



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월11일

(11) 등록번호 10-2624063

(24) 등록일자 2024년01월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61N 2/02 (2006.01) A61N 2/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61N 2/02 (2013.01)

A61N 2/002 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0058631

(22) 출원일자 2021년05월06일

심사청구일자 2021년05월06일

(65) 공개번호 10-2022-0151413

(43) 공개일자 2022년11월15일

(56) 선행기술조사문헌

JP2013006109 A\*

KR1020160097578 A\*

KR1020200130687 A

JP2014039857 A

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

연세대학교 원주산학협력단

강원도 원주시 흥업면 연세대길 1

(72) 발명자

조성래

서울특별시 용산구 이촌로 347, 11동 103호(서빙고동, 신동아아파트)

김성훈

강원도 원주시 판부면 시청로 264, 101동 404호(원주 더샵아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인인벤싱크

전체 청구항 수 : 총 11 항

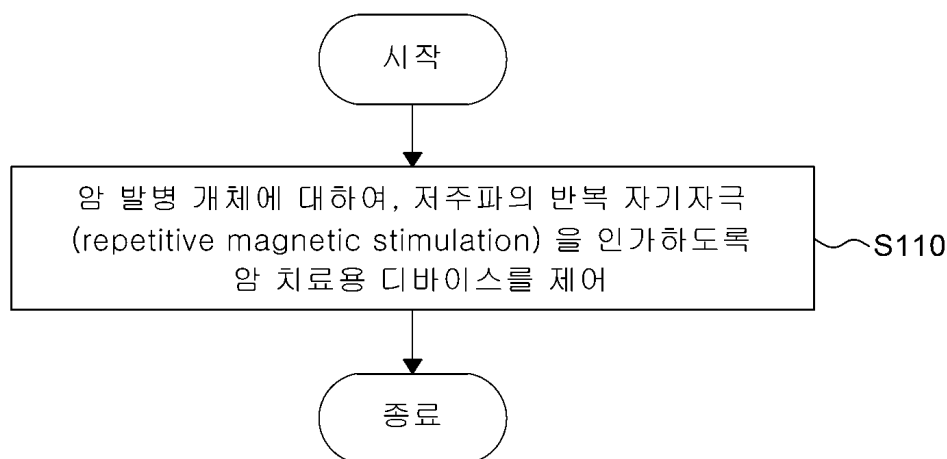
심사관 : 정아영

(54) 발명의 명칭 암 치료용 디바이스 및 이의 제어 방법

## (57) 요약

본 발명은, 암 발병 개체에 대하여, 저주파의 반복 자기자극 (repetitive magnetic stimulation) 을 인가하도록 제어되고, 저주파가, 0.001 내지 1 Hz의 주파수로 정의되는, 암 치료용 디바이스 및 이의 제어 방법을 제공한다.

대표도 - 도1b



(52) CPC특허분류

**A61N 2/006** (2013.01)

(72) 발명자

**임상희**

서울특별시 중구 난계로11길 30, 101동 802호(황학동, 황학동 코아루)

**백아름**

서울특별시 서대문구 연대동문길 113, 402호

**조성문**

서울특별시 서대문구 신촌로11길 31-4, 103호(창천동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711115533
과제번호	2020R1A2C1012019
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	중견연구자지원사업
연구과제명	뇌종양 모델에서 반복자기자극에 의한 항암 효과 기전 규명 및 표적 치료물질 발굴
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교 의료원 산학협력단
연구기간	2020.03.01 ~ 2022.02.28

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

암 치료용 디바이스로서,

암 발병 개체에 대하여, 상기 개체에 인가할 저주파의 주파수, 개체의 암 진행 정도, 개체의 키, 몸무게 중 적어도 하나의 항목을 기초로 저주파를 반복적으로 인가하기 위한 인터-트레인 간격(inter-train interval)을 1초 내지 5초 범위 내에서 선택하고, 인터 자극 간격(inter-stimulus interval)을 0.001초 내지 10초 범위 내에서 선택하고,

동일한 세기를 가지는 저주파의 반복 경두개 자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)을 5분 내지 15분 동안 상기 선택된 인터-트레인 간격 및 인터-자극 간격을 가지는 저빈도로 인가하도록 제어되고,

상기 저주파는, 0.001 내지 1 Hz의 주파수로 정의되는, 암 치료용 디바이스.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 저주파는,

0.1 내지 0.5 Hz인, 암 치료용 디바이스.

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

제1항에 있어서,

상기 개체는,

신경모세포종, 뇌수막종, 두개인두종, 청신경초종, 뇌하수체 종양, 역형성 신경교종, 교모세포종, 뇌전이암, 및 수모세포종 중 하나의 뇌 종양 개체인, 암 치료용 디바이스.

#### 청구항 5

제4항에 있어서,

상기 개체는 상기 신경모세포종 개체인, 암 치료용 디바이스.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,

상기 개체는,

항암 치료가 수행된 개체인, 암 치료용 디바이스.

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

삭제

## 청구항 9

제1항에 있어서,

상기 반복 경두개 자기자극이 인가된 암 발병 개체로부터 분리된 생물학적 시료의 암 연관 인자의 발현 수준은, 상기 반복 경두개 자기자극이 인가되지 않은 암 발병 개체로부터 분리된 생물학적 시료의 상기 암 연관 인자의 발현 수준보다 20 % 내지 60 % 낮고,

상기 암 연관 인자는, TIAM1, RALGDS 및 CRKL 중 적어도 하나인, 암 치료용 디바이스.

## 청구항 10

암 치료용 디바이스의 제어 방법으로서,

암 발병 개체에 대하여, 상기 개체에 인가할 저주파의 주파수, 개체의 암 진행 정도, 개체의 키, 몸무게 중 적어도 하나의 항목을 기초로 저주파를 반복적으로 인가하기 위한 인터-트레인 간격(inter-train interval)을 1 초 내지 5 초 범위 내에서 선택하고, 인터 자극 간격(inter-stimulus interval)을 0.001 초 내지 10 초 범위 내에서 선택하는 단계;

동일한 세기를 가지는 저주파의 반복 경두개 자기자극 (magnetic transcranial stimulation, rTMS)을, 5 분 내지 15 분 동안 상기 선택된 인터-트레인 간격 및 인터-자극 간격을 가지는 저빈도로 인가하도록 상기 암 치료용 디바이스를 제어하는 단계를 포함하고,

상기 저주파는 0.001 내지 1 Hz의 주파수로 정의되며,

상기 인터-트레인 간격 및 상기 인터-자극 간격은 상기 저주파의 주파수, 개체의 암 진행 정도, 개체의 키, 몸무게 중 적어도 하나의 항목에 의해 선택되는, 암 치료용 디바이스의 제어 방법.

## 청구항 11

제10항에 있어서,

상기 저주파는,

0.1 내지 0.5 Hz인, 암 치료용 디바이스의 제어 방법.

## 청구항 12

삭제

## 청구항 13

제10항에 있어서,

상기 개체는,

신경모세포종, 뇌수막종, 두개인두종, 청신경초종, 뇌하수체 종양, 역형성 신경교종, 교모세포종, 뇌전이암, 및 수모세포종 중 하나의 뇌 종양 개체인, 암 치료용 디바이스의 제어 방법.

## 청구항 14

제13항에 있어서,

상기 개체는 상기 신경모세포종 개체인, 암 치료용 디바이스의 제어 방법.

## 청구항 15

제10항에 있어서,

상기 개체는,

항암 치료가 수행된 개체인, 암 치료용 디바이스의 제어 방법.

## 청구항 16

삭제

## 청구항 17

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 암 치료용 디바이스 및 이의 제어 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 암이란, 비정상적인 세포 성장으로 인하여 유발되는 질병을 의미하며, 이는 양성 종양 (benign tumor) 과 악성 종양 (malignant tumor) 으로 구분될 수 있다.

[0003] 암의 치료 방법으로는, 고강도의 침습적인 화학요법, 수술, 방사능 요법 등이 있을 수 있다. 그러나, 이들 침습적 치료 방법은, 치료 강도에 비해 예후가 좋지 않고, 다른 부작용을 발생시킨다는 한계가 있을 수 있다.

[0004] 이에, 치료 예후 향상을 위한, 비-침습적인 암 치료 시스템에 대한 개발이 지속적으로 요구되고 있는 실정이다.

[0005] 특히, 뇌 종양의 경우, 신경학적인 악화 및 손상을 억제하고 기능적 장애를 최소화하는 것과 신경학적 상태를 안정화 시키는 것을 치료의 목표로 하고 있어, 새로운 비-침습적인 암 치료 시스템에 대한 수요가 늘어나고 있는 실정이다.

[0006] 발명의 배경이 되는 기술은 본 발명에 대한 이해를 보다 용이하게 하기 위해 작성되었다. 발명의 배경이 되는 기술에 기재된 사항들이 선행기술로 존재한다고 인정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0007] 경두개 자기자극 (transcranial magnetic stimulation: TMS) 은, 자기장을 이용하여 국소적 자극으로 신경 세포를 활성화 또는 억제 시키고, 뇌 신경 가소성을 조절하는 비-침습적 치료법일 수 있다.

[0008] 이때, 경두개 자기자극은, 빈도수에 따라 저빈도 (또는, 저주파) 자기자극 또는 고빈도 (또는, 고주파) 자기자극으로 나뉠 수 있다.

[0009] 예를 들어, 1 Hz 이하의 자극은 저빈도 자기자극으로, 5 Hz 이상의 자극은 고빈도 자기자극으로 분류될 수 있다.

[0010] 한편, 저빈도 경두개 자기자극은, 대뇌피질의 흥분을 감소시킬 수 있고, 고빈도 경두개 자기자극은 운동 유발전위의 크기를 증가시키고, 대뇌피질의 흥분을 증가시킬 수 있다.

[0011] 이러한 경두개 자기자극은, 운동 기능 및 인지 기능의 향상과 통증 및 우울 증의 완화에 적용되는 것으로 보고되어 왔다.

[0012] 한편, 본 발명의 발명자들은 새로운 비-침습적 암 치료 시스템을 개발하고자 하였고, 자기자극이 암의 치료에 적용될 수 있음을 인지할 수 있었다.

[0013] 보다 구체적으로, 본 발명의 발명자들은 종양 세포 모델에 대하여 0.001 Hz 내지 1 Hz의 초저주파 (Ultra low frequency) 의 반복 자기자극을 처리하였을 때, 종양 세포의 증식이 감소되고, 전이와 연관된 집락 형성이 억제되는 것을 발견할 수 있었다.

[0014] 특히, 본 발명의 발명자들은, 0.001 내지 1 Hz의 범위에서 초저주파 반복 자기자극이 인가되는 경우, 종양 세포의 특이적 활성이 억제되는 것을 발견하기에 이르렀다.

[0015] 결과적으로, 본 발명의 발명자들은, 초저주파 반복 자기자극 방법에 기초한 새로운 암 치료 시스템을 개발하기에 이르렀다.

- [0016] 본 발명의 발명자들은, 새로운 비-침습적 압 치료 시스템의 제공을 통해, 압 발병 환자로 하여금 다양한 부작용을 야기하는 종래의 고강도의 침습적 화학요법, 외과적 수술, 방사능 요법의 압 치료 시스템의 한계를 극복할 수 있음을 기대할 수 있었다.
- [0017] 특히, 본 발명의 발명자들은, 새로운 비-침습적 압 치료 시스템을 제공함으로써, 신경학적인 악화 및 손상을 억제하고 기능적 장애를 최소화하는 것과 신경학적 상태를 안정화 시키는 것을 치료의 목표로 하는 뇌 종양의 치료 예후에 기여할 수 있음을 기대할 수 있었다.
- [0018] 따라서, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, 압 발병 개체에 대하여, 저주파의 반복 자기자극을 인가하도록 제어되는, 압 치료용 디바이스 및 이의 제어 방법을 제공하는 것이다.
- [0019] 본 발명의 과제들은 이상에서 언급한 과제들로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

### 과제의 해결 수단

- [0020] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위하여 본 발명의 실시예에 따른 압 치료용 디바이스를 제공한다.
- [0021] 압 치료용 디바이스는, 압 발병 개체에 대하여, 저주파의 반복 자기자극 (repetitive magnetic stimulation) 을 인가하도록 제어된다. 이때, 저주파는, 0.001 내지 1 Hz의 주파수로 정의된다.
- [0022] 이때, 본 명세서에서 사용하는 용어 “압 발병 개체” 는, 악성 종양을 갖고 있는 개체를 의미할 수 있다. 이때, 압 발병 개체는, 위암, 간암, 폐암, 유방암, 뇌 종양, 대장암, 갑상선암, 전립선암, 피부암, 소장암, 난소암, 구강암, 췌장암, 후두암, 신장암, 흉선암, 혈액암, 방광암, 직장암, 십이지장암, 편도암, 설암 및 인두암 중 적어도 하나의 압 발병 개체일 수 있다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 개체는, 신경모세포종, 뇌수막종, 두개인두종, 청신경초종, 뇌하수체 종양, 역형성 신경교종, 교모세포종, 뇌전이암, 및 수모세포종 중 하나의 뇌 종양 개체일 수 있다.
- [0024] 바람직하게, 개체는 신경모세포종 개체일 수 있다. 그러나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 개체는, 항암 치료가 수행된 개체일 수 있다. 즉, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 압 치료용 디바이스는, 항암 치료가 수행된 압 발병 개체에 대한 병용 치료에 적용될 수도 있다.
- [0026] 본 명세서에서 사용하는 용어 “반복 자기자극” 은, 자기 에너지를 이용하여 신경 세포를 비침습적으로, 반복 자극하는 방법을 의미할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 반복 자기자극은, 뇌의 특정 부위를 자극하여 뇌 신경 세포의 활성화를 유도하는 반복 경두개 자기자극 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0028] 예를 들어, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 압 치료용 디바이스는, 개체의 종양 위치에 따라 다양한 부위에 자기자극이 인가되도록 제어될 수 있다. 이때, 인가 부위는, 자기자극이 종양 부위에 인가되는 한 다양하게 선택될 수 있다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 압 치료용 디바이스는, 반복 자기자극을 1 초 내지 5 초의 인터-트레인 간격 (inter-train interval) 또는 1 초 내지 10 초의 인터-자극 간격 (inter-stimulus interval) 으로 인가하도록 더 제어될 수 있다.
- [0030] 이때, 본 명세서에서 사용되는 용어, “인터-트레인 간격” 은, 설정된 트레인 간의 시간을 의미할 수 있고, “인터-자극 간격” 은, 자극과 자극 간의 시간을 의미할 수 있다.
- [0031] 이때, 인터-트레인 간격 및 인터 자극 간격은, 설정된 주파수, 나아가 개체의 압 진행 정도, 개체의 키, 몸무게 등에 따라 다양하게 범위에서 선택될 수 있다.
- [0032] 예를 들어, 전체 저주파 반복 자기 자극 처리 시간이 10 분 (300 초의 트레인 시간) 이고, 주파수가 0.1 Hz로 설정되었을 경우 (1 초에 0.1 번의 자극), 이의 인터-자극 간격은 10 초 (300 초의 트레인 시간 동안 30 번의 자극) 로 설정될 수 있다.
- [0033] 본 발명의 특징에 따르면, 초저주파는, 0.001 내지 1 Hz일 수 있다.

- [0034] 바람직하게, 본원 명세서 내에서 저주파는, 0.1 내지 0.8 Hz의 저주파를 의미할 수 있다. 보다 바람직하게, 본원 명세서 내에서 저주파는, 0.1 내지 0.7 Hz의 저주파를 의미할 수 있다. 보다 더 바람직하게, 저주파는 0.2 내지 0.5 Hz의 저주파를 의미할 수 있다.
- [0035] 예를 들어, 0.001 내지 0.5 Hz의 초저주파의 반복 자기자극이 인가된 암 발병 개체의 경우, 1 Hz 이상의 주파수의 반복 자기자극이 인가된 암 발병 개체보다 암 치료 예측이 좋을 수 있다. 나아가, 0.001 내지 0.5 Hz의 초저주파의 반복 자기자극이 인가된 암 발병 개체로부터 분리된 생물학적 시료 내의 암 연관 인자의 발현 수준은, 1 Hz 이상의 주파수의 반복 자기자극이 인가된 암 발병 개체보다 현저하게 낮을 수 있다.
- [0036] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 반복 자기자극이 인가된 암 발병 개체로부터 분리된 생물학적 시료의 암 연관 인자의 발현 수준은, 반복 자기자극이 인가되지 않은 암 발병 개체로부터 분리된 생물학적 시료의 상기 암 연관 인자의 발현 수준보다 20 % 내지 60 % 낮을 수 있다.
- [0037] 본 명세서에서 이용되는 용어, “암 연관 인자”는 암 세포의 증식, 암 세포 활성화와 연관된 인자를 의미할 수 있다.
- [0038] 즉, 암 연관 인자의 발현 수준의 감소는, 암 세포의 증식 및 활성화 억제를 의미할 수 있고, 더욱이 임상적으로 암의 치료 (나아가, 예방) 를 의미할 수 있다.
- [0039] 이때, 암 연관 인자는, TIAM1, RALGDS 및 CRKL 중 적어도 하나일 수 있다. 그러나, 이에 제한되는 것은 아니며, 암 연관 인자는 WNT3a, WNT5a,  $\beta$ -카테닌 ( $\beta$ -catenin), 사이클린 D1 (Cyclin D1) 및 c-Myc 중 적어도 하나일 수 있다. 나아가, 암 연관 인자는 암 세포의 증식과 관련된 인자인, ERK, JNK, P-38, PI3K, AKT 및 mTOR 중 적어도 하나일 수 있다.
- [0040] 전술한 바와 같은 과제를 해결하기 위하여 본 발명의 다른 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 제어 방법이 제공된다. 상기 제어 방법은, 암 발병 개체에 대하여, 저주파의 반복 자기자극 (repetitive magnetic stimulation) 을 인가하도록 암 치료용 디바이스를 제어하는 단계를 포함한다. 이때, 저주파는 0.001 내지 1 Hz의 주파수로 정의될 수 있다.
- [0041] 본 발명의 특징에 따르면, 제어하는 단계는, 0.001 내지 1Hz의 주파수 범위에 따라 (특히, 전체 처리 시간이 10 분일 경우) 반복 자기자극을 1 초 내지 5 초의 인터-트레인 간격 (inter-train interval) 또는 0.001 초 내지 10 초의 인터-자극 간격 (inter-stimulus interval) 으로 인가하도록 암 치료용 디바이스를 제어하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0042] 기타 실시예의 구체적인 사항들은 상세한 설명 및 도면들에 포함되어 있다.

### 발명의 효과

- [0043] 본 발명은, 새로운 비-침습적 암 치료 시스템의 제공을 통해, 암 발병 환자로 하여금 다양한 부작용을 야기하는 종래의 고강도의 침습적 화학요법, 외과적 수술, 방사능 요법의 암 치료 시스템의 한계를 극복할 수 있다.
- [0044] 특히, 본 발명은 종양 세포의 증식이 감소되고, 전이와 연관된 집락 형성의 억제를 통해 암 치료 효과를 제공하는, 초저주파 반복 자기자극의 임계 범위를 제공할 수 있다.
- [0045] 이에, 본 발명은 암 발병 개체에 대하여 좋은 치료 예후를 제공할 수 있는 효과가 있다.
- [0046] 특히, 본 발명은, 새로운 비-침습적 암 치료 시스템을 제공함으로써, 신경학적인 악화 및 손상을 억제하고 기능적 장애를 최소화하는 것과 신경학적 상태를 안정화 시키는 것을 치료의 목표로 하는 뇌 종양의 치료 예후에 기여할 수 있다.
- [0047] 본 발명에 따른 효과는 이상에서 예시된 내용에 의해 제한되지 않으며, 더욱 다양한 효과들이 본 발명 내에 포함되어 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [0048] 도 1a는 본 발명의 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 구성에 대한 블록도이다.
- 도 1b 및 1c는 본 발명의 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 제어 방법을 설명하기 위한 개략도이다.
- 도 2는 본 발명의 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 적용에 따른, 암세포의 증식의 변화를 도시한 것이다.

도 3은 본 발명의 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 적용에 따른, 암세포의 집락 형성의 변화를 도시한 것이다.

도 4a 내지 4d는 본 발명의 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 적용에 따른, 암세포에서의 암 연관 인자의 수준의 변화를 도시한 것이다.

도 5a 내지 5h는 본 발명의 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 적용에 따른, 암세포에서의 암 연관 인자의 수준의 변화를 도시한 것이다.

도 6a 내지 6d는 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 주파수에 따른 암세포의 증식의 변화를 도시한 것이다.

도 7a 내지 7c는 본 발명의 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 적용에 따른, 이종이식모델에서의 종양 크기 변화를 도시한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0049] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나, 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하며, 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다. 도면의 설명과 관련하여, 유사한 구성요소에 대해서는 유사한 참조부호가 사용될 수 있다.
- [0050] 본 문서에서, "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.
- [0051] 본 문서에서, "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.
- [0052] 본 문서에서 사용된 "제1," "제2," "첫째," 또는 "둘째," 등의 표현들은 다양한 구성요소들을, 순서 및/또는 중요도에 상관없이 수식할 수 있고, 한 구성요소를 다른 구성요소와 구분하기 위해 사용될 뿐 해당 구성요소들을 한정하지 않는다. 예를 들면, 제1 사용자 기기와 제2 사용자 기기는, 순서 또는 중요도와 무관하게, 서로 다른 사용자 기기를 나타낼 수 있다. 예를 들면, 본 문서에 기재된 권리범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 바꾸어 명명될 수 있다.
- [0053] 어떤 구성요소(예: 제1 구성요소)가 다른 구성요소(예: 제2 구성요소)에 "(기능적으로 또는 통신적으로) 연결되어"((operatively or communicatively) coupled with/to)" 있다거나 "접속되어(connected to)" 있다고 언급된 때에는, 상기 어떤 구성요소가 상기 다른 구성요소에 직접적으로 연결되거나, 다른 구성요소(예: 제3 구성요소)를 통하여 연결될 수 있다고 이해되어야 할 것이다. 반면에, 어떤 구성요소(예: 제1 구성요소)가 다른 구성요소(예: 제2 구성요소)에 "직접 연결되어" 있다거나 "직접 접속되어" 있다고 언급된 때에는, 상기 어떤 구성요소와 상기 다른 구성요소 사이에 다른 구성요소(예: 제3 구성요소)가 존재하지 않는 것으로 이해될 수 있다.
- [0054] 본 문서에서 사용된 표현 "~하도록 구성된(또는 설정된)(configured to)"은 상황에 따라, 예를 들면, "~에 적합한(suitable for)," "~하는 능력을 가지는(having the capacity to)," "~하도록 설계된(designed to)," "~하도록 변경된(adapted to)," "~하도록 만들어진(made to)," 또는 "~를 할 수 있는(capable of)"과 바꾸어 사용될 수 있다. 용어 "~하도록 구성된(또는 설정된)"은 하드웨어적으로 "특별히 설계된(specifically designed to)" 것만을 반드시 의미하지 않을 수 있다. 대신, 어떤 상황에서는, "~하도록 구성된 장치"라는 표현은, 그 장치가 다른 장치 또는 부품들과 함께 "~할 수 있는" 것을 의미할 수 있다. 예를 들면, 문구 "A, B, 및 C를 수행하도록 구성된(또는 설정된)프로세서"는 해당 동작을 수행하기 위한 전용 프로세서(예: 임베디드 프로세서), 또는 메모리 장치에 저장된 하나 이상의 소프트웨어 프로그램들을 실행함으로써, 해당 동작들을 수행할 수 있는 범용 프로세서(generic-purpose processor)(예: CPU 또는 application processor)를 의미할 수 있다.
- [0055] 본 문서에서 사용된 용어들은 단지 특정한 실시 예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 다른 실시예의 범위를 한정하려는 의도가 아닐 수 있다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함할



수 있다. 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 용어들은 본 문서에 기재된 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가질 수 있다. 본 문서에 사용된 용어들 중 일반적인 사전에 정의된 용어들은, 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 동일 또는 유사한 의미로 해석될 수 있으며, 본 문서에서 명백하게 정의되지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다. 경우에 따라서는, 본 문서에서 정의된 용어일지라도 본 문서의 실시 예들을 배제하도록 해석될 수 없다.

- [0056] 본 발명의 여러 실시예들의 각각 특징들이 부분적으로 또는 전체적으로 서로 결합 또는 조합 가능하며, 당업자가 충분히 이해할 수 있듯이 기술적으로 다양한 연동 및 구동이 가능하며, 각 실시예들이 서로에 대하여 독립적으로 실시 가능할 수도 있고 연관 관계로 함께 실시 가능할 수도 있다.
- [0058] 이하에서는, 도 1a를 참조하여, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 구성을 상세하게 설명한다.
- [0059] 도 1a는 본 발명의 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 구성에 대한 블록도이다. 도 1b 및 1c는 본 발명의 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 제어 방법을 설명하기 위한 개략도이다.
- [0060] 먼저, 도 1a를 참조하면, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스 (100) 는, 자기장 생성부 (110), 전원부 (120), 및 제어부 (130), 나아가 입력부 (140) 및 출력부 (150) 로 구성될 수 있다.
- [0061] 보다 구체적으로, 자기장 생성부 (110) 는, 0.001 내지 1 Hz의 초저주파, 바람직하게, 0.001 내지 0.5 Hz의 저주파의 자기자극을 생성하여 개체의 부위에 인가하도록 구성된다.
- [0062] 이때, 자기장 생성부 (110) 는 자기장의 발생을 위한 다양한 소자로 형성될 수 있다. 예를 들어, 자기장 생성부 (110) 는 전류의 유입에 따라 자기장을 생성하는 코일의 형태로 형성될 수 있다. 여기서 코일은 금속 재료, 초전도 재료 등 다양한 재료일 수 있다.
- [0063] 전원부 (120) 는 자기장 생성부 (110), 및 후술할 제어부 (130), 나아가 입력부 (140) 및 출력부 (150) 와 전기적으로 연결되고, 이들 구성에 전원을 공급할 수 있다.
- [0064] 예를 들어, 전원부 (120) 는 건전지 혹은 소켓에 삽입 가능한 코드의 형태로 적용될 수 있다. 그러나, 전원부 (120) 는 반드시 이에 한정되는 것은 아니며, 공지된 다양한 전원 공급 수단으로 적용될 수 있다.
- [0065] 제어부 (130) 는 자기장 생성부 (110), 전원부 (120), 나아가 입력부 (140) 및 출력부 (150) 의 동작을 제어하도록 구성될 수 있다.
- [0066] 본 발명의 특징에 따르면, 제어부 (130) 는 자기장 생성부 (110) 에 대하여, 0.001 내지 1 Hz의 초저주파, 바람직하게, 0.001 내지 0.8 Hz의 초저주파, 보다 바람직하게, 0.1 내지 0.7 Hz의 저주파, 보다 더 바람직하게, 0.2 내지 0.5 Hz의 저주파를 생성하도록 제어할 수 있다.
- [0067] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 제어부 (130) 는, 자기장 생성부 (110) 에 대하여, 0.001 내지 1Hz의 주파수 범위에서 반복 자기자극 (특히, 전체 처리 시간이 10 분으로 설정될 경우) 을 1 초 내지 5 초의 인터-트레인 간격 또는 0.001 초 내지 10 초의 인터-자극 간격으로 인가하도록 제어할 수 있다.
- [0068] 암 치료용 디바이스 (100) 는 선택적으로 입력부 (140) 및/또는 출력부 (150) 를 더 포함할 수 있다.
- [0069] 이때, 입력부 (140) 는 외부로부터 데이터를 입력 받거나, 사용자로부터 저주파의 세기의 설정을 입력 받기 위한 구성일 수 있다. 이때, 입력부 (140) 키보드, 마우스, 터치 스크린 패널 등 제한되지 않는다.
- [0070] 출력부 (150) 는 암 치료용 디바이스 (100) 의 동작 상태 또는 동작 결과 등을 출력하기 위한 구성일 수 있다. 예를 들어, 출력부 (150) 는 개체에 대하여 인가된 자기자극의 세기, 사용자로부터 설정된 자기자극의 세기 등을 출력할 수 있다.
- [0071] 이하에서는, 도 1b 및 1c를 참조하여, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 제어 방법을 상세하게 설명한다.
- [0072] 후술할, 암 치료용 디바이스의 제어 방법은, 도 1a에서 전술한 제어부를 통해 구현되는 것으로 해석될 수 있다.
- [0073] 도 1b를 참조하면, 암 치료용 디바이스는 암 발병 개체에 대하여, 저주파의 반복 자기자극 (repetitive magnetic stimulation) 을 인가하도록 제어된다 (S110).

- [0074] 본 발명의 특징에 따르면, 제어되는 단계 (S110) 에서, 암 치료용 디바이스는, 0.001 내지 1 Hz의 초저주파의 자기자극이 인가되도록 제어될 수 있다.
- [0075] 바람직하게, 제어되는 단계 (S110) 에서, 암 치료용 디바이스는, 0.01 내지 0.8 Hz의 저주파, 보다 바람직하게, 0.1 내지 0.7 Hz의 저주파, 보다 더 바람직하게, 0.2 내지 0.5 Hz의 저주파를 개체의 부위에 인가하도록 제어될 수 있다.
- [0076] 본 발명의 다른 특징에 따르면, 제어되는 단계 (S110) 에서, 암 치료용 디바이스는 0.001 내지 1 Hz의 초저주파 범위에서, 특히 10 분의 처리 시간이 설정된 경우, 반복 자기자극을 1 초 내지 5 초의 인터-트레인 간격 (inter-train interval) 또는 1 초 내지 10 초의 인터-자극 간격 (inter-stimulus interval) 으로 인가하도록 제어될 수 있다.
- [0077] 그러나, 인터-트레인 간격 및/또는 인터-자극 간격은 이에 제한되지 않고, 반복 자기자극의 처리 시간, 주파수의 범위, 나아가 개체의 암 진행 정도, 개체의 키, 몸무게 등에 따라 다양하게 범위에서 선택될 수 있다.
- [0078] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 제어되는 단계 (S110) 에서, 암 치료용 디바이스는 저주파의 반복 경두개 자기자극을 인가하도록 제어될 수 있다.
- [0079] 본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 제어되는 단계 (S110) 에서, 암 치료용 디바이스는, 반복 자기자극을 5 분 내지 15 분 동안 인가하도록 더 제어될 수 있다.
- [0080] 바람직하게, 제어되는 단계 (S110) 에서, 암 치료용 디바이스는 7 분 내지 13 분 동안, 보다 바람직하게 9 분 내지 11 분, 보다 더 바람직하게 10 분 동안 자기자극을 암 발병 개체에 인가하도록 제어될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0081] 예를 들어, 도 1c를 함께 참조하면, 제어되는 단계 (S110) 에서, 암 치료용 디바이스 (100) 는 처리 시간이 10 분으로 설정된 경우, 개체의 경두개에 0.1 내지 1 Hz의 저주파를 1 초 내지 10 초의 인터-자극 간격으로 인가하도록 제어될 수 있다. 그러나, 경두개 자기자극의 세기 및 반복 간격은 이에 제한되는 것이 아니다.
- [0082] 한편, 제어되는 단계 (S110) 에서, 암 발병 개체는, 위암, 간암, 폐암, 유방암, 뇌 종양, 대장암, 갑상선암, 전립선암, 피부암, 소장암, 난소암, 구강암, 췌장암, 후두암, 신장암, 흉선암, 혈액암, 방광암, 직장암, 십이지장암, 편도암, 설암 및 인두암 중 적어도 하나의 암 발병 개체일 수 있다.
- [0083] 바람직하게, 암 발병 개체는, 신경모세포종, 뇌수막종, 두개인두종, 청신경초종, 뇌하수체 종양, 역형성 신경교종, 교모세포종, 뇌전이암, 및 수모세포종 중 하나의 뇌 종양 개체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0084] 본 발명의 특징에 따르면, 개체는 항암 치료가 수행된 개체일 수 있다. 즉, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스는, 항암 치료가 수행된 암 발병 개체에 대한 병용 치료에 적용될 수도 있다.
- [0085] 진술한 바와 같은 제어 방법에 따라, 반복 자기자극이 인가된 암 발병 개체로부터 분리된 생물학적 시료의 암 연관 인자의 발현 수준은, 반복 자기자극이 인가되지 않은 암 발병 개체로부터 분리된 생물학적 시료의 상기 암 연관 인자의 발현 수준보다 20 % 내지 60 % 낮을 수 있다.
- [0086] 특히, 0.001 내지 0.5 Hz의 초저주파의 반복 자기자극이 인가된 암 발병 개체의 경우, 1 Hz 이상의 주파수의 반복 자기자극이 인가된 암 발병 개체보다 암 치료 효과가 좋을 수 있다. 나아가, 0.5 Hz의 저주파의 반복 자기자극이 인가된 암 발병 개체로부터 분리된 생물학적 시료 내의 암 연관 인자의 발현 수준은, 1 Hz 이상의 주파수의 반복 자기자극이 인가된 암 발병 개체보다 현저하게 낮을 수 있다.
- [0087] 이는, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스에 의한 암 세포의 증식 및 활성 억제를 의미할 수 있고, 임상적으로 암의 치료 (나아가, 예방) 효과를 제공함을 의미할 수 있다.
- [0089] 평가 1: 주파수 0.5 Hz 범위에서, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 인비트로 (in-vitro) 평가
- [0090] 이하에서는, 도 2, 도 3, 도 4a 내지 4d, 및 도 5a 내지 5h를 참조하여, 본 발명의 다양한 실시예에 이용되는 암 치료용 디바이스의 평가 결과를 설명한다.
- [0091] 본 비교 평가에서는, 신경모세포종 세포주인 Neuro2A 세포 기반의 뇌 종양 세포 모델이 이용되었다. 이때, 뇌 종양 세포 모델은, 배양기를 사용하여 Neuro2A 세포를 10% FBS가 함유된 DMEM 배지에서, 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 조건에

서 배양함으로써 획득될 수 있었다.

- [0092] 한편, Neuro2A 세포에 반복 자기자극을 처리하지 않은 세포 모델이, 대조군 (Sham) 으로 설정되었고, 실험군의 뇌 종양 세포 모델에 대하여 저빈도인 0.5 Hz의 저빈도 (Low-frequency) 자기자극이 처리되었다. 이때, 반복 자기자극이 처리된 시간은 총 10 분으로, 처리 조건은 3 초의 인터-트레인 간격 (inter-train interval) 및 2 초의 인터-자극 간격 (inter-stimulus interval) 으로 설정되었다.
- [0093] 먼저, 도 2를 참조하면, 본 발명의 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 적용에 따른, 암세포의 증식의 변화가 도시된다.
- [0094] 보다 구체적으로, 반복 자기자극이 처리되지 않은 대조군 (Sham) 과 대조적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 저빈도의 주파수 간격으로 자기자극을 인가하는 암 치료용 디바이스를 처리한 실험군 (Low-frequency) 의 경우, 시간이 지날수록 종양 세포의 증식률이 감소하는 것으로 나타난다.
- [0095] 도 3을 함께 참조하면, 본 발명의 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 적용에 따른, 암세포의 집락 형성의 변화가 도시된다.
- [0096] 보다 구체적으로, 반복 자기자극이 처리되지 않은 대조군 (Sham) 과 대조적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 암 치료용 디바이스를 처리한 실험군 (Low-frequency) 의 경우, 뇌 종양 세포의 집락 형성이 감소되는 것으로 나타난다.
- [0097] 이러한 결과는, 암 세포의 종양 특이적 활성의 감소를 의미할 수 있다. 나아가, 임상적으로 종양의 억제 및 암 치료를 의미할 수도 있다.
- [0099] 도 4a 내지 4d는 본 발명의 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 적용에 따른, 암세포에서의 암 연관 인자의 수준의 변화를 도시한 것이다.
- [0100] 먼저, 도 4a를 참조하면, 반복 자기자극의 항암효과의 기전을 확인하기 위한 RNA 시퀀싱 트랜스크립토 분석 (RNA sequencing transcriptome array) 방법을 통한 관련된 유전자 변화가 도시된다.
- [0101] 보다 구체적으로, 반복 자기자극을 처리하지 않은 대조군과 반복 자기자극을 저빈도로 처리한 실험군의 유전자 변화를 확인한 결과, 저빈도 반복 자기자극을 처리한 실험군에서 뇌 종양 관련 유전자인 TIAM1, RALGDS, CRKL의 발현 수준이 대조군에 비해 감소한 것으로 나타난다.
- [0102] 도 4b를 참조하면, qRT-PCR (Real-Time Quantitative Reverse Transcription PCR) 을 이용한 뇌 종양 관련 유전자의 발현 수준이 도시된다.
- [0103] 보다 구체적으로, 전술한 RNA 시퀀싱 트랜스크립토 분석 결과와 동일하게, TIAM1, RALGDS, CRKL의 발현이 저빈도 반복 자기자극을 처리하였을 경우 대조군에 비해 감소한 것으로 나타난다.
- [0104] 도 4c 및 4d를 더욱 참조하면, 웨스턴 블랏 (Western blot) 을 이용한 뇌 종양 관련 단백질의 발현 수준이 도시된다.
- [0105] 보다 구체적으로, 전술한 qRT-PCR 분석 결과와 동일하게, TIAM1, RALGDS, CRKL의 발현이 저빈도 반복 자기자극을 처리하였을 경우 대조군에 비해 감소한 것으로 나타난다.
- [0106] 이러한 특정 암 연관 인자의 발현 수준의 감소는, 암 세포의 증식 및 활성 억제를 의미할 수 있고, 더욱이 임상적으로 암의 치료 (나아가, 예방) 를 의미할 수 있다.
- [0108] 그 다음, 도 5a 내지 5d를 참조하면, ERK, JNK, P-38, PI3K, AKT, mTOR의 세포 증식과 연관된 인자의 인산화 수준이 도시된다.
- [0109] 보다 구체적으로, 도 5a 및 5b를 참조하면, 무처리 대조군과 대조적으로 반복 자기자극을 저빈도로 처리한 실험군에서, 세포 증식과 관련된 ERK, JNK, P-38의 인산화 정도가 감소한 것으로 나타난다.
- [0110] 나아가, 도 5c 및 5d를 참조하면, 무처리 대조군과 대조적으로 반복 자기자극을 저빈도로 처리한 실험군에서, 세포 증식과 관련된 PI3K, AKT, mTOR의 인산화 정도가 감소한 것으로 나타난다.
- [0111] 도 5e를 참조하면, 무처리 대조군과 대조적으로 반복 자기자극을 저빈도로 처리한 실험군에서, 암 연관 인자인 WNT3a, WNT5a,  $\beta$ -카테닌 ( $\beta$ -catenin) 의 유전자 발현량은 현저하게 감소한 것으로 나타난다.
- [0112] 도 5f 내지 5h를 참조하면, 웨스턴 블랏 (Western blot) 을 이용한 뇌 종양 관련 단백질의 발현 수준이 도시된

다.

- [0113] 보다 구체적으로, 무처리 대조군과 대조적으로 반복 자기자극을 저빈도로 처리한 실험군에서, 암 연관 인자인, WNT5a,  $\beta$ -카테닌 ( $\beta$ -catenin), 사이클린 D1 (Cyclin D1), c-Myc 단백질 발현량은 현저하게 감소한 것으로 나타난다.
- [0114] 이러한 특정 암 연관 인자의 발현 수준의 감소 (또는, 증가) 는, 암 세포의 증식 및 활성 억제를 의미할 수 있고, 더욱이 임상적으로 암의 치료 (나아가, 예방) 를 의미할 수 있다.
- [0116] 이상의 평가 1의 결과에 따르면, 주파수 0.5 Hz의 반복 자기자극이, 뇌 종양 세포 모델에서 항암 효과를 제공하는 것으로 나타난다.
- [0117] 이에, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 주파수 범위는 0.5 Hz이하로 설정될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0118] 본 발명은, 새로운 비-침습적 암 치료 시스템의 제공을 통해, 암 발병 환자로 하여금 다양한 부작용을 야기하는 종래의 고강도의 침습적 화학요법, 외과적 수술, 방사능 요법의 암 치료 시스템의 한계를 극복할 수 있다.
- [0119] 특히, 본 발명은 종양 세포의 증식이 감소되고, 전이와 연관된 집락 형성의 억제를 통해 암 치료 효과를 제공하는, 초저주파 반복 자기자극의 임계 범위를 제공할 수 있다.
- [0120] 본 발명은, 새로운 비-침습적 암 치료 시스템을 제공함으로써, 신경학적인 악화 및 손상을 억제하고 기능적 장애를 최소화하는 것과 신경학적 상태를 안정화 시키는 것을 치료의 목표로 하는 뇌 종양의 치료 예후에 기여할 수 있다.
- [0122] 평가 2: 다양한 주파수 범위에서, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 인비트로 (in-vitro) 평가
- [0123] 이하에서는, 도 6a 내지 6d를 참조하여, CCK8 (Cell Counting Kit8) 분석에 기초한 다양한 주파수 범위에 따른 본 발명의 다양한 실시예에 이용되는 암 치료용 디바이스의 평가 결과를 설명한다.
- [0124] 먼저, 도 6a를 참조하면, 마우스 신경모세포종의 세포 모델에 대하여 반복 자기자극의 주파수에 따른 세포 증식률의 변화가 도시된다.
- [0125] 본 평가에서는, 반복 자기자극을 처리하지 않은 세포 모델이 대조군 (Sham) 으로 설정되었고, 세포 모델에 0.5 Hz, 1 Hz, 및 10 Hz의 자기자극을 처리한 3 개의 실험군이 설정되었다.
- [0126] 보다 구체적으로, 0.5 Hz 및 1 Hz의 저주파의 자기자극을 처리한 마우스 신경모세포종의 세포 모델 각각에서 세포 증식율의 감소가 나타난다. 특히, 0.5 Hz의 저주파의 자기자극을 처리한 마우스 신경모세포종의 세포 모델에서 세포 증식율이 가장 감소한 것으로 나타난다. 반면에, 10 Hz의 주파수를 처리한 실험군은 다른 실험군 및 대조군 (Sham)에 비하여 세포 증식율이 상승하는 것으로 나타난다.
- [0127] 도 6b를 함께 참조하면, 사람 신경모세포종의 세포 모델에 대하여 반복 자기자극의 주파수에 따른 세포 증식률의 변화가 도시된다.
- [0128] 마우스 신경모세포종과 유사하게, 0.5 Hz의 저주파의 자기자극을 처리한 마우스 신경모세포종의 세포 모델에서 세포 증식율의 감소가 나타난다. 반면에, 10 Hz의 주파수를 처리한 실험군은 다른 실험군들 및 대조군 (Sham)에 비하여 세포 증식율이 상승하는 것으로 나타난다.
- [0129] 다음으로, 도 6c를 참조하면, 마우스 신경모세포종의 세포 모델에 대하여 반복 자기자극의 주파수 및 처리 경과에 따른 증식률의 변화가 도시된다.
- [0130] 본 평가에서는, 반복 자기자극을 처리하지 않은 세포 모델이 대조군 (Sham) 으로 설정되었고, 세포 모델에 0.1 Hz, 0.2 Hz, 0.3 Hz, 0.4 Hz, 0.5 Hz, 0.6 Hz, 0.7 Hz, 0.8 Hz, 0.9 Hz, 및 1 Hz의 자기자극을 처리한 10 개의 실험군이 설정되었다. 이때, 세포 증식률은, 반복 자기자극을 배양 1일차, 2일차 및 3일차에 처리한 후 CCK8 분석에 기초하여 평가되었다.
- [0131] 보다 구체적으로, 마우스 신경모세포종의 세포 모델에서 반복 자기자극을 처리하지 않은 그룹인 대조군 (Sham)은 시간이 경과할수록 세포가 증식하는 것으로 나타난다. 이와 대조적으로, 저빈도 반복 자기자극을 처리하였을 경우 시간이 경과할수록 대조군에 비해 세포의 증식이 감소하는 것으로 나타난다. 특히, 여러 저빈도 반복

자기자극 처리 중 0.5 Hz에서 가장 낮은 세포 증식이 확인되었다.

- [0132] 도 6d를 참조하면, 인간 신경모세포종의 세포 모델에 대하여 반복 자기자극의 주파수 및 처리 경과에 따른 증식률의 변화가 도시된다.
- [0133] 본 평가에서는, 반복 자기자극을 처리하지 않은 세포 모델이 대조군 (Sham) 으로 설정되었고, 세포 모델에 0.1 Hz, 0.2 Hz, 0.3 Hz, 0.4 Hz, 0.5 Hz, 0.6 Hz, 0.7 Hz, 0.8 Hz, 0.9 Hz, 및 1 Hz의 자기자극을 처리한 10 개의 실험군이 설정되었다. 이때, 세포 증식률은, 반복 자기자극을 배양 1일차, 2일차 및 3일차에 처리한 후 CCK8 분석에 기초하여 평가되었다.
- [0134] 보다 구체적으로, 인간 신경모세포종의 세포 모델에서 반복 자기자극을 처리하지 않은 그룹인 대조군 (Sham) 은 시간이 경과할수록 세포가 증식하는 것으로 나타난다. 이와 대조적으로, 저빈도 반복 자기자극을 처리하였을 경우 시간이 경과할수록 대조군에 비해 세포의 증식이 감소하는 것으로 나타난다. 특히, 여러 저빈도 반복 자기자극 처리 중 0.5 Hz에서 가장 낮은 세포 증식이 확인되었다.
- [0135] 이상의 평가 2 결과에 따르면, 주파수 0.5 Hz의 반복 자기자극이, 뇌 종양 세포 모델 (마우스 및 인간) 에서 항암 효과를 제공하는 것으로 나타난다.
- [0136] 이에, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 주파수 범위는 0.1 내지 1 Hz, 바람직하게 0.1 내지 0.5 Hz로 설정될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0138] 평가 3: 0.5 주파수 범위에서, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 인비보 (in-vivo) 평가
- [0139] 이하에서는, 도 7a 내지 7c를 참조하여, 본 발명의 다양한 실시예에 이용되는 암 치료용 디바이스의 평가 결과를 설명한다.
- [0140] 본 비교 평가에서는, 이중이식 암 모델에 대하여, 0.5 Hz의 저빈도의 자기자극을 처리한 실험군, 자기자극을 처리하지 않은 무처리 대조군 및 항암제인 TMZ (Temozolomide) 30 mg/kg을 처리한 양성 대조군이 설정되었다.
- [0141] 보다 구체적으로, 도 7a 및 7b를 참조하면, 무처리 대조군 (Sham) 은 0.5 Hz의 저빈도의 자기자극을 처리한 실험군 (Low-frequency) 과 TMZ를 처리한 양성 대조군 (TMZ 30 mg/kg) 과 대조적으로 시간이 경과할수록 종양의 부피가 커지는 것으로 나타난다. 한편, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 저주파 자기자극이 인가된 모델의 경우, 항암제가 처리된 양성대조군과 유사한 수준으로 종양의 크기가 감소한 것으로 나타난다.
- [0142] 더욱이, 도 7c를 함께 참조하면, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 저주파 자기자극이 인가된 모델의 종양의 무게는, 무처리의 대조군의 모델과 유의한 차이로 감소한 것으로 나타난다.
- [0143] 즉, 이상의 결과에 따르면, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스가, 종양의 크기를 줄여 실질적으로 항암 효과를 제공할 수 있음이 증명되었다.
- [0144] 특히, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스는 0.5 Hz 이하의 초저주파의 자기자극을 인가하여, 항암 효과를 제공할 수 있다.
- [0145] 이에, 본 발명의 다양한 실시예에 따른 암 치료용 디바이스의 주파수 범위는 0.5 Hz이하로 설정될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0146] 본 발명은, 새로운 비-침습적 암 치료 시스템의 제공을 통해, 암 발병 환자로 하여금 다양한 부작용을 야기하는 종래의 고강도의 침습적 화학요법, 외과적 수술, 방사능 요법의 암 치료 시스템의 한계를 극복할 수 있다.
- [0147] 특히, 본 발명은 종양 세포의 증식이 감소되고, 전이와 연관된 집락 형성의 억제를 통해 암 치료 효과를 제공하는, 초저주파 반복 자기자극의 임계 범위를 제공할 수 있다.
- [0148] 본 발명은, 새로운 비-침습적 암 치료 시스템을 제공함으로써, 신경학적인 악화 및 손상을 억제하고 기능적 장애를 최소화하는 것과 신경학적 상태를 안정화 시키는 것을 치료의 목표로 하는 뇌 종양의 치료 예후에 기여할 수 있다
- [0150] 이상 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들을 더욱 상세하게 설명하였으나, 본 발명은 반드시 이러한 실시예로 국한되는 것은 아니고, 본 발명의 기술사상을 벗어나지 않는 범위 내에서 다양하게 변형 실시될 수 있다. 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. 그러므로, 이상에서 기



술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 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

100: 암 치료용 디바이스

110: 자기장 생성부

120: 전원부

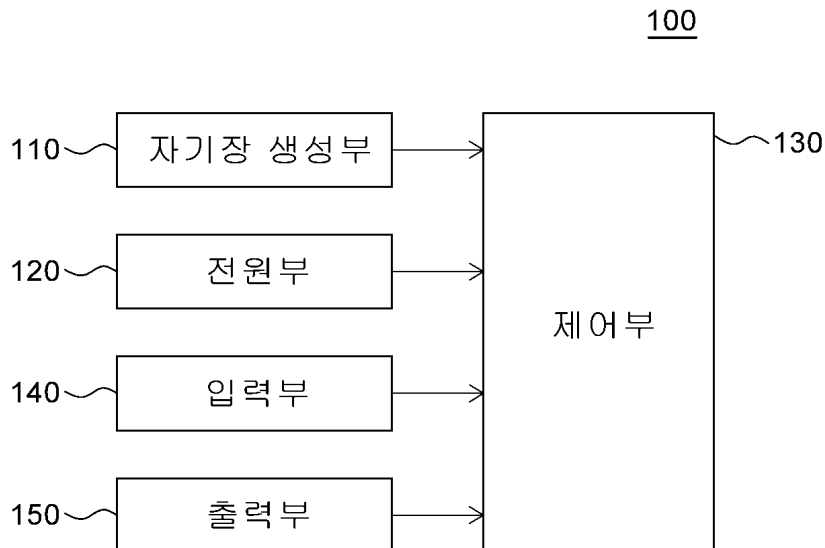
130: 입력부

140: 출력부

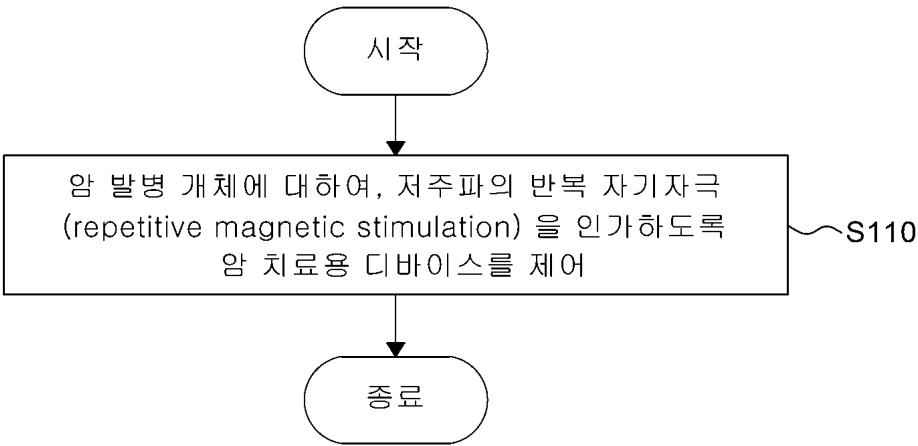
150: 제어부

### 도면

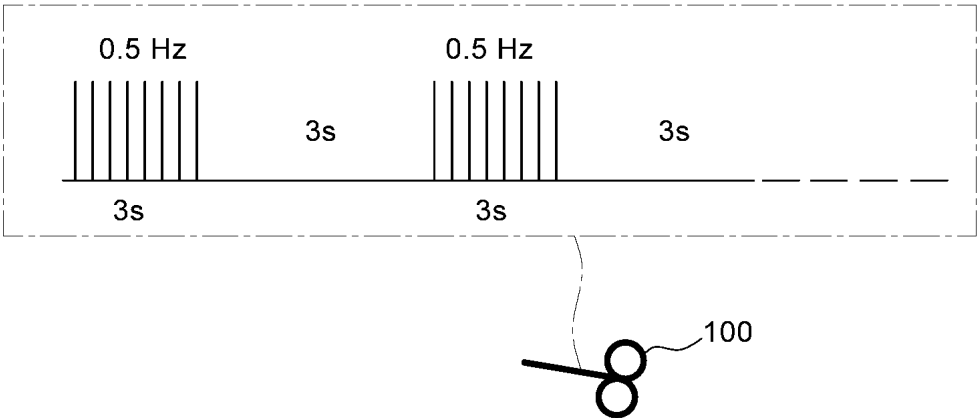
#### 도면1a



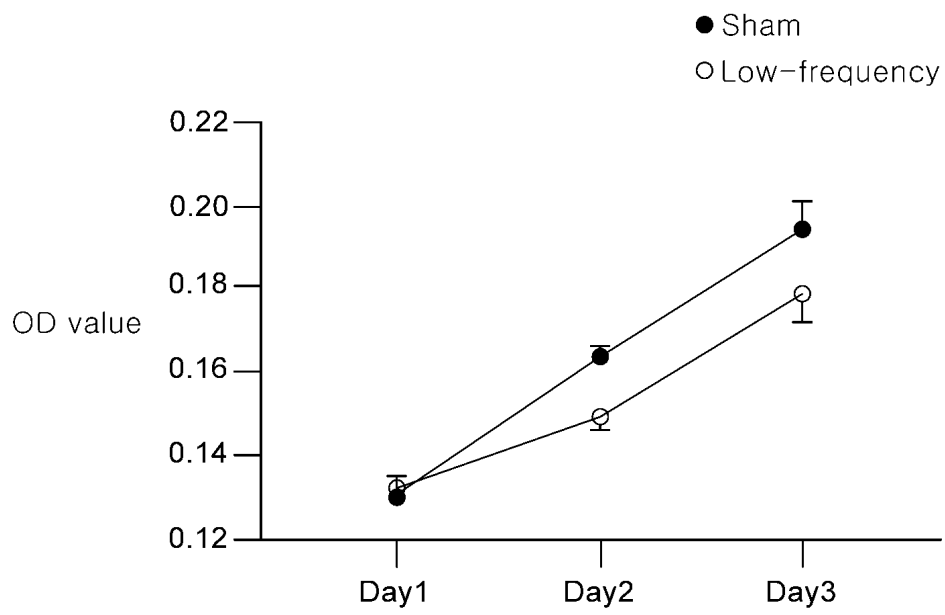
도면1b



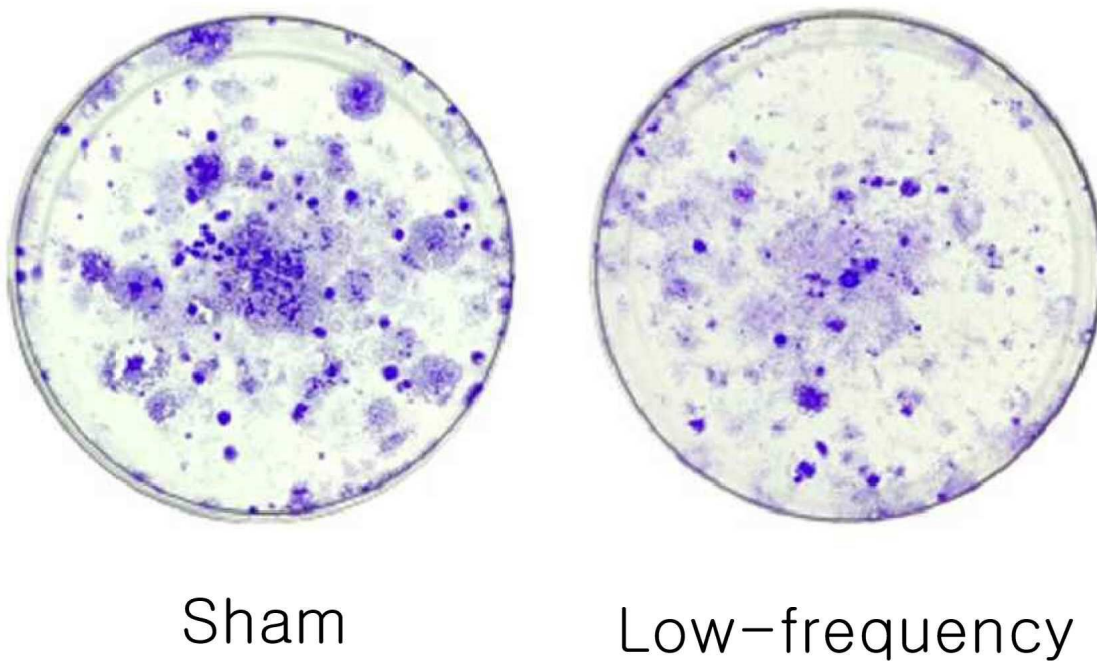
도면1c



도면2



도면3

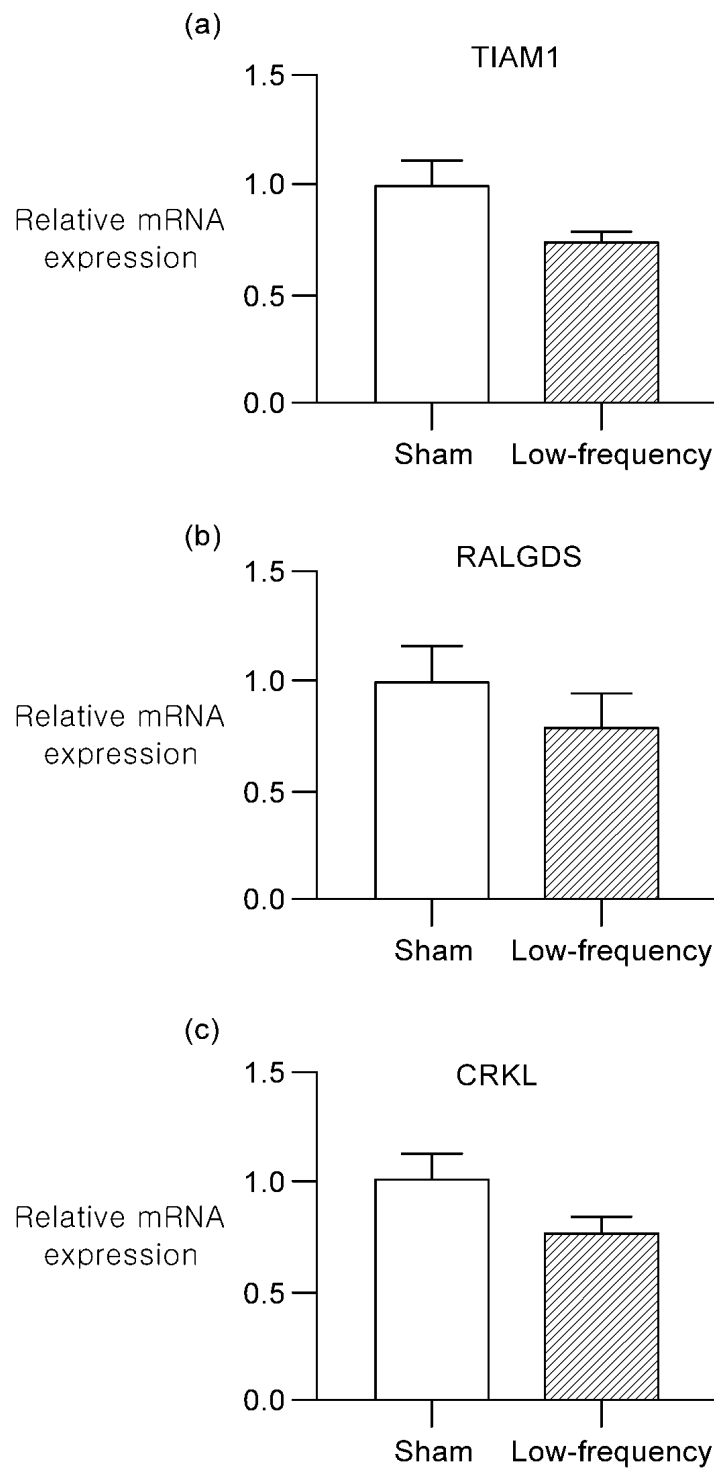




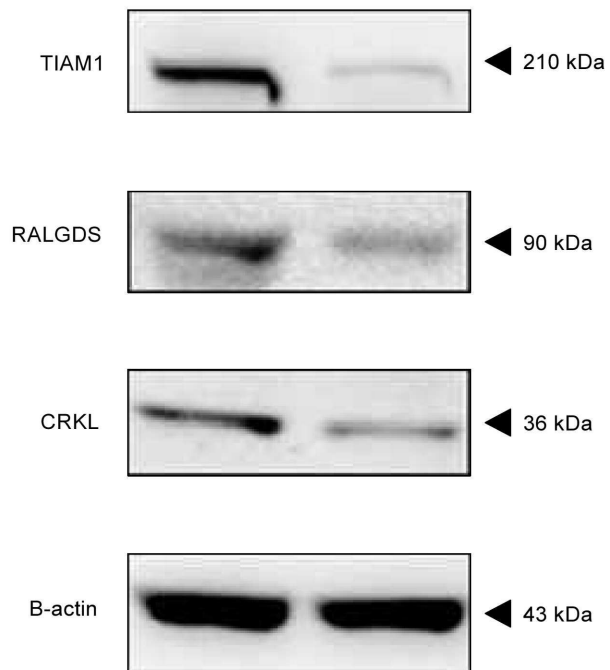
도면4a

No.	Target	Low-frequency/Sham
1	TIAM1	-1.95768
2	RALGDS	-2.05699
3	CRKL	-2.19311

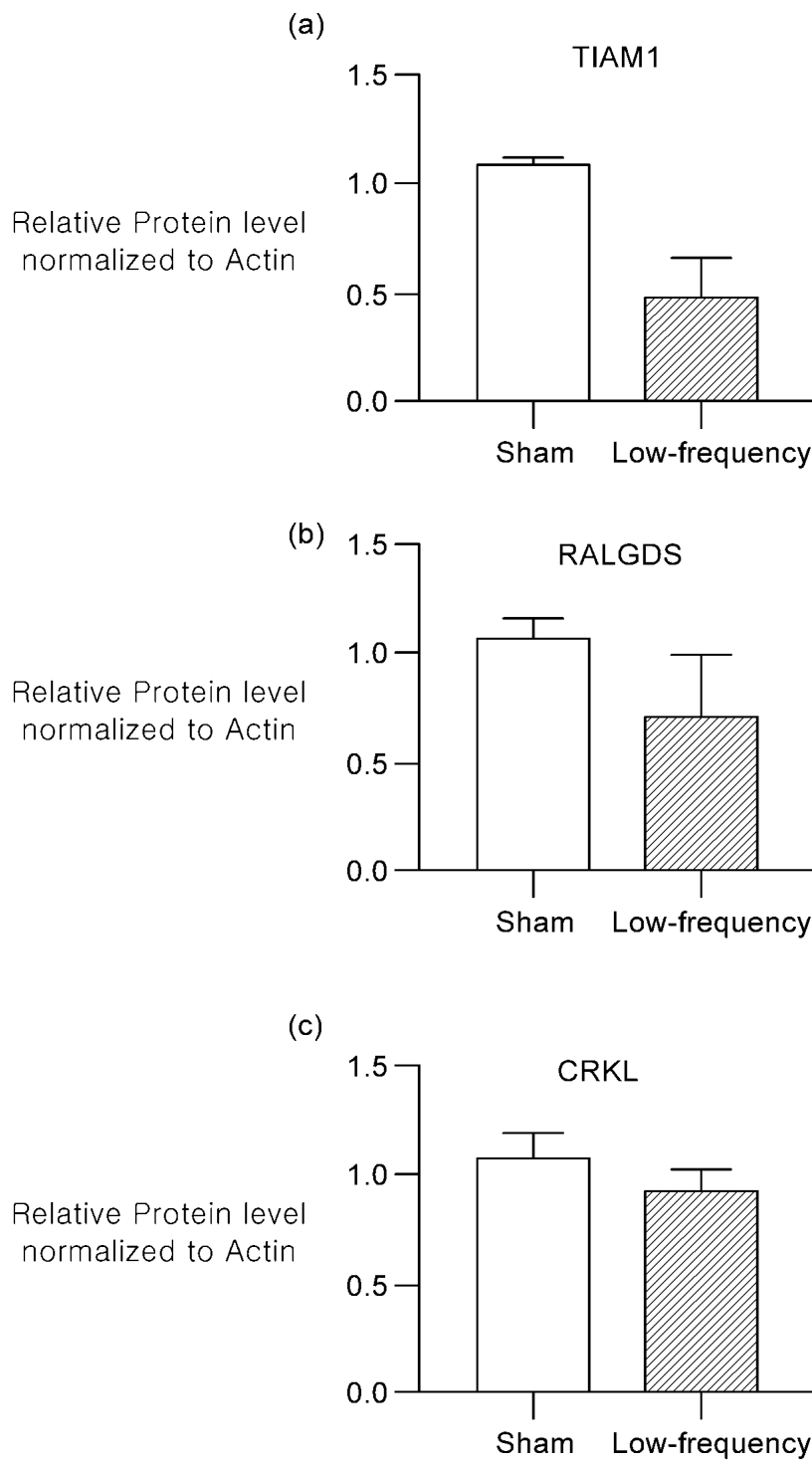
도면4b



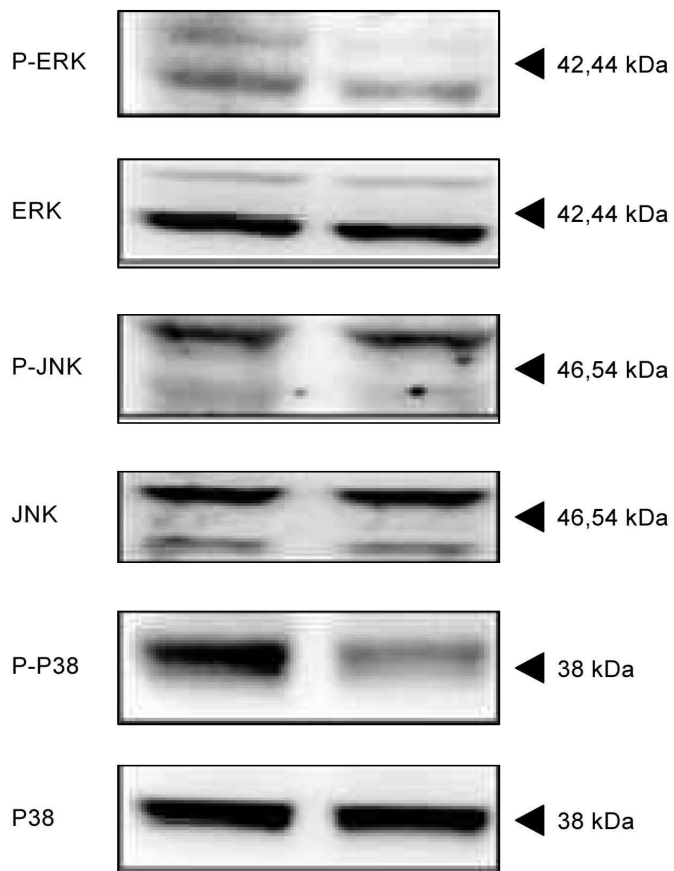
도면4c



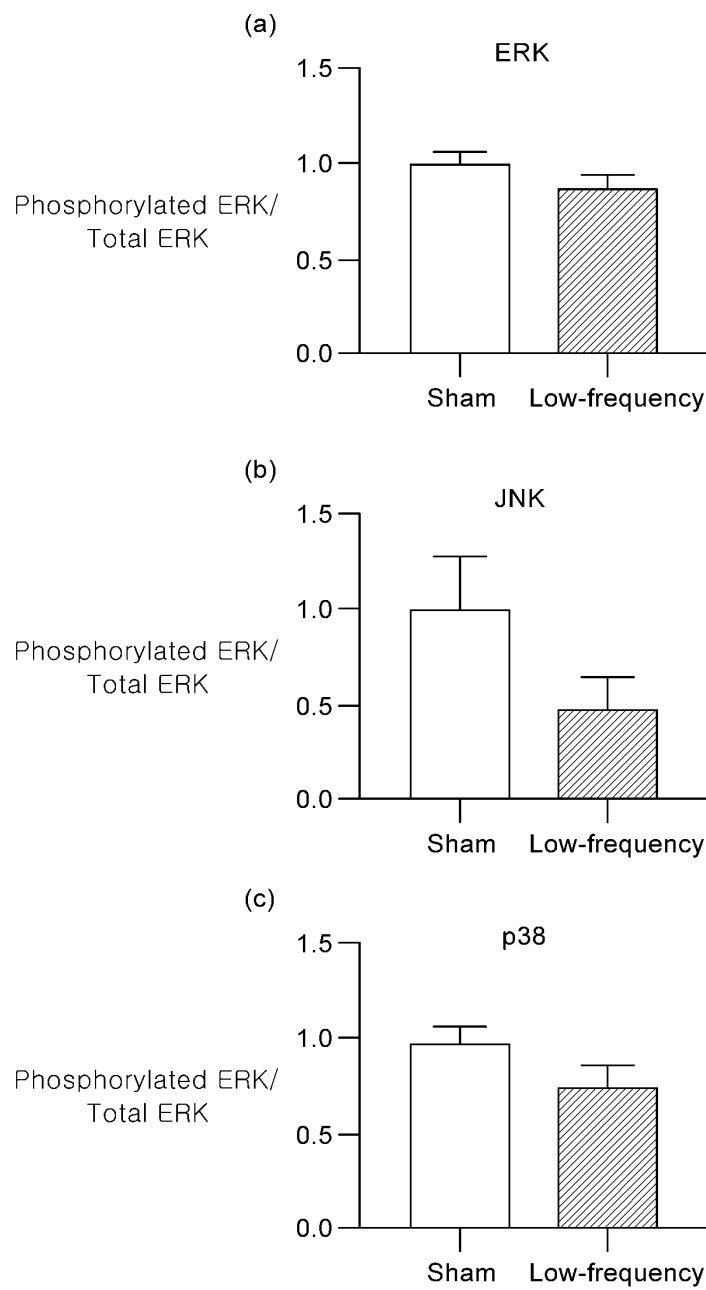
도면4d



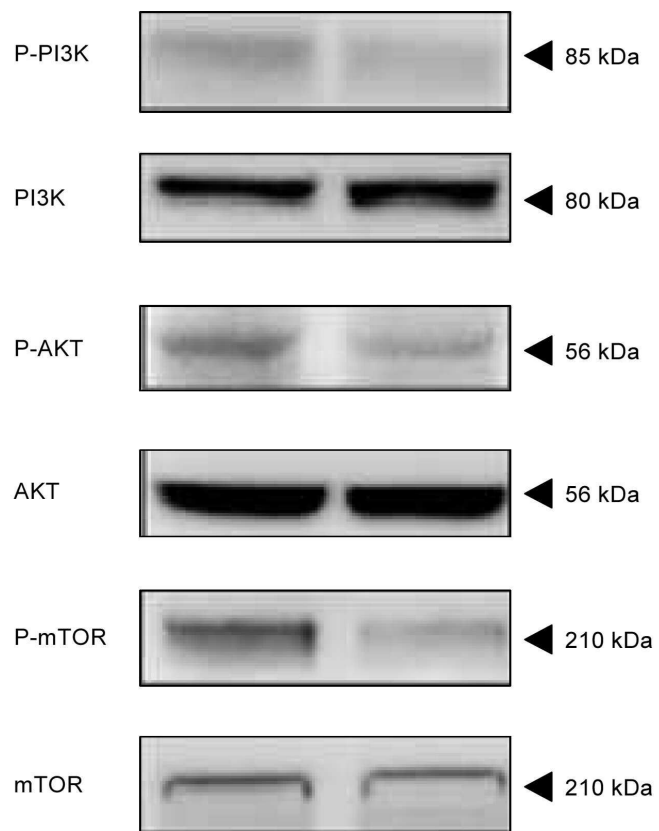
도면5a



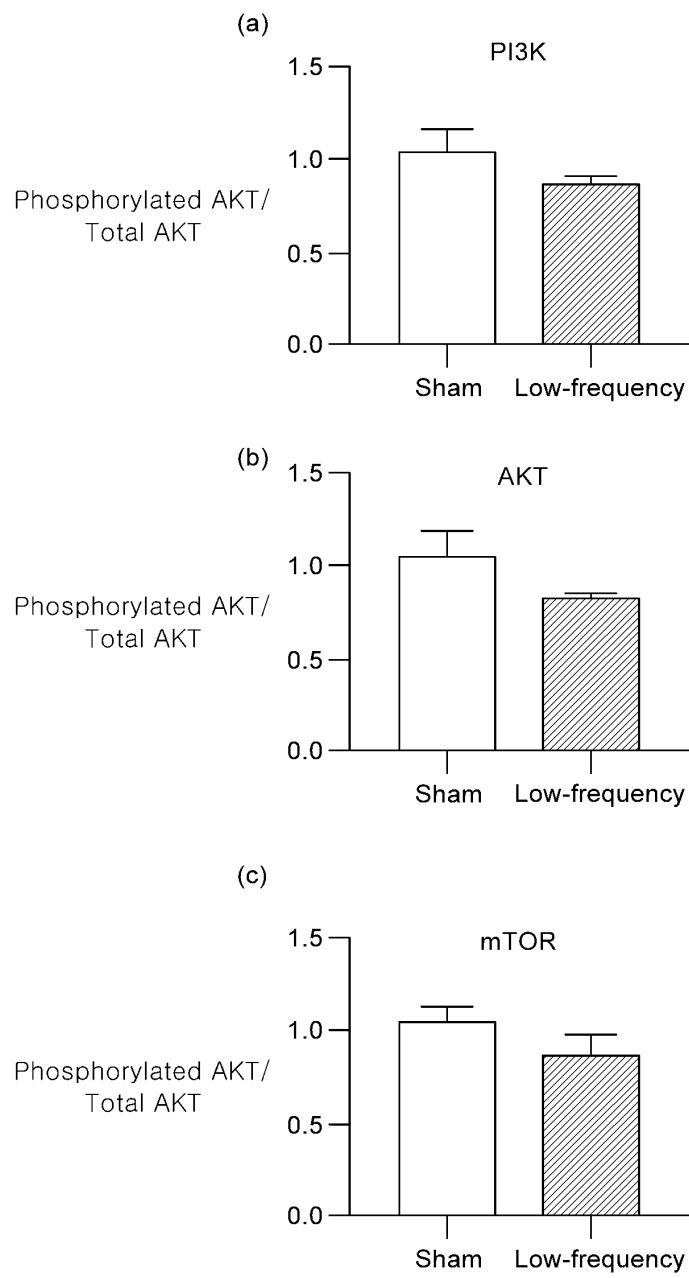
도면5b



도면5c

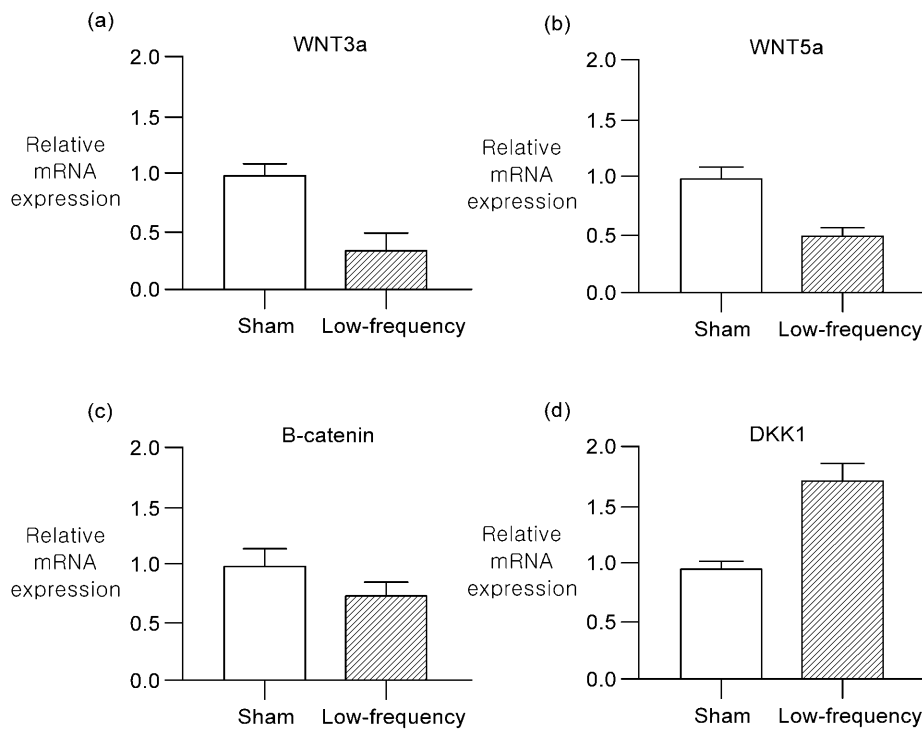


도면5d

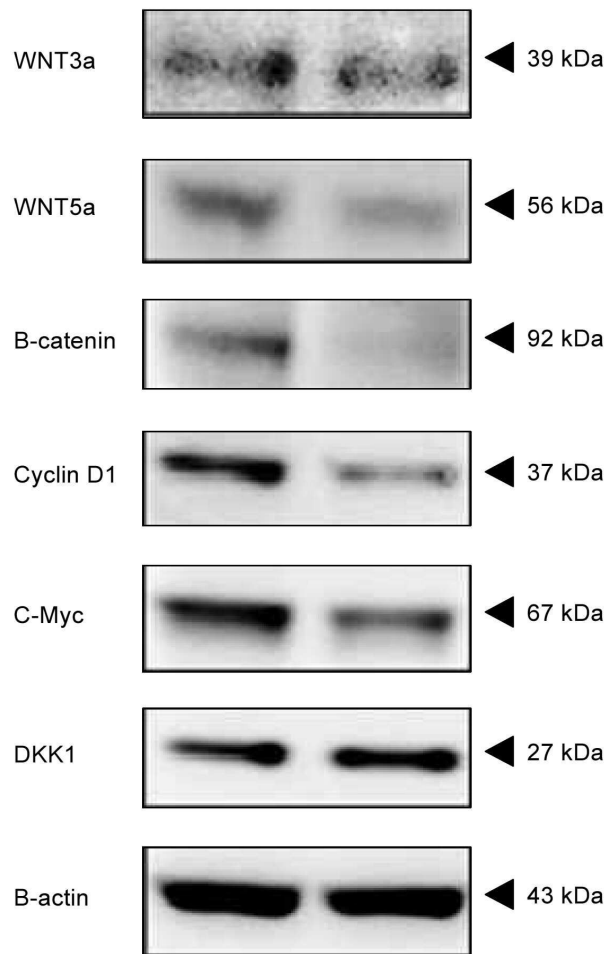




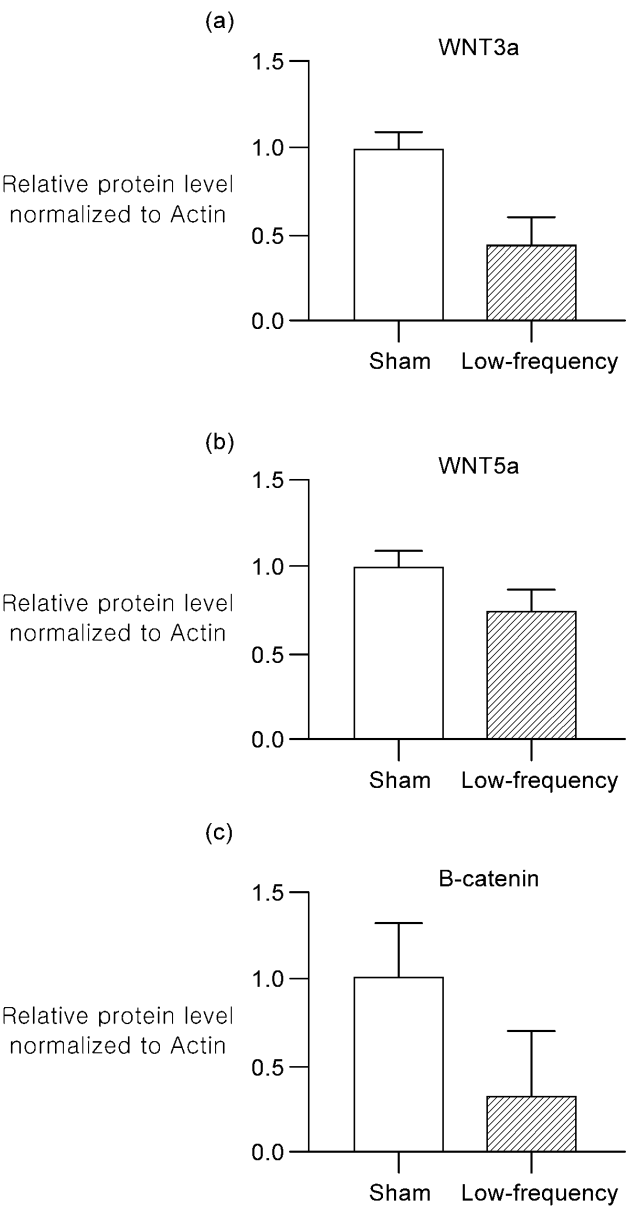
도면5e



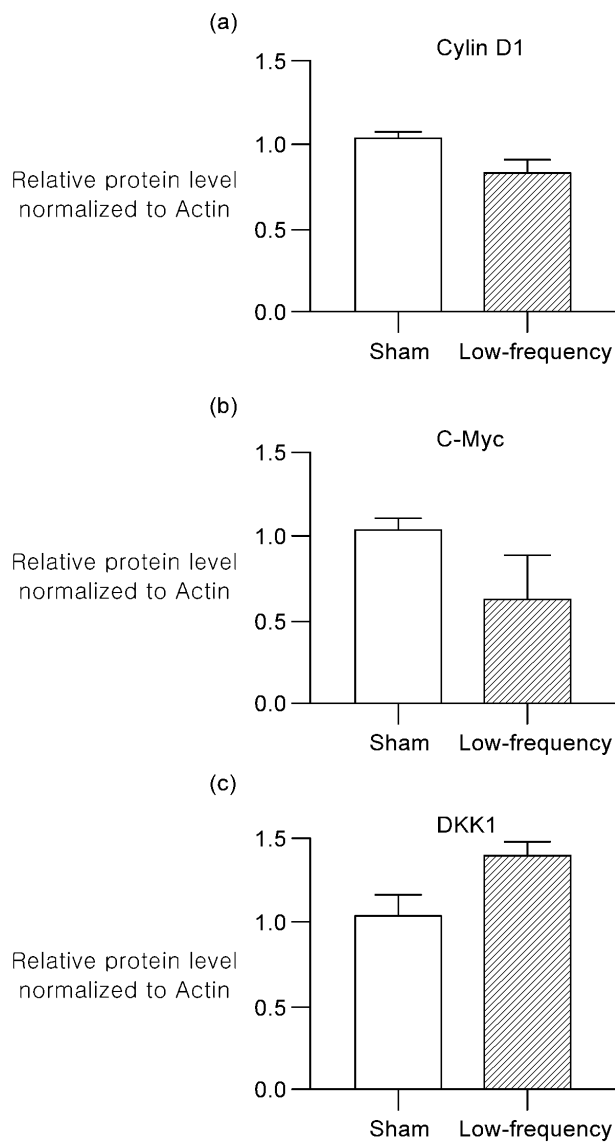
도면5f



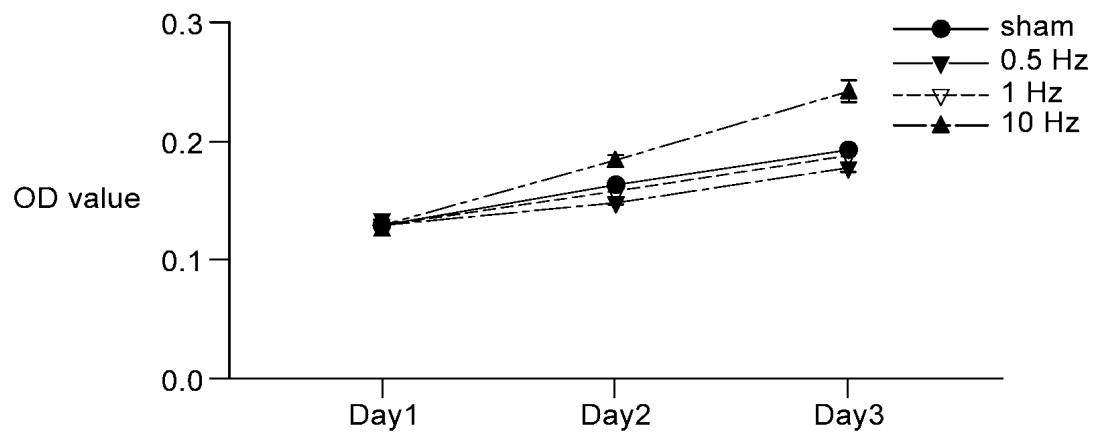
도면5g



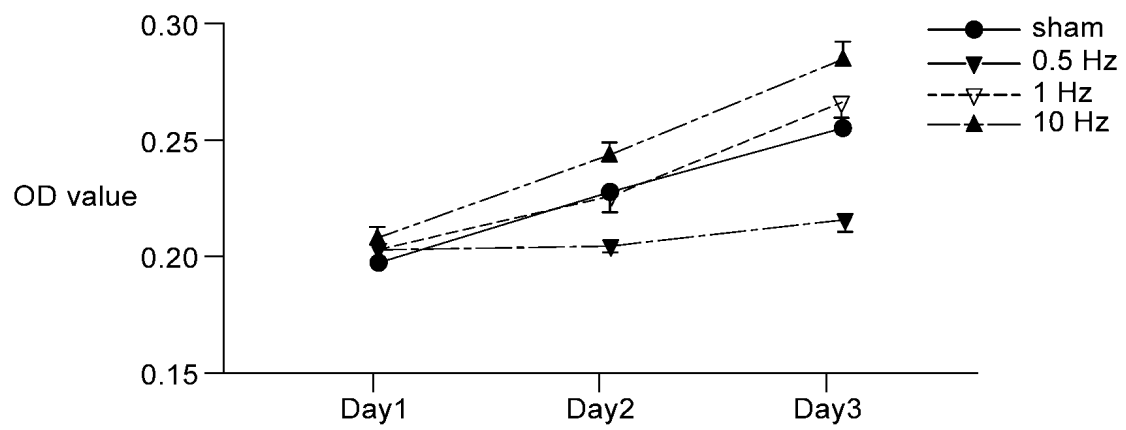
도면5h



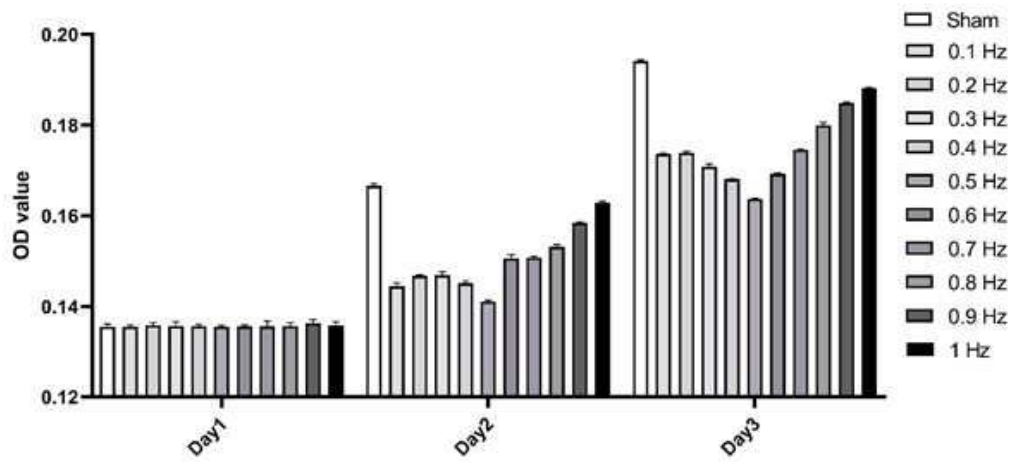
도면6a



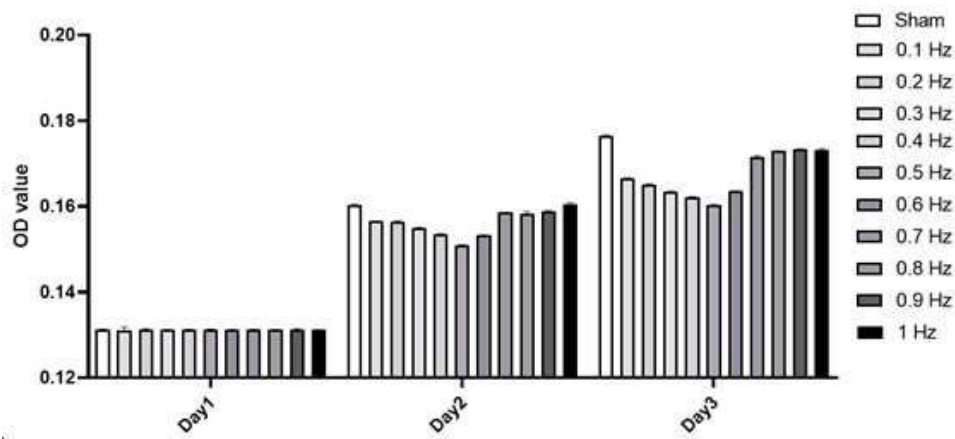
도면6b



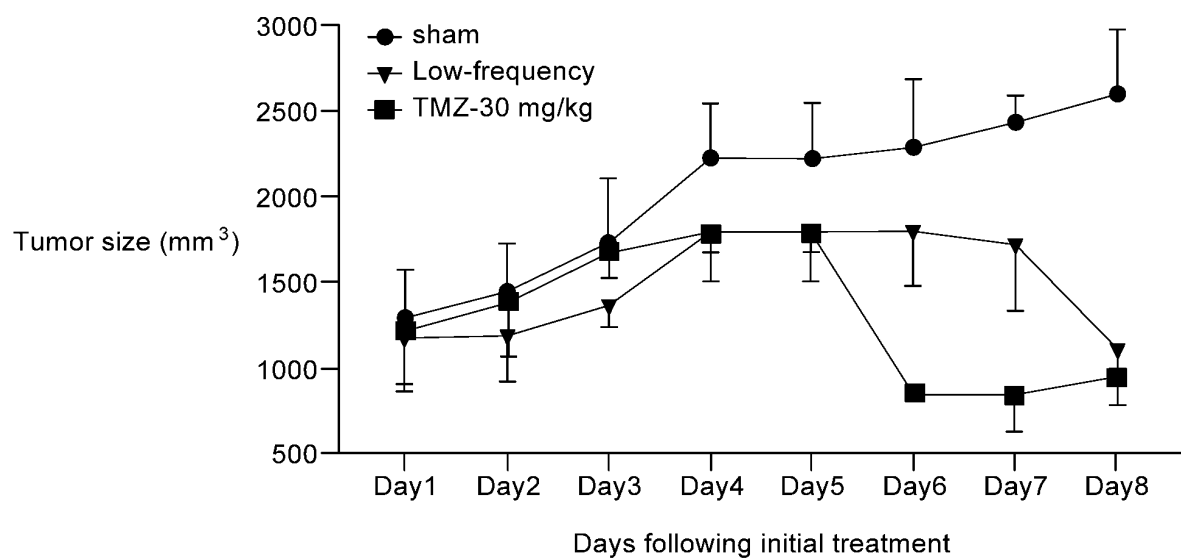
도면6c



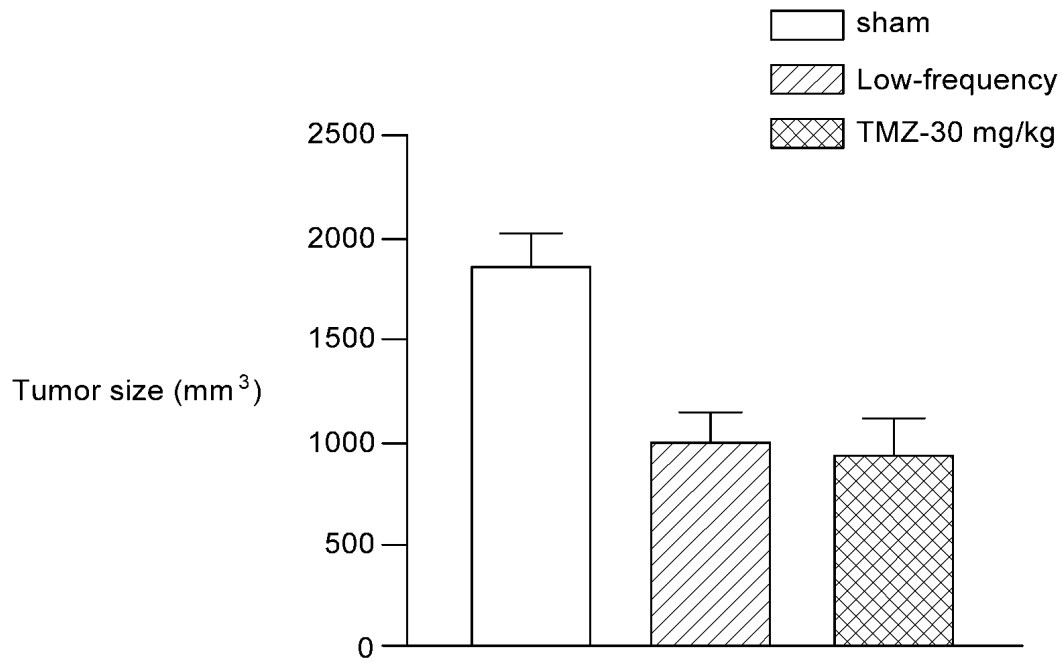
도면6d



도면7a



도면7b



도면7c

