	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0046554 (43) 공개일자 2012년05월10일
<hr/>		
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61B 5/053 (2006.01) A61B 5/04 (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-0108269 (22) 출원일자 2010년11월02일 심사청구일자 2010년11월02일	(71) 출원인 연세대학교 산학협력단 서울특별시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 (신촌동) (72) 발명자 유경화 서울특별시 강남구 남부순환로 2914, 개포우성아파트 2동 101호 (대치동) 이선미 서울특별시 강서구 우장산동 우장산아이파크108동 1702호 이리미 대구광역시 달서구 상인서로 3, 평광아파트 101동 202호 (상인동) (74) 대리인 특허법인다나	

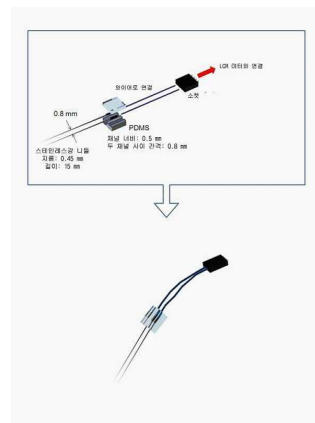
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 압 조직 검출용 센서 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 압 조직 검출용 센서 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 니들 전극을 이용하여 전극 간 전기적 신호 변화를 측정함으로써 압 조직의 존재 여부 및/또는 상태를 실시간으로 모니터링할 수 있는 압 조직 검출용 센서, 이의 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	R15-2004-024-00000-0
부처명	교육과학기술부
연구사업명	우수집단연구센터
연구과제명	나노메디컬 국가핵심연구센터
주관기관	연세대학교
연구기간	2010.09.01 ~ 2011.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

기관;

상기 기관에 형성되어 조직으로부터 전기적 신호를 획득하는 한 쌍 이상의 니들(needle) 전극부; 및

상기 전극부로부터 획득한 전기적 신호를 외부로 출력하는 출력 부를 포함하는 것을 특징으로 하는 압 조직 검출용 센서.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 전기적 신호는 커패시턴스(capacitance) 또는 전기전도도인 것을 특징으로 하는 압 조직 검출용 센서.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 기관은 실리콘 및 폴리이미드로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 압 조직 검출용 센서.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 전극부의 니들은 실리콘, 금, 백금, 전도성 고분자 및 스테인레스강으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 재질을 갖는 것을 특징으로 하는 압 조직 검출용 센서.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 전극부의 니들 크기는 지름이 1 μm 내지 1.5 mm이며, 길이가 10 μm 내지 30 mm인 것을 특징으로 하는 압 조직 검출용 센서.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 전극부의 전극 간 간격이 1 μm 내지 3 mm인 것을 특징으로 하는 압 조직 검출용 센서.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 전극부의 전극이 한 쌍 이상으로 어레이(array)되어 칩 형태를 갖는 것을 특징으로 하는 압 조직 검출용 센서.

청구항 8

기관;

상기 기관에 형성되어 조직으로부터 전기적 신호를 획득하는 한 쌍 이상의 니들(needle) 전극부; 및

상기 전극부로부터 획득한 전기적 신호를 외부로 출력하는 출력 부를 포함하는 센서 모듈; 및

상기 센서 모듈의 출력부와 전기적으로 연결되어 출력부로부터 출력되는 전기적 신호를 처리하는 처리 모듈을 포함하는 것을 특징으로 하는 암 조직 검출 시스템.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 처리 모듈은 인덕턴스, 저항 및 캐패시턴스로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 신호를 처리하는 것을 특징으로 하는 암 조직 검출 시스템.

청구항 10

제 1 항 내지 제 7 항 중에서 선택된 어느 한 항에 따른 센서의 니들 전극부를 조직 부위에 부착시키는 단계; 및 상기 니들 전극부 간 커패시턴스 및 전기전도도 중 적어도 어느 하나를 실시간으로 측정하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 암 조직의 존재 여부와 상태를 실시간으로 모니터링하는 방법.

청구항 11

기관에 한 쌍 이상의 니들 전극부를 형성하는 단계; 및

상기 전극부와 전기적으로 연결되어 전기 신호를 출력하는 출력부를 형성하는 단계;

를 포함하는 것을 특징으로 하는 암 조직 검출용 센서의 제조방법.

청구항 12

기관의 일 면 중 일부분을 비전도성 물질로 처리하여 기관을 패터닝하는 단계;

기관의 다른 일 면에 상기와 동일한 패턴으로 한 쌍 이상의 니들 전극부를 형성하는 단계;

상기 패턴화된 기관에 전도성 물질을 증착하여 출력부를 형성하는 단계

를 포함하는 것을 특징으로 하는 칩 형태 암 조직 검출용 센서의 제조방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

상기 패턴의 간격은 1 μm 내지 3 mm인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 14

제 12 항에 있어서,

상기 비전도성 물질은 유리, PMMA(Polymethyl Methacrylate), 비전도성 폴리머 및 실리콘 옥사이드로 이루어진

그룹에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 15

제 12 항에 있어서,

상기 전도성 물질은 금, 백금, 은 및 전도성 폴리머로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 16

제 1 항 내지 제 7 항 중에서 선택된 어느 한 항에 따른 센서를 포함하는 내시경.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 암 조직 검출용 센서 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 한국인의 사망 원인 중에 제일 큰 비중을 차지하는 것이 암이다. 그 중에서도 2008년 통계에 따르면, 위암이 3위에 올라와 있으며 대장암의 경우에는 1998년에 비해 101.4 %나 증가하였다. 이러한 위암이나 대장암을 조기 진단하는 데에 있어 간단하고 많이 활용되고 있는 방법 중에 하나는 내시경 검사법이 있다.

[0003] 내시경이 보편화되면서 위암, 대장암을 조기에 발견할 수 있게 되어 암으로 인한 사망자 수가 급격히 줄었다. 이는 위 또는 장 속을 육안으로 볼 수 있다는 것만으로도 암의 위험에서 많이 벗어난 것이다. 그러나 내시경 진단의 문제점은 암 조직의 크기가 눈으로 확인할 수 있을 만큼 크지 않으면 암의 존재 여부를 확인할 수 없다는 것이다. 현재는 내시경 검사를 받는 경우 암이 의심되면 장기로부터 조직을 채취하여 조직을 배양한 후에 별도의 조직 검사를 통해 확진하고 있다. 조직 검사를 확인하기까지는 일정 시간이 소요되고, 이때 조직 병리 판독에 대한 의사의 숙련도가 암을 검진하는데 있어 중요한 요소로 작용한다. 따라서, 암으로 의심되는 병변을 따로 조직 검사해야 하는 번거로움이 있다. 또한, 조직 검사를 하더라도 의사의 숙련도에 따라 암 검진의 정확성이 떨어질 수 있는 문제점이 있다.

[0004]

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 이에, 본 발명자들은 상기 종래 기술의 문제점을 해결하기 위하여 연구한 결과, 니들 전극을 이용한 암 조직 검출용 센서를 개발하였고, 전극으로부터 획득한 전기적 신호, 즉 커패시턴스 및/또는 전기전도도 측정을 통해 정상 조직과 암 조직을 구별할 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

[0006] 따라서, 본 발명은 기관; 상기 기관에 형성되어 조직으로부터 전기적 신호를 획득하는 한 쌍 이상의 니들(needle) 전극부; 및 상기 전극부로부터 획득한 전기적 신호를 외부로 출력하는 출력부를 포함하는 암 조직 검출용 센서, 이의 제조방법 및 이의 이용한 암 조직의 존재 여부와 상태를 실시간으로 모니터링하는 방법을 제공하는데 그 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 기관; 상기 기관에 형성되어 조직으로부터 전기적 신호를 획득하는 한 쌍 이상의 니들(needle) 전극부; 및 상기 전극부로부터 획득한 전기적 신호를 외부로 출력하는 출력부를 포함하는 암 조직 검출용 센서 및

이의 제조방법을 그 특징으로 한다.

- [0008] 이와 같은 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.
- [0009] 암 조직은 대사활동이 활발하기 때문에 정상 조직에서보다 4 내지 5배 높은 전기전도도를 가진다[Haemmerich D. et al. *Physiol. Meas* 24:251-60, 2003]. 또한, 암 조직에서는 유전율(dielectric constant)이 정상 조직에서 보다 높으며 균일하지 않다[ANDRZEJ J. et al. *IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING*, 35: NO. 4, 1988]. 즉, 암세포 조직은 전기적 측면에서는 이질 전도체, 또는 전도체 내에 불순물로 존재한다고 볼 수 있다. 이를 바탕으로 커패시턴스 및/또는 전기전도도의 차이를 측정하면 정상 조직과 암 조직을 구분할 수 있다.
- [0010] 본 발명은 기관; 상기 기관에 형성되어 조직으로부터 전기적 신호를 획득하는 한 쌍 이상의 니들(needle) 전극부; 및 상기 전극부로부터 획득한 전기적 신호를 외부로 출력하는 출력부를 포함하는 암 조직 검출용 센서에 관한 것이다.
- [0011] 상기 전기적 신호는 커패시턴스(capacitance) 또는 전기전도도를 의미한다.
- [0012] 상기 기관은 실리콘 및 폴리이미드로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0013] 상기 전극부의 니들은 실리콘, 금, 백금, 전도성 고분자 및 스테인레스강으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 재질을 갖는 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다. 상기 전도성 고분자로는 폴리피롤, 폴리티오펜 등 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0014] 상기 전극부의 니들 크기는 지름이 1 μm 내지 1.5 mm (바람직하게는 0.5 μm 내지 1 mm)이며, 길이가 10 μm 내지 30 mm(바람직하게는 12 μm 내지 20 mm), 인 것이 바람직하며, 크기가 상기 범위를 벗어나면 이미징 하고자 하는 암조직의 손상, 주변 정상 조직의 손상 또는, 이미징 할 수 있는 범위를 벗어날 가능성의 등의 문제점이 있다.
- [0015] 또한, 암 조직과 정상 조직의 경계면을 명확하게 구별 해내기 위하여 상기 전극부의 전극 간 간격이 1 μm 내지 3 mm(바람직하게는 1.5 μm 내지 2 mm)인 것이 보다 바람직하다.
- [0016] 상기 니들은 전기적 신호 획득 시 조직의 오염을 막기 위하여 1회용으로 소포장된 것이나 자외선 또는 오토클레이브로 멸균시켜 사용하는 것이 좋다.
- [0017] 상기 전극부의 전극이 한 쌍 이상 어레이(array)되어 칩 형태를 가질 수 있다.
- [0018] 이렇게 제작된 칩 형태의 암 조직 검출용 센서는 전극 간 간격이 조밀하여 암 조직의 크기와 형태 등을 좀 더 자세하게 이미징할 수 있고, 전기적 변화의 측정 효율을 극대화할 수 있다.
- [0019] 본 발명은 또한,
- [0020] 기관;
- [0021] 상기 기관에 형성되어 조직으로부터 전기적 신호를 획득하는 한 쌍 이상의 니들(needle) 전극부; 및
- [0022] 상기 전극부로부터 획득한 전기적 신호를 외부로 출력하는 출력부를 포함하는 센서 모듈; 및
- [0023] 상기 센서 모듈의 출력부와 전기적으로 연결되어 출력부로부터 출력되는 전기적 신호를 처리하는 처리 모듈을 포함하는 암 조직 검출 시스템에 관한 것이다.
- [0024] 상기 니들 전극부는 전기적 신호를 외부로 출력하는 센서 모듈의 출력부와 전기적으로 연결되며, 상기 출력부로부터 출력되는 전기적 신호는 처리 모듈을 통해 이미징할 수 있다.
- [0025] 상기 처리 모듈은 인덕턴스, 저항 및 캐패시턴스로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 신호를 처리하는 것을 포함할 수 있다.
- [0026] 본 발명은, 또한, 상기 조직 센서의 니들 전극을 측정하고자 하는 조직 부위에 부착시키는 단계; 및
- [0027] 상기 니들 전극 사이의 커패시턴스(capacitance) 및 전기전도도 중 적어도 어느 하나를 실시간으로 측정하는 단계
- [0028] 를 포함하는 암 조직의 존재 여부와 상태를 실시간으로 모니터링하는 방법을 포함한다.

- [0029] 또한, 본 발명은
- [0030] 기관에 한 쌍 이상의 니들 전극부를 형성하는 단계; 및
- [0031] 상기 전극부와 전기적으로 연결되어 전기 신호를 출력하는 출력부를 형성하는 단계;
- [0032] 를 포함하는 암 조직 검출용 센서의 제조방법에 관한 것이다.
- [0033] 본 발명은 또한,
- [0034] 기관의 일 면 중 일부분을 비전도성 물질로 처리하여 기관을 패터닝하는 단계;
- [0035] 기관의 다른 일 면에 상기와 동일한 패턴으로 한 쌍 이상의 니들 전극부를 형성하는 단계;
- [0036] 상기 패터닝된 기관에 전도성 물질을 증착하여 출력부를 형성하는 단계
- [0037] 를 포함하는 칩 형태 암 조직 검출용 센서의 제조방법에 관한 것이다.
- [0038] 먼저, 기관의 일 면 중 일부분을 격자 구조로 에칭한 후, 비전도성 물질을 증착하여 기관을 패터닝한다.
- [0039] 특히, 니들 전극 쌍이 전기적 신호를 획득할 수 있는 최소 간격 이상(바람직하게는 1 μm 내지 3 mm)으로 패터닝한다.
- [0040] 상기 비전도성 물질은 전기가 통하지 않는 물질이면 모두 가능하나, 구체적으로 유리, PMMA(Polymethyl Methacrylate), 비전도성 폴리머 및 실리콘 옥사이드 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [0041] 상기 기관의 다른 일 면에 상기와 동일한 패턴으로 니들 전극을 한 쌍 이상 형성시킨다.
- [0042] 상기 전극부가 출력부로부터 출력된 전기적 신호를 처리하는 처리 모듈과 연결하기 위해, 상기 패터닝된 기관 상에 전도성 물질을 증착한 후 전기적 신호를 외부로 출력하는 출력부를 형성한다.
- [0043] 상기 전도성 물질은 금, 백금, 은 및 전도성 폴리머로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상일 수 있으며, 이에 제한되지 않는다.
- [0044] 상기 암 조직 검출용 센서를 통해 얻어진 전기적 신호(커패시턴스 및/또는 전기전도도)는 암 조직 또는 상태(크기와 위치)를 이미지로도 보여 줄 수 있기 때문에 종양의 경계 면을 보다 정확히 판단할 수 있으므로 내시경을 이용한 외과 수술에서 불필요한 정상 조직의 제거를 줄일 수 있다. 도 6에 나타난 바와 같이, 상기 센서를 내시경의 헤드 부분에 부착시켜 사용할 수 있다.
- [0045] 즉, 본 발명에 따른 암 조직 검출용 센서는 진단뿐만 아니라 치료 및 외과적 수술에도 유용하게 활용될 수 있다.

발명의 효과

- [0046] 본 발명은 니들 전극을 이용한 암 조직 검출용 센서에 관한 것으로서, 전기적 신호 획득을 통해 암 조직과 정상 조직을 구별하고 암 조직의 상태(크기 및 위치)를 이미징할 수 있다. 또한, 본 발명에 따른 암 조직 검출용 센서를 내시경 등과 같은 검사 장비에 부착하게 되면 병변을 따로 조직 검사해야 하는 번거로움 없이 간단한 전기적 신호 변화의 측정만으로 암의 발생 여부를 짧은 시간 안에 판단할 수 있다. 더불어, 전기적 신호 변화의 측정 결과로부터 얻어진 암 조직과 정상 조직의 수치적 데이터 차이는 의사의 숙련도에 관계없이 객관적으로 쉽게 관측할 수 있으므로 암 검진의 정확성을 높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0047] 도 1은 본 발명에 따른 암 조직 검출용 센서의 제작 모식도를 나타낸 것이다.
- 도 2는 본 발명에 따른 칩 형태 암 조직 검출용 센서의 제작 모식도를 나타낸 것이다.
- 도 3은 본 발명에 따른 칩 형태 암 조직 검출용 센서의 측정 모식도를 나타낸 것이다.
- 도 4는 본 발명에 따른 암 조직 검출용 센서를 이용하여 마우스 조직의 커패시턴스를 측정한 것이다.

도 5는 본 발명에 따른 칩 형태 압 조직 검출용 센서를 이용하여 마우스 조직의 커패시턴스와 전기전도도를 측정하는 것이다.

도 6은 본 발명에 따른 칩 형태의 압 조직 검출용 센서를 내시경에 부착시켜 적용한 일례를 보여주는 모식도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 더욱 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0049] 실시예 1: 압 조직 검출용 센서 제작

[0050] 마우스의 압 조직을 측정하기 위해 1회용 주사기의 니들을 사용하였다. 사용한 니들은 스테인레스 강(stainless steel) 소재로 크기는 지름 0.45 mm, 길이 15 mm였다. 커패시턴스 및/또는 전기전도도를 측정하는 동안 니들이 마우스의 압 조직 내부에 안정적으로 위치할 수 있게 하기 위해 한 쌍의 니들을 PDMS(Polydimethylsiloxane) 채널을 이용하여 고정하였다. PDMS 채널은 깊이가 0.5 mm, 채널 사이의 간격은 0.8 mm이고 PDMS 자체의 두께는 5 mm로, 한 쌍의 니들을 에폭시 접착제를 이용하여 각각의 채널에 고정한 뒤 동일한 두께의 PDMS로 윗부분을 덮어 주었다. 이 과정을 통해 니들이 일정한 간격을 유지할 수 있어 장시간 측정이 가능하게 된다. 니들은 LCR 미터의 입력 단자와 연결할 수 있는 커넥터(connector)에 연결하였다[도 1 참조].

[0051] 측정은 제작된 조직 센서를 도 3과 같이 LCR(LCR(Inductance(L)/Capacitance(C)/Resistance(R)) 미터에 연결하고 컴퓨터를 통해 마우스 압 조직의 커패시턴스와 전기전도도를 관찰하였다.

[0052] 실시예 2: 칩 형태의 압 조직 검출용 센서 제작

[0053] 가로, 세로가 42 mm, 두께가 15 mm인 p-형 실리콘 기판의 뒷면을 400 μ m 간격으로 폭이 50 μ m, 깊이 300 μ m로 다이아몬드 커터를 이용하여 에칭한 후 파우더 형태의 유리를 채워 넣어 1000도 이상의 퍼니스에서 어닐링하여 하나의 실리콘 기판이 400 μ m 간격으로 격리될 수 있게 하였다. 그리고 실리콘 기판의 앞면을 화학적 에칭법을 이용하여 400 μ m 간격을 가지는 10 mm의 니들 모양의 전극으로 제작하였다. 측정을 위해서는 각각의 니들 전극이 LCR 미터와 연결되어야 하므로 실리콘 기판 뒷면의 격리된 실리콘 기판에 금 박막을 증착해준 뒤 LCR 미터의 입력 단자와 연결되어있는 소켓에 접합시켜 주었다. 상기 과정을 통해 한 쌍의 전극이 하나의 커패시터로 작동할 수 있는 50쌍의 어레이 센서를 제작할 수 있다[도 2 및 도 3 참조].

[0054] 실험예 1: 압 조직 검출용 센서로 커패시턴스 측정

[0055] 유방암 세포인 MCF-7, SK-BR-3 와 피부암 세포인 A431을 성장시킨 마우스의 압 조직 부위과 정상 조직 부위에 상기 실시예 1의 조직 센서를 부착한 뒤 주파수를 100 Hz에서 10 kHz까지 변화시켜 주며 커패시턴스를 측정하였다. 이때, 각각의 조직을 측정하기 전에 PBS 버퍼를 이용하여 컨트롤 실험을 한 후 그 값으로 압 조직과 정상 조직의 측정된 커패시턴스 값을 노말라이즈 해주었다. 세 가지 경우 모두 압 조직의 커패시턴스가 정상 조직의 커패시턴스 보다 높은 것으로 측정되었다. 그리고 유방암 세포인 MFC-7(0.18709), SK-BR-3(0.17933)의 측정값보다 피부암 세포인 A431(0.15563)의 측정값이 확연히 낮았다. 동일 실험에서 정상 조직의 측정값은 각각 MFC-7(0.07852), SK-BR-3(0.07358), A431(0.08002)로 압 조직의 경우 보다 그 편차로 적었다. 이처럼 본 발명의 조직 센서를 이용하면 압 조직과 정상 조직을 확연히 구별할 수 있을 뿐만 아니라 압 조직의 종류도 구분할 수 있다[도 4 참조].

[0056] 실험예 2: 칩 형태의 압 조직 검출용 센서로 커패시턴스와 전기전도도 측정

[0057] 도 5는 마우스에 성장시킨 피부암 세포인 A431 및 정상 조직에 일정한 간격으로 13개의 점을 찍고 상기 실시예 2에서 제작한 칩 형태의 조직 센서로 커패시턴스와 전기전도도를 측정하는 결과이다.

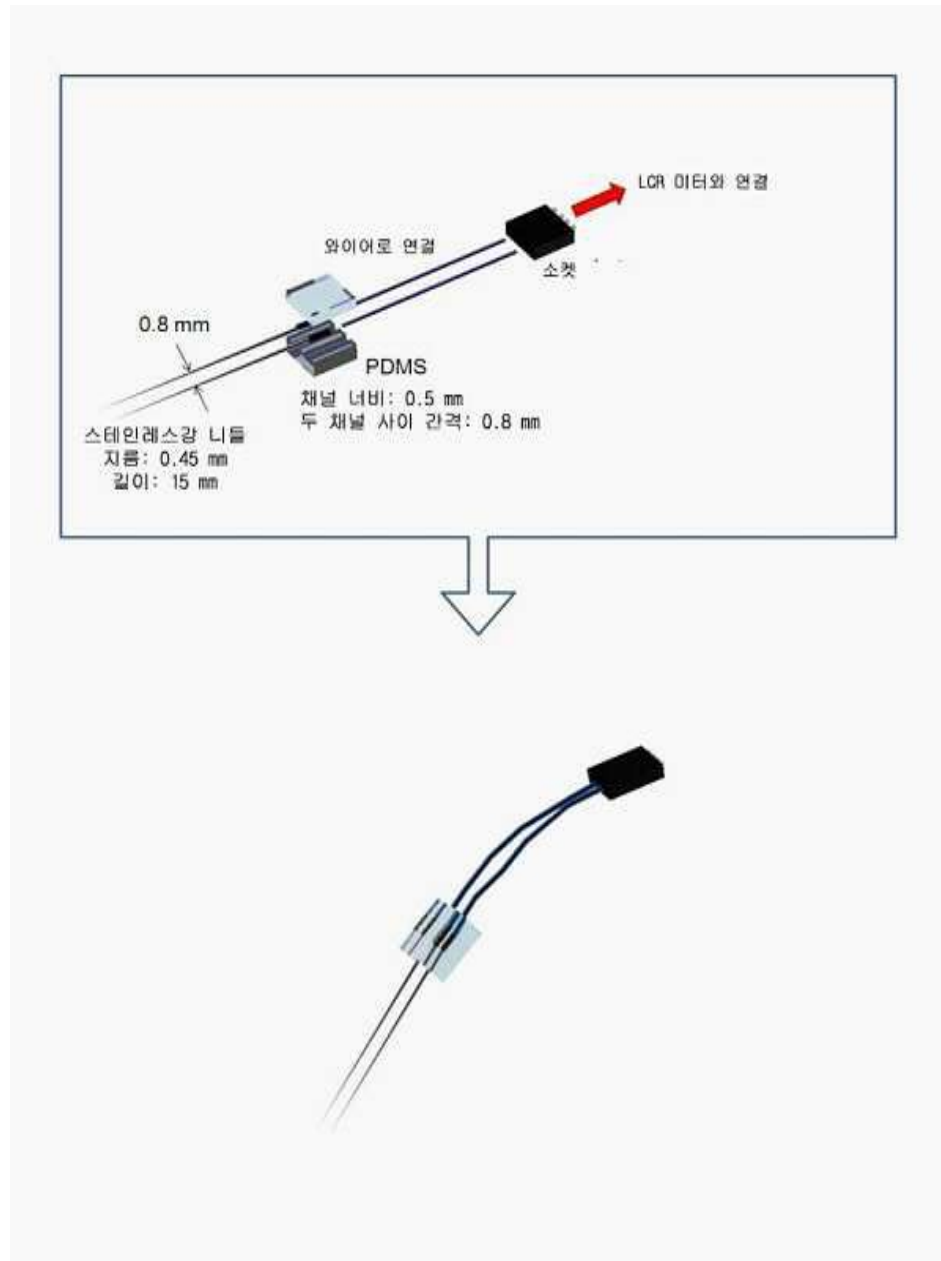
[0058] 노란색 점선으로 둘러싸인 부분이 압 조직 영역 (1, 2, 3, 4, 7, 15) 이고 점선 밖이 정상조직 (5, 9, 11, 12,

14, 17, 18) 영역이다. 예상대로 정상 조직에서 보다 암 조직에서 더 높은 커패시턴스와 전기전도도가 측정되었다. 도 5의 막대그래프는 측정된 커패시턴스와 전기전도도를 위치에 따라 나타낸 것이다.

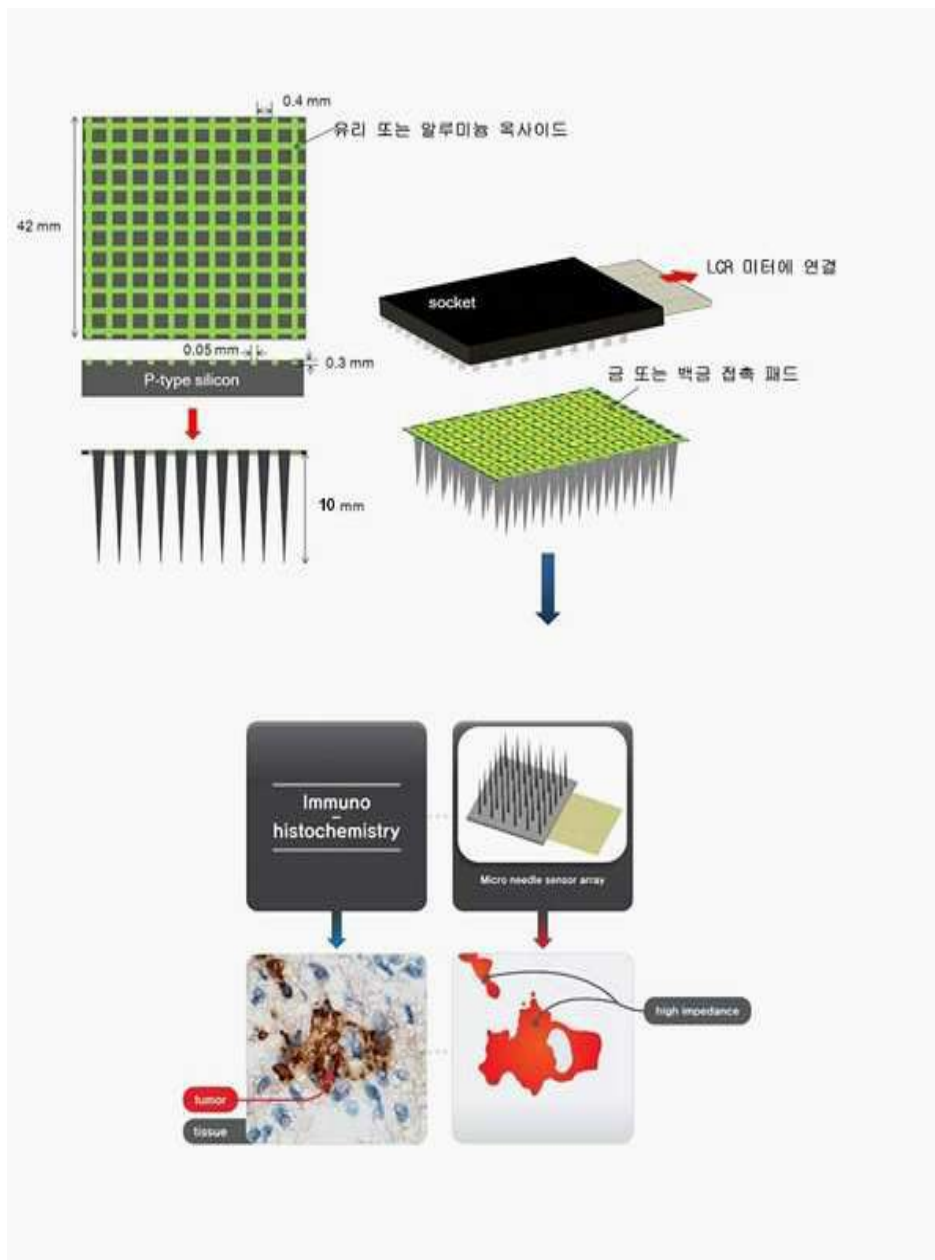
[0059] 암 조직 부위(적색 막대그래프)가 정상 조직 부위(흑색 막대그래프) 보다 높은 값을 나타냈으며, 암 조직과 정상 조직의 경계면으로 갈수록 커패시턴스와 전기전도도 값이 작아졌다. 도 5에서 나타나는 결과는 암 조직의 유전율이 정상 조직에서보다 높은 것에 기인하며 조직 센서를 이용하여 암 조직의 위치와 크기를 이미지화할 수 있음을 보여준 것이다.

도면

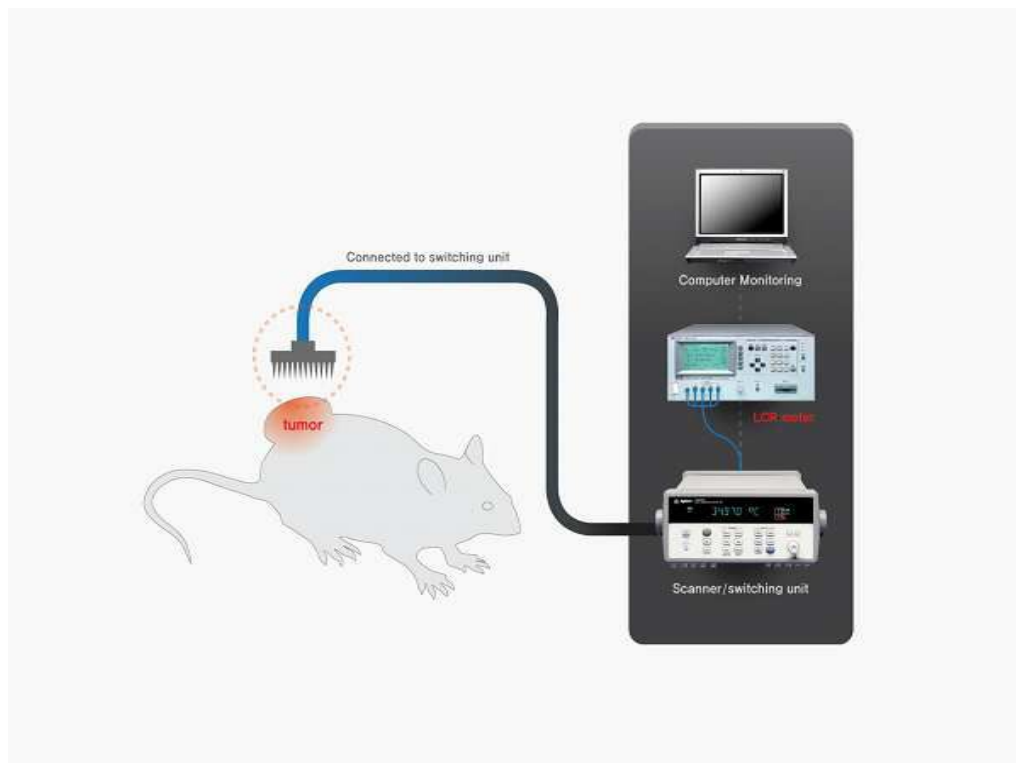
도면1



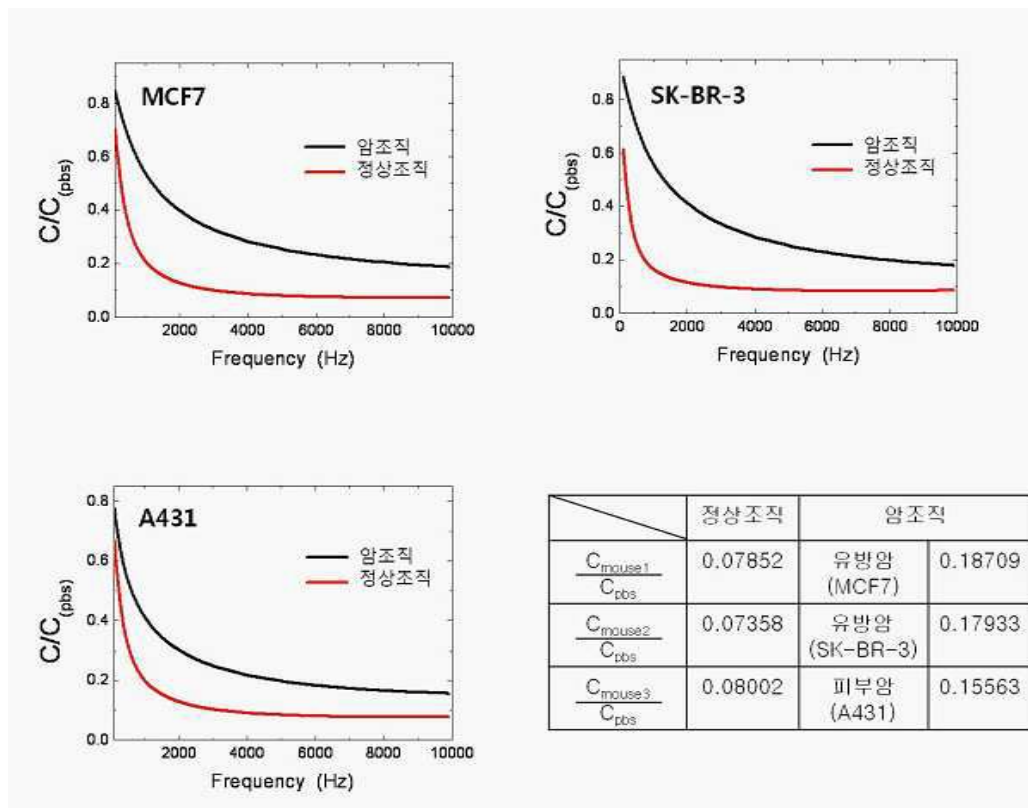
도면2



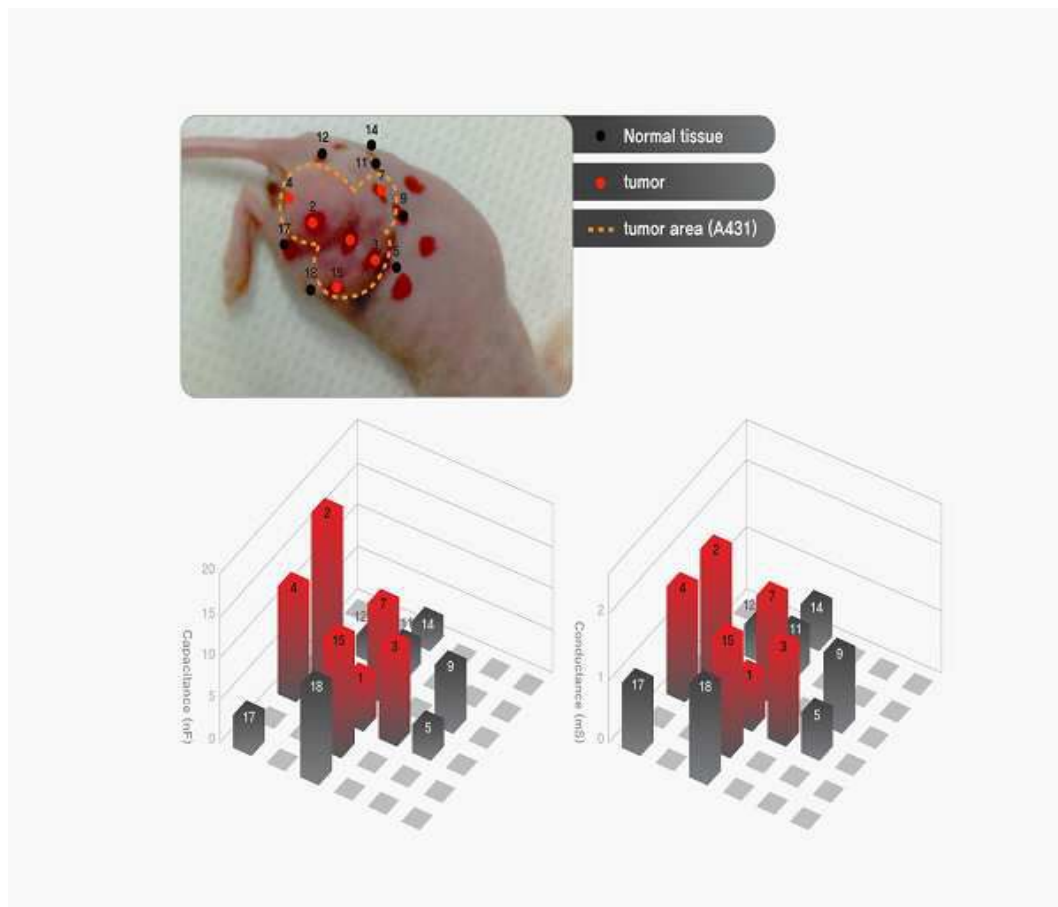
도면3



도면4



도면5



도면6

