대한안과학회지 2008년 제 49 권 제 11 호
J Korean Ophthalmol Soc 2008;49(11):1794-1800
DOI : 10.3341/jkos.2008.49.11.1794

# 선천무홍채증 환자의 PAX6 유전자의 돌연변이와 임상양상

김종호[1] · 황보성[1] · 이정호[2] · 차순철[1]

영남대학교 의과대학 안과학교실[1], 제일안과병원[2]

**목적:** 선천무홍채증 환자에서 PAX6 유전자의 돌연변이와 임상양상에 대해 알아보고자 하였다.
**대상과 방법:** 무홍채증 환자 12명과 정상인 5명에게서 genomic DNA를 추출한 후 PAX6 유전자의 coding region을 증폭시킨 다음 염기서열을 분석하였고, 발견된 돌연변이 종류와 임상양상과의 상관관계를 규명하였다.
**결과:** 무홍채증 환자에서 7종류의 돌연변이가 발견되었고, 이 중 5종류는 기존에 보고가 되지 않은 것이었다. 특이하게도 돌연변이는 PD과 LNK에 국한되어 있었다. R44X와 W156X는 다른 인종에서 이미 발견된 것이나, G18R와 IVS6+1insG, A139P, A139A, G141G는 새로운 돌연변이였다. 녹내장은 12명의 환자 중 5명(42%, 모두 30세 이상)에서 나타났고, 4명은 남자였다.
**결론:** 본 연구는 한국인 무홍채증 환자에서 PAX6 유전자 돌연변이를 발견한 첫 번째 보고이다. 한국인의 무홍채증에서 녹내장은 남자와 성인에서 더 많은 빈도를 나타내었으며, 무홍채증에서 녹내장 발생은 PAX6 유전자형과 나이가 중요한 인자로 생각된다.
〈대한안과학회지 2008;49(11):1794-1800〉

무홍채증은 선천적으로 홍채의 부분적 또는 완전한 결손을 가진 질환으로 각막혼탁과 백내장, 이차녹내장, 망막중심오목형성부전, 눈떨림, 사시, 약시, 수정체이탈, 눈꺼풀처짐 등의 여러 안과적 질환을 동반하며 일부에서는 전신이상과 관련이 있다.[1-3]

선천무홍채증은 세 가지 형태로 나눌 수 있다. 첫째는 전신 질환을 동반하지 않으면서 보통염색체 우성으로 유전하는 유형(85%)이며, 둘째는 소뇌조화운동불능과 정신지체를 동반하면서 보통염색체 열성으로 유전하는 유형(2%)이고, 셋째는 윌름즈종양과 비뇨생식기 기형, 정신지체를 동반하는(WAGR 증후군) 산발적으로 발생하는 유형(13%)이다.[4] 이러한 선천무홍채증은 PAX6 유전자의 돌연변이와 관련되어 있는 것으로 알려져 있다.[5-8]

PAX6 유전자는 11번 보통염색체의 단완 13번에 위치하는 것으로 크기는 22kb이고 14개의 exon과 13개의 intron으로 구성된다. 사람의 PAX6 유전자는 paired-box와 homeobox를 가지고 있고, 총 422개의 아미노산을 암호화한다고 알려져 있으며, PAX6 유전자에 의해 만들어지는 단백질은 눈의 발달에 결정적인 역할을 담당한다. PAX6 유전자는 128개의 paired domain (PD)과 60개의 homeodomain (HD)로 구성된 DNA 결합영역이 존재하고, 그 사이는 연결영역(linker domain, LNK)에 의해 분리되어 있으며, homeodomain에 이어지는 C-terminal(PST)에는 전이활성(transactivation) 역할을 담당하는 proline, serine, threonine이 풍부한 것으로 분석되어 있다.[5,6]

최근에 전세계적으로 무홍채증 환자에서 PAX6 유전자 돌연변이에 대한 활발한 연구가 진행되고 있고, 2008년 4월 현재 429개의 돌연변이가 보고되었다(http://pax6.hgu.mrc.ac.uk). 여러 형태의 돌연변이가 인종에 따라 다양하게 발견되었으며, 그 중에서 PAX6 단백질의 조급한 절단(truncation)을 유발하는 무의미돌연변이(nonsense mutation)와 프레임시프트돌연변이(frameshift mutation), 짜깁기오류(splicing error)가 대부분을 차지한다고 보고되었다.[7,9]

국내에서는 선천무홍채증에 대한 증례보고는 여러 차례[10-14] 있었으나 선천무홍채증과 PAX6 유전자 돌연변이에 대한 분자생물학적 실험을 통한 연구는 아직 보고된 바가 없었다. 이에 본 연구를 통하여 한국인 선천무홍채증 환자에서 PAX6 유전자의 돌연변이유무와 그

〈접수일 : 2008년 6월 2일, 심사통과일 : 2008년 7월 21일〉

통신저자 : 차 순 철
대구시 남구 대명5동 317-1
영남대학교병원 안과
Tel: 053-620-3442, Fax: 053-626-5936
E-mail: sccha@med.yu.ac.kr

양상을 조사하고, 아울러 돌연변이와 선천무홍채증과 동반된 임상양상과의 관련성을 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

### 대상 환자

12명의 무홍채증 환자와 5명의 정상인, 총 17명을 대상으로 PAX6 유전자의 돌연변이를 조사하였으며, 무홍채증 환자는 3명의 가족과 4명의 가족력이 있는 환자, 5명의 산발적으로 발생한 경우였다. 이들의 가족력과 임상적 특징은 Table 1에 요약되어 있다.

### PAX6 유전자 돌연변이 검출

1) Genomic DNA 추출

모든 대상으로부터 연구에 필요한 동의서를받았으며, 말초혈액에서 혈액을 채취한 다음 genomic DNA extraction kit (Bioneer, Korea)를 이용하여 제조사의 protocol에 따라 genomic DNA를 추출하였다.

2) Primer 제작 및polymerase chain reaction (PCR)

PAX6 유전자 증폭을 위해 exon 4~13에 해당하는 primer를 Bioneer사에 의뢰하여 Glaser et al[5]에 의해 보고된 방법에 따라 제작하였다. PCR 반응은 50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 40 mM KCl, 0.2 mM dNTP mix, 1.5 mM $MgCl_2$, 0.2 $\mu$M primers, 10% DMSO, 0.5 U Taq polymerase, 20 ng DNA를 섞어 전체가 10 $\mu$l가 되도록 하였다. 95℃에서 4분간 열변성한 후, 94℃에서 15초간 결합시키고, 60℃에서 15초간 중합반응시키고, 72℃에서 30초간 열변성시키는 반응을 35회 반복한 후 72℃에서 5분간 PCR을 실시하였다. 증폭된 DNA는 ethidium bromide (10 mg/ml)가 함유된 2% agarose gel에서 100V에서 30분간 전기영동을 시행한 후, Gel Logic 100 Ima- ging System (Kodak, USA)으로 사진을 촬영하여 증폭유무를 확인하였다.

**Table 1.** Clinical features of patients with aniridia and associated anomalies

| Patient No. | Age (years) | Sex | Family history | Phenotypes | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | FH* | N† | CO‡ | CAT§ | SII | G# | P** | WT†† | ASD‡‡ | DM§§ |
| 1 | 34 | F | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - | + |
| 2 | 30 | M | + | + | + | + | + | + | + | - | - | - | - |
| 3 | 42 | F | - | + | + | + | + | + | - | - | - | - | - |
| 4 | 40 | M | + | + | + | + | + | - | + | - | - | - | - |
| 5 | 42 | M | - | + | + | + | + | - | + | - | - | - | - |
| 6 | 10 | M | - | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 7 | 18 | F | - | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - |
| 8 | 4 | F | - | + | + | + | - | + | - | + | + | + | - |
| 9 | 7 | F | + | + | + | + | - | + | - | - | - | - | - |
| 10 | 10 | F | + | + | + | + | - | - | - | - | - | - | - |
| 11 | 32 | M | + | + | + | - | + | + | + | - | - | - | - |
| 12 | 15 | M | + | + | + | - | + | - | - | - | - | - | - |

* FH=foveal hypoplasia; † N=nystagmus; ‡CO=corneal opacity; § CAT=cataract; II S=strabismus; # G=glaucoma; ** P=ptosis; †† WT=Wilms tumor; ‡‡ ASD=atrial septal defect; §§ DM=diabetes mellitus.

**Table 2.** Molecular analysis of PAX6 mutations with their predicted products

| Exon/Intron | Systematic name | Codon | Type of mutation | Predicted amino acid change | Patient number | References |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Exon 5 | c.414G>C | 18 | Missense | Glycine to Arginine | 5, 6 | Novel |
| Exon 5 | c.492C>T | 44 | Nonsense | Arginine to stop codon | 1, 4, 9, 10 | Reported |
| Intron 6 | IVS6+1insG | | Insertion | Splicing error | 11 | Novel |
| Exon 7 | c.777G>C | 139 | Missense | Alanine to Proline | 8 | Novel |
| Exon 7 | c.779A>C | 139 | Transition | Silent mutation | 3, 12 | Novel |
| Exon 7 | c.785C>A | 141 | Transition | Silent mutation | 2 | Novel |
| Exon 7 | c.830G>A | 156 | Nonsense | Tryptophan to stop codon | 7 | Reported |

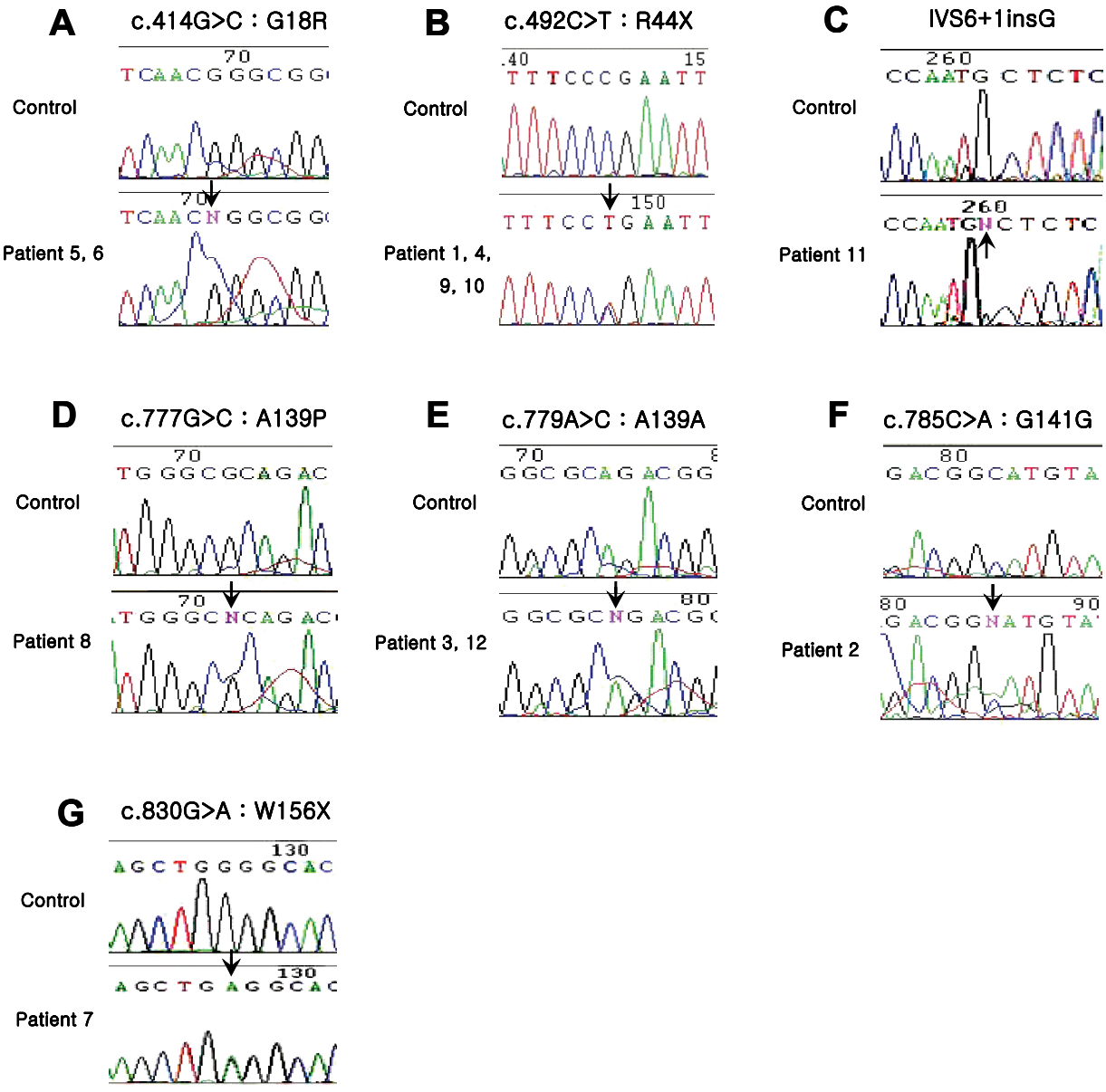


**Figure 1.** Mutations of the PAX6 gene in patients. (A) A single guanine residue transversion to cytosine (c.414G>C (G18R) in exon 5). (B) A single cytosine residue transition to thymine (c.492C>T (R44X) in exon 5). (C) A single guanine residue insertion (IVS6+1insG in intron 6). (D) A single guanine residue transversion to cytosine (c.777G>C (A139P) in exon 7). (E) A single adenine residue transition to cytosine (c.779A>C (A139A) in exon 7). (F) A single cytosine residue transition to adenine (c.785C>A (G141G) in exon 7). (G) A single guanine residue transition to adenosine (c.830G>A (W156X) in exon 7).

3) 염기서열분석

PCR 시행 후 발생한 부산물인 primer dimer를 제거하기 위해 상품화된 PCR purification kit(SolGent, Korea)를 이용하였다. 염기서열 분석을 위해 primer dimer가 잘 제거된 PCR 산물을 SolGent사에 의뢰하여 확인하였다. 염기서열 분석 장비로 Applied biosystems company's 3730 XL capillary DNA seqeuncer machine이 사용되었다.

## 결 과

### PAX6 유전자의 돌연변이 양상

Direct sequencing technique을 이용하여 PAX6 유전자의 4번에서 13번까지의 exon의 돌연변이를 조사하였다. 5명의 정상인에서는 유전자 돌연변이를 관찰할 수 없었으며 12명의 환자에서 7종류의 점돌

연변이가 발견되었고, 이들은 exon 5와 7에서 한 개의 nucleotide의 치환으로 이루어진 돌연변이와 intron 6에서 한 개의 nucleotide의 삽입으로 이루어진 돌연변이로 분석되었다. 이 중 2가지는 이미 밝혀진 exon 5와 7의 무의미돌연변이였다. 그리고 새롭게 발견된 5가지는 exon 7의 침묵돌연변이 2가지, exon 5와 7에서 발견된 과오돌연변이 2가지, intron 6에서 짜깁기 오류를 유발하는 돌연변이였다(Table 2).

염기서열분석을 통하여 exon 5의 c.492C>T와 exon 7의 c.830G>A의 돌연변이를 밝혀내었으며, 이 중 exon 5의 c.492C>T는 12명의 환자 중에서 한 가족인 어머니와 두 명의 딸에서 발견되었다. 44번째 코돈에 위치한 492의 C>T 치환은 arginine 코돈인 CGA를 종결코돈인 TGA로의 변환을 초래한다. 또한 156번째 코돈에서 G>A로의 치환은 tryptophan 코돈인 TGG를 종결코돈인 TGA로 전환시킨다.

Exon 5의 18번째 코돈과 exon 7의 139번째 코돈에서 G>C로의 전환은 각각 glycine을 arginine으로, alanine을 proline으로의 변화를 초래하며, 이 두 가지 형태의 과오돌연변이는 본 연구에서 새롭게 발견된 것이다.

Exon 7의 c.779A>C와 c.785C>A는 본 연구에서 새롭게 발견된 transition 형태의 돌연변이이며, intron 6의 한 개의 guanine 아미노산의 삽입은 짜깁기오류를 초래하여 결국 PAX6 유전자가 만드는 단백질의 조기 절단을 야기할 것으로 예상된다(Fig. 1).

### 선천무홍채증의 임상양상

12명의 무홍채증환자는 성별이 남자와 여자 각각 6명이었으며, 7명의 환자가 가족력을 갖고 있는 것으로 확인되었고 이 중 3명은 한 가족으로 어머니와 두 딸이었다. 무홍채증 이외의 전신질환으로는 윌름즈종양과 심방중격결손을 가진 환자 1명과 당뇨병을 가진 1명이 있었다. 모든 환자에서양안의 무홍채증 양상을 나타내었으며 이와 동반된 눈의 이상은 다양하였다.

굴절검사상 원시가 3명에서 관찰되었으며 나머지 9명 중 2명은 고도 근시였다. 최대교정시력은 무광각에서 0.4로 다양하였으나 전반적으로 중심와형성부전과 동반된 여러 눈의 질환으로 교정시력은 불량하였다. 중심와형성부전과 눈떨림은 12명의 모든 환자에서 발견되었으며 현성눈떨림이 11명의 환자에서 관찰되었다. 6명 환자에서 사시가 관찰되었으며 이 중 5명은 항상외사시 양상을 보였다.

각막혼탁은 10명의 환자에서 관찰되었고, 백내장은 9명의 환자에서 발견되었다. 주변부각막혼탁이 저명하였으며, 환자의 나이가 증가될수록 각막혼탁 및 백내장의정도가 심한 경향을 나타내었다.

녹내장은 12명의 환자 중 5명에서 진단되었고 녹내장 발병시기는 평균 29.8세였다. 구체적으로 3명의 환자는 20대에 발병하였고, 2명의 환자는 30대에서 관찰되었으며 20세 이하의 경우에서 발견된 예는 없었다. 안압은 2명의 환자를 제외하고 안압하강제로 조절이 되었고, 조절되지 않았던 환자 1명은 이환된 눈에 아메드 밸브 삽입술을 시행하였고 다른 1명은 양안에 섬유주절제술을 시행하였다. 수술을 시행한 2명은 술후에 안압하강제를 사용하지 않고 안압이 조절되었다.

눈꺼풀처짐은 한 명에서만 관찰되었으며 이 환자는 윌름즈종양과 선천성심기형이 동반된 경우였다.

## 고 찰

본 연구는 한국인에서 무홍채증환자를 대상으로 PAX6 유전자 돌연변이를 분석한 최초의 보고이다. 저자들은 direct sequencing을 이용하여 무홍채증 환자에서 돌연변이를 분석하였고 기존의 보고된 2개의 무의미돌연변이 이외에 5가지의 새로운 형태의 돌연변이를 발견하였다.

현재까지 발견된 PAX6 유전자의 돌연변이는 Human PAX6 Allelic Variant Database에 수록되어 있으며, 무홍채증환자에서 가장 흔한 돌연변이는 무의미돌연변이로 알려져 있다. 그리고 무홍채증 이외에 다른 표현형을 나타내는 가장 흔한 원인으로는 과오돌연변이로 보고되어 있다.[15] PAX6 유전자의 무의미돌연변이와 과오돌연변이는 모두 한 개의 nucleotide의 치환으로발생한 돌연변이이며, CpG transition이 인간 게놈에서 가장 흔한 single nucleotide substitution으로 알려져 있다[16]. 인간의 PAX6 유전자에는 45군데의 CpG dinucleotide 부분이 있으며, 특히 exon 8과 9, 10, 11의 CGA 코돈에 있는 4군데의 CpG 위치가 가장 흔하게 발견되는 돌연변이 부분이다. 그 중 exon 9의 240번째 코돈과 exon 11의 317번째 코돈의 arginine이 가장 흔한 PAX6 유전자 돌연변이로 알려져 있으나[15] 본 연구에서는 발견되지 않았다. 특이하게도 본 연구에서 발견된 돌연변이는 PAX6 유전자의 PD과 LNK domain에 국한되어나타났으며 이러한 돌연변이 형태가 한국인에서 특징적인 것인지는 향후 더 많은 무홍채증 환자에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 분석된 무의미돌연변이는 R44X와 W156X 두 종류였으며 이미 기존에 보고된 형태였고,[7,17] 4명의 환자에서 R44X 돌연변이를 관찰할 수 있었다.

이들 중에서 3명은 어머니와 두 딸이었으며, 한국인에서 가족력이 있는 무홍채증환자에 있어서 발견된 최초의 돌연변이다. 따라서, 혈연관계에 있지 않은 나머지 한 명은 향후 유전상담이 필요할 것으로 생각된다. LNK의 W156X는 이미 south Indian[7]과 French[18,19]에서 보고되었으며 PAX6 유전자의무의 미돌연변이를 일으켜 PD에 위치한 R44X와 더불어 조기 종결을 야기하여 DNA 결합능력을 와해시킬 것으로 예상되며, 이는 무홍채증의 유전학적 기전인 반수체기능부전(haploin-sufficiency)를 설명할 수 있는 것으로 여겨진다.[17]

위에서 언급한 바와 같이 돌연변이의 발견은 향후 무홍채증 환자 가족에 있어 유전상담과 산전 진단에 많은 도움이 될 것으로 생각된다.[7,19-21] 인간의 11번 염색체의 PAX6 유전자와 이와 인접한 WT1 유전자의 결손으로 발생하는 WAGR 증후군(윌름즈종양과 비뇨생식기 기형, 정신지체를 동반)은 산발적으로 발생된 선천무홍채증 또는 전안부 형성이상과 연관되어있으므로 PAX6 돌연변이를 발견한 경우에는 신장초음파검사를 일률적으로 시행할 필요가 없을 수도 있을 것으로 보고된 바 있다.[19] 그리고 WAGR 증후군에 속하지는 않지만 PAX6 유전자의 R44X, I87R, Q135X를 동반한 무홍채증 환자에서 드물게 정신지체가 동반되는 경우가 있었다.[17,19,22] 본 연구에서 R44X 돌연변이를 보이는 4명의 환자 중 정신지체를 보이는 경우는 없었으나 향후 이들의 형제와 자매에 대해 관심을 가질 필요가 있을 것이다.

무홍채증에서 각막혼탁은 대개의 경우 주변부각막에서 명확하였다. 본 연구에서 83%의 환자에서각막혼탁이 있었으며 나이가 들수록 중심부로 확대되는 경향이 있으며 더욱 심해지는 것을 관찰할 수 있었다. 백내장은 태어날 때부터 관찰되는 경우도 있었으나 그 정도는 다양하였다.

녹내장은 무홍채증 환자에서 시력에 큰 영향을 주는 원인들 중 하나이며 문헌에 의하면 약 50~75%의 환자에서 발생한다고 한다.[1] 그러나 녹내장의 발병시기는 선천녹내장과는 달리 나이가 어느 정도 들어 청소년기 정도에 발생하는 것으로 알려져 있다.[3] 무홍채증에서 안압의 증가의 원인으로는 주변부 퇴화된 홍채와 앞방각 사이의 잔존하는 방수유출조직의 점진적인폐쇄로 알려져 있다.[1]

본 연구에서 5명의 환자에서 안압상승과 동반된 녹내장소견을 보였다. 본 연구의 대상이 한정적이지만 특이하게 녹내장의 발병이 주로 남자에서 보이며 발병시기가 대부분 20대임을 확인할 수 있었다. 무홍채증에 동반된 녹내장은 처음에는 안압하강제에 잘 반응을 하나 시간이 지날수록 방수유출조직의 점진적인 폐쇄로 녹내장이 진행하여 고식적인 치료에 잘 반응하지 않아 수술적 치료가 필요할 경우도 있는 것으로 밝혀져 있으며,[23] 본 연구에서도 5명의 환자 중에서 2명의 환자의 경우에서 수술적 치료를 병행하였는데 한 명은 35세에 섬유주절제술을 시행하였고, 다른 환자는 39세에 아메드밸브삽입술을 받았으며 수술 후 현재까지 안압하강제를 사용하지 않고 안압이 잘 유지되고 있다.

본 연구에서 녹내장과 관련된 PAX6 유전자 돌연변이로는 G18R, R44X, IVS6+1insG, G141G 4가지 돌연변이가 연관된 것으로 보여지나 기존의 여러 보고와 같이 같은 돌연변이를 보이는 무홍채증 환자에서도 다양한 표현형을 나타내는 것으로 조사되었다.[15,19,24-26] 본 연구에서 4가지 돌연변이를 가진 모든 환자에서 녹내장이 발생한 것이 아니라 IVS6+1insG의 유전자형을 보이는 32세 남자환자와 G141G의 유전자형을 보이는 30세 남자환자에서 그리고 R44X의 유전자형을 나타내는 3명의 한 가족의 경우 어머니에게서 녹내장이 발생하였지만 10세 미만의 두 딸에서는 현재까지 녹내장을 발견할 수 없었다. 그리고 G18R의 유전자형을 가진 혈연관계에 있지 않은 2명의 환자에서 나이가 많은 한 명의 환자에서는 녹내장이 발생하였지만 10세인 다른 환자에서는 마찬가지로 녹내장을 발견할 수 없었다. 그러므로 무홍채증에서 녹내장이 발병되는 것은 PAX6 유전자형뿐만 아니라 환자의 나이도 큰 역할을 할 것으로 생각된다. 따라서 이를 위한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 아직 녹내장이 발병하지 않은 10세 이하의 젊은 무홍채증 환자에서는 녹내장의조기 발견을 위해 정기적인 경과관찰이 필요할 것으로 생각되며 따라서 이들의 삶의 질에도 큰 영향을 줄 수 있을 것 같다.

본 연구의 제한점으로 대상자수가 적어서 통계적 분석을 할 수 없으므로 표현형과 임상양상간의 관련성은 같은 형태의 돌연변이가 많이 발견된 후에야 명확해질 것으로 보인다. 그리고 새롭게 발견된 돌연변이 형태가 최근까지 보고[27,28]가 되지 않은 것이지만 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism)의 가능성을 완전히 배제할 수는 없을 것으로 보이며, 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구는 한국인의 무홍채증 환자를 대상으로 PAX6 유전자 돌연변이를 조사한 첫 연구임에 큰 의미가 있으며 기존에 보고된 2종류의 무의미돌연변이와 5종류의 새로운 돌연변이를 발견하였다. 발견된 돌연변이 중 R44X는 한국인의 가족력이 있는 무홍채증 환자에서 처음으로 발견된 것이다. 그리고 무홍채증과 동반된 다른 안질환 중에서 녹내장의 발생은 PAX6

유전자형뿐만 아니라 환자의 나이가 중요한 인자로 여겨지며 무홍채증의 표현형과 유전자형에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 생각된다.

## 참고문헌


1) Grant WM, Walton DS. Progressive changes in the angle in congenital aniridia, with development of glaucoma. Am J Ophthalmol 1974;78:842-7.
2) Mackman G, Brightbill FS, Optiz JM. Corneal changes in aniridia. Am J Ophthalmol 1979;87:497-502.
3) Nelson LB, Spaeth GL, Nowinski TS, et al. Aniridia:a review. Surv Ophthalmol 198428:621-42.
4) Churchill A, Booth A. Genetics of aniridia and anterior segment dysgenesis. Br J Ophthalmol 1996;80:669-73.
5) Ton CCT, Hirvonen H, Miwa H, et al. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeobox-containing gene from the aniridia region. Cell 1991;67:1059-74.
6) Glaser T, Walton DS, Maas RL. Genomic structure, evolutionary conservation and aniridia mutations in the human PAX6 gene. Nature Genet 1992;2:232-9.
7) Neethiranjan G, Krishnadas SR, Vijayalakshmi P, et al. PAX6 gene variations associated with aniridia in south India. BMC Med Genet 2004;5:9.
8) Kawano T, Wang C, Hotta Y, et al. Three novel mutations of the PAX6 gene in Japanese aniridia patients. J Hum Genet 2007;52:571-4.
9) Prosser J, van Heyningen V. Pax6 mutations reviewed. Hum Mutat 1998;11:93-108.
10) Chung SJ. A case of aniridia. J Korean Ophthalmol Soc 1971;12:29-30.
11) Hwang YJ, Kim BH, Bae HB, Shim WS. One family of aniridia. J Korean Ophthalmol Soc 1980;21:255-9.
12) Hong KY, Chung YT. Twocases of congenital aniridia. J Korean Ophthalmol Soc 1987;28:851-7.
13) Ahn CS, Lee JI, Kim YH. Congenital aniridia in a family for three generations. J Korean Ophthalmol Soc 1990;31:383-9.
14) Bae JH, Kwak MS, Cho YW. Three cases of congenital aniridia in one family. J Korean Ophthalmol Soc 2000;41: 282-7.
15) Tzoulaki I, White IMS, Hanson IM. PAX6 mutations: genotype-phenotype correlations. BMC Genet 2005;6:27-38.
16) Nachman MW, Crowell SL. Estimate of the mutation rate per nucleotide in humans. Genetics 2000;156:297-304.
17) Neuner-Jehle M, Munier F, Kobetz A, et al. Identification of novel PAX6 mutations in two families with bilateral aniridia. Mutations in brief no. 167. Online. Hum Mutat 1998;12:138.
18) Brown A, McKie M, van Heyningen V, Prosser J. The human PAX6 mutation database. Nucl Acids Res 1998;26:259-64.
19) Vincent MC, Pujo AL, Olivier D, Calvas P. Screening for PAX6 gene mutations is consistent with haploinsufficiency as the main mechanism leading to various ocular defects. Eur J Hum Genet 2003;11:163-9.
20) Gupta S, De Becker I, Guernsey D, Neuman P. Polymerase chain reaction-based risk assessment for Wilms tumor in sporadic aniridia. Am J Ophthalmol 1998;125:687-92.
21) Churchill A, Hansom I, Markham A. Prenatal diagnosis of aniridia. Ophthalmology 2000;107:1153-6.
22) Graziano C, D'Elia AV, Mazzanti L, et al. A de novo nonsense mutation of PAX6 gene in a patient with aniridia, ataxia, and mental retardation. Am J Med Genet A 2007; 143:1802-5.
23) Adachi M, Dickens CJ, Hetherington J Jr., et al. Clinical experience of trabeculectomy for the surgical treatment of aniridic glaucoma. Ophthalmology 1997;104:2121-5.
24) Grøønskov K, Rosenberg T, Sand A, Brøøndum-Nielsen K. Mutational analysis of PAX6: 16 novel mutations including 5 missense mutations with a mild aniridia phenotype. Eur J Hum Genet 1999;7:274-86.
25) Atchaneeyasakul LO, Trinavarat A, Dulayajinda D, et al. Novel and De-novo truncating PAX6 mutations and ocular phenotypes in Thai aniridia patients. Ophthalmic Genetics 2006; 27:21-7.
26) Azuma N, Yamaguchi Y, Handa H, et al. Mutations of the PAX6 gene detected in patients with a variety of optic-nerve malformations. Am J Hum Genet 2003;72:1565-70.
27) Yuan H, Kang Y, Shao Z, et al. Two novel PAX6 mutations identified in northeastern Chinese patients with aniridia. Mol Vis 2007;30:1555-61.
28) Tsai YY, Chiang CC, Lin HJ, et al. A PAX6 gene polymorphism is associated with genetic predisposition to extreme myopia.Eye 2008;22:576-81.

=ABSTRACT=

# PAX6 Mutations and Clinical Features of Congenital Aniridia

**Jong Ho Kim M.D., Ph.D.[1], Bo Sung Hwang, M.D.[1], Jung Ho Lee M.D.[2], Soon Cheol Cha M.D., Ph.D.[1]**

*Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine[1], Daegu, Koera*
*Cheil Eye Hospital[2], Daegu, Koera*

**Purpose:** To report the PAX6 mutations and clinical features in Korean aniridia patients.
**Methods:** Genomic DNA was isolated from 12 aniridia patients and 5 normal controls. The coding regions of the PAX6 gene were analyzed by direct sequencing of polymerase chain reaction products. The relationship between the mutational types and the ophthalmic findings from medical records was determined.
**Results:** Mutation analysis demonstrated seven different types of mutations, five of which have not previously been reported. Notably, these mutations were confined to PD and LNK in the PAX6 gene. Although R44X and W156X were recurrent mutations, novel mutations included G18R, IVS6+1insG, A139P, A139A, and G141G. Glaucoma was found in five (42%, adult patients 30 years or older) of twelve patients, of whom four were male.
**Conclusions:** This is the first report to identify the PAX6 gene mutations in Korean aniridia patients. Our limited data show that glaucoma was more prevalent in male and adult patients. Moreover, a patient's age along with the PAX6 genotype might be a factor related to glaucoma in aniridia patients.
J Korean Ophthalmol Soc 2008;49(11):1794-1800

**Key Words:** Aniridia, Glaucoma, Mutation, PAX6 gene

Address reprint requests to **Soon Cheol Cha, M.D., Ph.D.**
Department of Ophthalmology, Yeungnam University College of Medicine
#317-1 Daemyung-dong, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea
Tel: 82-53-620-3442, Fax: 82-53-626-5936, E-mail: sccha@med.yu.ac.kr