대한내과학회지 : 제 65 권 부록 2 호 2003

□청람연구비 결과보고□

요오드에 의한 Sodium-Iodide Symporter 조절 기전에 대한 연구

서울대학교 의과대학 내과학교실

박 영 주

서 론

요오드는 갑상선호르몬의 주요 구성성분으로, 이의 결핍은 저갑상선호르몬혈증과 그에 따른 갑상선종을 유발한다. 반대로 요오드의 섭취가 증가된 경우에는 갑상선호르몬의 합성에 미치는 영향이 훨씬 복잡하여, 단순 갑상선종을 유발하기도 하고 항갑상선 작용을 하여 갑상선기능저하증을 야기할 수도 있고, 또 어떤 경우에는 갑상선 기능의 증가가 유도된 갑상선기능항진증 혹은 갑상선염 등을 일으키기도 한다[1, 2].

과량의 요오드는 갑상선에 또 다른 양상의 변화를 일으키는 데, 장기간 동안 요오드 결핍상태에 있던 지방병성 갑상선종(endemic goiter) 환자에서는 갑상선호르몬의 합성을 촉진시켜 갑상선중독증(Jod-basedow 현상)을 야기하며[1, 3], 만성 갑상선염이나 수술 또는 방사성 요오드로 치료받은 그레이브스병 환자와 같은 갑상선 질환이 있는 환자에서 요오드 유기화의 장애(Wolff-Chaikoff 현상)를 유발하고, 갑상선글로불린의 단백 분해를 억제하여 갑상선호르몬의 분비를 억제시켜 갑상선기능저하증이 유발되기도 한다[1, 3]. 정상적인 갑상선은 과량의 요오드에 노출되면 48 시간 이내에 요오드 운반을 감소시켜 요오드의 효과를 감소시키는 적응 기전(일탈현상)이 작동하여 갑상선호르몬의 대사가 정상적으로 이루어지게 된다.

이와 같이 갑상선에 미치는 요오드의 영향은 매우 다양하여, 요오드가 갑상선질환에 미치는 영향을 규명하기 위해서는 갑상선에 미치는 요오드의 작용 기전을 이해하는 것이 매우 중요하다. 최근 "sodium iodide symporter (이하 NIS)"라는 요오드를 능동 섭취하는 세포막 단백질이 발견되고 cDNA가 클로닝되면서[4], 그 섭취 기전이 알려지기 시작하였다. 확인된 cDNA 핵산 염기서열에 따라 유추된 NIS 단백질은 618개의 아미노산으로 이루어진 단일 분자로 여타의 수송체와 유사한 13개의 막통과 부위를 가지고 있어 요오드의 세포내 이동을 매개하는 통로로서의 역할에 합당한 구조를 가진 것으로 판단된다. NIS는 갑상선여포 세포 이외에도 요오드를 능동적으로 섭취하는 타액선, 위, 점막, 유선 상피 세포 등에서도 발견되었다[5]. NIS의 요오드 능동 섭취능은 갑상선 스캔과 같은 진단적 영상이나 갑상선기능항진증, 갑상선암과 그 전이에 대한 방사선요오드 치료 등의 임상적 목적으로 이용되고 있으며, 갑상선암 이외에도 유방암 등의 암세포에 NIS 발현을 유도하여 진단, 치료 및 예후 판정 등에 이용하고자 하는 시도가 지속되고 있다. 그러므로, NIS에 대한 연구는 갑상선 병태생리 규명 뿐 아니라 이러한 임상적인 측면에서 매우 중요한 정보를 제공할 수 있을 것으로 기대되고 있다.

본 연구에서는 백서와 갑상선 세포에 요오드를 투여한 후 NIS 기능 및 발현이 변화하는 것을 중심으로 살펴봄으로써, 갑상선에 미치는 요오드의 조절 작용에 대한 분자생물학적 기전의 일단을 밝히고자 하였다.

연구 결과 및 고찰

1. TSH에 의한 요오드 섭취능과 NIS의 발현 변화

TSH를 여러 농도로 하여 24 시간 동안 자극하였을 때에, 요오드 섭취능과 NIS mRNA 발현 모두 0.01 U/L 농도의 TSH에서 증가하기 시작하여 0.1 또는 1 U/L 농도의 TSH에서 최고 반응을 나타내었다. 배양 시간에 따라서는 요오드 섭취능은 4 시간부터 점차 증가하여 24 시간이 지난 후에는 최고에 도달하였으며, NIS의 mRNA 발현 양상도 이와 비슷하였다. 수컷 백서에게 0.01% 메치마졸을 4 주간 투여하여 체내 TSH를 높이고, 면역화학염색을 시행하여 NIS 발현을 확인하였을 때에도 발현의 증가가 확인되어 체외 뿐만 아니라 체내에서도 TSH에 의하여 NIS의 발현과 요오드 섭취능이 증가됨을 확인하였다.

2. 생체에서 요오드의 단기간 투여에 따른 NIS 발현과 기능의 조절

백서에 2000 μg의 요오드를 복강내 주사한 후 1, 2, 6, 24 시간 후에 희생시켜 요오드 섭취능(125I)과 NIS mRAN 및 단백의 양을 분석하였다. NIS mRNA의 양은 요오드 주입 후 6시간째에 감소하는 경향을 보였으며, NS 단백은 요오드 주입 직후부터 감소하는 경향을 보여 24시간이 경과할 때에까지 지속되었다. 한편, 요오드 섭취능은 요오드 주입 1 시간 후부터 현저하게 억제되었으며 24 시간이 경과된 후에는 다소 회복되는 경향을 보였으나, 여전히 억제된 상태가 지속되었다. 즉, 과량의 요오드 투여는 NIS의 기능, mRNA, 단백 발현에 모두 영향을 미치는 데, 이의 변화 시간에는 차이가 있었다. NIS 단백과 mRNA의 발현 조절 시간대의 불일치는 요오드가 NIS의 전사 및 전이 과정 모두에 관여하며, 특히 단백의 분해 과정에 영향을 미칠 가능성을 시사하고 있다. 또한 요오드 섭취능의 현저한 변화는 NIS의 기능 조절 기전으로 NIS 단백의 양적인 변화 이외의 다른 전이후과정(post-translational mechanism)이 보다 중요한 역할을 담당하고 있음을 제시하는 소견이다.

3. 장기간 요오드 복용 및 이의 제거에 따른 생체에서의 NIS 발현과 기능의 조절

백서에게 0.05% NaI가 함유된 음수를 제공하여 고농도의 요오드를 투여하였다. 요오드 제거 효과는 요오드 음수를 1 주일 지속한 후 다시 정상 음수를 투여하여 확인하였다. 요오드 섭취능은 요오드 투여 1 일째부터 거의 억제되어 투여 기간 내내 지속되었으며, 다시 정상 음수를 투여한 후에는 점차적으로 회복되기 시작하여 제거 1 주일 후에는 정상 수준으로 회복되었다. NIS 단백 역시 요오드 투여 후 감소하기 시작하였으나 2 주 이상이 경과하면 다시 일부 회복되어 대조군의 50% 정도의 발현을 유지하였다. 요오드 음수를 제거한 경우에도 1-2 주에 걸쳐 NIS 단백의 발현이 증가하였으나 이후 계속적인 증가는 없이 12주까지 회복된 NIS 단백의 양은 대조군의 50% 수준에 머물렀다. 반면 NIS mRNA의 경우, 요오드 투여로 억제되는 양상은 단백의 경우와 동일하였으나, 투여 제거 후 회복된 NIS mRNA의 양은 이와 달리 대조군의 1.5배 정도로 증가되었다. 이러한 결과에서 단기간의 요오드 투여 후에 따른 변화에서 시사하는 바와 같이, 고농도의 요오드를 장기간 투여하였을 때에도 NIS의 기능, 전사과정 및 전이 과정을 각각 조절함을 확인할 수 있었다. NIS 단백이 정상적인 요오드 섭취능을 나타내기 위해서는 정상적으로 발현이 되고 있는 NIS 단백의 30%만 있어도 충분하였는데, 이 역시 요오드가 NIS의 기능을 조절하는 데에 있어서 NIS의 양적인 변화 뿐 만 아니라 전이 후의 NIS 단백에 대한 어떤 조절 기전이 매우 중요함을 강력히 시사하는 소견이다.

4. 생체 외에서 고농도 요오드의 영향

FRTL-5 정상 쥐갑상선 세포주의 배지에 고농도의 요오드를 투여하여, NIS의 기능 및 발현에 미치는 생체 외 효과를 관찰하고자 하였다. 요오드를 여러 가지 농도로 24 시간 동안 TSH 와 함께 처리하였을 때에, NIS mRNA 발현에는 아무런 변화가 없었으나(50 mM이상의 고농도에서는 감소), 요오드 섭취능은 0.01 mM 농도의 NaI 부터 서서히 감소하는 양상을 보였으며, 1 mM 정도에서 최대 억제 효과에 도달되었다. 시간 경과에 따른 변화를 살펴보았을 때에 요오드 섭취능은 시간에 따라 감소하여 72 시간까지 지속적으로 감소하였으나, NIS mRNA의 발현 정도는 거의 변화가 없었으며, 100 mM NaI를 처리한 경우에도 24 시간 전후로 일시적인 mRNA 양의 감소 소견 만 보였을 뿐, 이후 다시 기저 수준 이상의 mRNA 양이 발현됨을 확인할 수 있었다. NIS 단백은 처음 24 시간까지는 감소하였으나 이후 다시 증가하여 48 시간째에는 기저50 % 이상 회복되었다. FRTL-5 세포를 이용한 생체 외 실험에서는 요오드 섭취능을 억제하는 시간 경과가 백서와는 달리 서서히 진행되기는 하였으나, NIS 단백과 mRNA양의 변화 시간대의 불일치, NIS 단백의 회복에도 불구한 지속적인 요오드 섭취능의 억제 등의 소견은 백서에서 확인한 전이후과정에 의한 NIS 기능의 조절 기전의 중요성을 다시 한 번 확인하여 주는 결과로 생각된다.

결 론

이상을 요약하면, TSH는 NIS의 발현을 유도하며, 요오드는 NIS의 발현 및 기능을 저하시킨다. 요오드에 의한 NIS의 분자생물학적인 조절 기전에는 NIS의 전사 및 전이 조절 외에도 전이후과정을 조절하는 기전이 있으

며, 그 중에서도 전이후과정의 조절이 가장 중요한 역할을 담당할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) Utiger RD. *The diverse effects of iodide on thyroid function. N Engl J Med. 287:562-563, 1972*
2) Stanbury JB: Iodine. *IN: Modern nutrition in health and disease (Googhart and Shils. eds), Lee & Febiger, 227-237, 1989*
3) Braverman LE, Woeber KA, Ingbar SH. *Induction of myxedema by iodide in patients euthyroid after radioiodin or surgical treatment of diffuse toxic goiter. N Engl J Med. 281:816-821, 1969*
4) Dai G, Levy O, Carrasco N. *Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. Nature. 379:458-460, 1996*
5) Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, Heufelder AE. *Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extrathyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. J Clin Endocrinol Metab 83:1746-1751, 1998*