

누드마우스에 이식된 종양에서 KR-30035에 의한 다약제 내성의 극복 : 투여 용량에 따른 Tc-99m MIBI 체내분포상의 변화

경북대학교병원 핵의학과
이상우*, 이재태, 천경아, 강도영, 이규보

목적: 새로이 개발된 다약제내성(MDR) 극복제인 KR-30035는 다약제내성 유전자가 과발현된 암세포에 Tc-99m MIBI의 섭취를 증가시키며, 그 효과는 verapamil과 유사하나 cardiovascular effect는 적다. 본 연구는 체내에서 KR-30035의 MDR 극복 효과를 평가하고자 nude mice에서 Pgp (P-glycoprotein)이 발현된 세포와 발현되지 않은 세포에서 다양한 농도의 KR-30035가 MIBI섭취에 미치는 영향에 대해 살펴보았다.

방법: Pgp(+) 세포로는 HCT15 colorectal cell을, Pgp(-) 세포로는 A549 non-small cell cancer cell을 120마리의 생쥐에 이중 이식하였다. 120 마리를 모두 6군으로 나누었다. group 1 (G1)은 복강내로 KR을 10 mg/kg의 용량으로 3차례 주입한 군이고, group 2 (G2)는 verapamil을 같은 방법으로 주입한 군, group 3 (G3)는 KR을 2회는 10 mg/kg의 용량으로 1회는 25 mg/kg의 용량으로 복강내 주입한 군이며, group 4 (G4)는 KR을 2회는 10 mg/kg의 용량으로 1회는 50 mg/kg의 용량으로 복강내 주입한 군, group 5 (G5)는 KR을 2회는 10 mg/kg의 용량으로 복강내 주입하고 1회는 25 mg/kg의 용량으로 혈관내로 주입한 군이다. 그리고 group 6 (Gc)는 처치하지 않은 대조군으로 하였다. 이들 각 군에 Tc-99m MIBI를 주사하고 10 분, 30 분, 1.5 시간 그리고 4시간 후에 동물을 희생시켜 장기와 종양조직내의 MIBI섭취정도(TU)를 측정 비교하였다.

성적: TU는 Pgp(+) 그리고 Pgp(-)인 그룹 모두에서 G2군보다 G1군에서 높았다. 10분과 4시간 사이의 washout rate는 Gc(0.271)보다 G1(0.187) 또는 G2군(0.191)에서 유의하게 낮았으나 G1과 G2사이에는 유의한 차이가 없었다. TU의 %increases는 Pgp(-) 그룹보다 Pgp(+) 그룹에서 높았고, Pgp(+) 그룹에서 TU는 10분(174% of Gc)에서 가장 높았다. KR의 용량이 증가할수록 Pgp(+)에서의 TU 증가정도가 낮았다(130% in G4 and 117% in G5 at 10 min, 170% and 128% at 30 min). 심장과 폐의 섭취는 G4와 G5에서 10분과 30분에서 크게 증가하였다.

결론: KR-30035의 투여는 종양내 Tc-99m MIBI의 섭취를 증가시켰으나, 고용량을 투여한 경우에는 심혈관계 약리작용에 의하여 폐와 심장내 섭취가 증가되어 투여용량의 적정화가 필요할 것으로 판단되었다.

^{99m}Tc표지 Oligonucleotide의 세포 섭취 및 체내분포

원자력병원 싸이크로트론응용연구실
최창운*, 이수진, 우광선, 정위섭, 임수정, 최태현, 임상무

배경: Antisense oligonucleotide에 감마선 방출 방사성 핵종으로 표지하면, 유전자 치료시 투여한 유전자의 체내 거동을 간단하게 확인할 수 있다. 본 실험은 HSV-tk(Herpes Simplex thymidine kinase)단백질을 생성하는 HSV-tk oncogene의 antisense를 ^{99m}Tc으로 안정하게 표지하여 antisense를 이용한 유전자 핵 영상적용에 이용하기 위한 연구를 수행하였다.

방법: Oligonucleotide를 ^{99m}Tc로 표지하기 위해 Thymidine kinase oncogene의 상보적 13-base single stranded (CAGTTCGACGGGT) DNA의 3' 말단에 NH₂기를 유도하여 NHS-MAG2GABA와 펩타이드 결합 시켰다. MAG2GABA와 결합한 DNA에 ^{99m}Tc을 최종 666MBq/ml되도록 넣고 90~100°C에서 10분간 반응하였다. ^{99m}Tc를 표지한 MAG2GABA-oligonucleotide를 gel filtration column P-4로 분리하여 감마 카운터로 측정한 결과 oligonucleotide-MAG2GABA-^{99m}Tc, MAG2GABA-^{99m}Tc과 ^{99m}Tc의 peak를 분리할 수 있었다. ^{99m}Tc 표지 oligonucleotide를 Buffalo hepatoma 세포주인 MCA와 이 세포에 HSV-tk가 발현되는 TK-3 cell에 넣고 15분, 60분 그리고 180분 후 그 섭취량을 감마카운터로 비교하였다. ^{99m}Tc-oligonucleotide를 normal Balb/c mice의 꼬리정맥에 (10 μCi/ 14μgDNA/마리)주사하였고 주사 15분과 60분 후 장기를 적출하여 감마카운터에서 방사능을 측정하여 단위무게당 섭취율(%ID/g)값을 구하여 방사능 분포의 차이를 비교하였다.

결과 및 결론: 1) In vitro 실험에서는 MCA와 TK-3 cell에서 60분과 180분에 TK-3 cell이 MCA보다 2배 정도 높은 섭취를 알 수 있었다. 2) Balb/C 마우스에서는 신장의 섭취가 가장 높았으며 (15분 : 26.78, 60분: 17.25%ID/g) 간의 섭취가 높아 (15분 : 4.65 , 60분: 3.77%ID/g)이는 다른 연구자들의 보고와 일치되는 결과이다. 또한 갑상선과 위의 섭취가 낮아 ^{99m}Tc 표지 oligonucleotide가 주사 후 1시간 까지 안정함을 알 수 있었다.

^{99m}Tc-antisense oligonucleotide의 유전자 결합 및 체외 배양세포의 섭취를 확인하였고 종양이식 백서에서 투여 방법에 따라 종양섭취, 체내동태를 비교할 예정이며 앞으로 유전자 치료시 체내 거동을 관찰하는데 유용하리라고 생각된다.