

에스트로겐 수용체 결합 영상용 F-18표지 16 α -[F-18] Fluoroestradiol



이 교 철
원자력의학원
RI 및 방사성의약품개발실

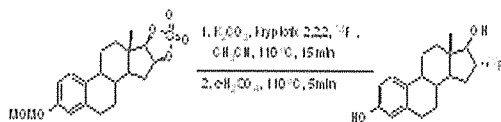
1. 배 경

Estradiol은 여성 호르몬인 estrogen receptor중 하나로 여성의 난소에서 생성되며 또한, 자궁과 난소에 많이 분포되어 있다. Estrogen receptor에 의한 유방암 징후의 경우에는 호르몬 치료로 estradiol을 사용해왔다. 즉, estrogen receptor위치의 영상은 이에 의한 약성 종양의 연구에 대한 흥미를 많이 증폭시켰다. 여기에 PET (Positron emission tomography)의 개발과 발전으로 이를 이용한 여성암 진단의 발전을 가속화시켰다. 1980년대에 16 α -fluoroestradiol이 estrogen receptor에 estradiol과 유사한 높은 결합 친화력을 보인다고 알려진 후 이에 보다 안전하고 수월한 방사성 추적자의 개발이 필요하게 되었다. 이로 인하여 현재 다양한 종류의 estradiol 유도체들이 개발되었고 유방암 진단을 위하여 F-18, I-123, 그리고 Tc-99m과 같은 방사성동위원소가 표지된 화합물들에 대해서도 많이 보고되었다. 이 연구에서 estradiol 유도체에 F-18을 도입하여 여성암의 진단과 estrogen receptor의 이상 징후를 진단하고자 한다.

2. Methods and Results

아래와 같은 16 α -[F-18]fluoroestradiol (FES)을 합성하기 위하여 두가지의 방법으로 표지를 하였다.

우선 표지반응과 가수분해반응의 구분이 없이 진행하여 최종물질을 얻는 방법과 표지 반응 후 반응 후 남아있는 [F-18]fluoride를 제거하고 가수분해를 시행하여 최종물질을 얻는 방법이다.



이 반응들은 물론 PET 영상용으로 non-carrier-added(n.c.a.) 방법으로 친핵성 표지 반응으로 수행하였다. [F-18]Fluoride 를 이용한 [F-18]fluorination과정에서는 음이온 교환 수지 (QMA)를 사용하여 O-18물을 회수 하였고 이와 동시에 용출된 [F-18]fluoride를 acetonitrile 용매하에 azeotropic 증류법으로 소량 존재하는 물을 제거하였다.

One-pot 반응

표지반응의 전구체로 3번 위치를 MOM기로 보호하고 또, 16 β , 17 β 번 위치의 하이드록실기에 고리형 sulfone기가 도입된 estradiol 화합물을 사용하였으며 F-18의 표지반응은 115 $^{\circ}$ C에서 15분간 반응 후 3 방울의 c-H₂SO₄를 사용하여 115 $^{\circ}$ C에서 15분간 가수분해 과정을 거친 후 정제과정을 수행하였다.

Two-step reaction

이 반응은 위의 반응과 거의 유사하지만 여기서는 실리카젤 sep-pak을 사용한 반응 후 남은 [F-18]fluoride의 분리과정이 포함되어진다. 이렇게 정제를 거친 후 3 방울의 c-H₂SO₄를 사용하여 115 $^{\circ}$ C에서 15분간 가수분

해 과정을 거친 후 정제과정을 수행하였다.

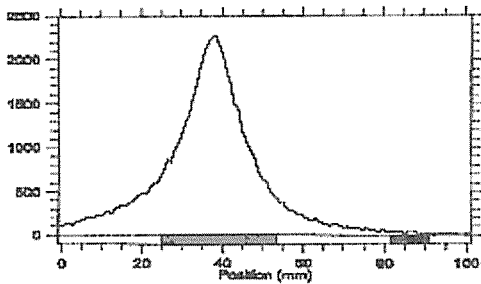
이 두가지의 방법에서의 최종적으로 얻어지는 화합물의 방사화학적 수율은 별다른 차이를 보이지 않았다.

각 단계의 반응은 radio-TLC를 이용하여 확인하였다.

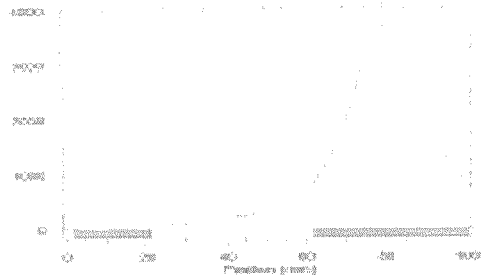
두가지 방법을 이용한 [F-18]FES의 합성은 HPLC 정제과정을 포함하여 약 70분이 소요되었으며 약 60%의 방사화학적 수율로 합성되었다. 이 때의 방사화학적 순도는 95% 이상이었으며 분리과정에서의 결과로 보아 비방사능은 상당히 높을 것이라 예상되어진다.

HPLC를 이용한 [F-18]FES의 정제과정은 역상인 고정상(C18 Econosil, 10 μ , 50% Ethanol/H₂O, flow rate: 4 mL/1 min)을 이용하여 13~14분에 얻어졌다.

이렇게 얻어진 물질을 확인하기 위하여 만

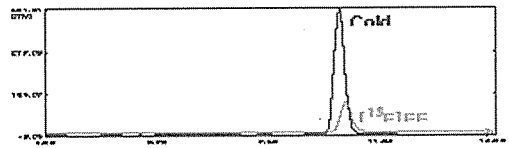
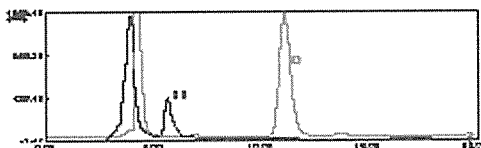


표지 과정: 5% H₂O/CH₃CN



가수분해 과정: 5% H₂O/CH₃CN

<그림 1> Radio-TLC monitoring

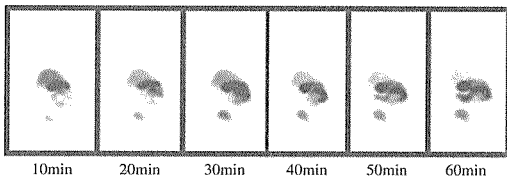


<그림 2> HPLC를 이용한 [F-18]FES 분리정제 및 확인 (C18 Econosil, 10 μ , 50% Ethanol/H₂O, flow rate: 4 mL/1 min)

들어진 FES와 동시에 HPLC에 주입하여 [F-18]FES를 확인하였다.

PET images of FES in normal SD rats until 60 min

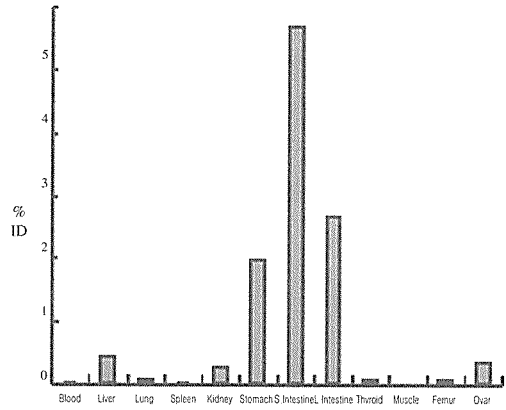
정상 SD 쥐에 HPLC를 이용하여 분리 정제한 [F-18]FES를 주사한 후 60분까지의 PET을 이용한 영상을 얻고자 하였다. 하지만 원하였던 난소나 자궁의 영상은 얻을 수 없었지만 이 60분간의 영상을 바탕으로 [F-18]FES가 위장기관을 통하여 빠르게 배출되는 것을 확인하였다.



〈그림 3〉 [F-18]FES 주사 후 60분까지의 PET 영상

Biodistribution of FES in normal SD rats at 2 h⁵⁻⁷

PET을 이용한 영상을 얻지 못하여 [F-18]FES 주사 2시간 후 쥐에서의 생체 분포를 확인하려 하였다. 이 생체분포를 통하여 [F-18]FES가 blood나 bone에 비하여 ovary에 많이 분포함을 확인할 수 있었다. 그리고 소화기관에 많은 양의 분포를 보아 PET을 이용한 ovary의 영상을 얻기는 힘들 것이라 생각된다.



Organ	Mean	SD
Blood	0.018	0.00
Liver	0.434	0.19
Lung	0.050	0.02
Spleen	0.043	0.00
Kidney	0.252	0.18
Stomach	1.970	3.31
S.Intestine	5.708	6.88
L.Intestine	2.672	4.56
Thyroid	0.068	0.03
Muscle	0.003	0.00
Femur	0.067	0.02
Ovar	0.368	0.07

〈그림 4〉 [F-18]FES 주사 120분 후의 생체분포



본 연구인 16 α -[F-18]fluoroestradiol (FES)의 합성은 총70분의 합성과 분리로 고정상이 역상인 HPLC (C18 Econosil, 10 μ , 50% Ethanol/H₂O, flow rate: 4 mL/1 min)로 13~14분 사이에 95% 이상의 방사화

학적 순도와 60%의 방사화학적 수율로 얻을 수 있었다. 이렇게 얻어진 물질은 기존에 만들어진 FES와 동시에 주입하여 확인하였으며, 확인된 물질을 이용한 쥐에서의 생체분포를 통하여 다른 부분보다 원하였던 ovary에

더 많이 분포함을 알 수 있었다.

현재 이를 보다 효율적으로 합성하기 위하여 자동합성장치를 개발 중이며 또한, ER+/ER- 세포의 비교 실험 중에 있다. **KRIA**

[참고문헌]

1. Lim, J. L., Zheng Lei, Berridge, M. S., Tewson, T. J. Nucl. Med. Biol. 1996, 23, 911.
2. Romer, J., Steinbach, J., Kasch, H. Appl. Radiat. Isot. 1996, 47, 395.
3. Tewson, T. J., Mankoff, D. A., Reterson, L. M., Woo, I., Petra, P. Nucl. Med. Biol. 1999, 26, 905.
4. Romer, J., Fuchtner, F., Steinbach, J. J. Labelled. Cpd. Radiopharm. 2000, 43, 425.
5. Dehdashti, F., Flanagan, F. L., Mortimer, J. E., Katzenellenbogen, J. A., Welch, M. J., Siegel, B. A. Eur. J. Nucl. Med. 1999, 26, 51.
6. Kiesewetter, D. O., Kilbourn, M. R., Landvatter, S. W., Heiman, D. F., Katzenellenbogen, J. A., Welch, M. J. J. Nucl. Med. 1984, 25, 1212.
7. Sasaki, M., Fukumura, T., Kuwabara, Y., Yoshida, T., Nakagawa, M., Ichiya, Y., Masuda, K. Ann. Nucl. Med. 2000, 14, 127.
8. Romer, J., Fuchtner, F., Steinbach, J. Nucl. Med. Biol. 1999, 26, 473.