

## 분자핵의학영상 개관

서울대학교 의과대학 핵의학교실, 암연구소 분자영상치료연구실  
정 준 기

### General Perspectives for Molecular Nuclear Imaging

June-Key Chung, MD.

Department of Nuclear Medicine, Laboratory of Molecular Imaging and Therapy, Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Molecular imaging provides a visualization of normal as well as abnormal cellular processes at a molecular or genetic level rather than at an anatomical level. Conventional medical imaging methods utilize the imaging signals produced by nonspecific physico-chemical interaction. However, molecular imaging methods utilize the imaging signals derived from specific cellular or molecular events. Because molecular and genetic changes precede anatomical change in the course of disease development, molecular imaging can detect early events in disease progression. In the near future, through molecular imaging we can understand basic mechanisms of disease, and diagnose earlier and, subsequently, treat earlier intractable diseases such as cancer, neuro-degenerative diseases, and immunologic disorders. In beginning period, nuclear medicine started as a molecular imaging, and has had a leading role in the field of molecular imaging. But recently molecular imaging has been rapidly developed. Besides nuclear imaging, molecular imaging methods such as optical imaging, magnetic resonance imaging are emerging. Each imaging modalities have their advantages and weaknesses. The opportunities from molecular imaging look bright. We should try nuclear medicine continues to have a leading role in molecular imaging. (Korean J Nucl Med 38(2):111-114, 2004)

**Key Words:** Nuclear medicine, Molecular imaging, Optical imaging, MR imaging, Reporter gene

## 서 론

요즈음 분자의학(Molecular Medicine), 분자영상(Molecular Imaging)이 우리 모두의 화두가 되고 있다. 눈부시게 발전한 genomics, proteomics과 영상의학의 발전을 토대로 분자영상 가능하여 졌기 때문이다. 그러나 핵의학은 초창기부터 분자의학, 분자영상의 원조이었다. 세포내 옥소 분자의 대사를 이용하여 방사성옥소로 영상하고 치료하였기 때문이다. 그 이후에도 여러 방사성추적자로 인체의 분자 수준의 변화를 영상화 하고 있고, 특히 양전자단층촬영술(PET)로 더욱 정확하고 직접적으로 세포대사를 비롯한 분자영상을 구현하고 있다. 이에 따라 유럽핵의학회의 잡지를 European Journal of Nuclear Medicine

and Molecular Imaging으로 개명하였고, Society of Nuclear Medicine의 이름에 advancing molecular imaging을 추가하였고, 우리 학회에서도 2002년 말에 분자영상의학연구회를 창립 하였다.

따라서 우리 핵의학의사나 핵의학과학자는 분자의학, 분자영상의 주도자가 되어야 한다. 최근 핵의학 분야에서 분자영상의 확대되고, 유전자영상도 가능하게 되었으나, 다른 영상 기법을 이용한 분자영상법이 빠른 속도로 개발되고 있기 때문에 이에 대한 지식을 충분히 가지고 우리 기술의 장점, 단점을 파악하여 분자의학, 분자영상의 발전에 기여하여야 한다. 이와 같은 적절한 시기에 대한핵의학회지에 분자핵의학의 특징을 실게 되었다. 자세한 각 분야별 종설에 앞서 분자영상의 기본 개념과 종류, 분자핵의학영상의 위치 등에 대하여 기술하겠다.

## 분자영상의 정의와 중요성

분자영상은 세포내에서 일어나는 여러 분자수준의 변화, 즉 유전자의 발현, 생화학적 현상, 생물학적 변화들을 영상으로 평가하는 기법이다. 분자영상법은 분자세포생물학과 첨단 영상

• Received: 2004. 3. 30. • Accepted: 2004. 4. 10.  
• Address for reprints: June-Key Chung, M.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, 28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea  
Tel: (02) 760-3376, Fax: (02) 745-7690  
E-mail: jkchung@plaza.snu.ac.kr

**Table 1.** Examples of Molecular Nuclear Imaging

Genomics: HSV1-fk, D2R, NIS gene
Proteomics
Receptor: In-111 octreotide
Antigen: In-111 antiCEA antibody
Metabolism
Glucose: F-18 FDG
Amino acid: C-11 methionine
Nucleic acid: F-18 fluorothymidine
Fatty acid: C-11 palmitate
Cellular biologic process
Differentiation: I-123, I-131
Specific function: Tc-99m MIBI, neuroreceptor ligand
Apoptosis: Tc-99m annexin V
Angiogenesis: I-123 RGD peptide

기술이 접목하여 가능하게 된 분야이다. 즉 분자영상은 의학, 유전학, 분자생물학, 세포학, 화학, 약학, 물리학, 전산학, 의공학, 영상의학, 핵의학 등이 통합하여 생긴 새로운 분야이다.

기존의 의학영상 방법이 비특이적인 물리적 화학적 성상의 차이를 이용하여 영상신호를 만들고 이 신호의 의미를 임상적으로 추정 이용하는데 반하여, 분자영상법에서는 분자 수준, 유전자 수준의 작용에서 나오는 영상신호를 이용하게 때문에 보다 특이적 영상이라는 특징이 있다. 분자영상법으로 유전자 변화, 단백질 변화, 대사 변화, 세포내 생물학적 변화를 다양하게 영상화할 수 있다. 핵의학적 방법을 예로 들면, 방사성핵종 표지 리간드와 항체로 세포막의 수용체, 항원 등 여러 단백질의 존재를 영상화하고, 세포 분화, 기능, 세포사멸(apoptosis) 등을 영상화하고 있다. 특히 Positron Emission Tomography (PET) 를 이용하여 인체 내 각종 대사를 영상화하고, 포도당대사 영상법은 이미 임상에서 활발하게 이용하고 있다(Table 1).

좁은 의미의 분자영상법은 특정 유전자의 발현을 영상화하는 유전자영상법이다. 세포나 조직 내에서 각종 유전자의 발현 위치, 정도, 기간 등을 확인하는 기존의 분자생물학적 연구방법은 대상 조직이나 세포를 조직검사를 통하여 채취하여야 한다. 따라서 기존의 연구 방법을 이용하게 된다면 실험동물의 희생이 필수적이므로 한 개체 내에서 반복실험이 불가능하다. 그러나 분자영상의 경우 영상리포터유전자(imaging reporter gene)를 이용하여 영상으로 평가하므로 실험동물의 손상이 거의 없고 따라서 한 개체 내에서 반복실험이 가능하므로 시간에 따른 유전자 발현의 차이를 영상에 이용하여 추적이 가능하다. 유전자영상법으로 외부유전자, 내부유전자의 발현, 세포내 단백질간의 상호 작용을 영상화하고 표적세포를 추적하는데 용이하게 사용하고 있다.

현재 주로 임상의학에서 사용하는 영상 진단법인 엑스선, 초음파, 전산화 단층 촬영(CT) 등은 질병으로 인하여 야기되는

**Table 2.** Comparison of Molecular Imaging Methods

Method	Sensitivity	Resolution	Cost
CT	+	+++	++
MR	++	+++	+++
US	++	++	+
PET	+++	++	+++
SPECT	++	++	++
Fluorescence	+++	++	+
Luminescence	+++	++	++

해부학적 형태변화를 영상화하는 방법이다. 하지만 질병의 발생 시 해부학적인 변화가 나타나기에 앞서서 생화학적 변화, 분자유전학적인 변화가 먼저 나타나며, 이를 영상화할 수 있다면 질병 초기에 영상으로 진단하여 적절한 치료를 할 수 있다. 분자영상으로 질병을 진단하게 되면 질병의 초기에 진단할 수 있으며 질병의 근본적인 원인을 규명할 수 있을 뿐만 아니라 치료 중에 치료 효과를 조기에 판정함으로써 환자 개인의 맞춤 치료가 가능하게 된다. 특히 분자영상은 생체 조직을 손상하지 않고, 반복적으로 영상화 할 수 있으며 영상을 통한 정량분석이 가능하다는 장점이 있다.

## 분자영상법의 종류

### 1. 광학영상법

광학적 영상 기법은 형광단백질(fluorescent protein)을 이용한 방법과 특정 효소를 사용하는 발광(bioluminescent) 영상법이 가장 널리 사용되고 있다. 형광영상이란 생체 내에 있는 형광물질이 외부에서 조사된 빛을 흡수한 후 다시 빛을 방출하고 이를 영상화하는 기법이다. 발광영상은 화학적으로 생체내에서 빛을 만들어 방출하고 영상화하는 기법으로 luciferase를 이용한 반딧불이 대표적인 예이다.

형광단백질을 이용하는 경우 대표적인 것이 green fluorescent protein (GFP)이 있고 그 외에 yellow fluorescent protein (YFP), cyan fluorescent protein (CFP), red fluorescent protein (RFP) 등이 있으며 그 밖에 다른 종류의 형광 단백질들이 속속 개발되고 있다.<sup>1)</sup> 세포수준에서 유전자 발현을 연구하는데 GFP 유전자를 이입하여 분석하는 방법이 사용되고 이를 in vivo에 이용하여 영상을 얻고 있다. Luciferase의 경우는 hypersensitive cooled charge-coupled device (CCD) camera를 이용하여 마우스, 랫트와 같은 소동물의 영상을 얻고 있다. 발광영상은 표적/배후 대조도가 높고 세포에서 방출하는 빛의 양이 분자 변화나 세포 수와 비례하기 때문에 정량적인 분석도 가능하다.<sup>2)</sup>

하지만 광학영상은 투과력이 좋지 않아 사람에서 심층부를 영상화하기 어렵고, 신호의 산란이 많아 단층영상을 만들고 정량화하는데 부적합하다. 그러나 가시광선의 스펙트럼이 적외선에 가까울수록 투과력이 높기 때문에 최근 infrared를 이용한 형광영상법이 많이 연구되고 있다. 또한 광학영상을 컴퓨터 modeling을 통하여 단층영상을 얻는 연구가 진행되고 있고, 빛의 에코를 이용한 optical coherence tomography (OCT)도 새로운 분자광학영상법으로 연구되고 있다.

## 2. 핵의학영상법

기존 핵의학영상법은 질병에서 나타나는 비특이적 기능생리적 변화를 이용하여 영상화하는데 반하여, 분자핵의학영상법은 특정 분자나 유전자에 작용하는 방사성추적자를 사용하여 영상화하는 차이점이 있다.<sup>3)</sup> Table 1에서 예시한 바와 같이 각종 분자 수준의 현상을 여러 방사성추적자를 사용하여 영상화하고 있다.

핵의학을 이용한 유전자영상은 크게 리포터유전자 영상과 antisense 영상으로 나누어 연구가 진행되고 있다. 이중 리포터 유전자 영상 연구가 더 활발하여 UCLA와 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center에서 최초로 리포터유전자 영상법을 개발하여 Herpes simplex virus 1 형의 thymidine kinase (HSV1-tk) 유전자를 특정 세포내로 이입시키고 이 유전자의 발현을 방사성표지 기질과 PET를 이용하여 영상화하였다.<sup>4,5)</sup> HSV1-tk 대신 도파민 D2 수용체 유전자를 이입하고 D2 수용체 리간드인 F-18 fluoroethylspiperone (FESP)를 이용하여 유전자를 영상화 하는 방법도 보고 되었다.<sup>6)</sup> 하지만 이러한 PET를 이용한 분자영상 기법을 위해서는 고가의 장비를 필요로 하며 영상화에 필요한 방사성의약품의 합성이 매우 복잡하여 국내에 직접 기술을 도입하는 데는 많은 시간과 비용이 소요되어 보편적으로 사용되기는 힘들 것으로 판단한다. 우리 연구실에서는 PET과 같은 고가의 장비를 사용하여야 하는 기존의 분자핵의학적 방법 대신 대부분의 핵의학과에 보유하고 있는 감마 카메라, SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) 등 기존장비를 사용할 수 있는 새로운 영상 리포터 유전자로 sodium iodide symporter (NIS)를 이용한 영상화 연구를 하고 있다.<sup>7)</sup> NIS 유전자를 이용할 경우 영상화를 위한 복잡한 방사성 의약품의 합성이나 표지 과정 없이 단순히 방사성 요오드(I-123, I-131, I-124)나 Tc-99m, Re-188을 사용함으로써 쉽게 다른 분야에 응용할 수 있는 장점이 있고, 특히 전임상연구 단계의 첨단 영상기법을 쉽게 임상으로 적용할 수 있다.

## 3. MR 및 기타 영상법

MR, CT, 초음파를 이용한 영상화 기법이 있으며 이러한 진단방사선과 방법은 해상력이 높고 심층부까지 영상화가 가능한 장점이 있다. 고해상도의 고자기 MR영상 기기를 사용하거나 분산영상법으로 종양분자 영상을 얻을 수 있고, 조영제를 이용하거나 리포터유전자를 이용한 분자영상도 연구되고 있다. 여러 가지의 paramagnetic, superparamagnetic 조영제가 개발되고 있고, 항체 같은 표적 물질을 이용한 MR 영상이 있고, transferrin 수용체를 이용한 리포터유전자 영상이 있다. 하지만 앞의 두 방법에 비하여 예민도가 상대적으로 낮고, MR의 경우 세포 독성이 우려되는 문제점이 있다. 그러나 이러한 단점을 해결하는 새로운 smart sensor를 개발하여 임상에서도 쓸 수 있는 연구가 활발히 진행 중이다.

## 각 분자영상법의 장단점

광학영상은 투과력이 낮아 마우스, 랫트 등 작은 동물의 영상만이 가능하며 심층부의 기관 등을 영상화 하기는 어렵기 때문에 임상적용에 어려운 점이 있다. 하지만 예민도가 여러 방법 중 가장 좋고 분자생물학 연구에 널리 사용되고 있기 때문에 이 방법을 쉽게 영상에 시도할 수 있고, 방사선이나 방사능을 사용하지 않고 빠르게 영상화가 가능한 장점 때문에 소형동물 수준에서 많은 연구가 이루어지고 있다. 핵의학 영상의 경우 예민도 ( $10^{-10}$ - $10^{-12}$  mol/L)도 높고 단층영상도 얻으나 해상력이 떨어지고 방사능 사용에 따르는 법적 제한을 받는 단점이 있다. MR 영상의 경우 해상도가 좋으나 예민도가 떨어지고( $10^{-5}$  mol/L) 조영제의 독성이 우려되는 단점이 있다.

최근에는 이들 영상법을 결합하여 단점을 보완하는 연구가 진행 중이다. 형광영상과 발광영상, 광학영상과 핵의학영상, 광학영상과 MR영상을 각각 결합하여 분자 수준의 변화를 쉽게 추적하고 실험실 수준의 연구를 임상 수준으로 연결하는데 용이하게 하고 있다.

## 결 론

분자영상은 21세기 분자의학 시대를 이끌어 가는데 중추적 역할을 할 것이다. 분자영상 기법은 최근 20-30년 간 생화학 및 분자생물학의 발전과 영상기법의 발전이 상승작용을 하여 앞으로 미래 생의학 분야 연구의 지평을 여는 중요한 분야로 자리잡을 것으로 전망된다. 분자영상은 근본적인 생명현상을 영상화함으로써 질병에 대한 이해도가 증가하고, 질병의 조기 진단과

분자 유전자 수준의 치료에 이용할 뿐만 아니라 다방면의 의-생물학적 연구의 새로운 방법론으로서 분자의학연구의 새로운 지평선을 열어 파급 효과가 클 것으로 기대된다.

또한 특정 분자, 유전자, 신호전달체계에 작용하는 신약의 개발에 이용될 수 있으며 외부에서 주입된 유전자가 목표 장기나 조직에서 발현되는 것을 비침습적으로 영상화하고 쉽게 정량화할 수 있으므로 이를 기반으로 한 진단법, 치료법 개발에 크게 기여할 것이다. 그리고 뇌신경학, 종양학, 면역학, 감염학, 순환기학 등 다방면의 의학, 생물학 분야에서 분자세포 생물학 분석의 새로운 방법론으로 여러 기초 의학 연구에 응용 가능할 것으로 생각한다.

분자영상의 도래는 핵의학이 또 한번의 도약을 할 수 있는 기회이다. 방사성추적자의 기본 원리는 분자영상에 가장 적합하기 때문이다. 우리가 핵의학 방법의 장점을 살리고 단점을 보완하는 꾸준한 연구와 노력이 있어야 빠르게 발전하고 있는 이 분야에서 경쟁력을 유지할 수 있다. 우리 모두의 지혜를 모아 힘을 합쳐야 할 때이다.

## References

1. Hadjantonakis A-K, Dickinson ME, Fraser SE, Papaioannou VE. Technicolour transgenics: imaging tools for functional genomics in the mouse. *Nat Rev Gene* 2003;8:613-25.
2. Massoud TF, Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes Dev* 2003;17:545-80.
3. Lee KH. Molecular imaging: nuclear medicine technique. *J Korean Med Associat* 2004;47:119-26.
4. 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 USA* 1999;96:2333-8.
5. 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;58:4333-41.
6. Liang Q, Satyamurthy N, Barrio JR, Toyokuni T, Phelps MP, Gambhir SS, et al. Noninvasive, quantitative imaging in living animals of a mutant dopamine D2 receptor reporter gene in which ligand binding is uncoupled from signal transduction. *Gene Ther* 2001;8:1490-8.
7. Chung JK, Sodium iodide symporter: Its role in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2002;43:1188-200.