

종양 표적 자기공명 분자영상

Cancer - Targeted MR Molecular Imaging

송 호 택 · 서 진 석 | 연세의대 영상의학과 | Ho-Taek Song, MD · Jin-Suck Suh, MD

Department of Radiology, Yonsei University College of Medicine

E-mail : jssuh@yuhs.ac

J Korean Med Assoc 2009; 52(2): 121 - 124

Abstract

Magnetic resonance (MR) imaging has been widely used in the clinic because of the benefit of high spatial and temporal resolution, and the excellent anatomical tissue contrast. Cancer-targeted MR molecular imaging comprises 3 major components: a relevant molecular target which is specifically highly expressed on the membrane of the cancer cell; a target specific imaging probe which is composed of superparamagnetic iron oxide nanoparticle coreconjugated target specific ligand such as antibody, peptide, and molecules; MR imaging hardware and software which are sensitive to the imaging probe. Among the various molecular targets, HER2/neu receptor antibody, folic acid, and arginine-glycine-aspartic acid (RGD) are well known targeting ligands. The sensitivity of the cancer-targeted MR imaging is affected by the magnetic susceptibility of the T2 contrast agent, resolution of the image, targeting efficiency of the imaging probe, and image acquisition pulse sequence. Recently, successful cancer-targeted MR imaging with T1 contrast agent and cancer-specific molecular MR imaging using innate contrast of the cancer cell by chemical exchange phenomenon without using the imaging probe has been introduced. Cancer-targeted MR molecular imaging is a robust diagnostic method to detect cancer at the cellular stage of the cancer development and it would help improve early detection rate of the cancer.

Keywords: Molecular imaging; Magnetic resonance imaging; Cancer targeting; Contrast agent; Superparamagnetic iron oxide

핵심용어: 분자영상; 자기공명영상; 종양 표적; 조영제; 초상자성 산화철

서론

자기공명영상은 우수한 공간 및 시간 해상도와 조직대조도 능력을 가지고 있어 인체의 해부학적 단면을 실시간 영상화 할 수 있어서 질병 진단에 광범위하게 사용되고 있으며, 특히 종양 진단에 널리 사용되고 있는 필수적인 임상 영상진단 방법이다. 특히 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT) 양전자방출단층촬영(positron

emission tomography, PET)과 같은 영상법과 달리 방사선이나 방사성 동위 원소를 사용하지 않아 환자에게 방사선 피폭이 없는 것이 장점이다. 또한 해상도가 더욱 향상된 자기공명영상 기기와 뇌, 심장, 복부, 근골격 등 장기별로 최적화된 영상획득 펄스열(pulse sequence)이 속속 개발됨으로써 진단 능력이 더욱 향상되고 있다. 자기공명영상은 기본적으로 해부학적 영상으로서 최근에는 뇌 fMRI (functional MRI), 종양 관류영상, MR 분광술(spectroscopy) 등의 기능

적 영상으로 뇌의 생리적 현상을 밝히거나 또는 질환 및 질병에서의 치료 효과 예측이나 특이적 진단을 시도하고 있다.

인간 게놈 프로젝트(human genome project) 등의 광범위한 연구 결과에 힘입어 생명현상의 정보를 가지고 있는 유전자가 인간의 발달과 성장, 생리적 작용 및 질병에 어떻게 역할을 하는가를 더욱 이해해 가고 있으며 이를 바탕으로 질병의 분자생물학적 분석이 가능해져서 이를 치료하기 위한 약물유전학(pharmacogenomics) 분야와 종양 치료 분야가 개별화 치료(personalized medicine)의 주 적용 분야를 이루고 있으며 분자영상 역시 이의 첨단 적용 분야이다. 분자영상이란 세포 그리고 분자수준의 생물학적 과정을 생체 내에서 측정하고 특징지어 보여주는 것이라고 넓게 정의된다(1). 예를 들면 DNA 유전자로부터 시작된 정보가 RNA로 전사되고 다시 단백질을 합성하여 이것이 생체의 구성 성분으로서, 호르몬으로서 또는 각종 조절 인자로서 작용하여 인체의 생리적 항상성을 유지하는 역할을 하게 되는데 이러한 유전정보의 해독과 그 산물인 단백질의 생산 과정에 이상이 생기는 경우 질병이 발생하게 된다. 분자영상은 이러한 세포 그리고 분자수준의 일련의 생물학적 과정 중에 발생한 이상을 생체 내에서 측정 및 분석 가능한 방법으로 영상화하는 모든 영상기법을 아우르며 양전자방출단층촬영, 광학영상 그리고 자기공명영상이 주로 사용되는 영상법이다.

종양 진단은 분자영상의 적용 분야 중 가장 큰 부분을 차지하며 종양 표적 자기공명 분자영상은 종양을 특이적으로 생체 내에서 자기공명영상을 통해 진단하는 것을 말한다. 기존의 자기공명영상은 해부학적 영상에 근간을 두기 때문에 유전자로부터 시작된 정보의 최종 결과에 따라 조직 수준에서 해부학적 변이가 일어난 이후에야 조직의 신호강도 변화를 감지하여 진단을 할 수 있다. 하지만 분자영상을 통한 특이적 종양진단은 조직의 변화가 일어나거나 상당한 크기로 진행되기 이전에 분자 그리고 세포수준에서의 병적인 변화를 찾아내서 진단할 수 있는 방법으로 암의 조기진단 및 치료에 획기적인 전기를 가져올 수 있는 진단법으로 기대되고 있다. 종양 표적 분자영상은 유도장치가 탑재된 미사일에 비유할 수 있다. 즉, 찾아내야 할 목표물이 종양이며 이를 탐지하여 찾아내는 지능적 무기가 분자영상 조

영제인 분자영상 탐침인 셈이다. 이러한 개념은 개인별 치료제의 개념과 더불어서 이미 오래 전에 소개가 되었으나 최근의 생물학적 연구 성과와 기술의 발전에 힘입어 실현 가능성이 높아지고 있다.

종양 표적 분자영상의 표적 선정

분자 및 세포 수준에서의 이상 변화를 자기공명영상으로 진단하기 위해서는 몇 가지 필요 요소가 있으며 그중 첫 번째는 효과적인 분자 표적을 선택하는 것이다. 현재 자기공명영상 장비는 임상용과 비임상용 실험장비로 구별이 되는데 실험용 자기공명영상 장비의 경우 세포 한 개의 크기인 약 10 μ m의 해상도의 영상 구현이 가능할 정도로 기술 수준이 발전하였다. 높은 해상도는 영상진단의 민감도를 높이는 데 매우 중요한 요소이지만 영상화하는 대상이 정상세포인지 암세포인지를 구별하는 데는 도움이 되지 못한다. 암세포를 정상세포와 구별짓는 특징은 분자 수준에서의 유전자의 변이와 그에 따른 표현형질의 차이이며 이에 따라 종양 조직은 정상조직과 구별되는 병리해부학적 구성을 가지게 됨으로써 영상에서 구별이 가능하게 된다. 분자생화학적 방법으로 분석이 가능한 세포 또는 분자 수준의 진단을 생체 내에서 자기공명영상으로 진단하고자 할 때의 표적은 세포 표면에서 고발현되는 형질 표현형 즉 항원이며 표적 도구는 그에 따른 항체가 된다. 종양표적인 항원 및 항체의 한 예로써 현재 임상에서 쓰이고 있는 치료용 항체인 Trastuzumab은 침윤성 유방암에서 고발현되는 HER2/neu (erbB2) 수용체(receptor)를 특이적으로 표적하는 단일클론 항체이다. 종양세포에서 HER2/neu 수용체의 발현 정도는 종양의 악성도와도 관련이 있으며 Trastuzumab 치료는 종양증식 및 전이를 억제하는 효과가 있다(2).

종양 표적 시스템으로 항원 항체 반응만을 이용하는 것은 아니다. 엽산(folic acid)은 세포분열과 성장에 매우 중요한 비타민으로서 난소암, 폐암, 유방암, 자궁내막암, 신장암, 대장암, 골수암 등의 세포 표면에서 그 수용체가 매우 고발현되어 있어 엽산 수용체를 표적으로 한 종양 표적 영상을 구현할 수 있다(3). 또 다른 세포 표면 수용체인 alpha (v)

beta(3) integrin은 종양신생혈관 생성과 전이에 매우 중요한 역할을 하는 수용체로서 arginine-glycine-aspartic acid (RGD) 펩티드가 대표적 표적물질이다(4). 이 외에도 분자생화학 분야에서 밝혀진 무수한 분자 표적이 존재하며 종양 표적 자기공명 분자영상에 이용될 수 있는 가능성이 있다.

분자영상을 위한 탐침

종양 표적을 선정하고 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 특정 항체, 펩티드 또는 분자단을 확보한 후에 필요한 요소는 자기공명영상으로 영상화가 가능하도록 하는 일인데 이때 필요한 것이 자기공명영상 조영제와 항체, 펩티드 또는 분자단을 결합한 영상 탐침(imaging probe)을 만드는 일이다. 예를 들어 항원 항체 결합 반응이 일어난다 하더라도 자기공명영상에서 탐지할 수 있는 어떤 신호도 발생되지 않기 때문에 자기공명영상에서 영상신호를 검출할 수 있도록 하기 위해 조영제를 사용하게 된다. 자기공명영상 조영제가 결합된 항체, 펩티드 또는 분자단이 체내 혈관에 주입되어 혈액을 따라 순환하다가 표적 종양세포의 특정 수용체에 결합하게 되면 종양에서 조영제의 국소적 농도가 상승하게 되고 조영제에 의해 종양부위의 대조도가 증가하여 영상에서 종양을 검출할 수 있게 된다. 이는 분자생화학적 방법에서 항원 항체 반응을 형광 현미경 하에서 검증하기 위해 형광 염료가 결합된 항체를 사용하는 것과 같은 이치이다.

자기공명영상 조영제는 크게 희토류 원소인 가돌리늄(gadolinium) 조영제와 초상자성 산화철(super paramagnetic iron oxide, SPIO) 조영제가 사용된다. 가돌리늄 조영제는 임상에서 광범위하게 사용되고 있는 조영제로서 T1 강조영상에서 조직 대조도를 향상시키고 병변부위가 높은 신호강도를 나타내게 되어 진단에 도움을 주지만 민감도가 낮아 분자영상에서 많이 사용되지는 않는다. 그 외 망간(Mn)이 T1 조영제로 사용된다(5). 초상자성 산화철 조영제는 T2 강조 영상에서 조영제 주변의 자기장을 교란시켜 영상신호가 소실되게 하여 조영제를 포함한 국소부위가 영상에서 검게 나타나게 한다. 임상에서는 간의 전이암 진단용 조영제로 널리 쓰이고 있으며 최근에는 임파절 조영제로도 개발이 되어 암의 임파절 전이 진단에 이용되었다(6). 초상

자성 산화철은 비교적 적은 농도에서도 자기공명영상에서의 민감도가 높아 종양 표적 자기공명 분자영상 탐침에 많이 사용되고 있다(7, 8).

Kang 등이 초상자성 산화철 조영제에 신생혈관의 내피세포를 표적으로 하는 E-selectin 항체를 결합한 분자영상 탐침을 사용하여 활성화된 사람 혈관 내피세포를 항체의 활성도 저하없이 특이적으로 진단 가능함을 보여줌으로써 자기공명 분자영상의 획기적인 전형을 제시하였다(9). 자기공명 분자영상 탐침의 핵인 초상자성 산화철 조영제는 10~30 나노미터 내외의 크기를 갖는다. 이 조영제 입자가 생체 생리적 조건 중 특히 혈액 중에서 엉기거나 면역반응 등을 일으키지 않고 생물학적 안정성을 유지하도록 하는 것이 매우 중요하다. 그러므로 초상자성 산화철 입자 자체로는 사용할 수가 없고 산화철 입자의 표면을 생물 적합성을 가진 분자나 고분자로 입힌다. 이에 따라서 조영제의 크기와 수용성 상태에서의 여러 물성이 달라져서 생체 내 분포, 혈액 내 순환시간 등의 성질이 달라지고 종양 표적 효능에 결정적 영향을 미친다. 여기에 표적을 인식할 수 있는 항체나 분자단을 결합시키면 자기공명 분자영상용 탐침이 된다.

종양 표적 자기공명 분자영상의 민감도

분자영상의 민감도를 높이기 위해서 사용되는 방법은 종양에서 항원을 과발현시킨 모델을 사용하여 종양 표적에 좀더 많은 분자영상 탐침이 모이도록 하는 방법이 있고, 분자영상 탐침에 쓰이는 자기공명 영상 조영제 자체의 민감도를 향상시키는 방법 그리고 조영제에 좀더 민감한 영상획득 펄스열을 사용하는 방법 등이 있다. 항원 과발현 모델은 실험적 동물모델에서 기본적으로 사용되는 것으로서 모든 분자영상 기법에 두루 사용된다. 조영제 자체의 민감도를 높이는 방법은 초상자성 산화철 조영제의 크기와 조성을 조절함으로써 자기공명영상에서 민감성을 향상시킬 수 있다(10, 11). 자기공명영상의 조절변수 중 영상의 공간 해상도를 높이면 민감도를 향상시킬 수 있는데 해상도를 높이기 위해서는 별도의 영상획득 코일과 고자장의 영상 장비가 필요하다. 또한 초상자성 산화철 조영제에 더욱 민감한 경사자계 펄스열을 사용함으로써 더욱 향상된 민감도를 얻을 수 있다(12).

탐침을 사용하지 않는 종양 표적 분자영상 기법

양전자방출단층촬영과 광학영상에서는 리포터 유전자를 이용하여 종양으로부터의 신호를 감지하여 영상화 하게 되는 데 자기공명 영상으로도 이와 같은 리포터 유전자를 이용하여 종양 부위를 특징적으로 영상화 할 수 있는 방법이 소개되었다(13). 이는 기존의 자기공명영상의 대조도의 원리와 다르게 chemical exchange saturation transfer (CEST) 라는 방식을 사용하는 것으로 세포 내의 아마이드기 또는 수산기의 양성자 또는 외부에서 넣어준 CEST 제제로부터 chemical exchange 현상에 의해 대조도가 나타나게 하는 것으로서 자기공명영상 유전자 리포터의 새로운 가능성을 열어 주었다.

결론

종양 표적 자기공명 분자영상법은 우수한 해상도와 민감도를 바탕으로 종양을 세포 수준에서 진단할 수 있는 방법으로 암의 조기 진단 및 전이암 진단, 수술 후 잔존 암 및 재발 평가 등을 통해 효과적인 치료를 가능하게 하여 종양 환자의 치료에 크게 기여할 것으로 기대된다. 또한 종양 특이적 영상진단은 종양 특이적 치료와 어우러져 개별화 치료에도 기여하리라 사료된다.

참고문헌

- Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology* 2001; 219: 316-333.
- Nahta R, Esteva FJ. HER-2-targeted therapy: lessons learned

- and future directions. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5078-5084.
- Reddy JA, Low PS. Folate-mediated targeting of the-rapeutic and imaging agents to cancers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1998; 15: 587-627.
 - Beer AJ, Schwaiger M. Imaging of integrin alphavbeta3 expression. *Cancer Metastasis Rev* 2008; 27: 631-644.
 - Shin J, Anisur RM, Ko MK, Im GH, Lee JH, Lee IS. Hollow manganese oxide nanoparticles as multifunctional agents for magnetic resonance imaging and drug delivery. *Angew Chem Int Ed Engl* 2009; 48: 321-324.
 - Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2491-2499.
 - Gillies RJ. In vivo molecular imaging. *J Cell Biochem Suppl* 2002; 39: 231-238.
 - Zimmer C, Weissleder R, O'Connor D, LaPointe L, Brady TJ, Enochs WS. Cerebral iron oxide distribution: in vivo mapping with MR imaging. *Radiology* 1995; 196: 521-527.
 - Kang HW, Josephson L, Petrovsky A, Weissleder R, Bogdanov A Jr. Magnetic resonance imaging of inducible E-selectin expression in human endothelial cell culture. *Bioconjug Chem* 2002; 13: 122-127.
 - Lee JH, Huh YM, Jun YW, Seo JW, Jang JT, Song HT, Kim S, Cho EJ, Yoon HG, Suh JS, Cheon J. Artificially engineered magnetic nanoparticles for ultra-sensitive molecular imaging. *Nat Med* 2007; 13: 95-99.
 - Jun YW, Huh YM, Choi JS, Lee JH, Song HT, Kim S, Yoon S, Kim KS, Shin JS, Suh JS, Cheon J. Nanoscale size effect of magnetic nanocrystals and their utilization for cancer diagnosis via magnetic resonance imaging. *J Am Chem Soc* 2005; 127: 5732-5733.
 - Heyn C, Bowen CV, Rutt BK, Foster PJ. Detection threshold of single SPIO-labeled cells with FIESTA. *Magn Reson Med* 2005; 53: 312-320.
 - Gilad AA, McMahon MT, Walczak P, Winnard PT Jr, Raman V, van Laarhoven HW, Skoglund CM, Bulte JW, van Zijl PC. Artificial reporter gene providing MRI contrast based on proton exchange. *Nat Biotechnol* 2007; 25: 217-219.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 최근에 주목받고 있는 종양표적 자기공명영상에 관한 논문이다. 자기공명영상의 종양 진단에 널리 이용되고 있음을 밝히고 이를 분자영상 관점에서 잘 정리한 논문으로 생각된다. 즉, 자기공명 분자영상의 장점을 기반으로 종양의 진단을 위한 핵심적인 기술인 종양표적 분자영상의 표적선정, 분자영상을 위한 탐침, 자기공명 분자영상의 민감도 문제와 탐침을 사용하지 않는 종양표적 분자영상기법과 같이 이 분야의 주요 이슈를 체계적으로 정리하였다. 그러나 분자영상의 표적 선정 특히 자기공명 영상에 관하여서는 좀더 자세한 소개가 되었으면 하는 아쉬움이 있다. 또한 분자영상의 탐침 편에서 임상에 이용되는 MRI probe에 대한 소개가 있는데 림프절 전이 진단에 진단 정확도에 관한 구체적 데이터를 제시하면 독자들의 이해도를 높일 수 있다고 생각한다.

[정리: 편집위원회]