

# Identification of a Novel Deletion Region in 3q29 Microdeletion Syndrome by Oligonucleotide Array Comparative Genomic Hybridization

Eul-Ju Seo, M.D.<sup>1</sup>, Kyung Ran Jun, M.D.<sup>1</sup>, Han-Wook Yoo, M.D.<sup>2</sup>, Hanik K. Yoo, M.D.<sup>3</sup>, and Jin-Ok Lee, M.S.<sup>4</sup>

Departments of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Pediatrics<sup>2</sup>, and Psychiatry<sup>3</sup>, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul; Asan Institute for Life Sciences<sup>4</sup>, Seoul, Korea

**Background :** The 3q29 microdeletion syndrome is a genomic disorder characterized by mental retardation, developmental delay, microcephaly, and slight facial dysmorphism. In most cases, the microdeletion spans a 1.6-Mb region between low-copy repeats (LCRs). We identified a novel 4.0-Mb deletion using oligonucleotide array comparative genomic hybridization (array CGH) in monozygotic twin sisters.

**Methods :** G-banded chromosome analysis was performed in the twins and their parents. High-resolution oligonucleotide array CGH was performed using the human whole genome 244K CGH microarray (Agilent Technologies, USA) followed by validation using FISH, and the obtained results were analyzed using the genome database resources.

**Results :** G-banding revealed that the twins had de novo 46,XX,del(3)(q29) karyotype. Array CGH showed a 4.0-Mb interstitial deletion on 3q29, which contained 39 genes and no breakpoints flanked by LCRs. In addition to the typical characteristics of the 3q29 microdeletion syndrome, the twins had attention deficit-hyperactivity disorder, strabismus, congenital heart defect, and gray hair. Besides the p21-activated protein kinase (*PAK2*) and discs large homolog 1 (*DLG1*) genes, which are known to play a critical role in mental retardation, the hairy and enhancer of split 1 (*HES1*) and antigen p97 (melanoma associated; *MF12*) genes might be possible candidate genes associated with strabismus, congenital heart defect, and gray hair.

**Conclusions :** The novel 4.0-Mb 3q29 microdeletion found in the twins suggested the occurrence of genomic rearrangement mediated by mechanisms other than nonallelic homologous recombination. Molecular genetic and functional studies are required to elucidate the contribution of each gene to a specific phenotype. (*Korean J Lab Med* 2010;30:70-5)

**Key Words :** *Chromosome disorders, Chromosome deletion, Human chromosome pair 3, Microarray analysis, Comparative genomic hybridization*

## 서 론

3q29의 결손은 이상형태증과 선천기형을 가진 정신지연 환

자들에서 염색체 말단 부위 FISH를 시행하던 중 잠재 결손으로 처음 검출되었다[1]. 2005년 Willatt 등[2]이 3q29 미세결손을 가진 환자들의 임상 특징을 기술하였으며 3q29의 결손 부위와 결손 크기가 동일하고 결손의 발생 기전이 low-copy repeats (LCRs) 간에 형성된 비대립동종재조합(nonallelic homologous recombination, NAHR)이라는 것을 분자유전학적으로 규명하면서 3q29 미세결손 증후군으로 명명하게 되었다. 3q29 미세결손 증후군 환자들의 대부분은 전형적인 1.6 Mb 결손을 가지지만, 일부에서는 공통적인 결손 부위와 중복되거나 근처에서 발생하기도 하고 결손 크기도 다양하다[3]. 3q29의 결손 부위와 크기가 동일하더라도 임상 표현형은 환자마다 다양한 편이며, 경

Received : February 5, 2009

Revision received : October 17, 2009

Accepted : November 7, 2009

Corresponding author : Eul-Ju Seo, M.D.

Manuscript No : KJLM09-024

Department of Laboratory Medicine, University of Ulsan  
College of Medicine and Asan Medical Center, 388-1  
Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea  
Tel : +82-2-3010-4507, Fax : +82-2-478-0884  
E-mail : ejseo@amc.seoul.kr

\*본 연구는 보건복지부 보건과학기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임  
(과제고유번호: A080588).

도 내지 중등도의 정신지연과 발달지연이 공통적 소견이다. 길고 좁은 얼굴, 짧은 인중, 높은 콧등, 큰 귀 등의 경한 이상형태증과 작은머리증이 일부 환자에서 관찰되고, 자폐 성향을 보이기도 한다[1-4]. 3q29의 결손은 고식적인 염색체 검사로 검출될 수도 있으나, 미세결손일 경우 FISH 또는 array comparative genomic hybridization (array CGH) 방법으로 확인이 가능하다. 특히 고해상도의 array CGH는 결손이 발생한 부위와 크기를 정확히 파악할 수 있으므로, 환자의 표현형과 결손된 유전자를 비교하는 유전형-표현형 연관성(genotype-phenotype correlation)를 통하여 표현형에 따른 원인 유전자를 규명할 수 있는 방법이다. 본 연구에서는 염색체 검사로 검출된 3q29 결손을 가진 일란성쌍둥이에서 고해상도의 oligonucleotide array CGH를 통하여 전형적인 1.6 Mb 결손이나 보고된 결손이 아닌 새로운 유전체 이상을 확인하였고, 임상 표현형에 따른 새로운 후보 유전자를 검색하고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 대상

13세의 일란성쌍둥이인 두 자매가 주의력 부족을 주소로 내원하였다. 재태기간 40주에 산모의 임신중독으로 제왕절개로 출생하였으며, 출생 시 저체중이었고 특이 사항은 없었다. 운동 발달과 언어발달은 비교적 정상이었고 대소변가리기가 늦게 이루어졌으며, 눈맞춤은 정상이었고 낮가림이 없는 편이었다. 둘 다 사시 수술을 받았으며, 동생은 심실중격결손으로 28개월에 수술을 받았다. 학교 생활에 잘 적응하고 교우관계도 좋은 편이나, 어릴 때부터 주의가 산만하였고 학업성적은 하위권이었다. 가족력상 특이 소견은 없었다. 내원 당시 일반중학교 2학년으로 키와 체중은 평균 이하였고, 작은머리증을 보였으며 초등학교부터 흰머리가 나기 시작하였고 현저한 이상형태증은 없었다. 아동지능평가에서 지능지수와 사회지수가 언니는 61과 69, 동생은 56과 66으로 정도의 정신지연을 나타내었다. 둘 다 주의력 부족행동과다장애(attention deficit-hyperactivity disorder, ADHD)로 진단받고 약물 치료와 학습 교육을 하면서 추적관찰 중이다.

### 2. 방법

#### 1) 염색체 검사

말초혈액 림프구를 PHA를 첨가한 RPMI 배지에 3일간 배양

하였고, 세포 수확 시에 ethidium bromide를 첨가하여 염색체 수축을 억제시켜 600-700 band 해상도의 분열중기상을 얻었다. 슬라이드 제작 후 G-분염법으로 염색하여 핵형 분석을 시행하였고, 핵형은 International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2009)를 따라 기술하였다.

#### 2) Array-CGH 분석

Human Whole Genome 244K CGH oligonucleotide microarray (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)를 사용하여 고해상도 array CGH를 시행하였다. 환자의 말초혈액에서 PureGene DNA isolation Kit (Gentra Systems, Minneapolis, MN, USA)로 DNA를 추출하여, 환자 DNA 3 µg과 reference DNA인 Human male genomic DNA (Promega, Madison, WI, USA) 3 µg을 *AluI*와 *RsaI* 효소로 처리하였다. Agilent Genomic DNA Labeling Kit PLUS (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)를 사용하여 각 DNA를 Cy5-dUTP와 Cy3-dUTP로 각각 표지한 다음, Agilent KREApure column (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)으로 정제하였다. 표지된 환자 DNA와 reference DNA를 동량 혼합하여 gasket 슬라이드 위에 올리고 244,000개의 탐색자가 올려진 Human Genomic 244K CGH microarray 슬라이드로 덮은 후 65°C의 오븐에서 40시간 동안 부합반응을 진행하였다. 세척과정 후 microarray 슬라이드를 Agilent Microarray Scanner (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)에서 스캔하여 Future Extraction software (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)로 자료를 추출한 다음, DNA Analytics 4.0.76 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)으로 유전체 변이를 분석하였다. 분석 프로그램에서는 oligonucleotide probe 각각에 대하여 환자 DNA와 reference DNA가 부합하는 비를 log2 값으로 치환하는데, 환자에서 유전체의 양적 변이가 없을 경우 log2 값이 '0'이 된다. 이종접합 결손인 경우 -1, 1 copy의 중복이 있는 경우 0.67의 log2 값을 보인다. 본 실험에서 여자 환자인 경우 정상 X 염색체는 1의 log2 값을 나타낸다.

#### 3) FISH 분석

염색체 검사 시 사용한 세포고정액으로 슬라이드를 제작하여 D3S4560 위치의 TelVysion 3q SpectrumOrange probe와 D3S4559 위치의 TelVysion 3p SpectrumGreen probe (Abbott Molecular Inc., Des Plaines, IL, USA)로 제조사의 권고에 따라 FISH 분석을 시행하였다.

#### 4) *In silico* 분석

UCSC Genome Browser에서 결손 부위의 유전자와 LCRs과 같은 의미로 사용되는 분절중복(segmental duplication)의 위치를 조사하였고[5], Database of Genomic Variants에서 복제수변이(copy number variation, CNV) 등의 유전체 변이를 파악하였다[6]. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 데이터베이스에서 유전자들의 기능과 질환 연관성, 환자의 임상 표현형과 관련된 유전자를 살펴보았다[7].

### 결 과

600–700 band 해상도의 분열중기상에서 두 자매 모두 3번 염색체 장완 말단부의 결손을 보였다. G-분염법상에서는 말단 결손(terminal deletion)으로 보였기 때문에 46,XX,del(3)(q29)로 기술하였다(Fig. 1). 부모의 핵형은 정상이었다. Array CGH에서는 3q29의 중간 결손(interstitial deletion)을 보였으며, 사용한 oligonucleotide microarray상에서 결손이 관찰된 염기서열 부위는 Chr3:195,007,970–199,085,431로서 결손 크기가 4.0 Mb이었다(Fig. 2). FISH 분석에서 한 개의 3번 염색체 장완 말단상에 TelVysion 3q SpectrumOrange 신호가 관찰되지 않았고, 이로써 3q29의 결손을 확인할 수 있었다(Fig. 3). 따라서 최종 핵형은 46,XX,del(3)(q29q29).ish del(3)(q29q29)(D3–

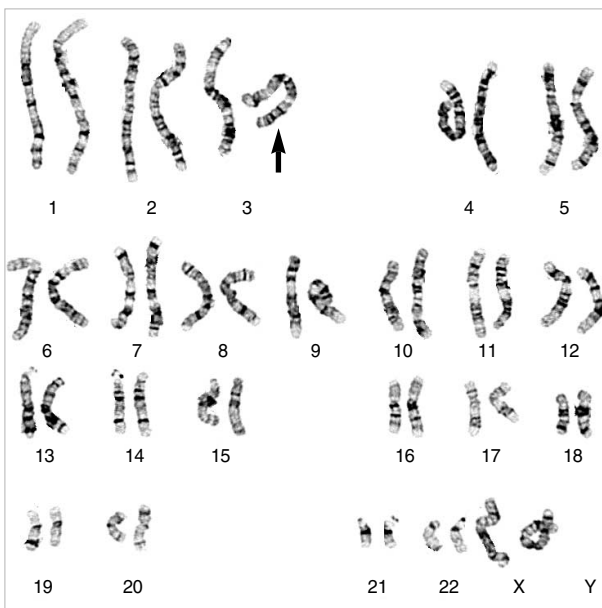


Fig. 1. Karyotype of one of the monozygotic twin sisters. The deletion in the long arm of chromosome 3 was apparently a terminal deletion, as shown by the arrow. The karyotype was initially designated 46,XX,del(3)(q29).

S4560–).arr 3q29q29(195,007,970–199,085,431)x1 dn로 명명하였다. 이 부위는 3q29 미세결손 증후군의 전형적인 1.6 Mb 결손을 포함하고 있었고, 결손 부위 내의 유전자는 *HES1*, *CPN2*, *LRRC15*, *GP5*, *ATP13A3*, *TMEM44*, *LSG1*, *FAM43A*, *C3orf21*, *CENTB2*, *PPP1R2*, *APOD*, *MUC20*, *MUC4*, *TNK2*, *TFR*, *ZDHHC19*, *OSTalpha*, *PCYT1A*, *TCTEX1D2*, *TM4SF19*, *UBXN7*, *RNF168*, *C3orf43*, *WDR53*, *FBXO45*, *LRR-C33*, *C3orf34*, *PIGX*, *PAK2*, *SENP5*, *NCBP2*, *PIGZ*, *MFI2*, *DLG1*, *BDH1*, *KIAA0226*, *FYTTD1*, *LRCH3* 등 39개이고, 이들 중 전형적인 1.6 Mb 결손 내에는 *TFR*, *ZDHHC19*, *OSTalpha*, *PCYT1A*, *TCTEX1D2*, *TM4SF19*, *UBXN7*, *RNF168*,

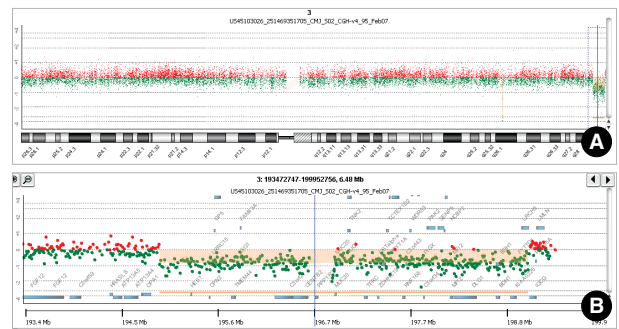


Fig. 2. Array CGH profile of chromosome 3 in one of the monozygotic twin sisters. X-axis represents the probe index on chromosome 3, and Y-axis represents the signal log2 ratio of the probe. (A) The whole chromosome 3 view showed copy number loss in the 3q29 region. The green dots with log2 value of -1 represent a 1:2 copy number ratio of the test to reference genomic DNA, indicating a heterozygous deletion. (B) The expansion view of the 3q29 region distinctly revealed a 4.0-Mb heterozygous interstitial deletion in the Chr3:195,007,970–199,085,431.

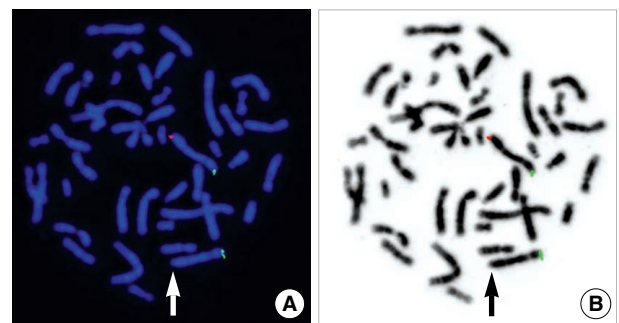


Fig. 3. Metaphase fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis of one of the monozygotic twin sisters using TelVysion 3q SpectrumOrange probe and TelVysion 3p SpectrumGreen probe (Abbott Molecular Inc., USA). (A) TelVysion 3q deletion was detected (arrow), but 2 TelVysion 3p signals were intact. (B) TelVysion 3q deletion was also identified in the same metaphase with G-banding obtained using 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) staining (arrow).

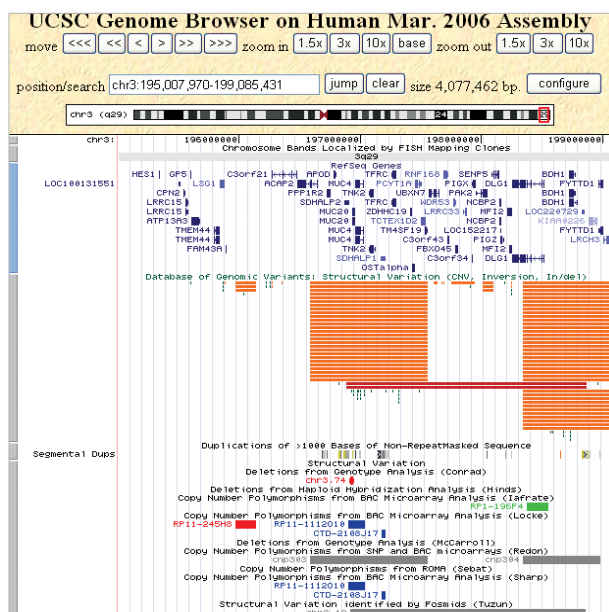


Fig. 4. Visualization of the novel deletion region on 3q29 using the University of California Santa Cruz (UCSC) Genome Browser. The UCSC browser shows a 4.0-Mb region (within positions Chr3: 195,007,970-199,085,431), encompassing the reference genes, copy number variation regions, and segmental duplications.

*C3orf43*, *WDR53*, *FBXO45*, *LRRC33*, *C3orf34*, *PIGX*, *PAK2*, *SEN5*, *NCBP2*, *PIGZ*, *MFI2*, *DLG1*, *BDH1* 유전자에 해당된다(Fig. 4). 손실된 3개의 유전자에 대한 OMIM 데이터베이스 조사 결과, 그 기능이 잘 규명되어 있는 것은 *HES1*, *GP5*, *LSG1*, *CENTB2*, *APOD*, *MUC20*, *TFRC*, *PAK2*, *PIGZ*, *MFI2*, *DLG1*이었고, 유전적 이상이 질환과 연관되는 것으로 알려진 유전자는 3q29 미세결손 증후군에서 보고된 *PAK2*와 *DLG1*만 있었다. LCRs 혹은 분절중복은 결손 부위 내에서 특히 전형적인 1.6 Mb 결손의 경계에서 관찰되었지만, 본 4.0 Mb 결손의 경계에서는 관찰되지 않았다(Fig. 4). CNV 구역에 해당하는 유전자는 *CENTB2*, *PPPIR2*, *APOD*, *MUC20*, *MUC4*, *TNK2*, *TFRC*, *ZDHHC19*, *OSTalpha*, *PCYT1A*, *TCTEX1D2*, *TM4-SF19*, *WDR53*, *FBXO45*, *LRRC33*, *C3orf34*, *BDH1*, *KIAA0226*, *FYT1D1*, *LRCH3* 등이었다(Fig. 4). 두 자매와 문헌 보고된 3q29 미세결손 증후군 환자들의 임상 소견을 정리하여 비교한 결과, 정도의 발달 지연과 정신지연, 작은머리증, 저체중, 성장지연은 공통 소견이었고 이상행태증은 뚜렷하지 않았으며 흔들거림과 자폐 경향은 없었고 주의력부족행동과 다장애와 사시, 심장기형, 흰머리 등이 본 연구 환자들의 특이 소견이었다(Table 1).

Table 1. Clinical features of the monozygotic twins with the 3q29 deletion and patients from previous studies

	Twin 1	Twin 2	Previous reports*
Birth weight	2.1 kg	2.0 kg	2.3-3.1 kg
Gestational age	40 weeks	40 weeks	38-41 weeks
Developmental delay	Mild	Mild	Mild-moderate
Age at walking	12 months	12 months	16-36 months
Age at toilet training	5 yr	5 yr	ND
Age at first words	12 months	12 months	19-28 months
Speech delay	Normal	Normal	+ (53%)
Mental retardation	Mild	Mild	Mild-moderate
IQ	61	56	
SQ	69	66	
Learning disabilities	+	+	+
Microcephaly (percentile)	<3rd	<3rd	3rd-50th
Height (percentile)	17th	17th	3rd-40th
Weight (percentile)	10th	6th	3rd-25th
Facial dysmorphism	Subtle	Subtle	Variable (20-60%)
Behavior	ADHD	ADHD	Autistic features (27%)
Ataxic gait	-	-	+ (33%)
Additional feature			
Congenital heart defect	-	VSD	-
Strabismus	+	+	-
Gray hair	+	+	-

\*include references 1-4.

Abbreviations: ND, not described; IQ, intelligence quotient; SQ, social quotient; ADHD, attention deficit-hyperactivity disorder; VSD, ventricular septal defect.

## 고찰

고해상도의 array CGH는 염색체 불균형의 위치와 크기 및 양상을 정확히 파악할 수 있고, 유전형-표현형 연구에 도움이 된다[8, 9]. Array CGH 방법으로 3q29 결손 위치와 크기를 확인한 Ballif 등[3]의 연구에서 14명의 3q29 미세결손 환자 중 11명이 전형적인 1.6 Mb 결손이었다. 나머지는 전형적인 공통 결손 부위 내에서 1.4 Mb 결손을 가진 환자, 공통 결손 부위의 근위부가 중복되어 1.5 Mb 결손을 가진 환자, 공통 결손 부위의 근위부에 인접하여 3.2 Mb 결손을 가진 환자가 각각 한 명씩이었다. 본 연구의 일란성쌍둥이 자매에서 보인 3q29의 중간 결손은 전형적인 1.6 Mb 결손을 포함하면서 새로운 부위에서 4.0 Mb의 결손을 보였다. 유전체 재배열의 결과로 발생하는 질환군을 유전체 질환(genomic disorders)이라고 하는데, 주요 기전으로는 LCRs 간의 비대립동종재조합이 발생하여 LCRs의 중간에 위치한 유전체 조각이 손실되거나 획득되어 유전체 재배열이 생성되는 경우이다[10, 11]. 대표적인 유전체 질환인 미세결손 또는 미세중복 증후군의 많은 경우에서 결손이나 중복되는 유전체 조각



의 경계 부위에 LCRs를 가지고 있다. 본 증례의 경우 결손 부위의 경계 부위에서 LCRs가 관찰되지 않았기 때문에 비대립동종 재조합보다는 다른 기전에 의해 유전체 재배열이 발생하였을 가능성이 있다.

CNV 구역에 있는 유전자들은 유전자 수의 다형성을 가지고 있고 유전 질환보다는 복합 질환과 연관성이 있는 것으로 알려져 있으므로[12, 13], 본 연구에서 CNV 구역에 해당되지 않는 유전자인 *HES1*, *CPN2*, *LRRC15*, *GP5*, *ATP13A3*, *TMEM44*, *LSG1*, *FAM43A*, *C3orf21*, *UBXN7*, *RNF168*, *C3orf43*, *PIGX*, *PAK2*, *SENP5*, *NCBP2*, *PIGZ*, *MFI2*, *DLG1*이 환자의 임상 표현형의 원인 유전자일 가능성이 높고, 특히 유전적 기능이 알려지고 CNV가 아닌 유전자인 *HES1*, *GP5*, *LSG1*, *PAK2*, *PIGZ*, *MFI2*, *DLG1*부터 후보 유전자로서 검토해볼 수 있다. *PAK2*와 *DLG1*은 X 연관 정신지연의 원인 유전자로 잘 알려진 *PAK3* [14] 및 *DLG3* [15]와 상동성을 가지고 있기 때문에 3q29 미세결손 증후군에서 정신지연의 발생에 중요한 역할을 할 것으로 보인다[2]. OMIM에 기술된 유전자의 기능을 정리해보면, *HES1*은 신경발생, 근육발생, 조혈, 성결정에 필요한 전사인자이고, *GP5*는 혈소판의 당단백 Ib-V-IX 복합체 형성에 관여한다. *LSG1*은 GTPase로 작용하고 세포 생존력에 필수적이며, *PIGZ*는 glycosylphosphatidylinositol 생합성에 관여하는 mannosyltransferase 기능을 한다. *MFI2*는 흑색종에서 발견된 멜라노트랜스페린이라는 세포막 당단백을 코딩한다. 이들 유전자들은 유전 질환과 직접적 연관성이 알려져 있지 않다.

전형적인 1.6 Mb 이외의 결손 부위에 위치하면서 CNV가 아닌 *HES1*, *CPN2*, *LRRC15*, *GP5*, *ATP13A3*, *TMEM44*, *LSG1*, *FAM43A*, *C3orf21* 중에서 본 증례에만 특이적인 임상 표현형의 원인 유전자가 존재할 수 있다. 본 증례에서만 관찰된 소견인 사시, 심장기형, 흰머리는 주로 선천성 증후군이나 유전 질환에 자주 동반되는 소견이고 보고된 유전자들 중에서 3q29와 일치하는 것은 없었다. 주의력부족행동과다장애는 ADHD1 (16p13), ADHD2 (17p11), ADHD3 (6q12), ADHD4 (5p13), ADHD5 (2q21.1), ADHD6 (13q12.11) 등의 유전자좌가 알려져 있고 여러 질환에 동반되는 소견이지만, 3q29에 해당되는 것은 없었다. 따라서 이러한 임상 표현형의 새로운 원인 유전자가 3q29 결손 부위 내에 존재할 가능성이 있다. 최근 *HES1*가 notch 신호전달통로의 표적 유전자이며 뇌하수체 발달에 관여하고[16], 심장유출로 발달에 필요하다는 동물실험 보고가 있으므로[17], 본 증례의 특이적인 소견과 연관 가능성이 있다. 흰머리와 연관된 유전자로서는 흑색종에서 높게 발현되는 멜라노트랜스페린을 코딩하는 *MFI2*를 유추해볼 수 있는데, 멜라노트랜스페린이 흑색종의 세포증

식과 종양 발생에 관여하고[18], 이 유전자의 knockout mouse 모델이 철 대사에 있어 기능 장애를 보이지 않았다는 보고가 있지만[19], 흑색세포의 정상적 기능이나 멜라닌 생성과의 연관성에 대해서는 알려진 바가 없다. 현재까지의 유전체 데이터베이스 자원과 문헌 조사상으로는 알려진 정보가 적기 때문에 *HES1*과 *MFI2*에 대한 저자들의 가설을 직접 검증하기 위해서는 분자유전학적 기능 연구가 필요하다. 또한 각각의 임상 표현형에 대한 원인 유전자를 규명하기 위해서는 유전자들의 분자유전학적 기능이 더 밝혀져야 하고, 많은 환자를 대상으로 한 유전형-표현형 연구가 요구된다.

## 요 약

**배경 :** 3q29 미세결손 증후군은 정신지연과 발달지연, 작은 머리증, 정상 또는 경한 이상형태증을 가지는 유전체 질환이며, 대부분의 경우 low-copy repeats (LCRs) 사이에서 1.6 Mb의 전형적인 결손을 보인다. 본 연구에서는 특이한 임상소견을 동반한 일란성쌍둥이 자매에서 oligonucleotide array CGH를 통하여 4.0 Mb의 새로운 3q29 미세결손을 확인하였다.

**방법 :** G-분열법의 염색체 검사를 자매와 부모에서 시행하였고, Human Whole Genome 244K CGH oligonucleotide microarray (Agilent Technologies, USA)를 사용하여 얻어진 고해상도 array CGH의 유전체 변이를 FISH 분석으로 검증하였으며, 그 결과를 유전체 데이터베이스 자원을 이용하여 분석하였다.

**결과 :** 두 자매 모두 G-분열법에서 de novo 46,XX,del(3)(q29) 핵형을 보였다. Array CGH에서는 3q29의 4.0 Mb 중간 결손을 나타내었으며, 이 결손 부위에는 39개의 유전자가 있고 결손의 경계 부위에서 LCRs는 관찰되지 않았다. 자매는 3q29 미세결손 증후군의 공통 소견 외에 주의력부족행동과다장애와 사시, 심장기형, 흰머리 등의 소견이 추가적으로 관찰되었다. 정신지연에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 *PAK2*와 *DLG1* 이외에, *HES1*과 *MFI2*가 사시, 심장기형, 흰머리의 후보 유전자일 가능성이 있다.

**결론 :** 일란성쌍둥이 자매에서 관찰된 3q29 미세결손은 전형적인 1.6 Mb 결손을 포함한 새로운 부위의 4.0 Mb 결손이었으며, 유전체 재배열은 비대립동종재조합이 아닌 다른 기전에 의한 것으로 추정된다. 각 유전자와 표현형과의 연관을 규명하기 위해서 분자유전학적 기능 연구가 필요하다.

## REFERENCES

1. Rossi E, Piccini F, Zollino M, Neri G, Caselli D, Tenconi R, et al. Cryptic telomeric rearrangements in subjects with mental retardation associated with dysmorphism and congenital malformations. *J Med Genet* 2001;38:417-20.
2. Willatt L, Cox J, Barber J, Cabanas ED, Collins A, Donnai D, et al. 3q29 microdeletion syndrome: clinical and molecular characterization of a new syndrome. *Am J Hum Genet* 2005;77:154-60.
3. Ballif BC, Theisen A, Coppinger J, Gowans GC, Hersh JH, Madan-Khetarpal S, et al. Expanding the clinical phenotype of the 3q29 microdeletion syndrome and characterization of the reciprocal microduplication. *Mol Cytogenet* 2008;1:8.
4. Baynam G, Goldblatt J, Townshend S. A case of 3q29 microdeletion with novel features and a review of cytogenetically visible terminal 3q deletions. *Clin Dysmorphol* 2006;15:145-8.
5. Genome Bioinformatics Group of UC Santa Cruz, UCSC genome browser. <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway> (Updated on Jan 2009).
6. The Centre for Applied Genomics, Database of genomic variants. <http://projects.tcag.ca/variation/?source=hg18> (Updated on Jan 2009).
7. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim> (Accessed on Jan 2009).
8. Vissers LE, Veltman JA, van Kessel AG, Brunner HG. Identification of disease genes by whole genome CGH arrays. *Hum Mol Genet* 2005;14(Review Issue 2):R215-23.
9. Ullmann R, Turner G, Kirchhoff M, Chen W, Tonge B, Rosenberg C, et al. Array CGH identifies reciprocal 16p13.1 duplications and deletions that predispose to autism and/or mental retardation. *Hum Mutat* 2007;28:674-82.
10. Lupski JR. Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends Genet* 1998;14:417-22.
11. Inoue K and Lupski JR. Molecular mechanisms for genomic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002;3:199-242.
12. McCarroll SA, Hadnott TN, Perry GH, Sabeti PC, Zody MC, Barrett JC, et al. Common deletion polymorphisms in the human genome. *Nat Genet* 2006;38:86-92.
13. Conrad DF, Andrews TD, Carter NP, Hurles ME, Pritchard JK. A high-resolution survey of deletion polymorphism in the human genome. *Nat Genet* 2006;38:75-81.
14. Allen KM, Gleeson JG, Bagrodia S, Partington MW, MacMillan JC, Cerione RA, et al. PAK3 mutation in nonsyndromic X-linked mental retardation. *Nat Genet* 1998;20:25-30.
15. Tarpey P, Parnau J, Blow M, Woffendin H, Bignell G, Cox C, et al. Mutations in the DLG3 gene cause nonsyndromic X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75:318-24.
16. Monahan P, Rybak S, Raetzman LT. The notch target gene HES1 regulates cell cycle inhibitor expression in the developing pituitary. *Endocrinology* 2009;150:4386-94.
17. Rochais F, Dandonneau M, Mesbah K, Jarry T, Mattei MG, Kelly RG. Hes1 is expressed in the second heart field and is required for outflow tract development. *PLoS One* 2009;4:e6267.
18. Dunn LL, Sekyere EO, Rahmanto YS, Richardson DR. The function of melanotransferrin: a role in melanoma cell proliferation and tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2006;27:2157-69.
19. Sekyere EO, Dunn LL, Rahmanto YS, Richardson DR. Role of melanotransferrin in iron metabolism: studies using targeted gene disruption in vivo. *Blood* 2006;107:2599-601.