

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-513437  
(P2015-513437A)

(43) 公表日 平成27年5月14日(2015.5.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 5/157 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/14 3 0 0 L	2 G 0 4 5
<b>A 6 1 B 5/15 (2006.01)</b>	A 6 1 B 5/14 3 0 0 G	4 C 0 3 8
<b>G 0 1 N 33/48 (2006.01)</b>	G 0 1 N 33/48 S	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 104 頁)

(21) 出願番号 特願2014-561173 (P2014-561173)  
 (86) (22) 出願日 平成25年3月8日 (2013.3.8)  
 (85) 翻訳文提出日 平成26年11月7日 (2014.11.7)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/030041  
 (87) 国際公開番号 W02013/134733  
 (87) 国際公開日 平成25年9月12日 (2013.9.12)  
 (31) 優先権主張番号 61/608, 625  
 (32) 優先日 平成24年3月8日 (2012.3.8)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/608, 626  
 (32) 優先日 平成24年3月8日 (2012.3.8)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/746, 528  
 (32) 優先日 平成24年12月27日 (2012.12.27)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 507029764  
 メドトロニック アーディアン ルクセンブルク ソシエテ ア レスポンサビリティ リミテ  
 ルクセンブルク エルー 2 1 2 4 ルクセンブルク リュー デ マレシェ 1 0 2  
 (74) 代理人 100092093  
 弁理士 辻居 幸一  
 (74) 代理人 100082005  
 弁理士 熊倉 禎男  
 (74) 代理人 100088694  
 弁理士 弟子丸 健  
 (74) 代理人 100103609  
 弁理士 井野 砂里

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経調節装置に関するバイオマーカーのサンプリングならびに関連システムおよび方法

(57) 【要約】

治療上の腎臓の神経調節を使用して患者を治療する方法、ならびに関連する装置、システム、および方法を本明細書に開示する。本技術の1つの態様は、神経調節装置に関するバイオマーカーのサンプリング、システム、および方法を目的とする。いくつかの実施形態は、たとえば、神経調節に応答して変化するバイオマーカーをサンプリングするカテーテル、カテーテルシステム、および方法を目的とする。システムは、たとえば、細長いシャフトと、神経調節およびサンプリング構成部を有する神経調節およびサンプリングアセンブリとを含むことができる。

【選択図】なし

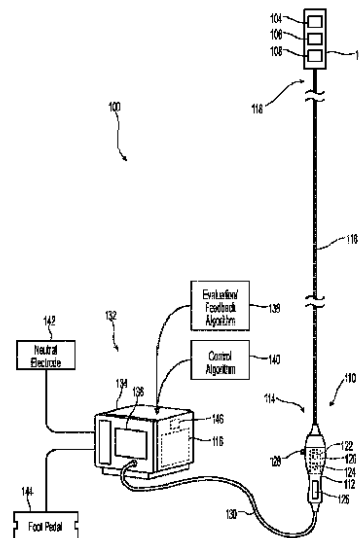


FIG. 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

患者の腎動脈または腎動脈の近くの神経を調節するよう構成した神経調節構成部と、前記神経調節構成部が前記神経を調節しながら血管内に配置されるよう構成した第 1 部分と、前記神経調節構成部が前記神経を調節しながら、体外に配置されるよう構成された前記第 1 部分の近位の第 2 部分とを有する、細長いシャフトと、前記第 1 部分の区分周辺を延びる閉塞部材と、前記第 1 部分の区分の遠位側のサンプリングポートと、前記サンプリングポートから前記第 2 部分に向かって延びるサンプリング管腔と、前記閉塞部材内の膨張開口部と、前記膨張開口部から前記第 2 部分に向かって延びる膨張管腔と、を備えている、ことを特徴とするシステム。

10

## 【請求項 2】

前記神経の調節に応答して変化する生物学的パラメータのため、前記患者から生物学的試料を解析するよう構成されたアナライザーをさらに含む、請求項 1 に記載のシステム。

## 【請求項 3】

前記アナライザーが、前記第 2 部分に作動可能に連結され、前記サンプリング管腔が、前記サンプリングポートから前記シャフトに沿って前記アナライザーに延びる、請求項 2 に記載のシステム。

20

## 【請求項 4】

前記第 2 部分に連結するハンドルをさらに含み、前記アナライザーが前記ハンドルに指示されている、請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 5】

前記アナライザーが、前記生物学的パラメータの状態、前記生物学的パラメータに基づく神経調節の状態、またはその両方を示すよう構成されたインジケータを備えている、請求項 2 に記載のシステム。

## 【請求項 6】

前記閉塞部材の近位側のかん流吸入口と、前記閉塞部材の遠位側のかん流排出口と、前記かん流吸入口および前記かん流排出口の間を延びるかん流管腔と、前記かん流管腔に作動可能に連結された加圧装置と、前記閉塞部材が腎動脈を少なくとも部分的に閉塞しながら、前記かん流吸入口を介して前記かん流管腔に、かつ、前記かん流排出口を介してかん流管腔から、血液を移動させるよう構成されたポンプと、をさらに備えている、請求項 2 に記載のシステム。

30

## 【請求項 7】

前記シャフト内にガイドワイヤ管腔をさらに含み、前記サンプリング管腔および膨張管腔が、前記ガイドワイヤ管腔の反対側に最も近いシャフト内に配置される、請求項 1 に記載のシステム。

40

## 【請求項 8】

前記閉塞部材が、コンプライアントバルーンである、請求項 1 に記載のシステム。

## 【請求項 9】

前記サンプリング管腔に作動可能に連結された真空ポンプをさらに含む、請求項 1 に記載のシステム。

## 【請求項 10】

前記神経調節構成部が、お互い離れた複数の電極を備え、前記電極が、RF エネルギー

50

を前記神経に同時に送達するよう構成された、  
請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 1 1】

前記神経調節構成部が、送達状態および展開状態を有し、  
前記神経調節構成部の少なくとも一部が、前記展開状態でらせん状である、  
請求項 1 0 に記載のシステム。

【請求項 1 2】

前記神経調節構成部が、単一の電極を備えている、  
請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 1 3】

患者の腎動脈または腎動脈の近くで神経を調節するよう構成された神経調節構成部と、  
前記神経調節構成部が前記神経を調節しながら血管内に配置される第 1 部分と、前記神  
経調節構成部が前記神経を調節しながら体外に配置されるよう構成された前記第 1 部分の  
近位の第 2 部分と、を有する細長いシャフトと、

前記第 1 部分の区分周辺に延びる閉塞部材と、

前記第 1 部分の区分に遠位的なサンプリングポートと、

前記サンプリングポートから前記第 2 部分に向かって延びるサンプリング管腔と、

前記閉塞部材内の膨張開口部と、

前記膨張開口部から前記第 2 部分に向かって延びる膨張管腔と、

前記神経の調節に応答して変化する生物学的なパラメータのため、前記患者からの生物  
学的試料を解析するよう構成されたアナライザーと、

遠位的サンプリング構成部を有するサンプリングけん引部であって、

前記閉塞部材が腎動脈を少なくとも部分的に閉塞しながら、前記サンプリングけん引  
部が前記シャフトから前記神経調節構成部を越えて前記患者の腎臓の葉間血管に遠位的に  
延びるよう構成されている、

サンプリングけん引部と、備え、

前記サンプリングポートが、前記遠位的サンプリング構成部に支持されている、  
ことを特徴とするシステム。

【請求項 1 4】

前記第 2 部分に連結するハンドルをさらに含み、前記アナライザーが、前記ハンドルに  
支持されている、

請求項 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 5】

前記アナライザーが、前記生物学的パラメータの状態、前記生物学的パラメータに基づ  
く前記神経調節の状態、またはその両方を示すよう構成されたインジケータを備えてい  
る、

請求項 1 3 に記載のシステム。

【請求項 1 6】

患者の腎動脈または腎動脈近くの神経を調節するよう構成された神経調節構成部と、  
前記神経調節構成部が前記神経を調節しながら血管内に配置されるよう構成された第 1  
部分と、前記神経調節構成部が前記神経を調節しながら体外に配置するよう構成された前  
記第 1 部分の近位の第 2 部分と、を有する第 1 の細長いシャフトと、

前記第 1 部分の区分周辺に延びる閉塞部材と、

前記区分の遠位側のサンプリングポートと、

前記サンプリングポートから前記第 2 部分に向かって延びるサンプリング管腔と、

前記閉塞部材内の膨張開口部と、

前記膨張開口部から前記第 2 部分に向かって延びる膨張管腔と、

前記神経調節構成部に連結した遠位端部を有する第 2 の細長いシャフトと、

前記サンプリングポートの遠位側の装置開口部と、

前記装置開口部から前記第 2 部分に向かって延びる装置管腔と

10

20

30

40

50

を含むシステムであって、

前記第2のシャフトが、前記遠位端部が前記装置開口部を介して延びるように、前記装置管腔を介してスライド可能に延びよう構成される、

ことを特徴とするシステム。

【請求項17】

前記神経の調節に応答して変化する生物学的なパラメータのため、前記患者から生物学的試料を解析するよう構成されたアナライザーをさらに備えている、

請求項16に記載のシステム。

【請求項18】

前記アナライザーが、前記第2部分に作動可能に連結し、

前記サンプリング管腔が、前記サンプリングポートから前記シャフトに沿って前記アナライザーに延びる、

請求項17に記載のシステム。

【請求項19】

前記第2部分に連結するハンドルをさらに備え、前記アナライザーが前記ハンドルにより運ばれる、

請求項17に記載のシステム。

【請求項20】

前記アナライザーが、前記生物学的パラメータの状態、前記生物学的パラメータに基づく前記神経の調節の状態、またはその両方を示すよう構成されたインジケータを備えている、

請求項17に記載のシステム。

【請求項21】

近位部にハンドルと、遠位部に神経調節およびサンプリングアセンブリと、それらの上に細長いシャフトとを有する血管内カテーテルであって、前記神経調節およびサンプリングアセンブリが、

腎臓の神経を調節するよう構成された神経調節構成部と、

神経調節構成部に近位的であり、腎臓血液試料を収集するよう構成されたサンプリング構成部であって、前記サンプリング構成部が、

サンプリングポートと、

前記サンプリングポートから前記シャフトに沿って前記ハンドルに延びるサンプリング管腔と、を有するサンプリング構成部と、

前記サンプリング構成部の近位側の閉塞構成部であって、前記閉塞構成部が、

バルーンと、

前記バルーン内の膨張開口部と、

前記膨張開口部から前記ハンドルに向かって延びる膨張管腔と

を有する、血管内カテーテルと、

前記ハンドルに作動可能に連結したコンソールであって、前記神経調節構成部にエネルギーを供給するよう構成された、コンソールと、

前記腎臓の血液の試料内のバイオマーカーの濃度を検出するよう構成されたアナライザーであって、前記濃度が、前記腎神経の調節の度合いに対応するアナライザーと、

を備えている、

ことを特徴とするシステム。

【請求項22】

患者の腎臓血管内または血管の近くの治療部位に神経調節構成部を配置することと、

前記神経調節構成部を作動して前記患者の腎神経を調節することと、

前記神経調節構成部を作動した後に、前記腎臓の血管内の閉塞部位で閉塞部材を拡大することと、

前記閉塞部材を拡大した後に、前記閉塞部位に遠位的な前記腎臓の血管の一部から血液試料を収集することと、

10

20

30

40

50

前記神経の調節に应答して変化する生物学的なパラメータのため、前記血液試料を解析することと、を含む、  
ことを特徴とする方法。

【請求項 2 3】

血液試料を収集することが、第 2 の血液試料を収集することを含み、  
前記方法が、前記神経調節構成部を作動する前に、前記腎臓の血管の一部からの第 1 の血液試料を収集することをさらに含み、  
前記血液試料を解析することが、前記第 1 の血液試料および前記第 2 の血液試料を解析することを含む、  
請求項 2 2 に記載の方法。

10

【請求項 2 4】

血液試料を収集することが、前記血液試料を腎臓の血管内サンプリングポートからサンプリング管腔に沿って携帯式コンテナに輸送することを含み、前記方法が、前記血液試料を解析するよう構成された血液解析ユニットに前記コンテナを移動させることをさらに含む、  
請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記閉塞部材を拡大することが、バルーンを膨張して前記腎臓の血管の腎動脈を完全に閉塞することと、  
前記血液試料を収集することが、  
前記バルーンを膨張した後に第 1 の量の血液を収集することと、  
第 1 の量を収集した後に前記バルーンを部分的に収縮することと、  
前記バルーンが前記腎動脈を完全に閉塞するように前記バルーンを部分的に収縮した後に前記バルーンを再膨張することと、  
前記バルーンを再膨張した後に第 2 の量の血液を収集することと、  
前記第 1 および第 2 の量の血液を組み合わせることで前記血液試料を形成することと、を備えている、  
請求項 2 2 に記載の方法。

20

【請求項 2 6】

前記血液の試料を解析することが、前記生物学的なパラメータの測定値をとることを含み、  
前記神経調節構成部を作動することが、第 1 の時点で起こり、  
前記方法が、前記測定値に应答して第 2 の時点で前記神経調節構成部を作動することをさらに備えている、  
請求項 2 2 に記載の方法。

30

【請求項 2 7】

前記第 2 の時点が、前記第 1 の時点から約 1 5 分未満である、  
請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

ヒト患者の動脈への管腔内送達のために構成された遠位部を含む細長いシャフトと、  
前記遠位部を介して前記シャフトに接続する神経調節およびサンプリングアセンブリであって、  
患者の動脈の最も近くで神経を調節するよう構成されたエネルギー送達構成部と、  
前記患者から前記治療部位または治療部位の近くで生物学的試料を血管内で得るよう構成されたサンプリングポートと、を有するアセンブリと、  
前記シャフトに作動可能に連結し、前記生物学的な試料の少なくとも一部を受容し、前記生物学的試料の状態、および/または前記生物学的試料に基づく前記神経の調節の状態を示すよう構成されたアナライザーと、を備えている、  
ことを特徴とするシステム。

40

【請求項 2 9】

50

前記神経調節およびサンプリングアセンブリが、前記サンプリングポートに近位的な前記シャフトの一部周辺に延びる閉塞部材をさらに備えている、

請求項 28 に記載のシステム。

【請求項 30】

前記サンプリングポートから前記細長いシャフトの近位部に向かって延びるサンプリング管腔をさらに含む、

請求項 28 に記載のシステム。

【請求項 31】

前記サンプリング管腔が、陰圧供給源と作動可能に連結される、

請求項 30 に記載のシステム。

10

【請求項 32】

前記サンプリング管腔が、1方向弁を備えている、

請求項 31 に記載のシステム。

【請求項 33】

前記神経調節およびサンプリングアセンブリが、複数のエネルギー送達構成部に点在する複数のサンプリングポートを備えている、

請求項 31 に記載のシステム。

【請求項 34】

ヒトの患者の動脈への管腔内送達のために構成された遠位部を含む細長いシャフトと、前記遠位部を介して前記シャフトに連結する神経調節およびサンプリングアセンブリであって、

20

患者の動脈の最も近くで神経を調節するよう構成されたエネルギー送達構成部と、

前記患者から前記治療部位または前記治療部位の近くで生物学的試料を血管内で得るように構成されたサンプリングポートと、

前記サンプリングポートに近位的な閉塞部材であって、1つ以上の圧力センサーを有する閉塞部材と、を有するアセンブリと、

前記1つ以上の圧力センサーに作動可能に接続するコントローラであって、メモリおよび処理回路を含み、前記メモリが、前記処理回路を使用して前記コントローラにより実行される際、

前記コントローラが前記1つ以上の圧力センサーを介して閉塞部材の圧力測定値を獲得し、かつ

30

前記閉塞部材が前記閉塞部材の圧力測定値に基づきある容積まで拡大する命令を記憶する、コントローラと、を備えている、

ことを特徴とするシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、以下の係属出願の利益を主張する：

【0002】

(a) 2012年3月8日に出願した米国仮特許出願公開公報第61/608,625号；

40

【0003】

(b) 2012年3月8日に出願した米国仮特許出願公開公報第61/608,626号；および

【0004】

(c) 2012年12月27日に出願した米国仮特許出願公開公報第61/746,528号。

【0005】

前述のすべての出願は、本明細書に参照として援用される。さらに、参照として援用される出願に開示される実施形態の構成部および機構は、本出願に開示し、請求する多様な

50

構成部および機構と組み合わせてもよい。

【0006】

本技術は、一般的に、神経調節装置に関するバイオマーカーサンプリング、システム、および方法に関する。たとえば、いくつかの実施形態は、神経調節に応答して変化するバイオマーカーのサンプリングを目的とするカテーテル、カテーテルシステム、および方法を目的とする。

【背景技術】

【0007】

交感神経系 (SNS) は、概してストレス応答に関連し、身体を不随意的に制御する主な系である。SNSの線維は組織に神経を分布させ、ヒトの体のほぼすべての臓器系に存在し、瞳孔径、腸運動性、および尿量などの特徴に影響を与え得る。このような調節は、ホメオスタシスの維持または環境因子に対する急速な応答を身体が準備する際に適応的に利用され得る。しかしながら、SNSの慢性的な活性化は、多くの疾患状態を進行させ得る一般的な不適応応答である。特に、腎臓のSNSの過度な活性化は、複合的な病態生理である高血圧、容量過負荷状態 (心不全など)、および進行性腎疾患の要因となり得ることが、実験的にもヒトにおいても同定されてきた。たとえば、放射線トレーサー希釈により、本態性高血圧を伴う患者の腎臓のノルエピネフリン (「NE」) 溢流比の上昇が示されている。

10

【0008】

心腎性交感神経活動亢進は、心不全を伴う患者で特に発生する可能性がある。たとえば、心臓および腎臓からの過度のNE流出がこれらの患者でよく見いだされる。増大したSNSの活性化は、慢性腎疾患および最終ステージの腎疾患の一般的な特徴である。最終ステージの腎疾患を伴う患者では、平均値超のNE血漿レベルが、循環器疾患の前兆およびいくつかの死因となることが示されている。また、このことは、糖尿病性腎症または造影剤腎症を患う患者にもあてはまる。罹患した腎臓から発生する感覚求心路シグナルが中枢交感神経性の流出の開始および持続の主な原因であることが、証拠によって示唆されている。

20

【0009】

腎臓を神経支配する交感神経は、傍系球体装置および腎尿細管を血管において終わっている。腎臓の交感神経を刺激することにより、レニン放出の増大、ナトリウム (Na<sup>+</sup>) の再吸収の増大、および腎臓の血流の低減を引き起こすことができる。これらの腎機能の神経調節成分は、増大した交感神経の緊張状態により特徴付けられる疾患状態においてはかなり刺激されており、高血圧の患者では血圧の上昇に寄与していると思われる。腎臓の交感神経の遠心性刺激からもたらされる腎臓の血流および系球体濾過速度の低減は、心腎症候群における腎機能の損失 (すなわち、慢性心疾患の進行性合併症としての腎障害) の基礎であると思われる。腎臓の遠心性交感神経刺激の影響を妨害するための薬理的戦略は、中枢性の交感神経遮断薬、遮断薬 (レニンの放出を低減するよう意図される)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬および受容体遮断薬 (レニンの放出の結果生じるアンジオテンシンIIの作用およびアルドステロンの活性化を阻害するよう意図される)、ならびに利尿剤 (腎臓の交感神経介在性のナトリウムおよび水貯留に対向するよう意図される) を含む。しかしながら、これらの薬理的戦略は、限定した効能、服薬率の問題、副作用などを含む著しい限定を有する。

30

40

【0010】

本開示の多くの態様は、以下の図面を参照してより良く理解できる。図面中の構成要素を基準とする必要はなく、本開示の原則を明確に例示することに重きが置かれている。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】本技術の実施形態にしたがって構成した治療装置を含む腎臓調節装置を例示する部分的概略透視図である。

【図2A】本技術の実施形態にしたがって構成した図1の治療装置の神経調節およびサン

50

ブリッジアセンブリを例示する拡大側面図である。

【図 2 B】本技術の実施形態にしたがって構成した図 2 A の神経調節およびサンプリングアセンブリの一部のさらなる拡大断面図である。

【図 2 C】本技術の別の実施形態にしたがって構成した図 2 A の閉塞部材の一部の拡大上面図である。

【図 3】図 2 A の線 3 - 3 に沿った端断面図である。

【図 4】図 2 A の線 4 - 4 に沿った端断面図である。

【図 5】図 2 A の線 5 - 5 に沿った端断面図である。

【図 6 A】本技術の実施形態にしたがった、血管内経路に沿った図 1 に示す治療装置の進行を例示する部分断面解剖正面図である。

10

【図 6 B】本技術の実施形態にしたがった、腎動脈内の図 2 A に示される神経調節およびサンプリングアセンブリの断面図である。

【図 6 C】本技術の実施形態にしたがった、腎動脈内の治療位置での神経調節およびサンプリングアセンブリの一部の展開を例示する図 2 A に示される神経調節およびサンプリングアセンブリの断面図である。

【図 6 D】本技術の実施形態にしたがった、治療位置での腎動脈の一部の閉塞を例示する図 2 A の神経調節およびサンプリングアセンブリの断面図である。

【図 7】本技術の実施形態にしたがった、腎動脈内のサンプリングけん引部を含む図 2 A に示される神経調節およびサンプリングアセンブリの断面図である。

【図 8】本技術の実施形態にしたがって構成したかん流管腔を有する図 1 の治療装置の神経調節およびサンプリングアセンブリを例示する拡大側面図である。

20

【図 9】図 8 の線 9 - 9 に沿った端断面図である。

【図 10】本技術の実施形態にしたがった神経調節およびサンプリングアセンブリの断面図である。

【図 11】図 10 の線 11 - 11 に沿った端断面図である。

【図 12】本技術の実施形態にしたがって構成した神経調節装置および別個のサンプリング装置を含むシステムを例示する部分的概略透視図である。

【図 13 A】本技術の実施形態に従って構成した図 12 の回収部の多様な実施形態を例示する拡大側面図である。

【図 13 B】本技術の実施形態に従って構成した図 12 の回収部の多様な実施形態を例示する拡大側面図である。

30

【図 14】本技術の実施形態にしたがった神経調節およびサンプリングアセンブリの断面図である。

【図 15】図 14 の線 15 - 15 に沿った端断面図である。

【図 16】図 14 の線 16 - 16 に沿った端断面図である。

【図 17】本技術の実施形態にしたがって構成した検知システムの拡大断面図である。

【図 18】本技術の実施形態にしたがって構成した検知システムの別の実施形態の拡大断面図である。

【図 19】本技術の実施形態にしたがって構成した試験部の拡大斜視図である。

【図 20 A】本技術の実施形態にしたがって構成した捕捉試験部を例示する部分概略図である。

40

【図 20 B】本技術の実施形態にしたがって構成したタグ化試験部を例示する部分概略図である。

【図 21】本技術の実施形態にしたがって構成した可視指標を有する複数のタグ化部を例示する概略図である。

【図 22 A】本技術の実施形態にしたがって構成した試験部の作動を示す概略的な例示である。

【図 22 B】本技術の実施形態にしたがって構成した試験部の作動を示す概略的な例示である。

【図 22 C】本技術の実施形態にしたがって構成した試験部の作動を示す概略的な例示で

50



ある。

【図 2 2 D】本技術の実施形態にしたがって構成した試験部の作動を示す概略的な例示である。

【図 2 3】本技術の実施形態にしたがって構成した試験部アセンブリの部分概略断面図である。

【図 2 4】本技術の実施形態にしたがって構成した試験部の別の実施形態の部分概略透視図である。

【図 2 5】本技術の実施形態にしたがって構成した試験部アセンブリの部分概略断面図である。

【図 2 6 A】本技術の実施形態にしたがって構成した試験部アセンブリの多様な実施形態の斜視図である。

10

【図 2 6 B】本技術の実施形態にしたがって構成した試験部アセンブリの多様な実施形態の斜視図である。

【図 2 7 A】本技術の実施形態にしたがって構成した、1つ以上の試験部を有する試験部アセンブリの多様な実施形態の斜視図である。

【図 2 7 B】本技術の実施形態にしたがって構成した、1つ以上の試験部を有する試験部アセンブリの多様な実施形態の斜視図である。

【図 2 8】腎臓の神経調節を迅速にモニタリングするための潜在的な標的バイオマーカー：動脈壁タンパク質、分泌タンパク質、脱神経の結果として活性化される酵素、および分泌型小分子の例示である。

20

【図 2 9】血管ニューロンのクロストークの結果としてのレベルまたは活性の変化を示す標的バイオマーカーを例示する。

【図 3 0】神経調節に対する代用応答としてのレベルまたは活性の変化を示す標的バイオマーカーの例示である。（たとえば RF に対する対応として）

【図 3 1】抗体に基づく動脈壁タンパク質の検出（上のパネル）、抗体に基づく分泌タンパク質の検出（中央のパネル）、および抗体に基づく酵素活性の検出（下のパネル）を含む標的バイオマーカー検出方法の多様な例を示す図である。

【図 3 2】捕捉剤または検出剤と標的バイオマーカーとの相互作用により産生される検出可能なシグナルを表示するためのデジタル出力およびアナログ出力を例示する図である。

【図 3 3】親和性リガンド捕捉剤への標的バイオマーカーの結合の後に検出可能なシグナルの産生のための量子ドットシステムを例示する図である。

30

【図 3 4】代表的な電気化学的免疫センサーのプロトコルの例示である。

【図 3 5】(a) *in vivo* または *ex vivo* 解析のための神経調節部位からの除去および捕捉区画での隔離（上部パネル）および (b) *in vivo* または *ex vivo* での捕捉および解析のために埋め込まれる抗体系 / 免疫電気化学的技術を備えたバルーン系 / 半透過性の濾過装置（下部パネル）を含むバイオマーカー捕捉方法の概略断面図である。

【図 3 6 A】タンパク質標的バイオマーカー検出方法および装置の代表的な実施形態の例示である。

【図 3 6 B】タンパク質標的バイオマーカー検出方法および装置の代表的な実施形態の例示である。

40

【図 3 6 C】タンパク質標的バイオマーカー検出方法および装置の代表的な実施形態の例示である。

【図 3 7】腎臓の神経調節手法の成功の可能性を決定するバイオフィードバックスコアを例示する。

【図 3 8】アブレーション後の腎臓の NE レベルの平均値を例示する図である。

【図 3 9】内皮細胞をアブレーションしてから 10 分後の BDNF のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 4 0】内皮細胞をアブレーションしてから 10 分後の CALCB のアップレギュレーションを例示する図である。

50

【図 4 1】内皮細胞をアブレーションしてから 10 分後の CD 40 L のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 4 2】内皮細胞をアブレーションしてから 10 分後の CLU のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 4 3】内皮細胞をアブレーションしてから 10 分後の EDN 3 のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 4 4】内皮細胞をアブレーションしてから 10 分後の IL - 10 のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 4 5】内皮細胞をアブレーションしてから 10 分後の K L K B 1 のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 4 6】内皮細胞をアブレーションしてから 24 時間後の BMP 7 のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 4 7】内皮細胞をアブレーションしてから 7 日後の L I F 7 のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 4 8】内皮細胞をアブレーションしてから 7 日後の N T F 3 のダウンレギュレーションを例示する図である。

【図 4 9】ヒトの *in vitro* 遺伝子発現 / セクレトミクス ( *secretomics* ) 実験の一般的なプロトコル例を例示する図である。

【図 5 0】内皮細胞の炎症 / 熱に応答する L T A のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 5 1】内皮細胞の炎症 / 熱に応答する P O U 1 F 1 のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 5 2】内皮細胞の炎症 / 熱に応答する C P S 1 のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 5 3】炎症 / 熱に応答する N O D A L のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 5 4】内皮細胞の炎症 / 熱に応答する C C L 1 3 のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 5 5】内皮細胞の炎症 / 熱に応答する I L - 10 のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 5 6】内皮細胞の炎症 / 熱に応答する c T A G E - 2 の分泌増大を例示する図である。

【図 5 7】ヒトの *in vitro* 遺伝子発現 / セクレトミクス実験の一般的なプロトコルの例を例示する図である。

【図 5 8】( A ) 炎症 / 熱で処理した L U H M E S 由来の分泌タンパク質および ( B ) 添加したニューロン ( 組み換え ) 因子 B D N F の存在下での H C A E C による S N C A 発現のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 5 9】炎症 / 熱、および添加したニューロン ( 組み換え ) 因子 B D N F または F G F 5 で処理したニューロン細胞において熱および / または炎症に応答する B D N F 発現のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 6 0】熱および / または炎症に応答し、添加したニューロン ( 組み換え ) 因子 B D N F または F G F 5 を伴う F G F 2 発現のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 6 1】熱および / または炎症に応答し、添加したニューロン ( 組み換え ) 因子 B D N F または F G F 5 を伴う A R T N 発現のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 6 2】熱および / または炎症に応答し、添加したニューロン ( 組み換え ) 因子 B D N F または F G F 5 を伴う C B L N 1 発現のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 6 3】熱および / または炎症に応答し、添加したニューロン ( 組み換え ) 因子 B D N F または F G F 5 を伴う N R G 1 発現のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 6 4】熱および / または炎症に応答し、添加したニューロン ( 組み換え ) 因子 B D N F または F G F 5 を伴う N R G 2 発現のアップレギュレーションを例示する図である。

10

20

30

40

50

【図 6 5】熱および/または炎症に应答し、添加したニューロン(組み換え)因子 BDNF または FGF5 を伴う NR G 4 発現のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 6 6】熱および/または炎症に应答し、添加したニューロン(組み換え)因子 BDNF または FGF5 を伴う P S P N 発現のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 6 7】熱および/または炎症に应答し、添加したニューロン(組み換え)因子 BDNF または FGF5 を伴う N T F 4 発現のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 6 8】熱および/または炎症に应答し、添加したニューロン(組み換え)因子 BDNF または FGF5 を伴う T G F A 発現のアップレギュレーションを例示する図である。

【図 6 9】本技術の実施形態にしたがった、処置後のバイオマーカーのリアルタイムアセスメントのために構成された血液収集カテーテルの概略断面図である。

10

【図 7 0 A】脱神経アブレーション前後の腎動脈血液中の NE レベルと、脱神経アブレーションの前後の対照に対する腎動脈血液中の NE レベルの増大をそれぞれ例示する図である。

【図 7 0 B】脱神経アブレーション前後の腎動脈血液中の NE レベルと、脱神経アブレーションの前後の対照に対する腎動脈血液中の NE レベルの増大をそれぞれ例示する図である。

【図 7 1】脱神経アブレーション前後のブタの腎動脈および全身性血液の NE レベルを例示する図である。

【図 7 2】脱神経アブレーション前および 10 分後のブタの腎動脈の血液中の NE レベルを例示する図である。

20

【図 7 3 A】脱神経アブレーション前および 10 分後のブタの腎動脈の血液中の NE レベルと、脱神経アブレーションから 14 日後の腎臓の NE レベルをそれぞれ例示する図である。

【図 7 3 B】脱神経アブレーション前および 10 分後のブタの腎動脈の血液中の NE レベルと、脱神経アブレーションから 14 日後の腎臓の NE レベルをそれぞれ例示する図である。

【図 7 4】脱神経アブレーションから 2、5、および 10 分後のブタの腎臓の血液中の NE レベルを例示する図である。

【図 7 5】脱神経アブレーションから 10 分後のブタの腎動脈の血液中の NE レベルと、対応する脱神経アブレーションから 14 日後の腎臓の NE レベルを例示する図である。

30

【図 7 6】脱神経アブレーション後の NE レベルの増大を例示する図である。

【図 7 7】脱神経アブレーション後の NE および C F L - 1 レベルの変化を例示する図である。

【図 7 8】交感神経系と、交感神経系を介して体と脳がどのように伝達しているのかとを概念的に例示する図である。

【図 7 9】左腎臓に分布して左腎動脈周辺の腎神経叢を形成する神経を例示する拡大解剖図である。

【図 8 0 A】脳および腎臓を含むヒトの体と、脳および腎臓の間の遠心性神経伝達および求心性神経伝達を例示する解剖図および概念図である。

【図 8 0 B】脳および腎臓を含むヒトの体と、脳および腎臓の間の遠心性神経伝達および求心性神経伝達を例示する解剖図および概念図である。

40

【図 8 1 A】ヒトの動脈血管系および静脈血管系を例示する解剖図である。

【図 8 1 B】ヒトの動脈血管系および静脈血管系を例示する解剖図である。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本技術は、神経調節装置に関するバイオマーカーサンプリング、システム、および方法を目的とする。たとえば、いくつかの実施形態は、神経調節に应答して変化するバイオマーカーをサンプリングするカテーテル、カテーテルシステム、および方法を目的とする。本技術のいくつかの実施形態の特定の詳細は、以下の図 1 ~ 8 1 B に準拠して記載される。腎臓の神経調節に関連するバイオマーカーを血管内でサンプリングするためのシステム

50

、装置、および方法が以下の多くの実施形態に記載されるが、本明細書に記載されるものに加えて、他の使用（たとえば、またあるいは他の末梢神経の神経調節に関連するバイオマーカーのサンプリング、神経調節以外の治療、作用など）および他の実施形態は、本技術の範囲内である。さらに、本技術のいくつかの他の実施形態は、本明細書に記載される技術と異なる構成、構成要素、または手順を有することができる。したがって、本技術が追加的な要素を備えた他の実施形態を有することができ、あるいは図1～81Bに準拠して以下に示されかつ記載されるいくつかの特徴を持たない他の実施形態を有することができることを当業者は理解するものである。

#### 【0013】

本明細書で使用されるように、用語「遠位」および「近位」は、治療する臨床者または臨床者の制御装置（たとえばハンドルアセンブリ）に関する位置または方向を定義する。「遠位」または「遠位的に」は、臨床者または臨床者の制御装置から離れた位置または離れた方向を指し得る。「近位」および「近位的に」は、臨床者または臨床者の制御装置に近い位置または方向を指し得る。

10

#### 【0014】

##### I. 腎臓の神経調節

腎臓の神経調節は、腎臓に分布する神経の部分的なもしくは完全な不能化、または他の効果的な妨害（たとえば、神経線維を不活性化する、またあるいは機能の完全なもしくは部分的な低減）である。たとえば、腎臓の神経調節は、腎臓に分布する神経線維（すなわち、遠心性および/または求心性神経線維）に沿った神経伝達を障害、低減、かつ/または遮断することを含んでもよい。このような不能化は、長期間（たとえば、永続的な期間、もしくは月、年、もしくは数10年といった期間）または短期間（たとえば、数分、数時間、数日、または数週といった期間）であってよい。腎臓の神経調節は、交感神経の活性全体の増大により特徴付けられるいくつかの臨床状態、特に、高血圧、心不全、心筋梗塞、メタボリックシンドローム、インシュリン抵抗性、糖尿病、左室肥大、慢性腎疾患および最終ステージの腎疾患、心不全における不適切な流体保持、心腎症候群、骨粗しょう症、および突然死などの中枢性交感神経の過剰刺激に関連した状態を有効に治療すると予測される。求心性神経シグナルの低減は、概して、交感神経の緊張/駆動の全身的低減に寄与し、腎臓の神経調節は、全身性交感神経の活動亢進または活動過剰に関連するいくつかの状態を治療する際に有益であると予測される。腎臓の神経調節は、交感神経により神経支配される様々な臓器および身体構造にとって潜在的に有益であり得る。

20

30

#### 【0015】

熱作用は、神経がシグナルを送信する能力を部分的にまたは完全に妨害するための、熱アブレーションおよび非アブレーション型の熱変質または熱損傷（たとえば持続的加熱および/または抵抗的加熱を介する）のどちらも含み得る。望ましい熱的加熱作用は、たとえば、非アブレーション型の熱変質を達成するための望ましい閾値を超えて、またはアブレーション型熱変質を達成するより高い温度を超えて、標的神経線維の温度を上昇させることを含んでもよい。たとえば、標的溫度は、非アブレーション型の熱変質では、体内温度（たとえば約37℃）超であるが約45℃未満とすることができ、またはアブレーション型の熱変質では、標的溫度を約45℃以上とすることができる。より詳細には、体内温度である約37℃超であるが約45℃未満の温度である熱エネルギーに曝すことにより、標的神経線維の加熱または標的線維をかん流させる血管構造の加熱の調節を介して熱変質を誘導してもよい。血管構造が影響を受ける場合、標的神経線維は、神経組織の壊死をもたらすかん流を受けない可能性がある。たとえば、これは、線維または構造中の非アブレーション型の熱変質を誘導するかもしれない。約45℃超、または約60℃超の温度を超える熱に曝すことは、線維または構造の実質的な加熱を介して熱変質を誘導するかもしれない。たとえば、このようなより高い温度は、標的神経線維または標的線維をかん流する血管構造を熱的にアブレーションするかもしれない。一部の患者では、標的となる神経線維または血管構造を熱的にアブレーションすることが望ましいが、温度は約90℃未満、または約85℃未満、または約80℃未満、および/または約75℃未満である。他の実

40

50

施形態は、多様な他の適切な温度まで組織を加熱することを含んでもよい。熱的神経調節を誘導するために利用される熱暴露の種類にかかわらず、治療効果（たとえば、腎臓の交感神経活性（RSNA）の低減）が期待される。

#### 【0016】

多様な技術を使用して、腎臓を神経支配するものなどの神経経路を部分的にまたは完全に不能にできる。組織への意図的なエネルギー（たとえば、RFエネルギー、機械エネルギー、音響エネルギー、電気エネルギー、熱エネルギーなど）の適用ならびに/または組織からの意図的なエネルギー（たとえば熱エネルギー）の除去は、組織の局部領域において1つ以上の望ましい熱的加熱および/冷却作用を導入できる。組織は、たとえば、腎動脈の組織および、腎動脈の外膜内または外膜に隣接して密接に存在する腎神経叢の隣接領域の組織であってよい。たとえば、意図的なエネルギーの適用および/または除去を行って、腎神経叢の全体または一部に沿って治療上効果的な神経調節を達成できる。

10

#### 【0017】

実証的医療の場合、神経調節治療の有効性を評価することは、治療を受けた患者が追加的な神経調節治療および/または代替的な治療を必要とし得るかどうかを判断する際に重要である。現在の多くの神経調節システムは、多様な生理的パラメータ（たとえば心拍数、血圧など）を測定かつ解析することにより神経調節の有効性をしている。しかしながら、このような生理学的パラメータにおける統計的に意味のある変化は、治療が終了してから少なくとも2週間（多くの場合、数か月）まで観察できない可能性がある。リアルタイムまたは少なくとも比較的同時に起こるフィードバックがない場合、アブレーション不足であるか、アブレーション過剰であるか、または全くアブレーションされていない神経を検出できず、あるいは、少なくとも初期の治療から数週間から数か月後たつまで臨床的に扱えないであろう。本明細書では、神経調節に関連する1つ以上の標的バイオマーカーのレベルおよび/または活性の変化を検出することにより神経調節有効性の比較的迅速な解析を容易にする、装置、システム、および方法のいくつかの実施形態が開示される。

20

#### 【0018】

##### II. 神経調節システムの選択された実施形態

図1は、本技術の実施形態にしたがって構成されたシステム100を例示する部分的概略図である。システム100は、コネクタ130（たとえばケーブル）を介してコンソール（たとえばエネルギージェネレータ）132に作動可能に連結した治療装置110（たとえばカテーテル）を含むことができる。図1に示すように、治療装置110は、近位部114、近位部114の近位領域に位置するハンドルアセンブリ112、および近位部114に対して遠位置に延びる遠位部118を有する細長いシャフト116を含むことができる。細長いシャフト116は、遠位部118を治療位置の血管内（たとえば腎動脈内）または別の適切な管腔（たとえば尿管）内に配置するよう構成できる。治療装置110は、細長いシャフト116の遠位部118により運ばれる、または118に取り付けられる神経調節およびサンプリングアセンブリ102をさらに含むことができる。神経調節およびサンプリングアセンブリ102は、治療位置または治療位置の近くの別の適切な位置から生物学的試料を収集するよう構成した1つ以上のサンプリングポート108（図1に概略的に示される）と共に、治療位置または治療位置の近くで神経を調節するよう構成した1つ以上のエネルギー送達構成部104（図1に概略的に示される）（たとえば電極）を含むことができる。本明細書で使用されるように、「生物学的試料」または「試料」は、神経調節により影響を受け得る任意の適切な体液（たとえば血液、血漿、尿など）または組織（たとえば神経調節により影響を受ける1つ以上の標的バイオマーカーを含み得る）を指す。

30

40

#### 【0019】

システム100は、神経調節およびサンプリングアセンブリ102により収集した生物学的試料を受容しかつ解析するよう構成したアナライザ120（たとえばバイオセンサー）をさらに含むことができる。この解析は、たとえば、神経調節に関連する生理学的パラメータ（たとえば、試料内の1つ以上の標的バイオマーカーのレベルまたは活性）の変

50

化を検出できる。本明細書で使用されるように、「標的バイオマーカー」は、以下の神経調節のレベルまたは活性の定量的および/もしくは検出可能な変化を示すいずれかの生体分子であってもよい。いくつかの実施形態では、標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化は、神経調節の直接的な結果（たとえば、神経損傷に対する直接的な応答）であってもよい。たとえば、交感神経性の神経調節は、収集した生物学的流体（たとえば、腎動脈血液、腎静脈血液、全身性血液、または特に尿）内で検出可能なバイオマーカー濃度の増大（たとえばバイオマーカーの濃度のバーストまたは急上昇）をもたらす、腎臓でのまたは腎臓近くでの神経のシナプス末端から、貯蔵神経伝達物質の放出を引き起こす。さらに、またはあるいは、標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化は、神経調節に対する間接的な応答および/または代用応答であってもよい。たとえば、標的バイオマーカーは、神経調節エネルギー（たとえばRFエネルギー）に対する暴露に応答するレベルまたは活性の変化、治療部位または治療部位近くでの温度変化、または神経調節治療に付随する別の変化を示す、炎症性経路または抗炎症性経路タンパク質、ヒートショック応答経路タンパク質、またはストレス応答経路タンパク質などのタンパク質であってもよい。

10

20

30

40

50

#### 【0020】

非タンパク質性標的バイオマーカーの例としては、特に、カテコールアミンおよび他の神経伝達物質（たとえばNEなどの交感神経の活性化に関連する物質）、神経ペプチドY（「NPY」）、エピネフリン、ドーパミン、分泌型ホルモンおよび他の可溶性の内分泌分子、および分泌型代謝物ならびに細胞細片が挙げられる。タンパク質性標的バイオマーカーの例としては、特に、細胞表面タンパク質、分泌タンパク質、および細胞内タンパク質が挙げられる。他の標的バイオマーカーおよび検出方法の例は、以下のセクションII Iに記載される。

#### 【0021】

図1に示すように、アナライザー120は、治療装置110のハンドル112内に組み込むことができ、細長いシャフト116を介して収集した生物学的試料を受容するよう構成できる。アナライザー120は、1つ以上の検出剤（たとえば、標的バイオマーカーの基質またはそれに対し標的バイオマーカーが基質である酵素もしくは触媒抗体）および/または捕捉剤（たとえば、標的バイオマーカーと特異的に結合し、かつ/または標的バイオマーカーの酵素産物もしくは副産物に結合する薬剤）、物理化学的トランスデューサー122（たとえば、光トランスデューサー、圧電トランスデューサー、電気化学トランスデューサーなど）、ならびに処理回路（たとえばマイクロプロセッサ）を有する処理装置124を含むことができる。

#### 【0022】

アナライザー120により試料を受け取ると、アナライザー120内部の検出剤および/または捕捉剤は、もし存在する場合には、収集した試料の標的バイオマーカーと相互作用できる。少なくともいくつかの場合では、捕捉剤に対する標的バイオマーカーの結合および/または検出剤と標的バイオマーカーの相互作用は、バイオマーカー応答（たとえば、色の変化、反応産物の形成、または別の適切な応答）をもたらすことができる。物理化学的トランスデューサー122はバイオマーカーの応答を、保存および/または解析のための処理装置124により検知または伝達できる、より簡単に測定可能かつ定量可能なシグナル（たとえば比色分析、蛍光、熱、エネルギー、または電気シグナル）に変換できる。処理装置124は、ハンドル112により運ばれるインジケータ126に作動可能に連結できる。インジケータ126は、標的バイオマーカーの処理に関連する適切な情報（たとえば、試料データ、標的バイオマーカーの状態、および/または検出した標的バイオマーカーのレベルもしくは活性に基づく神経調節の状態）を表示するよう構成できる。表示は聴覚的および/または視覚的であってもよい。いくつかの実施形態では、インジケータ126は、発光ダイオード、イメージングディスプレイ、および/またはグラフィカルユーザーインターフェースなどの適切なディスプレイ構成部を含む。

#### 【0023】

いくつかの実施形態では、アナライザー120は、ハンドル112の代わりにコンソー

ル 1 3 2 に統合される。これらの実施形態では、たとえば、アナライザー 1 2 0 は、治療装置 1 1 0 から直接生物学的試料を受け取るよう構成できる（たとえば、コネクタ 1 3 0 内のまたはコネクタ 1 3 0 から離れた流体導管（図示せず）（たとえばポリマー管）を介して）。流体導管は、治療装置 1 1 0 およびコンソール 1 3 2 の間に延び、そこでアナライザー 1 2 0 と統合される空気ポンプまたは流体ポンプ（図示せず）が、アナライザー 1 2 0 の一部に生物学的試料を引き込むことができる。あるいは、空気ポンプまたは流体ポンプをハンドル 1 1 2 に収容して、コンソール内に含まれるアナライザー 1 2 0 に生物学的試料を移すことができる。これらのおよび他の実施形態では、ハンドル 1 1 2 は、サンプリングポート 1 0 8 を介して収集され、シャフト 1 1 6 を介してコンテナに運ばれた生物学的試料を受容するよう構成した取り外し可能なコンテナ（図示せず）を含むことができる。試料中の標的バイオマーカーの検出および/または解析のために、取り外し可能なコンテナをハンドル 1 1 2 から取り外し、アナライザー 1 2 0 に移すことができる（たとえば、アナライザー 1 2 0 が離れて単独に存在する装置である際またはアナライザー 1 2 0 がコンソール 1 3 2 に統合される際、および/または他の実施形態においてアナライザー 1 2 0 が治療装置 1 1 0 に対し離れた状態にある際）。取り外し可能なコンテナは、再利用可能かまたは使い捨て可能であってもよい。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 2 4 】

コンソール 1 3 2 は、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2 のエネルギー送達構成部 1 0 4 を介して治療部位に送達するための選択した形態および/または大きさのエネルギーを生成するよう構成できる。たとえば、コンソール 1 3 2 は、RF エネルギー（単極性または二極性）、パルス状 RF エネルギー、マイクロ波エネルギー、光エネルギー、超音波エネルギー（たとえば血管内に送達される超音波、体外超音波、高密度焦点式超音波（HIFU））、凍結療法用エネルギー、直接的熱エネルギー、化学物質（たとえば薬物または他の薬剤）、放射線（たとえば赤外線、可視光、ガンマ線）、または別の適切な種類のエネルギーを生成するよう構成したエネルギージェネレーター（図示せず）を含むことができる。いくつかの実施形態では、神経調節は、1 つ以上の化学物質（たとえば、グアネチジン、エタノール、フェノール、神経毒（たとえば、ピンクリスチン））、または神経を変化させ、損傷させ、もしくは妨害するよう選択した他の適切な薬剤を送達することを伴う化学物質に基づく治療により達成してもよい。特定の実施形態では、コンソール 1 3 2 は、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2 の 1 つ以上のエネルギー送達構成部 1 0 4 に作動可能に連結した RF ジェネレータを含む。さらに、コンソール 1 3 2 は、治療装置 1 1 0 の作動を制御、モニタリング、供給、または支持するよう構成できる。たとえば、足踏みペダル 1 4 4 などの制御機構はコンソール 1 3 2 に接続され（たとえば空気圧で接続または電氣的に接続して）、操作者が出力送達などのエネルギージェネレータの多様な作動的特徴を開始、終了かつ/または調整できるようにしてもよい。いくつかの実施形態では、コンソール 1 3 2 はエネルギー送達構成部 1 0 4 を介して単極性の電場への送達を提供するよう構成されてもよい。このような実施形態では、中性極または分散電極 1 4 2 はコンソール 1 3 2 と電氣的に接続され、かつ患者の外部に取り付けられてもよい（図示せず）。

#### 【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態では、システム 1 0 0 は、無菌領域内での使用を容易にするために無菌化されるように構成できるリモート制御装置（図示せず）を含む。リモート制御装置は、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2、コンソール 1 3 2、および/またはシステム 1 0 0 の他の適切な構成部の作動を制御するよう構成できる。たとえば、リモート制御装置は、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2 の選択的活性化ができるよう構成できる。他の実施形態では、リモート制御装置を除外してもよく、かつハンドル 1 1 2 またはコンソール 1 3 2 内にこの機能を組み込んでもよい。

#### 【 0 0 2 6 】

図 1 に示されるように、コンソール 1 3 2 は、ディスプレイ 1 3 6 を有する主要な筐体 1 3 4 を含むことができる。いくつかの実施形態では、コンソール 1 3 2 は、処理回路（

たとえばマイクロプロセッサ)を有するコントローラ146を含む。コンソール132は、自動化制御アルゴリズム140を実行し、かつ/または操作者から制御指示を受容するよう構成できる。さらに、コンソール132は、治療過程の前、間、および/または後にディスプレイ136を介しておよび/または評価/フィードバックアルゴリズム138を介して操作者にフィードバックを提供するよう構成できる。たとえば、フィードバックはアナライザー120からの出力に基づいてよい。コントローラ146は、制御アルゴリズム140および/または評価/フィードバックアルゴリズム138に関連する記憶された指示を実行するよう構成できる。

#### 【0027】

コンソール132は治療装置110と(たとえばコネクタ130を介して)通信するよう構成できる。たとえば、神経調節およびサンプリングアセンブリ102ならびに/またはシャフト116は、センサー106(たとえば化学センサー、温度センサー、圧力センサー、または流量センサー)ならびにセンサー106からハンドル112にシグナルを運ぶよう構成したセンサーのリード線(図示せず)(たとえば、電気リード線または圧力リード線)を含むことができる。コネクタ130は、ハンドル112からコンソール132にシグナルを運ぶよう構成できる。コンソール132のコントローラ146は、アナライザー120の処理装置124と通信するよう構成できる(たとえば、コネクタ130、Bluetooth、無線を介して、またはアナライザー120がハンドル112内にあるかもしくはコンソール132に対して離れた状態にある際は別の適切な方法により)。

#### 【0028】

いくつかの実施形態では、コンソール132は、神経調節およびサンプリングアセンブリ102のサンプリングポート108に作動可能に連結した真空部148または他の適切な陰圧供給源(たとえばシリンジ)を含む。他の実施形態では、真空部148は、コンソール132から離れた単独の装置であってよい。真空部148は、シャフト116を介してサンプリングポート108と流体連通できる。真空部148から生成した陰圧を使用して、たとえば、生物学的試料をサンプリングポート108に引き込むことができる。さらなる他の実施形態では、治療装置110は、シリンジ(図示せず)に作動可能に連結するよう構成したアダプター(図示せず)(たとえばルアーロック)を含むことができ、このシリンジを使用してシャフト116に陰圧を適用できる。

#### 【0029】

図2Aは、本技術の実施形態にしたがった、低プロファイル状態または送達状態にある神経調節およびサンプリングアセンブリ102を例示する側面図である。神経調節およびサンプリングアセンブリ102は、神経調節構成部200、サンプリング構成部202、および閉塞構成部204を含むことができる。いくつかの実施形態では、神経調節構成部200およびサンプリング構成部202は閉塞構成部204から遠位にあり、神経調節構成部200はサンプリング構成部202から遠位にある。他の実施形態では、神経調節構成部200およびサンプリング構成部202は閉塞構成部204から遠位にあり、サンプリング構成部202は神経調節構成部200から遠位にある。さらに他の実施形態では、神経調節構成部200、サンプリング構成部202、および閉塞構成部204は、別の適切な配置であってよい。神経調節およびサンプリングアセンブリ102の近位領域208は、細長いシャフト116の遠位部118により運ばれ、または遠位部に取り付けることができる。たとえば、神経調節およびサンプリングアセンブリ102のすべてまたは一部(たとえば近位部)は、シャフト116の内蔵伸展部であってよい。いくつかの実施形態では、神経調節およびサンプリングアセンブリのプロファイルは、神経調節構成部200およびサンプリング構成部202の間で増大させることができる。神経調節およびサンプリングアセンブリ102の遠位領域206は、たとえば、その遠位端に開口部212を有する非侵襲的で柔軟に湾曲するチップ214で、遠位的に終了してもよい。いくつかの実施形態では、神経調節およびサンプリングアセンブリ102の遠位領域206はまた、システム100または治療装置110の別の要素を係合させるよう構成してもよい。

#### 【0030】

10

20

30

40

50



図 2 B は、図 2 A の神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2 の一部の拡大図である。図 3 は、図 2 A の線 3 - 3 に沿った端断面図である。図 2 A ~ 3 を共に参照すると、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2 は、神経調節構成部 2 0 0 の一部としての支持構造 2 1 0 により運ばれる 1 つ以上のエネルギー送達構成部 1 0 4 (たとえば R F 電極、超音波トランスデューサー、凍結療法用冷却アセンブリなど) を含むことができる。エネルギー送達構成部 1 0 4 はたとえば、支持構造 2 1 0 に沿って軸方向に離れている分離帯状電極であってよい(たとえば支持構造 2 1 0 の長さに沿った異なる位置で、支持構造 2 1 0 に接着されている)。他の実施形態では、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2 は、シャフト 1 1 6 の遠位部 1 1 8 で、または遠位部 1 1 8 の近くに単一のエネルギー送達構成部 1 0 4 を有してもよい。

10

#### 【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、エネルギー送達構成部 1 0 4 は、適切な電氣的導電材料(たとえば金、プラチナ、プラチナおよびイリジウムの合金などの金属)から形成される。エネルギー送達構成部 1 0 4 の数、配置、形状(たとえばらせん状および/またはコイル状の電極)ならびに/または組成は変動してもよい。個々のエネルギー送達構成部 1 0 4 は、シャフト 1 1 6 および/または支持構造 2 1 0 の管腔 3 0 2 を介して延びる導体または 2 本巻きワイヤ 3 0 0 によりコンソール 1 3 2 に電氣的に接続できる。たとえば、個々のエネルギー送達構成部 1 0 4 は対応するエネルギー供給ワイヤ 3 0 0 に溶接または電氣的に連結してもよく、ワイヤ 3 0 0 は、ワイヤ 3 0 0 の近位端がハンドル 1 1 2 および/またはコンソール 1 3 2 に連結するように、シャフト 1 1 6 の全長にわたり、細長いシャフト 1 1 6 を介して延びることができる。

20

#### 【 0 0 3 2 】

図 2 B の拡大断面図に示されるように、支持構造 2 1 0 は管(たとえば可撓管)であってよく、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2 は、管内に位置するあらかじめ形成された制御部材 2 2 0 を含むことができる。展開すると、制御部材 2 2 0 は、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2 の少なくとも一部(たとえば神経調節構成部 2 0 0)を展開状態に不勢できる(図 6 C または 6 D)。たとえば、制御部材 2 2 0 は、展開状態において、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2 の少なくとも一部をらせん状またはうずまき状の構成にするあらかじめ設定した構成を有することができる(図 6 C または 6 D)。いくつかの実施形態では、制御部材 2 2 0 は、それを通して管腔 2 2 2 を伴ったニチノール多フィラーより線を含む管構造を含む。このより線は、HELICAL HOLLOW STRAND (HHS) の商標の下、インディアナ州の Fort Wayne Metals of Fort Wayne から市販されている。管腔 2 2 2 は、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2 のチップ 2 1 4 における開口部 2 1 2 から近位的に延びるガイドワイヤ 6 0 0 を受容する経路を画定できる。他の実施形態では、制御部材 2 2 0 は異なる物質から構成されてもよく、かつ/または異なる構成を有していてもよい。たとえば、制御部材 2 2 0 は、望ましい展開状態にあらかじめ形成されるか、またはあらかじめ形状付けられる他の適切な形状記憶物質(たとえば、ニッケル チタン(ニチノール)、形状記憶ポリマー、電気活性ポリマー)から形成されてもよい。あるいは、制御部材 2 2 0 は、1 つ以上のポリマーおよび金属の合成物などの複合的な物質から形成されてもよい。

30

40

#### 【 0 0 3 3 】

図 3 (図 2 A の線 3 - 3 に沿った端断面図)を参照すると、支持構造 2 1 0 は、支持構造 2 1 0 の内部および 2 1 0 に位置する構成部の間の空間を低減するため制御部材 2 2 0 および/またはワイヤ 3 0 0 に対して強固に適合するよう構成できる。たとえば、制御部材 2 2 0 および支持構造 2 1 0 の内壁は、制御部材 2 2 0 および支持構造 2 1 0 の間に空間がほとんどまたは全くなくなるように密接に接触してよい。このような配置は、展開の間、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2 におけるしわの形成を低減または防止する助けとなる。支持構造 2 1 0 は、ポリアミド、ポリイミド、商標 P E B A X の下で販売されるポリエーテルブロックアミドコポリマー、ポリエチレンテレフタレート(P

50

ET)、ポリプロピレン、脂肪族化合物、商標CARBOTHANEの下で販売されるポリカルボネート系熱可塑性ポリウレタン、ポリエーテルエーテルケトン(PEEK)ポリマー、または支持構造210に対して十分に可撓性を提供する別の適切な物質などのポリマー物質から構成されてもよい。

#### 【0034】

湾曲チップ214は、治療位置または治療位置近くの血管または管腔の壁から離れるようガイドワイヤを方向づける出口(たとえば開口部212を介して)提供するように構成できる。結果として、湾曲チップ214は、図2Aに示される送達状態から拡大するように、血管または管腔内での神経調節およびサンプリングアセンブリ102のアライメントを容易にすることができる。さらに、湾曲チップ214は、ガイドワイヤの遠位端が開口部212より先にある際、血管または管腔の壁を損傷するリスクを低減できる。チップ214の曲率は、神経調節およびサンプリングアセンブリ102の特定の寸法/構成および/または治療位置の生体構造に依存して変動できる。いくつかの実施形態ではまた、チップ214は、放射線不透過性マーカーおよび/または1つ以上のセンサー(図示せず)を含んでもよい。チップ214は、接着剤、圧着、オーバーモールド、または他の適切な技術を介して支持構造210の遠位端に取り付けることができる。

10

#### 【0035】

可撓性湾曲チップ214は、ポリマー物質(たとえば、商標PEBAXの下で販売されるポリエーテルブロックアミドコポリマー)、熱可塑性ポリエーテルウレタン物質(商標ELASTHANEまたはPELLETHANEの下で販売)、または選択したデュロメータを含む、望ましい特性を有する他の適切な物質から作製できる。上述のように、チップ214はガイドワイヤに開口部を提供するように構成され、チップ自体は、作動の間望ましい形状/構成を維持することが望ましい。したがって、いくつかの実施形態では、1つ以上の追加的な物質をチップ物質に添加して、チップの形状保持の改善を補助してもよい。1つの特定の実施形態では、たとえば、約5~30重量パーセントのシロキサンをチップ物質(たとえば熱可塑性ポリエーテルウレタン物質)と混合でき、電子ビームまたはガンマ線照射を使用して物質の架橋を誘導してもよい。他の実施形態では、チップ214は異なる物質から形成されてもよく、かつ/または異なる配置を有していてもよい。

20

#### 【0036】

図4および5は、図2Aの線4-4および5-5に沿ったそれぞれの端断面である。図2A~5を共に参照すると、神経調節およびサンプリングアセンブリ102は、サンプリング構成部202の一部としてサンプリングポート108を含むことができる。サンプリングポート108は、サンプリングポート108からハンドル112へシャフト116に沿って近位的に延びるサンプリング管腔400と、流体連通できる。いくつかの実施形態では、サンプリング管腔400は、サンプリングポート108を介した試料の回収およびサンプリング管腔400に沿った試料の運搬を容易にするために、真空部148またはシリンジ(図示せず)に連結できる。試料を真空部148またはシリンジの汚染から防ぐために、試料管腔400は、陰圧供給源の入口に遠位的なサンプリング管腔400の長さに沿った位置での一方向弁またはシール(図示せず)を含むことができる。いくつかの実施形態では、サンプリング管腔400の内部断面積および/またはサンプリングポートの面積は、サンプリングポート108の適切な圧力低下を達成するために選択できる。

30

40

#### 【0037】

サンプリング構成部202は、閉塞構成部204の一部としての閉塞部材218(たとえば、コンプライアントバルーン、セミコンプライアントバルーン、またはノンコンプライアントバルーン、拡張可能なバスケット、ステント様構造など)をさらに含むことができる。閉塞部材218は、神経調節およびサンプリングアセンブリ102が配置される血管(たとえば腎動脈)または管腔を少なくとも部分的に閉塞するように構成できる。いくつかの実施形態では、閉塞部材218は、膨張開口部216を含むシャフト116部分の周辺に延びる。たとえば、閉塞部材218はシャフト116の外表面に、膨張開口部216に対して遠位および近位の軸方向に離れたそれぞれの位置でレーザー接着または他の適切

50

な方法により接着できる。

【0038】

膨張開口部 216 は、膨張開口部 216 からハンドル 112 までシャフト 116 に沿って近位的に延びる膨張管腔 500 に接続できる。閉塞構成部 204 および / または閉塞部材 218 の制御 (たとえば、膨張 / 拡大容量、膨張 / 拡大のタイミングおよび / または収縮 / 陥没のタイミングの制御) は、手動または自動で (たとえば、あらかじめ設定したスケジュールまたはアルゴリズムに基づき) 行うことができる。望ましいレベルの閉塞 (たとえば、完全、部分的など) および / またはかん流 (たとえば、かん流のない状態、制御したかん流など) ならびに、血管または管腔の寸法に対応する入力値 (たとえば、作動前の蛍光学的画像から測定するなど)、または別の適切なパラメータもしくはパラメータ群 (たとえば圧力、流量、温度など) に基づき、閉塞部材 218 は、特定の望ましい拡大した容量および / または外径に拡大できる (たとえば自動的に拡大できる)。いくつかの実施形態では、閉塞部材 218 は、血管または管腔の部分的な閉塞を引き起こすよう選択したレベルまで膨張かつ / または拡大される。たとえば、虚血を低減もしくは防止するため、サンプリング後に生物学的流体の補充を容易にするため、かつ / または他の理由により、完全な閉塞よりも部分的な閉塞が有益なこともある。

10

【0039】

いくつかの実施形態では、1つ以上の圧力センサー 224 (たとえば、微小流動コントローラ、連続的に同期する圧力センサー、圧力管など) は、膨張前に血管または管腔の寸法の入力を必要とせずに閉塞部材 218 を適切な拡大容量まで自動的に膨張するよう、提供されてもよい。たとえば、図 2C の閉塞部材 218 の拡大上面図に示されるように、閉塞部材 218 は、閉塞部材 218 が拡大 / 膨張かつ / または陥没するように留めるかつ / または適合するように構成した 1つ以上の蛇行状の伸縮性ワイヤ 226 により相互接続される 1つ以上の圧力センサー 224 と、完全または部分的に適合してもよい。圧力センサー 224 は、シャフトを介して延びる 1つ以上のワイヤ (図示せず) により、ハンドル 112 および / またはコンソール 132 と電気的に連結できる。コンソール 132 は、相互接続するワイヤ 226 により圧力センサー 224 にかかる圧力の増加および / または減少を検出する (たとえば、閉塞部材 218 が拡大 / 膨張、かつ / または陥没する際) 1つ以上のカスタマイズ可能なアルゴリズムを含み、閉塞部材 218 の膨張および / または拡大を制御してもよい。さらに、いくつかの実施形態では、かん流が可能となるよう閉塞部材 218 が完全に膨張かつ / または拡大する際に血管または管腔が完全に閉塞しないように、閉塞部材 218 を非対称の形状に形成できる。

20

30

【0040】

図 5 に示すように、サンプリング管腔 400 および膨張管腔 500 は、管腔 222 の向かい合う側面に最も近接してシャフト 116 内に配置できる。他の実施形態では、サンプリング管腔 400 および膨張管腔 500 は、支持部材 210 内に配置できる。さらに別の実施形態では、サンプリング管腔 400、膨張管腔 500 および管腔 222 は、他の適切な形状、寸法、および / または配置を有することができる。

【0041】

本技術にしたがった、リアルタイムまたは比較的同時に起こる (たとえば 30 分未満) 腎臓の神経調節作用のフィードバックを提供するためにシステム 100 を利用する方法のいくつかの実施形態が本明細書に記載される。特定の実施形態では、方法は、(a) 神経調節およびサンプリングアセンブリ 102 のサンプリング構成部 202 を介して治療部位で神経調節前の生物学的試料を収集することと、(b) 神経調節前の生物学的試料内の 1つ以上の標的バイオマーカーの、神経調節前のレベルまたは活性のベースラインを決定することと、(c) 神経調節およびサンプリングアセンブリ 102 の神経調節構成部 200 を使用して神経調節工程を実施することと、(d) 閉塞部材 218 を拡大して治療部位が配置される血管または管腔を少なくとも部分的に閉塞することと、(e) サンプリング構成部 202 を介して治療部位で神経調節後の生物学的試料を収集することと、(f) 標的バイオマーカーについて神経調節後のレベルまたは活性を決定することと、(g) ベース

40

50

ラインのレベルまたは活性と神経調節後のレベルまたは活性とを比較して神経調節有効性のフィードバックを提供することを含む。

【0042】

図6Aを参照すると、神経調節およびサンプリングアセンブリ102の血管内送達は、アクセス部位（たとえば大腿動脈、上腕動脈、橈骨動脈、または腋窩動脈）で血管内にガイドワイヤ600を経皮的に挿入することと、神経調節およびサンプリングアセンブリ102の少なくとも一部が治療位置に達するまで、シャフト116ならびに神経調節およびサンプリングアセンブリ102（送達状態）をガイドワイヤに沿って移動させることとを含むことができる（図6Bに示される）。いくつかの実施形態において、シャフト116ならびに神経調節およびサンプリングアセンブリ102は、ワイヤを介して（over-the-wire）または急速に交換する構成においてガイドワイヤ600を受容するよう構成した管腔222（図3-5）を含むことができる。例示されるように、シャフト116の近位部114部分は体外に配置でき、操作者により（たとえばアクチュエーター128を介して）操作でき、場合によっては蛇行する血管経路（P）を介してシャフト116を進行させ、かつシャフト116の遠位部118を遠隔操作する。

10

【0043】

画像ガイダンス、たとえば、コンピュータ断層撮影（CT）、蛍光透視法、血管内超音波検査（IVUS）、光干渉断層撮影（OCT）、心臓内超音波検査（ICE）、もしくは別の適切なガイダンス様式、またはそれらの組み合わせを使用して臨床者の神経調節およびサンプリングアセンブリ102の位置決定および操作を補助してもよい。たとえば、蛍光透視システム（たとえばフラットパネル検出器、X線、またはC-アームを含む）を回転させて、標的治療部位を正確に視覚化し、かつ同定できる。他の実施形態では、治療装置110を送達する前に、同定可能な解剖学的構造（たとえば背骨の特性）および/またはX線不透過性ルーラー（たとえば患者の下または患者の上に位置する）と標的治療部位を相関させることができるIVUS、OCT、ならびに/または他の適切な画像マッピング様式を使用して治療部位を位置づけることができる。さらに、いくつかの実施形態では、画像ガイダンス構成部（たとえばIVUS、OCT）は、治療装置110と統合され、かつ/または治療装置110と同時に作動させて、神経調節およびサンプリングアセンブリ102の位置決定の間に画像ガイダンスを提供してもよい。たとえば、画像ガイダンス構成部（たとえばIVUSまたはOCT）は、治療装置110の遠位部に連結して標的

20

30

【0044】

いったん神経調節およびサンプリングアセンブリ102が治療位置に配置されると、ガイドワイヤ600は神経調節およびサンプリングアセンブリ102に少なくとも部分的に導入（たとえば挿入）され、または神経調節およびサンプリングアセンブリ102から少なくとも部分的に除去（たとえば回収）されて、神経調節およびサンプリングアセンブリ102を展開状態に移すまたは移動させることができる。展開状態では、たとえば、神経調節およびサンプリングアセンブリ102のエネルギー送達構成部104は、図6Cに例示されるように、エネルギーを送達するために血管または管腔の壁に安定して接触するよう配置できる。図6Cに示される実施形態は、神経調節構成部200のみがらせん状または渦巻き状である、展開した神経調節およびサンプリングアセンブリ102を示すが、他の実施形態では、神経調節およびサンプリングアセンブリ102のすべてまたは大部分をらせん状またはうずまき状であってよい。さらに、神経調節構成部200、サンプリング構成部202、ならびに/または神経調節およびサンプリングアセンブリ102の他の部分は、他の適切な形状、寸法、および/または構成（たとえば、湾曲型、偏向型、らせん型、うずまき型、ジグザグ型、マルコー型など）を有することができる。

40

【0045】

いくつかの実施形態では、神経調節およびサンプリングアセンブリ102は、ガイドワイヤ600を使用して、またはガイドワイヤ600を使用することなくガイドシース（図

50

示せず)内の治療部位に送達されてもよい。神経調節およびサンプリングアセンブリ102が治療部位にある際、ガイドシースは少なくとも部分的に引き込まれ(retract、withdrawn)てもよく、神経調節およびサンプリングアセンブリ102は展開状態に移行できる。たとえば、神経調節およびサンプリングアセンブリ102の少なくとも一部は、展開状態に対応する形状記憶を有することができ、シースは、神経調節およびサンプリングアセンブリ102が治療位置に達する前に形状記憶に応答して展開することを防ぐことができる。さらなる他の実施形態では、シャフト116は、神経調節およびサンプリングアセンブリ102がガイドワイヤ600および/またはガイドシースの補助なしに治療部位に送達され得るように、それ自体が操作可能であってもよい。

#### 【0046】

他の適切な神経調節送達構成、展開構成および/または展開機構の例は、2010年10月22日に出願した表題が“APPARATUS, SYSTEMS, AND METHODS FOR ACHIEVING INTRAVASCULAR, THERMALLY-INDUCED RENAL NEUROMODULATION”の米国特許第12/910,631号と、2011年10月25日に出願した表題が“CATHETER APPARATUSES HAVING MULTI-ELECTRODE ARRAYS FOR RENAL NEUROMODULATION AND ASSOCIATED SYSTEMS AND METHODS”の米国特許第13/281,361号、および2012年5月5日に出願した表題が“MULTI-ELECTRODE CATHETER ASSEMBLIES FOR RENAL NEUROMODULATION AND ASSOCIATED SYSTEMS AND METHODS”の米国特許第61/646,218号に見出すことができ、これらすべては本明細書中に参照として援用される。

#### 【0047】

展開した状態では、神経調節およびサンプリングアセンブリ102の少なくとも一部は、腎動脈の内壁と接触し、かつ再び位置を決める必要がない状態で全円周の切断を引き起こすよう構成できる。たとえば、神経調節構成部200は、全体では全円周であるが、概して治療位置の長手方向部分では非円周である切断または一連の切断(たとえばらせん/うずまき状の切断または非連続的な切断)を形成するよう構成できる。このことにより、血管狭窄の可能性を低くしながら、正確かつ効率的な治療を容易にできる。他の実施形態では、神経調節構成部200は、治療位置の単一の長手方向部分での部分的円周の切断または全円周の切断を形成するよう構成できる。いくつかの実施形態では、治療構成部502は、血管壁に接触することなく治療に有効な神経調節(たとえば超音波エネルギーを使用して)を引き起こすよう構成できる。

#### 【0048】

神経調節前の1つ以上の時点で、アセンブリ102のサンプリング構成部202は治療部位または治療部位近くで神経調節前の生物学的試料を収集して、1つ以上の標的バイオマーカーの最初の神経調節前のレベルまたは活性を決定できる。いくつかの実施形態では、収集したベースライン試料を、サンプリング管腔400を介してサンプリングポート108からアナライザー120に直接輸送できる(たとえば、アナライザー120がハンドル112に組み込まれる際)。アナライザー120は、神経調節前の試料を解析して1つ以上の標的バイオマーカーのベースラインレベルを検出するよう構成できる。他の実施形態では、収集したベースライン試料を、サンプリング管腔400を介してサンプリングポート108から、コネクタ130および/またはハンドル部112およびコンソール132の間の別の収集コネクタ(図示せず)を介してコンソール132に直接輸送できる。以下に記載するように、ベースラインレベルまたは値を神経調節後のレベルと比較して、神経調節の有効性を評価できる。解析が完了した際、ベースライン解析からアナライザー120により得られたベースラインのデータは、アナライザー120のメモリに記憶されてもよく、またはいくつかの実施形態では、ベースラインデータは、記憶および/または処理用のコンソール132のメモリに(たとえばコネクタ130および/または無線

10

20

30

40

50

で)伝達されてもよい。さらに、ベースラインデータは、ハンドル112および/またはコンソールドisplay136上のアナライザーディスプレイ(図示せず)により表示されてもよい(図1)。ベースラインデータが得られた後、ベースライン試料をハンドル112のアナライザー120から除去して、次に入る試料の混入を防止できる。さらに、いくつかの実施形態では、アナライザー120は1つ以上の試料を分離かつ保存できるよう構成できる(たとえば、収集と収集との間にアナライザー120を点検する必要を低減または除去する)。

#### 【0049】

ベースライン値は、神経調節前の特定の時点での標的バイオマーカのレベルまたは活性を表示してもよく、または、神経調節前の2つ以上の時点での平均レベルまたは活性を表示してもよい。いくつかの実施形態では、ベースライン値は、神経調節の直前(たとえば患者がすでにカテーテル挿入された後)の標的バイオマーカレベルまたは活性である。あるいは、特定の標的バイオマーカのベースライン値は、集団全体にわたり、または特定の下位集団にわたる標的バイオマーカの標準値を由来としてもよい。このように得たベースライン値はまた、アナライザー120および/またはコンソール132のメモリに記憶されてもよい。

10

#### 【0050】

神経調節およびサンプリングアセンブリ102を血管または管腔に適切に配置した後、神経調節構成部200を使用して、意図的に組織にエネルギーを適用、または組織からエネルギーを除去し、腎動脈の局部領域および腎動脈(RA)の外膜内部、外膜に隣接した、または外膜の近くにある腎神経叢(RP)の隣接領域上に1つ以上の望ましい神経調節作用を誘導できる。エネルギーを適用する間および/または後に、システム100は、神経調節に関連する1つ以上の標的バイオマーカのレベルまたは活性の変化を検出でき、かつリアルタイムまたは比較的同時に起こる神経調節作用のフィードバックを提供できる。

20

#### 【0051】

エネルギー送達または除去の前、間、および/または後に、神経調節およびサンプリングアセンブリ102の閉塞構成部204により運ばれる閉塞部材218を膨張かつ/または拡大して、図6Dに示すように、治療部位近くの血管または管腔を少なくとも部分的に閉塞できる(血流の方向は矢印「BF」により示される)。閉塞部材218が膨張かつ/または拡大した後、陰圧供給源は、サンプリングポート108およびサンプリング管腔400を介して治療装置110の近位部114(たとえばハンドル112)へと神経調節後の試料を近位的に引き込むよう作動させることができる。治療部位の上流の血管または管腔の閉塞により、神経調節の結果として血管または管腔に放出された標的バイオマーカが、単離かつ/または保存されると予測される。さらに、完全なまたは部分的な閉塞は、その後の解析のために十分な量の試料(たとえば1~5cc)の収集を容易にする閉塞部材218に対し遠位な血管または管腔内の血液の貯留を引き起こすことができる。いくつかの実施形態では、十分な試料容量は、著しく小さくすることができる(たとえば約1cc未満)。たとえば、サンプリング管腔400は、約1cc未満の試験容量中のバイオマーカレベルを検出できるin vivoセンサー(以下に記載)および/または試験部(以下に記載)を含んでもよい。平均的な腎動脈は約1ccの収集可能な生物学的試料を含むため、閉塞部材218は、腎動脈中の生物学的試料の十分な貯留を可能とするために、完全または部分的に膨張かつ/または拡大状態を収集前約1~5分の間保持してもよい。あるいは、いくつかの実施形態では、試料の収集は、閉塞部材218を使用することなく、神経調節の間または後に試料の収集を行うことができる。これらの場合、試料構成部202は、血流に関して治療部位の下流となり、かつ神経調節に起因する標的バイオマーカをより収集しやすくするために、神経調節構成部200に対して遠位であってよい。

30

40

#### 【0052】

いくつかの実施形態では、神経調節後の試料の収集は、閉塞部材218を膨張かつ/または拡大することと、第1の量の試料を収集することと、閉塞部材218を部分的に収縮

50

して腎動脈のかん流を可能にすることと、その後閉塞部材 2 1 8 を再膨張かつ / または再拡大して第 2 の量の試料を収集することといった反復工程を含むことができる。このような反復工程を使用して、十分な試料容積に達するまで任意の望ましい数の試料量を収集できる。上述のように、閉塞部材 2 1 8 の膨張および / 収縮を自動でまたは手動で制御してかん流比に対する望ましい閉塞を達成できる。いくつかの実施形態では、治療構成部 5 0 2 は、治療位置で展開状態 5 0 4 へと放射状に拡大するよう構成できる。

#### 【 0 0 5 3 】

図 7 は、本技術の別の実施形態にしたがって構成した神経調節およびサンプリングアセンブリ 7 0 0 を例示する側面図である。図に示されるように、神経調節およびサンプリングアセンブリ 7 0 0 のサンプリング構成部は、患者の腎臓 K の葉間血管 I V (たとえば葉間動脈 (図示) および / または葉間静脈) 中へと遠位的に延びるよう構成したサンプリングけん引部 7 0 2 を含むことができる。腎臓 K の組織は動脈の血液より高い濃度の標的バイオマーカーを含むと考えられている。たとえば、いくつかの実施形態では、サンプリングけん引部 7 0 2 は、サンプリング管腔 4 0 0 内にスライド可能に位置する細長い管状シャフトを含むことができる。サンプリングけん引部 7 0 2 は、腎臓の葉間血管 I V 内または葉間血管 I V に最も近くに位置するよう構成したサンプリングポート 7 0 6 を遠位部 7 0 4 に有することができる。サンプリングけん引部の近位領域 (図示せず) は、ハンドル 1 1 2 に位置することができ、サンプリングけん引部 7 0 2 の遠位部 7 0 4 を動かす (たとえば近位的に動かす、遠位的に動かす、湾曲する、偏向するなど) よう操作できる。たとえば、いくつかの実施形態では、閉塞部材 2 1 8 が腎動脈 R A を少なくとも部分的に閉塞する間、サンプリングけん引部を延ばし、かつ / または格納できる。

10

20

#### 【 0 0 5 4 】

図 8 は、本技術の別の実施形態にしたがって構成した神経調節およびサンプリングアセンブリ 8 0 0 を例示する側面図である。図 9 は、図 8 の線 9 - 9 に沿った端断面図である。図 8 および 9 を共に参照すると、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1 0 2 は、閉塞部材 2 1 8 に近位のかん流吸入口 8 0 2 と、閉塞部材 2 1 8 に遠位のかん流排出口 8 0 4 と、かん流吸入口およびかん流排出口の間に延びるかん流管腔 9 0 0 とを含んでもよい。いくつかの実施形態は、加圧装置 9 0 2 (たとえば羽根車またはポンプ) を使用して、血液を、かん流吸入口を介してかん流管腔を通り、かん流排出口を介してかん流管腔の外へと移動させることができる。

30

#### 【 0 0 5 5 】

神経調節後の試料をサンプリングポート 1 0 8 からアナライザー 1 2 0 まで神経調節後の試料を輸送するし、かつ神経調節後の試料を解析するための装置、システムおよび方法は、ベースラインまたは神経調節前の試料に関して上述したものと同一であってよい。標的バイオマーカーの神経調節後のレベルまたは活性を決定した後、アナライザー 1 2 0、ハンドル 1 1 2、および / またはコンソール 1 3 2 に関連する処理回路は、ベースラインのレベルまたは活性と神経調節後のバイオマーカーレベルまたは活性を比較して、神経調節の有効性に関するリアルタイムまたは比較的同時に起こるフィードバック (たとえば聴覚的または視覚的) を臨床者に提供できる。たとえば、本明細書に開示する方法において使用する標的バイオマーカーは、神経調節にตอบสนองしてレベルまたは活性における変化 (たとえば、2 倍以上、3 倍以上、5 倍以上、または 1 0 倍以上の変化) を示してもよい。フィードバックが、神経調節の治療が有効でないことを示す場合、神経調節構成部 2 0 0 を再稼働 (たとえばシフトして再稼働) して、第 2 の神経調節を実施できる。いったん第 2 の神経調節治療が完了すると、さらなる神経調節後の試料を収集および解析して、治療を続行するかどうかを決定できる。この工程は治療部位で十分な神経治療が達成されるまで繰り返すことができる。

40

#### 【 0 0 5 6 】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態では、腎臓の神経調節有効性は、単一の標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化を検出することにより決定できる。他の実施形態では、2 つ以上の標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化を検出することにより

50

有効性が評価される。これらのいくつかの実施形態では、各標的バイオマーカーがレベルまたは活性の変化を示す場合、神経調節は成功したと分類される。他の実施形態では、閾値の数あるいは標的バイオマーカーの特定のサブセットまたは組み合わせがレベルまたは活性の変化を示す場合、神経調節は成功と分類される。2つ以上の標的バイオマーカーを利用する実施形態では、標的バイオマーカーは、すべてのタンパク質、すべての非タンパク質、またはタンパク質および非タンパク質の組み合わせであってもよい。

#### 【0057】

本明細書に開示される方法に使用する標的バイオマーカーは、神経調節後の所定の時間枠内にレベルまたは活性の変化を示すことができる。特定の実施形態では、本明細書に提供される方法は、腎臓の神経調節有効性のリアルタイムまたは比較的同時に起こるモニタリングを可能にする。したがって、本明細書に開示される方法に使用する特定の標的バイオマーカーは、神経調節の時点または神経調節がほぼ同時に起こる時点でのレベルまたは活性の変化を示してもよい。たとえば、特定の実施形態では、標的バイオマーカーは、神経調節してから1分、2分、5分、10分、15分、または30分以内にレベルまたは活性の変化を示す。したがって、特定の実施形態では、標的バイオマーカーの神経調節後のレベルまたは活性は、神経調節の間または神経調節とほぼ同時に（たとえば、神経調節してから1分、2分、5分、10分、15分、または30分以内）決定される。いくつかの実施形態では、標的バイオマーカーの神経調節後のレベルまたは活性は、急性の時間枠（たとえば、対象がまだカテーテル処理される間かつ/または麻酔をかけられる間）で決定される。あるいは、または神経調節時もしくは比較的神経調節と同時に起こる時点でのレベルまたは活性の変化に加えて、標的バイオマーカーは、より遅い時点（たとえば慢性的な時点）でレベルまたは活性の変化を示してもよい。たとえば、特定の実施形態では、標的バイオマーカーは、神経調節してから2時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間、48時間、72時間、7日、14日、1か月、2か月、4か月、または1年以内のレベルまたは活性の変化を示す。したがって、特定の実施形態では、標的バイオマーカーの神経調節後のレベルまたは活性は、神経調節してから2時間以上後（たとえば神経調節してから4時間、6時間、8時間、12時間、24時間、48時間、72時間、7日、14日、1か月、2か月、4か月、または1年以内）に決定される。特定の実施形態では、これらのより遅い時点での標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化を使用して、神経調節に対する対象の応答を評価または分類できる。結果として得られる情報を使用して、神経調節が特定の患者または下位集合において有効となり得るかどうかを決定する予測モデルを開発できる。

#### 【0058】

特定の実施形態では、本明細書に提供される方法は、神経調節の手法が成功したという可能性を医師に示すバイオフィードバックスコアを提供できる。これらの実施形態では、特定の範囲内のバイオフィードバックスコアが、手法が成功したことを示してもよく、この範囲をはずれたスコアは、手法が成功しなかったことを示してもよい。他の実施形態では、本明細書に提供される方法は、神経調節手法の成功の双対の「はいまたはいいえ」指標を提供する。これらの実施形態では、標的バイオマーカーまたは一連の標的バイオマーカーのレベルまたは活性における特定の閾値の増加または減少が、神経調節手法が成功したことを示してもよい。たとえば、特定の閾値の変化は、神経調節手法が成功したことを特定の信頼区間（たとえば、95%以上、97%以上、99%以上）を伴って示してもよい。標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化に関する情報は、神経調節有効性を評価する際の温度またはインピーダンスなどの1つ以上の追加的なパラメータと組み合わせてもよい。たとえば、有効性は、パラメータの1つとして簡易的に機能する標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化と共にすべてのパラメータの併用に基づき評価してもよい。

#### 【0059】

図10は、本技術の実施形態にしたがって構成した神経調節およびサンプリングアセンブリ1000の別の実施形態の立面図である。図11は、図10の線11-11に沿った



端断面図である。図 10 および 11 を共に参照すると、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1000 は、1 つ以上のエネルギー送達構成部 104 を含む。1 つ以上のサンプリングポート 1004 は、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1000 の支持構造 210 に沿った 1 つ以上のエネルギー送達構成部 104 の間に点在できる。図 11 に示されるように、制御部材 1100 の開口中心チャネル 1102 は、ガイドワイヤ管腔およびサンプリング管腔のいずれとして使用してもよく、したがって、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1000 の送達プロファイルのを低減してもよい。たとえば、開口中心チャネル 1102 または共有の管腔は、神経調節およびサンプリングアセンブリ 1000 のチップ 214 における開口部 212 から近位的に延びることができる。

#### 【0060】

支持構造 210 および制御部材 1100 は、血管内部および中心チャネル 1102 の間の経路（たとえばサンプリングポート 1004）を形成するよう円周方向にかつ軸方向に並べられて密封できる 1 つ以上の開口部 1004 a、1004 b をそれぞれ有することができる。中心チャネル 1102 はシリンジまたは真空部などの陰圧供給源（図示せず）と流体連通して、サンプリングポート 1004 および / または遠位開口部 212 を介し、かつ中心チャネル 1102 を介する生物学的試料の収集を容易にできる。中心チャネル 1102 は、治療装置 110 の近位部の汚染を低減または防止するための 1 方向弁またはシール 1002 をさらに含んでもよい。たとえば、いくつかの実施形態では、シール 1002 は、試料収集が神経調節中の指定の時間のみ起こるよう十分なレベルの陰圧がかかる際にのみ開口できる。生物学的試料の収集および解析のための方法は、図 1 ~ 6 D を参照して上述したものと同様とすることができる。

#### 【0061】

図 12 は、神経調節装置 1202（たとえばカテーテル）および別のサンプリング装置 1204 を含むシステム 1200 の別の実施形態を例示する部分概略図である。神経調節装置 1202 は概して上述の治療装置 110（本明細書中図 1 ~ 6 D 参照）と同様である。しかしながら、神経調節装置 1202 は、細長いシャフト 116 の遠位部 118 にサンプリング構成部 202 を含まない。治療装置 110 と同様に、神経調節装置 1202 は、シャフト 116 の遠位部 118 に神経調節構成部 200 を含むことができる。いくつかの実施形態では、サンプリング装置 1204 は、回収部 1206、サンプリング構成部 202、閉塞構成部 204、ならびに回収部 1206 とサンプリング構成部 202 との間を延びる細長いシャフト 1210 および閉塞部材 204 を含む。いくつかの実施形態では、サンプリング装置 1204 は閉塞構成部 204 がなくてもよい。細長いシャフト 1210 は、治療部位の血管内（たとえば腎動脈内）または別の適切な体管腔内（たとえば尿管内）にサンプリング構成部 202 および閉塞構成部 204 を配置するよう構成できる。

#### 【0062】

サンプリング装置 1204 の細長いシャフト 1210 は、サンプリング構成部 202 の 1 つ以上のサンプリングポート（図示せず）から回収部 1206 に延びるサンプリング管腔（図示せず）を有することができる。シャフト 1210 は、閉塞構成部 204 の 1 つ以上の膨張開口部 216 からシャフト 1210 の近位部 1208 の排出口へと延びる膨張管腔 500 をさらに含んでもよい。シャフト 1210 の近位部 1208 は、回収部アダプター 1304（たとえばルアーアダプター（luer adapter）、ノズルなど）を受容し（図 13 A）、かつ回収部アダプター 1304 でシール（たとえば流体密シール、空気密シールなど）を形成するよう構成したシャフトアダプター 1306（たとえばルアーアダプター）（図 13 A）を有することができる。図 13 A は、本技術にしたがって構成した回収部 1300 の 1 つの実施形態を例示する。回収部 1300 は、中空本体部 1308 およびプランジャー 1302 を含むシリンジとすることができる。プランジャー 1302 は、矢印 A1 に示されるように延びることができ、生物学的試料をサンプリング管腔 400 内にサンプリング管腔 400 に近位的に沿って回収部アダプター 1304 を介して引き込むことができ、かつ本体部 1308 に引き込むことができる。プランジャー 1302 は反対方向に移動して試料を放出することができる。たとえば、回収部 1300 はシャ

10

20

30

40

50

フトアダプター 1306 から分離でき、かつ収集した試料をコンソール 132 の一部であるアナライザー 120 に輸送するために使用できる。プランジャー 1302 を下げて、アナライザー 120 に試料を送達できる。いくつかの実施形態では、収集した試料は単独のアナライザー 120 (図示せず) に輸送できる。試料は図 1 ~ 6 D に準拠した上述の方法を使用して解析できる。

#### 【0063】

図 13B は、本技術の実施形態にしたがって構成した回収部 1310 の別の実施形態を例示し、ここでは回収部 1310 は、第 1 部分 1312 および第 2 部分 1314 を有するハブである。たとえば、第 1 部分 1312 はサンプリング管腔 400 と連結するよう構成でき、かつ第 2 部分 1314 は膨張空間と連結するよう構成できる。第 1 部分 1312 は回収装置 (たとえばシリンジ、真空部など) (図示せず) を受容するようさらに構成できる。第 2 部分 1314 は膨張装置 (たとえば自動化した空気または流体ポンプ) (図示せず) を受容するよう構成できる。

10

#### 【0064】

図 14 は、本技術の実施形態にしたがった、血管 (たとえば腎動脈) 内に同時に配置される神経調節装置 1400 およびサンプリング装置 1402 の別の実施形態を例示する。図 15 および 16 は、図 14 の線 15 - 15 および 16 - 16 に沿った端断面図である。図 14 ~ 16 を共に参照すると、サンプリング装置 1402 の細長いシャフト 1210 は、神経調節装置 1400 の管腔 222 内にスライド可能に配置でき、かつその中にサンプリング管腔 1500 を有する。生物学的試料は、サンプリング装置 1402 の遠位部および/またはサンプリング装置 1402 の遠位部の開口部 1406 に沿って配置した 1 つ以上のサンプリングポート 1404 を介して収集してもよい。サンプリング装置 1402 の遠位部は、神経調節装置 1400 に対し近位的または遠位的に移動できる。いくつかの手法では、神経調節装置 1400 は、標的組織にエネルギー (たとえば熱エネルギー、RF エネルギー、音響エネルギーなど) を送達する前、間、および/または後に、血管に対し実質的に固定できる。いくつかの実施形態では、エネルギーを送達しながら、サンプリング装置 1402 の遠位部を軸方向に移動して任意の位置の試料を得ることができる。

20

#### 【0065】

図 17 は、本技術の実施形態にしたがった、展開可能部材 1702 を含む *in vivo* 検知システム 1700 の断面図である。部材 1702 は、(例示するように) 陥没構成から拡大構成へと移動でき、かつ外部表面 1708 の少なくとも一部を形成する 1 つ以上の検出剤を含むことができる。いくつかの実施形態では、部材 1702 は、適合物質 (たとえばシリコン、弾性ポリマーなど) から作製されるバルーン形態である。コネクタ 1706 は、コンソール 132 に連結センサー 1704 を連結できる。センサー 1704 は、検出剤と、血管壁 1710 の内部表面 1712 に発現する生体分子、治療 (たとえばアブレーション) に応答して活性化する酵素などの、対象となる生物学的指標との間の相互作用を検出するよう構成できる。たとえば、検出剤は、分泌または放出された生体分子を標識または生体分子に連結する抗体を含むことができる。この方法では、生体分子を都合よく捕捉できる。

30

#### 【0066】

検知システム 1700 を送達するために、部材 1702 は、たとえば送達シースのような、送達使用のために陥没構成とすることができる。部材 1702 が望ましい位置に配置されたのち、例示のような膨張し拡大した構成となるまで部材を膨張かつ/または拡大できる。外部表面 1708 は、壁 1710 の内部表面 1712 と接触できる。部材 1702 の外部表面 1708 が壁 1710 に対して押圧される際、検出剤は壁 1710 に沿って指標 (たとえば生体分子、バイオマーカーなど) を捕捉できる。部材 1702 は、望ましい量の生体分子を血管壁 1710 に発現させるために、治療後少なくとも 5 分間、10 分間、20 分間、30 分間、または 40 分間血管壁 1710 と接触できる。いくつかの実施形態では、検知システム 1700 はアブレーション後、数日使用できる。

40

#### 【0067】

50

図18は、本技術の実施形態にしたがうin vivo解析用のサンプリングアセンブリ1808を有するin vivo検知システム1800の別の実施形態の拡大部分断面図である。サンプリングアセンブリ1808は、拡大可能部材1810、入口管1816、およびセンサー1804を含む。コネクタ1802は、センサー1804およびコンソール132の間に伝達を提供する。センサー1804は、コネクタ1802を介してコンソール132にシグナルを送信するための1つ以上の光検知構成部、化学物質検知構成部、電気検知構成部などを有することができる。センサー1804は、入口管1816を介して通過しチャンバー1806内に含まれる血液を解析するために配置される。

【0068】

作動時には、血液は、入口管1816を介し近位的に流れ、チャンバー1806内に流入する。この生物学的試料は、限定するものではないが、治療にตอบสนองして分泌もしくは放出される、または酵素により活性化される発現した分子を含むことができる。例示した実施形態では、血液をチャンバー1806に引き込み、チャンバー1806内の分子の濃度を増加できる。いくつかの実施形態では、部材1810は、動脈壁RAの表面上の生体分子と接触または相互作用して、図17に関連して論述されるように、出力を生成できる。いくつかの実施形態では、生体分子はその後の検出用にチャンバー1806内に保存され、プロトコルおよび出力生成を増大させる。

【0069】

アブレーション部位Mは、検出または妨害構成部1814、1812の間に配置できる。妨害構成部1814、1812は、バルーンカテーテルの形態であってよい。たとえば、妨害構成部1814は遠位型バルーンであってよく、妨害構成部1812は近位型バルーンであってよい。例示的な生体分子は、アブレーションにตอบสนองして血管壁RAにより放出または分泌される分子であってよい。入口管1816は、妨害構成部1814、1812の間に含まれる生体分子が、チャンバー1806に引き込まれるように開口部1812を介して延びる。1方向弁1818は、チャンバー1806およびコネクタ1802の間に配置されてもよい。除去するために、システム1800を、検出または妨害構成部1812の外へ近位的に移動できる。

【0070】

いくつかの実施形態では、サンプリングアセンブリ1808は、神経調節および患者の検知を実施するための1つ以上の神経調節アセンブリを含む。検知は、神経調節手法の前、間、および/または後に実施できる。必要であるならば、追加的な神経調節手法を任意の回数にて実施できる。この療法の有効性は、サンプリングアセンブリ1808を使用して評価できる。

【0071】

図19は、本技術の実施形態にしたがって構成した試験部1900の拡大斜視図を示す。試験部1900は、標的バイオマーカーのレベルもしくは活性を決定し、かつ/または収集した試料の標的バイオマーカーレベルの決定を補助するよう構成できる。試験部1900は、長方形の断面、円形の断面、ならびに/または任意の適切な形状および/もしくは寸法を有することができる。試験部1900は、相対的に二次元とすることができ(たとえば、試験部1900の長さL、幅W、または高さHの内の少なくとも1つが、0.1mm以下である)、または、いくつかの実施形態では、試験部は、相対的に三次元である。試験部1900の1つ以上の外面および/または内面は、検出剤および/または捕捉剤で被覆かつ/または浸透させることができる。捕捉剤または検出剤は、ビーズ、樹脂などの表面、または1つ以上の試験部1900の表面などに固定でき、かつ/または試験部1900の1つ以上の表面のビーズもしくは樹脂上に固定できる。適切な樹脂の例としては、たとえば、疎水性樹脂、陽イオン/陰イオン交換樹脂(たとえばカルボキシメチル、スルホプロピル/ジエチルアミン)、固定化金属アフィニティークロマトグラフィー(IMAC)樹脂、および極性クロマトグラフィー樹脂(たとえばシリカゲル)が挙げられる。ビーズまたは樹脂などの表面を利用する実施形態では、表面上のすべての捕捉剤は、単一の標的バイオマーカーに特異的であってもよい。あるいは、複数の標的マーカーに対する

10

20

30

40

50

捕捉剤または検出剤は、複数の標的バイオマーカーが同時に検出および解析できるよう、単一の表面上に存在してもよい。

#### 【0072】

いくつかの実施形態では、試験部1900は侵入可能であり(たとえば、生物学的試料を流すことのできるフィルター、侵入可能な孔を有する格子などを介して)、いくつかの実施形態では、試験部1900は比較的侵入可能ではないが、それにも関わらず、周辺の標的バイオマーカーを引き付け、かつ/または接着/吸着し得る「粘着性の」表面を提供できる。図20Aは、本技術の実施形態にしたがって構成した「捕獲」試験部2000の実施形態の作動の1つの様式を概略的に表す。示されるように、いくつかの実施形態では、試料の周囲にある標的バイオマーカー(T)は、捕獲試験部2000の表面上および/または基盤内を被覆する検出剤および/または捕捉剤(集合的にDCと標識される)に接着してもよい。図20Bは、本技術の実施形態にしたがって構成した「タグ化」試験部2002の実施形態の作動の別の様式を概略的に表す。示されるように、いくつかの実施形態では、タグ化試験部2002の表面上および/または基盤内を被覆する検出剤および/または捕捉剤(DC)は、通過する標的バイオマーカー(T)および/または近くの標的バイオマーカー(T)に結合または粘着でき、これにより、タグ化試験部2002から分離できる。薬剤DCはその後、結合した標的バイオマーカー(T)により運ばれ、収集した試料のその後の解析の間に同様に同定することができる。これらおよび他の実施形態では、タグ化試験部2002を解析して、標的バイオマーカーのレベルまたは活性を決定してもよい。異なる検出剤および/または捕捉剤を用いる異なる試験部を神経調節の間使用して異なる標的バイオマーカーを評価できる。

10

20

#### 【0073】

図21は、標的バイオマーカーのレベルもしくは活性、および/または神経調節有効性に関する可視表示を提供するよう構成できる、本技術の別の実施形態にしたがって構成される試験部2100を示す。たとえば、試験部2100aは、比較的lowレベルの生体分子またはバイオマーカーを示す最少量の生体分子またはバイオマーカーの範囲2102aを有する。試験部2100bは、たとえば、比較的高レベルの生体分子またはバイオマーカーを示す実質的な量の生体分子またはバイオマーカーの範囲2102bを有する。いくつかの実施形態では、試験部2100cは、陰性対照とすることができる。可視表示を提供する試験部は、動的流れ領域内(たとえば、シャフト116のサンプリング管腔400内)および/または制御された容量を有する収集試料内(たとえばハンドル112のコンテナ内、コンソール132のコンテナ内、単独のコンテナ内、ハンドル112のアナライザー内、またはコンソール132内、単独のアナライザー120内など)に取り外し可能に配置できる。試料に曝した後、試験部2100は目視検査および解析のために収集試料から分離でき、分離装置内の解析のために収集試料から分離でき、かつ/または解析のために収集試料内に維持できる。

30

#### 【0074】

いくつかの実施形態では、図22A~22Dに示されるように、上述のいずれかの試験部は、シャフト116のサンプリング管腔400内で利用することができ(図22A)、いくつかの実施形態では、試験部は、アナライザー120(たとえば、ハンドル112(図22B)、および/またはコンソール132(図22C)、単独のアナライザー220(図22D)など)と併用し、試料中の標的バイオマーカーのレベルまたは活性を決定できる。試料に暴露した後、試験部1900は、分離装置内での解析のために収集試料から分離でき、かつ/または解析のために収集試料中に保持できる。

40

#### 【0075】

図23は、本技術の実施形態にしたがう試験部アセンブリ2300の一部の断面図である。試験部アセンブリ2300は、1つ以上の試験部2304、体外ハンドル(図示せず)、ならびにハンドルおよび試験部2304の間に延びるロッド2306を含む。試験部アセンブリ2300は、治療装置のサンプリング管腔400内にスライド可能に配置できる(例示的な目的のため、図23に概略的に示される)。アセンブリ2300のハンドル

50

(図示せず)を操作して、ロッド2306および/または試験部2304を、サンプリング管腔400に沿って遠位的かつ近位的に移動できる。サンプリング管腔400は、サンプリング管腔の遠位開口部2302を介しての試料の侵入(排出ではなく)を可能にする1方向弁790またはシーリング部材をさらに含むことができる。したがって、1方向弁は、試験部2304と統合した検出剤および/または捕捉剤が血流に侵入することを防ぐ。

#### 【0076】

作動の際、真空部または他の陰圧供給源をサンプリング管腔400に適用して、生物学的試料を開口部2302および1方向弁790を介して近位的に引き込むことができ、かつ試験部2304と接触させるまたは試験部2304に近づける(たとえば、試験部の捕捉部2000および/またはタグ化部2002)ことができる。いったん試料に曝らされると、試験部アセンブリ2300は、(a)試験部2304(たとえば、可視表示に用いる試験部)の除去および目視検査のためにサンプリング管腔400を介して近位的に引き込むこと、および/または(b)除去および輸送のために、分離アナライザーでの解析用に分離アナライザーに近位的に引き込むことができる。試験部2304の除去の間、シャフト116は、患者の血管(たとえば腎動脈)内に配置し続けることができ、また他の実施形態では、シャフト116および試験部アセンブリ2300を同時に除去できる。シャフト116を患者の腎動脈内に配置したままで、使用した試験部2304を、新しい試験部および/または試験部アセンブリ2300と取り換えることができる。タグ化試験部を利用するいくつかの実施形態では、タグ化された生物学的試料は、サンプリング管腔400を介して(タグ化試験部に暴露した後)体外の場所に近位的に引き込むことができる。タグ化した試料の解析は、図1から6Dに準拠して上述したものと同様であってよい。

10

20

#### 【0077】

図23および24に共に示されるように、試験部アセンブリ2300で使用する試験部2304は、通過する試料および/または近くの試料を捕捉かつ/またはタグ化するための任意の適切な形状、寸法、および/または配向を有することができる。たとえば、図23では、試験部2304は、サンプリング管腔400の内断面積とおおよそ同じであるかまたはわずかに大きい外断面積を有する。図25Aの試験部2304は比較的短い軸長を有することができる。図24は、試験部2304の表面およびサンプリング管腔400の間に空間が存在するように、比較的長い軸長およびサンプリング管腔400より小さな外断面積を有する試験部2304を示す。試験部2304は、一般的に、ディスク形状(図24)、シリンダー状(図23)または通過する試料および/または近くの試料と接触するために適切な任意の形状であってよい。

30

#### 【0078】

図25は、本技術の別の実施形態にしたがって構成した試験部アセンブリ2500を示す。試験部アセンブリ2500は、図に示されるように、ロッド2508および/またはサンプリング管腔400に沿って多様な位置に配置される1つ以上の試験部を含むことができる。いくつかの場合、複数の試験部は、血液が試験部を介して連続して流れるようにお互い離れていてよい。第1試験部2502および第2試験部2504は同時に試料に暴露でき、かついくつかの実施形態では、試験部2500は、個々の試験部の全てまたは一部を選択的に暴露するように構成される遮蔽構成部2506を含むことができる。たとえば、試験部2500は、第1試料用の第1試験部2502および第2試料用の第2の試験部2504を有することができる。図25に示されるように、サンプリング管腔400を介して移動する試料が、第1試験部2502とは接触できるが第2試験部2504とは接触できないように(たとえば、第1の測定を決定するため、試験調節前の標的バイオマーカーレベルを決定するためなど)、第2試験部2504を遮蔽構成部2506内に配置できる。その後、遮蔽構成部2506を近位的に移動して(矢印A2参照)、第2の試験部2504を近くの試料に暴露できる(たとえば、第2の測定値を決定するため、神経調節前のバイオマーカーレベルを決定するなどのため)。いくつかの実施形態では、第1試験部2502を、第2の試験部2504と独立してサンプリング管腔400から取り除くこ

40

50

とができ、他の実施形態では、第1試験部2502および第2試験部2504を同時に取り除くことができる。さらに、第1試験部2502および第2試験部2504を、同一のロッドまたは1つ以上の別々のロッド(図示せず)に沿って配置できる。

#### 【0079】

いくつかの実施形態では、試験部および/または試験部アセンブリを、*in vivo*のバイオマーカー解析に利用できる。たとえば、試験部アセンブリは、たとえば、比色分析シグナル、蛍光度、エネルギー変化(たとえば熱伝達)、電気刺激などに少なくとも部分的に基づき、標的バイオマーカーが試験部に連結したかどうかを決定できるセンサー(図示せず)を有することができる。センサー(図示せず)は、シャフト116に溶接、はんだづけ、しわ形成、かつ/または接続される、シグナルワイヤなどのコネクタ130を介してコンソール132にシグナルを送信できる。コネクタ130は、治療装置110の近位部114の後ろのシャフト116を介して延びることができ、そこで神経調節に適したシグナル処理機器の形態のコンソール132と作動可能に連結できる。たとえば、コンソール132は、Medronic Xomed of Jacksonville, FL. から入手可能なNIM-Response(商標)神経統合モニター(Nerve Integrity Monitor(「NIM」))を含むことができる。他の実施形態では、コネクタ130は、(図示せず)は、センサーおよび/または検出剤と相互作用する生体分子由来の出力/シグナルをコンソール132へと送信する、1つ以上の光ファイバーを含む。

10

#### 【0080】

他の実施形態では、試験部アセンブリは多層構造を有することができる。各層は異なる生体分子を標識するための異なる検出剤を有することができる。他の実施形態では、試験部アセンブリは単一層構造を有する。シャフト116の軸の長手方向における試験部の長さを増大または減少して、試料が試験部と接触する量を制御できる。

20

#### 【0081】

図26Aおよび26Bを参照すると、いくつかの実施形態では、試験部2600は検出機構2602のレイ(たとえば、ウェル、センサー、レーザーなど)を含むことができる。図26Bに示されるように、基板2604は、柔軟で湾曲しやすく、検出機構2602の十分に大きな表面積を維持するが比較的小さな管腔に適合できる。いくつかの実施形態では、検出機構2602は、1つ以上の検出剤および/または捕捉剤(たとえば標識を含むリザーバーを含む)を含むことができる。任意の適切な数の検出機構2602ならびにパターンおよび構成を使用できる。

30

#### 【0082】

いくつかの実施形態では、試験部アセンブリおよび1つ以上の試験部は互いに重なり合い、それらを介して通過する試料および/または近くの試料に一連の標識を送達し、かつ/または個々の試験部の選択領域を近くの試料に暴露できる。たとえば、図27Aおよび27Bに示されるように、試験部アセンブリ2700は、第1試験部2600aおよび第2試験部2600bを有することができる。試料がサンプリング管腔400に流れ込むことが可能な時、第1試験部2600a上の検出機構2602aのみが試料に暴露される。第1試験部2600aは、第2試験部2600bと独立してサンプリング管腔400から除去でき、これにより、第2試験部2600bのあらかじめ被覆されていた検出機構2602bを暴露できる。たとえば、第1試験部2600aを使用してベースラインまたは神経調節前のバイオマーカーレベルを決定してもよく、第2試験部2600bを使用して神経調節後のバイオマーカーレベルを決定してもよい。

40

#### 【0083】

##### III. 神経調節をモニタリングする方法の選択的例

上述のように、本技術は、神経調節に関連する1つ以上の標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化を検出することにより、神経調節の有効性をモニタリングする方法および工程の多様な実施形態を目的とする。従来多くの手法とは対照的に、本開示の方法は、リアルタイムのまたはほぼ同時の神経調節有効性のモニタリングが可能となることが予

50

測される。また、神経調節に関連する1つ以上の標的バイオマーカのレベルまたは活性の変化を検出することにより、非腎臓の神経調節有効性の効力をモニタリングする方法および工程も提供される。以下に記載される方法および技術は、図1～27Bに準拠して上述したシステムまたは他の適切なシステムのうちの1つを使用して実施してもよい。

#### 【0084】

前述のように、本開示の方法を使用して、神経調節の手法が成功したかどうか、すなわち、本手法が1つ以上の標的神経の部分的もしくは完全な不能または効果的な妨害をもたらすかどうかを決定できる。たとえば、特定の実施形態では、これらの方法は、(a)1つ以上の標的バイオマーカのベースラインのレベルまたは活性を決定することと、(b)神経調節手法を実施することと、(c)神経調節後の標的バイオマーカのレベルまたは活性を決定することと、(d)ベースラインのレベルまたは活性と神経調節後のレベルまたは活性を比較することとを含み、神経調節後のレベルまたは活性が、ベースラインのレベルまたは活性と顕著に異なる場合、この神経調節手法は成功であると分類される。特定の実施形態では、レベルまたは活性の顕著な差異は、1%以上、たとえば2%以上、3%以上、4%以上、5%以上、10%以上、20%以上、または50%以上の差異を意味する。他の実施形態では、レベルまたは活性の顕著な差異は、2倍以上、たとえば3倍以上、4倍以上、または5倍以上の差異を意味する。

10

#### 【0085】

他の実施形態では、これらの方法は、(a)神経調節手法を実施することと、(b)1つ以上の標的バイオマーカの神経調節後のレベルまたは活性を決定することと、(c)所定の閾値レベルまたは活性と神経調節後のレベルまたは活性を比較することとを含み、神経調節手法は、神経調節後のレベルまたは活性が所定の閾値レベルまたは活性を超える場合に成功であると分類する。さらなる他の実施形態では、これらの方法は、(a)神経調節手法を実施することと、(b)1つ以上の標的バイオマーカの神経調節後のレベルまたは活性を決定することと、(c)所定の範囲のレベルまたは活性と神経調節後のレベルまたは活性を比較することとを含み、神経調節手法は、神経調節後のレベルまたは活性が所定の範囲のレベルまたは活性の範囲内である場合に成功であると分類する。特定の実施形態では、神経調節後の標的バイオマーカのレベルまたは活性は、急性の時間枠内、たとえば、脱神経後30分以内に決定され、これにより、対象にカテーテル挿入しながら神経調節有効性を評価できる。しかしながら、他の実施形態では、神経調節後の標的バイオマーカのレベルまたは活性は、慢性的な時間枠、たとえば、脱神経後数時間以内、数日以内、数週間以内、または数か月以内に測定されてもよい。

20

30

#### 【0086】

特定の実施形態では、本明細書に提供される方法は、(a)1つ以上の標的バイオマーカのベースラインのレベルまたは活性を決定することと、(b)神経調節アセンブリを介して対象の腎神経における交感神経活性を少なくとも部分的に阻害すること(以下により詳細に記載)と、(c)標的バイオマーカの神経調節後のレベルまたは活性を決定することと、(d)ベースラインのレベルまたは活性と神経調節後のレベルまたは活性を比較することとを含み、神経調節手法は、神経調節後のレベルまたは活性がベースラインのレベルまたは活性と顕著に異なる場合に成功であると分類する。

40

#### 【0087】

また、本技術にしたがって患者のバイオマーカ活性を決定する方法のいくつかの実施形態が本明細書に記載される。これらの特定の実施形態では、これらの方法は、(a)患者の標的血管内および標的神経線維に隣接してカテーテルのエネルギー送達構成部を経腔的に配置することと、(b)エネルギー送達構成部を介して標的神経線維を少なくとも部分的にアブレーションすることと、(c)カテーテルの捕捉区域に少なくとも1種のバイオマーカの複数を捕捉することとあって、バイオマーカはアブレーション手法の結果として分泌されることと、(d)捕捉区域に少なくとも1種のバイオマーカの複数を隔離してバイオマーカを濃縮することと、(e)捕捉区域の内面に配置した少なくとも1つの固定化した捕捉剤にバイオマーカを結合させることと、(f)バイオマーカの濃

50

度を検出することによって、濃度が標的神経線維のアブレーションの度合いに少なくとも部分的に対応することを含む。

【0088】

本明細書に開示される方法と共に使用する標的バイオマーカーは、望ましい方法で神経調節した後にレベルまたは活性の定量的かつ検出可能な変化を示す任意の生体分子であってよい。特定の実施形態では、標的バイオマーカーは、それらのタンパク質またはフラグメントであってよい。これらの実施形態では、タンパク質レベルの変化は、発現(mRNAまたはタンパク質レベルにより測定される)または分泌の変化を指す。他の実施形態では、標的バイオマーカーは、小分子、ペプチド、または他の非タンパク質化合物であってよい。特定の実施形態では、本明細書に開示する方法を使用する1つ以上の標的バイオマーカーを含む組成物およびキットを提供する。

10

【0089】

タンパク質標的バイオマーカーを利用する実施形態では、標的バイオマーカーは、細胞死、アポトーシス、代謝調節、酸化ストレスもしくは神経内皮クロストーク経路に關与する1つ以上のタンパク質、または神経調節、ホルモン調節、神経ストレス応答、神経再生、内皮の血管拡張もしくは血管収縮、遠心性および求心性交感神経の活性化の調節、もしくはカテコールアミン産生の調節に關与するタンパク質であってよい。本明細書に開示される方法と共に標的バイオマーカーとして利用し得る特定の分類のタンパク質は、限定するものではないが、エンドセリン、ニューロトロフィン、血管収縮型タンパク質、細胞表面受容体、ヒートショックタンパク質もしくは修飾型ヒートショックタンパク質、分泌型炎症性サイトカインもしくはケモカイン、ならびにレニン-アンジオテンシン系由来タンパク質が挙げられる。本方法に使用するタンパク質の標的バイオマーカーは、細胞表面タンパク質、分泌タンパク質、または細胞内タンパク質であってよい。これらの特定の実施形態では、タンパク質は、血管壁に発現する細胞表面受容体、アブレーション後の分泌レベルの増大もしくは減少を示す分泌タンパク質、および/またはアブレーション後の活性の増加もしくは減少を示す酵素とすることができる(たとえば図28参照)。

20

【0090】

上述のように、非タンパク質標的バイオマーカーを利用する実施形態では、標的バイオマーカーは、カテコールアミンのような小分子または、NE、NPY、エピネフリン、もしくはドーパミンなどの他の神経伝達物質(特に交換神経活性に關連する物質)、分泌ホルモン性もしくは他の可溶性内分泌分子、または分泌される代謝物質もしくは細胞細片であってよい。

30

【0091】

本明細書に開示される方法の特定の実施形態では、神経調節部位または神経調節部位の近く(たとえばアブレーション部位またはアブレーション部位の近く)で、標的バイオマーカーのレベルまたは活性化の変化が起こる。これらの実施形態では、変化は、神経調節部位または神経調節部位の近く、または神経調節部位もしくは神経調節部位の近くから得られる生物学的試料中で測定できる。たとえば、神経調節が腎臓または腎臓の近く(たとえば腎動脈内)で実行される場合、標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化は腎臓または腎臓の近くで得られる生物学的試料において測定してもよい。本明細書で使用される「生物学的試料」は、1つ以上の標的バイオマーカーを含み得る任意の体液(たとえば血液、血漿、尿など)または組織を指してもよい。したがって、腎臓または腎臓の近くで得られる生物学的試料は、腎動脈、腎静脈、または腎臓系のどこかからの血液または組織であってよい。腎臓の神経調節に關連する標的バイオマーカーは、これらの場所のいずれかまたはすべてにおいて発現または活性の変化を示してもよい。局所的に測定可能なレベルまたは活性の変化に代えて、またはこれらに加えて、特定の実施形態では、標的バイオマーカーは、神経調節部位と離れた位置でのレベルまたは活性の変化を示してもよい。これらの実施形態では、標的バイオマーカーの収集は、たとえば、血液または尿の試料を収集することにより、全身的に行われてもよい。特定の実施形態では、局所的な標的バイオマーカーの収集が全身的な収集よりも好ましい。なぜなら、より高濃度の標的バイオマ

40

50



ーカーを提供し、全身的な収集より迅速なまたは正確な結果が可能となるからである。他の実施形態では、局部的収集または全身的収集の間で優先度がなくてもよく、または全身的な収集が、たとえば収集が簡単であるため好まれてもよい。

#### 【0092】

本明細書に開示される方法で使用する標的バイオマーカーは、神経のアブレーションおよび/またはNEレベル、たとえば、腎臓での神経アブレーションおよび/またはNEレベルと関連するレベルまたは活性の変化を示してもよい。特定の実施形態では、標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化は、たとえば、神経損傷に対する直接の応答といった、神経調節の直接の結果であってもよい。これらの特定の実施形態では、標的バイオマーカーは、血管神経のクロストークの結果としての活性またはレベルの変化を示してもよい(たとえば、図29参照)。たとえば、標的バイオマーカーは、内皮系標的バイオマーカー、血管収縮剤、血管拡張剤、神経調節物質、神経栄養因子、カテコールアミン、またはATPなどシグナリング分子に応答する血管性レスポンス、神経伝達物質、もしくは神経調節の直接の結果として増大または減少したレベルを示すカルシウムであってもよい。標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化は、軸索損傷、軸索ストレス、またはアクソテクトミー(axotomy)の結果としての小分子(たとえばカルシウム)または神経伝達物質などの物質のシナプス放出を示してもよい。たとえば、交感神経の脱神経は腎臓のシナプス末端でのNE、NPY、またはドーパミンの貯留の放出をもたらす。腎動脈もしくは腎静脈または全身性血液もしくは尿など他の場所から収集され検出できるバーストを引き起こす。他の実施形態では、標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化は、神経調節手法に対する間接応答/代用応答であってもよい(たとえば図30参照)。たとえば、標的バイオマーカーは、アブレーション部位もしくはアブレーション部位の近くのRFの暴露または温度変化に反応してレベルまたは活性の変化を示す、炎症性もしくは抗炎症性経路タンパク質、ヒートショック応答経路タンパク質、またはストレス応答経路タンパク質であってもよい。

10

20

30

40

50

#### 【0093】

本明細書に開示される方法の特定の実施形態では、神経調節有効性は、単一のバイオマーカーのレベルまたは活性の変化を検出することによりモニタリングされる。他の実施形態では、有効性は2つ以上の標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化を検出することによりモニタリングされる。特定のこれらの実施形態では、神経調節は、各標的バイオマーカーが、あるレベルまたは活性の変化を示す場合成功と分類される。他の実施形態では、神経調節は、閾値の数値もしくは標的バイオマーカーの特定のサブセットまたは組合せがあるレベルまたは活性の変化を示す場合成功と分類する。2つ以上の標的バイオマーカーを利用する実施形態では、標的バイオマーカーはすべてタンパク質であってもよく、すべて非タンパク質であってもよく、またはタンパク質および非タンパク質の組み合わせであってもよい。

#### 【0094】

本明細書に開示される方法の特定の実施形態では、標的バイオマーカーのベースラインのレベルまたは活性は、神経調節を受ける対象に由来する。たとえば、神経調節前の1つ以上の時点で、対象における標的バイオマーカーのレベルまたは活性を測定してもよい。ベースライン値は、神経調節前の特定の時点での標的バイオマーカーのレベルまたは活性を表してもよく、または神経調節前の2つ以上の時点での平均レベルまたは活性を表してもよい。特定の実施形態では、ベースライン値は神経調節の直前(すなわち、対象に既にカテーテル挿入した後)の標的バイオマーカーのレベルまたは活性に基づく。あるいは、特定の標的バイオマーカーのベースライン値は、集団全体中または特定の低位集団中の標的バイオマーカーの標準値に由来してもよい。特定の実施形態では、標的バイオマーカーのベースラインのレベルまたは活性は、標的バイオマーカーの神経調節後のレベルまたは活性を決定するために後に使用されるものと同じの方法を使用して決定される。特定の実施形態では、標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化は、ベースラインのレベルまたは活性と神経調節後のレベルまたは活性との間の差異に基づき計算される。たとえば、

標的バイオマーカーの発現レベルの差異（デルタ）は、神経調節の前後の特定の時点での標的バイオマーカーの発現の間の差異とすることができる。

【0095】

本明細書に開示される方法に使用するための標的バイオマーカーは、神経調節に応答したレベルまたは活性の変化において2倍以上の変化を示してもよい。たとえば、標的バイオマーカーは、神経調節後の発現または分泌において2倍以上の増大または減少を示すタンパク質であってもよい。これらの特定の実施形態では、標的バイオマーカーは、神経調節に応答してレベルまたは活性において3倍以上、5倍以上、または10倍以上の変化を示す。

【0096】

特定の実施形態では、本明細書に開示される方法に使用する標的バイオマーカーは、神経調節してから所定の時点内にレベルまたは活性の変化を示す。特定の実施形態では、本明細書に提供される方法は、神経調節有効性のリアルタイムのまたは比較的同時のモニタリングを可能にする。したがって、本明細書に開示される方法に使用する特定の標的バイオマーカーは、神経調節時または神経調節と比較的同時点でのレベルまたは活性の変化を示してもよい。たとえば、特定の実施形態では、標的バイオマーカーは、神経調節してから1分、2分、5分、10分、15分、または30分以内のレベルまたは活性の変化を示す。したがって、特定の実施形態では、標的バイオマーカーの神経調節後のレベルまたは活性は、神経調節中または神経調節と比較的同時に、すなわち、神経調節してから1分、2分、5分、10分、15分または30分以内に決定される。好ましい実施形態では、標的バイオマーカーの神経調節後のレベルまたは活性は、急性的な時間枠、すなわち、対象がまだカテーテル挿入されかつ/または麻酔されながら決定される。神経調節時または神経調節と比較的同時点でのレベルまたは活性の変化に代えて、またはこれに加えて、標的バイオマーカーは、より後の時点（たとえば慢性的な時点）でのレベルまたは活性の変化を示してもよい。たとえば、特定の実施形態では、標的バイオマーカーは、神経調節してから2時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間、48時間、72時間、7日間、14日間、1か月、2か月、4か月、または1年以内のレベルまたは活性の変化を示してもよい。したがって、特定の実施形態では、標的バイオマーカーの神経調節後のレベルまたは活性は、神経調節してから2時間以上後、すなわち、神経調節してから2時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間、48時間、72時間、7日間、14日間、1か月、2か月、4か月、または1年以内に決定される。特定の実施形態では、これらのより後の時点での標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化を使用して、神経調節に対する対象の応答を評価または分類できる。結果として得られる情報を使用して、神経調節が特定の対象または下位集合において有効であり得るかどうかを決定する予測モデルを開発できる。

【0097】

本明細書に開示される方法を使用して、多様な適切な技術を使用して実行した神経調節の有効性をモニタリングしてもよい。上述のように、たとえば、神経調節は、治療手の間1つ以上の適切な治療位置にて電氣的に誘導されてもよく、熱的に誘導されてもよく、化学的に誘導されてもよく、または別の適切な方法もしくは方法の組み合わせで誘導されてもよい。たとえば、神経調節が単極または双極性の無線周波（RF）エネルギー、マイクロ波エネルギー、レーザー光もしくは光エネルギー、磁性エネルギー、超音波エネルギー（たとえば、血管内に送達される超音波、体外の超音波、高周波数超音波（HIFU））、直接的な熱エネルギー、および/または凍結療法用エネルギーを治療位置の標的組織に送達することにより実施され、治療位置に1つ以上の望ましい作用を誘導してもよい。治療位置は、神経調節される1つ以上の神経に近い位置であってもよい。いくつかの実施形態では、治療位置は血管もしくは他の管腔内、またはそれらの近くである。たとえば、腎臓の神経調節の治療位置は、腎動脈または腎動脈の近くであってもよい。特定の実施形態では、標的バイオマーカーの同定は使用される神経調節法に応じて変動してもよい。たとえば、RFエネルギーを使用する神経調節は、凍結療法とは異なる一連の標的バイオマ

10

20

30

40

50

ーカーのレベルまたは活性の変化をもたらしてもよい。他の実施形態では、特定の標的バイオマーカーまたは一連の標的バイオマーカーは、神経調節技術の範囲にわたり有効性モニタリングに有効であってもよい。

【0098】

特定の実施形態では、標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化を、神経調節により直接的または間接的に利益を受ける共存症の予後に使用できる。他の実施形態では、標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化を使用して、対象の神経調節に対する応答を予測できる。

【0099】

ベースラインおよび/または神経調節後の標的バイオマーカーのレベルまたは活性の決定は、従来知られているいずれかの方法および/または本明細書に開示される方法を使用して実行してもよい。いくつかの実施形態では、たとえば、標的バイオマーカーのレベルまたは活性の決定は、神経調節後の急性的な時間枠内に結果をもたらされる検出方法を利用する。標的バイオマーカーが分泌型生体分子または細胞表面生体分子である場合、標的バイオマーカーのレベルまたは活性の決定は、1つ以上の捕捉剤または検出剤を利用してもよい。標的バイオマーカーが細胞内生体分子である場合、標的バイオマーカーのレベルまたは活性の決定は、レベルまたは活性を非浸潤的に評価できるイメージング/分光法技術を利用してもよい。他の実施形態では、細胞内標的バイオマーカーのレベルまたは活性は、組織のサンプリングを必要としてもよい。

10

【0100】

特定の実施形態では、標的バイオマーカーのベースラインまたは神経調節後のレベルの決定は、標的バイオマーカーに特異的に結合する1つ以上の捕捉剤を用いて実行してもよく、捕捉剤は、抗体またはそれらのエピトープ結合フラグメント（たとえば、図31参照：動脈壁に結合する標識化した抗体（上部パネル）または分泌型（下部パネル）標的バイオマーカー）、標的バイオマーカーのリガンド、標的バイオマーカーがリガンドである受容体、標的バイオマーカーをコードするmRNA配列に相補的な核酸、または標的バイオマーカーに特異的に結合する他の任意の薬剤などである。これらの実施形態では、標的バイオマーカーは、捕捉剤への結合に基づき検出される。

20

【0101】

標的バイオマーカーのベースラインまたは神経調節後の活性の決定は、標的バイオマーカーの基質または標的バイオマーカーが基質である酵素また触媒抗体などの、標的バイオマーカーと機能的に相互作用する検出剤を使用して実行してもよい（たとえば、図31参照：はさみは標的バイオマーカーを切断できる酵素性検出剤を表す）。これらの実施形態では、標的バイオマーカーの活性は、特異的機能（たとえば基質変換）の存在に基づき検出される。あるいは、標的バイオマーカーの活性の検出は、標的バイオマーカーの酵素産物または副産物に対し特異的な捕捉剤を使用して実行してもよい。

30

【0102】

標的バイオマーカーの活性を決定する際に使用する捕捉剤または検出剤は溶液であってもよく、またはそれらは、ビーズ、樹脂、もしくは神経調節装置もしくは他の治療装置の1つ以上の表面、それらの構成部、もしくは分離捕捉装置などの表面に固定化されてもよい。適切な樹脂の例としては、たとえば、疎水性樹脂、陽イオン/陰イオン交換樹脂（たとえば、カルボキシメチル、スルホプロピル/ジエチルアミン）、固定化金属アフィニティクロマトグラフィー（IMAC）樹脂、および極性クロマトグラフィー樹脂（たとえばシリカゲル）が挙げられる。ビーズまたは樹脂などの表面を利用する実施形態では、表面上のすべての捕捉剤は、単一の標的バイオマーカーに特異的である。あるいは、複数の標的バイオマーカーに対する捕捉剤または検出剤が、複数の標的バイオマーカーが同時に検出および解析可能となるよう、単一の表面上に存在してもよい。捕捉剤または検出剤が、治療装置、それらの構成部、または別々の捕捉装置の1つ以上の表面上に固定化される実施形態では、捕捉剤または検出剤は装置の外側にあってもよく、すなわち、動脈の血液または動脈壁と直接接触してもよい。他の実施形態では、捕捉剤または検出剤はカテーテル

40

50

または捕捉区域の内部などの内部表面上にあってもよい。

【0103】

特定の実施形態では、標的バイオマーカの捕捉剤への結合および/または標的バイオマーカの検出剤との相互作用は、定量可能なシグナルをもたらす。この定量可能なシグナルは、たとえば、比色分析、蛍光、熱、エネルギー、または電気のシグナルであってもよい。特定の実施形態では、このシグナルは外部視覚化出力装置に伝達されてもよい(たとえば図32参照)。特定の実施形態では、捕捉剤または検出剤は、たとえば、酵素性標識または放射性標識などで標識されてもよい。捕捉剤または検出剤は、標識した抗体などの第2の捕捉剤に対する結合基質であってもよい。

【0104】

特定の実施形態では、標的バイオマーカの捕捉剤への結合は、外部モニタリング装置に伝達できるシグナルをもたらす。たとえば、捕捉剤または検出剤への標的バイオマーカの結合は、共鳴エネルギー転移法(たとえば、フォルスター共鳴エネルギー転移、生物発光共鳴エネルギー転移、または表面プラズモン共鳴エネルギー転移)などの高感度蛍光技術を使用して検出してもよい。図33は、親和性リガンド捕捉剤(たとえば、抗体、ペプチド、小分子薬剤、または阻害剤)への標的バイオマーカの結合に基づきシグナルを生成する量子ドットの実施形態を例示する。量子ドットは、適切な周波数の光で励起されると蛍光を発するナノメートル寸法の半導体結晶である。(たとえば、Xing Nat Protoc 2:1152(2007)参照)。発光はナノ結晶の寸法で調整し、励起周波数はIR近くからUVまでの範囲である。皮膚を介した動的視覚化は、IR近くの照射を使用して動物において例証されてきた。

【0105】

本明細書に開示される方法の特定の実施形態では、ベースラインおよび/または神経調節後の標的バイオマーカのレベルまたは活性の決定は、任意のイムノアッセイ系の方法を使用して実行する。たとえば、標的バイオマーカのレベルは、電気化学的イムノセンサー(たとえば、図34参照)を使用して実行され、これにより、濃度依存型シグナリングを提供してもよい(たとえば、Centi Bioanalysis 1:1271(2009); Rusling Analyst 135:2496(2010)参照)。標的バイオマーカのレベルまたは活性のイムノアッセイに基づく決定に使用する抗体は、標識されてもよく、また標識されていなくてもよい。

【0106】

ベースラインおよび/または神経調節後の標的バイオマーカのレベルまたは活性の決定は、いくつかの実施形態では、*in vivo*で行われてもよい。たとえば、決定は、神経調節に実行するために使用されるものと同じの装置、または治療装置に取り付けられる構成部を使用して実行してもよい。あるいは、バイオマーカのレベルまたは活性の決定は、分離装置を使用して実行してもよい。特定のこれらの実施形態では、分離装置は、治療装置を送達するために使用する同一のカテーテルを介して神経調節装置に送達できる。しかしながら、他の実施形態では、ベースラインおよび/または神経調節後の標的バイオマーカのレベルまたは活性の決定は、*ex vivo*で行われる。

【0107】

いくつかの実施形態では、標的バイオマーカと捕捉剤もしくは検出剤との間の相互作用は、たとえば、腎動脈の近くといった、神経調節部位またはその近くで起こる。特定のこれらの実施形態では、標的バイオマーカは、血流中または動脈壁の表面で捕捉剤または検出剤に結合する。これらの実施形態では、捕捉剤または検出剤は、溶液中(たとえば血流中)に存在してもよく、または、血流および/もしくは動脈壁と接触する表面に固定化されてもよい。たとえば、捕捉剤または検出剤が統合される装置または構成部は、アブレーションした動脈壁と接触するまで膨張する1つ以上の検出分子で被覆したバルーンであってもよい(たとえば、図35の下部パネル参照)。捕捉された標的バイオマーカは*in vivo*で検出されてもよく、または、バルーン系の装置は*ex vivo*での標的バイオマーカの検出のために除去されてもよい。

10

20

30

40

50

## 【0108】

しかしながら、他の実施形態では、標的バイオマーカーと捕捉剤または検出剤との間の相互作用は、神経調節部位と離れた場所で起こることができる。たとえば、標的バイオマーカーは、神経調節部位から除去されてもよく、かつ捕捉区域に隔離されてもよい（たとえば、図35の上部パネル参照）。捕捉区域を利用する実施形態では、捕捉区域は、*in vivo*または*ex vivo*に配置してもよい。これらの特定の実施形態では、この捕捉区域は、最初は*in vivo*に配置され、その後、解析のために本体から取り出されてもよい（すなわち、捕捉剤または検出剤と接触する前に体から取り出されてもよい）。特定の実施形態では、標的バイオマーカーは、捕捉区域内の捕捉剤または検出剤と接触してもよい。他の実施形態では、捕捉剤または検出剤への暴露は、生物学的試料が捕捉区域から除去された後に起こってもよい。特定の実施形態では、標的バイオマーカーは、捕捉剤または検出剤への暴露の前または暴露と同時に濃縮されてもよい。捕捉区域を利用する実施形態では、濃縮は、捕捉区域内で実行されてもよく、または生物学的試料が捕捉区域から取り除かれた後に実行されてもよい。特定の実施形態では、標的バイオマーカーの濃縮は、捕捉装置または捕捉区域に統合された1つ以上のフィルターを使用して実行してもよい。たとえば、捕捉区域の遠位部の第1フィルターは、他の生体分子の通過を防止しながら標的バイオマーカーを捕捉区域内に通過させるように選択されてもよい。捕捉区域の近位部の第2フィルターは、捕捉区域から血流が流れるようにしながら標的バイオマーカーが捕捉区域外へ通過しないように選択されてもよい。1つ以上のフィルターを使用して、標的バイオマーカーを捕捉区域内で濃縮してもよい。フィルター使用の代わりに、またはその使用に加えて、1つ以上の追加的なステップを採用して捕捉区域内で標的バイオマーカーを濃縮してもよく、または捕捉区域から取り除いた後に標的バイオマーカーを濃縮してもよい。たとえば、標的バイオマーカーは、ビーズを使用して濃縮してもよい。

10

20

## 【0109】

標的バイオマーカーの検出方法および検出装置の代表的な実施形態は、図36に記載される。この実施形態では、以下に詳細に記載されるように、分泌された標的バイオマーカーAおよびBを含む血液試料が、カテーテル系捕捉装置を使用してアブレーション部位の近くから捕捉される（図36A）。この捕捉ステップは、捕捉区域内の標的バイオマーカーの隔離をもたらし、バイオマーカーが濃縮される。標的バイオマーカーは、捕捉区域の内面上に固定化した1つ以上の捕捉剤と結合する（図36B）。固定化した捕捉剤への標的バイオマーカーの結合は、出力ジェネレータを介して*ex vivo*にて変換されるシグナルをもたらす（図36C）。これらを実行する装置の例および他の実施形態は、図1~27Bに準拠して上記に詳細に記載される。

30

## 【0110】

特定の実施形態では、本明細書に記載される方法は、神経調節手法が成功した可能性を医師に示すバイオフィードバックスコアを生成する。たとえば、特定の範囲内のバイオフィードバックスコアは、本手法がおそらく成功したことを示し、この範囲からはずれたスコアは、本手法が成功しなかったことを示す（たとえば、図37参照）。他の実施形態では、本明細書に提供される方法は、神経調節手法の成功の指標となる双対の「はいまたはいいえ」指標を提供する。これらの実施形態では、特定の閾値が標的バイオマーカーのレベルまたは活性において増加または減少し、または一連の標的バイオマーカーが、神経調節手法が成功したことを示す。これらの特定の実施形態では、特定の閾値の変化は、神経調節手法が特定の信頼区間（たとえば95%以上、97%以上、または99%以上）を伴って成功したことを示す。いくつかの実施形態では、標的バイオマーカーのレベルまたは活性の変化に関する情報は、神経調節有効性を評価する際の温度、神経シグナリングデータ、またはインピーダンスなどの1つ以上の追加的なパラメータと組み合わせてもよい。さらに、有効性は、パラメータの1つとして簡単に機能する標的バイオマーカーレベルまたは活性の変化と、すべてのパラメータの組み合わせに基づき評価されてもよい。

40

## 【0111】

たとえば、以下の実施例1に開示されるように、候補となる一連のタンパク質標的バイ

50

オマーカーを *in vivo* でスクリーニングして、アブレーション後の多様な時点での腎組織の発現レベルの変化を示すタンパク質を同定した。これにより、アブレーションしてから10分、24時間、および7日後に発現レベルの増大または減少を示した一連の分泌タンパク質、細胞表面タンパク質、および細胞内タンパク質標的バイオマーカーを同定した。

#### 【0112】

アブレーションしてから10分以内にアップレギュレートした分泌タンパク質標的バイオマーカーの例としては、脳由来の神経栄養因子 (BDNF)、カルシトニン-関連ポリペプチド (CALCB、CGRP)、CD40Lリガンド (CD40L、CD40LG)、クラスレリン (CLU)、エンドセリン-3 (EDN3)、インターロイキン10 (IL-10)、およびカリクレイン (kallakrein) B1 (KLKB1) が挙げられる。アブレーションしてから10分以内にアップレギュレートした細胞表面タンパク質標的バイオマーカーの例としては、セレクチンE (SELE) および DnaJ (Hsp40) ホモログスーパーファミリーAメンバー4 (DNAJA4) が挙げられる。アブレーションしてから10分以内にアップレギュレートした細胞内タンパク質標的バイオマーカーの例としては、BTG2ファミリーメンバー2 (BTG2)、DNAJA4、DnaJ (Hsp40) ホモログスーパーファミリーBメンバー1 (DNAJB1)、FBJマウス骨肉腫ウイルス癌タンパク質ホモログ (FOS)、ヒートショック27kDaタンパク質1 (HSPB1)、ヒートショック60kDaタンパク質1 (HSPD1)、およびヒートショック105kDa/110kDaタンパク質1 (HSPH1) が挙げられる。

10

20

#### 【0113】

アブレーションしてから24時間以内にアップレギュレートした分泌タンパク質標的バイオマーカーの例としては、骨形成タンパク質7 (BMP7)、IL-10、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー1B (TNFRSF1B)、および白血病阻害剤因子 (LIF) が挙げられる。アブレーションしてから24時間以内にアップレギュレートした細胞表面タンパク質標的バイオマーカーの例としては、ATPアーゼ/Na/K輸送1ポリペプチド (ATP1A1)、エンドセリン受容体B型 (ETB、EDNRB)、インテグリン M (ITGAM、CD11b)、溶質輸送体ファミリー2 (促進性グルコース/フルクトース輸送体) メンバー5 (SLC2A5/GLUT5)、SELE、Toll-様受容体4 (TLR4)、およびTNFRSF1Bが挙げられる。アブレーションしてから24時間以内にダウンレギュレーションした表面タンパク質標的バイオマーカーの例としては、メラノコルチン2受容体 (MCR) が挙げられる。アブレーションしてから24時間以内にアップレギュレートした細胞内タンパク質標的バイオマーカーの例としては、ヘムオキシゲナーゼ (脱環 (decycling)) 1 (HMOX-1)、ヒートショック70kDaタンパク質5 (HSPA5)、HSPD1、HSPH1、ATP1A1、およびスーパーオキシドジスムターゼ2 (SOD2) が挙げられる。

30

#### 【0114】

アブレーションしてから7日以内にアップレギュレートした分泌タンパク質標的バイオマーカーの例としては、ナトリウム利尿ペプチドB (BNP)、CD40L、CLU、Fasリガンド (FASLG)、IL-10、TNFRSF1BおよびLIFが挙げられる。アブレーションしてから7日以内にダウンレギュレートした分泌タンパク質の例としては、ニューロトロフィン3 (NTF3) が挙げられる。アブレーションしてから7日以内にアップレギュレートした細胞表面タンパク質標的バイオマーカーの例としては、ATP1A1、EDNRB、ITGAM、12 (P2RY12) に結合したプリン受容体P2YG-タンパク質、SELE、SLC2A5/GLUT5、Toll-様受容体3 (TLR3)、TLR4、Toll-様受容体7 (TLR7)、およびTNFRSF1Bが挙げられる。アブレーションしてから7日以内にダウンレギュレートした細胞表面タンパク質標的バイオマーカーの例としては、アドレナリン 2B受容体 (ADRA2b) が挙げられる。アブレーションしてから7日以内にアップレギュレートした細胞内タンパク質標的バイオマーカーの例としては、CDKN2B (p15)、HMOX-1、ヒートショック7

40

50

0 kDa タンパク質 14 (HSPA14)、ATP1A1、および HSPD1 が挙げられる。アブレーションしてから 7 日以内にダウンレギュレートした細胞内タンパク質標的バイオマーカーの例としては、CDKN1B (p27) が挙げられる。

#### 【0115】

以下の実施例 2 に開示されるように、一連の候補となるタンパク質標的バイオマーカーを *in vitro* でスクリーニングして、熱、炎症、またはそれらの組み合わせに暴露してから 1、5、および 10 分後に発現または分泌レベルの変化を示すタンパク質を同定した。これにより、アブレーションしてから 1、5、または 10 分後に増大した発現または分泌レベルを示した一連のタンパク質標的バイオマーカーを同定した。発現の増大を示したタンパク質標的バイオマーカーの例としては、カスパーゼ 10 (CASP10)、CCL13 (MCP4)、CCND1、CD70、B クリスタリン (CRYAB)、CPS1、DNAJB1、DNAJB11、ヒートショック 70 kDa タンパク質 1A (HSPA1A)、ヒートショック 70 kDa タンパク質 1B (HSPA1B)、ヒートショックタンパク質 B6 (HSPB6)、IL-10、KIT、リンホトキシン (LTA)、ミオシン軽鎖キナーゼ 3 (MYLK3)、NODAL、NPY1R、POU1F1、および TCP-1 (TCP1) が挙げられる。分泌の増大を示したタンパク質標的バイオマーカーの例としては、アクチン、細胞質顆粒 (ACTA2)、S100 カルシウム結合タンパク質 A6 (CACY/2A9)、コフィリン-1 (CFL1)、タンパク質 cTAGE-2 (CTAG1A1/CTAG21)、L-乳酸デヒドロゲナーゼ (LDHA)、膜タンパク質 141 (MGC141/TMEM141)、N-アセチルトランスフェラーゼ 20 (NAA20/NAT5)、ヌクレオシドニリン酸キナーゼ B (NM23B)、フィタノイル-CoA デオキシゲナーゼ (deoxygenase)、ペルオキシソーム型 (PAHX/PHYH1)、プレフォルディン (prefoldin) サブユニット 1 (PFDN1)、セリン/スレオニンタンパク質キナーゼ (PLK-2)、チューブリン-1B-鎖 (TUBA1B)、およびビメンチン (VIM) が挙げられる。

10

20

#### 【0116】

実施例 2 にさらに開示されるように、熱、炎症、またはそれらの組み合わせで一連の神経細胞を処置することによりスクリーニングし、その後、神経細胞のセクレトーム (すなわち、熱/炎症で処置した神経細胞から準備された媒体) で一連の内皮細胞を処置することにより、候補となる一連のタンパク質標的バイオマーカーを同定した。この準備した媒体は、熱/炎症処置後に分泌の増大を示す神経タンパク質および非タンパク質ストレス因子を含む。あるいは、内皮細胞を、向神経性因子または血管新生増殖因子 (たとえば BDNF、FGF5) を含む組み換え因子で直接処置した。第 2 の一連の細胞において発現の増大を示したタンパク質標的バイオマーカーの例としては、シヌクレイン (SNCA)、BDNF、毛様体神経栄養因子 (CNTF)、線維芽細胞増殖因子 2 (塩基性) (FGF2)、グリア細胞誘導因子 2 (塩基性) (GDNF)、神経増殖因子 2 (NGF2)、ニューロトロフィン 3 (NTF3)、PF4、EDN2、ACE2、インターフェロン (IFN- )、アルテミン (artemin) (ARTN)、LIF、セレベリン (cerebellin) 1 前駆物質 (CBLN1)、ニューレグリン 1 (NRG1)、ニューレグリン 2 (NRG2)、ニューレグリン 4 (NRG4)、パーセフィン (PSPN)、NTF4、およびトランスフォーミング増殖因子 (TGFA) が挙げられる。

30

40

#### 【0117】

以下の実施例 3 に開示されるように、追加的な候補となる一連のタンパク質かつ非タンパク質標的バイオマーカーを *in vivo* でスクリーニングして、アブレーション後の多様な時点で腎動脈または腎静脈の血液レベルの変化を示す潜在的な標的バイオマーカーが同定される。実施例 3 に記載されるように、このスクリーニングを使用した初期の評価は、NE および CFL1 を使用して実行した。このスクリーニングにおいて評価され得る追加的な候補標的バイオマーカーとしては、NPY、DBN、Ca<sup>2+</sup>、レニン、ドーパミンヒドロキシラーゼ (DBH)、アンジオテンシン (AGT)、エンドセリン 1、2、および 3、ニューロテンシン (NTS)、ならびにアミロイド (A4) 前駆体タンパク

50

質 ( A P P ) が挙げられる。

【 0 1 1 8 】

特定の実施形態では、本明細書に開示される方法は、上に列挙した標的バイオマーカーの内の1つ以上を利用して *in vivo* および *in vitro* 実験から腎臓の神経調節の有効性を評価する。本明細書中、特定の実施形態では、これらの標的バイオマーカーの1つ以上に特異的な捕捉剤または検出剤を含む組成物、ならびにこのような捕捉剤または検出剤を含むキット、パネル、およびアレイを提供する。

【 0 1 1 9 】

以下の実施例は、本開示の技術をより良く例示するために提供され、本技術の範囲を限定するように解釈するものではない。特定の方法が言及される限り、この特定の方法は単なる例示を目的としており、本技術を限定する意図を有さない。本技術の範囲内にありながら本明細書の手法において多くの変形を作製できることは明らかである。このような変形は、本技術の範囲内であることを本発明者らは意図するものである。

10

【 0 1 2 0 】

実施例

実施例 1 : *in vivo* での標的バイオマーカーのスクリーニング (ブタ腎臓) 遺伝子発現の試験を、家畜のブタ由来の腎動脈組織試料で行い、腎臓の脱神経 / アブレーションの後の多様な時点での発現レベルの変化を示す候補標的バイオマーカーを同定した。

20

【 0 1 2 1 】

動物を各 3 匹の群 : 未処置 (処置せず)、シャム (カテーテル挿入したがアブレーションしていない)、および処置済 (らせん状アブレーションカテーテル装置を使用して 65 で 90 秒アブレーションした) に分けた。左腎動脈および右腎動脈ならびに周辺組織の試料を、処置してから 10 分 (「0 日目」)、7 日、または 24 時間後にアブレーション領域の組織をサンプリングすることにより得た。組織病理の解析のためアブレーション部位の中心から切片を除去し、アブレーションしていない組織をすべて除去することによりアブレーション部位を洗浄し、プールした。RNA Later を使用して切開工程の間組織を維持した。

【 0 1 2 2 】

プールした組織試料の重量を計測し、凍結条件下で混合し、その後、2 × ステンレス鋼ビーズ (直径 5 mm) を含む丸底チューブに添加した。900  $\mu$ l の QIAzol 溶解試薬を各チューブに添加し、組織を、Tissue Lysers II Adaptor Set を使用して 30 Hz (3 × 2 分) で破壊して軟らかくし、RNA を放出させた。追加的に 300  $\mu$ l の溶解バッファーを各チューブに添加し、破壊サイクルを繰り返した (30 Hz で 1 × 2 分)。mRNA 単離のため、可溶化液を新規のエッペンドルフに移した。

30

【 0 1 2 3 】

120  $\mu$ l の DNA Eliminator Solution を各可溶化試料に添加し、チューブを 15 秒間激しく振盪した。180  $\mu$ l のクロロホルムを添加し、チューブを再び 15 秒間激しく振盪した。室温に 2 ~ 3 分置いた後、ホモジネートを含むチューブを 12,000 × g、15 分間 4 で遠心した。遠心物を室温まで温め、上部の水性相を新規のエッペンドルフチューブに移した。当量の 70% のエタノールを混合しながら各チューブに添加し、700  $\mu$ l の各試料を 2 ml の収集チューブの RNeasy Mini スピニングカラムに移した。試料を、室温、> 8,000 × g (> 10,000 rpm) で 15 秒遠心し、フロースルーを廃棄した。このエタノール混合ステップおよび RNeasy 遠心ステップを、すべての試料を使い切るまで繰り返した。700  $\mu$ l のバッファー RW T を各スピニングカラムに添加し、その後 > 8,000 × g (> 10,000 rpm) で 15 秒遠心して膜を洗浄した。フロースルーを廃棄し、500  $\mu$ l のバッファー RPE を各スピニングカラムに添加し、続いて、> 8,000 × g (> 10,000 rpm) で 15 秒遠心した。フロースルーを廃棄し、500  $\mu$ l のバッファー RPE を再び各スピニングカラムに添加し、> 8,000 × g (> 10,000 rpm) で 2 分間遠心して膜を洗浄した。RN

40

50



e a s y スピンカラムを、新規の 2 m l の収集チューブに配置し、1 分間最高速度で遠心した。このスピンカラムを、新規の 1 . 5 m l の収集チューブに配置し、5 0 μ l の R N a s e フリーの水を直接スピンカラム膜に添加し、R N A を  $> 8,000 \times g$  ( $> 10,000$  r p m) で 1 分間遠心することにより溶出した。このステップを、別の 5 0 μ l の R N a s e フリー水を使用して繰り返した。有意性を保証するために、A 2 6 0 の読み取りが 0 . 1 5 超であることを確認した。2 6 0 n m での吸光度 1 単位は、中性 p H において 1 m L あたり 4 4 μ g の m R N A に対応する ( A 2 6 0 = 1 = 4 4 μ g / m L )

#### 【 0 1 2 4 】

A B I H i g h C a p a c i t y c D N A キットを使用して、定量リアルタイム P C R ( q P C R ) のために m R N A を c D N A に変換した。エッペンドルフ e p M o t i o n l i q u i d h a n d l e r 上にて新鮮な状態で調製した光学 3 8 4 - ウェルプレートで P C R を実施した。最終反応容量は 2 0 μ l ( 4 μ l の T a q m a n アッセイ + 6 μ l の c D N A ( 3 n g ) の混合物 + 1 0 μ l の U N G を備えた U n i v e r s a l M a s t e r M i x ) であった。アッセイは + R T ( 逆転写物 ) 試料を含むよう実施し、および適切な場合は - R T 対照を含んで実施した。内在性対照 ( × 2 ) は 3 連で行い、動物試料はスクリーニング目的のため 1 回のみ行った。リアルタイム P C R のプロトコルは、D N A ポリメラーゼを活性化させる 5 0 ( 2 分間 ) の初期ステップ、9 5 1 0 分間のホットスタートによる変性、および 4 0 サイクルの 2 段階プログラム ( プライマーのアニーリングのための 9 5 1 5 分間の変性 / 1 分間、6 0 での伸長 ) を含む。蛍光データは 6 0 で収集した。蛍光を、A B I P R I S M 7 9 0 0 H T で定量化し、その結果としてのデータを S D S R Q M a n a g e r ( 1 . 2 . 1 ) ソフトウェア ( S e q u e n c e D e t e c t i o n S y s t e m S o f t w a r e , A p p l i e d B i o s y s t e m s ) を使用して解析した。各候補標的バイオマーカーを検査し、閾値およびベースラインを調整して、A p p l i e d B i o s y s t e m s の “ R e l a t i v e Q u a n t i f i c a t i o n U s i n g C o m p a r a t i v e C t G e t t i n g S t a r t e d G u i d e . ” に示唆される種類の増幅曲線 ( R n 対サイクルで ) を作成した。R Q ( 相対定量 ) 計算のためのキャリブレーターを選択した。キャリブレーターは 3 匹の未処置の動物の左および右の動脈からの 6 × 数値の平均に基づき、未処置の R Q に対し数値 1 という結果をもたらした。未処置の標準偏差 ( S D ) についての R Q の計算では、他のいずれかの実験動物をキャリブレーターとして使用した ( 一般的に 0 日目に処置した第 1 の動物 ) 。同一の処置群の動物 ( × 3 ) の R Q 平均を、各点および各候補標的バイオマーカーに対して個々に計算し、棒グラフにプロットした。

#### 【 0 1 2 5 】

未処置、シャム、および試験動物の腎臓の N E およびドーパミン ( D B N ) のレベルを、1 0 分、2 4 時間、および 7 日目で評価した。アブレーション後の平均腎臓 N E 産物を図 3 8 に示す。候補遺伝子は、N E 産物と相関する等級化された反応を提供する能力で評価した。

#### 【 0 1 2 6 】

初期スクリーニングを、表 1 に記載する 7 0 の候補標的バイオマーカーを使用して実行した。影付きの遺伝子は、アブレーションしてから、1 0 分、2 4 時間、および 7 日以内に発現の減少または増加を示した。好ましい標的バイオマーカーは、アブレーションしてから 1 0 分以内に発現において少なくとも 2 倍の変化を示す。初期スクリーニングから、この群は、遺伝子 B D N F 、 C A L C B 、 C D 4 0 L 、 C L U 、 E D N 3 、 I L - 1 0 、 K L K B 1 、 S E L E 、 D N A J A 4 、 B T G 2 、 D N A J B 1 、 F O S 、 H S P B 1 、 H S P D 1 、および H S P H 1 を含んでいた。これらの中で、最も好ましい標的バイオマーカーは、分泌タンパク質 B D N F 、 C A L C B 、 C D 4 0 L 、 C L U 、 E D N 3 、 I L - 1 0 、および K L K B 1 である。追加的なスクリーニングを実行して、長期間の標的バイオマーカーとしての有効性および発現の変化の耐久性を検証するために、より後の時点 ( たとえば、アブレーションしてから 1 か月、6 か月、または 1 年後 ) での候補標的バイ

オマーカーの発現を評価してもよい。

【表 1】

遺伝子 (参考文献)	位置	結果	遺伝子産物 機能/説明
BDNF (Frostick Microsurgery 18:397 (1998); Heberlein Psychopharmacology (Berl) 209:213 (2010))	分泌型	アップレギュレート アブレーションしてから10分後 (図. 39)	末梢神経系および中枢神経系の選択した神経集合の生存および分化の促進、軸索の成長および経路探索への関与および樹状細胞の増殖および形態への関与
CALCB (Xie Hypertension 54:1298 (2009); Xie J Pharmacol Exp Ther 325:751 (2008))	分泌型	アップレギュレート アブレーションしてから10分後 (図. 40)	潜在的血管拡張剤および降圧剤、潜在的な神経伝達物質または神経調節物質の役割
CD40L (Jin Anticancer Drugs 23:445 (2012))	分泌型	アップレギュレート アブレーションしてから10分後 (図. 41) アップレギュレート アブレーションしてから7日後	炎症促進性および免疫調節性の機能
CLU (Lu Curr Med Chem 17:957 (2010))	分泌型	アップレギュレート アブレーションしてから10分後 (図. 42) アップレギュレート アブレーションしてから7日後	分泌型シャペロン (ヒートショックタンパク質)
EDN3 (Paulis Nat Rev Cardiol 7:431 (2010))	分泌型	アップレギュレート アブレーションしてから10分後 (図. 43)	潜在的な血管収縮性ペプチド
IL-10 (Zager Am J Physiol Renal Physiol 301:F1334 (2011); Lu Curr Med Chem 17:957 (2010))	分泌型	アップレギュレート アブレーションしてから10分後 (図. 44) アップレギュレート アブレーションしてから24時間後 アップレギュレート アブレーションしてから7日後	免疫調節および炎症に多面的な作用をもつ抗炎症性サイトカイン、マクロファージおよびヘルパーT細胞の活性化により産生されるIFN- $\gamma$ , IL-2, IL-3, TNF, およびGM-CSFを含む多様なサイトカインの合成を阻害

10

20

30

40

【 0 1 2 7 】

(表続き)

KLKB1 (Paulis Nat Rev Cardiol 7: 431 (2010))	分泌型	アップレギュレー ト アブレージョ ンしてから10分 後 (図. 45)	表面依存型活性化、凝固、線 維素溶解、および炎症に関与 、レニンへのプロレニンの変 換によるレニン-アンジオ テンシンシステム(血管収縮 )に役割があり得る	
SELE (Sonna J Appl Physiol 92:1 725 (2002))	細胞表面 型	アップレギュレー ト アブレージョ ンしてから10分 後 アップレギュレー ト アブレージョ ンしてから24時 間後 アップレギュレー ト アブレージョ ンしてから7日後	内皮細胞接着分子/炎症	10
DNAJA4 (Sonna J Appl Physiol 92:1 725 (2002))	細胞内型 / 細胞表面 型	アップレギュレー ト アブレージョ ンしてから10分 後	タンパク質フォールディン グおよび熱応答	20
BTG2 (Struckmann Cancer Res 64: 1632 (2004))	細胞内型	アップレギュレー ト アブレージョ ンしてから10分 後	抗増殖性、神経分化レギュ レーター、転写補助因子	
DNAJB1 (Lu Curr Med Chem 17:957 (2010))	細胞内型	アップレギュレー ト アブレージョ ンしてから10分 後	Hsp70との相互作用、ATPアー ゼ活性の刺激	30
FOS (Sonna J Appl Physiol 92:1 725 (2002))	細胞内型	アップレギュレー ト アブレージョ ンしてから10分 後	アポトーシス、細胞増殖、分 化、および転写の調節	
HSPB1 (Lu Curr Med Chem 17:957 (2010))	細胞内型	アップレギュレー ト アブレージョ ンしてから10分 後	ストレス抵抗性、アクチン構 築	

【 0 1 2 8 】  
(表続き)

HSPD1 (Lu Curr Med Chem 17:957 (2010))	細胞内型	アップレギュレート アブレーションしてから10分後 アップレギュレート アブレーションしてから24時間後 アップレギュレート アブレーションしてから7日後	シャペロニン、ミトコンドリアのマトリックスタンパク質のフォールディングに関与	10
HSPH1 (Lu Curr Med Chem 17:957 (2010))	細胞内型	アップレギュレート アブレーションしてから10分後 アップレギュレート アブレーションしてから24時間後	重篤なストレス下で変性したタンパク質の凝集の予防	20
BMP7 (Zeisberg Nephrol Dial Transplant 21:568 (2006))	分泌型	アップレギュレート アブレーションしてから24時間後(図. 46)	TGF $\beta$ スーパーファミリーのメンバー	30
LIF (Yoshino J Am Soc Nephrol 14:3090 (2003))	分泌型	アップレギュレート アブレーションしてから24時間後 アップレギュレート アブレーションしてから7日後(図. 47)	腎発生およびECM修復に関与する多面性サイトカイン	40
ATP1A1 (Liu Mol Biol Rep 38:83 (2011))	細胞内型 / 細胞表面型	アップレギュレート アブレーションしてから24時間後 アップレギュレート アブレーションしてから7日後	細胞膜を介したNa <sup>+</sup> およびK <sup>+</sup> の電気勾配の確立および維持	

【 0 1 2 9 】

(表続き)

EDNRB (Paulis Nat Rev Cardiol 7: 431 (2010))	細胞表面 型	アップレギュレー ト アブレーショ ンしてから24時 間後 アップレギュレー ト アブレーショ ンしてから7日後	血管収縮、血管拡張、および 細胞増殖に関与	
ITGAM (Pereira Hemodial Int 14:2 95 (2010))	細胞表面 型	アップレギュレー ト アブレーショ ンしてから24時 間後 アップレギュレー ト アブレーショ ンしてから7日後	炎症および接着を媒介	10
MC2R (Paulis Nat Rev Cardiol 7: 431 (2010))	細胞表面 型	ダウンレギュレー ト アブレーショ ンしてから24時 間後	エネルギー恒常性、炎症、免 疫調節、および温度制御に関 与	
SLC2A5/GLUT5 (Soleimani Acta Physiol (0 xf) 201:55 (2011))	細胞表面 型	アップレギュレー ト アブレーショ ンしてから24時 間後 アップレギュレー ト アブレーショ ンしてから7日後	フルクトース輸送体	20
TLR4 (Lu Curr Med Chem 17:957 (2010))	細胞表面 型	アップレギュレー ト アブレーショ ンしてから24時 間後 アップレギュレー ト アブレーショ ンしてから7日後	炎症に関与するパターン認 識受容体	30
TNFRSF1B (Mas Transplantation 85:62 6 (2008))	分泌型/ 細胞表面 型	アップレギュレー ト アブレーショ ンしてから24時 間後 アップレギュレー ト アブレーショ ンしてから7日後	抗アポトーシスタンパク質 の補充に関与	40

【 0 1 3 0 】

(表続き)

HMOX1 (Sonna J Appl Physiol 92:1725 (2002))	細胞内型	アップレギュレート アブレーションしてから24時間後 アップレギュレート アブレーションしてから7日後	ヘムの分解の触媒、生理学的ストレス時に活性	
HSPA5 (SABiosciences RT <sub>2</sub> Profiler PCR Array Human Neurotoxicity platform)	細胞内型	アップレギュレート アブレーションしてから24時間後	ERでの多量体タンパク質複合体のアセンブリ促進	10
SOD2 (SABiosciences RT <sub>2</sub> Profiler PCR Array Human Neurotoxicity platform)	細胞内型	アップレギュレート アブレーションしてから24時間後	スーパーオキシドアニオンラディカルを破壊	
BNP (Paulis Nat Rev Cardiol 7:431 (2010))	分泌型	アップレギュレート アブレーションしてから7日後	ナトリウム利尿、利尿、レニン阻害、およびアルドステロン分泌に関与	
FASLG (SABiosciences RT <sub>2</sub> Profiler PCR Array Human Neurotoxicity platform)	分泌型	アップレギュレート アブレーションしてから7日後	アポトーシスの引き金となる	20
NTF3 (Frostick Microsurgery 18:397 (1998))	分泌型	ダウンレギュレート アブレーションしてから7日後 (図, 48)	神経栄養性増殖因子、ニューロンの生存および分化を制御	
ADRA2B (Kopp Hypertension 57:640 (2011))	細胞表面型	ダウンレギュレート アブレーションしてから7日後	CNSにおける交感神経およびアドレナリン作動性ニューロンからの神経伝達物質放出の調節に関与	30
P2RY12 (Lechner Purinergic Signal 1:31 (2004))	細胞表面型	アップレギュレート アブレーションしてから7日後	血小板凝集、筋肉収縮、および神経伝達物質を含む多様な生理学的役割	
TLR3 (Musial Pediatr Nephrol 26:1031 (2011))	細胞表面型	アップレギュレート アブレーションしてから7日後	自然免疫および炎症の活性化	
TLR7 (Musial Pediatr Nephrol 26:1031 (2011))	細胞表面型	アップレギュレート アブレーションしてから7日後	自然免疫および炎症の活性化	40

【 0 1 3 1 】

(表続き)

サイクリン—依存型キナーゼ阻害剤 2B (CDKN2B, p15) (Romanenko Diagn Mol Pathol 11:163 (2002))	細胞内型	アップレギュレート アブレーションしてから7日後	、細胞周期G 1進行の潜在的阻害剤、TGF β-誘導性細胞周期停止の潜在的エフェクター	
サイクリン—依存型キナーゼ阻害剤 1B (CDKN1B, p27, Kip1) (Andres Cardiovasc Res 63:11 (2004))	細胞内型	ダウンレギュレート アブレーションしてから7日後		
ヒートショック 70 kDa タンパク質 14 (HSPA14)	細胞内型	アップレギュレート アブレーションしてから7日後		10
アンジオテンシン 1 変換酵素 (ACE) (Frostick Microsurgery 18:397 (1998); Paulis Nat Rev Cardiol 7:431 (2010))	細胞表面型			
アクチン α2 (ACTA2) (Yuan Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1219 (2003))	細胞内型			20
アクチビン A 受容体 IIB 型 (ACVR2B) (Pache Am J Physiol Renal Physiol 291:F654 (2006))	細胞表面型			
アンジオテンシン II 受容体 2 型 (AGTR2) (Paulis Nat Rev Cardiol 7:431 (2010))	細胞表面型			30
アグーチタンパク質 (ASIP) (Sonna J Appl Physiol 92:1725 (2002))	分泌型			
アルギニンバソプレシン (AVP) (Paulis Nat Rev Cardiol 7:431 (2010))	分泌型			
アルギニンバソプレシン 受容体 2 (AVPR2) (Paulis Nat Rev Cardiol 7:431 (2010))	細胞表面型			40

【 0 1 3 2 】

( 表 続 き )

ブラジキニン受容体B2 (BDKR B2) (Paulis Nat Rev Cardiol 7: 431 (2010))	細胞表面型			
カスパーゼ3 アポトーシス-関連システインペプチド (CASP3) (Singdha Neurosci Bull 28: 14 (2012))	細胞内型			
クロリド細胞内チャネル1 (CLIC1) (SABiosciences RT <sub>2</sub> Profiler PCR Array Human Hypertension platform)	表面/細胞内			10
チトクロムP450 ファミリー2 スーパーファミリーE ポリペプチド1 (CYP2E1) (Wang Exp Toxicol Pathol 61:169 (2009))	細胞表面型			20
DnaJ/Hsp40 ホモログスーパーファミリーC メンバー3 (DNAJC3) (Sonna J Appl Physiol 92:1725 (2002))	細胞内型			
エンドセリン変換酵素1 (ECE1) (Ihling Curr Vasc Pharmacol 12:249 (2004))	細胞表面型			
エンドセリン 1 (EDN1) (Paulis Nat Rev Cardiol 7: 431 (2010))	分泌型			30
エンドセリン 受容体A 型 (EDNRA) (Paulis Nat Rev Cardiol 7: 431 (2010))	細胞表面型			
グアニル酸シクラーゼ1 可溶性 $\alpha$ 3 (GUCY1A3) (SABiosciences RT <sub>2</sub> Profiler PCR Array Human Hypertension platform)	細胞内型			40
ヒートショック 70 kDa タンパク質 6 (HSP70B) (HSPA6) (Sonna J Appl Physiol 92:1725 (2002))	細胞内型			

【 0 1 3 3 】

(表続き)



インターフェロン (アルファ, $\beta$ , およびオメガ) 受容体 1 (IFNAR1) (Bhattacharya J Biol Chem 286:22069 (2011))	細胞表面型		
インテグリンアルファVピトロネクチン受容体 (ITGAV) (SABiosciences RT <sub>2</sub> Profiler PCR Array Human Endothelial Cell Biology platform)	細胞表面型		
大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネル $\alpha$ メンバー1 (KCNMA1) (SABiosciences RT <sub>2</sub> Profiler PCR Array Human Hypertension platform)	細胞表面型		
クルップル様因子4 (KLF4) (Liu Cell Stress Chaperones 11:379 (2006))	細胞内型		
Kininogen 1 (KNG1) (Paulis Nat Rev Cardiol 7:431 (2010))	分泌型		
ニューロペプチド Y (NPY) (Krukoff Mol Brain Res 19:287 (1993))	分泌型		
フェニルエタノールアミン-N-メチルトランスフェラーゼノルアドレナリン (PNMT) (Wong Ann NY Acad Sci 1148:249 (2008))	細胞内型		
パラオキシナーゼ2 (PON2) (Horke Circulation 115:2055 (2007))	細胞表面型		
プロスタグランジン D2 合成 21 kDa (脳) (PTGDS) (Vivekanandan-Giri Int J Proteomics 2011:214715 (2011))	細胞内/ 分泌型		

10

20

30

40

【 0 1 3 4 】

(表続き)

溶質キャリアファミリー22 有機カチオン輸送体1-OCT1 (SLC22A1) (Zhao Cancer Res 60:6276 (2000))	細胞表面型		
SRA ステムループ相互作用RNA 結合タンパク質(SLIRP) (Lu Curr Med Chem 17:957 (2010))	細胞内型		
スーパーオキシドジスムターゼ1, 可溶性(SOD1) (Sonna J Appl Physiol 92:1725 (2002))	細胞内型		10
トロンボモジュリン(THBD) (SABiosciences RT <sub>2</sub> Profile r PCR Array Human Endothelial Cell Biology platform)	細胞表面型		
TRPチャンネルサブファミリーVメンバー1 (TRPV1) (Xie Hypertension 54:1298 (2009))	細胞表面型		20
血管細胞接着分子1 (VCAM1) (SABiosciences RT <sub>2</sub> Profile r PCR Array Human Endothelial Cell Biology platform)	細胞表面型		
フォン・ウィルブランド因子(vWF) (SABiosciences RT <sub>2</sub> Profile r PCR Array Human Endothelial Cell Biology platform)	分泌型		30

## 【 0 1 3 5 】

腎盂の神経に関連する遺伝子を使用して、追加的なスクリーニングを実行する。ここでは求心性である確率が高い。このような遺伝子の例を表2に記載する。

【表 2】

遺伝子 (参考文献)	位置
γ2 アクチン(ACTG2) (Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))	細胞内型
カベオリン1 (Cav1) (Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))	細胞表面型
カルボニン1 (CNN1) (Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))	細胞内型
アクチン結合タンパク質280 (FLNA) (Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))	細胞内型
グルタチオンペルオキシダーゼ2 (GPX2) (Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))	細胞内型
ミオシン軽ポリペプチドキナーゼ(MYLK) (Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))	
c-AMP タンパク質キナーゼ A (PRKACA) (Kopp Contrib Nephrol 172:107 (2011))	細胞内型
前立腺幹細胞抗原(PSCA) (Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))	細胞表面型
プロスタグランジン E <sub>2</sub> (PTGER2) (Kopp Contrib Nephrol 172:107 (2011))	細胞表面型
EP4 受容体 (PTGER4) (Kopp Contrib Nephrol 172:107 (2011))	細胞表面型
シクロオキシゲナーゼ2 (COX-2) (PTGS2) (Kopp Contrib Nephrol 172:107 (2011))	細胞表面型
タキキニン1 前駆体(TAC1) (Kopp Contrib Nephrol 172:107 (2011))	分泌型
タキキニン受容体1 (TACR1-NK1) (Xie Hypertension 54:1298 (2009))	細胞表面型
TP63 (Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))	細胞内型
トロポミオシン2 (TPM2) (Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))	
ウロプラキン1B (Upk1B) (Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))	細胞表面型
Upk3A (Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))	細胞表面型

10

20

30

## 【 0 1 3 6 】

40

また、腎臓の求心性神経に必ずしも関連している必要のない多様な遺伝子を使用して、スクリーニングを実行する。このような遺伝子の例を表3に示す。

【表 3】

遺伝子 (参考文献)	位置
アネキシンV (ANXA5) (Luo Nat Med 5:17 (1999))	細胞内型
カルシトニン遺伝子関連ポリペプチド $\alpha$ (CGRP/CALCA) (Luo Nat Med 5:17 (1999))	分泌型
脂肪酸結合タンパク質、脳(FABP7) (Luo Nat Med 5:17 (1999))	細胞内型
神経フィラメント, 重ポリペプチド (NEFH) (Luo Nat Med 5:17 (1999))	細胞内型
神経フィラメント, 重ポリペプチド (NEFL) (Luo Nat Med 5:17 (1999))	細胞内型
ホスホリパーゼC デルタ4 (PLCD4) (Luo Nat Med 5:17 (1999))	表面/細胞内
Na <sup>+</sup> ナトリウム電圧ゲート型チャンネル(SCN11A) (Luo Nat Med 5:17 (1999))	細胞表面型
電圧ゲート型Na <sup>+</sup> チャンネルの $\beta$ 1サブユニット(SCN1B) (Luo Nat Med 5:17 (1999))	細胞表面型

10

20

## 【 0 1 3 7 】

多様な分泌型遺伝子、表面型遺伝子、細胞内型遺伝子を使用して追加的なスクリーニングを実行する。このようなスクリーニングに含まれ得る遺伝子の例を、表 4 に記載する。

【表4】

遺伝子 (参考文献)	位置
アクチニンアルファ4 (ACTN4) (Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))	細胞内型
アクチビン A 受容体IIA型 (ACVR2A) (Maeshima Endocr J 55:1 (2008))	細胞表面型
アルドラーゼBフルクトース-ビスホスフェート(ALDOB) (Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))	細胞内型
バイグリカン(BGN) (Wu J Clin Invest 117:2847 (2007))	分泌型
補体5 (C5) (Kerr Immunobiol 217:195 (2012))	分泌型
MCP-1 (CCL2) (Darisipudi Am J Pathol 179:116 (2011))	分泌型
ケモカイン(C-C モチーフ) リガンド 5 (CCL5) (Lo Transplantation 91:70 (2011))	分泌型
ケモカイン(C-C モチーフ) 受容体 1 (CCR1) (Dikow Transplantation 90:771 (2010))	細胞表面型
毛様体神経栄養因子 (CNTF) (Ransom Kidney Int 67:1275 (2005))	細胞内型
コラーゲン 1型 アルファ1 (Col1A1) (Reich J Mol Diagn 13:143 (2011))	分泌型
コラーゲン 1型 アルファ 2 (Col1A2) (Fragiadaki Matrix Biol 30:396 (2011))	分泌型
コラーゲン 5型 アルファ 2 (Col5A2) (Liu Hypertension 55:974 (2010))	分泌型
C 応答性タンパク質 (CRP) (Trimarchi Int J Nephrol Renovasc Dis 5:1 (2012))	分泌型
結合組織増殖因子(CTGF/CNN2) (Lan Clin Exp Pharmacol Physiol (epub December 28, 2011))	分泌型
カテプシンB (CTSB) (Todorov Kidney Blood Press Res 24:75 (2001))	細胞内型
キュビリン(CUBN) (Amsellem J Am Soc Nephrol 21:1859 (2010))	細胞表面型
CXCL5 (Maity Cytokine 54:61 (2011))	分泌型
組織因子(LOC396677) (F3) (Kourtzelis Blood 116:631 (2010))	細胞表面型
フィブリリン1 (FBN1) (Gaikwad Biochem J 432:333 (2010))	分泌型
フィコリン(コラーゲン/フィブリノーゲンドメイン含有) 3 (FCN3) (Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))	分泌型

10

20

30

40

【 0 1 3 8 】

(表続き)

線維芽細胞増殖因子受容体2 (FGFR2) (Ford Kidney Int 51:1729 (1997))	分泌型/ 細胞表面型	
フィブロモジュリン(FMOD) (Lee J Biol Chem 286:6414 (2011))	分泌型	
フィブロネクチン(FNI) (Waalkes BMC Cancer 10:503 (2010))	分泌型	
フコシルトランスフェラーゼ6 (FUT6) (Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))	細胞内型	
グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF) (Saito Hum Pathol 42:848 (2011))	分泌型	10
Cybb, NOX2 (Gp91-phox) (Kinoshita Transl Res 158:235 (2011))	細胞表面型	
グルタチオン S-トランスフェラーゼ A2 (GSTA2) (Leonard FASEB J 20:2624 (2006))	細胞内型	
GST Yb-1 protein (GSTM1-1) (Abruzzo Free Radic Res 44:563 (2010))	細胞内型	
グルタチオン S-トランスフェラーゼ mu 2 (GSTM2-LOC780435) (Yuan Am J Physiol Regul Integr Comp 284:R1219 (2003))	細胞内型	
グルタチオン S-トランスフェラーゼ $\alpha$ (GSTA1) (GST- $\alpha$ ) (Obeidat Nephrol Dial Transplant 26:3038 (2011))	細胞内型	20
イソクエン酸デヒドロゲナーゼ3 NAD beta (IDH3B) (Dange J Biol Chem 285:20520 (2010))	細胞内型	
インターロイキン 1b (IL1b) (Grishman Pediatr Res (epub February 15, 2012))	分泌型	
インターロイキン 6 (IL-6) (Zhang Hypertension 59:136 (2012))	分泌型	
CXCL8 (IL8) (Maity Cytokine 54:61 (2011))	分泌型	
誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS (NOS2)) (Ma Am J Physiol Renal Physiol 300:F1410 (2011))	細胞内型	30
ケトヘキソキナーゼ(フルクトキナーゼ) (KHK) (Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))	細胞内型	
ラミニン $\beta$ 1 (LAMB1) (Sataranatarajan Am J Pathol 171:1733 (2007))	分泌型	
リポカリン2 (NGAL) (LCN) (Zerega Eur J Cell Biol 79:165 (2000))	分泌型	
マルターゼ-グルコアミラーゼ(MGAM) (Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))	細胞表面型	
マトリックスメタロペプチダーゼ 2 (MMP2) (Mazanowska Transplant Proc 43:3000 (2011))	分泌型	40
マトリックスメタロペプチダーゼ 9 (MMP9) (Begatta J Am Soc Nephrol 20:787 (2009))	分泌型	
メタロチオネイン(MT1A) (Klosterhalfen Biochem Pharmacol 52:1201 (1996))	細胞内型	

【 0 1 3 9 】

(表続き)

神経型一酸化窒素合成酵素1 (nNOS (NOS1)) (Zheng Am J Physiol Heart Circ Physiol 301:H2402 (2011))	細胞表面型	
プロスタグランジン Eシクターゼ2 (PTGES2) (Kopp Hypertension 57:640 (2011))	細胞表面型	
プロスタグランジンエンドペルオキシドシクターゼ1 (COX-1) (PTGS1) (Liu Am J Physiol Renal Physiol (epub February 1, 2012))	細胞内型	
複製タンパク質 A1 (RPA-1) (Liu Mol Cell Biol 31:4298 (2011))	細胞内型	10
複製タンパク質 A2 (RPA-2) (Nakaya J Biochem 148:539 (2010))	細胞内型	
スフィンゴシンShingosine-1-リン酸塩受容体1 (S1PR1/EDG1) (Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))	細胞表面型	
セルピンペプチド阻害剤クレードF (SerpinF1) (Sigdel Proteomics Clin Appl 4:32 (2010))	分泌型	
分泌型酸性システインリッチ糖タンパク質 (オステオネクチン) (SPARC) (Lloyd-Burton J Comp Neurol (epub December 15, 2011))	分泌型	
トランスフォーミング増殖因子 $\beta$ 1 (TGFB1) (Lantero Mol Neurobiol 45:76 (2012))	分泌型	20
トランスフォーミング増殖因子 $\beta$ 2 (TGFB2) (Lantero Mol Neurobiol 45:76 (2012))	分泌型	
チロシンヒドロキシラーゼ (TH) (Rothmond Anat Embryol (Berl) 209:41 (2004))	細胞内型	
トロンボスポンジン1 (THBS1) (Sun Kidney Blood Press Res 35:35 (2012))	細胞内型	
タイトジャンクションタンパク質 (TJP1 (ZO-1)) (Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))	細胞表面型	
チオレドキシシン (TXN) (Kasuno Rinsho Byori 59:189 (2011))	細胞内/分泌型	30
血管内皮増殖因子A (VEGFA) (Chade F1000 Med Rep (epub January 3, 2012))	分泌型	
SMAD ファミリーメンバー 6 (SMAD6 (MADH6)) (Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))	細胞内型	
ガラニンプレプロペチド (GAL) (Longley Neuroscience 55:253 (1993))	分泌型	
ネフリン (NPHS1) (Ruotsalainen Proc Natl Acad Sci USA 96:7962 (1999))	細胞表面型	40

## 【 0 1 4 0 】

追加的なスクリーニングを実行して、NE、DBN、または腎組織中の他のカテコールアミンなどの、多様な非タンパク質候補バイオマーカーの変化を評価してもよい。

## 【 0 1 4 1 】

実施例 2 : *in vitro*での標的バイオマーカーのスクリーニング (ヒト)

ヒトの血管細胞および神経細胞の *in vitro*でのスクリーニングを介して、追加的な候補標的バイオマーカーを評価した。神経細胞および血管細胞に対する熱に基づくストレスを模倣する実験条件に反応して変化する発現および/または分泌レベルに基づいて標的バイオマーカーを同定し、これにより、*in vivo*での介入を擬態した。特に、

細胞を炎症性の刺激および/または熱に暴露し、*in vivo*での動脈のRFアブレーションおよびSNSの脱神経を刺激した。

【0142】

第1の一連の遺伝子プロファイリングおよびセクレトミクスの実験を、図49に記載するプロトコルにしたがって実施した。この第1の一連の実験では、ヒト冠状動脈内皮細胞(HCAEC)、ヒト冠動脈平滑筋細胞(HCASMC)、およびルンドヒト中脳細胞(LUHME5)を炎症性状態および/または熱に暴露し、セクレトミクスおよび遺伝子のプロファイリング試験を行った。培養細胞を多様な炎症性サイトカイン処置すること(たとえば、約5 ng/mlのTNF またはIL-1)により炎症性状態を得て、神経調節介入中の細胞環境を模倣した。熱に暴露される細胞は、60 まで上昇させた温度に90秒間かけられ、多様な時間(たとえば30~120秒)の間に37 に戻された。プロテオミクス解析のための細胞培養試料は、炎症/熱の暴露の前、かつ暴露してから1、5、および10分後に得た。

10

【0143】

細胞を溶解し、遺伝子プロファイリングを実施した。これにより、炎症および熱に急性応答を示す19のタンパク質が同定された。これらのタンパク質を表5に列挙する。LTA、POU1F1、CPS1、NODAL、CCL13、およびIL-10についての結果は、図50~55にそれぞれ記載される。



【表5】

遺伝子	遺伝子産物 機能/説明
CASP10	アポトーシス、ネクローシス、および炎症のシグナル伝達経路に関与するシステイニルアスパラキナーゼ
CCL13 (MCP4)	単球、リンパ球、好塩基球、および好酸球を誘引するが、好中球は誘引しない走化性因子
CCND1	網膜芽細胞腫 (RB) タンパク質ファミリーのメンバーをリン酸化かつ阻害し、G (1) / S 移行中の細胞周期を調節する、サイクリンD1-CDK4 (DC)複合体の調節成分
CD70	CD 27 と結合し、T細胞の活性化に関与し、共刺激されたT細胞の増殖を誘導し、細胞溶解性T細胞の産生を高めるサイトカイン
CPS1	アンモニアおよび炭酸水素からのカルバモイルリン酸の合成を触媒し、尿素排出性動物の尿素サイクルに関与し、過度の尿素的除去に重要な役割を果たす、ミトコンドリア酵素
CRYAB	大きな可溶性凝集体にタンパク質を保持することで分子シャペロンとして働き、多くの神経疾患において発現が上昇する小分子ヒートショックタンパク質 (sHSP) ファミリーのメンバー
DNAJB1	H s p 7 0 と相互作用、ATPアーゼ活性を刺激
DNAJB11	
HSPA1A	
HSPA1B	
HSPB6	複数の組織で発現、血管、気道、大腸、膀胱、子宮平滑筋、心筋、および骨格筋を含む異なる種類の筋肉に恒常的に最も高く発現、血管拡張、血小板機能、ならびに平滑筋および心筋のインシュリン抵抗性に特異的な機能あり
IL-10	免疫調節および炎症の多面性作用をもつ抗炎症性サイトカイン、活性化マクロファージおよびヘルパーT細胞により産生されるIFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-3、TNF、およびGM-CSFを含む多様なサイトカインの合成を阻害
KIT	幹細胞因子の受容体 (mast細胞増殖因子)、チロシンタンパク質キナーゼ活性あり、自己リン酸化を引き起こすリガンド結合、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ(Pi3K)などの基質に関連
LTA	リンパ球により産生されるTNFファミリーのメンバー、高い誘導性、リンホトキシン $\beta$ とヘテロトリマーを形成
MYLK3	2つのサブタイプに分類されるセリン/スレオニンキナーゼであるミオシン軽鎖キナーゼ (MLCK)、平滑筋で見いだされミオシン I I 制御軽鎖のSer 19をリン酸化するMLCK1サブタイプ
NODAL	TGF- $\beta$ スーパーファミリーのメンバー、中胚葉形成および初期の胚発生における後続の軸索構造の構築に必須
NPY1R	4つのサブタイプ(Y1, Y2, Y4, Y5)に分類されるGi/o-タンパク質連結型受容体であるNPY受容体、食物の摂取および不安緩解を含む多様な生物学的行動を媒介
POU1F1	TNFリガンドファミリーのメンバー、哺乳類の発達を調節する転写因子のPOUファミリーの一部
TCPI	分子シャペロン、ATP加水分解でのタンパク質のフォールディングを補助、BBSome (繊毛形成に関わる複合体)の形成に関与、アクチンおよびチューブリンのフォールディングに関与

10

20

30

40

収集した細胞培養試料は処置済細胞由来の培地（すなわち調整された媒体）を含んでいたが、この中には、細胞が炎症および熱に应答してタンパク質、ペプチド、および非タンパク質分子を活発に分泌する。これらの細胞培養試料は、炎症および熱に应答して培養液中に放出されたタンパク質を同定するためにセクレトミクスに供される。セクレトミクスアッセイは、iTRAQ法（Wisniewski Arch Pathol Lab Med 132:1566(2008)）を使用して実施した。試料を希釈し、トリプシンで消化し、および8-Plex試薬を使用してiTRAQで標識した。この結果得られたタンパク質消化物複合体を、MudPIT解析のために共にプールした。各画分を、iTRAQ定量データを含む質量分析データの取得のため、LC-MS/MSにより解析した。表6に列挙した13のタンパク質は、炎症性マーカーおよび熱に暴露した後に分泌が増大した。cTAGE-2の結果を図56に記載する。

【表6】

タンパク質	遺伝子	機能/説明
アクチン, 細胞質内	ACTA2	収縮装置の細胞骨格主要部分
S100 カルシウム結合タンパク質 A6	CACY/ 2A9	カルシウムセンサーとして機能し細胞カルシウムシグナリングに寄与、他の蛋白質との相互作用により機能、アクチン細胞骨格の再構築および細胞運動性に間接的に関与
コフィリン-1	CFL1	アクチン脱重合因子
タンパク質 cTAGE-2	CTAG1A1/CTAG21	多くの癌で過剰発現する抗原、正常な精巣でも発現し、生存/ストレス応答に潜在的な役割あり
L-乳酸デヒドロゲナーゼA	LDHA	好気性解糖の最終ステップでのL-乳酸塩およびNADのピルビン酸およびNADHへの変換を触媒
膜貫通タンパク質141	MGC141/ T MEM141	複数回貫通型膜タンパク質
N- $\alpha$ -アセチルトランスフェラーゼ 20	NAA20/ NAT5	Met-Asp-Gluで始まるペプチドのN末端メチオニン残基のアセチル化を触媒するN a t B複合体の触媒サブユニット、正常な細胞周期の進行に関与
ヌクレオシド二リン酸キナーゼB	NM23B	ATP以外のヌクレオチド三リン酸エステル合成における主要な役割、MYC遺伝子の転写性アクチ $\beta$ として作用、DNAと非特異的に結合、ヒスチジンタンパク質キナーゼ活性あり
フィタノイル-CoA デオキシゲナーゼ, ペルオキシソーム	PAHX/ PHYH1	脂質代謝に関与
プレフォルディンサブユニット1	PFDN1	
セリン/スレオニン-タンパク質キナーゼ PLK2	PLK-2	RasおよびR a pタンパク質シグナリングの調節によるシナプス可塑性および記憶に関与、p53/TP53で誘導されることよりストレスの後の有糸分裂チェックポイントへの関与示唆、Thr-239のリン酸化により活性化
チューブリン $\alpha$ -1B 鎖	TUBA1B	微小管の一部、細胞の形状維持における機能
ビメンチン	VIM	多様な非内皮細胞（特に間葉細胞）で見いだされるIII型中間フィラメント、核、小胞体、およびミトコンドリアに付着、I型コラーゲンCO1A1 およびCO1A2のmRNAの安定化においてLARPSと共に外側に向かって、または末端に関与

細胞培養試料を、さらに、表5と表6に同定した遺伝子によりコードされるタンパク質について、市販のELISAアッセイを使用したプロテオミクス解析にかけた。

【0146】

第2の一連の遺伝子プロファイリングおよびセクレトミクス実験を、図57に記載されるプロトコルにしたがって実施した。第2の一連の実験では、神経性LUHMES細胞を、熱および炎症性状態、またはBDNFもしくはFGF5などの組換えストレス因子のいずれかで処置し、その後、溶解して遺伝子プロファイリングの対象とした。調整された媒体を熱および炎症状態で処置したLUHMES細胞から収集し、内皮HCAECを、この調整媒体またはBDNFもしくはFGF5などの組換え神経ストレス因子のいずれかで10分間処置した。その後、この内皮細胞を溶解し遺伝子プロファイリングの対象とした。処置したLUHMESおよびHCAEC細胞の遺伝子プロファイリングにより、表7に列挙される20の標的バイオマーカーが同定された。この表の特異的なタンパク質の結果は、図58～68に記載される。

10

20

30

40

【表7】

タンパク質	遺伝子	機能/説明
シヌクレイン, α (図. 58)	SNCA	ドーパミンの放出および輸送の調節に関与、微小管関連タンパク質タウの線維化を誘導、多様なアポトーシス性の神経応答性を低減
BDNF (図. 59)	BDNF	選択した末梢神経系および中枢神経系の集合の生存および分化を促進、軸索の増殖および経路探索ならびに樹状突起の増殖および形態の調整とに関与
毛様体神経栄養因子	CNTF	多様な神経細胞の生存因子、運動性軸索の変性を防止すると思われる
線維芽細胞増殖因子2 (基塩性) (図. 60)	FGF2	細胞生存、細胞分化、血管新生、細胞分化、および細胞遊走の調節に重要な役割、in vitroで潜在的な分裂促進因子として機能
グリア細胞由来-神経栄養因子1	GDNF	ドーパミン作動性神経細胞の生存および形態学的分化を高め、高親和性のドーパミン取り込みを増加させる神経栄養因子
β-神経増殖因子 2	NGF	交感神経系および感覚神経系の発達および維持に重要、神経の分化および生存、ならびに神経伝達物質に関与する酵素の遺伝子発現の制御に関与
ニューロトロフィン-3	NTF3	ニューロンの生存および分化を制御し、内臓性および固有受容性感覚神経細胞の生存を促進すると思われる神経栄養性増殖因子
PF4	分泌型	血小板凝固の間放出され、キャリアー分子のコンドロイチン-4-硫酸鎖よりも強力にヘパリンに結合することにより、ヘパリンの抗凝固作用を中和、好中球および単核球に対し走化的、内皮細胞増殖を阻害、長期間よりも短期間においてより有効な阻害剤
EDN2	分泌型	非常に有効な血管収縮性ペプチド、内皮細胞、グリアおよび神経細胞を含む非血管構造に局在、主な生理学的役割は血管緊張の維持、他の増殖因子の同時分裂促進活性および増強作用あり
ACE2	分泌型	アンジオテンシンI Iからアンジオテンシン1~7に変換するカルボキシペプチダーゼ、血管拡張剤

【0147】

(表続き)

インターフェロン $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )		I I型インターフェロンファミリーのメンバー、抗ウイルス性、免疫調節性、および抗腫瘍的特性を備えた可溶性サイトカイン、マクロファージの潜在的アクチベーター	
アルテミン(ARTN) (図. 61)	分泌型	GFR- $\alpha$ -3-RET受容体複合体のリガンド、GFR- $\alpha$ -3-RET受容体複合体を活性化、培養液中の交感性および感覚性末梢神経細胞の生存を支持、腹側中脳のドーパミン神経細胞の生存を支持	
LIF	分泌型	腎形成およびECM修復に關与する多面性サイトカイン	
セレベリン (c e r e b e l l i n) 1前駆物質(CBLN1) (図. 62)	分泌型	神経調節物質、アデニル酸シクラーゼ/PKA依存型シグナリング経路を介しNE放出を直接刺激、髄質性カテコールアミン放出を含むパラクリン機構を介しin vivoでの副腎皮質性分泌を間接的に強化	10
ニューレグリン 1 (NRG1) (図. 63)	分泌型	本来、NEU/ERBB2受容体チロシンキナーゼと相互作用してチロシン残基のリン酸化を増加させる44kD糖タンパク質として同定され、細胞-細胞相互作用を媒介するシグナリングタンパク質として作用、複数の臓器系の増殖および発達に重要な役割を果たす	
ニューレグリン 2 (NRG2) (図. 64)	分泌型	ニューレグリンファミリーのメンバー	20
ニューレグリン 4 (NRG4) (図. 65)	分泌型	ニューレグリンファミリーのメンバー	
パーセフィン(PSPN) (図. 66)	分泌型	中脳のドーパミン作動性神経細胞および運動ニューロンに対する神経栄養性活性あり	
NTF4 (図. 67)	分泌型	末梢の感覚交感神経細胞に対する標的由来生存因子	
トランスフォーミング増殖因子 $\alpha$ (TGFA) (図. 68)	分泌型	EGF受容体/EGFRに結合可能な分裂促進ポリペプチド、TGF $\beta$ と相乗的に作用して固定非依存型細胞増殖を促進	30

## 【0148】

実施例3：in vivoでの標的バイオマーカーのスクリーニング（ブタの腎動脈、腎静脈、および全身性血液）

腎臓の脱神経/アブレーション後の多様な時点で分泌レベルの変化を示す、タンパク質および非タンパク質の候補標的バイオマーカーをスクリーニングするため、腎動脈から収集したブタの血液を使用してプロテオミクス検出試験を行う。

## 【0149】

動物を、3匹ずつの3つの群：未処置（処置せず）、シャム（カテーテル挿入するが、アブレーションをしない）、および処置済（らせん状のアブレーションカテーテル装置を使用して65、90秒でアブレーションを行う）に分ける。血液を、左腎動脈または右腎動脈の局所的な血液試料を収集するよう設計した多管腔OTWカテーテルを使用して収集する（米国仮特許出願第61/608,626（C00002431、USP2）号参照）。脱神経は、米国特許出願第13/281,361号に記載されるSymplicity（商標）カテーテルまたは代替的なカテーテルを使用して実行する。

## 【0150】

腎動脈の血液収集では、経皮的血管アクセスが、右または左の大腿動脈を介して得られ、かつ導入シースが配置される。蛍光ガイダンスを使用して、適切に寸法を決定した血管造影カテーテルを、導入シースを介して挿入し、各腎動脈へと進める。1つ以上の血管造

10

20

30

40

50

影図を、処置した血管を測定するために作成する。

【 0 1 5 1 】

腎動脈の血液試料を、分泌因子の濃縮およびバックフローの収集を可能とする特殊な収集カテーテルを使用して、RFカテーテルで処置した直後、およびアブレーションしてから約2、5、および10分後に収集する(図69参照)。さらに、全身性の動脈血液試料を、アブレーションする前、およびアブレーションしてから約30 ± 5分、および60 ± 5分後に収集する。処置群を表8にまとめる。

【表8】

生存コホート	アーム	カテーテルの種類	必要とされる 最小血管数	動物の最小数
0日目 (急性)	1	単純な治療(4-6アブレーション)	6	3
	2	シャム (0アブレーション)	6	3
14日目	3	単純な治療(4-6アブレーション)	6	3
	4	シャム (0アブレーション)	6	3
	5(未処置)	N/A	6	3
合計			30	15

10

20

【 0 1 5 2 】

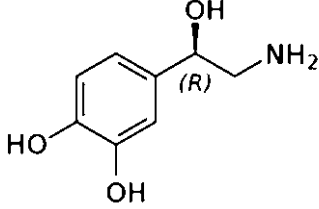
最初の評価を、NEおよびCFL1を使用し、ELISAにより評価したタンパク質レベルを用いて実行した。NEについての結果を図70~76に記載する。CFL1についての結果を図77に記載する。

【 0 1 5 3 】

このスクリーニング法を使用して、表1~7に記載される候補標的バイオマーカーの1つ以上を評価してもよい。評価し得る追加的な候補バイオマーカーとしては、神経末端に貯蔵される神経伝達物質(たとえばNPY)、神経末端に貯蔵される酵素(たとえばDBH)、脱神経の際に放出されるイオン(たとえばCa<sup>2+</sup>)、ならびに腎臓の交感神経系のストレスまたは調節に応答して生理学的役割を果たし得る、腎動脈内皮細胞および腎臓から放出される因子(たとえばエンドセリン1、2、および3)などの、ストレスを受けた/脱神経した神経末端から腎臓に放出される因子が挙げられる。これらの追加の潜在的な候補標的バイオマーカーの例を表9に記載する。尿などの他のブタの生物学的試料を使用して、追加的なスクリーニングを実行してもよい。

30

【表 9】

脱神経の結果として腎臓に放出される因子	機能
ノルエピネフリン/ ノルアドレナリン (NE)	<p>ホルモンおよび神経伝達物質として含まれる複数の役割を備えたカテコールアミン。NEは補因子としてS-アデノシル-L-メチオニン (SAMe) を伴う酵素フェニルエタノールアミンN-メチルトランスフェラーゼ (PNMT) によりNEをエピネフリンに変換される。ノルエピネフリンにより産生または影響を受ける体内の領域は、ノルアドレナリン作動性であると記載される。ノルエピネフリンの最も重要な機能の1つは、交感神経細胞から放出される神経伝達物質としての役割である。</p> 
ニューロペプチド Y (NPY)	脳および自律神経系に見いだされる36-アミノ酸ペプチド神経伝達物質であり、ノルアドレナリン作動性神経の血管収縮作用を上昇させる。
ドーパミン(DBN)	補因子としてO <sub>2</sub> およびL-アスコルビン酸を伴いドーパミンβ-ヒドロキシラーゼ (DBH) によりNEに変換される。
Ca <sup>2+</sup>	神経シグナリングおよび再生を媒介し、脱神経の際に放出され得る。
レニン	血漿中でアンジオテンシノーゲンからアンジオテンシンを作製する機能を有し、血圧の上昇および腎臓によるナトリウム保持の増加をもたらす反応のカスケードを開示させる、特異性の高いエンドペプチダーゼ。
ドーパミン β-ヒドロキシラーゼ (DBH)	銅2型アスコルビン酸依存型モノオキシゲナーゼファミリーに属するオキシドレダクターゼであり、節後交感神経細胞のシナプス小胞中に存在し、ドーパミンをノルエピネフリンに変換する。タンパク質は、可溶型および膜結合型の両方で存在する。
アンジオテンシン (AGT)	潜在的な血管収縮剤として血管の平滑筋で直接作用し、交感神経系におけるその作用を介して心収縮性および心拍数に影響し、その活性により腎臓のナトリウムおよび水の吸収性を変えて副腎皮質の球状帯細胞を刺激し、アルドステロンを合成し分泌させる。
エンドセリン 1, エンドセリン 2, エンドセリン 3	多様な生物学的機能に関与する内皮由来血管作用性ペプチドである。活性型は、前駆体タンパク質からプロセスされた21アミノ酸ペプチドである。活性ペプチドはEDNRBのリガンドであり、この相互作用はメラニン形成細胞および腸管神経細胞などの神経堤由来細胞系の発達に必須である。エンドセリン受容体はすべての組織で広く発現しており、血管作用性ペプチドとしての生理学的役割と一致する。また、内皮細胞、グリアおよびニューロンを含む非血管構造にも局在する。エンドセリン受容体の主要な生理学的役割は、血管緊張の維持である。
ニューロテンシン (NTS)	170 AAのタンパク質であり、脂肪代謝の調節において内分泌的または傍分泌的役割を果たしており、平滑筋の収縮を引き起こす。
アミロイドβ (A4) 前駆体タンパク質 (APP)	770 AAのタンパク質であり、N-APPはTNFRSF21に結合し、カスパーゼの活性化ならびに神経細胞体 (カスパーゼ3を介して) および軸索 (カスパーゼ-6を介して) いずれもの変性の引き金となる。

10

20

30

40

【 0 1 5 4 】

I V . 関連する生体構造および生理学

50

以下の記載は、関連する生体構造および生理学に関するさらなる詳細を提供する。このセクションは、関連する生体構造および生理学に関する前の記載を補足および拡大し、腎臓の神経調節に関連する開示技術および治療上の利点に関する追加的な内容を提供するよう意図される。たとえば、上述するように、腎血管のいくつかの特性が、腎臓の神経調節を達成する治療装置および関連方法を特徴付け、このような装置に特異的な設計の必要条件を決定する。特定の設計の必要条件は、腎動脈、尿管または腎盂に接近することと、治療装置の治療構成部と管腔表面もしくは壁との間の安定した接触を容易にすることと、かつ/または治療上構成部を使用して腎神経を効果的に調節することとを含んでもよい。

#### 【0155】

##### A. 交感神経系

SNSは、腸神経系および副交感神経系と共に自律神経系の一部である。SNSは、基礎レベルで常に活性化しており（交感神経の緊張と呼ばれる）、ストレス時にさらに活性化する。神経系の他の部分のように、交感神経系は、一連の相互接続したニューロンを介して作用する。交感神経ニューロンは、多くが中枢神経系（CNS）内に存在するが、しばしば末梢神経系（PNS）の一部であると考えられている。脊髄の交感神経ニューロン（CNSの一部）は、一連の交感神経節を介して末梢交感神経ニューロンと通信する。神経節内部で、脊髄交感神経ニューロンは、シナプスを介して末梢交感神経ニューロンと接続する。それゆえ、脊髄交感神経ニューロンは、前シナプス（または節前）ニューロンと呼ばれ、末梢交感神経ニューロンは、後シナプス（または節後）ニューロンと呼ばれる。

#### 【0156】

交感神経節内のシナプスでは、節前交感神経ニューロンは、節後ニューロン上のニコチン性アセチルコリン受容体に結合し活性化する化学的メッセンジャーであるアセチルコリンを放出する。この刺激に対する応答では、節後ニューロンは主としてノルアドレナリン（NE）を放出する。活性が長期間であると、副腎髄質からのアドレナリンの放出を誘発し得る。

#### 【0157】

いったん放出されると、ノルエピネフリンおよびエピネフリンは、末梢組織上のアドレナリン受容体と結合する。アドレナリン受容体との結合は神経応答およびホルモン応答を引き起こす。生理学的症状としては、瞳孔の拡張、心拍数の増大、時折の嘔吐、および血圧の増大が挙げられる。発汗の増大も、汗腺のコリン受容体の結合により観察される。

#### 【0158】

交感神経系は、生体の多くのホメオスタシス機構のアップレギュレートおよびダウンレギュレートに関与する。ほぼすべての臓器系の組織を介して延びるSNSからの線維は、瞳孔径、腸運動性、および尿量などの多様な特徴に対する少なくとも一部の機能を提供する。この応答はまた身体の交感神経副腎応答としても知られており、副腎髄質で終わる節前交感神経線維（であるが、全ての他の交感神経線維も）がアセチルコリンを分泌し、このことがアドレナリン（エピネフリン）の分泌を活性化し、かつより少ない程度でノルアドレナリン（NE）の分泌を活性化する。したがって、心血管系に主に作用するこの応答は、交感神経系を介して送信されるインパルスを通じて直接媒介され、かつ副腎髄質から分泌されるカテコールアミンを介して間接的に媒介される。

#### 【0159】

科学の観点から、SNSは自動調節システムとして観察されており、すなわち、意識的な思考の介入なく作動する。一部の進化理論家は、交感神経系は体が活動を開始する要因であるため、交感神経系が初期の生物体で作動して生存を維持することを示唆している。この開始の一例は、目覚める前の瞬間であり、ここでは活動に備えて交感神経の流出が自発的に増大する。

#### 【0160】

##### 1. 交感神経鎖

図78に示すように、SNSは、脳が体と伝達できるような神経のネットワークを提供する。交感神経は脊柱内部で起こり、中間質側柱（または側角）の脊髄の中心に向かい、

10

20

30

40

50

脊髄の第1胸分節で始まり、第2または第3の腰部まで延びると考えられている。その細胞は脊髄の胸部または腰の領域で始まるため、SNSは胸腰部の流出を有するといわれている。これらの神経の軸索は、前細根/根を介して脊髄を離れる。これらの軸索は、脊髄（知覚）神経節の近くを通過し、脊髄神経の前枝に入る。しかしながら、体細胞の神経支配のようにではなく、それらは脊椎傍（脊柱の近くにある）または脊柱の側面に沿って延びる脊椎前神経節（大動脈分岐）のいずれかに接続する白色の分岐接続部を介してすばやく分離する。

#### 【0161】

標的臓器および神経節に届くために、軸索は体内で長距離移動しなければならず、これを達成するために多くの軸索がシナプス伝達を介して第2の細胞にこれらのメッセージを中継する。軸索の末端は、シナプスとなる空間を横切って第2の細胞の樹状突起にリンクする。第1の細胞（シナプス前細胞）は、シナプス間隙の向こうへ神経伝達物質を送り、そこで第2の細胞（シナプス後細胞）を活性化させる。その後、このメッセージは最終的な目的地に運ばれる。

10

#### 【0162】

末梢神経系のSNSおよび他の構成要素では、これらのシナプスが神経節と呼ばれる部位で作製される。線維を送る細胞は節前細胞と呼ばれ、線維が神経節を出ていく細胞は節後細胞と呼ばれる。上述のように、SNSの節前細胞は脊髄の第1の胸部（T1）分節および第3の腰（L3）分節の間に位置する。節後細胞は神経節内の細胞体を有し、軸索を標的となる臓器または腺に送る。

20

#### 【0163】

神経節は、交感神経幹だけでなく、交感神経線維を頭部および胸部の臓器に送る頸神経節、および腹腔神経節ならびに下腸間膜動脈神経節（交感神経線維を腸に送る）をも含む。

#### 【0164】

##### 2. 腎臓の神経

図79に示すように、腎臓の神経系は腎動脈と密接に関連する腎神経叢を含む。腎神経叢は腎動脈を囲む自律神経叢であり、腎動脈の外膜の中に埋め込まれている。腎神経叢は、腎臓の実体に到着するまで腎動脈に沿って延びる。腎神経叢に寄与する線維は、腹腔神経節、上腸間膜神経節、大動脈腎動脈神経節および大動脈神経叢から生じる。腎神経叢はまた腎神経とも呼ばれ、主に交感神経の構成要素からなる。腎臓の副交感系の神経活性は存在しない（または少なくとも非常に小さい）。

30

#### 【0165】

節前神経細胞体は脊髄の中間質外側柱に位置する。節前の軸索は脊椎傍神経節（これらはシナプスではない）を通過し、小内臓神経、最小内臓神経、第1腰部内臓神経、第2腰部内臓神経となり、腹腔神経節、上腸間膜神経節、および大動脈腎動脈神経節へと移動する。節後神経細胞体は、腹腔神経節、上腸間膜神経節、および大動脈腎動脈神経節を出て腎神経叢に向かい、腎臓の血管構造に分布する。

#### 【0166】

##### 3. 腎臓の交感神経活性

メッセージはSNSを介して二方向の流れで移動する。遠心性のメッセージは、同時に体内の異なる部位の変化の引き金となり得る。たとえば、交感神経系は心拍数を加速し、分岐経路を広くし、大腸の動き（移動）を減少させ、血管を収縮させ、食道の蠕動を増大させ、瞳孔の拡張、起毛（鳥肌）および発汗（汗）を引き起こし、ならびに、血圧を上昇させ得る。求心性メッセージは、多様な臓器および他の臓器、特に脳に対する体内の感覚受容器からシグナルを運ぶ。

40

#### 【0167】

高血圧、心不全、および慢性腎疾患は、SNS、特に腎臓の交感神経系の慢性的な活性化から生じる多くの疾患状態の一部である。SNSの慢性活性化は、これらの疾患状態の進行を駆動する非適応性の反応である。レニン-アンジオテンシン-アルドステロンシス

50



テム ( R A A S ) の医薬品の管理は、長期間持続するが、S N S の過剰活性を低減する手法としては不十分な場合がある。

【 0 1 6 8 】

上述のように、腎臓の交感神経系は、高血圧、容量過負荷状態 ( 心不全など )、および進行性腎疾患の複合的な病的生理学の主な要因になると、実験的にかつヒトにおいて同定されてきた。腎臓から血漿までのノルエピネフリンの流出を測定する放射線トレーサー希釈法を使用する試験により、本質的に高血圧を伴う患者、特に若年性高血圧の患者における腎臓の N E の溢流比の増大は、心臓からの N E かん流の増大と呼応しており、概して初期の高血圧に見られ心拍数、心拍出量、および腎臓の血管抵抗性により特徴付けられる血流力学プロファイルと一致することが明らかにされた。本質的な高血圧は共通して神経性であり、しばしば顕著な交感神経系の過剰活性化を伴うことが今では知られている。

10

【 0 1 6 9 】

心腎型の交感神経活性の活性化は、この患者グループでの心臓および腎臓から血漿への N E 流出の顕著な増大により示されるように、心不全においてさらに際立っている。この知見と一致して、総合的な交感神経の活性、糸球体濾過の比率、および左心室駆出率とは無関係な、うっ血性心不全を伴う患者の総死亡率および心臓移植に対し腎臓の交感神経活性化の陰性的中度高いことが、最近示されている。これらの知見は、腎臓の交感神経の刺激を低減するよう設計される治療レジメンが心不全を伴う患者において生存期間を改善する可能性を有するという考えを支持する。

20

【 0 1 7 0 】

慢性的腎疾患および最終ステージの腎疾患はいずれも、増大した交感神経の活性化により特徴付けられる。最終ステージの腎疾患を伴う患者では、平均値超の血漿の N E レベルにより、原因を問わない死亡および循環器疾患由来の死亡が予測されることが示されてきた。このことは、糖尿病性腎症または造影剤腎症を患う患者にもあてはまる。病的な腎臓を由来とする求心性の感覚シグナルが、この患者のグループにおける中枢性交感神経の流出の上昇の開始および維持の主要な寄与体であり、これにより、高血圧、左室増大、心室性不整脈、心臓性突然死、インシュリン抵抗、糖尿病、およびメタボリックシンドロームなどの慢性的な交感神経の過度の活性化の有害事象としてよく知られている現象が促進されることが示唆されている。

30

【 0 1 7 1 】

i . 腎臓の交感神経の遠心性活性

腎臓に対する交感神経は、血管、傍糸球体装置、および尿細管で終了する。腎臓の交感神経刺激は、レニン放出の増大、ナトリウム (  $N a ^ +$  ) の再吸収の増大、および腎臓の血流の低減を引き起こす。これらの腎機能の神経調節の構成要素は、増大した交感神経の緊張により特徴付けられる疾患状態において相当程度刺激され、高血圧患者における血圧を上げる明確な原因となる。腎臓の交感神経の遠心性刺激の結果としての腎臓の血流および糸球体濾過比率の低減は、概して、患者の臨床状態および治療で一般的に変動する臨床過程を伴う、慢性心不全の進行性合併症としての腎障害である心腎症候群における腎機能の喪失の要因となりやすい。腎臓の遠心性交感神経の刺激の結果を邪魔する薬理学的戦略としては、中枢性交感神経遮断薬、遮断薬 ( レニン放出の低減を意図する )、アンジオテンシン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬および受容体遮断薬 ( レニン放出の結果生じるアンジオテンシン I I およびアルドステロンの活性を阻害するよう意図する ) ならびに利尿剤 ( 腎臓の交感神経媒介型ナトリウムおよび水貯留を妨害するよう意図する ) が挙げられる。しかしながら、現在の薬理学的戦略は、限定した効能、服薬率の問題、副作用などを含む著しい限定を有する。

40

【 0 1 7 2 】

i i . 腎臓の感覚求心性神経活性

腎臓は、腎臓の感覚求心性神経を介して中枢神経系の複合的な構造と伝達する。いくつかの「腎損傷」の形態は、感覚求心性シグナルの活性化を誘導し得る。たとえば、腎虚血、心拍出量もしくは腎臓の血流の低減、または大量のアデノシンは、求心性神経伝達の活

50

性化の引き金となり得る。図 8 1 A および 8 1 B に示すように、求心性伝達は、腎臓から脳であってもよく、1つの腎臓から他の腎臓（中枢神経系を介して）であってもよい。これらの求心性シグナルは、中心で統合され、増大した交感神経の流出をもたらす。この交感神経の駆動は、腎臓に向かい、R A A S を活性化し、レニン分泌、ナトリウムの保持、流体容量の保持、および血管収縮を誘導する。中枢性交感神経の過度の活性化はまた、心臓および末梢血管構造などの交感神経を有する他の臓器および体内の構造にも影響を与え、交感神経の活性化、血圧をも上昇させる要因となるいくつかの態様といった記載される副作用をもたらす。

#### 【 0 1 7 3 】

それゆえ、生理機能は、( i ) 遠心性交感神経による組織の調節は、レニンの放出、ナトリウムの保持を低減し、腎臓の血流を低減することと、( i i ) 求心性感覚神経による組織の調節は、その高血圧および増大した中枢性交感神経の緊張に関連する他の疾患状態に対する全身性の寄与を、視床下部後部および反対側の腎臓へのその直接的な作用を介して低減することとを示唆する。求心性腎臓神経調節の中枢性高血圧作用に加えて、心臓および血管構造などの多様な他の臓器への中枢性交感神経性流出の低減が望ましいと予測される。

10

#### 【 0 1 7 4 】

##### B . 腎臓神経調節の追加的な臨床の利点

上に提供されるように、腎臓の神経調節は、高血圧、メタボリックシンドローム、インシュリン抵抗性、糖尿病、左室肥大、慢性最終ステージ腎疾患、心不全の不適切な水分貯留、心腎症候群、および突然死などの総合的かつ特定の腎臓の交感神経活性化の増大により特徴づけられるいくつかの臨床状態の治療に有効であると考えられる。求心性神経シグナルの低減は、交感神経の緊張 / 駆動の全身的低減の要因となるため、腎臓の神経調節は、全身性交感神経性の過剰活性に関連する他の状態の治療にも有益である。したがって、腎臓の神経調節は、図 7 8 に同定されるものを含む、交感神経を有する他の臓器および体構造にも有益であり得る。

20

#### 【 0 1 7 5 】

##### C . 腎動脈への血管内アクセスの達成

本技術にしたがって、左および / または右の腎動脈と密接に関連する左および / または右の腎神経叢 R P の神経調節は、血管内アクセスを介して達成されてもよい。図 8 0 A に示すように、心臓の収縮により移動する血液は、大動脈により心臓の左心室から運ばれる。大動脈は、胸部および分岐部を介して右腎動脈および左腎動脈内へと下る。腎動脈の下で、大動脈は右腸骨動脈および左腸骨動脈として2つに分かれ、左腸骨動脈および右の腸骨動脈はそれぞれ、左右の脚を介して下り、左大腿動脈および右大腿動脈とつながる。

30

#### 【 0 1 7 6 】

図 8 0 B に示すように、血液は静脈に集まり、大腿静脈を介し、腸骨静脈および下大静脈内へと心臓に戻る。下大静脈は、左腎静脈および右腎静脈にわかれる。腎静脈を越えて、下大静脈は、血液を心臓の右心房に運ぶために上昇する。右心房から、血液は、右心室を介して肺に流れ込み、酸素が供給される。酸素供給された血液は肺から左心房に運ばれる。酸素供給された血液は左心房から左心室に運ばれ、大動脈に戻る。

40

#### 【 0 1 7 7 】

以降に詳細に記載されるように、大腿動脈は鼠径靭帯の中間点より下の大腿三角の基板でアクセスされ、カニューレ処置されてもよい。カテーテルは、このアクセス部位を介して大腿動脈内に経皮的に挿入されてもよく、腸骨動脈および大動脈を通過してもよく、左腎動脈または右の腎動脈に配置される。このことは、腎動脈および / または他の血管のそれぞれへの浸潤性のアクセスを最小限にする血管内経路を含む。

#### 【 0 1 7 8 】

手首、上腕、および肩の領域は、動脈系へのカテーテルの他の導入位置を提供する。たとえば、橈骨動脈、上腕動脈、または腋窩動脈のカテーテル法が、選択した場合使用されてもよい。これらのアクセスポイントを介して導入したカテーテルは、標準的な血管造影

50

技術を使用して大動脈弓を介し、大動脈を下り、腎動脈内へと左側部の鎖骨下動脈を介して（または、右側部の鎖骨下動脈および腕頭動脈を介して）通過させてもよい。

【0179】

D. 腎臓の血管構造の特性および特徴

左腎神経叢および/または右腎神経叢の神経調節は、血管内のアクセスを介し本技術にしたがって達成され得るため、腎臓の血管構造の特性および特徴が、このような腎臓の神経調節を達成する装置、システム、および方法の設計に関して制約となる可能性があり、かつ/または設計を特徴づける可能性がある。これらの特性および特徴の一部は、患者の集団で、かつ/または特定の患者における時間、ならびに高血圧、慢性腎疾患、血管疾患、最終ステージ腎疾患、インシュリン抵抗性、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの疾患状態に対する応答で変動してもよい。本明細書に記載されるこれらの特性および特徴は、血管内装置の手順および特定の設計の効果に影響してもよい。目的とする特性は、たとえば、物質的/機械的、空間的、流体的、動的/血行力学的、かつ/または熱力学的特性を含んでもよい。

10

【0180】

前述のように、血管の侵襲性を最小限にした血管内経路を介し左腎動脈または右腎動脈に経皮的にカテーテルを進行させてもよい。しかしながら、侵襲性を最小限にした腎動脈アクセスは困難かもしれない。なぜなら、たとえば、カテーテルを使用して通常アクセスする他のいくつかの動脈と比較して、腎動脈は大抵蛇行状となっているため、相対的に小さな直径であり得、かつ/または相対的に短い長さであり得るからである。さらに、腎動脈アテローム性硬化症は、多くの患者、特に循環器疾患を伴う患者に共通する。腎動脈の生体構造はまた、患者ごとに顕著に変動し、侵襲性を最小限にしたアクセスをさらに複雑にする。患者間での顕著な差異は、たとえば、相対的な蛇行、直径、長さ、および/または動脈硬化プラークの負荷量、および大動脈から腎動脈が分岐する取り出し角度において見られる可能性がある。血管内アクセスを介して腎臓の神経調節を達成する装置、システム、および方法は、腎動脈への最小限の侵襲的なアクセスの際、腎動脈の生体構造のこれらの態様および他の態様、ならびに患者集合間の変動を考慮すべきである。

20

【0181】

腎動脈のアクセスが複雑であることに加え、特定の腎臓の生体構造もまた、神経調節装置および腎動脈の管腔表面または壁の間での安定した接触の確立を難しくしている。神経調節装置が電極などのエネルギー送達構成部を含む際、エネルギー送達構成部より血管壁へ適用される一貫した位置決めおよび適切な接触力が、予測精度にとって重要であり得る。しかしながら、動脈の蛇行性と同様に、腎動脈内の密集した空間によりナビゲーションが妨げられる可能性がある。さらに、着実な接触を確立することは患者の移動、呼吸、および/または心周期により困難である可能性がある。これらの要因は、たとえば、大動脈と比較して腎動脈の顕著な移動を引き起こし、また心周期は腎動脈を一時的に膨張させ得る（すなわち動脈の壁を拍動させる）ことが挙げられる。

30

【0182】

腎動脈にアクセスし、神経調節装置ならびに動脈の管腔表面間の接触の安定性を促進した後、動脈の外膜の中および外膜周辺の神経は、神経調節装置を介して安全に調節できる。腎動脈内から熱治療を効果的に適用することは、このような治療に関連して起こりうる臨床合併症を考えると、重要である。たとえば、腎動脈の内膜および中膜は熱損傷に非常に脆弱である。以下により詳細に記載するように、外膜からの血管腔を分ける内膜 中膜の厚さは、標的腎神経が動脈の管腔表面から数ミリメートル離れたところにあることを意味する。十分なエネルギーを標的腎神経に送達して、血管壁を過度に冷却または加熱することなく、壁を凍結させ、乾燥させる範囲まで、または潜在的に影響のある望ましくない範囲にまで標的腎神経を調節できる。過度の加熱に関連する潜在的な臨床合併症は、動脈を介した凝固血流由来の血栓の形成である。この血栓は、腎梗塞を引き起こし、したがって、治療中の間腎動脈中に存在する複雑な流体機構および熱力学的条件、特に治療部位の熱伝達力学に影響を与えるものは、腎動脈内部からエネルギーを適用する際に重要であり

40

50

得る。

【0183】

また、神経調節装置は、治療の位置も臨床効力に影響を与える可能性があるため、腎動脈内のエネルギー送達構成部の調節可能な位置決めおよび再位置決めを可能とするように構成できる。たとえば、腎神経が腎動脈の周囲に円周状に離れて存在するとして、腎動脈内から全円周的な治療を適用する試みがなされてもよい。いくつかの場合では、連続した円周的治療から生じるであろう完全な円形の切断が、腎動脈狭窄に関連するかもしれない。したがって腎動脈の長手方向の次元に沿ったより複雑な切断の形成および/または複数の治療部位に対する神経調節装置の再位置決めが望ましい場合がある。しかしながら、円周的なアブレーションを作製する利点が、腎動脈狭窄の可能性をしのいでもよく、または

10

【0184】

腎動脈を介した血流は、最小限の合併症、また合併症の全くない状態で短期間一時的に閉鎖されてもよい。しかしながらいくつかの場合、虚血などの腎臓に対する損傷の可能性を低減するために、顕著な時間の閉鎖は避けることができる。すべての閉鎖を回避すること、あるいは、閉鎖が本実施形態に有益である場合、たとえば2～5分間に閉鎖期間を限定することも有益であろう。

20

【0185】

(1)腎動脈介入、(2)血管壁に対する一貫して安定な治療要素の配置、(3)血管壁を横切る治療の有効な適用、(4)複数の治療場所を可能とする治療装置の位置決めおよび潜在的な再位置決め、ならびに(5)血流の閉鎖期間の回避または限定といった上述の記載に基づき、対象となり得る腎臓血管構造の多様な依存型または独立型の特性としてはたとえば、(a)血管の直径、血管の長さ、内膜 中膜の厚さ、摩擦係数、および蛇行性と、(b)血管壁の伸展性、剛性、およびモジュールの弾性と、(c)収縮期のピーク、拡張終期の血流速度、および収縮期から拡張期のピーク血流速度の平均値、ならびに容積測定の流れの平均値/最大値と、(d)血管および/または血管壁の特定の熱容量、血管および/または血管壁の熱導電性、および/もしくは血管壁治療部位を通過した血流量の熱導電性ならびに/または放射性熱伝達と、(e)呼吸、患者の動き、および/または血流量の拍動性により誘導される大動脈に対する腎動脈の動きと、(f)大動脈に対する腎動脈の取り出し角度とが挙げられる。これらの特性は、腎動脈に関してより詳細に論述される。しかしながら、腎臓の神経調節を達成するために使用される装置、システム、および方法に応じて、このような腎動脈の特性がまた、設計の特徴を導き限定し得る。

30

【0186】

上述のように、腎動脈内に位置する装置は、動脈の幾何学形状と一致するべきである。腎動脈血管の直径 $D_{RA}$ は約2～10mmの範囲であり、大部分の患者集団の $D_{RA}$ は約4～約8mmであり平均約6mmである。腎動脈の血管の長さ $L_{RA}$ は、大動脈/腎動脈の接合部の小孔とその遠位分岐部との間の長さであり、一般的に約5～70mmの範囲であり、約20～50mmの範囲の患者の集合が突出している。標的腎神経叢は腎動脈の外膜の中に埋め込まれているため、複合性の内膜-中膜の厚さ $IMT$ (すなわち、動脈の管腔表面から標的神経構造を含む外膜へと外側に放射状に離れた距離)もまた顕著であり、一般的に、0.5～2.5mmの範囲であり、平均は約1.5mmである。治療の特定の深度は、標的神経線維に達するために重要であるが、治療は深くなりすぎないようにし(たとえば、腎動脈の内壁から $>5mm$ )、腎静脈などの非標的組織および生体構造を避けることができる。

40

【0187】

対象となり得る腎動脈のさらなる特性は、呼吸および/または血流の拍動性により誘導

50

される大動脈に対する腎臓の動きの度合いであってもよい。患者の腎臓は、腎動脈の遠位端に位置しており、呼吸運動で頭側に4インチほど移動してもよい。これが大動脈および腎臓を接続する腎動脈に顕著な動きを与え、これにより、呼吸周期の間、熱治療構成部および血管壁の間の接触を維持するための剛性および柔軟性の固有のバランスが神経調節装置から要求される。さらに、腎動脈および大動脈の間の取り込み角度は、患者ごとに顕著に変動してもよく、また、たとえば腎臓の移動により、患者の内部で動的に変動してもよい。この取り込み角度は、一般的に約30°～135°である。

【0188】

V.さらなる付記項(実施例)

以下の付記項(実施例)は、本技術のいくつかの実施形態を表すものである。

付記項1.患者の腎動脈の神経または腎動脈の近くの神経を調節するよう構成した神経調節構成部と、

前記神経調節構成部が前記神経を調節しながら血管内に配置されるよう構成した第1部分と、前記第1部分に近位で、前記神経調節構成部が前記神経を調節しながら体外に配置されるよう構成した第2部分とを有する細長いシャフトと、

前記第1部分の区分周辺に延びる閉塞部材と、

前記第1部分の区分に遠位的なサンプリングポートと、

前記サンプリングポートから第2の部分に向かって延びるサンプリング管腔と、

前記閉塞部材内の膨張開口部と、

前記膨張開口部から前記第2の部分に向かって延びる膨張管腔と

を含むシステム。

付記項2.前記神経の調節に応答して変化する生物学的パラメータのため、前記患者から生物学的な試料を解析するよう構成したアナライザーをさらに含む、付記項1に記載のシステム。

付記項3.前記アナライザーが、前記第2部分に作動可能に接続され、

前記サンプリング管腔が、前記サンプリングポートから前記シャフトに沿って前記アナライザーへと延びる、

付記項2に記載のシステム。

付記項4.前記第2部分に連結するハンドルをさらに含み、前記アナライザーが前記ハンドルにより運ばれる、

付記項2又は付記項3に記載のシステム。

付記項5.前記アナライザーが、前記生物学的なパラメータの状態、前記生物学的なパラメータに基づく神経調節の状態、またはその両方を示すよう構成したインジケータを含む、付記項2～4のいずれか1項に記載のシステム。

付記項6.前記閉塞部材に近位的なかん流吸入口と、

前記閉塞部材に遠位的なかん流排出口と

前記かん流吸入口および前記かん流排出口の間に延びるかん流管腔と、

前記かん流管腔に作動可能に連結した加圧装置と、

前記閉塞部材が、腎動脈を少なくとも部分的に閉塞しながら、前記かん流吸入口を介して前記かん流管腔内に、かつ、かん流排出口を介してかん流管腔から血液を移動するよう構成したポンプと

をさらに含む、付記項2～5のいずれか1項に記載のシステム。

付記項7.前記シャフト内にガイドワイヤ管腔をさらに含み、前記サンプリング管腔および前記膨張管腔が、前記ガイドワイヤ管腔の反対側に最も近接した前記シャフト内に配置される、付記項1～6のいずれか1項に記載のシステム。

付記項8.前記閉塞部材が、コンプライアントバルーンである、付記項1～7のいずれか1項に記載のシステム。

付記項9.前記サンプリング管腔に作動可能に接続した真空ポンプをさらに含む、付記項1～8のいずれか1項に記載のシステム。

付記項10.前記神経調節構成部が、お互い離れた複数の電極を含み、前記電極が、前記

10

20

30

40

50

神経にRFエネルギーを同時に送達するよう構成される、付記項1～9のいずれか1項に記載のシステム。

付記項11．前記神経調節構成部が、送達状態および展開状態を有し、

前記神経調節構成部の少なくとも一部が、前記展開状態でらせん状である、

付記項10に記載のシステム。

付記項12．前記神経調節構成部が、単一の電極を含む、付記項1～9のいずれか1項に記載のシステム。

付記項13．患者の腎動脈の神経または腎動脈近くの神経を調節するよう構成した神経調節構成部と、

前記神経調節構成部が前記神経を調節しながら血管内に配置されるよう構成した第1部分と、前記第1部分に近位で、前記神経調節構成部が前記神経を調節しながら体外に配置されるよう構成した第2部分とを有する細長いシャフトと、

前記第1部分の区分周辺に延びる閉塞部材と、

前記第1部分の区分に遠位的なサンプリングポートと、

前記サンプリングポートから前記第2部分に向かって延びるサンプリング管腔と、

前記閉塞部材内の膨張開口部と、

前記膨張開口部から前記第2部分に向かって延びる膨張管腔と、

前記神経の調節に応答して変化する生物学的なパラメータのため、前記患者から生物学的なパラメータを解析するよう構成したアナライザーと、

遠位的なサンプリング構成部を有するサンプリングけん引部であって、前記サンプリングけん引部が、前記閉塞部材が前記腎動脈を少なくとも部分的に閉塞しながら、前記シャフトから前記神経調節構成部を越えて前記患者の腎臓の葉間血管に遠位的に延びるように構成されるサンプリングけん引部と

を含み、

前記サンプリングポートが、前記遠位的なサンプリング構成部により運ばれる、システム。

付記項14．前記第2部分に連結したハンドルをさらに含み、前記アナライザーが前記ハンドルにより運ばれる、付記項13に記載のシステム。

付記項15．前記アナライザーが、前記生物学的パラメータの状態、前記生物学的なパラメータに基づく前記神経調節の状態、またはその両方を示すよう構成したインジケータを含む、付記項14に記載のシステム。

付記項16．患者の腎動脈の神経または腎動脈近くの神経を調節するよう構成した神経調節構成部と、

前記神経調節構成部が前記神経を調節しながら血管内に配置されるよう構成した第1部分と、前記第1部分に近位で、前記神経調節構成部が前記神経を調節しながら体外に配置されるよう構成した第2部分とを有する第1の細長いシャフトと、

前記第1部分の区分周辺に延びる閉塞部材と、

前記区分に遠位的なサンプリングポートと、

前記サンプリングポートから前記第2部分に向かって延びるサンプリング管腔と、

前記閉塞部材内の膨張開口部と、

前記膨張開口部から前記第2部分に向かって延びる膨張管腔と、

前記神経調節構成部に連結した遠位端部を有する第2の細長いシャフトと、

前記サンプリングポートに遠位的な装置開口部と、

前記装置開口部から前記第2部分に向かって延びる装置管腔と

を含み、前記第2のシャフトが、前記遠位端部が前記装置開口部を介して延びるように、前記装置を介してスライド可能に延びるよう構成した、システム。

付記項17．前記神経の調節に応答して変化する生物学的なパラメータのため、前記患者から生物学的な試料を解析するよう構成したアナライザーをさらに含み、付記項16に記載のシステム。

10

20

30

40

50

- 付記項 18 . 前記アナライザーが、前記第 2 部分に作動可能に連結し、  
 前記サンプリング管腔が、前記サンプリングポートから前記シャフトに沿って、前記アナライザーに延びる、  
 付記項 17 に記載のシステム。
- 付記項 19 . 前記第 2 部分に連結したハンドルをさらに含み、前記アナライザーが、前記ハンドルにより運ばれる、付記項 17 または 18 に記載のシステム。
- 付記項 20 . 前記アナライザーが、前記生物学的なパラメータの状態、前記生物学的なパラメータに基づく神経調節の状態、またはその両方を示すよう構成したインジケータを含む、付記項 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載のシステム。
- 付記項 21 . 近位部にハンドルと、遠位部に神経調節およびサンプリングアセンブリと、  
 それらの間に細長いシャフトとを有する血管内カテーテルであって、前記神経調節およびサンプリングアセンブリが、  
 腎神経を調節するよう構成した神経調節構成部と、  
 前記神経調節構成部に近位的であり、腎臓の血液試料を収集するよう構成したサンプリング構成部であって、前記サンプリング構成部が、  
 サンプリングポートと、  
 前記サンプリングポートから前記シャフトに沿って前記ハンドルに延びるサンプリング管腔と  
 を有する  
 サンプリング構成部と、  
 前記サンプリング構成部に近位的な閉塞構成部であって、前記閉塞構成部が、  
 バルーンと、  
 前記バルーン内の膨張開口部と、  
 前記膨張開口部から前記ハンドルに向かって延びる膨張管腔と  
 を有する閉塞構成部と  
 を有するサンプリング構成部と  
 を含む血管内カテーテルと、  
 前記ハンドルに作動可能に接続したコンソールであって、前記コンソールが、エネルギーを前記神経調節構成部に供給するよう構成したコンソールと、  
 前記腎臓の血液試料内のバイオマーカーの濃度を検出するよう構成したアナライザーであって、前記濃度が、前記腎臓の神経の調節度合に対応する、アナライザーと  
 を含む、システム。
- 付記項 22 . 患者の腎臓の血管内部または腎臓の血管の近くの治療部位に神経調節構成部を配置することと、  
 前記神経調節構成部を作動して前記患者の腎神経を調節することと、  
 前記神経調節構成部を作動した後、前記腎臓の血管内の閉塞部位で閉塞部材を拡大することと、  
 前記閉塞部材を拡大した後、前記閉塞部位に遠位的な前記腎臓の血管の一部から血液試料を収集することと、  
 前記神経の調節に応答して変化する生物学的なパラメータのため、前記血液試料を解析することと  
 を含む、方法。
- 付記項 23 . 血液試料を収集することが第 2 の血液試料を収集することを含み、  
 前記方法が、前記神経調節構成部を作動させる前に、前記腎臓の血管の一部から第 1 の血液試料を収集することをさらに含み、  
 血液試料を解析することが、前記第 1 の血液試料および前記第 2 の血液試料を解析することを含む、  
 付記項 22 に記載の方法。
- 付記項 24 . 前記血液試料を収集することが、前記腎臓の血管内のサンプリングポートからサンプリング管腔に沿って携帯式コンテナに前記血液試料を輸送することを含み、前記

方法が、前記血液試料を解析するよう構成した血液解析ユニットに前記コンテナを移動させることをさらに含む、付記項 2 2 に記載の方法。

付記項 2 5 . 前記閉塞部材を拡大することが、バルーンを膨張させて前記腎臓の血管の腎動脈を完全に閉塞することを含み、

前記血液試料を収集することが、

前記バルーンを膨張した後に、第 1 の量の血液を収集することと、

前記第 1 の量の血液を収集した後に、前記バルーンを部分的に収縮することと、

前記バルーンが前記腎動脈を完全に閉塞するように、前記バルーンを部分的に収縮した後に前記バルーンを再膨張することと、

前記バルーンを再膨張した後に、第 2 の量の血液を収集することと、

前記第 1 の量および第 2 の量の血液を組み合わせる前記血液試料を形成することを含む、

付記項 2 2 に記載の方法。

付記項 2 6 . 前記血液試料を解析することが、前記生物学的パラメータの測定値をとることを含む、

前記神経調節構成部を解析することが、第 1 の時点で起こり、

前記方法が、前記測定値に応答して第 2 の時点で前記神経調節構成部を作動することをさらに含む、

付記項 2 2 に記載の方法。

付記項 2 7 . 前記第 2 の時点が、前記第 1 の時点から約 15 分未満である、付記項 2 6 に記載の方法。

付記項 2 8 . ヒトの患者の動脈に腔内に送達するよう構成した遠位部を含む細長いシャフトと、

前記遠位部を介して前記シャフトに接続した神経調節およびサンプリングアセンブリであって、前記アセンブリが、

患者の動脈の最も近くで神経を調節するよう構成したエネルギー送達構成部と、

前記患者から前記治療部位または治療部位の近くで生物学的試料を血管内で得るよう構成したサンプリングポートと

を含む、アセンブリと、

前記シャフトに連結し、ならびに前記生物学的試料の少なくとも一部を受容し、かつ、前記生物学的試料の状態および / または前記生物学的試料に基づく前記神経調節の状態を示すよう構成したアナライザーと

を含む、システム。

付記項 2 9 . 前記神経調節およびサンプリングアセンブリが、前記サンプリングポートに近位的な前記シャフトの一部周辺に延びる閉塞部材をさらに含む、付記項 2 8 に記載のシステム。

付記項 3 0 . 前記サンプリングポートから前記細長いシャフトの近位部に向かって延びるサンプリング管腔をさらに含む、付記項 2 8 または 2 9 に記載のシステム。

付記項 3 1 . 前記サンプリング管腔が、陰圧供給源と作動可能に接続する、付記項 3 0 に記載のシステム。

付記項 3 2 . 前記サンプリング管腔が、1 方向弁を含む、付記項 3 0 または 3 1 に記載のシステム。

付記項 3 3 . 前記神経調節およびサンプリングアセンブリが、複数のエネルギー送達構成部に点在する複数のサンプリングポートを含む、付記項 2 8 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載のシステム。

付記項 3 4 . ヒト対象の腎神経調節手法の作用をモニタリングする方法であって、前記方法が、

1 つ以上の標的バイオマーカーのベースラインのレベルまたは活性を決定することと、

神経調節アセンブリを介して前記対象の腎神経の交感神経活性を少なくとも部分的に阻害することと、

10

20

30

40

50



前記標的バイオマーカの神経調節後のレベルまたは活性を決定することと、  
前記ベースラインのレベルまたは活性と前記神経後調節後のレベルまたは活性を比較することと  
を含み、

前記神経調節手法が、前記神経調節後のレベルまたは活性が、前記ベースラインのレベルまたは活性と顕著に異なる場合成功と分類される、  
方法。

付記項 35 . 前記対象の腎神経の交感神経活性を少なくとも部分的に阻害することが、前記神経調節アセンブリを介して前記腎神経にエネルギーを送達して前記腎神経を調節することを含む、付記項 34 に記載の方法。

10

付記項 36 . 前記エネルギーが無線周波数 ( R F ) エネルギーである、付記項 35 に記載の方法。

付記項 37 . 前記エネルギーが、R F エネルギー、マイクロ波エネルギー、レーザー光エネルギー、光エネルギー、超音波エネルギー、高密度焦点式超音波エネルギー、磁性エネルギー、直接的な熱エネルギー、および凍結療法用エネルギーからなる群から選択される、付記項 35 に記載の方法。

付記項 38 . 前記対象の腎神経の交感神経の活性を少なくとも部分的に阻害することが、前記神経調節アセンブリを介して前記腎神経に化学物質を送達して前記腎神経を調節することを含む、付記項 34 ~ 37 のいずれか 1 項に記載の方法。

付記項 39 . 前記神経調節アセンブリが、前記腎神経に最も近くに配置したエネルギー送達構成部を運ぶ、血管内に配置したカテーテルを含む、付記項 34 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

付記項 40 . 前記対象の腎神経の交感神経の活性を少なくとも部分的に阻害することが、前記対象の腎臓の血管内から前記神経調節アセンブリを介して前記腎神経を熱的に調節することを含む、付記項 34 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の方法。

付記項 41 . 前記対象の腎神経の交感神経の活性を少なくとも部分的に阻害することが、交感神経活性を調節する方法で、腎臓の血管の治療位置で組織に化学剤を送達することを含む、付記項 34 に記載の方法。

付記項 42 . 前記 1 つ以上の標的バイオマーカが、A D R A 2 b、A T P 1 A 1、B D N F、B M P 7、B N P、B T G 2、C A L C B、C D 4 0 L、C D K N 1 B、C D K N 2 B / p 1 5、C L U、D N A J A 4、D N A J B 1、E D N 3、E T B、F A S L G、F O S、H M O X - 1、H S P A 5、H S P A 1 4、H S P B 1、H S P D 1、H S P H 1、I L - 1 0、I T G A M、K L K B 1、L I F、M C 2 R、N T F 3、P 2 R Y 1 2、S E L E、S L C 2 A 5 / G L U T 5、S O D 2、T L R 3、T L R 4、T L R 7、および T N F R S F 1 B からなる群から選択される、付記項 34 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

付記項 43 . 前記 1 つ以上の標的バイオマーカが、C A S P 1 0、C C L 1 3、C C N D 1、C D 7 0、C R Y A B、C P S 1、D N A J B 1、D N A J B 1 1、H S P A 1 A、H S P A 1 B、H S P B 6、I L - 1 0、K I T、L T A、M Y L K 3、N O D A L、N P Y 1 R、P O U 1 F 1、および T C P 1 からなる群から選択される、付記項 34 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

付記項 44 . 前記 1 つ以上の標的バイオマーカが、A C T A 2、C A C Y / 2 A 9、C F L 1、C T A G 1 A 1 / C T A G 2 1、L D H A、M G C 1 4 1 / T M E M 1 4 1、N A A 2 0 / N A T 5、N M 2 3 B、P A H X / P H Y H 1、P F D N 1、P L K - 2、T U B A 1 B、および V I M からなる群から選択される、付記項 34 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

付記項 45 . 前記 1 つ以上の標的バイオマーカが、S N C A、B D N F、C N T F、F G F 2、G D N F、N G F 2、N T F 3、P F 4、E D N 2、A C E 2、I F N - 、A R T N、L I F、C B L N 1、N R G 1、N R G 2、N R G 4、P S P N、N T F 4、および T G F A からなる群から選択される、付記項 34 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法

50

。

付記項 46 . 前記 1 つ以上の標的バイオマーカーが、NE、CFL1、NPY、DBN、Ca<sup>2+</sup>、レニン、DBH、エンドセリン 1、2、および 3、NTS、ならびに APP からなる群から選択される、付記項 34 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

付記項 47 . 前記標的バイオマーカーの神経調節後のレベルまたは活性が、脱神経してから 10 分、24 時間または 7 日後に決定される、付記項 34 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の方法。

付記項 48 . ヒトの患者の腎神経手法を実施する方法であって、前記方法が、  
 神経調節アセンブリを前記患者の腎神経に近接して血管内に配置することと、  
 前記神経調節アセンブリを配置する前または後に、1 つ以上の標的バイオマーカーのベースラインのレベルまたは活性を決定することと、  
 前記神経調節アセンブリを介して前記腎神経にエネルギーを適用することにより、前記腎神経の機能を部分的に妨害することと、  
 前記標的バイオマーカーの神経調節後のレベルまたは活性を決定することと、  
 前記ベースラインのレベルまたは活性と、前記神経調節後のレベルまたは活性を比較することと  
 を含み、

前記神経調節手法が、前記神経調節後のレベルまたは活性が、前記ベースラインのレベルまたは活性と顕著に異なる場合成功と分類される、  
 方法。

付記項 49 . 前記腎神経の機能を部分的に妨害することが、前記患者の腎神経の過形成を低減することを含む、付記項 48 に記載の方法。

付記項 50 . 前記腎神経の機能を部分的に妨害することが、正常圧の患者から発現したレベルまたはレベル近くまで、患者の機能する腎神経の総数を低減することを含む、付記項 48 または 49 に記載の方法。

付記項 51 . 前記 1 つ以上の標的バイオマーカーが、ADRA2b、ATP1A1、BDNF、BMP7、BNP、BTG2、CALCB、CD40L、CDKN1B、CDKN2B/p15、CLU、DNAJA4、DNAJB1、EDN3、ETB、FASLG、FOS、HMOX-1、HSPA5、HSPA14、HSPB1、HSPD1、HSPH1、IL-10、ITGAM、KLB1、LIF、MC2R、NTF3、P2RY12、SELE、SLC2A5/GLUT5、SOD2、TLR3、TLR4、TLR7、および TNFRSF1B からなる群から選択される、付記項 48 ~ 50 に記載の方法。

付記項 52 . 前記 1 つ以上の標的バイオマーカーが、CASP10、CCL13、CCND1、CD70、CRYAB、CPS1、DNAJB1、DNAJB11、HSPA1A、HSPA1B、HSPB6、IL-10、KIT、LTA、MYLK3、NODAL、NPY1R、POU1F1、および TCP1 からなる群から選択される、付記項 48 ~ 50 のいずれか 1 項に記載の方法。

付記項 53 . 前記 1 つ以上の標的バイオマーカーが、ACTA2、CACY/2A9、CFL1、CTAG1A1/CTAG21、LDHA、MGC141/TMEM141、NAA20/NAT5、NM23B、PAHX/PHYH1、PFDN1、PLK-2、TUBA1B、および VIM からなる群から選択される、付記項 48 ~ 50 のいずれか 1 項に記載の方法。

付記項 54 . 前記 1 つ以上の標的バイオマーカーが、SNCA、BDNF、CNTF、FGF2、GDNF、NGF2、NTF3、PF4、EDN2、ACE2、IFN-、ARTN、LIF、CBLN1、NRG1、NRG2、NRG4、PSPN、NTF4、および TGF $\alpha$  からなる群から選択される、付記項 48 ~ 50 のいずれか 1 項に記載の方法。

。

付記項 55 . 前記 1 つ以上の標的バイオマーカーが、NE、CFL1、NPY、DBN、Ca<sup>2+</sup>、レニン、DBH、AGT、エンドセリン 1、2、および 3、NTS、ならびに APP からなる群から選択される、付記項 48 ~ 50 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

付記項 56 . ヒトの患者のバイオマーカーの活性を決定する方法であって、前記方法が、前記患者の標的血管内、かつ標的神経線維に隣接して、カテーテルのエネルギー送達構成部を経腔的に配置することと、

前記エネルギー送達構成部を介して前記標的神経線維を少なくとも部分的にアブレーションすることと、

前記カテーテルの捕捉区画に少なくとも 1 種のバイオマーカーを部分的に捕捉することであって、前記バイオマーカーが、前記アブレーションの結果として分泌されることと、

前記捕捉区画に前記少なくとも 1 種のバイオマーカーを隔離して前記バイオマーカーを濃縮することと、

前記捕捉区画の内面に配置した少なくとも 1 つの固定化した捕捉剤に前記バイオマーカーを結合することと、

前記バイオマーカーの濃度を検出することであって、前記濃度が、前記標的神経線維のアブレーションの度合いと少なくとも部分的に対応することと

を含む、方法。

付記項 57 . 前記カテーテルが、前記捕捉区画の遠位端に遠位フィルターをさらに含み、前記カテーテルの捕捉区画内の複数のうち少なくとも 1 種のバイオマーカーを捕捉することが、前記遠位フィルターを介して前記捕捉区画内への他の生体分子の通過を防止しながら、前記遠位フィルターを介して前記捕捉区画内への前記バイオマーカーの通過を可能にすることを含み、付記項 56 に記載の方法。

付記項 58 . 前記カテーテルが、前記捕捉区画の近位端に近位フィルターをさらに含み、前記カテーテルの捕捉区画に複数のうち少なくとも 1 種のバイオマーカーを捕捉することが、前記近位フィルターを介して前記捕捉区画から血液が流出させながら、前記捕捉区画から、前記近位フィルターを介した前記バイオマーカーの通過を防止することを含み、付記項 56 または 57 に記載の方法。

付記項 59 . 前記カテーテルの捕捉区画が、前記バイオマーカーを捕捉しながら前記患者内部に配置される、付記項 56 ~ 58 のいずれか 1 項に記載の方法。

付記項 60 . 前記カテーテルの捕捉区画が、前記バイオマーカーを捕捉しながら前記患者の外に配置される、付記項 56 ~ 58 のいずれか 1 項に記載の方法。

付記項 61 . ヒトの対象の腎臓の神経調節手法の有効性をモニタリングする方法であって、

1 つ以上の標的バイオマーカーのベースラインのレベルまたは活性を決定することと  
神経調節アセンブリを介して前記対象の腎神経の交感神経活性を少なくとも部分的に阻害することと、

1 つ以上の標的バイオマーカーの神経調節後のレベルまたは活性を決定することと、  
所定の閾値のレベルまたは活性と、前記 1 つ以上の標的バイオマーカーの神経調節後のレベルまたは活性を比較することであって、前記神経調節手法が、前記神経調節後のレベルまたは活性が、前記所定の閾値のレベルまたは活性を超える場合成功と分類されることと

を含む、方法。

付記項 62 . 付記項 34、48、56、または 61 のいずれかに記載される方法を実行する装置。

付記項 63 . ヒトの患者の動脈へと腔内送達するよう構成した遠位部を含む細長いシャフトと、

前記遠位部を介して前記シャフトに接続した神経調節およびサンプリングアセンブリであって、前記アセンブリが、

患者の動脈の最も近くの神経を調節するよう構成したエネルギー送達構成部と、

前記治療部位または前記治療部位の近くで、前記患者から生物学的試料を血管内から得るよう構成したサンプリングポートと、

前記サンプリングポートに近位した閉塞部材であって、前記閉塞部材が、1 つ以上の圧力センサーを含む、閉塞部材と

10

20

30

40

50

を含む、神経調節およびサンプリングアセンブリと、

前記1つ以上の圧力センサーに作動可能に連結したコントローラであって、前記コントローラが、メモリおよび処理回路を含み、前記メモリが、前記処理回路を使用して前記コントローラにより実施した際に、

前記1つ以上の圧力センサーを介して閉塞部材の圧力測定値をコントローラが獲得し、前記閉塞部材の圧力測定値に基づき前記閉塞部材が容量を拡大する

命令を記憶する、

コントローラと

を含む、システム。

【0189】

VI. 結論

本技術の上述の実施形態の詳細な説明は、例示のみを目的とし、上述した正確な形態に対する本技術の徹底、または限定を意図するものではない。これに相当する様々な変形は、本技術の範囲内にある可能性があり、関連する当業者はこれを認識しているものとする。たとえば、ステップが所定の順番で表され得るが、代替的な実施形態では、異なる順番でステップを実施してもよい。本明細書に記載される多様な実施形態およびそれらの構成部を組み合わせるさらなる実施形態を提供してもよい。いくつかの場合、よく知られている構造および機構は、本技術の実施形態の記載を不必要に妨害することを避けるために、詳細を示さず、記載しなかった。

【0190】

前述から、本技術の特定の実施形態は例示の目的で本明細書中に記載されているが、よく知られた構造および機構は、本技術の実施形態の記載の不必要な妨害を避けるために詳細を示さず、また記載しなかった。文脈で許容される場合、単一または複数形の用語はまた、それぞれ複数形および単数形の両方を含んでもよい。

【0191】

本技術の特定の態様は、コントローラまたは他のデータプロセッサにより実行されるルーチンを含むコンピュータで実行可能な命令の形態をとってもよい。いくつかの実施形態では、コントローラまたは他のデータプロセッサは、これらの1つ以上のコンピュータで実行可能な命令を実施するよう特にプログラム化し、構成され、かつ/または構築される。さらに、本技術のいくつかの態様は、磁気または光で読み取り可能かつ/または除去可能なコンピュータディスクおよびネットワークを介して電氣的に分配される媒体を含む、コンピュータ読み取り可能な媒体上に記憶または分配されるデータ（たとえば、固定データ）の形態をとってもよい。したがって、本技術の態様に特定したデータ構造およびデータ伝達は、本技術の範囲内に包有される。本技術はまた、特定のステップを実施するためのコンピュータで読み取り可能な媒体をプログラミングし、このステップを実行する方法を包有してもよい。

【0192】

さらに、用語「または」は、2つ以上の項目の列挙に関して他の項目から除外された単一の項目を意味するよう明らかに限定されない限り、列挙されるように「または」を使用する際、(a)列挙中のいずれかの単一の項目、(b)列挙中の項目の全て、または(c)列挙中の項目のいずれかの組み合わせを含むと解釈される。さらに用語「含む」は、より多くの同一の特性および/または追加的な種類の他の特性を除外しないように、少なくとも引用した特性を含むことを意味して全体を通じ使用される。また、特定の実施形態は、例示の目的のために本明細書中に記載されるが、本技術を逸脱することなく多様変形してもよい。さらに、本技術の特定の実施形態に関連した利点がこれらの実施形態の文脈中に記載されてきたが、他の実施形態もまたこのような利点を示してもよく、必ずしもすべての実施形態が、本技術の範囲内とするためにこの利点を示す必要はない。したがって、本開示および関連する技術は、本明細書中に明示的に示されないまたは記載されない他の実施形態を包有できる。

10

20

30

40

【 図 1 】

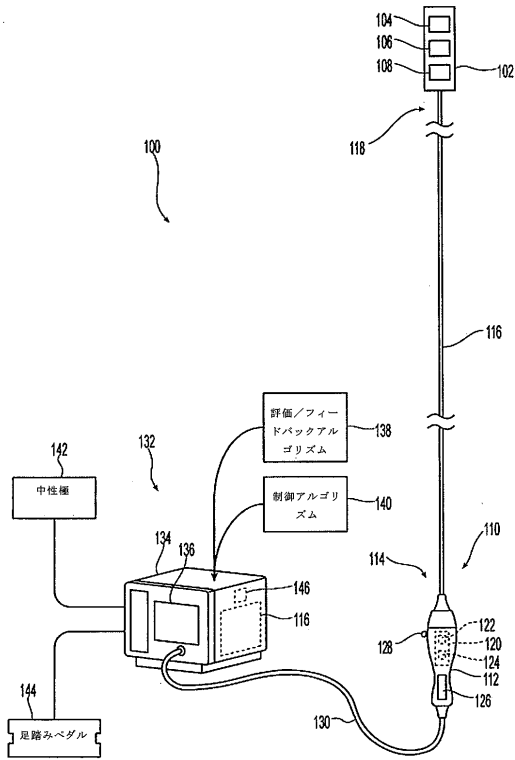


図 1

【 図 2 A 】

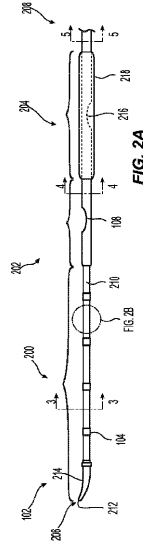


FIG. 2A

【 図 2 B 】

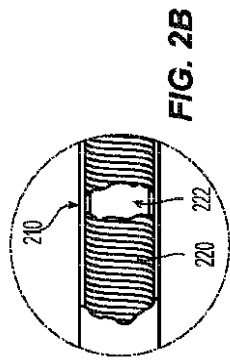


FIG. 2B

【 図 2 C 】

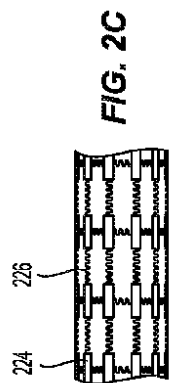


FIG. 2C

【 図 3 】

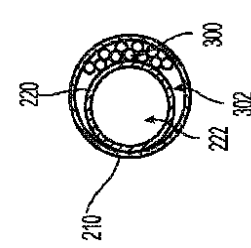


FIG. 3

【 図 4 】

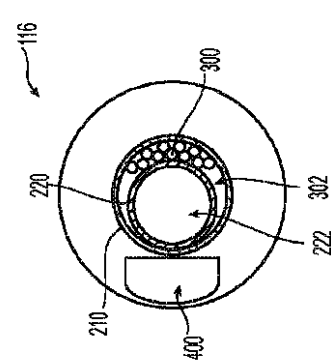


FIG. 4

【 図 5 】

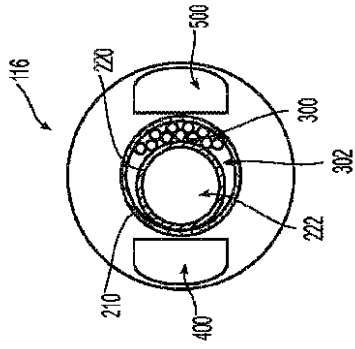


FIG. 5

【 図 6 A 】

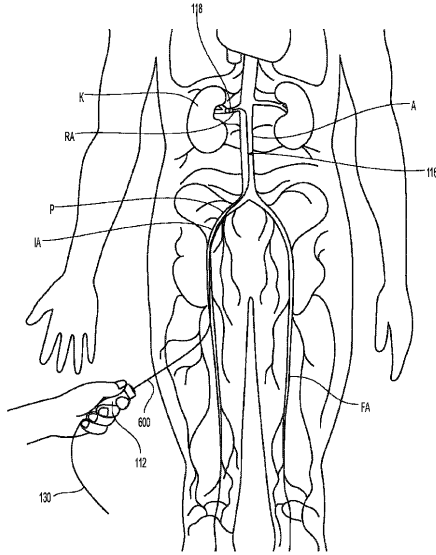


FIG. 6A

【 図 6 B 】

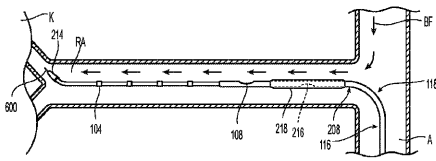


FIG. 6B

【 図 6 C 】

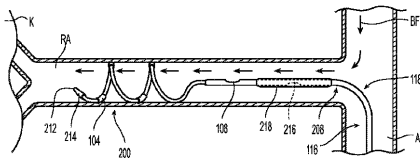


FIG. 6C

【 図 6 D 】

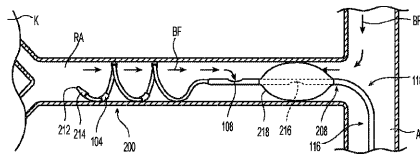


FIG. 6D

【 図 7 】

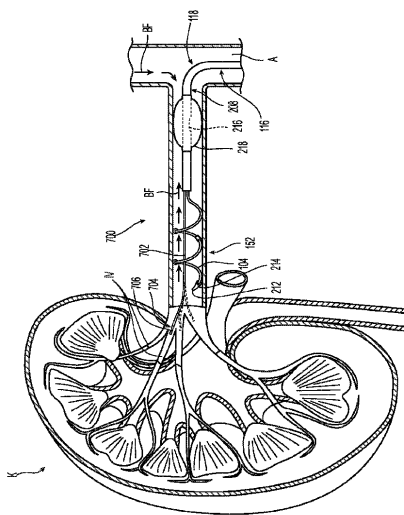


FIG. 7

【 図 8 】

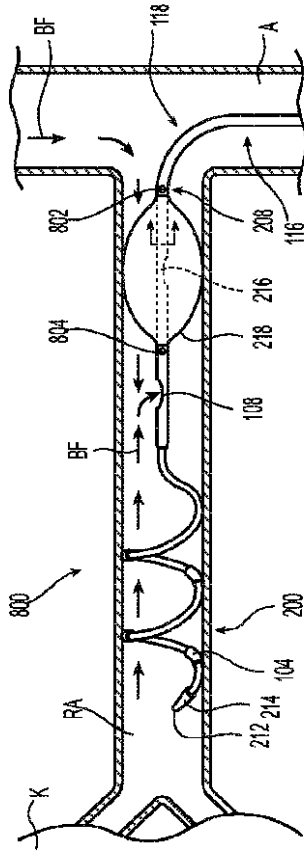


FIG. 8

【 図 9 】

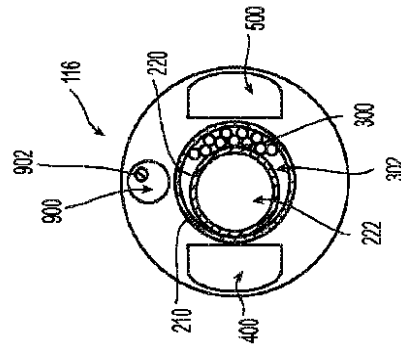


FIG. 9

【 図 10 】

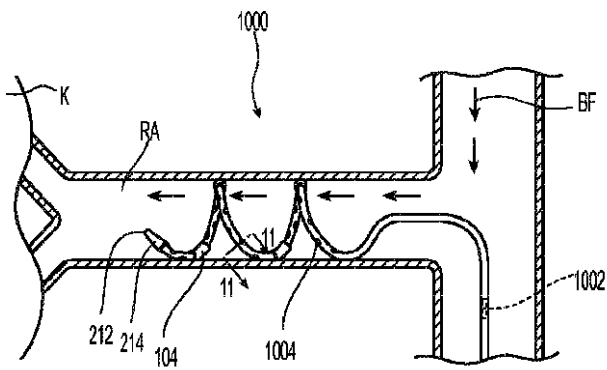


FIG. 10

【 図 11 】

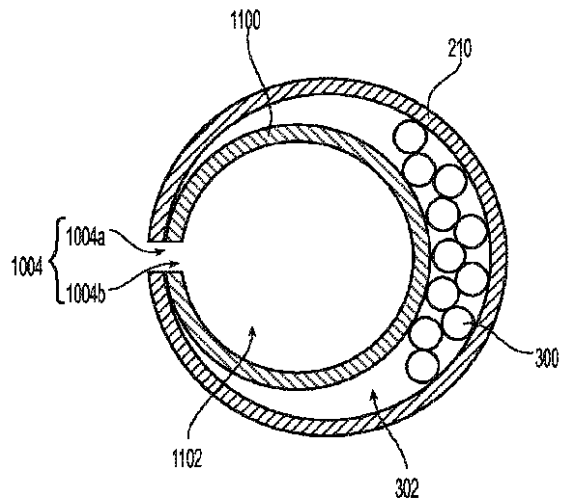


FIG. 11

【 図 1 2 】

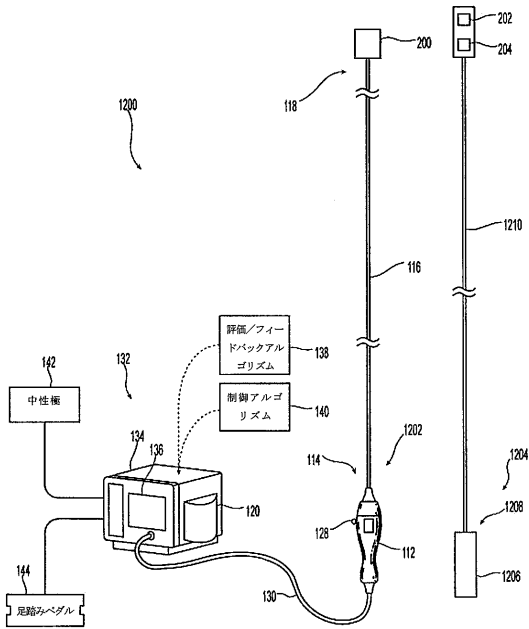


図 1 2

【 図 1 3 A 】

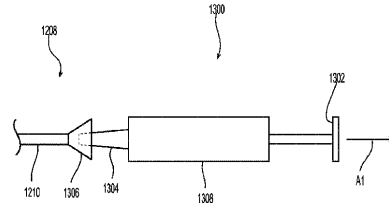


FIG. 13A

【 図 1 3 B 】

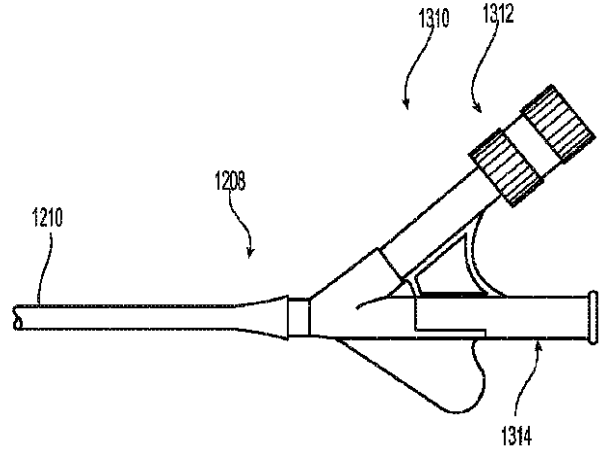


FIG. 13B

【 図 1 4 】

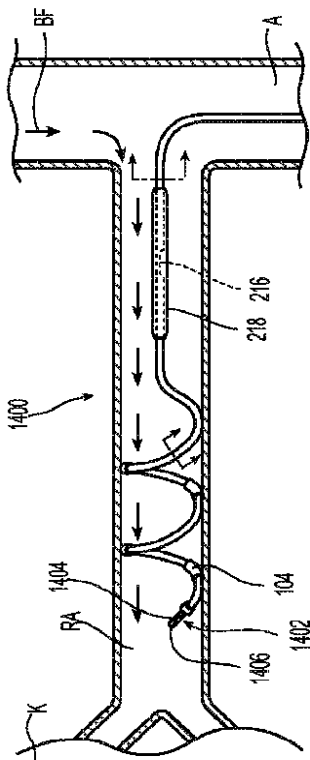


FIG. 14

【 図 1 5 】

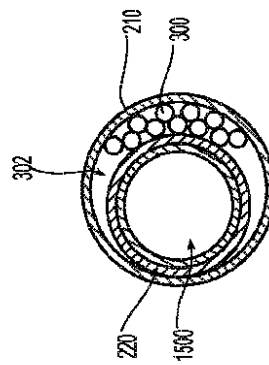


FIG. 15



【 図 1 6 】

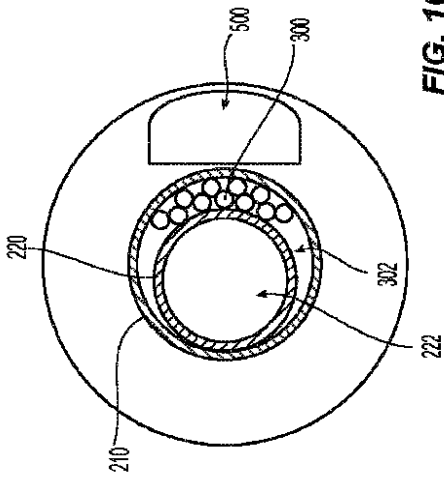


FIG. 16

【 図 1 7 】

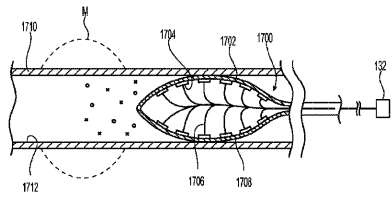


FIG. 17

【 図 1 8 】

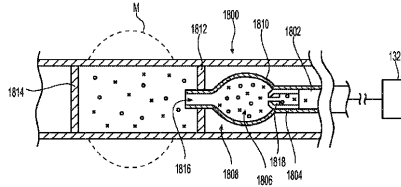


FIG. 18

【 図 1 9 】

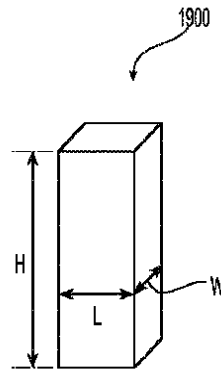


FIG. 19

【 図 2 0 A 】

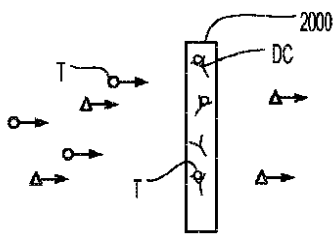


FIG. 20A

【 図 2 0 B 】

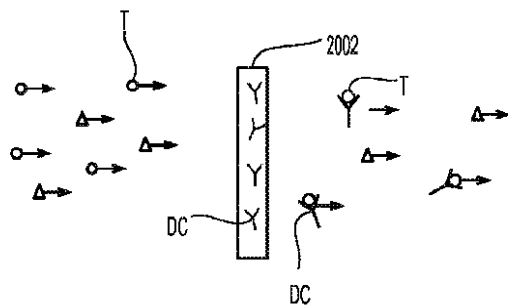


FIG. 20B

【 図 2 1 】

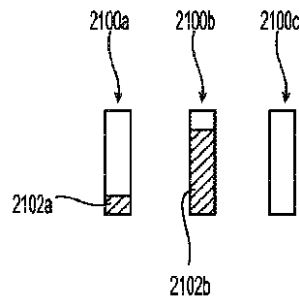


FIG. 21

【 図 2 2 A 】

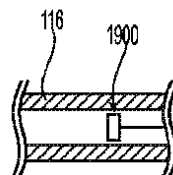


FIG. 22A

【 図 2 2 B 】

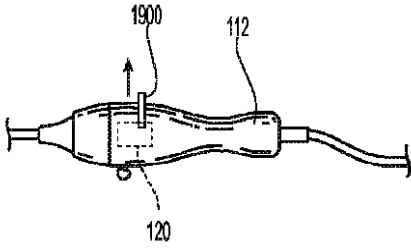


FIG. 22B

【 図 2 2 D 】

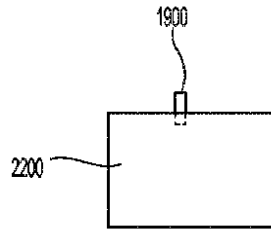


FIG. 22D

【 図 2 2 C 】

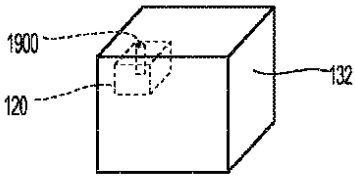


FIG. 22C

【 図 2 3 】

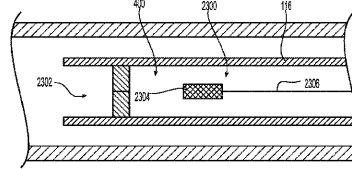


FIG. 23

【 図 2 4 】

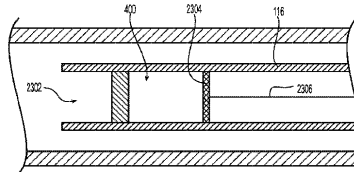


FIG. 24

【 図 2 5 】

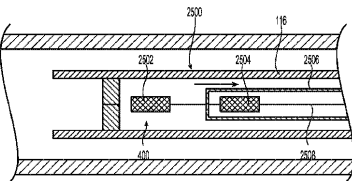


FIG. 25

【 図 2 7 A 】

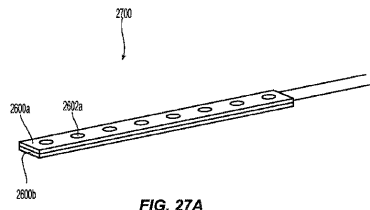


FIG. 27A

【 図 2 6 A 】

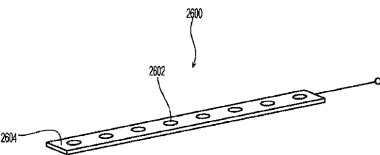


FIG. 26A

【 図 2 7 B 】

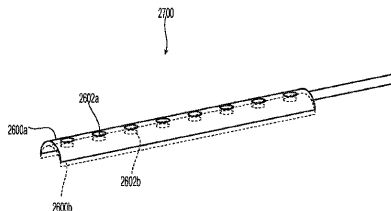


FIG. 27B

【 図 2 6 B 】

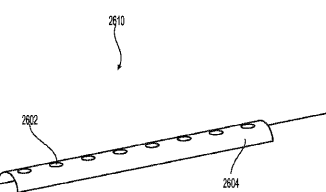


FIG. 26B

【 図 28 】

検出用の潜在的なバイオマーカー生体分子

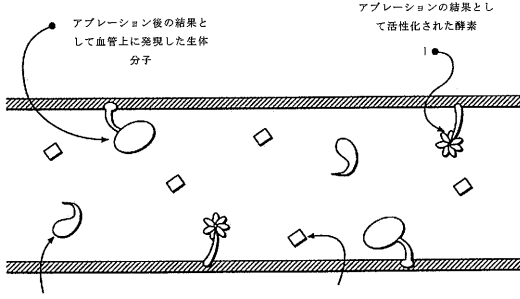


図 28

【 図 29 】

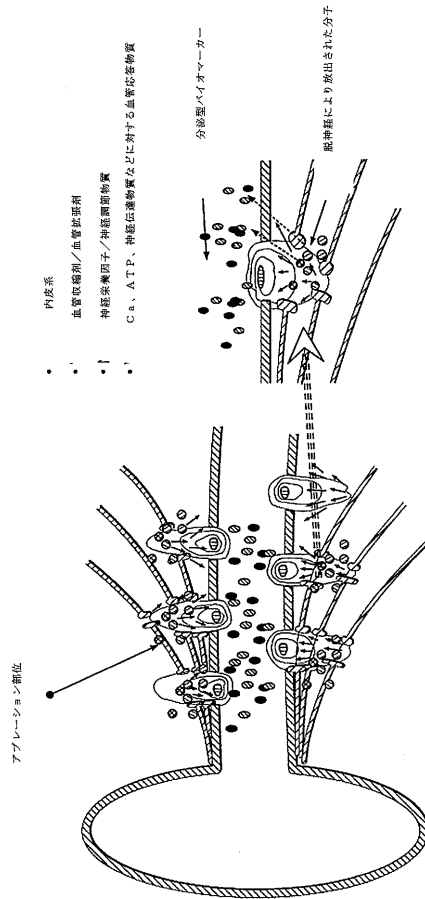


図 29

【 図 30 】

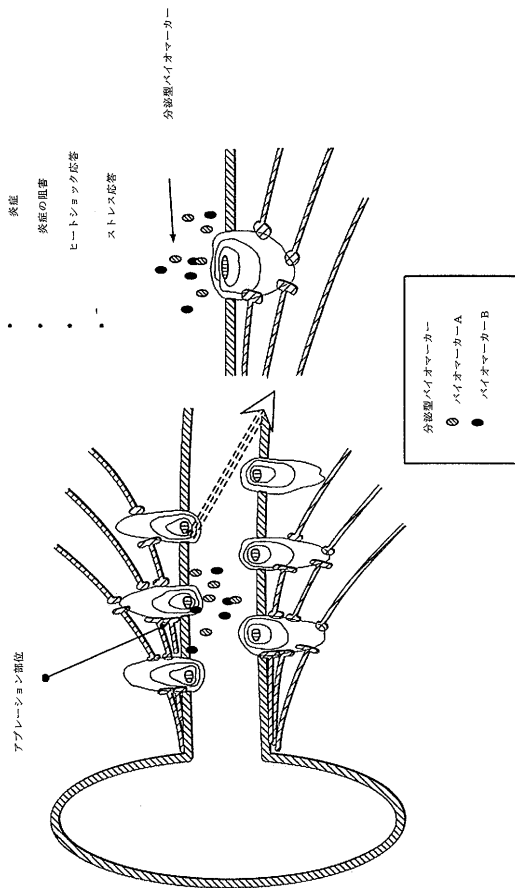


図 30

【 図 31 】

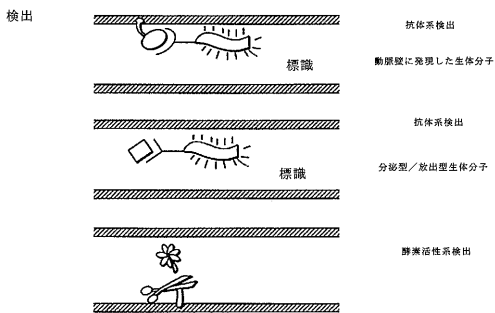


図 31

【図32】

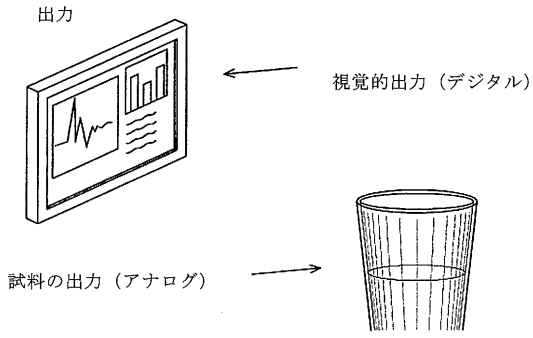


図32

【図33】

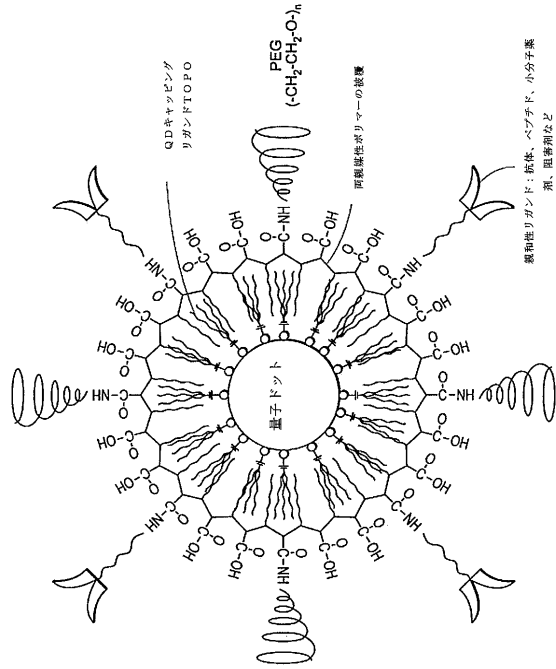


図33

【図34】

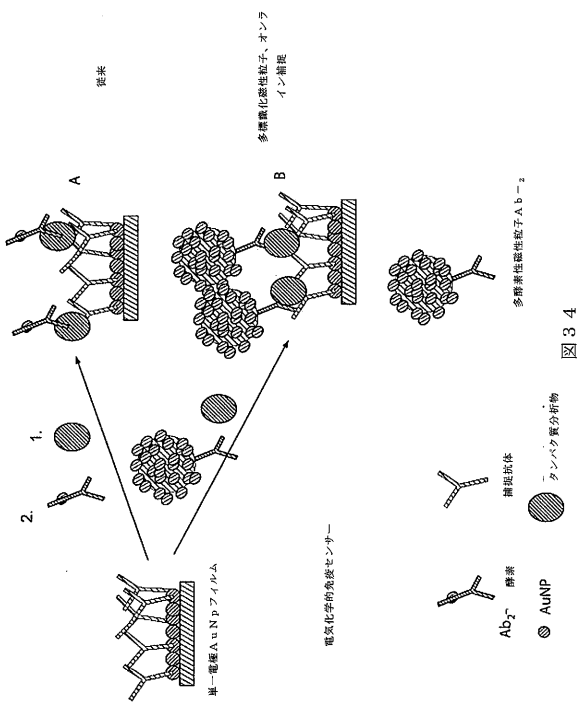


図34

【図35】

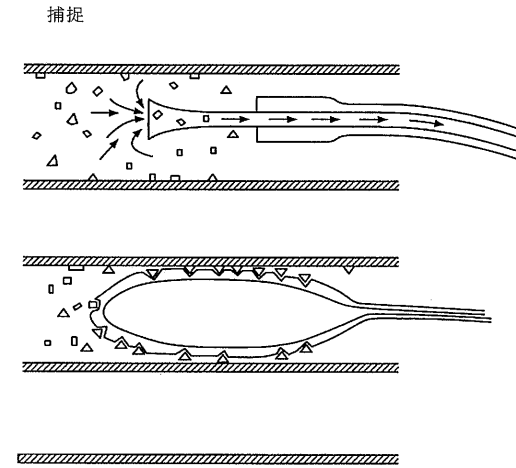


図35

【 図 3 6 A 】

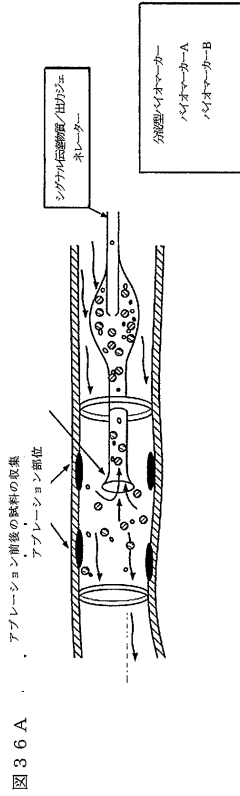


図 3 6 A

【 図 3 6 B 】

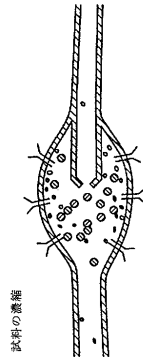


図 3 6 B

【 図 3 6 C 】

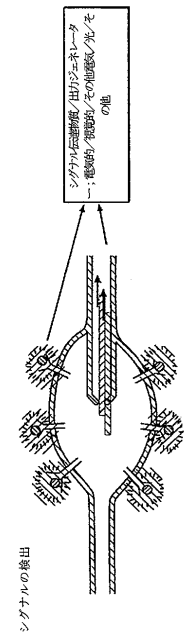


図 3 6 C

【 図 3 7 】

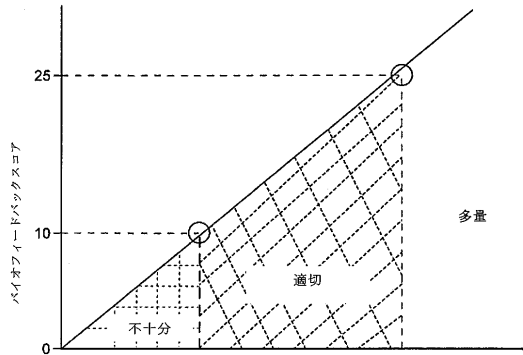


図 3 7

【 図 3 8 】

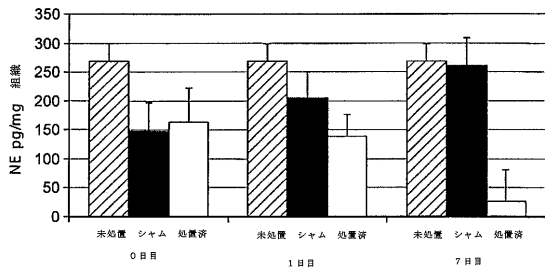


図 3 8

【 図 3 9 】

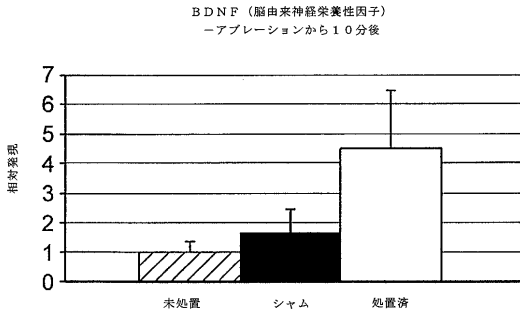


図 3 9

【 図 4 0 】

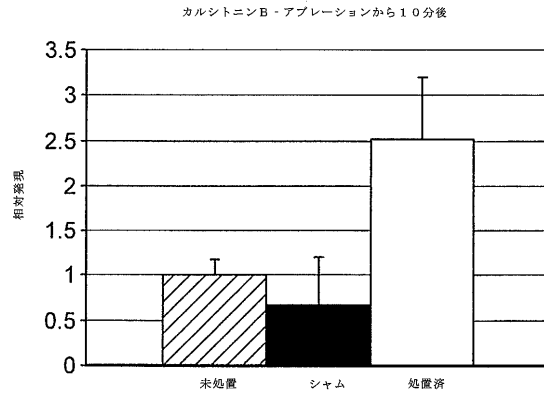


図 4 0

【 図 4 1 】

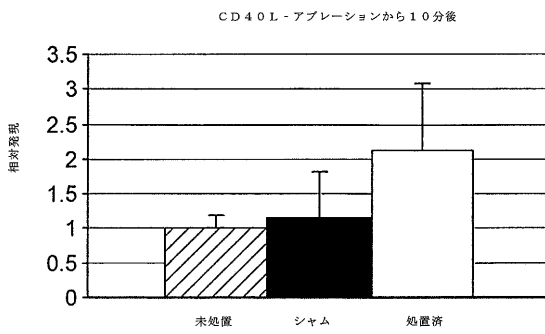


図 4 1

【 図 4 3 】

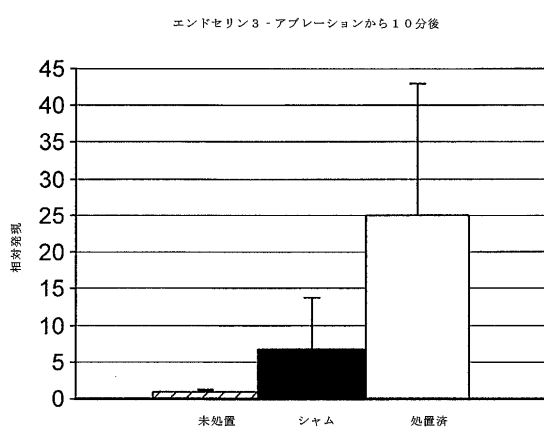


図 4 3

【 図 4 2 】

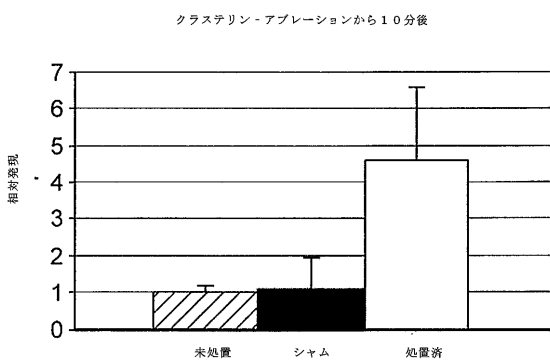


図 4 2

【 図 4 4 】

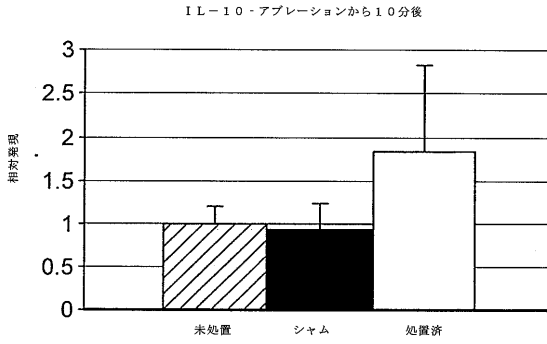


図 4 4

【 図 4 6 】

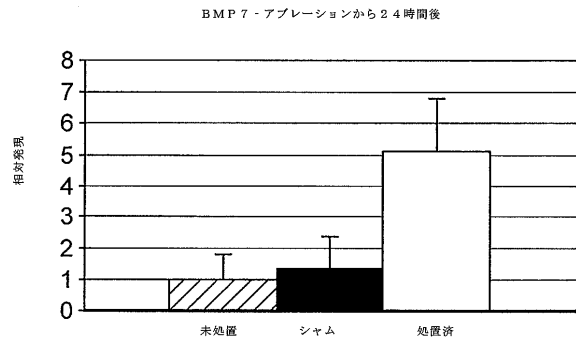


図 4 6

【 図 4 5 】

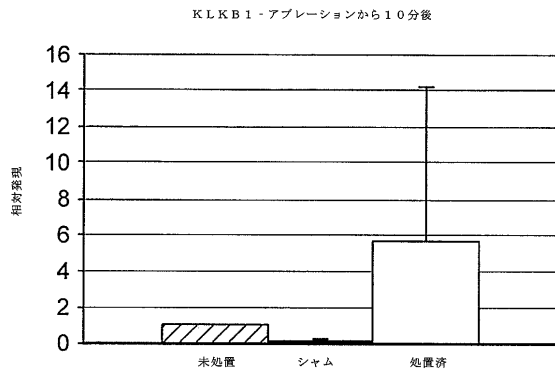


図 4 5

【 図 4 7 】

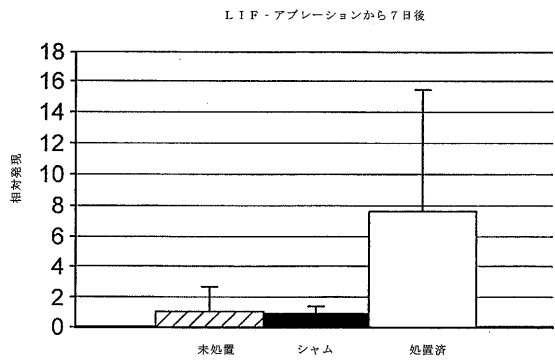


図 4 7

【 図 4 8 】

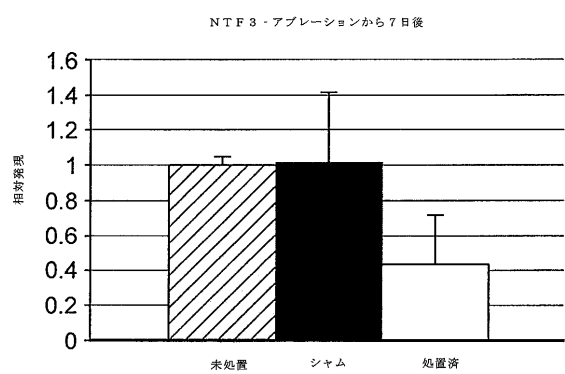


図 4 8

【 図 4 9 】

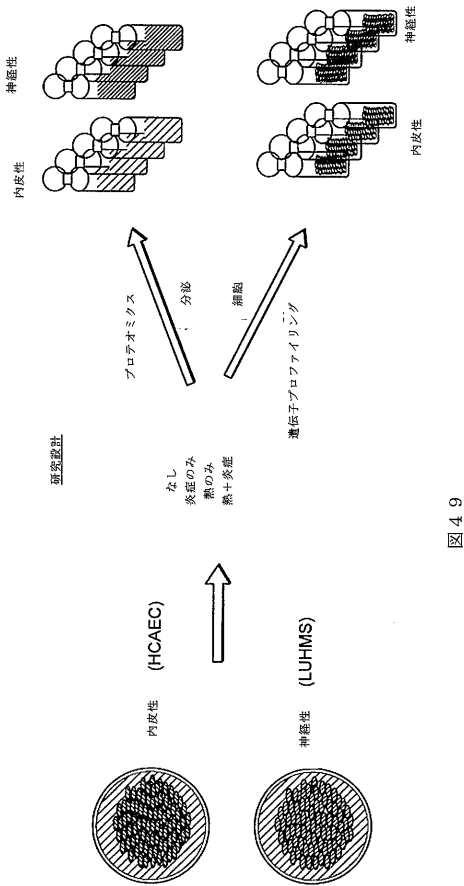


図 4 9

【 図 5 0 】

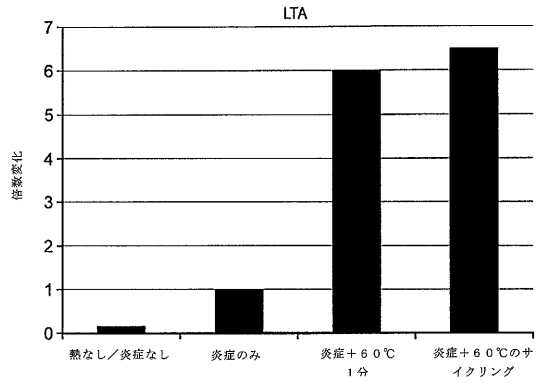


図 5 0

【 図 5 1 】

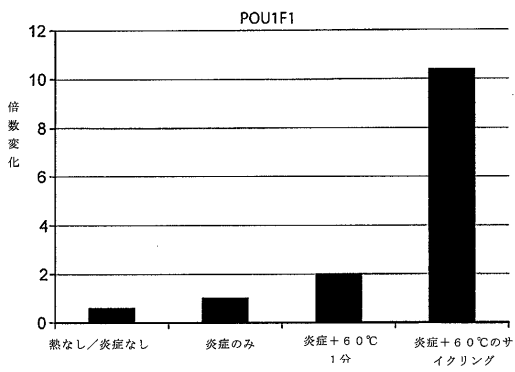


図 5 1

【 図 5 2 】

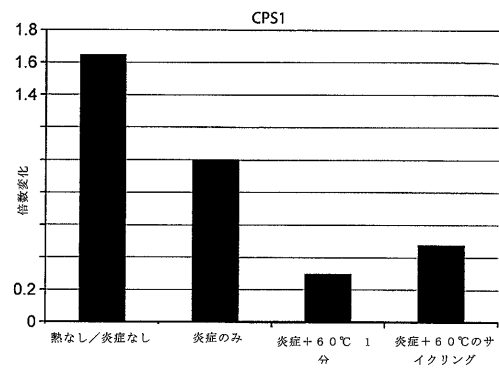


図 5 2



【 図 5 3 】

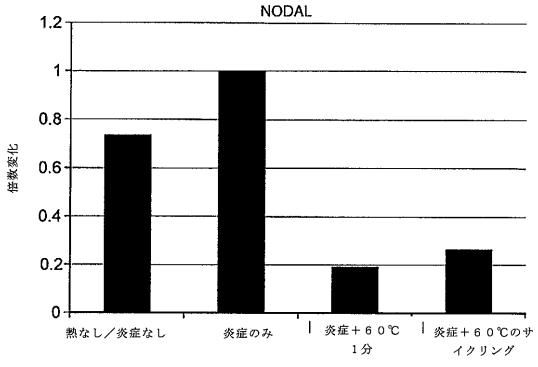


図 5 3

【 図 5 5 】

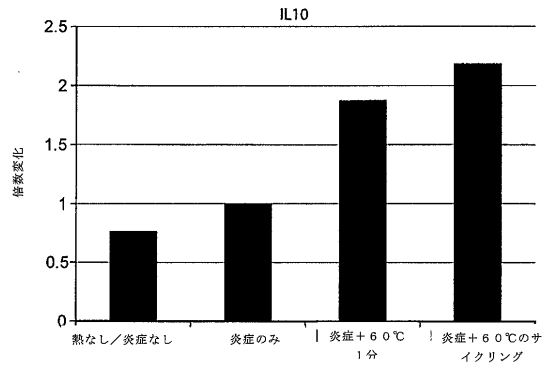


図 5 5

【 図 5 4 】

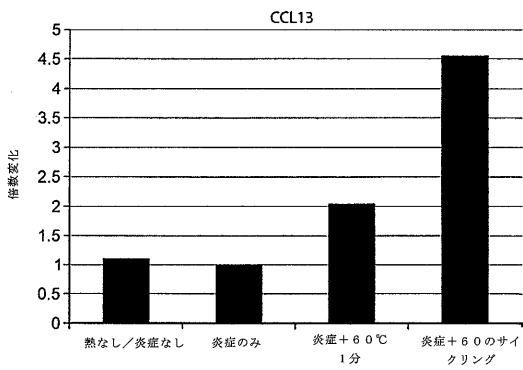


図 5 4

【 図 5 6 】

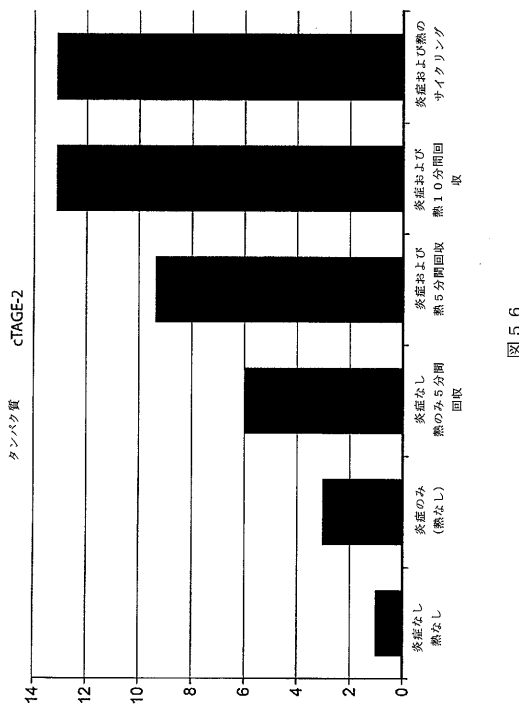


図 5 6

【 図 5 7 】

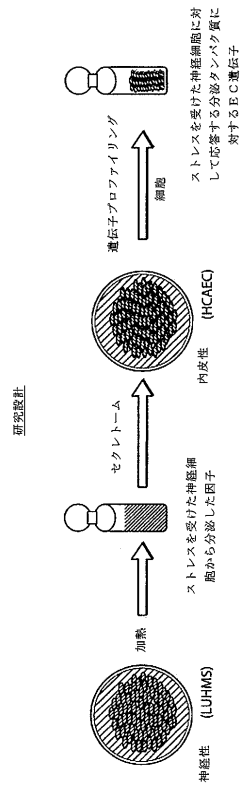


図 5 7

【 図 5 8 A 】

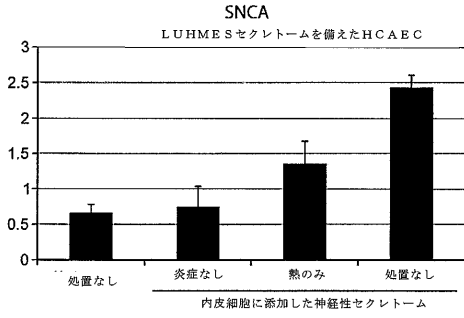


図 5 8 A

【 図 5 8 B 】

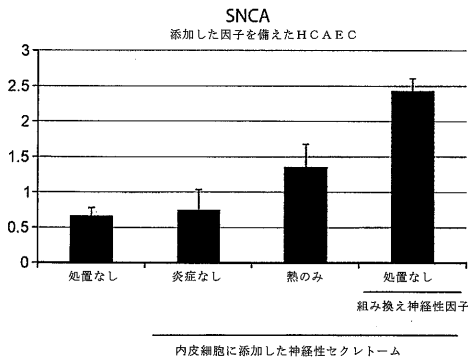


図 5 8 B

【 図 5 9 】

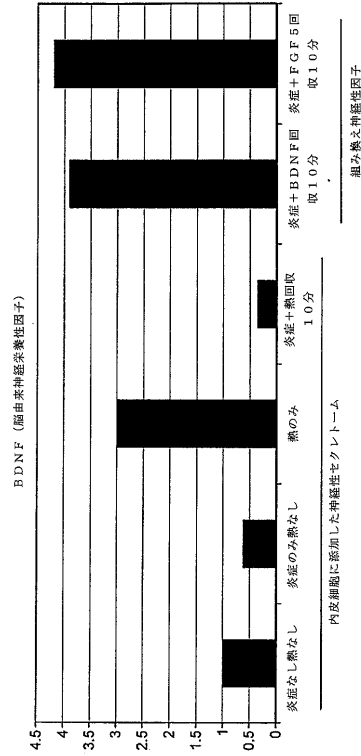


図 5 9

【 図 6 0 】

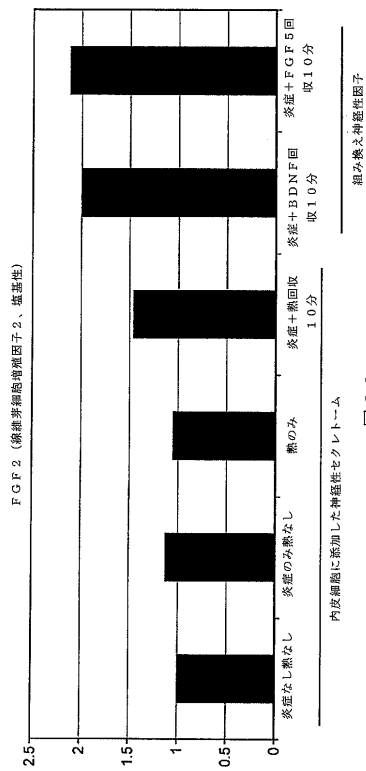


図 6 0

【 図 6 1 】



図 6 1

【 図 6 2 】

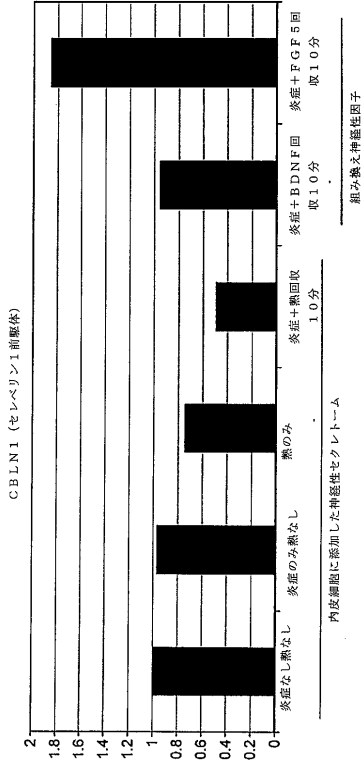


図 6 2

【 図 6 3 】

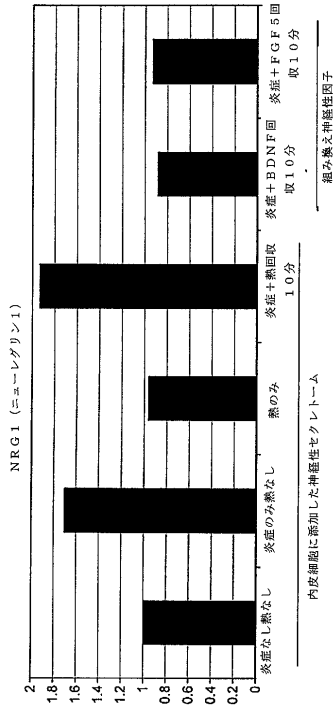


図 6 3

【 図 6 4 】

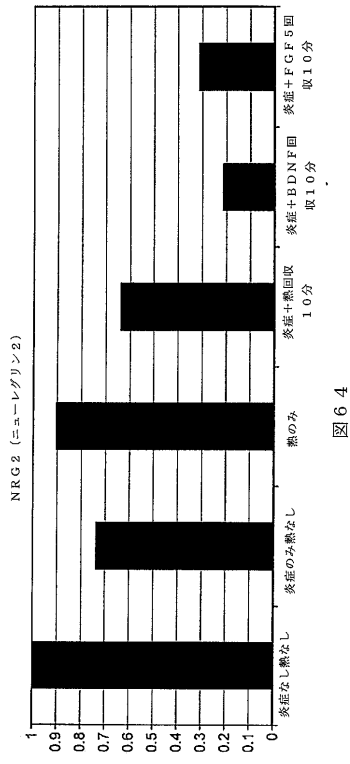


図 6 4

【 図 6 5 】

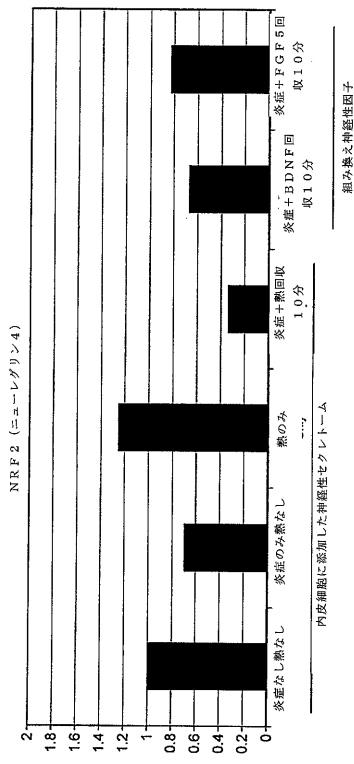


図 6 5

【 図 6 6 】

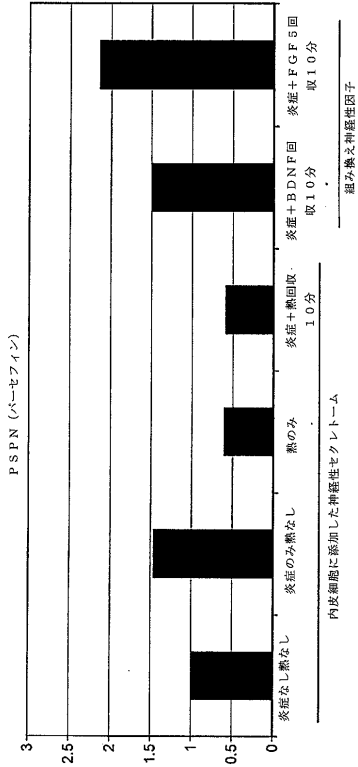


図 6 6

【 図 6 7 】

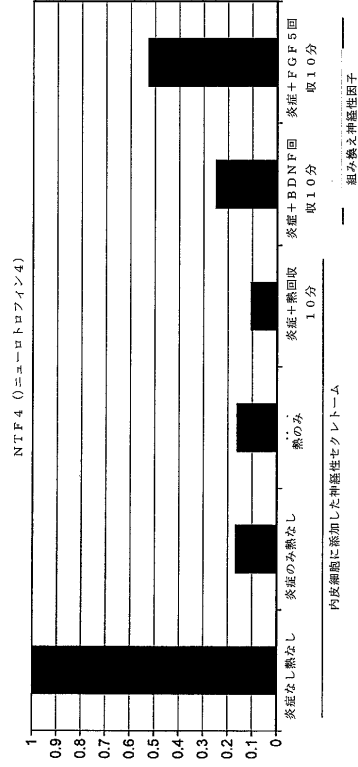


図 6 7

【 図 6 8 】

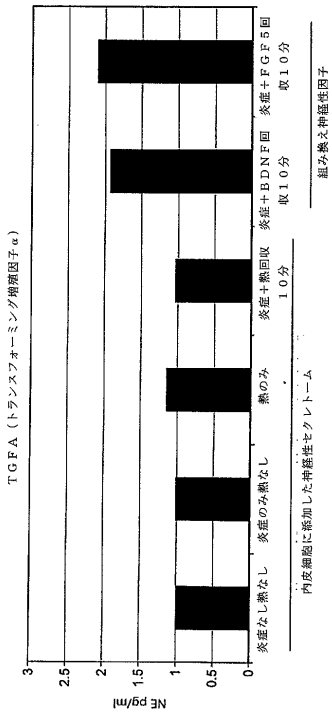


図 6 8

【 図 6 9 】

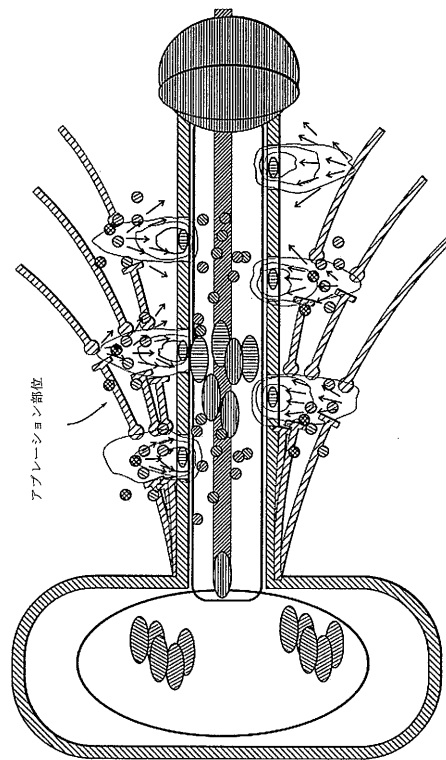


図 6 9

【 図 7 0 A 】

脱神経アプレーション後の動脈取血カテーテルで収集した動脈血漿からのノルエピネフリン



図 7 0 A

【 図 7 0 B 】

脱神経アプレーション前後に動脈取血カテーテルで収集した動脈血漿からのノルエピネフリン

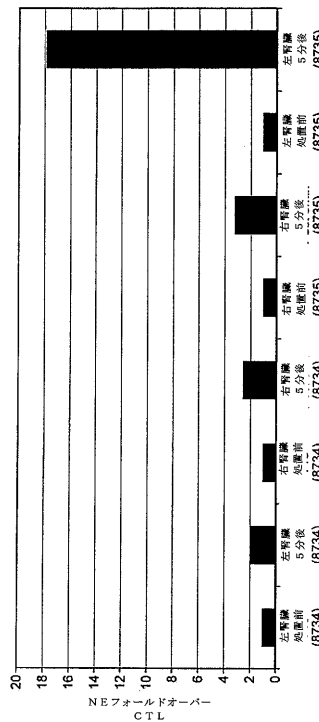


図 7 0 B

【 図 7 1 】

脱神経後の腎動脈および全身性の血漿のNE評価

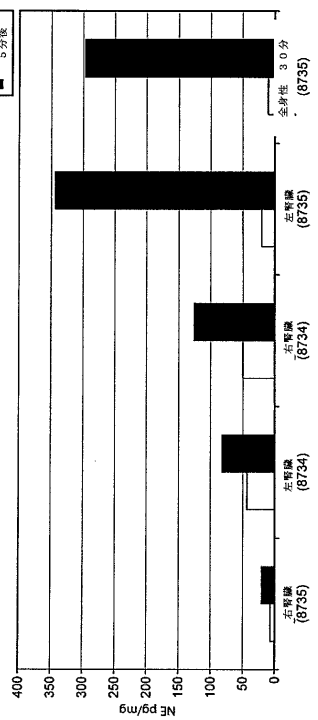


図 7 1

【 図 7 2 】

アプレーションから10分後の腎動脈の血漿のNE

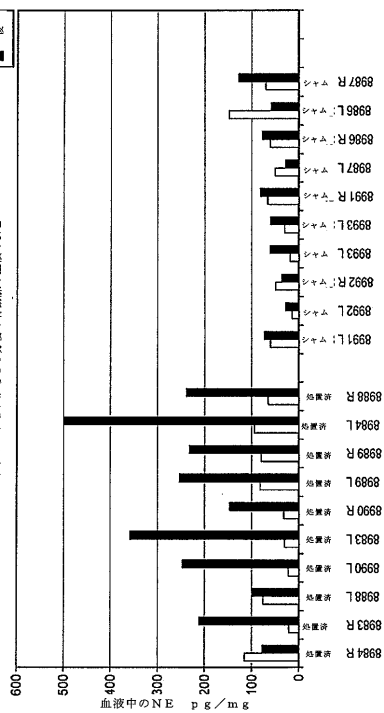


図 7 2

【 図 7 3 A 】

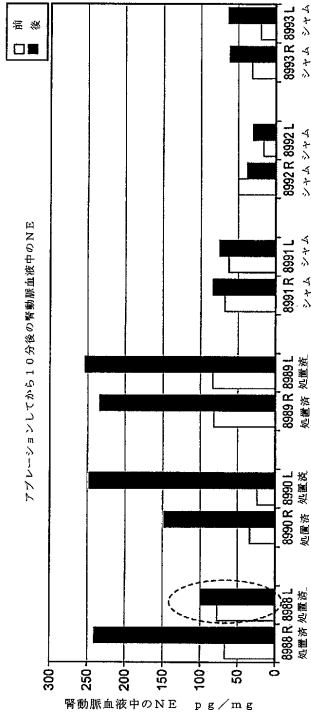


図 7 3 A

【 図 7 3 B 】

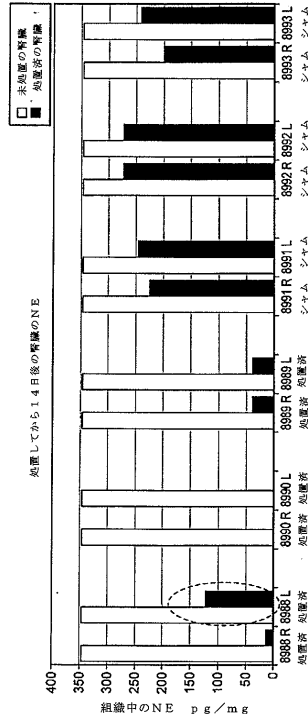


図 7 3 B

【 図 7 4 】

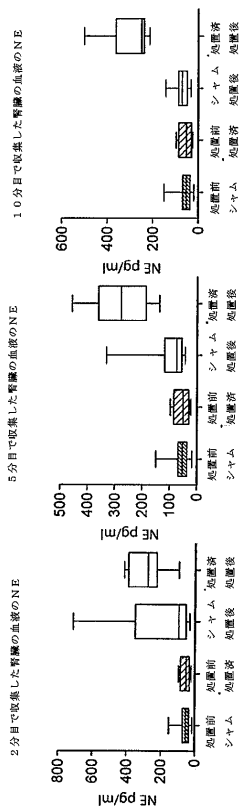


図 7 4

【 図 7 5 】

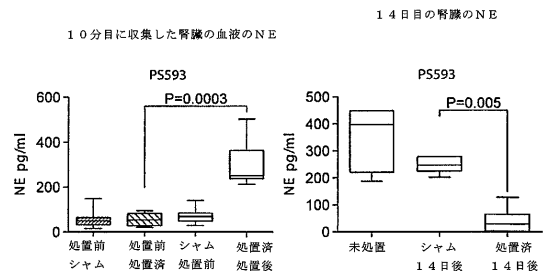


図 7 5

【 図 7 6 】

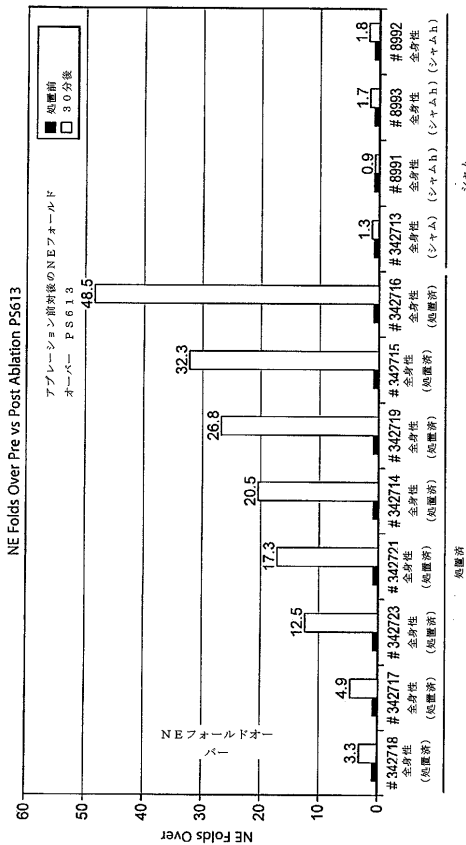


図 7 6

【 図 7 7 】

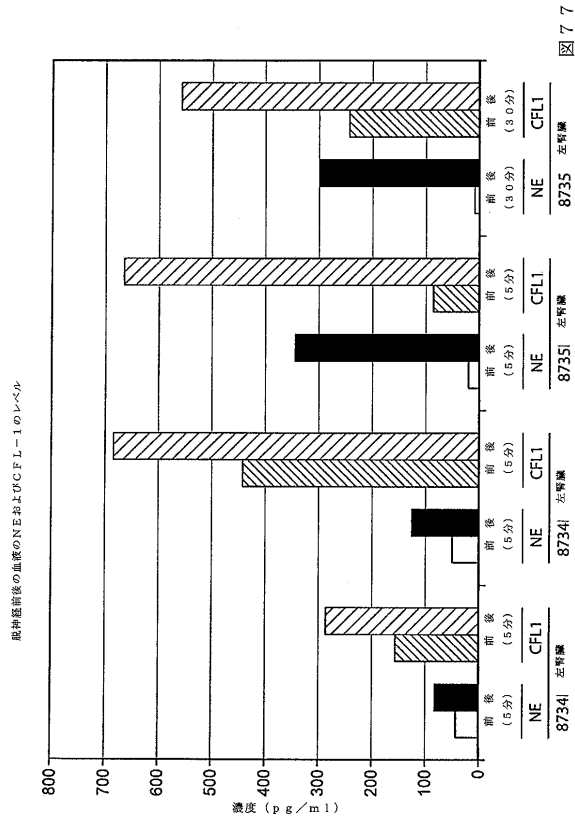


図 7 7

【 図 7 8 】

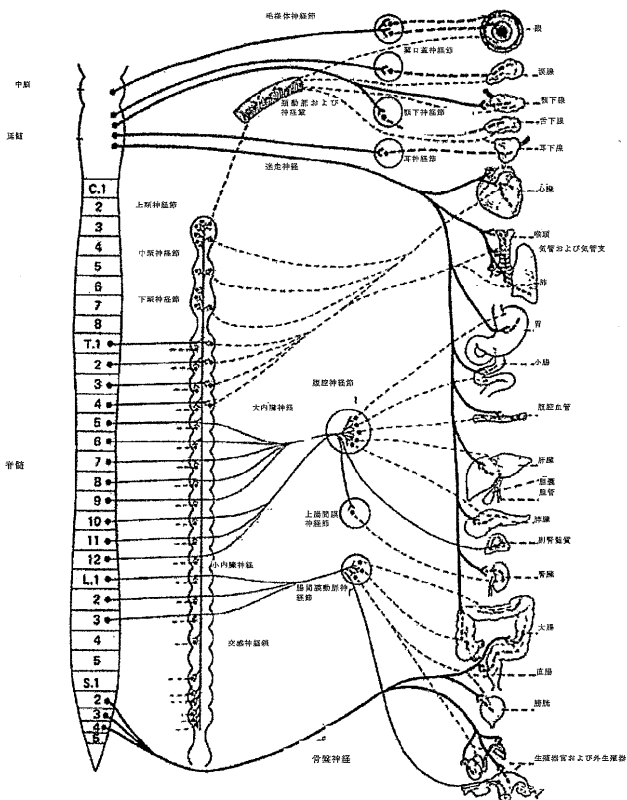


図 7 8

【 図 7 9 】

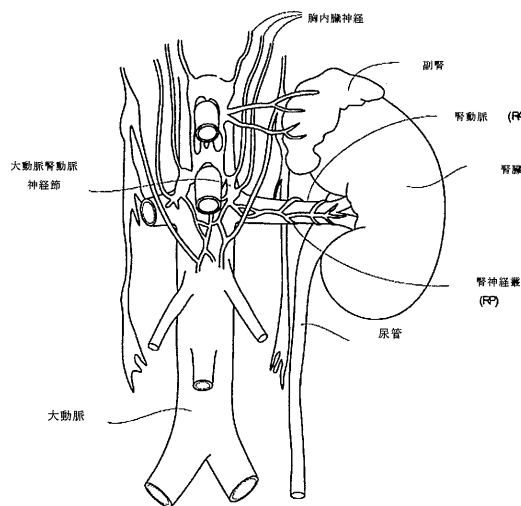


図 7 9

【 図 8 0 A 】

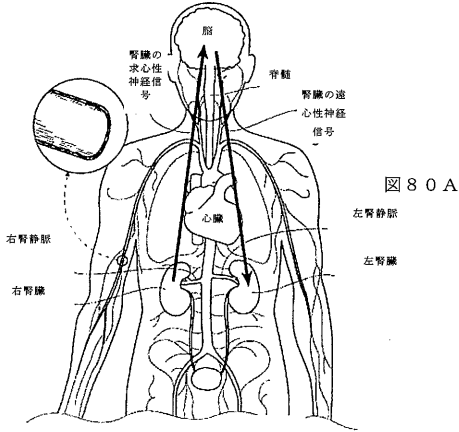


図 8 0 A

【 図 8 1 A 】

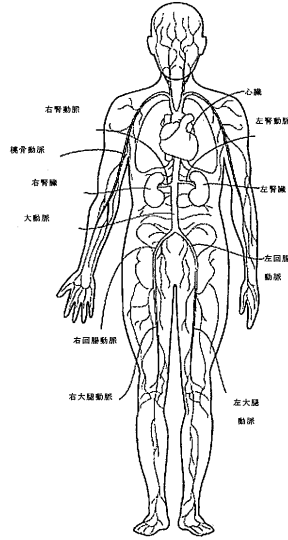


図 8 1 A  
動脈血管構造

【 図 8 0 B 】

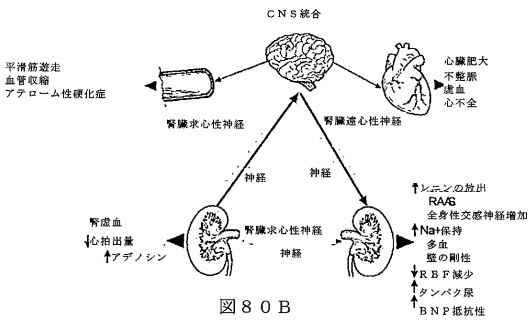


図 8 0 B

【 図 8 1 B 】

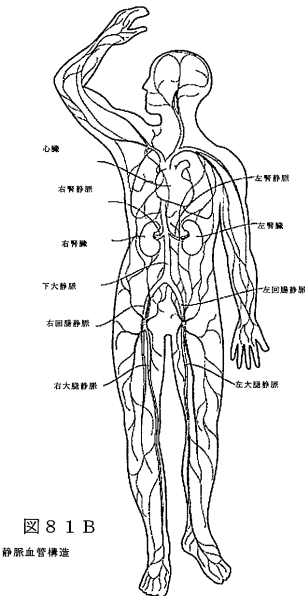


図 8 1 B  
静脈血管構造



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2013/030041
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61B18/14 A61B10/00 A61B5/15 A61B5/145 A61B5/20 G01N33/68 ADD. A61B18/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B G01N  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/178570 A1 (DEMARAIS DENISE [US]) 21 July 2011 (2011-07-21)	1,2,5, 7-10,12, 21
Y	paragraph [0004] paragraph [0051] - paragraph [0054]; figures 8,0 paragraph [0041] paragraph [0047]; figure 5b paragraph [0049]	3,4, 28-33
X	----- US 2010/222851 A1 (DEEM MARK [US] ET AL) 2 September 2010 (2010-09-02) paragraph [0135] paragraph [0093]; figures 7,4 ----- -/--	1,2,5,8, 21
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
11 June 2013		23/09/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Ekstrand, Vilhelm

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2013/030041

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2010/331833 A1 (MASCHKE MICHAEL [DE] ET AL) 30 December 2010 (2010-12-30) paragraph [0001] paragraph [0033] paragraph [0035] paragraph [0037]; figure 1 paragraph [0031] -----	3,4, 28-33
A	US 2011/160644 A1 (DACEY JR RALPH G [US] ET AL) 30 June 2011 (2011-06-30) paragraph [0231] - paragraph [0232] -----	3,4, 28-33
A	US 2010/069888 A1 (SOLOMON NEAL [US]) 18 March 2010 (2010-03-18) paragraph [0013] paragraph [0071] paragraph [0226] -----	3,4, 28-33

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2013/030041**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1.  Claims Nos.: **22-27**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210**
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

**see additional sheet**

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
**3-5, 7-10, 12, 21, 28-33(completely); 1, 2(partially)**

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2013/ 030041

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 3-5, 7-10, 12, 21, 28-33(completely); 1, 2(partially)

A neuromodulation system comprising a biomarker analyzer operatively close to the catheter

---

2. claims: 6(completely); 1, 2(partially)

A neuromodulation system comprising a balloon shunt

---

3. claims: 11(completely); 1, 10(partially)

A neuromodulation system comprising a deployable neuromodulation element

---

4. claims: 13-15

A neuromodulation system comprising a sampling extension

---

5. claims: 16-20

A neuromodulation system comprising a neuro modulation element shaft extending from a port distal to the sampling port

---

6. claim: 34

A neuromodulation system comprising pressure sensors within the occlusion member

---

International Application No. PCT/ US2013/ 030041

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: 22-27

Claim 22 refers to a method including the step "positioning a neuromodulation element at a treatment site" and "activating the neuromodulation element to modulate renal nerves of the patient". The former is in most embodiments executed by introducing a catheter intravascularly [0125]. The latter could be an ablation procedure [0098]. Thus, according to Rule 39.1 (iv) PCT, no search is required to be carried out on claims 22-27 because they disclose a method for treatment of the human body by surgery. Further, according to Art 43bis.1 PCT and Rule 67.1 PCT, no international preliminary examination is required to be carried out on these claims.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/030041

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011178570	A1	21-07-2011	CA 2655099 A1 21-12-2007
			CN 101489624 A 22-07-2009
			EP 2029223 A2 04-03-2009
			JP 2009539565 A 19-11-2009
			US 2006235474 A1 19-10-2006
			US 2011178570 A1 21-07-2011
			WO 2007146834 A2 21-12-2007
			-----
US 2010222851	A1	02-09-2010	AT 494039 T 15-01-2011
			CA 2583463 A1 20-04-2006
			CN 101940815 A 12-01-2011
			CN 101940816 A 12-01-2011
			CN 101972513 A 16-02-2011
			DE 202005022057 U1 13-11-2012
			DE 202005022058 U1 13-11-2012
			DE 202005022059 U1 28-11-2012
			DE 202005022060 U1 28-11-2012
			DE 202005022061 U1 28-11-2012
			DE 202005022083 U1 26-03-2013
			DE 202005022096 U1 18-07-2013
			EP 1802370 A2 04-07-2007
			EP 2329859 A1 08-06-2011
			EP 2457614 A1 30-05-2012
			EP 2457615 A1 30-05-2012
			EP 2495012 A1 05-09-2012
			EP 2561902 A1 27-02-2013
			EP 2561903 A1 27-02-2013
			EP 2561904 A1 27-02-2013
			EP 2561905 A1 27-02-2013
			EP 2570154 A2 20-03-2013
			EP 2572753 A2 27-03-2013
			JP 2008515544 A 15-05-2008
			JP 2012106081 A 07-06-2012
			JP 2012110738 A 14-06-2012
			JP 2012110748 A 14-06-2012
			JP 2012135630 A 19-07-2012
			JP 2012143573 A 02-08-2012
			US 2005288730 A1 29-12-2005
			US 2007265687 A1 15-11-2007
			US 2010222851 A1 02-09-2010
			US 2013012866 A1 10-01-2013
US 2013116685 A1 09-05-2013			
WO 2006041881 A2 20-04-2006			
-----			
US 2010331833	A1	30-12-2010	NONE
-----			
US 2011160644	A1	30-06-2011	NONE
-----			
US 2010069888	A1	18-03-2010	NONE
-----			

## フロントページの続き

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

(74) 代理人 100095898

弁理士 松下 満

(74) 代理人 100098475

弁理士 倉澤 伊知郎

(72) 発明者 ビーズリー ルディ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95403 サンタ ローザ アノーカル プレイス 3576 メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド アイピー リーガル デパートメント内

(72) 発明者 ヘジ - ヤミット アヤラ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95403 サンタ ローザ アノーカル プレイス 3576 メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド アイピー リーガル デパートメント内

(72) 発明者 エドワーズ スーザン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95403 サンタ ローザ アノーカル プレイス 3576 メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド アイピー リーガル デパートメント内

(72) 発明者 ガルシア ロリ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95403 サンタ ローザ アノーカル プレイス 3576 メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド アイピー リーガル デパートメント内

(72) 発明者 シルヴァー ミシェル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95403 サンタ ローザ アノーカル プレイス 3576 メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド アイピー リーガル デパートメント内

(72) 発明者 ストーメント クリストファー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95403 サンタ ローザ アノーカル プレイス 3576 メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド アイピー リーガル デパートメント内

(72) 発明者 サリヴァン キャロル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95403 サンタ ローザ アノーカル プレイス 3576 メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド アイピー リーガル デパートメント内

(72) 発明者 トライナ ジョセフ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95403 サンタ ローザ アノーカル プレイス 3576 メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド アイピー リーガル デパートメント内

(72) 発明者 テュネヴ ステファン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95403 サンタ ローザ アノーカル プレイス 3576 メドトロニック ヴァスキュラー インコーポレイテッド アイピー リーガル デパートメント内

Fターム(参考) 2G045 AA13 AA16 AA24 AA25 AA40 CA25 CA26 CB01 CB03 CB26  
DA13 DA14 DA20 DA36 DA54 DB10 FB01 FB03 FB08 FB15  
GC12 GC15 GC20 HA06 HA09 HA14 JA01 JA07  
4C038 KL02 KX01 TA04