

## 뒤시엔느형 근디스트로피 환자의 디스트로핀 결손과 인지 기능과의 관계

연세대학교 의과대학 재활의학교실, <sup>1</sup>영동세브란스병원 재활심리실

조수경 · 문재호 · 이상철 · 유태원 · 하영란<sup>1</sup> · 박용범 · 최원아

### Cognition Associated with Dystrophin Deletion in Duchenne Muscular Dystrophy

Soo Kyoung Cho, M.D., Jae Ho Moon, M.D., Sang Chul Lee, M.D., Tae Won Yoo, M.D., Young Ran Ha, CRC.<sup>1</sup>, Young Bum Park, M.D. and Won Ah Choi, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine and Rehabilitation Institute of Muscular Disease, Yonsei University College of Medicine, <sup>1</sup>Rehabilitation Psychology, Yong Dong Severance Hospital

**Objective:** To find correlations between the deletion of dystrophin gene and cognitive status in Duchenne muscular dystrophy (DMD).

**Method:** Cognitive abilities of 49 DMD children with dystrophin deletion were tested. Korean Wechsler Intelligence Scale for children was used to evaluate the cognitive status in DMD. Gene deletion was classified into two groups according to the location of the rearrangement (proximal region: central and 3' region of the gene).

**Results:** Molecular study by multiplex PCR (Polymerase Chain Reaction) of dystrophin exons was performed to identify 49 deletions in the 110 DMD patients. 13 out of 49 DMD were mentally impaired. In patients with distal dele-

tions, total IQ (Intelligence Quotient) score was lower than the those with proximal deletions; which was not statistically significant. And the difference of the verbal and performance intelligence scale was not statistically significant. But comparisons of molecular and neuropsychological features showed that deletions localized in the central and 3' regions of the gene were preferentially associated with the mental impairment.

**Conclusion:** We concluded that deletions in the distal portions of the gene were more related to the mental retardation, although deletions with variable locations might lead to cognitive impairments. (*J Korean Acad Rehab Med* 2006; 30: 225-229)

**Key Words:** Duchenne muscular dystrophy, Dystrophin deletion, Cognitive function

### 서 론

뒤시엔느형 근디스트로피는 점진적인 근섬유의 분해와 함께 종종 인지기능장애와 행동장애가 동반된다고 알려져 있다.<sup>19)</sup> 이것은 모든 근육과 몇몇 신경세포의 횡문근형질막(sarcolmma)에 존재하는 디스트로핀이라는 단백질<sup>21)</sup>을 부호화하는 유전자의 돌연변이에 의해 야기되는데, 이 단백질의 주요 역할은 디스트로핀 연관 단백질 복합체와 함께 세포막의 안정성을 유지하는 것이다.<sup>14)</sup>

유전자의 3' 부위에서 부호화되는 디스트로핀 유전자의 카르복시 말단은 특히 기능적으로 중요한 부분이다. 3' 부위는 세포의 기질 단백질과 상호작용하는 당단백질과 연결되는 부분이기 때문이다.<sup>3)</sup>

뇌에 존재하는 디스트로핀은 배아기에 신경관에 표현되

어 정상적인 세포의 기능을 유지하기 위해 필요한 세포간의 시냅스 형성에 관여하며, 정상 신경 발달 과정에서 신경 세포 이주에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>8,13)</sup> 그리고 세포가 성장한 후에는 동적 시냅스간 조절에 관여하게 된다.<sup>13)</sup> 이러한 시냅스 간 조절의 문제로 뒤시엔느형 근디스트로피 환자의 인지기능이 정상인과 다를 수 있다고 설명하고 있다.<sup>9)</sup> 뒤시엔느형 근디스트로피와 관련된 유전자의 변이는 50~70%가 디스트로핀 유전자의 결손 때문이며, 5~10%에서 유전자 중복이, 25~30%에서는 점돌연변이에 의한 것이라고 보고되고 있다. 즉, 디스트로핀 유전자의 변이의 2/3는 결손이나 중복과 같은 구조적 이상에 의한 것이다.<sup>7)</sup>

그런데 이런 디스트로핀 유전자의 결손의 위치는 불규칙적이기보다는 2개의 다빈도 결손 부위가 있는데, 5' terminus와 유전자의 중간 부분인 exon 44-53 주위의 중간 막대 부위(central rod domain)(exon 8-64)의 원위부 1/2 부분이 그 곳이다. 이 중에서도 첫 번째 exon으로부터 약 1,200 kb 위치한 유전자의 중간 부분에서의 결손 빈도가 가장 높다고 보고되고 있다.<sup>2)</sup> 대략 75%의 결손이 exon 44~53에서 나타나며,<sup>7)</sup> Felisari 등<sup>3)</sup>의 연구와, Lenke 등<sup>11)</sup>의 연구에서 exon 44~53 구간의 결손과 임상 양상의 중증도간에 연관

접수일: 2005년 10월 28일, 게재승인일: 2006년 2월 13일  
교신저자: 이상철, 서울시 강남구 도곡동 146-92  
☎ 135-720, 영동세브란스병원 재활의학과  
Tel: 02-2019-3496, Fax: 02-3463-7585  
E-mail: bettertomo@yumc.yonsei.ac.kr

성이 높다고 발표하였다.

디스트로핀 유전자의 결손 위치와 기능 간에 관한 연구는 외국에서 일부 보고되었으나, 인지기능의 양상에 대한 의견은 논란이 있었으며, 한국인 근디스트로피 환자를 대상으로 한 연구는 아직 없는 실정이다. 근디스트로피 환자의 인지 기능과 유전자 결손과의 관계에 대한 연구를 통해 디스트로핀 유전자 내의 여러 구조적 변화와 기능 간의 연관성을 이해하는데 도움이 될 것으로 생각한다. 이에 본 연구에서 한국인 뒤시엔느형 근디스트로피 환자에서 exon deletion과 인지기능에 대한 평가를 하여, 뒤시엔느형 근디스트로피 환자에서 인지 기능과 유전자 결손 위치 간의 관계에 관해 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

1999년부터 2003년까지 재활의학과에 내원하여 재활치료를 받은 환자 중 병력, 혈액검사, 근전도 검사, 근조직 검사, 유전자 검사를 통해 뒤시엔느형 근디스트로피로 진단 받은 110명을 대상으로 하였다. 연구대상 환자 중 유전자 결손을 보였던 총 49명의 심리 검사 당시의 평균 연령은 8.35세였고, 11명의 환자는 독립적 기립이 어려운 상태로 휠체어 보행을 하고 있었다. 총 49명 중 5명에서 뒤시엔느형 근디스트로피의 가족력이 있었다.

2) Dystrophin 유전자 분석(exon analysis)

Genomic DNA는 말초 혈관 내 백혈구로부터 CTAB (cetyltrimetilammonium bromide) 방법에 의해 분리되었으며, exon 분석은 중합효소 연쇄반응 방법(multiplex polymerase chain reaction)을 사용하였다. 본 연구에서 사용한 중합효소 연쇄반응 방법 역시 위에서 언급된 9개의 exon을 포함하여 총 19개(promotor, exon 3, 4, 6, 8, 12, 13, 17, 19, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 60)의 결손에 대하여 조사한 것이다. 실제 60번에서 79번까지의 exon에서는 결손이 매우 드물게 나타난다고 알려져 있다.<sup>17)</sup>

Exon deletion이 근위부인 환자군과 원위부인 환자군으로 나누어 인지기능을 비교하였다. 근위부와 원위부의 구분 기준은 intron 43번을 기준으로 하여, 1군은 근위부, 즉 intron 43번 이전에서 3' breakpoint가 생긴 경우이며, 2군은 central or 3' region, 즉 intron 43 이후에 3' breakpoint가 생긴 경우로 하였다.

3) 인지 기능 평가

110명의 인지기능 검사를 시행받은 환자 중에 디스트로핀 유전자 결손을 보이는 49명을 대상으로 하였다. 평가 도구로는 KEDI-WISC (Korean Educational Development Institute-Wechsler Intelligence Scale for children)와 KEDI-WISC

III (Korean Educational Development Institute-Wechsler Intelligence Scale for children III)를 사용하였고, 지능지수는 총 지능, 언어성 지능, 동작성 지능으로 산출되었다. 2001년 10월 이후에는 KEDI-WISC에서 subtest가 추가된 KEDI-WISC III가 평가도구로 쓰였는데 실제 추가된 subtest는 본 환자들의 심리평가에는 포함되지 않은 것이므로 각각의 검사는 동일하다고 볼 수 있다.

4) 분석 방법

군 간의 언어성 지능과 동작성 지능간의 차이 비교는 SPSS 통계 프로그램의 일원분산분석을 이용하여 유전자 결손의 위치에 따라 구분한 두 군 간의 인지기능 점수를 비교하였다. 그리고, 두 군 간에 지능 저하의 빈도 차이는 SPSS 통계 프로그램의 Fischer's exact test를 사용하였다. 통계학적 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

110명의 환자 중에 유전자 결손을 보인 환자는 44.5%에 해당하는 49명이었다. 유전자 결손이 있는 49명 중에 지능 지수가 70 미만으로 정신지체에 속하는 경우가 총 13명으로 26.5%이었다.

Intron 43 이전에 유전자 결손을 보인 그룹에 해당하는 15명 중에 1명만이 지능 지수 70 미만이었으며, intron 43 이후의 결손을 보인 34명 중에 12명이 지능 지수 70 미만을 보여, intron 43 이후에 유전자 결손이 있는 환자군에서 intron 43 이전에 유전자 결손이 있는 군에 비해 통계학적으로 의미있게 지능저하의 빈도가 높았다(p<0.05).

디스트로핀 유전자 결손이 있는 총 49명의 언어성 지능 지수와 동작성 지능지수는 각각 85.59점과 86.43점으로 의미있는 차이는 없었으며, intron 43 이후의 유전자 결손 그룹의 경우 intron 43 이전의 유전자 결손 그룹보다 언어성 지능, 동작성 지능, 총 지능에서 보다 낮은 점수를 보였으나 통계학적으로 의미 있는 차이는 없었다. 유전자 결손을 보

Table 1. Relationship between Location of Deletion and the Cognitive Status

Gene deletion group	3' break-point <sup>1)</sup>	Cognitive status		Total
		Normal	Mentally retarded	
1	Before intron 43	14 (93.3%)	1 (6.7%)*	15 (100%)
2	After intron 43	22 (64.7%)	12 (35.3%)*	34 (100%)

1. 3' breakpoint after intron 43 is equal to deletion of more than 44 in exon deletion.

\*p value<0.05

Table 2. Results of Intelligence Test Score

Gene group	3' breakpoint	Verbal IQ <sup>1)</sup>	Performance IQ <sup>1)</sup>	Full IQ <sup>1)</sup>
1	Before intron 43	93.43±18.16	94.57±16.84	93.00±17.91
2	After intron 43	83.46±20.55	83.17±22.56	81.11±22.61
Total		85.59±20.34	86.43±21.55	84.51±21.87

Values are mean±standard deviation.

1. IQ: Intelligence quotient

이지 않았던 61명의 언어성 및 동작성 지능지수는 88.8점 및 93.6점으로 각 점수가 1군과 2군의 평균 점수 사이에 위치하나 통계학적 의의는 역시 관찰되지 않았으며, 이들 61명은 실제 결손이 있다 하더라도 중합효소 연쇄반응 검사상 결손이 발견되지 않았기 때문에 이들의 인지기능 결과를 비교하는 것은 큰 의미가 없을 것으로 생각한다.

## 고 찰

디스트로핀 유전자는 약 240만 bp 크기로 79개의 exon을 함유하며, X 염색체의 약 1%를 차지하는 정도로 크고 복잡하기 때문에<sup>18)</sup> 모든 돌연변이를 발견해 내는 것은 어렵다. 그러나, 유전자의 결손이나 중복과 같은 구조적 이상을 발견함으로써 돌연변이의 대부분을 알아낼 수 있다. 여러 나라에서 보고한 뒤시엔느형 근디스트로피 환자의 유전자 결손의 빈도는 약 65%이다.<sup>4)</sup> 본 연구에서는 총 110명 중에 49명으로 44.5%에서 유전자 결손이 보였고 이는 다른 연구의 보고보다는 다소 낮은 수치인데, 그 이유는 중합 효소 연쇄반응과 KEDI-WISC 또는 KEDI-WISC III 검사를 모두 시행한 110명을 대상으로 연구를 진행한 점이 선택편견으로 작용했기 때문으로 생각한다.

본 연구에서는 뒤시엔느형 근디스트로피 환자의 인지 기능에 대해 알아보았다. 비록, 이전에는 뒤시엔느형 근디스트로피 환자들의 인지기능이 정상군보다 저하되는 양상에 대해, 만성적인 질환으로 인한 환경적, 심리적인 결과로만 생각하였고, 1969년 Prosser 등<sup>16)</sup>의 연구와 1985년 Sollee 등<sup>19)</sup>의 연구에서는 뒤시엔느형 근디스트로피 환자에서 언어성 및 동작성 지능 간에는 서로 차이가 없다는 결과도 있었다. 그러나, 현재는 뒤시엔느형 근디스트로피 환자가 특정한 신경 심리학적 결손을 보인다는 데에 의견이 모아지고 있다.<sup>19)</sup> 특정한 결손이란 비언어적 능력보다는 언어적 능력에 주로 영향을 끼친다는 것이다.<sup>12)</sup> 그러나, 본 연구에서는 언어성 지능지수와 동작성 지능지수가 각각 85.59와 86.43로 의미있는 차이가 발견되지 않았다. 실제 자료를 수집하는 과정에서 보면, 인지기능검사 당시의 환자의 평균 나이는 8.35세로 다른 연구에 비해 낮은 연령대이나, 비교적 언어

성 지능지수가 유지되고 있는 나이에 검사가 진행되었기 때문에 언어성 지능지수와 동작성 지능지수의 차이가 적었을 것이라고 생각된다.

연령과 지능 간의 관계에 대해서는 의견이 분분한 상태이나, 언어성 지능의 경우 교육 수준이나 경험에 좌우되는 경향이 있다. 뒤시엔느형 근디스트로피 환자의 경우 실제로 10세 이상의 나이가 되면 학교 교육을 받는 경우가 상당히 드물기 때문에, 좀 더 나이드 환아를 대상으로 조사하였다면 언어성 지능의 경우 본 연구의 결과보다는 보다 낮으며 따라서, 동작성 지능과도 의미있게 차이가 날 수 있었을 것으로 생각된다. 실제 하 등<sup>1)</sup>의 연구에 따르면 뒤시엔느형 근디스트로피 환자들의 경우 기능장애가 심해짐에 따라 학업을 중단하는 경우가 많았으며 학령기 아동 42명 중에 16명인 38%가 학교에 다니고 있지 않았다는 결과도 있었다. 그리고 본 연구에서는 지능검사와 유전자 검사, 그리고 조직검사를 모두 시행한 경우를 대상으로 하였기 때문에 실제 뒤시엔느형 근디스트로피 환자군과는 다소 차이가 있을 수 있을 것이다.

이전의 몇몇 디스트로핀 유전자의 구조와 기능 사이의 연관성에 관한 연구들을 보면, 발달 지연과 정신 지체는 주로 디스트로핀 유전자의 카르복시기 말단(원위부)의 돌연변이와 관련이 있다고 보고하고 있다.<sup>12,15)</sup> 본 연구에서도 유전자 결손이 원위부인 군이 유전자 결손이 근위부인 군보다 정신 지체의 빈도가 높았으며, 이는 문헌보고와 동일하였다.

본 연구에서는 뒤시엔느형 근디스트로피 환자의 49명 중에 13명인 26.5%에서 정신 지체를 보였으며 Florek과 Karolak,<sup>6)</sup> Kim 등<sup>9)</sup>의 연구에 의하면 뒤시엔느형 근디스트로피 환자의 정신 지체 빈도는 20~54% 정도라고 한다. 이는 일반인의 2.2%에 비해 상당히 높은 수치이다. Walton과 Natrass<sup>20)</sup>는 교육의 결여, 신체 장애에 의해 이들의 지능이 좀 더 낮아진다고 하였으며, Prosser 등<sup>16)</sup>은 낮은 사회 경제적 환경에 처한 환자의 경우 환자의 지능이 보다 낮아진다고 하였으나 비슷한 환경에 처한 척수성 근위축증 환아의 경우 뒤시엔느형 근디스트로피 환자와 달리 대부분 정상 지능을 보인다는 점으로 볼 때, 외적인 요소만으로 뒤시엔느

형 근디스트로피 환자의 지능 저하를 설명하기에는 부족하다고 할 수 있다.<sup>10)</sup>

디스트로핀은 근육, 뇌의 아교세포(glial cell), 뉴런, 뇌의 푸르키니에 세포(purkinje cell)에서 표현이 된다. 뒤시엔스형 근디스트로피 환자에서 중추신경계 구조적 장애, 수상돌기의 이상, 뉴런의 소실 등이 보고되었다. 디스트로핀의 생리학적인 역할에 대해서는 두 가지 가설이 있는데, 첫 번째 가설은 칼슘의 항상성 유지로 디스트로핀 결핍시 세포의 칼슘 항상성 파괴로 세포 내의 칼슘이 축적되어 세포의 피사를 초래하게 된다는 것이다. 그리고 두 번째 가설은 세포의 지질 이중층 유지에 관여한다는 것이다.

최근 인지기능의 저하가 디스트로핀 유전자의 3' (카르복시기) 말단의 결손이나, 3' 말단 디스트로핀 아이소형(Dp 140, Dp 116, Dp 71 등)의 표현형의 변화와 관련이 있다고 발표되고 있다.<sup>13)</sup> Dp 71은 뇌에서 표현되는 디스트로핀의 주산물로서 exon 62번과 63번 사이에 위치한 시발체의 산물이며, 디스트로핀 유전자의 시스틴이 풍부한 부위(cysteine-rich domain)과 카르복시 말단부위를 구성하며, 이는 근육 세포에서는 표현되지 않는 단백질이다. 그리고, Dp 140은 exon 44와 45번 사이에 위치한 시발체로부터, Dp116은 exon 55와 56번 사이의 시발체로부터 생성되는 단백질이다.

디스트로핀 유전자의 여러 다른 부위의 돌연변이들은 한 개 혹은 여러 개의 디스트로핀 아이소형(isoform)의 표현에 영향을 미쳐서 결국 여러 기능에서 결손을 보이게 되는 것이다.

향후 뒤시엔스형 근디스트로피 환자에서의 인지기능 저하가 뇌의 특정 부위와 연관이 되어있는지에 대한 신경심리학적인 연구가 더 필요할 것이며, 보다 많은 환자와 다양한 연령대의 환자를 대상으로 한다면 정확한 평가가 될 것이라고 생각한다. 그리고 KEDI-WISC의 각 소집단에 대해서도 비교해 본다면 구체적인 인지기능 상태 평가에 도움이 이 되리라 생각한다.

결 론

뒤시엔스형 근디스트로피 환자 110명을 대상으로 한 연구에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

유전자 결손이 원위부인 군이 81.11점으로, 유전자 결손이 근위부인 군의 93.00점에 비해 보다 낮은 수치를 보였으나, 통계학적 의미는 관찰되지 않았다. 그러나 유전자 결손이 원위부인 군에서는 총 13명 중 1명이, 유전자 결손이 근위부인 군 총 34명 중에 12명이 지능 지수 70 미만의 정신지체를 보여, 원위부 결손인 군이 근위부 결손인 군보다 정신지체가 의미있게 많았다.

참 고 문 헌

- 1) 하영란, 김현주, 박준수, 나영무, 문재호: 뒤시엔스 근디스트로피 환자의 행동, 정서적 문제. 대한재활의학회지 1999; 23: 940-947
- 2) Baumbach LL, Chamberlain JS, Ward PA, Farwell NJ, Caskey CT: Molecular and clinical correlations of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. Neurology 1989; 39: 465-474
- 3) Culligan K, Glover L, Dowling P, Ohlendieck K: Brain dystrophin-glycoprotein complex: persistent expression of beta-dystroglycan impaired oligomerization of Dp71 and up-regulation of utrophins in animal models of muscular dystrophy. BMC Cell Biol 2001; 2: 2
- 4) Den Dunnen JT, Grootsholten PM, Bakker E, Blonden LA, Ginjaar HB, Wapenaar MC, van Paasen HM, van Broeckhoven C, Pearson PL, van Ommen GJ: Topography of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene: FIGE and cDNA analysis of 194 cases reveals 115 deletions and 13 duplications. Am J Hum Genet 1989; 45: 835-847
- 5) Felisari G, Martinelli Boneschi F, Bardoni A, Sironi M, Comi GP, Robotti M, Turconi AC, Lai M, Corrao G, Bresolin N: Loss of Dp 140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. Neurology 2000; 55: 559-564
- 6) Florek M, Karolak S: Intelligence level of patients with the Duchenne type of progressive muscular dystrophy (PMD-D). Europ J Pediat 1977; 126: 275-282
- 7) Imoto N, Arinami T, Hamano K, Matsumura K, Yamada H, Hamaguchi H, Takita H: Topographic pattern of the rearrangement of the dystrophin gene in Japanese Duchenne muscular dystrophy. Hum Genet 1993; 92: 533-536
- 8) Jagadha V, Becker LE: Brain morphology in Duchenne muscular dystrophy: a Golgi study. Pediatr Neurol 1998; 4: 87-92
- 9) Kim TW, Wu K, Black IB: Deficiency of brain synaptic dystrophin in human Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol 1995; 38: 446-449
- 10) Kozicka A, Prot J, Wasilewski R: Mental retardation in patients with Duchenne progressive muscular dystrophy. J Neurol Sci 1971; 14: 209-213
- 11) Lenke U, Hanke R, Thiele H, Speer A: Point mutations at the carboxy terminus of the human dystrophin gene: implications for an association with mental retardation in DMD patients. Hum Mol Genet 1993; 2: 1877-1881
- 12) Marsh GG, Munsat TL: Evidence of early impairment of verbal intelligence in Duchenne muscular dystrophy. Arch Dis Child 1974; 49: 118-122
- 13) Mehler MF: Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation. Brain Res 2000; 32: 277-307
- 14) Michalak M, Opas M: Functions of dystrophin and dystrophin associated proteins. Curr Opin Neurol 1997; 10: 436-442
- 15) Moizard MP, Billard C, Toutain A, Berret F, Marmin N, Mo-

- rairie C: Are Dp71 and Dp140 brain dystrophin isoforms related to cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy? *Am J Med Genet* 1998; 80: 32-41
- 16) Prosser EJ, Murphy EG, Thompson MW: Intelligence and the gene for Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child* 1969; 44: 221-230
- 17) Roberts RG, Coffey AJ, Bobrow M, Bentley DR: Determination of the exon structure of the distal portion of the dystrophin gene by ventorette PCR. *Genomics* 1992; 13: 942-950
- 18) Roberts RG, Coffey AJ, Bobrow M, Bentley DR: Exon structure of the human dystrophin gene. *Genomics* 1993; 16: 536-538
- 19) Sollee ND, Latham EE, Kindlon DJ, Bresnan MJ: Neuropsychological impairment in Duchenne muscular dystrophy. *J Clin Exp Neuropsychol* 1985; 7: 486-496
- 20) Walton JN, Nattrass FJ: On the classification, natural history and treatment of the myopathies. *Brain* 1954; 77: 169-231
- 21) Zubrzycka-Gaarn EE, Bulman DE, Karpati G, Burghes AH, Belfall B, Klamut HJ, Talbot J, Hodges RS, Ray PN, Wortow RG: The Duchenne muscular dystrophy gene product is localized in sarcolemma of human skeletal muscle. *Nature* 1988; 333: 466-469
-