

37

이중 리포터 유전자(Dual reporter gene)를 이용한 비침습적 항암제 치료효과 판정법

서울대학교 의과대학 핵의학고실

신재훈, 강주현, 정준기, 이웅진, 김광일, 오현정, 정재민, 이동수, 이명철

목적: 최근 분자영상법의 발전에 따라 세포나 분자수준의 현상을 영상화하는 시도가 빠른 속도로 발전하고 있으며 핵의학, 광학, 핵자기공명(MR) 등 다양한 방법을 통한 연구가 이루어지고 있다. 본 연구에서는 광학적 영상에 사용되는 luciferase와 핵의학영상을 이용한 Sodium / Iodide Symporter(NIS)를 이용하여 항암제의 치료효과를 비침습적인 방법으로 판정하는 방법을 개발하고자 하였다. **방법:** 핵의학 영상법을 이용한 리포터유전자인 NIS와 광학적 방법을 이용한 리포터 유전자인 luciferase를 이용하기 위하여 CMV-NIS와 CMV-NIS-IRES-Luciferase가 연결된 재조합 유전자 운반체를 만들어 사람 간암세포주인 SK-Hep1에 각각 유전자 이입을 시켜 새로운 세포주를 만든 후, 두 유전자의 활성 측정을 위해 방사성옥소(I-125) 섭취와 luciferin을 이용한 인광측정을 각각 실시하였다. 항암제인 adriamycin을 0, 2, 4, 6, 12, 24시간동안 각각의 세포주에 처리후 세포의 개수와 옥소섭취 및 인광을 측정하고, 다양한 농도의 항암제처리후 같은 방법을 통하여 치료효과와 리포터 유전자의 발현을 측정하였다. 성적 NIS를 이입한 Hep-N과, Hep-NL은 I-125섭취. **실험결과:** SK-Hep1에 비하여 각각 약200, 10배 증가하였고, luciferase를 이입한 Hep-NL은 SK-Hep1, Hep-N에 비하여 약 3400배 증가하였다. 항암제 처리 시간에 따라 세포수는 현저히 감소하였으며, 이에따라 방사성 옥소섭취와 인광이 급격히 감소하고, 상호 직접적 상관관계를 이루었다.(NIS; $R^2=0.9442$, Luc; $R^2=0.9864$) 항암제의 농도변화에 따른 판정도 같은 결과를 나타내었다. **결론:** Luciferase와 NIS는 항암제 처리에 따른 치료효과를 비침습적으로 판정하는데 사용할 수 있는 충분한 가능성을 가지고 있다.

38

Imaging of Adenovirus-mediated Expression of Human Sodium Iodide Symporter (hNIS) by $^{99m}\text{TcO}_4$ Scan in Mice

Won Woo Lee*, DH Moon, SY Park, J Jin, SJ Kim, H Lee

Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

Purpose: We have evaluated the feasibility of human sodium iodide symporter (hNIS) as a reporter gene by $^{99m}\text{TcO}_4$ scan in vivo. **Methods:** Recombinant adenovirus encoding hNIS (Rad-hNIS) gene was introduced to FRO cell. hNIS expression was assessed by western blot and $^{99m}\text{TcO}_4$ uptake in vitro. $^{99m}\text{TcO}_4$ scan were obtained in BALB/c mice 48 hrs post injection of Tris buffer, Rad-hNIS (1×10^9 or 2×10^8 pfu), or Rad-LacZ (1×10^9 pfu) via the tail vein (n=5-7 for each group). Biodistribution study and RT-PCR were performed. A series of $^{99m}\text{TcO}_4$ scans were obtained in 2 mice until 21 days post Rad-hNIS injection. **Results:** FRO readily expressed hNIS protein and incorporated significantly higher level of $^{99m}\text{TcO}_4$ in vitro. With $^{99m}\text{TcO}_4$ scan, prominent hepatic uptake was observed only in the mice with 1×10^9 pfu of Rad-hNIS. Liver/lung ratio was increased in this group from 15 (5.7 ± 2.5) till 60 min (6.7 ± 3.6) ($p < 0.01$). Significantly increased $^{99m}\text{TcO}_4$ uptake (22.7 ± 11.2 %ID/g) and hNIS mRNA expression were exclusively noticed in livers of this group. The persistent hepatic uptake was observed for up to one week. NaClO_2 inhibited the hepatic uptake of $^{99m}\text{TcO}_4$. **Conclusion:** hNIS holds a promising potential as an effective reporter gene for noninvasive/repeated imaging in combination with $^{99m}\text{TcO}_4$.