

악성 및 양성 갑상선 질환의 조직에서 면역조직화학적 검사법에 의한 Na⁺/I⁻ symporter의 발현을 비교

동아대학교 의과대학 핵의학교실¹, 암분자치료연구센터², 이비인후과학교실³, 의과학연구소⁴, 병리학교실⁵
강도영¹ · 정영진¹ · 이경은² · 박현수³ · 유영현⁴ · 노미숙^{2,5}

Comparison of Na⁺/I⁻ Symporter Expression Rate in Malignant and Benign Thyroid Diseases: Immunohistochemical Study

Do-Young Kang, M.D.¹, Young Jin Jeong, M.D.¹, Kyung Eun Lee², Heon-Soo Park, M.D.³,
Young Hyun Yoo, M.D.⁴, and Mee Sook Roh, M.D.^{2,5}

¹Department of Nuclear Medicine, ²Medical Research Center for Cancer Molecular Therapy,

³Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, ⁴Medical Science Research Center, and ⁵Department of Pathology, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea.

Purpose: Previous studies have not showed consistent results for the level of expression of sodium/iodide symporter (NIS) in thyroid diseases, especially malignant tumor. We undertook this study to evaluate the distribution of NIS expression in malignant thyroid diseases and compare with that in benign thyroid disease.

Materials and Methods: Total patients were 119 cases (Men 15, 48±13 yrs). Total number of samples were 205 pieces. In malignant thyroid disease, there were 153 samples: 90 in papillary carcinoma, 4 in follicular carcinoma, 2 in medullary carcinoma and 57 in metastatic lymph node. In benign thyroid disease, there were 52 samples: 36 in goiter/cyst, 11 in thyroiditis and 5 in follicular adenoma. Using immunohistochemical methods, we probed 205 samples with monoclonal anti-NIS Ab. Grading of staining was scored as 0 (negative or absent), 1 (weakly positive), 2 (moderately positive) or 3 (strongly positive). Expression rate (ER) of NIS positivity in individual disease entity was expressed as percentage of total number divided by number in 2 plus 3 grade. **Results:** ERs of malignant thyroid diseases were 63% in papillary carcinoma, 81% in metastatic lymph node, 71% in follicular carcinoma and 100% in medullary carcinoma. ERs of benign thyroid disease were 53% in goiter/cyst, 64% in thyroiditis and 40% in follicular adenoma. ER of malignant thyroid diseases was higher than benign thyroid diseases (71% vs 54%). Grading of NIS expression in papillary carcinoma or goiter/cyst was heterogeneously distributed in considerable cases. Normal tissue also showed heterogeneous distribution of NIS expression, which was not correlated with that of primary lesion. **Conclusion:** In papillary thyroid carcinoma, distribution of NIS expression was heterogeneous and increased, and not different compared with that of benign thyroid disease. (Nucl Med Mol Imaging 2006;40(1):9-15)

Key Words: sodium/iodide symporter(NIS), immunohistochemistry, thyroid carcinoma, benign thyroid disease

서 론

갑상선 호르몬의 원료인 요오드가 갑상선 세포에서 이용되는 과정은 다음과 같다. 즉, 요오드는 갑상선 세포의 기

저측 세포막에 위치한 sodium/iodide (Na⁺/I⁻) symporter (이하 NIS)를 통하여 능동적, 에너지 의존적으로 세포간질에서 세포 내로 들어와서 침부 세포막에 있는 요오드 채널을 통하여 수동적으로 교질로 이동하여 유기화 과정을 거쳐 갑상선 호르몬이 된다.¹⁾ 1996년에 Dai 등²⁾에 의해 NIS의 유전자가 쥐에서 클로닝 되었고, Smanik 등^{3,4)}에 의해 사람의 것도 클로닝이 되어 cDNA의 염기 배열은 643개의 아미노산으로 이루어져 있으며 쥐의 것과 84%가 동일하다는 것이 알려지게 되었다. 이러한 연구 결과로 anti-NIS Ab가 만들어지게 되고, NIS를 이용한 유전자 치료의 가능성이 대두되게 되었다.

- Received: 2006. 2. 6. • Accepted: 2006. 2. 20.
- Address for reprints: Mee Sook Roh, M.D., Ph.D., Department of Pathology, Dong-A University College of Medicine, #1 3-ga Dongdaesin-dong Seo-gu, Busan 602-714, Korea
Tel: 82-51-240-2829, Fax: 82-51-242-7237
E-mail: dykang@dau.ac.kr
- * 이 논문은 2001학년도 동아대학교 학술연구비(공모과제)의 지원에 의하여 연구되었음.

Table 1. Distribution of Malignant and Benign Thyroid Diseases

(N=205)

Malignant thyroid diseases	153	Benign thyroid diseases	52
Papillary carcinoma	90	Goiter/Cyst	36
Follicular carcinoma	4	Thyroiditis	11
Medullary carcinoma	2	Follicular adenoma	5
Metastatic LN	57		

갑상선 악성 종양에서 I-131이 치료제로 사용되는 것은 바로 이 NIS가 타조직에 비해 상대적으로 과발현 되기 때문이다. 한편 NIS는 갑상선 세포 이외 유두선, 침샘, 위점막, 난소, 태반, 흉선 세포 등에서도 발현이 되는 것으로 알려져 있으나,^{5,6)} 세부적인 특성은 갑상선 세포와 차이를 보인다.

현재까지 NIS의 발현율에 영향을 미치는 인자는 여러 가지가 알려졌다.⁷⁾ TSH의 상승은 NIS의 발현을 증가시키고, 고농도의 요오드는 NIS의 발현을 억제한다. 그 외에 NIS 유전자의 변형이 알려져 있으며, 갑상선의 다양한 질환에서 NIS의 발현율이 연구되었다. NIS의 발현율은 갑상선 악성 종양이나 갑상선항진증, 갑상선염, 갑상선종대와 같은 양성 질환에서 알려져 있으나, 개개 질환의 증례수가 많지 않은 연구이므로 단일 질환에서의 분포를 평가하기에는 미흡하다.⁸⁻¹⁰⁾ 또한 뿐만 아니라 각각의 갑상선 질환의 NIS 발현율에 대하여 상반된 결과가 보고되기도 하였다.^{8,9)} 한편으로는 재발성 갑상선 종양의 요오드 섭취율을 원발성 악성 종양의 NIS 발현율로 예측할 수 있다는 연구가 있다.^{11,12)}

갑상선 악성 종양에서 NIS 유전자 치료를 적용하기 위해서는 원발성 갑상선 종양에서 NIS 단백질 발현의 상태에 대한 정확한 정보가 필요하나 충분한 증례에서 연구되지도 않았고 일관성 있는 결과를 보이지 못하고 있으며,^{8,9)} 특히 국내의 연구 자료가 많지 않다. 이에 본 연구에서는 원발성 갑상선 악성 종양의 조직에서 NIS 발현율의 분포를 알아보고, 이를 양성 갑상선 질환에서 NIS 발현율의 분포와 비교하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본원에서 악성 갑상선 종양이나 양성 갑상선 질환으로 수술을 시행한 환자들을 대상으로 후향적 분석을 하였다. 환자들은 총 119명(남자 15명)이며, 나이는 48±13세(범위 20-75세)였다. 이들에게서 갑상선 악성 종양의 경우는 아전절제술이나 전절제술을 시행하였고, 양성 종양의 경우는

엽절제술이나 아전절제술을 시행하였으며, 얻은 조직 표본은 총 205개였다. 한 환자에서 2개 이상의 질환이 나오는 경우가 있었다. 악성 종양 환자의 일부에서는 전이성 임파절이 있었다.

이 표본들은 악성 질환(총 153개)으로 유두상 종양이 90개, 여포상 종양이 4개, 수질상 종양이 2개, 전이성 임파절이 57개였으며, 양성 질환(총 52개)으로 갑상선 종대가 36개, 갑상선염이 11개, 여포선종이 5개였다(Table 1).

환자들의 수술 전 갑상선기능 검사에서 13명의 환자에서 TSH가 약간 정상 이하(범위 0.02~0.38 uU/ml)의 조건을 보였으며, 6명의 환자에서 TSH가 약간 정상보다 높았으며(범위 4.14~7.16 uU/ml), 그 외는 정상 범위(0.4~4.1 uU/ml)이었다. 갑상선 결절 환자 중 48명에서 시행한 갑상선 스캔상 1명은 온결절, 1명은 열결절 소견이 있었고, 그 외는 모두 냉결절 소견을 보였다.

2. 갑상선 질환 진단 기준

각각의 갑상선 질환의 진단은 1988년의 WHO 기준에 따라 이루어졌다.¹³⁾

3. NIS 조직염색 과정

10% 중성 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매한 조직을 4 μm 두께로 박절하여 probe-on 슬라이드에 부착하여 자일렌으로 파라핀을 제거한 후 100%, 90%, 80% 및 70% 알코올에 순서대로 1분씩 두어 함수시켰다. 조직을 포르말린에 고정하고 파라핀으로 포매하는 과정에서 감추어졌던 항원을 노출시키고 복구하여 예민도를 높이기 위하여 citrate 완충액(pH 6.0)에 조직 슬라이드를 담근 후 700W 마이크로파로 5분간 2회 처리하였다. PBS 완충액으로 씻은 후 3% 과산화수소수로 5분간 처리하여 세포내의 내인성 과산화효소 활성을 저지시킨 다음 면양 혈청에 5분간 접촉시켜 비특이적 항체 결합을 억제시켰다. 단클론 항체인 mouse anti-NIS Ab (Neomarkers, Fremont, CA, USA, 1:50)을 떨어뜨려 습윤 상태의 실온에서 1시간 반응시킨 후 PBS 완충액으로 5분간 2번 씻었다. Anti-mouse IgG 2차 항체 Cap-PlusTM Biotinylated secondary antibody

Table 2. Results of NIS Immunohistochemical Staining in Malignant and Benign Thyroid Diseases According to Grading

Malignant diseases					
Grade	0	1	2	3	ER*
Pap	9	24	41	16	63
Fol	0	1	3	0	75
Med	0	0	2	0	100
Lym	2	9	31	15	81
total	11	34	77	31	71

Benign diseases					
Grade	0	1	2	3	ER*
Goi	7	10	17	2	53
Thy	1	3	5	2	64
Ade	0	3	1	1	40
total	8	16	23	5	54

Pap : papillary, Fol : follicular, Med : medullary, Lym : metastatic lymph node, Goi : goiter/cyst, Thy : thyroiditis, Ade : follicular adenoma

*ER : expression rate of NIS protein (%)

(Zymed, USA)로 30분간 반응시켜 PBS 완충액으로 씻은 후 Cap-Plus™ Streptavidin-HRP (Zymed, USA)로 30분간 염색하였다. 다시 PBS 완충액으로 씻고 발색시약 3, 3'-diaminobenzidine으로 10분간 염색한 후 물로 세척하고 hematoxylin으로 3분간 대조 염색을 한 후 다시 물로 씻고 crystal mount로 봉입하여 광학 현미경으로 검경하였다.

4. NIS 조직염색 판독기준

염색된 조직을 현미경으로 관찰하여 표본 내의 각 질환의 세포 중 10% 이상의 세포가 NIS에 세포막을 따라 적갈색으로 염색되거나 세포질에 미반성의 적갈색 과립으로 염색되면 양성으로 판독하였다. 양성 등급은 염색 강도에 따라 약하게 염색되면 등급 1, 중등도로 염색되면 등급 2, 강하게 염색되면 등급 3으로 나누었으며, 음성인 경우는 등급 0으로 표시하였다. 개개의 질환에 있어서 NIS의 발현율은 전체의 개수에 대하여 등급 2와 3이 차지하는 비율을 백분율로 표시하였다.²²⁾

결 과

1. 갑상선 악성 종양의 조직 결과

유두상 종양 90개의 조직 절편에서 NIS 항체에 의한 염색 등급 0이 9개, 등급 1이 24, 등급 2가 41개, 등급 3이 16개였다. 여포상 종양 4개의 조직은 등급 1이 1개, 등급 2가 3개였고, 수질상 종양 2개의 조직은 등급 2가 2개였다. 전이성 유두상 임파절 55개의 조직은 등급 0이 2개, 등급 1이 9개, 등급 2가 29개, 등급 3이 15개였다. 전이성 수질상 임파절 2개의 조직은 등급 2가 2개였다. 전이성 임파절의 염

색 등급 정도는 원발성 종양과 유사한 분포를 보였으나, NIS의 발현율은 전이성 임파절에서 더 높았다(81% vs 63%). 여포상 종양과 수질상 종양의 NIS의 발현율은 각각 71, 100%였으나 조직의 개수가 작았다(Table 2, Fig. 1).

2. 갑상선 양성 질환의 조직 결과

갑상선 종대 36개의 조직에서 염색 등급 0이 7개, 등급 1이 10개, 등급 2가 17개, 등급 3이 2개였고, 갑상선염 11개의 조직에서 등급 0이 1개, 등급 1이 3개, 등급 2가 5개, 등급 3이 2개였고, 여포선종 5개의 조직에서 등급 1이 3개, 등급 2가 1개, 등급 3이 1개였다.

NIS의 발현율은 갑상선 종대에서 53%, 갑상선염에서 64%, 여포선종에서 40%였다(Table 2, Fig. 2).

3. 갑상선 악성 종양과 양성 질환의 조직 결과 비교

악성 종양 153개의 조직 전체를 보면 등급 0이 11개, 등급 1이 34개, 등급 2가 77개, 등급 3이 31개였으며, 양성 질환 52개의 조직 전체를 보면 등급 0이 8개, 등급 1이 16개, 등급 2가 23개, 등급 3이 5개였다. 악성 종양과 양성 질환 모두 등급의 분포에서 유사한 양상을 보였으나, NIS의 발현율에 있어서는 악성 종양에서 양성 질환보다 더 높았다(71% vs 54%). 증례수가 많은 질환의 경우에 한쪽 등급에만 치우침이 없이 모든 등급에 걸쳐 분포를 보이는 특징을 보였다(Table 2).

4. 병변 주위의 정상 조직의 조직 결과

갑상선 질환을 보이는 병변 조직의 주위에 있는 정상 조직의 염색 정도는 다양한 등급을 보여서 일관성을 보이지는 않았으며, 병변 조직의 염색 정도와도 연관성을 보이지 않았다.

고 찰

일반적으로 원발성 갑상선 악성 종양은 테크네슘 갑상선 스캔에서 냉결절을 보이고, 테크네슘은 NIS를 이용하여 섭취가 되므로 악성 종양은 정상 조직보다 NIS의 발현율이 낮을 것으로 예상된다.¹⁰⁾ 또한 같은 원리로 재발성 갑상선 종양의 요오드 섭취율을 원발성 악성 종양의 NIS 발현율로 예측할 수 있다는 연구가 있다.^{11,12)}

그런데 갑상선 악성 종양에서 NIS 단백질의 발현이 감소한다는 보고들^{1,9,10)}이 있지만, 또한 증가한다는 보고⁸⁾도 있으며, 감소한다는 보고에서도 일부에서는 증가하는 것도 있었다고 지적하고 있다.⁹⁾ 이들 연구는 비교적 소수인

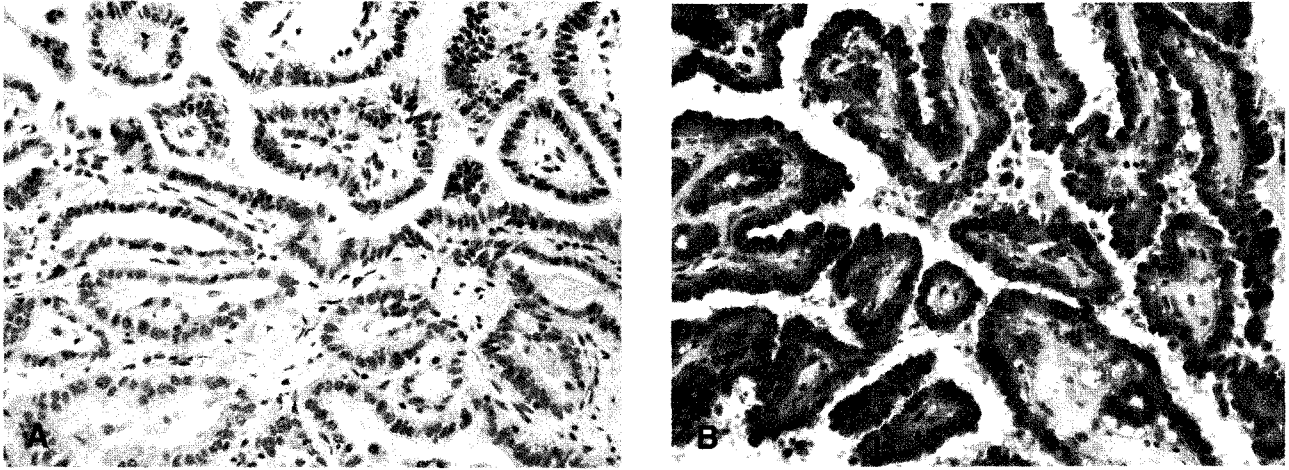


Fig. 1. Using immunohistochemical methods with monoclonal anti-NIS Ab, grading of staining was scored as 0 (negative or absent), 1 (weakly positive), 2 (moderately positive) or 3 (strongly positive). NIS immunohistochemical staining of this slide shows weakly positive (grade 1, A) or strongly positive reaction (grade 3, B) in papillary thyroid carcinoma (magnification, ×200).

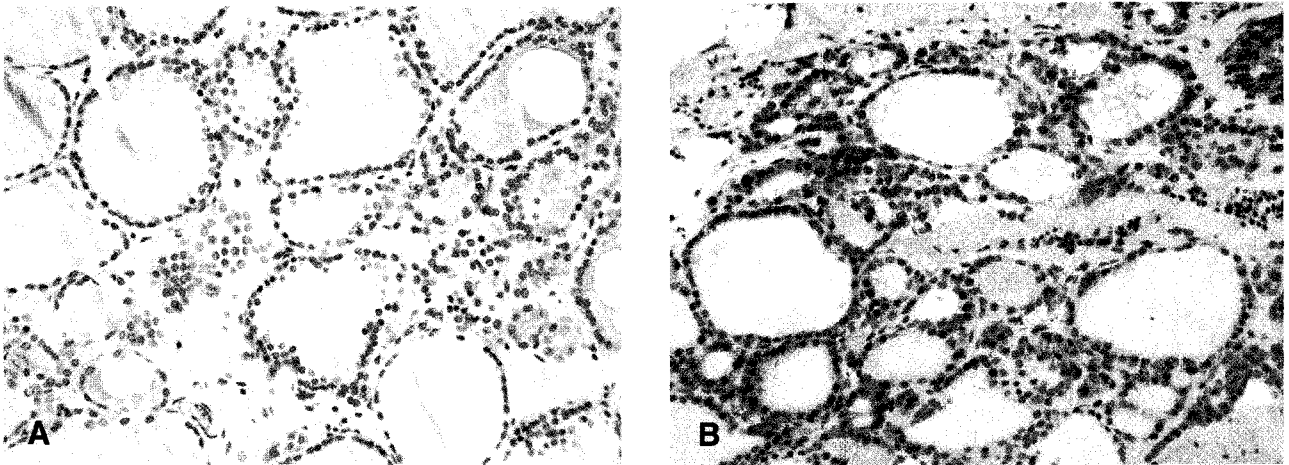


Fig. 2. Using immunohistochemical methods with monoclonal anti-NIS Ab, grading of staining was scored as 0 (negative or absent), 1 (weakly positive), 2 (moderately positive) or 3 (strongly positive). NIS immunohistochemical staining of this slide shows weakly positive (grade 1, A) or strongly positive reaction (grade 3, B) in goiter/cyst (magnification, ×200).

10-20개 이하의 조직만을 대상으로 연구되어졌다. Caillou 등⁹⁾에 의한 연구에서는 유두상 종양 9개, 여포상 종양 5개, 그레이브스병 2개, 갑상선염 2개, 미만성 결절성 과증식 2개, 양성 선종 6개를 대상으로 하였는데, 악성 종양 (14개) 과 양성 선종(6개)에서 그 외의 양성 질환(6개)과 정상 조직(5개)에 비해 NIS의 발현율이 낮게 나왔다고 하였다. 그러나 유두상 종양의 일부에서는 정상 조직만큼 발현율이 높은 조직도 있었다고 설명하고 있다. 한편 Saito 등⁸⁾에 의한 연구에서는 12개의 유두상 종양을 대상으로 하였는데, 8개에서 NIS 발현율이 높게 나왔으며, 나머지 4개에서도 낮은 발현율을 보였다고 하였다. 본 연구에서는 유두상 종양의 증례가 이전의 몇 개의 논문에 비하여 상대적으로 더

많은 145개(원발성 종양 90개, 전이성 임파선 55개)의 조직을 얻어서 NIS의 발현 정도를 보았는데, 결과는 매우 다양한 양상을 보이며 불균질성 분포를 보여서 감소되지 않고 증가하는 경우가 상당히 많아서, NIS의 발현율은 종양 자체에서 63%, 전이성 임파선에서 81% (2례의 여포성 종양 포함) 였다. 최근에 Wapnir 등¹⁴⁾에 의한 연구는 약 80개의 유두상 종양의 증례를 대상으로 하여서, NIS 발현율을 종양 자체에서 80.5%, 전이성 임파선에서 67%를 보고 하여 본 연구의 결과와 같이 갑상선 유두상에 NIS의 발현율이 상대적으로 높다고 보고하였다. 또한 이 연구에서는 악성 종양 96개의 조직 중에서 70개(73%), 양성 종양 58개 중에서 33개(75%)가 NIS 발현이 되어서, 본 연구와 같이

악성과 양성 질환에 있어서 NIS 발현율이 모두 높게 나오면서 두 질환군 사이에 차이점을 보이지 않았다. 그리고 원발성 종양과 전이성 임파선의 NIS의 발현율의 비율이 본 연구와 상반적이지만, 원발성 종양과 전이성 임파선의 발현율이 일치하지 않는다는 점에서는 같은 결과를 보였다.

본 연구의 결과와 여러 논문의 결과를 종합하면 유두상 종양의 NIS의 발현은 감소한다 혹은 증가한다고 말하기 보다는 불균질성으로 다양하게 나타날 수 있다고 해야 할 것이며, 정상보다 감소한다고 결론을 내리는 것은 적합하지 않다고 생각된다. 상대적으로 많은 증례를 대상으로 한 본 연구와 Wapnir 등¹⁴⁾에 의한 연구를 볼 때는 기존의 다른 연구 결과와 반대로 오히려 유두상 종양에서 NIS의 발현이 더 증가한다고 할 수 있다. 또한 갑상선의 악성 질환과 양성 질환 사이에서 NIS의 발현율은 차이가 없다고 할 수 있다.

한편 NIS의 발현율이 TSH에 의존적으로 반응하므로 면역조직화학 검사를 시행할 때 환자의 TSH 값을 함께 고려해야 할 필요가 있다. 임상적으로 갑상선 결절에서 갑상선 호르몬을 투여하여 TSH를 억제하기 때문에 NIS의 발현율이 낮은 경우에는 TSH가 억제된 경우가 아닌지를 확인할 필요가 있다. 그러나 많은 논문에서 TSH 값이 언급되어 있지 않다. 본 연구에서는 15%의 환자에서 TSH 값이 정상보다 낮거나 높았는데 그 정도는 경미하였다.

유두상 종양에서 NIS의 발현이 증가한다는 결론은 갑상선 종양에서 요오드 혹은 테크네슘의 섭취 정도가 정상 조직보다 감소하고, 요오드 혹은 테크네슘의 섭취 정도가 종양 조직의 NIS 발현율의 상관성이 좋다는 연구들의 결과와 배치되는 것 같다. 이에 대한 몇 가지 설명이 제안되고 있다. 즉 종양 조직에서 anti-NIS Ab를 이용하여 면역조직화학적으로 측정된 NIS 단백질의 발현이 반드시 그 NIS 단백질의 기능성을 의미하지는 못한다는 것이다.¹⁴⁾

NIS 단백질이 비기능성이 되는 이유로서 전이후(posttranslation) 변형 과정을 생각해 볼 수 있다.⁸⁾ 즉 정상 세포와 암 세포 사이에 당화(glycosylation) 과정에 차이가 있을 수 있기 때문이다. 그러나 Levy 등¹⁵⁾은 이 당화 과정이 요오드 이동에 필수적인 것이 아니라고 하였다. 또 다른 가설은 NIS 유전자 자체에 돌연변이가 일어나서 비기능성을 가진다고 생각해 볼 수 있다. 그러나 갑상선 암세포에 TSH를 투여하면서 retinoic acid나 다른 항암제로 치료하였을 경우 NIS 활동도가 다시 증가하는 것을 볼 때 유전자의 돌연변이로 인해 비기능성이 되는 것은 아닌 것으로 생각한다.⁸⁾ 또한 NIS 단백질은 세포막 단백질로서 나타나야 그 기능을 유지하는데, 세포내 단백질로서만 존재하

여 비기능성 형태로 존재할 수도 있다는 주장이 제기되었다. Kogai 등¹⁶⁾에 의한 연구에서 TSH 투여가 단일층 형성 세포와 여포 형성 세포에서 모두 NIS mRNA와 그 단백질의 유도를 증가시키지만, 요오드 섭취 증가는 단지 여포 형성 세포에서만 보인다고 하여, NIS 단백질의 기능이 세포극화와 공간적 구조화에 의해 영향을 받음을 보고하였다. Riedel 등¹⁷⁾은 TSH가 단지 NIS 전사와 합성에만 관계하는 것이 아니라 NIS가 세포막으로 이동하여 자리를 잡는 것에도 관계한다고 하였다.

한편 NIS의 단백질 양과 NIS 단백질의 활동도 즉 요오드 섭취율 사이에 정비례의 관계가 있지 않다는 연구 결과¹⁸⁾도 있다. 즉 TSH가 결핍되어 요오드의 이동 활동력이 없는 세포에서도 NIS 단백질의 존재가 관찰된 것이다. 이런 연구 결과를 근거로 하여 NIS 단백질의 활동도를 결정하는데는 TSH에 의존하는 어떤 요인들이 있을 것으로 제안하였다.^{8,14)} 본 연구에서 원발성 종양과 전이성 임파선의 발현율이 일치하지 않는 결과를 보였는데, 이는 NIS mRNA 발현이 갑상선 원발성 종양과 전이성 임파선에서 일치하지 않았다는 연구 결과와 일치하는 소견이다.¹⁹⁾

RT-PCR, Northern blotting, Southern hybridization 등의 방법에 의해 NIS 전사는 갑상선 뿐만이 아니라 침샘, 뇌하수체, 췌장, 정소, 유방, 위점막, 대장, 난소, 전립선, 부신, 심장, 흉선, 장간막, 담낭, 폐 등에서도 발견되었다. NIS 단백질은 초기에는 NIS 전사보다 상대적으로 더 적은 조직인 갑상선, 침샘, 위, 유선 등에서만 발견이 되었으나, 그 후 췌장, 대장, 눈물샘, 태반, 신장에서도 추가로 발견되었다.¹⁴⁾ 갑상선 세포가 NIS를 이용하여 요오드를 섭취하므로 갑상선암에서 방사성 요오드를 이용한 치료가 과거 60여 년 동안 이용되어 왔다. 그런데 갑상선 외의 조직에서도 NIS가 발현되므로 갑상선암 외의 암에서도 방사성 요오드가 사용될 가능성이 생기게 된다. 또한 NIS의 발현이 없다고 하더라도 NIS 유전자 치료를 통하여 NIS를 발현시킨 후 방사성 요오드를 이용할 수 있다. 그러나 NIS 유전자 치료는 그 가능성에도 불구하고 앞으로 해결해야 할 문제점이 지적되고 있다.²⁰⁾ 단지 NIS 유전자를 암세포 내로 주입하는 것뿐만이 아니라 전이후 변형 과정이 필요하고 세포막에 정위치가 되어야 하며, NIS 단백질이 충분히 발현되더라도 요오드의 대사 과정이 갑상선 세포와는 달라서 요오드의 유기화 과정이 없기 때문에 충분한 농도의 요오드 농축이 되지 않는 점이 해결되어야 한다. NIS가 임상적으로 응용될 수 있는 또 하나의 분야는 유전자 치료 시에 치료 유전자의 운반의 효율성을 진단할 수 있는 이른바 imaging reporter gene으로서의 이용 가능성이다.^{21,22)}

본 연구의 주요한 결론은 비교적 많은 수의 갑상선 유두상 종양에서 면역조직화학검사에 기초한 NIS의 발현율은 불균질성 분포를 나타내고 증가하는 양상을 보인다는 것이며, 악성 질환과 양성 질환 사이에 NIS의 발현율이 큰 차이를 보이지 않는다는 것이다. 또한 원발성 종양과 전이성 임파선 사이에 NIS의 발현율에 차이를 보였다. 유두상 종양과 양성 갑상선종은 증례수가 비교적 많지만, 나머지 질환은 증례수가 작아서 한 질환에서의 NIS의 발현율에 대해 결론을 내리기는 어려웠으며 증례의 추가가 있어야 할 것이다. 향후에 있어서 NIS의 전사 및 전이후 과정에 대한 연구가 면역 조직학적 검사와 함께 이루어져서 각 질환에 있어서 NIS의 기능에 대하여 보다 명확한 규명을 해야 할 것이며, 이러한 연구 결과가 방사성 요오드 치료나 NIS 유전자 치료에 유용하게 응용될 수 있을 것이다.

요 약

목적: 기존의 연구는 갑상선 악성 종양에서 NIS 단백질 발현에 대해 충분한 증례에서 일관성 있는 결과를 보이지 못하고 있다. 이에 본 연구에서는 원발성 갑상선 악성 종양의 조직에서 NIS 발현율의 분포를 알아보고, 이를 양성 갑상선 질환에서의 NIS 발현율의 분포와 비교하였다. **대상 및 방법:** 악성 갑상선 종양이나 양성 갑상선 질환으로 수술을 시행한 환자들을 대상으로 후향적 분석을 하였다. 환자들은 총 119명(남자 15명)이며, 나이는 48±13세(범위 20-75세)였다. 이들에게서 얻은 조직 표본은 총 205개였다. 이 표본들은 악성 질환(총 153개)으로 유두상 종양이 90개, 여포상 종양이 4개, 수질상 종양이 2개, 전이성 임파절이 57개였으며, 양성 질환(총 52개)으로 갑상선 종대가 36개, 갑상선염이 11개, 여포선종이 5개였다. 단클론 항체인 mouse anti-NIS Ab를 사용하였다. 염색된 조직을 현미경으로 관찰하여 양성 등급은 염색 강도에 따라 약하게 염색되면 등급 1, 중등도로 염색되면 등급 2, 강하게 염색되면 등급 3으로 나누었으며, 음성인 경우는 등급 0으로 표시하였다. 개개의 질환에 있어서 NIS의 발현율은 전체의 개수에 대하여 등급 2와 3이 차지하는 비율을 백분율로 표시하였다. **결과:** 갑상선 악성 질환에서 NIS의 발현율은 유두상 종양의 원발성 종양에서 63%, 전이성 임파선에서 81%를 보였다. 여포상 종양과 수질상 종양의 NIS의 발현율은 각각 71, 100%였다. 갑상선 양성 질환에서 NIS의 발현율은 갑상선 종대에서 53%, 갑상선염에서 64%, 여포선종에서 40%였다. NIS의 발현율은 악성 종양에서 양성 질환보다 더 높았다(71% vs 54%). 증례수가 많은 유두상 종양과

갑상선 종대의 경우에 한쪽 등급에만 치우침이 없이 모든 등급에 걸쳐 분포를 보이는 특징을 보였다. 갑상선 질환을 보이는 병변 조직의 주위에 있는 정상 조직의 염색 정도는 다양한 등급을 보여서 일관성을 보이지는 않았으며, 병변 조직의 염색 정도와도 연관성을 보이지 않았다. **결론:** 갑상선 유두상 종양에서 면역조직화학검사에 기초한 NIS의 발현율은 불균질성 분포를 나타내며 증가하는 양상을 보였고, 악성 질환과 양성 질환 사이에 NIS의 발현율이 큰 차이를 보이지 않았다.

References

- Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:443-57.
- Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996;379:458-60.
- Smanik PA, Liu Q, Furlinger TL, Ryu K-Y, Xing S, Mazzaferri EL, et al. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:339-45.
- Smanik PA, Ryu Ky, Theil KS, Mazzaferri EL, Jhiang SM. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology* 1997;138:3555-8.
- 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* 1998;83:1746-51.
- Vayre L, Sabourin J-C, Caillou B, Ducreux M, Schlumberger M, Bidart J-M. Immunohistochemical analysis of Na⁺/I⁻ symporter distribution in human extra-thyroidal tissues. *Eur J Endocrinol* 1999;141:382-6.
- Carrasco N. Thyroid iodide transport: The Na⁺/I⁻ symporter (NIS). In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 52-61.
- Saito T, Endo T, Kawaguchi A, Ikeda M, Katoh R, Kawaoi A, et al. Increased expression of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1998;101:1296-300.
- Caillou B, Troalen F, Baudin E, Talbot M, Filetti S, Schlumberger M, et al. Na⁺/I⁻ symporter distribution in human thyroid tissues: An immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4102-6.
- Lee C-H, Yang A-H, Chang J-Y, Huang C-L, Chi C-W. Immunohistochemical studies of Na⁺/I⁻ symporter in human thyroid tissues - A correlation with clinical thyroid scintigraphy. *Chin Med J(Taipei)* 2001;64:141-6.
- Min J-J, Chung J-K, Lee YJ, Jeong JM, Jang JJ, et al. Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and ¹³¹I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2001;28:639-45.
- Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, Hay ID, Morris JC. Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5627-32.

13. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumors. In: World Health Organization. *International histological classification of tumors*. 2nd ed. Berlin : Springer-Verlag: 1988.
14. Wapnir IL, Rijn M, Nowels K, Amenta PS, Walton K, Montgomery K, et al. Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1880-8.
15. Levy O, Ginter CS, Vieja AD, Dai G, Riedel C, Carrasco N. N-linked glycosylation of the thyroid Na^+/I^- symporter (NIS). *Thyroid* 1997;7(Suppl1):S22.
16. Kogai T, Curcio F, Hyman S, Cornford EM, Brent GA, Hershman JM. Induction of follicle formation in long-term cultured normal human thyroid cells treated with thyrotropin stimulates iodide uptake but not sodium/iodide symporter messenger RNA and protein expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;167:125-35.
17. Riedel C, Levy O, Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter by thyrotropin. *J Biol Chem* 2001;276:21458-63.
18. Kaminsky SM, Levy O, Salvador C, Dai G, Carrasco N. Na^+/I^- symporter activity is present in membrane vesicles from thyrotropin-deprived non-I⁻-transporting cultured thyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3789-93.
19. Arturi F, Russo D, Schlumberger M, Villard JA, Caillou B, Vigneri P, et al. Iodide Symporter Gene Expression in Human Thyroid Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2493-6.
20. Chung JK. Sodium iodide symporter: Its role in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2002;43:1188-200.
21. Lewis MR. A "New" reporter in the field of imaging reporter genes: Correlating gene expression and function of the sodium/iodide symporter. *J Nucl Med* 2006;47:1-3.
22. Vadysirisack DD, Shen DH, Jhiang SM. Correlation of Na^+/I^- symporter expression and activity: Implications of Na^+/I^- symporter as an imaging reporter gene. *J Nucl Med* 2006;47:182-90.