대한내분비외과학회지 : 제 4 권 제 1 호
Vol. 4, No. 1, June, 2004

□ 원 저 □

갑상선암 조직에서의 Real Time RT-PCR을 이용한 NIS와 Pendrin의 발현연구

가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 외과학교실

남우석 · 서학준 · 김기환 · 김지일 · 성기영 · 안창혁 · 오세정 · 김정수 · 임근우 · 전정수

The Expression of NIS and Pendrin in Thyroid Cancer Tissues with Real Time RT-PCR

Woo Seok Nam, M.D., **Hak Jun Seo,** M.D., **Kee Hwan Kim,** M.D., **Ji Il Kim,** M.D., **Gi Yeong Seong,** M.D., **Chang Hyeok Ahn,** M.D., **Se Jeong Oh,** M.D., **Jeong Soo Kim,** M.D., **Keun Woo Lim,** M.D. and **Jeong Su Jeon,** M.D.

Purpose: It has not been clearly investigated how iodine can be trapped from the extracellular space into thyroid follicular cells, the defective iodide-trapping mechanism appears to be an early and constant feature during oncogenic transformation of thyroid cells. In recent studies, NIS and pendrin are associated with the trapping process. Thus, in order to reveal this uncertain relationship, each of the quantitative expressions of NIS and pendrin in various thyroid tissues were evaluated by real time RT-PCR.
Methods: This study included 63 patients who had undergone thyroidectomy in Uijongbu St. Mary's hospital from Jan. 2000 to Jan. 2003. 13 cases of normal thyroid, 17 cases of hypofunctioning thyroid adenomas, and 33 cases of thyroid cancer were examined. The thyroid cancer group was further divided into high and low risk group according to the AMES score, and the NIS and pendrin levels were compared between the two groups. Real time RT-PCR was conducted with the extracted RNAs, using GAPDH as the control.
Results: As for pendrin, its expression was decreased by 7% in the thyroid adenoma group compared with that of normal thyroid, while there was a 59% decrease in thyroid cancer cases. NIS expression was decreased by 20% in the thyroid adenoma group, and a 40% decrease was found in thyroid cancer group. Due to the impediment of pendrin in both high and low risk group of thyroid cancer, there was a 19% decrease in the high risk group compared with the low risk group. As for the impediment of NIS in the high risk group, an increase of 30% was found. However, no statistical significance was shown (P=0.344 vs P=0.688).
Conclusion: According to this study, it can be inferred that the decrease in the expressions of NIS and pendrin are related to tumorigenesis of thyroid cancer. Also, further research is needed to reveal the cause of genetic transformation, as well as the value of utilization of NIS and pendrin as tumor markers. **(Korean J Endocrine Surg 2004;4:10-15)**

Key Words: NIS, Pendrin, Thyroid cancer
중심 단어: 나트륨-요오드 심포터, 펜드린, 갑상선암

Department of Surgery, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Uijongbu, Korea

서 론

약 100여 년 전부터 요오드대사와 갑상선 질환과의 연관성이 있음이 밝혀지면서 갑상선 질환의 치료를 위한 요오드대사에 대해 많은 연구를 시행하였다. 일반적으로 갑상선세포에서의 갑상선호르몬의 생성을 위해서 다양한 단계의 과정이 필요하다. 이 과정 중 요오드 포획과정은 혈중 요오드를 갑상선조직에 이동시킴으로써 갑상선 호르몬 합성을 시작하게 하는 과정으로 이러한 포획과정의 장애가 대부분의 갑상선질환의 초기에 나타나는 것으로 알려져 왔다.(*1*)

요오드화물은 세포 외 공간으로부터 여포세포 내로의 이동과정은 아직 명확하게 규명되지 않았지만 최근 연구에서 sodium-iodide symporter (NIS)와 pendrin이라고 부르는 두 개의 특정단백질이 요오드 이동 포획 과정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 왔다.(*2*)

NIS는 갑상선여포의 기저 외 측막에 주로 분포하여 세포 외 공간으로부터 여포세포 내로 Na-K ATPase 시스템과 관련하여 능동수송을 담당하는 것으로 추측되며 갑상선 자극

책임저자 : 김정수, 경기도 의정부시 금오동 65-1
㉾ 480-130, 가톨릭대학교 의정부성모병원 외과
Tel: 031-820-3048, Fax: 031-847-2717
E-mail: drbreast@catholic.ac.kr
게재승인일 : 2004년 9월 23일
*본 논문은 2004년 내분비외과학회 춘계 학술대회에서 구연 발표되었음.

Table 1. Primer pair and GAPDH sequences

	PDS	NIS
Primer (forward)	5'-CATCAAGACATATCTCAGTTGGACCT-3'	5'-CCATCCTGGATGACAACTTGG-3'
Housekeeping gene (GAPDH)	5'-CAACAGCCTCAAGATCATCAGC-3'	5'-TTCTAGACGGCAGGTCAGGTC-3'
Primer (reverse)	5'-ACAGTTCCATTGCTGCTGGAT-5'	5'-AAAAACAGACGATCCTCATTGGT-3'

PDS = pendrin; NIS = sodium/iodide symporter.

호르몬에 의해 발현이 증가하며 반면에 요오드 섭취 시 발현이 감소하는 것으로 알려져 있다.(*3*)

Pendred 증후군에 의해 밝혀진 PDS유전자의 산물인 pendrin은 주로 갑상선 여포세포의 첨막에 분포하여 요오드와 염소를 갑상선 교질(colloid)로 이동시켜 갑상선 과산화효소(thyroid peroxidase)에 의한 갑상선호르몬의 유기화(organification)를 용이하게 하는 것으로 추측하고 있다.(*2*)

분화 갑상선암의 경우 일반적으로 갑상선 스캔검사에서 냉결절형태로 진단된다. 이것은 요오드대사의 장애를 추측할 수 있는 것으로 NIS, pendrin과 같은 특정 단백질의 변화에 의한 요오드 포획과정의 장애를 의심할 수 있으며 이러한 요오드 포획과정의 결함은 갑상선암의 발생과정에서 일반적으로 초기에 보일 수 있는 현상으로 보고되고 있다.

이에 저자들은 요오드 포획과정에 관여하는 pendrin과 NIS 발현의 결함이 갑상선암 발생과 관련이 있음을 추측하여 real time RT-PCR을 이용하여 갑상선암과 저기능성 양성 갑상선종 그리고 정상 갑상선 조직에서 발현되는 두 단백질의 정량적 양을 조사하고 상호 비교하였으며 갑상선암에서 고위험군과 저위험군에서의 발현을 비교하여 임상적 의의를 알아보고자 한다.

방 법

1) 연구대상

2000년 1월부터 2003년 1월까지 가톨릭대학교 의정부성모병원 외과에서 갑상선암과 양성갑상선종 진단하에 갑상선절제술을 시행 받은 환자에서 조직을 추출하였다. 갑상선암은 33예, 저기능성 양성 갑상선종은 13예, 정상갑상선 조직은 17예를 대상으로 하였다. 갑상선암 환자의 연령분포는 20세에서 84세(평균 45.4세)였으며 남녀 성비는 7 : 26이었다. 수술 후 절제된 조직의 병리 조직학적 검사에서 33예 모두 유두상 갑상선암으로 진단되었다. 또한 조직학적 검사를 바탕으로 AMES 점수체계에 의해 고위험군은 15예, 저위험군 18예로 분류하였다.

2) 연구방법

조직은 수술장에서 갑상선조직 절제 직후 추출하여 cryotube에 투입한 후 액체질소탱크에 넣어 보관하였다.

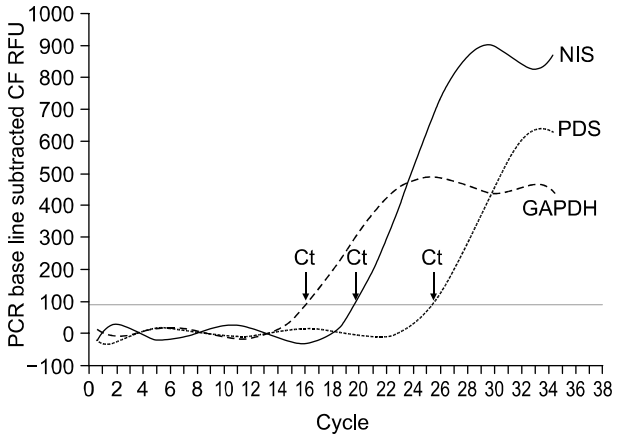

Fig. 1. Amplification plots of the PDS and NIS mRNA and GAPDH gene. Ct = threshold cycle, the point at which the fluorescence rises appreciably above background; NIS = soidum/iodide symporter; PDS = pendrin; GAPDH = GAPDH gene.

추출된 조직에서 mRNA isolation kit를 이용하여 mRNA를 추출하였고, RETRO script kit를 사용하여 cDNA를 합성한 후 SYBR Green®을 이용하여 real time RT-PCR을 실행하였다. 시발체는 실험대상인 펜드린과 NIS 그리고 housekeeper 유전자로 GAPDH를 사용하였다(Table 1). 10×reaction buffer와 10 mM dNTP, Tag DNA polymerase (Boehringer mannheim, Germany®), 50×SYBR green으로 최종 volume 20μl로 실행하였다. PCR은 94°C 1분, 60°C 30초, 72°C 1분, 35회로 동시에 증폭시켰다. Real time machine은 Bio-Rad의 iCycler를 사용하였으며 기저치보다 형광물질의 값이 현저하게 올라가는 threshold cycle의 각각의 평균값을 구하였다(Fig. 1).

3) 연구분석

연구 분석은 갑상선 정상조직, 저기능성 양성 갑상선종, 갑상선암조직에서 측정된 NIS와 pendrin의 threshold cycle과 GAPDH의 threshold cycle의 차이를 구하여(ΔCt) 상대적 비교를 위한 각각의 relative value ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)를 통해 상대적 정량비교를 시행하였다. 또한 갑상선암의 고위험군과 저위험군 간의 NIS와 pendrin 발현 양을 같은 방법으로 측정 비교하였다. 통계적 검정은 비모수검정으로 하였고, P값이 0.05보

Table 2. Pendrin expression in normal, hypofunctioning adenoma and cancer tissues

Sample	PDS Ct	GAP Ct	ΔCt	ΔΔCt	Relative value ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
Normal (n=17)	22.9	16.8	6.1	0	1
Benign (n=13)	22.8	16.6	6.2	0.1	0.93*
Thyroid cancer (n=33)	23.8	16.5	7.3	1.3	0.41†

PDS Ct = average pendrin threshold cycle; GAP Ct = averge GAPDH gene threshold cycle; ΔCt = (avg.PDS Ct-avg.GAP Ct). *P＜0.01, † P＜0.01.

Table 3. NIS expression in normal, hypofunctioning adenoma and cancer tissues

Sample	NIS Ct	GAP Ct	ΔCt	ΔΔCt	Relative value ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
Normal (n=17)	27.4	16.1	11.3	0	1
Benign (n=13)	29.6	18.0	11.6	0.3	0.8*
Thyroid cancer (n=33)	31.3	19.3	12	0.7	0.6†

NIS Ct = average sodium/iodide symporter threshold cycle; GAP Ct = average GAPDH gene threshold cycle; ΔCt = (avg.NIS Ct-avg.GAP Ct). *P＜0.01, † P＜0.01.

다 작을 때 유의한 것으로 간주하였다. 비교대상의 모든 통계는 SPSS통계처리법(Ver. 10)을 이용하여 구하였다.

결 과

1) 정상조직, 저기능성 갑상선종, 갑상선암조직에서의 **pendrin** 발현비교(Table 2)

정상 갑상선조직 17예서의 threshold cycle (Ct)의 평균값은 22.9회, 저기능성 갑상선종 조직 13예에서는 22.8회, 33예의 갑상선암 조직의 경우 23.8회로 나타났다. 이 조직들의 대조군으로 쓰인 GAPDH 유전자의 경우 각각 평균값이 16.8회, 16.6회, 16.5회 결과를 나타내어 각각의 threshold cycle의 차이값(ΔCt)은 6.1회, 6.2회, 7.3회로 계산되었다. 이러한 계산 값을 바탕으로 정상 갑상선 조직의 threshold cycle인 6.1회를 기준으로 relative value ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)를 구하여 정상조직과의 저기능성 갑상선종과 갑상선암을 상대적 정량비교를 시행했을 때 저기능성 갑상선종의 경우 7% 정도의 미미한 pendrin 발현 감소 소견(P＜0.01)이 보인 반면에 갑상선암의 경우에는 정상 갑상선 조직과 비교하여 59%의 급격한 pendrin 발현 감소를 나타냈다(P＜0.01).

Table 4. Pendrin expression between low risk group and high risk group

Sample (n=33)	PDS Ct	GAP Ct	ΔCt	ΔΔCt	Relative value ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
Low risk group (n=18)	24.3	16.2	7.1	0	1
High risk group (n=15)	24.3	16.9	7.4	0.3	0.81*

PDS Ct = average pendrin threshold cycle; GAP Ct = average GAPDH gene threshold cycle; ΔCt = (avg.PDS Ct-avg.GAP Ct) *P=0.344.

2) 정상조직, 저기능성 갑상선종, 갑상선암조직에서의 **NIS** 발현비교(Table 3)

Pendrin의 발현비교와 같은 방법으로 NIS 발현 양을 비교하여 보았다. housekeeper 유전자와의 threshold cycle의 차이값(ΔCt)은 정상조직 11.3회, 저기능성 갑상선종 조직 11.6회, 갑상선암 조직의 경우 12회로 나타났다. 정상조직을 기준으로 relative value를 계산하여 보면 거의 변화가 없었던 pendrin 발현과는 달리 저기능성 갑상선종의 경우 정상 갑상선조직보다 약 20%의 뚜렷한 NIS 발현 감소(P＜0.01)를 나타내었다. 또한 갑상선암의 경우에는 pendrin과 마찬가지로 NIS의 발현이 정상조직보다 약 40% 감소소견을 보였다(P＜0.01).

3) 갑상선암의 고위위험군과 저위위험군 간의 **pendrin** 발현비교(Table 4)

AMES점수체계에 의해 저위험군 18예와 고위험군 15예를 분류하여 pendrin 발현 정도를 비교하였다. Pendrin의 threshold cycle의 평균값은 두 군에서 24.3회로 나타났으나 GAPDH 유전자의 threshold cycle의 평균값이 달라 threshold cycle의 차이값(ΔCt)은 각각 저위험군 7.1회, 고위험군 7.4회의 결과를 보였다. 저위험군에 비해 고위험군에서의 pendrin 발현을 보기 위해 저위험군을 기준으로 relative value를 구해보면 고위험군에서의 pendrin 발현은 저위험군에서보다 약 19%정도 더 감소하는 것으로 나타났으나 통계학적 유의성이 없었다(P=0.344).

4) 갑상선암의 고위위험군과 저위위험군 간의 **NIS** 발현비교(Table 5)

갑상선암의 고위험군과 저위험군간의 NIS 발현 비교에서는 pendrin의 경우와 반대로 고위험군에서 저위험군보다 NIS 발현 양이 대략 30% 정도의 증가소견을 보였으나 통계학적 의의는 없었다(P=0.688).

Table 5. NIS expression between low risk group and high risk group

Sample (n=33)	NIS Ct	GAP Ct	ΔCt	ΔΔCt	Relative value ($2^{-\Delta\Delta Ct}$)
Low risk group (n=18)	31.3	18.7	12.6	0	1
High risk group (n=15)	31.4	19.2	12.2	-0.4	1.3*

NIS Ct = average sodium/iodide symporter threshold cycle; GAP Ct = average GAPDH gene threshold cycle; ΔCt = (avg.NIS Ct-avg.GAP Ct). *P=0.688.

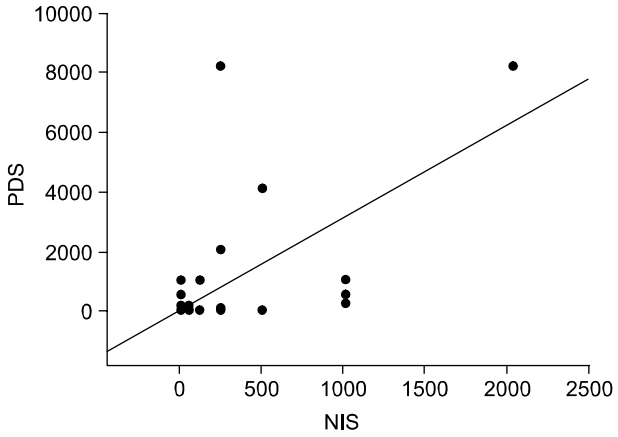

Fig. 2. The correlation analysis between NIS and pendrin expression. NIS = sodium/iodide symporter; PDS = pendrin *r = 0.405.

5) 갑상선암에서의 NIS와 펜드린의 상관관계(Fig. 2)

갑상선암조직에서 발현되는 NIS와 pendrin 발현의 상관관계를 보았다. Pearson 상관계수 0.405로 통계학적 의의가 있었다(P=0.001). 이러한 결과로 갑상선암조직에서 NIS와 pendrin의 발현이 한 유전자의 단독 감소보다는 두 유전자의 발현이 함께 감소하여 요오드 포획과정이 발생함을 추측할 수 있다.

고 찰

갑상선분화암조직의 실험적 연구에서 갑상선세포 내의 요오드 농도 감소 및 타이로글로블린의 감소 , 갑상선 과산화효소의 활동저하, 갑상선호르몬의 생성 감소 등이 갑상선분화암에서 일반적으로 나타나는 것으로 알려져 있다. 이 중 요오드 포획과정의 장애는 정상 갑상선세포에서 암변환과정에 있어 비교적 초기에 일정하게 보이는 현상이다.(*4*) 이러한 요오드 포획을 담당하는 것으로 알려진 두 개의 특정 단백질인 NIS (sodium-iodide symporter)와 pendrin의 역할에 대한 연구를 통해 갑상선세포 내에서의 요오드의 수송과정과 유기화과정 등을 좀 더 명확하게 규명할 수 있게 되었다.(*2,5*)

NIS 단백질은 643개의 아미노산으로 형성되어 있으며 NIS의 유전자는 19q에 위치하여 15개의 axon으로 구성되어 있다. NIS 단백질은 갑상선세포뿐만 아니라 타액선, 뇌하수체, 췌장, 고환, 유방, 위점막, 대장, 난소, 전립선, 심장, 흉선, 담낭, 폐 등에서도 발현하는 것으로 알려져 있다.(*6*)

요오드 포획과정에서 혈중으로부터 포획된 요오드화물은 포획 초기에 대부분 갑상선여포세포의 외측기저막에 축척되는 것으로 알려져 있다.(*2*) 이러한 요오드화물의 축적은 면역화학검사를 통해 갑상선여포세포의 외측기저막에 주로 발현하는 NIS 단백질이 요오드 포획에 관여하는 것을 추측할 수 있어 NIS 단백질이 pendrin보다는 요오드 포획과정의 중요 조절단계로 작용하는 것으로 알려져 있다.(*7*)

혈중 증가된 요오드화물은 Na+/K+ ATPase에 의해 발생한 에너지를 이용하여 갑상선여포세포의 외측 기저막을 통해 나트륨과 함께 요오드화물을 갑상선세포 내로 능동 수송된다. 일반적으로 갑상선세포 내의 요오드 포획의 증가는 갑상선호르몬이 중요한 자극인자로 알려져 있었다. 그런데 최근 연구를 통해 보면 이러한 갑상선자극호르몬 생성 증가시 NIS mRNA와 단백질 발현이 증가되는 것으로 볼 수 있다.(*8*) 또한 다른 연구에서는 항갑상선제의 복용 시 갑상선호르몬 생성감소에 따른 갑상선자극호르몬의 생성 증가로 인한 NIS 단백질의 발현 증가가 보이는 반면에 방사선 요오드의 장기 또는 단기 복용 시 NIS 단백질의 발현감소를 관찰할 수 있었다.(*9*) 따라서 NIS 단백질의 발현과 관련하여 갑상선자극호르몬이 매우 중요한 조절인자로 관여한다는 것을 알 수 있다. 그리고 여포세포의 타이로글로블린이 FRTL-5세포에서 갑상선자극호르몬에 의해 증가된 NIS의 발현을 억제한다는 보고도 있다.(*10*)

선천성 감각신경성 난청과 갑상선종대를 특징으로 보이는 상염색체 열성질환인 Pendred 증후군은 염색체 7q22-q31에 위치한 PDS 유전자에 의해 발생하는 것으로 최근 연구에서 밝혀졌다.(*11*) 이러한 PDS 유전자의 최종 산물인 pendrin은 780개의 아미노산으로 형성된 소수성 당단백질로 NIS와는 달리 나트륨 운반과 무관하게 염소와 함께 요오드화물을 수동 수송하는 것으로 밝혀졌다.(*12*) pendrin은 갑상선에 주로 발현되며 그 외에도 내이(inner ear), 신장, 뇌조직 등에서 발현한다.(*13*)

FRTL-5세포의 연구에서 pendrin은 NIS와는 달리 낮은 농도의 타이로글로블린에 의해 발현이 증가되는 반면 갑상선자극호르몬, 요오드, 인슐린 등에 의해서는 영향을 받지 않는 것으로 결과가 나와 갑상선여포 내의 타이로글로블린이 pendrin 발현에 중요한 조절인자로 보고하였다.(*14,15*)

갑상선질환에서 요오드포획과정의 결함은 포획과정을

담당하는 NIS와 pendrin의 발현장애와 밀접한 관계가 있다. 그리고 이 두 단백질이 갑상선자극호르몬과 타이로글로블린에 의한 다른 경로로 발현이 조절되므로 갑상선질환의 병인에 따라 발현 분포가 서로 다르게 나타날 수 있다. 실제로 갑상선자극호르몬의 증가를 보이는 Graves 병과 과기능성 갑상선종의 경우 갑상선스캔검사에서 요오드포획의 증가소견이 보인다. 이러한 요오드 포획의 증가는 NIS와 pendrin 발현이 동시에 증가되지 않고 다만 갑상선자극호르몬에 의해 영향을 받는 NIS의 발현만 증가시킨다.(*16*)

갑상선스캔검사에서 요오드포획의 장애를 시사하는 저기능성 갑상선종과 갑상선암의 경우에도 저기능성 갑상선종의 경우 갑상선자극호르몬의 감소에 의해 NIS의 발현은 감소하는 반면에 pendrin의 발현은 영향이 없는 것으로 알려져 있다.(*17,18*) 본 연구에서도 NIS의 발현은 정상조직에 비해 약 20%정도 감소한 반면에 pendrin 발현의 감소는 거의 미미하게 보여 pendrin은 갑상선자극호르몬에 거의 영향을 받지 않음을 알 수 있다.

갑상선암의 경우 저기능성 갑상선종과 달리 본 연구에서 NIS와 pendrin의 발현이 정상조직과 비교하여 각각 40%와 59%로 급격하게 감소함을 볼 수가 있었다. 이것은 갑상선암의 경우, 저기능성 갑상선종과 달리 갑상선자극호르몬의 감소뿐만 아니라 pendrin 발현에 영향을 미칠 수 있는 타이로글로블린과 갑상선 과산화효소 등의 결함 등이 동반됨을 추측할 수 있다. 또한 갑상선암의 경우 요오드 포획과정의 장애가 저기능성 갑상선종에 비해 심하게 발생함을 알 수 있다.

또한 이렇게 NIS와 pendrin 발현 감소를 보이는 갑상선암 조직을 본 연구에서는 AMES점수체계에 의해 고위험군과 저위험군으로 나누어 NIS와 pendrin 발현 정도를 비교해 보았다. 고위험군의 경우 저위험군보다 NIS 발현이 30% 증가소견이 보이나 pendrin의 발현은 19% 감소소견을 보인다. 그러나 이 실험결과는 통계학적 의의가 없어 요오드포획과정이 진행성 갑상선암에서 더 특별히 감소한다는 소견을 보일 수는 없는 것으로 생각된다.

결 론

본 연구의 결과로 요오드포획을 담당하는 NIS와 pendrin 단백질의 발현 감소는 정상 갑상선조직에서의 갑상선암 발생에 있어 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었으며 갑상선암의 고위험군과 저위험군에서 발현도의 차이가 없음을 알 수 있었다. 이러한 유전자 변화의 원인 및 유전자 변화과정 등에 대한 연구와 함께 갑상선암표지자로서의 임상적 유용성 등에 대한 대규모의 전향적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1) Trapasso F, Iuliano R, Chiefari E, Arturi F, Stella A, Filettis S, et al. Iodide symporter gene expression in normal and transformed rat thyroid cells. Eur J Endocrinol 1999;140(5):447-51.
2) Nilsson M. Molecular and cellular mechanisms of transepithelial iodide transport in the thyroid. BioFactors 1999;10(2-3): 277-85.
3) Dohan O, De la Vieja A, Paroder V, Riedel C, Artani M, Reed M, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. Endocr Rev 2003;24(1): 48-77.
4) Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Mahe C, Lacroix L, Filetti S, et al. Expression of the sodium/iodide symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3228-34.
5) Bidart JM, Mian C, Lazar V, Russo D, Filetti S, Caillou B, et al. Expression of pendrin and the Pendred Syndrome (PDS) Gene in Human Tyroid Tissues. J Clin Endocrinol Metab 2000;85(5):2028-33.
6) Wapnir IL, Van de Rijn M, Nowel 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(4):1880-8.
7) Mian C, Lacroix L, Alzieu L, Nocera M, Talbot M, Bidart JM, et al. Sodium iodide symporter and pendrin expression in human thyroid tissues. Thyroid 2001;11(9):825-30.
8) Kogai T, Endo T. Saito T, Miyazaki A, Kawaguchi A, Onaya T. Regulation by thyroid-stimulating hormone of sodium/iodide symporter gene expression and protein levels in FRTL-5 cells. Endocrinology 1997;138:2227-32.
9) Eng Ph, Cardona GR, Fang SL, Previti M, Alex S, Carrasco N, et al. Escape from Wolff Chaikoff effect is associated wtih a decrease in tyroid sodium/iodide symporter messenger ribonucleic acid and protein. Endocrinolgy 1999;140:3404-10.
10) Suzuki K, Mori A, Saito J, Moriyma E, Ulhanich L, Kohn LD. Follicular thyroglobulin suppresses iodide uptake by suppressing expression of the sodium/iodide symporter gene. Endocrinology 1999;140:5422-30.
11) Coyle B, Reardon W, Herbrick JA, Tsui LC, Gausden E, Lee J, et al. Molecular analysis of the PDS gene in Pendred syndrome (sensorineural hearing loss and goitre). Hum Mol Genet 1998;7(7):1105-12.
12) Yoshida A, Taniguchi S, Hisatome I, Royaux IE, Green ED, Kohn LD, et al. Pendrin is an iodide-specific apical porter responsible for iodide efflux from thyroid cells. J Clin Endocrinol Metabol 2002;87(7):3356-61.
13) Fugazzola L, Cerutti N, Mannavola D, Vannucchi G, Beck-Peccoz P. The role of pendrin in iodide regulation. Exp Clin

Endocrinol Diabetes 2001;109(1):18-22.
14) Royaux IE, Suzuki K, Mori A, Katoh R, Everett LA, Kohn LD, et al. Pendrin, the protein encoded by the Pendred syndrome gene (PDS), Is an apical porter of iodide in the thyroid and is regulated by thyroglobulin in FRTL-5 Cells. Endocrinology 2000;141(2):839-45.
15) Kohn LD, Suzuki K, Nakazato M, Royaux I, Green D. Effects of thyroglobulin and pendrin on iodide flux through the thyrocyte. Trends Endocrinol Metab 2001;12(1):10-6.
16) Russo D, Bulotta S, Bruno R, Arturi F, Giannasio P, Derwahl M, et al. Sodium/iodide symporter (NIS) and pendrin are expressed differently in hot and cold nodules of thyroid toxic multinodular goiter. Eur J Endocrinol 2001;145:591-97.
17) Porra V, Bernier-Valentin F, Trouttet-Masson S, Berger- Dutrieux N, Peix JL, Perrin A, et al. Characterization and semiquantitative analyses of pendrin expressed in normal and tumoral human thyroid tissues. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(4): 1700-07.
18) Kondo T, Nakamura N, Suzuki K, Murata SI, Muramatsu A, Kawaoi A. Expression of human pendrin in diseased thyroids. J Histochem Cytochem 2003;51(2):167-73.