

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6480588号
(P6480588)

(45) 発行日 平成31年3月13日 (2019. 3. 13)

(24) 登録日 平成31年2月15日 (2019. 2. 15)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 B 18/04 (2006. 01)	A 6 1 B 18/04
A 6 1 B 18/12 (2006. 01)	A 6 1 B 18/12
A 6 1 B 18/18 (2006. 01)	A 6 1 B 18/18 1 0 0
A 6 1 N 7/02 (2006. 01)	A 6 1 B 18/18 2 0 0
A 6 1 B 18/20 (2006. 01)	A 6 1 N 7/02
請求項の数 15 (全 23 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2017-533207 (P2017-533207)	(73) 特許権者	516120205
(86) (22) 出願日	平成27年11月16日 (2015. 11. 16)		オーハイ レチナル テクノロジー, エル
(65) 公表番号	特表2018-503434 (P2018-503434A)		エルシー
(43) 公表日	平成30年2月8日 (2018. 2. 8)		アメリカ合衆国 9 3 0 2 3 カリフォル
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/060893		ニア州 オーハイ カルネ・ロード 2 8
(87) 国際公開番号	W02016/122752		3
(87) 国際公開日	平成28年8月4日 (2016. 8. 4)	(74) 代理人	100082072
審査請求日	平成29年11月20日 (2017. 11. 20)		弁理士 清原 義博
(31) 優先権主張番号	14/607, 959	(72) 発明者	ラトラル, ジェフリー ケイ.
(32) 優先日	平成27年1月28日 (2015. 1. 28)		アメリカ合衆国 9 3 0 2 3 カリフォル
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ニア州 オーハイ カーネイ・ロード 2
(31) 優先権主張番号	62/153, 616		8 3
(32) 優先日	平成27年4月28日 (2015. 4. 28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 標的とされた熱ショックタンパク質を刺激する及びタンパク質修復を促進するためのパルス状の電磁療法および超音波治療法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組織に光刺激を提供するシステムであって、該システムは、
5 3 2 nmから1 3 0 0 nmの間の波長、1 0 %未満のデューティーサイクル、5 0 0 ミリ秒以下のパルス長、1 平方センチメートル当たり1 0 0 - 5 9 0 ワットの強度を有するパルス状光線を生成する装置、および

組織の領域を光刺激するために装置によって生成されたパルス状光線を組織上に選択的に適用するためのパルス状光線の送達機構を含み、

パルス状光線が、組織の温度上昇を2分以上にわたって摂氏1℃以下に維持しながら、少なくとも摂氏1 0℃の組織のスパイク温度の上昇をもたらす、システム。

【請求項 2】

光線を光学的に形成するために光線が通る光学レンズまたはマスクをさらに含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

送達機構が、光線をオブジェクトに投射する同軸広視野非接触デジタル光学的視認カメラを含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

送達機構が、光線を組織上に制御可能に配向するための光学走査機構を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

光発生装置が、750nm－1300nmの間の波長を有する光線を生成する、請求項1に記載のシステム。

【請求項6】

光発生装置が、810nmの波長を有する光線を生成する、請求項5に記載のシステム。

【請求項7】

光線のデューティサイクルが、5%以下である、請求項1に記載のシステム。

【請求項8】

光学レンズまたはマスクが、複数の光スポットを生成し、ここで同軸広視野非接触デジタル光学的視認カメラが、複数のレーザー光スポットを組織の選択された領域に同時に投射する、請求項2に記載のシステム。

10

【請求項9】

光学走査機構は、処置される全体の領域が光線に曝露されるまで光線を制御可能に移動させる、請求項4に記載のシステム。

【請求項10】

光学走査機構が、光線を光線のパルス間の組織の異なる領域に制御可能に移動させるように、および予め決められた数の光線曝露がその領域で達成されるまで、前の曝露の1秒未満以内に光線を前に曝露した領域に戻すように構成されている、請求項9に記載のシステム。

20

【請求項11】

光学走査機構が、前の光線曝露の1乃至3ミリ秒以内に光線を前に曝露した領域に戻す、請求項10に記載のシステム。

【請求項12】

光発生装置が、複数のパルス状光線を生成し、少なくとも複数の光線が異なる波長を有している、請求項1に記載のシステム。

【請求項13】

送達機構が可撓性光チューブを含む、請求項1に記載のシステム。

【請求項14】

内視鏡、気管支鏡、または大腸内視鏡をさらに含む、請求項13に記載のシステム。

【請求項15】

送達機構が、光発生装置および生成された光線を集束させるためのレンズを組み込む小さな密閉カプセルを含む、請求項1に記載のシステム。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に熱ショックタンパク質の活性化およびタンパク質修復の促進に関する。より具体的には、本発明は、拍動性の電磁源または超音波のエネルギー源を利用して、標的とされた熱ショックタンパク質の活性化または生成を選択的に刺激する及びタンパク質修復を促進するためのシステムおよび方法に関する。

【背景技術】

40

【0002】

熱ショックタンパク質（HSP）は、ストレスの多い症状への暴露に応じて細胞によって生成されるタンパク質のファミリーである。高レベルの熱ショックタンパク質の生成は、感染、炎症、運動、毒素への細胞の暴露、飢餓、低酸素、または水分欠乏などの、異なる種類の環境ストレス条件への暴露によって引き起こされ得る。

【0003】

熱ショックタンパク質が、ウイルス感染、炎症、悪性化、酸化剤への暴露、細胞毒、および酸素欠乏を含む、体内組織中の多数の異常状態に反応する際に役割を果たすことが知られている。いくつかの熱ショックタンパク質は、他のタンパク質のための細胞内シャペロンとして機能し、HSPファミリーのメンバーは、タンパク質維持における及びストレ

50

スが多くない症状下でさえ細胞のタンパク質を単純にモニタリングすることにおけるそれらの不可欠な役割のために、低から中程度のレベルで発現または活性化される。これらの活性は、細胞自身の修復システムの一部であり、細胞のストレス応答または熱ショック応答と呼ばれる。

【0004】

熱ショックタンパク質は、それらの分子量に従って典型的に命名される。例えば、Hsp 60、Hsp 70およびHsp 80は、それぞれ、サイズがおおよそ60、70および80キロダルトンの熱ショックタンパク質のファミリーを指す。それらは多くの異なる方法で作用する。例えば、Hsp 70は、アンフォールド且つ集合可能な状態 (assembly-competent states) でタンパク質構造を安定させる、ペプチド結合ドメインおよびATPaseドメインを有する。ミトコンドリアHsp 60sは、天然状態へのタンパク質の集合を促進するリング状構造を形成する。Hsp 90は、細胞チロシンキナーゼ、転写因子、およびグルココルチコイド受容体と結合することによって、抑制因子の調節的役割 (suppressor regulatory role) を果たす。Hsp 27はタンパク質凝集を抑制する。

10

【0005】

Hsp 70熱ショックタンパク質は、抗原の結合およびそれらの免疫系への提示に関係する、細胞外および膜結合の熱ショックタンパク質のメンバーである。Hsp 70は、インフルエンザA型ウイルスのリボ核タンパク質の活性を阻害すること及びウイルスの複製を阻止することが分かった。腫瘍由来の熱ショックタンパク質は、特定の防御免疫を誘発する。実験的および臨床的な観察は、熱ショックタンパク質が、自己免疫性関節炎、1型真性糖尿病、動脈硬化症、多発性硬化症、および他の自己免疫反応の調節に関係することを示した。

20

【0006】

したがって、感染または他の異常に応じた体内組織中の熱ショックタンパク質の数または活性を増加させるために、熱ショック応答を選択的に誘導することができることに利点があると考えられている。しかしながら、これは、処置されている身体の組織または領域を損傷または破壊しないように制御された方法で行われなければならない。本発明は、これらの必要性を満たし、他の関連する利点も提供する。

【発明の概要】

30

【0007】

本発明は、標的組織を損傷させることなく、組織において熱ショックタンパク質の活性化を刺激する方法に関する。該方法は、パルス状超音波的または電磁的エネルギーのソースを提供する工程を含む。電磁的エネルギーは、予め決められた波長で、紫外線、マイクロ波、無線周波またはレーザー光を含み得る。レーザー光は、530nmから1300nmの間の波長、10%未満のデューティサイクルおよび500ミリ秒以下のパルス長を有し得る。

【0008】

パルス状超音波的または電磁的放射エネルギーは、標的組織を損傷させることなく熱ショックタンパク質を活性化するように標的組織の細胞を刺激する熱的な時間経過をもたらすために、標的組織に適用される。これは、標的組織の温度を、数分間にわたっては1℃以下だけであるが、一時的に少なくとも10℃上げることを含む。

40

【0009】

一実施形態では、複数のレーザー光スポットは、標的組織に同時に適用される。別の実施形態では、複数の超音波ビームは標的組織に集束される。

【0010】

組織にパルス状超音波的または電磁的放射エネルギーを適用するために、装置が体腔に挿入されてもよい。装置は内視鏡を含んでもよい。

【0011】

パルス状超音波的または電磁的放射エネルギーは、身体の外部領域に適用され得、該身

50

体の外部領域は、標的組織に隣接しているか、または身体の外部領域の表面近くに血液供給を有する。例えば、身体領域は耳たぶを含み得、パルス電磁的放射エネルギーは耳たぶを通して流れる血液に適用される。

【0012】

本発明の他の特徴および利点は、一例として本発明の原理を例証する、添付図面と関連付けられた、以下のより詳細な説明から明白になる。

【図面の簡単な説明】

【0013】

添付図面は本発明を例証している。

【0014】

【図1】図1は、本発明に従う、時系列のパルスを生成する光発生ユニットの概略図であり、該光発生ユニットは、そこから伸長する光パイプを有する。

【図2】図2は、本発明に従う、標的組織に電磁的エネルギーを送達する光刺激送達装置の断面図である。

【図3】図3は、本発明に従う、レーザー光線を生成するために使用されるシステムを例証する概略図である。

【図4】図4は、本発明に従う、レーザー光の幾何パターンを生成するために使用される光学素子の概略図である。

【図5】図5は、本発明に従う、標的組織のためのレーザー光線を生成するために使用されるシステムの代替的な実施形態を例証する概略図である。

【図6】図6は、本発明に従う、組織を処置するためのレーザー光線を生成するために使用されるシステムのさらに別の実施形態を例証する概略図である。

【図7】図7は、本発明に従う、鼻腔に挿入されて、組織を処置する内視鏡の端部の横断概略図である。

【図8】図8は、本発明に従う、気管を通して肺の気管支へと伸長し、そこに処置を提供する気管支鏡の概略で部分断面図である。

【図9】図9は、本発明に従う、身体の腸または結腸領域に光刺激を提供する大腸内視鏡の概略図である。

【図10】図10は、本発明に従う、胃に挿入されて、そこに処置を提供する内視鏡の概略図である。

【図11】図11は、本発明に従って使用されるカプセル内視鏡の部分断面斜視図である。

【図12】図12は、本発明に従う、身体内の組織を処置するためのパルス状高密度焦点式超音波の概略図である。

【図13】図13は、本発明に従う、耳たぶを介した、患者の血流への送達治療に関する概略図である。

【図14】図14は、本発明に従う、耳たぶを介した、血液への光刺激の送達に使用される本発明の刺激を提供する治療装置の断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0015】

添付図面に示されるように、およびより十分に本明細書に記載されるように、本発明は、損傷も引き起こすことなく、熱ショックタンパク質の活性化または生成を刺激し、タンパク質修復を促進する、組織においてパルス状の熱的な時間経過を引き起こすための、レーザー、超音波、紫外線無線周波数、マイクロ波無線周波数などの、エネルギー源を送達するシステムおよび方法に関する。

【0016】

本発明の発明者は、網膜組織を破壊または損傷させない方法で、電磁的放射をレーザー光の様々な波長の形態で網膜組織に適用することによって、眼疾患に対する有益な効果が達成されたことを発見した。これは、少なくとも部分的に、熱ショックタンパク質の刺激および活性化、並びに網膜組織中のタンパク質修復の促進が要因であり得ると考えられて

10

20

30

40

50

いる。これは、2015年1月28日に出願の米国特許第14/607,959号、2013年3月13日に出願の第13/798,523号、および2012年5月25日に出願の第13/481,124号に開示され、それらの内容はその全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

【0017】

本発明者は、治療上のものであるが、網膜組織細胞に対して致死量以下であり、それ故、眼の網膜組織の予防的および保護的な処置を提供する網膜組織中の光凝固の損傷を回避する、レーザー光線を生成することができることが分かった。本発明者は、予め決められた強度またはパワーおよび予め決められたパルス長または曝露時間で、532nmを超える波長および10%未満のデューティーサイクルを有する、閾値以下で致死量以下のマイクロパルスレーザー光線を生成することによって、目に見える火傷領域または組織破壊のない望ましい網膜の光刺激がもたらされることを発見した。より具体的には、550nm-1300nmの間、および特に好ましい実施形態で810nmの波長、およそ5%以下のデューティーサイクルおよび予め決められた強度またはパワー（網膜での1平方センチメートル当たり100-590ワットまたは網膜での各処置スポットに対して1レーザースポット当たりおよそ1ワットなど）および予め決められたパルス長または曝露時間（500ミリ秒以下など）を有しているレーザー光線は、レーザー照射に曝露された網膜色素上皮のすべての領域が、保護されており、治療上寄与することが可能である、致死量以下で「真の閾値以下」の網膜光凝固をもたらす。言い換えれば、本発明者は、網膜組織を少なくとも治療上のレベルまでではあるが、細胞または組織の致死レベルより下のレベルまで上昇させることによって、網膜組織を破壊する、焼く、またはそうでなければ損傷させることなく、先行技術の方法のハロー効果の恩恵が再びもたらされることが分かった。これは、閾値以下のダイオードマイクロパルスレーザー治療（SDM）として本明細書で言及される。

【0018】

SDMは、レーザーで誘起された網膜損傷（光凝固）をもたらさず、既知の有害な処置効果を有さず、（糖尿病黄斑浮腫（DME）、増殖性糖尿病性網膜症（PDR）、網膜静脈分枝閉塞症（BRVO）が原因の黄斑浮腫、中心性漿液性脈絡網膜症（CSR）、薬物耐性の逆転を含む）多くの網膜障害において有効な処置であり、萎縮型加齢黄斑変性症、シュタルガルト病、錐体ジストロフィー、および色素性網膜炎などの進行性の変性網膜症の予防的処置であると報告されている。SDMの安全性は、それが、初期の中心窩に係るDMEが原因の視力喪失のリスクを減少させるために、20/20の視力の眼内で中心窩にわたって使用され得るような安全性である。

【0019】

SDMが作用するかもしれない機構は、熱ショックタンパク質（HSP）の生成または活性化である。ほぼ無限の様々な細胞異常が考えられるのにもかかわらず、すべてのタイプの細胞が、共通の及び高度に保存された修復の機構を共有する：熱ショックタンパク質（HSP）。HSPは、ほぼすべてのタイプの細胞のストレスまたは損傷によって、数秒から数分で、ほぼすぐに誘発される。致死的な細胞損傷がない状態で、HSPは、生細胞をより正常な機能的状態へと修復および回復させることに極端に有効である。HSPは、一時的なものであり、一般に数時間でピークに達し、数日間持続するが、それらの効果は長く続き得る。HSPは、多くの障害における共通因子である炎症を減少させる。

【0020】

レーザー療法は、HSP生成または活性化を誘発し、サイトカイン発現を変更することができる。致命的でない細胞ストレス（レーザー照射など）がより突発的且つ重度なものであればあるほど、HSP活性化はより迅速且つ強固なものとなる。したがって、各SDM曝露によってもたらされた非常に急激な変化率（各々が100μsのマイクロパルスである〜7℃の上昇、または70,000℃/sec）での爆発的な（a burst of）繰り返しの低温の熱スパイクは、特に、低い平均組織温度上昇のみを繰り返す（duplicate）ことができる、連続波レーザーによる閾値以下の処置への致命的でない曝

露と比較して、HSPの活性化を刺激することに特に有効である。

【0021】

550nm未満のレーザー波長は、細胞毒性の光化学効果を漸増的にもたらす。810nmでは、SDMは、光化学的な細胞ストレスよりもむしろ、光熱をもたらす。したがって、SDMは、組織を損傷させることなく組織に影響することができる。したがって、SDMの臨床的有用性は、サブ病的な(sub-morbid)光熱細胞HSP活性化によってもたらされる。機能障害の細胞において、SDMによるHSP刺激は、結果としてサイトカイン発現を正常化させ、最終的に構造および機能を改善する。その後、この「低強度」のレーザー／組織相互作用の治療効果は、「高密度」のレーザー適用によって増幅され、病状のすべての領域を含む、大きな組織領域を密に／集密的に処置することによって10

【0022】

正常に機能する細胞が修復を必要としないため、正常細胞中のHSP刺激は、顕著な臨床効果を有さない傾向がある。様々な細胞タイプに対する、病的細胞に影響するが正常細胞に影響しない、SDMなどの近赤外レーザー効果の「病原性－選択性(patho-selectivity)」は、SDMの臨床観察と一致している。SDMは、American National Standards Institute "Maximum Permissible Exposure"の予測と一致している、網膜のレーザー法の中でも独特な、臨床的に広い治療域を有すると報告された。SDMは、エントロピー(entropic)タンパク質のアンフォールディングおよび脱凝集などの直接的な光熱効果を引き起こし得るが、HSP媒介性の修復の臨床的に安全且つ有効な刺激のために最適化されているように見える。20

【0023】

上に留意されるように、HSPのSDM刺激が、疾患プロセスに関して非特異的である一方で、HSP媒介性の修復の結果は、その性質により、機能不全の状態に特異的である。HSPは、間違っていれば何であれ修復する傾向がある。したがって、網膜症状において観察されたSDMの有効性は、BRVO、DME、PDR、CSR、加齢および遺伝性の網膜症、および薬物耐性のNAMDとは広く異なる。概念的に、この能力は、SDM作用の「デフォルトへのリセット(Reset to Default)」のモードの一種であると考えられ得る。細胞機能が重大である広範囲の網膜障害に関して、SDMは、HSP媒介性の細胞修復によって(「工場出荷時の設定」への)「リセット」を引き起こすことによって細胞機能を正常化する。30

【0024】

本発明者は、加齢黄斑変性症(AMD)を患う患者のSDM治療が、AMDの進行を遅らせる又は止めることもできることを発見した。患者のほとんどは、SDM治療後に動的な機能的logMAR薄明視力および薄明対比視力の著しい改善が見られた。SDMは、網膜色素上皮(RPE)を標的とし、保護し、およびその機能を「正常化する」(正常へと近づける)ことによって作用すると考えられる。

【0025】

SDMは、全身性糖尿病の持続性にもかかわらず、処置関連の損傷または副作用なしで、糖尿病性網膜症の疾患状態の発現を停止または逆転させることができると示された。これに基づくと、SDMは、工場出荷時の設定を回復させるために電子装置の「リセット」ボタンを押すことに類似して、糖尿病の影響を受けたRPE細胞においてより正常な細胞機能およびサイトカイン発現へと戻ることを誘発することによって作用すると仮定される。上記の情報および研究に基づくと、SDM治療は、標的組織において熱ショックタンパク質(HSP)活性化によってサイトカイン発現に直接影響し得る。

【0026】

熱ショックタンパク質が、眼組織以外の体内組織において多数の異常状態に反応する際に役割を果たすため、類似したシステムおよび方法論が、そのような異常状態、感染など50

の処置に好都合に使用することができると考えられている。そのため、本発明は、に内視鏡または表面プローブのファイバーオプティクス他に、集束電磁波／音波によって利用可能である、炎症、自己免疫症状、および癌を含む、異常状態を処置するための超音波的または電磁的放射の制御された適用に関する。例えば、転移の最大の脅威を有する前立腺の表面上の癌は、直腸鏡におけるファイバーオプティクスによってアクセス可能である。結腸腫瘍は、大腸内視鏡検査で使用されるものなどの、光ファイバーシステムによって可能である。

【0027】

上に示されるように、閾値以下のダイオードマイクロパルスレーザー（SDM）の光刺激は、眼組織においてわずかにミスフォールドされたタンパク質の直接の修復を刺激することに有効である。HSP活性化に加えて、別の方法でこれは生じ得、なぜなら、熱的な時間経過の形態でのマイクロパルスによって引き起こされた温度のスパイクが、タンパク質内の水の拡散を可能にし、これによって、タンパク質がその天然状態に戻るのを防ぐペプチド-ペプチド水素結合の切断が可能になるからである。タンパク質への水の拡散は、結果として、抑制する（restraining）水素結合の数のおよそ1000倍の増加をもたらす。したがって、このプロセスが、他の疾患にも同様に好都合に適用され得ると考えられている。

【0028】

本発明による光刺激は、気管支鏡、直腸鏡、大腸内視鏡などの、内視鏡を利用して、身体内部表面領域または組織に有効に送達され得る。これら各々は可撓管から本質的に成り、それ自体は1本以上の内管を含む。典型的に、内管の1つは、対象の領域を照射し、照射された端部にあるものを医師が見ることができるよう鏡（scope）を下って光を導く、光パイプまたは多モード光ファイバーを含む。別の内管は、医師が照射された組織を焼灼することを可能にするように電流を運ぶワイヤーから成り得る。さらに別の内管は、医師が照射された組織のいずれかを切り取り、保持することができる、生検ツールから成るかもしれない。

【0029】

本発明において、これらの内管の1つは、多モード光ファイバーなどの電磁的放射パイプとして使用されて、SDMまたは他の電磁的放射パルスが送達され、医師が保持する端部で鏡に供給される。ここで図1を参照すると、望ましい波長及び／又は周波数を有するレーザーなどの、光発生ユニット10は、身体へと挿入される、図2に例証される、鏡14の遠位端部へと光チューブまたは光パイプ12を通して送達される、制御された、パルス状の方法で、レーザー光線などの電磁的放射線を生成するために使用され、レーザー光または他の放射線16は、処置される標的組織18に送達される。

【0030】

ここで図3を参照すると、SDMを含む、レーザー光などの電磁的エネルギー放射線を生成するためのシステムの概略図が示される。参照符号20によって一般に言及されるシステムは、例えば、好ましい実施形態における810nmの近赤外マイクロパルスダイオードレーザーなどの、レーザーコンソール22を含む。レーザーは、光学レンズまたはマスク、または必要に応じて複数の光学レンズまたはマスク24に通されるレーザー光線を生成する。レーザープロジェクター光学素子24は、患者の標的組織上にレーザー光線を投射するために、形成されたビームを内視鏡などの送達装置26に通す。26と標識されたボックスは、レーザー光線プロジェクターまたは送達装置と、内視鏡などの視認システム／カメラの両方を表わすことができるか、使用時に2つの異なるコンポーネントを含むことが理解される。視認システム／カメラ26は、レーザー22、光学素子24、及び／又は投射／視認コンポーネント26を操作するために、必要なコンピューター化されたハードウェア、データ入力部および制御部なども含んでもよい表示モニター28にフィードバックを提供する。

【0031】

ここで図4を参照すると、一実施形態において、レーザー光線30は、コリメータレン

10

20

30

40

50

ズ 3 2 に通され、その後マスク 3 4 に通され得る。特に好ましい実施形態では、マスク 3 4 は回折格子を含む。マスク／回折格子 3 4 は、幾何オブジェクト、またはより典型的には同時に生成された複数のレーザースポットの幾何パターン、または他の幾何オブジェクトをもたらす。これは、参照符号 3 6 を付けられた複数のレーザー光線によって表わされる。代替的に、複数のレーザースポットは、複数のファイバー光導波路によって生成され得る。レーザースポットを生成する方法はいずれも、非常に広い治療照射野にわたって大多数のレーザースポットを同時に生成することを可能にする。実際に、ひょっとすると何百、何千またはそれ以上もの数の大多数のレーザースポットが、標的組織の与えられた領域、または潜在的に標的組織全体さえカバーするために同時に生成され得る。大きなレーザースポットの適用に関連すると知られる特定の欠点および処置リスクを回避するために、広い一連の同時に適用された小さく分離されたレーザースポットの適用が望ましいかもしれない。

10

【0032】

利用されるレーザーの波長と同等の形状サイズを有する光学的特徴を使用して、例えば、回折格子を用いて、非常に大きな標的領域のための大多数のレーザースポットの同時の適用を許可する量子力学的効果を活用することが可能である。そのような回折格子によって生成された個々のスポットはすべて、各スポットに対するパワー変動が最小である、入射ビームに類似した光学的形状である。結果として、十分な放射照度を有する複数のレーザースポットによって、大きな標的領域にわたって同時に、無害である上に有効な治療適用がもたらされる。本発明はまた、回折光学素子によってもたらされた他の幾何オブジェクトおよびパターンの使用を熟考する。

20

【0033】

マスク 3 4 を通るレーザー光は回折し、図 4 において 3 6 と標識されたレーザー光線によって示された、マスク 3 4 とは距離が置かれた周期的パターンがもたらされる。シングルレーザー光線 3 0 は、それ故、望ましいスポットのパターンまたは他の幾何オブジェクトを作り出すように、何百または何千もの個々のレーザー光線 3 6 へと形作られた。これらのレーザー光線 3 6 は、レーザー光線を伝送し、望ましいパターンを形成するために、追加のレンズ、コリメーター 3 8 および 4 0 などに通され得る。そのような追加のレンズ、コリメーター 3 8 および 4 0 などにはさらに、必要に応じてレーザー光線 3 6 を変換する及びその向きを変えることができる。

30

【0034】

光学マスク 3 4 の形状、間隔およびパターンを制御することによって、恣意的パターンを構築することができる。パターンおよび曝露スポットは、光工学分野の専門家による適用要件に従って望まれるように、恣意的に作成且つ変更され得る。フォトリソグラフィ技術、特に半導体製造の分野で開発された技術は、同時の幾何学的なスポットのパターンまたは他のオブジェクトを作成するために使用することができる。

【0035】

図 5 は、複数の光源を、上に記載されるパターンを生成する光学サブアセンブリへと連結するシステムを図式で例証する。具体的には、このシステム 2 0 ' は、上記の図 3 に記載されたシステム 2 0 に類似している。代替的なシステム 2 0 ' と前に記載されたシステム 2 0 の主な違いは、複数のレーザーコンソールを包含することであり、その出力は各々、ファイバカプラ 4 2 に供給される。ファイバカプラは、前のシステムに記載されたようなレーザープロジェクター光学素子 2 4 へと通される単一出力を生み出す。複数のレーザーコンソール 2 2 の単一の光ファイバーへの連結は、当該技術分野で既知であるようにファイバカプラ 4 2 を用いて達成される。複数の光源を組み合わせるための他の既知の機構も利用可能であり、本明細書に記載されるファイバカプラと交換するために使用されてもよい。

40

【0036】

このシステム 2 0 ' において、複数の光源 2 2 は、前のシステム 2 0 に記載されたものと類似した経路に従う、つまり、コリメートされ、回折され、再びコリメートされ、およ

50

びプロジェクター装置及び／又は組織へと配向される。この代替的なシステム 20' において、回折素子は、通る光の波長に依存して、前に記載されたものとは異なって機能しなければならない、これは、結果としてパターンのわずかな変化につながる。その変化は、回折されている光源の波長と直線状になっている。一般に、回折角の差は、異なる重複パターンが、処置のためにプロジェクター装置 26 を通って組織に向かう同じ光路に沿って配向され得るのに十分小さな差である。

【0037】

結果として生じるパターンが各波長に対してわずかに変化するため、完全な適用範囲を達成するための連続するオフセット (offsetting) は、各波長に対して異なる。連続するオフセットは 2 つのモードで達成され得る。第 1 のモードでは、光の波長はすべて、同一の適用範囲なしで同時に適用される。複数の波長の 1 つに対する完全な適用範囲を達成するためのオフセットのステアリングパターンが使用される。したがって、選択された波長の光は、組織の完全な適用範囲を達成しているが、他の波長の適用は、組織の不完全な適用範囲または重複する適用範囲のいずれかを達成する。第 2 のモードは、その特定の波長に対する組織の完全な適用範囲を達成するために、適切なステアリングパターンを用いて、変化する波長の各光源を連続して適用する。このモードは、複数の波長を使用する同時の処置の可能性を除外するが、光学的手法によって各波長に対する同一の適用範囲を達成することを可能にする。これは、光学波長のいずれに対する不完全な適用範囲および重複する適用範囲も回避する。

【0038】

これらのモードはまた、組み合わせられ、一致されてもよい。例えば、2 つの波長が同時に適用されて、1 つの波長が完全な適用範囲を達成し、もう 1 つの波長が不完全な又は重複する適用範囲を達成してもよく、その後、第 3 の波長が連続して適用されて、完全な適用範囲を達成してもよい。

【0039】

図 6 は、本発明のシステム 20' のさらに別の代替的な実施形態を図式で例証している。このシステム 20' は、図 3 に描写されたシステム 20 と略同じように構成されている。主な違いは、光源の特定の波長に合わせられた複数のパターンを生成するサブアセンブリチャンネルを包含することである。複数のレーザーコンソール 22 が平行に配され、その各 1 つは、それ自体のレーザープロジェクター光学素子 24 へと直接つながっている。各チャンネル 44a、44b、44c のレーザープロジェクター光学素子は、図 4 に関連して上に記載されるように、コリメーター 32、マスクまたは回折格子 34、およびリコリメーター (recollimators) 38、40 を含み、光学素子の全セットは、対応するレーザーコンソール 22 によって生成された特定の波長に合わせられる。その後、光学素子 24 の各セットからの出力は、他の波長との組み合わせのためにビームスプリッター 46 に向けられる。逆に使用されるビームスプリッターが複数の光線を単一出力へと組み合わせるために用いられ得ることは、当業者に知られている。

【0040】

その後、最終的なビームスプリッター 46c からの組み合わせたチャンネル出力は、プロジェクター装置 26 を通って配向される。

【0041】

このシステム 20' において、各チャンネルに対する光学素子は、そのチャンネルの波長に対する正確な指定されたパターンを生成するように調整される。結果的に、チャンネルがすべて組み合わせられ、適切に整列されると、単一のステアリングパターンが使用されて、すべての波長に対する組織の完全な適用範囲が達成され得る。

【0042】

システム 20' は、処置に使用されている光の波長と同じくらい多くのチャンネル 44a、44b、44c など及びビームスプリッター 46a、46b、46c などを使用し得る。

【0043】

システム 20' の実施には、アラインメント制約の数を減少させるために異なる対称性が活用され得る。例えば、提案されたグリッドパターンは、二次元において周期的であり、完全な適用範囲を達成するために二次元で操作される。結果として、各チャネルに対するパターンが指定されたパターンと同一である場合、各チャネルの実際のパターンは、すべての波長に対する完全な適用範囲を達成するために同じステアリングパターンに対して整列させる必要はないだろう。各チャネルは、効率的な組み合わせを達成するために光学的に整列させる必要があるだけである。

【0044】

システム 20' において、各チャネルは光源 22 とともに開始し、これは、パターンを生成するサブアセンブリの他の実施形態などにおける光ファイバーからのものであり得る。この光源 22 は、コリメーション、回折、リコリメーション、およびチャネルを主出力と組み合わせるビームスプリッターへの配向のために、光学アセンブリ 24 に配向される。

10

【0045】

図 3-6 に例証されるレーザー光を生成するシステムが典型的なものであることが理解される。典型的に光パイプなどを有する内視鏡の形態で、プロジェクター装置に動作自在に通され得る SDM レーザー光のソースを生成するために、他の装置およびシステムを利用することができる。予め決められた波長で、紫外波、マイクロ波、他の無線周波数波、およびレーザー光を含む、電磁的放射線の他の形態も生成され、使用されてもよい。さらに、標的組織自体を損傷させることなく標的組織の細胞において熱ショックタンパク質を活性化または生成するのに十分な標的組織における熱的な時間経過の温度スパイクをもたらすために、超音波も生成され、使用されてもよい。そのために、典型的に、超音波的または電磁的放射エネルギーのパルス状のソースが提供され、標的組織の温度を、数分間にわたって、2 分以上にわたってなど、長期間の間、1 °C 以下だけであるが、一時的に少なくとも 10 °C 上げる方法で標的組織に適用される。

20

【0046】

内部開口部に近くにはない深部組織に関して、光パイプは、パルス状エネルギーを送達する有効な手段ではない。その場合、標的組織において一連の温度スパイクを引き起こすために、パルス状低周波電磁的エネルギーまたは好ましくはパルス状超音波が使用され得る。

30

【0047】

したがって、本発明に従って、HSP 生成または活性化を刺激し、生きている動物組織においてタンパク質修復を促進するために、パルス状超音波的または電磁的放射線のソースが標的組織に適用される。一般に、電磁放射線は、予め決められた波長などでの、紫外波、マイクロ波、他の無線周波数波、レーザー光であり得る。一方、電磁的エネルギーが、天然開口部から離れた深部組織の標的に使用される場合、吸収長は、標的組織の深度に依存して、波長をマイクロ波または無線周波数波の波長に制限する。しかしながら、後に説明されるように、超音波は、天然開口部から離れた深部組織の標的に対して長波長の電磁的放射よりも好まれる。

【0048】

40

超音波的または電磁的放射線は、組織において熱的な時間経過をもたらし、処置されている細胞および組織に対する損傷を引き起こすことなく、HSP 生成または活性化を刺激し、タンパク質修復を促進するようにパルス状にされる。処置された組織の領域及び／又は体積も、長期的な温度上昇を FDA が定めた 1 °C の限界未満に維持しながら、温度スパイクが数程度、例えばおよそ 10 °C となるように、制御され、最小限にされる。処置される組織の領域または体積が大きすぎる場合、上昇した組織の温度は、FDA 要件を満たすほど十分には速く拡散され得ないことが分かった。しかしながら、処置された組織の領域及び／又は体積を制限することに加えて、パルス状のエネルギー源を作り出すことによって、処置された細胞および組織が生成される余剰熱を許容限界内で逃がすことを可能にしながら、細胞および組織を加熱するまたはそうでなければストレスをかけることにより、

50

H S P 活性化または生成を刺激する本発明の目的が達成される。

【0049】

本発明に従うH S P生成の刺激が、広範囲の組織の異常、病気および感染さえをも処置する際に有効に利用され得ると考えられている。例えば、風邪を引き起こすウイルスは、主として、鼻通路および上咽頭における呼吸上皮の小さなポートに影響を及ぼす。網膜と同様に、呼吸上皮は薄く透明な組織である。図7を参照すると、人間の頭48の断面図が、鼻腔50に挿入された内視鏡14と、鼻腔50内で処置される組織18に配向されている、レーザー光などのエネルギー16とともに示されている。処置される組織18は、鼻通路および上咽頭を含む、鼻腔50内にあり得る。

【0050】

レーザーエネルギー、または他のエネルギー源の吸収を確かなものとするために、波長が、水の赤外線（I R）吸収ピークに調節され得るか、またはアジュバント色素（a d j u v a n t d y e）が光増感剤として機能するために使用され得る。そのような場合、処置は、その後、アジュバントを飲むこと、または局所に適用すること、アジュバントが表面組織に浸透するのを数分待つこと、およびその後、図7で示されるように内視鏡14中の光ファイバーを介して、数秒間レーザー光または他のエネルギー源16を標的組織18に投与することから成る。患者に快適さを提供するために、内視鏡14は局所麻酔剤の適用後に挿入され得る。必要ならば、上記手順は、一日程度、定期的に繰り返され得る。

【0051】

上に議論されるように、処置は、処置されている細胞および組織を損傷させることなく、熱ショックタンパク質の活性化または生成を刺激し、タンパク質修復を促進するだろう。上に議論されるように、特定の熱ショックタンパク質は、免疫反応の他に標的とされた細胞および組織の健康にも重要な役割を果たすことが分かった。エネルギー源は、810nmの波長のレーザー光などの、単色レーザー光であり得、上記参考文献の特許出願に記載された方法に類似した方法で投与され得るが、図7で示されるように、内視鏡などによっても投与され得る。アジュバント色素は、レーザー光吸収を増大させるように選択されるだろう。これは、本発明を実行する特に好ましい方法および実施形態を含むが、本発明に従って同じ目的を達成するために、他のタイプのエネルギーおよび送達手段も使用され得ることが認識される。

【0052】

ここで図8を参照すると、インフルエンザウイルスに関して類似した状況が存在し、ここで、主要な標的は、約3.3mmより大きな直径を有するセグメントにおける上部の呼吸樹の上皮、すなわち、上部の呼吸樹の上部の6世代である。粘性の薄層によって、標的とされた上皮細胞を気道内腔と分離し、この層において、抗原と抗体との相互作用が生じて、結果的にウイルスの不活性化がもたらされる。

【0053】

図8を続けて参照すると、気管支鏡14の可撓性光チューブ12が、個体の口52から喉および気管54を通して呼吸樹の気管支56へと挿入される。ここで、レーザー光または他のエネルギー源16が、図7に関して上に記載された方法と同じ方法で、組織および領域を処置するために、最上部のセグメントのこの領域における組織に与えられ、送達される。レーザーまたは他のエネルギーの波長が、その付随する恩恵とともに、組織を加熱する及びH S P 活性化または生成を刺激し、またタンパク質修復を促進するために、粘液中に存在する水のI R 吸収ピークと一致するように選択されることが熟考される。

【0054】

ここで図9を参照すると、例証されるように、大腸内視鏡14は、処置される領域および組織に、選択されたレーザー光または他のエネルギー源16を送達するように、肛門および直腸58へと、および大腸60または小腸62のいずれかへと挿入される可撓性光チューブ12を有し得る。これは、結腸癌の処置の他に他の胃腸の問題を支援するために使用され得る。

【0055】

典型的に、上記手順は大腸内視鏡検査に類似して実行され得、ここで、腸からすべての便を取り除かれ、患者は横向きに寝て、医師は、大腸内視鏡14の長く薄い光チューブ部分12を直腸へと挿入し、それを、処置される領域の結腸、大腸60または小腸64の領域へと移動させる。医師は、モニターを介して、挿入された可撓性部材12の経路を見ることができ、さらに処置される領域を見るために、腸内の大腸内視鏡14の先端部における組織を見ることができた。他の光ファイバーまたは光チューブの1つを使用して、鏡の先端部64は処置される組織に配向され、レーザー光または他の放射線16のソースは、組織18中においてHSPの活性化または生成を刺激するために、上に記載されるように、処置される組織の領域を処置するべく大腸内視鏡14の光チューブの1つに通して送達される。

10

【0056】

ここで図10を参照すると、本発明を好都合に使用することができる別の例は、炎症および他の代謝機能不全によって示される胃腸(GI)管の症状である、「リーキーガット」症候群と頻繁に呼ばれるものである。GI管は、網膜に類似して代謝機能不全に弱いため、本発明の処置によく反応することが予想される。これは、上に議論されるような、閾値以下の、ダイオードマイクロパルスレーザー(SDM)治療、または本明細書で議論されるような及び当該技術分野で既知の他のエネルギー源および手段によって行われ得る。

【0057】

図10を続けて参照すると、内視鏡などの可撓性光チューブ12は、患者の口52から喉および気管領域54を通して呼吸樹の胃66へと挿入され、ここでその先端部または端部64は、処置される組織18に向けて配向され、レーザー光または他のエネルギー源16は、組織18に配向される。大腸内視鏡も使用されて、直腸58を通して胃66または胃と直腸との間の任意の組織へと挿入され得ることが当業者によって理解される。

20

【0058】

必要ならば、放射線の吸収を可能にするために、発色団色素が経口でGI組織に送達され得る。例えば、レーザーダイオードまたはLEDからの焦点の合っていない810nmの放射線が使用される場合、色素は810nmの又はその近くの吸収ピークを有する。代替的に、エネルギー源の波長は、水の吸収ピークでわずかに長い波長に調節され得、その結果、発色団を外部から適用する必要はなくなる。

30

【0059】

図11に示されるものなどの、カプセル内視鏡68が、本発明に従って放射線およびエネルギー源を与えるために使用され得ることが本発明によって熟考される。そのようなカプセル内視鏡は、患者に呑み込まれるように、長さがおよそ1インチなど、サイズが比較的小さい。カプセルまたはピル68が呑み込まれ、胃に入り、GI管を通ると、適切な位置で、カプセルまたはピル68は、レーザーダイオードおよび関連する回路類などの、エネルギー源72を活性化するように、アンテナ70などを介して、電力および信号を受け取ることができ、適切なレンズ74が、放射線用透明カバー76を通して生成されたレーザー光または放射線を処置される組織へと集束する。カプセル内視鏡68の位置が、外部画像診断、信号トラッキングなどの様々な手段によって、またはピルまたはカプセル68が通るGI管の画像を医師が見る、照明を備えた小型カメラによって判定され得ることが理解される。カプセルまたはピル68には、バッテリーによってそれ自体の電力源が供給され得るか、またはアンテナを介して外部から電力を供給され得、その結果、処置される組織および領域を処置するために、レーザーダイオード72または他のエネルギーを生成するソースは、望ましい波長およびパルス状エネルギー源を作り出す。

40

【0060】

以前の出願における網膜の処置におけるように、放射線は、マイクロパルスの温度スパイクおよび関連する安全性を活用するためにパルス状にされ、処置が組織に完全に無害であるように、電力が調節され得る。これは、長期的な温度上昇をFDAが定めた1℃の限界未満に維持しながら、およそ10℃のスパイク温度の上昇を与えるために、ピーク電力

50

、パルス時間、および繰返し率を調節することを含み得る。送達のパルス形態 68 が使用される場合、装置は、小型充電式電池または無線の誘導励起などによって電力が供給される。加熱した又はストレスをかけた組織は、HSP の活性化または生成を刺激し、タンパク質修復を促進し、その恩恵が付随する。

【0061】

先の例から、本発明の技術は、ファイバーオプティクスまたは他の光送達手段によって容易に利用可能である、体表面近く又は内表面における症状の処置に限定される。HSP 活性を活性化するための SDM の適用が、身体の内表面近く又は光学的に利用しやすい領域に限定される理由は、身体における IR または可視光線の吸収長が、非常に短いことにある。しかしながら、本発明から利益を得るのは、組織または身体内の深部の状態である。したがって、本発明は、体内組織で比較的長い吸収長を有する、超音波及び／又は無線周波 (RF) およびさらに短い波長の電磁的 (EM) 放射の使用を熟考している。以下により十分に記載されるように、表面の SDM などにはアクセスできない異常な組織において治療上の HSP 活性を活性化するために、パルス状超音波の使用が RF 電磁的放射よりも好ましい。パルス状超音波のソースも、表面での又はその近くでの異常に使用され得る。

10

【0062】

ここで図 12 を参照すると、超音波を用いることで、身体内の深部の特定領域は、標的の部位に各々焦点を当てられる 1 つ以上のビームを使用することによって具体的に標的とされ得る。その後、パルス状の加熱は、標的とされた領域のみに大部分が適用され、ここにビームが集束され、重複される。

20

【0063】

図 12 に例証されるように、超音波振動子 78 などには、複数の超音波ビームを生成し、これらは、音響インピーダンス整合のゲルを介して皮膚に連結され、ビーム 80 の焦点の前で皮膚 82 および損傷されていない組織を通して、例証された肝臓などの標的臓器 84、および具体的には超音波ビーム 80 が集束している処置される標的組織 86 へと貫通する。上に言及されるように、パルス状の加熱は、その後、集束ビーム 80 が重複する、標的とされた集束領域 86 に適用されるだけである。集束領域 86 の前および後ろの組織は、認知できるほどには加熱または影響されない。

【0064】

1 を超える望ましい HSP 活性化のアレニウス積分および 1 未満の損傷のアレニウス積分を与えるパラメーターの例は、5.8-17 ワットの合計の超音波パワー、50 秒の合計のパルス列時間内で 10 のパルス数を有して、0.5 秒のパルス持続時間、5 秒のパルスの間隔である。標的の治療容積は側面上でおよそ 1 mm となる。複数の同時に適用されて隣接しているが別々に間隔を置かれた列において超音波を適用することによって、より大きな治療容積が、(上に記載される) レーザー回折された光学システムに類似した超音波システムによって治療可能であり得る。上に言及されるように、複数の集束された超音波ビームは、身体内の非常に小さな処置標的に集まり、これによって、標的における重複するビーム以外における最小の加熱を可能になる。この領域は加熱され、一時的な高温スパイクによって、HSP の活性化を刺激し、タンパク質修復を促進する。しかしながら、本発明のパルス状態に加えて、所定時刻で処置されている比較的小さな領域も考慮すると、処置は、長期間 (分) の平均温度上昇 < 1 K に対する FDA/FCC 要件に従っている。疼痛および筋肉緊張の既存の温熱療法の処置との本発明の重要な相違は、既存の技術には高い T スパイクがなく、細胞レベルでの治療を提供するために、HSP を効率的に活性化する及びタンパク質修復を促進する必要があることである。

30

40

【0065】

治療上の HSP の活性化およびタンパク質修復の促進が関係する限り、エネルギー送達のパルス列モードは、エネルギー送達の単一パルスまたは段階的なモードとは異なる利点を有する。この利点については 2 つの考察がある：

【0066】

1 つは、SDM エネルギー送達モードにおける HSP 活性化およびタンパク質修復に対

50

する大きな利点は、およそ 10°C のスパイク温度の生成から生じる。この大きな温度上昇は、活性化される H S P の数を定量的に記述するアレニウスの積分およびタンパク質修復を促進するタンパク質への水拡散の速度に対して大きな影響を与える。これは、温度が、大きな増幅効果を有する指数関数 (e x p o n e n t i a l) に入るからである。

【0067】

温度上昇が長い間高値 (10°C 程度) で留まらないことが重要であり、なぜなら、これは、分単位の期間にわたっては平均温度上昇が 1°C 未満でなければならない、F D A および F C C の要件に違反するためである。

【0068】

エネルギー送達の S D M モードは、ユニークに電力、パルス時間、パルス間隔、および処置される標的部位の容積の賢明な選択によって、これらの先の考察を両方とも一意的に満たす。長期間の平均温度上昇が、長期間の 1°C の F D A / F C C 限界を越えないように、温度が、かなり急速におよそ 10°C の命令のその高値から下降しなければならないため、治療領域の容積が入る (e n t e r s) 。

【0069】

長さ寸法 L の領域について、ピーク温度が組織中で e 倍 (e - f o l d) となるのにかかる時間は、およそ $L^2 / 16 D$ であり、ここで、 $D = 0.00143 \text{ cm}^2 / \text{秒}$ は、典型的な熱拡散係数である。例えば、 $L = 1 \text{ mm}$ の場合、下降時間はおよそ 0.4 秒である。したがって、側面が 1 mm の領域について、5 秒のパルスの間隔で、各々の持続時間が 0.5 秒である、10 のパルスから成る列は、 1°C の平均の長期間の温度上昇を超えることなく、望ましい瞬間的な高い温度上昇を達成することができる。これは以下でさらに実証される。

【0070】

加熱する容量の制限がある理由は、R F 電磁的放射が、身体の深部の領域での S D M タイプの処置に対して良い選択ではないからである。長い表皮深さ (貫通距離) および表皮深さ全体に沿ったオーム加熱は、結果として大量の加熱量をもたらす、その熱慣性は、H S P を活性化し、タンパク質修復を促進する、高いスパイク温度の達成、および平均温度上昇に対する長期間の F D A および F C C の限界を満たす迅速な温度降下を両方とも可能にしない。

【0071】

超音波は、疼痛および筋肉緊張を緩和するべく、身体の領域を治療上加熱するために既に使用されている。しかしながら、加熱は、S D M タイプのプロトコルに従っておらず、H S P の励起の要因である温度スパイクを有していない。

【0072】

ここで、身体内の深部の標的部位で配向される集束された超音波ビームのグループを考慮されたい。数学を単純化するために、ビームが、球体の中心に集束される球面形状を有する単一のソースと取り替えられると仮定する。超音波の吸収長はかなり長くなり得る。下記の表 1 は、1 M H z の超音波に対する典型的な吸収係数を示す。吸収係数は、周波数にほぼ比例している。

【0073】

【表 1】

表 1. 体内組織における 1 MHz での超音波に対する典型的な吸収係数：

体内組織	1 MHz (cm ⁻¹) での減衰係数	
水	0.00046	
血液	0.0415	10
脂肪	0.145	
肝臓	0.115-0.217	
腎臓	0.23	
筋肉	0.3-0.76	20
骨	1.15	

【0074】

集束による入射の幾何学的変形が、減衰による変形よりも優位である (dominates) と想定すると、焦点から距離 r で入射する超音波の強度は、およそ以下のように計算され：

$$I(r) = P / (4\pi r^2) \quad [1]$$

式中、 P は合計の超音波パワーを示す。

r での持続時間 t_p の短パルスの終端での温度上昇は以下であり、

$$dT(t_p) = P\alpha t_p / (4\pi C_v r^2) \quad [2]$$

式中、 α は吸収係数であり、 C_v は比熱容量である。そうであるまで、 t_p での熱拡散距離が r に匹敵するようになるところまで r が達成されるまで、または集束ビームの回折限界に到達するまで、これは当てはまる。より短い r については、温度上昇は、 r とは本質的に無関係である。例として、回折限界が、熱拡散によって判定された距離より短い半径方向距離で到達されたと仮定する。ここで、

$$r_{dif} = (4Dt_p)^{1/2} \quad [3]$$

であり、式中、 D が熱拡散係数であり、 $r < r_{dif}$ に関して、 t_p での温度上昇は以下である：

$$dT(r_{dif}, t_p) = 3P\alpha / (8\pi C_v D) \quad r < r_{dif} \text{ である場合} \quad [4] \quad 40$$

したがって、パルスの終端で、温度上昇を記録することができる：

$$dt_p(r) = \{P\alpha t_p / (4\pi C_v)\} [(6/r_{dif}^2) U\{r_{dif} - r\} + (1/r^2) U\{r - r_{dif}\}] \quad [5]$$

熱拡散方程式に関するグリーン関数

$$G(r, t) = (4\Omega Dt)^{-3/2} \exp[-r^2 / (4Dt)] \quad [6]$$

をこの初期の温度分布に適用すると、時間 t の焦点 $r = 0$ での温度 $dT(t)$ が、以下であることが分かった：

$$dT(t) = [dT_o / \{(1/2) + (\pi^{1/2}/6)\}] [(1/2)(t_p/t)^{3/2} + (\pi^{1/2}/6)(t_p/t)] \quad [7] \quad 50$$

とともに

$$dT_o = 3 P \alpha / (8 \pi C_v D) \quad [8]$$

【0075】

方程式〔7〕に対する良い近似値は、以下のグラフ1で見ることができるよう、次によって提供される：

【0076】

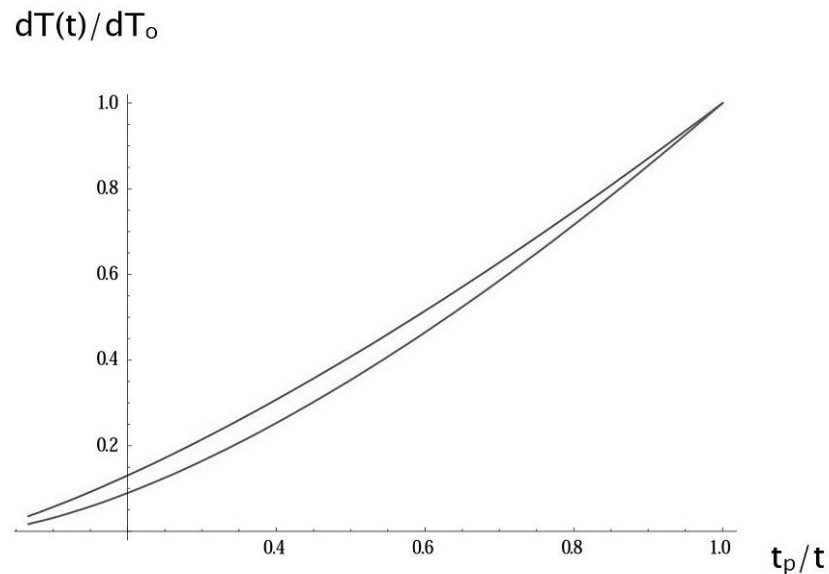
【数1】

$$dT(t) \approx dT_o (t_p/t)^{3/2} \quad [9]$$

【0077】

10

【表2】



20

グラフ1．標的処置対象領域 での $dT(t) / dT_o$ に対する方程式〔7〕と

〔9〕の比較。下の曲線は方程式〔9〕の近似式である。

30

【0078】

Nパルスの列に対するアレニウス積分は、ここで、方程式〔9〕によって与えられた温度上昇を用いて評価することができる。この式では、以下であり：

【0079】

【数2】

$$dT_N(t) = \sum dT(t - nt_I) \quad [11]$$

式中、 $dT(t - nt_I)$ は、 t が $t - nt_I$ に取って代わり、 t_I がパルスの間隔を示している、方程式〔9〕の式である。

40

【0080】

アレニウス積分は、積分間隔を温度スパイクが生じる部分および温度スパイクがない部分へと分割することによって、近似的に評価され得る。温度スパイクの寄与 (contribution) に対する合計は、Laplaceのエンドポイント式 (Laplace's endpoint formula) を温度スパイクに対する積分に適用することにより単純化され得る。さらに、スパイクがないときの部分に対する積分は、スパイクのない温度上昇が、漸近値に非常に急速に達し、その結果、変化する時間上昇をその漸近値と交換することによって良い近似値が得られることに留意することによって単純化され得る。これらの近似値が得られるときに、方程式〔10〕は以下となり：

50

$$\Omega = A N \left[\left\{ t_p \left(2 k_B T_o^2 \right) \right\} \left(3 E d T_o \right) \exp \left[- \left(E / k_B \right) 1 / \left(T_o + d T_o + d T_N \left(N t_I \right) \right) \right] \right. \\ \left. + \exp \left[- \left(E / k_B \right) 1 / \left(T_o + d T_N \left(N t_I \right) \right) \right] \right] \quad [12]$$

式中、以下である：

【0081】

【数3】

$$dT_N(Nt_i) \approx 2.5 dT_o (t_p/t_i)^{3/2} \quad [13]$$

（方程式 [13] 中の 2.5 は、 $(N-n)^{-3/2}$ の n に対する合計から生じ、対象の典型的な N に対する調和数 $(N, 3/2)$ の大きさである。）

【0082】

この発現を網膜に適用された SDM に対する発現と比較することは興味深い。最初の事項 (term) は、有効なスパイク間隔がこの 3D 集束ビームの場合に 3 倍縮小される以外は、網膜の場合におけるスパイク寄与からの条件に非常に類似している。第 2 の事項は、 $dT_N(Nt_i)$ を含むことが、網膜の場合におけるよりもはるかに少ないことである。ここで、バックグラウンドの温度上昇は、その規模がスパイク温度の上昇に匹敵していた。しかし、ここで集束ビームの場合では、バックグラウンドの温度上昇は、比率 $(t_p/t_i)^{3/2}$ によってははるかに小さいものである。連続的な超音波加熱の場合における上昇に類似しているバックグラウンドの温度上昇が、スパイク寄与と比較して有意でないため、これは、HSP の活性化または生成およびタンパク質修復の促進に対するスパイク寄与の重要性を強調している。パルス列の終端に、この低バックグラウンドの温度上昇でさえ、熱拡散によって急速に止まる。

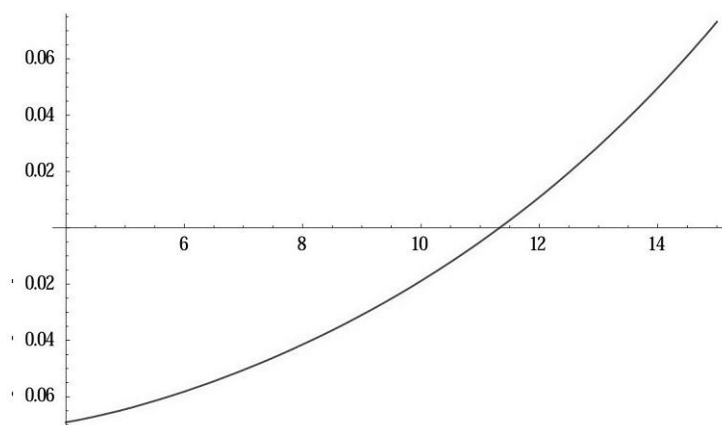
【0083】

以下のグラフ 2 は、パルス持続時間 $t_p = 0.5$ 秒、パルス間隔 $t_i = 10$ 秒、およびパルス $N = 10$ の総数に対する dT_o に応じた、損傷に対する及び HSP の活性化または生成に対するアレニウス積分の対数の大きさを示す。

【0084】

【表 3】

Log[Ω_{damage}]



グラフ 2 a. 損傷積分

【0085】

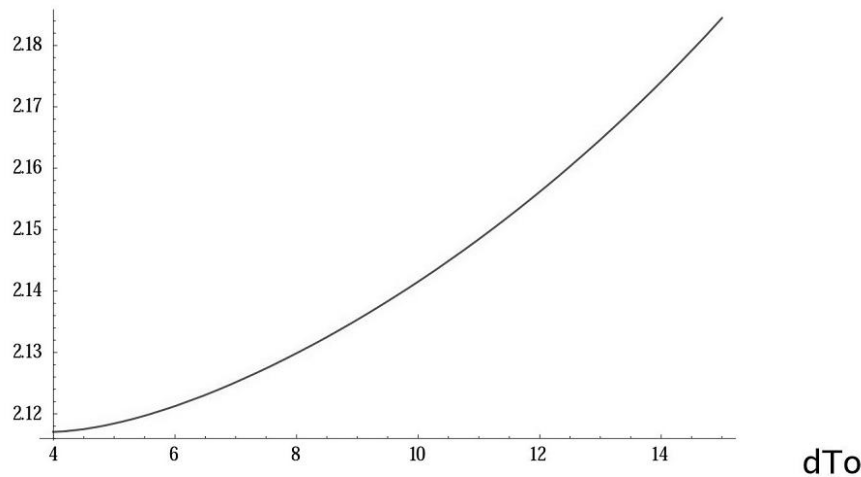
10

20

30

40

【表 4】

Log[Ω_{hsp}]

グラフ 2 b. H S P 活性化積分

【0086】

グラフ 2. パルス持続時間 $t_p = 0.5$ 秒、パルス間隔 $t_l = 10$ 秒、および超音波パルス $N = 10$ の総数に対する、単一パルス dT_o からの絶対温度での温度上昇に応じた、損傷に対する及び H S P 活性化に対するアレニウスの積分 [方程式 12] の対数。グラフ 2 a は、アレニウス定数 $A = 8.71 \times 10^{33} \text{ sec}^{-1}$ および $E = 3.55 \times 10^{-12} \text{ ergs}$ での損傷積分の対数を示す。グラフ 2 b は、アレニウス定数 $A = 1.24 \times 10^{27} \text{ sec}^{-1}$ および $E = 2.66 \times 10^{-12} \text{ ergs}$ での H S P 活性化積分の対数を示す。グラフは、 dT_o が 11.3 K を超過するまで Ω_{damage} が 1 を超過せず、一方で Ω_{hsp} が、示される全体の間隔にわたって 1 を超える（損傷なしでの細胞修復に対する望ましい条件）ことを示す。

【0087】

方程式 [8] は、 $\alpha = 0.1 \text{ cm}^{-1}$ であるときに、 11.5 K の dT_o が、 5.8 ワットの合計の超音波パワーとともに達成され得ることを示している。これは容易に達成可能である。 α が 2 または 3 倍増加される場合でも、結果として生じるパワーはまだ容易に達成可能である。温度上昇が一定である領域の容積（つまり $r = r_d = (4Dt_p)^{1/2}$ に対応する容積）は、 0.00064 cc である。これは、側面が 0.86 mm である立方体に相当する。

【0088】

この単純な例は、集束された超音波が、容易に達成可能な装備とともに身体内の深部の修復の H S P を刺激するために使用できるべきであることを実証している：

合計の超音波パワー： $5.8 \text{ ワット} - 17 \text{ ワット}$

パルス時間 0.5 秒

パルス間隔 5 秒

合計の列持続時間 ($N = 10$) 50 秒

より大きな内容積の処置を促進するために、S A P R A システムを使用することができる。

【0089】

本発明は、レーザー光などを使用する表面組織または表面近くの組織の処置や、例えば、集束された超音波ビームなどを使用する深部組織の処置だけでなく、敗血症などの血液疾患の処置も熟考している。上に示されるように、集束された超音波処置は、表面の他に深部の体内組織でも使用され得、血液を処置する際にも適用され得る。しかしながら、S

D Mおよび上皮細胞などの表面の処置または表面近くの処理に典型的に限定される類似した治療オプションが、耳たぶなどの組織の比較的薄い層を通して血液にアクセス可能な領域で血液疾患を処置する際に使用されるべきことも熟考されている。

【0090】

ここで図13および14を参照すると、血液疾患の処置には、単純に、耳たぶ88へのS D Mまたは他の電磁的放射線または超音波パルスの伝達を必要とし、ここで、S D Mまたはエネルギーの他の放射線源は、耳たぶ組織を通して、耳たぶを流れる血液へと進み得る。このアプローチが、血流が比較的高い身体の他の領域で、及び／又は指先、口または喉の内部などの、組織表面の近くで行われ得ることが認識されるだろう。

【0091】

ここで図13および14を参照すると、耳たぶ88はS D M放射線などを伝達するように構成されたクランプ装置90に隣接して示される。これは、例えば、望ましいパルスおよびパルス列で望ましい周波数を耳たぶ88に伝達する1つ以上のレーザーダイオード92によるものであり得る。例えば、ランプ装置94によってパワーが提供され得る。代替的に、ランプ装置94は、適切な光学素子および電子装置を通して耳たぶ88に伝達される、レーザー光の実際のソースであり得る。クランプ装置90は、患者の耳たぶ上にクランプする(c l a m p)および放射が患者の耳たぶ88に抑制されることを引き起こすために使用されるだけである。これは、ミラー、反射鏡、ディフューザーなどによって行われ得る。これは、キーボード98などによって操作される、制御コンピューター96によって制御され得る。システムはまた、必要ならば、例えば、手順が患者から離れてオペレーターによって実行される場合に、ディスプレイおよびスピーカー100を含んでもよい。

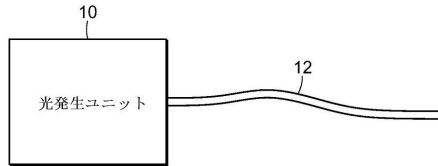
【0092】

電磁パルスまたは超音波パルスの列での提案された治療には、単一の短パルスまたは維持(長)パルスパルスのいずれかを組み込む初期の治療以上の2つの主要な利点を有する。第1の利点は、列における短い(好ましくは一秒以内の)個々のパルスが、より長い(分または時)時間スケールで作動するものよりも大きな反応速度定数でH S P活性化のような細胞のリセット機構を活性化することにある。第2の利点は、治療において繰り返されたパルスが、細胞の修復システムが、機能障害の細胞状態を望ましい機能状態から分離する活性化エネルギー障壁をより急速に乗り越えることを可能にする、大きな熱スパイク(約10,000)を提供することにある。最終結果は、より低い適用された平均パワーおよび合計の適用されたエネルギーが、望ましい処置目標を達成するために使用され得るという意味で、「治療閾値の低下」である。

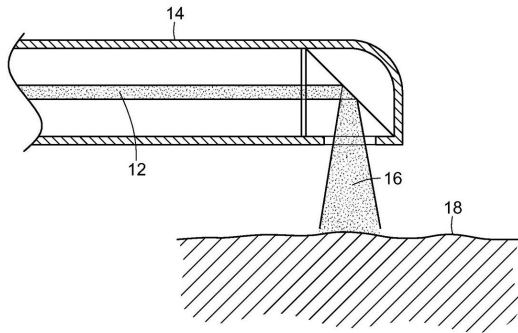
【0093】

幾つかの実施形態は、例証目的で詳細に記載されているが、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、様々な変更がなされてもよい。したがって、本発明は、添付の請求項を除いて、限定されないものとする。

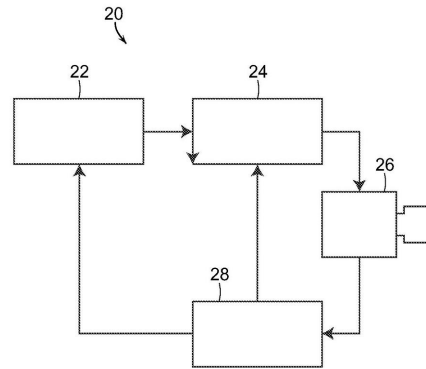
【図 1】



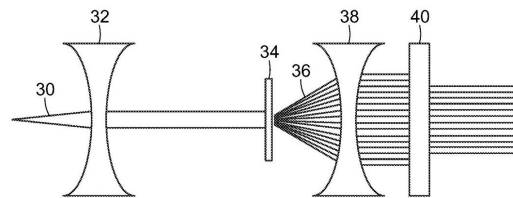
【図 2】



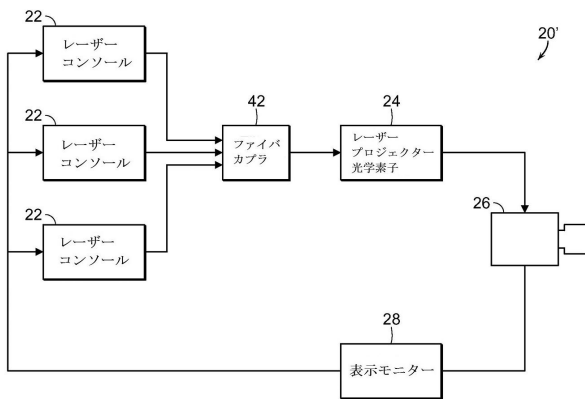
【図 3】



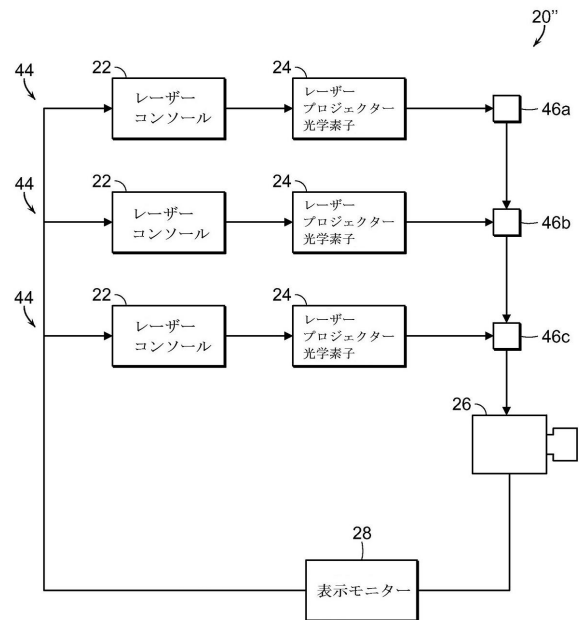
【図 4】



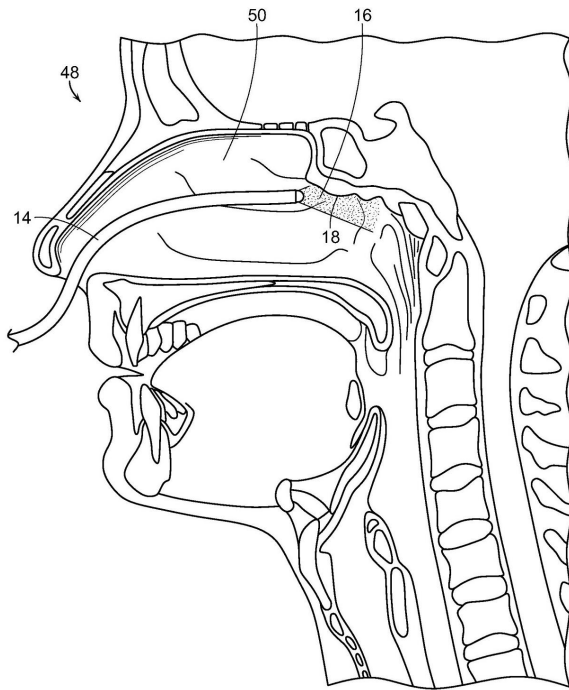
【図 5】



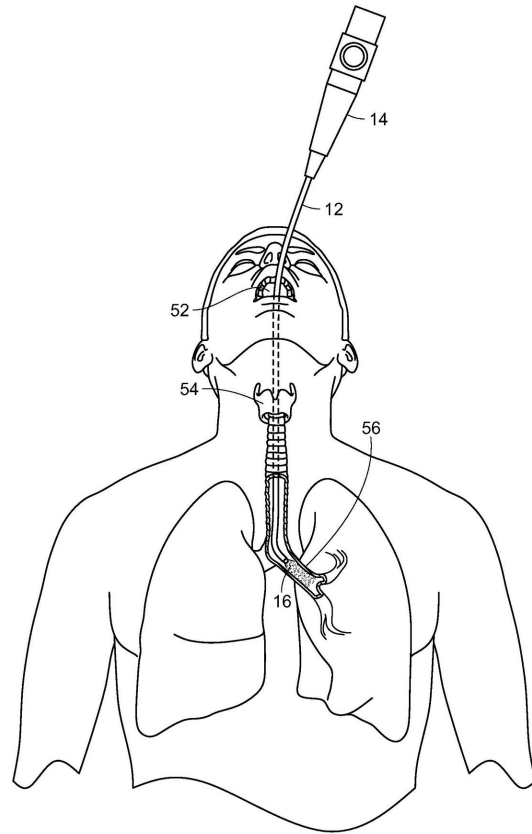
【図 6】



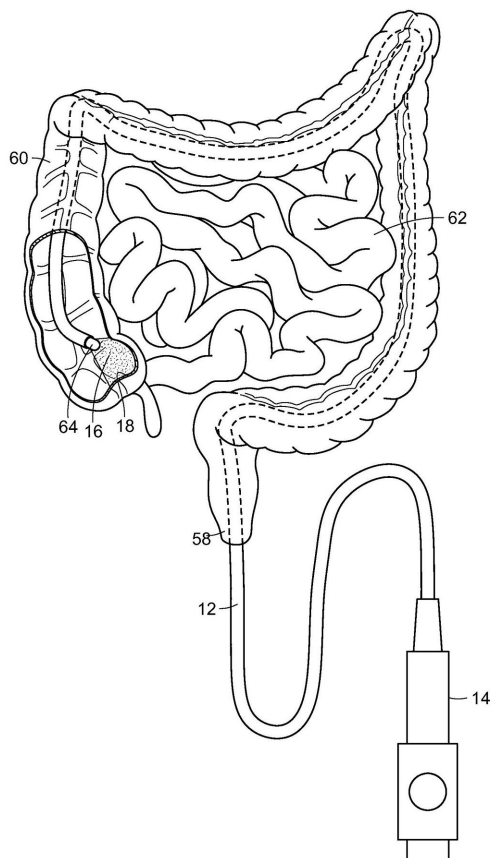
【図 7】



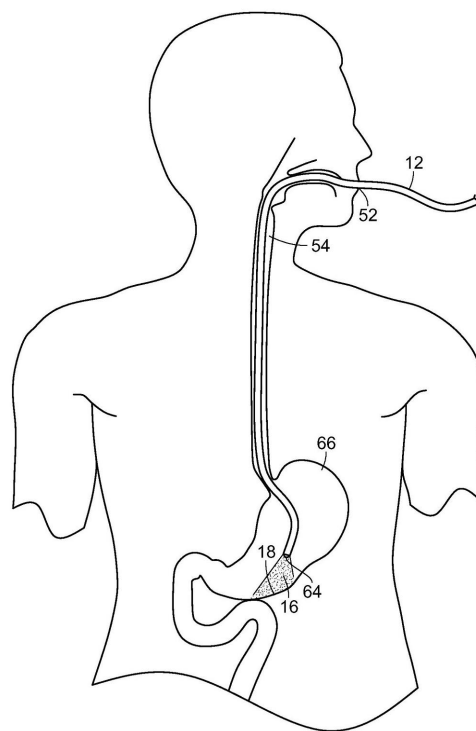
【図 8】



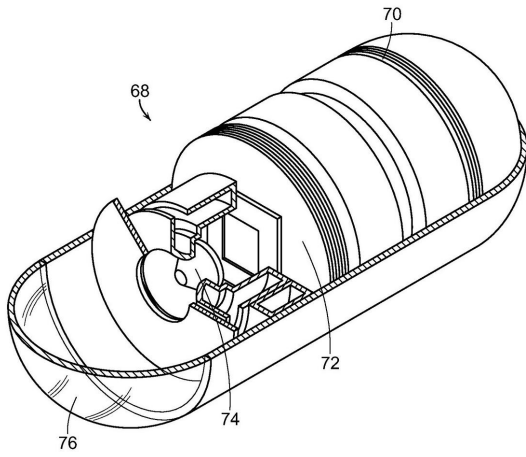
【図 9】



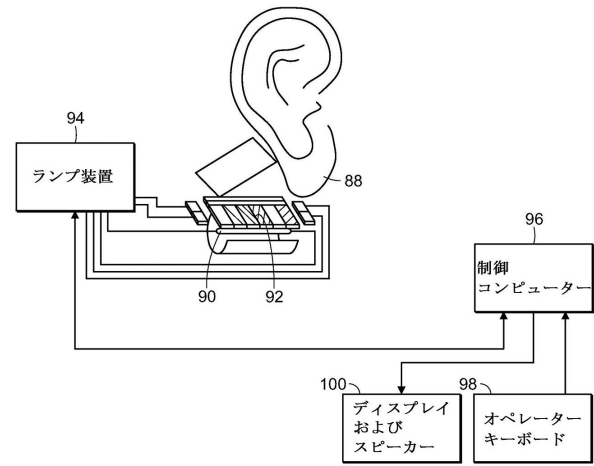
【図 10】



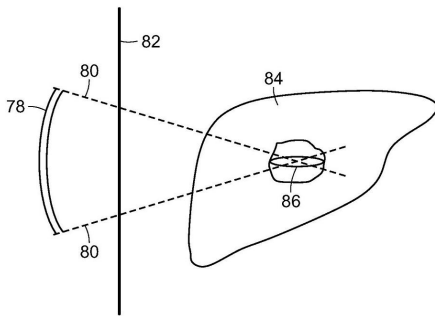
【図 1 1】



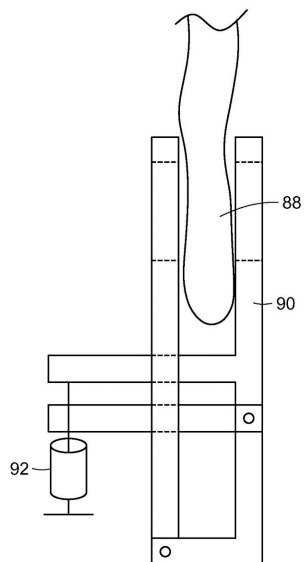
【図 1 3】



【図 1 2】



【図 1 4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 B 18/20

(31)優先権主張番号 14/922,885

(32)優先日 平成27年10月26日(2015.10.26)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 マーゴリス, ベンジャミン ダブリュ. エル.
アメリカ合衆国 9 4 6 0 2 カリフォルニア州 オークランド ラグーナ・ウェイ 3 3 0 8

(72)発明者 チャン, デイビッド ビー.
アメリカ合衆国 9 2 7 8 0 カリフォルニア州 タスティン リビングストン 1 4 2 1 2

審査官 中村 一雄

(56)参考文献 米国特許出願公開第2013/0317487 (US, A1)

米国特許出願公開第2014/0074191 (US, A1)

特開2008-109954 (JP, A)

特表2008-515581 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 B 18/04

A 6 1 B 18/12

A 6 1 B 18/18

A 6 1 B 18/20

A 6 1 N 7/02