

감응성 자기공명영상 조영제

Responsive Magnetic Resonance Imaging (MRI) Contrast Agents

유동원 | Dongwon Yoo

School of Chemical and Biological Engineering, Seoul National University,
1, Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 08826, Korea
E-mail: dwyoo@snu.ac.kr

1. 서론

바이오 메디컬 이미징 기술은 질병을 진단하고 적절한 치료를 할 수 있는 가이드 라인을 제시한다. 또한 치료 후 예후를 관찰하는데 많은 정보를 제공할 수 있다.¹ 이러한 이미징 기술에는 많은 모달리티들이 사용되는데 대표적으로 광(optical), X선(x-ray), 초음파(ultrasound), 자기공명(magnetic resonance), 양전자방출(positron emission) 등이 있다. 이들은 각자만의 뚜렷한 장단점을 가지고 있기에 특정 질병이나 목적에 따라 효과적인 방법을 선택해 사용하게 된다(표 1). 예를 들면, 림프관에 의해 처음 발견된 X-선은 자외선보다 짧은 파장으로 심장, 폐, 기관지, 혈관, 척추 등의 뼈를 촬영할 수 있으며, mammography에도 응용된다.² 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT)은 선택한 단면의 모든 모습을 보여주기 때문에 X-선으로는 알아내기 힘든 여러 정보를 정확하게 판단할 수 있다.³ 초음파는 가청 주파수 보다 높은 frequency를 갖으며 실시간 진단이 가능하여 태아의 성장상태나 신체내부의 암 등의 발견에 유용하다.⁴ 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)은 X-선이나 초음파가 아닌 강력한 자기장을 이용하여 신체 내부를 영상화하는 방법으로 X-선을 사용하지 않는 이점과 고해상도 이미징이 가능하다는 장점이 있어 암을 포함한 다양한 진단에 활용된다.⁵ 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)은 외부에서 신호를 보내지 않고 신체 내부를 볼 수 있는 독특한 특성을 가지고 있고 해부학적 정보보다 생화학적 변화를 영상화할 수 있는 장점이 있다. 많은 질병이 해부학적 변화 전에 생화학적 변화가 일어나므로 각종 질병의 조기진단에 유용하다.⁶ 예를 들면, 암 이외에도 간질환,

표 1. 이미징 모달리티들의 장·단점 요약

모달리티	광	초음파	자기공명	양전자 방출	컴퓨터 단층촬영	X-선
장점	- 고속 대량 스크리닝 - 높은 감도	- 임상적용 - 높은 시간 및 공간 분해능 - 낮은 가격	- 임상적용 - 높은 해상도 - 연조직 대비효과	- 임상적용 - 높은 감도 - 침투 깊이	- 임상적용 - 높은 공간 분해능 (뼈, 폐)	- 임상적용 - 빠른 이미징 - 낮은 가격
단점	- 제한적 임상적용 - 침투 깊이 낮음	- 이미징 타겟 제한 - 낮은 해상도	- 높은 가격 - 이미징 시간 - 낮은 감도	- 높은 가격 - 방사성 물질사용	- 타겟형 이미징 불가 - 방사선 - 낮은 연조직 대비효과	- 방사선 - 조직정보 제공 부족

Author



유동원

1998 서울대학교 공업화학과 (학사)
2000 서울대학교 공업화학과 (석사)
2004 서울대학교 응용화학부 (박사)
2005-2010 University of California, Los Angeles (박사후 연구원)
2016-2018 연세대학교 Yonsei-IBS 과학원 조교수
2018-현재 서울대학교 화학생물공학부 조교수

뇌 질환(예, 알츠하이머, 파킨슨씨병)이나 일부 심혈관 진단에 응용된다. 이렇듯 각각의 방법이 차별적인 장점이 있지만 외과적인 방법을 사용하지 않고 인체 내부의 유용한 생체 정보들을 비침습적인 방법으로 우리에게 제공해 줄 수 있다는 점에서 그 공통점을 찾을 수 있다. 최근에는 멀티모달리티를 사용하는 PET/CT, PET/MRI 등의 발전으로 질병의 해부학적 변화 뿐만 아니라 동시에 생화학적 변화도 같이 영상화할 수 있게 되어 보다 정확한 질병의 진단이 가능하게 되었다.⁷ 이중 자기공명영상, 즉 MRI는 투과 깊이에 제한이 없고 방사선 사용없이 신체 모든 조직의 영상을 3차원으로 얻을 수 있을 뿐만 아니라 그 해상도가 높아 의학적으로 활용도가 매우 높다. 가장 일반적인 자기공명영상은 물(H₂O)분자의 양성자로부터 얻어지지만 다른 다양한 MRI 활성을 지닌 ¹⁹F, ¹³C, ¹²⁹Xe 등도 사용이 가능하다.⁸⁻¹⁰

또한 화학교환포화전이(chemical exchange saturation transfer, CEST)라는 현상을 이용하여 양성자 교환이 가능한 생체 내 분자들(예, -NH₂, -CONH-, -OH, -SH 등) 자체를 직접 영상화할 수 있어 자기공명영상의 새로운 지평을 열고 있다.¹¹ 예를 들면, 악성 종양은 특정 펩타이드를 생성하는 것으로 알려져 있어 CEST를 이용하면 그 펩타이드를 영상화할 수 있어 악성도를 구분하는 데 사용될 수 있다. 이렇듯 자기공명영상은 그 진단적 가치가 매우 커서 다양한 기법들이 개발되고 있다. 지면상 이러한 모든 자기공명영상 기술을 소개하기는 어렵고 여기에서는 가장 일반적이면서 실제 임상 적용되고 있는 물분자의 양성자로부터 얻어지는 T₁ 자기공명영상에 대해서만 다루기로 하겠다.

2. 본론

2.1 MRI의 원리

먼저 MRI를 간단히 설명하면 생체 내에 있는 수소원자를 이용하는 이미징 방법이다. 생체의 대부분은 물(H₂O)이기 때문에 많은 수소원자들이 존재한다. 수소원자 안에는 (+)전하를 갖는 양성자(proton)가 축을 중심으로 돌고 있다. 즉, 하나의 작은 자석으로 볼 수 있고 축의 방향은 고정되어 있지 않아 임의의 방향으로 자전한다. 이때 외부에서 강한 자기장(B₀)을 걸어주면 임의의 방향으로 있던 자전축이 정렬을 하게 되는데 외부 자기장과 같은 방향으로 정렬된 낮은 에너지 상태가 반대 방향으로 정렬된 높은 에너지 상태보다 많게 된다. 이렇게 양성자의 자전축이 평행한 상태에서 외부에서 RF파(radio frequency wave)를 가하게 되면, 낮은 에너지의 양성자들은 이 에너지를 흡수하여 자전축이 뒤집어 지면서 높은 에너지 상태로 여기(excitation)되게 된다. 이러한 RF파 주파수를 라모 주파수(Larmor frequency, ω)라고 한다. 외부 자기장과 라모 주파수 사이에는 다음과 같은 선형관

계가 존재한다.¹²

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

(γ , 자기회전비(gyromagnetic ratio))

RF파 주사를 멈추면 높은 에너지 상태의 양성자가 흡수했던 에너지를 다시 방출하며 원래의 배열로 돌아가는 이완(relaxation)현상이 일어난다. 이완 현상에는 두개의 다른 메커니즘이 관여하는데 스핀-격자(spin-lattice) 이완이라고 하는 T₁과 스핀-스핀(spin-spin) 이완이라고 하는 T₂가 그것이다.^{13,14} 이러한relaxing magnetic moment의 움직임이 전류로 바뀌고 이를 영상화하게 된다. 몸의 조직마다 물의 함량이 다르기 때문에 해부학적 정보를 얻을 수 있을 뿐 아니라 조직 밀도나 수분 함량의 미세한 차이도 인지할 수 있어 암과 같은 비정상 조직들은 주변 정상조직과 확연한 차이를 보이게 된다.

2.2 MRI 조영제

그러나 자기공명영상은 nuclear Zeeman splitting에 기인한 낮은 감도로 인해 신호 감도를 높이기 위해 조영제(contrast agent)를 사용하는 경우가 많다.¹⁵ 실제 임상에서 실행되는 모든 MRI scan의 절반정도에 조영제가 사용된다. 이러한 조영제들은 주변 물분자의 이완시간을 줄임으로써 신호감도를 높이게 되는데 T₁을 줄이는 조영제는 영상화시 밝은 이미지(bright contrast)를 T₂를 줄이는 조영제는 어두운 이미지(dark contrast)를 제공하게 된다. 임상에서는 밝은 이미지의 T₁ 조영제를 선호하게 되는데 이는 높은 공간분해능과 함께 T₂ 조영제와 달리 조직에 존재하는 signal draining source들에 의해 오 판독될 가능성이 적다는데 있다.¹⁶ 상자성(paramagnetic) 금속 이온들(예, Mn²⁺, Mn³⁺, Fe³⁺, Gd³⁺)은 T₁ 조영제로 사용될 수 있으며,¹⁷ 가장 대표적인 T₁ 조영제로 사용되는 물질은 7개의 비공유 전자를 가지고 있는 가돌리늄

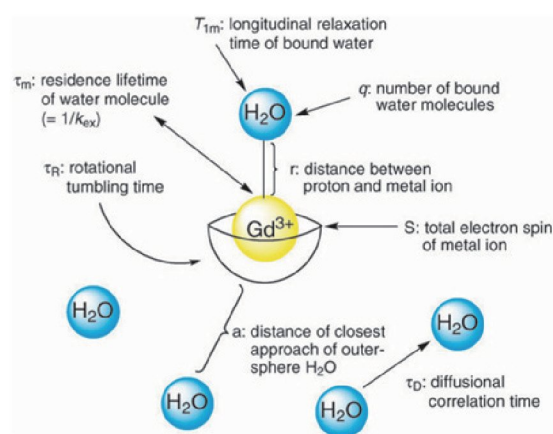


그림 1. 조영효과에 영향을 주는 변수들.

(Gd³⁺)이다. Free Gd³⁺는 독성이 매우 심하여 킬레이트 형태로 사용하며, 대표적인 예로는 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid(DOTA)가 있다.¹⁸ 현재 실제 임상에서 사용되는 조영제의 대부분은 이러한 가돌리늄 킬레이트들이며 예를 들면, gadopentetate dimeglumine(Magnevist), gadoterate meglumine(Dotarem), gadoteridol(ProHance) and gadodiamide(Omniscan)등이 있다.

조영효과는 이완 속도(relaxation rate, r_i)로 나타내며 아래와 같은 식으로 정의된다.¹⁹

$$\frac{1}{T_i} = \left(\frac{1}{T_i} \right)_0 + r_i[CA]$$

$1/T_i$ 는 조영제 용액의 이완시간의 역수이며, $(1/T_i)_0$ 는 조영제가 없는 용액의 이완시간의 역수, 그리고 $[CA]$ 는 조영제의 mM 농도이다. 즉, 이완시간이 짧아 질수록 이완속도는 빨라지고 조영효과는 증가하게 된다. 이러한 조영효과는 조영제의 여러가지 변수들에 의해 영향을 받으며 그 변수 들에는 상자성 금속 이온에 배위되어 있는 물분자의 수(the number of inner-sphere water molecule, q), 회전 텀블링 시간(the rotational tumbling rate, τ_R), 배위된 물분자의 머무름 시간(the residence lifetime of inner-sphere water molecules, τ_m) 등이 있다(그림 1).²⁰ 배위된 물분자의 수(q)가 많을수록 조영효과는 커지며, 회전 텀블링 시간(τ_R)도 200 MHz보다 작은 자기장 하에서는 길어질수록 조영효과는 증가된다. 배위된 물의 머무름 시간(τ_m)의 경우 너무 짧으면 상자성 가돌리늄 이온과의 상호작용이 작아 스핀-격자 이완효과가 미미해 질 수 있어 조영효과가 떨어진다. 물론 그 머무름 시간이 너무 길어도 안되며 배위된 물분자의 T_1 보다는 짧아야 한다. 이렇게, 배위된 물분자가 조영효과에 가장 큰 영향을 주지만 배위되어 있지 않은 주변의 물분자들(outer-sphere water molecules)도 조영효과에 영향을 준다. 그림 1의 a, τ_D 등이 이에 해당된다. 본 총설에서는 조영효과에 매우 큰 영향을 주는 inner-sphere water에 해당하는 q , τ_R , τ_m 을 조절하여 감응성 T_1 MRI 조영제를 만드는 연구들에 대해 소개하도록 하겠다.

2.3 감응성 MRI 조영제 디자인

생명체 내에서 일어나고 있는 주변 환경(microenvironment)의 변화를 알 수 있다면 우리는 정상조직과 질병조직을 구분할 수 있는 많은 정보들을 얻을 수 있게 된다. 조영효과에 영향을 줄 수 있는 변수들을 조절하여 조영제를 디자인하면 생물학적으로 중요한 의미가 있는 외부환경(예, pH, 온도, 질병연관 효소, 산소 농도 등)에 따라 조영효과가 변하는 센서, 즉 감응성 조영제의 개발이 가능하다. 예를 들면, 배위된 물분자 수(q)를 조절하는 방법으로 처음엔 배위된 물분자가 없

다가 외부 환경(예, 금속 이온, 효소 등)이 달라지면 물분자가 상자성 금속 이온에 배위할 수 있게 되어 조영효과가 나타나게 하는 접근법이라든지, 외부환경에 따라 조영제의 크기가 커져서 회전 텀블링 시간(τ_R)이 길어지며 조영효과가 증가되는 접근법이 대표적인 예들이다. 외부 벌크 물의 접근성을 제한하여 물분자 머무름 시간(τ_m)을 조절하는 방법도 개발되었다. 또한 최근에는 이와는 달리 조영제 상자성 금속 이온의 고유 성질인 전자 이완 시간(electron relaxation time of paramagnetic metal ion)을 조절하여 감응성 조영제를 개발한 연구도 발표되었다.

앞의 서론에서도 언급하였지만 자기공명영상의 경우 다른 모달리티(예, 광이나 양전자 방출)에 비해 그 감도가 상대적으로 약하므로 조영효과 변화율이 매우 중요하다. 물론 이상적으로 그 변화정도가 크면 클수록 바람직하겠으나 보정을 한다고 가정했을 때 최소 10%의 조영효과 변화가 생기면 임상에서 사용되는 자기장 조건하에서 그 변화를 감지할 수 있다. 따라서 10%의 변화가 감응형 MRI조영제로서의 최소 필요조건이라고 할 수 있겠다. 이제 다음 절부터 각각의 대표적인 예들을 전통적인 저분자 조영제로부터 최근 나노기술을 이용한 연구까지 소개하도록 하겠다.

2.3.1 q 조절

가장 먼저 연구된 방법은 가장 직접적인 디자인이라고 할 수 있는 배위된 물분자의 수를 조절하는 접근법으로 Meade 그룹에서 1990년대 말 처음으로 개척한 개념이다(그림 2). 그림에서 보듯이 물의 접근을 막고 있는 붉은색 galactopyranose group이 유전자 발현을 모니터링하는 중요한 리포터 마커인 β -galactosidase와 반응하여 비가역적으로 제거됨으로써 물의 배위가 가능해져 강한 조영효과를 내게 된다.²¹

이러한 기본적인 개념을 기반으로 수많은 감응성 저분자 MRI 조영제가 개발되었다. 예를 들면, 생물학적으로 중요한 금속 이온들(예, Ca²⁺, K⁺, Mg²⁺, Zn²⁺, Cu²⁺ 등) 및 산화환원 상태들(예, NADH, NAD⁺)을 센싱할 수 있는 조영제들이 있으며 그림 3에 그 대표적인 분자 구조들을 나타내었다.²²⁻²⁶

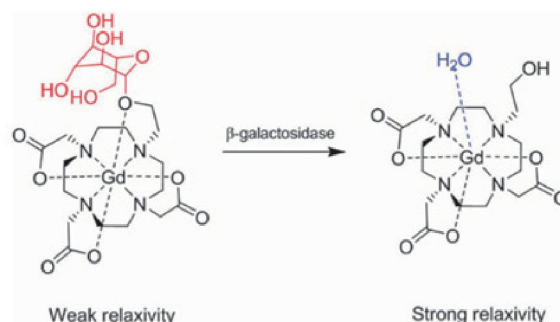


그림 2. β -galactosidase 감응성 MRI 조영제.

2.3.2 τ_R 조절

외부 환경에 의해 조영제의 크기가 변하여 조영효과가 증가되는 접근법으로 금속 이온이 조영제와 다중 배위(multiple coordination)를 통해 큰 조영제 킬레이트를 형성, τ_R 이 길어짐으로써 조영효과가 커지는 철(Fe^{n+}) 감응성 MRI 조영제가 그 하나의 예다. Fe^{n+} 가 존재하지 않을 경우 MRI 조영제는 모노머(monomer)로 존재하나 Fe^{n+} 가 존재할 경우 이 철 이온을 중심으로 가돌리늄 조영제 분자가 초분자 조합(supramolecular assembly)을 하여 큰 킬레이트를 형성하게 된다.

아래 분자들은 Fe^{2+} , Fe^{3+} 감응형 MRI 조영제이며 구조에 따라 59%에서 77%까지의 조영효과 증가를 나타낸다(그림 4a).^{27,28}

다른 예로는 효소에 의해 모노머 상태의 MRI 조영제가 중합체(polymer)가 되어 τ_R 이 길어짐으로써 T_1 이 줄어들어 조영효과가 커지는 접근법이 있다. 주로 효소의 활성도(activity)를 측정하는데 사용되며 peroxidase, caspase의 두 가지 예를 소개하겠다.

첫번째 예로는 가돌리늄 모노머에 공유결합으로 catechol

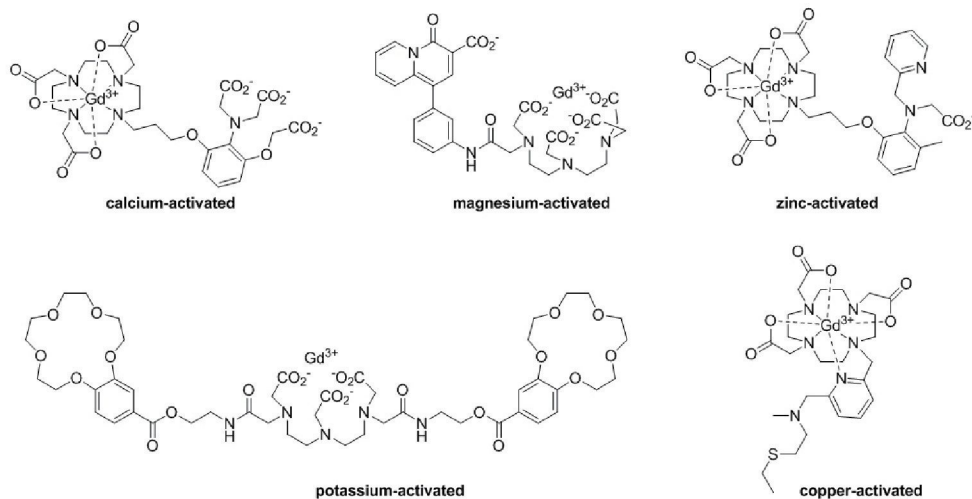


그림 3. q조절을 통한 다양한 금속 이온 감응성 MRI 조영제의 예.

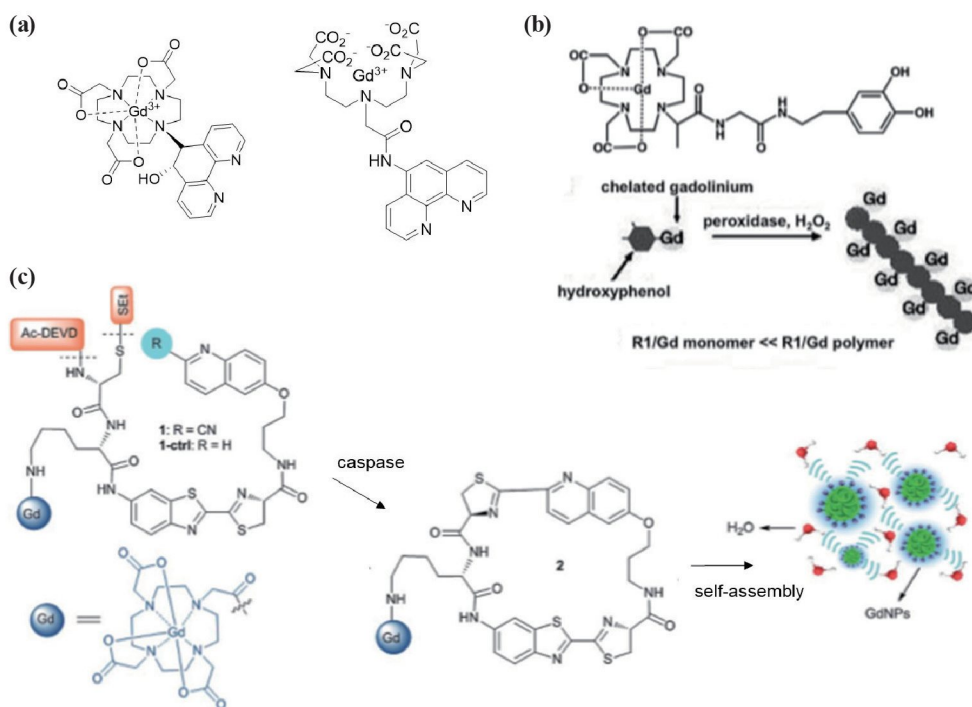


그림 4. τ_R 조절을 통한 (a) 철이온, (b) peroxidase, (c) caspase 감응성 MRI 조영제의 예.

group이 연결되어 있는 경우이다.²⁹ 이 catechol group은 peroxidase에 의한 hydrogen peroxide 환원 반응 동안에 전자 주개(electron donor)의 역할을 하게 된다. 이렇게 되면 catechol은 산화되어 *o*-quinone이 되는데 빠르게 중합되어 올리고머가 되고 3배 정도의 조영효과 증가가 일어나게 된다. 이 감응성 MRI 조영제는 endogenous peroxidase activity를 스크리닝하거나, 마이크로 타이터 플레이트에 있는 특이 항원을 찾는거나, 세포 표면에 발현된 단백질을 확인하는데 응용될 수 있다(그림 4b).

두번째 예는 caspase에 감응하는 MRI 조영제이다. caspase는 cysteine proteases의 일종으로 프로그램화된 세포사멸(apoptosis)을 작동하고 조절하는데 중요한 역할을 한다.³⁰ 항암치료 시 이 caspase signal이 활성화되므로 치료효과를 예측하고 적절한 치료제를 찾는 데 중요한 early biomarker로 이를 이미지화하는 것은 매우 중요하다. 가돌리늄 모노머에 1,2-aminothiol기와 함께 4-cyanophenyl기를 동시에 도입하고 amino기는 caspase-3에 cleavable한 펩타이드로 보호를 하고, thiol기는 disulfide기로 보호한다.³¹ 생체 내에 존재하는 glutathione은 이 disulfide기를 환원하여 free thiol로 만들어주고 caspase-3는 펩타이드를 잘라 free amine을 만든다. 이렇게 되면 free 1,2-aminothiol은 cyano기와 축합 반응을 일으켜 2-cyanobenzothiazole을 형성하며 이후 자가조립(self-assembly)을 통하여 나노 사이즈의 입자를 형성하게 되어 τ_R 이 길어져 86%의 조영효과 증가를 보이게 된다. 실제

쥐에서 항암제에 의해 유도된 caspase-3 신호를 성공적으로 MR 이미징화하였다(그림 4c).

2.3.3 τ_m 조절

τ_m 은 주로 외부 bulk 물과의 접근을 차단함으로써 조절이 가능하다. 일례로 평균 500 nm 정도의 phospholipid 리포솜(liposome)에 가돌리늄 MRI 조영제의 하나인 gadoteridol을 encapsulation시키면 낮은 막 투과도(low membrane permeability)에 의해 벌크 물의 접근성이 떨어져 낮은 조영효과를 보이게 된다.³² 하지만 liposomal membrane안에 있는 phospholipid들이 phospholipase A₂(PLA₂)에 의해 가수분해되게 되면 안에 encapsulated 가돌리늄 조영제가 밖으로 배출되면서 벌크 물과의 상호작용을 통해 45%의 조영효과 상승을 나타낸다. MRI 모달리티의 특성상 전처리가 거의 필요 없어 다양한 생물학적 샘플에 있는 PLA의 활성을 최소한의 전처리를 통해 모니터링할 수 있는 효과적인 나노센서로 사용될 수 있다(그림 5a). 벌크 물의 접근성을 제한할 수 있는 다른 물질로 다공성 실리카 나노입자(mesoporous silica nanoparticle, MSN)를 들 수 있다. MSN 안에 MRI 조영제를 도핑한 뒤 pore 입구를 streptavidin으로 capping한 경우를 생각해 볼 수 있다.³³ 이럴 경우 벌크 물의 접근이 제한되기 때문에 조영효과를 볼 수 없다($r_1 = \sim 5.8 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$). 하지만 capping 단백질과 결합할 수 있는 분자, 즉 biotin이 존재할 경우, gating 단백질인 streptavidin이 열리고 물의 접

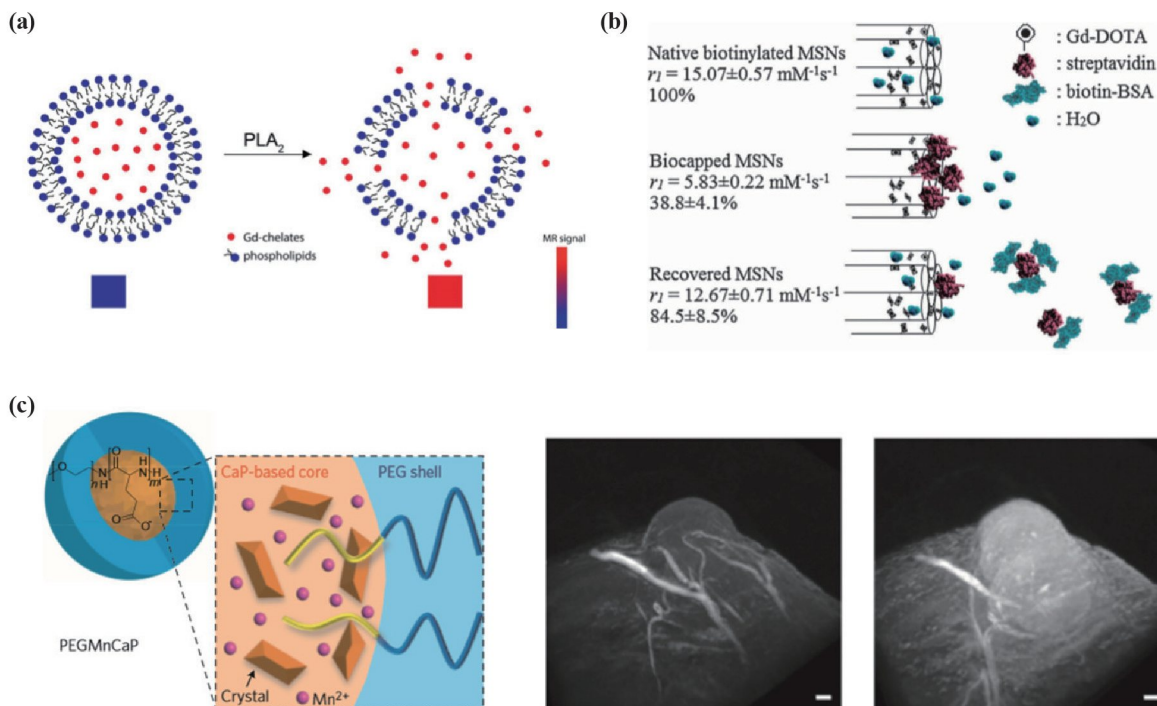


그림 5. τ_m 조절을 통한 (a) PLA₂, (b) biotin, (c) pH 감응성 MRI 조영제의 예.

근성이 회복되면서 조영효과를 얻을 수 있게 된다($r_1 = \sim 15.1 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$)(그림 5b). 가돌리늄이 아닌 망간(Mn^{2+})를 이용한 연구도 있다. Mn^{2+} 가 도핑된 calcium phosphate (CaP) 나노 물질을 합성한 뒤 water-soluble하게 하기 위해 poly(ethylene glycol) 셸을 형성한다.³⁴ 전체의 크기는 60 nm 정도이며 코어의 기계적인 강도를 증가시키기 위해 hydrothermal treatment를 하게 되는데 이렇게 되면 MRI의 활성을 나타내는 물질인 Mn^{2+} 가 무기물인 CaP안에 존재하기 때문에 벌크 물의 접근이 떨어져 낮은 MRI 조영효과를 나타낸다($r_1 = 4.96 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$). 하지만 낮은 pH에서는 산에 약한 CaP가 분해되면서 안에 갇혀 있던 Mn^{2+} 가 밖으로 나오게 되고 MRI 조영효과가 증가하게 된다($r_1 = 19.96 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ at pH 6.5). 암 주변 pH가 낮기 때문에 이러한 산 감응형 조영제는 단순한 anatomical assessment를 넘어 암 조직에서 일어나는 biological process를 모니터링할 수 있어 보다 진보된 암 진단을 할 수 있게 한다. 실제로 쥐 실험을 통해 암 조직 내의 hypoxic한 부분을 확인하고 간에 존재하는 아주 작은 밀리미터 크기의 보이지 않는 전이된 암을 찾아내는 등 그 가능성을 제시 하였다(그림 5c).

2.3.4 T_{1e} 조절

앞서 말한것 처럼 대부분의 감응성 MRI 조영제를 개발하는데 있어 조절하는 변수들은 주로 q , τ_R , τ_m 이고 많은 연구들이 이를 통해 진행되어 왔다. 하지만, 아래 식에서 보듯이 가돌리늄의 전자기완시간(electron relaxation time, T_{1e})도 중요한 변수이다.³⁵

$$\frac{1}{\tau_C} = \frac{1}{\tau_R} + \frac{1}{T_{1e}} + \frac{1}{\tau_m}$$

(τ_C , a correlation time for the magnetic fluctuation)

하지만, T_{1e} 는 가돌리늄 고유의 특성으로 실제 크게 변화시키기 어렵다. 그러나, 최근 초상자성(superparamagnetic) 물질과의 상관관계를 통해 상자성(paramagnetic) 물질인 가돌리늄의 T_{1e} 를 조절(Magnetic Resonance Tuning, MRET)하여 감응성 MRI 조영제를 성공적으로 개발한 연구를 발표하였다.³⁶ MRET는 초상자성 물질과 상자성 물질의 근접도에 따라 MRI 조영효과가 달라지는 현상이다. 간단히 설명하면, 둘 사이의 거리가 가까워질수록 상자성 물질인 가돌리늄의 전자스핀 움직임이 초상자성 물질의 간섭을 받아 T_{1e} 가

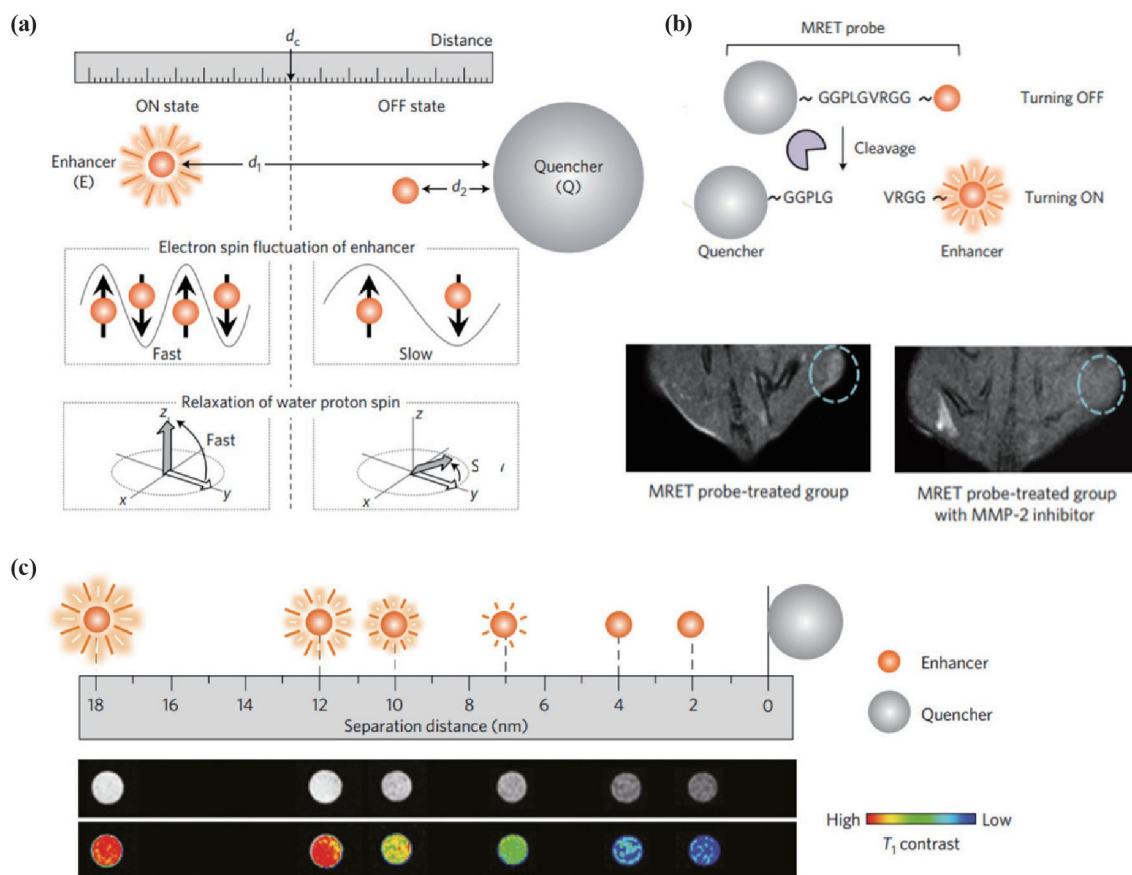


그림 6. T_{1e} 조절 감응성 MRI 조영제의 예: (a) 상자성 물질(enhancer)과 초상자성 물질(quencher)과의 거리에 따른 상자성 물질의 전자기완시간 변화, (b) 두 물질 간에 MMP-2에 cleavable한 peptide linker를 도입 거리변화를 유도한 MRI조영제의 *in vivo* 이미지, (c) 두 물질 간의 거리에 따른 T_1 MRI 조영효과 변화.

길어지면서 MRI 조영효과가 감소되는 반면, 둘사이의 거리가 멀어지면 간섭이 없어져 T_1 가 원래의 속도로 빨라지면서 조영효과가 증가되게 된다(그림 6a, c). 즉, 두 물질사이를 연결하는 linker가 주변 환경에 감응하여 거리가 변한다면 감응형 조영제가 되는 것이다. 실제로 DNA, 단백질, 화학분자, 금속, 산도등에 따라 거리가 변하는 linker를 사용하여 이를 영상화할 수 있는 사실을 보여주었으며, 쥐 모델에서 암전이 인자인 MMP-2(matrix metalloproteinase-2)를 성공적으로 영상화하였다(그림 6b).

3. 결론

생체 내에서 일어나는 일을 영상화하고 정량적으로 분석하는 것은 질병의 진단 및 치료 그리고 예후 관찰에 매우 중요한 일이라 할 수 있다. 이를 통해 질병의 조기진단, 환자 맞춤형 최적의 치료법 선택, 치료 효율 모니터링, 치료 가이드 라인 제시 등 현재 의학분야에서 요구되는 니즈(needs)를 충족시킬 수 있기 때문이다. 기존 해부학적 정보만을 얻는 것에서 벗어나 내부에서 일어나는 생화학적 현상을 볼 수 있다면 진단, 치료의 개념에서 벗어나 질병 예방의 단계로 넘어 갈 수 있다.

생체 내 현상을 관찰한다는 면에서 자기공명영상법은 다른 모달리티가 갖을 수 없는 특별한 *in vivo* 장점을 갖고 있으므로 감응형 MRI 조영제의 개발은 큰 파급효과를 가지고 있다.

지금까지 설명하였듯이 T_1 감응성 조영제의 개발은 조영 효과에 영향을 주는 인자들을 조절함으로써 진행되어 왔다. 배워된 물분자의 수(q)를 조절하는 접근법은 분자수준에서 분자의 리간드 자체를 변경해야만 가능하기 때문에 주로 새로운 리간드 개발을 통한 저분자 시스템으로만 구현이 가능하며, τ_R 이나 τ_m 을 조절하는 경우는 분자 디자인으로도 가능하나 최근 연구는 주로 고분자나 나노물질 중심의 연구가 활발하게 진행되고 있다. 또한 초상자성 물질을 통해 상자성 물질의 고유한 물성인 T_1 자체를 조절할 수 있는 방법도 개발되는 등 새로운 접근법들이 나날이 발전하고 있다. 그리고 여기서는 소개하지 못하였으나 hyper-polarizable MRI,³⁷ CEST,³⁸ paraCEST³⁹같은 다양한 새로운 방법들이 개발되고 있다.

하지만, 실제 생체시스템은 매우 복잡하기 때문에 MRI 조영제의 타겟 선택성을 향상 시킬 필요가 있고 MRI자체의 낮은 감도를 고려하여 조영제의 감도를 높일 필요가 있다. 또한, 비록 나노기술 기반의 연구들이 감도의 향상을 가져올 수 있으나 독성 문제나 delivery문제 등 해결해야 할 문제들이 많이 존재한다.

현재의 활발히 이루어지고 있는 다양한 물리 및 화학적 접근법을 통해 이러한 challenge들을 해결한다면 환자 맞춤형 정밀의학에 새로운 시대를 열 수 있을 것이라 판단된다.

참고문헌

1. J. K. Willmann, N. van Bruggen, L. M. Dinkelborg, and S. S. Gambhir, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **7**, 591 (2008).
2. M. Dave and K. Horner, *Br. Dent. J.*, **222**, 431 (2017).
3. Z. Starosolski, C. A. Villamizar, D. Rendon, M. J. Paldino, D. M. Milewicz, K. B. Ghaghada, and A. V. Annapragada, *Sci. Rep.*, **5**, 10178 (2015).
4. E. Macé, G. Montaldo, I. Cohen, M. Baulac, M. Fink, and M. Tanter, *Nat. Methods*, **8**, 662 (2011).
5. S. Lewis, *Nat. Rev. Neurosci.*, **14**, 821 (2013).
6. I. Fernández-Ruiz, *Nat. Rev. Cardiol.*, **15**, 135 (2018).
7. M. S. Judenhofer, H. F. Wehrl, D. F. Newport, C. Catana, S. B. Siegel, M. Becker, A. Thielscher, M. Kneilling, M. P. Lichy, M. Eichner, K. Klingel, G. Reischl, S. Widmaier, M. Röcken, R. E. Nutt, H.-J. Machulla, K. Uludag, S. R. Cherry, C. D. Claussen, and B. J. Pichler, *Nat. Med.*, **14**, 459 (2008).
8. I. Tirota, V. Dichiarante, C. Pigliacelli, G. Cavallo, G. Terraneo, F. B. Bombelli, P. Metrangola, and G. Resnati, *Chem. Rev.*, **115**, 1106 (2015).
9. C. Najac, M. M. Chaumeil, G. Kohanbash, C. Guglielmetti, J. W. Gordon, H. Okada, and S. M. Ronen, *Sci. Rep.*, **6**, 31397 (2016).
10. R. Jiménez-Martínez, D. J. Kennedy, M. Rosenbluh, E. A. Donley, S. Knappe, S. J. Seltzer, H. L. Ring, V. S. Bajaj, and J. Kitching, *Nat. Commun.*, **5**, 3908 (2014).
11. M. Rivlin, J. Horev, I. Tsarfaty, and G. Navon, *Sci. Rep.*, **3**, 3045 (2013).
12. V. P. B. Grover, J. M. Tognarelli, M. M. E. Crossey, I. J. Cox, S. D. Taylor-Robinson, and M. J. W. McPhail, *J. Clin. Exp. Hepatol.*, **5**, 246 (2015).
13. D. J. Wink, *J. Chem. Educ.*, **66**, 810 (1989).
14. E. Sabadini, F. do Carmo Egídio, F. Y. Fujiwara, and T. Cosgrove, *J. Phys. Chem. B*, **112**, 3328 (2008).
15. R. Khan, *Top. Magn. Reson. Imaging*, **25**, 157 (2016).
16. Y. Okuhata, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **37**, 121 (1999).
17. M. Schaefer, *Met. Based Drugs*, **4**, 159 (1997).
18. Z. Zhou and Z.-R. Lu, *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, **5**, 1 (2013).
19. Q. Zhua, F. Pana, Y. Tianb, W. Tangc, Y. Yuan, and A. Hu, *RSC Adv.*, **6**, 29441 (2016).
20. E. L. Quea and C. J. Chang, *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 51 (2010).
21. R. A. Moats, S. E. Fraser, and T. J. Meade, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **36**, 726 (1997).
22. K. Dhingra, M. E. Maier, M. Beyerlein, G. Angelovski, and N. K. Logothetis, *Chem. Commun.*, 3444 (2008).
23. H. Hifumi, A. Tanimoto, D. Citterio, H. Komatsua, and K. Suzuki, *Analyst*, **132**, 1153 (2007).
24. J. L. Major, R. M. Boiteau, and T. J. Meade, *Inorg. Chem.*, **47**, 10788 (2008).
25. C. Tu, R. Nagao, and A. Y. Louie, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **48**, 6547 (2009).
26. E. L. Que, E. Gianolio, S. L. Baker, A. P. Wong, S. Aime, and C.

- J. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 8527 (2009).
27. J. Paris, C. Gameiro, V. Humblet, P. K. Mohapatra, V. Jacques, and J. F. Desreux, *Inorg. Chem.*, **45**, 5092 (2006).
28. T. N. Parac-Vogt, L. V. Elst, K. Kimpe, S. Laurent, C. Burte'a, F. Chen, R. V. Deun, Y. Ni, R. N. Muller, and K. Binnemans, *Contrast Media Mol. Imaging*, **1**, 267 (2006).
29. S. Aime, C. Cabella, S. Colombatto, S. G. Crich, E. Gianolio, and F. J. Maggioni, *Magn. Reson. Imaging*, **16**, 394 (2002).
30. J. M. Brown and L. D. Attardi, *Nat. Rev. Cancer*, **5**, 231 (2005).
31. D. Ye, A. J. Shuhendler, P. Pandit, K. D. Brewer, S. S. Tee, L. Cui, G. Tikhomirov, B. Rutt, and J. Rao, *Chem. Sci.*, **5**, 3845 (2014).
32. Z. Cheng and A. Tsourkas, *Sci. Rep.*, **4**, 6958 (2014).
33. W.-Y. Huang, G.-L. Davies, and J. J. Davis, *Chem. Commun.*, **49**, 60 (2013).
34. P. Mi, D. Kokuryo, H. Cabral, H. Wu, Y. Terada, T. Saga, I. Aoki, N. Nishiyama, and K. Kataoka, *Nat. Nanotech.*, **11**, 724 (2016).
35. A. Zimmerman, W. A. Gibby, and R. F. Carmody, *Neuroimaging: Clinical and Physical Principles*, Springer, New York, 2000.
36. J.-s. Choi, S. Kim, D. Yoo, T.-H. Shin, H. Kim, M. D. Gomes, S. H. Kim, A. Pines, and J. Cheon, *Nature Mater.*, **16**, 537 (2017).
37. D. M. L. Lilburn, G. E. Pavlovskaya, and T. Meersmann, *J. Magn. Res.*, **229**, 173 (2013).
38. K. W. Y. Chan, G. Liu, X. Song, H. Kim, T. Yu, D. R. Arifin, A. A. Gilad, J. Hanes, P. Walczak, P. C. M. van Zijl, J. W. M. Bulte, and M. T. McMahon, *Nat. Mater.*, **12**, 268 (2013).
39. F. J. Nicholls, W. Ling, G. Ferrauto, S. Aime, and M. Modo, *Sci. Rep.*, **5**, 14597 (2015).