

상아질 형성부전증의 분자병리학적 고찰

김 정 욱

서울대학교 치과대학 소아치과학교실

I. 서 론

발생 중인 치아에서 상아질모세포(odontoblast)는 구강 상피(oral epithelium)와 신경능으로부터 유래된 외배엽성중간엽조직(ectomesenchyme)간의 일련의 상호작용에 의해 상아질기질(dentin matrix)을 분비한다. 분비된 상아질은 광화되면서 상아질모세포가 치수쪽으로 이동하며 상아질모세포돌기(odontoblast process)를 기질 내로 남기게 된다. 최종적으로 생성된 상아질은 구조적으로나 물리적으로나 독특한 성질을 띠게 되는데, 무기질함량과 미세경도는 법랑질과 뼈의 중간 정도를 나타낸다. 이러한 특성이 법랑질을 저작력으로부터 보호하고, 그 특징적인 구조는 외부의 해로운 자극으로부터 치아를 보호하는 역할을 할 수 있게 한다.

상아질 형성부전증은 법랑질 형성부전증과 함께 치아에서 발생하는 대표적인 유전성 치과질환으로서 그 유병율은 미국의 일부 지역에서 8천명 중 한 명꼴로 발생되는 것으로 보고된 바 있으며¹⁾, 우리나라의 경우에도 유병율에 관한 보고는 아직 없지만 현재까지의 보고를 통하여 어느 정도의 환자가 있음을 짐작할 수 있다²⁾⁶⁾. 이환자의 경우 급속한 치아의 마모, 색조이상에 의한 심미적인 문제, 다발성 치근단감염, 나아가 다수 치아의 상실로 인해 조기에 고정성 혹은 가철성 보철에 의한 전악수복이 필요하다.

II. 분 류

유전성 유백색 상아질(hereditary opalescent dentin)이라는 용어는 특징적인 다갈색 또는 회색조의 변색을 나타내기 위해 1936년 Hodge 등에 의해 처음 사용되었고⁷⁾, 상아질 형성부전증(Dentinogenesis imperfecta)은 1939년 Roberts와 Schour에 의해 유전성 유백색 상아질과 골 형성부전증(Osteogenesis imperfecta)에서 나타나는 공통적인 치아 이상의 양상을 나타내기 위해 사용되었다⁸⁾.

현재 널리 사용되고 있는 분류법은 1973년 Shields 등이 새로운 - 현재 상아질 이형성증 (Dentin dysplasia) II 형으로 불리는 - 유형을 보고하면서 제안한 것이다⁹⁾. 각각의 분류의 특징은 다음과 같다.

- 상아질 형성부전증 제 I 형 : 골 형성부전증 환자에서 나타나는 증상으로서, 유치와 영구치 모두에서 치아가 심하게 변색되어있고 마모가 발생된다. 치수강은 맹출 직후 혹은 맹출 전에서부터 폐쇄되기 시작한다. 표현도(Expressivity)는 한 환자에서도 다양하여, 정상적인 상아질을 보이는 경우도 있고, 완전 폐쇄된 치수강을 나타내기도 한다.
- 상아질 형성부전증 제 II 형 : 임상적 및 방사선학적으로 상아질 형성부전증 제 I 형과 유사하다. 그러나 투과도(Penetrance)가 매우 높고, 표현도가 균일하다.
- 상아질 형성부전증 제 III 형 : 미국의 Maryland 남부와 Washington D.C.에 분포하고 있는 Brandywine 집단에서 처음 발견되었는데, 제 I 형과 제 II 형 상아질 형성부전증과의 차이점은 다수의 치수 노출이 유치에서 관찰되고, 방사선학적으로 상아질이 매우 얇은, 즉 치수강이 넓은 양상을 보이며 이러한 치아를 shell teeth라고 한다.
- 상아질 이형성증 제 I 형 : 임상적으로 유치 및 영구치 모두

교신저자 : 김 정 욱

서울시 종로구 연건동 28-1
서울대학교 치과대학 소아치과학교실
Tel : 02-2072-2639
E-mail : pedoman@snu.ac.kr

※ 본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 이루어진 것임 (A060010).

모양, 형태 그리고 색조에서 정상적으로 보이나, 방사선학적으로 치근이 짧고 영구치에서는 백악범랑질 경계와 평행한 초승달 모양의 위축된 치수강 흔적을 보이고, 유치에서는 치수강 폐쇄가 보인다. 치아우식없이 다발성 치근단 병소를 보인다.

- 상아질 이형성증 제 II 형 : 유치는 상아질 형성부전증 제 II 형과 동일한 특징을 보인다. 따라서 유치열에서는 구별할 수 없다. 영구치는 대부분의 경우 모양, 형태 그리고 색조에서 정상으로 보인다. 방사선학적으로 치수강은 특징적인 엉덩퀴관(Thistle-tube)모양의 양상을 보이고 치수석(pulp stone)을 포함하는 경우가 많다. 치근의 길이는 정상적이다.

III. 원인 유전자의 탐색

상아질 형성부전증의 원인 유전자 연관성에 대한 보고는 1982년 Ball 등에 의해 처음 이루어졌는데, 4번 염색체 장완(4q)의 Gc 자리와 연관성이 있다고 하였다¹⁰⁾. 이후 사람 상아질에서 phosphophoryn이 분리되었고, 그 분포양상에 대한 연구가 보고되었다¹¹⁾. 그러나 Dentin Phosphoprotein 유전자가 상아질 형성부전증 제 II 형과 제 III 형과 연관되지 않는다고 보고된 바 있는데¹²⁾ 이는 Dentin Phosphoprotein 탐식자(probe)를 염색체에 반응시켜 그 위치를 확인하려는 실험이 실패함으로써 Dentin Phosphoprotein 유전자가 4번 염색체에 존재하지 않고, 따라서 연관성이 없다고 오판한 데 따른 것이었다¹³⁾. 이후 상아질 형성부전증 제 II 형 환자의 구치에서 Dentin Phosphoprotein을 면역조직화학적 기법으로 확인함으로써 이 유전자가 질환의 원인이 되는 산물을 생산하는 것이 아니라는 결론에 도달한다¹⁴⁾. 이후 Dentin Matrix Protein 1(DMP1)이 상아질 형성부전증 제 II 형의 연관 부위인 4q21

에 위치함이 보고되었고¹⁵⁾, 따라서 상아질 형성부전증의 질환 후보유전자로 제안되었으나¹⁶⁾ 이 역시 상아질 형성부전증의 원인유전자가 아니라고 보고되었다¹⁷⁾. 1997년 상아질 이형성증 제 II 형이 상아질 형성부전증 제 II 형과 동일한 부위에 연관되어 있음이 보고되었고, 두 질환이 동일한 원인유전자의 각기 상이한 표현형일 수 있다고 제안되었다¹⁸⁾. 1999년 매우 중요한 보고가 있었는데, 기존의 연관부위에 비해 매우 작은 부위에 상아질 형성부전증 제 II 형이 연관되어있음을 보고하면서 Dentin Sialoprotein이 원인유전자일 것이라고 하였다¹⁹⁾. 마침내 2001년 Dentin Sialophosphoprotein (DSPP) 유전자의 돌연변이가 중국에서 발견되어 보고되었다^{20,21)}. 그러나 연관부위에는 DSPP, DMP1, IBSP, MEPE, 그리고 SPP1의 5개의 유전자가 있으며 따라서 현재로서는 이 5개의 유전자 모두 질환의 후보유전자라고 할 수 있다.

IV. DSPP 유전자의 구조 및 발현(Expression)

DSPP는 5개의 exon으로 이루어져 있으며, 여기에서 발현된 단백질은 세포에서 분비된 후 3부분으로 - Dentin Sialoprotein (DSP), Dentin Phosphoprotein (DPP) 그리고 두 부분을 연결하고 있는 Dentin Glycoprotein (DGP) - 나누어 지게 된다 (Fig. 1).

처음에는 상아질모세포에서만 특이하게 발현하는 유전자로 알려졌으나 전범랑질모세포(pre-ameloblast)에서도 발현됨이 보고되었고²²⁾, 또한 골에서도 발현됨이 보고되었다²³⁾. 그러나 발현양은 상아질과 비교시 약 1/400정도의 낮은 양이 발현된다고 보고되었다. 이후 치주조직, 타액선 그리고 최근에는 전립선 암에서도 발현됨이 보고되었다²⁴⁻²⁶⁾.

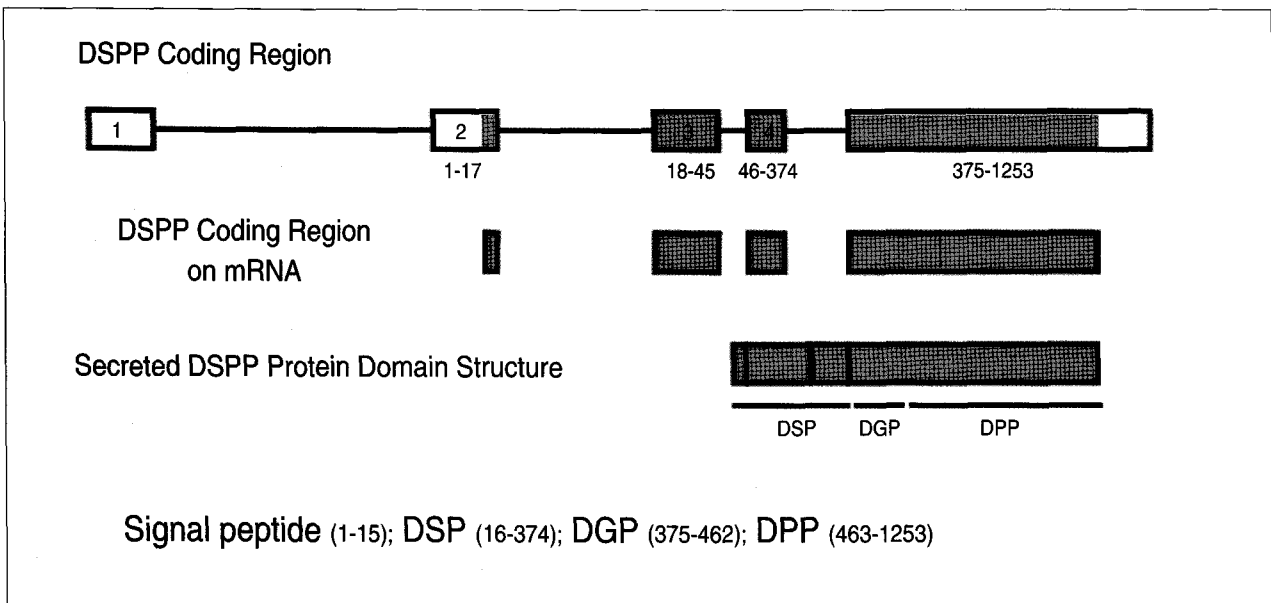


Fig. 1. Diagram of variable expression of hereditary dentin defects.

V. 발현조절과 기능

TGF-β1이 과잉발현되면 기포처럼 보이는 빈 공간들을 가지는 불규칙한 모양의 상아질을 형성하는 것이 보고된 이후²⁷⁾, 이러한 과잉발현에 의해 DMP1과 DSPP 발현이 억제된다는 것이 알려졌으며²⁸⁾ 이 과정에 Smad3가 관련되어 있다고 보고되었다²⁹⁾. 또한 DSPP 유전자에서 Runx2의 결합부위가 발견되었으며 Runx2가 전상아질모세포(pre-odontoblast)에서는 DSPP를 억제하지만, 분화된 상아질모세포에서는 발현을 촉진한다고 하였다³⁰⁾.

DMP1 유전자를 제거한 생쥐의 경우 치아에서의 특징이 DSPP 유전자를 제거한 생쥐의 것과 유사한 특징을 보였는데, 전상아질(predentin)의 상아질로의 성숙저하, 확장된 치수강, 감소된 상아질 두께와 함께 전상아질층의 증가, 그리고 저광화(hypomineralization) 등의 양상을 보였다³¹⁾. 또한 DMP1 유전자가 제거된 경우 DSPP의 발현이 저하되었는데, 이를 근거로 DSPP의 발현이 DMP1에 의해서 조절될 가능성이 제시되었다. 그리고 최근에 상아질모세포의 초기 분화 시에 DMP1이 핵 내에 위치해서 DSPP 프로모터와 결합하여 전사를 활성화시킨다는 실험적인 근거가 제시되었다³²⁾.

그렇다면 DSPP의 역할은 무엇일까? 성숙상아질은 무게를 기준으로 70%의 무기질, 20%의 유기질 그리고 10%정도의 수분으로 구성되어 있고, 유기질의 90%정도는 교원질이 차지한다. 나머지 비교원질성 단백질(Non-collagenous proteins, NCPs)중 가장 많은 부분을 차지하는 것이 DPP이고, DSP는 NCPs의 5-8%정도를 차지하는 것으로 알려져 있다. George 등은 DPP의 컴퓨터모델링을 통해 잘 형성된 phosphate와 carboxyl기가 ridge를 이루고 이를 통하여 이온과 결합한다고 하였으며, 그 기능으로는 교원질과의 특이적 결합, 광화시 결정화 개시, 결정성장 양상조절 등을 제시하였다³³⁾. Paine 등은 법랑질 형성과정에서의 DSP와 DPP의 과잉발현에 대한 연구보고에서 DSP의 과잉발현은 법랑질의 형태에는 별다른 영향이 없이 법랑질 광화의 증가를 가져왔으나, DPP의 과잉발현은 법랑질막대(enamel prism)의 변형을 가져오고, 불규칙한 두께의 부분적으로 파이고(pitted) 백악색(chalky)을 띤 마모에 취약한 법랑질을 야기한다고 하였다³⁴⁾. 따라서 DSP와 DPP는 치

아형성과 관련하여 서로 다른 기능을 할 것이라고 제시하였다. 그러나 실제로 정확한 생체 내에서의 역할에 대해서는 아직까지 알려지지 않고 있다.

VI. DSPP 돌연변이와 질환양상

기능상의 불명확함에도 불구하고, 현재까지 보고된 DSPP에서의 돌연변이는 8개로서 (Table 1) 상아질 형성부전증 제 II형, 제 III형, 그리고 상아질 이형성증 제 II형을 야기한다고 알려져 있다^{20,21,35-39)}. 표현형과 유전형과의 상관관계를 검토해보면 몇 가지 결론에 도달할 수 있다.

상아질 형성부전증 제 III형은 미국 일부 지역의 유전적 배경이 특수한 집단에서만 나타나는 것으로 알려졌지만, 이러한 양상이 다른 인종의 경우에도 나타난다는 보고들이 있었고⁴⁰⁻⁴³⁾, 실제로 동일한 돌연변이가 어떤 경우에는 제 II형과 유사한 양상을 보이는 반면, 또 다른 환자의 경우에서는 제 III형과 유사한 양상을 보임이 밝혀져서³⁸⁾ 발육하는 과정에서 나타나는 임상 양상의 차이 또는 서로 다른 유전적 배경의 영향에 의한 것으로 보인다. 실제 상아질의 형성에는 단일 유전자만 관여하는 것이 아니라 여러 다른 유전자가 함께 작용하는 복합적인 과정이기 때문에 나타나는 현상으로도 볼 수 있다. 또한 발생한 돌연변이의 성질에 따라서 나타나는 임상적인 양상이 다를 수 있는

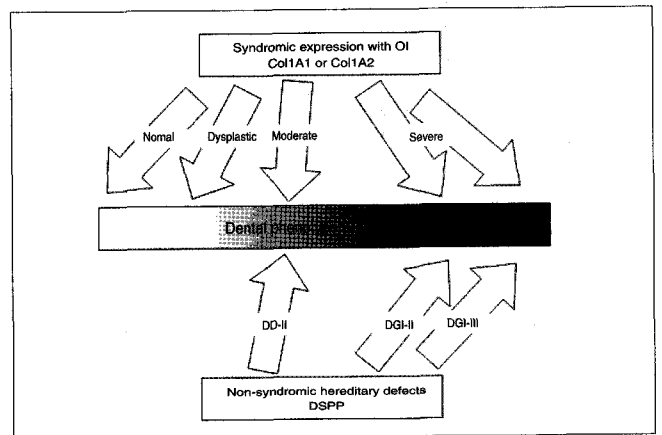


Fig. 2. Diagram of variable expression of hereditary dentin defects.

Table 1. Summary of DSPP mutations associated with inherited dentin defects

	protein	cDNA	Gene	Diagnosis	References
Exon 2	p.Y6D	c.16T>G	g.16T>G	DD-II	Rajpar <i>et al.</i> , 2002
	p.A15V	c.44C>T	g.44C>T	DGI-II	Malmgren <i>et al.</i> , 2004
	p.P17T	c.49C>A	g.49C>A	DGI-II	Xiao <i>et al.</i> , 2001
Intron 2			g.1188C>G, IVS2-3C>G	DGI-II	Kim <i>et al.</i> , 2004
Exon 3	p.V18F	c.52G>T	g.1191G>T	DGI-II, III	Xiao <i>et al.</i> , 2001, Kim <i>et al.</i> , 2005
Intron 3			g.1275G>A, IVS3+1G>A	DGI-II	Xiao <i>et al.</i> , 2001
Exon 4	p.R68W	c.202A>T	g.1474A>T	DGI-II	Malmgren <i>et al.</i> , 2004
Exon 5	Compound	(p.1160_1171del & 1198_1199in)		DGI-III	Dong <i>et al.</i> , 2005

데, 돌연변이가 일어난 대립유전자(allele)에서 생산된 단백질의 양이 약간 감소한 경우에는 덜 심한 양상인 상아질 이형성증 제 II 형을 나타내지만, 거의 완전히 단백질이 생성되지 않거나 혹은 생성된 단백질이 기능을 하지 못하는 경우에는 좀더 심한 양상인 상아질 형성부전증 제 III 형의 양상을 보이는 것으로 여겨진다. 따라서 상아질 형성부전증 제 II 형, 제 III 형, 그리고 상아질 이형성증 제 II 형은 동일한 유전자의 변이에 의해서 발생하는 질환으로서 그 임상적인 양상은 완전히 다른 질환이 아니라 단지 덜 심하고, 더 심한 증상의 정도 차이를 나타내는 것으로 이해할 수 있다 (Fig. 2).

Ⅶ. 결 론

이상에서 본 것처럼 DSPP의 명확한 기능은 아직 밝혀지지 않았으나, 여러 유전질환에서 볼 수 있듯이 정상적인 상아질의 형성에 필수적이다. 상아질 이형성증 제 I 형의 경우에는 아직 원인유전자가 무엇인지 알려져 있지 않기 때문에 전체 유전성 상아질 결함의 분류를 체계적으로 이해하고, 새로운 분류법을 제안하기에는 아직 시기상조인 면이 있지만, 현재까지의 연구 결과들을 종합해 보면 유전성 상아질 결함이(상아질 이형성증 제 I 형은 제외) 동일 유전자의 이상으로 나타나는 연속적인 임상적 양상의 한 부분으로 이해할 수 있고, 따라서 상아질 형성부전증 제 II 형, 제 III 형, 그리고 상아질 이형성증 제 II 형에서 특징적으로 나타난다고 여겨진 증상들이 일부 중첩되어서 나타나는 것이 더 이상 분류상의 혼란을 야기하지는 않을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Witkop CJ, Jr : Hereditary defects of dentin. *Dent Clin North Am*, 19:25-45, 1975.
2. 백병주, 이승영, 이두철 등 : 상아질 형성부전증에 대한 증례 보고. *대한소아치과학회지*, 27:1-6, 2000.
3. 엄태진, 김현정, 남순현 등 : 상아질 형성 부전증에 대한 증례 보고. *대한소아치과학회지*, 20:472-479, 1993.
4. 김지현, 이제호, 최병재 등 : Type II 상아질형성부전증의 임상 증례. *대한소아치과학회지*, 28:654-660, 2001.
5. 전은민, 김은정, 김현정 등 : 상아질 형성부전증에 대한 증례 보고. *대한소아치과학회지*, 33:2006.
6. 한강석, 이상호, 최용성 : 상아질형성부전증에 대한 증례보고. *대한소아치과학회지*, 20:493-499, 1993.
7. Hodge HC, Lose GB, Dinn SB, et al. : Correlated clinical and structural study of hereditary opalescent dentin. *J Dent Res*, 15:316, 1936.
8. Roberts E, Schour I : Hereditary opalescent dentine (dentinogenesis imperfecta). *Am J Orthod Oral Surg*, 25:267-276, 1939.

9. Shields ED, Bixler D, el-Kafrawy AM : A proposed classification for heritable human dentine defects with a description of a new entity. *Arch Oral Biol*, 18:543-553, 1973.
10. Ball SP, Cook PJ, Mars M, et al. : Linkage between dentinogenesis imperfecta and Gc. *Ann Hum Genet*, 46:35-40, 1982.
11. Takagi Y, Sasaki S : Histological distribution of phosphophoryn in normal and pathological human dentins. *J Oral Pathol*, 15:463-467, 1986.
12. MacDougall M, Zeichner-David M, Murray J, et al. : Dentin phosphoprotein gene locus is not associated with dentinogenesis imperfecta types II and III. *Am J Hum Genet*, 50:190-194, 1992.
13. MacDougall M : Dentin phosphoprotein in dentin development: implications in dentinogenesis imperfecta. *Proc Finn Dent Soc*, 88 Suppl 1:195-208, 1992.
14. MacDougall M, Yen S, Crall M, et al. : Presence of dentin phosphoprotein in molars of a patient with dentinogenesis imperfecta type II. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 14:26-32, 1994.
15. Aplin HM, Hirst KL, Crosby AH, et al. : Mapping of the human dentin matrix acidic phosphoprotein gene (DMP1) to the dentinogenesis imperfecta type II critical region at chromosome 4q21. *Genomics*, 30:347-349, 1995.
16. MacDougall M, Gu TT and Simmons D : Dentin matrix protein-1, a candidate gene for dentinogenesis imperfecta. *Connect Tissue Res*, 35:267-272, 1996.
17. Hirst KL, Simmons D, Feng J, et al. : Elucidation of the sequence and the genomic organization of the human dentin matrix acidic phosphoprotein 1 (DMP1) gene: exclusion of the locus from a causative role in the pathogenesis of dentinogenesis imperfecta type II. *Genomics*, 42:38-45, 1997.
18. Dean JA, Hartsfield JK Jr, Wright JT, et al. : Dentin dysplasia, type II linkage to chromosome 4q. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 17:172-177, 1997.
19. Aplin HM, Hirst KL and Dixon MJ : Refinement of the dentinogenesis imperfecta type II locus to an interval of less than 2 centiMorgans at chromosome 4q21 and the creation of a yeast artificial chromosome contig of the critical region. *J Dent Res*, 78:1270-1276, 1999.
20. Zhang X, Zhao J, Li C, et al. : DSPP mutation in dentinogenesis imperfecta Shields type II. *Nat*

- Genet, 27:151-152, 2001.
21. Xiao S, Yu C, Chou X, et al. : Dentinogenesis imperfecta 1 with or without progressive hearing loss is associated with distinct mutations in DSPP. *Nat Genet*, 27:201-204, 2001.
 22. Begue-Kirn C, Krebsbach PH, Bartlett JD, et al. : Dentin sialoprotein, dentin phosphoprotein, enamelysin and ameloblastin: tooth-specific molecules that are distinctively expressed during murine dental differentiation. *Eur J Oral Sci*, 106:963-970, 1998.
 23. Qin C, Brunn JC, Cadena E, et al. : The expression of dentin sialophosphoprotein gene in bone. *J Dent Res*, 81:392-394, 2002.
 24. Baba O, Qin C, Brunn JC, et al. : Detection of dentin sialoprotein in rat periodontium. *Eur J Oral Sci*, 112:163-170, 2004.
 25. Ogbureke KU, Fisher LW: Expression of SIBLINGs and their partner MMPs in salivary glands. *J Dent Res*, 83:664-670, 2004.
 26. Chaplet M, Waltregny D, Detry C, et al. : Expression of dentin sialophosphoprotein in human prostate cancer and its correlation with tumor aggressiveness. *Int J Cancer*, 118:850-856, 2006.
 27. Thyagarajan T, Sreenath T, Cho A, et al. : Reduced expression of dentin sialophosphoprotein is associated with dysplastic dentin in mice overexpressing transforming growth factor-beta 1 in teeth. *J Biol Chem*, 276:11016-11020, 2001.
 28. Unterbrink A, O'Sullivan M, Chen S, et al. : TGF beta-1 downregulates DMP-1 and DSPP in odontoblasts. *Connect Tissue Res*, 43:354-358, 2002.
 29. He WX, Niu ZY, Zhao SL, et al. : TGF-beta activated Smad signalling leads to a Smad3-mediated down-regulation of DSPP in an odontoblast cell line. *Arch Oral Biol*, 49:911-918, 2004.
 30. Chen S, Gu TT, Sreenath T, et al. : Spatial expression of Cbfa1/Runx2 isoforms in teeth and characterization of binding sites in the DSPP gene. *Connect Tissue Res*, 43:338-344, 2002.
 31. Ye L, MacDougall M, Zhang S, et al. : Deletion of dentin matrix protein-1 leads to a partial failure of maturation of predentin into dentin, hypomineralization, and expanded cavities of pulp and root canal during postnatal tooth development. *J Biol Chem*, 279:19141-19148, 2004.
 32. Narayanan K, Gajjerman S, Ramachandran A, et al. : Dentin matrix protein 1 regulates dentin sialophosphoprotein gene transcription during early odontoblast differentiation. *J Biol Chem*, 281:19064-19071, 2006.
 33. George A, Bannon L, Sabsay B, et al. : The carboxyl-terminal domain of phosphophoryn contains unique extended triplet amino acid repeat sequences forming ordered carboxyl-phosphate interaction ridges that may be essential in the biomineralization process. *J Biol Chem*, 271:32869-32873, 1996.
 34. Paine ML, Luo W, Wang HJ, et al. : Dentin sialoprotein and dentin phosphoprotein overexpression during amelogenesis. *J Biol Chem*, 280:31991-31998, 2005.
 35. Malmgren B, Lindskog S, Elgadi A, et al. : Clinical, histopathologic, and genetic investigation in two large families with dentinogenesis imperfecta type II. *Hum Genet*, 114:491-498, 2004.
 36. Rajpar MH, Koch MJ, Davies RM, et al. : Mutation of the signal peptide region of the bicistronic gene DSPP affects translocation to the endoplasmic reticulum and results in defective dentine biomineralization. *Hum Mol Genet*, 11:2559-2565, 2002.
 37. Kim JW, Nam SH, Jang KT, et al. : A novel splice acceptor mutation in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II. *Hum Genet*, 115:248-254, 2004.
 38. Kim JW, Hu JC, Lee JI, et al. : Mutational hot spot in the DSPP gene causing dentinogenesis imperfecta type II. *Hum Genet*, 116:186-191, 2005.
 39. Dong J, Gu T, Jeffords L, et al. : Dentin phosphoprotein compound mutation in dentin sialophosphoprotein causes dentinogenesis imperfecta type III. *Am J Med Genet A*, 132:305-309, 2005.
 40. Heimler A, Sciubba J, Lieber E, et al. : An unusual presentation of opalescent dentin and Brandywine isolate hereditary opalescent dentin in an Ashkenazic Jewish family. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 59:608-615, 1985.
 41. Sapir S, Shapira J : Dentinogenesis imperfecta: an early treatment strategy. *Pediatr Dent*, 23:232-237, 2001.
 42. Esposito S, Vergo TJ Jr. : Removable overdentures in the oral rehabilitation of patients with dentinogenesis imperfecta. *J Pedod*, 2:304-315, 1978.
 43. Bixler D, Conneally PM, Christen AG : Dentinogenesis imperfecta: genetic variations in a six-generation family. *J Dent Res*, 48:1196-1199, 1969.