

치료받지 않은 특발성 파킨슨병 환자들의 혈장 호모시스테인 농도와 C677T MTHFR 유전자형의 관계

포천중문외과대학 분당차병원 신경과, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 신경과^a

이일형 김현숙 김옥준 김원찬 이명식^a

The Relationship Between Plasma Homocysteine Level and C677T MTHFR Genotype in Drug-Naive Patients With Idiopathic Parkinson's Disease

Il Hyung Lee, MD, Hyun Sook Kim, MD, Ok Joon Kim, MD, Won Chan Kim, MD, Myung Sik Lee, MD^a

Department of Neurology, Bundang CHA Hospital, Pochon CHA University College of Medicine

^aDepartment of Neurology, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

Backgrounds: The cause of idiopathic Parkinson's disease (IPD) is unknown, but reduced activity of complex I of the electron-transport chain has been implicated in the pathogenesis of IPD. Hyperhomocysteinemia is a well-established risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. However, recent evidence suggests that changes in the metabolic fate of homocysteine, leading to hyperhomocysteinemia, may also play a role in the pathophysiology of IPD. **Methods:** Age and sex-matched 41 drug-naive IPD patients (16 men and 25 women) and 161 healthy controls (66 men and 95 women) were included in this study. Their fasting plasma homocystein and folate level, and the genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) were analyzed. **Results:** The plasma level of homocysteine was higher in untreated IPD patients ($12.0 \pm 2.9 \mu\text{mol/L}$) compared to the controls ($9.0 \pm 2.6 \mu\text{mol/L}$) ($p=0.001$). The frequencies of MTHFR C677T genotypes were not different between patients (CC:CT:TT=7:23:11) and controls (CC:CT:TT=27:86:48) ($p=0.930$). The adjusted odds ratio of homocysteine was remarkable (adjusted OR=1.149, 95% confidential interval=1.66-2.28, $p=0.004$). **Conclusions:** IPD patients have higher plasma homocysteine level than healthy controls but MTHFR C667T genotype was not related to the homocysteine level. It can be suggested that increased plasma homocysteine level may contribute to the pathogenesis of IPD.

Journal of Movement Disorders 1(2):71-74, 2008

Key Words: Idiopathic Parkinson's disease, Hyperhomocysteinemia, Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)

서론

고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia)은 심혈관 및 뇌혈관 질환의 위험요인으로 잘 알려져 있으나 최근 알츠하이머병이나 파킨슨병과 같은 신경퇴행성 질환의 발병과도

연관이 있음을 보여주는 연구들이 있다.[1-3] 이는 미토콘드리아의 기능 저하 및 산화적 스트레스(oxidative stress)가 파킨슨병의 병인으로 고려되면서, 생체 내에서 흥분성세포독성(excitotoxic)을 보이는 호모시스테인(homocysteine)이 산화적 스트레스를 유발시키거나, 신경세포를 산화적 스트레스에

• Address for correspondence: Won Chan Kim, MD

Department of Neurology, Pochon CHA University College of Medicine, Bundang CHA Hospital, 351 Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Korea
Tel: +82-31-780-5482, Fax: +82-31-780-5198, E-mail: wckim@cha.ac.kr

대해 취약하게 만들기 때문으로 추정된다.[4,5] 최근 여러 연구들에서 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T의 유전자형이나 파킨슨병의 중증도와 혈중 호모시스테인 농도에 관한 상반된 보고들이 있으나, 파킨슨병 환자들에서 혈장 호모시스테인 농도가 증가된다는 것이 대다수인데 이는 모두 레보도파 치료를 받은 환자들을 대상으로 한 연구였다.[1,6-8] 레보도파와 같이 복용하게 되는 L-도파 데카르복실라제 억제제(L-dopa decarboxylase inhibitor)에 의해 레보도파 대사 효소인 카테콜-O-메틸전이효소 (catechol-O-methyltransferase)의 활동이 증가되어, 레보도파가 3-O-메틸도파 (3-O-methyldopa)로 더 많이 대사되고, S-adenosyl-methionine (SAM)이 S-adenosyl-homocysteine (SAH)으로 대사되는 비율도 증가하게 되어 혈장 호모시스테인 농도가 증가할 수 있기 때문에 레보도파 치료를 받은 파킨슨병 환자들에서 보이는 고호모시스테인혈증을 파킨슨병의 위험인자로 해석하기엔 한계가 있다고 생각된다.[2] 저자들은 본 연구에서 약물의 영향을 배제하기 위하여 레보도파 치료를 받은 적이 없는 특발성 파킨슨병 환자들을 대상으로 혈중 호모시스테인 농도와 대표적인 호모시스테인 대사 효소인 MTHFR C677T 유전자형을 분석하여 호모시스테인이 파킨슨병의 병인에 미치는 직접적인 영향을 규명하고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상

본 연구는 지난 8년간 포천중문의대 분당차병원 신경과 외래를 방문한 환자들 중 United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank의 임상적 진단기준에 합당한 파킨슨병 환자들을 대상으로 하였다.[9] 파킨슨병 외에 뇌졸

중, 치매, 간질 등 신경과적 질환이나, 혈중 호모시스테인 농도에 영향을 줄 수 있는 당뇨, 신기능 저하, 항 파킨슨약 복용의 과거력이 있는 환자들은 제외하였고 모든 대상자들에서 뇌 자기공명영상 검사를 시행하였다. 나이와 성별을 맞춘 대조군을 선정하였으며, 환자군 및 대조군에서 혈장 호모시스테인과 엽산의 농도 및 MTHFR C677T 유전자형을 검사하였다.

2. 혈중 호모시스테인 농도 및 MTHFR C677T 유전자형 검사

41명의 환자 및 161명의 대조군에서 최소 8시간의 금식 후 정맥혈을 채혈하였으며, fluorescence polarization immunoassay법을 이용하여 혈장 호모시스테인 농도를 측정하였다. MTHFR C677T 유전자형 검사는 정맥혈에서 각 대상자의 DNA를 분리하여 PCR-RFLP법을 이용한 후 3% Et-Br (ethidium bromide) 아가로스 젤에서 전기영동하여 분석하였다.[10]

3. 통계분석

환자군 및 대조군의 일반적 특성을 분석하기 위해 연속변수(나이, 혈장 호모시스테인 농도, 엽산 농도) 분석에는 *t*-test를 사용하였으며 범주형 변수(MTHFR C677T 유전자형)는 카이제곱 시험을 사용하였다. 다른 변수를 통제하고 파킨슨병의 위험도를 측정하는 다변량 분석을 위해 회귀분석모형(logistic linear regression)을 이용하였으며, 나이와 성별의 영향을 보정하여 odds ratio와 95% 신뢰구간을 구하였다. 모든 통계 분석은 SPSS for Windows (version 11.0)를 사용하였다.

결 과

Table 1. Characteristics of patients with idiopathic Parkinson's disease (IPD) and healthy controls

	IPD group	Control group	p-value
Age (mean±SD, years)	67.7±10.9	65.1±8.1	0.088
Sex (man:woman)	16:25	66:95	0.155
Plasma homocysteine level ^a	12.06±2.95	9.04±2.66	0.001
Serum folate level ^b	9.75±3.96	10.53±7.10	0.173
MTHFR C677T genotypes			
CC	7 (17.1%)	27 (16.8%)	0.930
CT	23 (56.1%)	86 (53.4%)	
TT	11 (26.8%)	48 (29.8%)	
Total	41 (100%)	161 (100%)	

^aμmol/L, ^bng/mL.

41명의 환자군과 161명의 대조군 사이에 평균 연령(환자군=67.7±10.9세, 대조군=65.1±8.1세, $p=0.08$)과 성별(남자:여자, 환자군=16명:39명, 대조군 66명:95명, $p=0.15$)은 통계적으로 차이를 보이지 않았다. MTHFR C677T 유전자형의 빈도는 환자군(CC:CT:TT=7:23:11)과 대조군(CC:CT:TT=27:86:48)에서 통계적으로 차이가 없었다($p=0.930$). 엽산의 농도는 환자군(9.75 ± 3.96 ng/mL)과 대조군(10.53 ± 7.10 ng/mL)에서 차이가 없었으나($p=0.173$), 혈장 호모시스테인의 농도는 환자군(12.0 ± 2.9 μ mol/L)에서 대조군(9.0 ± 2.6 μ mol/L)에 비해 유의하게 높았다($p=0.001$) (Table 1). 혈장 호모시스테인이 대조군에 비해 파킨슨병 환자군에서 보인 odds ratio (OR)는 1.153(95% 신뢰구간=1.07-3.11, $p=0.003$)으로 연령과 성별의 영향을 보정하여도 파킨슨병 환자군에서 유의하게 높았다(adjusted OR=1.149, 95% 신뢰구간=1.06-2.28, $p=0.004$).

고 찰

파킨슨병에서 신경세포의 손상이 유발되는 원인으로 유전적 취약성, 환경 독소 및 노화 등이 제시되고 있으나 아직까지 많은 논란이 있다. 산화성 스트레스가 신경세포의 퇴행을 유발한다는 것이 밝혀지면서 미토콘드리아 복합체 I의 이상, 지질과산화(lipoperoxidation)에 의해 유발된 자유기(free radical), N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체 자극에 의해 증가된 칼슘 이온, 흥분성 세포독성을 지닌 글루타메이트의 증가 등이 연구되었다.[4,5]

호모시스테인은 엽산체 합성에 필수 아미노산인 메티오닌의 대사물로 신체 내 대사에 매우 중요하나 신경독소로도 작용할 수 있는데, NMDA 수용체에 내인성 배위자(endogenous ligand)로 작용하여 NMDA 수용체의 과흥분과 이로 인한 칼슘 유입에 의해 세포독성을 나타내거나, 글루타메이트와 유사하게 흥분성 신경독성 능력이 있거나, 글루타메이트에 의한 신경독성을 증대시키는 역할을 하기 때문이다.[11,12] 실제로 유전성 고훈모시스테인혈증을 보이는 환자에서 대뇌 위축이 뚜렷하며, 대뇌피질과 해마의 신경세포에 호모시스테인을 투여하면 글루타메이트에 의한 흥분성 신경독성에 대한 취약성이 증가하는 것이 관찰되었다.[13] 또한 로테논(rotenone)은 미토콘드리아 복합체 I을 억제하여 에너지 고갈 및 자유기 생산을 증가시켜 세포자멸사(apoptosis)를 유도하고, 철(iron)은 수산화기 생산을 증가시켜 막 지질의 과산화와 세포자멸사를 유도하는 것으로 알려져 있는데, 실험실에서 배양된 인간 도파민 세포에 호모시스테인을 투여하면 로테논과

철에 의해 유도되는 세포자멸사에 대한 취약성이 증가하는 것이 관찰된다.[14] 이는 호모시스테인이 생체 내에서도 인간 도파민 세포의 세포자멸사를 증가시켜 파킨슨병의 병인으로 작용할 수 있음을 시사한다.

호모시스테인은 주로 MTHFR에 의해 메티오닌으로 재메틸화되거나 시스타티오닌 합성효소(cystathionine synthase)에 의해서 시스테인으로 이화되어 혈중에 낮은 농도로 유지된다. 그러나, 개개인에서 혈중 호모시스테인의 농도는 유전적 또는 환경적 요인에 의해 결정되며 MTHFR C677T 유전자형과 엽산 섭취량이 가장 중요한 요소가 된다. 고훈모시스테인혈증은 뇌경색, 알츠하이머병, 우울증, 노인의 인지능력 저하, 간질 등 광범위한 신경계 질환들과 연관되어 있는 것으로 보고되고 있으며, 이는 신경계가 다른 기관보다 호모시스테인의 흥분성 신경독성에 민감한 것으로 생각된다.[13] 지금까지는 레보도파/L-도파 데카르복실라제 억제제를 투여한 파킨슨병 환자에서 고훈모시스테인혈증이 보고되었으나, 본 연구에서는 이전에 약물을 사용하지 않은 파킨슨병 환자에서도 대조군에 비해 혈장 호모시스테인 농도가 높다는 것이 확인되었고, 통계적으로 고훈모시스테인혈증이 파킨슨병의 발생 위험을 1.14배 증가시키는 것으로 추정되었다. 그러나 MTHFR 유전자형과는 뚜렷한 통계적 연관관계를 보이지 않았다. 그 이유로 혈장 호모시스테인 농도가 MTHFR 유전자형 이외에 엽산 섭취량이나 다른 대사 효소 같은 요인이 많이 작용하기 때문인 것을 추정해 볼 수 있다.

본 연구는 대상 환자수가 적고, 한국인만을 대상으로 하였으며, 엽산 섭취량 및 MTHFR 이외의 호모시스테인 대사 효소(메티오닌 합성효소, 시스타티오닌 합성효소 등)의 유전자형을 조사하지 못했다는 점에서 한계가 있어 향후 연구에서 고려가 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Kuhn W, Roebroek R, Bloom H, van Oppenraaij D, Muller T. Hyperhomocysteinaemia in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998;245:811-812.
2. Widner B, Leblhuber F, Frick B, Laich A, Artner-Dworzak E, Fuchs D. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002;109:1445-1452.
3. Reutens S, Sachdev P. Homocysteine in neuropsychiatric disorders of the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:859-864.
4. Ebadi M, Srinivasan SK, Baxi MD. Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*

- 1996;48:1-19.
5. Greenamyre JT, MacKenzie G, Peng TI, Stephans SE. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Biochem Soc Symp* 1999;66:85-97.
 6. Yasui K, Kowa H, Nakaso K, Takeshima T, Nakashima K. Plasma homocysteine and MTHFR C677T genotype in levodopa-treated patients with PD. *Neurology* 2000;55:437-440.
 7. Miller JW, Selhub J, Nadeau MR, Thomas CA, Feldman RG, Wolf PA. Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients: relationship to B-vitamin status. *Neurology* 2003;60:1125-1129.
 8. Blandini F, Fancelli R, Martignoni E, Mangiagalli A, Pacchetti C, Samuele A, et al. Plasma homocysteine and l-dopa metabolism in patients with Parkinson disease. *Clin Chem* 2001;47:1102-1104.
 9. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
 10. 최병옥, 김용성, 김옥준, 서정호, 김남근. 무증상 뇌경색의 독립적 위험인자인 고호모시스테인혈증-MTHFR 677TT 유전자형을 가진 환자군에서 엽산과 역함수관계. *대한신경과학회지* 2003;21:134-140.
 11. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:5923-5926.
 12. Ho PI, Collins SC, DhitavatS, Ortiz D, Ashline D, Rogers E, et al. Homocysteine potentiates β -amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. *J Neurochem* 2001;78:249-253.
 13. Martignoni E, Tassorelli C, Nappi G, Zangaglia R, Pacchetti C, Blandini F. Homocysteine and Parkinson's disease: a dangerous liaison? *J Neurol Sci* 2007;257:31-37.
 14. Duan W, Ladenheim B, Culter RG, Kruman II, Cadet JL, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002;80:101-110.