

'98 추계학술발표회 논문집

한국 원자력학회

관상동맥 재협착 방지 치료용 ^{188}Re -MAG3의 합성과 체내분포
Radiolabeling and Biodistribution of ^{188}Re -MAG3 for Prevention of
Coronary Artery Restenosis

최태현, 안순혁, 임상무, 최창운, 우광선, 정위섭, 임수정, 이수진
원자력병원 싸이클로트론 응용연구실

요약

관상동맥 재협착을 방지하기 위한 국소방사선 치료시 사용되는 핵종으로 ^{188}Re 의 효과적인 사용을 위하여 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지시 빠른 신장으로의 배출을 보이는 MAG3를 사용하여 ^{188}Re -MAG3를 제조하였다. ^{188}Re -MAG3의 체내 거동이 널리 알려진 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3와 유사한지를 확인하기 위하여 동물 모델을 사용하여 확인하였다.

Abstrac

^{188}W - ^{188}Re generator is commercially available, and ^{188}Re became a important therapeutic radionuclide. For prevention of restenosis in coronary artery β -emitting radiopharmaceuticals can be used in the balloon of catheter inserted in the stenotic coronary artery. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 is used for renal imaging, and showed rapid excretion via kidney. When ^{188}Re -compound escape from the balloon, it should be revued rapidly to reduce the total body radiation dose. We labeled MAG3 with ^{188}Re , for this purpose, and examined biodistribution. ^{188}Re -MAG3 is obtained with 98% labeling yield, and was stable in PBS or serum until 14hours. In biodistribution, ^{188}Re -MAG3 is excreted rapidly via kidney, and wholebody retention was less than 10% in 60 minutes.

서론

관상동맥 협착증은 국내에서 점점 증가하여 중요한 사망원인이 되고 있다. 관상동맥을 풍선 도자확장법으로 협착된 부위를 넓혀도 재협착되는 경우가 문제점으로 알려져, 재협착 방지 국소방사선 치료법으로 풍선에 베타선 방출 방사성핵종(^{166}Ho , ^{188}Re , ^{32}P)을 주입하거나 또는 방사성 stent를 이용하는 연구가 진행되고 있다¹⁻²⁾. 풍선에 방사성핵종을 주입하여 재협착방지 치료시 풍선이 터질 경우 방사성 화합물의 체내거동에 따라 합병증이 달라질 것으로 예상된다. ^{166}Ho , ^{32}P 등 원자로 생산핵종과 달리 ^{188}Re 은 ^{188}W - ^{188}Re generator를 이용하여 필요한 때 즉시 이용할 수 있어, 재협착 방지치료용으로 유용할 것이다. 풍선이 터져 혈액내로 유출된 ^{188}Re 을 빨리 제거하기 위하여는 신장을 통한 신속한 배설을 가능하게 하는 표지화합물의 결합이 이상적이고 DTPA보다는 MAG3가 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지시 배설이 빠름이 알려져 있다³⁾.

또한, 단클론 항체, 펩타이드, 고분자화합물 등에 MAG3를 결합시켜 ^{188}Re 표지할 수 있고, 관절, 동맥 또는 종양내 주사등의 다양한 치료에 이용될 수 있다^{4,5,6}.

이러한 ^{188}Re -MAG3 표지화합물을 제조하여 안정성과 동물모델에서의 체내거동을 관찰하고자 하였다.

방법

1. ^{188}Re -MAG3 표지

반응용기에 MAG3(20mg/ml in DMSO)를 0.1mg($5\mu\text{l}$) 넣고, 1M sodium potassium tartrate pH7 56mg($200\mu\text{l}$)넣은 후, stannous tartrate(10mg/ml) 2mg($200\mu\text{l}$)를 넣었다.

rhenuim generator에서 saline으로 용출시킨 $^{188}\text{ReO}_4^-$ 300 μl (10mCi)를 넣은 후, 100°C에서 15분동안 반응시켰다.

반응이 끝난 후 Sep-Pak C18 cartridge를 에타놀을 사용하여 활성화시킨 후, 0.001N HCl로 씻어내었다. 반응액을 컬럼에 점적한 후 다시 0.001N HCl로 용출하며 시험관에 받아내어, 반응하지 않은 ^{188}Re 의 방사능을 측정하였다. 50%EtOH로 용출한 것을 시험관으로 받아 방사능을 측정한 후, HPLC를 사용하여 ^{188}Re -MAG3인지 확인하였다. 용출을 다 마친 Sep-Pak cartridge의 방사능을 측정하여 방사콜로이드의 방사능을 측정하였다.

2. ^{188}Re -MAG3의 안정성 실험

표지된 ^{188}Re -MAG3를 실온에서 PBS(phosphate buffered saline) 완충액에서 보관하면서 표지의 안정도를 확인해 보았다. 3시간, 5시간 14시간마다, 방사능 검출기가 장착된 waters HPLC를 사용하였다. 컬럼은 C18 μ Bonda-pak을 사용하였고, 용액은 methanol:PBS pH7.4=5: 95(용출속도 1ml/min)를 사용하였다.

3. ^{188}Re -MAG3의 정상 마우스에서의 체내 동태 실험

ICR 마우스 4마리를 한 그룹으로 ^{188}Re -MAG3를 한 마리당 100 $\mu\text{Ci}/100\mu\text{l}$ 씩 꼬리정맥에 주사한 후 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간에 장기를 적출하여 감마카운터로 방사능을 측정하여 단위 조직당의 방사능을 측정하였다.

결과

1. ^{188}Re -MAG3 표지

Sep-pak C18 cartridge를 사용한 표지수율을 dose calibrator로 확인한 결과, 0.001N HCl 로 세척한 액에서는 0.2mCi가 측정되었고, 50% ethanol로 용출된 액에서는 5mCi, cartridge에 남은 방사능은 0.1mCi가 측정되었다. 표지수율은 50% ethanol로 용출액의 방사능을 세척액에서 검출된 방사능과 cartridge에 남은 방사능을 합한 것으로 나누어 백분율로 계산하여 98%의 표지수율을 얻었다.

2. ^{188}Re -MAG3의 안정성 실험

실온의 완충액상에서 보관하면서 시간별로 HPLC를 사용하여 안정도를 확인한 결과, 표지수율 98%로 제조된 ^{188}Re -MAG3이 약 11분경에 검출되었고, 안정성이 3시간과 5시간에서는 그대로 유지되다가, 14시간이 경과된 뒤에 약 30%의 유리 ^{188}Re 이 약 3분에서 검출되었다.

3. ^{188}Re -MAG3의 정상 마우스에서의 체내 동태 실험

정상 ICR 마우스에서 ^{188}Re -MAG3의 체내분포는 5분과 15분사이에서 신장을 통해 거의 다 배출되며, 다른 장기로의 집적은 관찰되지 않았다.

결론

착화물인 MAG3를 이용하여 ^{188}Re 를 표지하였고, 5시간동안은 98%이상의 표지상태를 유지하였다. 정상 마우스에서 실시한 체내 동태실험에서는 특정장기로의 집적없이 5분에서 15분 동안 신장을 통해 대부분 배설되었다. 이와 같은 결과는 관상동맥 재협착 방지를 위한 국소 방사선치료에 적합한 ^{188}Re 을 MAG3와 표지하여 사용하면 풍선 파손에 의한 방사성핵종의 누출시에도 전신피폭선량을 최소화 시킬 수 있을 것이다.

Table 1. Biodistribution of ^{188}Re -MAG3 in Normal Mouse (mean \pm SD)

Tissue	5 min	15 min	30 min	60 min	120 min
Blood	4.37 \pm 1.10	1.08 \pm 0.18	0.62 \pm 0.08	0.37 \pm 0.07	0.18 \pm 0.06
Liver	6.15 \pm 1.89	1.59 \pm 0.17	1.05 \pm 0.34	0.68 \pm 0.16	0.33 \pm 0.05
Lung	2.76 \pm 0.43	0.86 \pm 0.12	0.55 \pm 0.08	0.29 \pm 0.05	0.14 \pm 0.04
Spleen	1.16 \pm 0.26	0.41 \pm 0.08	0.30 \pm 0.03	0.25 \pm 0.03	0.17 \pm 0.02
Kidney	31.67 \pm 9.54	5.11 \pm 3.54	2.94 \pm 0.94	3.24 \pm 4.16	0.87 \pm 0.19
Stomach	1.58 \pm 0.41	3.60 \pm 1.42	2.33 \pm 0.61	3.46 \pm 3.71	0.94 \pm 0.33
Femur	1.91 \pm 0.33	0.47 \pm 0.10	0.54 \pm 0.19	0.37 \pm 0.02	0.26 \pm 0.03
Muscle	1.96 \pm 1.01	0.39 \pm 0.10	0.30 \pm 0.06	0.14 \pm 0.04	0.08 \pm 0.02
Thyroid	0.16 \pm 0.05	0.14 \pm 0.05	0.07 \pm 0.01	0.09 \pm 0.03	0.03 \pm 0.01
Intestine	1.70 \pm 0.18	2.28 \pm 0.71	1.95 \pm 0.76	4.10 \pm 2.29	0.59 \pm 0.64

Four animals were used at each time point

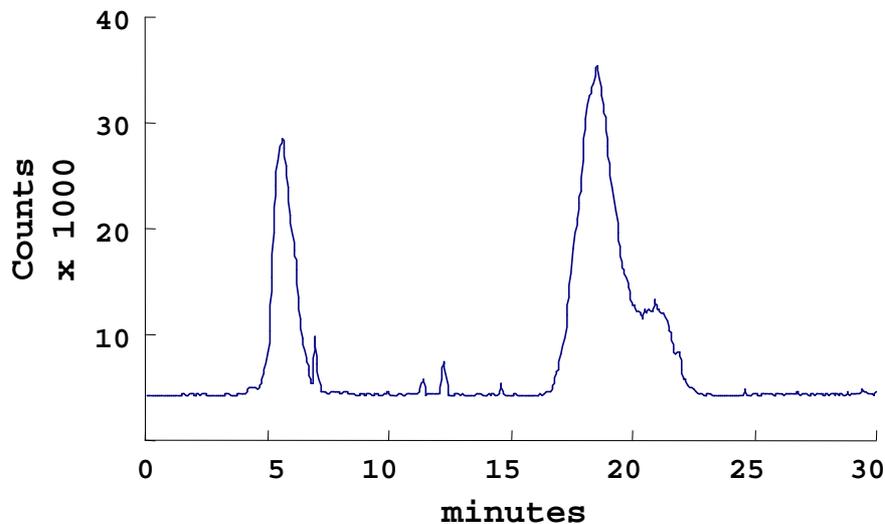


Fig 1. HPLC radiochromatogram of ^{188}Re -MAG3 incubated with 10mM PBS pH 7.4 for 14 hours at room temperature

참고문헌

1. A. Carter, J. Laird, L. Bailey, T. Hoopes, A. Farb, D. Fischell, et al. Effects of endovascular radiation from a β -particle-emitting stent in a porcine coronary restenosis model. *Circulation* 94: 2364-2368, 1996.
2. R. Waksman, K. Robinson, I. Crocker, M. Gravanis, G. Cipolla, S. King. Endovascular low-dose irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in swine. *Circulation* 91: 1533-1539, 1995
3. R. Dhawan, M. Foo, J. Bomanji, F. Sentna, P. Ell. Contrast Nephrotoxicity and the role of radionuclide renal scan. *J. Nucl. Med.* 37: 1828-1830, 1996
4. F. Gog, G. Visser, R. Klok, R. Schors, G. Snow, G. Dongen. Monoclonal antibodies labeled with rhenium-186 using the MAG3 chelate: relationship between the number of chelated groups and biodistribution characteristics. *J. Nucl. Med.* 37: 352-362, 1996
5. K. Lei, M. Rusckowski, F. Chang, T. Qu, G. Mardirossian, D. Hnatowich. Technetium-99m antibodies labeled with MAG3 and SHNH: an in vitro and animal in vivo comparison. *Nucl. Med. Biol.* 23: 917-922, 1996
6. L. Gano, L. Patricio, E. Marques, G. Cantinho, H. Pena, T. Martins, D. Hnatowich. Human polyclonal immunoglobulin labelled with technetium-99m via NHS-MAG3: a comparison of radiochemical behavior and biological efficacy with other labelling

methods. Nucl. Med. Biol. 25: 395-403, 1998

7. H. Vanbilloen, G. Bormans, M. Roo, A. Verbruggen. Complexes of Technetium-99m with tetrapeptides, a new class of ^{99m}Tc -labelled agents. Nucl. Med. Biol. 22: 325-338, 1995

8. L. Gianolli, F. Dosio, M. Matarrese, F. Colombo, C. Culter, d. Stepniak-Biniakiewicz. ^{99m}Tc -2GAM: a tracer for renal imaging. Nucl. Med. Biol. 23: 927-933, 1996