(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020 년 9 월 24 일 (24.09.2020)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2020/189848 A1

(51) 국제특허분류:
G01N 15/14 (2006.01) *G01N 15/10* (2006.01)
G01N 33/483 (2006.01) *G01N 21/17* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/006892

(22) 국제출원일: 2019 년 6 월 7 일 (07.06.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2019-0032587 2019 년 3 월 21 일 (21.03.2019) KR

(71) 출원인: 이화여자대학교 산학협력단 (**EWHA UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION**) [KR/KR]; 03760 서울시 서대문구 이화여대길 52, Seoul (KR).

(72) 발명자: 김민석 (**KIM, Minsuk**); 07804 서울시 강서구 마곡동로2길 25, 4층 412호, Seoul (KR). 김혜윤 (**KIM, Hyue Yun**); 07967 서울시 양천구 목동중앙로 11, 202동 1206호, Seoul (KR).

(74) 대리인: 유미특허법인 (**YOU ME PATENT AND LAW FIRM**); 06134 서울시 강남구 테헤란로 115, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

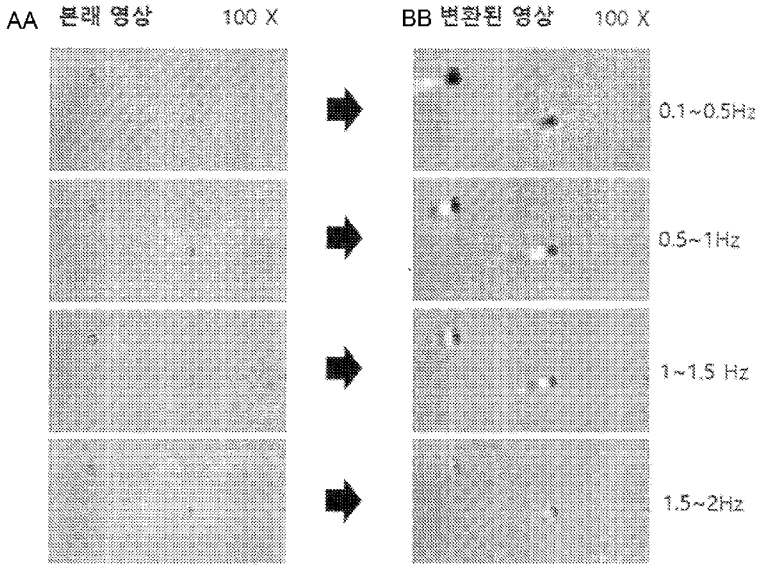
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,

WO 2020/189848 A1

(54) **Title:** CANCER CELL PROBING METHOD USING MICRO VIBRATION

(54) **발명의 명칭:** 미세진동을 이용한 암세포 탐지 방법

[도 3]



AA ... Original image
BB ... Converted image

(57) **Abstract:** The present invention relates to a method for distinguishing between normal cells and cancer cells by applying at a cell level a motion microscope for amplifying dynamic motions recorded on images at less than a critical value and, more particularly, to a method for probing cancer cells, the method comprising the steps of: preparing an image of cells moving in a liquid medium; amplifying the image within a range of specific frequencies to visualize micro vibrations of cells; and determining the visualized cells that have a motion trajectory as cancer cells.

[다음 쪽 계속]

ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 영상에 기록된 임계값 미만의 작은 동적인 움직임을 증폭하는 모션 마이크로스코프(Motion Microscope)를 세포 수준에 적용하여 정상세포와 암세포를 구별하는 방법에 관한 것으로, 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 방법에 관한 것이다.

【명세서】

【발명의 명칭】

미세진동을 이용한 암세포 탐지 방법

【기술분야】

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.

【배경기술】

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.

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 기계결함 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.

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 상세한 설명】

【기술적 과제】

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

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

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

【기술적 해결방법】

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

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.

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

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.

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.

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.

상기 진동수 범위는 0.1 내지 1.5Hz 일 수 있다.

상기 매질의 유속은 10 내지 30um/s 일 수 있다.

상기 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하는 것은, 모션 마이크로스코프 (Motion Microscope)에 의해 수행되는 것일 수 있다.

상기 세포의 미세진동은 10 내지 30배로 증폭되는 것일 수 있다.

상기 액상 매질은, 생물학적 액상 매질일 수 있다.

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.

상기 혈액은 1배 초과 내지 100배로 식염수로 희석된 것일 수 있다.

상기 생물학적 액상 매질은, 개체로부터 분리된 것일 수 있다.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

상기 시료 내 암세포 탐지 장치는, 상기 증폭된 영상을 분석하여 암세포를 결정하는 결정장치를 추가로 포함하는 것일 수 있다.

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.

상기 탐지부는, 상기 증폭에 의해 움직임 궤적이 발생하는 세포를 암세포로 탐지하는 것일 수 있다.

이하, 본 발명을 더욱 자세히 설명한다.

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) 등과 같은 액상 시료, 생물학적 액상 매질, 또는 생물학적 액상 시료일 수 있다. 상기 생물학적 액상 매질은, 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.

상기 생물학적 액상 매질은, 개체로부터 분리된 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 개체는 암이 의심되는 개체 또는 항암 치료를 받은 개체일 수 있다.

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.

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.

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, 고양이과, 토끼목 등을 포함하지만, 이들에 제한되지 않는다. 본 발명의 일예에서, 관심 개체는 인간이다. 상기 개체는 암이 의심되는 개체일 수 있으며, 예를 들어 상기 개체는 유방암, 대장암, 췌장암, 난소암, 간암, 뇌암, 뇌종양, 전립선암, 고환암, 폐암, 위암, 피부암, 구강암, 직장암, 후두암, 갑상선암, 부갑상선암, 결장암, 방광암, 복막암, 부신암, 설암, 소장암, 식도암, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 담관암, 요관암, 요도암, 인두암, 자궁암, 자궁경부암, 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.

본 발명에서 용어 “유동성” 또는 "흐름성"은, 액상 매질, 생물학적 시료, 희석된 액상 매질, 또는 희석된 생물학적 시료에 가해지는 흐름, 움직임, 또는 유동성을 의미하며, 구체적으로 액상 매질, 생물학적 시료, 희석된 액상 매질, 또는 희석된 생물학적 시료가 특정 유속으로 흐르는 것을 의미한다. 본 발명의 일 예에서, 액상 매질의 유동성 또는 흐름성은, 정치된 액상 매질에 유동성 또는 흐름성을 부여하거나, 또는 유동성을 갖는 액상 매질의 유속을 증가시켜 달성할 수 있다. 상기 유동성 또는 흐름성은, 상기 액상 매질, 상기 생물학적 시료, 상기 희석된 액상 매질, 또는 상기 희석된 생물학적 시료가 1 내지 200 um/s, 1 내지 150 um/s, 1 내지 100 um/s, 1 내지 90 um/s, 1 내지 80 um/s, 1 내지 70 um/s, 1 내지 60 um/s, 1 내지 50 um/s, 1 내지 40 um/s, 1 내지 39 um/s, 1 내지 38 um/s, 1 내지 37 um/s, 1 내지 36 um/s, 1 내지 35 um/s, 1 내지 34 um/s, 1 내지 33 um/s, 1 내지 32 um/s, 1 내지 31 um/s, 1 내지 30 um/s, 5 내지 200 um/s, 5 내지 150 um/s, 5 내지 100 um/s, 5 내지 90 um/s, 5 내지 80 um/s, 5 내지 70 um/s, 5 내지 60 um/s, 5 내지 50 um/s, 5 내지 40 um/s, 5 내지 39 um/s, 5 내지 38 um/s, 5 내지 37 um/s, 5 내지 36 um/s, 5 내지 35 um/s, 5 내지 34 um/s, 5 내지 33 um/s, 5 내지 32 um/s, 5 내지 31 um/s, 5 내지 30 um/s, 10 내지 200 um/s, 10 내지 150 um/s, 10 내지 100 um/s,

10 내지 90 um/s, 10 내지 80 um/s, 10 내지 70 um/s, 10 내지 60 um/s, 10 내지 50 um/s, 10 내지 40 um/s, 10 내지 39 um/s, 10 내지 38 um/s, 10 내지 37 um/s, 10 내지 36 um/s, 10 내지 35 um/s, 10 내지 34 um/s, 10 내지 33 um/s, 10 내지 32 um/s, 10 내지 31 um/s, 또는 10 내지 30 um/s의 유속을 가지도록 가해질 수 있으며, 일예로 상기 액상 매질, 상기 생물학적 시료, 상기 희석된 액상 매질, 또는 상기 희석된 생물학적 시료가 10 내지 30 um/s의 유속을 가지도록 가해질 수 있다.

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 um/s의 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.

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.

상기 동일한 임의의 한 순간의 동일한 위치의 픽셀 또는 픽셀의

집합은, 상기 영상에서 상기 세포를 표시하는 픽셀들로부터 특정 영역 내에 존재하는 픽셀들 중 1 이상으로 선택될 수 있다.

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.

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.

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 내지 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.

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.

본 발명의 일예에 의하면, 액상 매질에서 움직이는 세포의 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하여 세포의 미세진동을 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.

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.

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.

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 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 Hz 의 진동수일 수 있으며, 일예로 0.1 내지 1.5Hz일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

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.

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.

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 마이크로스코피 (Motion Microscopy)는 인간의 시각으로 감지할 수 없는

미세진동을 사람의 시각으로 감지할 수 있도록 변환된 영상을 제공한다. 모션 마이크로코프는 작은 움직임(motion)을 다시 렌더링하고, 분석을 위해 모션을 양자화할 수 있을 정도로 증폭한 뒤, 캡쳐된 비디오 시퀀스에서 모션을 증폭하며, 잡음 분석을 통해 증폭의 정확성을 높인다. 모션 마이크로스코프를 이용하면, 다양한 축적에서 숨겨져 있는 역학, 동력, 다이나믹, 움직임 등을 알아낼 수 있고, 알려지지 않은 새로운 현상들을 규명할 수 있을 것으로 기대된다.

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 um/s의 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.

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. 이에, 본 발명의 일예는, 개체의 액상 시료에 유동성을 가하고, 상기 유동성이 가해진 액상 시료의 촬영 영상을 0.1 내지 1.5Hz의 진동수로 증폭하여 가시화하고, 상기 세포의 미세진동에 의해 발생하는 액상 매질의 움직임 (궤적)의 기준에 따라 암세포와 정상세포를 구별하는 것을 포함한다. 상기 촬영 영상을 증폭하여 액상 시료에 포함된 세포의 미세진동을 가시화하는 단계에서, 암세포와 정상세포는 상이한 세포의 미세진동에 의해 발생하는 액상 매질의 움직임을 가진다. 암세포는 액상 매질에서 이동할 때

암세포 특이적 미세진동을 일으키며, 정상세포와 구별되는 미세진동을 가진다.

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

상기 액상 매질의 유속은 10 내지 30um/s 일 수 있다.

상기 세포의 미세진동은 10 내지 30배로 증폭되는 것일 수 있다.

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

상기 흐름성이 가해진 세포는 10 내지 30um/s의 속도를 가지는 것일 수 있다.

상기 흐름성이 가해진 세포는, 10 내지 30um/s의 유속을 가지는 액상 매질에서 이동하는 것일 수 있다.

상기 미세진동은 10 내지 30배로 증폭되는 것일 수 있다.

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.

상기 흐름성이 가해진 세포는 10 내지 30um/s의 속도를 가지는 것일 수 있다.

상기 흐름성이 가해진 세포는, 10 내지 30um/s의 유속을 가지는 액상 매질에서 이동하는 것일 수 있다.

상기 진동수는 0.1 내지 1.5 Hz의 진동수일 수 있다.

상기 진동수 증폭은 10 내지 30배로 증폭되는 것일 수 있다

본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 흐름성이 가해진 생물학적 시료 영상의 진동수를 증폭하는 단계를 포함하는, 시료 내 암세포 결정 방법에 관한 것이다.

상기 시료 내 암세포 결정 방법은, 상기 증폭된 영상을 분석하여 암세포를 결정하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

상기 결정하는 단계는, 진동수 증폭에 의해 세포의 궤적이 가시화되는 경우 암세포로 결정하는 단계를 포함할 수 있다.

상기 결정하는 단계는, 상기 진동수 증폭에 의해 궤적이 발생하는지

여부를 결정하는 단계를 포함하며, 상기 궤적이 발생하는 경우 암세포로 결정하는 것일 수 있다.

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.

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.

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.

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.

본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 유동성이 가해진 대상의 생물학적 시료가 촬영된 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하여 시료에 포함된 세포의 미세진동을 가시화하는 단계; 상기 세포의 미세진동에 의해 발생하는 생물학적 시료의 움직임 기준에 따라 정상세포와 구별되는 암세포를 검출하는 단계; 및 상기 암세포가 검출될 경우, 상기 환자를 암 환자로 진단하는 단계를 포함하는, 암 진단 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 환자의 혈액에 10 내지 30㎛/s의 유동성을 가하는 단계; 상기 유동성이 가해진 환자의 혈액이 촬영된 영상을

얻는 단계; 상기 촬영된 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하여 미세진동을 가시화하는 단계; 상기 가시화에 의해 상기 세포의 미세진동에 의해 발생하는 액상 매질의 움직임 (궤적)의 기준에 따라 암세포와 정상세포를 구별하여 암세포를 검출하는 단계; 및 상기 암세포가 검출될 경우, 상기 환자를 암 환자로 진단하는 단계를 포함하는, 암 진단 방법에 관한 것이다.

상기 암 진단 방법은, 상기 대상에 항암제를 투여하거나 항암 처리를 수행하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

상기 진단 대상이 암 환자로 의심되는 대상인 경우에는 암 환자로 결정된 이후에 암치료 여부, 암치료 방법의 선정 등을 수행할 수 있다.

또한 상기 진단 대상이 이미 암환자 이거나 항암 치료를 받은 대상인 경우에는 상기 진단 방법으로 암 치료의 사후 모니터링을 수행할 수 있으며, 이에 따라 암치료 여부, 암치료 방법의 선정 등을 수행할 수 있다. 즉, 상기 대상은 과거에 적어도 1회 이상 암 환자로 진단받았던 환자일 수 있으며, 암의 추이, 예후, 항암 치료의 효능, 또는 암의 재발 여부 모니터링 등을 위해 본 발명의 일예에 따른 암 진단 방법을 사용할 수 있다.

본 발명의 또 다른 일예에 의하면, 유동성이 가해진 환자의 혈액이 촬영된 영상을 특정 진동수 범위에서 증폭하여 미세진동을 가시화하는 단계; 상기 가시화에 의해 움직임 궤적을 갖는 암세포를 검출하는 단계; 상기 암세포가 검출될 경우, 상기 환자를 암 환자로 진단하는 단계; 및 항암제를 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법에 관한 것이다.

상기 항암제는 수용성 항암제, 또는 소수성 항암제일 수 있으며, 예를 들어 상기 수용성 항암제는 독소루비신, 이다루비신, 에피루비신, 미토마이신 C 및 이리노테칸으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있고, 상기 소수성 항암제는 도세탁셀 (Docetaxel), 시스플라틴 (cis-platin), 캠토세신 (camptothecin), 파클리탁셀 (paclitaxel), 타목시펜 (Tamoxifen), 아나스테로졸 (Anasterozole), 글리벡 (Gleevec), 5-플루오로우라실 (5-FU), 플록슈리딘 (Floxuridine), 류프로리드 (Leuprolide), 플로타미드 (Flutamide), 졸레드로네이트 (Zoledronate), 독소루비신 (Doxorubicin), 빈크리스틴 (Vincristine), 젬시타빈 (Gemcitabine), 스트렙토조토신 (Streptozotocin), 카보플라틴 (Carboplatin), 토포테칸 (Topotecan), 벨로테 칸 (Belotecan), 이리노테칸 (Irinotecan), 비노렐빈 (Vinorelbine), 히드록시우레아 (hydroxyurea), 발루비신 (Valrubicin), 레티노산 (retinoic acid) 계열, 메소트렉세이트

(Methotrexate), 메클로레타민 (Meclorethamine), 클로람부실 (Chlorambucil), 부술판 (Busulfan), 독시플루리딘 (Doxifluridine), 빈블라스 틴 (Vinblastin), 마이토마이신 (Mitomycin), 프레드니손 (Prednisone), 테스토스테론 (Testosterone), 미토산 트론 (Mitoxantron), 아스피린 (aspirin) 살리실레이트 (salicylates), 이부프로펜 (ibuprofen), 나프로센 (naproxen), 페노프로펜 (fenoprofen), 인도메타신 (indomethacin), 페닐부타존 (phenylbutazone), 시클로포스 파미드 (cyclophosphamide), 메클로에타민 (mechlorethamine), 덱사메타손 (dexamethasone), 프레드니솔론 등록특허 10-1074026 - 3 - (prednisolone), 셀레콕시브 (celecoxib), 발데콕시브 (valdecoxib), 니메슐리드 (nimesulide), 코르티손 (cortisone) 및 코르티코스테로이드 (corticosteroid)로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다.

【발명의 효과】

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.

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】

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.

【발명의 실시를 위한 형태】

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.

실시예 1: 유방암세포의 미세진동 관찰

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/s으로 흘려

보내준 뒤, 100배 확대하여 동영상으로 촬영하였다 (도 1b). 도 1c는 동영상 촬영 결과를 나타낸 것이다.

촬영된 동영상 내의 특정 진동수를 증폭하기 위해, 모션 마이크로스코프 (motion microscope)를 사용하여 영상을 변환하였다. 구체적으로, 모션 마이크로스코프 프로그램 (https://lambda.qrilab.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.

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.

실시예 2: 다양한 유속에서 미세진동 관찰

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.

그 결과, 유방암 세포 (MCF-7)는 50 내지 70 um/s의 속도에서 뚜렷하고 두꺼운 궤적이 관찰되었다. 하지만 혈액세포 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.

실시예 3: 다양한 암세포가 존재하는 경우의 혈액 관찰

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(NCI-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.

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

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.

따라서, 세포의 유속이 10 내지 30 um/s일 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.

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.

실시예 4: 인공지능을 활용한 혈액 내 암세포 관찰

실제 혈액 내에는 10^5 ~ 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.

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.

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

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

본 명세서는 본 발명의 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자이면 충분히 인식하고 유추할 수 있는 내용은 그 상세한 기재를 생략하였으며, 본 명세서에 기재된 구체적인 예시들 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.

【청구의 범위】

【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, 상개 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.

【청구항 18】

대상의 생물학적 액상 시료에 10 내지 30um/s의 유속을 갖는 유동성을 부여하는 단계;

상기 유동성을 갖는 대상의 시료가 촬영된 영상을 얻는 단계;

상기 촬영된 영상을 0.1 내지 1.5Hz의 진동수로 증폭하여 시료에 포함된 세포의 미세진동을 가시화하는 단계;

상기 세포의 미세진동에 의해 발생하는 시료의 움직임 기준에 따라 정상세포와 구별되는 암세포를 검출하는 단계; 및

상기 암세포가 검출될 경우, 상기 대상이 암을 가진 것으로 결정하는 단계를 포함하는, 암 진단 방법.

【청구항 19】

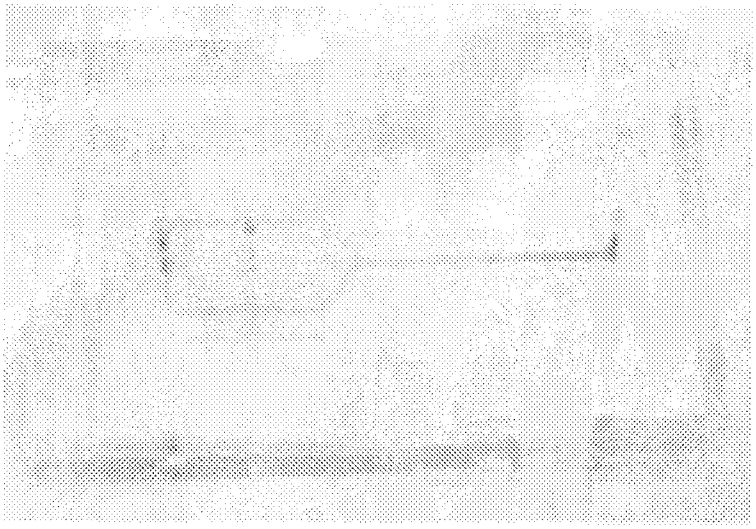
제18항에 있어서, 상기 대상에 항암제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

【청구항 20】

제 18 항에 있어서, 상기 대상이 암환자 또는 항암 치료를 받은 대상이며, 상기 방법은 암의 추이, 예후, 항암 치료의 효능, 또는 암의 재발 여부의 모니터링에 사용되는 것인 방법.

【도면】

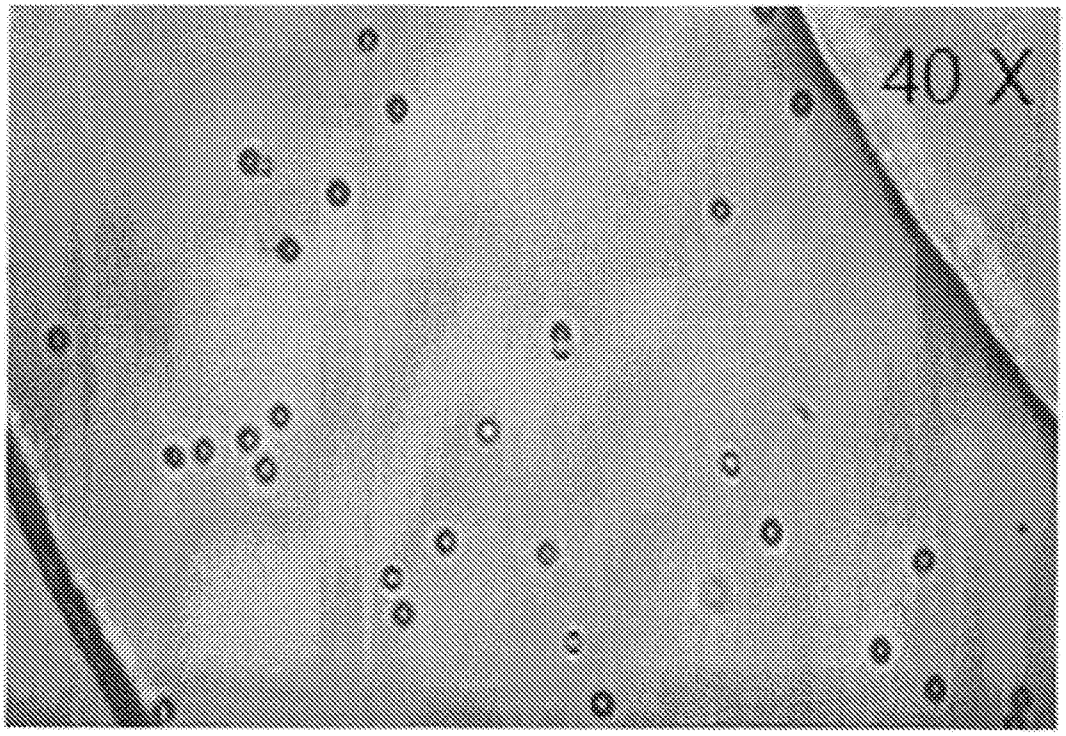
【도 1a】



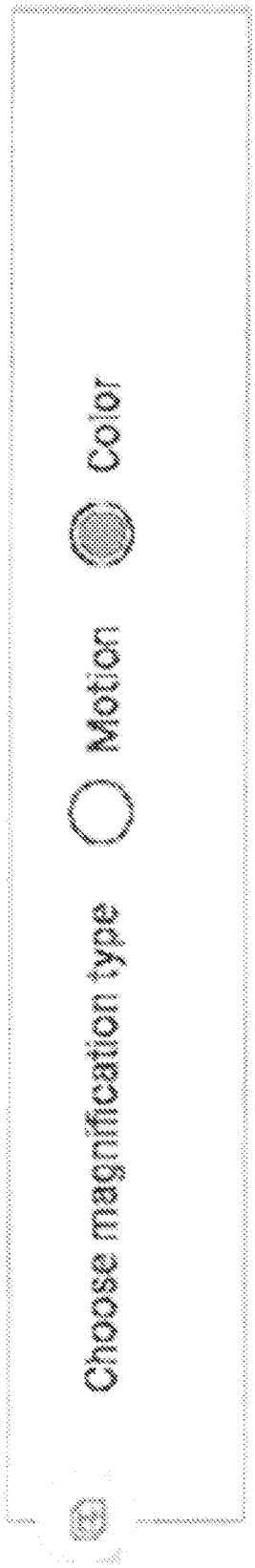
【도 1b】



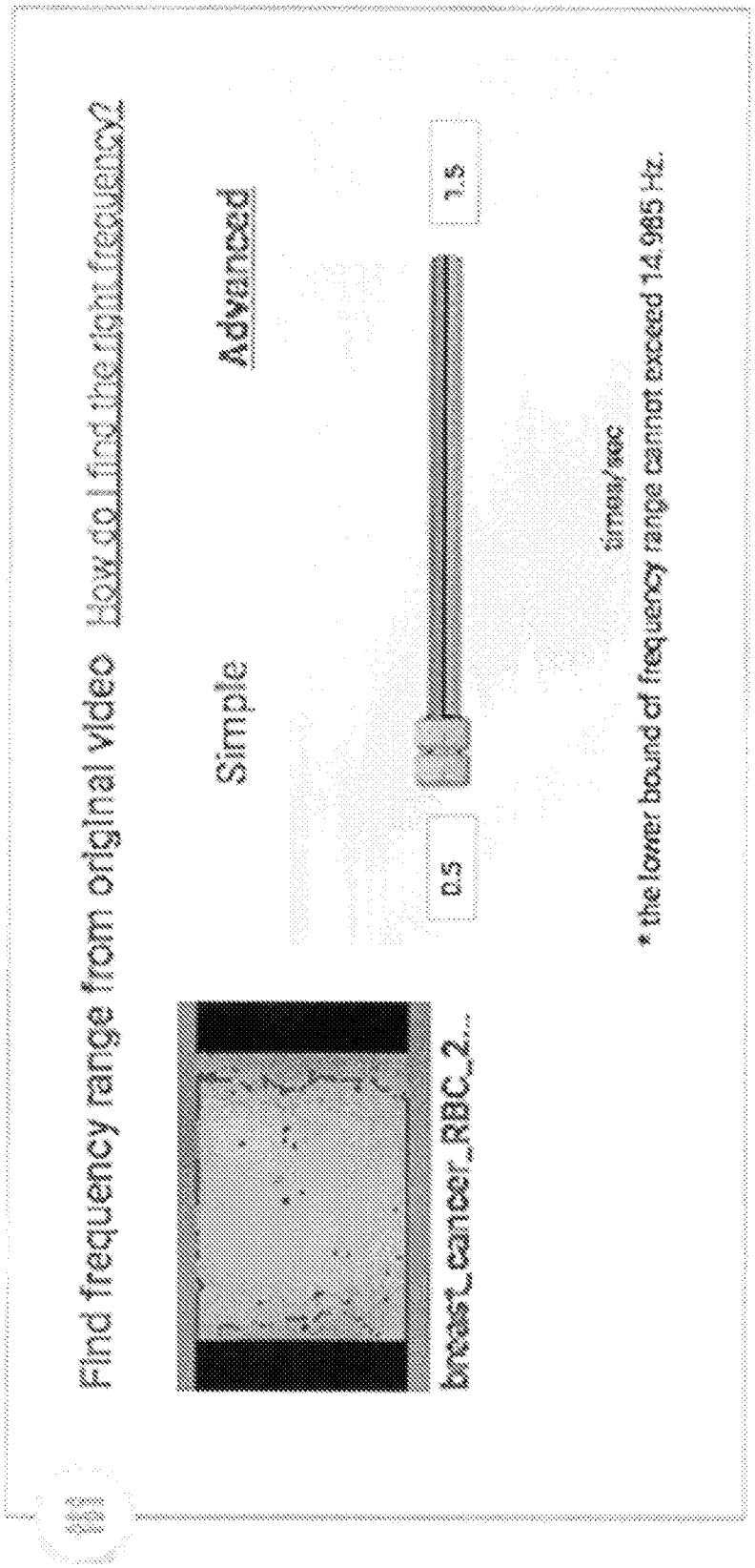
【도 1c】



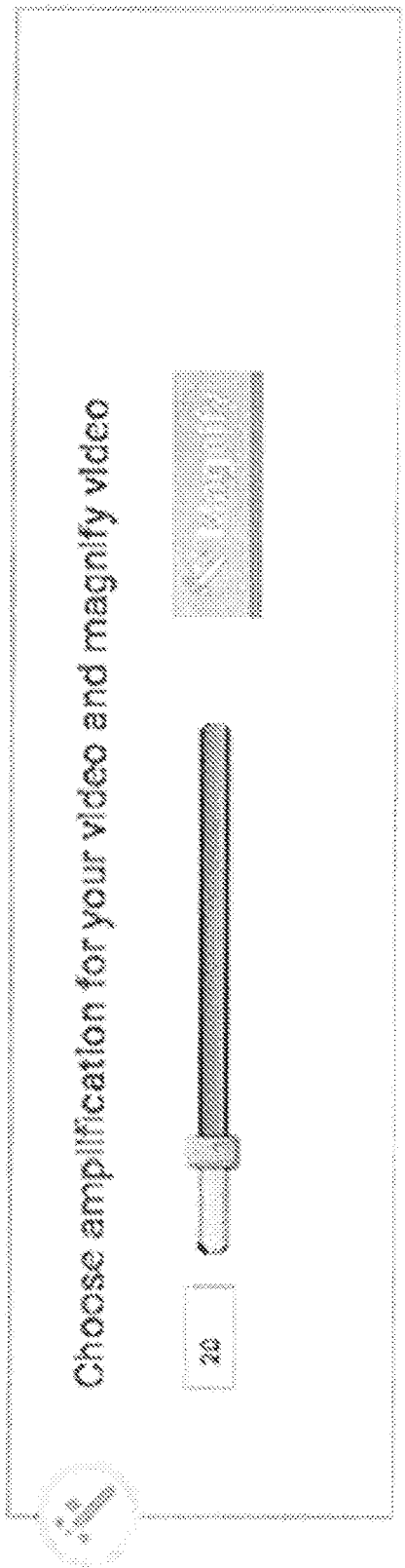
【도 2a】



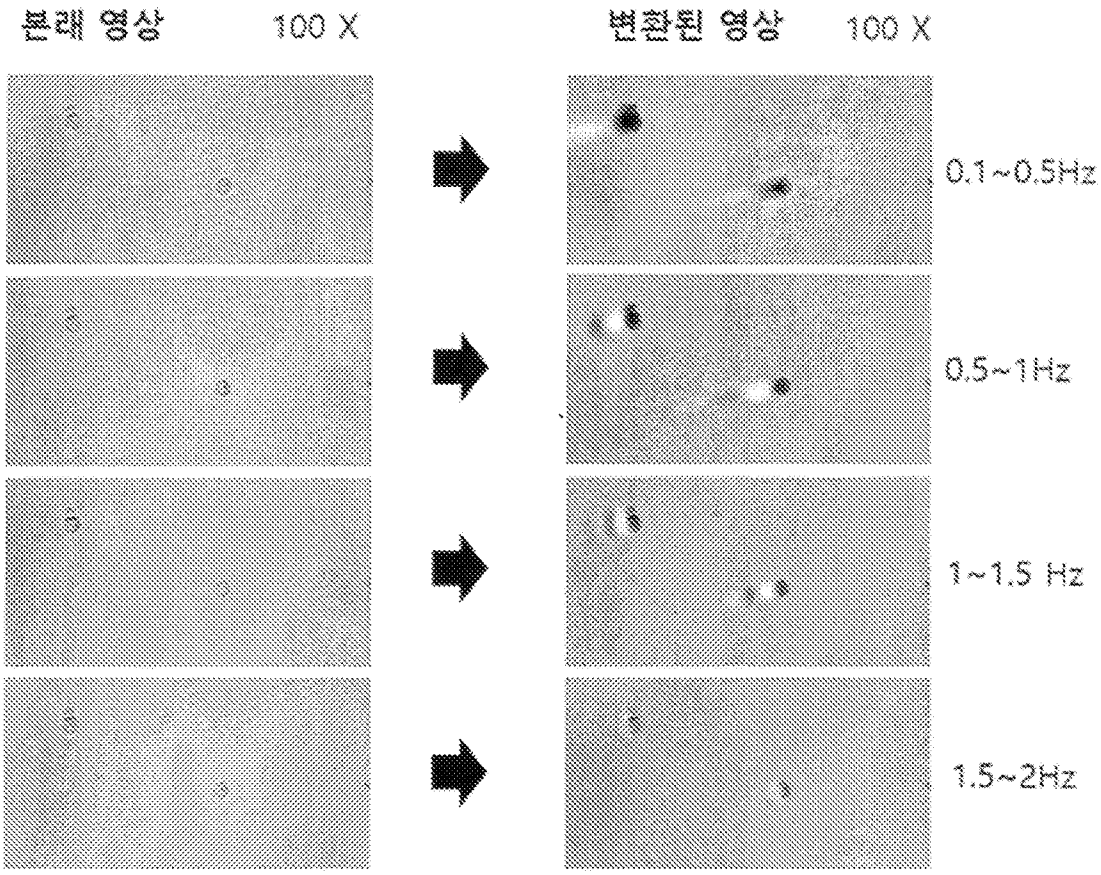
【도 2b】


Find frequency range from original video
How do I find the optimal frequency?
Simple
Advanced
breast_cancer_RBC_2...
0.5
1.5
time/sec
* the lower bound of frequency range cannot exceed 14.985 Hz.

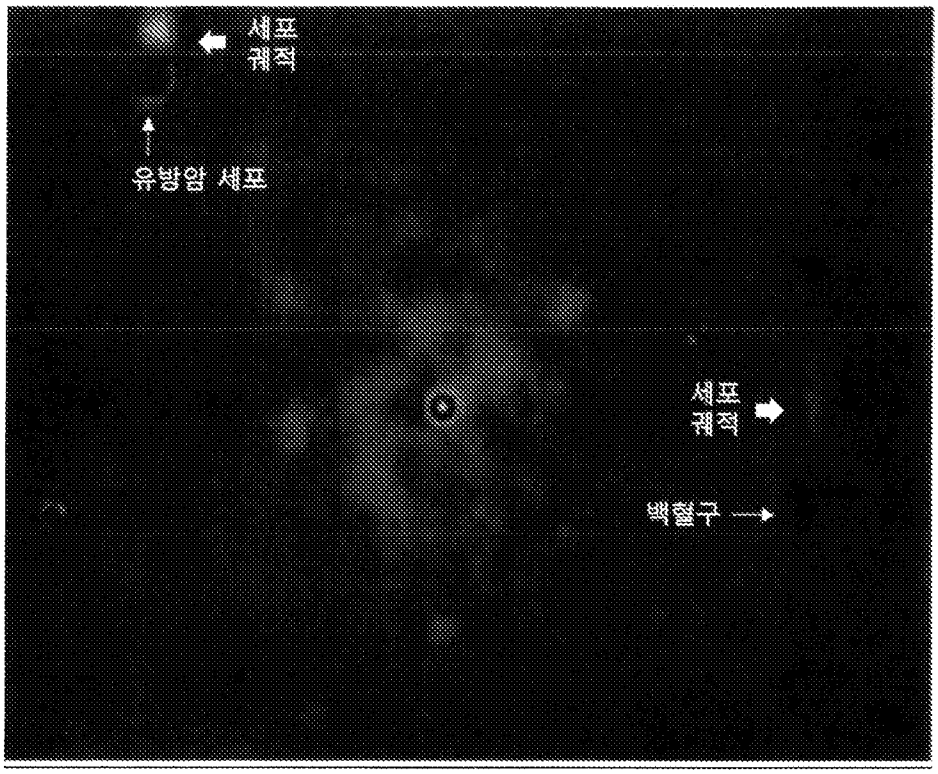
【도 2c】



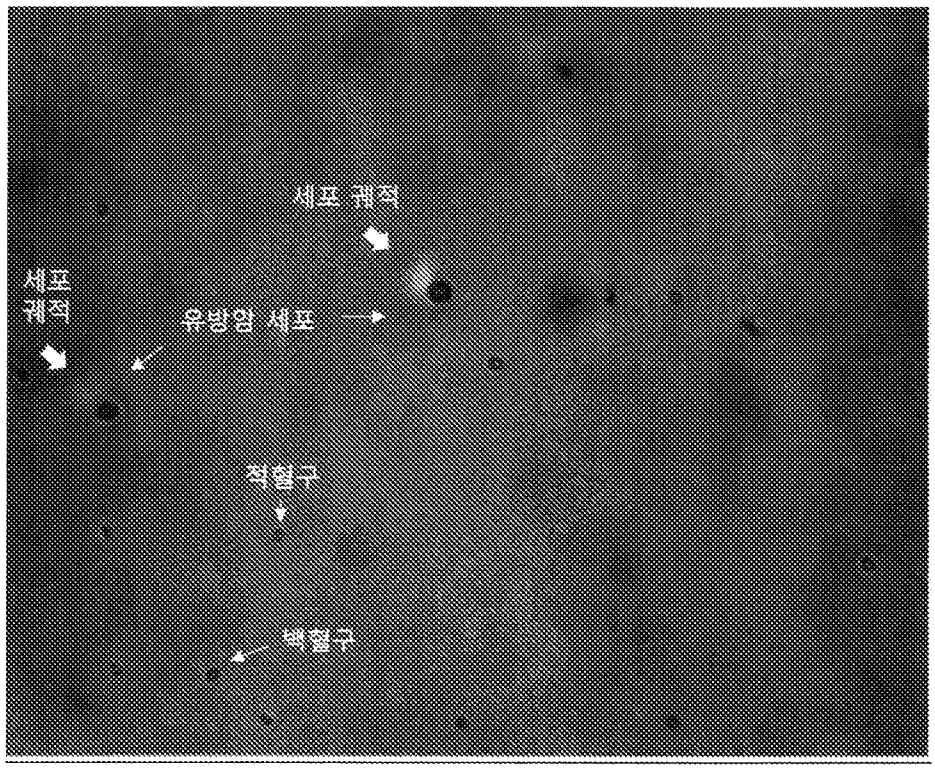
【도 3】



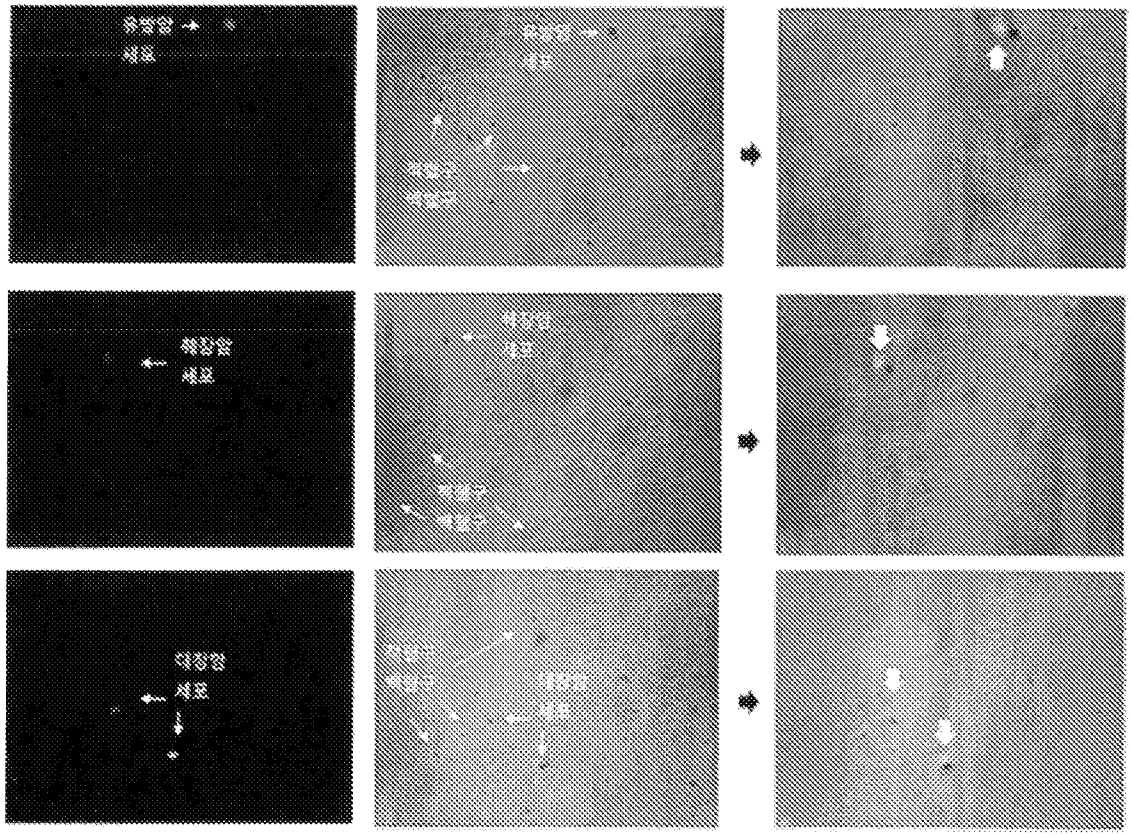
【도 4a】



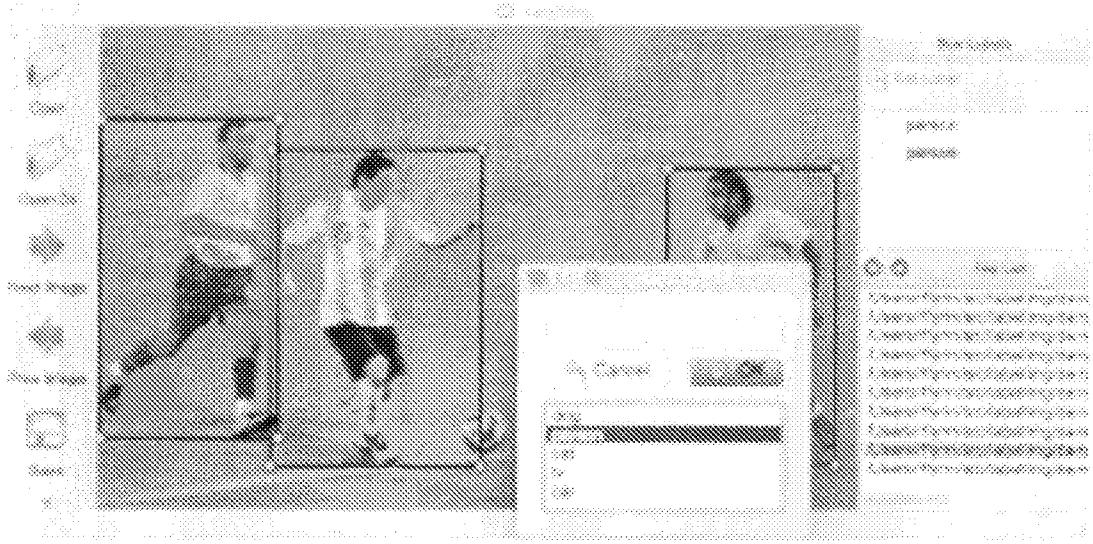
【도 4b】



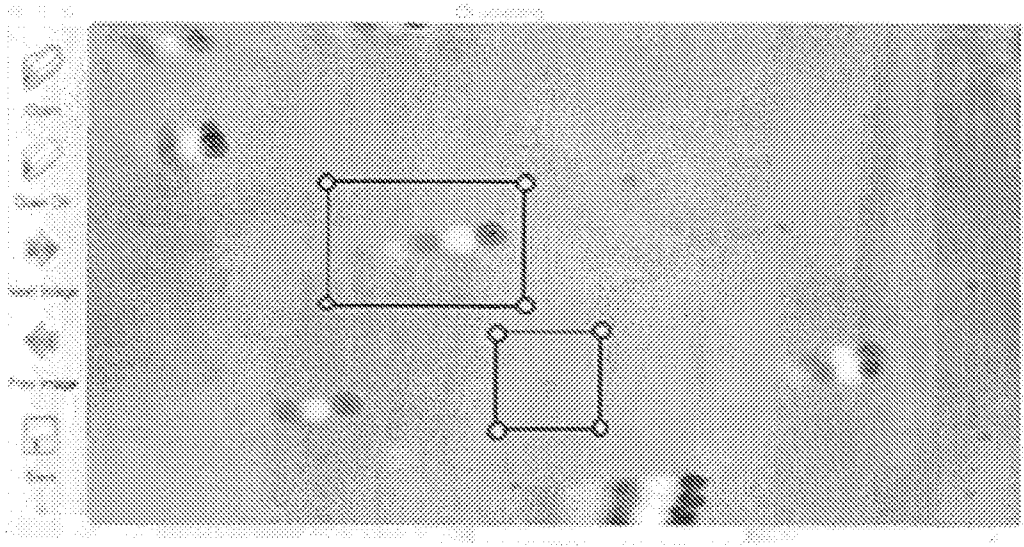
【도 5】



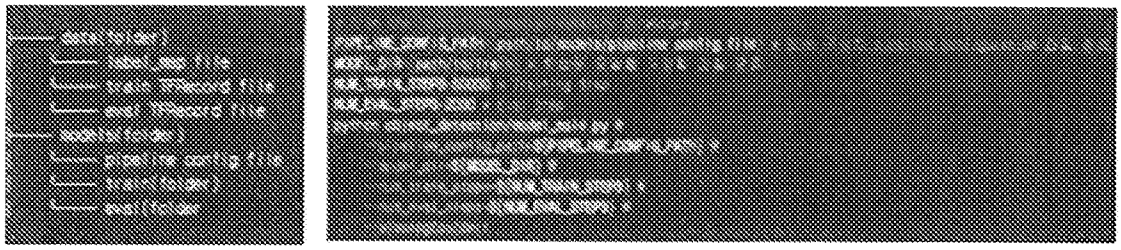
【도 6a】



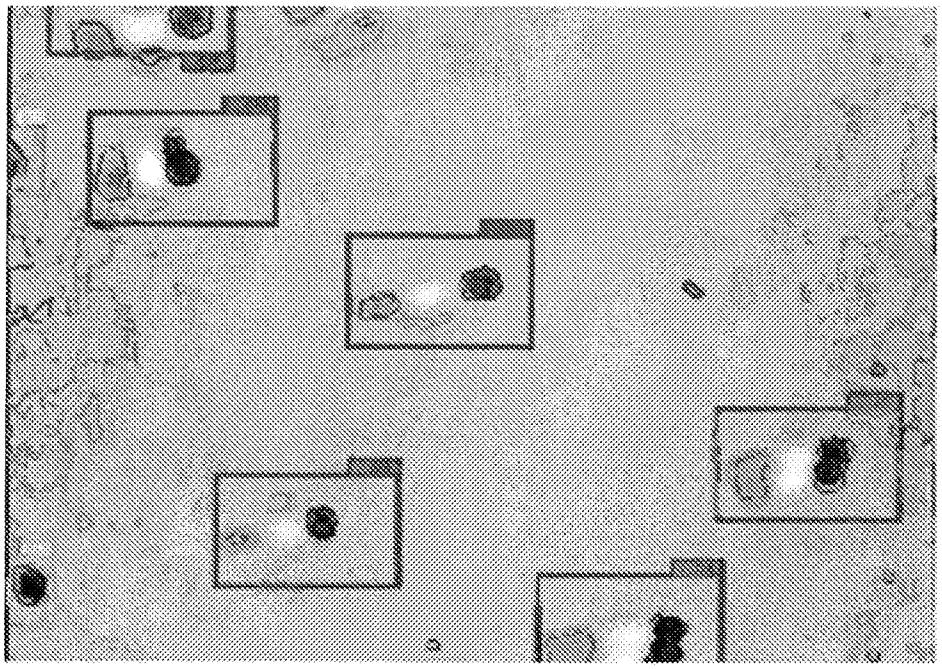
【도 6b】



【도 6c】



【도 6d】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2019/006892

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 15/14(2006.01)i, G01N 33/483(2006.01)i, G01N 15/10(2006.01)i, G01N 21/17(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N 15/14; G01N 15/10; G01N 33/483; G01N 21/17

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: cancer cell, fine vibration, visualization, frequency, motion, detection, motion microscope

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WADHWA, Neal et al. Motion microscopy for visualizing and quantifying small motions. PNAS. 2017, vol. 114, no. 44, pages 11639-11644 See pages 11639, 11641; and figure 2.	1-20
A	NELSON, Sultan L et al. Vibrational profiling of brain tumors and cells. Theranostics. 2017, vol. 7, no. 9, pages 2417-2430 See abstract; pages 2418, 2420, 2426, 2427; and figure 1.	1-20
A	SUN, Hongyue et al. Visualization of fast-moving cells in vivo using digital holographic video microscopy. Journal of Biomedical Optics. 2008, vol. 13, no. 1, 014007, pages 1-9 See the entire document.	1-20
A	MENON, Shalini et al. Cancer cell invasion is enhanced by applied mechanical stimulation. PLoS ONE. 2011, vol. 6, no. 2, e17277, pages 1-11 See the entire document.	1-20
A	FRALDI, M. et al. A frequency-based hypothesis for mechanically targeting and selectively attacking cancer cells. Journal of The Royal Society Interface. 2015, vol. 12, 20150656, pages 1-16 See the entire document.	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 DECEMBER 2019 (20.12.2019)	**23 DECEMBER 2019 (23.12.2019)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2019/006892

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018-223132 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 06 December 2018 See the entire document.	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2019/006892

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2018-223132 A1	06/12/2018	None	

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2019/006892

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

G01N 15/14(2006.01)i, G01N 33/483(2006.01)i, G01N 15/10(2006.01)i, G01N 21/17(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
G01N 15/14; G01N 15/10; G01N 33/483; G01N 21/17

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 암세포(cancer cell), 미세진동(fine vibration), 가시화(visualization), 진동수(frequency), 움직임(motion), 탐지(detection), 모션 마이크로스코프(motion microscope)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	WADHWA, NEAL 등, 'Motion microscopy for visualizing and quantifying small motions', PNAS, 2017, 114권, 44호, 페이지 11639-11644 페이지 11639, 11641; 및 도면 2 참조.	1-20
A	NELSON, SULTAN L 등, 'Vibrational profiling of brain tumors and cells', Theranostics, 2017, 7권, 9호, 페이지 2417-2430 요약; 페이지 2418, 2420, 2426, 2427; 및 도면 1 참조.	1-20
A	SUN, HONGYUE 등, 'Visualization of fast-moving cells in vivo using digital holographic video microscopy', Journal of Biomedical Optics, 2008, 13권, 1호, 014007, 페이지 1-9 전체 문헌 참조.	1-20
A	MENON, SHALINI 등, 'Cancer cell invasion is enhanced by applied mechanical stimulation', PLoS ONE, 2011, 6권, 2호, e17277, 페이지 1-11 전체 문헌 참조.	1-20
A	FRALDI, M. 등, 'A frequency-based hypothesis for mechanically targeting and selectively attacking cancer cells', Journal of The Royal Society Interface, 2015, 12권, 20150656, 페이지 1-16 전체 문헌 참조.	1-20

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2019년 12월 20일 (20.12.2019)	2019년 12월 23일 (23.12.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
한인호
전화번호 +82-42-481-3362

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2019/006892

C (계속). 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	WO 2018-223132 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 2018.12.06 전체 문헌 참조.	1-20

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2019/006892

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2018-223132 A1	2018/12/06	없음	