

## 제 16번 삼염색체증 생쥐 태자의 두개안면부 발생

서울대학교 의과대학 병리학교실, 성형외과학교실\*

김정선 · 서정욱 · 김석화\* · 지제근

### Craniofacial Morphogenesis of Mouse with Trisomy 16

Jung-Sun Kim, M.D., Jeong Wook Seo, M.D., Suk Wha Kim, M.D.\* and Je G. Chi, M.D.

*Department of Pathology, and Plastic and Reconstructive Surgery,\*  
Seoul National University College of Medicine*

Based on the genetic homology between mouse chromosome 16 and human chromosome 21, experimentally induced trisomy 16 mouse has been considered to serve as a suitable model for human Down syndrome. Mice with trisomy 16 express several phenotypic characteristics of human trisomy 21 syndrome; i.e., intrauterine growth retardation, anasarca, congenital heart disease, brain abnormality, etc.

To elucidate morphogenesis of characteristic craniofacial malformation in human Down syndrome, we studied trisomy 16 mouse fetuses that were produced by crossing karyotypically normal C57BL/6 female mice with males carrying the two Robertsonian translocation chromosome Rb(16.17)/Rb(11.16). We examined a series of trisomy 16 conceptuses and their normal littermate controls from day 14 to day 18 of gestation by gross observation and serial microscopic sections.

In addition to smaller size and generalized edema, we observed variable, but definite delay in brain and craniofacial development in trisomy 16 mice. The brain revealed less stratified telencephalon, underdeveloped thalamus and hypothalamus with relatively wide third ventricle, and small rhombencephalon. Craniofacial underdevelopment was characterized by persistent open eye, cochlea with fewer turns, delayed closure of the palate, more simple nasal cavity, etc. The tongue was shorter and convex upward, that were especially prominent at 14 days of gestation. The convex tongue and underdeveloped brain made the cranial base convex upward, and the angle between the cranial base and vertebral axis more obtuse. Small head with increased cephalic index and midfacial hypoplasia appeared to account for brain underdevelopment. (**Korean J Pahtol 1994; 28: 596~604**)

**Key Words:** Mouse, Trisomy 16, Down syndrome, Malformation, Craniofacial, Brain

### 서론

사람의 다운 증후군은 생존아에서 발견되는 염색체

이상에 의한 기형 중 가장 흔하며, 방실중격결손 등의 선천성 심장 기형, 십이지장 폐쇄 등의 소화기 기형과 함께 특징적인 두개안면부 기형을 동반한다. 이 증후군은 제 21번 염색체의 이상으로 염색체물질의 과다에 의한 것이 대부분이다.

접 수: 1994년 4월 13일, 게재승인: 1994년 7월 12일  
주 소: 서울시 종로구 연건동 28번지, 우편번호 110-799  
서울대학교 의과대학 병리학교실, 지제근

로버트슨(Robertson) 염색체 전위 현상을 이용하여 만든 제 16번 삼염색체증 생쥐는 사람의 다운 증후군에서 나타나는 심장기형을 포함한 몇가지 유사한 기형을 보여, 이 질환의 실험모델이 될 가능성이 제시되었다<sup>1)</sup>. 그 후 사람의 제 21번 염색체에 있는 몇몇 유전자들이 생쥐의 제 16번 염색체에도 있는 것이 밝혀졌다<sup>2)</sup>.

\*본 연구에 소요된 경비의 일부는 과학기술처 의과학 기술개발 국책연구(94-N-07-H: 선천성 기형 질환 연구)의 보조에 의함.

다운 증후군은 특징적인 두개안면부 기형을 보이는 데, 여기에는 뭉뭉한 후두부를 보이는 작은 머리, 내안각 웨퍼(epicanthic fold)와 바깥쪽으로 치켜 올라간 눈꼬리, 그리고 납작한 코와 변형된 외이개 등이 포함된다<sup>3)</sup>. 그러나 이러한 기형이 어떤 형태학적 발생기전을 가지는가에 대해서는 인체재료의 확보라는 제약 때문에 잘 알려져 있지 않다. 따라서 저자들은 제 16번 삼염색체증 생쥐와 정상 핵형을 가지는 대조군 생쥐 태자를 이용하여 이들의 두개 안면부들 육안적 및 현미경적으로 비교관찰함으로써, 사람의 다운 증후군의 두개안면부 기형과 연관성을 밝히고 나아가 그 형성기전에 대한 설명을 찾고자 이 연구를 시행하였다.

### 연구 재료 및 방법

Rb(11.16)2H생쥐와 Rb(16.17)7Bnr생쥐를 교배하여, 이중이형접합형Rb(11,16)/Rb(16,17) 수컷 생쥐를 얻었다. Rb(11,16)/Rb(16,17) 수컷 생쥐와 C57BL/6암컷 생쥐를 밤을 이용하여 약 12시간 정도 같은 쥐장에 넣어 놓은 후, 암컷 생쥐의 질에서 응고된 분비물을 관찰하여 교미여부를 확인하고 이날을 임신 1일로 정하였다. 원하는 임신 기간이 지난 후, 임신한 생쥐를 제왕절개하여 생쥐 태자를 적출하였다.

염색체검사를 위해 살아있는 생쥐 태자의 양막을 채취하여, 여기에 methyl alcohol과 acetic acid를

3:1로 2.5 cc를 가하고, 1500 rpm으로 5분간 원심분리하는 과정을 3번 반복한 후, 이 용액에서 상침액을 제거하고 60% acetic acid를 1.5 cc가하고 나서, 질산으로 처리한 슬라이드 위에서 Giemsa염색하여 현미경으로 관찰하였다.

염색체 검사를 통해 확인된 삼염색체증 생쥐 태자에 대해 대조군으로 같은 어미생쥐에서 태어난 정상 핵형을 가진 생쥐 태자를 설정하였다. 각 생쥐 태자의 전두장을 쪼고, 생쥐 태자의 전반적인 외양 즉, 몸통의 형태, 털과 주름의 분포 양상, 사지의 발달정도 등을 관찰한 후 이들 토대로 타일러 발달단계(Theiler stage)를 정했다<sup>4)</sup>. 또한 두부의 기본적인 형태 및, 눈과 눈꺼풀의 위치와 발달정도, 외이의 위치와 형태, 코와 비모의 발달정도 등도 관찰하였다.

그 후 생쥐 태자를 methyl alcohol, glutaraldehyde, 또는 Bouin용액에 6시간 고정한 후 탈수, 투명, 침투의 과정을 거친 후 파라핀으로 포매하여 통상적인 방법으로 표본을 제작하였다. 각 삼염색체증 생쥐 태자와 대조군 생쥐 태자를 짝지어서 시상면, 또는 관찰면, 횡단면에 평행하게 5  $\mu$ m두께로 연속해서 박절하고, hematoxylin-eosin염색하여 검경하였다.

### 결 과

이번 연구에서 육안적 및 현미경적 관찰을 위해 사

**Table 1.** Summary of data on murine fetus with trisomy 16 and normal karyotype

P.C.DAY	No.	PLOIDY	PLANE	CR LENGTH	THEILER STAGE
14	79-1	trisomy16	transverse	9.4	21
	79-2	normal	transverse	10.2	21
	79-3	trisomy16	transverse	11.2	21
	91-1	trisomy16	sagittal		21
	91-2	normal	sagittal		21
15	67-T1	trisomy16	transverse		22
	67-T2	trisomy16	transverse		22
	67-C2	normal	transverse		22
	67-C3	normal	transverse		22
	77-1	trisomy16	transverse	10	22
	77-11	normal	transverse	10	22
	77-12	normal	transverse	11	22
16	88-1	trisomy16	sagittal	12	23
	88-2	normal	sagittal	14	23/24
18	TS-1	normal	sagittal		25
	TS-2	trisomy16	sagittal		24
	C-1	normal	coronal		24
	C-2	trisomy16	coronal		24

P.C.: post-coital

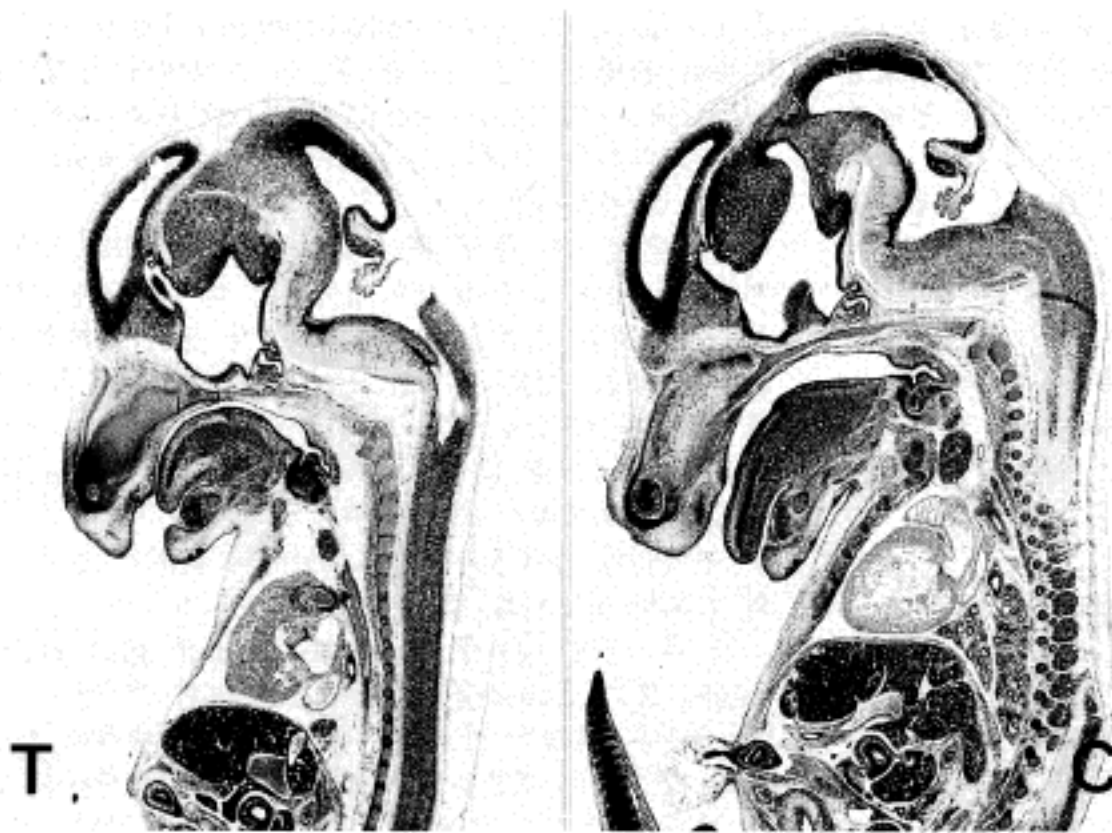


Fig. 1. Sagittal sections reveal short convex tongue, and obtuse craniocervical angle in a smaller trisomy 16 mouse(T) than in a normal control(C). (P. C. 14 day)

용한 생쥐 태자는 총 8쌍으로 각각의 재태기간, 혈액, 연속 절편면 및 발달단계는 Table 1에 요약되어 있다.

1. 재태기간 14일 후(91-1T/91-2C, 79-1,79-3/79-2)

1) 외부 형태: 이 연령의 생쥐 태자는 머리부분을 앞으로 숙이긴 했지만 반원형의 몸형태를 벗어나 거의 직선에 가까운 몸통 축을 가지고 있었다. 눈은 뜨고 있었으며, 귀는 목 부위에 위치하였다. 비모와 촉각모의 전구체가 보였다. 앞, 뒷발은 판 형태에서 발가락이 구별되기 시작하여 물갈퀴형태로 나타났다. 이 시기에 서 정상적인 제대 탈장이 관찰되었다. 이 경우 대략 타일러 단계(Theiler stage) 21에 해당하였다. 한편, 삼염색체중 생쥐 태자는 대조군에 비해 크기가 작으며, 전신에 특히 후두부, 경부, 등부위에 부종을 보였다. 그밖에 발달정도에 있어서 특별한 차이는 발견할 수 없었다.

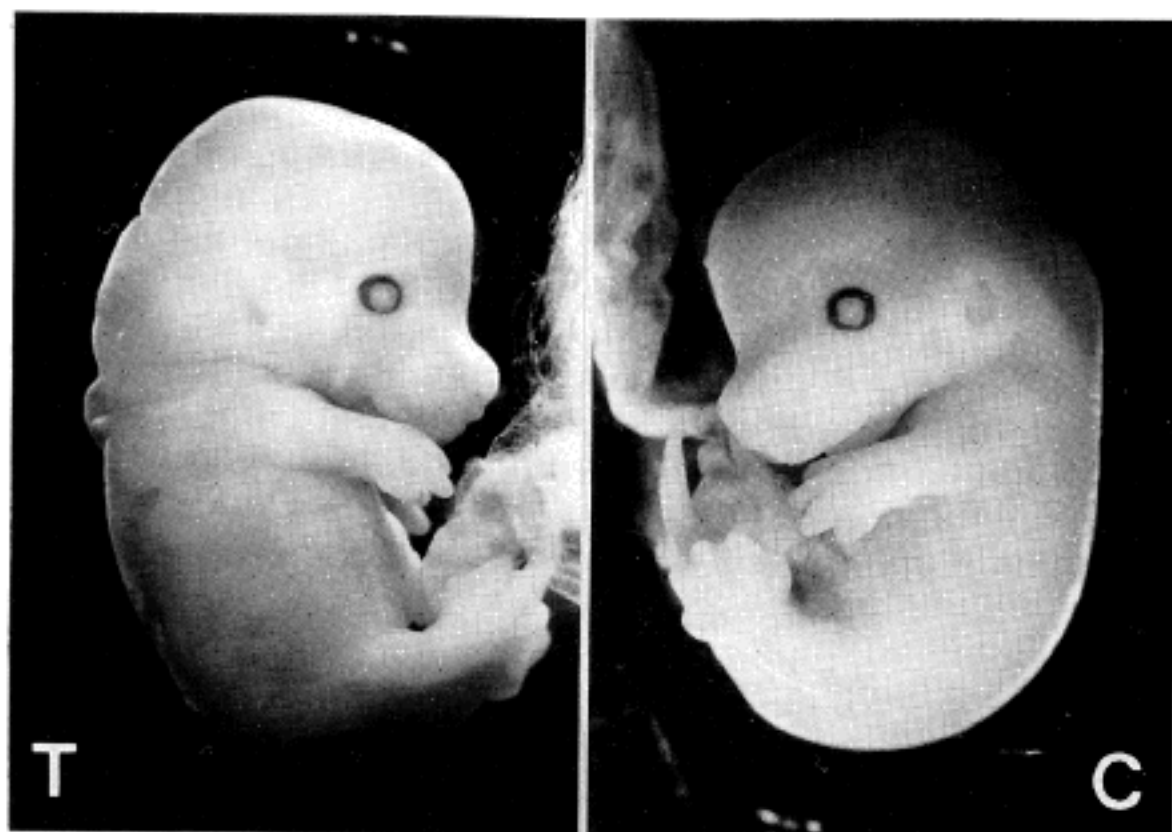
2) 연속 절편 현미경 소견: 종뇌(telencephalon)의 측뇌실 주변부를 살펴보면 아직 확실한 충구분은 없었으며 양측 시상 및 시상하부가 발달하기 시작하여 중앙에 서로 맞닿은 부위가 있었다. 뇌실막층은 제 4 뇌실 기저부에서는 뚜렷하였으며, 제 3뇌실에서는 보이는 경우도 있고 보이지 않는 경우도 있었다. 한편 삼염색체중 생쥐 태자의 경우는 전반적으로 뇌의 발달이 늦었는데, 특히 시상과 시상하부의 발달이 늦어 제 3뇌실이 상대적으로 넓어 보였다. 소뇌도 덜 발달하여 부피가 적고, 제 4뇌실도 약간 넓어 보였다. 측뇌실의 종뇌 실질부 또한 대조군보다 얇았다. 선하수체를 이

루는 라트케낭은 이미 구강과의 연결은 끊어졌지만, 두개기저부의 틈을 관찰할 수 있었다.

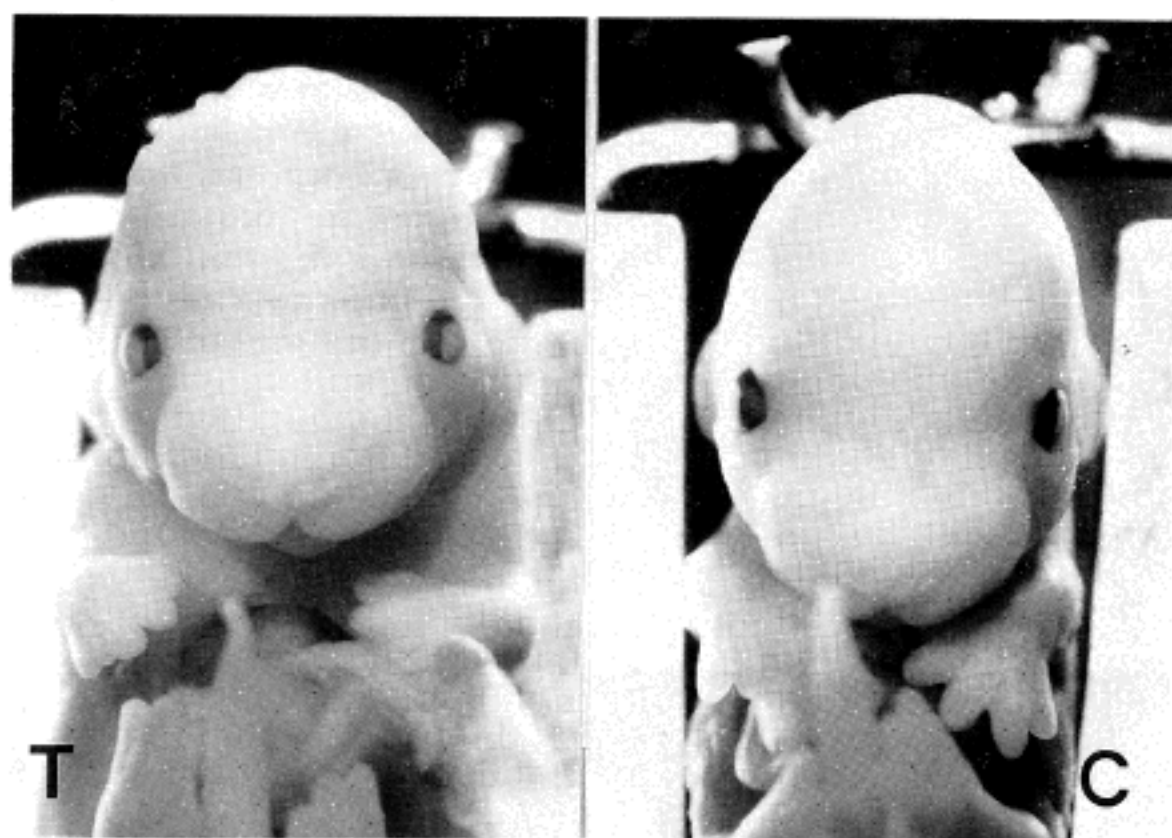
눈은 눈꺼풀이 만들어지지 않아 대조군, 삼염색체중 생쥐 태자 모두 눈을 뜨고 있는 것 같았다. 망막은 색소성 망막상피와 신경망막층으로 크게 나뉘며 다시 신경망막층은 핵층과 신경 섬유층으로 나뉘었다. 삼염색체중 생쥐 태자는 망막의 신경세포층이 대조군에 비해 더 얇을 뿐만 아니라, 세포밀도도 낮아져서 내외핵층이 구별되고 중간에 얇은 무세포층이 보였다. 대조군과 삼염색체중 생쥐 태자 모두 내이의 와우가 1회전 정도에 그치고 있었으며, 중이의 이소골들은 형태를 갖추지 못하고 간엽조직의 응축으로만 나타났다. 외이의 컷바퀴가 만들어지고 있었다. 비강의 벽은 아직 제대로 발달하지 못하여 비갑개와 비도의 관계가 단순하였으며 구개는 열려 있었다. 두개기저부와 경추사이의 작은 약 90도였다. 한편 삼염색체중 생쥐 태자에서 뚜렷한 차이점 하나는 혀였는데, 혀가 대조군에 비해 그 크기가 작고 짧았으며 위쪽으로 볼록한 형태를 보였다. 또한 두개기저부도 편평하지 않고 위쪽으로 볼록한 형태를 보여 두개기저부와 경추가 이루는 각이 90도를 넘었다(Fig. 1).

2. 재태기간 15일 후(67-T1,T2/C2, C3, 77-1/77-11, 77-12)

1) 외부 형태: 이 연령의 생쥐 태자는 전체적인 몸통 축이 좀더 직선화되었지만, 머리는 여전히 수그리고 있었고, 후두부가 튀어나와 있었다. 모낭 전구체가 체부에서 보이기 시작하였다. 귀는 귀바퀴가 만들어져 외이도의 약 1/3정도를 덮으며 그 위치는 전단계보다



**Fig. 2.** The body axis is curved along with subcutaneous edema of occiput and back in a trisomy 16 mouse(T). A normal control(C) shows prominent occiput.(P.C. 15 day)



**Fig. 3.** The face of a trisomy 16 mouse(T) is wider than a normal control showing prominent vertex(C).(P.C. 15 day)

목에서 머리쪽으로 옮겨져 있었다. 발은 각 발가락 사이가 상당히 파였지만 아직 물갈퀴 형태로 남아있고, 각 발가락의 길이가 달랐다. 이 경우, 대략 타일러 단계(Theiler stage) 22에 해당하였다. 한편 삼염색체증 생쥐 태자는 대조군에 비해 전체적으로 작고 피하부종이 심했다(Fig. 2). 두부의 좌우길이에 비해 전후길이의 감소가 심했으며, 후두부가 밋밋하였다(Fig. 3). 특히 등의 부종 때문에 후두부 및 경부, 등의 선이 둥글게 나타났다.

**2) 연속 절편 현미경 소견:** 이 연령의 생쥐 태자 뇌를 살펴보면, 먼저 측뇌실 주변의 종뇌의 실질이 세포밀도가 높은 안쪽과 세포밀도가 낮은 바깥쪽으로 구별되었다. 시상 및 시상하부 뿐만 아니라 종뇌 반구 내 측 부위와 대뇌기저핵도 발달하여 서로 맞닿아 뇌실간 틈이 아주 가늘게 남아 있었다. 삼염색체증 생쥐 태자는 측뇌실 주변 종뇌의 실질이 두층으로 나누어지긴 하나 대조군보다 얇았으며, 또한 대뇌기저핵과 시상 및 시상하부의 발달이 대조군에 비해 미약하여 제 3뇌



실과 3, 4뇌실 사이의 연결부위에서 맞닿는 부위가 없고 뇌실이 넓었다(Fig. 4).

이 시기에 눈은 장차 안검이 될 부위에 간엽조직의 응축이 보였으며, 망막의 층은 아직 구별되지 않았고, 각막은 얇고, 홍채는 아직 보이지 않았다. 삼염색체중 생쥐 태자의 눈에서는 각막의 세포밀도가 대조군에 비해 낮았으며, 망막의 두께도 얇았다. 이 시기 생쥐태자에서 내이의 와우 및 전정기관을 모두 관찰할 수 있었는데 와우는 대략 1/4 회전을 보였다. 원주형세포로 이루어진 코르티(Corti) 기관도 볼 수 있었으며 중이의 이소골들도 관찰 가능하였다. 삼염색체중 생쥐 태자는 내이의 와우가 1회전 정도만으로 되어 있어 대조군과 차이를 보였다. 또한 비강도 덜 발달하여 비갑개

와 비도의 굴곡이 단순하였으며, 코끝이 뭉툭하였다.

### 3. 재태기간 16일 후(88-1/88-2)

1) 외부 형태: 이 연령에 해당하는 생쥐 태자의 경우 등이 반듯하였지만, 후두부는 역시 튀어 나와 있었다. 아직 털이 나지는 않았어도, 몸에서 전체적으로 모낭을 관찰할 수 있었으며, 몸통에 주름이 생기기 시작하였다. 얼굴이 전단계에 비해 훨씬 길어졌는데, 눈은 눈꺼풀이 반쯤 덮힌 상태로 아직 뜨고 있었으며, 귀는 귓바퀴가 의이도를 1/2 이상 덮고 있었다. 발은 발가락의 사이사이가 거의 뚜렷하게 분리되고, 발톱도 생겨났다. 앞발은 첫째, 다섯째 발가락이, 뒷발은 첫째 발가락이 다른 것에 비해 짧았다. 이 경우 타일러 단계(Theiler

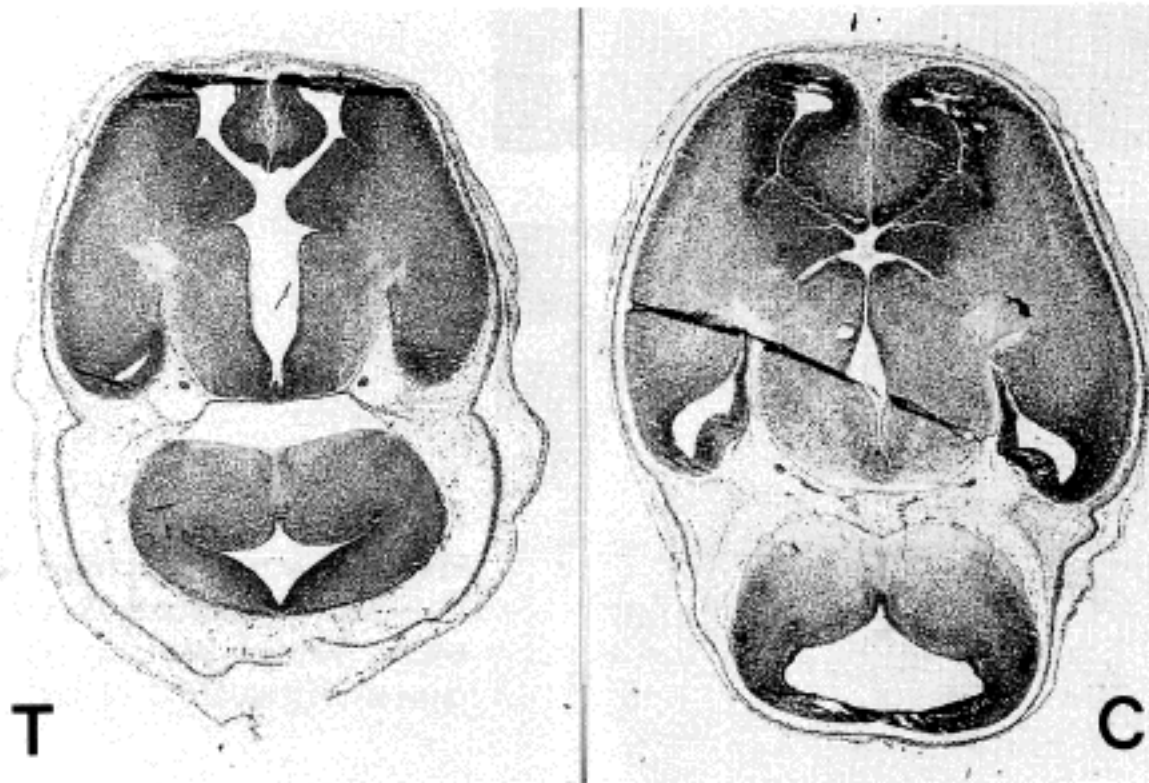


Fig. 4. Relatively wide ventricles of a trisomy 16 mouse(T) is associated with underdevelopment of brain including corpus striatum and thalamus (transverse section). In the mouse with normal karyotype (C), facing parts of the brain merge each other.(P.C. 15 day)

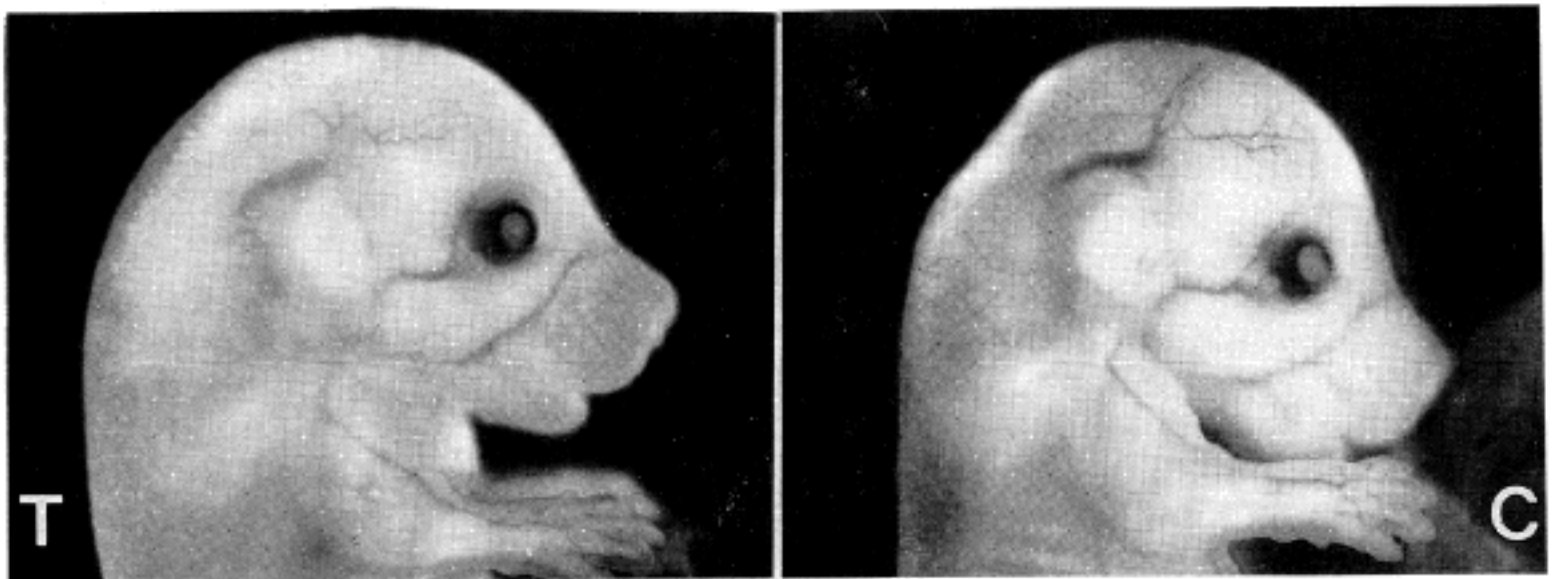


Fig. 5. The head of a trisomy 16 mouse(T) is upward-slanted, and the back is edematous without prominence of the occiput.(P.C. 16 day) T: trisomy 16, C: normal control

stage) 23내지 24에 해당하였다. 반면 삼염색체증 생쥐 태자는 체부길이가 대조군에 비해 짧고 얼굴도 작았다. 무엇보다도 등과 후두부의 부종이 가장 뚜렷한 차이점이었으며, 후두부가 돌출되지 않고 둥그렇게 멧멧하였다(Fig. 5). 꼬리의 길이도 대조군에 비해 짧았다.

2) 연속 절편 현미경 소견: 이 연령의 생쥐 태자의 뇌는 측뇌실 주변 종뇌부에서 주변층, 피질판, 중간층, 뇌실층의 뚜렷한 구별을 보였는데 삼염색체증 생쥐 태자의 경우 뇌의 발달이 미약하여 측뇌실 주변 종뇌부가 전반적으로 얇을 뿐만 아니라 특히 피질판이 얇았다.

눈은 뚜렷하지는 않지만 망막의 신경세포층이 두층으로 나뉘어 있었다. 눈꺼풀이 만들어져 완전히 눈을 감지는 못해도 눈의 일부를 덮고 있었다. 내이의 와우

는  $1\frac{1}{2}$  회전을 하고 있었으며, 중이의 이소골은 뚜렷하였다. 삼염색체증 생쥐 태자는 내이의 와우 회전이  $1\frac{1}{2}$  회전정도로 대조군보다 발달이 미약하였다. 구개는 구개반(palatal shelf)이 수직위치에서 수평으로 바뀌어 양쪽이 붙음으로써 완전한 구개가 만들어졌으며, 혀도 잘 발달하여 끝이 입술주위까지 이르고 있었다. 삼염색체증 생쥐 태자는 양쪽 구개반이 붙기는 했지만, 일차구개와 이차구개사이에 틈이 아직 남아있었다. 혀는 대조군에 비해 길이가 짧아 입술에 미치지 못했다. 두개기저부와 경추사이의 각은 이 시기에 90도보다 컸다.

#### 4. 재태기간 18일 후(TS1/TS2, C1/C2)

1) 외부 형태: 이 연령에 해당하는 생쥐 태자들은 전신적으로 피부에서 모낭을 관찰할 수 있었으며 대조

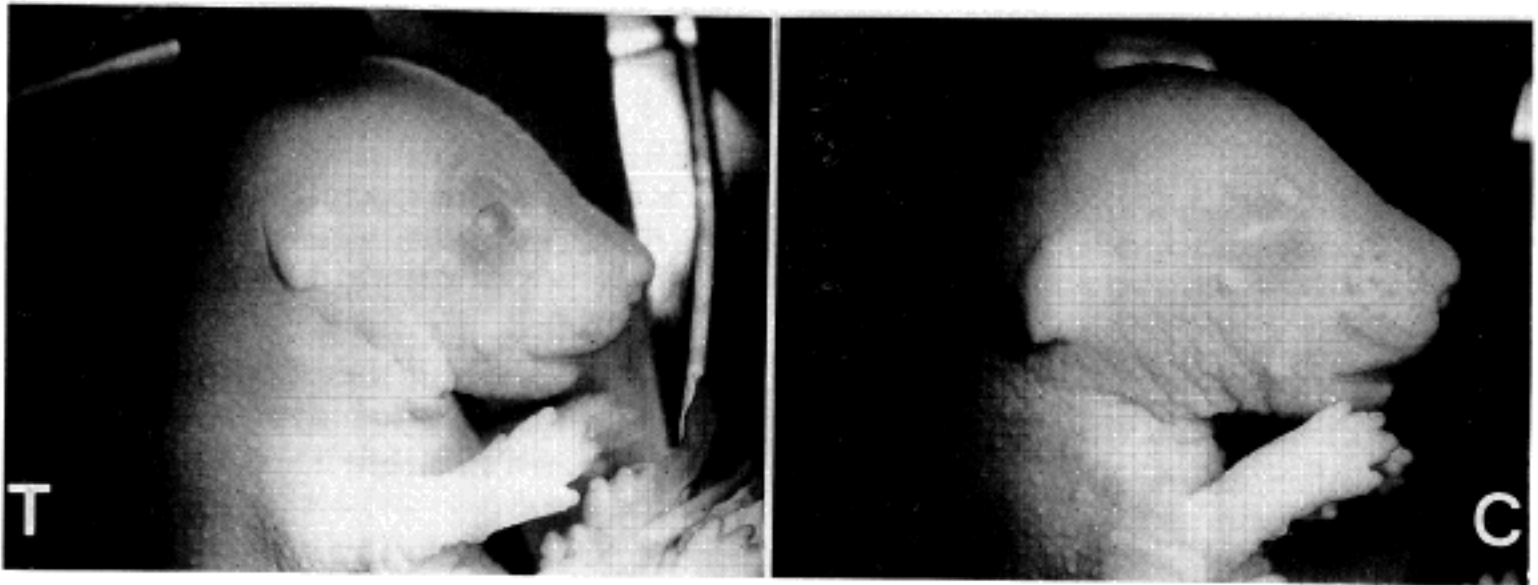


Fig. 6. A trisomy 16 mouse(T) shows open eye and underdeveloped midface.(P.C. 17 day)

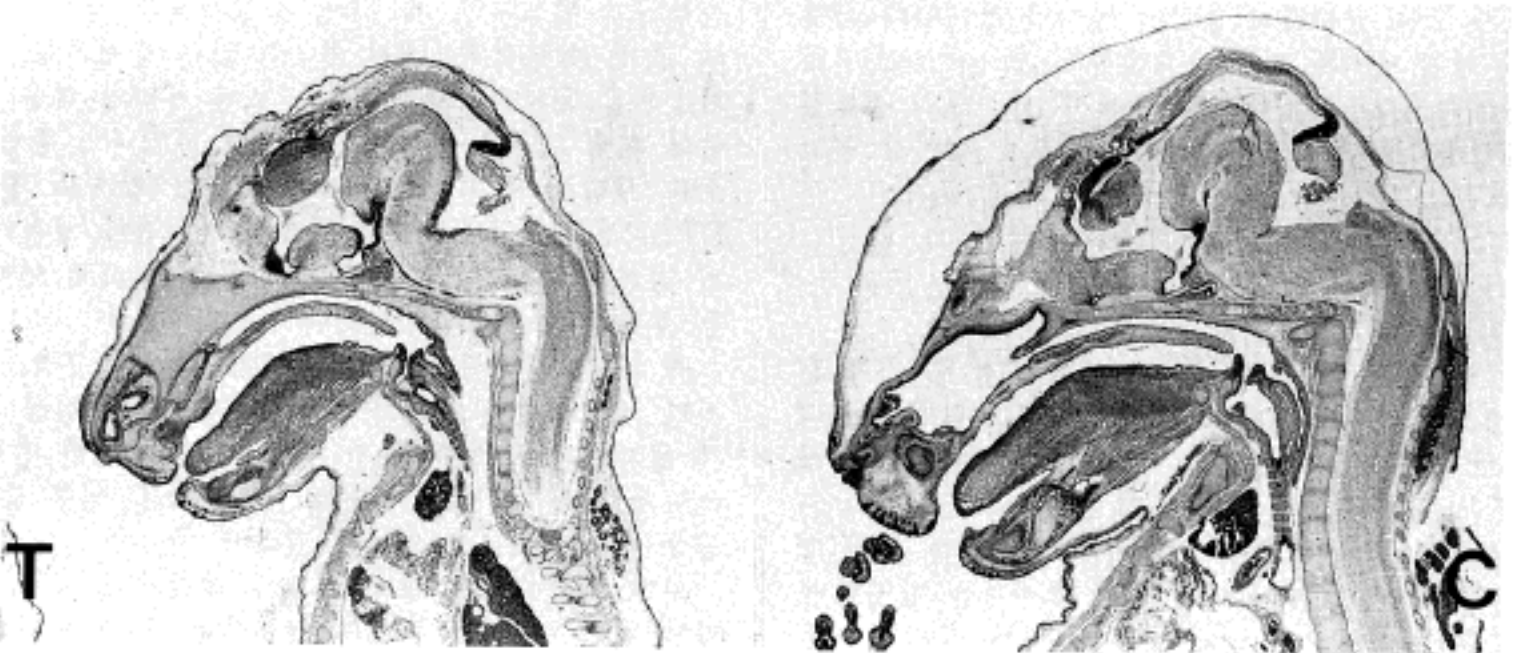


Fig. 7. The craniocervical angle is obtuse in a trisomy 16 mouse(T) and the palate is high-arched compared to a normal control(C).(P.C. 18 day)

군 C1에서는 얼굴부위에서 모낭내 제대로 생성된 털을 관찰할 수 있었다. 상악부의 비모는 수적으로는 잘 발달한 편이었지만 아직 털이 보이는 부분은 없었다. 대조군의 경우, 아래위 눈꺼풀이 붙어버려 눈을 감고 있었으며, 복부 제대탈장 흔적은 사라졌다. 이와 같은 사실들로 미루어 보아 대략 타일러 단계(Theiler stage) 25에 해당한다고 볼 수 있었다. 반면 삼염색체 생쥐 태자는 앞서 관찰했던 것과 마찬가지로 대조군에 비해 크기가 작았으며 전신 부종을 보이는 점에서 달랐다. 또한 눈꺼풀이 털 발달하여 눈을 완전히 덮지 못해 뜨고 있었으며(Fig. 6), 특히 머리가 좌우 길이에 비해 전후 길이의 감소가 더 뚜렷하였고, 얼굴 상하악부가 대조군에 비해 작았다.

**2) 연속 절편 현미경 소견:** 먼저 대조군에서 뇌는 각 부위별로 뚜렷한 분화를 보였으며, 전두엽 부위에서는 주변대, 피질관, 중간대, 뇌실대 등의 층화가 더욱 뚜렷하게 나타났다. 삼염색체중 생쥐 태자는 이 시기에서도 역시 뇌의 발달 정도에서 차이를 보였는데 전체적으로 크기가 작았을 뿐더러 전두엽의 층화를 비교해 볼 때, 네 층이 구별되기는 하지만, 대조군만큼 뚜렷하지 않았으며 더 얇았다. 뇌 실질이 적었기 때문에, 상대적으로 뇌실이 커 보였다.

대조군의 눈은 이미 언급한 바와 같이 아래위 눈꺼풀이 서로 붙어버려 눈을 감고 있는 상태였으며, 망막은 일단 색소성 부분과 신경성 부분으로 나뉘었고, 후자는 다시 외핵층, 일시적인 무핵층, 내핵층, 신경섬유층으로 분명하게 나누어져 있었다. 삼염색체중 생쥐 태자는 망막의 층화도 대조군 만큼 뚜렷하지 않았으며, TS2의 경우 초자체내 혈관 발달정도가 대조군에 비해 미약하였다. 내이에서는 와우, 반고리관 및 소수의 소낭을 볼 수 있었는데, 와우는 평균 1/4 회전을 보여주었다. 반면 삼염색체중 생쥐 태자는 와우의 회전정도가 아직 1/4 회전에 못미쳤다. 구개는 이미 일차, 이차 모두 양쪽편의 융합이 일어난 상태인데 삼염색체중 생쥐 태자의 경우는 고궁형(high arched)이었다. 두개기저경추간각은 대조군에서 약 90도 정도였고, 삼염색체중 생쥐 태자에서는 90도를 넘어선 둔각이었다(Fig. 7).

## 고 찰

다운 증후군은 염색체 이상에 의한 기형 중 가장 흔한 것으로<sup>5)</sup>, 출생 1,000명당 1명 내지 1.4명꼴로 나타난다. 이 증후군은 정신지체, 선천성 심질환 및 선천성 소화기 질환의 중요한 원인이 될 뿐 아니라 이들이 보이는 특이한 얼굴 모양과 머리형태의 이상은 특히 잘 알려져 있다<sup>3,6)</sup>. 머리와 뇌는 작고 후두부는 뭉뚱하며, 두부지표(cephalic index: 두개골나비와 길이의 비율에 100을 곱한 수치)가 80이상으로 정상에서보다 크다. 두개기저부는 편평하며, 목은 넓고, 굴곡이 없다.

얼굴에서는 내안각 췌피(epicanthic fold)와 바깥위 쪽으로 치켜 올라가는 눈꼬리, 얼굴 중앙부 저형성에 의한 납작한 코를 보여주며, 귀는 외이개의 이형성과 좁은 외이도를 보여준다.

다운 증후군은 21번 염색체 양의 이상으로 인해 나타나는 것으로서 근래 유전자 지도법(gene mapping)등의 발달로 제 21번 염색체 위에 존재하는 몇 가지 유전자가 밝혀졌고<sup>7)</sup>, 다운 증후군의 발현 양상과 관련된 부위가 제 21번 염색체의 장완의 22위치로 좁혀졌으며, 좀더 구체적으로 발현 양상과 유전자를 연관 짓고자 하는 노력이 계속되고 있다<sup>8,9)</sup>. 다운 증후군의 4% 정도에서 염색체 수는 정상이지만 21번 염색체 하나가 다른 염색체에 전위된 채 하나 더 있는 경우가 있다. 이는 부모가 이미 22번 또는 14번 등의 다른 염색체에 21번 염색체 하나가 전위되어 있다가 물려받아 생긴다.

이와 같은 전위현상을 이용하여 쥐에서도 삼염색체증을 만들 수 있는데 이는 로버트슨(Robertson, Rb) 전위 현상을 이용한 것이다. Rb 염색체 전위는 단부 착사형 염색체 2개가 중심에서 붙어 중앙동원체형 염색체로 바뀌는 현상으로, 주로 스위스, 이탈리아 지역의 *Mus musculus domesticus*에서 관찰되었다<sup>10)</sup>. 성염색체를 제외하고는 어느 염색체든 가능하므로 특정 염색체 번호를 포함하는 Rb전위 2가지를 선택하여 교배시키면 이들의 이중이형접합형 수컷 생쥐를 만들 수 있고 그 생쥐의 정자는 특정 염색체에 대하여 0, 1, 2개를 가질 수 있다. 이 수컷 생쥐와 염색체가 정상인 암컷 생쥐를 교배시키면 단염색체중, 균형 잡힌 전위, 삼염색체중이 나타나게 된다. 가장 대표적으로 알려져 있는 것이 제 16번과 제 19번 삼염색체중이다. 제 19번 삼염색체중은 대개 재태기간을 채우기 전에 죽는 다른 삼염색체중 생쥐에 비해 출생 이후에도 살아남는 경우가 많아 일반적인 삼염색체중의 모델로 사용되고 있으며<sup>11)</sup>, 제 16번 삼염색체중 생쥐는 사람의 21번 삼염색체중에서 볼 수 있는 심장기형, 흉선 형성부전 등의 유사한 기형을 보여 사람의 다운 증후군의 실험 모델로 사용할 수 있게 되었다<sup>11)</sup>. 한편, 그 후로 사람의 21번 염색체 위에 있는 것으로 알려진 ETS2, SOD1, PRGS 등 몇몇 유전자들이 생쥐의 16번 염색체 위에 있는 것이 밝혀져 두 염색체 안에 상동 부위가 있음이 확인되었다<sup>12)</sup>.

제 16번 삼염색체중 생쥐 태자는 전신 부종, 성장 지연, 심낭삼출을 동반한 방실중격결손등의 심장 기형, 폐 형성부전, 수신증, 흉선 형성부전을 동반한 면역 및 조혈계 이상, 태반의 혈관계 이상, 늑골 척추 증후군 등을 보이는 것으로 알려져 있다<sup>1,12-17)</sup>.

뇌와 두개안면부 형태 이상에 대해서도 이미 뇌의 발달 지연 및 얼굴 중앙부 형성부전, 두부 여러 기관의 미약한 발달 등 몇 가지 사실이 밝혀져 있는데<sup>13,18)</sup>, 본 관찰에서도 전반적인 성장 지연과 더불어, 머리가



작았고 후두부가 뭉뚱한 뿐만 아니라, 두부 좌우 나비의 감소가 상대적으로 적었고, 상하악골로 형성되는 얼굴 중앙부가 덜 발달해 있다는 점이 확인되었다. 또한 현미경적으로 연속 절편을 관찰해 보았을 때, 뇌뿐만 아니라 두부 각 기관의 발달 지연 및 형성 부전을 알 수 있었다. 그러나 본 관찰에서는 두개기저경추간각(cranio-cervical angle)이 대조군에 비해 커지면서 두개기저부 중앙부가 위로 들려 올라가 있었는데 이는 이전에 제 16번 삼염색체중 생쥐 태자에서 편평두개기저 형태로 나타난다고 알려진 사실과<sup>19)</sup> 차이를 보였다. 또한 경구개가 늦게 닫힌다는 점도<sup>20)</sup> 이미 알려진 대로였지만 중앙부가 위로 올라간 고궁형으로 나타났다는 점이 새로웠다.

뇌의 발달 지연은 소뇌부위가 가장 심하다는 보고도<sup>15)</sup> 있었지만 이번에 관찰한 바로는 전반적으로 발달이 지연되어 대조군에 비해 측뇌실 주변 종뇌가 얇고, 충화가 덜 뚜렷하였고 대뇌기저핵과 시상은 크기가 작아 상대적으로 제 3뇌실이 커 보였다. 뇌하수체의 세포밀도나 혈관 발달정도도 미약하지만 차이를 보였다. 소뇌를 포함한 능뇌 역시 부피가 작았다.

뇌뿐만 아니라 두부 각 기관들도 대부분 전반적인 성장 지연을 보였다. 눈은 크기가 작고, 망막층이 얇으며, 세포밀도가 낮았다. 또 하나 제 16번 삼염색체중 생쥐 태자의 특징은 재태기간 16일이 지나도 눈을 감지 못한다는 사실이었다. 이는 눈꺼풀의 형성지연이 주원인으로 여겨지며, 본 연구에서는 관찰할 수 없었지만 눈이 감겨지는 시기인 재태기간 16일경에 내안각에서 눈꺼풀사이로 튀어나오는 상당한 크기의 결절을 관찰하였다는 보고도<sup>21)</sup> 있다. 비강은 비갑개와 비도의 형태가 대조군에 비해 단순하여 안면 중앙부 저형성을 뒷받침해 주었다. 한편 귀에서는 내이 와우의 회전정도가 대조군에 못미쳤다. 경구개 또한 정상 대조군에서 완전히 결합하는 재태기간 16일에 일차 경구개와 이차 경구개가 완전히 결합하지 못하고 사이에 틈이 남아 있었다.

이번 관찰에서 제 16번 삼염색체중 생쥐 태자 두개안면부의 가장 흥미로운 부분은 두개기저부 형태이상간의 상호 관계였다. 재태기간 14일에 혀는 길이가 짧으면서 두께가 대조군과 거의 비슷하여 대조군에 비해 작은 구강을 위로 볼록하게 구부러진 형태로 꼭 채우고 있었다. 두개기저부는 혀와 뇌사이에서 위로 볼록한 혀때문에 위로 떠밀려 올라가듯이 중앙부가 위로 들려 올라가 있었고, 이로 인해 두개기저경추간각이 대조군에 비해 커지며, 후두부가 덜 튀어나와 보이는 것도 설명이 가능했다. 뇌의 발달 지연에 의한 부피감소도 두개기저부가 들어올려질 공간을 가능케 해줌으로써 일익을 담당했으리라 추측되었다. 재태기간 15일 이후에는 상하악골의 성장속도가 혀의 성장속도보다 상대적으로 빨라 혀의 형태이상은 더 이상 보이지 않았지만, 두개기저부의 형태는 그대로 남아 있었으며

구개 또한 고궁형으로 나타났다. 이러한 사실로 미루어 볼 때 두개기저부의 형태이상은 14일 이전 시기에 혀의 형태 및 위치와 뇌의 발달간의 상호관계에 의해 영향받아 나타나는 것임을 알 수 있었다.

이러한 제 16번 삼염색체중 생쥐 태자의 두개안면부 형태이상을 다운 증후군의 것과 비교해 보면, 몇 가지 유사점을 찾을 수 있다. 태내 성장 지연과 태내 부종과 더불어 뭉뚱한 후두부, 안면 중앙부 저형성, 작고 둥근 머리, 뇌의 발달 지연 등이 그것이다. 제 16번 삼염색체중 생쥐 태자에서 관찰할 수 있었던 것을 토대로 생각해 볼 때, 다운 증후군의 두개안면부 형태 이상도 역시 뇌를 비롯한 두부 각 부분의 발달 지연과 관련있으며, 발현양상은 다르지만 다운 증후군의 두개기저부가 편평한 것 또한 아마도 태아시기의 혀의 형태가 중요한 역할을 하지 않을까 추측되었다.

제 16번 삼염색체중 생쥐 태자의 전반적인 성장지연을 포함한 여러 가지 형태이상들은 염색체중에 따른 염색체 불균형의 결과로 인한 여러 유전자간의 상호작용의 이상으로 일어나리라 추측되며, 이런 유전자적인 변화가 태자의 기관발생단계에서 기본적인 세포단계 내지는 공통적인 조직 성분의 이상을 일으킴으로써 형태 이상이 일어나리라 생각된다. In vitro 실험이긴 하지만 배양된 다운 증후군 배아 섬유모세포의 응집능에 이상이 있다는 보고<sup>22)</sup> 등이 아마도 삼염색체중에서 여러 종류의 기관 공통으로 나타나는 간질 조직의 이상을 반영하는 한 증거라고 할 수 있겠다. 또한 태내시기에서 태자의 성장 발달에 필수적인 태반의 형태적 기능적 이상도 삼염색체중 성장 지연에 한 몫을 하리라 생각된다<sup>15)</sup>. 생쥐의 각 번호별 삼염색체중이 다른 형태 이상을 보이는 것을 미루어 볼 때 양이 늘어난 염색체가 무엇인가도 중요한 것으로 여겨진다<sup>23)</sup>. 또 하나 생쥐의 제 16번 삼염색체중에서 언급해주어야 할 것은 두개안면부 형성에 있어서는 말할 것도 없지만, 심장기형, 흉선 형성부전까지 함께 생각해 볼 때, 신경릉 세포가 제 16번 삼염색체중 생쥐 태자의 형태 이상에서 있어서 중요한 역할을 하리라는<sup>14)</sup> 가설을 뒷받침해준다고 하겠다.

## 결 론

발현 양상과 유전학적 면에서 다운 증후군의 실험모델이라고 할 수 있는 제 16번 삼염색체중 생쥐 태아를 재태기간 14일에서부터 18일까지 정상 염색체량을 가진 대조군과 육안적으로 비교관찰하고 또 연속절편을 통한 현미경적 비교 관찰을 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

제 16번 삼염색체중 생쥐 태자의 얇은 망막을 가진 작은 눈, 대조군의 회전정도에 못미치는 내이의 와우, 늦어진 경구개의 완전 융합 등은 전반적인 성장지연을 반영하며, 뇌도 실질의 부피감소 및 발달 지연을 보여



주었다. 제 16번 삼염색체증 생쥐 태자의 머리는 작고 후두부가 밋밋했으며, 얼굴 중앙부도 형성부전을 보여 주었는데 이는 사람의 다운 증후군에서 나타나는 형태 이상과 유사했다. 두개기저부는 두개경추간각이 커지면서 중앙부가 위로 들려 올라가 있었고, 경구개도 고궁형이었다. 두개기저부와 경구개는 뇌의 발달지연과 척의 이상발달과 연관되어 형성되며 이러한 현상은 사람의 다운 증후군과 생쥐의 제 16번 삼염색체증에서 나타나는 이 부위의 기형을 설명할 수 있는 근거를 제공하였다.

### 참 고 문 헌

- 1) Miyabara S, Gropp A, Winking H. *Trisomy 16 in the mouse fetus associated with generalized edema, cardiovascular and urinary tract anomalies. Teratology* 1982; 25: 369-80.
- 2) Cox DR, Epstein CJ. *Comparative gene mapping of human chromosome 21 and mouse chromosome 16. Ann NY Acad Sci* 1985; 450: 169-77.
- 3) Warkany J. *Down Syndrome(Mongolism, Trisomy 21). In Congenital malformations. Chicago: Year Book Medical Publisher, 1971; 311-39.*
- 4) Kanfuran MH. *The atlas of mouse development. London: Academic Press, 1992.*
- 5) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Genetic disorder. In: Robbins Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: WB Saunders, 1989; 129-32.*
- 6) Coyle JT, Oster-Granite ML, Gearhart JD. *The neurobiologic consequences of Down syndrome. Brain Res Bull* 1986; 16: 773-87.
- 7) Reeves RH, Gearhart JD, Littlefield JW. *Genetic basis for a mouse model of Down syndrome. Brain Res Bull* 1986; 16: 803-14.
- 8) Epstein CJ, Korenberg JR, Anneren G, Antonataskis SE, Ayme S, Courchesne E, Epstein LB, Fowler A, Groner Y, Huret JL, Kemper TL, Lott IT, Lubin BH, Magenis E, Opitz JM, Patterson D, Priest JH, Pueschel SM, Rapoport SI, Sinet P-M, Tranzi RE, de la Cruz F. *Protocols to establish genotype-phenotype correlations in Down syndrome. Am J Hum Genet* 1991; 49: 207-35.
- 9) Holtzman DM, Bayney RM, Li Y, Khosrovi H, Berger CN, Epstein CJ, Mobley WC. *Dysregulation of gene expression in mouse trisomy 16, an animal model of Down syndrome. EMBO J* 1992; 11: 619-27.
- 10) Gropp A, Winking H. *Robertsonian translocations: Cytology, meiosis, segregation patterns and biologic consequences of heterozygosity. Symp Zool Soc Lond* 1981; 47: 141-81.
- 11) Bersu ET. *Morphologic Development of the fetal trisomy 19 mouse. Teratology* 1984; 29: 117-29.
- 12) Bacchus C, Sterz H, Buselmaier W, Sahai S, Winking H. *Genesis and systematization of cardiovascular anomalies and analysis of skeletal malformations in murine trisomy 16 and 19. Two animal models for human trisomies. Hum Genet* 1987; 77: 12-22.
- 13) Epstein CJ, Cox DR, Epstein LB. *Mouse trisomy 16: An animal model of human trisomy 21(Down syndrome). Ann NY Acad Sci* 1985; 450: 157-68.
- 14) Gearhart JD, Davisson MT, Oster-Granite ML. *Autosomal aneuploidy in mice: Generation and developmental consequences. Brain Res Bull* 1986; 16: 789-801.
- 15) Kornguth SE, Bersu ET, Auerbach R, Sobkowicz HM, Schutta HS, Scott GL. *Trisomy 16 mice: Neural, Morphological, and Immunological Studies. Ann NY Acad Sci* 1986; 477: 160-78.
- 16) Sterz H, Buselmaier W, Bacchus C, Gromier L, Eppler E. *Defects of skeletal morphology, density, and structure in mouse fetuses with trisomy 16. Teratology* 1989; 40: 627-39.
- 17) Miyabara S. *Cardiovascular malformations of mouse trisomy 16: Pathogenetic evaluation as an animal model for human trisomy 21. In: Clark EB, Takao A(eds) Developmental Cardiology: Morphogenesis and function. NY: Futura, 1990: 409-29.*
- 18) Grausz H, Richtsmeier JT, Oster-Granite ML. *Morphogenesis of the brain and craniofacial complex in trisomy 16 mice. In: The Morphogenesis of Down Syndrome. Wiley-Liss. Inc. 1991: 169-88.*
- 19) Oster-Granite ML. *Delayed basicranium and craniofacial development in murine trisomy 16. Am J Hum Genet* 1983; 35: 164A.
- 20) Patestas M, Hiatt JL, Gratner LP, Provenza DV. *Palatogenesis in the trisomy 16 mouse. Anat Rec* 1990; 226: 77 A.
- 21) Lipski DA, Bersu ET. *Examination of the eyelid closure defect in trisomy 16 mice. Teratology* 1990; 42: 301-8.
- 22) Wright TC, Orkin RW, Destrempe M, Kurnit DM. *Increased adhesiveness of Down's syndrome fetal fibroblasts in vitro. Proc Natl Acad Sci USA. 1984; 81: 2426-30.*