(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0080460
(43) 공개일자 2018년07월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G06F 19/12 (2011.01) *C12N 5/071* (2010.01)
G06F 19/00 (2018.01) *G06F 19/26* (2011.01)
G06F 19/28 (2011.01)
(52) CPC특허분류
G06F 19/12 (2013.01)
C12N 5/0602 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0001208
(22) 출원일자 2017년01월04일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
(72) 발명자
최혁
서울특별시 강남구 삼성로111길 8, 206동1401호 (삼성동, 삼성현대힐스테이트2차아파트)
박정훈
서울특별시 중랑구 동일로144가길 28-21 (중화동 세영리치빌) 1층 1호
황민호
서울특별시 구로구 가마산로27길 11-7, 1202호 (구로동)
(74) 대리인
특허법인남촌

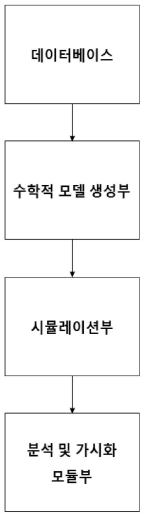
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템**

(57) 요 약

본 발명은 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템에 관한 것으로, 추간판의 염증 과정에서 발현되는 단백질 및 이온 등을 포함한 새포 내외 반응 물질에 대한 기 축적된 데이터가 저장된 데이터베이스와; 상기 데이터베이스에 축적된 데이터에 기초하여, 추간판의 염증 과정에 관련된 수학적 모델을 생성하는 수학적 모델 생성부와; 입력되는 데이터에 기초하여 염증 과정을 시뮬레이션하는 시뮬레이션부와; 상기 시뮬레이션부의 시뮬레이션 결과를 분석하고, 분석 결과를 시각적으로 제공하는 분석 및 가시화 모듈부를 포함하는 것을 특징으로 한다. 이에 따라, 간판 염증 환경에서 척추 기관 세포에서 분비하는 단백질과 이온 유입량의 시간에 따른 변화량을 수학적으로 분석함으로 데이터베이스를 구축하고 해당 질병의 발달에 있어서 세포의 단백질 분비 및 이온 교환을 예측할 수 있다.

대 표 도 - 도3



(52) CPC특허분류
G06F 19/26 (2013.01)
G06F 19/28 (2013.01)
G16H 50/50 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2016025333
부처명 교육부, 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 일반연구자지원사업
연구과제명 추간판 질환에서의 요통 발병기전 연구 및 세포 분자적/동역학적 분석 기반의 micro current-mechanotransduction 연구
기 여 율 1/1
주관기관 고려대학교 산학협력단
연구기간 2014.11.01 ~ 2017.04.30

명 세 서

청구범위

청구항 1

추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템에 있어서,

추간판의 염증 과정에서 발현되는 단백질 및 이온 등을 포함한 새포 내외 반응 물질에 대한 기 축적된 데이터가 저장된 데이터베이스와;

상기 데이터베이스에 축적된 데이터에 기초하여, 추간판의 염증 과정에 관련된 수학적 모델을 생성하는 수학적 모델 생성부와;

입력되는 데이터에 기초하여 염증 과정을 시뮬레이션하는 시뮬레이션부와;

상기 시뮬레이션부의 시뮬레이션 결과를 분석하고, 분석 결과를 시각적으로 제공하는 분석 및 가시화 모듈부를 포함하는 것을 특징으로 하는 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 추간판 질병이 발생했을 때 관련 세포 간 다양한 반응에 대해 수학적으로 분석하고, 이를 시뮬레이션 할 수 있는 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 추간판은 조직 안쪽에 수핵(Nucleus pulposus), 바깥쪽에 섬유륜(Annulus fibrosus)로 이루어져 있다. 섬유륜의 바깥쪽 3분의 1 지점에는 영양분을 공급받을 수 있는 혈관 세포와 척추에 위치하는 신경다발(Dorsal root ganglion)로부터 유래한 유리 신경 말단(Free nerve ending)이 위치해 있다. 도 1은 추간판을 도시한 도면이다.

[0003] 추간판은 인체에 가해지는 다양한 부하(Biomechanical loading)에 대해 이를 흡수하고 완충하는 작용을 하는 구조물이다. 그러나 지속적인 부하 또는 역치를 넘어서는 일정 수준 이상의 충격이 가해지면 추간판 조직에 손상이 나타난다. 인체는 이러한 조직을 회복하는 기전으로 다양한 물질들을 서로 분비하고 손상된 조직을 제거하고 다시 수선하는 일련의 과정을 거친다.

[0004] 이와 같은 과정에서 추간판 구조물에 염증 반응이 나타나게 되고, 정상 상태와 비교하여 과 발현된 다양한 분비 단백질, 예를 들어, 염증매개인자, 혈관생성인자, 신경자극인자, 성장인자 등이 조직을 이루는 세포로부터 분비가 된다. 도 2는 염증 반응에서 나타나는 다양한 현상을 도식적으로 설명하는 도면이다.

[0005] 염증 과정에서 분비되는 분비 단백질들은 추간판 주변부에 존재하는 혈관 및 신경 세포를 자극하게 되고, 그 결과로 추간판 퇴행 과정에서의 통증이 유발될 수 있다.

[0006] 한편, 최근 인류의 질병을 극복하기 위해 질병 메커니즘을 해석하고 종합하려는 시스템 생물학(System biology)의 필요성이 증가하고 있다. 시스템 생물학은 생물의 구조적 특징과 기능적 특징을 함께 고려하여 생물 시스템 내의 상호작용을 수학, 물리학, 화학 등의 학문을 활용하여 분석함으로 복잡한 생명현상의 근본적인 원리를 밝히는 것에 목적을 두고 있다.

[0007] 시스템 생물학의 적용으로, 인체 기관의 가상 인체 프로그램을 개발 또는 약물 작용에 대한 시뮬레이션 프로그램을 만들었을 경우, 생물학적 실험에 대한 시간, 비용 소모가 크게 감소하였다는 보고가 있으며, 이에 대한 빅데이터를 형성하여 개인 맞춤형 의료에도 주요한 영향을 미치는 것으로 보고되었다.

[0008] 추간판 질환 관련 기초 실험을 진행할 때에는 많은 세포 샘플들이 필요하고, 보다 인체에 적합한 모델을 만들기 위하여 동물 실험, 임상 실험이 필요하다. 즉 추간판 질환에 대한 실험 비용이 상당히 크고, 소모되는 시간 또

한 굉장히 크다.

[0009] 생물학적 실험의 대표적인 예로 단백질 검출에 있어서는 면역형광염색법 (ex. ELISA, Western blotting 등)이 있다. 이와 같은 실험을 진행하려고 하면 고가의 시약과 흡광도를 측정할 수 있는 외부 장치 (spectrophotometer 등)가 추가로 필요하다.

[0010] 정량적 데이터를 얻기 위한 Time-dependent에 대한 단백질과 이온 변화량 분석을 위해서는 Live cell imaging 장치, flourescent 실험, 영상처리 알고리즘 적용 등 복잡한 실험을 수행해야 한다.

[0011] 한국 내의 학회에서 실시한 척추 수술 환자 만족도 조사에서 전체 환자의 약 23% 만이 척추 수술에 '만족'한다고 응답했으며, 환자 75%는 수술 경과에 대해 불만족하거나 향후 재수술에 대해 부정적인 입장을 밝힌 바 있다. 이를 통해, 수술 처방에 대한 신중함과 수술 환자를 판별해 낼 가이드라인의 필요성을 알 수 있다.

[0012] 한국 내의 학술기관에서 척추질환 관련 비수술적 치료지침 가이드라인이 있다. 그러나 정량적인 분석 방법이 토대로 되지 않았기 때문에, 의사의 주관이나 환자의 견해에 따라 기준이 불분명해질 가능성이 있다.

[0013] 또한 추간판 퇴행의 발달 단계 및 통증의 진행과정에 있어서 해당 단계를 고려하지 않고 약물 치료를 수행할 경우 획일적인 농도의 약물처리가 이루어질 우려가 있고, 필요 이상의 약물은 인체 내에 부작용을 나타낼 수 있다. 또한 특정의 발달 과정 및 통증의 진행 과정에서 분비되는 단백질 및 염증매개물은 일정하게만 발현하지 않고 특정의 시기에 발현되는 경우의 단백질도 존재하기 때문에 이를 보완하고 분비 단백질의 리듬을 확인하여 약물 및 기타 치료를 수행하는 것이 합리적이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 이에 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로써, 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 추간판 질병이 발생했을 때 관련 세포 간 다양한 반응에 대해 수학적으로 분석하고, 이를 시뮬레이션 할 수 있는 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템을 제공하는데 목적이 있다.

[0015] 또한, 추간판 염증 환경에서 척추 기관 세포에서 분비하는 단백질과 이온 유입량의 시간에 따른 변화량을 수학적으로 분석함으로 데이터베이스를 구축하고 해당 질병의 발달에 있어서 세포의 단백질 분비 및 이온 교환을 예측할 수 있는 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템을 제공하는데 또 다른 목적이 있다.

[0016] 그리고, 추간판 퇴행성 질환에서 나타나는 생리학적 과정을 수학적으로 분석한 데이터베이스를 구축하고 이를 바탕으로 시뮬레이션 시스템을 제작하여, 시간에 따른 단백질과 이온의 변화량에 대한 데이터를 분석함으로 생물학적 실험에 소모되는 시간과 비용을 줄이고, 추간판 퇴행성 질환에 대한 정량적인 지표 생성과 통증의 단계 구분하여 진단 및 치료하는데 또 다른 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0017] 상기 목적은 본 발명에 따라, 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템에 있어서, 추간판의 염증 과정에서 발현되는 단백질 및 이온 등을 포함한 새포 내외 반응 물질에 대한 기 축적된 데이터가 저장된 데이터베이스와; 상기 데이터베이스에 축적된 데이터에 기초하여, 추간판의 염증 과정에 관련된 수학적 모델을 생성하는 수학적 모델 생성부와; 입력되는 데이터에 기초하여 염증 과정을 시뮬레이션하는 시뮬레이션부와; 상기 시뮬레이션부의 시뮬레이션 결과를 분석하고, 분석 결과를 시각적으로 제공하는 분석 및 가시화 모듈부를 포함하는 것을 특징으로 하는 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템에 의해서 달성된다.

발명의 효과

[0018] 상기 구성에 따라 본 발명에 따르면, 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 추간판 질병이 발생했을 때 관련 세포 간 다양한 반응에 대해 수학적으로 분석하고, 이를 시뮬레이션 할 수 있는 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템이 제공된다.

[0019] 또한, 추간판 염증 환경에서 척추 기관 세포에서 분비하는 단백질과 이온 유입량의 시간에 따른 변화량을 수학

적으로 분석함으로 데이터베이스를 구축하고 해당 질병의 발달에 있어서 세포의 단백질 분비 및 이온 교환을 예측할 수 있는 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템이 제공된다.

[0020] 그리고, 추간판 퇴행성 질환에서 나타나는 생리학적 과정을 수학적으로 분석한 데이터베이스를 구축하고 이를 바탕으로 시뮬레이션 시스템을 제작하여, 시간에 따른 단백질과 이온의 변화량에 대한 데이터를 분석함으로 생물학적 실험에 소모되는 시간과 비용을 줄이고, 추간판 퇴행성 질환에 대한 정량적인 지표 생성과 통증의 단계 구분하여 진단 및 치료에 적용할 수 있는 효과가 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 추간판을 도시한 도면이고,

도 2는 도 2는 염증 반응에서 나타나는 다양한 현상을 도식적으로 설명하는 도면이고,

도 3은 본 발명에 따른 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템의 구성을 나타낸 도면이고,

도 4는 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템을 구축하는 과정을 도식적으로 나타낸 도면이고,

도 5는 분석 및 가시화 모듈부를 통해 출력되는 결과의 예를 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 이하에서는 첨부된 도면들을 참조하여 본 발명에 따른 실시예에 대해 상세히 설명한다.

[0023] 도 3은 본 발명에 따른 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템의 구성을 나타낸 도면이다. 도 1에 도시된 바와 같이, 본 발명에 따른 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템은 데이터베이스, 수학적 모델링 생성부, 시뮬레이션부 및 분석 및 가시화 모듈부를 포함한다.

[0024] 본 발명에서는 MATLAB과 같은 프로그램을 이용하여, 척추의 섬유륜세포, 수핵세포, 신경세포 간에 생리학적 메커니즘에 대한 수학적 모델들의 데이터베이스를 구축한다. 이와 같은 데이터베이스를 기반으로 하여, 시뮬레이션 프로그램을 생성하고, 생성된 시뮬레이션 프로그램이 시뮬레이션부에 의해 구동된다.

[0025] 데이터베이스 구축과 관련하여 보다 구체적으로 설명하면, 단백질의 시간에 따른 변화량 데이터를 정량적으로 얻기 위해 기존의 ELISA, Western blotting 등의 실험이 적용될 수 있다.

[0026] 또한, 이온의 변화량을 실시간으로 파악하기 위해 Fluo-4 AM calcium indicator 등의 매개물을 사용하여 live cell imaging을 수행할 수 있다. 이와 같은 실험을 통해 얻은 영상을 MATLAB image processing으로 실시간 fluorescent의 intensity를 비교하여 calcium influx 등에 대한 변화량을 분석한다.

[0027] 또한 각각의 실험을 통해 수행된 분비 단백질 및 이온 교환에 대한 상관관계를 확인하여 시뮬레이션 프로그램의 데이터베이스를 구축하는데 정확성을 높이게 된다.

[0028] 한편, 생리학적 실험을 통해 얻은 데이터를 MySQL, MATLAB SQLite 등을 이용하여 데이터베이스를 구축하고, 이에 기반하여 수학적 모델 생성부가 수학적 모델을 생성한다. 수학적 모델을 기반으로 질병에 대한 단계를 정량적으로 평가하여 생성할 수 있다. 이는 C 언어, java와 같은 상위 언어를 이용해 Graphic User Interface(GUI) 기반 프로그램을 만들어 사용자들이 쉽게 시뮬레이션 프로그램을 사용하고 진단할 수 있도록 마련된다.

[0029] 상기와 같이, 데이터베이스, 수학적 모델 및 시뮬레이션 프로그램이 구축된 상태에서, 새로운 환자에 대한 데이터가 입력되면 수학적 모델 생성부가 새로운 수학적 모델을 생성하고 이를 시뮬레이션부가 시뮬레이션 프로그램을 통해 시뮬레이션하여 결과값을 출력하게 되고, 분석 및 가시화 모듈부에서 결과값의 분석 결과를 그래프와 같은 형태로 변환하여 출력하게 된다.

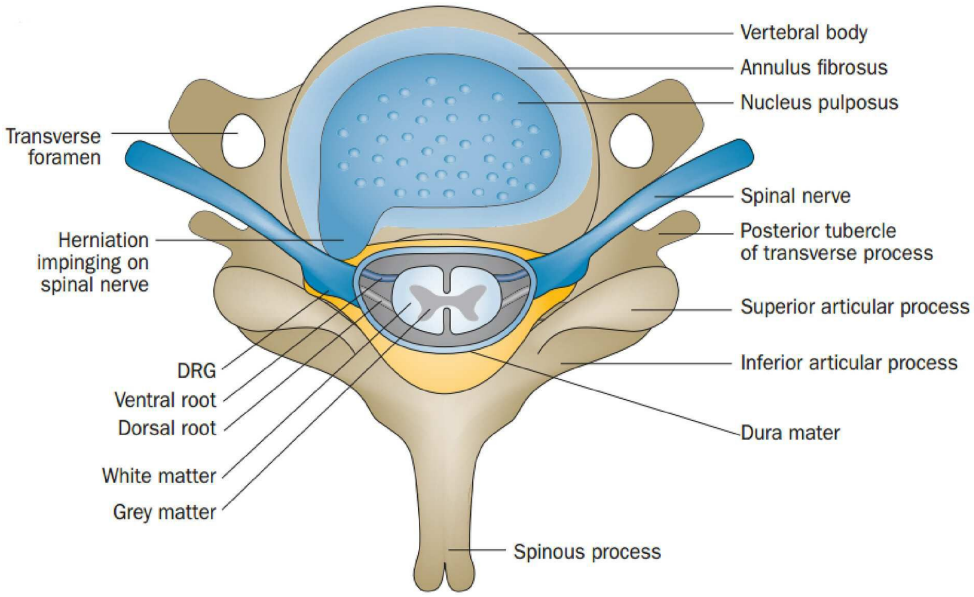
[0030] 도 4는 추간판 질병 연구를 위한 척추 세포 내외 반응 시뮬레이션 시스템을 구축하는 과정을 도식적으로 나타낸 도면이고, 도 5는 분석 및 가시화 모듈부를 통해 출력되는 결과의 예를 나타낸 도면이다.

[0031] 이상에서 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태

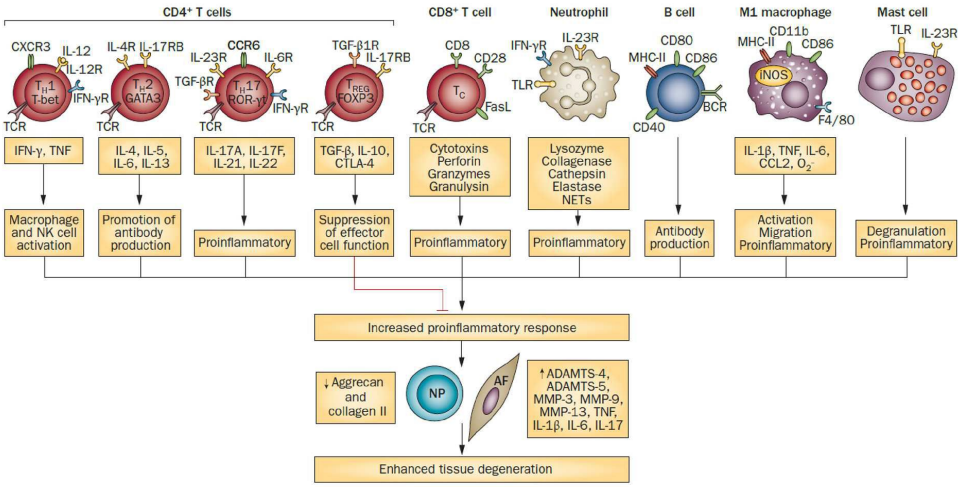
또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

도면

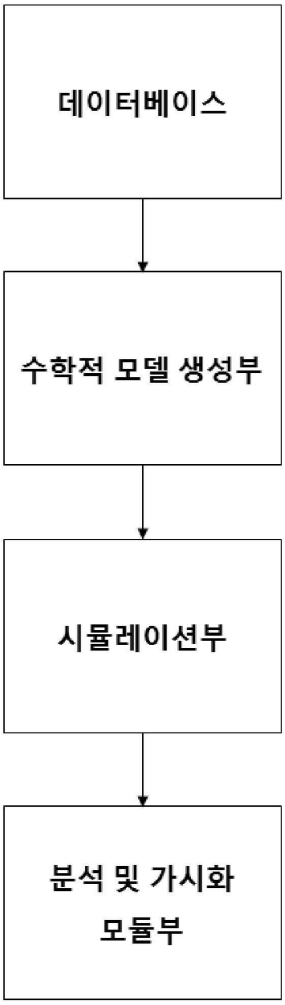
도면1



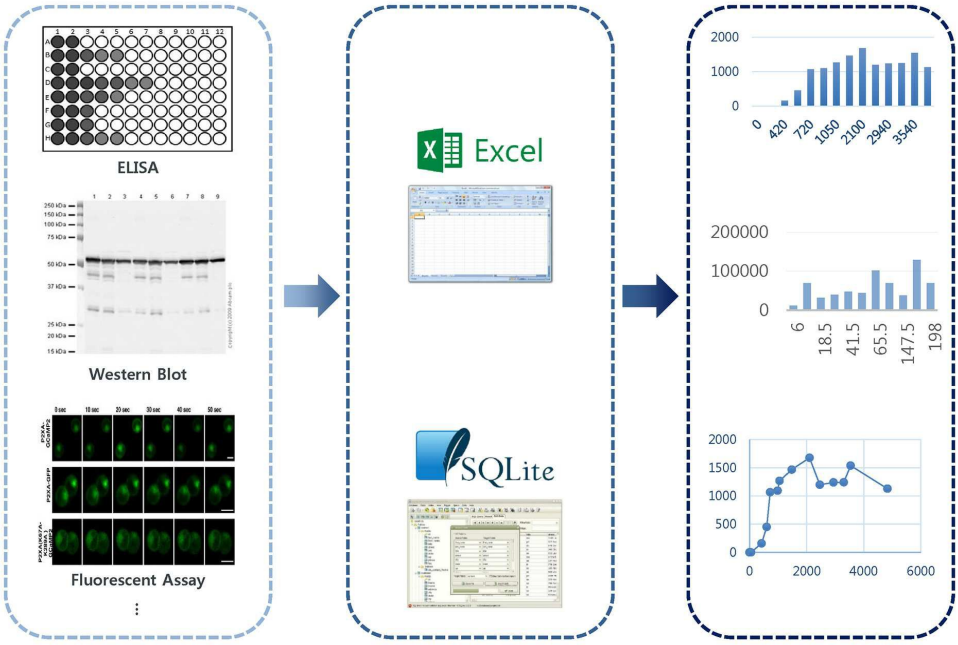
도면2



도면3



도면4



생물학적 실험 반복 및 다량의 데이터 획득

데이터베이스 플랫폼 구축

생리학적 메커니즘에 대한 수학 모델 생성

도면5

