

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6824889号
(P6824889)

(45) 発行日 令和3年2月3日(2021.2.3)

(24) 登録日 令和3年1月15日(2021.1.15)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 N 1/36 (2006.01) A 6 1 N 1/36
A 6 1 N 7/00 (2006.01) A 6 1 N 7/00
A 6 1 N 5/067 (2006.01) A 6 1 N 5/067

請求項の数 22 (全 47 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2017-543699 (P2017-543699) (86) (22) 出願日 平成27年11月3日 (2015.11.3) (65) 公表番号 特表2018-500143 (P2018-500143A) (43) 公表日 平成30年1月11日 (2018.1.11) (86) 国際出願番号 PCT/PT2015/000047 (87) 国際公開番号 W02016/072875 (87) 国際公開日 平成28年5月12日 (2016.5.12) 審査請求日 平成30年10月24日 (2018.10.24) (31) 優先権主張番号 62/074,136 (32) 優先日 平成26年11月3日 (2014.11.3) (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)</p> <p>前置審査</p>	<p>(73) 特許権者 517155196 ガルバニ バイオエレクトロニクス リミ テッド イギリス国 ティーダブリュ8 9ジーエ ス ミドルセックス, プレントフォード, グレイト ウェスト ロード 980</p> <p>(73) 特許権者 517155200 ファクルダーデ デ シエンシアス メデ イカス ダ ユニヴェルシダダ ノヴァ デ リスポア ポルトガル国 ビー-1169-056 リスボン, 130, カンポス ドス マル チレス ダ パトリア</p> <p>(74) 代理人 110002572 特許業務法人平木国際特許事務所 最終頁に続く</p>
---	--

(54) 【発明の名称】 神経調節装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験体の頸動脈洞神経(CSN)又は頸動脈小体の神経活動を阻害するための装置を含む機器であって、該装置は、以下：

被験体のCSN又は関連する頸動脈小体に電気シグナルを適用するように構成された1つ以上の電極；及び

該1つ以上の電極に連結されたコントローラであって、電気シグナルがCSN又は頸動脈小体の神経活動を阻害して被験体において生理学的反応を生成するように、該1つ以上の電極によって適用される電気シグナルを制御する、コントローラを備え、

該生理学的反応は、インスリン感受性の増加、インスリン抵抗性の減少、及びグルコース耐性の増加からなる群の1つ以上であり、

該電極によって適用される電気シグナルは、30~50kHzの周波数を有し、

前記シグナルは非破壊的電気シグナルであり、

前記非破壊的電気シグナルは前記頸動脈洞神経(CSN)又は頸動脈小体の神経活動を可逆的に阻害する、機器。

【請求項 2】

電気シグナルが正弦波形である、請求項 1 に記載の機器。

【請求項 3】

電気シグナルが、0.5~5mAの電流を有する、請求項 1 又は 2 に記載の機器。

【請求項 4】

電極が双極カフ電極である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の機器。

【請求項 5】

電気シグナルがオンセット効果を誘導しない、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の機器。

【請求項 6】

被験体における1つ以上の生理学的パラメータを検出するための手段をさら含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の機器。

【請求項 7】

前記装置が前記検出するための手段を備える、請求項 6 に記載の機器。

10

【請求項 8】

コントローラが、前記検出するための手段に連結され、生理学的パラメータが予め規定された閾値を満たすか又は超えるように検出された場合に前記電極に前記シグナルを適用させる、請求項 6 又は 7 に記載の機器。

【請求項 9】

1つ以上の検出された生理学的パラメータが、インスリン濃度及び/又はグルコース濃度を含む、請求項 6 ~ 8 のいずれか一項に記載の機器。

【請求項 10】

1つ以上の検出された生理学的パラメータが、被験体の神経における活動電位又は活動電位のパターンを含み、該活動電位又は活動電位のパターンが、グルコースに対する応答障害に関連する状態に関連している、請求項 6 ~ 9 のいずれか一項に記載の機器。

20

【請求項 11】

神経が、交感神経である、請求項 10 に記載の機器。

【請求項 12】

神経が、求心性交感神経である、請求項 10 に記載の機器。

【請求項 13】

神経が、CSNである、請求項 10 に記載の機器。

【請求項 14】

電気シグナルが、CSNの化学受容器分枝における神経活動を少なくとも部分的に阻害する、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の機器。

30

【請求項 15】

電気シグナルが、CSNの化学受容器分枝における神経活動を完全に阻害する、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の機器。

【請求項 16】

電気シグナルが、CSNにおける神経活動を完全に阻害する、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の機器。

【請求項 17】

電気シグナルを適用した結果としての神経活動における阻害が、CSNにおける神経活動の部分的ブロック又は完全なブロックである、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の機器。

40

【請求項 18】

被験体への少なくとも部分的な埋め込みに適している、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の機器。

【請求項 19】

被験体へ完全に埋め込まれるのに適している、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の機器。

【請求項 20】

被験体が哺乳動物被験体である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の機器。

【請求項 21】

被験体がヒト被験体である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の機器。

50

【請求項 2 2】

被験体が、グルコース制御障害に関連する状態、疾患又は障害に罹患している、請求項 2 0 又は 2 1 に記載の機器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、医療装置に関し、より具体的には、神経調節治療を送達する医療装置に関する。

【背景技術】

10

【0 0 0 2】

2型糖尿病(T2D又はT2DM)、肥満、グルコース耐性障害(未治療のままであれば患者がT2DMを発症する)などの代謝障害の有病率の急激な上昇は、重大な未解決の医療ニーズを構成する。これらの障害に対する現在利用可能な治療は、かなりの数の患者において疾患を制御するには不十分であり、しばしば望ましくない副作用を生じる。

【0 0 0 3】

頸動脈小体(carotid body、CB)は、動脈血のO₂、CO₂及びpHレベルの変化を感知する末梢の化学受容器である。低酸素症、高炭酸症(hypercapnia)及びアシドーシスはCBを活性化することが知られている。変化を感知すると、CBは、それらの感覚神経である頸動脈洞神経(carotid sinus nerve、CSN)における神経活動(すなわち活動電位のパターン及び周波数)を調節する。CSN活動は、過換気による血液ガスの正常化、並びに交感神経系(SNS)活性化による血圧及び心臓機能の調節を含む、遠心性反射神経を制御する脳幹の要素によって解釈される。この概念と一致して、頸動脈洞神経除神経によるCB脱求心化は、自然発症高血圧ラットにおける過活動性交感神経活動を低下させる(McBryde et al, Nat Commun. 2013; 4:2395)。

20

【0 0 0 4】

最近、頸動脈小体は、エネルギー恒常性の制御及び全身のインスリン感受性の調節に関与している(Riberio et al. (2013) Diabetes. 62: 2905-16, Limberg Med Hypotheses. 2014 Jun;82(6):730-5)。Riberioら(上記)は、高脂肪又は高糖規定食を与えられた健康な動物がインスリン抵抗性及び高血圧を発症するが、健康なラットがこの規定食の開始前に頸動脈洞神経(CSN)切除を受けると、インスリン抵抗性及び高血圧の発症が予防されることを示した。しかし、これらの処置は、代謝系に影響を与え、疾患を永続させることが知られている代謝障害の関連症状又は病状のいずれも持っていない、そうでなければ健康な動物に対して行われた。活動的な疾患状態をより表している動物からのデータは入手可能ではない。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0 0 0 5】

【非特許文献 1】 McBryde et al, Nat Commun. 2013; 4:2395

【非特許文献 2】 Riberio et al. (2013) Diabetes. 62: 2905-16

40

【非特許文献 3】 Limberg Med Hypotheses. 2014 Jun;82(6):730-5

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 6】

確立された2型糖尿病及び発症中の2型糖尿病(「前糖尿病」)の両方を表している動物モデル(それぞれ、インスリン抵抗性及びグルコースに対する応答障害を特徴とする)を用いて、CSNにおける神経活動の調節が、グルコース制御障害に関連する状態を治療できることが本明細書に示される。特に、2型糖尿病に相当する疾患状態を示すラットにおいて、及び前糖尿病に相当する疾患状態を示すラットにおいて、CSN神経活動を調節することにより、インスリン感受性が回復し、体重増加及び脂肪蓄積の速度も低下する(T2Dについて

50

図5~7、前糖尿病について表1)。T2Dのモデルにおいて、CSN神経活動を阻害することにより、グルコース耐性及びインスリン感受性が正常レベルに戻る方向に改善する(図8~10並びに図20及び21)。これらの影響は、次に、グルコースの制御及びインスリンに対する応答の障害に関連する他の状態、並びに体重及び脂肪レベルの増加に関連する状態、例えば肥満及び高血圧に有益な効果を有する。

【0007】

前糖尿病状態の動物では、CSNにおける神経活動は、特に集合活動電位(aggregate action potential)の周波数及び振幅は、ベースライン時及び感覚変化時の両方において、健康な動物における神経活動と顕著に異なることが本明細書にさらに示される(図11)。これは、2型糖尿病様疾患状態がCSNにおける神経活動の変化と密接に関連していることを示している。したがって、疾患状態に関連するこの異常な神経活動は、グルコース制御及び/又はインスリン抵抗性の障害に関連する状態の有効な治療を提供するために調節され得る。さらに、異常な神経活動は、疾患状態の尺度であることができ、調節を制御するために閉じたループで使用され得る - 例えば、CSNにおける異常な神経活動の検出は、疾患状態を示すことができ、それにより、その疾患状態を治療するためのCSN神経活動の調節の種類及びレベルを決定することができる。神経活動の調節は、CSNの除去を必ずしも必要とせず、微妙で汎用性のある治療様式を提供する。例えば、それは、疾患進行及び治療応答に応じた治療のタイトレーション(titration)を可能にする。調節はまた、血液ガスの変化を検出し、それにより運動に対する適切な生理学的反応を確実にする能力など、CSN及び頸動脈小体の他の生理学的側面の機能を維持しながら、治療効果を達成することができる。このような側面に悪影響を与えることは、代謝障害の有効な治療パラダイムにおいて望ましくないことは明らかである。

【0008】

したがって、第1の態様では、被験体の頸動脈洞神経(CSN)又は頸動脈小体の神経活動を阻害するための装置が提供され、該装置は、被験体のCSN又は関連する頸動脈小体にシグナルを適用するように構成された1つ以上のトランスデューサ(場合により、少なくとも2つのそのようなトランスデューサ);及び該1つ以上のトランスデューサに連結されたコントローラであって、シグナルがCSN又は頸動脈小体の神経活動を阻害して被験体において生理学的反応を生成するように、該1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルを制御する、コントローラを含み、ここで、該生理学的反応は、被験体におけるインスリン感受性の増加、被験体におけるグルコース耐性の増加、被験体における(空腹時)血漿グルコース濃度の減少、被験体における皮下脂肪量の低下、及び被験体における肥満の低下からなる群の1つ以上である。

【0009】

別の態様では、被験体におけるグルコース制御障害に関連する状態を治療する方法が提供され、この方法は、第1の態様による装置を被験体に埋め込むステップ、被験体のCSN又は頸動脈小体とシグナル伝達接触になるようにその装置の少なくとも1つのトランスデューサを配置するステップ、及びその装置を作動させるステップを含む。

【0010】

別の態様では、被験体のCSNにおける神経シグナル伝達を阻害する方法が提供され、この方法は、第1の態様による装置を被験体に埋め込むステップ、被験体のCSN又は頸動脈小体とシグナル伝達接触になるようにその装置の少なくとも1つのトランスデューサを配置するステップ、及びその装置を作動させるステップを含む。

【0011】

さらなる態様では、被験体におけるグルコース制御障害に関連する状態を治療する方法が提供され、この方法は、前記被験体の頸動脈洞神経(CSN)及び/又は頸動脈小体の一部又は全部にシグナルを適用し、被験体におけるCSNの神経活動を阻害するステップを含む。

【0012】

さらなる態様では、被験体におけるインスリン抵抗性の治療に使用するための神経調節性電気波形が提供され、その波形は、被験体の頸動脈洞神経(CSN)に適用されると、CSNに

10

20

30

40

50

おける神経シグナル伝達を阻害するように、1~50KHzの周波数を有するキロヘルツ交流(AC)波形である。

【0013】

さらなる態様では、被験体の頸動脈洞神経における求心性神経活動を調節することによって、インスリン抵抗性などの、被験体におけるグルコース制御障害に関連する状態を治療するための神経調節装置の使用が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1A-B】本発明を実施するための1つ以上の神経調節装置を含む装置の実行例。

【図1C】本発明を実施するための1つ以上の神経調節装置を含む装置の実行例。

【図2】グルコース消失についての一定の速度(K_{ITT})として表される、インスリン耐性試験によって決定された、II型糖尿病ラットモデルで使用されるインスリン感受性に対する25週間の規定食中の高カロリー-規定食摂取(高脂肪(HF)+高スクロース(HSu))の影響。Dunnettの多重比較検定による一元配置ANOVA。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ (規定食0週の動物における値に対して)。データは平均値 \pm SEMを表す。

【図3】グルコース消失についての一定の速度(K_{ITT})として表される、インスリン耐性試験によって決定された、インスリン感受性に対する慢性頸動脈洞神経(CSN)の両側性除神経の影響。14週のHF+HSu規定食(II型糖尿病ラットモデル)後にCSN切除を行った。Dunnettの多重比較検定による一元配置ANOVA。 $***p<0.001$ (規定食0週の動物における値に対して)。 $###p<0.001$ (規定食14週(CSN切除前)の動物における値に対して)。データは平均値 \pm SEMを表す。

【図4】対照ラットにおける(A)及び高脂肪(HF)規定食(前糖尿病)ラットにおける(B)、グルコース消失についての一定の速度(K_{ITT})として表される、インスリン耐性試験によって決定された、空腹時血漿グルコース(左パネル)及びインスリン感受性(右パネル)に対する頸動脈洞神経(CSN)除神経の影響。白い棒は、(CSN)除神経を有さない対照動物における空腹時血漿グルコース及びインスリン感受性の値を表す。色のついた棒は、CSN除神経前後のラットにおける血漿グルコース及びインスリン感受性の値を表す。ラットを3週間のHF規定食に供し、3週目に除神経し、それぞれの規定食の下でさらに3週間維持した。

【図5】II型糖尿病ラットモデルで使用される、体重増加に対する25週間の規定食中の高カロリー-規定食摂取(高脂肪(HF)+高スクロース(HSu))の影響。データは平均値 \pm SEMを表す。

【図6】対照動物、及び高カロリー-規定食(高脂肪(HF)+高スクロース(HSu))に供した動物における、0~14週及び14~25週間の体重増加に対する、慢性頸動脈洞神経(CSN)両側性除神経の影響。14週のHF+HSu規定食後にCSN切除を行った。データは平均値 \pm SEMを表す。

【図7A-B】II型糖尿病の動物モデルにおける、(A)全脂肪及び(B)皮下脂肪に対する両側性頸動脈洞神経除神経の影響(Wistarラットを14週及び25週のHF+Hsu規定食に供し、14週で両側性CSN除神経を行った)。データは平均値 \pm SEMを表す。

【図7C】II型糖尿病の動物モデルにおける、(C)内臓脂肪に対する両側性頸動脈洞神経の除神経の影響(Wistarラットを14週及び25週のHF+Hsu規定食に供し、14週で両側性CSN除神経を行った)。データは平均値 \pm SEMを表す。

【図8】空腹時血漿グルコースに対する、25週間の高カロリー-規定食摂取(高脂肪(HF)+高スクロース(HSu))の影響。Dunnett多重比較検定を用いた一元配置ANOVA。規定食0週の動物と値を比較した、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 。データは平均値 \pm SEMとして示される。

【図9】高カロリー(高脂肪(HF)+高スクロース(HSu))動物における空腹時血漿グルコースに対する、慢性頸動脈洞神経(CSN)の両側性除神経の影響。14週のHF+HSu規定食後にCSN切除を行った。Dunnettの多重比較検定による一元配置ANOVA。 $**p<0.01$ (HF+HSu規定食を開始する前の動物における値に対して)。データは平均値 \pm SEMを表す。

【図10】A: II型糖尿病の動物モデルにおける経口グルコース耐性(Wistarラットを14週及び25週のHF+Hsu規定食に供した)。B: II型糖尿病の動物モデルにおけるグルコース耐性に対する、14週における両側性頸動脈洞神経の除神経の影響(Wistarラットを14週及び25

10

20

30

40

50

週のHF+Hsu規定食に供し、14週で両側性CSN除神経を行った(除神経前に14週の読み取りを行った)。

【図11】前糖尿病の動物モデル(3週間のHF規定食を与えたラット)及び対照ラットにおける、基底状態における及び低酸素によって誘発された頸動脈洞神経活動の代表的な(6匹の動物の)記録。(A)及び(B)：HFラット(A)及び対照ラット(B)における、基底状態における及び0%O₂によって誘発された、CSN化学感覚活動の記録。(C)及び(D)：HFラット(A)及び対照ラット(B)における、基底状態における及び5%O₂によって誘発された、CSN化学感覚活動の記録。

【図12】前糖尿病の動物モデルにおけるインスリン感受性に対する両側性(A)及び片側性(B)頸動脈洞神経(CSN)切除の影響(Wistarラットを6週間のHF規定食に供し、3週で両側性CSN除神経を行った)。インスリン感受性は、インスリン耐性試験(ITT)により評価し、CSN切除の前、1週間後、2週間後及び3週間後のITTの定数(K_{ITT})によって表した。CSN切除をHF規定食の3週間後に行った。

10

【図13】両側性CSNブロックの終末研究のためのプロセスフロー、及び有効なブロックパラメータを決定するためのプロセス。

【図14】HFAC神経伝導ブロックあり及びなしの低酸素に対する心臓呼吸機能の時間による応答。

【図15】A. EMG及びECGの生データトレース例。B. HFACによるオンセット応答。C. HFACあり及びなしの低酸素に対する定量的な呼吸速度の変化。

【図16】正常酸素下でHFACブロックによって誘発された心拍速度及び呼吸速度変化の定量化。

20

【図17】連続した両側性頸動脈洞神経ブロック50Hz、2mA刺激の停止20分後及び1週間後のEMG及びECGのデータトレース。

【図18】インスリン及びグルコース耐性を評価するための、疾患モデルにおける外科的埋め込み及び回復のための研究フローの説明。

【図19】埋め込み10日における電極機能的インピーダンス測定は、急性期及び埋め込み10日後において、埋め込みが適切かつ安定であることを示す。結果は、対数y軸上に示される。

【図20】偽(A)及び能動的介入(B)群の動物のK_{ITT}。規定食ベースライン前との比較についての、*p<0.05、**p<0.01；13週の規定食とブロック7日後の間の比較についての、#p<0.05。

30

【図21】偽及び能動的介入群における動物のOGTT。Aは、偽群と介入群との間のOGTTを示す。B(ブロック)及びC(偽)は、処置の各段階における各群についてのOGTTを示す。規定食ベースライン前との比較についての、*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001；13週の規定食とブロック7日後の間の比較についての、##p<0.01、###p<0.001。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本明細書中で使用される用語は、以下に別途定義されない限り、当業者によって理解されるように、当技術分野における従来の定義を与えられる。矛盾又は疑義がある場合は、本明細書に示す定義が優先されるべきである。

40

【0016】

本明細書中で使用される場合、シグナルの適用は、シグナルの意図された効果を実行するための適切な形態でのエネルギーの伝達と同等であり得る。すなわち、頸動脈洞神経又は頸動脈小体へのシグナルの適用は、意図された効果を達成するために頸動脈洞神経又は頸動脈小体(適切な場合)への(又はそれらからの)エネルギーの伝達と同等であり得る。例えば、伝達されるエネルギーは、電気的、機械的(超音波などの音のものを含む)、電磁的(例えば、光学的)、磁氣的又は熱的エネルギーであり得る。本明細書中で使用される場合、シグナルの適用は、医薬的介入を含まないことに留意されたい。

【0017】

本明細書中で使用される場合、「非破壊的シグナル」は、適用された場合に、神経の、

50

基礎をなす神経シグナル伝導能力を不可逆的に損傷しない、上で定義したシグナルである。すなわち、非破壊的なシグナルの適用は、たとえその伝導が非破壊的シグナルの適用の結果として実際に阻害されるか、又はブロックされる場合であっても、シグナルの適用が停止したときに活動電位を伝導するCSN(又はその線維、又はシグナルが適用される他の神経組織)の能力を維持する。

【0018】

本明細書中で使用される場合、「グルコース制御障害」は、正常レベル(すなわち、健康な個体についての正常制限内)において血中グルコースレベルを維持することができないことを意味すると解釈される。当業者には理解されるように、これは被験体のタイプに基づいて変化し、当技術分野で周知のいくつかの方法、例えばグルコース耐性試験(GTT)によって決定することができる。例えば、経口グルコース耐性試験を受けるヒトでは、7.8mmol/L以下の2時間でのグルコースレベルが正常とみなされる。7.8mmol/Lを超える2時間でのグルコースレベルは、グルコース制御障害を示す。

10

【0019】

本明細書中で使用される場合、「インスリン抵抗性」は、当該技術分野において通常の意味で与えられている - すなわち、インスリン抵抗性を示す被験体又は患者において、被験体又は患者におけるインスリンに対する生理学的反応は不応性であり、健康な個体に必要とされるインスリンレベルと比較して、血中グルコースレベルを制御するために、より高いレベルのインスリンが必要とされる。インスリン感受性は、本明細書では、インスリン抵抗性の反対として使用される - すなわち、インスリン感受性の増加は、インスリン抵抗性の減少と同等であり、逆もまた同様である。インスリン抵抗性は、当該分野で公知の任意の方法、例えばGTT、高インスリン血症クランプ又はインスリン抑制試験を用いて決定され得る。

20

【0020】

グルコース制御障害に関連する状態としては、その障害を引き起こすと考えられる状態(例えば、インスリン抵抗性、肥満、メタボリックシンドローム、I型糖尿病、C型肝炎感染、末端肥大症)及びその障害から生じる状態(例えば、肥満、睡眠時無呼吸症候群、脂質異常症、高血圧、II型糖尿病)が挙げられる。いくつかの状態は、グルコース制御障害の原因であり、かつそれによって生じ得ることが理解される。グルコース制御障害に関連する他の状態は、当業者によって理解される。また、これらの状態はインスリン抵抗性にも関連し得ることが理解される。

30

【0021】

本明細書中で使用される場合、頸動脈洞神経(CSN)は、頸動脈小体から脳への神経シグナルを運ぶ舌咽神経の求心性分枝を意味すると解釈される。これには、CSNの化学受容器分枝及び圧受容器分枝の両方、並びに前述の2つの分枝から神経線維を運ぶ神経幹が含まれる(頸動脈洞神経はヘリングの神経としても知られる)。

【0022】

本明細書中で使用される場合、神経の「神経活動」は、神経のシグナル伝達活動、例えば、神経における活動電位の振幅、周波数及び/又はパターンを意味すると解釈される。神経における活動電位の文脈において本明細書中で使用される場合、用語「パターン」は、以下の1つ以上を含むことが意図される：局所フィールド電位、複合活動電位、集合活動電位、及びさらに、神経における若しくはその中のニューロンのサブグループ(例えば、束)における活動電位の大きさ、周波数、曲線下面積及び他のパターン。

40

【0023】

神経活動の調節は、本明細書中で使用される場合、神経のシグナル伝達活動がベースライン神経活動、すなわち任意の介入前の被験体における神経のシグナル伝達活動、から変化することを意味すると解釈される。そのような調節は、ベースライン活動と比較して神経活動を阻害し、ブロックし、又は他の方法で変化させ得る。

【0024】

神経活動の調節が神経活動の阻害である場合、そのような阻害は部分的阻害であり得る

50

。部分的障害は、神経全体の全シグナル伝達活動が部分的に低下するか、又は神経の神経線維のサブセットの全シグナル伝達活動が完全に低下するか(すなわち、神経の線維のそのサブセットにおいて神経活動がない)、又は神経の神経線維のサブセットの全シグナル伝達が、神経の線維のそのサブセットにおけるベースライン神経活動と比較して部分的に低下するようなものであってもよい。神経活動の調節が神経活動の障害である場合、これはまた、神経における神経活動の完全な障害を包含する - すなわち、神経全体において神経活動がない。

【 0 0 2 5 】

いくつかの場合において、神経活動の障害は、神経活動のブロックであり得る。神経活動の調節が神経活動に対するブロックである場合、そのようなブロッキングは部分的なブロック、例えば、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、40%、50%、60%、70%、80%、90%若しくは95%の神経活動における低下、又は神経の神経線維のサブセットにおける神経活動のブロッキングであってもよい。あるいは、そのようなブロッキングは、完全なブロックであってもよく、すなわち、神経全体における神経活動のブロッキングであってもよい。神経活動に対するブロックは、神経活動が、ブロックのポイントを過ぎて続くことをブロックすることが理解される。すなわち、ブロックが適用されるとき、活動電位は、神経、又は神経線維のサブセットに沿ってブロックのポイントまで移動し得るが、ブロックのポイントを超えて移動することはできない。

10

【 0 0 2 6 】

神経活動の調節はまた、活動電位のパターンの変化であり得る。活動電位のパターンは、全体的な周波数又は振幅を必ずしも変えることなく、調節される得ることは理解されよう。例えば、神経活動の調節は、活動電位のパターンが、疾患状態ではなく健康状態によりよく似るように変化するようなものであってもよい。

20

【 0 0 2 7 】

神経活動の調節は、様々な他の方法、例えば、神経活動の特定の部分を増加させる若しくは阻害すること、並びに/又は、例えば特に時間間隔、特に周波数帯などの、活動の新しい要素を特定のパターンに従って刺激することなどを含み得る。神経活動のこのような変化は、例えば、ベースライン活動に関して増加及び/又は減少の両方を示し得る。

【 0 0 2 8 】

神経活動の調節は一時的であってもよい。本明細書中で使用される場合、「一時的」は、「可逆的」と互換的に使用され、それぞれは、調節された神経活動が(それが神経活動の障害、ブロック若しくは他の調節であれ、又はベースライン活動に対するパターンの変化であれ)永久的ではないことを意味すると解釈される。すなわち、シグナルを停止すると、神経における神経活動は、1~60秒以内、又は1~60分以内、又は1~24時間以内、場合により1~12時間以内、場合により1~6時間以内、場合により1~4時間以内、場合により1~2時間以内、又は1~7日以内、場合により1~4日以内、場合により1~2日以内にベースライン神経活動に実質的に戻る。一時的な調節のいくつかの例では、神経活動はベースライン神経活動に実質的に完全に戻る。すなわち、シグナルの停止後の神経活動は、シグナルが適用される前、すなわち調節の前の神経活動と実質的に同じである。

30

【 0 0 2 9 】

神経活動の調節は持続的であってもよい。本明細書中で使用される場合、「持続的」とは、調節された神経活動が(それが神経活動の障害、ブロック若しくは他の調節であれ、又はベースライン活動に対するパターンの変化であれ)延長された効果を有することを意味すると解釈される。すなわち、シグナルを停止すると、神経における神経活動は、シグナルが適用されていたときと実質的に同じままである。すなわち、調節中及び調節後の神経活動は実質的に同じである。

40

【 0 0 3 0 】

神経活動の調節は、矯正的であり得る。本明細書中で使用される場合、「矯正的」とは、調節された神経活動が(それが神経活動の障害、ブロック若しくは他の調節であれ、又はベースライン活動に対するパターンの変化であれ)神経活動を健康な個人の神経活動パ

50

ターンに向かって変化させることを意味すると解釈される。すなわち、シグナルを停止すると、神経における神経活動は、調節前よりも健康な被験体において観察されるCSNにおける活動電位のパターンによりよく似ており、好ましくは、健康な被験体において観察されるCSNにおける活動電位のパターンに実質的に完全に似ている。シグナルによって引き起こされるこのような矯正調節は、本明細書で定義される任意の調節であり得る。例えば、シグナルの適用は、神経活動のブロックをもたらしよく、シグナルを停止すると、神経における活動電位のパターンは、健康な被験体において観察される活動電位のパターンに似ている。さらなる例として、シグナルの適用は、神経活動が健康な被験体において観察される活動電位のパターンに似ているような調節をもたらしよく、シグナルを停止すると、神経における活動電位のパターンは健康な被験体において観察される活動電位の10
パターンのままである。

【0031】

本明細書中で使用される場合、「測定可能な生理学的パラメータの改善」とは、任意の所与の生理学的パラメータについて、改善が、被験体におけるそのパラメータの値における、その値についての正常値又は正常範囲に向けた、すなわち、健康な個体において期待される値に向けた変化であることを意味すると解釈される。

【0032】

例えば、グルコース制御障害に関連する状態を有するか、又はインスリン抵抗性を有する被験体において、測定可能なパラメータの改善は、交感神経緊張の低下、インスリン感受性の増加、グルコース耐性の増加、全脂肪量の低下、内臓脂肪量の低下、皮下脂肪量の20
低下、血漿カテコールアミンの低下、尿中メタネフリンの低下、及び糖化ヘモグロビン(HbA1c)の低下、循環トリグリセリドの低下(被験体が、それぞれのパラメータについて異常値を示していると仮定して)であってよい。

【0033】

生理学的効果は、一時的であり得る。すなわち、シグナルを停止すると、シグナルによって改善が誘発された、測定された生理学的パラメータは、1~60秒以内、又は1~60分以内、又は1~24時間以内、場合により1~12時間以内、場合により1~6時間以内、場合により1~4時間以内、場合により1~2時間以内、又は1~7日以内、場合により1~4日以内、場合により1~2日以内にベースライン神経活動に実質的に戻る。いくつかの例では、生理学的30
パラメータは、ベースライン神経活動に実質的に完全に戻る。すなわち、シグナルの停止後の生理学的パラメータの値は、シグナルが適用される前、すなわち調節前の生理学的パラメータについての値と実質的に同じである。

【0034】

生理学的効果は、持続的であり得る。すなわち、シグナルを停止すると、測定可能な生理学的パラメータの値は、シグナルが適用されていたときと実質的に同じままである - すなわち、調節中及び調節後の生理学的パラメータについての値は実質的に同じである。

【0035】

生理学的効果は、矯正的であり得る。すなわち、シグナルを停止すると、測定可能な生理学的パラメータの値は、調節前よりも健康な被験体において観察されるそのパラメータ40
についての値によりよく似ており、好ましくは、健康な被験体において観察されるそのパラメータについての値に実質的に完全に似ている。

【0036】

本明細書中で使用される場合、その被験体又は介入が行われていない場合の被験体によって示されるそのパラメータの平均値から、調節の結果として、パラメータが変化しないなら、生理学的パラメータは、神経活動の調節によって影響されない - すなわち、それは、そのパラメータについてのベースライン値から逸脱しない。

【0037】

当業者であれば、個人における任意の神経活動又は生理学的パラメータについてのベースラインは、固定又は特定の値である必要はなく、むしろ正常範囲内で変動し得ること、又は関連する誤差及び信頼区間を有する平均値であり得ることを理解する。ベースライン50

値を決定するための適切な方法は、当業者に周知である。

【0038】

本明細書中で使用される場合、検出時に被験体によって示されるそのパラメータについての値が決定される場合、被験体において測定可能な生理学的パラメータが検出される。検出器は、そのような決定をすることができる任意の要素である。

【0039】

生理学的パラメータに対する「予め規定された閾値」は、被験体又は指定された介入が適用される前の被験体によって示されなければならないそのパラメータについての最小(又は最大)値である。任意の所与のパラメータについて、閾値は、病的状態又は疾患状態(例えば、閾値交感神経緊張より大きい、若しくは健康な個体における交感神経緊張より大きい交感神経緊張(神経の、血行動態の(例えば心拍速度、血圧、心拍速度変動)又は循環の血漿/尿バイオマーカー)、健康なレベルよりも高い血中インスリンレベル、特定の活動レベル又はパターンを示すCSNシグナル伝達)を示す値として定義されてもよい。あるいは、閾値は、被験体の生理学的状態(例えば、被験体が眠っている、食後である、又は運動中である)を示す値として定義されてもよい。任意の所与のパラメータについての適切な値は、当業者によって(例えば、実施の医療基準を参照して)簡単に決定される。

10

【0040】

被験体によって示された値が閾値を超えている場合、すなわち、示された値が、予め規定された閾値よりもそのパラメータについての正常値又は健常値からより大きく離れている場合に、所与の生理学的パラメータについてのこのような閾値を超える。

20

【0041】

「神経調節装置(neuromodulation device)」又は「神経調節装置(neuromodulation apparatus)」は、本明細書中で使用される場合、神経の神経活動を調節するように構成された装置である。本明細書中に記載される神経調節装置又は装置は、1つ以上の部分から構成され得る。神経調節装置又は装置は、神経に効果的にシグナルを適用することができる少なくとも1つのトランスデューサを含む。神経調節装置が被験体に少なくとも部分的に埋め込まれる実施形態では、被験体に埋め込まれる装置の要素は、そのような埋め込みに適しているように構築される。そのような適切な構造は、当業者に周知である。

【0042】

様々な例示的な完全に埋め込み可能な神経調節装置が現在利用可能であり、例えば、関節リウマチの治療のための臨床開発における、SetPoint Medicalの迷走神経刺激装置(Arthritis & Rheumatism、64巻、10号(補遺)、S195頁(要旨番号451)、2012年10月。"Pilot Study of Stimulation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway with an Implantable Vagus Nerve Stimulation Device in Patients with Rheumatoid Arthritis", Frieda A. Koopman et al)、及び、過活動膀胱の治療において仙骨神経調節に利用される完全に埋め込み可能な装置であるINTERSTIM(商標)装置(Medtronic, Inc.)がある。

30

【0043】

適切な神経調節装置は、例えば神経内(例えば、束内(intrafascicularly))への埋め込みのために、部分的に又は完全に神経を取り囲むために(例えば、神経とのカフ界面(cuff interface))、本明細書に記載されるような特徴を用いて製造することができる。

40

【0044】

本明細書中で使用される場合、「埋め込まれる」は、被験体の体内に配置されることを意味すると解釈される。部分的埋め込みは、装置の一部のみが埋め込まれる - すなわち、装置の一部のみが、被験体の体内に配置され、装置の他の要素は被験体の体の外部にあることを意味する。例えば、装置のトランスデューサ及びコントローラは、被験体内に完全に埋め込まれてもよく、入力要素は被験体の体の外部にあってもよい。完全に埋め込まれたとは、装置全体が被験体の体内に配置されることを意味する。

【0045】

本明細書中で使用される場合、DC電流に関して「電荷平衡」とは、適用されるDC電流の結果として任意のシステム(例えば、神経)に導入される正又は負の電荷が、全体的な(正

50

味の)中性(neutrality)を達成するために、反対の電荷の導入によって平衡化されることを意味すると解釈される。

【0046】

頸動脈小体(CB)は、頸動脈洞神経(CSN)における化学感覚活動を増加させることによって低酸素に古典的に応答する末梢化学受容器であり、過換気、及び交感神経副腎系の活性化を引き起こす。換気の制御におけるその役割の他に、CBは、エネルギー恒常性の制御に関与する代謝センサーとして提案されている。最近、本発明者らは、頸動脈小体がまた、前糖尿病、2型糖尿病及び閉塞性睡眠時無呼吸のようなよく見られる疾患のインスリン抵抗性、コア代謝及び血行動態障害の病因に関与し得ることを記載している(Ribeiro et al., 2013、参照により本明細書に組み込まれる)。この研究では、健康なラットにおけるCSN切除が、その後の高カロリー規定食によって誘導されるインスリン抵抗性及び高血圧の発症を予防した。高カロリー規定食前のCSN切除はまた、体重増加を減少させ、このモデルにおける内臓脂肪沈着を回避した。本明細書では、CB過活性化及び増加したCSNシグナル伝達が、代謝及び血行動態障害の病因と関連することが実証される。本願で示されるように、頸動脈洞神経(CSN)活動は、インスリン抵抗性の動物モデルにおいて増加する(図11)。したがって、CSNにおける神経活動の調節は、被験体におけるこのようなグルコース制御障害に関連する状態の治療をもたらす。さらに、高酸素によるCB活動の消失は、2型糖尿病患者におけるグルコース耐性を改善する(Vera-Cruz, Guerreiro, Ribeiro, Guarino and Conde [出版されている], *Advances in Experimental Medicine and Biology: Arterial Chemoreceptors in Physiology and Pathophysiology: Hyperbaric oxygen therapy improves glucose homeostasis in type 2 diabetes subjects: a likely involvement of the carotid bodies*(参照により本明細書に組み込まれる))。

【0047】

したがって、本発明の第1の態様では、被験体の頸動脈洞神経(CSN)の神経活動を阻害するための装置が提供され、該装置は、被験体のCSN又は関連する頸動脈小体にシグナルを適用するように構成された1つ以上のトランスデューサ(場合により、少なくとも2つのそのようなトランスデューサ);及び該トランスデューサ(複数可)に連結されたコントローラであって、シグナルがCSNの神経活動を調節して被験体において生理学的反応を生成するように、該1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルを制御する、コントローラを含み、ここで、被験体において生成される生理学的反応は、交感神経緊張の低下、インスリン感受性の増加、インスリン抵抗性の減少、グルコース耐性の増加、内臓脂肪量の低下、皮下脂肪量の低下、血漿カテコールアミンの低下、組織カテコールアミンの低下、尿中メタネフリンの低下、糖化ヘモグロビン(HbA1c)の低下、又は循環トリグリセリドの低下からなる群の1つ以上である。好ましくは、生理学的反応は、インスリン感受性の増加、インスリン抵抗性の減少、及びグルコース耐性の増加のうちの1つ以上、より好ましくはそれらの全てである。

【0048】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルは、非破壊的シグナルである。

【0049】

特定のこのような実施形態では、1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルは、電気シグナル、電磁シグナル、光学シグナル、超音波シグナル、又は熱シグナルである。装置が少なくとも2つのトランスデューサを有する実施形態では、トランスデューサのそれぞれが適用するように構成されるシグナルは、電気シグナル、光学シグナル、超音波シグナル、及び熱シグナルから独立して選択される。すなわち、各トランスデューサは異なるシグナルを適用するように構成され得る。あるいは、特定の実施形態では、各トランスデューサは、同じシグナルを適用するように構成される。

【0050】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサのそれぞれは、1つ以上の電極、1つ以上の光子源、1つ以上の超音波トランスデューサ、1つ以上の熱源、又はシグナルを実行

10

20

30

40

50

するように配置された1つ以上の他のタイプのトランスデューサで構成されてもよい。

【0051】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルは、電気シグナル、例えば電圧又は電流である。特定のこのような実施形態では、適用されるシグナルは、直流(DC)、例えば電荷平衡直流、又は交流(AC)波形、又はDC及びAC波形の両方を含む。

【0052】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサによって適用される電気シグナルは、0.5~100kHz、場合により1~50kHz、場合により5~50kHzの周波数を有する。特定の実施形態では、シグナルは、25~55kHz、場合により30~50kHzの周波数を有する。特定の実施形態では、シグナルは5~10kHzの周波数を有する。特定の実施形態では、電気シグナルは、1kHzより大きい周波数を有する。本明細書では、20kHzを超える周波数を有する電気シグナルは、CSNの神経活動を阻害する(特にブロックする)のに特に有効であることが示される。したがって、特定の好ましい実施形態では、電気シグナルは、20kHzより大きい、場合により少なくとも25kHz、場合により少なくとも30kHzの周波数を有する。特定の実施形態では、シグナルは、30kHz、40kHz又は50kHzの周波数を有する。

10

【0053】

特定の実施形態では、シグナルが20kHz以下、例えば1~20kHz、又は1~10kHzの周波数を有さない場合、シグナルが適用された結果としてのオンセット応答は、回避され得る。

【0054】

特定の実施形態では、DC波形又はAC波形は、矩形波形(square waveform)、正弦波形、三角波形又は複合波形であってもよい。あるいは、DC波形は、一定振幅の波形であってもよい。特定の実施形態では、電気シグナルはAC正弦波形である。

20

【0055】

意図された神経調節を達成するのに必要な適用された電気シグナルの電流振幅は、電極の位置及び関連する電気生理学的特徴(例えばインピーダンス)に依存することは、当業者には理解される。所与の被験体において意図された神経調節を達成するための適切な電流振幅を決定することは、当業者の能力の範囲内である。例えば、当業者は、神経調節によって誘導される神経活動プロファイルをモニターするのに適した方法を知っている。

【0056】

特定の実施形態では、電気シグナルは、0.5~5mA、場合により0.5mA~2mA、場合により0.5~1.5mA、場合により1mA又は2mAの電流を有する。

30

【0057】

特定の実施形態では、シグナルは、25kHzよりも大きい、場合により30~50kHzの周波数を有するAC正弦波形を含む電気シグナルである。特定のそのような実施形態では、シグナルは、25kHzよりも大きい、場合により1mA又は2mAの電流を有する30~50kHzの周波数を有するAC正弦波形を含む電気シグナルである。

【0058】

1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルが電気シグナルである実施形態では、1つ以上のトランスデューサの少なくとも1つは、電気シグナルを適用するように構成された電極である。特定のこのような実施形態では、全てのトランスデューサは、電気シグナル、場合により同じ電気シグナルを適用するように構成された電極である。

40

【0059】

シグナルが電気シグナルであり、シグナルを適用するように構成された各トランスデューサが電極である実施形態では、電極は双極電極又は三極電極であってもよい。電極は、カフ電極又はワイヤ電極であってもよい。

【0060】

1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルが熱シグナルである特定の実施形態では、シグナルは神経の温度を低下させる(すなわち、神経を冷却する)。特定のこのような実施形態では、神経活動を部分的に阻害するために、神経は14℃以下に冷却され

50

、又は神経活動を完全に阻害するために、6 以下、例えば2 に冷却される。そのような実施形態では、神経を損傷させないことが好ましい。特定の代替実施形態では、シグナルは神経の温度を上昇させる(すなわち、神経を加熱する)。特定の実施形態では、神経活動は、神経を少なくとも5 、例えば5 、6 、7 、8 上昇させることによって阻害される。特定の実施形態では、シグナルは、神経上の異なる位置で同時に、又は神経上の同じ若しくは異なる位置で順次、神経を加熱及び冷却する。

【0061】

1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルが熱シグナルである実施形態では、1つ以上のトランスデューサの少なくとも1つは、熱シグナルを適用するように構成されたトランスデューサである。特定のこのような実施形態では、全てのトランスデューサは、熱シグナル、場合により同じ熱シグナルを適用するように構成される。

10

【0062】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサの1つ以上は、熱シグナルを適用するように構成されたペルチェ素子(Peltier element)を含み、場合により、1つ以上のトランスデューサの全てがペルチェ素子を含む。特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサの1つ以上は、熱シグナルを適用するように構成されたレーザダイオードを含み、場合により、1つ以上のトランスデューサの全ては、熱シグナルを適用するように構成されたレーザダイオードを含む。特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサの1つ以上は、熱シグナルを適用するように構成された電気抵抗素子を含み、場合により、1つ以上のトランスデューサの全ては、熱シグナルを適用するように構成された電気抵抗素子を含む。

20

【0063】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルは、機械的シグナルである。特定の実施形態では、機械的シグナルは圧力シグナルである。特定のこのような実施形態では、トランスデューサは、少なくとも250mmHgの圧力を神経に適用させ、それによって神経活動を阻害する。特定の代替実施形態では、シグナルは超音波シグナルである。特定のこのような実施形態では、超音波シグナルは、0.5~2.0MHz、場合により0.5~1.5MHz、場合により1.1MHzの周波数を有する。特定の実施形態では、超音波シグナルは、10~100W/cm²、例えば13.6W/cm²又は93W/cm²の密度を有する。

【0064】

30

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルは、電磁シグナル、場合により光学シグナルである。特定のこのような実施形態では、1つ以上のトランスデューサは、光学シグナルを適用するように構成されたレーザ及び/又は発光ダイオードを含む。特定のこのような実施形態では、光学シグナル(例えば、レーザシグナル)は、500mW/cm²~900W/cm²のエネルギー密度を有する。特定の代替実施形態では、シグナルは磁気シグナルである。特定のこのような実施形態では、磁気シグナルは、5~15Hz、場合により10Hzの周波数を有する2相シグナルである。特定のこのような実施形態では、シグナルは1~1000µS、例えば500µSのパルス持続時間を有する。

【0065】

40

特定の実施形態では、生理学的反応は、一時的であり得る。すなわち、シグナルを停止すると、改善がシグナルによって誘発された、測定された生理学的パラメータは、1~60秒以内、又は1~60分以内、又は1~24時間以内、場合により1~12時間、場合により1~6時間以内、場合により1~4時間以内、場合により1~2時間以内、又は1~7日以内、場合により1~4日以内、場合により1~2日以内にベースライン神経活動に実質的に戻る。いくつかの例では、生理学的パラメータは、ベースライン神経活動に実質的に完全に戻る。すなわち、シグナルの停止後の生理学的パラメータの値は、シグナルが適用される前、すなわち調節前の生理学的パラメータについての値と実質的に同じである。

【0066】

特定の実施形態では、生理学的反応は持続的であり得る。すなわち、シグナルを停止すると、測定可能な生理学的パラメータの値は、シグナルが適用されていたときと実質的に

50

同じままである - すなわち、調節中及び調節後の生理学的パラメータについての値は実質的に同じである。

【0067】

特定の実施形態では、生理学的反答は矯正的であり得る。すなわち、シグナルを停止すると、測定可能な生理学的パラメータの値は、調節前よりも健康な被験体において観察されるそのパラメータについての値によりよく似ており、好ましくは、健康な被験体において観察されるそのパラメータについての値に実質的に完全に似ている。

【0068】

特定の実施形態では、装置は、被験体における1つ以上の生理学的パラメータを検出するための手段をさらに含む。そのような手段は、1つ以上の生理学的パラメータを検出するように構成された1つ以上の検出器であってもよい。すなわち、このような実施形態では、各検出器は、2つ以上の生理学的パラメータ、例えば、全ての検出される生理学的パラメータを検出し得る。あるいは、このような実施形態では、各検出器は、検出される1つ以上の生理学的パラメータの別個のパラメータを検出するように構成される。

【0069】

このような特定の実施形態では、コントローラは、1つ以上の生理学的パラメータを検出するための手段に連結され、生理学的パラメータが予め規定された閾値を満たすか又はそれを越えることが検出される場合にトランスデューサ(複数可)にシグナルを適用させる。

【0070】

特定の実施形態では、1つ以上の検出される生理学的パラメータは、交感神経緊張、血漿インスリン濃度、血漿グルコース濃度、血漿カテコールアミン濃度(すなわち、エピネフリン、ノルエピネフリン、メタネフリン、ノルメタネフリン及びドーパミンのうちの一つ以上)濃度、組織カテコールアミン濃度、血漿HbA1c濃度又は血漿トリグリセリド濃度からなる群の一つ以上を含む。

【0071】

特定の実施形態では、1つ以上の検出される生理学的パラメータは、被験体の神経における活動電位又は活動電位パターンを含み、ここで、活動電位又は活動電位パターンは、治療される、グルコースに対する応答障害に関連する状態に関連する。特定のそのような実施形態では、神経は交感神経である。特定のそのような実施形態では、神経は内臓交感神経である。特定の実施形態では、神経は、腓骨神経、坐骨神経(又はその一つ以上の分枝)、又は筋交感神経終末である。特定の代替的なそのような実施形態では、神経は、代謝調節に関与する求心性神経、例えば肝臓から又は消化管からの求心性神経である。一つの望ましい実施形態では、神経はCSNである。この実施形態では、検出される活動電位パターンは、グルコース又はインスリンに対する応答障害に関連し得る。

【0072】

示された生理学的パラメータのうち任意の2つ以上が、並行して又は連続して検出されることが理解される。例えば、特定の実施形態では、コントローラは、被験体におけるグルコース耐性と同時にCSNにおける活動電位のパターンを検出するように構成された検出器(複数可)に連結される。

【0073】

シグナルを適用した結果としての神経活動における調節は、CSNにおける神経活動の阻害である。すなわち、そのような実施形態では、シグナルの適用は、神経のその部分におけるベースライン神経活動と比較して低下している、CSNの少なくとも一部における神経活動をもたらす。このような活動の低下は、神経全体に等しく及ぶ可能性があり、この場合、神経活動は神経全体にわたって低下する。したがって、特定のそのような実施形態では、シグナルを適用した結果は、CSNにおける神経活動の少なくとも部分的な阻害である。特定の実施形態では、シグナルを適用した結果は、CSNの化学受容器分枝における神経活動の少なくとも部分的な阻害である。特定の実施形態では、シグナルを適用した結果は、CSNの化学受容器分枝における神経活動の完全な阻害である。特

10

20

30

40

50

定の実施形態では、シグナルを適用した結果は、CSNにおける神経活動の完全な阻害である。

【0074】

特定の実施形態では、シグナルを適用した結果としての神経活動における調節は、CSNにおける神経活動に対するブロックである。すなわち、そのような実施形態では、シグナルの適用は、活動電位が、CSNの少なくとも一部におけるブロックのポイントを越えて移動することをブロックする。特定のこのような実施形態では、調節は部分的ブロックである。特定の代替実施形態では、調節は完全なブロックである。好ましい実施形態では、調節は、CSNにおける神経活動の部分的又は完全なブロックである。

【0075】

特定の実施形態では、シグナルを適用した結果としての神経活動における調節は、CSNにおける活動電位のパターンに対する変更である。特定のそのような実施形態では、神経活動は、得られた、CSNにおける活動電位のパターンが、健康な被験体において観察されるCSNにおける活動電位のパターンに似るように調節される。

【0076】

神経活動の調節は、様々な他の方法で神経活動を変更すること、例えば、活動の特定の部分を増加又は阻害し、活動の新しい要素、例えば特に時間間隔、特に周波数帯を、特定のパターンに従って刺激することなどを含み得る。このような神経活動の変更は、例えば、ベースライン活動に関して増加及び/又は減少の両方を示し得る。

【0077】

この方法の特定の実施形態では、シグナルは断続的に適用される。特定のこのような実施形態では、シグナルは、少なくとも5日間、場合により少なくとも7日間、連続的に適用され、その後停止する。すなわち、このようなシグナルの断続的適用の場合、シグナルは少なくとも5日間(場合により7日間)連続的に適用され、その後、ある期間(例えば1日、2日、3日、1週間、2週間、1ヶ月)適用を停止し、その後、シグナルは少なくとも5日間(場合により7日間)連続して再び適用される。

【0078】

シグナルが断続的に適用される特定のそのような実施形態では、シグナルは第1の期間適用され、次いで第2の期間停止され、次いで第3の期間再適用され、次いで第4の期間停止される。そのような実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間は、順次(sequentially)かつ連続的に(consecutively)実行される。一連の第1、第2、第3及び第4の期間は、1つの適用サイクルに相当する。特定のこのような実施形態では、シグナルが相対適用され、その相の間にシグナルが適用されないように、複数の適用サイクルを連続的に実行し得る。

【0079】

そのような実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間の持続時間は、独立して選択される。すなわち、各期間の持続時間は、他の期間のいずれかと同じであっても異なってもよい。特定のこのような実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間のそれぞれの持続時間は、1秒(s)~10日(d)、2秒~7日、3秒~4日、5秒~24時間(24h)、30秒~12時間、1分~12時間、5分~8時間、5分~6時間、10分~6時間、10分~4時間、30分~4時間、1時間~4時間の任意の時間であってよい。特定の実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間のそれぞれの持続時間は、5秒、10秒、30秒、60秒、2分、5分、10分、20分、30分、40分、50分、60分、90分、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、2日、3日、4日、5日、6日、7日である。

【0080】

コントローラがシグナルを断続的に適用させる特定の実施形態では、シグナルは、1日当たり特定の時間量の間適用される。特定のこのような実施形態では、シグナルは、1日当たり10分、20分、30分、40分、50分、60分、90分、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間

10

20

30

40

50

、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間適用される。特定のこのような実施形態では、シグナルは、特定の時間量の間、連続的に適用される。特定の代替のそのような実施形態では、シグナルは、適用の合計時間が特定の時間に達することを条件として、1日中不連続的に適用されてもよい。

【0081】

コントローラがシグナルを断続的に適用させる特定の実施形態では、シグナルは、被験体が特定の状態にある場合にのみ適用される。特定のこのような実施形態では、コントローラは、被験体が起きているときにのみ、シグナルを適用させる。特定の代替の実施形態では、コントローラは、被験体が眠っているときにのみ、シグナルを適用させる。特定の実施形態では、コントローラは、食物の摂取の前及び/又は後にシグナルを適用させる。特定の実施形態では、コントローラは、被験体が運動を行う前及び/又は後に、シグナルを適用させる。

10

【0082】

特定のこのような実施形態では、装置は入力手段をさらに含む。そのような実施形態では、被験体の状態(すなわち、被験体が起きているか、眠っているか、食前若しくは食後であるか、又は運動前若しくは運動後であるか)は、被験体又は医師によって装置に入力され得る。代替の実施形態では、装置は、被験体の状態を検出するように構成された検出器をさらに含み、ここで、被験体が特定の状態にあることを検出器が検出した場合のみ、シグナルが適用される。

【0083】

特定の代替の実施形態では、コントローラは、シグナルをCSN及び/又は頸動脈小体に連続的に適用させる。シグナルが一連のパルスである実施形態では、パルス間のギャップは、シグナルが連続的に適用されないことを意味しないことは理解される。このような連続的な適用は、無限に、例えば永久的に、続けてもよい。あるいは、連続的な適用は、最小限の期間であってもよく、例えば、シグナルは、少なくとも5日間、又は少なくとも7日間連続的に適用されてもよい。

20

【0084】

装置の特定の実施形態では、シグナルの適用によって引き起こされる神経活動の障害は(それが神経活動の障害、ブロック又は他の調節であるかどうかにかかわらず)、一時的/可逆的である。すなわち、シグナルを停止すると、神経における神経活動は、1~60秒以内、又は1~60分以内、又は1~24時間以内、場合により1~12時間以内、場合により1~6時間以内、場合により1~4時間以内、場合により1~2時間以内、又は1~7日以内、場合により1~4日以内、場合により1~2日以内にベースライン神経活動に実質的に戻る。特定のこのような実施形態では、神経活動は、ベースライン神経活動に実質的に完全に戻る。すなわち、シグナルの停止後の神経活動は、シグナルが適用される前、すなわち調節前の神経活動と実質的に同じである。

30

【0085】

特定の代替実施形態では、シグナルの適用によって引き起こされる神経活動の障害は、実質的に持続的である。すなわち、シグナルを停止すると、神経における神経活動は、シグナルが適用されていたときと実質的に同じままである - すなわち、調節中及び調節後の神経活動は実質的に同じである。

40

【0086】

特定の実施形態では、シグナルの適用によって引き起こされる神経活動の障害は、部分的に矯正的であり、好ましくは実質的に矯正的である。すなわち、シグナルを停止すると、神経における神経活動は、調節前よりも健康な被験体において観察されるCSNにおける活動電位のパターンによりよく似ており、好ましくは、健康な被験体において観察されるCSNにおける活動電位のパターンに実質的に完全に似ている。そのような実施形態では、シグナルによって引き起こされる調節は、本明細書で定義される任意の調節であり得る。例えば、シグナルの適用は、神経活動に対するブロックをもたらしよく、シグナルを停止すると、神経における活動電位のパターンは、健康な被験体において観察される活動電

50

位のパターンに似ている。さらなる例として、シグナルの適用は、神経活動が健康な被験体において観察される活動電位のパターンに似ているような調節をもたらしてよく、シグナルを停止すると、神経における活動電位のパターンは、健康な被験体において観察される活動電位のパターンに似ている。そのような矯正効果は、正のフィードバックループの結果であると仮定される - すなわち、根底にある疾患状態は、請求項に記載の方法の結果として治療され、したがって、CSNに沿った化学感覚シグナルは異常ではなく、したがって、疾患状態は異常なCSN神経活動によって永続化されない。

【0087】

特定の実施形態では、装置の少なくとも一部が体内に、好ましくはシグナルが適用されるCSN又は頸動脈小体に近接して、位置するように、装置は、被験体への少なくとも部分的な埋め込みに適している。そのような実施形態では、シグナルがCSN又は頸動脈小体へ適用され得るように、装置の部分、例えばトランスデューサ及びコントローラが被験体に完全に埋め込まれるのに適してよく、装置の他の部分、例えば入力要素又は遠隔充電要素は体の外部にあってよい。特定の実施形態では、装置は、被験体に完全に埋め込まれるのに適している。

10

【0088】

特定の実施形態では、装置は、例えばバッテリーなどの電源要素、及び/又は1つ以上の通信要素のうちの1つ以上をさらに含む。

【0089】

さらなる態様において、本発明は、被験体におけるグルコース制御障害に関連する状態を治療する方法を提供し、この方法は、第1の態様による装置を埋め込むステップ、被験体のCSN及び/又は頸動脈小体とシグナル伝達接触になるようにその装置の少なくとも1つのトランスデューサを配置するステップ、及び装置を作動させるステップを含む。

20

【0090】

本発明はまた、被験体のCSNにおける神経シグナル伝達を阻害する方法であって、第1の態様による装置を被験体に埋め込むステップ、被験体のCSN又は頸動脈小体とシグナル伝達接触になるように装置の少なくとも1つのトランスデューサを配置するステップ、及び装置を作動させるステップを含む、方法を提供する。この方法の特定の実施形態では、CSNにおける神経シグナル伝達の阻害は、被験体におけるグルコース制御を改善する。

【0091】

そのような実施形態では、トランスデューサは、シグナルがCSN又は頸動脈小体に効果的に適用され得るように配置されたとき、CSN又は頸動脈小体とシグナル伝達接触している。装置は、シグナルがコントローラによって決定されるように適用されるように動作状態にあるときに作動している。

30

【0092】

これらの方法の特定の実施形態では、この方法は、両側に適用される。すなわち、このような実施形態では、第1のトランスデューサは、被験体における左CSNの神経活動を調節するために、前記被験体の左頸動脈洞神経(CSN)及び/又は左頸動脈小体とシグナル伝達接触になるように配置され、第2のトランスデューサは、被験体における右CSNの神経活動を調節するために、前記被験体の右頸動脈洞神経(CSN)及び/又は右頸動脈小体とシグナル伝達接触になるように配置される。特定のそのような実施形態では、第1及び第2のトランスデューサは、第3の態様による1つの装置の一部である。代替のそのような実施形態では、第1及び第2のトランスデューサは、第3の態様による別個の装置の一部である。

40

【0093】

本発明の全ての態様の実施(上記及び下記の両方で議論されるように)は、図1A~1Cを参照することによってさらに理解される。

【0094】

図1A~1Cは、本明細書に記載される様々な方法のいずれかを実施するために、被験体200に関して、その中に埋め込まれ、その上に置かれ、又はその他の方法で配置される1つ以上の神経調節装置を用いて本発明がどのように実行され得るかを示す。このようにして、

50

1つ以上の神経調節装置を使用して、頸動脈洞神経求心性神経活動を調節することによって、被験体におけるグルコース制御障害に関連する状態を治療することができる。

【0095】

上記のように、装置は、左右の神経の1つのみに関して提供され又は使用されてもよいが、図1A~1Cのそれぞれにおいて、左右の頸動脈洞神経のそれぞれに関して別個の神経調節装置100'、100''が提供される。それぞれのこのような神経調節装置は、被験体に完全に又は部分的に埋め込まれるか、又はその他の方法で配置されてよく、それぞれの頸動脈洞神経、頸動脈洞小体、又はその両方の神経調節を提供する。図1Aはまた、神経調節装置100の1つの構成要素を概略的に示し、この装置は、単一のユニットと一緒にグループ化され、被験体200に埋め込まれる、いくつかの要素、構成要素又は機能を含む。第1のそのような要素は、被験体の頸動脈洞神経90に近接して示されるトランスデューサ102である。トランスデューサ102は、コントローラ要素104によって操作され得る。装置は、通信要素106、検出器要素108、電源要素110などの1つ以上のさらなる要素を含み得る。左右の神経調節装置100'、100''のそれぞれは、独立して作動してもよく、又は例えば、それぞれの通信要素106を使用して、互いに通信して作動してもよい。

10

【0096】

それぞれの神経調節装置100'、100''は、独立して、又は1つ以上の制御シグナルにตอบสนองして、必要な神経調節を行い得る。このような制御シグナルは、1つ以上の検出器要素108の出力にตอบสนองして、及び/又は通信要素を使用して受信された1つ以上の外部ソースからの通信にตอบสนองして、アルゴリズムに従ってコントローラ104によって提供されてもよい。本明細書で論じるように、検出器要素(複数可)は、様々な異なる生理学的パラメータにตอบสนองすることができる。

20

【0097】

図1Bは、図1Aの装置が異なって分布され得るいくつかの方法を示す。例えば、図1Bにおいて、神経調節装置100'、100''は、頸動脈洞神経90又は小体の近くに埋め込まれたトランスデューサ102を含むが、コントローラ104、通信要素106及び電源110などの他の要素は、被験体に埋め込まれ得るか、又は被験体に運ばれ得る別個の制御ユニット30において実施される。次いで、制御ユニット130は、例えば、シグナル及び/又は電力をトランスデューサに送達するための電気ワイヤ及び/又は光ファイバを含み得る、接続132を介して、神経調節装置の両方におけるトランスデューサを制御する。

30

【0098】

図1Bの構成では、1つ以上の検出器108は、制御ユニットとは別に配置されるが、1つ以上のこのような検出器は、制御ユニット130内に、及び/又は神経調節装置100'、100''の一方若しくは両方中にも又は代わりに配置することができる。検出器は、被験体の1つ以上の生理学的パラメータを検出するために使用されてもよく、次いで、コントローラ要素又は制御ユニットは、例えば検出された生理学的パラメータが予め規定された閾値を満たす又は超える場合にのみ、検出されたパラメータ(複数可)にตอบสนองしてトランスデューサにシグナルを適用させる。そのような目的のために検出され得る生理学的パラメータとしては、交感神経緊張、血漿インスリン濃度、インスリン感受性、血漿グルコース濃度、グルコース耐性、血漿カテコールアミン濃度、組織カテコールアミン濃度、血漿HbA1c濃度及び血漿トリグリセリド濃度が挙げられる。同様に、検出される生理学的パラメータは、被験体の神経、例えば遠心性又はより具体的には交感神経における活動電位又は活動電位のパターンであってよく、ここで、活動電位又は活動電位のパターンは、治療される状態に関連している。本明細書では、CSNにおける神経活動が、前糖尿病状態の動物において増加することが実証されており、したがって、一実施形態では、疾患状態を示すものとして、例えばCSNにおける活動電位又は活動電位のパターンを検出するために、その又は各検出器108は、CSNの上又は近くに配置されてもよい。一実施形態では、検出器108は、CSN(又は類似して、CB、又はCSN/CBへの舌咽神経の分枝、又はCSNの化学感覚分枝)の1つ(すなわち、左又は右)の上又は近くに片側に埋め込まれてよく、その又は各トランスデューサ102は、CSN(又は類似の神経)の他方の上又はその近くに埋め込まれてよい。

40

50

【0099】

様々な機能要素が神経調節装置、制御ユニット130及び他の場所に配置されグループ化され得る様々な他の方法ももちろん可能である。例えば、図1Bの1つ以上のセンサは、図1A若しくは1Cの配置又は他の配置で使用することができる。

【0100】

図1Cは、図1A又は1Bの装置のいくつかの機能性が被験体に埋め込まれずに提供されるいくつかの方法を示す。例えば、図1Cでは、当業者によく知られている方法で装置の埋め込まれた要素に電力を供給することができる外部電源140が提供され、外部コントローラ150は、コントローラ104の機能性の一部又は全部を提供し、及び/又は装置の制御の他の態様を提供し、及び/又は装置からのデータ読み出しを提供し、及び/又はデータ入力ファシリティ152を提供する。データ入力ファシリティは、被験体又は他のオペレータによって、例えば、睡眠、食事、又は身体活動などの被験体の現在又は予想される活動に関するデータを入力するために、様々な方法で使用され得る。

【0101】

それぞれの神経調節装置は、頸動脈小体又は洞神経へのシグナルの適用を典型的に含む、1つ以上の物理的作動モードを使用して必要とされる神経調節を実施するように適合されてよく、そのようなシグナルは、典型的には小体若しくは神経への(又は小体若しくは神経からの)エネルギーの移動を含む。既に説明したように、そのようなモードは、電気シグナル、光学シグナル、超音波若しくは他の機械的シグナル、熱シグナル、磁気若しくは電磁シグナル、又は必要な調節を実施するためのエネルギーの何らかの他の使用を用いて、頸動脈洞神経又は小体を調節することを含み得る。そのようなシグナルは、非破壊的シグナルであってもよい。そのような調節は、神経又は小体における神経活動のパターンを増加させること、阻害すること、又は他の方法で変化させることを含み得る。この目的のために、図1Aに示されるトランスデューサ90は、1つ以上の電極、1つ以上の光子源、1つ以上の超音波トランスデューサ、1つ以上の熱源、又は必要とされる神経調節を実行するために配置された1つ以上の他のタイプのトランスデューサから構成され得る。

【0102】

神経調節装置(複数可)又は装置は、電気シグナル、例えば電圧又は電流、例えば直流(DC)、例えば電荷平衡直流、又はAC波形、又はその両方を適用するためにトランスデューサを用いることによって、頸動脈洞神経又は頸動脈小体の神経活動を阻害するように配置され得る。そのような実施形態では、電気シグナルを適用するように構成されたトランスデューサは、電極である。

【0103】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサによって適用される電気シグナルは、0.5~100kHz、場合により1~50kHz、場合により5~50kHzの周波数を有する。特定の実施形態では、シグナルは、25~55kHz、場合により30~50kHzの周波数を有する。特定の実施形態では、シグナルは5~10kHzの周波数を有する。特定の実施形態では、電気シグナルは、20kHzより大きい、場合により少なくとも25kHz、場合により少なくとも30kHzの周波数を有する。特定の実施形態では、シグナルは、30kHz、40kHz又は50kHzの周波数を有する。

【0104】

特定の実施形態では、シグナルが20kHz以下、例えば1~20kHz、又は1~10kHzの周波数を有さない場合、シグナルが適用された結果としてのオンセット応答は、回避され得る。

【0105】

特定の実施形態では、DC波形又はAC波形は、矩形波形、正弦波形、三角波形又は複合波形であってもよい。あるいは、DC波形は、一定振幅の波形であってもよい。特定の実施形態では、電気シグナルはAC正弦波形である。

【0106】

意図された神経調節を達成するのに必要な適用された電気シグナルの電流振幅は、電極の位置及び関連する電気生理学的特徴(例えばインピーダンス)に依存することは、当業者

10

20

30

40

50

には理解される。所与の被験体において意図された神経調節を達成するための適切な電流振幅を決定することは、当業者の能力の範囲内である。例えば、当業者は、神経調節によって誘導される神経活動プロファイルをモニターするのに適した方法を知っている。

【0107】

特定の実施形態では、電気シグナルは、0.1~10mA、場合により0.5~5mA、場合により1mA~2mA、場合により1mA又は2mAの電流を有する。

【0108】

特定の実施形態では、シグナルは、25kHzよりも大きい、場合により30~50kHzの周波数を有するAC正弦波形を含む電気シグナルである。

【0109】

1つ以上のトランスデューサが電極である実施形態では、電極は、双極電極又は三極電極であってもよい。電極は、カフ電極又はワイヤ電極であってもよい。

【0110】

神経調節の熱的方法は、典型的には、神経の温度を操作して、シグナル伝搬を阻害する。例えば、Patbergら(参照により本明細書に組み込まれる、Blocking of impulse conduction in peripheral nerves by local cooling as a routine in animal experimentation. Journal of Neuroscience Methods 1984;10:267-75)は、神経の冷却が、オンセット応答なしでシグナル伝導をどのようにブロックするかを議論し、このブロックは可逆的かつ速く作動し、オンセットは最大数十秒である。神経の加熱はまた、伝導をブロックするために使用することができ、小型の埋め込み可能な又は局在化されたトランスデューサ又は装置における実施が一般により容易であり、例えば、レーザダイオードからの赤外線放射、又は電気抵抗素子などの熱源を使用し、これらを使用して、速く、可逆的な、かつ空間的に非常に局在化された加熱効果をもたらすことができる(例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Duke et al. J Neural Eng. 2012 Jun;9(3):036003. Spatial and temporal variability in response to hybrid electro-optical stimulation.を参照)。ペルチェ素子を用いて、加熱若しくは冷却のいずれか、又はその両方を提供することができる。

【0111】

1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルが熱シグナルである特定の実施形態では、シグナルは神経の温度を低下させる(すなわち、神経を冷却する)。特定のような実施形態では、神経活動を部分的に阻害するために、神経は14℃以下に冷却され、又は神経活動を完全に阻害するために、6℃以下、例えば2℃に冷却される。そのような実施形態では、神経を損傷させないことが好ましい。特定の代替実施形態では、シグナルは神経の温度を上昇させる(すなわち、神経を加熱する)。特定の実施形態では、神経活動は、神経を少なくとも5℃、例えば5℃、6℃、7℃、8℃上昇させることによって阻害される。特定の実施形態では、シグナルは、神経上の異なる位置で同時に、又は神経上の同じ若しくは異なる位置で順次、神経を加熱及び冷却する。

【0112】

1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルが熱シグナルである実施形態では、1つ以上のトランスデューサの少なくとも1つは、熱シグナルを適用するように構成されたトランスデューサである。特定のような実施形態では、全てのトランスデューサは、熱シグナル、場合により同じ熱シグナルを適用するように構成される。

【0113】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサの1つ以上は、熱シグナルを適用するように構成されたペルチェ素子を含み、場合により、1つ以上のトランスデューサの全てがペルチェ素子を含む。特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサの1つ以上は、熱シグナルを適用するように構成されたレーザダイオードを含み、場合により、1つ以上のトランスデューサの全ては、熱シグナルを適用するように構成されたレーザダイオードを含む。特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサの1つ以上は、熱シグナルを適用するように構成された電気抵抗素子を含み、場合により、1つ以上のトランスデューサ

10

20

30

40

50

の全ては、熱シグナルを適用するように構成された電気抵抗素子を含む。

【0114】

光遺伝学(optogenetics)は、細胞を遺伝的に改変して光感受性特性を発現させる技術であり、これは次いで、光で活性化され、細胞機能を調節することができる。神経発火を阻害するために使用することができる、多くの異なる光遺伝学ツールが開発されている。神経活動を抑制するための光遺伝学ツールの一覧が集められている(参照により本明細書に組み込まれる、Epilepsia. 2014 Oct 9. doi: 10.1111/epi.12804. WONOEP appraisal: Optogenetic tools to suppress seizures and explore the mechanisms of epileptogenesis. Ritter LM et al.)。アクリルアミン-アゾベンゼン-第四級アンモニウム(AAQ)は、多くのタイプのK⁺チャンネルをブロックするフォトクロミックリガンドであり、シス配置では、K⁺チャンネルブロックの解放が発火を阻害する(参照により本明細書に組み込まれる、Nat Neurosci. 2013 Jul;16(7):816-23. doi: 10.1038/nn.3424. Optogenetic pharmacology for control of native neuronal signaling proteins. Kramer RH et al)。

10

【0115】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルは、電磁シグナル、場合により光学シグナルである。特定のこのような実施形態では、1つ以上のトランスデューサは、光学シグナルを適用するように構成されたレーザ及び/又は発光ダイオードを含む。特定のこのような実施形態では、光学シグナル(例えば、レーザシグナル)は、500mW/cm² ~ 900W/cm²のエネルギー密度を有する。特定の代替実施形態では、シグナルは磁気シグナルである。特定のこのような実施形態では、磁気シグナルは、5 ~ 15Hz、場合により10Hzの周波数を有する2相シグナルである。特定のこのような実施形態では、シグナルは1 ~ 1000 μS、例えば500 μSのパルス持続時間を有する。

20

【0116】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルは、電磁シグナル、場合により光学シグナルである。特定のこのような実施形態では、1つ以上のトランスデューサは、光学シグナルを適用するように構成されたレーザ及び/又は発光ダイオードを含む。特定のこのような実施形態では、光学シグナル(例えば、レーザシグナル)は、500mW/cm² ~ 900W/cm²のエネルギー密度を有する。特定の代替実施形態では、シグナルは磁気シグナルである。特定のこのような実施形態では、磁気シグナルは、5 ~ 15Hz、場合により10Hzの周波数を有する2相シグナルである。特定のこのような実施形態では、シグナルは1 ~ 1000 μS、例えば500 μSのパルス持続時間を有する。

30

【0117】

神経調節の機械的形態は、埋め込まれる代わりに外部にある超音波トランスデューサを用いて都合よく実施することができる、超音波の使用を含むことができる。機械的神経調節の他の形態には、圧力の使用が含まれる(例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Robert Fern and P. J. Harrison Br. j. Anaesth. (1975), 47, 1123による“The effects of compression upon conduction in myelinated axons of the isolated frog sciatic nerve”を参照)。

【0118】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルは、機械的シグナルである。特定の実施形態では、機械的シグナルは圧力シグナルである。特定のこのような実施形態では、トランスデューサは、少なくとも250mmHgの圧力を神経に適用させ、それによって神経活動を阻害する。特定の代替実施形態では、シグナルは超音波シグナルである。特定のこのような実施形態では、超音波シグナルは、0.5 ~ 2.0MHz、場合により0.5 ~ 1.5MHz、場合により1.1MHzの周波数を有する。特定の実施形態では、超音波シグナルは、10 ~ 100W/cm²、例えば13.6W/cm²又は93W/cm²の密度を有する。

40

【0119】

神経調節のいくつかの他の電氣的形態は、1つ以上の電極を用いて神経に適用される直流(DC)又は交流(AC)波形を使用し得る。DCブロックは、DC波形振幅を徐々に増加させることによって達成され得る(Bhadra and Kilgore, IEEE Transactions on Neural systems a

50

nd rehabilitation engineering, 2004 12(3) pp313-324)。

【0120】

いくつかの他のAC技術は、可逆的ブロックを提供するために、HFAC又はKHFAC(高周波数又はキロヘルツ周波数)を含む(例えば、Kilgore and Badra, 2004, Medical and Biological Engineering and Computing, May;42(3):394-406. Nerve conduction block utilizing high-frequency alternating current. Kilgore KL, Bhadra N.を参照)。Kilgore及びBhadraの研究では、提案された波形は3~5kHzにおける正弦又は矩形であり、ブロックを生じた典型的なシグナル振幅は、3~5ボルト又は0.5~2.0ミリアンペア(ピーク・トゥ・ピーク(peak to peak))であった。

【0121】

HFACは、典型的には、100%のデューティサイクル(duty cycle)で1~50kHzの周波数で適用され得る(Bhadra, N. et al., Journal of Computational Neuroscience, 2007, 22(3), pp 313-326)。5~10kHzの周波数を有する波形の適用による神経の活動を選択的にブロックする方法は、US 7,389,145に記載されている。同様に、US 8,731,676は、5~50kHzの周波数波形を神経に適用することによって、感覚神経疼痛を改善する方法を記載している。

【0122】

いくつかの市販の神経ブロックシステムには、米国ミネソタ州のEnteromedics Inc.から入手可能なMaestro(RTM)システムが含まれる。類似の神経調節装置は、より一般的には、US2014/214129及び他の箇所で議論されている。

【0123】

さらなる態様では、本発明は、被験体におけるグルコース制御障害に関連する状態を治療する方法を提供し、この方法は、前記被験体の頸動脈洞神経(CSN)及び/又は頸動脈小体にシグナルを適用して、被験体におけるCSNの神経活動を調節することを含む。特定の実施形態では、これは、シグナルを適用するための1つ以上のトランスデューサを含む神経調節装置によって適用されるシグナルによって達成され得る。特定の好ましい実施形態では、神経調節装置は、被験体に少なくとも部分的に埋め込まれる。特定の好ましい実施形態では、神経調節装置は、被験体に完全に埋め込まれる。

【0124】

当業者に知られているように、それぞれの個々の哺乳動物被験体は、左右の頸動脈小体を有し、各頸動脈小体は、関連するCSNを有する。CSNは、頸動脈小体から脳に求心性神経シグナルを運ぶ。したがって、本発明による方法では、シグナルは、一方又は両方のCSNの一部又は全部に直接適用され、その又はそれらのCSNにおける神経活動を調節することができる。あるいは、頸動脈小体(単数又は複数)から舌咽神経及び脳幹に運ばれる求心性神経シグナルを調節するために、シグナルは、CSNに関連する一方又は両方の頸動脈小体の一部又は全部に適用され得る。あるいは、シグナルは、頸動脈小体及び関連するCSNの両方の一部又は全部に、片側のみに又は両側に適用され得る。

【0125】

この方法の特定の実施形態では、グルコース制御障害に関連する状態は、インスリン抵抗性に関連する状態である。グルコース制御障害に関連する状態の例としては、メタボリックシンドローム、2型糖尿病、肥満、高血圧、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群及び他の代謝障害が挙げられる。特定の実施形態では、本方法によって治療される状態は、メタボリックシンドローム、2型糖尿病、肥満、及び脂質異常症からなる群の少なくとも1つである。当業者は、いずれか1つの被験体が、グルコース制御障害に関連する1つ以上の状態を示し得ること、及びこの方法が、それらの状態の1つ以上又は全てを治療するために使用され得ることを理解する。

【0126】

本方法の特定の実施形態では、状態の治療は、測定可能な生理学的パラメータの改善、例えば、交感神経緊張の低下、インスリン感受性の増加、グルコース耐性の増加、全脂肪量の低下、内臓脂肪量の低下、皮下脂肪量の低下、血漿カテコールアミンの低下、組織力

10

20

30

40

50

テコールアミンの低下、尿中メタネフリンの低下、糖化ヘモグロビン(HbA1c)の低下、又は循環トリグリセリド濃度の低下によって示される。特定のそのような実施形態では、測定可能な生理学的パラメータは、交感神経緊張、インスリン感受性、グルコース感受性、全脂肪量、内臓脂肪量、皮下脂肪量、血漿カテコールアミン含量、組織カテコールアミン含量、尿中メタネフリン含量、及び糖化ヘモグロビン(HbA1c)のレベルからなる群の少なくとも1つである。そのような実施形態では、交感神経緊張は、交感神経における神経活動、及び/又は交感神経系における全身若しくは局所組織区画において測定される関連交感神経神経伝達物質であると理解される。

【0127】

任意の所与のパラメータについての値を決定するための適切な方法は、当業者によって理解される。例えば、異常な心拍速度変動、心臓又は腎臓のノルエピネフリン過剰、皮膚又は筋肉マイクロニューログラフィ、及び血漿/尿ノルエピネフリンと同様に、少なくとも24時間の期間の心拍速度及び/又は血圧の増加は、典型的には、交感神経緊張の増加を示す。さらなる例として、インスリン感受性は、HOMA指数又は高インスリン血症クランプによって測定され得る。さらなる例として、全脂肪量は、生体インピーダンスによって決定され得る。さらなる例として、内臓脂肪は、腹囲を測定することによって間接的に決定され得る。任意の所与のパラメータについての値を決定するためのさらなる適切な方法は、当業者には理解される。

10

【0128】

この方法の特定の実施形態では、状態の治療は、CSNにおける神経活動のプロファイルの改善によって示される。すなわち、健康な個体における神経活動に近づくCSNにおける神経活動によって、状態の治療が示される。

20

【0129】

特定の実施形態では、生理学的反応は一時的であり得る。すなわち、シグナルを停止すると、改善がシグナルによって誘発された、測定される生理学的パラメータは、1~60秒以内、又は1~60分以内、又は1~24時間以内、場合により1~12時間以内、場合により1~6時間以内、場合により1~4時間以内、場合により1~2時間以内、又は1~7日以内、場合により1~4日以内、場合により1~2日以内にベースライン神経活動に実質的に戻る。いくつかの例では、生理学的パラメータは、ベースライン神経活動に実質的に完全に戻る。すなわち、シグナルの停止後の生理学的パラメータの値は、シグナルが適用される前、すな

30

【0130】

特定の実施形態では、生理学的反応は持続的であり得る。すなわち、シグナルを停止すると、測定可能な生理学的パラメータの値は、シグナルが適用されていたときと実質的に同じままである - すなわち、調節中及び調節後の生理学的パラメータについての値は実質的に同じである。

【0131】

特定の実施形態では、生理学的反応は矯正的であり得る。すなわち、シグナルを停止すると、測定可能な生理学的パラメータの値は、調節前よりも健康な被験体において観察されるそのパラメータについての値によりよく似ており、好ましくは、健康な被験体において観察されるそのパラメータについての値に実質的に完全に似ている。

40

【0132】

本方法の特定の実施形態では、この方法は、頸動脈小体及びCSNの心肺調節機能に影響を与えない。特定の実施形態では、この方法は、 pO_2 、 pCO_2 、血圧、酸素要求、及び運動及び高度に対する心臓呼吸応答からなる群から選択される被験体における1つ以上の生理学的パラメータに影響を与えない。任意の所与のパラメータについての値を決定するための適切な方法は、当業者によって理解される。

【0133】

本発明の方法によれば、シグナルの適用は、神経のその部分におけるベースライン神経活動と比較して低下している、CSNの少なくとも一部における神経活動をもたらす。この

50

ような活動の低下は、神経全体に等しく及ぶ可能性があり、この場合、神経活動は神経全体にわたって低下する。したがって、特定のそのような実施形態では、シグナルを適用した結果は、CSNにおける神経活動の少なくとも部分的な阻害である。特定のそのような実施形態では、シグナルを適用した結果は、CSNの化学受容器分枝における神経活動の少なくとも部分的な阻害である。特定のそのような実施形態では、シグナルを適用した結果は、CSNの化学受容器分枝における神経活動の完全な阻害である。特定の実施形態では、シグナルを適用した結果としての神経活動の調節は、頸動脈洞/頸動脈小体から舌咽神経及び脳幹への神経活動の阻害であり、CSN/CSNにおけるCB、舌咽神経又は脳幹に関連する神経活動は、神経のその部分における頸動脈洞/頸動脈小体に関連する処置前神経活動と比較して低下している。

10

【0134】

この方法の特定の実施形態では、シグナルを適用した結果としての神経活動における調節は、CSNにおける神経活動に対するブロックである。すなわち、そのような実施形態では、シグナルの適用は、活動電位が、CSNの少なくとも一部におけるブロックのポイントを越えて移動することをブロックする。特定のこのような実施形態では、調節は部分的なブロックである。特定の代替の実施形態では、調節は完全なブロックである。

【0135】

本方法の特定の実施形態では、シグナルを適用した結果としての神経活動における調節は、CSNにおける活動電位のパターンに対する変更である。特定のそのような実施形態では、神経活動は、CSNにおける活動電位の得られたパターンが、健康な被験体において観察されるCSNにおける活動電位のパターンに似るように調節される。

20

【0136】

この方法の特定の実施形態では、シグナルは断続的に適用される。特定のこのような実施形態では、シグナルは、少なくとも5日間、場合により少なくとも7日間、連続的に適用され、その後停止する。すなわち、このようなシグナルの断続的適用の場合、シグナルは少なくとも5日間(場合により7日間)連続的に適用され、その後、ある期間(例えば1日、2日、3日、1週間、2週間、1ヶ月)適用を停止し、その後、シグナルは少なくとも5日間(場合により7日間)連続して再び適用される。

【0137】

シグナルが断続的に適用される特定のそのような実施形態では、シグナルは第1の期間適用され、次いで第2の期間停止され、次いで第3の期間再適用され、次いで第4の期間停止される。そのような実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間は、順次(sequentially)かつ連続的に(consecutively)実行される。一連の第1、第2、第3及び第4の期間は、1つの適用サイクルに相当する。特定のこのような実施形態では、シグナルが相で適用され、その相の間にシグナルが適用されないように、複数の適用サイクルを連続的に実行し得る。

30

【0138】

そのような実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間の持続時間は、独立して選択される。すなわち、各期間の持続時間は、他の期間のいずれかと同じであっても異なってもよい。特定のこのような実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間のそれぞれの持続時間は、1秒(s)~10日(d)、2秒~7日、3秒~4日、5秒~24時間(24h)、30秒~12時間、1分~12時間、5分~8時間、5分~6時間、10分~6時間、10分~4時間、30分~4時間、1時間~4時間の任意の時間であってもよい。特定の実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間のそれぞれの持続時間は、5秒、10秒、30秒、60秒、2分、5分、10分、20分、30分、40分、50分、60分、90分、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、2日、3日、4日、5日、6日、7日である。

40

【0139】

シグナルが断続的に適用される特定の実施形態では、シグナルは、1日当たり特定の時

50

間量の間適用される。特定のこのような実施形態では、シグナルは、1日当たり10分、20分、30分、40分、50分、60分、90分、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間適用される。特定のこのような実施形態では、シグナルは、特定の時間量の間、連続的に適用される。特定の代替のそのような実施形態では、シグナルは、適用の合計時間が特定の時間に達することを条件として、1日中不連続的に適用されてもよい。

【0140】

シグナルが断続的に適用される特定の実施形態では、シグナルは、被験体が特定の状態にある場合のみ適用される。特定のこのような実施形態では、被験体が起きているときにのみ、シグナルが適用される。特定の代替の実施形態では、被験体が眠っているときにのみ、シグナルが適用される。特定の実施形態では、食物の摂取の前及び/又は後にシグナルが適用される。特定の実施形態では、被験体が運動を行う前及び/又は後に、シグナルが適用される。そのような実施形態では、被験体の状態(すなわち、被験体が起きているか、眠っているか、食前若しくは食後であるか、又は運動前若しくは運動後であるか)は、被験体によって示され得る。代替のそのような実施形態では、被験体の状態は、被験体からの任意の入力とは独立して検出され得る。シグナルが神経調節装置によって適用される特定の実施形態では、装置は、被験体の状態を検出するように構成された検出器をさらに含み、ここで、被験体が特定の状態にあることを検出器が検出する場合にのみ、シグナルが適用される。

【0141】

特定の代替の実施形態では、コントローラは、シグナルをCSN及び/又は頸動脈小体に連続的に適用させる。シグナルが一連のパルスである実施形態では、パルス間のギャップは、シグナルが連続的に適用されないことを意味しないことは理解される。このような連続的な適用は、無限に、例えば永久的に、続けてもよい。あるいは、連続的な適用は、最小限の期間であってもよく、例えば、シグナルは、少なくとも5日間、又は少なくとも7日間連続的に適用されてもよい。

【0142】

この方法の特定の実施形態では、シグナルの適用によって引き起こされる神経活動の調節は(それが神経活動の阻害、ブロック又は他の調節であるかどうかにかかわらず)、一時的/可逆的である。すなわち、シグナルを停止すると、神経における神経活動は、1~60秒以内、又は1~60分以内、又は1~7日以内、場合により1~4日以内、場合により1~2日以内、又は1~24時間以内、場合により1~12時間以内、場合により1~6時間以内、場合により1~4時間以内、場合により1~2時間以内にベースライン神経活動に実質的に戻る。特定のこのような実施形態では、神経活動は、ベースライン神経活動に実質的に完全に戻る。すなわち、シグナルの停止後の神経活動は、シグナルが適用される前、すなわち調節前の神経活動と実質的に同じである。

【0143】

本方法の特定の代替実施形態では、シグナルの適用によって引き起こされる神経活動の調節は、実質的に持続的である。すなわち、シグナルを停止すると、神経における神経活動は、シグナルが適用されていたときと実質的に同じままである - すなわち、調節中及び調節後の神経活動は実質的に同じである。

【0144】

この方法の特定の実施形態では、シグナルの適用によって引き起こされる神経活動の調節は、部分的に矯正的であり、好ましくは実質的に矯正的である。すなわち、シグナルを停止すると、神経における神経活動は、調節前よりも健康な被験体において観察されるCSNにおける活動電位のパターンによりよく似ており、好ましくは、健康な被験体において観察されるCSNにおける活動電位のパターンに実質的に完全に似ている。そのような実施形態では、シグナルによって引き起こされる調節は、本明細書で定義される任意の調節であり得る。例えば、シグナルの適用は、神経活動に対するブロックをもたらしてよく、シ

10

20

30

40

50

グナルを停止すると、神経における活動電位のパターンは、健康な被験体において観察される活動電位のパターンに似ている。さらなる例として、シグナルの適用は、神経活動が健康な被験体において観察される活動電位のパターンに似ているような調節をもたらしてよく、シグナルを停止すると、神経における活動電位のパターンは、健康な被験体において観察される活動電位のパターンに似ている。そのような矯正効果は、正のフィードバックループの結果であると仮定される - すなわち、根底にある疾患状態は、請求項に記載の方法の結果として治療され、したがって、CSNに沿った化学感覚シグナルは異常ではなく、したがって、疾患状態は異常なCSN神経活動によって永続化されない。

【0145】

本発明による方法の特定の実施形態では、本方法は、被験体の1つ以上の生理学的パラメータを検出するステップをさらに含み、ここで、シグナルは、検出された生理学的パラメータが予め規定された閾値を満たすか又は超える場合にのみ適用される。2つ以上の生理学的パラメータが検出されるこのような実施形態では、シグナルは、検出されたパラメータのいずれか1つがその閾値を満たすか又は超える場合、あるいは検出されたパラメータの全てがそれらの閾値を満たすか又は超える場合にのみ、適用され得る。シグナルが神経調節装置によって適用される特定の実施形態では、装置は、1つ以上の生理学的パラメータを検出するように構成された少なくとも1つの検出器をさらに含む。

10

【0146】

本方法の特定の実施形態では、1つ以上の検出される生理学的パラメータは、交感神経緊張、血漿インスリン濃度、インスリン感受性、血漿グルコース濃度、グルコース耐性、全脂肪量、内臓脂肪量、血漿カテコールアミン(すなわち、エピネフリン、ノルエピネフリン、メタネフリン、ノルメタネフリン及びドーパミンの1つ以上)含量、組織カテコールアミン含量、尿中メタネフリン含量、血漿HbA1c含量及び循環トリグリセリド濃度の低下からなる群の1つ以上である。

20

【0147】

一例として、健康なヒト被験体における典型的なHbA1c含量は、20~42mmol/mol(全Hbの4~6%)である。42mmol/molを超えるHbA1c含量は、糖尿病状態を示し得る。

【0148】

特定の実施形態では、1つ以上の検出される生理学的パラメータは、交感神経緊張、血漿インスリン濃度、血漿グルコース濃度、血漿カテコールアミン(すなわち、エピネフリン、ノルエピネフリン、メタネフリン、ノルメタネフリンの1つ以上)濃度、組織カテコールアミン、及び血漿HbA1c含量からなる群の1つ以上である。

30

【0149】

特定の実施形態では、検出される生理学的パラメータは、被験体の神経における活動電位又は活動電位のパターンであり、ここで、活動電位又は活動電位のパターンは、治療される、グルコースに対する応答障害に関連する状態に関連する。特定のそのような実施形態では、神経は交感神経である。

【0150】

特定のそのような実施形態では、神経は求心性交感神経である。特定のそのような実施形態では、神経はCSNである。この実施形態では、活動電位の検出されたパターンは、グルコースに対する応答障害に関連し得る。特定の代替的なそのような実施形態では、神経は、代謝調節に参与する求心性神経、例えば肝臓又は消化管からの求心性神経である。

40

【0151】

特定の代替的なそのような実施形態では、神経は、遠心性交感神経、場合により腓骨神経、坐骨神経(又はその1つ以上の分枝)、又は筋交感神経終末である。特定のこのような実施形態では、神経は坐骨神経である。特定のこのような実施形態では、神経は腎神経である。

【0152】

示された生理学的パラメータのうちの任意の2つ以上が、並行して又は連続して検出されることが理解される。例えば、特定の実施形態では、CSNにおける活動電位のパター

50

ンは、グルコース耐性と同時に検出され得る。

【0153】

特定のこのような実施形態では、一度適用されると、シグナルは、上記の実施形態で説明したように、断続的又は永久的に適用されてもよい。

【0154】

本明細書に示すように、1つのCSN(すなわち片側調節)における神経シグナル伝達を停止又は阻害することは、インスリン感受性を少なくとも部分的に回復させるのに十分であるが(図10)、この効果は一時的であり得る。したがって、特定の実施形態では、シグナルは、被験体におけるCSNの神経活動を調節するために、前記被験体の頸動脈洞神経(CSN)及び/又は頸動脈小体に適用される。すなわち、シグナルは、各CSNにおける神経活動の少なくとも片側(すなわち右又は左側)の調節を達成するために、少なくとも片側に適用される。図9では、両方のCSN(すなわち、両側調節)において神経シグナル伝達を停止することが、より長く続くより大きな効果を生じることが明らかである。同様に、図20及び21は、電気シグナルを用いたCSN神経活動の両側ブロックが、グルコース耐性及びインスリン感受性の回復に有効であることを示している。ブロックがより長く適用されるほど、より大きな改善が観察される(図20)。

【0155】

したがって、この方法の特定の好ましい実施形態では、両方のCSNにおける神経活動が調節される(すなわち、調節は両側性である)。すなわち、特定の好ましい実施形態では、シグナルは、被験体の左頸動脈洞神経(CSN)及び/又は左頸動脈小体に適用され、かつ、シグナルは、被験体の右頸動脈洞神経(CSN)及び/又は右頸動脈小体に適用され、被験体の左CSN及び右CSNの神経活動を調節する。このような実施形態では、各CSN及び/又は頸動脈小体に適用されるシグナル、及びしたがって調節のタイプ及び程度は、反対のCSN及び/又は頸動脈小体に適用されるものから独立して選択される。特定の実施形態では、右CSN及び/又は頸動脈小体に適用されるシグナルは、左CSN及び/又は頸動脈小体に適用されるシグナルと同じである。特定の代替実施形態では、右CSN及び/又は頸動脈小体に適用されるシグナルは、左CSN及び/又は頸動脈小体に適用されるシグナルとは異なる。

【0156】

この方法の特定のそのような実施形態では、シグナルを適用するための1つ以上のトランスデューサを含む神経調節装置によって、被験体における左CSNの神経活動を調節するために、第1のシグナルが、被験体の左頸動脈洞神経(CSN)及び/又は左頸動脈小体に適用され、かつ、シグナルを適用するための1つ以上のトランスデューサを含む神経調節装置によって、被験体における右CSNの神経活動を調節するために、第2のシグナルが、前記被験体の右頸動脈洞神経(CSN)及び/又は右頸動脈小体に適用される。特定のこのような実施形態では、第1のシグナル及び第2のシグナルは、同じ神経調節装置によって適用され、その装置は、第1のシグナルを適用するための1つ及び第2のシグナルを適用するための1つの、少なくとも2つのトランスデューサを有する。特定の代替のそのような実施形態では、第1及び第2のシグナルは、別々の神経調節装置によって適用される。

【0157】

CSN活動が片側で停止されるとき(図10)の治療効果の一時的な性質は、1つのCSNの全体の及び進行中のブロック(すなわち切除による)が、残りのCSNによって補われていることに起因し得ることは留意すべきである。断続的又は一時的な片側調節は低減された効果を示さない可能性がある。残りのCSNによる補償が引き起こされないからである。

【0158】

この方法の特定の実施形態では、適用されるシグナルは非破壊的シグナルである。

【0159】

本発明による方法の特定の実施形態では、適用されるシグナルは、電気シグナル、電磁シグナル(場合により光学シグナル)、機械的(場合により超音波)シグナル、熱シグナル、磁気シグナル、又は任意の他のタイプのシグナルである。2つ以上のシグナル、例えば各CSN及び/又は頸動脈小体に対する1つが適用され得る特定のこのような実施形態では、各シ

10

20

30

40

50

グナルは、電気シグナル、光学シグナル、超音波シグナル及び熱シグナルから独立して選択され得る。1つの調節装置によって2つのシグナルが適用される実施形態では、2つのシグナルは、同じタイプのシグナルであってもよく、又は電気シグナル、光学シグナル、超音波シグナル、及び熱シグナルから独立して選択される異なるタイプのシグナルであってもよい。2つのシグナルがそれぞれ別々の神経調節装置によって適用される実施形態では、2つのシグナルは同じタイプのシグナルであってもよく、又は電気シグナル、光学シグナル、超音波シグナル、及び熱シグナルから独立して選択される異なるタイプのシグナルであってもよい。

【0160】

少なくとも1つのトランスデューサを含む神経調節装置によってシグナルが適用される方法の特定の実施形態では、トランスデューサは、1つ以上の電極、1つ以上の光子源、1つ以上の超音波トランスデューサ、1つ以上の熱源、又はシグナルを実行するように配置された1つ以上の他のタイプのトランスデューサから構成され得る。

10

【0161】

この方法の特定の実施形態では、シグナルは電気シグナル、例えば電圧又は電流であり、1つ以上のAC又はDC波形を含む。特定の実施形態では、電気シグナルは、0.5~100kHz、場合により1~50kHz、場合により5~50kHzの周波数を有するAC波形である。特定の実施形態では、シグナルは25~55kHz、場合により30~50kHzの周波数を有する。特定の実施形態では、シグナルは5~10kHzの周波数を有する。特定の実施形態では、電気シグナルは1kHzより大きい周波数を有する。

20

【0162】

本明細書では、20kHzを超える周波数を有する電気シグナルは、CSNの神経活動を阻害する(特にブロックする)のに特に有効であることが示されている。したがって、この方法の特定の好ましい実施形態では、電気シグナルは、20kHzより大きい、場合により少なくとも25kHz、場合により少なくとも30kHzの周波数を有する。特定の実施形態では、シグナルは30kHz、40kHz又は50kHzの周波数を有する。

【0163】

特定の実施形態では、適用されたシグナルの結果としてのオンセット応答は、シグナルが20kHz以下、例えば1~20kHz、又は1~10kHzの周波数を有さない場合、回避され得る。

【0164】

特定の実施形態では、DC波形又はAC波形は、矩形波形、正弦波形、三角波形又は複合波形であってもよい。あるいは、DC波形は、一定振幅の波形であってもよい。特定の実施形態では、電気シグナルはAC正弦波形である。

30

【0165】

意図された神経調節を達成するのに必要な適用された電気シグナルの電流振幅は、電極の位置及び関連する電気生理学的特徴(例えばインピーダンス)に依存することは、当業者には理解される。所与の被験体において意図された神経調節を達成するための適切な電流振幅を決定することは、当業者の能力の範囲内である。例えば、当業者は、神経調節によって誘導される神経活動プロファイルをモニターするのに適した方法を知っている。

【0166】

特定の実施形態では、電気シグナルは、0.5~5mA、場合により0.5mA~2mA、場合により0.5~1.5mA、場合により1mA又は2mAの電流を有する。

40

【0167】

特定の実施形態では、シグナルは、25kHzよりも大きい、場合により30~50kHzの周波数を有するAC正弦波形を含む電気シグナルである。特定のそのような実施形態では、シグナルは、25kHzよりも大きい、場合により1mA又は2mAの電流を有する30~50kHzの周波数を有するAC正弦波形を含む電気シグナルである。

【0168】

1つ以上の電極を含む神経調節装置によって電気シグナルが適用される実施形態では、シグナルを適用するように構成された各トランスデューサは、電気シグナルを適用するよ

50

うに構成された電極である。特定のこのような実施形態では、全てのトランスデューサは、電気シグナル、場合により同じ電気シグナルを適用するように構成された電極である。特定のこのような実施形態では、電極は、双極電極又は三極電極であってもよい。電極は、カフ電極又はワイヤ電極であってもよい。

【0169】

1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルが熱シグナルである特定の実施形態では、シグナルは神経の温度を低下させる(すなわち、神経を冷却する)。特定のこのような実施形態では、神経活動を部分的に阻害するために、神経は14 以下に冷却され、又は神経活動を完全に阻害するために、6 以下、例えば2 に冷却される。そのような実施形態では、神経を損傷させないことが好ましい。特定の代替実施形態では、シグナルは神経の温度を上昇させる(すなわち、神経を加熱する)。特定の実施形態では、神経活動は、神経を少なくとも5 、例えば5 、6 、7 、8 上昇させることによって阻害される。特定の実施形態では、シグナルは、神経上の異なる位置で同時に、又は神経上の同じ若しくは異なる位置で順次、神経を加熱及び冷却する。

【0170】

1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルが熱シグナルである実施形態では、1つ以上のトランスデューサの少なくとも1つは、熱シグナルを適用するように構成されたトランスデューサである。特定のこのような実施形態では、全てのトランスデューサは、熱シグナル、場合により同じ熱シグナルを適用するように構成される。

【0171】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサの1つ以上は、熱シグナルを適用するように構成されたペルチェ素子を含み、場合により、1つ以上のトランスデューサの全てがペルチェ素子を含む。特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサの1つ以上は、熱シグナルを適用するように構成されたレーザダイオードを含み、場合により、1つ以上のトランスデューサの全ては、熱シグナルを適用するように構成されたレーザダイオードを含む。特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサの1つ以上は、熱シグナルを適用するように構成された電気抵抗素子を含み、場合により、1つ以上のトランスデューサの全ては、熱シグナルを適用するように構成された電気抵抗素子を含む。

【0172】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルは、機械的シグナルである。特定の実施形態では、機械的シグナルは圧力シグナルである。特定のこのような実施形態では、トランスデューサは、少なくとも250mmHgの圧力を神経に適用させ、それによって神経活動を阻害する。特定の代替実施形態では、シグナルは超音波シグナルである。特定のこのような実施形態では、超音波シグナルは、0.5~2.0MHz、場合により0.5~1.5MHz、場合により1.1MHzの周波数を有する。特定の実施形態では、超音波シグナルは、10~100W/cm²、例えば13.6W/cm²又は93W/cm²の密度を有する。

【0173】

特定の実施形態では、1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルは、電磁シグナル、場合により光学シグナルである。特定のこのような実施形態では、1つ以上のトランスデューサは、光学シグナルを適用するように構成されたレーザ及び/又は発光ダイオードを含む。特定のこのような実施形態では、光学シグナル(例えば、レーザシグナル)は、500mW/cm²~900W/cm²のエネルギー密度を有する。特定の代替実施形態では、シグナルは磁気シグナルである。特定のこのような実施形態では、磁気シグナルは、5~15Hz、場合により10Hzの周波数を有する2相シグナルである。特定のこのような実施形態では、シグナルは1~1000 μS、例えば500 μSのパルス持続時間を有する。

【0174】

さらなる態様において、本発明は、被験体におけるインスリン抵抗性の治療に使用するための神経調節電気波形を提供し、ここで、該波形は、1~50kHz、場合により25~50kHzの周波数を有するキロヘルツ交流(AC)波形であり、被験体の頸動脈洞神経(CSN)に適用されると、該波形はCSNにおける神経シグナル伝達を阻害する。特定の実施形態では、CSNに

10

20

30

40

50

適用される場合、波形は、インスリンに対する被験体の応答を改善する。

【0175】

さらなる態様において、本発明は、被験体の頸動脈洞神経における求心性神経活動を調節することによって、インスリン抵抗性などの被験体におけるグルコース制御障害に関連する状態を治療するための神経調節装置の使用を提供する。

【0176】

本明細書に提示された観察、特にCSN除神経が循環血漿トリグリセリド濃度の低下をもたらすという観察に基づいて、さらなる態様において、本発明は、被験体における肥満を治療する方法を提供することが理解され、この方法は、前記被験体の頸動脈洞神経(CSN)及び/又は頸動脈小体にシグナルを適用し、被験体におけるCSNの神経活動を調節することを含む。さらに別の態様では、本発明は、肥満を治療する方法を提供し、この方法は、前記被験体の頸動脈洞神経(CSN)及び/又は頸動脈小体にシグナルを適用して、被験体におけるCSNの神経活動を調節することを含み、ここで、シグナルは、シグナルを適用するための1つ以上のトランスデューサを含む神経調節装置によって適用される。本発明の第3及び第4の態様に関して上に提示された実施形態は、本発明のこれらの態様に変更すべきところは変更して適用することができる。

10

【0177】

本発明の全ての態様の好ましい実施形態では、被験体又は患者は哺乳動物、より好ましくはヒトである。特定の実施形態では、被験体又は患者は、グルコース制御障害に関連する疾患又は障害に罹患している。

20

【0178】

前述の詳細な説明は、説明及び例示のために提供されたものであり、添付の特許請求の範囲を限定することは意図されない。本明細書に示された現在の好ましい実施形態における多くの変形が、当業者には明らかであり、添付の特許請求の範囲及びそれらの均等物の範囲内にとどまる。

【実施例】

【0179】

[実施例1]

動物及び実験処置

実験は、リスボンのNOVA大学のNOVA医科大学の動物施設から得た8~9週齢の雄性Wistarラット(200~380g)で行った。動物を12時間明所-12時間暗所サイクルで温度及び湿度の制御下(21±1 ;湿度55±10%)で飼育した。実験処置の前日に、ラットを一晩絶食させ、水を自由に摂取させた。対照群、前糖尿病群及び2型糖尿病群の3つの異なる動物群を、実験を通して使用した。対照群には、擬似規定食(7.4%脂肪+75%炭水化物[4%糖]+17%タンパク質; SDS規定食RM1; Probiologica、リスボン、ポルトガル)を与えた。前糖尿病群には、少なくとも3週間の60%の脂質豊富な規定食(60%脂肪+17%炭水化物+23%タンパク質、Mucedola、ミラノ、イタリア) - 高脂肪(HF)規定食を与えた。この前糖尿病モデルは、高インスリン血症、インスリン抵抗性、及び正常血糖によって特徴付けられるように、ヒトの前糖尿病に似ている(図4)。2型糖尿病モデルには、少なくとも14週間の60%の脂質豊富な規定食(60%脂肪+17%炭水化物+23%タンパク質; Mucedola、ミラノ、イタリア)+飲料水中の35%ショ糖 - 高脂肪及び高糖(HF+Hsu)規定食を与えた。このモデルは、ヒトにおける2型糖尿病の初期段階に似ており、高血糖、インスリン抵抗性、グルコース不耐性、及び高インスリン血症(Ia Fleur et al., 2011)を併せ持つことを特徴とする(図2、5及び8)。

30

40

【0180】

Wistarラットを、少なくとも3週間HF規定食に供して前糖尿病を誘導し、少なくとも14週間HF+Hsu規定食に供して2型糖尿病を誘導し、次いで、参照により本明細書に組み込まれるRibeiro et al., 2013に記載されるように、ケタミン(30mg/kg)/キシラジン(4mg/kg)麻酔及びブルペノルフィン(10µg/kg)鎮痛下で両側性頸動脈洞神経切除に供した。対照群を偽手術に供した。全ての動物群において、処理中に飼料及び液体摂取量をモニターした

50

【0181】

外科的処置の後、回復期及び残りの実験期間(前糖尿病モデルでは3週間及び2型糖尿病モデルでは11週間)の間に、動物をそれぞれの規定食下で維持し、カロリー摂取増加を維持した。空腹時グルコース(2型糖尿病ラットについては図8及び9、前糖尿病ラットについては図4)、グルコース耐性(2型糖尿病ラットについては図10)、及びインスリン感受性(2型糖尿病ラットについては図2及び3、及び糖尿病ラットについては図4)を、頸動脈洞神経除神経の前後で評価した。CSN切除を、総頸動脈の閉塞として評価される虚血性低酸素誘発性過換気がないことによって確認した(Ribeiro et al., 2013)。実験的及び他の科学的

10

【0182】

インスリン感受性の測定

インスリン感受性を、インスリン耐性試験(ITT)によって決定した。ITTは、インスリン感受性全体の推定値を提供し、「ゴールドスタンダード」の高インスリン血症-正常血糖クランプとよく相関する(参照により本明細書に組み込まれる、Monzillo and Hamdy 2003)。これは、一晩の絶食の後、尾静脈に0.1u/kg体重の静脈内インスリンボラスを投与し、続いて、血漿グルコース濃度の低下を15分間測定することを含む。グルコース消失の一定速度(K_{ITT})を、式 $0.693/t_{1/2}$ を用いて計算した(全て参照により本明細書に組み込まれる、Monzillo and Hamdy 2003; Guarino et al., 2013; Ribeiro et al., 2013)。線形減衰期中の血漿グルコース濃度の最小二乗分析の傾きから、グルコース半減期($t_{1/2}$)を計算した。尾の先端で血液サンプルを採取し、グルコメーター(Precision Xtra Meter, Abbott Diabetes Care, ポルトガル)及び試験片(Abbott Diabetes Care, ポルトガル)を用いてグルコースレベルを測定した。

20

【0183】

図2は、インスリン感受性に対するHF+Hsu規定食の効果を示す。HF+Hsu規定食に曝露された2型糖尿病ラットは、正常規定食を与えた対照ラットと比較して、グルコースのクリアランスについて有意に低下した速度を示し、それにより、HF+Hsu規定食の結果として、インスリンに対する感受性の低下(すなわちインスリン抵抗性又は耐性)が示される。同様に、図4は、HF規定食に曝露された前糖尿病マウスも、インスリンに対する感受性の低下を示すことを示している。2型糖尿病モデル及び前糖尿病モデルの両方において、インスリンに対する感受性を回復させる、CSN切除の能力は、それぞれ図3及び図4に示され、ここでは、両側性CSN切除を受けた両方のモデルのインスリン抵抗性ラットが、正常規定食を与えた対照ラットと同等のインスリン感受性を示す。

30

【0184】

図12は、前糖尿病ラットにおけるインスリン感受性に対する、両側性(A)及び片側性(B)CSN除神経の効果を示す。図12Bは、片側性除神経(すなわち、1つのCSNのみが切除される)の1週間後にインスリン感受性が回復することを示す。この効果は、除神経後2週間までに失われ、これは、他のCSNにおける活動の増加を介した補償による可能性が高い。しかし、CSN神経活動の部分的又は一時的な片側調節(すなわち、1つのみのCSNの)は、そのような補償をもたらさないと予想される。図12Aは、両側性除神経が効果的にインスリン感受性を回復させることを示す。この効果は、除神経後少なくとも3週間まで維持される。

40

【0185】

空腹時グルコース及びグルコース耐性の測定

グルコース耐性を、経口グルコース耐性試験(OGTT)によって評価した。一晩絶食後にグルコース溶液(2g/kg体重)を強制経口法により胃内投与した(Carrascosa et al., 2001)。尾の先端で血液サンプルを採取し、グルコース投与の0(グルコース負荷前)、15、30、60、120及び180分後に、グルコメーター(Precision Xtra Meter, Abbott Diabetes Care, ポルトガル)及び試験片(Abbott Diabetes Care, ポルトガル)を用いてグルコースレベル

50

を測定した。血糖値応答の評価は、最小二乗法又は台形法(Matthews et al., 1990)を用いて、血清グルコース曲線下の総面積を計算することによって行う。OGTTの終わりに、尾静脈からエッペンドルフに血液を採取した。血清サンプルを12,000 × gで10分間微量遠心機(Eppendorf、マドリッド、スペイン)中で遠心分離した。

【0186】

図8及び9は、HF+Hsu規定食が、この規定食の14週後及び25週後の両方において、2型糖尿病ラットの空腹時血糖を大幅に増加させるが(図8)、CSN神経活動が妨げられるとこの高血糖が低下する(図9)ことを明らかに示す。図4は、前糖尿病のモデルに従って、HF規定食が前糖尿病ラットの血糖に影響しないことを示す。

【0187】

グルコースの全体的な耐性はまた、HF+Hsu規定食を与えた2型糖尿病ラットにおいて損なわれる。図10Aは、これらの2型糖尿病ラットのグルコース応答曲線下の総面積が、14及び25週の両方で対照よりもはるかに高いことを示し、グルコースに対する応答障害を示す。図10Bでは、14週のHF+Hsu規定食の後のCSN除神経を受けているラットでは、応答曲線下の面積がより小さいことが示されている。これは、2型糖尿病においてCSN神経活動を妨げることによってグルコース応答を改善することが可能であることを実証する。

【0188】

終末実験

実験の終わりに、大腿動脈において平均動脈圧をモニターした(参照により本明細書に組み込まれる、Conde et al., 2012; Guarino et al., 2013)。その後、心臓穿刺を行って血液を採取するとき以外は、ペントバルビタールの心臓内過量投与によってラットを屠殺した。ペントバルビタールは、本明細書で試験する代謝パラメータ(グルコース消失の一定速度 $[K_{ITT}]$ 、空腹時血糖、インスリン血症及び遊離脂肪酸)を、意識のある動物(Guarino et al., 2013)又はグルコースに対するインスリン応答(参照により本明細書に組み込まれる、Davidson, 1971)と比較して、変化させないことが示されたため、ペントバルビタールナトリウム(60mg/kg腹腔内)下の動物を用いてこの終末実験を行った。

【0189】

体重及び脂肪量の測定

2型糖尿病ラットの体重を週に2回評価した(図6)。これらの動物(HF+Hsu規定食を与えた)は、CSN除神経のないHF+Hsu規定食の動物と比較して、CSN除神経後の体重増加の低下を示した(図6)。

【0190】

全脂肪、皮下脂肪及び内臓脂肪を腹腔開腹手術後に採取し、重さを測定した(図7)。2型糖尿病ラット(HF+Hsu規定食を25週間与えた)は、対照動物と比較して、全脂肪の増加を示した。14週でCSN除神経を受けている2型糖尿病ラットは、除神経を受けていないものと比較して、脂肪増加の低下を示した(図7)。特に、CSN神経活動が妨げられたラットは、蓄積された皮下脂肪のレベルの有意な低下を示した(図7B)。

【0191】

表1に示すように、HF規定食3週間後のCSN切除を受けている前糖尿病ラット(6週間HF規定食を与えた)は、CSN除神経を受けていない前糖尿病動物と比較して、体重増加の有意な低下を示し、全脂肪量の低下を有し、内臓脂肪量の低下を有した(表1)。除神経されたHF規定食ラットはまた、除神経されていないHF規定食ラットと比較して、より低レベルの低密度リポタンパク質(LDL)及びトリグリセリド、並びにより高いレベルの高密度リポタンパク質(HDL)を有した。

【0192】

10

20

30

40

【表1】

表1

処置	対照		高脂肪規定食	
	CSN 切除なし	CSN 切除あり	CSN 切除なし	CSN 切除あり
体重増加 (g/日)	0.68±0.2	0.38±0.2	1.43±0.3*	0.07±0.3 ^{###}
全脂肪 (g/kg)	51.7±2.4	47.4±6.3	70.1±3.6**	64.7±6.3
内臓脂肪 (g/kg)	9.9±0.4	9.5±0.6	13.8±0.8***	11.8±0.9 [#]
全コレステロール (mg/dl)	71.9±3.9	68.6±5.0	67.6±2.9	69.6±2.9
LDL (mg/dl)	4.9±0.3	5.3±0.6	4.2±0.5	3.8±0.8
HDL (mg/dl)	28.0±1.2	23.9±1.2	20.3±1.2***	25.0±1.9 [#]
トリグリセリド (mg/dl)	31.1±3.5	20.4±2.7	45.4±3.4*	19.8±5.3 ^{##}

対照及び高脂肪規定食ラットにおける体重、全脂肪、内臓脂肪及び脂質プロファイル(全コレステロール、トリグリセリド、HDL 及び LDL)に対する頸動脈洞神経切除の影響。頸動脈洞切除あり及びなしのデータは、それぞれ、8~9 個及び 8~10 個の値の平均値である。

Dunnett の及び Bonferroni 多重比較検定をそれぞれ用いた一元配置及び二元配置 ANOVA;

* $p < 0.05$ 及び *** $p < 0.001$ (対照に対する); ## $p < 0.01$ 及び ### $p < 0.001$ (CSN 切除あり及びなしの値を比較)

【0193】

このことは、CSN神経活動を妨げることにより、体重増加率、脂肪量の蓄積を低下させ、また、前糖尿病のモデルにおける血中脂質プロファイルを改善することが可能であることを示す。注目すべきことに、循環トリグリセリド含量は、対照及び高脂肪規定食群の両方において、CSNが無傷であるものと比較して、切除ラットにおいて低下した。このことは、本発明の装置及び方法を循環トリグリセリド含量を低下させるために利用できることを示唆する。

【0194】

血漿インスリン、HbA1c、循環遊離脂肪酸及びカテコールアミンレベル、副腎髄質及び腎カテコールアミン含量の測定

インスリン濃度を酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)キット(Mercodia Ultrasensitive Rat Insulin ELISAキット、Mercodia AB、ウプサラ、スウェーデン)を用いて定量化し、HbA1cをRANDOXキット(RANDOX、Irladox、ポルト、ポルトガル)を用いて評価し、遊離脂肪酸を比色アッセイ(Zenbio、ノースカロライナ、USA)を用いて評価し、コルチコステロン測定をDetectXコルチコステロンイムノアッセイキット(Arbor Assays、マドリッド、スペイン)を用いて行う。

【0195】

血漿中のカテコールアミン定量化のために、参照により本明細書に組み込まれる Conde et al., 2012aに記載されているように、400mLの血漿サンプルを精製し、カテコールアミ

10

20

30

40

50

ンを抽出し、定量化する。副腎髄質におけるカテコールアミン含量の定量化のために、参照により本明細書に組み込まれるGallego-Martin et al., 2012に記載されるように、予め凍結した副腎髄質を0.6N PCA中でホモジナイズし、その内因性カテコールアミン含量を定量化した。

【0196】

ex vivoでの頸動脈洞神経活動の記録

対照及び前糖尿病群からのラットをペントバルビタールナトリウム(Sigma、マドリッド、スペイン)(60mg/kg 腹腔内)で麻酔し、気管切開し、頸動脈を頸動脈分岐部を通り越して切断した。調製物CB-CSNを解剖顕微鏡下で同定し、頸動脈分岐部及び舌咽神経を含む1ブロックの組織を取り出し、さらなる解剖のために、氷冷/100%O₂平衡化タイロード(Tyrode) (mM: NaCl 140; KCl 5; CaCl₂ 2; MgCl₂ 1.1; HEPES 10; グルコース5.5; pH 7.40) 中でLuciteチャンパーに入れた。不要な周囲組織を外科的に取り除いた後、調製物CB-CSNをコラーゲナーゼI型(1mg/ml)溶液中で3~5分間消化して神経周膜をゆるめた(参照により本明細書に組み込まれるConde et al. 2012b)。CB-CSN調製物を、氷冷した100%O₂平衡化タイロード中で、それが記録チャンパーに移されるまで維持した。全ての例において、心臓の鼓動が止まるまで、ペントバルビタールナトリウムの心臓内過量投与によって動物を屠殺した。

【0197】

CB-CSN調製物を、解剖顕微鏡(Nikon Corporation、東京、日本)に取り付けられた記録チャンパーに移し、重炭酸塩/CO₂緩衝生理食塩水(mM: NaCl 120; NaHCO₃ 24; KCl 3; CaCl₂ 2; MgCl₂ 1.1; グルコース10; pH7.40)で灌流した(37℃)。吸引電極を使用して、CSNの単一又は少数の線維の記録を行った。ピペット電位を、5Kのゲイン(gain)で得て、低周波数(5Hz)及び高周波数(5kHz)で濾過し、200µ秒のサンプル周波数で記録し(Digidata 1550、pClamp; Axon Instruments、Molecular Devices、ウォーキングラム、UK)、コンピュータに保存した。化学受容器活動を同定し(不規則な間隔での活動電位の自発的発生として)、低酸素(正常酸素: 20%O₂+5%O₂+75%N₂; 低酸素: 5%O₂+5%CO₂+平衡化N₂又は0%O₂+5%CO₂+平衡化N₂)に反応した増加によって確認した。CSNユニット活動を、ロジックパルスに変換し、これを1秒ごとに合計し、合計に比例した電圧に変換した(図11)。

【0198】

図11は、前糖尿病ラット(すなわち、3週間HF規定食を与えたラット)が、刺激に反応してCSNにおいて異なる活動電位パターンを示すことを明確に示している。これは、インスリン抵抗性、体重増加及びグルコースに対する応答障害の病理学的症状が、CSNにおける神経活動の変化に関連していることを示している。さらに、上記のデータから、CSNにおけるこの異常な神経活動の妨げは、これらのラットにおける糖尿病関連症状の改善をもたらすことが明らかである。したがって、CSNにおける神経活動を調節することによって、例えば、シグナル伝達をブロック若しくは阻害することによって、又はシグナル伝達パターンを健康な被験体のものによりよく似るように変更することによって、グルコースに対する応答障害及びインスリン感受性に関連する状態(例えば、2型糖尿病)を治療することができる。そのような調節は神経調節装置によって行うことができる。

【0199】

両側性CSNブロッキングの終末研究

図13は、以下に記載した実験について従うプロセスを示すフローチャートを示す。

【0200】

正常規定食を与えたラットをウレタン(腹腔内 1.5g/kg)で麻酔した。EMG電極を、隔膜を横切って皮下に埋め込んだ。CSNを両側で露出させ、下にある組織から切断した。CorTecカフ電極(1mm×1mm、双極性白金イリジウム電極、AirRayマイクロカフスリング技術)を各CSN上の両側に埋め込んだ。Tisseelフィブリン接着剤を使用して、その領域を固定し、絶縁した。この接着剤は、過度の電流の広がり及びオフターゲット筋肉痙攣及び顎の締め付けを妨げる。

【0201】

CSN神経シグナル伝達の有効なブロックを確認するために、低酸素を代理モデルとして使用した。頸動脈小体による低酸素の検出がCSNにおける神経活動につながるためである。心拍速度及び呼吸速度の変化を、検出された低酸素に対する応答の指標として測定した。神経活動の有効なブロックは、低酸素に応答した心拍速度及び呼吸速度の相対的変化の低下によって示された。

【0202】

高周波交流(HFAC)に対する用量応答を用いて、ブロックの有効なパラメータを決定した。試験されたブロッキングシグナルは、それぞれ1mAでの20KHz、30KHz、40KHz及び50KHzであった。

【0203】

次いで、低酸素を誘導するためにラットをN₂中の10%O₂に供し、低酸素に対するベースライン応答を記録した。表面電極からのEMG及びECGによってデータを記録し、心拍速度及び呼吸速度応答を定量化するためにMatLabで分析した。低酸素は、呼吸速度の増加の遅延(約30秒)及び心拍速度の低下をもたらした(図14-ブロックなし)。低酸素に対するベースライン応答を収集した後、HFACに対する用量応答を用いて、ブロックの有効なパラメータを決定した。ブロッキングシグナルは、それぞれ1mAでの20KHz、30KHz、40KHz、並びに1及び2mA電流での50KHzであった(図14)。

【0204】

定量した場合(図15B)、試験された刺激パラメータのいずれも、低酸素応答の100%阻害を生じなかった。これは中枢及び大動脈弓化学受容器の補償効果のためである可能性が高い。呼吸速度の増加によって示されるオンセット応答は、20KHz 1mAのシグナルで観察された(図15B)。他のブロッキングシグナルについては、オンセット応答は全く観察されないか又は最小限のオンセット応答が観察された(図15B)。低酸素への曝露中、30kHz 1mA、40KHz 1mA及び50KHz 1mA及び50KHz 2mAの全てが、低酸素状態に応答した呼吸速度及び心拍速度の相対的変化を低下させることによって示される、CSN活動の有効なブロックをもたらした(図15C)。

【0205】

各ブロッキングシグナルによって誘導されたブロックの可逆性は、ベースライン応答と比較してブロック1分後の低酸素に対する応答を再評価することによって観察された(図15A)。

【0206】

正常酸素設定でのベースラインの呼吸器及び心臓応答に対して、20~50KHzのHFACの効果は見られなかった(図16)。

【0207】

外科的埋め込み及び回復研究

正常規定食を与えたラットをケタミン/メドミジン(腹腔内)で麻酔した。ヘッドキャップを頭蓋骨に埋め込み、CorTecカフ電極に取り付け、耳の後ろにトロカールし、CSNに両側に接続し、フィブリン接着剤によって適所で絶縁した。埋め込み直後に、動物を5Hzで300uAで短時間(2秒間)刺激して、正しい電極配置を決定した。これは呼吸速度の増加によって示された(これは全ての動物で観察された)。テザー(tethered)ブロッキングの前に動物を10日間回復させた。

【0208】

10日目に、動物を拘束し(そして2日間馴化させ)、次いで、50KHzの2mA正弦波HFACのブロッキングシグナルに7日間連続して曝露した。行動的变化は示されなかった。

【0209】

電気シグナルの停止後、動物を低酸素刺激に曝露し、呼吸速度を2回評価した；シグナル20分後及び1週間後。電気シグナルの停止20分後、動物は低酸素(10%O₂+90%窒素)チャレンジに応答せず、機能的ブロックが維持されたことが示された(図17)。電気刺激を止めてから1週間後、低酸素に対する応答はベースラインレベルに戻り(約20%の呼吸速度の増加)、機能的電気ブロックの可逆性が示された(図17)。機能的ブロックの可逆性は、電気

10

20

30

40

50

シグナルによって生成された機能的ブロックがCSNへの損傷によるものではなかったことを確認する。

【0210】

有効性研究

ラットは、(Hf+Hsu規定食前)手術前、手術前、無作為化前、及び偽若しくは能動的介入後に、ベースラインでITT及びGTTチャレンジを受けた(一連の事象については図18参照)。動物をケタミン/メドミジン(腹腔内)で麻酔し、ヘッドキャップを埋め込み、CorTecカフ電極に取り付け、耳の後ろにトロカールし、CSNに両側に接続し、フィブリン接着剤によって適所で絶縁した。電気インピーダンス分光法を、手術後14及び15日目に実施した。ITTを14~15日目に、OGTTを手術後16~17日目に実施した。

10

【0211】

カフ電極埋め込みの10日後の電気インピーダンス分光法の結果は、電極が神経上に正確に配置され、それらの配置(geometry)及び材料組成について予測されるように機能していたことを確認した(平均値 - 1KHzで8.8Kohms [+/-1.5Kohms])(図19)。

【0212】

術後14~15日に取得されたITTから計算された術後KITTは、手術がKITTレベルに最小限の影響しか及ぼさないことを確認した(図20)。16~17日目に実施されたOGTTのAUCは、刺激に対する血糖応答が手術によって影響されないことを確認した。

【0213】

【表2】

20

表2

経口グルコースチャレンジ試験: 血糖(mg/dl)の曲線下面積(AUC)			
	規定食前	13週の規定食	手術後(ブロック前)
AUC 偽介入群	21437	24914	23960
AUC 電気ブロック、能動的介入群	22395	24464	24354

30

【0214】

テザーに動物をつなぎ、無作為化の前に2日間順化させた。次いで、動物を2つの群に無作為化した: 能動的介入群(50KHz(2mA)を用いたCSNの電氣的ブロック)又は偽介入群(CSNの電氣的ブロックなし)。ITTを5~7日目に実施し、OGTTを7~9日目に実施した。

【0215】

無作為化の7~9日後、両方の群からの全ての動物についてITTを行い、KITTを計算した(図20)。偽介入群における動物の平均KITTは、介入期間中に18.46%増加した。この増加は統計学的に有意ではなかった(p=0.4448)。能動的介入群の動物のKITTは、介入期間中に47.38%増加した。この増加は統計学的に有意であった(p=0.0128)。ブロックのより長い持続時間で、KITTが増加する傾向が観察された(図20)。

40

【0216】

無作為化の5日後に、能動的介入群からの2匹の動物についてOGTTを行った。無作為化の7日後に、偽介入群からの全ての動物及び能動的介入群からの残りの3匹の動物についてOGTTを行った。平均血糖、偽介入群の動物の曲線下面積(AUC)は、介入期間中に1.12%増加した。この増加は統計的に有意ではなかった(p=0.6197)。能動的介入群の動物のAUCは、介入期間中に21.41%減少した。この減少は統計学的に有意であった(p=0.0063)。

【0217】

これは、能動的介入群におけるグルコース耐性の統計的に有意な改善を示し、グルコース耐性が規定食前のレベルよりも高くなる(図21)。

50

【 0 2 1 8 】

したがって、頸動脈洞神経における神経シグナル伝達のブロック、特に電気シグナルを用いたブロックは、グルコース耐性の統計学的に有意な改善、及びインスリン感受性における統計学的に有意な改善をもたらす。

【 0 2 1 9 】

【表 3】

表 3

能動的及び偽介入群についての KITT (% グルコース/分)		
KITT	偽介入、電気ブロックなし群	電気ブロック、能動的介入群
	N=5	N=5
ブロッキング前	2.592	2.874
7 日	2.996	4.106
変化 (95% CI)	0.40 (-0.92:1.73)	1.232 (0.434:2.030)
調整した%変化 (95% CI)	18.46 (-28.51: 65.44)	47.38 (5.829:88.94)
P 値	0.4448	0.0128

10

20

【 0 2 2 0 】

【表 4】

表 4

無作為化後の血糖についての経口グルコース耐性試験(OGTT)曲線下面積(AUC)		
	偽介入、電気ブロックなし群	電気ブロック、能動的介入群
	N=5	N=5
手術後、介入前 AUC (mg/dl)	23960	24354
介入後血糖 AUC (mg/dl) 5-7 日	23690	19139
ベースラインからの変化 (95% CI)	-270(-1666:1126)	-5215(-8132:-2503)
ベースラインからの%変化 (95% CI)	-1.12% (-7.063:4.951)	-21.41% (-32.66:-10.53)
P 値	0.6197	0.0063

30

40

50

本発明は例えば以下の態様を含む。

[項 1]

被験体の頸動脈洞神経(CSN)又は頸動脈小体の神経活動を阻害するための装置であって、該装置は、以下：

被験体のCSN又は関連する頸動脈小体にシグナルを適用するように構成された1つ以上のトランスデューサ、場合により、少なくとも2つのそのようなトランスデューサ；及び

該1つ以上のトランスデューサに連結されたコントローラであって、シグナルがCSN又は頸動脈小体の神経活動を阻害して被験体において生理学的反応を生成するように、該1つ以上のトランスデューサによって適用されるシグナルを制御する、コントローラ

10

を含み、
該生理学的反応は、被験体におけるインスリン感受性の増加、被験体におけるグルコース耐性の増加、被験体における(空腹時)血漿グルコース濃度の減少、被験体における皮下脂肪含量の低下、及び被験体における肥満の低下からなる群の1つ以上である、装置。

[項 2]

シグナルが非破壊的シグナルである、項 1 に記載の装置。

[項 3]

シグナルが、電気シグナル、光学シグナル、超音波シグナル、又は熱シグナルである、項 1 又は 2 に記載の装置。

[項 4]

シグナルが電気シグナルであり、かつ、シグナルを適用するように構成された各トランスデューサが電極である、項 3 に記載の装置。

20

[項 5]

電極が双極カフ電極である、項 4 に記載の装置。

[項 6]

シグナルが、1kHzより大きい周波数の交流(AC)波形を含む、項 4 又は 5 に記載の装置。

[項 7]

AC波形が、20kHzより大きい周波数を有する、項 6 に記載の装置。

[項 8]

AC波形が、30～50kHzの周波数を有する、項 7 に記載の装置。

[項 9]

AC波形が正弦波形である、項 6～8のいずれか一項に記載の装置。

30

[項 10]

電気シグナルが、0.5～5mAの電流を有する、項 4～9のいずれか一項に記載の装置。

[項 11]

シグナルがオンセット効果を誘導しない、項 1～10のいずれか一項に記載の装置。

[項 12]

被験体における1つ以上の生理学的パラメータを検出するための手段をさら含む、項 1～11のいずれか一項に記載の装置。

[項 13]

コントローラが、前記検出するための手段に連結され、生理学的パラメータが予め規定された閾値を満たすか又は超えるように検出された場合に前記トランスデューサに前記シグナルを適用させる、項 12 に記載の装置。

40

[項 14]

1つ以上の検出された生理学的パラメータが、交感神経緊張、インスリン濃度、グルコース濃度、血漿カテコールアミン濃度、組織カテコールアミン濃度、及び血漿HbA1c濃度からなる群の1つ以上を含む、項 12 又は 13 に記載の装置。

[項 15]

1つ以上の検出された生理学的パラメータが、被験体の神経における活動電位又は活動電位のパターンを含み、該活動電位又は活動電位のパターンが、グルコースに対する応答障害に関連する状態に関連している、項 12～14のいずれか一項に記載の装置。

50

[項 1 6]

神経が、交感神経、場合により求心性交感神経、場合によりCSNである、項 1 5 に記載の装置。

[項 1 7]

シグナルが、CSNの化学受容器分枝における神経活動を少なくとも部分的に阻害し、場合によりCSNの化学受容器分枝における神経活動を完全に阻害し、場合によりCSNにおける神経活動を完全に阻害する、項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の装置。

[項 1 8]

シグナルを適用した結果としての神経活動における阻害が、CSNにおける神経活動の部分的ブロック又は完全なブロックである、項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の装置。

10

[項 1 9]

シグナルを適用した結果としての神経活動における阻害が、実質的に持続的である、項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の装置。

[項 2 0]

神経活動における調節が可逆的である、項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の装置。

[項 2 1]

神経活動における調節が矯正的である、項 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の装置。

[項 2 2]

被験体への少なくとも部分的な埋め込みに適している、場合により被験体へ完全に埋め込まれるのに適している、項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の装置。

20

[項 2 3]

被験体におけるグルコース制御障害に関連する状態を治療する方法であって、以下：

- i. 被験体に項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の装置を埋め込むステップ；
- ii. 装置の少なくとも1つのトランスデューサを、被験体のCSN又は頸動脈小体とシグナル伝達接触になるように配置するステップ；
- iii. 装置を作動させるステップ

を含む、方法。

[項 2 4]

被験体のCSNにおける神経シグナル伝達を阻害する方法であって、以下：

- i. 被験体に項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の装置を埋め込むステップ；
- ii. 装置の少なくとも1つのトランスデューサを、被験体のCSN又は頸動脈小体とシグナル伝達接触になるように配置するステップ；
- iii. 装置を作動させるステップ

を含む、方法。

30

[項 2 5]

CSNにおける神経シグナル伝達の阻害が、被験体におけるグルコース制御を改善する、項 2 4 に記載の方法。

[項 2 6]

第1のトランスデューサが、被験体における左頸動脈洞神経(CSN)の神経活動を調節するために、前記被験体の左CSN及び/又は左頸動脈小体とシグナル伝達接触になるように配置され、かつ、第2のトランスデューサが、被験体における右頸動脈洞神経(CSN)の神経活動を調節するために、前記被験体の右CSN及び/又は右頸動脈小体とシグナル伝達接触になるように配置される、項 2 3 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

40

[項 2 7]

被験体におけるグルコース制御障害に関連する状態を治療する方法であって、被験体におけるCSNの神経活動を阻害するために、前記被験体の頸動脈洞神経(CSN)及び/又は頸動脈小体の一部又は全部にシグナルを適用するステップを含む、方法。

[項 2 8]

シグナルが、シグナルを適用するための1つ以上のトランスデューサを含む神経調節装置によって適用される、項 2 7 に記載の方法。

50

[項 2 9]

グルコース制御障害に関連する状態が、インスリン抵抗性に関連する状態である、項 2 7 又は項 2 8 に記載の方法。

[項 3 0]

前記状態が、メタボリックシンドローム、2型糖尿病、肥満、及び脂質異常症からなる群の少なくとも1つである、項 2 7 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 1]

前記状態の治療が、測定可能な生理学的パラメータの改善によって示され、前記測定可能な生理学的パラメータは、交感神経緊張、インスリン感受性、グルコース感受性、(空腹時)グルコース濃度、全脂肪量、内臓脂肪量、皮下脂肪量、血漿カテコールアミン、尿中メタネフリン、及び糖化ヘモグロビン(HbA1c)からなる群の少なくとも1つである、項 2 7 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

10

[項 3 2]

pO_2 、 pCO_2 、血圧、酸素要求、並びに運動及び高度に対する心臓呼吸応答からなる群から選択される1つ以上の生理学的パラメータに影響を与えない、項 2 7 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 3]

シグナルを適用した結果としての神経活動の障害が、CSNにおける神経活動の少なくとも部分的な障害であり、場合によりCSNの化学受容器分枝における神経活動の少なくとも部分的な障害であり、場合によりCSNの化学受容器分枝における神経活動の完全な障害であり、場合によりCSNにおける神経活動の完全な障害である、項 2 7 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

20

[項 3 4]

シグナルを適用した結果としての神経活動の障害が、CSNにおける神経活動の部分的ブロック又は完全なブロックである、項 2 7 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 5]

シグナルが、少なくとも5日間、場合により少なくとも7日間連続して適用される、項 2 7 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 6]

神経活動における障害が実質的に持続的である、項 2 7 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

[項 3 7]

神経活動における障害が可逆的である、項 2 7 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 8]

神経活動における障害が矯正的である、項 2 7 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 9]

適用されるシグナルが、非破壊的シグナルである、項 2 7 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 0]

シグナルがオンセット効果を誘導しない、項 2 7 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

40

[項 4 1]

適用されるシグナルが、電気シグナル、光学シグナル、超音波シグナル、又は熱シグナルである、項 2 7 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 2]

シグナルが電流であり、シグナルが神経調節装置によって適用される場合に、シグナルを適用するように構成された各トランスデューサが電極であり、場合により双極カフ電極である、項 4 1 に記載の方法。

[項 4 3]

シグナルが、1kHzより大きい周波数の交流(AC)波形を含む、項 4 2 に記載の方法。

[項 4 4]

50

AC波形が、20kHzより大きい周波数を有する、項 4 3 に記載の方法。

[項 4 5]

AC波形が、30 ~ 50kHzの周波数を有する、項 4 4 に記載の方法。

[項 4 6]

AC波形が、正弦波形である、項 4 3 ~ 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 7]

電気シグナルが、0.5 ~ 5mAの電流を有する、項 4 2 ~ 4 6 のいずれか一項に記載の方法

。

[項 4 8]

被験体の1つ以上の生理学的パラメータを検出するステップをさらに含み、検出された生理学的パラメータが予め規定された閾値を満たすか又は超える場合にのみシグナルが適用される、項 2 7 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

[項 4 9]

神経調節装置が、1つ以上の生理学的パラメータを検出するように構成された1つ以上の検出器をさらに含む、項 2 8 に従属する場合の項 4 8 に記載の方法。

[項 5 0]

1つ以上の検出された生理学的パラメータが、交感神経緊張、インスリン濃度、グルコース濃度、血漿カテコールアミン濃度、組織カテコールアミン濃度、尿中メタネフリン濃度、及び血漿HbA1c濃度からなる群の少なくとも1つを含む、項 4 8 又は 4 9 に記載の方法

20

。

[項 5 1]

1つ以上の検出された生理学的パラメータが、被験体の神経における活動電位又は活動電位のパターンを含み、該活動電位又は活動電位のパターンが、治療される状態に関連している、項 4 8 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

[項 5 2]

神経が、交感神経、場合により求心性交感神経、場合によりCSNである、項 5 1 に記載の方法。

[項 5 3]

被験体の左頸動脈洞神経(CSN)及び右頸動脈洞神経(CSN)の神経活動を調節するために、シグナルが、前記被験体の左頸動脈洞神経(CSN)及び/又は左頸動脈小体の一部又は全部に適用され、かつ、シグナルが、前記被験体の右頸動脈洞神経(CSN)及び/又は右頸動脈小体の一部又は全部に適用される、項 2 7 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の方法。

30

[項 5 4]

左CNS若しくは頸動脈小体に適用されるシグナル並びに右CSN若しくは頸動脈小体に適用されるシグナルが、同じ神経調節装置によって適用される、項 2 8 に従属する場合の項 5 3 に記載の方法。

[項 5 5]

左CNS若しくは頸動脈小体に適用されるシグナル並びに右CSN若しくは頸動脈小体に適用されるシグナルが、異なる神経調節装置によって適用される、項 2 8 に従属する場合の項 5 3 に記載の方法。

40

[項 5 6]

被験体におけるインスリン抵抗性の治療に使用するための神経調節電気波形であって、被験体の頸動脈洞神経(CSN)に適用されたときに、波形がCSNにおける神経シグナル伝達を阻害するように、波形が、1 ~ 50kHzの周波数を有するキロヘルツ交流(AC)波形である、神経調節電気波形。

[項 5 7]

被験体の頸動脈洞神経における求心性神経活動を調節することによって、被験体におけるグルコース制御障害に関連する状態、例えばインスリン抵抗性を治療するための神経調節装置の使用。

[項 5 8]

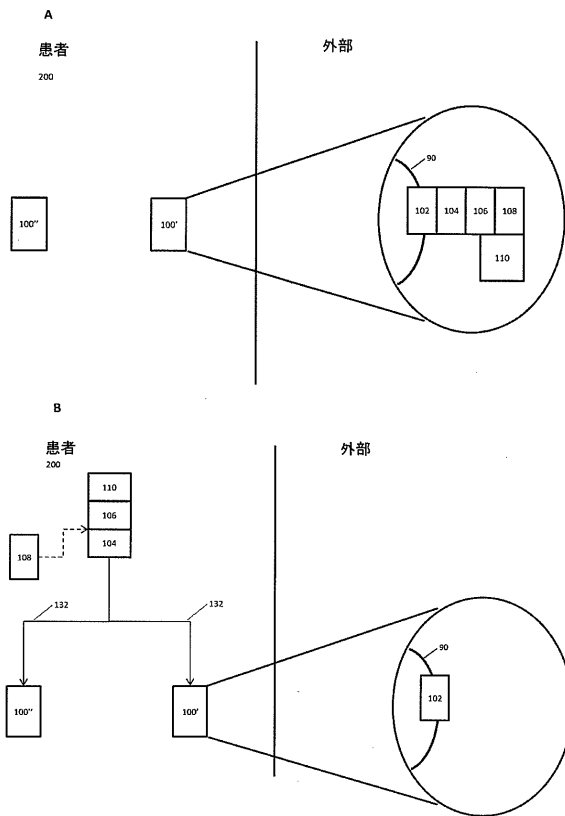
50

被験体が哺乳動物被験体であり、場合によりヒト被験体である、項 1 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の装置、方法又は使用。

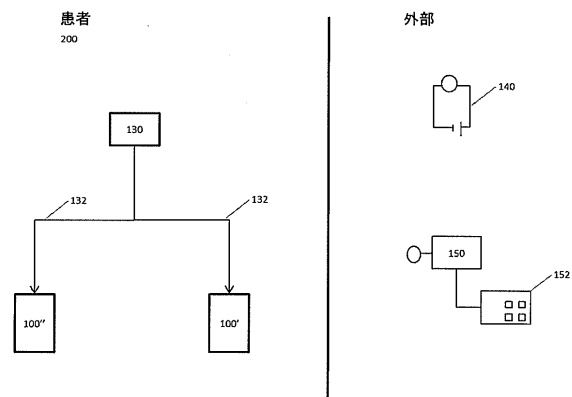
[項 5 9]

被験体が、グルコース制御障害に関連する状態、疾患又は障害に罹患している、項 5 8 に記載の装置又は方法。

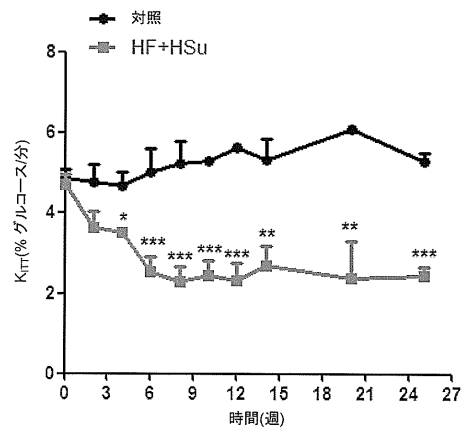
【 図 1 A - B 】



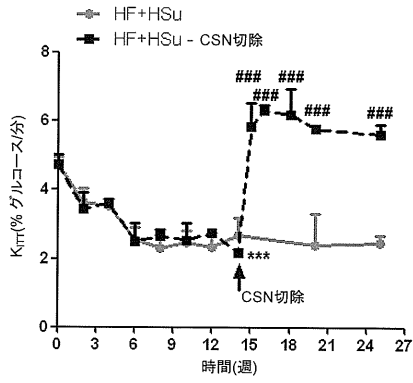
【 図 1 C 】



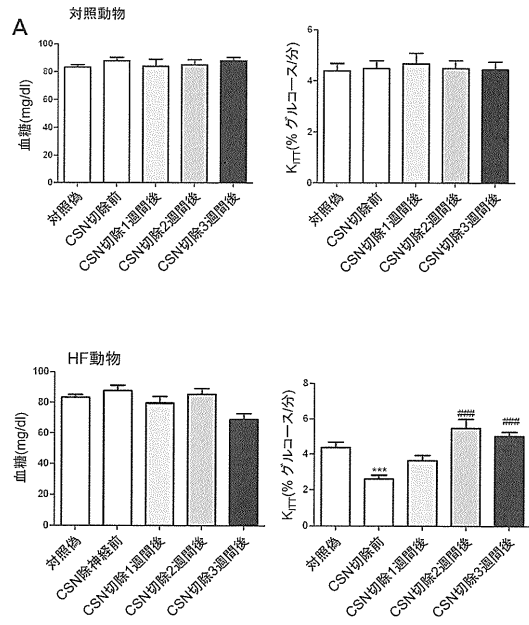
【 図 2 】



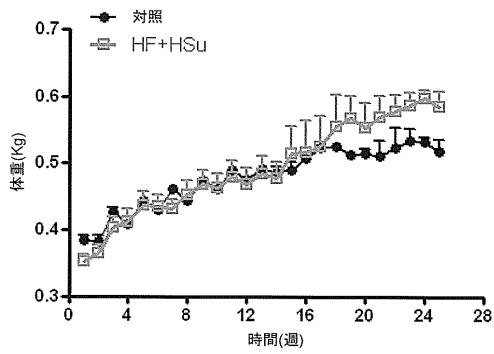
【 図 3 】



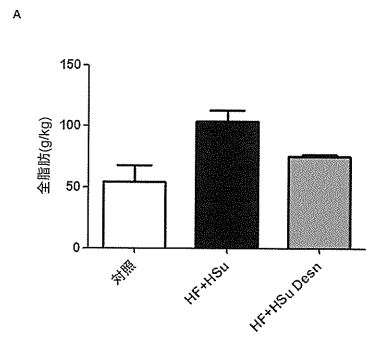
【 図 4 】



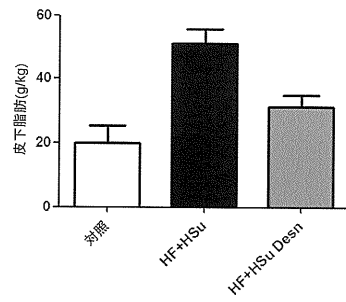
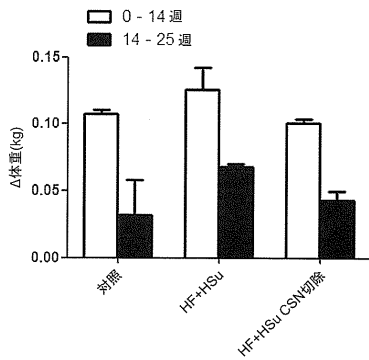
【 図 5 】



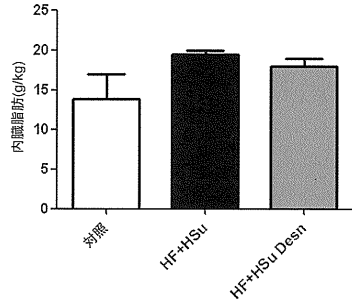
【 図 7 A - B 】



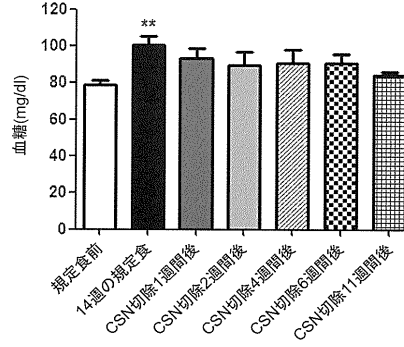
【 図 6 】



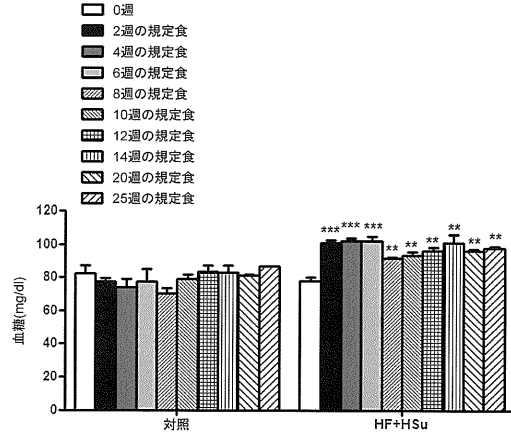
【図7C】



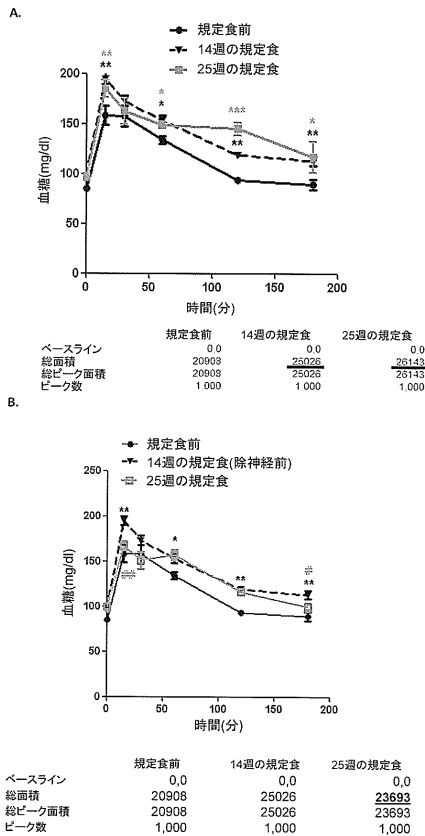
【図9】



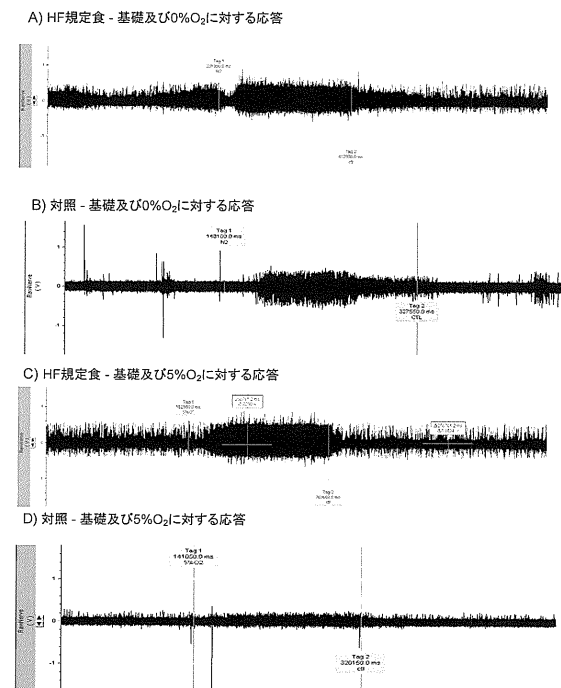
【図8】



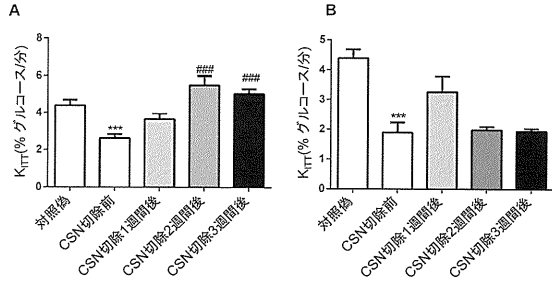
【図10】



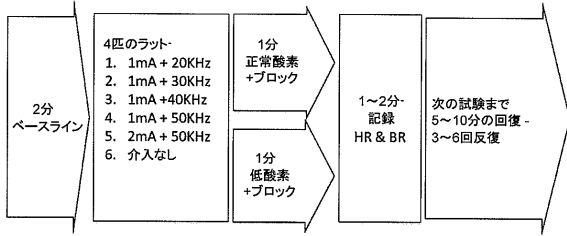
【図11】



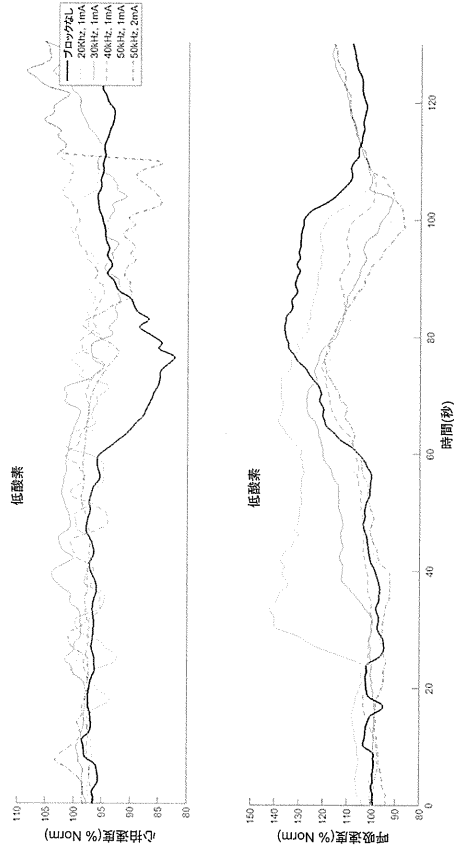
【図 1 2】



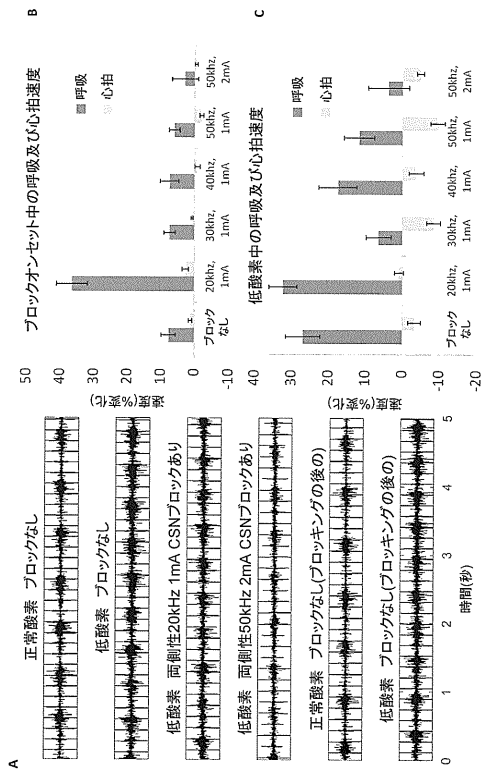
【図 1 3】



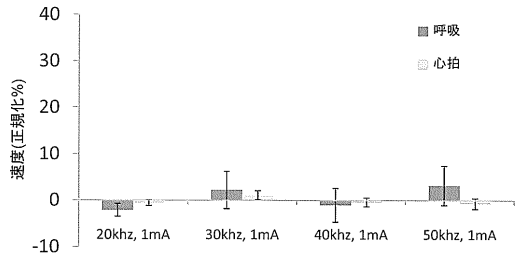
【図 1 4】



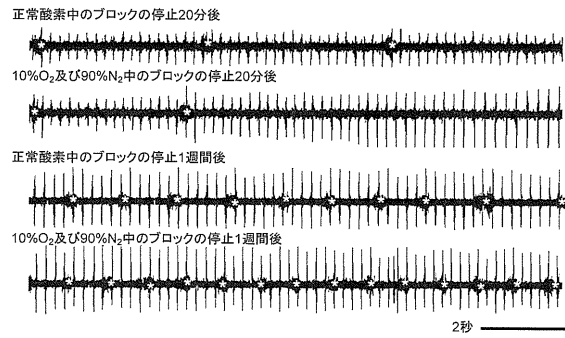
【図 1 5】



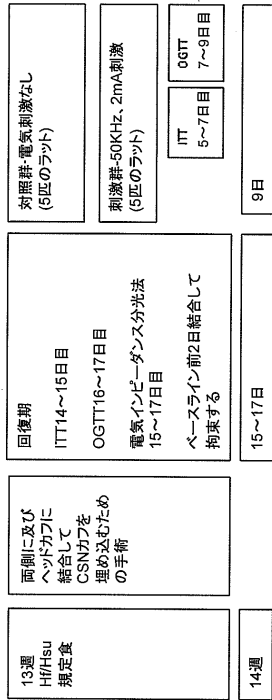
【図 1 6】



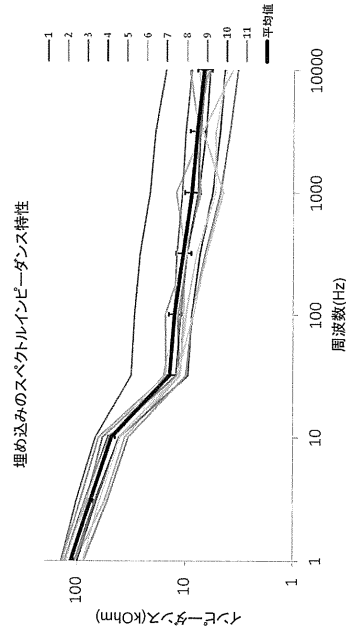
【図 1 7】



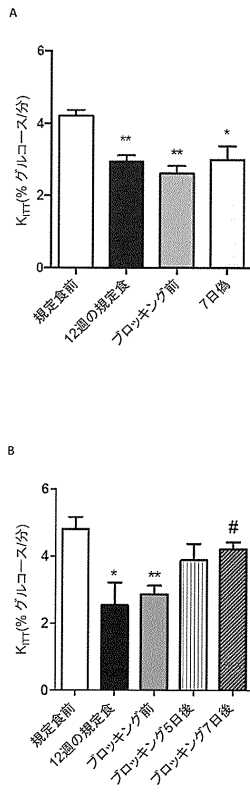
【 図 18 】



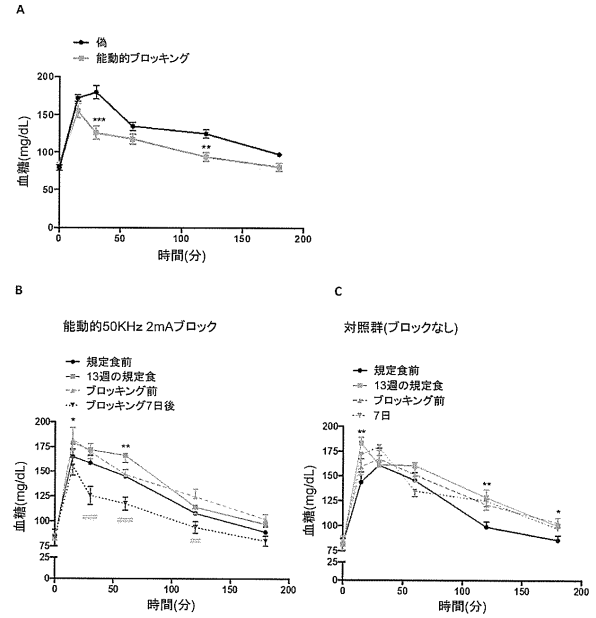
【 図 19 】



【 図 20 】



【 図 21 】



フロントページの続き

- (72)発明者 ヴィラレス サントス コンデ, シルヴィア マルガリダ
ポルトガル国 ピー - 1 1 6 9 - 0 5 6 リスボン, 1 3 0, カンポス ドス マルチレス ダ
パトリア
- (72)発明者 ジョン チュー, ダニエル
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード
- (72)発明者 クリストファー ファム, ハンス ヤコブ
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード
- (72)発明者 スセナ グアリノ, マリア ペドロ
ポルトガル国 ピー - 1 1 6 9 - 0 5 6 リスボン, 1 3 0, カンポス ドス マルチレス ダ
パトリア
- (72)発明者 ホリンスキ, ブラッド
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード
- (72)発明者 パテル, ソナル
イギリス国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー, スティーヴネイジ, ガンネルズ
ウッド ロード

審査官 北村 龍平

- (56)参考文献 米国特許第 0 5 5 4 0 7 3 4 (US, A)
米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 0 1 8 7 8 8 (US, A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 0 7 0 0 0 4 (US, A 1)
特表 2 0 1 4 - 5 1 6 6 9 6 (JP, A)
米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 1 9 0 6 4 5 (US, A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 0 6 7 0 0 3 (US, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 N 1 / 0 0 - 7 / 0 2