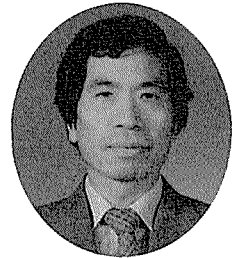


방사성 표지 화합물

—이용현황과 대책—



김 재 록

한국원자력연구소 원자로관리부장

방사성표지화합물이란 말은 우리나라에서 흔히 방사성의약품과 혼동해 쓰이고 있다. 그러나 그 정의를 따져보면 방사성표지화합물의 일부분이 방사성의약품일 뿐 같은 것은 아니다. 방사성표지화합물이란 어떤 화합물 분자의 특정원자나 원자단을 방사성동위원소 원자나 원자단으로 바꾸어 꼬리표(tag)를 붙인 화합물을 말한다. 그것이 의약품으로 쓰일 경우에는 물론 방사성의약품이 되겠지만 연구용으로 쓰이거나 산업적으로 쓰일 수도 있는데 그런 경우는 방사성의약품이 아니다.

또, 방사성의약품에는 원자로나 가속기로부터 생산된 간단한 무기물 형태의 것도 있으므로 방사성표지화합물만이 방사성의약품이라고는 할 수 없다.

1. 방사성표지화합물은 어떻게 만들어지는가?

원자로나 가속기에서 중성자나 가속입자를 照射하여 방사능을 띄게 한 시료를 꺼내서 정제하면 대개의 경우 간단한 무기물 형태이다. 이 무기물 형태의 화합물을 그대로 방사성의약품이나 산업용 방사성추적자로 쓰는 경우도 있기는 하지만 일반적으로는 더욱 이용목적에 맞는 화합물로 바꿀 필요가 있게 된다. 즉 표지화합물 형태로 만들어야 이용목적에 맞출 수 있다. 대표적인 표지화합물 제

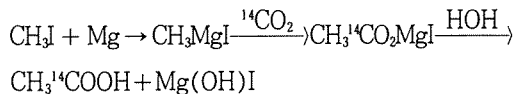
조방법에는 아래와 같은 것들이 있다.

- 화학적 합성법
- 생 합성법
- 동위원소 교환법
- 반도 표지법

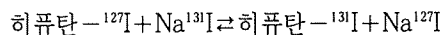
화학적 합성법이 가장 일반적이며 생체에서 합성되는 복잡한 화합물인 경우에는 생합성법을 이용하기도 한다. 동위원소 교환법은 방사화학적 방법이며 부반응생성물이 적은 유용한 방법이지만 극히 제한된 경우에 국한하여 적용이 가능하다. 반도표지법은 실질적인 방법이 되지 못하는 특수한 방법이다.

아래에 화학적 합성법과 동위원소 교환법의 예를 ^{14}C 와 ^{131}I 에 대해 각각 나타내었다.

◇ ^{14}C 의 화학적 합성법에 의한 표지화합물 제조 (^{14}C 표지 식초산을 만들 경우)



◇ ^{131}I 의 동위원소교환법에 의한 표지화합물 제조 (^{131}I 표지 히프탄을 만들 경우)



위 예에서 $\text{CH}_3^{14}\text{COOH}$ 와 히프탄 $-^{131}\text{I}$ 은 각각 ^{14}C 와 ^{131}I 의 방사성표지화합물이다. CH_3^{14}

COOH는 생체내의 대사과정 연구에, 히퐁탄-¹³¹I은 신장기능 검사에 각각 이용되므로 CH₃¹⁴COOH는 ¹⁴C 표지화합물이며 히퐁탄-¹³¹I은 ¹³¹I 표지화합물인 동시에 방사성의약품인 셈이다.

방사성표지화합물은 이용목적에 맞는 화합물 형태이지만 제조한 직후부터 매우 불안정함으로 신속히 사용하여야 한다.

2. 방사성표지화합물은 왜 불안정한가?

방사성표지화합물은 높은 에너지 상태에 있는 방사성동위원소를 갖고 있으므로 거기서부터 발생하는 방사선으로 인해 매우 불안정하다. 방사성붕괴 반감기로 인한 방사능 감쇠는 말할나위도 없으며 방사선으로 인해 화합물이 빠른 속도로 파괴될 수 있기 때문이다. 이와 같은 불안정성 요인은 세 가지로 나누어 생각할 수 있다.

◇ 1차 내부효과

방사성붕괴로 인한 불안정성 즉 ¹³¹I은 반감기 8일을 경과하면 적어도 ¹³¹I 원자수의 절반이 ¹³¹Xe로 되는 효과를 말하며 이것은 외부조건 즉 압력이나 온도에 무관하게 일정한 속도로 진행된다.

따라서 반감기의 수 배 경과한 방사성표지화합물은 방사능이 약해져서 사용하지 못하는 이유 이외에도 그 화합물에 붙어 있던 방사성원자의 대부분이 다른 원자로 변환되기 때문에 사용할 수 없게 되는 것이다.

◇ 1차 외부효과

방사성표지화합물 분자에 결합되어 있는 방사성원자로부터 방출되는 방사선이 자기 분자나 다른 분자를 분해시키는 효과를 말한다. 이 불안정성 요인은 외부조건(압력, 온도 등)에 의해 영향받기 때문에 가능한 한 방사성표지화합물의 농도, 온도 등을 낮게 하여 보관하고 자외선에 노출하지 않게 하는 것이 좋다.

◇ 2차 방사선 효과

1차 내부효과, 1차 외부효과 등으로 인해 생성된 원자상태나 라디칼은 스스로 불안정하므로 이들이 제3의 방사성표지화합물 분자를 공격하여 분해 또는 새로운 형태의 결합을 만들므로써 일어나는 효과를 말한다. 이 효과도 역시 외부조건에 영향받으므로 분해를 완화시킬 수 있도록 저온, 저농도, 비수용성 용매내 용존보관, G값이 낮은 화합물로 변환 보관, 어두운 곳 보관 등의 조건을 최대한 갖추어줄 필요가 있다.

이러한 이유로 인해 방사성표지화합물을 구득하면 즉시 사용해야 그 이용효과를 높일 수 있다. 장기간 보관되었던 것을 검정하지 않고 그대로 믿고 사용해서 얻은 결과는 결코 신뢰할 수 없는 결과가 된다는 것은 분명히 해 둘 필요가 있다.

3. 이용이 다양성, 이용량

방사성표지화합물은 앞에 언급한 바와 같이 그 이용분야가 매우 다양하다. 의료적으로 이용될 때에는 방사성의약품이며 연구목적으로 이용될 때에는 그대로 방사성표지화합물 또는 방사성추적자이다.

근래 생명과학연구 및 의료목적으로 쓰이는 방사성표지화합물들의 수가 괄목할만큼 늘어났다. 그들은 ¹⁴C, ³H, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹³¹I, ^{99m}Tc, ¹¹¹In, ¹¹C, ¹³N, ¹⁸Fe 등으로 표지된 것들이다. 많이 쓰이는 것으로는 수 10종, 전체적으로는 100여종이 넘을 것이다. ¹¹C, ¹³N 등의 표지화합물은 γ 선을 방출하는 반감기가 수 분 이내의 것이므로 빠르고 간편한 방법으로 이들의 표지화합물을 만들어서 현장에서 쓸 수 밖에 없는 것이다. 반면 ^{99m}Tc나 ¹⁴C 표지화합물은 약한 에너지의 β 방출핵종으로 표지되었으며 그 반감기도 각각 12년, 5700년 등으로 매우 길어서 대조적이다. 방사성요오드로는 ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I 등이 있으며 그 핵종의 방사선 특성은 각기 다르지만 화학적으로 같은 성질이어서

방사 면역측정(RIA)용 항원이나 항체의 표지, 단일클론항체의 표지 등에 많이 이용된다. ^{111}In 이나 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 는 γ 선 방출핵종이며 의료적으로 많이 이용되는 중요한 핵종이다. 특히 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 는 다양한 원자가를 나타내므로 여러가지 화합물에 도입될 수 있으며 비교적 염가이다. β 선이나 α 선 방출이 없고 반감기가 6시간이라는 특성때문에 의료적으로는 주로 진단용 방사성의약품 제조에 쓰인다. 특히 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 의 경우는 표지대상화합물이 극성기능기를 가진 착화제(chelating agent)이어야 표지가 가능하다. 일단 표지된 화합물은 불안정하므로 유통 단계에서는 표지하지 않고 사용자 자신이 사용현장에서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 를 표지하여(instant labeling) 사용하는 것이 일반적이다.

우리나라에서도 생명과학연구용 및 의료용 표지화합물이 많이 이용되고 있지만 정확한 이용량 특히 표지화합물별 이용량은 확실히 파악하기 어렵다. 대부분 수입되고 있는데 수입통계는 방사성핵종별로 집계될 뿐 화합물별로 집계되지 않기 때문이다. 그러나 Tc-99m 표지화합물과 I-125 표지화합물의 양 등 몇 가지에 대해서는 방사능 단위로 그 개략치를 추정할 수 있다(표1).

표 1. 주요 방사성표지화합물 사용량(1993)

방사성표지화합물	사용량(mCi)	용도
MDP- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 등 10여종	2,148,567	진단
T_3 - ^{125}I 등 10여종	1,200	진단
Nucleotide- ^{32}P 등 수종	1,360	연구
^3H -phosphor	700	연구
^{14}C -화합물	80	연구
^{35}S -화합물	800	연구

(자료 : 방사선이용통계, 과학기술처(1993)에서 발췌 환산)

4. 우리나라에서 개발현황

우리나라에서의 방사성표지화합물 개발·생산의 역사는 오래되지만 그 규모에 있어서는

영세성을 면치 못하고 있다. 1960년대 초반부터 ^{14}C , ^3H 표지화합물 합성법 연구개발이 시작되었으나 그 국내수요가 적어 점차 의료용인 ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I 표지화합물합성법 연구개발로 방향을 전환하였다. 이렇게하여 한국원자력연구소가 개발한 의료용 방사성표지화합물들의 대부분이 방사성의약품으로 실용화 되었다.

^{14}C 및 ^3H 표지화합물 합성법 연구개발은 한국원자력연구소에서 1970년대초 이후 오랫동안 수행되지 않았는데 그 이유는 이들 화합물에 대한 국내수요량이 극히 적은 데다 수요가 있다 하더라도 그 반감기가 매우 길어 수입·사용이 가능하기 때문이다. 그러나 근래 우리나라도 세계적인 추세에 맞추어 생명과학분야 연구가 활발해지고 있으며 인근 국가인 일본의 생명과학연구도 활발하여 특정연구용 표지화합물의 이용이 요구되는 경우가 점차 많아지고 있다.

우리나라에서도 선진외국에서 상용생산하지 않는 방사성표지화합물 등 희귀 품목(주로 연구용)을 외부위탁을 받아 합성 용역을 수행하는 방사성표지화합물 합성기술팀이(주)럭키그룹에 있다는 사실은 자랑할만하다. 물론 그 규모가 큰 것은 아니나 앞으로는 생명과학분야 연구가 활발해질 것이므로 점차 주문합성량도 증가될 것으로 보고 있으며 우리나라 기술팀이 합성한 방사성표지화합물들이 세계 도처의 연구자들에 의해 쓰이게 될 것이라는 점에서 그 의의를 찾을 수 있다.

5. 최근 연구 Topics

여러번 되풀이되지만 방사성표지화합물의 대부분이 방사성의약품임에는 틀림없다. 따라서 방사성의약품의 최근 동향은 곧 방사성표지화합물에 대한 최근 동향이다.

암의 조기발견, 진단을 위한 단일클론항체의 방사성동위원소 표지반응 관련연구가 활발히 진행되고 있다. 이를 위한 방사성동위원소는 I-131, Y-90, In-111 등이다. 이들 방사

성표지화합물 합성의 기본개념은 2개의 기능을 갖는 킬레이트를 만들어 한쪽에는 방사성원자를 표지하는데 사용하고 다른 한 쪽은 항체가 갖고 있는 아미노산 잔기와 결합시켜 방사성원자를 2개 기능기 킬레이트로 연결해 표지하는 것이다. 직접 항체에 표지할 경우는 방사성원자가 쉽게 떨어져 나오기도 하지만 항체분자를 크게 변형시키는 결과로 인해 항원과의 면역반응성이 손상돼 암항원 검출능이 저하되고 암항원에 집적하는 방사능과 백그라운드 방사능과의 뚜렷한 대조를 기대하기 어렵게 된다. In-111이나 Y-90으로 표지한 항체에 대해서는 표지의 견고성 표지항체의 항원 결합능유지 등에서 상당한 연구성과를 얻은 상황이지만 약동학(pharmacokinetics) 연구에 있어서는 뚜렷한 진전이 없는 실정이다. 즉, 이들 화합물들의 간이나 뼈에의 흡착문제가 해결돼야 하지만 아직 그 메카니즘은 불분명하다. 특히 Y-90 표지항체의 골집적현상은 현재 이들 표지항체의 실용을 어렵게 하는 크나큰 요인이 되고 있다. 지금까지 선진국 연구기관들에서 가장 효과적인 2기능기 킬레이터로 알려진 것은 In-111 표지를 위한 2-(p-isothiocyanobenzyl)-6-methyl-DTPA 및 Y-90 표지를 위한 2-(p-isothiocyanatobenzyl)-1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecana tetraacetic acid이다. 방사성동위원소표지 단일클론항체를 이용한 특정장기나 암부위의 영상화(imaging)를 위해서는 근래 이들 항체가 면역기능에 따른 장애를 나타내기 때문에 가능한 한 25kD이하의 분자량이고 1개의 항원결합 위치를 갖는 단일연쇄단백질(single chain protein)에다 방사성동위원소를 표지하려는 새로운 경향을 볼 수 있다. 이렇게 되면 환자에게 면역활성을 미치지 않을것(non-immunogenic)이므로 Tc-99m를 써서 이를 표지하려는 활발한 연구가 뒤따르고 있다. Tc-99m은 여러가지 원자가를 가지면 그 화학이 비교적 복잡하여 순조로운

표지반응 연구를 어렵게 하고 있다.

6. 대 책

우리나라에서는 방사성표지화합물의 대부분을 수입하고 있으므로 장기적으로는 국산화할 필요가 있다고 생각되나 국산화는 가능한 품목부터 선별적으로 이루어져야 하며 국내수요량 전부를 국산화할 필요는 없다고 본다. 왜냐하면 특정목적의 연구용 표지화합물의 국내수요는 극히 한정된 양이고 세계시장을 상대로 하는 대형 생산업체가 이미 선점한 상태이기 때문이다. 이제 우리는 우물안 개구리처럼 우리나라에서 어떻게 해야 한다는 생각보다는 세계무대에서 어떻게 해야 하는가를 생각해야 하며 국내 제일이 아니라 세계제일을 목표로 해야 할 것이다. 이런 견지에서 볼 때 단반감기 RI 표지화합물은 수입중의 방사능감쇠, 방사선분해 등을 고려하여 최대한 국산화 해야 하나 장반감기 RI 표지화합물은 엄선하여 경쟁력 확보가 보장될 수 있는것만 국산화해야 할 것이다. 물론 세계적인 표지화합물 생산기관에서도 생산되지 않는 특정품목은 자체 연구개발을 통하여 합성하거나 위탁합성해 사용하는 방법도 있을 것이다.

표지화합물을 다양하게 합성하려면 방사성동위원소 취급기술, 방사화학, 유기화학, 생화학 등 제반학문배경을 필요로 하며 방사선안전관리, 방사성폐기물 관리 등 안전관리 요건을 두로 갖추고, 자격요건을 갖춘 전문인력이 활동해야 한다.

원자로나 가속기에서 생산된 1차 방사성동위원소를 제대로 이용하려면 방사성표지 화합물 제조기술이 필연적으로 수반되지 않으면 안된다. 단순작업으로 간편합성하면서도 합성수율과 생성물의 방사화학적 순도가 높아야 한다. 그것이 우리의 학문과 기술수준을 높일 수 있는 길이다.