

선천성 갑상샘기능저하증의 유전자 변이

¹순천향대학교부천병원 진단검사의학과, ²순천향대학교 의과대학 소아과학교실

이 용 화¹ · 이 동 환²

Genetic Variations of Congenital Hypothyroidism

Yong-Wha Lee¹ and Dong Hwan Lee²

¹Department of Laboratory Medicine & Genetics, Soonchunhyang University
Bucheon Hospital and Soonchunhyang University College of Medicine

²Department of Pediatrics, College of Medicine, Soonchunhyang University

Congenital hypothyroidism (CH) is detected at a rate of 1 in 3,000 to 4,000 live births, making it the most common congenital endocrine disorder worldwide. CH is most commonly caused by defects in thyroid development leading to thyroid dysgenesis or dyshormonogenesis. Congenital hypothyroidism is usually sporadic, but up to 2% of cases of thyroid dysgenesis are familial, and CH caused by organification defects is often inherited in a recessive manner. The candidate genes associated with this genetically heterogeneous disorder fall into two main groups: those causing thyroid gland dysgenesis and those causing dyshormonogenesis. Genes associated with thyroid gland dysgenesis include the *TSHR* gene in non-syndromic CH, and *Gsa* and the thyroid transcription factor (*TTF-1*, *TTF-2*, and *Pax-8*) genes, which are associated with different complex syndromes that include CH. Among genes associated with dyshormonogenesis, the *TPO* and *TG* genes were initially described, and more recently *PDS*, *NIS*, and *THOX2* gene defects. There is some evidence for a third group of CH conditions associated with iodothyronine transporter defects that are, in turn, associated with severe neurological sequelae.

Key Words: Congenital hypothyroidism, Mutation, *TSHR*, *TPO*

서 론

선천성 갑상샘기능 저하증 (congenital hypothyroidism, 선천 갑상샘 저하증)은 선천성 대사이상 질환(내분비질환을 포함하여) 중 가장 흔히 발생하는 질환으로서 전 세계적으로 신생아 3,000명 내지 4,000명 당 한 명 꼴로 발생한다¹⁾. 선

천 갑상샘 저하증은 대부분 산발성으로 발생하며 호르몬 생성 이상으로 인한 경우 종종 열성으로 유전되는 경우가 있으나 갑상샘 형성 부전일 경우 이중 2%만이 가족성을 나타낼 정도로 유전성을 나타내는 경우는 드문 것으로 알려져 있다. 이중 갑상샘 형성 부전으로 발생하는 경우가 전체의 85%로서 반 수는 갑상샘 무형성증 그리고 나머지는 발달 장애로 인한 외형성이나 미형성 등에 해당한다²⁾. 갑상샘 형성 부전 이외에 이차적으로 발생하는, 즉, TSH 분비 장애나 thyrotropin 분비 호르몬 생성 장애 등으로 인하여 생기는 경우가 15% 정도이다³⁾. 그러나 한국인에서는 갑상샘 형성 부전보다 호르몬 분비 및 생성 장애로 인한 갑상샘기능 저하증의 발생 빈도가 더 높은 것으로 알려져 있다. 현재까지 이 질환을 조기 진단하기 위해 신생아 대사이상 선별검사로 TSH와 free T4가

접 수: 2010년 6월 7일

수정본접수: 2010년 6월 18일

게재승인일: 2010년 6월 25일

게 재 일: 2010년 6월 30일

책임저자: 이용화

우420-853, 경기도 부천시 원미구 중동 1174

순천향대학교부천병원 진단검사의학과

Tel: 032)621-5943, Fax: 032)621-5944

E-mail: lywmd@schbc.ac.kr

이용되고 있다. 이 검사를 통해서 양성 소견이 나온 경우 재 검사 및 기타 정밀 검사를 통해서 확진하게 되는데 확진을 위해 갑상샘 초음파 검사 및 동위원소 스캔 검사 등의 영상 검사가 보조적으로 이용되고 있다. 이 질환은 일부 갑상샘 기능 검사와 초음파 검사 등으로 진단을 한다 해도 일과성 발생인지 유전적 요인에 의한 영구적 발생인지 감별이 쉽지 않고 이로 인해 치료 및 예후 추정에 상당한 어려움이 있는 경우도 발생하고 있다.

최근 세계적으로 선천 갑상샘 저하증의 원인을 규명하고 발생 기전을 이해하기 위해 이에 대한 분자유전학적 접근이 이루어지고 있고 관련 유전자에 대한 분석 결과들이 보고되고 있다. 이 결과들은 향후 질환의 조기 진단 및 치료법 개발의 기초적인 자료로 활용될 가능성이 높아지고 있다. 따라서 본 글에서는 선천 갑상샘 저하증의 대표적인 원인 유전자들을 고찰하고자 한다.

갑상샘의 발생

갑상샘은 포유류의 발생 과정 중 가장 먼저 나타나는 샘 조직으로서 내배엽 인두 조직에서 기원하여 2엽성 구조를 형성한다. 갑상샘은 두 개의 명확한 배아 구조로부터 기원한다. 갑상 계실은 내배엽성 구조물로서 갑상샘 여포 세포로 분화되고 신경 외배엽성 인두낭은 부여포세포로 분화된다. 두 가지 세포 조직의 이동과 융합을 거쳐 갑상샘 여포 세포는 갑상샘 호르몬 생산에 필수적인 유전자들의 발현에 의해 분화가 진행된다. 갑상샘은 재태 연령 10-12주에 요오드를 이용하여 갑상샘 호르몬을 합성하기 시작한다.

선천 갑상샘 저하증의 원인 유전자

선천 갑상샘 저하증과 관련된 유전자는 크게 두 가지로 나뉘어진다. 갑상샘 형성 부전을 유발하는 것과 요오드 유기화 결합에 의한 갑상샘 호르몬 생성 부전을 유발하는 것 등이다. 갑상샘 형성 부전과 관련되며 비증후군성 기능저하증을 유발하는 대표적 유전자로는 *TSHR* 유전자가 있고 증후군성 기능저하를 유발하는 것으로 *TITF-1*, *TITF-2*, *Pax-8*과 *GNAS1*을 들 수 있다. 갑상샘 호르몬 생성 부전과 관련된 것으로 thyroid peroxidase와 관련된 *TPO*, thyroglobulin과 관련된 *TG*, sodium iodide symporter와 관련된 *NIS*, pendrin과 관련된 *PDS*와 최근에 밝혀진 thyroid oxidase 2와 관련된 *THOX2* 등이 있다(Table 1).

1. 갑상샘 형성 부전(dysgenesis)

비증후군성 기능저하증을 유발하는 대표적 유전자인 *TSHR* 유전자는 갑상샘 여포 세포에 위치하고 있는 갑상샘자극호르몬 수용체(*TSHR*)의 TSH 신호 전달 경로에 관여한다. TSH는 Gsa를 활성화하여 세포내 cAMP를 증가시킨다. *TSHR* 유전자의 변이로 인해 TSH에 대한 다양한 감수성을 보이는 TSH 저항성을 갖게 되며 크게 3가지 표현형으로 나뉜다. 1) 완전 보상 형태(fully compensated)를 갖는 저항증으로 TSH는 증가되어 있으나 갑상샘 호르몬은 정상인 상태로서 정상 갑상샘 기능을 유지하며 갑상샘 크기는 정상이거나 저형성을 보인다. 2) 부분적 보상 형태(partially compensated)를 갖는 저항증으로 TSH가 증가되어 있고 갑상샘 호르몬이 약간 감소된 상태이다⁴⁾. 3) 중증의 비보상 형태(severe uncompensated)를 갖는 저항증으로 갑상샘 호르몬이 매우 낮은 상태로 갑상샘 저형성 또는 부형성을 보인다. 유전자형과 표

Table 1. Genes Associated with Congenital Hypothyroidism

Defective Gene Protein	Inheritance	Consequences
<i>TSHR</i> (TSH receptor)	Autosomal recessive	Resistance to TSH
<i>TITF-1</i> (NKX-2.1)	Autosomal dominant	Variable thyroid hypoplasia, neurologic disorders, pulmonary problems
<i>TITF-2</i> (FOXE-1)	Autosomal recessive	Thyroid agenesis, choanal atresia, spiky hair
<i>PAX-8</i>	Autosomal dominant	Thyroid dysgenesis, renal hemiagenesis
<i>GNAS1</i>	Autosomal dominant	Resistance to TSH, Albright hereditary osteodystrophy
<i>NIS</i> (Sodium iodide symporter)	Autosomal recessive	Inability to transport iodide
<i>TPO</i> (Thyroid peroxidase)	Autosomal recessive	Defective organification of iodide
<i>TG</i> (Thyroglobulin)	Autosomal recessive	Defective synthesis of thyroid hormone
<i>PDS</i>	Autosomal recessive	Pendred's syndrome: hearing loss and organification defect in thyroid
<i>THOX2</i> (Thyroid oxidase 2)	Autosomal dominant	Organification defect

현형간에 일치도가 낮으나 보인자일 경우 경미한 형태를 갖는 것으로 보고되고 있다. *TSHR* 유전자는 염색체 14q31에 위치하고 9개의 exon으로 구성되어 있다. 중국인을 대상으로 한 연구에서는 매우 낮은 빈도(79명 중 3명에서 관찰)의 유전자 변이를 보였고⁵⁾, 일본인에서도 빈도는 낮았으나 흔한 유전자 변이(R450H)가 있는 것으로 보고된 바 있다⁶⁾. *TSHR* 유전자의 R450H 동형 접합 변이는 경미한 표현형을 갖는 반면 편측 변이만 있는 경우 아임상적(subclinical) 갑상샘 저하증을 유발하는 것으로 알려져 있다.

갑상샘 형성 부전과 관련되며 증후군성 기능저하를 유발하는 것으로 *TITF-1 (NKX-2.1)*, *TITF-2 (FOXE1)*, *Pax-8*과 *GNAS1*을 들 수 있다. 이들은 대부분 *TG* 유전자와 *TPO* 유전자의 전사에 관여하는 인자로서 배아기 갑상샘의 발생과 이동에 관여하게 된다.

TITF-1, *TITF-2* 유전자는 배아기 갑상샘의 발생 및 이동에 관여하는 전사 인자를 암호화하는 유전자로서 발현하는 부위에 따라 다양한 기형을 동반한다.

*TITF-1*은 thyroglobulin (TG), thyroid peroxidase (TPO), *TSHR* 및 폐의 내피세포의 surfactant protein B의 전사에 관여할 뿐만 아니라 폐와 배부의 전뇌에서 발현하므로 상염색체 우성의 변이가 발생할 경우 이와 관련하여 만기 신생아에서 호흡 부전이나 근긴장저하, 실조증, 무도증, 소두증 및 구음 장애 등 다양한 신경계 증상을 유발한다⁷⁾. 또한 전반적 발달 장애가 나타나는 것으로 보아서 뇌 발달과도 관련되어 있음을 시사한다⁸⁾. 본 유전자는 염색체 14q13에 위치하고 있고 3개의 exon으로 구성되어 있으며, 42 kDa의 단백을 형성한다.

*TITF-2*는 갑상샘뿐만 아니라 이후 외배엽과 내배엽에서 발현함에 따라 상염색체 열성의 변이가 있을 경우 갑상샘 무형성, 구개열, 비공 폐쇄 및 뾰족한 머리카락(spiky hair) 등이 발생한다⁹⁾. *TITF-2*는 forkhead/winged helix 도메인 단백 전사 인자로서 염색체 9q22에 위치하고 있고 1개의 exon으로 구성되어 있다.

*Pax-8*은 paired 도메인 전사 인자로서 아미노기 말단에 DNA 결합 도메인이 있고 카복시 말단에 전사 활성화 도메인을 갖고 있다. 유전자는 염색체 2q12-q14에 위치하고 있고 11개의 exon으로 구성되어 있으며 갑상샘 세포의 증식을 유도하고 유지하는 기능을 가지므로 본 유전자의 변이로 인해 출생 시 정상이나 나중에 갑상샘 저하증이 발생하는 경우도 있다¹⁰⁾. 본 유전자는 *TPO*, *TG* 및 *NIS* 유전자의 전사를 활성화시키고

TG 유전자의 promoter를 활성화하기 위해 *TITF-1* 유전자와 함께 작용하기도 한다¹¹⁾. 본 유전자는 다양한 표현형을 갖게 되는데 가족 내에서도 다양한 투과도와 표현 정도를 보인다. *TPO* 유전자의 발현과 연관되어 있기 때문에 부분적인 유기화 결합이 관찰되기도 하고 신장의 발현과도 관련되어 있으므로 드물게 편측신의 형성부전이 관찰되기도 한다.

GNAS1 (stimulatory G protein α subunit gene, Gsa) 유전자는 염색체 20q13에 위치하며 13개의 exon으로 구성되어 있고, 형성하는 단백질은 세포막이나 세포 수용체로부터 세포내로 신호전달을 매개하는 역할을 담당한다. 경미한 TSH 저항성을 나타내는 것 외에도 Al bright 유전성 골이영양증이 나타날 수 있는데 이는 상염색체 우성 질환으로 단신, 4, 5번째 수지의 단지증, 비만, 저신장, 이소성 석회화를 특징으로 한다.

2. 갑상샘 호르몬 생성 부전(dyshormonogenesis)

갑상샘 호르몬 생성 과정은 다음과 같다. 섭취된 요오드는 sodium iodide symporter (*NIS*)에 의해 갑상샘내로 이동하여 과산화수소에 의해 산화되고 *TG*의 tyrosine residues와 결합하여 iodotyrosine을 형성한다(iodide organification). 비활성 형태인 iodotyrosine residues은 coupling 과정을 거쳐 T4와 T3가 만들어진다.

갑상샘 호르몬 생성 부전과 관련된 유전자로, sodium iodide symporter와 관련된 *NIS*, thyroid peroxidase와 관련된 *TPO*, thyroglobulin과 관련된 *TG*, pendrin과 관련된 *PDS*와 최근에 밝혀진 thyroid oxidase 2와 관련된 *THOX2* 등이 있다(Fig. 1).

NIS 유전자는 염색체 19p에 위치하며 15개의 exon으로 구성되어 있다. 12개의 막통과 도메인을 갖는 65 kDa 크기의 막투과 단백질로 카르복실 말단과 아미노 말단 모두 세포 내부에 위치한다¹²⁾. 갑상샘 세포의 기저막에 위치하여 iodine을 섭취하여 여포 세포 내로 이동시키는 역할을 한다. 변이가 있을 경우 iodine의 이동에 영향을 주게 되며 갑상샘기능저하증과 요오드 섭취율 감소를 보이게 된다. 유전성 요오드 이동 장애는 상염색체 열성으로 유전되며 다양한 정도의 증상을 나타낸다.

TPO 유전자는 갑상샘 호르몬 생성 부전의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며¹³⁾, iodide의 산화, 유기화, 쌍체화에 관여하는 thyroid peroxidase를 암호화하는 유전자로서 갑상샘 수질세포의 첨막에 위치하며 여포 세포 내에서 tyrosine

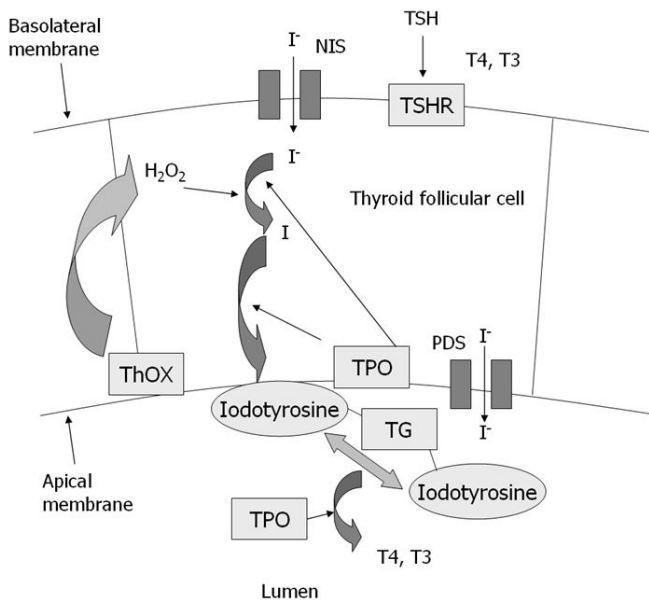


Fig. 1. Genes and enzymes involved in thyroid hormone synthesis of follicular cells²⁾.

residues의 요오드화와 coupling으로 T4와 T3를 생성한다. 이 과정에 결함이 있는 경우 갑상샘 비대를 동반한 갑상샘기능저하증이 나타난다. 본 유전자는 염색체 2p25에 위치하며 총 17개의 exon으로 구성되어 있고 이중 8, 9, 10 exon이 효소 기능에 결정적 역할을 담당하고 있다. 대부분 상염색체 열성으로 유전되며 40종 이상의 변이가 보고되었다. 변이에 의해 iodide의 부분적 또는 전체의 유기화 결함이 발생하게 된다. 일부 연구에서는 보인자의 65%가 단일 대립유전자에서 변이가 관찰된 것으로 보고함에 따라 *TPO* 유전자 내 intron 또는 조절 부위의 변이가 있거나 단일 변이만으로도 임상 양상이 나타남을 고려할 수 있다¹⁴⁾.

*THOX1*과 *THOX2* 유전자는 갑상샘의 peroxidase가 생물학적 활성도를 갖기 위해 필수적으로 필요한 H₂O₂ 생성에 관여하는 물질인 NADPH oxidases를 암호화하는 유전자 중 하나이다. Peroxidase는 H₂O₂ 없이 생물학적 활성도가 없기 때문에 이 과정이 thyroglobulin 요오드화의 결정적 단계이다¹⁵⁾. 두 유전자는 각각 35개의 exon과 34 exon으로 구성되어 있고 변이가 있을 경우 갑상샘종 없이 요오드의 유기화 장애를 유발한다. 이형접합 변이가 있을 경우 경미한 일시적인 갑상샘기능저하증과 부분적인 요오드 유기화 장애가 나타나며 동형접합 변이가 있을 경우 심한 요오드 유기화 장애가 나타나는 등 유전자형-표현형 관련성이 있는 것으로 보고되고 있다¹⁶⁾.

TG 유전자는 갑상샘 호르몬 합성과 저장의 주요소로서,

염색체 8q24에 위치하며 42개의 exon으로 구성된다¹⁷⁾. 상염색체 열성으로 유전되며 변이가 있을 경우 coupling의 장애가 발생하고 이로 인해 T4와 T3가 부적절하게 생성되며 혈청 *TG* 농도가 낮아진다. 본 유전자를 암호화하는 염기의 크기가 8,244 bp로 매우 크기 때문에 유전자의 염기순서 분석이 매우 어려우나 근래 들어 일부 변이가 보고되고 있다.

PDS 유전자는 염색체 7q에 위치하며 21개의 exon으로 구성되며 갑상샘과 와우(cochlea)에서 발현한다¹⁸⁾. 본 유전자는 780개의 아미노산, 11개의 transmembrane domain으로 구성되며 chloride-iodide transporter로서 여포 세포의 침막 부위에 위치하여 요오드의 유출을 매개한다. 본 유전자의 변이로 인해 발생하는 Pendred 증후군은 상염색체 열성으로 유전하며 유전성 난청의 약 10%를 차지하며 증후군성 난청의 가장 흔한 원인이다¹⁹⁾. 일부에서 갑상샘종에도 불구하고 갑상샘기능저하증을 동반한다.

3. 기타

갑상샘 호르몬의 이동에 관여하는 membrane thyroid hormone transporter를 암호화하는 유전자 중 하나인 iodothyronine transporter (*MCT8*) 유전자가 알려져 있다. 이는 Xq13.2에 위치하고 있고 5개의 exon으로 구성되어 있다²⁰⁾. 본 유전자의 변이가 있었던 환아에서 fT4가 낮고 TSH가 높은 현상이 신생아기에 관찰되지 않았고 생후 2세에 이르러 관찰된 점은 특이할 만하다²¹⁾.

선천 갑상샘 저하증은 드물게 시상하부나 뇌하수체의 이상에 의해 중심성 갑상샘 저하증으로 나타나기도 한다. 즉, 뇌하수체 갑상샘자극세포에 대한 TRH 저항성과 관련된 *TRHR* 유전자, TSH 결핍과 관련된 *TSHB* 유전자²²⁾, 뇌하수체 발생과 호르몬 발현에 관여하는 전사 인자인 *POU1F1*, *PROPL*, *LHX3*, *HESX1* 유전자 등이 알려져 있다²³⁻²⁶⁾.

갑상샘 호르몬 저항성과 관련되어서 *TRB* 유전자의 변이가 보고된 바 있다²⁷⁾.

갑상샘 저하증의 원인 유전자 검색

유전적 결함으로 인해 선천 갑상샘 저하증이 의심될 경우 선천성 기형 여부를 포함한 병력 조사, 가계도 분석, 갑상샘기능 검사(TSH, T4, T3, free T4, Thyroglobulin 등), 초음파 검사, 스캔, 치료 경과력 등의 임상적 평가를 통해 대상 유전자를 검색한다. 유전자 검사에서 검출된 변이가 환자의

치료에 직접적으로 영향을 주는 것은 아니지만 환자의 가족 내에서 발생 위험도를 예측하고 최선의 치료를 제시할 수 있다. 예를 들어 NIS 결함에 의한 갑상샘 저하증일 경우 티록신을 투여하는 것보다 요오드 보충 치료가 더 필요할 수 있다. 선천 갑상샘 저하증을 진단함에 있어서 가장 먼저 취해야 할 조치는 호르몬 결함의 심한 정도를 파악하고 호르몬 합성 장애의 가능성을 관찰하며 갑상샘의 형태와 위치를 결정하는 것이라고 할 수 있다. Fig. 2는 후보 유전자를 검색하는 순서를 보여준다(Fig. 2).

1. 생화학적 분석

선천 갑상샘 저하증이 의심되는 경우 가장 먼저 시행해야 하는 것은 신생아로부터 채취한 혈액 여과지 또는 호르몬 치료를 시작하기 전 채취한 혈액으로 갑상샘 기능 검사를 하는 것이다. 갑상샘 저하증의 10%는 일시적으로 저하증이 있는 경우로서 수개월 이내 자체적으로 회복한다²⁸⁾. 이런 경우의 일부는 모체내의 anti-TSHR 항체가 태반을 통과하여 태아에게 전달된 경우로 설명된다.

일시적으로 갑상샘 저하증이 있고 perchlorate 분비 검사에서 비정상 결과를 보이는 것은 갑상샘내 유기화의 결함이 있음을 시사한다. 이런 경우 THOX2 유전자의 변이가 고려되어야 한다. 순환하는 TSH는 증가되어 있고 유기화 과정에 문제가 있거나 심한 TSHR의 결함이 있을 때 혈청 TG는 증

가하게 된다. 물론 TG 합성 장애가 있을 경우 측정치는 낮아진다. 만약 영상의학적 검사에서 갑상샘이 관찰되지 않으나 혈청 TG가 측정될 경우 이는 영상의학적으로 검출할 수 있는 미세한 갑상샘 저형성 조직이 남아 있음을 시사한다²⁹⁾.

갑상샘 기능 검사(TSH, fT₄와 fT₃)와 TG검사는 이환된 환자뿐만 아니라 모든 1차 직계 가족에게도 시행되어야 하는데, 다양한 투과도를 보이기 때문에 경미하게 이환된 경우를 확인할 수 있기 때문이다. 특히, TSHR의 이형 접합 변이가 있는 경우 경미한 표현형을 보일 수 있다.

NIS 유전자의 변이로 인한 요오드 이동의 결함은 방사성 표지된 요오드를 경구 투여 후 1시간 뒤 혈장대비 타액의 요오드 양을 측정함으로써 확인할 수 있다.

2. 영상의학적 분석

Technetium이나 방사성활성 요오드를 이용한 갑상샘 스캔이 갑상샘의 크기 및 위치를 파악하기 위해 가장 먼저 이용된다. 그러나 갑상샘이 존재해도 동위원소의 섭취가 없어 무갑상샘으로 진단되는 경우도 있으므로 초음파 검사가 함께 이용된다. 예를 들어, 동위원소 스캔에서 섭취가 없으나 초음파 검사에서 갑상샘의 존재가 확인될 경우 NIS 유전자 변이에 의한 갑상샘 저하증을 시사한다.

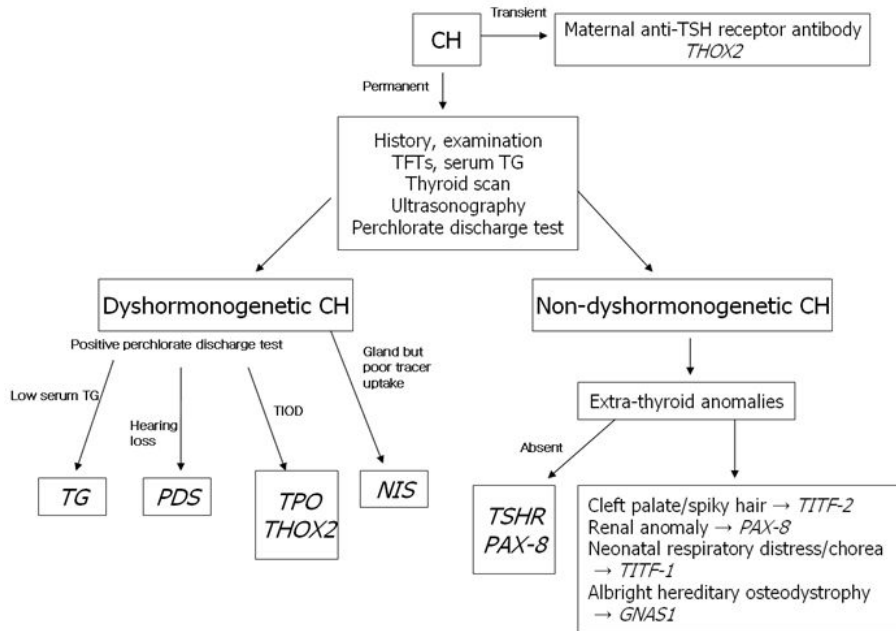


Fig. 2. An algorithm for investigating the candidate genes in congenital hypothyroidism²⁾.

결론

선천 갑상샘 저하증을 발생 기전 및 동반 기형 유무에 따라 증후군성 및 비증후군성 갑상샘 형성 부전과 갑상샘 호르몬 생성 부전으로 분류하였고 각각에 관여하는 유전자들을 고찰하였다. 이는 추후 한국인 갑상샘 저하증 환자의 유전 양상 및 질환 발생 기전을 분자 수준에서 이해하고 규명하는데 중요한 정보가 될 것으로 보인다.

국문초록

선천성 갑상샘 기능 저하증은 신생아 3,000명 내지 4,000명당 한 명꼴로 발생하며 선천성 내분비 질환 중 가장 흔한 것으로 알려져 있다. 본 질환은 갑상샘 발달 과정의 결함으로 인한 갑상샘 형성 부전 또는 호르몬 합성 장애로 인해 가장 흔히 발생한다. 이는 대부분 산발성으로 발생하나 갑상샘 형성 부전의 2%정도에서 가족성으로 발생하기도 하며 유기화 결함에 의한 갑상샘 기능 저하증은 열성으로 유전된다. 본 질환과 관련된 후보 유전자들은 갑상샘 형성 부전 군과 갑상샘 호르몬 합성 장애 군 등 크게 두 군으로 나뉜다. 갑상샘 형성 부전과 관련된 유전자는 비증후군성에 속하는 것으로 *TSHR* 유전자가 있고 여러 다른 복합적 기형을 동반한 증후군성에 속하는 것으로 *Gsa* 유전자 및 갑상샘 전사 인자 유전자 (*TTF-1*, *TTF-2*, *Pax-8*) 등이 있다. 호르몬 합성장애와 관련된 것으로 *TPO*와 *TG* 유전자가 언급되었고 근래 *PDS*, *NIS*와 *THOX2* 유전자가 소개되었다. 또한 iodothyronine 이동 결함과 관련되어 심각한 신경학적 후유증을 동반할 수 있는 갑상샘 기능 저하증에 대한 유전적 근거가 제시되었다.

참고문헌

- 1) Toublanc JE. Comparison of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts in the world. *Horm Res* 1992;38:230-5.
- 2) Park SM, Chatterjee VK. Genetics of congenital hypothyroidism. *J Med Genet* 2005;42:379-89.
- 3) Collu R, Tang J, Castagne J, Lagace G, Masson N, Huot C, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1561-5.
- 4) Sunthornthepvarakui T, Gottschalk ME, Hayashi Y, Refetoff S. Brief report: resistance to thyrotropin caused by mutations in the thyrotropin-receptor gene. *N Engl J Med* 1995;332:155-60.
- 5) Yuan ZF, Mao HQ, Luo YF, Wu YD, Shen Z, Zhao ZY. Thyrotropin receptor and thyroid transcription factor-1 genes variant in Chinese children with congenital hypothyroidism. *Endocr J* 2008;55:415-23.
- 6) Kanda K, Mizuno H, Sugiyama Y, Imamine H, Togari H, Onigata K. Clinical significance of heterozygous carriers associated with compensated hypothyroidism in R450H, a common inactivating mutation of the thyrotropin receptor gene in Japanese. *Endocrine* 2006;30:383-8.
- 7) Lazzaro D, Price M, de Felice M, Di Lauro R. The transcription factor TTF-1 is expressed at the onset of thyroid and lung morphogenesis and in restricted regions of the foetal brain. *Development* 1991;113:1093-104.
- 8) Doyle DA, Gonzalez I, Thomas B, Scavina M. Autosomal dominant transmission of congenital hypothyroidism, neonatal respiratory distress, and ataxia caused by a mutation of NKX2-1. *J Pediatr* 2004;145:190-3.
- 9) De Felice M, Ovitt C, Biffali E, Rodriguez-Mallon A, Arra C, Anastassiadis K, et al. A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate. *Nat Genet* 1998;19:395-8.
- 10) Pasca di Magliano M, Di Lauro R, Zannini M. Pax8 has a key role in thyroid cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13144-9.
- 11) Fraizer GC, Shimamura R, Zhang X, Saunders GF. PAX 8 regulates human WT1 transcription through a novel DNA binding site. *J Biol Chem* 1997;272:30678-87.
- 12) Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996;379:458-60.
- 13) Mangklabruks A, Billerbeck AE, Wajchenberg B, Knobel M, Cox NJ, DeGroot LJ, et al. Genetic linkage studies of thyroid peroxidase (TPO) gene in families with TPO deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:471-6.
- 14) Avbelj M, Tahirovic H, Debeljak M, Kusekova M, Toromanovic A, Krzisnik C, et al. High prevalence of thyroid peroxidase gene mutations in patients with thyroid dysmorphogenesis. *Eur J Endocrinol* 2007;156:511-9.
- 15) Corvilain B, van Sande J, Laurent E, Dumont JE. The H₂O₂-generating system modulates protein iodination and the activity of the pentose phosphate pathway in dog thyroid. *Endocrinology* 1991;128:779-85.
- 16) Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg

- AS, Baas F, de Vijlder JJ, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. *N Engl J Med* 2002;347:95-102.
- 17) Berge-Lefranc JL, Cartouzou G, Mattei MG, Passage E, Malezet-Desmoulins C, Lissitzky S. Localization of the thyroglobulin gene by in situ hybridization to human chromosomes. *Hum Genet* 1985;69:28-31.
- 18) 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.
- 19) Reardon W, Trembath RC. Pendred syndrome. *J Med Genet* 1996;33:1037-40.
- 20) Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, Manning Fox JE, Halestrap AP, Visser TJ. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem* 2003;278:40128-35.
- 21) Dumitrescu AM, Liao XH, Best TB, Brockmann K, Refetoff S. A novel syndrome combining thyroid and neurological abnormalities is associated with mutations in a monocarboxylate transporter gene. *Am J Hum Genet* 2004;74:168-75.
- 22) Pohlenz J, Dumitrescu A, Aumann U, Koch G, Melchior R, Prawitt D, et al. Congenital secondary hypothyroidism caused by exon skipping due to a homozygous donor splice site mutation in the TSHbeta-subunit gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:336-9.
- 23) Radovick S, Nations M, Du Y, Berg LA, Weintraub BD, Wondisford FE. A mutation in the POU-homeodomain of Pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency. *Science* 1992;257:1115-8.
- 24) Wu W, Cogan JD, Pfaffle RW, Dasen JS, Frisch H, O'Connell SM, et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 1998;18:147-9.
- 25) Netchine I, Sobrier ML, Krude H, Schnabel D, Maghnie M, Marcos E, et al. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency. *Nat Genet* 2000;25:182-6.
- 26) Dattani MT, Martinez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Martensson IL, et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 1998;19:125-33.
- 27) Brucker-Davis F, Skarulis MC, Grace MB, Benichou J, Hauser P, Wiggs E, et al. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. The National Institutes of Health Prospective Study. *Ann Intern Med* 1995;123:572-83.
- 28) Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin North Am* 1991;75:121-50.
- 29) Park SM, Clifton-Bligh RJ, Betts P, Chatterjee VK. Congenital hypothyroidism and apparent athyreosis with compound heterozygosity or compensated hypothyroidism with probable hemizyosity for inactivating mutations of the TSH receptor. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;60:220-7.