



### 저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원 저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리와 책임은 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)



치의학 석사학위논문

## 치아 우식의 유전적 요소 분석

Review of Genetic influence on dental caries

2015년 1월

서울대학교 대학원  
치 의 학 과  
이 은 진

# 치아 우식의 유전적 요소 분석

지도교수 김 정 육

이 논문을 이은진 석사학위논문으로 제출함

2015년 1월

서울대학교 대학원

치 의 학 과

이 은 진

이은진의 석사학위논문을 인준함

2015년 1월

위 원 장 서 병 무 (인)

부 위 원 장 김 정 육 (인)

위 원 이 신 재 (인)

# 목 차

## 국문초록

### 1. 서론

#### 1.1. 치아우식

#### 1.2. 치아우식의 유병율

### 2. 치아우식 위험 요인

#### 2.1. 숙주 요인

#### 2.2. 환경 요인

##### 2.2.1. 사회경제적 요인

##### 2.2.2. 식이

##### 2.2.3. 불소

#### 2.3. 미생물 요소

### 3. 우식 위험도 평가

### 4. 숙주의 유전 요인

#### 4.1. 유전 요인에 집중하는 의학적 근거

#### 4.2. 치아 우식 연구 배경

#### 4.3. 후보유전자 선정

#### 4.4. 법랑질 형성 관련 유전자

4.4.1. Enamelin

4.4.2. Amelogenin X, Amelogenin Y

4.4.3. Ameloblastin

4.4.4. Tuftelin 1

4.4.5. Matrix metalloproteinases 13, 20

#### 4.5. 타액 관련 유전자

4.5.1. Carbonic anhydrase isoenzyme VI

4.5.2. Lactotransferrin

#### 4.6. 기타 유전자

4.6.1. HLA

4.6.2. ACTN2, MPPE2

### 5. 결론

### 참고 문헌

### 영문 초록

# 논문초록

## 요약 (국문초록)

치아 우식이란, 세균 감염이 원인이 되어 세균이 생산하는 젖산 및 피루브산 등의 유기산에 의해 치아 경조직의 탈회와 파괴로 이어지는 질병이며, 발병에는 숙주 요인, 환경 요인, 미생물 요인이 복합적으로 작용하는 다인성 질병이다. 치아 우식에서 유전학적 요소의 중요성을 인지하고, 새로운 위험도 평가 개발에 적용할 뿐 아니라 적극적인 치료 및 예방 전략 수립이 필요할 것으로 사료된다. 높은 우식 위험도를 가진 환자에게는 개별화된 예방 및 치료 계획을 세워 개인의 전반적인 치과 치료의 성공률을 높일 뿐 아니라, 지역 사회 전반의 구강건강 상태도 향상시키게 될 것이다.

과거부터 치아 우식증에 대한 유전적 요소의 기여에 대한 증거는 쌍생아 연구, 마우스 유전자 분석 및 유전자 변형 연구가 있어왔다. 최근 많은 학자들의 연구 끝에 치아 우식의 발병에 영향을 미치는 유전자 중 강력한 연관성을 보이는 유전자는 enamelin (ENAM), amelogenin X (AMELX), ameloblastin (AMBN), tuftelin 1 (TUFT1), matrix metalloproteinase 13 (MMP13), matrix metalloproteinase 20 (MMP20), carbonic anhydrase isoenzyme (CA6), HLA(human leucocyte antigen), ACTN2(actinin alpha 2), 그리고 MPPED2(metallophosphoesterase domain containing 2)로 밝혀졌다.

전장유전체 연관분석(genome-wide association study, GWAS)을 이용하여 현재까지의 연구된 결과들을 검증하고, 치아 우식의 위험성과 관련된 또 다른 유전자 다형성을 찾는 노력이 계속되어야 할 것이다. 또한, 인종별, 지역별 유전자 다형성 빈도의 차이를 고려한 방법을 개발되어야 할 것이다.

.....

주요어 : 유전자, 치아 우식, 에나멜린, 아멜로제닌,

아멜로블라스틴, 터프텔린

학 번 : 2011-22474

# 1. 서론

## 1.1. 치아 우식

치아 우식이란, 세균 감염이 원인이 되어, 세균이 생산하는 젖산, 피루브산 등의 유기산에 의해 치아 경조직의 탈회와 파괴로 이어지는 질병이다. 치아 우식의 발병은 숙주 요인, 환경 요인, 미생물 요인이 복합적으로 작용하게 된다. 치아 우식을 조기에 발견하기 위한 노력과 예방을 위한 노력으로 치아 우식의 유병율과 심각도가 낮아지는 추세이기는 하나[1], 치아 우식은 여전히 치아상실의 제 1 원인이며(46.43%), 삶의 질에도 큰 영향을 미친다[2,3]. 환경 요인에 대한 숙주 요인, 그 중에서도 유전자의 상대적 역할에 대한 연구는 수십 년 동안 기초 및 임상에서 이루어져 왔다.

치아 우식의 발병에 관련된 유전자의 역할에 대한 연구는 수십 년 동안 집중적으로 연구되고 있지만, 아직 많은 임상가들의 관심은 이미 발생한 치아 우식을 어떻게 치료할 지에 집중되어 있다. 이는 “타고나는 것”이 얼마나 치아 우식의 취약 여부에 영향을 미치는지 뚜렷이 밝혀진 바 없기 때문이다. 본 논문에서는 치아 우식에 관련된 유전자 연구의 역사를 간략히 소개하고 유전적 요소를 정리·분석함으로써 치의학 영역의 영원한 숙제인 치아 우식의 맞춤형 예방책이 구축될 수 있는가에 대한 해답을 제시 할 것이다.

## 1.2 치아 우식의 유병율

2012년 국민건강통계에 따르면, 치아 우식은 유병율과 심각도가 전반적으로 감소하고 있다. **표1.**을 참고하면 만 19세 이상에서 영구치 우식 유병율은 2007년에 비해 2010년에는 38.6%에서 33.5%로 약 5% 감소하였다 [4]. 2012년 국민건강 실태조사 결과에 따르면 5세의 유치 우식 경험자율은 남자 36.22%, 여자 32.73%로, 평균 34.52% 였고, 15세의 영구치 우식 경험자율은 남자 20.03%, 여자 18.33%로, 평균 19.23% 였다[5].

년도	영구치 우식 유병율 (19세 이상)		
	계	남	여
2007	38.6	41.1	36.1
2008	35.2	37.3	33.1
2009	33.8	36.9	30.6
2010	33.5	37.1	30.0

표1. 2007-2010년 사이의 영구치 우식 유병율 변화 추이 [4]

## 2. 치아 우식의 위험 요인

치아 우식을 유발하는 위험 요소에 대한 이해는 효과적인 예방을 위해 중요하다. 치아 우식은 다인성 질병이며, 위험 요인은 크게 숙주요인, 환경요인, 미생물 요인으로 분류할 수 있다.

### 2.1. 숙주요인

숙주요인에는 법랑질의 형태 및 강도, 타액의 분비량 및 성분 등이 있다. Sanchez-Perez 등과 Helderman P 등은 치아의 소와 열구 등의 형태가 영향을 미친다고 하였고[6,7], Helderman P 등과 Zero 등은 향후 치아

우식의 가장 좋은 예측 인자 중 하나는 개인의 과거 우식 경험이라고 했다[7,8].

Paul C 등은 비자극 타액 분비율은 치아우식 위험도를 측정하는데 꽤나 강력한 예상지표임을 밝혀냈다[9]. 정상 비자극 타액은 0.3~0.4 ml/min이며, 0.1 ml/min 미만은 비정상으로 간주된다[10]. 많은 임상가들이 동의하는 바로 정상 자극 타액 분비율은 0.7 ml/min 이상이며, 이 수치보다 낮을 경우 치아우식의 위험도가 높다고 할 수 있다[11,12].

또한, 법랑질의 강도, 타액의 성분 등이 치아 우식 위험도에 큰 영향을 준다. 본 논문에서는 법랑질 형성에 관련된 유전자 및 타액의 성분에 영향을 미치는 유전자에 초점을 맞출 것이다.

## 2.2. 환경 요인

### 2.2.1. 사회경제적 요인

2012년 국민건강통계에 따르면, 영구치우식 유병율은 가정의 소득수준에 반비례했다. 소득 범주를 각각 25% 범주로 나누었을 때, 하위 25%에 해당하는 “하”의 경우, 만 19세 이상 인구의 영구치우식 유병율은 41.9%에 달하였고, “중하”, “중상”, “상”으로 소득수준이 높아질수록 만 19세 이상 인구의 영구치우식 유병율은 각각 35.9%, 29.6%, 31.2%로 감소하였다. 치면 세마 필요자율 역시 각각 68.2%, 64.5%, 60.5%, 58.1%로 감소하였다. 반면, 우식 경험 영구치 지수는 각각 7.0, 6.5, 6.5, 7.0로써 유사한 수준을 보였다[4]. 이러한 통계는 소득수준과 무관하게 우식을 경험하는 정도는 비슷할 수 있으나, 사회 경제적 수준이 낮을수록 구강 위생을 관리하는 능력 및 치과에 대한 접근성이 부족함을 의미할 수 있다.

### 2.2.2. 식이

Stephan RM에 의해 제시된 스텔판 곡선은 식이 빈도의 중요성을 제시했다[13]. 따라서 치아 우식의 위험성을 낮추는 방법 중 하나로 환자 스스로 하루 동안의 식이 일지를 기록하고, 치과의사와 함께 평가해 보는 것이 도움이 될 것이다. 특히, 설탕은 인체에서 바로 사용될 수 있는 에너지의 원천이자 기분을 단맛을 느끼게 하는 기호식품이다. 설탕과 치아 우식 사이의 관계는 과거부터 잘 확립되어 왔다. Gustafsson B 등은 436명을 5년간 추적한 실험을 통해 설탕섭취와 치아 우식과의 상관관계를 밝혔다. 치아에 부착성이 강한 음식일수록 우식 위험도는 더욱 증가한다고 하였다[14]. 설탕 섭취에 영향을 줄 수 있는 것은 사회경제적 위치, 개인

의 맛에 대한 민감도, 신체의 포도당 요구 정도, 호르몬과 심리 상태 등이 될 수 있을 것이다.

### 2.2.3. 불소

불소의 사용은 치아 우식의 유병율을 감소시키고 치아 우식의 진행 속도를 감소시켰다[15]. 불소가 초기 치아 우식을 제어하는 기작은 건강한 법랑질의 탈회를 억제하고 탈회된 법랑질의 재석회화를 촉진하므로써 일어난다[16]. 불소에 노출 될 수 있는 경로는 개인적으로는 불소치약 혹은 불소양치액의 사용, 지역 사회적으로는 수돗물 불소화 사업, 그리고 전문가의 도움으로는 전문가 불소바니시 도포 등이 있다.

## 2.3. 미생물요소

치아 우식에 깊이 관련되어있는 두 가지의 미생물은 *S. mutans*와 *lactobacilli*이다. *S. mutans*의 존재는 새로운 우식 병변의 증가에 영향을 미치고, *lactobacilli*는 우식 병변이 진행되어 공동을 형성하는데에 영향을 미친다[17,18]. *lactobacilli*는 고 탄수화물 식이 시에 증가되고, 이 미생물의 존재는 구강 내가 산성 환경이라는 것을 의미한다[18].

## 3. 우식 위험도 평가

우식 위험도 평가란 일정 기간 동안 치아 우식이 발생할 가능성을 측정하는 것이다. 평가 결과 높은 우식 위험도를 가진 환자에게는 개별화된 치료 계획을 세울 수 있는데, 이것은 개인의 전반적인 치과 치료의 성공률을 높일 뿐 아니라, 지역 사회 전반의 구강건강 상태도 향상시킬 것이라 기대된다[19].

오늘날 사용되고 있는 우식 위험도 평가법 중 세 가지는 첫째, Bratthall과 H Petersson이 제시한 Cariogram, 둘째, 미국 소아치과 학회 (American Academy of Pediatric Dentistry, AAPD)가 제시한 Caries Assessment Tool, 그리고 셋째, 미국 치과 협회 (American Dental Association)가 제시한 American Dental Association Caries Assessment Form이 있다. Cariogram은 개인의 다양한 위험 요인에 가중치를 준 그래프 모델을 사용하여 설명한다. Cariogram은 아동과 성인 모두를 위해 설계되었고, 뒤에 언급된 두 가지 방법은 아동에게 최적화 되어있으며 나이에 따라 세분화하여 설계되어 있다[20-22].

이러한 치아 우식 위험도 평가 도구를 통해 알 수 있는 바와 같이, 치아 우식은 다인성 질병이다. 하지만 이러한 평가 도구를 고찰해 보면, 치아 우식의 유전학적인 측면에 대해서는 강조가 부족함을 알 수 있다. AAPD Caries Assessment Tool에서 어머니의 영향을 고려하고, ADA Tool에서 형제의 영향을 고려하지만 미약하다. 이러한 제한점은 위험 요인을 계산하는데 특정 유전자를 포함시키는 것이 얼마나 어려운지에 대한 방증이 되기도 한다[23].

## 4. 숙주의 유전 요인

### 4.1. 유전요인에 집중하는 의학적 근거

이미 밝혀져 있는 바와 같이, 사람에게서 질병과 연관된 많은 기질과 특성은 유전된다. 특히 유전자의 영향을 많이 받는 질병은, 유전자에 대한

사전 정보가 질병의 위험도를 예측할 수 있고 조기 진단뿐만 아니라 최상의 치료 결과를 얻을 수 있으므로 더욱 중요하다.

현재 의료계에서는 유방암이 유전형 마커로 조기진단을 이룩하는 훌륭한 예를 보여주고 있다. Antoniou A 등의 저술에 의하면 BRCA1과 BRCA2가 유방암 취약 유전자로 알려져 있고, 임상적으로 유의한 유전자 변이는 1/500-1/300의 비율로 발견된다고 한다. 이러한 집단에서는 유방암의 전생애 위험도가 45-80% 증가하며, 난소암은 40% 증가한다[24]. 유방암 위험도가 높은 것으로 밝혀진 여성에게는 주기적인 검사 및 적극적인 처치를 하게 되고, 필요에 따라서는 예방적 유방절 제술을 시행하기도 한다[25].

최근에는 이러한 개념을 치의학에서도 치아 우식 및 치주질환에 적용하려는 노력이 시도되고 있다. 치과 질환의 유전학적 중요성을 인지하고, 새로운 위험도 평가 개발에 적용할 뿐 아니라 적극적인 치료 및 예방 전략 수립이 필요할 것으로 사료된다.

## 4.2. 치아 우식 연구 배경

치아 우식증에 대한 유전적 요소의 기여에 대한 증거는 Bachrach FH 등에 의해 실시된 쌍생아 연구로부터 시작되었다. 평균적으로 이란성 쌍생아 (Dizygotic, DZ) 간에는 50%의 유전자를 공유하고, 일란성 쌍생아 (Monozygotic, MZ) 간에는 100%의 유전자를 공유한다. 따라서 쌍생아 비교법은 유전 변이를 확인할 수 있는 유용한 방법이지만, MZ와 DZ 모두 출생 전 후의 환경이 유사하다는 전제로 진행된다는 데에 한계점이 있다. 총 301쌍 중 일란성 130쌍과 이란성 171쌍(동성 90쌍 / 이성 78쌍)의 치아 우식 유병율을 평가한 결과 이란성 쌍생아 간에는 다양한 치아 우식 유병율을 보인 반면, 일란성 쌍생아 간에는 보다 유사한 유병율을 나타냈다. 결론적으로 연구자들은 치아 우식의 발생에 유전적 영향이 큰 부분을 차지할 것이라고 제안했다[26].

Kurihara Y 등은 마우스에 *S. mutans* (serotype C)를 접종한 후 치아 우식이 발생하는 것을 관찰한 결과, 서로 다른 종의 마우스와 서로 다른 유전적 소인에 따라 치아 우식에 대한 감수성이 차이가 있다고 보고했다 [27].

Suzuki N, Kurihara Y 등은 마우스에서 치아 우식 감수성에 연관된 것으로 알려진 특정 염색체 영역을 연구했다. 두 가지 종의 마우스에서 발견된 염색체영역은 17번 염색체에서 각각 BALB/2,1 (H-2D/D 치아 우식 감수성이 높음) 와 C3H/HeJ (H-2K/K 치아 우식 감수성이 낮음) 이였다. 치아 우식 유발 식이에 노출한 90 일 후, 두 군 모두 유의한 차이의 치아 우식이 발생했다 (표2). 치아 우식 감수성이 낮은 C3H/HeJ에서 추출된 MHC (H-2) 영역을 치아 우식 감수성이 높은 BALB/2,1에 주입되었을

때, 기존의 BALB/2,1보다 치아 우식 점수가  $57.6 \pm 7.8$ 로 유의하게 낮아졌다. 이러한 결과는 유전적 요인이 치아 우식에 영향을 미친다는 것을 의미한다[28].

Mouse strain	Caries score
BALB/cJ (caries prone)	$286.5 \pm 16.4$
C3H/HeJ (caries resistant)	$8.8 \pm 2.4$
BALB/cJ + MHC (H-2) region from caries resistant C3H/HeJ strain	$57.6 \pm 7.8$

표2. 마우스종의 차이에 따른 치아 우식 점수 (평균 $\pm$ 표준편차) [28]

### 4.3. 후보유전자 선정

본 논문에서는 치아 우식을 일으키는 여러 요소 중 숙주의 유전적 요소에 관한 부분을 집중적으로 다룰 것이며, 분석의 순서는 다음과 같다. 치아 우식에 영향을 미칠 수 있는 숙주 요소를 법랑질 형성에 관련된 부분, 타액의 성분에 관련된 부분, 그리고 기타 부분으로 나누고, 이에 관련된 유전자를 상관도가 높은 순서로 소개하고자 한다.

### 4.4. 법랑질 형성 관련 유전자

후보 유전자는 다음과 같은 기준으로 선정되었다. (1) 치아 발생 기전 혹은 법랑질의 광화과정에 영향을 미쳐야 하며 (2) 염기서열을 알고 있는 유전자 이여야 한다. 이렇게 선정된 후보 유전자는 다음과 같다.

(1) enamelin (ENAM)

- (2) amelogenin X (AMELX), amelogenin Y (AMELY)
- (3) ameloblastin (AMBN)
- (4) tuftelin 1 (TUFT1)
- (5) matrix metalloproteinase 13 (MMP13),  
matrix metalloproteinase 20 (MMP20)

미국 국립생물정보센터(National Center for Biotechnology Information, NCBI)와 약리유전학 정보원(Pharmacogenomics Knowledge Implementation, PGKB)의 데이터 베이스에서 해당 유전자들의 기 특성화 된 단일염기 다형성 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)에 대한 정보를 각각의 유전자별로 얻었다. (**표 3**)

Gene	Locus	Marker public ID	Genotypic variation	Minor allele frequency	Frequency observed
enamelin (ENAM)*	4q13.3	rs3796704	G→A	0.04	overall studied population
amelogenin X (AMELX)*,#	Xp22.31 -p22.1	rs17878486*	T→C	0.20	overall studied population
		rs946252#	C→T	0.37	only caries experienced population
ameloblastin (AMBN)*	4q21	rs34538475	G→T	0.09	overall studied population
tuftelin (TUFT)*	1q21	rs3790506 rs2337360	T→C G→A	0.31 0.45	overall studied population
matrix metallo-proteinase 13 (MMP13)##	11q22.3 -22.2	rs2252070	A→G	0.27	only caries experienced population
matrix metallo-proteinase 20 (MMP20)###	11q22.3 -q23	rs1784418	C→T	0.42	only caries experienced population

**표 3.** Candidate gene markers studied [\*29, \*\*30, #31, ##32, ###33]

#,##,### only for caries experienced population

\* observed in the overall studied population

#### 4.4.1. enamelin (ENAM)

치아의 법랑질은 인체에서 가장 광화된 조직이다. 크리스탈화의 시작과 성장은 세포외 기질을 구성하는 독특한 법랑질 단백질과 단백질 분해 효소가 정확한 시간 및 위치에서 분비되고, 가공되고, 분해되는지에 의해 조절된다. 법랑 기질의 형성에 기여하는 대표적인 단백질은 amelogenin, ameloblastin, enamelin 등이 있다[34]. 독특한 법랑질 세포외기질 단백질의 형성은 여러 개의 특정 유전자의 발현을 필요로 하는데, 그래야만 수산화 인회석 결정체에 의해 밀집된 고도로 질서화된 프리즘 패턴으로 성숙할 수 있다[35].

enamelin은 법랑질 세포외기질 단백질 중 가장 크고 (180–190 kDa), 이 분자량의 약 3 분의 1은 글리코실화(glycosylation)가 차지한다. enamelin은 비교적 적은 양이 검출되며, 여러 기질 단백질 중 1–5%만을 차지한다. enamelin은 크리스탈의 광화 시작과 조절에 관여하는 등 매우 중요한 여러 단계에서 핵심 역할을 한다[36,37,38]. 이를 코딩하는 유전자는 ENAM은 염색체 4q217에 존재하고, 이 염색체의 10개 엑손 중 8개에 코딩되어 있다[35].

James A 등은 enamelin(ENAM)가 형성 중인 법랑질 기질의 광화에 중요한 역할을 한다는 가설을 바탕으로 2억년 동안의 ENAM의 진화적 분석을 하였다. 이 연구에서는 포유류의 계보를 대표하는 ENAM의 36kDa 서열 조각을 얻었는데, 이 영역은 패턴이 잘 보존되어 있는 부분이며 특히 인산화, 당화 및 단백질 분해 사이트를 포함하는 패턴이다[39].

A Patir 등은 회귀 분석을 이용하여 91개의 케이스에서 치아 우식과 관련된 유전-환경 상호작용과 나이나 성별 등의 교란변수를 분석하였고, *S. mutans* 데이터는 상호작용 항으로서 사용되었다. *S. mutans* 균은 여러 후보 유전자 중 enamelin에만 상관관계가 나타났는데, enamelin 중 일반적인 대립형질인 T allele을 가지는 rs3796704 marker에만 유의성( $p=0.03$ )을 보였다. 이 실험은 법랑질 형성에 있어서 유전자의 다양성이 치아 우식 감수성에 영향을 준다는 주장을 뒷받침한다[29].

Shimizu T 등은 발치된 치아에서 인공적으로 치아 우식을 생성하고, 불소처리를 하며 법랑질의 미세경도를 측정하는 실험을 통해 ENAM의 rs12640848가 법랑질의 미세경도에 큰 영향을 준다고 보고하였다. 이 실험에서는 법랑질 형성에 관여하는 여러 후보 유전자들이 연구되었고, ENAM에 해당하는 SNP 샘플은 rs3796704 와 rs12640848 였다. 이 중 인공적으로 치아 우식 병소를 생성한 뒤, 미세 경도가 크게 감소한 샘플은 rs1260848 (원심면:  $P=0.02$ ) 였고, 불소를 처리한 뒤 법랑질의 미세경도가 크게 증가한 샘플 역시, rs12640848 (교합면:  $p=0.01$ )이었다[31].

Chaussain C 등의 연구에서도 enamelin 유전자 ENAM이 치아 우식 감수성에 대한 후보 유전자로 언급된다. 이 연구는 ENAM의 변이가 치아 우식 감수성을 증가시킬 수 있는지 여부를 확인하기 위해, 프랑스 내의 9 개의 병원에서 심한 치아 우식 표현형을 가진 250명의 아동과 치아 우식이 없는 149명의 아동에서 ENAM의 exon과 exon-intron의 경계 부위를 포함한 부분의 염기서열을 검사하였고, 총 23개의 SNP를 찾았다[40]. 이 중 6개의 SNP는 높은 소수 대립 유전자 빈도(minor allele frequency, MAF)로 밝혀졌고, 또 다른 6개의 SNP는 이번 연구에서 처음으로 발견

되었다. 이 중 ENAM의 rs7671281 와 rs3796704 의 대립 유전자 빈도는 각각 0.12 와 0.10 이며, 반수체형의 상호작용 분석은 생성되는 단백질의 아미노산이 바뀌는 것을 보여준다. 엑손10에 의해 코딩되는 부분이 각각 p.I648T 와 p.R763Q로 바뀌는데, 이것은 치아 우식의 감수성을 2.66배로 증가시킨다. 이러한 연구 결과는 연구 집단에서 치아 우식 감수성 유전자 후보로 ENAM을 지지한다[40]. 흥미롭게도, rs7671281와 rs3796704는 모두 엑손 10에 위치하고 있으며, ENAM의 서열에 아미노산을 변화를 유도한다 (각각 Ile>Thr 와 Arg>Gln). 이 두 위치는 포유류 ENAM의 진화 계보에 변수로 간주된다[알하마시]. Ile>Thr은 다양한 포유류에서 관찰되는데, 이소류신은 비극성을 띠는 지방족 잔기이고, 트레오닌은 극성을 띠는 작은 잔기임에도 불구하고, 이러한 교체는 중성을 유지할 수 있다. 또, 후자는 트레오닌 인산화 된 것으로 예측하기 쉽지 않았다. 이러한 차이로 이 부분의 변화가 ENAM 기능을 미약하게 수정하는 것을 알 수 있다 [40].

반면, ENAM이 치아우식에 영향을 주는 유전자로써 충분한 상관성을 가지지 못한다는 주장들도 많이 있다. Slayton RL 등의 연구에서는 6개의 후보 유전자로 ENAM, AMELX, AMBN, TUFT1, TFIP11, KLK4를 선택했다. 이 실험에서는 최소 4개의 치면에서 우식이 관찰되거나, 혹은 전혀 우식이 관찰되지 않은 3-5세 아이들의 혀점막 샘플로 부터 각 후보 유전자의 SNP를 분석했고, 카이스퀘어 검정과 회귀 분석을 통해 통계 처리를 하였는데, 단지 tuftenin(TUFT1)만 *S. mutans* 의 수준과 연관이 있다고 보고했다[41].

Deeley K 등의 연구도 치아 우식과 ENAM과의 상관성에 대하여는 의

문을 품었다. 이 실험에서는 과테말라에서 110명의 혈연관계가 없는 만 12 세 이상의 피험자로부터 수집 된 DNA 샘플을 사용했다. 연구의 분류상 44명은 낮은 우식 경험자( $DMFT \leq 2$ )였고, 66명은 높은 우식 경험자( $DMFT \geq 3$ )였다. 법랑질 형성에 영향을 주는 후보 유전자 5가지 ENAM, AMELX, AMBN, TUFT1, TFIP11가 선택되었고, 단일 염기 다형성 마커의 genotype의 분석이 시행되었다.  $DMFT$ 의 증가와 마커들의 발현 빈도를 통계 낸 결과, 흔하지 않은 amelogenin 마커를 가진 대립 유전자들만이  $DMFT$  증가에 따른 상관관계를 보였다[30].

이러한 연구들을 종합해 볼 때, *enamelin*의 발현변화에 따른 미세 정도의 차이는 치아 우식 감수성에 영향을 미칠 수 있을 것이다.

#### 4.4.2. amelogenin X (AMELX), amelogenin Y(AMELY)

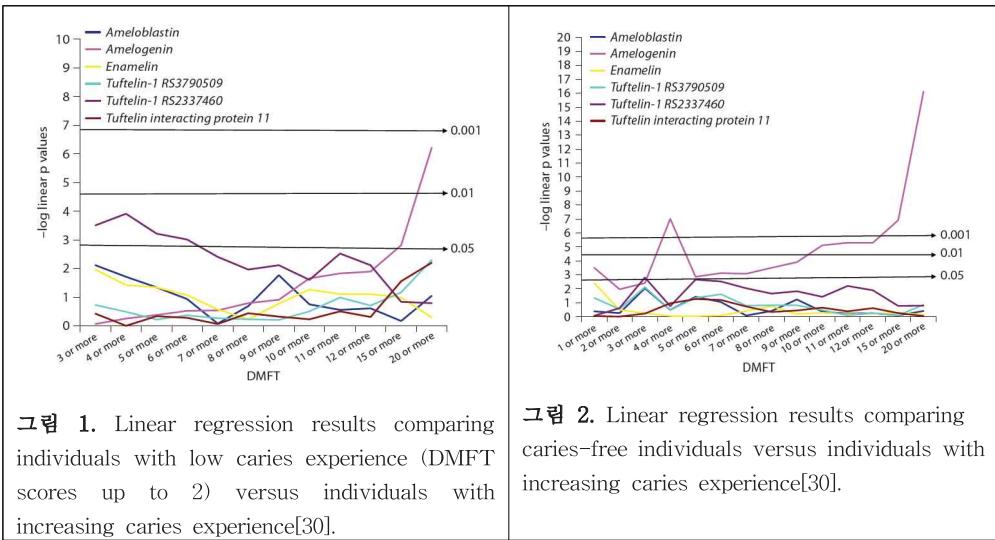
amelogenin은 고도로 보존된 단백질이며, 법랑질 유기 기질의 90%를 구성한다. 해당 유전자에 돌연변이가 생기는 경우 X-연관 법랑질 부전증이 야기될 수 있고 [43], 치아 우식의 감수성이 높아질 수 있다 [30]. 이러한 유전자와 유전자가 만들어 내는 단백질은 치아의 법랑질 형성에 관여 한다. amelogenin 유전자(AMELX)는 X 염색체의 p arm에 존재하며, 위치는  $Xp22.31-p22.1$ 이다[30].

Deeley 등의 연구 에서는 Tiquisate, Guatemala에서 비슷한 문화, 식이 및 위생 습관, 치과 방문 정도 및 불소 노출이 유사한 만 12세 이상의, 혈연 관계에 있지 않은 110명의 피험자를 모집했고, 각 개인으로부터

DNA 샘플을 수집했다. 44명은 '낮은 우식 경험자'(DMFT ≤ 2)로 지정되었고, 66명은 '높은 우식 경험자'(DMFT ≥ 3)로 지정되었다. 법랑질 형성에 관여하는 5가지의 후보 유전자 ENAM, AMELX, AMBN, TUFT1, TFIP11를 대상으로 SNP를 분석했다. 그 결과, 저빈도 amelogenin 마커의 대립유전자를 적어도 하나 이상 갖는 경우 치아 우식 경험의 증가와 상관관계를 나타냈다. 특히 '매우 높은 우식 경험자'(DMFT≥20)에서는 이 대립 유전자와 매우 높은 상관관계를 ( $P=0.0000001$ ) 보여주었다[30].

저빈도 amelogenin 마커 대립유전자를 가진 7명의 DMFT로 추가적인 분석을 할 수 있었다. 이 여성들의 나이는 19-28세였고, 역시 비슷한 구강 위생 습관과 비슷한 정도의 치과 관리를 받은 상태였다. 대부분의 치아 우식 경험은 12세의 나이에 자작되었다고 한다. 3명은 DMFT=1로 매우 낮은 치아 우식 경험을 보인 반면, 나머지는 각각 DMFT=6, 15, 17, 20로 오히려 매우 높은 치아 우식 경험을 보였다. 이러한 결과는 치아 우식과 관련된 유전자가 X-염색체 연관 우성 유전형이라는 사실을 뒷받침한다(그림1)[30].

또 다른 분석에서 DMFT=1인 여성 3명을 포함시키지 않고, 대조군으로 DMFT=0인 피험자를 포함시켰을 때, amelogenin과 DMFT 사이의 연관성은 더 강해졌다. 따라서, 대두된 또 다른 가능성은 무작위적이지 않은 X염색체-불활성화 패턴의 존재가 치아 우식 감수성에 영향을 미친다는 것이다(그림2)[30].



**그림 1.** Linear regression results comparing individuals with low caries experience (DMFT scores up to 2) versus individuals with increasing caries experience[30].

**그림 2.** Linear regression results comparing caries-free individuals versus individuals with increasing caries experience[30].

Kang 등의 실험에서는 12세 이상의 120명의 피험자에게서 DNA 샘플을 수집했다. 모든 피험자들을 WHO 기준에 의거하여 구강검진을 받았고, DMFT가 측정되었다.  $DMFT \leq 2$  인 피험자들은 낮은 치아 우식 경험자들로 분류되었고,  $DMFT \geq 3$ 인 피험자들은 높은 치아 우식 경험자들로 분류 되었다. 머리카락 샘플에서 DNA 정보를 추출했고, 세가지의 AMELX의 SNP가 분석되었다. 직접 서열화 방법으로 분석된 이들 SNP 와 치아 우식과의 상관관계에서 유의성은 다음과 같다. rs17878486 ( $P=0.242$ ) rs5933871 ( $P=0.084$ ) rs5934997 ( $P=0.059$ ). 수돗물 불소화 지역의 한국인에서 SNP rs5933871, rs5934997는 치아 우식 감수성과 밀접한 관계를 보였다고 결론 내릴 수 있다. 다시 말해, AMELX의 SNP 차이는 치아 우식 감수성에 관여를 할 것이다[44].

Shimizu 등은 필리핀, 터키, 아르헨티나, 그리고 두 지역의 브라질 인구를 포함하여 다양한 모집단을 구성하였고, 후보 유전자로는 ENAM, AMELX, AMBN, TUFT1, TFIP11를 선택했다. 후보 유전자 모두 치아

우식 경험과의 연관성을 보였으나, 이 그룹 사이에서 유의성을 보인 유전자들이 일치하는 것은 아니였다. 그중 가장 인상 깊은 유전자는 유의성을  $p=0.0007$ 로 보여준 필리핀 그룹의 AMELX rs946252이다[31].

Patir 등의 실험에서는 DMFT 지수가 8이 넘는 군에서 C 상동염색체 마커의 과발현이 관찰되었다. 이 연구 역시, AMELX와 치아 우식 비율 사이의 연관성을 보여주었다[29].

Nakahori 등에 의하면 남성의 Y 염색체에도 AMELX에 해당하는 유전자 AMELY가 존재하고, 이들은 위상동염색체 (pseudoautosomal) 가 아니다[45]. 따라서 남성에서는 치아 우식 감수성을 높이는 AMELX 대립유전자가 존재 한다 하더라도, AMELY의 활성으로 인해 보상될 수 있을 것이다[30].

AMELX 유전자의 변이가 X 염색체에 모자이시즘을 나타내는 여성에게 영향을 미치는 경우, 남성 역시 X 염색체에 하나의 유전자 사본을 가지고 있으므로 치아 우식 발생률이 증가될 것이라 예상되어야 한다[40]. 하지만 이렇게 관찰되지 않는 이유를 설명하기 위해, Y 염색체 (Yp11.2)에 상동 AMELY 유전자가 관여할 것이라는 가설이 제기되고 있다. 위에서 언급했듯이, 정상 AMELY와 활성 AMELY 유전자를 가진 남성은 자신의 X의 염색체 일부에 치아 우식 감수성 AMELX 대립 유전자를 가지더라도 이것이 보상된다[30].

치아 우식 감수성 AMELY의 역할을 설명하는 또 다른 방법은 amelogenin 단백질의 생산량을 고려하는 것이다. AMELY 유전자는

AMELX가 amelogenin을 발현하는 양의 10%정도를 발현한다[45]. 따라서 남성은 amelogenin이 추가로 생성될 수 있고, Patir는 이것이 여성보다 치아 우식 유병률이 낮은 이유를 설명하는 하나의 방법이 될 수 있다고 했다[29].

그러나, 한국의 경우 2012년 국민건강 실태조사 결과에 따르면 5세의 유치 우식 경험자율은 남자 36.22%, 여자 32.73% 였고, 15세의 영구치 우식 경험자율은 남자 20.03%, 여자 18.33% 였으며[5], 19세 이상의 영구치 우식 유병율은 남성 37.1%, 여성 30.0 % 이다[4]. 성의 차이에서 오는 amelogenin의 발현량이 치아 우식의 유일한 요인으로 설명할 수는 없다. 이러한 성별 유병률 차이는 여성의 치아가 더 이른 시기에 맹출한다는 것과, 구강 위생 관리 습관의 차이, 가사 분담의 차이 즉 식사를 준비하는 과정에서 음식 섭취 빈도 차이, 그리고 임신 호르몬의 영향 등에서 오는 것으로도 설명 가능하기 때문이다[47].

법랑질 형성부전증(Amelogenesis imperfecta, AI)은 치아 법랑질에 나타나는 유전질환이며, 원인과 임상적 양상이 다양하다. 엄밀한 의미에서의 법랑질 형성부전증은 다른 구강 외 증상을 수반하지 않는 경우를 지칭 하지만, 다른 증후군과 함께 나타나는 경우에도 이 용어로 사용되어 온 경우가 많다[48]. 법랑질 형성 부전증의 분류는 Witkop이 분류한 14종류로 구성되어 있고[49], 그 중 4가지의 분류가 광범위하게 사용되고 있다. (1) 법랑질의 두께는 얇지만 강도는 정상인 저형성형(hypoplastic), (2) 법랑질의 강도가 매우 약하고, 맹출 전에는 법랑질의 두께가 정상이지만 맹출 후에 급격히 마모되는 저석회화형(hypocalcified), (3) 법랑질의 두께는 정상 이지만 강도가 약하고 착색되어 있는 저성숙형(hypomatured), 그리고

(4) 우상치를 동반한 저성숙-저형성형(hypomatured-hypoplastic)이다[48]. 범랑질 기질의 강도가 치아 우식의 위험도를 결정하는 한 인자임을 고려할 때, 범랑질 형성 부전증의 발병에 관한 연구는 치아 우식과 유전자의 상관관계를 규명하는 데에 도움이 될 것이다.

Wright는 amelogenin의 돌연변이가 X염색체-연관 범랑질 형성부전증을 야기한다고 보고했다. AI의 표현형 및 유전자형의 관계를 규명하려는 노력 끝에 관련된 유전자의 변이, 번역된 단백질에 미치는 효과 및 단백질의 기능적 특성에 따라 표현형의 종류가 결정될 것이라고 제안되었다. 표현형의 종류는 겹치는 부분이 있어서, 저형성 및 저광화가 항상 뚜렷하게 구분 되는 것은 아니다. 치아의 광화에 관련된 유전자 (AMELX, ENAM, KLK4, MMP20)에서 23가지의 서로 다른 돌연변이가 현재까지 문헌에 보고되고 있다. 규명된 돌연변이의 대부분은 AMELX의 돌연변이이다. AMELX P70T 돌연변이는 저성숙형의 표현형과 치아의 뚜렷한 변색을 나타내는데 치경부는 불투명한 흰색이며, 치관부는 갈색을 띠게 된다[43]. AMELX 변이로 인한 범랑질 형성의 장애는 범랑질의 투과성을 높일 것이고, 치아 우식에 취약한 성질이 수반될 것이다. 이러한 연구 역시 amelogenin이 치아 우식 발병의 유전요소라는 사실을 뒷받침 한다.

반면, Slayton 등의 연구에서는 amelogenin 마커와 치아 우식 경험 사이에서 연관성을 발견하지 못했다고 했다[41]. Deeley 등의 실험 결과와 차이를 보이는 이유로는 서로 다른 연구 배경의 영향이 있을 수 있다. 지역의 차이는 미국의 아이오와 대 과테말라였고, 연령층의 차이는 3-5 세 대 12세 이상이었고, 우식 무경험자의 비율 차이는 61.1% 대 23.6%였으며, 치아 우식 판정 기준의 차이는 백색 반점 병변을 포함하는 DMFS 대

포함하지 않는 DMFT 였다[30].

#### 4.4.3. ameloblastin (AMBN)

Ameloblastin은 amelin이라고도 불린다. Ameloblastin은 법랑질 형성과정에서 초기 분비과정과 후기 성숙과정에 법랑질모세포에 의해 만들어진다. 정확히는 법랑질 형성과정 초기 내치상피 (inner enamel epithelium, IEE)가 분화되어 법랑모세포 (ameloblast)로 되는 과정에 발현된다. 특히 분비성 법랑모세포의 법랑모세포돌기(Tomes process)에 국소화 되어 있는데, ameloblastin은 amelogenin과는 다르게 법랑질 기질에서 소량만이 검출된다. 법랑질에서 단백질은 5%를 차지하고, ameloblastin은 그 단백질 들 중에서 5-10%정도를 차지한다. 이 단백질의 역할은 법랑 결정체의 길이를 늘이고, 법랑질의 광화를 조절하는 것으로 알려져 있다[46].

또한, AMBN은 세포 접착에 관여되어 있는 것으로 밝혀졌다. AMBN<sup>-5,6/-5,6</sup> 마우스에서 단층의 ameloblast는 법랑질 기질에서 분리되었고[50], 법랑질 프리즘 구조의 조율을 담당하는 Tomes prcess의 형성이 실패했다[51]. 또한 ameloblasts는 정상적인 형태를 잃고 여러겹으로 세포층을 형성하게 되었고[50], 정상 법랑질 기질의 분비가 실패하면서 저 형성 AI 표현형을 나타내게 되었다. AMBN은 피브로네틴과 혼파린에 대한 결합 부위를 통해 세포와 상호 작용하는 것으로 보고되고 있지만, 법랑질 형성 과정 중 이러한 상호 작용의 역할은 불분명하다[52,53]. AMBN의 중요한 역할인 ameloblast의 부착, ameloblast 표현형의 유지, amelogenin의 발현이 하향 조절하지 않도록 전사인자를 억제하는 일에 관여할 것으로 생각된다[39].

Krebsbach 등은 쥐의 전치에서 ameloblastin을 세포 유형에 특정한 발현을 보이며, 면역조직화된 형태로 전체 길이 서열화를 완료했다. 여러 쥐(rat)와 생쥐(mouse)의 조직에서 시행된 RNA의 노던 블롯 분석은 치아에만 발현되는 두가지 특징적인 약 1.6–2.0Kb의 염기쌍을 높은 수준으로 보여 주었다. digoxigenin으로 표지된 RNA 프로브를 사용하여 핵상 혼성화법(*in situ hybridization*)을 이용하여, ameloblastin의 조직 분포가 쥐 전치의 법랑모세포에 국한되었음을 보여주었다. 다중클론항체 (polyclonal antibody)를 이용하여 면역 조직 화학 염색법으로 쥐의 전치를 염색한 연구에서는 이 단백질들이 독특한 패턴으로 국소화되어 있음을 보여주었다 [53].

Ameloblastin 유전자는 개방형 전사틀(open-reading frame)로 422 개의 아미노산을 인코딩 하고, 약 45 kDa의 단백질로 해독된다. 해당 단백질은 산성 (PI=5.54)을 띠고, 구성 중 풍부한 아미노산은 프롤린(15.2%), 글라이신(9.9%), 및 류신(9.9%)이다. ameloblastin 유전자인 AMBN은 쥐의 5번 염색체에 위치하며, 미네랄화에 연관된 다른 유전자들 가까이에 존재한다 [53].

Ergöz 등의 연구에서는 천식을 가진 어린이들에게서 치아 우식의 비율이 높다고 발표했다. 이 연구는 천식을 가진 어린이 그룹과 천식이 없는 어린이 그룹 사이에서 치아 우식 경험 비율이 다를 것과 이러한 우식율의 차이는 법랑질 형성과 관련된 유전자의 변이에서 기인할 것을 가정했다. 천식 아동 100명의 모집은 이스탄불 대학교 의과대학의 소아과, 소아 알레르기 및 호흡기 내과에서 이루어졌고, 대조군 아동 100명의 모집은 이스탄불 대학교 치과대학의 소아치과에서 이루어졌다. 두 군 모두 6–12

세 사이의 어린이로 정의 되었다. 모든 연구 대상자는 구강 검진을 받았고, 치아 우식 정보, 천식의 위험 인자 정보, DNA 추출을 위한 타액 샘플을 제공했다. 우식 경험은 DMFT/dmft 와 DMFS/dmfs 로 점수화되었다. 11가지의 SNP 유전자형이 에나멜 형성에 관련된 유전자의 인트론 지역에서 선택되었다. 테크맨법(TaqMan chemistry)으로 PCR을 시행하여 선택된 모든 마커의 유전자형을 분석했다. 우식 경험의 유무가 천식 상태나 SNP에 따라 어떤 연관성을 띠는지, 로지스틱 회귀 분석으로 계산되었다.  $p < 0.0045$  아래의 P 값은 통계적으로 유의 한 것으로 간주 되었다. 이 연구의 결과, 로지스틱 회귀 분석은 AMBN의 rs4694075 우식 경험 사이의 관계를 ( $p < 0.004$ ) 보여 주었다. AMBN의 변이와 우식 경험 사이에 나타난 중요한 통계적 결과는 저빈도 T 대립 유전자가 예상보다 천식 아동 그룹에서 더 자주 발견된다는 것을 의미 했다. 이 결과는 부모님의 교육 수준, 양치질 습관, 검진 시 치면 세균막의 존재, 현재 치아 우식 활성 및 기타 예방 조치 시행유무에 독립적이였다[54].

Poulter 등은 동형접합체 지도화(autozygosity mapping)와 엑솜 서열화(exsome sequencing)를 사용하여 근친가족에서 육촌관계인 아동 가운데 6명은 AMBN 엑손이 삭제된 것을 확인했고, 그 중 3명은 법랑질 형성 부전증을 보였다. 이 삭제로 인해 단백질의 아미노산 서열 447-368 사이의 79개의 잔기가 없어졌다. 이들 셋은 서로 다른 표현형을 보였는데, 가장 심각하게 영향을 받은 치아는 법랑질이 얇고 프리즘 구조가 없는 형태였다. 다른 치아는 법랑질이 두껍기는 하지만 프리즘 구조가 매우 없는 형태였고, 또 다른 치아는 외관상으로는 일반 법랑질과 유사했다. 이 연구는 AMBN 돌연변이가 비증후군성 법랑질 형성부전을 일으킬 수 있다는 것을 보여주었다[39].

이러한 연구 결과들을 종합해 볼 때 ameloblastin은 법랑 결정체의 길이를 늘이고, 법랑질의 광화를 조절하며, amelogenin의 발현을 조절하므로 법랑질의 강도에 크게 영향을 미치고, 따라서 치아 우식의 위험도에도 밀접한 연관이 있을 것으로 사료된다.

#### 4.4.4. Tuftelin 1 (TUFT1)

Tuftelin은 치아 법랑질에 있는 산성 인산화 당 단백질이다. 인간에서는 TUFT1 유전자에 의해 인코딩된다[55]. Tuftelin 단백질들이 법랑질 기질내로 분비된다는 것과 법랑-상아 경계에서 발견된다는 연구도 계속되고 있다[56,57].

인간의 tuftelin을 쥐의 tuftelin과 비교 시, 주 서열은 89%가 일치한다. 390개의 아미노산을 포함하고, 변형을 거치지 않은 상태에서의 분자량은 44kD이며, 산성(PI=5.7)을 띤다[58].

최근 Mao 등의 연구에서는 tuftelin은 비광화 조직에서도 널리 발현되고, 여러 종에서도 보존되고 있다고 했다. 이 것은 우리가 기존에 한정적으로 알고 있던 기능 외에 다른 기능이 많을 것을 시사한다. 이 유전자의 발현 시작 시기가 법랑질이 광화되기 직전이라는 점과, 이 단백질이 띠는 산성 성질은 이 유전자가 광화 초기에 관여한다는 것을 강력하게 뒷받침 한다[59].

Luo 등의 실험에서 tuftelin의 과발현은 법랑질의 미소결정의 배열과 법랑질 프리즘 구조에 드라마틱한 변화를 가져온다는 것을 발견했다. 나노

규모에서나 중규모 모두에서 분명한 결함이 관찰되었다. 야생형 동물에 비해 형질 전환 동물에서 관찰 된 가장 주목할 만한 차이점은 a-축 및 b-축을 따라 에나멜 결정자가 제한되어 성장한다는 사실이다. 이것은 미소결정의 종횡비 변화로 이어진다. 형질 전환 쥐에서 미소결정 구조는 더 판상형 구조이고, 대조적으로 포유류 법랑의 미소결정 구조는 리본형 구조이며 대칭적인 모양이라는 결과를 통해, tuftelin의 과발현이 법랑질의 구조에 매우 큰 변화를 일으킨다고 결론지었다[58].

Shimizu 등은 발치된 치아에 우식 활성 환경을 모방하여 인공적으로 치아 우식을 생성하고, 각 후보 유전자(ENAM, AMELX, AMBN, TUFT1, TFIP11)의 변이들에서 법랑질의 미세경도가 어떻게 변화하는지 관찰하였다. tuftelin에 해당되는 결과는 다음과 같았다: TUFT1 rs3790506( $p=0.02$  협설면), TUFT1 rs2337360( $p=0.006$  원심면), TFIP11 rs134136( $p=0.0006$  협설면;  $p=0.009$  교합면). 이 연구의 결과로 법랑질 형성 유전자들은 법랑질과 구강 내에서 역동성 있는 광화-탈광화 작용에 영향을 주어 법랑질의 미세경도에 큰 영향을 준다고 보고하였다[31].

Patir 등의 연구에서 피험자들은 이스탄불 대학과 피츠버그 대학 기관 위원회에서 모집된 3-6세 아동이였다. WHO의 가이드라인에 따라 dmft 및 dmfs 점수를 매긴 결과, 치아 우식 무경험인 대조군이 82명, 치아 우식 유경험인 실험군이 91명 이였다. tuftelin의 rs3790506 마커의 CT 유전자형이 과발현된 그룹은 조사한 결과  $5 \leq \text{dmft}, 6 \leq \text{dmfs}$  인 그룹에서 과발현 된 것이 관찰 되었고, 유의성은 각각 ( $P=0.05$ ), ( $P=0.05$ )이였다. 그리고  $5 \leq \text{dmfs} \leq 8, 6 \leq \text{dmfs} \leq 10$ 인 그룹에서는 유의성이 각각 ( $P=0.05$ ), ( $p=0.03$ )로 나타났다. 이 연구 역시 법랑질 형성에 관련된 유전자인

tuftelin이 치아 우식 감수성에 영향을 미치는 요인일 것이라 제안한다 [31].

Slayton 등의 실험에서는 3-5 세의 어린이들에게서 구강검진을 진행하였다. 치아 우식이 최소 4개의 치면에서 발견된 어린이나 치아 우식 증거가 전혀 없는 어린이에게서 각각 협 접막의 샘플을 면봉으로 수집하였다. 6개의 후보 유전자에 대하여 각각 SNP 분석을 시행하였다. 카이 제곱 검정 및 회귀 분석을 통해 개별 유전자 효과, 환경적 영향, 유전자-환경 상호 작용을 평가했다. 세균수준과 치아 우식의 연관성으로는, *S. mutans*의 수준은 양의 상관관계, *Lactobacilli*의 수준은 음의 상관관계로 나타났다. 회귀 분석은 tuftelin 과 *S. mutans* 사이의 강한 상호 작용이 있음을 dmfs의 차이 (26.8%)로 보여주었다. 다요인성이라는 치아 우식의 질병 본성 때문에 치아 우식 감수성이 단일 유전자에 의해서 좌우 된다고 결론 내리지는 않았지만, 법랑질의 형성과 광화에 영향을 주는 유전자인 tuftelin과 *S. mutans*의 높은 수준의 조합은 치아 우식 감수성을 높인다고 결론 내렸다. 미래의 연구는 이러한 추가 요소의 식별 및 기능 분석법의 개발에 초점을 맞추어 이러한 상호 작용이 더 잘 이해 될 수 있도록 해야 될 것이라고 제안했다[41].

Patir 등의 연구에서는 tuftelin의 rs3790506 마커 및 우식 경험 사이의 연관성에 대한 증거를 발견했지만, 이 분석 모델에 *S. mutans* 레벨을 포함시켜서는 유의성이 개선되지 않은 반면[29], Slayton 등은 *S. mutans* 레벨의 상호 작용이 모델에 포함되었을 때 tuftelin 유전자의 변화와 치아 우식 사이의 연관성을 발견 할 수 있다고 했다[41]. 하지만 Patir 등의 실험에서 *S. mutans*의 모델 개입은 균의 DNA가 발견되거나 발견되지 않

거나로 측정되었고, Slayton 등의 연구에서처럼 정량적인 측정이 아니였다는 차이가 있다[29].

지금까지 언급된 유전자에 대한 각 논문의 주장을 정리하면 표4와 같다.

Genes	Slayton 등 (2005) [42]	Deeley 등 (2008) [30]	Patir 등 (2008) [29]	Shimizu T 등 (2012) [31]
ENAM	-	-	+ *	+ @
AMBN	-	-	+	+ @
AMELX	-	+	+	+ @
TUFT1	+ *	+ #	+	+ @

표4. Previously reported associations between enamel formation genes and caries susceptibility. (Shimizu T, 2012) [31]

\* *S. mutans* 의 존재 하에서만 유의미 함

# 우식에 심하게 영향 받지 않은 경우에만 유의미 함

@ 지역별로 상이함

Shimizu 등의 연구에서는 지금까지 언급된 네가지 유전자 모두 상관성을 보였으나, 그 유의미성은 나라와 인종등으로 상이함을 볼수 있고, 표5.와 같다.

	PHILIPPINES		TURKEY		ARGENTINA		BRAZIL (Curitiba)		BRAZIL (Rio de Janeiro)	
Marker and gene	genotype p-value	allele p-value	genotype p-value	allele p-value	genotype p-value	allele p-value	genotype p-value	allele p-value	genotype p-value	allele p-value
rs12640848 ENAM	0.49	0.52	0.52	0.73	0.87	0.76	0.19	<b>0.04</b>	0.58	0.29
rs946252 AMELX	0.11	<b>0.01</b>	0.1	<b>0.04</b>	0.26	0.2	0.43	0.22	0.69	0.31
rs4694075 AMBN	0.14	<b>0.007</b>	0.16	0.29	0.6	0.29	0.33	0.22	0.43	0.94
rs4970957 TUFT1	0.32	0.53	0.75	0.5	0.07	<b>0.03</b>	0.54	0.8	0.17	<b>0.04</b>
rs5997096 TFIP11	0.93	0.76	0.77	0.61	0.96	0.78	0.86	0.61	0.49	0.24

**표5.** Association results for caries experience in Filipinos and in the replication sample sets. (P<0.05은 굵은 글씨체로 나타냄) (Shimizu T, 2012) [31]

#### 4.4.5. Matrix metalloproteinase13 (MMP13), Matrix metalloproteinase20 (MMP20)

기질 단백질 분해효소 (matrix metalloproteinase, MMP)의 여러 종류와 그들의 억제제는 상아질 형성과 치아 우식의 진행에 중요한 역할을 한다. MMP2, MMP3, MMP9, TIMP1, TIMP2는 상아질의 깊이에 따라 다르게 발현하며, 이러한 사실은 상아질의 깊이에 따라 콜라겐 분해의 정도가 다를 것이라는 것을 제안한다[27,28].

MMP20은 범랑질 생성의 분비 단계에서 ameloblastin을 처리하는 효소이며[60], 이 효소의 발현은 ODAM (odontogenic ameloblast-associated protein)과 RUNX2 (runt related transcription factor 2)에 의해 조절된다[61]. 쥐의 실험에서 기능하는 MMP20의 생산이 부족한 경우 범랑질이 얇고 비정상적 구조를 띠었다[62]. MMP의 반수체기능부전 (haploinsufficiency)의 경우 범랑질 형성부전증을 일으킬 수 있고[33], MMP20의 유전적 변이와 높은 치아 우식 감수성과의 상관 관계에 비추어 볼 때, MMP20의 정상하위대립인자(hypomorphic)는 범랑질의 발생과정과 그에 따른 미세 구조에 변화를 가져 옴으로써, 치아 우식 감수성을 증가시킬 수 있을 것이라고 제안한다[63]. MMP2는 범랑질 모세포 및 상아질 모세포에 의해 발현되고 범랑질과 상아질의 생광물화 과정에서 중

요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다[33].

기질 단백질 분해효소 (matrix metalloproteinases, MMP)는 범랑질 형성의 초기 과정 동안 중요한 역할을하기 때문에 치아 우식의 발병에 관여 할 수 있다는 가정 하에, Tannure 등의 연구에서는 브라질 아동의 치아 우식 경험과 MMP20 사이의 관계를 알아보고자 하였다. 코호트 연구 디자인을 이용하여 388명의 혈연 관계가 아닌 5-14세 아동을 치아 우식 유무에 따라 분류하고, 우식에 관한 정보는 임상 구강검사를 통해, 인구 통계학적 자료와 구강 건강 습관은 설문을 통해 얻었다. 선택된 다형의 유전자형은 RT-PCR에 의해 분석되었다. 대립 유전자와 유전자형 빈도를 우식 경험 및 구강 건강 습관과 비교 하였다. 388명의 아동 중 161명 (41.5%)은 치아 우식 무경험자였고, 41명(10.6%)은 낮은 치아 우식 경험자로, 123명(31.7%)은 높은 치아 우식 경험자로 분류되었다. 평균 DMFT 는  $0.73(\text{sd}\pm1.5)$  이고, 평균 dmft는  $2.45(\text{sd}\pm2.8)$  였다. 우식 유경험 군에서 C 대립형질의 빈도는 0.58이었고, 우식 무경험 군에서의 빈도는 0.56이었다. 우식 유경험 군에서 T 대립형질의 빈도는 0.42였고, 우식 무경험 군에서의 빈도는 0.44였다. 표6.에 정리된 바와 같이, 전체 인종을 대상으로 통계를 내었을 때는 유전형질에 따른 우식정도에는 유의한 결과가 보이지 않았지만( $p=0.28$ ), 코카시안 인종 내에서 통계를 내었을 때는 유의한 상관 관계를 보였다( $p=0.032$ ). 코카시안 인종 중, 식사 사이에 단 것을 섭취하는 비율이 높으며, 동일 rs1784418 대립형질을 두 개 가진 경우, 치아 우식의 위험도가 74.61%로 증가한다고 결론 내렸다. 더불어 구강 위생 상태 와의 상관관계는( $P=0.02$ )의 유의성을 보였다[63].

Subjects (MMP20)	rs1784418 alleles		p- value	OR (95% CI)	rs1784418 genotypes			p- value
	C	T			CC	CT	TT	
<b>All ethnic</b>								
Caries free vs. experienced	181/264	141/190	0.59	0.92	50/84	81/96	30/47	0.28
Caries free vs. moderate + high	181/218	141/154	0.52	0.91	50/69	81/80	30/37	0.37
<b>Only caucasians</b>								
Caries free vs. experienced	113/144	83/106	0.99	1.00	30/49	53/46	15/30	<b>0.032</b>
Caries free vs. experienced(poor OH)	35/44	19/32	0.42	1.34	10/17	15/10	2/11	0.02

표6. Summary of the allele and genotype frequency comparisons.[63]

Tannure 등은 치아 우식 발생 과정에 관여하는 것으로 알려진 MMP2(rs243865), MMP9(rs17576), MMP13(rs2252070), 및 TIMP2(rs7501477)가 우식 수준과 어떤 관련이 있는지 확인하고자 하였다. 혈연관계에 있지 않은 3~21세의 피험자 505명을 대상으로 하였고, 우식에 관한 정보는 임상 구강검사를 통해, 구강 건강 습관은 설문을 통해 얻었다. 피험자들은 모두 불소치약을 사용하고 있었고, 해당 지역은 불소화 수돗물이 공급되는 지역이었다. 선택된 다형의 유전자형은 RT-PCR에 의해 분석되었고, 대립 유전자와 유전자형 빈도, 우식 경험 유무에 따른 관계가 분석되었다[80].

피험자 505명 중 치아 우식이 없는 피험자는 212명 이었고, 평균 DMFT는 0.73( $SD \pm 1.53$ ) 이었고, dmft는 2.35( $SD \pm 2.85$ ) 였다. 조사된 유전자 중 MMP13은 대립유전자형 빈도가 치아 우식의 유무에 매우 유의성 있는 상관관계를 보여주었다( $P=0.004$ ). MMP13에 대한 돌연변이 대립 유전자 보유군은 치아 우식의 위험도가 감소함( $OR=0.538$ , 95%

CI=0.313–0.926)을 보여 주었다. MMP9 다형성의 대립 유전자와 유전자형 빈도는 치아 우식 경험유무에 관계없이 비슷하게 나타났다[33].

이 연구진은 MMPs와 TIMPs의 발현이 치아 우식 감수성을 높일 수 있는 두 가지 중요한 기작을 설명했다. 첫째, 이 유전자는 법랑질 형성에 있어서 조직-형태발생 및 세포분화 과정에 참여한다는 것이다. 이러한 두 과정에서는 세포 조직과 ECM의 리모델링이 수반된다[62]. 둘째, 이 효소는 타액의 pH 변화에 의해 활성화되고, 그 결과 치아 우식에 이차적인 영향을 미칠 수 있다[33].

또한 MMP2, MMP3는 치료되지 않은 깊은 우식의 치근단 병변의 형성에 관련이 있다는 연구 결과도 있다. MMP3의 rs639752(P=0.03)와 rs679620(P=0.004)는 치근단 병변을 가진 환자군에서 유의한 상관관계를 보였고, 이러한 개인에서는 MMP2 마커 일배체형(haplotype)의 변이 (P=0.000004)가 관찰 되었다고 한다[64].

## 4.5. 타액 관련 유전자

### 4.5.1. Carbonic anhydrase isoenzyme VI (CA6)

유전자 CA VI가 type A 전사로 인코딩된 탄산 탈수 효소 VI (Carbonic anhydrase isoenzyme VI, CA VI)은 침샘의 분비 산물로서, 법랑질 박막에서 발견된다. CA VI는 미각, 탈광화에 저항, 치아우식 발생, 치석 형성 등에 영향을 미치므로, 구강 내 항상성 유지에 큰 역할을 한다 [65].

Culp 등은 타액에서 CA VI의 농도와 치아 우식 유병율간의 상관 관계를 밝히기 위하여, 이 실험 에서는 탄산 탈수 효소 VI가 분비되지 않는  $\text{Car6}^{-/-}$  마우스를 이용하여, 치아 우식 상황에서의 법랑질 표면이 CA VI에 의해 보호되는지를 실험했다. 이 마우스 모델에서는 넌센스 매개 전사체 붕괴 (Nonsense-mediated mRNA decay, NMD)가 일어나는 것을 발견했다. type B 전사로 인코딩되는 CA VI의 세포 내 스트레스-유도 이소형의 발현은 야생형 마우스의 이하선과 악하선에 국한되어 나타났다.  $\text{Car6}^{-/-}$  마우스의 타액 기능은 조직학 적으로도, 타액분비량 면에서도 정상이었다. 그리고 타액선과 타액 내의 단백질/당단백질 구성비도 정상 이었다[65].

*S. mutans* (UA159)에 감염을 시킨 후  $\text{Car6}^{-/-}$  마우스의 경우 평활면 및 치경부 치아우식이 야생형 마우스에 비해보다 6 배, 2 배 낮게 나타났다. 구치부에서 수집된 *S. mutans* 와 총 미생물의 회수량도  $\text{Car6}^{-/-}$  에서 더 낮았다. 치아우식 감수성의 변화에 대한 가능한 메커니즘을 탐구하기 위해, 타액 박막에 *S. mutans*가 부착하는 수준의 차이를 생체 외에서 탐구하였으나, 유의할 만한 결과를 찾을 수 없었다. 흥미롭게도, *Lactobacillus murinus*와 정체 불명의 *Streptococcus* 종이 높은 수준으로 발견 되었다. 이러한 데이터를 취합한 결과 타액의 CA VI는 *S. mutans*의 군집에 유리한 쪽으로 환경을 변화시키거나 플라크 내에서 효소생산 산성을 변화시키므로 치아우식을 촉진 시킬 수 있다고 제안한다[65].

Aidar 등이 시행한 이 연구의 목표는 CA6에서 발현의 변이와 인간의 타액 탄산 탈수 효소 VI의 활성과의 상관관계, 그리고 유전자 다형성을

확인하는 것이다. 연구 개체군은 18세~22세의 건강한 남녀 지원자 182명으로 구성되었다. 총 타액의 샘플의 CA VI 농도는 TR-IFMA분석법 (time-resolved immunofluorometric assay)을 이용하여 측정되었다. TaqMan법을 통해 DNA 샘플에서 다음과 같은 다형성이 분석되었다: rs2274327 (C/T), rs2274328 (A/C), rs2274333 (A/G). 서로 다른 다형성 샘플에서 타액 CA VI의 농도 와 촉매 활성도는 Kruskal-Wallis non-parametric 시험과 Dunn 시험을 이용하여 측정되었다. 그 결과 rs2274327 TT 유전자형을 가진 경우 CT 또는 CC를 가진 경우보다 ( $P < 0.05$ )의 유의성으로 훨씬 낮은 CA VI 농도를 보여주었고, rs2274333의 경우에도 유의성 있는 결과를 보여주었다. 이 연구를 통해 CA6 유전자의 유전자다형성은 분비형 CA VI의 농도에 영향을 준다고 결론 내릴 수 있다[66].

#### 4.5.2. lactotransferrin (LTF)

Fine 등의 연구 목표는 타액에서 항 *S. mutans* 역할을 하는 단백질을 확인하고, 그 유전자형을 특성화하는 것 이였다. 그 단백질의 유전자 변이에 따른 *S. mutans*의 활성과 치아우식 생성 정도를 측정하였다. 최소한의 치아우식을 가진 피험자로부터 타액을 얻은 뒤 *S. mutans* 친화크로마토그래피를 이용하여 *S. mutans*에 활성을 띠는 부분을 분리하였다. 이 단백질은 질량분석기 (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight, MALDI-TOF)를 통해 lactotransferrin으로 식별되었고, lactotransferrin 항체를 이용한 웨스턴 블로팅을 통해 확인하였다. In vitro에서, lactotransferrin의 아미노산 서열의 위치 47에서 아르기닌(R)→라이신(K)으로 치환되는 SNP인 rs1126478가 *S. mutans*를 죽이는 것으로 발견되었다. 반면, 중증도의 치아우식을 가지며, LTF가 야생형인 피험자

로부터 얻어진 타액에서는 47 위치의 아미노산 서열은 아르기닌(R)이였고, 항균성을 나타내지 않았다[67].

파일럿 유전자 연구( $n=30$ ) 에서는 KK를 가진 개체는 RR을 가진 개체에 비해 *S. mutans*에 더 잘 저항할 가능성이 있다고 했다( $P=0.001$ ; 상대 위험도=3.6; 95% 신뢰 구간 =1.5-11.13). LTF에 결합되는 항체로 전처리한 KK 타액은 *S. mutans*를 살균하는 것이 용량 의존적으로 ( $P=0.02$ ) 감소했다. LTF/R 웨티트는 효과가 없는 반면, 합성 11-mer LTF/K 는 *S. mutans*와 다른 치아우식 유발 세균을 죽였다( $P=0.01$ ). 이러한 결과는 LTF/K가 *S. mutans*에 대항하는 기능을 갖고, 구강내 미생물의 생태, 특히 치아우식에 영향을 주는 세균들의 생태에 영향을 미치므로, 치아우식의 감수성을 낮출 수 있다고 제안한다[67].

## 4.6. 기타

법랑질의 강도나 타액 조성의 역할은 치아 우식이 병발 과정 내에서의 그 역할이 분명하므로, 이들에 관련된 유전자가 치아 우식의 유병률과 상관관계를 이루는 것은 자연스럽게 이해 된다. 지금부터 다룰 유전자는 비교적 광범위하게 전신에 영향을 주는 유전자로써 치아 우식의 병발 과정에 직접적인 연관성이 밝혀지지 않은 단백질인 치의학대학원 석사학위 논문진행 보고서 HLA(human leucocyte antigen) 및 ACTN2(actinin alpha 2), MPPE2(metallophosphoesterase domain containing 2)이다.

### 4.6.1. human leucocyte antigen (HLA)

생명과학대사전의 정의에 따르면 사람의 주요 조직적합성 항원계인 HLA(human leucocyte antigen)는 6번 염색체 단완 상에 존재 하며, class I 항원과 class II 항원으로 나뉜다. 현재까지 밝혀진 바로는 ClassI에는 HLA-A, B, C, classII에는 HLA-DR, DP, DQ 총 6종이 있다. 각 유전자 와의 조합도 높은 다양성을 나타내고, 각 유전자 내에는 수십 종의 대립 유전자가 존재한다. 특히 HLA 각 유전자 자리 간의 연쇄불균형 및 대립유전자 빈도에는 명확한 인종차가 존재한다. 또한, HLA 유전자의 특정 대립유전자와 몇몇 질환 사이에는 통계적으로 유의할 만한 상관이 인정되는데, 그 예로 HLA-B27과 강직성 척수염이 있다[68]. 최근에는 HLA와 치아 우식 사이의 상관성에 관한 연구도 활발하게 이루어지고 있다.

Valarini 등의 연구에서는 브라질 청소년의 치아 우식 유병률과 HLA class II 대립 유전자간의 상관관계를 알아보고자 하였다. 연구 대상은 15-19세 청소년 164명으로 구성되었다. 세계 보건기구 (WHO)의 기준에 따라 DMFT index를 측정하였고, 구강 점막 세포에서 DNA 샘플을 추출

하였다. 대립 유전자 HLA-DR 및 HLA-DQ의 증폭은 서열-특이적 프라이머를 사용한 PCR-SSP(polymerase chain reaction with sequence-specific primers)에 의해 실시되었다. 치아 우식의 유병률은 60.4%였고, 평균 DMFT는  $2.41 \pm 2.53$ 이었다. HLA-DQ2 대립 유전자를 가지는 청소년은 가지지 않는 청소년에 비해 치아 우식 유병율이 낮았고 ( $OR=0.33$ , CI 0.16–0.66), HLA-DR4, -DQ4,-DQ5-DQ6와 치아 우식 유병율 사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이러한 결과는 HLA-DQ2의 유무가 치아 우식 감수성에 영향을 미칠 수 있다는 증거를 제공한다[69].

Bagherian 등은 유년기의 가장 흔한 질병 중 하나인 영유아 조기 우식증 (Early childhood caries, ECC)의 유전적 요소로 에 대하여 연구했다. 치아 우식 관련 유전자로 거론되는 HLA-DRB1과 ECC와의 연관성을 찾은 후, 진단 및 예방을 위한 새로운 전략을 개발하고자 했다. ECC를 가진 44명의 아동과 치아 우식이 없는 35명의 아동의 전체 혈액 샘플에서 DNA를 염색법으로 추출했다. 우리는 PCR-SSP을 통해 DNA를 증폭 한 후, 모든 대립 유전자에 대해 HLA-typing을 수행 하였다. 그 결과, ECC 그룹에서 HLA-DRB1\*04의 빈도가 유의하게 증가되었음을 발견했다 ( $P=0.019$ ). 이 대립 유전자에 대한 오즈 비는 10이었다. 반면, HLA-DQB1 대립 유전자의 빈도는 두 그룹 간의 차이에 유의성이 관찰되지 않았다. 따라서 이 연구는 HLA-DRB1\*04 를 ECC의 조기 진단 마커로 사용할 것을 제안했다[70].

Chiba 등은 HLA 유전자 다형성과 타액의 *S. mutans* 수준 사이의 관계를 연구하고자했다. 89명의 피험자의 HLA 유전자 좌 DRB1, DQA1,

DQB1에서 대립 유전자 분석했고, strip mutans test를 통해 *S. mutans*의 타액 수준을 측정 하였다. 32명의 피험자는 치아 우식 감수성이 높았고, 57명의 피험자는 치아 우식이 없었다. 치아 우식 감수성 유무에 따른 타액 내 *S. mutans*의 유의 한 차이는 각각 HLA-DQB1\*05 ( $P=0.01$ ), DRB1\*01 ( $P=0.02$ ), DRB1\*14 ( $P=0.04$ ), DQA1\*01 ( $p=0.007$ ), DQA1\*04 ( $p=0.01$ )로 분석되었다. 또한, DRB1\*09, \*04, \*08, \*12에서도 두 그룹 간의 타액 내 *S. mutans* 수준의 유의 한 차이를 발견한 반면, DRB1 \*01, \*13, \*14, \*15에서는 차이가 없음을 발견했다[71].

#### 4.6.2. Actinin alpha 2(ACTN2), Metallophosphoesterase domain containing 2 (MPPED2)

Stanley 등은 GWAS(genome-wide association study)협회의 첫 회의에서 제시한 3-12세 아동의 유치 우식에 영향을 미치는 여러 가지 새로운 유전자 후보를 언급했다. 그 후보는 MPPED2, ACTN2, EDARADD, EPHA7, LPO, MTR, ZMPSTE24, 총 7개의 유전자이다. 6가지의 독립적인 연구( $N = 3600$ )를 통해 인종 및 연령 계층화된 샘플에서 보여준 치아 우식 경험과의 상관관계를 증명하기 위해 후보 유전자의 SNP 156 가지를 분석하였다.

MPPED2는 5개의 어린이 샘플의 메타 분석을 통해 치아 우식과 큰 상관관계가 있음이 밝혀졌다( $p<0.0026$ ). 이 유전자에서는 gene-wise 조정을 거친 뒤 4개의 SNP가 연관성을 보여주는 것으로 나타났다. 치아 우식의 원인에 MPPED2의 기능적 역할은 아직 밝혀지지 않았지만, 이러한 결과는 이전의 GWAS협회의 연구 결과를 뒷받침 한다.

Actinin alpha 2는 alpha-actinin 단백질 족의 하나로써, ACTN2에 코딩되어있고, 골격근 세포에서 주로 발현된다. ACTN2 또한 어린이의 치아 샘플에서 메타 분석을 통해 중요한 연관성을 보였다( $P=0.0014$ ). 추가로, 성인의 경우 개별 샘플에서는 ACTN2와 SNP의 연관성이 ( $P<0.0025$ )로 관찰되었으나, 8개의 샘플에서 서로 일치하는 SNP는 발견되지 않았다. 법랑질 형성기 동안 법랑모세포 조직의 강력한 생물학적 역할을 감안할 때, 이 연구는 치아 우식 위험도에 ACTN2가 영향을 미친다는 가설을 강화시킨다. 이 두 가지 유전자 외에 다른 후보 유전자에 대한 결과는 치아 우식과의 연관성이 입증되지도 배제되지도 않았다[72].

또 역으로 치아우식의 발병 기전 각 단계에서 일어나는 영향들로 인해 이러한 유전자들의 발현이 어떻게 조정되느냐 하는 것이 향후 연구의 새로운 관점이 될 수도 있을 것이다. 예를 들어 우식으로 인해 상아 세관으로 침입한 미생물 독소가 세관 내 상아질 모세포의 특정 유전자가 발현에 영향을 미쳐, 우식의 속도를 결정할 수 있을 것이다. 즉 쌍방향 상호작용에도 주목할 필요가 있다.

## 5. 결론

지금까지 치아 우식의 발병에 유전자의 역할에 대한 여러 학자의 연구들을 정리하였다. 치아 우식은 다인성 질병이기 때문에, 유전적 요소가 치아 우식의 취약성에 얼마나 영향을 미치는지를 정량적으로 계산할 수는 없으나, 조기 진단 및 예방적 접근에 중요하게 이용될 수 있을 것이다. 전장유전체 연관분석(genome-wide association study, GWAS)을 이용하여

현재까지의 연구된 결과들을 검증하고, 치아 우식의 위험성과 관련된 또 다른 유전자 다형성을 찾는 노력이 계속되어야 할 것이다. 또한, 인종별, 지역별 유전자 다형성 빈도의 차이를 고려한 방법을 개발해야 할 것이다. 이러한 연구의 산물로 치아 우식의 맞춤형 예방책이 구축될 수 있을 것이다.

## 참고 문헌

- 1 Ministry of Health and Welfare : Statistical Year Book 2012, 58, 2013.
- 2 Park KJ : Survey on the cause of tooth loss in the koreans. J Korean Acad Dent Health, 5, 1980.
- 3 Park JH : The impact of tooth loss on oral health related quality of life among the elderly in Seongju, Korea. J Korean Acad Dent Health, 32, 2008.
- 4 Ministry of Heath and Welfare : Korea health statistics 2012. Korea National Health & Nutrition Examination Survey, 1:62-63, 2013.
- 5 Ministry of Health and Welfare : Korean National Oral Health Survey 2012, 1, 2013.
- 6 Sanchez-Perez L, Golubov J, *et al.* : Clinical, salivary, and bacterial markers for caries risk assessment in schoolchildren: A 4-year follow-up. International J of Paediatric Dentistry & the British Paedodontic Society and the International Association of Dentistry for Children, 19:186-192, 2009.
- 7 Zhang Q, van Palenstein Helderman H. : Caries experience variables as indicators in caries risk assessment in 6-7-year-old chinese children. J of Dentistry, 34:676-681, 2006.
- 8 Zero D, Fontana, M, Lennon AM. : Clinical applications and outcomes of using indicators of risk in caries management. J of Dent Edu, 65(10):1126-1132, 2001.
- 9 Paul CD, Particia AD, Jona T, Joyce G, Mahvash N. : a novel caries risk test. Ann NY Acad Sci, 1098:204-215, 2007.
- 10 Sreebny, L. M. : Saliva in health and disease, An appraisal and update. International Dental J, 50:140-161, 2000.
- 11 Holbrook WP. : Dental caries and cariogenic factors in pre-school urban icelandic children. Caries Research, 27(5):431-437, 1993.
- 12 Pedersen, *et al.* : Primary sjogren's syndrome: Salivary gland function and clinical oral findings. Oral Diseases, 5(2):128-138,

- 1999.
- 13 Robert M Stephan : Intra-oral hydrogen-ion concentrations associated with dental caries activity. *J Dent Res*, 23(4):257-66, 1944.
- 14 Gustafsson BE, Quensel CE, Lanke LS, Lundqvist C, Grahnen H, Bonow BE, *et al.* : The vipeholm dental caries study; the effect of different levels of carbohydrate intake on caries activity in 436 individuals observed for five years. *Acta Odontologica Scandinavica*, 11:232-264, 1954.
- 15 CDC : Recommendations for Using Fluoride to Prevent and Control Dental Caries in the United States. *Morbidity and mortality weekly report*, 50:RR-14, 2001.
- 16 Featherstone JDB : Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol*, 27:31-40, 1999.
- 17 Lindquist B, Emilson CG, Wennerholm K. : Relationship between mutans streptococci in saliva and their colonization of the tooth surfaces. *Oral Microbiology and Immunology*, 4(2):71-76, 1989.
- 18 Zickert I, Emilson CG, Krasse B. : Effect of caries preventive measures in children highly infected with the bacterium streptococcus mutans. *Archives of Oral Biology*, 27(10):861-868, 1982.
- 19 Reich E, Lussi A, Newbrun E. : Caries-risk assessment. *International Dental Journal*, 49(1):15-26, 1999.
- 20 Bratthall D, Hansel PG. : Cariogram, a multifactorial risk assessment model for a multifactorial disease. *Community Dent and Oral Epidemiology*, 33(4):256-264, 2005.
- 21 American Academy on Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs : Policy on use of a caries-risk assessment tool (CAT) for infants, children, and adolescents. *Pediatric Dentistry*, 30:29-33, 2008.
- 22 American Dental Association. ADA caries risk assessment form. ([http://www.ada.org/~/media/ADA/Member%20Center/Files/topics\\_caries\\_instructions.ashx](http://www.ada.org/~/media/ADA/Member%20Center/Files/topics_caries_instructions.ashx))
- 23 Kulkarni GV, Chng T, Eny KM, Nielsen D, Wessman C,

- El-Sohemy A. : Association of GLUT2 and TAS1R2 genotypes with risk for dental caries. *Caries Res*, 47(3):219–25, 2013.
- 24 Antoniou A, Pharoah PD, *et al.* : Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *American Journal of Human Genetics*, 72(5):1117-1130, 2003.
- 25 Narod SA, Offit K. : Prevention and management of hereditary breast cancer. *J of Clinical Oncology & Official J of the American Society of Clinical Oncology*, 23(8):1656–1663, 2005.
- 26 Bachrach FH, Young M. : A comparison of the degree of resemblance in dental characters shown in pairs of twins of identical and fraternal types. *Br Dent J*, 48:1293–304, 1927.
- 27 Kurihara Y, *et al.* : Caries susceptibility in inbred mouse strains and inheritance patterns in F1 and backcross (N2) progeny from strains with high and low caries susceptibility. *Caries Research*, 25(5):341–346, 1991.
- 28 Suzuki N, Kurihara Y, *et al.* : Dental caries susceptibility in mice is closely linked to the H-2 region on chromosome 17. *Caries Research*, 32(4):262–265, 1998.
- 29 Patir A, Seymen F, Yildirim M, Deeley K, Cooper ME, Marazita ML, Vieira AR. : Enamel formation genes are associated with high caries experience in Turkish children. *Caries Res*, 42(5):394–400, 2008.
- 30 Deeley K, Letra A, Rose EK, Brandon CA, Resick JM, Marazita ML, Vieira AR. : Possible association of amelogenin to high caries experience in a Guatemalan-Mayan population. *Caries Res*, 42(1):8–13, 2008.
- 31 Shimizu T, Ho B, *et al.* : Enamel formation genes influence enamel microhardness before and after cariogenic challenge. *Genes, enamel and caries*, 7(9):e45022, 2012.
- 32 Tannure PN, Küchler EC, *et al.* : MMP13 polymorphism decreases risk for dental caries. *Caries Res*, 46(4):401–7, 2012.
- 33 Caron C, *et al.* : Gelatinase A (MMP-2) in developing tooth tissues and amelogenin hydrolysis. *J Dent Res*, 80:1660–1664,

- 2001.
- 34 Robinson C, Brookes SJ, Shore RC, Kirkham J. : The developing enamel matrix: nature and function. *Eur J Oral Sci*, 106:282–91, 1998.
- 35 Hu JC, Sun X, Zhang C, Simmer JP. : A comparison of enamelin and amelogenin expression in developing mouse molars. *Eur J Oral Sci*, 109:125–32, 2001.
- 36 Rajpar MH, *et al.* : Mutation of the gene encoding the enamel-specific protein, enamelin, causes autosomal-dominant amelogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet*, 10:1673–7, 2001.
- 37 Hart TC, *et al.* : Novel ENAM mutation responsible for autosomal recessive amelogenesis imperfecta and localised enamel defects. *J Med Genet*, 40:900–6, 2003.
- 38 Masuya H, Shimizu K, *et al.* : Enamelin (Enam) is essential for amelogenesis: ENU-induced mouse mutants as models for different clinical subtypes of human amelogenesis imperfecta (AI). *Hum Mol Genet*, 14:575–83, 2005.
- 39 Poulter James, *et al.* : Deletion of ameloblastin exon 6 is associated with amelogenesis imperfecta, *Human Molecular Genetics*, 1:1–8, 2014.
- 40 Chaussain C, *et al.* : Dental caries and enamelin haplotype. *J Dent Res*, 93(4):360–5, 2014.
- 41 Al-Hashimi N, *et al.* : The enamelin genes in lizard, crocodile, and frog and the pseudogene in the chicken provide new insights on enamelin evolution in tetrapods. *Mol Biol Evol*, 27:2078–2094, 2010.
- 42 Slayton RL, Cooper ME, Marazita ML. Tuftelin, mutans streptococci, and dental caries susceptibility. *J Dent Res*, 84(8):711–4, 2005.
- 43 Wright JT : The Molecular Etiologies and Associated Phenotypes of Amelogenesis Imperfecta, *American J of Medical Genetics*, 140A:2547–2555, 2006
- 44 Kang SW, Yoon I, Lee HW, Cho J. Association between AMELX polymorphisms and dental caries in Koreans. *Oral Dis*, 17(4):399–406, 2011.

- 45 Y Nakahori, *et al.* : A human X-Y homologous region encodes amelogenin. *Genomics*, 9:264–269, 1991.
- 46 Ferraro M, Vieira AR. : Explaining gender differences in caries: a multifactorial approach to a multifactorial disease. *Int J Dent*, 2010:639643, 2010.
- 47 Lukacs JR. Sex differences in dental caries experience: clinical evidence, complex etiology. *Clin Oral Investig*, 15(5):649–56, 2011.
- 48 JW Kim, Molecular genetic etiology of amelogenesis imperfecta. *J Korean Acad Pediatr Dent*, 35(1), 2008.
- 49 CJ Witkop JR. : Amelogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfecta and dentin dysplasia revisited: problems in classification. *J Oral Pathol*, 17:547–553, 1988.
- 50 S Fukumoto, *et al.* : Ameloblastin is a cell adhesion molecule required for maintaining the differentiation state of ameloblasts, *J Cell Biology*, 167:973–983, 2004.
- 51 Wazen, *et al.* : A mouse model expressing a truncated form of ameloblastin exhibits dental and junctional epithelium defects. *Matrix Biology*, 28:292–303, 2009.
- 52 Beyeler, *et al.* : Identification of a fibronectin interaction site in the extracellular matrix protein ameloblastin. *EXP Cell RES*, 316:1202–1212, 2010.
- 53 Sonoda, *et al.* : Critical role of heparin binding domains of ameloblastin for dental epithelium cell adhesion and ameloblastoma proliferation. *J Biol Chem*, 284:27176–27184, 2009.
- 54 Ergöz N, *et al.* : Genetic variation in Ameloblastin is associated with caries in asthmatic children. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2013.
- 55 D Deutsch, *et al.* : The human tuftelin gene and the expression of tuftelin in mineralizing and nonmineralizing tissues, *Connect Tissue Res*. 43(2–3):425–34, 2003.
- 56 Deutsch D, Palmon A, Dafni L, Mao Z, Leytin V, Young M, *et al.* : Tuftelin-aspects of protein and gene structure. *Eur J Oral Sci*, 106:315–323, 1998.
- 57 Paine CT, *et al.* : A tuftelin-interacting protein (TIP39) localizes to the apical secretory pole of mouse ameloblasts. *J Biol Chem*,

- 275:22284–22292, 2000.
- 58 Luo W, *et al.* : In vivo overexpression of tuftelin in the enamel organic matrix. Cells Tissues Org, 177:212–220, 2004.
- 59 Zhengkuan Mao, *et al.* : The human tuftelin gene, cloning and characterization. Gene, 279:181–196, 2001.
- 60 Chun YH, Yamakoshi Y, Yamakoshi F, Fukae M, Hu JC, Bartlett JD, Simmer JP. : Cleavage site specificity of MMP-20 for secretory-stage ameloblastin. Journal of Dental Research, 89:785–790, 2010.
- 61 Lee HK, Lee DS, Ryoo HM, Park JT, Park SJ, Bae HS, Cho MI, Park JC. : The odontogenic ameloblast-associated protein (ODAM) cooperates with RUNX2 and modulates enamel mineralization via regulation of MMP-20. J of Cell Biochemistry, 111:755–767, 2010.
- 62 Yoshiba N, *et al.* : Temporospatial gene expression and protein localization of matrix metalloproteinases and their inhibitors during mouse molar tooth development. Dev Dyn, 228:105–112, 2003.
- 63 Tannure PN, *et al.* : Genetic variation in MMP20 contributes to higher caries experience. J Dent, 40(5):381–6, 2012.
- 64 Menezes-Silva R, Khaliq S, Deeley K, Letra A, Vieira AR. : Genetic susceptibility to periapical disease: conditional contribution of MMP2 and MMP3 genes to the development of periapical lesions and healing response. J Endod, 38(5):604–7, 2012.
- 65 Culp DJ, *et al.* : Oral colonization by *Streptococcus mutans* and caries development is reduced upon deletion of carbonic anhydrase VI expression in saliva. Biochim Biophys Acta, 1812(12):1567–76, 2011.
- 66 Aidar M, *et al.* : Effect of genetic polymorphisms in CA6 gene on the expression and catalytic activity of human salivary carbonic anhydrase VI. Caries Res, 47(5):414–20, 2013.
- 67 Fine DH, *et al.* : A lactotransferrin single nucleotide polymorphism demonstrates biological activity that can reduce susceptibility to caries. Infect Immun, 81(5):1596–605, 2013.
- 68 Kang YH. : Encyclopedia of Life Science, Academy Book, 2008.
- 69 Valarini N, Maciel SM, Moura SK, Poli-Frederico RC. :

- Association of dental caries with HLA Class II allele in Brazilian adolescents. *Caries Res*, 46(6):530–5, 2012.
- 70 Bagherian A, Nematollahi H, Afshari JT, Moheghi N. : Comparison of allele frequency for HLA-DR and HLA-DQ between patients with ECC and caries-free children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 26(1):18–21, 2008.
- 71 Chiba J, *et al.* : Influence of salivary mutans streptococci level and HLA gene polymorphisms to dental caries susceptibility, *International Congress Series*, 1284:181–182, 2005.
- 72 BOC Stanley, *et al.* : Genetic Association of MPPED2 and ACTN2 with Dental Caries. *J Dent Res*, 1:1–7, 2014.

## **Abstract**

### **Review of Genetic Influence on dental caries**

EunJin Lee

School of Dentistry

The Graduate School

Seoul National University

Dental caries, characterized by a demineralization of the tooth surface, is an infectious bacterial ailment resulting from bacterial production of organic acids. It has a multifactorial etiology with an interplay of three principal factors: the host, the environment, and the micro flora. Not only is it important to recognize the value of genetic factors, but it is vital to apply genetics to develop new risk assessment tools and to establish preventive treatment strategies. Setting up proper preventive/restorative plans will enhance the success rate of dental treatment along with the oral hygiene of local communities.

A contribution of genetic factors to dental caries has been approached through twin studies, gene analyses in mouse, and transgenic studies. Many recent studies have shown that following genes are strong candidates for causing dental caries: enamelin (ENAM), amelogenin X (AMELX), ameloblastin (AMBN), tuftelin 1 (TUFT1), matrix metalloproteinase 13 (MMP13), matrix metalloproteinase 20 (MMP20), carbonic anhydrase isoenzyme (CA6), human leucocyte antigen (HLA), actinin alpha 2 (ACTN2), and metallophosphoesterase domain containing 2 (MPPED2).

More researches using GWAS(genome-wide association study) are needed to verify previous results, and the search for other polymorphisms associated with dental caries should go on. In addition, new methods considering ethnic differences in polymorphism frequency should be developed.

.....  
**keywords** : Gene, Dental caries, enamelin, amelogenin, ameloblastin, tuftelin

***Student Number*** : 2011-22474