

## 최종보고서 [기관고유연구사업]

과제고유번호	150025	연구분야 (코드)	X02, LC04, 020217, 021200	지원 프로그램	일반연구과제	공개가능여부 (공개, 비공개)	공개
연구사업명	국립암센터 기관고유연구사업						
연구과제명	전립선특이막향체 표적 PET/MR 영상장비를 이용한 전립선암 진단의 실행성 연구						
과제책임자	성명	김태성	소속	핵의학과	직위	의사직	
세부과제	구분	과제명			과제책임자		
		성명	소속(직위)	전공			
	(1세부)	전립선특이막향체 표적 PET/MR 영상장비를 이용한 전립선암 진단의 실행성 연구			김태성	의사직	핵의학
	(2세부)						
	(3세부)						
총연구기간	2015.03.01~12.31 (총 0.8년)	해당단계 참여 연구원 수	총: 7명 내부: 2명 외부: 5명	해당단계 연구개발 비	연구비:30.000천원 민간: 천원 계: 천원		
		총연구기간 참여 연구원 수	총: 7명 내부: 2명 외부: 5명	총연구개발 비	연구비:30.000천원 민간: 천원 계: 천원		
연구기간 및 연구비 (단위:천원)	구분	연구기간	계	국립암 센터	기업부담금		
	계	2015.03.01~2015.12.31	30,000	30,000	소계	현금	현물
	제1차	2015.03.01~2015.12.31	30,000	30,000			
	제2차	~					
	제3차	~					
참여기업	참여기업명 :						
국제공동연구	상대국명:			상대국 연구기관명:			
위탁연구	연구기관명:			연구책임자:			

요약(연구개발성과를 중심으로 개조식으로 작성하되, 500자 이내로 작성합니다)

2015년 10월 28일

과제책임자 : 김태성 (인)

국립암센터원장 귀하

< 국문 요약문 >

<p>연구의 목적 및 내용</p>	<p>본 연구의 목적은 전립선특이막항체 (이하 PSMA) 표적 PET/MR 추적자를 이용한 우수한 전립선암 진단영상기법의 실행가능성을 확인하여, 궁극적으로 전립선암 영상 진단율을 상승시키고자 함. 연구내용은 다음과 같다.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>PSMA 표적 PET/MR 방사성추적자로서 <math>^{64}\text{Cu}</math>-IONP-GUL의 생산. <ul style="list-style-type: none"> <li>10 nm sized iron oxide (IONP)</li> <li>PSMA를 표적하는 glutamate-urea-lysine (GUL) 잔기를 바탕으로 화학적으로 변형한 소분자물질을 IONP의 표면에 합성.</li> <li><math>^{64}\text{Cu}</math>로 상기 추적자를 표지.</li> <li>상기 추적자의 화학적 특성 확인: 표지효율, 특이결합 등</li> </ul> </li> <li>PET/MR 영상 획득 및 분석 <ul style="list-style-type: none"> <li>위의 과정으로 합성된 <math>^{64}\text{Cu}</math>-IONP-GUL를 정상 쥐에 정맥주사 후 생체분포 확인.</li> <li>전립선종양세포를 피하 주사하여 이종이식 전립선종양 쥐모델 확립.</li> <li><math>^{64}\text{Cu}</math>-IONP-GUL를 쥐모델에 정맥주사 후 PET/MR 영상 획득.</li> <li>PET/MR 영상 분석 및 PET기반의 선량측정 (dosimetry).</li> <li>병리결과로 세포분화도에 따른 방사성추적자의 섭취 결과 확인.</li> </ul> </li> </ol>																
<p>연구개발성과</p>	<p>&lt;정량적 성과<sup>1)</sup>&gt;</p> <table border="1" data-bbox="464 1066 1399 1205"> <thead> <tr> <th>구분</th> <th>달성치/목표치<sup>1)</sup></th> <th>달성도(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI 논문 편수</td> <td>0/1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>IF 합</td> <td>0/2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>기타 성과</td> <td>0/1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>1) 총연구기간 내 목표연구성과로 기 제출한 값</p> <p>&lt;정성적 성과&gt;</p> <p><math>^{64}\text{Cu}</math>-IONP-GUL의 전립선암 진단을 위한 PET/MR 방사성추적자로서의 잠재적 임상 적용 가능성 제시.</p>					구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)	SCI 논문 편수	0/1	0	IF 합	0/2	0	기타 성과	0/1	0
구분	달성치/목표치 <sup>1)</sup>	달성도(%)															
SCI 논문 편수	0/1	0															
IF 합	0/2	0															
기타 성과	0/1	0															
<p>연구개발성과의 활용계획 (기대효과)</p>	<p>PSMA 표적 PET/MR영상은 임상에 적용하여 전립선암 영상진단능을 증진시키는 역할이 기대되며, 또한 진단용 방사성 동위원소 외에 치료용 방사성 동위원소를 이용하여 종양치료 영역까지 기술을 확대시킬 수 있다.</p>																
<p>중심어 (5개 이내)</p>	<p>전립선암</p>	<p>전립선특이막항 체</p>	<p>PET/MR</p>														

< 영문 요약문 >

< SUMMARY >

<p>Purpose&amp; Contents</p>	<p>The purpose of this study is to demonstrate feasibility of the hybrid PET/MR imaging technique of prostate cancer diagnosis, using PET/MR dual-tracer which is targeting prostate-specific membrane antigen (PSMA) of the prostate cancer cell surface.</p> <p>1) Development of PSMA targeting PET/MR dual-tracer, <sup>64</sup>Cu-IONP-GUL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 nm sized iron oxide (IONP)</li> <li>- PSMA targeting glutamate-urea-lysine (GUL), linked to the IONP</li> <li>- radiolabeling using <sup>64</sup>Cu</li> <li>- characteristics: labeling efficiency, specific binding, etc.</li> </ul> <p>2) Acquisition of hybrid PET/MR imaging of prostate tumor, and analysis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- normal biodistribution of <sup>64</sup>Cu-IONP-GUL</li> <li>- xenograft prostate tumor model</li> <li>- hybrid PET/MR imaging of the prostate tumor</li> <li>- imaing analysis and PET-based dosimetry</li> <li>- pathologic comparison with tracer uptake</li> </ul>																
<p>Results</p>	<p>&lt;Quantitative result&gt;</p> <table border="1" data-bbox="405 987 1342 1126"> <thead> <tr> <th></th> <th>objective/goal</th> <th>achievement (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SCI article</td> <td>0/1</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>total IF</td> <td>0/2</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>others</td> <td>0/1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>&lt;Qualitative result&gt; Demonstration of the potential clinical feasibility of <sup>64</sup>Cu-IONP-GUL as a PET/MR dual-tracer for prostate cancer detection</p>						objective/goal	achievement (%)	SCI article	0/1	0	total IF	0/2	0	others	0/1	0
	objective/goal	achievement (%)															
SCI article	0/1	0															
total IF	0/2	0															
others	0/1	0															
<p>Expected Contribution</p>	<p>To improve diagnostic imaging technique of prostate cancer in clinic</p> <p>To expand its field of the radiotracer to the therapeutic technique of prostate cancer, using therapeutic radioligand as well as imaging radioligand</p>																
<p>Keywords</p>	<p>prostate cancer</p>	<p>prostate specific membrane antigen (PSMA)</p>	<p>positron emission tomography/mag netic resonance imaging (PET/MR)</p>														

## < 목 차 >

1. 연구개발과제의개요 .....	
2. 국내외 기술개발 현황 .....	
3. 연구수행 내용 및 결과 .....	
4. 목표달성도 및 관련분야에의 기여도 .....	
5. 연구결과의 활용계획 등 .....	
6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보 .....	
7. 연구개발과제의 대표적 연구실적 .....	
8. 참여연구원 현황 .....	
9. 기타사항 .....	
10. 참고문헌 .....	

<별첨> 자체평가의견서

## 1. 연구개발과제의 개요

### 1-1. 연구개발 목적

○ PSMA 표적 PET/MR 추적자를 이용한 우수한 전립선암 진단영상기법의 실행 가능성을 확인하여 궁극적으로 전립선암 영상진단율을 상승시키고자 한다.

### 1-2. 연구개발의 필요성 및 범위

#### ○ 빠른 전이 진단을 위한 영상화법의 개선이 필요

전립선암은 북미 지역의 남성에게 가장 흔한 암으로 한국에서도 최근 빠르게 발생이 증가하고 있다 (증가율, 약 12.6%). 전립선암은 보통 남성호르몬에 의존적이어서 남성호르몬억제로 비교적 치료에 잘 반응하는 암이나 10년 안에 15~40%의 환자에서 혈중 전립선특이항원이 증가한다. 이때 재발의 정확한 범위를 파악하는 것이 치료계획수립에 중요하나 현재까지 개발된 영상방법으로는 제한적이다.

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT는 암의 진단과 치료 효과 평가 및 재발의 감시 등의 분야에 많이 사용되고 있고, 대부분의 암종에서 그 효과가 확립되어 상용화되었으나, 전립선암의 경우  $^{18}\text{F}$ -FDG의 사용에 제한이 있다. 다른 종류의 암종과는 달리 전립선암은 FDG의 섭취가 증가하지 않는 경우가 대부분이어서 정상 전립선 조직이나 양성전립선비대증과 전립선암을 구분하지 못하는 경우가 많다. 또한, 전립선암의 호발부위인 뼈에 대한 평가도 대다수의 전립선암이 골형성전이여서 골스캔의 성적이 우수한데 반하여  $^{18}\text{F}$ -FDG PET의 진단능 (예민도 65%)이 오히려 낮은 경우가 많다.  $^{11}\text{C}$ -choline,  $^{11}\text{C}$ -acetate,  $^{18}\text{F}$ -choline과 같은 포도당이외의 대사능을 보는 비특이적 방사성 추적자가 대안으로 제시되었으나, 여전히 민감도와 특이도가 낮다.

#### 전립선암에서 PET/MRI 가지는 장점

현재까지 전립선암의 생화학적재발에서 가장 선호되는 영상검사는 MRI와 Choline PET이다. MRI는 민감도가 좋으나 특이도가 상대적으로 낮고 전신검사하기에 부적절한 면이 있다. 최근에는 확산강조영상이나 동적조영증강영상 등 기능영상을 추가함으로써 진단율을 높이고 있다. F-18 FDG PET의 대안으로써 등장한 Choline PET은 현재 임상에서 사용하고 있는 방사성추적자 중에서는 가장 유력시되고 있으나 이 역시 낮은 혈중 전립선특이항원 수준에서 민감도가 낮다는 단점이 있다. 두가지 영상 방법을 합친  $^{18}\text{F}$ -Choline PET/MRI나  $^{18}\text{F}$ -Choline PET/CT와 비교해서 민감도와 특이도 모두 증가한다는 결과가 보고되기도 하였다 (BioMed Research International 2014).

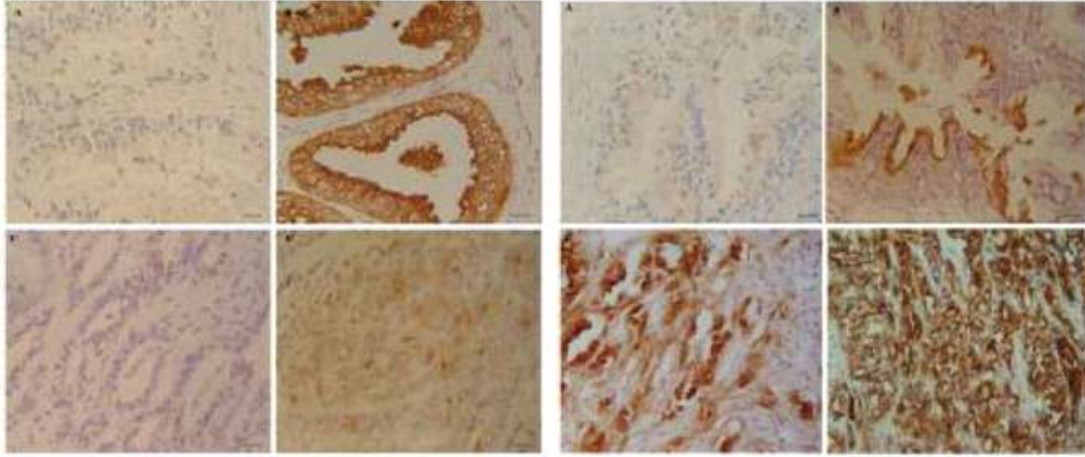
#### PSMA 표적 PET/MR의 잠재적 가치

PSMA는 전립선세포막에 존재하는 단백질로 전립선암에서 그 발현이 더욱 증가되어 있다. 특히, 전이성 및 거세저항성 전립선암에서는 더 증가되어 있으며, 전립선특이항원과 달리 세포막에서 떨어져 나가지 않으므로 영상 표적 물질로의 가치가 높다 (그림 1, La Tunisie Medicale 2013). 최근 전립선암 환자에서 PSMA 표적 추적자를 이용한 PET/CT로 전립선 전이를 성공적으로 영상화한 결과가 발표되었으며, 한 연구 결과에 따르면  $^{18}\text{F}$ -choline PET과 비교하였을 때  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 표적 PET의 진단율이 더 높았고 (86.5% vs 70.3%,  $p=0.04$ ) 이는 특히 낮은 혈중 전립선특이항원 환자에서도  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA 표적 PET의 진단율이 더 높았다 (그림 2, Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014).

이에 빠른 전이 진단을 위해 영상화법을 개선하고자 MRI의 장점과 PET의 장점을 모두 가지는 PSMA 표

적 PET/MR 영상기법을 확립하고, 우수한 진행성 전립선암 진단 도구를 개발하고자 한다.

**Figure 1 :** NP showing weak cytoplasmic staining for PSA (A) in epithelial cells. BPH showing strong cytoplasmic staining for PSA in prostatic epithelial cells (B). Low (C) and intermediate (D) PSA expression in cytoplasm of neoplastic acinar structures in prostatic carcinoma. Scale bars: 20 $\mu$ m.



**Figure 2 :** NP showing weak cytoplasmic staining for PSMA (A) in epithelial cells. BPH showing intermediate membranous staining for PSMA in prostatic epithelial cells (B). Strong and diffuse cytoplasmic PSMA expression in infiltrating malignant cells in prostatic carcinoma (C and D). Scale bars: 20 $\mu$ m.

그림 1 정상 전립선, 전립선비대, 그리고 전립선암조직에서의 전립선특이항원과 PSMA 염색 차이 (La Tunisie Medicale, 2013).

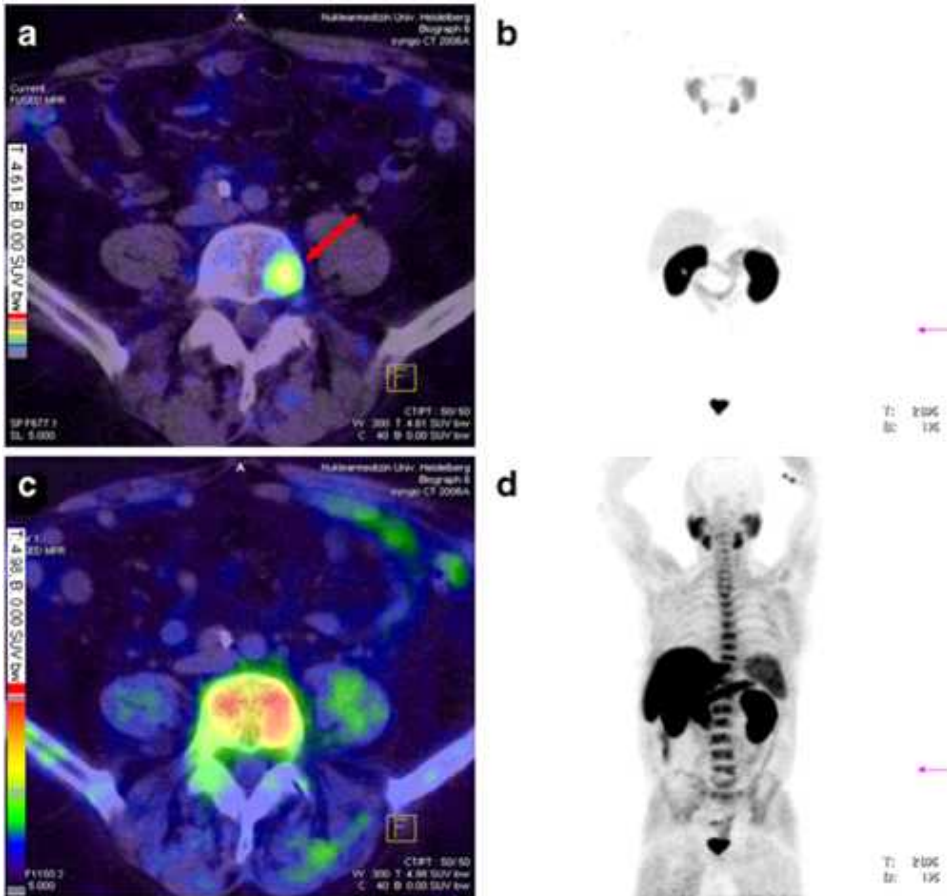


그림 2  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 영상과  $^{18}\text{F}$ -choline PET/CT 영상의 비교 (Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014). Choline

의 경우 척추에 생리적 섭취가 많아 상대적으로 뼈전이를 발견하기에 제한이 될 수 있다.

## 2. 국내외 기술개발 현황

○ 알기로는, PSMA targeting PET agent 의 개발이 있었으나, PET과 MR 이 두가지 modality를 모두 만족시키는 PSMA targeting PET/MR agent 에 관한 논문은 아직 발표되지 않았다. 궁극적으로 이 기술은 PET/MR 영상 agent로서의 목적 이외에 ironoxide를 이용한 multifunctional nanoparticle 로 영상 및 치료를 접목하여 사용될 수 있는 기술이다.

## 3. 연구수행 내용 및 결과

### 1. 이론적, 실험적 접근방법

PSMA는 전립선세포막에 존재하는 단백질로 전립선암에서 그 발현이 더욱 증가되어 있다. 특히, 전이성 및 거세저항성 전립선암에서는 더 증가되어 있으며, 전립선특이항원과 달리 세포막에서 떨어져 나가지 않으므로 영상 표적 물질로의 가치가 높다. PET은 민감도 면에서 매우 우수한 modality 이며 MRI는 해상도에서 매우 우수한 modality로, 이에 PSMA를 표적대상으로 하는 PET/MR dual-modality를 이용한 전립선암 영상 기술을 개발하고자 하였다.

### 2. 연구개발 추진전략 및 방법

#### (1) PSMA 표적 PET/MR 추적자의 개발

- PSMA 표적 소물질

GUL 장기를 바탕으로 화학적으로 변형한 PSMA 표적 소분자 물질과 MR 시그널을 가지는 나노입자인 iron oxide 을 다기능나노물질기술을 이용하여 합성

- PET 프로브

PET 영상을 위한 방사성 동위원소로는 장기 추적관찰이 가능한  $^{64}\text{Cu}$  (반감기 12.7 시간)를 이용

#### (2) 전립선암 마우스 모델 확립

- 전립선암 세포

PSMA 양성 전립선암 세포 준비

- 전립선종양 마우스 모델

전립선종양세포를 Matrigel에 섞어서 마우스에 피하 주사

#### (3) PET/MR 영상획득 및 영상분석

- 정상생체분포확인

- 전립선종양 PET/MR 영상

### 3. 연구개발 추진체계

1차적으로 방사성의약품의 개발 및 합성은 서울대학교병원 핵의학과 화학팀에서 생산 제공하였다.

국립암센터에서 tumor model 확립과 PET/MR protocol 확립을 위한 작업을 진행하였으며, 서울대에서 생산된 방사성의약품은 공인된 방사성의약품 배달업체로부터 배송 받아 사용하였다.

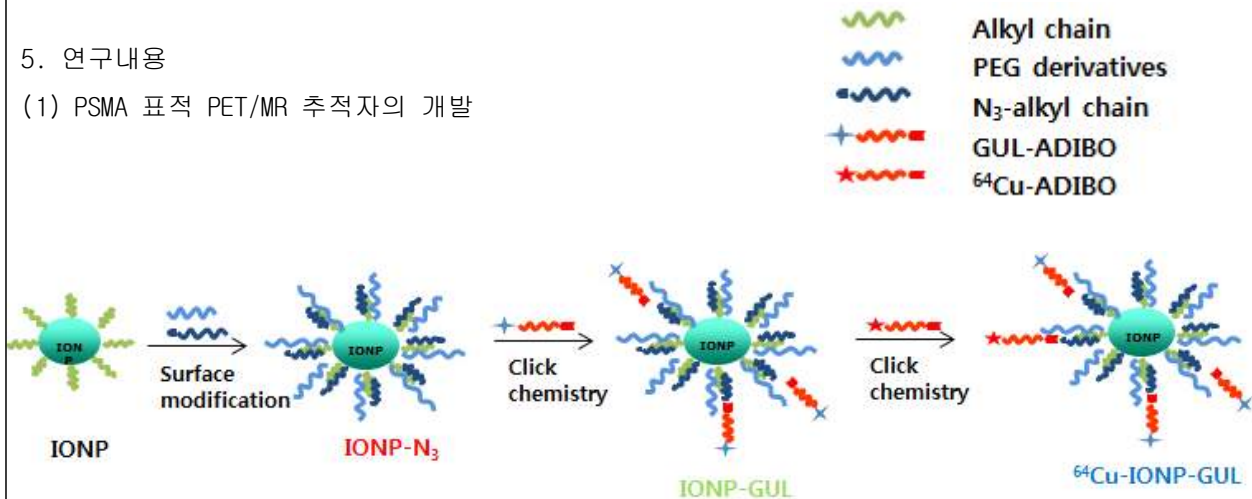


4. 연구개발 추진일정

- 3-4월 동물실험계획서
- 3-6월  $^{64}\text{Cu}$ -IONP-GUL 합성 생산
- 7월 MR phantom study
- 6-9월 tumor model 확립
- 10월 animal PET/MR imaging pilot study

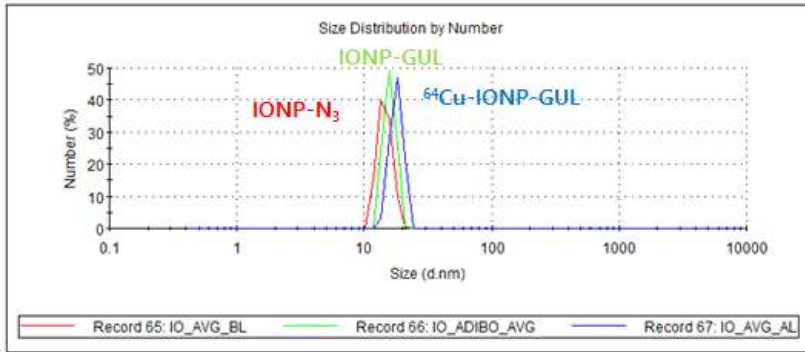
5. 연구내용

(1) PSMA 표적 PET/MR 추적자의 개발



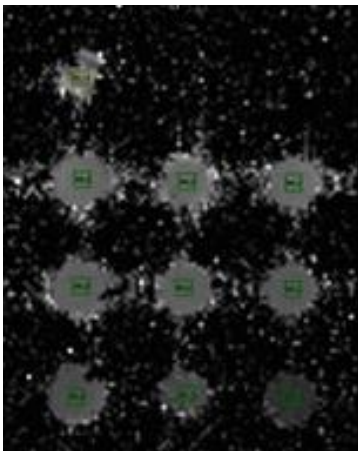
약 10 nm 크기의 ironoxide nanoparticle 의 surface modification (친수화작업)  
 click chemistry 기법을 이용하여 PSMA 표적 물질인 GUL을 결합  
 click chemistry기법을 활용하여 합성된 IONP-GUL에 radioligand로  $^{64}\text{Cu}$ 를 labeling



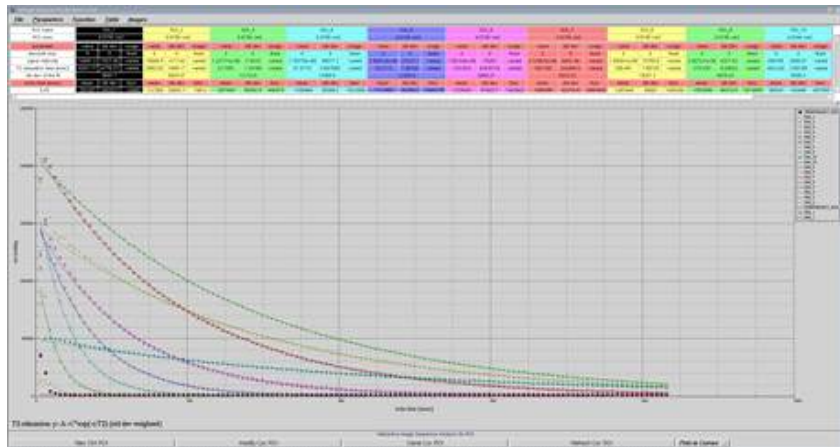


최종적으로 생산된  $^{64}\text{Cu}$ -IONP-GUL 의 크기는 15~17 nm (DLS 측정 시)

- MR phantom study



MAP R01



T2 MAP

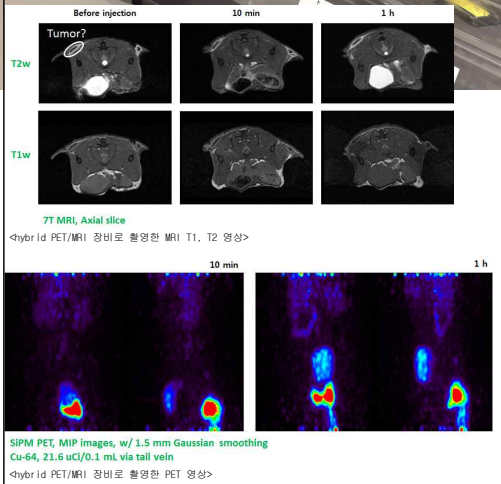
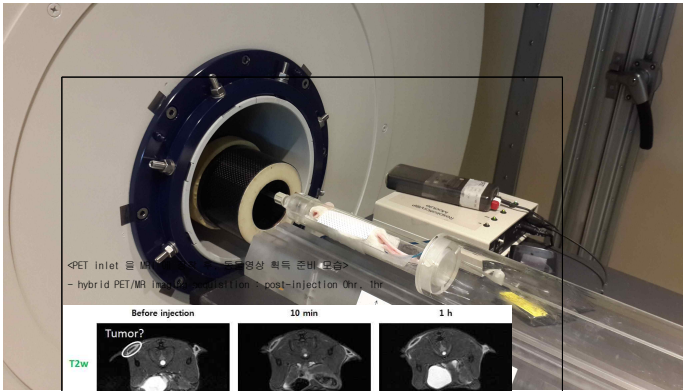
(2) 전립선암 마우스 모델 확립

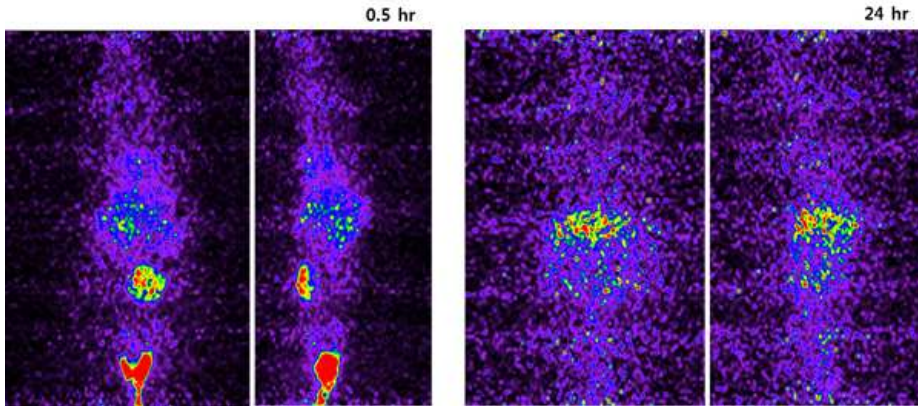
- cell: C4-2

- animal: NOD/SCID mouse

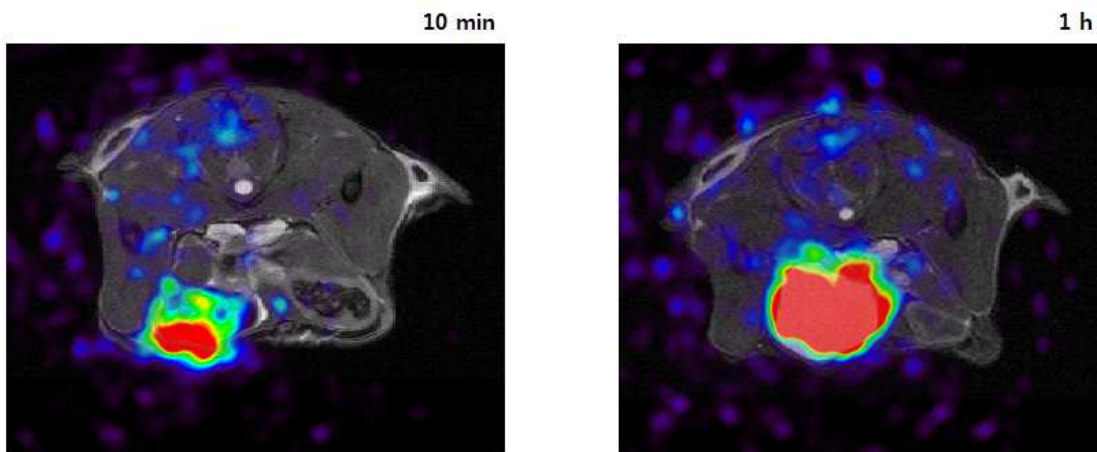


### (3) PET/MR 영상획득 및 영상분석





<기존 animal PET/CT 영상과의 비교>



SiPM PET & 7T MRI T2w, Fusion axial slice  
Cu-64, 21.6 uCi/0.1 mL via tail vein

<hybrid PET/MRI 장비로 촬영한 fusion 영상>

## 6. 연구결과

상기 기술은 전립선암 대상의 PET/MR 영상 연구의 기초를 다진 것으로, 국립암센터에서 PET/MR 영상 기술의 기반을 마련하였다.

## 4. 목표달성도 및 관련분야 기여도

### 4-1. 목표달성도

- 1) PSMA표적 PET/MR 추적자 생산 및 동물 모델 영상 기법 확립 40%
- 2) 전립선 종양 쥐 모델의 PSMA표적 PET/MR 영상 분석 및 평가 20%

### 4-2. 관련분야 기여도

PSMA targeting PET/MR dual-modality tracer를 생산하여, hybrid PET/MR 영상 기법을 설립하였다.

## 5. 연구결과의 활용계획

Radioligand tagging IONP-GUL은 전립선암 영상 영역에서 치료의 영역으로 확대될 수 있다.  $^{64}\text{Cu}$ -IONP-GUL PET/MR의 정확한 dosimetry를 이용,  $^{177}\text{Lu}$ 과 같은 치료용 방사선을 붙여서 치료에 활용할 수 있다.

최근 개발되어 다수의 임상시험에서 전립선암 치료의 우수성이 입증된 enzalutamide는 종양 PSMA 발현을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 따라서, enzalutamide와 PSMA targeting 방사성의약품의 시너지 효과를 기대해 볼 수 있다.

## 6. 연구과정에서 수집한 해외과학기술정보

임상에서 전립선암의 진단능을 올리고자 PSMA targeting 영상 기법을 환자군에 적용하는 임상시험이 많이 개발 연구되고 있으며, 특히 하이델베르크대학병원에서 PSMA targeting agent에 치료용 핵종인  $^{177}\text{Lu}$ 을 붙여 일부 전립선암 환자에 적용하여 고무적인 결과를 얻었다.

## 8. 참여연구원 현황

번호	소속기관명	직위	생년월일	전공 및 학위		연구담당 분야
	성명	과학 기술인등록 번호	성별	취득 년도	학위 (전공)	과제참여 기간
	국립암센터 김태성					

## 9. 기타사항

## 10. 참고문헌

BioMed Research International 2014 La Tunisie Medicale, 2013 Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014
--

[별첨]

## 자체평가의견서

1. 과제현황

		과제번호	150025		
사업구분	기관고유연구사업				
연구분야	X02, LC04, 020217, 021200			과제구분	단위
사업명	기관고유연구사업				주관
총괄과제				총괄책임자	김태성
과제명	전립선특이막항체 표적 PET/MR 영상장비를 이용한 전립선암 진단의 실행성 연구			과제유형	(기초, 응용, 개발)
연구기관				연구책임자	김태성
연구기간 연구비 (천원)	연차	기간	연구비	민간	계
	1차년도	2015.03.01 ~ 12.31	30,000,000		
	2차년도				
	3차년도				
	계	2015.03.01 ~ 12.31	30,000,000		
참여기업					
상대국	상대국연구기관				

※ 총 연구기간이 5차년도 이상인 경우 셀을 추가하여 작성 요망

2. 평가일 :

3. 평가자(과제책임자) :

소속	직위	성명
핵의학과	의사직	김태성

4. 평가자(과제책임자) 확인 :

본인은 평가대상 과제에 대한 연구결과에 대하여 객관적으로 기술하였으며, 공정하게 평가하였음을 확약하며, 본 자료가 전문가 및 전문기관 평가 시에 기초자료로 활용되기를 바랍니다.

확약	
----	--

## I. 연구개발실적

※ 다음 각 평가항목에 따라 자체평가한 등급 및 실적을 간략하게 기술(200자 이내)

### 1. 연구개발결과의 우수성/창의성

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

보통

### 2. 연구개발결과의 파급효과

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

보통

### 3. 연구개발결과에 대한 활용가능성

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

우수

### 4. 연구개발 수행노력의 성실도

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

우수

### 5. 공개발표된 연구개발성과(논문, 지적소유권, 발표회 개최 등)

■ 등급 : (아주우수, 우수, 보통, 미흡, 불량)

미흡

## II. 연구목표 달성도

세부연구목표 (연구계획서상의 목표)	비중 (%)	달성도 (%)	자체 평가
PSMA 표적 PET/MR 추적자 생산 및 동물 모델 영상 기법 확립	50	40	표적자의 민감도를 더욱 높일 protocol연구가 필요.
전립선종양 쥐 모델의 PSMA 표적 PET/MR 영상 분석 및 평가	50	20	향후 조직병리 소견과의 비교연구가 필요.
합계	100점	55	

## III. 종합의견

### 1. 연구개발결과에 대한 종합의견

전립선암 표면의 PSMA를 표적하는 영상기술을 hybrid PET/MR 영상기법까지 발전시키는 기반을 마련하였음. 그러나 이를 임상에서 사용할 수 있는 실질적인 전립선암 진단도구로 발전시키는 데까지 이르기 위해서는 표적 민감도를 더 높일 수 있는 기술적 보완이 필요함.

### 2. 평가시 고려할 사항 또는 요구사항

최근 전립선종양 분야에서 많은 관심을 받고 있는 PSMA 표적 기술을 활용할 수 있는 기술적 기반을 마련하였음.

hybrid PET/MR이라는 신 영상기술 기법을 도입하여 진단도구로서 실행가능성을 확인하였음.

### 3. 연구결과의 활용방안 및 향후조치에 대한 의견

PSMA 표적 hybrid PET/MR 영상기법을 발전시켜 표적민감도를 높임으로써 임상 적용 가능한 전립선암 진단도구로서의 실행가능성을 타진하고자 함.



#### IV. 보안성 검토

o 연구책임자의 보안성 검토의견, 연구기관 자체의 보안성 검토결과를 기재함

※ 보안성이 필요하다고 판단되는 경우 작성함.

##### 1. 연구책임자의 의견

--

##### 2. 연구기관 자체의 검토결과

--