

지방육종형성 동물모델에서 ^{123}I -15-(p-iodophenyl)-3-R, S-methylpentadecanoic acid (BMIPP)의 생체분포와 생체영상

원자력병원 사이클로트론응용연구실¹, 원자력병원 핵의학과², 연세대학교 보건과학대학 임상병리학과³
이태섭^{1,3} · 서용섭¹ · 최창운^{1,2} · 우광선¹ · 정위섭¹ · 임수정¹ · 임상무^{1,2} · 오옥두³

In Vivo Image and Biodistribution of ^{123}I -15-(p-iodophenyl)-3-R, S-methylpentadecanoic acid (BMIPP) in Liposarcoma Bearing Nude Mice

Tae Sup Lee,^{1,3} M.S., Yong Sup Suh,¹ M.S., Chang Woon Choi,^{1,2} M.D. & Ph.D.,
Kwang Sun Woo,¹ B.S., Wee Sup Chung,¹ B.S., Soo Jung Lim,¹ M.S.,
Sang Moo Lim,^{1,2} M.D. & Ph.D., Ok Doo Awh,³ Ph.D.

Laboratory of Cyclotron Application¹, Department of Nuclear Medicine²,
Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea; Department of Medical Laboratory Science,
College of Health Science, Yonsei University³, Wonju, Korea

Abstract

Purpose: ^{123}I -labeled fatty acids have been used in the evaluation of regional myocardial energy metabolism. This study aimed to evaluate the usefulness of ^{123}I -BMIPP as a liposarcoma-imaging agent. **Materials and Methods:** We compared in vitro uptakes between liposarcoma(SW872) and glioma(9L) cell lines, and examined biodistribution and in vivo images of ^{123}I -BMIPP in liposarcoma-bearing nude mice. Cold-BMIPP was labeled with ^{123}I using Cu^{2+} as catalyst. After purification by Sep-pak, radiochemical purity was determined by TLC. We compared cellular uptake between glioma and liposarcoma after incubation of 5, 10, 15, 30, 60, 120, and 180 mins with culture medium containing ^{123}I -BMIPP. The difference in biodistribution was determined between non-feeding (water only) group for 18 hr and feeding group in normal mice (n=6/group) at 0.5, 2, and 24 hr. In liposarcoma-bearing nude mice model, liposarcoma, SW872, cell lines were injected subcutaneously into the left thigh of nude mice. The biodistribution of ^{123}I -BMIPP was evaluated at 0.5, 2, and 24 hr (n=5 / group) and in vivo image of ^{123}I -BMIPP was obtained with gamma camera at 2 and 24 hr in liposarcoma-bearing nude mice.

Results: Radiolabeling yield and radiochemical purity were 95% and above 99%, respectively. SW872 cell line showed more increased uptake than 9L with 1.5 times at 180 mins. The clearance of ^{123}I -BMIPP in various tissues was more delayed in the non-feeding group than in the feeding group, especially at delayed time (24 hr) in normal mice, and the major excreting organ was the gastrointestinal tract. In liposarcoma-bearing nude mice, tumor/blood ratio of ^{123}I -BMIPP was 0.94, 0.75, and 1.38 and tumor/muscle ratio was 0.66, 1.53, and 1.11 at 0.5, 2, and 24hr, respectively. ^{123}I -BMIPP was selectively localized in liposarcoma at 24 hr image. **Conclusions:** These results suggest that ^{123}I -BMIPP can be used as a liposarcoma-imaging agent. (Korean J Nucl Med 2001;35:324-333)

Key Words : ^{123}I -BMIPP, Fatty acid derivatives, Liposarcoma

Received Sep. 20, 2001; accepted Oct. 17, 2001

Corresponding Author: Chang Woon Choi M.D. & Ph.D.

Laboratory of Cyclotron Application, Korea Cancer Center Hospital,

215-4 Gongleung-Dong, Nowon-Gu, Seoul, 139-706, Korea

Tel : 02-970-1341, Fax : 02-970-1341, E-mail : cwchoi@kcchsun.kcch.re.kr

※ 본 연구는 과학기술부 원자력 연구개발 중·장기 계획사업의 RI 이용 진료기술개발과제의 연구비 보조로 이루어졌음.

서 론

최근에 심장과 간 질환을 신속하게 진단하기 위한 핵의학적인 방법으로 iodine과 ¹¹C 표지 지방산에 관한 연구가 수행되어왔다¹⁻²⁾. 자연 지방산의 경우 생체내에서 베타-산화에 의한 과정을 통하여 물질대사에 사용됨으로서 빠르게 제거되는 단점을 가지고 있으며³⁾, 이 때문에 미토콘드리아내의 베타-산화에 관여하는 효소의 작용을 억제하기 위한 목적을 가지고 지방산에 메틸기를 치환하는 연구가 시도되었다⁴⁻⁵⁾. 베타-메틸 치환 지방산 유도체는 조직내에서 제거율이 늦추어지는 결과를 나타내었으며⁶⁾, 심근 병변의 진단과 치료평가에 유용한 것으로 확인되었다⁷⁻⁹⁾.

종양의 진단을 위한 여러가지 물질을 탐색하던 중 다양한 종양세포에서 지방산의 섭취율이 증가되는 것이 보고되어¹⁰⁻¹¹⁾, 베타-메틸 치환 지방산 유도체를 종양 진단 방사성의약품으로 이용가능성이 높은 것으로 생각된다. 최근에 ¹²³I-BMIPP의 지방육종에 대한 진단 가능성을 평가하기 위한 전 임상 실험에서 지방육종의 myxoid 부위에 국소적인 집적이 관찰되었다¹²⁻¹³⁾.

본 실험에서는 ¹²³I-BMIPP의 지방육종 진단 영상화 가능성을 평가하기 위하여 지방육종세포인 SW872 세포와 신경교종세포인 9L 세포들에서 시간 경과에 따른 세포내 섭취율을 비교하고, 정상백서에서 18시간동안 금식한 경우와 식이를 한 경우간의 ¹²³I-BMIPP의 생체분포를 평가하고 지방육종이 형성된 동물모델에서 ¹²³I-BMIPP의 생체분포와 생체영상을 얻음으로써 지방육종에서 ¹²³I-BMIPP의 지방육종 영상물질으로서의 이용가능성을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. ¹²³I-BMIPP의 표지 및 분리정제

멸균된 2ml 반응관에 아르곤기체로 충전하고 유지하면서 cold-BMIPP (0.5mg/20 μ l 에탄올), gen-

tistic acid (4mg/ 450 μ l 70% 에탄올수용액), 황산구리수화물(48.7 μ g/15 μ l 멸균증류수)과 [¹²³I]NaI 용액 (370MBq /100 μ l 0.01N 수산화나트륨용액)을 넣고 밀봉 후 120 $^{\circ}$ C에서 80분간 가열하여 표지반응을 하였다. 표지반응혼합용액을 얇은 층 크로마토그래피로 분석을 하고, 표지수율이 98% 미만일 때는 C-18 Sep-Pak 카트리지를 이용하여 정제하였다. 표지 후 정제는 반응액을 식힌 후에 C-18 Sep-Pak 카트리지에 흡착시킨 후 에탄올 용출액의 부피를 최소화하기 위하여 반대방향으로 0.1N 염산용액, 생리식염수, 그리고 멸균 증류수를 각각 200 μ l씩 흘리고 에탄올을 500 μ l 흘려서 남아있는 ¹²³I를 제거한 후에 1ml의 에탄올을 흘려 순수한 ¹²³I-BMIPP를 얻었다. 분리 후의 반응 용액은 에탄올 용액이므로 이를 주사액에 적합한 용액으로 만들기 위하여 5% 인혈청 알부민생리식염수 용액에 녹여 에탄올의 농도가 5% 이하가 되게 한 후에 0.22 μ m 막 필터로 여과하여 다음실험에 사용하였다.

2. ¹²³I-BMIPP의 시험관내에서의 종양세포주간의 섭취율 비교

ATCC(American Type Culture Collection)로부터 분양받은 두 세포주를 각각의 배양액을 이용하여 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 배양기에서 배양하고 이틀에 한 번씩 배양액을 교환하면서 배양 플라스크 배양면의 80% 정도를 덮을 정도로 세포가 배양되었을 때 세대 배양하였다. 0.25% Trypsin-EDTA를 사용하여 배양 플라스크에 있는 세포주들을 떼어낸 후 배양액을 이용하여 2회 세척하고 1.0 \times 10⁶개씩의 세포주를 25cm² 배양 플라스크에 동일하게 분주한후 24시간 배양하였다. 24시간 배양된 각각의 세포주에 ¹²³I-BMIPP를 740KBq/ 0.1ml이되도록 생리식염수로 희석하여 각각의 배양 플라스크에 첨가한후 시간대별로 각각 5분, 15분, 30분, 60분, 120분, 180분마다 3개의 플라스크를 사용하여, 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 배양기에서 각 시간별로 배양한 후에 세포를 수확하여 인산완충식염용액으로 2회 세척한 다음 1,200 rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액을 제거하고 침전된 세포층의 방사능을 감마선 계측기를 사용하여 측정하고 세포섭취능은 주사량 방사능의

백분율(%ID)로 나타내었다. 세포내 섭취율의 결과는 paired t-test를 시행하여 비교하였으며 P값이 0.01미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

3. 정상백서에서 정상식이를 한 군과 금식을 한 군간의 ^{123}I -BMIPP의 생체분포 평가

생체분포 연구는 *Balb/c* 마우스(6-7 주령, 23 - 28 g)를 사용하였다. 정상 *Balb/c* 마우스를 18시간 전부터 금식시킨 군(물만 먹인 군)과 정상 식이를 한 군으로 구분하고, 백서의 꼬리정맥에 ^{123}I -BMIPP를 1.85MBq/ 100 μl 씩 주사하고 30분, 2시간, 24시간후에 희생시키고 장기를 적출하여 각각의 무게를 측정하고, 감마선 계측기를 사용하여 각 장기에 섭취된 방사능을 측정하였다. 실험은 각 시간군에 여섯 마리씩 시행하였다. 결과는 조직 그람당 주사량대비 섭취백분율(%ID/g)로 나타내었다. 정상식이를 한 군과 18시간 금식한 군간의 생체분포를 비교하기 위해서 조직그람당 주사량대비 섭취백분율의 결과를 paired t-test를 시행하여 비교하였으며 P값이 0.01미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

4. 지방육종형성 *Balb/c* nude mice에서 ^{123}I -BMIPP의 생체분포 평가

생체분포 연구는 *Balb/c*-nu/nu 마우스(6-7 주령, 20-25 g)를 사용하였다. 지방육종 세포주인 SW872를 $1.0 \times 10^6/100\mu\text{l}$ 가 되도록 하여 *Balb/c* nu/nu 마우스의 좌측 대퇴부의 피하에 주사하고 24일 후에 종양이 형성된 *Balb/c* nu/nu 마우스를 18시간 전부터 금식시키고 꼬리정맥에 ^{123}I -BMIPP를 1.85MBq/ 100 μl 씩 주사하고 30분, 2시간, 24시간 후에 장기를 적출하여 각각의 무게를 측정하고, 감마선 계측기를 사용하여 각 장기에 섭취된 방사능을 측정하였다. 실험은 각 시간군에 다섯 마리씩 시행하였다. 결과는 조직 그람당 주사량대비 섭취백분율(%ID/g)으로 나타내었다.

5. 지방육종형성 *Balb/c* nude mice에서 ^{123}I -BMIPP의 생체영상 촬영

생체영상 연구는 *Balb/c* nu/nu마우스에 지방육종 세포주인 SW872를 $1.0 \times 10^6/100\mu\text{l}$ 가 되도록하여 *Balb/c* nu/nu 마우스의 좌측 대퇴부의 피하에 주사하고 24일후 종양이 형성된것을 확인하고, *Balb/c* nu/nu 마우스를 18시간 전부터 금식시키고 꼬리정맥에 ^{123}I - BMIPP를 2.22MBq/100 μl 씩 주사하고 2시간, 24시간 후에 감마카메라를 이용하여 생체영상을 얻었다.

결 과

1. ^{123}I -BMIPP의 표지 및 분리정제

^{123}I 용액의 부피가 100 μl 이하일 때 95% 이상의 수율을 얻을 수 있었다. 분리한 후의 ^{123}I -BMIPP 순도는 얇은 층 크로마토그래피를 이용하여 확인하였고 반응혼합액의 방사크로마토그램은 Fig. 1에 나타내었으며 C-18 Sep-pak 카트리지로 분리정제한 후의 방사화학적 순도는 99% 이상으로 Fig. 2에 나타내었다. ^{123}I -BMIPP의 표지수율은 95% 이상이였다.

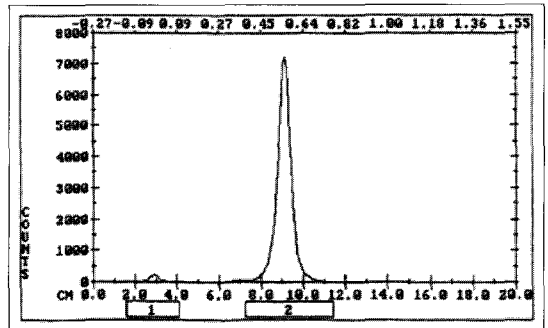


Fig. 1. The TLC radiochromatogram of ^{123}I -BMIPP before purification. (Support : Silica gel, Developing solvent : 6% MeOH-Chloroform) First peak was free ^{123}I and second peak was ^{123}I -BMIPP. Radiolabeling yield was 95%. Rf of free I^- and ^{123}I -BMIPP was 0.0 and 0.5-0.6 each.

2. ^{123}I -BMIPP의 시험관내에서의 종양세포
 섭취율 비교

신경교종 세포주인 9L과 지방육종 세포주인 SW872에 대한 ^{123}I -BMIPP의 시험관내에서의 종양 세포 섭취율은 Fig. 3에 나타내었다. 시간경과에 따라서 5분, 10분, 15분, 30분, 60분, 120분, 180분의 시간대별로 지방육종 세포주인 SW872는 12.9%, 13.25%, 10.09%, 18.97%, 20.85%, 27.63%, 32.91%의 섭취율을 나타내었고 신경교종 세포주인

9L은 11.49%, 13.13%, 12.83%, 16.34%, 17.43%, 19.36%, 21.99%이었으며, 신경교종 세포주인 9L은 180분후에 21%의 섭취율을 나타내었고, 지방육종 세포주인 SW-872 세포주의 경우에는 32%로서, SW872 세포주가 9L보다 시간대별로 1.13배, 1.00배, 0.79배, 1.16배, 1.2배, 1.43배, 1.5배의 섭취율을 나타내어 시험관내 섭취율이 신경교종보다 지방육종에서 60분까지는 유의한 차이를 나타내지 않았고 120분($P < 0.01$)부터 유의한 차이를 나타내어 180분대에서는 1.5배($P < 0.01$)의 높은 섭취율을 보였으나 지방육종에 좀더 특이적으로 섭취되어지는 양상

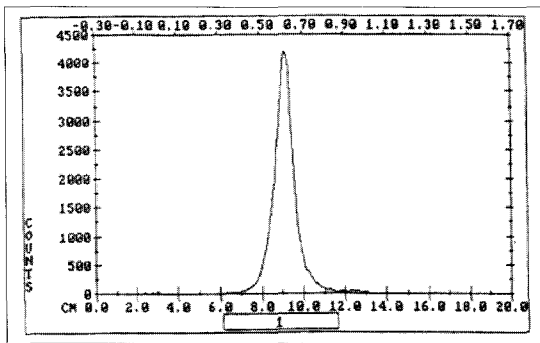


Fig. 2. The TLC radiochromatogram of ^{123}I -BMIPP after purification. (Support : Silica gel, Developing solvent : 6% MeOH-Chloroform) Single peak was ^{123}I -BMIPP purified by C-18 Sep-pak cartridge. radiochemical purity was above 99%. Rf of ^{123}I -BMIPP was 0.5~0.6.

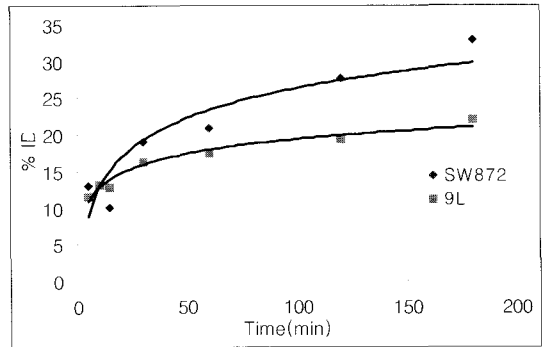


Fig. 3. Intracellular uptake of ^{123}I -BMIPP in glioma, 9L, and Liposarcoma, SW872. The intracellular uptake of SW872, liposarcoma, was about 1.5 times ($p < 0.01$) that of 9L, glioma, at 180 min.

Table 1. Biodistribution of ^{123}I -BMIPP in feeding normal *Balb/C* mouse (mean \pm SD)

Organ	30 min	2 hr	24 hr
Blood	9.17 \pm 0.89	7.89 \pm 0.60	3.00 \pm 0.40
Liver	7.82 \pm 0.48	6.71 \pm 0.61	2.18 \pm 0.37
Lung	7.27 \pm 1.79	7.72 \pm 0.67	2.39 \pm 0.38
Spleen	2.93 \pm 0.99	3.46 \pm 0.52	0.84 \pm 0.16
Kidney	7.73 \pm 1.29	7.71 \pm 1.09	2.67 \pm 0.33
Stomach	15.00 \pm 9.81	22.26 \pm 10.35	1.28 \pm 0.32
Intestine	11.85 \pm 11.30	9.51 \pm 12.59	1.42 \pm 0.75
Femur	2.01 \pm 1.10	2.59 \pm 0.60	0.70 \pm 0.32
Muscle	2.92 \pm 0.95	3.77 \pm 0.81	1.02 \pm 0.30
Thyroid	1.09 \pm 0.23	1.01 \pm 0.70	1.61 \pm 0.42
Fat	2.75 \pm 0.42	4.11 \pm 1.08	2.83 \pm 0.54
Brain	0.45 \pm 0.11	0.45 \pm 0.07	0.15 \pm 0.03
Heart	14.97 \pm 5.75	13.07 \pm 2.20	1.97 \pm 0.31

※ Six animals were used at each time point

Table 2. Biodistribution of ¹²³I-BMIPP in fasting(18hr) normal *Balb/C* mouse (mean±SD)

Organ	30 min	2 hr	24 hr
Blood	10.68±1.21	8.28±1.69	3.61±0.48
Liver	10.30±1.57	8.61±1.17	5.32±0.98
Lung	6.32±2.44	7.24±1.11	2.92±0.44
Spleen	2.39±1.32	3.31±0.58	1.12±0.14
Kidney	8.12±1.81	8.04±1.20	3.53±0.49
Stomach	18.53±9.37	21.40±13.27	9.08±4.29
Intestine	4.96±1.32	4.92±1.80	2.29±0.97
Femur	1.86±1.05	2.59±0.34	0.99±0.48
Muscle	2.08±0.88	3.17±0.51	1.63±0.53
Thyroid	0.91±0.12	1.82±0.25	3.27±1.39
Fat	3.04±0.86	3.68±0.82	3.56±1.31
Brain	0.53±0.13	0.53±0.12	0.27±0.03
Heart	9.27±4.23	12.70±2.28	5.29±1.53

※ Six animals were used at each time point

을 나타내어서 중앙영상 물질로서의 사용가능성을 제시하였다.

3. 정상백서에서 식이를 한 군과 금식시킨 군간의 ¹²³I-BMIPP의 생체분포 평가

정상 *Balb/c* 마우스를 18시간 전부터 금식시킨 군(물만 먹인 군)과 정상식이를 한 군에서 ¹²³I-BMIPP의 생체분포를 각 장기의 시간대별 %ID/g로 하여 Table 1과 Table 2에 나타내었다. 정상식이를 한 군보다 금식시킨 군에서 제거율이 24시간 경과 후에도 상당히 지연됨을 알 수 있었으며, 2시간에서는 차이가 없는 것으로 나타났다. 대부분의 배설경로는 위장관을 통해서 일어남을 알 수 있었으며 방사성요오드가 유리되어 갑상선에 집적되는 것으로 나타났다. 혈중의 방사능비가 24시간에서 정상식이를 한 경우에서는 3.00 %ID/g이었으며 금식한 경우에서는 3.61 %ID/g로서 증가되는 양상(P<0.05)으로 나타났다. 식이를 한 경우보다 금식을 한 경우에서의 간과 심장 등의 다양한 조직내의 체내 제거율이 지연되는 것으로 확인(p<0.01)되었고, Table 3에 금식한군 대 식이를 한 군간의 ¹²³I-BMIPP의 장기별 섭취율의 비를 나타내었다.

Table 3. ¹²³I-BMIPP uptake ratio of fasting(18hr) to feeding normal *Balb/C* mouse

Organ	30 min	2 hr	24 hr
Blood	1.16	1.05	1.20†
Liver	1.32	1.28	2.44†
Lung	0.87	0.94	1.22‡
Spleen	0.82	0.96	1.33‡
Kidney	1.05	1.04	1.32‡
Stomach	1.23	0.96	7.11‡
Intestine	0.42	0.52	1.61†
Femur	0.93	1.00	1.41*
Muscle	0.71	0.84	1.60†
Thyroid	0.83	1.80	2.03‡
Fat	1.11	0.90	1.26*
Brain	1.19	1.18	1.85‡
Heart	0.62	0.97	2.69‡

* not significant (paired t-test).

† P < 0.05 (paired t-test).

‡ P < 0.01 (paired t-test).

4. 지방육종형성 *Balb/c* nude mice에서 ¹²³I-BMIPP의 생체분포 평가

정상백서에서 정상식이를 한 군과 금식시킨 군간의 ¹²³I-BMIPP의 생체분포 평가에서 금식을 한 경

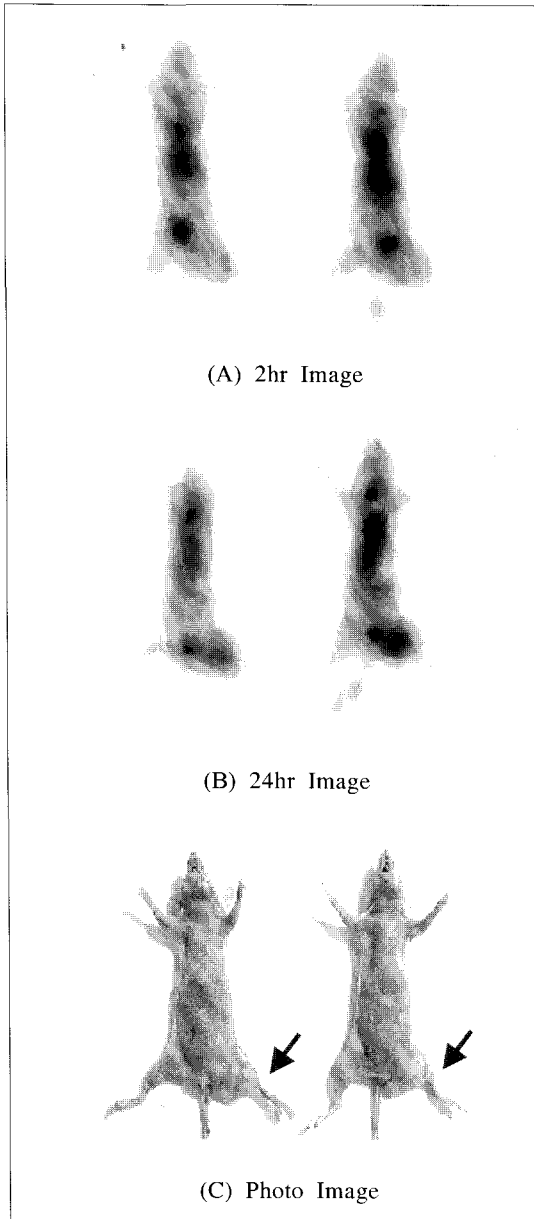


Fig. 4. Gamma camera image of ^{123}I -BMIPP in liposarcoma bearing *Balb/C nu/nu* mouse After intravenously injected with ^{123}I -BMIPP(2.22 MBq/100 μl). 2 hr Gamma camera image(A), 24hr Gamma camera image(B), photo image of liposarcoma bearing nude mice(C). 24hr image showed selective localization of ^{123}I -BMIPP in liposarcoma bearing nude mice (Arrows were liposarcoma).

우에서 체내 제거율이 지연되는 것으로 확인되어 종양형성 동물모델에서는 급식시킨 군에서의 생체 분포만을 평가하였다. ^{123}I -BMIPP의 생체분포를 각 장기의 시간대별 %ID/g으로 표시하여 Table 4에 나타내었다. 각 시간대별로 종양 대 혈액비(Tumor to Blood ratio: T/B)는 0.95, 0.75, 1.38이었으며 종양 대 근육비(Tumor to Muscle ratio: T/M)는 1.48, 1.53, 1.11을 나타내었으며, T/B 비는 24시간에서 가장 높았으며 T/M의 비는 2시간대가 가장 높은 것으로 확인되었다. 2시간까지의 생체분포에서는 주로 위를 통하여 대부분의 방사능이 배출되는 것으로 확인되었으며, 24시간의 생체분포에서는 갑상선의 집적율이 가장 높았고 위와 간 등의 순으로 나타났다.

5. 지방육종형성 *Balb/c* nude mice에서 ^{123}I -BMIPP의 생체영상 연구

Balb/c nude mice 왼쪽 대퇴부에 형성된 지방육종에 24시간에서 ^{123}I -BMIPP의 국소적인 집적이 확인되었다. 2시간의 생체영상에서는 방광과 갑상선에의 집적이 미미하였으며 주로 위를 통하여 배출되는 것으로 나타났고, 24시간에서는 방광으로의 집적이 확인되어 생체 내에서 분해된 ^{123}I 이 2시간까지의 빠른 시간 내에서는 위장관을 통하여 배출되고 24시간까지의 시간에서는 갑상선에 집적되고 비뇨기계로 배출되는 것으로 확인되었다.

고 찰

방사성 동위원소가 표지된 지방산 유도체는 주로 심근과 간 대사의 이상유무를 평가하는 수단으로 연구개발^{1,2)}되었다.

^{123}I -BMIPP의 표지반응에서 표지수율을 높이기 위한 중요한 요소는 반응의 전과정에서 공기의 접촉을 피하고 아르곤 또는 질소와 같은 불활성 기체 분위기하에서 표지가 이루어져야 한다. 또한 gen-tic acid와 황산구리 수화물 용액은 표지시마다 새로운 용액을 사용하여야 하며, 100 μl 이하의 적은 양의 ^{123}I 용액을 사용한 경우가 95% 이상의 표지수율을 나타내었다.

Table 4. Biodistribution of ^{123}I -BMIPP in liposarcoma bearing *Balb/C nu/nu* mouse(mean \pm SD)

Organ	30 min	2 hr	24 hr
Blood	5.633 \pm 2.614	2.123 \pm 0.362	0.046 \pm 0.016
Liver	5.170 \pm 0.287	1.124 \pm 0.237	0.227 \pm 0.269
Lung	6.491 \pm 3.663	1.853 \pm 0.412	0.090 \pm 0.063
Spleen	6.358 \pm 2.095	1.369 \pm 0.221	0.054 \pm 0.036
Kidney	7.673 \pm 1.197	1.690 \pm 0.328	0.103 \pm 0.022
Stomach	50.642 \pm 6.566	17.982 \pm 2.310	0.328 \pm 0.219
Intestine	3.228 \pm 1.876	2.076 \pm 0.315	0.165 \pm 0.071
Femur	5.711 \pm 4.375	1.430 \pm 0.636	0.051 \pm 0.017
Muscle	3.602 \pm 1.631	1.041 \pm 0.164	0.057 \pm 0.066
Thyroid	2.519 \pm 1.943	4.489 \pm 0.591	2.239 \pm 1.926
Fat	1.925 \pm 1.448	1.002 \pm 0.249	0.142 \pm 0.066
Heart	3.083 \pm 1.636	0.799 \pm 0.195	0.077 \pm 0.014
Tumor	5.336 \pm 2.209	1.601 \pm 0.284	0.064 \pm 0.024

※ Five animals were used at each time point.

^{123}I -BMIPP는 현재 임상연구에 있어서 주로 심근대사 영상연구에만 한정되어 왔다. 종양 세포에서의 지방산의 세포내 섭취는 실험적으로 형성된 종양에서 종양으로 지방산의 섭취율이 증가되며, 이러한 섭취율의 증가는 생체막 지질성분과 관련된 생합성 과정에서 지질대사가 증가됨으로써 발생하거나 생체 물질대사를 위한 에너지 성분으로서 지방산을 이용하는 알파, 베타 산화과정이 증가됨으로써 나타나는 것으로 알려져 있다. Kubota 등의 연구¹³⁾에서 다양한 종양세포를 이식한 동물모델에서 ^{123}I -BMIPP를 포함한 다양한 방사성 표지 지방산 유도체들의 종양 영상 물질로서의 가능성을 확인하였으며 그들의 연구결과에서는 종양 영상물질로서의 유용성이 없다고 결론지었으나 이는 지방육종을 제외한 상피세포암, 신경교종 등의 암세포를 대상으로 한 실험결과였다. 지방육종은 악성 육종 중 가장 흔한 종양종의 하나로서 많은 양의 지방세포와 다양한 형태의 세포외지질성분으로 구성되어 있다¹⁵⁾. Suto 등의 연구¹⁴⁾에서 지방육종에 ^{123}I -BMIPP의 국소적인 집적이 나타남이 보고되었으며, ^{201}Tl 스캔에서는 지방육종에서 방사능의 집적이 나타나지 않았다. 이는 종양내의 ^{201}Tl 섭취의 기전이 주로 혈액 흐름과 세포막내로의 확산에 의한 것이며 허혈성 심장질환과 심근병변에서 ^{201}Tl

스캔과 ^{123}I -BMIPP의 분포양상이 다르다는 연구결과¹⁶⁾와 비교해 볼 때 BMIPP의 분포는 단순히 비정상적인 상황 하에서의 혈액의 관류에 의한 것이라기보다는 대사과정의 변화에 기인한 것으로 생각된다.

방사성표지 지방산 유도체를 이용한 관상동맥 질환의 평가에서 지방산유도체를 주사하기 전에 정상식을 한 군과 금식을 시킨 군간의 심근영상은 초기영상과 지연영상 모두에서 금식을 시킨 군의 영상이 질적인 측면에 있어서 25% 정도 우수한 것으로 보고되었다¹⁷⁾. 본 실험에서는 정상백서에서 정상식을 한 군과 18시간 금식시킨 군간의 방사성 표지 지방산유도체의 조직별 섭취율을 분석한 결과, 심근의 경우 24시간 분포에서 정상식이군 대 금식한 군간의 비가 2.69($P<0.01$)이었으며 간조직은 2.44 ($P<0.01$)로서 금식시킨군에서 방사성표지 지방산 유도체를 주사하였을 때 각 조직과 종양으로의 초기 섭취율을 보다 증가시키고 이에 따른 체내 제거율이 지연됨으로써 지연 종양 영상의 가능성이 제시되었다. 이는 금식이 단기간 지속되었을 때, 생체내의 포도당의 조절을 간에 담당하게 되며 체내의 주요에너지원으로 지방조직의 트리글리세롤이 담당하게 되는 것과 관련이 있다. 트리글리세롤은 포도당 신생합성과정에 사용되는 전구체로서 글

리세롤을 공급하는 물질로서 사용되며 지방산의 경우 생체의 각 장기에서 직접 산화되어 이용되거나 간에서 케톤체와 같은 물질로서 변환되고 다른 장기에 공급되어 에너지원으로 사용하게 된다. 18시간 금식한군에서 식이를 한 군보다 간에서 2.44배의 섭취율의 증가는 이러한 간에서 대부분의 지방산을 케톤체와 같은 물질로 전환하는 물질대사를 담당하고 있기 때문인 것으로 보여진다. 또한 심근의 경우에는 지방산이 심근의 주요한 에너지원으로 사용되고 있기 때문에 금식의 경우에는 보다 증가될 것으로 생각되었으며 실험결과에서 금식한군에서 2.69배 증가한 양상을 나타내었다.

지방육종에서 ^{123}I -BMIPP의 집적양상은 조직학적 결과와도 상관관계가 있는 것으로 보고되었다¹⁴⁾. 조직학적으로 종양세포의 밀집도 차이에 의하여 myxoid 형태와 well-differentiated 형태가 있는데, myxoid 형태는 고밀집도의 세포배열을 나타내고 well-differentiated 형태는 저밀집도의 세포와 많은양의 지방을 가지는 형태이다. 지방육종중에서 myxoid 형태의 종양에서만 ^{123}I -BMIPP의 국소적인 집적이 나타나는 것으로 보고되었으며, 본 실험에서 사용한 세포주인 SW872는 undifferentiated 형태의 지방육종으로서 이와 상관관계가 있는 것으로 보여진다.

지방산 유도체를 이용한 종양 진단에 있어서 ^{123}I -BMIPP의 국소적인 집적은 크게 두가지 기전에 의해서 이루어지는 것으로 생각된다. 첫 번째 기전은 지방산의 섭취율이 증가되는 현상이고, 두 번째 기전은 생체내 변경된 대사과정에서 따른 제거율 지연현상을 들 수 있다. 기존의 종양내 섭취가 증가된 보고¹⁰⁻¹¹⁾와 본 실험에서 시험관내 섭취율이 신경교종보다 지방육종에서 60분까지는 유의한 차이를 나타내지 않았고 120분부터 유의한 차이를 나타내어 180분대에서는 1.5배($P < 0.01$)의 높은 섭취율을 보였으나, 생체내의 실험에서는 2시간 생체영상에서 국소적인 집적이 나타나지 않은 것으로 확인되어 종양으로의 섭취율 증가와는 상관관계가 낮은 것으로 보여진다. ^{123}I -BMIPP의 세포내 섭취와 대사과정 연구¹⁸⁾에서는 세포에 섭취된 ^{123}I -BMIPP는 세포질 내에서 알파-산화과정에 의해서 분해되고

그 후에 미토콘드리아의 베타-산화과정을 거친후에 최종산물인 ^{123}I -iodophenylacetic acid가 된다. ^{123}I -BMIPP는 섭취된 세포의 세포질에서 트리글리세라이드 영역에 대부분의 방사능이 나타나는데 이는 트리글리세라이드 영역의 대사 전환율의 정도가 제거율 지연과 관계가 있는 것으로 보고되었다. 따라서 본 실험에서 18시간 금식시킨군이 정상식이를 한군보다 체내제거율이 지연되는 것으로 확인되었으며, 이때 각 조직내에서 알파, 베타-산화과정을 거치는 대사과정이 지연되어 지방육종의 영상을 가늠하게 할 수 있을 것으로 생각되었다. 이러한 가설에 의해서 지방육종이 형성된 종양모델에서 18시간 금식을 한군에서 실험을 시행하였으며, 24시간 지연영상에서 지방육종으로의 국소적인 집적이 나타났으며 이는 섭취된 방사성표지 지방산의 제거과정과 관련된 생체의 물질대사과정에서 지방육종 종양세포의 경우에는 지연되었거나 물질대사과정이 정상세포와는 다른 것으로 생각된다. 따라서 본 실험에서 18시간 금식을 시킨 지방육종 형성 누드마우스 모델에서의 경우, 24시간의 지연영상에서 ^{123}I -BMIPP의 국소적인 집적은 주로 체내 제거율의 지연현상과 관계있는 것으로 생각되며, ^{123}I -BMIPP를 진단용 방사성의약품으로 사용하여 지방육종의 영상물질로서 진단에 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적: ^{123}I 표지된 지방산 유도체는 심근에너지대사를 평가하는데 사용되어 왔다. 본 연구는 ^{123}I -BMIPP를 지방육종 진단물질로서의 유용성을 평가하기 위하여, 지방육종 세포주와 신경교종 세포주간의 시험관내의 섭취율을 비교하고 지방육종 형성 nude mice 동물 모델에서의 생체분포와 생체영상을 확인하였다. **대상 및 방법:** Cold-BMIPP에 ^{123}I 의 표지는 Cu^{2+} 를 촉매로 이용하여 반응 후 Sep-pak으로 분리정제하여 TLC를 이용하여 방사화학적 순도를 확인하였다. 시험관내 섭취율 시험은 ^{123}I -BMIPP를 지방육종 세포주인 SW872와 신경교종 세포주인 9L에 각각 시간대별로 5분, 15분, 30분, 60분, 120분, 180분씩 처리한 후 섭취율을 비

교하였다. 정상 백서에서의 생체분포를 평가하기 위하여 18시간 금식시킨 군(n=6/군)과 식이를 한 군으로 하여 ¹²³I-BMIPP를 꼬리정맥에 주사하고 30 분, 2 시간, 24 시간후의 각 장기별 방사능을 감마카운터로 측정하였다. 지방육종 세포주인 SW872를 왼쪽 대퇴부에 피하접종후 종양이 형성된 누드마우스(n=5/군)를 18 시간 금식시키고 ¹²³I-BMIPP를 주사한 후 30 분, 2 시간, 24 시간후의 생체분포와 2 시간, 24 시간의 생체영상을 평가하였다. **결과:** ¹²³I-BMIPP의 표지수율은 95 % 이상이었으며, 방사화학적 순도는 99 % 이상이었다. 지방육종 세포주인 SW872가 신경교종 세포주인 9L보다 180분에서 1.5배 정도의 섭취율의 증가를 나타내었다. 정상 백서에서의 생체분포를 확인한 결과, 24 시간에서 금식을 한 경우가 식이를 한 경우보다 방사성표지 지방산의 제거율이 지연됨을 알 수가 있었으며 주요 배출장기는 위장관으로 확인되었다. 지방육종이 형성된 누드마우스에서 각 시간대별로 Tumor/Blood 비율은 0.94, 0.75, 1.38이었고, Tumor/ Muscle의 비율은 0.66, 1.53, 1.11을 나타내었다. 24시간의 감마 카메라영상에서 지방육종으로의 국소적인 집적이 확인되었다. **결론:** 이상의 결과를 종합해볼 때 지방육종에서 ¹²³I-BMIPP를 지방육종 영상물질로서의 사용 가능성을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Geltman EM, Smith JL, Beecher D, Ludbrook PA, Ter-Pogossian MM, Sobel BE. Altered regional myocardial metabolism in congestive cardiomyopathy detected by positron tomography. *Am J Med* 1983;74:773-785.
- 2) Hock A, Spohr G, Schmitz M, Notohamikprodjo G, Porschen R, Vyska K, et al. 17-Iodine-123Iodoheptadecanoic acid for metabolic liver studies in humans. *J Nucl Med* 1986;27:1533-9.
- 3) Hock A, Freundlieb C, Vyska K, Losse B, Erbel R, Feindegen LE. Myocardial imaging and metabolic studies with [17-¹²³I] iodoheptadecanoic acid in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *J Nucl Med* 1983;24:22-8.
- 4) Livini E, Elmaleh DR, Levy S, Brownell GL, Strauss WH. Beta-methyl [1-¹¹C] heptadecanoic acid: a new myocardial metabolic tracer for positron emission tomography. *J Nucl Med* 1982; 23:169-175.
- 5) Knapp FF, Goodman MM, Ambrose KR, Som P, Brill AB, Yamamoto K, et al. The development of radioiodinated 3-methyl -branched fatty acids for evaluation of myocardial disease by single photon techniques. In : Wall EE editor *Noninvasive Imaging of Cardiac Metabolism* 1987; 159-201.
- 6) Knapp FF, Goodman MM, Callahan AP, Kirsh G. Radioiodinated 15-(p-iodophenyl)-3,3- dimethylpentadecanoic acid: a useful new agent to evaluate myocardial fatty acid uptake. *J Nucl Med* 1986;27:521-31.
- 7) Yonekura Y, Brill AB, Som P, Yamamoto K, Srivastava S, Iwai J. Regional myocardial substrate uptake in hypersensitive rats: a quantitative autoradiographic measurement. *Science* 1985;227: 1494-6.
- 8) Kubota K, Som P, Oster ZH, Brill AB, Goodman MM, Knapp FF, et al. Detection of cardiomyopathy in an animal model using quantitative autoradiography. *J Nucl Med* 1988; 29:1697-703.
- 9) Som P, Oster ZH, Kubota K, Goodman MM, Knapp FF, Sacker DF, et al. Studies of new fatty acid analog(DMIVN) in hypertensive rats and the effect of verapamil using ARG microimaging. *Nucl Med Biol* 1989;16:483-90.
- 10) Mermier P, Baker N. Flux of free fatty acid among host tissue, ascites fluid, and Ehrlich ascites carcinoma cells. *J Lipid Res* 1974;15: 339-51.
- 11) Stremmel W, Diede HE. Fatty acid uptake by human hepatoma cell lines represents a carrier-mediated uptake process. *Biochem Biophys Acta* 1989; 1013:218-22.
- 12) Tanabe Y, Suto Y, Ohta Y. Initial trial of tumor imaging using ¹²³I-BMIPP : Evaluation in soft tissue tumors. *Nippon Acta Radiologica* 1996; 56:982-4.
- 13) Kubota K, Takahashi T, Fujiwara T, Yamada S, Sato T, Kubota R, et al. Possibility for tumor detection with fatty acid analogs. *Nucl Med Biol Int j Radiat Appl Instrum partB* 1991; 18:191-5.
- 14) Suto Y, Tanabe Y, Ohta Y. Focal accumulation of iodine-123-BMIPP in liposarcoma of the thigh. *Nucl Med* 1996;37(6):997-9.

- 15) Springfield D.S. Liposarcoma. *Clin Orthopedic & Related Reserch* 1993; 289:50-7.
 - 16) Kurata C, Kobayashi A, Yamazaki N. Dual-tracer autoradiographic study with thallium-201 and radioiodinated fatty acid in cardiomyopathic hamsters. *J Nucl Med* 1989;30:80-9.
 - 17) Heller G.V., Iskandrian A.E., Ahlberg A.W. Fasting and Nonfasting Iodine-123-iodophenyl-pentadecanoic acid mycardial SPECT imaging in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1998; 39:2019-22.
 - 18) Morishita S, Kusuoka H, Yamamichi Y, Suzuki N, Kurami M, Nishimura T. Kinetics of radioiodinated species in subcellular fractions from rat hearts folloeing adminstration of iodine-123-labelled 15-(p-iodophenyl)-3-(R,S)-methyl-pentadecanoic acid (^{123}I -BMIPP). *Eur J Nucl Med* 1996;23:383-9.
-