

# 근위축측삭경화증과 전두측두엽치매에서 TAR DNA Binding Protein (TDP-43)의 병인론적 역할

제주대학교 의학전문대학원 신경과학교실

강사윤

## The Pathogenetic Role of TAR DNA Binding Protein (TDP-43) in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia

Sa-Yoon Kang, MD

Department of Neurology, Jeju National University College of Medicine, Jeju, Korea

The recent identification of the transactive response DNA binding protein with a molecular weight of 43 kDa (TDP-43) as the major pathological protein, in both amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin positive inclusions (FTLD-U), provides the new insight into understanding disease processes. The pathogenesis of both diseases is unclear, although they are related by having some overlap of symptoms and now by the shared histopathology of TDP-43 deposition. The number of degenerative diseases associated with TDP-43 has increased, leading to the new designation "TDP-43 proteinopathy". TDP-43 is a highly conserved protein ubiquitously expressed in many tissues including the central nervous system where it is present in neuronal and glial nuclei and to a lesser extent in the cytoplasm. Currently, TDP-43 has been implicated in regulating gene transcription and alternative splicing, in addition to maintaining mRNA stability. However, we still need to investigate the effects of posttranslational modifications of TDP-43, including phosphorylation, ubiquitination, and cleavage, on its regulation of various cellular processes. We review recently published studies of TDP-43 and its relationship to human disease with a special focus on ALS and FTLD-U. We conclude that the TDP-43 proteinopathies represent a novel class of neurodegenerative disorders and both ALS and FTLD-U are closely related conditions linked to similar mechanism of neurodegeneration.

J Korean Neurol Assoc 29(1):1-8, 2011

**Key Words:** Amyotrophic lateral sclerosis, Frontotemporal lobar degeneration, Neurodegeneration, TAR DNA binding protein-43 (TDP-43)

### 서 론

근위축측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)과 전두측두엽치매(frontotemporal dementia, FTD)는 별개의 질환으로 생각하지만, 두 질환 사이에 임상적 및 신경병리학적으로 밀접한 연관성이 존재한다는 증거는 꾸준히 제시되었다.<sup>1,2</sup> FTD는 언어장애를 동반하는 행동장애와 수행기능 이상을 특징으로

하는 임상 증후군으로, 병리 특성은 전두측두엽변성(frontotemporal lobar degeneration, FTLD)으로 표현된다. 신경병리학적으로 FTLD는 타우병증(tauopathies)과 비타우병증으로 구분할 수 있다. 비타우병증의 대부분은 tau와  $\alpha$ -synuclein에 음성, 그리고 유비퀴틴(ubiquitin) 면역반응을 보이는 봉입체(inclusions)가 주로 관찰되는 FTLD with ubiquitinated inclusions (FTLD-U)로 분류된다.<sup>3-5</sup> ALS의 가장 특징적인 병리 소견 중 하나도 FTLD-U와 유사한 유비퀴틴 양성 봉입체가 운동신경세포 핵내에 관찰되는 것이다.<sup>6</sup> 임상적으로도 FTLD-U 환자에서 전형적인 운동신경세포질환이(FTLD-MND) 혹은 ALS 환자에서 전두측두엽치매(ALS-FTD)가 동반되어 두 질환간의 중복 증후군 가능성이 제시되었다.<sup>2</sup> 그러나 두 질환에서 공통적으로 관찰되는 유비퀴틴 양성 봉입체가 동일한 것인지, 그리고 다양

Received October 5, 2010 Revised October 11, 2010

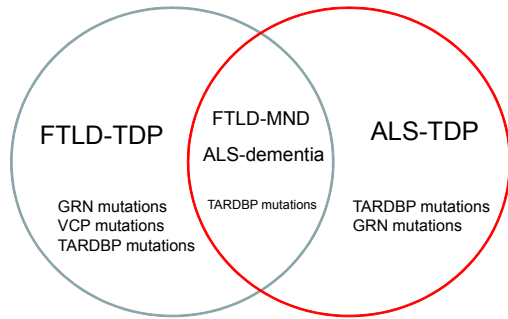
Accepted October 11, 2010

\* Sa-Yoon Kang, MD

Department of Neurology, Jeju National University College of Medicine, 1733-3 Ara 1-dong, Jeju, Jeju-do 690-756, Korea

Tel: +82-64-754-3971 Fax: +82-64-717-1630

E-mail: neurokang@jeju.ac.kr



**Figure 1.** TDP-43 in FTLD and ALS: clinico-genetical spectrum. Schematic illustration shows the spectrum of TDP-43 proteinopathies extending from ALS at one end to FTLD at the other. TDP-43 pathology is observed in the vast majority of ALS and FTLD cases. In addition, overlap syndromes between ALS and FTLD most frequently show TDP-43 pathology. Mutations in TARDBP can be found in FTLD-TDP, FTLD-MND, ALS-dementia and ALS-TDP. ALS-TDP; TDP-43 positive amyotrophic lateral sclerosis, FTLD-TDP; TDP-43 positive frontotemporal lobar degeneration, GRN; progranulin, MND; motor neuron disease, TARDBP; TAR DNA binding protein, VCP; valosin containing protein.

한 아형들이 별개의 질환인지에 대한 문제가 의문으로 남아 있었다.

2006년 두 그룹에서 ALS와 FTLD-U에서 관찰되는 유비쿼틴 양성 봉입체가 43 kDa의 분자량을 갖는 transactive response (TAR) DNA binding protein (TDP-43)임을 밝혀내어 이러한 의문점이 해결되었고,<sup>7,8</sup> 결국 두 질환간의 관련성이 증명되었다. 따라서 TDP-43 병리를 주로 보이는 FTLD-U, FTLD-MND, ALS, ALS plus dementia 등의 신경변성 질환들로 “TDP-43 proteinopathies”라는 새로운 개념의 분류가 가능하게 되었다 (Fig. 1). 또한 이 질환들 이외에 TDP-43 봉입체가 주 병리는 아니지만 다양한 정도로 관찰되는 다른 신경변성 질환들과의 구분이 시도되고 있다.<sup>9</sup> 후속 연구에서 TDP-43 음성 ALS 환자의 신경세포와 신경아교세포에서 FUS (Fused in sarcoma protein)라는 병적 단백질이 확인되었고, 가족성 ALS와 관련이 있는 유전돌연변이도 확인되었다.<sup>10,11</sup> 이후 TDP-43 음성인 FTLD 아형에서도 FUS가 병적 단백질로 확인되어 신경변성질환에 대한 이해를 넓히게 되었다.<sup>12,13</sup> 본 논문에서는 TDP-43의 생리적 기능에 관해 현재까지 알려진 증거들을 알아보고, 특히 ALS와 FTLD-TDP를 중심으로 이 질환의 발병기전에서 TDP-43의 역할에 대해 고찰하고자 한다. 그리고 발병기전에 근거하여 새로운 진단법과 치료 방법 개발 가능성에 대해 알아보고자 한다.

## TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43)의 구조 및 생물학적 기능

TDP-43은 414개의 아미노산으로 이루어진 핵 단백질로, 유전자는 6개의 엑손으로 이루어진 TARDBP로 알려져 있으며 염색체 1번에 위치한다.<sup>14,15</sup> 아직까지 TDP-43의 기능에 대해서는 충분히 알려지지 않았지만, 유전자 발현 조절에서 다양한 역할을 수행하는 것으로 이해하고 있다. TDP-43은 처음에 인간 HIV-1의 TAR DNA에 결합하는 단백질로 확인되었고, 주 기능은 HIV-1 유전자 발현의 전사 억제자로 작용한다.<sup>16</sup> 또한 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR),<sup>17</sup> apolipoprotein A-II (APOA2),<sup>18</sup> 그리고 운동신경세포병과 관련이 있는 survival motor neuron (SMN)<sup>19</sup> 유전자 등 다양한 유전자의 엑손 잘라이움(exon splicing)에 관여하는 것으로 보고되었다. 후속 연구에서 DNA뿐만 아니라 전령 RNA (messenger RNA, mRNA), precursor mRNA에도 결합하는 것으로 알려져 엑손 잘라이움 과정에 관여함을 뒷받침하고 있다.<sup>20,21</sup> 진화적으로 매우 보존된 서열 부위로 중추신경계를 포함한 다양한 조직에서 발현되며, 세포질에서 합성되나 주로 신경세포나 신경아교세포의 핵내에 존재한다.<sup>9</sup> 그러나 최근 연구에 의하면 정상 생리 상태에서도 세포질내에 소량으로 존재하는 것이 확인되었다.<sup>22</sup> 세 가지 isoforms이 사람의 뇌와 척수에서 확인되었지만 기능적 중요성은 알지 못한다.<sup>21</sup>

TDP-43은 두 개의 RAN recognition motifs (RRM1, RRM2)와 글라이신이 많은 카르복실말단을 갖고 있다.<sup>19,23</sup> 아민말단의 기능은 아직 밝혀지지 않았지만 RRM1 영역은 외가닥 DNA 결합을, RRM2는 RNA 결합에, 그리고 카르복실말단은 주로 단백질간 상호작용에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>19-21</sup> 특히 카르복실말단은 mRNA 생합성에 필요한 heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP)과의 결합을 통해 엑손 skipping과 잘라이움 과정에 중요한 역할을 담당하고 있다. 다른 hnRNP의 주 역할도 유전자 잘라이움 과정에 관여하는 것이며, TDP-43의 RRM과 상동성을 갖는 부위가 존재한다.<sup>19,24</sup> 현재까지 알려진 TDP-43의 주요한 생리 기능은 유전자 전사와 alternative splicing 과정의 조절에 관여하는 것이다. 또한 mRNA 안정화, microRNA 생합성, 세포자멸사(apoptosis), 세포분열 등의 과정에도 관련이 있다.<sup>15</sup> 따라서 매우 다양한 생리적 기능을 갖고 있으며, DNA, RNA, 단백질과의 결합을 통해 여러 생물학적 과정의 조절에 관계하고 있다. 향후 연구 과제는 인산화, 유비쿼틴화, 분할 등을 포함한 TDP-43의 유전암호해독 후 변형 과정에 대해 밝혀내는 것이다.

**Table 1.** Neuropathological subtypes of FTLD-TDP

|                          | Type 1                                | Type 2                                   | Type 3                   | Type 4                 |
|--------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------|------------------------|
| Characteristic pathology | Dystrophic neurites<br>NCI / rare NII | NCI<br>Dystrophic neurites<br>NII absent | NCI<br>NII absent        | numerous NII           |
| Laminar distribution     | Superficial and middle                | Superficial and deep                     | Superficial              | Superficial and middle |
| Major clinical phenotype | bvFTD; PNFA                           | SD                                       | bvFTD; FTD with ALS      | IBMPFD                 |
| Genetic linkage          | GRN mutation                          |  | Linkage to chromosome 9p | VCP mutation           |

ALS; amyotrophic lateral sclerosis, bvFTD; behavioral variant frontotemporal dementia, FTD; frontotemporal dementia, FTLD-TDP; TDP-43 positive frontotemporal lobar degeneration, GRN; progranulin, IBMPFD; inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia, NCI; neuronal cytoplasmic inclusions, NII; neuronal intranuclear inclusions, PNFA; progressive non-fluent aphasia, SD; semantic dementia, VCP; valosin containing protein.

## 신경변성질환에서 TDP-43 병리

### 1. 전두측두엽치매(Frontotemporal dementia, FTD)

FTD는 세 가지 주요한 임상 증후군이 FTLD의 임상병리적 스펙트럼을 구성하며, 드물게 운동신경세포병이 동반되는 이질적인 신경변성 질환으로 알려져 있다.<sup>4</sup> 최근까지 FTLD는 대개 신경병리학적으로 두 군으로 분류되었는데, 미세관 안정 단백질인 tau가 비정상적으로 축적되는 아형(FTLD-tau)과 tau와 synuclein은 없이 유비퀴틴에만 면역반응을 보이는 붕입체가 특징인 아형(FTLD-U)으로 구분하였다.<sup>3,5</sup> 2006년에 FTLD-U의 병리생물학적 이해를 넓히는 두 가지 주목할 만한 연구 결과가 알려졌다. 첫번째는 FTLD-U 증례 일부가 progranulin (GRN) 유전자 돌연변이와 연관되어 있다는 보고이다.<sup>25,26</sup> 두번째는 유비퀴틴 양성 붕입체의 주요 성분이 TDP-43 단백질로 밝혀진 것이다.<sup>8,9</sup> 이후 FTLD-U는 FTLD-TDP 용어가 대신하게 되었고, 이는 FTLD 아형 중 가장 흔한 병리 유형으로 FTD의 주요 임상 증후군 모두와 관련이 있다.<sup>27,28</sup>

FTLD-TDP에서 TDP-43 병리는 후두피질과 소뇌를 제외한 중추신경계 전반에서 관찰되는데, 특히 전두측두엽 신피질과 해마 치아이랑의 과립세포에 붕입체와 신경돌기 형태로 분포한다.<sup>27-29</sup> 가족성의 경우 산발성보다 수정체형 붕입체가 흔히 관찰되고, 피질하 백색질 및 다양한 부위에 존재하는 것으로 알려졌다.<sup>29,30</sup> FTLD-TDP는 TDP-43 병리의 해부학적 분포, 형태, 그리고 특정 유형 붕입체 비율 등에 따라 네 가지 아형으로 구분된다(Table 1). 이러한 이질성은 임상적 및 유전적 다양성과 관련이 있다. 첫째 유형은 주로 표면과 중간 피질 세포질내에 TDP-43 병리가 비정상조직 신경돌기 형태로 분포하나, 신경세포 세포질 붕입체(neuronal cytosolic inclusions, NCI) 혹은 신경세포 핵내 붕입체(neuronal intranuclear inclusions, NII)는 드물게 관찰되는 것이 특징이다. 임상적으로는 행동변이 FTD, 진행 비유창 실어증, GRN 유전자 돌연변이와 관련이

있다. 두 번째 유형은 표면 및 심부 피질내에 주로 NCI가 분포하고 비정상조직 신경돌기나 NII는 드물게 관찰되며, 임상적으로는 주로 의미치매와 관련이 있다. 세 번째 유형은 표면 피질내에서 주로 NCI 형태가 관찰된다. 임상 관련성은 산발성 및 염색체 9p와 연관된 가족성 ALS-FTD로 알려져 있다. 네 번째 유형은 표면과 중간 피질내에서 주로 NII 형태로 관찰되는 것이 특징으로, valosin containing protein (VCP) 유전자 돌연변이와 관련이 있다.<sup>8,12,13,30-33</sup> 네 가지 유형에서 공통적인 병리 특성은 정상 세포에서는 TDP-43이 핵내에 존재하지만, 세포질 붕입체가 존재하는 경우에는 핵내 TDP-43이 관찰되지 않는다는 것이다. 즉, TDP-43 병리에서의 특징은 TDP-43이 신경세포 핵내에서 세포질로 재분포가 발생한다는 점이다.<sup>23</sup>

### 2. 근위축측삭경화증(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

대부분의 ALS는 산발적으로 발생하지만 가족력이 있는 환자군이 10% 가량으로 알려져 있다. 가족성 ALS의 가장 흔한 원인은 Cu/Zn superoxide dismutase (Cu/Zn SOD) 유전자의 과 돌연변이로, 현재까지 확인된 가족성 ALS 발생의 20% 가량을 차지한다.<sup>34</sup> 흥미로운 점은 ALS 환자의 20% 정도에서 FTD와 유사한 임상 증상을 보인다는 것이다. 또한 50% 가량에서 운동기능의 상실뿐만 아니라 인지장애가 동반된다.<sup>2</sup> 따라서 ALS 환자에서 관찰되는 인지 및 행동장애를 진단 기준에 포함시키는 새로운 합의가 요구되고 있다.<sup>34,35</sup> 신경병리학 측면에서 가장 중요한 특징은 tau 음성, 유비퀴틴 면역반응을 보이는 붕입체가 변성 운동신경세포내에 관찰되는 것이다.<sup>6</sup> 인지장애가 동반된 ALS 환자의 경우 운동신경세포 이외에 전두측두엽 신피질과 해마 부위에서도 유비퀴틴 양성 붕입체가 관찰된다.<sup>29</sup> 결국 산발성 ALS에서 관찰되는 붕입체가 FTLD-U 경우와 마찬가지로 비정상적 TDP-43으로 밝혀졌고, 이후 ALS-TDP로 분류되었다.<sup>7,8</sup>

대부분의 산발성과 일부 가족성 ALS에서 TDP-43 붕입체가

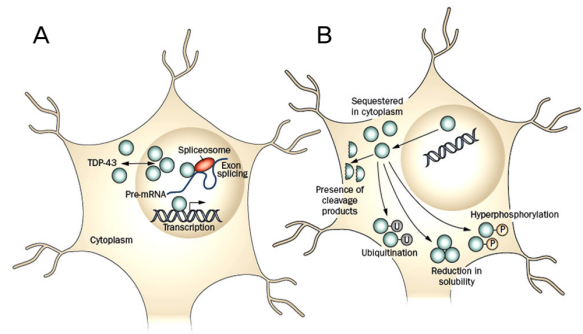
**Table 2.** Primary and secondary human disease according to the transactive response DNA binding protein (TDP-43) status

|  |
|--|
| Primary TDP-43 disease   |
| Amyotrophic lateral sclerosis with/without dementia                            |
| Frontotemporal dementia with/without motor neuron disease                      |
| Frontotemporal dementia with inclusion body myopathy and Paget disease of bone |
| Perry syndrome   |
| Secondary TDP-43 disease   |
| Alzheimer's disease  |
| Parkinson's disease  |
| Huntington's disease   |
| Corticobasal degeneration  |
| Dementia with Lewy bodies  |
| Hippocampal sclerosis  |
| Amyotrophic lateral sclerosis-Parkinsonism-Dementia complex of Guam            |
| Myopathies: inclusion body myositis, oculopharyngeal muscular dystrophy        |

확인되었으나, 예외적으로 SOD1 유전자 돌연변이와 관련된 가족성 ALS에서는 관찰되지 않았다. 따라서 SOD1 관련 ALS는 대부분의 산발성 및 TDP-43 병리와 관련된 가족성 ALS와 발병 기전이 다를 수 있다.<sup>36,37</sup> 그러나 SOD1 돌연변이가 TDP-43 단백질과의 물리적 상호작용을 통해 용해도에 영향을 준다는 연구 결과를 고려하면 두 물질이 ALS 발생기전에 공통적으로 관여할 가능성을 배제할 수 없다.<sup>38</sup> ALS에서 TDP-43 병리의 특성은 형태의 다양성과 함께 작은 과립이나 실 모양의 다발, 레비소체와 유사한 붕입체 등이 관찰되는 점이다.<sup>14</sup> ALS에서 TDP-43 병리는 모든 중추신경계 부위에서 관찰되지만 특히 운동피질, 척수, 기저핵과 시상에 현저히 존재한다. 시작 부위와 TDP-43 병리의 분포는 명백한 연관이 확인되지 않았으나,<sup>39</sup> 추체로 이외의 피질하 부위에서 병적 TDP-43의 존재는 다른 질환과의 관련성을 시사한다.<sup>40</sup> 하지만 원발측삭경화증이나 진행척수성근육위축증과 같은 운동신경세포병 아형에서는 TDP-43 병리가 현저하지 않다.<sup>41</sup> TARDBP 돌연변이와 관련된 ALS의 TDP-43 병리는 산발성과 감별이 어려운 것으로 알려져 있다.<sup>42,43</sup>

### 3. 다른 신경변성질환

ALS와 FTD 이외에 조직병리학적으로 TDP-43 병리가 특징인 몇 가지 질환들이 알려져 있다. 우선 VCP 유전자 돌연변이와 관련되어 FTLD, 붕입체 근육병(inclusion body myopathy), 뼈 파제트병(Paget disease of bone) 등의 소견을 보이는 임상 증후군으로 TDP-43 병리 중 네 번째 유형에 해당한다.<sup>44</sup> 또한 VCP 돌연변이와 관련이 없는 붕입체 근육염 환자의 근육세포에서도 TDP-43 병리가 관찰된다. 조기발병 파킨슨증, 체중 감소, 우울증 등이 특징인 페리 증후군(Perry syndrome)에서는 주로 기저핵 부위에 국한되어 관찰된다.<sup>45</sup>



**Figure 2.** Physiological and pathological TDP-43. (A) Under physiological conditions, TDP-43 primarily resides in the nucleus. TDP-43 has been reported to have roles in regulating gene expression at the transcriptional level, regulating gene splicing, and stabilizing mRNA. (B) Under pathological conditions, TDP-43 is cleared from the nuclear compartment and accumulates in the cytoplasm. Pathological TDP-43 has been demonstrated to be hyperphosphorylated and ubiquitinated. Pathological TDP-43 is also less soluble than TDP-43 under physiological conditions. Furthermore, small carboxyl-terminal fragments of TDP-43 can be found in the disease state. The changes that occur in the nature of TDP-43 under pathological conditions might result in various loss-of-function or toxic-gain-of-function mechanism of pathogenesis. Reprinted with permission from Chen-Plotkin AS, et al. TAR DNA-binding protein 43 in neurodegenerative disease. Nat Rev Neurol 2010;6:211-220.

알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅톤병 등에서는 주요 병리 이외에 이차적 소견으로 TDP-43이 확인되었는데, 비교적 내측 측두엽의 국한된 부위에서만 관찰되는 것이 특징이다(Table 2).<sup>9,14</sup>

### TDP-43 proteinopathies 발병기전

병적 TDP-43 단백질의 특성은 과인산화(hyperphosphorylation), 분할(cleaved), 유비퀴틴화(ubiquitination), 불용성(insolubility),

그리고 비정상적 위치(mislocalization)로 알려졌다(Fig. 2).<sup>7,8</sup> 대부분 단백질의 생물학적 활성은 인산화 상태로 조절된다. 여러 신경변성 질환에서 인산화의 조절곤란이 특정 단백질의 변화를 일으키는데, 대표적으로 FTLD-tau에서 tau의 과인산화가 좋은 예이다.<sup>14</sup> 그러나 과인산화로 인한 영향은 아직 분명하지 않다. 병적 TDP-43은 정상에 비해 용해도가 낮다. 이런 변화는 인산화와 관련이 있으며 불용성으로 인해 세포질내 응집체로 존재한다.<sup>8</sup> 불용성에 의한 영향은 알려져 있지 않지만 응집된 병적 TDP-43의 독성 작용을 고려해 볼 수 있다. 유비퀴틴화는 병적 TDP-43에 대한 세포의 방어작용을 의미하지만 이로 인한 영향은 알려져 있지 않다.<sup>14</sup> 정상 TDP-43은 핵내에 위치하지만 병적인 상태에서는 세포질내에 봉입체로 존재한다. 따라서 세포내 재배치로 인해 핵내에서 갖는 정상 기능의 상실이 발병기전과 관련되어 있다고 추정할 수 있다.<sup>21</sup> 저하된 TDP-43 활성을 갖는 생쥐, zebrafish 모델에서 운동장애와 운동신경세포의 구조 이상을 확인하여 가설을 뒷받침하고 있다.<sup>46,47</sup> 효모를 이용한 실험에서 과도한 TDP-43의 발현이 독성 작용을 보였다.<sup>48</sup> 특히 분할 과정을 통해 발생한 카르복실말단이 봉입체 형성과 세포 독성을 유발한다.<sup>49</sup> TARDBP 돌연변이를 적용한 트랜스제닉 동물 모델에서도 선택적 신경세포의 변성을 유발하여 ALS 혹은 FTLD와 유사한 신경변성을 확인할 수 있었다. 하지만 세포질내 TDP-43 봉입체가 관찰되지 않아 독성 작용에 근거한 병인론을 시사하는 기존의 연구와는 상반된 결과를 보였다.<sup>50</sup> 이러한 다양한 연구 결과로 인해 TDP-43 proteinopathy의 발병 기전은 아직 해결되지 않고 있다. 결론적으로, 정상 기능의 상실과 독성 작용을 포함한 다양한 기전이 관여할 것으로 추정한다.

## TDP-43 proteinopathies와 관련된 유전자

### 1. TAR DNA binding protein (TARDBP)

2008년 ALS 환자 일부에서 TARDBP 유전자 돌연변이가 처음 확인된 이후 현재까지 38부위에서 유전자 이상이 보고되었다.<sup>51,52</sup> 이 유전자 이상은 대략 가족성 ALS의 4%, 산발성의 1.5%에 해당한다. 대부분은 과오돌연변이로 주로 카르복실말단을 부호화하는 엑손 6에서 발생한다.<sup>13</sup> 그러므로 돌연변이로 인한 결과는 TDP-43과 다른 단백질간의 상호작용을 방해하여 전사억제, 엑손 skipping 등의 정상 기능을 상실하게 한다. TARDBP 돌연변이와 관련된 임상 표현형은 비록 다양한 발생 연령과 발병 기간을 보이지만 전형적인 산발성 ALS와 비슷하다.<sup>51,53,54</sup> 현재까지 FTD 환자에서는 3부위에서 TARDBP 유전

자 돌연변이가 보고되었다.<sup>13</sup>

### 2. Progranulin (GRN)

GRN 유전자 돌연변이는 지금까지 확인된 가족성 FTLD의 가장 흔한 원인으로 알려져 있다.<sup>25,26</sup> 현재까지 68부위의 서로 다른 돌연변이가 보고되었고, 가족성 환자의 20%, 그리고 전체 FTLD 환자의 5~10%에 해당한다. 우성 유전 형태를 보이지만 GRN 돌연변이는 haploinsufficiency 혹은 정상 기능 상실 기전으로 질환을 유발한다.<sup>26</sup> 혈청 혹은 뇌척수액내 GRN 농도가 보인자에서 돌연변이 정도를 반영하는 것으로 알려져 효소결합 면역흡착측정법을 이용한 새로운 진단 방법의 도입이 기대되고 있다.<sup>55</sup> GRN 돌연변이를 갖는 FTLD 환자는 임상 표현형에서 상당한 변이성을 보이는데, 한 가족 내에서도 다양한 편차를 보이는 것이 특징이다. 가장 흔한 표현형은 행동장애형 FTD와 진행 비우창 실어증으로 기억 장애나 추체외로 증상도 흔히 동반된다. 하지만 ALS 발생은 드물다.<sup>56,57</sup>

### 3. Valosin containing protein (VCP)

VCP 유전자 돌연변이는 매우 드물게 관찰되며, 봉입체 근육병, 뼈 파제트병, 행동변이 FTD 등의 임상 표현형이 다양한 형태로 발현된다. 현재까지 14부위의 과오돌연변이가 보고되었다.<sup>13,44</sup>

## TDP-43의 임상적 의의

TDP-43 proteinopathies의 임상적 특징은 질환의 이질성으로 인해 심지어는 한 가족 내에서도 서로 다른 표현형으로 발현한다는 것이다. 운동신경세포병, 인지장애, 언어상실증, 행동장애 등이 중복되거나 독립적으로 발생할 수 있다.<sup>57</sup> ALS에서 주목할 점은 환자의 대부분을 차지하는 산발성 증례에서 TDP-43 병리가 관찰된다는 것이다. 그러므로 TDP-43의 기능을 복원하거나 병적 상태로의 변화를 억제할 수 있는 치료제 개발에 대한 기대가 높아지고 있다. 또한 FTLD에서 FTLD-tau와 FTLD-TDP군의 구분이 가능해져 동일한 환자군을 대상으로 한 연구가 가능하게 되었다. 최근까지도 ALS 환자에서 인지장애는 진단 배제 기준으로 제시되고 있다. 따라서 인지장애를 포함한 새로운 진단 기준에 대한 요구가 증가하고 있다.<sup>37</sup> TDP-43 병리의 발견은 ALS와 FTLD에 대한 새로운 분석을 가능하게 하였고, 결국 두 질환이 같은 발병기전을 갖는 서로 다른 표현형의 질환으로 이해되고 있다.<sup>9,58</sup> 마지막으로 TDP-43에 기반한 생물표지자의 개발을 기대할 수 있다. 새로운 생물표

지자의 도입은 ALS와 FTD 진단에 획기적인 계기를 제공함과 더불어 임상시험 개발에도 도움이 될 것이다. 최근 연구에서도 뇌척수액내 TDP-43의 증가가 ALS와 FTLD 진단에서 높은 민감도와 특이성을 보이는 것으로 보고되었다.<sup>59,60</sup>

## 결론

TDP-43의 발견은 ALS와 FTD 발병기전의 이해에 주목할 만한 진전을 가져왔다. 많은 후속 연구가 이어졌고, TDP-43의 정상 기능과 병적 과정에서의 역할에 대한 새로운 연구 결과가 계속적으로 발표되고 있다. 알려진 연구 결과에 근거하면 두 질환이 공통의 발병기전을 갖는 스펙트럼상의 서로 다른 표현형을 보이는 질환임을 강력히 시사하고 있다. 향후 연구 과제는 타당성 있는 생체내 모델의 개발과 유전암호해독 후 변형 과정, 그리고 TDP-43 단백질의 표적이 되는 전령 RNA에 관한 것이다. 임상적 측면에서는 진단에 이용할 수 있는 생물표지자의 개발을 통해 새로운 임상연구 모델을 제시할 것으로 기대하고 있다. 또한 TDP-43의 생물학적 기능에 대한 이해가 효과적인 치료제 개발을 위한 획기적인 기회를 제공할 것이다.

## REFERENCES

- Mackenzie IR, Feldman HH. Ubiquitin immunohistochemistry suggests classic motor neuron disease, motor neuron disease with dementia, and frontotemporal dementia of the motor neuron disease type represent a clinicopathologic spectrum. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64:730-739.
- Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;59:1077-1079.
- McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the work group on frontotemporal dementia and Pick's disease. *Arch Neurol* 2001;58:1803-1809.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;58:1615-1621.
- Forman MS, Farmer J, Johnson JK, Clark CM, Arnold SE, Coslett HB, et al. Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 2006;59:952-962.
- Leigh PN, Whitwell H, Garofalo O, Buller J, Swash M, Martin JE, et al. Ubiquitin-immunoreactive intraneuronal inclusions in amyotrophic lateral sclerosis. Morphology, distribution, and specificity. *Brain* 1991;114:775-788.
- Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;351:602-611.
- Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314:130-133.
- Geser F, Martinez-Lage M, Kwong LK, Lee VM, Trojanowski JQ. Amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and beyond: the TDP-43 diseases. *J Neurol* 2009;256:1205-1214.
- Kwiakowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009;323:1205-1208.
- Vance C, Rogelj B, Hortobagyi T, De Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 2009;323:1208-1211.
- Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kriegl J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119:1-4.
- Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2010;9:995-1007.
- Chen-Plotkin AS, Lee VM, Trojanowski JQ. TAR DNA-binding protein 43 in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:211-220.
- Mackenzie IR, Rademakers R. The role of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2008;21:693-700.
- Ou SH, Wu F, Harrich D, Garcia-Martinez LF, Gaynor RB. Cloning and characterization of a novel cellular protein, TDP-43, that binds to human immunodeficiency virus type 1 TAR DNA sequence motifs. *J Virol* 1995;69:3584-3596.
- Ayala YM, Pagani F, Baralle FE. TDP 43 depletion rescues aberrant CFTR exon 9 skipping. *FEBS Lett* 2006;580:1339-1344.
- Mercado PA, Ayala YM, Romano M, Buratti E, Baralle FE. Depletion of TDP 43 overrides the need for exonic and intronic splicing enhancers in the human apoA-II gene. *Nucleic Acids Res* 2005;33:6000-6010.
- Wang HY, Wang IF, Bose J, Shen CK. Structural diversity and functional implications of the eukaryotic TDP gene family. *Genomics* 2004;83:130-139.
- Buratti E, Baralle FE. Characterization and functional implications of the RNA binding properties of nuclear factor TDP-43, a novel splicing regulator of CFTR exon 9. *J Biol Chem* 2001;276:36337-36343.
- Strong MJ, Volkening K, Hammond R, Yang W, Strong W, Leystra-Lantz C, et al. TDP43 is a human low molecular weight neurofilament (HNFL) MRNA-binding protein. *Mol Cell Neurosci* 2007;35:320-327.
- Winton MJ, Igaz LM, Wong MM, Kwong LK, Trojanowski JQ, Lee VM. Disturbance of nuclear and cytoplasmic Tar DNA binding protein (TDP-43) induces disease-like redistribution, sequestration and aggregate formation. *J Biol Chem* 2008;283:13302-13309.
- Cook K, Zhang YJ, Xu YF, Dickson DW, Petrucelli L. TDP-43 in neurodegenerative disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:969-978.
- Buratti E, Brindisi A, Giombi M, Tisminetzky S, Ayala YM, Baralle FE. TDP-43 binds heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B through its C-terminal tail: an important region for the inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator exon 9 splicing. *J Biol Chem* 2005;280:37572-37584.
- Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006;

- 442:916-919.
26. Cruts M, Gijssels I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006;442:920-924.
  27. Davidson Y, Kelley T, Mackenzie IR, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Neary D, et al. Ubiquitinated pathological lesions in frontotemporal lobar degeneration contain the TAR DNA-binding protein, TDP-43. *Acta Neuropathol* 2007;113:521-533.
  28. Cairns NJ, Newmann M, Bigio EH, Holm IE, Troost D, Hatanpaa KJ, et al. TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *Am J Pathol* 2007;171:227-240.
  29. Geser F, Martinez-Lage M, Robinson J, Uryu K, Neumann M, Brandmeir NJ, et al. Clinical and pathological continuum of multisystem TDP-43 proteinopathies. *Arch Neurol* 2009;66:180-189.
  30. Josephs KA, Stroh A, Dugger B, Dickson DW. Evaluation of subcortical pathology and clinical correlations in FTLD-U subtypes. *Acta Neuropathol* 2009;118:349-358.
  31. Mackenzie IR, Baborie A, Pickering-Brown S, Du Plessis D, Jaros E, Perry RH, et al. Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 2006;112:539-549.
  32. Newmann M, Mackenzie IR, Cairns NJ, Boyer PJ, Markesbery WR, Smith CD, et al. TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:152-157.
  33. Josephs KA, Ahmed Z, Katsuse O, Parisi JF, Boeve BF, Knopman DS, et al. Neuropathologic features of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with progranulin gene (PGRN) mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:142-151.
  34. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer JH, Olney RK, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 2003;60:1094-1097.
  35. Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein LH, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:131-146.
  36. Tan CF, Eguchi H, Tagawa A, Onodera O, Iwasaki T, Tsujino A, et al. TDP-43 immunoreactivity in neuronal inclusions in familial amyotrophic lateral sclerosis with or without SOD1 gene mutation. *Acta Neuropathol* 2007;113:535-542.
  37. Mackenzie IR, Bigio EH, Ince PG, Geser F, Neumann M, Cairns NJ, et al. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol* 2007;61:427-434.
  38. Higashi S, Tsuchiya Y, Araki T, Wada K, Kabuta T. TDP-43 physically interacts with amyotrophic lateral sclerosis-linked mutant CuZn superoxide dismutase. *Neurochem Int* 2010;57:906-913.
  39. Bodansky A, Kim JM, Tempest L, Velagapudi A, Libby R, Ravits J. TDP-43 and ubiquitinated cytoplasmic aggregates in sporadic ALS are low frequency and widely distributed in the lower motor neuron columns independent of disease spread. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:321-327.
  40. Geser F, Brandmeir NJ, Kwong LK, Martinez-Lage M, Elman L, McCluskey L, et al. Evidence of multisystem disorder in whole-brain map of pathological TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:636-641.
  41. Dickson DW, Josephs KA, Amador-Ortiz C. TDP-43 in differential diagnosis of motor neuron disorders. *Acta Neuropathol* 2007;114:71-79.
  42. Pamphlett R, Luquin N, McLean C, Jew SK, Adams L. TDP-43 neuropathology is similar in sporadic amyotrophic lateral sclerosis with or without TDP-43 mutations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35:222-225.
  43. Van Deerlin VM, Leverenz JB, Bekris LM, Bird TD, Yuan W, Elman LB, et al. TARDBP mutations in amyotrophic lateral sclerosis with TDP-43 neuropathology: a genetic and histopathological analysis. *Lancet Neurol* 2008;7:409-416.
  44. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004;36:377-381.
  45. Wider C, Dickson DW, Stoessl AJ, Tsui Y, Chapon F, Gutmann L, et al. Pallidonigral TDP-43 pathology in Pery syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:281-286.
  46. Kabashi E, Lin L, Tradewell ML, Dion PA, Bercier V, Bourguoin P, et al. Gain and loss of function of ALS-related mutations of TARDBP (TDP-43) cause motor deficit in vivo. *Hum Mol Genet* 2010;19:671-683.
  47. Feiguin F, Godena VK, Romano G, D'Ambraglio A, Klima R, Baralle FE. Depletion of TDP-43 affects Drosophila motor neurons terminal synapsis and locomotive behavior. *FEBS Lett* 2009;583:1586-1592.
  48. Johnson BS, McCaffery JM, Lindquist S, Gitler AD. A yeast TDP-43 proteinopathy model: exploring the molecular determinants of TDP-43 aggregation and cellular toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:6439-6444.
  49. Arai T, Hasegawa M, Nonaka T, Kametani F, Yamashita M, Hosokawa M, et al. Phosphorylated and cleaved TDP-43 in ALS, FTLD and other neurodegenerative disorders and in cellular models of TDP-43 proteinopathy. *Neuropathology* 2010;30:170-181.
  50. Wegorzewska I, Bell S, Cairns NJ, Miller TM, Baloh RH. TDP-43 mutant transgenic mice develop features of ALS and frontotemporal lobar degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:18809-18814.
  51. Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, Spiegelman D, McConkey BJ, Vande Velde C, et al. TARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2008;40:572-574.
  52. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, Vance C, Rogelj B, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2008;319:1668-1672.
  53. Daoud H, Valdmanis PN, Kabashi E, Dion P, Dupre N, Camu W, et al. Contribution of TARDBP mutations to sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Genet* 2009;46:112-114.
  54. Kirby J, Goodall EF, Smith W, Highley JR, Masanzu R, Hartley JA, et al. Broad clinical phenotypes associated with TAR-DNA binding protein (TARDBP) mutations in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurogenetics* 2010;11:217-225.
  55. Finch N, Baker M, Crook R, Swanson K, Kuntz K, Surtees R, et al. Plasma progranulin levels predict progranulin mutation status in frontotemporal dementia patients and asymptomatic family members. *Brain* 2009;132:583-591.
  56. Kelley BJ, Haidar W, Boeve BF, Baker M, Graff-Radford NR, Krefl T, et al. Prominent phenotypic variability associated with mutations in progranulin. *Neurobiol Aging* 2009;30:739-751.
  57. Benajiba L, Le Ber I, Camuzat A, Lacoste M, Thomas-Anterion C, Couratier P, et al. TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2009;65:470-473.
  58. Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM. TDP-43: a novel neurodege-

## 강사윤

- nerative proteinopathy. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17:548-555.
59. Steinacker P, Hendrich C, Sperfeld AD, Jesse S, von Arnim CA, Lehnert S, et al. TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with Frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2008;65:1481-1487.
60. Kasai T, Tokuda T, Ishigami N, Sasayama H, Foulds P, Mitchell DJ, et al. Increased TDP-43 protein in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2009;117:55-62.