

종양항원 및 수용체를 이용한 핵의학

원자력병원 핵의학과

임 상 무

서 론

핵의학의 초창기부터 종양의 진단 및 치료가 시도되었는데, 종양과 정상조직의 해부학적 또는 병태생리적 차이를 크기, 위치, 혈관분포 또는 방사능의 섭취등으로 구별하였다. 뇌종양에서 혈뇌장벽의 파괴에 의해 Tc-99m DTPA가 섭취되는 양상을 이용하였으나, 농양, 혈관질환등 양성질환에서도 보여 비특이적이라 할 수 있다. 또 혈관의 투과성의 증가에 의하여 알부민이나 섬유소등의 단백이 집적되는 현상도 이용되었는데 종양특이적 항체의 집적의 일부도 이것으로 설명된다. 이러한 검사법들은 Ga-67, Tl-201, F-18 FDG등 예민도는 높으나 비특이적인 것과 종양항원 단클론항체등의 특이적인 것으로 나눌 수 있다. Ga-67, Tl-201, FDG, Tc-99m MIBI등은 종양외에도 염증병소에 집적됨과 종양 중에도 섭취가 높고 낮음이 차이가 있어 비특이적이라 분류된다. FDG, Tl-201등은 치료후에 섭취의 감소가 치료효과를 반영하는 것으로 여겨지나, Tc-99m MIBI의 경우 섭취의 감소는 p-glycoprotein의 증가와 약제내성을 의미한다. 핵의학 검사에서 종양을 다루는 임상적의 질문은 양성/악성, 기능적 활성, 생존여부, 치료효과 유무, 방사선학적 방법으로 규명할 수 없는 재발병소의 영상화등으로 집약된다. 최근 분자생물학의 발달로 종양세포와 정상세포간의 미세한 차이도 선택적으로 나타낼 수 있게 되어, 세포 표면의 항원 또는 수용체의 발현, 세포질 또는 핵내의 유전자 발현의 차이를 각종 방사성 동위원소 표지화합물로 영상화하게 되었다.

면역신티그라피

종양관련항원은 각종 악성 종양에서 정상조직보다 훨씬 높은 농도로 발현되고 있으며, 이에 대한 항체를

방사성핵종으로 표지하여 암을 진단하고 치료하려는 연구가 진행되어 왔다. 방사성핵종 표지항체를 인체에 주입하면 이론적으로는 특이적으로 종양에 섭취되어 종양을 영상화 할 수 있고 섭취가 높은 경우 다량의 치료용 핵종을 표지한 항체를 투여하여 치료효과를 기대할 수 있다. 이러한 종양관련 항원에 대한 항체의 진단 및 치료에의 이용은 큰 기대속에 많은 연구가 진행되었으며, 단클론항체의 생산기술 확립과 더불어 많은 진보가 이루어져, 현재에는 거의 단클론항체만이 이용되고 있다. 단클론항체(이하 항체)의 임상이용은 진단에서는 성공적이거나, 치료에서는 진보가 매우 느리다. 그러나 이를 위한 새로운 개념들이 계속 도입되어 장래가 희망적이라 할 수 있다. 항체 유전자의 클로닝(cloning)과 발현에 관한 연구의 결과로 결합부위의 모든 것을 제거할 수도 있고, 사람 IgG의 불변부위에서 독소에 이르기 까지 여러 형태를 붙일 수도 있게 되었다. 종양관련 항원은 태아성암항원, 분화과정에서 발현되는 특이항원, 성장인자 수용체 및 암유전자 산물의 3가지로 분류할 수 있다. 태아성암항원들은 태아의 조직에서 발현되며 성인의 어떤 조직에서도 다양한 정도로 발현되고, 대개 다른 악성종양에서 발현되어 범암종선(pancarcinoma) 성질을 가진다. 이들 암관련 항원들은 정상조직에도 어느 정도 발현되는 점이 약점이어서, 정상조직과 종양조직에서의 정량적인 발현의 차이를 이용하게 된다. 범암종성 항체들은 소화기, 유방, 여성생식기, 폐등 넓은 범위의 선암종과 태아조직에 결합한다. 종양세포에 대한 항체는 대부분 그 종류의 세포에만 결합하는 것이 아니다. 예를 들어 HMFG-1이나 DF-3같은 유방암에 대한 항체는 난소암이나 다른 암에도 결합하는 경우가 있고, CEA에 대한 항체들도 정상조직에 대한 결합범위나 친화도가 다름이 알려져 있어, 무수히 많은 항체들이 개발되었으나, 실용적인 항체는 몇개에 불과하다. 종양관련 항원에 특이적인 항체의 임상이용은 ^{131}I 표지 CEA에

의한 신티그라피로 시작되어, 단클론항체가 개발되면서 여러 항체들이 활발하게 연구, 이용되고 있다. Fc를 단백분해 효소로 제거한 Fab, F(ab')₂ 분절을 사용하면, 혈중 제거율이 빨라져 종양 대 주변 방사능비가 개선되고, 전체 IgG 보다 분자 크기가 작아 종양 내 침투가 용이하여지며, 항원성이 큰 Fc의 제거로 항마우스 면역반응도 감소시킬 수 있다. 최근 항체의 항원 결합부위 VH, VL 영역만을 분자 생물학적 기법으로 결합시킨 단쇄항원결합 단백질이 개발되어 짧은 생물학적 반감기와 작은 항원성으로 여러가지 항체의 단점을 극복하게 되었다. 단클론항체의 항원에의 결합부위에 대한 항체, 즉 항 idotype 항체는 항원에 대한 활발한 면역반응을 유도하여 또다른 방향의 치료법을 제시하고 있으며, 이미 동물실험에서 효과가 발표된 바 있고, B형 림프구성 림프종, 소화기암, 흑색종등에서 임상실험이 진행중이다.

사람 단클론항체는 암환자의 환부에서 나오는 림프절을 얻어, 골수종 세포와 융합 시키거나, Ebstein Barr 비루스로 전환시켜 얻은 것들이 발표되고 있으며, 이들 중 아직 밝혀지지 않은 항원이나 cyto-keratin 같은 세포내 단백질에 대한 것들도 있다. 이들은 기존의 마우스를 이용한 hybridoma법으로 얻을 수 없는 항원의 항원성 결정구조에 대한 항체를 얻을 수 있는 경우가 있고, 마우스 항체를 사용할 때 생기는 항마우스 항체 면역반응을 피할 수 있다. 방사성핵종도 ¹³¹I이 구하기 쉽고 비교적 값이 싸며 β-선을 방출하고 표지하기 쉬워 진단 및 치료에 널리 이용되었으나, 강한 감마선이 촬영에 적합치 않고 베타선에 의한 투여 방사능의 제한을 피하기 위하여 ¹¹¹In, ¹²³I, ^{99m}Tc 등의 진단용 핵종과 ⁹⁰Y 등의 치료용 핵종을 목적에 따라 사용하게 되었다.

단클론항체는 “마법의 탄환”이라 불리지만, 면역신티그라피에서 병소에 집적되는 속도가 늦어 “느린 탄환”이란 image를 갖고 있다. 이것을 극복하기 위해 항체의 분절 (Fab, F(ab')₂)를 사용하나 혈중제거율이 너무 빨라 병소에의 집적이 오히려 감소하기도 한다. 항체를 먼저 투여하고, 시간의 경과 후에 체내에서 항체를 방사성핵종으로 표지할 수 있으면, 충분한 종양 내 집적과 종양 대 주변 방사능비를 얻을 수 있다. 이것이 pretargeting 인데 avidin 또는 streptavidin과 biotin을 이용하는 방법, bifunctional antibody를 이용하는 방법등이 있다. 항원 항체의 결합시 친화도 보

다 streptavidin-biotin의 친화도가 10만배 정도 강하여 여러가지 용도로 사용되고 있다.

Avidin은 양서류, 파충류, 조류의 알에 있는 단백질로 biotin 결합부위를 가진 4개의 같은 subunit로 구성되어 있으며 subunit마다 single branched oligosaccharide가 결합되어 isoelectric point가 10.5인데, streptavidin은 Streptomyces avidinii에 의해 생산되는 같은 biotin 결합능을 가진 당화되지 않은, isoelectric point가 5내지 8인 단백질이다. Biotin은 vitamin H로 알려졌던 물질로 ureido group을 갖는 complex aliphatic heterocycle의 head와 aliphatic tail로 구성되어 있는데, avidin에 결합할 때 head가 중요한 역할을 한다. 항체와 이들 avidin-biotin방법을 사용하는 것은

streptavidin conjugated antibodies + radiolabeled biotin

biotinylated antibody + radiolabeled streptavidin

biotinylated antibodies + streptavidin + radiolabeled biotin

의 세가지가 있으며, 2단계 또는 3단계 투여방법이 가능하다.

Radiolabelled biotin은 혈중제거율이 빨라 표지에 쓰이는 방사성핵종의 반감기가 길 필요가 없어 ¹¹¹In 외에도 ¹²³I, ^{99m}Tc 등의 표지법도 연구되고 있다.

Biotinylated antibody가 종양에 집적이 잘 되려면, 종양항원에 대한 결합능이 유지되어야 하고, radiolabeled biotin이 종양에 잘 집적되려면 biotinylated antibody가 종양세포 내로 internalize 되지 말아야 하며, 종양세포 표면에 오래 머물러야 한다. 또 방사성핵종이 biotin처럼 작은 화합물에 표지되어야 종양 내 침투가 잘 되고 혈중제거율이 빨라 치료시 골수 등에 흡수선량이 작아 유리하다.

수용체영상

종양세포는 성장인자(growth factor)에 대한 수용체가 세포표면에 있어 EGF, PDGF, Bombesin 등이 결합하면 세포내에서 G-protein결합 신호전달체계가 활성화 되어 스스로 증식을 한다. 또 분화과정에서 여러 가지 호르몬에 대한 수용체가 발현이 되어, 수용체에 특이적으로 결합하는 물질에 적당한 방사성핵종을

표지하면 그 수용체가 많이 발현된 종양을 영상화할 수 있다. Somatostatin 유도체 octreotide가 I-123, In-111로 표지되어 체장암, 뇌하수체종양, 카르시노이드종양 등에 활발히 이용되며, 최근 이를 이용한 치료도 시도되고 있다. 호르몬중 재흡수되어 저장소포에 저장되는 것을 이용하는 것으로 I-131 MIBG, I-123 CIT 등이 있다. I-131 MIBG는 노르에피네프린유도체로 갈색세포종, 신경아세포종, 갑상선수질암, 카르시노이드종양등에서 진단 및 치료에 널리 쓰이고 있다. 도파민 재흡수양상을 보여 수용체를 추측케하는 것으로 I-123 CIT 등이 각종 뇌질환에 이용되기 시작하였으며, 양전자단층촬영의 발달 및 보급과 함께 다양한 수용체영상의 이용이 기대된다.

Oligonucleotide 영상

종양세포에는 증식속도를 조절하는 유전자(antioncogene)가 없는 경우와 증식을 촉진하는 유전자(oncogene)가 많은 경우가 있는데, 비정상 유전자 또는 유전자에 의해 합성된 단백을 표적으로 하여 암조직을 영상화할 수 있다. 유전자에 대한 영상은 antisense oligonucleotide를 In-111, Tc-99m 등으로 표지하여 시도되고 있다. antisense gene이란 유전정보를 전달하는 DNA의 한쪽 가닥에 결합할 수 있는 십여개 규모의 핵산 가닥으로 핵내의 DNA가닥, 또는 세포질의 RNA 등에 결합할 수 있어, 체외 세포배양 및 흰쥐 실험에서 섭취가 입증되어, 유전자치료에서 투여한 oligonucleotide의 행방 및 체내동태등을 연구

하는데 유용할 것으로 보이며, 종양의 진단에도 이용 가능할 것으로 생각되는, 핵의학(nuclear medicine)이 원자핵에서 세포핵을 잇는 nucleus medicine이 되는 새로운 분야이다.

REFERENCES

- 1) 임상무: 종양학, 고창순 편저, 핵의학 pp697-724, 서울, 고려의학, 1992
- 2) Britten KE: *Imaging of tumours, IAEA-EI-SM-337/40 Symposium on tomography in nuclear medicine, present status and future prospects Vienna, 21-25 August, 1995*
- 3) Paganelli G, Malcovati M, Fazio F: *Monoclonal antibody pre-targetting techniques for tumor localization: The avidin-biotin system. Nucl Med Comm 1991;12:211-234*
- 4) 윤종길, 류백렬, 이창희 등: 악성갈색세포종 및 갑상선수질암의 ¹³¹I-MIBG을 이용한 치료. 대한핵의학회지 1995, (인쇄중)
- 5) 과학기술처 KAERI/RR-1368/93 싸이클로트론 신타중 생산기술 개발 및 임상연구. 한국원자력연구소 부설원자력병원
- 6) Piwnica-Worms D: *Making sense out of anti-sense: Challenges of imaging gene translation with radiolabeled oligonucleotides. J Nucl Med 1994;35:1064-1066*
- 7) Dewanjee MK, Ghafouripour AK, Kapadvanjwala M, et al: *Noninvasive imaging of c-myc oncogene messenger RNA with Indium-111-antisense probes in a mammary tumor-bearing mouse model. J Nucl Med 1994;35:1054-1063*