



혈관신생에 대한 분자영상

Molecular Imaging of Angiogenesis

이 경 한 | 성균관대의 핵의학과 | Kyung-Han Lee, MD

Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

E-mail : khnm.lee@samsung.com

J Korean Med Assoc 2009; 52(2): 135 - 142

Abstract

Angiogenesis, the process whereby new capillaries are formed by outgrowth from existing microvessels, is required for tumor growth and metastasis, as well as for healing of ischemic injuries. Because angiogenesis is a promising target for molecular therapies, there is a real need to develop molecular imaging methods to monitor angiogenesis activity. Direct imaging of angiogenesis can help define the pathophysiology of angiogenic processes in vivo, and foster personalized medicine by identifying patients likely to respond to angiogenesis-targeted drugs and accurately monitor the therapeutic efficacy. Promising imaging targets include integrins, vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors, and matrix metalloproteinases. While MRI and optical imaging modalities are also workable, radiolabeled RGD (arginine-glycine-aspartate) probes that target $\alpha_v\beta_3$ integrins overexpressed on activated endothelia are the most extensively investigated and successful angiogenesis imaging technique to date. This technique has repeatedly been validated in preclinical models of cancers and ischemic diseases, and clinical studies are presently ongoing to elucidate the value of RGD positron image tomography (PET) imaging in human patients. Herein, we review the current status of angiogenesis imaging research with special emphasis on integrin-targeted techniques.

Keywords: Angiogenesis; Molecular imaging; PET; Integrin; VEGF

핵심용어: 혈관신생; 분자영상; 양전자방출단층촬영; 인테그린; VEGF

서론

혈관신생(angiogenesis) 영상은 최근 급속히 발전하고 있는 분자영상기술의 중요한 분야 중 하나로, 최근 2년 동안 제목이나 초록에 “angiogenesis”와 “imaging”을 포함한 Pubmed 논문이 500건이 넘는 점만 보아도 이 분야의 연구 활기를 짐작할 수 있다. 체내 모든 세포는 인근에 혈관이 있어야만 산소와 영양분을 공급받고 노폐물을 제거하기 때문에 사람의 몸 속 극구석구석에는 미세혈관 그물망이 퍼져있다. 혈관신생이란 이런 미세혈관을 만드는 방법 중

기존혈관으로부터 새로운 말초혈관이 자라나는 현상을 말하며, 혈관전구세포가 분열하고 분화하여 일어나는 혈관생성(vasculogenesis) 현상과는 구분된다. 혈관신생은 개체 발생 때 활발하다가 성인이 되면 크게 줄지만, 많은 질환에서는 혈관신생이 병의 진행과 치유에 핵심적인 역할을 한다. 예로 암질환, 망막증, 류마티스성 관절염, 건선에서는 혈관신생이 병의 진행과 악화를 유발한다. 특히 암은 세포가 백여 개 늘어날 때마다 새 혈관도 생겨야 성장을 지속할 수 있기 때문에 이를 억제하는 치료기술이 기대를 모으고 있다(1, 2). 반대로 협심증, 동맥경화증, 뇌졸중, 만성폐양

에서는 혈관신생 부족이 치유를 지연시키며(3, 4), 따라서 이를 촉진하는 성장인자나 유전자로 혈류와 기능을 개선하려는 치료가 시도되고 있다(5, 6).

그러나 지금까지의 혈관신생 표적치료 임상시험은 다소 기대에 못미치는 결과를 보였으며, 이에 따라 몸속 혈관신생 과정을 더 자세히 관찰하고 이를 연속적으로 모니터링하게 해 줄 수 있는 바이오마커의 필요성이 대두되었다. 아직은 이런 바이오마커 대신 간접적인 혈관신생 관련 정보를 제공하는 의료영상이 임상에 이용되고 있다(7). 예로 자기 공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 중 T1-weighted 영상은 조영제 유출소견에 근거한 혈관 투과도를, T2-weighted 영상은 혈액량을 근거로 추정된 미세혈관 밀도를 지표로 제공할 수 있다고 한다. 관류 CT로는 미세혈관까지 평가하긴 어려워도 혈류와 투과도를 반영하는 소견을 관찰할 수 있다. 또 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)은 치료 전후 혈류나 당대사의 변화를 정량할 수 있다. 그러나 이들 검사로는 혈관신생 치료 반응을 정확하게 평가하는 데 필요한 수준의 특이도나 예민도를 기대할 수 없다. 이런 이유로 현재 혈관신생을 직접 표적하는 새로운 분자영상기술이 활발히 연구되고 있다(8).

지금까지 개발된 영상기술 중에는 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린(integrin), 혈관성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 수용체, 그리고 matrix metalloproteinase (MMP)를 표적하는 기법이 가장 유망하다.

혈관신생 표적 치료와 분자영상

암은 생물학적 특성이 매우 불균일한 질환군이지만 모두 혈관신생 항진이라는 공통적인 특성을 지니고 있다. 따라서 암의 생존과 성장, 전이를 매개하는 혈관신생 현상을 효과적으로 억제할 수 있다면 기존 항암요법의 표적 접근성과 내성, 부작용 등을 해결하는 데 도움이 될 수 있다(2~4). 혈관신생을 표적하는 약제는 암을 제거하기 보다는 성장을 억제하므로 크기 변화를 기준으로 삼아서는 치료에 대한 반응을 민감하게 알아보기 힘들다. 심근이나 하지의 허혈 질환에 사용되는 혈관신생 촉진 치료에 대한 효과도 혈류와 같

은 간접적인 소견보다는 직접적인 혈관신생 지표로 평가하는 것이 좋다(5, 6). 따라서 개발되고 있는 혈관신생 영상의 주된 역할은 환자의 정확한 진단과 예후 판정, 치료방향 설정과 반응 평가 등에 활용되어 임상 진료에 도움을 주는 데 있다.

한편, 이 기술은 임상 외에 신약개발 분야에서도 큰 역할을 할 것으로 예상된다. 신약 한 개를 시장에 내보내는 데 4억불 이상의 많은 비용이 소요된다고 하며(9), 따라서 제약산업에서는 혈관신생처럼 여러 질병과 관련되고 잠재 수요가 큰 약제를 개발하는 데 주력하고 있다. 후보물질 선정에는 대량선별검사(high throughput microarray screening) 외에도 체내 효과를 선별해 주는 바이오마커가 있어야 약제를 빨리 포기하든지 출시를 해서 비용을 절감할 수 있다. 예로 그 동안 수 많은 혈관신생 억제 물질이 개발되어 수백 중 이상이 실험동물에서 효과를 보였고 그 중 수십 개가 임상시험 단계까지 갔지만, 최근까지도 불과 4개의 신약만이 식약청 허가를 거쳐 고형암 치료제로 임상 적용되고 있다. 따라서 분자영상이 혈관신생 치료에 대한 반응을 모니터링하는 바이오마커 역할을 한다면 신약개발 과정을 더 효율적이고 비용-효과적으로 개선시킬 수 있다(10). 현재 혈관신생에 대한 기준으로 이용되고 있는 조직학적 미세혈관 밀도는 직접적인 평가지표이지만 표본추출 오차와 침습성의 제약이 있고 혈류나 혈액량, 투과도에 대한 영상검사는 시행하긴 쉽지만 간접적 지표라는 한계를 지녔다. 이에 반해 혈관신생 분자영상은 직접적인 지표이면서 임상과 전임상 연구에서 쉽고 반복적으로 시행할 수 있는 바이오마커다.

분자영상 기술의 성공은 우수한 영상용 표적과 추적 프로브에 달려 있으며, 좋은 표적을 선정하기 위해서는 관심 현상의 분자생물학적 기전에 대한 이해가 필요하다. 혈관신생은 성장인자에 의한 혈관세포 활성화와 투과성 증가 그리고 혈청 단백질의 유출과 침착으로 시작하여, 혈관세포가 이동하고 증식하여 혈관루프를 만든 뒤 혈관망으로 분화하는 것으로 완성된다(11). 이 과정의 매개인자 중에는 VEGF의 역할이 핵심적이기 때문에(12), 혈관세포에 과발현된 VEGF 수용체가 우수한 영상용 표적이 된다. 또 혈관세포와 상호작용을 하는 extracellular matrix (ECM) 물질 중 인테그린과 MMP 역시 좋은 영상용 표적이 된다.

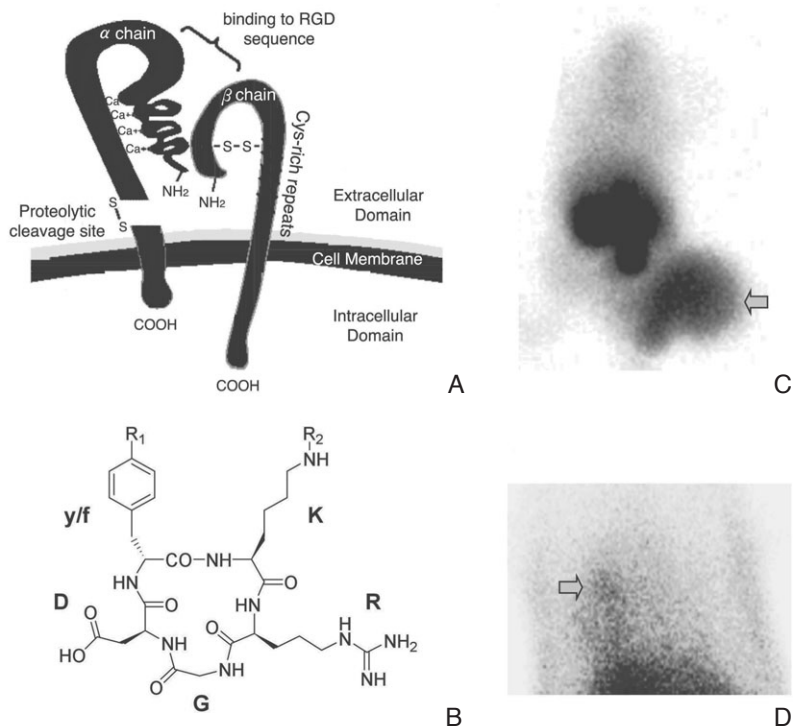


Figure 1. Integrin-targeted angiogenesis imaging strategy.

- (A) Heterodimeric $\alpha_v\beta_3$ integrin receptors overexpressed on the surface of activated endothelial cells. The extracellular domain of the protein recognizes RGD tripeptide sequences as the binding motif.
- (B) General structure of integrin-targeting imaging probes that contain cyclic-RGD residues.
- (C, D) Scintigraphic images after injection of a ^{99m}Tc labeled cyclic-RGD probe in (C) a murine tumor model showing clear uptake of a carcinoma and (D) a rat myocardial infarction model showing focal uptake in the cardiac region of ischemia.

인테그린 표적 혈관신생 영상

인테그린은 세포가 다른 세포나 ECM에 부착할 때 관여하는 표면 수용체이며(Figure 1A), 그 중 $\alpha_v\beta_1$ 인테그린은 혈관세포의 부착과 이동, 증식과 분화, 생존 등 중요한 혈관신생 반응을 매개한다(13). 이 수용체는 활성화된 혈관세포에만 과발현되므로 우수한 혈관신생 영상용 표적이 된다. 처음으로 $\alpha_v\beta_1$ 인테그린을 영상표적으로 삼은 연구에서는 그 항체를 추적자로 이용했지만(14), 항체는 혈중 제거가 느려 분자영상 프로브로 잘 이용하지 않기 때문에 지금은 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린에 결합하고 억제하는 arginine-glycine-

aspartate (RGD) 펩티드(15)를 추적자로 이용하고 있다.

1. 암질환의 인테그린 표적 혈관신생 영상

$\alpha_v\beta_3$ 인테그린이 결합 모티브로 삼는 RGD 펩티드 서열을 cyclic form으로 만든 cRGD를 이용하면 유용한 혈관신생 영상 프로브를 만들 수 있다(Figure 1B). 그 첫 연구로 Haubner 등은 1999년에 방사성 옥소 표지 cRGDyV를 추적자로 합성하여 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린에 대한 높은 결합 특이도와 친화도를 확인하고 감마카메라를 이용하여 마우스 암 영상화가 가능함을 보고하였다(16). 이 1세대 RGD 추적자의 단점은 높은 지용성으로 인하여 간섭취가 높다는 점이였기 때문에, 곧 이어 cRGD에 glycosylation을 도입함으로써 간섭취를 줄이고 암섭취를 높인 2세대 추적자가 개발되었다(17). 또, 높은 예민도와 해상도로 불균일한 종양내 신생혈관 평가에 유리한 PET에 이용하기 위해 ^{18}F -galacto-

RGD가 개발되었다. 이 추적자는 마우스 암을 높은 대조도로 영상할 수 있었고, 신장으로 배설되고 시간 경과에 따라 종양 대조도가 증가하는 유리한 특성도 보였다(18). 최근에는 ^{18}F -galacto-RGD가 $\alpha_v\beta_3$ 를 발현하는 면역세포 때문에 염증병소에도 섭취됨이 발견되어 암 감별능력에 대한 우려 의견도 있지만(19), RGD 영상의 주된 역할이 치료반응 평가에 있음을 고려하면 유의한 단점으로 보긴 어렵다.

최근에는 공간 해상도가 높은 MRI나 예민도가 높은 광학영상(optical imaging)을 이용한 RGD 분자영상도 연구되고 있다. Mulder 등은 RGD 리포솜으로 마우스 암의 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린을 영상하고 치료 후 영상소견과 미세혈관 밀

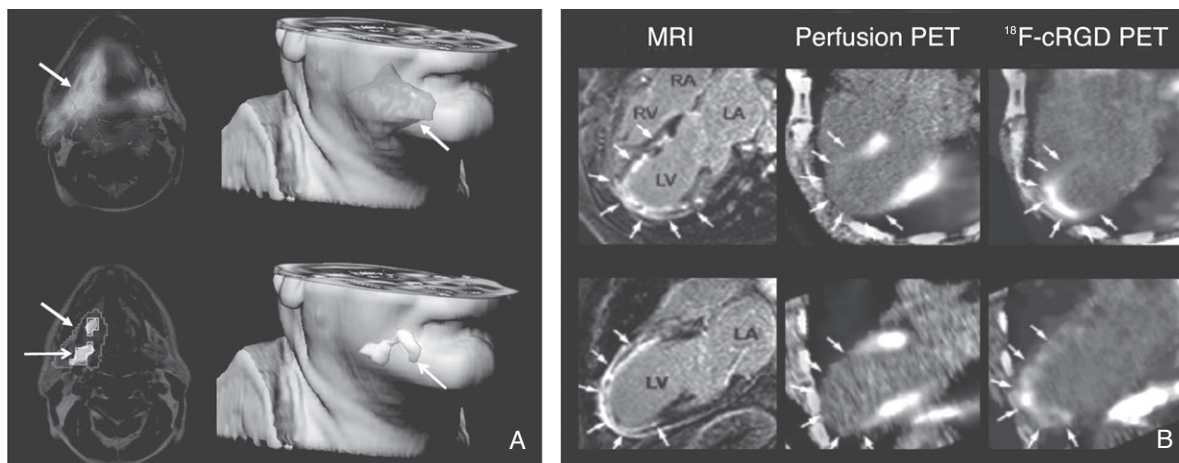


Figure 2. Clinical RGD PET images in human patients.

- (A) RGD PET/MRI fusion image of a patient with squamous cell carcinoma in the right oral cavity showing intense lesion uptake. The left hand shows transaxial images and the right hand shows corresponding 3D reconstruction images. Adapted by permission from the American Association for Cancer Research: Clin Cancer Res (22), copyright (2007).
- (B) MRI, perfusion PET/CT, and RGD PET/CT images of a patient with acute infarction of the apex and apico-anterior myocardial wall. Focal increased uptake of ^{18}F labeled cyclic-RGD is shown in the area of infarction (right) where perfusion (middle) and systolic function (left) is reduced. Adapted by permission from Oxford University Press: Eur Heart J (30), copyright (2008).

도의 변화를 비교하였다(23). 또한 Zhang 등은 RGD와 미세초상자성 산화철 입자를 결합시켜 1.5-T MR 스캐너로 마우스 암의 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린을 영상하였다(24). 그러나 MRI는 핵의학 영상보다 예민도가 낮아 pM~nM 농도의 표적을 영상하려면 추적자를 다량 투여해야 하므로 독성에 대한 우려가 있다. 또한, RGD에 형광이나 발광물질을 부착하여 추적자로 이용하는 광학영상은 매우 예민하지만 신호의 조직 투과력이 약해서 마우스 영상에 주로 이용되며 사람에는 몸 표면에만 적용할 수 있는 기술이기 때문에 본 특집에서는 자세히 다루지 않고자 한다.

핵의학에서는 ^{18}F -galacto-RGD의 개발 이후에도 각종 목적에 적합한 추적자를 계속 개발하고 있다. 예로 고가의 PET에 비하여 일반 감마카메라는 더 널리 보급되어 있고 검사도 더 저렴하게 할 수 있기 때문에 이를 위한 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 이나 ^{111}In 표지 RGD 추적자가 개발되었다. 필자 등은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (CO)₃-glucosamino-D (RGDfK)라는 새로운 추적자를 합성하여 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린에 대한 높은 결합 친화도를 확인하고 (25), 폐암 및 악성 육종 마우스 모델에서 감마카메라로 높은 대조도의 암 영상을 얻었다(Figure 1C)(26). 추적자의

체내동태를 향상시키기 위한 연구도 계속되고 있어, RGD에 polyethylene glycol를 부착하여 친수성을 높이면 간섭을 줄일 수 있다. 추적자의 표적효율을 높이는 기법으로는 여러 개의 RGD가 연결된 multimeric 추적자가 암 영상을 향상시킴이 보고되었다. 사실 RGD는 $\alpha_v\beta_3$ 를 발현하는 암세포에도 결합하기 때문에 분자량이 큰 multimeric RGD를 이용하면 혈관 외 유출을 줄여 신생혈관만 특이적으로 영상하는 데에도 유리할 수 있다.

2. 허혈질환의 인테그린 표적 혈관신생 영상

허혈질환의 혈관신생 영상에 관한 연구는 암 질환의 경우보다 늦게 시작되었지만 점차 활발해지고 있다. 필자 등은 마우스 하지허혈 모델에서 방사성옥소 표지 cRGD 프로브로 허혈하지의 섭취 항진을 영상하고 근육내 α_v 인테그린 발현증가를 확인한 바 있다(27). Hua 등도 RGD 모티브가 있는 NC100692 화합물을 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지하여 마우스 허혈하지의 섭취 증가를 영상하고 형광 프로브로 섭취 부위가 신생 혈관 부위에 해당함을 보였다(28). RGD 추적자로 허혈심근도 영상할 수 있어(Figure 1D), Harris 등은 $\alpha_v\beta_3$ 에 결합

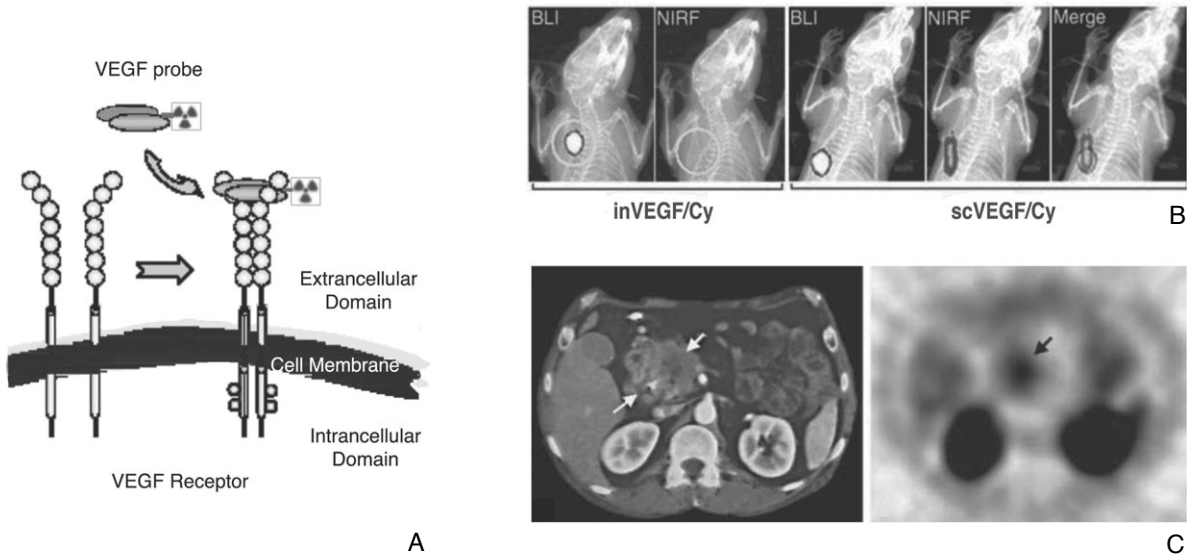


Figure 3. VEGF receptor-targeted angiogenesis imaging.

- (A) VEGF probes bind to the extracellular domain of VEGF receptors overexpressed on activated endothelial cells.
 (B) Optical images after injection of a Cy5.5 labeled VEGF probe in a mouse with a luciferase-expressing tumor transplant shows tumor delineation by both luminescent and fluorescent signals. Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nat Med (32), copyright (2007).
 (C) Transaxial CT and ^{123}I -VEGF images in a patient with primary pancreatic adenocarcinoma showing clear uptake of the malignant lesion. Adapted by permission from Edizioni Minerva Medica: Q J Nucl Med Mol Imaging (34), copyright (2004).

하는 ^{111}In -RP748 프로브를 합성하여 래트 및 잡견 심근경색 모델에서 허혈심근을 영상하였다(29).

최근에는 ^{18}F -galacto-RGD가 사람을 대상으로 임상시험에 돌입하였다. 정상 자원자에서는 인체사용이 안전하다는 것과 몸속 약물동태가 영상에 적합하다는 점이 확인되었다. 지금은 암 환자를 대상으로 RGD PET 검사가 시행되고 있으며, 초기 결과는 여러 종류 고형암을 영상할 수 있고 (Figure 2A) 환자나 병소에 따라 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린 발현이나 섭취 양상이 다양함을 보여주었다(20~22). 최근에는 급성 심근경색증 환자에서 RGD PET를 시행하여 혈류와 수축기능이 저하된 허혈심근에 섭취가 증가된 소견이 증례로 보고되었다(Figure 2B)(30). 따라서 허혈 질환 환자를 대상으로 한 RGD PET 임상시험도 곧 시작될 것으로 예상된다.

기타 표적을 이용한 혈관신생 분자영상

혈관신생 영상에는 인테그린 외에 VEGF 수용체가 유망한

표적이다(Figure 3A, 3B). VEGF는 혈관세포의 생존과 증식, 이동, 성장인자 분비를 일으키며 혈관신생을 매개한다. 자연 리간드인 VEGF를 ^{123}I 등의 감마카메라용 핵종이나 (31) ^{64}Cu 등의 PET용 핵종을 표지하면 동물의 암에 과발현된 VEGF 수용체를 영상할 수 있다(32). 허혈질환에서도 저산소증에 의해 항진된 VEGF 수용체 발현을 영상할 수 있다. Lu 등은 ^{111}In -VEGF121를 토끼모델에 주사하여 허혈화지의 섭취증가를 영상하고 VEGF 수용체의 발현증가를 조직염색으로 확인하였다(33). VEGF 추적자 영상을 사람에게 적용한 예로는 뇌장암 환자 9명에 ^{123}I -VEGF165를 주사하여 안전성을 확인하고 암과 전이병소를 영상한 보고가 있다 (Figure 3C)(34). VEGF 추적자 영상은 특히 허혈질환의 VEGF 치료 때 혈류측정으로는 알 수 없는 수용체 밀도에 대한 정보를 제공할 것으로 기대된다. 그 외에 ECM 관련 영상 표적으로는 암조직에만 발현되는 extra domain (ED)-B 형 fibronectin이나 MMP 효소를 이용할 수 있다. 예로 ED-B fibronectin을 표적하는 방사성 항체 연구에서는 환자의

폐암 및 대장암과 그 전이병소를 영상하였고, MMP를 표적 하는 ^{123}I 나 ^{111}In 표지 MMP 억제제 연구에서는 동물모델의 암과 동맥경화증을 영상할 수 있었다.

결 론

혈관신생 분자영상은 불과 10년이라는 짧은 기간 동안에 많은 발전을 하면서 여러 추적자 기술이 동물 모델의 암이나 허혈병변을 영상할 수 있음을 보여주었다. 특히 방사성 표지 RGD 영상기술은 우수한 잠재력을 인정받고 있으며, 그 중 RGD PET 검사가 임상시험에 돌입하여 여러 종류의 고형암을 영상할 수 있음이 확인되었다. FDG PET/CT가 현재 가장 많이 시행되는 핵의학 영상 검사로서 각종 암의 진단과 병기결정, 예후와 치료반응 평가 등에 널리 활용되고 있음을 보면 RGD PET/CT도 임상에 광범위하게 이용될 가능성이 있다. 하지만 아직은 몇 개 기관에서 임상시험 형태로 시행하고 있을 뿐 식약청 허가나 본격적인 임상적용은 이뤄지지 않고 있는 실정이다. 또, 혈관신생 관련 기초연구 분야에서도 아직은 이 기술을 혈관신생 측정도구로 확실하게 인정하고 있지는 않는 듯하다. 이에, 혈관신생 분자영상이 신약개발과 임상진료에 광범위하게 적용되는 것을 촉진하기 위해서는 다음과 같은 개선 노력이 도움을 줄 것으로 생각된다.

먼저 혈관신생 영상용 프로브의 특성을 더 향상시킬 여지가 있다. 예로 현재의 RGD 프로브는 병변 섭취율이 FDG 보다 낮으므로 multimer 전략 등을 통해 표적 효율을 더 높이는 것과 복부 병변 검출에 장애가 되는 간 섭취와 신장 섭취를 줄이는 것이 영상의 질 향상에 도움될 것이다. RGD 프로브가 $\alpha_v\beta_3$ 를 발현하는 암 세포에도 섭취되는 것을 방지하여 결합의 신생혈관 특이도를 높일 필요도 있다. 그 다음으로는 기술을 이용한 영상조건이 갖는 생물학적 의미를 명확하게 규명하는 것이 중요하다. RGD 프로브의 암 섭취율과 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린의 양 사이의 유의한 상관관계를 관찰한 보고가 몇 개 있긴 하나(20, 26), 개발된 기술이 실제로 혈관신생을 얼마나 정확하게 측정할 수 있는지를 면밀하게 검증하는 증거가 지금보다 훨씬 많이 축적되어야만 한다.

혈관신생 영상은 매우 활발한 분자영상 연구 분야이며 앞으로 가장 먼저 임상 적용되는 기술 중 하나가 될 것으로 보인다. 이 기술이 본격적으로 적용될 경우 혈관신생 표적 약제의 개발뿐 아니라, 치료 대상을 선택하고 최적의 투여방법을 정하며 치료반응을 조기에 평가하는 등 맞춤형의학 시대에 걸맞는 중요한 검사도구가 될 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005; 438: 967-974.
2. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 727-739.
3. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407: 249-257.
4. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* 2003; 9: 653-660.
5. Tongers J, Roncalli JG, Losordo DW. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia: microvascular therapies coming of age. *Circulation* 2008; 118: 9-16.
6. Ahn A, Frishman WH, Gutwein A, Passeri J, Nelson M. Therapeutic angiogenesis: a new treatment approach for ischemic heart disease-part I. *Cardiol Rev* 2008; 16: 163-171.
7. Provenzale JM. Imaging of angiogenesis: clinical techniques and novel imaging methods. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 11-23.
8. McDonald DM, Choyke PL. Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic. *Nat Med* 2003; 9: 713-725.
9. Riggs TL. Research and development costs for drugs. *Lancet* 2004; 363: 184.
10. Cai W, Rao J, Gambhir SS, Chen X. How molecular imaging is speeding up antiangiogenic drug development. *Mol Cancer Ther* 2006; 5: 2624-2633.
11. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 401-410.
12. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-676.
13. Hwang R, Varner J. The role of integrins in tumor angiogenesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004; 18: 991-1006.
14. Sipkins DA, Cheres DA, Kazemi MR, Nevin LM, Bednarski MD, Li KCP. Detection of tumor angiogenesis in vivo by $\alpha_v\beta_3$ targeted magnetic resonance imaging. *Nat Med* 1998; 4: 623-626.
15. Brooks PC, Clark RA, Cheres DA. Requirement of vascular integrin $\alpha_v\beta_3$ for angiogenesis. *Science* 1994; 264: 569-571.

16. Haubner R, Wester HJ, Reuning U, Senekowitsch-Schmidtke R, Diefenbach B, Kessler H, Stöcklin G, Schwaiger M. Radiolabeled $\alpha_v\beta_3$ integrin antagonists: a new class of tracers for tumor targeting. *J Nucl Med* 1999; 40: 1061-1071.
17. Haubner R, Wester HJ, Burkhart F, Senekowitsch-Schmidtke R, Weber W, Goodman SL, Kessler H, Schwaiger M. Glycosylated RGD-containing peptides: tracer for tumor targeting and angiogenesis imaging with improved biokinetics. *J Nucl Med* 2001; 42: 326-336.
18. Haubner R, Wester HJ, Weber WA, Mang C, Ziegler SI, Goodman SL, Senekowitsch-Schmidtke R, Kessler H, Schwaiger M. Noninvasive imaging of $\alpha_v\beta_3$ integrin expression using ^{18}F -labeled RGD-containing glyco-peptide and positron emission tomography. *Cancer Res* 2001; 61: 1781-1785.
19. Pichler BJ, Kneilling M, Haubner R, Braumüller H, Schwaiger M, Röcken M, Weber WA. Imaging of delayed-type hypersensitivity reaction by PET and ^{18}F -galacto-RGD. *J Nucl Med* 2005; 46: 184-189.
20. Haubner R, Weber WA, Beer AJ, Vabulien E, Reim D, Sarbia M, Becker KF, Goebel M, Hein R, Wester HJ, Kessler H, Schwaiger M. Noninvasive visualization of the activated $\alpha_v\beta_3$ integrin in cancer patients by positron emission tomography and [^{18}F]galactoRGD. *PLoS Med* 2005; 2: e70.
21. Beer AJ, Haubner R, Goebel M, Luderschmidt S, Spilker ME, Wester HJ, Weber WA, Schwaiger M. Biodistribution and pharmacokinetics of the $\alpha_v\beta_3$ selective tracer ^{18}F -galacto-RGD in cancer patients. *J Nucl Med* 2005; 46: 1333-1341.
22. Beer AJ, Grosu AL, Carlsen J, Kolk A, Sarbia M, Stangier I, Watzlowik P, Wester HJ, Haubner R, Schwaiger M. [^{18}F]galacto-RGD positron emission tomography for imaging of $\alpha_v\beta_3$ expression on the neovasculature in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6610-6616.
23. Mulder WJ, van der Schaft DW, Hautvast PA, Strijkers GJ, Koning GA, Storm G, Mayo KH, Griffioen AW, Nicolay K. Early in vivo assessment of angiostatic therapy efficacy by molecular MRI. *FASEB J* 2007; 21: 378-383.
24. Zhang C, Jugold M, Woenne EC, Lammers T, Mor-genstern B, Mueller MM, Zentgraf H, Bock M, Eisenhut M, Semmler W, Kiessling F. Specific targeting of tumor angiogenesis by RGD-conjugated ultrasmall super-paramagnetic iron oxide particles using a clinical 1.5-T magnetic resonance scanner. *Cancer Res* 2007; 67: 1555-1562.
25. Lee BC, Sung HJ, Kim JS, Jung KH, Choe YS, Lee KH, Chi DY. Synthesis of Tc-99m labeled glucosamino-Asp-cyclic (Arg-Gly-Asp-d-Phe-Lys) as a potential angiogenesis imaging agent. *Bioorg Med Chem*. 2007; 15: 7755-7764.
26. Jung KH, Lee KH, Paik JY, Ko BH, Bae JS, Lee BC, Sung HJ, Kim DH, Choe YS, Chi DY. Favorable biokinetic and tumor-targeting properties of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled glucosamino RGD and effect of paclitaxel therapy. *J Nucl Med*. 2006; 47: 2000-2007.
27. Lee KH, Jung KH, Song SH, Kim DH, Lee BC, Sung HJ, Han YM, Choe YS, Chi DY, Kim BT. Radiolabeled RGD uptake and α_v integrin expression is enhanced in ischemic murine hindlimbs. *J Nucl Med* 2005; 46: 472-478.
28. Hua J, Dobrucki LW, Daseghi MM, Zhang J, Bourke BN, Cavaliere P, Song J, Chow C, Jahanshad N, van Royden N, Buschmann I, Madri JA, Mendisabal M, Sinusas AJ. Noninvasive imaging of angiogenesis with a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeled peptide targeted at $\alpha_v\beta_3$ integrin after murine hindlimb ischemia. *Circulation* 2005; 111: 3255-3260.
29. Meoli D, Sadeghi M, Krassilnikova S, Bourke BN, Giordano FJ, Dione DP, Su H, Edwards DS, Liu S, Harris TD, Madri JA, Zaret BL, Sinusas AJ. Noninvasive imaging of myocardial angiogenesis following experimental myocardial infarction. *J Clin Invest* 2004; 113: 1684-1691.
30. Makowski MR, Ebersberger U, Nekolla S, Schwaiger M. In vivo molecular imaging of angiogenesis, targeting alphavbeta3 integrin expression, in a patient after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2201.
31. Li S, Peck-Radosavljevic M, Kienast O, Preitfellner J, Hamilton G, Kurtaran A, Pirich C, Angelberger P, Dudczak R. Imaging gastrointestinal tumours using vascular endothelial growth factor-165 (VEGF165) receptor scintigraphy. *Ann Oncol* 2003; 14: 1274-1277.
32. Backer MV, Levashova Z, Patel V, Jehning BT, Claffey K, Blankenberg FG, Backer JM. Molecular imaging of VEGF receptors in angiogenic vasculature with single-chain VEGF-based probes. *Nat Med* 2007; 13: 504-509.
33. Lu E, Wagner WR, Schellenberger U, Abraham JA, Klibanov AL, Woulfe SR, Csikari MM, Fischer D, Schreiner GF, Brandenburger GH, Villanueva FS. Targeted in vivo labeling of receptors for vascular endothelial growth factor: approach to identification of ischemic tissue. *Circulation* 2003; 108: 97-103.
34. Li S, Peck-Radosavljevic M, Kienast O, Preitfellner J, Havlik E, Schima W, Traub-Weidinger T, Graf S, Beheshti M, Schmid M, Angelberger P, Dudczak R. Iodine-123-vascular endothelial growth factor-165 (^{123}I -VEGF165). Biodistribution, safety and radiation dosimetry in patients with pancreatic carcinoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48: 198-206.



Peer Reviewers' Commentary

가장 높은 인류의 사망 원인이 암과 혈관질환임을 비추어 볼 때 이에 대한 치료법 개발은 가장 중요한 연구 분야임은 분명하다. 본 논문은 혈관신생을 정량적으로 평가하여 질병의 상태와 치료효과를 판정할 수 있는 분자영상법을 소개하였으며, 암과 혈관질환 등 다양한 질환에서 이용 가능함을 기술하였다. 특히 최근에 임상적용이 시작되었으며 이 분야가 커다란 경제성을 가지고 있음을 의미한다. 혈관신생(angiogenesis)을 정량적으로 평가하려는 시도가 최근 10년간 지속되었다. 필자가 기술한대로 보다 좋은 프로브의 개발을 통하여 표적효율과 특이성을 향상시키는 노력이 지속적으로 필요하며, 임상적 효과를 과학적으로 증명하여야 한다. 이러한 개선을 통하여 혈관신생 분자영상법은 환자의 선택, 치료방법 결정, 치료효과 판정 등 분자영상 분야의 장점을 살린 맞춤형의학의 중요한 진단법이 될 것으로 기대한다.

[정리: 편집위원회]

자율학습 2009년 1월호 (태아 기형 산전 진단의 최신 동향) 정답

1. ③

6. ①

2. ②

7. ④

3. ④

8. ①

4. ④

9. ①

5. ②

10. ③