



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년04월14일

(11) 등록번호 10-1511623

(24) 등록일자 2015년04월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61N 5/06 (2006.01) **A61B 18/18** (2006.01)
A61M 21/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7004719
- (22) 출원일자(국제) 2007년12월05일
 심사청구일자 2012년12월04일
- (85) 번역문제출일자 2010년03월02일
- (65) 공개번호 10-2011-0000618
- (43) 공개일자 2011년01월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/CA2007/002196
- (87) 국제공개번호 WO 2009/015457
 국제공개일자 2009년02월05일
- (30) 우선권주장
 11/833,072 2007년08월02일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 JP2005309360 A*
 JP2006181455 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
셀캐디언 지클라이트 아이엔씨.
 미국 02180, 메사추세츠 스톤햄, 스위트 310, 메인 스트리트 2
- (72) 발명자
캐스퍼, 로버트 에프.
 캐나다 엠4티 1에이치5, 온타리오, 토론토, 인글우드 드라이브 110
워드롭, 제니퍼
 캐나다 엠4티 1에이치5, 온타리오, 토론토, 인글우드 드라이브 110
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
성낙훈

전체 청구항 수 : 총 11 항

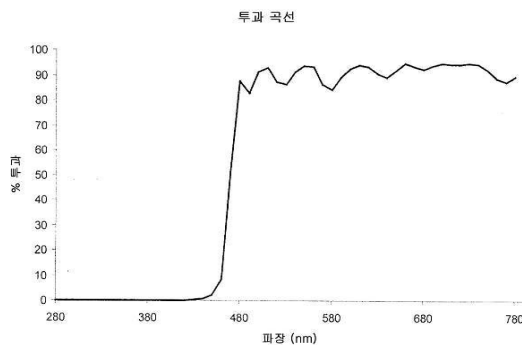
심사관 : 양용철

(54) 발명의 명칭 **일주기 리듬의 변형을 방지하는 장치**

(57) 요약

야간에 특정 파장보다 더 짧은 파장을 갖는 광에의 대상의 망막 노출을 선택적으로 사실상 차단하는 것을 포함하는, 대상의 일주기 리듬을 유지하는 방법, 및 상기 특정 파장보다 더 짧은 파장을 갖는 광을 선택적으로 적어도 사실상 차단하는 광학 필터를 포함하는, 상기 청구된 방법을 수행하는 장치.

대표도 - 도1



(72) 발명자

스필킨, 조나단

캐나다 온타리오 엠5에스 1제트5, 토론토, 메디컬 수트 3, 유니버시티 애비뉴 700, 유니버시티 오토 메트릭 클리닉 내

솔로, 피터

캐나다 온타리오 엠5에스 1제트5, 토론토, 메디컬 수트 3, 유니버시티 애비뉴 700, 유니버시티 오토 메트릭 클리닉 내

라만, 샤다

미국, 02148, 메사추세츠, 볼튼, 유닛 501, 파크사이드 플레이스 30

명세서

청구범위

청구항 1

밤에 광에 노출되는 대상의 일주기 리듬을 유지하는 장치로서,

490 nm(± 5 nm) 미만의 파장의 광을 선택적으로 차단하는 광학 필터를 포함하고, 상기 차단은 입사 파장의 10% 미만을 투과하는 것을 포함하고, 상기 일주기 리듬을 유지하는 것은 대상에서 멜라토닌 및 적어도 하나의 글루코코르티코이드의 수준을 정상화하는 것을 포함하는, 일주기 리듬을 유지하는 장치.

청구항 2

밤에 광에 노출되는 대상의 일주기 리듬을 유지하는 장치로서,

480 nm(± 5 nm) 미만의 파장의 광을 선택적으로 차단하는 광학 필터를 포함하고, 상기 차단은 입사 파장의 10% 미만을 투과하는 것을 포함하고, 상기 일주기 리듬을 유지하는 것은 대상에서 멜라토닌 및 적어도 하나의 글루코코르티코이드의 수준을 정상화하는 것을 포함하는, 일주기 리듬을 유지하는 장치.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

밤에 광에 노출되는 대상의 일주기 리듬을 유지하는 장치로서,

420 nm(± 5 nm) 내지 490 nm(± 5 nm); 430 nm(± 5 nm) 내지 490 nm(± 5 nm); 440 nm(± 5 nm) 내지 490 nm(± 5 nm); 420 nm(± 5 nm) 내지 480 nm(± 5 nm); 430 nm(± 5 nm) 내지 480 nm(± 5 nm); 및 440 nm(± 5 nm) 내지 480 nm(± 5 nm)로 이루어진 군으로부터 선택되는 파장의 광을 선택적으로 차단하는 광학 필터를 포함하고, 상기 차단은 입사 파장의 10% 미만을 투과하는 것을 포함하고, 상기 일주기 리듬을 유지하는 것은 대상에서 멜라토닌 및 적어도 하나의 글루코코르티코이드의 수준을 정상화하는 것을 포함하는, 일주기 리듬을 유지하는 장치.

청구항 6

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장치는 안경류(eyewear); 광 커버; 광원용 코팅; 또는 광원인, 일주기 리듬을 유지하는 장치.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 글루코코르티코이드 중 적어도 하나는 코르티솔인, 일주기 리듬을 유지하는 장치.

청구항 10

제1항, 제2항 또는 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 인공적으로 조명된 환경에서 깨어 있는 상태인,

일주기 리듬을 유지하는 장치.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 장치는 밤 전체를 통해 사용되는, 일주기 리듬을 유지하는 장치.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 대상은 지연성 수면 위상 증후군(Delayed Sleep Phase Syndrome)을 갖는, 일주기 리듬을 유지하는 장치.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 대상은 청소년인, 일주기 리듬을 유지하는 장치.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 대상은 여성인, 일주기 리듬을 유지하는 장치.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 대상은 임산부인, 일주기 리듬을 유지하는 장치.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 대상에서 일주기 리듬을 유지하는 방법 및 장치에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 밤에 광에 노출되는 대상에서 일주기 리듬 발현 패턴을 나타내는 유전자들의 유전자 발현 수준을 정상화하는 것에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 밤에 광에 노출되는 대상에서 멜라토닌 및 글루코코르티코이드의 수준을 정상화하는 것에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

북아메리카에서 약 25%의 노동 인구가 통상의 주간 시간 외의 작업에 종사하고 있다.¹ 선행 연구는 밤 교대 근무, 특히 로테이션 교대 근무가 낮 교대 근무에 비하여 단기적 또는 장기적 둘 모두에 있어서 유해한 영향을 줄 수 있음을 보여주었다. 단기적으로는, 감소된 각성도(alertness)로 인한 사건 발생률의 증가 및 직무 수행능력의 저하가 있으며,²⁻⁶ 한편 장기적으로는, 유방암, 전립선암 및 결장직장 암종을 포함한 각종 형태의 암의 증가 위험이 있다.⁷⁻¹⁰ 비만, 심장 질환 및 스트레스 관련 심신성 장애의 더 높은 발생률이 또한 이들 만성적인 로테이션 교대 근무자들에서 알려져 왔다¹¹⁻¹³. 이러한 건강 유해 영향은 밤에 밝은 광 노출로 인한 일주기 리듬 파괴와 강력하게 연관되어 있다. 일주기 리듬은 대략 24시간 패턴을 나타내며, 비제한적으로 수면/각성 사이클, 섭식 시간, 기분, 각성도, 세포 증식 및 심지어 다양한 조직 유형에서의 유전자 발현을 포함한, 다양한 생리학적 기능에서 관찰된다¹⁴⁻¹⁶. 이들 리듬은 시교차상핵(Suprachiasmatic Nuclei, SCN)에 위치한 일주기 모시계(master circadian clock)에 의해 조절된다. SCN에 의해 사용되는 하나의 열쇠 조절인자는 흔히 암흑(darkness)의 호르몬이라 불리는 신경호르몬 멜라토닌이다.¹⁷

[0003]

멜라토닌(N-아세틸-5-메톡시트립타민)은 송과선의 주요 호르몬이며, 많은 생물학적 기능, 특히 명 및 암의 지속

시간에 의해 제어되는 생리학적 기능들의 타이밍을 매개한다. 멜라토닌은 트립토판으로부터 세로토닌을 통해 합성되는데, 세로토닌이 효소 n-아세틸 트랜스페라제 또는 NAT에 의해 N-아세틸화되고, 이어서 하이드록시인돌-0-메틸 트랜스페라제에 의해 메틸화된다. 효소 NAT는 멜라토닌 합성을 위한 속도-제한 효소이며, 송과선 내의 교감 신경 말단에서 노르에피네프린에 의해 증가된다. 노르에피네프린은 밤이나 암기(dark phase)에 이들 신경 말단에서 방출된다. 이와 같이, 멜라토닌 분비는 명기 및 암기에 의해 주로 제어된다.

[0004]

멜라토닌은 주간 리듬(diurnal rhythm)에서 송과선으로부터 분비되어, 밤에 피크를 이루며, 그의 분비는 고도로 광 감수성이다. 야간의 광 노출은 멜라토닌 분비를 유의하게 억제한다.¹⁸⁻²⁰ 흥미롭게도, 멜라토닌에 대한 광의 억제 효과는 상이한 파장에 따라 달라지며, 상대적으로 짧은 파장(420 내지 520 nm)의 광이 가장 현저한 억제 효과를 갖는다.²¹⁻²⁷ 멜라토닌은 크로노바이오틱 조절(chronobiotic regulation), 면역조절, 항산화 효과, 계절 번식의 타이밍의 조절 및 항암 효과(oncostatic effect)와 같은 다양한 기능을 가짐이 밝혀져 있다.²⁸⁻³⁰ 멜라토닌의 항암 효과는 광에의 일정한 노출이 멜라토닌 억제로 인해 발암을 유의하게 촉진시킴을 보여주는 시험관내, 그리고 동물 연구에서 밝혀져 있다.²⁹⁻³⁰ 따라서, 야간의 밝은 광에 의한 멜라토닌 억제가 로테이션 교대 근무의 유해한 영향의 열쇠 조절인자로서 제안되어 왔다.

[0005]

더욱이, 밤의 광은 많은 다른 내분비 네트워크, 가장 현저하게는 글루코코르티코이드를 파괴한다.³¹ 글루티코르티코이드는 부신의 피질에서 생성되는 스테로이드 호르몬의 한 부류이다. 코르티솔은 가장 중요한 사람의 글루코코르티코이드이며, 다양한 심혈관 기능, 대사 기능, 면역학적 기능 및 항상성 기능과 관련된다. 코르티솔의 상승된 수준은 스트레스 반응과 관련된다. 광은 부신에서 SCN-교감 신경계를 거쳐 유전자 발현을 유도하며, 이러한 유전자 발현은 상승된 혈장 및 뇌 글루코코르티코이드와 관련된다. 혈청에 존재하는 코르티솔의 양은 일반적으로 주간 변동을 겪는데, 이때 최고의 수준은 이른 아침에 존재하며, 최저의 수준은 밤에 존재한다. 광에 의한 글루코코르티코이드 방출의 크기는 또한 광 세기와 상관된 선량 의존성이다. 글루코코르티코이드의 광-유도 시계-의존성 분비는 밤 환경에서 광에 대한 세포 대사를 조정하도록 적응 기능을 제공할 수 있지만, 또한 야간 조명에 따른 스트레스의 존재를 보여준다. 상승된 글루코코르티코이드는 고혈압,³² 정신 장애,³³ 상승된 혈당 수준 및 면역계의 억제를 포함한, 다수의 건강 위험을 제기한다. 증가된 글루코코르티코이드 수준은 또한 다양한 암종, 가장 현저하게는 유방암의 더욱 빠른 증식률과 연관되어 있다.^{34,35} 임신 동안 코르티솔의 상승된 수준이 또한 자손에서의 대사 증후군과 관련된다. 다양한 집단에서의 역학 연구는 출생시 저체중과 이후의 고혈압, 인슐린 내성, 제2형 당뇨병 및 심혈관 질환의 발달의 관련성을 입증하였다.³⁶ 이러한 관련성은 고전적인 성인 라이프스타일 위험 인자들과는 무관한 것으로 보인다.³⁷ 설명으로서, 성장 및 발달의 결정적 시기 동안의 자극이나 발작 작용은 조직 구조 및 기능을 영구적으로 변경시킴이 제안되어 왔으며, 이는 "태아 프로그래밍(fetal programming)"이라 불리는 현상이다. 흥미롭게도, 이러한 현상은 1세대 자손으로 한정되지 않으며, 프로그래밍 효과가 다음 세대에 지속될 수 있음이 증명되어 있다. 사람에서의 역학 연구는 출생시 체중, 심혈관 위험 인자 및 제2형 당뇨병에 대한 세대간(intergenerational) 효과를 시사한다. 유사하게, 출생시 체중, 글루코오스 내성, 혈압 및 시상하부-뇌하수체-부신축에 대한 세대전이(transgenerational) 효과가 동물 모델에서 보고되어 있다. 태아 프로그래밍을 설명하는 하나의 주요 가설은 글루코코르티코이드에의 태아의 과도한 노출을 언급한다.³⁸ 글루코코르티코이드는 장기간 조직적 효과를 나타내고, 기관 발달 및 성숙을 조절한다.^{39,40} 실제로, 글루코코르티코이드는 폐와 같은 기관의 성숙 속도를 변경시키기 위해서 출생전후기에 치료학적으로 이용된다.⁴¹ 임신 동안의 글루코코르티코이드 치료는 동물 및 사람에서 출생시 체중을 감소시킨다.^{42,43} 더욱이, 코르티솔 수준은 자궁내 성장 지연을 갖는 사람 태어나, 자간전증이 합병된 임신부에서 증가되며, 이는 태아에서의 스트레스 반응을 반영할 수 있다.⁴⁴ 임신의 마지막 3분의 1 동안에 텍사메타손(합성 글루코코르티코이드)에 노출된 래트는 출생시 저체중을 가지며, 성인기에 고혈압 및 글루코오스 불내성을 발달시킨다.⁴⁵⁻⁴⁸

[0006]

멜라토닌의 크로노바이오틱 특성은 전체적인 일주기 리듬을 동기화할 수 있다. 멜라토닌의 부재시, 생리학적 과정의 단계 또는 타이밍이 외부 시간 대기행렬(queue)과 일치하지 않기 때문에, 생물학적 시계의 탈동기화(desynchronization)가 있을 수 있다. 그러한 예가 수면 및 활동의 습관적인 시간에 대응되지 않는 지연성 수면 위상 증후군(Delayed Sleep Phase Syndrome, DSPS)을 갖는 환자에서 현저하게 지연된 수면 개시 및 종료 시간이다. 이들 개개인은 이들이 통상적인 활동 시간에 일치되게 할 경우 부족한 각성도 및 정신운동 수행능력을

나타낸다. 더욱이, 그러한 내재된 일주기 리듬 오정렬은 흔히 그 자체를 아증후군성 우울증(subsyndromal depression)부터 주요 우울증(major depression)에 이르기까지의 공공연한 생리학적 장애로서 발현시킬 수 있다.

[0007] DSPS 집단에서 우울증의 존재는 이미 보고되어 왔다.⁴⁹ DSPS는 환자가 수면에 들어갈 수 있기 전에 장시간을 소비하는 수면 개시 불면증을 특징으로 한다. 이는 일주기 리듬 수면 장애이며, 탈동기화된 중추적 생리학적 시계에 의해 야기된다. DSPS 환자들은 낮은 자존심, 신경질 및 감정 표현의 제어 부족과 같은 감정적인 특징을 보였음이 보고되어 왔다. 이러한 특징들은 사회적 이탈을 악화시켜, 이들의 일주기 리듬을 동기화하는 데 있어 사회적 암시(social cue)의 손실을 야기시킬 수 있다. 이에 따라, 위상 편이(phase shift)는 더욱 심해지고 악순환이 계속된다.

[0008] 일주기 리듬 오정렬을 갖는 개개인에서 생리학적 장애는 별도로 하고, 우울증의 존재가 또한 낮은 멜라토닌 분비자들에서 알려져 왔다. 웨터버그(Wetterberg)⁵⁰는 낮은 멜라토닌 분비가 내인성 우울증에 대한 감수성의 생물학적 마커일 수 있음을 상정하였다. 그의 환자들에서 보여지는 우울한 기분의 임상 증상은 불면증, 정신운동 지연, 나쁜 기억력 및 집중력, 그리고 자살 생각을 포함하였다. 최근에 수행된 몇몇 연구는 또한 멜라토닌 분비의 진폭 및 리듬 둘 모두가 단극성 우울증으로 고생하는 환자에서만 아니라 쌍극성 정동 장애로 고생하는 환자에서 변경됨을 보여주었다.^{51,52}

[0009] 그러한 리듬 교란 및 관련 병상은 성인에서만뿐만 아니라 청소년에서도 또한 주요 관심사이다.⁵³ 이들의 사춘기 후의 호르몬계가 다면적 사회적 요구 및 나쁜 수면 위생과 함께 끊임없이 변화하고 있다면, 일주기 리듬 파괴는 그들의 전체적인 웰빙에 대한 심각한 위협이 될 수 있다.⁵⁴ 한정된 수이지만, 청소년에서의 수면의 역학 및 임상 연구는 우려할 만한 경향을 보여준다. 주요 연구는 청소년들은 매일밤 8.5 내지 9.25시간의 수면을 필요로 함을 보여주었다.⁵⁵ 동일한 연구자들은, 3,120명의 고등학생들의 조사에서, 등급이 C, D 또는 F로 보고된 학생들이 A 또는 B 등급을 보고한 학생들보다 평일 밤 수면이 25분 적음을 발견하였다.⁵⁶ 캐나다 온타리오에서의 3,400명의 고등학생들의 조사는, 학생들의 47.3%가 평일 밤 수면이 8시간 미만이었으며, 60 내지 70%는 그들이 흔히 오전 8시 내지 10시에 매우 졸리며, 이는 학교 시작 시간 및 학업 일정에 대한 우려를 불러일으킨다고 보고하였음을 보여주었다. 동일한 연구는 증가된 주간 "졸음(sleepiness)"과 감소된 학업 및 과외 성적 사이의 양의 직선 관계를 발견하였다. 이러한 발견들은 잠재적으로 증대한 건강 문제 및 학업 성적에 미치는 영향을 나타낸다. 이 조사 결과는 약 2백만의 14 내지 18세의 캐나다인들 중, 인식되지 않은 의학적 수면 장애를 가진 청소년들이 115,000명만큼 많을 수 있으며, 심각한 수면 방해를 가진 청소년들이 적어도 975,000명일 수 있으며; 이들 수면 장애의 대부분은 일주기 리듬 파괴에 기인될 수 있음을 시사한다.⁵⁷ 이러한 발견들은 청소년들에서, 이들 젊은이들이 그들의 완전한 잠재성을 달성하는 데 도움을 주기 위해, 일주기 리듬 오정렬을 교정해야 할 필요성을 강조한다.

[0010] 밤에 밝은 광에의 노출은 SCN을 탈동기화할 수 있으며, 일주기 모시계가 다양한 생리학적 기능의 타이밍 오류로 이어져 나쁜 건강 상태를 초래한다.

[0011] 통상의 명-암 사이클의 파괴와 관련된 상태들을 개선시키기 위해 취해지는 주요 접근법 중 하나는 밤에 각성도를 증가시키고 아침 시간대에 수면을 유도한다는 기대에서, 밝은 광 요법을 이용한, 지연된 위상에 대한 일주기 리듬의 동조(entrainment)를 포함한다.⁵⁸⁻⁶¹ 그러나, 밤의 종료시에 밝은 주광에의 편이 노출은 강력한 차이트 게버(Zeitgeber)로서의 역할을 하며, 이는 밝은 광 개입에 의한 잠재적으로 유리한 효과를 중단시키고, 일주기 리듬 동조를 무효화한다.⁶² 추가적으로, 밤에 가해지는 밝은 광은 밤에의 멜라토닌 분비를 방지함으로써 신체의 자연스런 일주기 멜라토닌 프로파일을 파괴한다. 후속 연구의 증거는 암, 심혈관 질환, 위장 장애 및 기분 장애의 증가된 위험을 포함한, 교대 작업 관련 위험 인자들의 잠재적인 장기적 결과와 이와 관련된 이환율 및 사망률과 관련이 있는 것으로 나타나고 있다. 최근 연구는 멜라토닌 분비 파괴가 이들 위험 인자들과 관련이 있음을 보여준다.

[0012] 이들 공지된 접근법 중 하나의 예로서, 미국 특허 제5,304,212호(Czeisler et al.)는 광의 시한 적용(timed application)을 포함하는, 내인성 일주기 페이스마커의 변형 방법을 교시한다.

[0013] 미국 특허 제6,638,963호(Lewy et al.)는 내인성 멜라토닌 생성을 자극하는 멜라토닌, 멜라토닌 작용제 또는 화

합물의 투여를 포함하는, 교대 작업 관련 탈동기성을 포함한 일주기 리듬 장애의 치료 방법을 교시한다. 이러한 유형의 약제학적 기반 개입은 순응도 문제(재정적인 어려움과 관련된 문제를 포함함) 및 부작용 위험과 불가피하게 관련된다.

- [0014] 대부분의 스테로이드-타입 호르몬은 짧은 반감기를 가지며, 따라서 대상에서 정상적인 야간 상승을 모방하는 데 대용량 또는 다회 용량이 요구될 것이다. 이러한 유형의 약제학적 개입을 위한 적절한 용량은 알려져 있지 않으며, 사용되는 멜라토닌 제품의 순도에 따라서는 부작용이나 알려지지 않은 독성의 가능성이 있다.
- [0015] 미국 특허 제6,156,743호(Whitcomb)는 하이드로코르티손(즉, 약제학적 코르티솔)의 유효량을 투여함으로써, 각성 상태의 시간을 편이하고 있는 사람들(예컨대, 밤 교대 근무자들)에서 피로를 감소시키는 방법을 교시한다. 하이드로코르티손의 투여는 피로로부터의 단기적 완화와 관련될 수 있지만, 상기에 논의된 바와 같이, 코르티솔의 상승된 수준은 다수의 건강 유해 영향과 관련된다.
- [0016] 미국 특허 출원 공개 번호 제2006/0119954호(Casper et al.) ("Casper et al.") - 이는 본 출원에 공동 발명자들을 가짐 - 는 530 nm 미만의 파장의 광을 선택적으로 차단함으로써 멜라토닌 억제를 저지하는 장치를 제공한다. 이 발명은 멜라토닌 억제의 저지에 관한 것이지만, 일주기 리듬 발현 패턴을 나타내는 다른 유전자들의 발현을 완화시키는 것은 아니다. 또한, 일반적으로 이러한 필터들에 대해 유용한 수준의 색 인식이 얻어지지만, 이들 필터는 투과된 이미지를 황색 색상 (yellow hue)으로 제공하며, 소정의 색들을 구별하기 어렵게 만들 수 있으며, 특히 백색/회색/황색 및 청색/녹색/흑색이다.
- [0017] Phelps [Phelps J, Dark therapy for bipolar disorder using amber lenses for blue light blockade, Med Hypotheses (2007)]에 의한 간행물은 쌍극성 장애 환자들을 위해 가능한 요법으로서 밤에 호박색 안전 고글의 사용을 연구한다. 그러한 고글은 제한된 양의 광 - 필시, 광의 모든 파장의 50% 미만 - 을 투과하며; 일반적으로는 약 530 nm 미만의 광의 모든 파장을 차단한다. 결과적으로, 그러한 고글은 Casper et al.에 관해서 기술된 바와 같이 색을 구별할 수 있는 능력을 제한하며, 많은 산업적 응용에 적합하지 않다. 또한, Phelps는 쌍극성 환자의 증상이 일주기 리듬 효과의 결과로서 개선될 수 있음을 시사하는데, 이는 당해 분야에 알려진 정보 및 본 연구에 참여한 대상들의 증상의 관찰에 기초하여 추론한 것이다.
- [0018] 미국 특허 제4,878,748호(Johansen et al.)는 수평 편광(horizontally polarized light) 및 청색 광을 차단하고, 300 내지 549 nm의 광을 차단하지만, 또한 모든 파장에 있는 광을 사실상 차단 - "차단된" 범위를 초과하는 파장에 있는 광의 50% 미만이 투과됨 - 하는 선글라스를 교시한다. Johansen et al.은 밤에 광에 노출된 자들이 겪는 일주기 리듬의 파괴와 관련된 문제는 다루지 않는다. Johansen et al.의 발명자들은 고휘도 주광에의 노출에 의해 야기된 손상으로부터 망막을 보호하는 것에 관심을 갖는다.
- [0019] 과도하게 피로를 증가시키거나 각성도를 감소시킴 없이 밤에의 광 노출의 다양한 건강 유해 영향을 방지하는 간단하고 효과적인 저렴한 방법에 대한 필요성이 있다.

선행기술문헌

- [0020] 1. Sunter D. Working Shift. Perspectives, Statistics Canada (Catalogue 75-001E), Spring 1993:16-23.
- [0021] 2. Van Dongen PA, Maislin G, Mullington JM, Dinges DF. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 2003 26: 117-126.
- [0022] 3. Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, Dement WC, Dinges DF, Graeber RC. Catastrophes, Sleep, and Public Policy: Consensus Report. *Sleep* 1988 11: 100-109.
- [0023] 4. Smith L, Folkard S, Poole CJ. Increased injuries on night shift. *Lancet* 1994 344:1137- 1139.
- [0024] 5. Luna TD. Air Traffic Controller Shiftwork: what are the implications for aviation safety? A review. *Aviat Space Environ Med* 1997 68:69-79.
- [0025] 6. Frank AL. Injuries related to shiftwork. *Am JPrev Med* 2000 18: 33-36.
- [0026] 7. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Nail Cancer Inst.* 2001 93: 1557-1562.
- [0027] 8. Schernhammer, ES Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I. Night-shift work and risk

of colorectal cancer in the nurses' health study. *J Natl Cancer Inst.* 2003 95: 825-828.

- [0028] 9. Hansen J. Light at night, shiftwork, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2001 93: 1513-1515.
- [0029] 10. Kubo T, Ozasa K, Mikami K, Wakai K, Fujino Y, Watanabe Y, et al., Prospective Cohort Study of the Risk of Prostate Cancer among Rotating-Shift Workers: Findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2006 164: 549-555
- [0030] 11. Sookoian S, Gemma C, Gianotti TF, Burgue A, Alvarez A, Gonzalez CD, Pirolo CJ. Effects of rotating shift work on biomarkers of metabolic syndrome and inflammation. *J Intern Med* 2007 261: 285-292.
- [0031] 12. Healy D, Waterhouse JM: The circadian system and affective disorders: clocks or rhythms? *Chronobiol Intern* 1990 7: 5-9
- [0032] 13. Colligan MJ, Rosa RR. Shiftwork: Effects of social and family life. *Shiftwork: Occupational Medicine -State of the Art Reviews* 1990 5(2): 315
- [0033] 14. Van Dongen HP. Shift work and inter-individual differences in sleep and sleepiness. *Chronobiol Int.* 2006 23: 1139-47
- [0034] 15. Wood PA, Du-Quiton J, You S, Hrushesky WJ. Circadian clock coordinates cancer cell cycle progression, thymidylate synthase, and 5-fluorouracil therapeutic index. *Mol Cancer Ther.* 2006 5: 2023-33.
- [0035] 16. Panda S, Antoch MP, Miller BH, Ai S, Schook AB, Staume M, et al. Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock. *Cell* 2002 109: 307-320
- [0036] 17. Richter HG, Torres-Farfan C, Rojas-Garcia PP, Campino C, Torrealba F, Seron-Ferre M. The Circadian Timing System: Making Sense of day/night gene expression. 2004 *Biol Res* 37: 1 1-28
- [0037] 18. Shanahan TL, Zeitzer JM, Czeisler CA. Resetting the melatonin rhythm with light in humans. *J Biol Rhythms* 1997 12:556-67.
- [0038] 19. Whitmore JN, French J, Fischer JR. Psychophysiological effects of a brief nocturnal light exposure. *J Hum Ergol.* 2001 30: 267-72.
- [0039] 20. Kubota T, Uchiyama M, Suzuki H, Shibui K, Kim K, Tan X, et al. Effects of nocturnal bright light on saliva melatonin, core body temperature and sleep propensity rhythms in human subjects. *Neurosci Res.* 2002 42: 1 15-22.
- [0040] 21. Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN, et al. Bright light induction of strong (type 0) resetting of the human circadian pacemaker. *Science* 1989 244: 1328-1333.
- [0041] 22. Zeitzer JM, Dijk DJ, Kronauer R, Brown E, Czeisler C. Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol.* 2002 526: 695-702.
- [0042] 23. Khalsa SB, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *J Physiol.* 2003 549: 945-952.
- [0043] 24. Benloucif S, Masana MI, Yun K, Dubocovich ML. Interactions between light and melatonin on the circadian clock of mice. *J Biol Rhythms.* 1999 14: 281-9.
- [0044] 25. Beshoff HM, Brainard GC, Rollag MD, Lynch GR. Suppression of pineal melatonin in *Peromyscus leucopus* by different monochromatic wavelengths of visible and near-ultraviolet light (UV-A). *Brain Res.* 1987 420: 397-402.
- [0045] 26. Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N, Thompson S, Douglas RH, Hankins MW, Lemk J, Biel M, Hofmann F, Foster RG, Yau KW. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature* 2003 424: 76-81
- [0046] 27. Thapan K, Adrendt J, Skene DJ. An action spectrum for melatonin suppression: evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans. *J Physiol* 2001 535: 261-7.

- [0047] 28. Barrenetxe J, Delagrance P, Martinez JA. Physiological and metabolic functions of melatonin. *J Physiol Biochem.* 2004 60: 61-72
- [0048] 29. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA, Krause JA, Brainard GC. Growth and fatty acid metabolism of human breast cancer (MCF-7) xenografts in nude rats: impact of constant light-induced nocturnal melatonin suppression. *Breast Cancer Res Treat.* 2003 79: 313-20.
- [0049] 30. Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT, Hanifin JP, Davidson LK, Krause JA *et al.* Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res.* 2005 65: 11174-84.
- [0050] 31. Ishida A, Mutoh T, Ueyama T, Bando H, Masubuchi S, Nakahara D, *et al.* Light activates the adrenal gland: Timing of gene expression and glucocorticoid release. *Cell Metab.* 2005 2: 297-307 and Comment in: *Cell Metab.* 2005 Nov; 2(5): 278-81.
- [0051] 32. Hammer F, Stewart PM. Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 20: 337-53
- [0052] 33. Steckler T, Holsboer F, Reul JM. Glucocorticoids and depression. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1999 13: 597-614
- [0053] 34. Runnebaumand IB, Bruning A. Glucocorticoids Inhibit Cell Death in Ovarian Cancer and Up-regulate Caspase Inhibitor cIAP2 *Clin Cancer Res* 2005 11: 6325 - 6332
- [0054] 35. Schrey MP, Patel KV, Tezapsidis N. Bombesin and glucocorticoids stimulate human breast cancer cells to produce endothelin, a paracrine mitogen for breast stromal cells. *Cancer research* 1992 52: 1786-1790
- [0055] 36. Barker D. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci* 95: 115-128, 1998.
- [0056] 37. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, and Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 341: 938-941, 1993.
- [0057] 38. Edwards CR, Benediktsson R, Lindsay RS, and Seckl JR. Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: a link between the fetal environment and adult hypertension? *Lancet* 341 : 355-357, 1993.
- [0058] 39. Arai Y and Gorski RA. Critical exposure time for androgenization of the developing hypothalamus in the female rat. *Endocrinology* 82: 1010-1014, 1968.
- [0059] 40. Gustafsson JA, Mode A, Norstedt G, and Skett P. Sex steroid induced changes in hepatic enzymes. *Annu Rev Physiol* 45: 51-60, 1983.
- [0060] 41. Ward RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clin Perinatol* 21 : 523-542, 1994.
- [0061] 42. Newnham JP, Evans SF, Godfrey M, Huang W, Ikegami M, and Jobe A. Maternal, but not fetal, administration of corticosteroids restricts fetal growth. *J Matern Fetal Med* 8: 81-87, 1999.
- [0062] 43. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, and Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 202: 436-438, 1978.
- [0063] 44. Goland RS, Jozak S, Warren WB, Conwell IM, Stark RI, and Trapper PJ. Elevated levels of umbilical cord plasma corticotropin-releasing hormone in growth-retarded fetuses. *J Clin Endocrinol Metab* 11: 1174-1179, 1993.
- [0064] 45. Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, and Edwards CR. Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension. *Lancet* 341: 339-341, 1993.
- [0065] 46. Lindsay RS, Lindsay RM, Edwards CR, and Seckl JR. Inhibition of 11-beta- hydroxysteroid dehydrogenase in pregnant rats and the programming of blood pressure in the offspring. *Hypertension* 27: 1200-1204, 1996.
- [0066] 47. Lindsay RS, Lindsay RM, Waddell BJ, and Seckl JR. Prenatal glucocorticoid exposure leads to

offspring hyperglycaemia in the rat: studies with the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone. *Diabetologia* 39: 1299-1305, 1996.

- [0067] 48. Nyirenda MJ, Lindsay RS, Kenyon CJ, Burchell A, and Seckl JR. Glucocorticoid exposure in late gestation permanently programs rat hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucocorticoid receptor expression and causes glucose intolerance in adult offspring. *J Clin Invest* 15: 2174-2181, 1998.
- [0068] 49. Shirayama M, Shirayama Y, Iida H, et al. The psychological aspects of patients with delayed sleep phase syndrome (DSPS). *Sleep Med.* 2003;4(5):427-433.
- [0069] 50. Wetterberg L. Clinical importance of Melatonin. *Prog Brain Res.* 1979;52:539-4
- [0070] 51. Wetterberg L. Chapter 3. In: Shaffi M, Shaffi SL, eds. *Melatonin in adult depression*. Washinton DC, MD: American Psychiatric Press Inc.; 1998, 43-79.
- [0071] 52. Tuunainen A, Kripe DF, Elliott JA, Assmus JD, Rex KM. Depression and endogenous melatonin in post menopausal women. *J Affect Disord.* 2002;69(1-3): 149-58.
- [0072] 53. Okawa M, Uchiyama M, Ozaki S, Shibui K, Ichikawa H. Circadian rhythm sleep disorders in adolescents: clinical trials of combined treatments based on chronobiology. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;52:483-490.
- [0073] 54. Owens J. Insomnia in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2005 1 : 454-e458
- [0074] 55. Wolfson AR, Carskadon MA. Early school start times affect sleep and daytime functioning in adolescents. *Sleep Research* 1996; 25: 117.
- [0075] 56. Wolfson AR, Carskadon MA. Sleep schedules and daytime functioning in adolescents. *Child Dev* 1998 Aug; 69: 875-887.
- [0076] 57. Gibson ES, Powles ACP, Chilcott L, Carll D, O'Brien S, Ogilvie R, Trajanovic N, Sirianni D, Shapiro C. The Impact of "Sleepiness" on Adolescent Students. Report of Population Health Grant 5555-15-1997-0000051, Health Canada, 1998-2002.
- [0077] 58. Akerstedt T, Ficca G. Alertness-enhancing drugs as a countermeasure to fatigue in irregular work hours. *Chronobiol Int* 1997 14: 145-158.
- [0078] 59. Rosa RR, Bonnet MH, Bootzin RR, Eastman CI, Monk T, Penn PE. Intervention factors for promoting adjustment to nightwork and shiftwork. *Occup Med* 1995 5: 391-414.
- [0079] 60. Czeisler CA, Johnson MP, Duffy JF, Brown EN, Ronda JM, Kronauer RE. Exposure to bright light and darkness to treat physiologic maladaptation to night work. *N Engl J Med* 1990 322: 1253-1259.
- [0080] 61. Dawson D, Campbell SS. Timed exposure to bright light improves sleep and alertness during simulated night shifts. *Sleep* 1991 14: 511-516.
- [0081] 62. Horowitz TS, Cade BE, Wolfe JM, Czeisler CA. Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 281: E384-E391.
- [0082] 63. Cajochen C, Munch M, Kriebel S, Krauchi K, Steiner R, Oelhafen P, Orgul S and Wirz-Justice A. High Sensitivity of Human Melatonin, Alertness, Thermoregulation, and Heart Rate to Short Wavelength Light. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 90(3): 1311-1316.
- [0083] 64. Revell V, Arendt J, Fogg L and Skene D. Alerting effects of light are sensitive to very short wavelengths. *Neuroscience Letters.* 2006 399: 96-100.
- [0084] 65. Kayumov L, Casper RF, Hawa RJ, Perelman B, Chung SA, Sokalsky S and Shapiro CM. Blocking Low-Wavelength Light Prevents Nocturnal Melatonin Suppression with No Adverse Effect on Performance during

Simulated Shift Work. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 90: 2755-61.

- [0085] 66. Kayumov L, Zhdanova IV, Shapiro CM. Melatonin, sleep, and circadian rhythm disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 2000 5: 44-55.
- [0086] 67. Wirz-Justice A. Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol.* 2006 21 Suppl 1 : S1 1-5.
- [0087] 68. Hoddes E, Zarcone V, Smythe H. Quantification of sleepiness: A new approach. *Psychophysiol* 1973 10:431-436.
- [0088] 69. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 1989 46: 1121-1123.
- [0089] 70. Kayumov L, Brown G, Jindal R, Buttoo K, Shapiro CM. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effect of exogenous melatonin on delayed sleep phase syndrome. *Psychosom Med* 2001 ;63:40-8.
- [0090] 71. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14:540-5.

발명의 내용

과제의 해결 수단

- [0091] 일 양태에서, 본 발명은 야간에 약 490 nm 미만의 파장의 광에의 대상의 망막 노출을 선택적으로 사실상 차단하는 것을 포함하는, 대상의 일주기 리듬을 유지하는 방법을 제공한다.
- [0092] 다른 양태에서, 본 발명은 야간에 약 480 nm 미만의 파장의 광에의 대상의 망막 노출을 선택적으로 사실상 차단하는 것을 포함하는, 대상의 일주기 리듬을 유지하는 방법을 제공한다.
- [0093] 또 다른 양태에서, 본 발명은 야간에 약 470 nm 미만의 파장의 광에의 대상의 망막 노출을 선택적으로 사실상 차단하는 것을 포함하는, 대상의 일주기 리듬을 유지하는 방법을 제공한다.
- [0094] 또 다른 양태에서, 본 발명은 야간에 약 460 nm 미만의 파장의 광에의 대상의 망막 노출을 선택적으로 사실상 차단하는 것을 포함하는, 대상의 일주기 리듬을 유지하는 방법을 제공한다.
- [0095] 또 다른 양태에서, 본 발명은 야간에 420 nm 내지 약 490 nm; 약 430 nm 내지 약 490 nm; 약 440 nm 내지 약 490 nm; 약 420 nm 내지 약 480 nm; 약 430 nm 내지 약 480 nm; 약 440 nm 내지 약 480 nm; 약 420 nm 내지 약 470 nm; 약 430 nm 내지 약 470 nm; 약 440 nm 내지 약 470 nm; 약 420 nm 내지 약 460 nm; 약 430 nm 내지 약 460 nm; 약 440 nm 내지 약 460 nm로 이루어진 군으로부터 선택되는 파장의 광에의 대상의 망막 노출을 선택적으로 사실상 차단하는 것을 포함하는, 대상에서 멜라토닌 및 적어도 하나의 글루코코르티코이드의 수준을 정상화하는 방법을 제공한다.
- [0096] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 490 nm 미만의 파장의 광을 선택적으로 사실상 차단하는 광학 필터를 포함하는, 밤에 광에 노출되는 대상의 일주기 리듬을 유지하는 장치를 제공한다.
- [0097] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 480 nm 미만의 파장의 광을 선택적으로 사실상 차단하는 광학 필터를 포함하는, 밤에 광에 노출되는 대상의 일주기 리듬을 유지하는 장치를 제공한다.
- [0098] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 470 nm 미만의 파장의 광을 선택적으로 사실상 차단하는 광학 필터를 포함하는, 밤에 광에 노출되는 대상의 일주기 리듬을 유지하는 장치를 제공한다.
- [0099] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 460 nm 미만의 파장의 광을 선택적으로 사실상 차단하는 광학 필터를 포함하는, 밤에 광에 노출되는 대상의 일주기 리듬을 유지하는 장치를 제공한다.
- [0100] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 420 nm 내지 약 490 nm; 약 430 nm 내지 약 490 nm; 약 440 nm 내지 약 490 nm; 약 420 nm 내지 약 480 nm; 약 430 nm 내지 약 480 nm; 약 440 nm 내지 약 480 nm; 약 420 nm 내지 약 470 nm; 약 430 nm 내지 약 470 nm; 약 440 nm 내지 약 470 nm; 약 420 nm 내지 약 460 nm; 약 430 nm 내지 약 460 nm; 약 440 nm 내지 약 460 nm로 이루어진 군으로부터 선택되는 파장의 광을 선택적으로 사실상 차단하는 광학

필터를 포함하는, 밤에 광에 노출되는 대상의 일주기 리듬을 유지하는 장치를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0101]

- 도 1은 본 발명의 일 실시 형태의 한 쌍의 안경의 렌즈의 투과 곡선을 나타낸다.
- 도 2는 본 발명의 다른 실시 형태의 한 쌍의 안경의 렌즈의 투과 곡선을 나타낸다.
- 도 3은 암 환경에서, 광 환경에서, 그리고 본 발명의 조명된 환경 필터에서 오후 8시부터 오전 8시까지 12시간에 걸쳐 동물 모델에서의 멜라토닌 프로파일을 나타낸다.
- 도 4는 무필터, 457.9 nm 노치 필터, 476.5 nm 노치 필터 그리고 이들 필터 둘 모두를 사용하여 조명된 조건 하의 동물 모델에서 오후 8시 및 오전 12시에서의 멜라토닌 수준을 나타낸다.
- 도 5는 무필터, 457.9 nm 노치 필터, 476.5 nm 노치 필터를 사용하여 조명된 조건 하에서, 그리고 암 환경에서, 오후 8시부터 오전 8시까지 12시간에 걸쳐 동물 모델에서의 멜라토닌 프로파일을 나타낸다.
- 도 6은 암 환경에서, 광 환경에서, 그리고 본 발명의 필터를 사용하여 조명된 환경에서 오후 8시부터 오전 8시까지 12시간에 걸쳐 동물 모델에서의 코르티코스테론 프로파일을 나타낸다.
- 도 7은 무필터, 457.9 nm 노치 필터, 476.5 nm 노치 필터 그리고 이들 필터 둘 모두를 사용하여 조명된 조건 하의 동물 모델에서 오후 8시 및 오전 12시에서의 코르티코스테론 수준을 나타낸다.
- 도 8은 무필터, 457.9 nm 노치 필터, 476.5 nm 노치 필터를 사용하여 조명된 조건 하에서, 그리고 암 환경에서, 오후 8시부터 오전 8시까지 12시간에 걸쳐 동물 모델에서의 코르티코스테론 프로파일을 나타낸다.
- 도 9는 암 환경에서, 광 환경에서, 그리고 본 발명의 필터를 사용하여 조명된 환경에서 오후 8시부터 오전 8시까지 12시간에 걸쳐 동물 모델에서의 *Per2* 시계 유전자의 발현을 나타낸다.
- 도 10은 암 환경에서, 광 환경에서, 그리고 본 발명의 필터를 사용하여 조명된 환경에서 오후 8시부터 오전 8시까지 12시간에 걸쳐 동물 모델에서의 *Bmal1* 시계 유전자의 발현을 나타낸다.
- 도 11은 무필터, 457.9 nm 노치 필터, 476.5 nm 노치 필터를 사용하여 조명된 조건 하에서, 그리고 암 환경에서, 오후 8시부터 오전 8시까지 12시간에 걸쳐 동물 모델의 시상하부에서의 *Per2* 시계 유전자의 발현을 나타낸다.
- 도 12는 무필터, 457.9 nm 노치 필터, 476.5 nm 노치 필터를 사용하여 조명된 조건 하에서, 그리고 암 환경에서, 오후 8시부터 오전 8시까지 12시간에 걸쳐 동물 모델의 부신에서의 *Per2* 시계 유전자의 발현을 나타낸다.
- 도 13은 암 환경에서, 광 환경에서, 그리고 본 발명의 필터를 사용하여 조명된 환경에서 오후 8시부터 오전 8시까지 12시간에 걸쳐 동물 모델의 시상하부에서의 *Per2* 시계 유전자의 발현을 나타낸다.
- 도 14는 암 환경에서, 광 환경에서, 그리고 본 발명의 필터를 사용하여 조명된 환경에서 오후 8시부터 오전 8시까지 12시간에 걸쳐 동물 모델의 부신에서의 *Bmal1* 시계 유전자의 발현을 나타낸다.
- 도 15는 무필터, 460 nm 미만의 파장을 사실상 차단하는 필터, 490 nm 미만의 파장을 사실상 차단하는 필터를 사용하여 조명된 조건 하, 그리고 무광 조건 하의 동물 모델에서 오전 12시에서의 코르티코스테론 수준을 나타낸다.
- 도 16은 무필터, 460 nm 미만의 파장을 사실상 차단하는 필터, 490 nm 미만의 파장을 사실상 차단하는 필터를 사용하여 조명된 조건 하, 그리고 무광 조건 하의 동물 모델에서 오전 12시에서의 멜라토닌 수준을 나타낸다.
- 도 17은 457.9 nm 노치 필터 및 476.5 nm 노치 필터를 사용하여, 오후 8시부터 오전 8시까지 12시간에 걸쳐 동물 모델에서의 멜라토닌 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0102]

본 발명은 다양한 수단에 의해 달성될 수 있다. 하기는 본 명세서에 사용되는 용어의 일부에 대한 정의를 제공한다.

[0103]

생체주기 리듬(Circadian rhythm) 은 생체의 생리학적 과정에서 약 24시간의 사이클을 의미한다. 상기에 논의

된 바와 같이, 포유류에서 일주기 모시계는 시교차상핵(SCN)에 위치하며, 일 군의 세포가 시상하부에 위치해 있다. SCN은 눈을 통해 조명에 대한 정보를 받는다. 각각의 눈의 망막은 전통적인 광응답성 로드(rod) 및 콘(cone)과 함께 특별한 광응답성 망막 신경절 세포(retinal ganglion cell, RGC)들을 포함한다. 이들 RGC는 멜라놉신(melanopsin)이라 불리는 광 색소를 포함하며, 망막시상하부로(retinohypothalamic tract)라 불리는 경로를 따라 SCN에 이른다. 최근에, SCN 모시계 바깥쪽의 체내의 세포에서 일주기 리듬이 발견된다는 증거가 나와 있으며, 바꿔 말하면, 전신을 통해 다양한 조직에서의 유전자의 발현이 또한 일주기 리듬 패턴을 따른다. 본 발명과 관련하여, "시계 유전자"는 그러한 발현 패턴을 따르는 임의의 유전자를 의미하며, 특정 세포 생리에서 일주기 진동(circadian oscillation)의 유지에 대한 책임이 있다. 사람 계놈의 약 25%가 발현에 있어 그러한 주기성을 나타내는 것으로 추정된다.

[0104] 본 발명과 관련하여, 대상의 "일주기 리듬을 유지하는"은, 비제한적으로 지구물리학적 명/암 사이클에 노출된 대상에서 존재하고 있을 시계 유전자 발현과 멜라토닌 및 코르티솔 분비를 포함한, 생리학적 과정에서 관찰되는 일주기 진동의 진폭 및 주기성을 유지함을 의미한다.

[0105] 시계 유전자의 발현 생성물의 정상화하는 수준은 규칙적인 지구물리학적 명/암 사이클에 노출된 동일한 대상에서 발견될 생성물의 수준에 보다 가깝게 대응시키기 위해 발현의 수준을 증가시키거나 감소시키는 것을 의미한다. 더욱 특히, 멜라토닌에 관하여, 이는 암흑 상태에서 유지된 동일한 개체에서 적어도 50%의 수준을 유지하는 것을 의미한다.

[0106] 본 발명에서, 멜라토닌의 수준을 정상화하는 것은, 그렇지 않으면 밤에 광에 노출된 대상에서 존재하고 있을 수준과 비교할 때, 멜라토닌의 수준을 증가시키는 것을 포함한다. 코르티솔과 관련하여, 이는 그렇지 않으면 밤에 광에 노출된 대상에서 존재하고 있을 수준과 비교할 때, 코르티솔의 수준을 감소시키는 것을 포함한다.

[0107] 본 발명의 방법에서, "대상" 은 포유류, 바람직하게는 사람이다. 대상이 여성 대상인 경우 제공되는 특별한 이점이 있을 수 있으며, 대상이 임신부인 경우 훨씬 더 많은 이점이 있을 수 있다.

[0108] 광의 파장에 관해서 사용될 때, 사실상 차단한다 또는 사실상 차단하는 은 입사 파장의 40% 미만; 입사 파장의 30% 미만; 입사 파장의 20% 미만; 그리고 입사 파장의 10% 미만을 투과하는 것으로 정의된다. 선택적으로 차단하는 은 대상의 환경에서 특정된 광의 파장만을 사실상 차단하고, 한편 광의 나머지 다른 파장의 사실상의 투과(즉, 40% 초과; 50% 초과; 60% 초과; 70% 초과; 80% 초과; 90% 초과; 또는 100%)를 허용하는 것을 의미한다. 파장 범위와 관련하여 "약" 은 +/- 5 nm를 의미한다. 본 발명과 관련하여, 광학 필터는 광의 광범위한 비-투과된 파장을 사실상 차단하는(이 용어는 상기에 정의된 바와 같음) 장치이다. 당업자들에게 이해되는 바대로, 이와 관련하여, 용어 광학 필터는 색 필터와 동등한 것으로 이해되지 않아야 하는데, 색 필터는 소정의 시각색(visual colour)을 갖는 광을 투과하지만, 투과된 시각색의 파장 바깥쪽의 광의 파장을 "사실상 차단" 하지 않을 수 있다.

[0109] "망막 노출" 은 대상의 망막 상의 광 충돌(light impingement)을 의미한다.

[0110] "밤"은 암흑의 자연적인 시간을 의미하며, 더욱 구체적으로는 지구물리학적 명/암 사이클의 암기를 말한다. 여름에는, 적도 주위 위도에서, 이는 약 2100 시(오후 9시) 내지 약 0600시(오전 6시)와 대략적으로 동등하며, 이는 멜라토닌 생성의 피크 시간이다. "야간"은 이 기간 동안의 임의의 시간을 의미하며; 바람직하게는, 본 발명의 방법은 밤 전체를 통해 실시된다.

[0111] "안경류(eyewear)" 는 안경, 고글, 콘택트 렌즈 등과 같은 항목들을 포함하는 광범위한 용어로서 사용되는데, 이들 항목은 사용자의 눈과 관련해서 유해한 물질로부터 눈을 차폐/보호하거나(예를 들어, 고글과 관련해서는 화학물질), 또는 사용자의 시력을 향상시키기 위해서(예를 들어, 콘택트 렌즈) 사용되는 것이다. 용어 "안경류"는 상기의 예로 제한되지 않으며, 시야 창(viewing window)의 종류를 포함하는, 눈과 관련해서 사용되는 임의의 장치를 기술함이 이해될 것이다. 적절하게, 본 발명의 안경류는 착용자의 망막 상체 필터링되지 않은 광의 나쁜 영향을 사실상 예방할 수 있도록 고안된다.

[0112] 일 실시 형태에서, 본 발명은 야간에 약 490 nm 미만의 파장의 광에의 대상의 망막 노출을 선택적으로 사실상 차단함으로써 대상의 일주기 리듬을 유지하는 방법이다. 다른 실시 형태에서, 본 발명은 야간에 약 480 nm 미만; 약 470 nm 미만; 그리고 약 460 nm 미만의 광에의 대상의 망막 노출을 선택적으로 사실상 차단함으로써 대상의 일주기 리듬을 유지하는 방법이다. 최적으로는, 본 방법은 밤 전체를 통해 실시된다.

[0113] "청색 영역" 내의 광의 더 짧은 파장이 증가된 각성도와 관련될 수 있다는 약간의 증거가 있다.^{63,64} 본 발명자

들은 530 nm 미만의 모든 파장을 사실상 차단하는 것과 관련되어 각성도의 유의한 감소를 발견하지는 못했지만, 본 발명은 또한 광 차단 of 더욱 제한된 범위, 더욱 구체적으로는, 본 발명자들에 의해 확인되는 일주기 리듬을 유지하기 위한 열쇠 범위(key range) 바깥쪽의 광의 소정의 더 낮은 파장의 투과를 허용하는 범위를 포함하는 방법을 포함한다.

[0114] 따라서, 다른 실시 형태에서, 본 발명은 야간에 약 420 nm 내지 약 490 nm; 약 430 nm 내지 약 490 nm; 약 440 nm 내지 약 490 nm; 약 420 nm 내지 약 480 nm; 약 430 nm 내지 약 480 nm; 약 440 nm 내지 약 480 nm; 약 420 nm 내지 약 470 nm; 약 430 nm 내지 약 470 nm; 약 440 nm 내지 약 470 nm; 약 420 nm 내지 약 460 nm; 약 430 nm 내지 약 460 nm; 그리고 약 440 nm 내지 약 460 nm의 파장의 광에의 대상의 망막 노출을 선택적으로 사실상 차단함으로써 대상의 일주기 리듬을 유지하는 방법이다. 최적적으로는, 본 방법은 밤 전체를 통해 실시된다. 다른 실시 형태에서, 이들 특정 범위는 UV 필터와 조합되어 광의 자외선 파장을 추가로 제외시킬 수 있다.

[0115] 일 실시 형태에서, 지연성 수면 위상 증후군(DSPS)을 갖는 대상의 수면 각성 사이클이 교정되고 유지될 수 있다. 구체적으로는, DSPS를 갖는 사람은 수면 개시 불면증으로 고생하며, 인공적으로 조명된 환경에서 깨어 있는 상태로 밤의 전부 또는 대부분을 규칙적으로 소비할 것이다. 필터링되지 않은 인공 광에의 이른 밤 동안의 노출은 위상 지연을 야기시키는 저파장에 대상을 노출시켜, 수면 개시를 훨씬 더 늦은 시간으로 편이시킬 것이다. 상기에 특정된 파장에의 대상의 망막 노출을 차단함으로써, 위상 지연이 감소될 수 있으며, 대상의 일주기 리듬이 유지될 수 있어, 밤에 인공적으로 조명된 환경에서 깨어 있는 상태의 건강의 부정적 영향을 완화시키고, 잠재적으로 수면 패턴을 개선시킬 수 있다.

[0116] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 야간에 약 490nm 미만; 약 480 nm 미만; 약 470 nm 미만; 그리고 약 460 nm 미만의 파장의 광에의 대상의 망막 노출을 선택적으로 사실상 차단함으로써, 대상에서 멜라토닌 및, 코르티솔을 포함한 적어도 하나의 글루코코르티코이드의 수준을 정상화하는 방법이다. 최적적으로는, 본 방법은 밤 전체를 통해 사용된다.

[0117] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 야간에 약 420 nm 내지 약 490 nm; 약 430 nm 내지 약 490 nm; 약 440 nm 내지 약 490 nm; 약 420 nm 내지 약 480 nm; 약 430 nm 내지 약 480 nm; 약 440 nm 내지 약 480 nm; 약 420 nm 내지 약 470 nm; 약 430 nm 내지 약 470 nm; 약 440 nm 내지 약 470 nm; 약 420 nm 내지 약 460 nm; 약 430 nm 내지 약 460 nm; 그리고 약 440 nm 내지 약 460 nm의 파장의 광에의 대상의 망막 노출을 선택적으로 사실상 차단함으로써, 대상에서 멜라토닌 및, 코르티솔을 포함한 적어도 하나의 글루코코르티코이드의 수준을 정상화하는 방법이다. 최적적으로는, 본 방법은 밤 전체를 통해 사용된다.

[0118] 일 실시 형태에서, 본 발명은 대상의 일주기 리듬을 유지하는 장치이다. 본 장치는 약 490 nm 미만의 파장의 광; 약 480 nm 미만의 파장의 광; 약 470 nm 미만의 파장의 광; 그리고 약 490 nm 미만의 파장의 광을 선택적으로 사실상 차단하기 위한 광학 필터를 포함한다. 이러한 광학 필터들은 우수한 색 인식을 가능하게 하며, 유의한 황색 색상을 부여하지 않는다. 이들은 또한 평균 사용자가 백색/회색/황색 및 청색/녹색/흑색의 대부분의 셰이드들을 구별할 수 있게 한다.

[0119] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 야간에 약 420 nm 내지 약 490 nm; 약 430 nm 내지 약 490 nm; 약 440 nm 내지 약 490 nm; 약 420 nm 내지 약 480 nm; 약 430 nm 내지 약 480 nm; 약 440 nm 내지 약 480 nm; 약 420 nm 내지 약 470 nm; 약 430 nm 내지 약 470 nm; 약 440 nm 내지 약 470 nm; 약 420 nm 내지 약 460 nm; 약 430 nm 내지 약 460 nm; 그리고 약 440 nm 내지 약 460 nm의 파장의 광을 선택적으로 차단하기 위한 광학 필터를 포함하는, 대상의 일주기 리듬을 유지하는 장치이다. 이러한 광학 필터들은 우수한 색 인식을 가능하게 하며, 유의한 황색 색상을 부여하지 않는다. 이들은 또한 평균 사용자가 백색/회색/황색 및 청색/녹색/흑색의 대부분의 셰이드들을 구별할 수 있게 한다.

[0120] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 상기에 기술된 바와 같은 광학 필터는, 백열 전구 또는 형광 전구를 포함한, 광원의 표면에 적용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 상기 광학 필터는 코팅의 형태이다.

[0121] 다른 실시 형태에서, 상기에 기술된 광학 필터를 포함하는 투명 또는 반투명 커버가 광원에 탈착가능하게 부착되어, 광원으로부터 방출된 광을 커버를 통해 보낼 수 있다. 광원은 광을 방출하지만, 이것이 1차 기능은 아닌 장치들, 예를 들면 텔레비전 스크린 또는 컴퓨터 모니터를 포함할 수 있다. 상기 커버는 그것이 함께 사용될 광원을 커버하도록 작동할 수 있는 한, 임의의 형상 또는 형태일 수 있음이 당업자들에 의해 이해될 것이다. 대안적인 실시 형태에서, 광 커버는 광원에 영구적으로 부착될 수 있다.

[0122] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 약 490 nm 미만; 약 480 nm 미만; 약 470 nm 미만; 또는 약 460 nm 미만; 약

420 nm 내지 약 490 nm; 약 430 nm 내지 약 490 nm; 약 440 nm 내지 약 490 nm; 약 420 nm 내지 약 480 nm; 약 430 nm 내지 약 480 nm; 약 440 nm 내지 약 480 nm; 약 420 nm 내지 약 470 nm; 약 430 nm 내지 약 470 nm; 약 440 nm 내지 약 470 nm; 약 420 nm 내지 약 460 nm; 약 430 nm 내지 약 460 nm; 그리고 약 440 nm 내지 약 460 nm의 광의 파장을 제외시키는 광원이다.

[0123] 다른 실시 형태에서, 본 발명은 약 490 nm 미만; 약 480 nm 미만; 약 470 nm 미만; 또는 약 460 nm 미만; 약 420 nm 내지 약 490 nm; 약 430 nm 내지 약 490 nm; 약 440 nm 내지 약 490 nm; 약 420 nm 내지 약 480 nm; 약 430 nm 내지 약 480 nm; 약 440 nm 내지 약 480 nm; 약 420 nm 내지 약 470 nm; 약 430 nm 내지 약 470 nm; 약 440 nm 내지 약 470 nm; 약 420 nm 내지 약 460 nm; 약 430 nm 내지 약 460 nm; 약 440 nm 내지 약 460 nm의 파장의 광을 차단하기 위한 광학 필터를 포함하는 안경류이다. 일 실시 형태에서, 상기 광학 필터는 코팅의 형태이다.

[0124] 하기 표 1에는, 본 발명에 따라 제조된 광학 필터로 진공 코팅된 폴리카르보네이트 렌즈를 포함하는 한 쌍의 안경의 투과 값이 나타나 있다. 약 460 nm 또는 그 미만의 광의 파장이 사실상 차단된다. 이들 투과 값은 도 1에 투과 곡선으로서 도시되어 있다. 하기 표 2에는, 본 발명에 따라 제조된 광학 필터로 진공 코팅된 폴리카르보네이트 렌즈를 포함하는 다른 한 쌍의 안경의 투과 값이 나타나 있다. 여기서는, 약 490 nm 또는 그 미만의 광의 파장이 사실상 차단된다. 두 세트의 안경은 우수한 색 인식을 가능하게 하며, 한편 밤에 광에 노출되는 자들에게 본 발명의 건강상의 이득을 제공한다. 이들 렌즈는 또한 시력검사 처방에 따라 연마하여 시력 교정을 허용할 수 있다. 하기 표 3은 반사 방지 코팅을 적용하여 490 nm 또는 그 미만의 파장의 광을 사실상 차단하는 한 쌍의 안경의 투과 값을 나타낸다.

[0125] 일 실시 형태에서, 폴리카르보네이트 렌즈는, 본 발명의 선택적인 파장의 차단을 누적적으로 제공하는 복수의 광학 필터 층으로 진공 코팅된다. 일 실시 형태에서, 10개 이상의 광학 필터 층이 적절하게 적용되어 본 발명의 렌즈를 형성한다.

[0126] <표 1>

[0127] 투과 값

파장 nm	실험 값	파장 nm	실험 값	파장 nm	실험 값
780	89.37%	570	86.36%	370	0.00%
770	87.37%	560	93.43%	365	0.00%
760	88.60%	550	93.60%	360	0.00%
750	91.81%	540	91.40%	355	0.00%
740	94.27%	530	86.33%	350	0.00%
730	94.64%	520	87.47%	345	0.00%
720	94.30%	510	93.03%	340	0.00%
710	94.54%	500	91.06%	335	0.00%
700	94.82%	490	82.85%	330	0.00%
690	93.54%	480	87.61%	325	0.00%
680	92.32%	470	51.54%	320	0.00%
670	93.16%	460	8.47%	315	0.00%
660	94.58%	450	1.96%	310	0.00%
650	92.04%	440	0.63%	309	0.00%
640	89.00%	430	0.23%	300	0.00%
630	90.48%	420	0.12%	295	0.00%
620	93.35%	410	0.00%	290	0.00%
610	93.88%	400	0.00%	285	0.00%
600	92.65%	390	0.00%	280	0.00%
590	89.05%	380	0.00%		
580	84.17%	370	0.00%		

[0128]

[0129] <표 2>

[0130] 투과 값

파장 nm	실험 값	파장 nm	실험 값	파장 nm	실험 값
780	92.76%	570	88.59%	370	0.00%
770	95.85%	560	84.05%	365	0.00%
760	96.80%	550	86.53%	360	0.00%
750	95.84%	540	90.94%	355	0.00%
740	94.13%	530	88.74%	350	0.02%
730	93.26%	520	77.04%	345	0.00%
720	92.01%	510	75.63%	340	0.00%
710	90.26%	500	47.67%	335	0.00%
700	89.87%	490	9.15%	330	0.00%
690	91.91%	480	1.94%	325	0.00%
680	95.18%	470	0.66%	320	0.00%
670	96.38%	460	0.29%	315	0.00%
660	94.83%	450	0.14%	310	0.00%
650	93.57%	440	0.12%	305	0.00%
640	92.44%	430	0.13%	300	0.00%
630	89.61%	420	0.16%	295	0.00%
620	88.03%	410	0.46%	290	0.00%
610	89.83%	400	2.27%	285	0.00%
600	91.84%	390	0.67%	280	0.00%
590	92.45%	380	0.00%		
580	92.73%	370	0.00%		

[0131]

[0132] <표 3>

[0133] 투과 값

780	93.43%	570	97.52%	370	0.00%
770	93.27%	560	91.62%	365	0.00%
760	95.09%	550	90.05%	360	0.00%
750	98.11%	540	96.31%	355	0.02%
740	99.85%	530	96.64%	350	0.00%
730	100.06%	520	90.23%	345	0.01%
720	100.09%	510	88.14%	340	0.00%
710	100.30%	500	91.77%	335	0.00%
700	98.05%	490	30.73%	330	0.00%
690	94.41%	480	4.88%	325	0.00%
680	93.10%	470	1.28%	320	0.00%
670	96.14%	460	0.49%	315	0.00%
660	100.16%	450	0.20%	310	0.00%
650	101.20%	440	0.13%	305	0.00%
640	100.36%	430	0.10%	300	0.00%
630	98.36%	420	0.08%	295	0.00%
620	93.24%	410	0.03%	290	0.00%
610	89.22%	400	0.00%	285	0.00%
600	91.78%	390	0.00%	280	0.00%
590	96.39%	380	0.00%		
580	97.85%	370	0.00%		

[0134]

[0135] 실시예

[0136] 실시예 1

[0137] 모든 실험에 사용된 동물들은 생후 10주된(350 g) 성체 비생식 수컷 스프라그 돌리 래트(캐나다 몬트리올 소재의 샤를스 리버(Charles River))였다. 이들 동물은 탄탄한(robust) 멜라토닌 프로파일을 나타내는 것으로 밝혀져 있으며, 멜라토닌 분비가 에스트로겐에 의해 조절되기 때문에, 교락 인자를 감소시키기 위해서 암컷 동물은

제외시켰다. 모든 실험에 앞서, 이들 동물을 환경순응(acclimatization)을 위해, 그리고 일주기 동조를 확실하게 하기 위해, 2주간 표준 래트 음식(chow) 및 물을 자유 급식(ad libitum feeding)하면서 12:12 명:암(LD) 사이클(오후 7에 조명을 끄고, 오전 7시에 조명을 켜, 명기(light phase) 동안 동물이 수용된 방에 475 룩스 백열 조명을 함) 하에서 유지하였다. 이어서, 이들 실험을 3단계(phase)로 수행하였다.

[0138] 단계 1

[0139] 제1 단계에서는, 정상적인 12:12 LD 사이클 하에서의 기준선 멜라토닌 및 코르티코스테론 프로파일을 측정하였다. 래트에서는, 코르티솔보다는 오히려 코르티코스테론이 부신에 의해 생성되는 우세적인 글루코코르티코이드이다. 상이한 광 조건 동안에 노출된 동물들의 스트레스 정도를 결정하고, 과도한 스트레스가 결과에 영향을 주지 않았음을 확실하게 하기 위해서, 코르티코스테론 측정 및 멜라토닌 농도 측정을 행하였다. 이 목적을 위해, 오후 8시부터 시작하여 오전 8시까지 안전한 적색 광 램프(5 룩스 미만의 광도) 및 암시 고글(night vision goggle)을 사용하여 암흑 하에서 매 4시간마다 혈액 및 조직 샘플 수집을 위하여 4마리의 동물을 사용하였다. 이들 동물을 이소플루란 가스(5% 인덱션; 3% 메인テナンス)로 마취시켰다. 심장 천자에 의해 튜베르클린 시린지(20 케이지, 1 인치 주사바늘) 내로 5 mL의 혈액을 흡인하고, 사전-냉각된 헤파린으로 코팅된 튜브(캐나다의 비디(BD)) 내에 보관하였다. 혈액 수집 직후, 단두에 의해 동물들을 안락사시켰다. 시상하부를 수집하기 위한 해부를 위해 뇌를 수집하였다. 성체 래트 뇌 매트릭스(미국의 테드 펠라(Ted Pella))를 사용하여 2 mm 절편으로 뇌를 절단하고, 이어서 시상하부 부위를 해부하였다. 추가적으로, 간 및 부신을 또한 수집하였다. 모든 조직을 액체 질소에서 즉시 냉동시키고, 나중의 RNA 추출을 위하여 -80 ° C에서 보관하였다. 모든 혈액 샘플 채취의 완료 후, 혈액을 15분 동안 1000 g에서 회전시켜 혈장을 추출하고, 이어서 이것을 나중의 멜라토닌 및 코르티코스테론 호르몬 검정을 위하여 -80 ° C에서 보관하였다.

[0140] 단계 2

[0141] 본 실험의 제2 단계에서는, 12:12 LL 사이클 또는 연속적인 조명에 노출된 래트에서의 멜라토닌 및 코르티코스테론 분비 프로파일을 측정하였다. 이 목적을 위해, 4마리의 동물을 특별히 설계된 박스 안에 수용하였다. 박스는 24" x 24" x 14"였으며, 2개의 규정된 크기의 래트 케이지를 수용하였다. 각각의 플라스틱 측면의 80%가 넘게 아연도금된 스틸 메시 와이어로 대체되도록 이들 래트 케이지를 변형시켰다. 사용된 치수 및 잠자리(bedding)는 동물들이 동조 동안에 수용된 원래의 케이지와 정확히 동일한 것으로 하였다. 이러한 변형은 동물들이 규정된 수용 조건 하에서 유지됨을 여전히 확실하게 하면서, 광이 자유롭게 들어오고, 원래의 플라스틱 측면에 의해 굴절되거나 필터링되지 않게 할 수 있음을 확실하게 하기 위한 것이다. 각각의 변형된 케이지는 2마리의 비생식 수컷 동물들을 수용하였다. 동물들은 동조 기간의 시작부터 쌍으로 수용하였으며, 동일한 쌍을 이들의 변형된 수용 케이지로 옮겨 새로운 동물에의 노출에 의해 야기되는 스트레스를 무효화하였다. 박스는 외부 조명이 들어오거나 내부 광이 빠져 나가지 못하도록 하여 수용 조건 내에서 광 세기의 임의의 잠재적인 변경을 방지하였다. 동물들을 오후 7시부터 오전 8시까지 광에 노출시켰다. 광은 동물 눈 수준에서 500 룩스 광 세기를 발생시키는 183 와트 텅스텐 할로겐 전구가 장착된 광섬유 광원으로부터 이어지는 광 섬유 케이블을 사용하여, 박스를 통하여 균일하게 공급하였다. 동물들을 혈액 및 조직 샘플 채취를 위해 제1 단계에서와 같이 희생시켰다. 박스는 단지 4마리의 동물만을 수용하도록 설계되었기 때문에, 하루밤당 한 시점에서 시험하였으며, 연속 4일 밤에 실험을 수행하였다.

[0142] 단계 3

[0143] 본 실험의 제3 단계에서는, 단계 2에서와 같이 12: 12 LL 사이클에 노출되지만, 광학적으로 필터링된 조명을 한 상태의 래트에서의 멜라토닌 및 코르티코스테론 분비 프로파일을 측정하였다. 동물들을 본 연구의 제2 단계에서와 동일한 조건 하에서 유지하였지만, 이 경우에는 약 10 내지 15 nm 파장 대역폭을 잘라내도록 특별히 설계된 홀로그래피 노치 필터(미국 미시간주 앤 아버 소재의 카이저 옵티컬 시스템즈(Kaiser Optical Systems))를 사용하여 광을 필터링하였다. 4개의 노치 필터를 구매하였는데, 이들은 각각 약 440 내지 530 nm의 범위를 커버하여 10 내지 15 nm의 대역폭을 잘라내도록 설계되었다. 노치 필터를 박스의 광원에 부착하여, 광이 광섬유 케이블에 들어가기 전에 필터링되도록 하여, 모든 광섬유 번들이 동일한 세기 및 광의 파장을 전달함을 확실하게 하였다. 광학적으로 필터링된 광 세기를 레오스타트(rheostat)를 사용하여 조정하여 동물 눈 수준에서 500 룩스를 유지하였다. 박스는 단지 4마리의 동물만을 수용하도록 설계되었기 때문에, 하루밤당 필터 또는 필터들의

조합당 한 시점을 시험하였으며, 제2 단계에서와 같이 각각의 필터에 대하여 연속 4일 밤에 실험을 수행하였다. 모든 혈액 및 조직 수집은 앞서 기술된 바와 같이 수행하였다. 추가적으로, 각각의 제3 단계 동안 동물들이 동일한 조건에 노출되었음을 확실히 하기 위해서, 제1 단계의 동물들을 또한 특별히 설계된 박스 안에 유지하였지만, 이때 광 노출은 없었다. 457.9 nm 및 476.5 nm 홀로그래피 노치 필터를 단독 및 조합 둘 모두로 하여 초기에 시험하였다. 실험의 각각의 단계로부터의 샘플 수집의 완료시, 혈액을 사용하여 혈장으로부터의 멜라토닌 및 코르티코스테론을 분석하였다. 구매가능한 ELISA 키트 - 이는 사전 승인되어 있음 - 를 사용하여 호르몬 분석을 행하였다. 실시간 RT-PCR에 의한 *Per2* 및 *Bmal1* 시계 유전자 발현 연구를 위해 뇌 조직을 사용하였다. 얻어진 결과는, 약 452 내지 462 nm 및 470 내지 480 nm의 대역폭을 차단한 노치 필터들의 조합에 의해 멜라토닌 억제가 방지될 수 있으며, 코르티코스테론 수준이 낮게 유지될 수 있음을 나타내었다.

[0144]

호르몬 분석으로부터의 예비 데이터는 457.9 nm 노치 필터가 광에 의한 멜라토닌 억제를 방지할 수 없는 반면, 476.5 nm 노치 필터는 멜라토닌 억제를 방지할 수 있음을 입증하였다. 457.9 및 476.5의 조합은 또한 한밤에 광에 의한 멜라토닌 억제를 방지하는 데 탁월하였다. 이와 대조적으로, 457.9 nm 필터는 한밤에 광 노출에 의한 코르티코스테론 분비의 상승을 방지하는 데 효과적이지만, 476.5 nm 필터는 덜 효과적이 밝혀졌다. 457.9 및 476.5 nm 필터의 조합은 또한 한밤에 광에 의한 증가된 코르티코스테론 분비를 방지하는 데 탁월하였다. 그러므로, 멜라토닌 및 코르티코스테론 분비에 대하여 457.9 및 476.5 nm 필터의 조합을 오후 8시, 오전 12시, 오전 4시 및 오전 8시에 희생된 래트들(각각의 시점에서의 4마리의 동물)에서 시험하였다. 약 452 내지 462 nm 및 470 내지 480 nm의 파장 범위를 커버하는 2개의 필터의 조합은 래트들이 암에서 유지되었을 때 보여진 프로파일과 일치하는, 일정한 광 노출 하에서의 코르티코스테론 및 멜라토닌 분비 프로파일을 유지하였다.

[0145]

유전자 발현 연구로부터의 데이터는 2개의 필터의 조합이 래트들이 암에서 유지되었을 때 보여진 프로파일과 일치하는, 일정한 광 노출 하에서의 시상하부에서 *Per2* 및 *Bmal1* 시계 유전자의 발현 프로파일을 유지하였음을 입증하였다. *Per2* 및 *Bmal1* 발현은 상이한 종들에 걸쳐 일관된 일주기 리듬을 보여준다. *Per2* 발현은 주간 피크에 이르고, 암흑에서 밤의 전 과정을 통해 점차로 감소되며, 한편 *Bmal1* 발현은 *Per2* 발현과 역위상이다. *Bmal1*은 암흑의 개시와 함께 증가하기 시작하여 약 오전 4시에 피크에 이르고, 밤의 종료시에 기초 수준으로 감소된다. 그러나, *Per2* 발현은 고도로 광에 감수성이며, 심지어 밤에 광에 짧은 노출조차도 시상하부에서 강한 *Per2* 발현을 유도할 수 있다. 사용된 필터들은 *Per2* 발현의 증가를 유도한 이러한 광을 차단할 수 있었기 때문에, 이는 이들 필터가 광이 일주기 동조에 관여된 시상하부의 핵심 센터를 활성화하는 것을 방지할 수 있음을 시사한다. 이러한 응답은 각각의 노치 필터의 단독 사용에 의해서는 예측될 수 없었던 것이다.

[0146]

동물 연구로부터의 본 데이터는 이러한 좁은 범위의 저파장 광(즉, 약 450 nm 내지 480 nm)의 필터링이 멜라토닌 분비를 정상화하고(도 3 및 도 4 참조), 글루코코르티코이드 분비를 생리학적 수준으로 감소시키며(도 6 및 도 7 참조), 시상하부에서의 *Per2* 및 *Bmal1*(도 9 및 도 10 참조) 유전자 발현의 정상화에 의해 반영되는 바와 같이, 전체적인 일주기 리듬을 회복시킬 수 있음을 보여주는데, 이는 심지어 밤에 연속 12시간의 광 노출 후에도 그렇다. 도 5 및 도 8에 나타난 바와 같이, 멜라토닌 분비는 476.5 nm 필터의 단독 사용으로 정상화되었지만, 457.9 nm 필터의 단독 사용으로는 정상화되지 않았으며, 한편 코르티코스테론 분비는 필터 둘 모두에 의해 정상화되었다. 본 유전자 발현 연구에서는, 도 11 및 도 12에 나타난 바와 같이, 476.5 nm 필터만을 사용하여 시상하부 및 부신 둘 모두에서 *Per2* 유전자 발현이 정상화되었으며, 한편 457.9 nm 필터는 단지 부신에서만 *Per2* 발현을 정상화하는 데 효과적이었다. (도 5, 8, 11 및 12에서, **는 광 노출에 의해 얻어진 수준과 비교하여 유의한 차이임을 나타내며, [†]는 457.9 nm가 필터링된 광 노출과 476.5 nm가 필터링된 광 노출 사이의 유전자 발현 수준에 있어서의 유의한 차이임을 나타낸다.) 도 13 및 도 14에 나타난 바와 같이, 457.9 nm 및 476.5 nm 필터의 조합을 이용한 약 450 nm 내지 480 nm의 파장의 필터링은 야간의 광 노출에 의해 유도된 파괴로부터 부신에서의 *Per2* 및 *Bmal1* 유전자 발현을 정상화하였다. (**는 광 노출에 의해 얻어진 수준과 비교하여 통계학적으로 유의한 차이임을 나타낸다.)

[0147]

530 nm 미만의 광의 모든 파장을 차단한 광학 필터를 포함하는 특수화된 고글이 73% 광 투과율을 가지며, 밝은 광 조건(800 룩스)에 노출된 교대 작업자들에서 멜라토닌 프로파일을 회복시키는 데 잘 작용함이 입증되었다. 멜라토닌 분비를 유지하기 위해 필터 광에 노출되는 밤시간대 동안에 객관적 척도 및 주관적 척도 둘 모두를 사용하여 몇 가지 각성도 및 수행능력 시험을 수행하였다.⁶⁵ 이들 시험은 정상화된 멜라토닌 리듬이, 밤에 작업하는 동안 밝은 광 때문에 억제된 멜라토닌 프로파일을 갖는 대상과 비교하여, 각성도 또는 졸음에 영향을 주지 않음을 보여주었다. 이러한 증거는 멜라토닌이 최면제로서 작용하여 졸음 및 기면(drowsiness)을 유도할 것에 대한 우려를 완화시킨다.

- [0148] **실시예 2 내지 실시예 3**
- [0149] 실시예 1의 결과에 기초하여, 보다 좁은 범위의 저파장 광, 구체적으로는 440 nm 내지 480 nm를 차단하는 광학 필터를 개발하였다. 이들 필터는 증가된 광 투과율과 개선된 색 인식 그리고 전반적으로 개선된 시력(visual acuity)을 가진다. 실시예 1에서 기술된 바와 같이, 동물 연구로부터의 데이터는 이러한 좁은 범위의 저파장 광의 필터링이 멜라토닌 분비를 정상화하고(도 3 및 도 4), 글루코코르티코이드 분비를 생리학적 수준으로 감소 시키며(도 5 및 도 6), 시상하부에서의 *Per2* 및 *Bmal1*(도 7 및 도 8) 유전자 발현의 정상화에 의해 반영되는 바와 같이, 전체적인 일주기 리듬을 회복시킬 수 있음을 보여주는데, 이는 심지어 밤에 연속 12시간의 광 노출 후에도 그렇다.
- [0150] 실시예 2 내지 실시예 3은 모의 밤 교대 근무 환경에서 고글로서의 이들 필터의 사용의 실행 가능성을 시험할 것이며, 이들 필터의 사용이 멜라토닌 분비 및 글루코코르티코이드 수준을 회복시킬 것이라고 가설을 세운다. 이는 대상이 그들 자신의 대조로서의 역할을 하는 무작위 교차 연구이다. 주관적인 피로, 졸음 및 각성도를 평가하는 자기-보고식 도구(self-report instrument)가 멜라토닌 및 코르티솔의 생리학적 척도를 보완한다. 대상들은 하기의 교차 연구 조건 중 하나에 무작위로 할당된다: (1) 밤에 광 노출 없음; (2) 밤에 12시간 밝은 광(500 룩스) 노출; (3) 밤에 12시간 필터링된 밝은 광(500 룩스) 노출; (4) 밤에 "모의" 필터링된(멜라토닌-감수성 광-필터링 특성이 없는 황색을 얹게 먼 렌즈) 밝은 광(500 룩스) 노출.
- [0151] 동일한 수의 건강한 남성 및 여성 대상을 모집하고, 계속해서 총 30명의 대상을 등록할 것이다. 최대 5명의 대상(중단율 17%)이 완료 전에 중단할 수 있음이 상정된다. 본 연구를 완료하는 데 25명의 대상이 요구된다(하기의 검정력(power) 계산 참조). 멜라토닌 분비에 있어서 임의의 연령-관련 변화를 피하기 위해서 45세보다 나이가 많은 대상은 포함시키지 않는다. 이전에 수면 장애 또는 주요/경도 우울증 진단을 받은 대상은 그러한 병상이 파괴된 멜라토닌 리듬 및 전체적인 일주기 리듬과 연관되어 있기 때문에 이들은 포함시키지 않는다.^{66,67} 현저하게 지연된 습관성 수면 시간을 갖는 활동적인 로테이션 교대 근무자 또는 개인은 본 연구에 포함시키지 않는다.
- [0152] **실시예 2: 밤에 무광 기준선 조건 하, 그리고 밝은 주위 광 아래에서의 야간의 멜라토닌 및 코르티솔 수준의 측정**
- [0153] 대상들을 상기 교차 연구 조건들 중 하나에 무작위로 할당한다. 본 연구에의 "모의" 필터 암(arm)의 추가는 본 연구 설계를 강화시키는 역할을 하여, 이를 더욱 엄밀하고 참된 플라세보 대조 시험이 되게 한다. 대상들은 모든 조건 하에서 무작위로 시험되며, 각각의 조건에 대하여 동일한 절차가 수행된다. 모든 연구 조건은 한 연구 조건에 대한 시험의 마지막 날과 다음 조건에 대한 시험의 최초의 밤 사이에 적어도 5일의 회복일을 뒀으로써 분리한다. 각각의 연구 조건은 하룻밤의 시험을 포함한다. 시험하는 밤 동안, 1900시부터 0700시로의 12시간 밤 편이를 모방하여 대상들에게 12시간 동안 깨어 있는 상태를 유지할 것을 요청한다. 1900시부터 출발하여, 0700시까지 한 시간 간격으로 대상들로부터 타액 샘플을 수집하여 실험 조건당 대상당 총 13개의 샘플을 얻는다. 시험 기간 동안, 세션의 시작 후 4시간째(2300시) 및 8시간째(0300시)에 대상들에게 2회의 식사를 위한 짧은 휴식 시간을 제공하지만, 음식 잔류물이 타액 샘플을 오염시킬 수 있기 때문에, 이들에게 나머지 전 시간에 걸쳐서는 먹거나 마시지(물 이외의 것) 않을 것을 요청한다. 이 타액 샘플은 멜라토닌(미국의 알프코(ALPCO)) 및 코르티솔(미국의 카이만 케미칼(Cayman Chemical))에 대한 구매가능한 ELISA 키트를 이용한 호르몬 분석에 사용된다.
- [0154] 기준선 조건을 확립하기 위하여 암흑 하에서 온밤을 깨어 있는 상태로 있는 것은 어려운 것으로 판명될 수 있으며, 그 결과, 어두운 적색 광(5 룩스 미만)을 언제나 사용할 것이다. 5 룩스 세기 미만의 어두운 적색 광은 멜라토닌 분비를 억제하지 않는 것으로 밝혀졌다.⁶⁵ 더욱이, 대상들은 매 2시간마다 정신측정학적 설문지(psychometric questionnaire)를 완성하게 될 것이며, 이는 이들의 비활동 기간을 감소시킬 것이다.
- [0155] 실험 필터들은 우리의 예비 생체내 연구에 관찰된 바와 같이 야간의 밝은 광 노출에 의해 유도된 멜라토닌 억제를 방지하고, 스트레스 수준을 감소시키는 데 효과적일 것으로 상정된다. 더욱이, 모의 필터들은 야간의 밝은 광 노출에 응하여 생리학적 멜라토닌 수준을 보존하지 않거나 스트레스 수준을 감소시키지 않을 것이다.
- [0156] **실시예 3: 밤에 무광 기준선 조건 하, 그리고 밝은 주위 광 아래에서의 주관적인 피로, 졸음 및 각성도의 평가**
- [0157] 실시예 2에서와 같이, 대상들을 상기 교차 연구 조건들 중 하나에 무작위로 할당한다. 이들 시험은 실시예 2와 동일한 시험 밤에 수행된다. 대상들에게 세션의 시작 후 30분에 상태 설문지를 완성하고, 그 후 2시간 간격으로

로 밤 전체를 통해 졸음 및 피로의 변화를 평가할 것을 요청한다. 대상들은 어두운 적색 광(5 룩스 미만)을 이용하여 이들 서식을 완성하게 될 것이며, 이들 서식은 어두운 광 조건 하에서 읽는 데 도움이 되도록 하기 위해서 큰 폰트로 인쇄될 것이다. 주관적인 졸음은 스탠포드 졸음 척도(Stanford Sleepiness Scale, SSS)를 사용하여 평가할 것이며, 주관적인 피로는 피로도 척도(Fatigue Severity Scale, FSS)⁶⁹를 사용하여 측정할 것이며, 각성도는 각성도 척도(Alertness Scale, AS)⁷⁰를 사용하여 측정할 것이다. SSS의 경우에는, 대상들에게 광범위한 각성부터 거의 공상(reverie) 상태에 이르기까지 범위의 몇 개의 진술 중 그들의 졸음의 현재 수준(SSS)을 가장 잘 기술하는 것 하나를 선택할 것을 요청한다. AS의 경우에는, 대상들은 극도로 각성되어 있음부터 매우 낮은 각성도를 가짐까지 선택한다. FSS에서는, 대상들에게 1(강하게 부동의)부터 7(강하게 동의)까지 범위의 7점 리커트 척도 상의 주관적인 피로의 수준과 관련된 진술과의 동의 또는 부동의의 그들의 수준을 등급 매길 것을 요청한다. SSS, FSS 및 AS는 완성하는 데 총 약 10분이 걸리며, 이들 설문지 각각은 상태 척도를 평가하는데 객관적으로 사용될 수 있는 다수의 질문 또는 항목을 갖는다. 모든 설문지는 독립적인 연구에 의해 사전 승인되어 있다.

[0158] 몇몇 사람들은 다른 사람들보다 더 높은 수면 경향(sleep propensity)을 가질 수 있으며, 따라서 엠펜스 졸음 척도(Epworth Sleepiness Scale, ESS)⁷¹를 사용하여 수면 장애 사람들이 신속히 선별될 것이다. ESS는 특성 졸음(trait sleepiness)을 결정하며, 몇몇 최면 조건에서 잠에 빠지게 될 대상의 주관적인 가능성(likelihood)을 평가하는 8항목 특성 척도이다. 이 척도는 대상의 최근의 일상적인 생활 양식에 관해 묻는다. ESS는 초기 선별 과정 동안에 투입될 것이다.

[0159] 실험 필터를 사용한 대상들에서 필터링되지 않은 밝은 광에 노출된 대상들에서와 동일한 수준의 각성도, 주관적인 졸음 및 피로가 기대된다. 그러나, 모의 필터를 사용한 대상들 또한, 모의 고글의 필터링 특성의 결여로 인해, 필터링되지 않은 조명에 노출된 대상들과 동일한 수준의 각성도, 졸음 및 피로를 나타낼 것이다. 암흑 상태에서 유지된 대상들은 가장 높은 수준의 졸음, 피로와 가장 낮은 수준의 각성도를 나타낼 것이다.

[0160] 본 연구의 완료시, 이들 필터는 야간의 밝은 광 노출에 응하여 멜라토닌 억제를 방지하고, 스트레스 수준을 감소시키는 데 효과적임이 밝혀질 것으로 기대된다. 이들 필터는 멜라토닌 및 코르티솔 수준을 생리학적 수준의 적어도 60%, 가능하게는 80% 이상까지 정상화할 것으로 기대된다. 이들 기준의 충족시, 활동적인 로테이션 교대 근무자들에 대한 임상 시험이 수행될 것이다. 밝은 광 노출에서 관찰되는 위상 편이를 방지하는 데 있어서의 이들 필터의 장기적 효과가 또한 조사되고, 로테이션 밤 교대 근무자들에서 주간 수면 생리 및 야간 인지 기능 및 정신운동 수행능력의 객관적 평가가 수행될 것이다.

[0161] 본 연구에서는 어떠한 침습적 절차도 없기 때문에, 내포된 잠재적 위험이 크게 감소된다. 단지 가능한 위험 인자는 수면 박탈(sleep deprivation)이며, 수면 박탈 및 유발(driving)의 문제를 피하기 위해서, 대상들에게 귀가시 택시를 이용하도록 급진적 보상이 제공될 것이다. 추가적으로, 연구는 연일 밤으로 수행되지 않고서 각 연구 세션 사이에 적어도 이들 밤은 정상적인 수면이 가능하도록 할 것이다.

[0162] 1차 종료점에 있어서, 25명의 대상을 샘플 크기로 한 $\alpha=0.05$ 수준에서의 양측 대립 가설은 0.50의 표준화 차이(standardized difference)를 검출하기 위해 70.5% 검정력을 산출할 것이며, 0.60의 표준화 차이를 검출하기 위해 84% 검정력을 산출할 것이다. 표준화 차이는 Δ/σ 로 정의되며, 여기서 관심의 차이가 Δ 이며, 이차이의 표준 편차가 σ 이다. 샘플은 17%의 최소 중단율을 수용하도록 증가되어야 한다. 따라서, 30명의 환자가 본 연구를 위해 모집될 것이다.

[0163] 호르몬 수준에 있어서의 통계학적으로 유의한 차이를 검출하기 위해 일반 선형 모델 절차(General Linear Model Procedure) 및 분산의 다인자 분석(Multifactor analysis of Variance, MANOVA)을 이용하여, 4개의 상이한 조건으로부터의 결과를 분석할 것이다. 추가의 분석은 터키(Tukey) 사후 쌍대 비교를 포함할 것이다. 비-모수적 만-위트니의 U-검정이 주관적인 척도의 평가에 이용될 것이다. 스피어만 상관관계(Spearman correlation)를 이용하여 멜라토닌과 주관적인 졸음, 피로 및 각성도 사이의 관계를 분석할 것이다. 윈도우즈용 SPSS 소프트웨어를 사용하여 통계학적 분석을 수행할 것이다.

[0164] **실시예 4**

[0165] 실시예 1에서와 동일한 방법론을 채용하였지만, 노치 필터를 상기 표 1 및 표 2에 나타난 투과 프로파일의 필터, 즉 약 460 nm 미만의 광의 파장을 사실상 차단하는 필터 및 약 490 nm 미만의 광의 파장을 사실상 차단하는 필터로 대체하였다. 도 9에 나타난 바와 같이, 이들 광의 파장의 필터링은 글루코코르티코이드 분비를 생리

학적 수준으로 정상화한다. 도 10에 나타낸 바와 같이, 오전 12시에, 렌즈 둘 모두가 멜라토닌 수준을 정상화하였다. 490 nm 미만의 광의 파장을 차단하는 렌즈는 멜라토닌 수준을 암 대조의 멜라토닌 수준에 더욱 가깝게 접근시키지만, 460 nm 필터는 암 대조 값의 최대 53%까지만 보존한다.

[0166] 실시예 1로부터의 노치 필터 데이터가 비교 목적으로 도 11에 나타나 있다. 도해된 바와 같이, 452 내지 462 nm의 노치 필터는 멜라토닌 수준을 증가시키는 데 효과적이지 않지만, 표 1의 460 nm 필터는 효과적이다. 이는 상기 460 nm 필터의 더 넓은 범위 때문일 가능성이 높는데, 이 필터는 또한 470 nm의 파장을 상당한 백분율로 차단한다.

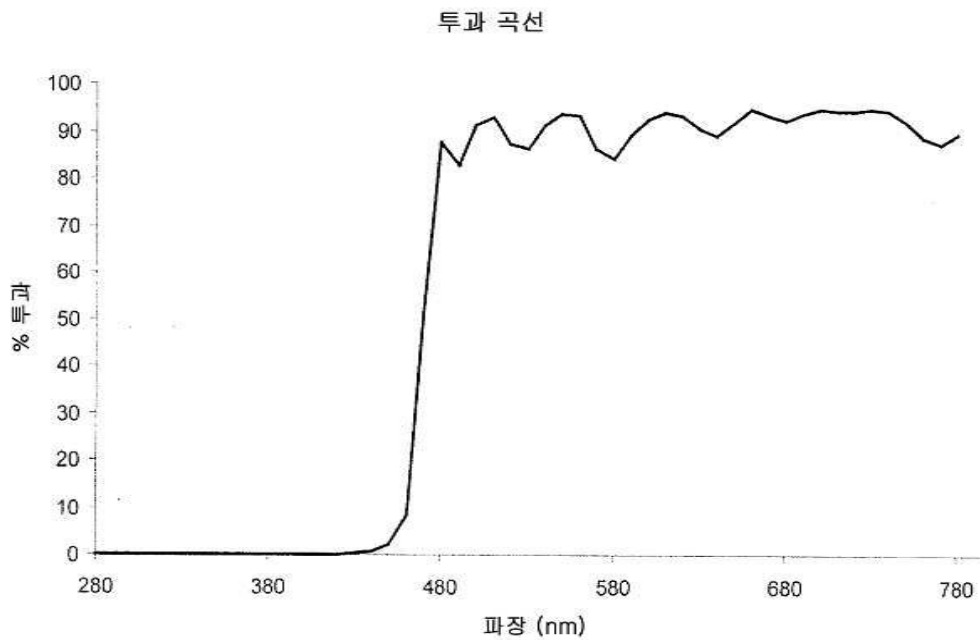
[0167] 본 발명은 예시적인 실시 형태 및 실시예를 참조하여 기재되어 있지만, 이러한 기재는 제한된 의미로 해석하고자 함은 아니다. 따라서, 다양한 변형이 이러한 기재에 참조하여 당업자에게 명백할 것이다.

[0168] 또한, 하나의 예시적인 실시 형태와 연관되어 예시되거나 기재된 요소들은 다른 실시 형태들의 특징부와 조합될 수 있다. 그러한 변형 및 변경은 본 발명의 범위 내로 포함시키고자 한다.

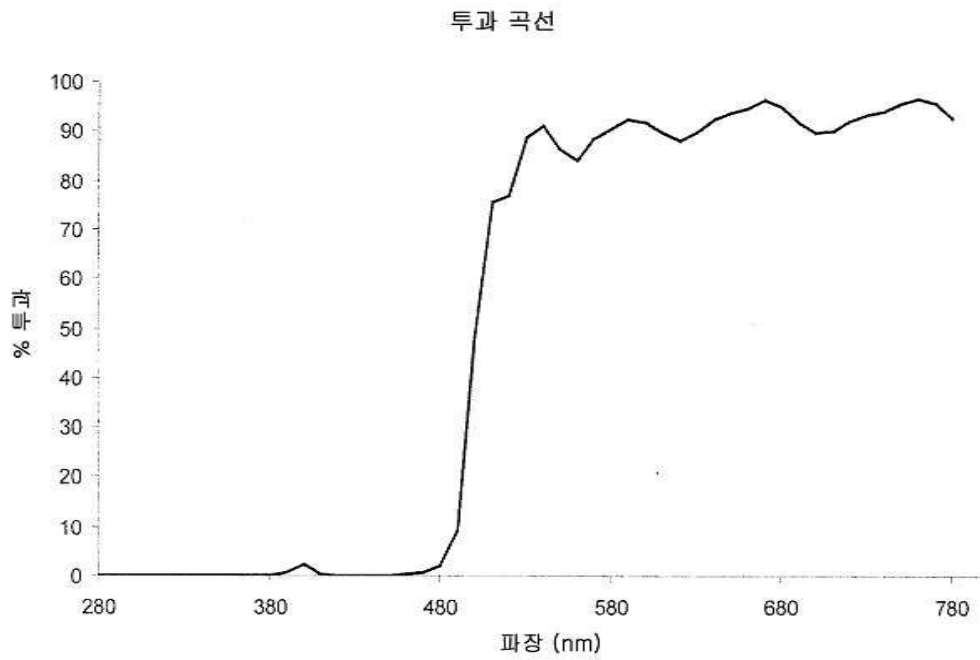
[0169] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 간행물, 특허 또는 특허 출원이 전체적으로 참조로 구체적으로 그리고 개별적으로 포함된 것처럼 이와 동일한 범위로 전체적으로 참조로 포함된다.

도면

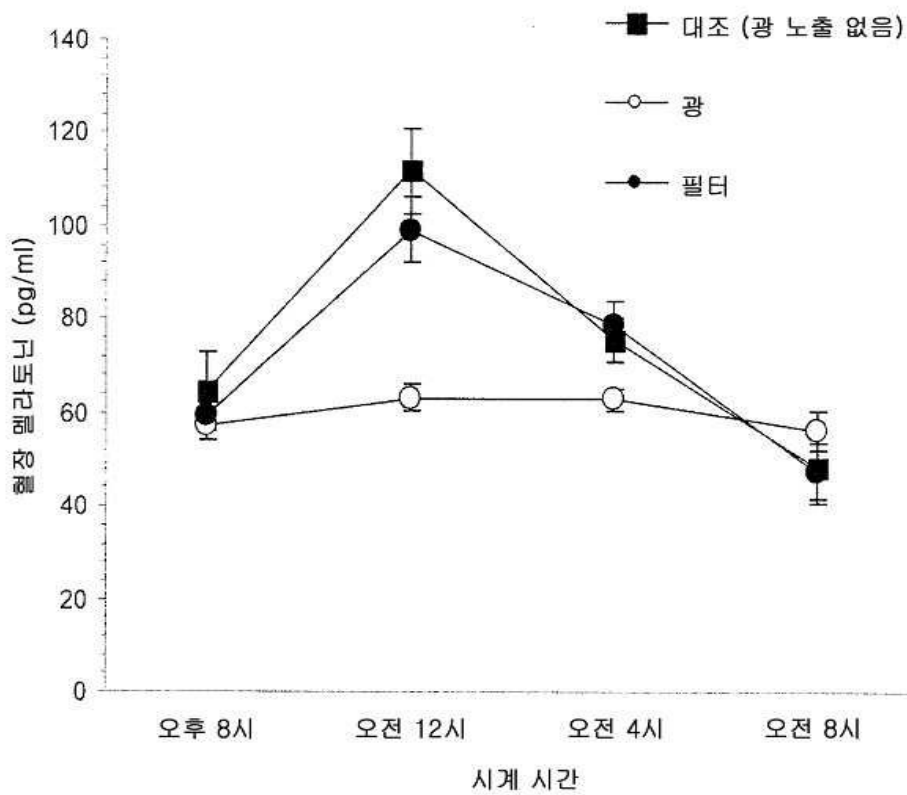
도면1



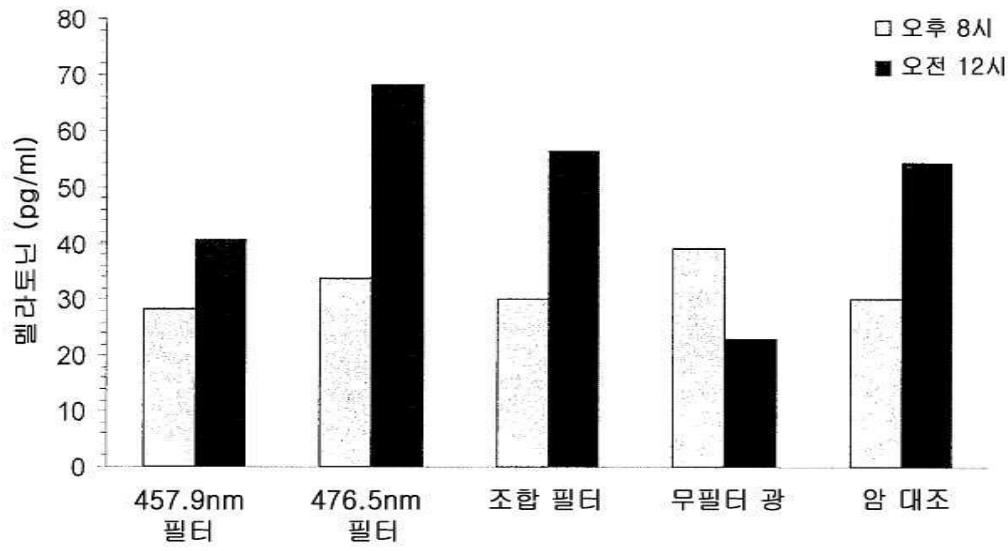
도면2



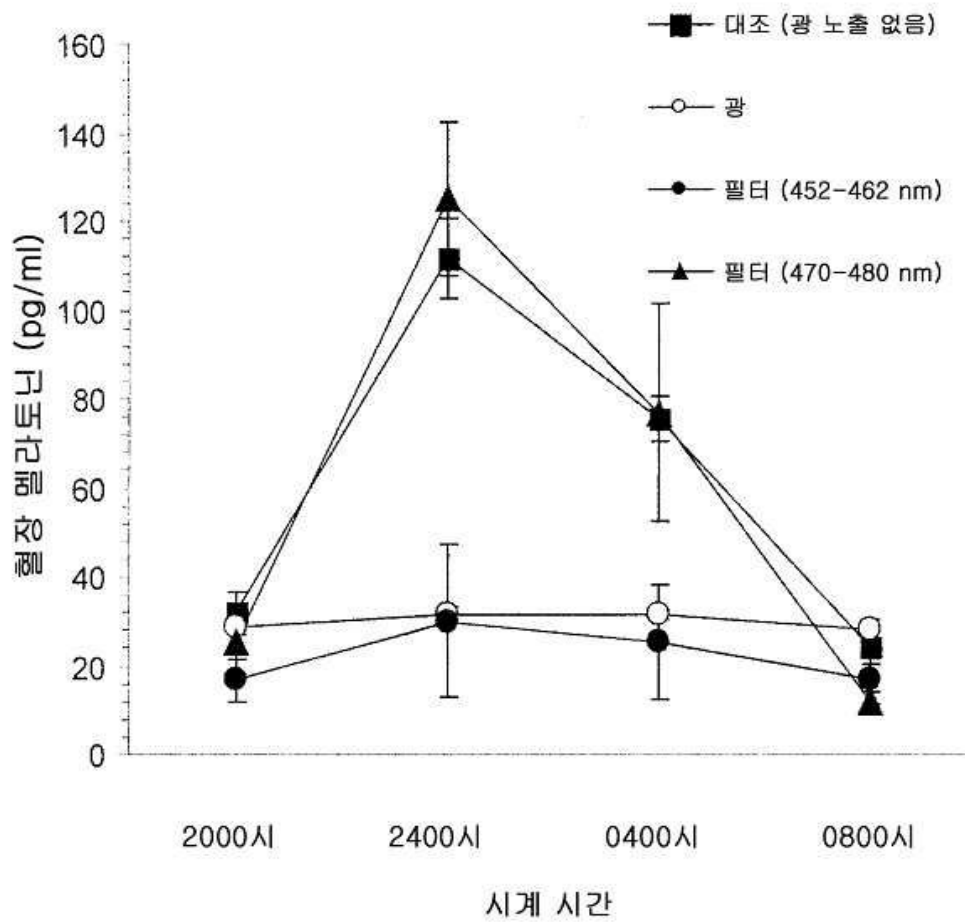
도면3



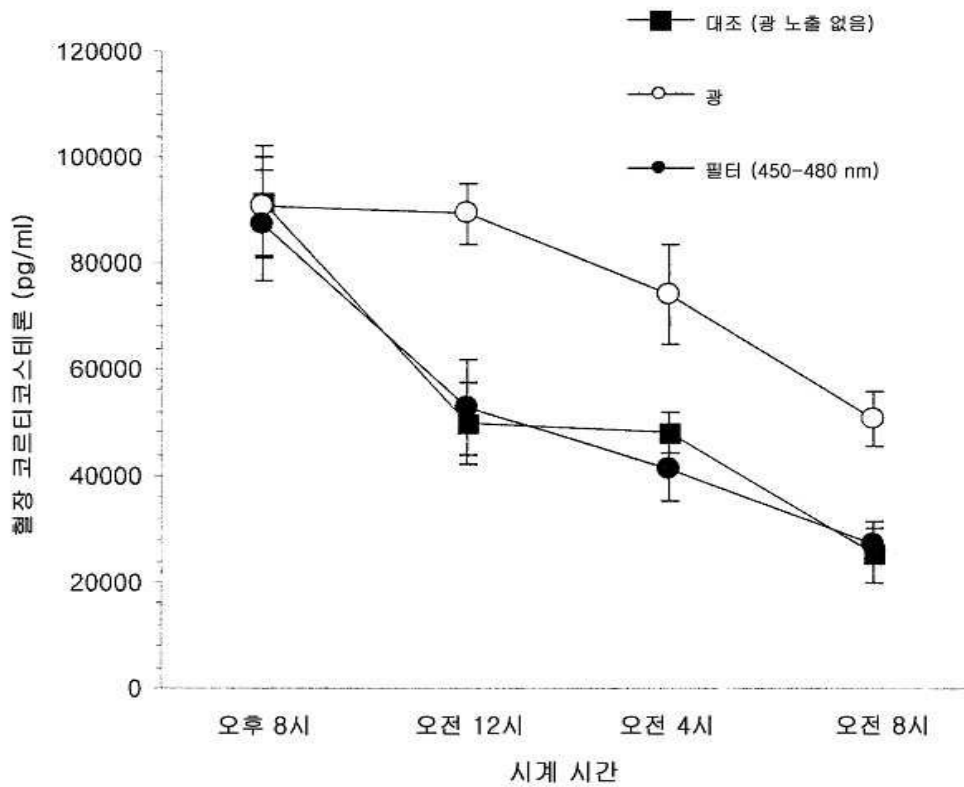
도면4



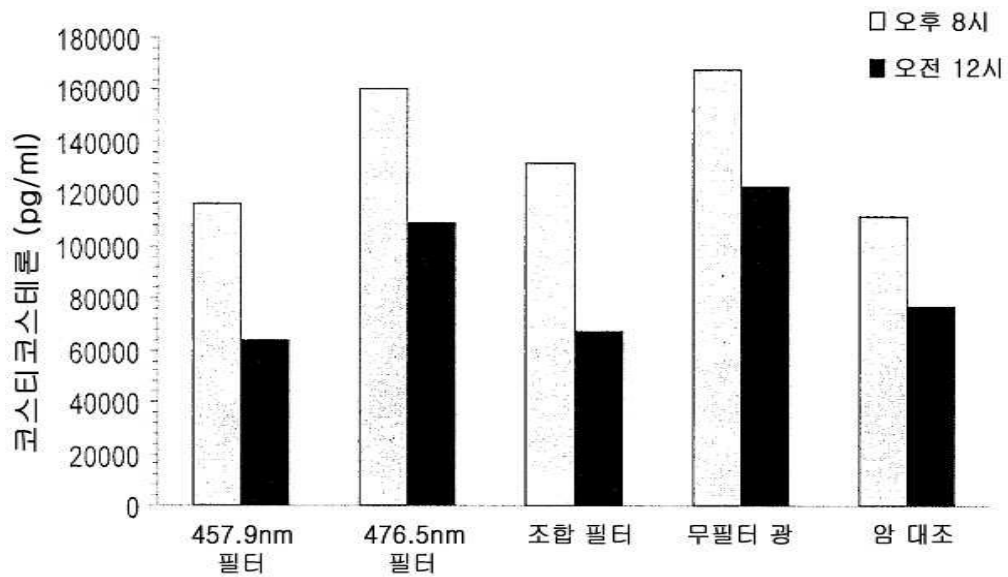
도면5



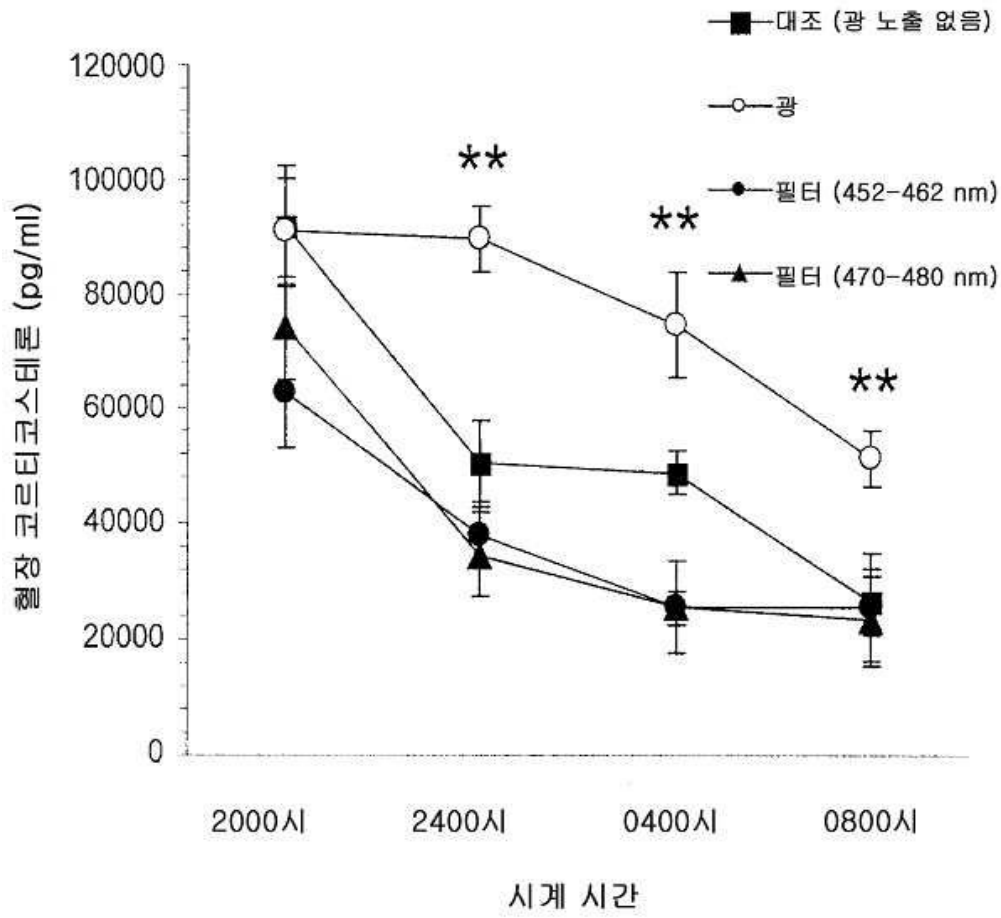
도면6



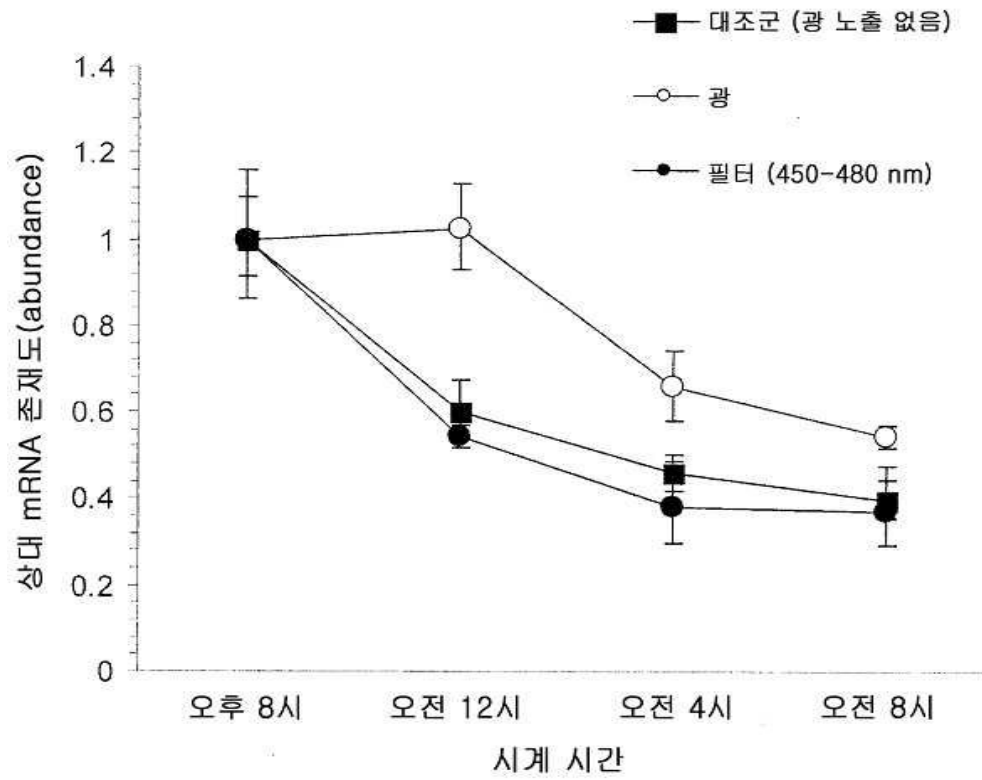
도면7



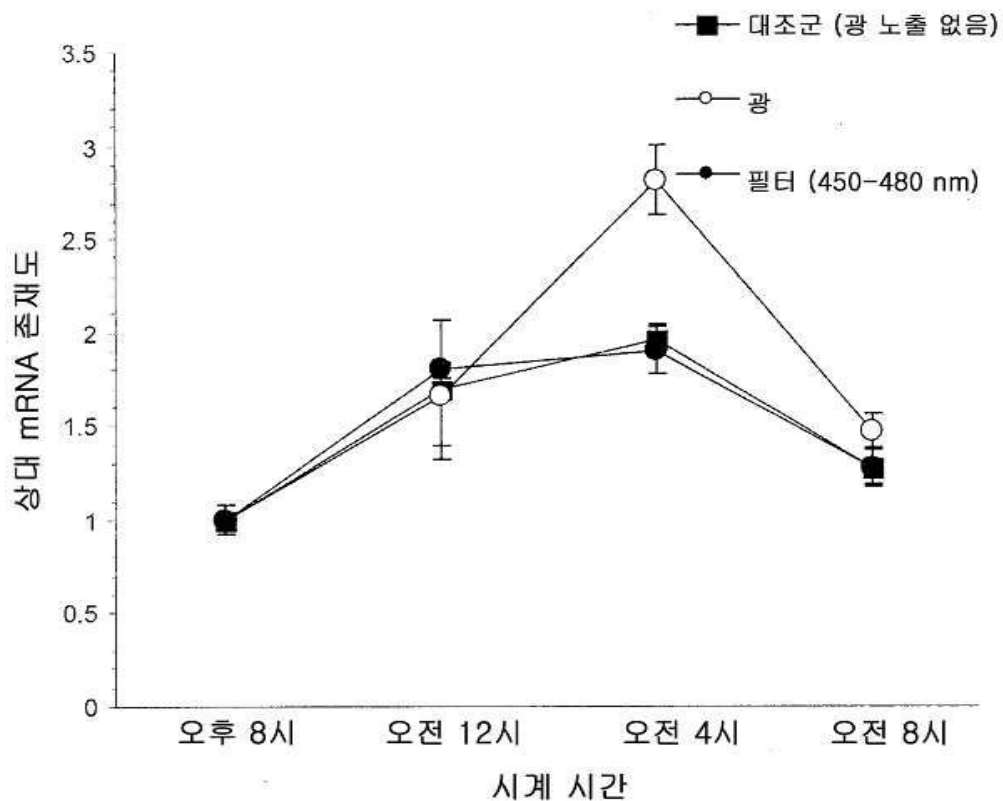
도면8



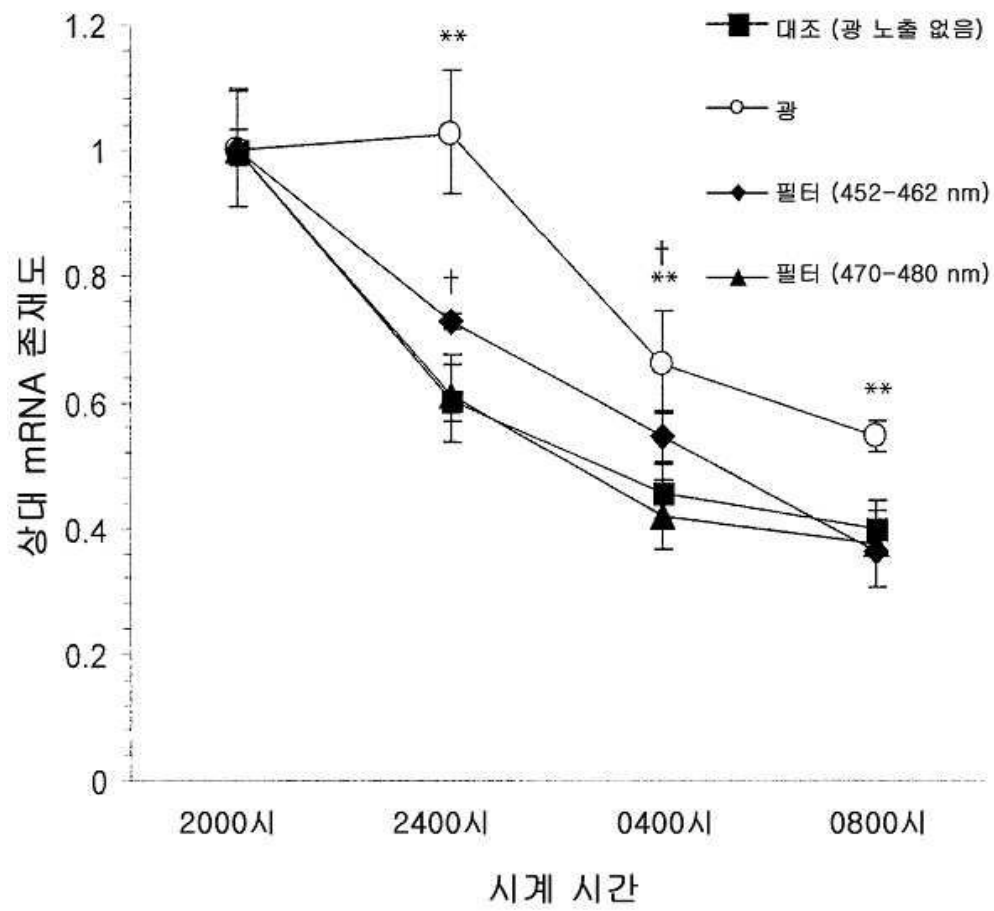
도면9



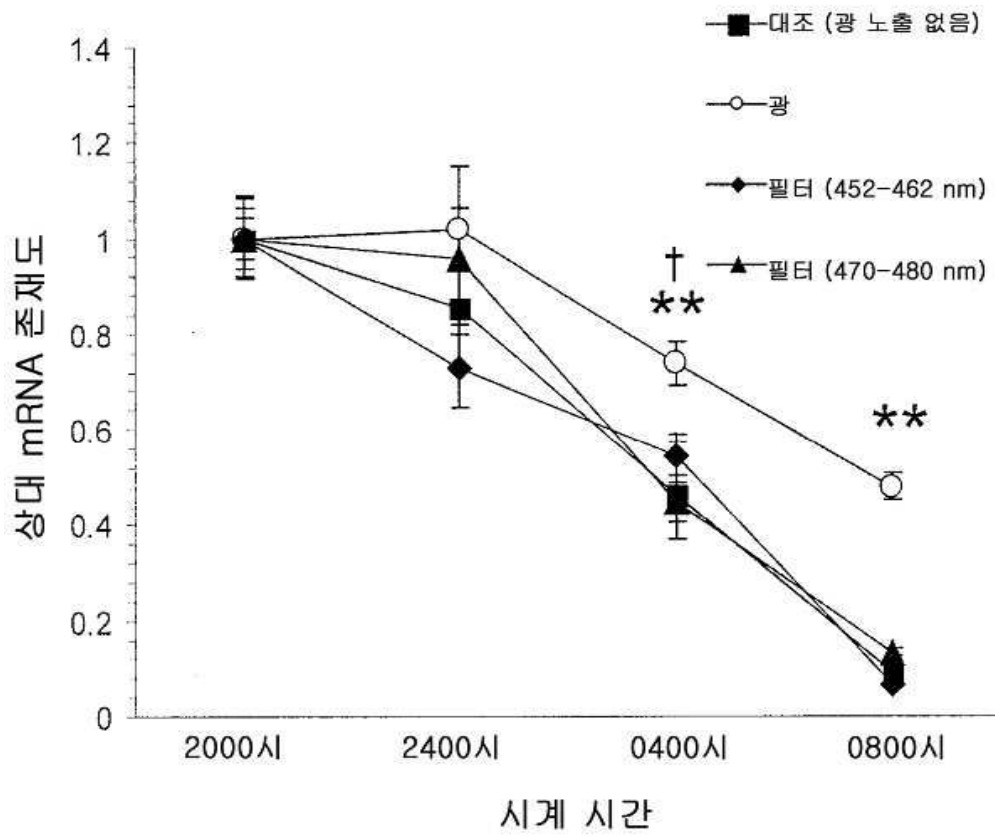
도면10



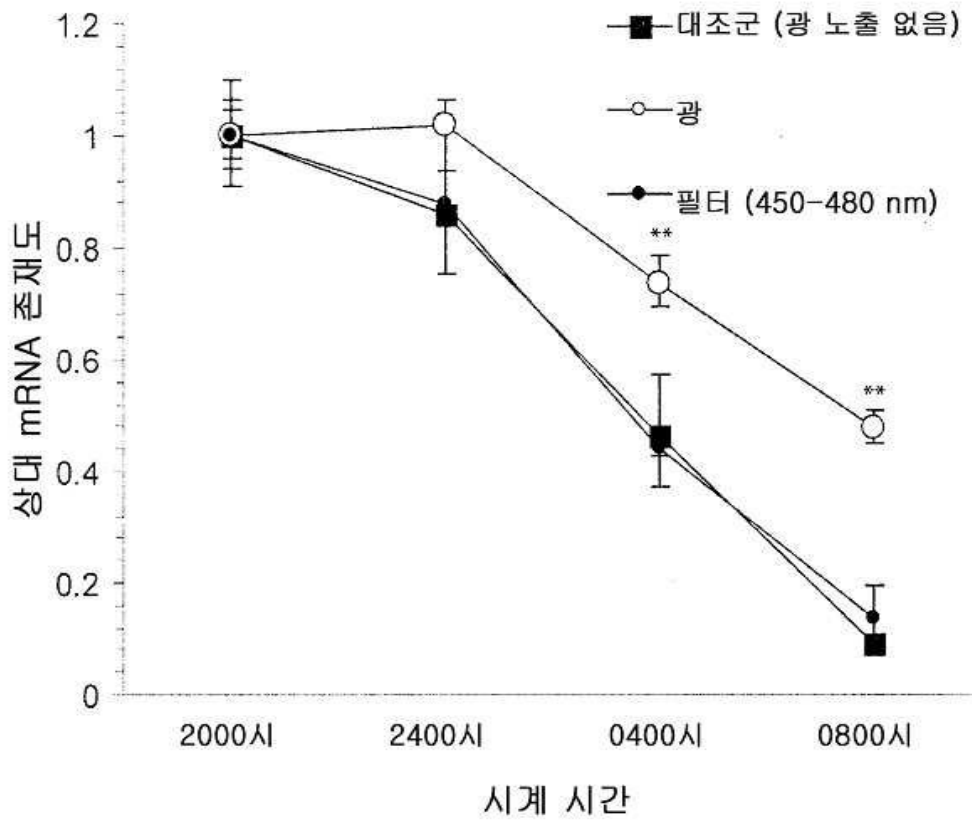
도면11



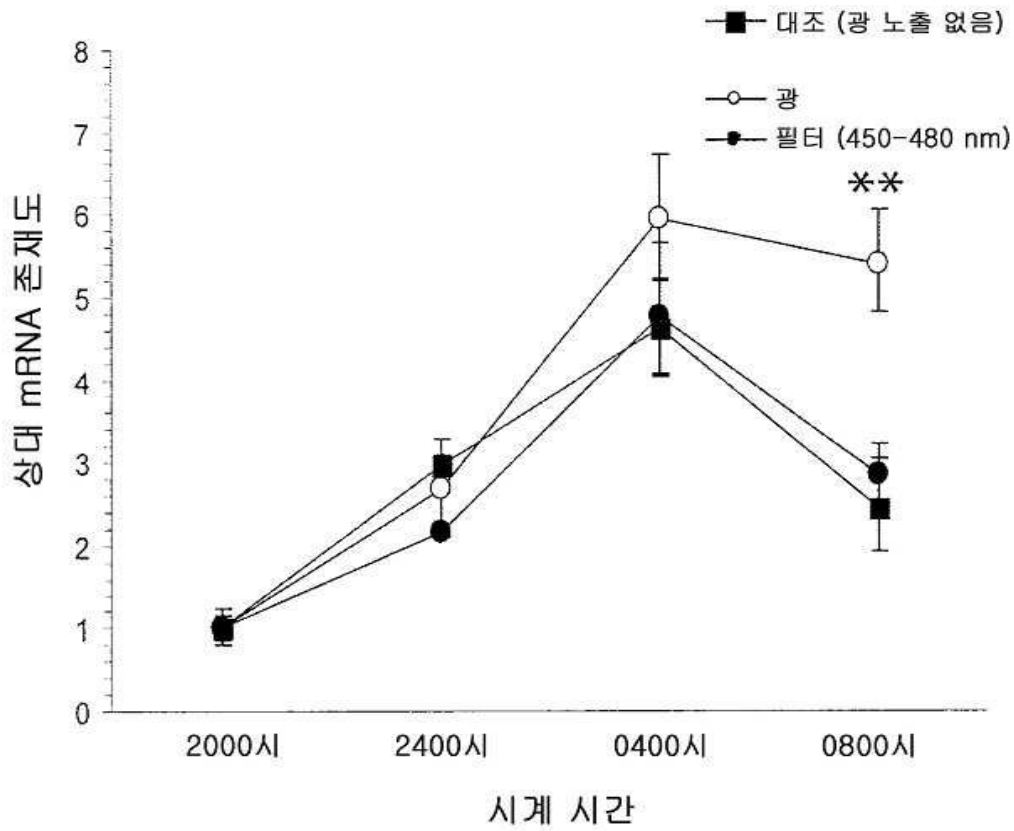
도면12



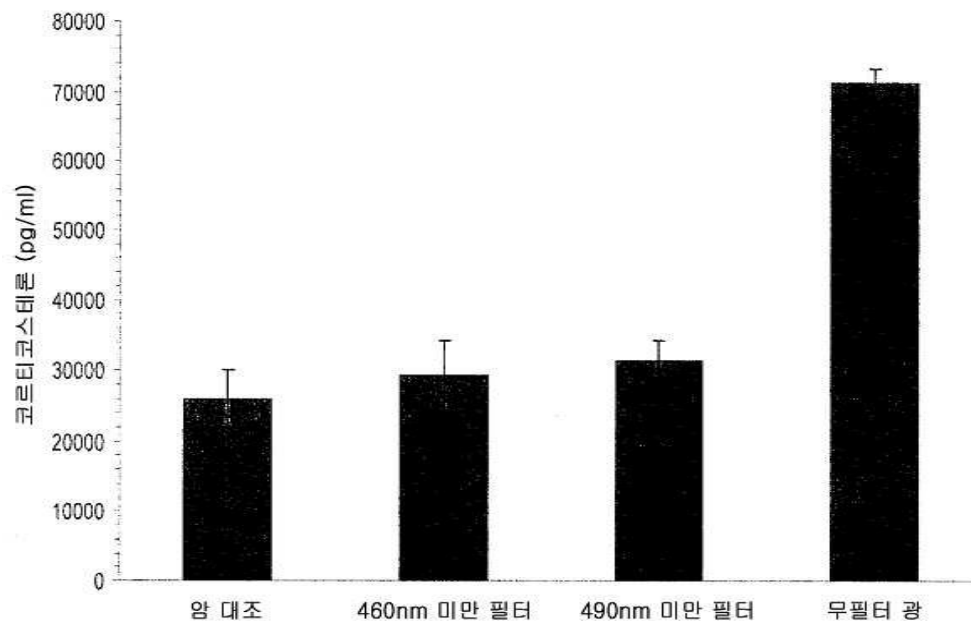
도면13



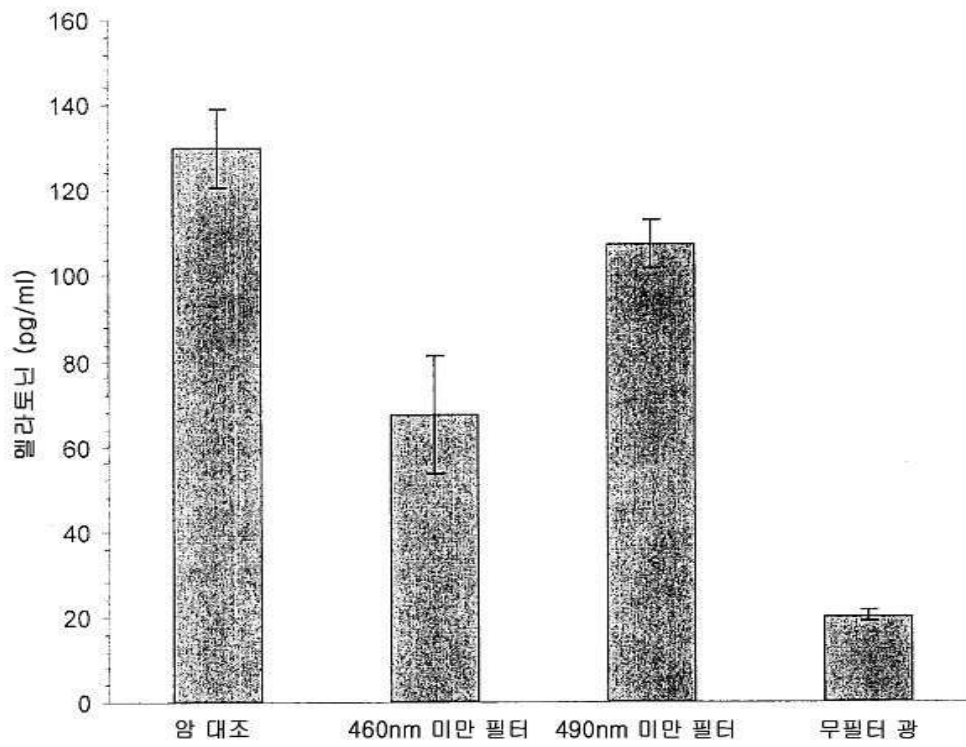
도면14



도면15



도면16



도면17

