

뇌 신경물질 운반체 영상용 방사성의약품

울산대학교 의과대학 서울아산병원 핵의학과
오승준

Radiopharmaceuticals for Neurotransmitter Imaging

Seung Jun Oh, Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Neurotransmitter imaging with radiopharmaceuticals plays major role for understanding of neurological and psychiatric disorders such as Parkinson's disease and depression.

Radiopharmaceuticals for neurotransmitter imaging can be divided to dopamine transporter imaging radiopharmaceuticals and serotonin transporter imaging radiopharmaceuticals. Many kinds of new dopamine transporter imaging radiopharmaceuticals has a tropane ring and they showed different biological properties according to the substituted functional group on tropane ring. After the first clinical trials with [¹²³I]β-CIT, alkyl chain substituent introduced to tropane ring amine to decrease time for imaging acquisition and to increase selectivity. From these results, [¹²³I]PE2I, [¹⁸F]FE-CNT, [¹²³I]FP-CIT and [¹⁸F]FP-CIT were developed and they showed high uptake on the dopamine transporter rich regions and fast peak uptake equilibrium time within 4 hours after injection.

[¹¹C]McN 5652 was developed for serotonin transporter imaging but this compound showed slow kinetics and high background radioactivity. To overcome these problems, new diarylsulfide backbone derivatives such as ADAM, ODAM, AFM, and DASB were developed. In these candidates, [¹¹C]AFM and [¹¹C]DASB showed high binding affinity to serotonin transporter and fast in vivo kinetics.

This paper gives an overview of current status on dopamine and serotonin transporter imaging radiopharmaceuticals and the development of new lead compounds as potential radiopharmaceuticals by medicinal chemistry. (Nucl Med Mol Imaging 2007;41(2):118-131)

Key Words : PET, SPECT, radiopharmaceuticals, dopamine transporter, serotonin transporter

서 론

지난 수십 년 동안의 방사화학기술은 뇌의 다양한 신경 조직, 수용체 및 신경전달물질 운반체를 좀 더 높은 정밀도를 가지고 정량적으로 영상화하기 위하여 수많은 방사성의약품들이 개발되고, 전임상 및 임상시험을 통하여 평가되었으며, 이러한 방사성의약품 중에서 일부는 현재 임상에서 사용되고 있다.

이러한 뇌 질환 영상용 방사성의약품의 개발은 크게 두 가지로 구분이 가능한데 첫 번째는 뇌 수용체(brain receptor) 영상용 방사성의약품과 뇌 신경전달물질 운반체 (brain neurotransmitter) 영상용 방사성의약품으로 구분이 되며, 상기 방사성의약품의 개발 외에 뇌 혈류(brain perfusion), 뇌 기능(brain function), 또는 최근에 많은 관심을 가지는 알츠하이머병에 연관된 Aβ amyloid와 같은 특정 물질에 결합하는 정도를 영상화 하는 방사성의약품들이 개발되고 있다.

뇌 신경전달 물질 운반체는 크게 두 가지로 구분이 가능하다.¹⁾ 이들은 세포의 영역에서 신경 세포질(neuronal cytoplasm) 영역으로 신경전달물질을 운반하는 플라즈마 멤브레인(plasma membrane) 운반체와 세포질 영역에서 분비성 소포(secretory vesicle) 영역으로 신경전달물질을 운반하는 소포성 운반체(vesicular transporter)로 구분이 가능하다. 첫 번째로 플라즈마 멤브레인 운반체에는 도파민, 세로토닌,

• Received: 2007. 4. 13. • Accepted: 2007. 4. 18.

• Address for reprints: Seung Jun Oh, Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, #388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: 82-2-3010-4595, Fax: 82-2-3010-4588
E-mail: sjoh@amc.seoul.kr

※ 이 연구는 과학기술부 실시간 분자영상연구개발사업 및 보건 의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임. (과제고유번호: A062254)

노르에피네프린 운반체가 해당되고, 두 번째로 소포성 운반체 (vesicular transporter)의 경우 소포성 모노아민 운반체 (vesicular monoamine transporter)와 소포성 아세틸콜린 운반체 (vesicular acetylcholine transporter)의 두 가지로 구분이 가능하다.

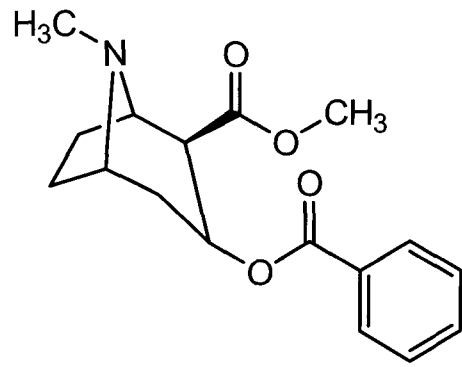
수십 년 동안 많은 방사화학자들은 1) 해당 신경전달물질 운반체에 대한 높은 선택성, 2) 낮은 배후방사능, 3) 빠른 최대 섭취 평형 시간, 4) 낮은 대사율, 5) 낮은 비율의 대사체의 뇌 영역에의 재흡수 등의 이상적인 특성을 가지는 뇌신경전달 물질 운반체 영상용 방사성의약품의 개발을 위하여 수많은 방사성의약품을 개발하였으나 아직까지도 상기의 이상적인 특성을 모두 가지고 있는 방사성의약품은 없다.

본 중설의 목적은 신경전달물질 운반체 영상용 방사성의약품의 개발 및 평가에 관한 사항을 목적으로 두고 있으며, 좀 더 세분하여 현재까지 개발되고 평가되어진 도파민 운반체 영상용 방사성의약품과 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품의 개발경위, 합성 및 생물학적 평가에 관하여 비교 및 평가할 것이다.

1. 도파민 운반체 영상용 방사성의약품 (Dopamine transporter imaging radiopharmaceuticals)

도파민 운반체의 경우 정확한 X-ray 결정 구조 등이 아직 밝혀지지 않는 한 도파민 운반체는 20에서 24개의 아미노산으로 이루어진 단백질로서 뇌의 선조체 (striatum)에 가장 많이 분포하고 있고, 그 외에 시상하부 (hypothalamus) 및 해마 (hippocampus) 등에 낮게 분포하고 있다.^{1,2)}

현재까지도 정확한 구조가 밝혀지지 않은 상태이지만 아



Cocaine

Fig. 1. 코카인의 화학구조.

마도 방사화학자들에 의해 가장 많은 뇌 연구가 이루어진 분야가 도파민 운반체 영상용 방사성의약품의 개발 분야일 것이다. 그 이유는 코카인이 도파민 운반체에 특이적 결합을 한다는 특성이 알려진 1980년대 이후 코카인을 선도물질로 하여 수많은 종류의 코카인 유도체가 도파민 운반체 영상용 방사성의약품으로 개발이 되었으며,^{3,4)} 현재에도 지속적으로 새로운 도파민 운반체 영상용 방사성의약품 및 합성 경로 개선에 대한 결과 등에 대하여 문헌발표가 이루어지고 있다.

이러한 도파민 운반체 영상용 방사성의약품 개발의 가장 큰 목표는 파킨슨씨병의 조기진단이다. 즉, 파킨슨씨병의 가장 큰 특징인 도파민 운반체 밀도 감소를 정확하게 영상화할 수 있다면 파킨슨씨병의 초기상태에서 정확한 진단과 더불어 치료효과의 확인 등 파킨슨씨병의 치료에 많은 도움이

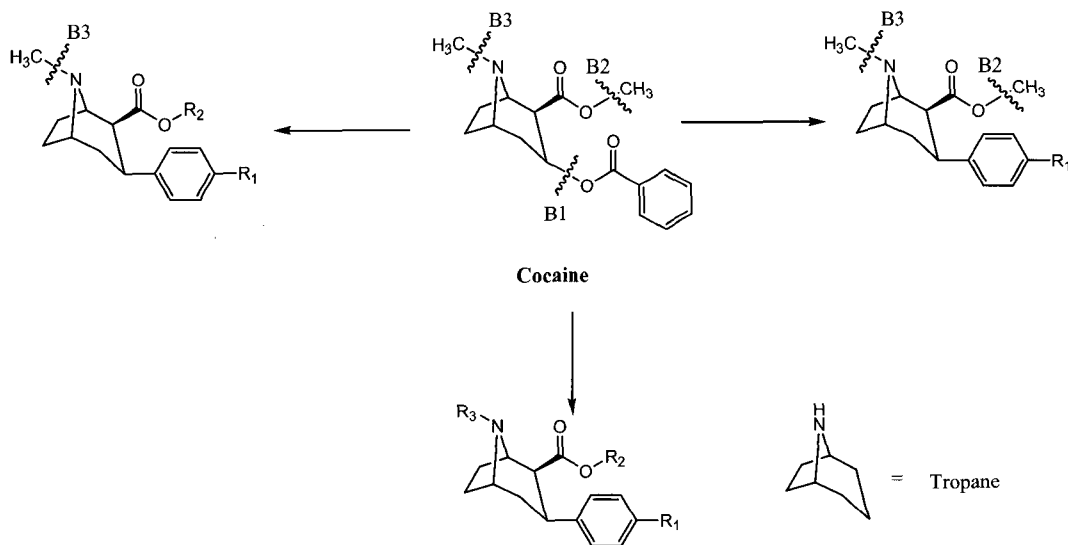


Fig. 2. 새로운 도파민 운반체 영상용 방사성의약품 개발을 위한 화학적 수정.

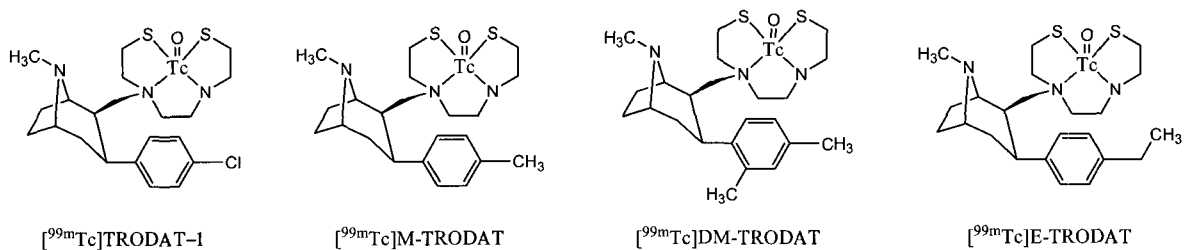


Fig. 3. $[^{99m}\text{Tc}]$ TRODAT-1 및 유도체.

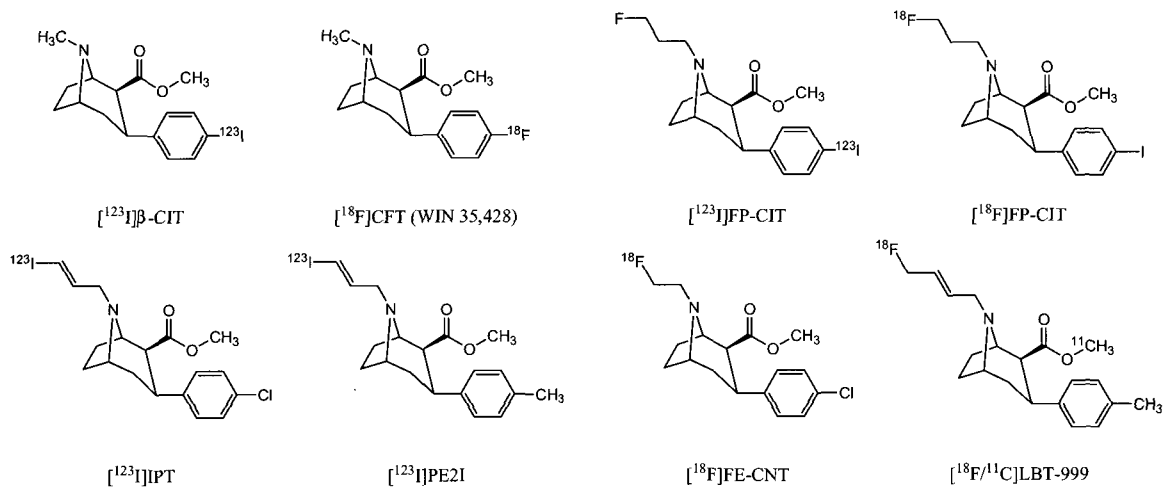


Fig. 4. 트로판 고리에 기반을 두고 개발된 도파민 운반체 영상용 방사성의약품.

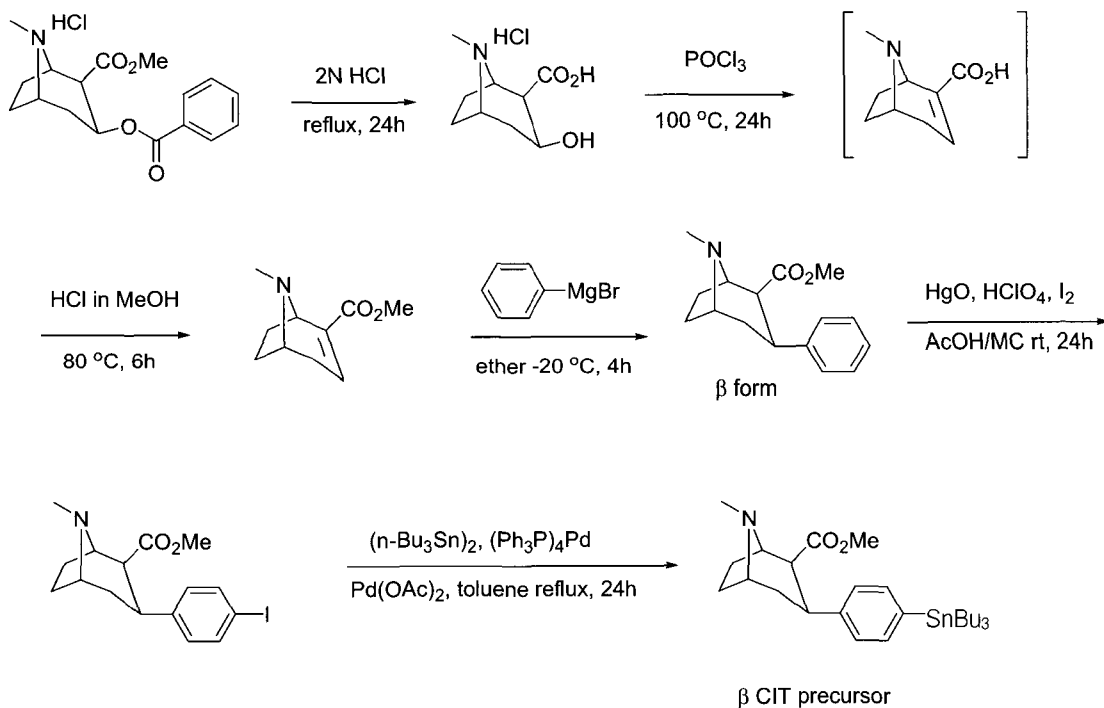


Fig. 5. β-CIT 전구체 합성과정.

되기 때문이다.^{2,4)}

코카인은 뇌의 도파민 운반체에 매우 높은 친화도를 보인다는 것이 알려진 이후 다양한 방법으로 구조변경이 이루어졌다.³⁾ 다음의 Fig. 1에 코카인의 화학적 구조가 있다.

코카인은 체내 투여 후 빠른 대사과정을 거치므로 [¹¹C]코카인의 연구결과에서 도파민 운반체 영상용 방사성의약품으로의 사용을 위해서는 화학구조의 변경이 필요하였다. 이러한 화학구조의 변경은 크게 세 곳의 변경을 통하여 이루어졌다.³⁾ Fig. 1과 2의 코카인의 화학 구조에서 보면 B1, B2, B3의 세 곳의 화학결합이 있으며, 이러한 세 곳의 화학결합을 변경하여 새로운 도파민 운반체 영상용 방사성의약품의 개발이 이루어졌다. 첫 번째로 B1의 위치에 대하여 코카인의 에스테르 작용기 대신에 다음의 Fig. 2와 같이 페닐 고리가 트로판 고리에 직접 결합된 형태로 화학구조의 변경이 이루어짐으로서 체내 투여 후 에스테르 그룹의 가수분해에 의하여 빠르게 도파민 운반체에 대한 친화도를 소실하는 문제점을 해결하였으며, 또한 *in vitro* 친화도 실험에서도 도파민 운반체에 대한 친화도를 향상시키는 결과를 얻었다. 또한 R1의 위치의 페닐 고리에 다양한 할로겐 (halogen) 원자를 도입하여 친지방성(lipophilicity)의 조절 및 [¹²³I]요오드와 같은 방사성요오드 및 [⁷⁶Br]브롬 등의 도입을 위한 위치로도 사용되었다.^{5,6)}

두 번째로 B2 위치에 대한 개선은 다음과 같다. B1 위치를 개선한 도파민 운반체 영상용 방사성의약품이 인체에 투여될 경우 혈액 내에서 가장 먼저 대사가 이루어지는 부분이 B2 위치이다. 즉, B2 위치의 에스테르 작용기가 대사가 이루어져 카르복실산(carboxylic acid) 작용기로 변경되며, 이러한 카르복실산 대사체는 최초 투여된 도파민 운반체에 비하여 높은 극성을 가지므로 뇌에 다시 재흡수되는 비율은 적으나 원하지 않는 많은 대사체를 양산할 수 있는 특징을 가지고 있다. 따라서 B2 위치를 개선한 일부 도파민 운반체 영상용 방사성의약품, 특히 B2 위치의 메틸 에스테르의 메틸 작용기에 [¹¹C]탄소를 표지한 방사성의약품이 개발되었으나 체내 실험결과는 이상적이지는 못하였다.⁷⁾ 양전자방출 단층촬영을 위한 [¹¹C]탄소 대신에 B2 위치의 에스테르 작용기를 없애고 여기에 ^{99m}Tc-테크네튬의 표지를 위한 N₂S₂ 리간드를 트로판 고리에 직접 결합한 [^{99m}Tc]TRODAT-1이 개발되었다. [^{99m}Tc]TRODAT-1은 B3 위치의 가수분해를 방지하기 위하여 페닐 에스테르에서 페닐 고리를 트로판 고리에 직접 결합한 것과 같이 가수분해에 의한 화합물의 분해를 방지하기 위하여 [^{99m}Tc]-N₂S₂ 리간드를 직접 트로판 고리에 결합함으로써 체내에서 [^{99m}Tc]-N₂S₂ 리간드의 높은 안정성을 확보할 수 있었다. 다음의 Fig. 3에 [^{99m}Tc]TRODAT-1

및 유도체 화합물이 있다.^{8,9)}

B2 위치의 경우 [^{99m}Tc]TRODAT-1을 제외하고는 대부분의 도파민 운반체 영상용 방사성의약품의 경우 B2 위치의 에스테르 작용기는 변형을 하지 않고 대신에 B3 위치에 대해 많은 변화가 이루어졌고, 다양한 도파민 운반체 영상용 방사성의약품들이 개발되었다. 코카인과 같은 메틸기를 유지하면서 페닐 고리의 할로겐 원자만을 변형한 β -CIT, CFT (WIN 35,428) 등이 개발되었고,^{5),6)} 트로판 고리의 아민에 플루오르 프로필 또는 플루오르 에틸 작용기를 도입한 FP-CIT 및 FE-CIT가 개발되었으며, 또는 트로판 고리의 아민에 요오도 프로필렌을 도입한 PE2I 또는 IPT 등의 후보물질들이 개발되었다.¹⁰⁻¹⁵⁾ 최근에는 트로판 고리의 아민에 부틸렌 작용기를 도입한 LBT-999라는 후보물질이 개발되었으며, 이 화합물의 경우 현재까지 알려진 도파민 운반체 영상용 방사성의약품 후보물질 중에서 가장 빠른 약리학적 특성을 보여주었다. 다음의 Fig. 4에 상기 화합물들의 화학 구조가 있다.¹⁶⁻¹⁹⁾

이러한 후보물질 중에서 다양한 임상시험을 통하여 [¹²³I]FP-CIT는 이미 유럽지역에서 상업화가 되어 사용되고 있으며, [¹²³I]FP-CIT 외에도 [¹²³I] β -CIT, [¹²³I]altropane, [¹⁸F]FP-CIT는 현재 임상시험 중에 있다.

1) 합성

도파민 운반체 영상용 방사성의약품의 합성은 전구체 합성과 방사성동위원소 표지로 이루어진다. 전구체 합성의 경우 Fig. 4에서 볼 수 있듯이 코카인과 유사한 화학구조로 인하여 천연에서 얻은 코카인을 출발물질로 이용하여 전구체 합성을 실시한다. 다음의 Fig. 5에 β -CIT의 전구체 합성 과정이 있다. β -CIT를 예로 제시한 것은 β -CIT 자체도 도파민 운반체 영상용 방사성의약품으로 방사성동위원소 표지 후 사용이 가능하지만 β -CIT를 출발물질로 이용하여 다양한 도파민 운반체 합성용 전구체를 합성이 가능하기 때문이다. Fig. 4에서 볼 수 있듯이 합성의 첫 단계이면서 거의 모든 트로판 고리를 가지는 도파민 운반체 영상용 방사성의약품을 합성하기 위한 공통과정은 체내에서 가수분해를 방지하기 위하여 트로판 고리에 페닐 작용기를 결합하는 것으로 시작되며, 이 후 목적하는 화합물의 종류에 따라 합성과정은 변하게 된다.

두 번째로 방사성동위원소의 표지는 [¹²³I]요오드, [¹¹C]탄소 및 [¹⁸F]불소의 세 가지 방사성동위원소가 주로 도파민 운반체 영상용 방사성의약품의 개발에 사용되었다. β -CIT, IPT, PE2I, FP-CIT 등과 같이 화합물 내에 요오드를 함유하는 후보물질에 대해 [¹²³I]요오드를 표지하는 방법은 페닐 고리

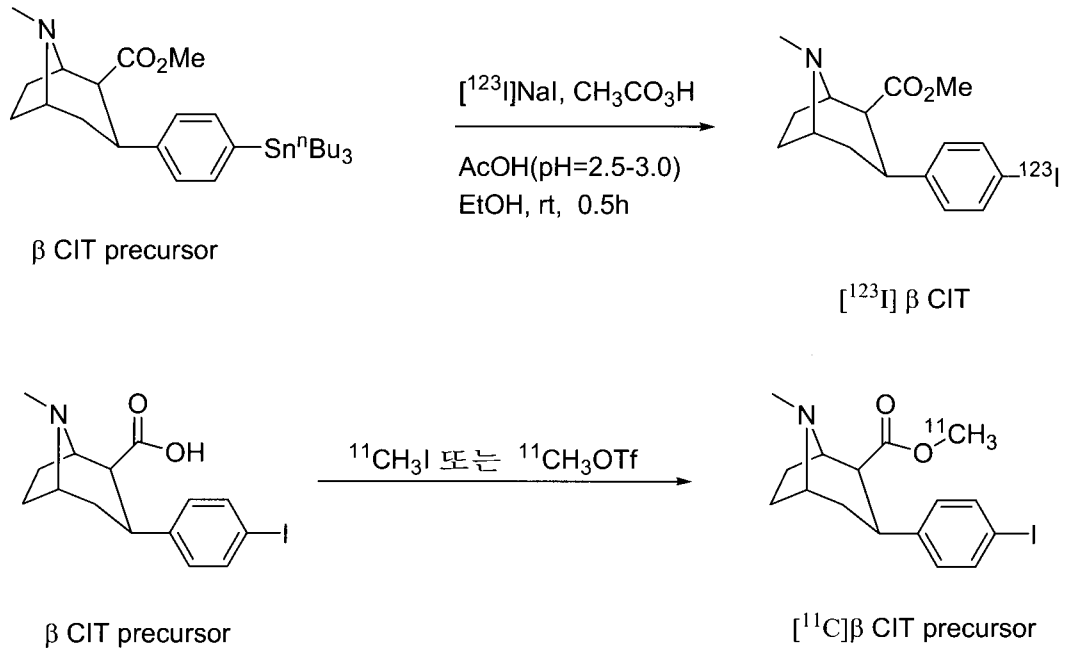


Fig. 6. ^{123}I 및 ^{11}C 표지과정.

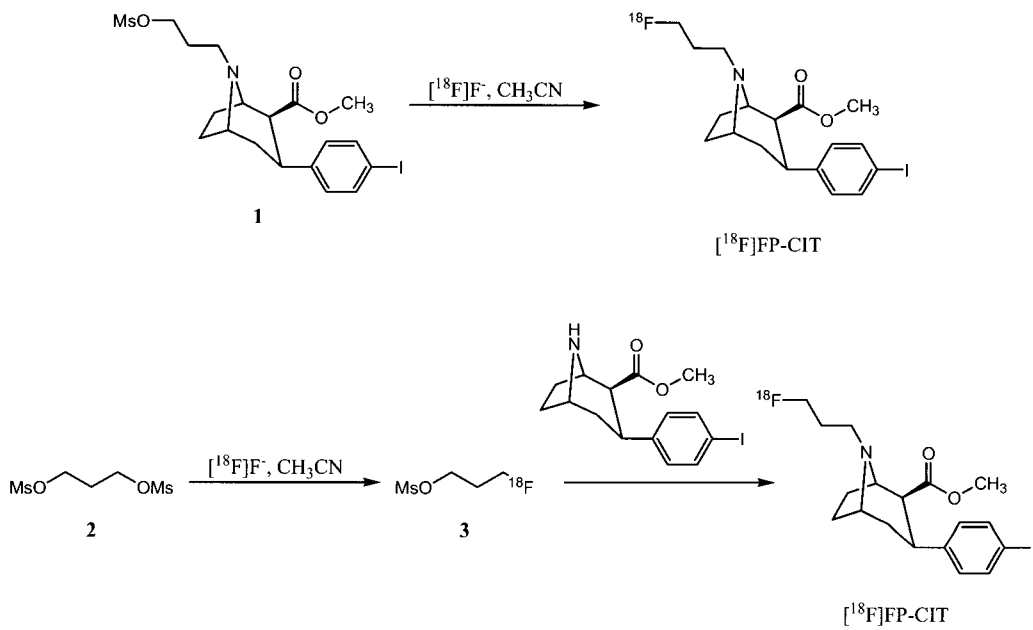


Fig. 7. ^{18}F -FP-CIT의 합성과정.

의 ^{123}I 요오드가 표지될 위치에 트리부틸틴(tributyltin) 작용기를 도입한 전구체를 합성 한 후 산화반응에 의하여 ^{123}I 요오드를 도입 후 Sep-Pak 또는 HPLC를 이용하여 정제 후 목적하는 ^{123}I 요오드 표지 방사성의약품을 얻는다.⁵⁾ 다음의 Fig. 6에 ^{123}I - β -CIT의 합성과정이다.⁵⁾

두 번째로 ^{11}C 탄소의 표지법은 Fig. 2의 B2위치에 에스테르 작용기에 카르복실산 전구체로부터 ^{11}C CH_3I 또는 ^{11}C CH_3OTf 를 이용하여 알킬화 반응으로 ^{11}C 탄소의 표지가 이루어진다. 다음 Fig. 6과 같이 카르복실산 전구체에 ^{11}C CH_3I 또는 ^{11}C CH_3OTf 를 이용하여 알킬화 반응과정

을 통하여 [^{11}C]탄소의 표지반응이 이루어지는 과정을 제시하였다.

마지막으로 [^{18}F]불소의 표지는 [^{123}I]요오드 또는 [^{11}C]탄소 보다는 복잡한 과정을 거친다. [^{18}F]불소표지 도파민 운반체 영상용 방사성의약품은 양전자 방출단층촬영이 가능하므로 좀더 우수한 영상을 얻는 장점이 있으며, 110분의 반감기로 인하여 한번 방사성의약품의 생산을 통하여 여러 명의 환자에 대하여 영상을 얻을 수 있으며, [^{11}C]탄소로 표지된 방사성의약품 보다는 주사 후 오랜 시간 동안 영상을 얻을 수 있는 장점이 있으나 [^{123}I]요오드 또는 [^{11}C]탄소 표지에 비해 수율이 매우 낮은 단점이 있다.

[^{18}F]불소 표지의 예로서 [^{18}F]FP-CIT의 사례를 들면 [^{18}F]FP-CIT의 경우에는 두 가지의 합성방법으로 방사성의약품의 생산이 가능하다.^{20,21)} 다음의 Fig. 에 [^{18}F]FP-CIT의 합성방법이 있다. 한 단계 반응의 경우 Fig. 7의 화합물 1과 같이 최종 목표 산물과 매우 유사한 화학구조를 가지지만 [^{18}F]불소가 표지되는 위치에 이탈기 (leaving group)을 가지고 있고 이 장소에 [^{18}F]불소만을 표지하여 정제 후 순수한 도파민 운반체 영상용 방사성의약품을 얻으며, 이와 달리 2-3단계 합성법을 거치는 방사성의약품의 경우 특성의 전구물질에 먼저 [^{18}F]불소를 표지 후 [^{18}F]불소가 표지된 전구물질과 트로판 고리화합물등이 다시 알킬화 반응을 통하여 최종적으로 정제된 도파민 운반체 영상용 방사성의약품을 얻는다.

한 단계 반응의 경우 메실레이트(mesyate) 이탈기 (leaving group)를 가진 전구체 (1)에 대하여 사이클로트론에서 산소-18 표지 물을 이용하여 [^{18}F]불소를 생산한 후 이온교환수지 컬럼을 이용하여 산소-18 표지물을 제거하고 순수한 [^{18}F]불소만을 얻어낸다. [^{18}F]불소만을 이온교환 컬럼으로부터 용출 후 완전히 건조시킨 후 [^{18}F]불소화 반응은 전구체(1) 소량을 비양성자성 용매에 용해시키고 [^{18}F]불소와 반응하여 [^{18}F]FP-CIT를 얻는다. 한 단계 합성법의 경우 [^{18}F]불소 표지과정 한 단계만으로 [^{18}F]FP-CIT를 얻을 수 있다는 장점이 있으나 합성 후 방사화학적 수율이 < 1% 정도로 매우 낮고, 고압액상크로마토그래피를 이용하여 정제를 할 경우 미반응 전구체(1)가 최종 [^{18}F]FP-CIT에 섞일 가능성이 있으므로 정제 후 얻어진 [^{18}F]FP-CIT의 비방사능이 낮아질 가능성이 있는 것 또한 한 단계 합성법의 단점이다. 두 단계 반응의 경우 [^{18}F]불소를 표지할 수 있는 이탈기를 가진 전구물질(2)에 먼저 [^{18}F]불소화 반응을 실시 후 얻어진 1-[^{18}F]플루오로-3-메실프로판 (3)과 nor- β -CIT와 알킬화 반응을 통하여 최종적으로 [^{18}F]FP-CIT를 얻는다. 그러나 nor- β -CIT의 트로판 고리와 같은 알칼로이드 화합

물들의 경우 낮은 반응성으로 인하여 전구물질 (2)에 [^{18}F]불소화 반응의 수율이 높아도 [^{18}F]3과 β -CIT 사이의 알킬화 반응 수율이 매우 낮음으로써 30분 이상 150°C 정도의 고온으로 가열을 하여도 전체적인 방사화학적 수율은 < 5% 정도로 매우 낮은 방사화학적 수율을 얻는다. 이러한 낮은 방사화학적 수율은 [^{18}F]FP-CIT 뿐만 아니라 Fig. 에 있는 [^{18}F]LBT-999 및 [^{18}F]FE-CNT에 대하여서도 동일하게 매우 낮은 방사화학적 수율을 얻었다.^{13,19)}

그러나 최근에 발표된 문헌에 의하면 [^{18}F]FP-CIT의 수율은 기존의 아세토니트릴과 같은 비양성자성 용매에 비하여 양성자성 용매를 사용하여 합성할 경우 40-50% 정도의 방사화학적 수율을 얻음으로서 기존 결과대비 5-30배 이상 향상된 방사화학적 수율 상승 결과를 얻었으며, 자동화 장비를 사용한 자동화 합성 역시 40% 이상의 방사화학적 수율을 얻었다.²²⁾ 그러나 이 양성자성 용매를 사용한 [^{18}F]FP-CIT의 합성방법 역시 기존의 [^{18}F]불소 합성 반응에서 사용되는 이온교환 수지 컬럼과 카보네이트 이온을 이용한 산소-18 표지 물의 제거방법을 사용하지 못하고 산소-18 표지물을 농축하지 않고 반응기에서 전량을 건조시킴으로서 건조시간이 많이 소요되는 단점을 보임에 따라 추후 해결하여야 할 과제로 남아있다.

2) 생물학적 평가

도파민 운반체 영상용 방사성의약품 중에서 가장 먼저 동물 및 인체에 대한 연구가 이루어진 방사성의약품은 [^{11}C]nomifensin이다.²³⁾ 그러나 [^{11}C]nomifensin의 경우 도파민 운반체에 대한 낮은 친화도로 인하여 Fig. 4와 같은 페닐 트로판 고리를 가지고 있는 많은 화합물들이 개발되었으며, 이들 화합물 중에서 인체에 대하여 연구가 이루어진 화합물이 [^{123}I] β -CIT와 [^{11}C]CFT이다.^{5,6)}

두 가지 방사성의약품 모두 도파민 운반체에 대한 선택성의 장점을 가지고 있었으나 가장 큰 단점은 매우 느린 약리학적 특성이었다. [$^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$]CFT의 경우 주사 후 3-4시간이 경과하여야지만 최고 섭취 평형(peak uptake equilibrium) 상태에 이르므로 반감기가 20분 및 110분인 [^{11}C]탄소 및 [^{18}F]불소의 특성을 고려하면 완전한 섭취가 이루어진 상태의 도파민 운반체의 영상을 얻는 것은 불가능하였다. [^{123}I] β -CIT의 경우에는 주사 후 15-20시간이 경과하여야지만 최고 섭취 평형상태에 이르게 되어 [^{123}I] β -CIT 주사 후 다음날 영상을 얻어야 하는 불편함이 있었다. 또한 [^{123}I] β -CIT는 선조체 영역의 도파민 운반체에 대한 선택성 뿐만 아니라 중뇌 영역의 세로토닌 운반체에도 높은 친화도를 보임에 따라 영상 해석 등에 문제점이 있다는 연구 결과가 발표되었다.¹⁾

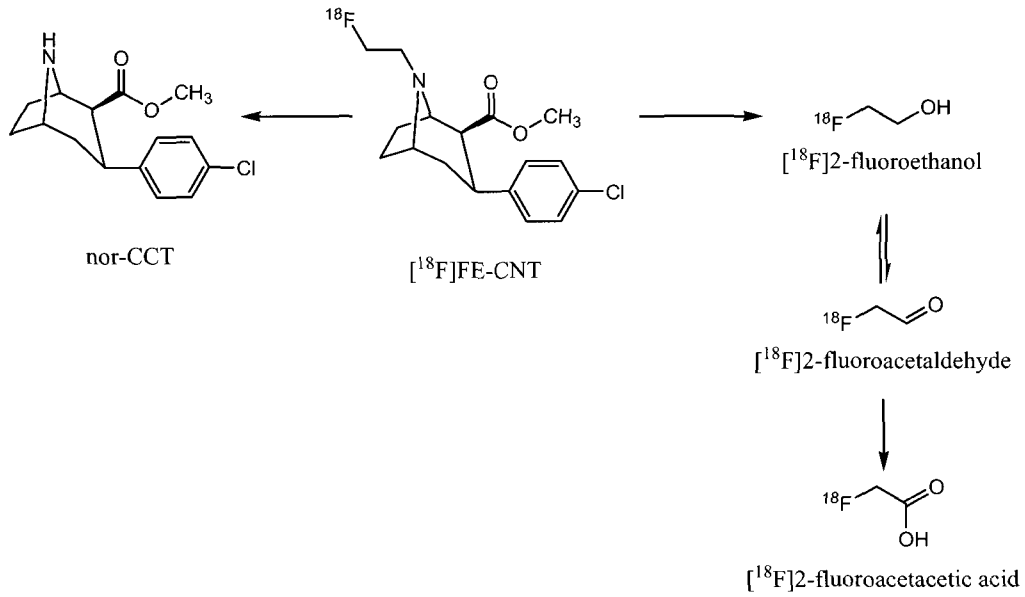


Fig. 8. $[^{18}\text{F}]$ FE-CNT의 예상되는 대사과정.

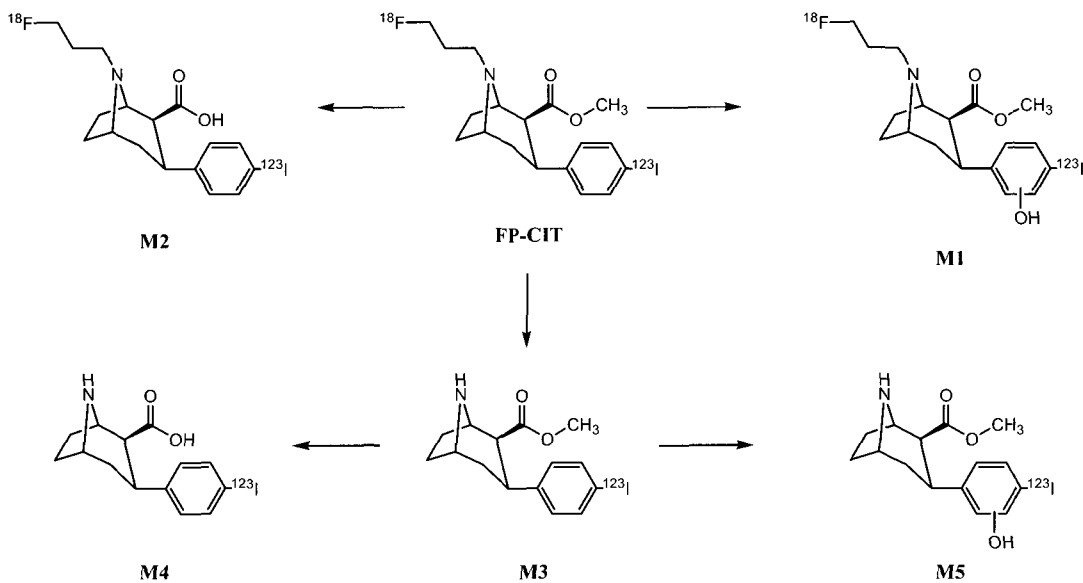


Fig. 9. $[^{123}\text{I}]$ 및 $[^{18}\text{F}]$ FP-CIT의 예상되는 대사과정.

$[^{123}\text{I}]\beta$ -CIT, $[^{11}\text{C}/^{18}\text{F}]$ CFT의 공통점은 모두 트로판 고리의 모노아민에 메틸 작용기만 결합되어 있는 형태이다. 이와 달리 FP-CIT 또는 IPT등은 트로판 고리의 모노아민에 프로필 또는 프로필렌등이 결합되어 β -CIT나 CFT의 메틸 작용기에 비해 탄소수가 많은 알킬 치환체를 도입함으로써 화합물의 친지방성 특성을 조절하여 최고 섭취 평형에 이르는 시간의 단축 등 화합물의 약리학적 특성을 개선하였다. 따라서 $[^{123}\text{I}]$ IPT를 이용한 도파민 운반체 영상용 방사성의약품 연구의 경우 기존의 $[^{123}\text{I}]\beta$ -CIT에 비해서는 상당히

빠른 주사 후 4시간 이상이 경과 후 영상을 얻을 수 있는 장점이 있었다.

이 후 주사 후 좀 더 빠른 시간 내에 최고 섭취 평형을 얻고 더불어 대사체가 뇌 영역으로 재흡수 되는 것을 방지하기 위하여 $[^{123}\text{I}]$ PE2I 및 $[^{18}\text{F}]$ FE-CNT와 같은 새로운 도파민 운반체 영상용 방사성의약품이 개발되었다.^{12,14)} 상기 두 종류 방사성의약품은 동물 및 인체에 대한 연구에서 주사 후 70분-240분 이내에 도파민 운반체의 영상화가 가능한 장점을 보였으나 기존의 β -CIT나 CFT와 비교하여 친지방성 특성

이 증가함에 따라 방사성동위원소 표지 친지방성 대사체의 생성이 증가하기도 하였으며, 이러한 대사체가 다시 뇌 영역으로 재섭취 되는 단점을 확인할 수 있었다. 이러한 대사체의 재섭취는 다음의 Fig. 에 있는 [^{18}F]FE-CNT로부터 대사된 [^{18}F]2-fluoroacetic acid가 뇌로 재섭취되어 발생하는 것으로 주사 후 시간이 경과하여도 배후방사능이 감소하지 않은 거나 오히려 증가하는 문제점이 발견되었다. 이러한 대사체 재섭취의 문제점은 [^{123}I]PE2I에서도 발견되었다.¹³⁾

[^{123}I]FP-CIT는 가장 많은 임상연구가 이루어진 방사성의약품 중의 하나로 현재 유럽에서 Datscan 이라는 상품명으로 상업화되어 사용되고 있다. FP-CIT는 도파민 운반체 영상용 방사성의약품으로 개발된 수많은 후보물질 중에서 in vitro 실험에서 매우 높은 도파민 운반체에 친화도를 보였으며 ($K_i = 3.50 \pm 0.39 \text{ nM}$), 다른 후보물질에 비해 빠른 약리학적 특성으로 인하여 주사 후 70-240분 이내에 영상화가 가능한 장점을 가지고 있다.^{24,25)} [^{123}I]FP-CIT는 [^{18}F]FP-CIT와 주사 후 체내에서 동일한 대사과정을 거치지만 생성되는 방사성동위원소 표지 대사체는 전혀 다른 결과를 얻었다. 다음의 Fig. 에 랫트에게 방사성동위원소가 표지되지 않은 FP-CIT를 주사 후 얻은 혈장, 간, 뇌 조직으로부터 얻은 대사체를 분석하여 가정한 FP-CIT 대사경로 과정이 있다.²⁶⁾

Fig. 에서 볼 수 있듯이 FP-CIT는 M1으로 대사되어 페닐 고리의 산화에 의한 대사체가 발생할 경우 [^{123}I]요오드 또는 [^{18}F]불소가 표지된 방사성동위원소 표지 대사체가 생성되며, 이 대사체의 일부는 다시 뇌로 재흡수되는 결과를 얻었다.²⁶⁾ 그러나 재흡수율은 < 5% 이내로 영상의 분석 또는 영상에 큰 영향을 미치지 않은 결과를 얻었다. 이와 달리 M2 역시 [^{123}I]요오드 또는 [^{18}F]불소가 표지된 방사성동위원소 표지 대사체가 생성되지만 에스테르 작용기의 가수분해로 발생하는 카르복실산 대사체의 경우 높은 극성으로 인하여 뇌로 재흡수가 발생하는 경우는 거의 없다.

M1 또는 M2와 달리 M3, 4 및 5는 트로판 고리의 아민의 플루오로 프로필 작용기가 제거된 대사체 들이다. 즉, [^{18}F]FP-CIT의 경우 [^{123}I]FP-CIT와 동일하게 M3, 4 및 5가 생성되지만 방사성동위원소가 표지되지 않았으므로 뇌로 재흡수가 되더라도 [^{18}F]FP-CIT의 영상에 영향을 미치지 않는다.²⁶⁾ 그러나 [^{123}I]요오드 표지 M3, 4 및 5는 세로토닌 운반체에 대하여 높은 친화도를 가지므로 [^{123}I]M3, 4 및 5는 [^{123}I]FP-CIT에 대한 도파민 운반체에 대한 영상과 더불어 세로토닌 운반체에 대한 영상을 동시에 제공하는 단점을 보여주었다. 이러한 결과는 FP-CIT의 에스테르 작용기에 [^{11}C]탄소를 표지하여 이용한 실험에서도 동일한 결과를 얻었다.¹¹⁾ 즉, [^{123}I]M3와 같이 방사성동위원소가 표지된

[^{11}C]M3이 생성되며, 이 [^{11}C]M3은 시상(thalamus)에도 높은 섭취를 보임에 따라 시상대비 소뇌의 비율이 주사 후 60분에 2-3에 이를 정도로 높은 세로토닌 운반체에 대한 섭취를 확인할 수 있었다.¹¹⁾

최근 LBT-999라는 새로운 도파민 운반체 영상용 방사성의약품이 개발되고 연구되고 있다. 이 LBT-999라는 후보물질은 FP-CIT 보다도 빠른 체내 약리학적 특성으로 인하여 주사 후 60분 이내에 도파민 운반체의 영상화가 가능하여 기존의 도파민 운반체 영상용 방사성의약품에 비하여 많은 장점을 가지는 후보물질로서 LBT-999의 화학구조가 Fig. 4에 있다. LBT-999는 [^{11}C]탄소와 [^{18}F]불소의 두 가지 방사성동위원소로 표지되어 연구가 이루어졌다. 그러나 이 LBT-999 역시 [^{18}F]불소로 표지된 [^{18}F]LBT-999의 경우 [^{18}F]불소가 표지된 대사체가 뇌로 재흡수되어 배후방사능을 증가시키는 결과를 얻었으며, [^{11}C]LBT-999의 경우에는 [^{11}C]탄소의 짧은 반감기로 인한 단점을 확인할 수 있었다.¹⁶⁻¹⁹⁾

2. 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품(Serotonin transporter imaging radiopharmaceuticals)

세로토닌 운반체는 도파민의 농도를 조절하는 도파민 운반체와 같이 세로토닌이라는 신경전달 물질의 농도를 조절하는 역할을 하는 단백질로서 현재 임상에서 사용되고 있는 항우울제의 작용기전의 목표가 되는 단백질이다. 따라서 방사성의약품을 이용한 세로토닌 운반체의 영상화는 건강한 또는 우울증과 같은 세로토닌 운반체의 밀도와 연관된 질병을 가진 환자들의 세로토닌 운반체 기능을 평가하는데 중요한 영상 정보를 제공할 수 있다.²⁷⁾

사람의 뇌에서 세로토닌 운반체는 중뇌(midbrain) 영역에서 가장 높은 밀도를 가지고 있으며, 중뇌 영역 외에 시상(thalamus), 시상하부(hypothalamus) 및 선조체(striatum) 영역에 높은 밀도로 분포되어 있다. 다음으로 세로토닌 운반체의 밀도가 높은 영역은 해마(hippocampus)등을 포함하는 대뇌 변연계(limbic system) 이며, 다음으로 신피질(neocortex) 영역이 낮은 세로토닌 운반체의 밀도를 가지고 있으며, 가장 낮은 밀도를 가지는 영역은 소뇌(cerebellum) 영역이다.²⁷⁾

이러한 뇌의 여러 영역에 분포하는 세로토닌 운반체의 영상화를 위하여 다양한 종류의 방사성의약품들이 개발되었으며, 이들은 [^{11}C]cyanoimipramine²⁸⁾, [^{11}C]sertraline²⁹⁾, [^{11}C]dapoxetine³⁰⁾, [^{11}C]fluoxetine³¹⁾, [^{11}C]citalopram³²⁾, [^{11}C]cis-DDPI³³⁾, [^{11}C]LY257327³⁴⁾, [^{11}C]venlafaxine³⁵⁾, [^{11}C]nor- β -CIT³⁶⁾와 [^{123}I]iodine³⁷⁾ 및 [^{76}Br]bromine³⁸⁾ 등으

로 표지된 nitroquipazine 유도체들이 있다. 그러나 이들은 대부분이 합성 및 세로토닌 운반체에 대한 *in vitro* 친화도 측정실험만을 하였으며, 인체에 대하여 임상시험이 진행된 방사성의약품은 아니며, 낮은 세로토닌 운반체에 대한 친화도 및 체내에서 느린 약리학적 특성 및 높은 배후방사능 등의 단점으로 인하여 더 이상의 연구가 진행되지는 못하였다.

비록 양전자방출단층촬영용 방사성의약품은 아니지만 인체에 대하여 많은 연구가 이루어진 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품으로서 ^{123}I - β -CIT를 들 수 있다. ^{123}I - β -CIT는 도파민운반체 영상용 방사성의약품으로 개발되고 국내에서도 임상에서 사용되었으나 도파민 운반체 외에 세로토닌 운반체에도 높은 친화도를 보임에 따라 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품으로 많은 임상연구가 이루어 졌다. 그러나 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품으로서 ^{123}I - β -CIT의 가장 큰 단점은 상지에서 기술된 세로토닌 운반체가 존재하는 뇌의 많은 영역 중에서 단지 중뇌 영역에만 높은 섭취를 보임에 따라 ^{123}I - β -CIT를 이용하여 뇌의 전체 세로토닌 운반체의 정확한 밀도 측정이 용이하지 않은 임상 결과들이 발표되었다.²⁷⁾

이후 1990년대 후반부터 최근까지 개발된 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품은 크게 두 가지 종류로 구분 가능 하다. 첫 번째는 삼환고리(tricyclic functional group)를 가지고 있는 ^{18}F Paroxetine 및 ^{11}C McN5652등이며,^{39,40)} 두 번째는 다이아릴설파이드(diarylsulfide) 계열의 후보물질들이 개발되고 임상시험이 이루어졌다.

첫 번째로 삼환고리 작용기를 포함하는 화합물중 가장 많은 연구가 이루어진 것이 ^{11}C McN 5652이다. 그러나 ^{11}C McN 5652는 다음의 이유로 초기단계의 임상시험 후 더 이상의 연구가 이루어지지 못하였다. 1) ^{11}C McN 5652의 뇌에서의 섭취가 완전한 평형에 이루기까지 많은 시간이 소요되며, 적어도 2시간까지의 시간이 요구되지만 반감기가 20분이라는 ^{11}C 탄소의 특성으로 인하여 충분히 오랜 시간 동안 영상획득이 불가능하며, 2) 세로토닌 운반체가 낮은 영역의 경우 비특이적 방사성의약품의 높은 섭취로 인하여 세로토닌 운반체 밀도의 정확한 평가가 용이하지 않으며, 3) 매우 높은 혈장 단백질 결합율을 가지는 등의 세 가지가 주로 단점으로 언급이 되었다. ^{18}F Paroxetine과 ^{11}C McN 5652의 화학구조가 Fig. 10에 있다.^{27,39,40)}

이 후 다이아릴설파이드 계열의 많은 후보물질들이 개발되었다. 다이아릴설파이드는 중간의 황원자(S)를 중심으로 양쪽으로 두 개의 페닐(phenyl) 작용기가 있는 것으로서 아래 Fig. 11의 5-chloro-2-((2-(2-dimethylamino)methyl)phenylthio)benzyl alcohol (403U76; $K_i=2.1\text{nM}$)이라는 약

물에 근거한 것으로서 화합물을 구성하는 원자에 따라 IDAM⁴¹⁾, ADAM⁴²⁾, OADAM⁴²⁾, DAPA⁴³⁾, DASB⁴⁴⁾, AFE⁴⁵⁾, AFM⁴⁶⁾, AFA⁴⁷⁾ 등의 후보물질들이 개발되었다. 다음의 Fig. 11에 상기 화합물들의 화학구조가 있다. 이들 화합물 중에서 IDAM, ADAM, OADAM 및 OADAM은 ^{123}I 요오드로 표지가 되었고, ADAM, MADAM, DAPA, DASB, AFE, AFM, AFA는 모두 ^{11}C 탄소로 표지가 되어 연구가 이루어졌다.

1) 방사성의약품의 합성

상기 화합물들은 합성은 크게 전구체의 합성과 합성된 전구체에 방사성동위원소의 표지 두 단계로 이루어진다. 전구체의 합성은 다양한 합성 경로를 통하여 합성이 되는 반면 상기 모든 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품에 대하여 방사성동위원소의 표지는 두 가지 방법으로 이루어 졌다. 먼저 IDAM, OADAM, ADAM 및 OADAM과 같이 화합물의 화학 구조 내에 요오드를 함유하고 있는 화합물의 경우 ^{123}I 요오드의 표지가 이루어졌으며, 이러한 화합물들은 모두 다음 Fig. 12와 같이 트리부틸틴(tributyltin) 작용기를 함유하는 전구체로부터 산화반응에 의해 ^{123}I 요오드의 표지가 이루어졌다. IDAM, DAPA, DASB 및 AFM 유도체와 같은 화합물의 경우 오른쪽 페닐 고리에 결합되어 있는 모노메틸 아민 작용기에 ^{11}C 탄소의 표지가 이루어지며 다음 Fig. 12와 같이 모노아민 전구체에 ^{11}C CH₃I 또는 ^{11}C CH₃OTf를 이용하여 알킬화 반응과정을 통하여 ^{11}C 탄소의 표지반응을 실시한다. 두 가지 방법 모두 고압액상 크로마토그래피를 사용하여 정제 후 순수한 방사성의약품을 얻으며 고압액상 크로마토그래피를 이용한 정제를 실시하는 이유는 ^{18}F 플루오로데옥시글루코스 (^{18}F FDG)와 같은 비특이적 방사성의약품과 달리 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품의 경우 뇌에서 세로토닌 운반체의 밀도가 낮은 영역까지 정확하게 영상화를 할 수 있어야 하며 이러한 조건을 만족하기 위해서는 주사되는 방사성의약품 내에 방사성동위원소가 표지되지 않은 불순물이 최소한으로 존재해야 하기 때문에 고압액상 크로마토그래피를 이용한 정제를 실시한다. 일반적으로 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품으로 사용하기 위해서는 합성 후 방사성의약품의 비방사능 (specific activity)가 > 1,000 Ci/mole 이상이면 사용이 가능하다.

2) 생물학적 평가

상기 후보물질들은 대부분이 합성 후 각각의 후보물질에 대하여 *in vitro* 친화도 실험 및 실험동물에서의 약물분포 등

의 생물학적 평가가 이루어졌다. 새로운 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품을 개발할 때 합성 후 가장 먼저 실시하는 것이 세로토닌 운반체 단백질에 대하여 [³H]paroxetine 등의 기존의 알려진 세로토닌 운반체 억제제를 이용하여 경쟁반응을 통한 *in vitro* 실험을 통하여 화합물의 세로토닌 운반체에 대한 친화도 실험이다. 다음의 Table 1에 대표적인 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품의 친화도 결과가 있다.^{42,48,49)}

상기 표에서 볼 수 있듯이 황 원자를 중심으로 동일한 페닐 고리를 두 개 가지고 있는 구조에서도 주변의 결합되는 작용기에 따라 다른 세로토닌 운반체에 대한 친화도를 보이는 것을 확인할 수 있다. 특히 IDAM에 비해 중심원자를 황에서 산소로 변경한 ODAM의 경우 낮은 *in vitro* 친화도

($K_i=0.171$ nM)을 보임으로서 또는 황 원자 대신에 메틸 작용기로 변경한 경우 세로토닌 운반체에 대하여 매우 낮은 친화도 ($K_i=0.5 - 11$ nM)를 보임으로서 황 원자가 있는 다이아릴설파이드 구조가 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품으로서 가장 좋은 구조라는 것을 확인할 수 있었다.⁴⁸⁾ 또한 IDAM과 ADAM 및 DASB를 비교할 때 황원자를 중심으로 왼쪽 페닐 고리의 2번 위치에 IDAM과 같은 하이드록시 메틸 작용기 대신에 ADAM 및 DASB와 같은 아민 작용기가 치환된 경우가 좀 더 높은 *in vitro* 친화도 및 원숭이를 대상으로 한 *in vivo* 실험에서 우수한 약리학적 특성을 가진다는 것을 확인할 수 있었다.⁴⁸⁾

In vitro 실험결과에 비해 랫트나 원숭이등을 대상으로 하는 체내 실험의 경우 대부분의 방사성의약품들이 연구되는 한 가지의 방사성의약품만에 대하여 약물의 체내 분포 등을 구하는 경우는 많으나 여러 가지의 리간드를 비교하여 실험하는 경우는 거의 없다. 그러나 최근 Huang등의 연구자들이 실시한 [¹¹C]McN 5652, [¹¹C]ADAM, [¹¹C]DASB, [¹¹C]DAPA 및 [¹¹C]AFM 방사성의약품의 비교연구 결과가 발표되었다.²⁷⁾

이 비교연구에 의하면, 인체 또는 동물에 주사 후 비특이적 결합 및 배후 방사능영역에서의 청소율등 약리학적 특성에 영향을 미칠 수 있는 각 후보물질들의 친지방성성질

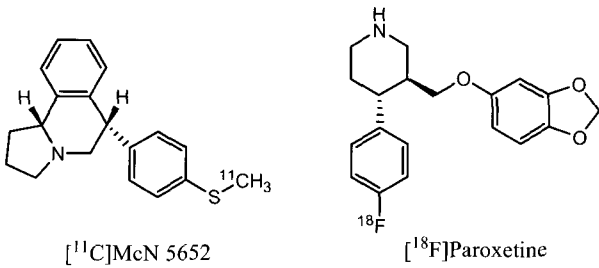


Fig. 10. (¹⁸F)Paroxetine과 (¹¹C)McN 5652의 화학구조.

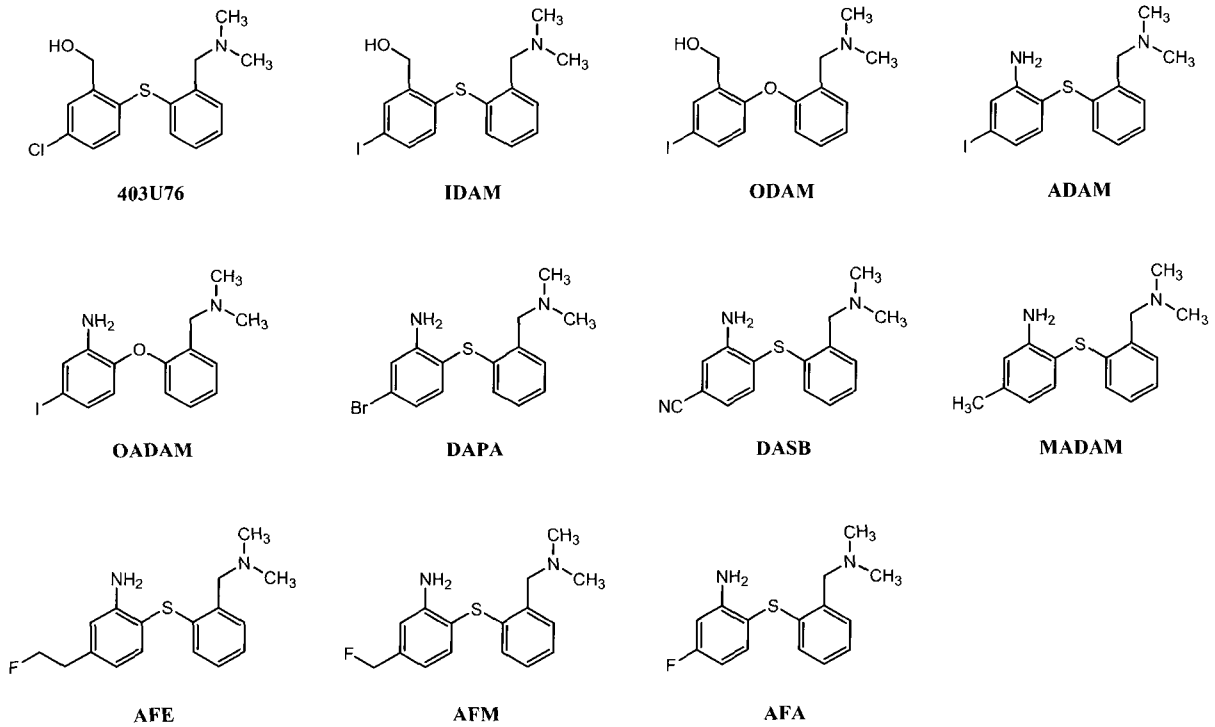


Fig. 11. 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품.

Table 1. 다이아릴실파이드 계열 화합물들의 세로토닌 운반체에 대한 친화도

Compound	Ki (nM)		
	SERT	NET	DAT
IDAM	0.1±0.01	234±26	>1000
ADAM	0.01±0.00	699±80	840±100
OADAM	0.12±0.02	20±2	>1000
DASB	1.1±0.04	>1000	>1000

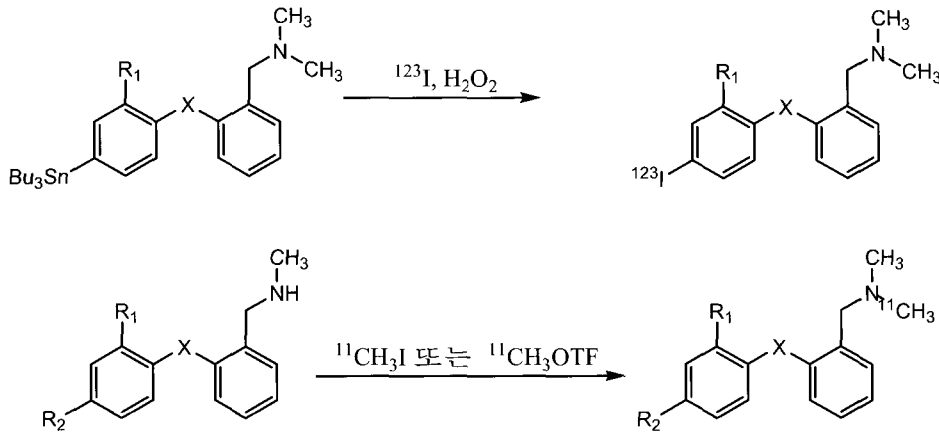


Fig. 12. (¹²³I)요오드 및 (¹¹C)탄소 표지 과정.

(lipophilicity)의 경우 [¹¹C]DASB (Log P=2.38±0.03) ≈ [¹¹C]AFM (Log P=2.44±0.03) < [¹¹C]McN 5652 (Log P=2.51±0.03) < [¹¹C]DAPA (3.06±0.12) < [¹¹C]ADAM (Log P=3.31±0.13)의 순서로 [¹¹C]DASB와 AFM이 낮은 친지방성 특성을 가지는 것으로 측정되었다. 세로토닌 운반체에 대한 친화도 측정결과는 [¹¹C]AFM (Ki=0.23±0.04nM) ≈ [¹¹C]ADAM (Ki=0.32±0.11nM) ≈ [¹¹C]McN 5652 (Ki=0.33±0.12nM) ≈ [¹¹C]DAPA (Ki=0.38±0.24nM) > [¹¹C]DASB (Ki=0.87±0.41nM)의 순서로 [¹¹C]DASB가 비교되는 네 가지의 방사성의약품에 비해 가장 낮은 친화도를 가지는 결과를 얻었다. 그러나 in vitro에서 상기 특성과 달리 원숭이를 대상으로 하는 in vivo 실험에서는 [¹¹C]DASB와 [¹¹C]AFM이 가장 우수한 특성을 가지는 결과를 얻었다. 먼저 주사 후 체내 대사의 속도 및 청소율 (clearance)의 경우 [¹¹C]AFM이 가장 빠른 결과를 얻었으며, 주사 후 대사체 생성속도 및 청소율과 달리 혈장 유리 형태 비율(plasma free form)의 경우 [¹¹C]DASB (13.5±1.7%)가 가장 높은 비율을 얻었고, [¹¹C]AFM (9.6±0.5%), [¹¹C]DAPA (1.8±0.5%), [¹¹C]ADAM (0.9±0.7%), [¹¹C]McN 5652의 순서로 유리형태의 비율이 감소하는 결과를 얻었다.

상기 다섯 가지 방사성의약품의 비교에서 가장 중요한 특

징인 주사 후 뇌에서 최고섭취(peak uptake)에 이르는 시간은 세로토닌 운반체가 가장 많이 분포하는 중뇌영역을 기준으로 측정하면 [¹¹C]DASB (24±10분)가 가장 빠른 결과를 얻었으며, [¹¹C]McN 5652 (41±6분)를 비롯한 나머지 세 가지의 방사성의약품은 유사한 시간을 얻었다. 배후방사능의 감소속도의 비교결과는 소뇌영역을 기준으로 할 경우 [¹¹C]DASB (68±14%; 최고 섭취 대비 90분째 측정 감소비율 값)가 가장 높았으며, [¹¹C]AFM (48±28%), [¹¹C]ADAM (45±8%), [¹¹C]McN 5652 (44±6%) 및 [¹¹C]DAPA (29±14%)의 순서로 결과를 얻었다. 원숭이에게 각각의 방사성의약품 투여 후 얻은 특이적-비특이적 평형분배계수(specific-to-nonspecific equilibrium partition coefficient)는 중뇌영역 대비 소뇌영역을 기준으로 할 경우 [¹¹C]AFM (2.14±0.16)이 가장 높았으며, [¹¹C]DASB (1.68±0.21)와 [¹¹C]DAPA (1.37±0.07)가 유사한 결과를 얻었고, 그 뒤로 [¹¹C]ADAM (1.00±0.19)과 [¹¹C]McN 5652 (0.94±0.18)가 유사한 결과를 얻었다. 따라서 상기 다섯 가지의 방사성의약품의 비교결과 [¹¹C]DASB가 가장 빠른 영상획득 가능시간과 배후 방사능 영역에서 가장 빠른 청소율 및 가장 높은 특이적-비특이적 평형분배계수로 인하여 다섯 가지의 방사성의약품 중에서 가장 우수한 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품으로 고려되었다. 반면 [¹¹C]AFM의 경우 대부분의 체내 약리학

적 특성은 [^{11}C]DASB와 유사하므로 [^{11}C]DASB와 비교하여 동급의 우수한 특성을 보였으나, [^{11}C]DASB에 비해 세로토닌 운반체에 대한 높은 특이도로 인하여 뇌에서 세로토닌 운반체의 밀도가 낮은 영역의 영상화를 평가하는데 좀 더 유용하게 사용이 가능한 방사성의약품의 특성을 얻을 수 있었다. 또한 [^{11}C]DASB의 경우 상기 방사성의약품 가운데서 인체에 대하여 연구가 이루어진 사례가 보고되었으며, 이러한 연구결과는 현재까지 알려진 수많은 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품 중에서 [^{11}C]DASB가 가장 우수한 후보물질 중의 하나라는 것을 증명하는 것이다.

특히 [^{11}C]AFM의 경우 화학구조에서 보면 화합물 구조 내에 불소(fluoride)를 함유하고 있으므로 추후 [^{18}F]불소로 표지하여 [^{18}F]불소표지 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품으로 개발 가능성을 가지는 장점이 있다.^{46,50)} 이러한 특성을 위하여 Fig. 11에 있는 [^{11}C]AFE 및 [^{11}C]AFA가 개발되었다.^{45,47)} 세 가지 방사성의약품의 특징은 다이아릴설퍼이드 구조에서 중간의 황원자를 중심으로 왼쪽 페닐 고리의 4번 위치에 [^{11}C]AFA, [^{11}C]AFM, [^{11}C]AFE를 위하여 불소, 메틸플루오라이드 및 에틸 플루오라이드가 결합되어 있는 차이만 있을 뿐 다른 화학구조는 동일하다. 그러나 세 가지 방사성의약품의 원승이를 대상으로 한 체내 특성연구는 완전히 다른 결과를 얻었다. 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품의 특성을 가장 잘 반영하는 특이적-비특이적 평형분배계수를 기준으로 할 경우 중뇌 영역에서, [^{11}C]AFM의 값이 2.14 ± 0.16 , [^{11}C]AFA가 0.95 ± 0.07 및 [^{11}C]AFE가 0.83 ± 0.17 의 순으로 [^{11}C]AFM이 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품으로 세로토닌 운반체에 대하여 가장 높은 선택성 및 결합력을 보인다는 것을 확인할 수 있었다. [^{11}C]AFE와 [^{11}C]AFA는 [^{11}C]DASB보다도 낮은 특이적-비특이적 평형분배계수를 얻음으로서 단지 메틸 작용기 하아의 차이가 in vitro 실험에서 친지방성 성질 및 친화도 실험에서는 큰 차이가 없을 수 있으나 in vivo 실험에서는 매우 큰 차이를 보인다는 것을 확인할 수 있었다.

결 론

도파민 운반체 영상용 방사성의약품 및 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품 모두 수십 년 동안 수많은 후보물질이 개발되고 임상시험이 이루어졌으나 아직까지도 신경전달물질 운반체 영상용 후보물질로서의 이상적인 특성을 모두 가진 방사성의약품은 개발되지 않았다. 그러나 현재까지의 연구 결과를 바탕으로 견주어 볼 때 비교적 성적이 우수한 도파민 운반체 영상용 방사성의약품으로는 [^{123}I]FP-CIT 및

[^{18}F]FP-CIT를 들 수 있으며, 세로토닌 운반체 영상용 방사성의약품으로는 [^{11}C]DASB와 [^{11}C]AFM을 들 수 있다.

먼저 [^{123}I]FP-CIT의 경우에는 현재까지 알려진 도파민 운반체 영상용 방사성의약품 중에서 주사 후 4시간 이내에 도파민 운반체의 영상화가 가능하며, 높은 친화도를 가지는 장점이 있다. [^{18}F]FP-CIT의 경우 [^{18}F]불소를 사용하므로 양전자방출단층촬영이 가능하며, [^{123}I]FP-CIT와 동일한 약리학적 특성을 가지면서도 [^{123}I]FP-CIT에 비해 방사성동위원소 표지 대사체가 뇌로 재흡수되는 것을 최소화할 수 있는 장점을 가지고 있다.

[^{11}C]DASB는 [^{11}C]AFM에 비하여 in vitro 실험에서의 친화도는 낮지만 주사 후 빠른 최고 섭취 시간 및 세로토닌 운반체 밀도가 높은 중뇌 영역 대비 소뇌의 비율에 있어서 매우 높은 비율을 얻음으로서 반감기가 짧은 [^{11}C]탄소로 표지되었음에도 불구하고 우수한 성적을 얻을 수 있었다. [^{11}C]AFM의 경우에는 약리학적 특성은 [^{11}C]DASB와 매우 유사하지만 [^{11}C]DASB에 비해 매우 높은 in vitro 친화도 실험결과로부터 뇌에서 세로토닌 운반체의 밀도가 낮은 영역까지 영상화가 가능한 장점을 확인할 수 있었다.

References

1. Piccini PP. Dopamine transporter: basic aspects and neuroimaging. *Mov Disord* 2003;18(Suppl 7):S3-8.
2. Au WL, Adams JR, Troiano AR, Stoessl AJ. Parkinson's disease: in vivo assessment of disease progression using positron emission tomography. *Brain Res Mol Brain Res* 2005;134:24-33
3. Neumeyer JL, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, Campbell A, et al. N- ω Fluoroalkyl analogs of (1R)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)-tropane (β -CIT): Radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporter. *J Med Chem* 1994;37:1558-61.
4. Kung HF, Kung MP, Choi SR. Radiopharmaceuticals for single-photon emission computed tomography brain imaging. *Semin Nucl Med* 2003;33:2-13.
5. Laruelle M, Baldwin RM, Malison RT, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, al-Tikriti MS, et al. SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters with [^{123}I]beta-CIT: pharmacological characterization of brain uptake in nonhuman primates. *Synapse* 1993;13:295-309.
6. Frost JJ, Rosier AJ, Reich SG, Smith JS, Ehlers MD, Snyder SH, et al. Positron emission tomographic imaging of the dopamine transporter with ^{11}C -WIN 35,428 reveals marked declines in mild Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993;34:423-31.
7. Lundkvist C, Halldin C, Swahn CG, Hall H, Karlsson P, Nakashima Y, et al. {O-methyl- ^{11}C }beta-CIT-FP, a potential radioligand for quantitation of the dopamine transporter: preparation, autoradiography, metabolite studies, and positron emission tomography examinations. *Nucl Med Biol* 1995;22:905-13.
8. Huang WS, Lee MS, Lin JC, Chen CY, Yang YW, Lin SZ, et al. Usefulness of brain $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPET for the evaluation of Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:155-61.
9. Vanbilloen HP, Kieffer DM, Cleyhens BJ, Bormans GM,

- Mortelmans L, Verbruggen AM. Evaluation of ^{99m}Tc -labeled tropanes with alkyl substituents on the 3beta-phenyl ring as potential dopamine transporter tracers. *Nucl Med Biol* 2006;33:413-8.
10. Okada T, Fujita M, Shimada S, Sato K, Schloss P, Watanabe Y, Itoh Y, Tohyama M, Nishimura T. Assessment of affinities of beta-CIT, beta-CIT-FE, and beta-CIT-FP for monoamine transporters permanently expressed in cell lines. *Nucl Med Biol* 1998;25:53-8.
 11. Lundkvist C, Halldin C, Ginovart N, Swahn CG, Farde L. [^{18}F]beta-CIT-FP is superior to [^{11}C]beta-CIT-FP for quantitation of the dopamine transporter. *Nucl Med Biol* 1997;24:621-7.
 12. Goodman MM, Kilts CD, Keil R, Shi B, Martarello L, Xing D, et al. ^{18}F -labeled FECNT: a selective radioligand for PET imaging of brain dopamine transporters. *Nucl Med Biol* 2000;27:1-12.
 13. Zoghbi SS, Shetty HU, Ichise M, Fujita M, Imaizumi M, Liow JS, et al. PET imaging of the dopamine transporter with ^{18}F -FECNT: a polar radiometabolite confounds brain radioligand measurements. *J Nucl Med* 2006;47:520-7.
 14. Prunier C, Payoux P, Guilloteau D, Chalon S, Giraudeau B, Majorel C, et al. Quantification of dopamine transporter by ^{123}I -PE2I SPECT and the noninvasive Logan graphical method in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2003;44:663-70.
 15. Kim HJ, Im JH, Yang SO, Moon DH, Ryu JS, Bong JK, et al. Imaging and quantitation of dopamine transporters with iodine-123-IPT in normal and Parkinson's disease subjects. *J Nucl Med* 1997;38:1703-11.
 16. Dolle F, Emond P, Mavel S, Demphel S, Hinnen F, Mincheva Z, et al. Synthesis, radiosynthesis and in vivo preliminary evaluation of [^{11}C]LBT-999, a selective radioligand for the visualisation of the dopamine transporter with PET. *Bioorg Med Chem* 2006;14:1115-25.
 17. Chalon S, Hall H, Saba W, Garreau L, Dolle F, Halldin C, et al. Pharmacological characterization of (E)-N-(4-fluorobut-2-enyl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4'-tolyl)nortropane (LBT-999) as a highly promising fluorinated ligand for the dopamine transporter. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;317:147-52.
 18. Saba W, Valette H, Schollhorn-Peyronneau MA, Coulon C, Ottaviani M, Chalon S, et al. [^{11}C]LBT-999: a suitable radioligand for investigation of extra-striatal dopamine transporter with PET. *Synapse* 2007;61:17-23.
 19. Dolle F, Hinnen F, Emond P, Mavel P, Mincheva Z, Saba W, et al. Radiosynthesis of [^{18}F]LBT-999, a selective radioligand for the visualization of the dopamine transporter with PET. *J Label Compd Radiopharm* 2006;49:687-98.
 20. Chaly T, Dhawan V, Kazumata K, Antonini A, Margouleff C, Dahl JR, et al. Radiosynthesis of [^{18}F] N-3-fluoropropyl-2-beta-carbomethoxy- -beta-(4-iodophenyl) nortropane and the first human study with positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 1996;23:999-1004.
 21. Robeson W, Dhawan V, Belakhlef A, Ma Y, Pillai V, Chaly T, et al. Dosimetry of the dopamine transporter radioligand 18F-FPCIT in human subjects. *J Nucl Med* 2003;44:961-6.
 22. Kim DW, Ahn DS, Oh YH, Lee S, Kil HS, Oh SJ, et al. A new class of SN_2 reactions catalyzed by protic solvents: Facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules. *J Am Chem Soc* 2006;128:16394-7.
 23. Aquilonius SM, Bergstrom K, Eckernas SA, Hartvig P, Leenders KL, Lundkvist H, et al. In vivo evaluation of striatal dopamine reuptake sites using ^{11}C -Nomifensin and positron emission tomography. *Acta Neurol Scand* 1987;76:283-87.
 24. Booji J, Hemelaar J, Speelman JD, Bruin K, Janssen A, Royen EA. One-day protocol for imaging of the nigrostriatal dopaminergic pathway in Parkinson's disease by [^{123}I]FP-CIT SPECT. *J Nucl Med* 1999;40:753-61.
 25. Kazumata K, Dhawan V, Chaly T, Antonini A, Margouleff C, Belakhlef A, et al. Dopamine transporter imaging with fluorine-18-FPCIT and PET. *J Nucl Med* 1998;39:1521-30.
 26. Lee SJ, Oh SJ, Kim JS, Chi DY, Lim KC, Lim SJ, et al. Preclinical studies of [F-18]Fluoropropyl-arbomethoxyloidonortropane (FP-CIT). 2006 *World J Nucl Med* 2006;5:S38.
 27. Huang Y, Hwang DR, Narendran R, Sudo Y, Chatterjee R, Bae SA, et al. Comparative evaluation in nonhuman primates of five PET radiotracers for imaging the serotonin transporters: [^{11}C]McN 5652, [^{11}C]ADAM, [^{11}C]DASB, [^{11}C]DAPA, and [^{11}C]AFM. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:1377-98.
 28. Hashimoto K, Inoue O, Suzuki K, Yamasaki T, Kojima M. Synthesis and evaluation of [^{11}C]cyanoimipramine. *Int J Rad Appl Instrum [B]* 1987;14:587-92.
 29. Lasne MC, Pike VW, Turton DR. The radiosynthesis of [N-methyl- ^{11}C]-sertraline. *Int J Rad Appl Instrum [A]* 1989;40:147-51.
 30. Livni E, Satterlee W, Robey RL, Alt CA, Van Meter EE, Babich JW, et al. Synthesis of [^{11}C]dapoxetine.HCl, a serotonin re-uptake inhibitor: biodistribution in rat and preliminary PET imaging in the monkey. *Nucl Med Biol* 1994;21:669-75.
 31. Scheffel U, Dannals RF, Suehiro M, Ricaurte GA, Carroll FI, Kuhar MJ, et al. Development of PET/SPECT ligands for the serotonin transporter. *NIDA Res Monogr* 1994;138:111-30.
 32. Dannals RF, Ravert HT, Wilson AA, Wagner HN Jr. Synthesis of a selective serotonin uptake inhibitor: [^{11}C]citalopram. *Int J Rad Appl Instrum [A]* 1990;41:541-43.
 33. Suehiro M, Scheffel U, Dannals RF, Wilson AA, Ravert HT, Wagner HN Jr. Synthesis and biodistribution of a new radiotracer for in vivo labeling of serotonin uptake sites by PET, cis-N,N-[^{11}C]dimethyl-3-(2',4'-dichlorophenyl)-indanamine (cis-[^{11}C]DDPI). *Int J Rad Appl Instrum B*. 1992;19:549-53.
 34. Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Stratton MD, Al-Tikriti M, Souffer R, Schauss JM, et al. Radiosynthesis and PET imaging of [N-methyl- ^{11}C]LY257327 as a tracer for 5-HT transporters. *Nucl Med Biol* 1997;24:251-54.
 35. Smith DF, Jensen PN, Gee AD, Hansen SB, Danielsen E, Andersen F, et al. PET neuroimaging with [^{11}C]venlafaxine:serotonin uptake inhibition, biodistribution and binding in living pig brain. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7:195-200.
 36. Bergstrom KA, Halldin C, Hall H, Lundkvist C, Ginovart N, Swahn CG, et al. In vitro and in vivo characterisation of norbeta-CIT: a potential radioligand for visualisation of the serotonin transporter in the brain. *Eur J Nucl Med* 1997;24:596-601.
 37. Jagust WJ, Eberling JL, Biegon A, Taylor SE, VanBrocklin HF, Jordan S, et al. Iodine-123-5-iodo-6-nitroquipazine: SPECT radiotracer to image the serotonin transporter. *J Nucl Med* 1996;37:1207-1214.
 38. Lundkvist C, Loc'h C, Halldin C, Bottlaender M, Ottaviani M, Coulon C, et al. Characterization of bromine-76-labeled 5-bromo-6-nitroquipazine for PET studies of the serotonin transporter. *Nucl Med Biol* 1999;26:501-507.
 39. Suehiro M, Scheffel U, Ravert HT, Dannals RF, Wagner HN Jr. [^{11}C](+)McN5652 as a radiotracer for imaging serotonin uptake sites with PET. *Life Sci* 1993;53:883-92.
 40. Suehiro M, Wilson AA, Scheffel U, Dannals RF, Ravert HT, Wagner HN Jr. Radiosynthesis and evaluation of N-(3-

- [¹⁸F]fluoropropyl)paroxetine as a radiotracer for in vivo labeling of serotonin uptake sites by PET. *Int J Rad Appl Instrum B* 1991;18:791-6.
41. Oya S, Kung MP, Acton PD, Mu M, Hou C, Kung HF. A new single-photon emission computed tomography imaging agent for serotonin transporters: [¹²⁵I]IDAM, 5-iodo-2-((2-(dimethylamino methyl)phenylthio)benzyl alcohol). *J Med Chem* 1999;42:333-5.
 42. Oya S, Choi SR, Kung MP, Kung HF. 5-Chloro-2-(2'-(dimethylamino methyl)-4'-iodophenylthio) benzenamine: a new serotonin transporter ligand. *Nucl Med Biol* 2007;34:129-39.
 43. Huang Y, Hwang DR, Zhu Z, Bae SA, Guo N, Sudo Y, et al. Synthesis and pharmacological characterization of a new PET ligand for the serotonin transporter: [¹¹C]5-bromo-2-[2-(dimethyl aminomethylphenylsulfanyl)] phenylamine ([¹¹C]DAPA). *Nucl Med Biol* 2002;29:741-51.
 44. Wilson AA, Ginovart N, Hussey D, Meyer J, Houle S. In vitro and in vivo characterisation of [¹¹C]-DASB: a probe for in vivo measurements of the serotonin transporter by positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 2002;29:509-15.
 45. Zhu Z, Guo N, Narendran R, Erritzoe D, Ekelund J, Hwang DR, et al. The new PET imaging agent [¹¹C]AFE is a selective serotonin transporter ligand with fast brain uptake kinetics. *Nucl Med Biol* 2004;31:983-94.
 46. Huang Y, Hwang DR, Bae SA, Sudo Y, Guo N, Zhu Z, et al. A new positron emission tomography imaging agent for the serotonin transporter: synthesis, pharmacological characterization, and kinetic analysis of [¹¹C]2-[2-(dimethylaminomethyl)phenylthio]-5-fluoromethylphenylamine ([¹¹C]AFM). *Nucl Med Biol* 2004;31:543-56.
 47. Huang Y, Narendran R, Bae SA, Erritzoe D, Guo N, Zhu Z, et al. A PET imaging agent with fast kinetics: synthesis and in vivo evaluation of the serotonin transporter ligand [¹¹C]2-[2-dimethylaminomethyl phenylthio]-5-fluorophenylamine ([¹¹C]AFA). *Nucl Med Biol* 2004;31:727-38.
 48. Vercouillie J, Mavel S, Galineau L, Ragusa T, Innis R, Kassiou M, et al. Synthesis and in vitro evaluation of novel derivatives of diphenylsulfide as serotonin transporter ligands. *Bioorg Med Chem Lett* 2006;16:1297-300.
 49. Jarkas N, McConathy J, Voll RJ, Goodman MM. Synthesis, in vitro characterization, and radiolabeling of N,N-dimethyl-2-(2'-amino-4'-substituted-phenylthio) benzylamines: potential candidates as selective serotonin transporter radioligands. *J Med Chem* 2005; 48:4254-65.
 50. Huang Y, Bae SA, Zhu Z, Guo N, Roth BL, Laruelle M. Fluorinated diaryl sulfides as serotonin transporter ligands: synthesis, structure-activity relationship study, and in vivo evaluation of fluorine-18-labeled compounds as PET imaging agents. *J Med Chem* 2005;48:2559-70.