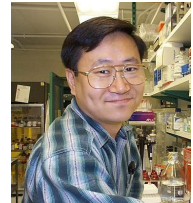


## 최신의학상식

## 갑상선 호르몬과 요오드



김용석 / 한양대학교 의과대학 생화학분자생물학교실 교수

## 요약

갑상선 호르몬은 2가지 형태, 즉 L-thyroxine(tetraiodothyronine, T4)과 L-triiodothyronine(T3)으로서 갑상선(thyroid gland)에서 합성된다. 요오드는 갑상선 호르몬의 핵심요소이며 음식물에 포함된 요오드는 섭취 후 소장에서 흡수되어 혈류를 통해 갑상선으로 운반되고, 갑상선에서 농축, 산화되어 thyroglobulin이라는 단백질의 구성 아미노산 중 tyrosine에 삽입됨으로써 T4와 T3를 생성하게 된다. 갑상선 호르몬의 합성에는 요오드 이외에도 셀레니움이 필수적이다. 요오드와 셀레니움은 미량원소로서 부족하면, 갑상선 호르몬 결핍 또는 갑상선 비대를 초래할 수 있다.

## 갑상선 호르몬의 구조와 특성

갑상선 호르몬은 tyrosine과 요오드(iodine)가 결합되어 만들어진다. Tyrosine에 있는 고리 구조에 총 4개의 요오드가 결합되어 있는 경우를 T4(thyroxine)라 하고, tyrosine의 고리 구조에 총 3개의 요오드가 결합되어 있는 경우를 T3(triiodothyronine)라고 한다(그림 1).

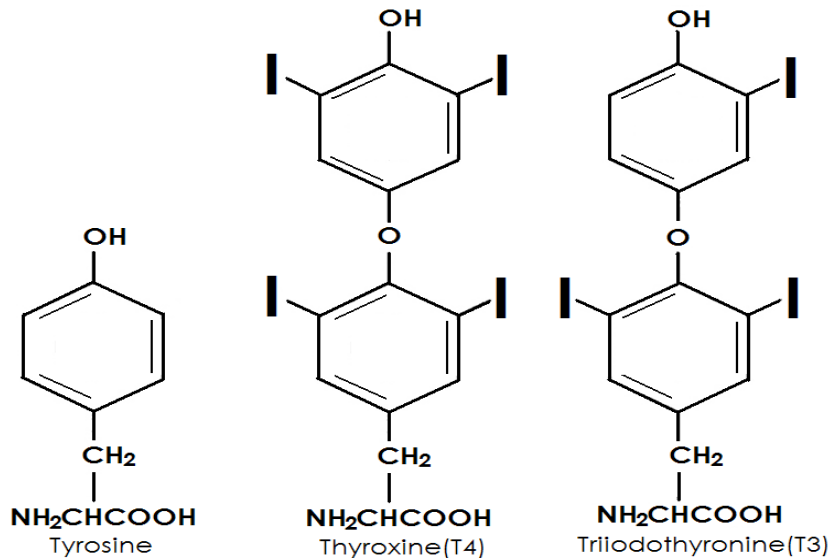


그림 1. Tyrosine아미노산 유도체로서의 갑상선 호르몬의 화학구조

갑상선 호르몬은 수용액에 잘 녹지 않기 때문에 혈액내에서는 T3와 T4의 대부분(99%이상)이 운반 단백질에 결합된 상태로 존재하며, 혈액에는 간에서 합성되는 여러 가지 갑상선 호르몬운반 단백질(thyroxine-binding globulin, transthyreïn, albumin등)이 있다(Refetoff S, 2003). 이러한 운반 단백질은 일정량의 갑상선 호르몬을 혈액 내에 보관하는 저장소 역할을 하게 되며, 갑상선 호르몬이 표적기관에 도달하면 운반단백으로부터 분리되어야 호르몬 작용을 나타낸다.

## 갑상선 호르몬의 합성과 분비과정

갑상선 호르몬 합성은 2가지 물질, 즉 아미노산인 tyrosine과 미량원소인 요오드에 의해 이루어진다. 갑상선 구조를 구성하는 기본단위인 여포(follicle)는 콜로이드(colloid)라는 액체로 채워져 있고, 이 콜로이드에는 여포를 둘러싸고 있는 갑상선세포(thyrococytes)로부터 합성되어 분비된 thyroglobulin이라는 갑상선 단백질이 축적되어 있다. 1개의 thyroglobulin은 134개의 tyrosine을 가지고 있어, 갑상선호르몬 전구물질 역할 뿐 아니라, 갑상선 호르몬 합성을 조절하는 역할을 하게

된다(Suzuki K et al, 2011).

갑상선 호르몬 합성과정은 다음과 같다:

첫째, 요오드(iodide [I<sup>-</sup>])는 혈액으로부터 갑상선으로 흡수되기 위해 갑상선세포의 세포막 통로(sodium-iodide symporter)를 통과하여 세포 내부로 흡수된다(Bizhanova A and Kopp P, 2009).

둘째, 갑상선 세포로부터 요오드는 갑상선 단백질(thyroglobulin)과 함께 여포 내로 운반된다.

셋째, 갑상선 여포 내에서 요오드는 갑상선 단백질의 tyrosine에 삽입되어 요오드화 tyrosine을 만든다. 이 과정을 요오드의 유기화(organification)단계라고 하며, tyrosine에 결합된 요오드 개수에 따라 MIT(moniodotyrosine) 와 DIT(diiodotyrosine)로 구분한다. 요오드와 tyrosine의 결합은 갑상선 세포 표면의 효소(thyroid peroxidase)에 의해 촉매되어진다(Ohye H and Sugawara M, 2010).

넷째, 요오드화 tyrosine(iodotyrosine)끼리 결합하여 갑상선 호르몬의 형태(T4)가 만들어진다. 이 결합과정은 갑상선 세포 표면의 효소(thyroid peroxidase)에 의해 촉매된다. 이 과정을 요오드화 tyrosine의 결합(coupling)단계라고 한다.

다섯째, 갑상선 세포에서 합성되는 갑상선 호르몬의 대부분은 T4의 구조를 지니며, 호르몬 활성은 약하지만, 수명이 길다. T4 구조를 구성하는 4개의 요오드로부터 한 개의 요오드가 제거되면 3개의 요오드를 가진 T3가 만들어진다. 이 과정은 특정 효소(iodothyronine deiodinase)에 의해 촉매된다(Gereben B, et al. 2008). T4와 달리, 수명은 짧지만, 활성이 강한, 혈중 T3의 80%는 간, 근육, 갈색지방 등의 비 갑상선 조직에서 만들어진다(Maia AL, et al. 2005).

여섯째, 갑상선 호르몬은 갑상선 단백질(thyroglobulin)에 결합된 상태로 갑상선 여포를 채우고 있는 콜로이드에 축적된다(그림 2). 이 후, 갑상선 호르몬은 결합되어 있던 단백질(thyroglobulin)로부터 분리되어 혈액으로 분비되는 과정을 거친다. 이를 위해서 갑상선 호르몬이 결합되어 있는 단백질(thyroglobulin)은 갑상선 세포 내로 들어가서 작은 과립이 되고 가수분해효소가 풍부하게 들어있는 리소솜이라는 또 다른 과립과 합쳐진다. 세포내 리소솜의 분해 효소에 의해 갑상선 단백질(thyroglobulin)로부터 갑상선 호르몬이 분리된다(그림 3). 이 후, 갑상선 호르몬은 갑상선세포로부터 혈액 내로 분비되어, 갑상선 호르몬 운반단백과 신속히 결합되어 갑상선 호르몬의 표적기관으로 운반된다.

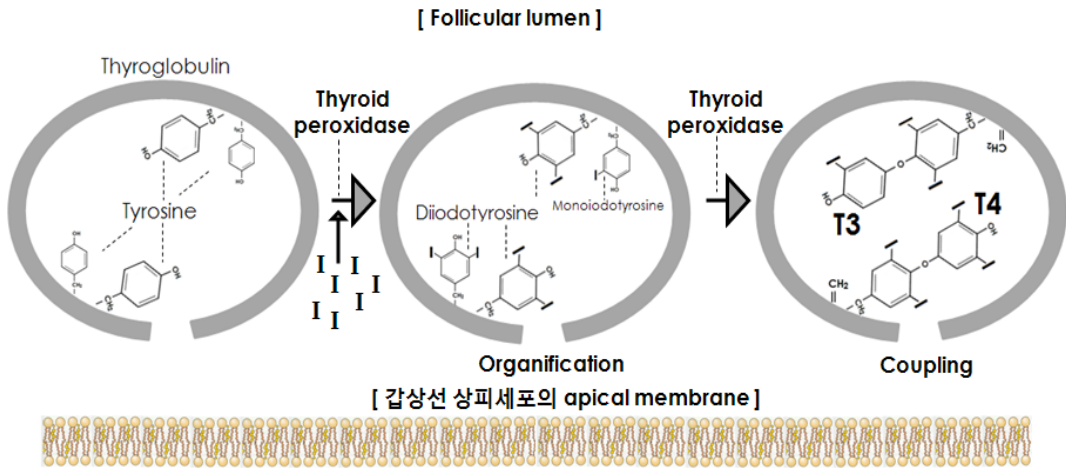


그림 2. Tyrosine과 Iodide을 이용한 갑상선 호르몬의 합성과정

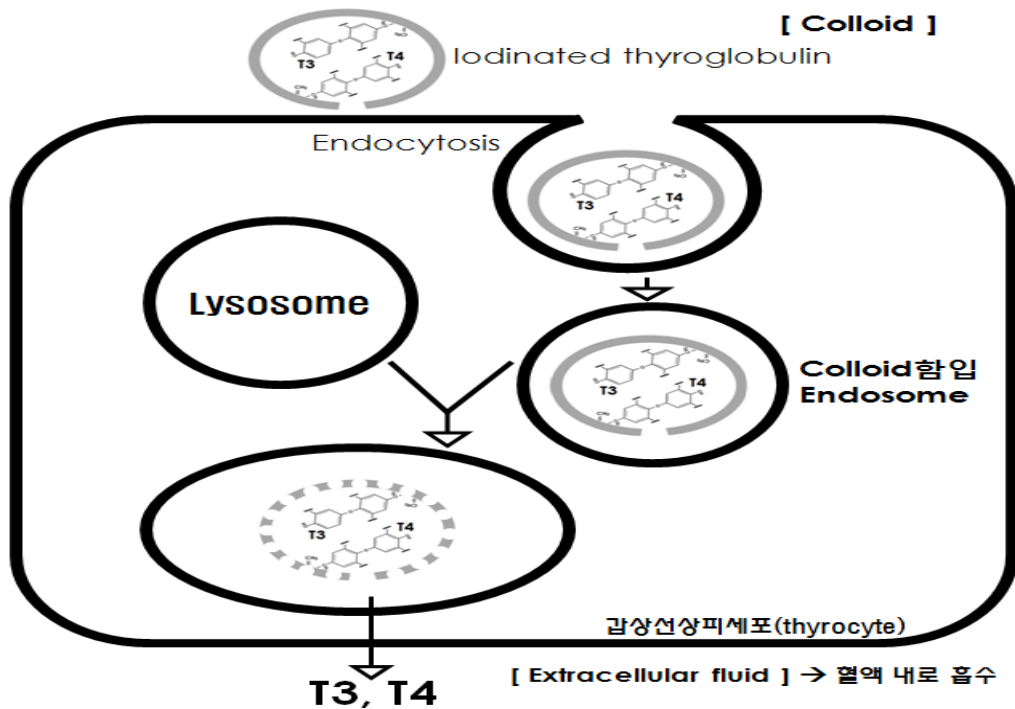


그림 3. Thyroglobulin으로부터 갑상선 호르몬(T3, T4)의 분리와 free T3, T4의 혈액 내 진입과정

## 갑상선 호르몬의 합성과 분비 조절

갑상선 호르몬의 합성과 분비는 신경계와 내분비계에 의해 조절되며, 일명, 시상하부-뇌하수체-갑상선 경로에 의해 다음과 같이 이루어진다(Ghamari-Langroudi M, et al. 2010).

즉, 뇌의 기저부에 위치한 시상하부(hypothalamus)에서 생산되는 갑상선자극호르몬분비호르몬(thyrotropin-releasing hormone; TRH)이 뇌하수체 전엽을 자극한다.

이 후, 뇌하수체 전엽에서 분비되는 갑상선자극호르몬(thyroid-stimulating hormone; TSH)이 갑상선 세포를 자극하여, 갑상선 호르몬 합성에 필요한 물질(iodine transporter, thyroid peroxidase, thyroglobulin 등)을 만들게 하고, 갑상선 세포의 갑상선 호르몬 분비속도도 증가시키므로 결국 갑상선 호르몬의 합성과 분비를 모두 증진시키는 작용을 한다.

한 편, 갑상선호르몬의 혈중 농도가 높아지면, 갑상선자극호르몬분비호르몬과 갑상선자극호르몬의 분비가 갑상선 호르몬에 의해 억제되어 갑상선호르몬의 혈중 농도를 일정하게 유지한다.

## 갑상선 호르몬 합성에 미치는 미량원소(trace element)

### - 셀레니움(Se)과 요오드의 역할

갑상선 호르몬(T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>)은 thyroglobulin의 tyrosine에 요오드의 삽입 및 요오드화 tyrosine간의 결합에 의해 합성된다. 이 합성과정을 촉매하는 효소(thyroid peroxidase)의 작용결과로서 활성산소종이 만들어진다. 활성산소종은 갑상선 세포를 산화시켜 손상시키게 되며, 이를 방지하기 위해 셀레니움을 가진 항산화단백질(selenoprotein; 예: thioredoxin reductases)이 필요하다. 또한, T<sub>4</sub>로부터 요오드 1개를 제거하여 T<sub>3</sub>를 만드는 효소(iodothyronine deiodinase) 또한 셀레니움을 가진 단백질이다. 따라서, 갑상선 조직의 셀레니움 농도는 일반 조직에 비해 높은 편이며 셀레니움 결핍은 갑상선 조직 손상이나 갑상선 호르몬 합성, 특히 T<sub>3</sub>의 결핍을 초래할 수 있다(Beckett GJ and Arthur JR, 2005; Kohrle J, et al. 2005). 셀레니움이 희박한 토양에 거주하는 사람은 셀레니움 섭취가 부족하기 쉽다. 특히, 비경구 영양투여(total parental nutrition)를 받고 있는 사람에서 셀레니움 결핍이 있을 수 있다. 따라서, 비경구 영양투여 중인 환자의 체내 셀레니움 함량은 살펴볼 필요가 있다. 또한 심각한 위장관 질환이나 위장수술로 인해 셀레니움의 흡수가 감소될 수 있다. 요오드 결핍이 있는 경우, 셀레니움 투여가 갑상선 기능유지에 도움이 되기도 한다.

셀레니움은 브라질 땅콩(28그램 당 544ug), 참치캔(85그램 당 63ug), 소고기(99그램 당 35ug), 대구(85그램당 32ug), 칠면조(99그램 당 32ug), 닭가슴살(99그램 당 20ug), 계란(개 당 14ug), 오트

밀(한 컵 당 12ug), 쌀(반 컵 당 12ug), 밀가루 빵(1조각 당 10ug), 호두(28그램 당 5ug), 체다 치즈(28그램 당 4ug) 등을 비롯하여 야채, 육류, 해산물에 광범위하게 포함되어 있다. 셀레니움의 하루 권장량(RDA)은 14세 이전에는 20-40ug정도이고, 14세 이후에는 55ug정도이다(Dietary Supplement Fact Sheet: Selenium, NIH, USA).

요오드는 갑상선 호르몬의 핵심성분이므로 요오드 결핍은 갑상선 호르몬 결핍과 직결된다(Zimmermann MB, 2009). 요오드의 하루 권장량(recommended dietary allowance (RDA))은 성인의 경우, 150ug/day정도이며, 임신부나 수유중인 경우, 220-290ug/day정도이다(Zimmermann MB, 2009).

요오드 결핍은 저개발국가에서 주로 발견되며, 전세계에 걸쳐 20-60%의 사람들이 요오드 결핍으로 인한 갑상선 기능저하 내지 갑상선비대(goiter) 현상에 직면하고 있다. 대부분의 요오드는 해양에 존재하며 바닷물의 요오드 농도는 최고 50ug/liter 정도이다. 바닷물의 요오드는 iodine으로 산화되어 대기 중으로 증발되고 비에 의해 토양으로 운반되는 순환경로를 거치는데, 이 순환경로가 대부분의 경우, 매우 느리고, 부족하기 때문에 일반적인 토양에서 재배되는 식물과 식수에 함유되어 있는 요오드 농도는 요오드가 풍부한 토양에서 재배되는 식물의 요오드 농도(최고 1mg/kg)에 비해 매우 낮다(최저 10ug/kg).

식품에 의해 공급되는 요오드 양은 끼니 당 3-80ug정도인데, 해산물의 요오드 함량은 보다 높다. 미역을 많이 섭취하는 일본 해안가의 경우, 하루 섭취량이 50-80mg/day정도이며, 미국의 경우, 빵과 우유를 통한 하루 섭취량이 190-300ug/day정도라고 한다.

건강한 성인의 경우, 인체 내 요오드 함량은 15-20mg정도로서 이 중 70-80%가 갑상선에 존재한다. 만성적인 요오드 결핍 시 갑상선의 요오드 함량은 20ug까지 저하되기도 한다. 요오드 결핍에 대한 보상반응으로서 뇌하수체의 TSH분비가 증가되는데, 요오드 하루 섭취량이 100ug/day이하에서 50ug/day 이상의 범위로 감소되면 TSH분비가 증가되기 시작하며 혈액 내 요오드의 갑상선 흡수가 촉진되어 갑상선의 요오드 함량은 정상 수준(10-20mg)을 유지한다. 그러나 요오드 하루 섭취량이 50ug/day 이하로 감소하면, 갑상선 자체의 요오드 함량이 정상 수준이하로 감소하기 때문에 갑상선 비대(goiter)가 초래되기 쉽다.

요오드의 갑상선 흡수를 방해하여 갑상선 대사를 저하시키는 식물로는 십자화 식물(Cruciferous vegetables), 즉 양배추, 케일, 콜리플라워, 브로콜리, 순무, 평지씨, 카사바, 리마콩, 아마씨, 수수 시럽, 고구마 등이 있다. 이외에 흡연 시 혈액 내에 발생하는 thiocyanate, selenium 결핍, 철분 결핍, 비타민 A 결핍 등이 요오드의 갑상선 흡수를 방해한다.

## 갑상선과 방사성 요오드

갑상선 호르몬의 생성과정에서 요오드가 갑상선에 흡수, 축적되는 현상을 이용하여, 방사성 요오드 (I-131)는 지난 50년 이상 갑상선 암의 표적치료방법으로 사용되어 왔다(Oyen WJG, et al. 2007). 즉, 방사성 요오드가 갑상선에 흡수되면, 갑상선에서 전리방사선을 발생시켜 종양세포 치료 효과를 나타낸다. 방사성 요오드를 치료목적으로 사용할 때에는, 인체의 다른 조직과 갑상선 주변조직에 미치는 부작용을 최소화하기 위해 제한된 양(1.1-3.7 GBq (30-100 mCi))의 방사성 요오드를 사용하게 된다(Lassmann M, Reiners C and Luster M, 2010). 방사성 요오드 중 I-131의 반감기는 8 일 정도이다. 방사성 요오드에 노출될 가능성이 높은 사람들, 즉 방사성 물질 취급자나 사고로 인한 방사능 피폭자의 경우에 방사성 요오드에 의한 갑상선 손상을 최소화하기 위해 요오드화 칼륨(KI)을 예방적으로 투여하면, 갑상선에 비방사성 요오드(I-127)가 축적되어 갑상선의 방사성요오드 흡수를 일시적으로 방해하게 된다(Prasad KN, 2005; Wolbarst AB, et al. 2010). 요오드화 칼륨을 투여하더라도 갑상선 외 다른 조직에 대한 방사성 요오드의 손상작용에는 방어효과가 없으며, 방사성 요오드 외 다른 방사성 물질에 의한 조직손상에도 방어효과가 없다(Prasad KN, 2005). 또한 과도한 요오드 투여는 오히려 갑상선 기능저하의 부작용을 초래하기도 한다(Ohye H and Sugawara M, 2010).

## 참고문헌

- Refetoff S. Thyroid Hormone Transport Proteins: Thyroxine-Binding Globulin, Transthyretin, and Albumin. *Encyclopedia of Hormones* pp 483-490, 2003
- Suzuki K et al. Role of thyroglobulin on negative feedback autoregulation of thyroid follicular function and growth. *Journal of Endocrinology* 209, pp 169-174, 2011
- Bizhanova A and Kopp P. Minireview: The Sodium-Iodide Symporter NIS and Pendrin in Iodide Homeostasis of the Thyroid. *Endocrinology* 150, pp 1084-1090, 2009
- Ohye H and Sugawara M. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases. *Experimental Biology and Medicine* 235, pp 424-433, 2010
- Gereben B, et al. Cellular and Molecular Basis of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling. *Endocrine Reviews* 29(7), pp 898-938, 2008

Maia AL, et al. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J. Clin. Invest.* 115, pp 2524-2533, 2005

Ghamari-Langroudi M, et al. Regulation of Thyrotropin-Releasing Hormone-Expressing Neurons in Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus by Signals of Adiposity. *Molecular Endocrinology* 24 (12), pp 2366-2381, 2010

Beckett GJ and Arthur JR. Selenium and endocrine systems. *Journal of Endocrinology* 184, pp 455-465, 2005

Kohrle J, et al. Selenium, the Thyroid, and the Endocrine System. *Endocrine Reviews* 26(7), pp 944-984, 2005

NIH, USA. Dietary Supplement Fact Sheet: Selenium. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/selenium/>

Zimmermann MB. Iodine Deficiency. *Endocrine Reviews* 30, pp 376-408, 2009

Oyen WJG, et al. Targeted therapy in nuclear medicine—current status and future prospects. *Annals of Oncology* 18, pp 1782-1792, 2007

Lassmann M, Reiners C and Luster M. Dosimetry and thyroid cancer: the individual dosage of radioiodine. *Endocrine-Related Cancer* 17, pp R161-R172, 2010

Prasad KN. Rationale for using multiple antioxidants in protecting humans against low doses of ionizing radiation. *The British Journal of Radiology* 78, pp 485-492, 2005

Wolbarst AB, et al. Medical Response to a Major Radiologic Emergency: A Primer for Medical and Public Health Practitioners. *Radiology* 254( 3), pp 660-677, 2010