

심장핵의학 분자영상학

서울대학교 의과대학 핵의학교실
이동수 · 팽진철

Molecular Nuclear Cardiac Imaging

Dong Soo Lee, M.D. Ph.D., Jin Chul Paeng, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Molecular nuclear cardiac imaging has included Tc-99m Annexin imaging to visualize myocardial apoptosis, but is now usually associated with gene therapy and cell-based therapy. Cardiac gene therapy was not successful so far but cardiac reporter gene imaging was made possible using HSV-TK (herpes simplex virus thymidine kinase) and F-18 FHBC (fluoro-hydroxymethylbutyl guanine) or I-124 FIAU (fluoro-deoxyiodo-arabino-furanosyluracil). Gene delivery was performed by needle injection with or without catheter guidance. TK expression did not last longer than 2 weeks in myocardium. Cell-based therapy of ischemic heart or failing heart looks promising, but biodistribution and differentiation of transplanted cells are not known. Reporter genes can be transfected to the stem/progenitor cells and cells containing these genes can be transplanted to the recipients using catheter-based purging or injection. Repeated imaging should be available and if promoter are varied to let express reporter transgenes, cellular (trans)differentiation can be studied. NIS (sodium iodide symporter) or D2R receptor genes are promising in this aspect. (Korean J Nucl Med 38(2):175-179, 2004)

Key Words: Molecular imaging, Nuclear cardiology, Reporter gene, Cell-based therapy, Gene therapy

핵의학 심장 영상에 분자영상법의 목적과 기술을 도입하는 작업이 국제적으로 활발하다. 미국 심장핵의학회(American Society of Nuclear Cardiology)는 Molecular Nuclear Cardiac Imaging Conference를 개최하여 관심을 촉구하고 확산하고 있는데 반해 우리나라에서는 원자력응용의학(방사선의학) 분야의 중장기 계획에 넣을 심장핵의학 분자영상학 과제 구성이 쉽지 않았다. 이 분야의 전망과 문제형성이 어려운 것이 한 가지 이유이고, 어렵게 구성한 문제를 풀어낼 인력과 시간이 모자란 것이 또 하나의 이유이다. 이 원고에서 우리는 이 분야 선발연구자들이 심장핵의학 분자영상학 분야에서 다룰 문제라고 제시한 것을 조금 거론하고 앞으로 이 분야에서 다루어야 할 문제를 요약하려 한다.

Tc-99m Annexin 영상

심장핵의학 분자영상학 분야에서 최근에 이루어진 가장 중요

한 발전은 Annexin 영상이 확립된 것이다.¹⁾ 세포 고사(apoptosis)를 영상화하는 방법인 Tc-99m Annexin 영상법은 세포고사 영상법이라는 점, Tc-99m 표지방법이라는 점, 펩티드를 이용한 영상법이라는 점에서 새로운 방법이다. 그러나 심장학의 새로운 발견을 이끌어 낼 좋은 방법인가에 대하여 의문이 있고 임상에 널리 쓰이게 되기에는 그 필요성이 불분명하다. Tc-99m Annexin 영상법은 Tc-99m pyrophosphate, In-111 항미오신향체 스캔, Tc-99m glucarate와 같은 불발한 방법의 연장선상에 있기 때문이다.²⁾ 더욱이 Tc-99m Annexin으로 세포고사와 세포괴사를 감별할 수 있는지에 대한 의문이 제기되어 향후 마치 I-123 BMIPP (beta-methyl iodophenyl pentaacetic acid)같은 길을 갈 것 같다. I-123 BMIPP는 원래 지방산의 베타산화를 영상화할 방법으로 개발되었으나 사실은 알파산화를 더욱 반영하며, 심근혈류를 측정할 것과 별 차이가 없으므로 임상응용범위가 제한되어 가고 있다.

심장핵의학 분자영상 분야에 어떤 종류의 연구가 지도적 위치에 있고, 앞으로 지도적인 위치를 누리게 될 것인지, 동물 영상분야에서 쓰일지 임상응용가능성이 있을지는 관련분야의 최근 발전을 점검하여 예측하는 것이 좋다. 심장학 치료분야의 최근 관심사는 허혈성심질환의 치료방법을 세련되게 하는 것과 대책이 없었던 심부전증을 새 방법으로 치료하는 것이다.

• Received: 2004. 4. 6. • Accepted: 2004. 4. 10.
• Address for reprints: Dong Soo Lee, M.D. Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, 28 Yongon-dong, Chongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: 02) 760-2501, Fax: 02) 745-7690
E-mail: dsl@plaza.snu.ac.kr

난치성 또는 불치성 심장질환의 치료방법으로 지난 20년간 심장이식이 유일한 대안으로 고려되면서 C-11 hydroxyephedrine,³⁾ I-123 MIBG (metaiodobenzylguanidine)으로 교감신경 말단을 조사하여 이식심장을 평가하는 방법이 발전하였으나, 결국 임상적으로 널리 쓰이게 되지 못하였다. 지난 10년간 심장혈관질환에도 유전자치료가 시도되어 혜택과 문제점을 드러냈다. 최근에는 심장이식의 대안으로 골수나 심근 또는 혈관내피 줄기(stem)/전구(precursor)세포를 이용한 세포치료가 희망을 주고 있다.

유전자치료 영상

심장질환에서 유전자치료는, 혈관의 신생이나 심근의 재생을 돕는 사이토카인 분비가 증가될 수 있도록 유전자를 도입하는 치료로 대표된다. 유전자치료가 동맥질환이나 심장질환의 치료에 응용되기 시작한지는 10여 년이 되었고^{4,6)} 국내에서도 adeno-associated virus (AAV)를 이용한 유전자 치료가 시도되고 있다.⁷⁾ 유전자치료가 가능성이 보였으므로 이 새 치료의 효과와 기전을 조사하여 치료방향을 최적화하려 하게 되었고, 또한 치료효과에 개인차가 생기는 이유에도 관심이 커졌다. 이에 따라 임상응용 단계의 동반자로서 리포터 유전자 영상방법을 고려하게 되었다.

치료목적으로 심근에 유전자를 전달하기 위해서는 직접 바늘로 찔러 넣는 방법과 카테터를 이용하여 넣는 방법, 카테터를 이용하되 끝에 달린 바늘로 심근에 찔러 넣는 방법 등이 사용된다. 동물을 대상으로 실험할 때는 대개 외부에서 직접 바늘로 찔러 넣지만 사람에서는 카테터를 이용하여 끝에 매단 바늘로 유전자를 심근에 찔러 넣는 방식이 적절하다. 유전자를 이와 같이 주입하였을 때 그 유전자가 인접세포에 모두 도입되어 들어가서 발현하기를 기대하지만, 실제로 그러하지, 즉, 얼마나 효과적으로 도입되고 도입된 후 얼마나 유지되는지, 그리고 도입된 유전자의 발현이 기대하는 생물학적 효과, 예컨대 심근재생에 기여하는지 등이 모두 밝혀야 하는 사실들이다. 이러한 것들을 조사하는데 리포터 유전자가 쓰이게 된다.

유전자 치료에 사용하는 유전자는 비(非)바이러스 벡터로서 DNA 자체(naked DNA)를 사용하거나 바이러스 벡터를 이용하는데, 바이러스 벡터를 이용할 때는 바이러스 캡시드에 리포터유전자를 치료용 유전자와 함께 넣게 된다. 리포터 유전자는 치료용으로 넣어준 유전자가 어디에 갔는지 확인시켜 주는 역할을 한다. 리포터로서 어떤 유전자를 넣든, 동물 실험의 경우는 동물을 희생하여 PCR (polymerase chain reaction)법이나 RT-PCR

(reverse transcriptase-PCR)법으로 심근세포 내 유전자 도입 또는 발현 여부를 조사할 수 있다. 그러나 리포터 유전자를 이용한 핵의학 영상에서는, 동물을 희생하지 않고도 단층영상을 반복하여 얻을 수 있다는 장점이 있으며, microPET을 이용하면 큰 동물뿐만 아니라 작은 동물에서도 유전자 도입여부를 영상화할 수 있다. 다만, 쥐 같은 동물에서는 생물발광(bioluminescence) 영상도 가능하고, 이 방법은 비록 단층영상을 얻기는 어렵지만 민감도가 뛰어나기 때문에, 향후 핵의학 분자영상법은 luciferase와 같은 광학영상법과 경쟁하여야 할 것이다. 또한 이는 작은 동물에서 이중 리포터 유전자 영상방법 비교 연구결과가 자주 보고되는 이유이기도 하다.

Inubushi 등⁸⁾은 아데노바이러스 벡터를 이용하여 herpes simplex virus 1- thymidine kinase (HSV-TK)를 도입하였을 때, 주사 후 처음에는 심근에서 HSV-TK 활성을 보이다가 14일 후에는 심근에서 빠져나와 간으로 모인다는 사실을 F-18 FHBG (fluoro-hydroxymethylbutyl guanine)를 이용한 영상방법으로 보고하였다. 치료용 유전자도 리포터 유전자와 유사한 현상을 보일 것이라 생각한다면, 도입한 치료용 유전자가 심근세포에서 지속적으로 발현하여야 효과를 보일 수 있다는 가정 하에서 이런 유전자 치료는 성공가능성이 적다는 것을 이 결과로부터 유추할 수 있다. Bengel 등⁹⁾은 돼지 모델을 이용한 유사한 실험에서, HSV-TK의 활성을 F-18 FHBG 대신 I-124 FIAU (fluoro-deoxyiodo-arabino-furanosyluracil)를 이용하여 동적영상을 촬영하고 정량하였다. 대동물이라 microPET 대신 보통 PET으로 영상을 얻을 수 있었던 것으로 미루어 사람에도 적용가능할 것으로 볼 수 있다. 이들은 이 영상법을 유전자 발현을 영상화한 것으로 보고하였는데, 이와 같이 유전자의 도입 뿐 아니라 발현, 그리고 이어 생물학적 영향을 함께 조사하는데 리포터 유전자 영상법을 쓸 수 있다.

이상의 설명을 요약하면 새 유전자 치료를 개발할 때 유전자 치료가 작동할지 아닐지, 또는 작동하여 효과가 있다면 그 기전이 유전자의 지속적 발현 때문인지, 혹시 함께 넣은 벡터효과 때문은 아닌지 등을 조사하는데 유전자치료용 리포터 유전자 영상방법이 필요하다. 그러나 리포터 유전자 영상법을 임상에 응용하려면 치료용 유전자와 꼭 같은 안전성, 유효성 검사를 거쳐야 하므로 리포터 유전자 영상법이 임상에 쉽게 사용될 가능성은 높지 않다. 특히 HSV-TK 유전자를 리포터로 사용하는 경우에는, 이 유전자의 산물인 TK가 인체에 대한 이종단백질이어서 파생되는 문제를 고려하여야 한다. 또한 F-18 FHBG 또는 I-124 FIAU가 신약 검정을 통과하여야 하고, 리포터유전자 및 벡터 시스템에 대한 생물학적 안전성 검증도

동시에 수행하여야 하는 것이 이 방법이 널리 쓰이는데 있어 큰 장애이다.

한편, 폐쇄 동맥의 개통을 치료목표로 삼은 경우는 혈관조영술로 개통을 확인하지만 심근의 재생 및 기능 회복을 목표로 하게 되면 심장 기능의 향상여부를 조사하게 된다. 심장기능의 향상여부를 조사하는 방법은 심초음파에서 게이트 심근 SPECT를 거쳐 게이트 심장 MRI를 쓰는 방향으로 발전하고 있다. 유전자 치료 영상에서 심장핵의학 분야가 관심을 가져야 하는 영역이 오히려 이 부분일 가능성도 있다. 분자 영상은 아니지만 분자(유전자) 치료 효과를 검증하는데 게이트 심근 SPECT를 활용하는 것은 매우 효과적이다.¹⁰⁾ 게이트 심근 SPECT로는 휴식/부하기 관류와 운동기능 그리고 수축능을 뛰어난 재현성으로 측정해 내었기 때문이다. 이러한 전통적인 핵의학 영상법을 꾸준히 활용하는 것 역시 새로운 영상법의 시도만큼이나 중요하다고 할 것이다.

줄기/전구세포 추적 영상 (Cell tracking imaging)

줄기/전구세포 치료는 전신의 여러 장기 질환에 대한 새로운 치료로 각광받고 있다. 심장에서도 심근병증이나 허혈성 심질환, 말초혈관질환 등에 모두 줄기세포 치료가 시도되었다. 심근병증에서는 골수나 말초혈액의 줄기세포 뿐 아니라 골격근육아세포(myoblast)나 심근세포를 사용하기도 한다.¹¹⁾ 준비한 세포는 정맥을 통하여 주입하기도 하지만, 카테터를 이용하여 관동맥이나 말초 동맥에 주입(purge)하거나, 심근세포에 직접 바늘로 찔러 넣는 방법이 모두 사용되고 있다.

아직 성립초기인 줄기/전구세포 치료 분야에서 가장 오리무중인 것은 이 치료 후에 세포의 행방과 운명이다. 어떤 세포이건 세포를 이식한 후에 추적하기 위해서는 세포에 추적자를 이용한 표지가 필요한데, 줄기/전구세포에서도 백혈구를 표지하는 전통적 방법인 Tc-99m HMPAO¹²⁾나 In-111 oxine¹³⁾ 등을 이용하여 표지하는 것이 가장 쉽다. 그러나 이 방법은 세포를 주입하기 전에 표지하고, 표지한 동위원소의 몇 반감기 동안만 추적가능하다는 단점이 있다. T2*영상에서 저신호강도로 나타나는 자기공명 영상 조영제인 iron fluorophore¹⁴⁾나 ferumoxide¹⁵⁾를 사용하였을 때도 같은 문제가 있다. 자기공명영상으로 조사한 결과 세포주입 후 1-3주 후에 10⁵ 수의 세포를 보이게 할 수 있었지만 주입한 원래 세포만 관찰할 수 있을 뿐이고 이들 세포가 작동하는지 증식하였는지 분화할 지는 분간할 수 없었다.

세포 추적 영상의 목표는 이식한 세포가 심장에 모여들어, 줄

기세포의 특성인 비대칭적 재생산을 통하여 자신도 증식하고 일부는 분화해 심근세포와 심근내 혈관세포를 재생하는 과정을 비침습적, 반복적인 영상으로 담아내는 것이다. 단치성 심근질환에 줄기세포나 전구세포를 치료용으로 쓸 수 있다는 것은 알려졌지만 이식한 세포가 심장에 얼마나 모여들고 심장에서 어떻게 변하여 가는지, 특히 분화하게 되면 어떤 운명을 갖게 되는지는 아직 모른다. 이런 것을 밝혀려면 우선 소동물 모델에서 심근병증이나 심근경색증을 인위적으로 만들어 놓고 같은 혈통 동물의 줄기/전구세포를 이식하고 그 운명을 추적하는 것이 필요하다. 소동물을 희생시켜 가면서 이런 실험을 수행할 때는 lacZ나 GFP (green fluorescence protein) 또는 luciferase를 리포터유전자로 이용하는 것이 쉽다. 특히 형광단백질은 GFP 뿐 아니라 RFP (red fluorescent protein), YFP (yellow fluorescent protein), BFP (blue fluorescent protein) 등으로 확대 개발되어 형광현미경 아래에서 색색의 영상을 제공할 수 있다.

그러나 실험동물을 희생시키지 않는 영상법으로서, 생체발광, 형광, 또는 핵의학적 리포터 유전자를 세포에 넣고 그 세포를 영상장치로 추적하려는 아이디어는 아직 태동단계에 있다. 발광이나 형광, 핵의학 영상을 막론하고 어려운 점이 여럿 있는데 그 중 첫번째는 이입유전자를 세포 내에서 안정화시키는 문제이다. 이 입유전자는 이입 후 항생제 내성 등을 이용해 선택하는 단계에서 세포의 염색체 DNA에 상동재조합되어 발현되지만, 계대하면 일탈되거나 흔히 침묵유도되고 한번 유도된 침묵은 지속되는 경향이 있다.¹⁶⁾ 즉 선별한 이입유전자 발현 세포주는 조금 지나면 이 입유전자를 함유하기만 하고 발현하지 않는 세포주로 바뀌게 되는 경우가 많다. 이입유전자를 다루는 방법 특히 침묵유도를 역전시킬 방법이 필요한 이유이다. 침묵유도의 기전과 빈도 그리고 발현복원에 관한 분야는 에피제네틱스라고 이름지어져 있는데 이 분야 발전은 아직 초기단계이다.

리포터 유전자를 성공적으로 세포에 넣었을 때 그 리포터 유전자를 이용하여 생체내에서 세포주를 추적하는 데에도 아직 여러 가지 난점이 있다. 주입한 줄기/전구세포의 수가 많고, 세포가 표적장기에 모이기 위하여 움직인다 하여도 상당수의 세포는 전신에 흩어지는 경향이 있다. 특히 체외에서 조작한 세포는 초기에는 폐에, 결국은 간과 비장에 모이는 특성이 있어서 표적장기에 얼마 모이지 않는다.^{12,13)} 따라서 예민도가 매우 높은 검출방법이 있어야 이 세포를 영상화해 낼 수 있다. 방사성동위원소를 이용하는 경우 주변과의 대조도를 높일 필요가 있고 이를 위해 micoPET을 이용하되 혈관계거울이 매우 높은 방사화합물을 써야 한다. PET을 이용할 경우, C-11, F-18 또는 I-124 표지 화합물을 이용하는데, D2R 수용체에 C-11

raclopride 또는 F-18 fluoropropylspiperone을 사용하거나, NIS (sodium iodide symporter)에 I-124를 쓰는 것이 그 예이다. 다만 I-124는 에너지가 다양한 여러 감마선을 내기 때문에 최적 영상을 얻으려면 영상획득 프로토콜을 다듬어야 하는 어려움이 있다.

리포터 유전자를 사람의 줄기세포나 G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) 동원 전구세포에 새로이 이입하여 인체에 적용할 가능성은 현재로서는 적다. 자가혈액세포에서 G-CSF 동원 전구세포를 분리사용할 때에도 20년 이상 임상에 응용된 혈장교환(apheresis)법을 써서 주입하는 등 세포의 조작을 최소화하려 애쓰는 것¹⁰⁾을 고려할 때, 또는 세포치료법이 각 나라의 식품의약품안전청을 통과하여야 한다는 점을 고려할 때, 임상응용을 염두에 두고 리포터 유전자를 자가골수줄기세포나 자가백혈구에 이입하는 것은 시기 상조이다. 따라서 리포터 유전자는 소동물 또는 대동물에서 전임상시험 단계의 연구 목적으로 쓰이게 될 것 같다. 그 대신 사람의 줄기/전구 세포의 단기 행방을 추적하는데는 PET을 사용할 수 있으며, 일례로서 F-18 FDG (fluorodeoxyglucose)를 시험관에서 줄기세포 표지에 사용하여 훌륭한 영상을 얻은 결과가 보고 되었다. F-18 FDG로 표지된 줄기세포는 급성심근경색증 환자의 관상동맥에 직접 주입하였더니 대부분 재순환되고 오직 3%만이 경색부위 심근에 머문 것으로 보고되었다.¹⁷⁾

요약하면, 리포터유전자로 줄기/전구 세포를 표지하여 질환심근을 재생하는 것을 분자 영상법으로 조사하려면, 사람이 아닌 동물 모델과 세포주를 이용하여 소동물 영상법이 확립된 환경에서 연구하여야 한다. 이런 연구를 통해 추구하여야 할 분야는 1) 시험관 내에서 줄기세포와 이입유전자를 다루는 것, 2) 생체 내에 유전자이입 줄기세포를 주입한 후 줄기세포의 운명을 조사하는 것, 즉 그 자리에 머무는가, 어디로 얼마나 언제 이동하여 가는가, 고사/괴사하는가, 이종 또는 이혈통간 이식하였을 때 생착하나 거부되나, 증식/분화하는가, 공여 줄기세포는 수여 심근세포와 어떤 상호작용을 하는가, niche와 상호작용은 어떤가 등 3) 세포치료(cell-based therapy)에 유전자영상이 어떤 기여를 할 수 있나 하는 것이다. 이런 것들은 모두 현재는 밝혀져 있지 않지만 세포치료법이 쓰이기 위하여는 꼭 알아내야 하는 것들이다. 새로 개발된 심장핵의학 분자영상기법이 이런 질문에 효과적으로 답할 때, 특히 주입되는 세포와 용량 반응 관계를 추적하는데 쓰일 때, 시간에 따른 변동을 반복적으로 추적하기 쉽다는 큰 장점을 적절히 응용할 때, 널리 쓰이게 될 수 있을 것이다. 이 분야는 풀린 문제보다 풀어야 할 문제가 많다는 점에서도 도전할 분야라 생각한다.

소동물 모델

유전자이식(transgenic) 생쥐는 여러 연구에서 질환모델로서 유용하다. 세포치료에서는 리포터유전자를 가진 이식 생쥐가 만들어지면 세포 공여자 모델로서 유용할 것이라는 가정 하에 심근세포 특이 프로모터를 붙인 NIS 유전자를 이입유전자로 만들어 유전자이식생쥐가 제작되었다.¹⁸⁾ 이 생쥐는 다행스럽게도 심근 주변에 위치하고 생리적으로 NIS를 발현하고 있는 위보다도 방사성옥소가 더 많이 섭취되고 섭취된 방사성옥소가 오래 저류되는, 그래서 심근섭취량이 시간이 갈수록 자꾸 증가하는 특성을 보였고, 생쥐가 4개월령에 이르도록 심근 섭취가 변하지 않는 특징을 보였다. 이 모델을 이용하여 공여 골수 줄기세포가 심근에 모여들어 심근세포로 전환분화(transdifferentiation)하는지 조사하는 연구가 진행 중이다. 이와 같이 적절한 소동물모델의 개발도 심장핵의학 분자영상에 있어 의미있는 연구라고 생각된다.

References

- Hofstra L, Liem IH, Dumont EA, Boersma HH, van Heerde WL, Doevendans PA, et al. Visualisation of cell death in vivo in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 2000;356:209-12.
- Flotats A, Carrio I. Non-invasive in vivo imaging of myocardial apoptosis and necrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:615-30.
- Bengel FM, Ueberfuhr P, Ziegler SI, Nekolla S, Reichart B, Schwaiger M. Serial assessment of sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. A longitudinal study using PET and C-11 hydroxyephedrine. *Circulation* 1999;99:1866-71.
- Isner JM. Myocardial gene therapy. *Nature* 2002;415:234-9.
- Isner JM, Feldman LJ. Gene therapy for arterial disease. *Lancet* 1994;344:1653-4.
- Losordo DW, Vale PR, Hendeel RC, Milliken CE, Fortuin FD, Cummings N, et al. Phase 1/2 placebo-controlled, double-blind, dose-escalating trial of myocardialvascular endothelial growth factor 2 gene transfer by catheter delivery inpatients with chronic myocardial ischemia. *Circulation* 2002;105:2012-8.
- Byun J, Heard JM, Huh JE, Park SJ, Jung EA, Jeong JO, et al. Efficient expression of the vascular endothelial growth factor gene in vitro and in vivo, using an adeno-associated virus vector. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:295-305.
- Inubushi M, Wu JC, Gambhir SS, Sundaresan G, Satyamurthy N, Namavari M, et al. Positron-emission tomography reporter gene expression imaging in rat myocardium. *Circulation* 2003;107: 326-32.
- Bengel FM, Anton M, Richter T, Simoes MV, Haubner R, et al. Noninvasive imaging of transgene expression by use of positron emission tomography in a pig model of myocardial gene transfer. *Circulation* 2003;108:2127-33.
- Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, Park KW, Cho HJ, Koo BK, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left

- ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial. *Lancet* 2004;363:751-6.
11. Siminiak T, Kurpisz M. Myocardial replacement therapy. *Circulation* 2003;108:1167-71.
 12. Barbash IM, Chouraqui P, Baron J, Feinberg MS, Etzion S, Tessone A, et al. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation* 2003;108:863-8.
 13. Aicher A, Brenner W, Zuhayra M, Badorff C, Massoudi S, Assmus B, et al. Assessment of the tissue distribution of transplanted human endothelial progenitor cells by radioactive labeling. *Circulation* 2003;107:2134-9.
 14. Hill JM, Dick AJ, Raman VK, Thompson RB, Yu ZX, Hinds KA, et al. Serial cardiac magnetic resonance imaging of injected mesenchymal stem cells. *Circulation* 2003;108:1009-14.
 15. Kraitchman DL, Heldman AW, Atalar E, Amado LC, Martin BJ, Pittenger MF, et al. In vivo magnetic resonance imaging of mesenchymal stem cells in myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107:2290-3.
 16. Kim YH, Lee DS, Jang JH, Lee YJ, Chung J-K, Lee MC. Expression of sodium/iodide symporter transgene in neural stem cells. *Korean J Nucl Med* 2004;38:99-108.
 17. Zeiher AM. Peipheral blood progenitors for cardiac repair. Heart Failure Symposium. 654 *J Am Coll Cardiol* 2004. 268 (Abstract)
 18. Paeng JC, Lee DS, Kang JH, Chung J-K, Lee MC. Development of a transgenic mouse model for imaging of cellular differentiation into cardiomyocyte. *J Am Coll Cardiol* 2004. 43 (Suppl) 24A