

K⁺ 통로개방제 Pinacidil이 종양이식 생쥐에서 Tl-201의 체내분포에 미치는 영향

경북대학교 의과대학 핵의학교실, 의학연구소,¹ 영남대학교 의과대학 약리학교실²

이재태 · 천경아 · 이상우 · 강도영 · 안병철 · 전수한¹ · 이규보 · 하정희²

Effects of Pinacidil, a Potassium-Channel Opener, on Biodistribution of Thallium-201 in Tumor-Bearing Mice

Jaetae Lee, M.D., Kyung Ah Chun, M.D., Sang Woo Lee, M.D., Do Young Kang, M.D.,
Byeong-Cheol Ahn, M.D., Soo Han Jun, M.D.,¹ Kyubo Lee, M.D. and Jeoung-Hee Ha, M.D.²

Department of Nuclear Medicine, Medical Research Institute,¹ School of Medicine, Kyungpook National University,
Department of Pharmacology,² Yeongnam University Medical School, Taegu, Korea

Abstract

Purpose: Thallium behaves similarly to potassium in vivo. Potassium channel opener (K-opener) opens ATP-sensitive K⁺-channel located at cell membrane, resulting in potassium efflux from cytosol. We have previously reported that K-opener can alter biokinetics of Tl-201 in cultured cells and in vivo. Malignant tumor cells have high Na-K ATPase activity due to increased metabolic activities and dedifferentiation, and differential delineation of malignant tumor can be possible with Tl-201 imaging. K-opener may affect tumoral uptake of Tl-201 in vivo. To investigate the effects of pinacidil (one of the potent K-openers) on the localization of the tumor with Tl-201 chloride, we evaluated the changes in biodistribution of Tl-201 with pinacidil treatment in tumor-bearing mice. **Materials and Methods:** Balb/c mice received subcutaneous implantation of murine breast cancer cells in the thigh and were used for biodistribution study 3 weeks later. 100 µg of pinacidil dissolved in 200 µl DMSO/PBS solution was injected intravenously via tail vein at 10 min after 185 KBq (5 µCi) Tl-201 injection. Percentage organ uptake and whole body retention ratio of Tl-201 were measured at various periods after injection, and values were compared between control and pinacidil-treated mice. **Results:** Pinacidil treatment resulted in mild decrease in blood levels of Tl-201, but renal uptakes were markedly decreased at 30-min, 1- and 2-hour, compared to control group. Hepatic, intestinal and muscular uptake were not different. Absolute percentage uptake and tumor to blood ratios of Tl-201 were lower in pinacidil treated mice than in the control group at all time points measured. Whole body retention ratio of Tl-201 was lower in pinacidil treated mice (58±4%), than in the control group (67±3%) at 24 hours after with injection of 100 µg pinacidil. **Conclusion:** K-opener did not enhance, but rather decreased absolute tumoral uptake and tumor-to-blood ratios of Tl-201. Decreased whole body retention ratio and renal uptake were observed with pinacidil treatment in tumor-bearing mice. (Korean J Nucl Med 2000;34:303-11)

Key Words: Tl-201, Tumor imaging, Potassium-channel opener

Received Apr 14, 2000; revision accepted Aug 10, 2000

Corresponding Author: Jaetae Lee, M.D., Department of Nuclear Medicine, Kyungpook National University Hospital, Samduk 2-Ga 50, Taegu 700-721, Korea

Tel: 82-53-420-5586, Fax: 82-53-422-0864, E-mail: jaetae@knu.ac.kr

※ 본 연구는 1995년도 경북대학교의학연구소 연구비의 보조로 이루어졌음.

서 론

ATP-민감성 포타슘 통로개방제("K⁺ channel openers", "K⁺ channel activators", 이하 K⁺ 통로개방제)는 세포막의 K⁺통로를 개방하여 K⁺의 세포의 유출을 야기하고, 세포의 막전위를 K⁺의 평형전위의 방향으로 과분극시킨다.^{1,2)} 이의 결과로 Ca⁺, Na⁺, Cl⁻ 이온의 개방률이 감소되고 세포막의 탈분극과 흥분성이 억제되며, 평활근이 이완되어 혈관확장이 일어나므로 강압제와 관상동맥질환의 치료제로 사용되고 있다. K⁺통로 개방제는 이외에도 심근에서의 항부정맥작용, 심근 허혈-재관류 손상에서의 방어효과, 기관지 근육의 확장에 의한 치료제로서의 가능성, 기능성 방광의 운동실조에서의 치료효과 등으로 새로운 치료제로서의 응용이 증가하고 있고,^{2,3)} benzopyran 유도체(cromakalim, levokalim, bimakalim, BRL38226, Po31-6930), cyanoguanidine유도체(pinacidil, P950, Ly222675), nicotinamide (nicorandil), thioforamide (RO49356, RP52891) 등과 강압제인 minoxidil, diazoxide 등은 대표적인 K⁺ 통로개방제이다. K⁺ 통로개방제의 약물학적 강도는 Rb-86이 포함된 배양액에서 평활근 절편을 넣고 세포 내로 섭취된 Rb-86이 약물에 의한 배출되는 정도로 평가한다.^{2,4)}

악성종양의 진단과 악성도 평가에 이용되고 있는 thallium은 potassium 및 rubidium과 체내에서의 생물학적인 분포가 유사하므로,^{5,6)} K⁺ 통로개방제가 Tl-201의 체내 역동학과 종양조직 내 섭취에 영향을 미칠 수 있으며, 저자들은 K⁺ 통로개방제가 배양심근세포와 정상생쥐의 Tl-201 섭취와 배출에 영향을 미친다는 사실을 보고한 바가 있다.⁷⁾

본 연구는 동종종양을 이식한 생쥐에서 K⁺ 통로개방제의 투여가 Tl-201의 체내 역동학과 종양 내 섭취에 미치는 영향을 조사하여, Tl-201을 이용한 악성 종양의 영상화 시에 종양/배후방사능 비를 증가시킬 수 있는가를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

Pinacidil (p1134 H₂O, Leo Co., France)은 Leo 회사에서 기부받았고, 10% DMSO solution에 용해시킨 후, 생리식염수로 필요한 농도로 희석하여 사용하였다. 실험에 사용된 고형 종양을 형성하기 위하여 생쥐 유방암세포주인 FM3A 세포⁸⁾를 사용하였다. FM3A 세포는 37℃ CO₂ 5%/O₂ 95% 배양기에서 10% fetal bovine serum과 항생제를 첨가한 RPMI 1640 배지(Gibco, USA)로 세포수 1×10⁵/ml의 밀도로 계대배양 하였고, hemocytometer로 단위부피 내의 세포농도를 계산하여 각각의 출생 4~6주의 암컷 Balb/c 생쥐(한국실험동물, 대전)에 200 μl의 PBS (phosphate buffered saline) 용액에 1×10⁶개의 세포를 부유시킨 후 좌측 체간부 피하에 접종하였다. 접종 후 3주일이 지난 후 종양직경이 1 cm 이상으로 커진 것을 확인한 후 체내분포 실험에 이용하였다.

2. 방 법

방사성핵종의 체내분포는 각각의 측정시간 별로 3~5마리의 Balb/c 생쥐를 사용하였다. Tl-201 chloride 185 KBq를 200 μl의 생리식염수에 희석하여 29계이지 바늘로 꼬리정맥으로 주사하고, 주사 후 정해진 시간에 할로탄 흡입마취 하에 출혈로 희생시켜, 혈액채취 및 주요장기를 적출하여 무게를 측정하고, 감마선계수기로 방사능을 측정하여 주사량에 대한 단위무게별 장기섭취율(% injected dose/gm of organ, 이하 %ID/gm)로 표시하였다. Pinacidil이 Tl-201의 체내분포에 미치는 영향을 측정하기 위하여 Tl-201을 주사한 10분 후에 100 μg pinacidil이 용해된 200 μl 용액을 꼬리 정맥으로 주사하였고, pinacidil주사 후 10분, 30분, 1시간, 2시간에 동물을 희생시켜 감마계수기(Cobra III, Packard, USA)로 방사능의 체내분포를 측정하였다. 대조군은 동일 용량인 100 μl PBS 용액을 Tl-201 주사 10분 후에 꼬리정맥으로 주사하였고 PBS 주사 후 10분, 30분, 1시간, 2시간에 동물을 희생시켜 체내방사능

분포를 측정하였다. Tl-201 전신 잔류율의 측정은 3.7 MBq (100 μ Ci)의 Tl-201을 꼬리정맥으로 주사한 후 pinacidil 투여군과 대조군 생쥐를 각각 50 ml 시험관에 넣고 dose calibrator (Capintac, USA)를 이용하여 1시간, 6시간, 12시간과 24시간에 전신 방사능치를 측정하고 시간에 따른 감쇄보정을 하여 주사한 Tl-201의 전신 잔류율을 구하였다. 전신 잔류율은 측정시간 마다 생쥐를 50 ml 시험관에 넣고 dose calibrator에 넣어 시간별 방사능치를 구하였고, 이때 생쥐 사육케이지 바닥 흡수포의 방사능치를 측정하여 소변배설량으로 추정하였다. Pinacidil 투여군과 대조군 간의 관찰 값들의 비교는 Student-t 검정법을 이용하였다.

결 과

1. 종양이식 생쥐에서 Tl-201의 분포상 및 pinacidil의 영향

생쥐 체내로 정맥 주사된 Tl-201은 혈액에서 빠르게 소실되어 주사 후 10분에는 주사량의 0.72 \pm 0.04 %ID/gm가 남아있었으며, 2시간에는 0.35 \pm 0.01 %ID/gm가 혈액에 잔류하였다. 주요 장기의 단위무게당 섭취율은 신장이 가장 높아 10분에 63.6 \pm 10 %ID/gm 이었고 시간의 경과에 따라 30

분 80.1 \pm 8.7, 1시간 82.6 \pm 15.3, 2시간 101.7 \pm 5.9 %ID/gm으로 점차 증가하였다. 간 섭취는 10분의 5.4 \pm 1.3 %ID/gm에서 2시간의 6.1 \pm 0.7 %ID/gm로 시간의 경과에 따른 변화가 적었고, 대퇴부 근육과 위장관 섭취율도 10분과 2시간 사이에 별다른 변화를 보이지 않았다. 10분, 30분, 1시간 및 2시간의 장기/혈액 섭취비는 간이 7.5, 16, 19, 17, 신장은 88, 184, 204, 294, 근육은 5.6, 7.7, 11.1, 17.6 이었고 장관은 10.7, 18, 13.9, 16.8이었다.

Pinacidil 100 μ g을 Tl-201 주사 후 10분에 꼬리정맥으로 주사하였을 때, 혈액의 방사능치는 빠르게 소실하여 10분에 0.65 \pm 0.07 %ID/gm으로 대조군보다 약간 낮았고 30분 이후에는 대조군과 유사하였고 2시간 섭취율은 0.38 \pm 0.03 %ID/gm였다. 간 섭취는 10분치가 6.47 \pm 1.21 %ID/gm로 대조군보다 높았지만 30분 이후의 섭취율은 대조군과 유사하였으며, 신장의 방사능 섭취는 대조군에 비하여 낮았다. 신장의 방사능 섭취는 10분에 67.3 \pm 0.79, 30분 66.39 \pm 11.5, 1시간 50.9 \pm 7.9, 2시간에 36.0 \pm 0.15 %ID/gm로 시간의 경과에 따라 감소하였고, 대조군에 비하여 모두 유의하게 낮았다. 위장관과 폐의 방사능치는 유사하였다(Fig. 1). Pinacidil 투여시의 10분, 30분, 1시간 및 2시간의 장기/혈액 섭취비는 간이 10.1, 12.7, 21.8, 25.5, 신장은

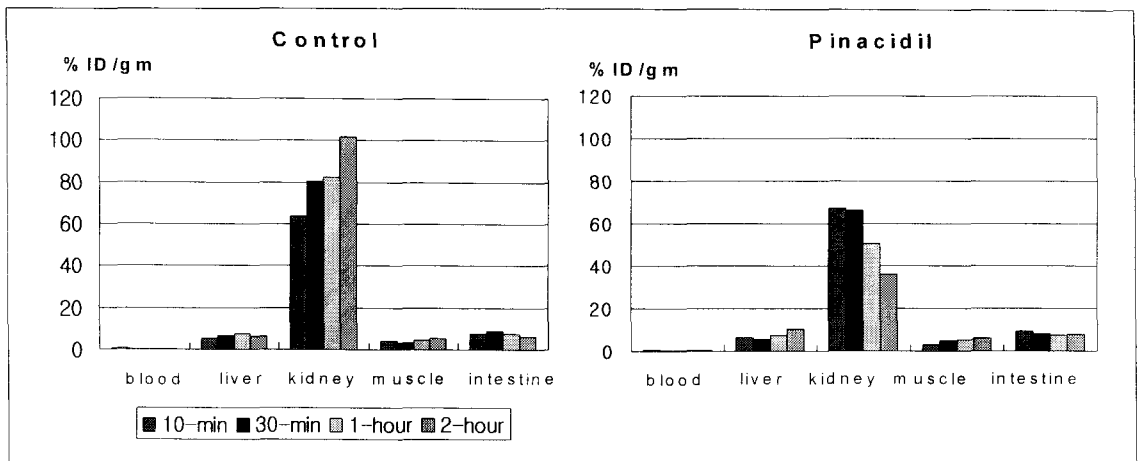


Fig. 1. Comparative biodistribution of Tl-201 in tumor-bearing mice either treated with or without pinacidil. Renal uptakes were markedly decreased with pinacidil treatment, whereas blood, liver, muscle and intestinal uptakes were not significantly different between the two groups.

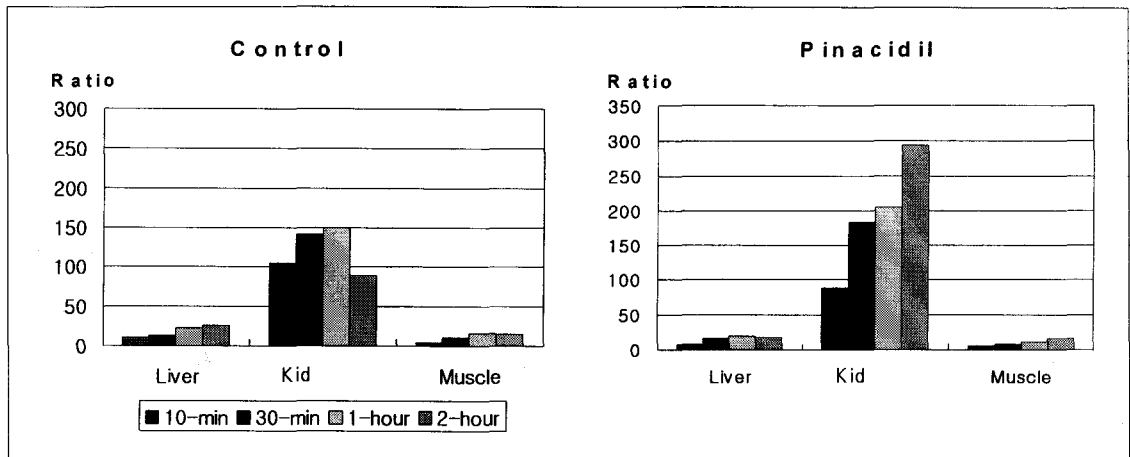


Fig. 2. Comparative tissue-to-blood ratios of Tl-201 in tumor-bearing mice either treated with or without pinacidil. Kidney-to-blood ratios were lower with pinacidil treatment than those of control group.

Table 1. Comparison of Absolute Tumoral Uptakes of Tl-201 and Tumor-to-blood Ratios in Tumor-bearing Mice either treated with or without Pinacidil

	Absolute Tl-201 uptake		Tumor-to-blood ratio	
	Control	Pinacidil	Control	Pinacidil
10-min.	4.3±0.6	5.4±0.4	7.5±0.9	6.8±0.5*
30-min.	7.8±1.8	4.9±0.1*	18.0±2.8	12.7±2.1*
1-hour	5.6±2.7	4.6±0.4*	14.5±3.1	13.0±2.2*
2-hour	5.8±0.9	4.7±1.2*	17.0±2.4	11.2±1.8*

* p<0.05, significantly different from control.

† Absolute Tl-201 uptake represents percentage injected dose per gram of tumor tissue (% ID/gm).

104.7, 141.2, 149.7, 88.3, 근육은 4.5, 10.3, 16.2, 14.5 이었고 장관은 14.4, 17.1, 21.4 및 19.1이었다 (Fig. 2).

Pinacidil 100 µg을 투여한 군의 Tl-201 전신 잔류율은 주사후 1시간과 6시간치가 각각 95±3%와 92±5%로 대조군의 96±3%와 93±4%였고, 12시간 치는 76±5%로 대조군의 78±4%보다 약간 낮았으나 유의한 차이는 아니었으나, 24시간에는 대조군의 67±3%에 비하여 58±4%로 유의하게 낮았다(p<0.05).

2. Pinacidil이 이식된 종양의 Tl-201 섭취에 미치는 영향

Pinacidil 투여군과 대조군의 Tl-201 섭취율 및

종양-대-혈액 섭취비는 Table 1에 표시하였다. 대조군의 종양 내 Tl-201 섭취율은 10분, 30분, 1시간, 2시간에 각각 4.3±0.6, 7.8±1.8, 5.6±2.7, 5.8±0.9 %ID/gm이었고, pinacidil 투여군에서는 각각 5.4±0.4, 4.9±0.1, 4.6±0.4, 4.7±1.2 %ID/gm이었다. 10분 섭취율은 pinacidil 투여군이 더 높아 보였으나 유의한 차이는 아니었고, 30분과 1시간 및 2시간의 종양 섭취율은 pinacidil 투여군이 대조군보다 유의하게 낮았다(p<0.05). 시간별 종양조직/혈액 무게당 섭취비는 pinacidil 투여군이 10분, 30분, 1시간, 2시간에 각각 6.8, 12.7, 13, 11.2로 대조군의 7.5, 18, 14.5, 17에 비하여 모든 측정 시간에서 낮았다.

고 찰

저자들은 K^+ 통로개방제의 투여가 Tl-201에 의한 종양의 탐색에 미치는 영향을 알아보고, 종양/배후방사능 비율을 증가시키는 지를 조사하였다. K^+ 통로개방제인 pinacidil은 동종종양을 이식한 생쥐에서 혈액으로부터의 Tl-201의 제거를 촉진시키고 신장섭취를 감소시키며 체외 배출을 촉진시켰으나, 종양 내 섭취율도 현저하게 감소시켜 종양/배후방사능 섭취비율은 오히려 감소됨을 알 수 있었다.

1. 종양 조직 내 Tl-201의 섭취기전

종양 조직 내 Tl-201의 섭취는 혈류상태, 종양세포의 생존도(viability), 종양의 종류, Na-K ATPase 활성도, Na-K-Cl 공동이동통로(cotransport system), 칼슘이동통로, 미성숙된 혈관의 증가와 연관된 혈관외부의 누출(leakage) 증가 및 세포막 투과성의 증가 등에 의하여 결정된다.⁹⁻¹¹⁾ 종양조직의 Tl-201 섭취 정도는 혈류량 증가가 가장 중요한 인자로 알려져 있으나, 순수한 동맥혈류의 증가만이 섭취를 결정하는 요인은 아니어서, Caluser 등¹²⁾은 연조직 악성 종양에서 Tl-201 섭취정도가 삼상글스칸의 동맥혈기(제1상), 골기(제3상)의 섭취정도와는 연관성이 적었고 정맥기(제2상)의 병변 내 섭취와 오히려 밀접한 연관이 있다고 보고 한 바 있다. 세포막 Na-K ATPase 활성도 증가는 Tl-201 섭취 증가와 밀접한 관련이 있다. Sehweil 등¹³⁾은 세포막에 존재하는 Na-K pump를 억제하는 약물을 투여한 경우 배양한 종양세포에서 Tl-201의 섭취는 대조군의 11.8%에서 0.6%로 감소되며, 종양조직 내의 Tl-201 분포정도가 microsphere의 분포와 일치하지 않은 것으로 보아 thallium의 섭취에는 혈류보다 Na-K pump의 역할이 더욱 중요할 것이라 제시한 바 있다. Ando 등¹⁴⁾도 백색 종양 내 Tl-201 섭취는 Na-K 펌프를 억제하는 ouabain, furosemide에 의하여 억제된다고 하였고, Takekawa 등¹⁵⁾은 Tl-201의 섭취가 높은 암에서는 조직면역학적 검사에서 Na-K ATPase의 발현이 높다고 보고하였다. 그러나 Na-K ATPase 활성도 이외의 다른 인자들도 관련이 될

것으로 추측이 되었고, Sessler 등¹⁶⁾은 동물의 종양 모델에서 furosemide가 Na, K 뿐만 아니라 Cl의 이동에도 관련되는 이온 이동체계를 억제하고, ouabain의 Tl-201억제효과를 더욱 크게 나타나도록 한다고 보고하였다. 이들¹⁶⁾은 ATPase system의 활성도가 떨어지는 6~12일이 된 Ehrlich 복수종양세포에서도 Tl-201의 섭취가 증가되는 것으로 칼슘의 존재 이온통로도 연관된다고 하였다. 그러나 K^+ 통로와의 연관성은 아직도 밝혀지지 않고 있다.

Thallium과 potassium은 III-A족에 속하는 금속 원소 유사체이기는 하나 Tl-201의 역동학은 대부분 Na-K-ATPase에 의하여 섭취되는 potassium(K)-42,43과는 다르고,¹⁷⁻¹⁹⁾ Thallium은 Na-K ATPase의 두부분에 결합하나 potassium은 한 부분에만 결합하고, 이러한 차이로 thallium의 심근세포에서의 제거율이 potassium에 비하여 낮고 Tl-201 역동학은 오히려 Rb-82과 유사하여 국소혈류의 분포에 따라 섭취가 결정된다.^{17,20,21)} 저자들²²⁾은 Tl-201를 이용하여 평가한 세포막 Na-K ATPase 활성도가 Rb-82로 평가한 결과와 유사함을 보고한 바가 있다. 실제 암 환자의 영상시 Sehweil 등¹³⁾은 인체 종양에서도 심장 내 thallium 섭취와 유사하게 8~20분 사이에 정점에 도달하므로 그 섭취기전도 심장에서와 비슷할 것이라 추측하였고, 측정된 종양에 따라 차이가 있기는 하나 종양에서 4시간 후 Tl-201 제거율은 25.4%로 심근 내의 29.7%와도 유사하였다. 본 연구에서 사용된 FM3A 세포에 의한 생쥐유방암에서는 10분 섭취율보다는 30분 섭취율이 높았고, 1시간 섭취는 감소되었으나 2시간에는 섭취율의 변화가 적었다. 그러나 본 실험에 사용된 FM3A 생쥐유방암 조직에서의 Tl-201의 섭취는 간, 신장, 근육등의 조직보다 현저하게 높지 않아 Tl-201을 이용한 종양의 영상화에 적합한 종양 모델은 아니라고 판단된다. 종양 내 Tl-201의 섭취정도는 Ando 등²³⁾이 보고한 Ehrlich 종양의 섭취보다 낮았는데, FM3A 생쥐유방암은 조직학적으로 혈관분포가 발달되어 있지 않으며 섬유조직이 원형으로 둘러싸고 있는 소견을 보이므로²⁴⁾ 방사성 추적자의 병소 내 투과와 국소 섭취정도는 다른 종양보다 적을 것으로 추측된다. 그러나 동종종양이식 생쥐 모

델에 대하여 약제의 효과를 판단하는 대조군과의 비교 실험에는 충분히 이용될 수 있다고 판단하고 본 K^+ 통로개방제 실험에 이용하였다.

2. 암세포에서 K^+ 통로와 TI-201 섭취의 연관성

세포막에 존재하는 K^+ 통로에 관한 연구는 80년대 이후 이루어져 왔으나,^{1,3)} 지금까지 알려진 K^+ 통로의 종류가 40개가 넘으며 한 가지의 세포에도 여러 종류의 K^+ 통로가 다양하게 존재한다고 알려져 있어 그 특성이 아직도 완전히 규명되지 못하고 있다. 특히 K^+ 통로를 활성화시키거나 억제하는 리간드를 발견하지 못하여 K^+ 통로에 선택적으로 작용하는 약물의 개발은 오랫동안 성공을 거두지 못하였었다. 그러나 K^+ 통로를 선택적으로 봉쇄하는 apamin, charybdotoxin과 같은 동물독소가 발견되고, "Patch clamp technique" 연구방법의 도입으로 K^+ 통로에 작용하는 약제 개발이 활발하게 진행되고 있다. K^+ 의 이동경로에서 가장 중요한 ATP 민감성 K^+ 통로(K^+ 통로)는 주로 췌장의 베타세포, 혈관의 평활근 세포, 심근세포에 특이적으로 분포한다고 알려져 있으며, 종양세포 중에서는 인슈린 종에서만 그 존재가 보고되었다.^{2,3)} K^+ 통로개방제는 평활근을 이완하여 혈관확장을 일으키므로 강압제와 관상동맥질환의 치료제로 사용되며, 심근에서의 항부정맥작용, 심근 허혈-재관류 손상에서의 방어효과, 기관지 근육의 확장에 의한 치료제로서의 가능성, 기능성 방광의 운동실조 등의 치료제로 이용되고, 특히 nicorandil, bimakalim 등은 급성심근경색에서 경색부위의 감소에 직접적인 효과가 있다고 보고되고 있다.^{24,25)}

Potassium과 유사한 TI-201의 화학적 특성을 고려한다면 K^+ 통로개방제들은 TI-201의 체내 역동학에도 영향을 미치리라 추측할 수 있고, 저자들은 TI-201과 K^+ 통로개방제를 같이 넣어 배양한 경우에 심근세포 내의 TI-201 섭취의 감소되고 동물실험에서 정맥주사한 경우에는 체내 TI-201저류가 억제되므로, 정상 심근에서는 TI-201의 섭취와 배설에 K^+ 통로가 중요한 역할을 한다고 보고한 바가 있다.⁷⁾ 그러나 TI-201를 이용한 종양의 진단시 K^+

통로개방제의 영향은 명확하게 알려진 바가 없다. Mori 등²⁶⁾은 인체대장암 세포를 이식한 누드마우스 실험과 백혈병세포를 이용한 체외실험에서 potassium의 이동에 관여하나 작용기전이 각각 다른 Na^+-K^+ ATPase 억제제인 ouabain, $Na^+-K^+-2Cl^-$ co-transporter 억제제인 bumetamide, ATP 민감성 K^+ 통로폐쇄제인 glibenclamide 등을 사용하여 종양세포내로의 TI-201의 섭취정도를 측정한 결과 ouabain, bumetamide는 TI-201 섭취를 억제하였으나 glibenclamide는 TI-201 섭취를 억제하지 않았다고 하였다. 이들은 2가지 종양세포에서 thallium이 potassium 유사체로서 세포막에 작용하여 Na^+-K^+ ATPase와 $Na^+-K^+-2Cl^-$ co-transporter에 의하여 섭취되고, ATP 민감성 K^+ 통로에 의한 영향은 적다고 하였다.

저자들은 강력한 ATP 민감성 K^+ 통로개방제인 pinacidil이 정상세포에 섭취된 TI-201의 배출을 촉진시키나, 암세포에서는 이러한 통로가 결여되었다면 암세포에서의 배출에는 별 다른 영향이 없을 것이므로 pinacidil의 투여가 종양/배후 방사능 섭취비율을 증가시킬 수 있을 것으로 가정하고 본 연구를 수행하였으나, pinacidil의 투여시 혈액과 체내의 TI-201이 빠르게 배출되었을 뿐만 아니라 종양세포 내의 절대섭취량 자체도 많이 감소하여 종양/배후 방사능 섭취비율을 증가를 관찰할 수 없었다. 본 연구의 결과에서 K^+ 통로개방제의 투여가 세포 내 TI-201의 배출을 증가시키는 현상은 Mori 등²⁶⁾의 관찰과는 다른 결과라고 생각할 수도 있으나, 혈중 TI-201이 빠르게 감소되어 계속 유입되는 방사능치가 감소된 영향이 클 것으로 생각된다. 또한 K^+ 통로폐쇄제의 작용부위가 개방제와는 다른 부분에 작용하여 개방제의 작용을 완전 길항하지 못하였을 가능성도 있다. 저자들의 연구⁷⁾에서도 glibenclamide는 pinacidil의 효과를 충분하게 길항하지 못하였었다. 그러나 정상조직에서의 TI-201 섭취는 ATP 민감성 K^+ 통로와 관련되나, 종양의 종류에 따라 세포막 ATP 민감성 K^+ 통로를 증명하지 못하였다는 보고^{1,4,27,28)}가 있는 만큼 저자들의 연구결과를 판단하기 위하여는 FM3A 세포에서 ATP 민감성 K^+ 통로의 존재유무에 대한 조사가 필요할 것이다.

본 연구에서는 예비실험과 편의성을 고려하여 Tl-201을 주사한 10분 후에 pinacidil을 주사하고 방사능 섭취의 변화를 관찰하였다. 정맥주사한 Tl-201의 혈중반감기는 인간에서는 5분, 마취상태의 개에서는 2.9분 정도이고, 체중에 대하여 상대적으로 심박출량이 큰 생쥐의 경우는 1분 이하로 추측되는 만큼,²⁹⁾ pinacidil을 주입한 Tl-201주사 10분 후에는 종양 내 Tl-201 섭취는 충분하게 이루어진 상태로 추측되며, 실제 본 연구에서 대조군의 10분 혈액섭취율이 0.94% ID/g이었다. 저자들은 정상 쥐를 이용한 실험과 종양이식 생쥐에서의 예비실험을 통하여 pinacidil을 Tl-201과 동시에 투여한 경우에는 Tl-201의 체내분포는 대조군에 비하여 유의한 차이를 관찰할 수 없었다(미발표자료). 이는 pinacidil의 약동학(pharmacodynamic)에 의한 전신혈관 확장 및 심혈류의 증가와 연관되거나, pinacidil의 약력학(pharmacokinetic)이 Tl-201과 달라서 생긴 현상일 수도 있으리라 생각된다.

한편 본 연구에서 종양이식 생쥐의 장기 내 Tl-201 섭취는 정상 생쥐에서의 섭취와는 달랐고, pinacidil 처치한 종양이식 생쥐에서의 신장 섭취는 pinacidil을 처치하지 않은 정상 생쥐의 섭취와 유사한 양상을 보였다.⁷⁾ 그러나 종양이식 생쥐에서의 Tl-201 분포는 정상생쥐의 자료와는 다르고, 특히 이식한 종양의 종류에 따라서도 체내분포가 달라지는 만큼 같은 조건으로 사육된 종양이식 생쥐에서 Tl-201 섭취의 차이를 비교하여야 하므로 이들을 직접 비교할 의미는 없을 것이다. 즉 종양이식 생쥐에서 종양이 1 gm 가까이 자라면 생쥐의 체내대사와 체액분포에도 영향을 미치므로 Tl-201의 체내분포도 달라질 것이다. 본 실험에 사용된 동물은 종양이 자란 3주 후에는 체중이 현저하게 감소함을 알 수 있었다. Ando 등¹⁴⁾은 체내의 Tl-201 분포는 이식한 종양의 종류에 따라서도 다르고, 신장의 섭취도 이식한 종양에 따라 다른 양상을 보인다고 하였다. 이들은 Ehrlich 종양이식 생쥐에서는 시간의 경과에 따라 24시간까지 콩팥의 Tl-201 섭취가 증가하나 Yoshida육종을 이식한 생쥐에서는 30분치가 약간 높다가 이후 감소함을 보고하였다. 그러므로 저자들은 유방암 세포를 이식한 생쥐와 정상 생쥐

의 자료를 비교한 것이 아니고 종양이식 생쥐에서 pinacidil의 투여에 따른 차이를 설명하고자 하였다.

저자들의 연구결과로 보아 K⁺ 통로개방제를 사용하면 체내 Tl-201의 배설을 촉진시키고, 신장 내 섭취를 현저하게 감소시켜 신장에 대한 종양의 섭취비율을 증가시키므로 신장주위 종양의 영상화에 K⁺ 통로개방제를 응용할 수 있을 것으로 추측할 수 있으나, 종양세포 내의 절대적 Tl-201 섭취량도 감소되는 만큼 임상적 효용성에 대하여서는 추가적인 연구가 있어야 할 것이다. K⁺ 통로개방제를 복용중인 환자에서 Tl-201을 이용한 종양 영상시에서는 이러한 분포변화를 고려하여야 할 것으로 생각된다. 그러나 영상촬영 후 K⁺ 통로개방제의 투여는 Tl-201에 신장 내 저류에 의한 방사선 피폭량을 감소시킬 수 있으므로 부작용이 없다면 임상적 응용이 가능하리라 생각된다.

요 약

목적: 생체 내에서 potassium과 유사한 역학을 보이는 thallium은 종양의 영상에 널리 사용된다. K⁺ 통로개방제는 세포 내의 potassium을 외부로 배출되게 하는 기능이 있어 Tl-201을 이용한 종양영상에도 영향을 미칠수 있을 것이라 생각된다. 본 연구는 강력한 K⁺ 통로개방제의 하나인 pinacidil이 Tl-201을 이용한 종양의 국소화에 어떠한 영향을 미치는 가를 알아보기 위하여, 종양을 가진 생쥐에서 pinacidil에 의한 Tl-201의 체내분포 변화를 알아 보았다. **대상 및 방법:** 생쥐 유방암세포주를 이식받은 Balb/c 생쥐를 3주간 사육한 후 실험에 이용하였다. Tl-201 185 KBq를 꼬리정맥을 통해 주입한 후 일정시간에 실험동물을 희생시켜 Tl-201의 체내 분포를 알아 보았으며, pinacidil 100 µg 투여에 따른 분포 변화를 알아보았다. 또한 Tl-201 3.7 MBq를 꼬리정맥을 통해 주입하여 Tl-201의 시간에 따른 전신 잔류율을 측정하였고, pinacidil 투여에 의한 전신 잔류율 변화를 구하였다. **결과:** pinacidil 투여시 대조군에 비해 혈액 내 Tl-201의 방사능치를 약간 감소시키나 신장에서는 현저한 감소를 일으켰다. 또한 간, 근육, 및 장관의 방사능은

pinacidil 투여에 의해 변하지 않았다. 종양 내 Tl-201 섭취율 및 종양조직/혈액 무게당 섭취비는 대조군에 비해 pinacidil 투여군에서 낮았으며, Tl-201의 24시간 전신 잔류율도 pinacidil 투여군에서 낮았다. 결론: K⁺ 통로개방제는 Tl-201의 체외 배설을 촉진시키고, 신장 섭취를 감소시켜나, 종양 섭취량도 감소시켰다. 그러므로 Tl-201 종양영상 관독시 K⁺ 통로개방제를 사용하는 경우에는 오히려 Tl-201 종양영상의 질이 향상되기 보다는 저하될 수 있다는 사실을 고려하여야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Iliev IG, Marino AA. Potassium channels in epithelial cells. *Cell Mole Biol Res* 1993;39: 601-11.
- 2) Weston AH, Edwards G. Recent progress in potassium channel opener pharmacology. *Biochem Pharmacol* 1992;9:47-54.
- 3) Edwards G, Duty S, Trezise OJ, Weston AH. Effect of potassium channel modulators on the cardiovascular system. In: Potassium channel modulators, Eds. Oxford: Weston AH and Hamilton TC, Blackwell Scientific Pub.; 1992. p. 369-421.
- 4) Tamura K, Suzuki Y, Yoshida S, Nabada H. Action of KC-399, a newly synthesized potassium channel opener, on mechanical activity and ⁸⁶Rb efflux in rat aorta. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;23:220-6.
- 5) Nishiyama H, Sodd VJ, Adolph RJ, Saenger EL, Lewis JT, Gabel M. Intercomparison of myocardial imaging agents: ²⁰¹Tl, ¹²⁹Cs, ⁴³K, and ⁸¹Rb. *J Nucl Med* 1976;17:880-9.
- 6) Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Greene MW, Atkins HL, Ansari AN. Thallium-201 for medical use. II: Biologic behavior. *J Nucl Med* 1975;16:156-60.
- 7) Lee J, Kim EJ, Ahn BC, Sohn SK, Lee KB, Ha JH, Kim CK. Effects of potassium channel opener on thallium-201 kinetics: In vitro study in rat myocyte preparations and in vivo mice biodistribution study. *Korean J Nucl Med* 1996; 30:507-15.
- 8) Mita S, Yasuda H, Marunouchi T, Ishiko S, Yamada M. A temperature-sensitive mutant of cultured mouse cells defective in chromosome condensation. *Exp Cell Res* 1980;126:407-16.
- 9) Tonami N, Shuke N, Yokoyama K, Seki H, et al. Thallium-201 single photon emission computed tomography in the evaluation of suspected lung cancer. *J Nucl Med* 1989;30:997-1004.
- 10) Waxman AD. Thallium-201 in nuclear oncology. In Freeman LM, ed. Nuclear Medicine Annual. Raven Press; 1991. p. 193-209.
- 11) Oriuchi N, Tamura M, Shibasaki T, Ohye C, Watanabe N, Tateo M, et al. Clinical evaluation of thallium-201 SPECT in supratentorial gliomas: Relationship to histologic grade, prognosis and proliferative activities. *J Nucl Med* 1993;34: 2085-9.
- 12) Caluser C, Macapinlac H, Healy J, Ghavimi F, Meyers P, Wollner N, et al. The relationship between thallium uptake, blood flow, and blood activity in bone and soft tissue tumors. *Clin Nucl Med* 1992;17:565-72.
- 13) Schweil AM, McKillop JH, Milroy R, Wilson R, Abdel-Dayem HM, Omar YT. Mechanism of ²⁰¹Tl uptake in tumors. *Eur J Nucl Med* 1989;15: 376-9.
- 14) Ando A, Ando I, Katayama M, Sanada S, Hiraki T, Mori H, et al. Biodistribution of radioactive alkaline metals in tumor bearing animals: Comparison with ²⁰¹Tl. *Eur J Nucl Med* 1988; 14:352-7.
- 15) Takekawa H, Itoh K, Abe S, Ogura S, Isobe H, Furudate M, et al. Thallium-201 uptake, histopathologic differentiation and Na-K ATPase in lung adenocarcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:955-8.
- 16) Sessler MJ, Geck P, Maul FD, Hor G, Munz DL. New aspect of cellular thallium uptake: Tl⁺-Na⁺-2Cl⁻-cotransport is the central mechanism of ion uptake. *J Nucl Med* 1986;25: 24-7.
- 17) Gehring PJ, Hammond PB. The interrelationship between thallium and potassium in animals. *J Pharmacol Exp Ther* 1967;155:187-201.
- 18) Weich HF, Strauss HW, Pitt B. The extraction of thallium-201 by the myocardium. *Circulation* 1977;56:188-91.
- 19) Strauss HW, Pitt B. Thallium-201 as a myocardial perfusion imaging agent. *Semin Nucl Med* 1977;7:49-58.
- 20) Leppo JA. Myocardial uptake of thallium and rubidium during alterations in perfusion and

- oxygenation in isolated rabbit hearts. *J Nucl Med* 1987;28:878-85.
- 21) L'Abbate A, Biagini A, Michelassi C, Maseri A: Myocardial kinetics of Tl-201 and potassium in man. *Circulation* 1979;60:776-85.
 - 22) Lee J, Lee IK, Sohn SK, Lee KB. Quantitative measurement of membrane $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase activity using thallium-201: Comparison with rubidium-86. *Korean J Nucl Med* 1998;32:121-8.
 - 23) Ando A, Ando I, Katayama M, Sanada S, Hiraki T, Mori H, et al. Biodistribution of ^{201}Tl in tumor bearing animals and inflammatory lesion induced animals. *Eur J Nucl Med* 1987;12:567-72.
 - 24) Bakacs T, Lee J, Moreno MB, Zacharchuk CM, Cole MS, Tso JY, et al. A bispecific antibody prolongs survival in mice bearing lung metastases of syngeneic mammary adenocarcinoma. *Int Immunol* 1995;7:947-55.
 - 25) Mizumura T, Nithipatikom K, Gross GJ. Bimakalim, an ATP-sensitive potassium channel opener, mimics the effect of ischemic preconditioning to reduce infarct size, adenosine release, and neutrophil function in dogs. *Circulation* 1995;92:1236-45.
 - 26) Mori K, Yamaguchi T, Maeda M. Mechanism of ^{201}Tl -chloride uptake in tumor cells and its relationship to potassium channels. *Neurol Res* 1998;20:19-22.
 - 27) Sandsrom PE, Jonsson O, Grankvist K, Henriksson R. Identification of potassium flux pathways and their role in the cytotoxicity of xyto-mustine in human malignant glioma, prostatic carcinoma, and pulmonary carcinoma cell lines. *Eur J Cancer* 1994;30A:1822-6.
 - 28) de Weille JR, Muller M, Lazdunski M. Activation and inhibition of ATP-sensitive K^+ channels by fluorescein derivatives. *J Biol Chem* 1992; 267:4557-63.
 - 29) Sehweil A, McKillop JH, Ziada G, Al-Sayed M, Abdel-Dayem H, Omar YT. The optimum time for tumor imaging with thallium-201. *Eur J Nucl Med* 1988;13:527-9.