



상순의 발생

고승오^{1,2}, 임양희¹, 김기병¹, 신효근^{1,2}

전북대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실¹, 전북대학교 구강생체과학연구소²

ABSTRACT

Development of the Upper Lip

Seung-O Ko^{1,2}, Yang-Hee Im¹, Ki-Byeung Kim¹, Hyo-Keun Shin^{1,2}

*Department of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Chonbuk National University¹,
Institute of Oral Bioscience, School of Dentistry, Chonbuk National University²*

The vertebrate upper lip forms from initially freely projecting maxillary, medial nasal, and lateral nasal prominences at the rostral and lateral boundaries of the primitive oral cavity. These facial prominences arise during early embryogenesis from ventrally migrating neural crest cells in combination with the head ectoderm and mesoderm and undergo directed growth and expansion around the nasal pits to actively fuse with each other. Initial fusion is between lateral and medial nasal processes and is followed by fusion between maxillary and medial nasal processes. Fusion between these prominences involves active epithelial filopodial and adhering interactions as well as programmed cell death. Slight defects in growth and patterning of the facial mesenchyme or epithelial fusion result in cleft lip with or without cleft palate, the most common and disfiguring craniofacial birth defect. This review will summarize the current understanding of the basic morphogenetic processes and molecular mechanisms underlying upper lip development.

Key Word : cleft lip, craniofacial development, apoptosis, EMT

I. 서론

하나의 세포에서 multicellular organism으로의 발생(development)과정은 진화의 경이로운 산물이다. 따라서 인간의 발생과정도 초기에 단순한 세포에서 organized structures로 변화되는 과정을 필연적으로 가지고 있다. 이러한 발생과정은

크게 5개의 과정으로 설명할 수 있는데 이는 세포의 분열(cell division), pattern formation, morphogenesis, cell differentiation, 마지막으로 cell growth 과정이다. 이 중에서도 morphogenesis 시기에는 광범위한 세포의 이동이 나타나고 특히 두개안면부의 발생은 좀 더 독특한 과정을 겪게 된다. 즉 뇌와 척추를 형성하는 neurulation 과정

중에 neural plate와 ectoderm 사이의 neural plate border에서 유래된 신경능선세포(neural crest cells)가 ventral 쪽으로 이동하여 골조직을 포함한 안면부의 대부분을 형성하고 있다. 척추동물의 윗입술 역시 신경능선세포에서 유래된 제1인두궁(1st branchial arch)의 상악돌기(maxillary process) 및 전두비돌기(frontonasal process)에 의해서 형성되고 있다.

본 review에서는 상순의 형태학적인 발생과정과 상순의 발생에 관여하고 있는 molecular mechanism의 최신 경향에 대하여 간단히 서술하고자 한다.

1. Morphogenesis of the upper lip

인간의 임신 24일경(쥐의 임신 9일경, 이하 괄호는 쥐의 embryonic day)이 되면 신경능선세포의 이동이 거의 마무리가 되고 원시구강(stomodeum)이 상방에서는 발생중인 전뇌(forebrain)와 하방에서는 제1인두궁의 하악돌기를 경계로 형성된다¹⁾. 임신 26일경(E9.5)에 원시안면(facial primordia)은 5개의 돌기로 성장하는데 원시구강의 상방에는 1개의 전두비돌기(frontonasal process)와 1쌍의 제1인두궁 상악돌기, 원시구강 하방에는 1쌍의 제1인두궁 하악돌기(mandibular process)이다(그림 1A)²⁾.

임신 32일경에는(E10.0) 표면외배엽(surface ectoderm)이 전두비돌기의 ventrolateral 방향으로 성장하여 코의 기원판(nasal placode)을 형성하고 전두비돌기는 코의 기원판을 중심으로 말발굽모양으로 성장하여 nasal pits(코오목)을 형성하면서 내측비돌기와 외측비돌기를 형성한다(그림 1B)^{2,3)}. 임신 35일경(E10.5)이 되면 제1인두궁 상악돌기의 외배엽성중배엽의 성장과 내측비돌기의 ventrolateral 성장으로 nasal pits을 둥근 형태에서 얇고 가는 형태로 바꾼다. 그리고 이시기에

외측비돌기는 상악돌기와 내측비돌기사이에서 끼어 올라가면서 상순의 경계가 외측은 상악돌기, 내측은 내측비돌기로 이루어진다(그림 1B). 이때부터 상악돌기는 외측비돌기 하방에 위치하게 되고 내측비돌기와 외측비돌기의 융합(fusion)이 시작된다. 임신 38일경(E11.0)에는 제1인두궁의 상악돌기와 내측비돌기가 계속 성장하면서 외측비돌기를 더욱 상방으로 밀고 상악돌기와 내측비돌기가 직접 접촉하게 된다. 이때 외측비돌기와 내측비돌기, 그리고 상악돌기와 내측비돌기의 경계부위가 활발한 융합과정을 거쳐서 입술모양을 갖추게 된다(그림 1C, 그림 2)⁴⁾.

일단 상순의 morphogenesis가 완성이 되면 상순은 내측비돌기와 상악돌기로부터 유래된 조직으로 구성되고 비익(alae)은 외측비돌기에 의해서 만들어진다. 그리고 외측비돌기가 최종적인 상순을 형성하는데 기여하지는 않지만 nostril을 포함하는 구순열은 내측비돌기가 상악돌기와의 융합 실패 뿐만 아니라 외측비돌기와의 융합실패가 동반되어야 나타난다고 알려져 있다.

상순의 발생 도중에는 이미 언급한 바와 같이 상악돌기나 내, 외측비돌기의 활발한 상피융합(epithelial fusion)이 이루어지고 있지만 좌·우측 내측비돌기의 중앙접합부(median groove)는 fusion에 의한 것이 아닌 것으로 보고되고 있다^{2,4,5,6,7,9)}. 즉 임신 7주경(E11.5-12.0)까지 융합이 일어나는 중에도 상악돌기는 계속 성장하여 nasal pits와 내측비돌기를 내전방으로 밀어내면서 상순 정중앙의 median groove는 점차 얇아져서 최종적으로는 상순의 정중부를 형성하게 된다²⁾. 결론적으로 상순의 정중부의 발생은 좌우측 내측비돌기와 상악돌기의 성장에 의하여 이루어진다(그림 1D).

임신 48일경(E12.5)에, 내측비돌기와 상악돌기의 융합에 의해 상순의 발생이 완성되면서 상순 중앙부(philtrum)를 형성하는 내측비돌기의 distal

part로부터 intermaxillary segment가 형성되어 oral cavity로 성장하면서 구개의 전방부(“primary palate”)를 만들게 된다(그림 1D,E)^{2,3,10,11,12}. 이 전방구개(anterior palate 또는 primary palate)가 나중에 상악돌기로부터 유래되는 secondary palate와 융합하게 된다. 이차구개의 융합과 일차구개와 이차구개의 융합은 상순의 발생시 일어나는 상악돌기와 비돌기의 융합보다 늦게 일어나게 되고 따라서 상순의 융합실패는 종종 구개융합에 영향을 미치어 실제 임상에서 구순열과 구개열이 동반되는 경우를 흔히 볼 수 있다.

정상적으로 상순이 융합(상악돌기와 내측비돌기, 외측비돌기의 접합부)되는 시기가 되면 현저한 세포들의 변환(transformation)이 일어난다. Sun 등에 의하면 닭의 태아에서는 이들 돌기를

덮고 있는 태아표피(periderm)에서 apoptosis가 일어나 떨어져 나간다고 보고하였고¹³ Hinrichsen은 인체의 태아의 SEM 분석에 의하면 다수의 rounded cells가 돌기들의 접합부에 관찰되고 이들은 융합과정에서 죽은 세포들이 표면으로 밀려나온 것으로 추측하였다(Fig. 3B,C)².

또 다른 연구에서는 안면돌기가 서로 가까워지면서 상피의 filopodia(cytoplasmic projections)가 융합부위에만 고도로 관찰되어 안면돌기들 사이에서 연결되어 가교를 형성하고 있다는 보고를 하였다^{2,4,6,7,9,14}. 이들 filopodia가 세포들 사이에 통과하여 anchor역할을 하고 larger cellular extensions 와 adhering junctions들이 침착되어 reinforced 된다는 것이다^{7,13}.

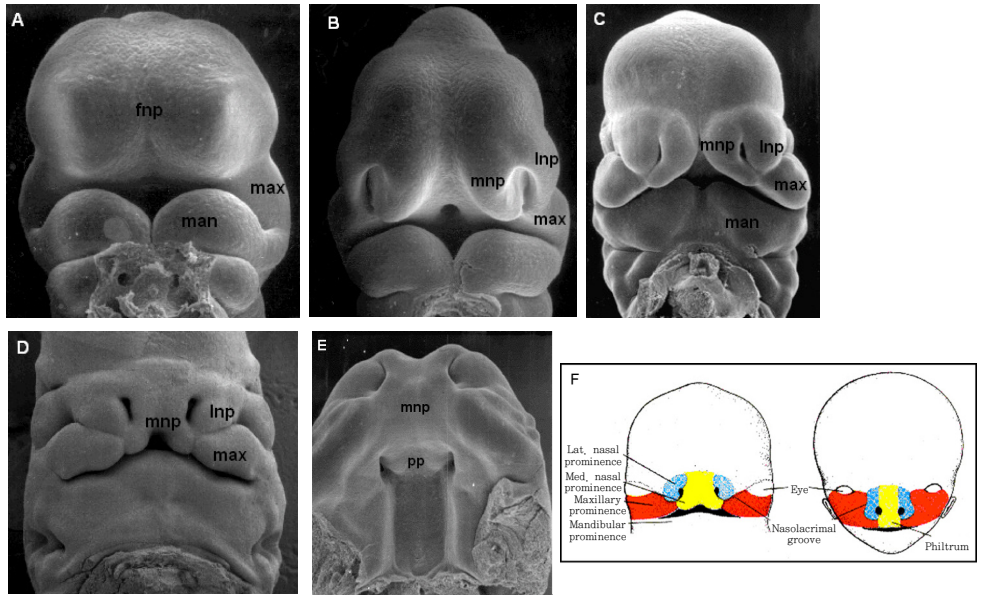


그림 1. Morphogenesis of the upper lip of mouse. A:E9,5-10. B:E10-10,5. C:E11, D:E12,5, E:E12-13,5. F:Contribution of each of the prominences to the human face. fnp, frontonasal prominence; man, mandibular process(prominence) of 1st branchial arch; max, maxillary process of 1st branchial arch; mnp, medial nasal process; lnp, lateral nasal process; pp, primary palate.

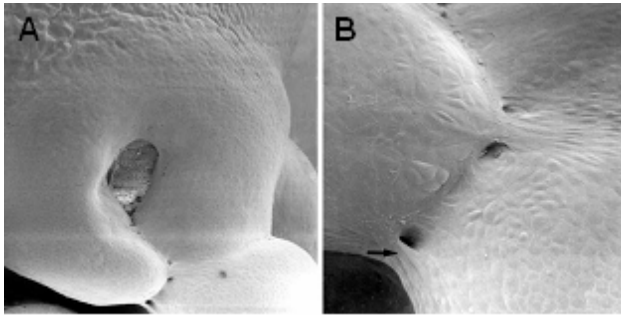


그림 2. SEM views of 32~35days cynomolgus monkey(*Macaca fascicularis*) embryo showing major epithelial bridging. A: The medial nasal prominence is bridging to the lateral and maxillary nasal prominences. B: A close-up of the epithelial bridging (arrow), which is a result of dynamic fusion of the major prominences.

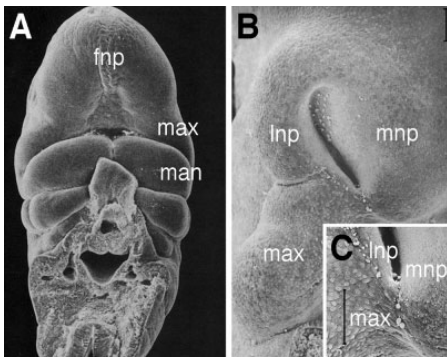


그림 3. Morphogenesis of the human upper lip. A: SEM facial view of 4weeks human embryonic head. B: SEM micrograph of the right nasal pit of a late 5weeks human embryo. C: Enlarged detail of the lower nasal pit shown in B. The boundary between the maxillary and lateral nasal processes is clearly marked by the rounded cells at the surface. Rounded cells also appear at the contact site between the medial and lateral nasal processes.

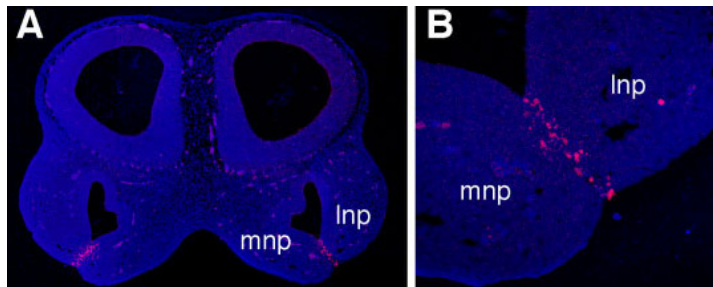


그림 4. Apoptosis plays an important role in breakdown of the epithelial seam during lip fusion. A: Frontal section of an embryonic day (E) 11.0 mouse embryo through the telencephalon and the fusing medial and lateral nasal processes. Red signal marks specific anti-active Caspase-3 antibody staining. B: High-magnification view of the fusing epithelial seam between the medial and lateral nasal processes shown in A. Many of the fusing epithelial cells express active Caspase-3, while very few nasal mesenchyme cells and epithelial cells in other regions express active Caspase-3, indicating specific programmed cell death of the fusing epithelial cells. lnp, lateral nasal process; mnp, medial nasal process.

2. Molecular mechanism of the lip fusion— Programmed cell death, EMT or Both?

상순의 발생시 일어나는 상악돌기와 내측비돌기, 내측비돌기와 외측비돌기 접합부의 융합(fusion)의 molecular mechanism은 지금까지 수많은 연구가 된 이차구개의 MEE(medial edge epithelial) cell의 융합기전과는 달리 그다지 많은 연구가 보고되지 않고 있는 실정이다. 다만 지금까지 입술의 융합과 이차구개의 융합기전은 비슷하다고 알려져 있다^{9,13,14}.

상순의 융합시에는 돌기들 사이의 접합부에 nasal fin이라고 불리우는 intervening epithelial seam이 형성되고 이들이 점차적으로 파괴되면서 mesenchyme으로 replace 된다고 알려져 있다^{5,11,13,14}. 이들은 TEM을 이용하거나 apoptotic cells를 관찰할 수 있는 TUNEL assay 등을 통하여 epithelial seam cells의 운명을 관찰하였는데 Gaare and Langman은 융합부의 상피층에서 다량의 degenerating cells가 관찰되었고 이들을 “cell-death zones”라고 생각하였다. 그러나 degenerating cells 외에 대부분의 인접상피세포들은 건강하였고 이들 세포들은 간엽으로 변환되기 보다는 인접한 상피 linings로 섞였을 것이라고 추측하였다¹⁴. Sun 등은 유사한 실험결과로 상순 융합에서 epithelial seam cells는 간엽으로 변환(EMT) 된다고 결론지은 바 있다¹³.

지금까지 상순이나 이차구개의 융합기전에 관한 연구는 대부분이 in vitro 상에서의 연구결과에 의한 것으로 보인다. 그러나 최근에 Cre/loxP transgenic mice를 이용한 in vivo 연구가 이루어지고 있고 Vaziri Sani 등은 이차구개의 Cre/loxP system을 이용하여 연구한 결과 이차구개의 융합시에 조기 apoptosis marker인 Caspase-3 가 MEE cells 에 활성화된다고 보고하였다¹⁵. 또한 상순의 융합에서도 비슷한 실험결

과가 보고되었는데 Jiang 등은 이차구개 융합과 유사하게 입술의 융합에서도 programmed cell death가 중요한 역할을 한다고 주장한 바 있다(그림 4)¹⁶.

아직도 입술이나 이차구개의 융합기전은 apoptosis에 의한 것인지 EMT에 의한 것인지 또는 둘 다인지 아니면 인접상피세포로의 incorporation에 의한 것인지 등 여전히 그 molecular mechanism이 명확하게 밝혀지지 않았고 현재까지도 논란의 대상이 되고 있어서 앞으로도 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Yoon H, Chung IS, Seol EY, Park BY, Park HW. Development of the lip and palate in staged human embryos and early fetuses. *Yonsei Med J* 2000;41:477-484.
2. Hinrichsen K. The early development of morphology and patterns of the face in the human embryo. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1985;98:1-79.
3. Sperber GH. Formation of the primary palate. In: Wyszynski DF, editor. *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. New York: Oxford University 2002; Press. p 5-13.
4. Senders CW, Peterson EC, Hendrickx AG, Cukierski MA. Development of the upper lip. *Arch Facial Plast Surg* 2003;5:16-25.
5. Trasler DG. Pathogenesis of cleft lip and its relation to embryonic face shape in A-J and C57BL mice. *Teratology* 1968;1:33-49.

6. Millicovsky G, Johnston MC. Active role of embryonic facial epithelium: new evidence of cellular events in morphogenesis. *J Embryol Exp Morphol* 1981;63:53-66.
7. Millicovsky G, Ambrose LJ, Johnston MC. Developmental alterations associated with spontaneous cleft lip and palate in CL/Fr mice. *Am J Anat* 1982;164:29-44.
8. Trasler DG, Ohannessian L. Ultrastructure of initial nasal process cell fusion in spontaneous and 6-aminonicotinamide-induced mouse embryo cleft lip. *Teratology* 1983;28:91-101.
9. Cox TC. Taking it to the max: the genetic and developmental mechanisms coordinating midfacial morphogenesis and dysmorphology. *Clin Genet* 2004;65:163-176.
10. Diewert VM, Wang KY. Recent advances in primary palate and midface morphogenesis research. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;4:111-130.
11. Wang KY, Juriloff DM, Diewert VM. Deficient and delayed primary palatal fusion and mesenchymal bridge formation in cleft lip-labile strains of mice. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1995;15:99-116.
12. Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod* 2004;26:7-16.
13. Sun D, Baur S, Hay ED. Epithelial-mesenchymal transformation is the mechanism for fusion of the craniofacial primordia involved in morphogenesis of the chicken lip. *Dev Biol* 2000;228:337-349.
14. Gaare JD, Langman J. Fusion of nasal swellings in the mouse embryo: regression of the nasal fin. *Am J Anat* 1977;150:477-499.
15. Vaziri Sani F, Hallberg K, Harfe BD, Mc-Mahon AP, Linde A, Gritli-Linde A. Fate-mapping of the epithelial seam during palatal fusion rules out epithelial-mesenchymal transformation. *Dev Biol* 2005;285:490-495.
16. Jiang R, Bush JO, Lidral AC. Development of the upper lip: morphogenetic and molecular mechanisms. *Dev Dyn* 2006;235(5):1152-66.

교신 저자

신호근, 전북대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실
전라북도 전주시 덕진구 덕진동 1가 664-14 우편번호: 561-756/
전화: 063-270-4045/ E-mail: hkshin@chonbuk.ac.kr