뇌영역은 물론 흑색질, 줄무늬체 그리고 대뇌 겉질에도 신경세포 소실이 있음이 알려져 있다.³⁸ 따라서 이들 유전자 이상으로 발병한 척수소뇌실조증 환자에서는 도파민 신경세포 소실에 의한 증상이 소뇌장애 증상에 가리워져 있을 가능성이 있다. 흥미롭게도 파킨슨병 증상으로 발현된, SCA 유전자 변이를 가진 대부분 환자에서 CAG 삼염기서열은 돌연변이 범위에서 내에서 낮은 반복수를 가지거나 정상과 돌연변이 사이의 large

intermediate allele 크기이다.⁹ 이러한 사실은 SCA 유전자의 CAG 반복수 자체가 질병-변화 유전자(disease-modifying gene)로 작용할 수 있는 가능성을 시사한다.³⁹ 이러한 관점에서 보면 SCA 유전자의 CAG 반복수의 크기는 정상인보다 파킨슨병에서 더 증가되어 있을 가능성이 있는데 본 연구에서 두 군간의 통계학적 유의한 차이는 없었다. 그러나 SCA3의 경우 정상 범위 이내이기는 하지만 조기 발현 파킨슨병 환자의 CAG 반복 횟수가 정상인보다 큰 경향을 볼 수 있었다. 현재 SCA3 유전자의 CAG 반복수의 분포를 파킨슨병과 대조군에서 체계적으로 비교한 논문은 없고, 또한 기존에 문헌에 발표된 SCA변이를 가진 파킨슨병 환자의 발병 연령이 다양하다는 점을 감안할 때, 이러한 결과는 향후 조기 발현 파킨슨병뿐만 아니라 특발성 파킨슨병 환자 전체를 포함하는 집단에서 재확인되어야 할 것으로 생각된다.

결론적으로 한국인에서 SCA 유전자의 변이는 조기 발현 파킨슨병을 일으키는 흔한 유전적 요인이 아닌 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Korean Neurological Association. *Neurology*. Seoul: Koonja Publish Inc 2007;478-486.
2. Gwinn-Hardy K, Chen JY, Liu HC, Liu TY, Boss M, Seltzer W, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism in ethnic Chinese. *Neurology* 2000;55:800-805.
3. Tuite PJ, Rogaeva EA, St George-Hyslop PH, Lang AE. Doparesponsive parkinsonism phenotype of Machado-Joseph disease: confirmation of 14q CAG expansion. *Ann Neurol* 1995;38:684-687.
4. Gwinn-Hardy K, Singleton A, O'Suilleabhain P, Boss M, Nicholl D, Adam A, et al. Spinocerebellar ataxia type 3 phenotypically resembling parkinson disease in a black family. *Arch Neurol* 2001; 58:296-299.
5. Kock N, Müller B, Vieregge P, Pramstaller PP, Marder K, Abbruzzese G, et al. Role of SCA2 mutations in early- and late-onset dopa-responsive parkinsonism. *Ann Neurol* 2002;52:257-258.
6. Payami H, Nutt J, Ganchar S, Bird T, McNeal MG, Seltzer WK, et al. SCA2 may present as levodopa-responsive parkinsonism. *Mov Disord* 2003;18:425-429.
7. Svetel M, Djarmati A, Dragasević N, Savić D, Culjković B, Romac S, et al. SCA2 and SCA3 mutations in young-onset dopa-responsive parkinsonism. *Eur J Neurol* 2003;10:597.
8. Wu YR, Lin HY, Chen CM, Gwinn-Hardy K, Ro LS, Wang YC, et al. Genetic testing in spinocerebellar ataxia in Taiwan: expansions of trinucleotide repeats in SCA8 and SCA17 are associated with typical Parkinson's disease. *Clin Genet* 2004;65:209-214.
9. Furtado S, Payami H, Lockhart PJ, Hanson M, Neitt JG, Singleton AA, et al. Profile of families with parkinsonism-predominant spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2). *Mov Disord* 2004;19:622-629.
10. Simon-Sanchez J, Hanson M, Singleton A, Hernandez D, McInerney A, Nussbaum R, et al. Analysis of SCA-2 and SCA-3 repeats in Parkinsonism: evidence of SCA-2 expansion in a family with autosomal dominant Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2005;382:191-194.

11. Lim SW, Zhao Y, Chua E, Law HY, Yuen Y, Pavanni R, et al. Genetic analysis of SCA2, 3 and 17 in idiopathic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2006;403:11-14.
12. Furtado S, Farrer M, Tsuboi Y, Klimek ML, de la Fuente-Fernández R, Hussey J, et al. SCA-2 presenting as parkinsonism in an Alberta family: clinical, genetic, and PET findings. *Neurology* 2002;59:1625-1627.
13. Pirker W, Back C, Gerschlagler W, Laccone F, Alesch F. Chronic thalamic stimulation in a patient with spinocerebellar ataxia type 2. *Mov Disord* 2003;18:222-225.
14. Shan DE, Liu RS, Sun CM, Lee SJ, Liao KK, Soong BW. Presence of spinocerebellar ataxia type 2 gene mutation in a patient with apparently sporadic Parkinson's disease: clinical implications. *Mov Disord* 2004;19:1357-1360.
15. Wu YR, Fung HC, Lee-Chen GJ, Gwinn-Hardy K, Ro LS, Chen ST, et al. Analysis of polyglutamine-coding repeats in the TATA-binding protein in different neurodegenerative diseases. *J Neural Transm* 2005;112:539-546.
16. Oda M, Maruyama H, Komure O, Morino H, Terasawa H, Izumi Y, et al. Possible reduced penetrance of expansion of 44 to 47 CAG/CAA repeats in the TATA-binding protein gene in spinocerebellar ataxia type 17. *Arch Neurol* 2004;61:209-212.
17. Shinotoh H, Thiessen B, Snow BJ, Hashimoto S, MacLeod P, Silveira I, et al. Fluorodopa and raclopride PET analysis of patients with Machado-Joseph disease. *Neurology* 1997;49:1133-1136.
18. Wüllner U, Reimold M, Abele M, Bürk K, Minnerop M, Dohmen BM, et al. Dopamine transporter positron emission tomography in spinocerebellar ataxias type1, 2, 3, and 6. *Arch Neurol* 2005;62:1280-1285.
19. Lu CS, Chou YH, Weng YH, Chen RS. Genetic and DAT imaging studies of familial parkinsonism in a Taiwanese cohort. *J Neural Transm Suppl* 2006;70:235-240.
20. Yamada M, Shimohata M, Sato T, Tsuji S, Takahashi H. Polyglutamine disease: recent advances in the neuropathology of dentatorubral-pallidolusian atrophy. *Neuropathology* 2006;26:346-351.
21. Everett CM, Wood NW. Trinucleotide repeats and neurodegenerative disease. *Brain* 2004;127:385-405. Epub 2004 Aug 25.
22. Yamada M, Tsuji S, Takahashi H. Pathology of CAG repeat diseases. *Neuropathology* 2000;20:319-325.
23. Ross CA, Wood JD, Schilling G, Peter MF, Nucitora. FC. JR, Cooper JK, et al. Polyglutamine pathogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1005-1011.
24. Soong BW, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia: an update. *Curr Opin Neuro* 2007;20:438-446.
25. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 1999;281:341-346.
26. Kim JM, Shin S, Kim JY, Joo SI, Park SS, Kim JW, et al. Spinocerebellar ataxia type 2 in seven Korean families: CAG trinucleotide expansion and clinical characteristics. *J Korean Med Sci* 1999;14:659-664.
27. Kim JY, Park SS, Joo SI, Kim JM, Jeon BS. Molecular analysis of Spinocerebellar ataxias in Koreans: frequencies and reference ranges of SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, and SCA7. *Mol Cells* 2001;12:336-341.
28. Koide R, Kobayashi S, Shimohata T, Ikeuchi T, Maruyama M, Saito M, et al. A neurological disease caused by an expanded CAG trinucleotide repeat in the TATA-binding protein gene: a new polyglutamine disease? *Hum Mol Genet* 1999;8:2047-2029.
29. Zühlke C, Hellenbroich Y, Dalski A, Kononowa N, Hagenah J, Vieregge P, et al. Different types of repeat expansion in the TATA-binding protein gene are associated with a new form of inherited ataxia. *Eur J Hum Genet* 2001;9:160-164.
30. Fujigasaki H, Martin JJ, De Deyn PP, Camuzat A, Deffond D, Stevanin G, et al. CAG repeat expansion in the TATA box-binding protein gene causes autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain* 2001;124:1939-1947.
31. Nakamura K, Jeong SY, Uchihara T, Anno M, Nagashima K, Nagashima T, et al. SCA17, a novel autosomal dominant cerebellar ataxia caused by an expanded polyglutamine in TATA-binding protein. *Hum Mol Genet* 2001;10:1441-1447.
32. Silveira I, Miranda C, Guimaraes L, Moreira MC, Alonso I, Menclonca P, et al. Trinucleotide repeats in 202 families with ataxia: a small expanded (CAG)n allele at the SCA17 locus. *Arch Neurol* 2002;59:623-629.
33. Lu CS, Wu Chou YH, Kuo PC, Chang HC, Weng YH. The parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 2. *Arch Neurol* 2004;61:35-38.
34. Kim JM, Hong S, Kim GP, Choi YJ, Kim YK, Park SS, et al. Importance of low-range CAG expansion and CAA interruption in SCA2 Parkinsonism. *Arch Neurol* 2007;64:1510-1518.
35. Marder K, Levy G, Louis ED, Mejia-Santana H, Cote L, Andrews H, et al. Familial aggregation of early- and late-onset Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54:507-513.
36. Shan DE, Soong BW, Sun CM, Lee SJ, Liao KK, Liu RS. Spinocerebellar ataxia type 2 presenting as familial levodopa-responsive parkinsonism. *Ann Neurol* 2001;50:812-815.
37. Lu CS, Chang HC, Kuo PC, Liu YL, Wu WS, Weng YH, et al. The parkinsonian phenotype of spinocerebellar ataxia type 3 in a Taiwanese family. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:369-373.
38. Estrada R, Galarraga J, Orozco G, Nodarse A, Auburger G. Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2): morphometric analyses in 11 autopsies. *Acta Neuropathol* 1999;97:306-310.
39. Gwinn-Hardy K. When is ataxia not ataxia? *Arch Neurol* 2004;61:25-26.