

혈관신생 분자핵의학 영상

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 핵의학과
이 경 한

Molecular Nuclear Imaging of Angiogenesis

Kyung-Han Lee, MD.

Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Seoul Korea

Angiogenesis, the formation of new capillaries from existing vessels, increases oxygenation and nutrient supply to ischemic tissue and allows tumor growth and metastasis. As such, angiogenesis targeting provides a novel approach for cancer treatment with easier drug delivery and less drug resistance. Therapeutic anti-angiogenesis has shown impressive effects in animal tumor models and are now entering clinical trials. However, the successful clinical introduction of this new therapeutic approach requires diagnostic tools that can reliably measure angiogenesis in a noninvasive and repetitive manner. Molecular imaging is emerging as an exciting new discipline that deals with imaging of disease on a cellular or genetic level. Angiogenesis imaging is an important area for molecular imaging research, and the use of radiotracers offers a particularly promising technique for its development. While current perfusion and metabolism radiotracers can provide useful information related to tissue vascularity, recent endeavors are focused on the development of novel radioprobes that specifically and directly target angiogenic vessels. Presently available probes include RGD sequence containing peptides that target $\alpha_v \beta_3$ integrin, endothelial growth factors such as VEGF or FGF, metalloproteinase inhibitors, and specific antiangiogenic drugs. It is now clear that nuclear medicine techniques have a remarkable potential for angiogenesis imaging, and efforts are currently continuing to develop new radioprobes with superior imaging properties. With future identification of novel targets, design of better probes, and improvements in instrumentation, radiotracer angiogenesis imaging promises to play an increasingly important role in the diagnostic evaluation and treatment of cancer and other angiogenesis related diseases. (Korean J Nucl Med 38(2):171-174, 2004)

Key Words: Angiogenesis, Molecular imaging, Nuclear imaging, Radiotracer

혈관신생의 임상적 중요성

사람의 몸을 이루는 모든 세포는 그 생존을 위해 산소와 영양분을 공급하고 대사노폐물을 제거해 주는 혈관이 반드시 인근에 있어야 한다. 따라서 인체에는 총 길이가 10만 km에 달할 정도로 체내 구석구석에 퍼져있는 미세혈관 그물망이 있어 세포의 정상 기능과 대사활동을 유지시키고 있다. 이러한 혈관은 혈관전구세포(angioblast)가 분열하고 분화하여 de novo로 만들어지거나(vasculogenesis), 아니면 기존 혈관으로부터 새로운 말초혈관이 형성되는 혈관신생에 의해 만들어 진다(angiogenesis). 이중 최근 초미의 관심대상인 혈관신생은 그 형성과정과 다음과 같다: 먼저 성장인자가 혈관내피세포를 활성화시켜 혈관투과성이 높아지

고 혈청 단백질이 새어나가 세포의 매트릭스가 침착된다. 이어서 혈관내피세포가 이동하고 증식하여 혈관루프를 만든 뒤 혈관망으로 분화하여 신생혈관이 형성된다(Fig. 1). 개체의 발생과정 중에는 조직성장과 기관형성을 위해 혈관신생이 활발하지만 성인이 된 후에는 상처치유 등에 제한적으로 일어난다. 최근에 이와 같은 혈관신생이 각종 질병의 발생과 직결되어 있음이 밝혀졌다. Fig. 2와 같이 암질환, 망막증, 류마티스성 관절염, 건선 등에서는 과도한 혈관신생이, 협심증, 동맥경화증, 뇌졸중, 만성궤양 등에서는 그 부족이 질병발생에 중요한 역할을 한다.^{1,2)} 특히 암에서는 산소가 모세혈관으로부터 수백 μm 이상 확산할 수 없기 때문에 암세포 10-100개 마다 한 개 이상의 신생혈관이 생겨야 암이 성장하고 전이를 할 수 있다. 암의 혈관신생 발달정도는 환자의 예후에 대한 독립적인 예측인자 역할도 한다.³⁾ 혈관신생이 의학계의 관심을 모으고 있는 가장 중요한 이유는 암이나 허혈병변 등 각종 질병을 평가하고 치료하기 위한 훌륭한 표적이 되기 때문이다. 그 예로 혈관신생 억제 치료기술은 전통적인 항암요법에 비해 표적 접근성, 다약제내성, 약물 부작용, 암세포 다양성 등의

• Received: 2004, 3. 30. • Accepted: 2004, 4. 10.
• Address for reprints: Kyung-Han Lee, MD, Samsung Medical Center, Department of Nuclear Medicine 50 Ilwon-dong, Kangnam-ku, Seoul 135-710, Korea
Tel: 02) 3410-2630, Fax: 02) 3410-2639
E-mail: khleenm@samsung.co.kr

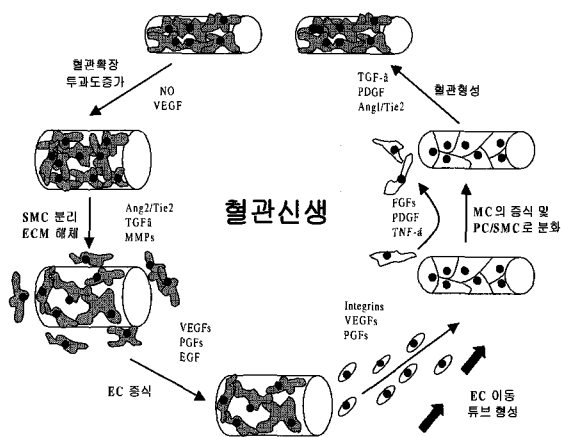


Fig. 1. 혈관신생 형성 과정.

문제를 극복할 것으로 기대되고 있으며,⁴⁾ 엔지오스타틴을 비롯한 수십 종류의 약제가 동물모델에서 성공하여 임상시험에 들어갔다.⁵⁾ 또, 반대로 허혈성 질환에서는 혈관신생을 향진시키는 VEGF, FGF, GM-CSF 등을 직접 투여하거나 유전자를 전이하는 등의 신 치료기술이 기대를 모으고 있다.

혈관신생 관련 질병은 다양하고 환자 수가 많으므로 혈관신생 평가기술이나 치료기술은 그 적용범위가 매우 넓다. 세계적으로 혈관신생 표적 치료대상 환자가 수억 명으로 파악되고 있으며, 이에 따라 혈관신생 관련 약제 개발에 기록적인 연구개발비가 투자되고 있다.⁶⁾ 혈관신생을 영상하는 기술은 각종 질병의 정확한 진단, 환자의 예후 예측, 치료효과의 조기평가 등을 통해 의학발전에 크게 기여할 뿐 아니라, 전임상 동물실험에서 신약개발 연구기간을 단축함으로써 엄청난 경제적인 효과를 가져올 것으로 예상되고 있다.

기존 영상기술의 이용

혈관신생의 병태생리를 이해하고 이를 조절하는 기술을 개발하기 위해서는 혈관신생 정도를 정확히 정량할 수 있는 도구가 필요하다. 여기에는 혈관신생 형성 단계에 따라 병변의 혈관내피 세포 활성도와 증식율, 혈관밀도, 혈류량이나 대사양상, 그리고 환자의 임상소견이나 증상 등을 지표로 삼을 수 있다. 조기단계 지표일수록 알아내기 어려운 단점이 있으며 뒤로 갈수록 지표를 구하기는 수월해지지만 간접적인 평가지표라는 단점이 있다. 현재는 조직의 면역화학적 염색으로 구한 미세혈관 밀도 (microvessel density, MVD)가 혈관신생 정량의 gold standard로 이용되고 있지만 표본추출 오차와 관측자 오차가 크며 관혈적이어서 환자에서 반복적으로 시행하기 어렵다. 따라서 객관적이고

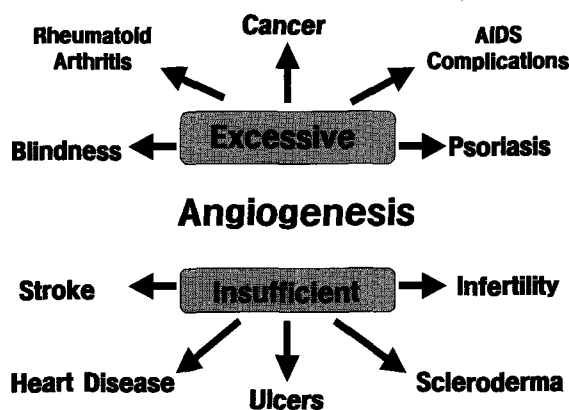


Fig. 2. 혈관신생의 과도 또는 부족에 의해 발생 가능한 질병.

정확한 비관혈적 영상기술의 개발이 요구되고 있다.^{7,8)}

기존 영상기술도 혈관신생의 평가에 중요한 정보를 제공할 수 있다. 예로 초음파는 조영제 투여로 압조직 혈류, 혈액량, 모세혈관 투과성 등을 구할 수 있으며, 미세기포 표적기술을 이용하여 종양혈관을 특이적으로 영상화한 보고도 있으나 아직 초기 개발 단계에 있다. CT도 조영제 투여로 위 지표들을 구할 수 있지만 내경이 수백 마이크로 이상인 혈관에만 기능하여 미세혈관을 평가할 수 없다.⁹⁾ MRI는 조영제로 혈액량과 혈관 투과도를 평가하고 종양의 leaky 혈관을 검출할 수 있으며, 조영제 섭취율로 미세혈관 밀도를 추정할 수 있다.¹⁰⁾ 최근에는 신생혈관을 직접 표적화하는 MRI용 조영제의 개발도 연구되고 있다.

핵의학에서는 ^{99m}Tc-MIBI나 ²⁰¹Tl SPECT, 그리고 H₂O¹⁵ PET 검사가 조직의 관류 정보를 제공한다. ^{99m}Tc-MIBI 및 ²⁰¹Tl SPECT는 허혈심근의 혈관신생 유도 치료 후 혈류 개선을 평가하는데 임상적용 되고 있다. H₂O¹⁵ PET는 절대 혈류량 산출, 높은 해상도 제공 등의 장점이 있지만 아직은 뇌종양 외에는 혈류 변화 평가에 많이 이용되고 있지는 않다. ¹⁸F-FDG PET는 암진단에 널리 이용되고 있는데 FDG 섭취증가가 암세포의 에너지대사 향진에 의한 것이지만 일부는 산소부족에 의한 해당작용 증가도 기여한다. 따라서 FDG 영상이 병변의 산소공급에 영향을 주는 혈관신생에 대한 간접적인 정보를 제공할 수 있다고 생각되며, MD Anderson 암센터에서는 실제로 혈관신생 억제제 투여 후 암의 FDG 섭취가 감소함을 관찰한 바 있다.

이상과 같이 기존 CT, MRI, 그리고 관류 및 포도당 대사 핵의학 영상을 혈관신생 평가에 이용할 있으나 제공되는 정보가 간접적 지표라는 한계가 있고, 특이도나 예민도가 환자의 치료효과를 정확히 평가하기에는 부족하다. 현재는 혈관신생을 직접 표적화하는 분자영상기술 개발에 많은 연구가 집중되고 있으며 다음과

같은 효과가 기대되고 있다. 즉, 1) 다양한 항-혈관신생 약제의 종류 중 선택에 도움을 주고, 2) 최적의 투여용량과 투여방법을 제시하며, 3) 조기 치료효과를 평가할 수 있게 하고, 4) 치료가 암의 진행을 억제하는 능력 평가가 가능한 것이다. 또, 개발될 영상기술은 혈관신생 관련 치료가 대개 장기적이므로 비용-효과적인 측면도 고려해야 한다.

혈관신생 특이 분자 핵의학 영상기술

분자생물학의 눈부신 발전은 영상 진단기술에도 일대 변혁을 일으켜 최근에는 몸 안의 분자수준 변화를 평가하는 분자 영상기술이 급성장하고 있다. 핵의학에서는 기존의 비특이적인 기능변화나 생리/대사 영상을 넘어서 표적분자와 특이반응하는 방사성 추적자를 이용하여 질병의 분자수준 변화를 영상화하고 있다.^{11,12)}

분자 핵의학 분야의 한 핵심주제로 혈관신생 영상기술의 개발 연구가 활발하다.¹³⁾ 혈관내피세포는 암조직 그람 당 2천만 개 이상 있어 표적물질의 밀도가 충분하며, 표적이 혈액에 노출되어 있어 방사성추적자의 접근이 용이하다. 지금까지 개발된 혈관신생 영상용 표적으로는 $\alpha_v \beta_3$ 인테그린, 혈관내피세포의 세포고사, 세포내 지산소중, VEGF 혹은 FGF 수용체, metalloprotease, angiopoietin 등이 있다.¹⁴⁾ 이중 혈관신생 혈관 내피세포에만 특이적으로 발현되고 암 혈관형성에 중요한 역할을 하는 $\alpha_v \beta_3$ 인테그린이 특히 유망한 영상용 표적이다(Fig. 3).

인테그린은 세포의 adhesion이나 이동 등에 관여하는 α 및 β subunit로 구성된 heterodimer 세포막 단백질로서 세포에 따라 여러 종류가 존재한다. 그 중 혈관신생에는 vitronectin 수용체라고도 불리는 $\alpha_v \beta_3$ 종이 중요하며 평상의 혈관내피세포에는 발현이 없고 활성화된 경우에만 발현한다. 이 인테그린과 상호작용하는 단백질에는 공통적으로 arg-gly-asp(RGD) 펩티드 sequence가 존재하여 결합부위 역할을 하며, RGD를 투여하면 $\alpha_v \beta_3$ 인테그린의 정상기능을 막는 효과가 있다. 독일의 한 연구팀에서는 $\alpha_v \beta_3$ 인테그린 길항제의 하나인 cyclo(-Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val) 펩티드를 방사성옥소 표지하여 nM 단위의 높은 친화도를 확인하고 종양의 신생혈관 영상을 얻는데 성공하였다.¹⁵⁾ 그 뒤 이 방사성추적자를 더 발전시키려는 연구노력이 계속되고 있다. 예를 들어 펩티드에 당당류를 부착시킴으로써 간섭취가 줄고 약물동태가 개선되었으며, ¹²³I, ^{99m}Tc, 혹은 ¹¹¹In으로 표지된 RGD 추적자를 이용한 암 신생혈관 영상도 보고되고 있다.¹⁶⁾ 또, ¹⁸F 표지 RGD를 이용한 암의 신생혈관 PET 영상도 개발되었는데,¹⁷⁾ 이는 감마카메라 영상보다 높은 해상도로 종양의 불균일한

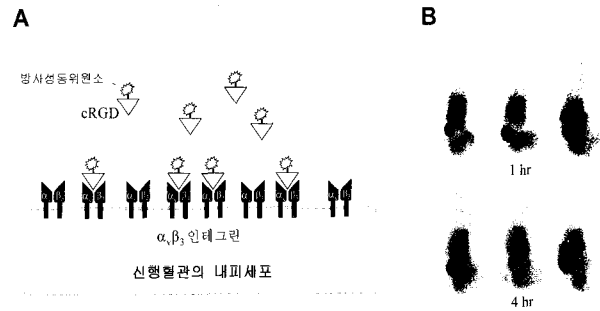


Fig. 3. A) 방사성-cRGD(Arg-Gly-Asp)를 이용한 신생혈관의 $\alpha_v \beta_3$ -인테그린 표적화 원리. B) 마우스모델에서 ^{99m}Tc-cRGD를 주사하여 얻은 암 혈관신생 영상소견.

신생혈관을 정확히 평가하는데 유리하다.

RGD 이외에 혈관신생을 억제하는 물질을 방사성추적자로 삼아 혈관신생을 영상하려는 노력으로는 새로운 암 치료제인 angiostatin이나¹⁸⁾ endostatin을¹⁹⁾ 이용한 연구 등이 있다.

결론

최근 암 발생의 기전 연구와 신약개발 그리고 임상응용에서 그 필요성이 부각되고 있는 혈관신생 영상기술은 앞으로 각종 질병의 진단과 치료에 중요한 역할을 할 것으로 보인다. 핵의학에서는 관류영상이나 FDG PET으로 혈관신생에 따른 병변의 관류나 대사변화 정보를 얻을 수 있다. 분자 핵의학 영상기술은 더 직접적인 정보를 제공할 수 있으므로 현재는 신생혈관 자체를 표적하는 새로운 방사성추적자 개발에 많은 노력이 집중되고 있다. 앞으로 이 기술은 각종 질병에 대한 기초연구와 신약개발연구뿐 아니라 임상에서 각종 질병의 진단과 치료에 없어서는 안될 중요한 도구가 될 것으로 예상된다.

References

1. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000;407:249-57.
2. Harris AL. Antiangiogenesis for cancer therapy. *Lancet* 1997;349: S113-5.
3. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:1-8.
4. Boehm T, Folkman J, Browder T, O'Reilly MS. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature* 1997;390:404-7.
5. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat Med* 1996;2:689-92.
6. Casey R, Jaffe M, Li WW, Li VW, Tsakayannis D: Market Study

- of Angiogenesis-Dependent Diseases: Classification and Sizing of the Potential Market for the Pharmaceutical Industry in the United States and in the European Union. The Angiogenesis Foundation, Cambridge. pp 7-20, 1998.
7. Weber WA, Haubner R, Vabuliene E, Kuhnast B, Wester HJ, Schwaiger M. Tumor angiogenesis targeting using imaging agents. *Q J Nucl Med* 2001;45:179-82.
 8. Folkman J, Beckner K. Angiogenesis Imaging. *Acad Radiol* 2000;7:783-5.
 9. Miles KA, Charbasabgave JC, Lee FT, Fishman EK, Horton K, Lee TY. Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. *Acad Radiol* 2000;7:840-50.
 10. Brasch RC, Li KC, Husband JE, et al. In vivo monitoring of tumour angiogenesis with MR imaging. *Acad Radiol* 2000;7:812-23.
 11. Herschman HR. Molecular imaging: Looking at problems, seeing solutions. *Science* 2003;302:605-8.
 12. Weissleder R and Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology* 2001;219:3160-330.
 13. 이경한. 분자영상: 핵의학적 접근. *대한의협회지* 2004;47:119-6.
 14. Costouros NG, Dichn FE, Libutti SK. Molecular imaging of tumor angiogenesis. *J Cell Biochem Suppl* 2002;39:72-8.
 15. Haubner R, Wester HJ, Reuning U, et al. Radiolabeled $\alpha_v \beta_3$ integrin antagonists: A new class of tracers for tumor imaging. *J Nucl Med* 1999;40:1061-71.
 16. Janssen ML, Oyen WJ, Dijkgraaf I, et al. Tumor targeting with radiolabeled $\alpha_v \beta_3$ integrin binding peptides in a nude mouse model. *Cancer Res* 2002;62:6146-51.
 17. Haubner R, Wester HJ, Weber WA, et al. Noninvasive imaging of $\alpha_v \beta_3$ integrin expression using ^{18}F -labeled RGD containing glycopeptide and positron emission tomography. *Cancer Res* 2001; 61:1781-5.
 18. Lee K-H, Song SH, Paik J-Y, et al. Specific Endothelial binding and tumor uptake of radiolabeled angiostatin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:1032-37.
 19. Yang DJ, Kim KD, Schechter NR, et al. Assessment of antiangiogenic effect using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC-endostatin. *Cancer Biother Radiopharm* 2002;17:233-45.