



## 구순구개열 환자의 치아 선천결손 유형과 관련 유전자에 관한 고찰

안효원, 백승학

서울대학교 치의학전문대학원 치과교정학교실

### ABSTRACT

#### Hypodontia Pattern and Genetic Association in Cleft Lip and Palate Patients

Hyo-Won Ahn, Seung-Hak Baek

*Department of Orthodontics, School of Dentistry, Seoul National University*

Cleft lip and palate (CLP) is one of the most prevalent congenital craniofacial anomalies. It has a significantly greater incidence of dental abnormalities in number, size, shape, and eruption of the teeth. Knock-out mouse model can identify several genes which play an important role in tooth agenesis. Since disruption of these genes has been confirmed to result in tooth agenesis in humans, CLP associated with hypodontia may be the best models for isolated tooth agenesis.

According to the studies of dental abnormalities in CLP, the severity of dental defect is known to be influenced by the CLP phenotype. The cumulative data obtained from mouse and human genetic studies indicated that *MSX1*, *PAX9* and *AXIN2* are considered as candidate genes in non-syndromic hypodontia, while *Shh*, *Pitx2*, *Irf6*, *p63* and *EDA* pathway genes are involved in syndromic one. We expect that genetic approach of CLP can offer the basis for tooth regeneration and be a new target in hypodontia therapy.

**Key Word** : Cleft lip and palate, Hypodontia, Genetics

### I. 서론

구순구개열은 선천성 악안면 기형 중 발생률이 가장 높은 질환이며 수술 후 발생된 반흔조직에 의하여 상악골의 전방 성장이 부족하여 골격성 III급 부정교합이 유도된다<sup>1)</sup>. 그 외에도 구순구개열은 치아 수, 크기, 형태 및 맹출 이상을 동반한다<sup>2)</sup>.

치아 발생은 치성 상피-간엽의 상호작용 사이에 존재하는 신호체계와 밀접한 관련이 있으므로, knock-out mouse를 이용한 실험을 통하여 치아 결손을 표현형으로 하는 유전자를 밝혀낼 수 있다<sup>3)</sup>. 따라서 구순구개열이나 다른 증후군과 연관된 치아 결손은 관련 유전자 연구를 위한 최적의 모델로 평가되고 있다<sup>4)</sup>.

## II. 구순구개열(cleft lip and/or palate) 환자의 치아 수 이상과 발육

### 1. 결손치

백과 양<sup>2)</sup>의 연구 결과에 따르면 결손치는 비교적 높은 발생률(56.8%)을 보이며, 특히 상악 측절치와 상악 제2소구치에서 높은 빈도를 보였다. Cleft 유형에 따른 결손치의 빈도는 구순구개열(cleft lip and palate, CLP)과 구순치조열(cleft lip and alveolus, CLA)이 구순열(cleft lip, CL), 구개열(cleft palate, CP)에 비해 높게 나타났으며, 양측성이 편측성에 비해 높은 빈도를 보였다.

편측성 구순구개열(unilateral CLP, UCLP)과 편측성 구순치조열(unilateral cleft lip and alveolus, UCLA)에 관한 백과 김<sup>5)</sup>의 연구에서, UCLP는 UCLA에 비해 약 3배의 상악 측절치 결손과 약 2배의 상악 제2소구치 결손을 보였다. 그리고 상악 측절치 결손은 남성에서, 상악 제2소구치 결손은 여성에서 우세하였다. 이환 측의 상악 측절치, 상악 제2소구치 결손은 남성에서 많이 나타났으나, 비이환측 혹은 양측 모두 치아 결손을 보인 경우는 여성에서 높게 나타났다.

### 2. 이소맹출

Lourenço Ribeiro 등<sup>6)</sup>은 이환측에 상악 측절치가 존재할 경우에는 원심측에 위치할 경우가 많다(76.5%)고 하였고, Suzuki 등<sup>7)</sup>은 상악 유측절치의 형태 이상은 거의 없으며 원심 위치되었다고 하였다.

Larson 등<sup>8)</sup>은 구개열의 범위가 넓어질수록 상악 제2소구치의 결손 빈도가 커지며 상악 제1대구치의 이소맹출을 보인다고 하였다. 그리고 Vichi와 Franchi<sup>9)</sup>는 상악 견치가 초기에 근심으로 위치할 경우 측절치의 결손 빈도가 높고, 원심으로 위치할 경우에는 측절치 부위에 과잉치가 존재한다고 하였다.

### 3. 과잉치, 매복치, 왜소치

백과 양<sup>2)</sup>의 연구 결과에 따르면 과잉치와 매복치의 발생빈도는 각각 11.2%와 18.3%이었고, 영구치열과 유치열 모두 상악 측절치와 견치 사이에서 가장 많이 발생되었으며, CL, CLA, CP, CLP 순이었다.

Cleft 유형별 과잉치 분포에 관한 김과 백<sup>10)</sup>의 연구에서 UCLA가 UCLP에 비해 과잉치의 빈도가 4.6배 높게 나타났다.

왜소치는 15.8%에서 관찰되었고, 상악 측절치와 견치 사이에 가장 많았으며, 발생률은 CLA, CLP, CL 순이었다<sup>2)</sup>.

### 4. 치아 발육

Lai 등<sup>11)</sup>과 Deepti 등<sup>12)</sup>은 UCLA와 UCLP의 경우 이환측의 치아 발육이 정상측과 상당한 차이를 보였고 정상인에 비해 약 4.4개월 발생 속도가 느리며, 결손치가 많을수록 치아 발생 속도가 느리다고 주장하였다.

## III. 구순구개열이나 다른 증후군을 동반하지 않은 치아 결손 (Figure 1, 2, Table 1)

증후군을 동반하지 않은 치아 결손은 주로 상염색체 우성으로 유전되며, *MSX1*, *PAX9*, *AXIN2* 등의 돌연변이가 원인으로 밝혀졌다<sup>3)</sup>. *MSX1*와 *PAX9*는 치아 발생 개시기에서 모상기로 전환에 필요한 전사 인자로 발생 초기에 overlapping 되어 표현되며, 이중체가 되어 BMP4의 전사를 상승적으로 활성화한다<sup>13)</sup>(Figure 3).

*MSX1*은 muscle segment homeobox family에 속하며, 제2소구치와 제3대구치 결손을 가지는 가족의 유전자 연관분석 결과 처음으로 규명되었다. *MSX1* 유전자 homeodomain의 미스센스




Hypodontia	Oligodontia	Anodontia
		
Tooth loss except third molars 2-10(15)% Msx1, Pax9	More than 6 teeth missing 0.1-1% Msx1, Pax9, Axin2	All teeth missing Extremely rare

Figure 1. 치아 결손 수에 따른 분류 및 관련 유전자

	Axin2 Eda Edar Irf6	P63 Pitx2 Pvr1 Shh		Axin2 Eda Edar Edaradd Irf6 Nemo	P63 Pitx2 Pvr1 Shh
	Msx1 Pax9 Axin2			Msx1 Pax9	

Figure 2. 초기 치아발생기(개시기~중상기)에 작용한다고 생각되는 치아 결손 관련 유전자

돌연변이(missense mutation)에서 비롯된 것으로 보인다<sup>14)</sup>. Exon 1에서의 3가지 변이와 exon 2의 4가지 변이가 제2소구치 혹은 제3대구치 결손, 구개열과 연관된 부분무치증(hypodontia)과 관련이 있다. *MSX1* 돌연변이는 구개열이나 Witkop 증후군을 야기하기도 하는데, Witkop 증후군의 경우 하악 절치, 제2대구치, 상악 견치가 빈번히 결손되며<sup>14)</sup>, haploinsufficiency에 의하여 대부분 상염색체 우성 유전을 보인다<sup>15)</sup>(Figure 4).

*PAX9*는 paired box domain gene family에

속하며, 세포의 다능성과 embryonic patterning 및 기관발생에 중요한 역할을 한다. Exon 1, 2, 4에 걸친 14가지의 돌연변이가 영구 대구치 결손과 연관이 있는 것으로 보인다. 이 중 *PAX9*의 전사 기능을 위한 specific DNA binding sequence를 포함하는 부위인 exon 2에 가장 변이가 밀집되어 있다<sup>3)</sup>(Figure 4).

최근에는 WNT/ $\beta$ -catenin pathway에 필수 요소인 *AXIN2*의 난센스 돌연변이(nonsense mutation)가 영구 대구치, 소구치, 하악 절치, 상악 측절치

의 결손을 야기함으로써, *MSX1*이나 *PAX9*보다 심각한 표현형을 나타낸다(특이하게도 상악 중절 치는 항상 존재한다). 그리고 *AXIN2*는 치아부족 증(oligodontia) 이외에 직장암과도 밀접한 관련

이 있다<sup>16)</sup>.

그 외에도 *IRF6*, *FGFR1*, *TGF β3* 등의 SNP (single nucleotide polymorphism)가 치아 결손과 관련된 것으로 보인다<sup>3)</sup>.

Table 1. 치아 결손과 구순구개열 관련 유전자(증후군 연관 유무로 구분)

Tooth Agenesis		Orofacial clefting	
Syndromic	Non-syndromic	Syndromic	Non-syndromic
<i>Eda</i>	<i>Msx1</i>	<i>CLP</i>	<i>Irf6</i>
<i>Edar</i>	<i>Pax9</i>	<i>Irf6</i>	<i>Pvr11</i>
<i>Edaradd</i>	<i>Axin2</i>	<i>Pvr11</i>	<i>Msx1</i>
<i>Irf6</i>		<i>p63</i>	<i>Tbx22</i>
<i>Msx1</i>		<i>Mid1</i>	
<i>Nemo</i>		<i>Msx1</i>	
<i>P63</i>		<i>CP</i>	
<i>Pitx2</i>		<i>Tbx22</i>	
<i>Shh</i>			

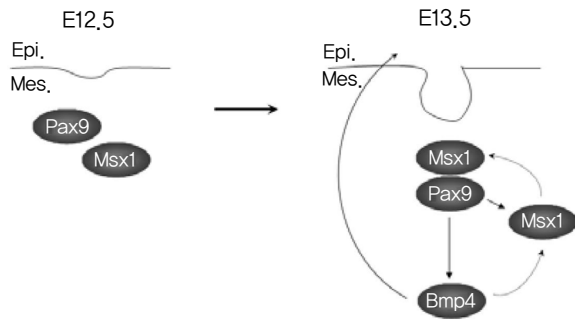


Figure 3. 초기 치아 발생에서 *Pax9*, *Msx1*, *Bmp4*의 역할. E12.5 시점에서 *Pax9*은 치성 간엽의 *Msx1*을 유도할 수 없다. E13.5 시점에서 *Pax9*은 *Msx1* 발현을 유도하고, *Msx1*과 *Pax9* 이중체는 *Bmp4*의 발현을 증가시킨다(E12.5: embryonic day 12.5 E13.5: embryonic day 13.5).

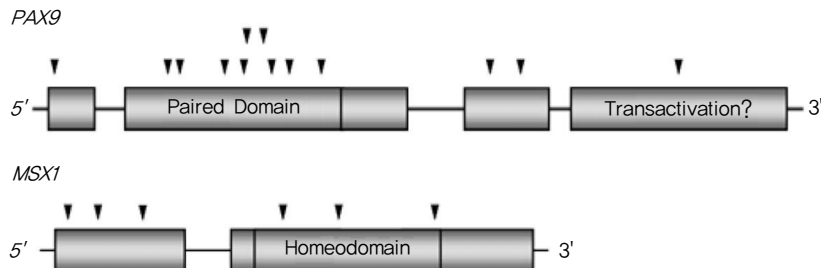


Figure 4. *Pax9*, *Msx1* coding region의 도식도. 역삼각형은 변이가 일어난 지점을 의미한다.

#### IV. 증후군을 동반한 치아 결손

*MSX1*과 같이 증후군과 무관하게 치아 결손에 관련된 유전자가 중복되어 기능하기도 하며, 최근 들어 *Shh*, *Pitx2*, *Irf6*, *p63*, *EDA pathway gene*이 주목을 받고 있다.

*EDA pathway*는 초기에는 치배 영역 크기를 결정짓고 후기에는 치아의 형태 발생과 교두 형성에 관여한다<sup>9)</sup>. *EDA pathway*(*EDA*, *EDAR*, *EDARADD*, *NEMO*)의 돌연변이는 HED phenotype를 갖는다(HED란 다른 변이 과정과 유전 방식을 보이나, 표현형이 동일한 증후군 그룹을 통칭한다). *ectodysplasin A1*과 *Nemo*의 돌연변이는 X-linked HED를 보이며, *EDAR*, *EDARADD* 돌연변이는 상염색체 열성, *EDAR* 돌연변이는 상염색체 우성으로 유전된다. 이들은 손톱, 머리카락, 선세포에 영향을 준다. 발한저한성 외배엽이형성증(Hypohidrotic ectodermal dysplasia)은 모두 부분무치증(hypodontia)과 관련되며, 결손되지 않았더라도 원추형의 형태 이상을 보이는 경우가 많다<sup>17)</sup>. X-linked HED인 경우라도 이형접합체의 여성에서 일반인에 비해 약 10배의 치아결손을 보인다<sup>18)</sup>. *EDA pathway* 외에도 *p63*이나 *NECTIN-2(PVRL1)*의 돌연변이도 외배엽이형성증을 동반한 부분무치증을 보인다.

*SHH* 유전자 변이는 경미한 소두증(microcephaly)이나 치성 결함(dental defect)에서부터, 심각한 상염색체 우성 형질의 증후군이나 Holoprosencephaly를 야기하기도 한다. *SHH* 전사 인자 *GLI3*의 변이는 Pallister-Hall 증후군을 일으킨다<sup>19)</sup>. 초기에 전치 치배는 정상적으로 발생하나, 상악돌기의 측방성장이 제한됨에 따라 좌우측 치관이 조기 융합하여 전치 치배의 융합과 1개의 중절치 발생을 초래하게 된다<sup>20)</sup>.

*Pitx2*는 *PAX6*과 함께 Rieger 증후군을 일으키는데, 이는 상염색체 우성 유전하며, 부분무치

증, 눈의 전방 결손, 태줄 이상을 보인다<sup>21)</sup>. 이는 증안면 저발육, 전상악골 저성장, 상악 절치, 상악 제2소치 결손을 빈번히 나타낸다. 유치열기, 영구 치열기 모두에서 발현될 수 있으며, 하악 절치는 원추형을 보이거나, 구개열을 동반하기도 한다.

#### V. 구순구개열을 동반한 치아 결손

부분무치증은 증후군뿐만이 아니라 구순구개열과도 연관되며, 그 빈도는 구순구개열에서 정상인보다 월등히 높다<sup>22)</sup>. 그리고 Cleft 표현형(phenotype)이 심할수록 결손치의 수도 증가한다<sup>23)</sup>.

구순구개열의 치아 결손과 관련된 유전자로는 *Msx1*, *p63*, *IRF6*, *FGFR1*, *TGF family growth factors* 등을 들 수 있다.

Van der Woude 증후군은 *IRF6* 유전자의 돌연변이로 표현되며, cleft 이외에 절치와 소구치 결손을 갖는다. 다른 구순구개열에 비하여 상악골 저성장이 두드러지며 결손치 빈도(특히 하악 제2소구치)도 월등히 높다<sup>24)</sup>.

*FGFR1*의 변이는 Kallmann 증후군을 야기하며<sup>25)</sup>, 순구개열과 낮은 비율의 부분무치증을 보인다. 그리고 *TGF- $\alpha$* 도 구순구개열과 치아 결손에 영향을 끼치는 것으로 밝혀졌다<sup>26)</sup>.

#### VI. 결론

기존 연구 결과에 따르면 구순구개열의 표현형에 따라 치아 결손의 양상도 달라진다고 볼 수 있다. 따라서 구순구개열 단독, 혹은 증후군과 연관된 치아 결손에 관한 분자 유전학적 접근은 임상치료와 치아 형성에 관한 연구의 기초가 될 것으로 생각된다.

## 참고문헌

1. Baek SH, Moon HS, Yang WS. Cleft type and Angle's classification of malocclusion in Korean cleft patients. *Eur J Orthod* 2002;24(6):532-647.
2. 백승학, 양원식: 순구개열환자의 치아 수와 형태 이상에 관한 연구. *대한치과교정학회지* 2001;31(1):51-61.
3. Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe P.T., Tucker A.S. Tooth Agenesis: from Molecular Genetics to Molecular Dentistry *J Dent Res*. 2008;87(7):617-623.
4. Vieira AR. Oral clefts and syndromic forms of tooth agenesis as models for genetics of isolated tooth agenesis. *J Dent Res*. 2003 Mar;82(3):162-165.
5. Baek SH, Kim NY. Congenital Missing Permanent Teeth in Korean Unilateral Cleft Lip and Alveolus and Unilateral Cleft Lip and Palate Patients. *Angle Orthod* 2007;77(1):88-93.
6. Lourenço Ribeiro L, Teixeira Das Neves L, Costa B, Ribeiro Gomide M. Dental anomalies of the permanent lateral incisors and prevalence of hypodontia outside the cleft area in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40(2):172-175.
7. Suzuki A, Watanabe M, Nakano M, Takahama Y. Maxillary lateral incisors of subjects with cleft lip and/or palate: Part 2. *Cleft Palate Craniofac J* 1992;29:380-384.
8. Larson M, Hellquist R, Jakobsson OP. Dental abnormalities and ectopic eruption in patients with isolated cleft palate. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1998;32:203-212.
9. Vichi M, Franchi L. Eruption anomalies of the maxillary permanent cuspids in children with cleft lip and/or palate. *J Clin Pediatr Dent*. 1996;20:149-153.
10. Kim NY, Baek SH. Cleft sidedness and congenitally missing or malformed permanent maxillary lateral incisors in Korean patients with unilateral cleft lip and alveolus or unilateral cleft lip and palate. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;130:752-758.
11. Lai MC, King NM, Wong HM. Dental development of Chinese children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2008;45(3):289-296.
12. Deepti A, Muthu MS, Kumar NS. Root development of permanent lateral incisor in cleft lip and palate children: a radiographic study. *Indian J Dent Res*. 2007;18(2):82-86.
13. Kapadia H, Mues G, D' Souza R. Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthod Craniofacial Res*. 2007;10:237-244.
14. Vastardis H, Karmbox N, Guthua SW, Seidman JG, Seidman CE. A human MSX1 homeodomain missense mutation causes selective tooth agenesis. *Nat Genet* 1996;13:417-421.
15. Lammi L, Arte S, Somer M, Jarvinen H, Lahermo P, Thesleff I, Pirinen S, Nieminen P. Mutations in AXIN2 cause familial tooth agenesis and predispose to

- colorectal cancer. *Am J Hum Genet.* 2004;74(5):1043-1050.
16. Kim JW, Simmer JP, Lin BP, Hu JC. Novel MSX1 frameshift causes autosomal-dominant oligodontia. *J Dent Res.* 2006;85(3):267-271.
  17. Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, Tucker AS, Justice MJ, Sharpe PT, Zonana J, Overbeek PA. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development. *Nature.* 2001;414(6866):913-916.
  18. Lexner MO, Bardow A, Hertz JM, Nielsen LA, Kreiborg S. Anomalies of tooth formation in hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Int J Paediatr Dent.* 2007;17(1):10-18.
  19. Radhakrishna U, Bornholdt D, Scott HS, Patel UC, Rossier C, Engel H, Bottani A, Chandal D, Blouin JL, Solanki JV, Grzeschik KH, Antonarakis SE. The phenotypic spectrum of GLI3 morphopathies includes autosomal dominant preaxial polydactyly type-IV and postaxial polydactyly type-A/B; No phenotype prediction from the position of GLI3 mutations. *Am J Hum Genet* 1999;65(3):645-655
  20. Hardcastle Z, Mo R, Hui CC, Sharpe PT. The Shh signalling pathway in tooth development: defects in Gli2 and Gli3 mutants. *Development* 1998;125(15):2803-2811.
  21. Riise R, Storhaug K, Brøndum-Nielsen K. Rieger syndrome is associated with PAX6 deletion. *Acta Ophthalmol Scand* 2001;79(2):201-203.
  22. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM. Hypodontia in children with various types of clefts. *Angle Orthod* 2000;70(1):16-21.
  23. Dewinter G, Quiryne M, Heidbchel K, Verdonck A, Willems G, Carels C. Dental abnormalities, bone graft quality, and periodontal conditions in patients with unilateral cleft lip and palate at different phases of orthodontic treatment. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40(4):343-350.
  24. Oberoi S, Vargervik K. Hypoplasia and hypodontia in Van der Woude syndrome. *Cleft Palate Craniofac J* 2005;42(5):459-466.
  25. Vieira AR, Modesto A, Meira R, Barbosa AR, Lidral AC, Murray JC. Interferon regulatory factor 6(IRF6) and fibroblast growth factor receptor 1(FGFR1) contribute to human tooth agenesis. *Am J Med Genet A* 2007;143(6):538-545.
  26. Vieira AR, Meira R, Modesto A, Murray JC. MSX1, PAX9, and TGFA contribute to tooth agenesis in humans. *J Dent Res.* 2004;83(9):723-727.

---

## 교신 저자

백승학, 서울대학교 치과대학 치과교정학교실  
 서울시 종로구 연건동 275-1 우편번호: 110-768/  
 전화: 02-2072-3952/ E-mail: drwhite@snu.ac.kr

