

1

세포증식측정을 위한 ^{99m}Tc(CO)₃-deoxyuridine 유도체의 합성

서울아산병원 핵의학과¹ 한국원자력연구소²

강세훈¹, 오승준¹, 류진숙¹, 임수정¹, 최선주¹, 박경배², 문대혁¹

목적: Thymidine 또는 thymidine 유도체는 세포 내 DNA등의 합성원료로 사용 가능하므로 항암제 또는 종양 세포의 세포증식의 정도를 영상화 할 수 있는 방사성추적자로 개발되고 있다. 따라서 본 연구에서는 ^{99m}Tc(CO)₃-moiety를 pyrimidine ring에 표지한 thymidine 유도체를 합성하였다. **방법:** (E)-5-(3-(N,N-bis(hydroxycarbonylmethyl)amino)prop-1-enyl)-2'-deoxyuridine (HAD)는 propargyl alcohol과 5-iododeoxyuridine을 사용하여 7 단계의 과정을 거쳐 합성하였다. [^{99m}Tc(H₂O)₃(CO)₃]⁺는 kit로 제작 후 ^{99m}TcO₄⁻만 첨가 후 10분간 물중탕에서 가열하여 합성하였으며, 확인은 HPLC를 사용하였다. HAD 0.03-0.50 mg과 [^{99m}Tc(H₂O)₃(CO)₃]⁺ 370 MBq/mL을 섞은 뒤, 상온과 100°C 물중탕에서 각각 10-30 분간 반응시키고, 생성물을 HPLC를 사용하여 확인하였다. 구조확인을 위하여 Re(CO)₃-HAD를 동일한 합성과정을 통하여 합성하였다. 안정성 시험을 위하여 20 % human plasma에서 방사화학적 순도를 6시간까지 radioTLC를 사용하여 측정 하였다. **결과:** ^{99m}Tc(CO)₃-HAD는 리간드 농도에 따라 표지 효율 의존성을 보였으며, 0.3 mg의 리간드와 물중탕에서 932.2%의 표지효율을 얻었다. 안정성 실험에서 합성 후 6시간까지는 > 98%의 높은 안정도를 얻었다. Re(CO)₃-HAD와 ^{99m}Tc(CO)₃-HAD는 HPLC 분석에서 동일한 머무름 시간을 얻었다. **결론:** ^{99m}Tc thymidine 유도체 화합물은 높은 수율과 안정성을 얻을 수 있었으며, Kit로 최적화시켜 합성이 가능하였다.

2

복강 암 모델 마우스에서 Re-188 주석 교질을 이용한 치료 효과 평가

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 동아제약 연구실

김영남*, 정재민, 이웅진, 김영주, 서선영, 이호영, 강주현, 손미원, 이동수, 정준기, 이명철

목적: Re-188 주석 교질을 이용하여 복강암 동물 모델에서 치료 효과를 검증 하였다. **방법:** Sarcoma-180 세포를 배양하여 510⁶을 각각의 ICR 마우스 복강에 주사하고 3일동안 키워 복강암 모델을 만들었다. 실험군은 3개의 군으로 복강암 마우스에 Re-188로 표지한 주석 교질을 체중 30 g 당 1, 0.5, 0.25mCi/mL을 복강에 투여하였다 (각 n=12). 대조군으로는 복강암 모델 마우스에 같은 양의 생리 식염수를 투여한 군(n=12)과 정상 마우스에 Re-188 주석 교질 1mCi/mL을 복강에 투여한 군(n=12)을 사용하였다. 레늄 주사 24, 48 시간 후 감마 카메라 영상을 얻고, 암세포를 채취하여 Western Blotting으로 Bax 단백질 발현을 확인하였다. 또한 장기를 적출하여 조직 병리학적 검사를 하였다. 치료 효과는 레늄 투여 전후 마우스 체중 변화와 생존 기간으로 평가 하였다. **결과:** 감마카메라 영상에서 48 시간까지 Re-188 주석 교질이 복강에 균일하게 분포된 양상이 관찰되었고 복강 외 장기에서는 관찰되지 않았다. 투여 48 시간 후 Bax 단백질은 레늄 투여양과 비례해 증가하였다. 조직 병리학적 검사 결과, 레늄을 투여한 군에서는 생리 식염수를 투여한 군보다 간세포 변성, 비장 백질 위축, 백혈구 침윤, 장세포 유착 등이 관찰되었다. 마우스 체중은 복강암 마우스에 생리 식염수를 투여한 그룹에서 체중이 지속적으로 증가하는 반면 레늄을 투여 한 그룹에서는 감소하는 혹은 유지되는 양상을 보이다, 8-10일부터 체중이 점차적으로 증가하는 양상이 관찰되었으며 특히 방사능이 높을수록 체중이 감소하는 경향을 보였다. 80일까지 관찰한 평균 생존기간은 1, 0.5, 0.25mCi/mL씩 투여한 실험군에서 각각 59.0±8.5, 63.6±7.1, 54.8±7.0 일이었다. 같은 양의 생리 식염수만 투여한 복강암 모델 마우스와 1mCi/mL Re-188 주석 교질을 투여한 정상군의 평균 생존 기간은 각각 20.0±1.9, 74.8±4.9일이었으며, 실험군은 대조군에 비하여 유의한 차이가 관찰되었고(p<0.01), 실험군에서는 0.5mCi/mL를 투여한 군이 가장 긴 평균 생존 기간을 보였다. **결론:** Re-188 주석 교질은 화학적으로 안정하고 물리적으로 양호한 특성을 가지고 있어서 복강암 치료시 복강 외 유출이 적어 복강 외로의 방사선 조사를 줄일 수 있다. 또한 적당한 양을 투여하면 종양의 성장을 억제하고, 개체의 생존기간을 연장할 수 있는 효과적인 치료용 방사성의약품임을 알 수 있었다.