

Alzheimer病의 신경병리학적 소견과 분자생물학적 연구동향

경북대학교 의과대학 병리학교실

손 윤 경

Neuropathologic Features and Recent Molecular Advances in Biologic Studies of Alzheimer's Disease

Yoonkyung Sohn, M.D.

Department of Pathology, Kyungpook National University

School of Medicine, Taegu, Korea

-Abstract-

Alzheimer's disease(AD) is the commonest form of degenerative diseases of the cerebral cortex. The neuropathologically diagnostic criteria of AD are focused on the distribution and numbers of senile plaques and neurofibrillary tangles. Its pathogenesis is not fully elucidated until now. It is clear that the amyloidogenesis and its pathogenic activity are presently the dominant hypotheses concerning the AD development. However, they are not enough in understanding the diffuse neuronal degeneration such as neurofibrillary tangles, synaptic disconnection and neuronal loss which are related to the clinical dementia syndrome.

Key Words : Alzheimer's disease, Senile plaque, Neurofibrillary tangle, Neuropathologic criteria

20세기초 Alois Alzheimer(1907)가 51세 여자 환자에서 단기 기억력의 감퇴와 진행되는 치매로 5년만에 사망한 증례에서 대뇌 피질의 신경세포에 신경섬유의 농축체와 후에 노인반으로 명명된 속립성 병변(miliary foci)을 보고한 이래 1세기가까이 이와 관련된 무수히 많은 연구들이 보고되고 있다. 현재까지 Alzheimer病(AD)과 유사한 노인성 치매 증상을 나타내는 여러 종류의 신경퇴행성 병변들이 밝혀졌으나 정확한 병리 기전은 밝혀지지 않은 부분이 많다. AD는 대뇌피질의 신경퇴행성 변화를 주로 하는 질병으로 현재 치매를 유발하는 질환 중 가장 많은 빈도를 차지하고 있다.

대다수의 AD는 산발적으로 발생하나 약 10% 정도는 가족적으로 발생한다. 산발적으로 발생하는 AD의 경우 구미의 통계에 의하면 60세 이하일 때 100,000당 발생 빈도가 2.4명이나 60세 이후의 인구에서는 100,000명당 127명으로 급증한다(Rocca et al, 1986). 최근 국내의 경우도 노령인구의 증가와 더불어 노인성 치매에 대한 사회적인 관심이 증가하고 있는 추세이나 국내의 AD 발생 빈도에 대해서는 정확한 통계가 알려져 있지 않다. 저자는 지금까지 알려진 AD의 신경병리학적 소견을 요약하고 아직도 알려지지 않은 부분이 많으나 현재 가장 연구가 활발히 진행되고 있는 부분 중의

하나인 분자생물학적 연구의 일환을 소개하고자 한다.

AD의 신경병리학적 소견

1. 육안적 소견

AD의 육안적인 소견으로 가장 뚜렷한 변화는 대뇌의 위축과 무게의 감소이다. AD에서 뇌의 무게는 개체 차이가 아주 심하나 일반적으로 발병 후 생존 기간과 관계가 있다. 예를 들면 60세 이전에 발병할 경우 뇌의 무게가 약 900g 정도로 감소되어 있으나 60세 이후에 발병하면 950g에서 1050g 정도로 정상보다 약간 감소하였거나 정상과 별 차이를 보이지 않는다. 뇌의 무게보다 더욱 보편적으로 관찰될 수 있는 소견은 대뇌피질의 위축으로 이는 대뇌피질 전반에서 관찰되며 외견상 대뇌회는 좁아지고 대뇌구는 넓어지는데 특히 전두엽과 측두엽에서 잘 관찰된다 (Fig. 1). 절단면에서는 이러한 뇌회와 뇌구의 변화가 더욱 잘 관찰되며 정상 조직과 비교하면 뇌의 절단면의 면적이 헐쳐하게 감소된 것을 알 수 있다(Fig. 2). 더불어 대상적인 뇌실의 확장을 관찰할 수 있는데, 뇌실의 크기는 나이에 따라 변화할 수 있으므로 대소 객관성이 결여되나 잘 처리된 조직에서 뇌의 절단면상 뇌실면적의 증가를 볼 수 있다. 기저핵이나, 중뇌, 뇌교, 연수 등은 유안적으로 큰 변화를 보이지 않고 특히 Parkinson병 증상이 있는 경우는 혹질의 염색상도 정상이다. 그러나 청반의 멜라니 함유 신경세포의 소실로 그 부위의 염색상이 감소할 수 있는데 이는 혹질과 청반의 염색상이 모두 감소되는 diffuse Lewy body disease나 Parkinson병 등의 신경퇴행성 병변과 감별할 점이다. 대뇌백질도 다불어 감소되는데 이는 단면에서 뇌량이 얕아 지는 것으로 알 수 있으나 대뇌피질과 수질의 비는 정상에 가깝다.

2. AD의 조직학적 소견

기본적으로 신경세포의 소실이 가장 중요한 변화이나 일반적인 조직학적 검사로 판별하기가 곤란하다. 조직학적으로 대뇌피질의 전반에서 관찰되는 노인반과 신경섬유 동축체(neurofibrillary tangle) 등이 가장 대표적인 소견이며 그 외 아밀로

이드, 혈관병증(angiopathy)과 신경세포의 과립공포, 변성(granulovacuolar degeneration) 및 Hirano 소체 등이 있다. 이러한 조직학적 소견들은 치매가 없는 정상적인 노인의 뇌조직에서도 관찰될 수 있는 것으로 어느 것도 이 질병의 진단에 특이한 변화라 할 수 없으나 이들의 조직내 분포와 밀도가 병리학적 진단에 중요한 근거가 된다.

1) 노인반

노인반은 1889년 Beljahow가 형태학적으로 처음 기술한 것이다. 노인반은 염색 방법에 따라 다양한 형태로 기술되었는데 H-E 염색(이하 H&E)에서는 신경세포 사이의 간질에 호산성의 물질이 축적된 형태이고(Fig. 3), 도은 염색인 Bielschowsky 염색에서 진한 갈색의 아밀로이드가 축적된 중심부와 비정상적으로 직경이 늘어난 이형성 세포돌기(dystrophic neurite)가 산재하고 있으나 자주 주위에 소교세포나 성상교세포가 모여있다. 그외에 thioflavin S 염색이나 congo red 염색도 시행되고 있으며 아밀로이드 β -펩타이드 항원에 대한 면역조직화학적 염색(Fig. 4)도 많이 이용되고 있다.

노인반은 대뇌피질의 전반에 걸쳐 미만성으로 분포하며 해마에서도 잘 관찰된다. 그외에도 시상 하부나 substantia innominata, 중뇌, 뇌교, 소뇌에서도 관찰되며 대뇌피질의 경우 주로 외층에서 관찰되나 경우에 따라 전층에 분포하거나 피질과 수질의 경계부에서도 볼 수 있다(Fig. 4). 형태학적 분류는 대소 차이는 있으나 일반적으로 미만형(diffuse type), 미분화형(primitive type), 성숙형(mature type 혹은 classic type), 그리고 소진형(burned out type)으로 구별하고 있다. 이들의 형태학적 차이에 따른 노인반의 형성과정은 아직 밝혀지지 않고 있으나 위의 순서에 따라 진행할 것으로 추측하고 있다. 가장 대표적인 성숙형은 보통 둥근 모양으로 직경이 약 60-100 μm 이며 중앙에 아밀로이드 중심이 있고 주위에 비정상적인 직경이 늘어난 이형성 세포돌기가 있으며 자주 소교세포와 성상교세포가 주위에 모여있는 형태이다 (Fig. 4). 미만형은 일정한 형태를 취하지 않고 100 μm 이상의 넓은 부위의 세포간질에 아밀로이드가 축적된 것으로 신경세포 돌기나 교세포의 침



Fig. 1. Lateral view of the brain showing diffuse cortical atrophy and widened sulci (especially frontotemporal area).

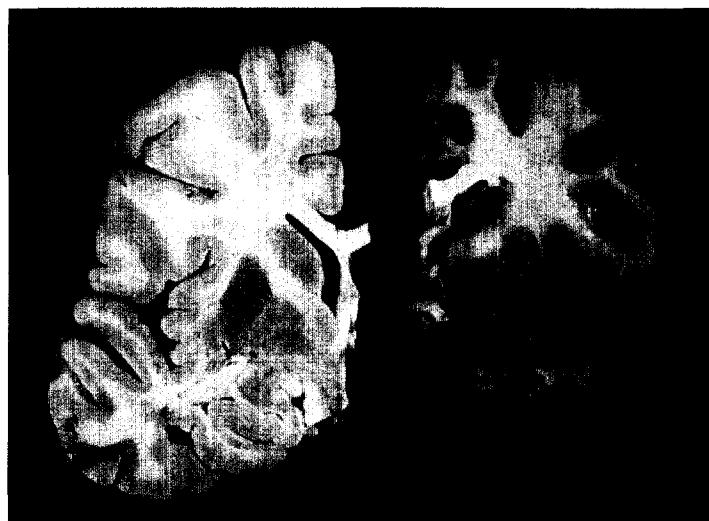


Fig. 2. Cut surface of Alzheimer's disease(right), in comparison with non-demented age matched brain(left). The cerebrum shows global cortical atrophy.

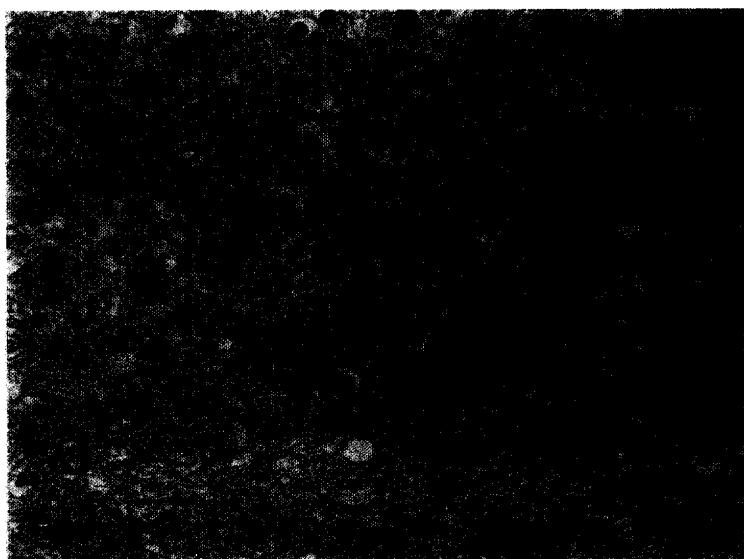


Fig. 3. H&E stain shows a senile plaque as an ill defined round eosinophilic lesion (arrow). Neuronal loss and reactive astrocytosis is also noted.

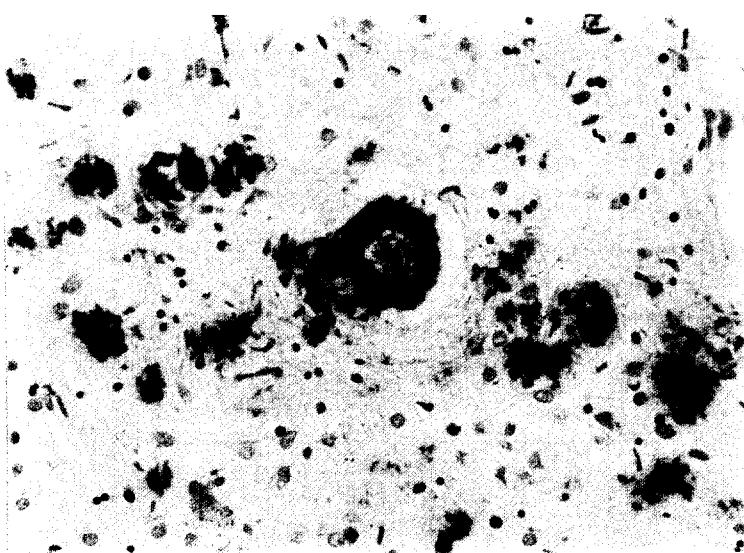


Fig. 4. Immunohistochemistry with $\text{A}\beta$ -peptide specific antibodies stains multiple senile plaques with dense amyloid cores.

윤은 없는 것이고(Fig. 5), 소진형은 아밀로이드 중심만 있고 이형성 세포돌기는 없는 것을 칭한다. 미숙형은 이형성 세포돌기가 아닌 신경세포의 돌기가 모여있는 것으로 아밀로이드의 축적을 동반하기도 한다.

이상의 형태학적 특징에서 노인반의 주요 구성 성분은 아밀로이드와 이형성 세포돌기로 볼 수 있다. 아밀로이드의 축적 양상은 미만형의 경우 주로 대뇌피질의 외층에 분포하며 성숙형이나 소진형과 같은 아밀로이드 중심을 가지는 것은 파질의 아래층에 주로 나타난다. 아밀로이드의 축적은 치매가 없는 노인에서도 자주 관찰되는데 이때는 고세포의 충식을 거의 동반하지 않는 미만형의 노인 반이며 아밀로이드 중심이 있는 Alzheimer병의 그것과 다소 차이가 있다.

이형성 세포돌기는 비특이적인 신경세포 돌기의 퇴행성 변화이다. 이는 AD 외에도 노인이나 기타 동물의 뇌조직 뿐아니라 transgenic mice 등에서도 관찰되며 뒤에 설명되는 신경섬유 농축체와 형태나 생화학적 구조에 차이가 있다(Masliah *et al.*, 1996). 이형성 세포돌기는 주로 아밀로이드가 있는 전형적인 노인반에서 볼 수 있다(Fig.6). 그러나 영장류나 Down 증후군 등에서 아밀로이드의 축적 없이도 이형성 세포돌기가 관찰되고 치매가 없는 노인의 뇌에서도 특정 부위에 이형성 세포돌기가 관찰되었고(Martin *et al.*, 1994), 아직 그 형성 기전은 규명되어 있지 않다. 전자현미경상 신경세포 돌기에 고전자밀도의 층상소체(lamellar body)와 한계막에 싸인 cytosome 등이 모여 있는 구조이나(Masliah *et al.*, 1993). 면역조직화학검사에서 amyloid precursor protein과 ubiquitin에 양성반응을 보이며 일부의 층상소체는 리소좀 효소나 chromogranin 등 시냅시스 물질에도 양성반응을 나타낸다(Dickson *et al.*, 1988).

2) 신경섬유 농축체

신경섬유 농축체는 사람이외의 다른 동물에서는 관찰되지 않는다. 또한 이들의 분포나 밀도는 AD에서 치매의 정도와 어느 정도 상관 관계를 나타내는 비교적 특이한 소견이다. 이는 신경세포의 핵주위에 축적된 비정상적인 신경세사로 H-E 염색에서는 신경세포 내의 약한 호산성의 분홍색 물

질로 관찰된다(Fig. 7). Bielschowsky 염색에서 어두운 갈색에서 검은 색의 신경세포 내 축적물로 보이는데 주로 중등도 이상 크기의 신경세포에서 볼 수 있다(Fig. 8). Pyramidal neuron에서는 신경세포의 장축을 따라 축적되어 위로 치솟는 불꽃 모양이며 Meynert 기저핵의 신경세포에서는 핵주위를 둘러싸는 둥근 모양(globose tangle)을 보이기도 한다. 신경세포가 죽은 후에도 불용성인 신경섬유 농축체를 볼 수 있는데 이를 ghost tangle이라 한다. 신경섬유 농축체는 대뇌피질과 해마에서 광범위하게 나타나며 그 외에도 Meynert 기저핵과 미상핵, putamen, 시상하부, 뇌교 등의 신경세포에서 관찰된다.

전자현미경상 직경 약 22nm의 세사들이 80nm의 일정한 주기를 가지고 모여 있는 이중나선세사(paired helical filament)의 구조이다(Wisniewski *et al.*, 1976). 생화학적으로 신경섬유 농축체의 기본적인 구성 성분은 과인산화된 tau 단백이다(Yen *et al.*, 1987). Tau는 저분자의 microtubule associated protein로서 정상 상태에서는 탈인산 후 microtubule의 중합에 관계하여 이 물질의 안정성을 유지하도록 한다. 면역조직화학검사에서 tau 단백이외에도 ubiquitin, microtubule associated protein, 과인산화 neurofilament 항원 등이 발현된다(Love *et al.*, 1988). 과인산화 tau 단백은 신경섬유 농축체 외에도 주변 신경세포의 세포질과 수상돌기나 노인반의 이형성 세포돌기 등에서 관찰되기도 한다.

신경섬유 농축체 이외에도 대뇌피질의 신경세포사이에 신경섬유사(neuropil thread)로 명명된 1-2μm 두께의 선상 물질이 분포한다. 이는 노인반 주위의 이형성 세포돌기와는 다른 구조물로 주요 구성성분은 tau이며 congo red 염색에 양성이다. 대다수의 섬유사는 신경섬유 농축체와 분포 부위가 일치하며 AD의 해부학적 진단에 유의한 소견으로 생각되고 있다(Schmidt *et al.*, 1993).

3) 아밀로이드 혈관병증

아밀로이드 혈관병증은 Alzheimer병 환자의 약 86%에서 관찰되며 대부분의 경우 노인반이나 신경섬유 농축체와 동반되어 나타난다(Mandybur, 1986). 그러나 노인반이 있는 환자의 약 13%는 아

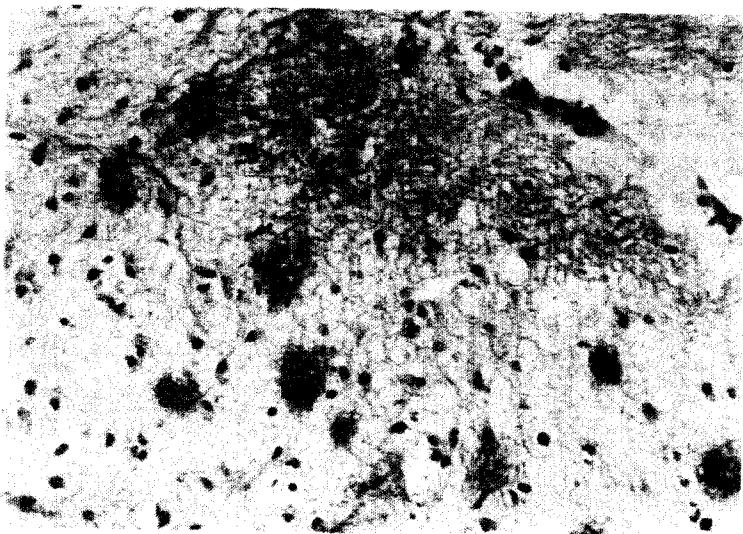


Fig. 5. Subpial diffuse amyloid deposition(diffuse plaque) is present by immunohistochemistry with A_β-peptide specific antibodies.

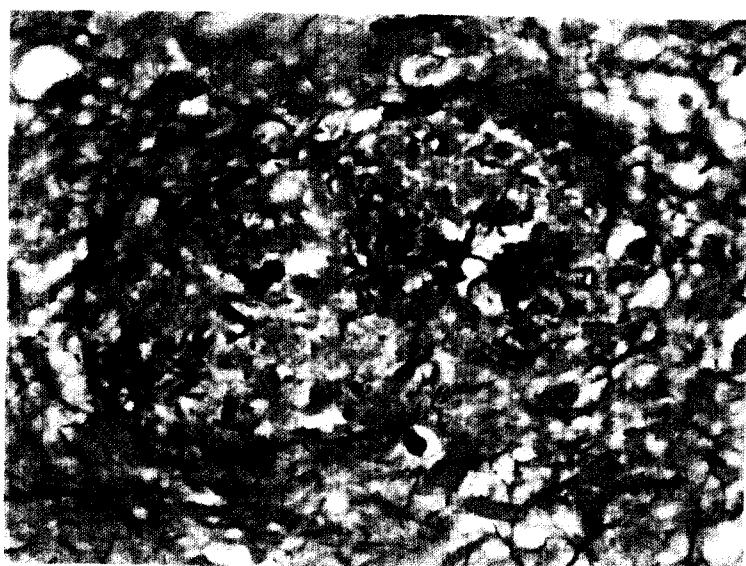


Fig. 6. In a Bielshowsky stain, many irregular shaped dystrophic neurites are scattered between classic senile plaque.



Fig. 7. In an H&E stain, the neurofibrillary tangle is present as a thick eosinophilic filamentous structure(arrow).

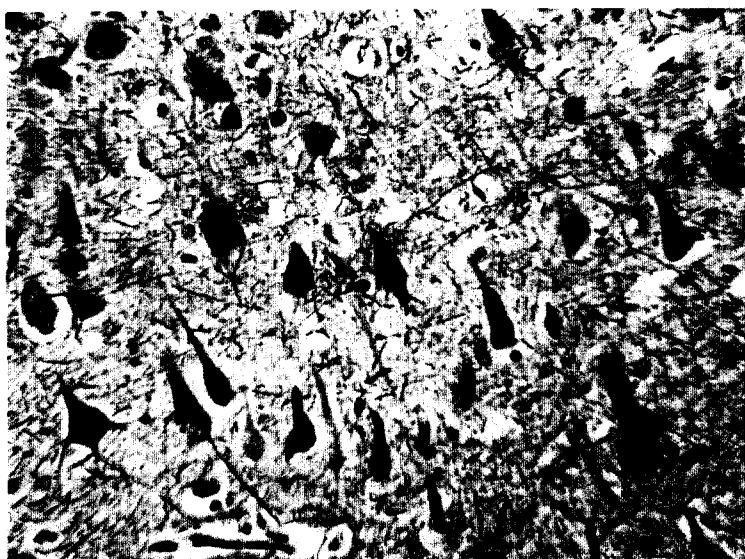


Fig. 8. In a Bielschowsky stain, many neurofibrillary tangles in the pyraimdal cell layer of the hippocampus are present. Most of them are flame-shaped.

밀로이드 혈관병증을 놓반하지 않으며 병리학적으로 이를 두 가지 병변의 진행에 관련성은 없다. 아밀로이드 혈관병증은 뇌막의 중간 크기의 동맥이나 소동맥에서 볼 수 있으며 대뇌피질에서는 소동맥이나 세동맥 혹은 모세혈관에서 나타나며 전두엽이나 측두엽 보다 후두엽에서 잘 관찰된다. 아밀로이드 혈관병증이 있는 혈관은 혈관벽의 전층에 호산성 Hyalin이 침착되어 있고 세포 성분은 소실되며 내강은 아주 둥근 모양을 한다. Congo red 염색상 분홍색의 물질로 보이며 편광현미경상 녹색의 이중굴절현상을 나타내고 아밀로이드 β 웨타이드에 양성 반응을 나타낸다(Fig. 9). 혈병증으로 뇌실질 내 출혈이 일어날 수 있다.

4) 과립공포 변성

과립공포 변성은 AD외에도 치매가 없는 노인의 뇌조직에서도 볼 수 있는데 특히 해마와 Meynert 기저핵, amygdala 등의 신경세포에서 관찰된다. H-E 염색에서 세포질내에 1개 혹은 여러 개의 막으로 둘러싸인 공포와 중앙에 작은 과립이 있는 형태이고 Bielschowsky 염색에서 호은성의 과립을 볼 수 있다. 해마에서 신경섬유 농축체의 밀도와 과립공포 변성의 수가 다소 비례한다는 견해도 있으나 과립공포 변성의 중요성은 알려져 있지 않다. 전자현미경에서는 한계막에 둘러싸인 고전자밀도의 과립이 응집된 형태이며 면역조직화학 검사에서 tau 단백 항원성을 나타낸다.

5) Hirano소체

Hirano소체는 해마의 pyramidal 신경세포에서 관찰되는 호산성의 막대기 모양 구조물이다(Fig. 10). AD 뿐아니라 치매가 없는 노인이나 여러 가지 다른 신경 퇴행변성 질환에서도 관찰된다. Hirano소체는 actin이나 α -actinin, tropomyosin, vinculin 등 세포 내 cytoskeleton의 이상에 의한 것(Galloway *et al.*, 1987)으로 알려지고 있으나 AD에서의 중요성은 밝혀져 있지 않다.

6) 기타의 소견

AD에서는 대뇌피질의 비교적 큰 신경세포가 약 35-45% 정도 소실된다고 알려져 있다. 그러나 이는 통상의 조직학적 검사로 판별하기 곤란하며

신경세포가 소실된 곳에는 성상교세포의 증식증이 있다. 대뇌피질의 외층인 1층과 2층에 조직의 수포화(vacuolation)를 자주 볼 수 있다. 이러한 변화는 조직처리과정 중의 인공물로도 생길 수 있으나 광범위한 경우 protease resistant PrP50항원에 대한 면역조직화학적 검사 등을 통하여 Creutzfeld-Jakob병이나 다른 prion 병과의 감별을 필요로 한다.

3. 신경병리학적 진단 기준

AD의 신경병리학적 소견은 AD가 다른 신경퇴행성 질병에서도 흔히 발견되고 검사 기관에 따라서 조직채취 부위나 염색법이 다르기 때문에 진단 기준을 정하는데 어려움이 많았다. 1985년 미국의 National Institute of Aging의 주도하에 단위 면적에 따른 노인반의 수를 기준으로 한 Khachaturian 기준이 제시되었으며(Khachaturian, 1985) 이를 좀 더 환자의 치료와 증상에 부합하도록 변형한 Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) criteria가 제시된 바 있다(Mirra *et al.*, 1991).

육안적으로 뇌조직의 위축이 전반적인지 부분적으로 국한된 것인지 확인하고 특히 해마와 entorhinal cortex 등을 중점적으로 관찰하고 뇌실의 확장이 있는지 관찰한다. 이어 흑질이나 청반의 염색성을 관찰하여 Parkinson병 등과 감별한다. 또한 뇌출혈이나 경색등 뇌혈관 질환을 관찰한다.

현미경적 관찰을 위해서는 middle frontal gyrus, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, inferior parietal lobule, 해마, entorhinal cortex, 그리고 종뇌 등을 기본적으로 선택한다. 그 외에 anterior cingulate gyrus 와 amygdala 등이 포함된다. CERAD 기준에 의하면 조직편은 6-8 μ m의 두께로 자르고 H-E 염색 외에도 Bielschowsky 염색과 congo red 염색 등을 권장하고 있으며 필요에 따라 A β 웨타이드와 인산화 tau 단백과 ubiquitin에 대한 면역조직화학 염색을 추가할 것을 권고하고 있다.

Kachaturian 기준에 의하면 1mm³당 노인반의 개수가 50세 이하에서는 2-5개, 50-65세는 8개 이상, 65-75세는 10개 이상 그리고 그 이상의 연령



Fig. 9. Immunohistochemistry with A β -peptide specific antibodies stains the amyloid angiopathy (arrow heads) and many senile plaques. The vessels with amyloid angiopathy show relatively round lumina with thick wall.



Fig. 10. A deeply eosinophilic rod shaped Hirano body is present in one hippocampal pyramidal neuron.

군에서는 18개 이상이 있을 경우 95% 이상 확진이 가능하다고 하였다. 한편 CERAD 기준은 노인반의 분포를 회귀, 중등도 그리고 빈번으로 정도를 구분하고 연령에 따라 50세 이하의 경우 회귀, 50~75세는 중등도, 75세 이상은 빈번에 준하면 확진이 가능하며 이 보다 발현 빈도가 낮은 경우는 'suggestive' 나 'uncertain' 등으로 구별하여 진단에 여유를 두었다.

4. AD의 신경병리학적 단계

노인반을 진단적 근거로 삼은 CERAD 기준이 제시된 시기와 맞추어 Braak & Braak(1991)는 신경섬유 농축체의 형성을 기준으로 6단계의 병기를 제시하였다. 그들은 신경섬유 농축체가 질병의 초기에 해마와 entorhinal cortex에 가장 먼저 형성되며(Mann & Esiri, 1988) 이어 다른 부위로 진행할 것으로 생각했다. 제1단계와 제2단계에서는 신경섬유 농축체가 entorhinal cortex와 해마의 CA1 및 subiculum에 국한되며, 제3단계와 제4단계에서는 변연계 전반에 다수의 신경섬유 농축체가 분포하고, 제5단계와 제6단계에서는 대뇌피질 전반에서 분포한다. 이와 같은 병리학적 단계의 구분의 신뢰도와 타당도에 대해서는 향후 연구되어야 할 것이다.

AD에서 분자생물학적 연구의 진전

1. AD와 아밀로이드 단백의 축적

노인반과 혈관벽에 축적된 아밀로이드의 주요 구성 성분은 43개의 아미노산으로 구성되어 있는 분자량 4kD의 β -amyloid 웨타이드($\text{A}\beta$ 웨타이드)이다(Beyreuther & Masters, 1991). 진구 물질은 진구 단백으로 세포 표면에 존재하는 한 개의 transmembrane domain을 가지며 다양한 alternative splicing을 한다(Jacobson *et al.*, 1991). 현재까지 Amyloid 전구 단백의 정확한 기능은 알려져 있지 않으나 세포-세포간 혹은 세포-간질간의 유착에 관여하며 구리, 아연 등 각종 이온의 세포내 유입에 관여할 것으로 생각되고 있다(Multhaup *et al.*, 1996). $\text{A}\beta$ 웨타이드는 Amyloid 전구 단백에서 exon 16번과 17번에서 만들어진 웨타이드의 분해산물이다. 이 부위를 자르는 효소는 secretase

라고 하며 α 와 β 그리고 γ 의 3가지가 있다. 생체 내에서 Amyloid 전구 단백은 매우 짧은 반감기를 가지고 있으며 모든 세포내에서 다음 두 가지의 대사 경로를 취하게 된다. 한 가지는 정상 상태에서는 $\text{A}\beta$ 웨타이드를 만들지 않는 α 경로(nonamyloidogenic pathway)로 알려진 것으로 α -secretase에 의해 codon 687과 codon 688 사이가 잘리고 이어 γ -secretase의 작용으로 C-말단쪽의 codon 712부위가 잘리는 것이다(Esch *et al.*, 1990). β 경로는 β -secretase에 의해 Amyloid 전구 단백 유전자의 codon 671과 codon 672 사이가 잘리고 이어 γ -secretase에 의해 C-말단의 codon 712부위가 잘리는 것으로 이 과정에서 $\text{A}\beta$ 웨타이드가 형성된다(Haass, 1992). 여기서 중요한 것은 γ -secretase에 의해 C-말단의 잘리는 부위에 따라 $\text{A}\beta$ 웨타이드의 용해성이 결정되는데 712-713 codon 부위가 잘릴 경우 조직 내 용해성이 좋은 길이가 짧은 $\text{A}\beta$ 1-40이 만들어지고 714 codon 부위가 잘릴 경우 불용성의 $\text{A}\beta$ 1-42가 형성된다. 이와 같은 $\text{A}\beta$ 웨타이드의 형성에 관여할 것으로 보고 있는 secretase는 현재까지 생화학적 구조나 물질의 성상이 밝혀져 있지 않고 있으며 이들이 한 개의 효소이거나 아니면 여러 개의 각기 다른 효소의 연쇄 반응의 가능성도 제시되고 있다. 이렇게 만들어진 $\text{A}\beta$ 웨타이드는 세포외로 분비되어 중합 반응을 거쳐 아밀로이드 세사를 형성하여 조직에 축적되는데 조금 긴 아밀로이드는 신경세포에서 유래할 것으로 여겨지나 여기에는 소교세포, 성상교세포나 혈관벽의 평활근세포 등이 관여할 것으로 추측되며 이들의 정확한 상호 작용 기전은 아직 규명되어 있지 않다. 중추신경계 이외에도 다수의 세포에서 APP 단백이 발견되며 특히 혈소판의 α 과립내에 Amyloid 전구 단백이 풍부하게 함유되어 있는데 혈액내의 Amyloid 전구 단백과 $\text{A}\beta$ 웨타이드는 여기에서 유래할 가능성이 높다. 그러나 혈중의 이러한 아밀로이드가 중추신경계에 축적되는지에 대해서는 아직 규명되어 있지 않다. $\text{A}\beta$ 1-42/43 형이 노인반에서 관찰되고 비교적 짧은 $\text{A}\beta$ 1-39/40형태는 혈관벽에서 관찰된다(Prelli *et al.*, 1988).

Amyloid 전구 단백 유전자에는 발병과 관계되는 것으로 알려진 몇 개의 domain이 있다(Fig.11).

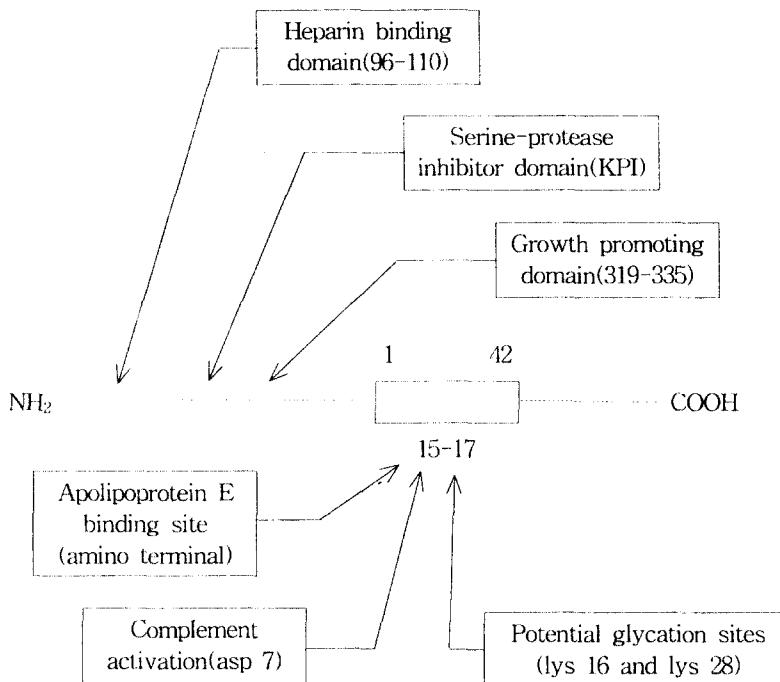


Fig. 11. Several functional domains of amyloid precursor protein and amyloid β peptide is illustrated.

$A\beta$ 웨타이드 형성 유전자내에는 ApoE binding domain, complement activation domain, potential glycation site 등이 있다(Weisgraber & Mahley, 1996). 이를 보다 앞쪽인 7번과 15번 exon에는 각각 protease inhibitor domain (Kunitz family of serine protease inhibitors, KPI domain)과 glycosylation domain이 있으며 아밀로이드 형성에 관여하는 것 같다(Evin *et al.*, 1994). 최근 이와 같이 아밀로이드의 형성과 관련된 유전자 부위의 발견과 함께 아밀로이드 축적에 대해 몇 가지의 중요한 가설들이 대두되고 있다. 먼저 $A\beta$ 웨타이드를 형성하지 않는 것으로 알려진 a 경로 산물인 $A\beta$ 17-42는 분자량이 약 3kDa인 작은 단백으로 P3으로도 명명되고 있다. 최근의 보고에 따르면 P3이 뇌조직에 존재하며 생화학적으로 다소 불용성을 가지며(Kuo *et al.*, 1996) 따라서 이들이 생체 내에서 신경세포 독성을 가지지 않는 소위 양성의 아밀로이드 축적을 초래할 수 있을 것으로 보는 견해도 있다. 생체 내의 정상적인 대사에서는 용해

성이 가장 뛰어난 $A\beta$ 1-40형이 가장 많이 만들어진다. $A\beta$ 1-42형이 만들어질 경우 조직 내 축적과 신경세포의 손상이 초래될 것으로 생각되고 있는데 실제 AD환자의 조직에서는 $A\beta$ 1-42형의 축적이 증가되어 있으며(Scheuner *et al.*, 1996) 이와 같은 $A\beta$ 1-42형과 $A\beta$ 1-40형의 조직 내 발현 정도를 비교하는 것이 AD의 발병 기전을 밝히는데 중요한 열쇠가 될 것으로 보고 있다. Dickson(1997)과 Higgins등(1996)에 의하면 치매가 없는 노인의 뇌조직에서도 볼 수 있는 미만형의 노인반에서 P3 항원의 양성 반응이 나타나며 AD의 특징적인 성숙형 노인반에서는 $A\beta$ 1-42 항원이 강한 양성 반응을 나타내었다고 보고하고 이러한 $A\beta$ 웨타이드형의 변화가 발병에 중요한 기전으로 작용할 것으로 보았다. 또한 여기에는 소교세포나 활성화된 성상교세포로부터 분비되는 각종 염증 매개물이 관여할 것으로 보았다. 그러나 현재까지 아밀로이드의 축적에 대해서는 이론이 많으며 아직 알려져 있지 않은 부분이 많다.

2. Apolipoprotein E(ApoE)의 유전자형과 A β 펩타이드의 축적

가족력이 없는 AD나 노년기에 발생한 가족적 AD의 발병과 밀접한 관계가 있다. ApoE는 34kD의 지단백으로 유전자는 19번 염색체의 장완에 위치하며 4개의 exon으로 구성되어 있다(Chartier *et al.*, 1994; Corder *et al.*, 1994). 아미노산 Arg-Cys polymorphism에 의해 $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ 의 3가지 대립형질이 있다. 미국의 통계에 의하면 인구의 60%는 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 형을 가지고 그 다음으로 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 형(23%), $\epsilon 2/\epsilon 3$ 형(13%)를 가지며 나머지 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 형과 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 형 및 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 형은 1-2% 정도이다(Myers, 1995). $\epsilon 4/\epsilon 4$ 형인 사람은 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 형에 비하여 AD의 발병이 19배 정도 증가하였으며 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 형 역시 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 형에 비하여 4배 정도 증가된 반면 $\epsilon 2$ 대립형질을 가질 경우 AD의 발병 빈도가 감소되는 양상을 띠는데 예를 들면 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 형의 인구는 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 형에 비하여 그 빈도가 50% 정도 감소되었고 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 형의 경우 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 형에 비하여 약 30% 감소되었으며 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 형과 비교했을 때 약 90% 가까이 감소되었다(Corder, 1995). 이와 같은 통계에서 ApoE $\epsilon 4$ 는 AD의 발병을 유발하는 쪽으로 작용하며 ApoE $\epsilon 2$ 는 이에 상반되는 역할을 할 것으로 알려졌다.

ApoE의 신경세포 역할은 신경세포 접합의 재형성 과정 중 콜레스테롤과 인지질의 이동 및 재배치 등에 관여한다. 아밀로이드의 형성에서 ApoE는 A β 펩타이드의 ApoE binding domain에 결합하여 A β 펩타이드에 안정성을 부여하게 된다(Strittmatter *et al.*, 1993). 이 과정 중에 ApoE는 산화 과정을 거치게 되는데 실제 AD환자나 노인의 뇌에서는 ApoE의 산화반응이 증가된 것으로 보고된 바 있다(Stadtman, 1992). ApoE와 A β 펩타이드의 반응을 보기위한 세포 배양 실험에서 ApoE $\epsilon 4$ 와 A β 펩타이드는 수초 이내에 결합하였으나 ApoE $\epsilon 3$ 는 결합이 수시간 정도로 지연되었다(Castano *et al.*, 1995). ApoE는 또한 A β 펩타이드의 종합 반응을 촉진시킴으로 아밀로이드 세사 형성을 용이하게 하며 아밀로이드 형성에 관여하는 다른 펩타이드의 세사 형성 과정에도 관여하는 점 등으로 미루어 ApoE가 AD에서 아밀로이드 축적의 전반에 걸쳐 광범위하게 작용할 것으로 추측된다(Soto *et al.*, 1995).

아밀로이드 형성과 축적에 대한 ApoE의 작용에 대한 것은 뇌조직내 A β 펩타이드의 양을 측정한 결과에서도 나타나는데 예를 들면 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 형의 경우 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 형에 비하여 그 양이 50% 가량 증가되었으며(Schmechel *et al.*, 1993), ApoE항원에 대한 면역조직화학적 염색에서도 전형적 노인반이나 아밀로이드 혈관병증 혹은 신경섬유 농축체에서 양성 반응을 보인다는 점에서도 입증된다(Namba *et al.*, 1991). 이와 같이 결합된 ApoE와 A β 펩타이드는 그 결합력이 아주 강하여 잘 분해되지 않는다(Naslund *et al.*, 1995). ApoE는 신경섬유 농축체의 형성에도 관여할 것으로 생각되고 있으며 이는 인산화가 일어나지 않은 tau에 ApoE $\epsilon 3$ 가 잘 부착되며 따라서 tau의 인산화를 억제할 것으로 본다. 반면 여기에 ApoE $\epsilon 4$ 는 잘 결합하지 않는다. 따라서 ApoE $\epsilon 4$ 형을 가진 경우 ApoE 와 결합되지 않은 tau의 과인산화가 초래되며 결국 paired helical filament를 만들게 될 것이라는 가설도 대두되고 있다(Strittmatter *et al.*, 1994).

이와 같이 현재까지 알려진 바로는 ApoE의 유전자형이 AD의 병인에서 매우 중요한 역할을 할 것이라고 알려져 있으나 현재까지 AD의 발병에 대한 규명이 명확하게 이루어지지 않았고 또한 검사 대상 인구가 대부분 백인들에 국한되어 있으므로 이점에 대해서는 아직 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

3. 신경섬유 농축체의 생성과 생물학적 특성

신경섬유 농축체의 기본적인 구성 성분인 tau 단백은 유전자가 17번 염색체의 장완에 위치하고 있으며 성인의 뇌조직에는 분자량 50-68kD의 모두 6가지의 isoform이 있다(Lee *et al.*, 1991). 성인에서 발견된 6가지의 tau는 C-말단 근처에 microtubule binding domain을 3개 혹은 4개씩 반복하여 가지고 있다. tau의 mRNA는 신경세포의 종류나 위치에 따라 각기 다른 isoform이 발현되며 tau 단백은 신경세포의 축삭에 주로 발현된다. 이중나선에서 발현되는 tau 단백은 분자량이 비교적 많은 62kD, 64kD, 68kD의 3가지 isoform이 있으며 이는 과인산화의 결과로 생각된다(Grun-dke-Iqbal *et al.*, 1986). 현재까지 tau 단백의 이중나선에서 생성 기전은 밝혀져 있지 않으나 혹종의

kinase(proline-directed kinase, Cdc2-related kinases) 작용의 증가 (Liu *et al.*, 1995)나 phosphatase(calcineurin, protein phosphatase 2A) 작용의 저하(Mandelkow *et al.*, 1993)가 관여할 것으로 보기도 한다. 이중나선에는 이외에도 ubiquitin이나 glycosyl기 등이 공유결합을 하는데 여기에는 glycosaminoglycan이 관계된다(Wang *et al.*, 1996). 이와 같은 비정상적인 공유결합으로 결국 불용성의 단백이 축적되며 이 반응은 신경세포의 퇴행성 변화를 촉진한다.

4. 가족형 AD의 유전자 변이

1) Amyloid 전구 단백 유전자의 변이

현재까지 알려진 Amyloid 전구 단백 유전자 변이에 의한 가족형 AD는 대부분 발병시기가 45세에서 60세 정도로 산발적인 AD에 비하여 조기에 발생한다. 5가지의 Amyloid 전구 단백 유전자 변이가 밝혀져 있으며 이들의 변이부위와 생물학적 효과는 다음과 같다. 즉 스웨덴형의 가족형 AD는 Amyloid 전구 단백 유전자의 670/671번 codon의 변이가 초래된 것으로 β -secretase의 과활성에 의하여 A β 웨타이드가 축적된다. 프랑스형 가족형 AD는 Amyloid 전구 단백 유전자의 692번 codon의 변이가 일어난 것으로 α -secretase의 작용이 억제되어 Amyloid 전구 단백의 정상적인 분해가 저해되므로 초래되는 것이고, Amyloid 전구 단백 유전자의 716번 codon의 변이가 일어난 플로리다형과 717번 codon에 변이가 일어난 런던형은 γ -secretase의 작용부위가 바뀌어서 A β 웨타이드의 축적이 초래된다. Amyloid 전구 단백 유전자의 693번 codon의 변이가 일어난 네델란드형은 스웨덴형과 유사한 β -secretase 작용의 변화를 유발함으로 A β 웨타이드의 축적이 초래되는 것인데 주로 뇌혈관에 축적되어 흔히 뇌출혈을 유발한다(Hardy, 1997).

2) Presenilin(PS) 유전자의 변이

최근에 알려진 PS 유전자는 14번 염색체의 PS-1 유전자와 1번 염색체의 PS-2 유전자가 있다. PS 단백은 8개의 transmembrane domain과 1개의 intracytoplasmic domain으로 구성되었으며 N-말단과 C-말단 모두 세포질 내에 있는 구조이

며(Hardy, 1997) 기능은 아직 규명되지 않았다. PS-1과 PS-2는 아주 유사한 구조를 하고 있으며 12개의 exon으로 구성된 PS 유전자는 8번 exon에 alternate splicing이 일어날 수 있다. PS 단백 역시 Amyloid 전구 단백과 마찬가지로 분해가 일어나는데 9번 exon에서 잘릴 경우 약 25kD의 N-말단 단백 분절과 약 19kD의 C-말단 단백 분절로 나뉘어진다(Mercken *et al.*, 1995). 이와 같이 분해된 단백 분절중 어느 것이 생리학적으로 유용하고 어느 것이 병리적 기능을 가지는지는 아직 불명이다. 현재까지 약 40여가지의 PS-1 유전자변이와 2종의 PS-2 유전자 변이가 발견되었다. 이들 중 1종의 변이를 제외하고 모두 mis-sense mutation이고 나머지 1종은 9번 exon의 inframe mutation이다(Perez-Tur *et al.*, 1995). PS 유전자 변이 산물은 정상 PS 단백의 기능을 억제하거나 비정상적으로 항진시킬 수 있는데 혹자는 이들 유전자 산물이 세포막의 이온 채널에 관여하여 채널의 개폐에 관여한다고 하였다(Levitan & Greenwald, 1996). PS 단백이 Amyloid 전구 단백의 대사에 관여한다는 증거들이 많이 제시되었는데 PS 유전자 변이가 있을 경우 혈액이나 뇌조직 등에서 불용성의 A β 1-42/43이 추출되었으며 환자의 조직에서 추출한 섬유아세포에서 역시 동일한 형태의 A β 웨타이드를 생산하였다(Scheuner *et al.*, 1996; Lemere *et al.*, 1996).

전술한 Amyloid 전구 단백 유전자 변이로 인한 여러 종류의 가족형 AD는 결국 Amyloid 전구 단백의 대사이상을 초래하며 이로인한 아밀로이드 축적이 신경세포의 손상을 유발할 것으로 보고 있다. 또한 이러한 기전이 산발적으로 발생하는 AD의 발병 기전을 밝히는 단서를 제공할 것으로 기대되고 있다.

요약

대뇌피질의 신경퇴행성 병변중 가장 흔한 AD의 조직학적 진단 기준은 전형적 노인반과 신경섬유-농축체의 분포와 밀도 등으로 볼 수 있다. AD의 병리 기전은 규명되어 있지 않으나 아밀로이드의 형성과 조직내 축적이 가장 주목을 받고 있다. 그러나 아밀로이드의 축적만으로 치매 증상

의 정도와 유의한 관계가 있을 것으로 생각되는 대뇌피질 전반에 걸친 신경섬유 농축체 등 신경세포 변성과 소실, 이에 수반된 신경집합부의 이상 형성등의 기전을 다 설명할 수 없으며 이러한 분야들이 앞으로 해결해야 할 과제라 생각된다.

참 고 문 헌

- Alzheimer A: Ueber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Cent Nervenheilk Psychiat* 1907;30:177
- Beljahow S: Pathological changes in the brain in dementia senilis. *J Ment Sci* 1889;35:261
- Beyruther K, Masters CL: Amyloid precursor protein(APP) and β A4 amyloid in the etiology of Alzheimer's disease: precursor product relationships in the derangement of neuronal function. *Brain Pathol* 1991;1:241
- Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991;82:239
- Castano EM, Prelli F, Wisniewski T, et al: Fibrillogenesis in Alzheimer's disease of amyloid beta peptides and apolipoprotein E. *Biochem J* 1995;306:559
- Chartier HM, Parfitt M, Legrain S, et al: Apolipoprotein E epsilon 4 epsilon 4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosomal region. *Hum Mol Genet* 1994;3:569
- Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, et al: Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet* 1994;7:180
- Corder EH: Apolipoprotein E and the epidemiology of Alzheimer's disease. Iqbal K, Mortimer J, Winblad B, Wisniewski H: *Research advances in Alzheimer's Disorders*, Chichester, John Wiley and Sons, 1995, 53.
- Dickson DW, Farlo J, Davies P, Crystal H, Ful P, Yen S-H: Alzheimer's disease. A double-labeling immunohistochemical study of senile plaques. *Am J Pathol* 1988;132:86
- Dickson DW: The pathogenesis of senile plaque, *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56:321
- Esch FS, Keim PS, Beattie EC et al: Cleavage of amyloid β peptide during constitutive processing of its precursor. *Science* 1990;248: 1122
- Evin G, Beyruther K, Masters CL : Alzheimer's disease amyloid precursor protein (A β pp): proteolytic processing, secretases and β A4 amyloid production. *Int J Exp Clin Invest* 1994;1:263
- Galloway PG, Perry G, Gambetti P: Hirano body filaments contain actin and actin-associated proteins. *J Neuropathol Exp Neurol* 1987;46: 185
- Grundke-Iqbali I, Iqbal K, Tung YC, Quinlan M, Wisniewski HM, Binder LI: Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau(τ) in Alzheimer cytoskeletal pathology. *Proc Natl Acad Sci* 1986;83:4913-17
- Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, et al: Amyloid beta-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. *Nature* 1992; 359:322
- Hardy J : Amyloid, the presinalins & Alzheimer's Ds. *Trend Neurosci* 1997;20:154
- Hendriks L, Van DC, Cras P, et al: Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nat Genet* 1992;1:218
- Higgins LS, Murphy GM, Jr. Forno LS, Catalano R, Cordell B : P3 β -amyloid peptide has a unique and potentially pathogenic immunohistochemical profile in Alzheimer's disease brain. *Am J Pathol* 1996;149:585
- Jacobsen JS, Muenkel HA, Blume AJ, Vitek MP: A novel species-specific RNA related to

- alternatively spliced amyloid precursor protein mRNAs. *Neurobiol Aging* 1991; 12:575
- Johnston JA, Cowburn RF, Norgren S, et al: Increased β -amyloid release and levels of amyloid precursor protein(APP) in fibroblast cell lines from family members with the Swedish Alzheimer's disease APP670/671 mutation. *FEBS Lett* 1994;354:274-8.
- Khachaturian ZS: Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985;42:1097
- Kuo YM, Emmerling MR, Vigo-Pelfrey C, et al: Water-soluble A β (N-40, N-42) oligomers in normal and Alzheimer disease brains. *J Biol Chem* 1996;271:4077
- Lemere CA, Lopera F, Kosik KS, et al : The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A beta 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nat-Med* 1996; 2:1146
- Liu WK, Williams RT, Hall FL, Dickson DW, Yen SH: Detection of a cdc2-related kinase associated with Alzheimer paired helical filaments. *Am J Pathol* 1995;146:228
- Love S, Saitoh T, Quijada S, Cole GM, Terry RD: Alz-50, ubiquitin and tau immunoreactivity of neurofibrillary tangles, Pick bodies and Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988;47:393
- Mandelkow EM, Biernat J, Drewes G, et al: Microtubule-associated protein tau, paired helical filaments, and phosphorylation. *Ann New York Acad Sci* 1993;695:209
- Masliah E, Mallory M, Hansen L et al: Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology* 1993;43:192
- Masliah E, Sisk A, Mallory M, Mucke L, Schenk D, Grames D: Comparison of neurodegenerative pathology in transgenic mice overexpressing V717F β -amyloid precursor protein and Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996;16:5795
- Mercken M, Takahashi H, Honda T, et al: Characterization of human presenilin 1 using N-terminal specific monoclonal antibodies: Evidence that Alzheimer mutations affect proteolytic processing. *FEBS-Lett* 1996;389: 297
- Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease(CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:479
- Multhaup G, Schlicksupp A, Hesse L, et al: The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease in the reduction of copper (II) to copper (I). *Science* 1996;271:1406-9
- Myers PH: Apolipoprotein E allele 4 is associated with dementia in the Framingham study. Iqbal K, Mortimer JA, Winbald B, Wisniewski HM: *Research Advances in Alzheimer's Disease and Related Disorders*, Chichester, John Wiley and Sons, 1995, 63.
- Namba Y, Tomonaga M, Kawasaki H, Otomo E, Ikeda K: Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangle in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Res* 1991;541:163.
- Naslund J, Thyberg J, Tjernberg LO, et al: Characterization of stable complexes involving apolipoprotein E and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease brain. *Neuron* 1995;15:219
- Perez-Tur J, Froelich S, Prihar G, et al: A mutation in Alzheimer's disease destroying a splice acceptor site in the presenilin-1 gene. *Neuroreport* 1995;7:297
- Prelli F, Castano E, Glenner GG, Frangione B: Differences between vascular and plaque core amyloid in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1988;51:648

- Rocca WA, Amaducci KA, Schoenberg BS: Epidemiology of clinically diagnosed Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1986;19:415
- Scheuner D, Eckman C, Jensen M, et al: Secreted amyloid beta protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nature Med* 1996;2:864
- Schmeichel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al: Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:9649
- Schmidt ML, Murray JM, Trojanowski JQ: Continuity of neurofibrillary threads with tangle-bearing and tangle-free neurons in Alzheimer disease cortex. A confocal laser scanning microscopy study. *Mol Chem Neuropathol* 1993;18:299
- Soto C, Castano EM, Prelli F, Kumar RA, Baumann M: Apolipoprotein E increases the fibrillogenic potential of synthetic peptides derived from Alzheimer's gelsolin and AA amyloids. *Febs Lett* 1995;371:110
- Stadtman ER: Protein oxidation and aging. *Science* 1992;257:1220
- Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M, et al: Hypothesis: Microtubule instability and paired helical filament formation in the Alzheimer disease brain are related to apolipoprotein E genotype. *Exp Neurol* 1994; 125:163
- Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, et al: Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:8098
- Wang JZ, Grundke Iqbali I, Iqbali K: Glycosylation of microtubule-associated protein tau: An abnormal posttranslational modification in Alzheimer's disease. *Nature Med* 1996;2:871
- Weisgraber KH, Mahley RW: Human apolipoprotein E: The Alzheimer's disease connection. *FASEB J* 1996;10:1495
- Yen S-H, Dickson DW, Crowe A, Butler M, Shelanski ML: Alzheimer neurofibrillary tangles contain unique epitopes and epitopes in common with heat-stable microtubule-associated protein, MAP2 and tau. *Am J Pathol* 1987;126:63