

# 선천성 구강악안면기형의 진단

강릉대학교 치과대학 구강병리학교실 및 구강과학연구소  
교수 이 석 근

## 머리글

치과의사는 누구보다도 선천성 기형에 대한 관심이 높다. 왜냐하면 구강악안면 부위의 심미적 또는 기능적 치료를 담당하기 때문이다. 그러나 구강악안면 기형의 종류가 매우 많고 발현양상이 복잡하게 나타나며 기형의 존재 여부가 애매한 경우가 많으므로 구체적인 조사가 이루어지지 못하고 단지 외형적인 모습이나 불편감 호소 등의 피상적인 진단에 의존하여 환자들의 의구심에 답하고 있는 실정이다. 유전성 기형질환은 개인적으로 피해가 클 뿐 아니라 사회적인 문제를 야기시킬 수 있으므로 범국가적인 차원에서 기형질환이 분류되고 체계적으로 기형발생에 대한 예방과 치료가 병행되어야 할 것이다. 이에 본 원고에서는 선천성 구강악안면 기형에 대한 현황과 문제점들을 제기하고 정확한 기형진단을 위한 방법과 계획을 강구하며 임상에서 자주 발견되는 기형의 증례들을 보고하고 이들의 진단과 치료 및 예후에 대하여 논하고자 한다.

## 선천성 구강악안면기형 진단의 필요성

선천성 구강악안면기형은 우선적으로 얼굴 외모

의 변형을 일으키며, 사람이 먹고 말하고 숨쉬는 중요한 기능에 장애가 나타나므로 심각한 질환임에도 불구하고 옛부터 타부시 되어 선천성 기형 자체를 가문의 불명예로 여길 뿐 아니라 기형 환자는 고립되거나 배척당해서 매우 치욕적인 삶을 경험하게 된다.

구강악안면 부위에서 발생하는 선천성기형은 그 정도에 따라 국소적으로만 나타나는 경우도 있으나 많은 경우에서 심장기형, 손-발의 변형, 정신발달장애 등 전신적인 기형 증상을 수반하기도 한다. 따라서 구강악안면기형을 정확하게 파악하고 분류하여 원인에 따른 정확한 진단을 하는 것이 필수적인 과제이다.

실제로 많은 선천성기형 환자들이 기형 발현 초기부터 치과 치료를 위한 치과 방문을 통하여 환자의 선천성 기형 존재 여부가 발견되는 경우가 많다. 예를 들면, 소아치과에서는 소아의 치과질환 과다 발현 환자에서 선천성기형의 존재를 발견하고, 교정과에서는 성장기의 치아, 골, 근육 및 연조직의 성장장애를 관찰함으로써 환자에서 선천성 기형의 존재를 파악하게 된다.

그리고 구강악안면외과에서는 심각한 얼굴의 외모 변형이나 구강악안면의 기능장애를 호소하는 환

자에서 선천성 기형을 발견하는 경우에는 각각 선천성 기형의 특성에 맞는 외과적 시술을 선택하여 치료하고 있으며, 치주과에서는 고질적인 염증성 치주질환이나 과도한 골 흡수성 질환 등에서 선천성 기형의 존재를 발견하게 된다.

그러나 국내에는 아직도 이들 선천성 구강악안면 기형에 대한 체계적인 진단이 이루어지지 않고 있다.

### 선천성 구강악안면기형 진단의 발전과정 및 현황

선천성 악안면 기형은 크게 4종류로 구분할 수 있는데, 첫째는 구강악안면 구조의 이상을 야기시키는 기형으로서 입술, 입천장 및 얼굴피부조직 파열 현상을 보이는 다양한 증후군들이 있다.

이중에는 Pierre Robin anomalad, craniofrontonasal syndrome, otopalatodigital syndrome type 1, Hutchinson-Gilford syndrome, Rapp-Hodgkin syndrome, cleft palate with ankyloglossia, Opitz syndrome 등이 있다.

그리고 Noonan syndrome, Morning glory syndrome, Marshal-Smith syndrome, Williams syndrome, Kabuki syndrome 등과 같이 전신적인 기형의 발생과 함께 구강악안면의 발육이상을 일으키는 선천성 기형도 있다.

둘째로 구강악안면의 뼈대조직의 기형을 일으키는 것으로 Treacher Collins syndrome, Crouzon syndrome, Apert syndrome, cleidocranial dysplasia, McCune-Albright syndrome, Gardner syndrome, Tricho-dento-osseous syndrome 등과 같이 두개악안면 뼈대조직의 이상을 일으키는 기형이 있다.

셋째는 치아 및 치주조직의 이상을 일으키는 선천성 기형으로 법랑질 형성이상 (amelogenesis imperfecta), 상아질 형성이상 (dentinogenesis imperfecta), Papillon-Lefèvre syndrome 등과 같

이 치아의 구조나 형태의 이상을 일으키거나 치은 조직의 심한 각화와 지속적인 만성염증을 일으키는 선천성 기형이 있다.

넷째는 구강악안면의 피부, 점막 및 연조직의 이상을 일으키는 기형으로써 외배엽성 이형성 (ectodermal dysplasia), Gorlin syndrome, von Recklinghausen's disease, Ehler-Danlos syndrome, Codwen syndrome, Peutz-Jeghers syndrome, Osler-Weber-Rendu syndrome 등으로 피부, 신경, 인대, 점막, 혈관 등에 치명적인 이상을 일으키는 선천성 기형이 있다.

한편, Down syndrome은 21번 염색체가 3개 만들어짐에 따라 관련 유전자들의 발현 조절기능에 장애가 생겨서 전신적으로 광범위한 선천성 기형이 생기며 구강악안면 이상을 수반한다.

선천성 매독 (congenital syphilis)은 태아기에 매독균의 감염에 의하여 두개악안면 성장장애가 발생되므로 유전성 질환은 아니지만 다른 유전성 기형 질환과 감별이 필요한 선천성 감염으로 생기는 구강악안면 기형 질환이다.

이와 같은 선천성 기형 질환은 많은 연구자들에 의하여 오랜 동안 형태학적 관찰 또는 기능장애에 따르는 증후군에 의한 증례분석을 통하여 진단이 이루어져 왔으며 최근에 이르러 각각의 기형원인이 유전자의 변이나 변형에 의한 것으로 확인되고 있다.

아직도 다수의 선천성 기형의 원인유전자가 밝혀지지 않고 있으며 동일한 유전자에서도 유전물질의 발현의 다양성에 의하여 이형유전자 다양성 (heterogeneous polymorphism)이 나타나므로 실제로 기형환자에서 나타나는 유전자 변이 양상은 매우 다양하게 관찰된다.

현재 국내외 많은 연구자들에 의하여 이들 선천성 기형의 원인 유전자의 검색과 확인이 활발하게 진행되고 있다.

## 임상가를 위한 특집 1

표 1. 선천성 구강악안면 기형의 종류 및 발병 원인 유전자

<p><b>1. 구강악안면 구조의 이상</b>            입술 및 입천장 파열 (cleft lip and palate)            Pierre Robin anomalad (sequence)            Craniofrontonasal syndrome            Otopalatodigital syndrome type 1 (OPD1)            Hutchinson-Gilford syndrome            Rapp-Hodgkin syndrome            Cleft palate with ankyloglossia            Opitz syndrome            Noonan syndrome            Morning glory syndrome            Marshall-Smith syndrome            Williams syndrome            Kabuki syndrome</p>	<p>원인 유전자 (염색체 위치)            CDH1/E-cadherin, MSX1            duplication of 2q13-q21 (1-4)            ephrin-B1 (EFNB1)            amin A (FLNA)            lamin A            p63 alpha            TBX22 (Chr Xq13-q 21-31)            MID1 (Chr X)            PTPN11(5)            모름(6)            모름(7)            deletion (Chr 7q11.23)(8)            interferon regulatory factor 6 (IRF6)(9)</p>
<p><b>2. 구강악안면 뼈대조직 기형</b>            Treacher Collins syndrome            Crouzon syndrome            Apert syndrome            Cleidocranial dysplasia            McCune-Albright syndrome            Gardner syndrome            Tricho-dento-osseous syndrome</p>	<p>TCOF1 (Chr 5q31.3-32)            FGFR2 (Chr 10q)            FGFR2 (Chr 10q)            CBF1/Runx2 (Chr 6p21)            GNAS1            APC (Chr 5q21-q22) (10, 11)            DLX3 (Chr 17q21) (12)</p>
<p><b>3. 치아 및 치주조직 기형</b>            법랑질 형성이상 (amelogenesis imperfecta)             상아질 형성이상 (dentinogenesis imperfecta)            Papillon-Lefvre syndrome</p>	<p>amelogenein (13, 14), tuftelin/enamelin (15, 16)            ameloblastin (17, 18) Kallikrein 4, MMP-20            type II collagen (19), DSPP (20-22), Smpd3            cathepsin C (Chr 11q14) (23)</p>
<p><b>4. 구강악안면 피부, 점막 및 연조직 기형</b>            외배엽성 이형성 (Ectodermal dysplasia)            anhidrotic ectodermal dysplasia            hypohidrotic ectodermal dysplasia            Gorlin syndrome            (nevroid basal cell carcinoma syndrome)            von Recklinghausen's disease            Ehlers-Danlos syndrome            Codwen syndrome            Peutz-Jeghers syndrome            Osler-Weber-Rendu syndrome            Type 1: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia            Type 2: Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia</p>	<p>ectodysplasin 1 (EDA1, Chr X)            EDA-A1 receptor (EDAR, Chr 2q11-q13)             Pached (PTCH, Chr 9q22.3-q31)            Neurofibromatosis-1 (NF1) (24)            collagen 3A1 (25)            PTEN (Chr 10)            LKB1 (serine/threonine kinase)             endoglin (Chr 9)            ALK-1 (activin receptor-like kinase-1)</p>
<p><b>5. 기 타</b>            Down syndrome            Fragile X syndrome            선천성 매독 (Congenital syphilis)</p>	<p>Trisomy 21            FMR 1 gene: 5' CGG repeat (Chr Xq27.3)  <i>Treponema Pallidum</i></p>

선천성 구강악안면기형 진단을 위한 필수적인 구비사항

1) 선천성 악안면기형 환자의 가계도 작성

한국인 가계는 성씨로 서로 연결된 단일 민족으로 구성되어 있으므로 아무리 모르던 사람들이라 할지라도 3-5명의 친척을 조사하다 보면 서로 가계간의 관련성이 쉽게 발견되기도 한다. 그럼에도 불구하고 기형 환자의 가계조사에는 매우 폐쇄적인 경향을 보이고 있으므로 아직까지도 지역적 또는 전국적 규모의 기형 환자 가계도의 작성이 좀처럼 이루어지지 않고 있다. 선천성 구강악안면 기형의 경우에는 얼굴의 변형이 쉽게 노출되므로 기형가계도의 작성이 비교적 용이하다고 할 수 있다. 따라서 지금부터라도 구강악안면 기형에 관련되는 모든 임상자료들을 체계적으로 모아서 기형가계도를 작성하고 기형 증상에 대한 구체적인 원인 분석을 위한 노력이 필요하다. 최근에 발달된 인터넷 정보망의 확산 보급의 결과로 전국적 규모의 기형 환자 가계도의 작성이 보다 용이할 것으로 여겨지므로 우선적으로 선천성 악안면기형에 흥미가 있는 연구자들 사이에 활발한 정보 교환 활동이 중요하다.

2) 유전자 실험시설과 연구인력 확보

오래 전부터 선천성 기형의 진단은 형태학적인 관찰과 임상적 증상을 통하여 일차적인 기형 진단이 이루어 졌으며, 최근에 들어 환자의 혈액이나 조직에서 핵 (genomic) DNA를 추출하여 유전자 검사를 통하여 관련 유전자의 변이나 변형을 찾아냄으로써 기형 원인에 대한 근본적인 증거를 확인하고 있다. 이러한 유전자 검사를 효과적으로 수행하기 위해서는 비록 첨단 시설은 아닐지라도 적절한 크기의 실험시설과 이를 지속적으로 수행하기 위한 연구원의 양성이 필요하다. 현재 우리나라에

는 여러 바이오 벤처 회사들에 의하여 primer DNA 합성과 DNA sequencing 확인 등에 대한 위탁 검사 체계가 잘 발달되어 있으므로 실제로 연구자가 실험실에서 수행하는 작업은 환자의 혈액에서 핵 DNA의 검출과 이를 토대로 PCR을 이용하여 증폭 생산된 DNA를 정제하는 것으로 충분하다. 외부로 위탁 의뢰된 DNA sequencing 결과는 e-mail을 통하여 자세한 자료를 받아서 직접 분석한다.

3) 전국적 규모의 공동연구 협조체계 확립 및 Database 구축

우리나라의 선천성 기형의 정확한 진단을 위하여 전국에 분산되어 있는 관련 연구 인력들이 서로 긴밀하게 의논하고 협력하여야 한다. 특히 선천성 기형을 진단하기 위해서는 다양한 유전자에 대한 검색도구의 교환과 관련 유전자간의 유사성을 확인하기 위한 Linkage 연구가 원활하게 이루어져야 하므로 각 지역의 연구인력간의 협조체계의 확립이 필수적으로 요구된다.

사람의 선천성 기형에 대한 DNA 정보는 세계 각국에서 서로 정보 교환이 이루어지고 있으며 이를 통하여 보다 정확하고 신속한 기형 진단이 가능하다. 따라서 향후 한국인에서 나타나는 선천성 구강악안면 기형에 대한 정보를 종합하여 보고할 수 있는 정보체계 구성이 필요하다.

서울 아산병원 (<http://www.amcgenome.org>) 고려대학교 의과학 연구소(<http://www.kumc.or.kr/research/>), 펜실바니아 대학의 Penn State Faculty Research Expertise Database (FRED) (<http://www.hmc.psu.edu/pediatricneurosurgery/services/craniofacial.htm>) 등의 웹사이트에서 선천성 기형 환자의 유전 정보가 공개되어 있다. 따라서 앞으로 선천성 구강악안면 기형에 관한 유전 정보를 종합하여 함께 연구할 수 있는 제도적 장치가 요구된다.

## 선천성 구강악안면기형 진단의 최근 동향

환경오염의 증가, 의술의 발달로 치명적인 기형인들의 생존율 증가, 고연령 부부에 의한 출산율 증가, 체외 수정 등의 유전자 조작에 의한 출산 증가 등 여러 가지 원인에 의하여 인체 기형 발생빈도는 날로 증가되고 있다. 최근 20-30 년 동안에 발달된 분자생물학적 기법을 통하여 이미 사람 유전자 지도의 완성이 선언되었으며 현재 대부분의 사람 유전자들이 염색체상에서 그 위치와 발현 정도가 확인되고 있다.

의학 분야에서는 유전자의 변이 (mutation)가 직접 또는 간접적으로 질병 발생에 영향을 미치는 것으로 알려지고 있으며 특히 선천성 기형에서는 이미 잘 알려진 상염색체 우성 또는 열성의 멘델식 유전질환인데 대부분의 원인들이 관련 유전자의 변이 또는 변형에 의한 것으로 설명되고 있다.

사람의 염색체의 핵형이 현미경 관찰되면서 세밀하게 염색체 분포의 G-band의 변화 등이 연구되어 왔으며 최근에는 생화학적인 단백질 분석방법과 분자생물학적인 DNA 분석 방법의 신속한 발달로 인체 기형에 관련되는 유전자 분석이 쉽게 이루어지고 있다. 그러나 구강, 얼굴 및 머리 부위의 기형은 매우 다양한 인자가 복합적인 양상으로 발현되므로 기형과 관련되어 의심 되는 유전자의 종류가 많으며 비록 단일 유전자의 변이가 발생되더라도 구강 및 두개 악안면의 복합 구조에서 유사한 다른 유전물질의 불균형에 의한 성장 장애가 우선적으로 나타나는 경우에는 정확한 진단이 어렵다. 따라서 외국 저명한 기형 관련 병원이나 연구소들에서는 구강 및 두개 악안면 기형의 유전자 진단을 위하여 전문적인 기형 영역으로 나누어서 서로 정보를 긴밀하게 교환하고 기형 환자의 가계도 작성을 위하여 체계적인 전산망을 구축하고 있다.

일부 국가에서는 선천성 기형 환자의 가계도 개

인적인 정보의 유출이 가정이나 개인의 신상에 나쁜 영향을 미칠 수 있으므로 매우 조심스럽게 선천성 기형 환자에 대한 정보 관리에 임하고 있다. 우리나라는 대부분의 국민들이 족보나 성씨의 가계도에 의하여 쉽게 관련성이 파악되기도 하는데 가까운 가계 사이의 혼인관계에 의한 선천성 기형 유발의 증가를 억제하고 단일 민족 안에서 대대로 지속되는 기형 유전자의 파급을 막기 위하여 적극적인 선천성 기형의 진단과 기형 가계의 정보화가 이루어져야 한다.

## 선천성 구강악안면기형을 정확하게 진단하기 위한 방법 및 향후 계획

### 1) 형태학적인 관찰

환자의 구강악안면 기형에 대한 육안관찰, X-ray 검사, 초음파 검사 등을 통한 구강악안면 구조의 변화를 확인하고 임상적인 기능검사를 통하여 구조 변형에 따르는 실제적인 기능장애를 확인한다. 특히 선천성 악안면 기형에서는 전신적인 다른 장기의 기형과 함께 발생하는 경향이 높으므로 다양한 전신적 기형 증후군에 대한 폭넓은 이해가 필요하다. 동일한 유전자의 선천성 기형이라도 유전자 변이가 발생하는 양상이 다양하므로 동일한 기형의 발현이 서로 다르게 나타날 수 있다. 따라서 아직도 기형 환자에서 나타나는 형태학적 또는 기능적인 이상에 대한 분석은 기형 진단에 매우 중요하게 이용되므로 임상적으로 관찰되는 모든 기형 증상은 정확하게 기록되고 사진이나 방사선 관찰 결과들이 잘 보관되어야 한다.

### 2) 조직학적 관찰

기형환자에서 얻은 변형된 조직을 이용한 현미경 관찰을 통하여 세포학적인 변화를 확인하고 조직화학 또는 면역조직화학적 방법으로 조직 내에 존

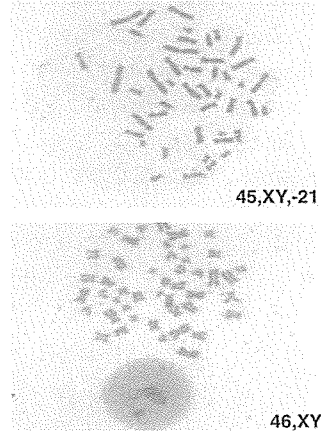
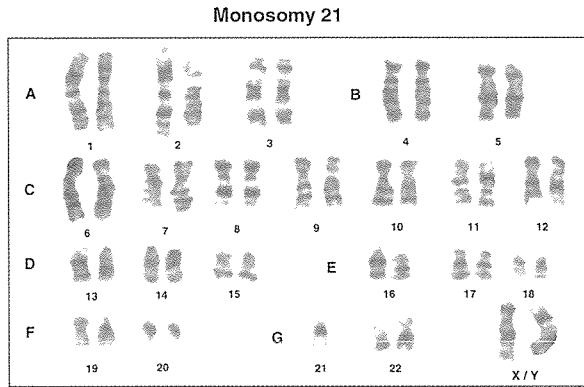


그림 1. Monosomy 21, 21 번째 염색체가 1개만 발견된다.

재하는 유전물질의 발현 정도를 비교 분석한다.

유전자 변이로 확인되는 입술 및 입천장 파열환자에서는 변이에 의하여 단백질이 생산 안되는 E-cadherin 단백부위에 대한 항체 반응이 없기도 하고 대립 유전자 (allele)에 의해 E-cadherin이 소량만 생산되는 경우에는 이 항체 반응이 매우 감소된다. 한편, 조직학적 관찰에 사용되었던 파라핀 절편의 조직 내에는 기형 환자의 핵 DNA가 풍부하게 포함되어 있으므로 곧바로 유전자 변이를 검색할 수 있는 자료가 된다.

그리고 파라핀 절편에서 얻은 단백질 추출물에는 병소 부위의 조직에서 유래되는 단백질을 포함하는데 비록 포르말린과 알코올 등에 의하여 심하게 변성되어 있지만 부분적으로 항체가 인지할 수 있는 단백질 조각들이 충분히 포함되어 있다. 따라서 이들 단백질 추출물을 이용한 유전물질 검색이 가능하므로 생검을 통하여 제작한 파라핀 브락은 소중하게 체계적으로 보관되어야 한다.

### 3) 세포유전학 (Cytogenetics) 핵형 관찰

사람의 핵 DNA 이중 나선 구조는 반복되어 꼬여서 매우 밀집된 염색체의 형태로 현미경 관찰되

는데 모두 22쌍과 2종류의 성 염색체로 구별되어서 모두 46개의 염색체로 이루어 있다. 이들 염색체들은 크기와 centromere의 위치에 따라 1에서 22번까지 구분되며 여성인 경우 XX 염색체로 표현되고 남성인 경우에는 XY로 표현된다. 통상적으로 환자 혈액에서 얻은 백혈구를 배양하면서 염색체들이 서로 분리되어 쉽게 구별되는 세포 분열 중기에 colcemid를 처리하여 염색사의 기능을 억제시킴으로써 핵에서 유리된 염색체를 현미경 관찰한다. 악안면 변형을 수반하는 선천성 기형 중에는 다운 증후군과 같이 21번 염색체가 3개씩 존재하여 trisomy 21로 나타나는 경우에는 염색체의 핵형 검사가 필수적이다. 이밖에도 trisomy 13, trisomy 18, monosomy XO, 및 Fragile X 증후군 등 여러 종류의 염색체 핵형 변화들이 염색체 핵형 검사에서 발견된다(그림 1, monosomy 21의 증례).

### 4) 핵 DNA 검색을 통한 유전자 변이 확인

주로 환자의 혈액의 백혈구에서 얻은 핵 DNA (genomic DNA; gDNA)를 사용하여 PCR (polymerase chain reaction)을 통하여 증폭된 DNA의 염기서열을 조사함으로써 유전자 변이를

## 임상가를 위한 특집

표 2. CBFA1 유전자의 7 exon에 대한 PCR primer set.

Exon 1: sense	GGT GGC TGT TGT GAT GCG TAT	antisense	TAG CCT CTT ACC TTG AAG GCC
Exon 2: sense	GAT GTG CCA TTA TTG CTG CTG	antisense	CCT AAT GTG CTT ATT CTA TTA
Exon 3: sense	TGT GTA ATC ATC AAC ACT GT	antisense	ACT AAC TCA TTT GGA ATA AAT
Exon 4: sense	CAA TTG TTC AGC TAA TTA ATA	antisense	CAG CCT GCC AGC GTC TAT GCA
Exon 5: sense	AGA CCC CAG GCA GGC ACA GTC	antisense	GTT AAA GCA CGG TCT TTA CCT
Exon 6: sense	TTA CAG ATG ATG ACA CTG	antisense	AGC CCT GCC CAG CCC AGC
Exon 7: sense	AAC AAT TCT ATC ATT ATT TTA	antisense	TAT TGA TAC GTG TGG GAT GTG

확인한다. PCR은 일반적인 DNA 전사에 95°C의 고온에서도 변성이 안되는 세균의 DNA polymerase를 사용함으로써 이중 나선구조의 DNA를 고온에서 단일 가닥의 DNA로 분리시키고 저온에서 서로 대응되는 한쌍의 짧은 primer DNA를 결합시키는 과정을 반복하면서 계속해서 목적하는 부위의 이중 나선의 DNA를 증폭하여 합성할 수 있는 기법이다.

따라서 기형 유전자를 검사하기 위해서는 환자의 핵 DNA와 의심되는 유전자에 대응되는 한쌍의 primer set가 필요하다. 목적하는 유전자의 염기서열 크기에 따라 또는 유전자의 exon 구조에 따라 다수의 primer set가 필요한 경우도 있다. 예를 들면 cleiocranial dysplasia 의 경우에는 CBFA1 유전자의 변이가 알려져 있으며 CBFA1은 모두 7개의 exon으로 이루어져 있으므로 (표 2)와 같이 7쌍의

primer set를 이용하여 환자의 DNA를 증폭시키고 생산된 DNA의 염기서열을 판독하여 CBFA1의 유전자 변이를 확인하여야 분명한 진단이 이루어진다 (그림 2, 외배엽성 이형성증의 증례).

### 5) 단백질 발현 관찰

선천성 기형을 일으키는 유전자 변이는 결과적으로 관련되는 단백질의 생산에 직접적인 영향을 미치게 된다.

예를 들면 치아의 법랑질 형성부전증을 일으키는 amelogenin이나 ameloblastin 유전자의 변이인 경우에 유전자 변이가 단백질의 생산을 중단시키는 경우가 이중 단백질을 생산시키는 경우보다 법랑질 형성 부전증의 증상이 더 심하게 나타난다. 그리고 유전자 변이에 의한 생산 중단이 전체 단백질의 앞부분에서 생기는 경우가 뒷부분에서 생기는 경우

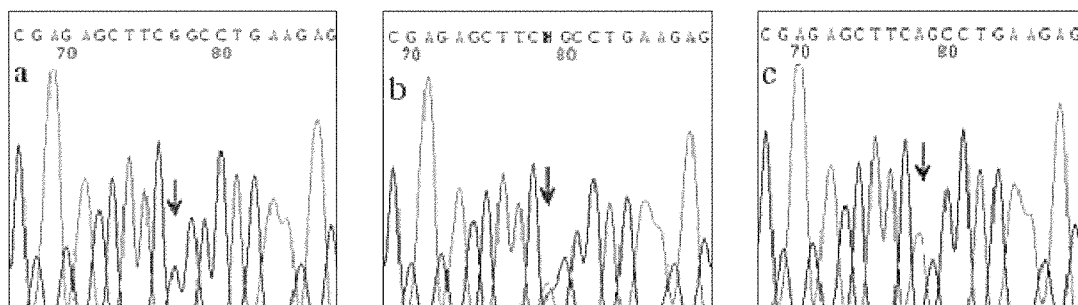


그림 2. 외배엽성 이형성증 (ectodermal dysplasia) 환자에서 EDAR 유전자의 12번째 exon에서 유전자 변이가 관찰된다 (CTTCGGCCT → CTTCNGCCT 또는 CTTCAGCCT). 이 유전자 변이는 환자의 가계도에서 멘델 방식의 유전성을 보인다. (Naeem et al. British J Dermatology 2005, 153:46-50)

보다 더 심한 기형 증상이 관찰 된다. 이런 경우에 특히 다양하게 변형된 관련 단백질들이 조직 내에서 발견되는데 최근에는 프로테오믹 (proteomics)이라는 기법에 의하여 변형되거나 절단된 단백질을 확인할 수 있다. 이처럼 선천성 기형 환자에서 변형된 단백질 조각을 검사하고 관련 단백질의 작용 기전을 연구하는 것은 결과적으로 기형 단백질의 기능을 파악하여 기형환자의 증상을 치료하는데 큰 도움이 된다.

#### 6) 선천성 기형의 Database 검색

미국의 National Center for Biotechnology Information(NCBI)에서는 Online Mendelian Inheritance in Man™ (OMIM) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=>

OMIM)를 통하여 현재까지 발표된 선천성 기형에 대한 모든 유전 정보를 정리 수록하여 공개하고 있다. 그러므로 OMIM 웹페이지에서 선천성 구강악안면 기형을 입력하면 쉽게 유전자 변이와 관련된 자료를 얻을 수 있다.

#### 마침글

본 원고에서는 위에 열거한 모든 선천성 질환에 대하여 충분히 설명하기 어려우므로 각각의 구강악안면 부위에 따른 선천성 기형 중에서 발생빈도가 비교적 높고 임상적으로 예방, 치료 및 예후판정을 위하여 정확한 진단을 요하는 기형들의 일부를 다음의 각론에서 소개하고자 한다.

#### 참 고 문 헌

1. Johnson, S.E., S.A. Tatum, and L.L. Thomson, Pierre Robin sequence in a patient with ectrodactyly-ectodermal dysplasia-clefting syndrome: a case report and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2002. 66(3): p. 309-13.
2. Hermann, N.V., et al., Craniofacial morphology and growth comparisons in children with Robin Sequence, isolated cleft palate, and unilateral complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*, 2003. 40(4): p. 373-96.
3. Abuelo, D., Genetic evaluation and counseling for craniofacial anomalies. *Med Health R I*, 2002. 85(12): p. 373-8.
4. Ounap, K., et al., A new case of 2q duplication supports either a locus for orofacial clefting between markers D2S1897 and D2S2023 or a locus for cleft palate only on chromosome 2q13-q21. *Am J Med Genet A*, 2005. 137(3): p. 323-7.
5. Araki, T., et al., Mouse model of Noonan syndrome reveals cell type- and gene dosage-dependent effects of Ptpn11 mutation. *Nat Med*, 2004. 10(8): p. 849-57.
6. Chen, C.S., D. David, and A. Hanieh, Morning glory syndrome and basal encephalocele. *Childs Nerv Syst*, 2004. 20(2): p. 87-90.
7. Hou, J.W., Long-term follow-up of Marshall-Smith syndrome: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan*, 2004. 45(4): p. 232-5.
8. Axelsson, S., Variability of the cranial and dental phenotype in Williams syndrome. *Swed Dent J Suppl*, 2005(170): p. 3-67.
9. Armstrong, L., et al., Further delineation of Kabuki syndrome in 48 well-defined new individuals. *Am J Med Genet A*, 2005. 132(3): p. 265-72.
10. Oku, T., et al., A case of Gardner syndrome with a mutation at codon 1556 of APC: a suggested case of genotype-phenotype correlation in dental abnormality. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004. 16(1): p. 101-5.



참 고 문 헌

11. Urabe, K., et al., Pilomatricoma-like changes in the epidermoid cysts of Gardner syndrome with an APC gene mutation. *J Dermatol*, 2004. 31(3): p. 255-7.
12. Haldeman, R.J., et al., Increased bone density associated with DLX3 mutation in the trichodonto-osseous syndrome. *Bone*, 2004. 35(4): p. 988-97.
13. Lagerstrom, M., et al., A deletion in the amelogenin gene (AMG) causes X-linked amelogenesis imperfecta (AIH1). *Genomics*, 1991. 10(4): p. 971-5.
14. Lench, N.J., A.H. Brook, and G.B. Winter, SSCP detection of a nonsense mutation in exon 5 of the amelogenin gene (AMGX) causing X-linked amelogenesis imperfecta (AIH1). *Hum Mol Genet*, 1994. 3(5): p. 827-8.
15. Hu, J.C. and Y. Yamakoshi, Enamelin and autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2003. 14(6): p. 387-98.
16. Hart, T.C., et al., Novel ENAM mutation responsible for autosomal recessive amelogenesis imperfecta and localised enamel defects. *J Med Genet*, 2003. 40(12): p. 900-6.
17. Forsman, K., et al., Localization of a gene for autosomal dominant amelogenesis imperfecta (ADAI) to chromosome 4q. *Hum Mol Genet*, 1994. 3(9): p. 1621-5.
18. MacDougall, M., et al., Ameloblastin gene (AMBN) maps within the critical region for autosomal dominant amelogenesis imperfecta at chromosome 4q21. *Genomics*, 1997. 41(1): p. 115-8.
19. Bonaventure, J., et al., Type II collagen defect in two sibs with the Goldblatt syndrome, a chondrodysplasia with dentinogenesis imperfecta, and joint laxity. *Am J Med Genet*, 1992. 44(6): p. 738-53.
20. Kim, J.W., et al., Mutational hot spot in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II. *Hum Genet*, 2005. 116(3): p. 186-91.
21. Kim, J.W., et al., A novel splice acceptor mutation in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II. *Hum Genet*, 2004. 115(3): p. 248-54.
22. Zhang, X., et al., DSPP mutation in dentinogenesis imperfecta Shields type II. *Nat Genet*, 2001. 27(2): p. 151-2.
23. Nitta, H., et al., A novel mutation of the cathepsin C gene in a thai family with Papiillon-Lefevre syndrome. *J Periodontol*, 2005. 76(3): p. 492-6.
24. Yang, G., et al., Transcriptional repression of the Neurofibromatosis-1 tumor suppressor by the t(8;21) fusion protein. *Mol Cell Biol*, 2005. 25(14): p. 5869-79.
25. Kroes, H.Y., G. Pals, and A.J. van Essen, Ehlers-Danlos syndrome type IV: unusual congenital anomalies in a mother and son with a COL3A1 mutation and a normal collagen III protein profile. *Clin Genet*, 2003. 63(3): p. 224-7.