

알파리포산에 의한 정상 쥐 갑상선 세포주 FRTL-5의 요오드 섭취능 감소

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과¹, 메모리얼 슬론 케터링 암센터 부설 연구소²

임지혜¹, 김태웅¹, Sergio Ruiz-Llorente², 김원규¹, 한지민¹, 전민지¹, 김원배¹, 송영기¹

Alpha-Lipoic Acid Decreases Iodine Uptake in the Rat Thyroid Cell Line FRTL-5

Ji Hye Yim, MD¹, Tae Yong Kim, MD, PhD¹, Sergio Ruiz-Llorente, PhD², Won Gu Kim, MD, PhD¹, Ji Min Han, MD¹, Min Ji Jeon, MD¹, Won Bae Kim, MD, PhD¹ and Young Kee Shong, MD, PhD¹

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine¹, Seoul, Korea, Human Oncology and Pathogenesis Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center², New York, NY, USA

Background and Objectives: Alpha-lipoic acid (ALA) is a naturally occurring fatty acid with strong antioxidant properties that exerts protective effects against harmful free radical damage. The aim of the present study was to assess the effect of ALA on iodine uptake and expression of sodium iodine symporter (NIS) using FRTL-5 cells. **Materials and Methods:** Cells were treated with ALA for various time and doses, in the presence or absence of thyrotropin (TSH). Cell viability assay, iodine uptake assay and NIS promoter activity assay were performed. **Results:** ALA increased NIS promoter activity. It showed an additive effect when concomitantly added with TSH. After 48 hours of incubation with ALA in the presence or absence of TSH, there was no difference in iodine uptake according to doses of ALA. After 72 hours of incubation with ALA and TSH, ALA decreased iodine uptake in dose-dependent way. **Conclusion:** ALA induced NIS gene transcription of FRTL-5, but suppressed iodine uptake in the presence of TSH. ALA may suppress iodine uptake through effect for post-translation stage of NIS protein.

Key Words: Thyroid, Alpha-lipoic acid, Sodium iodine symporter

서론

갑상선암은 가장 흔한 내분비 악성 종양으로, 갑상선전절제술로 암 조직을 제거하고 남아있는 미세 전이 병소에 대해 방사성요오드를 투여하는 초치료로 비교적 좋은 예후를 가진다.¹⁻³⁾ 하지만, 예후가 양호한 분화 갑상선암이라고 하더라도 약 15-20% 정도의 환자는 초치료 후에 재발이 발견되고, 이 경우에 약 1/3에서 분화도가 떨어져서 sodium iodide symporter (NIS)의 발현이 더욱 감소하고 이로 인해서 방사성요오드 치료의

효과가 떨어진다.⁴⁾ 이러한 탈분화를 극복하는 분화 유도제는 방사성요오드 치료 효과를 향상시켜 치료에 이용될 가능성이 있다. Retinoic acid, histone deacetylase (HDAC) inhibitor와 de-methylating agent 등, 여러 분화 유도제가 갑상선암 세포에서 NIS 발현을 증가시킨다고 보고되었으나, 현재까지 임상에서 이용될 정도로 충분한 효과를 보인 연구는 없었다.⁵⁻¹⁰⁾

알파리포산(alpha-lipoic acid, ALA)은 강력한 항산화제이자,¹¹⁾ 에너지 대사에 있어서 조효소로 알려져 있다.¹²⁾ ALA는 1950년대 사용되기 시작하여, 수많은 질환에 대해 임상 연구가 이뤄진 바 있으며, 이미 인체에

논문접수일: 2011년 9월 8일 / 심사(수정)일: 2012년 2월 27일 / 심사완료일: 2012년 3월 7일

교신저자: 김태웅, 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, ☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내분비-대사 내과

Tel: 02-3010-3249, Fax: 02-3010-6962, E-mail: tykim@amc.seoul.kr

이 논문은 2010년 대한갑상선학회 일성연구상 연구비에 의하여 수행되었음.

서 안전성이 확인되어 있다.^{13,14)} 또한 비타민 D와 함께 백혈병 세포 모델에서 암세포 분화도를 개선하는 효과가 있음이 연구된 바 있다.¹⁵⁾ 현재까지 갑상선암 분야에서 ALA를 이용한 분화 유도에 대해서는 연구가 된 바가 없으며, 특히 갑상선암 세포 및 정상 갑상선 세포에서 ALA 처리 후 NIS 발현 및 요오드 섭취능에 있어서 어떤 변화가 있을 지에 대해서는 연구된 바가 없었다.

본 연구는 암 세포에서 분화를 유도하는 것으로 생각되는 ALA를 정상 갑상선 세포주인 FRTL-5 세포에 적용하여 NIS 발현 및 요오드 섭취능에 대한 영향을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

연구 재료

본 실험에 사용된 ALA, 고순도의 정제된 우형 갑상선자극호르몬(TSH), 인슐린, 코르티솔, 소마토스타틴, 트란스페린, glycyl-L-histidyl-L-lysine 아세트산염(GHL)의 6가지 호르몬과 Coon's modified F-12 nutrient mixture는 Sigma-Aldrich사(St. Louis, MO, USA) 제품을 사용하였다. 세포 배양에 필요한 열불활성화된 우혈청, 비필수아미노산, 5% 트립신 용액, 인산염 완충 용액(PBS), penicillin-streptomycin계 항생제는 Gibco사(Grand Island, NY, USA)에서 구입하였고, Cell Counting Kit-8 (CCK-8)은 Dojindo Laboratories (Kumamoto, Japan)에서 구입하였다. 그 외에 사용된 모든 재료들은 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)에서 구입하였다.

세포 배양

Coon's modified F-12 배지에 열불활성화된 5% 우혈청, 1 mM non-essential amino acid, TSH (10 mU/ml), 인슐린(10 μ g/ml), 코르티솔(0.4 ng/ml), 소마토스타틴(10 ng/ml), 트란스페린(5 μ g/ml), GHL (10 ng/ml) 등의 6가지 호르몬 혼합체를 첨가하여 만든 배양액(6H 배양액)에 FRTL-5 세포주(Interthyr Research Foundation, Baltimore, MD, USA)를 배양하였다. FRTL-5는 갑상선 세포주의 모든 특징을 잘 유지하고 있는 세포주이다. 성장 배가 시간은 TSH를 추가할 경우 36 \pm 6시간이며, TSH가 포함되지 않은 배지에서 자라지 않지만 10일 이상 생존한다. 배지는 새로운 배양액으로 2-3일 간격으로 교환하였고, 세포를 5-7일 마다 계대배양하였으며, 5% CO₂, 37°C 항온 배양기에서 배양하였다. 요오드 섭취능 실험에서 ALA 처리 전 5일 동안 FRTL-5 세포를 TSH와 인슐린이 없는 배양액(4H 배

양액)에서 배양하였다.

세포 생존 분석(Cell viability assay)

ALA가 세포 생존에 미치는 영향을 확인하기 위해서 24 우물판에 세포를 분주하고 2일 후에 정해진 농도의 ALA가 포함된 6H 배양액으로 갈아주고 24-48시간 동안 세포 배양기에서 배양하였다. CCK-8을 이용한 발색 분석법은 배양액을 제거하고 PBS 용액으로 2번 세척한 후 CCK-8의 농도가 10%가 되도록 배양액과 희석하여 각 우물당 400 μ l씩 첨가하였다. 세포 배양기에서 1-2시간 동안 배양한 후, 세포의 탈수소효소의 활성도에 의한 formazan 염료 발색을 측정하기 위해 Spectra-Max (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA) Microplate 분광 광도계에서 450 nm의 파장으로 흡광도를 측정하였다.

요오드 섭취능 측정

요오드 섭취능의 측정은 Pekary 등¹⁶⁾에 의해 기술된 방법을 일부 변형하여 측정하였고, ¹²⁵I-iodine는 PerkinElmer (Waltham, MA, USA)에서 구입하였다. FRTL-5 세포를 24 우물판에 분주하고, 48시간 동안 배양한 후에 4H 배양액으로 갈아주고 5일간 세포 배양기에서 배양하였다. 이후 정해진 농도의 ALA가 포함된 4H 배양액과 4H에 TSH (100 mU/ml)를 첨가한 배양액을 처리하여 각각 48시간과 72시간 배양하였다. 이후 세포는 buffered Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS)으로 세척하고, 500 μ l의 HBSS에 10 μ M의 NaI와 0.1 μ Ci Na ¹²⁵I를 추가한 용액으로 1시간 동안 37°C에서 5% CO₂배양기에서 배양하였다. NIS를 통한 세포 내 요오드 섭취능을 평가하기 위해서 100 μ M KClO₄로 NIS를 억제한 후에 측정된 요오드 섭취능으로 보정하였다. 세포는 차가운 PBS로 빠르게 세척하였으며 1 M NaOH 용액 500 μ l를 넣어서 37°C에서 5% CO₂배양기에서 30분 동안 반응시킨 후에 감마카운터로 측정하였다.

Reporter gene 제작과 promoter activity assay

NIS promoter 제작을 위해, *NheI* (5'-ctagctagctgggatt-aaaaggcatgagc-3') and *XhoI* sites (5'-ccgtctgaggagacaggtgactcggt-3')를 가지고 있는 primer를 사용해 쥐 NIS promoter의 DNA fragment를 증폭하였고, 이를 pGL3-basic vector (Promega, Mannheim, Germany)로 삽입하였다.

FRTL-5 세포는 24 우물판에 분주하고 90-95% 군집을 이루도록 배양한 후에 Lipofectamine 2000을 이용하

여 Renilla luciferase vector (5 ng)를 transfection하고, the pGL3-NIS promoter-reporter plasmid (200 ng) 또는 pGL3-basic vector를 가지고 co-transfection하였다. Transfection 후 300 μ M ALA가 포함된 4H 배양액과 4H에 TSH (10 mU/ml)를 첨가한 배양액을 처리하여 24시간 동안 배양하였다. Promoter 활성도는 Dual Luciferase Reporter Assay System (Promega, Mannheim, Germany)를 사용하여 측정하였다.

통계 분석

실험 결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였다. 실험군 간 차이에 대한 통계적 유의성 분석은 Mann-Whitney 분석을 이용하였으며, p 값은 0.05 이하인 경우를 통계적으로 의미 있는 것으로 정의하였다. 통계 분석은 SPSS version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

결 과

FRTL-5 세포 증식에 대한 ALA의 농도별 영향

1000 μ M의 고용량을 제외하고 ALA 농도의 증가에 따른 FRTL-5 세포의 증식 억제는 관찰되지 않았으며, 이는 ALA 처리 후 24시간, 48시간 결과에서 모두 동일하였다. 1000 μ M ALA에서는 처리 후 24시간에 45%, 48시간에 35%의 세포 증식억제가 관찰되었다(Fig. 1).

FRTL-5 세포에서 ALA에 의한 NIS 전사의 변화

ALA에 의한 요오드 섭취능의 변화가 NIS gene 전사

단계의 변화인지 확인하기 위하여, pGL3-NIS promoter-reporter plasmid를 제작하여 promoter activity assay를 시행하였다. pGL3-basic vector는 대조군으로 사용되었다. FRTL-5 세포에서 ALA 처리 한 경우 NIS promoter의 활성도가 증가함을 확인 할 수 있었고, 4H 배양액에 TSH 처리한 세포군과 처리하지 않은 세포군 모두에서 NIS promoter의 활성도가 증가하였다(Fig. 2).

ALA에 의한 FRTL-5 세포의 요오드 섭취능 변화

FRTL-5 세포는 기저 상태에서 TSH의 조절 하에 NIS를 발현하고, 이를 통해 요오드를 세포 내로 섭취한다. ALA에 의해 NIS를 통한 요오드 섭취능의 변화가 발생하는지 확인하기 위하여 농도별 ALA 처리를 하기 전 5일 간 4H 배양액에서 FRTL-5 세포를 배양하였다. TSH 조절 하에 NIS 발현에 ALA 영향을 확인하기 위해서 100, 500 μ M 농도의 ALA를 포함한 4H 배양액과 4H에 TSH (100 mU/ml)를 첨가한 배양액을 처리하였다. ALA 처리 48시간 째 시행한 요오드 섭취능 검사에서 ALA 농도에 따른 요오드 섭취능에 있어서 차이는 보이지 않았으며, 이는 TSH 처리한 세포군과 처리하지 않은 세포군 모두에서 동일하였다(Fig. 3A). ALA 처리 72시간 째 시행한 요오드 섭취능 검사에서는 TSH를 처리하지 않은 세포군에서는 ALA 농도에 따른 요오드 섭취능의 차이를 보이지 않았지만, TSH를 처리한 군에서는 대조군에 비해 ALA를 처리한 군에서 용량 의존적인 요오드 섭취능의 감소가 관찰되었다(Fig. 3B).

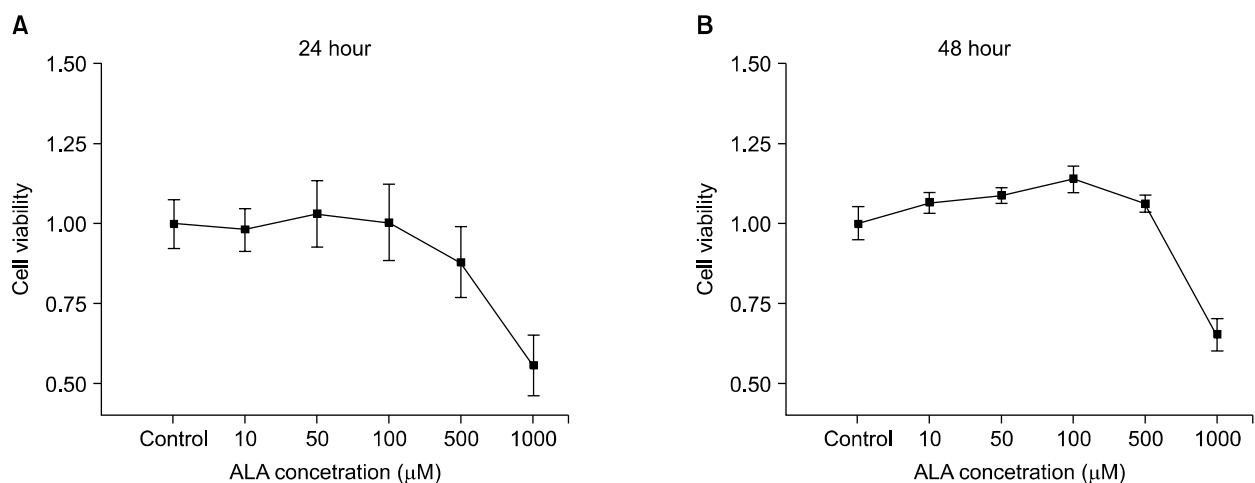


Fig. 1. α -lipoic acid (ALA) effect on FRTL-5 proliferation and survival FRTL-5 cells were grown in 6H medium. They were treated with increasing doses of ALA (0–1000 μ M), and 24 hour (A) and 48 hour (B) later, the cell survival was determined using Cell Counting Kit-8. ALA: α -lipoic acid.

고 찰

본 연구에서는 ALA가 FRTL-5 세포의 증식과 생존에 대한 영향 없이, 요오드 섭취를 감소 시켰다. ALA는 NIS gene promoter activity를 증가 시킴에도 불구하고

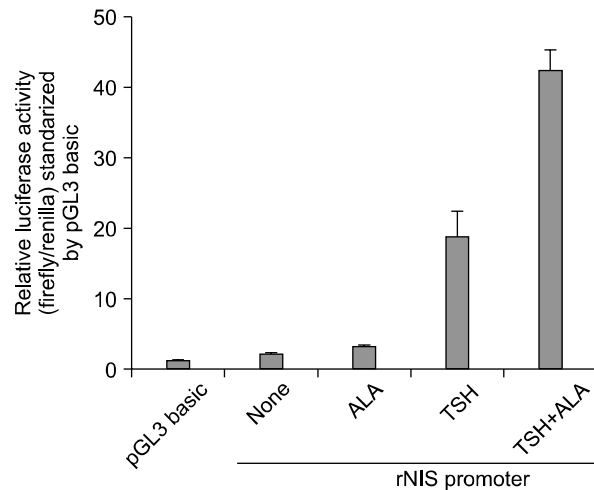


Fig. 2. Effect of ALA on NIS gene promoter activity in FRTL-5 cells. Cells were co-transfected with Renilla luciferase plasmids and a pGL3-NIS promoter-reporter plasmid or pGL3-basic vector (control). After incubating overnight, cells were exposed to the 300 μ M ALA for 24 h, and the promoter activity of NIS was assessed by Dual Luciferase assay as described in Materials and Methods. NIS promoter activity was normalized to Renilla fluorescence and presented relative to the activity of pGL3-basic.

고, 3일째 시행한 요오드 섭취능 실험에서 TSH 존재 하에 ALA 농도 증가에 따라, 요오드 섭취능의 감소를 보였다.

갑상선암 세포에서는 정상 갑상선에 비해서 NIS와 같은 요오드 대사와 관련된 유전자의 발현이 떨어져 있어, 요오드 섭취능은 감소되어 있고, 이를 극복하기 위해서 방사성요오드 치료 시에는 TSH를 최대한 높이고, 세포 내 요오드를 줄이는 전처치를 하여 그 효과를 높이려는 노력을 하고 있다.¹⁷⁾ 갑상선암에서 세포의 탈분화를 막고 NIS의 발현을 증가시키는 분화 유도제는 방사성요오드 치료 효과를 향상시킬 수 있기에 지속적인 연구가 이뤄지고 있다. 1990년대 말 isotretinoin이 처음으로 전이 갑상선암 환자의 방사성요오드 치료 시 분화 유도를 위해 연구된 이후 여러 임상 연구가 시행되었다.^{6,18,19)} 소규모 연구에서 갑상선글로불린의 감소를 보이는 등 약간의 치료 효과를 보인다고 발표되었으나, 병변의 크기에 비해서 치료 효과가 미약하여 임상적인 적용에는 제한점이 있었다.

본 연구는 ALA가 FRTL-5 세포에서 NIS gene promoter activity를 증가시킴을 확인하였다. NIS는 TSH에 반응하여 전사 단계 및 post-translation 단계에서 상향 조절됨이 알려져 있다. 즉, NIS promoter와 upstream enhancer를 자극하고,²⁰⁻²²⁾ NIS protein의 반감기를 증가시키며, NIS의 세포막으로의 이동을 자극한다.²³⁾ NIS 발현은 TSH 자극 후 36시간 이내 최대치에 도달하는데 반해, 요오드 섭취능의 증가에는 더 오랜 시간이 필요하다.²⁴⁾ 본 연구에서 NIS gene 발현이 ALA

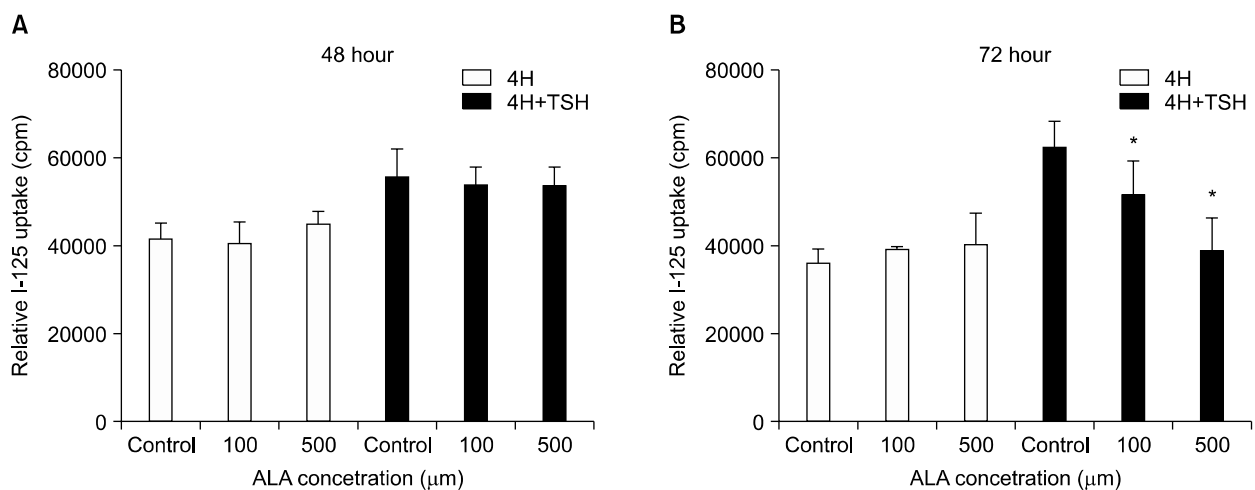


Fig. 3. Measurements of 125 I-uptake in α -lipoic acid treated FRTL-5 cells. After 48 (A) and 72 (B) hours of incubation with ALA in the presence or absence of TSH, iodide uptake was measured by gamma counter after incubation of cells in 0.1 μ Ci Na 125 I for 1 hour. *Significant difference from data of control ($p < 0.05$). 4H: media with cortisol (0.4 ng/ml), somatostatin (10 ng/ml), transferrin (5 μ g/ml), GHL (10 ng/ml).

와 TSH 이중처리 시 의미 있게 증가하였으나, 48시간째 시행한 요오드 섭취능 검사 상 ALA 농도 별로 섭취능에 차이가 없는 현상은 ALA로 인해 증가된 NIS gene 발현이 실제 요오드 섭취능 증가로 연결되기까지 시간이 필요하기 때문일 것이다.

72시간째 시행한 요오드 섭취능 실험에서 TSH 존재 하에 ALA 처리에 의해 NIS gene 발현이 증가함에도 불구하고, 요오드 섭취능은 용량 의존적으로 감소하였다. 특히 ALA 500 μM 처리 시 TSH로 인한 NIS 자극 효과가 없는 상태와 같은 정도의 요오드 섭취만을 보였다. TSH는 NIS 단백질의 반감기를 3일에서 5일로 증가시키는 것으로 알려져 있다.²³⁾ ALA 처리 시 NIS gene 발현은 증가하지만, 실제 요오드 섭취능은 용량 의존적으로 감소하여 500 μM 처리 시에는 TSH의 NIS 단백질에 대한 효과를 없애는 정도에 도달한다는 것을 알 수 있었다. 즉, ALA가 NIS 조절의 post-translation 단계에서 주로 작용하여 TSH에 의한 NIS protein의 반감기 증가 또는, NIS의 세포막으로의 이동을 억제한다는 것을 알 수 있었다.

비록 세포 실험이기는 하지만, 본 연구는 ALA가 정상 갑상선 세포인 FRTL-5 세포에서 TSH와 함께 NIS 발현을 조절하는데 관여할 수 있음을 처음으로 확인하였다. ALA는 TSH 존재 하에서 NIS gene 발현을 증가시키는 반면에, 세포 내 요오드 섭취는 억제하였으며, 이는 용량 의존적이었다. 향후, ALA의 갑상선암 세포에서 요오드 섭취에 대한 작용과 비교하여 세포 내 요오드 섭취에 있어서 ALA의 보다 명확한 작용 기전을 확인하는 연구가 필요할 것이다.

결 론

ALA는 TSH 존재 하에서 NIS gene 발현을 증가시키는 반면에, 세포 내 요오드 섭취는 억제하였으며, 이는 용량 의존적이었다. ALA는 NIS 조절의 post-translation 단계에서 주로 작용하여 요오드 섭취를 억제한다.

중심 단어: 갑상선, 알파리포산, 나트륨-요오드 공동운반체.

References

- 1) Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 1996;5(1):43-63.
- 2) Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid

- cancer. *Am J Med* 1994;97(5):418-28.
- 3) Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005;46 Suppl 1:28S-37S.
- 4) Goretzki PE, Simon D, Frilling A, Witte J, Reiners C, Grussendorf M, et al. Surgical reintervention for differentiated thyroid cancer. *Br J Surg* 1993;80(8):1009-12.
- 5) Schmutzler C, Winzer R, Meissner-Weigl J, Kohrle J. Retinoic acid increases sodium/iodide symporter mRNA levels in human thyroid cancer cell lines and suppresses expression of functional symporter in nontransformed FRTL-5 rat thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;240(3):832-8.
- 6) Simon D, Koehle J, Reiners C, Boerner AR, Schmutzler C, Mainz K, et al. Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1998;22(6):569-74.
- 7) Zarnegar R, Brunaud L, Kanauchi H, Wong M, Fung M, Ginzinger D, et al. Increasing the effectiveness of radioactive iodine therapy in the treatment of thyroid cancer using Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor. *Surgery* 2002;132(6):984-90; discussion 90.
- 8) Venkataraman GM, Yatin M, Marcinek R, Ain KB. Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na⁺/I⁻symporter gene methylation status. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(7):2449-57.
- 9) Kogai T, Kanamoto Y, Che LH, Taki K, Moatamed F, Schultz JJ, et al. Systemic retinoic acid treatment induces sodium/iodide symporter expression and radioiodide uptake in mouse breast cancer models. *Cancer Res* 2004;64(1):415-22.
- 10) Kim WG, Kim EY, Kim TY, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, et al. Redifferentiation therapy with 13-cis retinoic acids in radioiodine-resistant thyroid cancer. *Endocr J* 2009;56(1):105-12.
- 11) Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19(2):227-50.
- 12) Kim MS, Park JY, Namkoong C, Jang PG, Ryu JW, Song HS, et al. Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2004;10(7):727-33.
- 13) Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care* 1999;22(8):1296-301.
- 14) Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006;29(11):2365-70.
- 15) Sokoloski JA, Hodnick WF, Mayne ST, Cinquina C, Kim CS, Sartorelli AC. Induction of the differentiation of HL-60 promyelocytic leukemia cells by vitamin E and other antioxidants in combination with low levels of vitamin D3: possible relationship to NF-κappaB. *Leukemia* 1997;11(9):1546-53.
- 16) Pekary AE, Hershtman JM. Tumor necrosis factor, ceramide, transforming growth factor-beta1, and aging reduce Na⁺/I⁻symporter messenger ribonucleic acid levels in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1998;139(2):703-12.

- 17) Espadinha C, Santos JR, Sobrinho LG, Bugalho MJ. Expression of iodine metabolism genes in human thyroid tissues: evidence for age and BRAFV600E mutation dependency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70(4):629-35.
- 18) Gruning T, Tiepolt C, Zophel K, Bredow J, Kropp J, Franke WG. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer--does it hold its promise? *Eur J Endocrinol* 2003;148(4):395-402.
- 19) Grunwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Otte R, Fimmers R, et al. Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998;39(11):1903-6.
- 20) Endo T, Kaneshige M, Nakazato M, Ohmori M, Harii N, Onaya T. Thyroid transcription factor-1 activates the promoter activity of rat thyroid Na⁺/I⁻ symporter gene. *Mol Endocrinol* 1997;11(11):1747-55.
- 21) Ohmori M, Endo T, Harii N, Onaya T. A novel thyroid transcription factor is essential for thyrotropin-induced up-regulation of Na⁺/I⁻ symporter gene expression. *Mol Endocrinol* 1998;12(5):727-36.
- 22) Ohno M, Zannini M, Levy O, Carrasco N, di Lauro R. The paired-domain transcription factor Pax8 binds to the upstream enhancer of the rat sodium/iodide symporter gene and participates in both thyroid-specific and cyclic-AMP-dependent transcription. *Mol Cell Biol* 1999;19(3):2051-60.
- 23) Riedel C, Levy O, Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter by thyrotropin. *J Biol Chem* 2001;276(24):21458-63.
- 24) 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(6):2227-32.