

유방암 조직의 Sodium/iodide Symporter (NIS) 발현과 연관된 인자에 관한 연구

전남대학교 의과대학 외과학교실

최 명 숙 · 윤 정 한 · 제갈 영 종

Factors Associated with Expression of Sodium/iodide Symporter (NIS) mRNA in Breast Cancer

Myeong Sook Choi, Jung Han Yoon and Young Jong Jaegal

Department of Surgery, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Purpose: Cells of mammary gland as well as breast cancer uptake iodide through sodium/iodide symporter (NIS). The pathophysiologic importance of NIS is not evaluated well. The purpose of this study is to find relationships between the expression of NIS and other findings of breast cancer including ER, PR, C-erbB2, topoisomerase IIa, p53, and histologic grade of breast cancer.

Methods: Fresh frozen specimens from 21 female breast cancer patients (mean age 50 ± 13 years) with breast cancer were examined by RT-PCR for NIS mRNA. Immunohistochemical staining for ER, PR, C-erb B2, topoisomerase IIa and p53. Staging and degree of differentiation of cancer cells were also performed to evaluate the biological behavior of breast cancer.

Results: NIS mRNA was expressed in 90% of the evaluated breast cancer tissues. The mean semiquantitative value of NIS mRNA in PR positive group was 2.02 ± 0.35 , which was higher than that of PR negative group (1.11 ± 0.18 ; $P=0.001$). ER positive group showed higher value of NIS mRNA (2.02 ± 0.35) than ER negative group (1.19 ± 0.63 ; $P=0.002$). In addition, NIS mRNA values was significantly different according to differentiation of cancer cells (well differentiated type, 2.20 ± 0.37 vs. less differentiated type, 1.39 ± 0.63 , $P=0.01$). However, there was no significant association between NIS mRNA levels and the other biologic characteristics such as C-erb B2, topoisomerase IIa, and p53.

Conclusion: The results showed that the expression of NIS in breast cancer may be associated with the presence of PR and ER as well as the degree of differentiation of breast cancer cells. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2003;6:81-86)

Key Words: Breast cancer, Sodium/iodide symporter (NIS)
중심 단어: 유방암, NIS

서 론

분화갑상선암 세포를 포함한 분화된 갑상선세포는 Sodium/iodide (Na^+/I^-) symporter (이하 NIS)를 통해 옥소를 섭취하기 때문에 방사성옥소를 이용한 내부방사선치료가 가능하다.(1) 갑상선세포에서 NIS는 기저측면(basolateral surface)의 세포막에 발현되어,(2,3) Na 농도 구배에 따라 옥소를 세포내에 농축시킨다.(4,5) 유방조직에도 옥소가 축적된다는 사실이 40여년 전부터 알려져 있으며,(6) 갑상선보다는 약하지만 수유기 여성의 유방조직에는 혈중 농도의 6~15배까지도 옥소가 농축된다. 최근에는 유방조직에서 NIS이 발현되고,(7-9) NIS의 활동성은 프로락틴에 의해서 증가된다고 보고되었다.(10,11) 그러나 유방암 조직에서 발현되는 NIS가 어떤 의미를 갖는지에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다. 따라서 본 연구에서는 유방암 조직에서 RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction)법에 의해 NIS 발현을 반정량적으로 분석하고, 이와 관련된 인자를 찾아보고자 동일 조직에서 estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), C-erbB2, topoisomerase IIa 및 p53 등에 대한 조직면역화학염색을 시행하여 NIS 발현과의 상관성을 비교하여 보았다.

방 법

1) 대상

대상은 유방암 수술을 받은 21명(모두 여자, 평균연령 50 ± 13 세)에서 얻은 침윤성 유방암 조직 21예이었다. 유방

책임저자 : 윤정한, 광주광역시 동구 학 1동 8번지

☎ 501-746, 전남대학교 의과대학 외과학교실

Tel: 062-220-6456, Fax: 062-227-1635

E-mail: jhyoon@jnu.ac.kr

접수일 : 2003년 5월 27일, 게재승인일 : 2003년 6월 23일

암 환자 21명의 평균 연령은 50 ± 13 세로서, 이중 13명은 폐경 전이었으며, 8명은 폐경 후였다. 환자들의 병기는 병기 1: 1명, 병기 2: 14명 병기 3: 6명이었으며, 분화도는 grade I: 4명, grade II: 13명, grade III: 4명이었다(Table 1).

2) 방법

(1) 유방암 조직에서 RNA 추출: 채취한 조직을 Eppendorf tube에 담아 1 ml의 RNA STAT-60용액(Tel-test "B" Inc., USA)을 더해 고초음파와 미세분쇄기로 균질화하고 chloroform, isopropanol과 75% 에탄올을 이용해 RNA를 추출하였다. 추출한 RNA는 분광광도계(spectrophotometer)를 이용해 정량하였다.

(2) NIS mRNA의 역전사 중합효소반응: 추출된 mRNA (2 μ l)를 70°C에서 70분간 가열하여 RNA의 변성반응을 일으킨 후 얼음에서 2분간 방치한 뒤 5 \times 반응 완충용액 5 μ l, 10 mM dNTP 1.25 μ l, 100 mM DTT 2.5 μ l, RNasin 0.5 μ l, MMLV 1 μ l를 5% 포도당액과 혼합하여 전체 용적을 25 μ l로 하였다. 42°C에서 1시간 동안 항온 반응하여 cDNA를 합성한 후 72°C에서 10분간 가열하여 남은 역전사효소를

불활성시키고 이후 냉장 보관하였다.

역전사 반응이 끝난 cDNA 5 μ l에 PCR 반응시약 10 \times 완충용액 5 μ l, dNTP 1 μ l, 5' primer 1 μ l (30 pmol/ μ l), 3' primer 1 μ l (30 pmol/ μ l), Taq DNA polymerase 1 μ l를 넣고 증류수로 총 50 μ l로 만든 뒤 PCR SYSTEM (GemAmp PCR system 9600, Perkin Elmer, USA)을 이용하여 중합효소반응을 시행하였다.

증폭 프로그램은 94°C에서 5분간 전처리 후 94°C에서 30초, 60°C에서 30초간 결합반응(annealing)을 유도하여 72°C에서 1분 동안 연장반응(extention)이 일어나도록 하였으며 마지막으로 72°C에서 10분 동안 Postextention을 시행하였다. 본 PCR은 Nested PCR로 PCR을 2회 시행하였다. 각 반응 횟수는 β -actin은 35회, NIS에 대해서는 첫 번째 PCR은 35회, 두 번째 PCR은 30회 실시하였다.

증폭된 PCR 생성물을 확인하기 위해 중합효소 연쇄반응이 끝난 DNA를 0.5 \times TBE (tris-boric EDTA)전기영동 완충액과 1.8% agarose gel에 전기영동한 뒤 ethidium bromide로 염색하여 자외선 투사기에서 band를 확인한 후 density를 구하였다(Fig. 1). 이 실험에 사용한 primer의 염기서열은 다음과 같다.

β -actinF1 5'to 3' CAA GAG ATG GCC ACG GCT GCT
 β -actinR1 5'to 3' TCC TTC TGC ATC CTG TCG GCA
 hNIS F1 5'to 3' TAC CTG GAG ATG CGC TTC AG
 hNIS R1 5'to 3' ACA TGA CGA TGC CAC AGC AG
 hNIS F2 5'to 3' GCC CTC ATC CTG AAC CAA GTG

Table 1. Demography of 21 female patients with breast cancer

| No. | Age | Menopause status | Histologic grade | TNM stage | | |
|-----|-----|------------------|------------------|-----------|----|----|
| | | | | T | N | M |
| 1 | 30 | Pre-menopause | III | T2 | N0 | M0 |
| 2 | 34 | Pre-menopause | II | T2 | N1 | M0 |
| 3 | 39 | Pre-menopause | II | T2 | N0 | M0 |
| 4 | 40 | Pre-menopause | II | T3 | N1 | M0 |
| 5 | 40 | Pre-menopause | III | T3 | N1 | M0 |
| 6 | 41 | Pre-menopause | I | T2 | N2 | M0 |
| 7 | 43 | Pre-menopause | III | T2 | N0 | M0 |
| 8 | 44 | Pre-menopause | II | T2 | N1 | M0 |
| 9 | 47 | Pre-menopause | II | T3 | N2 | M0 |
| 10 | 48 | Pre-menopause | II | T2 | N2 | M0 |
| 11 | 48 | Pre-menopause | II | T2 | N1 | M0 |
| 12 | 51 | Pre-menopause | III | T2 | N0 | M0 |
| 13 | 54 | Pre-menopause | II | T2 | N1 | M0 |
| 14 | 46 | Post-menopause | I | T1 | N0 | M0 |
| 15 | 56 | Post-menopause | II | T2 | N0 | M0 |
| 16 | 56 | Post-menopause | I | T2 | N1 | M0 |
| 17 | 59 | Post-menopause | II | T2 | N1 | M0 |
| 18 | 62 | Post-menopause | II | T2 | N0 | M0 |
| 19 | 64 | Post-menopause | II | T3 | N2 | M0 |
| 20 | 65 | Post-menopause | II | T2 | N0 | M0 |
| 21 | 89 | Post-menopause | I | T2 | N0 | M0 |

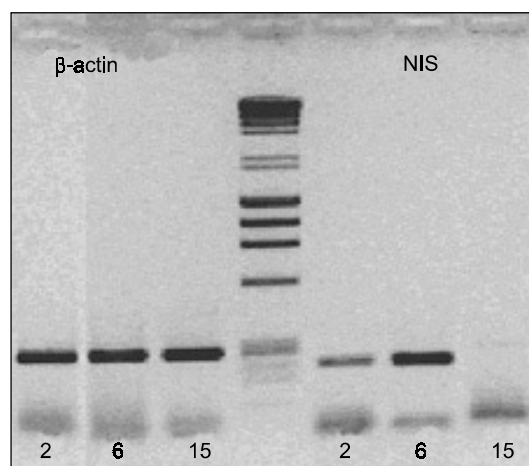


Fig. 1. Expression of sodium/iodide symporter (NIS) in breast cancer tissues of 2nd, 6th, and 15th patients. See Tables 1 and 2 for demographic characteristics of patients. Total RNA was isolated from breast tissues and subjected to RT-PCR amplification using primers specific to human NIS. Beta-actin was used as an internal RNA control. The expected size of NIS was 454 bp.

hNIS F2 5'to 3' TGA TCC GGG AGT GGT TCT G

(3) **면역조직화학적 염색:** 유방암 조직에서 ER, PR, C-erbB2, topoisomerase IIa 및 p53 등에 대한 조직면역화학 염색을 시행하였다. 10% 중성포르말린에 고정 후 제작된 파라핀 포매피로부터 4 μ m 두께의 연속절편을 만들고 이를 Probe-on 슬라이드에 부착 건조시켜 이용하고 전 염색 과정은 Microprobe Immuno/DNA 염색기(Biomed, USA)를 이용하여 시행하였다. 슬라이드 holder에 파라핀 절편이 부착된 슬라이드를 채우고 탈파라핀과 함수과정을 거친 후 내재성 alkaline phosphatase를 억제하기 위하여 Rudisol 을 실온에서 2분간 반응시킨 다음 조직항원이 잘 노출될 수 있도록 automation buffer에 40°C에서 30분간 부치시켰다. 이때 ER, PR 및 p53의 경우 citrate buffer로 5분간 2번씩 microwave 과정을 거쳤다. 완충액을 제거한 후 ER (Zymed, SanFrancisco, USA), PR (Zymed, SanFrancisco, USA), C-erbB2 (Zymed, SanFrancisco, USA), topoisomerase IIa (Zymed, SanFrancisco, USA) 및 p53 (Neomarkers, Fremont, USA) 등의 일차항체를 1 : 50으로 희석하여 약 30분간 부치시키고 완충액으로 수세하였다. 반응산물의 검출을 위해 biotin이 부착된 anti-rabbit IgG로 12분간 부치시킨 후

완충액으로 수세하고, avidin-alkaline phosphatase를 12분간 작용시켰다. 그 후 완충액으로 수세하고 Fast red TR salt, AEC (3-amino-9-ethyl-carbazole in N,N-dimethyl formide)를 이용하여 발색시켰다. 이후 crystal mount (Biomed, USA) 로 봉입하여 양성반응을 관찰하고 음성 대조군으로는 일차항체 대신 antimouse IgG를 반응시킨 슬라이드를 동일한 과정을 거쳐 관찰하였다. 양성반응세포의 판정은 염색 강도에 관계없이 일단 염색이 이루어진 경우로 하고 중앙 세포의 밀집이 가장 많은 부분에서 고배율로 관찰하여 백분율로 비교하였다.

발현의 판정은 저배율상(100배) 가장 세포의 밀집이 많이 이루어진 부분을 확인하여 다시 고배율(200배)에서 관찰하여 양성 염색이 이루어진 세포가 전체 세포들 중 10% 미만인 경우 음성발현, 10% 이상인 경우 양성발현으로 판정하였다(Fig. 2).

(4) **통계처리:** 통계처리는 PC용 상용 SPSS 프로그램을 사용하였으며, 연속성 수치의 군간 비교는 Student's t-test 와 ANOVA test를, 비모수통계는 chi-square test를 이용하여 군간 비교를 하였다. P값 0.05 미만을 유의한 차이로 인정하였다.

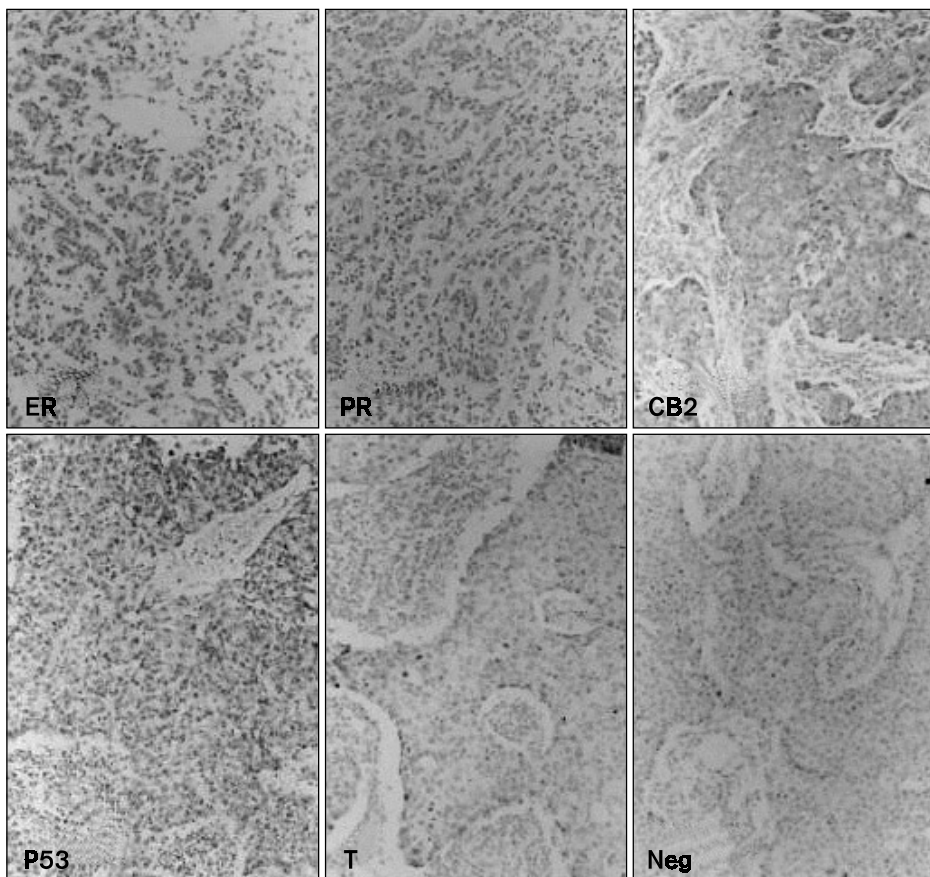


Fig. 2. Demonstrative illustration of positive immunohistochemical staining of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), C-erbB2 (CB2), p53, topoisomerase IIa (T), and negative (Neg) staining.

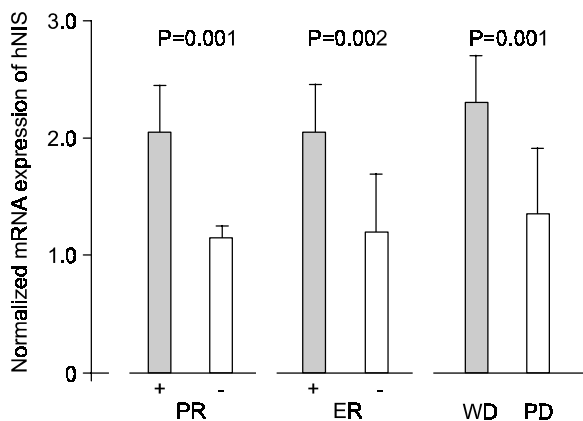


Fig. 3. Comparison of NIS expression according to presence or absence of ER, PR, and histologic grade. WD = well differentiated; PD = poorly differentiated.

결 과

1) 유방암 조직에서 NIS mRNA 발현

NIS mRNA 반정량 수치와 면역조직화학염색 결과와 Table 2에 정리되어 있다.

유방암 조직 21예 중 19예(90.5%)에서 NIS mRNA 발현을 보였으며, beta-actin으로 표준화한 반정량 수치는 평균 1.54 ± 0.38 이었다. 폐경기 전 환자 암 조직(13예)에서 NIS mRNA 측정치는 평균 1.42 ± 0.56 이었으며, 폐경기 후 환자 암 조직(8예)에서는 1.73 ± 0.82 로 양 군 간에 NIS mRNA 측정치는 차이가 없었다($P=0.38$).

2) 호르몬 수용체와의 관계

대상이 된 21예 중 PR 양성군은 12예이었고, ER 양성군은 9예이었다. NIS mRNA 측정치는 PR 양성군에서 2.02 ± 0.35 이었고, PR 음성군에서 1.11 ± 0.18 로서 PR 양성군에서 통계적으로 유의하게 높았다($P=0.001$). 또 ER 양성인 군에서 NIS mRNA 측정치는 2.02 ± 0.35 이었고, ER 음성군에서 1.19 ± 0.63 로서 ER 양성군에서 유의하게 높았다($P=0.002$).

3) 암유전자 C-erbB2 및 p53, topoisomerase II와의 관계

유방암 조직에서 C-erbB2, topoisomerase IIa 및 p53 등에 대한 조직면역화학염색을 시행한 결과 21예 중 각각 4예, 12예 및 3예에서 양성 소견을 보였다. NIS mRNA 반정량치는 C-erbB2 양성군에서 1.53 ± 0.19 이었고, 음성군에서 1.55 ± 0.74 로서 차이가 없었으며($P=0.95$), p53 양성군과 음성군에서 각각 1.56 ± 0.59 및 1.54 ± 0.70 로서 차이가 없었다($P=0.96$). NIS mRNA의 측정치는 topoisomerase II 양성군에서 1.43 ± 0.60 이었고 음성군에서 1.69 ± 0.77 로서 두 군 간에 역시 차이가 없었다($P=0.43$).

Table 2. Semiquantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) for sodium/iodide symporter (NIS) and immunohistochemistry for estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), C-erb B2 (C-erb), topoisomerase IIa (T) and p53 in 21 cases of breast cancer

| No. | NIS* | ER | PR | C-erb | T | p53 |
|-----|-----------------|----|----|-------|---|-----|
| 1 | 1.59 ± 0.34 | - | + | + | + | - |
| 2 | 1.12 ± 0.04 | - | - | - | + | - |
| 3 | 1.77 ± 0.45 | + | + | - | - | - |
| 4 | 0.02 ± 0.02 | - | - | - | - | - |
| 5 | 1.13 ± 0.15 | - | - | - | - | - |
| 6 | 2.14 ± 0.45 | - | + | - | - | - |
| 7 | 1.53 ± 0.59 | - | - | + | + | - |
| 8 | 1.17 ± 0.06 | - | - | - | + | + |
| 9 | 2.15 ± 0.21 | + | + | - | - | - |
| 10 | 1.77 ± 0.21 | - | - | - | + | - |
| 11 | 1.73 ± 0.65 | + | - | + | - | - |
| 12 | 1.46 ± 0.6 | - | - | - | - | - |
| 13 | 0.99 ± 0.23 | - | - | - | + | - |
| 14 | 1.77 ± 0.81 | + | + | - | + | - |
| 15 | 0.02 ± 0.01 | - | - | - | + | - |
| 16 | 2.68 ± 0.87 | + | + | - | - | - |
| 17 | 2.24 ± 0.38 | + | + | - | + | + |
| 18 | 1.56 ± 0.33 | + | + | - | + | - |
| 19 | 2.09 ± 0.91 | + | + | - | - | - |
| 20 | 1.28 ± 0.27 | - | - | + | + | + |
| 21 | 2.21 ± 0.41 | + | + | - | + | - |

*Values are mean \pm standard errors from triplicated measurements

4) 유방암 세포 분화도와와의 관계

유방암 세포 분화도를 고분화, 중등도 분화 및 미분화의 3군으로 나누었을 때 NIS mRNA 측정치는 각각 2.20 ± 0.37 ($n=4$), 1.38 ± 0.72 ($n=12$) 및 1.43 ± 0.21 ($N=5$)로 군간에 유의한 차이는 없었으나($P=0.09$), 고분화군을 분화가 잘된 군으로, 그리고 중등도 분화 및 미분화군을 분화가 안된 군으로 나누었을 때는 각각 2.20 ± 0.37 ($n=4$) 및 1.39 ± 0.63 ($n=7$)으로서, 분화가 잘된 군에서 NIS mRNA가 유의하게 높았다($P=0.01$).

고 찰

본 논문의 의의는 유방암 조직의 NIS mRNA 발현과 PR 및 ER 존재가 밀접하게 관련되어 있으며, 암세포 분화도와도 관련이 있다는 사실을 밝혔다는 점이다. 따라서 유방암조직에서 옥소섭취가 호르몬과 관련이 있으리라는 가설에 대한 간접적인 증거를 보였다고 할 수 있다. 또한 갑상선암에서와 같이 분화도가 낮을수록 NIS mRNA 발현도

낮아진다는 사실을 밝힌 점도 특기할 만한 점이다.

NIS는 갑상선, 위, 침샘, 유방 등의 세포에서 옥소를 농도구배에 역행하여 세포 내에 농축하는 운반체로서 세포막에 존재하는 당단백이다.(5,8,12) 쥐의 NIS는 618개의 아미노산으로 이루어져 있으며, 사람의 NIS는 643개의 아미노산으로 이루어져 있는데,(13) Na를 세포 내로 운반하면서 함께 옥소를 운반한다. 이때 Na는 농도가 높은 세포외에서 농도가 낮은 세포 내로 들어가고, 옥소는 반대로 농도에 역행해서 세포 내로 들어간다. NIS가 Na와 옥소를 함께 운반하는 동력은 세포 내외의 Na 농도이며, 이 농도차는 세포막의 Na-K ATPase에 의해 조성된다.(4,14-16) NIS에 의한 옥소농축은 NIS의 경쟁적인 억제제인 thiocyanate 또는 perchlorate에 의해 억제된다.(4,17,18)

수유중인 유방조직에서 옥소섭취가 증가된다고 알려져 있으나 호르몬이 어떻게 작용하는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. Maqsood와 Reineke(19)는 수유 중인 쥐에서 얻은 유선세포의 옥소섭취에 TSH, prolactin, growth hormone, insulin 및 cortisol 등이 영향을 미치지 못한다고 했으나, Rillema 등(10,11)은 prolactin이 생리적인 농도(1~300 ng/ml)에서 생쥐의 유선세포에서 옥소 섭취를 유의하게 증가시켰다고 보고하였다.

갑상선에서 옥소농축은 TSH에 의해 조절되나, 갑상선 이외의 조직에서는 TSH의 영향을 받지 않는다.(15) 유방세포에서 NIS 발현은 임신 후반기나 특히 수유 중에 증가되며, prolactin에 의해 NIS 유전자 발현이 증가된다고 보고되었다.(12) 그러나 유방세포에서 에스트로겐과 옥소섭취와의 관계에 대해서는 연구가 미흡하며, 정상 유방조직이나 유방암 조직에서 NIS 발현과 ER 또는 PR의 존재와의 관계에 대해서도 잘 알려져 있지 않다.

본 연구의 대상 환자 20명 중 18명(90%)에서 유방암 조직에 NIS mRNA의 발현을 볼 수 있었는데, 이는 Kilbane 등(9)이 7명의 유방암 환자 중 6명(85.7%)에서 NIS mRNA의 발현을 관찰하였다는 보고나 Tazebay 등(12)이 80% 이상의 유방암 조직에서 NIS mRNA의 발현을 관찰하였다는 보고와 비슷하다. 한편 Moon 등(20)은 반정량으로 측정된 NIS mRNA 값이 0.6을 넘을 때 발현이 증가된 것으로 판정하였고 그들이 검사한 25명의 환자 중 9명(36%)에서 NIS mRNA 발현이 증가되었다고 보고하였는데, 본 성적에 이 기준을 적용하였을 때 21명 중 19명(90.5%)에서 반정량 측정된 NIS mRNA값이 0.6 이상을 보여 차이가 있었다. 그러나 Moon 등(20)은 GAPDH와 비교한 값이고, 저자는 beta-actin과 비교한 값이므로 직접 비교하는 것은 무리가 있겠다.

갑상선세포주 FRTL-5에서 에스트라디올(E2)은 TSH에 의한 NIS유전자 발현을 억제하였으며 이 효과는 ER길항제인 ICI182780에 의해 반전되었다. 그러나 TSH가 없을 때는 E2가 NIS유전자 발현에 영향을 미치지 못하였다.

(21) E2는 다른 세포에서도 ECF, TBGa, ICF-I 등의 성장인자의 mRNA와 단백질 발현을 증가시키며, 이 작용은 에스트로겐 길항제에 의해 소멸된다.(22) 이 결과를 유방세포에 대입하여 추론해보면 혈중 에스트로겐 농도가 낮은 경우 유방암 조직에 ER 발현이 증가하고, 역시 NIS 발현도 증가할 것으로 예측할 수 있는데, 본 연구의 결과와 일치한다. 그러나, 유방조직의 NIS는 TSH의 영향을 받지 않는다고 알려져 있기 때문에 유방세포주에서도 FRTL-5 세포주에서와 같은 실험결과를 얻을 수 있을지는 의문이다. 따라서, E2가 유방세포에 어떤 영향을 미칠 것인가에 대해서는 더 연구가 필요하다.

현재 2종류의 ER이 알려져 있으며, PR의 존재가 ER의 활동성을 의미한다.(23) 따라서, 혈중 에스트로겐의 활동성은 ER보다 오히려 PR이 반영한다고도 할 수 있다. 본 연구에서 NIS 발현과 PR 발현이 깊은 상관관계를 보여주었다는 사실은 NIS가 혈중 에스트로겐의 작용과 밀접한 관계를 가지고 있다는 사실의 간접적인 증거라고 생각한다.

갑상선암세포의 분화도가 감소할수록 NIS 발현도 감소한다. 따라서 미분화 갑상선암은 방사성옥소 치료가 불가능하다. 미분화세포에서는 DNA의 메틸화에 따라 NIS 기능이 감소한다고 보고되어 탈메틸화 치료가 재분화치료의 한 방법으로 고려되고 있다.(24) 유방암 세포의 분화도와 NIS 발현과의 관계에 대한 보고는 찾아보기 힘들다. 본 연구에서는 유방암 세포의 분화도가 감소할수록 NIS 발현도 감소한다는 사실을 밝혔다.

결론적으로 본 연구에서는 유방암 조직에서의 NIS mRNA 발현과 관련이 있는 인자는 호르몬수용체의 존재와 유방암 세포의 분화도라는 사실을 밝혔다. 본 연구에서는 NIS mRNA 발현에 따른 유방암 환자의 예후를 밝히지는 못했으나 향후 좀더 많은 예에서 관찰할 필요가 있다고 본다. 또한 본 연구의 결과는 추후 유방암 세포에 NIS 발현을 이용한 치료를 시도하거나 대상환자를 선택할 때 기초자료가 될 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

유방암 조직에서 Sodium/iodide (Na^+/I^-) symporter (NIS) 발현이 유방암 조직에서 어떤 의미를 갖는지 21명(모두 여자, 평균연령 50 ± 13 세)의 침윤성 유관암 환자의 조직을 대상으로 연구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

유방암 조직 21예 중 19예(90.5%)에서 NIS mRNA 발현을 보였으며 반정량적으로 측정된 NIS 발현도는 PR 양성군에서 2.02 ± 0.35 로서 PR 음성군(1.11 ± 0.18)에 비해 유의하게 높았고($P=0.001$), ER 양성군에서 2.02 ± 0.35 로서 ER 음성군(1.19 ± 0.63)에 비해 유의하게 높았다($P=0.002$). 또 암의 분화정도에 따라서는 분화된 조직에서는 2.20 ± 0.60 로서 미분화 조직(1.39 ± 0.63)에 비해 NIS 발현 정도가

낮았다($P=0.01$). 그러나, 유방암 조직의 NIS 발현과 환자의 병기나 C-erbB2, topoisomerase IIa 및 p53 등과는 상관관계를 발견할 수 없었다.

이상의 성적으로 유방암 조직의 NIS 발현은 PR 및 ER의 호르몬수용체 및 암의 분화도와 유의한 상관관계가 있다는 사실을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) 조보연. 임상감상선학. 2001, 서울. 고려의학. p. 15-7.
- 2) Caillou B, Troalen F, Baudin E, Talbot M, Filetti S, Schlumberger M, Bidart J. Na⁺/I⁻-symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83:4102-6.
- 3) Castro MR, Bergert ER, Beito TG, Roche PC, Ziesmer SC, Jhiang SM, et al. Monoclonal antibodies against the human sodium iodide symporter: utility for immunocytochemistry of thyroid cancer. *J Endocrinol* 1999;163:495-504.
- 4) Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. *Biochim Biophys Acta* 1993;1154:65-82.
- 5) Dai G, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature (London)* 1996;379:458-60.
- 6) Brown-Grant K. The iodide concentrating mechanism of the mammary gland. *J Physiol* 1957;135:644-54.
- 7) Ajjan RA, Kamaruddin NA, Crisp M, Watson PF, Ludgate M, Weetman AP. Regulation and tissue distribution of the human sodium iodide symporter gene. *Clin Endocrinol* 1998;49:517-23.
- 8) Spitzweg C, Joba W, Eisenmenger W, Heufelder AE. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extra-thyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucosa. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998;83:1746-51.
- 9) Kilbane MT, Ajjan RA, Weetman AP, Dwyer R, McDermott EWM, O'Higgins NJ, et al. Tissue iodine content and serum-mediated 125I uptake-blocking activity in breast cancer. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:1245-50.
- 10) Rillema JA, Yu TX. Prolactin stimulation of iodide uptake into mouse mammary gland explants. *Am J Physiol* 1996;271:E879-82.
- 11) Rillema JA, Rowady DL. Characteristics of the prolactin stimulation of iodide uptake into mouse mammary gland explants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;215:366-9.
- 12) Tazebay UH, Wapnir IL, Levy O, Dohan O, Zuckier LS, Zhao QH, et al. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nat Med* 2000;6:871-8.
- 13) Smanik PA, Ryu KY, Theil KS, Mazzaferri EL, Jhiang SM. Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;226:339-45.
- 14) Bagchi N, Fawcett DM. Role of sodium ion in active transport of iodide by cultured thyroid cells. *Biochim Biophys Acta* 1973;318:235-51.
- 15) De la Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev* 2000;80:1083-105.
- 16) Weiss SJ, Philp NJ, Grollman EF. Iodide transport in a continuous line of cultured cells from rat thyroid. *Endocrinology* 1984;114:1090-8.
- 17) Nagataki S, Yokohyama N. Other factors regulating thyroid function. Autoregulation: effects of iodide. In: *The Thyroid* (Braverman LE and Utiger RD, eds) p. 241-7. Lippincott-Raven, 1996.
- 18) Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na⁺/I⁻-symporter. Mechanism, stoichiometry, and specificity. *J Biol Chem* 1997;272:27230-8.
- 19) Maqsood M, Reineke EP. In vitro uptake of 131I by thyroid tissues. *Am J Physiol* 1960;199:829-32.
- 20) Moon DH, Lee SJ, Park KY, Park KK, Ahn SH, Pai MS, et al. Correlation between 99mTc-pertechnetate uptakes and expressions of human sodium iodide symporter gene in breast tumor tissues. *Nucl Med Biol* 2001;28:829-34.
- 21) Furlanetto TW, Nguyen LQ, Jameson JL. Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1999;140:5705-11.
- 22) Smith C. Cross-talk between peptide growth factor and estrogen receptor signaling pathways. *Biol Reprod* 1998;58:627-32.
- 23) Girdler F, Brotherick I. The estrogen receptors (ER α and ER β) and their role in breast cancer: a review. *Breast* 2000;9:194-200.
- 24) 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;84:2449-57.