

변형세포와 비변형세포에서 이온형과 Transferrin 결합형 Fe-59와 Ga-67섭취율의 비교

전북대학교병원 핵의학과, 진단방사선과, 내과*

손명희 · 이영환 · 이상용 · 정경호
한영민 · 김종수 · 최기철 · 임창열*

= Abstract =

Comparison of Uptake of Ionic and Tf-bound Fe-59 and Ga-67 in Transformed and Untransformed Cells

Myung-Hee Sohn, M.D., Young-Hwan Lee, M.D., Sang Yong Lee, M.D., Gyung-Ho Chung, M.D.
Young-Min Han, M.D., Jong-Soo Kim, M.D., Ki-Chul Choi, M.D. and Chang-Yeol Yim, M.D.*

Department of Nuclear Medicine, Diagnostic Radiology, and Internal Medicine,
Chonbuk National University Hospital, Chonju, Korea*

Pathways both mediated by and independent of transferrin(Tf) and the TfR have been described for the accumulation of iron. Although it is not clear whether the same systems take up iron and gallium, these pathways may suggest the contention that uptake of Ga-67 can, in fact, occur by both Tf-independent and Tf-dependent systems and may share with Fe-59 in part the same mechanism for uptake. The predominant system by which uptake of both radiometals occurs may be different in the degree of the transformation of tumor.

Transformed(MMSV/3T3) and untransformed(BALB/3T3) cells were incubated with 1 μ M of Ga-67-citrate or Fe-59-chloride for 15 min. at 37°C in either the presence or absence of Tf. After then, the monolayers were washed with HBSS or PBS, and the cells were solubilized in 1% SDS for gamma well counting and protein determinations.

There were similarities, as well as differences, in the pattern of uptake of Fe-59 and Ga-67 presented both in ionic form and as bound to Tf. Both radiometals appeared gain to cells in either ionic or Tf-bound forms. Transformed cells appeared to accumulate more radiometal, either Ga-67 or Fe-59 in the presence of Tf than do their untransformed counterparts. Conversely the presentation of either radiometal in ionic form resulted in significantly greater accumulation of metal by the untransformed cells than those transformed. The efficiency for uptake of Ga-67 or Fe-59 in the absence of Tf was greater than for uptake of the Ga-Tf or Fe-Tf. However, the magnitude of difference in efficiency of uptake was greater for Fe-59(10-fold) than for Ga-67 (3-fold).

Our results supports the theory that both Tf-independent and Tf-dependent systems for the uptake of Ga-67 both systems operate oppositely between transformed cells and those untransformed, with uptake by the predominating in transformed cells by the Tf-mediated system and in untransformed cells by the Tf-independent. The uptake of Ga-67 by tumor may share with Fe-59 in part the same mechanism.

Key Words : Fe-59, Ga-67, Transferrin, Uptake, Tumor, Transformed cell, Untransformed cell

서 론

1969년 Edward와 Hayes가 종양에 Ga-67이 축적된다는 것을 처음 기술하였고¹⁾ 이어서 염증성 병변에서도 Ga-67의 축적이 보고된 이래^{2,3)} Ga-67은 여러 질병의 진단에 많이 이용되어 왔지만 아직도 그 정확한 섭취기전은 밝혀져 있지 않으며 많은 논쟁이 되고 있다.

Gallium(Ga)은 철분 유사물질로서 그 반경, 전하, 반응성이 철분과 유사하여 순환하고 있는 철분 결합 단백질인 transferrin(Tf)에 주로 결합하여 Ga-Tf 복합체로 Tf수용체를 통해서 세포내로 들어간다는 것이 일반적인 개념이다^{4,5)}. 그러나 철분이나 Ga의 섭취에는 이와같이 Tf에 의해 중재되는 섭취기전 이외에도 Tf비의존적인 섭취기전이 보고 되어 왔으며^{6,7)}, 1990년 Kaplan에 의해 배양세포에서 철분의 Tf비의존성 경로가 특성화 되었다^{8,9)}. 그러나 Ga-67의 섭취가 철분과 같은 경로를 공유하는지는 알려져 있지 않으며, 세포의 변형 정도에 따라 섭취 기전이 차이가 나는지, 실제 Ga-67의 Tf 비의존성 경로의 임상적 중요성에 대해서는 알려져 있지 않다.

본 연구에서도 변형세포와 비변형세포를 이용하여 Fe-59와 Ga-67의 Tf결합형과 Tf비결합형인 이온형의 섭취를 비교하여 철분의 Tf비의존성 섭취기전이 Ga의 섭취에서도 같이 일어나는지와 이들 방사성 금속의 섭취가 종양의 변형 정도에 따라 그 크기와 기전이 차이가 나는지를 알아보았다.

대상 및 방법

1. 세포주

두가지 세포주를 사용하였는데 이들은 ATCC (American Type Culture Collection)로부터 구입하였다. 비변형세포로서는 BALB/3T3 세포(ATCC, CCL 163)를, 변형세포로서는 BALB/3T3 세포를 Molony murine sarcoma virus (MMSV)로 변형시킨 MMSV/3T3 세포(ATCC, CCL 163.2)를 사용하였다. MMSV/3T3 세포는 바이러스를 생성하지 않으며 murine sarcom-leukemia 복합체를 포함하지 않는다.

2. 세포배양

두 세포주는 10% bovine calf serum(Hyclone)을 첨가한 DMEM(Dulbecco's Minimal Essential Medium)에서 단일층으로 자랐으며, 37°C, 8% CO₂로 유지되는 배양기에서 배양하였다.

3. 동위원소

Ga-67-citrate와 Fe-59-chloride(New England Nuclear)를 사용하였다.

4. Fe-59-Tf과 Ga-67-Tf의 조제

Ga-67-citrate는 먼저 8N HCl를 사용하여 Ga-67-Cl₃로 바꾼 후 5 molar 과잉농도의 Nitritotriacetic acid(NTA)에 Fe-59-chloride 혹은 Ga-67-chloride를 첨가하여 37°C 수조에서 30분간 배양하여 Fe-59-NTA 혹은 Ga-67-NTA를 만든 후 다시 15 ml의 calf serum(iron을 첨가하지 않은 것)을 첨가하여 37°C 수조에서 60분간 배양하여 Fe-59-Tf 혹은 Ga-67-Tf을 만들었다^{9,10)}. 그 후 -4°C, 1L의 phosphate-buffered solution(PBS)에 투석하여 혈청에 있는 비결합된 Fe-59 혹은 Ga-67을 제거하였다(투석 tube M.W, cut off 2000). 이와같은 방법으로 Fe-59 혹은 Ga-67의 95%가 Tf에 부착된다^{9,11)}.

5. Fe-59와 Ga-67의 섭취율 측정

Triplicate 25cm² 플라스크에서 자란 BALB/3T3 세포와 MMSV/3T3 세포가 용합을 보이기 직전에 배양액을 제거하고 Hank's balanced salt solution (HBSS, 1 mM Ca²⁺, 0.8 mM Mg²⁺, no phenol red) 5ml로 세포층을 씻어낸 후 한 실험군은 이온형태의 Fe-59-NTA 혹은 Ga-67-NTA를 포함하는 HBSS에, 다른 한 실험군은 Tf결합형태인 Fe-59-Tf 혹은 Ga-67-Tf를 포함하는 배양액에 37°C, 8% CO₂로 유지되는 배양기에 15분간 배양하였다. 그 후 플라스크로부터 Fe-59 혹은 Ga-67을 포함하고 있는 용액을 제거하고 10ml의 HBSS로 3회, 10ml의 PBS로 1회 씻은 후 trypsinization(0.025% trypsin in PBS)하여 10ml의 PBS에 세포를 모아서, 4°C, 1500rpm에서 8분간 원심분리하여 세포 덩어리를 얻은 후 상층액을 버리고 1% SDS, 0.1N NaOH 1ml의 용액으로

세포를 용해시킨 후 감마카운터(Packard사)로 방사능을 측정하였다¹²⁾. 각각의 섭취실험은 4번 연속 반복하였다.

6. 세포내 단백질 측정

Bicinchoninic acid(BCA) complex¹³⁾를 이용하여 분광광도계(spectrophotometer)로 562mm에서 absorbance를 측정하여 세포내 단백질 양을 측정하였다.

7. 자료분석

세포 덩어리로부터 얻은 방사능과 세포내 단백질 양으로 부터 pmole metal/mg cellular protein으로 표시하였다.

결 과

Tf결합형과 이온형의 Fe-59와 Ga-67의 섭취형태는 그 크기는 차이가 있지만 서로 유사하였다. Fe-59의 섭취는 transferrin(Tf)이 존재할 때 즉 Tf결합형(Fe-59-Tf)일때는 변형세포인 MMSV/3T3 세포가 비변형세포인 BALB/3T3 세포에 비해 약 3배 정도 더 많았으나 같은 농도인 이온 형태는 이와는 반대로 비변형세포의 섭취가 변형세포보다 약 4배정도 더 많았다($p < 0.01$). 즉 철분의 섭취는 변형세포에서는 주로 Tf에 의해 중재되는 기전에 의해 섭취되었고, 비변형세포에서는 주로 Tf비의존성 기전에 의해 섭취되었다.

Tf결합형인 Ga-67(Ga-67-Tf)의 섭취 양상도 Fe-59-Tf섭취 양상과 비슷하였다. 즉 변형세포에 의한 섭취가 비변형세포보다 약 3배 더 커서 변형세포에서의 Ga-67의 섭취는 주로 Tf에 의해 중재되는 섭취기전에 의해 일어났으며 Tf비결합형인 이온형의 섭취도 Fe-59에서와 마찬가지로 비변형세포에서 변형세포에 비해 약 4배가 더 커서 주로 Tf비의존성 기전에 의해 섭취되었다($p < 0.01$).

Fe-59와 Ga-67의 섭취는 두종류의 금속이 같은 농도로 있을때 Tf결합형보다 Tf비결합형인 이온형으로 존재할 때 약 10-15배 더 효율적으로 섭취되었다. 그러나 섭취의 크기는 차이가 나서 Fe-59는 약 10배, Ga-67은 약 3배로 철분이 Ga보다 약 3배 정도가 더 효율적으로 섭취되었다.

고 찰

Ga-67(γ 93, 184, 300, 393 KeV; 반감기 78.1 일)이 종양에 축적하는 것을 처음 보고한 이래¹⁾ 그 기전을 밝히는데 많은 노력을 해왔다. 그럼에도 불구하고 섭취기전은 아직도 많은 논란이 되고 있다.

Gallium(Ga)은 철분 유사물질로서 transferrin(Tf)과 결합하고 Ga-Tf복합체로서 수용체를 통해서 세포내로 섭취된다는 것은 잘 알려져 있다^{4, 5)}. Ga과 철분 사이의 주요한 차이점은 Ga은 체내에서 환원되지 않는다는 것이다. 즉 철분 이온은 쉽게 환원되어 heme을 형성하나⁴⁾ Ga은 철분운반 단백질인 Tf에 결합된 상태로 존재하게 된다.

배양된 종양세포에서 Ga-67의 섭취정도는 Tf농도와 관련된다^{15, 16)}. 즉 배양된 생쥐의 종양세포에 Tf를 첨가하면 Ga섭취가 증가되고, Fe-Tf복합체나 Tf수용체 항체를 첨가하면 그 섭취가 감소한다^{6, 17)}. 일부 종양에 의한 Ga-67섭취의 크기가 Tf수용체의 표면밀도와 관련되며¹⁸⁾ 백혈세포에 Ga-Tf 복합체를 주면 그 결합가능한 장소를 Tf수용체 항체로 막았을 때보다 Ga의 섭취는 약 10배 증가하였다⁶⁾. 이런 결과들은 Ga-67섭취가 Tf과 Tf수용체에 의해 중재됨을 제시 해주며 저자들의 결과에서도 Tf존재 하에서 배양세포에 의한 Ga-67의 섭취를 확인할 수 있었다.

반면 종양에서 Ga-67이 Ga-Tf복합체로서 섭취된다는 것에 반대하는 보고, 즉 Tf-비의존성에 의해 일어난다는 보고가 있다^{6, 7)}. 정상 상태에서 혈청내에 Tf과 Ga-Tf복합체가 존재해도 Ga-67섭취가 Ga-Tf복합체로만 일어나지는 않는다⁴⁾. Ga-Tf복합체는 아주 불안정하여 약간 산성이거나 중성에서 조차도 Ga은 Tf으로부터 용출되고 철분에 의해 쉽게 치환되며^{19, 20)}, 영상을 위해서 극소량만 사용할 때 더욱 쉽게 일어난다. 종양조직은 혐기성 대사가 정상조직보다 많이 일어나 pyruvate와 lactate가 축적하여 국소적으로 산성을 띤다. 이런 종양조직의 산성환경과 철분이 풍부한 환경에 의해 이같은 현상은 증가 될 수 있다^{19, 20)}. 또한 Ga치환성과 Tf수용체 사이에서 불일치성이 있다. 빠르게 분열하는 세포나 변형세포의 세포막에는 흔히 Tf수용체 밀도는 증가하지만²¹⁾ Ga-67섭취와는 직접적인 연관 관계가 없다^{22, 23)}. Ga-67의 섭취는 체

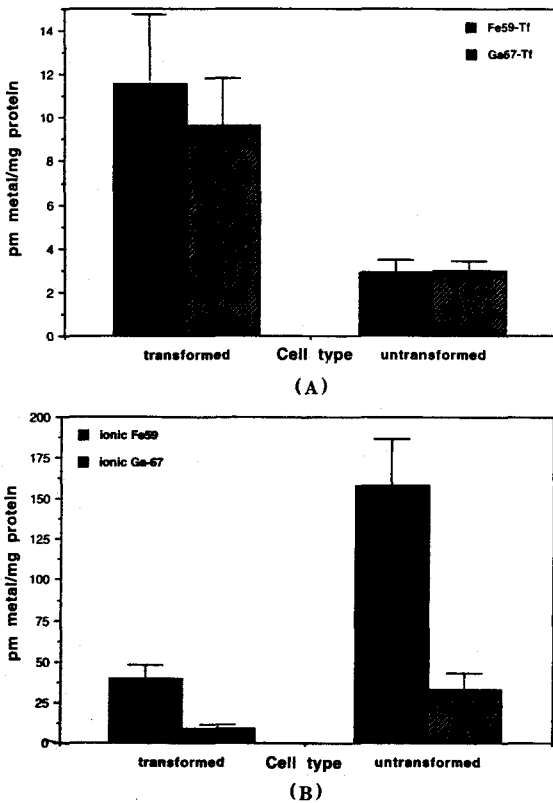


Fig. 1. (A) Uptake of Ga-67 and Fe-59 in presence of transferrin, (B) Uptake of Ga-67 and Fe-59 in absence of transferrin : Values represent the pm of metal present per mg of cellular protein (error bars=SEM). When the metals were presented with Tf, uptake was 3-fold greater in the transformed cells than untransformed cells($p<0.001$). However, the metals were presented in the same molar quantities in a Tf-free ionic form, the opposite situation existed: uptake by the untransformed cells exceeded that by the transformed cells by 4-fold($p<0.001$). The efficiency for uptake of the metals in ionic form was greater for Tf-bound form(10-15 fold).

외에서 Tf이 없을 때에도 혹은 Tf수용체 결합장소가 항체로 폐쇄됐을 때도 상당량이 계속해서 일어난다¹⁷⁾. 이런 결과들은 일부 종양에서는 Ga-67섭취가 Tf비의존성 기전에 의함을 제시해준다. 본 연구에서도 Tf이 존재하지 않을 때 이온형의 Ga-67이 배양세포에서 상당량의 섭취가 있었다. Ga-67의 섭취에 이런 상반적인 두 기전은 이제까지는 주로 체외 실험에서만 보고 되어 왔었으나 최근에 체내실험에서도 증명되었

다²⁴⁾.

철분 섭취에 대한 Tf비의존성 기전은 체내외에서 제시되었으며 최근에는 그 경로가 특성화되었다^{9, 10)}. Ga으로 전처치한 세포에서 철분의 섭취가 억제되지 않음을 관찰함으로써 철분과 Ga이 같은 Tf비의존성 기전을 공유할 수도 있다는 것이 제시되었다²⁵⁾. 사실상 gallium nitrate로 백혈세포인 HL60을 자극하면 세포막에 철분 결합 장소의 수가 증가하여 철분이 축적되고 세포를 염화제이철로 전처치를 하면 Ga섭취가 자극된다²⁶⁾. Ga이 철분의 이런 경로를 공유하는지 또는 종양영상에서 어떤 중요성이 있는지는 분명하게 밝혀져 있지 않다. 본 연구에서 Ga-67과 Fe-59의 섭취 양상은 Tf결합형과 이온형 둘 다에서 서로 유사한 양상을 보였다. 이들 방사성 금속은 두가지 형태로 세포 내에 들어갔으며 부분적으로는 두 방사성 금속이 같은 섭취경로를 공유하리라고 생각되었다. Ga이 실제 철분 유사물질이라면 Ga은 생리, 생화학적 과정에서 철분과 경쟁해야한다. Ga-Tf복합체는 철분 섭취를 억제하고 조혈성 progenitor세포의 성장을 용량에 의존적으로 억제하며 이런 성장 억제 효과는 Fe-Tf복합체를 첨가하면 역전될 수 있다²⁶⁾. 그러나 이런 효과는 Ga과 철분사이에 단순한 경쟁보다는 훨씬 더 복잡하다.

종양에서 Ga-67섭취의 분포와 크기가 Fe-Tf과 일치하지 않는 보고도있다. Ga친화성이 강한 종양에서 Fe-Tf의 섭취는 매우 적을 수도 있다²⁷⁾. 철분결핍때에는 많은 조직에 Tf수용체가 증가하는데 Ga-67섭취는 정상 연조직에서는 증가하나 종양에서는 같게 유지되었고, 철분과잉 때에는 Tf수용체가 감소하는데도 종양에 의한 Ga-67섭취는 같게 유지되었다²⁸⁾. Tf부착장소를 철분이나 스칸디움등의 금속들로 포화시킬 때 정상 연조직의 배후방사능은 감소하나 종양내의 Ga-67섭취는 변화가 없었다^{29, 30)}. 선천적으로 Tf이 부족한 생쥐와 철분으로 포화시킨 생쥐에서 Ga은 골에 축적되는 반면 철분은 간과 췌장에 축적되었다^{10, 24)}. 여기서 Ga은 복강내로 철분은 경구 투여하여서 그 분포 형태의 차이가 투여 경로의 차이일 수도 있다. 또한 Ga은 체내에서 2가나 3가로 존재하는 철분과는 달리 3가로만 존재하여¹⁴⁾ 3가 형태에서 두 금속의 물리적 반응의 유사성에도 불구하고 생물학적 차이를 보이는 것은 놀랄만한 일은 아니다.

Ga-67섭취는 조직학적 형태에 따라 차이가 난다. 즉 간암이나 임파종, 흑색종의 경우는 Ga친화성이나 선암의 경우에는 Ga의 축적이 적다^{4, 5)}. 따라서 종양의 조직학적 형태로 Ga축적의 크기를 예견할 수 있다. 이때 그 섭취기전도 같이 예측한다면 종양의 Ga섭취를 증가시키는 요인을 선택적으로 조절하여 종양영상의 질을 증가시킬 수 있을 것이다. 본 연구에서 변형세포는 Tf존재하에서 비변형세포보다 Tf결합형의 Ga과 철분을 더 많이 축적하였고 반대로 비변형세포는 이온형태의 축적이 더 많았다. 즉 변형세포의 Ga-67이나 Fe-59섭취는 주로 Tf의존성 기전에 의하여 비변형세포에서는 주로 Tf비의존성 기전에 의해 일어남을 알 수 있어서 세포의 변형정도에 따라 섭취기전에 차이를 알 수 있었다.

방사성금속의 섭취의 효율성은 이온형태가 Tf결합 형태보다 약 10-15배 정도 컸으며, 특히 Fe-59섭취는 Ga-67에 비해 3-4배 더 컸다. 혈청이 없을 때 이온형태는 세포의 표면에 비특이적으로 붙을 수도 있지만 세포내 단백질 단위 mg에 대한 방사성금속의 섭취농도인 pmole로 표시하였기 때문에 이로 인한 차이는 기대할 수 없었다. 또한 종양 자체에서 분비되거나 합성되는 Tf에 의해 이온형의 섭취가 증대될 수도 있다고 생각할 수 있다. 일부 종양세포들이 혈관 분포가 적은 곳에서 Tf의 합성 혹은 Tf mRNA를 분비한다고 보고되었다^{31, 32)}. 그러나 배양된 대상세포를 [¹⁴C]leucine을 이용하여 배양했을 때 배양액에 표지 단백질의 분비가 없었다³³⁾. 따라서 일부 종양세포가 Tf를 합성할 수 있다는 보고에도 불구하고 이것으로 이온형태의 방사성 금속의 섭취가 증가된 것을 설명할 수는 없다. 어떤 종양의 방사성금속의 친화성은 일단 금속이 세포내로 들어간 뒤 세포가 그 금속을 보유하는 능력에 달려있을 수 있다. Ga-67이 실제 철분 유사물질이라면 세포내 lactoferrin 또는 ferritin에 결합할 수 있다. Ga스캔에 양성인 임파종이나 흑색종 환자의 조직내에서 lactoferrin이 보고된 것은 Ga-67이 세포내에 저장됨을 의미한다³⁴⁾. 그러나 세포내 lactoferrin이 적은 종양에서는 설명되지 않는다. 분열속도가 빠른조직과 악성종양조직은 흔히 ferritin이 풍부하고 철분에 높은 친화성이 있다³⁵⁾. 그러나 Ga-67이 세포나 조직의 추출물에서 ferritin과 같이 용출되는 것은 증명되지 않았으며 가장 Ga친화성 종양종의

하나인 간암에는 ferritin이 적다³⁶⁾. 따라서 ferritin과의 결합이 종양의 Ga-67섭취나 보유에 큰 역할을 하는 것 같지는 않다. Ga-67이 세포내에 있는 sulfated carboxylate 혹은 glycoprotein, 20000, 40000, 80000 dalton fraction, acid mucopolysacarrides와 결합하며^{36, 37)}, lysosome이나 Golgi등과도 관련됨이 보고되었으나^{38, 39)} 논란이 많으며 분명한 것은 아직도 밝혀져 있지 않다. Ga-67과 Fe-59의 섭취형태의 차이는 섭취 동력학(kinetics)의 차이 혹은 일단 세포안으로 들어간 후 세포가 금속을 보유하는 물질의 차이는 있을지라도 그 보유 능력의 차이 때문일 수도 있다.

Ga스캔은 Ga친화성 종양의 치료 효과를 추적하는데도 사용되어 왔다. Ga친화성 종양이 치료 후에 Ga축적이 없으면 종양이 없어지고 예후가 좋다고 보고되었다^{40, 41)}. 그러나 내성이 생기거나 재발한 종양에도 Ga축적이 없어 Ga의 이용이 제한적이다⁴²⁾. 철분은 산화적 손상을 증대하는 화학요법제(bleomycin, adriamycin, anthracycline, daunorubicin)에 의한 세포독성에 요구된다^{43, 44)}. 따라서 화학요법 혹은 방사선 치료시 생긴 내성은 종양에 의한 철분 이용이 감소된 결과일 수 있다. Ga의 종양섭취가 철분과 같은 기전을 공유한다면 철분 섭취의 감소로서 나타나는 내성의 발달로 Ga친화성이던 종양에서 Ga섭취가 없어질 수 있다. 다시 말하면 철분섭취가 감소됨으로서 올 수 있는 항암제나 방사선 치료에 대한 내성이 생긴 종양은 치료전에 Ga친화성이었는지라도 이후에는 Ga섭취의 감소를 보일 수도 있다.

Ga-67섭취에는 Tf의존성과 Tf비의존성 기전이 둘 다 존재하며 부분적으로는 Fe-59의 섭취기전을 공유하고 세포의 변형정도에 따라 그 섭취기전이 다르다. 이런 사실을 확인하고 더 잘 이해한다면 종양 자체의 생물학적 특징에 대한 정보도 이끌어 낼 수 있고 생리학적으로 조작하여 종양영상에 Ga-67적용을 넓힐 수 있는 기회도 제공될 수 있다고 사료된다.

요 약

철분이 축적하는데는 Tf나 Tf수용체에 의해 증대되는 경로와 비의존적인 경로가 둘 다 보고되어 왔다. 종양영상에 많이 사용되고 있는 Ga-67은 철분 유사

물질로 이러한 철분의 섭취 경로와 같은 경로에 의해 섭취되는지는 확실하지 않지만 Ga도 Tf의존성과 비의존성 섭취 경로가 보고되었으며 부분적으로는 철분과 같은 섭취경로를 공유할 수도 있다. 또한 종양의 변형정도에 따라 방사성 금속의 섭취기전이 다를 수도 있다.

변형세포로서 MMSV/3T3 세포와 비변형세포로서 BALB/3T3 세포를 Tf이 존재할때와 존재하지 않을 때에서 1uM의 Ga-67-citrate 혹은 Fe-59-chloride와 함께 37°C에서 15분간 배양하였다. 그 후 단일층으 세포를 HBSS로 3번, PBS로 1번 씻은 후 1% SDS로 용해시킨 후 감마카운터로 방사능을 측정된 후 단백질양을 측정하여 pmole metal/mg cellular protein으로 표시하였다.

Fe-59와 Ga-67의 섭취양상은 Tf결합형과 이온형 둘다에서 크기의 차이는 있지만 비슷한 양상을 보였다. 즉 두 방사성 금속은 Tf결합형과 이온형으로 세포로 들어간다. Tf과 함께 존재할 때는 철분이나 Ga섭취가 변형세포에서 비변형세포에 비해 약 3배 이상 높았으나 Tf이 없이 이온형으로 존재할 때는 이와는 반대로 비변형세포에 의한 섭취가 변형세포에 비해 약 4배 더 많았다. Ga-67이나 Fe-59의 섭취의 효율성은 Tf결합형인 Ga-Tf, Fe-Tf형태가 이온형에 비해 약 10-15배 더 컸다. 그러나 섭취는 효율성의 크기는 Ga-67(3배)에 비해 Fe-59(10배)가 더 컸다.

Ga-67의 섭취는 Tf의존성과 Tf비의존성 기전이 같이 존재하며 변형세포와 비변형세포는 서로 반대로 작용하였다. 즉 변형세포의 섭취는 Tf의존성 기전에 의하고, 비변형세포의 섭취는 Tf비의존성 기전에 의해 주로 일어나며 종양조직에 의한 Ga-67의 섭취 기전은 부분적으로는 Fe-59와 같은 섭취기전을 공유할 수 있다고 생각되었다.

REFERENCES

- Edward CL, Hayes RL: *Tumor scanning with ⁶⁷Ga citrate*. *J Nucl Med* 1969;10:103-105
- Lavender JP, Lowe J, Barker JR: *Gallium-67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions*. *Br J Radiol* 1971;44:361-366
- Littenberg RL, Taketa RM, Alazraki NP: *Gallium-67 for the localization of septic lesions*. *Ann Intern Med* 1973;79:403-406
- Weiner R: *The role of transferrin and other receptors in the mechanism of ⁶⁷Ga localization*. *Nucl Med Biol* 1990;17(1):141-149
- Hoffer P: *Gallim: Mechanisms*. *J Nucl Med* 1990;21:282-285
- Chitambar CR, Zivkovic Z: *Uptake of gallium-67 by human leukemic cells: Demonstration of transferrin receptor-dependent and transferrin-independent mechanisms*. *Cancer Res* 1987;47:3929-3934
- Ohkubo Y, Sasayama A, Takegahara I: *Gallium-67 in transferrin unbound form is taken up by inflamed liver of mouse treated with CCl₄*. *Ann Nucl Med* 1990;4:89-93
- Sturrock A, Alexander J, Lamb J, Craven CM, Kaplan J: *Characterization of a transferrin-independent uptake system for iron HeLa cells*. *J Biol Chem* 1990;265:3139-3145
- Kaplan J, Jordan I, Sturrock A: *Regulation of the transferrin-independent iron transport system in cultured cells*. *J Biol Chem* 1991;266:2997-3004
- Craven CM, Alexander J, Eldridge M, Kushner JP, Bernsteins, Kaplan J: *Tissue distribution and clearance kinetics of non-transferrin-bound iron in the hypotransferrinemic mouse: A rodent model for hemochromatosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:3457-3461
- Vallabhajosula SR, Harwig JF, Wolf W: *Effect of PH on tumor cell uptake of radiogallium in vitro and in vivo*. *Eur J Nucl Med* 1982;7:462-468
- Morton KA, Jones BJ, Sohn MH, Phelps RC, Datz FL, Lynch RE: *Uptake of cadmium is diminished in transfected mouse NIH/3T3 cells enriched for metallothionein*. *J Biol Chem* 1992;267:2880-2883
- Smith PK, Krohn RI, Hermanson GT, Mallia AK, Gartner FH, Provenzano MD: *Measurement of protein Using Bicinchoninic Acid*. *Anal Biochem* 1985;150:76-85
- Maines MD, Kappas A: *Metals as regulators of heme metabolism*. *Science* 1977;198:2151-1221
- Harris AW, Sephton RG: *Transferrin promotion of ⁶⁷Ga and ⁵⁹Fe uptake by cultured mouse myeloma cells*. *Cancer Res* 1977;37:3635-3638
- Larson SM, Rasey JS, Allen DR: *A transferrin-mediated uptake of gallium-67 by EMT-6 sarcoma. I. Studies in tissue culture*. *J Nucl Med* 1979;20:837-842
- Sephton RG, Harris AW: *Brief communication:*

- Gallium-67 citrate uptake by cultured tumor cells, stimulated by serum transferrin. J Natl Cancer Inst 1975;54:1263-1266*
- 18) Feremans W, Bujan W, Neve P: *CD71 phenotype and the value of gallium imaging in lymphomas. Am J Hematol 1991;36:215-216*
 - 19) Harris WR, Pecoraro VL: *Thermodynamic binding constants for gallium transferrin. Biochemistry 1983;22:292-299*
 - 20) Tsan MF, Scheffel U, Tzen KY: *Factors affecting the binding of gallium-67 in serum. Int J Nucl Med Biol 1980;7:270-273*
 - 21) Larrick JW, Cresswell P: *Modulation of cell surface iron transferrin receptors by cellular density and state of activation. J Supramol Struct 1979;11:579-586*
 - 22) Sciot R, van Eyken P, Desmet VJ: *Transferrin receptor expression in benign tumours and in hepatoblastoma of the liver. Histopathology 1990; 6:59-62*
 - 23) Chen DCP, Newman B, Turkall RM: *Transferrin receptors and gallium-67 uptake in vitro. Eur J Nucl Med 1982;7:536-540*
 - 24) Sohn MH, Jones BJ, Whiting JH Jr, Datz FL, Lynch RE, Morton KA: *Distribution of Gallium-67 in normal and hypotransferrinemic Tumor-bearing mice. J Nucl Med 1993;34:2135-2143*
 - 25) Chitambar CR, Sax D: *Regulatory effects of gallium on transferrin-independent iron uptake by human leukemic HL60 cells. Blood 1992; 80:505-511*
 - 26) Chitambar CR, Craig A, Ash RC: *Transferrin receptor-mediated suppression of in vitro hematopoiesis by transferrin-gallium. Exp Hematol 1989;17:418-422*
 - 27) Sephton R, Hodgson G, DeAbrew S, Harris A: *Gallium-67 and Fe-59 distribution in mice. J Nucl Med 1978;19:930-935*
 - 28) Bradley WP, Anderspm PO, Weiss JF: *Effect of iron deficiency on the biodistribution and tumor uptake of Ga-67 citrate in animals: Concise communication. J Nucl Med 1979;20:243-247*
 - 29) Oster ZH, Larson SM, Wagner HN Jr: *Possible enhancement of 67Ga-citrate imaging by iron dextran. J Nucl Med 1976;18:356-358*
 - 30) Hayes RL, Byrd BL, Carlton JE: *Effect of scandium on the distribution of 67Ga in tumor-bearing animals[Abstract]. J Nucl Med 1971; 12:437-438*
 - 31) Vostrejs M, Moran PL, Seligman PJ: *Transferrin synthesis by small cell lung cancer cells acts as an autocrine regulator of cellular proliferation. J Clin Invest 1988;82:331-339*
 - 32) Chen LH, Bissell MJ: *Transferrin mRNA level in the mouse mammary gland is regulated by pregnancy and extracellular matrix. J Biol Chem 1987;62:17240-17247*
 - 33) Schubert D, Horibata K: *Immunoglobulin biosynthesis. II. Four independently isolated myeloma variants. J Mol Biol 1968;38:263-271*
 - 34) Hoffer PB, Miller-Catchpole R, Turner D: *Demonstration of lactoferrin in tumor tissue from two patients with positive gallium scans. J Nucl Med 1979;20:424-427*
 - 35) Linder M, Munro HN, Morris HP: *Rat ferritin isoproteins and their response to iron administration in a series of hepatic tumors and in normal and regenerating liver. Cancer Res 1970;30:2231-2239*
 - 36) Ando A, Ando I, Hiraki T: *Mechanism of tumor and liver concentration of 67Ga: 67Ga binding substances in tumor tissues and liver. Int J Nucl Biol 1983;10:1-9*
 - 37) Hayes RL, Carlton JE: *A study of the macromolecular binding of 67Ga in normal and malignant animal tissues. Cancer Res 1973;33:3265-3272*
 - 38) Berry JP, Poupon MF, Galle S, Escaig R: *Role of lysosomes in gallium concentration by mammalian tissues. Biol Cell 1984;51:43-52*
 - 39) Schwartzendurber DC, Nelson B, Hayes RL: *Gallium-67 localization in lysosomal-like granules of leukemic and non-leukemic murine tissues. J Natl Cancer Inst 1971;46:941-952*
 - 40) Front D, Ben-Haim S, Israel O, Epelbaum R: *Lymphoma: Predictive value of Ga-67 scintigraphy after treatment. Radiology 1992;182:359-363*
 - 41) McLaughlin A, Magee MA, Greenough R: *Current role of gallium scanning in the management of lymphoma. Eur J Nucl Med 1990;16:755-771*
 - 42) Koizumi K, Ogata H, Uchiyama G: *67Ga scan for evaluating response to therapy in malignant lymphoma. Eur J Nucl Med 1989;15:800-802*
 - 43) Halliwell B, Aruoma OI, Mufti G, Bomford A: *Bleomycin-detectable iron in serum from leukemic patients before and after chemotherapy. FEBS Lett 1988;241:202-204*
 - 44) Hay J, Shahzeidi S, Laurent G: *Mechanisms of bleomycin-induced lung damage. Arch Toxicol 1991;65:81-94*