(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-543253
(P2023-543253A)
(43)公表日　令和5年10月13日(2023.10.13)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｎ	*5/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｎ	5/06	Ｚ	４Ｃ０３８
Ａ６１Ｂ	*5/1455(2006.01)*	Ａ６１Ｂ	5/1455		４Ｃ０８２

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全64頁）

(21)出願番号　特願2023-519154(P2023-519154)
(86)(22)出願日　令和3年10月1日(2021.10.1)
(85)翻訳文提出日　令和5年5月23日(2023.5.23)
(86)国際出願番号　PCT/EP2021/077205
(87)国際公開番号　WO2022/069755
(87)国際公開日　令和4年4月7日(2022.4.7)
(31)優先権主張番号　20199710.3
(32)優先日　令和2年10月1日(2020.10.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　PCT/EP2021/059842
(32)優先日　令和3年4月15日(2021.4.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　523106481
ジー ライフ
Ｇ ＬＩＦＥ
フランス共和国， ０１７１０ トワリー ， ルー デ ブロー １１７
(74)代理人　100107456
弁理士　池田 成人
(74)代理人　100162352
弁理士　酒巻 順一郎
(74)代理人　100123995
弁理士　野田 雅一
(72)発明者　ゲレッリ， エマヌエル
スイス連邦， １０４６ リュエル， ルート ド ラ パル １
(72)発明者　ヨニオバ， ヤロスラヴァ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　フォトバイオモジュレーションを適用するためのデバイス及び方法

(57)【要約】
本発明は、生体にフォトバイオモジュレーション（ＰＢＭ）を適用するためのデバイスであって、光パワーの十分な時間的変化を伴う光を送達する光源を備えており、前記デバイスがまた、生体上／生体内の生体光学係数及び光送達幾何形状に基づいて光パワーの十分な時間的変化を判定する処理及び／又は光制御ユニットを備える、デバイスにおいて、ＰＢＭ効果が生体の体積の各部分で連続して、１つ又はいくつかの特有の時間中に１つ又はいくつかの特有のフルエンス率を生成することによって誘発されることを特徴とするデバイスに関する。
【選択図】　図１

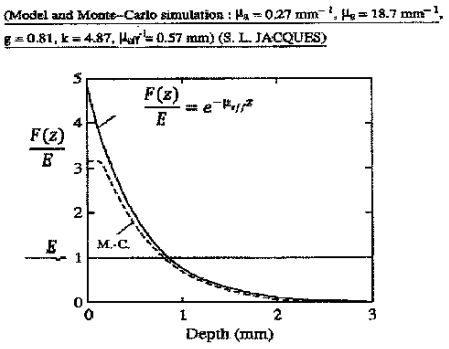


Fig.1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
生体にフォトバイオモジュレーション（ＰＢＭ）を適用するためのデバイスであって、光パワーの十分な時間的変化を伴う光を送達する光源を備えており、前記デバイスがまた、前記生体上／前記生体内の生体光学係数及び光送達幾何形状に基づいて前記光パワーの前記十分な時間的変化を判定する処理及び／又は光制御ユニットを備える、デバイスにおいて、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記生体の体積の各部分で連続して、１つ又はいくつかの特有の時間中に１つ又はいくつかの特有のフルエンス率を生成することによって、ＰＢＭ効果を誘発するようにさらに構成され、前記特有の組み合わせたフルエンス率（複数可）及び前記時間が、１８０±３０秒中に３±２ｍＷ／ｃｍ^2、又は８０±２５秒中に１１±９ｍＷ／ｃｍ^2、又は４０±２０秒中に１６±１０ｍＷ／ｃｍ^2、又は１５±１０秒中に２５±１０ｍＷ／ｃｍ^2、又は４０±１秒中に１０±９．７ｍＷ／ｃｍ^{2}のパラメータの群から選択されることを特徴とする、デバイス。
【請求項２】
前記ＰＢＭ効果に基づいて前記光パワー又は放射照度を調整するように設計されたＰＢＭ監視及び／又はフィードバックシステムを備える、請求項１に記載のデバイス。
【請求項３】
グルコースセンサを備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記グルコースセンサによって測定された血糖レベルに従って光線量を調整するように構成される、請求項１又は２に記載のデバイス。
【請求項４】
心拍出量センサを備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記心拍出量センサによって測定された心拍出量に従って前記光線量を調整するように構成される、請求項１～３のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項５】
クレブス回路酵素動態測定手段を備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記クレブス回路酵素動態測定手段によって測定された前記酵素活動に従って前記光線量を調整するように構成される、請求項１～４のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項６】
前記生体に１つ又はいくつかの外因性物質を投与するためのユニットを備える、請求項１～５のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項７】
ＰＢＭ監視及び／又は前記ＰＢＭ効果のフィードバックのための監視ユニットを備えており、前記処理ユニットが、前記監視ユニットによって監視される前記ＰＢＭ効果に基づいて、前記光パワー、光の送達、及び／又は前記放射照度を調整するように構成される、請求項１～６のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項８】
代謝監視ユニットを備えており、前記処理ユニットが、前記代謝監視ユニットによって測定された前記生体の代謝活動に基づいて、前記光パワー、前記光の送達、及び／又は前記放射照度を調整するように構成される、請求項１～７のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項９】
波長の併用を生成するように構成され、前記波長のうちの少なくとも１つが単独で使用されると効果的でないことを特徴とする、請求項１～８のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項１０】
周波数分析に基づいて、特に代謝活動を反映する監視されるパラメータのウェーブレット理論を使用して、ＰＢＭＴで使用される放射及び／又はスペクトル条件の調整を統合するデバイス。
【請求項１１】

ＰＢＭ効果に基づいて光パワー又は放射照度を調整するように設計されたＰＢＭ監視及び／又はフィードバックシステムを備える、請求項１０に記載のデバイス。
【請求項１２】
グルコースセンサを備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記グルコースセンサによって測定された血糖レベルに従って光線量を調整するように構成される、請求項１０又は１１に記載のデバイス。
【請求項１３】
心拍出量センサを備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記心拍出量センサによって測定された心拍出量に従って前記光線量を調整するように構成される、請求項１０～１２のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項１４】
クレブス回路酵素動態測定手段を備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記クレブス回路酵素動態測定手段によって測定された前記酵素活動に従って前記光線量を調整するように構成される、請求項１０～１３のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項１５】
前記生体に１つ又はいくつかの外因性物質を投与するためのユニットを備える、請求項１０～１４のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項１６】
ＰＢＭ監視及び／又は前記ＰＢＭ効果のフィードバックのための監視ユニットを備えており、前記処理ユニットが、前記監視ユニットによって監視される前記ＰＢＭ効果に基づいて、前記光パワー、光の送達、及び／又は前記放射照度を調整するように構成される、請求項１０～１５のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項１７】
代謝監視ユニットを備えており、前記処理ユニットが、前記代謝監視ユニットによって測定された前記生体の代謝活動に基づいて、前記光パワー、前記光の送達、及び／又は前記放射照度を調整するように構成される、請求項１０～１６のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項１８】
代謝活動の測定に基づいてＰＢＭ光の印加（複数可）を開始するための最適の時間を予測するデバイス。
【請求項１９】
心臓区画、肺動脈、又は大静脈内に含まれる血液中でＰＢＭを直接実行するデバイス。
【請求項２０】
ＰＢＭ効果に基づいて光パワー又は放射照度を調整するように設計されたＰＢＭ監視及び／又はフィードバックシステムを備える、請求項１９に記載のデバイス。
【請求項２１】
グルコースセンサを備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記グルコースセンサによって測定された血糖レベルに従って光線量を調整するように構成される、請求項１９又は２０に記載のデバイス。
【請求項２２】
心拍出量センサを備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記心拍出量センサによって測定された心拍出量に従って前記光線量を調整するように構成される、請求項１９～２１のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項２３】
クレブス回路酵素動態測定手段を備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記クレブス回路酵素動態測定手段によって測定された前記酵素活動に従って前記光線量を調整するように構成される、請求項１９～２２のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項２４】
前記生体に１つ又はいくつかの外因性物質を投与するためのユニットを備える、請求項１９～２３のいずれか一項に記載のデバイス。

【請求項２５】
ＰＢＭ監視及び／又は前記ＰＢＭ効果のフィードバックのための監視ユニットを備えており、前記処理ユニットが、前記監視ユニットによって監視される前記ＰＢＭ効果に基づいて、前記光パワー、光の送達、及び／又は前記放射照度を調整するように構成される、請求項１９～２４のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項２６】
代謝監視ユニットを備えており、前記処理ユニットが、前記代謝監視ユニットによって測定された前記生体の代謝活動に基づいて、前記光パワー、前記光の送達、及び／又は前記放射照度を調整するように構成される、請求項１９～２５のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項２７】
ＰＢＭ光線量測定を最適化するデバイスであって、前記最適化が、光分配器と標的生物流体とを分離する距離の動的変化に基づいて行われる、デバイス。
【請求項２８】
ＰＢＭ効果に基づいて光パワー又は放射照度を調整するように設計されたＰＢＭ監視及び／又はフィードバックシステムを備える、請求項２７に記載のデバイス。
【請求項２９】
グルコースセンサを備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記グルコースセンサによって測定された血糖レベルに従って光線量を調整するように構成される、請求項２７又は２８に記載のデバイス。
【請求項３０】
心拍出量センサを備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記心拍出量センサによって測定された心拍出量に従って前記光線量を調整するように構成される、請求項２７～２９のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項３１】
クレブス回路酵素動態測定手段を備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記クレブス回路酵素動態測定手段によって測定された前記酵素活動に従って前記光線量を調整するように構成される、請求項２７～３０のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項３２】
前記生体に１つ又はいくつかの外因性物質を投与するためのユニットを備える、請求項２７～３１のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項３３】
ＰＢＭ監視及び／又は前記ＰＢＭ効果のフィードバックのための監視ユニットを備えており、前記処理ユニットが、前記監視ユニットによって監視される前記ＰＢＭ効果に基づいて、前記光パワー、光の送達、及び／又は前記放射照度を調整するように構成される、請求項２７～３２のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項３４】
代謝監視ユニットを備えており、前記処理ユニットが、前記代謝監視ユニットによって測定された前記生体の代謝活動に基づいて、前記光パワー、前記光の送達、及び／又は前記放射照度を調整するように構成される、請求項２７～３３のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項３５】
デバイス発光面から異なる距離に位置する動く生体内で最適のフルエンス率を送達するための可変の長手方向光エミッタンスプロファイルを示すデバイス。
【請求項３６】
ＰＢＭ効果に基づいて光パワー又は放射照度を調整するように設計されたＰＢＭ監視及び／又はフィードバックシステムを備える、請求項３５に記載のデバイス。
【請求項３７】
グルコースセンサを備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記グルコースセンサによって測定された血糖レベルに従って光線量を調整するように構成される、請

求項３５又は３６に記載のデバイス。
【請求項３８】
心拍出量センサを備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記心拍出量センサによって測定された心拍出量に従って前記光線量を調整するように構成される、請求項３５～３７のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項３９】
クレブス回路酵素動態測定手段を備えており、前記処理及び／又は光制御ユニットが、前記クレブス回路酵素動態測定手段によって測定された前記酵素活動に従って前記光線量を調整するように構成される、請求項３５～３８のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項４０】
前記生体に１つ又はいくつかの外因性物質を投与するためのユニットを備える、請求項３５～３９のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項４１】
ＰＢＭ監視及び／又は前記ＰＢＭ効果のフィードバックのための監視ユニットを備えており、前記処理ユニットが、前記監視ユニットによって監視される前記ＰＢＭ効果に基づいて、前記光パワー、光の送達、及び／又は前記放射照度を調整するように構成される、請求項３５～４０のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項４２】
代謝監視ユニットを備えており、前記処理ユニットが、前記代謝監視ユニットによって測定された前記生体の代謝活動に基づいて、前記光パワー、前記光の送達、及び／又は前記放射照度を調整するように構成される、請求項３５～４１のいずれか一項に記載のデバイス。
【請求項４３】
生体にフォトバイオモジュレーション（ＰＢＭ）を適用する方法であって、光が、光パワーの十分な時間的変化で送達され、前記パワーが、前記生体上／前記生体内の生体光学係数及び光送達幾何形状に基づいて判定される、方法において、ＰＢＭ効果が、前記生体の体積の各部分で連続して、１つ又はいくつかの特有の時間中に１つ又はいくつかの特有のフルエンス率を生成することによってさらに誘発され、前記特有の組み合わせたフルエンス率（複数可）及び前記時間が、１８０±３０秒中に３±２ｍＷ／ｃｍ^2、８０±２５秒中に１１±９ｍＷ／ｃｍ^2、４０±２０秒中に１６±１０ｍＷ／ｃｍ^2、１５±１０秒中に２５±１０ｍＷ／ｃｍ^2、４０±１秒中に１０±９、７ｍＷ／ｃｍ^{2}のパラメータの群から選択されることを特徴とする、方法。
【請求項４４】
少なくとも１つの外因性刺激の作用からなる追加のステップを含む、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
前記外因性刺激が作用因子である、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
前記外因性刺激が温度変化である、請求項４４に記載の方法。
【請求項４７】
少なくとも２つの外因性刺激の作用を含み、前記刺激の１つが外因性物質である、請求項４３～４６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記光パワー、光の送達、及び／又は放射照度が、前記生体の代謝活動を反映する１つ又はいくつかのパラメータの変動の振幅、位相、及び／又は周波数を適合させるために使用される、請求項４３～４７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
急性ＭＩを含む心筋梗塞（ＭＩ）の治療のための、請求項１～４８のいずれか一項に記載のデバイス又は方法の使用。
【請求項５０】

虚血及び／又は低酸素／無酸素状態を受けた生体の治療のための、請求項１～４８のいずれか一項に記載のデバイス又は方法の使用。
【請求項５１】
急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）の治療のための、請求項１～４８のいずれか一項に記載のデバイス又は方法の使用。
【請求項５２】
非同期代謝活動の治療のための、請求項１～４８のいずれか一項に記載のデバイス又は方法の使用。
【請求項５３】
非同期インシュリン分泌の治療のための、請求項１～４８のいずれか一項に記載のデバイス又は方法の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
［対応出願］
本出願は、２０２０年１０月１日に出願された先行欧州特許出願第２１９９７１０．３号、及び２０２１年４月１５日に出願された国際出願ＰＣＴ／ＥＰ２０２１０５９８４２の優先権を主張するものであり、これらの先行出願の内容は、参照によって全体として本出願に組み込まれる。
【０００２】
［発明の分野］
本発明は、一般に、フォトバイオモジュレーション（ＰＢＭ）に関し、より詳細には、フォトバイオモジュレーション療法（ＰＢＭＴ）を適用するためのデバイス及び方法に関する。
【０００３】
［先行技術］
定義
以下の定義が本明細書に適用される。
光：２５０ｎｍ～３μｍの範囲の波長を有する電磁放射。
放射照度又は１次入射Ｅ［Ｗ／ｍ^2］：放射照度は、光源から直接受け取る単位表面当たりのパワーを示す。
放射輝度Ｌ［Ｗ／（ｍ^2．ｓｒ）］：放射輝度は、単位表面積を通過し又は単位表面積から放出されて指定の方向に単位立体角内で伝播する光のパワーである。
フルエンス率Ｆ［Ｗ／ｍ^2］：フルエンス率は、単位断面積を呈する球に入るパワーである。フルエンス率は、標的環境における拡散及び／又は散乱の作用を考慮に入れる。フルエンス率は等方性パワー計によって測定される。フルエンス率は、直接光束（放射照度）並びに散乱及び拡散の影響を考慮に入れる。フルエンス（以下参照）と同様に、標的組織における多重散乱及び拡散は非常に重要であるため、この用語は線量測定において根本的に重要である。
フルエンス又は光線量Ψ［Ｊ／ｍ^2］：フルエンス率の時間積分である。したがって、フルエンスは、単位断面積を呈する球に入るエネルギーである。
吸収係数μ_a［m^{-1}］：光子吸収前の平均自由行程の逆数。
散乱係数μ_s［m^{-1}］：光子散乱間の平均自由行程の逆数。
低減散乱係数μ_s'［m^{-1}］：$\mu_s' = \mu_s(1-g)$
異方性因子ｇ［－－］：ｇはコサイン「θ」の平均値に等しく、ここで「θ」は粒子によって散乱される光子の偏向角である。
実効減衰係数μ_{eff}［m^{-1}］：$\mu_{eff} = (3\mu_a(\mu_a+\mu_s'))^{1/2}$
【０００４】
本明細書において、フォトバイオモジュレーション、すなわちＰＢＭは、特定の波長（複数可）の光による組織又は臓器などの生体の治療を指す。この治療により、組織又は神

経の再生及びリモデリングを容易にし、炎症を緩和し、浮腫を軽減させ、痛みを和らげ、免疫系及び代謝を調節することができる。ＰＢＭは、加齢黄斑変性、血液治療、創傷治癒、免疫調節に積極的に作用し、さらに場合によりウイルス及び細菌感染にも作用する。

【０００５】

ミトコンドリア呼吸の欠乏を含む代謝の混乱には、多くの症状が関連する。これらの症状には、神経変性疾患（パーキンソン病、アルツハイマー病、及びハンチントン病）、アテローム性動脈硬化症、特定の形態の糖尿病、自己免疫疾患、癌、慢性創傷、虚血再灌流に起因する損傷、及び急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）のような慢性又は急性の炎症が含まれる。とりわけ発作、心臓発作、移植、又は虚血性創傷の場合、代謝が大幅に変動することもよく知られている。一例として、ミトコンドリア呼吸が心臓リモデリングにおいて重要な役割を果たすこと［Ｋｉｎｄｏ、２０１６］、及び心臓代謝がミトコンドリア機能障害による頭頂部ストレスに反応すること［Ｋｉｎｄｏ、２０１２］が示されている。

【０００６】

したがって、多数の症状の治療及び特徴付けのために、代謝を正常化、回復、及び／又は増強するための方策が非常に注目されている。ＰＢＭ療法は、これらの方策のうちの１つである［Ｈａｍｂｌｉｎ　２０１７；Ｈａｍｂｌｉｎ　２０１８］。

【０００７】

ＰＢＭ療法は、大部分が６００～９００ｎｍの範囲の波長の低い（サブサーマル）放射照度の光を投与することに基づき、スペクトル窓はほとんどの軟組織における最大光侵入深さに対応する。ＰＢＭは、広範囲の分子、細胞、及び組織効果を有する［Ｈａｍｂｌｉｎ　２０１７；Ｈａｍｂｌｉｎ　２０１８］。

【０００８】

しかし、その機構はまだ完全には理解されていない。さらに、ＰＢＭ治療パラメータはほとんど最適化及び／又は習得されていない。いくつかのグループによって行われた研究［Ｈａｍｂｌｉｎ　２０１７；Ｈａｍｂｌｉｎ　２０１８］、並びに最も重要なことに本発明者らによって実施された生体外及び生体内観察に基づいて、ＰＢＭは特に次のようないくつかの好影響をもたらすと結論付けることができる。

【０００９】

ａ）低酸素状態後又は低酸素状態中の組織の酸素（O_2）消費の増大

ｂ）血管新生の刺激

ｃ）細胞レベルの再生プロセスの刺激

ｄ）O_2センサとして使用することができる、５－アミノレブリン酸（ＡＬＡ）の適用後のプロトポルフィリンＩＸ（ＰｐＩＸ）の体内生産の増大［Ｓａｃｈａｒ、２０１６］。光増感剤及び蛍光マーカとしての誘発ＰｐＩＸに対するＡＬＡの調合物の中には、それぞれ癌の治療及び検出に関して承認されたものがあることに留意されたい。

ｅ）代謝活動の改善を示すＡＴＰ生産の増大

ｆ）活性酸素種（ＲＯＳ）の調節

ｇ）活性窒素種（ＲＮＳ）の調節

ｈ）中毒状態に陥った細胞の救済

ｉ）無酸素／再酸素化事象を受けた胎児の生存率の上昇

ｊ）長期の低酸素又は血中酸素減少事象中の循環一酸化窒素（ＮＯ）の増大

ｋ）長期の低酸素又は血中酸素減少事象中の持続的恒常性（血行力学変数、血糖による血液ガス測定に基づく）

【００１０】

これらの観察はおそらく、代謝活動の刺激に起因しており、上述したものを含む多数の医療用途に非常に注目されている［Ｈａｍｂｌｉｎ　２０１７；Ｈａｍｂｌｉｎ　２０１８］。

【００１１】

ＰＢＭは、心筋梗塞（ＭＩ）の治療に特に注目されており［Ｌｉｅｂｅｒｔ、２０１７］、これは最もよく見られる急性病変のうちの１つである。ＭＩは世界中で主な死因にな

っている。現在、ＭＩを患っている患者にとって、ＭＩのサイズを制限して急性心筋虚血障害を低減させるための最適な治療は時間がかかり、副作用があり、有効性が制限される。ＭＩの治療は、１次経皮的冠動脈インターベンション又は血栓溶解療法からなる。さらに、治療（再灌流プロセス）自体が、治療から数日後まで心筋細胞の死因となる可能性があり、心筋再灌流傷害としても知られているプロセスであり、これに対する有効な治療は見つかっていない［Ｃｈｏｕｃｈａｎｉ、２０１６；Ｆｅｒｒａｒｉ、２０１７；Ｋａｌｏｇｅｒｉｓ、２０１７］。

【００１２】

ＰＢＭＴはまた、線維筋痛症、関節リウマチ、又は自己免疫疾患の場合のように、特に循環血液が直接照射されるとき、全身性炎症の治療としても注目されている。ＰＢＭＴはまた、サイトカインストームによる強い免疫応答が急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）を誘発する急性期、又は長期のＳＡＲＳ－Ｃｏｖ２の作用に起因する慢性期において、ＳＡＲＳ－Ｃｏｖ２の影響を回避するのに役立つことができる。

【００１３】

米国特許出願公開第２００７／２１９６０４号は、生体にＰＢＭを適用する方法を開示しており、光は光パワーの十分な時間的変化とともに送達され、パワーは生体上／生体内の生体光学係数及び光送達幾何形状に基づいて判定される。この米国特許出願公開第２００７／２１９６０４号において、ＰＢＭ効果は、生体の体積の各部分で連続するフルエンス率の生成によって誘発される。この出願では、フルエンス率及び照射時間の特有の値には言及されていないことに留意されたい。

【００１４】

しかし、ＰＢＭを適用する既存の方法は、特に以下に説明するようにＰＢＭの二峰性効果のため、十分に効率的ではない。

【００１５】

ＰＢＭＴの使用が制限されていることは、生物組織の代謝活動を監視するための方法が存在しないことによって説明することもできる。このことは、ＰＢＭ効果の重要性が、たとえば酸素消費によって判定される光が代謝活動に適用される時間に依存していることを実証した本発明者らの別の発見によって裏付けられる。

【００１６】

したがって、生体の治療のためにＰＢＭの使用を改善することが必要とされている。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１】空気－組織境界面の「広範囲」の視準された直交照射に対する半無限組織におけるフルエンス率／放射照度比の深さに対する変化を示す図である。連続する曲線は拡散近似の解であり、破線の曲線はコンピュータに基づくモンテカルロシミュレーションの解であり、ここでμａ及びμｓはそれぞれ吸収及び散乱係数である。μｅｆｆは実効減衰係数、ｇは異方性因子であり、ｋは光の後方散乱に起因する前指数因子である。［Ｊａｃｑｕｅｓ、２０１０］から導出。

【図２】代謝振動を受けたＨＣＭ細胞の単層の上で測定されたpO_2（黒色曲線；ｍｍＨｇ）及び温度（灰色曲線；℃）の時間的変化の図である。

【図３】血管新生に対するＳＴＳ及びＰＢＭの相乗効果を示す図である。

【図４ａ】ヒト心筋細胞（ＨＣＭ）において６８９ｎｍ（図４ａ）及び６５２ｎｍ（図４ｂ）で観察された、特に代謝活動を反映するＰＢＭあり／ＰＢＭなしのＰｐＩＸ蛍光強度の比として提示される様々なＰＢＭ条件を示す図である。「ＰＢＭあり／ＰＢＭなし」の比の値は、モノクロームバーによって与えられる。

【図４ｂ】ヒト心筋細胞（ＨＣＭ）において６８９ｎｍ（図４ａ）及び６５２ｎｍ（図４ｂ）で観察された、特に代謝活動を反映するＰＢＭあり／ＰＢＭなしのＰｐＩＸ蛍光強度の比として提示される様々なＰＢＭ条件を示す図である。「ＰＢＭあり／ＰＢＭなし」の比の値は、モノクロームバーによって与えられる。

【図４ｃ】左は、６８９ｎｍ（強力な波長）及び７３０ｎｍ（強力でない波長）における

フルエンス率依存効果（０．５～１５ｍＷ／ｃｍ^{2}の範囲のフルエンス率）を示し、右は、非有効フルエンス率（９ｍＷ／ｃｍ^2）を使用した強力な波長と、ＰｐＩＸ蛍光の相対的増大に著しい効果を誘発する強力でない波長との組合せを示す図である。

【図４ｄ】フルエンス率を示す図である。

【図５】空気－組織境界面の「広範囲」の視準された直交照射に対する半無限組織におけるフルエンス率／放射照度比（Ｆ／Ｅ）の深さに対する変化を示す図である。連続する曲線は拡散近似の解であり、破線の曲線はコンピュータに基づくモンテカルロシミュレーションの解であり、ここでμ_a及びμ_sはそれぞれ吸収及び散乱係数である。μ_{eff}は実効減衰係数、ｇは異方性因子であり、ｋは、屈折率整合条件（n_{tissue}/n_{air}＝１．３７）及び光学係数に依存しており、光の後方散乱に起因する前指数因子である。［Ｊａｃｑｕｅｓ、２０１０］から導出。

【図６】ＥＤＤ７のＣＡＭにおけるpO_2の周波数分析を示す図である。左上は、血管に適用された金属Ｃｌａｒｋプローブを示す実験の画像を示し、左中央は、pO_2信号（５０Ｈｚで獲得）を示し、左下は、ウェーブレット分析に基づく関連スペクトルを示し（垂直スケールは周波数であり、モノクロームレベルは振動振幅を表し、水平スケールは秒単位の時間である）、右下は、pO_2信号（１Ｈｚで獲得）を示し、右上は、ウェーブレット分析に起因するスペクトルに関連付けられた振動振幅を表すモノクロームレベルを示す図である。水平軸線は、分単位で示す時間である。ＮａＨＳ（１０μｌ～１μＭ）の局所適用から２５分（スケール外の時間）後にpO_2緊張の強い活性化が観察され、１０５分の時点でＰＢＭ（８５０ｎｍ、７ｍＷ．ｃｍ^2、３０秒）によって不活性化される（筋原性信号参照）。スペクトル上に報告される水平線は、特有の周波数、すなわち１－心臓、２－呼吸、３－筋原性、４－神経原性、５－ｅＮＯＳ依存、６－ｅＮＯＳ非依存（おそらくプロスタグランジンを示す［Ｓｈｉｏｇａｉら］）を示す。心臓周波数はサンプリング内で分解することができない。呼吸及び神経原性帯域はこのＥＤＤに存在しない。

【図７】図６に提示した実験の拡大図である。水平軸線は分単位の時間を示す。

【図８】左は、卵内の無酸素再酸素化実験の画像を示し、右は、実験の全継続時間中に記録されたpO_2信号（ＯＸ－１００μｍのＵｎｉｓｅｎｓｅ（登録商標））を示す図である（垂直軸線：ｍｍＨｇ）。N_2を流す（最大６０分）ことによる低酸素状態に続いて、再酸素化が行われる。

【図９】無酸素性心臓麻痺中のＰＢＭによるＥＤＤ５におけるニワトリ胚の心臓の刺激を示し、左は、胚を示す画像（右）上に提示される長方形によって画定される関心領域における心臓反射率の変化によって評価される心拍の時間経過測定を示す図である。心拍は０～４５秒で停止している。次いで、７秒間のＰＢＭ照射が、１分超にわたって心拍を再活性化させる。

【図１０】空気－組織境界面の「広範囲」の視準された直交照射に対する半無限組織におけるフルエンス率（Ｅ）の空間的変化を示す図である。Δｚ＝０．３ｍｍ；ｎ＝１０；n_{tissue}/n_{air}＝１．３７；Ｔ＝１８０秒；ΔＦ’＝１．６ｍＷ／ｃｍ^{2}である。点線の曲線は、フルエンス率の「段階的」変化の連続適合に対応する。この適合の分析式が、この図に挿入物として提示されている。これは、Ｅを増分的に変化させるのではなく連続して変化させることができることを示す。

【図１１】空気－組織境界面の「広範囲」の視準された直交照射に対する半無限組織におけるフルエンス率（Ｅ）の時間的変化を示す図である。Δｚ＝０．３ｍｍ；ｎ＝１０；n_{tissue}/n_{air}＝１．３７；Ｔ＝１８０秒；ΔＦ’＝１．６ｍＷ／ｃｍ^{2}である。点線の曲線は、フルエンス率の「段階的」変化の連続適合に対応する。この適合の分析式が、この図に挿入物として提示されている。これは、Ｅを増分的に変化させるのではなく連続して変化させることができることを示す。

【図１２】マスクを通して事前定義されたパターン及び間隔で経心筋（ｃ）に配置された光源（ａ）に接続された円筒形分配器（ｄ）の冠動脈血栓（ｂ）中の９０°の経心筋移植、（ｅ）光分配器、ｉＣＡＴ（登録商標）カテーテル、及び穿刺用のカテーテルに挿入されるガイド、（ｆ）エクスビボブタ左心室筋（６５２ｎｍ～１００ｍＷ）の中心に移植さ

れた等方性分配器（直径０．８ｍｍの球）からの光の伝播を示す画像の略図である。
【図１３】胸骨切開後の原位置におけるブタ心臓の損傷した左心室全体に沿ったｉＣＡＴ（登録商標）カテーテルの移植を示す図である。Ａ）カテーテルが心尖側から導入されて、Ｂ）左心室の頂部から出た。Ｃ）カテーテルを取り外していない心臓切除後の心臓の断面である。ここでカテーテルは、心筋厚さの中央付近にうまく配置されている。
【図１４ａ】ブタの心臓切開手術中に左心室に部分的に灌流させる左前下行冠状動脈（ＬＡＤ）の閉塞後の虚血区域（ＩＺ）の視覚的ローカリゼーションを示す図である。ＩＺは非虚血区域（ＮＺ）から容易に区別される。電気インピーダンスセンサを使用して虚血区域を特徴付けることもできる。ＡＪＰ－Ｈｅａｒｔ　Ｃｉｒｃ　Ｐｈｙｓｉｏｌ
【図１４ｂ】ブタの心臓切開手術中のＬＡＤの閉塞後の実施例１に記載する経心筋フォトコンディショニングの視覚的表現を示す図である。虚血期中、組織内カテーテル（ｉＣＡＴ（登録商標）、０．８９ｍｍ）が左心筋内に心尖から左心房へ、治療面積を最大にするために最適の距離で挿入された。次いで、各ｉＣＡＴ（登録商標）内に円筒形分配器（ＲＤ２５０（登録商標）、スティック長７ｃｍ）が配置された。ＰＢＭ治療は、再灌流前の照射時間に応じて数秒から数分間にわたって実施された。心室の再灌流前の数秒間にわたって、２つの分配器から６７０ｎｍ及び８０８ｎｍの照射が使用された。次いで、再灌流直後にカテーテルが除去された。最終的に、カテーテルは、さらなる再生照射のために手術後に定位置に残すことも可能である。
【図１５】治療を補うデバイスの一部分の一例を示す簡略図である。疾患及び治療方法に応じて、たとえば組織内か全身性かに応じて、デバイスは、異なる基本通信ブロックの組合せを有するモジュールとすることができる。いくつかのブロックは、本明細書に記載する可観測量に基づくセンサ、又は通常の臨床システムからデータを獲得するためのインターフェースとすることができる。いくつかのブロックは、照射の分光法を特徴付けることができ、他のブロックは、カテーテルへの外因性物質の灌流及び灌流温度を制御することに専用のものとすることができる。ＰＢＭによる機械圧力又は温度変化のような複合的外因性刺激に、他の作動因子を加えることもできる。ここに示すように、マルチルーメンバルーンカテーテルを使用する場合、いくつかのブロックは、変化の監視を考慮に入れるかどうかにかかわらず、時間及び／若しくは期間並びに／又は膨張／収縮レベルを制御することができる。デバイスの一部はまた、生体を最適に治療するために、特有のバルーンサイズ及び形状を統合する。たとえば、この図に表すように、両側に２つの円錐形の形状を有する右心房の中心に置かれたバルーンは、大静脈の下部分及び上部分からくる循環物を最適に治療することができる。さらに、特に低酸素又は血中酸素減少中、ＰＢＭが生体リズムに強く影響するため、バルーンは、右心房の頂部に位置する洞房結節又は心房心室結節に接触するような形状とすることができる。さらに、マルチルーメンカテーテルを使用して、外因性物質の照射機能の上流又は下流にバルーンを通して外因性物質を注入することができる。デバイスを使用して、感光剤を光活性化することもできることが明らかである。これらのデバイスのブロックはまた、心臓弁への血小板の凝集及び凝固を最小にするために、様々な移植によって直接実装することができる。デバイスはまた、生体適合性／生体安定性を増大させるために、たとえば人工心臓若しくは脾臓チャンバに実装することができ、並びに／又は化学療法に使用される移植チャンバの炎症及び免疫応答を低減させるために実装することができ、他の例として人工股関節若しくは血管ステントの内皮化を活性化するために実装することができる。
【図１６】ＰＢＭで使用される照射幾何形状の例を示す図である。点描区域は、組織内のフルエンス率のパターンを概略的に表す。（ａ）、（ｂ）先端に広いビーム又はレンズを有するファイバからの表面照射。（ｃ）～（ｅ）端部が切断された又は円筒形のファイバによる組織内照射。（ｆ）～（ｈ）腔内及び内腔照射。（ｉ）、（ｊ）等方性の先端を有するファイバ又は光拡散液（影付き）を使用した腔内全面照射。出典：Ｗｉｌｓｏｎ、１９８６。
【図１７】空気－組織境界面の「広範囲」の視準された直交照射に対する半無限組織におけるフルエンス率（Ｅ）の空間的変化を示す図である。Ｅの空間的変化は、総照射時間を

最小にしながらその値が１００ｍＷ／ｃｍ^{2}を超過しないように最適化される。この概念は、図４に見える２つのＰＢＭホットスポットを利用してサンプルに照射することであり、すなわちそれぞれ４０秒及び１８０秒（Ｔの値）中に１５ｍＷ／ｃｍ^{2}及び３ｍＷ／ｃｍ^{2}のフルエンス率を生じさせることである。ΔＦ’、Δｚ、及びｎ（ステップ数）の対応する値は、それぞれ次のとおりである。　Ｔ＝４０秒の場合、４ｍＷ／ｃｍ^2、０．１５ｍｍ、及び１３　Ｔ＝１８０秒の場合、１．６ｍＷ／ｃｍ^2、０．３ｍｍ、及び４。ｎ$_{tissue}$／ｎ$_{air}$＝１．３７

【図１８】空気－組織境界面の「広範囲」の視準された直交照射に対する半無限組織におけるフルエンス率（Ｅ）の時間的変化を示す図である。Ｅの空間的変化は、総照射時間を最小にしながらその値が１００ｍＷ／ｃｍ^{2}を超過しないように最適化される。この概念は、図４に見える２つのＰＢＭホットスポットを利用してサンプルに照射することであり、すなわちそれぞれ４０秒及び１８０秒（Ｔの値）中に１５ｍＷ／ｃｍ^{2}及び３ｍＷ／ｃｍ^{2}のフルエンス率を生じさせることである。ΔＦ’、Δｚ、及びｎ（ステップ数）の対応する値は、それぞれ次のとおりである。　Ｔ＝４０秒の場合、４ｍＷ／ｃｍ^2、０．１５ｍｍ、及び１３　Ｔ＝１８０秒の場合、１．６ｍＷ／ｃｍ^2、０．３ｍｍ、及び４。ｎ$_{tissue}$／ｎ$_{air}$＝１．３７　フルエンス率の「段階的」変化は、図１１に挿入物として提示する分析式によって適合させることができる。

【図１９ａ】円筒形分配器からの均一でない長手方向エミッタンスによって示される均一でない光エミッタンスを示す図である。分配器（２）は、壁血管（１）によって範囲が定められた血管内に配置される。分配器のエミッタンスは、スティック（光を放出する分配器の一部）の全体に沿って光勾配をもたらすような形状であり、ここではスティックに対して平行でないフルエンス率のｉｓｏ曲線によって表される。２つの同一の循環物が分配器全体に沿って特定の距離ｈ$_i$及びｈ$_j$をあけて特定の速度

【数１】

$\vec{v}$

の範囲内で進むと考慮すると、それぞれ特定の位置Ａ$_i$（ｈ$_i$）及びＡ$_j$（ｈ$_j$）において、特定のホットスポットΩ$_{i,\lambda}$に対処するために、

【数２】

$\vec{v}$

によって画定される照射時間に関して最適のフルエンス率が得られる。光勾配は、循環媒質の光学係数、血管の幾何形状、並びに流れの速度レベル及び性質（層流、乱流、拍動）に基づいて構成されることが明らかである。

【図１９ｂ】円筒形分配器からの均一でない順次長手方向エミッタンスによって示される均一でないエミッタンスの波長の組合せを示す図である。たとえば制約照射時間とアクセス可能なフルエンス率との間の不整合のために特定のホットスポットを選択することができない特定のシナリオにおいて、強力な波長（λ$_i$）及び強力でない波長（λ$_j$）の照射の組合せを使用して、この問題を乗り越えることができる。この方式では、任意の種類の循環に対する任意のホットスポットを選択することができる場合、等線量地帯を両方の波長に対して平行とすることができ、次いで均一の順次又は同時照射を使用して、強力なＰＢＭ効果を得ることができる。逆に、特定の種類の循環物に対するホットスポットを選択することができる場合、全ての種類の循環物を最適に治療するために、均一でない照射を考慮しなければならない。

【図１９ｃ】バルーン内の均一の長手方向分配器のエミッタンスの調節を示す図である。ＲＤ（登録商標）（無線マーカによって範囲が定められた２ｃｍのスティック）が、バルーンに基づくカテーテル内へカプセル化される。バルーンの形状及びサイズは、ＲＤのエミッタンスの形状によって画定される。この場合、バルーンの直径の調節によって分配器内の距離が調節されるため、バルーン付近を通過する循環物は異なるフルエンス率に露出される。

【図２０】矢印がスティック（７ｃｍ）の範囲を定める無線マーカを特定している、円筒形分配器（ＲＤ（登録商標）７０）を示すブタ胸部の蛍光透視を示す図である。スティックは、図１５に示すように、上大静脈から始まり、次いで右心房を通過して、下大静脈で終わる。分配器は、実施例１３に記載する処置下で配置されるが、使用されたカテーテルは剥がしてまた使えるカテーテルであり、カテーテルを除去し、光分配器のみを中心静脈ラインに配置することが可能であるという違いがある。光分配器は、数日間慢性照射のために使うことができる。

【図２１】６８９ｎｍのホットスポット「ライン」を利用する照射方式プロトコルを示す図である。図４では、０．５～２０ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$のフルエンス率に対して４０秒の相対的な強力なラインが見える。これを使用して、照射時間当たりの治療深さの増大によって、照射治療時間を最適化することができる。半無限媒質に配置された均一の組織内長手方向分配器から放出されるフルエンス率は、第２種ベッセル関数に基づく分析式によって近似させることができることが知られている。図２１は、光学係数の範囲内で画定される分配器軸線に直交するフルエンス率の変化に基づく治療プロトコルを示す（ｕａ＝０．１７ｍｍ$^{-1}$：ｕｅｆｆ＝０．８８ｍｍ$^{-1}$）。０～４０秒で、２．８ｍＷ．ｃｍ$^{-1}$の光パワーが分配器に結合され、それにより分配器表面付近で２０ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$のフルエンス率から、約３．５ｍｍで約０．５ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$のフルエンス率を誘発する。４０～８０秒で、光パワーは１００ｍＷ．ｃｍ$^{-1}$で調整され（増倍率Ｐ）、３．５ｍｍで約２０ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$のフルエンス率が得られ、フルエンス率は約７ｍｍで０．５ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$に到達する。したがって、このホットスポット線を使用して、この場合、８０秒の治療時間内で治療の深さは７ｍｍになる。

【図２２】その特有の照射時間内で生体の異なる部分を同時に治療するために同じ波長のホットスポットの組合せの選択の使用の図である。長手方向分配器が心筋内に配置された図２１に示す同じシミュレーションに基づいて、この図は、差し込み図に提示される時間内に印加される連続する光パワーに対する組織の深さにおけるフルエンス率の変化を示す。たとえば、ホットスポット$\Omega_{i,689}$＝（２０±１ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$；６０±１秒）と、より低いフルエンス率を提示するが、倍の照射時間を提示する別のホットスポット$\Omega_{j,689}$＝（３±１．６ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$；１８０±１秒）との特定の組合せを使用して、６０秒ごとに結合表層の治療に成功し（$\Omega_{i,689}$を使用）、並行して深い第２の区間を累積的に治療する（フルエンス率のうち黒色の下線のある部分）。セッションＡ中、３つの表層（$\Omega_{i,689}$に対して６０秒ごとに光パワーを増大させることによる）が治療され（照射時間は下のグラフに投影される）、より深い区間は３±１．６ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$の範囲において一連の３×６０秒で受け取る。次いで深い区域の一部が１８０秒で受け取ったため、このセッションの光パワーは、すでに１８０秒で受け取った部分を照射することを回避するように画定される。次いで、示されているように、セッションＢの開始光パワーが、$\Omega_{j,689}$を継続するように画定され、これにより物体の別の部分が$\Omega_{i,689}$を受け取ることを誘発する。　図２０：矢印がスティック（７ｃｍ）の範囲を定める無線マーカを特定している、円筒形分配器（ＲＤ（登録商標）７０）を示すブタ胸部の蛍光透視を示す図である。スティックは、図１５に示すように、上大静脈から始まり、次いで右心房を通過して、下大静脈で終わる。分配器は、実施例１３に記載する処置下で配置されるが、使用されたカテーテルは剥がしてまた使えるカテーテルであり、カテーテルを除去し、光分配器のみを中心静脈ラインに配置することが可能であるという違いがある。光分配器は、数日間慢性照射のために使うことができる。　図２１：「大型」の生体に挿入された「長い」円筒形光分配器による照射時間を最小にするために、図４ａに見える「ライン」ホットスポットをどのように利用することができるかを示す、照射方式プロトコルを示す図である。この幾何形状では、第２種ベッセル関数を含む分析式によって、光分配器の表面からの距離に応じたフルエンス率の変化をモデル化することができる。上述した距離に応じたフルエンス率の変化が、光分配器の長さのｍＷ／ｃｍで表される２つの異なる線形パワー密度に対する生体の次の光学係数（μ_a＝０．１７ｍｍ$^{-1}$：μ_{eff}＝０．８８ｍｍ$^{-1}$）に関して示されている。第１の線形パワー密度（２．８ｍＷ／ｃｍ

）は、４０秒にわたって適用され、光分配器表面に２０ｍＷ／ｃｍ^{2}のフルエンス率を誘発し、このフルエンス率は３．５ｍｍの距離で約０．５ｍＷ／ｃｍ^{2}である。第２の線形パワー密度（１００ｍＷ／ｃｍ）は、４０～８０秒に適用され、したがって３．５ｍｍで２０ｍＷ／ｃｍ^{2}のフルエンス率をもたらし、その値は７ｍｍで０．５ｍＷ／ｃｍ^{2}になる。したがって、このホットスポット線を使用すると、８０秒続く治療の場合、治療の深さは７ｍｍである。　図２２：１つの波長によって生体内の異なる深さを同時に治療するための、表面$\Omega_{i,689}$及び$\Omega_{j,689}$に対応する２つのホットスポットの併用の図である。図２１に対応する幾何形状及び光学条件を考慮して、順次適用される異なる線形パワー密度に関して、深さに対するフルエンス率の変化が示されている。ホットスポット（$\Omega_{i,689}$：２０±１ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$；６０±１秒）、（$\Omega_{j,689}$：３±１．６ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$；１８０±１秒）の特定の組合せを使用して、２つの照射セッション（Ａ及びＢ）において４つの層が治療される。セッションＡ中に、ホットスポット$\Omega_{i,689}$を使用するために１８０秒まで６０秒の段階で線形パワー密度を増大させることによって２つの層が治療され、その間にホットスポット$\Omega_{j,689}$を使用して残り２つの層が治療される。図２２の右上角に位置する挿入物によって示すように、総治療時間は３６０秒である。セッションＢに対して使用される線形パワー密度は、１～約３ｍｍに位置する２つの治療層が隣接するように画定されることに留意されたい。

【図２３】組織内に異なる侵入深さを呈する２つの波長が同期して印加される、図２２の一般化を示す図である。その結果、これら２つの波長の併用により、図２２で述べた治療時間を２分の１低減させることが可能になる。

【図２４ａ】血液に対応する光学特性（μ_a＝０．２５ｍｍ$^{-1}$、μ_{eff}＝１．０７ｍｍ$^{-1}$）を有する流体によって取り囲まれた７ｃｍの長さを呈する円錐形光分配器の周りの正常化されたフルエンス率を（ｍＷ／ｃｍ^2）／（ｍＷ／ｃｍ）で示す図である。矢印は、光分配器軸線に平行な軌道に従ってこの軸線から４ｍｍの距離をあけて伝播する血液体積要素を表す。この図は、血液体積要素の位置にかかわらず、血液体積要素が所望の正常化されたフルエンス率に露出されることを示す。

【図２４ｂ】図２４ａと同じであるが血液体積要素が円錐形光分配器の表面を伝播する状況を表す図である。

【図２５ａ】血中酸素減少事象の始めと終わりとの間の血糖値比を示す図である。血中酸素減少中の非酸素化血液におけるＰＢＭ照射は、血液中の血糖値レベルを大幅に低減させる。

【図２５ｂ】酸素正常状態にある肺動脈内のＰＢＭ照射中の動脈分圧の大動脈におけるＣｌａｒｋプローブの監視を示す図である。

【００１８】

［発明の概略的な説明］

本発明者らは、光線量測定（フルエンス率［ｍＷ／ｃｍ^2］、光線量［Ｊ／ｃｍ^2］）及び分光法（波長（複数可））の制御、並びに照射継続時間及び照射時間が、最適のＰＢＭ効果を誘導するのに非常に重要であることを示した。この観察は、ＰＢＭ効果は二峰性（二相性と称されることもある）であることが知られていることから非常に重要であり、すなわち高すぎる又は低すぎるフルエンス率及び／又は光線量はＰＢＭ効果を大幅に低減させ、したがって薬理学で観察されるアルント・シュルツの法則に関連付けられることが多い。この二峰性の応答は、様々な「標準的」な効果（ミトコンドリア膜電位、ＡＴＰ生産など）に注目する多くのグループによって報告されている［Ｈｕａｎｇ　２００９；Ｈａｍｂｌｉｎ　２０１７；Ｈａｍｂｌｉｎ　２０１８］。

【００１９】

グリオーマ細胞及びヒト心筋細胞（ＨＣＭ）を含む異なる細胞系におけるＰｐＩＸの体内生産に対するＰＢＭ効果に注目して、本発明者らは、フルエンス率及び照射時間がどちらも制御された形で適用されなければならないことを見出した。これらの２つのパラメータは、ＰＢＭ効果を最適化するために、生体の体積の各部分内の所与の照射に対して特有の値によって適用されなければならない。この分野で報告される内容に反して、本発明者

らは、ＰＢＭの二峰性効果が特有のこれらのパラメータセットのみで観察されることを発見した。本明細書では、これらのパラメータセットを「ホットスポット」（図４ａ及び図４ｂ）として定義する。さらに、本発明者らは、これらのホットスポットのうちのいくつかが波長に依存しないことを示した。

【００２０】

吸収及び散乱係数によって大部分が説明される生物組織の光学特性が、光源の周りの光の伝播に重要な影響を与えることも確立されている［Ｔｕｃｈｉｎ、２０１５；Ｈａｍｂｌｉｎ　２０１７；Ｈａｍｂｌｉｎ　２０１８］。概して、フルエンス率（及び光線量）は、組織内の光の吸収及び散乱により、光源からの距離とともに減少する（図１参照）。したがって、組織内のフルエンス率及び／又は光線量は、ほとんどの状況において、ＰＢＭによって治療される組織内の異なる場所で同時に最適になることはない。上述したパラメータホットスポットの存在と、ｉ）ＰＢＭによって治療される組織内の光の不均質分布、並びにｉｉ）この分野で活動する研究又は臨床グループの大部分による光送達及び線量測定の非常に制限された制御とを組み合わせることで、文献に報告される制限された矛盾する結果が説明される［Ｃｈｕｎｇ　２０１２］。この状況により、ＰＢＭＴが現在うまく使用されていない理由も説明される。

【００２１】

本発明の目的は、血液及び／又はリンパを循環させる組織などの生体の治療のための改善されたＰＢＭを提供することである。

【００２２】

本発明の別の目的は、上述及び後述する条件及び方法で適用されるＰＢＭによって、心筋梗塞（ＭＩ）などの虚血再灌流傷害の効率的な治療を提供することである。

【００２３】

本発明の別の目的は、上述及び後述する条件及び方法で適用されるＰＢＭによって、心房細動を含む細動の効率的な治療を提供することである。

【００２４】

本発明の別の目的は、上述及び後述する条件及び方法で、２型糖尿病、肝疾患、又はホルモン分泌などの代謝障害のＰＢＭに基づく効率的な治療を提供することである。

【００２５】

本発明の別の目的は、上述及び後述する条件及び方法で適用されるＰＢＭによって、全身性炎症又は悪化した全身性免疫応答の効率的な治療を提供することである。

【００２６】

本発明の別の目的は、上述及び後述する条件及び方法で、血中酸素減少及び／又は低酸素状態中に全身恒常性を維持するために、ＰＢＭに基づく効率的な治療を提供することである。

【００２７】

本発明の別の目的は、特に幹細胞の増殖速度を増大させ、細胞分化を引き起こすために、細胞に基づく療法における効率的な方法を提供することである。

【００２８】

本発明の別の目的は、たとえばＰｐＩＸ蛍光の撮像による光力学療法又は癌検出において、ＰｐＩＸに基づく方法の効率的な治療／診断を提供することである。本発明の実施形態は、癌を管理するために使用される光力学検出（ＰＤＤ）又は光力学療法（ＰＤＴ）の処置の前に、脳の特有の区域への頭蓋骨を通るＰＢＭ照射を誘発する発光ダイオードを組み込んだヘルメットを使用することを伴う。

【００２９】

本発明の別の目的は、植物及び幼生におけるＰｐＩＸの体内生産を増大及び均質化することである。この手法の一実施形態は、植物／幼生で誘発される光毒性作用の有効性を増大させることである。

【００３０】

本発明の別の目的は、代謝活動の監視に基づいたＰＢＭＴによって、症状の効率的な治

療を提供することである。この監視は、代謝活動を反映するパラメータの周波数分析に基づいており、ＰＢＭ効果が最大になるように放射パラメータ（フルエンス率、照射時間、光線量、．．．）及びスペクトルパラメータ（波長（複数可））を調整することを可能にする。またこの監視を使用して、代謝活動の状態を評価し、最適の光印加の瞬間を判定することができる。本発明の実施形態は、代謝活動を反映する生理学的又は生化学パラメータを測定するために、標準的なプローブを使用することを伴う。後述するように、そのようなプローブには、これらのパラメータを測定するための熱電対、ＣｌａｒｋのｐＯ$_2$プローブ、又は光ファイバに基づくプローブが含まれる。これらのプローブによって送達される信号は、次いで、ＰＢＭ効果及び代謝活動に関する情報を提供するパラメータを抽出することが可能になるように、周波数分析を実行するための専用のユニットによって処理される。

【００３１】

上記の目的は、特許請求の範囲に定義される本発明のデバイス及び方法によって実現される。

【００３２】

本発明によるデバイス及び方法は、特有の「ホットスポット」に対応する特有の時間中の生体の体積の各部分で連続する選択条件（以下参照）としての特有のフルエンス率の生成によってＰＢＭ効果が誘発されることを特徴とすることが有利である。

【００３３】

本発明の例示的な実施形態は、１つ又はいくつかの光分配器（複数可）に結合された１つ又はいくつかの光源（複数可）を使用して、図４ａ及び図４ｂに示す１つ又はいくつかの「ホットスポット」に対応する特有の時間中に特有のフルエンス率を適用し、後述する関心組織／症状における代謝を増大させることからなる。

【００３４】

本発明はまた、任意選択で、代謝活動を反映するパラメータの変動の周波数分析（時間信号の差分分析（過去の統合又は現在の導出））に基づいた生体にＰＢＭを適用する時間を予測するデバイス及び方法、又はＰＢＭ効果若しくは生体の代謝活動を反映する１つ若しくはいくつかのパラメータの人工知能に基づいた予測方法を含む。

【００３５】

任意選択で、デバイスによって送達される光パワー、照射時間、及び代謝活動の変動に対するＰＢＭ印加の瞬間は、ＰＢＭ効果を最適化するように、フィードバック可観測量に基づいて構成される（以下に示すリスト参照）。

【００３６】

可観測フィードバック

ａ）温度

図２は、本発明者らによって開発された実験セットアップにおいて、代謝活動を反映する酸素消費速度（ＯＣＲ）を測定するために使用される熱電対及びプローブによって測定される温度の変化を示す。このセットアップは、厚さ１５ｍｍの生理水層で覆われたペトリ皿の底部に配置されたヒト心筋細胞（ＨＣＭ）の単層からなる。ＯＣＲ並びに酸素分圧（ｐＯ$_2$）を測定するための熱電対及びプローブはどちらも、細胞単層から１ｍｍ上に配置された。

【００３７】

図２に見ることができるように、ｐＯ$_2$、したがってＯＣＲが変化しているとき、容易に測定可能な大幅な温度変化が観察される。温度は、ＯＣＲの活動が増大するにつれて増大する。興味深いことに、ＯＣＲで観察される高周波振動及びｐＯ$_2$の最大値後の温度は、同相であり且つ同期する。

【００３８】

したがって、温度を測定することで、可観測フィードバックを提供して、ＰＢＭに使用される光線量を監視及び／又は構成する。温度を測定することで、代謝の変動に対して最適のＰＢＭ照射時間を判定することも可能になる。

【００３９】

ｂ）代謝に関与する酵素の酸化還元状態を反映する組織の自己蛍光

酸化は、細胞内で必要なエネルギーを生じさせる主要プロセスである。酸化は、好気性又は嫌気性の条件で生じることができる。多くの状況で、生体酸化は、基質の脱水素反応、すなわち２つの水素原子の変位によって始まり、ＮＡＤ＋、ＮＡＤＰ＋、及びＦＡＤなどの補酵素が、これらの原子の受容体として働く。これらの補酵素は、細胞濃度が低いため、再酸化によって再循環されなければならない。したがって、これらの補酵素は、酸化的リン酸化（ＯＸＰＨＯＳ）のプロセスにおいて１次ドナー及び受容体として働く［Ｆｅｒｒａｒｅｓｉ、２０１２］。ＮＡＤＨ及びＦＡＤが代謝経路に含まれる多くの酵素に結合されているため［Ａｌｂｅｒｔｓ、２００２］、細胞が代謝を切り換えるとき、ＮＡＤＨ及びＦＡＤ結合部位間の相対比も同様に変化する［Ｂａｎｅｒｊｅｅ、１９８９］。したがって、ＦＡＤ及びＮＡＤＨに対する効果に注目して、ＰＢＭに起因するO_2レベルの変化（代謝活動の変化）に対する細胞応答を監視することができる。

【００４０】

これらの補酵素は、自己蛍光に注目して非破壊的に、すなわち外因性プローブを加えることなく研究することができる［Ｒａｍａｎｕｊａｍ、２００１］。細胞の代謝状態に関する情報を与える最も一般的な光学技法の１つは、蛍光分光法［Ｃｈａｎｃｅ、１９７９；Ｗａｌｓｈ、２０１２；Ｂｌａｃｋｅｒ、２０１６］、特に時間分解蛍光分光法［Ｓｋａｌａ、２００７；Ｓｋａｌａ、２０１０；Ｋａｌｉｎｉｎａ、２０１６；Ｗａｌｓｈ、２０１３］によるＦＡＤ及びＮＡＤＨの酸化還元比の判定に基づいており、これは本発明者らの２０年以上の専門技術に対応する分野である［Ｗａｇｎｉｅｒｅｓ、１９９８］。たとえば、癌細胞の場合、細胞代謝の増大は通常、酸化還元比の減少によって示される［Ｃｈａｎｃｅ、１９８９］。

【００４１】

したがって、組織の自己蛍光の定常状態及び／又は時間分解の蛍光分光法（又は撮像）は、ＰＢＭに使用される光線量を監視又は構成するために観測可能な興味深いフィードバックである。興味深いことに、この手法と、分子プローブ（Ｋａｌｉｎｉｎａらによって提案されるＰＰＩＸ又は外因性pO_2プローブ［Ｋａｌｉｎｉｎａ、２０１６］）又は組織内Ｃｌａｒｋプローブの時間分解ルミネセンス分光法に基づく直接O_2感知とを併用することで、ＰＢＭ効果に関する固有の情報が提供される。これらのパラメータの監視は低侵襲性であり且つ高速である。

【００４２】

ｃ）ヘモグロビン飽和の評価

正常条件で、身体は、大部分は呼吸に関連する好気性代謝の化学プロセスによって、安定した酸素飽和レベルを維持する。しかし、異なる代謝活動に対してヘモグロビン飽和が変化しうることがよく知られている。

【００４３】

敗血症ショックを除いて心拍出量を反映することが知られているヘモグロビン飽和、特に末梢又は中心静脈飽和を測定するための多くの方法が十分に確立されているため、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視するためにこの手法を適用することが非常に注目されている。

【００４４】

加えて、組織及び循環血液内にいくつかのガスを内因的に生成して拡散させることができ、これらのガスは強い光吸収帯を示す様々な金属タンパク質に結合することができ、たとえばＮＯ又はH_2Sは、デオキシヘモグロビンに結合して、ニトロシルヘモグロビン又はスルフヘモグロビン又はカルボキシヘモグロビンを生成することができ、それにより利用可能なデオキシヘモグロビンのレベルが減少し、ＰＢＭは、ヘモグロビン、特にニトロシルとして金属タンパク質の光解離（光分解）を誘発し［Ｌｏｈｒ、２００９］、それと同時にメトヘモグロビンを形成することができ、これらの異なる形態の「ヘモグロビン」の変化を測定することができる（光吸収測定による［Ｖａｎ　ｌｅｅｕｗｅｎ、２０１７

]）ため、これらの様々な金属タンパク質複合体の評価を通じてＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視することが非常に注目されている。

【００４５】

ｄ）ｐＨ及び炭酸水素塩（HCO_3^-）レベル

グルコースをピルビン酸塩に変換する代謝経路である解糖は、細胞外周囲媒質の酸性化を招くことがよく知られている。多くの場合、この酸性化は、ピルビン酸塩からのその変換後の乳酸の排出に起因する［Ｗｕ、２００７］。

【００４６】

組織又は循環血液内のｐＨ又は炭酸水素塩レベルを測定するための多くの方法が十分に確立されているため、この手法を適用してＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視することが非常に注目されている。

【００４７】

皮下極微針［Ｔｓｕｒｕｋｏａ、２０１６］などの低侵襲性デバイスによって、又は口の中で、組織（又は唾液）乳酸濃度を常に評価することができるため、この手法を使用して、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視することができる。

【００４８】

ｅ）ＲＯＳの濃度

活性酸素種（ＲＯＳ）は、酸素を含む化学反応する化学種である。例には、過酸化物、超酸化物、ヒドロキシルラジカル、一重項酸素［Ｈａｙｙａｎ、２０１６］、及びα酸素が含まれる。生物学的な文脈で、ＲＯＳは、酸素の正常な代謝の天然の副産物として形成され、細胞シグナル伝達及び恒常性に重要な役割を担う［Ｄｅｖａｓａｇａｙａｍ、２００４］。ＲＯＳは、細胞及び細胞小器官、たとえばミトコンドリア、ペルオキシソーム、及び小胞体内で様々な生化学反応中に生成される。

【００４９】

ＲＯＳが細胞代謝に与える作用については、様々な種に関して十分に裏付けられている［Ｎａｃｈｉａｐｐａｎ、２０１０］。これには、アポトーシス（プログラムされた細胞死）の役割だけでなく、宿主防衛遺伝子の誘導及びイオン輸送システムの可動化などのプラス効果も含まれる。これは、ＲＯＳが細胞機能の制御に影響することを示唆する。特に、創傷修復及び血液恒常性に関与する血小板は、ＲＯＳを放出して負傷箇所に追加の血小板を補充する。これらのＲＯＳは、白血球を補充することによって適応免疫系への結合も提供する。

【００５０】

異常なＲＯＳレベルは、多数の病変において、様々な生体カスケードの強い変化によって示唆される［Ｓｉｅｓ、２０２０］。興味深いことに、ＲＯＳレベルはまた、細胞のリプログラミング［Ｂｉｇａｒｅｌｌａ、２０１４；Ｚｈｏｕ、２０１６］及び組織のリモデリングにとって原初的である。たとえば、ＲＯＳの生産動態は、ホルモン分泌又は機械力（血管の剪断応力など）などの広範囲の外因性又は内因性の反復刺激に依存し、これは組織の挙動及び特性、最終的には表現型に直接影響する［Ｈｗａｎｇ、２００３；Ｂｒａｎｄｅｓ、２０１４］。

【００５１】

組織内のＲＯＳを測定するための多くの方法が十分に確立されているため、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視するためにこの手法を適用することが非常に注目されている。

【００５２】

ＲＯＳ及び活性窒素種（ＲＮＳ）は本質的に複雑であり［Ｍｏｌｄｏｇａｚｉｅｖａ、２０１８］、ＲＮＳを評価するための多くの方法が十分に確立されているため［Ｇｒｉｅｎｄｌｉｎｇ、２０１６］、ここでは活性酸素及び窒素種ＲＯＮＳという用語が使用されるべきである。実際には、この用語は最大限で活性酸素及び窒素及び硫黄種（ＲＯＮＳＳ）を指すべきである。

【００５３】

ｆ）H_2Sレベル

硫化水素（H_2S）は、生物全体に広範囲の作用を及ぼす。H_2Sは、特に細胞分化を可能にするプロセスであるＤＮＡの脱メチル化によってヒストン修飾を誘発する後成的な調節因子である［Ｙａｎｇ、２０１５］。これは、ミトコンドリアＤＮＡの高いレベルのコピー数を維持することによる好気性生物の加齢プロセス［Ｌｉ、２０１５］、並びにサーチュイン１の活性化による老化プロセスにおける基本である。興味深いことに、H_2Sは、その濃度に応じてミトコンドリア内でＯＸＰＨＯＳの基質にも阻害物質にもなる唯一の種であり［Ｓｚａｂｏ、２０１４］、それに並行して有名な観察によれば、外因性H_2Sの吸入は、小型哺乳動物において人工冬眠又は代謝低下として知られている冬眠状態を誘発する［Ｂｌａｃｋｓｔｏｎｅ、２００５］。H_2Sは、圧負荷に誘発する心不全を含む多くの心臓疾患を予防することが知られている［Ｓｎｉｊｄｅｒ、２０１５］。これは、内因性H_2Sが特にストレス状態中の哺乳類細胞におけるエネルギー生産を調節し、酸素供給が十分でないときに細胞がエネルギー需要に対処することを可能にするという仮説を裏付ける［Ｆｕ、２０１２］。

【００５４】

さらに、本発明者らは、受精鶏卵において、卵内の無酸素再酸素化を観察した。この研究は、ニワトリの心室又は背部大動脈の上にH_2Sマイクロプローブを静かに配置することによって実行された。本発明者らは、H_2Sレベルが無酸素性（一時的）心臓麻痺（又は心拍が極めて遅いとき）で有意に増大し、再び鼓動すると減少することを観察した。したがって、血流は、デオキシヘモグロビンに結合してスルフヘモグロビンを形成して伝播させる可能性のあるH_2Sの体内生産を除去することによって、役割を担うと考えられる。

【００５５】

組織内でH_2Sを測定するための多くの方法が十分に確立されているため［Ｏｌｓｏｎ、２０１２］、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視するためにこの手法を適用することが非常に注目されている。

【００５６】

ｇ）セレン化水素レベル（H_2Se）

酸素及び硫黄に並行して、H_2Seの構成要素であるセレンはカルコゲン基に属し、類似の排泄及び代謝経路を有する。H_2Sと同様に、H_2Seは、内因性の小さいガス状分子であり、冬眠状態を誘発することができ、再灌流傷害の予防を示すことができる［Ｉｗａｔａ、２０１５］。H_2Seは、ミトコンドリアの呼吸を阻害するＣＯＸに可逆的に結合し、H_2S、ＮＯ、及び一酸化炭素（ＣＯ）に続く第４のガス伝達物質であると考えられる［Ｋｕｇａｎｅｓａｎ、２０１９］。さらに、H_2Seは、グルタチオンペルオキシダーゼとして多数のセレノプロテイン酸化還元酵素に組み込まれることで、健康状態及び疾患状態における酸化還元状態の恒常性を維持するのに不可欠であり、H_2Seが不足すると、癌及びＣＶＤの１つの重要な原因であると疑われているＲＯＳの実質的な増大を誘発する［Ｂｌｅｙｓ、２００８］。

【００５７】

組織内のH_2Se又は血清中のセレンを測定するための多くの方法が十分に確立されているため、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視するためにこの手法を適用することが非常に注目されている。

【００５８】

ｈ）イオン濃度

イオンはすべての生物の代謝において重要な役割を担っており、これはイオンが関与する多種多様な化学反応によって反映される［ｖａｎ　Ｖｌｉｅｔ、２００１］。イオンは酵素の共同因子であり、電子輸送、酸化還元反応、及びエネルギー代謝などの基本機能に触媒作用を及ぼし、細胞の浸透圧を維持するためにも不可欠である。イオン制限及びイオン過負荷による成長遅延はどちらも細胞死を引き起こす可能性があるため、イオン恒常性はすべての生物にとって非常に重要である。

【００５９】
組織内のイオン（特に、カルシウム、カリウム、塩素、及び／又は水硫化物イオン）を測定するための多くの方法が十分に確立されているため、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視するためにこの手法を適用することが非常に注目されている。
【００６０】
ｉ）ＮＩＲＳによるシトクロムｃオキシダーゼを含むシトクロムレベル
広帯域の近赤外分光法（ＮＩＲＳ）を使用して、ミトコンドリア呼吸において主要な役割を担うシトクロムｃオキシダーゼとしてのシトクロムの酸化状態の濃度変化（ΔｏｘＣＣＯ）を監視することができることが、十分に確立されている［Ｒｏｅｖｅｒ、２０１７］。
【００６１】
組織内のΔｏｘＣＣＯ（又は代謝に関与する他のシトクロム）を測定するための異なる方法が十分に確立されているため、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視するためにＮＩＲＳを含むこれらの方法を適用することが非常に注目されている。
【００６２】
ｊ）医療用（機能的）撮像技法（ＭＲＳ「磁気共鳴分光法」、ＭＲＩ「磁気共鳴撮像」、ＮＭＲ「核磁気共鳴」、ＰＥＴ「陽電子放出断層撮影法」、ＥＰＲ「電子常磁性共鳴」、ＳＰＥＣＴ「単光子放出コンピュータ断層撮影法」、ＢＯＬＤ「血中酸素レベル依存」、ＮＩＲＳ「近赤外分光法」）の使用
代謝撮像は、様々な臨床症状の特徴付けのために代謝経路の変化に注目してこれを標的とする。ほとんどの分子撮像技法は、従来の熱平衡における^{1}Ｈ及び^{13}ＣのＭＲＳ、並びに過分極磁気共鳴撮像（ＨＰ　ＭＲＩ）を含む、ＰＥＴ及びＭＲＳに基づいている。多くの病状で変化する代謝経路、並びにそれらの変化を研究するために使用される対応するプローブ及び技法が、Ｄｉ　Ｇｉａｌｌｅｏｎａｒｄｏらによって調査されている［Ｄｉ　Ｇｉａｌｌｅｏｎａｒｄｏ、２０１６］。加えて、Ｆｕｓｓら［Ｆｕｓｓ、２０１６］が、人間の様々な症状に対処するための医療用撮像の使用について記載している。
【００６３】
代謝を評価するための多くの代謝撮像に基づく方法が十分に確立されているため、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視するために機能的代謝撮像を含むこれらの方法を適用することが非常に注目されている。
【００６４】
ｋ）血管緊張及び血管運動
血管緊張とは、血管の最大拡張状態に対して血管が受ける圧縮の程度を指す。基本条件下のすべての動脈及び静脈の血管は、収縮筋と拡張筋の影響の均衡においてある程度の平滑筋収縮を示し、これにより血液の流れ及び圧力を適合／調節するように血管の直径、たとえば血管抵抗が決定される。基本血管緊張は、マクロとミクロの循環及び臓器で異なる。特定の臓器は、大きい血管拡張容量を有し、したがって高い血管緊張を有する（たとえば、心筋、骨格筋、皮膚、内臓循環）のに対して、他の臓器は、比較的低い血管拡張容量を有し、したがって低い血管緊張を有する（たとえば、大脳及び腎循環）。
【００６５】
血管緊張の調節は、マクロ（動脈、静脈）とミクロ（細動脈、細静脈、毛細血管）との間で異なる。特に、外因性要因（神経、循環代謝物質）によって緊張を調整することができる場合でも、血管は自然振動（血管運動）を示すことができ、それにより流動が生じる［Ａａｌｋａｅｊｅｒ、２０１１］。したがって、局所から全身まで多数の作動因子における血管緊張の依存性によって、この緊張の分析により代謝活動に関する洞察が与えられ、これは、潰瘍リスク、２型糖尿病［Ｓｍｉｒｎｏｖａ、２０１３］、内皮機能障害若しくは高血圧［Ｔｉｃｃｉｎｅｌｌｉ、２０１７］、腎疾患［Ｌｏｕｔｚｅｎｈｉｓｅｒ、２００２］［Ｃａｒｌｓｔｒｏｍ、２０１５］、又はメタボリックシンドローム［Ｗａｌｔｈｅｒ、２０１５］として、加齢の程度［Ｂｅｎｔｏｖ、２０１５］及び多くの病態生理学的状態を反映することができる。さらに、皮膚微小血管内皮機能の評価は、ＣＶＤの

診断並びに予知として使用される［Ｈｅｌｌｍａｎ、２０１５］。
【００６６】
例としてビデオキャピラロスコピー、プレシスモグラフィ［Ｔａｍｕｒａ、２０１９］、レーザドップラ血流測定法、皮膚血管コンダクタンス（ＣＶＣ）による圧力測定、又は時間周波数分析などの血管緊張及び血管運動を評価するための多くの方法が十分に確立されており、動的観点からすべての心臓血管系が結合された振動体の単一体であると考えられるため［Ｓｈｉｏｇａｉ、２０１０］、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化（心拍変動（ＨＲＶ）を含む）を評価することを可能にするあらゆる方法が非常に注目されており、そのような変化は、ＥＣＧ又は心音測定［Ａｌｖａｒｅｚ、２０１８］、心音図（ＰＣＧ）［Ｐａｔｉｄａｒ、２０１４］によって自律神経系に関する情報を与える。外科処置に従って本発明者らによって観察されたように、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視するための呼吸数変動（ＲＦＩ）［ｓｔｅｖａｎｏｖｓｋａ、２００７］又はバリストカルジオグラフィが非常に注目されている。
【００６７】
ｌ）内因性電磁信号の使用
心電図（ＥＣＧ）、脳電図（ＥＥＧ）、及び筋電図（ＥＭＧ）は、それぞれ心臓、脳、及び筋肉の代謝の電気活動の標準的な測定である。信号計算分類に基づいた新規なＥＣＧ分析［Ｐａｔｉｄａｒ、２０１５］は、心臓診断における有望なツールであり、特に冠状動脈疾患［Ｋｕｍａｒ、２０１７］［Ａｃｈａｒｉａ、２０１７］、不整脈、及び虚血性障害［Ｂｈｏｉ、２０１７］に関する洞察を与える。ＥＥＧに関して同じ種類の分析が実行されており、最もよくある脳障害であるてんかん性発作について興味深い結果が示されている［Ｂｈａｔｔａｃｈａｒｙｙａ、２０１８］。
【００６８】
これらの内因性電磁信号を監視するために多くの方法が十分に確立されているため、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を評価することを可能にする方法が非常に注目されている。
【００６９】
ｍ）生体インピーダンス信号の使用
生体インピーダンス信号は、様々な生理学的パラメータを測定するために、クリニックで使用することができる［Ｐｅｔｔｅｒｓｏｎ、２０１６］。この手法は、Ｓｔ　Ｊｕｄｅ　ＭｅｄｉｃａｌからのＥｎｓｉｔｅ、ＭｅｄｔｒｏｎｉｃからのＯｐｔｉＶｏｌ、及びｂｉｏｔｒｏｎｉｋからの閉ループ刺激としてペースメーカーに使用される。
【００７０】
組織内で又は直接皮膚で電気生体インピーダンスを測定するための多くの方法が十分に確立されているため、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を評価することを可能にするこれらの方法が非常に注目されている。
【００７１】
ｎ）循環血液中のマーカの存在
ＰＢＭ中の光線量を監視することが注目されている循環マーカの長いリストには、たとえば、代謝物質（コハク酸、ピルビン酸塩、など）、凝固因子、アポトーシス因子、炎症（誘発及び抑制）因子、並びに肝臓因子、マイトカイン、又は単離ミトコンドリアレベルが含まれる。ここにはほんの数例を挙げることに留意されたい。
【００７２】
グルコース値：多くの病変は循環グルコース値の異常調節に関連し、これは糖尿病の場合のように、全身性代謝障害を直接誘発する。したがって、血糖値の評価によって代謝活動の変化を監視することが非常に注目されている。
【００７３】
コハク酸：コハク酸は、同化及び異化経路において不可欠な役割を担うトリカルボン酸回路（ＴＣＡ）回路の主要な中間体である。さらに、コハク酸は特に再灌流傷害に関連する［Ｃｈｏｕｃｈａｎｉ　２０１４］。ミトコンドリアは、コハク酸の生理学的な供給源

であるが、蓄積したコハク酸は、細胞質基質内へ輸送することができ、次いで循環血液へ輸送することができる。このＴＣＡサイクル中間体は、細胞内代謝状態及び細胞間シグナル伝達を接続する［Ｔｒｅｔｔｅｒ、２０１６］。血液中のコハク酸レベルは、２～２０μＭで変動する可能性があり、この濃度は、低酸素ストレス、炎症誘発性刺激、運動、又は２型糖尿病、肥満、若しくは虚血再灌流傷害などの病状とともに増大する可能性がある［Ｇｒｉｍｏｌｉｚｚｉ、２０１８］。生物発光分析又はラマン分光法によってコハク酸の循環レベルを監視することができるためコハク酸の循環レベルによるＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化の評価が非常に注目されている。

【００７４】

乳酸及び乳酸脱水素酵素（ＬＤＨ）：ＬＤＨは、細胞傷害及び細胞死の一般的なマーカである。加えて、ＰＢＭによって、無酸素運動中に生成されるＬＤＨを低減させることができる［Ｐａｒｋ、２０１７］。したがって、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を評価するためにこれらのマーカを使用することが非常に注目されている。さらに、ＬＤＨレベルとアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルの組合せが、身体組織の損傷の強力な指標として働く。乳酸レベルは、唾液に直接作用する新しい気体測定方法によって評価することができることに留意されたい［Ｔａｍｕｒａ、２０１８］。

【００７５】

特に表現型を変化させる免疫細胞の能力による炎症又は免疫応答における高レベルの代謝活動のため、ｍｔＤＮＡコピー、白血球数、総抗酸化能、炭酸水素塩、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）、尿酸、ビリルビンなどの免疫／炎症マーカの血清／血漿レベル、たとえばインターロイキンＩＬ２、ＩＬ６、ＩＬ７、ＩＬ１０、ＩＬ１８、又はＴＮＦαなどのサイトカイン又はケモカインマーカレベル、並びにマクロファージ炎症タンパク１－α、ＩＰ１０、ＭＣＰ１、並びにフラックスサイトメトリによるリンパ球Ｔ及び／又は単球Ｍ２の活性化も非常に注目されている。

【００７６】

チオレドキシンの血清／血漿レベル：この酵素のレベルは、感染、虚血再灌流、及び他の酸化ストレスの状態で上昇する。したがって、酸化ストレスを監視するのに良好なマーカとなる。チオレドキシンの血漿レベルもまた、冠攣縮性狭心症及び他の心血管疾患を患う患者で上昇する［Ｎａｋａｍｕｒａ、２００４］。

【００７７】

心臓マーカ：いくつかの確立されたマーカ（ミオグロビン、クレアチンキナーゼアイソザイム、トロポニンＩ及びＴ、Ｂ型ナトリウム利尿ペプチド、アミノ基転移酵素）が、心筋梗塞診断及び他の臓器損傷のために臨床的に使用される。比較的程度は低いが、ＬＤＨ、グリコーゲンホスホリラーゼ、及び最近では虚血変性アルブミンを３０分以内の分析で診断に使用することができる［Ｄａｓｇｕｐｔａ、２０１４］。これは、チオレドキシンレベルにも当てはまる［Ｊｅｋｅｌｌ、２００４］。

【００７８】

循環ｅＮＯＳ並びにＮＯ又は亜硝酸塩若しくは硝酸塩のレベル：これらの化合物のレベルは、特に全身血圧及び全身恒常性の調節にとって極めて重要である［Ｗｏｏｄ、２０１３］。さらには、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視するために、循環H_2Sのレベル又は亜硫酸塩若しくは硫酸レベルを評価することができる。

【００７９】

循環ミトコンドリア：最近、無細胞機能性ミトコンドリアが循環血液中に存在することが示されている。さらに、特に心不全の場合、代謝のリモデリングにおいてマイトカインが重要である［Ｄｕａｎ、２０１９］。したがって、循環ミトコンドリアレベル又はマイトカインレベルの評価による代謝活動の変化を監視することが非常に注目されている。

【００８０】

ｏ）心臓電気信号の光学マッピングのための電圧感受性蛍光染料の使用

電圧感受性蛍光色素（ＶＳＦ）を使用した心臓電気信号の光学撮像は、これらのＶＳＦが臨床使用に承認されていないため、実験的研究のみで実行されているが、インドシアニ

ングリーン（ＩＣＧ）［Ｍａｒｔｉｓｉｅｎｅ、２０１６］などのＦＤＡ承認染料は、様々な組織内で電圧感受性を示し、したがって心臓組織の電気活動をクリニックで光学的にマッピングすることができるという期待が高まっている。したがって、ＰＢＭ中に光線量を監視／適合するように心臓電気信号をマッピングする（又は「ポイント測定」システムによって局所的に評価する）ための電圧感受性染料の使用に基づいた方法が非常に注目されている。

【００８１】

ｐ）様々な組織酸化還元状態を評価するための酸化還元センサの使用

代謝及び酸化還元反応は複雑であり、多くの方法が代謝活動を評価する酸化還元センサの測定に基づいているため、酸化還元指標プローブを用いてＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を監視することが非常に注目されている。

【００８２】

ｑ）心臓組織を含む様々な組織の状態を評価するための超音波の使用

超音波検査は、心臓組織を調査するための十分に確立された方法である。心臓組織並びに血流を特徴付ける多くのパラメータは、超音波検査中に日常的に取得される。

【００８３】

したがって、ＰＢＭ中に光線量を監視するための超音波検査の使用に基づいた方法が非常に注目されている。

【００８４】

ｒ）動脈血酸素（PaO_2）及び吸入酸素濃度（FiO_2）の分圧の測定によって様々な組織及び／又は全身の代謝活動を反映するためのpO_2（及び／又はＯＣＲ）の使用

pO_2は、異なる区画（組織又は臓器）又は細胞内の異なる細胞小器官における外因性又は内因性プローブ内で容易に測定することができる。たとえば、そのようなプローブは、光学的に検出することができる。ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を評価するために、ＥＰＲ酸素測定法、ポーラログラフ電極、又はＢＯＬＤ撮像などの他の技法が非常に注目されている。

【００８５】

ｓ）血行力学変数の使用

クリニックにおいて、特に心血管損傷の場合、これらの変数の実時間評価は代謝活動を監視するために必須である。そのような測定は特に、動脈及び静脈ガス圧力、心拍出量、１回拍出量、毛細血管圧、並びに全身及び肺抵抗に関する。したがって、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を評価するためのこれらの方法の使用が非常に注目されている。

【００８６】

ｔ）クレブス回路酵素動態の使用

クレブス回路酵素動態は、特にミトコンドリアタンパク質のレベルを評価するための代謝の良好なマーカであることがよく知られている。たとえば、アコニターゼ又はコハク酸脱水素酵素の活動はクリニックで一般に測定されるため、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を評価するためのこれらの方法の使用が非常に注目されている。

【００８７】

ｗ）ＰｐＩＸレベル

プロトポルフィリンＩＸは、ヘモグロビン及びクロロフィルなどの多数の有機金属タンパク質の前駆体である。本発明者らは、ＰＢＭによって治療された細胞は、ＰｐＩＸの体内生産を増大させる傾向があることを示した。したがって、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を評価するためのＰｐＩＸレベルの検出に基づいた方法の使用が非常に注目されている。さらには、ヘム濃度はＰｐＩＸ体内生産経路におけるフィードバックパラメータであるため、ＰＢＭによって誘発される代謝活動の変化を評価するために循環ヘマトクリットのレベルを測定することが非常に注目されている。

【００８８】

ｘ）メタボロミクス及びリピドミクス、特にオキシリピンの監視

オキシリピンは、多価不飽和脂肪酸の酸素化から導出される生物活性代謝物質である。さらに、オキシリピンは、心血管疾患血栓症及び危険因子の進行において主要な役割を担う。したがって、オキシリピンの監視が非常に注目されている。

【００８９】

ｙ）糖タンパク質レベル

糖タンパク質は、タンパク質及び炭水化物鎖を含み、免疫を含む多くの生理機能に関与することがよく知られている。糖タンパク質は、シグナル伝達分子を補充する受容体シグナル伝達ドメインを保持する。

【００９０】

ｚ）グリセロールレベル

グリセロールは、アポトーシスのマーカとして働くことができる。グリセロールの機能の１つは、化学シャペロンとして働くことである。特に、グリセロールは、アポトーシス調節因子（ｂａｘ）の発現を増強する能力を保持する。

【００９１】

ａａ）ＰＢＭによって誘発される免疫調節作用の評価は、樹状細胞を区別することができるＣＤ１４、ＣＤ１６のような炎症誘発性循環単球によって監視することができる。そのような免疫調節作用はまた、マクロファージのサイトカインプロファイルによって評価することができる。

【００９２】

ａｂ）オキシトシンレベルの基本の監視。後者の場合、集中治療室における未熟児のオキシトシンレベルの監視が、適当な疼痛マーカとして働くことが示されている。

【００９３】

任意選択で、このデバイスによって画定される光パワー、照射継続時間、及びＰＢＭの適用時間が、外因性刺激の投与と組み合わされ、この刺激はＰＢＭ効果を増大させる作用因子である（以下のリスト参照）。外因性物質の投与とＰＢＭ照射との間の時間は、作用因子の同化継続時間並びに活性化動態を考慮に入れることができることに留意されたい。

【００９４】

本発明者らは、ＰＢＭの投与と特に外因性物質（硫黄ドナー）及び一酸化窒素ドナーとの組合せに起因する相乗効果を実証した。

【００９５】

本発明者らによってすでに示されているように、ＰＢＭと組み合わせたＡＬＡの投与により、ＰｐＩＸの蓄積が増大し、その結果として内因性ＰｐＩＸレベルが増大する。したがって、ＰＢＭ効果を増大させるために、ＡＬＡ及び光の同時投与が非常に注目されている。後述するように、他の外因性物質をＰＢＭと組み合わせて、その効果を増大させることもできることに留意されたい。

【００９６】

図３に示すように、本発明者らは最近、ＰＢＭが硫黄ドナーであるＦＤＡ承認外因性物質、チオ硫酸ナトリウム（ＳＴＳ）と組み合わされたとき、ニワトリ胚漿尿膜（ＣＡＭ）で観察される血管新生がさらに刺激されることを観察した。これは、ＰＢＭとそのような外因性物質を組み合わせると、ＰＢＭ又はそのような物質が別個に印加された場合より、さらなる血管新生又は代謝活動を刺激することを強く示唆する。

【００９７】

血管新生に対するこれらのＰＢＭ効果の評価は、ＰＢＭから数日後にＣＡＭで実行される蛍光血管造影に基づいた手法を使用して実行された。図３は、本発明者らの研究室で開発された画像処理及び分析ソフトウェアによって定量的に特徴付けられた典型的なＣＡＭ蛍光血管造影図（左の画像）を示す［Ｎｏｗａｋ－Ｓｌｉｗｉｎｓｋａ、２０１０］。この開発の主な目的は、蛍光剤の静脈内（ｉｖ）注入後、科学カメラを備えたエピ蛍光顕微鏡を使用してＣＡＭ血管が監視されるとき、胚発生日数（ＥＤＤ）６及び１２間のＣＡＭの毛細血管／血管網内で生じる動的変化を特徴付けることであった［Ｎｏｗａｋ－Ｓｌｉｗｉｎｓｋａ、２０１０］。その結果得られた血管造影図から、分岐点数／mm^2、血管

網メッシュの平均面積、及びメッシュ面積ヒストグラムの第３四分位数の平均という３つの記述子が抽出された。図３に示すように、本発明者らの概念を実証する結果により、ＰＢＭがＣＡＭ血管新生を著しく刺激することが実証される。この効果は、ＰＢＭが１７５ｍＭのＳＴＳの外因性適用と組み合わされた場合にさらに顕著である。

【００９８】

興味深いことに、並行して、本発明者らは、卵内でニワトリ胚のH_2S及びＮＯレベルを監視することによって、ＳＴＳの局所適用が長時間（６～１２時間）後にＮＯの大幅な増大を誘発した一方で、ＳＴＳ適用から１～２時間後にＰＢＭ照射を実行したときは、ＮＯが生成された時間は大幅に低減し、典型的には１時間まで低減したことを観察した。

【００９９】

ＳＴＳは、H_2Sに関してもすでに報告されているように［Ｙｕ、２０１４］、内皮一酸化窒素（ＮＯ）合成酵素の上方調節によって圧負荷により誘発された心不全［Ｋｏｎｄｏ、２０１３］及び腎臓虚血／再灌流傷害［Ｂｏｓ、２００９］を含む多くの心臓症状から保護するために臨床的に承認されたH_2Sドナーであるため［Ｓｎｉｊｄｅｒ、２０１５］、上述したデバイス／プロトコルによって適用されるＰＢＭと、H_2Sドナー（たとえばＳＴＳ若しくはメチルサルフォニルメタン（ＭＳＭ）若しくはジチオールチオンなど、又は異なるH_2S動態放出を示す他のドナー）及び／又はＮＯ自体を含むたとえばアルギニンなどのＮＯドナー物質の投与との併用が非常に注目されている。

【０１００】

システインは、人間の代謝における硫化物の重要な供給源であるため、ＰＢＭの効果を高めるために、このタンパク質構成アミノ酸若しくはその誘導体、たとえばセレノシステインの投与、又はＮ－アセチルシステインの合成形態を組み合わせることが非常に注目されている。

【０１０１】

ＭＳＭは、自然に存在する有機硫黄化合物であり、生物活性硫黄の代替源として利用される。ＭＳＭは、主に抗炎症治療に使用される。ＭＳＭは、動物モデル及び多くの人間での臨床試験で調査された［Ｂｕｔａｗａｎ、２０１７］。ＭＳＭはまた、その抗酸化能力が認識されており、その抗酸化機構は、化学レベルで直接作用するのではなく、ミトコンドリアを介して間接的に作用することが提案された［Ｂｅｉｌｋｅ、１９８７］。ＦＤＡ承認物質として、ＭＳＭは、毎日最大４グラム投与された場合、ほとんど個々に良好な耐容性を示し、副作用はほとんど示さない［Ｂｕｔａｗａｎ、２０１７］。生体内及び生体外研究の結果は、ＭＳＭの作用が、転写及び細胞内レベルの酸化ストレス及び炎症のクロストークにあることを示す［Ｂｕｔａｗａｎ、２０１７］。興味深いことに、Ｋｉｍら［Ｋｉｍ、２００９］は、ＭＳＭがまた、ストレスに対する免疫及び細胞応答に関与する転写因子である核因子－κＢ（ＮＦ－κＢ）の抑制によって、誘発可能な一酸化窒素（ＮＯ）合成酵素（ｉＮＯＳ）及びシクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）の発現を減少させることができることを実証した。ＮＯは多くの代謝機能に関与する強力な血管拡張剤であるため、この観察は非常に興味深い。ガス伝達物質［Ｄｏｎａｌｄ、２０１６］と呼ばれるいくつかの他のガス伝達物として、ＮＯは、その局所的な濃度及び微環境に応じて異なる効果を有することができ［Ｔｈｏｍａｓ、２０１５］、それにより多くの異なるプロセスに影響することができる［Ｒａｐｏｚｚｉ、２０１３；Ｒｅｅｖｅｓ、２００９］。ＰＢＭはＣＯＸからのＮＯ光解離を引き起こすことも示唆されている［Ｋａｒｕ、２００５；Ｌａｎｅ、２００６］。それに付随して、ニトロシル化された形態のミオグロビン及びヘモグロビンなど、他の細胞内「リザーバ」からのＮＯ光解離も仮定される［Ｌｏｈｒ、２００９］。細胞呼吸は、ミトコンドリアＮＯ合成酵素によるＮＯ生産によって下方調節されることが十分に確立されている。ＮＯによるＣＯＸからのO_2変位は、細胞呼吸及びＡＴＰ生産を阻害する［Ａｎｔｕｎｅｓ、２００４；Ｃｏｏｐｅｒ、２００８］。したがって、ＰＢＭはＡＴＰ生産を増大させると考えられる。ＰＢＭによるＮＯの生物学的利用能の放出及び／又は増大について説明するための代替の場合により並行する機構は、特にO_2分圧が低いとき、亜硝酸還元酵素としてのＣＯＸの作用に関連付けることができる（

亜硝酸塩を１電子還元するとＮＯが得られる）［Ｂａｌｌ、２０１１］。
【０１０２】
まとめると、これらの観察は、ＭＳＭがそのＮＯ変化によってミトコンドリア電子輸送鎖（ＥＴＣ）に間接的な効果を与えることを示す。加えて、文献に関するこの分析は、ＰＢＭとＮＯドナー、たとえばＮＯ自体を含むＳ－ニトロソチオール又は亜硝酸アルキルとの併用が、強力な相乗効果を誘発することを示す。
【０１０３】
さらに、H_2SとＮＯとの間の相互作用は、ニトロキシル（ＨＮＯ）を生成することができ、これは、心臓血管系内で酸化ストレス及び心臓保護、心収縮性、血管緊張、並びに血管新生に関して効果的な役割を担うため［Ｎａｇｐｕｒｅ、２０１６；Ｗｕ　２０１８］、ＰＢＭ効果を増大させるために、たとえば（Ｈ）ＮＯ及びニトロキシルドナー、シムラノド、又は１－酢酸シクロヘキシルの同時投与が非常に注目されている。
【０１０４】
ＦＤＡ承認H_2Seドナーであるエブセレンは、本発明者によってすでに論じたように（１３頁、項目ｇ）、ＰＢＭ効果を増大させるために非常に注目されている。
【０１０５】
すでに述べたように、ＮＡＤ＋は酸化還元反応に必要とされ、エネルギー代謝から細胞の生存まで数百の主要プロセスを制御しており、食物摂取、運動、及び日時に応じて増減する。したがって、ＰＢＭ効果を増大させるために、ＰＢＭ内のビタミンＢ３としてのＮＡＤ＋ドナーの投与が非常に注目されている。
【０１０６】
ＰＢＭとの併用に関して注目されている他の外因性物質は次のとおりである。
【０１０７】
ウコン（Ｃｕｒｃｕｍａ　ｌｏｎｇａ，Ｌ．）の主要活性成分であるクルクミンが、健康な組織及び癌性組織の両方に様々な効果を有することが知られている。特に、クルクミンはＥＲストレスを誘発し、以て小胞体ストレス応答、主逆行性シグナル伝達、及びカルシウム放出を引き起こして、ミトコンドリア区画を不安定にし、アポトーシスを誘発する。
【０１０８】
麻酔で使用されるよく知られたα２アゴニスト剤であるデクスメデトミジンは、デクスメデトミジンのプレコンディショニングが肥満細胞脱顆粒を阻害することによって心筋虚／再灌流傷害を緩和することが示唆されるため、最近注目を集めている。同様に、ＥＰＯは、腎臓への虚血再灌流傷害及び動脈血管障害におけるリポ多糖類にプラス効果を示す。
【０１０９】
イベルメクチンは、寄生虫によって引き起こされる腸糞線虫症及びオンコセルカ症の患者を治療するために、ＦＤＡによって承認されている。さらに、臨床エビデンスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ２に感染した患者の死亡率を減少させるためのイベルメクチンの使用を裏付ける。イベルメクチン及びＰＢＭの組合せは、特に副作用を低減させるために、イベルメクチンの投与量を低減させることができる。
【０１１０】
バイアグラは、様々な形態（亜硝酸アルキル）としての亜硝酸塩の供給源である。
【０１１１】
さらには、ＰＢＭ効果を増大させるために、たとえばＥＴＣ又はＲＯＳ調節因子の調節によって特にミトコンドリア内で代謝を調節することが知られている外因性物質が非常に注目されている。これは、ＯＣＲを増大させることが知られているアデノシン二リン酸（ＡＤＰ）、又はビタミンＫ、ケタミン、スキサメトニウム、アセチルコリン、及びアトロピン、並びにブラジキニンに当てはまる。追加の作用剤には、アドレナリン、ノルアドレナリン、若しくはドーパミンのようなカテコールアミン、様々なＧタンパク質を活性化するオピオイド、又は様々なキナーゼ調節因子若しくは様々な抗酸化及び／若しくは抗炎症ドナー、たとえばレスベラトロルが含まれる。最後に、ＰＢＭ効果を増大させるために、

ラパマイシン又はサーチュイン調節因子の標的が非常に注目されている。

【０１１２】

さらには、温度、外因性又は内因性の機械圧力［Ｌｉ、２００５；Ｈｗａｎｇ ２００３］、身体的運動及び電気刺激、酸素過剰、止血（遠隔プレコンディショニング）は、代謝を調節することが知られているため、ＰＢＭ効果を増大させるために、生体に印加される環境的／物理的／電気的若しくは電磁的刺激のような外因性刺激又はこれらの組合せが非常に注目されている。たとえば、内因性H_2Sレベルは温度に逆相関することが知られている。原位置での温度の増大は、間接的な内因性H_2Sドナーと見ることができ、相互に原位置での温度の増大は、内因性H_2S阻害物質と見ることができる。

【０１１３】

本発明者らによって観察されたように、ＰＢＭの可能性は、光線量［Ｊ／m^2］及び分光法（波長）に依存するだけでなく、驚くべきことに特有の照射時間に対するフルエンス率にも依存する。たとえば、本発明者らは、特有の場合、図４ａ及び図４ｂに示すように、３ｍＷ／cm^2の放射照度（細胞培養からなるこの特有の設定におけるフルエンス率に等しい）（すなわち、０．５４Ｊ／cm^2の線量）で細胞が３分間照射されなければならないことを観察した。たとえば４０秒間印加された１５ｍＷ／cm^2又は２２秒間印加された２５ｍＷ／cm^2の放射照度で観察される「ホットスポット」を除いて、異なる照射時間及び／又は放射照度はいかなるＰＢＭ効果も誘発しない。興味深いことに、ホットスポットが放射照度及び照射時間に関して同じ場所に存在する図４ａ及び図４ｂと比較して結論付けることができるように、これらのホットスポットのいくつかは波長に依存しない。

【０１１４】

これは、ＰＢＭのよく知られている二峰性効果と比較してより複雑なＰＢＭ応答を示し、すなわち高すぎる又は低すぎるフルエンス率及び／又は光線量はＰＢＭ効果を大幅に低減させる。本発明者らはまた、特定の条件において、最適の条件で印加されるＰＢＭの前及び／又は後に、過剰線量／放射照度によるＰＢＭ効果の「中和」が存在しないことを実証した。

【０１１５】

本発明者らはまた、波長の組合せでＰＢＭを実行したときに驚くべき結果を観察しており、それらの波長のうちの１つは単独で使用されると効果的でない。これは、図４ｃに見ることができるように、単独で使用されると強力でない７３０ｎｍに当てはまる。この図から、３ｍＷ／cm^2の放射照度で印加される１８０秒の照射時間に効果的な６８９ｎｍの波長は、９ｍＷ／cm^2で適用された場合は効果的でないことを見ることができる。驚くべきことに、７３０ｎｍ（１８０秒間で３ｍＷ／cm^2の放射照度）及び６８９ｎｍ（１８０秒間で９ｍＷ／cm^2の放射照度）の同期又は順次照射を組み合わせた結果、顕著なＰＢＭ効果が得られ、これはＰｐＩＸ蛍光強度比（ＰＢＭあり／ＰＢＭなし）から明らかである。これらの効果は、図４ａ及び図４ｂに示す「ホットスポット」に対応するものと同等であった。したがって、ＰＢＭ効果を増大させるために、特に光学的又は幾何学的な制約によって強力な波長の特有のホットスポットに到達することが困難であるとき、少なくとも１つが強力でない（又は不十分である）波長の同期又は順次の組合せが非常に注目されている。

【０１１６】

実際には、吸収係数μ_a及び低減散乱係数μ_s'によって主に説明される生物組織の光学特性は、光分配器の周りの光の伝播に重要な影響を与えることが十分に確立されている。概して、フルエンス率（及び光線量）は、所与のパワー（及び照射時間）に対して、組織内の光の吸収及び散乱により、光源からの距離とともに減少する。図５は、半無限サンプルの「広範囲」（μ_{eff}^{-1}よりはるかに大きい）の視準された照射の特有の場合に、フルエンス率Ｆ（放射照度Ｅによって正規化される）が表面からの距離に対してどのように減少するかを示す。したがって、組織内のフルエンス率及び光線量は、ＰＢＭによって治療される組織の異なる場所で同時に最適になることはない。

【０１１７】
光分配器の幾何形状（照射幾何形状）は、治療される特有の臓器に適合されることに留意されたい。たとえば、特に１つ又はいくつかのファイバによる正面照射（広域）、バルーンに基づく照射、又は組織内照射が考慮される（実例として、Ｍｅｄｌｉｇｈｔ ＳＡ「ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｍｅｄｌｉｇｈｔ．ｃｏｍ／＃」によって市販されている製品を参照されたい）。
【０１１８】
本発明者らはまた、代謝活動を反映するパラメータの周波数分析（特に、ウェーブレット理論を使用）に基づいてＰＢＭＴで使用される放射及びスペクトル条件を調整するための新方式を確立した。より厳密には、本発明者らは、ＰＢＭ中にニワトリ胚漿尿膜（ＣＡＭ）の酸素分圧（pO_2）の時間周波数分析を実施した。
【０１１９】
血液灌流の低周波振動が存在する場合［Ｋｖａｎｄａｌ、２００６］、複雑な代謝調節機構［Ｒｅｇｌｉｎ、２０１４］によって、特に末梢微小循環内の細動脈は周辺組織pO_2に強く応答することがよく知られている［Ｊａｃｋｓｏｎ、２０１６］。
【０１２０】
市販のＣｌａｒｋプローブ（Ｕｎｉｓｅｎｓｅ（登録商標）、ＯＸ－ｎｅｅｄｌｅ、ＯＸ１００－Ｆａｓｔ）を使用して「長時間」（数時間）のＣＡＭで実行されたpO_2の局所的測定に基づいて、本発明者らは、pO_2のウェーブレットに基づく分析に起因する周波数スペクトルを計算した。ウェーブレット分析は、測定時間中に非定常周波数を特徴付けることを可能にするよく知られた数学的変換である。図６（中央左）は、胚発生日数（ＥＤＤ）７における新しいＣＡＭ細動脈付近のpO_2の典型的な測定を示す。ここで、時間信号（測定時間：約１８０秒）は主に、２つの周波数（図６左下参照；垂直軸線が周波数である）、すなわち血管平滑筋の内因性活動を表す心拍（約１Ｈｚ）及び筋原性緊張（約０．１Ｈｚ）の重畳に起因する。
【０１２１】
H_2Sは、ＮａＳＨの投与によって誘発することができる血管緊張の強力な調節因子である［Ｋｏｈｎ、２０１２］。本発明者らは、本発明者らのＣｌａｒｋプローブによって、ＮａＳＨの局所適用（生理血清中に１０μｌ～１μＭ）によって誘発されたＣＡＭ細動脈のH_2S刺激が、約６０ｍｍＨｇでpO_2の強い調節をもたらすことを測定した。この調節は、少なくとも筋原性帯域（０．０５Ｈｚ～０．１５Ｈｚ）、内皮一酸化窒素合成酵素に依存する帯域（０．０１Ｈｚ～０．０２Ｈｚ）、及び内皮一酸化窒素合成酵素に依存しない帯域（０．００５Ｈｚ～０．０１Ｈｚ）で観察される。他のより低周波の帯域もまた、これらの帯域のいくつかが内皮からのプロスタグランジン又はプロスタサイクリン放出に相関することを特に示唆する場合に活性化される。
【０１２２】
本発明者らの新方式は、本発明者らが正面光分配器（８５０ｎｍ、７ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$、３０秒）によってｔ＝８０分及びｔ＝１０５分に実行したＣＡＭのＰＢＭ照射に起因する（図７参照）。これらの周波数の調節（「調光」）（図６（右上）及び図７）は、ＰＢＭによって誘発されたことが明らかである。
【０１２３】
特に、帯域３、５、及び６、並びに画定されていないより低い周波数に対応する帯域は、ＰＢＭによって完全又は部分的に阻止されると考えられる（図６参照）。帯域３（筋原性帯域）の阻止は、この帯域がＮＡＤＰＨオキシダーゼ（ＮＯＸ）の活性化及びその後のＲＯＳ生成［Ｎｏｗｉｃｋｉ、２００１；Ｌｉ、２０１７］を介した細動脈平滑筋細胞によるものであるため、ＰＢＭがＮＯＸ活動を阻止することを意味する。ＮＯＸスーパーファミリーは、特にＮＯＸが白血球活性化の代謝スイッチで示唆される場合、炎症及び免疫応答に根本的な役割を担うため、本発明者らの観察は、炎症を調節して重要な免疫調節因子として強力であるためのＰＢＭの重要な経路を明らかにする。さらに、ＰＢＭによって生体の筋原性緊張を調節することで、たとえば腎臓病変に当てはまるように、多数の高血

圧損傷を防止することができる［Ｌｏｕｔｚｅｎｈｉｓｅｒ、２００２；Ｍｏｓｓ、２０１６］。まとめると、本発明者らの結果は、ｐＯ$_2$などの代謝活動を反映するパラメータの周波数分析により、ＰＢＭに使用される光線量及び／又はフルエンス率を監視することが可能になることを示す。図６及び図７で観察される振動は、例示の目的で、すなわち信号対雑音比を増大させるために、Ｈ$_2$Ｓによって誘発されたことに留意されたい。実際には、Ｈ$_2$Ｓがなくてもそのような振動は存在する。

【０１２４】

したがって、代謝活動を反映するパラメータの周波数分析に基づいてＰＢＭ療法で使用される放射及びスペクトル条件を適合することが非常に注目されている。

【０１２５】

この特有のタイプの監視は、２つの主な目的で、すなわちｉ）代謝「振動」に対して最適の時間にＰＢＭ光を印加するために、又はｉｉ）（放射分析に適合するのに）最適になるようにＰＢＭによって誘発された代謝の変化のレベルを評価するために、実行することができる。

【０１２６】

ｐＯ$_2$は、上述したように、ＰＢＭ中に光線量測定を監視するためにウェーブレット又は周波数に基づく分析を使用して分析される唯一のパラメータではない。上述したリスト（フィードバック可観測量のリスト）は、注目される他のパラメータも示す。

【０１２７】

本発明者らはまた、生体内の光照射の印加（複数可）時間が、著しいＰＢＭ効果を誘発するために極めて重要であることを示した。生体は一時的な又は通常の内因性又は外因性要因によって引き起こされる代謝活動の広い周波数規模の範囲内で動的であるため、これらの観察は非常に重要である。特に、本発明者らは、グリオーマ細胞又はＨＣＭの代謝活動中の特有の時間に光が印加されるとき、細胞の代謝応答は異なる形で有意に調節され、それに応じて表現型の長期応答が調節されることを示した。本発明者らはまた、無酸素／再酸素化研究において卵内ニワトリ胚心臓モデルを使用して、ＰＢＭ照射が再酸素化直前に開始するときは、再酸素化から相当な時間前又は再酸素化から相当な時間後の虚血中にＰＢＭが実行されるときと比較して、生存率が著しく高くなることを示した。興味深いことに、この条件において、再酸素化によって１秒から数分の範囲の時間中に心拍の停止が誘発されることが観察された。再酸素化前のＰＢＭ調節により、この停止が有意に回避される。したがって、本発明者らは、無酸素性心臓麻痺後又は徐脈若しくは頻脈を示したとき、ＰＢＭが心拍を再開又は調節するのに対して、鼓動している健康な心臓に対する影響は観察されないことを示した。これらの卵内の観察は、ブタ心臓冠動脈の結紮によって誘発された虚血／再灌流事象中に、本発明者らによって生体内で確認された。

【０１２８】

本発明者らはまた、低酸素／再酸素化事象中のニワトリ胚の心臓の調節にＰＢＭを使用することができることを示した。

【０１２９】

本発明の一態様は、特に心筋に影響を与えて急性心筋梗塞（ＭＩ）後の梗塞サイズを低減させるために、虚血再灌流傷害を治療するためのデバイス又は方法を適用することである。

【０１３０】

本発明者らは、ニワトリ胚心臓に基づいて、温度調節されたガスチャンバに卵を配置し、環境及び胚の温度並びにｐＯ$_2$を連続して監視する、卵内無酸素再酸素化実験を開発した。いくつかの実験では、胚心臓の周り又は胚組織の異なる場所に小型のＨ$_2$Ｓ、ＮＯ、及びｐＨプローブも配置した。このチャンバは、画像記録のために顕微鏡下に配置された。図８に示すように、安定化時間（温度安定化）後、環境温度の変化なく、数十分間にわたって卵の周囲全体に窒素を流すことによって無酸素環境が作られ、それに続いて卵の再酸素化が行われた。

【０１３１】

胚発生日数（ＥＤＤ）３において、胎児の再酸素化前に４５分にわたって純粋N_2を流すことで、実験の終了後に４８時間で５０％より大きい死亡率を誘発した。この実験は、Ｌａｔｈａｍら（Ｌａｔｈａｍ、１９５１）によって公開された文献で「酸素パラドックス」と呼ばれる「再灌流傷害」の一態様を裏付けており、すなわち再灌流は特定の場合に死を招くことを裏付けている（Ｐｉｐｅｒ、２０００）。本発明者らの場合、単離したニワトリ心臓胚（Ｒａｄｄａｔｚ、２０１０）と同様に、再酸素化により活性酸素種（ＲＯＳ）が急増し、恒久的又は一時的な心臓麻痺を誘発し、それに続いて不整脈（徐脈、頻脈）が発生する。本発明者らの実験では、ＥＤＤ３の胚が４５分間の無酸素を受けると、本発明者らは、再灌流直前の胚のフォトコンディショニング（６７１又は８０８ｎｍ、５ｍＷ．ｃｍ^2、３０秒）により、心臓麻痺が著しく回避され、重要なことに４８時間生存率が増大することを観察した。興味深いことに、ＰＢＭのこのプラス効果は、光が再酸素化後の早すぎる又は遅すぎる段階で印加された場合には観察されない。この最近の観察は、再酸素化に対して光が印加される時間が有益な結果をもたらすのに非常に重要であることをはっきりと示唆している。

【０１３２】

したがって、本発明にとって非常に注目されている１つの応用例は、本発明者らの元の医療デバイス及び方法によって送達されるＰＢＭを使用して、低酸素再酸素化事象及びさらには虚血再灌流事象に起因する損傷を治療することからなる。

【０１３３】

本発明者らはまた、ニワトリ胚心臓の無酸素性の非恒久的な心臓麻痺後に、ＰＢＭによって心拍を刺激することができることを示した。

【０１３４】

胚発生日数（ＥＤＤ）７の前まで、ニワトリ胚の酸素供給は、主に殻全体、次いで胚への拡散によって実行された。ＥＤＤ２から観測可能な心拍及び血流は、主に心血管の発達のための刺激として作用する。胚は、５日目まで、アルブミン層のすぐ下に位置する「表面」に平坦になっている。したがって、殻の一部分を除去した後は胚に容易にアクセスすることができる。これが、ニワトリ胚の個体発生と並行して、ＥＤＤ２から最大ＥＤＤ５までの胚が、発生生物学の優れたモデルとして、特に心臓発生及び律動発生において、数十年間使用されてきた理由である。このモデルはまた、低酸素又は無酸素状態中及びそれ以降の挙動が研究される無酸素－再酸素化研究［Ｓｅｄｍｅｒａ、２００２］に使用されるだけでなく、低酸素に誘発される頻脈、徐脈中、又は細動の研究にも使用される。

【０１３５】

無酸素性卵内実験中に本発明者らによって観察された１つの興味深いＰＢＭ効果は、心臓麻痺後に心臓の再開を可能にする光のプラス効果（複数可）に関連する。実際には、長期の無酸素は心拍の停止を招き、心拍は、不可逆的で完全な心臓麻痺が発生するまで、一時的に再開することもある。本発明者らは、ほとんどの場合、虚血性のブタの蘇生観察と並行して、そのような心臓麻痺後、ＰＢＭ照射により心拍が再開することが多いことを観察した（図９）。さらに、胚心臓の小区画（心房、心室、流出路）の拍動の周波数及び位相シフト分析に基づいて、ＰＢＭ照射は、低酸素状態後にこの周波数（特に、高調波）の回復及び小区画間の収縮の位相シフトを刺激した。ポンプ機能（心拍出量）の有効性を維持するには、この位相シフトが持続されなければならないため、これは特に注目されている。したがって、心拍出量を維持するために、心臓小区画の動きの周波数及び位相シフトを監視することによって、本発明者らによって示されるように、低酸素状態に対して非常に感度が高いことが知られている小区画、特に心房の局所的照射が非常に注目されている。

【０１３６】

ＰＢＭのこの驚くべきプラス効果は、ＰＢＭによって無酸素性心臓麻痺後を含む心拍に関与する代謝活動が引き起こされることを強く示唆する。ＰＢＭは炎症を低減させて代謝活動を増強することが知られているため、たとえば心房細動を含む細動などの症状を治療するために、ＰＢＭが非常に注目されている。

【０１３７】
さらには、たとえば概日リズム［Ｂａｉｌｅｙ、２０１４］と同様に、代謝は様々な周波数の自律的律動（すなわち、細胞周期に依存しない［Ｐａｐａｇｉａｎｎａｋｉｓ、２０１７］）及び非自律的律動を受けるため、特に２型糖尿病［Ｐｅｔｒｅｎｋｏ、２０２０］、癌細胞における好気性解糖の代謝スイッチ（ワールブルク効果）［Ｇａｔｅｎｂｙ、２０１８］、又は肝障害及び肝疾患［Ｚｈｏｎｇ、２０１８］などの様々な代謝障害を治療するために、特有の時間及び／又は周波数でＰＢＭ光を印加して、代謝振動をロック、トリガ、及び／又は（再）同期することが非常に注目されている。
【０１３８】
本発明者らはまた、非酸素化血液を含有する血液を灌流させる大きい血管（ブタの肺動脈、大静脈）又は右心房内に直接送達されるＰＢＭ光を使用して、全身の血行動態及び酸素圧を調節し、抗炎症、免疫調節、抗凝集、内皮、及び上皮の細胞保護を生じさせることができることを示した。驚くべきことに、ブタにおける長期低酸素事象中の非酸素化血液のそのような照射は、動脈及び静脈血で実行されるガス測定（ｃｏｂａｓ　ｂ　１２３　ＰＯＣ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｒｏｃｈｅ　ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ（登録商標）を使用）に従って、恒常性を維持する。加えて、これらの照射は、心拍出量などの機能的血行力学変数を維持及び安定化し、それに付随して、ＰＢＭ照射後数十分間にわたって肺動脈又は心房内に配置されたヘパリン化ＮＯプローブ（ＮＯ－ＮＰ　Ｕｎｉｓｅｎｓｅ（登録商標））内で測定される全身的に不安定なＮＯレベルの増大及び安定化をもたらした。血液中の不安定なＮＯの寿命が１０～１００分の１短いことが一般に広く受け入れられているため、この効果は予期されたものではない。興味深いことに、付随するものなしに、メトヘモグロビンの増大が実験中の静脈又は動脈ガスにおいて評価する。加えて、本発明者らは、非酸素化血液を含有する血液を灌流させる大きい血管（肺動脈）又は右心房内で直接送達されるＰＢＭ光を使用して、低酸素状態に関連する血中酸素減少、ヘモグロビン飽和、動脈及び静脈の酸素分圧を制御することができることを示した。加えて、特に血糖値の規制解除に起因する複合臓器不全（ＭＯＦ）の場合のように全身性組織傷害を誘発する確率を低減させるために、この手法を使用して、血糖値レベル（図２５ａ）を維持することができる。
【０１３９】
［本発明の詳細な説明］
ＨＣＭ細胞がＰｐＩＸを生じさせる能力に対するＰＢＭ効果を示す図４ａ及び図４ｂに示す結果によれば、この効果を最大限にするためには、３ｍＷ／ｃｍ^{2}のフルエンス率（又は強度）が３分間にわたって適用されなければならない。特定の幾何形状及び特有の光学係数に関して図５に示すように、固定の放射照度に対して、フルエンス率はバルク（又は３Ｄ）組織内で均一でないため、本発明による医療デバイスは、すべての細胞が３分間にわたって最適のフルエンス率を受け取るように、時間とともに変化する放射照度を送達することが好ましい。ほとんどの状況で、照射幾何形状は照射中に変化しない。したがって、放射照度は、組織を照射するパワー［Ｗ］を照射スポットの表面［ｍ^2］で割ることによって簡単に与えられる。Ｙａｒｏｓｌａｖｓｋｙら［参考文献］が類似の概念についてすでに記載しているが、本明細書に記載する本発明者らの発見は、どちらも同時に適用されなければならないフルエンス率及び照射時間の特有の値を識別することである。
【０１４０】
図５に示す幾何形状及び光学係数に対応する特有の状況を考慮されたい。フルエンス率Ｆは拡散近似の解によって判定することができるため、次の式が得られる（この拡散近似に基づく前提が満たされなければならず、すなわちｉ）$\mu_a << \mu_s'$であり、並びにｉｉ）本発明者らが光源（複数可）及び境界から「遠い」場所「ｚ」（すなわち、$z > 1/\mu_s'$）のフルエンス率に注目しており、「ｋ」は、Ｊａｃｑｕｅｓ［Ｊａｃｑｕｅｓ、２０１０］によって記載されているように、境界下のフルエンス率を増大させる、組織によって後方散乱させられた光に起因する因子であることに注意されたい）。
$$F = k \cdot E \cdot e^{-\mu_{eff} z}$$ 式１）

【０１４１】
ｚの値を増大させるために後にＦ’と呼ばれるＦ定数を維持する唯一の方法は、Ｅを増大させることである。このことは、前述の式の反転から導出され、次のように示される。
Ｅ＝（Ｆ’／ｋ）．$e^{\mu_{eff} z}$　式２）
【０１４２】
各ＨＣＭ細胞がＦ’＝３ｍＷ／ｃｍ^{2}で３分間にわたって照射されなければならないため、別の重要な概念はこのフルエンス率に影響する公差に関連する。細胞が厳密に３ｍＷ／ｃｍ^{2}で照射されなければならない場合、これらの細胞に対応する体積が０ｍｍ^{3}に等しいため、サンプル全体の全体的な治療には無限の時間がかかるはずである（細胞は０ｍｍ^{3}に等しい体積を有する深さ「ｚ」に位置する平面内に閉じ込められている）。しかし、図４ａを見ると、図４ａは、３ｍＷ／ｃｍ^{2}及び１８０秒に位置する「ピーク」の放射照度の全幅半値（ＦＷＨＭ）が約３．２ｍＷ／ｃｍ^{2}であり、すなわち、１８０秒後に最適のＰＢＭ効果を誘発するために、フルエンス率Ｆ’が３±１．６ｍＷ／ｃｍ^2（後にＦ’±ΔＦ’と示される）の範囲内になければならないことを示す。これは、最適のＰＢＭ効果が誘発されたＨＣＭ細胞が平面内ではなく、厚さΔｚのスライス内にあることを意味する。このスライスの厚さΔｚは、次式によって与えられる。
Δｚ＝ΔＦ’／（ｄＦ／ｄｚ）＝ΔＦ’／ｋ．Ｅ．$e^{\mu_{ff}}$．$e^{-\mu_{eff} z}$　式３）
【０１４３】
Ｅ＝（Ｆ’／ｋ）．$e^{\mu_{eff} z}$であるため、本発明者らは以下を得た。
Δｚ＝ΔＦ’／μ_{eff}．Ｆ’　式４）
したがって、ΔｚはＦ’、ΔＦ’、及び$e^{\mu_{ff}}$にのみ依存する。
【０１４４】
治療される組織体積がz_1（近位位置）からz_2（遠位位置）の範囲である場合、１８０秒（以下、Ｔと呼ぶ）にわたって印加する異なる放射照度の数「ｎ」は、z_2-z_1／Δｚに等しい。
【０１４５】
その結果、放射照度Ｅの空間的変化は、図１０に示すとおりになる。
放射照度の時間的変化Ｅ（ｔ）（図１１参照）は次のとおりである。
Ｅ（ｔ）＝（Ｆ’／ｋ）．$e^{\mu_{eff}}$．Δｚ．ｔ／Ｔ＝（Ｆ’／ｋ）．$e^{\Delta F' . t / F' . T}$　式５）
上式で、Ｅは、０＜ｔ＜Ｔであるときは$F'/k . e^{\Delta F'/2F}$に等しく（拡散近似式が有効であることを示す）、Ｔ＜ｔ＜２Ｔであるときは$F'/k . e^{3\Delta F'/2F}$に等しく、２Ｔ＜ｔ＜３Ｔであるときは$F'/k . e^{5\Delta F'/2F}$に等しく、ｎＴ＜ｔ＜（ｎ＋１）Ｔであるときは$F'/k . e^{(2n+1)\Delta F'/2F}$に等しく、ここでｎ＝$\mu_{eff}$．Ｆ’．（$z_2-z_1$）／ΔＦ’である（下式６参照）。
【０１４６】
したがって、z_1～z_2の範囲の体積の組織を治療するのにかかる総時間「t_{tot}」は、Ｔ．（z_2-z_1）／Δｚである。Δｚの明示的な式（式４）によって、本発明者らは以下が得られる。
t_{tot}＝Ｔ（z_2-z_1）／（ΔＦ’／μ_{eff}．Ｆ’）＝Ｔ．μ_{eff}．Ｆ’．（z_2-z_1）／ΔＦ’　式６）
【０１４７】
最後に、Ｆ’と同様に、照射時間軸線に沿ったＰＢＭピークのＦＷＨＭのため、Ｔも特定の公差で適用することができることに留意されたい（図４ａ参照）。
【０１４８】
要約すると、この例では、本発明によるデバイスは、０～t_{tot}の範囲の時間中に、次式によって与えられる放射照度Ｅ（ｔ）を適用する。
Ｅ（ｔ）＝（Ｆ’／ｋ）．$e^{\Delta F' . t / F' . T}$
デバイスは表面Ｓの特定の面積［ｍ^2］を特定のパワーＰ［Ｗ］で照射するため、本発明者らは以下を得た。

Ｅ（ｔ）＝Ｐ（ｔ）／Ｓ

したがって、デバイスは、０～t_{tot}の範囲の時間中に、次式によって与えられる光パワーＰ（ｔ）を送達する。

$$P(t) = (S \cdot F' / k) \cdot e^{\Delta F' \cdot t / F' \cdot T} \quad \text{式７）}$$

【０１４９】

Ｅ（ｔ）及びt_{tot}の式に含まれるすべてのパラメータは、特有の臓器（周知の厚さ$z_2 - z_1$）及び照射幾何形状（表面Ｓ）に対して判定され、実際には、Ｆ’、ΔＦ’、及びＴは図４ａ（ＨＣＭの場合）から導出されるのに対して、ｋは組織光学係数（関心組織に関して知られている）から導出される。

【０１５０】

この詳細な説明は、図４ａ及び図４ｂの特有のホットスポットに対処する全体積に対する最適のＰＢＭ効果に関して、「ホットスポット線」又は「ホットスポット面」$\Omega_{i\lambda}$に一般化することができ、ここでｉは、波長λで図４ｄに示すマップ上の特有のホット面を表す。図４ａ及び図４ｂに示す点は、特有の座標（フルエンス率；照射時間）を表し、ホットスポットの最大値の周りの点は、合理的な有効性を有することができるため、図４ｄに表すように、ホットスポットは、長方形$\Omega_{i\lambda}$によって画定される面積（$\Delta F'_{i\lambda}$；$\Delta T_{i\lambda}$）：ホットスポット面$\Omega_{i\lambda}$の寸法によって示すことができ、典型的な可能性は、$\Omega_{i\lambda}$内の点の平均又は重心に等しい。特有の寸法$\Delta F'_{i\lambda}$及び$\Delta T_{i\lambda}$を有する特有の$\Omega_{i\lambda}$に対応する照射条件の選択は、以下により詳細に説明するように、予期されるＰＢＭ効果の付随する低減の範囲内で、総治療時間を最小にするように画定することができる。治療症状、急性、慢性、重症、中等、及び治療区域の幾何形状に応じて、最小化コストアルゴリズムは、使用者によって画定されるパラメータに基づいて、特に予期される最大治療時間値及び最小有効性レベルを画定することによって、最良のホットスポット（点、線、又は面）を画定することができる。たとえば、浅い傷を治療する場合、ホットスポット点を使用することができることが最適であり、この場合、傷の深さが小さいため、治療時間は長くなりすぎない。しかし、急性梗塞の場合、時間が非常に重要であり、治療体積も比較的重要であり、その場合、可能な限り総体積を最小時間で治療するために、ホットスポット点を、比較的高い$\Delta F'_{i\lambda}$及び／又は$\Delta T_{i\lambda}$を有するホットスポット面に変換することができる。ホットスポットのほとんどは、０．２Ｊ．ｃｍ$^{-2}$～１Ｊ．ｃｍ$^{-2}$の線量範囲内に位置するが、他のホットスポットは、数秒の照射時間範囲内で、１ｃｍ$^{-2}$当たり数百ｍＷの対応するフルエンス率の範囲内に存在することもあることに留意されたい。

【０１５１】

上述した説明では、組織は静止していると考えられ、光源のパワーは、標的組織内で最適の時間中に最適のフルエンス率を生成するように、時間とともに変化した。しかし、たとえば血液を含む流体では、たとえば血流によって幾何形状が動的になる状況もある。そのような状況では、光分配器によって送達されるパワーは安定している可能性がある（時間変化なし）が、光分配器によって生成される光パターンは、流体光学特性と組み合わせて、流体の流れによっていくつかの体積要素内でフルエンス率が最適になるようにすることができる。したがって、血液などの動いている流体の異なる場所でＰＢＭ効果を誘発するように光線量及び／又はフルエンス率が最適になるようなエミッタンスの長手方向の変動が導入されなければならない。図１９ａには、均一でない長手方向の光分配器が血管の中心に配置された実例が示されている。光分配器のエミッタンス（Ｗ／ｃｍ^2）がその照射窓に沿って増大するため、分配器の表面付近に位置する血液体積要素は、画像の左側で適当な放射照度になり、この表面から離れて位置する血液体積要素は、画像の右側で適当な放射照度になる。したがって、全血液体積が円筒形の光分配器に沿って動いているため、最適の線量測定を受け取る。

【０１５２】

最適以下の放射条件で印加されるＰＢＭ強力波長の使用に起因する効果を、強力でない波長を組み合わせて印加することによって最適化することができることを示す本発明者ら

によって得られた驚くべき結果に基づいて、別のＰＢＭＴプロトコルを画定することができる。実例（図１９ｂ）は、強力な波長及び強力でない波長の両方が連続して送達されるＰＢＭＴ照射を伴う。そのような波長はまた、分配器の同じ場所で送達することができる。最適の光学的長手方向プロファイルは、血管の直径（幾何形状）、血液の流れ、状況（層流、乱流、拍動態様、．．．）、及び血液の光学特性を含む多くのパラメータに依存する。デバイスは、図１９ｃに示すように、均一の円筒形光分配器を実現するために使用されるプロセスの軽微な変化によって、又は特有のバルーンカテーテル形状／サイズを設計することによって、容易に作製することができる。バルーンの使用（膨張、照射、収縮）は、大動脈で使用される対向拍動バルーンと同様に、静的であっても動的であってもよく、そのようなバルーンは、数週間にわたって心拍と同期して膨張又は収縮する。飛行時間（物体がスティック周辺にある時間）もまた、ＰＢＭ治療を最適化するように調節することができる。これは、たとえば心拍出量の調節に基づいて（ＮＧ－モノメチル－Ｌ－アルギニン（Ｌ－ＮＭＭＡ）による）、又は光分配器を取り囲むバルーンに基づくカテーテルの膨張レベル若しくは膨張／収縮リズムによって行うことができる。この概念はまた、体外循環又は循環支援デバイスで適用することができることが明らかである。

【実施例】

【０１５３】

実施例１：心筋の虚血再灌流の治療

本発明によるデバイスの詳細な例をこの実施例に示す。

心筋の虚血再灌流のこの治療は、次の場合に実行することができる。

１．急性又は慢性心筋梗塞（ＭＩ）

２．体外循環後に誘発された大動脈クランプ及び心臓麻痺

３．臓器移植（心臓、肺、又はその他）。

【０１５４】

考慮した光学分配経路は次のとおりである。

１．組織内（経心筋）

２．腔内（心室内）

３．血管内（冠動脈内）

【０１５５】

経心筋医療デバイス

これは、１つ又は複数の光ファイバに基づいて、心臓（図１２及び図１３及び図１４ｂ）を通って、光分配器、好ましくは円筒形光分配器を移植することを伴い、これは心筋血管再生術中に心臓外科医によって、ＭＩの急性期に連続して、又は体外循環下の１２０分を超える大動脈クランプ後に、又は心臓移植中に行われる。

【０１５６】

これらの光分配器は、外科処置の終わりに、冠動脈の再灌流前、又は冠動脈の再灌流中に、心臓の患部区域（たとえば、虚血区域）に配置される。

【０１５７】

これらの光分配器は、以下に示す処置に従って配置される。

１）以下によって治療される区域を特定及び推定する。

ａ．患部の巨視的評価（図１４ａ）（視覚指標：浮腫、無運動、運動異常、朱色の外観、及び／又は特徴付け装置の使用）

ｂ．虚血性心筋の解剖学的区域（たとえば、左心室の場合）に対応する冠動脈造影及び超音波データとの相関関係

ｉ．前方領域

ｉｉ．側方領域

ｉｉｉ．下方領域

２）虚血区域の拡張及びアクセス性に基づいて光送達に必要な光分配器の数及び相対位置を決定する。

ａ．貫通を回避するための冠動脈の分布の原位置での考慮

ｂ．光分配器は、分配器によって治療される体積を最大にするとともに、心外膜の可能な限り近くでの固定を可能にするように、心筋の厚さ範囲内時間移動モードの超音波データによる）で、表面に対して水平から垂直の範囲の角度で貫通して移植される。

ｃ．光分配器は、心筋の厚さ全体にわたって光を分散させるために、心筋内の最大長より大きい長さ（５ｃｍ）を有する。

３）治療される心臓の心外膜表面に半剛性及び透過性のシリコーン型又は生分解性のマスクを４点（単線５．０ワイヤ）で配置及び固定する。このマスクは、穿刺のためのガイド／テンプレートの両方として働く（適正な移植角で事前に貫通され、すべての孔が、使用される光波長（複数可）に応じた組織内の光の伝播を考慮に入れた幾何学的パターン及び事前定義された間隔に従う）。このマスクはまた、光分配器が挿入された穿刺カテーテルを維持するために使用される。

４）たとえば次の特性を有するｉＣＡＴ（登録商標）タイプのカテーテルによって、マスクを通って心筋壁を貫通する。

ａ．２０ゲージ未満（出血及び組織の損傷を最小にするため）

ｂ．中空

ｃ．使用される波長で透過性を有する

ｄ．閉じたエンドキャップ

ｅ．カテーテル配置の長さを示すカテーテル上の視覚的なマーキング

５）光分配器デバイスに接続し、それに続いて光学較正ステップを行う。

６）各カテーテルに光分配器を導入する（ＴＯＯＫＡＤ（登録商標）型の光力学療法で使用される組織内処置と同様）。「ルアーロック」によって分配器をカテーテルに取り付ける。すべての光分配器をマスク及び／又は患者の皮膚に取り付ける。

７）治療された細胞が最適の時間にわたってやはり最適の空間放射照度（「フルエンス率」）を受け取るように、光分配器によって放出される光パワーの時間的変化を判定する。この判定は、使用者によって判定された光分配器の数及び配置に基づいて行われる。この判定は、たとえば、事前設定された重み行列から光分配器によって放出される光パワーの時間的変化を導出することからなる。これらの行列は、処理時間を最適化するために使用される各波長の特異性（光学的及び生物学的）を考慮に入れて、関心組織内の光の伝播のモンテカルロタイプのシミュレーション及びコスト削減アルゴリズムに基づいて生成される。

【０１５８】

前のステップに記載した判定に従って光源の光パワーの時間変化が行われるように光送達を実行する。光送達は、前述の様々な計器又は生物学的データに基づいた監視方法によって調節することができる。光分配器を補うデバイスの一部の一例を示す簡略図を図１５に示す。

単一照射の場合は次のとおりである。

ｉ．外科的再灌流処置

ｉｉ．カテーテル及びマスクの除去

ｉｉｉ．必要な場合は穿刺点での止血

ｉｖ．光分配器の較正の認証

ｖ．通常の外科的介入の継続

ｖｉ．胸骨切開に関しては正常の縫合処置

複数照射の場合は次のとおりである。

ｉ．外科的再灌流処置

ｉｉ．カテーテル及び光分配器を定位置に残し、生分解性マスクに取り付ける。処置を遠隔で繰り返すために、光分配器を皮膚へ通して固定し、８～１０日間にわたって定位置に残すことができる。

ｉｉｉ．通常の外科的介入の継続。

ｉｖ．胸骨切開に関しては正常の縫合処置。

ｖ．簡単な手動除去によって、胸部ドレーンが定位置にある状態で光分配器の除去を

行い、２時間目に超音波チェックを行う。

【０１５９】

心室内医療デバイス

これは、プレコンディショニング、パーコンディショニング、又はポストコンディショニングで、ＭＩの急性期における心筋血管再生術中に、蛍光透視下で介入的心臓医によって１つ又は複数の光分配器を左心室内へ経皮的に配置することを伴う。

これらの光分配器は、処置の始めに、閉塞冠状動脈（複数可）の血管再生を行う前に配置される。

これらの光分配器は、以下に記載する処置に従って移植される。

１）超音波穿刺によって橈骨動脈又は大腿動脈にアクセスする。

２）セルディンガー法を使用してＲａｄｉｏｆｏｃｕｓ型のガイディングシース（５Ｆ－６Ｆ）を導入する。

３）蛍光透視下で、大動脈弁を横切った後、Ｒａｄｉｏｆｏｃｕｓ型の診断ガイドカテーテルによって左心室へ誘導する。ガイドを除去し、自己膨張式の収縮拡張バルーンの有無にかかわらず、診断カテーテルによって光分配器を左心室内に配置し、又は虚血性左心室の壁に直接固定する。

４）光送達を実行する。光分配器によって放出された光パワーの時間的変化の判定及び光送達は、上述したように実行される。

５）カテーテル、光分配器、及びシースを除去し、場合により８～１０日にわたってデバイスを定位置に残す。

６）閉塞した冠動脈の介入的放射線学による再灌流のための通常の処置を行う。

血管内医療デバイス

【０１６０】

これは、虚血再灌流現象を受けたＭＩ、肺、又は他の臓器移植中のプレコンディショニング、パーコンディショニング、又はポストコンディショニングで、介入的放射線学における虚血性現象後の血管再生プロセス中に、蛍光透視下で１つ又は複数の光分配器をどこであれ動脈内へ経皮的に配置することを伴う。

これらの光分配器は、再灌流前の処置の始め又は終わりに配置される。

【０１６１】

これらの光分配器は、冠動脈の場合、以下に記載する処置に従って移植される。

１）静脈内カテーテル（Ｓｕｒｆｌｏ（登録商標）型）によって橈骨動脈又は大腿動脈にアクセスする。

２）セルディンガー法を使用してＲａｄｉｏｆｏｃｕｓ型のシース（５Ｆ－６Ｆ）を導入する。

３）蛍光透視下で、診断カテーテル（４Ｆ、タイプＪＲ４）及び０．０３５インチのガイド（Ｒａｄｉｏｆｏｃｕｓ型）によって冠状動脈まで誘導する。

４）ガイドを除去し、診断カテーテルによって光分配器を配置する。

５）光送達を実行する。光分配器によって放出された光パワーの時間的変化の判定及び光送達は、上述したように実行される。

６）カテーテル、光分配器、及びシースを除去する。

７）通常の冠状動脈の再灌流のための処置を行う。

【０１６２】

虚血性再灌流傷害は臓器移植中の主な問題であり、この問題が移植片拒絶の主な原因となることが知られているため、心臓移植に対してこれらの処置の変換を実行することができる。

【０１６３】

さらには、上述した処置はまた、たとえば腎臓、肝臓、脾臓、又は脳に当てはまるように、虚血再灌流傷害を受けた他の臓器にも適用することができる。これらの処置を他の処置と組み合わせて、身体の異なる部分、たとえば甲状腺に同時に照射し、Ｉ／Ｒを受けた臓器によって誘発される可能性のある否定的な全身応答を制御することができる。

【０１６４】

実施例２：光源によって放出される放射照度（又はパワー）の連続する時間的変化

詳細な説明で画定したΔＦ’は０より大きいため、光源によって送達される放射照度（又はパワー）の時間的変化は、増分的ではなく連続的なものとすることができる（図１０及び図１１のヒストグラムに適合する点線によって示す）。この場合、光分配器（複数可）によって送達される放射照度又はパワーの時間的変化は、それぞれ式５及び式７によって与えられる。

【０１６５】

実施例３：光源によって放出される放射照度（又はパワー）の増大ではなく時間的減少

放射照度（又はパワー）を（増分的及び／又は連続的に）増大又は減少させながら、厚さΔｚの異なる組織層を適当なフルエンス率で照射することができる。

【０１６６】

この場合、t_{tot}は同じであるが、放射照度（又はパワー）の時間的変化は、それぞれ式$E(t)=(F'/k)\cdot e^{\Delta F'\cdot(t_{tot}-t)/F'}$又は$P(t)=(S\cdot F'/k)\cdot e^{\Delta F'\cdot(t_{tot}-t)/F'}$（$0<t<t_{tot}$）によって与えられる。

【０１６７】

実施例４：異なる照射（光送達）の幾何形状

図５は、特有の幾何形状に対するフルエンス率、すなわち空気－組織境界面で広域の視準された直交する光ビームで照射された半無限組織におけるフルエンス率の空間分布を示す。光医学の分野、特にフォトバイオモジュレーション又はＬＬＬＴでは、組織／臓器の構造（複数可）及びアクセスに応じて異なる照射幾何形状が考慮されることがよく知られている。図６は、最も一般的な照射幾何形状のいくつかを示す。

【０１６８】

フルエンス率を判定するために、拡散近似の解はこれらの幾何形状の多くに対して存在する。したがって、他の照射、臓器、及び／又は光送達幾何形状に対する式５の一般式は、$E(t)=F_E(\mu_a,\mu_s,g,n_{ext},n_{tissue},F',\Delta F',S,T,t)$として書くことができ、ここで$F_E$は、組織の光学パラメータ、臓器及び照射の幾何形状、フルエンス率及びそのＦＷＨＭ、並びにＰＢＭ効果の極大値を生成する照射時間（複数可）に依存する関数である。実施例６に後述するように、F_Eを判定するために、多数の異なる手法が知られている。

【０１６９】

同様に、他の照射、臓器、及び／又は光送達幾何形状に対する式７の一般式は、$P(t)=F_P(\mu_a,\mu_s,g,n_{ext},n_{tissue},F',\Delta F',S,T,t)$として書くことができ、ここで$F_P$は、組織の光学パラメータ、臓器及び照射の幾何形状、フルエンス率及びそのＦＷＨＭ、並びにＰＢＭ効果の極大値を生成する照射時間（複数可）に依存する関数である。実施例６に後述するように、F_Pを判定するために、多数の異なる手法が知られている。

【０１７０】

図１６に示す光送達幾何形状の組合せを使用することもできる。直接接触又は擬似接触状態における、たとえば実験施設内又は原位置でのＬＥＤ又はＶＣＳＥＬなどの光源の使用を想定することもできることが明らかである。

【０１７１】

最後に、不均質な組織、特に層状組織構造も想定されなければならない。

【０１７２】

実施例５：異なる組織光学特性

異なるタイプの組織は異なる光学特性を有するため、特にそれらの光学特性が照射中に所与の組織に対する変化を受ける場合、上述した形式は、μ_a、μ_s、ｇ、n_{ext}、n_{tissue}の異なる値に有効である。

【０１７３】

実施例６：他の手法を使用するが拡散近似の手法に基づくフルエンス率の評価

生物組織内の光の伝播をモデル化するための異なる手法が十分に確立されている［Ｍａｒｔｅｌｌｉ、２００９］。したがって、光輸送式の拡散近似に基づく上述した形式の代わりに、又は上述した形式と組み合わせて、これらの手法を使用して、最適のＰＢＭ効果を生じさせるための光源の時間的変化を判定することができる。ほとんどが組織内の光の線量測定を習得するために光医学で開発されてきたこれらの手法は、２つのカテゴリに分類される。

１）分析手法：本発明の詳細な説明に上述した形式を確立するために使用された光輸送理論のよく知られている拡散近似を除いて、この分野では、それだけに限定されるものではないが、クベルカ－ムンク理論、デルタ－エディントン放射伝達式などを含む他の分析手法が十分に確立されている。

２）コンピュータに基づく手法：生物組織内の光の伝播をシミュレートするためのコンピュータに基づく多数の手法が、数十年にわたって提案されている。これらの手法は、それだけに限定されるものではないが、モンテカルロシミュレーション、有限要素シミュレーションなど含む。

【０１７４】

実施例７：細胞タイプ、波長（スペクトル設計）、及び代謝活動に応じたＰＢＭに対する異なる組織応答の考慮

Ｆ’（３ｍＷ／ｃｍ^{2}）、ΔＦ’（１．６ｍＷ／ｃｍ^{2}）、及びＴ（１８０秒）に関して上述した特有の値は、サンプル（ヒト心筋細胞：ＨＣＭ）、環境（媒質、温度、pO_2、．．．）、及びスペクトル設計（１回の照射のみが６８９ｎｍで実行される）に関して、特有の条件で得られた本発明者らの実験観察に起因する。しかし、これらの条件のうちの１つ又は組合せを変化させることで、特にＦ’、ΔＦ’、及びＴに対する異なる値が得られるはずである。これは特に、光の印加（複数可）のクロノグラムが変化する場合に当てはまる。

したがって、上述した概念は、異なる条件及び細胞タイプに対して一般化することができる。

【０１７５】

実施例８：図４ａ及び図４ｂの複数の「ホットスポット」に対応する放射条件（放射照度／フルエンス率、継続時間／線量）による組織の照射

図４ａ及び図４ｂは、いくつかの「ホットスポット」を示すことが強調されるべきである。２つの「ホットスポット」、すなわち３ｍＷ／ｃｍ^{2}の放射照度及び１８０秒の照射時間に対応する上述したホットスポット（ホットスポット１）、並びにそれぞれ放射照度及び照射時間に関して１５ｍＷ／ｃｍ^{2}及び４０秒の第２のホットスポット（ホットスポット２）が示されている。

これは、特に総治療時間を最小にするために重要である。

実際には、組織を損傷することなく「高」放射照度を印加することはできないため、照射表面の「近く」に位置する組織のみを、１５ｍＷ／ｃｍ^{2}の「高」放射照度で治療することができる。

そうでない場合、離れた細胞が比較的高いフルエンス率を受けたとき、光源付近の細胞は熱的損傷を受けるはずである。

赤色（又はＮＩＲ）光の数百ｍＷ／ｃｍ^{2}の放射照度が広いスポット（μ_{eff}^{-1}より直径）に数秒を超えて印加された場合、熱的効果は大きくなり始めることが、この分野の科学界では広く受け入れられている。

以下の図１７及び図１８は、放射照度が１００ｍＷ／ｃｍ^{2}より小さくなければならない場合（他の条件は図１０及び図１１に関するものと同一とする）、治療時間を最小にするために「ホットスポット２」の存在をどのように利用するかを示す。

この場合、治療アルゴリズムは次のとおりである。Ｅ＜１００ｍＷ／ｃｍ^{2}である限り、この放射照度（又はパワー）の時間的変化は、式５（又は７）によって、Ｆ’＝１５ｍＷ／ｃｍ^{2}；ΔＦ’＝４ｍＷ／ｃｍ^{2}、及びＴ＝４０秒として与えられる。そうでない場合、Ｆ’＝３ｍＷ／ｃｍ^{2}；ΔＦ’＝１．６ｍＷ／ｃｍ^{2}、及びＴ＝１８０秒の値が使用さ

れなければならない。
この例は、独自のホットスポット（複数可）の範囲内で波長（複数可）の組合せを使用することによって拡大することができる。
【０１７６】
実施例９：式５及び７によって連続波（ＣＷ）光源で放射照度（又はパワー）の時間的変化を生成するための受動減衰器の使用
今日、ＰＢＭによって組織を治療するための多数の光源が市販されている。言うまでもなく、これらはいずれも式５（又は７）に従って放射照度（又はパワー）を生成しない。しかし、これらの市販の光源の多くはＣＷ光を放出し、０．６２ｍＷ／ｃｍ^2（本発明者らの特有の条件において、３ｍＷ／ｃｍ^{2}をｋ＝４．８７で割った値）より大きい放射照度を生成するため、放射照度が式５によって与えられる値に対応するように、これらの市販の光源を、時間とともに伝送を変化させるはずの減衰器と組み合わせることができる。
より厳密には、Ｅ’が減衰器をもたないそのような光源によって６８９ｎｍで生成された放射照度である場合、減衰器伝送の時間的変化（Ｔ$_r$）は、Ｔ$_r$（ｔ）＝Ｅ（ｔ）／Ｅ’によって与えられるはずであり、ここでＥ（ｔ）は式５によって与えられるはずである。
要約すると、本発明によるデバイスの特定の設計は、１つ又はいくつかの減衰器と組み合わせたＣＷ光源を統合して、最終的に式５に与えられるものに対応する放射照度にしなければならない。
実施例１～８に上述した一般化は、この例にも当てはまる。
【０１７７】
実施例１０：実施例４に示す放射照度又はパワーの時間的変化に重畳された光の高周波変調の使用
生体は、一部には酸化還元状態の動的変化により、光に対して動的な光吸収及び応答を有するため、ＰＢＭに使用される波長又は多重化された波長は、酸化代謝の酸化還元状態の動態／動力学を考慮に入れて、式５で画定される時間的変動より高い周波数で同期化／変調することができる。
【０１７８】
実施例１１：式５及び７に従ってパルス化光源による放射照度（又はパワー）を修正するためのパルス継続時間変化の使用
実施例１０ですでに述べたように、光は、式５及び７に従って放射照度（又はパワー又はフルエンス率）の変動に使用されるものより高い周波数で変調することができる。平均パワーＰ（ｔ）はパルス化光パワーｐ（ｔ）の時間平均であるため、
Ｐ（ｔ）＝∫ｐ（ｔ）ｄｔ
になる。Ｐ（ｔ）の時間的変化は、所与の周波数及びピークパワーに対して、ｐ（ｔ）のデューティーサイクルの変調によって変化させることができる。
【０１７９】
実施例１２：バイスタンダー又はアブスコパル効果の誘導
本発明者らによって観察されたように、中心静脈ラインで実行される全血量照射下で、ｐａＯ２及び他の動脈ガス、たとえば塩素イオンの一時的又は中間であるが有意の調節が、動脈血液のみで行われる。実際に、これらの調節は中心静脈血では観察されなかった（図２５ｂ及び図２５ｃ参照）。ＰＢＭは特定の条件でバイスタンダー又はアブスコパル効果を誘発することが知られているため、血液などの循環物を含む生体の異なる部分を同時又は順次に照射することが非常に注目されている。
【０１８０】
実施例１３：血管又はリンパ管へ循環生体のＰＢＭによる治療
１）光パワー又は放射照度の時間的変動を実行して、フルエンス率の範囲内で、光分配器付近を通る循環生体に照射することができる。実施例４に与えた放射照度及びパワーの式は、ＰＢＭによって標的とされる血管又はリンパ管への生体の異なる速度を考慮に入れるように構成することができる。
２）光のパワーは、血流内の標的生体に最適に照射するように、心拍及び血管運動によ

る流れの変化などの血行力学変数と同期される。

たとえば、本発明者らによって実証されたように、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のマイナスの影響を乗り越えるために、より一般にはＡＲＤＳの場合、免疫応答、ヘモグロビンと酸素の親和性、血栓形成プロセスを最適化し、組織再生を促すために、肺動脈などの血管内に１つ又はいくつかの光分配器を挿入することによってＰＢＭの特にバイスタンダー効果を使用することは、素晴らしいプラス効果を示してきた。

特に、左右の肺動脈に光分配器を配置するための臨床処置の一例（「セルディンガー法」）について以下に説明する。

１．静脈内カテーテル（Ｓｕｒｆｌｏ、Ｔｅｒｕｍｏ）を使用して超音波撮像下の右頸静脈の穿刺によって静脈アクセスを得る。

２．セルディンガー法を使用して７ＦｒのシースＲａｄｉｏｆｏｃｕｓ、Ｔｅｒｕｍｏ）を導入する。

３．透視誘導下で、４ＦｒのＪＲ４ガイディングカテーテル（Ｃｏｒｄｉｓ）を使用し、非親水性の０．０３５インチガイドワイヤ（Ｒａｄｉｏｆｏｃｕｓ、Ｔｅｒｕｍｏ）を使用して、右肺動脈口に係合する。

４．０．０３５インチのガイドワイヤを除去し、止血弁Ｙコネクタを４ＦｒのＪＲ４ガイディングカテーテルに接続する。

５．４ＦｒのＪＲ４ガイディングカテーテルを通して、右上葉肺動脈の入り口と右下葉肺動脈の入り口との間に光分配器を配置する。

６．４ＦｒのＪＲ４ガイディングカテーテルを７Ｆｒのシースから完全に除去する。

７．止血弁Ｙコネクタを通して４ＦｒのＪＲ４ガイディングカテーテルに生理食塩水を流す。

８．第２の４ＦｒのＪＲ４ガイディングカテーテルで３、４、５、及び６に記載したものと同じ処置を使用して、左上葉肺動脈の入り口と左下葉肺動脈の入り口との間に第２の光分配器を配置する。

９．接着システム（Ｇｒｉｐ　Ｌｏｃｋ、Ｖｙｇｏｎ）によって、２つの光分配器（４ＦｒのＪＲ４ガイディングカテーテル内に挿管されている）を皮膚に取り付ける。

このプロトコルは、図２０に示すように、１つの光分配器が心房並びに下大静脈及び上大静脈に配置された状態で、ＰＢＭ照射を実行するように構成することができる。光分配器は、治療を周期的に繰り返すために、数日又は数週間にわたって配置することができる。

【０１８１】

実施例１４）：異なる照射方式の組合せ

ＰＢＭ効果は、異なる１次光受容体による光の吸収に起因し、特に多数のシグナル伝達及び転写因子の変化がもたらされる。ＰＢＭ光はまた、ニトロソヘモグロビンからＮＯを光解離し、特定の金属タンパク質を伴う硝酸塩レダクターゼ活動（ＮＲＡ）に影響することも知られており、またこれにより、低い酸素圧及び亜硝酸塩の存在で不安定なＮＯが放出される。ＮＯは軽度又は重度の血中酸素減少で認識されるため、したがって異なる機構を活性化するために、異なる照射方式が考慮されなければならない。たとえば、循環血液において、第１の照射方式は、たとえばニトロシル－ヘモグロビン又はスルフヘモグロビンの光解離を標的とした適当な波長で、数秒から数分の範囲の最適の時間中に印加される一定又はパルス状の放射照度／フルエンス率（熱的効果を回避しながら可能な限り高いパワー、すなわち典型的には数百ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$）を送達することからなることができる。この第１の照射方式は、上述したホットスポットの概念に基づいて、第２の方式と組み合わされなければならない。

【０１８２】

実施例１５：生体の照射は、特に継続時間に関して治療を最適化するようなホットスポットの特定の選択によって実行することができる。

図２１は、ホットスポット線（１０±９．５ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$；４０秒）の利用を示す。この図は、第２種ベッセル関数を使用して、円筒形分配器から心筋に入るフルエンス率が

６８９ｎｍで照射することを示す。このホットスポット線を使用して、４０秒の第１のセッションは、２．８ｍＷ．ｃｍ$^{-1}$の円筒形分配器に入るパワーを使用する（最初の３．５ｍｍの治療を可能にする２０ｍＷ．ｃｍ$^{-2}$に等しい分配器の表面のフルエンス率に対応する）。次いで、１００ｍＷ．ｃｍ$^{-1}$のパワーを使用する４０秒の第２のセッションを使用して、３．５～７ｍｍの組織を治療する。

【０１８３】

実施例１６：生体の照射は、いくつかのホットスポットに対応するパラメータと同期して実行することができる。

図２２に示すように、フルエンス率は光分配器からの距離とともに減少するため、光分配器（複数可）付近の組織が高いフルエンス率（たとえば、１５又は２５ｍＷ／ｃｍ^{2}）で治療されるとき、離れた又は深くに位置する組織は、低いフルエンス率（たとえば、３ｍＷ／ｃｍ^{2}）に露出される。これを使用して、生体の特有の部分を標的とするように、治療時間も同様に最適化することができる。

【０１８４】

実施例１７：組織内に異なる侵入深さを呈するいくつかのＰＢＭ強力波長の同期又は順次使用に基づいた治療プロトコル

図２３に示すように、フルエンス率は光分配器からの距離とともに減少するため、離れた又は深くに位置する組織は、図４ａ及び図４ｂに示す「ホットスポット」に対応するフルエンス率及び継続時間を有する侵入波長で治療されるのに対して、表面により近い組織は、同じ「ホットスポット」に対応するが侵入波長（複数可）がより小さい条件で治療される。これを使用して、生体の特有の部分を標的とするように、治療時間も同様に最適化することができる。

【０１８５】

実施例１８：骨髄を治療するための医療デバイスであり、細胞系を誘発し、骨髄、大腿部、脛骨、腸骨稜、又は他の骨髄区域内へ経皮的に導入されるように設計される。

このデバイスは、１つ又は複数の光ファイバからなる。これらのファイバは、皮膚に取り付けることができるカテーテルシースに入れられる。ファイバの遠位端は、光源に接続されるＳＭＡコネクタを介して、カテーテルに密閉して接続される。近位端は、カテーテルシースを後退させることによって調整可能であり（２～８ｃｍ）、光ファイバを配備することを可能にし、光ファイバは、脊髄に導入された剛性材料によって補強される。

【０１８６】

実施例１９　光力学検出（ＰＤＤ）及びＰＤＴの性能を改善するために、ＰｐＩＸの体内生産を増大及び均質化する。

この驚くべき効果の実施形態は、以下からなる。

１）膠芽腫を含む脳腫瘍を管理するために、ＰＤＤ又はＰＤＴ処置の前に６～７２時間にわたって、脳の特有の区域への頭蓋骨を通るＰＢＭ照射を誘発する発光ダイオードを組み込んだヘルメットを使用する。

２）植物及び幼生におけるＰｐＩＸの体内生産を増大及び均質化する。この手法の一実施形態は、農業分野で植物／幼生において誘発される光毒性作用の有効性を増大させることである。これは、多くの農業エンジンに適合させることができる。

【０１８７】

実施例２０：生体の代謝活動のトリガ又は空間再同期

代謝活動の空間同期は、局所的又は全身的な恒常性を持続させ、動脈又は静脈毛細血管内への血流を可能にするために必須である。特に、場所ごとの血管の同期した局所的な収縮により、血管運動が誘発される。これらの収縮は、血管全体に沿って動く空間波面として見ることができる。たとえば、筋原性伝導の損傷からくるこれらの同期収縮の途絶は、多くの血管病変の原因となる可能性がある。特定のホットスポットの選択によって、生体の異なる部分を順次又は連続して標的とすることができ、ＰＢＭは特に筋原性周波数範囲において特有の代謝活動を調節又はトリガすることができることが示されているため、たとえば収縮波の空間周期によって画定される長さに等しい特有の距離をあけた負傷した血

管の照射は、筋原性脱同期の場合は、場所ごとの収縮の同期を持続させることができ、又は血流を回復するために場所ごとの収縮をトリガすることができる。

【０１８８】

参考文献

Aalkjaer, C.,Boedtkjer, D. & Matchkov, V., 2011. Vasomotion－what iscurrently thought? Acta Physiologica, 202(3), pp.253－269.

Acharya, U.R. et al.,2017. Application of higher－order spectra for the characterization ofCoronary artery disease using electrocardiogram signals. Biomedical SignalProcessing and Control, 31, pp.31－43. Available at:http://dx.doi.org/10.1016/j.bspc.2016.07.003

B. Alberts, A. Johnson,J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, and P. Walter, Molecular Biology of the Cell,4th ed. Garland Science, 2002.

Alvarez, R.C. et al.,2018. Cardiac Hemodynamic Monitoring in the Subcutaneous Space: A pre－clinicalproof－of－concept.MeMeA 2018－2018 IEEEInternational Symposium on Medical Measurements and Applications, Proceedings.

F. Antunes, A. Boveris,and E. Cadenas, “On the mechanism and biology of cytochrome oxidase inhibitionby nitric oxide,” Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., vol. 101, no. 48, pp. 16774－16779, Nov.2004.

Bailey, S.M., Udoh,U.S. & Young, M.E., 2014. Circadian regulation of metabolism. Journal ofEndocrinology, 222(2). DOI: https://doi.org/10.1530/JOE－14－0200.

K. A. Ball, P. R.Castello, and R. O. Poyton, “Low intensity light stimulates nitrite－dependentnitric oxide synthesis but not oxygen consumption by cytochrome c oxidase:Implications for phototherapy,” J. Photochem. Photobiol. B, vol. 102, no. 3,pp. 182－191, Mar.2011.

S. Banerjee and D. K.Bhatt, “Histochemical studies on the distribution of certain dehydrogenases insquamous cell carcinoma of cheek,” Indian J. Cancer, vol. 26, no. 1, pp. 21－30, Mar.1989.

M. A. Beilke, C.Collins－Lech, and P.G. Sohnle, “Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of humanneutrophils,” J. Lab. Clin. Med., vol. 110, no. 1, pp. 91－96, Jul.1987.

I. Bentov and M. J. Reed, “The effect of aging on thecutaneous microvasculature,” Microvasc. Res., vol. 100, pp. 25－31, 2015

Bhattacharyya, A. et al., 2018. A novel approach forautomated detection of focal EEG signals using empirical wavelet transform.Neural Computing and Applications, 29(8), pp.47－57.

Bhoi, A.K., Sherpa, K.S. & Khandelwal, B., 2017.Arrhythmia and ischemia classification and clustering using QRS－ST－T (QT)analysis of electrocardiogram. Cluster Computing, 21(1), pp.1033－1044.

Bigarella, C.L., Liang, R. & Ghaffari, S., 2014. Stem cellsand the impact of ROS signaling. Development (Cambridge), 141(22), pp.4206－4218.

T. S. Blacker and M. R.Duchen, “Investigating mitochondrial redox state using NADH and NADPHautofluorescence,” Free Radic. Biol. Med., vol. 100, no. Supplement C, pp. 53－65, Nov.2016.

Blackstone, E.,Morrison, M. & Roth, M.B., 2005. H2S induces a suspended animation－like statein mice. Science, 308(5721), p.518.

Bleys, J., Navas－Acien, A.& Guallar, E., 2008. Serum selenium levels and all－cause,cancer, and cardiovascular mortality among US adults. Archives of InternalMedicine, 168(4), pp.404－410.

Brandes, R.P.,Weissmann, N. & Schroder, K., 2014. Nox family NADPH oxidases in mechano－transduction:Mechanisms and consequences. Antioxidants and Redox Signaling, 20(6), pp.887－898.
M. Butawan, R. L.Benjamin, and R. J. Bloomer, “Methylsulfonylmethane: Applications and Safety ofa Novel Dietary Supplement,” Nutrients, vol. 9, no. 3, Mar. 2017.
Bos, E.M. et al., 2009.Hydrogen sulfide－induced hypometabolism prevents renal ischemia/reperfusion injury. Journalof the American Society of Nephrology, 20(9), pp.1901－1905.
Carlstrom, M., Wilcox,C.S. & Arendshorst, W.J., 2015. Renal autoregulation in health and disease.Physiological Reviews, 95(2), pp.405－511.
B. Chance, B. Schoener,R. Oshino, F. Itshak, and Y. Nakase, “Oxidation－reduction ratio studies of mitochondria infreeze－trappedsamples. NADH and flavoprotein fluorescence signals,” J. Biol. Chem., vol. 254,no. 11, pp. 4764－4771, Jun. 1979.
B. Chance, “MetabolicHeterogeneities in Rapidly Metabolizing Tissues,” J. Appl. Cardiol., vol. 4,no. 4, pp. 207－221, 1989.
Chouchani E. T.,1,2Victoria R. Pell,3 Andrew M. James,4 Lorraine M. Work,5 Kourosh Saeb－Parsy,6Christian Frezza,7 Thomas Krieg,3 and Michael P. Murphy4, “A Unifying Mechanismfor Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia－ReperfusionInjury”, Cell Metabolism 23, February 9, 2016.
Chouchani, E.T. et al.,2014. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury throughmitochondrial ROS. Nature, 515(7527), pp.431－435.
Chung H, Dai T, Sharma S, Huang Y, Carroll J, Hamblin M.The Nuts and Bolts of Low－level Laser (Light) Therapy. Ann Biomed Eng.2012;40(2): 516－533. doi:10.1007/s10439－011－0454－7.
C. E. Cooper and G. C.Brown, “The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbonmonoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: chemicalmechanism and physiological significance,” J. Bioenerg. Biomembr., vol. 40, no.5, pp. 533－539, Oct.2008.
Dasgupta, A., 2014.Cardiac Markers. Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control,pp.127－144. https://doi.org/10.1016/B978－0－12－407821－5.00008－5.
Devasagayam TP, TilakJC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD, "Free radicals andantioxidants in human health: current status and future prospects". TheJournal of the Association of Physicians of India.52: 794－804, 2004.
Di Gialleonardo V.,David M. Wilson, and Kayvan R. Keshari, “The Potential of Metabolic Imaging”,Semin. Nucl. Med., 46(1): 28－39, 2016.
Donald JA.Gasotransmitter Family. In: Handbook of Hormones. Elsevier; 2016:601.doi:doi.org/10.1016/B978－0－12－801028－0.00103－3.
Duan, J. et al.. Metabolicremodeling induced by mitokines in heart failure. Aging (Albany NY). 2019 Sep15; 11(17): 7307－7327.
Ferraresi C., M. R.Hamblin, and N. A. Parizotto, “Low－level laser (light) therapy (LLLT) onmuscle tissue: performance, fatigue and repair benefited by the power oflight,” Photonics Lasers Med., vol. 1, no. 4, pp. 267－286, Nov.2012.
Ferrari R., MD, PhD;Cristina Balla, MD; Michele Malagu, MD; Gabriele G

uardigli, MD; GiampaoloMorciano, MD, PhD; Matteo Bertini, MD; Simone Biscaglia, MD; Gianluca Campo,MD, “Reperfusion Damage －A Story of Success, Failure, and Hope”, Circ J,81: 131－141, 2017.
Fu M,Zhang W,Wu L,YangG,Li H,Wang R., “Hydrogen sulfide (H2S) metabolism in mitochondria and itsregulatory role in energy production”, Proc Natl Acad Sci U S A., 109(8):2943－8, 2012.
Fuss T. L., B.A. andLeo L. Cheng, “Metabolic Imaging in Humans”, Top Magn Reson Imaging, 25(5): 223－235, 2016.
R. A. Gatenby and R. J.Gillies, “Why do cancers have high aerobic glycolysis?,” Nat. Rev. Cancer,vol. 4, no. 11, pp. 891－899, Nov. 2004.
Grimolizzi, F. &Arranz, L., 2018. Multiple faces of succinate beyond metabolism in blood.Haematologica, 103(10), pp.1586－1592.
Griendling, K.K. etal., 2016. Measurement of Reactive Oxygen Species, Reactive Nitrogen Species,and Redox－DependentSignaling in the Cardiovascular System: A Scientific Statement from theAmerican Heart Association, Circulation journal, 119,5,39－65.
Hamblin M., M. VictorPires de Sousa and T. Agrawal, “Handbook of Low－Level Laser Therapy”, Pan StanfordPublishing Pte. Ltd., Singapore, 2017.
Hamblin M., C. Ferraresi,Y.－Y. Huang, L.F. de Freitas, and J. Carroll, “Low－level light therapy: photobiomodulation”,Editor: SPIE Press, Bellingham, Washington, USA, 2018.
Hayyan M, Hashim MA,AlNashef IM (March 2016). "Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications".Chemical Reviews.116(5): 3029－85.
Hellmann, M., Roustit,M. & Cracowski, J.L., 2015. Skin microvascular endothelial function as abiomarker in cardiovascular diseases? Pharmacological Reports, 67(4), pp.803－810.
Huang, Ying－Ying,Carroll JD, H.M., 2009. Biphasic dose response. Dose response, pp.358－383. http://dx.doi.org/10.2203/dose－response.09－027.Hamblin
Hwang, J. et al., 2003.Pulsatile Versus Oscillatory Shear Stress Regulates NADPH Oxidase SubunitExpression: Implication for Native LDL Oxidation. Circulation Research, 93(12),pp.1225－1232.
Iwata, A. et al., 2015.Selenide Targets to Reperfusing Tissue and Protects It From Injury*. ReadOnline: Critical Care Medicine ¦ Society of Critical Care Medicine, 43(7).
Jacques S., “How tissueoptics affect dosimetry of photodynamic therapy”, Journal of Biomedical Optics15(5), 051608, 2010.
Jekell, A. et al.,2004. Elevated circulating levels of thioredoxin and stress in chronic heartfailure. The european Journal of Heart failure, 6, pp.883－890.
Jackson, W.F., 2016.Arteriolar oxygen reactivity: where is the sensor and what is the mechanism ofaction? Journal of Physiology, 594(18), pp. 5055－5077.
S. Kalininaet al., “Correlative NAD(P)H－FLIM and oxygen sensing－PLIM formetabolic mapping,” J. Biophotonics, vol. 9, no. 8, pp. 800－811, Aug.2016.
Kalogeris T.,Christopher P. Baines1,2,3, Maike Krenz1,2, and Ronald J. Korthuis
Ischemia/Reperfusion,Compr Physiol. ; 7(1): 113－170, 2017.

T. I. Karu,L. V. Pyatibrat, and N. I. Afanasyeva, “Cellular effects of low power lasertherapy can be mediated by nitric oxide,” Lasers Surg. Med., vol. 36, no. 4,pp. 307－314, Apr.2005.
Kennedy R.T., et al., Metabolic oscillations in －cells, Diabetes, 51(S1), 2002.
Y. H. Kim,D. H. Kim, H. Lim, D.－Y. Baek, H.－K. Shin, and J.－K. Kim, “Theanti－inflammatoryeffects of methylsulfonylmethane on lipopolysaccharide－inducedinflammatory responses in murine macrophages,” Biol. Pharm. Bull., vol. 32, no.4, pp. 651－656, Apr.2009.
Kindo, M. etal., 2016. Left Ventricular Transmural Gradient in Mitochondrial Respiration IsAssociated with Increased Sub－Endocardium Nitric Oxide and Reactive OxygenSpecies Productions. Frontiers in physiology, 7(August), pp.1－8.
Kindo, M. etal., 2012. Pressure overload－induced mild cardiac hypertrophy reduces leftventricular transmural differences in mitochondrial respiratory chain activityand increases oxidative stress. Frontier in physiology, 3(August), pp.1－14.
Kondo K, Bhushan S,King AL, Prabhu SD, Hamid T, Koenig S, et al. “H_2S protects againstpressure overload－induced heart failure via upregulation of endothelial nitric oxidesynthase”, Circulation, 127:1116－1127, 2013.
Kohn, C. et al., 2012.Hydrogen sulfide: Potent regulator of vascular tone and stimulator of angiogenesis.International Journal of Biomedical Science, 8(2), pp.81－86.
Kuganesan, M. et al.,2019. Selenium and hydrogen selenide: essential micronutrient and the fourthgasotransmitter? Intensive Care Medicine Experimental, 7(1). http://dx.doi.org/10.1186/s40635－019－0281－y.
Kumar, M., Pachori,R.B. & Acharya, U.R., 2017. Characterization of coronary artery diseaseusing flexible analytic wavelet transform applied on ECG signals. BiomedicalSignal Processing and Control, 31, pp.301－308.
Kvandal, P. et al.,2006. Low－frequencyoscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin. MicrovascularResearch, 72(3), pp.120－127.
N. Lane, “Cell biology:power games,” Nature, vol. 443, no. 7114, pp. 901－903, Oct. 2006.
Latham, F., 1951. THEOXYGEN PARADOX EXPERIMENTS ON THE EFFECTS OF OXYGEN IN HUMAN ANOXIA. TheLancet, 257(6646), pp.77－81
Li, S. & Yang, G.,2015. Hydrogen Sulfide Maintains Mitochondrial DNA Replication viaDemethylation of TFAM. Antioxidants and Redox Signaling, 23(7), pp.630－642.
Li, Y.S.J., Haga, J.H.& Chien, S., 2005. Molecular basis of the effects of shear stress onvascular endothelial cells. Journal of Biomechanics, 38(10), pp.1949－1971.
Li, Y and Patrick J.Pagano, 2017. Microvascular NADPH oxidase in health and disease. Free RadicBiol Med., 109(1), pp.33－47.
Liebert, A. et al.,2017. A Role for Photobiomodulation in the Prevention of Myocardial IschemicReperfusion Injury: A Systematic Review and Potential Molecular Mechanisms.Scientific Reports, 7(February), pp.1－13. Available at:http://dx.doi.org/10.1038/srep42386.
N. L. Lohr, A. Keszler,P. Pratt, M. Bienengraber, D. C. Warltier, and N.

Hogg, “Enhancement of nitricoxide release from nitrosyl hemoglobin and nitrosyl myoglobin by red/nearinfrared radiation: potential role in cardioprotection,” J. Mol. Cell.Cardiol., vol. 47, no. 2, pp. 256－263, Aug. 2009.
Loutzenhiser, R.,Bidani, A. & Chilton, L., 2002. Renal myogenic response: Kinetic attributesand physiological role. Circulation Research, 90(12), pp.1316－1324.
Martelli F., Del BiancoS., Ismaelli A., “Light propagation through biological tissue and otherdiffusive media: theory, solutions, and software”, Bellingham: Society of Photo－OpticalInstrumentation Engineers, 2009.
Irma Martisiene, ReginaMacianskiene, Voltage－Sensitive Fluorescence of Indocyanine Green inthe Heart, Biophysical Journal, Volume 110, Issue 3, 2016, Pages 723－732, ISSN0006－3495.
Moldogazieva, N.T. etal., 2018. ROS and RNS signalling: adaptive redox switches throughoxidative/nitrosative protein modifications. Free Radical Research, 52(5),pp.507－543.Available at: https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1457217.
Moss, N.G., Gentle,T.K. & Arendshorst, W.J., 2016. Modulation of the myogenic mechanism:Concordant effects of NO synthesis inhibition and O－2dismutation on renal autoregulation in the time and frequency domains. AmericanJournal of Physiology －Renal Physiology, 310(9), pp.F832－F845.
Nachiappan, Vasanthi;Muthukumar, Kannan, "Cadmium－induced oxidative stress in Saccharomycescerevisiae". Indian Journal of Biochemistry and Biophysics.47(6), 2010.
Nagpure, B. V. &Bian, J.S., 2016. Interaction of Hydrogen Sulfide with Nitric Oxide in theCardiovascular System. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016.
Nakamura, H., 2004.Thioredoxin as a Key Molecule in Redox Signaling. Antioxidants and RedoxSignaling, 6(1), pp.15－17.
Nowak－SliwinskaP., J.－P. Ballini,G. Wagnieres, and H. van den Bergh, “Processing of fluorescence angiograms forthe quantification of vascular effects induced by anti－angiogenicagents in the CAM model,” Microvasc. Res., vol. 79, no. 1, pp. 21－28, Jan.2010.
P.T. Nowicki, S.Flavahan, H. Hassanain, S. Mitra, S. Holland, P.J. Goldschmidt－Clermont,N.A.F., 2001. Redox Signaling of the Arteriolar Myogenic Response. Circulationresearch, 89, pp.114－116.
Olson, K.R., 2012. Apractical look at the chemistry and biology of hydrogen sulfide. Antioxidantsand Redox Signaling, 17(1), pp.32－44.
Papagiannakis A, NiebelB, Wit E, Heinemann M, Autonomous Metabolic Oscillations Robustly Gate theEarly and Late Cell Cycle. Molecular Cell, Volume, 65, Issue 2, 19 January2017, Pages 285－295, https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.11.018.
Park, H.C. et al.,2017. Effect of LED phototherapy on blood lactate level in Taekwondo contest.Mechanisms of Photobiomodulation Therapy XII, 10048(February 2017), p.100480I.
Patidar, S. &Pachori, R.B., 2014. Classification of cardiac sound signals using constrainedtunable－Q waveletransform. Expert Systems with Applications, 41(16), pp.7161－7170.Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.eswa.2014.05.052.

Patidar, S., Pachori,R.B. & Rajendra Acharya, U., 2015. Automated diagnosis ofcoronary artery disease using tunable－Q wavelet transform applied on heart ratesignals. Knowledge－Based Systems, 82, pp.1－10. Available at:http://dx.doi.org/10.1016/j.knosys.2015.02.011.
Pettersen, F.J. et al.,2016. Bioimpedance measurements of temporal changes in beating hearts.Biomedical Physics and Engineering Express, 2(6).
Petrenko, V. et al.,2020. In pancreatic islets from type 2 diabetes patients, the dampenedcircadian oscillators lead to reduced insulin and glucagon exocytosis.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States ofAmerica, 117(5), pp.2484－2495
Piper, H.M., 2000. Thecalcium paradox revisited: An artefact of great heuristic value. CardiovascularResearch, 45(1), pp.123－127
N. Ramanujam, R.Richards－Kortum, S.Thomsen, A. Mahadevan－Jansen, M. Follen, and B. Chance, “LowTemperature Fluorescence Imaging of Freeze－trapped Human Cervical Tissues,” Opt.Express, vol. 8, no. 6, pp. 335－343, Mar. 2001.
V. Rapozzi, E. DellaPietra, S. Zorzet, M. Zacchigna, B. Bonavida, and L. E. Xodo, “Nitric oxide－mediatedactivity in anti－cancer photodynamic therapy,” Nitric Oxide Biol. Chem., vol. 30, pp. 26－35, Apr.2013.
Raddatz E, Thomas ACand al. Differential contribution of mitochondria, NADPH oxidases, andglycolysis to region－specific oxidant stress in the anoxic－reoxygenatedembryonic heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 300: H820－H835, 2011.
K. J. Reeves, M. W. R.Reed, and N. J. Brown, “Is nitric oxide important in photodynamic therapy?,” J.Photochem. Photobiol. B, vol. 95, no. 3, pp. 141－147, Jun. 2009.
Reglin, B. & Pries,A.R., 2014. Metabolic control of microvascular networks: Oxygen sensing andbeyond. Journal of Vascular Research, 51(5), pp.376－392.
De Roever I, Bale G,Cooper RJ, Tachtsidis I.” Functional NIRS Measurement of Cytochrome－C－OxidaseDemonstrates a More Brain－Specific Marker of Frontal Lobe ActivationCompared to the Haemoglobins”, Adv Exp Med Biol. 2017;977:141－147, 2017.
Sachar M. et al.“Protoporphyrin IX: the Good, the Bad, and the Ugly.” The Journal ofpharmacology and experimental therapeutics vol. 356,2 (2016): 267－75.doi:10.1124/jpet.115.228130.

Sedmera, D., Kucera, P.& Raddatz, E., 2002. Developmental changes in cardiac recovery fromanoxia－reoxygenation.American Journal of Physiology － Regulatory Integrative and ComparativePhysiology, 283(252－2), pp.379－388.
Shiogai, Y., Stefanovska,A. & McClintock, P.V.E., 2010. Nonlinear dynamics of cardiovascular ageing.Physics Reports, 488(2－3), pp.51－110.
Sies, H. & Jones,D.P., Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signallingagents. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2020 Available at: http://dx.doi.org/10.1038/s41580－020－0230－3.
M. C. Skala et al., “Invivo multiphoton microscopy of NADH and FAD redox states, fluorescencelifetimes, and cellular morphology in precancerous epithelia,” Proc. Natl.Acad. Sci., vol. 104, no. 49, pp. 19494－19499, Dec. 2007.

M. Skala and N.Ramanujam, “Multiphoton Redox Ratio Imaging for Metabolic Monitoring in vivo,” Methods Mol. Biol. Clifton NJ, vol. 594, pp. 155－162, 2010.
Smirnova, E. et al.,2013. Assessment of endothelial dysfunction in patients with impaired glucosetolerance during a cold pressor test. Diabetes and Vascular Disease Research,10(6), pp.489－497.
Snijder P. M., A RFrenay, R A de Boer, A Pasch, J L Hillebrands, H G D Leuvenink and H van Goor,“Exogenous administration of thiosulfate, a donor of hydrogen sulfide,attenuates angiotensin II－induced hypertensive heart disease in rats”, BrJ Pharmacol. 2015 Mar; 172(6): 1494－1504.
Stefanovska, A., 2006.Coupled oscillators: Complex but not complicated cardiovascular and braininteractions. Annual International Conference of the IEEE Engineering inMedicine and Biology－Proceedings, pp.437－440
Szabo, C. et al., 2014.Regulation of mitochondrial bioenergetic function by hydrogen sulfide. Part I.Biochemical and physiological mechanisms. British Journal of Pharmacology,171(8), pp.2099－2122.
Tamura, T., 2019.Current progress of photoplethysmography and SPO2 for health monitoring.Biomedical Engineering Letters, 9(1), pp.21－36. Available at: https://doi.org/10.1007/s13534－019－00097－w.
Tamura, T., 2018.Seamless Healthcare Monitoring, https://doi.org/10.1007/978－3－319－69362－0
Thomas DD. Breathingnew life into nitric oxide signaling: A brief overview of the interplay betweenoxygen and nitric oxide. Redox Biol. 2015; 5:225－233. doi:10.1016/j.redox.2015.05.002.
Ticcinelli, V. et al.,2017. Coherence and coupling functions reveal microvascular impairment intreated hypertension. Frontiers in Physiology, 8(OCT), pp.1－20.
Tretter, L., Patocs, A.& Chinopoulos, C., 2016. Succinate, an intermediate in metabolism, signaltransduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. Biochimica et Biophysica Acta －Bioenergetics, 1857(8), pp.1086－1101. Available at:http://dx.doi.org/10.1016/j.bbabio.2016.03.012.
Tsuruoka, N. et al., 2016.Lactate and glucose measurement in subepidermal tissue using minimally invasivemicroperfusion needle. Biomedical microdevices, (18:19), pp.2－9. http://dx.doi.org/10.1007/s10544－016－0049－z.
Tuchin V., “TissueOptics and Photonics: Light－Tissue Interaction”, J of Biomedical Photonics& Eng 1(2), pp 98－134, 2015.
Van Leeuwen, S.R.,Baranoski, G.V.G. & Kimmel, B.W., 2017. Three－wavelength method for the opticaldifferentiation of methemoglobin and sulfhemoglobin in oxygenated blood.Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering inMedicine and Biology Society, EMBS, pp.4570－4573.
Arnoud H. M. van Vliet,Stefan Bereswill, and Johannes G. Kusters, “Ion Metabolism and Transport”, in:Helicobacter pylori: Physiology and Genetics, Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL,editors, Washington (DC):ASM Press; 2001.
Wagnieres G.et al., “In Vivo Fluorescence Spectroscopy and Imaging for OncologicalApplications”, Photochemistry and Photobiology, 68(5): 603－632, 1998.
A. Walsh, R.S. Cook, B. Rexer, C. L. Arteaga, and M. C. Skala, “Optical i

maging ofmetabolism in HER2 overexpressing breast cancer cells," Biomed. Opt. Express,vol. 3, no. 1, pp. 75－85, Jan. 2012.
A. J. Walshet al., "Optical metabolic imaging identifies glycolytic levels, subtypes, andearly－treatmentresponse in breast cancer," Cancer Res., vol. 73, no. 20, pp. 6164－6174, Oct.2013.
G. Waltheret al., "Metabolic syndrome individuals with and without type 2 diabetesmellitus present generalized vascular dysfunction: Cross－sectionalstudy," Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., vol. 35, no. 4, pp. 1022－1029, 2015.
Wilson B., Patterson M., "The physics of photodynamictherapy", Phys. Med. Biol., (31)4, pp 327－360, 1986.
Wood K, Cortese－Krott M and al. Circulating Blood EndothelialNitric Oxide Synthase Contributes to the Regulation of Systemic Blood Pressure and Nitrite Homeostasis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013;33:1861－1871.
Wu, M., Neilson, A.,Swift, A.L., Moran, R., Tamagnine, J., Parslow, D., Armistead S., Lemire, K.,Orrell, J., Teich, J., Chomicz, S., Ferrick, D.A., Multiparameter metabolicanalysis reveals a close link between attenuated mitochondrial bioenergeticfunction and enhanced glycolysis dependency in human tumor cells. Am J PhysiolCell Physiol. 292, C125－C136, 2007.
Wu, D., Hu, Q. &Zhu, D., 2018. An update on hydrogen sulfide and nitric oxide interactions inthe cardiovascular system. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018.
Yang, G., 2015. H2Sepigenetic regulation of vascular cell functions. CardiovascularRegenerative Medicine, pp.2－5.
Yu XH, Cui LB, Wu K, etal. Hydrogen sulfide as a potent cardiovascular protective agent. Clin ChimActa. 2014;437:78－87. doi:10.1016/j.cca.2014.07.012.
Zhong, X. et al., 2018.Circadian Clock Regulation of Hepatic Lipid Metabolism by Modulation of m6AmRNA Methylation. Cell Reports, 25(7), p. 1816－1828.e4.
Zhou, G. et al., 2016.Optimal ROS Signaling Is Critical for Nuclear Reprogramming. Cell Reports,15(5), pp.919－925. Available at: http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2016.03.084.

【図面】

【図１】

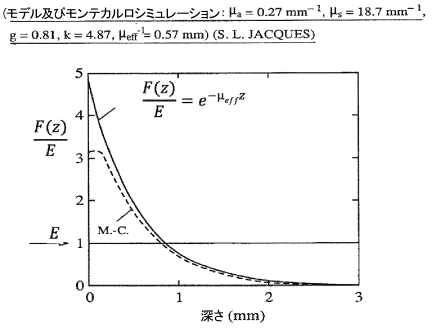


Fig.1

【図２】

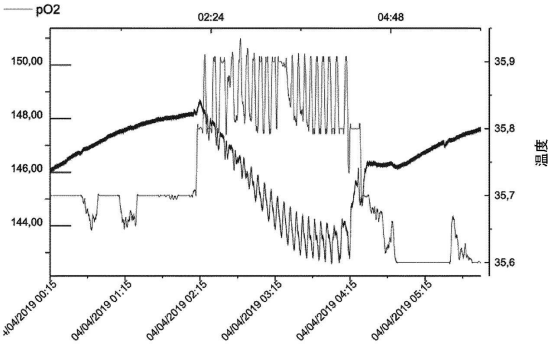
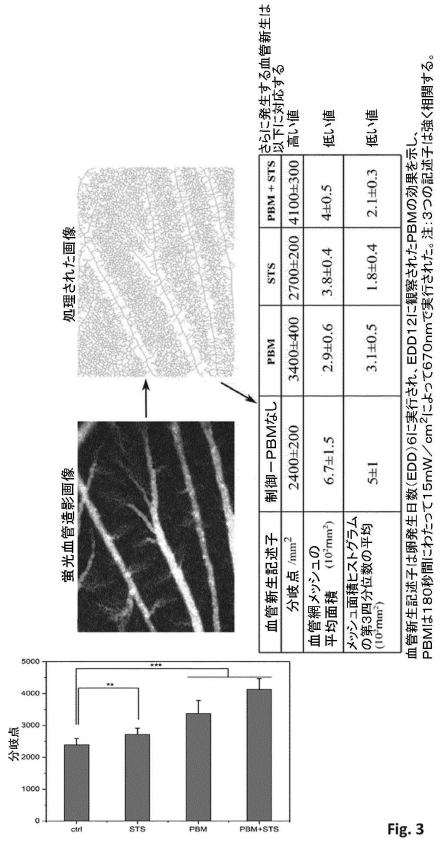


Fig. 2

【図３】



血管新生記述子	制御－PBMなし	PBM	STS	PBM＋STS
分岐点 /mm²	2400±200	3400±400	2700±200	4100±300
				さらに発生する血管新生は以下に対応する
				高い値
血管網メッシュの平均面積 (10^3mm²)	6.7±1.5	2.9±0.6	3.8±0.4	4±0.5
				低い値
メッシュ面積ヒストグラムの第3四分位数の平均 (10^3mm²)	5±1	3.1±0.5	1.8±0.4	2.1±0.3
				低い値

血管新生記述子は卵発生日数(EDD)6に実行され、EDD12に観察されたPBMの効果を示し、PBMは180秒間にわたって15mW／cm²によって670nmで実行された。注：3つの記述子は強く相関する。

Fig. 3

【図４ａ】

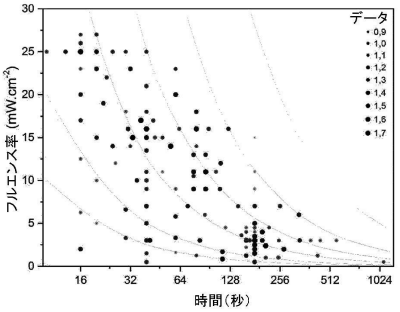


Fig. 4a

【図４ｂ】

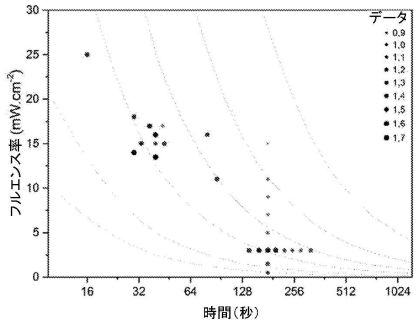


Fig 4b

【図４ｃ】

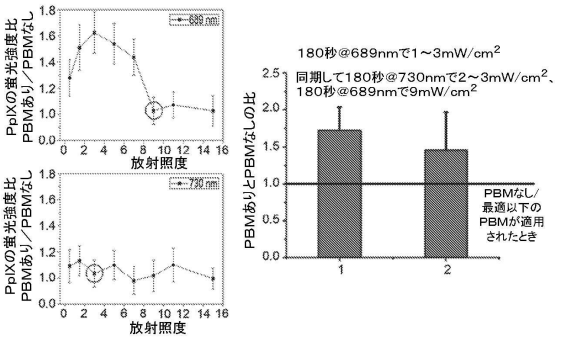


Fig 4c

【図４ｄ】

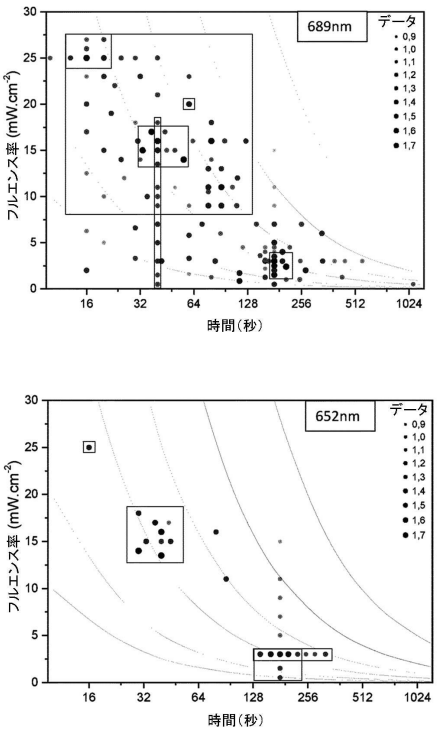


Fig4d

【図５】

$\mu_a = 0.27mm^{-1}, \mu_s = 18.7mm^{-1}, \mu_{\text{eff}} = 1.76mm^{-1}$
$g = 0.81, k = 4.87$

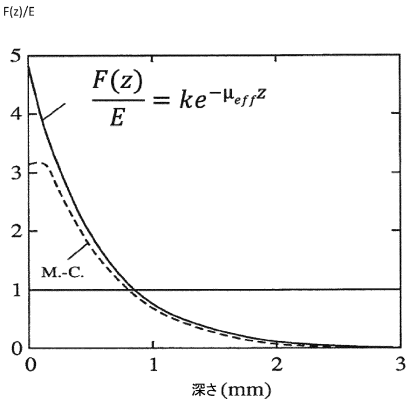


Fig. 5

【図６】

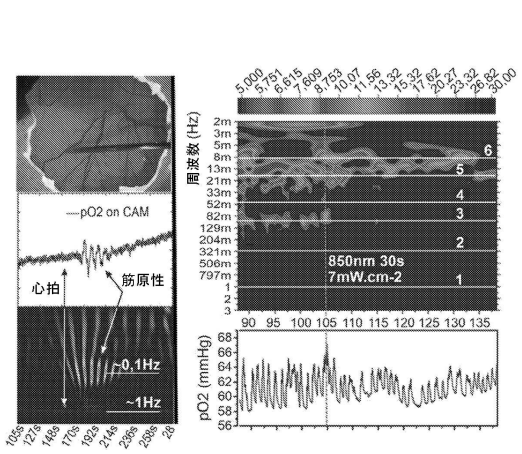


Fig. 6

【図７】

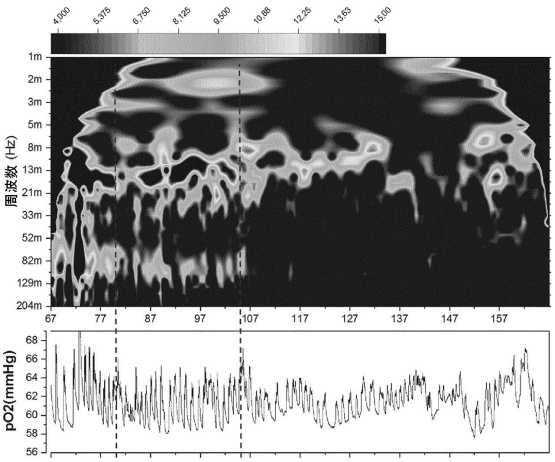


Fig. 7

【図８】

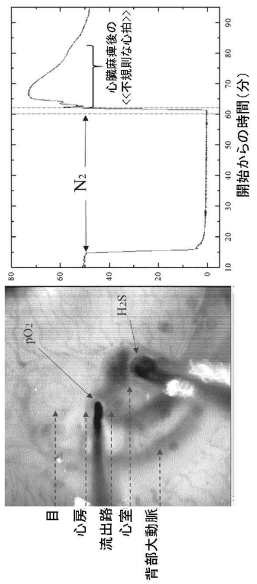


Fig. 8

【図９】

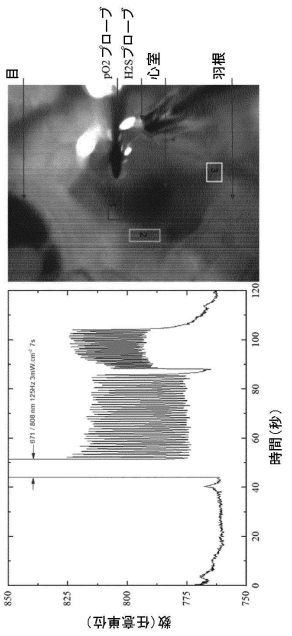


Fig. 9

【図１０】

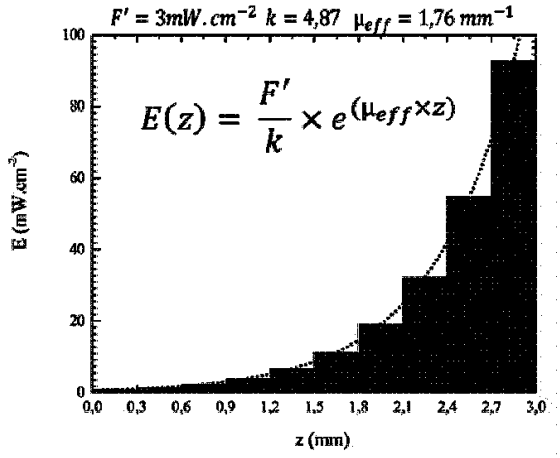


Fig. 10

【図１１】

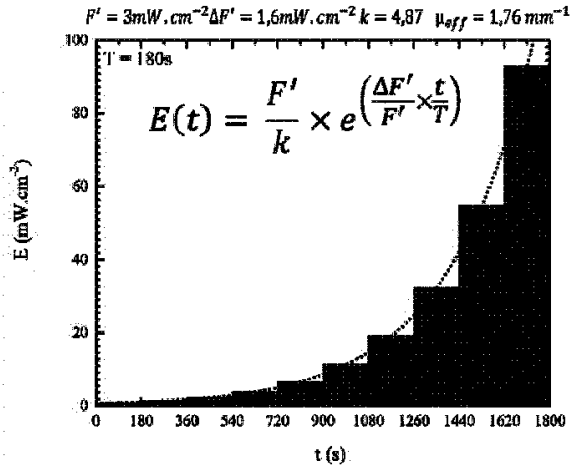
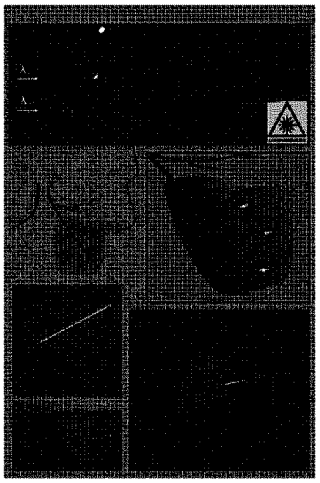


Fig. 11

【図１２】

Fig.12



【図１３】

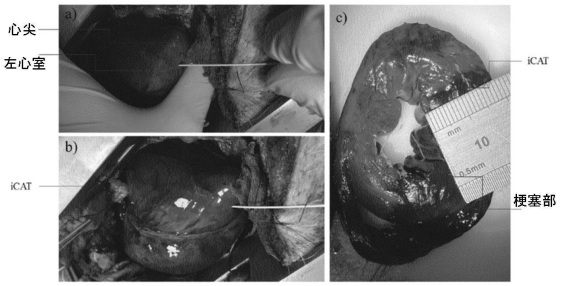


Fig. 13

【図１４ａ】

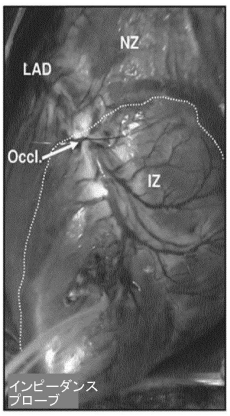


Fig. 14a

【図１４ｂ】

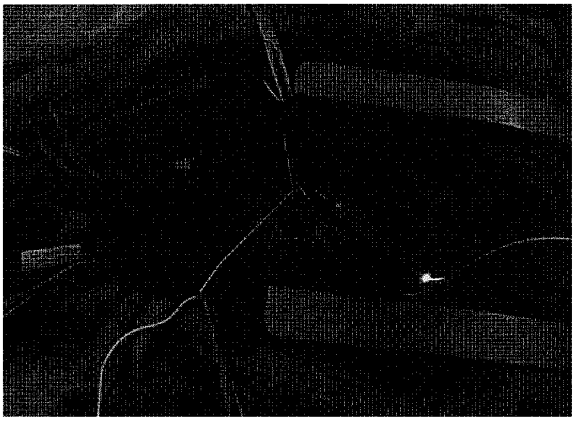


Fig14b

【図１５】

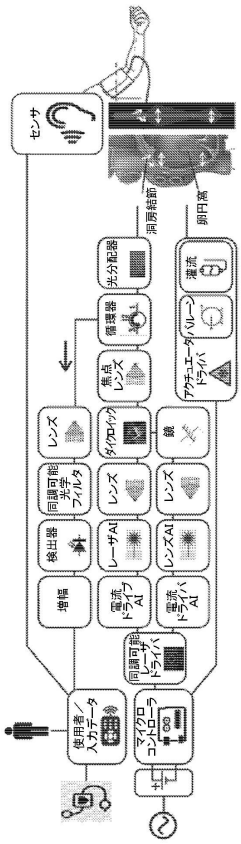
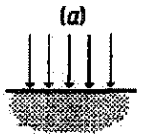
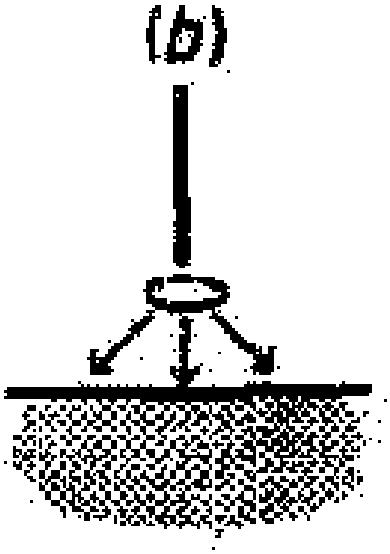


Fig. 15

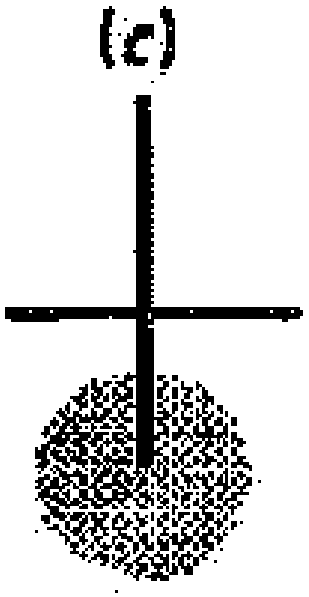
【図１６（ａ）】



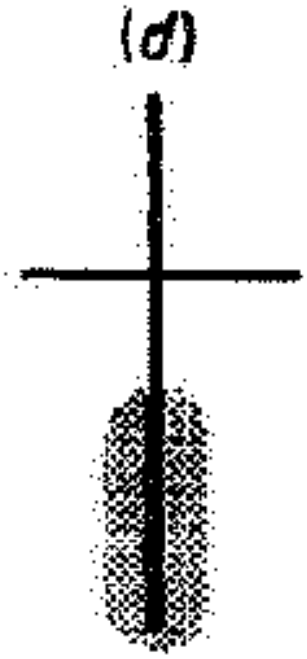
【図１６（ｂ）】



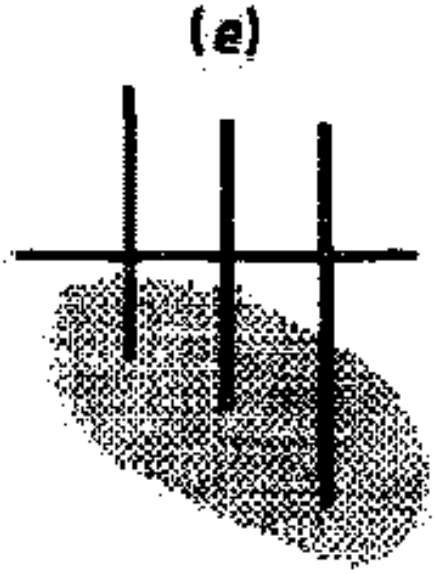
【図１６（ｃ）】



【図１６（ｄ）】



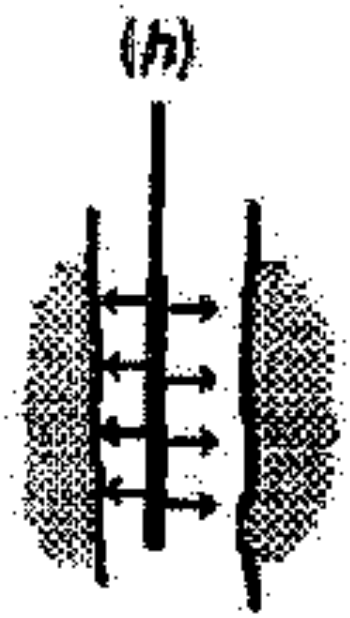
【図１６（ｅ）】



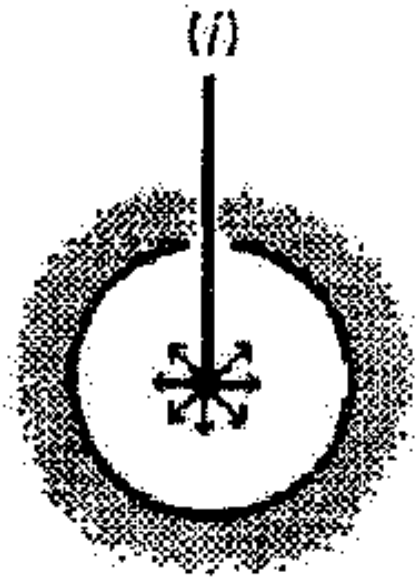
【図１６（ｆ）】

【図１６（ｇ）】

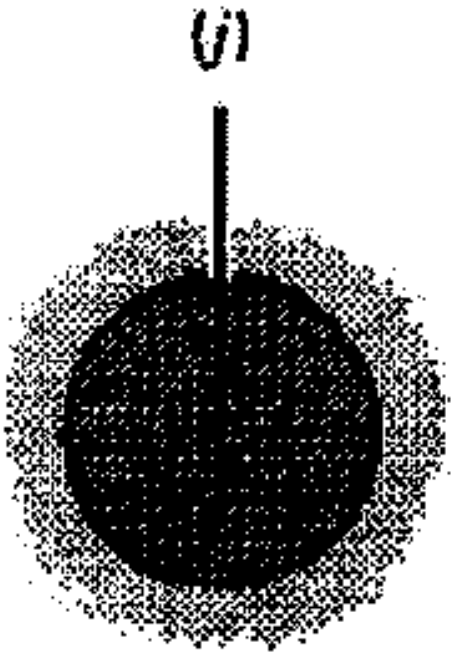
【図１６（ｈ）】



【図１６（ｉ）】



【図１６（ｊ）】



【図１７】

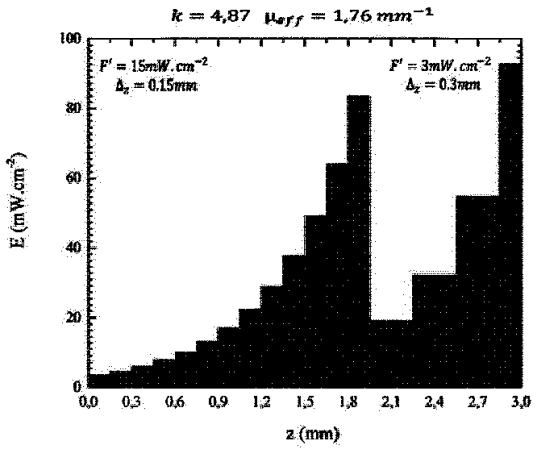


Fig. 17

【図１８】

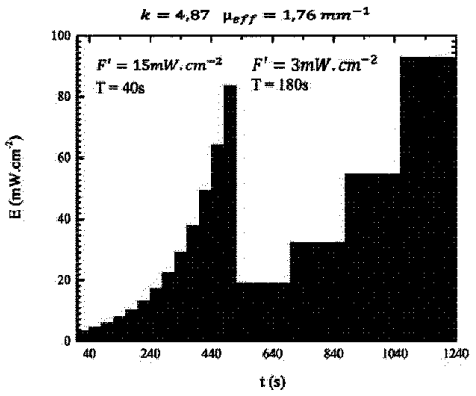


Fig. 18

【図１９ａ】

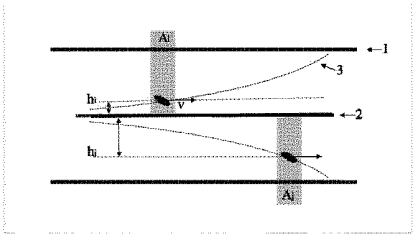


Fig 19a

【図１９ｂ】

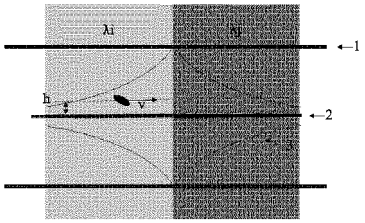


Fig 19b

【図１９ｃ】

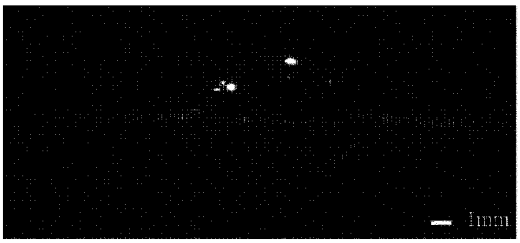


Fig19c

【図２０】

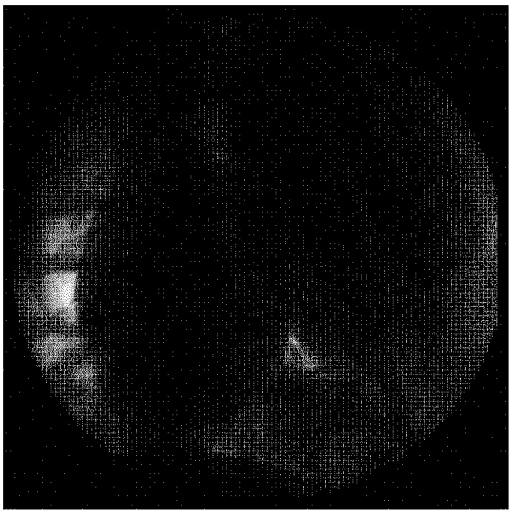


Fig20

【図２１】

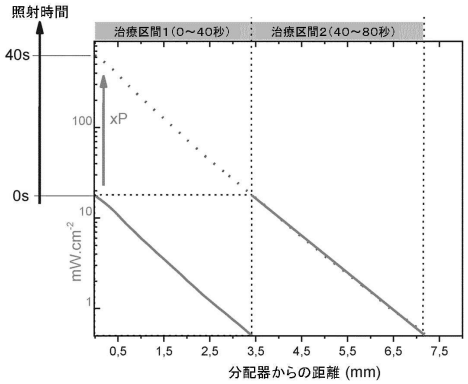


Fig21

【図２２】

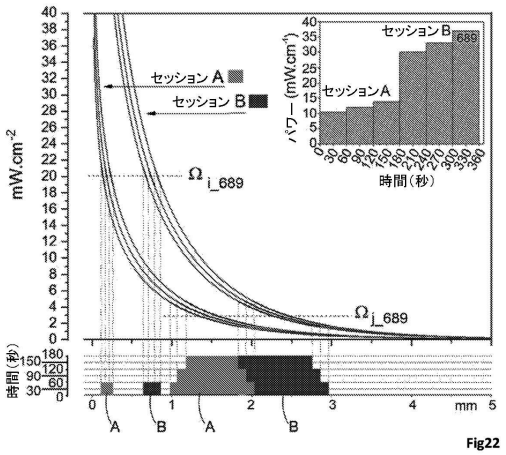


Fig22

【図２３】

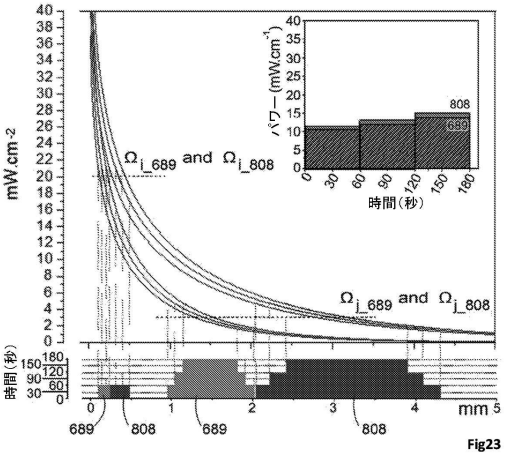


Fig23

【図２４ａ】

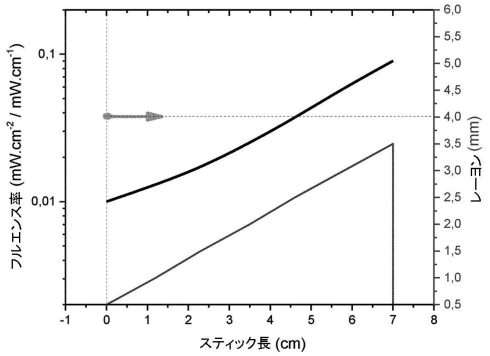


Fig24a

【図２４ｂ】

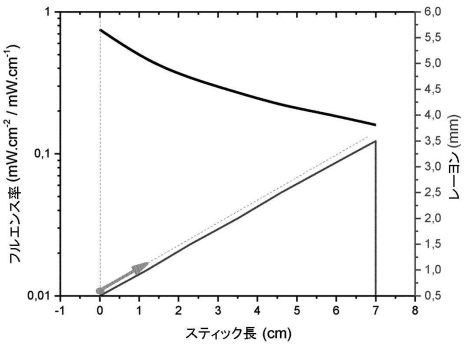


Fig24b

【図２５ａ】

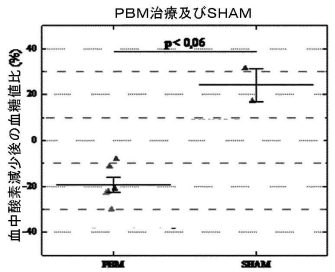


Fig 25a

【図２５ｂ】

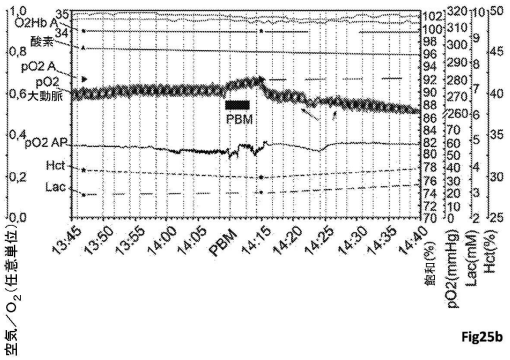


Fig25b

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/077205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61N5/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61N A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2007/219604 A1 (YAROSLAVSKY ILYA [US] ET AL) 20 September 2007 (2007-09-20) paragraphs [0013], [0054], [0089] - [0112], [0113], [0129] - [0138], [0156], [0176] - [0182]; figures 1,11,14	1,2,7,9 3-42
X Y	WO 2016/040534 A1 (LUMITHERA INC [US]) 17 March 2016 (2016-03-17) paragraphs [0213], [0214]; figures 1-9	1 6-9,15, 18,24, 32,40

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 November 2021	07/12/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Gentil, Tamara

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2021/077205

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LEE GEON-HUI ET AL: "Multifunctional materials for implantable and wearable photonic healthcare devices", NATURE REVIEWS MATERIALS, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 5, no. 2, 7 January 2020 (2020-01-07), pages 149-165, XP037012936, DOI: 10.1038/S41578-019-0167-3 [retrieved on 2020-01-07]	1
Y	pages 125-160	3-5, 10-14, 19, 21-23, 29-31, 37-39

X	US 2011/251659 A1 (PRESCOTT MARVIN [US]) 13 October 2011 (2011-10-13)	1,18,19
Y	paragraph [0022]; claim 1; figure 2	20-27

X	WO 2008/016894 A2 (MCW RES FOUND INC [US]; WHELAN HARRY THOMAS [US] ET AL.) 7 February 2008 (2008-02-07)	27
Y	paragraphs [0048] - [0051]	28-35

X	US 2011/034971 A1 (SVANBERG SUNE [SE] ET AL) 10 February 2011 (2011-02-10)	1,27,35
Y	paragraphs [0112] - [0116]	28-34, 36-42

Y	ADDISON P S ET AL: "Time--frequency analysis of biosignals", IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY MAGAZINE, IEEE SERVICE CENTER, PISACATAWAY, NJ, US, vol. 28, no. 5, 1 September 2009 (2009-09-01), pages 14-29, XP011295822, ISSN: 0739-5175 the whole document	10-17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2021/077205

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 43-53
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2021/077205

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007219604 A1	20-09-2007	US 2007219604 A1	20-09-2007
		US 2007219605 A1	20-09-2007
		WO 2007109245 A2	27-09-2007
WO 2016040534 A1	17-03-2016	AU 2015315113 A1	13-04-2017
		AU 2020203627 A1	25-06-2020
		BR 112017004679 A2	05-12-2017
		CA 2960016 A1	17-03-2016
		CN 107072821 A	18-08-2017
		EP 3191040 A1	19-07-2017
		EP 3838341 A1	23-06-2021
		ES 2837061 T3	29-06-2021
		IL 251012 A	31-05-2021
		JP 6701179 B2	27-05-2020
		JP 6848032 B2	24-03-2021
		JP 2017530774 A	19-10-2017
		JP 2020036919 A	12-03-2020
		JP 2021087843 A	10-06-2021
		KR 20170058958 A	29-05-2017
		NZ 730040 A	18-12-2020
		SG 10202102167Y A	29-04-2021
		SG 11201701777P A	27-04-2017
		US 2016067086 A1	10-03-2016
		US 2016317833 A1	03-11-2016
		US 2019142636 A1	16-05-2019
		US 2020315844 A1	08-10-2020
		US 2021315736 A1	14-10-2021
		WO 2016040534 A1	17-03-2016
US 2011251659 A1	13-10-2011	NONE	
WO 2008016894 A2	07-02-2008	US 2008033412 A1	07-02-2008
		WO 2008016894 A2	07-02-2008
US 2011034971 A1	10-02-2011	AT 467439 T	15-05-2010
		CA 2694471 A1	21-02-2008
		CN 101522261 A	02-09-2009
		EP 2066403 A1	10-06-2009
		EP 2298413 A1	23-03-2011
		EP 2431072 A1	21-03-2012
		ES 2346262 T3	13-10-2010
		JP 5472987 B2	16-04-2014
		JP 2010500140 A	07-01-2010
		US 2011034971 A1	10-02-2011
		WO 2008020050 A1	21-02-2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

スイス連邦， １００７ ローザンヌ， パサージュ フランソワ ボシオン ４

(72)発明者 ゲレリ， セバスチャン

フランス共和国， ０１７１０ トワリー， ルー デ ブロー １１７

(72)発明者 ワニエール， ジョルジュ

スイス連邦， １０９５ リュトリー， シュマン ド プランターズ ５６

(72)発明者 ボンノー， ミシェル

フランス共和国， ２４１９０ サン ジャン ダトー， ドメン ド ラ シブティ

Ｆターム（参考） 4C038 KK10 KL07 KX01

4C082 PA02 PC04 PC08 PC10