

Positron emission tomography and magnetic resonance imaging

Min Su Yim, and Eun Kyoung Ryu*

Protein structure research Team, Division of Bioconvergence Analysis, Korea Basic Science Institute, Ochang, Department of Bio-analytical Science, University of Science and Technology, Daejeon, Korea

ABSTRACT

Molecular imaging technologies have been used to provide a new pathway for therapies and diagnosis of human disease. Especially, imaging probes have been much development in the molecular imaging field. Combining imaging probes for positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI) have suggested the potential of multiple methods in living body. This review discusses the cancer or lymph node-targeting probes that are suitable for PET/MRI based diagnosis.

J Radiopharm Mol Prob 2(1):3-8, 2016

Key Words: PET/MRI fusion probe, Molecular imaging, Cancer, Lymph node, Diagnosis

Introduction

비침습적인 방법을 통한 질환의 조기 진단 및 생체 내 영상 획득에 대한 관심이 높아짐에 따라, 임상뿐만 아니라 전임상을 위한 영상 장비가 급속도로 발전하였다. 영상 장비는 생체 내부의 변화를 실시간으로 보여줌으로써, 질병 진단 및 치료에 필요한 정확한 정보를 제공하는 기능을 한다. 대표적인 영상장비로는 양전자단층촬영(positron emission tomography, PET), 단일광자단층촬영(single photon emission tomography, SPECT), 전산화 단층촬영(computed tomography, CT), 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI), 광학 영상(optical imaging) 등이 있다(1). PET은 생체 내 대사 작용과 분자 수준에서의 생화학적 변화에 대한 정보들을 얻을 수 있지만, 해부학적 정보를 제공하는 데에는 한계점이 있다(2). MRI는 우수한 해상도를 바탕으로 질환의 해부학적 구조를 보여주는 대표적인 장비로 활용되고 있으나, 민감도가 떨어져 생체 내 변화 및 활성을 측정하는 데에는 어려운 점을 가지고 있다(3). CT

는 MRI에 비해 경제적이며, 소요 시간이 짧고, 골절 및 뼈 관련 질환 진단에 적극 활용되는 장비이나, 생체 내 연조직 등의 해상도가 떨어지는 한계를 보인다(4). 이러한 각각의 영상 장비들의 한계점을 극복하고, 보완을 통한 융합 영상 장비의 개발 기술이 발전하게 되었다. PET/CT는 대표적인 융합장비로, 2001년 처음 소개된 이후에 광범위하게 사용되며, 특히 암환자의 조기진단, 치료 및 암의 진행 단계를 진단하는 데 막대한 영향을 끼쳤다(5). 여기에 CT보다 해상도가 우수한 MRI가 융합된 PET/MRI 장비의 개발 및 발전으로 PET/CT의 분자 영상의 한계점을 뛰어넘는 새로운 영상 기술들이 연구되고 있다(6). 특히, 융합 영상 장비의 도입 및 개발과 동시에, 영상 프로브의 개발에 대한 연구 역시 분자 영상 분야에서 크게 발전하고 있다. 이 종설에서는 많은 질환 표적 PET/MRI 프로브들 중에서 종양과 림프절을 표적하는 융합 프로브를 중심으로 알아보았다.

Received March 28, 2016 / Revised May 30, 2016 / Accepted June 1, 2016

Corresponding Author: Eun Kyoung Ryu

Protein Structure Research Team, Division of Bioconvergence Analysis, Korea Basic Science Institute, 162 Yeongudanji-ro, Ochang-eup, Cheongwon-gu, Cheongju 28119, Korea

Department of Bio-analytical Science, University of Science and Technology, 217 Gajeong-ro, Yuseong-gu, Daejeon 34113, Korea

Tel: +82-43-240-5091, Fax: +82-43-240-5059, E-mail: ekryu@kbsi.re.kr

Copyright © 2016, The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

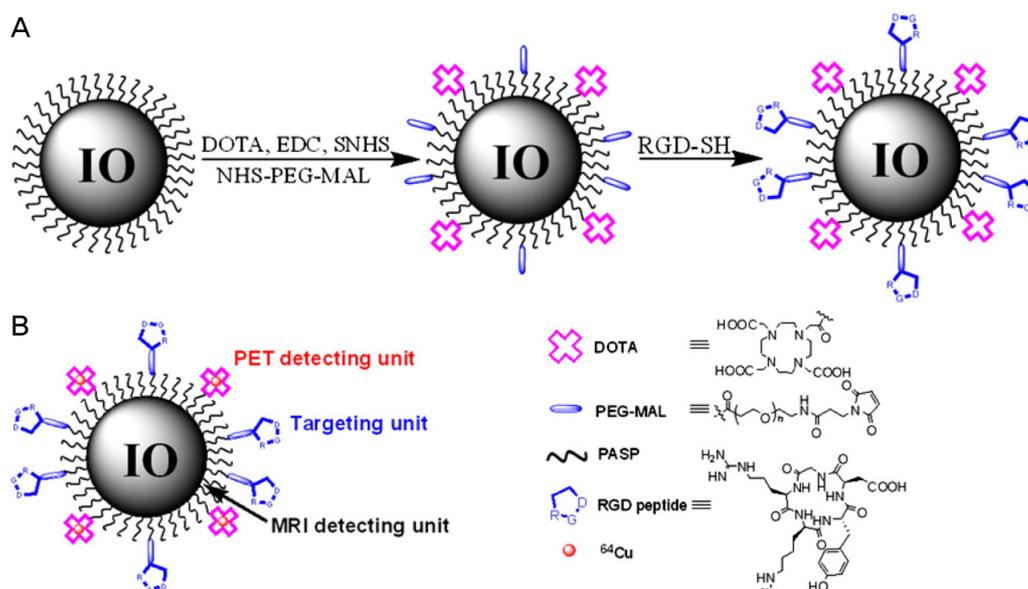


Figure 1. (A) Synthesis of PET/MRI dual functional probe DOTA-IO-RGD. DOTA-IO was prepared similarly except that no RGD peptide was used. (B) Illustration of PET/MRI probe based on IO nanoparticle. (Reprinted with permission from Ref 7. Copyright 2008 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging). PET, positron emission tomography; MRI, magnetic resonance imaging; DOTA, 1,4,7,10-tetraazacyclododecane N,N',N'',N''',-tetraacetic acid; IO, iron oxide; RGD, arginine-glycine-aspartic acid.

⁶⁴Cu-DOTA-IO-cRGD

Stanford 대학 연구팀에서는 종양세포 표면에 많이 발현되어 있는 integrin $\alpha_v\beta_3$ 수용체를 표적하기 위해 cyclic arginine-glycine-aspartic acid (cRGD) 펩타이드를 만들고 이를 마우스의 뇌 암 질환 동물 모델에서 평가하고자 하였다(7). 융합 PET/MRI 프로브를 합성하기 위해 polyaspartic acid (PASP)로 덮힌 iron oxide (IO) 나노입자와 cRGD 펩타이드 그리고 방사성 동위원소 ⁶⁴Cu와 이를 배위결합할 수 있는 물질인 1,4,7,10-tetraazacyclododecane N,N',N'',N''',-tetraacetic acid (DOTA)를 결합하여 ⁶⁴Cu-DOTA-IO-cRGD를 합성하였다(Figure 1). 무흉선 누드마우스의 옆구리에 사람 교아종 종양세포인 U87MG 세포를 5×10^6 개 주사하여 뇌 암 동물모델을 만든 후, ⁶⁴Cu-DOTA-IO-cRGD를 주사하였다. 주사 후 PET에서는 1시간(%ID/g = 7.9 ± 0.8), 4시간(%ID/g = 10.1 ± 2.1)에서 유의한 정량값을 보였고 21시간(%ID/g = 9.8 ± 3.2)에서는 정량값이 약간 떨어졌으나 계속해서 유의한 값을 보였다. 또한 융합 프로브를 바탕으로 3T MRI에서도 영상을 획득하였다. 억제 실험을 통해 ⁶⁴Cu-DOTA-IO-cRGD가 종양 세포의 integrin $\alpha_v\beta_3$ 수용체를 정확히 표적하는 물질임을 증명하였다. 나노입자의 표면이 기능화 되려면 여러 단계들을 거쳐야 되는데 이 그룹은 이러한 과정을 단순화시키기 위해 IO 나노입자 표면에 PASP를 덮힌 PASP-IO 나

노입자를 이용하였다. PASP-IO 나노입자는 독성이 낮으며, 생물 분해성이 있고, 생물 호환성도 있다. 게다가 여러 기능을 할 수 있도록 amine 기가 있어서 DOTA와 cRGD 펩타이드의 결합을 용이하게 해준다(8). 일반적으로 형광 영상은 PET, SPECT에 비해 민감도가 떨어지고 조직 침투에 한계를 보이기 때문에 임상 사용에 한계가 있다. 따라서 융합 프로브를 이용한 PET/MRI 이미지는 이전의 optical/MRI (9), SPECT/ MRI (10)의 이미지보다 향상된 것을 확인할 수 있었다. 따라서 PET/MRI의 장점을 합친 융합 프로브가 원하는 병소 부위의 진단에는 보다 정확한 정보를 제공한다는 것을 알 수 있었으나, 임상 활용으로 발전하기 위해서는 프로브의 사이즈 및 배출에 대한 개선이 필요하다는 것 또한 확인하였다. 본 연구에서는 PET/MRI 융합 프로브를 통해 높은 민감성과 공간 해상도를 이용하여 전임상 단계에서 성공적으로 종양을 확인할 수 있었다. 앞으로 이 연구팀에서는 본 연구 결과를 통해 ⁶⁴Cu-DOTA-IO-cRGD에 형광 물질을 붙여 광적외선, MRI, PET 3가지의 영상장비를 활용한 종양 표적 진단이 가능한 다중 추적자로 발전시킬 것으로 기대하고 있다.

⁶⁸Ga-NOTA-OA-IONP

한국기초과학지원연구원 연구팀에서는 천연물 oleanolic

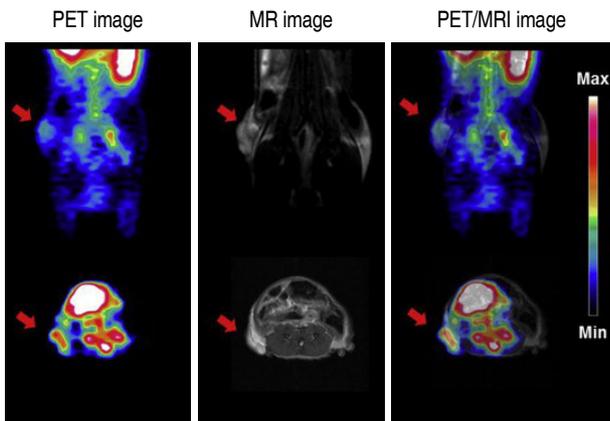


Figure 2. *In vivo* PET/MRI fusion images. PET and MR images of ^{68}Ga -NOTA-OA-IONP administered to mice bearing HT-29 xenografts (images were taken at 1 h post-injection). The PET and MRI tumor images were registered for tumor diagnosis with ^{68}Ga -NOTA-OA-IONP by IRW software. Arrows indicate the HT-29 tumor. (Reprinted with permission from Ref 11. Copyright 2013 Elsevier Ltd.). PET, positron emission tomography; MRI, magnetic resonance imaging. OA, oleanolic acid; NOTA, oleanolic acid; IONP, Iron oxide nanoparticles; IRW, Inveon Research Workplace.

acid (3 β -hydroxy-olea-12-en-oic acid, OA)를 바탕으로, 종양 진단 PET/MRI 융합 프로브, ^{68}Ga -NOTA-OA-IONP를 평가하였다(11). PET/MRI를 통한 종양의 조기 진단뿐만 아니라, 치료 효과를 가진 프로브를 제작하였다. Iron oxide nanoparticles (IONP)는 MRI의 조영제로 사용되며, 생물학적 환경에서 안정적이다. 또한 비특이적인 결합은 하지 않으며 대식세포에 의해 흡수되는 것을 방지하는 특징이 있다(12-14). 천연물 OA는 무독성의 천연물로서 triterpenoid 종류 중 하나이며, 항 박테리아, 항균효과, 항 염증 기능 및(15,16), 암세포 증식을 억제할 뿐 아니라 암세포의 세포 사멸을 유도하는 기능도 가지고 있다고 알려져 있다(17,18).

이전의 연구에서 PET을 통해 OA가 대장암 세포에서 강력한 암세포 억제제 역할을 하며 세포사멸을 유도한다는 것을 확인하였다(19). 따라서 OA와 IONP 그리고 방사성 동위원소 배위결합을 위한 1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid (NOTA)와 ^{68}Ga 를 결합시켜 새로운 종양 표적 영상 프로브를 합성하여 PET/MRI에서 종양 진단 추적자 및 항암효과를 평가하고자 하였다. 5주령 누드마우스의 하단 좌측다리 피하층에 대장암 종양 세포인 HT-29 세포를 1×10^6 개 주사하여 고휘종양을 유발한 모델을 만들었다. 이후 ^{68}Ga -NOTA-OA-IONP를 꼬리 정맥 주사하여 PET/MRI를 통해 종양 융합 프로브를 평가하였다(Figure. 2). MRI에서는 주사 후 25분이 지난 다음 종양에서 가장

높은 수치를 보였으며 PET에서도 종양에서 유의한 이미지와 정량값(%ID/g = 3.07 ± 0.76)을 보였다. PET과 MRI 두 영상을 영상 분석 프로그램을 통해 융합하였을 때에도 높은 해상도의 영상 이미지를 얻을 수 있었으며, PET/MRI를 이용한 종양 진단 추적자로써의 가능성을 기대할 수 있었다. *In vitro* 실험을 통한 항암효과 실험에서는 HT-29 세포에 OA-IONP를 $64 \mu\text{M}$ 이상 처리하였을 때부터 치료효과를 볼 수 있었다. 또한 종양을 절제 한 후 Prussian blue 염색을 통한 조직학 실험에서도 OA-IONP가 종양을 정확히 표적하여 들어가 축적된 것을 확인할 수 있었다. ^{68}Ga -NOTA-OA-IONP은 PET을 통한 종양에서의 생화학 활성과 MRI를 통한 종양의 정확한 형태를 동시에 관찰할 수 있었고, 개발한 PET/MRI 융합 프로브를 이용한다면 PET, MRI, 그리고 PET/MRI 모두에서 효과적으로 종양을 진단할 수 있을 것으로 기대한다.

^{124}I -SA-MnMEIO

경북대학교와 연세대학교 연구팀에서는 림프절을 PET/MRI에서 동시에 진단 할 수 있도록 하기 위해서, ^{124}I 로 표지된 serum albumin (SA) 나노입자, ^{124}I -SA-MnMEIO를 합성하여 평가하였다(20). 림프계는 감염을 방어 하는데 가장 중요한데 악성 종양 또한 림프계를 이용하여 암세포를 전이시킨다(21,22). 림프절은 조직 깊숙이 위치하기 때문에 표적하여 이미지화 하는 것이 어려우나 종양세포가 이를 이용하여 전이시키기 때문에 림프절을 확인하는 것이 필요하며, 또한 림프계의 정확한 위치와 성질을 파악하는 것은 암의 단계를 결정하는 데에도 매우 중요하다(22-26). MnMEIO 나노입자는 일반적으로 쓰이는 MRI 조영제 IO 기반의 Superparamagnetic IO (SPIO) 프로브보다 2-3배 좋은 효과를 보인다고 알려져 있다(27). 만들어진 SA-MnMEIO 나노입자는 훌륭한 프로브의 특징을 가지고 있으며 크기가 32 nm밖에 되지 않아 사이즈가 5-40 nm인 림프절을 이미지하는 데 조건을 충족시킨다(28). 방사성 동위원소인 ^{124}I 는 SA의 티로신 잔기와 직접 연결할 수 있기 때문에 ^{124}I -SA-MnMEIO를 PET/MRI 융합 프로브로 사용하기 적합하다. 따라서 본 연구에서는 제작한 융합 프로브를 통해 림프절을 확인하였다. 12주령의 랫트의 오른쪽 앞발에 $229 \mu\text{g}/\text{kg}$ (Mn+Fe)의 ^{124}I -SA-MnMEIO (4.1 MBq)를 주사하여 PET/MRI 다중 기능의 융합 프로브로써의 가능성을 평가 하였다. 주사 1시간 후 MRI를 측정할 결과, 림프절에서 검은 색의 점 형태의 유의한 이미지를

얻을 수 있었다. PET 영상에서는 주사한 부위의 높은 방사능의 섭취가 보였으며, 또한 팔 쪽 림프절에 방사능 섭취를 확인하였다. 하지만, PET이 가지는 낮은 해부학적 구조에 대한 정보로 인해, PET/MRI의 융합 영상을 통해서 표적 림프절에서의 MRI 영상과 PET 영상의 결과가 정확하게 일치한다는 것을 확인할 수 있었다. PET/MRI를 통하여 림프절을 표적하는 ^{124}I -SA-MnMEIO를 평가해본 결과 PET의 부족한 해부학적 정보를 MRI가 보완해 줌으로써 정확한 종양 표적 역할을 할 수 있었다. 또한 PET 영상 결과를 통해 ^{124}I -SA-MnMEIO에서 ^{124}I 가 떨어지지 않은 형태로 모두 온전히 림프절까지 이동할 수 있다는 것을 확인할 수 있었고 6일 후 MRI를 통해 프로브가 완벽하게 몸 밖으로 배출되었다는 것을 확인할 수 있었다. 이 연구에서는 PET/MRI 융합 프로브를 생체 내에서 원하는 부위에 효과적으로 이동시킬 수 있었으며, 높은 민감도와 실시간으로 모니터링 할 수 있는 장점을 가지고 있기 때문에 원하는 장기 추적 및 질병진단, 치료제의 전달 등 다양하게 생물학적으로 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

^{68}Ga -MNP-SiO₂(NIR797)

서울대학교 연구팀에서는 근적외선 형광 영상(near-infrared fluorescence imaging, NIRFI), PET, MRI를 이용하는 trimodal 융합 프로브를 제작하여 림프절을 확인하고자 하였다(29). 안정성과 형광의 세기를 향상시키기 위해 NIR를 실리카 구조안에 캡슐화한 자성의 실리카 나노입자, MNP-SiO₂(NIR797)를 합성하였고, 표면에 ^{68}Ga 를 표지 하여 PET/MRI/NIRFI 영상을 획득하고자 하였다. Stöber 그룹이 1968년 실리카 나노입자를 개발한 이래로 높은 용해도, 생체 적합성, 표면을 쉽게 변형시킬 수 있다는 장점들이 많은 연구들을 통해 알려졌다(30,31). 또한 특히 실리카 구조에 캡슐화한 염색약들이 대부분의 형광 염색약의 단점인 형광 세기와 양자 수율을 향상시킨다는 보고가 있어(32), 본 실험에서는 실리카 구조를 통해 NIR 염색약(NIR797)을 실리카 나노입자 안에 캡슐화하여 융합 프로브로 디자인 하였다. 실리카 구조에 형광 염색약이 캡슐화되어 있는 MNP-SiO₂(NIR797)의 형광의 세기가 MNP-SiO₂ coated NIR797 보다 10배가 우수한 것을 관찰하였다. 림프절을 표적하는 나노프로브는 림프혈관을 통해 들어가기 위해 사이즈가 매우 중요한데, Nakajima 그룹에 의하면 실리카 나노입자의 이상적인 사이즈는 40 nm라고 제시되어 있다(33). 본 연구에서는 TEM 영상을 측정한 결과, MNP-SiO₂

(NIR797)의 사이즈가 45 ± 6 nm로 확인이 되었다. 또한 종양세포(WI-38, Hela, 그리고 A549 세포)에서의 실리카 나노입자에 대한 독성은 관찰되지 않았다(34). MNP-SiO₂(NIR797)에 방사성 동위원소 배위결합을 위한 NOTA와 ^{68}Ga 를 결합시켜 다중 프로브를 만든 후 누드 마우스의 왼쪽 앞발에 주사하여 림프절을 표적하는지 확인하였다. 100 μg 의 ^{68}Ga -MNP-SiO₂(NIR797) (2.8 MBq)를 주사 5분 후 형광 영상 장비를 통해 겨드랑이 림프절의 형광 이미지를 얻을 수 있었고, PET 이미지로도 확인할 수 있었다. 그러나 MRI 이미지에서는 팔과 겨드랑이 모두에서 림프절을 확인할 수 없었다. 그래서 주사 양을 2배로 증가하여, 200 μg 의 ^{68}Ga -MNP-SiO₂(NIR797) (5.6 MBq)를 누드 마우스의 왼쪽 앞발에 주사 하였다. 역시 PET 이미지에서는 선명하게 팔과 겨드랑이 림프절을 확인할 수 있었다. 하지만 MRI이미지에서는 ^{68}Ga -MNP-SiO₂(NIR797)의 주사 30분 후, 겨드랑이 림프절에서는 신호를 확인할 수 있었으나 팔 림프절을 구분하기에는 강도가 너무 약했다. 본 연구 결과에서도 알 수 있듯이, PET과 MRI 영상 장비의 민감도의 차이를 확연하게 관찰 할 수가 있다. 융합 영상 프로브의 양을 증가시키면, 방사성동위원소의 양이 증가되어 과도한 방사선의 피폭 및 높은 바탕 신호로 인해 오히려 PET 영상의 질이 떨어질 우려가 있다. 반대로 융합 영상 프로브의 양을 PET 영상 조건에 최적화된 양으로 주사하게 되면 MRI의 영상을 획득하는 것이 어렵다. 그리고 무엇보다도 융합 영상 프로브의 개발에 있어서 두 영상 장비의 민감도를 바탕으로 주사 양에 대한 최적화된 조건을 확립하는 것이 필요하다.

Conclusion

PET/MRI를 통해 종양 및 림프절을 표적하여 영상을 획득 및 진단하는 융합 프로브들을 살펴보았다. 개별 장비의 단점 및 한계점을 보완한 융합 장비의 발전으로 말미암아 PET/MRI 융합 영상 기술에 대한 연구 역시 필요로 하고 있다. PET/MRI의 결합은 기존의 PET/CT 장비를 활용한 진단보다 효과적인 이미지와 우수한 형태학적 정보를 제공할 것이다. 특히 PET/MRI를 바탕으로 하는 융합 영상 프로브는 더욱 정밀한 조직 형태를 바탕으로 하는 진단, 종양의 크기나 단계, 치료의 진행 과정 등을 확인하는데 유용한 정보를 제공할 수 있을 것이다. 하지만 여전히 나노입자를 바탕으로 하는 융합 프로브의 한계점 때문에 생체 적합성에 대한 논란은 여전히 있다. 또한 화학적

조성의 복잡성, 프로브 사이즈의 적절성, 신장에서의 완벽한 배출, 원하는 부위로의 특이적이고 정확한 전달, 최적의 융합 영상을 획득하기 위해 생체 내 주입하는 프로브의 적절한 양 등 추가적인 개선이 필요하다.

Acknowledgements

이 논문은 미래창조과학부의 재원으로 시행되는 한국연구재단의 연구지원프로그램으로 지원받았습니다(연구과제 관리코드: 2012-0006388). 이권에 대한 문제(conflict of interest)를 일으킬 수 있는 상업적인 관련성은 없습니다.

References

- Sauter AW, Wehrl HF, Kolb A, Judenhofer MS, Pichler BJ. Combined PET/MRI: one step further in multimodality imaging. *Trends Mol Med* 2010;16:508-515.
- Margolis DJ, Hoffman JM, Herfkens RJ, Jeffrey RB, Quon A, Gambhir SS. Molecular imaging techniques in body imaging. *Radiology* 2007;245:333-356.
- Long CM, Bulte JW. In vivo tracking of cellular therapeutics using magnetic resonance imaging. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:293-306.
- Tapfer A, Bech M, Velroyen A, Meiser J, Mohr J, Walter M, Schulz J, Pauwels B, Bruyndonckx P, Liu X, Sasov A, Pfeiffer F. Experimental results from a preclinical X-ray phase-contrast CT scanner. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:15691-15696.
- Fahey FH. Dosimetry of Pediatric PET/CT. *J Nucl Med* 2009;50:1483-1491.
- Balyasnikova S, Lofgren J, de Nijs R, Zamogilnaya Y, Hojgaard L, Fischer BM. PET/MR in oncology: an introduction with focus on MR and future perspectives for hybrid imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2012;2:458-474.
- Lee HY, Li Z, Chen K, Hsu AR, Xu C, Xie J, Sun S, Chen X. PET/MRI dual-modality tumor imaging using arginine-glycine-aspartic (RGD)-conjugated radiolabeled iron oxide nanoparticles. *J Nucl Med* 2008;49:1371-1379.
- Prompruk K, Govender T, Zhang S, Xiong CD, Stolnik S. Synthesis of a novel PEG-block-poly(aspartic acid-stat-phenylalanine) copolymer shows potential for formation of a micellar drug carrier. *Int J Pharm* 2005;297:242-253.
- Sosnovik D, Weissleder R. Magnetic resonance and fluorescence based molecular imaging technologies. *Prog Drug Res* 2005;62:83-115.
- Zielhuis SW, Seppenwoolde JH, Mateus VA, Bakker CJ, Krijger GC, Storm G, Zonnenberg BA, van het Schip AD, Koning GA, Nijsen JF. Lanthanide-loaded liposomes for multimodality imaging and therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2006;21:520-527.
- Kim SM, Chae MK, Yim MS, Jeong IH, Cho J, Lee C, Ryu EK. Hybrid PET/MR imaging of tumors using an oleanolic acid-conjugated nanoparticle. *Biomaterials* 2013;34:8114-8121.
- Cattel L, Ceruti M, Dosio F. From conventional to stealth liposomes: a new frontier in cancer chemotherapy. *Tumori* 2003;89:237-249.
- Cregan RF, Mangan BJ, Knight JC, Birks TA, Russell PS, Roberts PJ, Allan DC. Single-Mode Photonic Band Gap Guidance of Light in Air. *Science* 1999;285:1537-1539.
- Garbuzenko O, Barenholz Y, Prieve A. Effect of grafted PEG on liposome size and on compressibility and packing of lipid bilayer. *Chem Phys Lipids* 2005;135:117-129.
- Zhang P, Li H, Chen D, Ni J, Kang Y, Wang S. Oleanolic acid induces apoptosis in human leukemia cells through caspase activation and poly(ADP-ribose) polymerase cleavage. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2007;39:803-809.
- Zhou R, Zhang Z, Zhao L, Jia C, Xu S, Mai Q, Lu M, Huang M, Wang L, Wang X, Jin D, Bai X. Inhibition of mTOR signaling by oleanolic acid contributes to its anti-tumor activity in osteosarcoma cells. *J Orthop Res* 2011;29:846-852.
- Juan ME, Wenzel U, Ruiz-Gutierrez V, Daniel H, Planas JM. Olive fruit extracts inhibit proliferation and induce apoptosis in HT-29 human colon cancer cells. *J Nutr* 2006;136:2553-2557.
- Yan SL, Huang CY, Wu ST, Yin MC. Oleanolic acid and ursolic acid induce apoptosis in four human liver cancer cell lines. *Toxicol In Vitro* 2010;24:842-848.
- Kim SM, Jeong IH, Yim MS, Chae MK, Kim HN, Kim DK, Kang CM, Choe YS, Lee C, Ryu EK. Characterization of oleanolic acid derivative for colon cancer targeting with positron emission tomography. *J Drug Target* 2013;22:191-199.
- Choi JS, Park JC, Nah H, Woo S, Oh J, Kim KM, Cheon GJ, Chang Y, Yoo J, Cheon J. A hybrid nanoparticle probe for dual-modality positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008;47:6259-6262.
- Misselwitz B. MR contrast agents in lymph node imaging. *Eur J Radiol* 2006;58:375-382.
- Muldoon LL, Varallyay P, Kraemer DF, Kiwic G, Pinkston K, Walker-Rosenfeld SL, Neuwelt EA. Trafficking of superparamagnetic iron oxide particles (Combidex) from brain to lymph nodes in the rat. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004;30:70-79.
- Barrett T, Choyke PL, Kobayashi H. Imaging of the lymphatic system: new horizons. *Contrast Media Mol Imaging* 2006;1:230-245.
- Luciani A, Itti E, Rahmouni A, Meignan M, Clement O. Lymph node imaging: basic principles. *Eur J Radiol* 2006;58:338-344.
- Wallace AM, Hoh CK, Ellner SJ, Darrah DD, Schulteis G, Vera DR. Lymphoseek: a molecular imaging agent for melanoma sentinel lymph node mapping. *Ann Surg Oncol* 2007;14:913-921.
- Wunderbaldinger P. Problems and prospects of modern lymph node imaging. *Eur J Radiol* 2006;58:325-337.
- Wang YX, Hussain SM, Krestin GP. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. *Eur Radiol* 2001;11:2319-2331.
- Jeong JM, Hong MK, Kim YJ, Lee J, Kang JH, Lee DS, Chung JK, Lee MC. Development of ^{99m}Tc-neomannosyl human serum albumin (^{99m}Tc-MSA) as a novel receptor binding agent for sentinel lymph node imaging. *Nucl Med Commun* 2004;25:1211-1217.
- Kim JS, Kim YH, Kim JH, Kang KW, Tae EL, Youn H, Kim D, Kim SK, Kwon JT, Cho MH, Lee YS, Jeong JM, Chung JK, Lee DS. Development and in vivo imaging of a PET/MRI nanoprobe

- with enhanced NIR fluorescence by dye encapsulation. *Nanomedicine (Lond)* 2012;7:219-229.
30. Gupta AK, Naregalkar RR, Vaidya VD, Gupta M. Recent advances on surface engineering of magnetic iron oxide nanoparticles and their biomedical applications. *Nanomedicine (Lond)* 2007;2:23-39.
 31. Sharma P, Brown S, Walter G, Santra S, Moudgil B. Nanoparticles for bioimaging. *Adv Colloid Interface Sci* 2006;123-126:471-485.
 32. Ow H, Larson DR, Srivastava M, Baird BA, Webb WW, Wiesner U. Bright and stable core-shell fluorescent silica nanoparticles. *Nano Lett* 2005;5:113-117.
 33. Nakajima M, Takeda M, Kobayashi M, Suzuki S, Ohuchi N. Nano-sized fluorescent particles as new tracers for sentinel node detection: experimental model for decision of appropriate size and wavelength. *Cancer Sci* 2005;96:353-356.
 34. Park KS, Tae J, Choi B, Kim YS, Moon C, Kim SH, Lee HS, Kim J, Kim J, Park J, Lee JH, Lee JE, Joh JW, Kim S. Characterization, in vitro cytotoxicity assessment, and in vivo visualization of multimodal, RITC-labeled, silica-coated magnetic nanoparticles for labeling human cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Nanomedicine* 2010;6:263-276.