



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년03월04일
(11) 등록번호 10-2369838
(24) 등록일자 2022년02월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 51/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 51/0455 (2013.01)

A61K 2123/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0045909

(22) 출원일자 2020년04월16일

심사청구일자 2020년04월16일

(65) 공개번호 10-2021-0128124

(43) 공개일자 2021년10월26일

(56) 선행기술조사문헌

Tetsuro Tago 외. Monoamine Oxidase B Binding of 18F-THK5351 to Visualize Glioblastoma and Associated Gliosis: An Autopsy-Confirmed Case. CLINICAL NUCLEAR MEDICINE. Vol. 44(6), pp. 507-509, 2019.06.30*

Aiko Ishiki 외. Neuroimaging-pathological correlations of [18F]THK5351 PET in progressive supranuclear palsy. ACTA NEUROPATHOLOGICA COMMUNICATIONS Vol. 6(53), pp. 1-10, 2018.06.29*

Hee Jin Kim 외. THK5351 and flortaucipir PET with pathological correlation in a Creutzfeldt-Jakob disease patient: a case report. BMC NEUROLOGY, Vol. 19(1), pp. 1-5, 2019.08.29*

KR1020160072226 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

기초과학연구원

대전광역시 유성구 엑스포로 55(도룡동)

(72) 발명자

윤미진

서울특별시 서초구 서운로 221, 103동 2504호(서초동, 래미안서초스위트아파트)

김동우

서울특별시 마포구 서강로9길 45, 101동 1402호(창전동, 태영아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

파도특허법인유한회사, 특허법인충현

전체 청구항 수 : 총 3 항

심사관 : 김미화

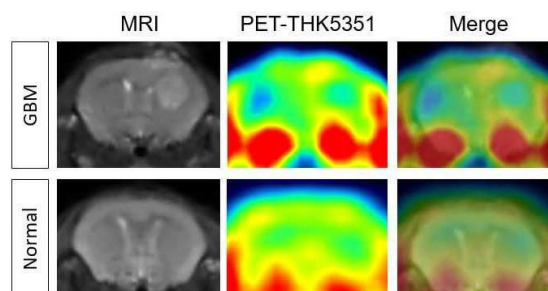
(54) 발명의 명칭 **퀴놀린 유도체를 유효성분으로 포함하는 성상교세포증 관련 질환의 병변 경계부 검출용 조영제 조성물**

(57) 요약

본 발명은 성상교세포증(astrocytosis)의 진단, 반응성 성상교세포(reactive astrocyte)의 검출 및 뇌종양 경계부(margin)에 대한 이미지 수득을 위한 조영제 조성물들에 관한 것이다. 본 발명은 성상교세포의 과도한 증식 또는 활성화를 수반하는 다양한 질환에 있어 이들 세포의 밀집 부위에 대한 정확한 위치를 제시하고 병변 부위

(뒷면에 계속)

대표도



(Lesion area)와 주변 정상 부위 간의 경계부에 대한 신뢰도 높은 정보를 제공함으로써, 특히 뇌종양 등의 외과적 절제술 등에 있어 이미지-유도 수술(image-guided surgery)을 위한 진단 영상으로서 유용하게 이용될 수 있다. 아울러, 본 발명은 검사 시점에서의 단순한 질환의 존재 여부 뿐 아니라 병변 부위의 경계와 면적의 변화 과정을 높은 시간 해상도로 보여줌으로써 이를 토대로 향후 종양의 재발 또는 전이를 조기에 발견하고 나아가 특정 약물에 대한 치료 반응성을 평가하는 데에도 유용하게 이용될 수 있다.

(72) 발명자

장중희

서울특별시 강남구 삼성로51길 37, 108동 301호(대치동, 래미안 대치 팰리스(1단지))

고해영

경기도 성남시 분당구 양현로 507, 306동 506호(아탑동, 매화마을주공3단지아파트)

정지인

경기도 고양시 일산동구 고풍로 72-41, 506동 1202호(풍동, 성원상떼빌5차아파트)

이창준

대전광역시 유성구 엑스포로123번길 65-38, 202동 503호(도룡동, 스마트시티)

전희정

대전광역시 유성구 엑스포로151번길 19, 하우스디어만 B719(도룡동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711075700
과제번호	2018M3C7A1056898
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	뇌과학원천기술개발(R&D)
연구과제명	반응성 성장세포 기반 치매 진단용 PET 영상 바이오마커 발굴/검증 및 치매 조기 진단을 위한 인공지능 플랫폼 개발
기 여 율	50/100
과제수행기관명	연세대학교
연구기간	2020.01.01 ~ 2020.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711101412
과제번호	IBS-R001-D2-2019-A00
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	기초과학연구원
연구사업명	기초과학연구원연구운영비지원(R&D)(주요사업비)
연구과제명	교세포의 인지적 기능 연구
기 여 율	50/100
과제수행기관명	기초과학연구원
연구기간	2020.01.01 ~ 2020.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

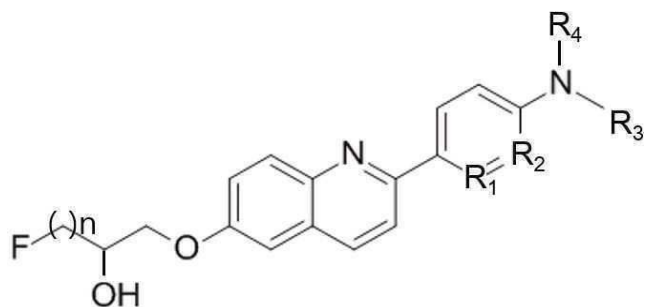
청구항 10

삭제

청구항 11

하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 이미지-유도 수술(image-guided surgery)을 위한 뇌종양 경계부(margin)에 대한 이미지 획득용 조영제 조성물:

화학식 1



상기 화학식 1에서, R_1 은 CH이고, R_2 는 N이며, R_3 및 R_4 는 각각 수소 및 C_1 알킬이고, n 은 1이다.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

제 11 항에 있어서, 상기 뇌종양은 신경교종(glioma), 교아종(glioblastoma) 및 성상세포종(astrocytoma)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

제 11 항에 있어서, 상기 조영제는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 이미징용 조영제인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 방사성 동위원소를 포함하는 퀴놀린 유도체를 이용한 성상교세포종 관련 질환의 병변 경계부 검출용 또는 중증도 예측용 조영제 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] PET(positron emission tomography)은 양전자 방출을 이용하는 핵의학 검사 방법 중 하나로 양전자를 방출하는 방사성 동위원소를 체내에 주입한 후 이를 추적하여 체내 분포를 분석하는 기술이며, 암, 심장 질환, 뇌 질환의 진단에 대한 임상 정보 및 수용체 영상/대사 영상을 획득할 수 있다. PET에 이용되는 양전자는 음전하를 띠는 전자와 유사한 물리적 특성을 가지면서도 양전하를 가지고 있으며, C^{11} , N^{13} , O^{15} , F^{18} 등의 방사성 동위원소에서 방출된다.

[0004] PET은 우수한 민감도, 높은 시간 해상도 및 생체 기능의 영상화라는 이점을 가지는 우수한 조영 수단으로서, PET 이미징에 가장 흔히 이용하는 방사성 의약품인 F^{18} -FDG은 글루코스 유사 물질로 암과 같이 글루코스 대사가

향진된 부위를 검출할 수 있다. 그러나 F^{18} -FDG로 뇌종양을 진단할 경우, 종양 경계(margin)가 정확하지 않아, 수술 시 사용이 어려운 단점이 있다.

[0005] 한편, 성상교세포(astrocyte)는 대뇌피질의 총 세포량의 30-50%를 차지하는 주요 세포로서, 신경계에서 중추신경계에서 신경세포의 미세 환경을 모니터링하고 정보를 전달하며 뇌혈관장벽을 형성하여 뇌를 외부환경으로부터 보호하고 이온 항상성을 유지하는 등의 다양한 기능을 한다. 이러한 성상교세포는 뇌 손상 시 활성화되고 증식하여 손상된 중추신경계를 복구에 중요한 작용을 한다. 성상세포는 뇌손상 시 증식되고 형태적 변화가 일어나며, 성상교세포의 활성화 마커인 GFAP가 증가하게 되는데 이러한 상태를 일컬어 성상교세포증(astrocytosis 또는 astrogliosis)라고 한다. 성상교세포증은 치매, 염증성탈수초질환(inflammatory demyelinating diseases), 급성 외상성 뇌손상, 알츠하이머 등의 퇴행성 신경 질환등의 다양한 뇌신경 질환에서 관찰된다(McGraw et al, 2001; Krishnan et al., 2004). 따라서, 이들 뇌 질환에서의 이러한 세포 환경의 변화를 명확하게 검출할 경우 신뢰도 높은 진단 표지자가 될 수 있으나, 아직까지 이를 위한 효과적인 조영제는 개발되지 못하고 있다.

[0007] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0009] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1. Ng et al., Alzheimer's Research & Therapy 9:25 (2017)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명자들은 성상교세포의 유의한 증식과 활성화를 수반하는 성상교세포증에 대한 신뢰도 높은 영상 진단 기술을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 하기 화학식 1의 퀴놀린 유도체 화합물이 반응성 성상교세포(reactive astrocyte)에 특이적으로 흡수되어 이들 세포를 선택적으로 염색하고, 활성화된 성상교세포 밀집 부위에 대한 정확한 정보를 제공한다는 새로운 사실을 발견함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[0011] 따라서 본 발명의 목적은 성상교세포증(astrocytosis)에 대한 진단 이미지 획득용 조영제 조성물을 제공하는 데 있다.

[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 반응성 성상교세포(reactive astrocyte) 검출용 조영제 조성물을 제공하는 데 있다.

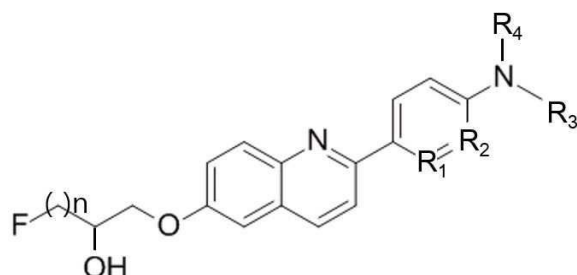
[0013] 본 발명의 또 다른 목적은 뇌종양 경계부(margin)에 대한 이미지 획득용 조영제 조성물을 제공하는 데 있다.

[0015] 본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

[0017] 본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 성상교세포증(astrocytosis)에 대한 진단 이미지 획득용 조영제 조성물을 제공한다:

[0018] 화학식 1



[0019]

- [0020] 상기 화학식 1에서, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 N 또는 CH이고, R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이며, n 은 0 내지 2의 정수이다.
- [0021] 본 발명자들은 성상교세포의 유의한 증식과 활성화를 수반하는 성상교세포증에 대한 신뢰도 높은 영상 진단 기술을 개발하기 위하여 예의 연구 노력하였다. 그 결과, 하기 화학식 1의 퀴놀린 유도체 화합물이 반응성 성상교세포(reactive astrocyte)에 특이적으로 흡수되어 이들 세포를 선택적으로 염색하고, 활성화된 성상교세포 밀집 부위에 대한 정확한 정보를 제공한다는 새로운 사실을 발견하였다.
- [0023] 본 명세서에서 용어 “성상교세포증(astrocytosis)”은 중추신경계의 외상, 종양에 의한 조직 손상, 감염, 허혈, 뇌졸중, 신경퇴행성 질환 등에서 인접한 뉴런의 손상을 원인으로 하여 성상교세포(astrocyte)의 비정상적인 증가 또는 활성화가 야기되는 모든 병적 상태를 포괄하는 의미이다. 다양한 원인에 의해 뇌 조직이 손상된 병변 부에서 활성화되거나 증식된 성상교세포는 뇌조직의 재생 과정에 일부 보호작용을 하기도 하지만, 손상 후 나타나는 성상교세포의 증가는 다양한 염증 물질을 분비하면서 재생 과정을 저해한다.
- [0024] 본 명세서에서 용어 “알킬”은 직쇄 또는 분쇄의 포화 탄화수소기를 의미하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 등을 포함한다. C_1-C_3 알킬은 탄소수 1 내지 3의 알킬 유니트를 가지는 알킬기를 의미하며, C_1-C_3 알킬이 치환된 경우 치환체의 탄소수는 포함되지 않은 것이다.
- [0025] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 R_1 은 CH이고, R_2 는 N이며, R_3 및 R_4 는 각각 수소 및 C_1 알킬인 것을 특징으로 하는 조성물.
- [0026] 보다 구체적으로는, 상기 n 은 1이다.
- [0027] R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 각각 CH, N, 수소 및 C_1 알킬(메틸)이고 n 이 1인 화학식 1 화합물은 THK5351[(2S)-1-플루오로-3-[2-[6-(메틸아미노)피리딘-3-일]퀴놀린-6-일]옥소프로판-2-올]이다.
- [0028] 본 명세서에서 용어 “약제학적으로 허용되는 염”은 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 툴루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 트리플루로초산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 들 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있다. 구체적으로는, 본 발명에서 사용되는 약제학적으로 허용되는 염은 나트륨염이다.
- [0029] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물로 진단될 수 있는 성상교세포증은 신경교종(glioma), 교아종(glioblastoma), 성상세포종(astrocytoma), 뇌졸중(stroke), 외상성 뇌손상(traumatic brain injury), 간질(epilepsy), 라스무센 증후군(Rasmussen's syndrome), 알렉산더병(Alexander's disease), 근위축성 측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS), 퇴행성 뇌질환에 의한 치매, 파킨슨병(Parkinson's disease), 염증성탈수초질환(inflammatory demyelinating diseases) 및 헌팅턴병(Huntington's disease)으로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0030] 상기 퇴행성 뇌질환에 의한 치매는 예를 들어 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 레비소체 치매 및 전두측두엽 치매를 포함하나, 이에 제한되지 않고 퇴행성 뇌질환을 원인으로 하는 모든 치매를 포함한다.
- [0031] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 화학식 1의 F(플루오로)는 ^{18}F 동위원소이거나, 또는 화학식 1은 3H 동위원소를 가질 수도 있다. 보다 구체적으로는, 상기 화학식 1은 ^{18}F 동위원소를 포함한다.
- [0032] 본 발명의 조성물이 대상체에 투여될 경우 활성화된 성상교세포에 특이적으로 흡수됨은 상술한 바와 같으며, 이에 화학식 1의 화합물에 방사성 동위원소들 도입함으로써 세포의 밀집 부위에 대한 정확한 영상 정보를 제공할 수 있다.
- [0033] 본 명세서에서 용어 “투여” 또는 “투여하다”는 본 발명의 조성물의 유효량을 대상체에 직접적으로 투여함으로써 대상체의 체내에서 동일한 양이 형성되도록 하는 것을 말한다.
- [0034] 본 명세서에서 용어 “대상체”는 제한없이 인간, 마우스, 래트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬지, 비비 또는 붉은털 원숭이를 포함한다. 구체적으로는, 본 발명의 대상체는 인간이다.
- [0035] 본 명세서에서 용어 “유효량”은 대상체에게 투여했을 때 대상체의 표현형, 대사활성, 질환 발병 여부 및 병변

부 면적과 경계 등에 대한 임상적 판단을 내리기에 충분한 정보를 제공할 수 있을 만큼의 유효한 조성물의 양을 의미하며, 이에 “진단학적 유효량(diagnostically effective amount)” 으로 표현될 수 있다.

[0036] 본 명세서에서 용어 “진단”은 특정 질병 또는 질환에 대한 대상체의 감수성(susceptibility)의 판정, 대상체가 특정 질병 또는 질환을 현재 가지고 있는 지 여부의 판정, 특정 질병 또는 질환에 걸린 대상체의 예후(prognosis)의 판정, 또는 치료 효능에 대한 정보를 제공하기 위하여 객체의 상태를 모니터링 하는 것을 모두 포함한다. 본 발명의 조성물은 검사 시점의 단순한 질환의 발병 여부는 물론 병변 부위의 명확한 경계와 면적 및 그 변화 과정을 높은 시간 해상도로 보여줌으로써 이를 토대로 향후 종양의 재발 또는 전이 가능성을 판단하고 나아가 특정 약물에 대한 치료 반응성을 평가하는 데에도 유용하게 이용될 수 있다.

[0037] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 본 발명의 조영제 조성물을 이용하여 수득할 수 있는 진단 이미지는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 이미지이다.

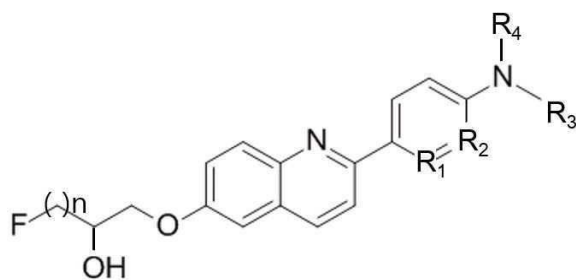
[0038] 본 명세서에서 용어 “양전자 방출 단층 촬영(Positron Emission Tomography, PET)”은 전자와 물리적 특성이 유사하면서도 양전하를 가지는 ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F 등의 방사성 동위원소를 이용하여 이들이 방출하는 양전자를 양전자 방출 단층 촬영기를 이용하여 추적함으로써 이미지를 수득하는 영상진단 방법을 의미한다. 따라서, 본 발명의 조성물은 양전자 방출을 이용하는 원리가 포함된 모든 조영 방법에 적용될 수 있으며, 예를 들어 양전자 단층 촬영과 컴퓨터 단층 촬영을 하나로 조합한 시킨 양전자/컴퓨터단층촬영(PET/CT) 또는 자성 물질과 양전자 방출인자가 조합된 양전자/자기공명(PET/MRI) 영상에도 적용될 수 있다.

[0039] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면 본 발명의 조영제 조성물은 정상교세포증의 병변 경계부(margin)에 대한 이미지를 제공한다.

[0040] 본 명세서에서 용어 “병변 경계부(margin)”는 인 H/T 상의 2차원적 또는 3차원적 병변 부위(Lesion area)와 주변 정상 부위 간의 경계를 의미하며, 구체적으로는 진단 영상을 통해 임상상에 의해 구분 가능한 경계를 의미한다. 후술하는 바와 같이, 본 발명의 조성물이 환자에 투여될 경우 THK5351이 흡수된 부위를 통해 이것이 반영하는 정상교세포 밀집 영역의 경계부, 예를 들어 교아종의 종양 조직의 경계 부위를 명확하게 나타낼 수 있다. 이를 통해 외과적 수술을 비롯하여 종양의 정확한 위치 및 영역에 대한 정보에 기반하여 실행할 수 있는 다양한 의료 행위가 보다 정확하게 수행될 수 있다. 따라서, 본 발명의 용어 “병변 경계부”는 “절제 경계부(excisional margin)”과 동일한 의미로 사용된다.

[0041] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 반응성 정상교세포(reactive astrocyte) 검출용 조영제 조성물을 제공한다.

[0042] **화학식 1**



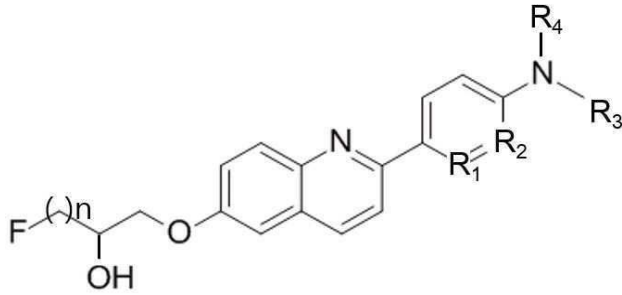
[0043]

[0044] 본 발명에서 사용되는 화학식 1 화합물에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위하여 그 기재를 생략한다.

[0045] 본 발명의 화학식 1 화합물이 다양한 원인에 의해 손상된 뇌 조직에서 활성화된 반응성 정상교세포에 특이적으로 흡수되어 이에 대한 이미지를 제공함은 상술한 바와 같다. 따라서, 용어 반응성 정상교세포(reactive astrocyte)는 활성화된 정상교세포(activated astrocyte)를 포함하는 의미이다.

[0047] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 뇌종양 경계부(margin)에 대한 이미지 수득용 조영제 조성물을 제공한다.

[0048] 화학식 1



[0049]

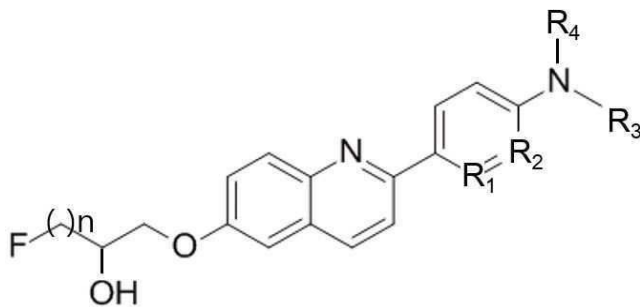
[0050] 본 발명에서 사용되는 화학식 1 화합물에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피하기 위하여 그 기재
를 생략한다.

[0051] 본 발명은 상술한 바와 같이 뇌종양 경계부(margin)에 대한 정확한 이미지를 제공함으로써 이미지-유도 수술
(image-guided surgery)에 이용될 수 있으며, 보다 정확한 종양 경계부 이미지 제공을 통해 종래의 MRI 기반 이
미지-유도 수술에 비해 환자의 생존률을 현저히 증가시킬 수 있다. 본 발명의 조성물로 이미지를 획득할 수 있
는 뇌종양은 원발성 종양일 수 도 있고 전이성 종양일 수도 있다.

[0052] 본 발명의 구체적인 구현예에 따르면, 상기 뇌종양은 신경교종(glioma), 교아종(glioblastoma) 및 성상세포종
(astrocytoma)으로 구성된 군으로부터 선택된다. 보다 구체적으로는, 상기 신경교종은 III 등급 또는 IV 등급
신경교종이다.

[0054] 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는
염을 유효성분으로 포함하는 퇴행성 뇌질환에 의한 치매를 제외한 성상교세포증(astrocytosis)의 중증도
(severity) 예측용 조성물을 제공한다.

[0055] 화학식 1



[0056]

[0057] 본 발명에서 이용되는 화학식 1 화합물에 및 성상교세포증에 대해서는 이미 상술하였으므로, 과도한 중복을 피
하기 위해 그 기재를 생략한다. 본 명세서에서 용어 “중증도(severity)”는 질환에 걸린 환자에서 질환의
진행, 증상, 손상의 정도 또는 이로 인한 사망의 위험 등을 포괄하는 의미이다. 본 발명의 조성물은 반응성 성
상교세포(reactive astrocyte) 또는 활성화된 성상교세포(activated astrocyte)의 단순한 존재 여부 뿐 아니라
이들의 밀집 정도에 대한 정량적인 정보를 제공함은 상술한 바와 같다. 따라서, 본 발명의 조성물은 성상교세
포의 유의한 증식과 활성화를 수반하는 성상교세포증의 중증도에 대한 정확한 정보 또한 제공할 수 있다.

발명의 효과

[0059] 본 발명의 특징 및 이점을 요약하면 다음과 같다:

[0060] (a) 본 발명은 성상교세포증(astrocytosis)의 진단, 반응성 성상교세포(reactive astrocyte)의 검출 및 뇌종양
경계부(margin)에 대한 이미지 수득을 위한 조영제 조성물을 제공한다.

[0061] (b) 본 발명은 성상교세포의 과도한 증식 또는 활성화를 수반하는 다양한 질환에 있어 이들 세포의 밀집 부위에
대한 정확한 위치를 제시하고 병변 부위(Lesion area)와 주변 정상 부위 간의 경계부에 대한 신뢰도 높은 정보
를 제공함으로써, 특히 뇌종양 등의 외과적 절제술 등에 있어 이미지-유도 수술(image-guided surgery)을 위한
진단 영상으로서 유용하게 이용될 수 있다.

[0062] (c) 아울러, 본 발명은 검사 시점에서의 단순한 질환의 존재 여부 뿐 아니라 병변 부위의 경계와 면적의 변화 과정을 높은 시간 해상도로 보여줌으로써 이를 토대로 향후 종양의 재발 또는 전이를 조기에 발견하고 나아가 특정 약물에 대한 치료 반응성을 평가하는 데에도 유용하게 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0064] 도 1은 교아종(Glioblastoma) 세포를 이식한 마우스를 THK5351-PET으로 촬영한 사진을 나타낸 그림이다.

도 2는 누드 마우스에서 고등급 뇌종양 세포 또는 식염수를 주사하여 제작한 모델에서 F^{18} THK5351 microPET을 촬영하고 주사 부위와 반대측 피질에서 보이는 F^{18} THK5351 섭취의 비를 정량화한 그래프이다. 뇌종양 주변에 반응성 정상교세포에 의한 섭취 증가가 명확히 확인되며 식염수 주입 마우스에서는 반응성 정상교세포가 관찰되지 않음을 알 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0065] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

[0067] 실시예

[0068] 교아종 마우스 모델의 이미징 실험

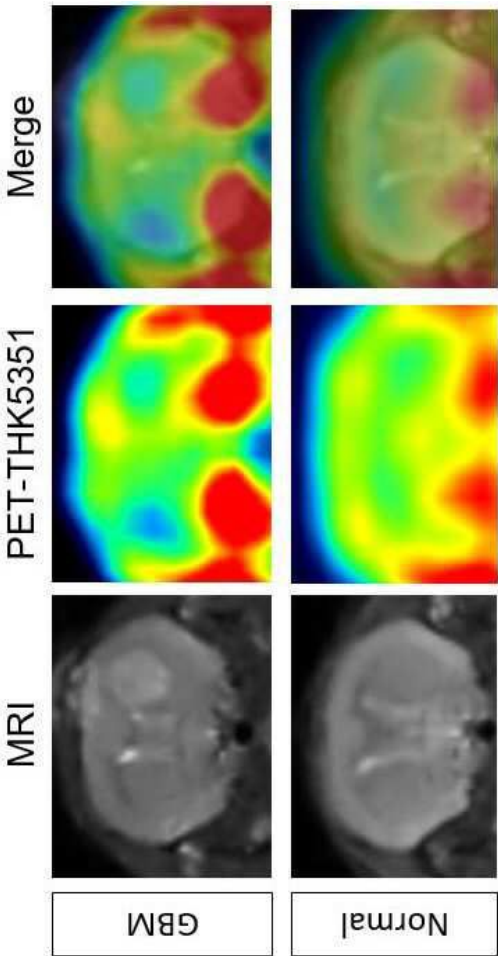
[0069] 교아종(Glioblastoma) 세포를 이식한 마우스(n=5)에 대해 PET 스캐너(Inveon, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)로 이미지를 획득하였다. THK5351/PET 이미징을 위해, 마우스에 F^{18} THK5351(400 μ Ci/ 0.2ml Saline)를 정맥주사하고 40분간 인큐베이션한 뒤 2%(v/v) 이소플루란(하나제약)으로 마취하여 40분간 F^{18} THK5351/PET 데이터를 획득하였다. 이미지 획득 후, 마우스를 깰 때까지 상태를 관찰하였고 24시간 동안 격리실에 두어 방사선 장애를 제거하였다. PET 데이터를 3차원 OSEM(ordered subset expectation maximization)을 통해 2회 반복 및 18 서브셋으로 재구성하였다. 매트릭스 크기는 128 x 128 x 159이고 복셀 크기는 0.776 x 0.776 x 0.796 mm³이다. 표준 흡수값(standard uptake value, SUV)은 조직 농도(kBq/cc)/주입 용량(kBq)/체중(g)으로 계산하였다.

[0070] F^{18} THK5351/PET으로 촬영한 결과, 종양 주변으로 링(ring)을 형성하며 흡수를 보임을 알 수 있었다(도 1).

[0072] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1



도면2

