

광증감제를 이용한 암의 영상 및 광역학 치료

최용두 · 윤성길 · 채미진

1. 서론

광증감제를 사용하는 광역학 치료법(photodynamic therapy)은 기존의 표준 암치료법인 수술이나 방사선 요법, 약물요법의 부작용 및 암치료 이후의 후유증 문제를 해결할 수 있으면서도 환자의 생명 연장과 삶의 질을 향상시킬 수 있는 장점 때문에, 우리가 궁극적으로 나아가야 될 치료법 중의 한 가지로서 대단한 관심을 얻고 있다. 광역학 치료에 사용되는 광증감제가 1993년에 처음 암 치료를 위하여 사용이 공식 승인된 이후로, 미국, 유럽 및 일본 등 여러 선진국에서는 몇몇 암종과 조기암들에 대한 암치료에 사용해 오고 있으며, 새로이 개발된 광증감제들도 승인을 받기 위하여 현재 임상 시험 중에 있다.¹ 외국의 경우, 기초 연구 분야에 있어서도 활발한 활동이 이루어지고 있으며, 최근에 분자영상 기술을 이용한 암의 광학 영상이 핫 이슈가 됨에 따라서 광증감제에서 발생하는 형광신호를 이용한 암 진단 기술에서도 진전이 이루어지고 있다. 이에 반하여, 국내에서는 광역학 치료를 암환자에 시도하고 있는 병원의 숫자가 최근 들어서야 12개 정도로 되었고, 특히 화학 전공자의 연구 참여가 소수에 불과해 이 분

야에 대한 연구비 투자 및 연구 인력 확대가 절실한 실정이다. 따라서, 본 특집에서는 well being 시대를 맞이하여 생명연장과 삶의 질 향상이라는 두 마리 토끼를 동시에 잡을 수 있는 새로운 암 치료법 중 하나로 주목을 받고 있는 광역학 치료에 대해서 소개하고, 현재 이 치료법이 가지고 있는 한계점 및 예상되는 앞으로의 연구 방향을 화학자(chemist)의 관점에서 토론해보도록 하겠다.

2. 본론

2.1 광역학 치료의 장, 단점

광역학 치료에 사용되는 광증감제(photosensitizer)는 빛에 노출되지 않으면 높은 농도에서도 세포 독성을 거의 나타내지 않다가, 특정 파장의 빛에 의해서 여기(excitation) 될 때에만 반응성 산소종(일항 산소, 산소 라디칼, superoxide 및 peroxide)을 생성해 내면서 세포 독성을 나타낸다. 광증감제를 정맥 주사 후 일정 시간이 지나게 되면, 암 조직에 광증감제가 선택적으로 축적이 되게 되는데, 이때 암 조직을 중심으로 특정 파장의 빛을 쏘여주게 되면, 그 부분에 있는 암 세포만 죽게 되고 빛을 쏘여주지 않은 다른 정상 조직은 보존되게 된다. 이러한 이유로 광역학 치료는 기존의 표준 암치료 방법인 수술이나 항암제 치료 요법과 비교해서 다음과 같은 장, 단점을 갖게 된다.

(1) 항암제는 강한 독성효과 때문에 암세포뿐 아니라 정상세포에서 심각한 독성효과를 나타낸다. 그러나, 광증감제는 암에 선택적으로 축적되고 빛을 쏘여준 부위에서만 독성을 나타내므로 치료 후에도 머리카락 빠짐, 구토, 면역기능 저하 등을 포함한 부작용이 나타나지



최용두

1996 전남대학교 고분자공학과(학사)
1998 광주과학기술원 신소재공학과(석사)
2003 광주과학기술원 신소재공학과(박사)
2003 전남대학교병원 핵의학과(박사후 연구원)
2003~2006 하버드의대/메사추세츠 종합병원 분자영상 연구센터(박사후 연구원)
2007~현재 국립암센터 분자영상 치료연구과 선임연구원



윤성길

1999 강원대학교 화학공학과(학사)
2001 강원대학교 화학공학과(석사)
2007 한양대학교 의용생체공학과(박사)
2007 한국전자기술연구원(연구원)
2008~현재 국립암센터 분자영상 치료연구과 (박사후 연구원)



채미진

2000 선문대학교 화학과(학사)
2002 이화여자대학교 약학연구소 연구원
2005 이화여자대학교 약학과(생유기합성) (석사)
2006 이화여자대학교 약학연구소 연구원
2007~현재 국립암센터 연구원

Cancer Imaging and Photodynamic Therapy Using Photosensitizers

국립암센터, 분자영상 치료연구과 (Yongdoo Choi, Seoung Gil Yoon, and Mijin-Chea, Molecular Imaging and Therapy Branch, National Cancer Center (NCC), 111 Jungbalsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do 410-769, Korea)
e-mail: ydchoi@ncc.re.kr

않기 때문에 환자의 삶의 질을 향상시키는데 큰 장점이 있다. 또한 시술시 약간의 따끔거림은 느낄 수 있지만 고통이 수반되지 않는 것으로 알려져 있다.

(2) 부작용 때문에 반복 시술이 어려운 항암요법이나 수술과는 달리, 부작용이나 고통이 거의 없는 광역학 치료는 반복치료가 가능하여 암을 완치할 수도 있고, 또 완치가 불가능한 말기 전이암 환자의 경우에도 반복 치료를 통하여 최소한의 고통으로 생명을 연장시켜 줄 수 있을 뿐 아니라, 식도 및 기도 폐쇄 등을 완화시켜 고통을 줄여줌으로써 말기 암 환자가 살아있는 동안의 삶의 질을 향상시킨다.

(3) 수술이 불가능한 환자의 경우에 광역학 치료는 효과적이다. 예를 들어, 폐암, 담관암 등에서 수술을 할 수 없는 암환자나 체력이 허약하여 수술이나 항암제 치료를 행하기 힘든 노약자의 경우에도 시술이 가능하며, 수술을 거부하는 환자의 경우에도 수술을 대체하여 행해질 수 있다.

(4) 광역학 치료법은 암세포는 죽이지만 암 조직이 있던 부위의 콜라겐 조직 구조에는 손상을 가하지 않기 때문에, 시술 후 암세포가 제거된 콜라겐 조직으로 주변의 정상세포가 성장해와서 그곳을 메우게 되므로, 외관상으로도 원래의 형태를 회복하게 된다(특히, 피부암의 경우 미용상의 장점이 된다). 이러한 점과 정상세포에 독성을 나타내지 않아 정상세포의 기능을 보존하는 특성으로 인해서, 수술이나 항암치료를 받는 경우에 기능의 상실이 있는 기관(즉, 성대, 자궁, 항문)들에 대하여 광역학 치료를 시술하게 되면, 기관의 기능을 보존할 수 있고, 치료 후의 환자의 삶의 질이 크게 향상되게 된다. 그중 좋은 예로서, 자궁경부암이 발견된 결혼전 젊은 여성이나 아이를 더 갖기 원하는 기혼 여성의 경우에 있어서, 광역학 치료를 행하면 자궁의 기능이 보존되어 수술 후 건강한 아이를 출산한 예가 국내에서도 보고되었다(단국대학교 산부인과 경우, http://litepharm.co.kr/kor_index.htm에서 자료 참조).

(5) 부작용이 거의 없는 광역학 치료를 항암제 치료와 병행하면, 암환자의 항암제 복용량을 낮춤으로써 항암제의 부작용을 줄이면서도 암을 치유할 수 있다. 또한, 수술에 의하여 종양을 제거한 뒤 수술 부위를 중심으로 광역학 치료를 행하여 암의 재발률을 감소시키는 방법도 가능하다.

(6) 광역학 치료는 폐, 위, 식도, 자궁, 방광, 피부암 등 광섬유가 도달할 수 있는 모든 암에 적용될 수 있다. 그러나, 항암제의 전신투여 요법의 경우, 확인되지 않은 부위에 존재할 수 있는 암도 치료할 수 있는 것과는 달리, 광역학 치료는 국소 치료요법이기 때문에, 빛을 쏘여주지 않은 부위에 발견되지 못한 암이 존재하는 경우에는 치료가 되지 않는 위험성이 있다.

(7) 광역학 치료의 경우에는 빛을 조직에 쏘여줄 때에, 생체 내에 존재하는 헤모글로빈을 포함한 물질들이 빛을 흡수하기 때문에, 빛이 조직 깊은 곳까지 도달하는 효율이 낮고, 현재 개발된 2세대 광증감제를 사용하더라도 종양 표면으로부터 1 cm 보다 더 깊은 부위에 위치한 광증감제를 여기시키는 효율이 매우 낮아서 이곳에 위치한 암세포에는 손상을 줄 수가 없다. 이러한 이유로, 항암제 치료와는 달리 광역학 치료는 치료 대상이 될 수 있는 종양의 크기에 제약이 있고, 조기암의 치료에 더 효과적으로 사용되고 있다. 이러한 단점을 극복하기 위하여(생체내에서 빛의 흡수가 최소가 되는) 근적외선 영역에서 high molar extinction coefficient(ϵ)를 갖는 광증감제를 개발하고 있으며, 또한 광섬유를 종양 조직에 직접 삽입한 후 빛을 전달하는 방법도 시도되고 있다. 빛의 투과 깊이에 제한이 있다는 것은 다른 관점에서 볼 때 장점이 될 수도 있는데, 광역학 치료시에 암 조직 밑에 위치한 정상 조직에는 손상을 주지 않는 것이다.

(8) 광증감제를 임상에 적용하는데 있어서 주요 단점으로 지적되는 것이 피부 광민감성 반응(skin photosensitivity)이다. 소수성(hydrophobic) 광증감제는 광역학 치료 후에도 일부가 피부와 눈에 비

표 1. 승인을 받았거나 임상 시험 중에 있는 대표적 광증감제들¹

Sensitizer	Trade name	Potential indications	Activation wavelength
HPD(partially purified), porfimer sodium	Photofrin	Cervical, endobronchial, oesophageal, bladder, gastric cancer, brain tumors	630 nm
BPD-MA	Verteporfin	Basal-cell carcinoma	689 nm
m-THPC	Foscan	Head and neck tumors prostate and pancreatic tumors	652 nm
5-ALA	Levulan	Basal-cell carcinoma, head and neck, and gynaecological tumors Diagnosis of brain, head and neck, and Bladder tumors	635 nm 375~400 nm
5-ALA-methylester	Metvix	Basal-cell carcinoma	635 nm
5-ALA-benzylester	Benzvix	Gastrointestinal cancer	635 nm
5-ALA-hexylester	Hexvix	Diagnosis of bladder tumors	375~400 nm
SnET2	Purlytin	Cutaneous metastatic breast cancer, Basal-cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, Prostate cancer	664 nm
Boronated protoporphyrin	BOPP	Brain tumors	630 nm
HPPH	Photochlor	Basal-cell carcinoma	665 nm
Lutetium texaphyrin	Lutex	Cervical, prostate and brain tumors	732 nm
Phthalocyanine-4	Pc4	Cutaneous/subcutaneous lesions from diverse solid tumor origins	670 nm
Taporfin sodium	Talaporfin	Solid tumors from diverse origins	664 nm

5-ALA, 5-aminolevulinic acid; BPD-MA, benzoporphyrin derivative-monoacid ring A; HPD, haematoporphyrin derivative; HPPH, 2-(1-Hexyloxyethyl)-2-devinyl pyropheophorbide- α ; mTHPC, meta-tetrahydroxyphenylchlorin; SnET2, tin ethyl etiopurine.

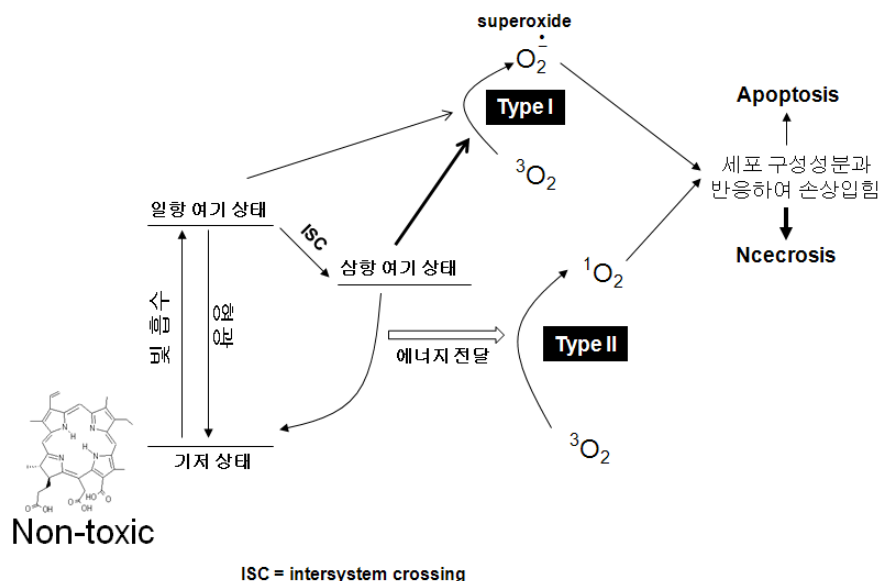


그림 1. Modified Jablonski 에너지 도식을 사용하여 나타난 광증감제의 세포 사멸 메커니즘.

특이적으로 축적되어 남아있게 되는데, 이렇게 피부 등에 잔존하는 광증감제가 태양광에 노출이 되면 활성화되어 반응성 산소종을 생성해내게 되고 피부와 눈에 손상을 일으킬 수 있으므로, 환자는 광역학 치료를 받은 후 한 달 정도는 실내에서 생활하도록 권고 받고 있다. 이러한 점이 환자의 생활에 불편을 야기하므로, 이것을 해결하기 위하여 잔존 광증감제의 체내 제거 시간이 2주 이하로 빠른 것을 개발하거나, 항체 등을 이용한 암 표적형 치료제제를 개발해오고 있고, 최근 2년 전부터는 일항 산소 생성 효율이 암 조직에서만 높아지는 새로운 개념의 광증감제가 개발이 되고 있다. 이것에 대해서는 뒤에서 자세히 언급하도록 하겠다.

표 1에 현재 암치료 및 진단을 위하여 공식적인 승인을 받았거나 임상 시험 중인 광증감제의 예를 보이고 있다.

2.2 광증감제 관련 광화학

2.2.1 광화학(Photochemistry)

그림 1은 광증감제가 특정 파장의 빛에 의해서 여기된 후에 세포 독성을 나타내는 메커니즘을 도식적으로 나타낸 것이다. 광증감제는 빛에 노출되지 않는 경우, 즉 기저 에너지 상태에 있을 때는 무독성이며, 특정파장의 빛에 노출이 되면 일항 에너지 상태로 여기(excitation)된다. 여기된 광증감제 중에서 일부는 형광의 형태로 에너지를 발산하면서 기저 에너지 상태로 돌아가고, 대부분은 intersystem crossing이란 과정을 통하여 삼항 에너지 상태로 옮겨가게 된다. 이때 광증감제는 Type I과 II의 두가지 다른 경로를 통하여 세포 독성을 나타내게 되는데, Type I의 경우는 빛에 의하여 여기된 광증감제와 주변 substrate 사이에 “전자 혹은 수소원자의 전달”이 일어나면서 라디칼 종을 생성해내고, 결국 세포내 구성 성분과 산화 반응을 통하여 세포 독성을 일으킨다. Type II의 경우는, 삼항 에너지 상태에 있는 광증감제가 주변 산소에 효과적으로 “에너지를 전달”하면서 반응성 산소인 일항 산소(singlet oxygen)를 생성해 내면서 세포 독성을 일으킨다. 일항 산소는 세포내 구성성분들(예를들어, 불포화 지방산, 콜레스테롤, 단백질, guanine 등)과 화학적으로 반응하여 손상을 줌으로써, 세포를 죽이게 된다. 손상의 정도에 따라 암세포는 apoptosis나 necrosis를 보이는데, 손상의

정도가 커질수록 apoptosis보다는 necrosis를 통하여 죽는 세포의 비율이 증가하게 된다. 광증감제는 Type II 메커니즘에 의해서 주변 산소에 에너지를 전달하고 자신은 기저상태로 돌아가서, 다시 여기될 수 있는 준비상태가 된다. 이러한 메커니즘을 통하여 광증감제는 빛을 쏘여 주는 동안에는 < 기저상태 → 여기 → 에너지 전달 → 기저상태로 복귀 > 를 반복하면서 계속적으로 일항 산소를 생성해 낼 수 있으며, 생성된 일항 산소가 광증감제와 화학적으로 반응하여 광증감제의 photobleaching이 일어난 후에야 일항 산소의 생성이 멈추게 된다. 보통은 type I과 type II 반응이 동시에 일어나며, 이 둘 간의 비율은 투여한 광증감제의 종류, 광증감제 주변의 산소 및 기질(substrate)의 농도, 기질과 광증감제간의 binding affinity 등에 의해서 결정된다고 알려져 있다.¹

생성된 반응성 산소 종들은 반응성이 높고 반감기가 짧기 때문에 손상을 입히고자 하는 부위와 광증감제간의 거리가 가까워야지만 효과적인 세포 독성 효과를 얻을 수 있다.² 예를 들어 생체에서 일항 산소의 반감기는 <0.04 μs이고, 따라서 이 시간동안 확산에 의해 일항 산소가 이동하여 기질과 반응을 일으킬 수 있는 거리는 <0.02 μm로서 암세포의 크기 (>10 μm)에 비하여 훨씬 짧기 때문에, 세포 밖 또는 세포내에서 광증감제의 존재 위치가 어느 곳이나에 따라서 세포 독성 효과의 차이가 나타난다. 일반적으로 mitochondria, nucleus, lysosome 등이 세포 손상 효과를 극대화시킬 수 있는 곳으로 알려져 있으며, 이곳에 광증감제가 충분한 농도로 축적되게 하기 위하여 cell penetrating peptides, nuclear localization signals 또는 receptor targeting ligands와의 conjugation을 통한 광증감제의 개질이 시도되었다.³⁻⁵ 이외에도, 빛의 파장, 단위 면적당 레이저의 파워(mW/cm²) 및 단위 면적당 가해진 총 에너지(J/cm²), 투여한 광증감제의 용량, 치료하고자 하는 부위에서의 산소의 농도, 광증감제 투여와 light exposure 사이의 시간 간격 등에 의해서 광역학 치료 효과가 좌우된다.

2.2.2 광증감제

광증감제는 크게 포피린을 기반(porphyrin-based)으로 한 것과 그 외의 것(non-porphyrin photosensitizers)으로 나눌 수 있는데, 임

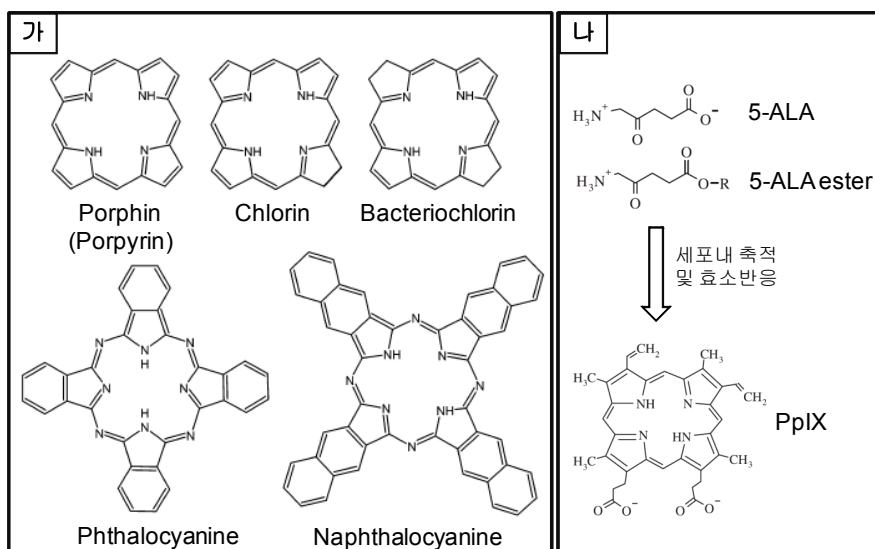


그림 2. (가) 포피린 기반 광증감제의 기본 뼈대 구조, (나) 5-aminolevulinic acid와 이로부터 합성되는 protoporphyrin IX (PpIX)의 구조.

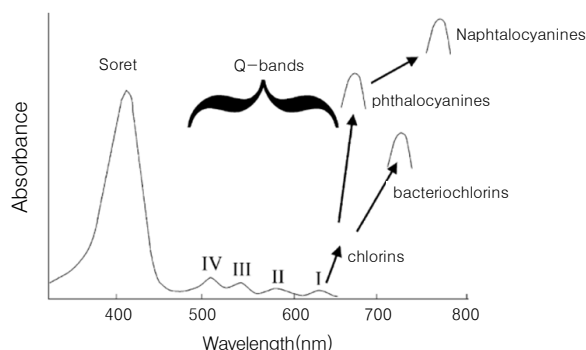


그림 3. 포피린 기반 광증감제들의 전형적인 UV/vis. 흡수 스펙트럼.⁷

상 사용이 허가된 광증감제의 거의 모두가 포피린을 기반으로 한 것이므로, 여기에서는 포피린 기반 광증감제에 대해서 다루도록 하겠다.

2.2.2.1 화학적으로 합성된 포피린 기반 광증감제

포피린은 4개의 methine bridge에 의해서 서로 연결된 tetra-pyrrole macrocycle을 기본으로 구성되어 있으며(그림 2(가)), 물에 대한 용해도, 근적외선 영역에서의 molar extinction coefficient, pKa, 안정성 등을(궁극적으로 이런 것들이 세포내 광증감제의 localization과 생체내 분포를 결정) 향상시키기 위하여 pyrrole rings의 주변에 치환기를 도입하고 있다.⁶

그림 3은 포피린 기반 광증감제들의 전형적인 UV/vis. 흡수 스펙트럼을 보여주고 있다. 약 400 nm에서 soret 혹은 B band라고 불리는 큰 밴드($\epsilon \sim 200,000$)와 500~700 nm 영역에서 Q-bands라 불리는 4개의 구별되는 밴드를 보이는데,^{7,8} 조직 깊은 곳에 있는 광증감제를 여기시키기 위해서는 600 nm 이상에서 나타나는 흡수 피크의 molar extinction coefficient(ϵ) 값이 중요하다.⁹ 1세대 광증감제의 경우에는 600 nm 이상에 보이는 흡수 피크의 extinction coefficient가 낮기 때문에, 600 nm 이상에서 광자 흡수 효율이 향상된 chlorins과 phthalocyanine 등의 2세대 광증감제들이 개발되어 왔다. 또한, 삼항 산소를 일항 산소로 여기시키는데 필요한 에너지가 0.96 eV(22 kcal/mol)이고, 850~900 nm 보다 짧은 파장의 빛을 사용하려면 산소를 여기시키는데 필수적인 광증감제의 삼항

에너지 상태를 이끌어 낼 수 있는 것으로 알려져 있기 때문에, 보다 깊은 곳에 위치한 광증감제를 여기시키면서도 높은 효율로 일항 산소를 생성해 내기 위해서는 600~900 nm의 파장 영역 내에서 높은 molar extinction coefficient를 갖는 광증감제가 바람직한 것으로 여겨지고 있다.⁷

광역학 치료를 위하여 좋은 광증감제로서 고려되는 특성을 요약하면 다음과 같다: 1) 빛에 노출되지 않을 때는 독성이 없을 것(low dark toxicity), 2) 빛의 조직 투과 효율 및 깊이가 최대가 되는 근적외선 파장 영역(600~900 nm)대에서 높은 광자 흡수 효율(즉, high molar extinction coefficient)을 보일 것, 3) 근적외선 영역 파장의 빛을 쏘여 줬을 때 일항 산소의 생성효율(singlet oxygen quantum yield, Φ_d)이 높을 것($\Phi_d \geq 0.5$), 4) 형광 생성 효율(fluorescence quantum yield, Φ_f)이 어느 정도 있을 것, 5) 병소 부위에 선택적으로 축적될 것, 6) 물에 대한 용해도.

2.2.2.2 내인성으로 합성되어지는 광증감제

5-Aminolevulinic acid(5-ALA)는 암의 광역학 치료 및 형광 진단에 사용되는 protoporphyrin IX(PpIX)의 전구체 물질로서 임상에서 좋은 결과를 보여 왔기 때문에 지난 20년 동안 커다란 관심의 대상이었다.

Heme 생합성 과정의 중간물질인 PpIX은 세포내 mitochondria에서 합성되는데(그림 4), 빛에 의해 여기시 세포 독성을 보이는 광증감제이며, 철이온의 결합으로 인해 형광특성 및 phototoxicity를 잃게 된다. 암세포의 경우에는 rate-limiting enzyme인 porphobilinogen deaminase가 증가되어 있을 뿐 아니라 PpIX를 heme으로 전환시켜주는 효소인 ferrochelatase가 정상세포에 비해서 감소되어 있는 것으로 알려져 있다.¹⁰

이러한 이유 때문에, 외부에서 고농도의 ALA를 투여하게 되면 정상세포보다는 암세포에서 효율적으로 PpIX의 생성이 촉진되고, 이후에 특정 파장의 빛을 쏘여주면 암세포를 선택적으로 죽일 수 있는 것으로 추정되고 있다. 5-ALA의 경우는 포피린 계열의 다른 광증감제와는 달리 5-ALA의 systemic administration에 의해서 생긴 PpIX가 24~48시간 이후에는 전부 제거됨으로 해서 장기간 피부 광

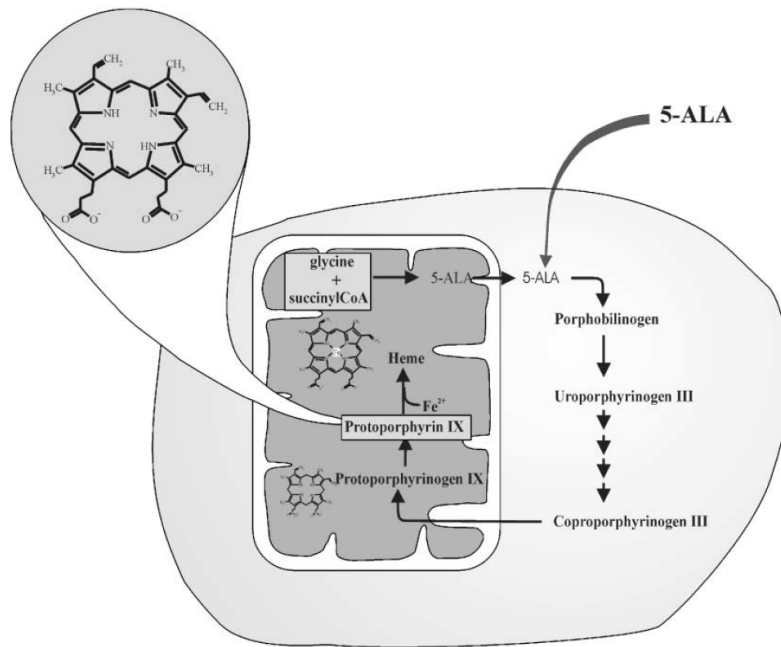


그림 4. 세포내에서 5-ALA로부터 Heme이 합성되는 과정을 보여주는 모식도.⁷ Protoporphyrin IX의 전구체 물질인 5-ALA는 glycine과 succinylCoA로부터 합성되거나, 세포 외부에서 투여해준 5-ALA로부터도 합성될 수 있다.

민감성의 위험이 적다는 큰 장점을 가지고 있다.^{10,11} ALA의 세포 또는 조직에로의 uptake를 향상시키기 위하여 여러 가지 esterified-ALA 유도체들이 합성이 되었으며, 이러한 유도체들은 지방 친화성이 있기 때문에 세포내 uptake, 투과 깊이 및 생체내 분포를 향상시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.

2.3 생물학적 측면에서 광역학 치료의 메카니즘

생물학적 측면에서 광역학 치료에 의해 암이 치료되는 기전은 직접적인 효과와 간접적인 효과로 나눌 수 있는데(그림 5), 직접적인 효과는 앞에서 언급된 것처럼 광증감제에 의해서 생성되는 일산화 산소가 세포를 직접 죽이는 메카니즘이다. 간접적인 효과는 조직 레벨에서 나타나는 것인데, 광역학 치료에 의해서 부수적으로 생기는 혈관 폐색과 면역반응 유발 효과에 의해서 암세포를 죽이는 것이다. 포피린 유도체는 정맥 투여 후 종양 혈관에도 축적이 되는 것으로 알려져 있고, 이때 빛을 쏘여주게 되면 종양 혈관의 손상 및 이로 인한 혈관 폐색이 생긴다. 광역학 치료시 혈관상피세포 손상에 의한 혈관 폐색은 종양세포의 hypoxia/anoxia와 종양괴사를 유도하고, 장기적 관점에서 암 치료에 기여하는 것으로 알려져 있다. 광역학 치료시 유도되는 염증성 면역반응 또한 시술부위에 잔존하는 종양세포를 죽이는데 효과적인 것으로 알려져 있다.

2.4 광증감제의 종양 축적 메카니즘과 암 진단에의 응용

포피린 기반 광증감제가 종양에 선택적으로 축적이 되는 메카니즘은 아직까지 명확하지는 않으며, 다음의 몇 가지 이유로 생각되어지고 있다: 정맥 투여된 광증감제가 혈액 내 존재하는 알부민이나 LDL (low density lipoprotein)과 binding을 함, 암세포와 종양 혈관 상피세포에 LDL receptor가 많이 발현됨, 종양 조직의 낮은 pH, lymphatic drainage 부재, leaky vasculature 등의 종양 조직의 특성에 의한 것으로 생각되고 있다.^{7,12} 보통 소수성 포피린 유도체일수록 LDL과 binding을 더 잘하고, 좀 더 친수성인 포피린 유도체일수록 LDL보다는 알부민과 더 잘 binding하는 것으로 알려져 있다. 광증감

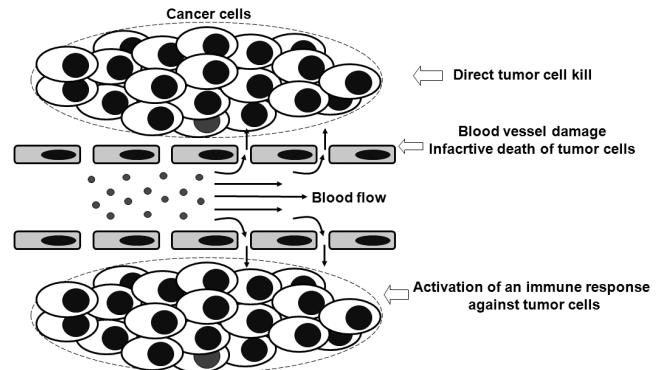


그림 5. 생물학적 측면에서 본 광역학 치료의 메카니즘.

제가 binding된 LDL은 LDL receptor가 과발현된 암세포나 종양혈관 상피세포에 직접 또는 receptor-mediated endocytosis에 의해서 uptake됨으로써, 이들 세포에서 광증감제의 농도가 높은 원인 중 한가지로 생각해 볼 수 있겠다.

포피린 유도체는 정맥 투여 후, 대개는 종양: 주변 정상조직의 광증감제 축적비율이 약 2-3 : 1의 비율을 보이는 것으로 보고되었다.⁷ 이러한 특성을 이용하여 포피린 유도체를 암 진단에 이용하려는 연구들이 진행되고 있지만, 정맥 투여된 포피린 유도체는 장기간 동안 피부와 눈에 광민감성 반응을 일으킬 수 있는 위험이 있기 때문에, 암 진단 목적으로서 임상 사용에는 아직 승인을 받지 못하고 있다. 반면에 5-ALA와 그 유도체는 국소 투여시 반감기가 짧고 종양: 정상조직 축적 비율이 약 10 : 1 정도로 높은 장점이 있어서 5-ALA hexylester(상품명 Hexvix)의 경우 방광암의 진단에 임상 승인이 되어 사용되고 있다.

광증감제를 항체나 folate 등에 conjugate시키거나, LDL 입자에 봉입시켜서 암의 진단에 응용하고자 하는 시도도 행해지고 있다.

2.5 Enzyme-Activatable Photosensitizing Agents의 개발과 이를 이용한 암의 진단 및 치료에의 응용

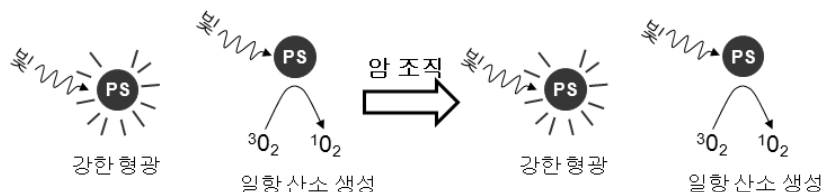
앞에서 언급된 것처럼 현재 임상에 사용 중인 나 있거나 임상 시험 중에 있는 광증감제는 거의 대부분이 포피린 기반 광증감제이다. 포피린 기반 광증감제의 경우에는 기본적으로 소수성인 뼈대 구조를 하고 있기 때문에, 정맥 투여 후 비특이적으로 피부 등에 축적이 될 수 있으며, 이렇게 축적되어 잔존하는 포피린 유도체는 피부 광민감성 반응을 일으키는 단점이 있었다. 이러한 단점을 극복하기 위하여 결가지에 친수성 그룹(카르복실기나 설폰닐기, 또는 친수성 아미노산)을 도입하여 친수성을 높이는 시도가 행해지고 있는데, 물에 대한 용해도가 향상되면 오줌을 통하여 제거되는 속도도 급격히 증가되므로 광증감제의 생체내 효율이 감소되는 단점이 있다. 이러한 단점을 극복하기 위한 또 다른 방법으로써 리포솜이나 고분자 나노입자, LDL 입자 등에 광증감제를 봉입하거나, 항체나 고분자에 광증감제를 결합시키는 방법 등이 시도되어 왔다(이것에 대한 내용은 너무 광범위하여 여기에서는 다루지 않겠다).

최근 들어서는 광증감제의 광화학 특성이 스위칭되는 새로운 개념의 광증감제, 즉 정상세포에서는 광증감제의 일항 산소 생성 효율이 억제되어 있다가 암 조직에서만 일항 산소 생성 효율이 높아지는 광증감제를 개발하고자 하는 노력들이 행해지고 있다. 광증감제의 일항 산소 생성 효율이 항상 활성화되어 있는 고분자-광증감제 결합체 또

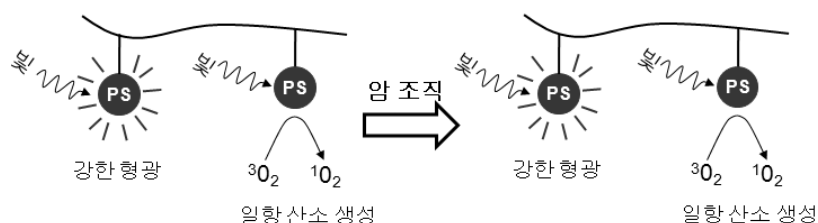
는 항체-광증감제 결합체와는 달리, 일항 산소 생성 능력이 암 조직에서만 활성화되는 이러한 광증감제 체제가 임상에 사용되면, 피부 광민감성 반응은 억제할 수 있으면서도 암세포는 효과적으로 죽일 수 있을 것으로 기대된다. **그림 6**은 이러한 개념을 도식적으로 보여주는 것으로서, 고분자-광증감제 결합체(**그림 6(나)**)는 포피린 유도체에 비해서 blood half-life가 길어지고 EPR 효과에 의해서 종양에 passive targeting되는 효과가 있긴 하지만, 일반 포피린 유도체나 고분자-포피린 유도체나 모두 정상세포에서도 형광 및 일항 산소 생성 능력이 활성화되어 있기 때문에, 여전히 피부 민감성 반응을 일으킬 위험성을 배제할 수 없다. Activatable 광증감제 체제(**그림 6(다)**)의 경우에는, 정상 조직에서는 형광과 일항 산소의 생성 능력이 억제되어 있다가, 암이 존재하는 부위에 갔을 때만 형광 및 일항 산소가 생성되는 것이며, 이러한 특성을 이용하면 형광 영상을 통하여 작은 암도 초기에 진단할 수 있고, 또한 정상 조직에서의 비특이적 세포 손상을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

그림 6(다)의 개념과 관련하여 몇 가지 형태의 디자인이 제안되었는데,¹³⁻¹⁵ 동물실험에서 이러한 개념이 증명된 논문 2편을 소개하도록 하겠다. 두 논문에서는 모두 에너지 전달(resonance energy transfer, RET) 현상을 응용하였는데, Choi 등이 2006년에 Cancer research에 발표한 논문에서는, 동일한 광증감제 간에 에너지 전달 현상인 self-quenching(혹은 auto-quenching)을 사용하였으며,

가. 포피린 유도체



나. 고분자-포피린 유도체 결합체



다. Activatable 고분자-포피린 유도체 결합체

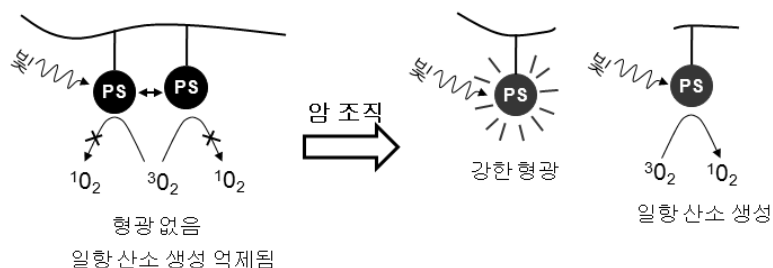


그림 6. 정상 및 암 조직에서 형광 및 일항 산소 생성 효율을 보여주는 모식도. 포피린 유도체와 고분자-포피린 결합체는 정상조직과 암 조직에서 모두 형광 및 일항 산소 생성 능력이 활성화되어 있다. Activatable 광증감제 체제의 경우에는 정상 조직에서는 형광 및 일항 산소 생성 효율이 억제되어 있다가, 암에 갔을 때만 강한 형광이 나오고 일항 산소 생성 능력이 활성화 된다(PS: photosensitizer).

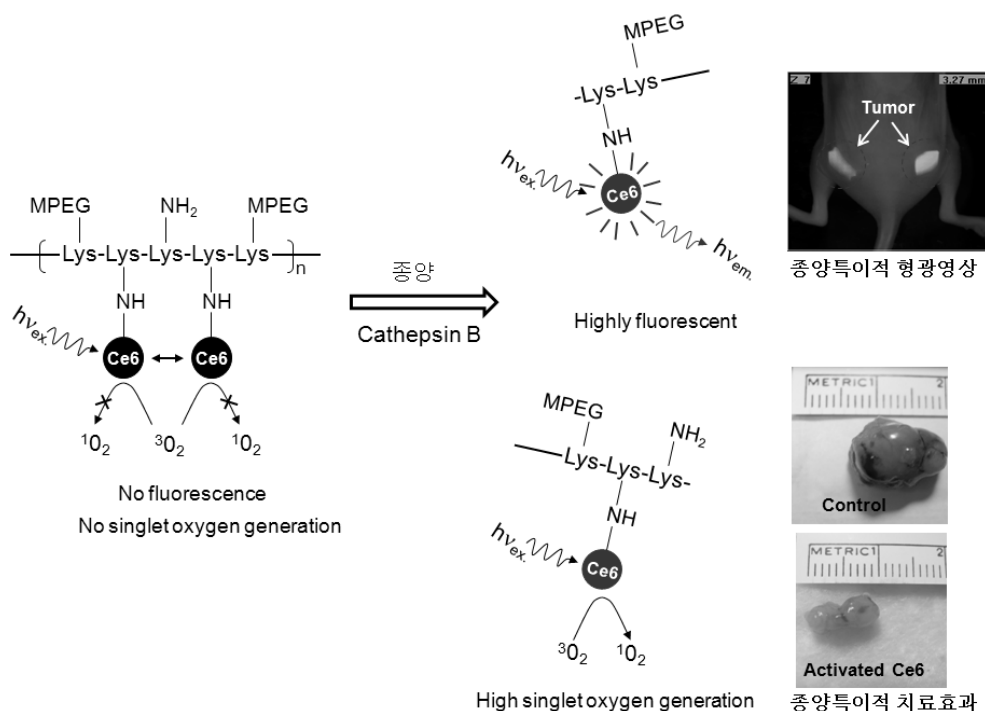


그림 7. 광증감제인 Ce6 간의 에너지 공명 현상을 인위적으로 유발시켜, Ce6로부터 형광 및 일항 산소 생성 효율을 억제하였다(왼쪽그림), 종양에서 과발현되는 cathepsin B에 의해서 poly-L-lysine이 분해되면서 에너지 공명 현상이 사라지고 형광 및 일항 산소 생성이 암조직에서 다시 활성화되는 모식도.

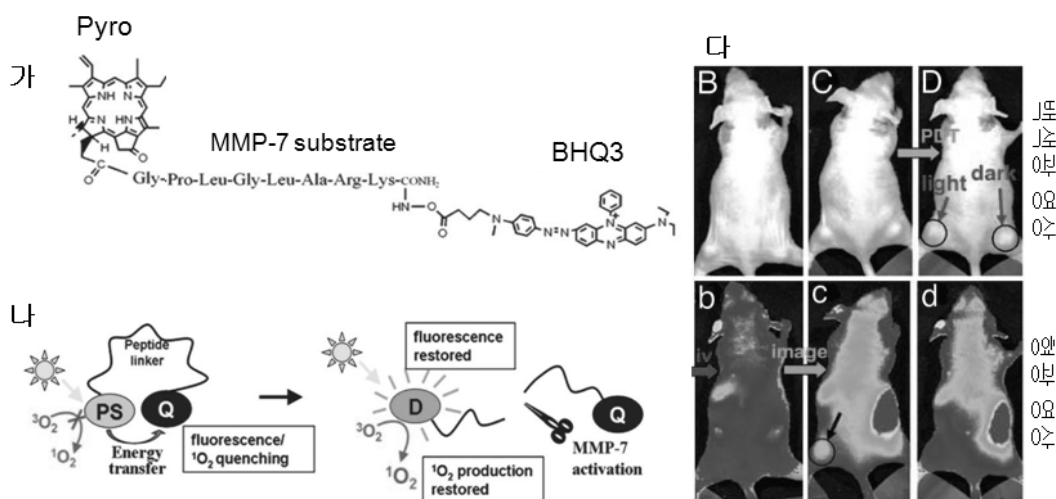


그림 8. (가) 광증감제-BHQ3 결합체의 화학 구조식, (나) 광증감제의 형광 및 일항 산소 생성 효율이 MMP-7에 의해서 활성화되는 메카니즘, (다) Pyro에서 발생되는 형광 영상을 Cy5.5 필터를 사용하여 얻은 것 ($\lambda_{ex}=615-665$ nm, $\lambda_{em}=695-770$ nm).

Zheng 등이 2007년에 PNAS에 발표한 논문에서는 광증감제와 black hole quencher(BHQ3) 간의 에너지 전달 현상을 이용하였다.^{14,15} 그림 1의 에너지 모식도에서 설명한 것처럼, 광증감제가 세포 독성을 보이기 위해서는 먼저 특정 파장의 빛에 의해서 일항 에너지 상태로 여기된 후에 삼항 에너지 상태로 이동하여 가야 한다. 따라서, 광증감제가 일항 산소를 생성하는 것을 억제하기 위해서는 광증감제가 빛을 흡수하는 능력을 떨어뜨리든지, 광증감제가 빛을 흡수하였다 하더라도 일항 에너지 상태로 여기되지 못하도록 하든지, 일항 에너지 상태에 있을 때 에너지를 빼앗아서 기저 상태로 돌아가게 하는 등의 방법을 사용할 수 있다. Choi 등은 광증감제인 chlorin₆(Ce6)를

poly-L-lysine 한 분자당 15개씩 결합시킴으로써 광증감제간의 aggregation 및 RET가 효과적으로 일어나도록 하였다(그림 7). 그 결과 Ce6가 형광 및 일항 산소를 생성하는 효율을 원래의 13% 수준으로 억제할 수 있었고, 종양 관련 단백질에 효소인 cathepsin B를 첨가한 후에는 형광 및 일항 산소 생성 효율이 79%까지 회복되었다. 광증감제가 결합되어 있는 poly-L-lysine backbone은 cathepsin B에 의해서 선택적으로 분해될 수 있으며, 이때 광증감제간의 거리가 멀어지게 되고 RET가 더 이상 일어나지 않게 됨에 따라서, 형광 및 일항 산소 생성 효율이 암 조직에서 다시 증가하게 됨을 확인하였다. Zheng 등은 광증감제인 pyropheophorbide-a(Pyro)가 빛에 의

해 여기된 후 일항 에너지 상태가 되었을 때, 광증감제로부터 효과적으로 에너지를 빼앗기 위해서 black hole quencher(BHQ3)를 사용하였으며, 둘 사이를 짧은 펩타이드로 연결함으로써 광증감제에서 BHQ3로의 에너지 전달이 효과적으로 일어나도록 유도하였다(그림 8(가)). 둘 사이를 연결하고 있는 펩타이드는 matrix metalloproteinase-7(MMP-7)에 의해서 특이적으로 분해될 수 있는 아미노산 서열을 가지고 있다. 이 디자인에서도 역시 정상 조직에서는 광증감제가 빛에 의해서 여기되더라도 형광 및 일항 산소를 생성해 내지 못하다가, MMP-7을 과발현하고 있는 암 조직에 광증감제 conjugate가 갔을 때만 그림 8(나)에서 보여지는 것처럼 형광 및 일항 산소를 효율적으로 생성해 내도록 하였다. 이 디자인에서는 polylysine-Ce6 conjugate의 경우와 비교해서 화학구조 및 분자량이 명확하다는 장점이 있는 반면, 직접적인 항암 효과와 관계가 없는 BHQ3와 같은 energy quencher가 광증감제와 동일한 양만큼 투여된다는 단점이 있다.

이 두 가지 경우에 사용된 cathepsin B나 MMP-7은 암 조직의 성장, 신생혈관 생성, 암의 전이 등에 있어서 중요한 역할을 수행하고 있는 것으로 알려져 있을 뿐 아니라, 이것을 이용하면 dysplasia 단계에 있는 precancerous lesion에서도 효과적인 표적으로 사용될 수 있는 것으로 알려져 있으므로, cathepsin과 MMP에 의해서 형광 및 일항 산소 발생 효율이 활성화될 수 있는 위의 두 가지 디자인은 조기 암을 포함한 암의 진단 및 치료를 위한 획기적인 기술로 생각되고 있다.^{16,17}

광증감제로부터 생성되는 형광 및 일항 산소의 생성 효율을 인위적으로 turn on/off 시킬 수 있다는 것이 증명됨에 따라서, 앞으로는 스위칭 기술을 나타내기 위하여 stimuli sensitive materials를 이용한 많은 종류의 광증감제 제제가 개발될 것으로 예상된다. 앞에서 언급된 암과 관련된 단백질 분해 효소를 스위치로 사용하는 제제에 있어서도 형광 및 일항 산소 생성의 억제/활성화 비율을 더 크게 만들고자 하는 노력들이 행해질 것이다. 이러한 연구들이 보다 많은 연구자들에 의해서 활성화되기 위해서는, 광증감제를 고분자 등과 conjugation하는데 필요한 -COOH, -NH₂, -SH기를 갖고 있는 다양한 종류의 광증감제가 앞으로 상업화되어서 연구자들이 손쉽게 구할 수 있도록 할 필요성이 있다. 스위칭 기술이 도입된 여러 가지 제제를 개발하는데 있어서 화학자들이 고려해야 될 사항들이 있는데, 개발될 제제를 궁극적으로 임상에 적용하기 위해서는 사용하는 고분자나 나노 입자가 생체적합성을 갖고 있는 것을 사용해야 하며, 고분자나 나노 입자 제제의 질량 중에서 광증감제 외의 물질들이 차지하는 비율이 너무 높지 않아야 하고, 고분자 또는 광증감제의 결합체가 사용될 투여량에서 나타날 수 있는 독성 효과에 대한 사전 고찰을 하여 광증감제와 함께 사용될 물질을 선정해야 한다.

3. 결론

현재로서는 수술이나 항암요법이 암의 표준 치료방법으로서 임상 의들이 최우선으로 고려하는 시술방법이지만, 고령화 사회로의 진입과 삶의 질을 우선적으로 고려하는 추세에 맞추어서 광역학 치료법은 수술과 항암요법을 점진적으로 대체하게 될 것으로 예상된다. 특히, 최근들어 본격적으로 연구가 시작된 분자영상 기술이 발전하여 실제 임상에 적용이 되기 시작하게 되는 시점이 오면 조기암의 진단 및 치료가 더욱 중요해질 것이며, 광역학 치료법도 더욱 광범위하게 임상

에 적용이 될 것으로 보인다. 광역학 치료법이 더 많은 병원에서 행하여지기 위해서는, 광학장비의 발전도 중요하다. 레이저와 광섬유 제조 기술이 발전함에 따라서, 광역학 치료에 사용되는 레이저 장비의 가격이 많이 낮아지긴 했지만, 보통은 레이저 하나에 한 가지 파장만 사용할 수 있기 때문에, 더 나은 효율의 광증감제가 임상 사용에 승인을 받더라도 이를 사용하여 환자를 치료하기 위해서는 레이저를 추가로 구입하는 부담이 있다. 따라서, 높은 파워를 가지고 있으면서도, 파장의 선택이 자유롭고, 동시에 가격이 저렴한 레이저 장비의 개발이 동시에 이루어져야, 보다 많은 환자들이 광역학 치료의 혜택을 받을 수 있을 것이다. 이러한 점에서 볼 때, 현재 광역학 치료법이 가지고 있는 한계를 극복하기 위하여 화학, 분자생물학, 임상의, 물리학, 전기 등 다양한 분야에 종사하고 있는 전문 인력들의 상호 협력 및 기술 융합이 필요하며, 다양한 분야의 지식을 융합하여 응용할 수 있는 능력을 갖춘 후진 연구자의 양성이 절실히 필요하다고 본다.

감사의 글: 본 특집 중 본 연구자에 의해서 수행되고 있는 광역학 치료 연구는 2008년도 국립암센터 기관과유연구사업(NCC-0710680)의 지원으로 연구되어 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. D. E. Dolmans, D. Fukumura, and R. K. Jain, *Nat. Rev. Cancer*, **3**, 380 (2003).
2. J. Moan and K. Berg, *Photochem. Photobiol.*, **53**, 549 (1991).
3. Y. Choi, J. R. McCarthy, R. Weissleder, and C.-H. Tung, *Chem. Med. Chem.*, **1**, 458 (2006).
4. W. M. Sharman, J. E. van Lier, and C. M. Allen, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **56**, 53 (2004).
5. T. V. Akhlynina, D. A. Jans, A. A. Rosenkranz, N. V. Statsyuk, I. Y. Balashova, G. Toth, I. Pavo, A. B. Rubin, and A. S. Sobolev, *J. Biol. Chem.*, **272**, 20328 (1997).
6. I. J. MacDonald and T. J. Dougherty, *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **5**, 105 (2001).
7. K. Berg, P. K. Selbo, A. Weyergang, A. Dietze, L. Prasnickaite, A. Bonsted, B. Ø. Engesaeter, E. Angellpetersen, T. Warloe, N. Frandsen, and A. Høgset, "Porphyrin-related photosensitizers for cancer imaging and therapeutic applications", *J. Microscopy*, Pt 2, Vol. 218, pp. 133-47 (2005).
8. R. Bonnett, *Chemical Aspects of Photodynamic Therapy*, Gordon and Breach Science Publishers, 2000.
9. R. Weissleder and V. Ntziachristos, *Nature Med.*, **9**, 123 (2003).
10. R. F. V. Lopez, N. Lange, R. Guy, and M. V. L. B. Bentley, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **56**, 77 (2004).
11. J. Kennedy, R. Pottier, and G. Pross, *J. Photochem. Photobiol. B*, **6**, 143 (1990).
12. D. Kessel, *Cancer Lett.*, **33**, 183 (1986).
13. S. O. McDonnell, M. J. Hall, L. T. Allen, A. Byrne, W. M. Gallagher, and D. F. O'Shea, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 16306 (2005).
14. Y. Choi, R. Weissleder, and C.-H. Tung, *Cancer Res.*, **66**, 7225 (2006).
15. G. Zheng, J. Chen, K. Stefflova, M. Jarvi, H. Li, and B. C. Wilson, *Proc., Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **104**, 8989 (2007).
16. Y. A. DeClerck, A. M. Mercurio, and M. S. Stack, *et al.*, *Am. J. Pathol.*, **164**, 1131 (2004).
17. J. E. Koblinski, M. Ahram, and B. F. Sloane, *Clin. Chim. Acta.*, **291**, 113 (2000).