



최 성 민

전남대학교 의과대학 신경과학교실, 전남대학교병원 신경과

## Update in Movement Disorders

Seong-Min Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Chonnam National University Medical School, Chonnam National University Hospital, Gwangju, Korea

An urgent need exists to develop early diagnostic biomarkers to intervene at the onset of Parkinson's disease (PD) and to monitor the progress of therapeutic interventions that may slow or stop the course of PD. However, no presently available biomarker can predict the onset of PD, constitutes a definite diagnostic test, or identify the progression of PD. Recent advances in our understanding of genetic factors underlying or contributing to PD offer the potential for monitoring susceptibility biomarkers that can be used to identify at risk individuals and possibly prevent the onset of disease through treatment. In this review, I will discuss the movement disorder update focusing on the biomarkers for PD and review some interesting articles published this year.

**Key Words:** Movement disorders, Parkinson's disease, Biomarkers, Cerebrospinal fluid,  $\alpha$ -Synuclein

최근에 발표되고 있는 이상운동질환 관련 여러 연구 중에서,  $\alpha$ -synuclein을 포함한 파킨슨병 관련 단백질에 관한 활발한 연구가 진행되고 있으며, 이와 연관된 파킨슨병 생물표지자(biomarker) 연구는 관심이 많은 주제 중 하나이다. 이에 본 review에서는 현재 진행되고 있는 파킨슨병 생물표지자 연구 및 그 연구로부터 나온 결과들, enteric  $\alpha$ -synuclein의 파킨슨병 생물표지자로서의 가능성 등에 대해 최근의 연구 결과를 토대로 정리해 보고자 한다.

### 1. 파킨슨병과 생물표지자

Biomarker Definitions Working Group에 의하면 '생물표지자'란 "정상적인 생물학적 과정, 병리학적인 과정, 치료적 중재에 대한 약리학적 반응 등에 대한 지표로서 객관적으로 측정되고 평가될 수 있는 특성"이라고 정의된다.<sup>1</sup> 아마도 가장 좋은 (혹은 가장 유용한) 생물표지자는 민감하고, 재현 가능

하여야 하며, 대부분의 실험실에서 측정 가능하도록 기술적으로 실현가능하고, 비용이 많이 들지 않고, 비침습적이어야 하며, 무엇보다도 중요한 것은 철저하게 입증된 것이어야 한다.<sup>2</sup>

그 동안 파킨슨병의 생물표지자에 관한 여러 연구들이 있었으나 현재까지는 파킨슨병의 발생을 예측하거나 파킨슨병을 정확히 진단할 수 있는 생물표지자는 아직 없는 상태이다.<sup>3</sup> 파킨슨병의 진단은 대개 임상적 진단기준을 따르고, 확진을 위해서는 부검이 필요하므로, 환자가 사망하기 전에 파킨슨병을 진단하는 것은 어느 정도 오진(misdiagnosis)을 동반하게 된다. 아마도 이러한 점이 파킨슨병과 관련된 생물표지자를 입증하는데 있어서 어려운 점으로 생각된다.

파킨슨병은 임상증상이 시작되었을 때에 이미 60%이상의 도파민신경이 퇴화된 상태이므로, 파킨슨병의 진단에 이상적인 생물표지자가 되기 위해서는, 파킨슨병의 운동증상과 관련된 생물표지자 뿐만 아니라, 운동증상이 나타나기 이전인 prodromal, preclinical, premotor stage의 생물표지자 및 더 나아가 파킨슨병의 발병위험이 높은 위험군을 진단할 수 있는 생물표지자가 필요하다고 하겠다.<sup>3</sup>

Seong-Min Choi, MD, PhD

Department of Neurology, Chonnam National University Medical School, 160 Baekseo-ro, Dong-gu, Gwangju 61469, Korea

TEL: +82-62-220-6167 FAX: +82-62-228-3461

E-mail: movement@jnu.ac.kr

## 2. 대표적 생물표지자 연구들 (PARS study와 PPMI study)

PARS study는 Parkinson's Associated Risk Syndrome Study의 약자로서 파킨슨병 환자의 직계가족을 대상으로 일차적으로 후각검사를 이용하여 선별 한 후, 이상이 보이는 경우 beta-CIT 영상을 이용하여 파킨슨병 발병 위험군을 구분해 내는 연구이다.<sup>4</sup> 이러한 과정을 통해 얻어진 파킨슨병 고위험군은 파킨슨병과 연관된 유전적 위험인자를 가질 수 있고, 후각장애, 위장관 기능이상, 시력, 인지기능장애, 우울증 등과 같은 초기 비운동증상을 가지고 있을 가능성이 높다. 따라서 이 연구를 통해서 파킨슨병의 운동증상 발생 이전에 일어나는 임상적인 그리고 생화화적인 변화들을 알아볼 수 있고, 또한 이러한 선별을 통해 발견된 cohort는 파킨슨병을 예방하거나 발병을 늦출 수 있는 약제의 임상시험에도 이용할 수 있을 것이다. 이 연구에서 발표된 최근의 결과를 보면, 후각저하(hyposmia)와 함께 파킨슨병의 위험인자인 남성, 변비 등을 조합하면 DAT uptake가 감소된 at risk PD 환자를 잘 발견할 수 있었고,<sup>5</sup> 후각저하에 전반적 인지 기능, 특히 수행기능(executive function)이 감소된 경우 DAT uptake가 감소되어 있는 PD at risk 군을 잘 가려낼 수 있었다.<sup>6</sup>

PPMI study는 Parkinson Progression Marker Initiative의 약자로서 400여명의 최근에 진단된 파킨슨병 환자와 200명의 건강 대조군을 대상으로 해서 파킨슨병의 진행과 연관된 여러 가지 생물표지자를 평가하는 5년간의 관찰연구이다.<sup>7</sup> 이 연구는 standardized data acquisition protocol을 이용하여 21개의 clinical site에서 환자 및 대조군의 임상 및 영상 자료, 생체샘플 생물표지자 등을 측정하는 것으로, 파킨슨병 환자의 진행과 관련된 생물표지자를 알아보고, 이를 질병 변경 치료(disease modifying therapy)에 이용하고자 하였다. 이 연구에서 발표한 최근의 연구결과를 보면 치료받지 않은 초기 파킨슨병 환자에서 새로운 진단기준에 의한 경도인지 장애의 빈도는 9% 정도로서 이전 보고보다 빈도가 낮았으며, 우울증, 불안, 무감동(apathy) 등의 빈도는 건강 대조군보다 높음을 알 수 있었다.<sup>8</sup> 또한 파킨슨병 환자뿐만 아니라 SWEDDs(Scans Without Evidence of Dopaminergic Dysfunction)군도 대조군에 비해 비운동증상이 더 흔하였으며, 심지어 자율신경장애 및 기립성 저혈압은 파킨슨병 보다 더 흔하였다.<sup>9</sup> 따라서 SWEDDs 군은 단순히 정상군이 아닌 아직 그 병태생리를 명확히 알 수 없는 하나의 환자군으로

생각된다.

## 3. 파킨슨병 환자에서의 뇌척수액 생물표지자

알츠하이머병 환자의 뇌척수액에서 측정된 퇴행성신경질환 관련 단백질이 생물표지자로 활발히 연구되는 것과 마찬가지로, 파킨슨병 환자에서도 뇌척수액에서의  $\alpha$ -synuclein 및 amyloid- $\beta$ , tau 단백질의 임상적 유용성에 관련된 여러 연구들이 진행되고 있다.

이와 관련된 한 연구에 의하면 파킨슨병 환자의 뇌척수액 amyloid- $\beta_{1-42}$ , total-tau, p-tau,  $\alpha$ -synuclein 수준(level)이 정상대조군에 비해 낮아져 있었다. 그러나 두 군의 단백질 수준은 겹치는 부위가 많아서, 특정 수치로 두 군을 감별하는 것은 불가능해 보였다. 특히 파킨슨병의 운동증상과 관련해서 뇌척수액 내의  $\alpha$ -synuclein, total-tau가 낮을수록 운동 증상이 더 심한 경향을 보였고, PIGD (postural instability gait disturbance) 유형과 TD (tremor dominant) 유형을 비교했을 때에는, PIGD 유형에서 뇌척수액 amyloid- $\beta$ , p-tau 수준이 낮았으며, 뇌척수액  $\alpha$ -synuclein 도 낮은 경향을 보였다.<sup>10</sup>

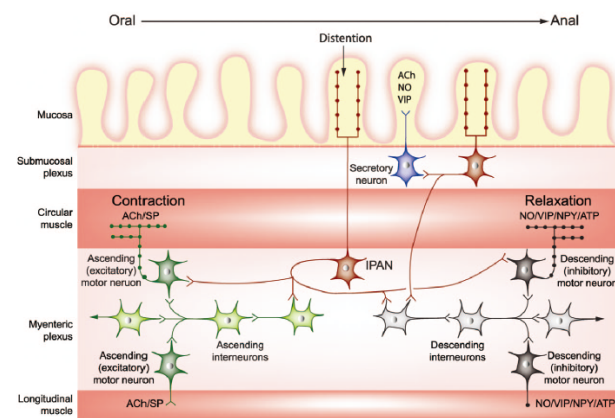
최근 발표된 다른 연구에서도 파킨슨병 환자의 뇌척수액에서  $\alpha$ -synuclein이 감소되어 있었으며, 이는 아마도 알츠하이머병 환자의 뇌척수액에서 amyloid- $\beta_{1-42}$  수준이 낮은 이유와 같이 레비소체(Lewy body)내에  $\alpha$ -synuclein이 축적되기 때문으로 생각된다. 임상증상과 관련해서는 뇌척수액 amyloid- $\beta_{1-42}$  수준이 낮을 수록 인지기능은 더 악화되었으며, 뇌척수액  $\alpha$ -synuclein과 p-tau가 높을 수록 인지 기능 및 운동 증상이 더 악화되었고, 이것은 아마도 퇴행되고 있는 신경에서 이러한 단백질들이 더 많이 분비되기 때문일 것으로 생각되었다.<sup>11</sup>

뇌자기공명영상에서 뇌에는 여러 가지 resting state functional connectivity brain network가 존재하는 것으로 알려져 있고, 그 중에서 파킨슨병 환자는 특히 SMN (sensorimotor network)가 감소되어 있다.<sup>12</sup> 뇌척수액  $\alpha$ -synuclein 수준은 이러한 brain network 와도 관련되어, 뇌척수액  $\alpha$ -synuclein 이 낮을수록 SMN network connectivity가 붕괴되어 있다는 보고도 있다.<sup>13</sup>

## 4. 파킨슨병 생물표지자로서 enteric alpha-synuclein의 가능성

연하곤란, 위마비(gastroparesis), 변비, 배변장애와 같은

위장관 기능장애는 파킨슨병의 중요한 비운동성 증상이다. 이러한 증상을 유발하는 원인은 매우 다양하나, 파킨슨병 환자의 초기부터 vagus nerve의 dorsal motor nucleus가 침범되어 있고, 이로 인한 enteric nervous system(ENS)의 기능장애가 중요한 원인 중 하나일 것으로 생각된다.<sup>14</sup> 파킨슨병의 병인 가설로 제시된 dual-hit hypothesis에 의하면,<sup>15</sup> 파킨슨병을 유발하는 신경병리는 신경계가 외부로 노출되어 있는 코(olfactory bulb)와 장(gut)으로부터 기인할 것으로 생각되며, 이는 Braak에 의한 파킨슨병 신경병리 단계의 초기



**Figure 1.** Schematic representation of some of the connections involved in local enteric reflexes. [from Benarroch EE. *Neurology* 2007]

에 후각망울(olfactory bulb)과 vagus nerve dorsal motor nucleus를 침범하는 결과와도 관련된다.<sup>16</sup> 따라서 이러한 결과로부터 파킨슨병 환자의 대장 조직에서  $\alpha$ -synuclein을 직접 염색하는 것이 병의 진단에 도움이 될 것으로 예측해 볼 수 있다.

대장은 점막(mucosa), 점막하(submucosa), 근육층(muscle layer) 등 3개의 층으로 되어 있으며, 장운동 및 분비를 조절하는 장신경계(enteric nervous system)는 모든 층에 분포하고 있고, 이는 장관근 신경총(myenteric plexus) 및 점막하 신경총(submucosal plexus) 등 2개의 신경총(plexus)으로 구성되어 있다(Figure 1). 이전부터 여러 연구에서 대장조직에서  $\alpha$ -synuclein 염색한 결과가 발표되었으며, 이러한 결과들은 대장의 조직검사가 파킨슨병의 생물표지자가 될 수 있는가에 관한 논란과도 연관된다(Table 1). 파킨슨병에서  $\alpha$ -synuclein의 침착은 장관근 신경총, 점막하 신경총, 점막 신경섬유(mucosal nerve fiber) 등에서 관찰된다. 전형적인 점막 생검(mucosal biopsy)은 일반적으로 점막과 점막하 신경섬유를 포함하며, 때때로 점막하 신경총을 포함하기도 한다.<sup>17</sup> 따라서 일반적 생검만으로도 점막이나 점막하 부위에서  $\alpha$ -synuclein 염색이 가능할 것으로 생각된다.

수년 전부터 파킨슨병 환자의 대장 조직을  $\alpha$ -synuclein 염색하면 대조군에서 보이지 않은 염색부위가 관찰된다는 보고가 있어 왔으나,<sup>18,19</sup> 최근에 발표된 연구에 의하면 이러한

**Table 1.** Sites of demonstrated alpha-synuclein and phosphorylated alpha-synuclein deposition in colonic tissue in Parkinson's disease [modified from Visanji N et al. *Mov Disord* 2014]

	author	tissue	observation	PD	Control
Myenteric plexus	Wakabayashi 1988	Post-mortem	Lewy body	1/7 (14%)	0/24 (0%)
	Gold 2013		$\alpha$ -syn	10/10 (100%)	40/77 (52%)
	Bottner 2012		$\alpha$ -syn	-	13/13 (100%)
	Bottner 2012		phospho- $\alpha$ -syn	-	11/13 (85%)
	Gray 2014 <sup>‡</sup>		$\alpha$ -syn	-	10/10 (100%)
Submucosal plexus	Gold 2013	biopsy	$\alpha$ -syn	10/10 (100%)	40/77 (52%)
	Bottner 2012		$\alpha$ -syn	-	13/13 (100%)
	Lebouvier 2010		phospho- $\alpha$ -syn	21/29 (72%)	0/10 (0%)
	Poucllet 2012		phospho- $\alpha$ -syn	4/9 (44%)	0/10 (0%)
	Bottner 2012		phospho- $\alpha$ -syn	-	8/13 (62%)
	Gray 2014 <sup>‡</sup>	surgical	$\alpha$ -syn	-	10/10 (100%)
Mucosal nerve fibers	Schannon 2011	biopsy	$\alpha$ -syn	9/9 (100%)	2/24 (8%)
	Visanji 2015		$\alpha$ -syn <sup>*</sup>	19/22 (86%)	11/11 (100%)
	Poucllet 2012		phospho- $\alpha$ -syn	3/9 (33%)	0/10 (0%)
	Visanji 2015		phospho- $\alpha$ -syn <sup>*</sup>	22/22 (100%)	11/11 (100%)
	Gray 2014 <sup>‡</sup>	surgical	$\alpha$ -syn	-	10/10 (100%)

<sup>‡</sup>Used the surgical specimens, accrued from patients with no diagnosed synucleinopathy who underwent colectomy or gastrectomy.

<sup>\*</sup>Used the PET (paraffin-embedded tissue) blot, which degrades physiologic nonaggregated  $\alpha$ -synuclein using proteinase K and enhances antigen retrieval allowing sensitive and selective detection of remaining protein aggregates.

면역 염색은 정상 대조군에서도 양성률이 높아서,<sup>20</sup> 이러한 방법이 파킨슨병의 조기 진단에 유용한 지에 대해서는 아직 의문이 많이 남아있는 상태이다.

## References

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
2. Parnetti L, Castrioto A, Chiasserini D, Persicheti E, Tambasco N, El-Agnaf O, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2013;9:131-140.
3. Miller DB, O'Callaghan JP. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future. *Metabolism* 2015;64:S40-S46.
4. Stern MB, Siderowf A. Parkinson's at risk syndrome: Can Parkinson's disease be predicted? *Mov Disord* 2010;25 (Suppl 1):S89-S93.
5. Jennings D, Siderowf A, Stern M, Seibyl J, Eberly S, Oakes D, et al; PARS Investigators. Imaging prodromal Parkinson disease: the Parkinson Associated Risk Syndrome Study. *Neurology* 2014;83:1739-1746.
6. Chahine LM, Weintraub D, Hawkins KA, Siderowf A, Eberly S, Oakes D, et al; PARS Investigators. Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings. *Mov Disord* 2015 Aug 21. [Epub ahead of print]
7. Parkinson Progression Marker Initiative. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol* 2011;95: 629-635.
8. Weintraub D, Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Lasch S, Siderowf A, et al; Parkinson's Progression Markers Initiative. Cognitive Performance and Neuropsychiatric Symptoms in Early, Untreated Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2015;30: 919-927.
9. Sprenger FS, Seppi K, Djamshidian A, Reiter E, Nocker M, Mair K, et al. Nonmotor symptoms in subjects without evidence of dopaminergic deficits. *Mov Disord* 2015;30:976-981.
10. Kang JH, Irwin DJ, Chen-Plotkin AS, Siderowf A, Caspell C, Coffey CS, et al; Parkinson's Progression Markers Initiative. Association of cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid 1-42, T-tau, P-tau181, and  $\alpha$ -synuclein levels with clinical features of drug-naive patients with early Parkinson disease. *JAMA Neurol* 2013;70:1277-1287.
11. Hall S, Surova Y, Ohrfelt A, Zetterberg H, Lindqvist D, Hansson O. CSF biomarkers and clinical progression of Parkinson disease. *Neurology* 2015;84:57-63.
12. Wu T, Wang L, Chen Y, Zhao C, Li K, Chan P. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2009;460:6-10.
13. Campbell MC, Koller JM, Snyder AZ, Buddhala C, Kotzbauer PT, Perlmuter JS. CSF proteins and resting-state functional connectivity in Parkinson disease. *Neurology* 2015;84:2413-2421.
14. Benarroch EE. Enteric nervous system. Functional organization and neurologic implications. *Neurology* 2007;69: 1953-1957.
15. Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li JY, Brundin P. Are synucleinopathies prion-like disorders? *Lancet Neurol* 2010;9: 1128-1138.
16. Braak H, Tredici KD, Rub U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
17. Visanji NP, Marras C, Hazrati LN, Liu LW, Lang AE. Alimentary, my dear Watson? The challenges of enteric  $\alpha$ -synuclein as a Parkinson's disease biomarker. *Mov Disord* 2014;29:444-450.
18. Shannon KM, Keshavarzian A, Mutlu E, Dodiya HB, Daian D, Jaglin JA, et al. Alpha-synuclein in colonic submucosa in early untreated Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27: 709-715.
19. Schannong KM, Keshavarzian A, Dodiya HB, Jakate S, Kordower JH. Is alpha-synuclein in the colon a biomarker for premotor Parkinson's disease? Evidence from 3 cases. *Mov Disord* 2012;27:716-719.
20. Visanji NP, Marras C, Kern DS, Dakheel AA, Gao A, Liu LW, et al. Colonic mucosal  $\alpha$ -synuclein lacks specificity as a biomarker for Parkinson disease. *Neurology* 2015;84:609-616.