

## 선천성 난청의 유전적 배경

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실<sup>1</sup>, 서울대학교 의학연구원 감각기관 연구소<sup>2</sup>,  
분당서울대학교병원 이비인후과학교실<sup>3</sup>

오 승 하<sup>1,2</sup> · 송 재 진<sup>3</sup>

## Genetic Background of Congenital Hearing Loss

Seung Ha Oh<sup>1,2</sup> and Jae-Jin Song<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of otorhinolaryngology, Seoul National University College of Medicine

<sup>2</sup>Sensory Organ Research Institute, Seoul National University Medical Research Center

<sup>3</sup>Department of otorhinolaryngology, Seoul National University Bundang Hospital

Understanding the genetic background of hearing loss is important since almost 50% of the cases of profound hearing loss are caused by genetic factors. Until now, more than 150 causative genes have been identified. In this review, classification of genetic hearing loss (syndromic versus non-syndromic, recessive versus dominant, X-linked and mitochondrial), pitfalls in elucidating causative genes, anatomy of the inner ear, introduction of the most common syndromic hearing loss, introduction of the most common non-syndromic hearing loss-causing genes, mitochondrial and multifactorial hearing losses were discussed. Moreover, clinical approaches to the patients with hereditary hearing loss and genetic counseling were also explained briefly. Finally, future directions of the hereditary hearing loss research in Korean population were presented.

**Key Words:** Congenital hearing loss, Genetics

난청은 인간의 감각기관 장애 중 가장 발생 빈도가 높은 질환이다. 신생아 500명 중 1명(0.2%)이 선천성 난청으로 진단되며(congenital)<sup>1</sup>, 이 중 2명당 1명, 즉 신생아 1,000명당 1명이 선천성 고도 난청(profound hearing loss)을 보인다. 또한, 성인 전 소아기에 1,000명당 1명꼴로 추가 청각장애자(acquired)가 발생하며<sup>2, 3</sup>, 연령의 증가에 따라 이독성 약물, 사고, 노인성 난청 등 다양한 원인으로 난청이 될 확률은 더욱 증가하여, 65dBHL 이상의 고도 난청자가 30-50세에서는

0.3%, 60-70세에서는 2.3%까지 증가한다<sup>4</sup>. 특히, 근래 Hemophilus influenza B 뇌막염, 홍역, 풍진 등 감염질환에 대한 예방접종이 일반화되고 소음성 난청이나 이독성 난청의 예방이 강조되면서 유전성 난청의 발병률은 상대적으로 증가되었다. 선천성 감각신경성 난청(sensorineural hearing loss)의 원인 중 약 50%는 유전성이며 20-25%는 환경적 원인에 기인하고 나머지 25-30%는 원인불명으로 생각된다<sup>3</sup>. 하지만 유전적 소인은 종종 환경요인의 영향을 받기도 하며 둘 이상의 다양한 유전자가 동시에 원인을 제공하는 등 복잡한 양상을 보일 수도 있다.

유전성 난청은 동반 증후군의 유무에 따라 증후군성과 비증후군성 난청으로 나뉘고, 난청의 형태에 따라 전음성(conductive), 감각신경성(sensorineural), 혼합성(mixed)으로 분류되며, 발병 시기에 따라 선천성과 후천성으로 구분할 수 있

접 수: 2009년 6월 10일

수정본접수: 2009년 6월 22일

게 재 일: 2009년 6월 30일

책 임 저 자: 오승하

우110-744 서울특별시 중로구 연건동 28번지

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실

Tel: 02)2072-2442, Fax: 02)745-2387

E-mail: shaoh@snu.ac.kr

다. 유전자의 특징과 관련된 질환은 인종적·민족적 특성과 연관된다. 따라서 같은 유전성 질환이더라도 한국인의 경우 고유한 유전형태가 존재한다. 국내에서는 1967년과 1970년에 가족성 난청이 보고된 후 여러 증례가 보고되고 있으며<sup>5-13)</sup>, 최근 외국과 비교하여 국내에 특징적인 유전자의 이상이 발견되고 있다<sup>14)</sup>.

최근 수년간 비증후군성 난청 가계에 대한 연구를 통하여 난청 유전자의 가능성이 있는 많은 유전자좌가 밝혀졌다. 유전성 비증후군성 난청의 좌위를 기술하는 데에는 deafness의 약어인 DFN이라는 표기법을 사용하고 있으며, 가계 분석 결과 상염색체 우성 유전의 형태를 보이면 DFNA로, 상염색체 열성유전은 DFNB로, 성염색체 유전은 DFN으로 표시되어 발표되고 있다. 또한 DFNA, DFNB, DFN 각각의 뒤에 숫자를 표기하여, 유전자좌가 발표된 시간적 순서대로 발표하고 있다. 가령, DFNB1은 DFNB2보다 먼저 발견된 좌위를 의미한다<sup>15)</sup>. 연구 결과의 축적에 따라 최근까지 150여 개의 유전자좌가 발표되어 있고, 그 중 DFNA는 57개, DFNB는 77개, DFN은 8개가 각각 알려져 있고 조절유전자(modifier; DFNM)는 2개가 알려져 있다(<http://webhost.ua.ac.be/hhh/> accessed at May 19, 2009). 특히, 최근 human genome project의 완료에 따라 인간 와우 cDNA library의 염기서열이 결정되고<sup>16)</sup> 동물모델이 개발됨으로써<sup>17)</sup>, 유전자의 탐색은 더욱 쉬워지고 있다.

### 유전성 난청 환자의 분류

유전성 난청의 약 30%는 증후군성(syndromic)이며, 나머지 70%는 비증후군성(nonsyndromic)이다<sup>18)</sup>. 또한 언어를 배우는 시기와 난청의 발생시기의 관계에 따라 언어습득 전 난청(prelingual)과 언어습득 후 난청(postlingual)으로 나누게 되는데, 비증후군성 상염색체 열성 난청(nonsyndromic autosomal recessive deaf)은 보통 선천성 고도난청으로 태어나는 언어습득 전 난청이므로 빨리 진단하여 인공와우 이식술 등 적절한 재활을 통하여 언어습득을 도와주어야 한다. 반면 비증후군성 상염색체 우성 난청(nonsyndromic autosomal dominant deaf)의 경우 출생 시에는 양호한 청력을 보이다가 언어습득 기간 중 혹은 그 후에 후천적으로 점차 진행되는 청력감소를 보일 수 있다. 이러한 경우 지속적인 청력의 추적관찰과 난청의 정도에 따라 적합한 재활 방법을 이용하는 것이 중요하다(Fig. 1).

### 유전성 난청 원인 규명의 난점

유전성 난청 중 증후군성 난청은 총 400여 종에 달하며, 특징적인 임상증상으로 쉽게 분류되므로 같은 원인을 가진 환자들을 많이 모아서 그 원인 유전자를 추적할 수 있다. 그러나 전술한 바와 같이 유전성 난청의 대부분은 비증후군성이며, 이러

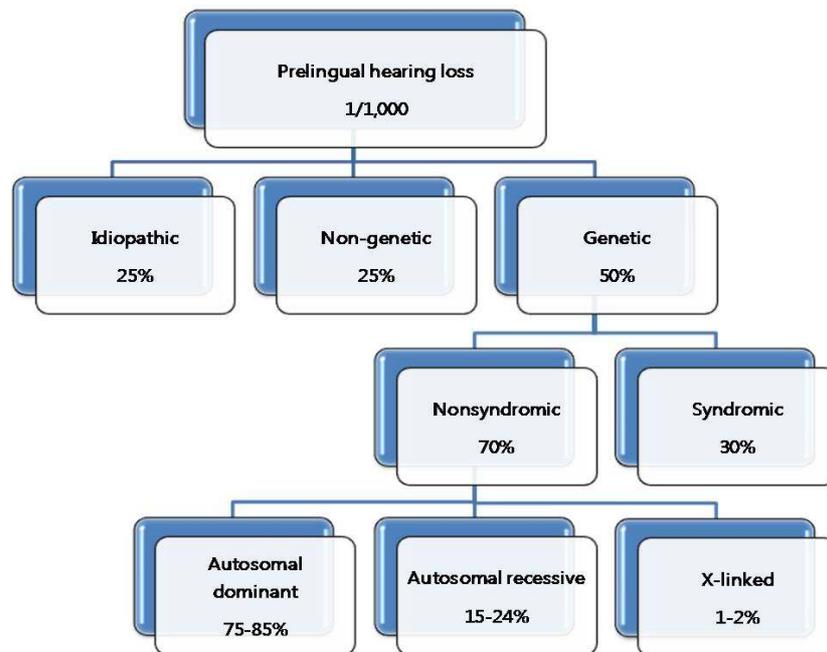


Fig. 1. Classification of the patients with prelingual hearing loss.

한 비증후군성 난청은 매우 다양한 원인의 유전자에 의해 발생하고, 이 중에도 상염색체 열성인 DFNB가 전체의 80%를 차지한다. 따라서, 소가족의 경향이 심화되고 있는 현대 사회에서는 특히 이러한 비증후군성 난청의 경우 다수의 소가족 증례를 모아 대규모의 유전학적 연구를 시행하는 것에 난점이 있다. 더욱이 농아 사회(deaf community)에서는 농아 간의 결혼이 많아 다양한 비증후군성 난청이 단일 가계에 집중될 가능성이 높으며, 이는 연관 분석(linkage analysis)을 어렵게 만드는 요인이다. 따라서, 이러한 다양한 형태의 유전성 난청, 특히 비증후군성 상염색체 열성 유전(DFNB)의 원인을 규명하는 데는 다음과 같은 두 가지 분석 방법이 유용하다<sup>18)</sup>. 첫째, 고립된 지역에서의 다세대에 걸친 가계분석이 유용한데, 이는 고립된 지역의 특성 상 단일 유전자에 의한 난청일 가능성이 높으며, 열성 유전일 경우에도 비교적 표현형의 발현율이 높기 때문이다. 둘째, 근친 결혼에서 자녀가 많은 가계를 분석하는 것이 유용하다. 이는 근친결혼의 경우 비근친결혼에 비해 유전학적 연구에 많은 정보를 주기 때문이며, 예로 부모가 4촌 관계일 경우 3명의 자녀만 있으면 원인 유전자의 위치 결정이 가능한 것으로 알려져 있다<sup>18)</sup>. 한편, 상염색체 우성 비증후군성 난청(DFNA)을 연구하고자 하는 경우에는 다세대에 걸친 가계분석으로 비교적 쉽게 단일한 난청 유발 유전자의 분리가 가능하며, 1960년대에도 이러한 가계에 대한 보고가 있었다. 대개 DFNA의 경우 10-20대 사이에 시작되는 진행성 난청이 있고, 농아 간의 결혼이 많지 않다. 그러나, 이러한 가계에서도 간혹 변이 유전자가 원인이 아닌 다른 원인에 의해 난청이 발생하는 경우, 유전자의 결함은 있으나 난청에 이환되지 않는 불완전 투과도(incomplete penetrance) 등이 빈번하게 발견되기 때문에, 분석 시 주의를 요한다.

## 유전성 난청과 관련된 내이의 구조와 기능

청각기관은 ‘미로(labyrinth)’라는 명칭에서 볼 수 있듯이 매우 복잡한 구조로 이루어져 수많은 단백질 상호작용이 요구된다. 따라서, 수많은 원인 유전자가 난청을 유발하는 것은 당연한 귀결이다. 음(sound) 에너지가 중이를 통하여 내이로 전달되고 전기적 신호로 바뀌어 대뇌 피질에 이르기까지 어느 단계에서든 이상이 있으면 난청이 나타날 수 있다. 중이는 소리를 전달하는 역할을 하며 이소골의 기형이나 고정(fixation)은 전음성 난청을 일으킨다. 태생기 9주까지 와우는 완전히 발달되어 2와 3/4 회전 구조를 형성한다. 해당 유전자가 태아에

서 내이의 발생과정에 필요한 역할을 하는 것이라면, 특정세포의 형성부전에서부터 내이 골성 구조의 기형까지 여러 가지 선천성 난청을 초래하게 된다. 측두골 단층촬영(temporal bone CT)을 이용하면 선천성 감각신경성 난청 환자의 약 20%에서 내이기형을 발견할 수 있다. 하지만 내이기형이 있다고 해서 모두 유전성 난청은 아니다. 태아기에 감염, 독성물질이나 약물 등 환경적 요인 때문에 발달이 저해되는 경우에도 유전성 질환과 관계없는 내이기형과 난청을 초래하게 된다.

### 1. 내이의 기형

일부 내이기형은 원인 유전자와 관련성이 매우 크다고 알려져 있으므로 우선 검사할 유전자를 선택하는 데 유용한 참고사항이 되기도 한다. 아래는 원인 유전자의 유무와 관계없이 내이의 기형만으로 분류한 것이다. 특히, 과거에는 기형을 명명한 보고자의 성을 따 Michel, Mondini, Scheibe 및 Alexander 기형 등으로 분류해 왔으나, 최근 이비인후과 영역에서는 기형의 형태를 중심으로 한 분류법이 통용되고 있어 그에 준해 기술하고자 한다<sup>19, 20)</sup>.

#### 1) 미로 무형성(labyrinthine aplasia)

과거에 Michel 무형성으로 분류되던 기형으로, 태생기 3주 이내에 발달이 정지하여 내이 구조가 완전히 소실되는 기형이다. 내이도(internal auditory canal) 내에서 정상적으로 관찰되는 전정와우신경이 대부분 관찰되지 않으며, 안면신경만 관찰되는 경우가 많다. 아직 원인 유전자는 밝혀져 있지 않다.

#### 2) 와우 무형성(cochlear aplasia)

와우 구조가 전혀 형성되지 않는 기형으로, 전정기관은 정상이거나 확장되어 있는 소견을 보인다.

#### 3) 공통강 기형(common cavity)

와우와 전정이 합쳐져 하나의 난형 혹은 구형 공통강을 형성하는 질환으로서, 이론적으로 와우 및 전정의 신경 구조물은 형성된다.

#### 4) 와우 불완전 구획(incomplete partition of the cochlea)

와우의 구획이 불완전하게 형성되는 기형으로, 세 가지 형태로 나뉜다. 제 1형은 낭성 와우전정 기형(cystic cochleo-vestibular malformation)으로 불리며, 와우는 빈 낭성 구조

의 형태를 띄고, 확장된 형태의 전정이 관찰된다. 제 2형은 과거에 Mondini 이형성으로 분류되던 질환으로, 와우의 기저부만 발달하고 침부는 불완전하게 발달한다. 제 2형은 태생기 6주경에 발달 정지가 된 것으로 생각되고 있으며, Pendred, Waardenburg, Treacher-Collins 및 Wildervank 증후군 등 증후군성 난청에서 보이고 CMV 감염으로 인한 비유전성 난청에서도 나타난다. 한편 제 3형은 성염색체 유전성 난청과 연관된 것으로 보고되었으며<sup>21)</sup>, 와우의 구획은 형성되어 있으나 와우축(modiolus)이 결손되는 기형이다.

### 5) 와우 저형성(cochlear hypoplasia)

와우가 정상보다 작은 크기로 발달하는 기형으로, 최근에는 그 형태에 따라 1형(bud-like cochlea), 2형(cystic hypoplastic cochlea) 및 3형(cochlea with less than 2 turns) 등으로 분류하고자 하는 시도도 있었다<sup>20)</sup>.

### 6) 전정도수관 확장(enlarged vestibular aqueduct)

제 2형 와우 불완전 구획과 자주 동반하여 발견된다. 유아기에 시작되어 점차 나이가 들면서 진행성 난청을 보인다. Pendred 증후군에서 나타난다.

### 7) 반고리관 기형(semicircular canal malformations)

세반고리관은 태생기 6주경부터 발달한다. 상반고리관이 가장 먼저 생기고 외반고리관이 맨 마지막에 완성된다. 그러므로 상반고리관의 이상은 외반고리관 이상과 동반되어 발견되고 외반고리관의 이상은 단독으로 발견되는 경향이 있다.

## 2. 청각기능과 관련된 유전자들

정상적인 내이기능 유지에 필요한 여러 단백질질의 이상은 내이의 항상성(homeostasis)에 장애를 일으켜 난청이 초래된다. Corti기에는 내유모세포(inner hair cell)와 외유모세포(outer hair cell)가 있다. 내유모세포는 음의 진동에 의한 운동에너지를 신경의 활동전위로 바꾸어주는 역할을 한다. 음의 진동으로 기저막(basilar membrane)이 움직임에 따라 유모세포 침부의 부동모(stereocilia)가 덮개막과 반대 방향으로 움직이며 굴곡하게 된다. 각 부동모들은 tip link라는 미세 섬유(filament)로 연결되어 있으며 kinocilium 방향으로 굴곡할 때 수동적으로 칼륨(K<sup>+</sup>) 채널이 열려 내림프에 풍부한 칼륨 이온이 유모세포 안으로 들어가게 된다<sup>22)</sup>. 칼륨 이온은 유모세포에서 활동전위를 발생시키고 세포의 기저부(ba-

solateral side)를 통하여 기저세포(supporting cell)로 이동하는데 이때 칼륨 이온의 통로는 *KCNQ4* 유전자가 만든다<sup>23)</sup>. 계속해서 칼륨 이온은 connexin으로 이루어진 간극결합(gap junction)을 통로로 이동하여 나선인대(spiral ligament) 내의 섬유모세포(fibroblast)를 거쳐 혈관조(stria vascularis)로 전달된다. 되돌아온 이온은 혈관조에서 또 다른 칼륨 채널인 *KCNQ1*과 *KCNE1*을 통하여 내림프로 다시 분비된다.

한편 외유모세포는 길이를 능동적으로 변형시킴으로써 증폭작용을 통하여 주파수 선택성과 청력 역치를 조절한다. 유모세포의 부동모와 부동모가 부착된 소피판(cuticular plate)은 와우에서 특이적으로 발견되는 unconventional myosin과 actin filament로 이루어져 있다. 유모세포 내 actin의 대사 조절에는 diaphanous 유전자가 관여한다고 알려져 있다. 부동모의 tip link는 적절한 긴장도를 유지하여 칼륨 채널을 여닫음으로써 유모세포의 감수성을 조절하는데 긴장도 조절에 myosin 유전자가 관여한다. Myosin VIIA 마우스 모델(Shaker-1)과 Usher 증후군 1B형이 미오신 유전자 이상과 관련된 난청의 예이다. 덮개막은 세포가 없는 구조물로 다양한 물질로 이루어져 있다. Collagen 2가 주 성분이며 Collagen 9와 11도 소량 발견되고 있다. 최근 밝혀진 tectorin 유전자는 덮개막을 형성하는 단백질질이며 공명체(resonator)로서의 기능을 유지하는 데 필요한 것으로 알려져 있다<sup>24)</sup>. 내림프의 pH도 항상성 유지에 필요한데 interdental cell과 내림프낭(endolymphatic sac) 내의 H<sup>+</sup>-ATPase가 중요한 역할을 한다. 이 효소의 B1 subunit을 이루는 *ATP6B1* 유전자의 이상은 열성 유전성 난청 환자<sup>25)</sup>와 신세뇨관산증(renal tubular acidosis) 환자<sup>26)</sup>에서 발견된다.

## 증후군성 난청

각각의 증후군들은 비교적 쉽게 구별되므로 일찍이 원인 유전자를 찾는 작업이 이루어졌다. 지금까지 OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)에 등록된 증후군 중 약 795 종류의 증후군들이 난청을 동반한다고 알려져 있다(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM> accessed at May 19, 2009).

## 1. 상염색체 우성유전

### 1) Waardenburg 증후군

유전성 난청의 1-7%를 차지하며 편측 혹은 양측의 감각신경성 난청과 더불어 색소이상으로 전두백발(white forelock), 홍채이색(heterochromia irides), 백반(vitiligo) 등이 나타나고, 두개안면부 기형으로는 안각이소증(dystopia canthorum), 광비근(broad nasal root), 일자눈썹(synophrys) 등의 표현형을 나타낸다. 임상특징에 따라 4가지 아형으로 나뉘는데 안각이소증이 항상 동반되는 1형(WS1)과 안각이소증이 없는 2형(WS2)이 가장 흔하다. WS1형의 약 20%, WS2형의 약 50%에서 난청이 관찰된다. WS3형은 Klein-Waardenburg 증후군이라 하며 WS1형에 상지 골격계 기형이 동반된다. WS4형은 Waardenburg-Shah 증후군이라 하며 WS2형과 유사하지만 Hirschsprung병이 동반되고 상염색체 열성으로도 유전된다(Table 1).

WS1형은 염색체 2q35에 위치한 *PAX3* 유전자의 돌연변이 때문으로 밝혀졌으며<sup>27)</sup>, WS2형은 염색체 3p에 위치한 *MITF* 유전자 변이가 발견되었고<sup>28)</sup>, 최근 WS2형의 다른 원인으로 *SNAI2*가 추가 보고되었다. 한편 WS3는 *PAX3* 유전자 변이로 발생하며 WS4형은 *EDNRB*, *EDN3*, *SOX10*과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. *SOX10*과 *PAX2*는 서로 협동하여 *MITF* 유전자의 promoter에 작용함으로써 발현을 조절하는데, MITF는 멜라닌 색소 형성에 중요한 tyrosinase의 유전자를 조절하므로 결국 이들 일련의 유전자 이상은 멜라닌 색소의 이상을 초래한다. 멜라닌은 내이 발생과 림프 형성에 중추적인 역할을 하므로 난청과 색소 이상이 표현형으로 발현된다고 생각된다<sup>29)</sup>. 국내에서도 1978년에 3예의 Waardenburg 증후군이 보고된 이래 꾸준한 증례보고가 이루어졌으며<sup>8)</sup>, 특히 최근에는 WS3형의 증례가 보고되기도 하였다<sup>11)</sup>.

### 2) Branchiootorenal (BOR) 증후군

Melnick-Fraser 증후군이라고도 하며 감각신경성, 전음

성 혹은 혼합성 난청과 더불어 전이개누공(ear pit)이나 전이개부속물(ear tag), 경부누공 등의 새열(branchial cleft) 기형과 신장의 이상을 동반할 수 있다. 50%의 환자에서 8q13.3에 위치한 *EYAI* 유전자의 돌연변이가 원인이며 이 유전자는 귀, 새열구조물, 신장 형태를 구성하는 단백질 전사인자(transcription factor)의 역할을 하는 것으로 추정된다<sup>30)</sup>. 기타 원인으로 14q21.3-q24.3에 위치한 *SIX1* 유전자의 이상도 밝혀져 있으며, 최근 국내에서도 BOR 증후군의 증례가 보고된 바 있으며<sup>12)</sup>, 더 최근에는 BOR 증후군을 가진 가계에서의 분자유전학적 연구를 통해 *EYAI* 유전자의 신규 돌연변이인 c.86802A>G가 보고되기도 하였다<sup>31)</sup>.

### 3) Treacher-Collins 증후군

하악안면골 이골증(mandibulofacial dysostosis)이라고도 하며 발생 초기 두개 안면 발달에 관여하는 treacle 단백질 생성에 관여하는 *TCOF1* 유전자의 이상이 원인으로 보고되었다<sup>32)</sup>. 소이증(microtia), 외이도 폐쇄와 이소골(ossicles) 기형으로 인한 전음성 난청이 관찰되며 감각신경성 난청과 전정기관 이상도 동반될 수 있다. 협골부전(malar hypoplasia), 관골궁(zygomatic arch) 부전으로 인한 낮은 안검열(palpebral fissure), 하안검의 결손이 관찰되며 하악골의 발육부전도 동반된다. 안면기형은 대칭적이므로 Goldenhar 증후군과 구분된다.

### 4) 신경섬유종증(neurofibromatosis)

피부에 카페오레(cafe-au-lait) 반점과 다수의 섬유종(fibroma)을 보이는 것이 특징이며 두 가지 형태로 분류된다. 제1형 신경섬유종증은 17번 상염색체의 신경성장인자(nerve growth factor) 이상으로 인해 발생한다. 카페오레 반점, 피부의 신경섬유종, 액와주근깨(axillary freckling), 홍채과오종(iris hamartoma, Lynch nodule), 시신경 교종(optic glioma), 다수의 총상 신경섬유종을 보인다. 1%에서 청신경종양이 발생할 수 있으며 드물게 중추신경이나 말초신경에 신경섬유종이 발생하기도 한다. 난청은 이 질환이 중추신경을 침

Table 1. Types of Waardenburg syndrome

Types	Clinical Features
Type I	Dystopia canthorum
Type II	No dystopia canthorum
Klein-Waardenburg syndrome (Type III)	Type I & upper limb abnormalities
Waardenburg-Shah syndrome (Type IV)	Type II & Hirschsprung disease (autosomal recessive)

**Table 2.** Classification of Usher Syndrome

Types	Hearing loss	Vestibular function	Retinitis pigmentosa
Type I	profound, congenital	absent	onset in the first decade
Type II	sloping audiogram, congenital	normal	onset in the first or second decade
Type III	progressive	variable	variable

범한 경우나 중이나 내이 안에 신경섬유종이 발생한 경우에 나타날 수 있으나 극히 드물다. 제2형 신경섬유종증은 22번 염색체의 종양억제 유전자(tumor suppressor gene)의 변이로 인해 발생한다고 알려져 있다. 양측성 청신경종양이 특징이며 난청 증상은 20-30대에 시작하여 5-10년 내에 농 상태에 이르게 된다. 국내에서도 1996년 첫 보고 이후, 청신경종양을 동반하는 제2형 신경섬유종증 증례가 꾸준히 보고되고 있다<sup>33</sup>.

**5) 불완전 골생성증(osteogenesis imperfect)**

불완전 골생성증은 교원질 질환의 일종으로 골, 피부, 건을 이루는 주요 단백질 제1형 교원질의 구성 성분 중 alpha-1-chain (COL1A1), alpha-2-chain (COL1A2)이 유전자 변이로 인해 변형되어 이 질환이 발생한다. 이들 유전자는 각각 제17, 제7 상염색체에 위치하여 우성 유전을 한다. 제1형 교원질의 변이 양상에 따라 1형에서 4형까지 분류되며, 주로 나타나는 임상증상은 성장장애, 빈번한 골절, 장골의 단축 및 내반슬(coxa vara), 척추후측만곡(kyphoscoliosis), 청색공막(blue sclera) 등인데 2형이 가장 심하다. 난청은 이소골기형에 의한 전음성 난청이 대부분이나 이경화증이 동반되면서 감각신경성 난청이나 혼합성 난청을 보이기도 한다. 최근의 보고에서는 이러한 이경화증의 원인도 COL1A1 유전자의 변이와 관련이 있을 것으로 추정하고 있다<sup>34</sup>.

**6) Stickler 증후군**

COL2A1 유전자의 이상으로 오는 것이 대표적이며 12q13.11-q13.2에 위치한다. 교원질의 이상으로 발생하며 진행성 근시, 유리망막 변성(vitreoretinal degeneration), 조기 관절 퇴행(early joint degeneration), 안면과 척추 이상, 구개열, 감각신경성 난청 등을 동반한다.

**2. 상염색체 열성유전**

**1) Usher 증후군**

10만명 당 4명꼴로 발생하는 상염색체 열성 증후군성 난청의 가장 흔한 질환으로<sup>35</sup> 난청과 망막색소변성(retinitis

pigmentosa)이 관찰되며, 국내에서도 1995년에 형제가 발병한 예가 보고되었다<sup>9</sup>. 임상적으로는 3가지 유형이 있다. 1형(USH1)은 가장 흔히 관찰되는 유형으로, 양측의 선천성 난청과 전정기능의 소실을 보이며, 망막색소변성이 소아기에 발병한다<sup>36, 37</sup>. 2형(USH2)은 10% 이하이며, 중등도의 난청과 정상적인 전정기능을 보이고, 망막색소변성은 소아가 지난 뒤 발병한다. 3형(USH3)은 주로 노르웨이인에서 나타나며 진행성 난청 및 전정기능 장애가 관찰되고, 망막색소변성은 발병 시기가 다양하다(Table 2). 현재까지 USH1형에서 7가지, USH2형에서 4가지, 그리고 USH3에서 1가지 원인 유전자가 발견되어 있다. USH1형은 주로 myosin7 유전자의 변이에 의하고 부동모의 tip link의 구조 및 기능 이상과 연관이 있다. USH2형은 세포외 기질의 기능과 관련이 있을 것으로 생각되는 usherin이라는 단백질의 유전자 이상이 원인이다. 안과적 문제는 각 아형에 따라 나타나는 시기가 다양한데 2-3세에 망막전위도(electroretinogram)을 시행하면 조기 진단이 가능하다.

**2) Pendred 증후군**

1896년에 최초로 보고되었으며 국내에서도 수 예의 증례가 보고된 바 있다<sup>7, 13</sup>. 이 증후군은 갑상선기능성 난청과 비정상적인 요오드 대사로 인한 갑상선종(goiter)을 동반한다. 갑상선종은 대개 8세 이후에 발견되고 갑상선 기능은 정상인 경우가 대부분이다. 선천성, 진행형 난청을 보이는데, 특히 심한 기침을 하거나 두부에 외상을 입었을 때 난청이 악화되었다가 휴식과 스테로이드 투여로 약간 회복되는 임상적 특징이 있다. 영상의학적 검사에서 Mondini 이형성과 전정도수관확장(enlarged vestibular aqueduct)을 보이는데 특히 전정도수관확장은 대부분의 환자에서 볼 수 있다. 또한 전정도수관확장을 보이는 전체 환자의 약 25%에서 SLC26A4 변이가 발견된다. 특히 최근 국내 연구진을 포함한 아시아 지역의 다국적 연구에서, 약 700명의 유전성 난청 환자를 대상으로 한 유전 분석에서 약 5%의 환자에서 SLC26A4 변이가 발견되어, 아시아인에서 비교적 높은 빈도로 발견되는 유전자 변이임이 밝혀진 바 있다<sup>38</sup>. 과거에는 perchlorate discharge 검사로 진단

을 했지만 위양성과 민감도 문제로 그 유용성이 의심되고 있다. Pendred 증후군에 이환된 가계의 50%에서 7q21-q34에 위치하는 *PDS* (SLC26A4) 유전자의 돌연변이가 관찰된다. *PDS* 유전자는 pendrin 단백을 형성하며, 이 pendrin은 염화물(chloride)과 요오드의 운반자(transporter)로 보고된 바 있다<sup>39)</sup>. 현재까지 알려진 변이의 형태는 26가지로, 15가지의 과오돌연변이(missense mutation), 10가지의 골격변위(frame shift), 1가지의 접합위치(splice site) 변이가 보고되었다<sup>40)</sup>. 한편, *PDS* 유전자의 돌연변이는 비증후군성 상염색체 열성 난청인 DFNB4를 유발할 수도 있다<sup>41)</sup>. 최근 저자들은 MRI 연구를 통해 SLC26A4 변이가 동반된 전정도수관 확장증 환자군에서 특이적인 소견을 보임을 관찰하여, 이러한 환자군에서 MRI 소견이 내이의 기능적 상태에 대한 정보를 제공할 수 있음을 보고하였다<sup>42)</sup>.

### 3) Jervell, Lange-Nielsen 증후군

감각신경성 난청과 더불어 심장의 전도이상으로 인한 실신 발작(syncopal attack)이 동반되며 이로 인해 환자가 갑자기 사망하기도 한다. T wave와 QT 간격의 증가가 관찰되므로 소아에서 원인이 확실하지 않은 난청이 있으며 실신이나 급사의 가족력이 있는 경우에는 특히 심전도를 시행하여 확인해야 한다. 원인 유전자는 내림프액의 항상성을 조절하는 칼륨 통로를 형성하는 *KVLQT1*과 *KCNE1*이다.

## 3. 성염색체 유전

### 1) Norrie 증후군

시각장애, 소안증(microphthalmia), 가망막종(pseudotumor of the retina), 정신 지체가 동반되고 약 30%에서 진행성 감각신경성 난청을 보이는 증후군이다. 원인 유전자는 Xp11.3에 위치하는 *norrin*으로, 이 유전자는 신경외배엽의 세포간 작용에 이용되며 와우와 망막의 혈관 분포에 관여하는 것으로 추정되고 있다<sup>15, 43)</sup>.

### 2) Otopalatodigital (OPD) 증후군

안구격리증(hypertelorism), 두개안면기형, 작은 코, 구개열, 작은 신장, 넓은 손과 발가락, 첫째와 둘째 발가락 사이의 넓은 간격과 이소골 기형으로 인한 전음성 난청이 특징이다. 해당 유전자는 Xq28에 위치하고, 남자보다 여자 보인자에서

증상이 약하게 나타난다<sup>44)</sup>.

### 3) Wildervanck 증후군

경추 융합과 내이 골조직 이상과 관련된 감각신경성 난청을 보이는 경우 Klippel-Feil 증후군이라 하고 난청은 1/3에서 발견된다. 안구의 외향신경 마비가 있어 측방주시 장애를 보이면 Durane retraction 증후군이라 하며 난청은 10% 미만에서 보인다. 대부분 여성에서 발병하며 남성의 경우 치명적이다<sup>45)</sup>.

### 4) Alport 증후군

제4형 교원질 유전자(*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*)의 변이가 원인으로, 전체 Alport 증후군의 85%를 유발하는 *COL4A5*는 Xq22에 위치하며, 나머지 15%를 유발하는 *COL4A3*, *COL4A4*는 2q36-q37에 위치한다<sup>46)</sup>. 이들 유전자는 와우기저막, 나선인대와 혈관선조에서 관찰되고 사구체 기저막에서도 나타난다. 10대 이후 점진적으로 진행되는 감각신경성 난청과 신장염이 특징으로, 감각신경성 난청은 초기에 고음역에서 시작하여, 말기에는 저음역으로 진행한다.

### 5) Charcot-Marie-Tooth (CMT) 증후군

말초성 시신경병증(peripheral optic neuropathy)과 난청을 주 증상으로 한다. 국내 연구진은 Xq21.32-24의 *CMTX5* 좌위의 변이에 의해 성염색체 열성으로 유전되는 CMT 증후군을 보고한 바 있으며<sup>47)</sup>, 최근에는 Xq22.3의 *PRPS1* 유전자의 돌연변이가 이러한 CMT 증후군 환자에서 대사에 관여하는 효소의 변이를 유발해 기능적 변화를 야기함을 보고하기도 하였다<sup>48)</sup>.

## 비증후군성 난청

다양한 유전자 이상이 다른 임상 증상의 동반 없이 난청만을 보이는 경우 그 원인 유전자를 찾기란 쉽지 않다. 유전성 난청의 약 2/3를 차지하는 비증후군성 난청은 보통 단일 유전자 이상이 원인이며 유전형태가 다양하다. 비증후군성 난청 중에는 DFNB가 빈도 상 전체의 80%를 차지한다. DFNB 환자군은 언어습득 후 난청을 일으키는 DFNB8을 제외하고는 대부분 언어습득 전 난청이 발생하며, 청력 저하는 대개 심하다<sup>49)</sup>. 반면, DFNA는 비증후군성 난청의 18%를 차지하며, DFNA 3,6,8,12,14,19 등 일부를 제외하고는 대부분 언어습득 후 난청이 발생한다<sup>15)</sup>. DFN은 나머지 1-3%의 원인이 되며,

**Table 3.** Causative Genes and Loci of Nonsyndromic Hearing Loss

Locus	Chromosomal location	Gene	Onset	Audiometric profiles	Progression of hearing loss
DFNA1	5q31	<i>DIAPH1</i>	Postlingual/in the first decade	Low frequency HL	Progressive
DFNA2	1p35.1	<i>GJB3</i>	Postlingual/in the second decade	High frequency HL	Progressive
	1p34	<i>KCNQ4</i>			
DFNA3	13q11–q12	<i>GJB2</i>	Prelingual		
	13q12	<i>GJB6</i>			
DFNA4	19q13	<i>MYH14</i>	Postlingual	Flat/gently downsloping	
DFNA5	7p15	<i>DFNA5</i>	Postlingual/in the first decade	High frequency HL	Progressive
DFNA6/14/38	4p16.1	<i>WFS1</i>	Prelingual	Low frequency HL	Progressive
DFNA8/12	11q22–q24	<i>TECTA</i>		Mid–frequency HL	
DFNA9	14q12–q13	<i>COCH</i>	Postlingual/in the second decade	High frequency HL	Progressive
DFNA10	6q23	<i>EYA4</i>	Postlingual/in the third decade	Flat/gently downsloping	
DFNA11	11q13.5	<i>MYO7A</i>	Postlingual/in the first decade		
DFNA13	6p21.3	<i>COL11A2</i>	Postlingual/in the second decade	Mid–frequency HL	
DFNA15	5q31	<i>POU4F3</i>	Postlingual	High frequency HL	Progressive
DFNA17	22q11.2	<i>MYH9</i>			
DFNA20/26	17q25	<i>ACTG1</i>			
DFNA22	6q13	<i>MYO6</i>			
DFNA28	8q22	<i>TFCP2L3</i>		Flat/gently downsloping	
DFNA36	9q13–q21	<i>TMC1</i>			
DFNA39	4q21.	<i>3 DSPP</i>		High frequency HL	Progressive
DFNA48	12q13–q14	<i>MYO1A</i>			
DFNB1	13q11–q12	<i>GJB2</i>	Prelingual		
	13q12	<i>GJB6</i>			
DFNB2	11q13.5	<i>MYO7A</i>	Pre– and postlingual		
DFNB3	17p11.2	<i>MYO15</i>	Prelingual		Stationary
DFNB4	7q31	<i>SLC26A4</i>			Stationary, Progressive
DFNB6	3p21	<i>TMIE</i>	Prelingual		Stationary
DFNB7/11	9q13–q21	<i>TMC1</i>			
DFNB8/10	21q22.3	<i>TMPRSS3</i>	Pre– and postlingual		Progressive, stationary
DFNB9	2p22–p23	<i>OTOF</i>	Prelingual		Stationary
DFNB12	10q21–q22	<i>CDH23</i>			
DFNB16	15q15	<i>STRC</i>			
DFNB18	11p15.1	<i>USH1C</i>			
DFNB21	11q22–q24	<i>TECTA</i>			
DFNB22	16p12.2	<i>OTOA</i>			
DFNB29	21q22.3	<i>CLDN14</i>			
DFNB30	10p11.1	<i>MYO3A</i>			
DFNB31	9q32–q34	<i>DFN31</i>			
DFNB36	1p36.31	<i>ESPN</i>			
DFNB37	6q13	<i>MYO6</i>			
DFN2	Xq22	<i>POU3F4</i>	Prelingual	Whole frequency HL	Stationary, profound HL
DFN3	Xq21.1				Progressive, mixed → progress to profound HL
DFN4	Xp21				Stationary, profound HL
DFN6	Xp22		Postlingual / in the first decade	High frequency HL → progress to whole frequency	Progressive, severe to profound

Abbreviation : HL, hearing loss

DNF6를 제외하고는 대부분 언어습득 전 난청이 발생한다.

최근 완료된 인간게놈프로젝트와 다양한 유전표식자의 발달로 해당 원인 유전자의 발굴이 활발하게 진행되고 있으며, 다양한 가계의 유전자 연관분석을 통하여 지금까지 약 150여 개의 유전자좌가 밝혀져 있다(<http://webhost.ua.ac.be/hhh/> accessed at May 19, 2009). 이러한 유전자좌 중에는 증후군성 난청에서 밝혀진 유전자와 일치하는 것도 있다. 그 중 43개 정도의 유전자가 밝혀져 있는데(Table 3), 그 빈도가 높은 유전자 몇 개를 소개하면 다음과 같다.

### 1. Connexin genes (DFNB1, DFNA2, DFNA3)

6개의 connexin subgroup은 connexon을 만들며, 인접한 세포의 유사한 connexon과 gap-junction channels을 형성하는 막단백(membrane protein)이다<sup>50, 51</sup>. Gap junction은 세포 사이에 작은 입자와 이온을 소통시키는 역할을 하며 이 유전자에 이상이 생기면 와우 내에서 내림프의 칼륨 이온의 재활용이 저하되어 청력 감소를 초래한다<sup>52</sup>. 포유류에서는 13개의 다른 connexin 유전자들이 존재하는데, 1차 구조를 근거로  $\alpha$ ,  $\beta$ 의 두 종류로 구분된다<sup>53</sup>. 백인에서 비증후군성 전농의 원인 유전자 중 50%를 차지하는 DFNB1은 chromosome 13q11-12에 위치한 *connexin 26* 유전자(*GJB2*)임이 처음 밝혀진 후 DFNB1이 소아 전체 난청 환자의 20%에서 원인이고, 전 인구의 2.8%에서 보인자(carrier)라는 것이 최근 알려졌다<sup>49, 54-58</sup>. 그러나 국내에서는 *GJB2*의 돌연변이가 비증후군성 유전성 난청에서 차지하는 비율이 8.2%로 보고되어, 서양의 결과와는 차이를 보이는 것으로 알려졌다<sup>14</sup>. *GJB2* 유전자에서의 돌연변이는 상염색체 열성유전(DFNB1) 외에 우성유전(DFNA3)에서도 발견되며, 그 밖에도 많은 수의 *GJB2* 유전자 이상이 밝혀져 있다<sup>49, 54, 57, 58</sup>. 돌연변이의 특징을 보면 *GJB2* 유전자 position 13에서 stop codon을 만드는 35delG는 백인 DFNB1의 60% 이상에서 원인임이 밝혀져 모든 난청 환자에서 이 유전자 변이를 선별해야 한다는 주장이 제기되었다. 그러나 유대인에서는 167delT가 흔한 것으로 보고되었으며<sup>59</sup>, 국내에서는 일본의 연구 결과와 유사하게 235delC, E114G 등이 흔하게 발견되어 인종 특이적 유전형태가 있음이 밝혀졌다<sup>60, 61</sup>. 또한, 국내의 다른 연구진이 2,072명의 신생아 혈액 샘플을 이용해 시행한 대규모 연구에서는, p.V37I 변이가 1.35%로 가장 흔하며, c.253delC는 1.25%로 그 다음으로 흔한 것으로 보고되었다<sup>62</sup>. 더불어, 최근 국내 연구진에 의해 *GJB2* 유전자에서 p.D46E와 p.T86R

의 두 가지 신규 돌연변이가 규명되었으며, 각각 상염색체 우성과 열성으로 유전됨이 보고되었다<sup>63</sup>.

한편, Connexin 31 (*GJB3*)은 우성유전(DFNA2)의 원인으로 알려져 있다<sup>64</sup>. *GJB3* 유전자는 염색체 1p35-p33에 위치하며, 주로 10대의 언어습득 후 감각신경성 난청을 유발하는 것으로 보고되고 있다<sup>65</sup>. 또한, 염색체 13q11-q12에 위치하는 Connexin 30 (*GJB6*)은 *GJB2*와 가까이에 위치하고 우성유전(DFNA3)의 원인이 된다<sup>66</sup>. 그 외에, connexin 32 (*GJB1*)는 상염색체 유전을 하는 Charcot Marie Tooth syndrome으로 알려져 있다.

최근에는 *GJB2*의 변이가 증후군성 유전성 난청들을 유발하기도 한다고 하며, 상염색체 우성으로 유전되며 감각신경성 난청과 절단 각피증(mutilating keratoderma)을 일으키는 Vohwinkel 증후군과 역시 상염색체 우성 유전인 keratitis-ichtyosis-deafness 증후군 등이 이에 속한다<sup>67, 68</sup>.

### 2. Unconventional myosin genes (DFNA11, DFNB2, DFNB3)

Myosin은 actin과 결합하여 물질의 이동, 분비, 근육수축, 세포이동 등 여러 중요한 역할을 한다<sup>69, 70</sup>. 유모세포에는 근육에서 발견되는 myosin과는 다른 형태의 unconventional myosin이 있는데, 부동모와 세포질의 구성요소일 뿐 아니라 tip link의 긴장성을 조절하는 역할을 한다. Myosin 이상이 있는 동물모델은 부동모의 형태학적 기형과 난청을 보이며, 난청, 평형이상, 망막색소변성(retinitis pigmentosa)을 보이는 제 1B형 Usher 증후군은 myosin VIIA의 생성에 관여하는 *MYO7A* 유전자의 이상에 기인한다<sup>71</sup>. 이 유전자는 비증후군성 난청의 원인이기도 한데 염색체 11q13.5에 위치한 DFNB2를 초래하기도 하고<sup>72, 73</sup>, DFNA11을 유발하기도 한다<sup>72, 74</sup>. 한편, DFNB3의 원인 유전자로는 다른 unconventional myosin인 myosin XV를 생성하는 *MYO15A*가 알려져 있다<sup>75</sup>.

### 3. *SLC26A4*(*pendrin*) gene (DFNB4)

인도의 한 근친결혼 가계에서 언어습득 전 고도 난청이 있으면서 7q31에 있는 *SLC26A4*의 돌연변이가 발견되었고, 특징적으로 갑상선종이 동반되지 않는 상염색체 열성 유전의 비증후군성 유전 양상을 보여 DFNB4로 보고된 바 있다<sup>68</sup>.

#### 4. *TECTA* $\alpha$ , $\beta$ -*tectorin* gene (DFNA8, DFNA12, DFNB21)

11번 염색체 장완에 위치하는 *TECTA* 유전자 산물인  $\alpha$ -*tectorin*은  $\beta$ -*tectorin*과 함께 non-collagenous matrix를 만든다. 이 유전자의 변이는 다양한 표현형을 보여<sup>24, 76)</sup>, DFNA8과 DFNA12의 경우 선천성 비진행성 난청을 보이며<sup>77)</sup>, DFNB21의 원인이 되기도 한다<sup>76)</sup>.

#### 5. *COL11A2* (*collagen 11*) gene (DFNA13, DFNB53)

교원질collagen은 매우 다양한 유전자로 이루어져 있다. 내이에는 다양한 교원질이 있으며 이들의 변이는 다양한 임상증상을 나타낸다. 제1형의 변이는 불완전 골생성증(osteogenesis imperfecta)을, 제4형의 변이는 Alport 증후군 등을 초래한다. *COL11A2*는 제11형 교원질의 2 subunit를 구성하는 유전자이며 이 유전자 변이는 중간 주과수에 발생하는 상염색체 우성 비중후군성 난청(DFNA13)을 유발한다. 이 유전자의 동물모델에서는 덮개막(tectorial membrane) 내의 교원질 원섬유(collagen fibril) 형성부전이 발견되었다<sup>78)</sup>. 한편, 최근 상염색체 열성으로 유전되는 고도 난청을 보인 이란의 한 근친결혼 가계에 대한 연구 결과 6p21.3에서 새로운 *COL11A2*의 변이를 발견하였으며, 이는 DFNB53으로 명명되었다<sup>79)</sup>.

#### 6. *COCH* gene (DFNA9)

이 유전자 변이는 20-50대 사이에 고음역대에서 시작하는 우성유전 진행성 난청 (DFNA9)을 유발한다. DFNA9는 임상적으로 평형기능의 이상을 동반하므로 Meniere병과 증상이 흡사하다. 이 유전물질은 세포와 단백질로서 나선인대(spiral ligament)와 평형기관 하부의 실질에서 발견된다<sup>80)</sup>.

*COCH* 유전자에 의해 전사되며, DFNA9에서 변이가 관찰되는 단백질인 cochlin에 대해서는 최근 매우 독특한 특성이 발표된 바 있다. 이러한 cochlin의 isoform으로는 내이 조직에서 발견되는 세 가지 형태인 p63s, p44s 그리고 p40s가 있으며, 외림프에서는 특이한 16kDa의 isoform이 발견되어, cochlin-tomoprotein (CTP)라고 칭한다<sup>81)</sup>.

#### 7. *POU* Transcription-Factor Genes

*POU3F4*는 염색체 Xq21.1에 있으며 DFNA3의 원인 유전자이다<sup>82, 83)</sup>. 이것은 상염색체 유전이며 비중후군성으로 등골

고정으로 인한 진행성의 감각신경성 혹은 혼합성(mixed) 난청을 유발하며, 내이도의 확장을 동반하기도 한다<sup>82)</sup>. 이 유전자는 내이 형성과정에서 중배엽에 발현되며 따라서 골성 미로와 이소골의 형성에 관여한다. 최근 국내 연구진은 *POU3F4* 유전자에서 신규 돌연변이인 c.383delG와 c.623T>A를 발굴, 보고하였으며, 이는 아시아인에서 최초로 보고된 *POU3F4* 유전자의 변이다<sup>84)</sup>.

또 다른 *POU* 유전자인 *POU4F3*는 한 이스라엘 가계의 5대에 걸친 분석 결과 염색체 5q31-q33에 위치하며 DFNA15의 원인 유전자로 진행성 난청을 유발한다고 보고되었다<sup>85)</sup>. 이 유전자는 유모세포에 존재하며 다른 특정한 유전자의 전사를 조절한다고 알려졌다<sup>86)</sup>.

#### 미토콘드리아 유전성 난청

미토콘드리아는 세포질에 존재하며 핵내 DNA와는 다른 핵산의 원형 구조(16,569bp)를 지닌다. 미토콘드리아에 있는 22tRNA와 2rRNA는 13종의 단백을 생산하며, 이 단백질은 ATP 형성이나 산화적 인산화(oxidative phosphorylation) 같은 에너지 형성과 밀접한 관계가 있다. mtDNA는 난자에 의하여 전달되며, 따라서 미토콘드리아 유전자의 돌연변이와 관련된 난청은 모계유전의 특성을 보인다. 난청은 종종 mtDNA 결함으로 인한 증후군에 동반하여 나타날 수 있으며, 이러한 증후군으로는 Kerns-Sayre 증후군(KSS), myoclonic epilepsy and ragged red fibers (MERRF), mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episode (MELAS) 및 제2형 당뇨병과 동반되는 감각신경성 난청이 있다(Table 4). 비중후군성 난청을 유발하는 mtDNA의 변이로 대표적인 두 가지가 보고되었다. 이 중 하나는 A1555G 변이로, 1555A는 세균에서 aminoglycoside의 결합부위이기 때문에, A1555G 변이는 aminoglycoside의 이독성에 대한 감수성을 증가시킨다<sup>87)</sup>. 이러한 A1555G 변이는 Arab-Israeli의 한 가계에서 12SrRNA A1555G의 염기서열 변이가 처음 발견된 이래<sup>88)</sup>, 중국, 일본, 스코틀랜드, 최근에는 몽고<sup>89)</sup>와 스페인<sup>90)</sup> 등지에서도 보고된 바 있고, 국내에서도 1999년 A1555G 점돌연변이가 처음 보고되었다<sup>10)</sup>. 이러한 유전자 돌연변이는 homoplasmy를 보이며 소아 환자의 경우는 청력이 정상이지만 aminoglycoside 등의 이독성 물질이 없어도 나이가 들어감에 따라 난청이 발생하는 현상으로 보아 환경적 요인도 상당히 중요할 것으로 추정된다. 또 다른 미토콘드리아 돌

**Table 4.** Mitochondria-associated Syndromes

Gene	Position of mutation	Phenotype
Leucine tRNA	3243	MELAS (hearing loss) DM (hearing loss)
Lysine tRNA	8344	MERRF (variable hearing loss)
Lysine tRNA	8356	MERRF (post-lingual, progressive hearing loss)
Several	Heteroplasmic large deletion	PEO (may have hearing loss) KSS (may have hearing loss)

Abbreviations : DM, diabetes mellitus; KSS, Kerns-Sayre syndrome; MELAS, mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke like episode; MERRF, myoclonic epilepsy and ragged red fibers; PEO, progressive external ophthalmoplegia

연변이로 Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON)와 관련되어 COI 또는 tRNA<sup>Ser</sup> (UCN)의 A7445G 변이가 밝혀졌다. 이와 같은 염기서열 변이에는 수장족각피(palmoplantar keratoderma)와 점진적인 감각신경성 난청이 동반된다<sup>91)</sup>. 미토콘드리아 돌연변이에 의한 난청질환은 침투율이 낮아 진단이 어렵고, 그 기전 또한 아직까지 명확하지 않으며, 난청의 정도나 연령 등 다른 많은 요인에 의해 영향을 받는 것으로 추정되고 있다<sup>92)</sup>. 최근 국내의 연구진은 227명의 비중후군성 난청 환자군에서 미토콘드리아 돌연변이 검사를 실시하여 2예(0.9%)의 미토콘드리아 유전성 난청 환자를 발견, 기존의 동아시아 국가의 보고와 비교하여 낮은 빈도를 보임을 보고하였으며, 12SrRNA의 C895T와 961-CC 등 두 종류의 신규 돌연변이를 발굴하기도 하였다<sup>93)</sup>.

## 이경화증

이경화증(otosclerosis)은 이낭(otic capsule) 주위에 신생골이 형성되는 질환으로 20대 여성에서 주로 발병하고 점차 진행되는 전음성 난청이 특징이다. 주로 전창소열(fissula ante fenestrum)에서부터 골경화가 시작되어 등골의 고정을 유발하고 질환이 진행하면 와우를 침범하여 감각신경성 난청을 유발한다. 백인에서는 유병률이 0.2-1%일 정도로 흔하지만 동양인에서는 드물다. 50-60%가 가족성으로 유전되지만 유전성 외에 호르몬의 변화, 홍역 바이러스 감염 등의 여러 가지 원인이 복합되는 것으로 여겨진다. 현재까지 연구되고 있는 이경화증 관련 유전자좌는 OTSC1에서 OTSC8까지 8종류 정도이며 의심되는 위치가 다양하지만 아직까지 밝혀진 유전자는 없다.

## 다인자 유전

여러 유전적 요인으로 인한 질환으로 구개구순열(cleft lip and palate)을 동반한 난청이 특징이다. 난청은 대개 전음성이며 소이증, 편측 안면부 발육부전, Goldenhar 증후군 등이 포함된다. 동반된 기형으로 이개전부 누공이나 이전부 부속물, 경부척추 기형, 안구상 유피종, 이개 기형, 하악골 발육부전, 이소골 및 내이도 기형 등이 관찰되기도 한다.

## 유전성 난청 환자에 대한 임상적 접근

### 1. 가족력

자세한 가족력을 얻는 것은 매우 중요하다. 특히 30세가 되기 전에 난청이 발견되었거나 보청기를 착용하게 된 환자들에 대한 정보를 얻고, 이를 바탕으로 완벽한 가계도를 작성해야 한다. 증후군과의 관련성을 확인하기 위하여 전두백발(white forelock), 홍채 색, 신장기능 이상, 야맹증, 원시(farsightedness), 심부정맥 등을 확인한다.

### 2. 신체검사

체계적인 신체 검사를 실시한다. 안면 기형을 철저히 분석하고, 갑상선 비대, 피부색, 두경부 기형, 손발의 기형, 걸음걸이, 평형기능 등을 확인한다.

### 3. 신생아 청각선별검사 및 청각검사

증후군이 없는 청각이상은 발견이 매우 어렵다. 일측성 난청이라면 발견하기가 더욱 어렵고 양측성이라 하더라도 언어 발달을 세심히 관찰하여야 30개월 이전에 발견할 수 있다. 이러한 이유로 선진국에서는 신생아 청각선별검사를 수행하고 있다. 모든 신생아에 대해 자동화기기로 청각선별검사를 하고

재검이 필요하면 확진검사를 시행하는 시스템이 권장되고 있다. 국내에서도 2006년 최초로 신생아 난청 선별검사에 대한 단기간 시범 사업에 관한 보고가 있었으며, 44,066명의 신생아에서 유병률 조사를 실시하여 고도 난청이 0.05%의 빈도를 보였다<sup>94)</sup>. 이후 2007년에는 전국 1078개의 분만 산부인과에서의 신생아 난청 선별검사 실태에 관해 보고되었으며<sup>95)</sup>, 부모의 인식 및 만족도에 관한 연구가 발표되는 등<sup>96)</sup> 지속적인 신생아 난청 선별검사 시범 사업의 확대가 이루어지고 있어 향후 전국적인 실시가 기대된다. 이와 같은 선별 검사로 난청이 의심되는 신생아에 대해서는 확진검사를 실시하며, 확진되면 빠른 시일 안에 보청기나 인공와우 등의 재활을 권유하며 부모와 형제들에 대해서도 청력검사를 실시해야 한다. 순음 청력검사가 어려운 소아라면 뇌간유발반응검사, 이음향방사검사를 해야 한다. 평형기능검사가 필요한 경우도 있다. 가령 Usher 증후군인 경우 1형은 평형기능의 이상을 보이지만 2형은 정상기능을 보인다.

#### 4. 기타 검사

청력검사에서 이상이 나온 경우 단백뇨나 혈뇨가 있다면 Alport 증후군을 의심할 수 있고, Pendred 증후군이 의심되면 갑상선기능검사를, Jervell and Lange-Nielsen 증후군이 의심되면 심전도 검사를 시행하여 진단에 도움을 받을 수 있다.

#### 5. 영상의학적 검사

측두골 CT를 주로 실시한다. 와우도수관확장이나 Mondini 기형이 보이면 Pendred 증후군이나 Waardenburg 증후군이 의심되며, 상염색체 유전성 복합난청의 경우 내이도가 좁은 기형을 관찰할 수 있다.

#### 6. 유전자 검사

최근 유전성 난청에 대한 분자유전학적 연구가 활발해지고 원인 유전자 및 그 기전이 점차 규명됨에 따라 일부 유전성 난청의 경우 정확하게 유전자 검사를 할 수 있게 되었다. 이미 난청이 발현된 환자에서의 유전자 검사는 환자 자신에게는 큰 도움이 되지 못하지만 나머지 가족에게 난청이 발현되기 전에 유전성 난청의 가능성을 진단하고 가능하다면 난청의 진행을 예방할 수 있는 주의사항을 알려주는데 도움이 된다. 그 밖에도 유전자 검사는 해당 유전질환의 유전형과 표현형을 비교하고 난청 정도에 영향을 주는 유전정보 등을 연구하는 데 반드시

필요하다. 하지만 외래의 모든 환자에게 유전자 검사를 시행하는 것은 논란의 여지가 있다. 개인의 유전정보를 철저히 보안하고 환자나 그 가족에게 어떠한 피해도 주어서는 안 된다는 점에서 상당한 책임과 조심성이 필요하기 때문이다. 따라서 유전자 검사는 반드시 본인과 가족의 동의를 얻은 후 시행해야 한다.

#### 유전 상담

유전 상담의 목적은 다양하다. 난청 환자 및 그 가족의 난청의 원인 유전자, 다른 연관된 의학적 합병증, 난청이 진행될지 여부, 새로 태어날 형제나 다른 가족들에게 미치는 영향 등이 주요 관심사이다. 유전 상담은 부모, 자식과 3대에 걸친 친척의 가족력, 건강상태, 청력 등을 토대로 한 원인 유전자의 탐색, 앞으로 태어날 형제가 난청에 이환될 확률, 난청 환자나 가족 구성원 중 유전자 이상은 있으나 아직 전농이 되지 않은 경우 향후 환경적 위험요소(이독성 약물, 소음노출, 감염 등) 정보의 전달 등이 목적이다. 이러한 목적을 이루기 위해서는 산전, 산후 그리고 분만 중에 문제가 있었는지도 확인하고 귀뿐만 아니라 전신적으로 다른 유전적 이상의 징후가 있는지를 정확한 문진과 신체검사를 통해서 확인해야 한다.

일반적으로 정상적인 부부가 원인불명의 산발적(sporadic) 난청아를 가진 경우 경험적 위험표(empiric risk table)로 예측 가능하다. 첫째가 난청일 때 둘째가 난청일 확률은 10-16%지만, 다음에 태어난 아이들이 정상이라면 유전적 원인의 가능성은 줄어든다. 1명의 난청아와 2명의 정상아를 가진 경우는 다음 아이의 위험성이 6-7%로 줄어들고, 두 번째 아이도 난청아이거나 부모가 근친이라면 열성질환이 관여했을 가능성이 있어 그 위험성은 25%로 증가한다. 한쪽이 난청인 부부에서 난청아가 나올 확률은 비유전적이거나 열성질환인 경우에는 0%, 완전히 투과되는 우성질환인 경우에는 50%까지 높아진다. 경험적으로 평균 6-10%로 생각되며 정상아가 출생할수록 그 위험성은 떨어진다. 그러나 난청아가 태어난다면 우성질환으로 생각되어 위험성은 40.8%로 증가한다. 부모가 둘 다 난청인 경우 상염색체 열성 난청이라면 자손의 난청 위험성은 100%, 상염색체 우성 난청이라면 자손의 난청 확률은 50%가 된다. 부모가 서로 다른 유전적, 비유전적 원인으로 인한 난청이 있다면 경험적으로 위험성은 10% 정도이고, 첫아가 정상이라면 위험성은 감소하나, 난청아라면 위험성은 62% 정도로 증가하고 1명의 난청아와 1명의 정상아

를 가진 경우에 또 다른 난청아를 가질 확률은 32.5%이다. 난청아가 여러 명 출생한다면 위에서 말한 바와 같은 열성질환의 가능성이 높으며 만약 5명의 아이가 모두 난청이라면 그 다음 아이가 난청아가 될 위험성은 100%이다. 상염색체 열성 난청자의 정상청력 자녀가 난청자와 결혼하였을 때 그 자녀가 난청일 확률은 0.5% 정도이며, 이는 일반적인 난청 확률의 5배이다.

난청에 대한 유전 상담을 할 때 약 반수가 유전자와는 관련 없는 환경적인 요소로 인한 난청이므로 해석 시 매우 신중해야 한다. 또한 유전 상담을 할 때 부모나 환자에게 특정 행동을 강요하거나 환자가 그렇게 느끼게 해서는 안 된다. 다음 아기를 가질지 말지 결정을 하는 데 있어서, 정상이든 난청이든 부모들의 행동과 생각은 매우 다양하므로 이를 예단하고 상담하는 것은 위험하다. 상담은 단지 정보를 전달해주고 도와주는 것이며 모든 결정과 행동은 부모들에게 맡기고 충분한 시간을 가지고 상담을 하되 비밀을 철저히 유지해야 할 것이다.

## 결 론

최근 분자유전학적 기술의 발달에 힘입어 가장 흔하게 접하게 되는 감각신경성 난청, 특히 비중후군성 선천성 난청의 원인 유전자들이 하나씩 규명되고 있다. 향후 난청과 관련된 유전자의 종류 및 그 기능적 결합에 대한 연구는 더욱 활발히 전개될 것으로 기대된다. 더불어 내이청각기관의 발생에 관련된 조절인자나 내이의 항상성 유지에 필요한 유전자들의 기능 등이 더욱 자세히 규명될 것이다. 또한 이를 이용한 진단방법, 조기진단에 따른 예방 및 치료방법 연구, 유전자 치료의 가능성 등에 대한 연구가 가속화될 것이다.

유전성 질환은 인종 특이성이 존재하며, 유전성 난청도 본문에서 소개한 바와 같이 인종 특이성을 지닌다. 향후 국내의 유전성 난청질환 환자군에서 어느 유전자의 결합이 관련되었는지 검사를 수행하고 효과적으로 screening 할 수 있는 방법을 찾아내며, 한국인에 특이한 유전자 이상을 발굴하고 그 기능적 변이를 증명하는 연구가 지속적으로 진행되어야 한다. 이를 위하여 여러 기관이 공동으로 연구하는 네트워크를 구축하고 난청 유전자 정보 등록 체계를 정비하며 다양한 전문분야의 협조를 도모하여야 하며, 현재 대한 이비인후과학회의 이과 연구회(otologic research interest group)를 중심으로 하여 희귀질환 진단치료기술 사업의 일환으로 유전성 난청의 기전 연구 및 진단법 개발 연구가 다기관 공동 연구로 진행 중에 있

다. 향후 이비인후과 이외의 기타 분과 및 기초 과학 분야 연구자들의 참여 확대로, 한국인에 특이적인 유전성 난청의 기전 및 진단, 치료 기술에 대한 연구가 보다 더 발전할 것이 기대되는 바이다.

## 감사의 글

본 연구는 보건복지가족부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것입니다.(과제고유번호: A080588)

## 국문초록

난청의 약 50%는 유전적 요소가 원인이기 때문에 난청의 유전적 배경을 이해하는 것은 중요하다. 현재까지 150개 이상의 원인유전자들이 밝혀져 있다. 이번 종설에서는 유전성 난청의 분류, 유전성 난청 원인 규명의 난점, 유전성 난청과 관련된 내이의 구조와 기능, 증후군성 난청, 비증후군성 난청, 미토콘드리아 유전성 난청, 그리고 다인자성 난청에 관해 논하고자 한다. 그리고 유전성 난청을 가진 환자의 치료적 접근과 유전적 상담을 간략하게 설명하고, 마지막으로 유전성 난청에 대한 앞으로의 연구 방향을 제시하고자 한다.

## 참고문헌

- 1) Mehl AL, Thomson V. The Colorado newborn hearing screening project, 1992-1999: on the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening. *Pediatrics* 2002;109:E7.
- 2) Marazita ML, Ploughman LM, Rawlings B, Remington E, Arnos KS, Nance WE. Genetic epidemiological studies of early-onset deafness in the U.S. school-age population. *Am J Med Genet* 1993;46:486-91.
- 3) Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 1991;630:16-31.
- 4) Oh SH. Understanding and Assessment of Hereditary Hearing Impairment. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 2003;46:901-14.
- 5) Choi SG. A case of familial hearing loss. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 1967;10:9-11.
- 6) Lee JD. A case of familial hearing loss. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 1970;13:73-6.
- 7) Kim JS KW, Kim YM, Kim GR. A case of Pendred's syndrome. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg*

- 1973;16:47-52.
- 8) Kim YM CK, Lee ME, Kim SK, Park KH, Kim GR. 3 cases of Waardenburg's syndrome. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 1978;21:75-8.
  - 9) Kim KH, Lee SJ, Lee HK. Two Cases Usher's Syndrome in two Brothers. *J Korean Ophthalmol Soc* 1995;36:153-9.
  - 10) Oh SH, Chang SO, Park HJ, Kim DY, Jeon SJ, Lim MJ, et al. Familial Hearing Loss Associated with mtDNA A1555G Mutation in Korea: 1 Pedigree. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 1999;42:1353-8.
  - 11) Kee SY, Lee YC, Lee SY. Type 3 Waardenburg Syndrome. *J Korean Ophthalmol Soc* 2005;46:726-30.
  - 12) Kim SH, Shin JH, Yeo CK, Chang SH, Park SY, Cho EH, et al. Identification of a novel mutation in the EYA1 gene in a Korean family with branchio-oto-renal (BOR) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:1123-8.
  - 13) Park KH, Park JJ, Choi SM, Kwon SU. A Case of Congenital Sensorineural Hearing Loss with Multinodular Goiter. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 2005;48:535-8.
  - 14) Park HJ, Hahn SH, Chun YM, Park K, Kim HN. Connexin26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope* 2000;110:1535-8.
  - 15) Bayazit YA, Yilmaz M. An overview of hereditary hearing loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006;68:57-63.
  - 16) Skvorak AB, Weng Z, Yee AJ, Robertson NG, Morton CC. Human cochlear expressed sequence tags provide insight into cochlear gene expression and identify candidate genes for deafness. *Hum Mol Genet* 1999;8:439-52.
  - 17) Steel KP. Inherited hearing defects in mice. *Annu Rev Genet* 1995;29:675-701.
  - 18) Van Laer L, Cryns K, Smith RJ, Van Camp G. Nonsyndromic hearing loss. *Ear Hear* 2003;24:275-88.
  - 19) Sennaroglu L, Saatci I. A new classification for cochleovestibular malformations. *Laryngoscope* 2002;112:2230-41.
  - 20) Sennaroglu L. Cochlear implantation in inner ear malformations. *Cochlear Implants Int* 2009.
  - 21) Sennaroglu L, Sarac S, Ergin T. Surgical results of cochlear implantation in malformed cochlea. *Otol Neurotol* 2006;27:615-23.
  - 22) Lim DJ, Kalinec F. Cell and molecular basis of hearing. *Kidney Int Suppl* 1998;65:S104-13.
  - 23) Coucke PJ, Van Hauwe P, Kelley PM, Kunst H, Schatteman I, Van Velzen D, et al. Mutations in the KCNQ4 gene are responsible for autosomal dominant deafness in four DFNA2 families. *Hum Mol Genet* 1999;8:1321-8.
  - 24) Verhoeven K, Van Laer L, Kirschhofer K, Legan PK, Hughes DC, Schatteman I, et al. Mutations in the human alpha-tectorin gene cause autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. *Nat Genet* 1998;19:60-2.
  - 25) Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, Nayir A, Mocan H, Sanjad SA, et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H<sup>+</sup>-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet* 1999;21:84-90.
  - 26) Nance WE, Sweeney A. Evidence for autosomal recessive inheritance of the syndrome of renal tubular acidosis with deafness. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971;07:70-2.
  - 27) Tassabehji M, Read AP, Newton VE, Harris R, Balling R, Gruss P, et al. Waardenburg's syndrome patients have mutations in the human homologue of the Pax-3 paired box gene. *Nature* 1992;355:635-6.
  - 28) Tassabehji M, Newton VE, Read AP. Waardenburg syndrome type 2 caused by mutations in the human microphthalmia (MITF) gene. *Nat Genet* 1994;8:251-5.
  - 29) Bondurand N, Pingault V, Goerich DE, Lemort N, Sock E, Le Caignec C, et al. Interaction among SOX10, PAX3 and MITF, three genes altered in Waardenburg syndrome. *Hum Mol Genet* 2000;9:1907-17.
  - 30) Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, et al. A human homologue of the Drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family. *Nat Genet* 1997;15:157-64.
  - 31) Kwon MJ, Boo SH, Kim HJ, Cho YS, Chung WH, Hong SH. A novel splice site mutation in the EYA1 gene in a Korean family with branchio-oto (BO) syndrome. *Acta Otolaryngol* 2009;129:688-93.
  - 32) Dixon MJ RA, Donnai D. Positional cloning of a gene involved in the pathogenesis of Treacher Collins syndrome. The Treacher Collins Syndrome Collaborative Group. *Nat Genet* 1996;12:130-6.
  - 33) Hong NP SS, Song M, Cha CI, Choi WS. Type 2 Neurofibromatosis: A Case Report. *Korean J Otolaryngol - Head Neck Surg* 1996;39:1031-9.
  - 34) Swinnen FK, De Leenheer EM, Coucke PJ, Cremers CW, Dhooge IJ. Audiometric, surgical, and genetic findings in 15 ears of patients with osteogenesis imperfecta. *Laryngoscope* 2009.
  - 35) Smith RJ, Berlin CI, Hejtmancik JF, Keats BJ, Kimberling WJ, Lewis RA, et al. Clinical diagnosis of the Usher syndromes. Usher Syndrome Consortium. *Am J Med Genet* 1994;50:32-8.

- 36) Kaplan J, Gerber S, Bonneau D, Rozet JM, Delrieu O, Briard ML, et al. A gene for Usher syndrome type I (USH1A) maps to chromosome 14q. *Genomics* 1992; 14:979–87.
- 37) Saihan Z, Webster AR, Luxon L, Bitner-Glindzicz M. Update on Usher syndrome. *Curr Opin Neurol* 2009; 22:19–27.
- 38) Park HJ, Shaikat S, Liu XZ, Hahn SH, Naz S, Ghosh M, et al. Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness. *J Med Genet* 2003;40: 242–8.
- 39) Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karniski LP. The Pendred syndrome gene encodes a chloride–iodide transport protein. *Nat Genet* 1999;21:440–3.
- 40) Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, et al. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 1997;17:411–22.
- 41) Li XC, Everett LA, Lalwani AK, Desmukh D, Friedman TB, Green ED, et al. A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1998;18: 215–7.
- 42) Oh SH, Choi BY, Son KR, Lee KJ, Chang SO, Kim CS. Can magnetic resonance imaging provide clues to the inner ear functional status of enlarged vestibular aqueduct subjects with PDS mutation? *Otol Neurotol* 2008;29:593–600.
- 43) Berger W, Meindl A, van de Pol TJ, Cremers FP, Ropers HH, Doerner C, et al. Isolation of a candidate gene for Norrie disease by positional cloning. *Nat Genet* 1992;2:84.
- 44) Biancalana V, Le Marec B, Odent S, van den Hurk JA, Hanauer A. Oto–palato–digital syndrome type I: further evidence for assignment of the locus to Xq28. *Hum Genet* 1991;88:228–30.
- 45) Eisemann ML, Sharma GK. The Wildervanck syndrome: cervico–oculo–acoustic dysplasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1979;87:892–7.
- 46) Migeon BR. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2052–9.
- 47) Kim HJ, Hong SH, Ki CS, Kim BJ, Shim JS, Cho SH, et al. A novel locus for X-linked recessive CMT with deafness and optic neuropathy maps to Xq21.32–q24. *Neurology* 2005;64:1964–7.
- 48) Kim HJ, Sohn KM, Shy ME, Krajewski KM, Hwang M, Park JH, et al. Mutations in PRPS1, which encodes the phosphoribosyl pyrophosphate synthetase enzyme critical for nucleotide biosynthesis, cause hereditary peripheral neuropathy with hearing loss and optic neuropathy (cmtx5). *Am J Hum Genet* 2007;81:552–8.
- 49) Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997; 387:80–3.
- 50) Bruzzone R, White TW, Paul DL. Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling. *Eur J Biochem* 1996;238:1–27.
- 51) Paul DL. New functions for gap junctions. *Curr Opin Cell Biol* 1995;7:665–72.
- 52) Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Adams JC. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol (Berl)* 1995; 191:101–18.
- 53) Kumar NM, Gilula NB. Molecular biology and genetics of gap junction channels. *Semin Cell Biol* 1992;3:3–16.
- 54) Carrasquillo MM, Zlotogora J, Barges S, Chakravarti A. Two different connexin 26 mutations in an inbred kindred segregating non-syndromic recessive deafness: implications for genetic studies in isolated populations. *Hum Mol Genet* 1997;6:2163–72.
- 55) Chaib H, Lina-Granade G, Guilford P, Plauchu H, Levilliers J, Morgon A, et al. A gene responsible for a dominant form of neurosensory non-syndromic deafness maps to the NSRD1 recessive deafness gene interval. *Hum Mol Genet* 1994;3:2219–22.
- 56) Van Camp G, Willems PJ, Smith RJ. Nonsyndromic hearing impairment: unparalleled heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1997;60:758–64.
- 57) Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, et al. Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet* 1997;6: 1605–9.
- 58) Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum Mol Genet* 1997;6:2173–7.
- 59) Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L, Friderici K, Fisher R, et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med* 1998;339:1500–5.
- 60) Yan D, Park HJ, Ouyang XM, Pandya A, Doi K, Erdenetungalag R, et al. Evidence of a founder effect for the 235delC mutation of GJB2 (connexin 26) in east Asians. *Hum Genet* 2003;114:44–50.
- 61) Abe S, Usami S, Shinkawa H, Kelley PM, Kimberling WJ. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in

- Japanese. *J Med Genet* 2000;37:41-3.
- 62) Han SH, Park HJ, Kang EJ, Ryu JS, Lee A, Yang YH, et al. Carrier frequency of GJB2 (connexin-26) mutations causing inherited deafness in the Korean population. *J Hum Genet* 2008;53:1022-8.
- 63) Choi SY, Park HJ, Lee KY, Dinh EH, Chang Q, Ahmad S, et al. Different functional consequences of two missense mutations in the GJB2 gene associated with non-syndromic hearing loss. *Hum Mutat* 2009.
- 64) Richard G, Smith LE, Bailey RA, Itin P, Hohl D, Epstein EH, Jr., et al. Mutations in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratoderma variabilis. *Nat Genet* 1998;20:366-9.
- 65) Xia JH, Liu CY, Tang BS, Pan Q, Huang L, Dai HP, et al. Mutations in the gene encoding gap junction protein beta-3 associated with autosomal dominant hearing impairment. *Nat Genet* 1998;20:370-3.
- 66) Grifa A, Wagner CA, D'Ambrosio L, Melchionda S, Bernardi F, Lopez-Bigas N, et al. Mutations in GJB6 cause nonsyndromic autosomal dominant deafness at DFNA3 locus. *Nat Genet* 1999;23:16-8.
- 67) Richard G, Rouan F, Willoughby CE, Brown N, Chung P, Ryyanen M, et al. Missense mutations in GJB2 encoding connexin-26 cause the ectodermal dysplasia keratitis-ichthyosis-deafness syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;70:1341-8.
- 68) Petersen MB, Willems PJ. Non-syndromic, autosomal-recessive deafness. *Clin Genet* 2006;69:371-92.
- 69) Cheney RE, Riley MA, Mooseker MS. Phylogenetic analysis of the myosin superfamily. *Cell Motil Cytoskeleton* 1993;24:215-23.
- 70) Mooseker MS, Cheney RE. Unconventional myosins. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:633-75.
- 71) Weil D, Blanchard S, Kaplan J, Guilford P, Gibson F, Walsh J, et al. Defective myosin VIIA gene responsible for Usher syndrome type 1B. *Nature* 1995;374:60-1.
- 72) Liu XZ, Walsh J, Mburu P, Kendrick-Jones J, Cope MJ, Steel KP, et al. Mutations in the myosin VIIA gene cause non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1997;16:188-90.
- 73) Weil D, Kussel P, Blanchard S, Levy G, Levi-Acobas F, Drira M, et al. The autosomal recessive isolated deafness, DFNB2, and the Usher 1B syndrome are allelic defects of the myosin-VIIA gene. *Nat Genet* 1997;16:191-3.
- 74) Liu XZ, Walsh J, Tamagawa Y, Kitamura K, Nishizawa M, Steel KP, et al. Autosomal dominant non-syndromic deafness caused by a mutation in the myosin VIIA gene. *Nat Genet* 1997;17:268-9.
- 75) Wang A, Liang Y, Fridell RA, Probst FJ, Wilcox ER, Touchman JW, et al. Association of unconventional myosin MYO15 mutations with human nonsyndromic deafness DFNB3. *Science* 1998;280:1447-51.
- 76) Mustapha M, Weil D, Chardenoux S, Elias S, El-Zir E, Beckmann JS, et al. An alpha-tectorin gene defect causes a newly identified autosomal recessive form of sensorineural pre-lingual non-syndromic deafness, DFNB21. *Hum Mol Genet* 1999;8:409-12.
- 77) Petersen MB. Non-syndromic autosomal-dominant deafness. *Clin Genet* 2002;62:1-13.
- 78) McGuirt WT, Prasad SD, Griffith AJ, Kunst HP, Green GE, Shpargel KB, et al. Mutations in COL11A2 cause non-syndromic hearing loss (DFNA13). *Nat Genet* 1999;23:413-9.
- 79) Chen W, Kahrizi K, Meyer NC, Riazalhosseini Y, Van Camp G, Najmabadi H, et al. Mutation of COL11A2 causes autosomal recessive non-syndromic hearing loss at the DFNB53 locus. *J Med Genet* 2005;42:e61.
- 80) Robertson NG, Lu L, Heller S, Merchant SN, Eavey RD, McKenna M, et al. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet* 1998;20:299-303.
- 81) Ikezono T, Shindo S, Sekiguchi S, Hanprasertpong C, Li L, Pawankar R, et al. Cochlin-Tomoprotein: A Novel Perilymph-Specific Protein and a Potential Marker for the Diagnosis of Perilymphatic Fistula. *Audiol Neurootol* 2009;14:338-44.
- 82) de Kok YJ, van der Maarel SM, Bitner-Glindzicz M, Huber I, Monaco AP, Malcolm S, et al. Association between X-linked mixed deafness and mutations in the POU domain gene POU3F4. *Science* 1995;267:685-8.
- 83) de Kok YJ, Vossenaar ER, Cremers CW, Dahl N, Laporte J, Hu LJ, et al. Identification of a hot spot for microdeletions in patients with X-linked deafness type 3 (DFN3) 900 kb proximal to the DFN3 gene POU3F4. *Hum Mol Genet* 1996;5:1229-35.
- 84) Lee HK, Lee SH, Lee KY, Lim EJ, Choi SY, Park RK, et al. Novel POU3F4 mutations and clinical features of DFN3 patients with cochlear implants. *Clin Genet* 2009.
- 85) Vahava O, Morell R, Lynch ED, Weiss S, Kagan ME, Ahituv N, et al. Mutation in transcription factor POU4F3 associated with inherited progressive hearing loss in humans. *Science* 1998;279:1950-4.
- 86) Rosenfeld MG. POU-domain transcription factors: pou-er-ful developmental regulators. *Genes Dev* 1991;5:897-907.
- 87) Carelli V, Giordano C, d'Amati G. Pathogenic expression of homoplasmic mtDNA mutations needs a complex nuclear-mitochondrial interaction. *Trends Genet*

- 2003;19:257-62.
- 88) Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993;4:289-94.
- 89) Pandya A, Xia X, Radnaabazar J, Batsuuri J, Dangaansuren B, Fischel-Ghodsian N, et al. Mutation in the mitochondrial 12S rRNA gene in two families from Mongolia with matrilineal aminoglycoside ototoxicity. *J Med Genet* 1997;34:169-72.
- 90) el-Schahawi M, Lopez de Munain A, Sarrazin AM, Shanske AL, Basirico M, Shanske S, et al. Two large Spanish pedigrees with nonsyndromic sensorineural deafness and the mtDNA mutation at nt 1555 in the 12s rRNA gene: evidence of heteroplasmy. *Neurology* 1997;48:453-6.
- 91) Reid FM, Vernham GA, Jacobs HT. A novel mitochondrial point mutation in a maternal pedigree with sensorineural deafness. *Hum Mutat* 1994;3:243-7.
- 92) Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial mutations and hearing loss: paradigm for mitochondrial genetics. *Am J Hum Genet* 1998;62:15-9.
- 93) Bae JW, Lee KY, Choi SY, Lee SH, Park HJ, Kim UK. Molecular analysis of mitochondrial gene mutations in Korean patients with nonsyndromic hearing loss. *Int J Mol Med* 2008;22:175-80.
- 94) Park SK, Chung M-H, Oh SH. Newborn and Infant Hearing Test Status in Korea : A Three-Month National Survey *Korean J Audiol* 2006;10:99-104.
- 95) Park SK, Lee JH, Oh SH. Newborn Hearing Screening Test Status in Korean Obstetrics and Gynecology (OBYG) Clinics : The Nationwide Survey. *Korean J Audiol* 2007;11:81-7.
- 96) Park SK, Chu HR, Lee DJ, Koh ES, Lee JH, Chang SO, et al. National Parental Awareness and Satisfaction Survey in the Newborn Hearing Screening (NHS) Exhibition Area. *Korean J Audiol* 2008;12:159-65.