



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0154620  
(43) 공개일자 2021년12월21일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 49/06 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)<br/>A61B 5/055 (2006.01) A61B 5/145 (2006.01)<br/>A61K 49/10 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 49/06 (2013.01)<br/>A61B 5/0033 (2018.08)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-0071806<br/>(22) 출원일자 2020년06월12일<br/>심사청구일자 2020년06월12일</p> | <p>(71) 출원인<br/>연세대학교 산학협력단<br/>서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)</p> <p>(72) 발명자<br/>양재문<br/>서울시 서대문구 연세로 50-1<br/>서진석<br/>서울시 서대문구 연세로 50-1<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>특허법인 천지</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 18 항

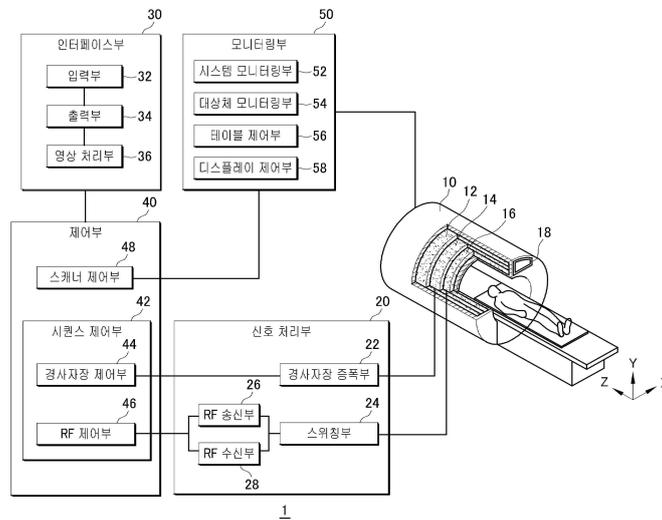
(54) 발명의 명칭 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제 및 이를 이용하는 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징 방법

(57) 요약

본 발명은 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징(CEST MRI)용 조영제 및 이를 이용하는 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징 방법에 관한 것으로서, 상기 CEST MRI용 조영제는 비구아니드(biguanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물을 포함한다.

상기 CEST MRI용 조영제는 상기 비구아니드 계열 약물의 화학적 구조에 기인하는 CEST 특성을 이용하여, 산성도(acidity)를 영상화할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61B 5/055* (2021.01)

*A61B 5/14539* (2013.01)

*A61K 49/10* (2013.01)

(72) 발명자

**이영한**

서울시 서대문구 연세로 50-1

**구민희**

서울시 서대문구 연세로 50-1

**허단**

서울시 서대문구 연세로 50-1

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 HI17C2586030019

과제번호 2019-31-0964

부처명 보건복지부

과제관리(전문)기관명 한국보건산업진흥원

연구사업명 질환극복기술개발사업-질병중심중개연구(중점연구)

연구과제명 에너지대사 이미지를 통한 악성 신경교종 이미징 바이오마커 개발

기 여 율 1/1

과제수행기관명 연세대학교 산학협력단

연구기간 2019.10.01 ~ 2020.09.30

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

비구아니드(biguanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물을 포함하며, 상기 화합물은 상기 화합물의 화학적 구조에 기인하는 화학적 교환에 의한 포화 전이(Chemical exchange saturation transfer, CEST) 특성을 가지는 것인 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징(CEST MRI)용 조영제.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 비구아니드(biguanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물은 비구아니드(biguanide), 메트포르민(metformin), 부포르민(buformin) 및 펜포르민(phenformin)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것인 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제.

#### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제는 CEST MRI의 z-스펙트럼을, MTR(magnetization transfer ratio, 자화 전달 비율) 비대칭 분석시, 1.2 ppm 내지 1.6 ppm에서 제 1 피크(peak), 및 1.9 ppm 내지 2.3 ppm에서 제 2 피크(peak)가 관찰되는 것인 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제.

#### 청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제는 하기 수학적 식 1에 의한 상기 제 2 피크의 강도에 대한 상기 제 1 피크의 강도 비율이, 상기 화합물의 농도 변화에 대하여 일정하고, pH 변화에 대하여 지수 함수적(exponential)으로 변하는 것인 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제.

[수학적 식 1]

제 2 피크의 강도에 대한 제 1 피크의 강도 비율 = (제 1 피크의 강도) / (제 2 피크의 강도)

#### 청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제는, 산화적 인산화(oxidative phosphorylation, OXPHOS) 에너지 대사가 활성화된 암세포에서, 상기 화합물의 산화적 인산화 에너지 대사 억제 효과에 의하여 발생하는 pH 변화를 CEST MRI를 통하여 관찰할 수 있도록 하는 것인 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제.

#### 청구항 6

제 1 항에 따른 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제를 이용하는, 화학적 교환에 의한 포

화 전이 자기 공명 이미징 방법.

**청구항 7**

화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제를 이용하여 pH 지도를 획득하는 방법에 있어서,

- (a) 화학적 교환에 의한 포화 전이 영상 데이터를 획득하는 단계;
- (b) 상기 영상 데이터로부터 z 스펙트럼을 산출하는 단계;
- (c) 상기 z 스펙트럼을 이용하여 자화 이동 비율 비대칭(자기화 전달 비율; Magnetization transfer ratio asymmetry) 분석한 그래프를 생성하는 단계;
- (d) 상기 그래프에서, 대응되는 자화 이동 비율 비대칭 값이 제1 피크인 제1 프리퀀스 업셋과 대응되는 자화 이동 비율 비대칭 값이 제2 피크인 제2 프리퀀스 업셋을 산출하고, 상기 제1 및 제2 프리퀀스 업셋 간 비율 계량(ratiometric)을 분석하는 단계; 및
- (e) 상기 분석된 비율 계량을 참조로 하여 pH 지도를 생성하는 단계;를 포함하고,

상기 조영제는, 비구아니드(biguanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물을 포함하며, 상기 화합물은 상기 화합물의 화학적 구조에 기인하는 화학적교환에 의한 포화전이(Chemical exchange saturation transfer, CEST) 특성을 가지는 것인 방법.

**청구항 8**

제 7 항에 있어서,

상기 (a) 단계는, 관심 영역의 자기장을 안정화시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 9**

제 7 항에 있어서,

상기 (a) 단계는 기 설정된 조건 하에서 수행되며, 상기 기 설정된 조건은,

CEST 주파수 범위(range), CEST 주파수 분해능(resolution), WASSR(Water saturation shift referencing) 주파수 범위, WASSR 주파수 분해능 및 공명 기준 값(Off-resonance reference) 중 적어도 어느 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 10**

제 7 항에 있어서,

상기 제1프리퀀스 업셋은 1.2 ppm 내지 1.6 ppm에 포함되고,

상기 제2프리퀀스 업셋은 1.9 ppm 내지 2.2 ppm에 포함되는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 11**

제 7 항에 있어서,

상기 (b) 단계는,

(b1) WASSR(Water saturation shift referencing) 알고리즘을 이용하여 주 자기장 지도를 생성하는 단계; 및

(b2) 상기 주 자기장 지도를 기반으로 하여 주파수 오차를 보정하는 단계를 포함하고,

상기 주파수 오차는, 로렌츠 피팅(Lorentzian fitting) 알고리즘 및 가우스 피팅(Gaussian fitting) 알고리즘 중 적어도 어느 하나를 이용하여 보정되는 것을 특징으로 방법.

**청구항 12**

제 7 항에 있어서,

상기 (d) 단계에서, 상기 제1 및 제2 프리퀀스 업셋 간 비율 계량 그래프가 생성되고, 상기 그래프는,

상기 화합물의 농도 변화에 대한 자화 이동 비율 비대칭 값에 대응하는 그래프와 상기 화합물의 pH 변화에 대한 자화 이동 비율 비대칭 값에 대응하는 그래프를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 13**

화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제를 이용하여 pH 지도를 획득하는 자기 공명 영상 장치에 있어서,

MRI 스캐너로부터 수신한 신호를 참조하여 화학적 교환에 의한 포화 전이 영상을 생성하는 프로그램이 저장된 메모리; 및

상기 프로그램을 실행하고, 상기 화학적 교환에 의한 포화 전이 영상으로부터 pH 지도를 생성하는 프로세서;를 포함하고,

상기 프로세서는,

화학적 교환에 의한 포화 전이 영상 데이터를 생성하고, 상기 영상 데이터로부터 z 스펙트럼을 산출하며, 상기 z 스펙트럼을 이용하여 자화 이동 비율 비대칭(자기화 전달 비율; Magnetization transfer ratio asymmetry) 분석한 그래프를 생성하고, 상기 그래프에서, 대응되는 자화 이동 비율 비대칭 값이 제1 피크인 제1 프리퀀스 업셋과 대응되는 자화 이동 비율 비대칭 값이 제2 피크인 제2 프리퀀스 업셋을 산출하며, 상기 제1 및 제2 프리퀀스 업셋 간 비율 계량(ratiometric)을 분석하여 pH 지도를 생성하고,

상기 조영제는, 비구아니드(biguanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물을 포함하며,

상기 화합물은 상기 화합물의 화학적 구조에 기인하는 화학적 교환에 의한 포화 전이(Chemical exchange saturation transfer, CEST) 특성을 가지는 것인 자기 공명 영상 장치.

**청구항 14**

제 13 항에 있어서,

화학적 교환에 의한 포화 전이 영상 데이터는 기 설정된 조건 하에서 획득되며, 상기 기 설정된 조건은,

CEST 주파수 범위(range), CEST 주파수 분해능(resolution), WASSR(Water saturation shift referencing) 주파수 범위, WASSR 주파수 분해능 및 공명 기준 값(Off-resonance reference) 중 적어도 어느 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 자기 공명 영상 장치.

**청구항 15**

제 13 항에 있어서,

상기 제1프리퀀스 업셋은 1.2 ppm 내지 1.6 ppm에 포함되고,

상기 제2프리퀀스 업셋은 1.9 ppm 내지 2.2 ppm에 포함되는 것을 특징으로 하는 자기 공명 영상 장치.

**청구항 16**

제 13 항에 있어서,

상기 프로세서는, 상기 제1 및 제2프리퀀스 업셋 간 비율 계량에 대한 그래프를 생성하고, 상기 그래프는,

상기 화합물의 농도 변화에 대한 자화 이동 비율 비대칭 값에 대응하는 그래프와 상기 화합물의 pH 변화에 대한 자화 이동 비율 비대칭 값에 대응하는 그래프를 포함하는 것을 특징으로 하는 자기 공명 영상 장치.

**청구항 17**

제 13 항에 있어서,

상기 프로세서는,

WASSR(Water saturation shift referencing) 알고리즘을 이용하여 주 자기장 지도를 생성하고, 상기 주 자기장 지도를 기반으로 하여 주파수 오차를 보정하는 것을 특징으로 하는 자기 공명 영상 장치.

**청구항 18**

제 17 항에 있어서,

상기 프로세서는, 로렌츠 피팅(Lorentzian fitting) 알고리즘 및 가우스 피팅(Gaussian fitting) 알고리즘 중 적어도 어느 하나를 이용하여 상기 주파수 오차를 보정하는 것을 특징으로 자기 공명 영상 장치.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 화학적 교환에 의한 포화 전이(Chemical exchange saturation transfer, CEST) 자기 공명 이미징용 조영제 및 이를 이용하는 CEST MRI 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 비구아니드 계열 약물의 화학적 구조에 기인하는 CEST 특성을 이용하여, 산성도(acidity)를 영상화할 수 있는 CEST MRI용 조영제 및 이를 이용하는 CEST MRI 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 체내의 산도는 특히 종양에서 다소 낮은(pH 6.6 내지 pH 6.8) 수치를 나타낸다. 이는 종양의 특이적인 대사 환경, 즉 높은 글리콜리시스(glycolysis) 비율에 기인한 것이다.

[0003] 따라서, 체내의 산도 영상을 통하여 종양의 글리콜리시스 레벨(glycolysis level)을 간접적으로 유추할 수 있고, 동시에 종양의 치료에 따른 산도 변화를 관찰함으로써 치료 효과를 평가하고, 이후 치료 전략을 수립하는데 도움이 된다.

[0004] 한편, 화학적 교환에 의한 포화 전이(Chemical exchange saturation transfer, CEST) 자기 공명 이미징(MRI)은 주로 상자성 물질 또는 전기음성도가 높은 원소(산소, 질소 등)로 이루어진 화합물에, 자기 공명에 의해 스핀 개체군(spin population)이 포화(saturation)된 물분자가 결합(bound 또는 hydration)하면서 발생하는 자성화 전달(magnetization transfer) 현상을 이용하여, 보통의 스핀 이완(spin relaxation)에 의한 자기 공명 이미징으로는 관찰할 수 없는 소분자(small molecule)를 영상화하는 기법이다.

[0005] 임상적으로는, 체내 단백질 내에 아미드(amide)를 영상화하는 아미드 전달(amide proton transfer) CEST(APT-CEST), 하이드록시 그룹(hydroxyl group)을 영상화하는 gagCEST 또는 gluCEST 등이 이용되고 있다.

[0006] 그러나, 종래의 CEST 방법은 주로 글리콜리틱 캔서(glycolytic cancer)를 대상으로 수행되었으며, non-글리콜리틱 캔서(non-glycolytic cancer)나 화학 요법(chemotherapy)에 따른 글리콜리틱 캔서(glycolytic cancer)의 에너지 대사 변화를 관찰하는 데는 한계가 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0007] 본 발명의 목적은 자체적인 화학적 구조에 기인하는 CEST 특성을 이용하여, 산성도(acidity)를 영상화할 수 있는 CEST MRI용 조영제를 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 상기 CEST MRI용 조영제를 이용하는 CEST MRI 방법을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

[0009] 상기와 같은 과제를 해결하기 위한 본 발명에 따른 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징(CEST MRI)용 조영제는,

[0010] 비구아니드(biguanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물을 포함하며, 상기 화합물은 상기 화합물의 화학적 구조에 기인하는 화학적 교환에 의한 포화 전이(Chemical exchange saturation transfer, CEST) 특성을 가진다.

[0011] 본 발명에 있어서, 상기 비구아니드(biguanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물은 비구아니드(biguanide), 메트포르민(metformin), 부포르민(buformin) 및 펜포르민(phenformin)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

- [0012] 본 발명에 있어서, 상기 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제는 CEST MRI의 z-스펙트럼을, MTR(magnetization transfer ratio, 자화 전달 비율) 비대칭 분석시, 1.2 ppm 내지 1.6 ppm에서 제 1 피크(peak), 및 1.9 ppm 내지 2.3 ppm에서 제 2 피크(peak)가 관찰되는 것일 수 있다.
- [0013] 보다 상세하게는, 상기 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제는 하기 수학적 1에 의한 상기 제 2 피크의 강도에 대한 상기 제 1 피크의 강도 비율이, 상기 화합물의 농도 변화에 대하여 일정하고, pH 변화에 대하여 지수 함수적(exponential)으로 변하는 것일 수 있다.
- [0014] [수학적 1]
- [0015] 제 2 피크의 강도에 대한 제 1 피크의 강도 비율 = (제 1 피크의 강도) / (제 2 피크의 강도)
- [0016] 본 발명에 있어서, 상기 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제는, 산화적 인산화(oxidative phosphorylation, OXPHOS) 에너지 대사가 활성화된 암세포에서, 상기 화합물의 산화적 인산화 에너지 대사 억제 효과에 의하여 발생하는 pH 변화를 CEST MRI를 통하여 관찰할 수 있도록 한 것일 수 있다.
- [0017] 본 발명은 또한, 상술한 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제를 이용하는, 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징 방법을 제공한다.
- [0018] 본 발명에 따른 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징 방법은,
- [0019] (a) 화학적 교환에 의한 포화 전이 영상 데이터를 획득하는 단계;
- [0020] (b) 상기 영상 데이터로부터 z 스펙트럼을 산출하는 단계;
- [0021] (c) 상기 z 스펙트럼을 이용하여 자화 이동 비율 비대칭(자기화 전달 비율; Magnetization transfer ratio asymmetry) 분석한 그래프를 생성하는 단계;
- [0022] (d) 상기 그래프에서, 대응되는 자화 이동 비율 비대칭 값이 제1 피크인 제1 프리퀀스 옵셋과 대응되는 자화 이동 비율 비대칭 값이 제2 피크인 제2 프리퀀스 옵셋을 산출하고, 상기 제1 및 제2 프리퀀스 옵셋 간 비율 계량(ratiometric)을 분석하는 단계; 및
- [0023] (e) 상기 분석된 비율 계량을 참조로 하여 pH 지도를 생성하는 단계;를 포함하고,
- [0024] 상기 조영제는, 비구아니드(biguanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물을 포함하며, 상기 화합물은 상기 화합물의 화학적 구조에 기인하는 화학적교환에 의한 포화전이(Chemical exchange saturation transfer, CEST) 특성을 가지는 것일 수 있다.
- [0025] 본 발명에 있어서, 상기 (a) 단계는, 관심 영역의 자기장을 안정화시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0026] 본 발명에 있어서, 상기 (a) 단계는 기 설정된 조건 하에서 수행되며, 상기 기 설정된 조건은, CEST 주파수 범위(range), CEST 주파수 분해능(resolution), WASSR(Water saturation shift referencing) 주파수 범위, WASSR 주파수 분해능 및 공명 기준 값(Off-resonance reference) 중 적어도 어느 하나를 포함하는 것일 수 있다.
- [0027] 본 발명에 있어서, 상기 제1프리퀀스 옵셋은 1.2 ppm 내지 1.6 ppm에 포함되고, 상기 제2프리퀀스 옵셋은 1.9 ppm 내지 2.2 ppm에 포함되는 것일 수 있다.
- [0028] 본 발명에 있어서, 상기 (b) 단계는, (b1) WASSR(Water saturation shift referencing) 알고리즘을 이용하여 주 자기장 지도를 생성하는 단계; 및 (b2) 상기 주 자기장 지도를 기반으로 하여 주파수 오차를 보정하는 단계를 포함하고, 상기 주파수 오차는, 로렌츠 피팅(Lorentzian fitting) 알고리즘 및 가우스 피팅(Gaussian fitting) 알고리즘 중 적어도 어느 하나를 이용하여 보정되는 것일 수 있다.
- [0029] 본 발명에 있어서, 상기 (d) 단계에서, 상기 제1 및 제2 프리퀀스 옵셋 간 비율 계량 그래프가 생성되고, 상기 그래프는, 상기 화합물의 농도 변화에 대한 자화 이동 비율 비대칭 값에 대응하는 그래프와 상기 화합물의 pH 변화에 대한 자화 이동 비율 비대칭 값에 대응하는 그래프를 포함할 수 있다.
- [0030] 본 발명은 또한, 상술한 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제를 이용하여 pH 지도를 획득하는 자기 공명 영상 장치를 제공한다.
- [0031] 상기 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제를 이용하여 pH 지도를 획득하는 자기 공명 영상 장치는, MRI 스캐너로부터 수신한 신호를 참조하여 화학적 교환에 의한 포화 전이 영상을 생성하는 프로그램이 저장된 메모리; 및 상기 프로그램을 실행하고, 상기 화학적 교환에 의한 포화 전이 영상으로부터 pH 지도를 생

성하는 프로세서;를 포함하고,

- [0032] 상기 프로세서는, 화학적 교환에 의한 포화 전이 영상 데이터를 생성하고, 상기 영상 데이터로부터  $z$  스펙트럼을 산출하며, 상기  $z$  스펙트럼을 이용하여 자화 이동 비율 비대칭(자기화 전달 비율; Magnetization transfer ratio asymmetry) 분석한 그래프를 생성하고, 상기 그래프에서, 대응되는 자화 이동 비율 비대칭 값이 제1 피크인 제1 프리퀀스 읍셋과 대응되는 자화 이동 비율 비대칭 값이 제2 피크인 제2 프리퀀스 읍셋을 산출하며, 상기 제1 및 제2 프리퀀스 읍셋 간 비율 계량(ratiometric)을 분석하여 pH 지도를 생성하고,
- [0033] 상기 조영제는, 비구아니드(biguanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물을 포함하며,
- [0034] 상기 화합물은 상기 화합물의 화학적 구조에 기인하는 화학적 교환에 의한 포화 전이(Chemical exchange saturation transfer, CEST) 특성을 가지는 것일 수 있다.
- [0035] 본 발명에 있어서, 화학적 교환에 의한 포화 전이 영상 데이터는 기 설정된 조건 하에서 획득되며, 상기 기 설정된 조건은, CEST 주파수 범위(range), CEST 주파수 분해능(resolution), WASSR(Water saturation shift referencing) 주파수 범위, WASSR 주파수 분해능 및 공명 기준 값(Off-resonance reference) 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.
- [0036] 본 발명에 있어서, 상기 제1 프리퀀스 읍셋은 1.2 ppm 내지 1.6 ppm에 포함되고, 상기 제2 프리퀀스 읍셋은 1.9 ppm 내지 2.2 ppm에 포함되는 것일 수 있다.
- [0037] 본 발명에 있어서, 상기 프로세서는, 상기 제1 및 제2 프리퀀스 읍셋 간 비율 계량에 대한 그래프를 생성하고, 상기 그래프는, 상기 화합물의 농도 변화에 대한 자화 이동 비율 비대칭 값에 대응하는 그래프와 상기 화합물의 pH 변화에 대한 자화 이동 비율 비대칭 값에 대응하는 그래프를 포함하는 것일 수 있다.
- [0038] 본 발명에 있어서, 상기 프로세서는, WASSR(Water saturation shift referencing) 알고리즘을 이용하여 주 자기장 지도를 생성하고, 상기 주 자기장 지도를 기반으로 하여 주파수 오차를 보정하는 것일 수 있다.
- [0039] 본 발명에 있어서, 상기 프로세서는, 로렌츠 피팅(Lorentzian fitting) 알고리즘 및 가우스 피팅(Gaussian fitting) 알고리즘 중 적어도 어느 하나를 이용하여 상기 주파수 오차를 보정하는 것일 수 있다.

**발명의 효과**

- [0040] 본 발명의 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제는 비구아니드 계열 약물의 화학적 구조에 기인하는 CEST 특성을 이용하여, 산성도(acidity)를 영상화할 수 있다. 이는 넌-글리콜리틱 캔서(non-glycolytic cancer)나 화학 요법(chemotherapy)에 따른 글리콜리틱 캔서(glycolytic cancer)의 에너지 대사 변화를 관찰하는데 유용하다.

**도면의 간단한 설명**

- [0041] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 자기 공명 영상 장치의 구성을 예시적으로 나타낸 도면이다.
- 도 2는 본 발명의 실시예에 따라 CEST 영상을 획득하는 방법을 설명하기 위한 순서도이다.
- 도 3은 본 발명의 실시예에 따라 획득된 CEST 영상을 이용하여 pH 지도를 생성하는 방법을 설명하기 위한 순서도이다.
- 도 4는 본 발명의 실시예에 따른 컴퓨팅 장치를 나타내는 도면이다.
- 도 5는 메트포르민의 농도 변화에 따른  $z$ -스펙트럼 및 MTR 비대칭 스펙트럼 등을 나타내는 그래프들이다.
- 도 6은 메트포르민의 pH 변화에 따른  $z$ -스펙트럼 및 MTR 비대칭 스펙트럼 등을 나타내는 그래프들이다.
- 도 7은 메트포르민의 농도 또는 pH가 변할 때 2.1 ppm 피크의 강도에 대한 1.4 ppm 피크의 강도 비율의 변화를 나타내는 그래프들이다.
- 도 8은 메트포르민과 소 혈청 알부민의 농도 또는 pH가 변할 때 2.1 ppm 피크의 강도에 대한 1.4 ppm 피크의 강도 비율의 변화를 나타내는 그래프들이다.
- 도 9는 생체 내 다중 사이트에 메트포르민의 주사 전 및 주사 후의 MTR 비대칭 이미지들이다.

도 10은 생체 내 다중 사이트에 메트포르민의 주사 전 및 주사 후의 z-스펙트럼 및 MTR 비대칭 스펙트럼을 나타내는 그래프들이다.

도 11은 메트포르민을 주입한 쥐의 멀티 슬라이스 생체 내 pH 지도를 나타내는 이미지들이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0042] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0043] 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다. 또한 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0044] 본 명세서에서 "자기 공명 영상(MRI: Magnetic Resonance Imaging)"이란 핵자기 공명 원리를 이용하여 획득된 대상체에 대한 영상을 의미한다.
- [0045] 또한, "영상(image)" 또는 "이미지"는 이산적인 요소들로 이루어진 다차원(multi-dimensional) 데이터를 의미하는 것으로, 2차원 이미지에서의 복수의 픽셀들 및 3차원 이미지에서의 복수의 복셀들로 구성된 것을 의미한다.
- [0046] 또한, "대상체(object)"는 자기 공명 영상 장치의 영상 촬영의 대상이 되는 것으로, 사람이나 동물 또는 그 일부를 포함하는 것일 수 있다. 또한, 대상체는 심장, 뇌 또는 혈관과 같은 각종 장기나 다양한 종류의 팬텀(phantom)을 포함할 수 있다.
- [0047] 또한, "사용자"는 의료 전문가로서 의사, 간호사, 의료 영상 전문가 등이나 장치 수리 기술자가 될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0048] 이하에서는 첨부된 도면을 참조하여 자기 공명 영상 장치에 대하여 설명하도록 한다.
- [0049] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 자기 공명 영상 장치의 구성을 예시적으로 나타낸 도면이다.
- [0050] 도 1을 참조하면, 자기 공명 영상 장치(1)은 MRI 스캐너(10), 신호 처리부(20), 인터페이스부(30), 제어부(40) 및 모니터링부(50)를 포함할 수 있다.
- [0051] MRI 스캐너(10)는 자기장을 형성하고 원자핵에 대한 공명 현상을 발생시키는 것으로서, 대상체가 MRI 스캐너(10) 내부에 위치한 상태에서 자기 공명 영상이 촬영된다. MRI 스캐너(10)는 주 자석(12), 경사 코일(14), RF 코일(16) 등을 포함하고, 이를 통해 정자기장 및 경사자장이 형성되며, 대상체를 향하여 RF 신호가 조사된다.
- [0052] 주 자석(12), 경사 코일(14) 및 RF 코일(16)은 미리 설정된 방향에 따라 MRI 스캐너(10)내에 배치된다. 원통의 수평축을 따라 원통 내부로 삽입 가능한 테이블상에 대상체가 위치하며, 테이블의 이동에 따라 대상체가 MRI 스캐너(10)의 보어 내부에 위치할 수 있다.
- [0053] 주 자석(12)은 대상체에 포함된 원자핵들의 자기 쌍극자 모멘트(magnetic dipole moment)의 방향을 일정한 방향으로 정렬하는 정자기장(static magnetic field)을 생성한다.
- [0054] 경사 코일(Gradient coil)(14)은 서로 직교하는 X축, Y축 및 Z축 방향의 경사자기장을 발생시키는 X 코일, Y 코일 및 Z 코일을 포함한다. 경사 코일(14)은 대상체의 각 부위 별로 공명 주파수를 서로 다르게 유도하여 대상체의 각 부위의 위치 정보를 획득할 수 있도록 한다.
- [0055] RF 코일(16)은 대상체에게 RF 신호를 조사하고, 대상체로부터 방출되는 자기 공명 영상 신호를 수신할 수 있다. 이를 위하여, RF 코일(16)은 원자핵의 종류에 대응하는 무선 주파수를 갖는 RF 신호를 송신하는 송신 RF 코일과 원자핵으로부터 방사된 전자파를 수신하는 수신 RF 코일을 각각 포함할 수 있다.
- [0056] 또한, RF 코일(16)은 MRI 스캐너(10)에 고정된 형태이거나, 착탈이 가능한 형태일 수 있다. 착탈이 가능한 RF 코일(16)은 대상체의 일부에 결합될 수 있는 머리 RF 코일, 흉부 RF 코일, 다리 RF 코일, 목 RF 코일, 어깨 RF 코일, 손목 RF 코일 및 발목 RF 코일 등과 같은 형태로 구현될 수 있다.
- [0057] MRI 스캐너(10)는 디스플레이(18)를 통해 사용자나 대상체에게 각종 정보를 제공할 수 있으며, 외측에 배치된

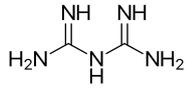
디스플레이(18)와 내측에 배치된 디스플레이(미도시)를 포함할 수 있다.

- [0058] 신호 처리부(20)는 소정의 MR 펄스 시퀀스에 따라 MRI 스캐너(10)의 내부에 형성되는 경사자장을 제어하고, RF 신호와 자기 공명 영상 신호의 송수신을 제어할 수 있다.
- [0059] 신호 처리부(20)는 경사자장 증폭기(22), 스위칭부(24), RF 송신부(26) 및 RF 수신부(28)를 포함할 수 있다.
- [0060] 경사자장 증폭부(Gradient Amplifier)(22)는 MRI 스캐너(10)에 포함된 경사 코일(14)을 구동하며, 경사자장 제어부(44)의 제어 하에 경사자장을 발생시키는 펄스 신호를 경사 코일(14)에 공급한다. 경사자장 증폭기(22)로부터 경사 코일(14)에 공급되는 펄스 신호를 제어함으로써, X축, Y축, Z축 방향의 경사 자장이 합성될 수 있다.
- [0061] RF 송신부(26)는 RF 펄스를 RF 코일(16)에 공급하여 RF 코일(16)을 구동한다. RF 수신부(28)는 RF 코일(16)이 수신한 후 전달한 자기 공명 영상 신호를 수신한다.
- [0062] 스위칭부(24)는 RF 신호와 자기 공명 영상 신호의 송수신 방향을 조절할 수 있다. 예를 들어, 송신 동작 동안에는 RF 코일(16)을 통하여 대상체로 RF 신호가 조사되게 하고, 수신 동작 동안에는 RF 코일(16)을 통하여 대상체로부터의 자기 공명 영상 신호가 수신되게 한다. 스위칭부(24)는 RF 제어부(46)로부터의 제어 신호에 의하여 스위칭 동작이 제어된다.
- [0063] 인터페이스부(30)는 사용자의 조작에 따라 MRI 시스템 전체의 동작을 제어하는 명령을 전달할 수 있다. 인터페이스부(30)는 RF 수신부(38)로부터 수신되는 자기 공명 영상 신호를 처리하여 대상체에 대한 MR 화상 데이터를 생성하는 영상 처리부(36), 영상 처리부(36)에 의해 생성된 화상 데이터 또는 재구성 화상 데이터 및 사용자가 MRI 시스템을 조작하기 위해 필요한 정보를 사용자에게 출력하는 출력부(34) 및 사용자가 대상체 정보, 파라미터 정보 등을 입력할 수 있는 입력부(32)를 포함할 수 있다.
- [0064] 영상 처리부(36)는 RF 수신부(38)가 수신한 자기 공명 영상 신호에 증폭, 주파수 변환, 위상 검파, 저주파 증폭, 필터링(filtering) 등과 같은 각종의 신호 처리를 가할 수 있다.
- [0065] 제어부(40)는 MRI 스캐너(10) 내부에서 형성되는 신호들의 시퀀스를 제어하는 시퀀스 제어부(42), 및 MRI 스캐너(10)와 MRI 스캐너(10)에 장착된 기기들을 제어하는 스캐너 제어부(48)를 포함할 수 있다. 시퀀스 제어부(42)는 인터페이스부(30)로부터 수신된 정보를 참조로 하여 경사자장 증폭기(22), RF 송신부(26), RF 수신부(28) 및 스위칭부(24)를 제어할 수 있으며, 상기 정보는 예를 들어 경사 코일(14)에 인가하는 펄스(pulse) 신호의 강도, 인가 시간, 인가 타이밍 (timing) 등에 관한 정보 등을 포함할 수 있다.
- [0066] 모니터링부(50)는 MRI 스캐너(10) 또는 MRI 스캐너(10)에 장착된 기기들을 모니터링 또는 제어한다. 모니터링부(50)는 시스템 모니터링부(52), 대상체 모니터링부(54), 테이블 제어부(56) 및 디스플레이 제어부(58)를 포함할 수 있다.
- [0067] 시스템 모니터링부(52)는 정자기장의 상태, 경사자장의 상태, RF 신호의 상태, RF 코일의 상태, 테이블의 상태, 대상체의 신체 정보를 측정하는 기기의 상태, 전원 공급 상태, 열 교환기의 상태, 컴프레서의 상태 등을 모니터링하고 제어할 수 있다.
- [0068] 대상체 모니터링부(54)는 대상체의 상태를 모니터링하는 것으로, 대상체의 움직임 또는 위치를 촬영하는 카메라, 대상체의 호흡을 측정하는 호흡 측정기, 대상체의 심전도를 측정하기 위한 ECG 측정기, 또는 대상체의 체온을 측정하는 체온 측정기를 포함할 수 있다.
- [0069] 테이블 제어부(56)는 대상체가 위치하는 테이블의 이동을 제어하고, 디스플레이 제어부(58)는 MRI 스캐너(10)의 외측 및 내측에 위치하는 디스플레이를 온/오프 또는 디스플레이에 출력될 화면 등을 제어한다.
- [0070] MRI 스캐너(10), RF 코일(16), 신호 처리부(20), 모니터링부(50), 제어부(40) 및 인터페이스부(30)는 서로 무선 또는 유선으로 연결될 수 있고, 무선으로 연결된 경우에는 서로 간의 클럭(clock)을 동기화하기 위한 장치(미도시)를 더 포함할 수 있다.
- [0071] 상술한 자기 공명 영상 장치(1)의 영상 처리부(36)는 CEST 자기 공명 영상을 생성하는 동작을 수행할 수 있다.
- [0072] 이하에서는 본 발명의 실시예에 따른 자기 공명 영상 장치(1)을 이용하여 CEST 자기 공명 영상을 획득할 수 있도록 하는 CEST MRI용 조영제에 관하여 구체적으로 설명하도록 한다.
- [0073] 본 발명의 일 실시예에 따른 화학적 교환에 의한 포화 전이(Chemical exchange saturation transfer, CEST) 자기 공명 이미징용 조영제는 비구아니드(bi-guanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화

합물을 포함한다.

[0074] 비구아니드는 하기 화학식 1로 표시될 수 있다.

[0075] [화학식 1]

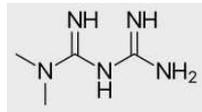


[0076]

[0077] 비구아니드 유도체란, 비구아니드의 아미노기의 수소 1 개, 2 개 이상 또는 전부가 메틸기 등의 알킬기, 페닐기 또는 알킬페닐기 등으로 치환된 것이다. 구체적으로, 비구아니드 유도체로는 메트포르민(metformin, dimethylbiguanidine), 부포르민(buformin, derivative of biguanidine) 및 펜포르민(phenformin, phenethylated biguanidine)로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나를 예시할 수 있으나, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

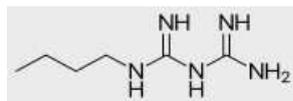
[0078] 메트포르민(metformin), 부포르민(buformin) 및 펜포르민(phenformin)은 각각 하기 화학식 2 내지 화학식 4로 표시될 수 있다.

[0079] [화학식 2]



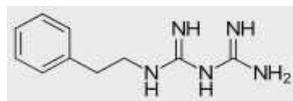
[0080]

[0081] [화학식 3]



[0082]

[0083] [화학식 4]



[0084]

[0085] 비구아니드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물은 화합물 내에 다수의 이민기(imine group)를 포함함에 따라, 그 자체의 화학적 구조에 기인한 화학적 교환에 의한 포화 전이 특성을 가진다.

[0086] 또한, 화학적 교환에 의한 포화 전이 자기 공명 이미징용 조영제는 CEST MRI의 z-스펙트럼을, MTR(magnetization transfer ratio, 자화 전달 비율) 비대칭 분석시, 1.2 ppm 내지 1.6 ppm에서 제 1 피크(peak), 및 1.9 ppm 내지 2.3 ppm에서 제 2 피크(peak), 보다 상세하게는 1.3 ppm 내지 1.5 ppm에서 제 1 피크, 및 2.0 ppm 내지 2.2 ppm에서 제 2 피크가 관찰되는 특징을 가진다.

[0087] 이때, MTR(magnetization transfer ratio, 자화 전달 비율) 비대칭 분석은 구체적으로 Frequency offset vs. 신호세기 그래프에서 비대칭 자화 비율을 백분율로 나타낸 방법으로 얻어진 것이고, 주요 ppm은 1.4 및 2.1을 의미한다.

[0088] 비구아니드 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물은, 화학 구조식을 참고하면 중앙의 이민기(-N(H)-)와 중앙의 이민기 양쪽에 연결된 2 개의 이민기들이 공명하는 구조를 가지는데, 이들 두 종류의 이민기들에 의하여 MTR 비대칭 분석시 2 개의 피크가 관찰되는 것으로 예상된다.

[0089] 또한, 제 1 피크의 강도 및 제 2 피크의 강도는 각각 화합물의 농도 변화에 따라 선형 함수적(linear)하게 변하고, pH에 따라 지수 함수적(exponential)으로 변한다.

[0090] 이때, 제 1 피크와 제 2 피크가 화합물의 농도 변화에 따라 선형 함수적(linear)으로 변하는 비율이 유사함에 따라, 하기 수학적 1에 의한 제 2 피크의 강도에 대한 제 1 피크의 강도 비율은, 화합물의 농도 변화에 대하여 거의 일정하게 된다. 구체적으로, 제 2 피크의 강도에 대한 제 1 피크의 강도 비율은 농도 변화에 따라 0.8 내

지 1.2의 범위 안에서 변하고, 보다 상세하게 0.9 내지 1.1의 범위 안에서 변한다.

- [0091] [수학적 1]
- [0092] 제 2 피크의 강도에 대한 제 1 피크의 강도 비율 = (제 1 피크의 강도) / (제 2 피크의 강도)
- [0093] 한편, 제 1 피크와 제 2 피크가 화합물의 농도 변화에 따라 지수 함수적(exponential)으로 변하는 비율도 유사하지만, 선형 함수적이 아니라 지수 함수적으로 변하기 때문에, 제 2 피크의 강도에 대한 제 1 피크의 강도 비율도 pH 변화에 대하여 지수 함수적(exponential)으로 변한다. 따라서, 제 2 피크의 강도에 대한 제 1 피크의 강도 비율을 이용하면, 화합물의 농도 변화에 무관하게 pH 변화를 측정할 수 있다.
- [0094] CEST MRI용 조영제에서 비구아니드(biguanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물의 함량은 팬텀(phantom)에서 3.1 mM 내지 300 mM, 보다 상세하게는 4.0 mM 내지 200 mM일 수 있고, 생체 내에서 60 mM 내지 600 mM, 보다 상세하게는 200 mM 내지 400 mM일 수 있다. 화합물의 함량이 팬텀에서 3.1 mM 미만이거나, 생체 내에서 60 mM 미만인 경우 MRT 비대칭 분석이 어려운 문제가 있을 수 있고, 생체 내에서 600 mM을 초과하는 경우 생체 안정성에 문제가 있을 수 있다.
- [0095] 한편, 비구아니드 및 이의 유도체와 같은, 비구아니드 계열 약물은 주로 당뇨병 환자 및 비당뇨병 환자에게도 식욕감퇴를 일으키므로 비만증으로 인해 초래된 당뇨병에 사용된다. 다만, 비구아니드 계열 약물이 산화적 인산화(oxidative phosphorylation, OXPHOS) 에너지 대사가 활성화된 암세포에서, 비구아니드 계열 약물의 OXPHOS 에너지 대사 억제 효과도 있음이 알려져 있다. 비구아니드 계열 약물의 OXPHOS 에너지 대사 억제 기전은 Shilpa Thakur et al. (2018, August 15). Metformin Targets Mitochondrial Glycerophosphate Dehydrogenase to Control Rate of Oxidative Phosphorylation and Growth of Thyroid Cancer In Vitro and In Vivo. Clin Cancer Res. 24(16):4030-4043. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3167. 등을 참고할 수 있다.
- [0096] 따라서, CEST MRI용 조영제를 이용하면, OXPHOS 에너지 대사가 활성화된 암세포에서, 화합물의 OXPHOS 에너지 대사 억제 효과에 의하여 발생하는 pH 변화를 CEST MRI를 통하여 관찰할 수 있다.
- [0097] 이를 이용하면, 종래 CEST MRI를 통하여 관찰이 어려웠던 non-글리콜리틱 캔서(non-glycolytic cancer)나 화학요법(chemotherapy)에 따른 글리콜리틱 캔서(glycolytic cancer)의 에너지 대사 변화도 관찰할 수 있다.
- [0098] CEST MRI용 조영제는 화합물, 및 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다.
- [0099] 약제학적으로 허용 가능한 담체는 의학 분야에서 통상 사용되는 담체 및 비히클을 포함하며, 구체적으로 이온교환 수지, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질(예, 사람 혈청 알부민), 완충물질(예, 각종 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분적인 글리세라이드 혼합물), 물, 염 또는 전해질(예, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨 및 아연 염), 교질성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로즈계 기질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 폴리아릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌 글리콜 또는 양모지 등을 포함할 수 있다.
- [0100] 또한, CEST MRI용 조영제는 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 유화제, 현탁제, 또는 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0101] 일 예로서, CEST MRI용 조영제는 비경구 투여를 위한 수용성 용액으로 제조할 수 있으며, 바람직하게는 한스 용액(Hank's solution), 링거 용액(Ringer's solution) 또는 물리적으로 완충된 염수와 같은 완충 용액을 사용할 수 있다. 상기와 같은 수용성 주입(injection) 현탁액은 소듐 카르복시메틸셀룰로즈, 솔비톨 또는 텍스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가시킬 수 있는 기질을 첨가할 수 있다.
- [0102] 다른 일 예로서, CEST MRI용 조영제는 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액의 멸균 주사용 제제의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제(예를 들면, 트윈 80) 및 현탁화제를 사용하여 본 발명 분야에 공지된 기술에 따라 제형화할 수 있다. 멸균 주사용 제제는 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액(예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액)일 수 있다. 사용될 수 있는 비히클 및 용매로는 만니톨, 물, 링거용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 비휘발성 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노 또는 디글리세라이드를 포함하여 자극성이 적은 비휘발성 오일은 그 어느 것도 사용할 수 있다.
- [0103] 본 발명의 다른 일 실시예에 따른 화학적 교환에 의한 포화 전이(Chemical exchange saturation transfer, CEST) MRI 방법은 CEST MRI 조영제를 이용한다.

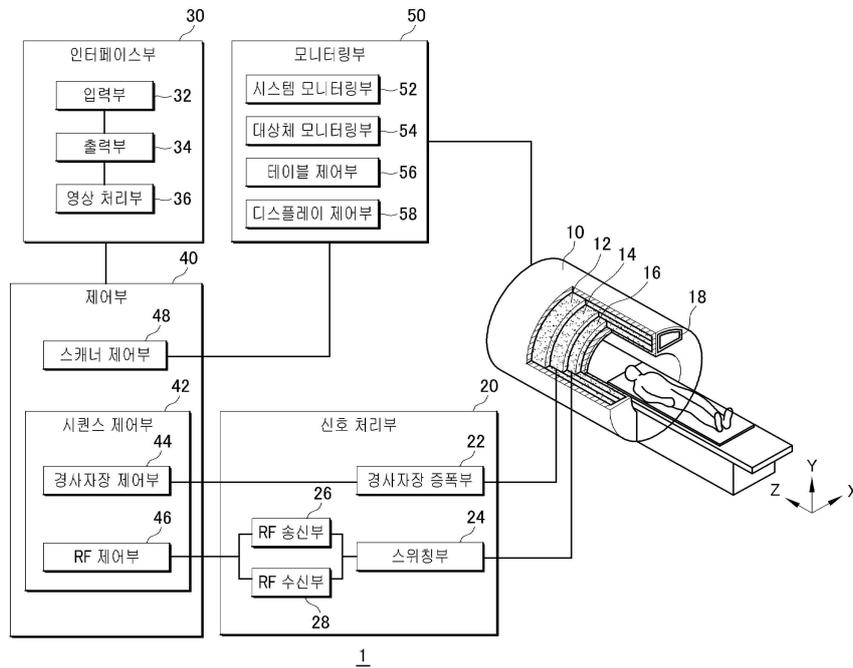
- [0104] CEST MRI 방법은 시험관 내(생체 밖)에서 또는, CEST MRI용 조영제의 국소 농도에 의해 영향을 받지 않는 사람 또는 동물의 신체 기관, 영역, 체액 또는 조직의 생체 내 측정을 위해 수행될 수 있다.
- [0105] 화합물을 생체 내에 가하는 경우, 예를 들어 혈관내 주사(예를 들어, 국소, 정맥내, 동맥내, 심실내 주사, 등), 또는 척추강내로, 복강내로, 림프관내로, 강내로, 경구로, 장을 통하여 투여 또는 사전-투여할 수 있다.
- [0106] 또한, CEST MRI용 조영제는 진단 대상에서 분리한 조직 또는 세포에 투여하여 이용될 수도 있다.
- [0107] 이하에서는 도 2 및 도 3을 참조하여, 본 발명의 일 실시예에 의한 자기 공명 영상장치(1)를 이용하여 CEST 영상을 획득하고 획득된 CEST 영상을 이용하여 pH 지도를 생성하는 방법을 구체적으로 설명하도록 한다.
- [0108] 상술한 본 발명의 일 실시예에 따른 자기 공명 영상 장치(1)의 영상 처리부(36) 또는 영상 처리부(36)가 포함된 인터페이스부(30)는 별도의 컴퓨팅 장치 형태로 구현될 수 있으며, 컴퓨팅 장치에 탑재된 메모리와 프로세서에 기반하여 후술할 CEST 자기 공명 영상을 생성하는 동작을 수행할 수 있다. 도 2는 본 발명의 실시예에 따라 CEST 영상을 획득하는 방법을 설명하기 위한 흐름도이며, 본 명세서에서 화학적 교환에 의한 포화 전이 영상(이하, 'CEST 영상'이라고 함)은 제1 CEST 영상 및 제2 CEST 영상을 포함할 수 있다.
- [0109] 제1 CEST 영상은 다양한 농도(pH는 고정)의 비구아니드(biguanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물을 포함하는 CEST MRI 용 조영제에 대한 CEST 영상이고, 제2 CEST 영상은 다양한 pH(농도는 고정)의 비구아니드(biguanide) 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나의 화합물을 포함하는 CEST MRI 용 조영제에 대한 CEST 영상일 수 있다.
- [0110] 본 발명의 실시예에 따른 CEST 영상은 기 설정된 조건 하에서 획득될 수 있으며, 상기 기 설정된 조건은, CEST 주파수 범위, CEST 주파수 분해능(resolution), WASSR(Water saturation shift referencing) 주파수 범위, WASSR 주파수 분해능, 공명 기준 값(Off-resonance reference)을 포함할 수 있다. 예를 들어, CEST 주파수 범위는 - 2000(Hz) 내지 2000(Hz), CEST 주파수 분해능은 80(ppm), WASSR 주파수 범위는 - 600(Hz) 내지 600(Hz), WASSR 주파수 분해능은 40(ppm), 공명 기준 값은 300(ppm)이 되도록 설정될 수 있다.
- [0111] 도 2를 참조하면, 프로세서는 먼저 T2 weighted MR 영상을 획득할 수 있으며(S910), T2 weighted MR 영상은 후술할 z 스펙트럼을 생성하는 데에 사용될 수 있다.
- [0112] 다음으로, 프로세서는 관심 영역의 자기장을 보정할 수 있다(S920). 이는 관심 영역의 자기장을 안정화시키는 것으로서, 구체적으로, 워터 피크(water peak)의 반치폭(FWHM; full width at half maximum)이 기 설정된 기준(예를 들어, CEST 주파수 분해능의 두 배인 값 이하)을 만족하는지 여부를 판단하여 관심 영역의 자기장을 보정할 수 있다. 또한, 워터 피크의 반치폭이 상술한 기준을 만족하는 경우, WASSR CEST 영상을 획득하고, 그 다음 자기장 필드(B0)의 이동량(shifting)이 기 설정된 기준(예를 들어, CEST 주파수 범위 이하)을 만족하는지 여부를 판단하여 관심 영역의 자기장을 보정할 수 있다.
- [0113] 관심 영역의 자기장 보정 후, 프로세서는 CEST 영상을 획득할 수 있다(S930). 프로세서는 획득한 CEST 영상으로부터 pH 지도를 생성하기 위한 CEST 영상 데이터를 추출하고, 추출된 CEST 영상 데이터를 메모리에 저장할 수 있다.
- [0114] 도 3은 본 발명의 실시예에 따라 획득된 CEST 영상을 이용하여 pH 지도를 생성하는 방법을 설명하기 위한 순서도이다.
- [0115] 도 3을 참조하면, 먼저 프로세서는 저장된 CEST 영상 데이터를 획득한다(S1100).
- [0116] 다음으로, 프로세서는 T2 weighted MR 영상으로부터 획득한 기준 영상과 CEST 영상 간 코 로컬라이제이션(co-localization) 작업을 수행하고, 복셀 단위로 관심 영역에 대한 z 스펙트럼을 생성할 수 있다(S1200).
- [0117] z 스펙트럼을 생성하는 단계는 z 스펙트럼을 보정하는 단계를 포함할 수 있다. z 스펙트럼을 보정하는 단계는 WASSR 알고리즘을 이용하여 주 자기장 지도(B0 map)를 생성하고, 이를 기반으로 하여 주파수 오차를 보정할 수 있다. 이 때, 상기 주파수 오차는, 로렌츠 피팅(Lorentzian fitting) 알고리즘 및 가우스 피팅(Gaussian fitting) 알고리즘 중 적어도 어느 하나를 이용할 수 있으며, 예를 들어, 로렌츠 피팅 60%, 가우스 피팅 40%를 적용할 수 있다.
- [0118] 다음으로, 프로세서는, z 스펙트럼을 이용하여 자화 이동 비율 비대칭(자기화 전달 비율; Magnetization transfer ratio asymmetry) 분석한 그래프(이하, 'MTRAsym 그래프'라 함)를 생성할 수 있다(S1300).

- [0119] MTRasym 그래프는 상술한 바와 같이 두 개의 피크를 가질 수 있으며, 프로세서는 비율 비대칭 값이 제1 피크인 제1 프리퀀스 오프셋(frequency offset)과 비율 비대칭 값이 제2 피크인 제2 프리퀀스 오프셋을 산출할 수 있다(S1400). 이 때, 제1 프리퀀스 오프셋은 1.2(ppm) 내지 1.6(ppm)에 포함되고, 제2 프리퀀스 오프셋은 1.9(ppm) 내지 2.2(ppm)에 포함될 수 있다.
- [0120] 다음으로, 프로세서는 제1 및 제2 프리퀀스 오프셋 간 비율 계량(ratiometric)을 분석하고, 이를 참조로 pH 지도를 생성할 수 있다(S1500).
- [0121] 도 4는 본 발명의 실시예에 따른, 컴퓨팅 장치를 나타내는 도면이다. 도 4의 컴퓨팅 장치(TN100)는 본 명세서에서 기술된 장치(예, 자기 공명 영상 장치(1) 등) 일 수 있다.
- [0122] 도 4의 실시예에서, 컴퓨팅 장치(TN100)는 적어도 하나의 프로세서(TN310), 송수신 장치(TN320), 및 메모리(TN130)를 포함할 수 있다. 또한, 컴퓨팅 장치(TN100)는 저장 장치(TN340), 입력 인터페이스 장치(TN150), 출력 인터페이스 장치(TN360) 등을 더 포함할 수 있다. 컴퓨팅 장치(TN100)에 포함된 구성 요소들은 버스(bus)(TN370)에 의해 연결되어 서로 통신을 수행할 수 있다.
- [0123] 프로세서(TN310)는 메모리(TN130) 및 저장 장치(TN340) 중에서 적어도 하나에 저장된 프로그램 명령(program command)을 실행할 수 있다. 프로세서(TN310)는 중앙 처리 장치(CPU: central processing unit), 그래픽 처리 장치(GPU: graphics processing unit), 또는 본 발명의 실시예에 따른 방법들이 수행되는 전용의 프로세서를 의미할 수 있다. 프로세서(TN310)는 본 발명의 실시예와 관련하여 기술된 절차, 기능, 및 방법 등을 구현하도록 구성될 수 있다. 프로세서(TN310)는 컴퓨팅 장치(TN100)의 각 구성 요소를 제어할 수 있다.
- [0124] 메모리(TN130) 및 저장 장치(TN340) 각각은 프로세서(TN310)의 동작과 관련된 다양한 정보를 저장할 수 있다. 메모리(TN130) 및 저장 장치(TN340) 각각은 휘발성 저장 매체 및 비휘발성 저장 매체 중에서 적어도 하나로 구성될 수 있다. 예를 들어, 메모리(TN130)는 읽기 전용 메모리(ROM: read only memory) 및 랜덤 액세스 메모리(RAM: random access memory) 중에서 적어도 하나로 구성될 수 있다.
- [0125] 송수신 장치(TN320)는 유선 신호 또는 무선 신호를 송신 또는 수신할 수 있다. 송수신 장치(TN320)는 네트워크에 연결되어 통신을 수행할 수 있다.
- [0126] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본 발명의 실시예에 대하여 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.
- [0127] 하기 실험예에서, CEST 조영제는 정맥주사방법으로 투여하였다.
- [0128] 하기 실험예에서, CEST MRI는 BioSpec 9.4T 장비를 이용하여 촬영하였다.
- [0129] **[실험예 1: MTR 비대칭 스펙트럼을 측정하는 실험]**
- [0130] 메트포르민의 농도를 각각 3.2 mM, 6.3 mM, 12.5 mM, 25.0 mM, 50.0 mM, 100.0 mM로 변화시키면서, 도 5의 (a) 내지 (e)를 얻었다.
- [0131] 도 5의 (a)는 메트포르민의 농도가 변할 때 팬텀의 z-스펙트럼 그래프이고, 도 5의 (b)는 메트포르민의 농도가 변할 때 팬텀의 MTR 비대칭 스펙트럼이고, 도 5의 (c)는 MTR 비대칭 스펙트럼에서 1.4 ppm 및 2.1 ppm 피크의 농도 변화에 따른 강도 변화를 나타내는 그래프이고, 도 5의 (d)는 농도 지도를 나타내는 이미지이고, 도 5의 (e)는 농도가 변할 때 팬텀의 실험 측정 값에 대한 계산 값을 나타내는 그래프이다.
- [0132] 도 5의 (a) 내지 (e)를 참고하면, 메트포르민 고유의 MTR 비대칭 스펙트럼 피크가 나타남을 알 수 있다.
- [0133] 메트포르민의 pH를 각각 pH 6.26, pH 6.52, pH 6.78, pH 7.03, pH 7.27, pH 7.49, pH 7.75, pH 8.00으로 변화시키면서, 도 6의 (a) 내지 (e)를 얻었다.
- [0134] 도 6의 (a)는 메트포르민의 pH가 변할 때 팬텀의 z-스펙트럼 그래프이고, 도 6의 (b)는 메트포르민의 pH가 변할 때 팬텀의 MTR 비대칭 스펙트럼이고, 도 6의 (c)는 MTR 비대칭 스펙트럼에서 1.4 ppm 및 2.1 ppm 피크의 pH 변화에 따른 강도 변화를 나타내는 그래프이고, 도 6의 (d)는 pH 지도를 나타내는 이미지이고, 도 6의 (e)는 pH가 변할 때 팬텀의 실험 측정 값에 대한 계산 값을 나타내는 그래프이다.
- [0135] 도 6의 (a) 내지 (e)를 참고하면, 메트포르민의 MTR 비대칭 스펙트럼이 pH에 따라 정량적으로 변화함을 알 수 있다.

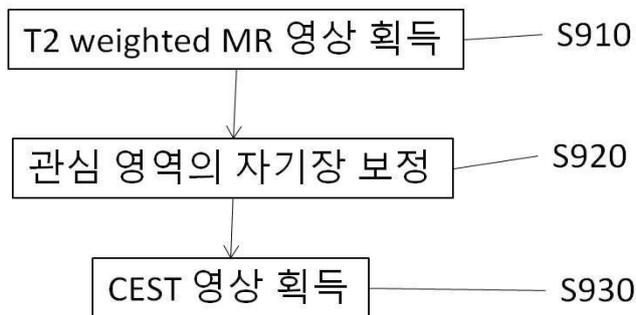
- [0136] **[실험예 2: 메트포르민의 농도 상대성을 측정하는 실험]**
- [0137] 메트포르민에 대한 MTR 비대칭 스펙트럼의 pH 및 농도 상대비교 방법으로 도 7의 (a) 내지 (c)를 얻었다.
- [0138] 도 7의 (a)는 메트포르민의 pH가 변할 때 2.1 ppm 피크의 강도에 대한 1.4 ppm 피크의 강도 비율 변화를 나타내는 그래프이고, 도 7의 (b)는 메트포르민 농도가 변할 때 2.1 ppm 피크의 강도에 대한 1.4 ppm 피크의 강도 비율 변화를 나타내는 그래프이고, 도 7의 (c)는 계산된 pH 지도다.
- [0139] 도 7의 (a) 내지 (c)를 참고하면, 메트포르민의 상대 MTR 비대칭 스펙트럼이 농도변화에 독립적이며, pH 변화에 의존적임을 알 수 있다.
- [0140] 또한, 혈청단백질과 공존하는 메트포르민에 대한 MTR 비대칭 스펙트럼의 pH 및 농도 상대비교 방법으로 도 8의 (a) 내지 (c)를 얻었다.
- [0141] 도 8의 (a)는 메트포르민+소 혈청 알부민(bovine serum albumin, 1 mM)의 pH가 변할 때 2.1 ppm 피크의 강도에 대한 1.4 ppm 피크의 강도 비율 변화를 나타내는 그래프이고, 도 8의 (b)는 메트포르민+소 혈청 알부민(bovine serum albumin, 1 mM)의 농도가 변할 때 2.1 ppm 피크의 강도에 대한 1.4 ppm 피크의 강도 비율 변화를 나타내는 그래프이고, 도 8의 (c) 계산된 농도 지도다.
- [0142] 도 8의 (a) 내지 (c)를 참고하면, 혈청 단백질이 존재하는 상황에서도 메트포르민의 상대 MTR 비대칭 스펙트럼이 농도변화에 독립적이며, pH 변화에 의존적임을 알 수 있다.
- [0143] **[실험예 3: 메트포르민 기반 CEST MRI 영상을 측정하는 실험]**
- [0144] 메트포르민에 대한 MTR 비대칭 스펙트럼의 상대비교 방법을 기반으로 하여 CEST-MRI 영상을 통해 도 9 및 도 10의 (a) 내지 (d)를 얻었다.
- [0145] 도 9는 생체 내 다중 사이트에서 메트포르민(300 mM, 250 mg/kg) 또는 식염수(0.1 mL)의 주사 전(0 분) 및 주사 후(5 분, 30 분, 60 분)의 MTR 비대칭 이미지들(1.4 ppm 피크 및 2.1 ppm 피크)이다.
- [0146] 도 10의 (a)는 메트포르민을 주사한 쥐의 종양(빨간색 박스)으로부터 얻은 z-스펙트럼을 나타내는 그래프이고, 도 10의 (b)는 식염수를 주사한 쥐의 종양(빨간색 박스)으로부터 얻은 z-스펙트럼을 나타내는 그래프이고, 도 10의 (c)는 메트포르민을 주사한 쥐의 z-스펙트럼으로부터 얻은 MTR 비대칭 스펙트럼을 나타내는 그래프이고, 도 10의 (d)는 식염수를 주사한 쥐의 z-스펙트럼으로부터 얻은 MTR 비대칭 스펙트럼을 나타내는 그래프이다.
- [0147] 도 9 및 도 10의 (a) 내지 (d)를 참고하면, saline 주입 조건에 비해 메트포르민에 의한 조영 변화가 있음을 알 수 있다.
- [0148] 또한, 메트포르민에 대한 MTR 비대칭 스펙트럼의 상대비교 방법을 기반으로 하여 CEST-MRI 영상을 통해 pH 수치를 파악할 수 있는 도 11을 얻었다.
- [0149] 도 11은 메트포르민을 주입한 쥐의 멀티 슬라이스 생체 내 pH 지도를 나타내는 이미지들이다. pH 지도는 도 9의 30 분 이미지로부터 계산되었다.
- [0150] 도 11을 참고하면, 메트포르민 주입된 마우스 종양에 대한 pH 수치를 파악할 수 있다.
- [0151] 이상에서 본 발명의 바람직한 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

도면

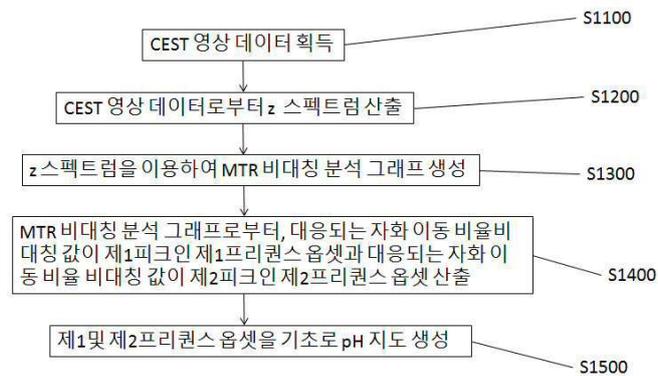
도면1



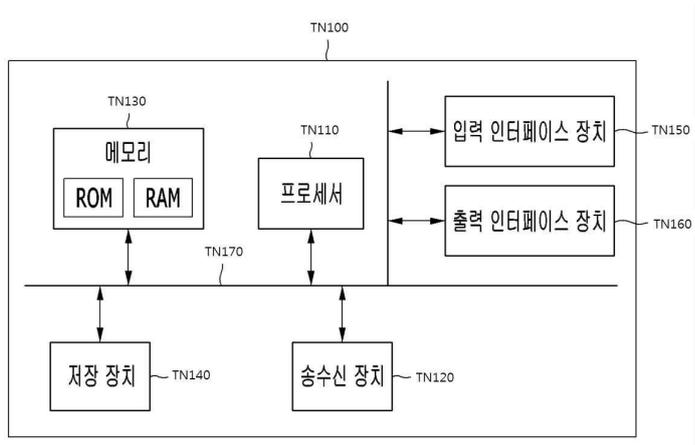
도면2



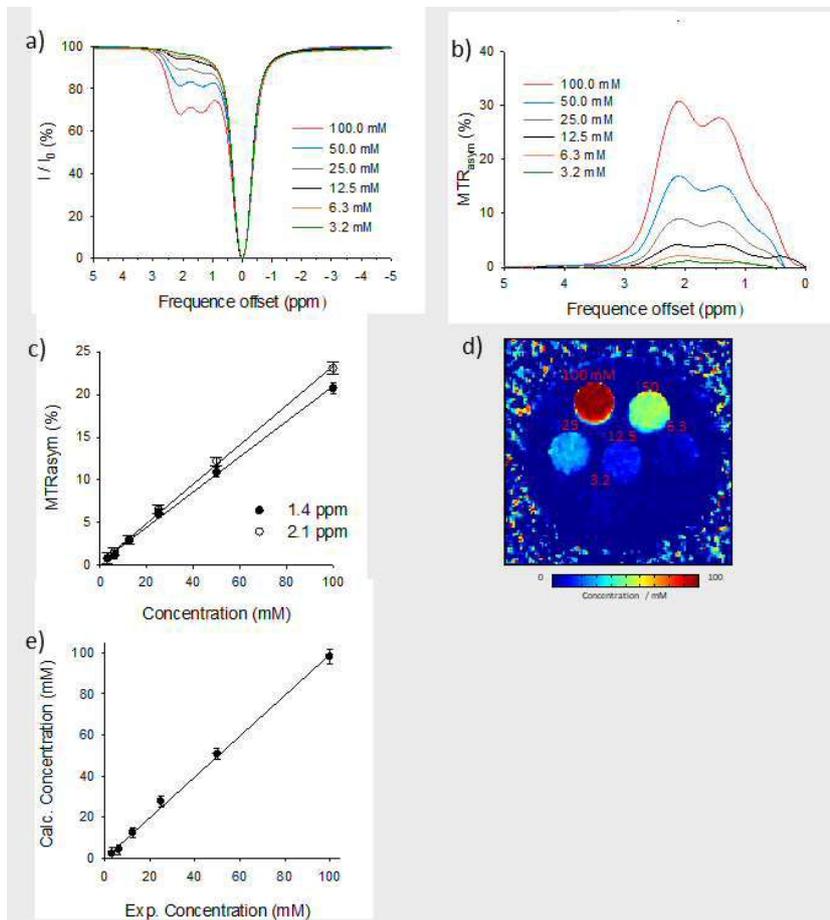
도면3



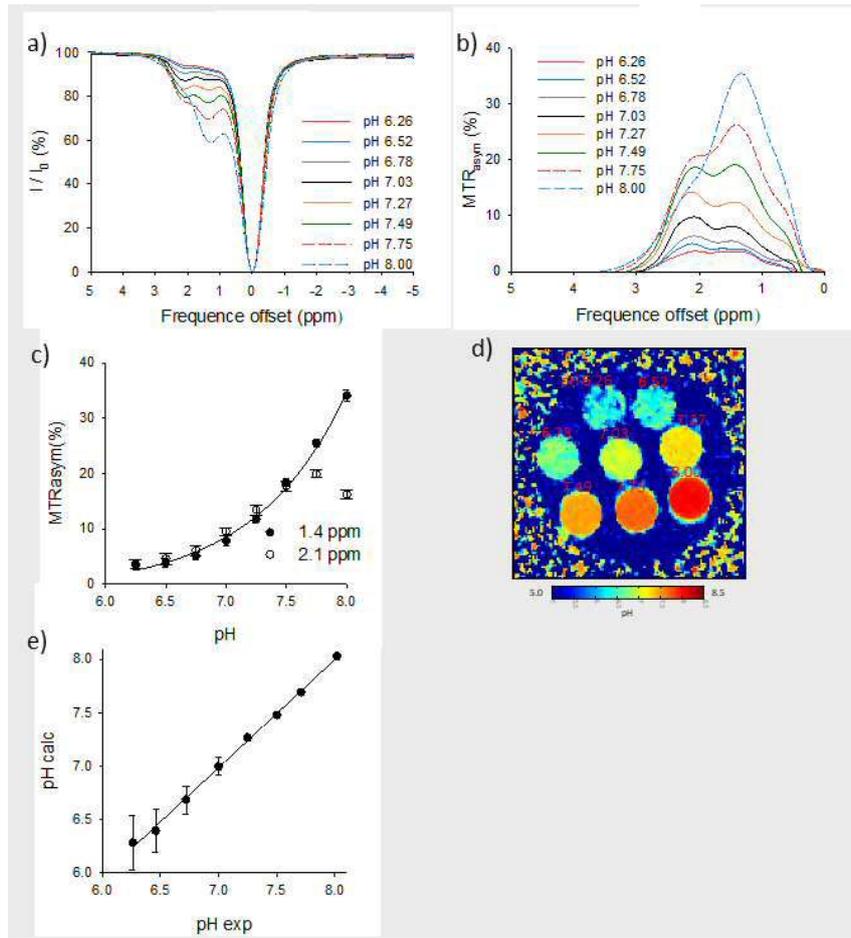
도면4



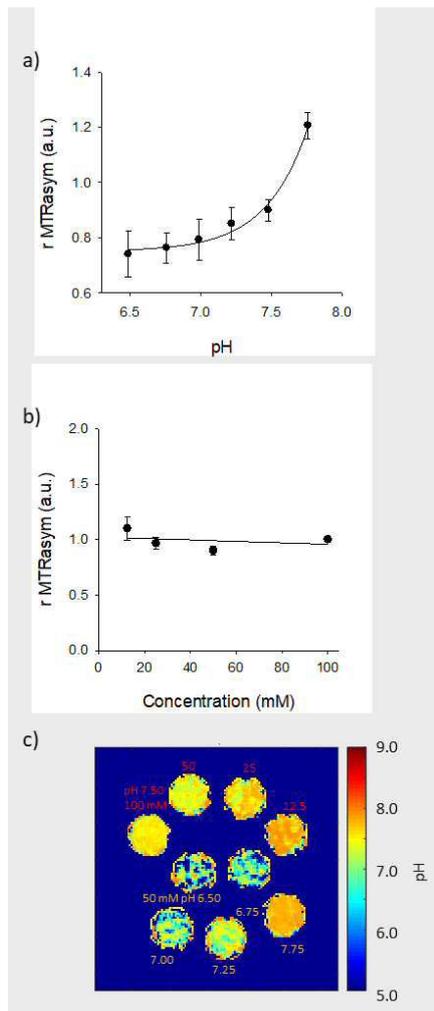
도면5



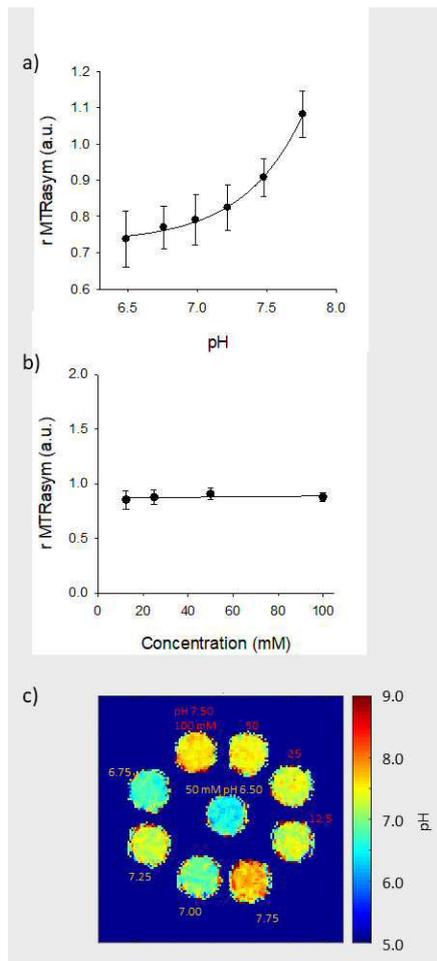
도면6



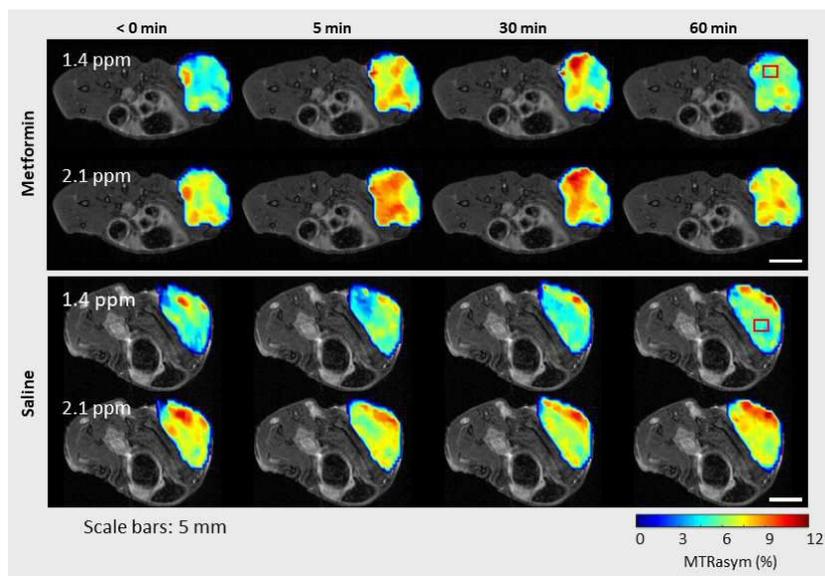
도면7



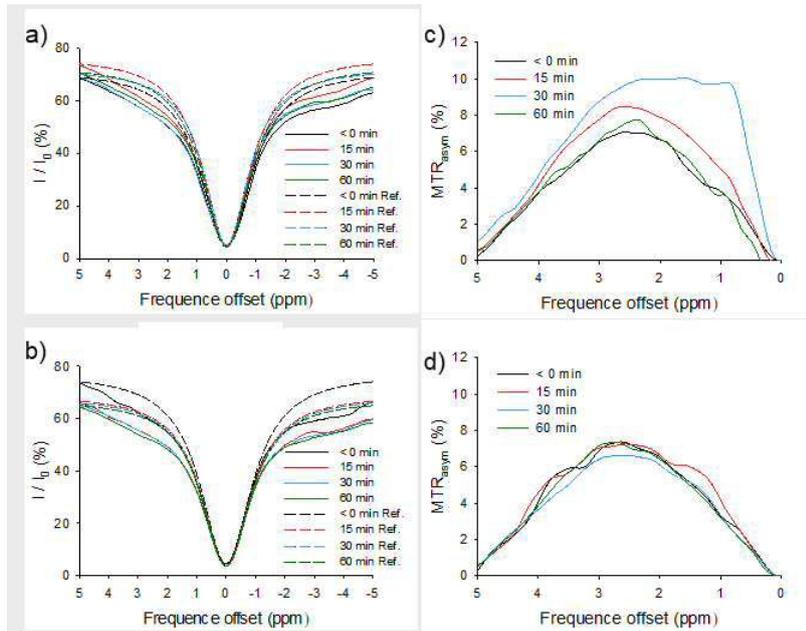
도면8



도면9



도면10



도면11

