

# 척수소뇌성 운동실조증 제7형

아주대학교 의과대학 의학유전학과

정선용 · 장석훈 · 김현주

## Spinocerebellar ataxia 7 (SCA7)

Seon-Yong Jeong, Seok-Hun Jang, and Hyon J. Kim

Department of Medical Genetics, School of Medicine, Ajou University, Suwon, Korea

The autosomal dominant spinocerebellar ataxias (SCAs) are a group of neurodegenerative diseases, clinically and genetically heterogeneous, characterized by degeneration of spinocerebellar pathways with variable involvement of other neural systems. At present, 27 distinct genetic forms of SCAs are known: SCA1–8, SCA10–21, SCA23, SCA25–28, DRPLA (dentatorubral–pallidolulsian atrophy), and 16q–linked ADCA (autosomal dominant cerebellar ataxia). Epidemiological data about the prevalence of SCAs are restricted to a few studies of isolated geographical regions, and most do not reflect the real occurrence of the disease. In general a prevalence of about 0.3–2 cases per 100,000 people is assumed. As SCA are highly heterogeneous, the prevalence of specific subtypes varies between different ethnic and continental populations. Most recent data suggest that SCA3 is the commonest subtype worldwide; SCA1, SCA2, SCA6, SCA7, and SCA8 have a prevalence of over 2%, and the remaining SCAs are thought to be rare (prevalence <1%). In this review, we highlight and discuss the SCA7. The hallmark of SCA7 is the association of hereditary ataxia and visual loss caused by pigmentary macular degeneration. Visual failure is progressive, bilateral and symmetrical, and leads irreversibly to blindness. This association represents a distinct disease entity classified as autosomal dominant cerebellar ataxia (ADCA) type II by Harding. The disease affects primarily the cerebellum and the retina by the moderate to severe neuronal loss and gliosis, but also many other central nervous system structures as the disease progresses. SCA7 is caused by expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in the *ATXN7* gene encoding a polyglutamine (polyQ) tract in the corresponding protein, ataxin-7. Normal *ATXN7* alleles contain 4–35 CAG repeats, whereas pathological alleles contain from 36–>450 CAG repeats. Immunoblot analysis demonstrated that ataxin-7 is widely expressed but that expression levels vary among tissues. Instability of expanded repeats is more pronounced in SCA7 than in other SCA subtypes and can cause substantial lowering of age at onset in successive generations termed ‘anticipation’ so that children may become diseased even before their parents develop symptoms. The strong anticipation in SCA7 and the rarity of contractions should have led to its extinction within a few generations. There is no specific drug therapy for this neurodegenerative disorder. Currently, therapy remains purely symptomatic. Cellular models and SCA7 transgenic mice have been generated which constitute valuable resources for studying the disease mechanism. Understanding the pathogenetic mechanisms of neurodegeneration in SCAs should lead to the identification of potential therapeutic targets and ultimately facilitate drug discovery. Here we summarize the clinical, pathological, and genetic aspects of SCA7, and review the current understanding of the pathogenesis of this disorder. Further, we also review the potential therapeutic strategies that are currently being explored in polyglutamine diseases.

**Key Words :** Spinocerebellar ataxias, Autosomal dominant, SCA7, Ataxin-7, CAG repeat

척수소뇌성 운동실조증(spinocerebellar ataxia, SCA)은 신경퇴행성 질환 중 하나로, 주로 진행성 운동실조, 구음장애(dysarthria), 연하장애(dysphagia) 등을 특징으로 하는 유전질환이다<sup>1-4)</sup>. 척수소뇌성 운동실조증은 현재까지 27종의 유형이 보고되고 있다<sup>3, 4)</sup>. DRPLA (dentatorubral-pallidoluysian atrophy)와 16q-linked ADCA (autosomal dominant cerebellar ataxia)를 제외하고 유형별로 번호가 매겨져 있으며, 여러 가지 임상증상과 유전적 원인에 따라 분류되어 있다<sup>3, 4)</sup> (Table 1). 이러한 번호는 염색체 상에서 질환에 관계된 유전자의 위치가 밝혀진 순서대로 붙여졌는데, SCA9와 SCA24는 아직 정해지지 않았고, SCA19와 SCA22는 동일 유전자 이상에 의한 동일한 질환이 서로 다른 유형의 변

호로 정해졌을 가능성이 높다. 모든 척수소뇌성 운동실조증에서는 진행성 보행 장애(gait ataxia)가 나타나며, 손 및 눈의 움직임, 그리고 말하기 등에서 조정장애가 나타나기도 한다. 발병연령은 3염기반복배열의 증폭정도에 따라 생후 몇 개월에서 70세까지 매우 다양하며, 척수소뇌성 운동실조증의 모든 유형은 상염색체 우성으로 유전되어 50%의 자녀에게 대물림 된다.

많은 척수소뇌성 운동실조증은 반복(repeat)서열의 과증폭에 의해 발병되는데, SCA1, 2, 3, 6, 7, 12, 17, DRPLA의 경우에는 CAG 반복서열의 증폭으로 발병되고, SCA8의 경우에는 CTG 반복서열, SCA10은 ATTCT 반복서열의 증폭에 의해 발병 된다(Table 1). 대부분의 SCA 유형은 일반적

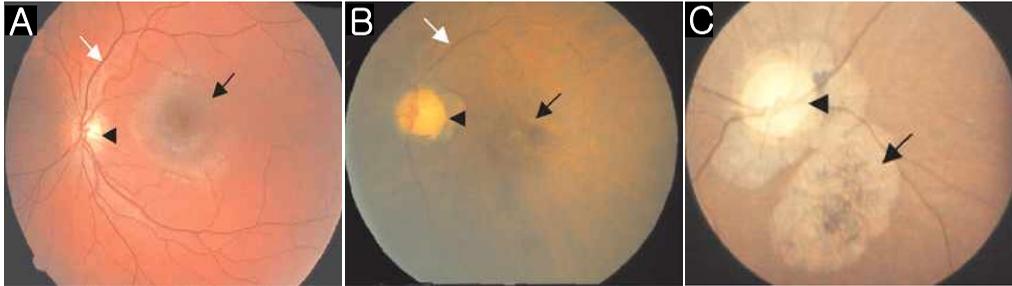
**Table 1.** Genetic classification of spinocerebellar ataxias (Reproduced from Duenas et al.<sup>3)</sup> and Bird TD.<sup>4)</sup>

SCA subtype	Locus	Gene	Protein	Mutation	Normal repeat	Intermediate repeat	Abnormal repeat
SCA1	6p22.3	<i>ATXN1</i>	Ataxin 1	CAG repeat	6-44	36-38	39-91
SCA2	12q24.13	<i>ATXN2</i>	Ataxin 2	CAG repeat	~30	·	33->500
SCA3	14q32.12	<i>ATXN3</i>	Ataxin 3	CAG repeat	~47	48-51	53-86
SCA4	16q24-qter	<i>SCA4</i>	U	U	·	·	·
SCA5	11q13.2	<i>SPTBN2</i>	Beta-III spectrin	D, MM	·	·	·
SCA6	19p13.13	<i>CACNA1A</i>	CACNA1A	CAG repeat	~18	19	20-33
SCA7	3p21.1-p12	<i>ATXN7</i>	Ataxin 7	CAG repeat	4-35	28-35	36->450
SCA8	13q21	<i>KLHLIAS</i>	Kelch-like I	CTG repeat	15-50	50-70	80->800
SCA9	Not assigned	U	U	U	·	·	·
SCA10	22q13.31	<i>ATXN10</i>	Ataxin 10	ATTCT repeat	10-22	·	280->4500
SCA11	15q14-q21.3	<i>SCA11</i>	U	U	·	·	·
SCA12	5q32	<i>PPP2R2B</i>	PPP2R2B	CAG repeat	7-31	·	55-78
SCA13	19q13.33	<i>KCNC3</i>	KCNC3	MM	·	·	·
SCA14	19q13.42	<i>PRKCG</i>	PRKCG	MM	·	·	·
SCA15	3p24.2-pter	U	U	U	·	·	·
SCA16	8q23-q24.1	U	U	U	·	·	·
SCA17	6q27	<i>TBP</i>	TBP	CAG repeat	25-44	·	45-63
SCA18	7q31-q32	U	U	U	·	·	·
SCA19	1p21-q21	U	U	U	·	·	·

**Table 3.** Clinical characteristics of SCA7 patients (reproduced from David et al.<sup>13)</sup> and Lebre and Brice.<sup>7)</sup>

SCA subtype	Locus	Gene	Protein	Mutation	Normal repeat	Intermediate repeat	Abnormal repeat
SCA19	1p21-q21	U	U	U	·	·	·
SCA20	11p13-q11	U	U	U	·	·	·
SCA21	7p21.3-p15.1	U	U	U	0-25%	25-75%	75-100%
SCA22	1p21-q23	U	U	U	·	·	·
SCA23	20p13-p12.2	U	U	U	·	·	·
SCA24	Not assigned	U	U	U	·	·	·
SCA25	2p21-p15	U	U	U	·	·	·
SCA26	19p13.3	U	U	U	·	·	·
SCA27	13q33.1	<i>FGF14</i>	FGF14	MM	·	·	·
SCA28	18p11.22-q11.2	U	U	U	·	·	·
DRPLA	12p13.31	<i>ATN1</i>	Ataxin 1	CAG repeat	~25	·	48-93
16q-linked ADCA**	16q22.1	<i>PLEKHA4</i>	Purification 1	5' SNS	·	·	·

\*SCA19 and 22 are likely allelic forms of the same gene. \*\*16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia. The gene encoding purification 1 lies on the same chromosomal region where the SCA4 gene localizes. DRPLA, dentatorubral-pallidoluysian atrophy; D, deletion; M, missense mutation; SNS, single-nucleotide substitution; U, unknown. Dystonia, Bulbar palsy, Nystagmus



**Fig. 1.** Retinal degeneration in SCA7. Fundoscopy images of a non-affected (A) and two SCA7 patients (B, C). (A) Note the normal appearance of the macula (black arrow) and the optic disk (arrowhead), and the well-developed vasculature (white arrow) in the control individual. (B) The retina of a patient aged 40 with 52 CAG repeats displays an atrophic macula (black arrow), very pale optic disk (arrowhead), and poor vasculature (white arrow). (C) The retina of a patient who was decreased eyesight at the age of 20 years and died at 28 years shows an extremely pale optic disc (arrowhead), and atrophy of the pigmented epithelium and choroid layer (arrow) (Excerpted from the review by Michalik et al.<sup>8)</sup>).

으로 반복서열의 증폭정도와, 발병연령 및 증상의 심각성 간에 연관관계가 있다. 보통 반복서열의 증폭 횟수가 클수록 환자의 발병연령은 낮아지며, 특히 SCA1, 2, 3, 7의 경우에는 표현축진(anticipation)의 양상이 크게 나타나는데, 이것은 세대를 거쳐 내려감에 따라 반복회수가 늘어나 증상이 더 빨

## SCA7의 개요

### 1. 증상

척수소뇌성 운동실조증 제7형(SCA7)은 소뇌실조증 외에

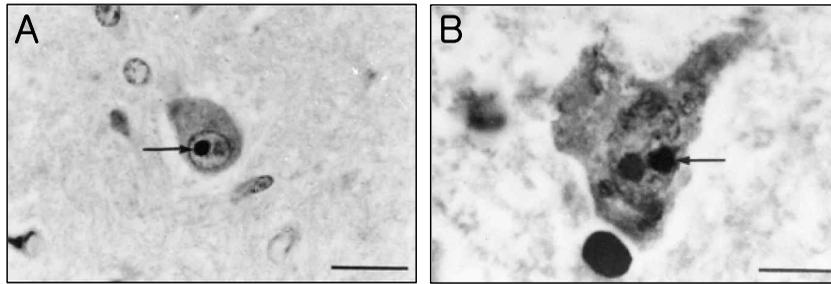
**Table 2.** Modified Harding's classification of atosomal dominant cerebellar ataxias (ADCAs) (excerpted from Duenas et al.<sup>3)</sup>)

ADCA type	ADCA I	ADCA II	ADCA III
Clinical presentation	Cerebellar syndrome with ophthalmo-plegia, pyramidal and extrapyramidal signs, cognitive impairment, and peripheral neuropathy	Cerebellar syndrome with pig-mentary retinopathy	Pure cerebellar syndrome
Neuropathology	Degeneration of the cerebellum, and of the basal ganglia, cerebral cortex, optic nerve, pontomedullary systems, spinal tracts, and peripheral nerves	Cerebellar and pigmen- tary re- tinal degeneration	Cerebellar degeneration
Genetic loci	SCAs 1, 2, 3, 4, 8, 10, 12, 13, 17, 18, 19/22, 20, 21, 23, 25, 27, 28, DRPLA	SCA7	SCAs 5, 6, 11, 14, 15, 16, 26

리 나타나고, 심하게 나타남을 의미한다.

Harding은 임상적 증상에 따라 상염색체 우성 소뇌성 운동실조증(ADCA)을 세 가지 유형으로 분류하였다<sup>5)</sup> (Table 2). 비록 이 분류는 유전적인 분류는 아니지만, 임상 진료의 가이드라인으로서 또한, 진단을 위한 유전자검사의 순서를 정하는 데 있어서 매우 유용하다. ADCA II에는 SCA7이 유일하게 속한다.

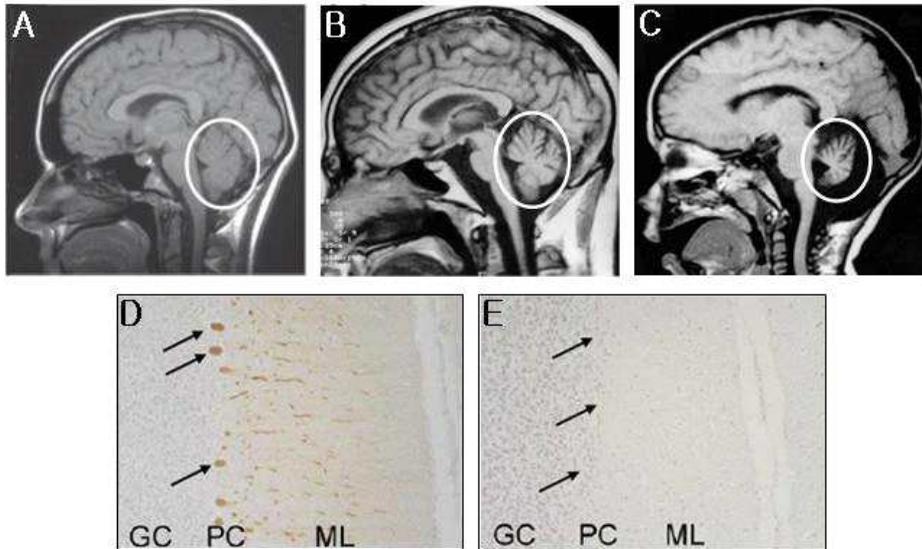
망막색소병증(pigmentary retinopathy)을 특징으로 한다<sup>6-8)</sup>. Froment 등<sup>9)</sup>에 의해 처음 보고되었으며, 비균일의 매우 다양한 임상증상, 증상의 정도, 발병연령으로 특징지어졌다<sup>10, 11)</sup>. SCA7은 구음장애와 연하장애를 동반하는 진행성 소뇌 운동실조증과, 중심시력의 소실이 진행되어 실명을 하게 되는 망막색소변성증(pigmentary retinal dystrophy)을 주요 특징으로 한다<sup>7, 8, 12-14)</sup> (Table 3). 초기증상으로 소뇌성 운동실조가 발생하기 전에 항상 색각이상과 중심시력의 이상이 먼저 나타난다. 망막의 퇴화는 진행적이고, 결국에는 실명에 이르게 된다<sup>8)</sup> (Fig. 1). Fig. 2의 MRI 결과에서 볼 수 있듯이 소뇌전반에 걸친 위축이 일어나게 되며, 표현축진에 의해 CAG 반복수가 적은 부(46 반복, 44세)에 비해 CAG 반복수



**Fig. 3.** Neuronal intranuclear inclusions (see arrows) in regions of the brainstem in a juvenile case of SCA7 detected by the polyglutamine-specific monoclonal 1C2 antibody. (A) Inferior olivary complex. (B) Pontine nuclei. Bar 25  $\mu$ m. (Excerpted from Holmberg et al.<sup>17)</sup>)

가 많은 자(133반복, 4세)의 소뇌위축이 더 빠르게 진행되며 동반하는 임상증상도 더 심각하다<sup>15)</sup> (Fig. 2A-C). 특히, 표현 축진이 나타난 경우, 평균 발병연령은 10대 후반에서 20대

정능력 저하가 선행해서 나타나며, 구음장애, 연하장애, 운동 근육의 조절능력 소실로 점차 진행되게 된다<sup>7, 8, 12-14)</sup>.



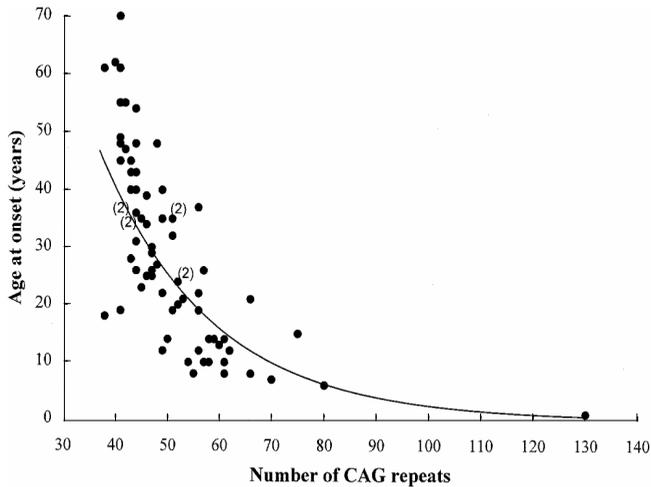
**Fig. 2.** Cerebellar degeneration in SCA7. Magnetic resonance imaging of a control individual (A) and a SCA7 patient aged 44 with 46 CAG repeats (B) and his son aged 4 with 113 CAG repeats (C). (B) Note marked wasting of brainstem and cervical spinal cord and mild vermian atrophy. (C) There is massive cerebellar atrophy with pronounced enlargement of the cisterna magna, and normal appearance of brainstem and cervical spinal cord. Histology of the cerebellar cortex of a control individual (D) and a SCA7 patient with 55 CAG repeats (E), stained with an antibody against calbindin to visualize Purkinje neurons. Note the intensely labeled bodies of Purkinje cells (PC) (arrows), and their dendritic extensions within the molecular layer (ML) in the control cerebellum (D). The cerebellum of a SCA7 patient (E) who was deceased at the age of 20 years and died at 45 years displays a dramatic loss of Purkinje neurons (arrows). GC, granular cell layer (Reproduced from Infante et al.<sup>15)</sup> and Michalik et al.<sup>8)</sup>).

초반으로 매우 빠르다. 이른 나이에 발병할수록 진행되는 속도가 빠르고 증상이 심한 반면, 늦게 발병하는 경우에는 느리게 진행하고, 증상도 경하다. 소뇌의 위축에 의한 소뇌성 운동실조 증상으로는 운동조절이상, 길항운동반복불능증, 조

## 2. 원인

ATXN7 (또는 SCA7) 유전자의 CAG 3염기반복배열의 증폭(36 이상)에 의해 변이된 ataxin-7 돌연변이 단백질은

SCA7 환자의 림프모세포(lymphoblast)의 핵 내에 다량으로 존재하는 것이 밝혀졌다<sup>16)</sup>. 긴 polyQ 확장부위만을 특이적으로 인식하는 1C2 monoclonal 항체를 사용한 Western blot 방법을 통해, 주로 이른 나이에 발병한 SCA7 환자들의 림프모세포와 대뇌피질에서 130 kDa의 단백질을 검출하였는데, 이것은 다른 ADCA 환자나 정상대조군에서는 발견되지 않았다. SCA7 질환은 단백질 수준에서 이상 기능의 획득(gain of function)에 의해 유발되는 것으로 보인다. 변이 단백질이 신경세포의 핵 내에 점차적으로 축적(aggregate 및 inclusion 형성)되고 이것이 독성으로 작용해 신경세포를 사멸시켜 발병하게 된다<sup>17)</sup> (Fig. 3). 글루타민(glutamine, Q)의 확장은 polyQ 영역에 구조적 변화를 주어 질환을 일으키는 것으로 추정되며, 이는 1C2 항체를 사용하여 긴 반복서열만을 특



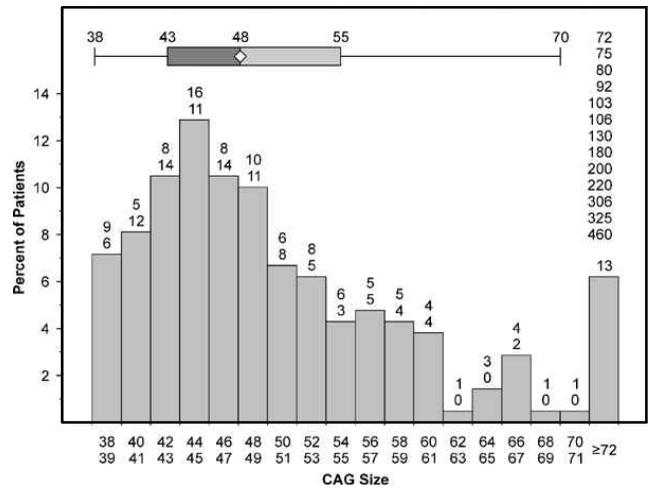
**Fig. 5.** Correlation between the age at onset and the number of CAG repeats in expanded alleles in 77 SCA7 patients. Values in parentheses indicate the number of patients (Excerpted from David et al.<sup>6)</sup>).

이적으로 관찰한 초기의 연구결과에 의한 것이다<sup>16, 18)</sup>. 소녀의 경우 운동을 담당하는 Purkinje cell의 점차적인 소실에 의해 점진적인 운동실조가 발생하게 된다<sup>8)</sup> (Fig. 2D, E). 한편, 헌팅톤병(Huntington’s disease, HD)의 연구결과를 통해 polyQ를 가지고 있는 단백질의 정상적 기능의 손실(loss of function)도 질병을 일으킬 수 있음이 확인되었으며<sup>19)</sup>, 이 결과를 볼 때 SCA7의 경우에도 정상적 *ATXN7* 유전자의 기능손실이 질환의 원인에 관여할 가능성도 배제할 수 없다.

**3. 유전형-표현형 상관관계**

정상군의 *ATXN7* 유전자의 CAG 반복수는 대부분 4-18

로 10 CAG가 전체의 70-80%를 차지한다. 정상군에서 28-35 CAG는 전체의 0.5% 이하이다<sup>20)</sup>. *ATXN7* 유전자의 CAG 반복수가 36 이상일때 환자군에 포함되며 450 이상의 반복이 보고된 경우도 있다(Table 1). 지금까지 보고된 SCA7환자의 평균 CAG 반복수는 48이며 사분위수범위(IQR, inter-quartile range)는 43-55로 보고되고 있다<sup>8)</sup> (Fig. 4). SCA7의 발병연령은 CAG 반복수에 따라 다르며, 평균 발병연령은 30세이며, 사분위수범위(IQR)는 18-41세이다<sup>8)</sup>. SCA7은 SCA 유형중에서도 표현축진이 강하게 나타나며, CAG 반복수와 발병연령은 반비례하게 나타난다<sup>12)</sup> (Fig. 5).



**Fig. 4.** Histogram representation of CAG repeat size in 212 SCA7 patients. The data is summarized in a box-whisker plot [Median (diamond), 48 repeats; IQR, 43-55 repeats] (Excerpted from the review by Michalik et al.<sup>8)</sup>).

**4. 진단**

임상증상 및 가족력을 토대로 진단할 수 있으나, 분자유전학 검사를 통해 CAG의 3염기반복배열의 증폭을 확인하여 확진할 수 있다. MRI와 CT를 통해 어느 정도 질환이 진행된 상태에서의 소뇌와 주변 뇌조직의 위축을 확인하여 진단할 수도 있다(Fig. 2A-C).

**5. 발병률 및 유병률**

SCA7의 발병률(incidence rate)은 100,000명 당 0.3-2명으로, 인종과 민족 간에 차이가 있다<sup>8)</sup>. 한국인의 진행성 소뇌운동실조증 환자를 대상으로 한 SCA 유형별 유병률(prevalence rate)에 대한 연구결과는, 연구기관에 따라 큰 편차가 발생하고 있음을 알 수 있다<sup>21-24)</sup> (Table 4). 4군데의 연구

결과를 종합하여 평균하면, 한국인에서 SCA2, SCA3, SCA6의 빈도가 높았으며, SCA7은 약 3.5%의 빈도를 나타내었다. 이러한 결과는 전 세계적으로 종합한 결과와 비슷하였으나 일본과는 상이하였다. 특히, 일본의 경우<sup>25)</sup> DRPLA의 유병률이 특이적으로 높는데 비해 한국은 SCA2의 유병률이 상대적으로 높았다. 하지만, 한국의 경우 SCA 유형이 밝혀지지 않은(unknown) 경우가 약 70%로 외국의 30% 전후에 비해 매우 높아, 한국인의 SCA 유형별 유병률에 대한 정확한 통계를 알기 위해서는 진단과 유전자검사의 정확도를 높이는 것이 필요하다고 생각된다.

6. 치료

SCA7을 포함한 모든 유형의 SCA에서 현재까지 근본적이고 확실한 치료법은 없으며, 병의 진행을 늦추거나, 예방할 수 있는 방법도 없다. 다만 일시적이고 불충분한 대증요법만이 시행 및 적용되고 있는데, 많은 SCA 환자의 떨림(tremor)에는 budipine이나 clonazepam을 실험적으로 투여해, 특히 SCA2의 떨림에는 만성적 시상 자극요법을 써 치료효과를 얻기도 한다<sup>1)</sup>. 기타 근긴장이상에는 botulinum toxin을, 대부분의 SCA에 일반적인 근경련에는 마그네슘, chinine, mexiletine을, 경직에는 baclofen, tizanadine, mimentine을 투여해 증상을 호전시키기도 한다<sup>3)</sup>. 운동실조나 보행장애에는 휠체어나 보행기 등의 물리적 보조기구가 가장 효과적이며, 언어장애에는 컴퓨터 보조기기, 시력이상 교정과 보조적 예방에는 특수 안경이나 선글라스가 사용되며, 기타 항산화제나 비타민보조제가 보조요법으로 사용된다.

Ataxin-7 단백질의 구조 및 국재(localization)

1. ATXN7 유전자와 ataxin-7 단백질

1995년 SCA7 질환의 원인 유전자가 3번 염색체 3p21.1-p12에 위치한다는 것이 밝혀졌으며<sup>26-28)</sup>, 1997년 positional cloning에 의해 SCA7의 원인 유전자(ATXN7)가 동정되었다<sup>29)</sup>. 7.5 kb 크기의 전사체(transcript)는 성인과 태아 조직의 어디에서나 발현된다<sup>29,30)</sup>. SCA7 cDNA는 892개의 아미노산으로 구성된 ataxin-7 (95 kDa) 단백질을 암호화한다<sup>29)</sup>. ATXN7에는 13개의 엑손(exon)이 존재하며, 유전자의 총 크기는 약 140 kb에 달한다<sup>31)</sup>.

ATXN7의 splicing variant도 발견되었는데, 이 단백질은 ataxin-7b로 명명되었으며, ataxin-7에 비해 엑손 12와 13 사이에 67 bp의 염기가 추가적으로 존재하여 945개의 아미노산(101 kDa)으로 구성되어 있는 것이 밝혀졌다<sup>32)</sup>. 이 variant는 주로 중추신경계(CNS)에 존재하며, CAG가 확장되었을 때에는 질병을 일으키는 것으로 알려졌다<sup>32)</sup>. Ataxin-7에는 몇 가지 구분되는 영역이 존재하는데, polyalanine 및 polyglutamine (polyQ) 반복서열, nuclear localization signal (NLS)과 두 개의 serine-rich region이 그것에 해당된다. PolyQ 영역의 하류에는 SH3-binding domain으로 추정되는 4개의 polyproline 서열이 존재한다. 또한 Mushegian 등은 arrestin에서 발견되는 motif와 상동성을 갖는 짧은 motif를

Table 4. Prevalence of spinocerebellar ataxia subtypes in Korean patients with progressive cerebellar staxia

Subtype	Jin et al. <sup>21)</sup>	Kim et al. <sup>22)</sup>	Lee et al. <sup>23)</sup>	Bang et al. <sup>24)</sup>	Korean total	Japanese <sup>25)</sup>	Worldwide <sup>1)</sup>
SCA1	0% ( 0) <sup>†</sup>	4.0% ( 3)	2.4% ( 6)	3.0% ( 2)	2.3%	5.5%	10%
SCA2	12.6% (11)	14.5% (11)	6.7% ( 17)	4.5% ( 3)	8.7%	2.4%	10%
SCA3	4.6% ( 4)	15.8% (12)	5.9% ( 15)	14.9% (10)	8.5%	27.6%	29%
SCA6	6.9% ( 6)	2.6% ( 2)	4.0% ( 10)	14.9% (10)	5.8%	25.5%	13%
SCA7	0% ( 0)	2.6% ( 2)	1.6% ( 4)	16.4% (11)	3.5%	0%	3%
DRPLA	3.5% ( 3)	-	-	-	0.6%	7.3%	-
Rare*	-	-	-	-	0%	0.3%	2%
Unknown	72.4% (63)	60.5% (46)	79.4% (201)	6.3% (31)	70.6%	31.5%	33%
Study No.**	87	76	253	67	483	330	1429

\*Rare (less than 1%) SCA subtypes including SCA10, SCA12, SCA14, SCA17, SCA27, etc. \*\* Total study number of the patients with progressive cerebellar ataxia. ( )<sup>†</sup> Case number. DRPLA, dentatorubral pallidoluysian atrophy.

ataxin-7에서 발견했다<sup>33</sup>). 실제로 *in vitro*에서 ataxin-7에 존재하는 이 arrestin-like sequence는 phosphate와 결합하였다. 또한 마우스에서 SCA7 유전자의 homolog도 동정되었는데, DNA (88.2%)와 단백질(88.7%)에서 높은 상동성을 보였다<sup>34</sup>). CAG 반복서열 부위도 마우스에서 보존되어 있으나, 분석된 모든 마우스에서 5CAG 반복서열만이 발견되었다. Northern blot 분석법을 통하여, ataxin-7은 모든 성체 마우스 조직에서 발현되며 특히 뇌, 심장, 간, 신장에서 높게 발현되는 것이 밝혀졌다<sup>34</sup>). 또한 arrestin homology domain과 NLS도 마우스의 homolog에서 발견되었다.

## 2. 뇌에서 ataxin-7의 국재(localization)

Ataxin-7의 역할은 현재까지도 정확히 알려져 있지 않으나, 발현연구는 그것의 정상적 기능과 질병을 일으키는 기전에 대한 귀중한 정보를 제공할 것이다. Lindenberg 등은 정상인의 뇌에서 *in situ* hybridization 방법을 통해 mRNA 수준에서 ataxin-7의 발현양상 및 발현분포에 대한 연구를 수행하였는데, 이 연구에서 ataxin-7은 주로 신경세포에서 발현되었다<sup>35</sup>).

몇몇의 연구그룹들은 CNS와 non-CNS 조직에서 ataxin-7의 발현양상을 확인하기 위해 정상 ataxin-7과 반응하는 monoclonal 및 polyclonal 항체를 이용하였다<sup>36-38</sup>). 이러한 immunoblotting 방법을 통해 ataxin-7이 많은 조직에서 폭넓게 발현되며 발현수준은 각 조직에 따라 차이가 있음이 밝혀졌다<sup>37</sup>). 면역조직학적 염색(immunohistochemical staining) 연구가 이어졌으며, 이것을 통해 ataxin-7은 폭넓게 발현되며, 대부분의 신경세포에서는 주로 세포체(cell body)와 돌기(process)에서 발현되는 것이 밝혀졌다. 대부분의 신경세포에서 ataxin-7은 핵 내에서 존재하는 것이 관찰되었으나, 세포질 구획(cytoplasmic compartment)에서도 존재하는 것이 확인되었다. Double immunolabelling과 confocal microscopy 법을 이용한 연구에 의하면 일부 ataxin-7은 소포체(endoplasmic reticulum)의 표지자(marker)인 Bip/Grp78과 함께 위치하였으나, 미토콘드리아(mitochondria)나 trans-Golgi network의 표지자와는 함께 위치하지 않았다<sup>36</sup>). 핵 내부에서 발견되는 더욱 강하고 현저한 ataxin-7 면역반응력(immunoreactivity, IR)이 SCA7 질환의 주요 병소인 교뇌(pons)와 inferior olive의 신경세포에서 관찰되었으며, 이것은 ataxin-7의 세포내 위치와 양이 위치특이적 방식에 의하여 조절되고 있음을 시사한다. 그러나 세포질 및 핵에 존재하

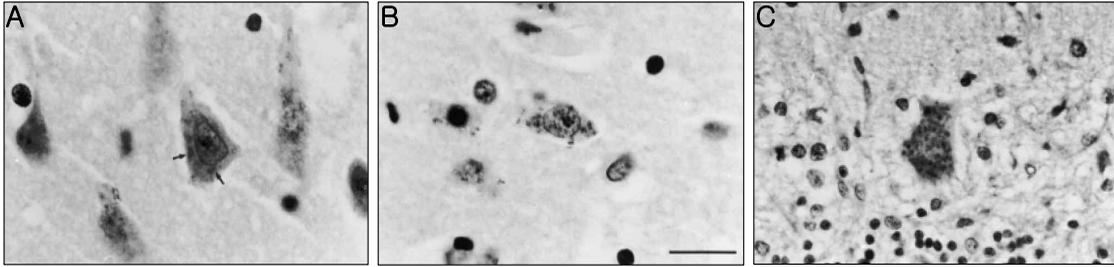
는 강한 ataxin-7 면역반응력이 SCA7의 병소를 결정짓지는 않으며 신경세포 손실의 정도와도 항상 관련이 있는 것은 아니다. 예를 들면, SCA7의 주요 병소인 Purkinje 세포에서 면역반응력은 약하게 나타난다<sup>36</sup>). 또한 ataxin-7의 면역반응력은 망막 전반에서 관찰되며 주로 세포체(cell body) 내와 원추광수용체(cone photoreceptor)의 photosensitive outer segment에서 강하게 나타난다<sup>37</sup>).

Jonasson 등의 SCA7 환자와 정상대조군을 비교한 발표<sup>38</sup>)에서 ataxin-7의 발현은 CNS 신경세포의 전반에 걸쳐 확인되었으며, 소뇌의 Purkinje 세포, 해마(hippocampus)의 일부, 대뇌피질(cerebral cortex)에서 특히 높게 나타났다. Ataxin-7의 발현은 병소에 국한되지 않으며 환자와 정상대조군 간에도 분명한 차이가 존재하지 않았다. Ataxin-7의 세포내 분포의 경우 주로 핵 내부에 존재하였다(Fig. 3). 그러나 소뇌의 Purkinje 세포 내의 분포에서는 환자와 다양한 나이의 정상대조군 간에 차이가 존재하였다. SCA7 환자의 특정 뇌 영역, 즉 모서리위이랑(supramarginal gyrus), 해마(hippocampus), 시상(thalamus), 슬상체(geniculate body), 교뇌 핵(pontine nuclei)의 신경세포의 세포질에서도 ataxin-7 단백질의 발현이 밝혀졌다. 하지만 세포질에 존재하는 ataxin-7은 inclusion을 형성하지 않았다<sup>17</sup>)(Fig. 6). 이러한 세포질의 ataxin-7은 정상대조군에서는 발견되지 않았다.

Ataxin-7의 발현은 마우스의 배아발달 기간 및 조사된 모든 성체 마우스조직에서 Northern blot 및 Western blot 방법을 통해 관찰되었다<sup>34</sup>). 뇌에서 면역조직학적 염색방법을 통해 확인된 ataxin-7의 발현양상은 인간의 경우와 유사하였으며, 소뇌, 일부 뇌간의 핵(brainstem nuclei), 대뇌피질 및 해마에서 관찰되었다. 이러한 결과들을 볼 때 ataxin-7은 구조 및 발현양상의 측면에서 진화적으로 오랫동안 보존되었으며 마우스와 인간에서 그 역할도 유사하리라 추정된다.

## 변이 ataxin-7의 응집(agggregation)

Neuronal intranuclear inclusions (NIIs)이라고 하는, ataxin-7을 포함하는 응집체(aggregate)는 한 SCA7 환자의 몇몇 뇌 부위의 신경세포에서 최초로 관찰되었으며<sup>17</sup>), 이것은 poly Q 질환과 관련이 있는 특징적 형태로 판명되었다<sup>18</sup>)(Fig. 7). NII는 SCA7 환자의 뇌와 망막에서 1C2 항체와 항 ataxin-7 항체를 이용하여 관찰되었다<sup>36-38</sup>). NII는 SCA7에서 심각한 신경세포의 손실이 나타나는 부위인 inferior olivary



**Fig. 6.** Cytoplasmic staining of neurons in different brain regions of a juvenile case of SCA7 detected by the polyglutamine-specific monoclonal 1C2 antibody. (A) Hippocampus. (B) Striatum. (C) Cerebellum. Bar 25  $\mu$ m. (Excerpted from Holmberg et al.<sup>17)</sup>)

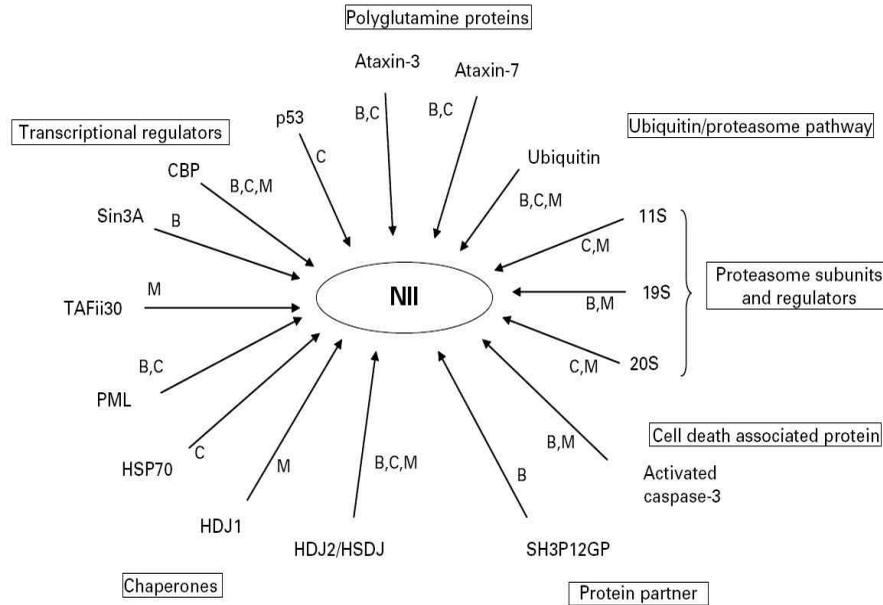
complex에서 가장 흔하게 발견된다<sup>17)</sup>. NII는 또한 대뇌피질을 포함하여, 질환과 관련이 없는 다른 뇌 영역에서도 관찰된다. 이것은 NII가 SCA7에서 심각한 신경세포의 손실이 나타나는 부위에만 국한되어 존재하지 않음을 뜻한다. 반대로 40세 이후에 발병하는 41개의 반복서열을 가진 환자의 뉴런에서는 NII가 관찰되지 않았다<sup>37)</sup>. 또한 confocal microscopy에 의한 관찰을 통해 어느 정도의 inclusion은 환자조직의 어디에서나 발견되나, 대뇌피질의 1%에서 inferior olive의 60%까지, 그 정도가 다양함이 확인되었다<sup>17)</sup>. Immunogold labeling을 이용한 전자현미경을 통해, ataxin-7의 면역반응력을 나타내는 NII는 과립(granule)성 및 미세섬유(filament)성 혼합물을 포함하는 짙은 응집체로 관찰되었다<sup>39)</sup>. Inclusion은 많은 연구자들에 의하여 질병의 원인으로 규정되고 있으나, 그것은 단순히 질병의 특징이거나<sup>40, 41)</sup>, 오히려 세포의 방어기작 중 하나일 수도 있다<sup>42, 43)</sup>. 퇴행성 진행에서 NII의 역할은 아직도 논란의 대상이 되고 있다. NII는 확장된 poly Q 영역을 가진 돌연변이 단백질들이 축적되어 유발되는데, 여기에는 poly Q 확장형 단백질뿐만 아니라 각종 전사요소(transcription factor), 핵체구성물(nuclear body component), ubiquitin-proteasome system (UPS)의 구성요소, 일부 chaperone 단백질들이 포함되며, 이렇게 외부와 격리된 단백질들은 그들의 기능장애로 이어져 결국 신경세포에 독성으로 작용할 수 있다<sup>44)</sup>. Poly Q 확장 단백질은 misfolding, 회전(turnover), 분해 등에 이상이 발생해 축적된다. 마우스 모델에서 poly Q 확장 단백질의 핵 내 축적을 막거나 misfolded poly Q 단백질을 제거하니 독성이 저해되는 효과가 나타났다<sup>45-47)</sup>.

Promyelocytic leukemia protein (PML) nuclear body는 poly Q을 포함하는 단백질(ataxin-7 및 ataxin-1)과 공존하는 것이 밝혀졌다<sup>48, 49)</sup>. 더욱이 PML의 정상적 핵 내 분포는

돌연변이 ataxin-1과 ataxin-3를 발현시킬 때 변화되었다<sup>49, 50)</sup>. SCA7이나 다른 poly Q 질환의 환자 뇌에서, PML body는 뉴런의 NII에서 종종 발견된다<sup>51)</sup>. 흥미롭게도, PML body는 큰 NII에서 보다는 작은 NII에서 자주 관찰되었는데<sup>52)</sup>, 이것은 PML body가 poly Q 단백질의 응집(aggregation) 발생의 초기단계와 관련이 있음을 보여준다. PML body는 핵 전반에 걸쳐 반점모양을 띠는 형태로 존재하는 여러 단백질의 복합체로서<sup>53-55)</sup>, 전사조절, 세포의 성장조절과 세포자멸사(apoptosis)에 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>56, 57)</sup>. PML body는 핵 단백질의 저장구획으로 보여지기도 하며<sup>54)</sup>, PML isoform에 따라 각기 다른 세포내 기능을 수행하는 것으로도 보인다<sup>58)</sup>. 반면 clastosome은 PML body의 부속집합으로서 UPS의 요소들을 포함하는 것으로 보이는데, 핵 내에서 단백질의 분해장소로 판단되며<sup>59)</sup>, 그것의 핵 내 운동성과 일시성에 기인하여 외부 및 misfold 단백질의 핵 내 감시자(면역체계에서와 유사한)로서의 역할을 하는 것으로도 보인다<sup>59, 60)</sup>. 최근에 발표된 논문에 의하면, PML body의 양과 조성은 변이 ataxin-7의 응집에 극적인 영향을 끼치며, 특히 PML의 한 isoform인 PML IV는 UPS, chaperone 및 변이 ataxin-7 (또는 다른 확장형 poly Q 단백질)을 특정 핵체(nuclear body)에 격리시켜 proteasome 의존성 단백질분해를 유도해 결국 이상 단백질을 분해(또한 응집억제)하여 독성을 감소시키는 역할을 한다는 것이 밝혀졌다<sup>61)</sup>.

세포모델 및 SCA7 환자의 뇌 모두에서 활성화된 caspase-3가 inclusion에 포함되어있기도 하였으며, caspase-3는 피질뉴런에서 과발현되어 있었다. 이것은 질병의 진행에 어떠한 작용을 하는 것으로 보인다.

## SCA7의 병인기전 및 동물모델



**Fig. 7.** Composition of intranuclear inclusions (NIIs) in human SCA7 brain (B), SCA7 cellular models (C) and SCA7 mouse models (M): CBP: CREB-binding protein, PML: promyelocytic leukaemia protein, HSP: Heat shock protein, HDJ1/2: proteins of the HSP40 family; SH3P12GP: SORBS1 gene products. (Excerpted from the review by Lebre and Brice<sup>7)</sup>).

Lebre와 동료들은 ataxin-7과 결합하는 단백질을 찾기 위해 인간의 망막에서 얻은 cDNA library를 조사하였다<sup>62)</sup>. 그 결과, R85 단백질을 찾아낼 수 있었으며, 그것은 CAP (Cbl associated protein)의 splice variant 형태였다<sup>63)</sup>. R85와 CAP는 SORBS1 유전자(SH3P12라고도 함)의 alternative splicing에 의해 형성된다. R85 cDNA는 NLS와 3개의 SH3 domain을 가지며 정상 및 돌연변이 ataxin-7과 상호작용한다. SORBS1 유전자 산물(SH3P12GP)은 소녀의 Purkinje 세포에서 발현되며, ataxin-7은 SCA7 환자 뇌의 NII에서 SH3P12GP와 공존한다. 이들의 상호작용에 대한 연구가 ataxin-7의 기능과 질병진행의 기전에 대한 해답을 제공할 수도 있을 것이다. 또한 Matilla 등은 proteasomal 19S 조절복합체(regulatory complex)의 ATPase 소단위 S4와 ataxin-7이 상호작용함을 밝혔다<sup>64)</sup>. Ataxin-7/S4 결합은 poly Q 영역의 길이에 의해 조절되는데, S4는 ataxin-7의 야생형 대립유전자(allele)와 더 강하게 결합하는 것으로 나타났다. 면역조직화학적분석과 immunoblot 분석을 통해 SCA7 환자의 뇌에서 S4의 분포와 수준에 이상이 있음이 관찰되었다. 저자들은 SCA7의 분자적 병인기전에 S4와 ubiquitin 매개 proteasomal 단백질분해(proteolysis)가 연관되어 있음을 제안하였다.

현재까지 SCA7의 무척추동물모델 및 knock-out 마우스

는 없다. Yvert와 동료들은 Purkinje 세포(P7 mouse)나, 간상광수용체(rod photoreceptor) (R7 mouse), 또는 보다 다양한 부위(SCA7 환자에서 증상이 나타나지 않는 다른 뉴런세포형태)(B7 mouse)에서 90개의 글루타민을 갖는 돌연변이 ataxin-7을 과발현시키는 유전자삽입형(transgenic) SCA7 마우스를 제시하였다<sup>65, 66)</sup>. P7 및 R7 마우스는 운동조절과 시력에 각각 이상을 나타냈으며, 다양한 조직 및 세포에 존재하는 NII에 ataxin-7이 축적되면서 신경퇴행 증상을 나타내기도 하였다<sup>65)</sup>. 더욱이 이들 저자들은 돌연변이 ataxin-7의 단백질분해적 절단(proteolytic cleavage)과 교차신경적(trans-neuronal) 반응이 SCA7 발병에 관여함을 제안하였다. 또한 B7 마우스는 poly Q의 확장이 *in vivo* 상에서 단백질의 half-life를 증가시킨다는 사실을 입증시켜 주었다<sup>66)</sup>. NII에 격리되어있는 chaperone, proteasomal 소단위 및 전사요소들에 대해 거시적 관점에서 살펴보면 SCA7의 신경퇴행에 관여하는 기전은 단일양상이 아님을 알 수 있다(Fig. 7).

La Spada와 동료들은 Purkinje 세포를 제외한 모든 CNS의 신경세포에 ataxin-7을 발현시키는 유전자삽입형 SCA7 마우스를 만들었다<sup>67, 68)</sup>. 글루타민 92개를 갖는 돌연변이 ataxin-7을 발현시키는 유전자삽입형 마우스는 운동실조(gait ataxia), 이른 죽음, 원추간상세포퇴행위축(cone-rod dystrophy) 등의 신경학적 증상 등을 극적으로 나타내었다.

NII도 역시 존재하였다. Purkinje 세포에서 돌연변이 ataxin-7이 발현되지 않음에도, Purkinje 세포에서 심각한 퇴행이 관찰되었다<sup>68</sup>. B7 마우스의 경우와 마찬가지로 La Spada와 동료들은 항 ataxin-7과 항 poly Q 특이적 항체들을 사용하여, 그들의 유전자삽입형 마우스와 SCA7의 환자검체에서 C-terminal이 잘린 N-terminal ataxin-7 절단조각(truncation fragment)을 발견했다. 핵융집체에서 일부가 잘린 ataxin-7의 발견은 SCA7 마우스에서 증상의 발생과 관련이 있었는데, 이것은 핵 내 위치와 단백질분해성 절단(proteolytic cleavage)이 SCA7 발병원인의 중요한 특징이 될 수 있음을 보여주고 있다. 그들의 SCA7 마우스모델에서 나타난, Purkinje 세포퇴행에서의 세포 비자발성 특성은 신경퇴행이 별개 또는 인접세포와의 관계를 통해 유발됨을 제시하고 있다.

Ataxin-7은 cone-rod homeobox protein (Crx)과 반응하고 공존하며, 돌연변이 ataxin-7은 Crx와의 교차활성(trans-activation)을 극적으로 감소시키기도 한다<sup>67</sup>. La Spada의 유전자삽입형 SCA7 모델을 통한 연구에서, 전기영동적 이동분석 결과는 Crx 결합활성도의 감소를, RT-PCR 분석결과는 Crx에 의해 조절되는 유전자들의 발현량 감소를 보여준다. 저자들은 Crx에 의해 조절되는 전사에서의 방해가 SCA7에서 망막의 퇴행에 관여하고, poly Q 질환에서 세포형태 특이

적 퇴행에 관여할 수 있음을 제안하였다<sup>67</sup>. Chen 등은 Crx의 ataxin-7-interacting domain은 그것의 글루타민풍부영역(glutamine-rich region)에, 또한 ataxin-7의 Crx-interacting domain은 그것의 글루타민부위(glutamine tract)에 존재함을 제시하였다<sup>69</sup>. 저자들은 *in vivo*상의 염색질면역침강(chromatin immunoprecipitation) 방법으로 Crx와 ataxin-7 둘 모두가 Crx에 의해 조절되는 망막유전자의 promoter와 enhancer 부위에 작용함을 보여주었다. 마찬가지로 이 저자들은 전사적 조절의 이상이 SCA7 질환을 일으키는 병리학적 기전 중 하나일 수 있으며, 변이 ataxin-7에 의한 *CRX*의 전사방해는 망막세포 특이적 퇴행에 주요 원인이 될 수 있음을 제안하였다.

전사적 이상이 poly Q 질환의 발병에서 중요한 역할을 할 수 있다는 연구결과도 발표되었다. Luthi-Carter 등은 microarray를 이용한 유전자발현 연구를 통해 dentatorubral-pallidolusian atrophy (DRPLA)와 헌팅톤병 마우스모델의 유전자 발현양상을 비교분석하여 poly Q에 의한 유전자발현 이상이 특정 단백질의 역할과는 무관할 수 있음을 제안하였다<sup>70</sup>. DRPLA, HD, SBMA (Spinal Bulbar Muscular Atrophy), SCA7 마우스모델의 소뇌에서 유전자발현 분석을 통해 4개의 유전자(enkephalin, insulin-like growth factor-binding protein 5 (*IGFBP5*), myristoylated alanine-rich

**Table 5.** Potential molecular targets that could be used for treating spinocerebellar ataxias (excerpted from the review by Duenas et al.<sup>3</sup>)

Molecular target	SCA subtype	Pathway	Potential drug
Akt	1	P13K/Akt	Akt regulators, IGF-1
PP2	1, 12	PP2	PP2 regulators
PRKC	1, 14	PRKC	PRKC regulators
Gene transcription	1, 2, 3, 6, 7, 17, DRPLA	Several	HDACis: SAHA, Sirtuins, etc.
Aggregation	1, 2, 3, 6, 7, 17, DRPLA	Several	Suppressor polypeptides, chaperones, Congo Red, etc.
Aggregation	1, 2, 3, 6, 7, 17, DRPLA	Autophagy	Rapamycin
Aggregation	1, 3, 7	SUMOylation	Regulators
Aggregation	1, 2, 3, 6, 7, 17, DRPLA	Transglutaminase	Transglutaminase inhibitors: cystamine
Molecular chaperones	1, 2, 3, 6, 7, 17, DRPLA	ER UPR, HSR	HSR induction: arimoclomol, geldanamycin, etc
Ubiquitin/proteasome	1, 2, 3, 6, 7, 17, DRPLA	UPS	UPS enhancers
Mitochondrial function	All	Several	Coenzyme Q10, creatine, TUDCA
Calcium homeostasis	All: 1, 6	Calcium	Ca <sup>2+</sup> signalling blockers
Dopaminergic signalling	1, 2, 3, 6, 17, 27	Dopamine	Amantadine, levodopa, dopaminergic and anticholinergic drugs
Neurotransmission	All	Glutamate, GABA	Inhibitors of mGlu and NMDA receptors, gabapentin
Caspases	All	Apoptosis/Caspases	Caspase inhibitors: cystamine, CrmA, minocycline, FADD DN
Mutant Ataxins	All	RNAi	RNAi

DRPLA, dentatorubral pallidolusian atrophy; ER, endoplasmic reticulum; HSR, heat-shock response; IGF-1, insulin growth factor 1; mGluR, metabotropic glutamate receptor; NMDAR, N-methyl-d-aspartate glutamate receptor; PP2; serine/threonine protein phosphatase 2; PRKC, protein kinase C; RNAi, RNA interference; SUMO, small ubiquitin-related modifier; UPR, unfolded protein response; UPS, ubiquitin/proteasome system; TUDCA, tauroursodeoxycholic acid.

C-kinase substrat (MARCKS), neuronal visinin-like protein 1 (*VSNL1* 또는 *NVP-1*)에 공통적인 변화가 있음이 확인되었다. 추가적으로 Snf1-related kinase (*SNFK1*)와 neuronal acidic protein 22 (*NAP22*) 발현에서의 변화도 관찰되었다. 이러한 결과들은 전사적 이상조절에서의 어떠한 기전은 특정 단백질의 역할과는 무관할 수 있음(이 경우에는 poly Q 확장이 공통적으로 전사의 이상을 불러올 수 있음)을 제시한다. 그러나 poly Q 확장성 관련 질환에서 그들 질환에서의 특이적 증상양상 및 발병기전을 살펴볼 때, 각각의 단백질의 기능은 발병기전에서 무시할 수 없는 중요한 고려사항이 됨을 알 수 있다.

유전체(genome) 기능분석에 의해 Scheel 등은 *ATXN7*이 효모 Sgf73 (Ygl066c)에 상응하는 인간의 ortholog임을 발견했다<sup>71</sup>. Sgf73은 SAGA (Spt/Ada/Gcn5 acetylase) 히스톤아세틸전이효소복합체(histone acetyltransferase complex)의 한 요소로서 전사에 관여한다<sup>72</sup>. Helmlinger 등은 ataxin-7이 포유동물의 SAGA-like complex의 요소로서, 히스톤의 아세틸화와 preinitiation complex를 promoter에 유도하게 하는 등의 역할을 통해 전사조절에 관여하는 TFTC (TATA-binding protein-free TAF-containing complex)와 STAGA (SPT3/TAF9/GCN5) 아세틸전이효소 복합체(acetyltransferase complex)의 한 구성요소임을 밝혔다<sup>73</sup>. 면역정제된(immunopurified) ataxin-7 복합체는 히스톤아세틸전이효소의 활성을 가졌으며, ataxin-7에서 TFTC/STAGA 소단위와의 반응에 필요한 71개의 아미노산 domain이 발견되었는데, 이것은 진화적으로 보존되어 있었다. 이러한 domain에는 아연(zinc)에 결합하는 cys3-his motif가 잘 보존되어 있어, 새로운 아연결합(zinc-binding) domain을 형성한다. Ataxin-7의 poly Q 확장은 SCA7 환자로부터 추출된 TFTC/STAGA complex에 작용하는데 영향을 주지 않았다. 이 저자들은 ataxin-7이 효모의 SAGA Sgf73 소단위의 인간 ortholog이며 인간 TFTC-like 전사복합체(transcriptional complex)의 소단위임을 주장하였다. 또한 최근에는 돌연변이 ataxin-7이 TFTC/STAGA 복합체의 망막세포 특이적 전사를 억제하여 망막 특이적 퇴행을 유발한다는 논문이 발표되었다<sup>74, 75</sup>. 이 논문에 의하면, SCA7 마우스모델에서 돌연변이 TFTC/STAGA HAT 복합체가 간상광수용체 특이적 유전자들의 promoter에 작용하여, 히스톤 H3의 과아세틸화(hyperacetylation)를 초래해 염색질의 응축을 유도한다고 한다. 이 결과 간상세포 특이적 전사의 억제가 유발되어 결국 SCA7 마

우스의 시력상실이 초래된다고 저자들은 설명한다. 이 논문은 ataxin-7과 TFTC/STAGA와의 관련성 및 ataxin-7의 전사에서의 역할, 또한 세포형태 특이적 세포사를 이해하는데 도움을 준다.

## SCA7의 치료법 개발을 위한 최신 연구

최근 SCA의 원인이 되는 신경퇴행(neurodegeneration)의 분자기전이 조금씩 밝혀지고 있다<sup>3</sup>. 또한 이러한 분자기전을 이용한 SCA의 치료법 개발에 대한 연구도 활발히 진행되고 있다<sup>3</sup> (Table 5). 확장된 polyQ의 응집, misfolding 등에 의한 신경독성(neurotoxicity)을 제거하는 방법, 세포내 칼슘이온의 항상성(homeostasis)을 변화시켜 ER (endoplasmic reticulum, 소포체) stress를 줄이는 방법, mitochondria (사립체) stress 및 신경세포의 세포자멸사(apoptosis)를 억제시키는 방법, 유전자의 전사(transcription)를 억제하는 방법 등의 다양한 전략으로 연구되어 지고 있다. 이 중 SCA7에 대한 연구는, RNA 간섭(RNA interference, RNAi), Histone deacetylase inhibitor (HDACi), rapamycin, 등을 이용한 변이 ataxin-7 단백질의 발현을 저해하는 방법, 분자 chaperone, ubiquitin/proteasome system (UPS) enhancer 등을 이용한 aggregation의 형성 억제 및 제거하는 방법, caspase inhibitor, Ca<sup>2+</sup> signalling blocker, Coenzyme Q10 등을 이용한 신경세포의 세포사멸(cell death)을 억제하는 방법이 주로 연구되고 있다. 이중 최근 가장 주목 받고 있는 것이, *ATXN7* 유전자 특이적인 RNA 간섭법을 이용한 변이 단백질 발현억제<sup>76-83</sup>, heat shock protein (HSP)을 분자 chaperone으로 이용한 aggregation의 형성 억제<sup>84-87</sup>, 세포자멸사의 억제<sup>88-90</sup>의 연구이다. 특히, RNA 간섭은 인공의 짧은 double-strand RNA (리보핵산)를 이용해서 염기배열에 특이적으로 세포 내의 표적 유전자의 발현을 일시적 혹은 장기간 저해(gene silencing) 시키는 방법으로, 최근 RNA 간섭방법이 모델실험 동물제작, 신약개발과 AIDS, 암 등의 질병치료에의 응용 가능성으로 크게 주목받고 있다. 또한 RNA 간섭방법을 이용하여 미지유전자의 단백질의 기능을 빠른 시간 내에 체계적으로 해석하는 연구가 크게 주목 받고 있다. 특히, mutant allele 선택적 유전자 발현 억제법<sup>80, 81</sup> 등의 RNA 간섭법을 이용한 연구는 향후 SCA7의 치료에 큰 돌파구를 제공 해 줄 것으로 생각된다.

## 결 론

척수소뇌성 운동실조증(spino-cerebellar ataxia, SCA)은 신경퇴행성 질환 중 하나로, 주로 진행성 운동실조, 구음장애, 연하장애 등을 특징으로 하는 상염색체 우성 유전질환이다. 지금까지 27 유형의 SCA가 보고되어 있으며, 각 유형에 따라 임상증상이 다양하게 나타난다. 본 종설에서는, SCA7의 증상, 원인, 진단, 치료, 발병기전, 치료법 개발 등에 대해 review하였다. SCA7은 소뇌실소증 외에 망막색소병증(pigmentary retinopathy)을 특징으로 하며, 다른 유형의 SCA에 비해 높은 표현축진을 보인다. 즉, 대물림 될수록 dynamic mutation에 의해 CAG 3염기반복배열의 증폭정도가 더 심해지기 때문에 부모에 비해 자식이 더 이른 나이에 발병하게 되며, 진행되는 속도도 더 빠르고 증상도 더 심각하여, 부모보다 조기에 사망하는 경우가 많다. 환자뿐만 아니라 간병하는 가족이 느끼는 경제적, 정신적 부담과 사회적 충격은 매우 클 것이다. SCA7은 운동조절이상과 시력저하, 더 나아가서 실명 등의 중도의 복합증상을 함께 가지기 때문에, 효과적인 치료법 개발이 절실하다. 본 종설을 통하여, SCA7에 대한 학문적 이해는 물론 더 많은 연구자가 SCA7의 연구에 관심을 가지는 계기가 되기를 바란다.

## 참고문헌

- Schols L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet* 2004;3:291-304.
- Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum* 2005;4:2-6.
- Duenas AM, Goold R, Giunti P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain* 2006;129:1357-70.
- Bird TD. Hereditary ataxia overview. Web page (<http://www.geneclinics.org/servlet/access?id=8888891&key=JzrFSt7BzyNDj&gry=INSERTGRY&fcn=y&fw=iHO0&filename=/glossary/profiles/ataxias/index.html>) Accessed June 27, 2007)
- Harding AE. Clinical features and classification of inherited ataxias. *Adv Neurol* 1993;61:1-4.
- David G, Durr A, Stevanin G, Cancel G, Abbas N, Benomar A, et al. Molecular and clinical correlations in autosomal dominant cerebellar ataxia with progressive macular dystrophy (SCA7). *Hum Mol Genet* 1998;7:165-70.
- Lebre AS, Brice A. Spinocerebellar ataxia 7 (SCA7). *Cytogenet Genome Res* 2003;100:154-63.
- Michalik A, Martin JJ, Broeckhoven CV. Spinocerebellar ataxia type 7 associated with pigmentary retinal dystrophy. *Eur J Hum Genet* 2004;12:2-15.
- Froment J, Bonnet P, Colrat A. Heredo-degenerations retinienne et spino-cerebelleuses: variantes ophthalmoscopiques et neurologiques presentees par trois generations successives. *J Med Lyon* 1937;22:153-63.
- Benomar A, Le Guern E, Durr A, Ouhabi H, Stevanin G, Yahyaoui M, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration (ADCA type II) is genetically different from ADCA type I. *Ann Neurol* 1994;35:439-44.
- Enevoldson TP, Sanders MD, Harding AE. Autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy A clinical and genetic study of eight families. *Brain* 1994;117:445-60.
- Martin J, Van Regemorter N, Del-Favero J, Lofgren A, Van Broeckhoven C. Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7)-correlations between phenotype and genotype in one large Belgian family. *J Neurol Sci* 1999;168:37-46.
- Johansson J, Forsgren L, Sandgren O, Brice A, Holmgren G, Holmberg M. Expanded CAG repeat in Swedish Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) patients: effect of CAG repeat length on the clinical manifestation. *Hum molec Genet* 1998;7:171-6.
- Stevanin G, Durr A, Brice A. Clinical and molecular advances in autosomal dominant cerebellar ataxias: from genotype to phenotype and physiopathology. *Eur J hum Genet* 2000;8:4-8.
- Infante J, Combarros O, Volpini V, Corral J, Llorca J, Berciano J. Autosomal dominant cerebellar ataxias in Spain: molecular and clinical correlations, prevalence estimation and survival analysis. *Acta Neurol Scand* 2005;111:391-9.
- Stevanin G, Trottier Y, Cancel G, Durr A, David G, Didierjean O, et al. Screening for proteins with polyglutamine expansions in autosomal dominant cerebellar ataxias. *Hum molec Genet* 1996;5:1887-92.
- Holmberg M, Duyckaerts C, Durr A, Cancel G, Gourfinkel-An I, Damier P, et al. Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7): a neurodegenerative disorder with neuronal intranuclear inclusions. *Hum molec Genet* 1998;7:913-8.
- Zoghbi HY, Orr HT. Glutamine repeats and neurodegeneration. *A Rev Neurosci* 2000;23:217-47.
- Cattaneo E, Rigamonti D, Goffredo D, Zuccato C, Squitieri F, Sipione S. Loss of normal huntingtin function: new developments in Huntington's disease research. *Trends Neurosci* 2001;24:182-8.
- Stevanin G, Giunti P, Belal GDS, Durr A, Ruberg M, Wood N, Brice A. De novo expansion of intermediate

- alleles in spinocerebellar ataxia 7. *Hum Molec Genet* 1998;7:1809-13.
- 21) Jin DK, Oh MR, Song SM, Koh SW, Lee M, Kim GM, et al. Frequency of spinocerebellar ataxia types 1,2,3,6,7 and dentatorubral pallidoluysian atrophy mutations in Korean patients with spinocerebellar ataxia. *J Neurol* 1999;246:207-10.
  - 22) 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;12:336-41.
  - 23) Lee WY, Jin DK, Oh MR, Lee JE, Song SM, Lee EA, et al. Frequency analysis and clinical characterization of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, 6, and 7 in Korean patients. *Arch Neurol* 2003;60:858-63.
  - 24) Bang OY, Huh K, Lee PH, Kim HJ. Clinical and neuroradiological features of patients with spinocerebellar ataxias from Korean kindreds. *Arch Neurol* 2004;60:1566-74.
  - 25) Maruyama H, Izumi Y, Morino H, Oda M, Toji H, Nakamura S, Kawakami H. Difference in disease-free survival curve and regional distribution according to subtype of spinocerebellar ataxia: a study of 1,286 Japanese patients. *Am J Med Genet* 2002;114:578-83.
  - 26) Benomar A, Krols L, Stevanin G, Cancel G, Le Guern E, David G, et al. The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12→p21.1. *Nature Genet* 1995;10:84-8.
  - 27) Gouw LG, Kaplan CD, Haines JH, Digre KB, Rutledge SL, Matilla A, et al. Retinal degeneration characterizes a spinocerebellar ataxia mapping to chromosome 3p. *Nature Genet* 1995;10:89-93.
  - 28) Holmberg M, Johansson J, Forsgren L, Heijbel J, Sandgren O, Holmgren G. Localization of autosomal dominant cerebellar ataxia associated with retinal degeneration and anticipation to chromosome 3p12→p21.1. *Hum molec Genet* 1995;4:1441-45.
  - 29) David G, Abbas N, Stevanin G, Durr A, Yvert G, Cancel G, et al, Agid Y, Mandel J-L, Brice A: Cloning of the SCA7 gene reveals a highly unstable CAG repeat expansion. *Nature Genet* 1997;17:65-70.
  - 30) Del-Favero J, Krols L, Michalik A, Theuns J, Lofgren A, Goossens D, et al. Molecular genetic analysis of autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration (ADCA type II) caused by CAG triplet repeat expansion. *Hum molec Genet* 1998;7:177-86.
  - 31) Michalik A, Del-Favero J, Mauger C, Lofgren A, Van Broeckhoven C: Genomic organisation of the spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) gene responsible for autosomal dominant cerebellar ataxia with retinal degeneration. *Hum Genet* 1999;105:410-7.
  - 32) Einum DD, Clark AM, Townsend JJ, Ptacek LJ, Fu YH. A novel central nervous system-enriched spinocerebellar ataxia type 7 gene product. *Arch Neurol* 2003;60:97-103.
  - 33) Mushegian AR, Vishnivetskiy SA, Gurevich VV. Conserved phosphoprotein interaction motif is functionally interchangeable between ataxin-7 and arrestins. *Biochemistry* 2000;39:6809-13.
  - 34) Strom AL, Jonasson J, Hart P, Brannstrom T, Forsgren L, Holmberg M. Cloning and expression analysis of the murine homolog of the spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) gene. *Gene* 2002;285:91-9.
  - 35) Lindenberg KS, Yvert G, Muller K, Landwehrmeyer GB: Expression analysis of ataxin-7 mRNA and protein in human brain: evidence for a widespread distribution and focal protein accumulation. *Brain Pathol* 2000;10:385-94.
  - 36) Cancel G, Duyckaerts C, Holmberg M, Zander C, Yvert G, Lebre AS, et al. Distribution of ataxin-7 in normal human brain and retina. *Brain* 2000;123:2519-30.
  - 37) Einum DD, Townsend JJ, Ptacek LJ, Fu YH. Ataxin-7 expression analysis in controls and spinocerebellar ataxia type 7 patients. *Neurogenetics* 2001;3:83-90.
  - 38) Jonasson J, Strom AL, Hart P, Brannstrom T, Forsgren L, Holmberg M. Expression of ataxin-7 in CNS and non-CNS tissue of normal and SCA7 individuals. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002;104:29-37.
  - 39) Mauger C, Del-Favero J, Ceuterick C, Lubke U, Van Broeckhoven C, Martin J. Identification and localization of ataxin-7 in brain and retina of a patient with cerebellar ataxia type II using anti-peptide antibody. *Brain Res Mol Brain Res* 1999;74:35-43.
  - 40) Saudou F, Finkbeiner S, Devys D, Greenberg ME. Huntingtin acts in the nucleus to induce apoptosis but death does not correlate with the formation of intranuclear inclusions. *Cell* 1998;95:55-66.
  - 41) Klement IA, Skinner PJ, Kaytor MD, Yi H, Hersch SM, Clark HB, et al. Ataxin-1 nuclear localization and aggregation: role in polyglutamine-induced disease in SCA1 transgenic mice. *Cell*;95:41-53.
  - 42) Arrasate M, Mitra S, Schweitzer ES, Segal MR, Finkbeiner S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature* 2004;431:805-10.
  - 43) Bowman AB, Yoo SY, Dantuma NP, Zoghbi HY. Neuronal dysfunction in a polyglutamine disease model occurs in the absence of ubiquitin-proteasome system impairment and inversely correlates with the degree of nuclear inclusion formation. *Hum Mol Genet* 2005;14:679-91.
  - 44) Michalik A, Van Broeckhoven C. Pathogenesis of polyglutamine disorders: aggregation revisited. *Hum Mol*

- Genet 2003;12:R173-R186.
- 45) Sanchez I, Mahlke C, Yuan J. Pivotal role of oligomerization in expanded polyglutamine neurodegenerative disorders. *Nature* 2003;421:373-9.
  - 46) Tanaka M, Machida Y, Niu S, Ikeda T, Jana NR, Doi H, et al. Trehalose alleviates polyglutamine-mediated pathology in a mouse model of Huntington disease. *Nat Med* 2004;10:148-54.
  - 47) Waza M, Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M, Sang C, Tanaka F, et al. 17-AAG, an Hsp90 inhibitor, ameliorates polyglutamine-mediated motor neuron degeneration. *Nat Med* 2005;11:1088-95.
  - 48) Skinner PJ, Koshy BT, Cummings CJ, Klement IA, Helin K, et al. Ataxin-1 with an expanded glutamine tract alters nuclear matrix-associated structure. *Nature* 1997;389:971-4.
  - 49) Kaytor MD, Duvick LA, Skinner PJ, Koob MD, Ranum LP, Orr HT. Nuclear localization of the spinocerebellar ataxia type 7 protein, ataxin-7. *Hum Mol Genet* 1999;8:1657-64.
  - 50) Chai Y, Koppenhafer SL, Shoesmith SJ, Perez MK, Paulson HL. Evidence for proteasome involvement in polyglutamine disease: localization to nuclear inclusions in SCA3/MJD and suppression of polyglutamine aggregation in vitro. *Hum Mol Genet* 1999;8:673-82.
  - 51) Takahashi J, Fujigasaki H, Iwabuchi K, Bruni AC, Uchihara T, El Hachimi KH, et al. PML nuclear bodies and neuronal intranuclear inclusion in polyglutamine diseases. *Neurobiol Dis* 2003;13:230-7.
  - 52) Takahashi J, Fujigasaki H, Zander C, El Hachimi KH, Stevanin G, Durr A, et al. Two populations of neuronal intranuclear inclusions in SCA7 differ in size and promyelocytic leukaemia protein content. *Brain* 2002;125:1534-43.
  - 53) Jensen K, Shiels C, Freemont PS. PML protein isoforms and the RBCC/TRIM motif. *Oncogene* 2001;20:7223-33.
  - 54) Negorev D, Maul GG. Cellular proteins localized at and interacting within ND10/PML nuclear bodies/PODs suggest functions of a nuclear depot. *Oncogene* 2001;20:7234-42.
  - 55) Borden KL. Pondering the promyelocytic leukemia protein (PML) puzzle: possible functions for PML nuclear bodies. *Mol Cell Biol* 2002;22:5259-69.
  - 56) Seeler JS, Dejean A. The PML nuclear bodies: actors or extras? *Curr Opin Genet Dev* 1999;9:362-7.
  - 57) Zhong S, Salomoni P, Panolfi PP. The transcriptional role of PML and the nuclear body. *Nat Cell Biol* 2000;2:E85-E90.
  - 58) Beech SJ, Lethbridge KJ, Killick N, McGlincy N, Leppard KN. Isoforms of the promyelocytic leukemia protein differ in their effects on ND10 organization. *Exp Cell Res* 2005;307:109-17.
  - 59) Lafarga M, Berciano MT, Pena E, Mayo I, Castano JG, Bohmann D, et al. Clastosome: a subtype of nuclear body enriched in 19S and 20S proteasomes, ubiquitin, and protein substrates of proteasome. *Mol Biol Cell* 2002;13:2771-82.
  - 60) Muratani M, Gerlich D, Janicki SM, Gebhard M, Eils R, Spector DL. Metabolic-energy-dependent movement of PML bodies within the mammalian cell nucleus. *Nat Cell Biol* 2002;4:106-10.
  - 61) Janer A, Martin E, Muriel MP, Latouche M, Fujigasaki H, Ruberg M, et al. PML clastosomes prevent nuclear accumulation of mutant ataxin-7 and other polyglutamine proteins. *J Cell Biol* 2006;174:65-76.
  - 62) Lebre AS, Jamot L, Takahashi J, Spassky N, Leprince C, Ravise N, et al. Ataxin-7 interacts with a Cbl-associated protein that it recruits into neuronal intranuclear inclusions. *Hum molec Genet* 2001;10:1201-13.
  - 63) Ribon V, Printen JA, Hoffman NG, Kay BK, Saltiel AR. A novel multifunctional c-Cbl binding protein in insulin receptor signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Biol* 1998;18:872-9.
  - 64) Matilla A, Gorbea C, Einum DD, Townsend T, Michalik A, van Broeckhoven C, et al. Association of ataxin-7 with the proteasome subunit S4 of the 19S regulatory complex. *Hum mol Genet* 2001;10:2821-31.
  - 65) Yvert G, Lindenberg KS, Picaud S, Landwehrmeyer GB, Sahel JA, Mandel JL. Expanded polyglutamines induce neurodegeneration and trans-neuronal alterations in cerebellum and retina of SCA7 transgenic mice. *Hum molec Genet* 2000;9:2491-506.
  - 66) Yvert G, Lindenberg KS, Devys D, Helmlinger D, Landwehrmeyer GB, Mandel JL. SCA7 mouse models show selective stabilization of mutant ataxin-7 and similar cellular responses in different neuronal cell types. *Hum molec Genet* 2001;10:1679-1692.
  - 67) La Spada AR, Fu Y, Sopher BL, Libby RT, Wang X, Li LY, et al. Polyglutamine-expanded ataxin-7 antagonizes crx function and induces cone-rod dystrophy in a mouse model of SCA7. *Neuron* 2001;31:913-27.
  - 68) Garden GA, Libby RT, Fu YH, Kinoshita Y, Huang J, Possin DE, et al. Polyglutamine-expanded ataxin-7 promotes non-cell-autonomous purkinje cell degeneration and displays proteolytic cleavage in ataxic transgenic mice. *J Neurosci* 2002;22:4897-905.
  - 69) Chen S, Peng GH, Wang X, Smith AC, Grote SK, Sopher BL, et al. Interference of Crx-dependent transcription by ataxin-7 involves interaction between the glutamine regions and requires the ataxin-7 carboxy-terminal region for nuclear localization. *Hum Mol Genet* 2004;13:53-67.
  - 70) Luthi-Carter R, Strand AD, Hanson SA, Kooperberg C,

- Schilling G, La Spada AR, et al. Polyglutamine and transcription: gene expression changes shared by DRPLA and Huntington's disease mouse models reveal context-independent effects. *Hum molec Genet* 2002;11:1927-37.
- 71) Scheel H, Tomiuk S, Hofmann K. Elucidation of ataxin-3 and ataxin-7 function by integrative bioinformatics. *Hum Mol Genet* 2003;12:2845-52.
- 72) Gavin AC, Boshe M, Krause R, Grandi P, Marzioch M, Bauer A, et al. Functional organization of the yeast proteome by systematic analysis of protein complexes. *Nature* 2002;415:141-7.
- 73) Helmlinger D, Hardy S, Sasorith S, Klein F, Robert F, Weber C, et al. Ataxin-7 is a subunit of GCN5 histone

- acetyltransferase-containing complexes. *Hum Mol Genet* 2004;13:1257-65.
- 74) Helmlinger D, Hardy S, Abou-Sleymane G, Eberlin A, Bowman AB, Gansmuller A, et al. Glutamine-expanded ataxin-7 alters TFIIIC/STAGA recruitment and chromatin structure leading to photoreceptor dysfunction. *PLoS Biol* 2006;4:e67
- 75) Palhan VB, Chen S, Peng GH, Tjernberg A, Gamper AM, Fan Y, et al. Polyglutamine-expanded ataxin-7 inhibits STAGA histone acetyltransferase activity to produce retinal degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8472-7.
- 76) Aagaard L, Rossi JJ. RNAi therapeutics: Principles, prospects and challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2007;59:75-86.
- 77) Caplen NJ. RNAi quashes polyQ. *Nat Med* 2004;10:775-6.
- 78) Denovan-Wright EM, Davidson BL. RNAi: a potential therapy for the dominantly inherited nucleotide repeat diseases. *Gene Ther* 2006;13:525-531.
- 79) Kubodera T, Yokanori Y, Ishikawa K, Mizusawa H. New RNAi strategy for selective suppression of a mutant allele in polyglutamine disease. *Oligonucleotides* 2005;15:298-302.
- 80) Davidson BL, Boudreau RL. RNA Interference: A Tool for Querying Nervous System Function and an Emerging Therapy. *Neuron* 2007;53:781-8.
- 81) Miller VM, Xia H, Marrs GL, Gouvion CM, Lee G, Davidson BL, et al. Allele-specific silencing of dominant disease genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7195-200.
- 82) Xia H, Mao Q, Eliason SL, Harper SQ, Martins IH, Orr HT, et al. RNAi suppresses polyglutamine-induced neurodegeneration in a model of spinocerebellar ataxia. *Nature Medicine* 2004;10:816-20.
- 83) Li Y, Yokota T, Matsumura R, Taira K, Mizusawa H. Sequence-dependent and independent inhibition specific for mutant Ataxin-3 by small interfering RNA. *Ann Neurol* 2004;56:124-9.
- 84) Chai Y, Koppenhafer SL, Bonini NM, Paulson HL. Analysis of the role of heat shock protein (Hsp) molecular chaperones in polyglutamine disease. *J Neurosci* 1999;19:10338-47.
- 85) Cummings CJ, Mancini MA, Antalffy B, DeFranco DB, Orr HT, Zoghbi HY. Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nat Genet* 1998;19:148-54.
- 86) Helmlinger D, Bonnet J, Mandel JL, Trottier Y, Devys D. Hsp70 and Hsp40 chaperones do not modulate retinal phenotype in SCA7 mice. *J Biol Chem*. 2004;279:55969-77.
- 87) Tsai HF, Lin SJ, Li C, Hsieh M. Decreased expression of Hsp27 and Hsp70 in transformed lymphoblastoid cells from patients with spinocerebellar ataxia type 7. *Biochem Biophys Res Comm* 2005;334:1279-86.
- 88) Zander C, Takahashi J, Hachimi KHE, Fujigasaki H, Albanese V, Lebre AS, et al. Similarities between spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) cell models and human brain: proteins recruited in inclusions and activation of caspase-3. *Hum Mol Genet* 2001;10:2569-79.
- 89) Wang HL, Yeh TH, Chou AH, Kuo YL, Luo LJ, He CY, et al. Polyglutamine-expanded ataxin-7 activates mitochondrial apoptotic pathway of cerebellar neurons by upregulating Bax and downregulating Bcl-xL. *Cell Signal* 2006;18:541-52.
- 90) Latouche M, Lasbleiz C, Martin E, Monnier V, Debeir T, Mouatt-Prigent A, et al. A conditional pan-neuronal *Drosophila* model of spinocerebellar ataxia 7 with a reversible adult phenotype suitable for identifying modifier genes. *J Neurosci* 2007;27:2483-92.