

도파민과 세로토닌 운반체 및 수용체 영상을 위한 방사성리간드

인하대학교 이과대학 화학과

지 대 윤

Radioligands for Imaging Dopamine and Serotonin Receptors and Transporters

Dae Yoon Chi, Ph.D.

Department of Chemistry, Inha University, 253 Yonghyundong Namgu, Incheon 402-751, Korea

Abstract

In the 1980s, techniques to image the human subjects in a three-dimensional direction were developed. Two major techniques are SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) and PET (Positron Emission Tomography) which allow the detector to detect a single photon or annihilation photons emitted from the subjects injected with radiopharmaceuticals. Since the latter two techniques can measure the density of receptors, enzymes and transporters in living human, it may be very important project to develop selective methods of labeling with radionuclides and to develop new radiopharmaceuticals. There has been a considerable interest in developing new compounds which specifically bind to dopamine and serotonin receptor and transporters, and it will be thus very useful to label those compounds with radionuclides in order to gain a better understanding in biochemical and pharmacological interactions in living human. This review mentions the characteristics of radioligands for the imaging of dopamine and serotonin receptors and transporters. Although significant progress has been achieved in the development of new PET and SPECT ligands for in vivo imaging of those receptors and transporters, there are continuous needs of new diagnostic radioligands. (Korean J Nucl Med 2000;34:159-68)

Key Words: Dopamine, Serotonin, Receptor, Transporter, Radioligand, Radiopharmaceuticals

서 론

인체 내의 단백질은 그 기능에 따라 효소(enzyme), 수용체(receptor), 운반체(transporter) 등으로 분류된다. 생체 내에 있는 특정한 단백질의 분포를 측정

하기 위해 필수적인 것이 단백질과 잘 결합(binding)을 하는 방사성추적자이다. 생체 내에서 필요한 물질을 합성 또는 분해하기 위하여 효소가 필요한데 효소에 작용하는 물질을 기질(substrate)이라고 한다. 효소를 영상화하려면 방사성추적자가 효소에 강하게 결합하는 저해제(inhibitor)가 바람직하다. 수용체에 결합하는 물질을 리간드(ligand)라고 하며, 이때 결합하여 신호전달을 방해하면 길항제(antagonist)이고 신호전달을 일으키면 효능제(agonist)가 된다. 운반체에 작용하는 물질의 경우에는 저해제와 리간드를 혼용하는데 본 종설에서는 리간드로 부르코자 한다.

Received June 13, 2000; revision accepted June 14, 2000
Corresponding Author: Dae Yoon Chi, Ph.D., Department of Chemistry, Inha University 253 Yonghyundong Namgu, Incheon 402-751, Korea
Tel: 82-32-860-7686, Fax: 82-32-867-5604
E-mail: dychi@inha.ac.kr

현대과학은 20세기 말에 이르기까지 많은 발전을 이루어 인류문화 발전에 크게 공헌하였음에도 불구하고 현대문명의 발달에 따라 파킨슨병, 우울증, 정신분열증 등의 환자 발생률이 급격히 증가하는 부작용도 일으키고 있다. 인체의 질병 중 뇌에 관련된 질병에 대한 진단과 치료방법의 개발이 시급히 요청되고 있는데 뇌과학에 대한 연구는 매우 미비한 상태에 있는 것이 현실이다. 동물의 뇌는 해부학적인 연구가 가능하나 인간 뇌에 대한 연구 특히 신경전달물질의 존재, 위치 및 농도 등에 따른 질병에 대한 연구는 특정 화합물의 영향을 통한 연구가 인체에 적은 해를 끼치면서 가능한 것이다. 리간드에 방사성동위원소를 표지한 즉 특이적 결합을 가지는 방사성추적자를 사용하면 신경전달물질과 작용하는 수용체 및 운반체의 존재, 위치 및 농도 등을 측정할 수 있게 되었다.

인간 신경계를 구성하는 100억개 이상의 뉴우런은 화학적 매개체를 통해 서로 연락하는데 이는 화학적 매개체의 유리에 의한 것이며, 전기적인 충격에 의한 것은 아니다. 자율신경계의 말초 부위에는 아세틸콜린과 노르에피네프린이 주요역할을 한다. 중추신경계 안에서의 신경전달물질과 조절체는 생체아민, 아미노산, 그리고 수많은 단백질 등이 있다. 생체아민 중에는 아세틸콜린과 노

르에피네프린이외에도 도파민, 세로토닌, 그리고 히스타민 등이 있다. 그리고 감마-아미노부틸산 (GABA), 글루타민산 등 여러 가지 아미노산과 단백질 등이 중추신경의 접합부에서 작용을 일으킨다. 생체에 있는 여러 가지 신경전달물질들은 그들을 받아 들일 수 있는 수용체와 결합하므로써 수용체를 활성화시켜 그 고유역할을 한다. 그 수용체들은 필요에 따라 생체내 각 부위에 있는 농도가 다르다.

중추신경 내 신경세포 간의 신호전달은 거의 대부분 화학적 시냅스를 통하여 이루어진다. 일부 신경세포 간에서는 전기적 연결(electronic coupling)이 관찰되지만 이는 신경흥분의 동기화(synchronization)에 기인하며 이러한 전기적 연결은 주요 작용점이 되지 못한다. 다음 Fig. 1은 신경세포의 연결부인 시냅스(synapse)를 나타낸 그림으로 신경전달물질 중 하나인 세로토닌의 작용과정이 나타나 있다. 시냅스는 약 30 nm 정도의 폭을 가지고 있다. 신경전달물질은 시냅스 전(presynaptic)에서 합성되어 보관되어 있다가 시냅스로 유리(release)되며, 유리된 신경전달물질은 시냅스를 건너 시냅스 후(postsynaptic)에 있는 수용체와 특이적으로 결합(specific binding)하여 수용체의 4차 구조를 변형시켜 시그날을 전달시킨다. 작용을 마친 신경전달물

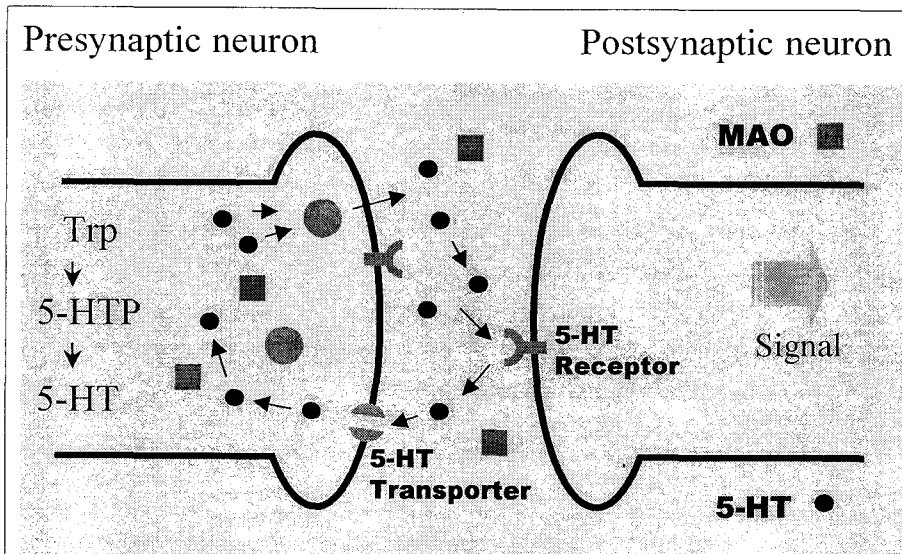


Fig. 1. Mechanism of neurotransmission of serotonin.

질은 다시 시냅스를 거쳐 시냅스전으로 돌아오게 되는데 일부는 시냅스와 시냅스 전에서 모노아민산화소(monoamineoxidase)에 의해서 대사가 되기도 하며 일부는 시냅스 전에 있는 재흡수 장소(reuptake site)에 결합하여 시냅스 소포(vesicle)에 보관된다. 여기서 reuptake site를 운반체라고 하며 운반체는 신경전달물질을 synapse로부터 재흡수 그리고 보관소까지 운반하는 역할을 한다. 물론 이 과정에서도 모노아민산화소에 의해서 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)로 대사되기도 한다(Fig. 2).

도파민과 세로토닌은 대표적인 신경전달물질 중 하나이다. 도파민은 파킨슨병에 의하여 비교적 많은 연구가 진척된 반면 세로토닌은 우울증 그리고 정신분열증에 관련이 되어 있지만 도파민에 비하면 아직 연구가 미비하다. 세로토닌은 장관 내의 장크롬친화성(enterochromaffine) 세포와 송과선(pineal gland)에 고농도로 들어있고, 혈소관에 다량 들어 있지만 그곳에서의 기능은 아직 밝혀지지 않고 있다.

우울증이나 정신병이 세로토닌계가 잘못되면 일어난다고 하는 사실이 정설이 되면서 세로토닌 신경전달물질계에 대한 연구는 최근에 많은 관심을 가지게 되었다. 세로토닌계 역시 도파민과 함께 중요한 신경전달물질이며, 세로토닌 자체의 대사 그

리고 세로토닌을 전달하는 운반체와 세로토닌을 받아 들이는 수용체의 생리학적 연구가 가능하게 되었다. 파킨슨병, 헌팅톤 무도병은 도파민과 관련이 많으며, 우울증 및 정신분열증은 세로토닌과 관련이 많은 것으로 연구되어져 왔다. 그러나 최근 이와 같은 병들은 한 가지 원인이거나 결합으로 일어나는 것이 아니라 여러 가지 상호작용에 의해 병이 진행된다고 하는 가설도 있다. 이와 같은 사실을 알아내기 위하여서는 각각의 수용체 혹은 운반체들의 분포도 즉 농도를 측정할 수 있어야 하며 환자와 정상인과의 상관관계를 찾아내어야 한다.

수용체 혹은 운반체들의 분포도를 측정하기 위한 가장 우수한 방법으로 양전자단층촬영술(Positron Emission Tomography; PET)과 단일광자단층촬영술(Single Photon Emission Computed Tomography; SPECT)이 있다. 이때 사용하는 방사성동위원소는 양전자를 방출하는 원소와 단일광자를 방출하는 원소로 크게 두가지로 나누어 진다. 양전자는 + 전하를 갖는 입자(β^+)이며 양성자가 중성자보다 많은 핵에서 방출되며 방출되자마자 주위의 전자와 만나 511 KeV를 가지며 180도 방향의 2개의 감마선을 방출하게 된다. 단일광자는 일반적으로 감마선으로 부르며 특성의 방향성을 가지고 있지 않다. 이

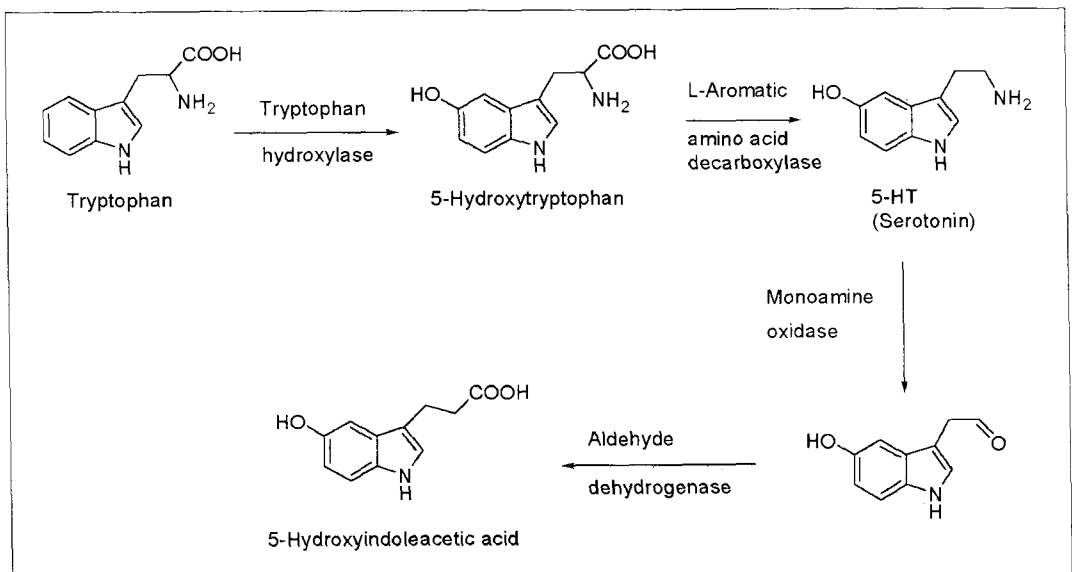


Fig. 2. Formation of serotonin and its metabolism.

러한 다른 특성을 갖는 방사성 원소를 이용해서 영상을 얻으려면 독특한 스캐너가 필요하며 이것만 장 치료부터 감마선의 위치와 밀도를 측정할 수 있다.

일상적으로 사용하는 영상법은 감마 카메라 혹은 SPECT에 사용되는 단일광자단층촬영술이다. 일반적으로 사용되는 검사 중 약 85%가 ^{99m}Tc 을 사용한 검사인데 이는 ^{99m}Tc 이 발생기로부터 쉽게 얻을 수 있기 때문이다. ^{123}I 은 13시간의 반감기 그리고 159 KeV의 감마선을 방출하기 때문에 SPECT에 사용하기 적합한 원소이나 사이클로트론에서 얻어지기 때문에 공급적인 측면에서 불리하여 사용빈도가 적다.

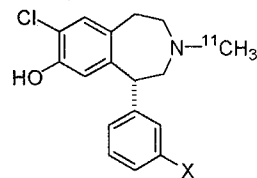
최근 중추신경계의 기능을 평가하기 위하여 PET 및 SPECT를 이용한 영상기법은 매우 빠른 속도로 발전되고 있으며 실제로 기초의학 연구와 임상에 있어 유용한 기술이다. 정상 상태와 질병의 정도를 구별하기 위하여 두 가지 기술 모두 유용한데 일반적으로 PET가 더 좋은 분해능 및 특이성을 가지고 있다.¹⁾ 분해능은 FWHM (full width half maximum)으로 표시되는데 SPECT는 7~15 mm인데 비하여 PET는 4~7 mm이다. 가장 큰 차이점은 SPECT는 상대적인 방사성동위원소의 비를 알 수 있는데 반해 PET는 절대값을 얻을 수 있다는 점이다. 그러나 PET는 양전자를 방출하는 원소를 현장에서 생산해야 하기 때문에 사이클로트론을 필요로 하는데 반하여 상대적으로 값이 저렴하고 쉽게 작동할 수 있는 SPECT의 사용이 보편화 되어있다.

도파민 수용체 영상을 위한 리간드

내인성 카테콜아민인 도파민은 특정한 도파민 수용체들과 상호작용을 일으키며, 도파민 수용체는 D_1 , D_2 , D_3 , D_4 , 그리고 D_5 의 아형이 알려져 있다. 도파민이 여러 아형에 따라 상호작용을 할 때 cAMP의 생성을 조절하거나 K^+ 채널을 열고 Ca^{2+} 채널을 닫는 생체역활을 한다. 시냅스전에서의 도파민 기능을 조사하기 위한 영상은 [^{18}F]-6-fluoro-DOPA²⁾와 [^{11}C]-DOPA³⁾에 의해 이루어졌다.

1. D_1 도파민 수용체용 리간드

D_1 도파민 수용체에 작용하는 효능제로는 SKF 38393이 대표물질이며, 길항제로는 phenothiazine과 SCH 23390이 알려져 있다. [^{11}C]SCH 23390은 사람의 뇌저신경절(basal ganglia)에서 가장 높게 축적됨이 발표되었으며, [^{11}C]SCH 23390의 페닐기의 5번위치에 I를 치환시킨 [^{11}C]R-(+)-TISCH는 랫트 선조체의 D_1 도파민 수용체에 높은 선택성을 가지며 강한 결합을 한다($K_d=0.20$ nM).⁴⁾

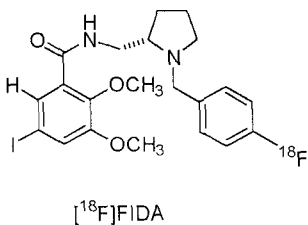
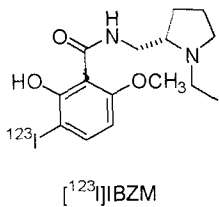
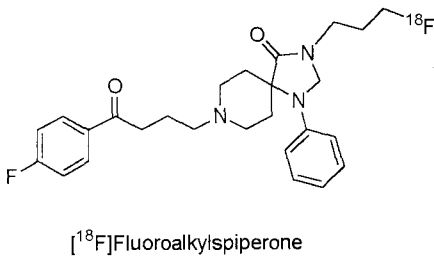
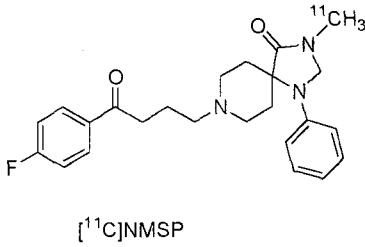
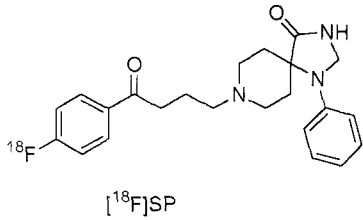


X = H, [^{11}C]SCH 23390

X = I, [^{11}C]R-(+)-TISCH

2. D_2 도파민 수용체용 리간드

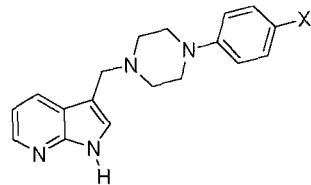
D_2 수용체에 작용하는 효능제로는 quinpirole이 대표물질이며, 길항제로는 phenothiazine과 butyrophenone (spiperone, haloperidol)이 알려져 있다. 가장 많이 연구된 리간드는 [^{11}C]raclopride와 [^{11}C]n-methylspiperone (NMSPI)이다. 두 화합물 모두 사람의 D_2 수용체에 대한 PET 영상이 연구되어졌으며, ^{18}F 로 표지된 화합물로 [^{18}F]spiperone과 [^{18}F]NMSPI 그리고 [^{18}F]N-fluoroalkylspiperone,⁵⁾ [^{18}F]FIDA 등이 연구되었다. [^{18}F]FIDA는 D_2 수용체에 대해 가장 높은 결합력을 가진 리간드이다. SPECT용 리간드로 2'-iodospiperone (2'-ISP)은 4-iodospiperone (4-ISP)보다 in vivo에서 D_2 수용체에 더 좋은 선택성을 보여주고 있다. 2-Iodolisuride도 좋은 SPECT용 리간드로 연구되었지만 임상적으로 가장 좋은 것은 iodobenzamide 유도체중의 하나인 [^{123}I]IBZM이다.



3. D₄ 도파민 수용체용 리간드

D₂ 수용체의 농도에 비해 인체내에서 D₄ 수용체의 농도가 현저하게 낮은 관계로 D₄ 수용체를 영상

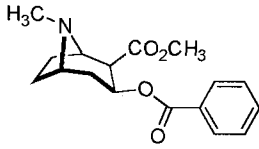
하기위해선 보다 높은 결합력을 가진 리간드가 필요하다. 정신분열증 환자에 있어서 병의 진행과 D₄ 수용체 농도와 상관관계를 밝히려고 리간드를 합성하고 있다. 몇가지 D₂, D₃, D₄ 수용체중에서 선택성을 가진 리간드들이 발표되었으며, 그중 대표적인 것이 7-azaindole유도체인 L-745,870과 iodo유도체이다.⁶⁾ 요오드 유도체의 선택성이 D₂/D₄의 경우 약 3,400배 그리고 D₃/D₄는 약 9,000배 정도를 갖기에 많은 사람들이 연구를 진행하고 있으나 아직 D₄ 수용체의 직접적인 영상을 얻지 못하고 있다.



	K _i (nM)		
	D ₂	D ₃	D ₄
X = Cl, L-745-870	960	2300	0.43
X = I	>1700	>4500	0.51

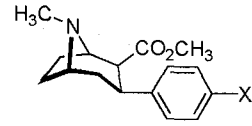
도파민 운반체 영상을 위한 리간드

파킨슨병은 흑질(substantia nigra)과 뇌저신경절에 있는 도파민계 신경의 퇴화에 의해 일어나는 운동장애이다. 코케인은 법적으로는 국부마취제로 사용되나 불법적으로는 중추신경계 자극제인 화합물이다. 코케인은 도파민의 재섭취 장소에 강하게 결합하므로 신경절에서 도파민의 수용체와 결합을 하고 돌아오는 도파민의 재섭취를 방해한다.⁷⁾ 1989년 Fowler에 의해 [¹¹C]코케인을 이용하여 PET 영상을 얻은 결과, 도파민계 신경이 많은 뇌저신경절에 코케인의 농도가 증가함이 발표되었다.⁸⁾ 그 후 많은 코케인 유도체가 합성되어 졌으며 몇 가지 좋은 PET 및 SPECT용 화합물이 최근에 개발되었다. *Nucl Med Biol* 잡지에서 코케인의 유도체에 대하여 특집을 발행할 정도로 많은 연구자들이 코케인의 표지화합물에 대한 연구를 집중적으로 하고 있다.⁹⁾

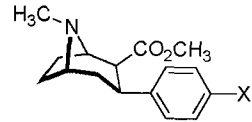


cocaine

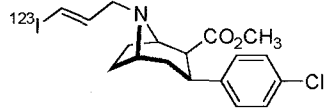
대표적인 예로 CPT (WIN35065)¹⁰⁾ 및 그 유도체인 [¹²³I]-CIT,¹¹⁻¹³⁾ [¹¹C]-CFT (WIN35,428), [¹⁸F]CFT, [¹⁸F]FP-CIT¹⁴⁾ 등이 보고되었으며 국내에서는 [¹²³I]-CIT를 이용하여 1994년 삼성서울병원에서 처음으로 SPECT 영상을 얻었다.^{15,16)} 그 후 이 화합물을 이용하여 파킨슨병 환자를 상대로 임상연구가 진행되어 파킨슨병 진행정도를 평가하는 새로운 지표가 완성되었다. 완성된 정량적 지표로는(선조체 방사능-소뇌 방사능)/소뇌방사능 비(specific binding ratio, SBR)가 있으며, 추적자역학모형을 사용하여 측정 한 선조체 결합능(binding potential, k₃/k₄)도 얻을 수 있었다. 또한 그후 Kung에 의해 개발된 [¹²³I]IPT도 국내에 도입되어 현재 많은 병원에서 임상연구 중에 있다.^{17,18)} [¹²³I]-CIT는 18~24시간에서 최대 SBR을 얻을 수 있는 반면 [¹²³I]IPT는 90~120분 사이에서 영상을 얻으면 된다. 현재 국내에서는 [¹²³I]-CIT과 [¹²³I]IPT의 지표가 확립되어있기 때문에 파킨슨병의 진단용으로 사용하고자 하는 병원은 ¹²³I 공급원으로부터의 위치에 따라 두가지 화합물에 대한 장단점을 비교 선택하여 사용할 수 있다. ¹²³I는 사이클로트론에 의해 생산이 되는데 이 과정에서 ¹²⁵I (t_{1/2}=59.4일) 혹은 ¹²⁴I (t_{1/2}=4.18일)가 불순물로 포함될 수 있다. ¹²³I의 반감기가 13.2시간으로 다른 동위원소에 비해 짧으므로 시간이 지나감에 따라 불순물의 농도가 증가한다. 즉 [¹²³I]-CIT의 경우는 환자가 주사 후 다음날에 스캔을 하여야 하는 단점이 있으며 그 대신 다음날 낮에 스캔을 할 수 있다는 장점이 있다. [¹²³I]IPT의 경우에는 환자가 기다려야 한다는 불편함이 있으며, 곳에 따라 스캔이 야간으로 늘어질 수 도 있으나 다음날 다시 오지 않아도 된다는 장점이 있다.



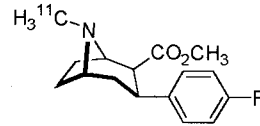
X = H, CPT (WIN35,065)
X = F, CFT (WIN35,428)
x = I, β-CIT



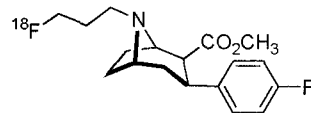
X = H, CPT (WIN35,065)
X = F, CFT (WIN35,428)
x = ¹²³I, [¹²³I]β-CIT



[¹²³I]IPT

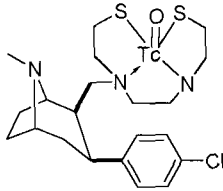


[¹¹C]CFT



[¹⁸F]FPT

¹²³I의 공급이 문제되기 때문에 ^{99m}Tc으로 표지한 코케인 유도체를 합성하기 위한 노력은 계속되었으며^{19,20)} 그 중 현재 가장 사용하기 유망한 후보물질로 TRODAT-1이 Kung에 의해 1997년에 개발되었다.^{21,22)} 이 물질은 현재 국내에서 개발하려고 노력 중에 있으며 임상실험을 통해 개발이 될 경우 [¹²³I]-CIT 및 [¹²³I]IPT를 대체하는 리간드가 될 것이다.



TRODAT-1

PET용 코케인 리간드는 높은 분해능을 주기 때문에 연구용으로는 많이 사용된다. 1994년도에 [¹¹C]CH₃I의 자동화장치의 개발로 인하여 [¹¹C]메틸기의 표지가 용이해 지면서 [¹¹C]-CFT 리간드는 쉽게 현장에서 자동화장치에 의해 준비된다. 그러나 [¹¹C]CH₃I의 자동화장치는 매우 고가이어서 구입하기가 쉽지 않지만 그 이용도는 매우 높다. 현재 삼성서울병원에서는 [¹¹C]-CFT를 사용하여 파킨슨 병 환자를 진단하고 있다. ¹¹C로 표지된 화합물을 사용하면 하루에도 여러 번에 걸쳐 한 환자에게 연속적인 뇌진단 연구가 가능하다는 장점이 있다. 이에 반해 ¹⁸F로 표지된 리간드는 아직까지 다양한 반응을 실행할 수 있는 자동화장치의 구입이 용이하지 않은 관계로 연구용으로만 사용되고 있으며 또한 반감기가 긴 관계로 연속적인 뇌진단 연구는 거의 불가능하다.

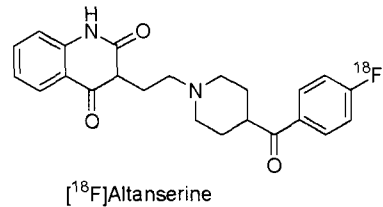
세로토닌 수용체 영상을 위한 리간드

대부분의 세로토닌 경로는 봉선(raphe) 또는 뇌교(pons) 및 상부 뇌간(brain stem)의 중앙 부분에서 출발한다. 세로토닌을 포함한 신경섬유는 무수 섬유이며 중추신경계의 대부분 지역에 산재해 있다. 세로토닌 수용체는 약리학적 기능에 따라 크게 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ 그리고 5-HT₅로 5개의 아형으로 분류되며 더 세분되면 총 14가지의 아형이 있다. 많은 리간드들이 사람의 질병에 대한 치료 및 진단을 위해 합성되어졌다. 세로토닌 수용체에 작용하는 대표적인 리간드들은 4-arylpiperazine, benzimidazole, benzamide, chroman, aminopyridazine 그리고 tetraline의 구조를 갖는 물질들이다.

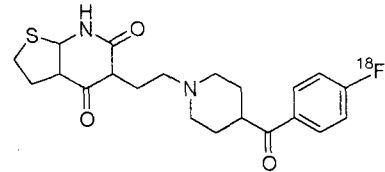
5-HT_{1A} 수용체에 작용하는 효능제로는 LSD,

8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetraline (8-OH-DPAT)가 대표물질이며, 길항제로는 metergoline 및 spiperone이 알려져 있다. 5-HT_{2A} 수용체에 작용하는 효능제로는 LSD, 5-bromo-2,5-dimethoxyamphetamine (DOB)가 대표물질이며, 길항제로는 ketanserin이 알려져 있다. 5-HT₃ 수용체에 작용하는 효능제로는 2-methyl-5-HT, phenylbiguanide가 대표 물질이며, 길항제로는 ICS 205930 및 ondansetron이 알려져 있다.

Iodo- 그리고 bromo-LSD 및 N-알킬 유도체는 5-HT_{1C}/5-HT₂ 수용체에 사용되고 있으며²³⁾ 그 중 PET 영상을 위한 리간드로 [⁷⁶Br] 혹은 [¹¹C]N-methyl-Br-LSD와 [¹⁸F]septoperone²⁴⁾ 그리고 [¹⁸F]altanserine²⁵⁾이 가장 유망한 리간드이다



[¹⁸F]Altanserine

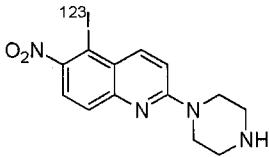


[¹⁸F]Septoperone

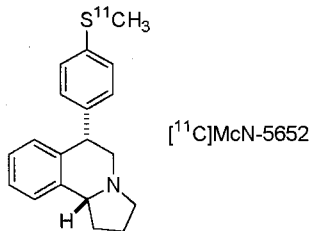
세로토닌 운반체 영상을 위한 리간드

세로토닌 운반체를 영상하기 위한 많은 리간드가 개발되었으나 PET혹은 SPECT용으로 적합한 리간드는 아직까지 합성되지 않고 있다. Paroxetine (K_i=0.53 nM)은 우수한 결합을 하는데도 불구하고 좋은 표지된 리간드를 합성하지 못하고 있으며 [¹¹C]McN-5652²⁶⁾에 대한 연구가 각광을 받고 연구가 많이 되고 있으나 도파민 및 노르에피네프린 운반체에도 결합을 하기 때문에 뚜렷한 결과를 보여 주지 못하고 있다. Mathis에 의해 개발된 6-

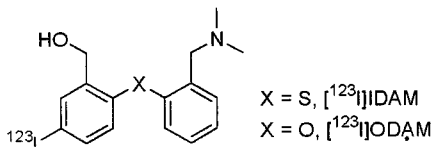
nitroquipazine ($K_i=0.10$ nM) 유도체인 [125 I]5-iodo-6-nitroquipazine^{27,28} ($K_i=0.10$ nM)은 매우 좋으나 합성의 어려움이 많아 개발이 늦어지고 있었으나 현재 국내에서 합성에 성공하여 서울대학병원에서 사용하고 있다. 최근 Kung이 개발한 [123 I]ODAM²⁹과 [123 I]IDAM³⁰ 중 [123 I]IDAM이 보다 좋은 결과를 보여주고 있는데 이는 도파민 운반체에 대한 K_i 값이 >10 mol 그리고 노르에프네프린 운반체에 대한 K_i 값이 234 nmol로 비교적 낮은 값을 가지고 있기 때문이다. 그러나 중뇌대 소뇌의 방사능을 비교하는 SBR은 주사 후 120분에서 1.80을 가지고 있다.³⁰



[123 I]5-iodo-6-nitroquipazine



[11 C]McN-5652



X = S, [123 I]IDAM
X = O, [123 I]ODAM

앞으로의 전망

도파민 및 세로토닌 수용체 그리고 운반체를 영상하기 위한 많은 리간드들이 개발되고 있다. 수용체 및 운반체의 농도에 따라 선택성 결합을 요구하는 리간드가 필요로 하는데 농도가 낮을수록 더 높은 결합력과 선택성을 가져야 한다. 영상기술이나 다른 물리화학적 발전에 비하여 화학적인 리간드의

개발은 매우 늦다. 조만간 많은 리간드들이 합성되어 선택적인 단백질의 농도를 측정할 수 있는 리간드들이 나오길 기대하여 본다.

참 고 문 헌

- 1) Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography: human brain function and biochemistry. *Science* 1985;228:799-809.
- 2) Garnett ES, Firnau G, Nahmias C. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 1983;305:137-38.
- 3) Tedroff J, Aquilonius SM, Hartvig P, Bredberg E, Bjurling P, Langstrom B. Cerebral uptake and utilization of therapeutic [β - 11 C]-L-DOPA in parkinson's disease measured by positron emission tomography. relations to motor response. *Acta Neurol Scand* 1992;85:95-102.
- 4) Chumpradit S, Kung MP, Billings J, Kung H. Synthesis and resolution of (\pm)-7-chloro-8-hydroxy-1-(3-iodophenyl)-3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (TISCH): a high affinity and selective iodinated ligand for CNS D_1 dopamine receptor. *J Med Chem* 1991;34:877-83.
- 5) Welch MJ, Katzenellenbogen JA, Mathias CJ, Brodack JW, Carlson KE, Chi DY, et al. N-(3-[18 F]Fluoroalkyl)-spiperone: the preferred 18 F-labeled spiperone analog for positron emission tomographic studies of the dopamine receptor. *Nucl Med Biol* 1988;15:83-97.
- 6) Kulagowski JJ, Broughton HB, Curtis NR, Mawer IM, Ridgill MP, Baker R, et al. 3-[[4-(4-Chlorophenyl)piperazin-1-yl]methyl]-1H-pyrrol o[2,3-b]pyridine: An antagonist with high affinity and selectivity for the human dopamine D_4 receptor. *J Med Chem* 1996;39:1941-2.
- 7) Carroll FI, Lewin AH, Boja JW, Kuhar MJ. Cocaine receptor: biochemical characterization and structure-activity relationships of cocaine analogues at the dopamine transporter. *J Med Chem* 1992;35:969-80.
- 8) Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, Macgregor RR, et al. Mapping cocaine binding sites in human and baboon brain in vivo. *Synapse* 1989;4:371-7.
- 9) Schubiger PA ed. New radio-tracers and methods of quality assurance for nuclear medicine applications. *Nucl Med Biol* 1995;8:957-1045.

- 10) Ritz M, Boja J, Grigoriadis D, Zaczek R, Carroll F, Lewis A, et al. [3H]WIN 35,065-2: A ligand for cocaine receptors in striatum. *J Neurochem* 1990;55:1556-1562.
- 11) Innis R, Baldwin R, Sybiraska E, Zea Y, Laruelle M, Al-Tikriti M, et al. Single photon emission computed tomography imaging of monoamine reuptake sites in primate brain with [¹²³I]CIT. *Eur J Pharmacol* 1991;200:369-70.
- 12) Shaya EK, Scheffel U, Dannals RF, Ricaurte GA, Carroll FI, Wagner Jr. HN, et al. In vivo imaging of dopamine reuptake sites in the primate brain using single photon emission computed tomography (SPECT) and iodine-123 labeled RTI-55. *Synapse* 1992;10:169-72.
- 13) Neumeyer JL, Wang S, Milius RA, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Hoffer PB, et al. [¹²³I]-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)tropane: high-affinity SPECT radiotracer of monoamine reuptake sites in brain. *J Med Chem* 1991;34:3144-6.
- 14) Choe YS, Oh SJ, Chi DY, Kim SE, Choi Y, Lee KH, et al. Synthesis of a dopamine transporter imaging agent, N-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl) nortropane. *Korean J Nucl Med* 1999;33:298-305.
- 15) Kim SE, Lee WY, Chi DY, Choe YS, Lee KH, Choi Y, et al. SPECT imaging of dopamine transporter with [¹²³I]-CIT: A potential clinical tool in Parkinson's disease. *Korean J Nucl Med* 1996;30:19-34.
- 16) Kim SE, Lee WY, Choe YS, Kim KM, Chi DY, Kim B-T. Assessment of Parkinson's disease severity with [¹²³I]-CIT and single-photon emission computed tomography. *J Korean Neurological Assoc* 1997;15:109-120.
- 17) Emond P, Garreau L, Chalon S, Boazi M, Caillet M, Bricard J, et al. Synthesis and ligand binding of nortropane derivatives: N-substituted 2β-carbomethoxy-3β-(4'-iodophenyl)nortropane and N-(3'-iodoprop-(2E)-enyl)-2β-carbomethoxy-3β-(3',4'-disubstituted phenyl) nortropane. new high-affinity and selective compounds for the dopamine transporter. *J Med Chem* 1997;40:1366-72.
- 18) Goodman MM, Kung MP, Kabalka GW, Kung HF, Switzer R. Synthesis and characterization of radioiodinated N-(3-iodopropen-1-yl)-2β-carbomethoxy-3β-(4-chlorophenyl)tropane: potential dopamine reuptake site imaging agents. *J Med Chem* 1994;37:1535-42.
- 19) Meegalla S, Plössl K, Kung MP, Chumpradit S, Stevenson DA, Frederick D, et al. Tc-99m-labeled tropanes as dopamine transporter imaging agents. *Bioconjugate Chem* 1996;7:421-29.
- 20) Meltzer PC, Blundell P, Jones AG, Mahmood A, Garada B, Zimmerman RE, et al. A Technetium-99m SPECT imaging agent which targets the dopamine transporter in primate brain. *J Med Chem* 1997;40:1835-44.
- 21) Meegalla SK, Plössl K, Kung MP, Chumpradit S, Stevenson DA, Kushner SA, et al. Synthesis and characterization of technetium-99m-labeled tropanes as dopamine transporter-imaging agents. *J Med Chem* 1997;40:9-17.
- 22) Meegalla SK, Plössl K, Kung MP, Stevenson DA, Mu M, Kushner S, et al. Specificity of diastereomers of [^{99m}Tc]TRODAT-1 as dopamine transporter imaging agents. *J Med Chem* 1998;41:428-36.
- 23) Hartig PR, Scheffel U, Frost JJ, Wagner HN. In vivo binding of [¹²⁵I]-LSD to serotonin 5-HT₂ receptors in mouse brain. *Life Sci* 1985;37:657-64.
- 24) Blin J, Sette G, Fiorelli M, Bletry O, Elghozi JL, Crouzel C, et al. A method for the in vivo investigation of the serotonergic 5-HT₂ receptors in the human cerebral cortex using positron emission tomography and [¹⁸F]-labeled setoperone. *J Neurochem* 1990;54:1744-54.
- 25) Lemaire C, Cantineau R, Guillaume M, Plenevaux A, Christiaens L. Fluorine-18-altanserin: a radioligand for the study of serotonin receptors with PET: radiolabeling and in vivo biologic behavior in rats. *J Nucl Med* 1991;32:2266-72.
- 26) Suehiro M, Scheffel U, Dannals RF, Wilson AA, Ravert HT, Wagner Jr. HN. Synthesis and biological evaluation of a PET radiotracer for studying serotonin uptake sites: trans-[C-11] McN-5652. *J Nucl Med* 1992;33:860(abstract)
- 27) Mathis CA, Taylor SE, Biegon A, Enas JD. [¹²⁵I]5-iodo-6-nitroquipazine: a potent and selective ligand for the 5-hydroxytryptamine uptake complex. I. *In vitro studies Brain Res* 1993;619:229-35.
- 28) Biegon A, Mathis CA, Hanrahan SM, Jagust WJ. [¹²⁵I]5-iodo-6-nitroquipazine: a potent and selective ligand for the 5-hydroxytryptamine uptake

- complex. II. In vivo studies in rats. *Brain Res* 1993;619:236-46.
- 29) Acton PD, Kung MP, Mu M, Plossl K, Hou C, Siciliano M, et al. Single-photon emission tomography imaging of serotonin transporters in the non-human primate brain with the selective radioligand [¹²³I]IDAM. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:854-61.
- 30) Acton PD, Mu M, Plossl K, Hou C, Siciliano M, Zhuang ZP, et al. Single-photon emission tomography imaging of serotonin transporters in the non-human primate brain with [¹²³I]ODAM. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1359-62.
-