



등록특허 10-2777864



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월06일

(11) 등록번호 10-2777864

(24) 등록일자 2025년03월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61N 1/36 (2006.01) A61B 5/00 (2021.01)

A61B 5/145 (2025.01) A61B 5/24 (2021.01)

A61N 1/05 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61N 1/36121 (2013.01)

A61B 5/14546 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0137828

(22) 출원일자 2019년10월31일

심사청구일자 2022년07월11일

(65) 공개번호 10-2021-0051927

(43) 공개일자 2021년05월10일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020190013226 A*

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

세종대학교산학협력단

서울특별시 광진구 능동로 209 (군자동, 세종대학교)

(72) 발명자

최영진

서울특별시 강남구 선릉로112길 53 롯데캐슬킹덤 아파트, 103동 404호

김태일

경기도 평택시 평택로 17 롯데인벤스 스카이, 10 1동 503호

신일재

경기도 수원시 장안구 덕영대로407번길 37, 304호 (율전동)

(74) 대리인

특허법인인리채

전체 청구항 수 : 총 8 항

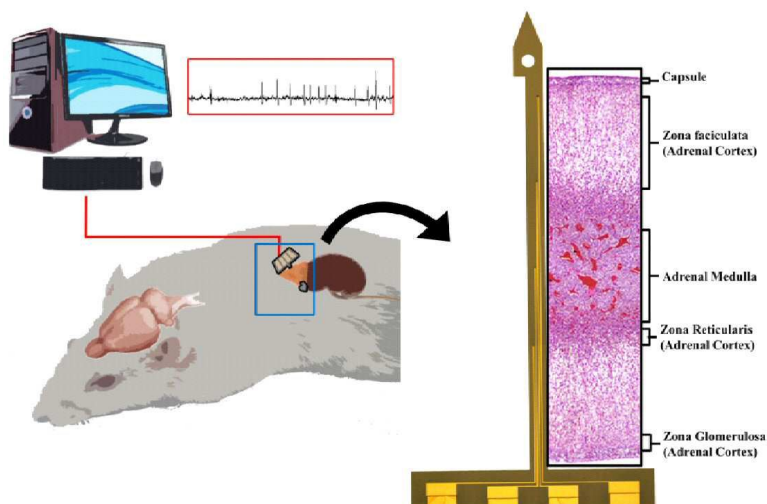
심사관 : 정원기

(54) 발명의 명칭 호르몬 분비량 조절 장치

(57) 요약

본 발명의 호르몬 분비량 조절 장치는 탐침부 및 이와 전기적으로 연결된 자극부를 포함하고, 상기 탐침부는 삽입고정부재, 센싱부재 및 지지부재를 포함하고, 상기 자극부는 자극부재, 연결부재 및 지지부재를 포함할 수 있는 것으로서, 살아 움직이는 동물 내에서의 호르몬 세포의 활동을 최소 침습적인 전기생리학적인 방법으로 장기 간에 걸쳐 측정, 조절할 수 있다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61B 5/24 (2022.01)
A61B 5/4227 (2013.01)
A61N 1/05 (2013.01)
A61B 2562/0209 (2021.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020130008217 A*
 KR1020190077294 A*
 KR1020140015104 A
 KR101542549 B1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2014M3C1A3053029
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	첨단융합기술개발사업
연구과제명	스트레스 호르몬 레벨 조절용 생체 삽입형 집적소자 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	세종대학교 산학협력단
연구기간	2014.09.15 ~ 2020.02.29

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

탐침부; 및 이와 전기적으로 연결된 자극부;를 포함하고,

상기 탐침부는 적어도 일부가 개체의 기관 내에 위치하도록 삽입되어 호르몬 분비량을 감지하는 센싱부재, 상기 센싱부재의 일단에 위치하며 적어도 일부의 두께가 센싱부재보다 두꺼운 삽입고정부재, 상기 센싱부재의 타단에 위치하는 지지부재를 포함하고,

상기 탐침부는 고분자층, 상기 고분자층 상에 위치한 도전층, 상기 도전층 상에 위치한 절연층을 포함하고,

상기 센싱부재의 절연층은 적어도 일부에 개구부를 가져, 도전층이 노출된 것이고,

상기 자극부는 기관에 전기 자극을 가하는 자극부재, 지지부재와 자극부재를 연결하는 연결부재 및 지지부재를 포함하는, 호르몬 분비량 조절 장치.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 탐침부 지지부재의 절연층은 적어도 일부에 개구부를 가져, 도전층이 노출된 것인, 호르몬 분비량 조절 장치.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 자극부는 점착층, 상기 점착층 상의 고분자층, 상기 고분자층 상의 도전층, 상기 도전층 상의 고분자층을 포함하는, 호르몬 분비량 조절 장치.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 자극부에 있어서, 자극부재의 도전층은 복수개의 이격된 패턴을 갖는 것이고, 연결부재의 도전층은 복수개의 굴곡을 갖는 것인, 호르몬 분비량 조절 장치.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 탐침부에서 감지하는 호르몬량에 따라 자극부의 자극 정도를 제어하는 제어부를 더 포함하는, 호르몬 분비량 조절 장치.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 센싱부재는 칼슘 또는 포타슘 이온의 흐름을 검지하는 것이고, 상기 제어부는 검지된 이온의 흐름을 호르몬 분비량으로 변환하는 것인, 호르몬 분비량 조절 장치.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 탐침부가 대상 호르몬 분비 기관을 관통하여, 상기 장치는 생체 내에 장착되는 것인, 호르몬 분비량 조절 장치.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 기관은 부신이고, 대상 호르몬은 코티졸인, 호르몬 분비량 조절 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 호르몬 분비량 조절 장치에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 일반적으로 생체의 전기생리학적 신호를 측정하는 바이오센서는 생체 내부의, 보다 정확하게는 칼슘, 나트륨, 칼륨 등의 이온이 세포막 내외로 이동함으로써 나타나는 세포 내외의 전하차이를 포착하는 방식으로 생체 내부의 정상적인 정보 혹은 이상 징후를 포착한다.

[0004] 예를 들어, 어떠한 외부 자극 혹은 내부 요인에 의하여 세포막의 칼슘 채널 혹은 펌프가 가동되면 세포 내부에 있던 칼슘 이온들이 외부로 유출됨으로써 세포막 내부와 외부 사이에 전하 차이가 발생하고 이러한 전하 차이가 세포막에서 신경 신호로 발현되거나 혹은 세포막 내부에서 다른 분자생리학적 물질을 생성하여 세포가 특정한 기능을 하도록 조절하는 것이다.

[0005] 생물이 신경과 호르몬, 크게 두 가지 방법을 통하여 생체의 항상성을 조절한다는 면을 되새겨 보자면 세포막의 전하차이를 측정하는 전기생리학적 측정은 생체를 연구하거나 생체의 이상징후를 예측하는 데 있어 매우 중요한 것이다.

[0006] 지금까지 생체의 전기생리학적 연구는 신경신호 전달에 대한 연구에 크게 국한되어 있었는데, 이는 호르몬 반응은 신경 반응에 비해 그 작동과 발현에 비교적 오랜 시간이 걸리며, 호르몬 기관이 보통 신체 깊숙이 위치해 있어 전기생리학적 신호의 장기적인 측정이 어렵고, 특히 살아있는 상태에서의 생체 내 반응을 실시간으로 측정하기가 어려우며, 마지막으로 상기한 이유들 때문에 많이 알려진 정보가 없기 때문이었다.

[0007] 그러나 호르몬 반응은 신경 반응에 비해 그 영향이 광범위하며, 발현이 장시간에 걸쳐 이어진다는 면에서 그 중요성이 신경 반응에 비해 뒤쳐지지 않으며, 오히려 장기적인 면에서 훨씬 중요하다고 볼 수 있다.

[0008] 최근 이루어진 여러 가지 연구에 의하면 호르몬을 분비할 때 호르몬 세포는 세포막 내외에서 이온의 흐름을 유발하며, 연구진은 전기생리학적 측정방법을 통해 이를 측정하고 전기생리학적 신호의 크기와 빈도가 분비된 호르몬 양과 유의미한 상관을 밝혔다.

[0009] 따라서 호르몬 세포의 전기적 활성을 측정하고 조절하는 기술은 연구에서뿐 아니라 임상적으로도 매우 유용하다고 볼 수 있다. 그럼에도 불구하고 호르몬 기관들이 뇌신경기관과는 달리 체내 깊숙이 위치해 있기 때문에 기존의 뇌신경 디바이스를 사용해서는 호르몬 기관에서의 전기적 활성을 측정/자극하는 것이 현실적으로 어렵다. 이 때문에 살아있는 생물에서 오랜 시간 동안 호르몬 세포의 전기활성을 측정하고 조절하는 것은 기존에 행해진 바가 없다.

[0010] 아울러 생체에 삽입 가능하고 삽입 이후 장기의 손상 혹은 이상 증후가 없으며, 소량의 전기 자극을 장기 표면에 진행하여 효율적으로 호르몬의 분비를 억제함을 확인하였다. 이를 다양한 자극 조건 아래(시간, 주파수, 세기)에서 진행하여 최적의 자극 조건을 확립하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0012] (특허문헌 0001) 미국공개특허 제2010-0305664호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 호르몬 분비량 조절 장치를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명의 호르몬 분비량 조절 장치는 탐침부 및 이와 전기적으로 연결된 자극부를 포함하고, 상기 탐침부는 삽입고정부재, 센싱부재 및 지지부재를 포함하고, 상기 자극부는 자극부재, 연결부재 및 지지부재를 포함할 수 있다.

[0016] 상기 탐침부의 각 부재는 고분자층을 포함하고, 센싱부재 및 지지부재는 도전층을 더 포함한다.

[0017] 자극부의 각 부재는 점착층, 상기 점착층 상의 고분자층, 상기 고분자층 상의 도전층, 상기 도전층 상의 고분자층을 포함할 수 있다.

[0018] 필요에 따라, 점착층과 고분자층 사이에 점착층을 더 포함할 수 있다.

[0019] 본 발명의 호르몬 분비량 조절 장치는 제어부를 더 포함할 수 있다.

[0020] 제어부가 개체 밖에 위치하는 경우 탐침부, 자극부 또는 그 사이에 정보를 송수신하는 통신부재가 더 포함될 수 있다.

발명의 효과

[0022] 본 발명의 장치는 살아 움직이는 동물 내에서의 호르몬 세포의 활동을 최소 침습적인 전기생리화학적 방법으로 장기간에 걸쳐 측정할 수 있으므로 해당 기관의 활동 메커니즘을 밝히는 생의학적 연구에 기여할 수 있다.

[0023] 본 발명의 장치는 기관의 활동을 인공적으로 조절할 수 있으므로 생의학적 연구에 기여할 수 있다.

[0024] 본 발명의 장치는 살아 움직이는 체내에서의 호르몬 세포 활동을 최소 침습적이고 스트레스를 최소화한 방법으로 측정하고 조절할 수 있으므로 호르몬 이상으로 인한 질환을 미리 예측하고 조절할 수 있으므로 의학적 응용에 기여할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 탐침부의 개략적인 사시도이다.

도 2는 탐침부의 적층 구조 및 분해사시도이다.

도 3은 호르몬 분비량 조절 장치를 부신에 삽입한 것을 개략적으로 도시한 것이다.

도 4는 탐침부의 도전층을 나타낸 것이다.

도 5는 탐침부의 절연층을 나타낸 것이다.

도 6은 탐침부의 셔플층을 나타낸 것이다.

도 7은 쥐의 부신에 호르몬 분비량 조절 장치를 장착하는 과정을 나타낸 것이다. (1) 등을 절개한 후 부신에 삽입을 실시함. (2) 등을 절개한 후 부신에 디바이스를 고정함. (3) 디바이스의 고정 부분이 부신을 관통하여 나온 이미지. (4) 외부 기기와 통신 가능한 커넥터가 피부 표면에 위치하여 있음.

도 8은 디바이스를 이용해 부신에서 측정된 ACTH 투여 전후의 전기생리학적 신호 변화를 나타낸 것이다.

도 9는 디바이스를 이용해 부신에서 측정된 ACTH 투여 전후의 세포의 전기생리학적 신호 변화 그리고 빈도를 나타낸 것이다.

도 10은 closed-loop이 적용된 device 내에서 호르몬 분비 조절을 실시하는 개념도이다. 높은 호르몬 분비에 의한 세포의 전기생리학적 신호변화를 통한 측정을 자극부로 신호전달되어 낮은 호르몬 분비를 유도하는 개념을

보여준다.

도 11은 자극부의 분해조립도이다.

도 12는 자극부를 체내 장기(부신) 표면에 부착한 사진이다.

도 13은 IVC를 통해 개복 후 채혈을 진행했을 시 상승하는 코티졸(검은색) 및 ACTH(붉은색)의 레벨을 나타낸 것이다.

도 14는 자극 시간에 따른 코티졸 레벨 그래프이다.

도 15는 자극 주파수에 따른 코티졸 레벨 그래프이다. (ref는 자극 없이 채혈한 경우)

도 16은 자극 주파수에 따른 고주파수별 코티졸 레벨 그래프이다.

도 17은 자극 세기에 따른 코티졸 레벨 그래프이다.

도 18은 Ca 채널 억제제 삽입 후 IVC를 통해 채혈 실시 후의 코티졸 레벨을 나타낸 그래프이다(Ref는 saline 투여 후 채혈한 경우).

도 19는 Adrenal gland의 Zona Fasciculata층의 코티졸 분비 매커니즘을 나타낸 것이다.

도 20은 체내 장치 삽입하고 기간 경과 후 생존 여부 확인 및 조직 절개 사진이다.(a. 1 주 후, b. 2 주 후, c. 조직 절개 이후 부신표면에 붙어있음을 확인)

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 이하 본 발명을 보다 상세히 설명한다.
- [0029] 본 발명은 호르몬 분비량 조절 장치에 관한 것이다.
- [0030] 본 발명의 호르몬 분비량 조절 장치는 탐침부 및 이와 전기적으로 연결된 자극부를 포함한다.
- [0031] 본 발명의 호르몬 분비량 조절 장치는 개체 내에 삽입되는 것일 수 있고, 구체적으로는 대상 호르몬을 분비하는 기관에 장착되는 것일 수 있다.
- [0032] 탐침부는 대상 호르몬 분비량을 측정할 수 있도록 한다.
- [0033] 탐침부는 삽입고정부재, 센싱부재 및 지지부재를 포함할 수 있다.
- [0034] 삽입고정부재는 센싱부재의 일단에 위치하는 것으로, 탐침부가 생체에 고정되도록 할 수 있다.
- [0035] 구체적인 예를 들자면 삽입고정부재는 적어도 일부의 두께가 센싱부재보다 두껍거나, 말단이 갈고리 형상 등으로, 탐침부가 기관을 관통하여 삽입된 후에 기관으로부터 빠지지 않도록 고정시킬 수 있다.
- [0036] 필요에 따라, 삽입고정부재는 센싱부재측과 반대측의 말단에 개구부를 가지는 것일 수 있다. 그러한 경우 기관에 장착시에 실을 걸어 위치를 조절하는 등의 방법으로 가이드가 가능하다.
- [0037] 센싱부재는 삽입고정부재와 지지부재의 사이에 위치하고, 탐침부가 기관을 관통하여 삽입된 경우에 센싱부재의 적어도 일부가 기관 내에 위치하여 호르몬 분비량을 측정할 수 있다.
- [0038] 센싱부재는 호르몬을 직접 측정할 수도 있고, 세포막의 전하 이동 정도를 측정하여, 이를 통해 호르몬 양을 알 수 있도록 할 수도 있다. 전하 이동 정도를 측정하는 경우 예를 들면 칼슘 혹은 포타슘 이온 흐름을 전하 스파이크의 형태로 검지할 수 있으며, 스파이크의 빈도와 크기의 차이로부터 호르몬 분비량의 차이를 검지해낼 수 있다.
- [0039] 지지부재는 센싱부재의 타단에 위치하고, 지지부재에 전선, 케이블 등이 연결되어 탐침부가 자극부가 전기적으로 연결될 수 있다.
- [0040] 지지부재는 그 폭은 센싱부재 이상일 수 있다. 탐침부의 기관으로의 장착시에 지지부재를 잡고 탐침부를 기관에 장착시킬 수 있다.
- [0041] 탐침부의 상기 각 부재는 고분자층을 포함한다.
- [0042] 고분자층은 생체 적합성이면서 유연한 고분자를 사용하는 것이 바람직하다. 그러한 고분자로는 예를 들면, 폴리

에테르술폰(PES, polyethersulphone), 폴리아크릴레이트(PAR, polyacrylate), 폴리에테르 이미드(PEI, polyetherimide), 폴리에틸렌 나프탈레이트(PEN, polyethylenen naphthalate), 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET, polyethyleneterephthalate), 폴리페닐렌설파이드(polyphenylene sulfide: PPS), 폴리아릴레이트(polyallylate), 폴리이미드(polyimide: PI), 폴리카보네이트(PC), 셀룰로오스 트리 아세테이트(TAC), 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트(cellulose acetate propionate: CAP), 폴리아릴렌에테르술폰(poly(aryleneether sulfone)), 폴리에틸렌글라이콜 (polyethylene glycol) 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0043] 고분자층은 예를 들면 두께가 1 μ m 내지 100 μ m일 수 있고, 보다 구체적으로 1 μ m 내지 10 μ m, 더욱 구체적으로 1 μ m 내지 5 μ m일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0044] 필요에 따라, 탐침부는 상기 고분자층 아래에 고분자층을 지지하면서 탐침부가 적정 두께를 가져 기관을 관통할 수 있도록 하는 서틀층을 더 포함할 수 있다.
- [0045] 서틀층은 생체 적합성이면서 유연한 고분자를 사용하는 것이 바람직하다. 그러한 고분자로는 예를 들면, 폴리우레탄, 에폭시, 폴리이미드 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0046] 서틀층은 예를 들면 두께가 100 μ m 내지 1000 μ m일 수 있고, 보다 구체적으로 100 μ m 내지 500 μ m일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0047] 센싱부재 및 지지부재는 도전층을 더 포함한다.
- [0048] 도전층은 상기 고분자층 상에 위치하는 것으로, 센싱부재에서는 대상 호르몬 분비량을 감지할 수 있고, 지지부재에서는 탐침부에서 측정된 호르몬 분비량을 전달할 수 있도록 한다.
- [0049] 도전층은 센싱부재에서 신호를 측정하고 지지부재를 통해 외부로 신호를 전달할 수 있다면 그 구조는 특별히 한정되지 않고, 층상으로 되어 있거나, 소정의 패턴을 갖는 것일 수 있다.
- [0050] 도전층으로는 생체 적합성 금속이 바람직하다. 예를 들면, 금, 은, 백금, 크롬 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0051] 도전층은 두께가 예를 들면 10nm 내지 500nm일 수 있고, 보다 구체적으로 10nm 내지 200nm일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0052] 센싱부재 및 지지부재는 절연층을 더 포함할 수 있다.
- [0053] 절연층은 도전층 상에 위치하여 도전층을 보호하면서 쇼트를 방지하는 역할을 한다.
- [0054] 절연층으로는 폴리우레탄, 에폭시 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0055] 절연층은 두께가 예를 들면 0.5 μ m 내지 20 μ m일 수 있고, 보다 구체적으로 0.5 μ m 내지 5 μ m일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0056] 절연층은 도전층의 적어도 일부가 노출되어 호르몬 분비량을 측정하고, 지지부재가 자극부와 연결될 수 있도록 개구부를 가질 수 있다.
- [0057] 센싱부재가 기관 내의 여러 지점에서 호르몬 분비량을 측정한다면, 절연층은 센싱부재에서 각 지점에 대응되는 부위가 노출되도록 개구부를 가질 수 있다.
- [0058] 기관이 부신인 경우의 구체적인 예를 들자면, 탐침부가 부신을 관통하여 순서대로 부신 피질, 수질, 수질, 피질층 4개 지점에서 호르몬 분비량을 측정할 수 있도록 절연층이 4개의 개구부를 가질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0059] 자극부는 호르몬 분비 기관에 전기 자극을 가하여 호르몬 분비량을 늘리거나 줄일 수 있다.
- [0060] 자극부는 자극부재, 연결부재 및 지지부재를 포함할 수 있다.
- [0061] 자극부재는 기관의 대상 호르몬 분비량이 늘거나 줄도록 대상 기관을 전기적으로 자극할 수 있다.
- [0062] 자극부재는 층상으로 대응 부위 전체에 자극을 줄 수 있거나, 소정의 이격된 패턴을 가져 각 패턴에 자극을 줄 수 있다.
- [0063] 연결부재는 자극부재와 지지부재를 연결하여, 자극부재가 기관을 자극할 수 있도록, 지지부재로부터 전달되는

신호를 자극부재에 전달한다.

- [0064] 자극부재와 연결부재가 기관 상에 위치하는 것으로서, 연결부재는 그 폭이 좁은 것이 굴곡을 갖는 기관 상에 위치하기에 바람직하다. 예를 들면 그 폭이 10 μ m 내지 500 μ m, 구체적으로 10 μ m 내지 100 μ m일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0065] 연결부재는 예를 들면 소정의 굴곡 형상(serpentine shaped)을 갖는 것일 수 있고, 구체적으로, 각 자극부재에 연결되는 복수개의 연결부재가 복수개의 굴곡을 가질 수 있다. 그러한 경우 유연성이 현저히 개선되어, 기관에 장착시 또는 개체의 이동, 기관의 움직임 등에도 단선되는 것을 방지할 수 있다.
- [0066] 지지부재는 연결부재 이상의 폭을 가질 수 있고, 지지부재에 전선, 케이블 등이 연결되어 자극부가 탐침부와 전기적으로 연결될 수 있다.
- [0067] 지지부재는 예를 들면 개별폭이 50 μ m 내지 500 μ m일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0068] 자극부의 각 부재는 점착층, 상기 점착층 상의 고분자층, 상기 고분자층 상의 도전층, 상기 도전층 상의 고분자층을 포함할 수 있다.
- [0069] 점착층은 기관으로의 부착을 위한 층으로 생체 적합성 점착층을 사용할 수 있다. 사용가능한 시판품으로는 예를 들면 에코플렉스를 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0070] 점착층의 두께는 예를 들면 1 μ m 내지 10 μ m일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0071] 고분자층은 생체 적합성이면서 유연한 고분자를 사용하는 것이 바람직하다. 그러한 고분자로는 예를 들면, 폴리에테르술폰(PES, polyethersulphone), 폴리아크릴레이트(PAR, polyacrylate), 폴리에테르 이미드(PEI, polyetherimide), 폴리에틸렌 나프탈레이트(PEN, polyethylenen naphthalate), 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET, polyethyleneterephthalate), 폴리페닐렌설파이드(polyphenylene sulfide: PPS), 폴리아릴레이트(polyallylate), 폴리이미드(polyimide: PI), 폴리카보네이트(PC), 셀룰로오스 트리 아세테이트(TAC), 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트(cellulose acetate propionate: CAP), 폴리아릴렌에테르술폰(poly(aryleneether sulfone)), 폴리에틸렌 글라이콜(polyethylene glycol) 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0072] 고분자층은 예를 들면 두께가 1 μ m 내지 100 μ m일 수 있고, 보다 구체적으로 1 μ m 내지 10 μ m, 더욱 구체적으로 1 μ m 내지 5 μ m일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0073] 필요에 따라, 점착층과 고분자층 사이에 점착층을 더 포함할 수 있다.
- [0074] 점착층은 점착층과 고분자층을 서로 접착시키는 역할을 한다.
- [0075] 점착층으로는 생체에 적합한 접착 물질을 제한없이 사용할 수 있으며, 예를 들면 실리카, 에폭시, PVA (poly vinyl alcohol) 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0076] 점착층은 예를 들면 두께가 100nm 내지 1 μ m일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0077] 도전층은 외부로부터의 신호가 지지부재, 연결부재를 거쳐 자극부재로 전달되어 기관을 자극할 수 있도록 한다.
- [0078] 도전층은 자극부재, 연결부재, 지지부재의 패턴에 맞추어 위치할 수 있다.
- [0079] 도전층으로는 생체 적합성 금속이 바람직하다. 예를 들면, 금, 은, 백금, 크롬 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0080] 도전층 상의 고분자층은 도전층 아래의 고분자층으로 예시한 범위 내의 고분자를 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0081] 자극부는 예를 들면 1분 내지 20분, 1분 내지 10분, 2분 내지 8분간 자극을 가할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0082] 주파수는 예를 들면 10Hz 내지 500Hz, 20Hz 내지 300Hz, 50Hz 내지 150Hz, 80Hz 내지 120Hz 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0083] 전압은 예를 들면 10mV 내지 1000mV, 20mV 내지 50mV, 50mV 내지 300mV, 50mV 내지 200mV, 50mV 내지 150mV, 80mV 내지 120mV 등일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

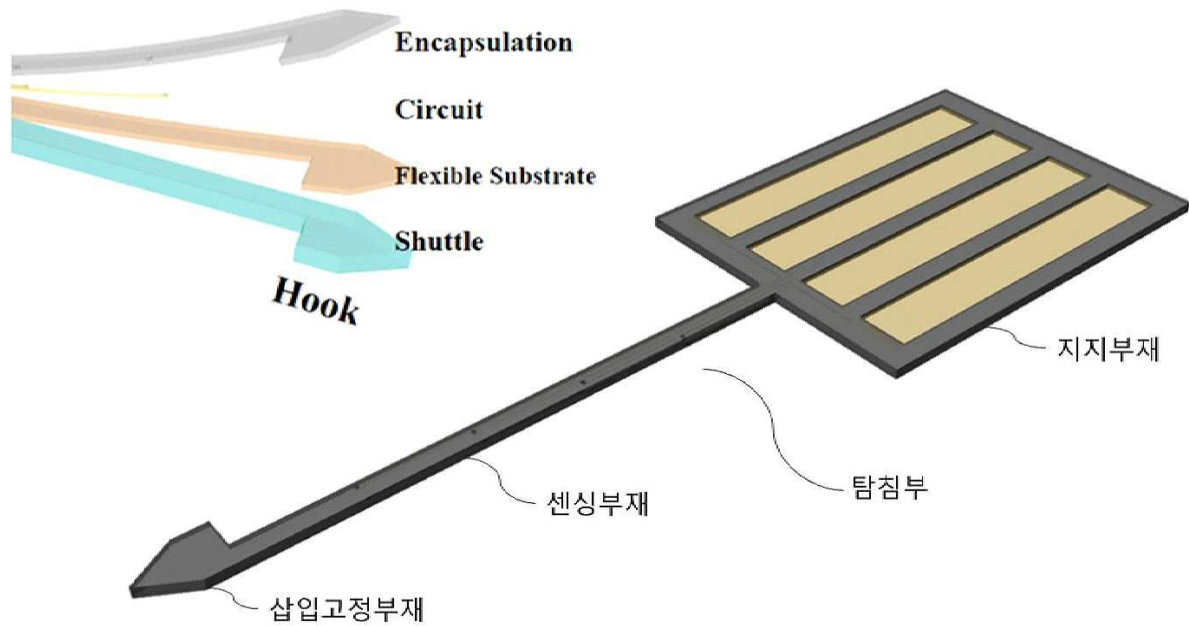
- [0085] 본 발명의 호르몬 분비량 조절 장치는 제어부를 더 포함할 수 있다.
- [0086] 제어부는 탐침부 및 자극부와 전기적으로 연결되거나, 또는 무선으로 정보를 송수신하여 탐침부에서 측정되는 호르몬량에 따라 자극부의 자극 정도를 제어할 수 있다.
- [0087] 제어부는 개체 내에 위치할 수도 있고, 개체 밖에 위치할 수도 있다.
- [0088] 개체 내에 위치하는 경우 전선, 케이블 등을 통해 탐침부 및 자극부와 연결될 수 있다.
- [0089] 탐침부에서 호르몬 분비량을 측정하면 제어부로 해당 정보가 전달되어, 호르몬 분비량이 기설정된 범위를 초과하는 경우, 자극부를 제어하여 호르몬 분비량을 줄이도록 기관을 자극할 수 있고, 반대의 경우 호르몬 분비량을 늘리도록 기관을 자극할 수 있다.
- [0090] 탐침부가 호르몬 분비량을 직접 측정하는 것이 아니라 전하 이동을 측정하는 경우라면 제어부는 해당 정보를 호르몬 분비량으로 변환하는 알고리즘을 가지는 것일 수 있다.
- [0091] 예를 들어, 탐침부에서 칼슘, 포타슘 등의 이온의 농도 변화(빈도, 피크 크기, 면적 등)를 측정하여 그 정보를 제어부로 전달하면, 제어부는 이를 호르몬 분비량으로 변환하는 알고리즘을 구비하여 해당 정보로부터 호르몬 분비량을 계산할 수 있고, 계산된 양에 기초하여 자극부를 제어할 수 있다.
- [0092] 제어부가 개체 밖에 위치하는 경우 탐침부, 자극부 또는 그 사이에 정보를 송수신하는 통신부제가 더 포함될 수 있다.
- [0094] 본 발명의 장치는 파손없이 개체 내에 2주 이상 삽입 가능하며, 삽입 이후 그 저항값의 변화가 50 % 이하일 수 있다.
- [0095] 바람직하게는, 장치는 호르몬 기관에 배타적인 전기 자극을 가함으로써 호르몬 분비 세포의 활동을 억제, 호르몬 세포의 외포분비를 기준값의 30% 이상 차단할 수 있다.
- [0097] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하기 위해 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다.
- [0099] **실시예**
- [0100] 도 3에 도시된 바와 같이, 쥐의 부신에 장치를 장착하여, 10mV, 1ms 자극 duration, 총 5분간 부신 직접자극을 실시하여 코티졸 상승 농도 구간에서 코티졸 농도의 하락을 확인하였다.
- [0101] 전체 채혈구간인 25분 중 코티졸 최고 상승구간인 10~15분, 20~25분 영역대에서 5분간 자극을 실시하였다. 20hz 영역대는 ref 값과 별반 다르지 않으나, 100hz 영역대에서는 자극(10~15분), (20~25분)는 각각 ~2배, ~1배의 억제효과가 있음을 확인하였다(도 11).
- [0102] 또한, 주파수가 높아질수록 부신 피질내 ZF의 이온 채널 단합이 억제되어 억제 자극이 더욱 강화됨을 확인하였으나, 200hz의 영역대에서는 오히려 효과가 감소하기 시작함을 확인하였다. 이를 통하여 억제 자극 효율성의 최적 포인트를 확보하였다(도 12).
- [0103] 본 연구진들은 개복수술을 통해 부신표면에 호르몬 분비량 조절 장치를 부착시켰으며, 5분 간격으로 Inferior Vena Cava(IVC)에서 카테터를 통해 채혈(0.3 ~ 0.4 ml/회)을 진행하여 인공적으로 코티졸 레벨을 상승시키는 실험을 진행하였다. 상승된 코티졸은 25분 후 최대 8배까지 상승하는 경향을 보였으며, 선구체 역할을 하는 ACTH도 상승하는 경향을 보였다(도 13). IVC에서 채혈 및 개복 수술을 진행할 경우, 혈압 상승을 일으키는 코티졸 분비가 촉진되며 이는 각 interval이 진행될수록 체내 코티졸 레벨의 상승으로 이어진다. 이에 따라 코티졸 분비를 유도하는 ACTH의 양도 늘어남을 확인한 것이다.
- [0104] 본 연구진은 10~15분, 20~25분 5분의 간격에서 전기 자극을 총 2회 가하였고, 최적의 자극 조건을 확립하고자 시간, 주파수, 세기를 다양화하여 실험을 진행하였으며, 이에 따라 5분(도 14), 100 Hz(도 15), 100 mV(도 17)의 조건에서 분비 감소 효과가 극대화되었음을 확인하였다. 아울러, 이때의 효과는 > 50%까지의 코티졸 레벨 감소를 확인하였다.
- [0105] 아울러, 본 연구진은 코티졸 분비 세포의 작용 기제로 알려져 있는 Ca 이온채널의 작동을 마비하는 Ca inhibitor를 tail vein을 통해 체내에 삽입, 개복 후 채혈을 진행함으로써 코티졸 레벨이 상승하지 않는 것을 확인하였고, 이에 따라 자극의 메커니즘도 흡사하다 판단하였다(도 18).
- [0106] ACTH의 자극 이후 일련의 과정을 통해서 K⁺ 채널이 닫히고 이에 따라 세포의 전위가 증가하여 Cav3.2의 채널이

열린다. Ca^{2+} 가 세포 내로 유입됨에 따라 핵에서 콜레스테롤을 코티졸로 변경시킨다(도 19). 여기서 코티졸 생성에 Ca 채널이 관련이 있고, 전기 자극이 칼슘 채널의 활동을 억제하는 것으로 판단된다.

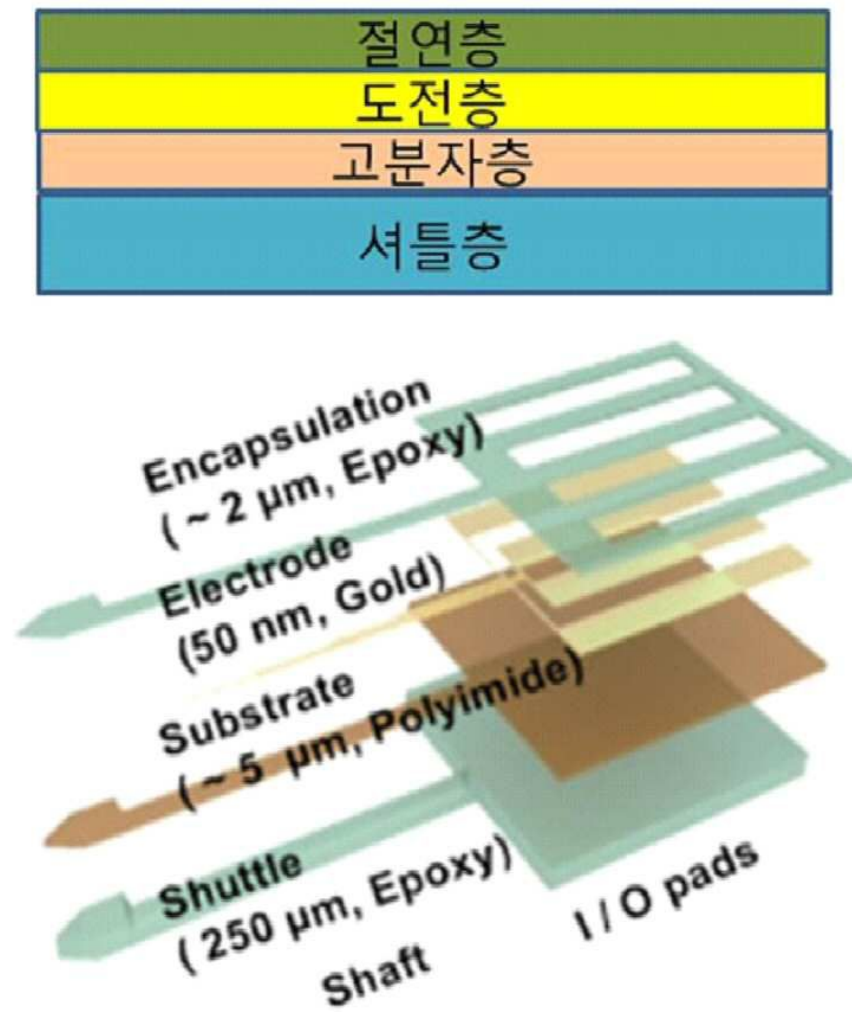
[0107] 본 연구진은 호르몬 분비량 조절 장치를 체내 부신 표면에 부착 후 생체 접착제인 histoacryl을 도포, 고정 후 2주간 생존성을 관찰하였다. 수술한 쥐는 모두 활동에 전혀 이상이 없었으며, 조직을 절개하였을 때 정확히 부신 표면에 고정되어 있음을 확인하였다(도 20).

도면

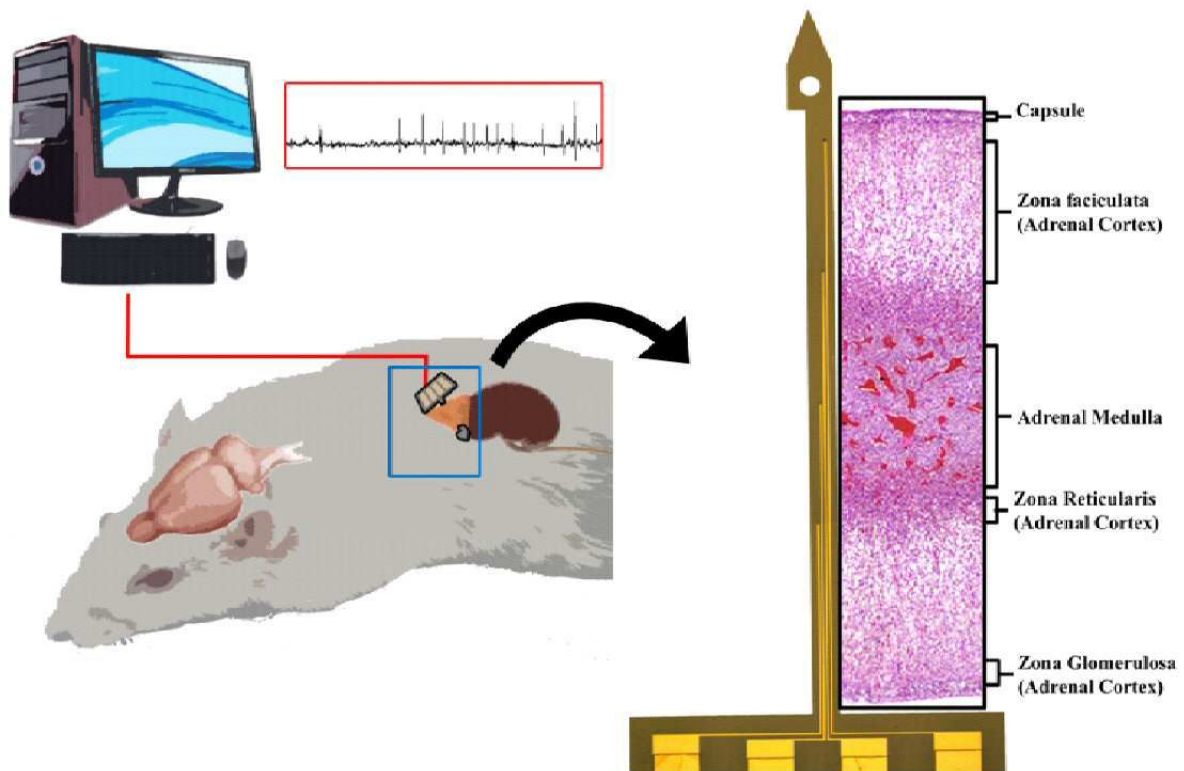
도면1



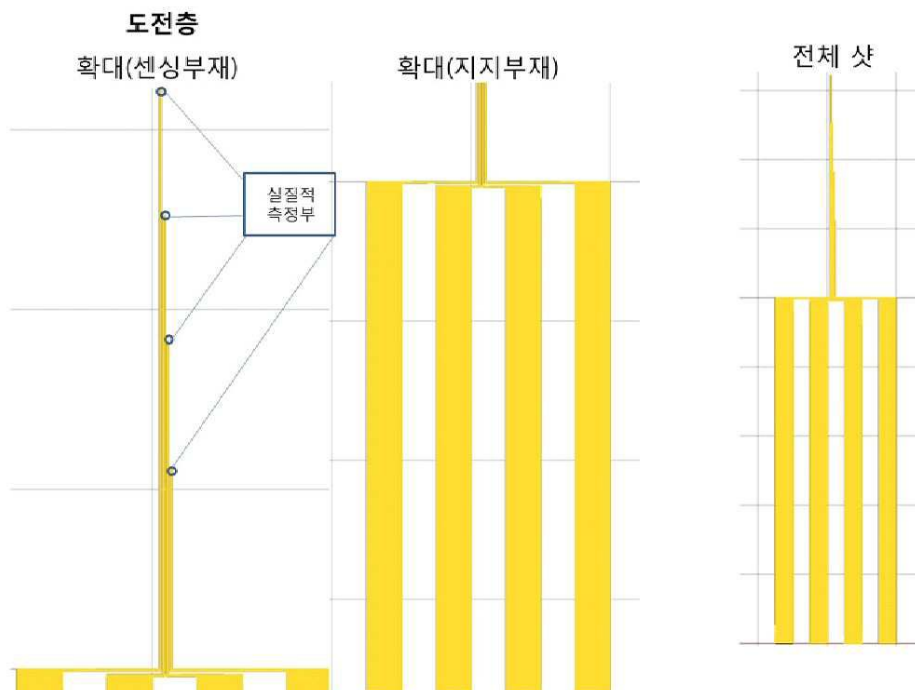
도면2



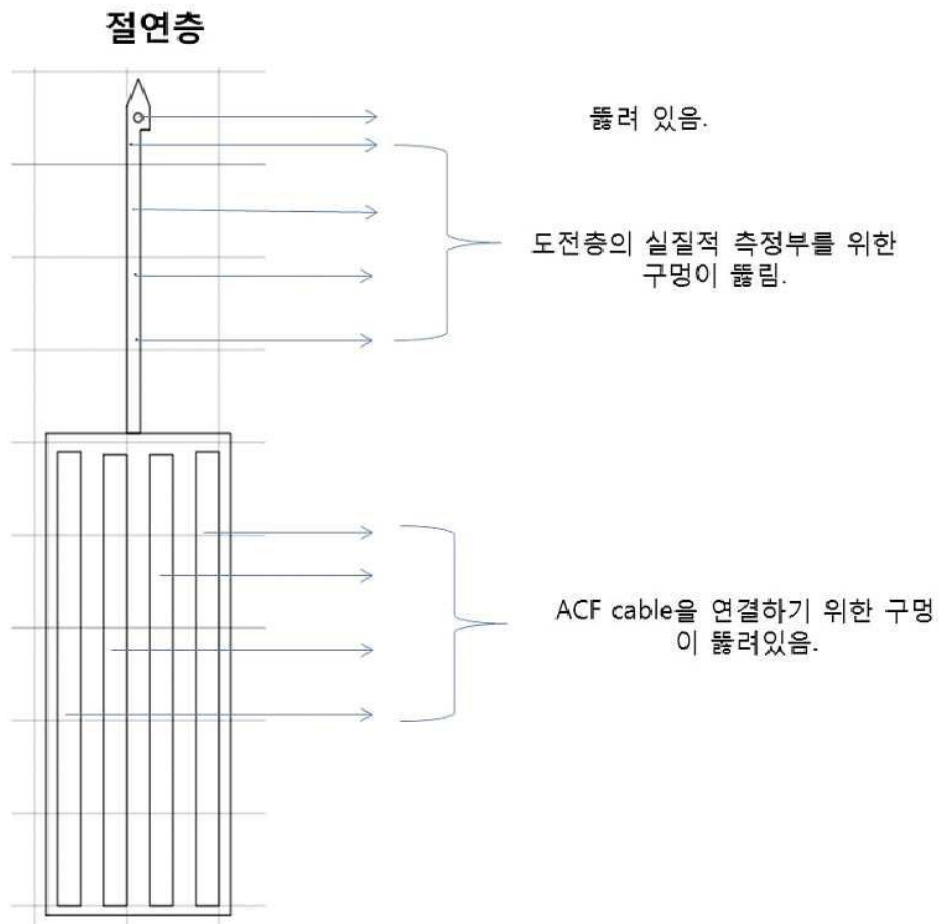
도면3



도면4

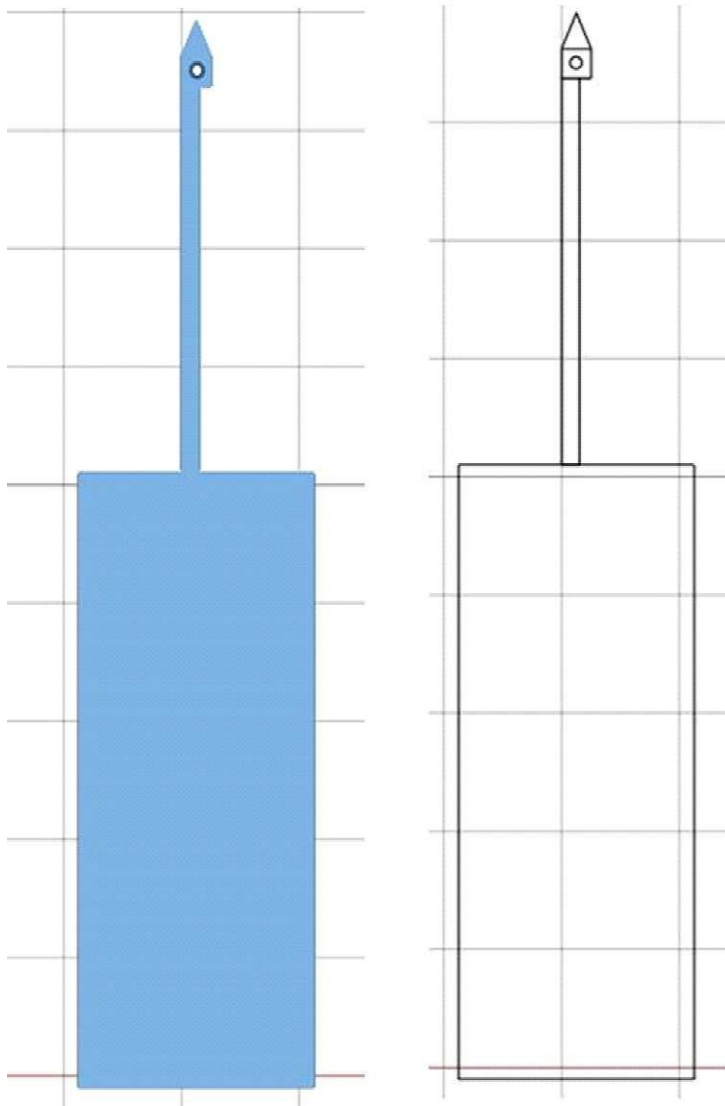


도면5

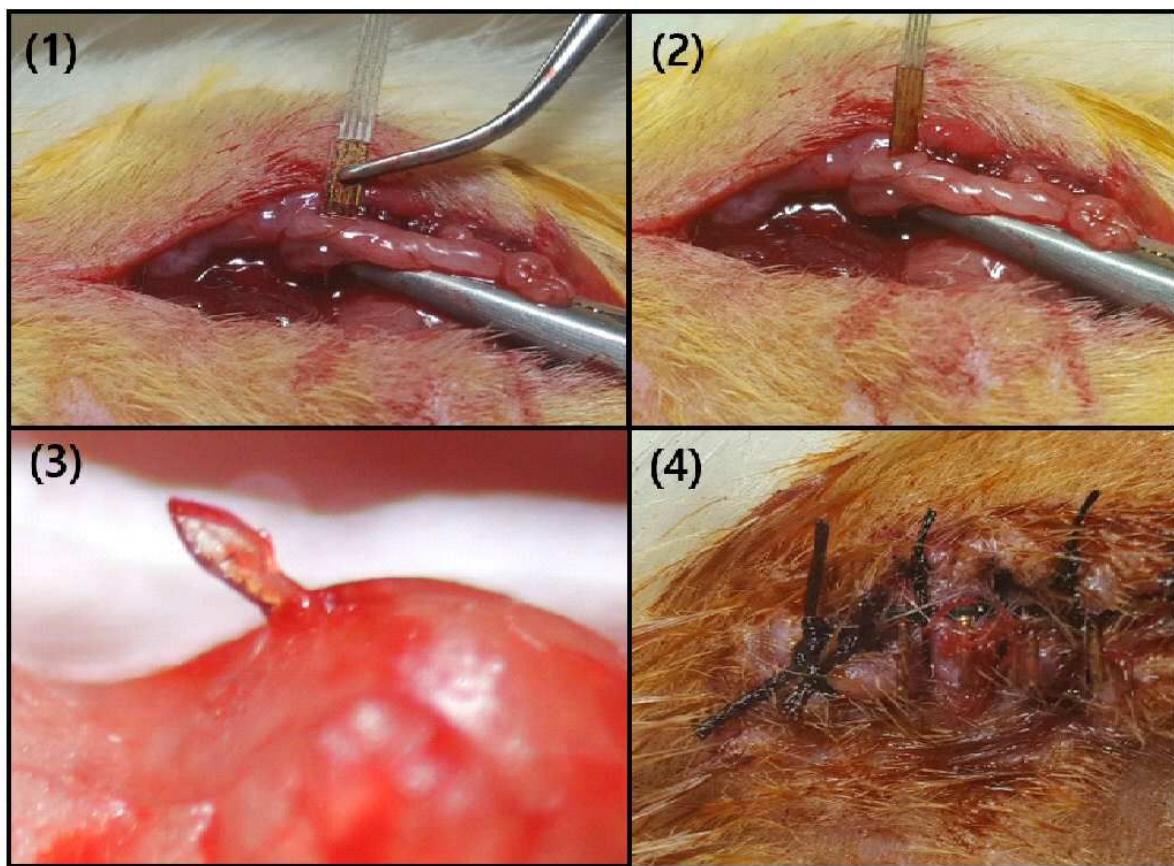


도면6

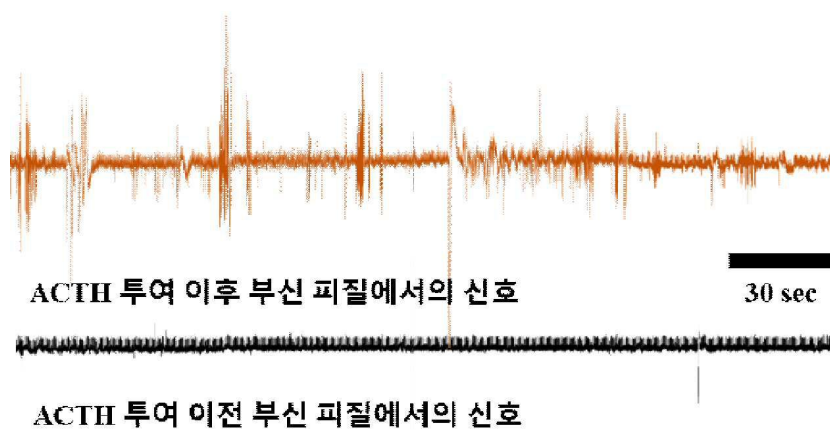
서틀층



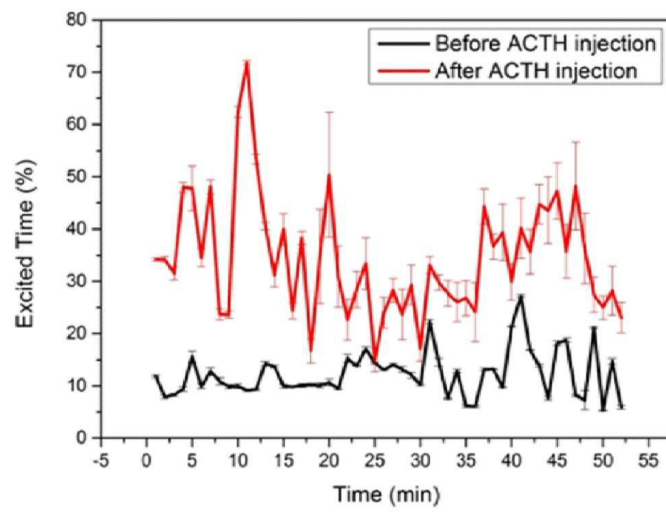
도면7



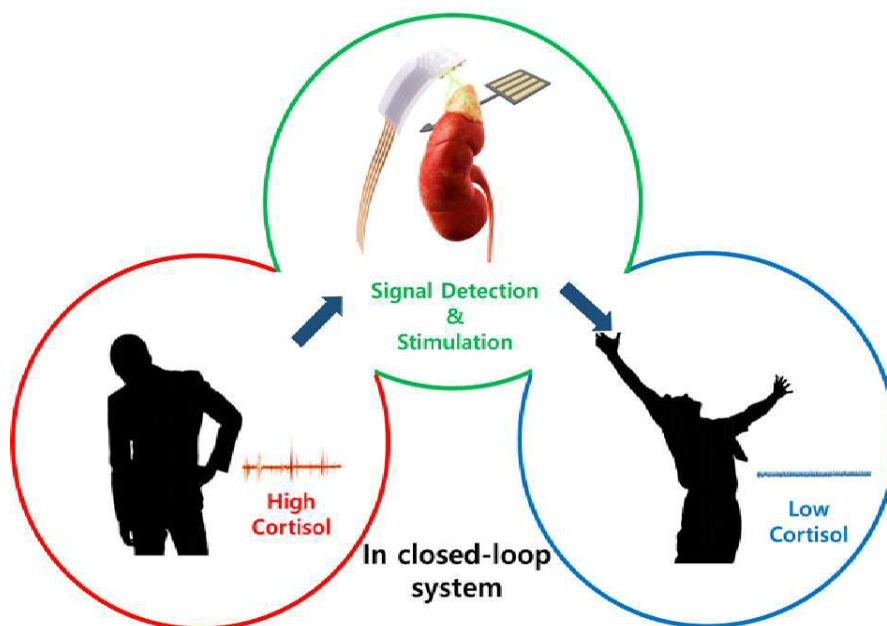
도면8



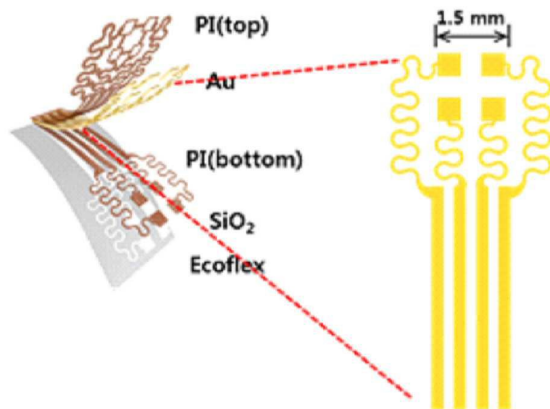
도면9



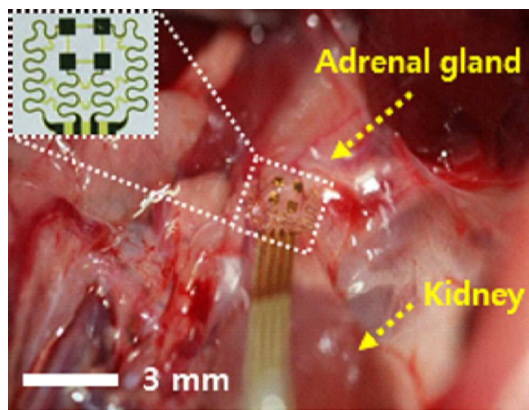
도면10



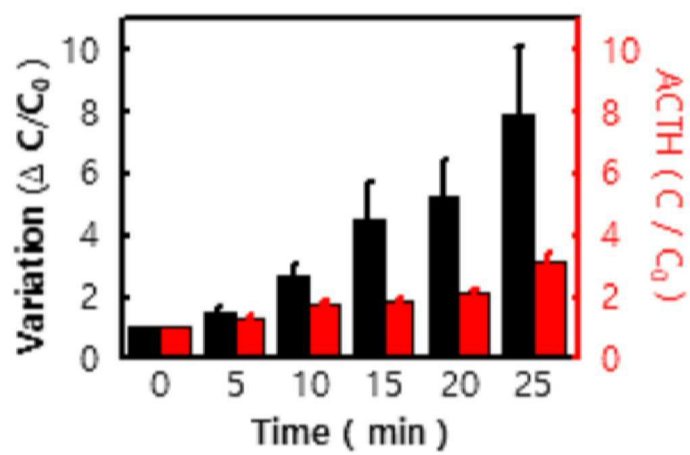
도면11



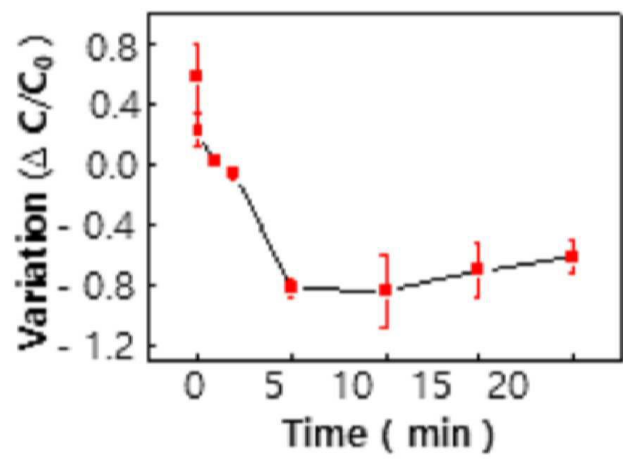
도면12



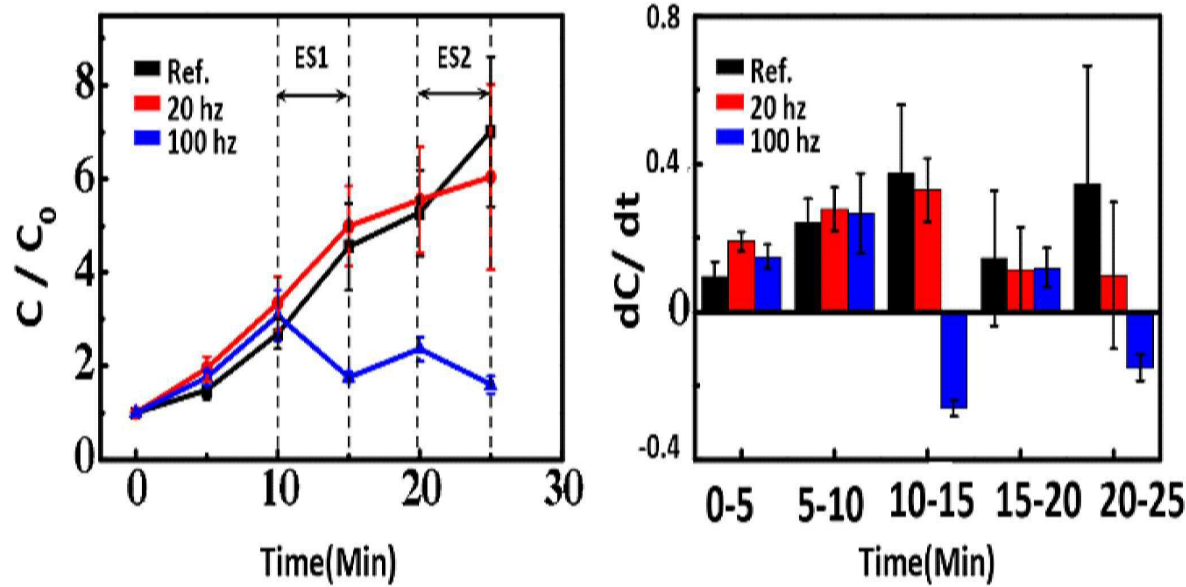
도면13



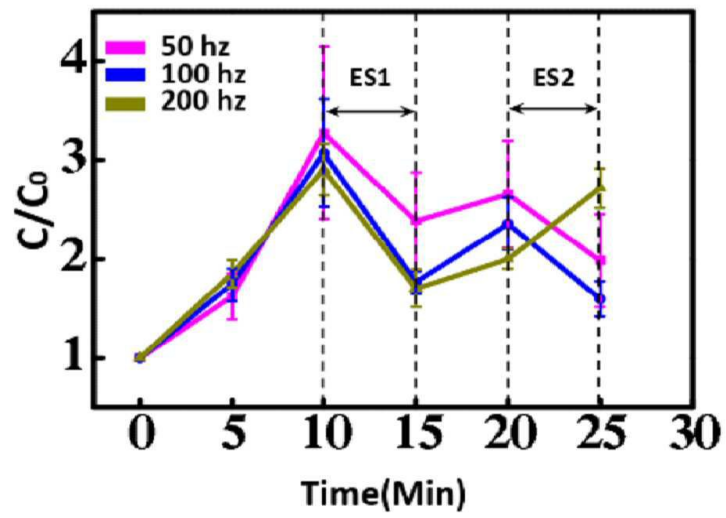
도면14



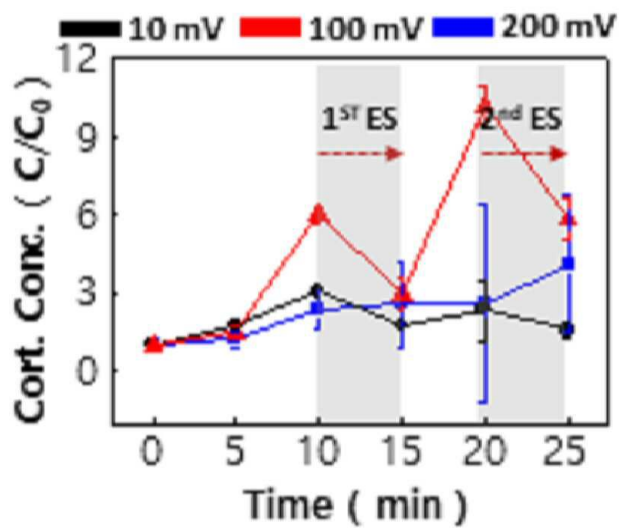
도면15



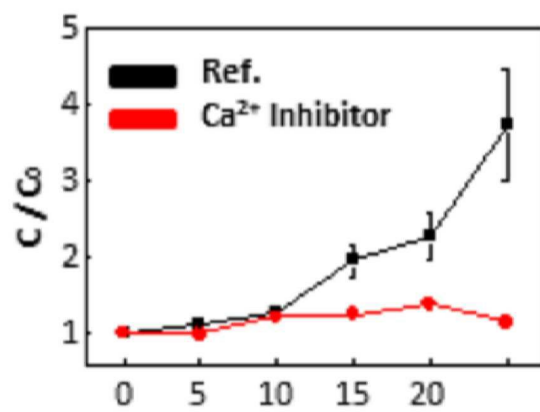
도면16



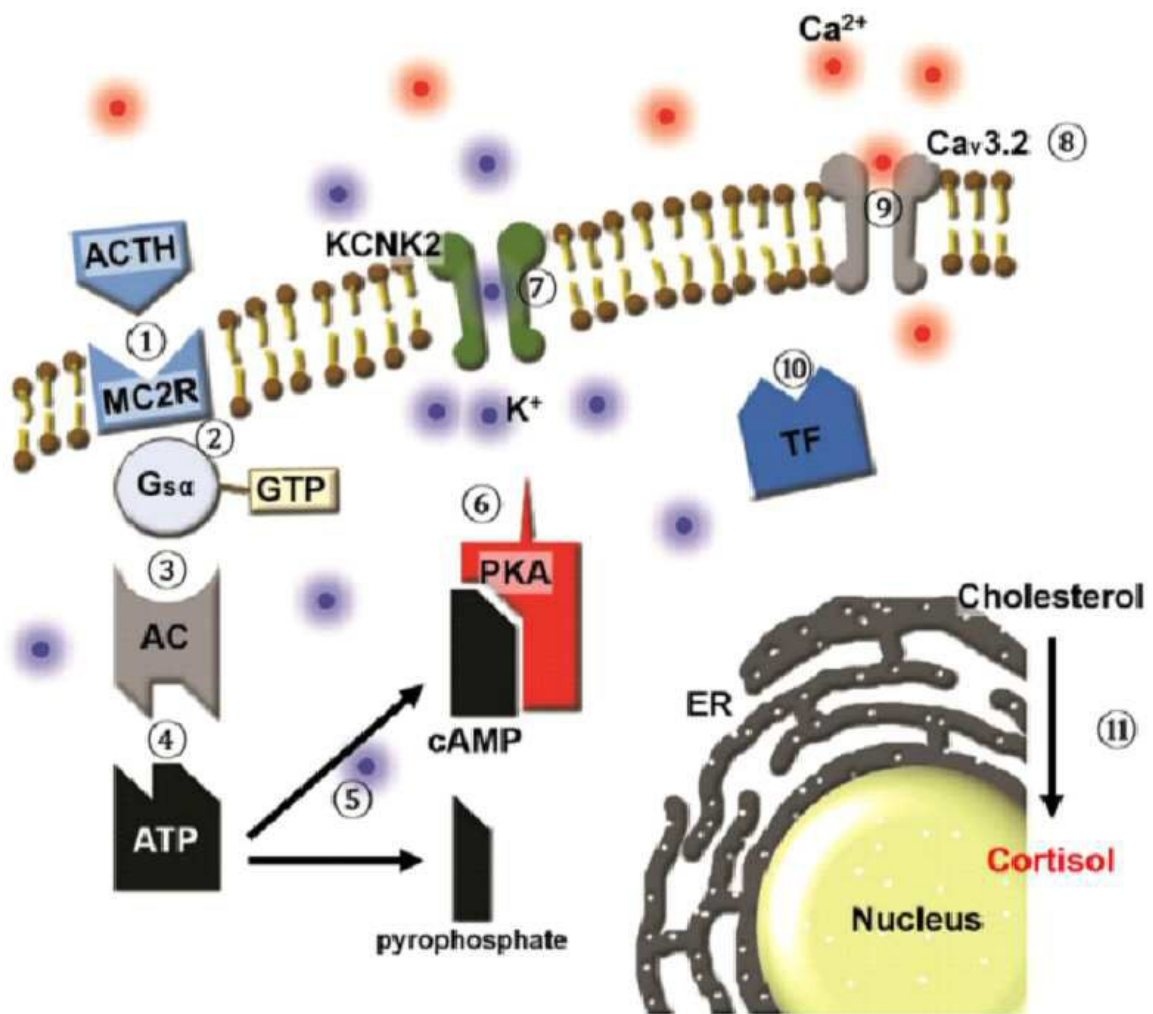
도면17



도면18



도면19



도면20

