

혈관 내 공간섭 단층 영상-근적외선 형광 영상 시스템 및 광역학치료를 통한

생체 내 동맥경화 병변의 정밀 진단 및 치료

김연훈¹, 김진혁², 송정근¹, 김령현², 남형수¹, 송준우², 김현정², 안재원³, 박경순³, 김진원², 유희기^{1*}

한국과학기술원 기계공학과¹

고려대학교 구로병원 심혈관센터 멀티모달 이미징-테라노스틱 연구실²

중앙대학교 시스템생명공학과³

Precision diagnosis and treatment of atherosclerosis in vivo using intravascular optical coherence tomography-near infrared fluorescence imaging and Photodynamic therapy

Yeon Hoon Kim¹, Jin Hyuk Kim², Jeonggeun Song¹, Ryeong Hyun Kim², Hyeong Soo Nam¹, Joon Woo Song², Hyun Jung Kim², Jae Won Ahn³, Kyeongsoon Park³, Jin Won Kim², Hongki Yoo^{1*}

Department of Mechanical Engineering, KAIST, Korea¹

Multimodal Imaging and Theranostic Lab., Cardiovascular Center, Korea University Guro Hospital, Korea²

Department of Systems Biotechnology, Chung-Ang University, Korea³

*h.yoo@kaist.ac.kr

Abstract

Coronary atherosclerosis is a multifaceted inflammatory disease. Therefore, to precisely evaluate atherosclerotic plaques, we developed a multimodal intravascular optical coherence tomography combined with near infrared fluorescence (OCT/NIRF), which provides both morphological and molecular features of arterial wall. Meanwhile, photodynamic therapy (PDT) has emerged as a promising approach for local treatment. Here, we report an intravascular PDT for the treatment of atherosclerotic plaques, which is identified by OCT/NIRF imaging. After PDT, the healing process of atherosclerosis was successfully monitored by longitudinal OCT/NIRF imaging. We anticipate that the proposed PDT guided by OCT-NIRF will be a promising tool for the simultaneous precision diagnosis and treatment of atherosclerosis.

1. 연구 배경

죽상동맥경화증은 관상동맥 질환의 원인으로, 파열 시 심근경색 및 협심증 등과 같은 심혈관 질환으로 이어지기 때문에 파열 고위험 동맥경화반을 검출 및 치료하는 것이 중요하다 [1]. 파열 고위험 동맥경화반을 정확하게 검출하기 위하여 병변의 형태 및 분자 조직 구성 정보를 동시에 제공해주는 공간섭 단층 영상 (OCT) 및 근적외선 형광 영상 (NIRF) 융합 카테터 시스템 (OCT/NIRF)이 개발되었다 [2]. 개발된 OCT/NIRF 시스템은 동맥경화반의 연구 및 진단에 사용되나, 동맥경화반의 치료가 불가능하다는 한계가 존재한다. 현재 동맥경화반 치료를 위해 풍선 확장 및 스텐트 시술 등의 국소 부위 혈류 개선을 위한 기계적 치료가 진행되나, 병변의 퇴축 및 치료에는 한계가 있으며 스텐트 시술의 경우 잔존물에 의한 부작용의 위험이 존재한다는 단점이 있다 [3].

광역학치료 (Photodynamic Therapy, PDT)는 광치료방법 중 하나로, 체내 산소와 광감각제 및 외부 광원에 의한 화학 반응을 통해 병변을 특이적으로 파괴하는 치료 방법이다. 현재 암 치료 및 피부과 등 여러 분야에서 사용되고 있는 광역학치료는 잔존물이 남지 않고 부작용이 거의 없으며, 특정 조직만 선택적으로 파괴하여 정상 조직에 영향을 최소화하는 장점이 있다 [4].

본 연구에서는, OCT/NIRF 시스템을 통해 진단한 고위험 동맥경화반에서 광역학치료를 진행하였으며, 그 치료 효과를

평가하였다. 고속 정밀 진단 고해상도 OCT/NIRF 시스템을 개발하였으며, 개발한 시스템을 이용해 토끼 동맥경화 모델에서 동맥경화반을 영상화 하였다. 획득한 동맥경화반 영상에서 고위험 동맥경화반을 판별하였고, 개발한 광역학치료 시스템을 이용하여 광역학치료를 진행하였다. 치료 효과를 평가하기 위하여 광역학치료 후, 토끼를 희생시켜 혈관을 획득한 뒤 조직학적 분석을 진행하였다.

2. 연구 방법

실험을 위해 중심파장 1310nm, 대역폭 110nm를 가지며 200kHz 반복률을 보이는 고속 파장 가변 OCT System과 661nm Excitation 광원과 중심파장 692nm 및 대역폭 40nm에서의 형광 Emission을 획득하는 NIRF System을 동기화한 고속 OCT/NIRF 시스템을 제작하였다.

광역학치료를 진행하기 위하여 671nm의 파장과 최대 2W 방출이 가능한 레이저에 길이 20mm, 최대 길이당 확산 파워가 500mW/cm인 Cylindrical Light Diffuser를 연결한 광역학치료 시스템을 제작하였다.

동맥경화반 파열의 주 원인인 염증반응을 분자 영상화 하고 광역학치료를 통하여 염증활성도를 낮추기 위한 목적으로, 염증성 대식세포와 거품세포에 표적성을 가진 Laminarin 리간드와 광감각제 Chlorin e6가 결합된 표적 진단-치료 융합 소재 (LAM-Ce6)를 개발하여 토끼 동맥경화 모델에 사용하였다.

제작한 OCT/NIRF 시스템의 카테터는 LAM-Ce6가 투여된 토끼 동맥경화 모델이 마취된 후 대퇴동맥 (Femoral artery)으로 삽입되어 동맥경화반이 형성된 대동맥에 위치시켰다. 혈관내 3차원 이미지 획득을 위해, 카테터를 100rps로 회전시키는 동시에, 40mm/s 속도로 100mm를 풀백하는 나선형 스캐닝을 진행하였다.

획득한 동맥경화반의 OCT/NIRF 이미지를 토대로 판별한 고위험 동맥경화반에서 광역학치료를 진행하였다. Cylindrical Light Diffuser를 OCT/NIRF 카테터와 동일하게 삽입 후, 레이저를 500mW/cm로 30초 조사 후, 60초 휴식을 갖는 과정을 10회 반복하였다.

광역학치료를 마친 모델은 목적에 맞게 희생 혹은 일정 기간 후 연속 이미지를 마친 후 희생되었으며, 획득한 혈관을 형광 현미경 촬영 및 면역조직화학 염색하여 OCT/NIRF 3차원 영상과의 비교 및 치료 효과를 분석하였다.

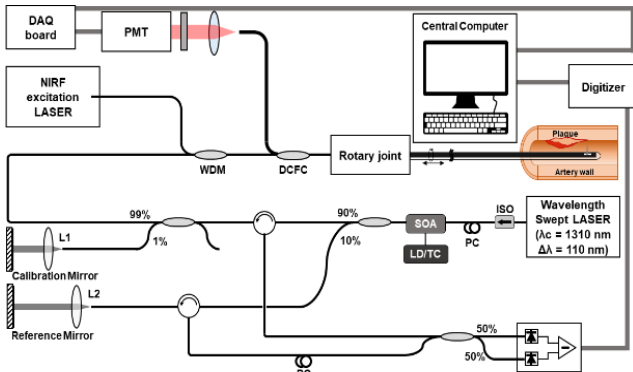


그림 1. 고속 OCT/NIRF 카테터 시스템 모식도

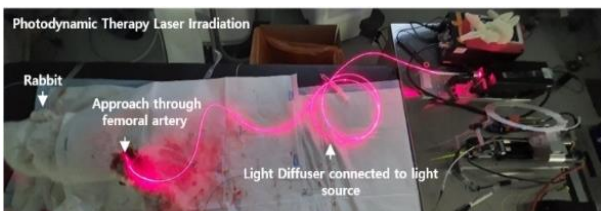


그림 2. 혈관 내 광역학치료 광원 조사

3. 연구 결과

토끼 동맥경화 모델 내 대동맥에서의 OCT/NIRF 이미지 결과를 통해 혈관의 형태학적 구조 및 대식세포에 의한 염증 활성화 위치 및 수준을 분석하였으며, 이를 통해 판별한 고위험 동맥경화반에서 광역학치료를 진행하였다. 광역학치료 광원을 조사한 부위의 형광 신호가 조사 후 감소한 것을 통하여, LAM-Ce6가 광역학치료 과정에서 성공적으로 활성화된 것을 확인하였다.

광역학치료 광원에 의해 활성화된 LAM-Ce6는 활성산소를 방출, 산화 스트레스를 일으켜 세포사멸 (Apoptosis)을 유도하였고 이를 통해 대식세포가 제거되었으며, 이를 조직 분석을 통해 확인하였다.

본 연구에서 우리는 고속 OCT/NIRF 시스템을 이용하여 동맥경화 병변의 구조 및 염증 활성화 정도를 관찰하였으며, 염증 활성화 부위에 선택적으로 광역학치료를 진행하여 병변 내 대식세포가 감소함을 성공적으로 확인하였다.

본 연구를 기반으로 하여, 동맥경화반의 퇴축과 적극적 안정화를 위한 연구를 진행할 예정이다. 또한, 진단과 치료를 동시에 진행하기 위하여 영상 카테터와 광역학치료 Diffuser를 결합한 단일 카테터 기반 진단-치료 융합 시스템 제작 연구를 진행 중이다.

본 연구 결과는 심혈관 질환 연구, 진단 및 치료와 예측 검증 등 다양한 분야에서 사용할 수 있을 것으로 기대한다.

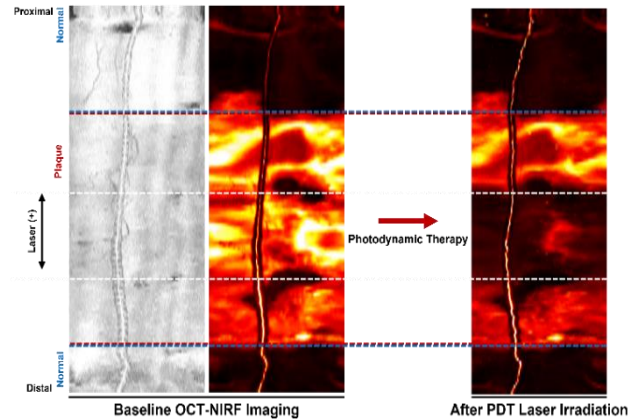


그림 3. 광역학치료 광원 조사 전후 근적외선 형광 신호 비교를 통한 LAM-Ce6 활성화 분석



그림 4. 광역학치료를 통한 세포사멸 유도 분석

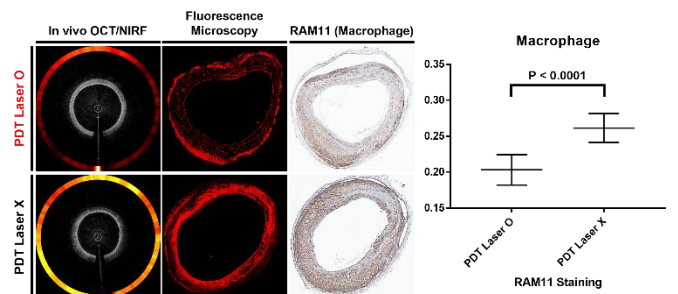


그림 5. 생체내 영상 및 조직 분석을 통한 광역학치료 효과 검증

4. Acknowledgements

이 연구는 National Research Foundation of Korea (NRF) 과제의 지원을 받아 수행하였음. (NRF-2019M3A9E2066878)

5.참고 문헌

- [1] Libby, Peter et al. "Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis." *Nature*, Vol. 473, No. 7347, p317-324, 2011
- [2] Yoo, Hongki et al. "Intra-arterial catheter for simultaneous microstructural and molecular imaging in vivo." *Nature Medicine*, Vol. 17, No. 12, p1680-1684, 2011
- [3] Kim, Sunwon et al. "Intracoronary dual-modal optical coherence tomography-near-infrared fluorescence structural-molecular imaging with a clinical dose of indocyanine green for the assessment of high-risk plaques and stent-associated inflammation in a beating coronary artery." *European heart journal*, Vol. 37, No. 37, p2833-2844, 2016
- [4] Houthoofd, S et al. "Photodynamic therapy for atherosclerosis. The potential of indocyanine green." *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, Vol. 29, 2020