

# Recent Advances in Research of Cochlear Tonotopicity

Eun Jin Son

Department of Otorhinolaryngology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

## 와우의 주파수 특이성에 대한 연구 경향

손 은 진

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received November 2, 2012

Accepted December 3, 2012

Address for correspondence

Eun Jin Son, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology,

Yonsei University College

of Medicine, Gangnam Severance

Hospital, 211 Eonju-ro,

Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel +82-2-2019-3460

Fax +82-2-3463-4750

E-mail ejson@yuhs.ac

The ability of to discern distinct sound frequencies is attributed to frequency specificity in various locations in the auditory pathway. The cochlear duct is tonotopically organized along its longitudinal axis so that the basal turn responds to high frequency and the apical turn to low frequency sounds. Since the cochlear duct is comprised of heterogeneous components including sensory hair cells, neurons and other cellular and acellular components, integration of their diverse features is essential for establishment of tonotopicity. Recent studies aim to investigate the molecular mechanisms responsible for the cochlear tonotopicity.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2012;55:745-50

**Key Words** Cochlear · Hair cell · Tonotopicity.

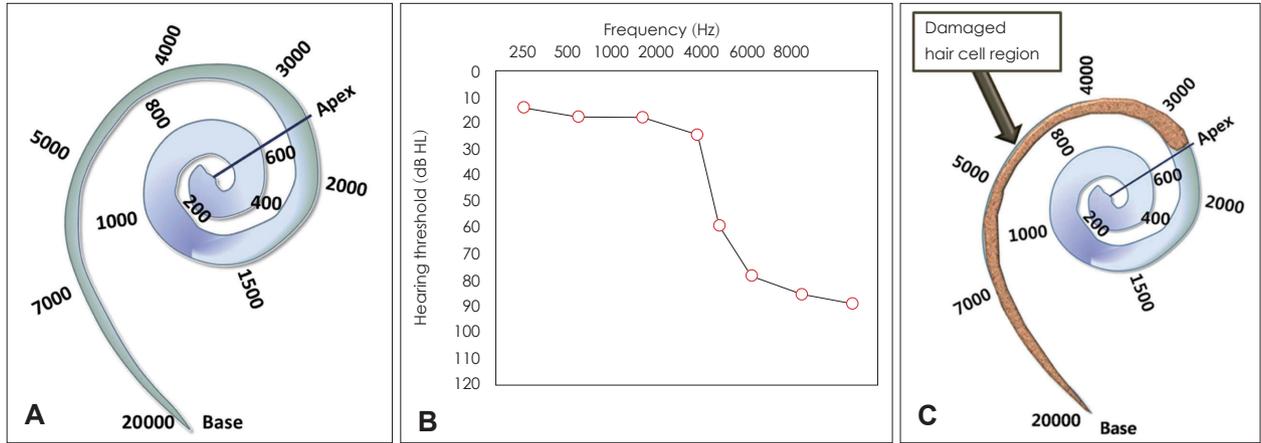
## 서 론

난청은 관절염과 고혈압에 이어 세 번째로 매우 흔한 질환이며, 이로 인한 직·간접적인 사회 경제적 손실 비용 또한 시각 장애나 중풍으로 인한 손실 비용에 버금가게 높은 것으로 보고되고 있으며,<sup>1)</sup> 국내에서도 평균 수명의 증가와 이로 인한 고령화 사회로의 진입으로 인해 중요한 건강 및 사회적 문제의 하나로서 대두되고 있다. 난청은 유전적인 요인 뿐만 아니라, 소음, 약물, 노화 등 다양한 후천적인 요인에 의한 청각계의 손상으로 인해 발생하게 되는데, 이의 발생 기전과 치료, 예방에 대한 연구는 최근에 더욱 많은 관심을 받고 있다.

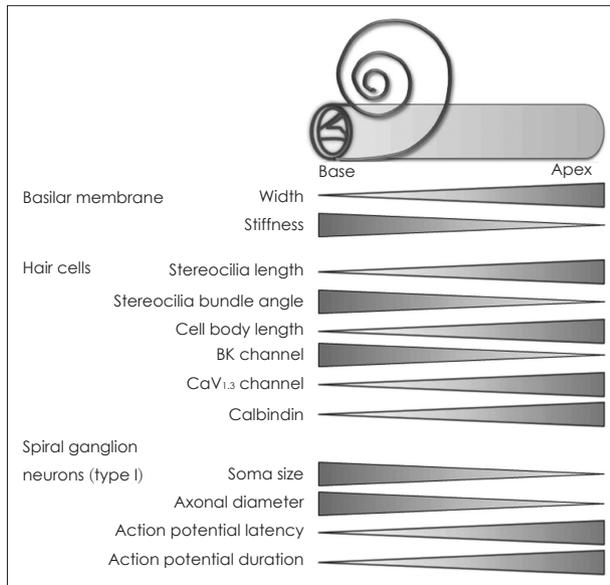
말초 청각계의 중요한 특성인 주파수 특이성(frequency specificity)은 복잡한 소리를 구성하는 주파수에 따라 구분하여 소리 신호를 전달할 수 있는 능력으로, 말소리를 이해하거나 환경음을 감지하는 데 있어 필수적이다. 이러한 주파수 특이성은 특히 와우의 장축을 기준으로 그 위치별로 나타나는 구조적인 특성에 기인한다. 기저막의 물리적 특성이 와우의 기저부(base)로부터 첨부(apex)까지 점진적으로 변화

하는 양상 이외에도 와우 유모세포와 나선 신경절 세포의 특성에 따라 와우의 기저부에서는 고주파 대역, 첨부에서는 저주파 대역의 소리에 민감하게 반응하도록 설계되어 있으며, 이렇게 주파수에 따라 해석하는 위치가 정해져 있는 정보 전달 구조를 주파수 특이성(tonotopicity)이라고 한다(Fig. 1A). 난청의 발생 기전에 대한 연구는 유전적 원인에 의한 와우 내의 구조적, 생리학적 변화에 대한 연구 및 노화, 이독성 약물, 소음 등에 의한 이차적인 유모 세포의 손상 모델을 이용한 연구가 주로 진행되고 있는데, 감각신경성 난청의 경우 고주파 대역의 청력 저하가 먼저 시작되어 점차 전반적인 청력 저하로 진행되는 경우가 많기 때문에(Fig. 1B and C), 와우의 주파수 특이성을 획득하게 되는 기전을 규명하면 특정 주파수 영역에서만 나타나는 난청의 발생기전을 이해하는 데 도움이 될 수 있을 것이다.

본 논문에서는 와우의 주파수 특이성과 연관된 와우 내의 다양한 특성에 대한 내용을 정리하고, 이러한 주파수 특이성을 획득하게 되는 분자생물학적 기전에 대한 최근의 연구 동향을 소개함으로써 청각 기전 및 난청의 병태생리에 대한 연



**Fig. 1.** The schematic diagram illustrates tonotopic organization of the cochlea. The cochlear basal turn responds to high frequency, and the apical turn to low frequency sounds (A). Pure tone audiogram represents hearing impairment in the high frequency region (B). The diagram roughly demonstrates the damaged area in the cochlear duct that corresponds to hearing status in (C).



**Fig. 2.** Tonotopic organization features identified in the mammalian cochlea. Graded patterns of tonotopic specialization in various components of the cochlear are depicted.

구를 이해하는 데 도움이 되고자 하였다.

### 포유류 와우에서 주파수 특이성을 나타내는 구조적인 특성

포유류의 와우는 특징적인 나선형의 구조를 이루는 다양한 세포군으로 구성되어 있다. 와우에 전달되는 소리의 주파수에 따른 기저막의 최대 진동 지점의 결정 특성이 밝혀지면 서부터 와우의 주파수 특이성에 대한 이해가 축적되어 왔으며, 특히 유모세포의 와우 내 위치에 따른 형태학적 특성 및 유모세포와 나선 신경절 세포 사이의 전기생리학적 신호전달 체계에 대한 연구가 많이 진행되어 있다.

### 기저막(Basilar membrane)과 개막(tectorial membrane)

와우 코르티 기관은 기저막(basilar membrane) 위에 위치하며 와우 내로 전달되는 소리에 따른 기저막의 진동에 의해 전위(displacement)됨으로써 유모세포가 자극에 반응할 수 있게끔 하는데, 여기에는 기저막의 물리적인 특성이 중요하다. Collagen fiber와 proteoglycan의 정교한 구성으로 이루어진 기저막(basement membrane)은, 기저부로부터 첨부에 이르는 와우의 축을 따라서 세포의 기질 구성의 변화에 의해 각기 다른 물리적 특성을 나타내며, 와우 축의 중심부로부터 측부 방향(medial to lateral)으로도 차별화된 물리적 특성을 보인다. 이러한 변화는 collagen fiber와 연관된 당단백의 발현에 기인하는 것으로 알려져 있다.<sup>2-6)</sup> 기저막은 주로 I형과 IV형의 collagen과 keratan, Fibronectin, Tenascin, Emilin2 등의 당단백으로 구성되어 있고,<sup>3,7-11)</sup> collagen fiber는 첨부로 갈수록 더 길고 유연한 형태를 가지고 있다. 즉, 기저부에서는 좁고 딱딱한 기저막이 첨부로 갈수록 넓어지고 부드러워지는 특성을 가지고 있으며(Fig. 2), 이를 통해 내이로 전달된 소리 에너지가 기저막의 운동을 진행파 형태(travelling wave)로 발생시킨다는 Békésy의 이론을 일부 설명할 수 있다.<sup>12,13)</sup>

또한 개막(tectorial membrane)은 코르티 기관의 외유모세포의 부동모(stereocilia) 위에 위치하는 막으로서, 유모세포의 능동적 증폭(active amplification)에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 개막은 구조적으로 collagen fiber와 내이 특이적인 Tectorin- $\alpha$ , Tectorin- $\beta$ , Otogelin 등으로 구성되어 있으며,<sup>14-16)</sup> 와우의 축 방향에 따라 물리적 특성의 점진적인 변화를 관찰할 수 있는 기저막과 달리, 경도(stiffness)와 같은 물리적 특성의 변화를 뚜렷하게 보이지 않는다. 일부 보고에서는 와우의 장축을 따라 기저부로부터 첨부에 이르

면서 정도가 감소되는 것으로 측정되지만,<sup>17)</sup> 다른 연구에서는 이러한 물리적 특성이 일정하게 나타나거나,<sup>18)</sup> 와우축의 중심 부로부터 측부 방향(medial to lateral)으로 변화하는 것으로 보고되기도 하였다.<sup>18,19)</sup> 유전자 변형 마우스 모델을 이용하여 개막에 발현하는 중요한 단백질 Tectorin- $\alpha$ 와 Tectorin- $\beta$ 의 역할에 대한 연구에서는, Tectorin- $\alpha$ 에 변이가 있는 경우 개막의 구조적인 결함이 발생하여 개막이 부동모에 닿는 부분의 두께가 감소되며 이는 개막의 물리적인 특성에는 적은 영향이지만 유모세포의 frequency tuning curve가 넓어지는 변화가 초래됨을 보였으며,<sup>20)</sup> Tectorin- $\beta$ 의 발현이 억제된 경우에는 개막의 커플링이 감소되어 진행파의 효과적인 전달이 저하되고 결국 저음역대 청각 역치가 상승하게 되는 결과를 보였다.<sup>21,22)</sup> 최근 저자의 연구에서는 포유류의 와우에서 청각 기능이 획득되는 생후 8일 시점에 Tectorin- $\alpha$ ,  $\beta$ 와 Otogelin mRNA의 발현이 기저부에 비해 첨부에서 더 증가되는 양상을 보였는데, 이는 개막의 정도 변화와 연관되어 있다고 할 수 있다.<sup>23)</sup>

### 유모세포(Hair cells)

와우 유모세포는 청각 신호를 감지하여 나선 신경절 신경세포로 전달하는 중요 기능을 담당한다. 와우 유모세포의 첨부 표면에는 계단 모양의 부동모 구조가 있는데, 인접한 부동모 사이를 연결하는 “tip link”가 mechanosensory transduction channel의 개폐 기능에 연관된 것으로 알려져 있다.<sup>24,25)</sup>

유모세포 부동모의 형태학적 특성 또한 와우의 장축을 따라 변화하며, 부동모의 최장부 길이는 기저부에 위치한 외유모세포에서 가장 짧고, 첨부에 이르면서 점차 길어진다(Fig. 2).<sup>26-28)</sup> 한편, 청력 획득 이전의 유모세포 분화 과정에서 부동모의 형태학적 특성이 나타나는 순서는 기저부로부터 첨부를 향하는 방향으로 진행되는데, 유모세포의 mechanoelectric transduction이 일어나는 과정 역시 기저부에서 첨부로 이르는 축을 따라 순차적으로(temporal gradient) 나타나고, 이는 유모세포의 분화 과정과 연관되어 있을 것으로 생각된다.<sup>23,26,29)</sup> 또한, myosin IIIa, myosin VIIa, cadherin 23 등 유모세포의 부동모에서 특징적으로 발현하는 유전자들의 발현 역시 기저부에서 시작되어 점차 첨부로 진행되며,<sup>26,30)</sup> 특히 부동모의 첨부 부분에 발현되는 Espin은 와우의 장축을 따라 기저부로부터 첨부에 이르면서 발현이 증가되는 것으로 보고되어, 유모세포의 주파수 특이성과 연관된 부동모의 특성을 결정하는 데 관여할 가능성이 있다.<sup>31,32)</sup> 이외에도 유모세포의 세포체 크기 또한 기저부로부터 첨부 방향으로 증가하며,<sup>33)</sup> 유모세포에서 중요한 calbindin의 발현 역시 동일하게 증가하는 양상을 보이지만,<sup>34)</sup> calretinin, parvalbumin, calmodulin 등의 다른 calcium binding protein의 발현은 이와 상반된 양상으로

나타나기도 한다.<sup>35)</sup> 유모세포의 전기생리학적 특성을 결정하는 다양한 이온 채널의 발현 양상은 유모세포의 위치에 따라 각기 다르다. 기저부의 외유모세포에서 많이 발현되는 large conductance calcium-activated potassium channel(BK channel)는 첨부에 이르면서 점차 감소하는 데 반해, L-type voltage-gated  $Ca^{2+}$  channels(CaV<sub>1.3</sub>)는 기저부의 외유모세포에서 적게 발현되고 첨부에서 더 많이 발현된다.<sup>33)</sup> 또한 내유모세포의 시냅스에서 신호전달물질의 exocytosis에는 CaV<sub>1.3</sub> channel이 관여하지만, 내유모세포에서 BK channel이나 CaV<sub>1.3</sub> channel의 발현은 와우 내의 위치에 따른 변화를 보이지 않는다.<sup>36,37)</sup> 마지막으로, 외유모세포의 능동적 증폭에 중요한 Prestin은 기저부에서 가장 많이 발현되고 첨부에서 적게 발현되는 양상을 보이는데, 이는 와우 내로 전달되는 소리 진동이 첨부에 비해 기저부에서 더 많이 증폭된다는 것을 의미한다.<sup>38)</sup>

### 나선 신경절 신경세포(Spiral ganglion neurons)

와우 나선 신경절의 신경세포는 대부분(~95%) 1형 신경세포로서 각 신경세포는 한 개의 내유모세포와 시냅스를 이루지만, 각 내유모세포는 약 10~30개의 1형 신경세포와 연결되며, 나머지 약 5%의 2형 신경세포는 약 15~20개의 외유모세포와 시냅스를 이루게 된다. 전술한 대로 와우로 전달되는 소리는 주파수별로 구분되어 와우의 축에 따른 위치마다 특정 유모세포에서 민감하게 반응하는데, 나선 신경절 신경세포는 유모세포로부터 전달되는 전기생리학적 신호를 단순히 중추신경계로 전달만 하는 것이 아니라 신경세포 자체에서도 주파수 특이성을 보이는 것으로 알려져 있다. 형태학적 연구를 통해 나선 신경절의 신경세포(soma)의 크기와 축삭(axon)의 직경은 기저부에서 가장 크고 첨부에 가까울수록 작은 것이 알려져 있으며(Fig. 2),<sup>39-42)</sup> 이는 전기생리학적 측면에서 보았을 때 기저부에서 세포의 크기가 클수록 표면적이 넓고 세포내 신호 전달이 지연될 수 있다는 것과, 한편으로는 축삭의 크기가 클수록 내부 저항이 적어서 활동전위 전달 속도(action potential conduction velocity)가 더 빨라질 수 있다는 해석이 동시에 가능하다. 하지만 아직까지 이러한 형태학적 특성이 신경세포의 전기적 신호전달에 미치는 영향에 대해서는 정확하게 규명되지 않은 실정이다. 와우의 축에 따른 방향 이외에도, 코르티 기관 내의 위치에 따라 축삭의 크기 변화가 다르게 나타나며, 자발 전위 속도도 차이가 있는 것으로 알려져 있다. 나선 신경절에서 분리된 1형 신경세포의 전기생리학적 특성을 와우의 축에 따른 위치에 따라서 비교해보면, 고주파 대역의 소리에 민감한 기저부 신경세포의 활동전위는 비교적 짧은 잠복기 후에 rapid-onset으로 시작되어 짧은 지속시간을 나타내는 데 비해, 저주파 대역의 소리에

민감한 침부 신경세포의 활동전위는 상대적으로 잠복기가 길고 slow-onset으로 시작되어 비교적 긴 지속시간을 나타낸다.<sup>43,44</sup> 특히, 전기적 신호전달에 연관된 이온채널 중에서 BK channel(Large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channel),  $Kv_{3.1}$ ,  $Kv_{1.1}$ ,  $Kv_{4.2}$  channel 등은 기저부의 신경세포에서 더 많이 발견되기 때문에 이러한 신경세포의 활동전위 특성을 조절하는 데 관여하는 것으로 생각된다.<sup>44</sup> 하지만 나선 신경절 신경세포의 특성은 이와 같이 와우의 장축을 따르는 점진적인 변화 양상 뿐 아니라 전반적으로 각각의 신경세포의 활성화도가 매우 다양하며 특히 와우의 중간부와 침부 사이에서 가장 낮은 역치를 갖기 때문에, 주파수 특이성에 기여하는 신경세포의 특성을 규명하기 위해 많은 추가적인 연구가 필요하다.

### 주파수 특이성 획득 기전에 대한 연구

와우를 구성하는 다양한 세포군과 세포의 기질을 포함한 구조조직의 주파수 특이성과 연관된 특성들은, tonotopic map을 이해하기 위해 특정 주파수에 대한 유모세포와 나선 신경절 신경세포의 반응 측정을 통하여 오래전부터 기술되어 왔지만, 기저부로부터 침부에 이르는 위치별로 물리적 특성과 전기생리학적 특성이 차별화된 주파수 특이성을 결정하는 기전에 대해서는 비교적 알려진 바가 적다. 앞에서 언급한 것처럼, 단순히 와우의 축을 따르는 기저부에서 침부에 이르는 방향을 기준으로만 와우의 주파수 특이성을 설명할 수는 없으며, 유모세포, 지지세포, 나선 신경절 신경세포 등 다양한 세포군별로 형태학적, 전기생리학적 특성을 획득하는 과정에서의 정교한 조절 기전이 필요할 것이라 예측할 수 있다. 예를 들어, 발생 과정에서 와우의 길이 성장이 완성된 후 유모세포의 전구세포는 와우 침부에서부터 세포분열을 마치고 유모세포로의 분화를 준비하지만, 분화의 순서는 특이하게도 와우의 기저부로부터 침부로 진행된다. 또한, 유모세포가 분화하여 전기생리학적 특성을 가지게 되는 과정은 와우의 축을 따라 순차적으로 나타나는데, 이러한 과정을 조절하기 위해서는 시기별, 위치별로 정교한 신호전달체계가 작용할 가능성이 높다. 이러한 기전을 규명하기 위해서 와우 내에서 발견되는 유전자와 isoform에 대한 포괄적인 연구를 통해 와우의 축을 따라 차별화된 양상으로 발견되는 유전자를 확인하려는 시도가 있었다.<sup>23,45-47</sup> 발생중인 조류의 와우에서 기저부와 침부에서 발견 양상이 차별화되어 나타나는 유전자를 확인하고 그 발현을 억제하였을 때 유모세포의 부동모 구조와 배열에 이상이 나타남을 보고하였다.<sup>46,48</sup> 또한 나선 신경절 신경세포의 이온채널과 시냅스 관련 단백질의 발현 양상이 와우 축을 따라 다르

게 나타나는데, 이는 neurotrophin-3과 brain-derived neurotrophic factor에 의해 서로 상반되는 방향으로 영향을 받게 된다고 알려져 있다.<sup>48,49</sup> 하지만, 와우의 장축을 따라 나타나는 주파수 특이성(tonotopicity)은 일측 방향을 기준으로 설정되는 것이 아니라, 단 몇 mm의 거리 내에서 유모세포나 신경세포의 특성이 구별되어야 하고 해당 주파수의 정보가 또 다른 중요한 기준으로 작용하게 되므로 일정한 유전자 발현 양상만으로는 설명하기 어려울 수 있다. 즉, 특정 신호전달 인자가 와우의 주파수 특이성과 연관된 위치에 따라(spatial gradient), 그리고 각 위치에서 시기적으로 차별화된 양상으로(temporal gradient) 발현됨으로써,<sup>23,30</sup> 특정한 신호의 발현 시기가 다르거나 지속시간의 차이로 작용할 수 있다. 마지막으로, 와우 내 다양한 세포군 간의 상호 신호 전달 기전을 통해 각각의 특성이 결정되는 기전에 대해서도 연구가 필요할 것이다. 와우 내 위치에 따른 유모세포의 주파수 특이성을 결정하는 데 와우의 발생 기전이나 손상된 유모세포의 재생기전에서 알려진 것과 유사하게 유모세포와 지지세포(supporting cells) 간의 상호 소통이나 유모세포에 분포하게 되는 나선 신경절 신경세포의 특성이 관여할 것으로 예상할 수 있으므로 향후 이러한 방향으로 많은 연구가 기대된다.

### 결 론

와우에 전달되는 소리를 주파수에 따라 구별할 수 있는 능력은 와우의 장축에 따른 위치별 특성에 기인한다. 이러한 와우의 주파수 특이성의 기전에 대한 연구는 일차적으로 와우의 발달 과정을 구체적으로 이해할 수 있게 하며, 또한 특정 주파수의 난청이 발생하는 다양한 원인의 감각신경성 난청에 대한 병태생리학적 연구에 활용될 수 있다. 특히 고음역대의 특정 주파수 영역 난청이 특징적인 부분 난청의 발생기전에 대한 이해를 높일 수 있으며, 더 나아가 이의 약물적 치료 및 예방 방법 개발을 위한 기초 정보를 제공할 수 있는 바탕이 될 수 있을 것이다.

### Acknowledgments

This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology (2010-0023589).

### REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004;53(3):57-9.
- Amma LL, Goodyear R, Faris JS, Jones I, Ng L, Richardson G, et al. An emilin family extracellular matrix protein identified in the cochlear

- basilar membrane. *Mol Cell Neurosci* 2003;23(3):460-72.
- 3) Tsuprun V, Santi P. Ultrastructure and immunohistochemical identification of the extracellular matrix of the chinchilla cochlea. *Hear Res* 1999;129(1-2):35-49.
  - 4) Ishiyama A, Mowry SE, Lopez IA, Ishiyama G. Immunohistochemical distribution of basement membrane proteins in the human inner ear from older subjects. *Hear Res* 2009;254(1-2):1-14.
  - 5) Swartz DJ, Santi PA. Immunolocalization of tenascin in the chinchilla inner ear. *Hear Res* 1999;130(1-2):108-14.
  - 6) Whitton DS, Zhang X, Kusakabe M. Tenascin-C in the cochlea of the developing mouse. *J Comp Neurol* 1999;406(3):361-74.
  - 7) Dreiling FJ, Henson MM, Henson OW Jr. Immunolabeling type II collagen in the basilar membrane, a pre-embedding approach. *Hear Res* 2002;166(1-2):181-91.
  - 8) Dreiling FJ, Henson MM, Henson OW Jr. The presence and arrangement of type II collagen in the basilar membrane. *Hear Res* 2002;166(1-2):166-80.
  - 9) Thalman I. Collagen of accessory structures of organ of Corti. *Connect Tissue Res* 1993;29(3):191-201.
  - 10) Cosgrove D, Kornak JM, Samuelson G. Expression of basement membrane type IV collagen chains during postnatal development in the murine cochlea. *Hear Res* 1996;100(1-2):21-32.
  - 11) Cosgrove D, Samuelson G, Pinnt J. Immunohistochemical localization of basement membrane collagens and associated proteins in the murine cochlea. *Hear Res* 1996;97(1-2):54-65.
  - 12) Békésy GV. Experiments in hearing. New York: McGraw-Hill; 1960.
  - 13) Olson ES, Duifhuis H, Steele CR. Von Békésy and cochlear mechanics. *Hear Res* 2012;293(1-2):31-43.
  - 14) Goodyear RJ, Richardson GP. Extracellular matrices associated with the apical surfaces of sensory epithelia in the inner ear: molecular and structural diversity. *J Neurobiol* 2002;53(2):212-27.
  - 15) Rau A, Legan PK, Richardson GP. Tectorin mRNA expression is spatially and temporally restricted during mouse inner ear development. *J Comp Neurol* 1999;405(2):271-80.
  - 16) Simmler MC, Cohen-Salmon M, El-Amraoui A, Guillaud L, Benichou JC, Petit C, et al. Targeted disruption of otog results in deafness and severe imbalance. *Nat Genet* 2000;24(2):139-43.
  - 17) Gueta R, Tal E, Silberberg Y, Rouso I. The 3D structure of the tectorial membrane determined by second-harmonic imaging microscopy. *J Struct Biol* 2007;159(1):103-10.
  - 18) Shoelson B, Dimitriadis EK, Cai H, Kachar B, Chadwick RS. Evidence and implications of inhomogeneity in tectorial membrane elasticity. *Biophys J* 2004;87(4):2768-77.
  - 19) Richter CP, Emadi G, Getnick G, Quesnel A, Dallos P. Tectorial membrane stiffness gradients. *Biophys J* 2007;93(6):2265-76.
  - 20) Legan PK, Lukashkina VA, Goodyear RJ, Lukashkin AN, Verhoeven K, Van Camp G, et al. A deafness mutation isolates a second role for the tectorial membrane in hearing. *Nat Neurosci* 2005;8(8):1035-42.
  - 21) Russell IJ, Legan PK, Lukashkina VA, Lukashkin AN, Goodyear RJ, Richardson GP. Sharpened cochlear tuning in a mouse with a genetically modified tectorial membrane. *Nat Neurosci* 2007;10(2):215-23.
  - 22) Ghaffari R, Aranyosi AJ, Richardson GP, Freeman DM. Tectorial membrane travelling waves underlie abnormal hearing in Tectb mutant mice. *Nat Commun* 2010;1:96.
  - 23) Son EJ, Wu L, Yoon H, Kim S, Choi JY, Bok J. Developmental gene expression profiling along the tonotopic axis of the mouse cochlea. *PLoS One* 2012;7(7):e40735.
  - 24) Assad JA, Shepherd GM, Corey DP. Tip-link integrity and mechanical transduction in vertebrate hair cells. *Neuron* 1991;7(6):985-94.
  - 25) Kazmierczak P, Sakaguchi H, Tokita J, Wilson-Kubalek EM, Milligan RA, Müller U, et al. Cadherin 23 and protocadherin 15 interact to form tip-link filaments in sensory hair cells. *Nature* 2007;449(7158):87-91.
  - 26) Lelli A, Asai Y, Forge A, Holt JR, Géléoc GS. Tonotopic gradient in the developmental acquisition of sensory transduction in outer hair cells of the mouse cochlea. *J Neurophysiol* 2009;101(6):2961-73.
  - 27) Corwin JT, Warchol ME. Auditory hair cells: structure, function, development, and regeneration. *Annu Rev Neurosci* 1991;14:301-33.
  - 28) Wright A. Dimensions of the cochlear stereocilia in man and the guinea pig. *Hear Res* 1984;13(1):89-98.
  - 29) Waguespack J, Salles FT, Kachar B, Ricci AJ. Stepwise morphological and functional maturation of mechanotransduction in rat outer hair cells. *J Neurosci* 2007;27(50):13890-902.
  - 30) Asai Y, Holt JR, Géléoc GS. A quantitative analysis of the spatiotemporal pattern of transient receptor potential gene expression in the developing mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol* 2010;11(1):27-37.
  - 31) Loomis PA, Zheng L, Sekerková G, Changyaleket B, Mugnaini E, Bartles JR. Espin cross-links cause the elongation of microvillus-type parallel actin bundles in vivo. *J Cell Biol* 2003;163(5):1045-55.
  - 32) Rzdzinska A, Schneider M, Noben-Trauth K, Bartles JR, Kachar B. Balanced levels of Espin are critical for stereociliary growth and length maintenance. *Cell Motil Cytoskeleton* 2005;62(3):157-65.
  - 33) Engel J, Braig C, Rüttiger L, Kuhn S, Zimmermann U, Blin N, et al. Two classes of outer hair cells along the tonotopic axis of the cochlea. *Neuroscience* 2006;143(3):837-49.
  - 34) Imamura S, Adams JC. Immunolocalization of peptide 19 and other calcium-binding proteins in the guinea pig cochlea. *Anat Embryol (Berl)* 1996;194(4):407-18.
  - 35) Pack AK, Slepecky NB. Cytoskeletal and calcium-binding proteins in the mammalian organ of Corti: cell type-specific proteins displaying longitudinal and radial gradients. *Hear Res* 1995;91(1-2):119-35.
  - 36) Johnson SL, Marcotti W. Biophysical properties of CaV1.3 calcium channels in gerbil inner hair cells. *J Physiol* 2008;586(4):1029-42.
  - 37) Zampini V, Johnson SL, Franz C, Lawrence ND, Münkner S, Engel J, et al. Elementary properties of CaV1.3 Ca(2+) channels expressed in mouse cochlear inner hair cells. *J Physiol* 2010;588(Pt 1):187-99.
  - 38) Bai JP, Surguchev A, Ogando Y, Song L, Bian S, Santos-Sacchi J, et al. Prestin surface expression and activity are augmented by interaction with MAP1S, a microtubule-associated protein. *J Biol Chem* 2010;285(27):20834-43.
  - 39) Echter SM, Nofsinger YC. Development of ganglion cell topography in the postnatal cochlea. *J Comp Neurol* 2000;425(3):436-46.
  - 40) Liberman MC, Oliver ME. Morphometry of intracellularly labeled neurons of the auditory nerve: correlations with functional properties. *J Comp Neurol* 1984;223(2):163-76.
  - 41) Nadol JB Jr, Burgess BJ, Reisser C. Morphometric analysis of normal human spiral ganglion cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99(5 Pt 1):340-8.
  - 42) Rosbe KW, Burgess BJ, Glynn RJ, Nadol JB Jr. Morphologic evidence for three cell types in the human spiral ganglion. *Hear Res* 1996;93(1-2):120-7.
  - 43) Adamson CL, Reid MA, Davis RL. Opposite actions of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on firing features and ion channel composition of murine spiral ganglion neurons. *J Neurosci* 2002;22(4):1385-96.
  - 44) Adamson CL, Reid MA, Mo ZL, Bowne-English J, Davis RL. Firing features and potassium channel content of murine spiral ganglion neurons vary with cochlear location. *J Comp Neurol* 2002;447(4):331-50.
  - 45) Frucht CS, Uduman M, Kleinstein SH, Santos-Sacchi J, Navaratnam DS. Gene expression gradients along the tonotopic axis of the chicken auditory epithelium. *J Assoc Res Otolaryngol* 2011;12(4):423-35.
  - 46) Kowalik L, Hudspeth AJ. A search for factors specifying tonotopy implicates DNER in hair-cell development in the chick's cochlea. *Dev Biol* 2011;354(2):221-31.

- 47) Sato T, Doi K, Hibino H, Kubo T. Analysis of gene expression profiles along the tonotopic map of mouse cochlea by cDNA microarrays. *Acta Otolaryngol Suppl* 2009;(562):12-7.
- 48) Davis RL. Gradients of neurotrophins, ion channels, and tuning in the cochlea. *Neuroscientist* 2003;9(5):311-6.
- 49) Davis RL, Liu Q. Complex primary afferents: what the distribution of electrophysiologically-relevant phenotypes within the spiral ganglion tells us about peripheral neural coding. *Hear Res* 2011;276(1-2):34-43.

**정답 및 해설**

**답** Bilateral vestibular hypofunction

**해설** 환자의 어지럼증이 술 취한 것 같은 불균형에 가깝다는 점도 진단에 도움이 된다. 검사 결과를 보면 자발안진이 없고, 등속회전검사서 회전의 시작/종료와 관계없이 안진이 거의 유발되지 않음을 알 수 있다. 또한 정현파회전검사 결과에서도 이득이 정상보다 매우 낮아져 있고, 특히 저주파수에서는 이득이 거의 0에 가까움을 알 수 있다. 비대칭의 경우 좌우 전정기능이 모두 약해졌기 때문에 좌 또는 우로 치우치지 않고 대칭적이다. 한편 0.04와 0.01 Hz에서는 비대칭 값이 측정되지 않았는데, 이는 장비의 특성상 이득이 0.2보다 낮은 경우 비대칭을 계산하지 않도록 설정되어 있기 때문이다. 위상의 경우도 저주파에서는 값이 계산되지 않았고, 0.16 Hz에서 위상차 선행이 관찰되고 있다. 결론적으로 환자가 느끼는 어지럼은 양측전정기능저하로 인하여 발생하는 것으로 추정할 수 있다. 보다 명확하게 진단하기 위해서는 온도안진검사와 두부충동검사가 도움이 될 것이다.