(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0131129
(43) 공개일자 2018년12월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/493 (2006.01) *G01J 3/02* (2006.01)
G01N 21/25 (2006.01) *G01N 33/52* (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 33/493 (2013.01)
G01J 3/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0067751
(22) 출원일자 2017년05월31일
심사청구일자 2017년05월31일

(71) 출원인
고려대학교 산학협력단
서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)
보어스사이언스앤테크놀러지 주식회사
서울특별시 강남구 언주로 110 ,지하1층111호(개포동)
(72) 발명자
강석호
서울특별시 광진구 구의강변로 94, 603동 1205호 (구의동, 현대아파트)
김현진
서울특별시 서초구 사임당로14길 34, 302호(서초동)
(74) 대리인
특허법인 다해

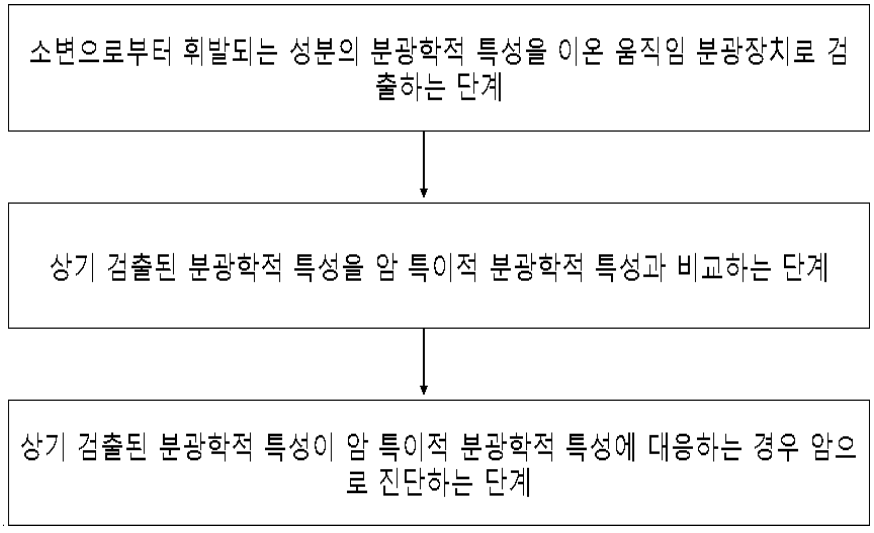
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법 및 장치**

(57) 요 약

소변으로부터 휘발되는 성분의 분광학적 특성을 이온 움직임 분광장치로 검출하는 단계; 상기 검출된 분광학적 특성을 암 특이적 분광학적 특성과 비교하는 단계; 상기 검출된 분광학적 특성이 암 특이적 분광학적 특성에 대응하는 경우 암으로 진단하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법이 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
G01N 21/25 (2013.01)
G01N 33/52 (2013.01)
G01N 2033/4975 (2013.01)
G01N 2800/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

소변으로부터 휘발되는 성분의 분광학적 특성을 이온 움직임 분광장치로 검출하는 단계;

상기 검출된 분광학적 특성을 암 특이적 분광학적 특성과 비교하는 단계;

상기 검출된 분광학적 특성이 암 특이적 분광학적 특성에 대응하는 경우 암으로 진단하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 검출된 분광학적 특성이 mob 1.22 내지 1.28의 범위에서 피크가 확인되는 경우 전립선암으로 판단하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 검출된 분광학적 특성이 mob 1.22 내지 1.28의 범위에서 피크를 나타내는 물질의 분자량은 125 ~ 235인 것을 특징으로 하는 이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 검출된 분광학적 특성이 mob 1.58 내지 1.64의 범위 및 2.17 내지 2.23의 범위에서 피크가 확인되는 경우 방광암으로 판단하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법.

청구항 5

제 1항에 따른 이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법을 위한 이온 움직임 분광장치로서,

소변 샘플을 기화시키는 샘플링부(10)를 포함하는 것을 특징으로 하는 이온 움직임 분광장치.

청구항 6

제 5항에 있어서,

상기 샘플링부는 소변 샘플은 기화시키는 오븐(11)과, 소변 샘플이 도포되고 상기 오븐 내에 분리가능하게 장착되는 검출망(13)을 구비하는 것을 특징으로 하는 이온 움직임 분광장치.

청구항 7

제 6항에 있어서,

상기 샘플링부는 상기 오븐 내로 외기를 공급하는 흡입 펌프(12)를 더 구비하는 것을 특징으로 하는 이온 움직임 분광장치.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법 및 장치에 관한 것으로, 소변으로부터 발생하는 휘발성 물질이 갖는 이온 움직임 스펙트럼을 이용함으로써 간단히 암을 진단하여 비용과 효율성을 향상시킬 수 있는 이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법 및 장치에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 암은 인류의 건강을 위협하는 대표적인 질병으로서 산업화된 국가에서 단일 질병으로는 가장 대표적인 사망 원인이다.

[0003] 암의 발생원인은 아직도 규명되지 않고 있으나 내적 요인인 유전적 요소와 외적 요인인 암발생 유발요소로 작용되는 발암 화학물질, 방사선 ·자외선 ·우주선, 계속적인 염증과 손상, 암유발 바이러스 감염의 복합적 요소가 작용하는 것으로 간주된다. 내적 요인인 유전적 요소에 대해서는 동물실험상 많은 입증이 있으나 인간의 암에 대한 작용 여부는 망막아세포종이나 가족적 대장 이종증 등 일부를 제외하고는 확실한 증거가 없으며, 오히려 외적 요인인 환경적 요소와 구별하기 어려운 실정이다.

[0004] 현재 확실한 암의 치료법이 개발되지 않는 이상, 암의 조기 진단이 매우 중요하다. 이를 위하여 대한민국 공개특허 10-2012-0124320호는 인간의 소변을 검체로 하여 전립선암을 진단하는 키트를 개시하고 있다. 하지만 별도의 키트를 사용하는 점과, 단일클론의 항체와 같은 프로브를 사용하는 점에서 비용이 많이 들고 오염 등의 문제가 발생하는 어려움이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 따라서, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 별도의 프로브 물질과 진단 키트를 사용하지 않고 간단히 소변으로부터 암을 진단할 수 있는 방법과 이를 위한 장치를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 소변으로부터 휘발되는 성분의 분광학적 특성을 이온 움직임 분광장치로 검출하는 단계; 상기 검출된 분광학적 특성을 암 특이적 분광학적 특성과 비교하는 단계; 상기 검출된 분광학적 특성이 암 특이적 분광학적 특성에 대응하는 경우 암으로 진단하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법을 제공한다.

[0007] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 방법은 상기 검출된 분광학적 특성이 mob 1.22 내지 1.28의 범위에서 피크가 확인되는 경우 전립선암으로 판단하는 단계를 더 포함한다.

[0008] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 검출된 분광학적 특성이 mob 1.22 내지 1.28의 범위에서 피크를 나타내는 물질의 분자량은 125 ~ 235이다.

[0009] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 방법은, 상기 검출된 분광학적 특성이 mob 1.58 내지 1.64의 범위 및 2.17 내지 2.23의 범위에서 피크가 확인되는 경우 방광암으로 판단하는 단계를 더 포함한다.

[0010] 본 발명은 또한 상술한 이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법을 위한 이온 움직임 분광장치로서, 소변 샘플을 기화시키는 샘플링부(10)를 포함하며, 상기 샘플링부는 소변 샘플은 기화시키는 오븐(11)과, 소변 샘플이 도포되고 상기 오븐 내에 분리가능하게 장착되는 검출망(13)을 구비하며, 기 샘플링부는 상기 오븐 내로 외기를 공급하는 흡입 펌프(12)를 더 구비한다.

발명의 효과

[0011] 본 발명에 따르면, 소변으로부터 발생하는 휘발성분의 이온 움직임 스펙트럼을 검출한 후, 이로부터 암을 진단한다. 따라서, 별도의 프로브 물질과 진단 키트를 사용할 필요가 없으면, 간단히 소변으로부터 암을 경제적인 방식으로 진단할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 암 진단 방법의 단계도이다.

도 2는 도 1에 도시된 이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법을 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 이온 움직임 분광장치의 구성을 개략적으로 도시한 것이다.

도 3 내지 도 7은 도 2에 도시된 이온 움직임 분광장치를 이용한 도 1에 도시된 암 진단 방법의 실험 결과를 보여주는 그래프이다.

도 8은 본 발명에 따른 IMS에서의 이동도 계산 방법을 나타내는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다.

[0014] 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 구현예 및 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[0015] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[0016] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 또한, 본원 명세서 전체에서, "~ 하는 단계" 또는 "~의 단계"는 "~를 위한 단계"를 의미하지 않는다.

[0017] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.

[0018] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는, A 및 B"를 의미한다.

[0019] 본 발명은 상술한 과제를 달성하기 위하여 이온 움직임 분광장치(IMS(Ion Mobility Spectrometry) 기술을 이용하여 소변으로부터 발생하는 휘발성분을 분석한다. 즉, 본 발명은 훈련된 개가 소변내의 특정한 휘발성물질을 냄새 맡아 전립선암, 방광암을 매우 높은 민감도와 특이도로 진단할 수 있음이 보고되는 점을 활용한 것으로, 개의 후각 대신 이온 움직임 분광기술을 이용한다.

[0020] 이온 움직임 분광장치(IMS (Ion Mobility Spectrometer))는 화약폭발물이나 마약 등의 휘발성 물질을 검출하는 장비로서, 훈련된 개를 대체하여 공항, 테러-분쟁지역 등에서 현재 사용되고 있다.

[0021] 본 발명은 환자의 소변에서 배출되는 암 특이적 휘발성물질을 IMS 장비의 원리를 응용하여 암을 조기 진단한다.

[0022] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 암 진단 방법의 단계도이다.

[0023] 도 1을 참조하면, 먼저 소변으로부터 휘발되는 성분의 분광학적 특성을 이온 움직임 분광장치로 검출한다. 상기 분광학적 특성은 이온 움직임 분광장치에 인가되는 전기장에 의한 이온화된 성분의 움직임 속도를 반영한 피크일 수 있다. 하지만, 본 발명에서 상기 분광학적 특성은 이온화된 성분이 가지는 고유의 특성으로, 적어도 미세량의 성분 검출이 가능한 이온 움직임 분광장치에서 검출될 수 있는 모든 특성이 모두 포함될 수 있다.

[0024] 이후 상기 검출된 분광학적 특성을 암 특이적 분광학적 특성과 비교한다. 즉, 본 발명은 실제 암 환자가 가지는 고유 성분을 실제 환자의 소변 성분과 비교하며, 상기 고유 성분의 분광학적 특성이 실제 샘플의 성분의 분광학적 특성과 매칭(대응)하는 경우, 암으로 진단한다.

[0025] 특히 본 발명은 이온 움직임 분광방법이 가지는 우수한 검출능력을 활용하여 암을 진단하므로, 조기에 방광암, 전립선암 등과 같은 암을 효과적으로 진단할 수 있다.

[0026] 도 2에는 도 1에 도시된 이온 움직임 스펙트럼을 이용한 암 진단 방법을 위한 본 발명의 일 실시예에 따른 이온 움직임 분광장치의 구성이 개략적으로 도시되어 있다. 도 2를 참조하면, 이온 움직임 분광장치는 샘플링부(10)와, 이온화부(20)와, 이동도관(30)과, 셔터 그리드(shutter grid)(40)과, 이온 수집부(50)와, 드리프트링(drift ring)(60)을 구비한다.

[0027] 샘플링부(10)는 분석대상 샘플인 소변을 기화시키는 오븐(oven)(11)과, 오븐(11)으로 외기를 공급하는 흡입 펌프(12)와, 분석대상 소변 샘플(S)이 도포되고 오븐(11) 내에 분리가능하게 장착되는 검출망(13)을 구비한다. 샘플링부(10)에서 검출망(13)에 도포된 소변 샘플(S)이 기화되고, 기화된 소변 샘플과 흡입된 공기는 이완화부(20)로 공급된다.

[0028] 이온화부(20)는 샘플링부(10)로부터 공급되는 기화된 소변 샘플을 이온화하고, 이온화된 샘플은 이동도관(30)으

로 유입된다. 이온화부(20)에 이온화되지 않은 나머지 가스는 배출부(21)를 통해 배출된다.

[0029] 이동도관(30)은 이온화부(20)로부터 유입된 이온화된 샘플이 셔터 그리드(40)를 통과하여 이온 수집부(50)로 이동한다.

[0030] 셔터 그리드(40)는 이동도관(30)의 입구측에 설치되어서 이온 유입량을 조절한다.

[0031] 이온화된 샘플이 이온 수집부(50)에 도달하면 샘플 이온의 전하량에 따라 전류가 발생되므로, 이온 수집부(50)에서 생성된 전류를 증폭기 및 아날로그 디지털 컨버터를 이용하여 증폭시킨다. 이온의 이동시간에 따른 검출 전류를 스펙트럼화 하고, 장비 내부의 조건에 따른 환산이동도를 연산하여 샘플을 검출 및 식별한다.

[0032] 드리프트링(60)은 이동도관(30)의 외주에 다수가 설치되어서 이동도관(30)에 자기장을 형성한다. 이온 움직임 분광장치에서 샘플링부(10)를 제외한 나머지 구성은 통상적인 이온 움직임 분광장치의 구성으로 이루질 수 있다.

[0033] 도 3 내지 도 7은 도 2에 도시된 이온 움직임 분광장치를 이용한 도 1에 도시된 암 진단 방법의 실험 결과를 보여주는 그래프이다.

[0034] 도 3은 전립선암 확진 환자의 수술전 소변 분석 결과로서, 빨간 원부분에 피크가 확인된다. 도 4는 도 3의 그래프에서와 동일한 환자의 수술후 5일 소변 분석결과로서 빨간 원부분에서 피크가 사라진 것이 확인된다. 도 5는 도 3과 도 4에서와는 다른 전립선암 확진 환자의 수술전 소변 분석 결과로서, 빨간 원부분에서 피크가 확인된다. 도 6은 또 다른 전립선암 확진 환자의 수술전 소변 분석결과로서, 빨간 원부분에서 피크가 확인된다. 도 7은 정상인의 소변 분석 결과로서, 빨간 원부분에서 피크가 없다는 것이 확인된다. 도 3 내지 도 7의 그래프로부터 알 수 있듯이, 전립선암 환자의 경우에만 특정 위치에서 피크가 확인된다.

[0035] 도 3 내지 도 7에서의 실험조건은 다음과 같다.

[0036] - 채취조건 : 정상적으로 검체 채취(별도의 도구를 사용하지 않음)

[0037] - 보관조건 : 채취후 1달 이내 냉장보관

[0038] - 테스트를 위한 시료 전처리 : 없음

[0039] - 샘플 소변량 : 10microL

[0040] - 장치 가동 온도 : 실온

[0042] 상기 실험에서 전립선암의 경우, mob 1.22 내지 1.28의 범위에서 피크가 확인된다.

[0043] 도 8은 본 발명에 따른 IMS에서의 이동도 계산 방법을 나타내는 도면이다.

[0044] 도 8을 참조하면, 피크 값에 해당하는 mob는 도 8에 도시된 식에서의 환산이동도이다.

[0045] 본 발명에 따른 IMS는 피크값은 물질 종류와 관계없이 분자량에 따라 결정되는데, 전립선암으로 판단되는 소변에서 특징적으로 관찰된 피크 1.35, 1.25, 1.2와 유사한 피크를 가지는 물질(기준 물질)로는 Ketamine (1.363) Meth Amphetamin (1.227) Sauterazid (1.208)가 있다. 따라서, 본 발명에 따른 IMS를 통하여 전립선암을 진단할 수 있는 물질의 분자량 범위는 125 ~ 235로 판단된다.

[0047] 동일한 방식으로 수행된 실험에서 방광암의 경우, mob 1.58 내지 1.64의 범위 및 2.17 내지 2.23의 범위에서 피크가 확인된다.

[0048] 또한, 이상에서 기재된 "포함하다", "구성하다" 또는 "가지다" 등의 용어는, 특별히 반대되는 기재가 없는 한, 해당 구성 요소가 내재될 수 있음을 의미하는 것이므로, 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것으로 해석되어야 한다. 기술적이거나 과학적인 용어를 포함한 모든 용어들은, 다르게 정의되지 않는 한, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 사전에 정의된 용어와 같이 일반적으로 사용되는 용어들은 관련 기술의 문맥상의 의미와 일치하는 것으로 해석되어야 하며, 본 발명에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0049] 이상의 설명은 본 발명의 기술 사상을 예시적으로 설명한 것에 불과한 것으로서, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 수정 및 변형이 가능할 것이다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

부호의 설명

[0050] 10 : 샘플링부

20 : 이온화부

30 : 이동도관

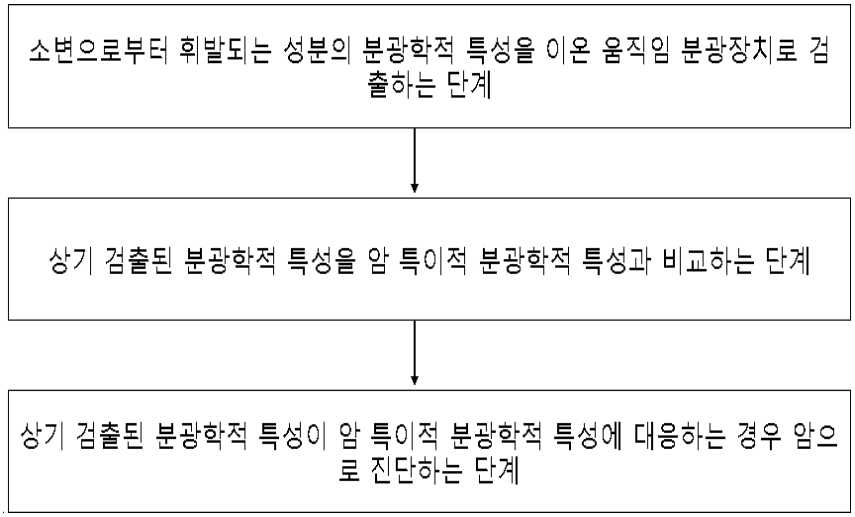
40 : 셔터 그리드

50 : 이온 수집부

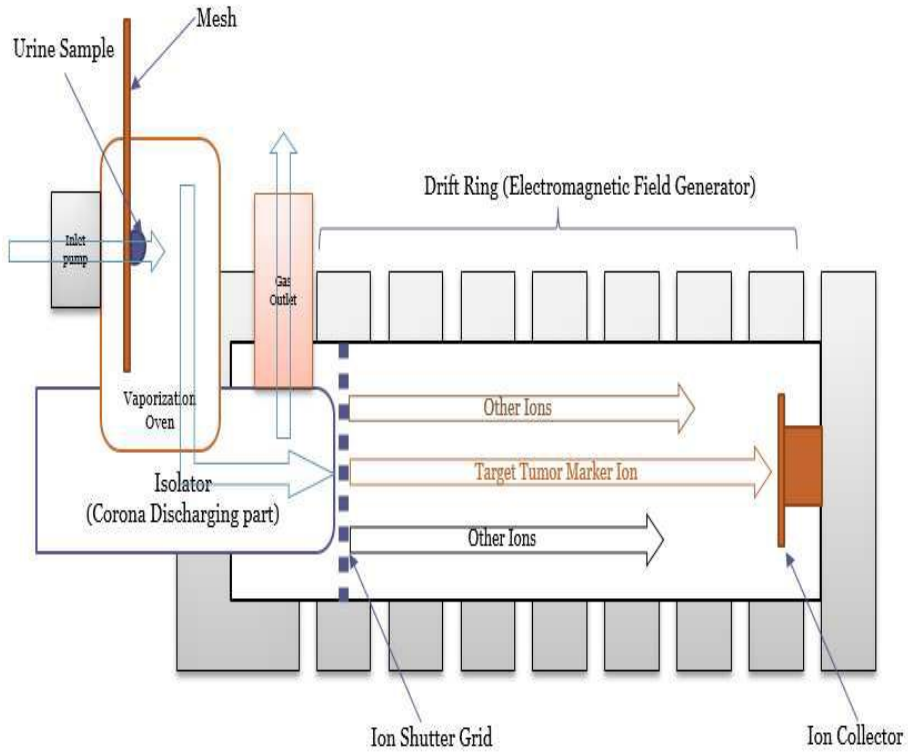
60 : 드리프트링

도면

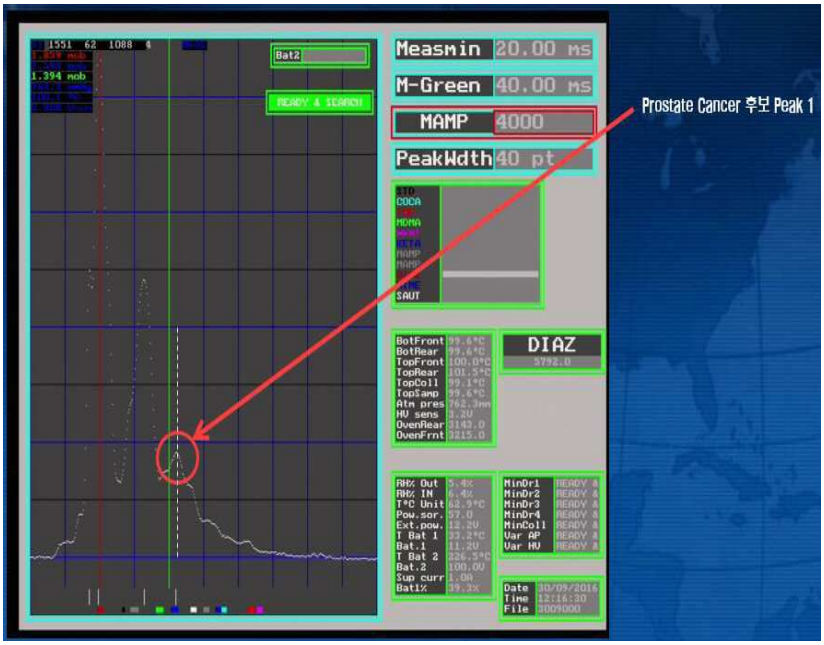
도면1



도면2


Mesh
Urine Sample
Drift Ring (Electromagnetic Field Generator)
Inlet pump
Gas Outlet
Vaporization Oven
Other Ions
Target Tumor Marker Ion
Isolator
(Corona Discharging part)
Other Ions
Ion Shutter Grid
Ion Collector

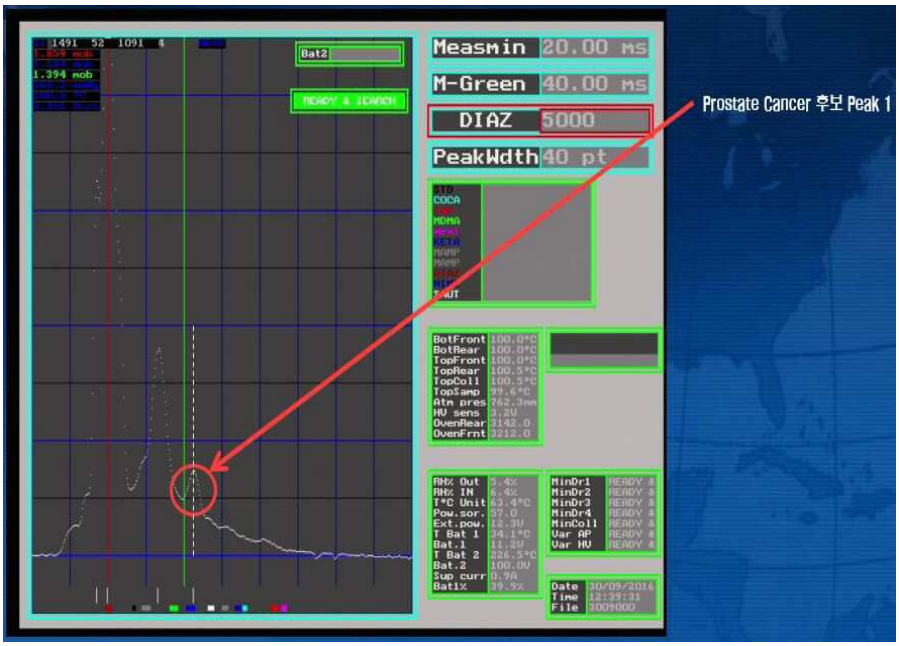
도면3


Measmin 20.00 ms
M-Green 40.00 ms
MAMP 4000
PeakWdth 40 pt
DIAZ
Prostate Cancer 후보 Peak 1

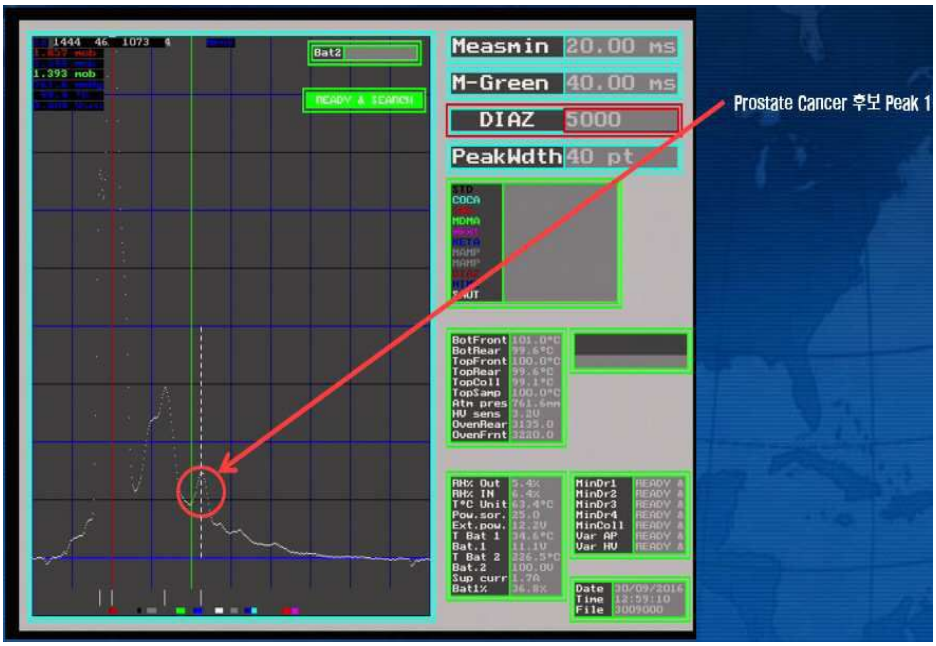
도면4

Measmin 20.00 ms
M-Green 40.00 ms
DIAZ 5000
PeakWdth 40 pt
DIAZ
Peak 소실

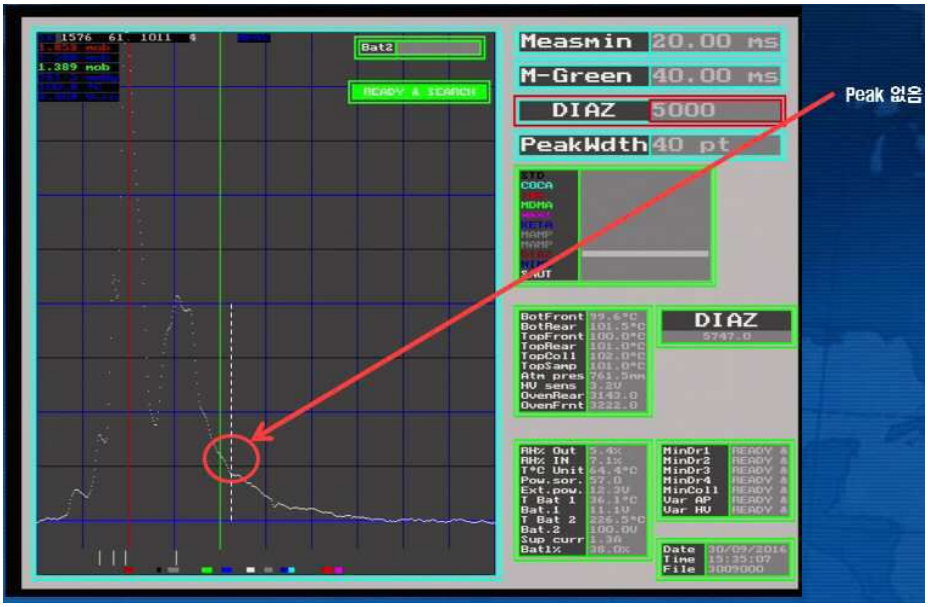
도면5


Measmin 20.00 ms
M-Green 40.00 ms
DIAZ 5000
PeakWdth 40 pt
Prostate Cancer 후보 Peak 1

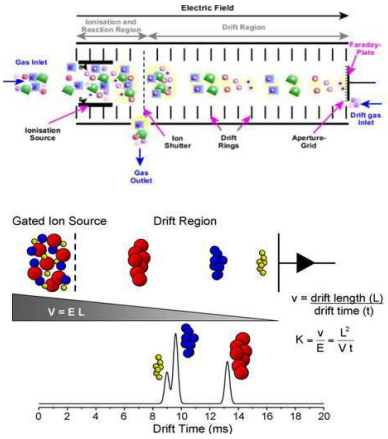
도면6


Measmin 20.00 ms
M-Green 40.00 ms
DIAZ 5000
PeakWdth 40 pt
Prostate Cancer 후보 Peak 1

도면7


Measmin 20.00 ms
M-Green 40.00 ms
DIAZ 5000
PeakWdth 40 pt
Peak 없음

도면8



$K = v/E = L/(E \cdot t)$

$K = (3q/16N)(2/kT)^{1/2}[(m+M)/mM]^{1/2}(1/\Omega) \propto q/(\mu^{1/2}\Omega)$

$K_0 = K(P/760\ \text{torr})(273\ K/T)$

K: 이온 이동도($m^2 \cdot s^{-1} \cdot V^{-1}$)

K_0: 환산 이동도(reduced mobility, 760 torr/273 K)

v: 이온 이동속도($m \cdot s^{-1}$)

E: 전기장($V \cdot m^{-1}$)

L: 이온 이동 거리(m)

q: 이온의 전하(C)

N: 이온 이동 장치 내의 기체의 밀도($kg \cdot m^{-3}$)

K: Boltzman 상수($1.38 \times 10^{-23} J \cdot K^{-1}$)

T: 절대온도(K)

m: 이온의 질량(kg)

M: 운반 기체의 질량(kg)

Ω: IMS 내 이온의 충돌 단면적(m^2)

μ (환산 질량) = mM/(m+M)