

# 스스로 찾아가는 'MRI 조영제' 개발

글\_윤권하·최규실 원광대 방사선영상과학연구소 yoonkh@wmc.wonkwang.ac.kr

**조**영제란 기존의 진단영상에 보다 더 강한 명암이 나타날 수 있도록 하는 물질로 현재 임상에서 사용하고 있는 MRI 조영제는 MR영상에서 명암 효과를 줄 수 있는 자성물질인 동시에 인체에 무해한 합성물이다.

## 진단 조영제 한계 극복한 분자 조영제

최근 원광대학교 익산방사선영상과학연구소가 질병을 초기에 진단할 수 있는 'MRI 조영제'를 개발했다. 이는 신생혈관 특이적 'MRI 조영제'와 염증 특이적 'MRI 조영제'를 합성한 것으로 각각의 실험 동물에서 질병 특이 영상을 얻는데 성공한 것이다. 신생혈관 특이적 'MRI 조영제'는 암과 같이 혈관신생을 수반하는 질병을 초기에 진단할 수 있는 것이고 염증 특이적 'MRI 조영제'는 염증을 수반하는 질병진단을 위한 것이다.

이른바 '분자조영제'라 불리는 이 조영제는 기존의 진단조영제와는 달리 병변세포에만 존재하는 마커(marker)를 이용하므로 오진율을 낮추고 질병을 초기에 진단할 수 있는 장점을 갖고 있다.

이와 같은 기존의 조영제는 병변부위의 혈관이나 조직에 조영제가 순환함으로써 얻어지는 영상으로부터 진단에 필요한 자료를 제공하는 이른바 수동적 조영제라고 할 수 있다. 조영제를 처리하지 않은 영상과 처리한 영상을 각각 비교분석했을 때 질병에 따라 중요한 단서를 제공하기 때문에 널리 사용되고 있다.

그러나 이러한 수동적 조영제는 질병부위에 이상조직이 현저하게 나타나야 진단이 가능해지므로 질병을 초기에 정확하게 진단하고자 하는 진단의학의 목적과

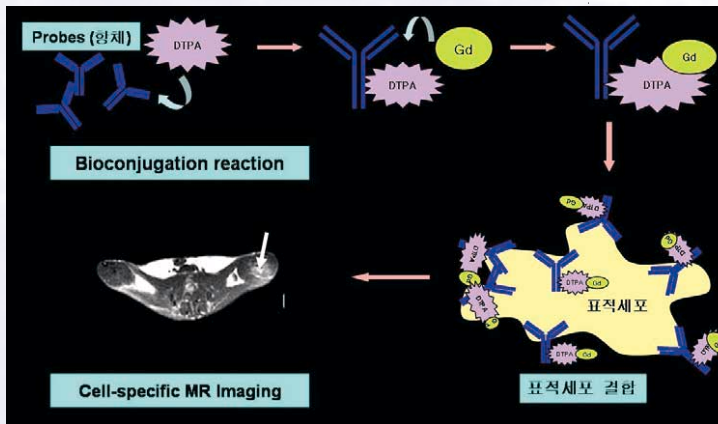
는 아직 거리가 멀다고 볼 수 있다. 이러한 기존 진단 조영제의 한계를 극복하고자 하는 세계적 움직임이 바로 분자조영제의 출현이다.

분자조영제는 기존의 조영제에 질병부위를 찾아갈 수 있는 탐침을 결합시키는 이른바 생접합 기술이 핵심 기술이다. 여기에는 탐침자와 조영제의 결합체가 생체 내에서 무해한 형태로 순환될 수 있어야 한다. 그래야만 표적 질병세포가 존재하는 조직까지 잘 전달될 수 있도록 그 크기가 조절되어야 하고 영상에서 검출될 수 있도록 조영제를 충분히 표적세포에 결합될 수 있기 때문이다. 따라서 탐침에 결합된 조영제가 탐침의 활성을 손상시키지 않도록 조절하는 것이 이 기술의 핵심이라 할 수 있다.

## 신생혈관·염증 특이적 MR 조영제 합성

먼저 질병특이적인 MR영상을 구현하기 위해 우리 연구팀은 기존에 MR조영제로 사용되고 있는 가돌리늄(Gd)을 질병의 종류에 따라 특이적으로 결합하는 탐침에 <그림 1>과 같은 방법으로 결합시켰다. 생체에서 영상표적으로 쉽게 적용될 수 있고 비교적 다양한 질병의 병리적 현상과 관련이 있는 세포 가운데 대표적으로 거론될 수 있는 신생혈관 내피세포와 염증세포를 표적세포로 정하여 적합한 탐침자를 선정한 것이다.

이에 따라 질병 특이적 탐침으로 신생혈관을 표지하기 위한 혈관생성인자 수용체(VEGFR 2 혹은 Flk-1)에 대한 항체와 염증세포를 표지하기 위한 세포간 결합 단백질(ICAM-1)에 대한 항체를 사용했다. 이들 항체를 생산 정제하여 MRI 조영제인 가돌리늄을 결합시키기



〈그림 1〉 분자조영제의 합성 및 영상 모식도

위하여 킬레이트화합물인 DTPA(Diethylene Triamine Pentaacetic Acid)를 연결시키고 가돌리늄을 반응시켜 항체-DTPA-가돌리늄 형태의 조영제를 합성하여 암 및 염증 동물모델에서 질병 특이적 MR영상을 획득했다.

### 신생혈관 특이적 조영제 (가돌리늄-DTPA-항 혈관생성인자 수용체 항체)

혈관생성인자 수용체는 새롭게 생겨나는 혈관의 내피세포에 특이적으로 발현되는 것으로 알려져 있다. 이 수용체는 특히 암조직과 같이 혈관이 과도하게 생겨나는 병변조직을 조영하기 위하여 표적인자로 활용할 수 있다.

이에 연구진은 혈관생성인자 수용체를 이용한 신생혈관 특이적 MRI 조영제(가돌리늄-DTPA-항 혈관생성인자 수용체 항체)를 합성하여 암세포를 이식시킨 생쥐에서 그림 2와 같이 암 조직 특이적 MR영상을 획득했다.

임상에서 널리 사용되는 기존의 조영제인 가돌리늄 킬레이트(Gd-DTPA)에 비해 본 연구진이 합성한 신생혈관 특이적 MRI 조영제는 신생혈관 특이적 항체와 혈류에 오랫동안 머물러 있는 형태로 인하여 화살표로 표시된 암 조직을 효과적으로 조영하고 있다.

그래프에 요약된 바와 같이 기존의 조영제는 30분내에 전반적인 조영 효과를 보이다 체내에서 배출되지만

신생혈관 특이적 조영제(Gd-DTPA-항 Flk-1 항체)는 24시간까지 암 특이적 영상이 축적되어 나타난다. 또한 이는 기존의 조영제보다 10분의 1의 양으로 얻어진 것으로 소량의 조영제를 사용하더라도 충분한 조영효과를 획득하였다는 것은 분자조영제의 실용가능성을 보여주는 결과로 해석된다.

### 염증 특이적 MRI 조영제 (가돌리늄-킬레이트-항 ICAM-1 항체)

염증은 거의 모든 질병의 초기 단계이므로 이를 효과적으로 조영한다면 질병을 매우 초기에 진단할 수 있을 것이다. 염증과정에서 가장 중요한 역할을 하는 인자들 가운데 하나가 세포간 결합단백질인 ICAM-1이다.

그림 3에서 보는 바와 같이 염증질환 생쥐모델에서 염증 특이적 MRI 조영제인 가돌리늄-킬레이트-항 ICAM-1 항체를 이용한 염증 특이적 MR영상을 보여주고 있다. 화살표로 표시된 염증조직이 시간이 지남에 따라 조영정도가 증가하고 있으며 그래프에서 요약된 바와 같이 염증 특이적 조영제인 Gd-DTPA-anti-ICAM-1 항체는 기존의 조영제보다 10분의 1 정도 사용되었으나 6시간 이후부터 효과적인 염증조영을 보여주고 있다.

### 다양한 질병 타깃으로 한 조영제 개발중

본 연구에서 합성한 분자조영제인 가돌리늄 킬레이트는 ICP-MS와 단백질 정량분석 결과로부터 항체 한 개당 15~20 개의 가돌리늄이 결합된 것으로 분석되었다. 이는 항체의 항원결합 능력을 손상시키지 않고 가돌리늄이 항체에 적절히 조절되어 결합되었음을 보여준다.

가돌리늄은 항체에 결합되어 있는 DTPA를 통하여 결합하고 DTPA는 항체의 리신(Lysine)이나 아르지닌(Arginine)의 측쇄 아미노 그룹에 결합시켰다. 항체에는 100~150개 정도의 리신이나 아르지닌이 존재하며 일반적으로 항체 한 개당 37개 이하의 가돌리늄이 결합되었을 때 항체의 항원결합 능력이 영향을 받지 않은 것으로 보고되어 있다.

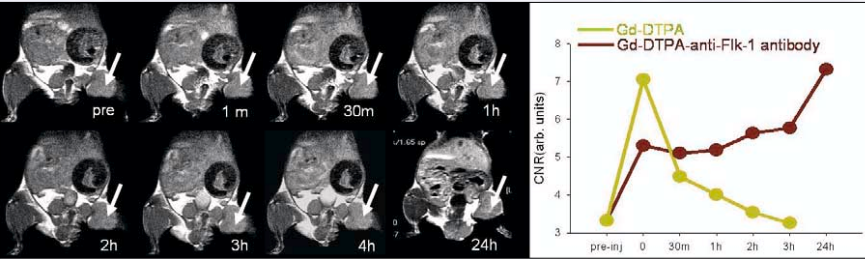
생체 분자영상기술, 황금알 낳는 거위 될 것

생체 분자영상기술의 발달은 기존 진단조영제의 한계를 극복할 수 있는 한 단계 높은 차원의 진단시대를 불러 올 수 있다. 뿐만 아니라 시험관내에서의(*in vitro*) 스크린 과정을 줄이고 직접 생체 스크린이 가능케 함으로써 신약개발의 비용과 노력을 획기적으로 절감할 수 있다. 따라서 약물 자체의 활성화 및 생체 거동모니터링을 가능하게 하여 약물의 효과를 정확히 규명하는 등 전반적인 생명의학의 진보를 유도할 것이다.

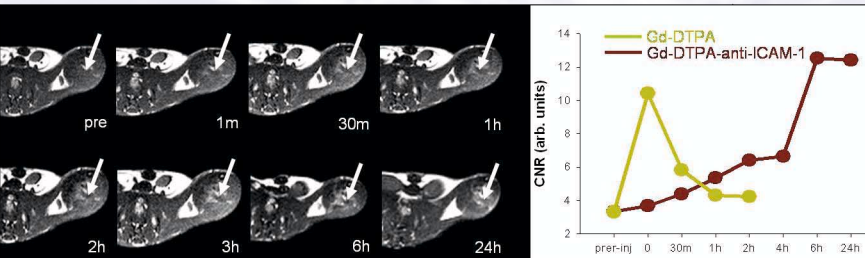
분자영상이라 불리는 본 연구의 핵심기술은 미국을 비롯해 세계적으로 새롭게 떠오르고 있는 첨단기술이다. 미국은 21세기 10대 산업의 하나로 선정하고, 나스닥 시장은 2008년 관련 시장규모를 1조 달러로 예상하고 있다. 미국은 이미 2001년부터 관련법을 제정하고 '국립생의학영상 및 생체공학연구소(NIBIB)'를 설립해 분자영상시장을 선점하기 위한 적극 투자를 시작했다.

분자영상기술은 MR뿐만 아니라 CT, 초음파, PET 등에도 동시에 응용되는 핵심기술이므로 그 파급효과가 매우 크다. 또 국내와 선진국과의 기술차이가 비교적 크지 않으므로 조직적 정책적으로 적극 추진된다면 국내에서도 세계적 블록버스터를 생산해낼 수 있는 분야다.

본 연구는 국내기술인에 의하여 첨단 방사선분자조영제의 합성기술이 확립되어있으며 선진기술시장의 진출에 동참할 수 있는 토대를 갖추었다는 데 그 의의가 있다. ⑤



〈그림 2〉 가돌리늄-DTPA-항 FLk-1 항체를 이용한 신생혈관 특이적 MR영상



〈그림 3〉 가돌리늄-DTPA-항 ICAM-1 항체를 이용한 염증 특이적 MR영상

따라서 본 연구진이 확립한 반응조건이 이러한 가돌리늄/항체 허용결합 비율내에서 조절되고 있음을 보여준다. 항체의 분자량이 150kDa 이고 가돌리늄-DTPA가 겨우 548 정도이므로 15~20개의 가돌리늄이 결합되었다 하더라도 최종 화합물인 가돌리늄-DTPA-항체의 크기는 대부분 항체의 크기에 의존한다고 볼 수 있다.

즉, 최종 분자조영제의 생체거동은 척추동물의 혈청 단백질인 항체의 그것과 유사할 것이라는 추측이 가능하다. 이러한 가돌리늄 항체 킬레이트의 물성이 질병특이적 MR영상을 획득하는데 필요한 조건들을 충족시켜 주었으리라 본다.

실험동물 모델에서 검정된 본 MR 분자조영제는 일차적으로 실험동물용 분자조영제로서 새로운 시장을 개척할 것이며 임상에 적용할 수 있는 형태로 합성하여 임상실험을 거쳐 진단조영제로서 상품화될 수 있도록 추진할 것이다. 아울러 이 기술을 바탕으로 다양한 질병을 대상으로 타깃으로 삼을 수 있는 조영제의 임상적 응용을 목표로 합성중이다.



글쓴이 윤권하는 원광대학교 의학과를 졸업한 뒤 전북대 의대에서 박사 학위를 받았다.



글쓴이 최규실은 부산대 생물학과를 졸업한 후 캘거리 의과대학에서 박사학위를 받았다.