



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0112308
(43) 공개일자 2020년10월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 15/14 (2006.01) G01N 15/10 (2006.01)
G01N 33/483 (2006.01)

(52) CPC특허분류
G01N 15/1463 (2013.01)
G01N 33/4833 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0032587

(22) 출원일자 2019년03월21일

심사청구일자 2019년03월21일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

김민석

서울특별시 강서구 마곡동로2길 25, 이화여자대학교 의과대학 4층 403호(마곡동)

김혜윤

서울특별시 양천구 목동중앙로 11, 202동 1206호 (목동, 대원칸타빌2단지아파트)

(74) 대리인

유미특허법인

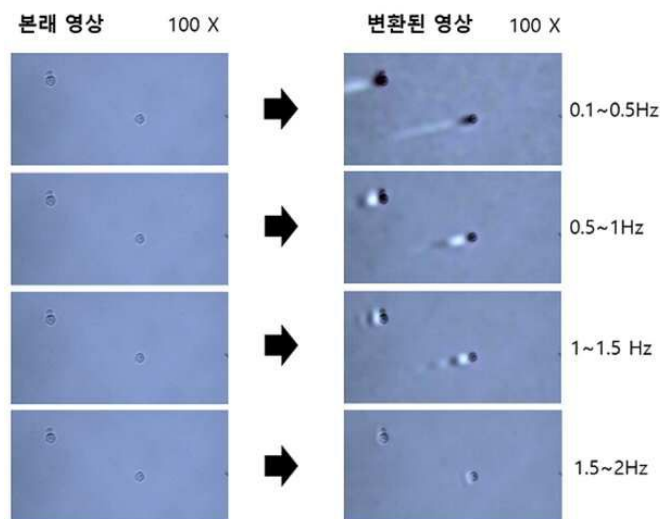
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 미세진동을 이용한 암세포 탐지 방법

(57) 요약

본 발명은 암세포 구분법에 관한 것으로서, 더욱 자세하게는 미세진동을 이용한 암세포 구분법에 관한 것이다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

G01N 2015/1006 (2013.01)

G01N 2015/1075 (2013.01)

G01N 2015/149 (2013.01)

G01N 2021/1765 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711058421
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원
연구과제명	조직손상 방어 연구센터
기 여 율	70/100
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2017.09.01 ~ 2018.06.30

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711092276
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	신진연구
연구과제명	모션 마이크로 스코프 (motion microscope)를 활용한 혈액 순환 종양 세포 판별 및
분리	
기 여 율	30/100
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2019.03.01 ~ 2023.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

액상 매질에서 움직이는 세포의 영상을 준비하고,

상기 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하여 세포의 미세진동을 가시화하고,

상기 가시화된 세포 중에서 움직임 궤적을 갖는 세포를 암세포로 결정하는 단계를 포함하는, 암세포의 탐지 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 진동수 범위는 0.1 내지 1.5Hz인, 암세포의 탐지 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 매질은 10 내지 30um/s의 유속으로 움직이는 것인, 암세포의 탐지 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하는 것은 모션 마이크로스코프에 의해 수행되는 것인, 암세포의 탐지 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 세포의 미세진동은 10 내지 30 배로 증폭되는 것인, 암세포의 탐지 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 액상 매질은, 생물학적 액상 매질인, 암세포의 탐지 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 생물학적 액상 매질은, 개체로부터 분리된 것인, 암세포의 탐지 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 개체는 설치류, 마우스, 래트, 햄스터, 기니피그, 파충류, 양서류, 포유류, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 원숭이, 영장류, 인간을 제외한 포유류, 인간을 제외한 영장류, 및 인간으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상인, 암세포의 탐지 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 개체는 암이 의심되는 개체인, 암세포의 탐지 방법.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 개체는 유방암, 대장암, 췌장암, 난소암, 간암, 뇌암, 전립선암, 폐암, 위암, 피부암, 구강암, 직장암, 후두암, 갑상선암, 부갑상선암, 결장암, 방광암, 복막암, 부신암, 설암, 소장암, 식도암, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 요관암, 요도암, 인두암, 질암, 편도암, 항문암, 흉막암, 흉선암, 비인두암, 및 암줄기세포로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상이 의심되는 개체인, 암세포의 탐지 방법.

청구항 11

제6항에 있어서, 상기 생물학적 액상 매질은 혈액, 혈장, 혈청, 체액, 소변, 점액, 타액, 림프액, 호흡기 분비물, 척수액, 뇌 척수액, 가래, 땀, 질액, 정액, 양수, 양막액, 활액, 조직세척액, 눈물, 및 콧물로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상인, 암세포의 탐지 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 혈액은 1배 초과 내지 100배의 부피비로 식염수로 희석된 것인, 암세포의 탐지 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 암세포는 유방암세포, 대장암세포, 췌장암세포, 난소암세포, 간암세포, 뇌암세포, 전립선암세포, 폐암세포, 위암세포, 피부암세포, 구강암세포, 직장암세포, 후두암세포, 갑상선암세포, 부갑상선암세포, 결장암세포, 방광암세포, 복막암세포, 부신암세포, 설암세포, 소장암세포, 식도암세포, 신우암세포, 신장암세포, 심장암세포, 십이지장암세포, 요관암세포, 요도암세포, 인두암세포, 질암세포, 편도암세포, 항문암세포, 흉막암세포, 흉선암세포, 비인두암세포, 및 암줄기세포로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상인, 암세포의 탐지 방법.

청구항 14

액상 매질에서 움직이는 세포의 영상을, 진동수 증폭에 의해 세포의 미세진동을 가시화하여, 세포의 움직임 궤적을 갖는 암세포를 검출하는 단계를 포함하는, 암 진단을 위한 정보 제공 방법.

청구항 15

암 치료가 수행된 개체에서 분리된 생물학적 액상 시료에서 움직이는 세포의 영상을, 진동수 증폭에 의해 세포의 미세진동을 가시화하여, 세포의 움직임 궤적을 갖는 암세포를 검출하는 단계를 포함하는, 암 치료에 대한 반응 또는 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

청구항 16

액상 매질에서 움직이는 세포의 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하여, 상기 암세포의 미세진동을 가시화하는 단계를 포함하는, 암세포 미세진동의 가시화 방법.

청구항 17

액상 매질에서 움직이는 세포가 촬영된 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하는 증폭부; 및
상기 증폭부에 의해 증폭된 영상을 분석하여 암세포를 탐지하는 탐지부를 포함하며,
상기 탐지부는, 상기 증폭에 의해 움직임 궤적이 발생하는 세포를 암세포로 탐지하는 것인,
암세포 탐지 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 정상세포와 구별하여 암세포를 탐지하는 방법에 관한 것으로, 보다 자세하게는 암세포의 움직임을 특정 진동수 범위에서 증폭하여, 암세포의 움직임을 이용하여, 정상세포와 구별하여 암세포를 탐지하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 암세포를 탐지하는 방법으로 MRI, 및 X-ray 등을 이용하는 방법들이 알려져 있으며, 유전자 또는 유전자로부터 발현되는 단백질을 검출하여 암을 진단하는 방법이 알려져 있다. 특히, 암세포를 구별하는 시각화 방법으로 효소를 이용하는 방법, 형광을 이용하는 방법 등이 있다.

[0004] 그러나, 인간의 시각 시스템은 동작을 인식하고 해석하는 데 탁월하지만, 인식할 수 있는 동작에 대한 민감도는 제한적이며, 특정 임계값보다 작은 동작은 감지할 수 없다. 이러한 특정 임계값 미만의 동작을 가시화하는 것은 어려우나, 이러한 특정 임계값 이하의 작은 동작은 중요하며, 예를 들어 물리적 매커니즘을 밝히거나 기계결합 등에 있어서는 매우 중요하게 작용할 수 있다. 현미경의 발명으로 인해, 임계값 미만의 작은 정적인 물리적 특징을 시각화할 수 있게 되었으나, 임계값 미만의 작은 동적인 움직임을 시각화하는 것은 매우 어려웠다.

[0005] 한편, 레이저를 활용한 세포의 미세진동기술이 있으나, 미세진동 센서를 세포 가까이 가져다 실험을 해야 하고, 실험 장비가 비싸고 기술적으로 많은 어려움이 따르는 쉽지 않은 방법이다 (Nelson, S.L. et al. Vibrational Profiling of Brain Tumors and Cells, *Theranostics* 7, 2417-2430, 2017).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 일예는, 세포의 미세진동을 이용하여 암세포를 결정하기 위한, 암세포 탐지 방법에 관한 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 일예는, 세포의 미세진동을 이용하여 암 진단을 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 일예는, 세포의 미세진동을 이용하여 암 치료에 대한 반응 또는 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명자들은 영상에 기록된 임계값 미만의 작은 동적인 움직임을 증폭하는모션 마이크로스코프 (Motion Microscope)를 세포 수준에 적용하여, 정상세포와 암세포를 구별할 수 있음을 확인하여 발명을 완성하였다.

[0012] 본 발명의 일예에 의하면, 액상 매질에서 움직이는 세포의 영상을 준비하고, 상기 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하여 세포의 미세진동을 가시화하는 단계를 포함하는, 암세포의 탐지 방법에 관한 것이다.

[0013] 상기 암세포의 탐지 방법은, 상기 미세진동이 가시화된 세포 중에서 움직임 궤적을 갖는 세포를 암세포로 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0014] 상기 움직임 궤적은, 상기 세포의 움직임에 따라 발생하는 상기 액상 매질의 움직임으로, 상기 증폭에 의해 가시화되는 것일 수 있다. 상기 움직임 궤적은, 상기 움직이는 세포의 영상에서, 동일한 임의의 한 순간의 동일한

위치의 픽셀 (pixel)을 비교해보았을 때, 픽셀의 명도값이 변화된 픽셀, 또는 명도값이 변화된 픽셀의 집합을 의미할 수 있으며, 예를 들어 명도값이 증가된 픽셀, 명도값이 증가된 픽셀의 집합, 명도의 단계가 증가한 픽셀, 또는 명도의 단계가 증가한 픽셀의 집합일 수 있으며, 상기 세포의 움직임에 따라 함께 움직이는 것일 수 있다.

- [0015] 상기 결정하는 단계는, 상기 암세포 의심 세포의 상기 진동수 증폭 후 발생하는 궤적의 명도값 변화가, 상기 정상 세포의 상기 진동수 증폭 후 발생하는 궤적의 명도값 변화보다 더 클 경우, 상기 암세포 의심 세포를 암세포로 결정하는 것일 수 있다.
- [0016] 상기 암세포는 유방암세포, 대장암세포, 췌장암세포, 난소암세포, 간암세포, 뇌암세포, 전립선암세포, 폐암세포, 위암세포, 피부암세포, 구강암세포, 직장암세포, 후두암세포, 갑상선암세포, 부갑상선암세포, 결장암세포, 방광암세포, 복막암세포, 부신암세포, 설암세포, 소장암세포, 식도암세포, 신우암세포, 신장암세포, 심장암세포, 십이지장암세포, 요관암세포, 요도암세포, 인두암세포, 질암세포, 편도암세포, 항문암세포, 흉막암세포, 흉선암세포, 비인두암세포, 및 암줄기세포로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다.
- [0017] 상기 진동수 범위는 0.1 내지 1.5Hz 일 수 있다.
- [0018] 상기 매질의 유속은 10 내지 30um/s 일 수 있다.
- [0019] 상기 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하는 것은, 모션 마이크로스코프 (Motion Microscope)에 의해 수행되는 것일 수 있다.
- [0020] 상기 세포의 미세진동은 10 내지 30배로 증폭되는 것일 수 있다.
- [0021] 상기 액상 매질은, 생물학적 액상 매질일 수 있다.
- [0022] 상기 생물학적 액상 매질은 혈액, 혈장, 혈청, 체액, 소변, 점액, 타액, 림프액, 호흡기 분비물, 척수액, 뇌 척수액, 가래, 땀, 질액, 정액, 양수, 양막액, 활액, 조직세척액, 눈물, 및 콧물로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다.
- [0023] 상기 혈액은 1배 초과 내지 100배로 식염수로 희석된 것일 수 있다.
- [0024] 상기 생물학적 액상 매질은, 개체로부터 분리된 것일 수 있다.
- [0025] 상기 개체는 설치류, 마우스, 래트, 햄스터, 기니피그, 파충류, 양서류, 포유류, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 원숭이, 영장류, 인간을 제외한 포유류, 인간을 제외한 영장류, 및 인간으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다.
- [0026] 상기 개체는 암이 의심되는 개체, 암 환자 개체, 또는 항암 치료를 받은 개체일 수 있다. 이에, 본 발명의 일예에 따른 방법을 적용하여, 암이 의심되는 개체에서 암세포를 검출하여 암 진단의 정보를 제공하거나, 암 환자 또는 항암 치료를 받은 개체에서 얻는 시료를 이용하여 암의 추이 또는 예후, 및 항암 치료의 효능 모니터링 등의 정보를 제공할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 액상 매질에서 움직이는 세포의 영상을, 진동수 증폭에 의해 세포의 미세진동을 가시화하여, 세포의 움직임 궤적을 갖는 암세포를 검출하는 단계를 포함하는, 암 진단을 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 진동수 증폭에 의해 액상 매질에서 세포의 움직임에 의한 궤적이 발생하는 세포를 검출하는 단계를 포함하는, 암 진단을 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 암 치료가 수행된 개체에서 분리된 생물학적 액상 시료에서 움직이는 세포의 영상을, 진동수 증폭에 의해 세포의 미세진동을 가시화하여, 세포의 움직임 궤적을 갖는 암세포를 검출하는 단계를 포함하는, 암 치료에 대한 반응 또는 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 암 치료가 수행된 개체에서 분리된 생물학적 시료에서, 진동수 증폭에 의해 세포의 움직임에 의한 궤적이 발생하는 세포를 검출하는 단계를 포함하는, 암 치료에 대한 반응 또는 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 액상 매질에서 움직이는 암세포의 영상을, 진동수 증폭을 통해 상기 암세포의 미세진동을 가시화하는 단계를 포함하는, 암세포 미세진동의 가시화 방법에 관한 것이다.

- [0032] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 생물학적 시료를 준비하는 단계; 상기 생물학적 시료에 흐름성을 가하는 단계; 상기 흐름성이 가해진 생물학적 시료를 촬영하는 단계; 상기 촬영된 영상의 진동수를 증폭하는 단계; 및 상기 증폭된 영상을 분석하여 암세포를 결정하는 단계를 포함하는, 시료 내 암세포 결정 방법에 관한 것이다.
- [0033] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 암이 의심되는 개체로부터 분리된 생물학적 시료를 준비하는 단계; 상기 생물학적 시료에 흐름성을 가하는 단계; 상기 흐름성이 가해진 생물학적 시료를 촬영하는 단계; 상기 촬영된 영상의 진동수를 증폭하는 단계; 및 상기 증폭된 영상을 분석하여 암세포를 검출하는 단계를 포함하는, 암 진단을 위한 정보 제공 방법에 관한 것이다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 암 치료가 수행된 개체에서 분리된 생물학적 시료를 준비하는 단계; 상기 생물학적 시료에 흐름성을 가하는 단계; 상기 흐름성이 가해진 생물학적 시료를 촬영하는 단계; 및 상기 촬영된 영상의 진동수를 증폭하는 단계를 포함하는, 암 치료에 대한 반응 또는 예후를 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0035] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 생물학적 시료에 흐름성을 가하는 흐름장치; 상기 생물학적 시료를 촬영하는 촬영장치; 상기 촬영된 영상의 진동수를 증폭하는 증폭장치를 포함하는, 시료 내 암세포 탐지 장치에 관한 것이다.
- [0036] 상기 시료 내 암세포 탐지 장치는, 상기 증폭된 영상을 분석하여 암세포를 결정하는 결정장치를 추가로 포함하는 것일 수 있다.
- [0037] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 액상 매질에서 움직이는 세포가 촬영된 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하는 증폭부; 및 상기 증폭부에 의해 증폭된 영상을 분석하여 암세포를 탐지하는 탐지부를 포함하는, 암세포 탐지 시스템에 관한 것이다.
- [0038] 상기 탐지부는, 상기 증폭에 의해 움직임 궤적이 발생하는 세포를 암세포로 탐지하는 것일 수 있다.
- [0040] 이하, 본 발명을 더욱 자세히 설명한다.
- [0041] 본 발명에서 용어 "액상 매질"은, 액체 상태의 매질을 의미하며, 흐름성이 가해져 세포가 유속에 의해 움직임을 가질 수 있도록 하는 것을 모두 포함한다. 예를 들어, 물, 염화나트륨 수용액, 식염수, 생리식염수, 완충생리식염수, PBS (phosphate buffer saline) 등이 포함될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0042] 상기 액상 매질은 생물학적 액상 매질일 수 있으며, 예를 들어 혈액, 혈장, 혈청, 체액, 소변, 점액, 타액, 림프액, 호흡기 분비물, 척수액, 뇌 척수액, 가래, 땀, 질액, 정액, 양수, 양막액, 활액, 조직세척액, 눈물, 및 콧물로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0043] 상기 생물학적 액상 매질은, 개체로부터 분리된 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 개체는 암이 의심되는 개체일 수 있다.
- [0044] 본 발명에서 용어 "생물학적 시료"는, 개체로부터 수득된 체액, 타액, 조직, 장기 등을 포함하며, 예를 들면 개체로부터 분리된 혈액, 혈장, 혈청, 체액, 소변, 점액, 타액, 림프액, 호흡기 분비물, 척수액, 뇌 척수액, 가래, 땀, 질액, 정액, 양수, 양막액, 활액, 조직세척액, 눈물, 및 콧물로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0045] 상기 액상 매질 또는 생물학적 시료는, 희석되어 사용될 수 있다. 예를 들어, 1배 초과 내지 100배, 1배 초과 내지 90배, 1배 초과 내지 80배, 1배 초과 내지 70배, 1배 초과 내지 60배, 1배 초과 내지 50배, 1배 초과 내지 40배, 1배 초과 내지 35배, 10배 내지 100배, 10배 내지 90배, 10배 내지 80배, 10배 내지 70배, 10배 내지 60배, 10배 내지 50배, 10배 내지 40배, 10배 내지 35배, 20배 내지 100배, 20배 내지 90배, 20배 내지 80배, 20배 내지 70배, 20배 내지 60배, 20배 내지 50배, 20배 내지 40배, 20배 내지 35배, 30배 내지 100배, 30배 내지 90배, 30배 내지 80배, 30배 내지 70배, 30배 내지 60배, 30배 내지 50배, 30배 내지 40배, 또는 30배 내지 35배의 부피비로 희석되어 사용될 수 있으며, 예를 들어 상기 액상 매질 또는 생물학적 시료는 물, 염화나트륨 수용액, 식염수, 생리식염수, 완충생리식염수, PBS 등으로 상기 부피비로 희석되어 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0046] 본 발명에서 용어 "개체", "대상", "대상체", 및 "환자" 등은, 포유류, 영장류, 인간, 인간이 아닌 포유류, 인간이 아닌 영장류, 설치류, 마우스, 래트, 햄스터, 기니피그, 파충류, 양서류, 돼지, 소, 양, 원숭이, 개과, 고

양이과, 토끼목 등을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다. 본 발명의 일예에서, 관심 개체는 인간이다. 상기 개체는 암의 의심되는 개체일 수 있으며, 예를 들어 상기 개체는 유방암, 대장암, 췌장암, 난소암, 간암, 뇌암, 전립선암, 폐암, 위암, 피부암, 구강암, 직장암, 후두암, 갑상선암, 부갑상선암, 결장암, 방광암, 복막암, 부신암, 설암, 소장암, 식도암, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 요관암, 요도암, 인두암, 질암, 편도암, 항문암, 흉막암, 흉선암, 비인두암, 또는 암줄기세포가 의심되는 개체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며, 어떠한 종류의 암이라도 의심되는 개체라면 모두 포함될 수 있다.

[0047] 본 발명에서 용어 "흐름성"은, 액상 매질, 생물학적 시료, 희석된 액상 매질, 또는 희석된 생물학적 시료에 가해지는 흐름을 의미하며, 구체적으로 액상 매질, 생물학적 시료, 희석된 액상 매질, 또는 희석된 생물학적 시료가 특정 유속으로 흐르도록 가해지는 것을 의미한다. 본 발명의 일 예에서, 상기 흐름성은, 상기 액상 매질, 상기 생물학적 시료, 상기 희석된 액상 매질, 또는 상기 희석된 생물학적 시료가 1 내지 200 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 150 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 100 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 90 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 80 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 70 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 60 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 50 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 40 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 39 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 38 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 37 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 36 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 35 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 34 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 33 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 32 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 31 $\mu\text{m/s}$, 1 내지 30 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 200 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 150 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 100 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 90 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 80 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 70 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 60 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 50 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 40 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 39 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 38 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 37 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 36 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 35 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 34 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 33 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 32 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 31 $\mu\text{m/s}$, 5 내지 30 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 200 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 150 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 100 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 90 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 80 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 70 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 60 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 50 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 40 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 39 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 38 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 37 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 36 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 35 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 34 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 33 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 32 $\mu\text{m/s}$, 10 내지 31 $\mu\text{m/s}$, 또는 10 내지 30 $\mu\text{m/s}$ 의 유속을 가지도록 가해질 수 있으며, 일례로 상기 액상 매질, 상기 생물학적 시료, 상기 희석된 액상 매질, 또는 상기 희석된 생물학적 시료가 10 내지 30 $\mu\text{m/s}$ 의 유속을 가지도록 가해질 수 있다.

[0048] 본 발명에서 용어 "미세 진동"은, 인간의 시각으로 인지 가능한 움직임의 임계값 미만의 움직임을 의미하며, 예를 들면 암세포가 액상 매질을 이동하면서 발생시키는 작은 진동을 의미할 수 있다. 세포가 액상 매질 내에서 이동할 때 움직임에 따른 미세 진동이 발생하며, 암세포는 액상 매질 내에서 이동할 때 정상 세포와는 구별되는 특정한 미세진동을 발생시킨다. 예를 들어, 암세포는 10 내지 30 $\mu\text{m/s}$ 의 유속을 가지는 혈액 내에서 움직일 때, 0.1 내지 1.5Hz의 진동수를 가지는 미세진동을 발생시킬 수 있다. 상기 미세진동은 증폭되어 가시화될 경우, 세포의 움직임에 의한 궤적으로 가시화될 수 있다.

[0049] 상기 궤적은, 액상 매질 내에서 세포의 움직임에 의해 발생하는 액상 매질의 움직임을 의미한다. 상기 궤적은, 상기 증폭에 의해 가시화되는 것일 수 있다. 더욱 구체적으로, 상기 궤적은, 세포의 미세진동에 의해 발생하는 액상 매질의 움직임을 의미한다. 그러나, 상기 궤적은 진동수 증폭 전 관찰되지 않던 미세 진동이, 진동수 증폭으로 인해 인간의 시각으로 인지 가능해지도록 가시화되는 모든 변화를 포함한다. 상기 궤적은 암세포의 표면특이성에 의해 발생하는 것일 수 있다. 상기 궤적은, 움직이는 세포의 영상의 진동수 증폭 전 및 진동수 증폭 후, 상기 움직이는 세포의 영상에서, 동일한 임의의 한 순간의 동일한 위치의 픽셀(pixel)을 비교해보았을 때, 픽셀의 명도값이 변화된 픽셀, 또는 명도값이 변화된 픽셀의 집합을 의미할 수 있으며, 예를 들어 명도값이 증가된 픽셀, 명도의 단계가 증가한 픽셀, 명도값이 증가된 픽셀의 집합, 또는 명도의 단계가 증가한 픽셀의 집합일 수 있다. 명도값의 증가는, 픽셀이 가지는 명도의 단계가 증가하는 변화, 픽셀의 밝기가 더 증가하는 변화, 픽셀의 색채값이 하얀색에 더 가까워지는 변화 등을 의미할 수 있다. 상기 궤적은 상기 세포의 움직임에 따라 함께 움직이는 것일 수 있다.

[0050] 상기 동일한 임의의 한 순간의 동일한 위치의 픽셀 또는 픽셀의 집합은, 상기 영상에서 상기 세로를 표시하는 픽셀들로부터 특정 영역 내에 존재하는 픽셀들 중 1 이상으로 선택될 수 있다.

[0051] 상기 특정 영역은, 상기 영상에서 상기 세포를 표시하는 픽셀들로부터, 상기 세포를 표시하는 픽셀들의 집합의 최대 가로길이 또는 최대 세로길이의 특정 배수 배 길이만큼 상하좌우로 범위를 설정한 픽셀 내에서 선택되는 것일 수 있다.

[0052] 상기 특정 영역은, 상기 세포를 표시하는 픽셀들의 상하좌우 최 말단 픽셀들로부터, 상기 세포를 표시하는 픽셀들의 최대 가로길이 또는 최대 세로길이의 특정 배수 배 길이만큼 상하좌우로 범위를 설정한 픽셀 내에서 선택되는 것일 수 있다.

[0053] 상기 특정 배수 배는, 0.1 내지 100배, 0.1 내지 90배, 0.1 내지 80배, 0.1 내지 70배, 0.1 내지 60배, 0.1 내지 50배, 0.1 내지 40배, 0.1 내지 30배, 0.1 내지 20배, 0.1 내지 10배, 0.1 내지 9배, 0.1 내지 8배, 0.1 내

지 7배, 0.1 내지 6배, 0.1 내지 5배, 0.1 내지 4배, 0.1 내지 3배, 0.1 내지 2배, 0.1 내지 1배, 0.1 내지 0.9배, 0.1 내지 0.8배, 0.1 내지 0.7배, 0.1 내지 0.6배, 0.1 내지 0.5배, 0.1 내지 0.4배, 0.1 내지 0.3배, 0.1 내지 0.2배, 0.5 내지 100배, 0.5 내지 90배, 0.5 내지 80배, 0.5 내지 70배, 0.5 내지 60배, 0.5 내지 50배, 0.5 내지 40배, 0.5 내지 30배, 0.5 내지 20배, 0.5 내지 10배, 0.5 내지 9배, 0.5 내지 8배, 0.5 내지 7배, 0.5 내지 6배, 0.5 내지 5배, 0.5 내지 4배, 0.5 내지 3배, 0.5 내지 2배, 0.5 내지 1배, 0.5 내지 0.9배, 0.5 내지 0.8배, 0.5 내지 0.7배, 0.5 내지 0.6배, 1 내지 100배, 1 내지 90배, 1 내지 80배, 1 내지 70배, 1 내지 60배, 1 내지 50배, 1 내지 40배, 1 내지 30배, 1 내지 20배, 1 내지 10배, 1 내지 9배, 1 내지 8배, 1 내지 7배, 1 내지 6배, 1 내지 5배, 1 내지 4배, 1 내지 3배, 1 내지 2배, 또는 1 내지 1.5배 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0054] 상기 동일한 임의의 한 순간의 동일한 위치의 픽셀은, 상기 영상에서 상기 세포를 표시하는 픽셀들로부터, 특정 영역 내에 존재하는 픽셀들 중, 상기 세포가 이동하는 방향과 반대 방향에 위치하는 픽셀로 선택될 수 있다.

[0055] 본 발명의 일예에 의하면, 액상 매질에서 움직이는 세포의 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하여 세포의 미세 진동을 가시화 하고, 상기 움직이는 세포의 영상 에서, 동일한 임의의 한 순간의 동일한 위치의 픽셀을 진동수 증폭 전후에서 비교해보았을 때, 상기 진동수 증폭 후 명도값이 변화된 픽셀 또는 픽셀의 집합이 존재할 경우, 상기 세포를 암세포로 결정할 수 있다.

[0056] 상기 명도값의 변화가, 액상 매질에서 움직이는 정상 세포의 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하였을 때의 상기 픽셀의 명도값의 변화보다, 상기 움직이는 세포의 상기 픽셀의 명도값의 변화가 더 클 경우, 상기 움직이는 세포를 암세포로 결정할 수 있다.

[0057] 본 발명에서 용어 "진동수 증폭"은, 영상 또는 동영상 등의 진동수를 증폭하는 것을 의미하며, 예를 들어 동영상 내의 특정 진동수를 증폭하는 것을 의미할 수 있다. 동영상 내에는 다양한 진동수를 가지는 움직임이 존재하며, 진동수 증폭에 의해 동영상 내에 존재하는 진동수 중 특정 진동수가 증폭될 수 있다. 본 발명의 일예에 의하면, 동영상 내의 특정 진동수 범위는 모션 마이크로스코프(Motion Microscope)에 의해 증폭될 수 있다.

[0058] 상기 증폭되는 진동수는, 목적하는 바에 따라 적절한 범위로 설정될 수 있으며, 예를 들면 0.001 내지 10 Hz, 0.001 내지 5 Hz, 0.001 내지 4 Hz, 0.001 내지 3 Hz, 0.001 내지 2 Hz, 0.001 내지 1.9 Hz, 0.001 내지 1.8 Hz, 0.001 내지 1.7 Hz, 0.001 내지 1.6 Hz, 0.001 내지 1.5 Hz, 0.001 내지 1 Hz, 0.001 내지 0.5 Hz, 0.01 내지 10 Hz, 0.01 내지 5 Hz, 0.01 내지 4 Hz, 0.01 내지 3 Hz, 0.01 내지 2 Hz, 0.01 내지 1.9 Hz, 0.01 내지 1.8 Hz, 0.01 내지 1.7 Hz, 0.01 내지 1.6 Hz, 0.01 내지 1.5 Hz, 0.01 내지 1 Hz, 0.01 내지 0.5 Hz, 0.1 내지 10 Hz, 0.1 내지 5 Hz, 0.1 내지 4 Hz, 0.1 내지 3 Hz, 0.1 내지 2 Hz, 0.1 내지 1.9 Hz, 0.1 내지 1.8 Hz, 0.1 내지 1.7 Hz, 0.1 내지 1.6 Hz, 0.1 내지 1.5 Hz, 0.1 내지 1 Hz, 0.1 내지 0.5 Hz, 0.5 내지 10 Hz, 0.5 내지 5 Hz, 0.5 내지 4 Hz, 0.5 내지 3 Hz, 0.5 내지 2 Hz, 0.5 내지 1.9 Hz, 0.5 내지 1.8 Hz, 0.5 내지 1.7 Hz, 0.5 내지 1.6 Hz, 0.5 내지 1.5 Hz, 0.5 내지 1 Hz, 1 내지 10 Hz, 1 내지 5 Hz, 1 내지 4 Hz, 1 내지 3 Hz, 1 내지 2 Hz, 1 내지 1.9 Hz, 1 내지 1.8 Hz, 1 내지 1.7 Hz, 1 내지 1.6 Hz, 또는 1 내지 1.5 Hz의 진동수일 수 있으며, 일예로 0.1 내지 1.5Hz일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0059] 상기 진동수의 증폭 배수는, 목적하는 바에 따라 적절한 범위로 설정될 수 있으며, 예를 들면 1초과 내지 100배, 1초과 내지 90배, 1초과 내지 80배, 1초과 내지 70배, 1초과 내지 60배, 1초과 내지 50배, 1초과 내지 40배, 1초과 내지 35배, 1초과 내지 30배, 1초과 내지 29배, 1초과 내지 28배, 1초과 내지 27배, 1초과 내지 26배, 1초과 내지 25배, 1초과 내지 24배, 1초과 내지 23배, 1초과 내지 22배, 1초과 내지 21배, 1초과 내지 20배, 1초과 내지 15배, 1초과 내지 10배, 1초과 내지 5배, 5 내지 90배, 5 내지 80배, 5 내지 70배, 5 내지 60배, 5 내지 50배, 5 내지 40배, 5 내지 35배, 5 내지 30배, 5 내지 29배, 5 내지 28배, 5 내지 27배, 5 내지 26배, 5 내지 25배, 5 내지 24배, 5 내지 23배, 5 내지 22배, 5 내지 21배, 5 내지 20배, 5 내지 15배, 5 내지 10배, 10 내지 90배, 10 내지 80배, 10 내지 70배, 10 내지 60배, 10 내지 50배, 10 내지 40배, 10 내지 35배, 10 내지 30배, 10 내지 29배, 10 내지 28배, 10 내지 27배, 10 내지 26배, 10 내지 25배, 10 내지 24배, 10 내지 23배, 10 내지 22배, 10 내지 21배, 10 내지 20배, 10 내지 15배, 15 내지 90배, 15 내지 80배, 15 내지 70배, 15 내지 60배, 15 내지 50배, 15 내지 40배, 15 내지 35배, 15 내지 30배, 15 내지 29배, 15 내지 28배, 15 내지 27배, 15 내지 26배, 15 내지 25배, 15 내지 24배, 15 내지 23배, 15 내지 22배, 15 내지 21배, 또는 15 내지 20배로 증폭될 수 있으며, 일예로 10 내지 30배, 또는 20배로 증폭될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0060] 본 발명에서 용어 "모션 마이크로스코프 (Motion Microscope)", 또는 "모션 마이크로스코피 (Motion

Microscopy)는, 동영상 내의 작은 움직임을 증폭하기 위한 것으로, 영상(video)의 작은 움직임(motion)을 정량화한 다음, 움직임(motion)이 충분히 커 보이는 새로운 영상을 제작하여 시각화하는 기술이다. 본 발명의 일예에 의하면, 모션 마이크로스코프는 액상 매질에서 움직이는 세포의 영상, 흐름성이 가해진 세포가 촬영된 영상, 흐름성이 가해진 생물학적 시료의 영상 등에서, 특정 진동수, 예를 들면 0.1 내지 1.5Hz의 진동수를 증폭하여 변환된 영상을 제공할 수 있다.

[0061] 본 발명에서 모션 마이크로스코프 (Motion Microscope)는, 인간의 시각으로 감지할 수 없는 임계값보다 작은 움직임을 시각화하고 분석하기 위한 기술이다. 모션 마이크로스코프는 작은 움직임을 시각화하고 분석하기 위한 기술이며, 영상(video)의 작은 움직임(motion)을 정량화한 다음, 움직임(motion)이 충분히 커 보이는 새로운 영상을 제작하여 시각화하는 기술이다. 디지털 카메라에는 수많은 픽셀이 존재하는데, 인간의 시각으로는 감지할 수 없는 미세한 진동까지 모두 기록된다. 모션 마이크로스코프 (Motion Microscopy)는 인간의 시각으로 감지할 수 없는 미세진동을 사람의 시각으로 감지할 수 있도록 변환된 영상을 제공한다. 모션 마이크로스코프는 작은 움직임(motion)을 다시 렌더링하고, 분석을 위해 모션을 양자화할 수 있을 정도로 증폭한 뒤, 캡처된 비디오 시퀀스에서 모션을 증폭하며, 잡음 분석을 통해 증폭의 정확성을 높인다. 모션 마이크로스코프를 이용하면, 다양한 축적에서 숨겨져 있는 역학, 동력, 다이내믹, 움직임 등을 알아낼 수 있고, 알려지지 않은 새로운 현상들을 규명할 수 있을 것으로 기대된다.

[0062] 본 발명의 일예에 의하면, 암세포는 액상 매질에서 이동할 때 암세포 특이적 미세진동을 발하는 것으로 보이며, 미세진동을 가시화하면 궤적 형태로 인지될 수 있는 것으로 규명되었다. 이는 세포가 액상 매질에서 이동할 때 발생하는 마찰력에 의한 것으로 추정되며, 암세포의 크기가 정상세포보다 크기 때문인 것으로 추정되었으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 정상세포와 크기가 유사한 대장암세포 등도 미세진동을 가시화하면 정상세포와 구별될 수 있었는데, 이는 암세포 표면이 정상세포보다 매우 거칠기 때문인 것으로 추정되었으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 액상 매질의 유속을 조절함에 따라, 가시화할 경우 정상 세포와 암세포가 더욱 구별되는 것을 알 수 있었으며, 10 내지 30 $\mu\text{m/s}$ 의 유속으로 액상 매질이 흐름성을 가질 때, 정상 세포와 암세포가 더욱 분명하게 구별될 수 있었다. 이를 종합적으로 고려해보면, 세포 또는 액상 매질의 유속이 암세포 미세진동의 가시화에 중요한 요소로 작용하지만, 세포에 작용하는 마찰력 또한 중요한 변수로 추정되므로, 사용되는 액상 매질, 미세유체 채널의 재질 등에 따라, 또는 목적하는 바에 따라 적절하게 세포 또는 액상 매질의 유속이 설정될 수 있다.

[0063] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 세포가 액상 매질에서 이동할 때, 0.1 내지 1.5Hz의 진동수를 가지는 미세진동을 발생시키는 경우, 상기 세포를 암세포로 결정하는 단계를 포함하는, 암세포 탐지 방법에 관한 것이다.

[0064] 상기 미세진동은 모션 마이크로스코프 (Motion Microscope)에 의해 가시화되는 것일 수 있다.

[0065] 상기 액상 매질의 유속은 10 내지 30 $\mu\text{m/s}$ 일 수 있다.

[0066] 상기 세포의 미세진동은 10 내지 30배로 증폭되는 것일 수 있다.

[0067] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 흐름성이 가해진 세포가 촬영된 영상에서, 0.1 내지 1.5 Hz의 진동수를 가지는 미세진동이 증폭되어 가시화된 경우, 상기 세포를 암세포로 결정하는 단계를 포함하는, 암세포 탐지 방법에 관한 것이다.

[0068] 상기 흐름성이 가해진 세포는 10 내지 30 $\mu\text{m/s}$ 의 속도를 가지는 것일 수 있다.

[0069] 상기 흐름성이 가해진 세포는, 10 내지 30 $\mu\text{m/s}$ 의 유속을 가지는 액상 매질에서 이동하는 것일 수 있다.

[0070] 상기 미세진동은 10 내지 30배로 증폭되는 것일 수 있다.

[0071] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 흐름성이 가해진 세포가 촬영된 영상에, 진동수 증폭을 처리하는 단계; 및 상기 처리에 의해 진동수 증폭이 발생하는 경우, 상기 세포를 암세포로 결정하는 단계를 포함하는, 암세포 탐지 방법을 제공할 수 있다.

[0072] 상기 흐름성이 가해진 세포는 10 내지 30 $\mu\text{m/s}$ 의 속도를 가지는 것일 수 있다.

[0073] 상기 흐름성이 가해진 세포는, 10 내지 30 $\mu\text{m/s}$ 의 유속을 가지는 액상 매질에서 이동하는 것일 수 있다.

[0074] 상기 진동수는 0.1 내지 1.5 Hz의 진동수일 수 있다.

[0075] 상기 진동수 증폭은 10 내지 30배로 증폭되는 것일 수 있다

- [0076] 본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 흐름성이 가해진 생물학적 시료 영상의 진동수를 증폭하는 단계를 포함하는, 시료 내 암세포 결정 방법에 관한 것이다.
- [0077] 상기 시료 내 암세포 결정 방법은, 상기 증폭된 영상을 분석하여 암세포를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0078] 상기 결정하는 단계는, 진동수 증폭에 의해 세포의 궤적이 가시화되는 경우 암세포로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0079] 상기 결정하는 단계는, 상기 진동수 증폭에 의해 궤적이 발생하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하며, 상기 궤적이 발생하는 경우 암세포로 결정하는 것일 수 있다.
- [0080] 상기 궤적은 상기 세포의 움직임에 의해 발생하는 것으로, 진동수 증폭 전 관찰되지 않던 미세 진동이, 진동수 증폭으로 인해 인간의 시각으로 인지 가능해지도록 가시화된 것일 수 있다.
- [0081] 상기 흐름성이 가해진 생물학적 시료 영상은, 적어도 1개 이상의 정상 세포, 및 적어도 1개 이상의 암세포 의심 세포의 이동 영상을 포함하며, 상기 결정하는 단계는, 상기 암세포 의심 세포의 상기 진동수 증폭 후 발생하는 궤적의 명도값 변화가, 상기 정상 세포의 상기 진동수 증폭 후 발생하는 궤적의 명도값 변화보다 더 클 경우, 상기 암세포 의심 세포를 암세포로 결정하는 것일 수 있다.
- [0082] 상기 결정하는 단계는, 상기 암세포 의심 세포의 상기 진동수 증폭 후 발생하는 궤적의 명도값 변화가, 상기 정상 세포의 상기 진동수 증폭 후 발생하는 궤적의 명도값 변화의 1배 초과, 1.1배 이상, 1.2배 이상, 1.3배 이상, 1.4배 이상, 1.5배 이상, 1.6배 이상, 1.7배 이상, 1.8배 이상, 1.9배 이상, 2배 이상, 2.1배 이상, 2.2배 이상, 2.3배 이상, 2.4배 이상, 2.5배 이상, 2.6배 이상, 2.7배 이상, 2.8배 이상, 2.9배 이상, 3배 이상, 3.1배 이상, 3.2배 이상, 3.3배 이상, 3.4배 이상, 3.5배 이상, 3.6배 이상, 3.7배 이상, 3.8배 이상, 3.9배 이상, 또는 4배 이상일 경우, 상기 암세포 의심 세포를 암세포로 결정하는 것일 수 있다.
- [0083] 상기 결정하는 단계는 인공지능을 이용하는 것이며, 상기 인공지능은, 상기 처리에 의해 진동수 증폭이 발생하는지 여부를 결정하기 위한 딥러닝 알고리즘을 이용하여 데이터 학습을 진행하는 단계; 및 상기 데이터 학습에 의해 상기 세포가 상기 처리에 의해 진동수 증폭이 발생하는지 여부를 결정하는 단계를 포함하여, 상기 결정하는 단계를 수행하는 것일 수 있다.

발명의 효과

- [0085] 본 발명은 항체나 형광물질 또는 방사능 물질을 사용하지 않고 저렴하게 암세포 검출이 가능하며, MRI 또는 X-ray 등을 통한 암 조직을 판단하는 경우 보조적인 자료를 제공하여, 판단의 정확성을 높일 수 있다. 또한, 밀도가 높은 조직에 가려 잘 보이지 않는 암 조직을 검출하는 데 도움이 될 수 있다.
- [0086] 본 발명은 암 조직 제거 수술 후 암세포 검출을 통해 암의 재발 가능성을 예상해볼 수 있고, 항암치료에 있어 항암제를 적절하게 변경하는 선택에 도움을 줄 수 있다. 또한, 40배 확대비율에서도 충분히 암세포를 구별 가능하고, 휴대성이 용이한 작은 사이즈의 암세포 검출 장비를 제조할 수 있으며, 암세포 검출에 소요되는 비용이 적어, GDP가 낮은 국가에 보급이 가능할 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [0088] 도 1a는 Polydimethylsiloxane Chip 실리콘 미세유체 채널을 이용하여 혈액을 흘려보내는 모습을 나타낸 사진이다.
- 도 1b는 Polydimethylsiloxane Chip 실리콘 미세유체 채널에서 혈액이 흘러가는 모습을 확대하여 동영상 촬영하는 모습을 나타낸 사진이다.
- 도 1c는 Polydimethylsiloxane Chip 실리콘 미세유체 채널에서 혈액이 흘러가는 모습을 확대하여 동영상 촬영한 결과를 나타낸 사진이다.
- 도 2a는 모션 마이크로스코프 프로그램에서magnification type으로 color를 선택하는 것을 나타낸 도면이다.

도 2b는 모션 마이크로스코프 프로그램에서 Advanced 항목으로 진동수를 설정하는 것을 나타낸 도면이다.

도 2c는 모션 마이크로스코프 프로그램에서 증폭비율을 설정한 것을 나타낸 도면이다.

도 3은 암세포가 움직이는 영상을 모션 마이크로스코프 프로그램으로 진동수 증폭한 결과를 나타낸 도면이다.

도 4a는 유방암 세포 (MCF-7)와 혈액세포를 50내지 70um/s 유속으로 흘려주었을 때의 관찰결과를 나타낸 도면이다.

도 4b는 유방암 세포 (MCF-7)와 혈액세포를 10내지 30um/s 유속으로 흘려주었을 때의 관찰결과를 나타낸 도면이다.

도 5는 다양한 암세포가 혼합된 경우에 모션 마이크로스코프로 진동수 증폭한 결과를 나타낸 도면이다.

도 6a는 인공지능 프로그램 (Tensorflow object detection api)에 사용될 파일을 축구 경기 동영상에서 축구 선수와 축구공을 구분하여 생성하는 과정을 나타낸 도면이다.

도 6b는 암세포 특이적 하얀색 궤적을 활용하여, 혈액세포와 암세포를 구분하도록 인공지능 프로그램 (Tensorflow object detection api)에 사용될 파일을 구분하여 생성하는 과정을 나타낸 도면이다.

도 6c는 도 6b에서 생성된 데이터를 TFRecord와 configuration pipeline (xxx.config)들을 이용해서 인공지능 프로그램 (Tensorflow object detection api)이 학습하는 과정을 나타낸 도면이다.

도 6d는 학습된 인공지능 프로그램 (Tensorflow object detection api)을 이용한 암세포 구별 결과를 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0089] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[0091] 실시예 1: 유방암세포의 미세진동 관찰

[0092] 세포간의 간섭현상을 최소화하기 위해 Polydimethylsiloxane Chip 실리콘 미세유체 채널 (Microfit, South Korea)을 사용하였다 (도 1a). 유방암세포 (MCF-7; 한국 세포주 은행)를 유속 10 내지 30 um/s로 흘려 보내준 뒤, 100배 확대하여 동영상으로 촬영하였다 (도 1b). 도 1c는 동영상 촬영 결과를 나타낸 것이다.

[0093] 촬영된 동영상 내의 특정 진동수를 증폭하기 위해, 모션 마이크로스코프 (motion microscope)를 사용하여 영상을 변환하였다. 구체적으로, 모션 마이크로스코프 프로그램 (<https://lambda.grilab.com/site/>)에서 "playground" 항목으로 접속하여 동영상을 업로드 한 뒤, "start magnify"를 누르고, "magnification type"으로 "color"를 선택하였다 (도 2a). 그 뒤, "Advanced" 항목에서 0.5 내지 1.5 Hz를 설정하고 (도 2b), 증폭비율(amplification)은 20으로 설정하였다 (도 2c). 설정을 완료한 후, magnify를 눌러 동영상 내의 0.5 내지 1.5Hz의 진동수를 증폭하였다.

[0094] 관찰 결과를 도 3에 나타내었다. 그 결과, 암세포에서 특이적으로 하얀색 꼬리가 나타나, 암세포 특이적 궤적이 관찰되었다. 참고로, 1.5 내지 2Hz로 증폭하였을 때에는 암세포 특이적 궤적이 나타나지 않았다.

[0096] 실시예 2: 다양한 유속에서 미세진동 관찰

[0097] 세포의 유속에 의해 암세포 특이적 궤적이 영향을 받는지를 확인하기 위해, 식염수로 35 배 희석된 혈액에서 유방암세포(MCF-7)를 각각 10um/s 내지 30um/s, 및 50um/s 내지 70um/s의 속도로 흘려 보냈으며, 실시예 1-1과 동일한 방법으로 동영상을 촬영 후, 촬영된 동영상 내의 0.5 내지 1.5Hz의 진동수를 증폭하였다.

[0098] 그 결과, 유방암 세포 (MCF-7)는 50 내지 70 um/s의 속도에서 뚜렷하고 두꺼운 궤적이 관찰되었다. 하지만 혈액 세포 또한 이 속도에서 희미한 궤적이 관찰되었다. 그러나, 세포의 유속이 10 내지 30 um/s일 경우, 혈액세포에서는 궤적이 관찰되지 않았고, 유방암 세포에서만 궤적이 관찰되었다. 그 결과를 도 4a 및 도 4b에 나타내었다. 도 4a는 유방암 세포 (MCF-7)와 혈액세포를 50 내지 70um/s 유속으로 흘려주었을 때의 관찰 결과를 나타낸 것이다. 도 4b는 유방암 세포 (MCF-7)와 혈액세포를 10 내지 30um/s 유속으로 흘려주었을 때의 관찰 결과를 나타낸

것이다.

[0100] **실시예 3: 다양한 암세포가 존재하는 경우의 혈액 관찰**

[0101] 다양한 암세포가 혼합되어 있을 때에도 암세포의 검출이 가능한지 확인하기 위해, 식염수로 35 배 희석된 혈액에 유방암 세포(MDA-MB-231), 췌장암 세포(Capan-1), 및 대장암 세포(NC1-H498) 등의 다양한 암세포를 각각 혼합하였다. 유방암 및 췌장암 세포에는 파란색 형광단백질 (Blue Fluorescent Protein), 대장암 세포에는 빨간색 형광 단백질(Red Fluorescent Protein)을 형질주입 (transfection) 하였다. 형광현미경으로 관찰 중 시야에 형광 단백질이 보일 때, 가시광선으로 실시예 1-1과 동일한 방법으로 동영상을 촬영 후, 촬영된 동영상 내의 0.5 내지 1.5 Hz의 진동수를 증폭하였다. 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0102] 그 결과, 혈액세포에서는 궤적이 관찰되지 않았으나, 유방암(MDA-MB-231), 췌장암(Capan-1), 및 대장암 (NC1-H498) 세포에서는 하얀 꼬리가 관찰되었다. 특히, 대장암세포는 크기가 혈구세포와 매우 흡사함에도 불구하고, 특이적 궤적으로 혈구세포와 구분이 가능하였다.

[0103] 암세포가 이동할 때에만 특이적인 하얀색 꼬리가 관찰되기 시작하며, 암세포가 정지해 있을 때에는 이러한 하얀색 꼬리가 관찰되지 않는 것으로 보아, 암세포 특이적 궤적은, 암세포가 움직일 때 정상적인 혈액 세포보다 미세 진동이 0.5 내지 1.5 Hz의 특정 진동수에서 발생하기 때문인 것으로 추정되었다. 이는 암세포 표면이 정상세포보다 매우 거칠기 때문인 것으로 추정되었다.

[0104] 따라서, 세포의 유속이 10 내지 30 $\mu\text{m/s}$ 일 때 다양한 암세포를 구별할 수 있었으며, 혈액세포와 크기가 유사한 암세포 또한 구별이 가능하였다. 즉, 이는 미세진동 분석을 통해, 혈액세포에 가려서 검출이 쉽지 않은 암세포도 검출 가능하다는 것을 의미한다.

[0105] 또한, 세포의 유속이 중요한 요소로 작용하지만, 세포에 작용하는 마찰력이 중요한 변수로 추정되므로, 사용되는 용액, 미세유체 채널 재질에 따라 유속의 조정은 필요할 것으로 보인다. 하지만 혈액세포와 구분해서 암세포만 구별할 수 있는 유속의 구간은 확실히 존재하였다.

[0107] **실시예 4: 인공지능을 활용한 혈액 내 암세포 관찰**

[0108] 실제 혈액 내에는 $10^5 \sim 10^7$ 개의 백혈구 당 혈중종양세포 (Circulating tumor cell) 1 개 정도의 빈도수를 보이기 때문에, 암세포에서 특이적 궤적이 발생한다 하더라도, 육안으로 관찰하기에는 어려움이 있다. 이를 해결하기 위해, 인공지능 프로그램을 적용하여 혈액 내 암세포를 검출 가능한지 확인해보았다.

[0109] 구체적으로, 인공지능 프로그램으로는 Tensorflow object detection api를 사용하였다 (https://github.com/tensorflow/models/blob/master/research/object_detection/g3doc/installation.md). 입력 데이터로, 개체를 둘러싸는 Bounding Box 좌측 상단(x, y)과 너비, 높이(width, height), 혹은 좌측 상단(xmin, ymin)과 우측 하단(xmax, ymax)의 픽셀 (pixel)위치 값을, 해당 개체의 클래스와 함께 개체별로 라벨링 (Labeling)하여, 어노테이션(annotation) 파일로 작성 또는 LabelImg 프로그램을 사용하여 생성하였다. 예를 들어, 축수 경기 동영상에서 축구 선수와 축구공을 구분하여 파일을 생성할 수 있으며, 그 과정을 도 6a에 나타내었다. 이와 동일한 방법으로, 암세포 특이적 하얀색 궤적을 활용하여, 혈액세포와 암세포를 구분하도록 인공지능 프로그램을 훈련시켰다. 도 6b는 암세포 특이적 하얀색 궤적을 활용하여, 혈액세포와 암세포를 구분하도록 인공지능 프로그램을 훈련시키는 것을 나타낸 것이다.

[0110] 입력 데이터(TFRecord)와 configuration pipeline (xxx.config)들을 이용해서 모델을 학습하였다. 그 과정을 도 6c에 나타내었다.

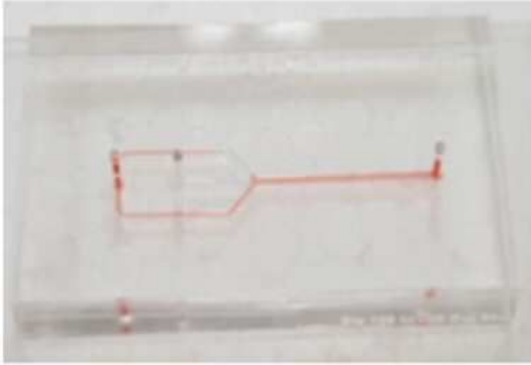
[0111] Tensorflow object detection api을 이용한 세포구별 결과를 도 6d에 나타내었다. 암세포 (NC1-H498)는 빨간색으로 정상혈구 세포는 초록색으로 인식하는 것을 볼 수 있었다.

[0113] 본 명세서는 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자이면 충분히 인식하고 유추할 수 있는 내용은 그 상세한 기재를 생략하였으며, 본 명세서에 기재된 구체적인 예시를 이외에 본 발명의 기술적 사상이나 필수적 구성을 변경하지 않는 범위 내에서 보다 다양한 변형이 가능하다. 따라서 본 발명은 본 명세서에서 구체적으로

설명하고 예시한 것과 다른 방식으로도 실시될 수 있으며, 이는 본 발명의 기술 분야에 통상의 지식을 가진 자이면 이해할 수 있는 사항이다.

도면

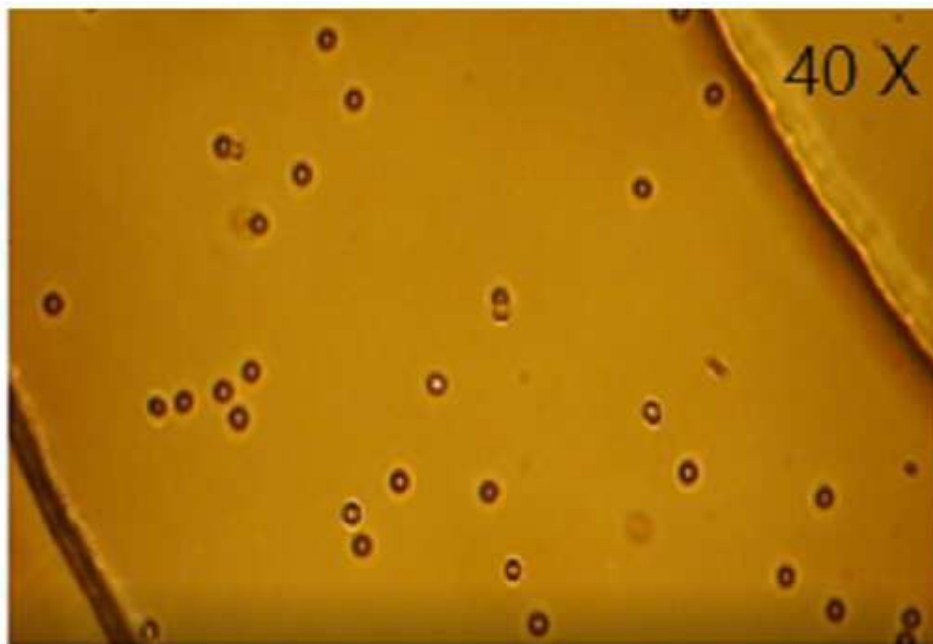
도면1a



도면1b



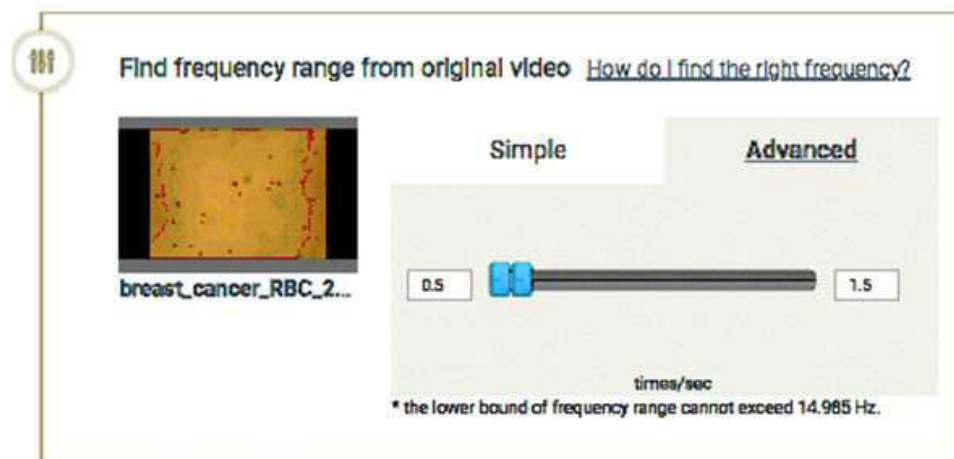
도면1c



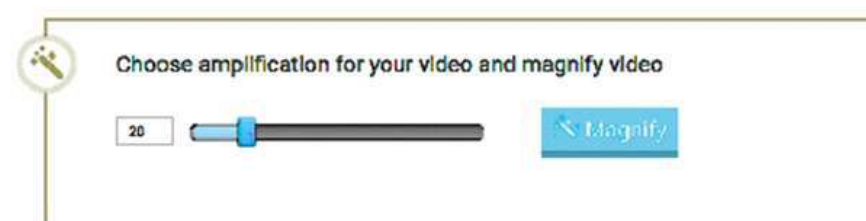
도면2a



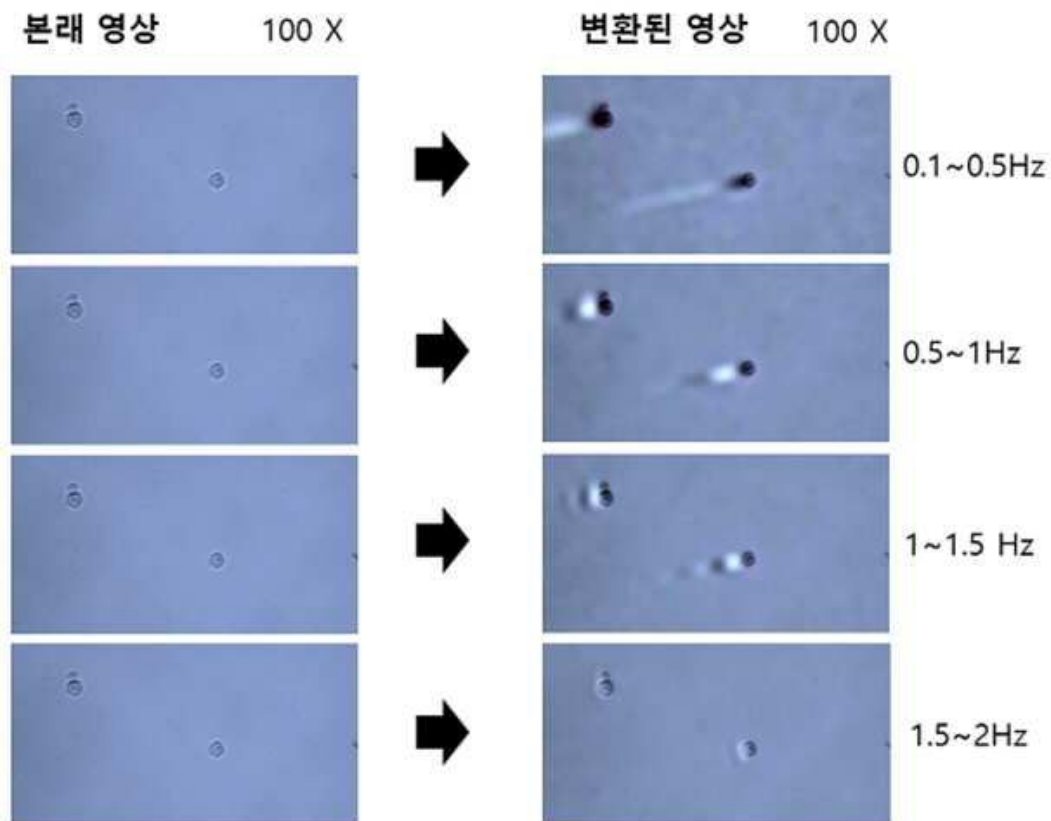
도면2b



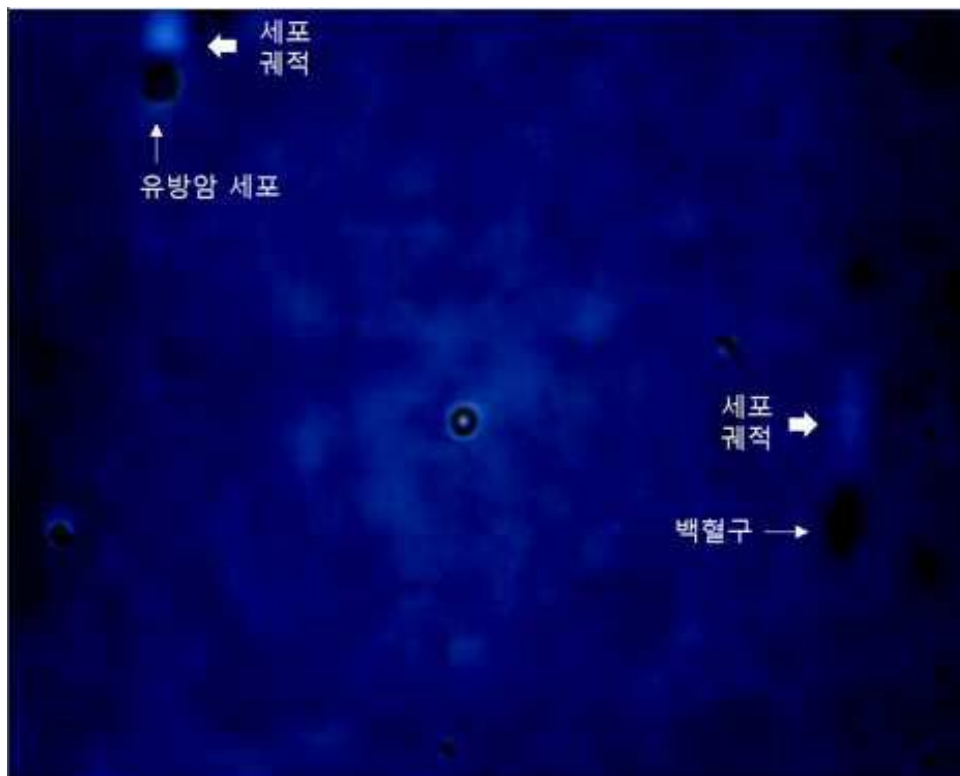
도면2c



도면3



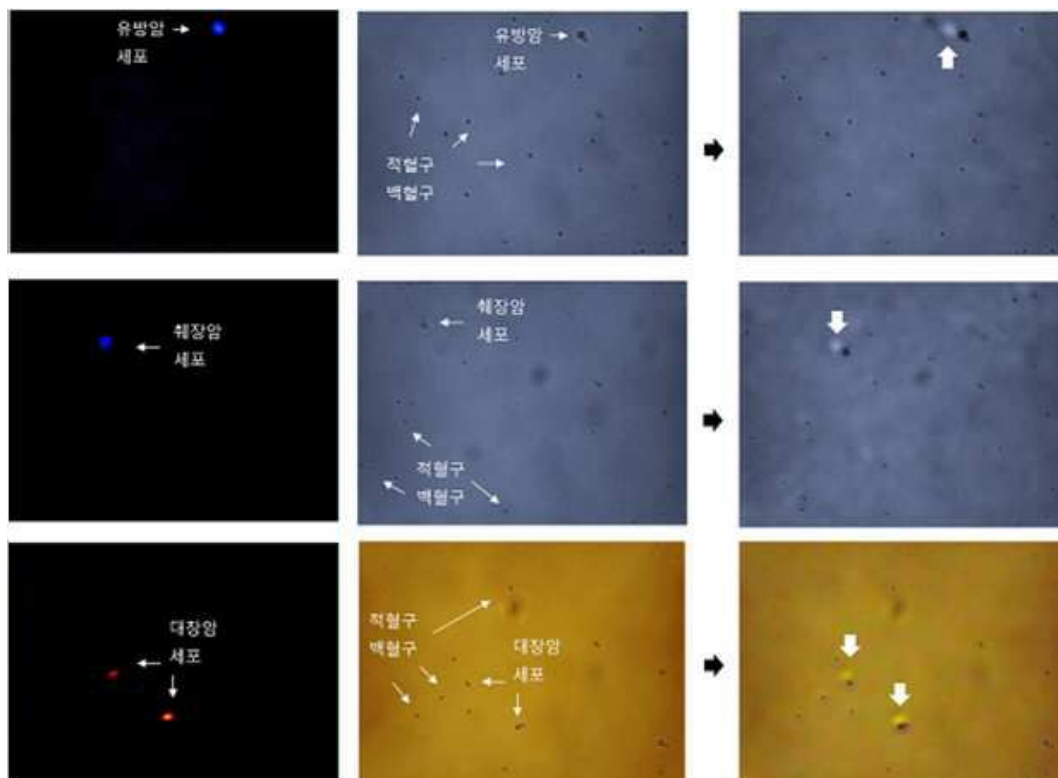
도면4a



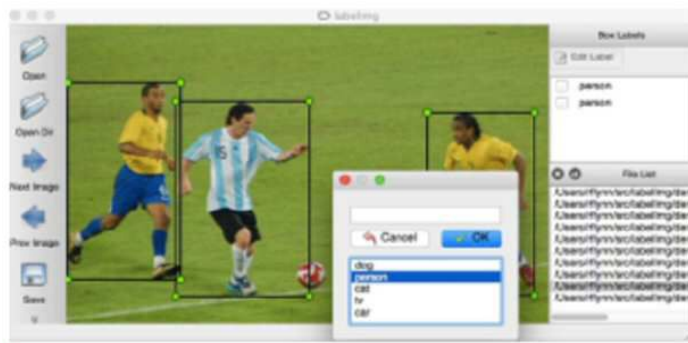
도면4b



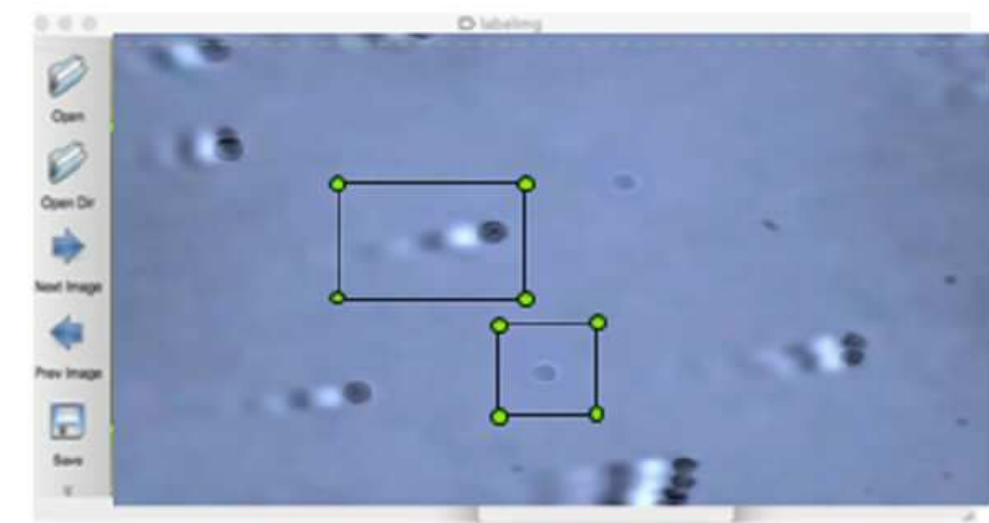
도면5



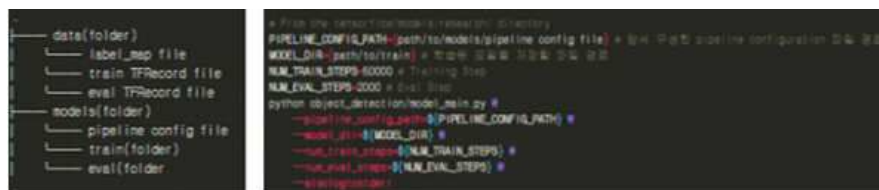
도면6a



도면6b



도면6c



도면6d

