



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0117853
(43) 공개일자 2022년08월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12M 1/42 (2017.01) C12N 13/00 (2017.01)
C12N 5/0793 (2010.01) H01F 7/02 (2006.01)
H01F 7/20 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C12M 35/06 (2013.01)
C12M 35/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-0020830
(22) 출원일자 2022년02월17일
심사청구일자 2022년02월17일
(30) 우선권주장
1020210021485 2021년02월17일 대한민국(KR)

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
기초과학연구원
대전광역시 유성구 엑스포로 55(도룡동)
(72) 발명자
천진우
서울특별시 양천구 오목로 300, 201동 804호(목동, 현대하이페리온2)
이재현
서울특별시 서초구 서초중앙로12길 9, C103호(서초동)
이정욱
서울특별시 영등포구 신길로56길 13-1, 2층 (신길동)
(74) 대리인
특허법인이룸리온

전체 청구항 수 : 총 27 항

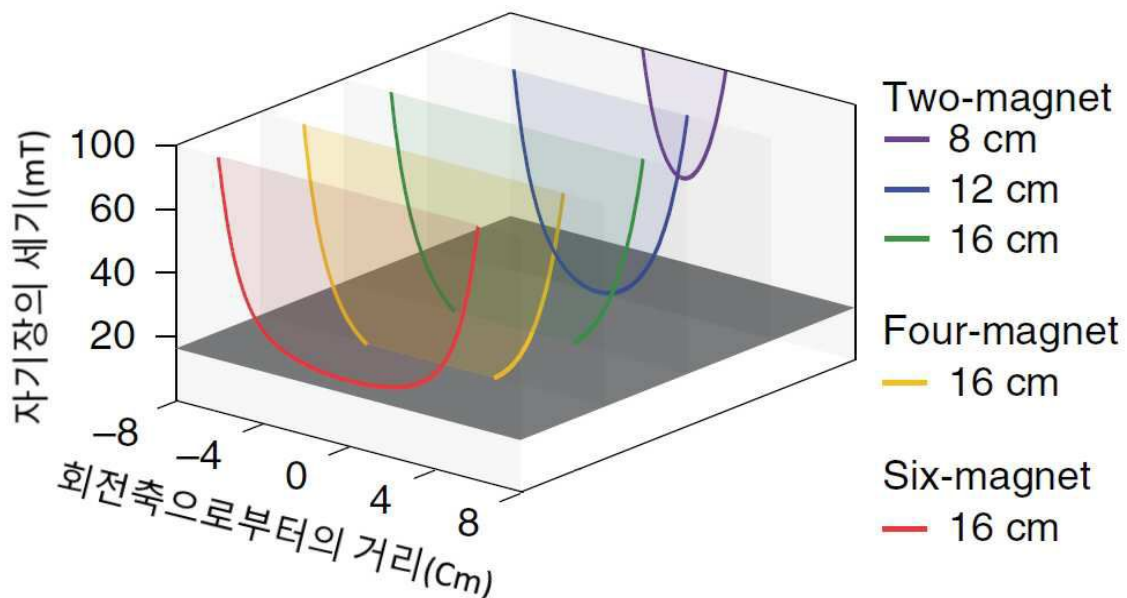
(54) 발명의 명칭 세포 활성 조절 시스템 및 세포 활성 조절 방법

(57) 요약

본 발명의 일 실시형태에 따른 세포 활성 조절 시스템은 자기력 발생부 및 생체가 배치될 수 있는 내부 공간을 가지며, 하기 관계식 1 및 2를 만족하는 회전 자기장을 형성하는 회전 자기장 발생장치; 및 상기 생체 내에 배치되어 생체 활성 물질과 결합이 가능하고, 회전 자기장 인가 시 토크를 발생시켜 상기 생체 활성 물질에 토크를

(뒷면에 계속)

대표도 - 도17



전달하는 자성 입자;를 포함할 수 있다.

[관계식 1]

$$|M_c| \geq 1 \text{ mT}$$

[관계식 2]

$$|M_{75}-M_c|/D_{75} \leq 5.0 \text{ T/m}$$

상기 관계식 1 및 2에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

(52) CPC특허분류

C12N 13/00 (2013.01)

C12N 5/0619 (2013.01)

H01F 7/0273 (2013.01)

H01F 7/202 (2013.01)

C12N 2529/00 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711122878
과제번호	IBS-R026-D1-2020-A00 (2019-11-1707)
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	기초과학연구원
연구사업명	IBS외부연구단
연구과제명	나노-바이오 시스템 융합 과학
기 여 율	1/1
과제수행기관명	기초과학연구원
연구기간	2020.01.01 ~ 2021.03.31

명세서

청구범위

청구항 1

자기력 발생부 및 생체가 배치될 수 있는 내부 공간을 가지며, 하기 관계식 1 및 2를 만족하는 회전 자기장을 형성하는 회전 자기장 발생장치; 및 상기 생체 내에 배치되어 생체 활성 물질과 결합이 가능하고, 회전 자기장 인가 시 토크를 발생시켜 상기 생체 활성 물질에 토크를 전달하는 자성 입자;를 포함하는 세포 활성 조절 시스템:

[관계식 1]

$$|M_c| \geq 1 \text{ mT}$$

[관계식 2]

$$|M_{75}-M_c|/D_{75} \leq 5.0 \text{ T/m}$$

상기 관계식 1 및 2에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 회전 자기장은 하기 관계식 3을 추가로 만족하는 세포 활성 조절 시스템:

[관계식 3]

$$|M_{50}-M_c|/D_{50} \leq 1 \text{ T/m}$$

상기 관계식 3에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 회전 자기장은 하기 관계식 4를 추가로 만족하는 세포 활성 조절 시스템:

[관계식 4]

$$|M_{75}-M_{50}|/(D_{75}-D_{50}) \leq 10 \text{ T/m}$$

상기 관계식 4에서 D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하고, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미하며 M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 관계식을 만족하는 회전 자기장의 넓이는 0.1 cm^2 이상인 세포 활성 조절 시스템.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 자성 입자는 상기 관계식 1 및 2를 만족하는 회전 자기장의 인가 시 $10 \text{ pN} \cdot \text{nm}$ 이상의 토크를 발생시키는 세포 활성 조절 시스템.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 자성 입자는 자기 이방성인 세포 활성 조절 시스템.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 자성 입자의 평균 입경은 $2.0 \text{ }\mu\text{m}$ 이하인 세포 활성 조절 시스템.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 자성 입자는 코어 및 상기 코어의 표면에 배치되는 복수의 나노 입자를 포함하는 세포 활성 조절 시스템.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 나노 입자의 평균 입경은 5 nm 초과인 세포 활성 조절 시스템.

청구항 10

제8항에 있어서,

상기 나노 입자는 철(Fe), 망간(Mn), 니켈(Ni), 아연(Zn), 알루미늄(Al), 코발트(Co), 크롬(Cr), 몰리브덴(Mo), 티타늄(Ti), 비스무스(Bi), 네오디뮴(Nd), 백금(Pt), 금(Au), 팔라듐(Pd), 구리(Cu), 이들의 합금, 이들의 산화물, 이들의 페라이트(ferrite) 및 이들의 도핑된 페라이트(ferrite)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 세포 활성 조절 시스템.

청구항 11

제8항에 있어서,

상기 코어와 상기 나노 입자를 연결하는 링커를 추가로 포함하는 세포 활성 조절 시스템.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 생체 활성 물질은 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널인 세포 활성 조절 시스템.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 기계 민감성 채널 또는 기계 민감성 이온 채널은 Piezo1, Piezo2, TRPC1, TRPC3, TRPC6, TRPM4, TRPM7, TRPN1, TRPA1, TRPY1, TRPP1, TRPP2, TRPV1, I679K-TRPV1, TRPV2, TRPV4, TREK, TRAAK, ASIC1,2,3, MEC-4/MEC-10, MscL, MscS, RGD, 인테그린(integrin) 및 카드헤린(cadherin)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 세포 활성 조절 시스템.

청구항 14

제12항에 있어서,

상기 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널은 회전 자기장의 인가에 따라 개방 또는 폐쇄되는 세포 활성 조절 시스템.

청구항 15

제1항에 있어서,

상기 자성 입자는 상기 생체 활성 물질의 표면에 결합되는 세포 활성 조절 시스템.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 자성 입자는 상기 생체 활성 물질의 표면에 위치하는 항원 또는 특이적 수용체와 결합되는 세포 활성 조절 시스템.

청구항 17

제1항에 있어서,

상기 회전 자기장 발생장치는 복수의 자기장 발생부를 포함하는 세포 활성 조절 시스템.

청구항 18

생체 활성 물질과 결합이 가능하고 회전 자기장 인가 시 토크를 발생시켜 상기 생체 활성 물질에 토크를 전달하는 자성 입자에 하기 관계식 1 및 2를 만족하는 회전 자기장을 인가하는 자기장 인가 단계; 및

상기 회전 자기장의 인가에 따라 발생한 토크를 상기 생체 활성 물질에 전달하는 토크 전달 단계;를 포함하는 세포 활성 조절 방법:

[관계식 1]

$$|M_c| \geq 1 \text{ mT}$$

[관계식 2]

$$|M_{75}-M_c|/D_{75} \leq 5.0 \text{ T/m}$$

상기 관계식에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 회전 자기장은 하기 관계식 3을 만족하는 세포 활성 조절 방법:

[관계식 3]

$$|M_{50}-M_c|/D_{50} \leq 1 \text{ T/m}$$

상기 관계식에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

청구항 20

제18항에 있어서,

상기 회전 자기장은 하기 관계식 4를 만족하는 세포 활성 조절 방법:

[관계식 4]

$$|M_{75}-M_{50}|/(D_{75}-D_{50}) \leq 10 \text{ T/m}$$

상기 관계식 4에서 D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하고, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미하며 M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

청구항 21

제18항에 있어서,

상기 자성 입자는 상기 관계식 1 및 2를 만족하는 회전 자기장의 인가 시 10 pN · nm 이상의 토크를 발생시키는 세포 활성 조절 방법.

청구항 22

제18항에 있어서,

상기 토크 전달 단계는 상기 자성 입자에서 발생한 토크가 상기 자성 입자가 결합된 상기 생체 활성 물질의 표면을 통해 토크를 전달하는 단계인 세포 활성 조절 방법.

청구항 23

제18항에 있어서,

상기 생체 활성 물질은 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널인 세포 활성 조절 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널은 회전 자기장의 인가에 따라 개방 또는 폐쇄되는 세포 활성 조절 방법.

청구항 25

제18항에 있어서,

상기 자기장 인가 단계 이전에 수행되는 자성 입자 부착 단계를 추가로 포함하고,

상기 자성 입자 부착 단계는 생체 활성 물질 상의 특이적 수용체 또는 항원과 자성 입자를 결합시키는 단계인 세포 활성 조절 방법.

청구항 26

제18항에 있어서,

상기 생체 활성 물질에 전달된 토크를 이용하여 세포를 활성화하는 단계를 추가로 포함하는 세포 활성 조절 방법.

청구항 27

제26항에 있어서,

상기 활성화되는 세포는 신경 세포, 신경 교세포, 면역 세포 및/또는 암세포를 포함하는 세포 활성 조절 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 세포 활성 조절 시스템 및 세포 활성 조절 방법에 관한 것이다. 본 출원은 2021년 2월 17일에 출원된 대한민국 특허출원 제10-2021-0021485호에 기초하여 우선권을 주장하며, 해당 대한민국 특허출원 문헌에 개시된 내용은 본 명세서의 일부로서 포함된다.

배경 기술

[0003] 생체 내의 생리학적 기능이나 특정한 세포를 활성화하기 위한 연구가 다각도로 진행되어 왔다. 그 중 특정 파장의 광에 의해 특정 기능 또는 세포를 활성화하거나 불활성화 시킬 수 있는 방법을 사용하는 광유전학(Optogenetics)으로 분류한다. 이러한 광유전학은 비접촉식 수단을 사용하므로 조직 손상의 가능성이 낮으며, 조사되는 광의 파장이나 세기 등을 조절할 수 있어 실험 설계의 자유도가 높은 장점을 가진다.

[0005] 하지만, 광의 낮은 투과력으로 인해 활성을 조절할 수 있는 영역이 매우 제한되며, 생체 내부에 이를 적용하기 위해서는 생체의 내부로 광원을 위치시키는 침습적 방법을 사용해야 하는 등의 문제점이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위한 것으로, 본 발명의 여러 목적 중 하나는 비접촉식/비침습적 세포 활성 조절 시스템 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 여러 목적 중 하나는 넓은 영역 범위에 적용할 수 있는 세포 활성 조절 시스템 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 여러 목적 중 하나는 생체를 손상시키지 않을 수 있는 세포 활성 조절 시스템 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0013] 본 발명의 여러 목적 중 하나는 생체의 활동성을 유지하면서도 세포의 활성을 조절할 수 있는 세포 활성 조절 시스템 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0015] 본 발명의 여러 목적 중 하나는 세포 특이적 세포 활성 조절 시스템 및 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0017] 본 발명의 일 실시형태에 따른 세포 활성 조절 시스템은 자기력 발생부 및 생체가 배치될 수 있는 내부 공간을 가지며, 하기 관계식 1 및 2를 만족하는 회전 자기장을 형성하는 회전 자기장 발생장치; 및 상기 생체 내에 배치되어 생체 활성 물질과 결합이 가능하고, 회전 자기장 인가 시 토크를 발생시켜 상기 생체 활성 물질에 토크를 전달하는 자성 입자;를 포함할 수 있다.
- [0018] [관계식 1]
- [0019] $|M_c| \geq 1 \text{ mT}$
- [0020] [관계식 2]
- [0021] $|M_{75}-M_c|/D_{75} \leq 5.0 \text{ T/m}$
- [0022] 상기 관계식에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.
- [0024] 또한, 상기 회전 자기장은 하기 관계식 3을 추가로 만족할 수 있다.
- [0025] [관계식 3]
- [0026] $|M_{50}-M_c|/D_{50} \leq 1 \text{ T/m}$
- [0027] 상기 관계식에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.
- [0029] 또한, 상기 회전 자기장은 하기 관계식 4를 추가로 만족할 수 있다.
- [0030] [관계식 4]

- [0031] $|M_{75}-M_{50}|/(D_{75}-D_{50}) \leq 10 \text{ T/m}$
- [0032] 상기 관계식 4에서 D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하고, M_{75} 는 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미하며 M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.
- [0034] 또한, 상기 관계식을 만족하는 회전 자기장의 넓이는 0.1 cm^2 이상일 수 있다.
- [0036] 본 발명의 일 예시에 의하면, 본 발명의 자성 입자는 상기 관계식 1 및 2를 만족하는 회전 자기장의 인가 시 $10 \text{ pN} \cdot \text{nm}$ 이상의 토크를 발생시킬 수 있다.
- [0038] 본 발명의 일 실시예에서, 본 발명의 자성 입자는 자기 이방성을 가질 수 있다.
- [0040] 본 발명의 일 실시예에서, 본 발명의 자성 입자의 평균 입경은 $2.0 \text{ }\mu\text{m}$ 이하일 수 있다.
- [0042] 한편, 상기 자성 입자는 코어 및 상기 코어의 표면에 배치되는 복수의 나노 입자를 포함할 수 있다.
- [0044] 이 때, 상기 나노 입자의 평균 입경은 5 nm 초과일 수 있다.
- [0046] 또한, 상기 나노 입자는 철(Fe), 망간(Mn), 니켈(Ni), 아연(Zn), 알루미늄(Al), 코발트(Co), 크롬(Cr), 몰리브덴(Mo), 티타늄(Ti), 비스무스(Bi), 네오디뮴(Nd), 백금(Pt), 금(Au), 팔라듐(Pd), 구리(Cu), 이들의 합금, 이들의 산화물, 이들의 페라이트(ferrite) 및 이들의 도핑된 페라이트(ferrite)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0048] 또한, 상기 코어와 상기 나노 입자를 연결하는 링커를 추가로 포함할 수 있다.
- [0050] 본 발명의 일 실시형태에서, 상기 생체 활성 물질은 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널일 수 있다.
- [0052] 이 때, 상기 기계 민감성 채널 또는 기계 민감성 이온 채널은 Piezo1, Piezo2, TRPC1, TRPC3, TRPC6, TRPM4, TRPM7, TRPN1, TRPA1, TRPY1, TRPP1, TRPP2, TRPV1, I679K-TRPV1, TRPV2, TRPV4, TREK, TRAAK, ASIC1,2,3, MEC-4/MEC-10, MscL, MscS, RGD, 인테그린(integrin) 및 카드헤린(cadherin)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0054] 또한, 상기 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널은 회전 자기장의 인가에 따라 개방 또는 폐쇄되는 것일 수 있다.
- [0056] 하나의 예시에서, 본 발명의 자성 입자는 상기 생체 활성 물질의 표면에 결합될 수 있다.

- [0058] 이 때, 상기 자성 입자는 상기 생체 활성 물질의 표면에 위치하는 특이적 수용체 또는 항원과 결합될 수 있다.
- [0060] 한편, 본 발명의 회전 자기장 발생장치는 복수의 자기장 발생부를 포함할 수 있다.
- [0062] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명에 따른 세포 활성 조절 방법은 생체 활성 물질과 결합이 가능하고 회전 자기장 인가 시 토크를 발생시켜 상기 생체 활성 물질에 토크를 전달하는 자성 입자에 하기 관계식 1 및 2를 만족하는 회전 자기장을 인가하는 자기장 인가 단계; 및 상기 회전 자기장의 인가에 따라 발생한 토크를 상기 생체 활성 물질에 전달하는 토크 전달 단계;를 포함할 수 있다.
- [0063] [관계식 1]
- [0064] $|M_c| \geq 1 \text{ mT}$
- [0065] [관계식 2]
- [0066] $|M_{75}-M_c|/D_{75} \leq 5.0 \text{ T/m}$
- [0067] 상기 관계식에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.
- [0069] 또한, 상기 회전 자기장은 하기 관계식 3을 추가로 만족할 수 있다.
- [0070] [관계식 3]
- [0071] $|M_{50}-M_c|/D_{50} \leq 1 \text{ T/m}$
- [0072] 상기 관계식에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.
- [0074] 또한, 상기 회전 자기장은 하기 관계식 4를 추가로 만족할 수 있다.
- [0075] [관계식 4]
- [0076] $|M_{75}-M_{50}|/(D_{75}-D_{50}) \leq 10 \text{ T/m}$
- [0077] 상기 관계식 4에서 D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하고, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미하며 M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.
- [0079] 이 때, 상기 자성 입자는 상기 관계식 1 및 2를 만족하는 회전 자기장의 인가 시 $10 \text{ pN} \cdot \text{nm}$ 이상의 토크를 발생시킬 수 있다.
- [0081] 본 발명의 일 실시예에서, 본 발명의 토크 전달 단계는 상기 자성 입자에서 발생한 토크가 상기 자성 입자가 결합된 상기 생체 활성 물질의 표면을 통해 토크를 전달하는 단계일 수 있다.
- [0083] 또한, 상기 생체 활성 물질은 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널일 수 있다.

[0085] 이 때, 상기 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널은 회전 자기장의 인가에 따라 개방 또는 폐쇄되는 것일 수 있다.

[0087] 본 발명의 일 예시에서, 자기장 인가 단계 이전에 수행되는 자성 입자 부착 단계를 추가로 포함하고, 상기 자성 입자 부착 단계는 생체 활성 물질 상의 특이적 수용체 또는 항원과 자성 입자를 결합시키는 단계일 수 있다.

[0089] 이 때, 본 발명은 상기 생체 활성 물질에 전달된 토크를 이용하여 세포를 활성화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0091] 한편, 상기 활성화되는 세포는 신경 세포, 신경 교세포, 면역 세포 및/또는 암세포를 포함할 수 있다.

발명의 효과

[0093] 본 발명의 여러 효과 중 하나는 세포 또는 생체와 접촉하지 않고 세포의 활성을 조절할 수 있는 것이다.

[0095] 본 발명의 여러 효과 중 하나는 침습적 방법을 사용하지 않을 수 있는 세포 활성 조절 시스템 및 방법을 제공할 수 있는 것이다.

[0097] 본 발명의 여러 효과 중 하나는 넓은 영역 범위에서 세포 활성을 조절할 수 있는 것이다.

[0099] 본 발명의 여러 효과 중 하나는 생체를 손상시키지 않을 수 있는 세포 활성 조절 시스템 및 방법을 제공할 수 있는 것이다.

[0101] 본 발명의 여러 효과 중 하나는 생체의 활동성을 유지하면서도 세포의 활성을 조절할 수 있는 세포 활성 조절 시스템 및 방법을 제공할 수 있는 것이다.

[0103] 본 발명의 여러 목적 중 하나는 세포 특이적 세포 활성 조절 시스템 및 방법을 제공할 수 있는 것이다.

도면의 간단한 설명

[0105] 도 1은 본 발명의 일 실시형태에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치를 개략적으로 도시한 사시도이다.

도 2는 도 1의 평면도이다.

도 3은 도 1의 회전 자기장 발생장치의 자기력 발생부가 6개인 경우를 예시하는 사시도이다.

도 4는 도 3의 평면도이다.

도 5는 도 1의 제1 변형예이다,

도 6은 도 1의 제2 변형예이다.

도 7은 본 발명의 다른 실시형태에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치를 개략적으로 도시한 사시도이다.

도 8은 도 7의 측면도이다.

도 9는 도 8의 구조에 자기력선의 방향을 개략적으로 묘사한 것이다.

도 10은 도 7의 제1 변형예이다.

도 11은 도 10의 측면도이다.

도 12는 도 7의 제2 변형예이다.

도 13은 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치에 적용되는 자성 입자의 구조를 개략적으로 도시한 모식도이다.

도 14는 본 발명에 따른 자성 입자의 표면에 부착되는 나노 입자를 촬영한 TEM 이미지이다.

도 15는 본 발명의 일 실시예에 따라 코어의 표면에 나노 입자가 부착된 자성 입자를 촬영한 TEM 이미지이다.

도 16은 마이크로자성 시뮬레이션 프로그램(OOMMF)을 사용한 상온에서의 나노 입자의 잔류 자화도에 대한 시뮬레이션 결과를 도시한 이미지 및 잔류자화도에 대한 그래프이다.

도 17은 자기력 발생부의 개수와 복수의 자기력 발생부 사이의 최장 거리의 변화에 따른 자기장의 세기를 수학적으로 계산하여 시각화 한 이미지이다.

도 18은 자기력 발생부가 6개이고 복수의 자기력 발생부 사이의 최장 거리가 16cm 인 경우와, 자기력 발생부가 10개이고 자기력 발생부 사이의 최장 거리가 70 cm인 경우 각각에 대하여 회전축으로부터 거리에 따른 자기장의 세기를 수학적으로 계산하여 시각화 한 이미지이다.

도 19는 자성 입자의 크기와 세포와 결합된 자성 입자의 수의 관계를 나타낸 그래프이다.

도 20은 자기장의 구배가 본 발명에 따른 관계식 3을 넘어서는 경우의 자성 입자의 움직임을 촬영한 TEM 이미지이다.

도 21은 본 발명의 실시예 1에 따른 자성 입자의 한 곳에 형광 물질을 부착하고 소정의 회전 자기장을 인가한 상태를 형광 현미경으로 촬영한 이미지이다.

도 22는 본 발명의 비교예 1에 따른 자성 입자의 한 곳에 형광 물질을 부착하고 소정의 회전 자기장을 인가한 상태를 형광 현미경으로 촬영한 이미지이다.

도 23은 Piezo1 채널을 쥐의 피질 뉴런에 발현시킨 후 Myc 항체를 이용하여 염색된 형광 물질을 촬영한 면역 염색 형광 이미지이다.

도 24는 도 23의 쥐의 피질 뉴런에서의 자성 입자의 분포를 형광 현미경으로 촬영한 이미지이다.

도 25는 도 23의 쥐의 뉴런을 본 발명에 따른 회전 자기장 발생 장치에 위치시킨 후 0.5 Hz 속도로 회전 자기장을 인가하였을 때의 Ca^{2+} 이온 감응 형광 신호 (X-Rhod-1)를 촬영한 이미지이다.

도 26은 도 23의 쥐의 뉴런에 회전 자기장을 인가하지 않을 때의 Ca^{2+} 이온 감응 형광 신호 (X-Rhod-1)를 촬영한 이미지이다.

도 27은 자성 입자를 쥐의 피질 뉴런에 비특이적으로 결합하는 WGA와 결합시킨 후 회전 자기장을 인가하였을 때의 Ca^{2+} 이온 감응 형광 신호 (X-Rhod-1)를 촬영한 이미지이다.

도 28은 도 23의 쥐의 뉴런에 Piezo1 채널을 불활성화 시키는 루테늄 레드(ruthenium red)를 추가로 주입한 후 회전 자기장을 인가하였을 때의 Ca^{2+} 이온 감응 형광 신호 (X-Rhod-1)를 촬영한 이미지이다.

도 29는 실시예 3 및 비교예 4, 5의 자성 입자에 대하여 자기장의 세기를 변화시키며 발생하는 힘을 측정한 결과를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 구체적인 실시형태 및 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시형태를 설명한다. 이는 본 명세서에 기재된 기술을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 실시예의 다양한 변경(modifications),

[0106]

균등물 (equivalents), 및/또는 대체물 (alternatives)을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 도면의 설명과 관련하여, 유사한 구성요소에 대해서는 유사한 참조부호가 사용될 수 있다.

[0108] 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하고, 여러 층 및 영역을 명확하게 표현하기 위하여 두께를 확대하여 나타내었으며, 동일한 사상의 범위 내의 기능이 동일한 구성요소는 동일한 참조부호를 사용하여 설명할 수 있다.

[0110] 본 명세서에서, "가진다", "가질 수 있다", "포함한다", 또는 "포함할 수 있다" 등의 표현은 해당 특징 (예: 수치, 기능, 동작, 또는 부품 등의 구성요소)의 존재를 가리키며, 추가적인 특징의 존재를 배제하지 않는다.

[0112] 본 명세서에서, "A 또는 B", "A 또는/및 B 중 적어도 하나", 또는 "A 또는/및 B 중 하나 또는 그 이상" 등의 표현은 함께 나열된 항목들의 모든 가능한 조합을 포함할 수 있다. 예를 들면, "A 또는 B", "A 및 B 중 적어도 하나", 또는 "A 또는 B 중 적어도 하나"는, (1) 적어도 하나의 A를 포함, (2) 적어도 하나의 B를 포함, 또는 (3) 적어도 하나의 A 및 적어도 하나의 B 모두를 포함하는 경우를 모두 지칭할 수 있다.

[0114] 본 발명은 세포 활성 조절 시스템에 관한 것이다. 본 발명에 따른 세포 활성 조절 시스템은 자기력 발생부 및 생체가 배치될 수 있는 내부 공간을 가지는 회전 자기장을 형성하는 회전 자기장 발생장치; 및 상기 생체 내에 배치되어 생체 활성 물질과 결합이 가능하고, 회전 자기장 인가 시 토크를 발생시켜 상기 생체 활성 물질에 토크를 전달하는 자성 입자;를 포함할 수 있다.

[0116] 이 때, 상기 회전 자기장은 하기 관계식 1 및 2를 만족할 수 있다.

[0117] [관계식 1]

[0118] $|M_c| \geq 1 \text{ mT}$

[0119] [관계식 2]

[0120] $|M_{75}-M_c|/D_{75} \leq 5.0 \text{ T/m}$

[0121] 상기 관계식에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

[0123] 이하 상기 세포 활성 조절 시스템의 각 구성에 대하여 나누어 서술한다.

[0125] 회전 자기장 발생 장치

[0126] 근래의 생물학적 시스템에 대한 연구는 다양한 방향으로 진행되고 있으며, 생체 내의 생리학적 기능이나 특정한 세포를 활성화하기 위한 여러 방법 등이 제시되고 있다. 광유전학(Optogenetics)은 이러한 방법 중 대표적인 것으로, 채널로돕신 등의 광유전학적 작동기에 특정 파장의 광을 조사하여 소정의 기능이나 세포 등을 활성화 할 수 있음이 보고되어 왔다.

[0128] 하지만 당초 비접촉식 수단을 사용하는 점이 광유전학의 장점으로 제시된 것과 다르게 세포 단위가 아닌 생체 단위에 있어서는 침습적 방법을 사용할 수 밖에 없는 한계점이 드러나고 있다. 이는 가시광선의 파장 영역대 부근의 광이 생체에 대해 낮은 투과력을 가지기 때문이며, 생체 내부의 세포나 기관 등에 광을 조사하여 활성을 조절하기 위해서는 수술 등의 방법을 통해 생체 내부에 광원을 위치시켜야만 하는 문제점이 있다.

- [0130] 이에 비해 자기장은 생체에 대하여 높은 투과력을 가지는 장점이 있다. 이를 이용하여 생체의 특정 기능이나 세포 등을 활성화 또는 불활성화하는 자기 유전학(magneto genetics)이 새로운 방법으로 연구되고 있다. 자기장을 이용하는 경우, 생체의 외부에서도 충분한 자기장을 인가할 수 있어 생체에 대한 비가역적인 손상을 근원적으로 방지할 수 있다.
- [0132] 하지만 자기장의 세기는 자속 밀도(B)로 설명할 수 있는데, 자속 밀도는 발생원으로부터의 거리에 반비례하는 특성을 가지기 때문에, 일정한 세기의 자기장을 원거리에 인가하기 매우 어려운 문제점이 있다. 이로 인해 기존 자기장에 관한 연구는 짧은 거리에서의 세포 활성화만을 구현하였다. 이에 본 발명자들은 전술한 관계식을 만족하는 회전 자기장과 자성 입자를 이용하여 생체 내의 목적하는 세포의 활성을 조절할 수 있음을 발견하였다. 본 발명은 상기와 같은 연구로부터 안출된 것으로, 본 발명에 따른 세포 활성 조절 시스템 및 방법은 비접촉식/비침습적 방법을 사용하면서도, 목적하는 세포 및 이를 포함하는 생체의 활성을 조절할 수 있다.
- [0134] 본 발명에 따른 세포 활성 조절 시스템은 자기력 발생부 및 생체가 배치될 수 있는 내부 공간을 가지며, 회전 자기장을 형성하는 회전 자기장 발생장치를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 「회전 자기장」이란 가상의 회전축을 중심으로 상기 회전축에 수직인 방향을 향하는 자기력선이 회전하는 자기장을 의미할 수 있으며, 시간에 따라 자기장의 방향이 소정의 각속도를 가지고 회전하는 것처럼 보이는 자기장을 의미할 수 있다. 상기 회전 자기장의 각속도는 예를 들어 0.01 Hz 이상 및/또는 10,000 Hz 이하일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한 본 명세서에서 회전 자기장의 자속 방향이 수평인 가상의 면을 「기준면」이라 정의하며, 「자기장의 세기」는 상기 기준면 상에서 측정한 값을 의미할 수 있다. 본 명세서에서 「회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리」는 회전축으로부터 복수의 자기력 발생부까지의 각각의 거리의 산술 평균을 의미할 수 있다. 또한, 본 명세서 및 도면에서 기준면을 원반형으로 묘사하였으나, 이는 기준면의 위치를 용이하게 파악하기 위한 기재로, 상기 도면 상의 기준면은 유형의 존재가 아닐 수 있다.
- [0136] 이 때, 상기 회전 자기장은 하기 관계식 1 및 2를 만족할 수 있다.
- [0137] [관계식 1]
- [0138] $|M_c| \geq 1 \text{ mT}$
- [0139] [관계식 2]
- [0140] $|M_{75}-M_c|/D_{75} \leq 5.0 \text{ T/m}$
- [0141] 상기 관계식 1 및 2에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.
- [0143] 상기 관계식 1은 회전축 위치의 자기장의 세기에 관한 것이다. 본 발명에 따른 세포 활성 조절 시스템은 회전 자기장을 이용하여 토크를 발생시키는 것으로 자속의 방향이 회전함에 따라 생체 활성 물질과 결합한 자성 입자를 통해 상기 생체 활성 물질에 토크를 전달할 수 있다. 이 때, 자기력 발생부로부터 멀어질수록 자기장의 세기가 약해지나, 상기 관계식 1을 만족하는 경우 회전 자기장 발생 장치의 중앙부에서도 일정 수준 이상의 토크를 발생시킬 수 있으며, 이를 통해 세포의 활성을 조절할 수 있다.
- [0145] 상기 관계식 2는 회전축의 위치에서의 자기장의 세기와, 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75%의 위치에서의 자기력의 세기의 관계를 나타낸 것이다. 상기 관계식 2를 살펴보면, 관계식 2를 만족하는 회전 자기장은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75%의 위치까지의 자기장의 세기의 변화율, 즉 회전축으로부터의 거리에 따른 자기장의 세기의 기울기가 5.0 T/m 이하를 만족할 수 있다. 이는 본 발명에 따른 세포 활성 조절 시스템의 회전 자기장 발생 장치가 형성하는 회전 자기장의 세기의 변화값이 크지 않은 것을 의미할 수

있다. 상기 관계식 2를 만족하는 경우 중앙부로부터 소정 거리까지의 영역에서 균일한 회전 자기장을 형성할 수 있어 회전 자기장 발생 장치의 내부 공간을 극대화할 수 있으며, 이를 통해 넓은 영역에 대한 세포 활성화 조절이 가능할 수 있다.

[0147] 본 발명의 일 예시에서, 본 발명의 회전 자기장 발생 장치가 형성하는 회전 자기장은 하기 관계식 3을 추가로 만족할 수 있다.

[0149] [관계식 3]

$$[0150] \quad |M_{50}-M_c|/D_{50} \leq 1 \text{ T/m}$$

[0151] 상기 관계식 3에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

[0153] 상기 관계식 3은 회전축의 위치에서의 자기장의 세기와, 회전축의 위치와 자기력 발생부의 중간 영역에서의 자기장의 세기에 관한 것이다. 상기 관계식 3을 만족하는 회전 자기장은 회전축으로부터의 거리에 따른 자기장의 세기의 기울기가 1.0 T/m 이하를 만족할 수 있다. 상기 관계식 3을 만족하는 경우 회전축을 중심으로 중앙부 영역은 자기장의 세기가 거의 일정할 수 있다. 본 발명에 따른 세포 활성화 조절 시스템은 상기 관계식 3을 만족하는 회전 자기장을 형성하여 내부 공간의 일정 면적 이상의 영역에 자기장의 세기 변화가 매우 작은 균일한 회전 자기장을 인가할 수 있으며, 이를 통해 넓은 면적에 대하여 정밀한 세포 활성화 조절이 가능할 수 있다.

[0155] 본 발명의 일 예시에서, 본 발명의 회전 자기장 발생 장치가 형성하는 회전 자기장은 하기 관계식 4를 추가로 만족할 수 있다.

[0156] [관계식 4]

$$[0157] \quad |M_{75}-M_{50}|/(D_{75}-D_{50}) \leq 10 \text{ T/m}$$

[0158] 상기 관계식 4에서 D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하고, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미하며 M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

[0160] 상기 관계식 4는 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75%의 위치에서의 자기력의 세기와, 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50%의 위치에서의 자기력의 세기에 관한 것이다. 전술한 관계식 2 및 3이 회전 자기장 발생 장치 중앙부에서의 자기장의 세기의 변화율에 관한 것이라면, 상기 관계식 4는 회전 자기장 발생 장치의 외각부에서의 자기장의 세기의 변화율을 나타낸 것이다. 상기 관계식 3을 만족하는 경우 회전 자기장 발생 장치의 내부 공간의 외각부에서의 자기장의 세기의 변화율을 소정의 범위 이내로 억제할 수 있으며, 보다 넓은 공간에서 세포의 활성을 조절할 수 있다.

[0162] 하나의 예시에서, 본 발명에 따른 세포 활성화 조절용 회전 자기장 발생장치가 형성하는 회전 자기장은 전술한 관계식 1을 만족함과 동시에, 관계식 2 내지 4 중 적어도 하나 이상을 만족할 수 있다. 본 발명에 따른 회전 자기장 발생장치의 회전 자기장이 관계식 1을 만족함과 동시에, 관계식 2 내지 4 중 적어도 하나 이상을 만족하는 경우 회전 자기장 발생 장치의 내부 공간에 인가되는 자기장의 세기의 편차를 줄일 수 있어 넓은 면적에 대하여 일정한 세기의 자기장을 인가할 수 있다.

[0164] 도 1은 본 발명의 회전 자기장 발생 장치를 모식적으로 나타낸 사시도이다. 도 1을 참조하면, 본 발명에 따른

세포 활성 조절 시스템 및 방법의 회전 자기장 발생 장치는 가상의 기준선을 회전축(111)으로 하는 회전 자기장을 형성하며, 상기 회전축(111)과 이격되어 배치되는 복수의 자기력 발생부(112); 및 생체가 배치될 수 내부 공간을 포함할 수 있으며, 상기 회전 자기장의 자기력선이 수평이 되는 기준면(120)이 내부 공간에 위치할 수 있다.

[0166] 본 발명에 따른 회전 자기장 발생 장치는 복수개의 자기력 발생부(112)를 포함할 수 있다. 상기 자기력 발생부(112)는 예를 들어 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상 또는 6개 이상일 수 있으나 이에 제한되지 않는다. 다만, 상기 자기력 발생부(112)는 회전 자기장을 형성할 수 있도록 배치되어야 하며, 구체적으로는 자기장의 방향을 나타내는 자기력선이 회전축(111) 상을 지나도록 상기 자기력 발생부(112)가 배치되어야 한다. 도 1 및 도 2는 자기력 발생부(112)가 2개인 구조를 개략적으로 도시한 모식도이고, 도 3 및 도 4는 자기력 발생부(112)가 6개인 구조를 개략적으로 도시한 모식도이다. 도 1 내지 도 4에 도시된 바와 같이, 본 발명에 따른 회전 자기장 발생장치(1)는, 회전 자기장을 형성할 수 있다면 자기력 발생부(112)를 복수로 포함할 수 있다. 또한 상기 자기력 발생부(112)의 개수의 상한은 전술한 관계식을 만족하는 회전 자기장을 형성할 수 있는 범위라면 특별히 제한되지 않으나, 예를 들어 50개 이하일 수 있다.

[0168] 도 17은 자기력 발생부의 개수와 복수의 자기력 발생부 사이의 최장 거리(이하, 회전 자기장 발생 장치의 「장축」이라 칭한다)의 변화에 따른 자기장의 세기를 수학적으로 계산하여 시각화 한 것이다. 도 17을 참조하면, 회전 자기장 발생 장치의 자석의 개수가 2개이고 장축의 길이가 8 cm인 경우 균일한 세기의 자기장을 형성하기 매우 어려운 것을 확인할 수 있으며, 자석의 개수가 2개이고 장축의 길이가 12 cm인 경우 자기장의 세기가 일정하게 유지되는 영역이 어느 정도 형성되는 것을 확인할 수 있다. 반면 자석의 개수가 4개 또는 6개이고 장축의 길이가 16 cm인 경우 매우 넓은 영역에서 세기가 균일한 자기장을 형성함을 알 수 있다. 또한 도 18을 참조하면, 6개의 자석을 사용하고 장축의 길이가 16 cm인 경우에 비해 자석의 개수가 10개이고 장축의 길이가 70 cm인 경우 매우 넓은 범위에서 균일한 회전 자기장을 형성할 수 있음을 알 수 있다. 본 발명에 따른 회전 자기장 발생 장치는 이와 같이 세기의 변화가 크지 않은 균일한 회전 자기장을 장치 내부에 형성하여 넓은 영역에 대하여 세포 활성을 조절할 수 있다. 자세한 실험 데이터는 실시예를 통하여 후술하기로 한다.

[0170] 상기 자기력 발생부(112)는 충분한 수준의 자기력을 발생시킬 수 있는 것이라면 그 종류는 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어 네오디뮴(Neodymium) 등의 영구 자석을 사용하거나 코일 등을 사용하는 전자석을 사용할 수 있다. 또한, 도 1 내지 4에서는 회전축(111)을 중심으로 자석이 회전하는 구성을 도시하고 있으나, 자속 방향을 일정하게 회전시킬 수 있는 것이라면 그 구조는 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어 복수의 축을 가지는 교류 전동기에서 사인파의 위상을 조절하여 자속의 방향을 회전시키도록 구성하여, 고정된 자기장 발생부를 가지면서도 자기장의 방향이 회전되는 구조를 가질 수 있다.

[0172] 본 발명의 일 실시형태에서, 전술한 관계식 1을 만족함과 동시에, 관계식 2 내지 4 중 적어도 하나 이상을 만족하는 회전 자기장의 넓이는 0.1 cm^2 이상 일 수 있다. 종래의 회전 자기장 발생 장치는 DNA 수준에 적용할 수 있는 넓이의 회전 자기장을 형성하거나, 넓은 면적의 회전 자기장을 형성하더라도 위치에 따른 자기장의 세기가 크게 차이가 나는 한계가 있었다. 이로 인해 회전 자기장을 사용하더라도 매우 좁은 면적에 이를 적용하거나, 자기장의 세기가 크게 변화하더라도 영향을 적게 받는 분야에만 적용할 수 있었다. 본 발명에 따른 세포 활성 조절 시스템의 회전 자기장 발생 장치는 전술한 바와 같이 복수개의 자기력 발생부를 가지며, 복수의 자기력 발생부들 사이의 거리를 조절하여 넓은 면적에 균일한 회전 자기장을 형성할 수 있다.

[0174] 전술한 관계식 1을 만족함과 동시에, 관계식 2 내지 4 중 적어도 하나 이상을 만족하는 회전 자기장의 넓이는 0.1 cm^2 이상, 0.2 cm^2 이상, 0.3 cm^2 이상, 0.4 cm^2 이상, 0.5 cm^2 이상, 0.6 cm^2 이상, 0.7 cm^2 이상, 0.8 cm^2 이상, 0.9 cm^2 이상 또는 1.0 cm^2 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한 상기 관계식을 만족하는 회전 자기장의 넓이의 상한은 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 10 m^2 이하일 수 있다. 본 발명의 회전 자기

장 발생 장치가 균일한 회전 자기장을 대면적에 형성할 수 있으므로, 회전 자기장을 인가하여 세포를 활성화하고자 하는 대상이 살아있는 생체인 경우에도 생체의 활동성을 유지하면서 세포의 활성을 함께 조절할 수 있다.

[0176] 하나의 예시에서, 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치에서 인가되는 회전 자기장 중 전술한 관계식을 만족하는 기준면 상의 면적은 기준면 전체 면적의 50% 이상일 수 있다. 도 1 내지 도 6에서 도시된 회전 자기장 발생 장치는, 복수의 자기력 발생부(112)가 내부 공간의 기준면(120)에 매우 근접하여 배치된 구조를 가지는 경우를 예시하고 있다. 이 경우 중앙의 회전축(111)을 중심으로 전술한 관계식을 만족하는 기준면(120) 상의 회전 자기장의 면적은 자기력 발생부(112)의 근방을 제외한 나머지 영역일 수 있다. 예를 들어 도 2 및 도 4를 참조하면, 상기 자기력 발생부(112)는 회전축(111)으로부터 이격되어 배치될 수 있는데, 이격 거리 내부의 공간의 수평 면적이 전체 면적을 의미할 수 있다. 상기 자기력 발생부(112)가 회전축(111)으로부터 이격된 거리는 동일할 수 있으나, 반드시 동일하지 않을 수 있다. 이 때, 상기 자기력 발생부(112)가 회전축(111)으로부터 이격된 거리가 동일하지 않은 경우, 상기 이격 거리 중 최소값을 기준으로 내부 공간을 계산할 수 있다. 도 2의 경우 r_1 및 r_2 중 작은 값을 기준으로 내부 공간의 수평 면적을 계산할 수 있으며, 도 4의 경우 r_1 , r_2 , r_3 , r_4 , r_5 및 r_6 중 최소값을 기준으로 내부 공간의 수평 면적을 계산할 수 있다.

[0178] 상기 관계식을 만족하는 기준면(120) 상의 회전 자기장의 면적의 상한은 특별히 제한되는 것은 아니며, 예를 들어 100%일 수 있다. 이는 상기 구조와 달리 내부 공간이 자기력 발생부(112)와 XY 방향으로 이격되어 배치되는 경우, 즉 자기력 발생부(112) 사이의 거리에 비해 내부 공간을 좁게 형성하는 경우 상기 내부 공간의 기준면(120) 상에 형성되는 회전 자기장은 모두 전술한 관계식을 만족할 수 있다.

[0180] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치는 내부 공간과 연결되는 지지부(121) 및 자기력 발생부(112)와 연결되는 구동부(113)를 필요에 따라 추가로 포함할 수 있다. 상기 지지부(121)는 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치의 내부 공간에 생체를 위치시킬 수 있는 용기 등이 배치되는 경우 상기 용기를 지지하는 역할을 하기 위해 선택적으로 배치될 수 있다. 또한, 상기 구동부(113)는 예를 들어 자기력 발생부가 영구 자석인 경우, 회전 자기장 발생을 위해서는 자기력 발생부를 물리적으로 이동시켜야 하는데, 이 때 상기 자기력 발생부를 고정시키고 회전시키는 역할을 하기 위해 선택적으로 배치될 수 있다.

[0182] 상기 실시형태의 일 예시에서, 상기 지지부는 내부 공간의 높이 방향에 배치되고, 상기 구동부는 상기 지지부가 배치되는 방향과 반대 방향에 배치될 수 있다. 도 1 및 도 3을 참조하면, 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치의 지지부(121)는 높이 방향(Z 방향)의 하방을 향하여 배치될 수 있으며, 구동부(113)는 상기 지지부(121)가 배치되는 반대 방향인 높이 방향(Z 방향)의 상방을 향하여 배치될 수 있다.

[0184] 또한, 도 5는 상기 도 1 및 도 3의 구조와 반대의 형태를 개략적으로 도시한 것이다. 도 5를 참조하면, 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치의 지지부(121')는 높이 방향(Z 방향)의 상방을 향하여 배치될 수 있으며, 구동부(113')는 상기 지지부(121')와 반대 방향인 높이 방향(Z 방향)의 하방을 향하여 배치될 수 있다.

[0186] 즉, 본 예시의 구조는 기준면(120)이 지지부(121, 121')와 구동부(113, 113')의 사이에 배치되는 구조일 수 있다. 본 예시와 같이 지지부(121, 121')와 구동부(113, 113')가 서로 반대 방향을 향하여 배치되는 경우 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치의 구조를 단순하게 형성할 수 있어 적용 목적에 따라 구조 변경이 용이할 수 있다.

[0188] 상기 실시형태의 다른 예시에서, 상기 지지부 및 구동부는 내부 공간의 높이 방향에 배치되고, 상기 지지부와 구동부는 같은 방향을 향하여 배치될 수 있다. 도 6은 본 예시에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치

를 개략적으로 도시한 것이다, 도 6을 참조하면, 지지부(121'')와 구동부(113'')는 모두 높이 방향(Z 방향)의 하방을 향하여 배치될 수 있다. 이 때, 상기 구동부(113'')는 지지부(121'')와 분리된 구조를 가질 수 있으며, 독자적으로 회전하는 구조를 가질 수 있다. 본 예시와 같이 지지부(121'')와 구동부(113'')가 높이 방향(Z 방향)의 같은 방향을 향하여 배치되는 경우 기준면의 상부에 위치하는 구조물이 존재하지 않으므로 기준면의 상부 공간을 자유롭게 활용할 수 있고, 큰 크기를 가지는 샘플을 대상으로 세포 활성을 조절할 수 있다.

[0190] 본 발명의 다른 실시형태에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치는 가상의 기준선을 회전축으로 하는 회전 자기장을 형성하며, 상기 회전축과 이격되어 배치되는 복수의 자기력 발생부; 및 생체가 배치될 수 있는 내부 공간;을 포함할 수 있다. 이 때, 기준면 상에서의 회전 자기장은 하기 관계식 1 및 2를 만족할 수 있다.

[0192] [관계식 1]

[0193] $|M_c| \geq 1 \text{ mT}$

[0194] [관계식 2]

[0195] $|M_{75}-M_c|/D_{75} \leq 5.0 \text{ T/m}$

[0196] 상기 관계식 1 및 2에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

[0198] 상기 관계식 1 및 2에 관한 설명은 전술한 바와 동일하므로 생략하기로 한다.

[0200] 도 7 및 도 8은 본 실시형태에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생 장치(2)를 모식적으로 도시한 사시도이다. 도 7 및 도 8을 참조하면, 본 실시형태에 따른 회전 자기장 발생장치(2)는 기준면(220)과 높이 방향으로 소정 거리만큼(d) 이격되어 배치되는 복수의 자기력 발생부(212)를 포함할 수 있다.

[0202] 자기장의 방향을 나타내는 자기력선은 어느 한 극에서 다른 극을 향하여 연속적인 선으로 표시되는데, 이 때 자기력선은 양 극 사이에서 끊어지거나 교차하지 않으며, 양 극으로부터 각각 일정 거리 이격된 위치에서의 자기력선의 방향은 양 극 사이의 직선과 동일한 방향을 가질 수 있다. 본 실시형태에 따른 회전 자기장 발생장치(2)는 기준면(220)으로부터 높이 방향으로 소정의 거리(d)만큼 이격되어 배치되어 상기 기준면(220) 상에 평행한 방향의 자기력선을 형성할 수 있으며, 상기 자기력선의 회전에 따라 회전 자기장을 형성할 수 있다. 상기 기준면(220)이 양 극 모두로부터 각각 일정 거리 이상 이격되어 배치됨으로써 상기 기준면(220) 상에서의 자기장의 세기의 균일도를 보다 향상시킬 수 있다. 또한, 자기력 발생부(212)가 기준면(220)으로부터 이격되는 거리(d)만큼 기준면(220) 상부의 공간을 크게 형성할 수 있어 보다 광범위한 영역에 회전 자기장을 인가할 수 있다.

[0204] 하나의 예시에서, 상기 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치(2)의 자기력 발생부(212)는 기준면에 대하여 90° 미만의 각도를 이루도록 배치될 수 있다. 도 8을 참조하면, 자기력 발생부(212)와 기준면(220)이 소정의 각도(θ_v)를 이루고 있는 것을 확인할 수 있다. 이처럼 자기력 발생부(212)가 기준면(220)과 90° 미만의 각도를 이루도록 배치되는 경우 자기력선의 방향을 보다 손쉽게 조절할 수 있으며, 자기력 발생부(212)와 내부 공간의 기준면(220) 사이의 거리를 더 크게 할 수 있다.

[0206] 상기 자기력 발생부(212)와 기준면(220)이 이루는 각도(θ_v)의 하한은 특별히 제한되는 것은 아니나, 예를 들어 0° 이상 또는 0° 초과일 수 있다. 상기 자기력 발생부는 기준면과 이루는 각도를 조절할 수 있는 조절부(미도시)를 포함할 수 있으며, 예를 들어 상기 자기력 발생부가 구동축에 연결되어 있는 경우 상기 구동축과 상기 자

기력 발생부 사이에 조절부를 배치하여 자기력 발생부와 기준면 사이의 각도를 조절할 수 있다.

[0208] 도 9는 상기 예시의 자기력선을 개략적으로 나타내는 모식도이다. 도 9에서 화살표는 자기력선의 방향을 나타낸 것이다. 도 9를 참조하면, 자기장 발생부(212)가 기준면(220)에 대하여 소정의 각도를 가지는 경우 일측의 자기력 발생부(212)에서 방출되는 자기력선의 방향은 수평 방향이 아닐 수 있다. 구체적으로, 상기 방출되는 자기력선의 방향은 기준면과 일정한 각도($90^\circ - \theta$)를 이룰 수 있다. 상기 기준면과 일정한 각도($90^\circ - \theta$)를 형성하도록 방출되는 자기력선 타측의 자기력 발생부(212)로 이어지며, 마찬가지로 타측의 자기장 발생부(212)와 소정의 각도를 이루게 된다. 그리고 양측의 자기력 발생부(212)에서 일정 거리(d) 이격된 위치에는 자기장의 방향이 수평 방향인 기준면(220)이 위치할 수 있다.

[0210] 본 실시형태는 상기와 같이 자기장 발생부가 기준면에 대하여 소정의 각도를 가지도록 배치됨으로써 자기장의 방향이 수평인 위치가 자기력 발생부와 일정 거리만큼 이격되어 형성되도록 조절할 수 있으며, 자기력 발생부와 일정 거리 이격된 위치에서 기준면이 형성되도록 할 수 있다. 이를 통해 자기장의 세기가 균일한 범위를 보다 크게 형성할 수 있으며, 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치의 내부 공간을 극대화할 수 있다.

[0212] 또한, 본 실시형태에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치가 인가하는 회전 자기장은 하기 관계식 3을 만족할 수 있다.

[0213] [관계식 3]

$$[0214] |M_{50}-M_c|/D_{50} \leq 1 \text{ T/m}$$

[0215] 상기 관계식 3에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

[0217] 한편, 본 실시형태에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치가 인가하는 회전 자기장은 하기 관계식 4를 만족할 수 있다.

[0218] [관계식 4]

$$[0219] |M_{75}-M_{50}|/(D_{75}-D_{50}) \leq 10 \text{ T/m}$$

[0220] 상기 관계식 4에서 D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하고, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미하며 M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

[0222] 상기 관계식 3 및 4에 관한 설명은 전술한 바와 동일하므로 생략하기로 한다.

[0224] 본 실시형태에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치가 형성하는 회전 자기장은 전술한 관계식 1을 만족함과 동시에, 관계식 2 내지 4 중 적어도 하나 이상을 만족할 수 있다. 상기 관계식 3 및 4에 관한 설명은 전술한 바와 동일하므로 생략하기로 한다.

[0226] 상기 회전 자기장 발생 장치는 복수개의 자기력 발생부(212)를 포함할 수 있다. 상기 자기력 발생부(212)는 예를 들어 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상 또는 6개 이상일 수 있으며, 50개 이하일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

- [0228] 본 발명의 일 실시형태에서, 전술한 관계식 1을 만족함과 동시에, 관계식 2 내지 4 중 적어도 하나 이상을 만족하는 회전 자기장의 넓이는 0.1 cm^2 이상 일 수 있으며, 상한은 특별히 제한되지 않으나 예를 들어 10 m^2 이하일 수 있다.
- [0230] 하나의 예시에서, 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치에서 인가되는 회전 자기장 중 전술한 관계식 1을 만족함과 동시에, 관계식 2 내지 4 중 적어도 하나 이상을 만족하는 기준면 상의 면적은 기준면 전체 면적의 50% 이상일 수 있다. 도 7 내지 도 12에서 도시된 회전 자기장 발생 장치는, 복수의 자기력 발생부(212)가 내부 공간의 기준면(220)에 매우 근접하여 배치된 구조를 가지는 경우를 예시하고 있다. 이 경우 중앙의 회전축(211)을 중심으로 전술한 관계식을 만족하는 기준면(220) 상의 회전 자기장의 면적은 자기력 발생부(212)의 근방을 제외한 나머지 영역일 수 있다. 상기 관계식을 만족하는 기준면(220) 상의 회전 자기장의 면적의 상한은 특별히 제한되는 것은 아니며, 예를 들어 100%일 수 있다. 이는 상기 구조와 달리 내부 공간이 자기력 발생부(212)와 XY 방향으로 이격되어 배치되는 경우 상기 내부 공간의 기준면(220) 상에 형성되는 회전 자기장은 모두 전술한 관계식을 만족할 수 있다.
- [0232] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치는 내부 공간과 연결되는 지지부 및 자기력 발생부와 연결되는 구동부를 필요에 따라 추가로 포함할 수 있다.
- [0234] 상기 실시형태의 일 예시에서, 상기 지지부는 내부 공간의 높이 방향에 배치되고, 상기 구동부는 상기 지지부가 배치되는 방향과 반대 방향에 배치될 수 있다. 도 7 및 도 8을 참조하면, 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치(2)의 지지부(221)는 높이 방향(Z 방향)의 하방을 향하여 배치될 수 있으며, 구동부(213)는 상기 지지부(221)가 배치되는 반대 방향인 높이 방향(Z 방향)의 상방을 향하여 배치될 수 있다.
- [0236] 또한, 도 10 및 도 11은 상기 도 7 및 도 8의 구조와 반대의 형태를 개략적으로 도시한 것이다. 도 10 및 도 11을 참조하면, 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치의 지지부(221')는 높이 방향(Z 방향)의 상방을 향하여 배치될 수 있으며, 구동부(213')는 상기 지지부(221')와 반대 방향인 높이 방향(Z 방향)의 하방을 향하여 배치될 수 있다.
- [0238] 상기 실시형태의 다른 예시에서, 상기 지지부 및 구동부는 내부 공간의 높이 방향에 배치되고, 상기 지지부와 구동부는 같은 방향을 향하여 배치될 수 있다. 도 12는 본 예시에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치를 개략적으로 도시한 것이다. 도 12를 참조하면, 지지부(221'')와 구동부(213'')는 모두 높이 방향(Z 방향)의 하방을 향하여 배치될 수 있다. 이 때, 상기 구동부(213'')는 지지부(221'')와 분리된 구조를 가질 수 있으며, 독자적으로 회전하는 구조를 가질 수 있다.
- [0240] 상기 지지부 및 구동부에 관한 설명은 전술한 바와 동일하므로 생략하기로 한다.
- [0242] 하나의 예시에서, 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 회전 자기장 발생장치에 포함되는 복수의 자기장 발생부 들은 회전축을 중심으로 서로 소정의 각도를 이루고 배치될 수 있다. 이 때, 상기 복수의 자기장 발생부 들이 이루고 있는 각도 중 적어도 2 이상의 자기력 발생부의 각도가 서로 상이하게 배치될 수 있다. 예를 들어 도 2를 참조하면, 자기력 발생부가 2개인 경우 2개의 자기력 발생부가 회전축을 중심으로 이루는 각도(θ_1 , θ_2)가 서로 상이할 수 있다. 또한, 도 4를 참조하면, 자기력 발생부가 6개인 경우 회전축에 대하여 각각의 자기력 발생부가 이루고 있는 각도(θ_1 , θ_2 , θ_3 , θ_4 , θ_5 , θ_6) 중 적어도 2 이상의 자기력 발생부가 이루는 각도가 서로 상이하도록 배치될 수 있다. 즉, 회전축을 중심으로 복수의 자기력 발생부 들이 이루고 있는 각도 중 하나 이상

의 각도가 다른 각도와 상이할 수 있다. 이를 통해 기준면 상에 형성되는 균일한 세기의 자기장의 영역을 보다 넓힐 수 있다.

[0244] 다른 예시에서, 복수의 자기력 발생부 들이 회전축에 대하여 이루고 있는 각각의 각도의 최대값과 최소값의 차이가 5° 이하일 수 있다. 도 4를 참조하면, 상기 각도의 차이는 각각의 자기력 발생부가 회전축을 중심으로 이루고 있는 각도 ($\theta_1, \theta_2, \theta_3, \theta_4, \theta_5, \theta_6$) 중 최대 크기를 가지는 각도와 최소 크기를 가지는 각도의 차이를 의미할 수 있다. 상기 각도의 차이는 5° 이하, 4° 이하 또는 3° 이하일 수 있으며, 하한은 특별히 제한되지 않으나 예를 들어 0° 이상일 수 있다. 즉, 회전축에 대하여 복수의 자기력 발생부 들이 서로 이루는 각도가 실질적으로 동일할 수 있다. 이 경우 복수의 자기력 발생부의 회전으로 발생하는 원심력의 차이를 줄임으로써 자기력 발생부를 빠른 속도로 회전시킬 수 있다.

[0246] 생체 활성 물질

[0247] 본 발명에 따른 세포 활성 조절 시스템은 후술하는 회전 자기장을 인가하여 자성 입자에 토크를 발생시키고, 상기 자성 입자와 결합한 생체 활성 물질에 발생한 토크를 전달하여 세포의 활성을 조절할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 생체 활성 물질은 "기계 민감성(mechanosensitive)"을 가지는 것일 수 있다.

[0249] 본 발명의 일 예시에서, 상기 생체 활성 물질은 기계 민감성 채널 또는 기계 민감성 이온 채널을 포함할 수 있다. 본 명세서에 「채널」은 막 등에 의해 내부와 외부로 구별되는 두 영역에 동시에 개방될 수 있는 채널을 의미할 수 있으며, 개방 시 소정의 용질을 통과시키는 조직을 의미할 수 있다. 상기 「기계 민감성 채널 또는 기계 민감성 이온 채널」은 기계적 스트레스에 의해 개방 또는 폐쇄되는 채널을 의미할 수 있으며, 상기 채널의 개방에 의해 상기 용질이 확산될 수 있고, 이를 통해 상기 용질에 의해 세포의 활성이 조절될 수 있다.

[0251] 상기 기계 민감성 채널 또는 기계 민감성 이온 채널 양이온 채널 및 음이온 채널에서 선택되는 하나 이상일 수 있으며, 상기 양이온 채널 및 음이온 채널은 칼슘 채널, 포타슘 채널, 소듐 채널 및 염화물 채널로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.

[0253] 하나의 예시에서, 상기 기계 민감성 채널 또는 기계 민감성 이온 채널은 Piezo1, Piezo2, TRPC1, TRPC3, TRPC6, TRPM4, TRPM7, TRPN1, TRPA1, TRPY1, TRPP1, TRPP2, TRPV1, I679K-TRPV1, TRPV2, TRPV4, TREK, TRAAK, ASIC1,2,3, MEC-4/MEC-10, MscL, MscS, RGD, 인테그린(integrin) 및 카드헤린(cadherin)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함할 수 있다. 또한, 일 예시에서, 상기 기계 민감성 채널 또는 기계 민감성 이온 채널은 Piezo1일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어 상기 채널이 Piezo1인 경우 상기 채널은 양이온 채널일 수 있으며, 회전 자기장의 인가에 따라 채널이 개방되어 양이온이 확산되도록 기능할 수 있다.

[0255] 본 발명에 따른 세포 활성 조절 시스템의 세포는 단일 세포, 세포 집단, 기관, 기관 외식편, 조직 및 조직 외식편을 포괄하는 의미로 사용될 수 있다. 또한, 상기 세포는 후근 신경절 외식편, 신경 세포 및 신경교세포를 포괄하는 의미로 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0257] 자성 입자

[0258] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명에 따른 세포 활성 조절 시스템의 자성 입자는 전술한 관계식을 만족하는 회전 자기장의 인가 시 $10.0 \text{ pN} \cdot \text{nm}$ 이상의 토크를 발생시킬 수 있다. 상기 자성 입자가 발생시키는 토크는 자성 입자와 결합한 생체 활성 물질에게 전달되며, 상기 생체 활성 물질은 전술한 바와 같이 기계 민감성(mechanosensitive)을 가지는 채널일 수 있으며, 상기 전달받은 토크를 이용하여 채널을 개방 또는 폐쇄하여 목적하는 세포의 활성을 조절할 수 있다. 관계식 1, 2, 3 및/또는 4를 만족하는 회전 자기장의 인가 시 상기 자성 입자가 발생시키는 토크의 상한은 생체 활성 물질을 손상시키지 않는 범위라면 특별히 제한되는 것은 아니나,

예를 들어 $1 \mu\text{N} \cdot \mu\text{m}$ 이하일 수 있다.

[0260] 하나의 예시에서, 상기 자성 입자의 평균 입경은 $2.0 \mu\text{m}$ 이하일 수 있다. 본 명세서에서 자성 입자의 입경이란 코어의 표면에 나노 입자가 부착된 자성 입자의 입경을 의미할 수 있다. (도 13 참조) 상기 자성 입자의 평균 입경은 특별히 제한되는 것은 아니나, 예를 들어 동적 광 산란 법(Dynamic light scattering)으로 측정된 D50 입경을 의미할 수 있다. 상기 자성 입자의 평균 입경은 $2.0 \mu\text{m}$ 이하, $1.8 \mu\text{m}$ 이하, $1.6 \mu\text{m}$ 이하, $1.4 \mu\text{m}$ 이하, $1.2 \mu\text{m}$ 이하 또는 $1.0 \mu\text{m}$ 이하일 수 있다. 또한 상기 자성 입자의 평균 입경의 하한은 특별히 제한되는 것은 아니나 예를 들어 50 nm 이상 또는 100 nm 이상일 수 있다. 도 19는 본 발명에 따른 자성 입자의 크기와, 세포와 결합된 자성 입자의 수의 관계를 나타낸 것이다. 도 19를 참조하면 자성 입자의 크기가 커질수록 하나의 세포에 결합되는 자성 입자의 수가 줄어드는 것을 확인할 수 있다. 이는 작은 크기의 세포에 자성 입자가 결합할 공간 상의 제약이 있기 때문으로, 자성 입자의 크기가 $3 \mu\text{m}$ 인 경우 상기 자성 입자는 하나의 세포에 실질적으로 1개 또는 2개 만이 결합할 수 있다. 자성 입자의 평균 입경이 상기 범위를 넘어서는 경우 세포와 결합하는 자성 입자의 수가 너무 작을 수 있으며, 이로 인해 충분한 수준의 토크를 발생시키지 못할 수 있다. 또한 상기 자성 입자의 크기가 너무 작으면 목적하는 형태의 자성 입자 제조하기 어렵거나, 목적하는 수준의 토크를 생성하기 어려울 수 있다.

[0262] 본 발명의 일 실시예에서, 본 발명에 따른 자성 입자는 자기 이방성(magnetic anisotropy)일 수 있다. 본 명세서에서 자기 이방성은 자성체의 결정에 자계를 가했을 때 결정축에 대한 자계의 방향에 따라서 자화되는 정도인 투자율이 다른 성질을 의미할 수 있다. 종래의 자기 유전학에서는 일반적으로 단일 입자를 자성 입자로 사용하였다. 하지만 단일 입자를 사용하는 경우 원판형 등의 형상을 사용하더라도 보자력에 한계가 있으며, 금속 등의 자성체를 사용하는 자성 입자의 크기가 너무 커지면 부착되는 생체 활성 물질에도 악영향을 끼칠 수 밖에 없다. 본 발명에 따른 자성 입자는 후술하는 바와 같이 코어의 표면에 자기 이방성을 띄는 나노 입자가 배치된 구조를 가짐으로써 적은 양의 나노 입자를 사용할 수 있으며, 큰 세기의 토크를 발생시킬 수 있다.

[0264] 본 발명의 일 실시형태에서, 본 발명에 따른 세포 활성 조절용 자성 입자는 코어 및 상기 코어의 표면에 배치되는 복수의 나노 입자를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 「코어」는 자성 입자의 외부에 배치되는 복수의 나노 입자의 내부에 위치하는 영역을 의미할 수 있으며, 상기 복수의 나노 입자를 지지 및/또는 고정화하는 기능을 가지는 담체를 의미할 수 있다. 도 13은 본 발명의 자성 입자를 모식적으로 나타낸 것이다. 도 13을 참조하면, 본 발명에 따른 자성 입자는 내부에 코어(11)가 위치하고, 상기 코어(11)를 둘러싸도록 복수의 나노 입자(12)가 배치된 구조를 가질 수 있다. 이 때, 상기 코어(11)는 구형 형상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 「구형」은 외부 표면에 각이 존재하지 않는 형상을 의미할 수 있으며, 모든 방향의 절단면이 원형이 되는 입체 도형을 의미할 수 있다. 또한 상기 구형/원형은 반드시 완전한 구형/원형 만이 아니라 외부에서 관찰되는 형상이 구형에 가까운 형상/타원형인 형상을 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 자성 입자가 상기 구조를 가짐으로써 회전 자기장에 대한 민감도를 높일 수 있다.

[0266] 상기 코어는 표면에 나노 입자를 부착시킬 수 있는 것이라면 특별히 제한되는 것은 아니나, 예를 들어 고분자, 세라믹, 금속기지 복합재료(MMC) 또는 세라믹기지 복합재료(CMC) 등의 무기계 재료를 포함할 수 있다. 상기 고분자의 구체예로, 폴리아미드, 폴리우레탄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아세탈, 폴리카르보네이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트(PBT), 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리에틸렌 나프탈레이트(PEN), 폴리트라이메틸렌 테레프탈레이트(PTT), 폴리헥사메틸렌 테레프탈레이트, 폴리스티렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리테트라플루오로에텐, 폴리에스테르(예를 들어, 폴리락트산), 폴리에테르, 폴리에테르 설펜, 폴리에테르에테르 케톤, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리이미드, 아크릴로니트릴 부타디엔 스티렌(ABS), 폴리페닐렌 설파이드, 비닐 중합체, 폴리아릴렌 에테르, 폴리아릴렌 설파이드, 폴리설펜, 폴리에테르 케톤, 폴리이미드-이미드, 폴리에테르이미드, 폴리에테르에스테르, 폴리에테르 블록 및 폴리아미드 블록을 포함하는 공중합체(PEBA 또는 폴리에테르 블록 아미드), 그래프팅된 또는 비그래프팅된 열가소성 폴리올레핀, 작용화된 또는 비작용화된 에틸렌/비닐 단량체 중합체, 작용화된 또는 비작용화된 에틸렌/알킬 (메트)아크릴레이트, 작용화된 또는 비작용화된 (메트)아크릴산 중합체, 작용화된 또는 비작용화된 에틸렌/비닐 단량체/알킬 (메트)아크릴레이트 삼원공중합체, 에

틸렌/비닐 단량체/카르보닐 삼원공중합체, 에틸렌/알킬 (메트)아크릴레이트/카르보닐 삼원공중합체, 메틸메타크릴레이트-부타디엔-스티렌(MBS)-유형 코어-셸 중합체, 폴리스티렌-블록-폴리부타디엔-블록-폴리(메틸 메타크릴레이트)(SBM) 블록 삼원공중합체, 염소화 또는 클로로설폰화 폴리에틸렌, 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVDF), 페놀 수지, 폴리(에틸렌/비닐 아세테이트), 폴리부타디엔, 폴리아이소프렌, 스티렌계 블록 공중합체, 폴리아크릴로니트릴, 실리콘, 실리카 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 1종 이상을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0268] 상기 세라믹의 구체예로, Si, Al, Mg, Zn, Ba, Co, Mn, Mo, Ni, W, Cr, Ti, Zr, B, Hf, Yb, Ce, Y, Bi, Er, Sm, Gd, Dy, V, 이들의 산화물, 이들의 질화물 및 이들의 탄화물로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 예시할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한 상기 금속기지 복합재료(MMC) 및/또는 세라믹스기지 복합재료(CMC)의 구체예로, 상기 세라믹과 후술하는 나노 입자로 사용가능한 금속 성분의 복합기지를 예시할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0270] 상기 코어의 표면에는 복수의 나노 입자가 부착되어 있을 수 있다. 상기 복수의 나노 입자는 자화 가능한 나노 입자일 수 있으며, 구체적으로 자성 민감도(magnetic sensitivity)를 가지는 나노 입자일 수 있다. 본 발명에 따른 세포 활성 조절 시스템은 자화 가능한 복수의 나노 입자가 코어의 표면에 부착된 구조의 자성 입자를 사용함으로써 낮은 세기의 회전 자기장을 인가하더라도 충분한 토크를 발생시킬 수 있으며 효과적으로 세포의 활성을 조절할 수 있다.

[0272] 본 발명의 일 실시예에서, 자성 입자의 표면에 배치되는 나노 입자는 자기 이방성(magnetic anisotropy)일 수 있다. 본 발명에 따른 자성 입자는 코어의 표면에 자기 이방성을 띄는 나노 입자가 배치된 구조를 가짐으로써 적은 양의 나노 입자를 사용할 수 있으며, 큰 세기의 토크를 발생시킬 수 있다.

[0274] 상기 나노 입자의 형태는 구형 형상 또는 다면체 형상일 수 있다. 본 명세서에서 「다면체」는 복수개의 다각형이 조합된 입체 형상을 의미할 수 있으며, 틸이 없이 복수개의 다각형이 결합된 입체 구조를 의미할 수 있다. 또한 상기 다각형은 유한개의 선분이 이어져 형성한 형상을 의미할 수 있으며, 적어도 두개의 선분이 만나는 지점에서 꼭지점을 가지는 구조를 의미할 수 있다. 본 발명에 따른 자성 입자의 나노 입자는, 예를 들어 팔면체 형상을 가질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 나노 입자가 다면체 형상을 가짐으로써 효과적으로 자기 이방성을 나타낼 수 있다.

[0276] 본 발명의 일 실시예에서, 본 발명의 세포 활성 조절 시스템에 포함되는 자성 입자의 나노 입자의 평균 입경은 5 nm 초과일 수 있다. 상기 나노 입자의 평균 입경은 특별히 제한되는 것은 아니나, 동적 광 산란 법(Dynamic light scattering)으로 측정된 D50 입경을 의미할 수 있다. 상기 나노 입자의 평균 입경은, 5 nm 초과, 6 nm 이상, 8 nm 이상, 10 nm 이상, 14 nm 이상, 18 nm 이상, 20 nm 이상, 22 nm 이상, 24 nm 이상 또는 25 nm 이상일 수 있으며, 상한은 특별히 제한되는 것은 아니나, 예를 들어 100 nm 이하일 수 있다. 상기 나노 입자는 자기 이방성을 가져야하며, 동시에 전술한 코어에 충분한 양으로 부착되어야 자성 입자가 높은 토크를 발생시킬 수 있다. 상기 나노 입자가 너무 작으면 자기 이방성을 가지기 어려워지며, 상기 나노 입자가 너무 크면 하나의 자성 입자에 충분한 양의 나노 입자가 부착되지 못하거나, 제조 과정에서 용액에 대한 분산성이 매우 떨어질 수 있다.

[0278] 상기 나노 입자는 자성 민감도를 가지는 물질이라면 그 성분은 특별히 제한되지 않는다. 상기 나노 입자로 사용가능한 성분의 비제한적인 예시로, 산화 철(iron oxide), 아연 페라이트(zinc ferrite), 망간(Mn), 니켈(Ni), 코발트(Co), 비스무스(Bi), 백금(Pt), 금(Au), 팔라듐(Pd), 구리(Cu), 이들의 합금 또는 이들의 페라이트(ferrite)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 산화 철은 산화 제2철(iron(II) oxide: FeO), 산화 제3철(iron(III) oxide, magnemite; Fe₂O₃, α-Fe₂O₃, β-

Fe_2O_3 , $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$), 마그네타이트(magnetite; Fe_3O_4), 산화 제2, 3철(iron(II, III)) oxides; Fe_4O_5 , Fe_5O_6 , Fe_5O_7 , $\text{Fe}_{13}\text{O}_{19}$, $\text{Fe}_{25}\text{O}_{32}$) 및 이들의 합금으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0280] 하나의 예시에서, 본 발명에 따른 자성 입자는 코어와 나노 입자를 연결하는 링커를 추가로 포함할 수 있다. 상기 코어와 나노 입자는 링커를 통해 서로 커플링될 수 있다. 상기 「커플링」은 어느 하나의 물질이 다른 물질과 결합된 것을 의미할 수 있으며, 상기 결합은 공유 결합 또는 비공유 결합을 모두 포함하는 것을 의미할 수 있다. 상기 비공유 결합은 예를 들어 전하 상호작용, 친화 상호작용, 금속 배위, 물리적 흡착, 호스트-게스트 상호작용, 소수성 상호작용, TT 스택킹 상호작용, 수소 결합 상호작용, 반 데르 발스(van der Waals) 상호작용, 자기적 상호작용, 정전기 상호작용, 쌍극자-쌍극자 상호작용, 및/또는 그의 조합을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0282] 상기 링커는, 아미드 링커, 디설파이드 링커, 트리아졸 링커, 티오에테르 링커, 히드라존 링커, 히드라지드 링커, 이민 또는 옥심 링커, 우레아 또는 티오우레아 링커, 아미딘 링커, 아민 링커 및 술폰아미드 링커를 포함하는 군에서 선택되는 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0284] 하나의 예시에서, 본 발명에 따른 자성 입자는 생체 활성 물질의 항원 또는 특이적 수용체와 결합하기 위한 모이어티를 하나 이상 포함할 수 있다. 본 명세서에서 「항원」은 면역 반응을 유발하는 분자를 의미할 수 있으며, 상기 면역 반응은 항체 생산 및/또는 특정 면역학적으로 적합한 세포의 활성화를 포함할 수 있다. 상기 항원은 유기체, 단백질/항원의 소단위, 사멸되거나 비활성화된 전체 세포 또는 용해물로부터 유래된 것일 수 있다. 상기 생체 활성 물질이 항원을 포함하는 경우, 상기 자성 입자는 상기 모이어티로 항체를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 「항체」는 항원성 부위에 대해서 지시되는 특이적인 단백질 분자를 의미할 수 있으며, 「특이적 결합」이란 특정한 샘플, 예를 들어, 생물학적 샘플에서 주어진 폴리펩티드 및/또는 핵산 분자를 인식하고 그에 결합할 수 있으며, 동시에 다른 분자를 실질적으로 인식하고 그에 결합하지 않는 핵산 분자, 폴리펩티드, 또는 그의 복합체 (예를 들어, 결합 단백질, 예컨대 전사 인자 및 그의 동종체 핵산 결합 영역), 또는 화합물, 또는 분자를 의미할 수 있다. 본 발명에 따른 세포 활성 조절 시스템의 자성 입자는 생체 활성 물질의 항원 또는 특이적 수용체와 결합하기 위한 모이어티를 하나 이상 포함하여 생체 내에 주입되더라도 다른 세포에 영향을 최소화하고 목적하는 세포의 활성만을 선택적으로 조절할 수 있다.

[0287] 본 발명은 또한 세포 활성 조절 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 세포 활성 조절 방법은 생체 활성 물질과 결합이 가능하고 회전 자기장 인가 시 토크를 발생시켜 상기 생체 활성 물질에 토크를 전달하는 자성 입자에 하기 관계식 1 및 2를 만족하는 회전 자기장을 인가하는 자기장 인가 단계; 및 상기 회전 자기장의 인가에 따라 발생한 토크를 상기 생체 활성 물질에 전달하는 토크 전달 단계;를 포함할 수 있다.

[0288] [관계식 1]

[0289] $|M_c| \geq 1 \text{ mT}$

[0290] [관계식 2]

[0291] $|M_{75} - M_c|/D_{75} \leq 5.0 \text{ T/m}$

[0292] 상기 관계식에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.

[0294] 또한, 본 발명에 따른 세포 활성 조절 방법은 하기 관계식 3을 만족하는 회전 자기장을 인가할 수 있다.

- [0295] [관계식 3]
- [0296] $|M_{50}-M_c|/D_{50} \leq 1 \text{ T/m}$
- [0297] 상기 관계식에서 M_c 은 회전축 위치의 자기장의 세기이고, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하며, M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.
- [0299] 본 발명의 일 예시에 따른 세포 활성 조절 방법은 하기 관계식 4를 만족하는 회전 자기장을 인가할 수 있다.
- [0300] [관계식 4]
- [0301] $|M_{75}-M_{50}|/(D_{75}-D_{50}) \leq 10 \text{ T/m}$
- [0302] 상기 관계식 4에서 D_{75} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 75% 위치까지의 거리를 의미하며, D_{50} 은 회전축으로부터 자기력 발생부까지의 거리의 50% 위치까지의 거리를 의미하고, M_{75} 은 D_{75} 위치에서의 자기장의 세기를 의미하며 M_{50} 은 D_{50} 위치에서의 자기장의 세기를 의미한다.
- [0304] 상기 회전 자기장 인가 장치의 구성 및 동작에 관한 설명은 전술한 바와 동일하므로 생략하기로 한다.
- [0306] 상기 회전 자기장 인가 단계의 상기 생체 활성 물질은 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널을 포함할 수 있다. 상기 채널 및 기계 민감성 채널 또는 기계 민감성 이온 채널에 관한 설명은 전술한 바와 동일하므로 생략하기로 한다.
- [0308] 본 발명에 따른 세포 활성 조절 방법의 자성 입자는 전술한 관계식 1을 만족함과 동시에, 관계식 2 내지 4 중 적어도 하나 이상을 만족하는 회전 자기장의 인가 시 $10 \text{ pN} \cdot \text{nm}$ 이상의 토크를 발생시킬 수 있다.
- [0310] 본 발명의 일 실시형태에서, 전술한 관계식 1을 만족함과 동시에, 관계식 2 내지 4 중 적어도 하나 이상을 만족하는 회전 자기장의 넓이는 0.1 cm^2 이상 일 수 있다. 상기 회전 자기장의 넓이는 0.1 cm^2 이상, 0.2 cm^2 이상, 0.3 cm^2 이상, 0.4 cm^2 이상, 0.5 cm^2 이상, 0.6 cm^2 이상, 0.7 cm^2 이상, 0.8 cm^2 이상, 0.9 cm^2 이상 또는 1.0 cm^2 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한 상기 관계식을 만족하는 회전 자기장의 넓이의 상한은 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 10 m^2 이하일 수 있다.
- [0312] 본 발명에 따른 세포 활성 조절 방법은 회전 자기장의 인가에 따라 발생한 토크를 자성 입자와 결합한 생체 활성 물질에 전달하는 토크 전달 단계를 포함할 수 있다. 상기 토크 전달 단계는 회전 자기장의 인가에 따라 자성 입자에서 발생한 토크가 상기 자성 입자가 결합된 상기 생체 활성 물질의 표면을 통해 토크를 전달하는 단계일 수 있다. 이 경우 상기 자성 입자는 생체 활성 물질의 표면에 부착되어 있을 수 있다.
- [0314] 이 때, 본 발명에 따른 세포 활성 조절 방법의 상기 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널은 회전 자기장의 인가에 따라 개방 또는 폐쇄되는 것일 수 있다. 본 발명에 따른 세포 활성 조절 방법은 회전 자기장을 인가하여 상기 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널을 개방 또는 폐쇄할 수 있다.
- [0316] 한편 본 발명의 일 실시형태에 따르면, 본 발명의 세포 활성 조절 방법은 상기 자기장 인가 단계 이전에 수행되는 자성 입자 부착 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 자성 입자 부착 단계는 생체 활성 물질 상의 특이적 수

용체 또는 항원과 자성 입자를 결합시키는 단계일 수 있다. 상기 자성 입자 부착 단계는 생체 내 또는 생체 외에서 수행될 수 있다. 예를 들어 상기 자성 입자 부착 단계는, 상기 자성 입자의 표면에 부착된 항체와 상기 생체 활성 물질 상에 발현된 항원이 결합하는 방식으로 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기와 같이 생체 활성 물질 상의 특이적 수용체 또는 항원에 자성 입자가 결합되도록 함으로써 목적하는 생체 활성 물질에 자성 입자가 결합되도록 할 수 있으며, 동시에 목적하는 생체 활성 물질 이외의 영역에 자성 입자가 결합하는 것을 억제하여 타겟 세포에 대하여 선택적으로 활성을 조절할 수 있다.

[0318] 또한 본 발명의 일 실시예에서, 본 발명에 따른 세포 활성 조절 방법은 생체 활성 물질에 전달된 토크를 이용하여 세포를 활성화하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 세포 활성 조절 방법은 전술한 바와 같이 회전 자기장의 인가에 따라 발생한 토크를 전달받아 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널을 개방함으로써 상기 채널을 통해 용질이 확산되도록 할 수 있으며, 예를 들어 상기 용질에 반응하는 세포를 활성화하거나 비활성화 할 수 있다. 또는 개방된 기계 민감성 채널 및/또는 기계 민감성 이온 채널을 통해 일정하게 유지되던 용질의 농도를, 상기 채널을 폐쇄함으로써 상기 채널의 양 방향의 각 영역에서 상기 용질의 농도가 상이하게 되도록 조절할 수 있다.

[0320] 이 때, 상기 세포를 활성화하는 단계에서 활성화되는 세포는 신경 세포, 신경 교세포, 면역 세포 및/또는 암세포를 포함할 수 있다.

[0322] 이하 실시예 및 비교예를 통해 본 발명을 더욱 상세히 설명한다. 다만, 본 발명의 사상이 후술하는 실시예들로 한정되는 것은 아니다.

[0324] 자성 입자

[0325] 자성 입자는 다음과 같은 방법으로 제조하였다. 평균 입경이 500 nm 인 구형 폴리스티렌을 코어로 사용하였으며 (Polysciences사 제), 평균 입경이 25 nm이고 8면체 형상을 가지는 역스피넬 구조의 산화철(Fe_3O_4)을 제조하여 나노 입자로 사용하였다. 도 14는 상기 자성 입자의 합성에 사용한 나노 입자를 촬영한 TEM 이미지이다. 도 14를 참조하면, 상기 나노 입자는 약 25nm 정도의 입경을 가지는 8면체 형상 입을 확인할 수 있다. 도 16은 마이크로자성 시뮬레이션 프로그램(OOMMF)을 사용한 상온에서의 나노 입자의 잔류 자화도에 대한 시뮬레이션 결과이다. 도 16을 참조하면, 상기 나노 입자가 자기 이방성을 가지는 것을 확인할 수 있다.

[0327] 상기 나노 입자 1 mg을 DMSO(Dimethyl Sulfoxide)에 분산시키고 1,2,3-트리아졸 0.1mg의 azido-dPEG24-TFP ester (Quantabiodesign사 제)를 첨가하여 나노 입자와 아자이드를 결합하였다. 이후 폴리스티렌 코어 0.5 mg을 DMSO에 분산시키고 1 mg의 DBCO-PEG4-NHS (Click Chemistry Tools사 제)를 첨가하여 폴리스티렌 코어에 DBCO를 결합하였다. 각 입자를 원심분리로 분리한 후 25 ℃에서 8시간 동안 교반하여 1,2,3-트리아졸을 형성하도록 하여 나노 입자가 폴리스티렌 코어의 표면에 부착된 자성 입자를 제조하였다. 도 15는 제조된 자성 입자를 촬영한 TEM 이미지이다. 도 15를 참조하면, 폴리스티렌 코어의 표면에 산화철 나노 입자가 부착된 것을 확인할 수 있다.

[0329] 회전 자기장 발생 장치

[0330] 도 1은 본 발명에 따른 회전 자기장 발생 장치를 모식적으로 도식한 것이다. 상기 회전 자기장 발생 장치는 자석의 개수 및 장축의 간격을 각기 다르게 제조하였다. 상기 회전 자기장 발생 장치는 외부의 자석이 회전하더라도 중앙부의 공간은 회전하지 않도록 제조하였다. 제조한 회전 자기장 발생 장치에서 자석의 개수와 장축 사이의 거리를 달리하여 측정된 자기장의 세기는 하기 표 1과 같다.

표 1

구분 (장축의 거리/자석의 개수)	자기장 세기 (mT)			자기장 변화 (Δ) (mT)			자기장 변화율 (T/m)		
	$ M_c $	$ M_{50} $	$ M_{75} $	$ M_{75}-M_c $	$ M_{50}-M_c $	$ M_{75}-M_{50} $	$ M_{75}-M_c /\Delta x$	$ M_{50}-M_c /\Delta x$	$ M_{75}-M_{50} /\Delta x$
8 cm / 2 magnets	53	102	206	153	49	104	5.1	2.45	10.4
12 cm /2 magnets	21	50	136	115	29	86	2.56	0.97	5.73
16 cm /2 magnets	13	33	104	91	20	71	1.52	0.5	3.55
16 cm /4 magnets	15	29	92	77	14	63	1.28	0.35	3.15
16 cm /6 magnets	25	36	88	63	11	52	1.05	0.275	2.6
70 cm /10 magnets	26	45	100	74	19	55	0.282	0.109	0.63

상기 표 1을 참조하면, 장축의 길이가 각각 12 cm, 16 cm 및 70 cm인 경우 자석을 2개만 배치하더라도 관계식 1 내지 4를 모두 만족하는 것을 확인할 수 있다. 그러나 장축의 길이가 8 cm이고 자석을 2개 사용한 경우 회전축의 위치로부터 멀어질수록 자기장의 세기가 급격하게 변화하는 것을 알 수 있다. 특히 관계식 3에 대하여 매우 큰 자기장의 변화율을 나타낸다.

도 20은 상기 장축의 길이가 8 cm이고 자석을 2개 사용한 경우 회전 자기장 발생 장치에 자성 입자를 위치시켰을 때의 결과이다. 도 20을 참조하면, 관계식 2, 3 및 4 각각에 비해 큰 자기장의 변화율을 가지는 자기장을 인가하는 경우 자성 입자가 회전하여 토크를 발생시키는 것이 아닌, 자속의 방향을 따라 물리적인 위치 자체가 변하는 것을 확인할 수 있다. 이는 회전 자기장이 관계식 2 내지 4 중 어느 하나 이상을 만족하지 못하는 경우 자성 입자가 토크를 발생시키지 못하는 것을 의미할 수 있다. 이 경우 생체 활성 물질에 필요한 정도의 토크를 전달할 수 없으며, 약한 선형 자기력이 인가됨에 불과하여 세포의 활성을 조절하지 못할 수 있다. 또한, 자속 방향을 따라 위치가 변화하는 힘이 강할 경우 자성 입자가 결합하여 있는 생체 활성 물질에 손상을 줄 수 있으며, 나아가 세포 자체에 비가역적인 손상을 가할 수 있다.

실시예 1

자성 입자와 회전 자기장 발생 장치의 작용을 확인하기 위해, 전술한 자성 입자의 표면 중 한 곳에 형광 물질(fluorescence probe green, 100 nm, Sigma-Aldrich사 제)을 부착하였다. 형광 물질이 부착된 자성 입자를 상기 회전 자기장 발생 장치의 중앙 영역에 위치시킨 후, 25 mT의 자기장을 인가하고 0.5 Hz의 속도로 외부의 자석을 회전시켰다.

비교예 1

선형 자기장 발생 장치를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 자성 입자를 사용하고 동일한 세기(25 mT)의 자기장을 인가한 후 이를 관찰하였다.

도 21은 본 발명의 실시예 1에 따른 자성 입자를 형광 현미경으로 촬영한 이미지이고, 도 22는 상기 비교예 1에 따른 자성 입자를 형광 현미경으로 촬영한 이미지이다. 도 21 및 도 22에서 중앙부의 흰색 원형은 자성 입자의 외곽선을 나타낸다. 도 21을 참조하면, 본 발명의 실시예 1에 의할 경우 시간에 따라 자성 입자가 회전하는 것을 확인할 수 있다. 또한, 상기 자성 입자가 1바퀴(360°) 회전하는데 약 2초 가량이 걸리는 것을 확인할 수 있다. 이는 본 발명의 실시예 1에 따른 구성에서 자성 입자를 목적하는 정도의 속도로 회전시킬 수 있음을 나타내며, 이로 인해 토크를 전달할 수 있음을 알 수 있다.

- [0345] 반면 도 22를 참조하면 본 발명의 비교예 1에 의한 경우 자성 입자가 움직이지 않는 것을 확인할 수 있다. 이는 회전 자기장과 동일한 세기의 선형 저기장을 인가하더라도 자성 입자의 위치를 변경시킬 수 없는 것을 의미하며, 동일한 자성 입자를 이동시키더라도 회전 자기장 보다 더 큰 세기의 선형 자기장이 필요한 것을 의미할 수 있다. 또한 회전 자기장이 아닌 선형 자기장 만으로는 충분한 토크를 발생시킬 수 없는 것을 의미할 수 있다.
- [0347] 실시예 2
- [0348] 뉴런 내에서의 활성을 확인하기 위해, Piezo1 채널을 발현시킬 수 있는 pENTCMV-Myc897-Piezo1 유전자를 아데노 바이러스에 주입하고, 이를 쥐의 피질 뉴런에 감염시켰다. 도 23은 Piezo1 채널에 Myc 항체를 이용하여 염색된 형광 물질을 촬영한 면역 염색 형광 이미지이다. 도 23을 참조하면 주입한 아데노 바이러스에 의해 쥐의 피질 뉴런에 Piezo1 채널이 충분한 양으로 발현된 것을 확인할 수 있다.
- [0350] 이후 상기 Piezo1 이온 채널에 자성 입자를 부착하기 위해 Myc 항체를 EDC/NHS 화학 및 Protein A를 사용하여 전술한 자성 입자의 표면에 부착 하였다. 이후 자성 입자를 포함하는 식염수 용액을 주입하고, 쥐의 피질 뉴런에 충분히 도입되도록 충분한 시간을 두었다.
- [0352] 도 24는 상기 쥐의 피질 뉴런에서의 자성 입자의 분포를 형광 현미경으로 촬영한 이미지이다. 도 24를 확인하면 Piezo1을 발현하는 뉴런에서 자성 입자의 형광 신호가 검출되는 것을 확인 할 수 있다. 이를 통해 주입한 자성 입자가 Piezo1 채널을 표적으로 하여 배치되는 것을 확인할 수 있다.
- [0354] 비교예 2
- [0355] 자성 입자를 Piezo1 채널과 결합하지 않고 세포 표면에 비특이적으로 결합하는 WGA와 결합시킨 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 조건으로 뉴런에 자성 입자를 주입하고 회전 자기장을 인가하였다.
- [0357] 비교예 3
- [0358] Piezo1 채널을 불활성화 시키는 루테늄 레드(ruthenium red)를 추가로 주입한 것을 제외하고는, 실시예 2와 동일한 자성 입자를 동일하게 Piezo1 채널에 결합시키고 회전 자기장을 인가하였다.
- [0360] 도 25는 상기 실시예 2의 뉴런을 전술한 회전 자기장 발생 장치에 위치시킨 후 0.5 Hz 속도로 회전 자기장을 인가하였을 때의 Ca^{2+} 이온 감응 형광 신호 (X-Rhod-1)를 촬영한 이미지이고, 도 26은 상기 실시예 2의 뉴런에 회전 자기장을 인가하지 않은 경우의 Ca^{2+} 이온 감응 형광 신호 (X-Rhod-1)를 촬영한 이미지이다. 도 25 및 도 26에서 붉은색으로 표시된 영역은 Ca^{2+} 이온이 활성화된 영역을 나타낸다. 도 25를 참조하면, 본 발명에 따른 회전 자기장을 인가하였을 때, Ca^{2+} 이온이 방출되었음을 확인할 수 있다. 또한 도 26을 참조하면, 본 발명에 따른 자성 입자를 뉴런에 주입하더라도, 회전 자기장을 인가하지 않으면 Ca^{2+} 이온이 활성화하지 않는 것을 확인할 수 있다. 이를 통해 상기 자성 입자가 뉴런에 부착되어 Ca^{2+} 이온을 방출하는 것이 아니라, 자성 입자가 부착된 뉴런에 회전 자기장을 인가하여야 Ca^{2+} 이온이 방출되는 것을 확인할 수 있다.
- [0362] 반면 비교예 2의 경우 Ca^{2+} 활성화에 변화가 나타나지 않는다. 도 27은 비교예 2의 Ca^{2+} 이온 감응 형광 신호를 촬영한 이미지이다. 도 27을 참조하면, 자성 입자가 Piezo1 채널과 결합하지 않은 경우 동일한 회전 자기장을 인

가하더라도 Ca^{2+} 이온이 활성화되지 않는 것을 알 수 있다.

[0364] 또한 비교예 3도 Ca^{2+} 활성화에 변화가 나타나지 않는다. 도 28은 비교예 3의 Ca^{2+} 이온 감응 형광 신호를 촬영한 이미지이다. 도 28은 참조하면, 자성 입자가 Piezo1 채널과 결합하더라도, 루테튬 레드를 주입하여 Piezo1 채널을 불활성화한 경우 동일한 회전 자기장을 인가하더라도 Ca^{2+} 이온이 활성화되지 않는 것을 알 수 있다.

[0366] 전술한 실시예 1에 의하여 자성 입자에 소정의 회전 자기장을 인가하면 상기 자성 입자가 회전하는 것을 확인할 수 있다. 그리고 실시예 2의 경우 소정의 회전 자기장을 인가하면 Piezo1 채널이 활성화 되는 것을 알 수 있다. 또한 상기 자성 입자가 Piezo1과 자성 입자가 결합한 실시예 2의 경우 자성 입자의 회전에 의해 Ca^{2+} 이온을 방출하는 것을 확인할 수 있다. 그리고 비교예 3을 통해 Piezo1 채널이 Ca^{2+} 이온 채널로 기능함을 확인할 수 있다.

[0368] 따라서 Piezo1과 자성 입자가 결합한 실시예 2의 경우 회전 자기장의 인가에 따라 자성 입자가 회전하여 토크가 발생 되고, 상기 토크는 자성 입자와 결합된 Piezo1 채널에 전달되며, 상기 Piezo1 채널이 열림에 따라 Ca^{2+} 이온이 방출되었음을 확인할 수 있다.

[0370] 실시예 3 및 비교예 4, 5

[0371] 상기 실시예 1에서 사용한 것과 동일한 자성 입자에 대하여 자기장의 세기를 변화시키며 발생하는 힘을 측정하였다, 상기 힘은 형광 현미경을 통한 입자 회전의 최대 속도 ($\omega_{\max}$) 관찰로 측정하였다. ($\tau = 8\pi\eta r^3\omega_{\max}$) 이라 비교를 위해 자기 등방성을 띄는 나노 입자를 사용한 비교예 4(ThermoFisher사 제, Dynabead MyOne)와 비교예 5(Spherotech사 제, Carboxyl superparamagnetic particles)를 사용하여 동일하게 자기장의 세기에 따른 힘의 변화를 측정하였다. 비교예 4에서 사용한 자성 입자는 나노 입자(산화철)가 구형의 폴리스티렌의 내부에 고르게 분산된 구조를 가지고 있으며, 비교예 5에서 사용한 자성 입자는 구형 폴리스티렌 코어 상에 산화철 층 및 폴리스티렌 층이 순차 적층된 구조를 가지고 있다.

[0373] 도 29는 상기 실시예 3 및 비교예 4, 5의 결과를 나타낸 것이다. 도 29를 참조하면, 자기 등방성을 띄는 나노 입자를 사용하는 비교예 4 및 비교예 5와 달리, 본원 발명의 자성 입자는 동일한 양을 사용하더라도 매우 큰 힘을 전달할 수 있는 것을 확인할 수 있다.

[0375] 특히 구형의 폴리스티렌 비드 내에 복수의 산화철 입자를 분산시킨 구조를 가지는 비교예 4의 경우 복수의 산화철 나노 입자를 포함하는 구조임에도 실시예 3에 비해 낮은 수준의 힘을 발생시키는 것을 확인할 수 있다. 또한, 구형 코어를 둘러싸는 산화철 층을 가지는 비교예 5의 경우 코어의 외부에 산화철 셸이 배치되는 구조임에도 실시예 3에 비해 매우 낮은 수준의 토크 만을 생성하는 것을 확인할 수 있다.

[0377] 이상에서 본 발명의 실시 형태에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명은 상술한 실시형태 및 첨부된 도면에 의해 한정되는 것이 아니며, 첨부된 청구범위에 의해 한정하고자 한다. 따라서, 청구범위에 기재된 본 발명의 기술적 사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 다양한 형태의 치환, 변형 및 변경이 가능할 것이며, 이 또한 본 발명의 범위에 속한다고 할 것이다.

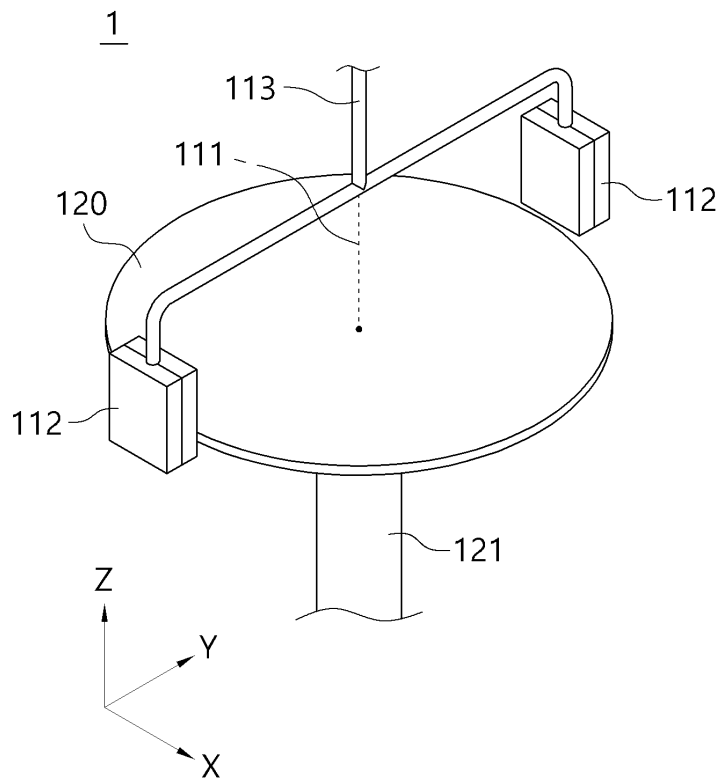
부호의 설명

[0379] 11: 코어

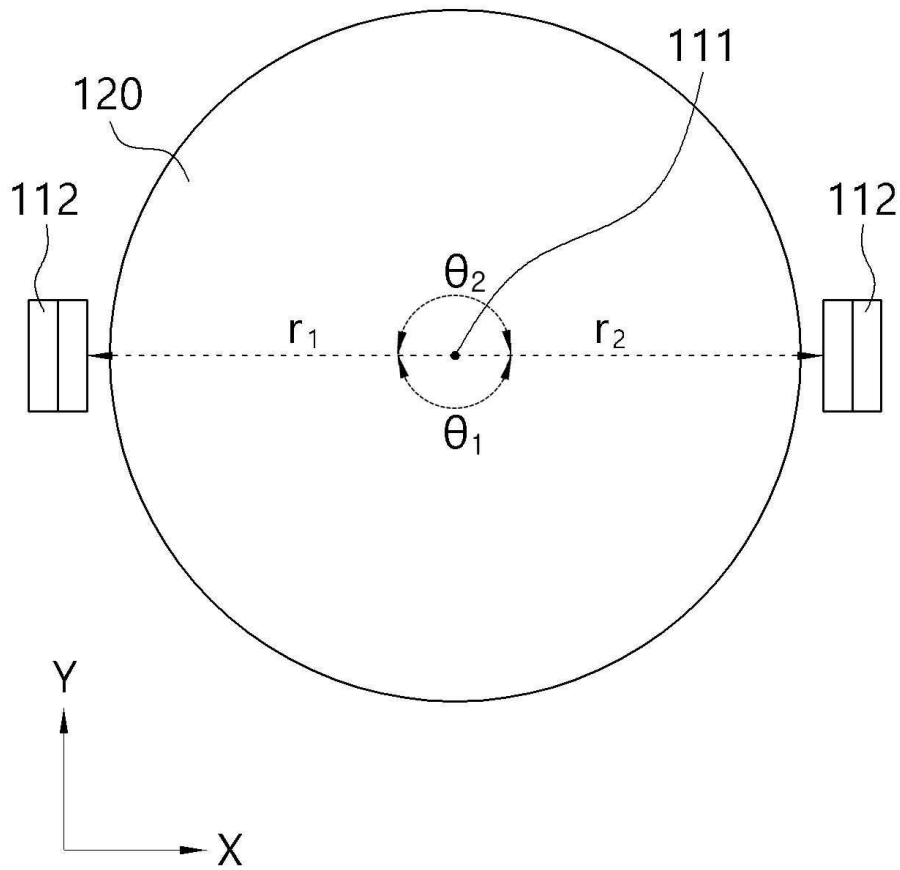
- 12: 나노 입자
- 111: 회전축
- 112: 자기력 발생부
- 113: 구동부
- 120: 기준면
- 121: 지지부

도면

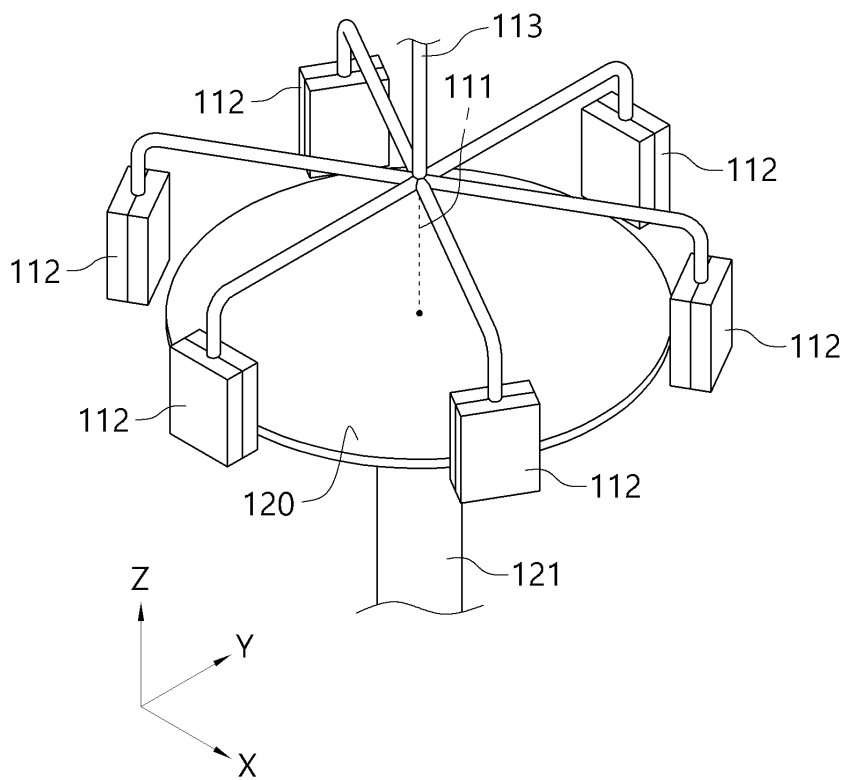
도면1



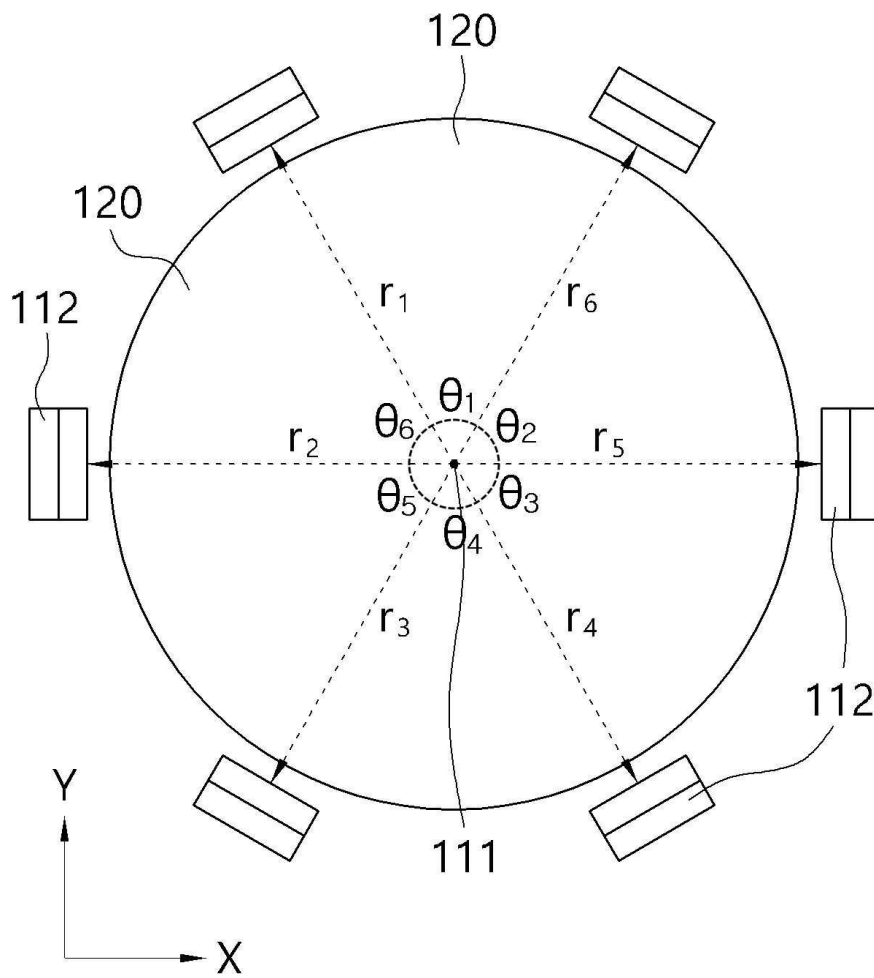
도면2



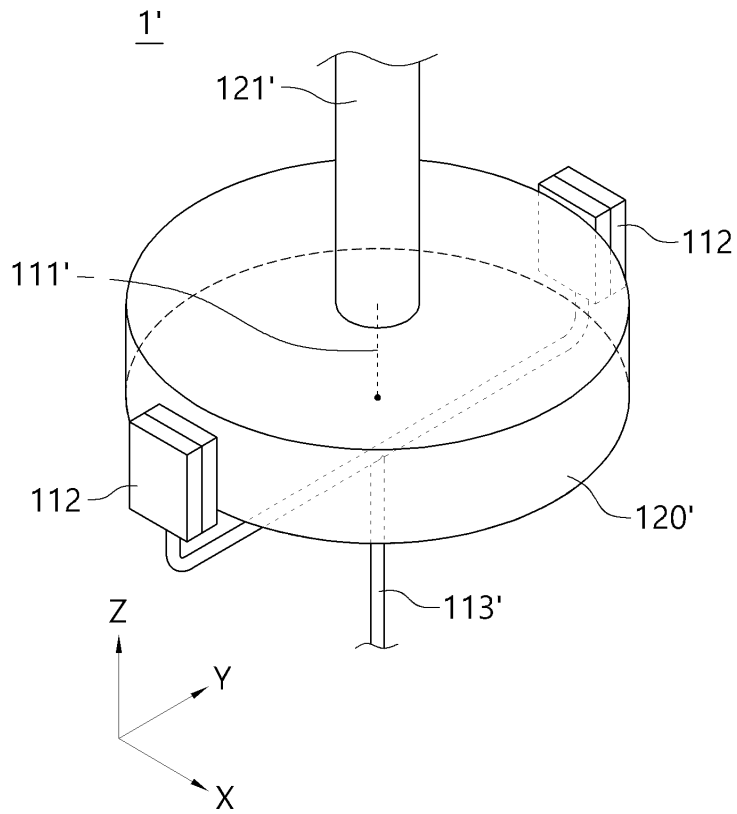
도면3



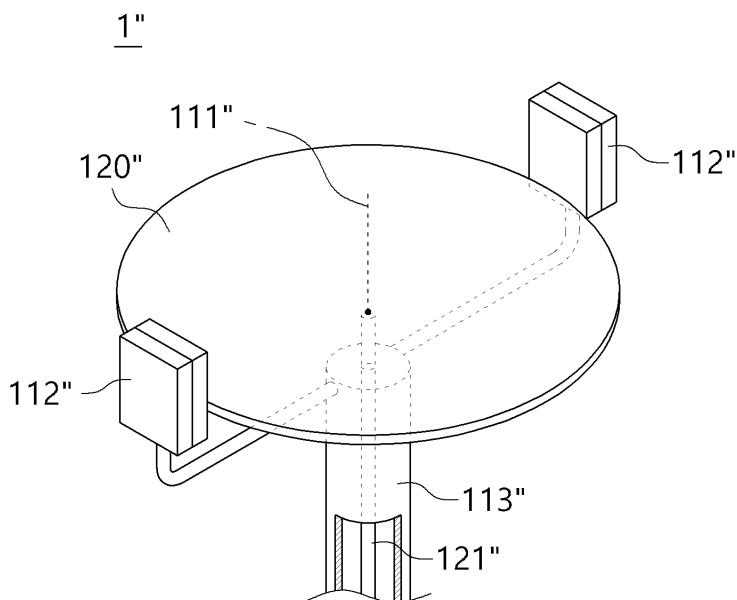
도면4



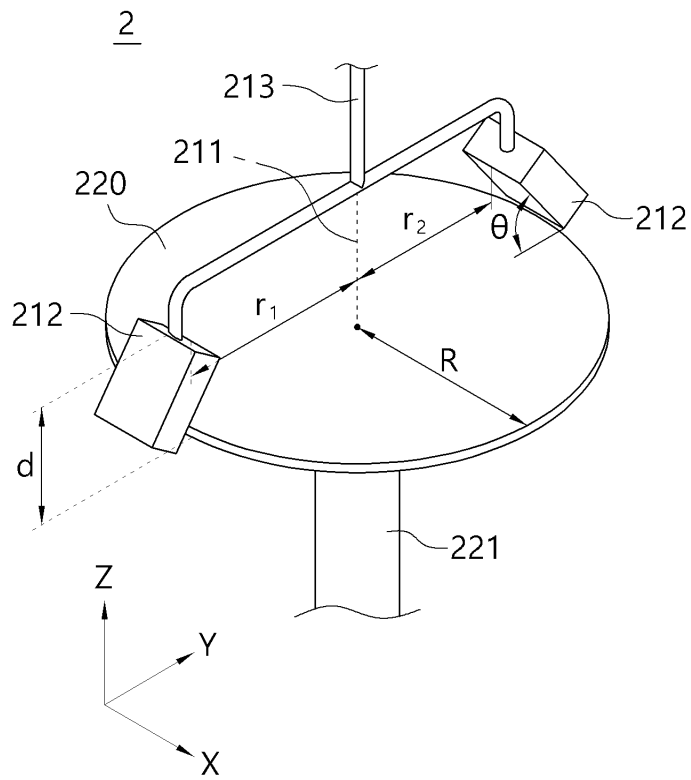
도면5



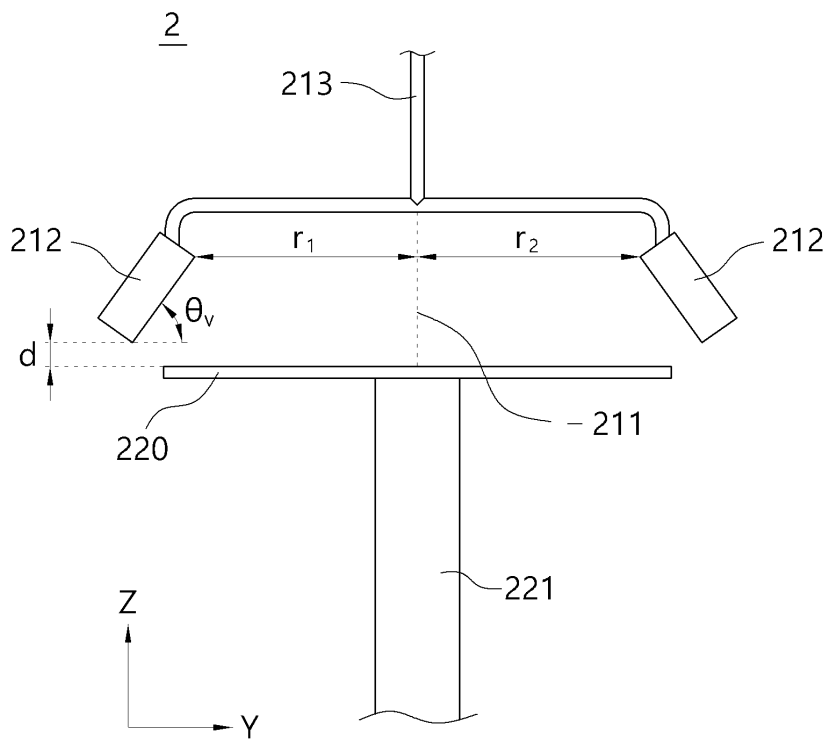
도면6



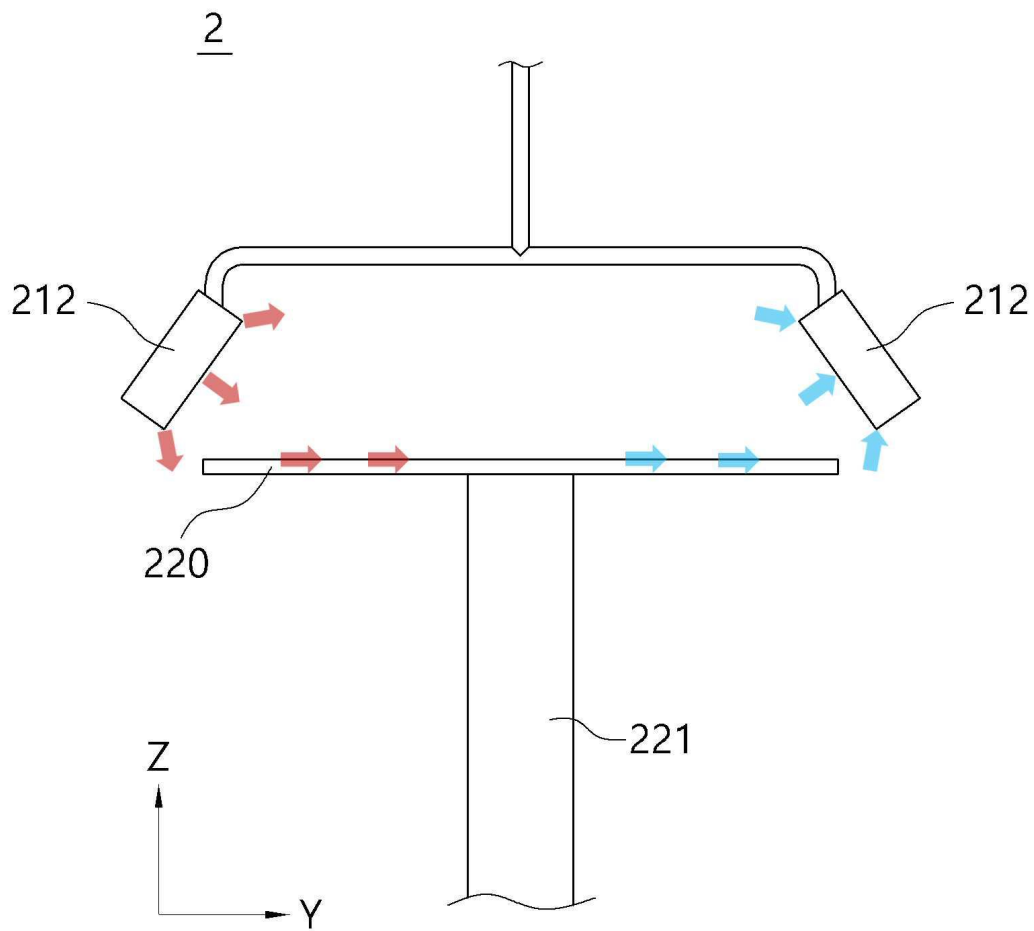
도면7



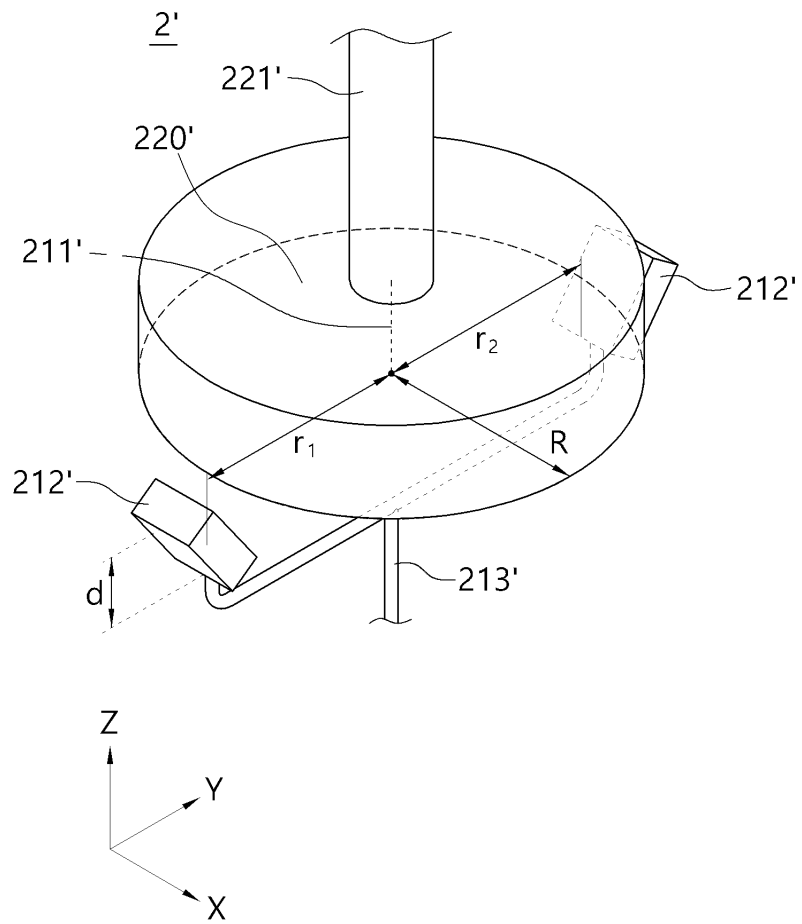
도면8



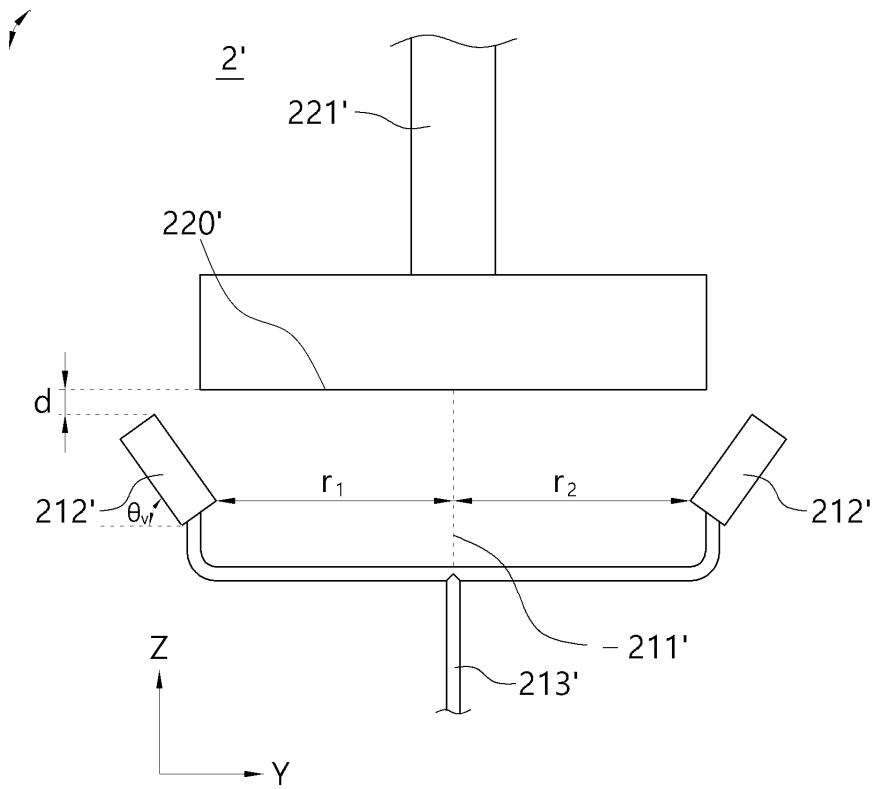
도면9



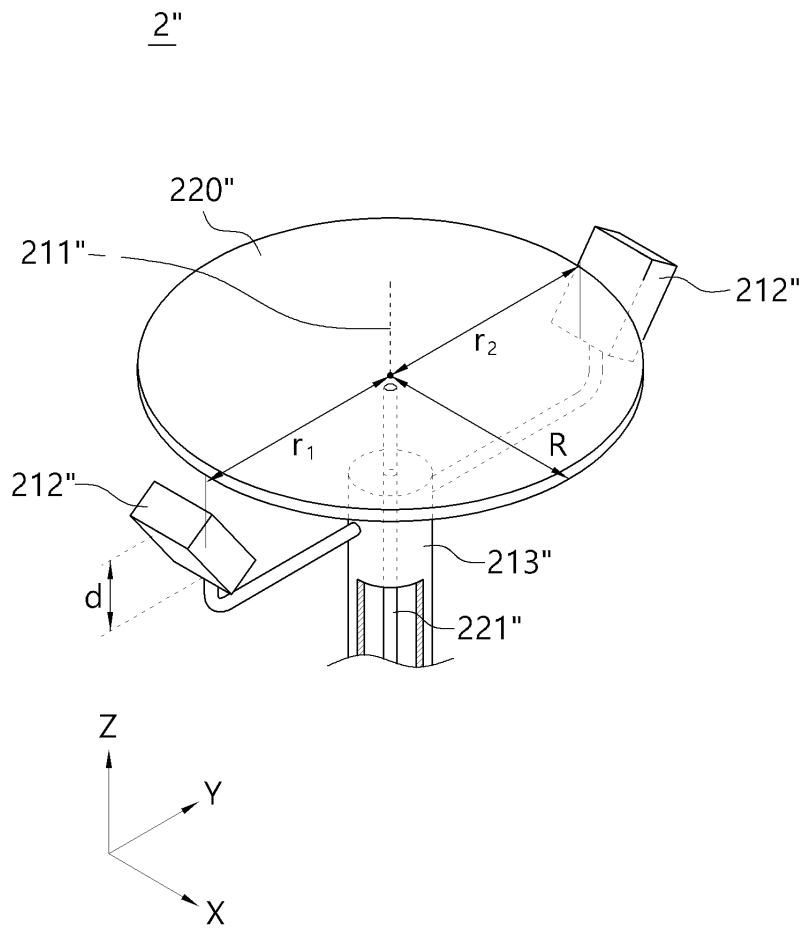
도면10



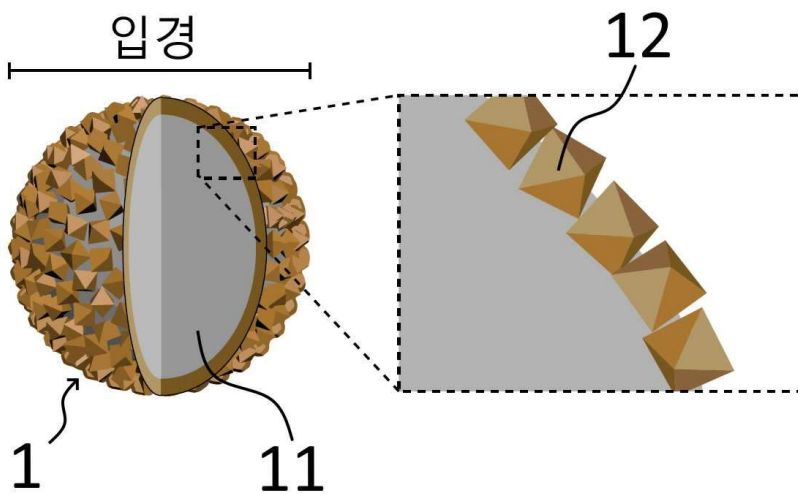
도면11



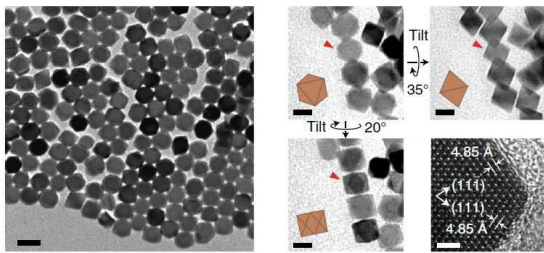
도면12



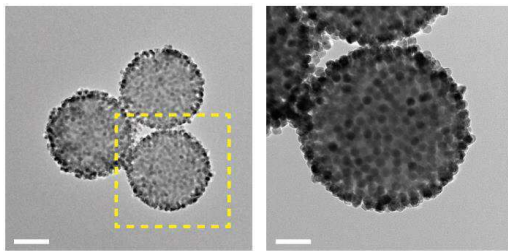
도면13



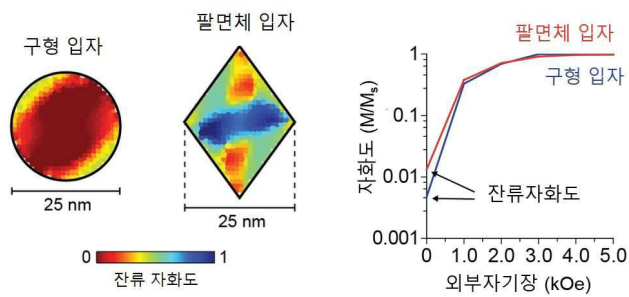
도면14



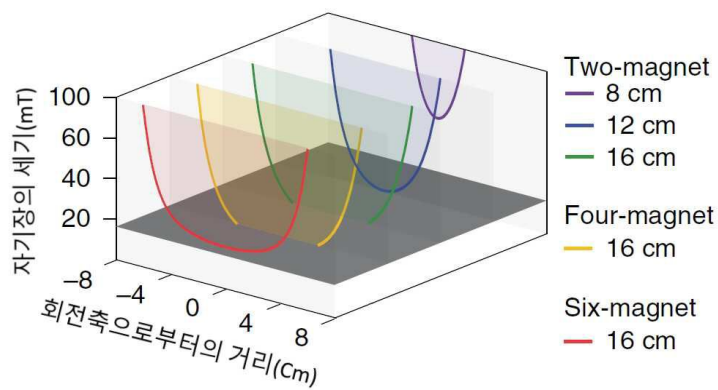
도면15



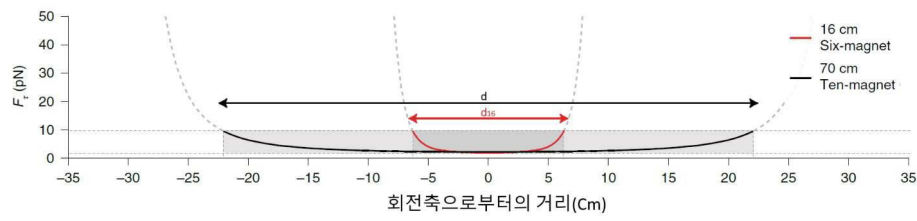
도면16



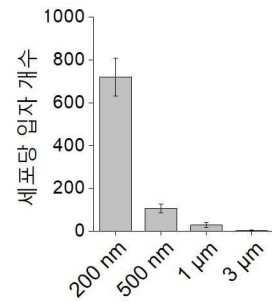
도면17



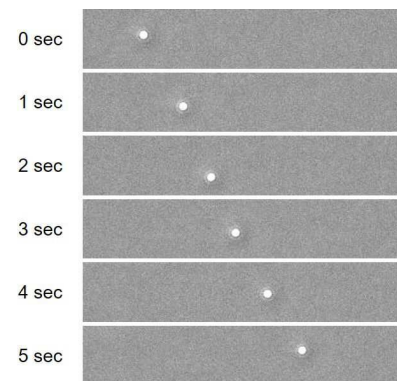
도면18



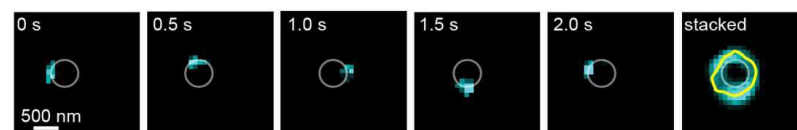
도면19



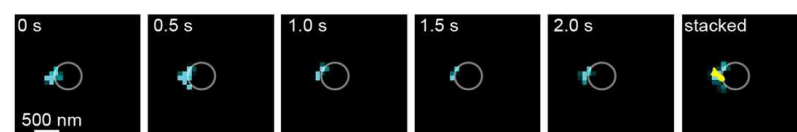
도면20



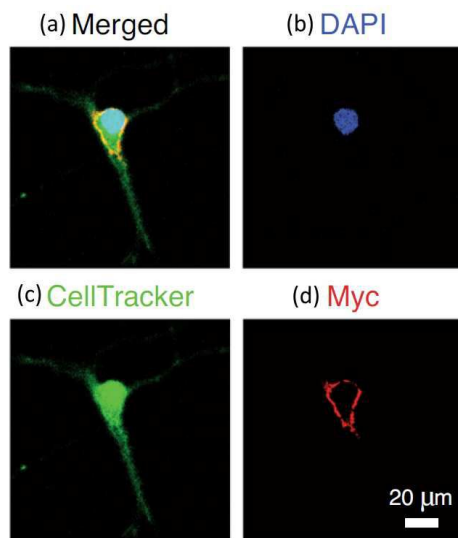
도면21



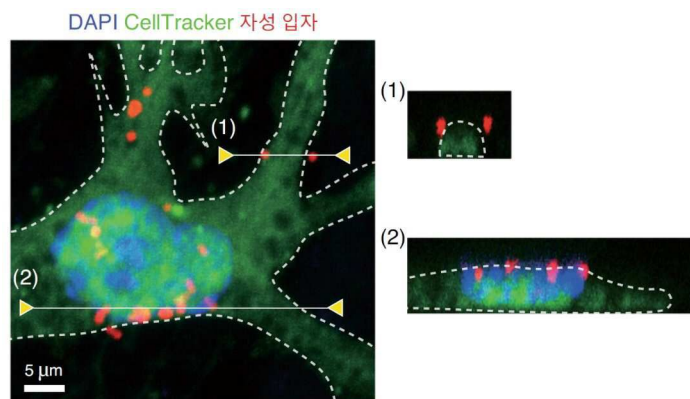
도면22



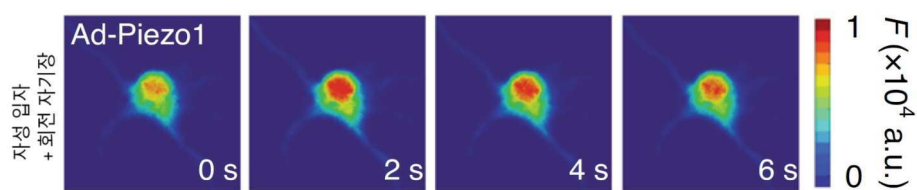
도면23



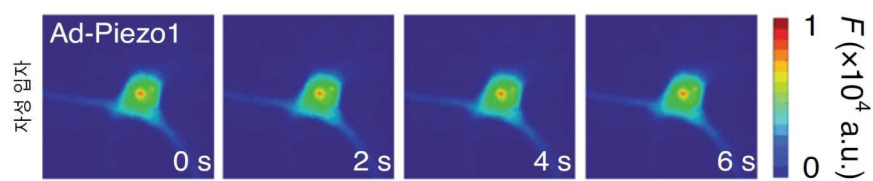
도면24



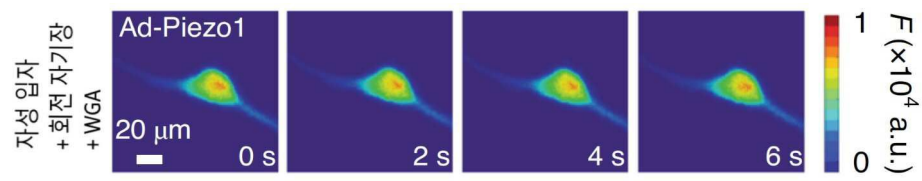
도면25



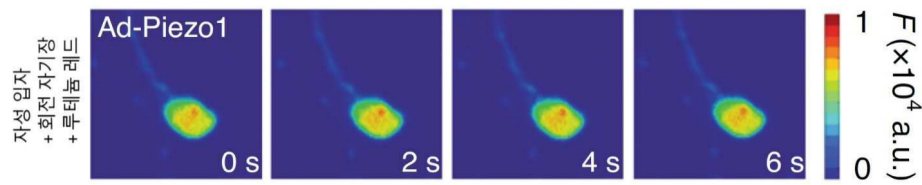
도면26



도면27



도면28



도면29

