



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0134889
(43) 공개일자 2016년11월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61N 2/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61N 2/02 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0066420

(22) 출원일자 2015년05월13일

심사청구일자 2015년05월13일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

한경대학교 산학협력단

경기도 안성시 석정동 67

(72) 발명자

김찬화

서울시 용산구 이촌로87길 21, 103-402(이촌동, 이촌코오롱아파트)

김수찬

경기도 평택시 현신3길 75, 109동 1604호(용이동, 푸르지오아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인다나

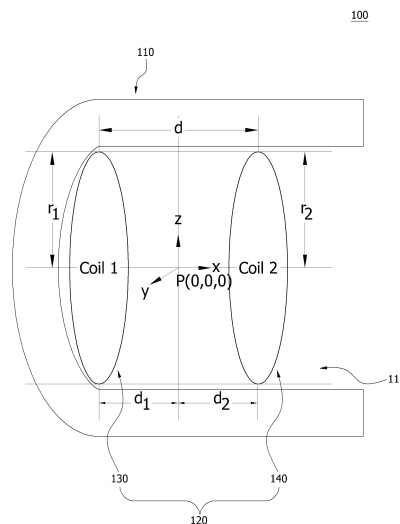
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 전자기장을 이용한 압 치료기기

(57) 요약

본 발명은 전자기장을 이용한 압 치료기기에 관한 것으로, 본 발명의 일 측면에 따르면, 삽입공간을 갖는 캡; 삽입공간에 소정 세기의 자기장을 발생시키도록 캡에 마련되며, 제1 코일 및 제1 코일과 소정 간격으로 떨어진 제2 코일을 포함하는 헬름홀츠 코일; 헬름홀츠 코일로 전원을 공급하기 위한 전원공급부; 및 헬름홀츠 코일을 통해 발생하는 자기장의 세기 및 전원 주파수를 조절하기 위한 제어부를 포함하는, 전자기장을 이용한 압 치료기기가 제공된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

김현정

서울특별시 노원구 마들로 59, 15-1110(월계동, 미성아파트)

정성아

경기도 의왕시 옥막골서길 11 (청계동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2009-0082947

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 미래유망파이오니아사업

연구과제명 파동에너지 발생 및 전달 시스템 개발

기 여 율 1/1

주관기관 환경대학교 산학협력단

연구기간 2013.03.01 ~ 2014.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

삽입공간을 갖는 캡;

삽입공간에 소정 세기의 자기장을 발생시키도록 캡에 마련되며, 제1 코일 및 제1 코일과 소정 간격으로 떨어진 제2 코일을 포함하는 헬름홀츠 코일;

헬름홀츠 코일로 전원을 공급하기 위한 전원공급부; 및

헬름홀츠 코일을 통해 발생하는 자기장의 세기 및 전원 주파수를 조절하기 위한 제어부를 포함하는, 전자기장을 이용한 암 치료기기.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

제어부는 헬름홀츠 코일을 통해 삽입공간에 50Hz 내지 60Hz의 주파수를 갖는 전자기장이 발생하도록 제어하는, 전자기장을 이용한 암 치료기기.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

제어부는 헬름홀츠 코일을 통해 삽입공간에 50Hz의 주파수와 1mT의 세기를 갖는 전자기장이 발생하도록 제어하는, 전자기장을 이용한 암 치료기기.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

제어부는 펄스 형태의 전자기장이 발생하도록 제어하는, 전자기장을 이용한 암 치료기기.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 전자기장을 이용한 암 치료기기에 관한 것으로, 특히 전자기장을 이용한 유방암 치료기기에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암 줄기세포는 줄기세포의 성질을 갖고 있는 암세포이다. 암 줄기세포는 줄기세포와 같이 비대칭적 분열을 통해 자가재생과 분화를 할 수 있으나, 정상줄기세포와 달리 분열조절능력에 장애가 생겨 종양을 생성하는 세포이다. 암 줄기세포가 악성 종양 세포로 분화 할 경우 기존의 항암제로의 치료가 훨씬 쉽지만, 반면 암 줄기세포로 자가재생 되는 경우, 항암제에 내성을 보이고 계속해서 암세포로 분화되기 때문에 암 재발의 원인으로 꼽히고 있다.

[0003] 암 줄기세포는 화학요법과 방사선 요법에 저항하며 몸속에 살아남았다가, 나중에 여건이 좋아지면 다시 암세포를 생성하게 된다. 일부 특정 암의 경우 전통적 항암제와 암 줄기세포를 겨냥하는 약물을 병용해야만 암세포를 확실히 물리칠 수 있다고 생각해 왔다. 그러나 이러한 암줄기세포들은 매우 드물고 실험실에서 배양하기가 힘들기 때문에, 지금까지 암줄기세포를 겨냥하는 약물은 거의 발견되지 않았으며, 설사 발견되었다 할지라도 임상시험에 계류되어 있는 것은 하나도 없다.

[0004] 한편, 유방암이란 악성종양을 구성하는 세포가 유방을 이루는 세포에서부터 기원한 경우를 말한다. 유방암은 여러 종류의 세포로 이루어져 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 어떤 종류의 세포가 유방암의 발생과 관계가 있는

지는 잘 알려져 있지 않다. 모든 종류의 세포가 단지 돌연변이가 지속적으로 일어나면서 유방암으로 발생하는지 혹은 한 종류의 세포군만이 유방암 발생에 관여하는지 아직 확실하지 않다. Al-Hajj 등은 NOD/SCID 생쥐를 이용하여 인간의 유방암 세포를 이식하여 유방암줄기세포를 확인하였는데 환자로부터 채취한 유방암세포를 가지고 flow cytometry를 이용하여 다양한 세포를 여러 가지 세포막 표지자로 분류하여 200,000~800,000개의 세포를 면역억제생쥐의 유방지방조직에 이식한 후 12주 후에 각각의 유방지방조직을 확인하여 CD44+와 CD24-/low인 세포를 이식한 군에서만 암이 생성된 것을 관찰하고 처음으로 보고하였다. 그 세포를 더 세분한 결과 lineage-, ESA (epithelial-specific antigen)+ CD44+ CD24-/low만으로도 암이 생성되는 것을 확인하였다. 더욱이 이러한 세포에서 만들어진 암에서 추출한 세포는 다양한 세포막 표지자를 다시 가지게 되고 그 세포들을 다시 면역억제 생쥐에 이식하였을 때에는 역시 lineage-, ESA+ CD44+ CD24-/low만이 암을 형성하는 것을 확인하여 유방암줄기 세포 역시 일반줄기세포와 같이 자가 증식, 증식, 분화 등이 가능한 것을 확인하였다.

[0005] 최근, 유방암과 전자기장에 관한 연구가 다양한 방식으로 이루어지고 있으나, 이러한 연구들은 유방암세포에 대하여 단지 세포사멸에 관한 연구들이며, 아직까지 치료의 궁극적인 목적을 해결하기 위해 암 줄기세포의 증식 및 분화가 미치는 영향을 고려한 연구는 보고되지 않고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 전자기장을 이용하여 유방암 줄기세포를 종양 및 암세포로 분화시킴으로써, 유방암을 치료할 수 있는 암 치료기기를 제공하는 것을 해결하고자 하는 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 상기한 과제를 해결하기 위하여, 본 발명의 일 측면에 따르면, 삽입공간을 갖는 캡; 삽입공간에 소정 세기의 자기장을 발생시키도록 캡에 마련되며, 제1 코일 및 제1 코일과 소정 간격으로 떨어진 제2 코일을 포함하는 헬름홀츠 코일; 헬름홀츠 코일로 전원을 공급하기 위한 전원공급부; 및 헬름홀츠 코일을 통해 발생하는 자기장의 세기 및 전원 주파수를 조절하기 위한 제어부를 포함하는, 전자기장을 이용한 암 치료기기가 제공된다.

[0008] 또한, 제어부는 헬름홀츠 코일을 통해 삽입공간에 50Hz 내지 60Hz의 주파수를 갖는 전자기장이 발생하도록 제어할 수 있다.

[0009] 또한, 제어부는 헬름홀츠 코일을 통해 삽입공간에 50Hz의 주파수와 1mT의 세기를 갖는 전자기장이 발생하도록 제어할 수 있다.

[0010] 또한, 제어부는 펄스 형태의 전자기장이 발생하도록 제어할 수 있다.

발명의 효과

[0011] 이상에서 살펴본 바와 같이, 본 발명의 일 실시예와 관련된, 전자기장을 이용한 암 치료기기는 다음과 같은 효과를 갖는다.

[0012] 전자기장을 유방암 환자의 유방에 조사하여, 유방암 줄기세포를 유방암 세포로 분화를 유도함으로써 유방암을 치료하는데 도움을 줄 수 있다.

[0013] 특히, 유방암 줄기세포의 분화를 위해 초저주파 전자기장이 유방암 줄기세포를 유방암세포로 분화시킬 수 있고, 유방암 줄기세포의 분화를 유도함으로써 화학적 방법이 아닌 비침습적인 방법으로 기존의 항암제로도 완치가 가능하게 할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 헬름홀츠 코일을 통해 균일한 자기장을 형성할 수 있는 캡 형태의 구조를 갖는 암 치료기기를 나타내는 개념도이다.

도 2는 도 1에 도시된 암 치료기기의 자기장 분포를 나타내는 실험 결과이다.

도 3은 유방암 줄기세포를 5일간 50Hz의 전자기장에 노출시킨 후 증식율이 감소한 것을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 유방암 줄기세포를 5일간 50Hz의 전자기장에 노출시킨 후 줄기세포성 유전자 표지인자인 bmi-1과 nanog의 발현을 확인한 결과를 나타낸 것이다.

도 5는 유방암 줄기세포를 5일간 50Hz의 전자기장에 노출시킨 후 종양태아 항원(carcinoembryonic antigen) mRNA 발현 비교결과를 나타낸 것이다.

도 6은 유방암 줄기세포를 5일간 50Hz의 전자기장에 노출시킨 후 종양태아 항원(carcinoembryonic antigen) 단백질 발현 비교결과를 나타낸 것이다.

도 7은 유방암 줄기세포를 5일간 50Hz의 전자기장에 노출시킨 후 종양형성 정도를 비교한 결과를 나타낸 것이다.

도 8은 일간 50Hz의 전자기장에 노출시킨 유방암 세포를 누드마우스에 삽입하여 종양크기를 비교한 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 이하, 본 발명의 일 실시예에 따른 전자기장을 이용한 암 치료기기를 첨부된 도면을 참고하여 상세히 설명한다.
- [0016] 또한, 본 발명과 관련된 암 치료기기는 유방암 치료기기로 지칭될 수 있다.
- [0017] 또한, 도면 부호에 관계없이 동일하거나 대응되는 구성요소는 동일 또는 유사한 참조번호를 부여하고 이에 대한 중복 설명은 생략하기로 하며, 설명의 편의를 위하여 도시된 각 구성 부재의 크기 및 형상은 과장되거나 축소될 수 있다.
- [0018] 도 1은 헬름홀츠 코일을 통해 균일한 자기장을 형성할 수 있는 캡 형태의 구조를 갖는 암 치료기기를 나타내는 개념도이고, 도 2는 도 1에 도시된 암 치료기기의 자기장 분포를 나타내는 실험 결과이며, 도 3은 펄스 형태의 자기장 패턴을 설명하기 위한 그래프이다.
- [0019] 도 1을 참조하면, 암 치료기기(100)는 캡(110)과 헬름홀츠 코일(120)과 전원공급부 및 제어부를 포함한다.
- [0020] 구체적으로, 암 치료기기(100)는 삽입공간(111)을 갖는 캡(110)과 삽입공간(111)에 소정 세기의 자기장을 발생 시키도록 캡(110)에 마련되며, 제1 코일(130) 및 제2 코일(140)과 소정 간격으로 떨어진 제2 코일(140)을 포함하는 헬름홀츠 코일(120)을 포함한다. 유방암 치료를 위하여, 상기 삽입공간(111)에는 유방이 삽입될 수 있다. 또한, 상기 삽입공간(111)은 유방이 삽입되기 적합한 형상 및 구조를 가질 수 있다. 또한, 상기 캡(110)에는 전자기장이 집중되는 영역을 변경시키기 위한 수단이 마련될 수도 있다.
- [0021] 특히, 헬름홀츠(Helmholtz) 구조는 내부 공간을 충분히 확보하면서, 내부 공간에 균일한 자기장을 형성할 수 있다. 특히, 상기와 같은 구조를 통해 유방암 줄기세포만을 타겟으로 하여 캡(110) 내에 제1 및 제2 코일(130, 140)을 작게 만들고 이를 압착하여 해당 부위에만 자기장을 노출시킬 수 있다. 또한, 헬름홀츠 코일(120)은 알려진 바와 같이, 코일을 감은 수, 전류, 길이에 따라 자기장 추정치가 가능하다. 또한, 제1 코일(130)과 제2 코일(140)은 동축 코일이며, 캡(110) 내에서 해당 반경만큼 서로 떨어진 상태로 위치된다.
- [0022] 또한, 도 2를 참조하면, 헬름홀츠 코일(120) 내부(삽입공간)에는 균일한 자기장이 발생하는 반면, 캡(110)의 외부는 자기장이 거의 상쇄되어 자기장에 의한 영향이 거의 없다고 볼 수 있다.
- [0023] 또한, 암 치료기기(100)는 헬름홀츠 코일(120)로 전원을 공급하기 위한 전원공급부 및 헬름홀츠 코일(120)을 통해 발생하는 자기장의 세기 및 전원 주파수를 조절하기 위한 제어부를 포함한다. 상기 전원공급부는 AC전원을 공급하도록 마련될 수 있다.
- [0024] 또한, 제어부는 헬름홀츠 코일(120)을 통해 삽입공간(111)에 50Hz 내지 60Hz의 주파수를 갖는 전자기장이 발생하도록 제어할 수 있다. 구체적으로, 자기장의 패턴은 50-60Hz AC일 수도 있다. 특히, PEMF(Pulsed Electromagnetic field)를 만들어 자극할 수 있으며, PEMF의 파형도 다양하게 정의 될 수 있다.
- [0025] 또한, 제어부는 헬름홀츠 코일(120)을 통해 삽입공간(111)에 50Hz의 주파수와 1mT의 세기를 갖는 전자기장이 발생하도록 제어할 수 있다.
- [0026] 정리하면, 제어부가 발생시키는 전자기장은 초저주파 전자기장이 될 수 있고, 펄스화 전자기장이며, 주파수는 50-60Hz AC일 수 있다.
- [0027] 한편, 세포 배양 및 유지와 관련하여, 인간 유방암 세포주 MDA-MB-231 세포를 한국세포주 은행에서 분양 받아

실험에 사용하였다. RPMI-1640(Gibco, Grand Island, NY, USA) 배지에 10%의 열불활성화된 우태아혈청(FBS, Life Technologies, Grand Island, NY, USA) 및 1% 항생제용액(Gibco)을 첨가하여 배양하였다. 배양 조건은 37℃, 95% 공기와 5% CO₂상태로 유지하였다.

[0028] 또한, 암줄기 세포의 분리와 관련하여, 인간 유방암 세포주 MDA-MB-231 세포를 PBS로 세척하여 0.05% trypsin/0.025% EDTA로 수거하였다. 수거된 세포를 세척액(2% FBS가 함유된 PBS)로 세척하고, 인간 CD44 (fluorescein isothiocyanate; cat. #555478) 또는 CD24(phycoerythrin; cat. #555428) 항체로 4℃에서 40분간 반응시켰다. 이후, 세척액으로 세척 후 fluorescence-activated cell sorting(FACS Aria, BD Biosciences) 기로 암줄기세포를 분리하였다.

[0029] 또한, 암줄기세포에 대한 초저주파 전자기장의 조사와 관련하여, 헬름홀츠 코일로 구성된 전자기장 발생기(암 치료기기)를 세포배양기 안에 설치하였다. 주파수 50Hz, 세기 1mT로 고정하고, 대조군 및 암 줄기세포를 전자기장에 5일간 노출하였다.

[0030] 암줄기세포의 증식율을 조사하기 위하여, 주파수 50Hz, 세기 1mT로 고정하고, 대조군 및 암 줄기세포를 전자기장에 5일간 노출시킨 세포의 증식율을 조사하기 위하여 Cell Counting Kit(CCK-8, Dojindo, Tokyo, Japan)을 사용하였다. 분리한 암 줄기세포는 96-well에 well당 1,500 cells로 24시간 배양하였고, 배양기간 동안 전자기장을 조사한 그룹과 조사하지 않은 그룹을 설정하고 세포의 생존율을 조사하였다. CCK-8 반응액 10 µL를 각 well에 처리하여 37℃에서 2시간동안 반응시켰다. 이후, 세포 증식율을 microplate reader(Biorad, CA, USA)로 450nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0031] 5일간 50Hz, 1mT 전자기장에 노출된 유방암 줄기세포의 분화관련 유전자 발현 확인은 RT-PCR과 면역형광염색(Immunofluorescence) 검사를 통해 당업계에 공지된 방법으로 수행하였다.

[0032] 또한, 분리된 유방암 줄기세포에 전자기장 노출군과 미 노출군을 6-well plates에 well당 5000 cells로 우태아 혈청 미포함 배지(10ng/mL fibroblast growth factor, 10ng/mL epidermal growth factor, and 2.75ng/mL selenium)에 배양하였다. 배지는 매주 교체하였으며, 21일째 sphere의 수를 세었다.

[0033] 또한, 전자기장 노출군과 미 노출군 암세포의 이중이식을 위해 5주령 암컷 BALB/c 누드마우스(OrientBio)를 사용하였다. 두 군의 각각의 마우스 등에 4 × 10⁶ 세포를 주입하고, 매주 무게 및 종양의 크기를 측정하였다

[0034] 도 3은 유방암 줄기세포를 5일간 50Hz의 전자기장에 노출시킨 후 증식율이 감소한 것을 확인한 결과를 나타낸 것이다. 따라서, 5일간 50Hz의 전자기장에 의해 유방암 줄기세포의 증식이 감소되고 암세포로의 분화가 일어났다는 것을 알 수 있었다.

[0035] 도 4는 유방암 줄기세포를 5일간 50Hz의 전자기장에 노출시킨 후 줄기세포성 유전자 표지인자인 bmi-1과 nanog의 발현을 확인한 결과를 나타낸 것이다. 따라서, 5일간 50Hz의 전자기장에 의해 줄기세포성 유전자의 발현이 감소되고, 암세포로의 분화가 일어났다는 것을 알 수 있었다.

[0036] 도 5는 유방암 줄기세포를 5일간 50Hz의 전자기장에 노출시킨 후 종양태아 항원(carcinoembryonic antigen, CEA) mRNA 발현 비교결과를 나타낸 것이다. 도 4의 결과로 유추 했을 때, 5일간 50Hz의 전자기장에 의해 줄기세포성 유전자의 발현이 감소되고, 종양표지인자인 종양태아 항원(CEA) 유전자의 발현이 증가되어 암세포로의 분화가 일어났다는 것을 알 수 있었다.

[0037] 도 6은 유방암 줄기세포를 5일간 50Hz의 전자기장에 노출시킨 후 종양태아 항원(carcinoembryonic antigen) 단백질 발현 비교결과를 나타낸 것이다. 도 5의 결과로 유추 했을 때, 5일간 50Hz의 전자기장에 의해 종양표지인자인 종양태아 항원(CEA) 유전자의 발현뿐만 아니라 종양태아 항원(CEA) 단백질의 발현도 증가되어 암세포로의 분화가 일어났다는 것을 확실히 알 수 있었다.

[0038] 도 7은 유방암 줄기세포를 5일간 50Hz의 전자기장에 노출시킨 후 종양줄기세포 형성 정도를 비교한 결과로서, 대조군에 비해 50Hz의 전자기장 노출군에서 종양줄기세포의 형성이 줄어든 것을 알 수 있었다.

[0039] 도 8은 5일간 50Hz의 전자기장에 의해 분화된 유방암 줄기세포를 누드마우스에 삽입하여 그 후 5주간 사육한 후 종양크기를 비교한 결과이다. 대조군에 비해 50Hz의 전자기장 노출군에서 종양크기가 감소한 것을 알 수 있었다. 이것은 대조군의 경우 유방암 줄기세포가 지속적 증식함에 따라 종양크기가 증가한 것으로 판단된다.

[0040] 위에서 설명된 본 발명의 바람직한 실시예는 예시의 목적을 위해 개시된 것이고, 본 발명에 대한 통상의 지식을 가지는 당업자라면 본 발명의 사상과 범위 안에서 다양한 수정, 변경, 부가가 가능할 것이며, 이러한 수정, 변

경 및 부가는 하기의 특허청구범위에 속하는 것으로 보아야 할 것이다.

부호의 설명

[0041]

100: 압 치료기기

110: 캡

111: 삽입공간

120: 헬름홀츠 코일

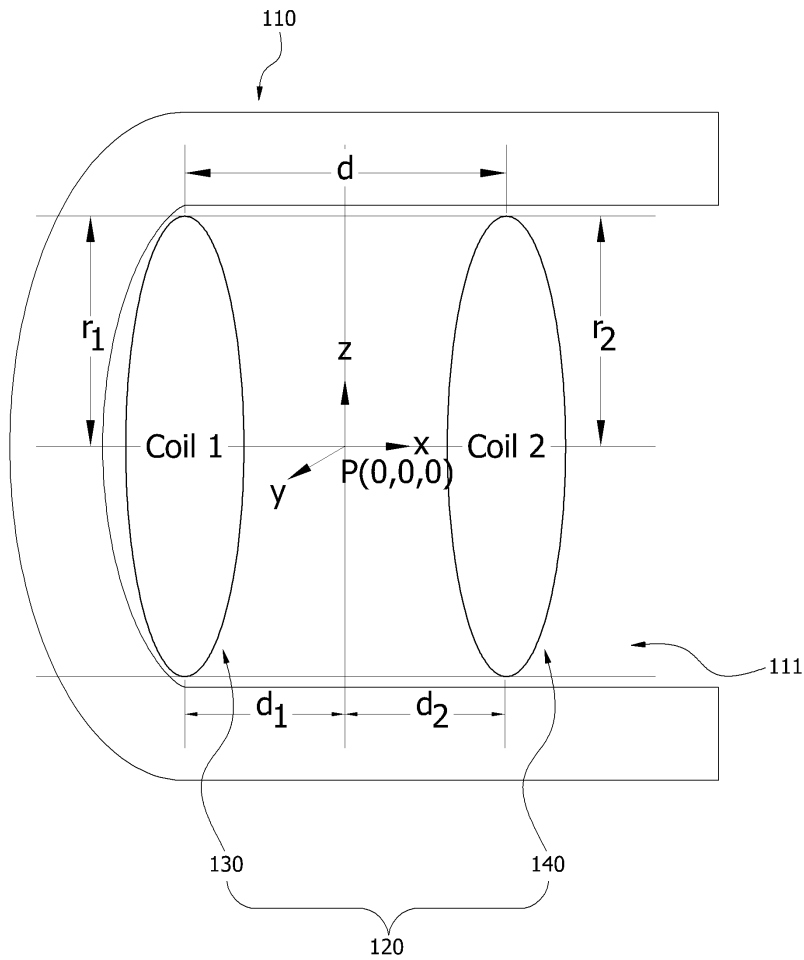
130: 제1 코일

140: 제2 코일

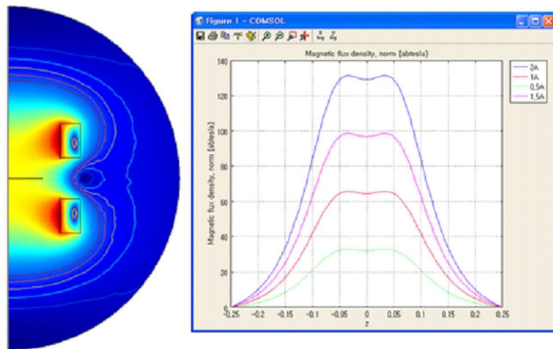
도면

도면1

100



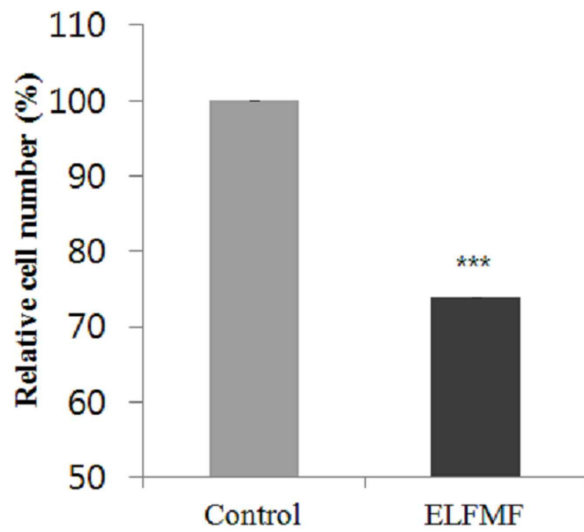
도면2



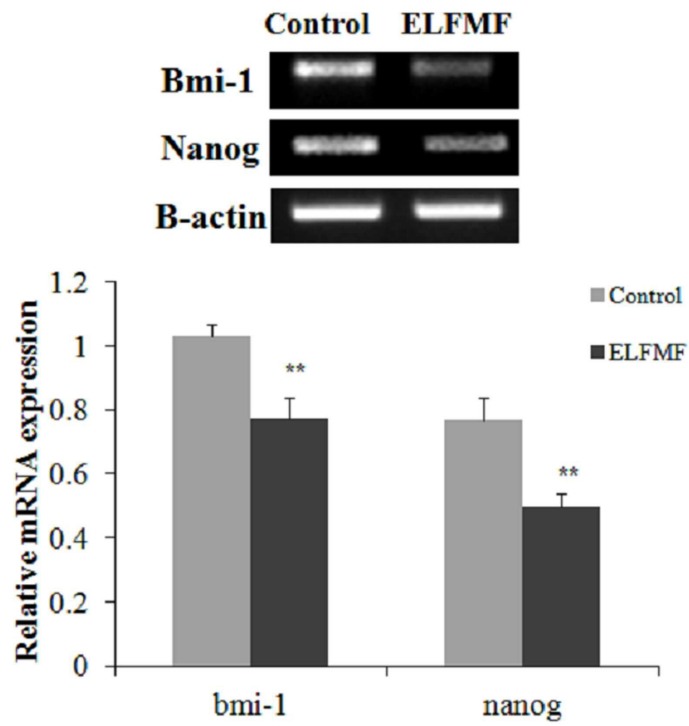
(a)

(b)

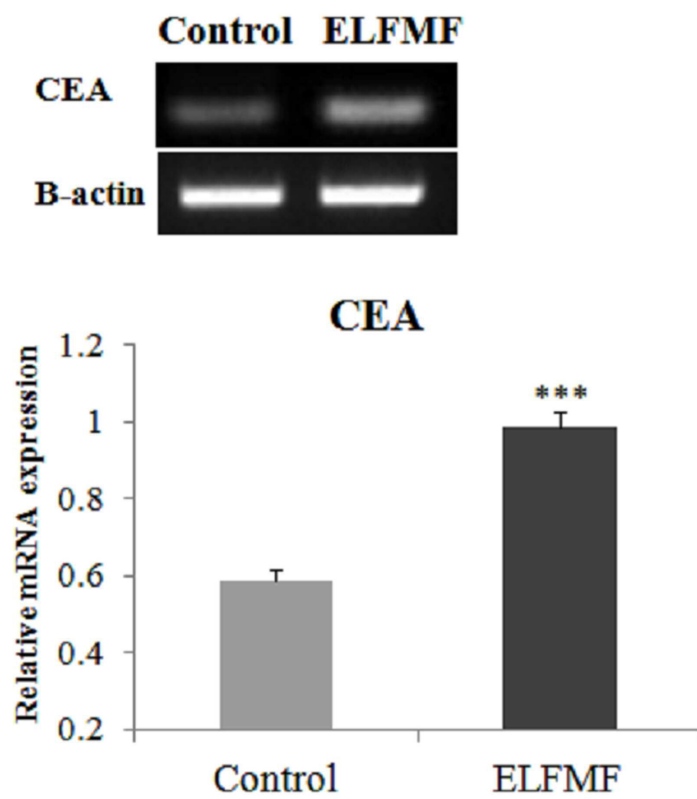
도면3



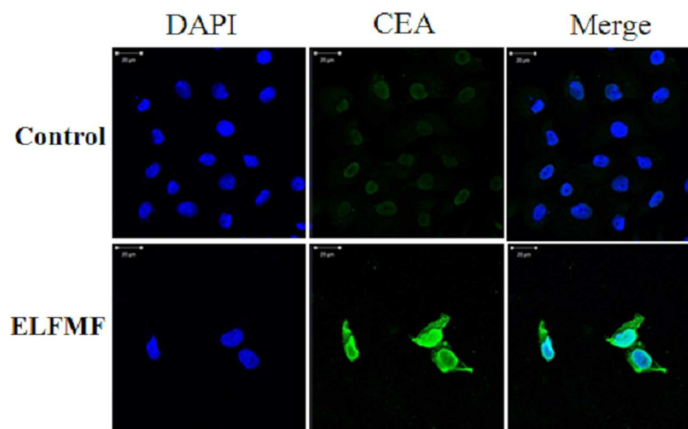
도면4



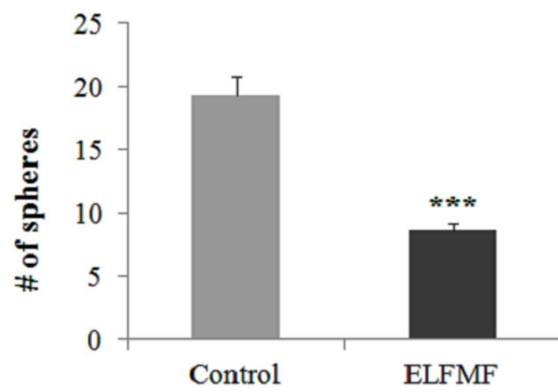
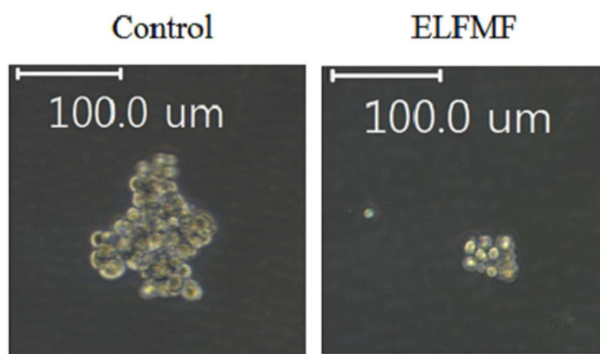
도면5



도면6



도면7



도면8

