

Tumor Necrosis Factor- α 가 배양된 돼지갑상선세포에서의 갑상선글로불린 생산과 TSH작용에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 내과학교실

김경래 · 이은직 · 조재화 · 남문석 · 남수연
송영득 · 임승길 · 이현철 · 허갑범

The Effect of Tumor Necrosis Factor- α on the Thyroglobulin Synthesis and TSH Action in Cultured Porcine Thyroid Cells

Kyung Rae Kim, M.D., Eun Jig Lee, M.D., Jae Wha Joe, M.D., Moon Suk Nam, M.D.,
Su Youn Nam, M.D., Young Duk Song, M.D., Sung Kil Lim, M.D.,
Hyun Chul Lee, M.D. and Kap Bum Huh, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Abnormal thyroid function is seen in a wide variety of patients with acute and chronic nonthyroidal-illness, consisting of reduction in both thyroid function and peripheral T_4 to T_3 conversion including decreased serum thyroxin(T_4), decreased triiodothyronine and normal or slightly increased serum TSH. Recently increasing awareness of the role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in systemic illness led us to consider a possible contribution of TNF- α to thyroid dysfunction in this setting. So we hypothesized that TNF- α might affect the function of the thyroid gland. We, therefore, explored the effects of TNF- α on the cultured porcine thyroid cells in TSH-stimulated and TSH-nonstimulated conditions. Primarily cultured porcine thyroid cells were incubated with various concentrations (~500pg/ml) of recombinant human TNF- α and bTSH (1mu/ml), with measurement of secreted thyroglobulin(Tg) and cyclic AMP(c-AMP) as the end points of stimulation, and produced intracellular Tg by pulse-labelling. TNF- α significantly inhibited TSH-stimulated intracellular Tg synthesis and extracellular Tg secretion at 200 and 500pg/ml concentration. TNF- α didn't affect c-AMP production at any concentration tested. So we conclude that increased in serum TNF- α may be responsible for reduced thyroid function in patients with acute and chronic nonthyroidal-illness(J Kor Soc Endocrinol 10:220~228, 1995).

Key Words: Thyroglobulin synthesis, TNF- α , porcine thyroid cell

본 논문은 1994학년도 후반기 연세대학교 의과대학 교수연구비에 의하여 이루어 졌음

서 론

급성 및 만성 비갑상선질환에서 sick euthyroid syndrome이 나타난다는 것은 이미 널리 알려진 사실이며, sick euthyroid syndrome이란 비갑상선 질환인데도 불구하고 혈중 갑상선호르몬 검사시 T₃의 저하, 심할 경우에는 T₄까지 감소하는 현상이 나타나는 것을 말한다[1~3].

sick euthyroid syndrome의 발병기전에 대해서는 여러 가지로 설명하고 있으나, 가장 큰 원인은 말초 즉 간, 근육, 뇌 등에서의 5'-deiodinase의 활성도장애에 의해 말초에서의 T₄로부터 T₃로의 전환 감소에 의한 혈중 T₃의 감소로 보고 있다[4]. 그러나 심한 경우에는 오직 갑상선에서만 생산되어 혈액내로 분비되는 혈중 T₄까지도 감소되므로, 갑상선자체에서의 갑상선호르몬 생산에도 직접 영향이 미칠 것이라는 생각을 하게 되었고, 이런 결과를 초래하는 물질로 최근에는 급성 및 만성 질환에서 증가되는 것으로 알려진 cytokines 중 특히 TNF- α (tumor necrosis factor- α)가 관련된다고 보고 있다[4, 5].

TNF에 의해서 갑상선기능에 영향을 줄 가능성은 몇 가지로 나누어 생각해 볼수 있는데,

첫째, 갑상선기능을 조절하는 TSH분비의 억제,

둘째, 갑상선에 직접 작용하여 갑상선호르몬의 생산 및 분비 억제,

셋째, 말초에서의 T₄로부터 T₃로의 전환억제 혹은 갑상선호르몬의 대사에 영향을 주는 것 등이다[6].

본 연구에서는 급성 및 만성 비갑상선질환에서 증가하는것으로 알려진 TNF가 갑상선에 직접 작용하여 갑상선호르몬생산을 저해할 경우, 갑상선호르몬의 생산에 필수적인 갑상선글로불린의 생산에 미치는 영향을 보고, 또한 이런 효과가 갑상선세포내에서 TSH자극으로부터 C-AMP생산까지의 과정에 직접 영향을 미치는지를 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 갑상선세포분리 및 배양

갑상선은 축협 서울공판장에서 바로 잡은 돼지로 부

터 적출하여 얻었으며, 실험실까지는 4℃ 멸균 PBS solution에 넣어 운반하였다.

갑상선세포는 신선한 돼지갑상선을 0.1% trypsin-3.2 mM EGTA solution으로 sequential trypsinization하여 분리한후, 다시 10% newborn calf serum을 함유하는 Dulbecco's modified Eagle's medium(DMEM)으로 두번 세척하여 잔여 trypsin을 중화시켰다[7]. 분리된 세포는 다시 1% newborn calf serum을 함유하는 DMEM에 옮겨서, 세포의 부착을 촉진시키기 위하여 Matrigel(Collaborative Research Inc. Lexington, MA, USA)로 미리 코팅한 24-well plate에 $1 \times 10^6/cm^2$ 의 밀도로 심었다.

세포배양은 37℃, 95% air-5% CO₂, water-saturated atmosphere에서 배양하였으며, 둘째날 세포의 부착이 90% 이상된 것을 확인한후 4가지 호르몬(4H: b-TSH 1 mU/ml, Insulin 1ug/ml, Transferrin 5ug/ml, Hydrocortisone 10nM)을 함유하는 DMEM으로 각기 배양하였다. 배양액은 2~3일간격으로 바꾸어 주었으며, 배양 후 일주일만에 실험하였으며, 실험시작 1일전에 모든 배양액을 호르몬이 전혀 포함되지 않은 배양액(NH)으로 바꾸어주고 1일간 배양후에 실험에 임하였다. 모든 실험조건은 3배수 조건으로 하였다.

2. TNF- α 농도에 따른 갑상선글로불린의 분비

세포배양 7일째에 TSH(1mU/ml)존재 혹은 결핍 상태(NH)하에서 TNF- α 를 0, 100, 200, 500pg/ml로 투여하고 1일간의 배양액을 수거하였다. 또한 채취한 배양액은 antiprotease cocktail(5mM EDTA, 1 mM Leupeptin, 10mM Pepstatin, 1mM diisopropyl-fluorophosphate)를 추가하여 배양액내에 만들어진 갑상선글로불린을 파괴시키는 단백질분해효소들을 중화시키고, 5mM iodoacetamide로 alkylation시킨 후 -20℃에서 보관하였다.

보관하였던 배양액은 상온에서 녹인후에 Laemmli (1970)[8]의 방법에 따라 SDS-polyacrylamide gel electrophoresis를 하였다. 갑상선글로불린을 보기 위해서는 4% gel을 사용하였다. gel이 완성되면 Coomassie 염색을 하여 scanning densitometry로 분비된 갑상선글로불린의 양을 비교하였다.

3. 세포내 갑상선글로불린의 Pulse-labeling

갑상선세포가 배양되어 있는 24-well plate 각각의 well을 methionine과 cysteine이 없는 배양액으로 3번 세척한후 같은 배양액으로 37℃에서 1시간 배양하였다. 다시 S^{35} cysteine/methionine(1~2 uCi/well)이 포함되며, TSH(1mU/ml)존재 혹은 결핍상태(NH)하에서 TNF- α 를 0, 100, 200, 500pg/ml로 투여하고, 37℃에서 1시간 배양한후 배양액을 제거하고 PBS로 2회 세척후 세포를 용해시켰다. 세포의 용해는 0.1M NaCl, 25 mM Tris PH 6.8, 5mM EDTA, 1% triton X-100을 포함하는 1ml ice-cold buffer를 사용하였으며, 모든 세포 용해액에는 갑상선글로불린을 파괴시키는 단백분해효소들을 중화시키는 antiprotease cocktail(5mM EDTA, 1mM Leupeptin, 10mM Pepstatin, 1mM diisopropyl-fluorophosphate)을 추가하고 5mM iodoacetamide로 alkylation시킨후 SDS-PAGE를 시행하였다. gel은 methanol/acetic acid로 고정시킨후 건조시키고, -70℃에서 일주일간 autoradiography를 한후 scanning densitometry로 생산된 갑상선글로불린의 양을 비교하였다.

4. Cyclic AMP의 측정

세포배양 7일째에 TSH(1mU/ml)존재 혹은 결핍상태(NH)하에서 TNF- α 를 0, 100, 200, 500pg/ml로 투여하고 3시간 및 24시간의 배양액을 수거하였다. 24시간 배양액을 수거한후에는 TNF- α 가 없는 4H media 로 바꾸어주고 다시 24시간 배양후 배양액을 수거하였다. 수거한 배양액은 -20℃에서 보관하였다가 상온에서 녹인후 ACETM enzyme immunoassay kit으로 cyclic AMP 양을 측정하였다.

5. 통계적 처리

실험결과는 평균과 표준편차로 표시하였으며, TNF의 농도에 따른 갑상선글로불린 생산량의 비교는 ANOVA검정을 하였으며, p-value가 최소 0.05이었을 때를 유의한 한계의 차이로 간주하였다.

결 과

1. TNF- α 가 갑상선글로불린의 생산에 미치는 영향

갑상선세포내에서의 갑상선글로불린의 생산에 TNF- α 가 미치는 영향을 보기 위하여 배양된 돼지갑상선세포에 배양액내의 TNF- α 농도를 0, 100, 200, 500pg/ml로 맞추어 준후 S^{35} cysteine/methionine(1~2uCi/well)으로 1시간 pulse-labelling하였다.

TNF- α 의 농도가 높아질수록 세포내에서 생산되는 갑상선글로불린의 양은 의미있게($p < 0.05$) 감소하였으므로 TNF- α 의 양이 증가할수록 세포내에서의 갑상선글로불린의 생산이 억제됨을 알 수 있었다(Fig. 1). 또 TSH자극을 주었을때 갑상선글로불린의 생산량은 대조군에 비해 2.8배 증가하는 것을 관찰할수 있었으며, 역시 TNF- α 를 투여했을때 투여량에 비례하여 갑상선글로불린의 생산량이 의미있게 감소하였다($p < 0.05$)(Fig. 2). 즉 TNF- α 는 TSH 자극 유무와 관계없이 갑상선세포내에서의 갑상선글로불린의 생산을 억제함을 알 수

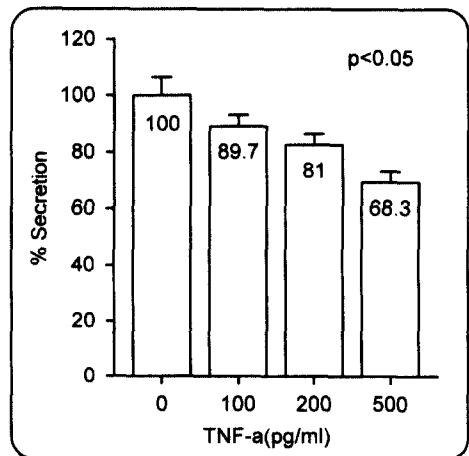


Fig. 1. The inhibitory effect of TNF- α on the intracellular thyroglobulin synthesis in cultured porcine thyroid cells. Primary cultures of porcine thyroid cells were pulse-labeled with [35 S]cysteine/methionine for 1 hour in medium containing the indicated concentration of TNF- α as described in method($p < 0.05$ by ANOVA).

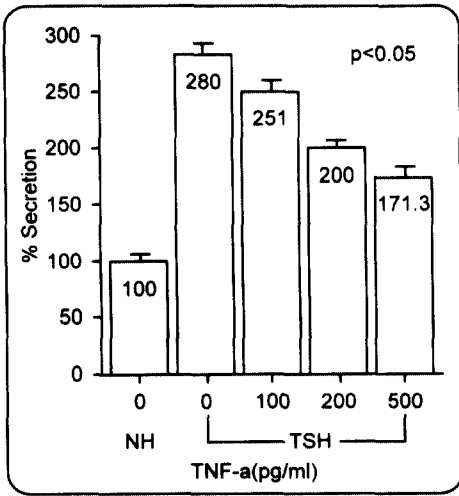


Fig. 2. The inhibitory effect of TNF- α on the TSH-stimulated intracellular thyroglobulin synthesis in cultured porcine thyroid cells. Primary cultures of porcine thyroid cells were pulse-labeled with [35 S] cysteine/methionine for 1 hour in medium containing the indicated concentration of TNF- α and TSH as described in method ($p < 0.05$ by ANOVA). NH: condition without hormones as described in method

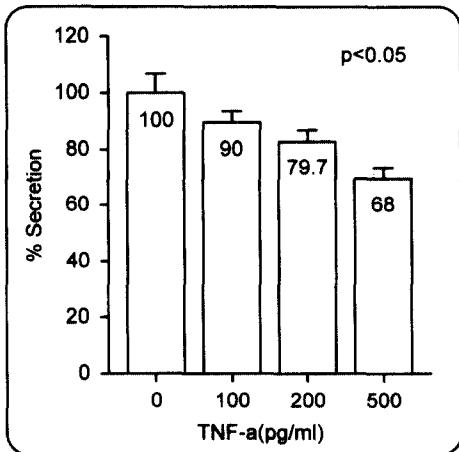


Fig. 3. The inhibitory effect of TNF- α on the thyroglobulin secretion in cultured porcine thyroid cells. Primary cultures of porcine thyroid cells were incubated for 24 hours medium containing the indicated concentration of TNF- α as described in method ($p < 0.05$ by ANOVA).

있었다.

2. TNF- α 가 갑상선글로불린의 분비에 미치는 영향

역시 같은 방법으로 배양액으로 1일간 분비되는 갑상선글로불린의 양을 보았을 때, TNF- α 의 농도가 높아질수록 배양액으로 분비되는 갑상선글로불린의 양도 의미있게 ($p < 0.05$) 감소되는 것을 관찰할 수 있었으며 (Fig. 3), TSH의 자극을 주었을때도 역시 같은 결과를 관찰할 수 있었다 (Fig. 4). 즉 TNF- α 의 농도가 높아질수록 갑상선세포내에서의 갑상선글로불린의 생산뿐만 아니라 세포밖으로 분비되는 갑상선글로불린의 양도 점차 감소함을 알 수 있었다.

3. TSH 자극유무에 따른 TNF- α 의 억제효과 비교

TSH 자극 유무에 따른 TNF- α 의 억제효과 정도를 비교하였을 때, 세포내에서의 갑상선글로불린 생산 (Fig.

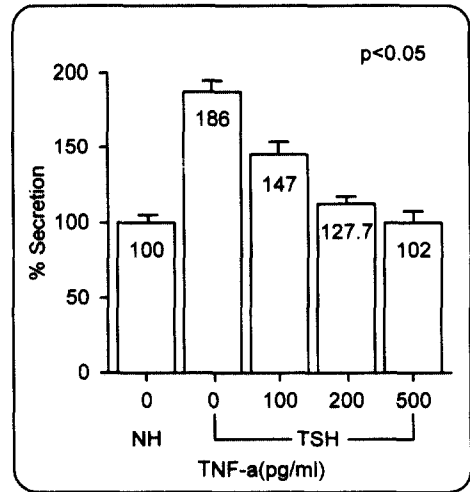


Fig. 4. The inhibitory effect of TNF- α on the TSH-stimulated thyroglobulin secretion in cultured porcine thyroid cells. Primary cultures of porcine thyroid cells were incubated for 24 hours medium containing the indicated concentration of TNF- α and TSH as described in method ($p < 0.05$ by ANOVA).

NH: condition without hormones as described in method

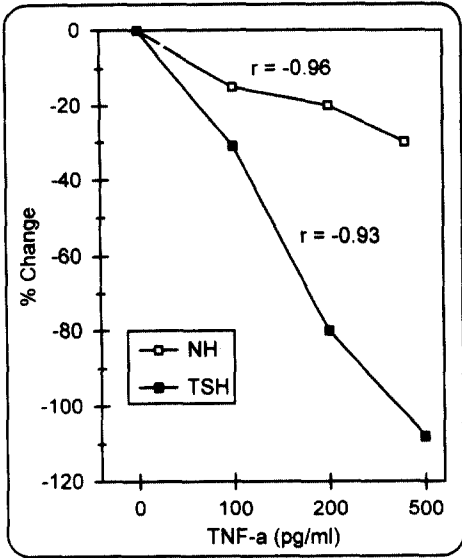


Fig. 5. The inhibitory effect of TNF- α on the TSH action to intracellular thyroglobulin synthesis. The decrement of the synthesized intracellular thyroglobulin in conditions with or without TSH were compared. TSH-stimulated thyroglobulin synthesis is more inhibited than that without TSH ($p < 0.05$ by simple linear regression).

NH: condition without hormones as described in method

5)과 세포밖으로의 갑상선글로불린 분비(Fig. 6), 모두가 TSH 자극시에 더욱 현저히 감소하는 것을 관찰할 수 있었는데, 이것은 TNF- α 가 TSH의 자극에 의한 효과 자체도 억제한다는 것을 의미한다.

4. TNF- α 가 c-AMP 분비에 미치는 영향

TNF- α 가 TSH의 자극으로부터 c-AMP 생산에 이르는 과정에 미치는 영향을 보기 위하여 본 실험을 하였으며, 또한 TNF- α 의 투여에 의해 직접 갑상선세포의 생존에 영향을 줄 가능성을 고려하여 TNF- α 투여 실험 후 다시 정상 조건하에서 24시간후의 c-AMP 분비량을 비교하였다.

TNF- α 의 농도가 증가하여도 TSH의 자극유무에 상관없이 갑상선세포에서 분비되는 c-AMP의 양에는 전혀 변화가 없었다(Fig. 7, 8). 즉 TNF- α 가 TSH가 TSH 수용체에 결합하거나 혹은 수용체결합이후 c-AMP 생

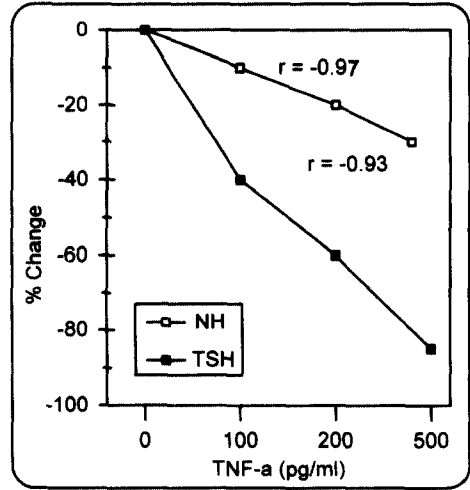


Fig. 6. The inhibitory effect of TNF- α on the TSH action to thyroglobulin secretion. The decrement of the secreted thyroglobulin in conditions with or without TSH were compared. TSH-stimulated thyroglobulin secretion is more inhibited than that without TSH ($p < 0.05$ by simple linear regression).

NH: condition without hormones as described in method

산이 이루어지는 과정까지는 아무런 영향이 없으므로 생각된다.

이를 TNF- α 의 TSH 작용억제 효과와 함께 생각하여 볼때 TNF- α 는 TSH 자극이후 갑상선세포내에서 c-AMP 생산이후의 전달과정을 억제함을 간접적으로 시사한다.

또한 TNF- α 실험이후 24시간후의 c-AMP의 분비가 정상적인 것으로 보아 TNF- α 의 농도에 의하여 적어도 실험도중 갑상선세포의 생존에 영향을 주지는 않는 것으로 생각된다.

고 찰

급성 및 만성 비갑상선질환에서 혈중 갑상선호르몬 검사시 비정상적으로 나타나는 경우가 많으며, 이 경우 대부분에서는 T_3 가 감소되어 있고, 심한 경우에는 T_4 가 지도 감소되는 것을 관찰할 수 있어서, 이것을 "euthyroid sick syndrome"이라고 한다[1~3]. 이 euthyroid sick syndrome의 발병기전에 대하여는 여러 가지로 설

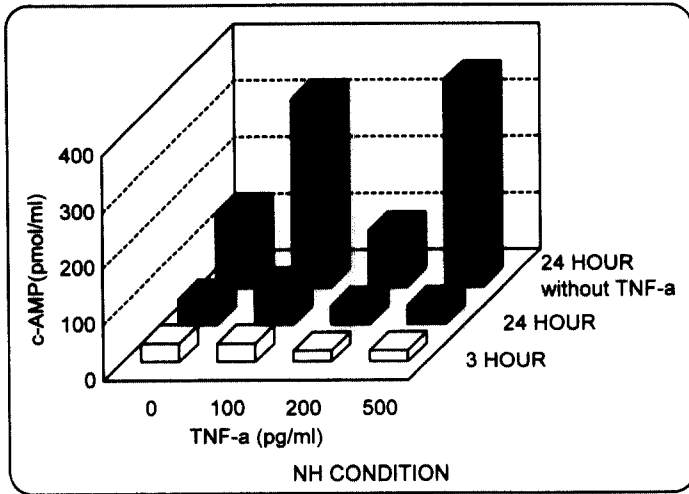


Fig. 7. The effects of TNF- α on the c-AMP production in cultured porcine thyroid cells. Primary cultures of the porcine thyroid cells were incubated for 3 and 24 hours in medium containing the indicated concentration of TNF- α as described in method, and for additional 24 hours in 4H medium without TNF- α .
NH: condition without hormones as described in method

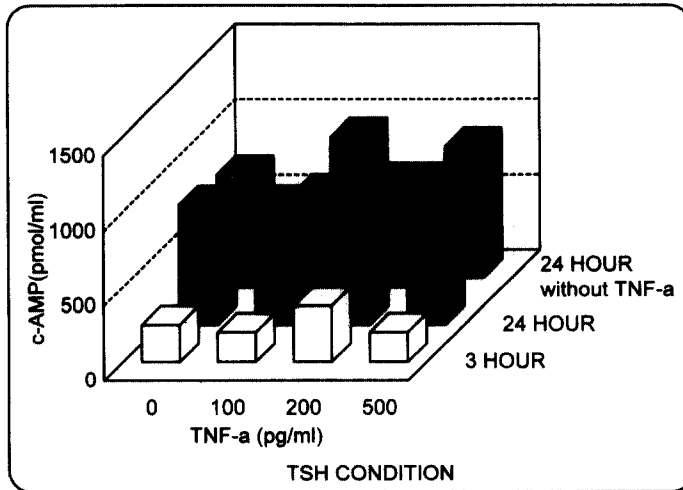


Fig. 8. The effect of TNF- α on the TSH-stimulated c-AMP production in cultured porcine thyroid cells. Primary cultures of the porcine thyroid cells were incubated for 3 and 24 hours in medium containing the indicated concentration of TNF- α and TSH as described in method, and for additional 24 hours in 4H medium without TNF- α .

명하고 있으나 근래에는 급성 및 만성 비갑상선질환에서 증가하는 것으로 알려진 interleukin, TNF, free

fatty acid 등이 관여하는 것으로 보고있다[5, 6, 9~12]. 특히 급성 및 만성 비갑상선질환에서 TNF- α 의 농도

가 증가하며, 이의 농도와 혈중 T_3 의 감소가 양의 상관관계를 갖으며[5], 갑상선세포막에는 TNF와 결합하는 수용체가 존재하며[10], 실험적으로 TNF- α 를 인체에 주사한 경우 euthyroid sick syndrome 때에 나타나는 혈중 갑상선호르몬 변화의 양상이 그대로 나타난다[13].

TNF는 대식세포에서 분비되는 cytokine이며 정상적으로는 혈중에 아주 낮은 농도로 존재한다[14]. TNF의 생체내 효과에 대해서는 광범위하게 연구되고 있으며, 현재까지 면역체계에서의 조절효과, 일부 암세포들에 대한 항암효과, endotoxic shock의 증대역할, 감염성질환 혹은 중앙질환에서 악액질(cachexia)유발 등의 효과를 가지고 있다고 알려져 있다[15~17].

실험적으로 recombinant human TNF를 랫드나 마우스에 투여하였을 때 비갑상선질환이 유발되고 시상하부-뇌하수체-갑상선축의 기능장애를 유발하며[6, 9], 이로 인하여 혈중 T_3 , T_4 의 감소, 갑상선 옥소섭취율 감소, 갑상선의 TSH에 대한 반응감소등의 결과가 초래될 수 있고[6, 9], 증가된 TNF- α 는 간, 근육, 뇌등과 같은 말초조직에서 T_4 의 T_3 로의 말초전환을 억제하는 것으로 보고되었으며[18, 19], 또한 최근의 보고들에 의하면 TNF- α 가 직접 갑상선세포에 작용하여 갑상선기능에 영향을 초래하여 혈중 갑상선호르몬에 영향을 줄 가능성도 시사하고 있다.

갑상선세포에서의 호르몬생성에 대한 TNF의 영향에 대해서는, FRTL-5 cell에서 TNF의 투여가 TSH 자극에 의한 [125 I]iodide uptake와 [3 H]thymidine uptake을 차단하므로[6], 갑상선호르몬 생산에 필요한 요오드의 유입억제와 갑상선글로불린을 만들기 위한 아미노산 유입의 억제로 결국 갑상선호르몬 생산을 억제할 것을 시사한다.

따라서 본 연구에서는 배양된 돼지 갑상선세포에 TNF- α 를 투여하여, 갑상선호르몬 생산의 전구호르몬이라고 할 수 있는 갑상선글로불린[20]의 생산에 어떤 영향을 미치는가를 보고, 이런 영향이 TSH 역할과 관련이 있는지 확인하고, 더 나아가서는 TSH의 TSH receptor를 통한 갑상선자극효과에 어떤 영향이 미치는가를 규명하고자 하였으며, 또한 TNF- α 에 노출된 후에도 갑상선세포의 기능이 정상을 유지하고 있는지를 보고자 하였다.

본 연구의 결과에서 TNF- α 는 TSH 자극 유무와 관계없이 갑상선세포내에서의 갑상선글로불린의 생산을 억제하고, 갑상선세포밖으로의 갑상선글로불린의 분비를 억제함을 알 수 있었다. 즉 갑상선글로불린의 양에 따라 갑상선호르몬생산량이 결정된다고 볼 때에 TNF- α 는 갑상선호르몬의 생산을 억제한다고 볼 수 있다.

특이한 것은 TSH 자극 유무에 따른 TNF- α 의 억제효과 정도를 비교하였을 때, TSH 자극이 없는 상태에서의 억제정도보다 TSH 자극시에 더욱 현저한 억제효과를 보였다는 점이다. 이것은 TNF- α 가 TSH에 의한 갑상선글로불린 생산 자극효과 자체도 억제한다는 것을 의미한다.

TNF- α 가 TSH에 의한 자극효과를 억제한다고 하였을 때, 그 작용부위를 몇가지로 생각해 볼 수 있다. 즉 TSH가 갑상선세포막위의 TSH수용체와의 결합을 억제하거나, TSH수용체의 수에 영향을 주거나, c-AMP가 생겨날때까지의 과정에 영향을 주거나, c-AMP가 생긴 후 그 다음의 과정에 영향을 줄 것인지이다. 이를 보기 위하여 TNF- α 에 의하여 c-AMP 분비에 미치는 영향을 본 결과, TNF- α 의 농도가 증가하여도 TSH의 자극유무에 상관없이 갑상선세포에서 분비되는 c-AMP의 양에는 전혀 변화가 없었다. 즉 TNF- α 가 TSH가 TSH수용체에 결합하거나 혹은 수용체결합이후 c-AMP생산이 이루어지는 과정까지는 아무런 영향이 없는 것을 의미하며, 결과적으로 TNF- α 는 c-AMP생산이후의 전달과정을 억제할 것으로 생각된다.

갑상선세포에 의한 갑상선호르몬의 생산에는 여러가지 인자들이 관련된다. 즉 갑상선내로의 요오드의 유입, 산화, 유기화, 갑상선글로불린의 생산량, 갑상선글로불린의 세포내 분해 및 유리된 갑상선호르몬 T_3 , T_4 의 세포외 분비등이 최종 혈액내 갑상선호르몬의 양에 영향을 준다. 따라서 TNF- α 가 갑상선세포에서의 갑상선호르몬생성에 미치는 영향을 보기 위하여는 갑상선호르몬의 생산량뿐만 아니라 요오드의 유입, 유기화를 포함한 여러 방면에서 다각도로 연구되어야 할 것으로 생각된다. 또 TNF- α 가 TSH의 작용을 억제하는 과정에 있어서도 c-AMP를 통한 신호전달체계의 어느 부분에 주로 영향을 미치는지 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

Euthyroid sick syndrome이 발생하는 급성 및 만성 비갑상선질환에서 증가하는 것으로 알려진 TNF- α 가 갑상선세포에서 만들어지는 갑상선글로불린의 생산과 분비를 억제하였으므로, 결국 갑상선호르몬 생산을 직접 억제할 것으로 생각된다. 또한 TNF- α 는 TSH에 의한 갑상선자극효과도 억제하였는데, 실제 c-AMP생산량에는 영향이 없는 것으로 보아 c-AMP생산 이후의 신호전달과정에 영향을 줄 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Wartofsky L, Burman KD: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The "euthyroid sick syndrome". *Endocrine Rev* 3: 164-217, 1982
2. Talwar KK, Sawhney RC, Rastogi RK: Serum levels of thyrotropin, thyroid hormones and their response to thyrotropin-releasing hormone in infective febrile illness. *J Clin Endocrinol Metab* 44:398-403, 1977
3. Chopra IJ, Smith SR: Circulating thyroid hormones and thyrotropin in adult patients with protein-calorie malnutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 40:221-227, 1975
4. Wartofsky L, Burman KD: Alterations in thyroid function in systemic illness: The "euthyroid sick syndrome" *Endocrine Rev* 3:164-217, 1982
5. Mooradian AD, Reed RL, Osterweil D, Schiffman R, Scuderi P: Decreased serum triiodothyronine is associated with increased concentrations of tumor necrosis factor. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1239-1241, 1990
6. Pang XP, Pekary AE, Mirell C, Hershman JM: Impairment of hypothalamic-pituitary-thyroid function in rats treated with human recombinant tumor necrosis factor- α (cachectin). *Endocrinology*

- 125:76-84, 1989
7. 김경래, 이은직, 이경미, 임승길, 이현철, 허갑범: 배양된 돼지 갑상선세포에서의 갑상선글로불린의 분비. *대한내분비학회지* 8:303-309, 1993
8. Laemmli U: Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227:680-685, 1970
9. Ozawa M, Sato K, Han DC, Kawakami M, Tsushima T, Shizume K: Effects of tumor necrosis factor- α cachectin on thyroid hormone metabolism in mice. *Endocrinology* 123:1461-1467, 1988
10. Pang XP, Hershman JM, Chung M, Pekary AE: Characterization of tumor necrosis factor- α receptors in human and rat thyroid cells and regulation of the receptors by thyrotropin. *Endocrinology* 125:1783-1788, 1989
11. Fujii T, Sato K, Ozawa M: Effect of interleukin-1(IL-1) on thyroid hormone metabolism in mice with stimulation by IL-1 of iodothyronine 5'-deiodinating activity(type 1) in liver. *Endocrinology* 124:167-174, 1989
12. 이병두, 최상전, 박종열, 송영기, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창순, 민헌기, 이문호: 비갑상선질환에서 혈장 유리지방산이 T_4 의 T_3 로의 전환에 미치는 효과. *대한내분비학회지* 3:53-59, 1988
13. Poll TV, Romijn JA, Wiersinga WM, Sauerwein HP: Tumor necrosis factor: A putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1567-1572, 1990
14. Beutler B, Cerami A: Cachectin(tumor necrosis factor): A macrophage hormone governing cellular metabolism and inflammatory response. *Endocrine Rev* 9:57-66, 1988
15. Beutler B, Cerami A: Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biologic coin. *Nature* 320:17-23, 1986
16. Sherry B, Cerami A: Cachectin/tumor necrosis factor exerts endocrine, paracrine, and autocrine control of inflammatory responses. *J Cell Biol*

107:1269-1277, 1988

17. Ollen A, Defeo-Jones D, Boyer M, Martinez D, Kiefer D, Vuocolo G, Wolfe A, Socher SH: *Tumors secreting human TNF/cachectin induce cachexia in mice. Cell 50:555-563, 1987*
18. Kaptein EM, Robinson WJ, Grieb DA, Nicoloff JT: *Peripheral serum thyroxine, triiodothyronine, and reverse triiodothyronine kinetics in the low thyroxine state of acute nonthyroidal illness. J*

Clin Invest 69:526-535, 1982

19. Chopra IJ, Chopra U, Smith SR: *Reciprocal changes in serum concentration of 3,3',5'-triiodothyronine(reverse T₃) and 3,3',5'-triiodothyronine (T₃) in systemic illnesses. J Clin Endocrinol Metab 41:1043-1049, 1975*
20. 김경래: 갑상선글로불린. *대한내분비학회지 7:199-207, 1992*