大韓核醫學會誌 : 第28卷 第 1 號 1994

Sarcoma-bearing Mice에서 Cadmium-109과 Gallium-67의 체내 분포의 비교

전북대학교 의과대학 방사선과학교실, 내과학교실*

손명희 · 장숙경 · 정경호 · 한영민
김 종 수 · 최 기 철 · 임 창 열*

전주우석대학교 한의과대학 방사선과

강 신 화

= **Abstract** =

Comparison of Distribution of Cadmium-109 and Gallium-67 in Sarcoma-Bearing Mice

Myung-Hee Sohn, M.D., **Sook-Kyeong Chang,** M.D., **Kyung-Ho Chung,** M.D., **Young-Min Han,** M.D. **Chong-Soo Kim,** M.D., **Ki-Chul Choi,** M.D. and **Chang-Yeol Yim,** M.D.*

Department of Radiology and Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Chonju, Korea*

Shin-Hwa Kang, M.D.

Department of Radiology, Chonju WooSuk University Oriental Medical College, Chonju, Korea

The search for tumor-avid agents for use in nuclear medicine imaging or therapy is a field of ongoing importance. Metallothionein (MT) is an intracellular protein that binds many metals with isotopes having imaging or radiotherapeutic potential. The purpose of the study was to determine whether uptake of radioisotopes that bind to MT is increased in tumor. We measured the uptake of Cd-109 and Ga-67 in tumor and normal tissues of sarcoma-bearing mice.

Tumors were grown subcutaneously in female Balb/C mice from cultured Balb/3T3 cells transformed by the Moloney murine sarcoma virus (MMSV). When the tumors reached about 1 cm in diameter, mice were injected subcutaneously with Cd-109 and Ga-67. Eighteen and seventy-two hours later, the mice were sacrified. Organs and tissues were removed, weighed, and activity per mg tissue determined by gamma well-counting.

Uptake of Cd-109 by MMSV tumors exceeded that by normal tissues examined, with the exception of liver and kidney (the organs known to be richest in MT). The tumor-to-tissue ratios of uptake for Cd-109 were far greater than those for Ga-67 for many normal tissues of great importance in terms of background activity (bone, intestine, fat, muscle, and blood). We concluded that metals that bind to MT may be useful for oncologic imaging or radiotherapy of cancer.

Key Words: Distribution, Mice, Metallothionein, Cd-109, Ga-67

서 론

핵의학 분야에서 중요한 연구 과제중 하나는 종양에만 갈 수 있는 물질 혹은 방사성동위원소를 찾아 내어 감마 카메라나 단일광자방출전산화단층촬영기(SPECT) 또는 양전자방출전산화단층촬영기(PET)와 같은 영상기기로 종양을 찾아내거나 치료하는 것이다. 따라서 그 동안 많은 방사성동위원소나 이에 부착할 수 있는 물질들이 이런 목적을 위해서 연구되어 왔다[1-3]. 현재까지 종양영상에 가장 많이 쓰이는 Ga-67은 임파종과 간암을 제외한 다른 종양의 진단에는 한계가 있고[4-6], 최근에 종양영상에 쓰이고 있는 T1-201[7]도 갑상선암등 일부종양에만 한정되어 있으며[8-14] 비특이적인 섭취가 많고[15-17], 단세포군항체를 이용한 종양특이방사면역영상도 유사한 항원을 갖는 조직에 비특이적인 결합과 방사성동위원소와 항체와의 부착이 불안정하여 한계가 있다[18-20]. 이외에도 Cs-131[21], ^{169}Yb-citrate[22,23], Co-57[24]등의 이용 가능성이 보고되었다. 그러나 일반적으로 현재까지 개발된 어떤 하나의 물질로는 만족할만한 종양영상을 얻을 수 없으므로 tumor-avid 방사성동위원소와 방사성의약품에 대한 계속적인 연구추적이 필요하다.

Metallothionein (MT)은 세포내에 존재하는 cysteine이 풍부한 적은 단백질로서 유해한 중금속들과 결합하여 세포를 보호하고[25-27], 필수금속을 저장한다[28]. MT는 간과 신장(MT의 양이 높은 것으로 알려져 있음)을 제외한 대부분의 조직에 미량이 산재해 있으며 여러 자극들에 의해 증가되고[29-34], 태생기 세포와 분열속도가 빠른 세포, 변형세포, 암세포에서 MT가 풍부한 것으로 알려져 있다[35,36].

MT는 핵의학적 영상이나 치료에 이용이 가능한 많은 동위원소들과 결합한다[25]. Cadmium은 세포내에 섭취된 후 MT에 우선적으로 결합하고, 많은 동위원소[37]중 Cd-107, Cd-111m, Cd-115등은 반감기와 그 에너지가 영상을 얻거나 치료하기에 적합하다. 그러나 핵의학적인 면에서 여기에 대한 연구는 거의 되어 있지 않다.

본 연구에서는 Cd-109(반감기 : 470일, EC;r 87.5 keV)을 이용하여 sarcoma를 주사한 Balb/C mice에서 종양과 정상조직에서 Cd-109의 섭취율을 구하여 종양영상에 가장 많이 사용하고 있는 Ga-67과 비교하고, 이들에서 종양대 정상조직의 비를 구하여 MT에 결합하는 방사성동위원소인 Cd-109이 Ga-67을 대신할 수 있는지를 알아보고, Cd-109이 종양영상과 치료에 이용될 수 있는 새로운 방사성의약품이 될 수 있는지의 가능성을 밝히고자 한다.

대상 및 방법

1. 세포주

MMSV/3T3 세포(CCL 163.2)는 ATCC(American Type Culture Collection)로 부터 구입하였다. 이 세포는 Balb/3T3 세포(CCL 163)를 Molony murine sarcoma virus (MMSV)로 변형시킨 것으로서 virus를 생성하지 않으며, 본래 Balb/C mouse에서 유도되었기 때문에 Balb/C 중족에서 종양을 생성할 수 있다.

2. 세포배양

세포주는 10% bovine calf serum (Hyclone)을 첨가한 DMEM (Dulbecco's Minimal Essential Medium)에서 단일층으로 자랐으며, 37°C, 8% CO_2로 유지되는 배양기에서 배양하였다.

3. 종 양

75 cm^2 배양 프라스크에서 자란 세포가 confluency를 보였을 때 단일층으로 자란 세포를 5 ml의 Phosphated-Buffered Saline (PBS)로 씻은 후 trypsinization (0.15% trypsin in PBS)하여 10 ml의 PBS에 모은 후 1500 rpm에서 15분간 원심분리하여 세포 덩어리를 얻어서 Balb/C mice의 왼쪽 서혜부에 1마리당 1×10^{9}개 세포를 피하 주사 하였다. 종양의 크기가 0.6~1.0 cm^{2}가 되었을 때(약 1~3주후) Cd-109과 Ga-67을 주사하였다. 대조군에는 종양세포를 주사하지 않았으며 실험군과 같은 일정에 따라 방사성동위원소를 주사하였다.

4. 실험쥐

암컷 Balb/C mice를 사용하였고, 몸무게는 약 20~25 g 이었다. Cd-109과 Ga-67을 주사한 후 18시간과 72시간에 쥐를 희생하였다. 실험군은

1) Cd-109, control, 18시간, 2) Cd-109, control, 72시간, 3) Cd-109, MMSV/3T3, 18시간, 4) Cd-109, MMSV/3T3, 72시간, 5) Ga-67, control, 18시간, 6) Ga-67, control, 72시간, 7) Ga-67, MMSV/3T3, 18

시간, 8) Ga-67, MMSV/3T3, 72시간이고, 각 실험 군마다 6마리씩 사용하였다.

5. 방사성동위원소

종양의 크기가 0.6~1.0 cm^2로 자랐을 때 25 μCi Cd-109 chloride (New England Nuclear)와 40 μCi Ga-67 citrate (Amersham)을 피하주사 한 후 실험쥐의 방사능을 측정하였다.

6. 자료분석

Cd-109과 Ga-67을 주사후 18시간과 72시간 후에 실험쥐의 방사능을 측정하고, 희생시킨 후 신장, 간, 종양, 비장, 뼈(우측 대퇴골), 장, 지방조직, 근육, 혈액(100 μl)을 제거하여 무게를 잰 후 gamma counter (Packard)로 방사능을 측정하여 cpm/mg tissue/μCi injected로 표시하였다. 종양은 괴사부위가 너무 작거나 거의 없었기 때문에 괴사부위와 비괴사부위는 구별하지 않았다. Cd-109과 Ga-67의 섭취율에 대한 종양대 각장기의 비를 구하였다. 주사한 방사성동위원소의 방사능에 대한 주사 후 18시간과 72시간에 잔여 방사능에 대한 정체율을 구하였다.

결 과

주사한 방사성동위원소의 방사능에 대한 정체율은 Cd-109을 주사한 실험 쥐에서 18시간에 84.5%(69.9%~98.5%), 72시간에 82.9%(62.8%~94%)로 유사하였으며, Ga-67을 주사한 실험쥐에서는 18시간에 72.1%(55.8%~90.2%), 72시간에 36.7%(28.9%~45.3%)이었다.

18시간과 72시간에 종양과 정상조직에서 섭취율의 차이는 Cd-109의 경우 종양을 주사한 실험군과 종양을 주사하지 않은 대조군에서 차이가 없었으며, Ga-67 경우는 대부분의 조직에서 18시간에 비해 72시간의 섭취율이 낮았다(Fig. 1, 2). 이런 소견은 Cd-109과 Ga-67의 각시간에서의 정체율과 일치하였다. 즉 Cd-109은 세포내의 MT와 결합한 후 거의 배설되지 않은 반면 Ga-67은 첫 24시간 이내에는 15~20%가 주로 신장을 통해서 배설되고 24시간 이후는 주로 장과 소화관으로 배설되어[1] 시간이 갈수록 정체율이 감소되는 것으로 생각되었다.

종양을 주사한 실험군과 종양을 주사하지 않은 대조군에서 정상조직의 Cd-109과 Ga-67의 섭취분포도 유사하였다(Fig. 1, 2). 그러나 Cd-109의 경우 간에서는 실험군에서 대조군에 비해 Cd-의 섭취가 약간 그러나 의의있

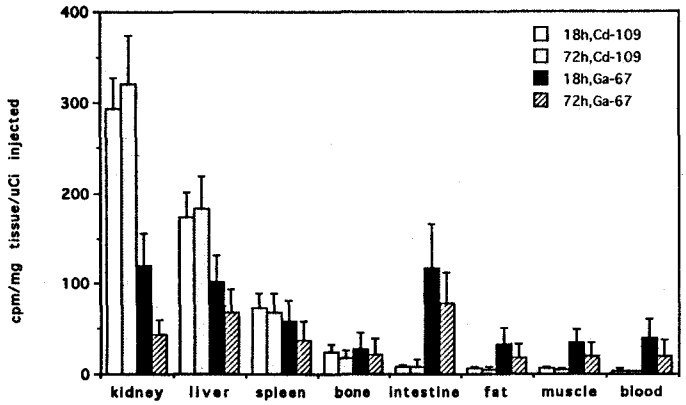

Fig. 1. Distribution of radioactivity in nontumor-bearing Balb/C mice. Error bars represent the standard errors of the mean (s.e.m.). Values for Ga-67 are adjusted for expected decay (t1/2=72.1h) at the time that tissue activities were measured. The uptake of Cd-109 does not change significantly from 18 to 72 hours for any of the tissues examined.

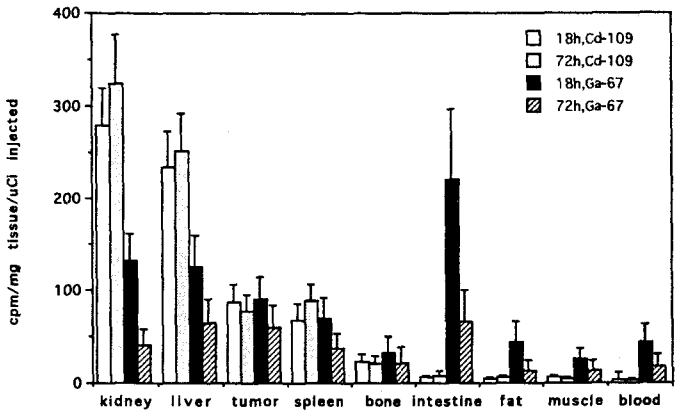

Fig. 2. Distribution of radioactivity in sarcoma-bearing Balb/C mice. Error bars represent the standard errors of the mean (s.e.m.). Values for Ga-67 are adjusted for expected decay (t1/2=72.1h) at the time that tissue activities were measured. Uptake of Cd-109 by tumor is significantly greater ($p<0.001$) than most normal tissues examined. The exception are the liver and kidney, that the two organs known to have the greatest content of MT in mammals.

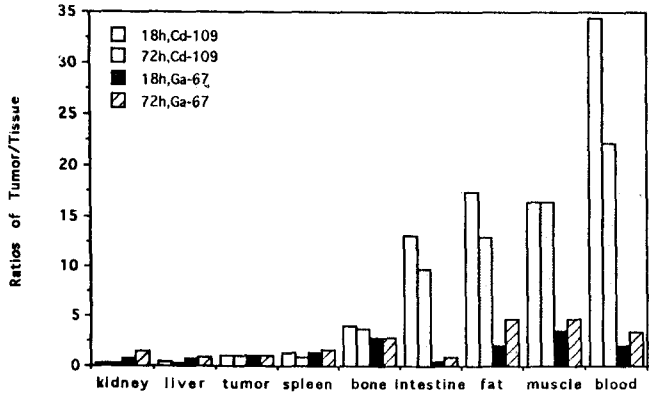

Fig. 3. Ratios of activity/mg tumors to various tissues for Cd-109 and Ga-67. The tumor-to-normal tissue ratios of activity are significantly greater in Cd-109 than in Ga-67 for all tissues ($P<0.001$) except for kidney, liver, and spleen.

게 높았다($p<0.001$) (Fig. 2).

종양섭취는 Cd-과 Ga-67에서 비슷하였으나, 다른 정상조직의 섭취율과 비교해보면 Cd-109의 종양섭취는 Ga-67에 비해 간과 신장 및 비장을 제외한 다른 정상조직에 비해 높은 섭취율을 보였다($p<0.001$) (Fig. 2). 장기들의 종양대 정상조직의 섭취비는 신장, 간, 비장에서는 Cd-109이 Ga-67에 비해 약간 떨어지나 통계학적인 의의는 없었다. 그러나 그외의 장기들 즉 뼈, 장, 지방조직, 근육, 혈액의 종양대 정상조직의 섭취비는 Ga-67에 비해 Cd-109이 월등히 높았다($p<0.001$) (Fig. 3).

고 찰

본 연구의 결과로 종양조직은 대부분의 정상조직에 비해 cadmium이 많이 축적되는 것을 알 수 있다. 종양에 방사성동위원소가 축적되는 기전은 매우 복잡하며 많은

요인들이 작용한다. 즉 세포 표면의 특성, 종양에 가는 혈류, 국소적인 염증반응, 동위원소의 운반기전, 동위원소가 결합하는 분자등이다. Cadmium은 조직내에 존재하는 metallothionein (MT)과 결합하는 것으로 알려져 있다[38]. 따라서 본 연구에서 종양에 cadmium의 섭취가 증가되는 것은 종양에 증가되어있는 MT 때문인것으로 생각된다. 종양세포에 MT가 증가되어 있다는 것은 여러 연구자들에 의해 보고되어져 있다[38-43].

MT은 세포내에 존재하는 cysteine이 풍부한 적은 단백질로서 cadmium (Cd), mercury (Hg), copper (Cu), zinc (Zn), gold (Au), nickel (Ni), cobalt (Co), lead (Pb), bismuth (Bi), antimony (Sb), platinum (Pt), silver (Ag)와 같은 중금속들과 thiolate 배위 결합을 한다. MT의 기능은 아직 분명하지 않으나 Cd, Hg와 같은 유해한 중금속들과 결합하여 이들을 해독시키는 기능[25-27]과 Zn, Cu와 같은 필수금속을 저장하는 기능이 있고, Zn, Cu등을 다른 분자들에게 전달하므로써 그 분자의 활성을 돕는 기능이 있다[28]. 즉 세포내 단백질인 MT는 정상적인 금속의 항상성(homeostasis)은 물론 독성이 있는 중금속으로부터 세포를 보호하는 두가지 기능이 동시에 존재한다.

MT의 전사(transcription)는 여러 중금속들, endotoxin, glucocorticoids, alpha 와 gamma-interferon, interleukin-1과 6, tumor necrosis factor 등에 의해서 유발된다[29-33]. Tumor promoter와 carcinogen agent로 치료한 세포에서도 MT의 증가가 보고되었다[34]. 태생기세포와 종양세포와 같이 분열속도가 빠른 세포에서도 증가되어 있으며, 변형세포(transformed cell)도 분화가 안되고 분열속도가 빨라서 태생기세포나 종양세포와 유사한 특징을 가짐으로 MT가 풍부하다[35,36]. 활성화된 cHa-ras oncogene에 의해 변형된 세포에서 두가지 형태의 MT가 증가되었고[39], 세포증식을 자극하는 요인인 protein kinase C로 배양된 세포에서 MT의 증가가 있었다[40]. Ehrich 세포나 plasmocytoma, 간세포암에서도 MT의 증가가 보고되었다[38,41]. Cadmium에 내성이 있는 종양세포에서 MT의 증가가 보고되었으며[42], 사람의 간조직에서 악성 조직과 비악성 조직 사이에 MT함량의 차이가 있었으며, 쥐에서는 종양과 정상 간사이에 Cd-109섭취의 차이를 보였다[43]. 이런 보고들로 미루어보아 암조직에서는 정상조직에 비해 MT가 풍부하게 증가되어 있음을 알 수 있다. 따라서 정상조직과 암조직사이에 MT함량의 차이는 종양의 진단과 치료에 새로운 핵의학적인 방법을 개발할 수 있는 새로운 발판으로 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

MT와 결합하는 많은 금속들 중 일부는 감마카메라나 단일광자방출전산화단층촬영(SPECT), 양전자방출전산화단층촬영(PET)와 같은 영상기기에 적합한 감마선을 내어 영상이 가능하기도 하며, 베타선을 내어 치료에 이용할 수 있는 것들도 많이 있다[25]. 그 중에서 세포내에 섭취된 cadmium은 MT에 우선적으로 결합하여 조직내에 cadmium-thionein의 함량이 증가되고 변형이 심하게 된 종양 세포에서 변형이 안된 종양세포에 비해 더 많다[38]. 또한 cadmium은 많은 동위원소를 가지며[37], 그 중 Cd-107, Cd-111m, Cd-115등은 반감기와 그 에너지가 핵의학적인 영상을 얻거나 치료하기에 적합하다. 본 연구에서는 Cd-109(반감기 : 470일, EC: r 87.5 keV)을 이용하여 MT에 결합하는 cadmium이 종양조직에 많이 축적되는지를 알아보고, cadmium이 종양영상과 치료에 이용될 수 있는 지와 종양영상에 가장 많이 사용하고 있는 Ga-67을 대신할 수 있는지를 알아보고자 하였다.

본 연구에서 종양을 주사한 실험쥐와 대조군에서 간에서 Cd-109의 섭취의 차이는 그 이유는 분명하지는 않으나, MMSV/3T3 종양과 간에서 Cd-109의 cytosolic과 noncytosolic fraction에서 방사능을 측정하였는데 종양과 간에서 Cd-109의 약 90% (85~96%)가 cytosolic fraction에서 발견되었고, 종양을 가지고 있는 쥐에서 간의 cytosolic 단백질의 특이 방사능이 종양에서 보다 3~4배 컸으며, 종양을 가지지 않는 대조군의 간의 것보다 1~2배 컸다(Unpublished data). 따라서 종양을 가지고 있는 실험쥐에서는 스트레스나 어떤 순환요인들로 인해 간에서 MT의 생성이 유도될 수도 있음을 반영할 수 있다.

종양조직의 Cd-109과 Ga-67 섭취는 비슷하였으나, Ga-67에 비해 Cd-109의 종양섭취는 간과 신장을 제외한 다른 정상조직에 비해 높은 섭취율을 보였는데 간과 신장은 포유동물에서 MT의 함량이 많은 장기로 알려져 있다[38,43]. 장기들의 종양대 정상조직의 섭취비는 Cd-109이 Ga-67에 비해 뼈, 장, 지방조직, 근육, 혈액에서 월등히 높았는데 이들 조직들은 핵의학적 영상에서 배후방사능에 중요한 영향을 미치기 때문에 같은 종양에서

Cd-109은 Ga-67에 비해 좋은 종양 영상을 얻을 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 Ga-67의 섭취는 Ga-67이 혈중의 transferrin과 결합 후 transferrin 수용체를 통해 세포내로 들어간다고 하는 것이 일반적인 개념이고[44], 세포내로 섭취된 후 MT와 결합되지 않는다(Unpublished data). 그러므로 Ga-67의 세포내 섭취 기전은 MT와 결합하는 cadmium과는 섭취기전이 종양과 정상조직에서 서로 다르다. 따라서 gallium-avid한 다른 종양에서도 Ga와 Cd의 섭취를 비교해 보아야 할 것으로 생각된다. 또한 MT는 isoform이 존재하며 이들은 배열과 전기영동성이 차이가 나고[45], 조직 특이성을 가지므로[46] 종양의 진단과 치료에 조직특이성의 가능성도 고려될 수 있을 것으로 사료된다.

요 약

Metallothionein (MT)는 세포내에 존재하는 cystein이 풍부한 적은 단백질로서 핵의학적 영상이나 치료에 이용이 가능한 여러 금속성 방사성 동위원소와 결합한다. 본 연구는 sarcoma를 주사한 Balb/C mice에서 MT와 결합하는 방사성동위원소인 cadmium이 종양에 축적되는가를 확인하고, 그것이 핵의학적인 영상과 치료에 이용될 수 있는지와 Ga-67을 대신할 수 있는지를 보기위해 종양과 정상조직에서 Cd-109과 Ga-67의 섭취율을 비교하고 종양대 정상조직의 비를 비교하였다.

Balb/3T3 세포를 Molony murine sarcoma virus (MMSV)로 변형시킨 세포를 Balb/C mice의 왼쪽 서혜부에 피하로 주사한 후 종양이 0.6~1.0 cm^2로 자랐을 때 25 μCi Cd-109 chloride와 40 μCi Ga-67 citrate을 피하주사 한 후 18 또는 72시간에 쥐를 희생하여 종양과 여러 정상조직을 제거하여 무게를 잰 후 방사능을 측정하였다.

Cd-109의 종양섭취는 Ga-67과 비슷하나 대부분의 정상조직에 비해 (MT가 풍부한 간과 신장을 제외) Ga-67보다 높았다. 종양대 정상조직의 섭취비는 Cd-109이 Ga-67에 비해 배후방사능에 중요한 영향을 미치는 장기인 뼈, 장, 지방조직, 근육, 혈액에서 월등히 높아서 ($p<0.001$) 같은 종양에서 Ga-67보다 좋은 영상을 얻을 수 있으리라고 생각되며, MT에 결합하는 cadmium은 암의 종양영상과 치료에 이용될 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) Neumann RD, Hoffer PB: *Ga-67 scintigraphy for detection of inflammation and tumors. In; Freeman LM. Freeman and Jonson's Clinical Radionuclide Imaging. Third Edition, vol. II, pp 1319-1364, Orlando, Grune and Stratton Inc, 1984*

2) Edualdo EC, Gerald SJ, Steven ML, Herry NW: *Tumors. In; John H, Antonio FG. Textbook of Nuclear Medicine: Clinical Appilication. pp 440-442, Philadelphia, Lea and Febiger, 1979*

3) John H, Antonio FG: *Textbook of Nuclear Medicine, Vol II: Clinical Applications. 2nd Edition, pp 635-662, Philadelphia, Lea and Febiger, 1984*

4) Manuel LB, John BO, James HT, May LV, John WK: *Gallium-67 Scintigraphy in Untreated and Treated Non-Hodgkin Lymphoma. J Nucl Med 19: 875-879, 1978*

5) Susan RD, Robert GS, Gary DK, Joseph M, John LC: *Evaluation with Ga-67 Imaging and CT Correlation. Radiology 174:171-175, 1990*

6) Alexander G, Paul BH, E. James P, Harvey JB: *Diagnostic Nuclear Medicine. Second Edition, Vol. II, pp 1111-1124, Baltimore, Williams and Wilkins, 1988*

7) Sehweil AM, Mckillop JH, Milroy R, Wilson R, et al: *Mechanism of T1-201 in tumors. Eur J Nucl Med 15:374-379, 1989*

8) Ruth H, Elizabeth B, Maxim S: *Early and Late Lesion-to-Non-Lesion ratio of Thallium-201-Chloride Uptake in the Evaluation of "Cold" Thyroid Nodules. J Nucl Med 32:1873-1876, 1991*

9) Hironobu O, Hisashi S, Turuo F, at al: *Thallium-201-Chloride Thyroid Scintigraphy to Evaluate Benign and/or Malignant Nodules: Usefulness of the Delayed scan. Cancer 50:236-240, 1982*

10) Martin PS, James AP, C. Leon P: *Thyroid and Parathyroid Imaging. pp 10-11, Appleton-Century-Croft, 1986*

11) Nemec J, Zamrazi V, Pohunkova D, et al: *The rational use of thallium-201 scintigraphy in the evaluation of differentiated thyroid cancer. Eur J Nucl Med 9:261-264, 1984*

12) Fukushi, Tochibanne K, Kuwata K, et al: *Thallium-201 imaging in thyroid carcinoma-appearance of a lymph-node metastasis. J Nucl Med 19:195-196,*

1978

13) Kaplan WP, Takvorian JH, Morris CL, Rumbaugh BT, Atkins HL: *Thallium-201 Brain Tumor Imaging: A Comparative Study with Pathologic Correlation. J Nucl Med 28:7-52, 1987*

14) Black KL, Hawkins RA, Kim KT, et al: *Thallium-201 (SPECT): A quantitative technique to distinguish low-grade from malignant brain tumors. J Neurosurgery 71:342-346, 1989*

15) Hisada K, TonamiH, Miyamae D, et al: *Clinical Evaluation of Tumor Imaging with T1-201 chloride. Radiology 129:497-500, 1978*

16) Kim KT, Black KL, Marciano D, et al: *Thallium-201 SPECT Imaging of Brain Tumors: Methods and Results. J Nucl Med 31:965-969, 1990*

17) Ancri D, Basset JY: *Diagnosis of cerebral metastasis by thallium-201. Br J Radiol 53:443-453, 1980*

18) Leonard MF, M. Donal DB: *Monocloncal Antibodies I and II, Seminar in Nuclear Medicine, Vol XIX, No 3 and No 4, 1989*

19) Woolfenden JM, Larson SM: *Tumor Imaging using Radiolabeled Monoclonal Antibodies, In; Gottschaek A, Hoffer PB, Potchen EJ: Diagnostic Nuclear Medicine, 2nd Edition, pp 1090-1097, Baltimore, Williams and Wilkins, 1988*

20) DeLand FH, Goldenberg DM: *Radiolabeled Antibodies: Radiochemistry and Clinical Applications, In: Freeman LM. Freeman and Johnson's Clinical Imaging. Orlando, Grune and Stratton, 1986*

21) Charkes ND, Sklaroff DM, Gershon-Cohen J, Cantor RE: *Tumor Scanning With Radioactive ^{131}Cesium. J Nucl Med 6:300-306, 1965*

22) Hisada K, Suzuki Y, Hiraki T, Sano H, Suzaki K: *Clinical Evaluation of Tumor Scanning with ^{169}Yb -citrate. Radiology 116:389-393, 1975*

23) 김창휘, 홍성운, 임상무, 이진오 : 흰쥐 육종에서 ^{169}*Yb citrate*의 종양 친화성. 대한핵의학회지 *22:77-81, 1988*

24) Cooperman JM: *Distribution of Radioactive and Nonradioactive Vitamin B12 in Normal and Malignant Tissues of an Infant with Neuroblastoma. Cancer Research 32:167-172, 1972*

25) Hamer DH: *Metallothionein. In; Richardson CC et al. Annual Review of Biochemistry. Vol 55, pp. 913-952, Palo Alto, CA, Annual Reviews, Inc. 1986*

26) Bremner I, Beattie JH: *Metallothoinein and trace metals. Annu Rev Nutr 10:63-83, 1990*

27) Karin M: *Proteins in search of function. Cell 41:9-10, 1985*

28) Udom AO, Brady FO: *Reactivation in vitro of zinc requiring apoenzymes by rat liver zinc-thionein. Biochem J 187:329-335, 1980*

29) Durnham DM, Palmiter RD: *Transcription regulation of the mouse metallothionein-I gene by heavy metals. J Biol Chem 256:5712-5716, 1981*

30) Karin M, Herschman HR: *Dexamethasone stimulation of metallothionein synthesis in Hela cultures. Science 204:176-177, 1979*

31) DiSilvestro RA, Cousine RJ: *Glucocorticoid independent mediation of interleukin-1 induced changes in serum zinc and liver metallothionein levels. Life Sci 35:2113-2118, 1984*

32) Durnham DM, Hoffman JS, et al: *Induction of mouse metallothionein-I mRNA by bacterial endotoxin is independent of metals and glucocorticoid hormones. Oroc Natl Acad Sci USA 81:1053-1056, 1984*

33) Friedman RL, Manley SP, et al: *Transcriptional and posttranscriptional regulation of interferon-induced gene expression in human cells. Cell 38:745-755, 1984*

34) Angel P, Poting A, Mallicj U, Rahmsdorf HJ, Schorpp M, Herrich P: *Induction of metallothionein and other mRNA species by carcinogens and tumor promoters in primary human skin fibroblasts. Mol Cell Biol 6:1760-1766, 1986*

35) Andrew GK, Adamson ED, Gedamu L: *The ontogeny of expression of murine metallothionein: Comparison with the alpha-fetoprotein gene. Dev Biol 103: 294-303, 1984*

36) Wong K, Klaassen CD: *Isolation and characterization of metallothionein which is highly concentrated in newborn rat liver. J Biol Chem 254:12399-12403, 1979*

37) 全學濟, 成白能, 金基秀, 趙柄夏 : 理化學 大辭典, *pp 1505,* 서울, 신임출판사, *1980*

38) Hildago HA, Koppa V, Bryan SE: *Induction of cadmium-thionein in mouse tumor cells. Toxicol Appl Pharmacol 45:521-530, 1978*

39) Schmidt CJ, Hamer DH: *Cell-specificity and an effect of ras on human metallothionein gene expression. Proc Natl Acad Sci USA 83:3346-3350, 1986*

40) Imbra RJ, Karin M: *Metallothionein gene expression is regulated by serum factors and activators of protein kinase C. Mol Cell Biol 7:1358-1363, 1987*

41) Kraker A, Schmidt J, Kerzoski S, Petering DH:

Binding of cisdichlorodiammine platinum (II) to metallothionein in erlich cells. Biochem biophys. Res Comm 130:786-792, 1985

42) Beach LR, Palmiter RD: *Amplification of the metallothionein-I gene in cadmium-resistant mouse cells. Proc Natl Acad Sci USA 78:2110-2114, 1981*

43) Onosaka S: *Concentration of metallothionein and metals in malignant and non-malignant tissuses in the human liver. Toxicology 38:261-268, 1986*

44) Weiner R: *The Role of Transferrin and Other Receptors in the mechanism of ^{67}Ga Localization. Nucl Med Biol 17(1):141-149, 1990*

45) Koizumi s, Otaki N, Kimura M: *Evidence for more than two metallothionein isoforms in primates. J Biol Chem 260:3672-2675, 1985*

46) Huguy A, West A, Richards RI, Karin M: *Structure and tissue specific expression of the human metallothionein I_B gene. Mol Cell Biol 6:2149-21576, 1986*