

## 법랑질 형성부전증의 분자유전학적 고찰

김 정 욱

서울대학교 치과대학 소아치과학교실 및 치의학연구소

### I. 서 론

치아 법랑질은 인체에서 가장 고도로 석회화된 조직이며, 무기질 함량이 약 96%에 달하며 유기질 및 수분의 함량이 4% 정도로 알려져 있다. 법랑질의 기본 구성분은 결정성 수산화인회석으로서 이들로 구성된 법랑질 결정(enamel crystal)들이 서로 뭉쳐서 생성되는 법랑질 막대(enamel rod)가 긴밀한 구성을 이루어 전체 법랑질의 특수한 구조와 높은 강도를 나타내게 된다<sup>1)</sup>.

법랑질의 형성은 상아질형성의 과정과도 밀접하게 연관되어 있는데, 법랑질을 만드는 법랑질모세포(ameloblast)가 상아질형성 직후부터 법랑질 기질을 분비하면서 시작되고(분비기), 이후 석회화과정이 진행되고(석회화기), 최종적으로 단백질 잔류물들을 제거하면서 더욱 광화된 상태로 진행하게 되는 성숙기를 거치게 된다. 개개의 과정에서 일어나는 일들이 조화롭게 일어나야 정상적인 두께와 강도를 가진 법랑질이 형성되며, 이 과정에서 어느 단계에서건 결함이 생기게 되면 법랑질 형성부전증이 발생하게 된다<sup>2)</sup>.

### II. 분 류

법랑질 형성부전증은 치아 법랑질에 나타나는 유전질환을 의미하며 원인이 다양하고 임상적인 양상 또한 다양하다. 엄밀한 의미에서의 법랑질 형성부전증은 다른 구강의 증상을 수반하지 않는 경우를 지칭하지만, 특별한 용어의 부재로 다른 증후군과 함께 나타나는 경우에도 사용되어 온 경우가 많다.

현재 광범위하게 사용되고 있는 분류법은 1988년 Witkop에 의해서 제안된 것으로서 총 14종류로 구성되어 있다<sup>3)</sup>. 그러나 크게 4가지의 분류를 포함하는데, 법랑질의 두께는 얇지만 강도는 정상인 저형성형(hypoplastic), 법랑질의 강도가 매우 약하고, 맹출전에는 법랑질의 두께가 정상이지만 맹출후에 급격히 마모되는 저석회화형(hypocalcified), 법랑질의 두께는 정상이지만 강도가 약하고 착색되어 있는 저성숙형(hypomatized), 그리고 우상치(taurodontism)를 동반한 저성숙-저형성형이다 (Table 1).

이 분류법은 유전양상과 임상적양상을 기준으로 작성되었는데, 이때 유전학적 원인에 대해서는 알려진 바가 없었고, 임상적인 양상 또한 매우 세분화되어 있어서 임상적으로 적용하기에 어려운 면이 있다. 동일한 유전적 변이를 가지고 있는 여러 가족간의 임상적 양상의 변이가 있고<sup>4,5)</sup>, 심지어는 한 가족내에서도 임상적인 양상이 동일하지 않은 경우도 발견되었는데<sup>6)</sup>, 이 경우 각기 다른 유형으로 분류해야 하는 어려움이 있다. 즉 저형성증의 경우 너무나 분류가 세분화되어 있어서 분류상의 어려움이 있고(ex, pitted, local, smooth, and rough hypoplastic), 분류 13과 14는 거의 구분하기 어려운 동일한 양상으로 구성됨을 알 수 있다.

유전학적인 원인과 임상적인 양상의 보고를 통하여 유전형과 표현형과의 상관관계가 현재 어느 정도는 밝혀지고 있는데<sup>3,7)</sup> (특히 가장 먼저 발견된 아멜로제닌의 경우가 그러하다) 이를 통하여 새로운 분류법의 필요가 증대되고 있어서 향후 보다 적용하기 쉬운 분류법이 제정될 것으로 기대된다.

### III. 유 병 율

가장 먼저 보고된 것은 1957년 미국의 미시간 주에서 수행된 조사 보고로서 42개 군(county)에서 96,471명의 어린이를 조사하였는데, 유병율은 14,000명당 1명의 비율인 것으로 보고되었고, 가장 흔한 유형은 상염색체 우성 저석회화형 법랑질 형

교신저자 : 김 정 욱

서울시 종로구 연건동 28-1  
서울대학교 치과대학 소아치과학교실  
Tel: 02-2072-2639  
E-mail: pedoman@snu.ac.kr

※ 이 논문은 2006년도 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2006-05229).

**Table 1.** Current classification system of Amelogenesis imperfecta

---

Hypoplastic: Enamel layer is thin, but hard

1. Autosomal dominant pitted hypoplastic *amelogenesis imperfecta*
2. Autosomal dominant local hypoplastic *amelogenesis imperfecta*
3. Autosomal dominant smooth hypoplastic *amelogenesis imperfecta*
4. Autosomal dominant rough hypoplastic *amelogenesis imperfecta*
5. Autosomal recessive rough *amelogenesis imperfecta* (enamel agenesis)
6. Autosomal recessive smooth hypoplastic *amelogenesis imperfecta*
7. X-linked (dominant) smooth hypoplastic *amelogenesis imperfecta*

Hypocalcification: Enamel is soft, may have normal thickness

8. Autosomal dominant hypocalcified *amelogenesis imperfecta*
9. Autosomal recessive hypocalcified *amelogenesis imperfecta*

Hypomaturation: Soft, brown enamel, normal thickness

10. X-linked (recessive) hypomaturation *amelogenesis imperfecta*
11. Autosomal recessive pigmented hypomaturation *amelogenesis imperfecta*
12. Snow-capped teeth

Hypomaturation-hypoplastic with taurodontism:

13. Autosomal dominant hypomaturation-hypoplastic AI with taurodontism
14. Autosomal dominant hypoplastic-hypomaturation AI with taurodontism

---

성부전증이였다<sup>3)</sup>. 이스라엘에서는 70,359명의 이스라엘 유대인 어린이를 조사한 결과 8,000명당 1명의 유병율이 보고되었고, 저형성형 법랑질 형성부전증이 가장 흔한 유형으로 조사되었다(상염색체 우성(2/8), 상염색체 열성(6/8))<sup>8)</sup>. 한편 스웨덴 북부의 한 군(Västerbotten county)에서 56,663명의 어린이를 대상으로 한 조사에서 718명당 1명의 매우 높은 유병율이 보고되었는데, 이 곳은 지역적으로 고립된 양상을 보이는 것으로 파악되었다<sup>9)</sup>. 가장 흔한 유형은 저형성형(58/79)이었고, 저성숙형(16/79), 그리고 저석회화형(5/79)의 순이었다. 그러나 스웨덴 중부에서 425,000명의 어린이를 대상으로 한 대규모연구에서는 4000명당 1명의 유병율이 보고되었고, 가장 흔한 유형은 역시 저형성형(63/105)이었으며 그 중에서도 상염색체 우성 양상의 pitted type 이었다<sup>10)</sup>. 아직 우리나라에서는 유병율의 조사가 이루어지지 않았으나 기존의 증례보고<sup>11,12)</sup>와 저자의 연구에 비추어보면 국내에도 적지 않은 환자들이 있음을 미루어 짐작할 수 있다.

#### IV. 원인유전자의 탐색

법랑질 형성부전증 관련 유전자는 법랑질 기질단백질의 분석에서부터 시작되었다. 법랑질 기질단백질의 연구에서는 발생중인 법랑질을 분획하여 여기에서 단백질을 추출 분리한 후 그 유전자를 탐색해 내는 방법이 주로 사용되어 왔다<sup>13)</sup>. 이렇게 해서 발견된 법랑질 기질단백질은 크게 두 가지로 나뉜다. 법랑질 구조단백질(enamel structural protein)로 불리우는 것으로 여기에는 아멜로제닌(Amelogenin), 에나멜린(Enamelin), 그리고 아멜로블라스틴(Ameloblastin)이 포함된다<sup>14)</sup>. 이중 아멜로제닌은 X 염색체와 Y 염색체 모두에 존재하는데, 특이하게도

Y 염색체에 존재하는 유전자가 생산하는 단백질은 법랑질 기질내의 아멜로제닌 중 약 10% 정도밖에 되지 않는다고 한다<sup>15)</sup>. 또한 아멜로제닌을 포함하는 Y 염색체의 일부가 소실된 경우에서 특이한 임상적인 양상이 보고되지 않는 것으로 보아 이 부분의 문제가 법랑질 형성부전증으로 연관될 가능성은 크지 않을 것으로 보인다. 따라서 현재까지 법랑질 형성부전증을 야기하는 것으로 알려진 모든 아멜로제닌 유전자의 돌연변이는 X 염색체에 존재하는 것에서 기인한다.

다른 한 종류는 법랑질 기질분해효소로서 두 가지가 주된 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 하나는 법랑질 기질형성 초기부터 중기까지 분비되는 matrix metalloproteinase의 일종인 에나멜라이신(Enamelysin 또는 MMP20)이고, 다른 하나는 기질형성 중반부터 성숙기까지 분비되는 serine proteinase의 일종인 캘리크라인4(Kallikrein-4)이다.

#### V. 유전형과 표현형간의 상관관계

아멜로제닌(AMELX Xp22.31-22.1; OMIM 300391) 유전자는 성염색체에 존재하기 때문에 반성유전되는 법랑질 형성부전증과 관련되어 있다. 현재까지 15개의 돌연변이가 보고되었는데 이들 연구를 통하여 어느 정도의 유전형과 표현형과의 상관관계가 밝혀진 상태이다<sup>16)</sup>. 생성된 단백질이 원활하게 분비되기 위해서 필수적인 신호를 가지고 있는 부분인 signal peptide부분에서 발생된 돌연변이는 결과적으로 법랑질 기질내에서의 아멜로제닌 단백질의 양이 부족한 결과를 초래하여 저형성증의 양상을 나타내는데, 이들의 임상적 양상은 국소적 혹은 전체적인 저형성증을 나타낸다<sup>17)</sup>. 단백질의 N-terminal부분에 발생된 돌연변이는 남자와 여자에서 각기 다른 양상을 나타내

**Table 2.** Known mutations in amelogenesis imperfecta

cDNA	Protein	Notes	references
<b>Mutations in AMELX gene</b>			
c.2T>C	p.M1T	hypoplastic	Kim et al. 2004
c.11G>C	p.W4S	hypoplastic	Kim et al. 2004
c.11G>A	p.W4X	hypoplastic	Sekiguchi et al. 2001
c.14_22del	p.I5-A8delinsT	hypoplastic	Lagerström-Fermer et al. 1995
EX3_EX7del	p.18del	hypomaturation	Lagerström et al. 1991
c.152C>T	p.T51I	hypomaturation	Lench and Winter 1995
c.155delC	p.P52fsX53	hypomaturation	Aldred et al. 1992; Lench et al. 1994
c.155C>G	p.P52R	hypomaturation	Kida et al. 2007
c.208C>A	p.P70T	hypomaturation	Collier et al. 1997; Hart et al. 2000
c.230A>T	p.H77L	hypomaturation	Hart et al. 2001
c.385delC	p.H129fsX187	hypoplastic	Sekiguchi et al. 2001
c.420delC	p.Y141fsX187	hypoplastic	Green et al. 2000
c.473delC	p.P158fsX187	hypoplastic	Lench and Winter 1995
c.541delC	p.L181fsX187	hypoplastic	Kindelan et al. 2000; Hart et al. 2001
c.571G>T	p.E191X	hypoplastic	Lench and Winter 1995
<b>Mutations in ENAM gene</b>			
c.157A>T	p.K53X	AD	Mårdh et al. 2002
c.211-2A>C	p.M71-Q157del	AD	Kim et al. 2005
c.534+1G>A	p.A158-Q178del	AD	Rajpar et al. 2001
c.536G>T	p.R179M	AD	Gutierrez et al., 2007
c.588+1delG	p.N197fsX277	AD	Kida et al. 2001, Hart et al. 2003, Kim et al. 2005
c.737C>A	p.S246X	AD	Ozdemir et al. 2005
c.1020-1021ins AGTCAGTACC AGTACTGTGTC	p.V340-M341ins SQYQYCV	AR/AD	Ozdemir et al. 2005
c.1258-1259insAG	p.P422fsX448	AR/AD	Hart et al. 2003
<b>Mutations in MMP20 gene</b>			
c.954-2A>T	p.I319Fs338X or p.I319X		Kim et al. 2005
c.678T>A	p.H226Q		Ozdemir et al. 2005
c.102G>A	p.W34X		Papagerakis et al. 2008
<b>Mutations in KLK4 gene</b>			
c.458G>A	p.W153X		Hart et al. 2004
<b>Mutations in FAM83H gene</b>			
c.973C>T	p.R325X		Kim et al. 2008
c.1192C>T	p.Q398X		Kim et al. 2008

AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessive

는 것으로 보고되고 있는데<sup>18)</sup>, 남자의 경우 저형성형의 양상을 보이며 약간의 착색도 포함하고 있는데, 이는 남자는 단지 한 개의 X 염색체만 가지고 있기에 더욱 그 양상이 뚜렷한 것으로 보인다. 한편 C-terminal 부위에서 발생된 돌연변이의 경우 남녀 공히 저형성증의 양상을 보인다.

에나멜린(ENAM 4q21; OMIM 606585) 유전자는 4번 염색체의 법랑질 및 상아질 관련 유전자가 모여있는 부위에 위치하면서 아멜로블라스틴(AMBN 4q21; OMIM 601259) 유전자 바로 옆에 위치한다. 에나멜린 유전자의 돌연변이는 현재까지 8개가 발견되었는데, 이들의 임상적인 특징은 저형성증으로 에나멜린 역시 법랑질의 두께와 연관이 있음을 알 수 있다. 많

은 경우에 있어서 저형성된 양상이 수평으로 분포된 홈(groove)을 가지고 있다<sup>19)</sup>. 또한 특이하게도 상염색체 열성의 경우도 보고된 바가 있는데<sup>20)</sup>, 보인자(carrier)의 경우 작은 원형의 저형성된 부위가 관찰된다고 하였다. 동일한 유전적 변이를 가지고 있는 경우에도 서로 다른 가족간에 상이한 양상을 보이는 경우가 많다. 유전적 변이의 표현도(expressivity)가 다양하며<sup>4,5)</sup>, 심지어 유전적 변이를 가지고 있는 경우에도 임상적 양상을 발견하지 못하는, 즉 투과도(penetrance)가 완전치 못한 경우도 보고된 바 있다<sup>6)</sup>.

상염색체 열성 저형성형 법랑질 형성부전증의 경우 단백분해 효소인 에나멜라이신(MMP20 11q22; OMIM 604629)과 켈

리크라인 4(*KLK4* 19q13.3-q13.4; OMIM 603767)가 원인으로 밝혀졌다. 현재까지 에나멜라이신의 경우 3개<sup>21-23)</sup>, 캘리크라인 4의 경우 1개의 돌연변이가 발견되었다<sup>24)</sup>. 이들의 임상적 양상은 법랑질의 저성숙으로 인해서 법랑질의 강도가 낮고 갈색의 착색을 보인다. 이는 이들 효소의 활성이 잔존 기질 단백질의 완전한 분해와 제거에 필수적인데, 돌연변이에 의해서 이 과정이 원활하게 이루어지지 않은 것이 원인으로 여겨진다.

TDO (Tricho-dento-osseous) 증후군은 특징적인 3가지의 주된 증상을 가지고 있는데, 출생시 매우 곱슬거리는 머리카락, 우상치(taurodontism)와 법랑질 저형성증, 그리고 증가된 골밀도가 그것이며, 기타 증상으로는 손발톱이 잘 부서지는 양상이 있다. *DLX3* 유전자의 4 bp 결실(c.571\_574delGGGG)이 여러 TDO 가족에서 발견되었는데, 이는 이들이 공통적인 조상을 가지고 있음을 의미한다<sup>25)</sup>. 또한 우상치를 동반한 저성숙-저형성형의 법랑질 형성부전증의 경우에 *DLX3* 유전자의 2 bp 결실(c.561\_562delCT)이 그 원인으로 보고된 바 있다<sup>26)</sup>. 그러나 최근 동일한 유전적 결함을 가진 다른 가족들이 발견되었는데, 이들에게서 머리카락이 가늘고 척추부위에서 증가된 골밀도 등의 증상이 보고되었다<sup>27)</sup>. 따라서 *DLX3* 유전자의 2 bp 결실(c.561\_562delCT)이 TDO 증후군의 증상을 일부 나타내는 것으로 보이나, 앞으로 추가적인 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

저석회화형 법랑질 형성부전증에 관해서는 알려진 바가 없었으나, 유전적 연관성이 8번 염색체(8q24.3)에 있음이 밝혀졌고<sup>28)</sup> 최근 *FAM83H*가 원인유전자로 밝혀지게 되었다<sup>29)</sup>. 현재 이 유전자의 기능에 대해서는 알려진 바가 없으나 앞으로 활발한 연구를 통하여 법랑질 형성과 석회화에 있어서 그 역할이 규명될 것으로 기대된다.

## Ⅵ. 결 론

많은 연구에도 불구하고 법랑질의 형성과 유전적 병인에 대해서 아직 완전히 설명되지 않는 부분이 많다. 이들의 완전한 이해를 통해 생체외에서의 법랑질 합성 및 생체내 응용의 기반이 마련됨과 더불어 인체내의 다른 석회화조직의 병변조절에도 적용될 수 있을 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Nanci A: Ten Cate's Oral Histology Development, Structure, and Function. Vol, 6th ed. Mosby, St. Louis, MO, USA, 2003.
2. Hu JC, Chun YH, Al Hazzazzi T, et al.: Enamel formation and amelogenesis imperfecta. Cells Tissues Organs, 186:78-85, 2007.
3. Witkop CJ, Jr.: Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited:

- problems in classification. J Oral Pathol, 17:547-553, 1988.
4. Kida M, Ariga T, Shirakawa T, et al.: Autosomal-dominant hypoplastic form of amelogenesis imperfecta caused by an enamelin gene mutation at the exon-intron boundary. J Dent Res, 81:738-742, 2002.
5. Hart PS, Michalec MD, Seow WK, et al.: Identification of the enamelin (g.8344delG) mutation in a new kindred and presentation of a standardized ENAM nomenclature. Arch Oral Biol, 48:589-596, 2003.
6. Kim JW, Seymen F, Lin BP, et al.: ENAM mutations in autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. J Dent Res, 84:278-282, 2005.
7. Wright JT: The molecular etiologies and associated phenotypes of amelogenesis imperfecta. Am J Med Genet A, 140:2547-2555, 2006.
8. Chosack A, Eidelman E, Wisotski I, et al.: Amelogenesis imperfecta among Israeli Jews and the description of a new type of local hypoplastic autosomal recessive amelogenesis imperfecta. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 47:148-156, 1979.
9. Backman B, Holm AK: Amelogenesis imperfecta: prevalence and incidence in a northern Swedish county. Community Dent Oral Epidemiol, 14:43-47, 1986.
10. Sundell S, Valentin J: Hereditary aspects and classification of hereditary amelogenesis imperfecta. Community Dent Oral Epidemiol, 14:211-216, 1986.
11. 박중하, 김재곤, 백병주, 등: 법랑질 형성 부전증에 관한 증례 보고. 대한소아치과학회지, 25:598-603, 1998.
12. 백병주, 김상훈, 이승익, 등: 법랑질형성부전증에 대한 증례보고. 대한소아치과학회지, 27:499-504, 2000.
13. Smith CE, Pompura JR, Borenstein S, et al.: Degradation and loss of matrix proteins from developing enamel. Anat. Rec., 224:292-316, 1989.
14. Hu JC, Simmer J: Developmental biology and genetics of dental malformations. Orthod Craniofac Res, 10:45-52, 2007.
15. Ikawa T, Kakegawa A, Nagano T, et al.: Porcine amelogenin is expressed from the X and Y chromosomes. J Dent Res, 84:144-148, 2005.
16. Wright JT, Daly B, Simmons D, et al.: Human enamel phenotype associated with amelogenesis imperfecta and a kallikrein-4 (g.2142G>A) proteinase mutation. Eur J Oral Sci, 114 Suppl 1:13-17; dis-

- cussion 39-41, 379, 2006.
17. Kim JW, Simmer JP, Hu YY, et al.: Amelogenin p.M1T and p.W4S mutations underlying hypoplastic X-linked amelogenesis imperfecta. *J Dent Res*, 83:378-383, 2004.
  18. Ravassipour DB, Hart PS, Hart TC, et al.: Unique enamel phenotype associated with amelogenin gene (AMELX) codon 41 point mutation. *J Dent Res*, 79:1476-1481, 2000.
  19. Mardh CK, Backman B, Holmgren G, et al.: A non-sense mutation in the enamelin gene causes local hypoplastic autosomal dominant amelogenesis imperfecta (AIH2). *Hum Mol Genet*, 11:1069-1074, 2002.
  20. Hart TC, Hart PS, Gorry MC, et al.: Novel ENAM mutation responsible for autosomal recessive amelogenesis imperfecta and localised enamel defects. *J Med Genet*, 40:900-906, 2003.
  21. Kim JW, Simmer JP, Hart TC, et al.: MMP-20 mutation in autosomal recessive pigmented hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Genet*, 42:271-275, 2005.
  22. Ozdemir D, Hart PS, Ryu OH, et al.: MMP20 active-site mutation in hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Dent Res*, 84:1031-1035, 2005.
  23. Papagerakis P, Lin HK, Lee KY, et al.: Premature stop codon in MMP20 causing amelogenesis imperfecta. *J Dent Res*, 87:56-59, 2008.
  24. Hart PS, Hart TC, Michalec MD, et al.: Mutation in kallikrein 4 causes autosomal recessive hypomaturation amelogenesis imperfecta. *J Med Genet*, 41:545-549, 2004.
  25. Price JA, Wright JT, Kula K, et al.: A common DLX3 gene mutation is responsible for tricho-dento-osseous syndrome in Virginia and North Carolina families. *J Med Genet*, 35:825-828, 1998.
  26. Dong J, Amor D, Aldred MJ, et al.: DLX3 mutation associated with autosomal dominant amelogenesis imperfecta with taurodontism. *Am J Med Genet A*, 133:138-141, 2005.
  27. Wright JT, Hong SP, Simmons D, et al.: DLX3 c.561\_562delCT mutation causes attenuated phenotype of tricho-dento-osseous syndrome. *Am J Med Genet A*, 146:343-349, 2008.
  28. Mendoza G, Pemberton TJ, Lee K, et al.: A new locus for autosomal dominant amelogenesis imperfecta on chromosome 8q24.3. *Hum Genet*, 120:653-662, 2007.
  29. Kim JW, Lee SK, Lee ZH, et al.: FAM83H Mutations in Families with Autosomal-Dominant Hypocalcified Amelogenesis Imperfecta. *Am J Hum Genet*, 82:489-494, 2008.