

33

Galactosyl-Methylated Chitosan을 이용한 간 표적 나노 영상화

원광대학교 의과대학 핵의학교실¹, 서울대학교 농업생명과학대학², 의과대학 핵의학교실³김은미^{1*}, 정환정¹, 박인규², 조종수², 정재민³, 김창근¹

목적: Galactosylated chitosan (GC)은 간세포에 특이적으로 유전자를 전달하기 위한 비바이러스성 벡터로 연구되고 있는 고분자이다. 본 연구에서는 GC를 methylation시켜 galactosyl-Methylated Chitosan (GMC)를 만들고 테크네슘을 표지한 후 간세포에 존재하는 ASGP (asialoglycoprotein) 수용체와 결합시킴으로써 간세포 영상화 가능성과 유전자벡터의 추적에 이용할 수 있는지 여부를 알아보고자 하였다. **방법:** 키토산과 lactobionic acid를 EDC와 반응시켜 GC를 합성하고 부분적으로 키토산 아민그룹의 수소를 메틸기로 치환하여 GMC를 합성하였다. TcO₄-을 환원시켜 GMC에 표지하고 (pH=5) 0.22 μm필터로 여과하였다. GMC의 세포독성은 MTT 분석법으로 측정하였다. GMC의 간세포와의 특이적 결합을 확인하기 위해 ^{99m}Tc-Methylated chitosan (MC)과 ^{99m}Tc-GMC를 각각 마우스에 주사하여 영상을 얻었다. ^{99m}Tc-GMC/DNA 복합체를 토끼의 정맥에 주사하여 영상을 얻었다. 시험관내 실험에서 ^{99m}Tc-GMC/DNA 복합체를 ASGP 수용체를 가지고 있는 간암세포에 주입 한 뒤 유전자가 발현되는 것을 관찰하였다. **결과:** GMC의 표지효율은 96%였으며, 1시간 까지 90%이상을 유지하였으며, 세포독성은 없는 것으로 확인되었다. MC와 비교하여 GMC는 특이적으로 간에 집적되는 소견을 보였고 주사 후 10분 영상에서 체내 섭취된 방사능의 48%가 간에 축적되며 이후 120분까지 지속적인 섭취를 보였다. ^{99m}Tc-GMC/DNA 복합체 역시 간에 집적된 영상을 보였고, 시험관내 실험에서 전달된 유전자의 발현을 확인하였다. **결론:** ^{99m}Tc-GMC를 이용하여 간세포 표적 영상을 얻을 수 있었으며, 이를 이용하여 GMC/DNA 복합체의 간 표적 유전자 전달을 확인할 수 있었다.

34

만성적 니코틴이 니코틴성 아세틸콜린 수용체와 급성 니코틴 유발 도파민 유리 및 Fos 단백질 발현에 미치는 효과

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학과

김유리^{*}, 황세환, 김상은

목적 및 방법: 니코틴 민감화와 내성의 시냅스전 기전을 규명하기 위하여 흰쥐에서 높은 용량 또는 낮은 용량의 니코틴 반복 투여와 투여 중단에 의한 선조체 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR) 밀도(Bmax)와 급성 니코틴 유발 선조체 도파민 유리 및 선조체/측핵 Fos 단백질 발현의 변화를 조사하였다. **결과:** 높은 용량의 니코틴 반복 투여(2.4 mg/kg, s.c., 1일 2회, 14일 동안 투여)에 의해 선조체 nAChR Bmax가 증가하였으며, 반면 급성 니코틴 유발 선조체 도파민 유리 및 선조체/측핵 Fos 단백질 발현은 감소하였다. nAChR Bmax, 급성 니코틴 유발 도파민 유리 및 Fos 단백질 발현은 니코틴 투여 중단 후 2-14일에 걸쳐 대조군 수준으로 빠르게, 또는 점차적으로 회복되었다. 이 결과는 높은 용량의 니코틴 반복 투여 → nAChR 탈감작화 → nAChR 밀도 증가(보상성, 기능하지 않음) → 도파민 유리 감소 → Fos 발현 감소로 이어지는 저자들의 니코틴 내성 가설을 뒷받침한다. 한편 낮은 용량의 니코틴 반복 투여(0.4 mg/kg, s.c., 1일 1회, 14일 동안 투여)에 의해 선조체 nAChR Bmax는 유의한 변화를 보이지 않았으며, 급성 니코틴 유발 선조체 도파민 유리 및 선조체/측핵 Fos 단백질 발현은 증가하였다. 급성 니코틴 유발 선조체 도파민 유리 및 Fos 단백질 발현은 니코틴 투여 중단 후 7일에 걸쳐 대조군 수준으로 감소하였다. 이 결과는 낮은 용량의 니코틴 반복 투여 → nAChR 밀도 변화없음 또는 증가(정상 기능) → 도파민 유리 증가 → Fos 발현 증가로 이어지는 저자들의 니코틴 민감화 가설을 뒷받침한다. **결론:** 이 연구의 결과는 만성적 니코틴의 투여 용량, 투여 방법에 따라 nAChR 및 급성 니코틴 유발 도파민 유리의 변화가 다르게 나타나며 이에 따라 니코틴 민감화 또는 내성이 형성된다는 것을 제시한다. 또한 만성적 니코틴에 의한 nAChR 및 급성 니코틴 유발 도파민 유리의 변화는 니코틴 투여 중단 후 빠르게, 또는 점차적으로 회복된다는 것을 나타낸다. 이 연구는 콜린계 SPECT/PET 영상의 해석에 필요한 기초 자료를 제공한다.