

종양 이식 백서에서 3-[¹³¹I]iodo-O-methyl-L- α -methyltyrosine의 체내 동태 연구: L-3-[¹³¹I]iodo- α -methyltyrosine와 비교

원자력병원 핵의학과, 싸이클로트론 응용연구실

최창운 · 양승대 · 우광선 · 정위섭 · 임수정 · 서용섭
전 권 수 · 안 순 혁 · 이 종 두 · 홍 성 운 · 임 상 무

= Abstract =

Biodistribution of 3-[¹³¹I]iodo-O-methyl-L- α -methyltyrosine in Tumor Bearing Rats: A Comparison Study with L-3-[¹³¹I]iodo- α -methyltyrosine

Chang Woon Choi, M.D., Seung Dae Yang, Kwang Sun Woo, Wee Sup Chung
Soo Jung Lim, Yong Sup Suh, Kwon Soo Chun, Ph.D., Soon Hyuk Ahn
Jong Doo Lee, Sung Woon Hong, M.D. and Sang Moo Lim, M.D.

*Department of Nuclear Medicine and Cyclotron Application Laboratory,
Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea*

Purpose: The aim of this study was to evaluate the feasibility of 3-[¹³¹I]iodo-O-methyl-L- α -methyltyrosine ([¹³¹I]OMIMT) as an agent for tumor image. **Materials and Methods:** After synthesis of 4-O-methyl-L- α -methyltyrosine (OMAMT), OMAMT was labeled with ¹³¹I using Iodogen method. *In vitro* cellular uptake study was performed using 9 L gliosarcoma cells at various time points upto 4 hr. The biodistribution (five rats implanted with the 9 L gliosarcoma cells per group) was evaluated at 30 min, 2 hr, 24 hr after iv injection of 3.7 MBq [¹³¹I]OMIMT or L-3-[¹³¹I]iodo- α -methyltyrosine ([¹³¹I]IMT). Gamma camera images were obtained at 30 min, 2 hr and 24 hr. **Results:** [¹³¹I]OMIMT uptake was 3.3 times and 2.5 times higher than [¹³¹I]IMT uptake at 30 min and 60 min, respectively and same after 2 hr in *in vitro* study using 9L gliosarcoma cells. Maximum accumulation in tumor occurred at 30 min for both [¹³¹I]OMIMT and [¹³¹I]IMT in tumor bearing rats. The tumor uptake of [¹³¹I]OMIMT was significantly higher than that of [¹³¹I]IMT at early time point studied (3.74 ± 0.48 vs $0.38 \pm 0.17\%$ ID/g at 30 min and 2.40 ± 0.17 vs $0.24 \pm 0.03\%$ ID/g at 2 hr, respectively, $p < 0.01$). However, the tumor uptake of both radiolabels were not significantly different at 24 hr (0.04 ± 0.01 vs $0.05 \pm 0.01\%$ ID/g). Tumor was visualized as early as at 30 min in gamma camera images. **Conclusion:** These data suggested that [¹³¹I]OMIMT might be a useful tumor imaging agent and has more advantage for the tumor imaging compared to [¹³¹I]IMT. (Korean J Nucl Med 1998;32:290-7)

Key Words: 3-iodo-O-methyl-L- α -methyltyrosine, Tumor, Biodistribution

Corresponding Author: Chang Woon Choi, Department of Nuclear Medicine, Korea Cancer Center Hospital,
215-4, Gongneung-dong, Nowon-Ku, Seoul 139-240, Korea
Tel: (02) 970-1214, Fax: (02) 970-1341, E-mail: cwchoi@kcchsun.kcch.re.kr

서 론

종양세포는 정상세포에 비하여 아미노산 섭취와 단백질 합성이 증가한다. 종양세포의 아미노산 대사 증가 정도는 종양세포의 악성도와 관계되며 치료 후 환자의 예후평가에 중요하다. 이러한 아미노산 대사는 양전자방출단층촬영술(PET)로 측정 가능하였으나 PET는 고가의 장비로 일반적으로 사용하기에 제한이 있다.

Tyrosine은 단백질의 합성외에도 갑상선호르몬, 신경전달물질 등의 합성에 이용되는 필수아미노산이다. L-3-[¹²³I]iodo- α -methyltyrosine(이하 [¹²³I]IMT로 표기함)은 Tislar 등이 체장영상용 제재로 보고하였으며, 뇌종양에서 종양의 악성도와 관계 있다고 알려져 있다¹⁻⁷⁾. 또한 ¹²³I의 반감기가 13.2시간으로 대사속도가 비교적 느린 경우 지연영상을 얻을 수 있는 장점이 있으며, iodine의 표지반응이 간단하여 각종 표지화합물 개발이 용이하고, γ -에너지가 SPECT에 적합하여 대사영상 획득에 유리하다. 반면에 Krummeich 등은 3-[¹²³I]iodo-O-methyl-L- α -methyltyrosine(이하 [¹²³I]OMIMT로 표기함)가 [¹²³I]IMT에 비하여 친지질성(lipophilicity)이 2-3배 높아 세포 투과성이 높으며, 메틸기가 추가되어 옥소표지 후 체내안정성이 높다고 보고하였다^{8,9)}.

저자들은 [¹²³I]IMT를 합성하고 종양이식 백서에서 분포를 보고한 바 있다¹⁰⁾. 본 연구는 아미노산인 타이로신의 유도체인 4-O-methyl-L- α -methyltyrosine에 방사성옥소 ¹³¹I을 표지하여 3-[¹³¹I]iodo-O-methyl-L- α -methyltyrosine을 합성하고, 종양이식 백서에서 종양 부위 섭취 정도와 정상조직의 분포를 관찰하여, 기존의 [¹³¹I]IMT와 비교하였다.

대상 및 방법

1. [¹³¹I]OMIMT의 합성

4-O-methyl-L- α -methyltyrosin(이하 OMAMT로 기술함)의 ¹³¹I 표지는 4 mg (19.1 μ mol) OMAMT를 350 μ L trifluoroacetic acid에 녹이고, Na¹³¹I 1,480 MBq (0.01N NaOH 200-250 μ L)와 섞은 후

Iodogen 용액(0.5 mg/50 μ L TFA) 50 μ L를 가하고 75°C에서 50분간 반응시켰다. 아르곤 기체로 용매를 증발시킨 후 다시 0.5 mg sodium metabisulfite를 함유한 400 μ L 1 N NaOH에 녹여, 메탄올과 9% 에탄올 생리식염수로 전처리한 Sep-Pak plus C18 cartridge에 흡착시켰다. 반응이 안된 iodide와 불순물은 생리식염수 3 mL와 9% 에탄올/생리식염수 17 mL를 흘려 제거하였다. 표지된 3-[¹³¹I]iodo-O-methyl-L- α -methyltyrosine ([¹³¹I]OMIMT)은 에탄올 2mL로 회수하였다.

반응 후 방사화학적 수율, 반응물의 분석은 HPLC로 하였으며 용매는 H₂O/EtOH/AcOH=87.5/10/2.5 (2.5 g NH₄OAc/1L 포함)의 혼합용액을 사용하였으며, 유속은 1 mL/min로 하였다.

2. [¹³¹I]IMT 의 합성

[¹³¹I]IMT는 Iodobead법으로 양 등이 보고한 방법과 같이 합성하였다¹⁰⁾.

L- α -methyltyrosine (AMT) 200 μ g (1.02 μ mol)을 pH 5.5 phosphate buffer에 녹인 후 Na¹³¹I 370 MBq를 첨가하고 Iodobead 1개를 넣어 상온에서 7분간 반응 시켰다.

3. *in vitro*에서 [¹³¹I]OMIMT와 [¹³¹I]IMT의 세포섭취를 비교

9 L gliosarcoma cell을 10% 우태아혈청이 함유된 RPMI-1640 배지에서 5% CO₂에서 배양 증식 후 시험관에 1 \times 10⁶개를 분주 후 [¹³¹I]OMIMT와 [¹³¹I]IMT 3.7 MBq를 넣고 5분에서 4시간까지 37°C incubator에서 배양 후 phosphate buffer 용액으로 2회 세척한 후 감마카운터로 세포 결합 분획을 계측하였다. 실험은 각 시간 군에 3개씩 시행하였고 결과는 주사량의 백분율로 표시하였다.

4. [¹³¹I]OMIMT와 [¹³¹I]IMT의 체내동태 비교

체내동태연구는 Fischer rat의 우측 대퇴부에 9 L gliosarcoma cell line (1 \times 10⁶)을 주사하여 10일 후 종양의 크기가 1.5 cm으로 자랐을 때 실험하였다. ¹³¹I 표지된 OMIMT 또는 IMT 3.7 MBq을 종양 이

식 백서 꼬리정맥에 주사한 후 각각 30분, 2시간, 24시간 후 희생하여 혈액, 종양 및 장기를 적출하여 무게와 방사능을 측정하였다. 실험은 각 시간 군에 다섯 마리씩 시행하였다. 위 및 창자의 방사능은 소화 내용물을 포함 한 채로 측정하였으며, ^{131}I 에 대한 갑

상선 차단은 시행하지 않았다. 결과는 조직 그람 당 주사량의 백분율(percentage of the injected dose per gram: %ID/g)로 표시하였다. 전신배설률(whole body clearance)을 측정하기 위하여 전신계측기를 이용하여 주사 직후부터 24시간까지 계수하였다.

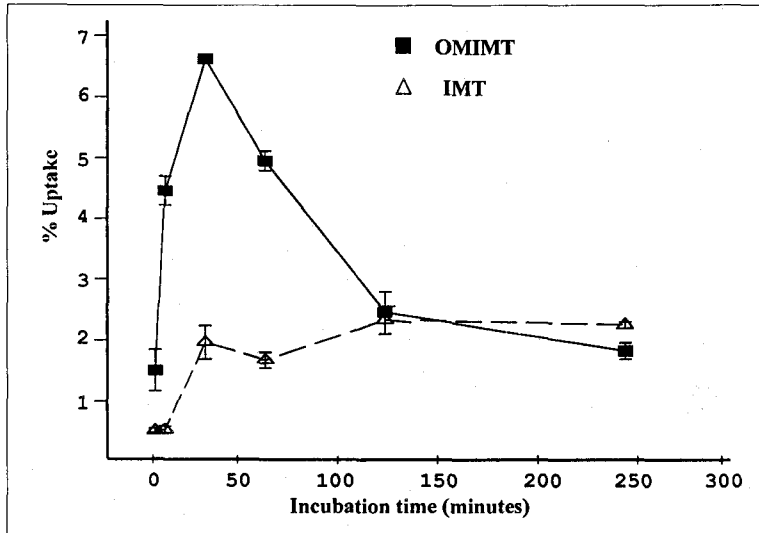


Fig. 1. Cellular uptakes of ^{131}I OMIMT and ^{131}I IMT using 9 L gliosarcoma cells. ^{131}I OMIMT uptake was 3.3 times and 2.5 times higher than ^{131}I IMT uptake at 30 min and 60 min, respectively. The percentage of uptake with SD (bars) is plotted. (^{131}I OMIMT: 3- ^{131}I iodo-O-methyl-L- α -methyltyrosine, ^{131}I IMT: L-3- ^{131}I iodo- α -methyltyrosine).

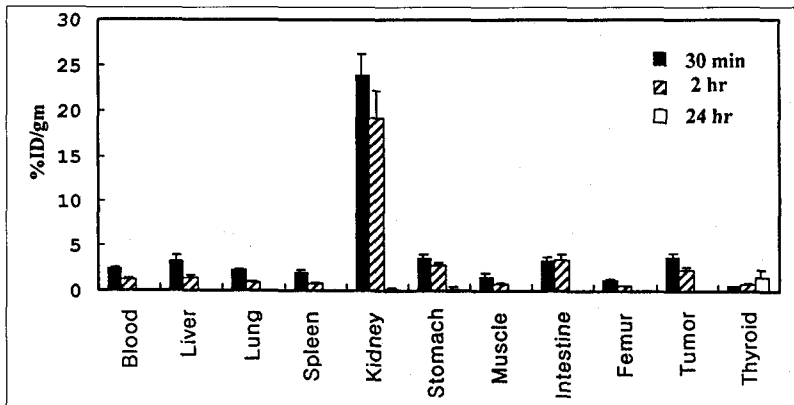


Fig. 2. Biodistribution (% injected dose/gram) of ^{131}I OMIMT in 9 L gliosarcoma tumor bearing rats. Animals were given iv injections of 3.7 MBq ^{131}I labeled OMIMT. Data are reported as mean \pm SD. Maximum accumulation in tumors occurred at 30 mins. The kidney was the major route of elimination and had the greatest accumulation.

5. 종양이식 백서의 Scintigraphy

우측 대퇴부에 9 L gliosarcoma cell line을 이식한 Fischer rat에 [¹³¹I]OMIMT 11.1 MBq을 정맥 주사 후 30분, 2시간, 24시간 후 감마카메라로 영상을 얻었다.

6. 통계처리

[¹³¹I]OMIMT와 [¹³¹I]IMT의 두 군간의 통계처리는 Wilcoxon rank sum test를 사용하여 비교하였으며, p<0.05인 경우 통계적인 차이를 인정하였다.

결 과

1. [¹³¹I]OMIMT의 합성

[¹³¹I]OMIMT 표지시 최적의 표지조건은 3 mg (14.3 μ mol) OMAMT, 0.5 mg (1.16 μ mol) Iodogen을 400 μ L TFA에 녹이고 75 $^{\circ}$ C에서 50분간 반응시키는 것이다. 반응 후 Sep-Pak C18 cartridge로 분리한 [¹³¹I]OMIMT의 반응 수율은 62 \pm 7%(평균 \pm 표준편차, 범위 54-71%)이었다.

2. *in vitro*에서 [¹³¹I]OMIMT와 [¹³¹I]IMT의 세포섭취율 비교

9 L gliosarcoma cell의 ¹³¹I-OMIMT 섭취는 5분

후부터 증가하여 30분 후에 최고점에 도달하였으며 (6.7% uptake), 이후 4시간까지 감소하였다. 반면에 [¹³¹I] IMT는 2시간 후에 최고점에 도달하였으며 (2.3% uptake), 이 후 4시간까지 변화가 없었다. *in vitro*에서 [¹³¹I] OMIMT와 [¹³¹I]IMT의 섭취율은 30분과 60분에서 [¹³¹I]OMIMT가 [¹³¹I]IMT에 비하여 각각 3.3배, 2.5배 높았으며 4시간에는 두 가지의 섭취율은 차이가 없었다(Fig. 1).

3. [¹³¹I]OMIMT와 [¹³¹I]IMT의 체내동태 비교

9 L gliosarcoma 이식 Fischer rat에서 [¹³¹I] OMIMT와 [¹³¹I]IMT의 30분, 2시간 및 24시간의 체내분포는 Fig. 2와 Fig. 3과 같다. [¹³¹I]OMIMT와 [¹³¹I]IMT의 최대 종양섭취는 30분에 나타났으며, [¹³¹I]OMIMT의 종양섭취는 [¹³¹I]IMT에 비하여 2시간까지 높았으나(3.74 \pm 0.48 vs 0.38 \pm 0.17% ID/g at 30 min., 2.40 \pm 0.17 vs 0.24 \pm 0.03% ID/g at 2 hr. p<0.01) 24시간에는 차이가 없었다(0.04 \pm 0.01 vs 0.05 \pm 0.01% ID/g at 24 hr.). 신장은 두 가지 제재의 주 배설경로이었으며, 가장 높은 섭취를 보였다.

조직 대 혈액비(tissue to blood ratio)는 [¹³¹I] OMIMT이 [¹³¹I]IMT 보다 30분, 2시간, 24시간에서 종양섭취가 높았으며([¹³¹I]OMIMT: 1.48 \pm 0.15, 2.03 \pm 0.27, 0.91 \pm 0.18, [¹³¹I]IMT: 0.87 \pm 0.48, 0.87

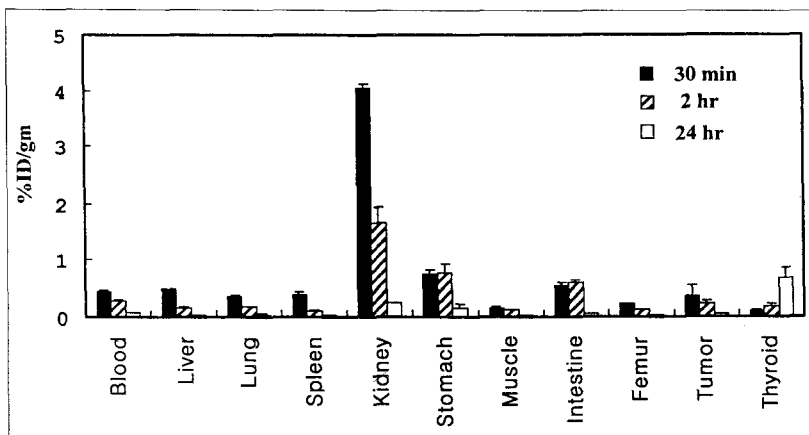


Fig. 3. Biodistribution (% injected dose/gram) of [¹³¹I]IMT in 9 L gliosarcoma tumor bearing rats. Animals were given iv injections of 3.7 MBq ¹³¹I labeled IMT. Data are reported as mean \pm SD.

± 0.11 , 0.69 ± 0.04 , 각각 $p < 0.05$), 신장을 제외한 다른 주요 장기는 비슷하였다. 신장의 최대 조직 대 혈액

비는 $[^{131}\text{I}]\text{OMIMT}$ 가 2시간에 나타남에 비하여 $[^{131}\text{I}]\text{IMT}$ 는 30분에 이미 최대값을 보였다(Table 1, 2).

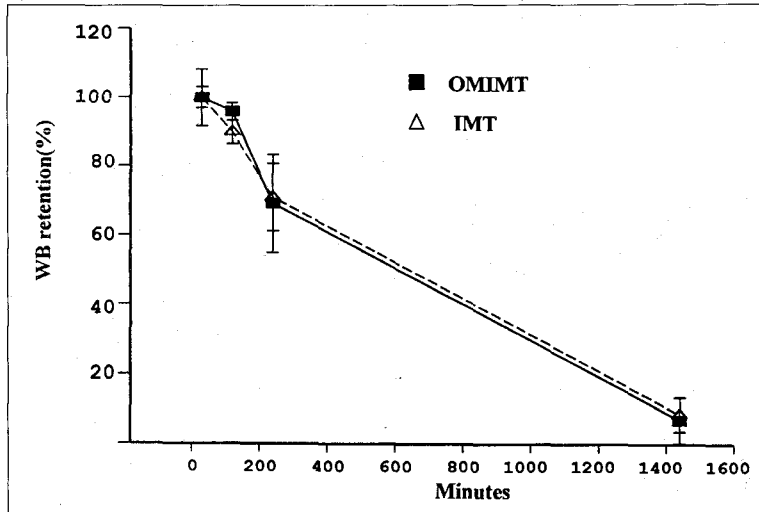


Fig. 4. Pharmacokinetics of whole body retention of $[^{131}\text{I}]\text{OMIMT}$ and $[^{131}\text{I}]\text{IMT}$ in 9 L gliosarcoma tumor bearing rats. The radioactivity was measured with NaI gamma counter. The percentage of retention with SD (bars) is plotted. $[^{131}\text{I}]\text{IMT}$ was excreted faster than $[^{131}\text{I}]\text{OMIMT}$ until 2 hr after injection.

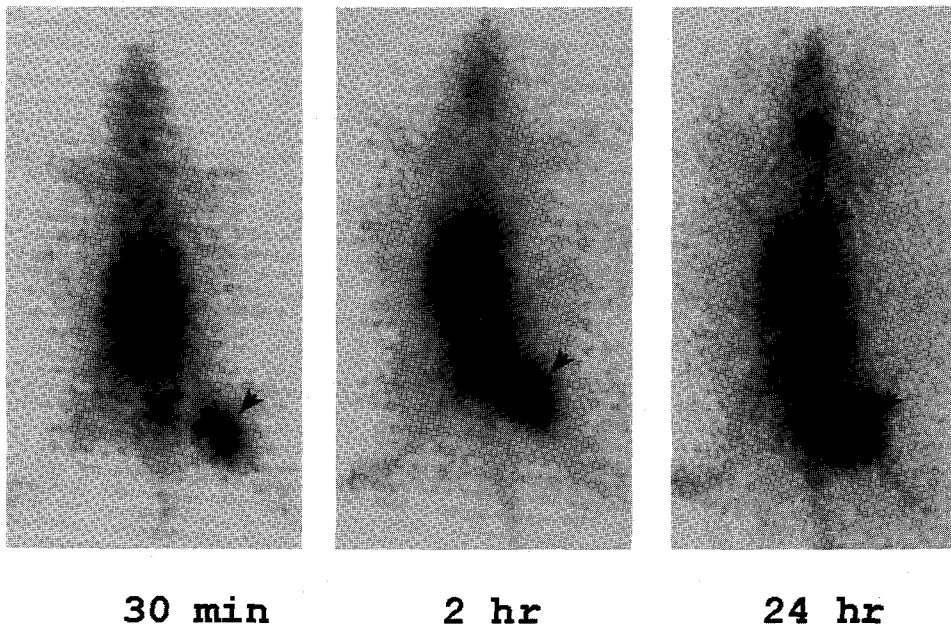


Fig. 5. Scintigraphy of $[^{131}\text{I}]\text{OMIMT}$ in 9 L gliosarcoma tumor bearing rat. Tumor was visualized at 30 min. Arrow head indicates grafted tumor.

Table 1. Tissue/Blood Ratios of [¹³¹I]OMIMT in Tumor Bearing Rats (mean±SD)

Tissue	30 min	2 hr	24 hr
Blood	1.000	1.000	1.000
Liver	1.318±0.474	1.244±0.139	1.795±0.269
Lung	0.900±0.077	0.802±0.049	0.705±0.106
Spleen	0.820±0.087	0.721±0.055	0.428±0.067
Kidney	9.468±0.931	16.237±1.837	4.777±2.814
Stomach	1.413±0.215	2.308±0.378	5.637±3.163
Muscle	0.641±0.140	0.682±0.080	0.241±0.037
Intestine	1.301±0.177	2.924±0.436	1.447±0.253
Femur	0.496±0.059	0.490±0.046	0.341±0.032
Tumor	1.477±0.151	2.031±0.268	0.910±0.181
Thyroid	0.229±0.036	0.624±0.127	39.921±26.43

*Five animals were used at each time point.

Table 2. Tissue/Blood Ratios of [¹³¹I]IMT in Tumor Bearing Rats (mean±SD)

Organs	30 min	2 hr	24 hr
Blood	1.000	1.000	1.000
Liver	1.118±0.098	0.597±0.022	0.394±0.047
Lung	0.823±0.018	0.627±0.032	0.573±0.043
Spleen	0.908±0.083	0.400±0.016	0.249±0.027
Kidney	9.325±1.025	5.947±0.864	3.707±0.243
Stomach	1.742±0.339	2.797±0.335	2.249±1.014
Muscle	0.352±0.010	0.474±0.016	0.220±0.004
Intestine	1.280±0.095	2.123±0.099	0.667±0.105
Femur	0.512±0.032	0.445±0.005	0.343±0.035
Tumor	0.869±0.476	0.874±0.108	0.686±0.039
Thyroid	0.268±0.038	0.682±0.182	9.915±2.772

*Five animals were used at each time point.

전신제거율은 2시간에 [¹³¹I]IMT가 [¹³¹I]OMIMT보다 빨리 제거되었으며 이 후 제거되는 속도는 차이가 없었다(Fig. 4).

Tumor 영상은 주사 후 30분, 2시간, 24시간에 얻었으며, Fig. 5와 같이 초기부터 선명하게 관찰할 수 있었다. 또한 2시간 영상에서 갑상선이 관찰되지 않았으며, 24시간 영상에서 갑상선이 관찰되었다.

고 찰

악성종양세포는 정상세포에 비하여 단백질 합성

이 증가되며, 아미노산 전달도 증가된다고 알려져 있으며, 방사성동위원소 표지 아미노산의 섭취증가는 단백질합성 증가보다는 아미노산전달 증가에 의한 것이다¹¹⁾. 세포의 단백질 합성 정도를 생체에서 측정하기 위하여 PET가 주로 이용되고 있으며, L-[methyl ¹¹C]-methionine, L-[1-¹¹C]-methionine, L-[1-¹¹C]-leucine, L-[1-¹¹C]-tyrosine 등 여러 가지 아미노산이 이용되었다¹²⁻¹⁵⁾. L-[1-¹¹C]-tyrosine의 경우 사람에게 정맥주사한 후 20분에 혈장 단백질에서 방사선이 검출되어 빠르게 단백질 합성에 이용됨이 보고되었다¹⁵⁾.

세포의 단백질 대사를 정확히 평가하기 위하여 PET가 적합한 방법이나 임상적으로 손쉽게 이용하기 위해서는 감마카메라 영상제재의 개발이 필요하며 ^{123}I 표지 아미노산이 연구되었다. Tyrosine 유도체인 IMT나 OMIMT는 세포내로 아미노산의 전달을 측정할 수 있으나 세포의 단백질 합성 정도를 측정할 수 없다^{2,5}. 세포가 아미노산을 섭취하는 아미노산 전달시스템은 아미노산의 종류에 따라 여러 가지가 보고되었다¹⁶. 즉 아미노산 전달시스템은 Na^+ -의존형인 L-system (leucine 전달), A-system (alanine), ASC-system (alanine-serine-cystein) 등과 Na^+ -비의존형인 y⁺-system (arginine)이 보고되었다. 그러나 tyrosine 유도체인 IMT나 OMIMT의 전달체는 아직 알려져 있지 않다.

본 연구에서는 L- α -methyltyrosine의 페놀을 에테르화하여 L- α -methyltyrosine보다 친지질성이 큰 4-O-methyl-L- α -methyltyrosine을 합성하고 ^{131}I 으로 표지한 후 *in vitro*에서 9 L gliosarcoma를 이용하여 섭취율을 비교하였고, 9 L gliosarcoma를 이식한 백서에 정맥주사하여 체내동태를 ^{131}I IMT와 비교하였다. *in vitro*에서 9 L gliosarcoma 세포의 ^{131}I OMIMT와 ^{131}I IMT의 섭취율은 60분에서 ^{131}I OMIMT가 ^{131}I IMT에 비하여 약 3배 높았으며 4시간에는 두 가지의 섭취율은 비슷하여, 이 결과는 ^{131}I OMIMT의 친지질성이 ^{131}I IMT보다 커서 세포막의 투과성이 증가됨에 기인 하는 것으로 생각된다. Krummeich 등은 n-octanol 법으로 친지질성을 측정하여 메틸기가 추가된 경우 약 2배 정도 친지질성이 증가되며, ^{131}I OMIMT의 친지질성이 ^{131}I IMT 보다 높다고 보고하였다⁸).

백서에서 감마카메라로 종양을 30분 영상에서부터 확인할 수 있었으며 체내동태 실험에서 ^{131}I IMT에 비하여 ^{131}I OMIMT의 종양섭취율이 2시간까지 10배정도 높아 아미노산 대사영상에 ^{131}I OMIMT가 우수한 것으로 생각되었다. 사람에서 종양의 아미노산 대사를 측정하기 위하여 ^{123}I IMT를 정맥 주사 후 10분에서 20분 사이에 SPECT를 시행한다. 따라서 ^{123}I OMIMT는 초기의 종양섭취율이 증가되어 SPECT영상 획득에 적합할 것으로 생각되었다.

결론적으로 ^{131}I OMIMT는 ^{131}I IMT에 비하여 *in vitro* 세포배양검사에서 초기에 종양섭취율이 최고 3배정도 높았으며 동물실험에서도 같은 결과가 증명되었다. 따라서 ^{123}I OMIMT는 종양의 아미노산 대사 영상제재로 이용될 수 있으며, 종양의 악성도를 반영할 것으로 보고되어 앞으로 이에 대한 임상연구가 필요할 것으로 생각되었다. 또한 ^{123}I OMIMT는 PET가 없는 의료기관에서도 종양의 아미노산 대사를 측정할 수 있으며, 상업화도 가능할 것으로 기대된다.

요 약

목적: 본 연구는 3- ^{131}I iodo-O-methyl-L- α -methyltyrosine (^{131}I OMIMT)의 종양영상용 방사성의약품으로서의 유용성을 알고자 시행하였다. **대상 및 방법:** ^{131}I OMIMT는 4-O-methyl-L- α -methyltyrosine (OMAMT)를 Iodogen 방법으로 ^{131}I 를 표지하여 얻었다. 9 L gliosarcoma 세포주를 배양한 다음 *in vitro*에서 ^{131}I OMIMT와 L-3- ^{131}I iodo- α -methyltyrosine (^{131}I IMT)의 세포섭취율을 4시간까지 구하였다. 같은 세포주를 Fischer 백서의 우대퇴부에 이식하여 종괴를 형성한 다음 ^{131}I OMIMT와 ^{131}I IMT를 각각 주사하고 30분, 2시간, 24시간에 동물을 희생하여 종양내의 섭취와 체내분포를 조직gram당 주사량의 백분율(% ID/g)을 구하였다. 또한 종양이식 백서에 ^{131}I OMIMT 1.11 MBq을 정맥 주사하고 30분, 2시간, 24시간 후 감마카메라로 영상을 얻었다. **결과:** 9 L glioma 세포의 ^{131}I OMIMT 섭취는 30분에 최고점에 도달하고 이 후 4시간까지 감소하였으며, ^{131}I IMT에 비하여 배양 후 30분에서 3.3배(6.7% vs 2.3% uptake) 높았으나 4시간에는 차이가 없었다. ^{131}I OMIMT의 체내 종양내의 섭취를 ^{131}I IMT와 비교하였을 때, 주사 후 30분과(3.74±0.48 vs 0.38±0.17% ID/g, p<0.01), 2시간(2.40±0.17 vs 0.24±0.03% ID/g, p<0.01)에 유의하게 높은 섭취를 보였고, 24시간(0.04±0.01% ID/g)까지 감소하였다. 종양이식백서에서 ^{131}I OMIMT 주사 후 30분 영상에서 종양을 관찰할 수 있었다. **결론:** ^{123}I 또는 ^{131}I OMIMT는 종양의 아미

노산 대사 영상제제로 이용될 수 있으며 앞으로 이에 대한 임상연구가 필요할 것으로 생각되었다.

참 고 문 헌

- 1) Tisljar U, Kloster G, Ritzl F, Stöcklin G. Accumulation of radioiodinated L- α -methyltyrosine in pancreas of mice: concise communication. *J Nucl Med* 1979;20:973-76.
- 2) Kawai K, Fujibayashi Y, Saji H, Konishi J, Kubodera A, Yokoyama A. Monoiodo-D-tyrosine, an artificial amino acid radiopharmaceutical for selective measurement of membrane amino acid transport in the pancreas. *Nucl Med Biol* 1990;17:369-76.
- 3) Biersack HJ, Coenen HH, Stöcklin G, Reichmann K, Bockisch A, Oehr P, et al. Imaging of brain tumors with L-3-[¹²³I]iodo-methyltyrosine and SPECT. *J Nucl Med* 1989;30:110-12.
- 4) Langen K-J, Coenen HH, Roosen N, Kling P, Muzik O, Herzog H, et al. SPECT studies of brain tumors with L-3-[¹²³I]iodo- α -methyltyrosine: comparison with PET, ¹²⁴IMT and first clinical results. *J Nucl Med* 1990;31:281-86.
- 5) Langen K-J, Roosen N, Coenen HH, Kuikka JT, Kuwert T, Herzog H, et al. Brain and brain tumor uptake of L-3-[¹²³I]iodo- α -methyltyrosine: competition with natural L-amino acids. *J Nucl Med* 1991;32:1225-28.
- 6) Kuwert T, Morgenroth C, Woesler B, Matheja P, Pavlovic S, Vollet B, et al. Uptake of iodine-123- α -methyl tyrosine by gliomas and non-neoplastic brain lesions. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1345-53.
- 7) Kuwert T, Probst-Cousin S, Woesler B, Morgenroth C, Lech H, Matheja P, et al. Iodine-123- α -methyl tyrosine in gliomas: correlation with cellular density and proliferative activity. *J Nucl Med* 1997;38:1551-55.
- 8) Krummeich C, Holschbach M, Stöcklin G. Direct n.c.a. electrophilic radioiodination of tyrosine analogues: their in vivo stability and brain-uptake in mice. *Appl Radiat Isot* 1994;45:929-35.
- 9) Krummeich C, Holschbach M. Kit preparation of n.c.a. 3-[¹²³I]iodo-L- α -methyltyrosine [¹²³I]IMT, 3-[¹²³I]iodo-O-methyl-L-tyrosine [¹²³I]OMIT and 3-[¹²³I]iodo-O-methyl-L- α -methyltyrosine [¹²³I]OMIMT using Sep-PakTM C-18 cartridges. *Appl Radiat Isot* 1995;46:917-21.
- 10) Yang SD, Lim SM, Woo KS, Chung WS, Chun KS, Suh YS, et al. Synthesis of L-3-[¹²³I]iodo- α -methyltyrosine and biodistribution in 9 L glioma bearing rats. *Korean J Nucl Med* 1995;29:105-9.
- 11) Ishiwata K, Kubota K, Murakami M, Kubota R, Sasaki T, Ishii S, et al. Re-evaluation of amino acid PET studies: Can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? *J Nucl Med* 1993;34:1936-43.
- 12) Fujiwara T, Matsuzawa T, Kubota K, Abe Y, Itoh M, Fukuda H, et al. Relationship between histologic type of primary lung cancer and carbon-11-L-methionine uptake with positron emission tomography. *J Nucl Med* 1989;30:33-7.
- 13) Ishwata K, Vaalburg W, Elsinga PH, Paans AM, Worldring MG. Comparison of L-[1-¹¹C]methionine and L-methyl-[1-¹¹C]methionine for measuring in vivo protein synthesis rates with PET. *J Nucl Med* 1988; 29:1419-27.
- 14) Keen RE, Barrio JR, Huang SC, Hawkins RA, Phelps ME. In vivo cerebral protein synthesis rates with leucyl-transfer RNA used as a precursor pool: determination of biochemical parameters to structure tracer kinetic models for positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989;9:429-45.
- 15) Willemsen ATM, van Waarde A, Paans AMJ, Pruijm J, Luurtsema G, Go KG, et al. In vivo protein synthesis rate determination in primary or recurrent brain tumors using L-[1-¹¹C]-tyrosine and PET. *J Nucl Med* 1995;36:411-19.
- 16) Bender DA. Metabolic and pharmacological studies. In: Barrett GC, editor. Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids. 1st ed. Nondon: Chapman and Hall; 1985. p139-96.