



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0142136
(43) 공개일자 2024년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61N 5/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61N 5/0613 (2013.01)

A61N 5/0622 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-0036736

(22) 출원일자 2023년03월21일

심사청구일자 2023년03월21일

(71) 출원인

인하대학교 산학협력단

인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대학교)

현광철

경기도 광주시 경충대로 1946-13, A동 401호 (중대동, 우리빌)

(72) 발명자

서준규

서울특별시 강남구 영동대로 230, 3동 803호(대치동, 우성1차아파트)

류지간

인천광역시 연수구 컨벤시아대로252번길 30, 1503동 1603호(송도동, 송도 더샵 퍼스트파크 F15BL)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 신지

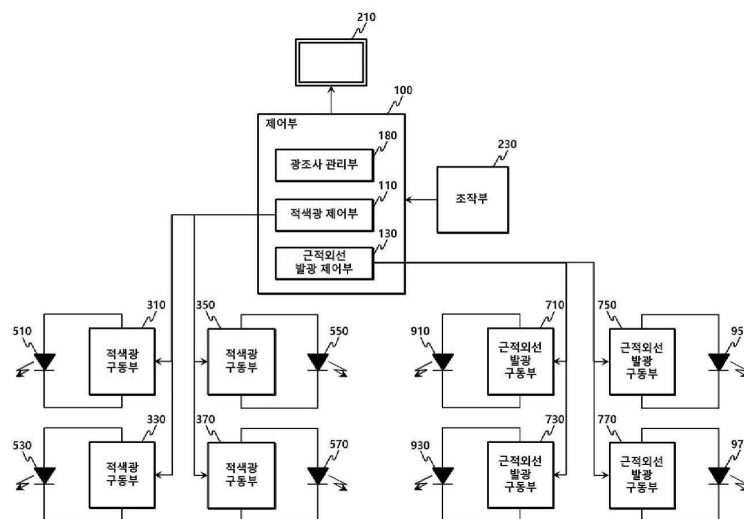
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 당뇨병 · 신경인성 발기부전의 광 치료 장치

(57) 요약

당뇨병 · 신경인성 발기부전의 광 치료 장치가 개시된다. 660nm±2% 범위의 피크 파장을 가지는 적색광과, 830nm±2% 범위의 피크 파장을 가지는 근적외선 광을 출력하는 치료용 광원은 펄스 변동 주기마다 랜덤하게 변하는 펄스 주기를 가진 구동 펄스열로 구동된다. 좌골 신경을 절단한 마우스 손상 모델 실험을 통해 대조군에 비해 실험군들에서 좌골 신경 손상부위의 브리지(bridge) 결합 상태가 회복되었음이 관찰되었다. 면역형광염색을 통해 신경세포 특이적 단백질인 SCG10과 β III-tubulin의 농도가 대조군에 비해 실험군들에서 증가되었음이 확인되었고, 그 결과를 뒷받침하기 위해 신경교(nerve bridge)에서 끊어진 혈관이 다시 재생될 수 있게 유도하고 슈반세포의 이동을 유도하는데 중요한 역할을 하는 대식세포 마커인 Iba-1 항체와 슈반세포 마커인 GFAP 항체를 사용하여 면역형광염색을 수행한 결과 이들이 실험군들에서 유의하게 증가하는 것으로 나타났다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61N 5/0625 (2018.08)
A61N 2005/0626 (2013.01)
A61N 2005/0659 (2013.01)
A61N 2005/0663 (2013.01)

윤국남

인천광역시 중구 인항로 30, 108동 201호(신흥동3가, 신흥 아이파크)

(72) 발명자

현광철

경기도 광주시 경충대로 1946-13, A동 401호(중대동, 우리빌)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711189758
 과제번호 2021R1A2C2010229
 부처명 과학기술정보통신부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 개인기초연구(과기정통부)

연구과제명 당뇨병 발기부전 모델에서 저출력 광 치료 (Low-Level Light Therapy, LLLT)의 음경
 혈관-신경재생 및 발기력 개선 효과 규명

기 여 율 1/2
 과제수행기관명 인하대학교
 연구기간 2023.03.01 ~ 2024.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711156726
 과제번호 2019M3E5D1A02069621
 부처명 다부처
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 혁신형의사과학자공동연구(과기정통부, 복지부)
 연구과제명 혈관기능 제어기반 질환 치료기술 개발
 기 여 율 1/2
 과제수행기관명 인하대학교의과대학부속병원
 연구기간 2022.01.01 ~ 2022.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

세포 내 미토콘드리아의 ATP 에너지 대사 과정에 광 에너지를 공급하는 광 치료 장치로서,

660nm±2% 범위의 피크 파장을 가지는 적색광을 출력하여 혈관세포 증식을 통해 혈관의 재생을 촉진하고 대식세포 및 슈만세포의 증식을 통해 신경의 재생을 촉진하는 적색 발광 다이오드와;

적색 발광 다이오드를 구동하는 적색광 구동부와;

펄스 변동 주기 동안 제1 범위 안에서 랜덤하게 결정된 펄스 주기를 가진 구동펄스열을 적색광 구동부로 출력하도록 구성되는 적색광 제어부를 포함하는 제어부;

를 포함하는 당뇨병·신경인성 발기부전의 광 치료 장치.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 적색광 제어부는 :

펄스 변동 주기와 그 다음 펄스 변동 주기 사이의 기간으로 제2 범위에서 랜덤한 값을 가지는 휴지기(rest interval) 동안 오프 신호를 출력하도록 구성되는 당뇨병·신경인성 발기부전의 광 치료 장치.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 광 치료 장치가 :

830 nm±2% 범위의 피크 파장을 가지는 근적외선 광을 조사하여 혈관세포 증식을 통해 혈관의 재생을 촉진하고 대식세포 및 슈만세포의 증식을 통해 신경의 재생을 촉진하는 근적외선 발광 다이오드와;

근적외선 발광 다이오드를 구동하는 근적외선 발광 구동부;를 더 포함하고,

상기 제어부는 펄스 변동 주기 동안 제3 범위 안에서 랜덤하게 결정된 펄스 주기를 가진 구동 펄스열을 출력하도록 구성되는 근적외선 발광 제어부를 더 포함하는 당뇨병·신경인성 발기부전의 광 치료 장치.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 근적외선 발광 제어부는 :

펄스 변동 주기와 그 다음 펄스 변동 주기 사이의 기간으로 제4 범위에서 랜덤한 값을 가지는 휴지기(interval) 동안 오프 신호를 출력하도록 구성되는 당뇨병·신경인성 발기부전의 광 치료 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 의료기기, 특히 인체나 동물의 피부에 광을 조사하여 대사를 증진시키거나 질환을 치료하는 광 치료 장치에 관한 기술이 개시된다.

배경 기술

[0002] 본 출원은 2021.07.23.자 한국에 출원된 특허출원제2021-0097402호의 후속 연구의 성과로 창출되었다. 선출원은 저출력을 가진 적색 및/또는 근적외선 발광 다이오드를 조사하여, 광수용체(receptor)의 하나로 미토콘드리아의 ATP 생산에 말단 산화 효소로 작용하는 싸이토크롬 c 옥시다제(cytochrome c oxidase)의 생성을 촉진함으로써 ATP 생산의 효율을 높이고, 또 미토콘드리아의 역행 신호전달(Retrograde signaling)을 야기하여 호르메시스(Hormesis) 기전을 통해 항염증, 항산화 방어 시스템을 강화시키는 기술을 개시하였다. 선출원은 저출력을

가진 적색 및/또는 근적외선 발광 다이오드들을 구동함에 있어서 광 송출 파라미터들을 일정한 범위 안에서 랜덤하게 변동시킴으로써 치료적 효과에 필요한 저출력 범위를 만족하면서도 신체의 항상성 유지 기전의 작동을 회피하고 있다.

[0003] 발기부전은 남성 성기능 장애의 일종으로서, 남성의 성기가 발기되지 않거나 발기 상태가 지속되지 않아 성행위를 할 수 없는 현상이다. 발기부전의 원인은 크게 심인성 원인과 기질성 원인으로 구별된다. 심인성 발기부전은 심리적, 정신적 영향에 의한 교감신경의 과도한 작용으로 인한 노르아드레날린(noradrenaline)의 과도한 분비, 음경해면체 평활근 긴장도 증가, 신경 전달물질의 분비 억제 등에 기인한다. 기질성 발기 부전은 그 원인에 따라 다시 신경인성, 혈관성 및 내분비 성 발기부전으로 분류된다. 이 중 혈관성 및 신경인성 발기부전은 고지질 혈증, 당뇨, 고혈압, 흡연, 전신 심혈관질환, 척수손상, 음경신경손상 등으로 인해서 음경 해면체 및 혈관내피 세포, 음경신경세포가 손상되어 이들 세포에서 일산화질소 (nitric oxide: NO) 등의 이완성 물질의 분비가 원활하지 않아 생기는 장애이다.

[0004] 최근 발기부전에 관한 연구는 기질성 원인에 더 비중을 두고 있고, 그의 치료로서 주로 비아그라 (viagra, 성분명: 실데나필)를 포함한 경구용 PDE-5 (phosphodiesterase-5) 저해제가 전 세계적으로 사용되고 있다. 이러한 경구용 약물은 음경해면체에 특이적으로 분포하는 PDE-5의 저해에 의한 cGMP의 농도를 증가시킴으로써 음경해면체 내 혈류를 증대시켜 발기를 유도하여 발기부전의 치료효과가 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 비아그라와 같은 PDE-5 저해제 계열의 약물들은 두통, 안면홍조, 소화불량, 및 심장마비 등 여러 가지 부작용을 가지고 있다고 보고되고 있을 뿐만 아니라, 분자적 수준에서 일시적으로 단백질 발현과 관련된 인자들을 조절하는 것으로 근본적인 치료라 할 수 없다. 더욱이 당뇨 또는 음경신경손상에 의한 발기부전의 경우 이와 같은 치료 효과가 잘 나타나지 않을 뿐만 아니라 설령 효과가 있다 해도 그 효능이 장기간 지속되지 못한다는 단점이 있다.

[0005] 한편, 허혈 (Ischemia)이란 신체기관, 조직 또는 부위의 혈류 공급 감소 상태를 말하며, 궁극적으로 비가역적인 손상, 즉 세포 및 조직의 괴사로 이어지게 된다. 특히, 심장, 신장, 뇌는 혈류 공급 부족에 가장 민감한 신체 기관으로서, 예를 들어, 뇌졸중 또는 두부 손상 등에 의하여 뇌 조직 상에 허혈이 발생하면 허혈성 캐스캐이드라고 불리는 일련의 과정들이 촉발되어 뇌 조직이 영구적으로 손상된다. 허혈은 여러 가지 원인에 의하여 야기될 수 있으며, 예를 들면, 심장의 비정상적인 빠른 박동, 저혈압, 혈관 외부로부터의 혈관 압박(예를 들어, 혈관 외부의 압에 의한 혈관 압박), 혈전, 색전증, 일과성 허혈 발작 (transient ischemic attack), 일과성 심장발작, 사고로 인한 뇌혈관 손상, 뇌일혈, 뇌경색, 동정맥 기형, 말초 동맥 폐색 질환 등에 의하여 허혈 증상이 나타날 수 있다.

[0006] 허혈성 질환이란, 상기와 같은 허혈 증상을 나타내는 질환으로서, 관련되는 신체기관에 따라 뇌허혈, 심장허혈, 망막허혈, 심한사지허혈 (critical limb ischemia), 허혈성 대장염, 허혈성 급성 신부전증 및 심근비대증 등을 포함할 수 있다. 또한, 혈관이 부실함에 기인하여 신체 말단으로의 혈류공급이 불충분하여 근위축성 측삭 경화증 (amyotrophic lateral sclerosis), 당뇨병성 신경장애 (diabetic neuropathy), 당뇨병성 혈관심장질환을 야기할 수 있다. 상기와 같은 허혈성 질환의 치료를 위하여 신체기관, 조직 또는 부위의 혈류 공급 감소 상태를 해소하기 위한 혈관생성 (angiogenesis)을 이용하는 방법이 연구되어 왔다.

[0007] 한편, 신경병증이란 신경계의 구조적 혹은 기능적 이상으로 발생하는 질환이다. 신경계는 뇌, 척수에 분포하여 그 기능의 조절에 관여하는 중추신경계와 뇌, 척수를 제외한 체내의 거의 모든 기관에 분포하여 그 기능의 조절에 관여하는 말초신경계로 나뉘어진다. 말초신경계는 다시 운동신경계, 감각신경계, 자율신경계로 분류된다. 뇌와 척수에서 신경돌기 (neurite)들이 뻗어 나와 몸통, 팔, 다리로 가게 되는데 이를 말초신경이라고 한다. 말초신경은 손, 발, 청각기관에서 느낀 감각을 중추신경(뇌와 척수)에 전하고, 중추신경의 명령을 근육에 전달하는 역할을 한다. 말초신경은 여러 가지 원인에 의해서 손상을 받게 되는데 이러한 경우를 통칭하여 말초 신경병증 (peripheral neuropathy)이라고 한다.

[0008] 발명자들은 선출원 연구에 후속으로 이러한 당뇨병, 신경인성 발기부전의 치료에 적합한 저출력 광치료의 치료 파라미터, 즉 적합한 파장, 치료 시간 및 횟수 등 치료 프로토콜을 개발하고 분자/세포수준에서의 객관적인 작용 기전을 규명함으로써 새로운 치료 기술로서 제안하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 제안된 발명은 저출력 발광 다이오드의 파장 및 적용 시간에 따른 음경 혈관-신경 재생 기능 회복을 규명함으로써

써 당뇨병·신경인성 발기부전의 새로운 치료기술로서의 개발 가능성을 규명하는 것을 목적으로 한다.

[0010] 나아가 제안된 발명은 장기간의 광 치료에서 효과의 감소를 완화시키는 것을 목적으로 한다.

[0011] 나아가 제안된 발명은 광 치료에 대한 항상성 유지 방어 기전의 작동을 저감시켜 장기적인 광 치료의 효과를 향상시키는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0012] 제안된 발명의 일 양상에 따른 당뇨병·신경인성 발기부전의 광 치료 장치는 660nm±2% 범위의 피크 파장을 가지는 적색광을 출력하는 적색 발광 다이오드를 구비한다. 적색 발광 다이오드는 펄스 변동 주기 동안 일정한 펄스 주기를 가진 구동 펄스열로 구동된다. 펄스 주기는 펄스 변동 주기마다 제1 범위 안에서 랜덤하게 결정된다. 특정한 파장대의 적색 광을 조사함으로써 혈관세포 증식을 통해 혈관의 재생을 촉진하고 대식세포 및 슈만세포의 증식을 통해 신경의 재생을 촉진할 수 있다.

[0013] 또 다른 양상에 따르면, 적색 파장대의 광 조사 파워 밀도(optical radiant power density)는 20~100 mW/cm² - cm의 범위에 있도록 제한된다.

[0014] 또 다른 양상에 따르면, 펄스 변동 주기 사이에 광원이 오프되는 휴지기가 개재될 수 있다. 휴지기는 제2 범위에서 랜덤한 값을 가질 수 있다.

[0015] 또 다른 양상에 따르면, 펄스 변동 주기 중에 출력하는 적색광 제어부가 출력하는 구동 펄스열은 제3 범위에서 랜덤하게 결정된 듀티비를 가질 수 있다.

[0016] 또 다른 양상에 따른 당뇨병·신경인성 발기부전의 광 치료 장치는 830 nm±2% 범위의 피크 파장을 가지는 근적외선 광을 조사하는 근적외선 발광 다이오드를 더 포함할 수 있다. 펄스 주기는 펄스 변동 주기마다 제3 범위 안에서 랜덤하게 결정된다. 특정한 파장대의 적색 광을 조사함으로써 혈관세포 증식을 통해 혈관의 재생을 촉진하고 대식세포 및 슈만세포의 증식을 통해 신경의 재생을 촉진할 수 있다.

[0017] 또 다른 양상에 따르면, 광 치료 장치는 1회 치료에서 동일한 환자에 조사되는 지속 시간과, 1일간 치료 회수를 제한할 수 있다.

발명의 효과

[0018] 본 발명에서 이용하고자 하는 발광 다이오드의 적색광(Red), 근적외선(Near Infrared (NIR)) 광선은 CO₂, NO 등의 생체 이용률을 증가시킴으로써 혈관확장을 유발시킨다. 이를 통해 세포 독성 없이 효과적으로 당뇨병·신경인성 발기부전에 있어서 안전한 치료법으로 제공될 수 있으며, 또 세포분자 수준에서의 자극이기 때문에 국소적인 치료 효과는 혈류, 림프계 및 신경계에 의해 전신 반응으로 확산되는 것이 가능하다.

[0019] 제안된 발명에 따라, 광 치료가 장기적으로 진행되어도 이러한 광 치료의 효과들이 지속적으로 유지될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 일 실시예에 따른 광 치료 장치의 외관을 도시한다.

도 2는 일 실시예에 따른 광 치료 장치의 구성을 도시한 블록도이다.

도 3은 싸이토크롬 c 옥시다제가 각 파장대의 빛에 대해 활성화되는 비율을 실험하여 개략적으로 도시한 그래프이다.

도 4는 일 실시예에 따른 적색광 제어부에서 출력되는 예시적인 펄스열의 일부 구간을 도시한다.

도 5는 도 2에서 제어부의 일 실시예의 구성을 도시한 블록도이다.

도 6은 도 5에 도시된 실시예에서, 마이크로프로세서에 의해 실행되는 제어 방법의 구성을 도시한 흐름도이다.

도 7은 또 다른 실시예에 따른 광 치료 장치의 구성을 도시한 블록도이다.

도 8은 2주령의 C57BL 수컷 마우스에서 좌골 신경 손상 모델을 제작하는 방법을 도식적으로 설명하는 도면이다.

도 9의 (a) 내지 (d)는 각각 좌골신경 손상 마우스 모델의 1 내지 4 그룹을 매일 30분씩 5일동안 열 또는 광을

조사한 후 이들이 경과한 뒤 좌골 신경 손상 부위를 채취하여 손상부위의 브리지(bridge) 결합 상태를 비교하도록 나타낸 것이다.

도 10은 제1 그룹 내지 제4 그룹에서 각각의 절단 부위를 중심으로 신경세포 특이적 단백질인 SCG10과 β III-tubulin의 발현 정도를 분석한 결과를 나타낸다.

도11은 제1 그룹 내지 제4 그룹에서 각각의 절단 부위를 중심으로 대식세포 특이적 단백질인 Iba-1의 발현 정도를 분석한 결과를 나타낸다.

도 12는 제1 그룹 내지 제4 그룹에서 각각의 절단 부위를 중심으로 슈만세포 특이적 단백질인 GFAP의 발현 정도를 분석한 결과를 나타낸다.

도 13은 제1 그룹 내지 제4 그룹에서 각각의 절단 부위를 중심으로 혈관 특이적 단백질인 CD31의 발현 정도를 분석한 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 전술한, 그리고 추가적인 양상들은 첨부된 도면을 참조하여 설명하는 실시예들을 통해 구체화된다. 각 실시예들의 구성 요소들은 다른 언급이나 상호간에 모순이 없는 한 실시예 내에서 또는 타 실시예의 구성 요소들과 다양한 조합이 가능한 것으로 이해된다. 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어는 기재 내용 혹은 제안된 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다. 이하 첨부된 도면을 참조로 본 발명의 바람직한 실시예들을 상세히 설명하기로 한다.

[0023] 도 1은 일 실시예에 따른 광 치료 장치의 외관을 도시한다. 이 광 치료 장치는 제안된 발명의 이해를 돕기 위한 예시로, 발명의 실제적인 내용을 제한하는 것은 아니다. 도시된 바와 같이, 일 실시예에 따른 광 치료 장치는 발광 다이오드 어레이가 배치된 복수의 광 조사판(50)과 전원 공급 장치(30) 및 제어기(10)를 포함한다. 도시된 실시예에서 광조사판(50)은 마우스용 케이지 (70) 하부에 삽입되어 있다. 마우스용 케이지(70)는 측판들 및 상부 커버가 투명한 재질로 제작되었다. 광 조사판(50) 상이한 파장을 가지는 발광 다이오드의 그룹들이 교번하여 배치되었다. 도시된 실시예에서, 162개의 660 nm의 피크 파장을 가지는 적색 발광 다이오드들과, 162개의 830 nm의 피크 파장을 가지는 근적외선 발광 다이오드들이 교번하여 배치되었다. 162개의 적색 발광 다이오드들은 12.10V, 0.3A, Time 30 min, V-dependent로 구동하고, 162개의 근적외선 발광 다이오드들은 9V, 0.91A, Time 30 min, A-dependent 로 구동하여 실험을 진행하였다. LED 광원 조사 시 마우스 케이지(70) 내부의 온도는 쿨링팬(71)을 장착함으로써 25도±2도를 유지하여, 가급적 광원 외의 자극을 최소화 시켰다.

[0024] 제어기(10)는 내부에 광 조사판(50)의 발광 다이오드 어레이들을 구동하는 구동회로를 포함하고 있으며, 전원 공급 장치로부터 발광 다이오드 구동 전원과 동작 전원을 공급받는다. 제어기(10)는 전면 패널에 조작 노브들(13)과 디스플레이(11)를 포함하고 있다. 조작자는 조작 노브들(13)을 사용하여 광 조사판(50)의 발광 다이오드 어레이의 구동 파라미터를 조절할 수 있다.

[0026] 제안된 발명의 일 양상에 따르면, 치료용 광원은 펄스 변동 주기 동안 일정한 펄스 주기를 가진 구동 펄스열로 구동된다. 펄스 주기는 펄스 변동 주기마다 제1 범위 안에서 랜덤하게 결정된다.

[0027] 도 2는 도 1의 장치에 적용할 수 있는 일 실시예에 따른 광 치료 장치의 구성을 도시한 블록도이다. 도시된 바와 같이, 일 실시예에 따른 광 치료 장치는 적색 발광 다이오드(510)와, 적색광 구동부(310)와, 제어부(100)를 포함한다. 도시된 실시예에서, 제어부(100)는 적색광 제어부(110)를 포함한다. 도시된 실시예에서 적색 발광 다이오드(510)는 단지 하나의 다이오드로 도시되었지만 동일한 파라미터로 제어되는 복수의 적색 발광 다이오드 어레이, 즉 하나의 적색 발광 다이오드 그룹을 표현한다.

[0028] 적색 발광 다이오드(510)는 입력 전류에 응답하여 660nm±2% 범위의 피크 파장을 가지는 적색광을 출력한다. 인체의 세포는 특정 파장대의 빛에 대한 광 수용체 (receptor)를 갖고 있다. 예를 들면, 세포의 에너지 생산 소기관인 미토콘드리아에 대량 존재하는 사이토크롬 c 옥시다제(cytochrome c oxidase), 안구 세포의 로돕신(rhodopsin), 혈구의 헤모글로빈(hemoglobin), 근육세포의 미오글로빈(myoglobin), 피부 세포의 멜라닌(melanin) 등이 그러한 것들의 예이다. 이렇게 광을 흡수하여 생물학적 효과를 발현하는 광 수용체들은 특정

과장의 저출력 광에 특이적 반응을 보인다. 도 3은 싸이토크롬 c 옥시다제가 각 과장대의 빛에 대해 활성화되는 비율을 실험하여 개략적으로 도시한 그래프이다. 또 적색과 근적외선 과장대의 빛은 피부 표면에서 깊이 침투하므로 생화학적 반응에 유리하다. 생물학적으로 부정적 효과를 가지는 과장의 빛도 존재한다. 예를 들어 자외선은 피부의 과민 반응을 초래하여 비타민 B9을 파괴한다. 또 청색광은 뇌 시교차상 핵 (suprachiasmatic nucleus)에 부정적 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.

[0029] 제안된 발명은 미토콘드리아의 싸이토크롬 c 옥시다제(cytochrome c oxidase)를 주된 타겟으로 하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 미토콘드리아는 ATP의 생성을 위해 산소와 효율적으로 결합해야 하는데 싸이토크롬 c 옥시다제는 산화적 인산화에 작용하는 말단 산화 효소로 작용한다. 적색 혹은 근적외선 광은 그 반응을 자극하여 ATP 생산의 효율을 높인다. 또 다른 효과로, 호르메시스(Hormesis) 기전을 들 수 있다. 적색 혹은 근적외선 광조사로 야기된 미토콘드리아의 역행 신호전달(Retrograde signaling)은 그 자체가 일종의 스트레스로서 운동과 유사하게 많은 세포 방어 시스템을 활성화시켜 항염증, 항산화 방어 시스템을 강화시킨다.

[0030] 미토콘드리아는 심장, 간, 뇌, 신장 조직에 집중적으로 분포되어 있고, 이러한 광조사 치료는 이들 장기에 효과적으로 작용할 수 있다. 또 다른 연구에 따르면, 적색과 근적외선 과장의 빛은 근육 기능 회복, 뇌 기능 개선, 외상성 손상 후 회복, 통증 완화에 효과를 보인다고 한다.

[0031] 적색광 구동부(310)는 적색 발광 다이오드(510)를 구동한다. 다이오드 구동 소자는 FET(Field Effect Transistor)와 같은 스위칭 소자로, 전원 공급 장치에서 공급되는 전류를 제어 신호, 예를 들면 게이트 전압에 따라 스위칭한다.

[0032] 도시된 실시예에서, 제어부(100)는 마이크로프로세서와 메모리, 프로그래머블 카운터와 같은 주변회로를 포함하는 집적회로로 구현된다. 메모리에 저장된 프로그램 명령어를 마이크로프로세서가 읽어 들여 실행함으로써 제어부(100)의 기능들이 달성된다. 도시된 실시예에서, 제어부(100)는 적색광 제어부(110)를 포함한다. 일 양상에 따라, 적색광 제어부(110)는 펄스 변동 주기 동안 제1 범위 안에서 랜덤하게 결정된 펄스 주기를 가진 펄스열을 적색광 구동부로 출력하도록 구성된다.

[0033] 펄스 변동 주기는 예를 들면 1초가 될 수 있다. 펄스 변동 주기 동안의 펄스 주기는 제1 범위 안에서 랜덤하게 결정된다. 그러나 펄스 변동 주기 동안은 적색광 제어부(110)가 출력하는 적색광 구동부의 스위칭 제어 신호는 일정한 주파수를 가진다. 예를 들어 제1 범위는 10-20 pps(pulses per second), 혹은 0.167~0.333 sec의 주기 범위일 수 있다.

[0034] 약물 등 다른 생체 자극과 마찬가지로, 광 자극도 지속 반복적으로 가해질 경우 인체의 항상성 유지 기전을 작동시킨다. 항상성(Homeostasis) 유지란 신체 또는 세포가 외부 변화에 대해 내부에서 요구되는 적절한 수준의 평형 상태를 유지하는 능력 또는 경향을 말한다. "Homeostasis", Biology Online, Retrieved 27 Oct. 2019 에서 항상성은 수용체, 제어 센터 및 이펙터(a receptor, a control center, and an effector)의 세 가지 일반 요소로 구성된 규제 메커니즘을 통해 유지되는 것으로 기술된다. 항상성 메커니즘은 양성 혹은 음성의 루프 형태 일 수 있다. 양성 되먹임 (positive feedback)은 더 많은 자극 또는 프로세스의 가속화를 초래하고, 음성 되먹임 (negative feedback)은 자극의 억제 또는 프로세스의 감소를 초래한다. 적색 발광 다이오드의 광 조사 주기를 펄스 변동 주기 별로 랜덤하게 변화시킴으로써 광조사는 광 조사 주기별로 신체의 항상성 유지 메커니즘에 대해 새로운 자극으로 인식되고, 그 기전이 작동하는 것을 줄일 수 있다.

[0035] 도시된 실시예에서, 적색광 제어부(110)는 적색광 구동부(310)에 스위칭 제어 신호를 공급하는 스위칭 제어 프로그램 명령어들을 포함할 수 있다. 일 실시예에서, 스위칭 제어 프로그램 명령어들은 주파수 설정값에 설정된 값에 따라 결정되는 일정한 주파수로 출력 포트에 펄스열을 출력하는 프로그램 명령어들을 포함할 수 있다. 예를 들어 프로그램 명령어들은 제어부(100)에 포함된 카운터 회로를 이용하여 이러한 펄스열을 생성할 수 있다. 또 다른 예로, 프로그램 명령어들이 마이크로프로세서의 내부 클럭을 카운트하여 이러한 펄스열을 생성할 수도 있다. 이 펄스열은 스위칭 제어 신호로 적색광 구동부(310)에 출력된다.

[0036] 도 2에 도시된 실시예에 따른 광 치료 장치는 적색광 구동부(310) 및 적색 발광 다이오드(510) 외에 추가로 적색광 구동부(330)와, 대응하는 적색 발광 다이오드 (530), 즉 또 다른 적색 발광 다이오드 그룹을 포함할 수 있다. 용도에 따라 적색광 구동부와 적색 발광 다이오드들의 세트는 이와 같이 2개, 3개 혹은 더 많은 개수로 구비될 수도 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 이러한 발광 다이오드들이 배열되어 하나의 광 조사판을 구성할 수 있다. 또 이와 같은 광 조사판이 복수 개 구비될 수도 있다. 하나의 광 조사판에 배열된 적색 발광 다이오드들은 동기화되어 점멸할 수도 있고, 각각 다른 파라미터로 비동기적으로 점멸할 수도 있다. 광 조사판별로는

동기화되어 점멸하거나 비동기적으로 점멸할 수도 있을 뿐 아니라, 전혀 다른 점멸 파라미터에 의해 구동될 수도 있다.

[0037] 추가적으로 광 치료 장치는 조작부(230)와 디스플레이(210)를 포함할 수 있다. 예를 들어 조작부(230)와 디스플레이(210)는 터치 디스플레이로 통합될 수 있다. 사용자는 조작부(230)를 통해 적색광 구동에 필요한 동작 모드를 선택하거나, 광 조사 파워 밀도를 조절하며, 광 치료 장치의 동작 상태나 설정 상태를 디스플레이(210)에서 확인할 수 있다.

[0039] 또 다른 양상에 따르면, 적색 파장대의 광 조사 파워 밀도(optical radiant power density)는 $20\sim100\text{ mW/cm}^2\text{-cm}$ 의 범위에 있도록 제한된다. 본 명세서에서 광 조사 파워 밀도는 순간적인 밀도값일 수도 있고, 시간에 대한 평균값일 수도 있다. 신체의 광 수용체는 이러한 범위의 저출력 광에 특이적으로 반응한다. 광 조사 파워 밀도는 발광 다이오드의 광 조사각은 피부 표면에 대해 ±12 도의 범위, 바람직하게는 ±10 도의 범위 이내인 것이 바람직하다.

[0040] 도시된 실시예에서, 적색광 제어부(110)는 적색 발광 다이오드(510)가 출력하는 광의 광 조사 파워 밀도가 $20\sim100\text{ mW/cm}^2\text{-cm}$ 의 범위에 있도록 구동 펄스열을 생성하도록 구성된다. 즉, 적색광 제어부(110)는 시간 평균된 광 조사 파워 밀도가 $20\sim100\text{ mW/cm}^2\text{-cm}$ 의 범위에 있도록 출력하는 펄스열의 듀티비(duty ratio)를 조절한다. 상용화된 발광 다이오드의 방사 파워 밀도(radiant power density)가 파장대별로 크게 편차가 있으므로, 이러한 광 조사 파워 밀도는 발광 다이오드의 선택에 많이 좌우된다.

[0042] 또 다른 양상에 따르면, 펄스 변동 주기 사이에 광원이 오프되는 휴지기(rest interval)가 삽입될 수 있다. 휴지기는 제2 범위에서 랜덤한 값을 가질 수 있다. 예를 들어 휴지기는 $0\sim33\text{ msec}$ 범위에서 랜덤하게 결정된 값일 수 있다. 펄스 변동 주기 사이에 랜덤한 길이의 휴지기를 삽입함으로써, 동일한 주파수의 펄스를 출력하는 시간 간격이 달라질 수 있다. 이는 항상성 방어 기전의 작동을 억제하는데 더 효과적일 수 있다.

[0043] 또 다른 양상에 따르면, 펄스 변동 주기 중에 출력하는 적색광 제어부(110)가 출력하는 구동 펄스열은 제3 범위에서 랜덤하게 결정된 듀티비를 가질 수 있다. 제3 범위는 일 실시예에서 온타임이 $500\sim1000\text{ msec}$, 오프타임이 $5\sim35\text{ msec}$, 듀티비로는 $90\sim95.5\%$ 정도의 범위가 된다.

[0045] 도 4는 일 실시예에 따른 적색광 제어부에서 출력되는 예시적인 펄스열의 일부 구간을 도시한다. 도 4를 참조하여, 제안된 발명의 양상들을 펄스열 파형을 통해 설명한다. 도 4의 (a)는 첫 번째 주기, 즉 시간 0 에서 T 동안의 펄스열을, (b)는 첫 번째 주기 T 이후에 휴지기 R_1 이 경과한 두 번째 주기, 즉 새로운 0' 에서 T 동안의 펄스열을 도시한다.

[0046] 일 양상에 따라, 치료용 광원은 펄스 변동 주기 동안 일정한 펄스 주기를 가진 구동 펄스열로 구동된다. 도시된 예시적인 파형에서, 첫 번째 주기 T 동안에는 n개의 펄스열이 일정한 펄스 주기를 가지고 출력되고, 두 번째 주기 T 동안에는 m개의 펄스열이 일정한 펄스 주기를 가지고 출력된다. 일 양상에 따라, 이 펄스 주기는 펄스 변동 주기마다 제1 범위 안에서 랜덤하게 결정된다. 도시된 예시적인 파형에서, 제1 펄스 변동 주기 T 동안에는 T_1 의 값을, 제2 펄스 변동 주기 T 동안에는 T_2 의 값을 가진다. 이에 따라 제1 펄스 변동 주기 T 동안에는 n개의 펄스가, 제2 펄스 변동 주기 T 동안에는 m개의 펄스가 출력된다.

[0047] 또 다른 양상에 따르면, 펄스 변동 주기 사이에 광원이 오프되는 휴지기가 개재될 수 있다. 휴지기는 제2 범위에서 랜덤한 값을 가질 수 있다. 도시된 예시적인 파형에서, 첫 번째 펄스 변동 주기 T와 두 번째 펄스 변동 주기 T 사이에는 R_1 의 휴지기가, 두 번째 펄스 변동 주기 T와 세 번째 펄스 변동 주기 T 사이에는 R_2 의 휴지기가 삽입되었다. R_1 과 R_2 는 $0\sim33\text{ msec}$ 범위에서 랜덤하게 결정될 수 있다.

[0048] 또 다른 양상에 따르면, 펄스 변동 주기 중에 출력하는 적색광 제어부(110)가 출력하는 구동 펄스열은 제3 범위에서 랜덤하게 결정된 듀티비를 가질 수 있다. 도시된 예시적인 파형에서, 첫 번째 펄스 변동 주기 T 동안에 T_1 의 주기를 가지고 출력되는 펄스열들은 $D_{11}, D_{12}, D_{13}, \dots$ 의 랜덤하게 결정된 듀티비들을 가지고, 두 번째 펄스 변동 주기 T 동안에 T_2 의 주기를 가지고 출력되는 펄스열들은 $D_{21}, D_{22}, D_{23}, \dots$ 의 랜덤하게 결정된 듀티비들을 가

진다. D_{11} , D_{12} , D_{13} , ...나 D_{21} , D_{22} , D_{23} , ... 값들은 일정한 범위, 예를 들면 90~95.5% 범위 안에서 랜덤하게 결정된 값들일 수 있다.

[0049] 또 다른 양상에 따르면, 적색 과장대의 광 조사 파워 밀도(optical radiant power density)는 $20 \sim 100 \text{ mW/cm}^2$ - cm의 범위에 있도록 제한된다. 따라서 다음 번 펄스 변동 주기 동안의 펄스 주기가 제1 범위 안에서 랜덤하게 결정되면, 발광 다이오드의 규격에 따른 광 조사 파워 밀도를 기초로, 결정된 펄스 주기에 따른 펄스 개수만큼의 듀티값 세트가 미리 랜덤하게 결정되는 것이 바람직하다. 발광 다이오드의 규격에 따른 광 조사 파워 밀도에 따라 펄스 변동 주기 동안 총 온 타임(ON time) 길이가 결정되고, 이를 펄스 주기에 따른 총 펄스 수만큼 분할하되, 랜덤하게 분할함으로써 펄스 개수만큼의 듀티값 세트가 미리 결정될 수 있다.

[0051] 도 5는 도 2에서 제어부의 일 실시예의 구성을 도시한 블록도이다. 일 실시예에서, 제어부는 마이크로프로세서(110)와, 메모리(510)와 그리고 카운터 회로(160)를 포함한다. 메모리(120)에는 도 2에서 적색광 제어부(110)를 구성하는 프로그램 명령어 세트들이 저장되어 있다. 적색광 제어부(110)는 프로그램 명령어 집합인 적색광 신호 생성부(111)와, 한 펄스 변동 주기 혹은 복수의 펄스 변동 주기 동안의 펄스열들의 듀티 파라미터들이 저장되는 듀티 어레이(113)를 포함한다. 카운터 회로(160)는 발진 제어 카운터(163)와, 듀티 제어 카운터(164)를 포함한다.

[0052] 발진 제어 카운터(163)는 하나의 펄스 변동 주기 동안의 펄스열의 주파수 혹은주기를 제어한다. 주파수 레지스터(161)는 하나의 펄스 변동 주기 동안의 주파수값에 관련된 파라미터, 예를 들면 한 개의 펄스의 주기에 관련된 카운터 값을 저장한다. 발진 제어 카운터(163)는 주파수 레지스터(161)에 의해 제어된다. 예를 들어 발진 제어 카운터(163)는 마이크로프로세서(150)의 지시에 의해 카운터를 시작하면서 펄스의 주기에 관련된 카운터 값에 도달할 때마다 일정한 듀티를 가진 펄스를 한 개씩 출력한다. 이에 따라 제어부(100)는 마이크로프로세서(150)의 제어 하에 주파수 레지스터(161)에 의해 지정된 주파수를 가지는 펄스열을 생성하여 출력할 수 있다.

[0053] 듀티 제어 카운터(164)는 하나의 펄스의 듀티 값을 구현한다. 듀티 레지스터(162)는 하나의 펄스의 듀티값에 관련된 파라미터, 예를 들면 펄스 길이에 관련된 카운터 값과, 펄스의 온타임에 관련된 카운터 값을 저장한다. 듀티 제어 카운터(164)는 듀티 레지스터(162)에 의해 제어된다. 일 실시예에서, 듀티 제어 카운터(164)는 발진 제어 카운터(163)의 출력 펄스의 상승 에지(rising edge)에서 카운트를 시작하고, 하강 에지(falling edge)에서 카운트를 종료하도록 연결된다. 듀티 제어 카운터(164)는 카운터를 시작하면서 '1'을 출력하고, 카운터 값이 온타임에 관련된 카운터 값에 도달할 때 '0'으로 출력 상태를 천이하며, 펄스 길이에 관련된 카운터 값에 도달할 때 다시 '1'로 상태를 천이한다. 이에 따라 제어부(100)는 마이크로프로세서(150)의 제어 하에 주파수 레지스터(161)에 의해 지정된 주파수를 가지고 듀티 레지스터(162)에 의해 지정된 듀티를 가진 펄스열들을 생성하여 출력할 수 있다.

[0055] 도 6은 도 5에 도시된 실시예에서, 마이크로프로세서에 의해 실행되는 제어 방법의 구성을 도시한 흐름도이다. 도시된 바와 같이, 마이크로프로세서는 적색광 제어부(110)를 액세스하여 그 프로그램 제어 흐름에 따라 프로그램 명령어들을 실행한다.

[0056] 먼저 단계 S510, S520, S530을 통해 펄스열 파라미터들이 산출된다. 먼저 하나의 펄스 변동 주기 동안의 펄스 주기인 f_p 가 random 함수를 사용하여 제1 범위, 예를 들면 $0.15\text{sec} \sim 0.33\text{sec}$ 범위 안에서 임의의 값으로 결정되어 저장된다(단계 S510). 이후에 금번 펄스 변동 주기 이후에 삽입될 휴지기의 길이 t_r 값이 random 함수를 사용하여 제2 범위 안에서 임의의 값으로 결정되어 저장된다(단계 S520). 이후에, f_p 에 의해 결정된 펄스 주기에 따라 결정되는 펄스 수만큼의 펄스 듀티값들이 제3 범위 안에서 랜덤하게 생성되어 저장된다(단계 S530). 적색 발광 다이오드들의 고유한 방사 파워 밀도(radiant power density) 값과, 사용된 적색 발광 다이오드들의 개수 및 배치 간격과, 앞에서 결정된 휴지기 값 t_r 과, 펄스 주기인 f_p 값으로부터, 광 치료 장치의 용도에 따라 결정되는 목표 광조사 파워 밀도 값을 달성하기 위해 필요한 적색 발광 다이오드들의 각각의 펄스에서의 턴온 시간들의 총 합이 산출될 수 있다. 이후에 이 총 합 시간 값을 제3 범위 이내라는 한정 조건(constraint)하에 펄스 변동 주기 동안의 전체 펄스 개수만큼 랜덤하게 분할함으로써 각각의 펄스에서의 듀티비값들 $\{D_i\}$ 가 결정될 수 있다. 결정된 듀티비값들은 메모리(120)의 듀티 어레이(113)에 저장된다. 듀티 어레이(113)는 하나의 펄스 변동 주기 혹은 복수의 펄스 변동 주기 동안의 듀티비값들 $\{D_i\}$ 가 저장될 수 있다. 해당하는 펄스 변동

주기의 펄스열들의 생성 및 출력이 완료되면 대응하는 듀티 어레이 영역들은 초기화되거나 다음 계산된 펄스 변동 주기 동안의 듀티비값들 $\{D_i\}$ 가 덮어 씌워진다.

[0057] 이후에, 루프 파라미터 i 가 0으로 초기화된다. 또 결정된 f_p 값이 주파수 레지스터(161)에 로딩된다(단계 S540). 이후에 메모리(110)의 듀티 어레이(113)에 저장된 듀티 값들 중 D_i 가 추출되어 듀티 레지스터에 로딩된다. 발진 제어 카운터(163)와 듀티 제어 카운터(164)가 전술한 바와 같이 작동하여, i 번째 펄스 출력이 완료되면 듀티 제어 카운터(164)에서 그 순간에 출력된 트리거 신호로부터 마이크로프로세서(150)는 이를 감지하여 루프 파라미터 i 값이 증가하고 다음 번 D_i 값이 듀티 어레이(113)에서 추출되어 듀티 레지스터에 로딩된다. 하나의 펄스 변동 주기 동안의 펄스열의 생성과 출력이 모두 완료되면, 마이크로프로세서(150)는 발진 제어 카운터(163)에서 출력되는 트리거 신호로부터 이를 감지하여 다음 펄스 변동 주기의 f_p 값을 메모리(120)에서 읽어 들여 주파수 레지스터(161)에 로딩한다 (단계 S540). 이 같은 과정을 반복하여 적색 발광 다이오드의 점멸을 제어하는 펄스열이 제어부(100)에서 생성되어 출력된다.

[0058] 도 5에서 마이크로프로세서(150)는 카운터 회로(160)가 하나의 펄스열을 생성할 동안 대기 중일 수 있다. 마이크로프로세서(150)는 그 동안 단계 S510, S520, S530을 반복적으로 처리하여 그 결과로 산출된 f_p , t_r , $\{D_i\}$ 값들을 메모리(120)에 저장할 수 있다. 이에 따라 제어부(100)는 규격에 맞는 펄스열을 끊임 없이 생성하여 출력할 수 있다.

[0060] 또 다른 양상에 따르면, 광 치료 장치는 $830\text{ nm} \pm 2\%$ 범위의 피크 파장을 가지는 근적외선 광을 조사하는 근적외선 발광 다이오드를 더 포함할 수 있다. 도 7은 도 1의 장치에 적용할 수 있는 또 다른 실시예에 따른 광 치료 장치의 구성을 도시한 블록도이다. 도시된 실시예는 도 2에 도시된 구성을 포함하면서, 근적외선 광을 조사하기 위한 구성들을 추가로 포함한다.

[0061] 도시된 실시예에서, 근적외선 발광 구동부들(710, 730, 750, 770)이나, 근적외선 발광 다이오드들(910, 930, 950, 970), 그리고 근적외선 발광 제어부(130)의 구성들은 광 파장이 상이할 뿐 전술한 청구항 1 내지 4에 기재된 발명들의 양상이 그대로 적용될 수 있다. 다만 830 nm 파장의 피크 파장을 가지는 근적외선 발광 다이오드는 방사 파워 밀도가 적색 발광 다이오드와는 상이하므로 그에 따라 펄스의 듀티의 비율의 범위가 조절되어야 할 수 있다.

[0063] 또 다른 양상에 따르면, 광 치료 장치는 1회 치료에서 동일한 환자에 조사되는 에너지의 총량을 제한할 수 있다. 이를 위해 동일한 환자에 1회 치료의 지속 시간과, 1일간 치료 회수를 제한할 수 있다. 이는 인체의 항상성 방어 기전의 작동을 효과적으로 완화하기 위해 1일 혹은 1회 광조사 치료 시에 공급되는 전체 에너지를 제한하는 것이다.

[0064] 또 다른 양상에 따르면, 1일간 동일 환자에 조사하는 적색광의 총 에너지보다 근적외선 발광의 총 에너지가 1.5~2.5배 만큼 더 높도록 제어될 수 있다. 피부를 통해 인체에 침투하는 깊이가 근적외선 파장은 5~7cm로 적색 파장의 2~5cm에 비해 더 깊으므로 에너지가 깊이에 따라 분산되는 점을 감안하여 더 많은 에너지를 공급해야 한다. 이에 따라 근적외선 파장은 광 조사 파워 밀도를 적색 파장에 비해 1.5~2.5배 정도 높이는 것이 바람직하다.

[0065] 항상성 방어 기전의 작동을 차단하기 위해, 도시된 실시예에서 1일 광 조사 에너지 총량은 적색 파장은 96J/일 이내, 근적외선 파장은 240J/일 이내로 제한하는 것이 바람직하다.

[0067] [실험 실시예 설명]

[0068] 이하에서는 전술한 저출력 발광 다이오드 장치를 사용하여 음경 혈관-신경 재생 기능 회복을 규명하기 위한 동물 실험을 설명함으로써, 당뇨병 · 신경인성 발기부전의 새로운 치료기술로서의 개발 가능성을 보여주고자 한다. 도 8은 2주령의 C57BL 수컷 마우스에서 좌골 신경 손상 모델을 제작하는 방법을 도식적으로 설명하는 도면이다. 생후 2개월 된 수컷 마우스(C57BL/6) 우측 대퇴 하부를 부분 제모 후, 가위를 이용하여 피부를 약 1.5 cm 가량 절개하였다. 근막과 근육을 박리한 후, 노출된 좌골 신경을 가위로 절단하여 좌골신경 손상을 유도하였으며, 손상 유도 후 봉합한 뒤, 실험을 진행하였다.

- [0069] 이렇게 준비된 좌골신경 손상 마우스 모델을 대상으로 대조군과의 비교를 위해, LED 광원을 가린 상태로 조사 시 발생하는 열만 가해진 제1 그룹(대조군)과, 실험군으로는 파장 $660\text{nm} \pm 3\%$ 적외선(red) 단독 조사한 제2 그룹과, 파장 $830\text{nm} \pm 2\%$ 근적외선(Near infrared, NIR)을 단독 조사한 제3 그룹과, 두 파장의 광을 동시 복합으로 조사한 제4 그룹으로 나누어 동시에 실험을 진행하였다.
- [0070] 제1 그룹(대조군)은 하부에 LED 모듈이 장착된 마우스 전용 케이지에 광원이 가려진 상태에서 5일동안 매일 30분간 조사하였다. 제2 그룹과 제3 그룹의 단독파장 실험군들은 하부에 LED 모듈이 장착된 마우스 전용 케이지에 좌골신경 손상 마우스를 대상으로 파장 $660\text{nm} \pm 3\%$ 적외선(red), 또는 파장 $830\text{nm} \pm 2\%$ 근적외선(Near infrared, NIR)을 단독으로 5일동안 매일 30분간 조사하였다. 제4 그룹(동시복합파장 실험군)은 하부에 LED 모듈이 장착된 마우스 전용 케이지에 좌골신경 손상 마우스를 대상으로 파장 $660\text{nm} \pm 3\%$ 적외선(red) 과 파장 $830\text{nm} \pm 2\%$ 근적외선(Near infrared, NIR)을 동시복합으로 5일동안 매일 30분간 조사하였다.
- [0071] 5일간 매일 조사한 후, 추가로 2일간의 휴식기를 가지고, 손상을 유도하였던 부위의 좌골신경을 채취하였다. 채취한 신경의 손상 근위부 (proximal stump)와 손상 원위부 (distal stump) 사이에 위치한 절단부위 (bridge)에서 신경세포 특이적 단백질인 신경미세섬유 (SCG10, 과 β III-tubulin)의 변화를 살펴보았다. 또, 신경교 (bridge)에서 혈관 구조를 유도하고 슈만세포의 이동을 유도하는데 관여하는 단백질인 Iba1, 슈만세포 특이 단백질 GFAP, 혈관 유도를 살펴보기 위한 혈관 특이적 단백질인 CD31의 발현 정도를 조사하였다.
- [0072] 구체적으로, 각 마우스에서 채취한 좌골신경 조직을 4% 파라포름알데하이드에서 4°C , 24 시간 동안 고정하였다. 조직을 동결용 포매제를 이용하여 고정시킨 후, 동결 절편기에서 $12\ \mu\text{m}$ 두께로 잘라 조직 절편을 준비하였다. 다음으로, 준비된 조직 절편을 세척 버퍼 ($2\% \text{ FBS} + 0.1\% \text{ sodium azide}$ in PBS)로 3회 세척한 후, 비특이적 단백질 차단 버퍼 ($5\% \text{ BSA}$ in PBS)로 1 시간 동안 블라킹 하였다. 그 후, 1차 항체 SCG10 래빗 항체와 β III-tubulin 치킨 항체, Iba-1 고트 항체, GFAP 마우스 항체, CD31 햄스터 항체 ($1:100$)와 함께 4°C 에서 16 시간 동안 반응시킨 후, 세척 버퍼로 3회 세척하여 남아있는 항체를 제거해 주었다. 2차 항체인 TRITC-표지된 항-래빗 항체와 FITC-표지된 항-치킨 항체, FITC-표지된 항-고트 항체, FITC-표지된 항-마우스 항체, TRITC-표지된 항-햄스터 항체 ($1:1000$)와 함께 상온에서 2 시간 동안 반응시켰다. 다시 세척 버퍼로 3회 세척하여 남아있는 항체를 제거하고 공초점 현미경을 이용하여 분석하였다.
- [0074] 도 9의 (a) 내지 (d)는 각각 좌골신경 손상 마우스 모델의 1 내지 4 그룹을 매일 30분씩 5일동안 열 또는 광을 조사한 후 이틀이 경과한 뒤 좌골 신경 손상 부위를 채취하여 손상부위의 브리지(bridge) 결합 상태를 비교하도록 나타낸 것이다. 도시된 바와 같이, 좌골신경 손상 마우스 모델에 LED 광원을 가린 상태로 조사 시 발생하는 열만 가해진 제1그룹(대조군)과, 파장 $660\text{nm} \pm 3\%$ 적외선(red)을 단독 조사한 제2 그룹과, 파장 $830\text{nm} \pm 2\%$ 근적외선(Near infrared, NIR)을 단독 조사한 제3 그룹과, 두 파장을 동시 복합으로 조사한 제4 그룹에서 채취한 좌골신경 손상 부위 (Bridge)의 연결상태를 육안으로 비교해본 결과, 광원이 가려진 상태에서 조사한 대조군에 비해 제2 그룹 내지 제4 그룹의 실험군에서 손상 정도가 일부 회복됨이 관찰되었고, 특히, 동시복합 파장을 조사한 제4 그룹에서는 손상부위가 확연히 회복됨을 관찰할 수 있었다. 손상부위에 형성된 Bridge의 간격을 통해 회복 정도를 파악할 수 있다.
- [0076] 도 10은 제1 그룹 내지 제4 그룹에서 각각 절단 부위를 중심으로 신경세포 특이적 단백질인 SCG10과 β III-tubulin의 발현 정도를 공초점 현미경으로 분석한 결과를 나타낸다. 이를 통해 조직 외관에서 확인한 좌골신경 손상 부위의 bridge 간격 결과와 축삭(axon) 재생 초기의 재생 상태가 일치하는지를 평가할 수 있다. 전술한 바와 같이, 채취한 좌골신경 손상 조직들을 신경세포 특이적 단백질인 SCG10과 β III-tubulin으로 면역 형광 염색(DAPI)을 수행하여, LED 광 조사한 실험군에서 관련 단백질들의 농도를 확인하였다. 도 10에 도시된 바와 같이, 축삭 함량 및 신경 재생이 대조군(Heat)에 비해 LED 조사한 제2 내지 제4 그룹에서 좌골신경 재생 초기에 축삭 재생을 증가시켜 신경 재생을 촉진하는 것으로 확인되었다. 또한 단독 파장에서 보다 동시복합 파장에서 신경세포 특이 단백질들의 발현양이 현저히 증가함으로써 동시복합 파장에서 효과적인 신경치료 효과를 기대할 수 있음을 확인하였다.
- [0077] 도 10의 결과를 뒷받침하기 위해 좌골신경 손상부위의 신경 재생 관련된 세포들의 분포를 살펴보기 위해 대식세포 마커인 Iba-1 항체와 슈만세포 마커인 GFAP 항체를 사용하여 면역형광염색을 수행하였다. 도11은 절단 부위를 중심으로 대식세포 특이적 단백질인 Iba-1의 발현 정도를 분석한 결과를 나타낸다. 도 12는 절단 부위를 중

심으로 슈완세포 특이적 단백질인 GFAP의 발현 정도를 분석한 결과를 나타낸다.

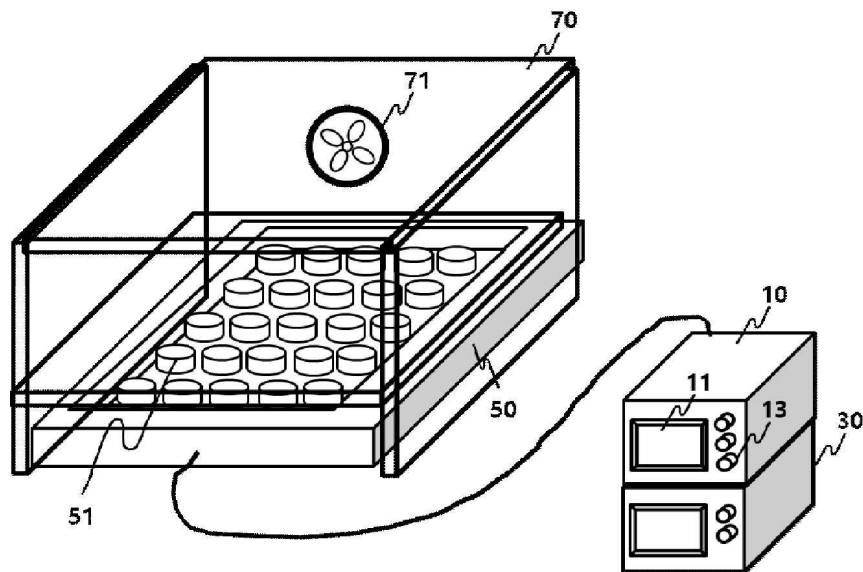
- [0078] 도 11 및 도 12에서 확인할 수 있는 바와 같이, 광원이 가려진 상태에서 조사한 제1 그룹(대조군)에 비해 제2 그룹 내지 제4 그룹(실험군)에서 대식세포와 슈반세포의 존재가 유의하게 증가하는 것으로 나타났다. 증가된 대식세포 발현은 좌골신경 재생의 초기 단계에서 슈반세포가 틈을 메우도록 하는 신호를 제공할 수 있다. 대식세포는 신경교(nerve bridge)에서 끊어진 혈관이 다시 재생될 수 있게 유도하고 슈반세포의 이동을 유도하는데 중요한 역할을 한다.
- [0079] 도 13은 절단 부위를 중심으로 혈관 특이적 단백질인 CD31의 발현 정도를 분석한 결과를 나타낸다. 대조군에 비해 실험군들에서 혈관내피세포 마커인 CD31 발현이 증가된 것을 통해 혈관 재생이 유도됨을 확인할 수 있다.
- [0080] 도 9 내지 도 13의 결과를 통해, 제안된 발명에 따른 파장의 LED 광 조사 방법은 혈관내피세포 및 신경세포 특이적인 단백질의 수준을 증가시킴으로써 손상부위의 혈관세포 및 신경세포의 재생을 유도하여, 말초 신경질환 뿐만 아니라 발기부전 및 허혈성 질환 등의 예방 또는 치료에 사용될 수 있음을 확인하였다.
- [0081] 이상에서 본 발명을 첨부된 도면을 참조하는 실시예들을 통해 설명하였지만 이에 한정되는 것은 아니며, 이들로부터 당업자라면 자명하게 도출할 수 있는 다양한 변형예들을 포괄하도록 해석되어야 한다. 특허청구범위는 이러한 변형예들을 포괄하도록 의도되었다.

부호의 설명

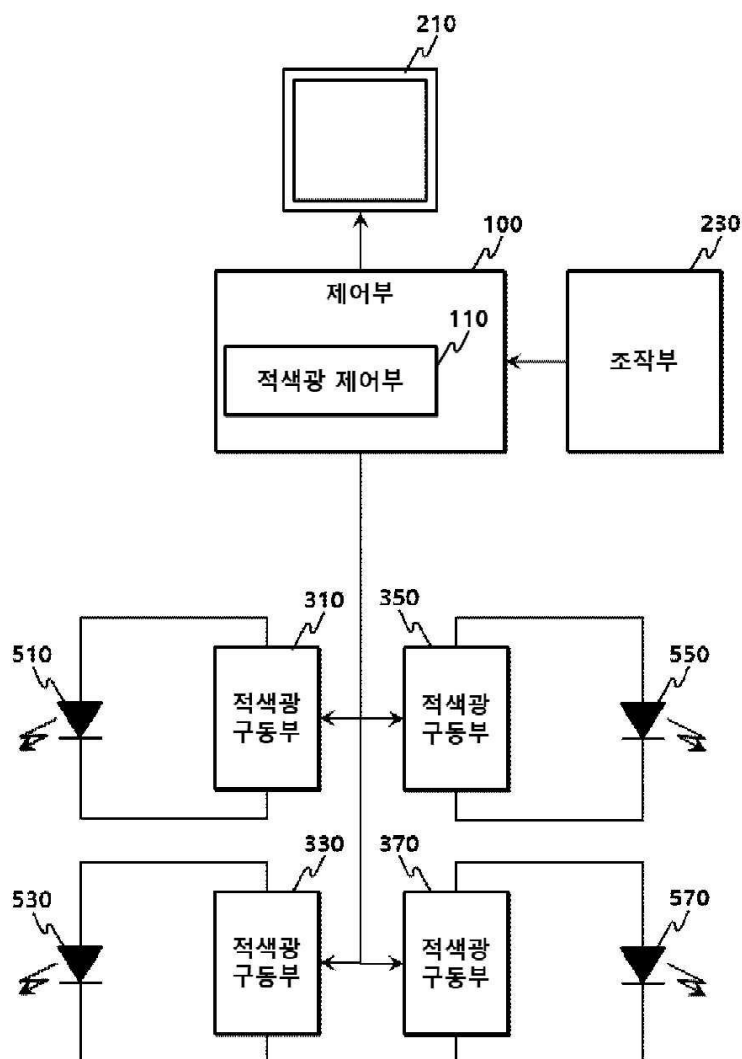
- [0082] 10 : 제어기
 11 : 디스플레이 13 : 조작 노브
 30 : 전원공급장치
 50 : 광조사판 51 : 발광 다이오드
 70 : 마우스용 케이스 71 : 쿨링팬
 100 : 제어부 110 : 적색광 제어부
 130 : 근적외선 발광 제어부 180 : 광조사 관리부
 210 : 디스플레이 230 : 조작부
 310, 330, 350, 370 : 적색광 구동부
 510, 530, 550, 570 : 적색 발광 다이오드
 710, 730, 750, 770 : 근적외선 발광 구동부
 910, 930, 950, 970 : 근적외선 발광 다이오드

도면

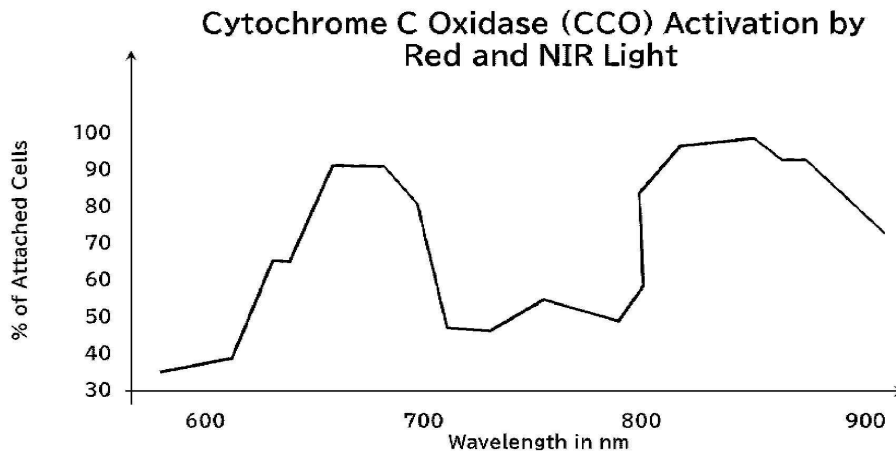
도면1



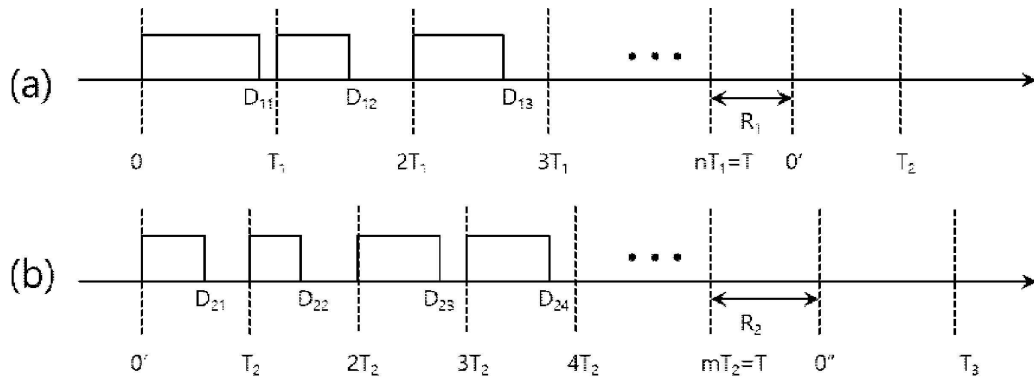
도면2



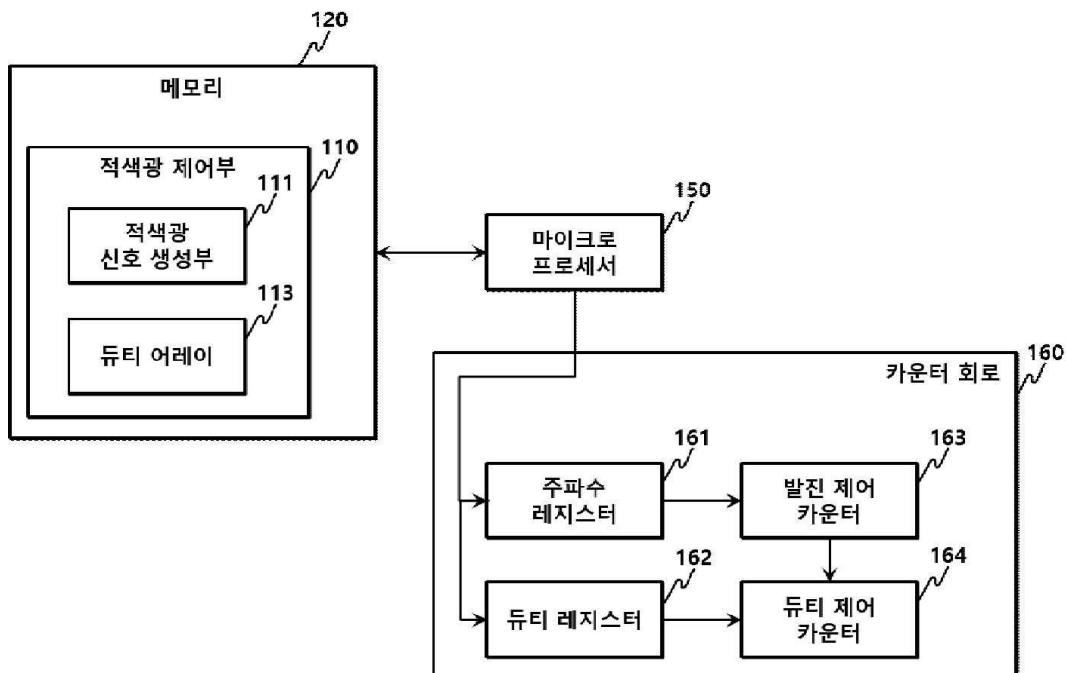
도면3



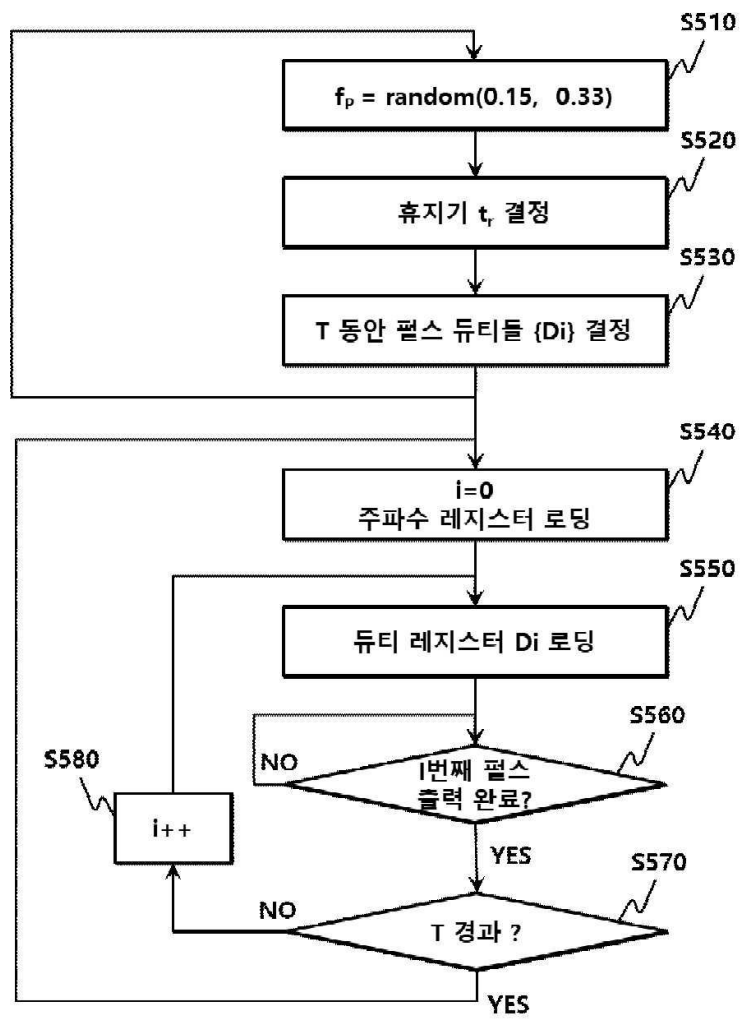
도면4



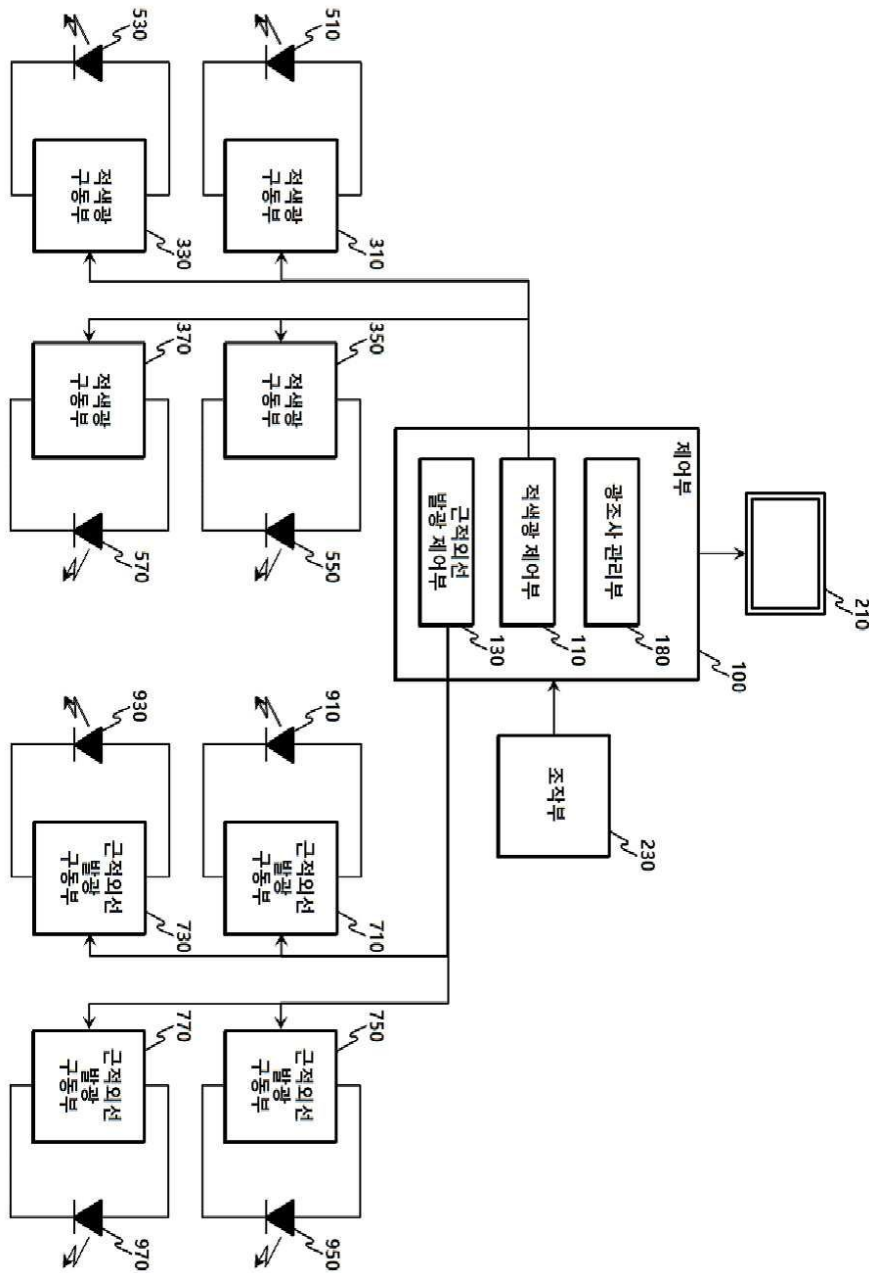
도면5



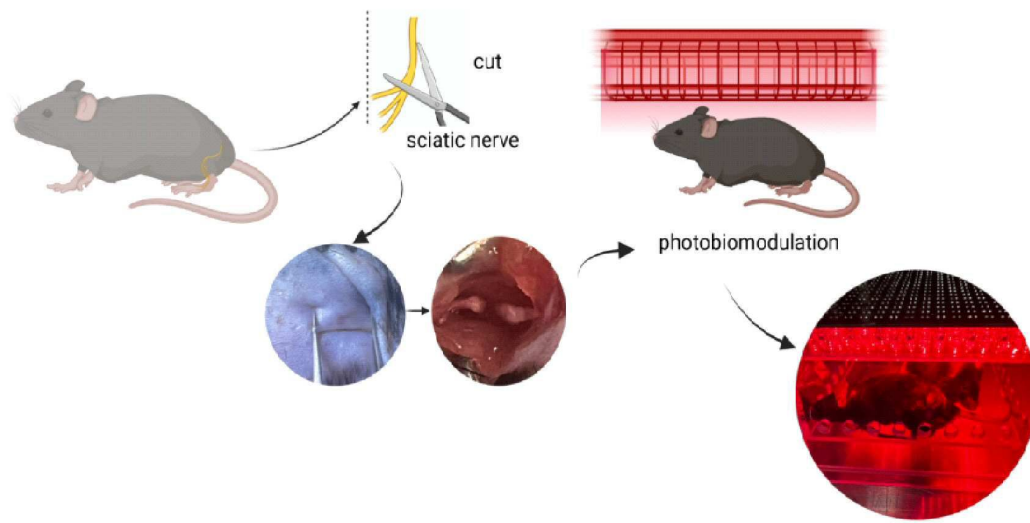
도면6



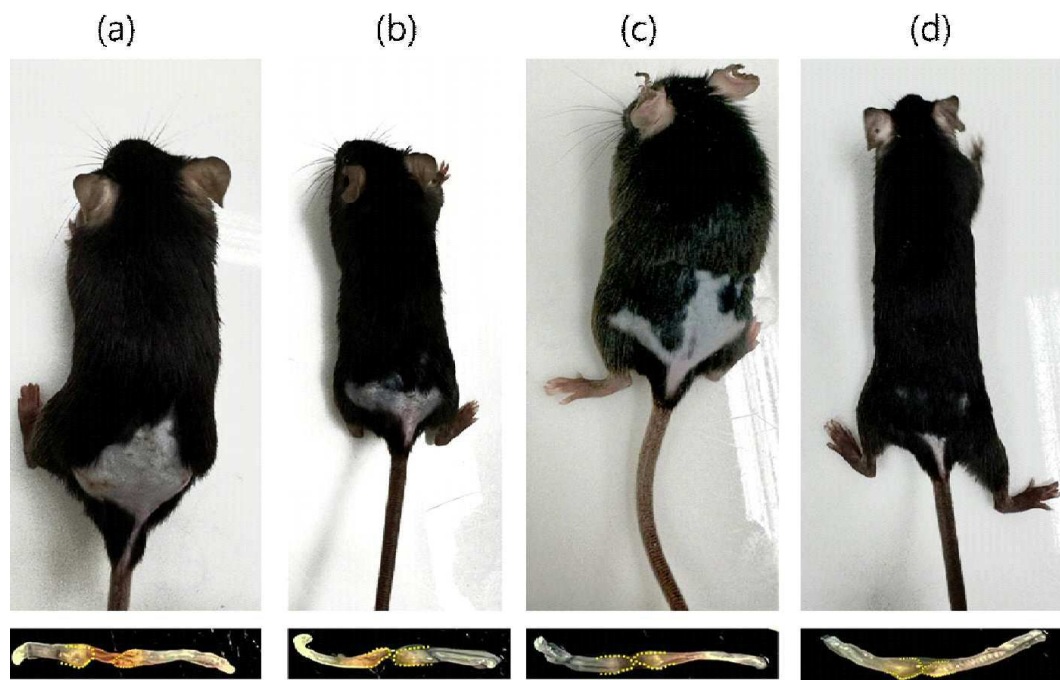
도면7



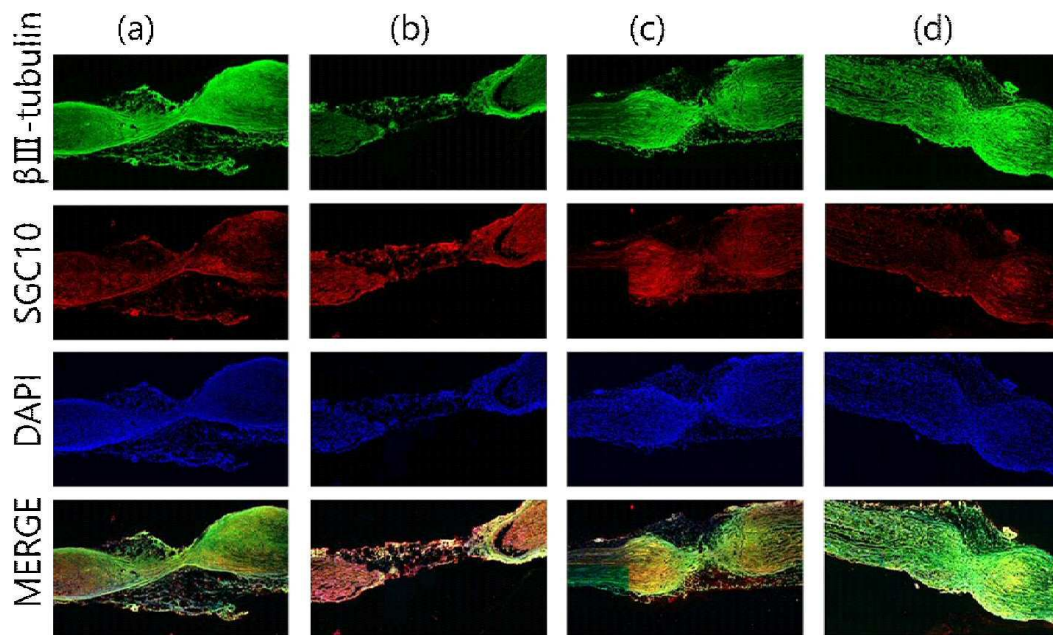
도면8



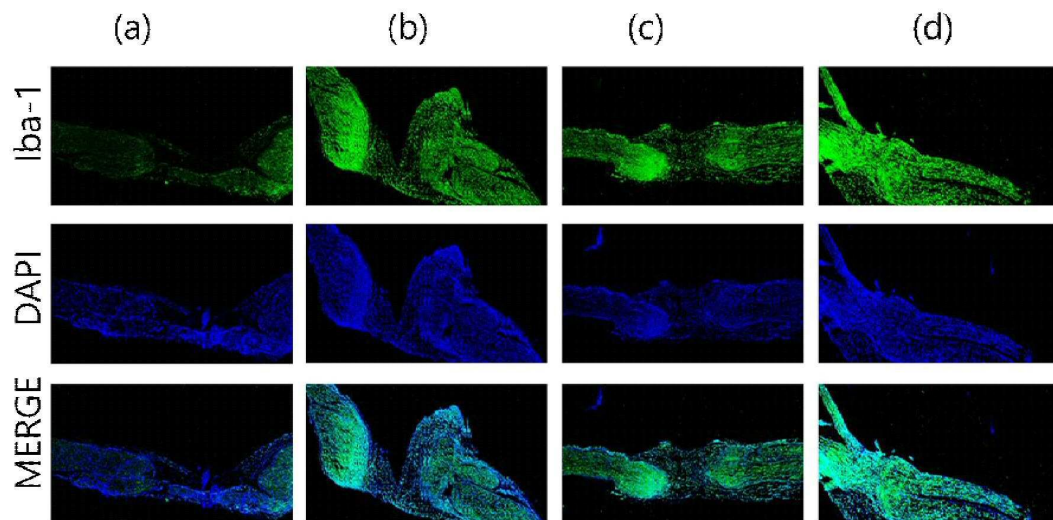
도면9



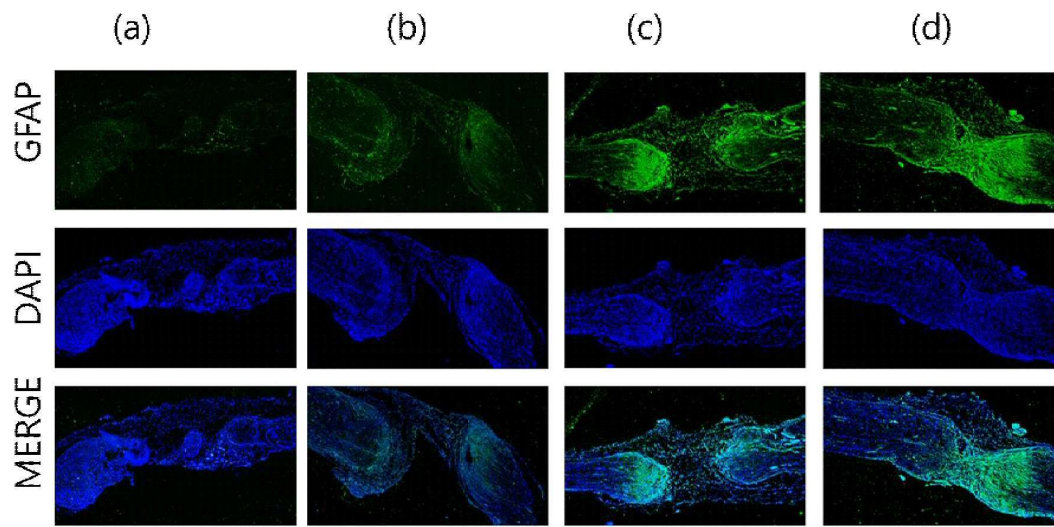
도면10



도면11



도면12



도면13

