

MR조영제와 분자영상

서울대학교 의과대학 방사선과학교실
문 우 경

MR Contrast Agents and Molecular Imaging

Woo Kyung Moon, MD.

Department of Radiology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

The two major classes of magnetic resonance (MR) contrast agents are paramagnetic contrast agents, usually based on chelates of gadolinium generating T1 positive signal enhancement, and super-paramagnetic contrast agents that use mono- or polycrystalline iron oxide to generate strong T2 negative contrast in MR images. These paramagnetic or super-paramagnetic complexes are used to develop new contrast agents that can target the specific molecular marker of the cells or can be activated to report on the physiological status or metabolic activity of biological systems. In molecular imaging science, MR imaging has emerged as a leading technique because it provides high-resolution three-dimension maps of the living subject. The future of molecular MR imaging is promising as advancements in hardware, contrast agents, and image acquisition methods coalesce to bring high resolution in vivo imaging to the biochemical sciences and to patient care. (Korean J Nucl Med 38(2):205-208, 2004)

Key Words: Molecular imaging, Magnetic resonance imaging, Contrast agents

생체 분자영상 연구에 자기공명(magnetic resonance, MR) 영상이 주목받는 이유는 핵의학 검사, 광학영상 등 타 영상법에 비해 해상도 및 대조도가 높고 심부장기영상과 3차원 정보제공이 실시간으로 가능하다는 장점이 있기 때문이다. MR은 고유한 조직신호 차이를 다양한 기법으로 생체 영상화 할 수 있지만 조영제를 사용하면 조직내 양성자의 변화로 조직 대조도를 더욱 증가시킬 수 있다. 최근에는 극미량의 생체 신호도 감지할 수 있는 표적(targeted) 조영제나 목표물과 반응하는 경우에만 신호를 발생하는 활성화(activatable) 조영제를 개발, 생물학적 실험 및 임상에 이용하려는 연구가 활발하다. 이 글에서는 새롭게 개발되고 있는 분자영상용 MR 조영제와 영상획득 방법들에 대해 살펴보고자 한다.

MR 조영제의 분류

현재 존재하는 MR 조영제는 상자성체(paramagnetic) 조영

제와 초상자성체(super-paramagnetic) 조영제 두 군으로 나눌 수 있다. 상자성체 조영제군에는 가돌리늄(gadolinium) 킬레이트(chelate)기반의 조영제들이 속하며 T1증강(positive) 효과가 있으며 산화철(iron oxide)을 이용하는 초상자성체 조영제들은 강한 T2 감소(negative) 효과가 있다. 작용기전에 따라 비특이 조영제, 표적조영제, 활성화조영제로 나눌 수 있다.

1. 비특이적 MR 조영제

비특이조영제란 현재 임상에서 사용되고 있는 가돌리늄 DTPA 등의 조영제를 말하며 분자량이 작아 세포외 공간에 분포하게 되므로 비특이적이며 인체외로 신속히 배출된다. 다수의 가돌리늄을 수용할 수 있는 거대분자수용체로 알부민, 폴리 라이신(poly-L-lysine), 파남수지체(PANAM dendrimer)등을 이용하여 혈관 내에 오래 머물게 만든 고분자량의 혈액표 조영제와 간, 림프절, 죽상판(atheromatous plaque), 세망내피계통(reticuloendothelial system)을 표적으로 하는 조직특이성 조영제가 각각 개발되어 임상 이용을 앞두고 있다.¹⁻³⁾ 초상자성체 조영제로는 MION (monocrystalline iron oxide nanoparticle), SPIO (superparamagnetic iron oxide particle), USPIO (ultra-small superparamagnetic iron oxide particle), CLIO (cross-linked iron oxide) 등이 개발되고 있는데,⁴⁾ 이들 고분자조용제들은 인체 내에 오래 머물 수 있으며 표적조영제 및 활성화조영

• Received: 2004. 4. 6. • Accepted: 2004. 4. 10.
• Address for reprints: Woo Kyung Moon, M.D., Department of Radiology, College of Medicine, Seoul National University, #28 Yeongun-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 02) 760-3928, Fax: 02) 743-6385
E-mail: moonwk@radcom.snu.ac.kr

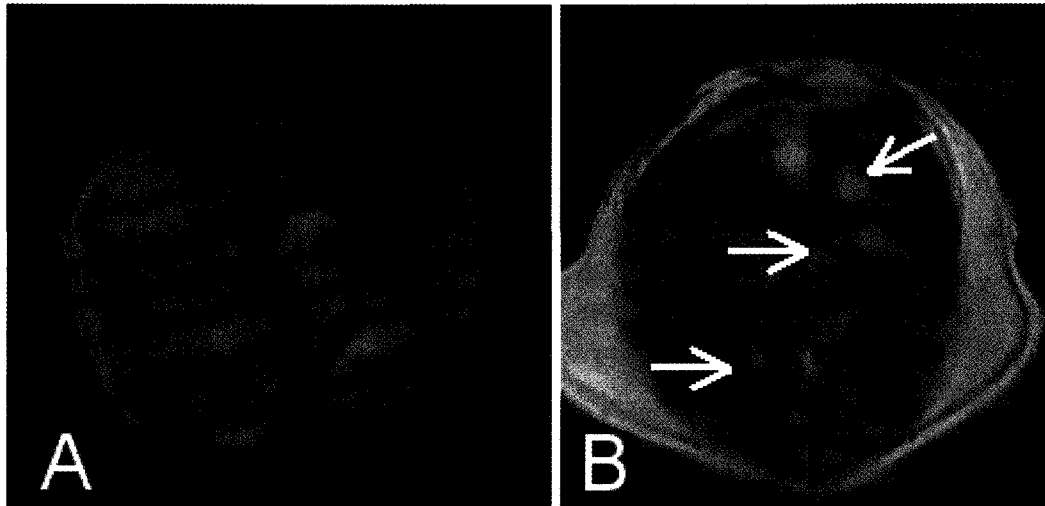


Fig. 1. 표적 MR 조영제를 이용한 간암 진단. 정상 마우스(A)와 B형간염바이러스 X-단백질 형질전환 마우스(B)에서 당단백질(asialoglycoprotein) 표적 조영제 정맥주사 1시간 후 1.5T MR기기에서 얻은 간의 T2강조 영상으로 12개월 된 형질전환 마우스에서 발생한 다발성 종괴(화살표)가 고음영으로 관찰된다.

제 합성의 기반(platform)으로 이용될 수 있는 장점이 있다.

2. 표적 MR 조영제

분자영상 기술을 이용하여 분자 표지자(marker)가 발현된 특정 세포만 영상화하려는 연구가 진행 중이다. 표적 조영제는 MR영상기법에 의해 발견 가능하게 만드는 표지(label) 부분과 표적(targeting) 부분으로 이루어진다. 초기에 개발된 MR 표적 조영제는 핵의학적방법과 같이 표적세포에 대한 단일 항체를 사용한 것으로 각종 암세포에 대한 단일항체를 이용하여 표지자가 발현된 특정 종양의 생체 영상화에 성공하였다.⁵⁾ 상자성 중합리포솜(polymerized liposome)이나 가돌리늄-과불화탄소(perfluorocarbon) 등의 혈액플 나노복합체를 이용하여 상피내 세포의 신생혈관 표지자인 $\alpha_v \beta_3$ 인테그린(integrin)을 생체 영상화하였으며, 바이오틴화 허셉틴(biotinylated Herceptin) 단일 항체와 아비딘(avidin)-가돌리늄DTPA의 접합체(conjugate)를 이용하여 유방암의 주요 분자치료 표적인 HER-2/neu 수용체를 영상화했다.⁶⁾ 초상자성체 조영제와 단일항체를 이용하여 백혈구세포나 내피세포 영상화에 성공했으며 고품종양의 항암 치료 후 자멸사(apoptosis) 세포들을 생체 영상화 했다.⁷⁾ 정상 간세포가 간암으로 진행되면 세포표면에 당단백질(asialoglycoprotein)발현이 소실되는데 본 연구실에서 MION기반의 간세포 표적조영제를 이용한 결과 형질전환 마우스에서 발생한 간암을 조기 발견 할 수 있었다(Fig. 1). 조영제를 목표하는 장소까지 전달하는 것이 표적 MR영상의 성공을 좌우하는 중요과제이며 작은 MR신호를 증폭하기 위한 방법으로 세포내로 USPIO등 초상자성체 제제를 효율적으로 전달하는 방법이 연

구 중이다.⁴⁾

MR 조영제와 정보제공유전자(reporter gene)를 이용하면 생체에서의 유전자 발현을 영상화 할 수 있다.⁸⁾ 트랜스페린(transferrin) 수용체를 이용한 정보제공유전자 영상이 대표적 예로서 표적 세포에 트랜스페린 수용체 유전자를 이입시키고, 철성분의 조영제를 외부에서 주입하면 세포막 수용체와 결합하고 세포내이입(endocytosis)이 일어나면 세포내에 들어간 철 입자에서 MR 신호변화가 발생한다. 분자 MR 세포 추적 방법을 이용하면 암세포, 면역세포 등 세포의 이동, 분포, 증식을 생체에서 영상화할 수 있고 치료 효과를 비침습적으로 관찰할 수 있어 항암치료, 세포면역치료 및 면역학 연구에 중요 도구로서 사용될 전망이다. MR영상과 광학영상 등 두 가지 이상의 영상장비에서 동시에 사용할 수 있는 조영제도 개발되고 있다.^{9,10)}

3. 활성화 MR 조영제

상자성체와 초상자성체 조영제를 기반으로 목표물과 반응하는 경우에만 신호를 발생하는 활성화 MR 조영제의 개발 연구가 활발하다. 스위치 역할을 할 수 있는 MR 조영제는 상자성 복합물의 3가지 근본 물리 특성, 즉, 상자성이온과 결합하는 물 분자의 수(q), 상자성이온과 결합된 물분자의 수명(τ_m)과 복합물의 회전상관시간(rotational correlation time, τ_r)의 변화로 MR신호강도를 증가시키거나 감소시킨다. 이들 파라미터들을 적절히 변화시킬 수 있는 제제를 만드는 것이 활성화 조영제 합성의 목표이다. β -갈락토시다아제(galactosidase) 효소활성화에 의해 신호강도가 변하는 'Egad' 조영제가 활성화 MR 조영제의 효시이지만, 최근에는 칼슘(Fig. 2), 산성도(pH), 산소분

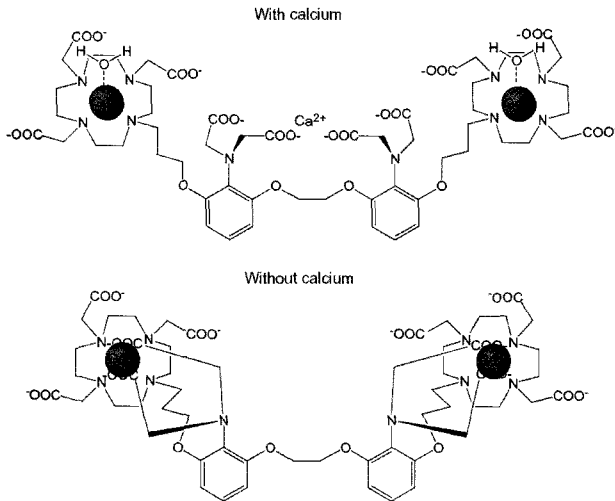


Fig 2. 칼슘활성화 MR 조영제. 칼슘이 첨가되면 구조변화를 일으켜 가돌리늄이 물분자에 노출되고 강한 이완상태로 바뀌며 MR 신호를 발생한다. (미국 Northwestern 대학 Thomas Meade 교수 사진제공)

압(pO₂), 단백질결합에 따라 신호강도가 변하는 활성화 MR 조영제도 개발되고 있다.¹¹⁾ 초상자성체 조영제를 이용하여 특정 올리고핵산염(oligonucleotide) 순서(sequence)를 발견하면 T2 이완도가 변화하여 신호가 발생하는 MR 활성화 조영제도 개발되었다.¹²⁾ 표적으로 하는 염기순서에 보완되는 올리고핵산염을 CLIO기반의 조영제와 반응시켜 새 물질들을 합성하였다. 이 활성화 조영제는 목표 염기순서와 부합화(hybridization)하면 자기이완도를 증가시킴으로서 특정 DNA 순서를 찾아낼 수 있다. 외부에서 가하는 고주파에 따라 작동이 조절되는 화학교환포화전이(chemical exchange saturation transfer, CHEST) 제제도 새로운 활성화 MR 조영제로 주목받고 있다.

분자 MR영상 획득방법

MR영상획득의 원리는 강력한 자장속에 수소원자핵만을 공명시키는 고주파를 순간적으로 발사했다가 끊으면 수소원자핵에서 신호가 나오는데 이 신호를 받아 영상을 형성하는 것이다. 이때 신호의 크기는 조직의 수소원자농도, T1이완시간, T2이완시간, 혈류 등에 좌우된다. 수소원자를 함유하는 조직의 물리적, 화학적 성질에 따라 각 조직마다 T1, T2 이완시간이 다른데 이러한 T1, T2의 차이를 영상화 하는 것이다. 적절한 영상획득 기법을 사용하면 조영제 사용 없이도 세포와 조직의 분자, 대사, 생리 정보를 얻을 수 있는데 이점은 유해한 동위원소를 주입해야 하는 핵의학검사와 비교할 때 MR 분자영상이 갖는 중요한 장점중 하나이다. MR영상에는 다른 영상에서는 가능치 않은

다양한 영상획득 기법이 있다. 혈관신생화 및 뇌기능 측정에 적합한 관류영상과 혈액산소의존(blood oxygen level dependent, BOLD)기법 이외에도, 분산영상법과 MR분광법(spectroscopy)이 분자 MR영상 기법으로 주목받고 있다.

1. 고해상도 MR영상

분자 MR영상의학 발전을 위해서는 세포영상을 위한 시험관 내 MR 기법과 마이스영상화 기법 등 고해상 고속 생체 영상획득 기술 개발이 필요한데 작은 복셀(voxel) 크기로 인해 신호대 잡음비가 문제인바 이를 극복할 수 있는 고자기 자기공명영상장치개발, 특수코일의 제작 및 적정 영상획득 프로토콜 정립이 과제이다. 임상에서 사용하고 있는 1.5T MR기계와 특수코일을 사용하여 단일세포를 영상화한 보고도 있으나 세포수준의 영상화를 위해서는 7T이상의 고자기 MR영상 장치가 필요하다. 현재 상용화되어 있는 고자기 MR 장치는 해상도가 5-10 μ 정도이다.¹³⁾ 고해상도 MR영상은 발생생물학 연구, 형질전환동물 연구, 세포추적 연구 등에 유용하다.

2. 분산 MR영상

분산영상법은 생체내 물분자의 확산운동이 조직마다 서로 다를 뿐 아니라 병적인 조직에서는 그 정도가 변화한다는 원리를 이용하여 영상을 획득하며 조직의 확산정도는 현상확산계수(apparent diffusion coefficient, ADC)로 표시한다. 종양의 치료 반응 및 뇌경색 여부를 조기에 평가할 수 있다.¹⁴⁾ 확산텐서(diffusion tensor)영상을 이용하면 뇌백질의 3차원적 확산정보를 표시할 수 있기에 통상적인 MR영상으로는 알 수 없는 백질의 미세한 구조적 손상도 평가할 수 있다.

3. MR 분광법

MR 분광법은 인체의 대사물질을 분석할 수 있는 기법으로 물질의 성분 분석이나 분자구조 해석에 이용되어 왔는데 인체에서는 MR 영상에서 특정 복셀을 지정하면 그 복셀 속의 수소원자를 포함하는 분자들의 종류와 양을 스펙트럼 분석을 통해 알아낼 수 있다. 종양이나 대사성질환에서 특정 대사물질의 증감이 알려져 있다. N-아세틸아스파르트산(N-acetyl aspartate, NAA)은 신경 통합성(integrity)을 나타내며 따라서 신경손상을 초래하는 모든 질환에서 감소하며 콜린(choline)은 세포막의 통합성과 합성에 관계하여 세포막파괴, 종양, 신경아교증(gliosis) 등에서 증가한다(Fig. 3). MR분광법을 이용 각종 질병의 분자치료에 따른 대사 변화를 정량적으로 측정하거나 유전자발현 여부를 생체 영상화하려는 시도가 활발하다.¹⁵⁾

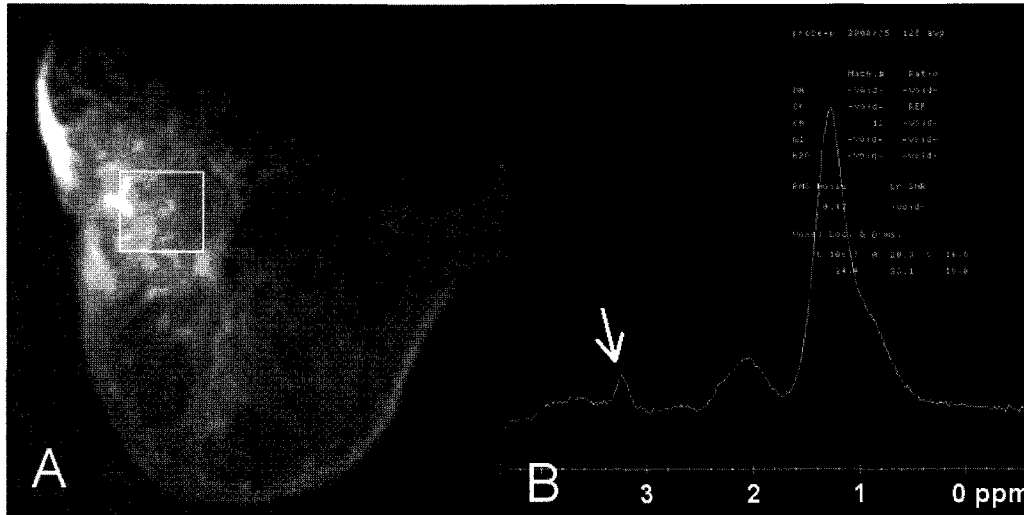


Fig 3. MR분광법을 이용한 유방암 항암치료 평가. 유방암 환자의 조영증강 MR영상(A)과 분광법(B) 사진으로 항암제 1회 치료 후 콜린(choline) 피크(화살표, B)가 보인다. 콜린피크는 고형종양의 항암 치료 후 자멸사(apoptosis) 정도를 반영한다.

결론

분자, 대사, 생리 정보와 구조 정보를 생체에서 동시에 제공할 수 있는 MR영상은 21세기에도 인간 질병의 조기 발견과 진단, 생물학적 이해, 치료제 개발 및 평가 연구 등에 중추적 역할을 할 것이다. 효소활성화 제제 등 새로운 MR 조영제 개발은 고해상도 기기와 새로운 영상 획득기법들의 개발과 합쳐져 이전에 불가능했던 세포와 조직의 새로운 분자 생물학적 정보를 생체에서 3차원 실시간으로 제공할 것이다. 분자 MR영상은 생물학, 의과학 연구방법의 새로운 패러다임으로 기초 분자의학의 연구 성과를 임상으로 옮기는데 가교 역할을 할 것이다.

핵심용어: 분자영상, 자기공명영상, 조영제

References

1. Lee JW, Moon WK, Weinmann HJ, Kim SJ, Kim JH, Park SH, et al. Contrast-enhanced MR imaging of postoperative scars and VX2 carcinoma in rabbits: comparison of macromolecular contrast agent and gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 2003;229:132-9.
2. Moon WK, Chang KH, Weinmann HJ, Koh YH, Im JG, Yeon KM, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of abscess and carcinoma in rabbits: comparison of gadopentetate dimeglumine and a macromolecular contrast agent. *Am J Roentgenol* 2000;174:1385-90.
3. Kim YH, Choi BI, Cho WH, Lim S, Moon WK, Han JK, et al. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of VX2 carcinomas after X-irradiation in rabbits: comparison of gadopentetate dimeglumine and a macromolecular contrast agent. *Invest Radiol* 2003;38:539-49.
4. Lewin M, Carlesso N, Tung CH. Tat peptide-derivatized magnetic

- nanoparticle allow in vivo tracking and recovery of progenitor cells. *Nat Biotechnol* 2000;18:410-4.
5. Matsumura A, Shibata Y, Nakagawa K, Nose T. MRI contrast enhancement by Gd-DTPA-mono-clonal antibody in 9L glioma rats. *Acta Neurochir Suppl* 1994;60:356-8.
6. Artemov D, Mori N, Ravi R, Bhujwala ZM. Magnetic resonance molecular imaging of the Her-2/neu receptor. *Cancer Res* 2003;63:2723-7.
7. Schellenberger EA, Bogdanov A Jr, Hogemann D, Tait J, Weissleder R, Josephson L. Annexin V-CLIO: a nanoparticle for detecting apoptosis by MRI. *Mol Imaging* 2002;1:102-7.
8. Weissleder R, Moore A, Mahmood U, Borhade R, Benveniste H, Chiocca EA, et al. In vivo magnetic resonance imaging of transgene expression. *Nat Med* 2000;6:351-5.
9. Kircher MF, Mahmood U, King RS, Weissleder R, Josephson L. A multimodal nanoparticle for preoperative magnetic resonance imaging and intraoperative optical brain tumor delineation. *Cancer Res* 2003;63:8122-5.
10. Moon WK, Lin Y, O'Loughlin T, Tang Y, Kim DE, Weissleder R, et al. Enhanced tumor detection using a folate receptor-targeted near-infrared fluorochrome conjugate. *Bioconjug Chem* 2003;14:539-45.
11. Meade TJ, Taylor AK, Bull SR. New magnetic resonance contrast agents as biochemical reporters. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13:597-602.
12. Perez JM, Josephson L, O'Loughlin T, Hogemann D, Weissleder R. Magnetic relaxation switches capable of sensing molecular interactions. *Nat Biotechnol* 2002;20:816-20.
13. Lee SC, Kim K, Kim J, Lee S, Yi JH, Kim WS, et al. One micrometer resolution NMR microscopy. *J Magn Reson* 2001;150:207-13.
14. Jennings D, Hatton BN, Guo J, Galons JP, Trouard TP, Raghunand N, et al. Early response of prostate carcinoma xenografts to docetaxel chemotherapy monitored with diffusion MRI. *Neoplasia* 2002;4:255-62.
15. Stegman L, Rehemtulla A, Beattie B. Noninvasive quantitation of cytosine deaminase transgene expression in human tumor xenografts with in vivo magnetic resonance spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:9821-6.