

선천성 기형의 발달생리학

순천향대학교 의과대학 소아과학교실

홍 옹 희 · 이 동 환

The developmental biology of birth defect

Yong Hee Hong, M.D., Dong Hwan Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University, Seoul, Korea

Knowledge of developmental biology is essential for clinicians who seek to develop a rational approach to the diagnostic evaluation of patients with birth defects. After an accurate diagnosis, a clinician can make predictions about prognosis, recommend management options, and provide an indication of recurrence risk for the parents and relatives. In this paper, we first review the basic mechanisms of embryological development and clinical dysmorphology. We then review cellular and molecular mechanisms in development and related congenital anomalies. Developmental anomalies have a major impact on public health. Genetic counseling and prenatal diagnosis, with the option to continue or to terminate a pregnancy, are important for helping families faced with the risk of a serious congenital anomaly in their offspring. Moreover, primary prevention of birth defects, for example, supplementation of prenatal folic acid and prevention of consumption of alcohol which has teratogenic effects, can be accomplished using developmental biology knowledge.

Key Words : Birth defects, Developmental genetics

서론

자궁 내 정상적인 태아 발달의 기전 등을 연구하는 발생유전학은 선천성 기형을 진단할 수 있는 합리적인 진단적 접근법을 찾는 데 매우 중요한 기반이 되는 학문이다. 발생유전학의 이해를 통해 정확한 진단을 하고, 예후를 예측할 수 있으며 치료법을 제시할 뿐만 아니라 재발 위험도를 예상할 수 있다. 2004년 우리나라 통계청에서 발표한 소아의 연령별 사망 원인에 의하면 영아 사망의 20% 이상이 선천성 기형에 의해 발생하는 것으로 나타났다. 선천성 기형은 영아 사망뿐만 아니라 장기간 지속되는 정신 지체, 생식력 저하 등 여러 가지 기능 장애를 일으키게 된다. 또한, 발생유전학을 통한 선천성

기형의 진단은 선천성 기형아의 출산 위험이 있는 부모에게 유전상담과 산전진단을 통하여 건강한 아이를 출산할 수 있도록 도움을 준다. 여기서는 선천성 기형의 형태학적 분류, 발생과정과 발달의 기본 기전을 살펴보고 이들 기전에 이상이 있을 시 발생하는 선천성 기형에 대해 알아보려고 한다.

임상 이상형태학

이상형태학(dysmorphology)이란 신체 부위 중 하나 이상 부위의 모양이나 형상을 바꾸는 선천성 기형에 대한 학문이다^{1,2)}. 이를 통해 선천성 기형아를 진단하고 더 많은 진단적 접근 방법을 제시하며 기형의 예측되는 결과에 대한 예후 정보를 제공할 수 있다. 뿐만 아니라 발생할 수 있는 합병증에 대한 대처방법을 수립하며 가족들에게 기형의 원인에 대한 이해를 도와주고 재발생의 위험성을 알려줄 수 있어 매우 의

책임저자 : 이동환, 서울특별시 용산구 대사관길 22
순천향대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02/709-9341, Fax : 02/794-5471
E-mail : ldh@hosp.sch.ac.kr

미있는 학문 분야라 할 수 있다³⁾. 이상형태학에서는 선천성 기형을 기형(malformation), 변형(deformation), 파열(disruption) 이렇게 세 가지로 분류한다. 이들은 한 가지 형태로 나타날 수도 있고 기형과 파열이 동반되어 나타나거나 변형과 파열이 동반되어 나타나는 등 연관되어 나타나기도 한다⁴⁾. 예를 들어 혈관 기형은 원위부 구조 파열과 요로생식기의 기형을 초래할 수 있으며 이로 인해 양수과소증이 유발되어 태아 변형이 발생하게 된다.

기형은 발생 과정에서 유전자에 한 가지 이상의 내인적 이상에 의해 발생하게 되고, 한가지 유전자는 배아나 태아의 여러 발생 단계에서 각기 다른 부위 발생에 한 번이상 응용되므로 다른 부분의 기형과 관련이 있을 수 있다. 대부분 중추신경계나 요로생식계에서 발생한다. 기형과는 달리, 변형은 발생 과정 동안 태아에게 파열을 일으키지는 않으나 물리적으로 미치는 외인적 요인에 의해 초래되는 것으로 신체 일부분의 비정상적인 형태나 위치를 의미하며 특히 임신 2기에 잘 발생한다. 대표적인 예로는 만곡족(clubfoot), 선천성 고관절 탈구, 영아형 하악 비대칭(infantile mandibular asymmetry)이 있으며 대부분의 경우 근골격계에 영향을 미친다⁵⁾. 파열은 정상적인 태아 조직이 회복될 수 없는 상태로 파괴되는 것으로 정상 조직이 실질적으로 소멸된다. 양막 파열(Amniotic band disruptions)이 대표적인 예로 양수 조직과 함께 태아 사지가 부분 절단되는 것이다. 혈관 장애나 외상 또는 기형유발물질에 의해 발생할 수도 있으며 변형보다 치유가 어렵다.

수많은 원인들이 선천성 기형을 유발한다. 염색체 불균형이 25%를 차지하며, 그 중 삼염색체 21, 18, 13이 가장 흔하다. 20%는 단일유전자 변이에 의해 발생한다. 상염색체 우성이나 열성, 성염색체를 통해 유전되기도 하나 새로운 돌연변이에 의해 발생하는 경우도 많다. 50%는 뚜렷한 원인을 찾을 수 없는 경우가 많으며 다인자성 질환으로 간주된다. 나머지 5%는 기형유발물질(teratogen)에 의해 발생하는데 기형유발물질에는 약물, 감염, 화학물질, 방사선 등이 있다³⁾.

1개 이상의 선천성 기형이 발견되는 경우 원인 인자가 다양한 기형을 일으킨 형태이면 증후군(syndrome)이고, 하나의 기전에 의해 발생한 기형의 이차적인 영향으로 여러 가지 형태의 기형이 발견된다면 속발증(sequence)이라 할 수 있다. 또한, 발생 기전이나 원인으로 관련이 없는 선천성 기형들이 여러 가지 동반되는 경우 연합(association)이라고 한다⁶⁾.

증후군은 주로 주기형들과 소기형들이 한가지 원인에 의해 예측가능한 형태로 발생한다. 기형에 의해 발생하는 증후군

으로는 다운증후군의 경우처럼 염색체 이상에 의해 여러 기관에 기형을 일으키는 경우, Di George 증후군처럼 염색체 결실에 의해 다양한 표현형을 일으키는 경우와 Marfan 증후군 같은 단일 유전자 결손에 의한 경우를 들 수 있다. 외부적인 요인에 의한 파열로 발생하는 증후군에는 선천성 풍진 증후군과 태아 알코올 증후군이 있다⁶⁾. 속발증은 하나의 알려진 이상에 의해 발생하는 것으로 변형이나 파열에 의해 이차적으로 형태학적 이상이 생긴다. Robin 속발증은 임신 주수 9주 이전에 하악 성장의 억제로 인해 발생하는데 혀가 정상보다 후부에 위치하게 되고 구개관이 정상적으로 닫히지 못하여 구개열을 초래하게 된다. Potter 속발증은 신장 무형성으로 인해 양수 과소증이 초래되고 이로 인해 태아 움직임이 저하되어 다양한 골격 이상과 폐 형성저하가 발생하는 것이다. 연합은 VATER 연합이 대표적인 예로 척추 기형, 항문 기형, 기관-식도루, 요골 이상과 신장 기형을 동반한다.

지금까지 살펴본 것처럼 이상형태학의 임상 현상들은 발생생물학에 기초하여 발생한다. 그렇기 때문에 임상의학자들에게도 발생생물학 기전의 이해가 요구되는 것이다.

발생생물학과 인간 발생

발생생물학은 하나의 작은 단일세포가 성숙한 동물로 전환되는 과정에 대한 학문이다. 인간에게서 일어나는 형질 전환은 하나의 수정란이 매번 분화하여 10^{13} - 10^{14} 개 이상의 세포 이면서 각기 다른 특성을 가진 세포형들과 조직으로 구성된 생명체를 형성하게 된다. 발생은 세포 및 환경적 신호와 상호작용하는 유전자의 활성화에 의해 이루어지며 전사 조절자, 확산인자, 인자들의 수용체, 구조 단백질, 세포내 신호분자 등이 생성된다. 인간 발생은 수정에서부터 시작된다. 수정후에 배아는 전체적인 크기의 성장 없이 일련의 세포 분열을 하게 되는데, 이를 난할(cleavage)이라고 명명한다. 단일 수정란은 3일째까지 4회의 세포분열을 하여 16세포 상실배(morula)를 형성한다. 4일째에, 배아는 주머니배(blastocyte)가 되고 태반을 형성한 세포들이 벽을 형성하게 되며 그 내부에서는 배아 자체를 만들 세포들이 한 곳으로 뭉쳐서 내세포덩이(inner cell mass)라 불리는 것을 형성한다. 내세포덩이는 처음으로 극성 양상을 띠는 것으로 극성이란 내세포덩이와 배아 조직을 구분하는 비대칭 축을 의미한다. 내세포덩이는 그 이후에 배아 자체를 형성하게 될 원외배엽(epiblast)과 양막을 형성할 내배엽하층(hypoblast)으로 다시 분리된다³⁾.

배아는 수정후 7-12일 사이에 자궁의 내막 벽에 착상한다. 착상 후에 창자배(gastrulation)형성이 이루어져서 외배엽, 중배엽, 내배엽으로 구성되는 배엽이라는 세 개의 세포 부분으로 이루어진 구조로 재배열된다. 이 세 배엽은 각기 다른 구조를 형성하게 된다. 내배엽 계열은 개체의 중추 신경계, 장관 내부, 호흡기의 기도 등을 형성한다. 중배엽 계열은 신장, 심장, 혈관계를 형성하고 개체의 구조 또는 지지 기능을 형성한다. 즉, 뼈와 근육은 대부분 중배엽성이고 구조 기능과 조절계에 필요한 물리적, 영양적 공급 기능을 수행한다. 외배엽은 중추와 말초 신경계와 피부를 형성한다⁷⁾.

발생의 다음 단계는 4-8주에 형성되는 신경계 발생의 시작, 기초적인 신체 계획의 확립, 장기 형성(organogenesis)이다. 즉, 완전한 발달에 필요한 세포 구조물들이 적절한 위치에 자리하게 되는 것이다. 태아기(fetal phase)는 보통 9-40주로 간주되고 주로 기관 구성물의 성숙과 그 이상의 분화와 관련된다. 일부 기관은 출생 이후에도 발달이 지속된다. 예를 들면 뇌는 신생아기 이후에도 2세까지 현저한 발달을 하며, 사지도 골단 성장을 하다가 사춘기 이후에 최종적으로 폐쇄되어 성장이 멈추게 된다⁸⁾.

발달에 작용하는 기본적인 기전들과 선천성 기형

발달을 조절하는 기본적인 세포와 분자 기전들에는 전사인자에 의한 유전자 조절, 직접 접촉과 형태형성인자(morphogens)에 의한 세포-세포간 신호화, 세포 형태와 조직, 세포 이주 그리고 세포예정사가 있으며 여기서는 각각의 개념과 이상시 발생하는 선천성 기형에 대하여 알아보려고 한다.

1. 전사인자에 의한 유전자 조절

전사인자는 다른 유전자의 발현을 조절하고 DNA에 부착하여 분화, 성장과 세포 발달을 조절하며⁹⁾, 일반적으로 DNA 부착부위와 전사 활성 부위로 이루어져 있다¹⁰⁾. 함께 기능하는 전사인자들의 집단을 전사조절모듈(transcriptional regulatory modules)이라고 부른다. 전사인자들 중 일부는 표적 유전자를 활성화하고, 일부는 표적유전자를 억제하며 또 일부 전사인자들은 활성화 역할과 억제 역할을 모두 갖고 있다. 조절 모듈은 다른 조합의 전사인자가 다른 장소, 다른 시간에서 발현되도록 하여 발생을 조절하고 시간과 공간에 따라 유전자 발현을 지시하므로 다양한 전사조절모듈은 배아의 발생에 중요한 요소가 된다. 정상 발생에 있어서 전사인자의 중요

성은 발달 조절 유전자인 HOX 유전자의 변이를 예로 설명할 수 있다. 이는 'homeotic selector'를 줄인 말로 기원적으로 초파리에서 발견된 특별한 부류의 전사인자로 암호화되는데 이들은 몸의 한 부위에서 다른 부위로 변형할 수 있는 능력 때문에 homeotic(HOM) 유전인자로서 명명되었다⁸⁾. HOX 유전자는 전사 인자에 의해 조절되며 발생에서 전-후 축을 따라 기관을 위치하게 하는데 필수적인 유전자로 39가지 종류가 있다. 인간과 다른 포유동물에서는 이들을 유전자에 따라 HOXA, 17q21.3(HOXB), 12q13.3(HOXC), 2q31(HOXD)과 같이 4가지로 분류하며 각각의 군들은 11개의 개별적인 유전인자들을 포함한다. 배아의 세포군에서 HOX 유전인자의 적절한 조합들은 그 세포군의 발생학적 운명을 선택하도록 도움을 준다. 예를 들면, HOXA와 HOXB 군들은 개별적 척추와 체절의 동일성을 결정하기 위해 상측-미측축(rostral-caudal axis)을 따라 작용하고 반면 HOXA와 HOXD군들은 발생하는 사지의 축을 따라 지역적인 동일성을 결정한다.

HOXD13의 돌연변이가 발생하면 이형접합자의 경우 결합다지증(synpolydactyly)의 원인이 되고, 동형접합자의 경우보다 심각한 형태로 나타나게 되는데 중수골(metacarpal bone)과 중족골(metatarsal bone)을 변형시켜 짧은 수근골(carpal bone)과 족근골(tarsal bone)을 초래한다¹¹⁾. HOXD13 돌연변이는 단백질의 아미노-말단 영역(amino-terminal domain)에서 polyalanine의 증가에 의해 발생한다. 즉, 정상 단백질은 15개의 알라닌을 가지나 돌연변이 단백질은 22-24개의 알라닌을 갖는다. HOXA13 유전자의 결실이 발생하게 되면 손가락 형성이 정지되어 손가락 결손(hypodactyly)을 초래하게 되고¹²⁾, 돌연변이가 발생하면 눈-입-생식선 증후군(Hand-foot-genital syndrome)이 발생하여 첫 번째, 다섯 번째 손가락과 발가락이 작고 여아의 경우 쌍각 자궁이나 중복 자궁같은 물리관(Mullerian duct)의 융합이, 남아의 경우 요도하열이 발생한다¹³⁾.

2. 형태형성인자(morphogens)에 의한 세포-세포간 신호화

조직과 세포의 적절한 배열을 위해서는 세포들이 서로 신호전달을 해야 한다. 세포간 신호전달체계는 세포 표면의 수용체와 이것에 결합하는 분자인 리간드(ligand)로 구성되어 있다. 리간드가 결합하자마자 수용체는 세포내의 신호전달경로를 통해서 신호를 전달한다. 혼한 리간드-수용체로는 섬유

모세포 성장인자들과 이들의 수용체가 있다. 인간에게서는 23개의 섬유모세포 성장인자 유전자가 발견되었고 이들 중 많은 성장인자가 발생과정에서 중요한 기능을 수행한다. 섬유모세포 성장인자의 리간드가 결핍되게 되면 섬유모세포 성장인자 수용체 카이나제(Fibroblast Growth Factor Kinase)와 신호 전달 경로가 활성화되어 비정상적인 조절 기능을 갖게 된다¹⁴⁾. 섬유모세포 성장인자 수용체의 이상은 연골무형성증과 두개골조기유합증을 유발한다.

형태형성인자로써 대표적으로 Sonic hedgehog(SHH) 유전자를 들 수 있다. 신경관의 척삭과 측판(floorplate)에서 분비되는 SHH 단백질은 발생 과정에 있는 서로 다른 종류의 뇌 세포와 척수 세포 및 조직을 농도차를 갖게 하여 형태를 형성하게 하는데 이로써 배측-복측 구조가 형성되고 회돌기아교세포(oligodendrocyte)가 분화되며 척삭 성장 조절과 신경 전구물질 증식이 일어나게 된다¹⁵⁾. SHH 유전자에 이형접합자 돌연변이가 발생하면 hedgehog 단백질 농도차의 정도가 바뀌어 통안뇌증(holoprosencephaly)가 발생하거나 가운데 얼굴과 앞뇌 발생의 실패, 이로 인한 구순열, 구개열, 두눈가까움증과 앞뇌구조가 없는 특징을 갖게 된다¹⁶⁾. 경한 경우 동일 가족내에서 계속하여 나타나면서 앞니가 중간에 한 개만 있거나 뇌량이 부분적으로 없는 형태로 발생하기도 한다.

3. 세포 형태의 유도과 세포 조직

세포는 필요한 기능을 수행하기 위해 분화, 조직화되어야 한다. 인간의 신장은 백만개 가량의 신세뇨관으로 구성되어 있고 신장이 제기능을 하려면 이들 구조가 잘 유지되어야 한다¹⁷⁾. PKD1 또는 PKD2 유전자의 돌연변이는 상염색체 우성 다낭성 신장질환을 유발하게 되는데 정확한 기전은 알려져 있지 않다. PKD1은 막성 단백질 polycystin 1을 인코딩(encoding)하고 세포-세포간 또는 세포-기질간 상호작용에 관여하게 된다¹⁸⁻²⁰⁾. PKD2 유전자의 산물인 polycystin 2는 채널 단백질로 작용한다²¹⁾. Polycystin 1과 polycystin 2가 상호 작용하여야 칼슘 통과성을 갖고 양이온에 비선택적인 상태가 되는 것이다. 다낭성 신장질환은 primary cilium을 구성하고 있는 두가지 단백질인 polycystin 1 또는 polycystin 2 중 한 개의 기능상실에 의해 유발되어 세포가 액체의 흐름을 감지하지 못하게 된다. 그 결과 증식을 지속하게 되고, 극성을 갖게 되는 적절한 발생과정을 겪지 못하게 되어 세포 분할이 지속되고 낭종을 형성하게 된다. 즉, 다낭성 신장질환은 신장 세뇨관의 전구세포가 물리적 신호에 적절하게 반응하지 못해

서 생기는 조직 기형인 것이다.

4. 세포 이주

세포의 이주는 발생에서 매우 중요한 과정이며 특히 중추 신경계에서 중요하다. 중추신경계는 신경관으로부터 발생하는데 처음에는 몇 개의 세포층으로 구성되어 있다. 신경줄기 세포는 뇌실 주변에 있으면서 뇌실의 세포층을 형성하고, 새로운 신경줄기세포 뿐만 아니라 신경원성 전구물질을 만들기 위해 분화하고 아교세포의 radial scaffold를 따라서 연막표면 쪽으로 이동한다. 중추신경계는 이러한 신경원성 전구물질의 이주에 의해서 만들어진다. 세포 이주의 장애로 인해 발생하는 선천성 기형의 대표적인 예로는 활택뇌증(lissencephaly)이 있다. 이 중 전형적인 형의 활택뇌증(classic lissencephaly, Type I)은 특히 상염색체 우성으로 유전되는 Miller-Dieker 증후군의 한 형태로 나타난다. LIS-1 유전자의 돌연변이에 의해 나타날 때는 전두엽이 어느 정도 보존되고 XLIS-1 유전자의 돌연변이에 의해 나타날 때는 후두엽이 보존된다^{22, 23)}. 정상적인 대뇌 피질은 전체의 약 10% 정도 밖에 되지 않게 된다. LIS1 기능의 손실이 있을 때 피질 뉴런의 점진적인 이주는 일어나지 않는다. 그 결과 두껍고 과세포성인 대뇌 피질이 형성되고, 세포층이 분명히 정의되지 않으며 이랑의 발달이 잘 이루어지지 않아 뇌의 표면이 부드럽게 보이는 특성을 갖게 되고 뇌실에서 뇌 표면까지의 거리가 두껍거나 얇은 반면 대뇌 피질은 항상 확장되어 있다²⁴⁾. LIS-1은 PAF(platelet activating factor)를 불활성화시키는 기능을 하는 platelet activating factor acetylhydrolase-1 beta 1 subunit를 인코딩한다. PAF는 뉴런의 이주에 필수적인 요소이므로 LIS-1에 돌연변이가 있게 되면 이로 인한 기형이 발생하게 되는 것이다^{25, 26)}. 상염색체를 통해 유전되는 활택뇌증의 유전자(XLIS)는 novel protein doublecortin(DCX)를 인코딩하고 돌연변이 발생시 비정상적인 세포 이주가 나타난다²⁷⁾. 이외에도 신경능선세포의 이주가 되지 않아 발생하는 기형으로 선천성 거대결장증(Hirschsprung disease)이 있고 여러 신호 분자들이 관련되어 있는데 특히 RET의 돌연변이가 많이 발견되고 있다²⁸⁾.

5. 세포예정사

세포예정사는 발생에서 중요한 기능을 하며 형태학적 발생에서 필수적인 요소로 정상 발달과 질병 발생 모두에 작용한다²⁹⁻³¹⁾. 손가락의 분리가 일어나는 기간이나 항문과 후비공막

이 뚫리는 시기, 자궁과 질 사이에 연결통로가 만들어지는 시기와 같은 조직의 형태발생동안 리모델링되어야 할 필요가 있는 곳은 어디에서나 발생하며 대표적인 것이 세포자멸(apoptosis)이다. 생리적으로 발생하는 세포자멸은 발달, 조직 항상성, 바이러스 감염과 돌연변이에 대한 방어 등에 중요한 작용을 한다³²⁾. 복잡한 분자학적 신호 체계에 따라 세포자멸이 발생하며 일정하게 에너지를 이용하여 효소를 분해시켜 특징적인 분자 조각과 DNA, 지방 그리고 기타 거대분자를 만들어낸다. 이들은 작은 소포(vesicle)들로 뭉쳐지게 되고 이것이 재활용되거나 포식되고³³⁾ 주변 세포에 최소의 해를 남기고 자멸하게 된다. 이와는 대조적으로 피사성 세포사멸은 염증과 주변에 광범위한 손상을 남기는 것이 특징이다. 심실 중격과 심내막 융기를 만드는 조직의 리모델링시 특정 세포를 제거함에 따라 심내막 융기의 위치가 더 정확한 곳으로 이동하며 또한 세포 자멸에 결함이 있게 되면 22q11에 위치해 있는 TBX1 유전자의 결손에 의해 유발되는 DiGeorge 증후군의 심장질환과 같은 선천성 심장질환이 발생하게 된다²⁾. 또 다른 예로 신이형성증과 신형성저하가 있다³⁴⁾. 최근의 많은 연구들에서 PAX2 유전자가 신장 발생 결함에 중요한 원인임이 밝혀지고 있다. PAX2는 WT1, N-myc, p53 등의 유전자를 조절하고^{35, 36)} 신장 발생 과정에서 DNA에 결합하여 신장 발생을 조절하는 주요 유전자들의 발현을 변화시키고 세포자멸사를 유발한다³⁷⁾. PAX2 외에도 WT-1, BCL-2, PCNA, TGF-1, EGFR, galectin 3 등 여러 인자가 신이형성증에서 이상 발현되는 것으로 보고되고 있다³⁸⁻⁴⁰⁾. 이들이 직접적인 원인인지는 아직 정확하지 않지만 세포자멸사와 증식 양식의 변화가 신이형성증 발생에서 나타나는 비정상적 분화의 주요 원인으로 밝혀지고 있다.

발생유전학의 임상적 이용과 공중 보건

발생유전학의 원리를 이해하고 적용하게 되면 선천성 기형을 갖고 있는 환자의 치료 계획에 큰 도움이 된다. 심각한 선천성 기형이 산전에 진단되면 부모는 임신 유지와 유산에 대한 유전상담을 받을 수 있고 미리 대처할 수 있을 뿐 아니라 다음 임신시 건강한 아이를 출산할 수 있도록 대비할 수 있다. 물론 임상에서 산전에 선천성 기형을 진단하고 이후 임신을 종결하는 것에 그쳐서는 안된다. 1차적인 예방을 위한 노력이 뒤따라야 하는데 예를 들면 산전 엽산을 복용하여 신경관 결손 발병을 줄이고 임신중 알콜이나 탈리도미드, 레티노

이드 등의 약제를 피하도록 계몽하는 방법 등이 있다.

발생유전학에 기초하여 최근 줄기세포와 세포복제에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히 배양을 통해 미분화 배아세포를 성장시켜 동물을 만들어 내거나 질병 치료에 이용하는 것은 현재 과학적, 윤리적 논쟁의 대상이 되고 있다. 그러나 손실된 세포나 손상된 조직을 재생시키는 등의 방법으로 이용된다면 현대 의학의 큰 발전을 이룰 수 있을 것이다.

참고문헌

- 1) Latimer J. Diagnosis, dysmorphology, and the family: knowledge, motility, choice. *Med Anthropol* 2007;26:97-138.
- 2) Featherstone K, Latimer J, Atkinson P, Pilz DT, Clarke A. Dysmorphology and the spectacle of the clinic. *Sociol Health Illn* 2005;27:551-74.
- 3) Robert LN, Roderick RM, Huntington FW, Ada H. Thompson & Thompson Genetics In Medicine, 7th ed. Philadelphia, Saunders, 2007.
- 4) Martinez-Frias ML, Bermejo E, Frias JL. Pathogenetic classification of a series of 27,145 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet* 2000;90:246-9.
- 5) Cohen MMJ. Syndromology: an updated conceptual overview. VIII. Deformations and disruptions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990;19:33-7.
- 6) Davies DP, Evans DJR. Clinical dysmorphology: understanding congenital abnormalities. *Current Pediatrics* 2003;13:288-97.
- 7) Carlson BM. Human embryology and developmental biology, 3rd ed. Philadelphia, Mosby, 2004.
- 8) Nussbaum BL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2002.
- 9) Didier L. Transcription factors in dysmorphology. *Clin Genet* 1999;55:137-43.
- 10) Sauer RT, Paco CO. Transcription factors: structural families and principles of DNA recognition. *Ann Rev Biochem* 1992;61:1064-95.
- 11) Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR. Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13. *Science* 1996;272:548-51.
- 12) Mortlock DP, Post LC, Innis JW. The molecular basis of hypodactyly leads to arrest of digital arch formation. *Nature Genet* 1996;13:284-9.
- 13) Mortlock DP, Innis JW. Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nature Genet* 1997;15:179-80.
- 14) Nah HD. Suture biology: Lessons from molecular genetics of craniosynostosis syndromes. *Clin Orthod Res* 2000;

- 3:37-45.
- 15) Heussler HS, Suri M. Sonic hedgehog. *Mol Pathol* 2003; 56:129-31.
 - 16) Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P, Scherer SW, et al. Mutations in the human Sonic hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 1996;14:357-60.
 - 17) Hanaoka K, Qian F, Boletta A, Bhunia AK, Piontek K, Tsiokas L, et al. Co-assembly of polycystin-1 and -2 produces unique cation-permeable currents. *Nature* 2000;408:990-4.
 - 18) The European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994;78:881-94.
 - 19) The International Polycystic Kidney Disease Consortium. Polycystic kidney disease: the complete structure of the PKD1 gene and its protein. *Cell* 1995;81:289-98.
 - 20) Hughes J, Ward CJ, Peral B, Aspinwall R, Clark K, Millan JLS, et al. The polycystic kidney disease 1 (PKD1) gene encodes a novel protein with multiple cell recognition domains. *Nature Genet* 1995;10:151-60.
 - 21) Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996;272:1339-42.
 - 22) Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME, Matsumoto N, Pilz DT, Ledbetter DH, et al. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology* 1999;53:270-7.
 - 23) Pilz DT, Matsumoto N, Minnerath S, Mills P, Gleeson JG, Allen KM, et al. LIS1 and XLIS mutations cause most classical lissencephaly, but different patterns of malformation. *Hum Mol Genet* 1998;7:2029-37.
 - 24) Golden JA. Cell migration and cerebral cortical development. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001;27:22-8.
 - 25) Hirotsune S, Fleck MW, Gambello MJ, Bix GJ, Chen A, Clark GD, et al. Graded reduction of Pafah1b1(Lis1) activity results in neuronal migration defects and early embryonic lethality. *Nat Genet* 1998;19:333-9.
 - 26) Reiner O, Carrozzo R, Shen Y, Wehnert M, Faustinella F, Dobyns WB, et al. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein beta-subunit-like repeats. *Nature* 1993;364:717-21.
 - 27) Gleeson JG, Lin PT, Flanagan LA, Walsh CA. Doublecortin is a microtubule-associated protein and is expressed widely by migrating neurons. *Neuron* 1999;23:257-71.
 - 28) Asai N, Jijiwa M, Enomoto A, Kawai K, Maeda K, Ichihara M. RET receptor signaling: Dysfunction in thyroid cancer and Hirschsprung disease. *Pathol Int* 2006;56:164-72.
 - 29) Monk CS, Webb SJ, Nelson CA. Prenatal neurobiological development: molecular mechanisms and anatomical change. *Dev Neurophychol* 2001;19:211-36.
 - 30) Domen J. The role of apoptosis in regulating hematopoiesis and hematopoietic stem cells. *Immunol Res* 2000; 22:83-94.
 - 31) Clarke G, Lumsden CJ, McInnes RR. Inherited neurodegenerative disease: the one-hit model of neurodegeneration. *Hum Mol Genet* 2001;10:2269-75.
 - 32) Kam PCA, Ferch NI. Apoptosis: mechanisms and clinical implications. *Anaesthesia* 2000;55:1081-93.
 - 33) Bar PR. Apoptosis - the cell's silent exit. *Life Science* 1996;59:369-78.
 - 34) Lee YH, Jung WH, Hong SW, Jeong HJ. PAX2 Expression in Renal Dysplasia. *Korean J Pathol* 1997;31:34-9.
 - 35) Fletcher J, Hu M, Berman Y, Collins F, Grigg J, McIver M, et al. Multicystic dysplastic kidney and variable phenotype in a family with a novel deletion mutation of PAX2. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2754-61.
 - 36) McConnell MJ, Cunliffe HE, Chua LJ, Ward TA, Eccles MR. Differential regulation of the human Wilms tumor suppressor gene (WT1) promoter by two isoforms of PAX2. *Oncogene* 1997;14:2689-700.
 - 37) Eccles M, Bockett N, Stayner C. PAX2 and renal-coloboma syndrome. In: Vize PD, Woolf AS, Bard JB, eds. *The kidney: from normal development to congenital disease*. 1st ed. Amsterdam, Academic Press, 2003:411-32.
 - 38) Winyard PJ, Risdon RA, Sams VR, Dressler GR, Woolf AS. The PAX2 transcription factor is expressed in cystic and hyperproliferative dysplastic epithelia in human kidney malformations. *J Clin Invest* 1996;98:451-9.
 - 39) Yang SP, Woolf AS, Yuan HT, Scott RJ, Risdon RA, O'Hare MJ, et al. Potential biological role of transforming growth factor-beta1 in human congenital kidney malformations. *Am J Pathol* 2000;157:1633-47.
 - 40) Woolf AS, Winyard PJ. Gene expression and cell turnover in human renal dysplasia. *Histol Histopathol* 2000;15:159-66.