

갑상선 수질암 세포주 증식에 영향을 주는 물질 탐색

충남대학교 의과대학 내과학교실

조영석 · 송민호

Identification of Growth Regulatory Factors in Medullary Thyroid Carcinoma Cell Line

Young Suk Jo, Minho Shong

Department of Internal Medicine, Chungnam National University School of Medicine

갑상선암의 임상 경과는 활동성이 미약한(indolent) 경우에서부터 가장 공격적인 종양에 이르기까지 다양한 것으로 알려져 있다. 이러한 다양한 경과를 보이는 갑상선암의 치료는 갑상선 유두암, 갑상선 여포암, 갑상선 수질암 및 역형성암과 같은 조직학적 유형에 따라 여러 방법이 시행되고 있는데, 어느 경우에 해당되든지 수술적 치료가 근간을 이루고 있다. 분화암의 경우 수술 후 T4 억제요법과 방사성 요오드 치료가 전신요법으로 사용되나, 방사성 요오드 치료에 저항성을 갖는 분화 갑상선암, 수질암 및 역형성암 등은 현재로서 수술 후 특별한 치료방법이 없는 실정이다[1]. 최근 5년간 갑상선암의 분자생물학적 발생기전에 관련된 연구가 집중적으로 이루어지고 표적치료제가 개발되어 1상부터 3상까지 다양한 단계의 임상연구에 진입해 있지만 아직까지 임상 의에게 확신을 주는 치료제의 개발은 이루어지지 않은 실정이다. 갑상선 수질암의 경우에도 신 등이 기술한 바와 같이 Sorafenib이나 Sunitinib과 같은 키나아제 억제제(kinase inhibitor)들이 임상연구에 진입해 있으나, 그 효과가 기대에 미치지 못하고 있다[2]. 따라서, 본 연구에서와 같이 갑상선 수질암 세포주에 대한 여러 가지 약물의 성장 억제 효과를 검증하는 것은 매우 의미 있는 연구로 사료된다.

신 등[3]의 연구에서 dexamethasone, estradiol-17-beta, progesterone 및 somatostatin과 같은 호르몬과 세포 내 cAMP를 증가시키는 것으로 알려진 forskolin을 사용하여 갑상선 수질암 세포주인 TT 세포주의 성장과 calcitonin 분비의 변화양상을 확인하였는데, 호르몬에 의한 갑상선 수질암 세포주의 성장 지연과 calcitonin 분비 억제는 이전의 연구에서 다양한 작용기전을 통해 이루어질 것으로 제시된 바 있다. 또한, 신 등이 기술한 forskolin에 의한 RET/PTC 종양유전자 억제기전도 TSH/cAMP 신호체계를 활성화하여 sodium/iodide symporter (NIS)의 발현을 증가시키고 이를 통해 갑상선 유두암의 분화를 유도하는 것으로 알려져 있다[4].

Calcitonin receptor (CTR)은 네 개의 동형(isoform)이 알려져 있는데, calcitonin을 왕성하게 분비하는 TT 세포주의 경우 CTR2를 발현하는 것으로 보고되어 있다[5]. 또한, 신 등의 연구에서와 같이 dexamethasone을 처리할 경우 TT 세포주의 성장을 억제할 뿐만 아니라, calcitonin의 발현이 감소하고 반대로 CTR2의 발현이 증가하는 것으로 알려져 있다. 이는 TT 세포주에 calcitonin과 CTR2의 자가분비 조절 기전이 존재하며 이러한 조절기전이 TT 세포주의 성장에 중요한 역할을 함을 시사한다. 또한, dexamethasone이 calcitonin의 발현을 억제함으로써 calcitonin과 CTR2의 자가분비 조절기전에 영향을 미쳐 TT 세포주의 성장을 억제하는 것으로 추측할 수 있다. 한편, dexamethasone을 사용한 다른 연구에서는 흥미로운 관찰결과를 제시한 바 있는데, dexamethasone이 CA-77 (rat medullary thyroid cancer cell line) 세포주에서 분비되는 alpha-amidating activity를 50~70%까지 감소시킨다는 것이다. 반면, calcium과 같은 calcitonin secretagogue를 처리하면 CA-77 세포주에서 분비되는 alpha-amidating enzyme activity가 증가하는 것으로도 알려져 있다. 이러한 결과는 CA-77 세포주의 성장과 calcitonin의 분비가 alpha-amidating activity에 연관되어 있으며, dexamethasone과 같은 호르몬이 이러한 alpha-amidating activity에 영향을 미침으로서 CA-77 세포주의 성장을 억제함을 시사한다[6]. 이러한 연구결과들은 종합해 볼 때, dexamethasone은 갑상선 수질암 세포주에서 calcitonin의 합성 및 분비와 관련된 다양한 단계에 작용함을 추측할 수 있다.

Dexamethasone과 관련된 또 다른 연구에서도 갑상선 수질암 세포의 성장에 호르몬이 중요한 역할을 수행함을 시사하는 자료를 제시하고 있다. C-cell에서의 calcitonin 분비는 calcium signaling 이외에도 intracellular 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP)에 의해 촉진된다. 흥미

롭게도 beta-adrenergic agents나 prostaglandines E1 및 E2를 갑상선 수질암 세포주(RG)에 처리하면 세포 내 cAMP 농도가 증가하며 dexamethasone을 전처리할 경우 beta-adrenergic agents나 prostaglandines E1 및 E2에 의한 세포 내 cAMP의 증가가 억제된다[7]. 최근에 보고된 한 연구에서는 Type 2 deiodinase (D2)가 갑상선 여포세포뿐만 아니라, 갑상선 수질암 환자의 암조직에서 강하게 발현됨을 확인하였고[8], TT 세포주에 갑상선 호르몬을 처리할 경우 D2의 발현이 억제되며 cAMP 유사체(analogue)나 dexamethasone을 처리할 경우 D2의 발현이 증가됨이 관찰되었다. 이러한 연구는 dexamethasone뿐만 아니라 갑상선 호르몬도 TT세포주의 증식과 성장에 영향을 미침을 시사하는 것이다. 이외에도 갑상선 수질암 세포주에서 dexamethasone을 처리한 후 somatostatin receptor (SSTR)의 발현을 관찰한 연구도 있는데, TT 세포주는 dexamethasone에 의해 SSTR2의 발현이 감소되는 반면, SSTR5의 발현은 크게 영향을 받지 않았다. 이는 TT 세포주에 SSTR2에 작용하는 somatostatin analogue인 octreotide을 처리하면 calcitonin의 분비가 감소하는데 dexamethasone을 처리하게 되면 이러한 현상이 경감되는 현상을 설명할 수 있는 기전으로 생각된다[9]. 그 밖에도 estradiol은 somatostatin의 생성에 영향을 미치지 못하나, dexamethasone을 처리할 경우 somatostatin의 mRNA가 감소를 보고한 논문도 있다[10].

신 등의 연구에서도 dexamethasone을 처리할 경우, TT 세포주의 성장이 억제되며 calcitonin의 생산이 완전히 억제됨을 확인하였다. 이는 기존의 dexamethasone을 처리한 연구들과 유사한 결과를 보이는 것으로 dexamethasone과 같은 호르몬이 갑상선 수질암의 치료에 활용될 가능성이 있음을 다시 한 번 제시한 것으로 평가된다. 그러나, calcitonin, somatostatin, CTR2 및 SSTR2의 mRNA를 함께 측정하여 TT 세포주에서 dexamethasone이 다양한 단백질의 전사에 직접 작용함을 함께 확인하지 않은 점은 아쉬움으로 남는다. 신 등이 기술한 바와 같이 갑상선 수질암 세포주에 대한 dexamethasone의 효과는 위에 기술한 단편적인 연구만이 수행되었을 뿐이다. 따라서, 갑상선 수질암의 치료를 위해 dexamethasone을 포함한 호르몬을 적용하기 위해서는 세포 생물학적 수준의 연구를 포함한 심도 있는 추시연구가 필요할 것으로 사료된다.

최근의 한 연구에서는 cholecystokinin (CCK)-B/gastrin receptor와 같은 gut hormone receptor가 갑상선 수질암과 neuroendocrine gut tumor에서 증가되어 있음을 확인한 바 있다. 이러한 사실은 radiolabeled CCK나 gastrin analog를 사용하여 갑상선 수질암의 원격전이를 진단하는데 실험적으로 사용되고 있다[11]. 뿐만 아니라, gastrin pentapeptide (pentagastrin)을 주사하여 혈중 calcitonin의 분비를 촉진시켜서 갑상선 수질암을 진단하며, pentagastrin 자극에 의한

cacitonin의 분비가 감소될 때 수질암의 분화도가 나빠지고 있음을 예측하기도 한다[12]. 따라서, 궁극적으로 cholecystokinin (CCK)-B/gastrin receptor가 새로운 갑상선 수질암의 치료 표적으로 검토되고 있다. 비록 신 등의 연구에서는 gastrin의 처리가 TT 세포주의 성장에 별다른 영향을 미치지 않는 것으로, calcitonin의 분비에 미치는 영향을 확인하지 않은 아쉬움이 남는다.

새로운 종양 치료제 개발의 궁극적인 목적은 부작용은 최소화하면서 환자의 수명을 연장시키는 데에 있을 것이다. 그러나 현재로서는 이러한 조건에 맞는 갑상선 수질암의 치료제는 없는 실정이다. Axitinib, Gefitinib, Imatinib, Motesanib diphosphate, Sorafenib, Sunitinib, Vandetanib 및 XL184과 같은 다양한 키나아제 억제제들이 갑상선 수질암의 치료에 적용되었으나 부작용이 흔하고 관해율이 낮아 임상적 적용은 요원한 상태이다. 향후 이러한 키나아제 억제제들의 병합 요법이나 신 등의 연구에서 사용된 dexamethasone과 같은 호르몬과 키나아제 억제제들의 병합요법 등에 저자 등이 관심을 갖는 이유가 여기에 있다.

참 고 문 헌

1. Woyach J, Shah M: New therapeutic advances in the management of progressive thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009 Feb 13. [Epub ahead of print]
2. Sherman SI: Advances in chemotherapy of differentiated epithelial and medullary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1493-1499, 2009
3. Shin HW, Jang HW, Kim KS, Lee JI, Kim SW, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW, Chung JH: Search for materials that influence human medullary thyroid carcinoma cell proliferation. *J Korean Endocr Soc* 24:93~99, 2009
4. Venkateswaran A, Marsee DK, Green SH, Jhiang SM: Forskolin, 8-Br-3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate, and catalytic protein kinase A expression in the nucleus increase radioiodide uptake and sodium/iodide symporter protein levels in RET/PTC1-expressing cells. *J Clin Endocrinol Metab* 89:6168-6172, 2004
5. Frendo JL, Delage-Mourroux R, Cohen R, Pichaud F, Pidoux E, Guliana JM, Jullienne A: Calcitonin receptor mRNA expression in TT cells: effect of dexamethasone. *Mol Cell Endocrinol* 139:37-43, 1998
6. Birnbaum RS, Bertelsen AH, Roos BA: Glucocorticoid regulation of amidating enzyme in a neoplastic C-cell line. *Mol Cell Endocrinol* 61:109-116, 1989
7. Mertens PR, Goretzki PE, Keck E: cAMP-synthesis in

- a medullary thyroid carcinoma cell line: response to adrenergic agents and prostaglandines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107:488-495, 1999
8. Meyer EL, Goemann IM, Dora JM, Wagner MS, Maia AL: Type 2 iodothyronine deiodinase is highly expressed in medullary thyroid carcinoma. *Mol Cell Endocrinol* 289:16-22, 2008
9. de Bruin C, Feelders RA, Waaijers AM, van Koetsveld PM, Sprij-Mooij DM, Lamberts SW, Hofland LJ: Differential regulation of human dopamine D2 and somatostatin receptor subtype expression by glucocorticoids in vitro. *J Mol Endocrinol* 42:47-56, 2009
10. Cote GJ, Palmer WN, Leonhart K, Leong SS, Gagel RF: The regulation of somatostatin production in human medullary thyroid carcinoma cells by dexamethasone. *J Biol Chem* 261:12930-12935, 1986
11. Reubi JC: Targeting CCK receptors in human cancers. *Curr Top Med Chem* 7:1239-1242, 2007
12. Machens A, Hauptmann S, Dralle H: Medullary thyroid cancer responsiveness to pentagastrin stimulation: an early surrogate parameter of tumor dissemination? *J Clin Endocrinol Metab* 93:2234-2238, 2008