분자 자기공명영상

Molecular MR Imaging

문 우 경
서울의대 서울대병원 방사선과
서울 종로구 연건동 28
Woo Kyung Moon, M.D.
Department of Diagnostic Radiology
Seoul National University College of Medicine & Hospital
E-mail : moonwk@radcom.snu.ac.kr

Abstract

Magnetic resonance (MR) imaging has emerged as a leading technique in molecular imaging science because it provides high-resolution three-dimension maps of the living subject. Differential contrast in soft tissues depends on endogenous differences in water content, relaxation times, and diffusion characteristics of the tissue of interest. To increase the intrinsic contrast generated in an MR image, paramagnetic or superparamagnetic complexes are used to develop new contrast agents that can target the specific molecular marker of the cells or can be activated to report on the physiological status or metabolic activity of biological systems. The future of molecular MR imaging is promising as advancements in hardware, contrast agents, and image acquisition methods coalesce to bring high resolution in vivo imaging to the biochemical sciences and to patient care.

Keywords : **Molecular imaging; Magnetic resonance imaging; Contrast agents**
핵 심 용 어 : 분자영상; 자기공명영상; 조영제

자기공명(magnetic resonance, MR)영상은 각종 질환의 조기 발견, 치료효과 판정 및 뇌기능 규명 등 인체 병태생리 현상 연구에 널리 이용되고 있으며 그 사용이 급속히 증가하고 있다(1, 2). MR 영상 획득의 원리는 강력한 자장 속에 수소원자핵만을 공명시키는 고주파를 순간적으로 발사했다가 끊으면 수소원자핵에서 신호가 나오는데 이 신호를 받아 영상을 형성하는 것이다. 이 때 신호의 크기는 조직의 수소원자농도, T1 이완시간, T2 이완시간, 혈류 등에 좌우된다. 수소원자를 함유하는 조직의 물리적, 화학적 성질에 따라 각 조직마다 T1, T2 이완시간이 다른데, 이러한 T1, T2의 차이를 영상화하는 것이다. MR 영상은 고유한 조직신호 차이를 다양한 기법으로 생체 영상화 할 수 있지만 조영제를 사용하면 조직 내 양성자의 변화로 조직 대조도를 더욱 증가시킬 수 있다. 최근에는 극미량의 생체신호도 감지할 수 있는 표적(targeted) 조영제나 목표물과 반응하는 경우에만 신호를 발생하는 활성화(activatable) 조영제를 개발, 생물학적 실험 및 임상에 이용하려는 연구가 활발하다.

생체 분자영상 연구에 MR 영상이 주목받는 이유는 핵의학 검사, 광학영상 등 타 영상법에 비해 해상도 및 대조도가 높고 심부장기영상과 3차원 정보 제공이 실시간으로 가능하다는 장점이 있기 때문이다. MR 영상은 세포와

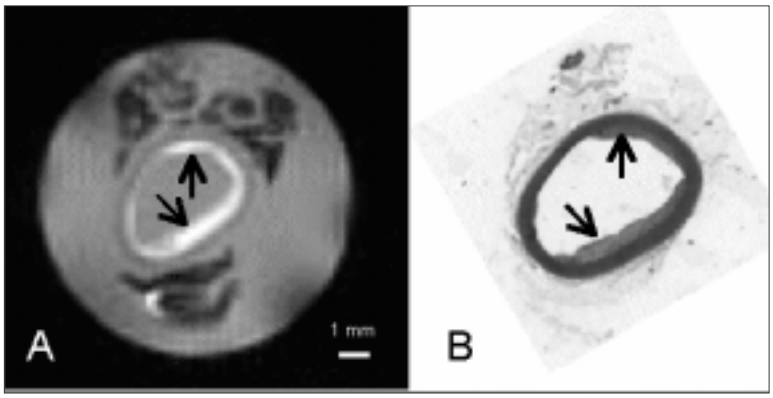

그림 1. 죽종(atheroma)의 고해상도 MR 영상(A)과 조직표본(B). 4개월 동안 고콜레스트롤 식이를 시행한 토끼에서 gadofluorine(쉐링, 독일) 정맥주사 24시간 후 흉부대동맥 조직을 절제, 직경 1 cm의 시험관에 넣고 300 MHz FT-NMR Spectrometer로 영상을 획득했다. 동맥 주위의 죽종(화살표)이 병리조직(H & E 염색)과 동일하게 지방억제 T1 강조 MR 영상에서 잘 보인다.

조직의 분자, 대사, 생리 정보와 구조 정보를 생체에서 동시에 제공할 수 있다. 본 특집에서는 분자 MR 영상의 영상획득 방법들과 새롭게 개발되고 있는 분자영상용 MR 조영제에 대해 살펴보고자 한다.

내재적 대조도(Intrinsic Contrast)를 이용한 분자 MR 영상

1. 고해상도 MR 영상

분자 MR 영상의학 발전을 위해서는 세포영상을 위한 시험관 내 MR 기법과 마이스영상화 기법 등 고해상 고속 생체 영상획득 기술 개발이 필요한데 작은 복셀(voxel) 크기로 인해 신호대 잡음비가 문제인 바, 이를 극복할 수 있는 고자기 MR 영상장치 개발, 특수코일의 제작 및 적정 영상획득 프로토콜 정립이 과제이다. 임상에서 사용하고 있는 1.5T MR 기계와 특수코일을 사용하여 단일세포를 영상화한 보고도 있으나 세포수준의 영상화를 위해서는 7T 이상의 고자기 MR 영상장치가 필요하다. 현재 상용화되어 있는 고자기 MR 장치는 해상도가 5~10 μ정도이다(그림 1)(3). 고해상도 MR 영상은 발생생물학 연구, 형질전환동물 연구, 세포추적 연구 등에 유용하다.

2. 분자 MR 영상획득기법

MR 영상에는 다른 영상에서는 가능치 않은 다양한 영상획득기법이 있다. 적절한 영상획득기법을 사용하면 조영제 사용 없이도 세포와 조직의 분자, 대사, 생리 정보를 얻을 수 있는데 이 점은 유해한 동위원소를 주입해야 하는 핵의학검사와 비교할 때 MR 분자영상이 갖는 중요한 장점 중 하나이다. 혈관신생화 및 뇌기능 측정에 적합한 관류영상과 혈액산소의존(blood oxygen level dependent, BOLD) 기법 이외에도 분산영상법과 MR 분광법(spectroscopy)이 분자 MR 영상기법으로 주목받고 있다.

분산영상법은 생체 내 물분자의 확산운동이 조직마다 서로 다를 뿐 아니라 병적인 조직에서는 그 정도가 변화한다는 원리를 이용하여 영상을 획득하며 조직의 확산 정도를 현상확산계수(apparent diffusion coefficient, ADC)로 표시한다. 종양의 치료반응 및 뇌경색 여부를 조기에 평가할 수 있다(4). 확산텐서(diffusion tensor) 영상을 이용하면 뇌백질의 3차원적 확산정보를 표시할 수 있기에 통상적인 MR 영상으로는 알 수 없는 백질의 미세한 구조적 손상도 평가할 수 있다.

MR 분광법은 인체의 대사물질을 분석할 수 있는 기법으로 물질의 성분 분석이나 분자구조 해석에 이용되어 왔는데 인체에서는 MR 영상에서 특정 복셀을 지정하면 그

표 1. 분자 MR 영상용 조영제 개발에 근간이 되는 물질들

종 류	대표적 물질	분자직경 (nm)	분자량 (Da)
저분자량 조영제	Gd-DTPA Magnevist®	-	743
단백질 수용체	Albumin	8	80,000
	Poly-L-Lysin	-	52,000
수지체	PANAM dendrimer	6~8	60,000
	Gadomer-17	5~6	17,500
산화철 나노입자	MION-46	34	775,000
	CLIO	37	800,000
	SPIO Feridex®	70~140	Megadalton
리포솜	Gd-perfluorocarbon	200	Megadalton

복셀 속의 수소원자를 포함하는 분자들의 종류와 양을 스펙트럼 분석을 통해 알아낼 수 있다. 종양이나 대사성 질환에서 특정 대사물질의 증감이 알려져 있다. N-아세틸아스파르트산(N-acetyl aspartate, NAA)은 신경통합성(integrity)을 나타내며 따라서 신경손상을 초래하는 모든 질환에서 감소하며 콜린(choline)은 세포막의 통합성과 합성에 관계하여 세포막 파괴, 종양, 신경아교증(gliosis) 등에서 증가한다. MR 분광법을 이용, 각종 질병의 분자치료에 따른 대사 변화를 정량적으로 측정하거나 유전자 발현 여부를 생체 영상화하려는 시도가 활발하다(5).

조영제를 이용한 분자 MR영상

1. MR 조영제의 분류

현재 존재하는 MR 조영제는 상자성체(paramagnetic) 조영제와 초상자성체(superparamagnetic) 조영제 두 군으로 나눌 수 있다. 상자성체 조영제군에는 가돌리늄(gadolinium) 킬레이트(chelate) 기반의 조영제들이 속하며 T1 증강(positive) 효과가 있으며 산화철(iron oxide)을 이용하는 초상자성체 조영제들은 강한 T2 감소(negative) 효과가 있다. 작용기전에 따라 비특이 조영제, 표적조영제, 활성화 조영제로 나눌 수 있다.

비특이 조영제란 현재 임상에서 사용되고 있는 가돌리늄 DTPA 등의 조영제를 말하며 분자량이 작아 세포외 공간에 분포하게 되므로 비특이적이며, 인체 외로 신속히 배출된다. 다수의 가돌리늄을 수용할 수 있는 거대분자수용체로 알부민, 폴리라이신(poly-L-lysine), 파남수지체(PANAM dendrimer) 등을 이용하여 혈관 내에 오래 머물게 만든 고분자량의 혈액풀 조영제와 간, 림프절, 죽상판(atheromatous plaque)(그림 1), 세망내피 계통(reticuloendothelial system)을 표적으로 하는 조직특이성 조영제가 각각 개발되어 임상이용을 앞두고 있다(6~8). 초상자성체 조영제로는 MION(monocrystalline iron oxide nanoparticle), SPIO(superparamagnetic iron oxide particle), USPIO(ultrasmall superparamagnetic iron oxide particle), CLIO(cross-linked iron oxide) 등이 개발되고 있는데(9), 이들 고분자조용제들은 인체 내에 오래 머물 수 있으며 표적조영제 및 활성화조영제 합성의 기반(platform)으로 이용될 수 있는 장점이 있다(표 1).

2. 표적 MR 조영제

분자영상 기술을 이용하여 분자 표지자(marker)가 발

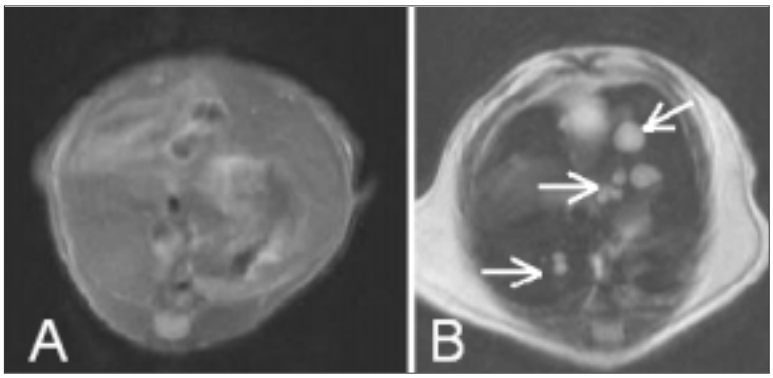

그림 2. 표적 MR 조영제를 이용한 간암 진단. 정상 마이스(A)와 B형간염 바이러스 X−단백질 형질전환 마이스(B)에서 당단백질(asialoglycoprotein) 표적 조영제 정맥주사 1시간 후 1.5T MR 기기에서 얻은 간의 T2 강조 영상으로 12개월된 형질전환 마이스에서 발생한 다발성 종괴(화살표)가 고음영으로 관찰된다.

현된 특정 세포만 영상화하려는 연구가 진행중이다. 표적 조영제는 MR 영상기법에 의해 발견 가능하게 만드는 표지(label) 부분과 표적(targeting) 부분으로 이루어진다. 초기에 개발된 MR 표적 조영제는 핵의학적 방법과 같이 표적세포에 대한 단일항체를 사용한 것으로 각종 암세포에 대한 단일항체를 이용하여 표지자가 발현된 특정 종양의 생체 영상화에 성공하였다(10). 상자성 중합리포솜(polymerized liposome)이나 가돌리늄−과불화탄소(perfluorocarbon) 등의 혈액풀 나노복합체을 이용하여 상피내세포의 신생혈관 표지자인 $\alpha_v\beta_3$ 인테그린(integrin)을 생체 영상화하였으며, 바이오틴화 허셉틴(biotinylated Herceptin) 단일항체와 아비딘(avidin)−가돌리늄 DTPA의 접합체(conjugate)를 이용하여 유방암의 주요 분자치료 표적인 HER−2/neu 수용체를 영상화했다(11). 초상자성체 조영제와 단일항체를 이용하여 백혈구 세포나 내피세포 영상화에 성공했으며 고형종양의 항암치료 후 자멸사(apoptosis) 세포들을 생체 영상화했다(12). 정상 간세포가 간암으로 진행되면 세포 표면에 당단백질(asialoglycoprotein) 발현이 소실되는데 본 연구실에서 MION 기반의 간세포 표적 조영제를 이용한 결과 형질전환 마이스에서 발생한 간암을 조기 발견할 수 있었다(그림 2). 조영제를 목표하는 장소까지 전달하는 것이 표적 MR 영상의 성공을 좌우하는 중요과제이며 작은 MR 신호를 증폭하기 위한 방법으로 세포 내로 USPIO 등 초상자성체 제제를 효율적으로 전달하는 방법이 연구 중이다(9).

MR 조영제와 정보제공 유전자(reporter gene)를 이용하면 생체에서의 유전자 발현을 영상화 할 수 있다(13). 트랜스페린(transferrin) 수용체를 이용한 정보제공 유전자 영상이 대표적 예로서 표적 세포에 트랜스페린 수용체 유전자를 이입시키고, 철 성분의 조영제를 외부에서 주입하면 세포막 수용체와 결합하고 세포내이입(endocytosis)이 일어나면 세포 내에 들어간 철 입자에서 MR 신호변화가 발생한다. MR 세포 추적방법을 이용하면 암세포, 면역세포 등 세포의 이동, 분포, 증식을 생체에서 영상화할 수 있고 치료 효과를 비침습적으로 관찰할 수 있어 항암치료, 세포면역치료 및 면역학 연구에 중요 도구로서 사용될 전망이다. MR 영상과 광학영상 등 두 가지 이상의 영상장비에서 동시에 사용할 수 있는 조영제도 개발되고 있다(14, 15).

3. 활성화 MR 조영제

상자성체와 초상자성체 조영제를 기반으로 목표물과 반응하는 경우에만 신호를 발생하는 활성화 MR 조영제의 개발 연구가 활발하다. 스위치 역할을 할 수 있는 MR 조영제는 상자성 복합물의 3가지 근본 물리 특성, 즉 상

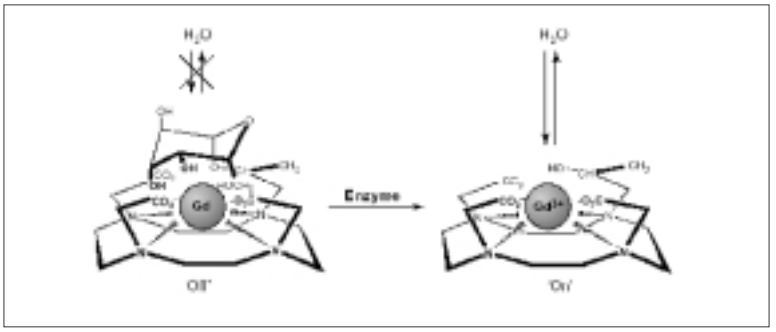

그림 3. 효소활성화 MR 조영제. β-갈락토시다아제에 의해 효소기질인 당(sugar) 구조가 끊어지면 가돌리늄이 물분자에 노출되고 강한 이완상태로 바뀌며 MR 신호를 발생한다(미국 Northwestern 대학 Thomas Meade 교수 사진 제공).

자성 이온과 결합하는 물분자의 수(q), 상자성 이온과 결합된 물분자의 수명(τ_m)과 복합물의 회전상관시간(rotational correlation time, τ_r)의 변화로 MR 신호강도를 증가시키거나 감소시킨다. 이들 파라미터들을 적절히 변화시킬 수 있는 제제를 만드는 것이 활성화 조영제 합성의 목표이다. β-갈락토시다아제(galactosidase) 효소활성화에 의해 신호강도가 변하는 'Egad' 조영제가 활성화 MR 조영제의 효시이지만(그림 3) 최근에는 칼슘, 산성도(pH), 산소분압(pO2), 단백질 결합에 따라 신호강도가 변하는 활성화 MR 조영제도 개발되고 있다(16). 초상자성체 조영제를 이용하여 특정 올리고핵산염(oligonucleotide) 순서(sequence)를 발견하면 T2 이완도가 변화하여 신호가 발생하는 MR 활성화 조영제도 개발되었다(17). 표적으로 하는 염기순서에 보완되는 올리고핵산염을 CLIO 기반의 조영제와 반응시켜 새 물질들을 합성하였다. 이 활성화 조영제는 목표 염기순서와 부합화(hybridization)하면 자기이완도를 증가시킴으로써 특정 DNA 순서를 찾아낼 수 있다. 외부에서 가하는 고주파에 따라 작동이 조절되는 화학교환포화전이(chemical exchange saturation transfer, CHEST) 제제도 새로운 활성화 MR 조영제로 주목받고 있다.

결 론

분자, 대사, 생리 정보와 구조 정보를 생체에서 동시에 제공할 수 있는 MR 영상은 21세기에도 인간 질병의 조기 발견과 진단, 생물학적 이해, 치료제 개발 및 평가 연구 등에 중추적 역할을 할 것이다. 효소활성화 제제 등 새로운 MR 조영제 개발은 고해상도 기기와 새로운 영상 획득기법들의 개발과 합쳐져 이전에 불가능했던 세포와 조직의 새로운 분자 생물학적 정보를 생체에서 3차원 실시간으로 제공할 것이다. 분자 MR 영상은 생물학, 의과학 연구방법의 새로운 파라다임으로 기초 분자의학의 연구성과를 임상으로 옮기는 데 가교 역할을 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Fuchs VR, Sox HC Jr. Physicians' views of the relative importance of thirty medical innovations. Health Aff 2001 ; 20 : 30 - 42
2. Vastag B. 2003 Nobels awarded for pioneering research in MRI, cellular channels. JAMA 2003 ; 290 : 2245 - 6
3. Lee SC, Kim K, Kim J, Lee S, Yi JH, Kim WS, et al. One micrometer resolution NMR microscopy. J Magn Reson 2001 ; 150 : 207 - 13
4. Jennings D, Hatton BN, Guo J, Galons JP, Trouard TP, Raghunand N, et al. Early response of prostate carcinoma xenografts to docetaxel chemotherapy monitored with diffusion MRI. Neoplasia 2002 ; 4 : 255 - 62
5. Stegman L, Rehemtulla A, Beattie B. Noninvasive quantitation of cytosine deaminase transgene expression in human tumor

xenografts with in vivo magnetic resonance spectroscopy. Proc Natl Acad Sci USA 1999 ; 96 : 9821 - 6

6. Lee JW, Moon WK, Weinmann HJ, Kim SJ, Kim JH, Park SH, et al. Contrast—enhanced MR imaging of postoperative scars and VX2 carcinoma in rabbits : comparison of macromolecular contrast agent and gadopentetate dimeglumine. Radiology 2003 ; 229 : 132 - 9
7. Moon WK, Chang KH, Weinmann HJ, Koh YH, Im JG, Yeon KM, et al. Dynamic contrast—enhanced MR imaging of abscess and carcinoma in rabbits : comparison of gadopentetate dimeglumine and a macromolecular contrast agent. Am J Roentgenol 2000 ; 174 : 1385 - 90
8. Kim YH, Choi BI, Cho WH, Lim S, Moon WK, Han JK, et al. Dynamic contrast—enhanced MR imaging of VX2 carcinomas after X—irradiation in rabbits : comparison of gadopentetate dimeglumine and a macromolecular contrast agent. Invest Radiol 2003 ; 38 : 539 - 49
9. Lewin M, Carlesso N, Tung CH. Tat peptide—derivatized magnetic nanoparticle allow in vivo tracking and recovery of progenitor cells. Nat Biotechnol 2000 ; 18 : 410 - 4
10. Matsumura A, Shibata Y, Nakagawa K, Nose T. MRI contrast enhancement by Gd—DTPA—monoclonal antibody in 9L glioma rats. Acta Neurochir 1994 ; 60(Suppl) : 356 - 8
11. Artemov D, Mori N, Ravi R, Bhujwalla ZM. Magnetic resonance molecular imaging of the Her—2/neu receptor. Cancer Res 2003 ; 63 : 2723 - 7
12. Schellenberger EA, Bogdanov A Jr, Hogemann D, Tait J, Weissleder R, Josephson L. Annexin V—CLIO : a nanoparticle for detecting apoptosis by MRI. Mol Imaging 2002 ; 1 : 102 - 7
13. Weissleder R, Moore A, Mahmood U, Bhorade R, Benveniste H, Chiocca EA, et al. In vivo magnetic resonance imaging of transgene expression. Nat Med 2000 ; 6 : 351 - 5
14. Kircher MF, Mahmood U, King RS, Weissleder R, Josephson L. A multimodal nanoparticle for preoperative magnetic resonance imaging and intraoperative optical brain tumor delineation. Cancer Res 2003 ; 63 : 8122 - 5
15. Moon WK, Lin Y, O'Loughlin T, Tang Y, Kim DE, Weissleder R, et al. Enhanced tumor detection using a folate receptor—targeted near—infrared fluorochrome conjugate. Bioconjug Chem 2003 ; 14 : 539 - 45
16. Meade TJ, Taylor AK, Bull SR. New magnetic resonance contrast agents as biochemical reporters. Curr Opin Neurobiol 2003 ; 13 : 597 - 602
17. Perez JM, Josephson L, O'Loughlin T, Hogemann D, Weissleder R. Magnetic relaxation switches capable of sensing molecular interactions. Nat Biotechnol 2002 ; 20 : 816 - 20