

유전자 발현 영상기법

성균관대학교 의과대학 핵의학과

이 경 한

Imaging Gene Expression

Kyung-Han Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

The rapid progress of molecular genetic methods over the past two decades has necessitated the development of methods to detect and quantify genetic activity within living bodies. Reporter genes provide a rapid and convenient tool to monitor gene expression by yielding a readily measurable phenotype upon expression when introduced into a biological system. Conventional reporter systems, however, are limited in their usefulness for in vivo experiments or human gene therapy because of its invasive nature which requires cell damage before assays can be performed. This offers an unique opportunity for nuclear imaging techniques to develop a novel method for imaging both the location and amount of gene expression noninvasively. Current developments to achieve this goal rely on utilizing either reporter enzymes that accumulate radiolabeled substrates or reporter receptors that bind specific radioligands. This overview includes a brief introduction to the background for such research, a summary of published results, and an outlook for future directions. (Korean J Nucl Med 2000;34:1-9)

Key Words: Reporter gene, Gene expression, Imaging

서 론

유전자 발현(gene expression) 관련 연구의 눈부신 발전은 세포의 증식과 사망, 발암 등 질병이 발생할 때 세포 안에서 일어나는 변화를 분자수준으로 규명할 수 있게 하고 있다. 또 유전자 전달(gene transfer) 기술은 질병을 유전자 수준에서 근원적으로

로 고치는 새로운 치료요법으로 등장하고 있다. 분자생물학 분야에서는 이미 오래 전부터 시험관 내에서 유전자 발현을 검출하는 기술이 이용되고 있으나 이제는 동물이나 사람의 몸 속에 있는 유전자의 발현상태를 비침습적으로 평가할 수 있는 검사 기술의 필요성이 부각되고 있다. 이는 핵의학이 생명과학의 발달에 또 한번 중요한 기여를 할 수 있는 절호의 기회이며 그 성공은 유전자의 체내 발현 위치와 정도를 평가할 수 있는 영상기술의 개발에 달려 있다. 지금까지 유전자 발현의 측정기법은 세포를 파괴시켜 조직학적 혹은 화학적으로 분석하는 것이어서 동물의 희생이나 조직검사 없이는 불가능할 뿐 아니라 시간에 따른 변화나 처치에 대한 반응 등을 모니터링할 수 없어 한계에 부딪혔다. 전달

Corresponding Author: Kyung-Han Lee, M.D., Department of Nuclear Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical center, 50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-710, Korea
Tel: 82-2-3410-2630, Fax: 82-2-3410-2639
E-mail: khleenm@samsung.co.kr

된 유전자의 발현을 비침습적으로 정확하게 측정할 수 있다면 유전자 관련 연구와 유전자 요법의 발전에 중요한 기여를 하게 될 것이다. 핵의학 영상기술은 비침습적인 방법으로 인체의 기능이나 생화학적 변화에 대한 정량지표를 제공해 왔으며 다른 과학 분야의 발전에 따라 늘 새로운 기술을 개발해 온 전통을 갖고 있으므로 이제 핵의학에서 유전자 영상이라는 혁신적인 분야가 개척될 것으로 기대가 모아지고 있다.

유전자 영상이라는 용어는 두 가지 서로 다른 의미로 사용될 수 있다. 하나는 몸 속 특정 유전자의 존재여부나 활동 정도에 대한 영상으로 핵의학 이외의 대부분 사람이 유전자 영상이라는 용어를 들었을 때 떠올리는 의미이다. 이는 내인성 유전자(endogenous gene)의 발현에 대한 영상 개념으로서 앞으로 핵의학이 장기목표로 추구해야 할 유전자 영상기술이다. 예를 들어 암을 걱정하는 환자의 장기 속에 어떤 암관련 유전자가 있는지, 협심증 환자의 심근에 어떤 스트레스 유전자가 발현되고 있는지 영상하는 것을 상상해 볼 수 있다. 사실 기존 핵의학 영상 중에서도 유전자 발현 결과에 의한 표현형(phenotype)을 직접·간접적으로 영상화하고 있는 경우를 찾아볼 수는 있다. 옥트레오타이드 영상이 수용체의 세포막 발현도를 직접 반영하는 것이나¹⁾ MIBI 영상이 다약제내성 유전자의 발현도를 간접적으로 반영하는 것²⁾이 그 예이다. 그러나 세포 안에서 일어나는 다양하고 복잡하게 얽힌 신호체계와 이를 조절하는 유전자들을 영상화한다는 것은 조만간 이루어지기는 어려운 과제이다(antisense 영상에 대한 설명은 본 종설의 범위를 벗어나며 참고논문³⁾을 참조하기 바람). 유전자 영상의 또 다른 개념은 최근 핵의학 논문에서 사용하고 있는 소위 reporter(이하 Rp로 약함) 유전자 영상이다. 이것은 광의의 유전자 영상에 포함되는 하나의 특수한 경우에 해당하며 외부로부터 세포 내로 옮겨 놓은 검출목적의 외인성(exogenous) 유전자가 발현하는 것을 영상화하는 것을 말한다. 이 기술이 최근 핵의학에서 연구가 성공적으로 진전되고 있는 분야이며 본 종설은 Rp 유전자 영상기법의 개발에 국한하여 다루고자 한다.

Reporter 유전자란

Rp 유전자란 일정한 염기서열을 가진 DNA로서 이를 세포에 넣으면 손쉽게 검출되는 단백질을 생성하는 유전자를 말한다. 유전자 조작기술이 발전함에 따라 세포에 옮겨놓은 유전자가 과연 얼마만큼 관심 단백질을 만들어내고 있는지 알 필요가 있게 되었으며 이를 위해 mRNA를 검출하는 northern blot이나 단백질을 검출하는 western blot이 있으나 시간이 많이 걸리고 정량이 어렵다. 이에 반하여 Rp 유전자는 발현정도를 쉽고 빠르고 정확하게 정량할 수 있어 현재 유전자와 관련된 생명공학 연구라면 거의 예외 없이 이를 이용할 정도로 널리 활용되는 실험도구이다.⁴⁾

근자에까지 가장 널리 이용되고 있는 Rp 시스템은 β -galactosidase (β -Gal), β -glucuronidase, chloramphenicol acetyl transferase, 혹은 secreted alkaline phosphatase 등의 유전자를 이용하고 있다. 이 시스템들은 지난 수십 년 동안 헤아릴 수 없을 만큼 많은 논문에 이용되면서 그 유용성과 정확성이 재차 검증되었으며, 염색 및 정량분석기법이 정립되어 있다. β -Gal 시스템의 경우 유전자, 전달용 벡터, 그리고 분석시약 등이 상품화되어 있어 손쉽게 구할 수 있으며 transgene 동물모델 등에도 널리 이용되는 대표격의 Rp 유전자라 할 수 있다. 그러나 전통적 Rp 시스템도 세포 파괴 없이는(단백질이 분비되는 종류인 특수한 경우를 제외하고) 유전자 발현을 측정할 수 없다는 중대한 단점을 갖고 있다. 보다 최근에 소개된 luciferase는 luciferin 기질의 첨가로 발광을 내며⁵⁾ green fluorescent protein은 기질 없이도 자신이 특정 파장에 여기된 후 형광을 내므로 배양 세포의 경우 손상 없이 유전자 발현을 검출할 수 있어 각광을 받고 있다.⁶⁾ 그러나 이들 시스템으로도 살아있는 동물의 몸 안에 있는 유전자의 발현상태를 정확히 검출할 수는 없으며 이러한 배경에서 핵의학적 기법을 이용한 유전자 영상 기술의 개발이 기대되고 있는 것이다.

유전자 조작기술의 발전과 더불어 현재 생명과학 및 의학분야가 놀라운 속도로 발전하고 있다. 인간

계급 프로젝트로 2003년까지 인간이 갖고 있는 30억 개 DNA 염기서열과 10만 여 개 유전자가 모두 밝혀질 예정이며 이제는 각종 질병의 기전이 유전자 수준에서 규명되고 이를 토대로 새로운 치료기법이 개발될 전망이다.⁷⁾ 유전자요법은 이미 낭종성 섬유화 등이 FDA 임상시험 승인을 받았으며 각종 뇌질환이나 암질환에 시행되고 있는 임상시험이 150건이 넘는다고 한다. 그러나 유전자 전달 동물 실험이나 유전자 요법이 앞으로 더 발전하려면 유전자 전달의 안전성, 전달효율, 장기특이 전달, 면역반응의 영향, 시간에 따른 발현의 변화 등이 지금보다 명확하게 밝혀져야만 한다. 이는 기존 유전자 발현 측정기법으로는 해결할 수 없으며 기존의 한계를 극복하여 비침습적이고 반복적으로 유전자 발현을 평가하는 영상기술의 개발이 요구되고 있다.

Rp 유전자를 플라스미드나 바이러스 벡터에 클로닝하여 목표세포에 이입(transfection)시키면 Rp 유전자는 핵 안으로 이동한 후 촉진자(promotor)의 동인에 의해 mRNA로 전사되며 mRNA가 세포질에서 해독되어 Rp 단백질이 만들어진다. 발현의 검출은 이 Rp 단백질이 촉매하는 화학반응이나 발산

하는 광자 등에 의해 이루어진다(Fig. 1A). Rp 영상기법도 동일한 원리에 의하며 다만 화학반응 생성물이나 수용체결합 리간드가 영상신호를 내는 시스템을 이용한다(Fig. 1B). 현재 개발되고 있는 Rp 유전자 영상기법은 Rp 효소 시스템과 Rp 수용체 시스템으로 나눌 수 있으며 영상방법으로는 감마카메라, 양전자방출단층촬영(PET), 그리고 자기공명기법이 있다. 지금까지는 거의 전적으로 효소를 이용한 Rp 시스템, 그 중에서도 대부분이 단순헤르페스 바이러스1 티미딘 키나제(Herpes simplex virus1 thymidine kinase: HSV1-tk) 유전자가 연구되고 있다. 그밖에 cytosine deaminase 등의 효소 시스템과 dopamine 2 수용체(D2R) 등의 수용체 시스템이 있다.⁸⁾

HSV1-tk 시스템을 이용한 유전자 영상

티미딘 키나제(tk)는 세포 안에서 디옥시티미딘(deoxythymidine: dT)의 우라실 고리(uracil ring) 5' 위치를 인산화하여 DNA 합성에 이용될 dT-monophosphate를 만드는 효소이다. 단순헤르페스

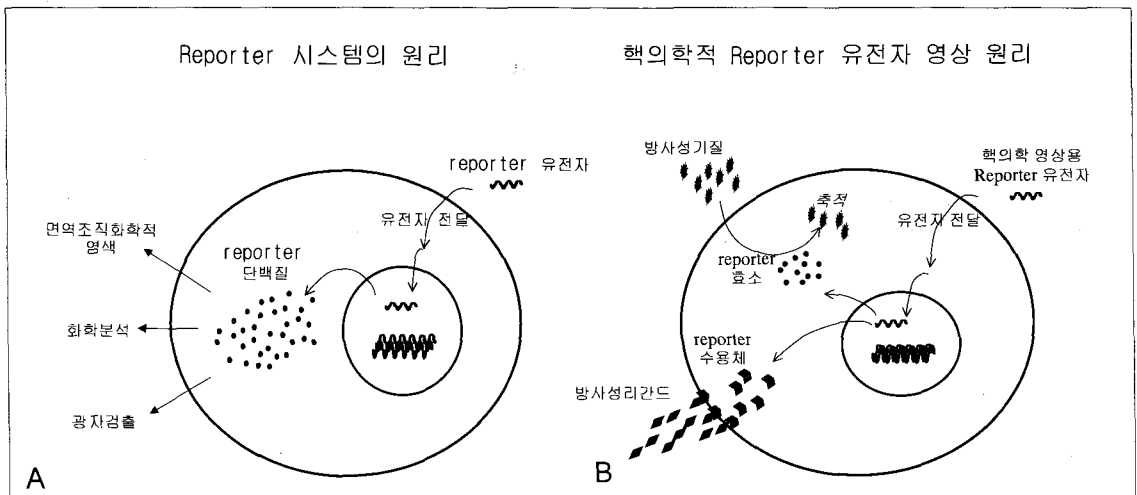


Fig. 1. Principle of reporter systems (Fig. 1A) and nuclear imaging reporter systems (Fig. 1B). A reporter gene is transferred into a target cell via plasmid or viral vectors using various transfection techniques. The transferred DNA migrates into the nucleus where the promoter driven gene is transcribed into mRNA, which in turn translocates into the cytoplasm to be translated into reporter proteins. While reporter proteins generally catalyze chemical reactions or emit photons that can readily be detected or assayed, nuclear imaging reporter proteins either accumulate radio-substrates or bind radio-ligands.

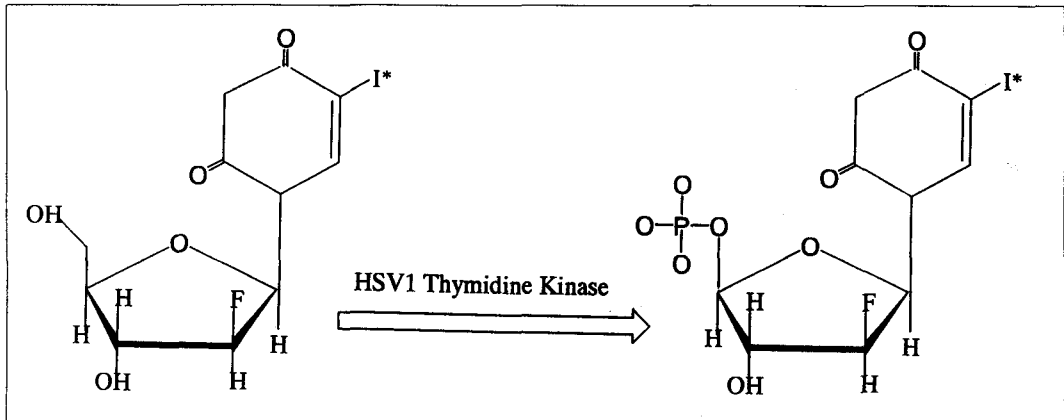


Fig. 2. Herpes simplex virus thymidine kinase system. ¹³¹I labeled 2'-fluoro-2'-deoxy-1-β-D-arabinofuranosyl-5-iodo-uracil (FIAU) is transported across the plasma membrane where it is phosphorylated by the enzyme. The product retained within the cell, thereby acts as a marker for reporter gene expression.

바이러스에만 있는 HSV1-tk 효소는 동물세포의 tk와는 달리 기질 특이도가 낮아 dT이 아닌 유사물질도 인산화시키는 특징이 있다.⁹⁾ HSV1-tk 효소가 있는 세포에 dT 유사물질 추적자를 투여하면 능동 섭취 후 인산화됨으로써 세포를 빠져 나오지 못하고 축적된다. 거의 20여 년 전 이미 이러한 특성을 이용하여 단순헤르페스 바이러스 뇌염을 진단하기 위한 방법으로 ¹⁴C-표지 dT 유사물질 자가방사기록 기법이 고안된 바 있으며,¹⁰⁾ 최근 발표되고 있는 HSV1-tk 영상 연구들도 모두 이 특성을 이용하고 있다. HSV1-tk 유전자는 세포를 죽이는 자살(suicide) 시스템이라 보편적인 이용은 곤란할지 모르나 HSV1-tk 유전자 요법을 시행하는 환자에서는 유용한 유전자 영상이 될 수 있다.

실제로 HSV1-tk 유전자 영상을 처음 시도한 것은 1995년 뉴욕 Memorial Sloan Kettering 암센터의 Tuvaev 등인 것으로 알려져 있다. 이들이 개발한 방사성 추적자는 ¹³¹I 표지 2'-fluoro-2'-deoxy-1-β-D-arabinofuranosyl-5-iodouracil (FIAU)이며 래트 종양에 HSV-tk 유전자 바이러스를 주입한 뒤 ¹³¹I-FIAU를 정맥주사한 결과 유의한 종양섭취와 낮은 배후섭취를 얻었다(Fig. 2).¹¹⁾ 이듬해에는 래트 종양에 HSV1-tk 유전자를 주입한 뒤 ¹³¹I-FIAU SPECT 영상을 얻는데도 성공하여 유전자 전달한 종양조직의 높은 섭취를 관찰하였으며 자가방사기

록 섭취부위가 면역조직학적 염색 부위와 일치하였다.¹²⁾ 최근에는 같은 그룹에서 마우스의 간에 대장암을 심고 HSV1-tk 아데노바이러스 유전자 치료한 후 ¹³¹I-FIAU 신티그라피를 시행하여 섭취증가가 ganciclovir 치료효과와 유의한 관계가 있음을 보고하였으며,¹³⁾ FIAU를 ¹²⁴I로 표지하여 PET 촬영을 시도하기도 했다.¹⁴⁾ 유사한 추적자로는 ¹³¹I-IV여, ¹³¹I-IVFAU, ¹³¹I-IVFRU 등이 있다(Table 1). 이상은 모두 uracil nucleoside 계통의 추적자로서 tk 효소에 대한 친화력이 높으나 배후방사능 제거율이 낮아 지연영상이 필요하며 ¹⁸F가 아닌 방사성 옥소로 표지하므로 SPECT 영상은 되지만 ¹²⁴I의 경우를 제외하고는 PET 영상이 곤란하다.

한편 acycloguanosine 계통의 추적자는 uracil nucleoside 계통보다는 효소 친화력이 낮지만 특이도가 높고 ¹⁸F로 표지되므로 PET 영상에 이용된다. 미국 UCLA의 Gambhir 등은 유전자를 전달한 뇌종양 세포에서 HSV1-tk mRNA 및 효소량과 높은 상관도의 8-¹⁴C-ganciclovir 섭취를 확인한 뒤 마우스에서 ¹⁸F-FGCV microPET 촬영을 하였다.¹⁵⁾ 이듬해에는 HSV1-tk 아데노바이러스를 마우스의 간에 감염시킨 뒤 ¹⁸F-FGCV PET 촬영을 하여 %FGCV 섭취와 효소량 사이에 높은 상관관계를 확인하였다.¹⁶⁾ Alaudin 등은 ¹⁸F 표지한 fluoro-1-hydroxy-2-propoxymethyl-guanine (FHPG)을 추적

Table 1. 핵의학적 방법에 의한 Reporter 유전자 발현 평가 연구 현황

발표연도	Reporter 유전자	섭취기전	방사성의약품	영상
1996	HSV1-tk	인산화	¹⁵¹ I-FIAU	SPECT
1996	HSV1-tk	인산화	¹²⁴ I-FIAU	PET
1998	HSV1-tk	인산화	¹³¹ I-FIAU	SPECT
1997	HSV1-tk	인산화	¹⁸ F-IVFRU	PET
1996	HSV1-tk	인산화	¹⁸ F-FACV	PET
1997	HSV1-tk	인산화	¹⁸ F-FGCV	PET
1999	HSV1-tk	인산화	¹⁸ F-FPCV	PET
1997	HSV1-tk	인산화	¹⁸ F-FHPG	PET
1998	HSV1-tk	인산화	¹⁸ F-FHBG	PET
1999	도파민 D2 수용체	수용체 결합	¹⁸ F-FESP	PET
1996	Cytosine deaminase	탈아미노산	6- ³ H-5-FC	-

HSV1-tk: Herpes simplex virus1-thymidine kinase.

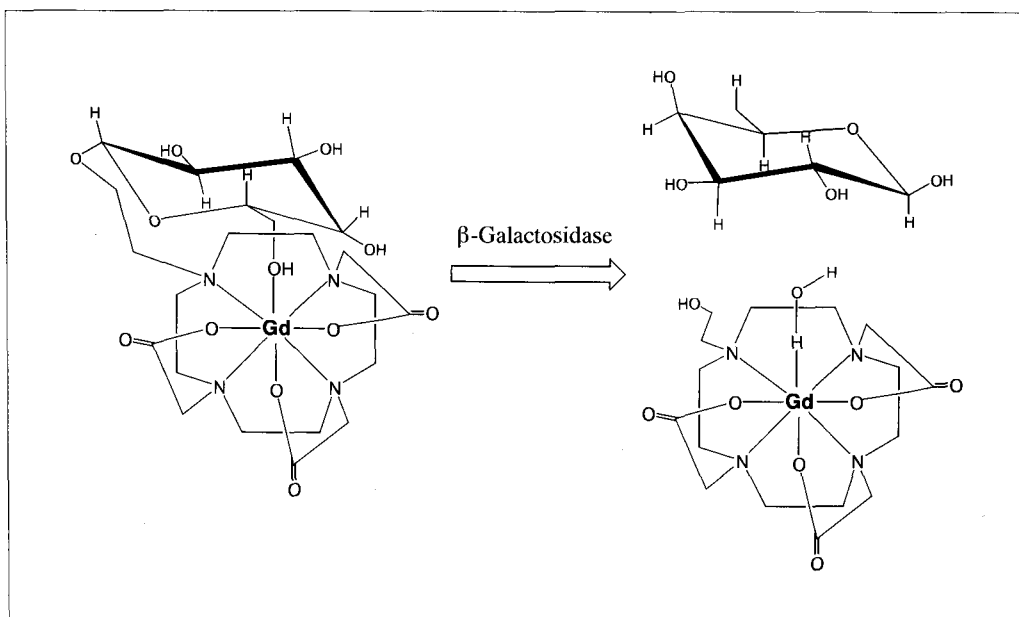


Fig. 3. Magnetic resonance reporter system for β -galactosidase gene. (A) complex of Gd³⁺ with 4,7,10-triacetic acid-1-(eth-2-oxy- β -galactopyranose)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane is hydrolyzed by β -galactosidase causing a higher atomic relaxivity of Gd³⁺ which leads to a change in NMR signal.

자로 개발하여 유전자 전달한 대장암 종양의 높은 ¹⁸F-FHPG 섭취를 관찰하였다.¹⁷⁾

기타 Reporter Enzyme 시스템을 이용한 유전자 영상

HSV-tk 이외에 연구된 Rp 효소로는 cytosine

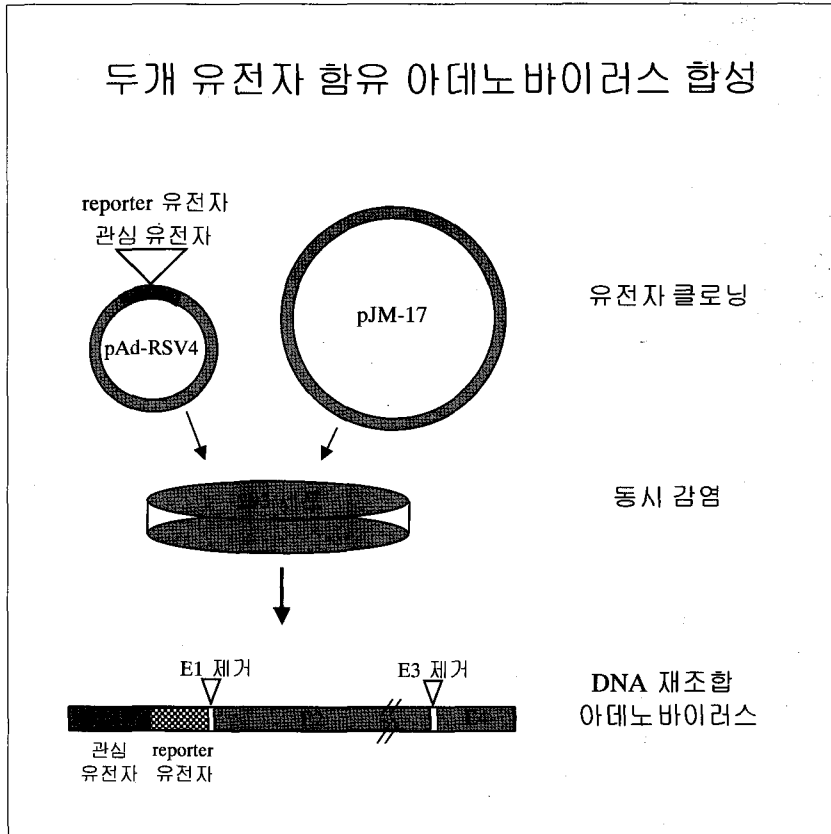


Fig. 4. Example of a method for constructing dual gene adenoviral vectors. The nuclear imaging reporter gene may be cloned into a shuttle plasmid along with the gene of interest. The cloned plasmid, together with an adenoviral backbone plasmid, is cotransfected into human 293 cells where successful homogenous recombination results in virus production. The recombinant adenoviral gene is deleted of certain regions turning them deficient in replication outside 293 cells but competent in expressing inserted genes of interest. Several methods exist for ensuring comparable expression from both insert genes.

deaminase, β -Gal, 그리고 tyrosinase 시스템이 있다. Haberkorn 등은 뇌암 세포주에 넣은 *E. Coli* Cytosine deaminase 유전자에 의해 방사성 5-fluorocytosine이 5-fluorouracil로 대사됨을 확인하였다.¹⁸⁾ ^{18}F 표지 5-fluorocytosine을 이용하면 PET 촬영이 가능하나 섭취에 필요한 시간이 너무 길며 생성된 5-fluorouracil이 세포 밖으로 유출되는 단점이 있다.

β -Gal은 분자생물학 연구에서 가장 많이 사용되고 있는 Rp 시스템이지만 아직 이를 이용한 핵의학 적 영상기법은 개발된 바 없다. MR 기법으로는

Moats 등¹⁹⁾이 짧은 spacer로 β -galactose를 붙인 chelated gadolinium이 이완도가 낮아졌다가 β -Gal 가수분해 후 회복됨을 이용하여 β -Gal 시스템에 이용 가능함을 보였다(Fig. 3). 그러나 추적자가 세포 안으로 들어가기 힘들며 가수분해 후 세포 내에 축적되지 않는 문제점이 있다.

Tyrosinase는 티로신이 DOPA (dioxyphenyl alanine)으로 hydroxylation되고 DOPA가 DOPAquinone으로 산화되는 반응을 촉매하여 멜라닌 생성에 중요한 효소이다. 철과 강하게 결합하는 멜라닌을 생성하는 종양이 T1 weighted MR 영상에 높은 신

호로 나타남을 이용한 Weissleder 등은 사람 tyrosinase 유전자를 신장 세포주에 전달하여 MR 신호가 증가하고 MRI 영상이 가능함을 보고하였다. 그러나 멜라닌과 전구물질의 세포독성 때문에 이 시스템을 널리 이용하기는 어렵다.²⁰⁾

Reporter 수용체 시스템을 이용한 유전자 영상

Moore 등은 종양 중에 트랜스페린(transferrin) 수용체가 과잉발현된 경우가 많음에 착안하여 트랜스페린 수용체 증가에 의해 축적된 철의 NMR 신호를 영상화하고자 하였다. 이들은 철이 트랜스페린 수용체 수를 낮추는 음성되먹임이 없도록 특수 철을 뇌암세포와 섞고 NMR로 트랜스페린 수용체 발현도를 측정하는데 성공하였다.²¹⁾ 그러나 체내에서는 추적용 특수 철과 체내 철이 트랜스페린에 경쟁하기 때문에 평가의 정확성이 문제된다.

핵의학적인 방법으로는 MacLaren 등이 최근 도파민 D₂ 수용체(D2R) 유전자와 ¹⁸F표지 Fluoroethyl-spiperone (FESP)을 이용하여 PET 영상을 시행한 연구가 있다. D2R 유전자 아데노바이러스를 마우스에 발현시킨 후 얻은 ¹⁸F-FESP PET에서의 섭취는 실제 FESP 축적량이나 D2R 및 D2R mRNA 양과 일치함이 확인되었다.²²⁾

그밖에 수용체는 아니지만 세포막에 노출되어 추적자와 특이 결합하는 면에서 유사한 Rp 펩티드 연구가 있다. Bogdanov 등은 oxo-^{99m}Tc-technetate (V)와 강한 결합을 하는 다중 diglycylcysteine (GGC) 모티프 함유 단백질 유전자를 세포에 넣은 후 높은 oxo-^{99m}Tc-technetate (V) 섭취를 확인하였다.²³⁾

Rp 수용체 시스템은 노출된 세포막 단백질을 영상표적으로 삼으므로 추적자의 세포막 통과 문제가 없는 장점이 있는 한편 표적과 추적자가 일대일 결합하므로 생성물 축적에 의해 신호가 증폭되는 효소 시스템의 장점은 없다. 수용체를 이용한 Rp 시스템의 연구는 아직 많지 않으나 단백질의 과잉발현이 생물학적 효과를 유발하지 않아야 이상적으로 앞으로는 활성도가 없는 돌연변이 수용체의 이

용이 요망될 것으로 보인다.

앞으로의 전망

불과 4~5년이라는 짧은 시간 동안에 여러 연구를 통하여 Rp 유전자 발현을 핵의학적으로 영상화할 수 있음이 여실히 증명되었다. MRI 기법의 경쟁 가능성을 배제할 수는 없지만 아직 기술적인 문제점이 많으며 검출 예민도가 방사능 검출보다 워낙 낮기 때문에 주로 기대를 모으고 있는 것은 핵의학 기법이다. 그러나 핵의학 기법도 이제 기술적인 가능성을 증명한 정도에 불과하며 매우 초기 단계에 지나지 않음을 유의해야 한다. 미래에 실제로 상용화될 Rp 유전자 영상은 지금까지의 기술과는 전혀 다른 모양의 시스템이 될 가능성이 높다.

이론적으로 이상적인 유전자 영상용 시스템은 Rp 유전자와 Rp 단백질 모두 인체에 해가 없어야 하며 면역계 자극이 없어야 하므로 아마도 평상시 인체 내에 존재하는 물질이 될 것으로 생각된다. 한편 인체 내에 많이 만들어지고 있는 물질이라면 유전자 영상의 특이도가 낮아지고 배후 방사능이 높아지므로 평상시 미세량만 생산되는 물질이어야 할 것이다. 또 Rp 유전자는 목표로 하는 조직에 높은 효율로 전달되어야 하며 전달된 뒤 세포 안에서 충분한 양으로 발현되지만 자체가 생물학적인 변화를 일으켜서는 안 된다. 이 단백질이 효소라면 세포막을 잘 통과하고 반응 후 세포 내 축적되는 방사성 기질이 있어야 하고 수용체라면 적당한 방사성리간드가 존재해야 한다.²⁴⁾

이상의 조건을 모두 만족하는 시스템이라 하더라도 검사가 널리 이용되려면 다양한 유전자 전달 실험이나 유전자요법에 융통성 있게 적용 가능한 만능 기법이어야 한다. 자살 유전자 등 특정 암 치료에만 적용 가능한 시스템보다는 어떤 환자여도 사용할 수 있는 보편적인 시스템의 개발이 요망된다. 본 종설에는 자세히 다루지 않았지만 이러한 시스템을 개발하기 위해서는 Rp 유전자를 전달하는 역할을 담당할 벡터에 대한 연구도 적절한 방사성의약품의 개발 못지 않게 중요한 과제이다. 실제로 대개의 경우 연구자가 전달하고 싶어하는 유전자는

Rp 유전자가 아니고 따로 있기 때문에 영상용 Rp 유전자를 관심유전자와 함께 전달할 수 있지 않고서는 Rp 발현을 평가하는 것이 무의미하다. 이를 위해서는 관심유전자와 Rp 유전자 두 개가 동시에 클로닝된 벡터를 합성하여야 하며 이때 두 유전자는 서로의 발현에 영향을 주지 않으면서 발현정도가 높은 상관관계를 유지해야 한다. 한번 개발한 벡터에 연구목적에 맞는 관심유전자만 잘라내고 붙일 수 있다면 universal한 유전자 영상용 벡터가 될 수 있을 것이다. 실제로 이런 조건을 만족하는 이중 유전자 벡터에 대한 연구개발이 몇몇 연구소에서 이미 진행 중에 있다(Fig. 4).

다가오는 21세기 바이오테크 시대에는 유전자 관련 연구와 진료가 의료분야의 핵심이 될 전망이며 유전자 영상은 핵의학이 여기에 적극적으로 동참할 수 있는 좋은 기회이다. 이 기술은 이제 걸음마 단계에 불과하기 때문에 우리가 지금부터 관심을 갖고 참여하더라도 경쟁대열에 충분히 걸 수 있는 유망한 분야라고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Briganti V, Sestini R, Orlando C, Bernini G, La Cava G, Tamburini A, et al. Imaging of somatostatin receptors by indium-111-pentetreotide correlates with quantitative determination of somatostatin receptor type 2 gene expression in neuroblastoma tumors. *Clin Cancer Res* 1997; 3(12 Pt 1):2385-91.
2. Leitha T, Glaser C, Lang S. Is early sestamibi imaging in head and neck cancer affected by MDR status, p53 expression, or cell proliferation? *Nucl Med Biol* 1998;25(6):539-41.
3. Hnatowitch DJ. Antisense and nuclear medicine. *J Nucl Med* 1999;40:693-703.
4. Wood KV. Marker proteins for gene expression. *Curr Opin Biotechnol* 1995;6(1):50-8.
5. Hooper CE, Ansorge RE, Browne HM, Tomkins P. CCD imaging of luciferase gene expression in single mammalian cells. *J Biolumin Chemilumin* 1990;5(2):123-30.
6. Haseloff J. GFP variants for multispectral imaging of living cells. *Methods Cell Biol* 1999;58: 139-51.
7. van Ommen GJ, Bakker E, den Dunnen JT. The human genome project and the future of diagnostics, treatment, and prevention. *Lancet* 1999; 354(Suppl 1):SI5-10.
8. Gambhir SS, Barrio JR, Herschman HR, Phelps ME. Imaging gene expression: principles and assays. *J Nucl Cardiol* 1999;6(2):219-33.
9. Bogdanov A Jr, Weissleder R. The development of in vivo imaging systems to study gene expression. *Trends Biotechnol* 1998;16(1):5-10.
10. Saito Y, Orice RW, Rottenberg DA, Fox JJ, Watanabe KA, Philips FA. Quantitative autoradiographic mapping of herpes simplex encephalitis with radiolabeled antiviral drug. *Science* 1982;217:1151-3.
11. Tjuvajev JG, Stockhammer G, Desai R, Uehara H, Watanabe K, Gansbacher B, et al. Imaging the expression of transfected genes in vivo. *Cancer Res* 1995;55(24):6126-32.
12. Tjuvajev JG, Finn R, Watanabe K, Joshi R, Oku T, Kennedy J, et al. Noninvasive imaging of herpes virus thymidine kinase gene transfer and expression: a potential method for monitoring clinical gene therapy. *Cancer Res* 1996;56(18): 4087-95.
13. Tjuvajev JG, Chen SH, Joshi A, Joshi R, Guo ZS, Balatoni J, et al. Imaging adenoviral-mediated herpes virus thymidine kinase gene transfer and expression in vivo. *Cancer Res* 1999;59(20): 5186-93.
14. Tjuvajev JG, Avril N, Oku T, Sasajima T, Miyagawa T, Joshi R, et al. Imaging herpes virus thymidine kinase gene transfer and expression by positron emission tomography. *Cancer Res* 1998;58(19):4333-41.
15. Gambhir SS, Barrio JR, Wu L, Iyer M, Namavari M, Satyamurthy N, et al. Imaging of adenoviral-directed herpes simplex virus type 1 thymidine kinase reporter gene expression in mice with radiolabeled ganciclovir. *J Nucl Med* 1998;39(11):2003-11.
16. Gambhir SS, Barrio JR, Phelps ME, Iyer M, Namavari M, Satyamurthy N, et al. Imaging adenoviral-directed reporter gene expression in living animals with positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1999;96(5):2333-8.
17. Alauddin MM, Shahinian A, Kundu RK, Gordon EM, Conti PS. Evaluation of 9-[(3-¹⁸F-fluoro-

- 1-hydroxy-2-propoxy) methyl] guanine (^{18}F -FHPG) in vitro and in vivo as a probe for PET imaging of gene incorporation and expression in tumors. *Nucl Med Biol* 1999;26(4):371-6.
18. Haberkorn U, Oberdorfer F, Gebert J, Morr I, Haack K, Weber K, et al. Monitoring gene therapy with cytosine deaminase: in vitro studies using tritiated-5'-fluorocytosine. *J Nucl Med* 1996;37:87-94.
 19. Moats RA, Fraser SE, Meade TJ. *Anew Chem Ind Ed Engl* 1997;36:726-31.
 20. Weissleder R, Simonova M, Bogdanova A, Bredow S, Enochs WS, Bogdanov A Jr. MR imaging and scintigraphy of gene expression through melanin induction. *Radiology* 1997;204(2):425-9.
 21. Moore A, Basilion JP, Chiocca EA, Weissleder R. Measuring transferrin receptor gene expression by NMR imaging. *Biochim Biophys Acta* 1998;1402(3):239-49.
 22. MacLaren DC, Gambhir SS, Satyamurthy N, Barrio JR, Sharfstein S, Toyokuni T, et al. Repetitive, non-invasive imaging of the dopamine D₂ receptor as a reporter gene in living animals. *Gene Ther* 1999;6(5):785-91.
 23. Bogdanov A, Simonava M, Weissleder R. *Nature Biotechnol Reports* 1997;8:22.
 24. Gambhir SS, Barrio JR, Herschman HR, Phelps ME. Assays for noninvasive imaging of reporter gene expression. *Nucl Med Biol* 1999;26(5):481-90.
-