

## A Novel *PAX9* Mutation in a Family with Non-Syndromic Oligodontia

Ye ji Lee, Teo Jeon Shin, Hong-Keun Hyun, Jung-Wook Kim, Sang-Hoon Lee, Young-Jae Kim

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

### Abstract

The aim of this study was to identify the causative genetic mutation in a family with non-syndromic oligodontia. The 7-year-old female proband and her mother underwent oral examination, panoramic radiographs were obtained and blood samples were collected. All exons of the *PAX9* gene were amplified by polymerase chain reaction and sequenced. The sequencing results were compared with the standard human gene sequence. The proband lacked 11 permanent teeth, and her mother lacked 19 permanent teeth. No other birth defects were observed. As a result of gene analysis, there was a novel heterozygous nonsense mutation (c.184G>T, p.Glu62\*) in exon 2 in both affected subjects.

It is suspected that the nonsense mutation leads premature termination of translation, yields a truncated protein 280 amino acids shorter than the wild-type protein. These defects include parts of the paired box domain, a DNA-binding site that plays an essential role in protein function. Otherwise, more likely the mutant transcript would be degraded by nonsense-mediated decay system, resulting haploinsufficiency to cause oligodontia in this family.

**Key words :** Oligodontia, *PAX9*, Nonsense mutation

### I. 서 론

선천적 치아 결손은 가장 흔한 발육 장애 중 하나이다. 유병률은 20%까지 보고되어 있으나<sup>1)</sup>, 인종 또는 지리적 여건에 따라 다양하게 나타난다. 유치열에서의 선천적 치아 결손은 0.1-0.9% 빈도로 드물게 나타나는데, 상악에서 더 흔하고 측절치가 주로 결손되며, 남성과 여성에서 비슷하게 나타난다<sup>2-4)</sup>. 또한 일반적으로 유치가 결손되었을 때 그에 상응하는 영구치 역시 결손된다<sup>5)</sup>. 영구치에서의 선천적 치아 결손은 상악과 하악에서 비슷한 빈도로 발생하며, 여성에서 호발하나 역시 인종적, 지리적 여건에 따라 다양하게 나타난다<sup>6)</sup>.

선천적 치아 결손은 상실된 치아의 수에 따라 다음과 같이 분류 할 수 있다. 제3대구치를 제외하고 1-5개의 치아가 결손된

경우를 말하는 치아 결손증(hypodontia), 6개 이상의 치아가 결손된 경우를 말하는 부분 무치증(oligodontia), 그리고 모든 치아가 결손된 무치증(anodontia)이다.

이 중 부분 무치증의 유병률은 0.08-1.1%로 다양하게 나타나는데, 표본 선택의 다양성 등에 의한 것으로 판단된다<sup>9)</sup>. 일으키는 원인에 대하여는 아직 완전하게 밝혀지지 않았으나 유전적 또는 환경적인 요인에 의해 복합적으로 나타날 수 있다고 보고되어있다<sup>7)</sup>. 환경적 병인의 경우 악안면 영역의 외상, 화학 요법, 방사선 치료, 치판의 생리적 장애나 파열, 고열 등이 작용할 수 있으며<sup>8)</sup>, 유전적인 원인으로는 *PAX9*, *MSX1*, *AXIN2*, *WNT10A*, *EDA* 등의 유전자 돌연변이가 병인으로 알려져 있다<sup>9)</sup>.

이 중에서 *PAX9*은 paired box domain gene family에 속

Corresponding author : Young-Jae Kim

Department of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Seoul National University, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul, 03080, Republic of Korea

Tel: +82-2-2072-3080 / Fax: +82-2-744-3599 / E-mail: neokarma@snu.ac.kr

Received January 8, 2016 / Revised March 22, 2016 / Accepted March 8, 2016

하는 유전자로서 치아 발생 과정에서 필수적인 역할을 하는 전사 인자(transcription factor)를 만든다. 따라서 해당 기능이 손상될 경우 다양한 경로를 통해 치아 발생 과정에 치명적 손상을 초래할 수 있으며, 이는 *PAX9* 돌연변이 배아의 치아 발생이 싹 시기(bud stage)에서 멈추는 것을 통하여 확인할 수 있다<sup>10)</sup>. 구체적으로 *PAX9*은 치아 발생 과정 중 치아 중간엽(dental mesenchyme)에서 발현되며, 그 산물은 치성 상피와 간엽 조직간 상호 작용을 매개하여 간엽 세포의 치아 형성능(odontogenic potential)에 중요한 역할을 한다<sup>11)</sup>. 또한 *in vitro* 연구에 따르면, *PAX9* 유전자는 *MSX1* 유전자와 함께 발현되어 이종 이합체(heterodimer)를 형성하고, *BMP4*(bone morphogenetic protein 4) 유전자 프로모터의 활성을 조절한다는 것이 밝혀져 있다<sup>11)</sup>. 이와 관련 하여 *PAX9* 유전자 돌연변이에 대한 인간 표현형(human phenotype) 분석에 의하면 대부분 구치의 결손과 관련되며, 제2소구치 또는 전치의 결손과도 동반될 수 있다고 보고되어있다<sup>12,13)</sup>. 이외에도 paired box domain 내에서 나타난 missense 또는 nonsense mutation이 치아 결손과 연관된다는 많은 연구가 보고되어 있다<sup>14,15)</sup>.

*PAX9* 유전자는 4개의 exon으로 구성되어 있는데, 이 중 exon 2는 다른 종간에 매우 높게 보존된 모티프(motif)로서 paired box domain과 DNA-binding domain을 포함하고 있다<sup>11)</sup>. 그러므로 exon 2 내의 돌연변이는 앞서 기술한 기능에 치명적인 손상을 초래할 것이라 예상할 수 있다. 본 연구에서는 서울대학교 치과병원에 내원한 비증후군성 부분 무치증 환자를 대상으로 *PAX9* 영역의 염기서열을 분석하여 병인이 될 수 있는 돌연변이를 찾고, 그 기능에 대하여 고찰하였다.

## II. 연구 대상 및 방법

### 1. 표본

본 연구는 다수의 영구치 결손을 주소로 서울대학교 치과병원 소아치과에 내원한 7세 여아를 대상으로 하였다. 환자와 어머니를 대상으로 구강 검사 및 파노라마 방사선 촬영을 진행하였고, 인터뷰를 통하여 가계도를 얻었다. 두 대상자의 말초 혈액을 채취하였고, 이로부터 genomic DNA를 추출하였다. DNA의 농도와 순도는 spectrophotometry(분광 광도법)를 사용하여 흡광도 260 nm/280 nm에 의해 측정하였으며, 농도는 10 ng/μL로 정량하여 사용하였다. 연구 참여 동의서를 받았으며, 해당 연구 프로토콜은 서울대학교 치과 병원 Institution Review Board 승인을 받고 진행하였다(IRB File NO.:

CRI05003G).

### 2. Primer 제작

*PAX9* 유전자의 4개 exon 부위를 증폭시키기 위한 primer 염기 서열은 다음과 같다(Table 1).

### 3. 중합효소 연쇄 반응(Polymerase Chain Reaction, PCR)

HiPi DNA polymerase premix(ElpisBio, Korea)를 이용하여 중합 효소 연쇄 반응을 진행하였다.

### 4. 중합효소 연쇄 반응 산물의 정제

증폭시킨 PCR 산물을 2% agarose gel에서 전기 영동 한 후에 UV 하에서 확인하였으며, PCR purification kit(ElpisBio)를 사용하여 정제하였다.

### 5. DNA 염기 서열 분석

정제한 PCR 산물은 DNA-sequencing center(Macrogen, Korea)에서 염기 서열을 분석하였다. 결과는 NCBI GeneBank의 참고 서열과 비교하여 해당 영역의 돌연변이를 조사하였다.

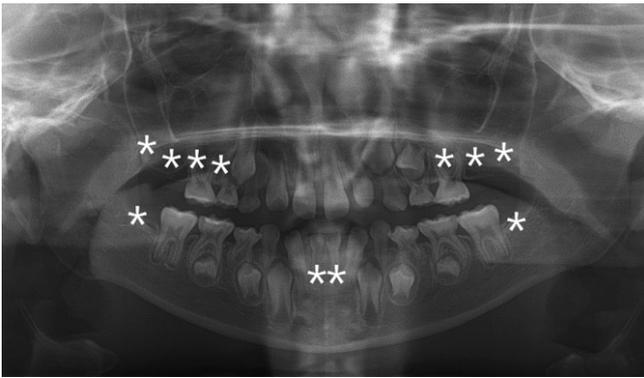
## III. 연구 성적

### 1. 임상 및 방사선학적 검사 결과

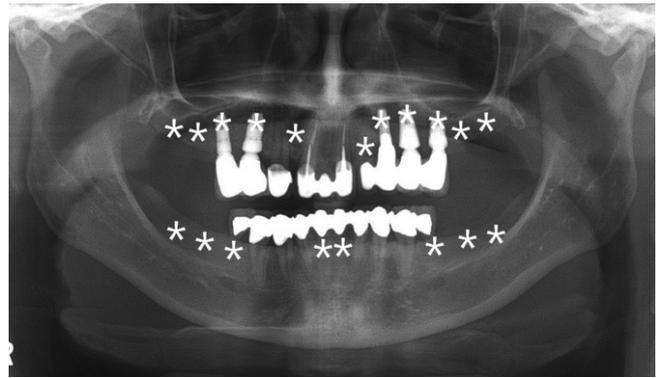
환자(III:1)는 임상 검사 및 파노라마 방사선학적 검사 결과 상악 제1대구치, 제2대구치, 제2소구치, 우측 제1소구치와 하악 제2대구치, 중절치 결손으로 총 11개의 영구치 결손이 관찰되었다(Fig. 1, Table 2). 어머니(II:3)의 경우 상악 제1대구치, 제2대구치, 제1소구치, 제2소구치와 3개의 전치 및 하악 제1대구치, 제2대구치, 제2소구치 및 2개의 전치 결손으로 총 19개의 영구치 결손이 관찰되었다(Fig. 2, Table 2). 가계도 조사를 통하여 환아의 조모(I:2)가 치아 결손이 있었다는 정보를 얻을 수 있었으며, 완성된 가계도는 Fig. 3과 같다. 두 대상자 모두 치아 결손 외에 구순 구개열 및 증후군과 연관되어 땀샘, 모발, 손톱 등에 나타나는 다른 증상은 관찰되지 않았다.

**Table 1.** Primer pairs used to amplify and sequence the *PAX9* gene

Exon	Forward	Reverse
1	5'-ACCAGCCTGATTTTGCTGTC-3'	5'-CCACTAGGCGCTCACATTCT-3'
2	5'-CGCGCTGTGTTCATTTT-3'	5'-GTGTGGATGTGCAGCGTCT-3'
3	5'-TGAAAGGCCTACTCTGAGG-3'	5'-TGCTACGAGCCAGATCCTTC-3'
4	5'-CAGGCAGCCAGAGAAGGTAG-3'	5'-TGACTTGTGTGAGTGATCCTTTG-3'



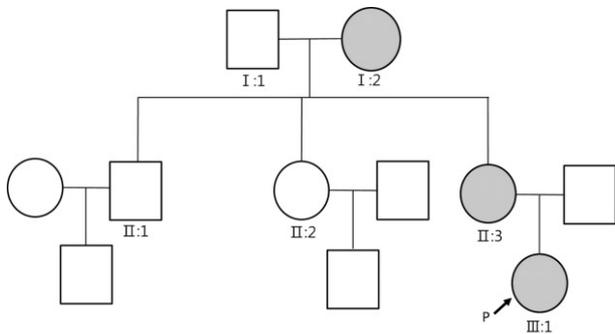
**Fig. 1.** Panoramic radiograph of the proband. Stars denote congenitally missing teeth.



**Fig. 2.** Panoramic radiograph of the mother. Stars denote congenitally missing teeth.

**Table 2.** Phenotypes of affected family members

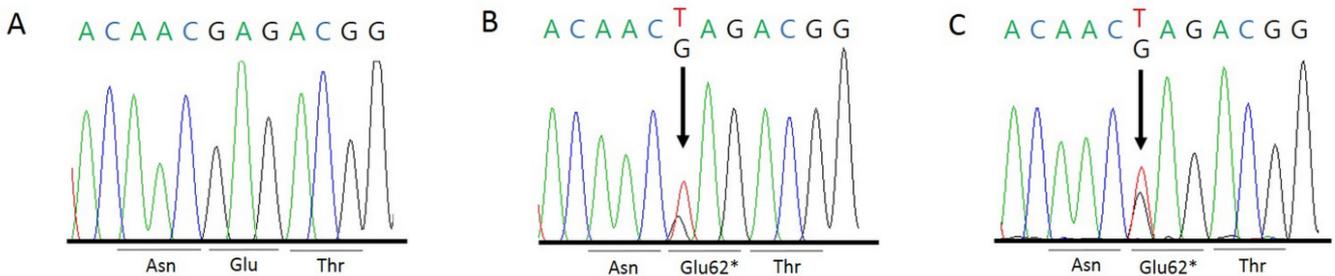
Patient ID	Number of missing teeth	Dental arch	Right							Left							
			7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	
III:1	11	Upper	X	X	X	X									X	X	X
		Lower	X						X		X						X
II:3	19	Upper	X	X	X	X		X			X	X	X	X	X	X	X
		Lower	X	X	X				X		X			X	X	X	X



**Fig. 3.** The pedigree of the Family. Filled circle: affected family member; the arrow shows the proband.

2. 염기 서열 분석 결과

환자와 어머니의 염기서열 분석 결과를 NCBI GeneBank의 참고 서열과 비교 및 분석한 결과는 다음과 같다. exon 1, 3, 4 내의 변이는 관찰되지 않았으며, exon 2 내에서 이전에 보고되지 않은 새로운 변이를 확인하였다. 184번째 염기인 구아닌 (guanine)이 티민(thymine)으로 치환되어, 62번째 아미노산인 글루탐산이 종결 코돈으로 치환되는 nonsense mutation이었으며, 이형접합으로 나타났다(Fig. 4).



**Fig. 4.** The DNA sequence of a segment of *PAX9* exon 2 for wild-type sequence (A) and mutation of patients (B, C). Nucleotide sequences and corresponding amino acids are shown. The positions of nucleotide changes are marked by black arrows. Heterozygous G > T transition at nucleotide position 184 (c. 184G>T) was detected in the proband (B) and her mother (C), resulting in the substitution of glutamic acid by termination codon.

Ⅳ. 총괄 및 고찰

PAX9 유전자는 14번 상염색체 상에 위치하며, paired box domain gene family로서 치아 발생 과정에서 필수적인 역할을 하는 전사인자를 만든다. 발현된 단백질은 paired box domain, octapeptide motif 및 C-말단의 전사 조절 도메인을 갖는다. 이 중 paired box domain은 중간 보존성이 매우 높은 영역으로서 128개의 아미노산으로 이루어지며, 서열-특이적인 방법(sequence-specific manner)으로 DNA와 상호 작용한다<sup>6)</sup>.

다수의 연구에서 부분 무치증과 PAX9 유전자 돌연변이 사이의 연관 관계를 규명하였으며, 30개 이상의 돌연변이가 보고되어 있다. Wang<sup>17)</sup>, Mostowska<sup>9)</sup> 등은 밝혀진 돌연변이 중 많은 수가 exon 2 내에서 관찰되었으며, 구치부의 결손과 연관되어 있는 경우가 많았다고 보고하였다.

본 연구에서는 서울대학교 치과병원에 내원한 부분 무치증 환자와 그 어머니를 대상으로 PAX9의 모든 exon에 대해 염기 서열 분석을 시행하였다. 그 결과로 대상자들에서 나타난 부분 무치증의 발생과 연관이 높을 것으로 추측되는 nonsense mutation을 확인하였다. 본 연구에서 확인한 돌연변이가 부분 무치증을 유발했을 병적 기전은 다음과 같이 예상 할 수 있다.

첫 번째로 기능을 상실 한 단백질의 생성으로 인하여 치아 결손이 야기되었을 가능성이 있다. Paired box domain 내에서 발생 한 돌연 변이로 인해 새롭게 생성된 정지 코돈은 이른 번역 종결을 초래하게 되므로, 280개의 아미노산이 짧은 단백질을 생성하게 된다(Fig. 5). 결손된 영역에는 DNA binding site가 포함되므로, 번역된 단백질은 전사 인자로서 필수적인 유전자와의 상호 작용이 불가능 할 것으로 판단된다. 이와 관련하여 Gerits 등<sup>18)</sup>은 PAX9, MSX1 유전자 돌연변이에 대한 in vivo 연구에서 변이의 결과로 단백질은 thermo-stability 또는 three-dimensional folding에 영향을 받아 정상적인 기능을 못 하게 되며, 더불어 다른 전사인자들과 상호 작용 및 DNA 결합 능력에도 영향을 받을 수 있음을 보고한 바 있다. 또한 Mensah 등<sup>19)</sup>은 c.219insG 돌연변이로 생성된 단백질에서 DNA 결합 기능이 소실되어 전사 인자로서의 활성을 잃음을 보고하였다. 이와 관련하여 본 연구에서 밝힌 돌연변이로 인한 단백질의 기능 손실 여부를 밝히기 위하여는 추가 연구로 단백질

기능 변화에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

두 번째로 해당 돌연변이의 전사 산물이 nonsense-mediated mRNA decay (NMD)system에 의해 분해되어 haploinsufficiency를 초래했을 가능성이 있다<sup>9)</sup>. NMD pathway란 mRNA surveillance system으로 불필요하거나 비정상적인 번역을 피하기 위하여 조기종결이 일어난 코돈의 전사체를 분해하는 과정이다. 즉, 돌연변이를 포함하는 전사체는 이 시스템에 의하여 번역되지 않고 빠르게 분해되어 haploinsufficiency를 유발할 수 있다. haploinsufficiency란 변이로 인해 불활성화된 반수체로 인해 기능을 하는 유전자의 양이 감소되는 현상으로 배수체 생물에서 나타나는 일부 상염색체 우성 질환의 원인을 설명 가능하다. 즉, 불활성화된 PAX9 유전자 반수체는 단백질 양의 부족을 초래하여 치아 발생 과정에 손상을 유발할 수 있다. 이와 관련하여 PAX9 단백질 양의 부족이 구치 발달(molar development)에 영향을 미칠 수 있음이 보고된 바 있다<sup>12,13)</sup>. 그러나 그 외에도 다양한 가능성이 존재하는데, Zhu 등<sup>20)</sup>은 exon 2에 나타난 nonsense mutation을 포함하는 mRNA가 NMD system을 회피하여 완전한 분해가 이루어지지 않았음을 보고한 바 있다. 이 외에도 c.321insG frameshift 돌연변이 기능분석에서는 해당 mRNA가 분해가 일어나는 것이 아니라 wild-type mRNA에 비해 불안정하여 단백질로의 발현이 덜 일어남을 보고하였다<sup>21)</sup>. 이와 관련하여 본 연구에서 확인한 돌연변이가 전사체의 발현 여부 또는 그 변화에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

마지막으로 이러한 PAX9 유전자의 기능 손실로 인하여 하위 과정(downstream)에 있는 유전자들의 기능에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. PAX9은 MSX1과 함께 치아 중간엽에서 발현되어 치아 발생 과정 초기에 필수적인 조절 기능을 담당하며, 상피-간엽 간 상호작용 과정 중 역할을 한다<sup>11)</sup>. PAX9(-/-), MSX(-/-) 생쥐에서 치아 발생이 싹 시기에 멈춘 사실은 이를 반증한다. 더 나아가 PAX9(-/-) 돌연변이에서 MSX1의 발현이 줄어든 것과 비교하여, MSX1(-/-) 돌연변이에서 PAX9의 발현이 정상인 것으로 보아 PAX9은 MSX1보다 상위 과정(upstream)에서 작용하는 것으로 보인다<sup>10,22,23)</sup>. 발현 후 두 단백질은 이중 이합체를 형성하며 BMP4 유전자 프로모터의 활성을 조절한다는 것이 in vitro 연구를 통해 알려져 있는데<sup>11,24)</sup>,

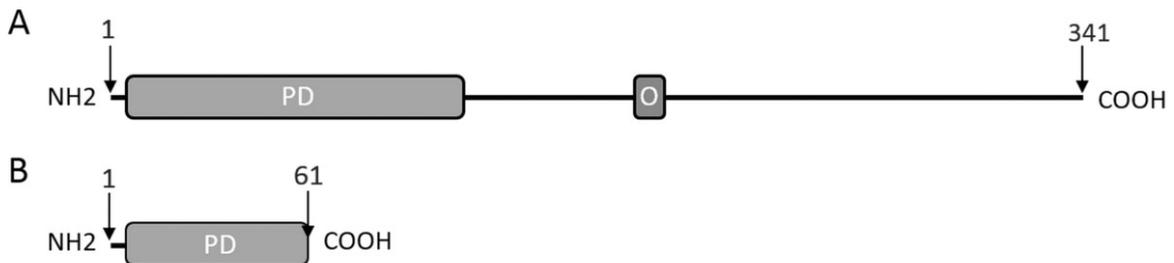


Fig. 5. (A) Diagram of wild type protein. (B) Diagram of mutated protein. PD = Paired box domain, O = Octapeptide motif.

이와 관련하여 PAX9, MSX1 유전자 돌연변이에서 BMP4 promoter 전사 활성이 소실됨이 확인되었다<sup>16)</sup>. 간염조직에서 homeobox를 포함하여 많은 유전자의 발현을 유도하는 등 치아 형성과정에서 BMP4 유전자의 중요성은 다양한 연구를 통해 밝혀져 있으므로<sup>16)</sup>, 해당 유전자의 전사 활성 소실은 치아 발생 과정에 치명적인 손상을 일으킬 것이라 예상할 수 있다. 결론적으로 PAX9 유전자의 기능 소실은 BMP4 promoter 전사 활성에 손상을 일으키게 되어 비정상적인 치아 발생을 초래했을 가능성이 있다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 변이된 유전자의 발현 변화 및 단백질 기능 연구가 동반되지 않았으므로 해당 돌연변이가 어떠한 기전으로 치아 결손을 유발했는지에 대하여 확인하지 못했다. 또한 같은 돌연변이 유전자형을 갖는 두 대상자에서 치아 결손 표현형이 다르게 표현된 사실은 유전적인 수정 요인(modifier) 또는 환경 요인의 역할을 의미할 수 있는데, 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

## V. 결 론

본 연구에서 새롭게 발견한 돌연변이(c.184G>T, p.Glu62\*)는 PAX9 유전자의 기능 손상을 초래하여 해당 가계에서 나타난 부분 무치증의 병인이 되었을 것으로 추측된다. 향후 해당 돌연변이 유전자의 발현 변화와 단백질 병적 기능에 관련된 연구는 치아 결손 발생 과정을 설명하는데 도움이 될 것이며, 부분 무치증의 원인 기전을 이해하는데 기여하게 될 것이다.

## References

- Pawlowska E, Janik-Papis K, Szczepanska J, et al. : Mutations in the PAX9 gene in sporadic oligodontia. *Orthod Craniofac Res*, 13:142-152, 2010.
- Lee JY, Choi CW, Baek BJ : A case report of familial oligodontia. *J Korean Acad Pediatr Dent*, 15:127-134, 1988.
- Grahnen H, Granath L : Numerical variations in primary dentition and their correlation with the permanent dentition. *Odont Ravy*, 12:348-357, 1961.
- Ravn JJ : Aplasia, supernumerary teeth and fused teeth in the primary dentition. An epidemiologic study. *Scand J Dent Res*, 79:1-6, 1971.
- Fekonja A : Hypodontia in orthodontically treated children. *Eur J Orthod*, 27:457-460, 2005.
- Thilander B, Myrberg N : The prevalence of malocclusion in Swedish schoolchildren. *Scand J Dent Res*, 81:12-21, 1973.
- Wang J, Xu Y, Lai W, et al. : PAX9 polymorphism and susceptibility to sporadic non-syndromic severe anodontia: a case-control study in southwest China. *J Appl Oral Sci*, 21:256-264, 2013.
- Son JM, Choi NK, Kim SM, Yang KH : Oligodontia : case report. *J Korean Acad Pediatr Dent*, 34:658-665, 2007.
- Mostowska A, Zadurska M, Jagodzinski PP, et al. : Novel PAX9 mutation associated with syndromic tooth agenesis. *Eur J Oral Sci*, 121:403-411, 2013.
- Peters H, Neubuser A, Kratochwil K, Balling R : Pax9-deficient mice lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev*, 12:2735-2747, 1998.
- Ogawa T, Kapadia H, Wang B, D'Souza RN : Studies on Pax9-Msx1 protein interactions. *Arch Oral Biol*, 50:141-145, 2005.
- Kavitha B, Priyadharshini V, Sivapathasundharam B, Saraswathi TR : Role of genes in oro-dental diseases. *Indian J Dent Res*, 21:270-274, 2010.
- Matalova E, Fleischmannova J, Sharpe PT, Tucker AS : Tooth agenesis: from molecular genetics to molecular dentistry. *J Dent Res*, 87:617-623, 2008.
- Stockton DW, Das P, Patel PI, et al. : Mutation of PAX9 is associated with oligodontia. *Nat Genet*, 24:18-19, 2000.
- Mostowska A, Kobiela A, Trzeciak WH : Molecular basis of non-syndromic tooth agenesis: mutations of MSX1 and PAX9 reflect their role in patterning human dentition. *Eur J Oral Sci*, 111:365-370, 2003.
- Mitsui SN, Yasue A, Tanaka E, et al. Novel PAX9 mutations cause non-syndromic tooth agenesis. *J Dent Res*, 93:245-249, 2014.
- Wang J, Jian F, Lai W, et al. : Sequence analysis of PAX9, MSX1 and AXIN2 genes in a Chinese oligodontia family. *Arch Oral Biol*, 56:1027-1034, 2011.
- Gerits A, Nieminen P, De Mynck S, Carels C : Exclusion of coding region mutations in MSX1, PAX9 and AXIN2 in eight patients with severe oligodontia phenotype. *Orthod Craniofac Res*, 9:129-136, 2006.
- Mensah JK, Ogawa T, D'Souza RN, et al. : Functional analysis of a mutation in PAX9 associated with familial tooth agenesis in humans. *J Biol Chem*, 279:5924-5933, 2004.
- Zhu J, Yang X, Zheng S : A novel nonsense mutation in PAX9 is associated with sporadic hypodontia. *Mutagenesis*, 27:313-317, 2012.
- Suda N, Ogawa T, Moriyama K, et al. : Non-syn-

- dromic oligodontia with a novel mutation of PAX9. *J Dent Res*, 90:382-386, 2011.
22. Satokata I, Maas R : Msx1 deficient mice exhibit cleft palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet*, 6:348-356, 1994.
23. Chen Y, Bei M, Maas R, *et al.* : Msx1 controls inductive signaling in mammalian tooth morphogenesis. *Development*, 122:3035-3044, 1996.
24. Ogawa T, Kapadia H, D'Souza RN, *et al.* : Functional consequences of interactions between Pax9 and Msx1 genes in normal and abnormal tooth development. *J Biol Chem*, 281:18363-18369, 2006.

국문초록

비증후군성 부분 무치증 환자에서 *PAX9* 유전자 돌연변이

이예지 · 신터전 · 현홍근 · 김정욱 · 이상훈 · 김영재

서울대학교 치의학대학원 소아치과학교실

본 연구는 서울대학교 치과병원 소아치과에 내원한 부분 무치증 환자를 대상으로 질환의 원인이 될 수 있는 돌연변이를 규명하고, 그 역할에 대하여 고찰하고자 하였다.

다수의 영구치 결손을 주소로 서울대학교 치과 병원에 내원 한 7세 여아와 어머니를 대상으로 구강검진 및 파노라마 방사선 촬영을 진행하였다. 연구 동의를 받고, 유전자 검사를 위한 채혈을 시행하였다. *PAX9* 유전자의 모든 exon에 대해 특이적인 primer를 이용하여 중합효소 연쇄반응을 시행하였으며, 해당 산물을 정제하고 염기서열분석을 진행하였다. 결과는 NCBI Gene Bank와 대조하여 해당 영역의 돌연변이를 조사하였다.

7세 환아는 총 11개의 영구치 결손이 관찰되었으며, 어머니는 총 19개의 영구치 결손이 관찰되었다. 치아 결손 외에 손톱, 모발, 피부, 땀샘과 연관된 다른 결함은 관찰되지 않았다. 유전자 분석 결과, *PAX9*의 exon 2 영역에서 nonsense mutation (c.184G>T, p.Glu62\*)을 확인하였으며, 대상자 모두에서 이형접합 돌연변이로 관찰되었다.

해당 돌연변이의 결과로 exon 2 내에서 전사 종결이 일어나게 되며, 발현된 단백질은 정상 단백질에 비하여 280개의 아미노산이 짧은 상태로 발현된다고 추측할 수 있다. 결손된 부분은 paired box domain 및 DNA binding site 등 해당 단백질의 기능에 있어서 필수적인 영역을 포함하고 있으므로, 부분 무치증을 유발했을 가능성이 높다. 또는 해당 돌연변이의 전사체가 nonsense-mediated decay system(NMD system)에 의하여 분해됨으로써 haploinsufficiency를 유발하여 부분 무치증의 원인으로 작용했을 것으로 사료된다.

**주요어:** 부분 무치증, *PAX9*, Nonsense mutation