

(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2018-514354

(P2018-514354A)

(43) 公表日 平成30年6月7日(2018.6.7)

(51) Int.Cl.

A 61 N 1/36 (2006.01)

F 1

A 61 N 1/36

テーマコード(参考)

4 C 0 5 3

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 64 頁)

(21) 出願番号 特願2018-506492 (P2018-506492)
 (86) (22) 出願日 平成28年4月22日 (2016.4.22)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年11月27日 (2017.11.27)
 (86) 國際出願番号 PCT/IB2016/052307
 (87) 國際公開番号 WO2016/170510
 (87) 國際公開日 平成28年10月27日 (2016.10.27)
 (31) 優先権主張番号 62/152,119
 (32) 優先日 平成27年4月24日 (2015.4.24)
 (33) 優先権主張國 米国(US)

(71) 出願人 517292066
 ガルヴァーニ バイオエレクトロニクス
 リミテッド
 イギリス ミドルセックス ティーダブリ
 ュー8 9ジーエス プレントフォード
 グレート ウエスト ロード 980
 (71) 出願人 506071771
 アカデミッシュ メディッシュ セントラ
 ム
 オランダ国、1105 エーゼット アム
 ステルダム、メイバーグドゥリーフ 9
 (74) 代理人 110002583
 特許業務法人平田国際特許事務所

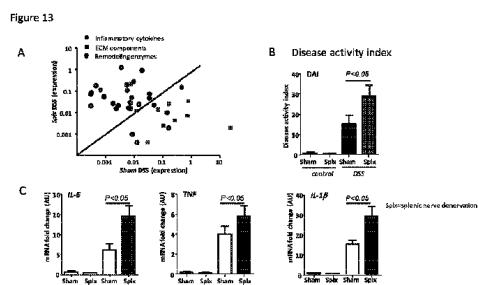
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】神経調整装置

(57) 【要約】

本発明は、腸管の炎症を治療及び改善するための装置、機器、システム及び方法を提供する。特に、本発明は、神経調整信号を脾臓神経及び/又は上腸間膜動脈神経叢(SMP)に送達する装置、機器及び方法を提供する。この信号は、大腸炎などの炎症性疾患、例えば、炎症性腸疾患を治療することができる。

【選択図】図13



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

患者の脾臓（脾臓神経）及び／又は上腸間膜動脈神経叢（SMP）を神経支配する神経の神経活動を調整するための機器又はシステムであって、

前記脾臓神経と前記SMPのうち少なくとも一方に第1の刺激信号を印加するように構成された少なくとも1つの第1のトランスデューサと、

前記SMP又は前記脾臓神経の他方に第2の刺激信号を印加するため任意で設けられる第2のトランスデューサと、

前記少なくとも1つのトランスデューサに接続されたコントローラと、を備え、

前記コントローラは、前記少なくとも1つのトランスデューサによって印加される前記刺激信号が、被験者の脾臓及び／又は腸管内における局所的な交感神経緊張を増加させ、前記神経の神経活動を活発化させるように、前記刺激信号を制御することを特徴とする機器又はシステム。

【請求項 2】

患者の炎症性疾患を治療するための機器又はシステムであって、

脾臓神経とSMPのうち少なくとも一方に第1の刺激信号を印加するように構成された少なくとも1つの第1のトランスデューサと、

前記SMP又は前記脾臓神経の他方に第2の刺激信号を与えるため任意で設けられる第2のトランスデューサと、

前記少なくとも1つのトランスデューサに接続されたコントローラと、を備え、

前記コントローラは、前記少なくとも1つのトランスデューサによって印加される前記刺激信号が、患者の脾臓及び／又は腸管内で交感神経の緊張を局所的に高め、前記神経の神経活動を活発化させるように、前記刺激信号を制御することを特徴とする機器又はシステム。

【請求項 3】

前記炎症性疾患は大腸炎である、請求項2に記載の機器又はシステム。

【請求項 4】

前記大腸炎は、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患の症状である、請求項2又は3に記載の機器又はシステム。

【請求項 5】

前記機器又はシステムは、前記脾臓神経に第1の信号を与える前記第1のトランスデューサと、前記SMPに第2の信号を与える前記第2のトランスデューサと、を備える、前述の請求項の何れか1項に記載の機器又はシステム。

【請求項 6】

1又は複数の前記信号が、それらが印加される神経の神経活動を活発化させる、前述の請求項の何れか1項に記載の機器又はシステム。

【請求項 7】

各トランスデューサが印加する信号は独立して選択される、前述の請求項の何れか1項に記載の機器又はシステム。

【請求項 8】

前記1又は複数の信号は、電気信号、光信号、超音波信号、及び、熱信号から選択される、前述の請求項の何れか1項に記載の機器又はシステム。

【請求項 9】

前記1又は複数の信号が電気信号であり、信号を印加するように構成された前記1又はそれ以上のトランスデューサが電極である、請求項8に記載の機器又はシステム。

【請求項 10】

前記信号は低周波の交流（AC）波形を含む、請求項9に記載の機器又はシステム。

【請求項 11】

前記信号は周波数0.01～20HzのAC波形を含む、前述の請求項の何れか1項に記載の機器又はシステム。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

前記信号は電流 0 . 1 ~ 2 0 m A の電気信号を含む、前述の請求項の何れか 1 項に記載の機器又はシステム。

【請求項 1 3】

前記 1 又は複数の信号が、脾臓、腸及び / 又は結腸への血流を著しく変化させることはない、前述の請求項の何れか 1 項に記載の機器又はシステム。

【請求項 1 4】

前記 1 又は複数の信号は、迷走神経刺激とは無関係である、前述の請求項の何れか 1 項に記載の機器又はシステム。

【請求項 1 5】

前記局所的な交感神経緊張の増加は、腸管（腸及び / 又は結腸）組織中及び / 又は循環血中ノルエピネフリンの増加を含む、前述の請求項の何れか 1 項に記載の機器又はシステム。

【請求項 1 6】

前記局所的な交感神経緊張の増加は、腸管組織（腸及び / 又は結腸）中及び / 又は循環血中における 1 又は複数の炎症マーカの減少、腸管の病状の軽減、結腸線維症の軽減、及び、1 又はそれ以上の大腸炎の症状の軽減のうち少なくとも 1 つをもたらす、前述の請求項の何れか 1 項に記載の機器又はシステム。

【請求項 1 7】

前記局所的な交感神経緊張の増加は、小腸及び / 又は上行結腸における局所的な交感神経緊張の増加を含む、前述の請求項の何れか 1 項に記載の機器又はシステム。

【請求項 1 8】

患者の 1 又はそれ以上の生理的パラメータを検出するための検知素子をさらに備えた、前述の請求項の何れか 1 項に記載の機器又はシステム。

【請求項 1 9】

前記コントローラは前記検知素子に接続され、前記コントローラは、検出された前記生理的パラメータが所定の閾値に達している又は超えたとき、1 又はそれ以上のトランスデューサのそれぞれから信号を印加させる、請求項 1 8 に記載の機器又はシステム。

【請求項 2 0】

検出される 1 又はそれ以上の前記生理的パラメータは、交感神経の緊張、腸管組織中及び / 又は循環血中ノルエピネフリン（NE）レベル、腸管組織中及び / 又は循環血中物質 P レベル、1 又はそれ以上の炎症マーカの腸管組織中及び / 又は循環血中レベルから選択される、請求項 1 8 又は 1 9 に記載の機器又はシステム。

【請求項 2 1】

前記検出される 1 又はそれ以上の生理的パラメータは、患者の神経における活動電位又は活動電位パターンを含む、請求項 1 8 ~ 2 0 の何れか 1 項に記載の機器又はシステム。

【請求項 2 2】

前記活動電位は、患者の脾臓神経、SMP 又は迷走神経において発生する、請求項 2 1 に記載の機器又はシステム。

【請求項 2 3】

前記 1 又はそれ以上のトランスデューサから信号を印加することによる神経活動の調整は、実質的に持続的である、前述の請求項の何れか 1 項に記載の機器又はシステム。

【請求項 2 4】

前記神経活動の調整は一時的である、前述の請求項の何れか 1 項に記載の機器又はシステム。

【請求項 2 5】

前記神経活動の調整は矯正的である、前述の請求項の何れか 1 項に記載の機器又はシステム。

【請求項 2 6】

患者の体内への少なくとも部分的な埋め込み、また、患者の体内への完全な埋め込みに

10

20

30

40

50

適した、前述の請求項の何れか1項に記載の機器又はシステム。

【請求項27】

患者の大腸炎を治療する方法であって、

i) 前述の請求項1~10の何れか1項に記載の機器又はシステムを前記患者に埋め込むステップと、

ii) 前記患者の脾臓神経とSMPのうち少なくとも1つと信号伝達的に接觸するよう前記機器又はシステムの少なくとも第1のトランスデューサを配置するステップと、

iii) 前記機器又はシステムを作動させて少なくとも1つの信号を脾臓神経及び/又はSMPに印加することで、前記患者の前記脾臓神経及び/又は前記SMPの神経活動を調整するステップと、を含むことを特徴とする方法。

10

【請求項28】

ステップ(iii)は、前記第1のトランスデューサと信号伝達的に接觸していない方の前記患者の前記SMP又は前記脾臓神経に信号伝達的に接觸する第2のトランスデューサを配置するステップをさらに含む、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

前記方法は炎症性腸疾患を治療する方法であり、任意でクローン病及び/又は潰瘍性大腸炎を治療する、請求項27又は28に記載の方法。

【請求項30】

患者の大腸炎、特に炎症性腸疾患(IBD)を治療する方法であって、

前記患者の脾臓神経及び/又は上腸間膜動脈神経叢(SMP)に信号を印加して、前記患者の神経の神経活動を調整することを含む方法。

20

【請求項31】

脾臓神経に第1の信号を印加し、SMPに第2の信号を印加する、請求項30に記載の方法。

【請求項32】

前記1又は複数の信号は、迷走神経刺激とは無関係である、請求項27~31の何れか1項に記載の方法。

【請求項33】

前記1又は複数の信号は、その信号を印加するように構成されたトランスデューサを備えた神経調整装置によって印加される、請求項30又は31に記載の方法。

30

【請求項34】

第1及び第2の信号が印加される場合、両方の信号が同じ神経調整装置によって印加される、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

トランスデューサを含む少なくとも1つの装置又は機器は、患者の体内に少なくとも部分的に、必要に応じて患者の体内に完全に埋め込まれる、請求項27~34の何れか1項に記載の方法。

【請求項36】

疾患の治療は、脾臓及び/又は腸管における局所的な交感神経緊張の増加として示される、請求項27~35の何れか1項に記載の方法。

40

【請求項37】

前記局所的な交感神経緊張の増加は、小腸及び/又は上行結腸における局所的な交感神経緊張の増加を含む、請求項27~36の何れか1項に記載の方法。

【請求項38】

前記局所的な交感神経緊張の増加は、腸管組織中及び/又は循環血中ノルエピネフリンの増加を含む、請求項27~37の何れか1項に記載の方法。

【請求項39】

前記局所的な交感神経緊張の増加は、腸管組織中及び/又は循環血中における炎症マーカの減少、腸管の病状の軽減、結腸線維症の軽減、及び、1又はそれ以上の大腸炎の症状の軽減のうち少なくとも1つをもたらす、請求項27~38の何れか1項に記載の方法。

50

【請求項 4 0】

前記信号の印加による神経活動の調整は、その信号が印加される神経における神経活動の増加である、請求項 27～39 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記神経活動の調整は、実質的に持続的である、請求項 27～40 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記神経活動の調整は一時的である、請求項 27～40 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記神経活動の調整は矯正的である、請求項 27～40 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 4】

第 1 及び第 2 の信号は独立して選択される、請求項 28～43 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記信号は、電気信号、光信号又は超音波信号である、請求項 27～44 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記信号は電気信号であり、低周波の交流 (A C) 波形を含む、請求項 27～45 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記信号は周波数 0.01～20 Hz の A C 波形を含む、請求項 27～46 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記信号は電流 0.1～20 mA の電気信号からなる、請求項 27～47 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記 1 又は複数の信号を断続的に印加する、請求項 27～48 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記 1 又は複数の信号を、2 分間、5 分間、10 分間、15 分間、20 分間、30 分間、45 分間又は 60 分間印加する、請求項 27～49 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記 1 又は複数の信号が印加されるのは、1 時間～24 時間に 1 回であり、12 時間に 1 回、6 時間に 1 回、4 時間に 1 回、3 時間に 1 回、2 時間に 1 回又は 1 時間に 1 回などである、請求項 27～50 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記患者の生理的パラメータを 1 又はそれ以上検出するステップをさらに含む、請求項 27～51 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 3】

検出された前記生理的パラメータが所定の閾値に達している又は超えたときのみに、前記 1 又は複数の信号が印加される、請求項 27～52 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 4】

検出される 1 又はそれ以上の生理的パラメータは、交感神経の緊張、腸管組織中及び／又は循環血中ノルエピネフリン (N E) レベル、腸管組織中及び／又は循環血中物質 P レベル、腸管組織中及び／又は循環血中 1 又はそれ以上の炎症マーカのレベルから選択される、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記検出される 1 又はそれ以上の前記生理的パラメータは、患者の神経における活動電位又は活動電位パターンを含む、請求項 53 又は 54 に記載の方法。

【請求項 5 6】

10

20

30

40

50

前記活動電位は、患者の脾臓神経、SMP又は迷走神経において発生する、請求項55に記載の方法。

【請求項57】

前記信号は、患者おける大腸炎の発現に応じて印加される、請求項27～56の何れか1項に記載の方法。

【請求項58】

前記患者に抗炎症剤を投与することをさらに含む、請求項27～57の何れか1項に記載の方法。

【請求項59】

(i) 患者の脾臓神経及び/又は上腸間膜動脈神経叢(SMP)に信号を印加し、前記患者の神経における神経活動を調整することと、

(ii) 前記抗炎症剤を前記患者に投与することと、を含むことを特徴とする患者の大腸炎を治療する方法における使用のための抗炎症剤。

【請求項60】

前記抗炎症剤は、ステロイド、5-ASA、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロスルホン及び抗TNF剤から選択される、請求項58又は59に記載の使用のための抗炎症剤。

【請求項61】

前記脾臓神経と前記SMPの少なくとも一方に信号が印加される、請求項59又は60に記載の使用のための抗炎症剤。

【請求項62】

前記1又は複数の信号は、その信号を印加するように構成されたトランステューサを備えた神経調整装置によって印加される、請求項59～61の何れか1項に記載の使用のための抗炎症剤。

【請求項63】

前記神経調整装置は、患者の体内に少なくとも部分的に埋め込まれ、必要であれば患者の体内に完全に埋め込まれる、請求項59～62の何れか1項に記載の使用のための抗炎症剤。

【請求項64】

印加された前記1又は複数の信号は、その信号が印加された神経の神経活動を増加させる、請求項59～63の何れか1項に記載の使用のための抗炎症剤。

【請求項65】

前記信号は電気信号であり、神経調整装置によって前記信号を印加する場合、前記神経調整装置は、電気信号を印加するように構成された電極を含む、請求項59～64の何れか1項に記載の使用のための抗炎症剤。

【請求項66】

前記電気信号は、必要に応じて0.01～20Hzの周波数を有する低周波のAC波形である、請求項65に記載の使用のための抗炎症剤。

【請求項67】

前記患者は哺乳動物であり、場合によってはヒトである、前述の請求項の何れか1項に記載の機器又はシステム、方法又は抗炎症剤。

【請求項68】

患者の大腸炎を治療するために使用する神経修飾物質の電気波形であって、前記波形は周波数0.01～20HzのAC波形からなり、脾臓神経又はSMPに印加されたときに、神経信号伝達を増加させる。

【請求項69】

患者の脾臓神経又はSMPにおける神経活動を調整することによって患者の大腸炎を治療するための神経調整装置の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0001】

神経機構は、消化管の全ての重要な機能、例えば、運動性、分泌及び血圧調整などを制御している。活動が直接意識的に制御されないという点で主に自律的に作用する自律神経系（ANS）は、腸の外因性調整を象徴するものであり、交感神経枝と副交感神経枝に分かれている。ANSの交感神経成分及び副交感神経成分は、中枢神経系（CNS）（脳幹及び脊髄の細胞体）に由来する。一方、腸神経系（ENS）は消化管壁内に存在する。ANSは、統合的なニューロン結合や完全な反射弓までも含む末梢神経系の主要な遠心性成分を形成している。

【0002】

神経科学と免疫学の研究では、神経系と免疫系との間の双方向相互作用に関わる多くの兆候が確認されている。他の臓器と同様に、腸の免疫応答や免疫発達は、神経反射の影響を受けていると考えられる。最近十年間の間に、副交感神経の遠心性迷走神経が、この免疫調整ネットワークに加えられている。「炎症反射」と呼ばれるこのシステムは、炎症を感知する求心性（すなわち感覚性）肢と、全身及び局所免疫応答を阻害する遠心性肢とを含むと考えられる。

10

【0003】

迷走神経の副交感性節前線維は、迷走神経背側核の運動ニューロンと、シナプスを介した腸内の副交感神経系節後ニューロン（例えば、筋層間神経叢）に由来する。迷走神経支配の密度は、腸に沿って近位 遠位間で勾配を呈しており、十二指腸に見られる密度が最も高く、回腸の末端部で見られる密度が最も低くなっている。大腸は、その他の消化管と異なり、迷走神経が近位結腸の副交感神経を支配するが、遠位結腸への神経入力があるが、それは非常に少ない。

20

【0004】

迷走神経（vagus又はvagal）の神経支配は、全身性炎症の制御において重要であることが示されている。LPS敗血症モデルにおいて、迷走神経刺激に抗炎症作用があることが示されている（Borovikova et al. 2000, *Nature*; 405, 458 - 462）。これに関連して、脾臓及び脾臓神経もまた、迷走神経を介した全身性炎症抑制において重要な役割を果たすことが示されており（参照することにより本明細書に組み込まれるHuston et al. 2006, *J. Exp. Med.*, 203, 1623 - 1628）、また、脾臓神経が刺激されれば、迷走神経信号伝達がなくても全身抗炎症作用が誘発され得ることがさらに証明されている（参照することにより本明細書に組み込まれるVida et al. 2011, *J. Immunol.* 186: 4340 - 4346）。しかし、脾臓神経刺激に局所的な粘膜炎症に対する治療的抗炎症作用があるとは実証されていない。

30

【0005】

より広範な粘膜炎症（例えば、炎症性腸疾患又は「IBD」）では、潜在的に抗炎症の迷走神経の反射弓が見られるが、根底となる機序は全身性炎症よりも確立されていない。一般的に言えば、薬理学的ニコチニアゴニスト活性により腸管炎症が改善する。同様に、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の投与では、中枢抑制を介して実験的大腸炎が改善する。迷走神経切断術を行った動物においてはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の効果は失われておらず、迷走神経を介した炎症抑制作用に副交感神経性アセチルコリン信号伝達が関連していることを示している（それぞれ参照することにより本明細書に組み込まれるPavlov, et al. *Brain Beh Immun* 2009、及びJi et al., *Muc Immunol* 2014）。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

現在、この迷走神経の炎症反射を治療形態として介入できるかどうかが、迷走神経刺激療法（VNS）の試験を通して検討されている。VNSでは、腸管内の炎症度に影響を与えるため、埋め込み可能型装置を使用して頸部内の右頸動脈の迷走神経を刺激する。しか

50

し、VNSにはいくつかの利点があると考えられているものの、作用機序を完全に確立する前の段階に留まっている。重要なことは、迷走神経が多くの身体系と相互作用する多機能な混合神経ということであり、そのため、迷走神経信号伝達における介入には、心不整脈や異常呼吸パターンなどの数多くの望ましくない全身性の副作用があることが知られている。したがって、脾臓や腸管（例えば、腸及び結腸）において局所的な粘膜炎症反応を調整するためのより具体的目的を絞った神経調整方法が望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、迷走神経による下部腸管の神経支配が近位結腸に限定され、遠位結腸には迷走神経支配がないことを確認した。このように遠位神経支配がないことは、迷走神経刺激後の結腸における抗炎症作用を引き出すという限定された能力をもたらす可能性がある。しかし、驚くべきことに、腸管及び／又は脾臓の交感神経支配（副交感神経ではなく）は、下部腸管（特に結腸）に対して抗炎症作用を発揮することができる。そのような交感神経支配が除去されると、腸管内の炎症の組織学的及び免疫学的測定値が増加してしまう。交感神経活動の抗炎症作用は、腸管又は脾臓におけるノルエピネフリンレベル（交感神経活動の指標）と増加した炎症度との間の強い逆相関によってさらに示される。本発明者らは、神経調整装置を取り付けた上腸間膜神経を含む上腸間膜動脈神経叢（SMP）又は脾臓神経を刺激することにより、腸管内のノルエピネフリンレベルを上昇させることができ、これにより大腸炎関連の炎症度を軽減できることを示してきた。アドレナリン受容体（AR）の活性化が、アドレナリン作動性神経伝達物質（エピネフリン）によるものか、人工ARアゴニスト（サルブタモール）によるものかには関係なく、樹状細胞（DC）による炎症惹起性サイトカイン産生を減少させることができ（参照することにより本明細書に組み込まれるNijhuis. L et al, PLoS One. 2014; 9(1)、図1）。したがって、SMP及び／又は脾臓神経の神経調整によって組織中NEの増加を誘発し、局所的（及び場合によっては全身性）抗炎症作用をもたらすことは有用であろう。

10

20

30

30

40

【0008】

驚くべきことに、本発明者らは、炎症を軽減する交感神経信号伝達の効果には迷走神経を必要とせず、したがって下流における迷走神経信号伝達によるものではないことを確認した。迷走神経切断術が炎症度に影響を与えることがない（迷走神経信号伝達に起因する抑制効果はほとんど又は全くないことを意味する）一方で、腸管又は脾臓を支配する交感神経の切除は炎症度を悪化させるものであり、これはSMP及び脾臓神経が迷走神経信号伝達とは無関係に炎症を抑制できることを示している。

【0009】

したがって、本発明者らは、これらの交感神経（特に、脾臓神経及びSMPの纖維）の神経活動を調整することにより、大腸炎関連の炎症を治療（すなわち軽減）することができる事を実証した。大腸及び結腸には副交感神経の迷走神経支配がほとんどないが、交感神経支配があるため、かかる治療は、結腸の炎症（すなわち、「大腸炎」）を治療する際の迷走神経の刺激に勝るものであり、特に有利である。したがって、脾臓神経及びSMPに的を絞ることにより、身体において新たな領域を治療することが可能になり、神経調整の特異性および有効性が高まる。さらに、本発明は、迷走神経よりもよりも末梢にある神経に的を絞ることにより、他の身体系に影響を及ぼすことを回避し、よって好ましくない副作用を低減する。このように、本開示は、患者の炎症性疾患を治療するための機器又はシステムを提供する。好ましくは、炎症性疾患は、大腸炎を症状として含む炎症性疾患であり、例えば、潰瘍性大腸炎（UC）又はクローン病などのIBDである。

【0010】

したがって、一態様において、本発明は、患者の脾臓神経（又は脾臓を神経支配するいすれかの神経）及び／又はSMPの神経活動を調整するための機器又はシステムを提供する。機器又はシステムは、脾臓神経又はSMPに第1の信号を印加するように構成された第1のトランスデューサと、SMPと脾臓神経のうちの他方に第2の信号を印加するため

50

任意で設けられる第2のトランスデューサと、1又は複数のトランスデューサに接続されたコントローラと、を備え、コントローラは、1又は複数のトランスデューサによって印加される信号を制御し、信号が印加される神経の神経活動を調整して患者の生理反応を引き起こす。特定の実施形態では、印加される信号は、その信号が与えられる神経における神経活動を増加させる。

【0011】

引き起こされる生理反応は、患者の脾臓及び/又は腸管(例えば、腸及び/又は結腸)における局所的な交感神経緊張の増加であることが好ましい。特定の実施形態では、生理反応は、腸管組織中及び/又循環血中ルエルエピネフリンの増加、腸管組織中及び/又循環血中における1又はそれ以上の炎症マーカの減少、腸管の病状の軽減、結腸線維症の軽減、及び、1又はそれ以上の大腸炎の症状の軽減のうち1又はそれ以上を含む。

10

【0012】

特定の実施形態では、信号は電気信号であり、トランスデューサは電極である。かかる特定の実施形態では、必要に応じて0.01~20Hz、例えば、10Hzの周波数を有する信号は低周波のAC波形である。

【0013】

特定の実施形態では、機器又はシステムは、1又はそれ以上の患者の生理的パラメータを検出するための検知素子をさらに備える。かかる特定の実施形態では、コントローラは検知素子に連結され、検出された生理的パラメータが所定の閾値に達している又は超えたとき、1又はそれ以上のトランスデューサのそれこれから信号を印加させる。特定の実施形態では、検出される1又はそれ以上の生理的パラメータは、交感神経の緊張、腸管組織中及び/又は循環血中ノルエルエピネフリン(NE)レベル、腸管組織中及び/又は循環血中物質Pレベル、腸管組織及び/又は循環血中の1又はそれ以上の炎症マーカのレベルから選択される。かかる特定の実施形態では、検出される1又はそれ以上の生理的パラメータは、患者の神経における活動電位又は活動電位パターンを含む。

20

【0014】

別の態様において、本発明は、患者の大腸炎を治療する方法であって、(i)上記装置、機器又はシステムの構成部品を患者に埋め込むステップと、(ii)患者の脾臓神経及び/又はSMPと信号伝達的に接触するように機器又はシステムの第1トランスデューサを配置するステップと、(iii)機器又はシステムを作動させて、脾臓神経(又は脾臓を神経支配する任意の神経)及び/又はSMPの神経活動を調整するステップと、を含む方法を提供する。

30

【0015】

特定の実施形態では、本方法は、IBDを治療する方法であり、例えば、クローン病及び/又はUCを治療する。

【0016】

別の態様において、本発明は、患者の大腸炎、特にIBDを治療する方法であって、患者の脾臓神経(又は脾臓を神経支配する任意の神経)及び/又は上腸間膜動脈神経叢(SMP)に信号を印加して、患者の神経の神経活動を調整することを含む方法を提供する。特定の実施形態では、1又は複数の信号は、その信号を印加するように構成されたトランスデューサを備えた神経調整装置によって印加される。かかる特定の実施形態では、神経調整装置は、患者の体内に少なくとも部分的に、必要に応じて完全に埋め込まれる。

40

【0017】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、その信号が印加された神経における神経活動の増加である。特定の実施形態では、信号は電気信号であり、必要に応じて0.01~20Hz、例えば、10Hzの周波数を有する低周波の交流(AC)波形を含む。

【0018】

特定の実施形態では、方法は、患者の生理的パラメータを1又はそれ以上検出するステップをさらに含み、検出された生理的パラメータが所定の閾値に達している又は超えたと

50

きのみに信号が印加される。かかる特定の実施形態では、検出される1又はそれ以上の生理的パラメータは、交感神経の緊張、腸管組織中及び/又は循環血中ノルエピネフリン(NE)レベル、腸管組織中及び/又は循環血中物質Pレベル、腸管組織中及び/又は循環血中1又はそれ以上の炎症マーカのレベルから選択される。特定の実施形態では、検出される1又はそれ以上の生理的パラメータは、患者の神経における活動電位又は活動電位パターンを含む。

【0019】

別の態様において、本発明は、(i)患者の脾臓神経(又は脾臓を神経支配するいずれかの神経)及び/又は上腸間膜動脈神経叢に信号を印加して、患者の神経の神経活動を調整するステップと、(ii)抗炎症剤を患者に投与するステップとを含む、患者の大腸炎を治療する方法における使用のための抗炎症剤を提供するものである。特定の実施形態では、抗炎症剤は、ステロイド、5-ASA、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロスボリン及び抗TNF剤から選択される。特定の実施形態において、抗炎症剤は、IBD治療、任意でUC及び/又はクローン病を治療する方法で使用される。

10

【0020】

特定の実施形態では、1又は複数の信号は、各信号を印加するように構成されたトランスデューサを備えた神経調整装置によって印加され、必要に応じて、神経調整装置は、患者の体内に少なくとも部分的に或は完全に埋め込まれる。

【0021】

特定の実施形態では、印加される1又は複数の信号は、その信号が印加される神経の神経活動を増加させる。特定の実施形態では、信号は電気信号であり、必要に応じて0.01~20Hz、例えば、10Hzの周波数を有する低周波のAC波形である。

20

【0022】

別の態様において、本発明は、患者の大腸炎を治療するために使用する神経修飾物質の電気波形を提供するものであり、波形は周波数0.01~20HzのAC波形からなり、脾臓神経又はSMPに印加されたときに、神経信号伝達を増加させる。

【0023】

別の態様において、本発明は、患者の脾臓神経又はSMPにおける神経活動を調整することによって患者の大腸炎を治療するための神経調整装置の使用を提供する。

30

【0024】

本発明の全ての態様の好ましい実施形態では、患者は哺乳動物であり、場合によってはヒトである。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1A】リンパ構造において相互作用する副交感神経と交感神経の神経支配模式図である。迷走神経の背側運動核(DMV)に始まる遠心性迷走神経の神経支配(実線)は、腸間膜神経叢及び外筋層を支配し、常在マクロファージ様細胞が迷走神経終末と解剖学的に結合している。近位腸は、外因性迷走神経支配によって遠位部よりも密に支配される。脊椎前神経節から生じる交感神経支配(破線)は、矢印の太さで示すように、迷走神経支配と反対の勾配に沿ってのびる。リンパ器官(例えば、GALT及び腸間膜リンパ節(MLN))に交感神経支配が存在する。

40

【図1B】ニューロン経路への介入の模式図である。刺激/除神経に最も関連する交感神経経路が示されている。脾臓神経は脾動脈と並んでおり、動脈間神経叢(脾神経叢)を構成する。この神経叢は、動脈をたどって脾臓までのび、枝分かれして脾臓及び動脈の胃枝に沿った補助的な神経叢となる。本出願に記載されるDSS誘発性大腸炎実験における介入経路を点線で示している。

【図2A-2B】本発明に係る装置、機器、システム及び方法を実施する方法を示す概略図である。

【図2C】本発明に係る装置、機器、システム及び方法を実施する方法を示す概略図である。

50

【図3A - 3B】予備データである。マウスのDSS誘発大腸炎における選択的交感神経切断術と迷走神経切断術の効果を示している。迷走神経切断術では影響はなく、交感神経切断術では疾患の経過が悪化している。DSS誘発後7日目に酵素免疫測定法(ELISA)で測定したインターロイキン6及びインターロイキン1の組織内濃度のデータを示している。各グループのデータは、n=8であり、SEM(標準誤差)を考慮に入れている。ANOVAの有意水準は、p値*<0.05とした。

【図4A】Rag1-/-マウスの上腸間膜神経離断(Sx)後16日間の追跡データである。病気の兆候として体重を測定し、1日目の体重と比較した重量パーセンテージとして示した。

【図4B】Rag1-/-マウスの上腸間膜神経離断(Sx)後16日間の追跡データである。結腸の長さに対して正規化した結腸の体重を、大腸炎の徵候として測定した。

【図4C】内視鏡・病理スコアの合計を、臨床的疾患特性の総和として示す。糞便を測定し、経験豊富な病理学者が、組織学的特徴を0(正常便)から4(出血性下痢)で評価した。様々な特徴から総病理スコアを計算し、別個のグラフに示している。浸潤物、過形成、杯細胞減少を示している。

【図4D】内視鏡・病理スコアの合計を、臨床的疾患特性の総和として示す。糞便を測定し、経験豊富な病理学者が、組織学的特徴を0(正常便)から4(出血性下痢)で評価した。様々な特徴から総病理スコアを計算し、別個のグラフに示している。浸潤物、過形成、杯細胞減少を示している。

【図4E】内視鏡・病理スコアの合計を、臨床的疾患特性の総和として示す。糞便を測定し、経験豊富な病理学者が、組織学的特徴を0(正常便)から4(出血性下痢)で評価した。様々な特徴から総病理スコアを計算し、別個のグラフに示している。浸潤物、過形成、杯細胞減少を示している。

【図4F】内視鏡・病理スコアの合計を、臨床的疾患特性の総和として示す。糞便を測定し、経験豊富な病理学者が、組織学的特徴を0(正常便)から4(出血性下痢)で評価した。様々な特徴から総病理スコアを計算し、別個のグラフに示している。浸潤物、過形成、杯細胞減少を示している。

【図4G】回腸のノルエピネフリン(NE)を、質量分析法で測定した。組織総重量(グラム)当たりのピコグラムで測定した。Rag1-/-マウスの基礎ノルエピネフリン値について、偽手術とSxを比較した。A~Gの図は、2回の個別の実験の典型的データを示している。サンプル平均+SEMで示している。統計解析は、マン・ホイットニーのU検定(又は糞便、内視鏡検査及び全ての組織学的特徴についてのカイニ乗検定)を用いて行った。p値*<0.05、p値**<0.01、p値***<0.001とし、Sxを受けたマウスはn=17、偽手術を受けたマウス(-)はn=16で行った。

【図5A】腫瘍壞死因子(TNF)-、インターロイキン(IL)1、IL-6、IL-10、IL-12及び单球走化性タンパク質(MCP)-1に対する遺伝子のqPCR分析を示す。ハウスキーピング遺伝子-アクチン、ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(Hprt)及びユビキチンに対して正規化されており、偽手術を受けたマウス(-)に対する相対mRNA発現量として示されている。

【図5B】腫瘍壞死因子(TNF)-、インターロイキン(IL)1、IL-6、IL-10、IL-12及び单球走化性タンパク質(MCP)-1に対する遺伝子のqPCR分析を示す。偽手術(左)とSx(右)の2つの代表的なH&E染色結果であり、下部矢印は浸潤物、上部矢印は杯細胞減少を示し、倍率は20倍である。

【図6A】C57BL/6マウスに対し、偽手術(-)、脾臓神経の切断(Sx)を行った。2週間の回復期間後、DSS2%(w/v)の飲料水、又は対照には賦形剤を与えることにより急性大腸炎を誘発した。IL-1、IL-6、IL-10、トランスフォーミング増殖因子(TGF)-及びTNF-に対する遺伝子のqPCR分析を示す。ハウスキーピング遺伝子-アクチン、Hprt及びユビキチンに対して正規化されており、偽手術を受け、賦形剤を与えられたマウスに対する相対mRNA発現量として示されている。

10

20

30

40

50

【図 6 B】C 5 7 B L / 6 マウスに対し、偽手術（ - ）、脾臓神経の切断（ S x ）を行った。2週間の回復期間後、D S S 2 % (w / v) の飲料水、又は対照には賦形剤を与えることにより急性大腸炎を誘発した。疾病の兆候として疾患活動性指標を測定した。肉眼的スコアで 0 (線維化無し) から 2 (重度の線維症) の線維症が、疾患活動性の尺度として含まれている。糞便は、0 (正常便) から 4 (出血性下痢) の範囲のスコアで測定した。サンプル平均 + S E M で示している。統計解析は、マン - ホイットニーの U 検定（又は糞便、便潜血及び線維症についてのカイ二乗検定）を用いて行った。p 値 * < 0 . 0 5 、 p 値 ** < 0 . 0 1 とし、各群のマウス（ - 、 S x 、 D S S 大腸炎有り又は無し）は n = 1 0 で行った。

【図 7 A - 7 B】腸セグメントの近位部から遠位部のノルエピネフリン（ N E ）レベルを示している。 N E レベルは、質量分析法を用いて測定した。レベルは、指定されたパラメータでフック刺激を与えた直後に採取された組織総重量（グラム）当たりのピコモルである。示されたデータは、平均 n = 3 のものである。指定されたパラメータで刺激を行った。

【図 8 A】腹膜筋の筋電図記録である。カフ電極を上腸間膜動脈神経叢及び上腸間膜動脈周囲に配置し、埋め込んだ。そして、測定用の E M G 電極を埋め込んだ。 2 0 0 μ A で 1 0 H z の刺激をラットに与え、 E M G を図示するように経時的に測定した。

【図 8 B】腹膜筋の筋電図記録である。カフ電極を上腸間膜動脈神経叢及び上腸間膜動脈周囲に配置し、埋め込んだ。そして、測定用の E M G 電極を埋め込んだ。 4 0 0 μ A (矢印で示す) で 1 0 H z の刺激をラットに与え、 E M G を図示するように経時的に測定した。

【図 9 A】上腸間膜動脈神経叢及び動脈周囲に配置したカフ電極を介した刺激後、ラットに対し、静脈の腸間膜血管においてドップラー血流測定を行った。3匹のラットの測定値を示す。 2 0 0 、 4 0 0 及び 6 0 0 μ A で 1 0 H z の刺激が与えられた時の刺激パラメータが示されている。

【図 9 B】上腸間膜動脈神経叢及び動脈周囲に配置したカフ電極を介した刺激後、ラットに対し、動脈の腸間膜血管においてドップラー血流測定を行った。3匹のラットの測定値を示す。 2 0 0 、 4 0 0 及び 6 0 0 μ A で 1 0 H z の刺激が与えられた時の刺激パラメータが示されている。

【図 1 0】上腸間膜動脈神経叢（ S M P ）刺激療法のラット実験のプロトコルの詳細を示す。

【図 1 1 A - 1 1 D】ラットの D S S 大腸炎における試験的 S M P 刺激の実験結果を示す。 A : D S S 大腸炎 9 日目の偽手術（上部）及び刺激を受けた結腸の内視鏡検査における顕微鏡写真である。潰瘍の領域の線維症（矢印）に注目されたい。 B : D S S 大腸炎 9 日目のラットの結腸で測定した結腸重量 / 長さ比である。 C : 偽手術又は図 1 のように S M P 刺激を受けたラットにおいて、 D S S 9 日目の大腸炎の臨床パラメータである。測定したパラメータは、下痢（黒色の棒グラフ）又は糞便中血液（観察された場合、灰色の棒グラフ）であった。 D : Q P C R によって確認された結腸ホモジネート中のサイトカイン及びケモカインの転写である。選択されたバイオマーカーは、 9 日目のラットの D S S における C C L 3 、 C C L 1 2 、 C C L 1 7 、 I L 1 b のアップレギュレーションを示す Q P C R アレイスクリーニング（ S A B i o s c i e n c e s 社製ヒト炎症キット使用）から推定される。示されているのは、 D S S 9 日目の結腸における、偽手術又は刺激下の C C L 3 及び I L - 1 のレベルである。 C C L 1 2 、 C C L 1 7 は同じように減少した（図示せず）。 C C L 1 9 及び C O X 2 は、刺激の影響を受けなかった。治療群あたり n = 7 ~ 9 、平均 + / - S E M のデータを示している。

【図 1 2】組織学的スコア対 S M P 刺激を示す。ラットの D S S 大腸炎における実験的 S M P 刺激の実験結果である。経験豊富な病理学者が盲検法で組織学的スコアを評価した。治療群あたり n = 7 ~ 9 、平均 + / - S E M のデータを示している。

【図 1 3 A - 1 3 C】交感神経脾臓の神経支配は、 D S S 誘発性結腸炎症に対して抗炎症効果を発揮する。 D S S 投与前に行われた脾臓の除神経は、マウスの D S S 大腸炎を悪化

10

20

30

40

50

させる。 A : 結腸転写物の Q P C R アレイデータを示す。偽手術と比べ、炎症性遺伝子の発現プロファイルの上昇が脾臓切斷術（脾臓神経病変）の後に見られる。 B : 脾臓神経病変は、D S S 投与によって誘発された疾患活動性指標（C）の上昇を引き起す。

C : 脾臓の除神経により、炎症誘発性サイトカイン I L - 6 及び T N F - 並びに I L - 1 の発現量が著しく増加する。データは、平均 \pm S E M (n = 11 ~ 15 匹 / 群) として表す。p 値* < 0 . 05 、 p 値** < 0 . 01 、 p 値*** < 0 . 001 とした。D S S 大腸炎及び脾臓神経の除神経におけるサイトカイン発現量 (n = 12) 。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本明細書中で使用される用語は、特に以下に定義されない限り、当業者の理解による従来定義された意味とする。矛盾又は疑問の余地がある場合、本明細書に示す定義が優先される。

【0027】

本明細書で使用する信号の印加は、意図する信号の効果を得るために適切な形態でのエネルギー伝達に相当してもよい。すなわち、1又は複数の神経に信号を印加することは、意図する効果を得るためにその神経への（又は神経からの）エネルギー伝達に相当してもよい。例えば、伝達されるエネルギーは、電気的、機械的（超音波などの音響を含む）、電磁気（例えば、光学）、磁気又は熱エネルギーであってもよい。本明細書で使用される信号の印加は、薬剤介入を含まないことに留意されたい。

【0028】

本明細書で使用する用語「トランスデューサ」は、神経又は神経叢に信号を与えるあらゆる要素、例えば、電極、ダイオード、ペルチェ素子又は超音波振動子などを意味するものと解釈される。

【0029】

本明細書中で使用する用語「非破壊的信号」とは、上記に定義されるように、信号が与えられた神経の基本的神経信号伝達能力に不可逆的な損傷を与えない信号である。つまり、非破壊的信号の印加では、活動電位を伝達する1又は複数の神経（又はその纖維）は、たとえその伝導が非破壊的信号の印加により実際に阻害又は遮断されても、信号の印加が停止した後もその能力を維持できる。神経の少なくとも一部の切除及び焼灼は、破壊的信号の例である。

【0030】

本明細書で使用する用語「神経活動」とは、神経の信号伝達活性、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ものと解釈される。

【0031】

本明細書で使用する用語の神経活動の調整とは、神経の信号伝達活性が基礎神経活動から、すなわち、介入前における患者の神経の信号伝達活性から変化することを意味するものと解釈される。かかる調整は、基礎活動と比較して、神経活動を増加、阻害（例えば遮断）又は変化させてもよい。

【0032】

神経活動の調整が促進性である（神経活動の増加をもたらす）場合、全神経の全ての信号伝達活性の増加でもよく、又は、その神経の神経線維のサブセット（小集団）の全ての信号伝達活性が神経のその部分の基礎神経活動と比較して増加することであってもよい。

【0033】

神経活動の調整が神経活動の阻害である場合、かかる阻害は部分的阻害であってもよい。部分的阻害は、全神経の全ての信号伝達活性を部分的に低下させる、又は、その神経の神経線維のサブセットの全ての信号伝達活性を十分に低下させる（すなわち、その神経の纖維のサブセットにおいて神経活性がない）、又は、その神経の神経線維のサブセットの全ての信号伝達活性を介入前におけるその神経の神経纖維のサブセットの神経活動と比較して部分的に低下させるように行うものであってもよい。神経活動の調整が神経活動の阻害である場合、神経における神経活動の完全な阻害も含まれる。

10

20

30

40

50

【0034】

神経活動の阻害は、神経活動の遮断であってもよい。かかる遮断は、部分的遮断、すなわち、神経の神経線維のサブセットにおける神経活動の遮断であってもよい。あるいは、かかる遮断は、完全遮断、すなわち、神経全体にわたる神経活動の遮断であってもよい。神経活動の遮断は、遮断位置を超えて神経活動が続かないよう阻止することが理解される。つまり、遮断を適用した場合、活動電位は、神経又は神経線維のサブセットに沿って遮断位置まで移動することができるが、遮断部を超えることはできない。

【0035】

神経活動の調整は、活動電位パターンの変更であってもよい。活動電位パターンは、全体的な周波数又は振幅を必ずしも変えることなく調整できることが理解されるであろう。例えば、神経活動の調整は、活動電位パターンを、病態ではなく健康な状態により近づくよう変化させるようなものであってもよい。

10

【0036】

神経活動の調整は、様々な他の方法で、例えば、特定部分の神経活動を増加又は抑制する、及び／又は、特定のパターンなどに準じて活動の別の要素、例えば、特に時間間隔、特に周波数帯を促進するなどして、神経活動を変更することを含んでも良い。このような神経活動の変更は、例えば、基礎活動に対する増加及び／又は低下の両方を意味する場合もある。

【0037】

神経活動の調整は、一時的であってもよい。本明細書で使用する用語「一時的」とは、調整された神経活動（神経活動の増加、阻害、遮断又は別の調整、又は基礎活動に対するパターンの変更のいずれであっても）が、永続的でないことを意味するものと解釈される。すなわち、信号停止後の神経活動は、信号が印加される前、すなわち、調整前の神経活動とほぼ同じである。調整前の神経活動は、本明細書では「基礎」活動と呼ぶ。

20

【0038】

神経活動の調整は、持続的であってもよい。本明細書で使用する用語「持続的」とは、調整された神経活動（神経活動の増加、阻害、遮断又は別の調整、又は基礎活動に対するパターンの変更のいずれであっても）に、持続効果があることを意味するものと解釈される。すなわち、信号が停止しても、神経における神経活動は、信号印加時とほぼ同じまま維持される（すなわち、調整中及びその後の神経活動は実質的に同じである）。持続効果は、上述したように、信号を停止して一定期間（数分、例えば、30分以上、又は数時間、更には数日）後に神経活動が基礎に戻るといったように一時的であってもよく、また、持続効果が無期限又は永続的に継続してもよい。

30

【0039】

神経活動の調整は、矯正的であってもよい。本明細書で使用する用語「矯正的」とは、調整された神経活動（神経活動の増加、阻害、遮断又は別の調整、又は基礎活動に対するパターンの変更のいずれであっても）が、健常者の神経活動のパターンに近づくように神経活動を変化させることを意味するものと解釈される。すなわち、信号の印加時（及び／又は停止後）の神経における神経活動が、調整前よりも健康な被験者の神経における活動電位パターンにより類似している、好ましくは、健康な被験者の神経における活動電位パターンに全面的に類似している。

40

【0040】

信号によるこのような矯正的調整は、本明細書で定義されるいずれの調整であってもよい。例えば、信号の印加が神経活動を変化させ、信号停止時には、神経における活動電位パターンが、健康な被験者の活動電位パターンに類似したものとなる。更なる例としては、信号を印加して、神経活動が健康な被験者の活動電位パターンに類似するものとなるよう調整するが、信号停止時も、神経における活動電位パターンが、健常者の活動電位パターンに類似したものとなる。

【0041】

本明細書で使用する用語「上腸間膜動脈神経叢」は、腸間膜動脈に関連する神経線維の

50

神経叢を意味するものと解釈される。脾臓神経は、当業者に理解されるように、脾臓を支配する神経を指す。

【0042】

本明細書で使用する用語「大腸炎」は、結腸の炎症、特に粘膜炎症を指す。大腸炎を引き起こす疾患には、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎（UC）及びクローン病を含む）、虚血性大腸炎及び感染性大腸炎が含まれる。大腸炎は、感染症、自己免疫及び／又は薬理作用（例えば、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）の使用によるもの）に関連したものであってもよい。

【0043】

本明細書で使用する用語「炎症性腸疾患（IBD）」は、UC及びクローン病を含む。クローン病及びUCは、いずれも慢性再発寛解型炎症性疾患であり、その特徴とする症状には、以下に限定されないが、腹部膨隆、筋痙攣、痛み又は不快感、下痢、体重減少、直腸出血及び疲労が含まれ、また、貧血、嘔吐、発熱（熱病）も含まれる場合がある。クローン病は、例えば結腸などの消化（GI）管のあらゆる部分に影響しうるものであり、斑状の貫壁性粘膜炎症を特徴とする。UCでは、炎症は、直腸から近位に連続的に伸び、一般に結腸に限定して生じる。

10

【0044】

本明細書で使用する用語「大腸炎の治療」は、大腸炎疾患に罹患した患者が示す症状の1又はそれ以上の軽減することを特徴とする。例えば、治療は、腸管の病状（例えば、内視鏡検査及び／又は組織学によって測定されるもの、例えば、陰窩欠損、ポリープ、過形成、杯細胞減少など）を軽減すること、結腸線維症を軽減すること、腹部膨隆、筋痙攣、痛み又は不快感、下痢、嘔吐、発熱、体重減少、直腸出血、貧血及び疲労のうちの1又はそれ以上を減少させることのうち1又はそれ以上によって特徴付けることができる。このような症状の減少は、症状の頻度が減る、重症度が低くなる、又はその両方により特徴付けられてもよい。

20

【0045】

治療は、予防的でも治療的でもよい。予防的処置は、症状発現の予防により特徴付けられてもよい。例えば、大腸炎患者は、症状の発現又は発症の間の寛解期間を経験する。予防的処置は、さらなる症状の発現を予防するものでも、寛解期間を延ばすものでもよい。治療的処置は、進行中の大腸炎の発症を改善することにより特徴付けられてもよい。例えば、治療的処置は、発症の際の症状の頻度及び／又は重症度を改善するものでも、患者を寛解状態にするものでもよい。治療的処置は、大腸炎患者を完全に治癒するものでもよい。

30

【0046】

本明細書で使用する用語「測定可能な生理的パラメータの改善」とは、任意の所定の生理学パラメータについて、患者の当該パラメータの値がその値の正常値又は正常範囲に近づく、すなわち、健常者の期待値に近づく変化を意味するものと解釈される。

【0047】

例えば、大腸炎に罹患している患者において、測定可能なパラメータの改善は、交感神経緊張の増加、腸管組織及び／又は循環血中（すなわち、血液／血漿中）ノルエピネフリンの増加、腸管組織中及び／又は循環血液中の1又はそれ以上の炎症マーカ（例えば、炎症性サイトカイン（例えば、TNF、IL-6、IL-1、MCP-1、IL-17、C反応性タンパク質及びカルプロテクチン）の減少、腸管の病状（例えば、内視鏡検査及び／又は組織学によって測定されるもの、例えば、陰窩欠損、ポリープ、過形成、杯細胞減少など）の軽減、結腸線維症の軽減、腹部膨隆、筋痙攣、痛み又は不快感、下痢、体重減少、直腸出血、嘔吐、貧血、発熱及び疲労のうちの1又はそれ以上の減少うち1又はそれ以上であってもよい。

40

【0048】

適切な生理的パラメータとしては、患者の神経における活動電位又は活動電位パターンであってもよい。かかるパラメータの改善は、神経における活動電位又は活動電位パター

50

ンが介入前よりも健常者により近くなることによって特徴付けられる。

【0049】

本明細書で使用される生理的パラメータは、介入がまだ行われていないときの被験者又は患者のそのパラメータの平均値を調整した結果としてパラメータが変化しない場合、すなわち、そのパラメータの基礎値から外れない場合、神経活動の調整に影響されない。

【0050】

当業者は、個体における任意の神経活動又は生理学パラメータの基礎は、固定値又は特定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、関連する誤差を伴う平均値であって信頼区間あることを理解するであろう。基礎値の決定に適切な方法は、当業者に周知である。

10

【0051】

本明細書中で使用される測定可能な生理的パラメータは、検出時における患者のそのパラメータの値が測定されたとき、患者から「検出」される。検出器は、かかる測定が可能な任意の要素である。

【0052】

生理学パラメータの「所定の閾値」は、介入を行う前にそれ以上でなければならない被験者又は患者のパラメータの値である。任意の所定のパラメータについて、閾値は大腸炎を示す値であってもよい。かかる所定の閾値の例としては、健常者の交感神経緊張などの交感神経緊張閾値よりも小さい交感神経緊張、健常者のNEレベルなどのNEレベル閾値を超える腸管組織中及び/又は循環血中ノルエピネフリン(NE)レベル、健常者の特徴よりも大きい1又はそれ以上の炎症マーカ(例えば、TNF、IL-6、IL-1、MCP-1、IL-17、C反応性タンパク質、カルプロテクチン)の腸管組織中及び/又は循環血液中レベルが挙げられる。任意の所定のパラメータの適切な値は、当業者により単純に決定される。

20

【0053】

患者が示す値が閾値を超えているなら、それは任意の生理的パラメータのその閾値を上回っている、すなわち、示された値が、所定の閾値に対してそのパラメータの正常値又は健康な値からも大きくずれているということである。

【0054】

本明細書で使用する用語の交感神経緊張は、交感神経活動から生じる全体的な生理的バランスを意味する。かかる交感神経緊張は、当分野で公知の方法、例えば、神経学的方法、血行動態的方法(例えば、心拍数、血圧、心拍変動)、又は、循環血漿/尿バイオマーカなどによって判断されてもよい。

30

【0055】

本明細書で使用する用語「神経調整装置」は、神経における神経活動を調整するように構成された装置である。本明細書に記載の神経調整装置は、神経に効果的に信号を印加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。神経調整装置を患者の体内に少なくとも部分的に埋め込む実施形態では、患者の体内に埋め込まれる装置の構成要素は、埋め込みに適するように構成されている。かかる適切な構成は、当業者に周知であろう。実際、様々な完全埋込可能な神経調整装置が現在利用可能であり、例えば、リウマチ性関節炎治療のための臨床開発(Arthritis & Rheumatism、第64巻、第10号(付録)、S195頁(要約No.451)、2012年10月)では、Set Point Medical社の迷走神経刺激装置がある。Frieda A. Koopmanらの「Pilot Study of Stimulation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway with an Implantable Vagus Nerve Stimulation Device in Patients with Rheumatoid Arthritis(「リウマチ性関節炎患者における埋込可能な迷走神経刺激装置によるコリン作動性抗炎症経路刺激のパイロット試験」)」やMedtronic社の装置「Interstim(商標)」は、過活動膀胱治療における仙骨神経調整に利用される完全埋め

40

50

込み型装置である。特定の実施形態では、神経調整装置、又は、機器又はシステムの埋込可能部は、1 cm未満のサイズにまで小型化することができる。

【0056】

本明細書で使用される場合の「埋め込まれた」とは、患者の体内に少なくとも部分的に配置されることを意味するものと解釈される。部分埋め込みとは、装置（あるいは、機器又はシステム）の一部のみが埋め込まれること、すなわち、装置の一部のみが患者の体内に配置され、他の要素が患者の体外にあることを意味する。「完全に埋め込まれた」という用語は、装置全体が患者の体内に配置されていることを意味する。疑義回避するために言及するが、「完全に埋め込まれた」装置とは、装置と別体だが実際に有用に機能し（例えば、遠隔ワイヤレス充電装置又は遠隔ワイヤレスマニュアル上書き装置）、別途形成され、患者の体外に配置される追加要素を除外するものではない。

10

【0057】

本明細書で使用される場合の電流（例えば、DC電流）に対して「電荷平衡」とは、電流の印加により任意のシステム（例えば、神経）に導入される正又は負の電荷が、逆の電荷の導入によって均衡され、全体的な（すなわち、正味の）中立性を達成することを意味するものと解釈される。

【0058】

本明細書に示すように、脾臓神経及び／又は上腸間膜動脈神経叢の神経活動の調整により、大腸炎を緩和及び／又は予防できることが確認されている。

20

【0059】

IBD治療に関する従来の研究は、迷走神経（vagus nerve；vagal nerveとも呼ばれる）、特にコリン作動性（すなわち副交感神経）信号伝達を介して抗炎症作用を媒介すると考えられていた左頸部迷走神経の刺激に焦点を当てていた。しかし、本明細書では、驚くべきことに、大腸炎モデルにおける抗炎症応答には、腸管への交感神経（すなわち、アドレナリン作動性）神経信号伝達が必要であることが示されている。特に、脾臓神経又はSMP、あるいは、その両方を介した腹腔神経節から腸管への交感神経信号伝達は、大腸炎の重症度を緩和する役割を果たすことが示されている。これは、任意の抗炎症作用を媒介する機構としての副交感神経性迷走神経が直接腸管へ信号伝達することを前提とする以前の仮説とは対照的である。さらに、本発明者らは、交感神経の腸管へのそのような信号伝達もまた、迷走神経とは別に抗炎症作用を媒介することを示した。

30

【0060】

本明細書では、脾臓神経（又は脾臓を支配する任意の神経）及びSMPの一方または両方における神経活動を調整することにより、大腸炎を緩和できることをさらに実証している。脾臓神経に言及するこの開示全体にわたって、脾臓を神経支配するあらゆる交感神経を含むものと理解されるべきである。迷走神経よりも遠位の、より具体的には迷走神経よりも腸管に関連する神経の神経活動を調整することにより、本発明では、迷走神経刺激（vagus nerve stimulation；vagal nerve stimulationとも称する。本明細書では、vagus nerveとvagal nerveという用語は、同じ意味で用いられる）に関連することが多い望ましくない副作用のリスクを伴うことなく、大腸炎を治療することができる。

40

【0061】

したがって、脾臓神経及び／又はSMPの神経活動を調整する神経調整装置は、効果的な大腸炎治療を提供する。

【0062】

したがって、本開示は、患者の脾臓神経及び／又はSMPの神経活動を調整するための機器又はシステムを提供するものであり、機器又はシステムは、脾臓神経又はSMPに第1の信号を印加するように構成された第1のトランスデューサと、SMP又は脾臓神経の他方に第2の信号を印加するために任意で設けられる第2のトランスデューサと、1又は複数のトランスデューサに接続されたコントローラと、を備え、コントローラは、1又は

50

複数のトランスデューサによって印加される信号を制御し、信号が印加された神経（すなわち、必要に応じ、脾臓神経及び／又はSMP）における神経活動を調整し、患者に生理反応を生じさせる。

【0063】

機器又はシステムが少なくとも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印加する信号は、独立して選択される。特定の実施形態では、各トランスデューサは、同じ信号を印加するように構成される。

【0064】

以下の説明及び信号の実施形態は、装置によって印加されるあらゆる信号に適用される。すなわち、第1及び第2の信号、及び装置により印加される任意の更なる信号に独立して適用されてもよい。

【0065】

特定の実施形態では、1又はそれ以上のトランスデューサによって印加される信号は、非破壊的信号である。

【0066】

かかる特定の実施形態では、1又はそれ以上のトランスデューサによって印加される信号は、電気信号、光信号、超音波信号又は熱信号である。

【0067】

特定の実施形態では、1又はそれ以上のトランスデューサはそれぞれ、1又はそれ以上の電極、1又はそれ以上の光子源、1又はそれ以上の超音波振動子、1又はそれ以上の熱源、又は、信号が効力を発揮するように構成された1又はそれ以上の別の種類のトランスデューサから構成されてもよい。

【0068】

特定の実施形態では、1又はそれ以上のトランスデューサによって印加される1又はそれ以上の信号は、電気信号、例えば、電圧又は電流である。かかる特定の実施形態では、印加される信号は、電荷平衡直流波形などの直流(DC)波形、又は、交流(AC)波形、又は、DC及びAC波形両方を含む。

【0069】

特定の実施形態では、電気信号は、矩形波形、正弦波形、鋸歯状波形又は三角波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号は矩形波形を有する。

【0070】

特定の実施形態では、電気信号は、低周波のAC波形を含む。特定の実施形態では、電気信号は、周波数が0.01Hz～1kHz、0.01～900Hz、0.01～800Hz、0.01～700Hz、0.01～600Hz、0.01～500Hz、0.01～400Hz、0.01～300Hz、0.01～200Hz、0.01～100Hz、0.01～50HzのAC波形である。かかる特定の実施形態では、信号は、周波数0.01～20Hz、好ましくは0.5～20Hz、例えば、1～15Hz、好ましくは5～10HzのAC波形を含む。特定の実施形態では、信号は、周波数0.01Hz、0.05Hz、0.1Hz、0.5Hz、1Hz、2Hz、3Hz、4Hz、5Hz、6Hz、7Hz、8Hz、9Hz又は10HzのAC波形を含み、例えば、周波数10Hzである。

【0071】

特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1～20mA、0.1～10mA、0.1～5mA、0.1～3mA、0.1～1mA、0.1～0.5mA、0.1～0.2mA、0.2～0.4mAであり、例えば0.2～0.4mAである。特定の実施形態では、電気信号の電流は、少なくとも0.16mAである。特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1mA、0.15mA、0.16mA、0.18mA、0.2mA、0.2mA、0.4mA、0.6mA、1mA、2mA、3mA、5mA、10mAであり、例えば、0.2mAである。

【0072】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、電気信号は、20～500マイクロ秒(μs)のパルス幅を有する。特定の実施形態では、信号は、20～500μs、30～400μs、40～300μs、50～200μs、60～150μs、70～120μs、80～100μsのパルス幅を有する。

【0073】

特定の実施形態では、電気信号は、電圧0.1～20VのDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号の電圧は、0.1～15V、あるいは、0.1～10Vである。特定の好ましい実施形態では、電圧は、0.1V、0.2V、0.3V、0.5V、0.6V、0.7V、0.8V、0.9V、1V、2V、3V、5V及び10Vから選択される。

10

【0074】

特定の例示的な実施形態では、電気信号は、10Hzで0.2mAのAC二相性矩形波形を含む。

【0075】

当業者には理解されるように、信号の電流又は電圧は、あらゆるデバイス・神経配置において他のパラメータが意図する値となるように変更することができる。

【0076】

特定の実施形態では、信号は、DCが傾斜し、次に横ばい状態となって電荷平衡し、次に第1のAC波形のとなり、第1のAC波形が印加されている間は第1のAC波形の振幅が大きくなり、次に第1のAC波形より振幅及び/又は周波数が低い第2のAC波形が続く。かかる特定の実施形態では、傾斜したDC、第1のAC波形及び第2のAC波形は、ほぼ連続して印加される。

20

【0077】

特定の実施形態では、信号は、周波数が数キロヘルツのAC波形を含む。信号が1又はそれ以上のAC波形を含む特定の実施形態では、各AC波形は、5～25kHzのAC波形、あるいは10～25kHz、15～25kHz、20～25kHzの中から独立して選択される。特定の実施形態では、信号は5kHzのAC波形信号を含む。特定の実施形態の代替案では、信号は25kHzのAC波形を含む。

【0078】

印加される信号が電気信号であるこれらの実施形態では、1又はそれ以上のトランスデューサのうち少なくとも1つは、電気信号を印加するように構成された電極である。かかる特定の実施形態では、すべてのトランスデューサが、電気信号、場合によっては同じ電気信号を印加するように構成された電極である。

30

【0079】

印加される信号が電気信号である特定の実施形態では、信号は、カフ電極によって印加される。かかる特定の実施形態では、カフは、信号が印加される神経及び必要であれば関連する血管を取り囲むように構成される。例えば、電気信号がSMPに印加される特定の実施形態では、信号は、SMPと上腸間膜動脈を取り囲むように構成されたカフ電極によって印加される。

40

【0080】

印加される信号が熱信号である特定の実施形態では、信号は神経の温度を低下させる(すなわち、神経を冷却する)。特定の実施形態の代替案では、信号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、信号は、神経を加熱及び冷却する。

【0081】

印加される信号が熱信号であるこれらの実施形態では、1又はそれ以上のトランスデューサのうちの少なくとも1つは、熱信号を印加するように構成されたトランスデューサである。かかる特定の実施形態では、全てのトランスデューサは、熱信号、場合によっては同じ熱信号を印加するように構成される。

【0082】

50

特定の実施形態では、1又はそれ以上のトランスデューサのうちの1又はそれ以上が、熱信号を印加するように構成されたペルチェ素子を含み、場合によっては、1又はそれ以上のトランスデューサのそれぞれがペルチェ素子を備える。特定の実施形態では、1又はそれ以上のトランスデューサのうちの1又はそれ以上が、熱信号（例えば、近赤外（NIR）ダイオードレーザ）を印加するように構成されたレーザダイオードを備え、場合によっては、1又はそれ以上のトランスデューサの全てが熱信号を印加するように構成されたレーザダイオードを備える。特定の実施形態では、1又はそれ以上のトランスデューサのうちの1又はそれ以上が、熱信号を印加するように構成された電気抵抗素子を備え、場合によっては、1又はそれ以上のトランスデューサのそれぞれが熱信号を印加するように構成された電気抵抗素子を備える。

10

【0083】

特定の実施形態では、印加される信号は、機械信号、あるいは、超音波信号である。特定の実施形態の代替案では、機械的信号は圧力信号である。

【0084】

特定の実施形態では、信号は、電磁信号、あるいは、光信号である。かかる特定の実施形態では、1又はそれ以上のトランスデューサは、光信号を印加するように構成されたレーザ及び／又は発光ダイオード（例えば、NIRダイオードレーザ）を含む。いくつかの実施形態では、機器又はシステムは、1又はそれ以上のトランスデューサからの信号を少なくとも1本の神経に印加するように構成された光ファイバインターフェイスを更に備える。

20

【0085】

特定の実施形態において、患者に生じる生理反応は、交感神経緊張の増加、腸管組織及び／又は循環血液／血漿中ノルエピネフリンの増加、腸管組織及び／又は血漿中の1又はそれ以上の炎症マーカーの（例えば、炎症性サイトカイン（例えば、TNF、IL-6、IL-1、MCP-1、IL-17、C反応性タンパク質及びカルプロテクチン）の減少、結腸及び／又は脾臓を通る血流又は循環血液の変化、腸管の病状（例えば、内視鏡検査及び／又は組織学によって測定されるもの、例えば、陰窩欠損、ポリープ、過形成、杯細胞減少など）の軽減、結腸線維症の軽減、及び、腹部膨隆、筋痙攣、痛み又は不快感、下痢、体重減少、直腸出血、嘔吐、貧血、発熱及び疲労などの症状の1又はそれ以上の減少、のうちの1又はそれ以上である。

30

【0086】

特定の実施形態では、患者に生じる生理反応は、患者の神経における活動電位パターンの改善、つまり、神経における活動電位パターンが、介入前よりも健常者により近い類似したものとなるものであってもよい。かかる特定の実施形態では、神経は脾臓神経、SMP又は迷走神経である。

【0087】

特定の実施形態では、機器又はシステムは、患者の1又はそれ以上の生理的パラメータを検出するための検知素子をさらに備える。この検知素子は、1又はそれ以上の生理的パラメータを検出するように構成されてもよい。つまり、かかる実施形態では、各検出器が、2つ以上の生理的パラメータ、例えば、検出対象の全ての生理的パラメータを検出してもよい。また、かかる実施形態では、1又はそれ以上の検知素子は、検出対象の1又はそれ以上の生理的パラメータを、それぞれが異なるパラメータを検出するように構成される。

40

【0088】

かかる特定の実施形態では、コントローラが、1又はそれ以上の生理的パラメータを検出するように構成された検知素子に接続され、検出された生理的パラメータが所定の閾値に達している又は超えたとき、1又は複数のトランスデューサのそれぞれから信号を印加させる。

【0089】

特定の実施形態では、検出される1又はそれ以上の生理的パラメータは、交感神経の緊

50

張、腸管組織及び／又は循環血中ノルエピネフリン（N E）レベル、腸管組織及び／又は循環血中物質Pレベル、1又はそれ以上の炎症マーカ（例えば、TNF、IL-6、IL-1、MCP-1、IL-17、カルプロテクチン）の腸管組織中及び／又は血中レベルのうちの1又はそれ以上である。

【0090】

特定の実施形態では、検出される1又はそれ以上の生理的パラメータは、患者の神経における活動電位又は活動電位パターンを含んでもよく、活動電位又は活動電位パターンは大腸炎と関連するものである。かかる特定の実施形態では、神経は脾臓神経又はSMPである。特定の実施形態において、活動電位又は活動電位パターンは、迷走神経、例えば、迷走神経の求心性線維で検出される。

10

【0091】

指定の生理的パラメータのうちの任意の2つ以上が、同時に又は連続して検出されてもよいことが理解されるであろう。例えば、特定の実施形態では、コントローラは、SGMにおける活動電位パターンを検出し、また、患者の心拍変動を交感神経緊張の指標として検出するように構成された1又は複数の検知素子に接続される。

【0092】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、信号が印加された神経における神経活動の増加である。すなわち、かかる実施形態では、信号を印加することにより、神経の少なくとも一部における神経活動が、神経のその部分の基礎神経活動と比較して増加する。かかる活動の増加は、全神経にわたって等しく起こり得る。したがって、かかる特定の実施形態では、信号を印加した結果は、全神経にわたる神経活動の増加である。大腸炎の治療は、脾臓神経又はSMPの一方又は両方による交感神経信号伝達が増加した場合に特に効果的であると予想される。

20

【0093】

特定の実施形態では、神経活動を増加させるために印加される信号は、低周波のAC波形を含む電気信号である。特定の実施形態では、電気信号は、低周波のAC波形を含む。特定の実施形態では、電気信号は、周波数0.01～1kHz、0.01～900Hz、0.01～800Hz、0.01～700Hz、0.01～600Hz、0.01～500Hz、0.01～400Hz、0.01～300Hz、0.01～200Hz、0.01～100Hz、0.01～50HzのAC波形である。かかる特定の実施形態では、信号は、周波数0.01～20Hz、例えば、0.5～20Hz、1～15Hz、5～10HzのAC波形を含む。特定の実施形態では、信号は、周波数0.01Hz、0.05Hz、0.1Hz、0.5Hz、1Hz、2Hz、3Hz、4Hz、5Hz、6Hz、7Hz、8Hz、9Hz又は10HzのAC波形を含み、例えば、周波数10Hzである。

30

【0094】

特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1～20mA、0.1～10mA、0.1～5mA、0.1～3mA、0.1～1mA、0.1～0.5mA、0.16mA～0.16mA、0.2～0.4mAであり、例えば0.2～0.4mAである。特定の実施形態では、電気信号の電流は、少なくとも0.16mAである。特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1mA、0.15mA、0.16mA、0.18mA、0.2mA、0.2mA、0.4mA、0.6mA、1mA、2mA、3mA、5mA、10mAであり、例えば、0.2mAである。

40

【0095】

特定の実施形態では、電気信号は、矩形波形、正弦波形、鋸歯状波形又は三角波形を含む。特定の実施形態では、信号は矩形波形を有する。

【0096】

特定の実施形態では、電気信号は、20～500マイクロ秒（μs）のパルス幅を有する。特定の実施形態では、信号は、20～500μs、30～400μs、40～300μs、50～200μs、60～150μs、70～120μs、80～100μsのパルス幅を有する。

50

【0097】

特定の実施形態では、電気信号は、電圧0.1～20VのDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号の電圧は、0.1～15V、あるいは、0.1～10Vである。特定の実施形態では、電圧は、0.1V、0.2V、0.3V、0.5V、0.6V、0.7V、0.8V、0.9V、1V、2V、3V、5V及び10Vから選択される。

【0098】

特定の例示的な実施形態では、電気信号は、10Hzで0.2mAのAC二相性矩形波形を含む。

【0099】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、神経における活動電位パターンの変更である。かかる特定の実施形態では、神経活動は、結果として得られる神経の活動電位パターンが、信号印加前よりも健康な被験者の1又は複数の神経における活動電位パターンにより類似するように調整される。

10

【0100】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、神経の信号印加部分における神経活動の阻害である。すなわち、かかる実施形態では、信号を印加することにより、信号印加前の神経部分における神経活動と比較して、神経活動が低下する。

【0101】

神経活動の調整は、様々な他の方法で、例えば、特定部分の活動を増加又は抑制する、及び/又は、特定のパターンなどに準じて活動の別の要素、例えば、特に時間間隔、特に周波数帯を促進するなどして、神経活動を変更することを含んでも良い。このような神経活動の変更は、例えば、基礎活動に対する増加及び/又は低下の両方を意味する場合もある。

20

【0102】

特定の実施形態では、コントローラは、断続的に信号を印加させる。かかる特定の実施形態では、コントローラは、信号を一定期間（例えば、第1の期間）印加し、次に第2の期間又は直後の期間の間停止し、次いで、例えば、第3の期間の間印加し第4の期間の間停止するといったように交互に再印加及び停止する。かかる実施形態では、交互に信号印加及び停止する期間（例えば、第1、第2、第3及び第4の期間など）が順次に連続して実行される。一連の第1、第2、第3及び第4の期間（など）が、1回の印加サイクルを構成する。かかる特定の実施形態では、信号が段階的に印加され、段階間に信号が印加されないように、複数回の印加サイクルが連続的に実行される。

30

【0103】

かかる実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間の持続時間は、独立して選択することができる。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いてもよい。かかる特定の実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間それぞれの持続時間は、5秒(5s)～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（又は、これらの下限と上限の組み合わせ）の間の任意の時間である。特定の実施形態では、各期間（例えば、第1、第2、第3及び第4）それぞれの持続時間は、5秒、10秒、30秒、60秒、2分、5分、10分、15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（又は前述の時間制限内の任意の時間）である。

40

【0104】

特定の好ましい実施形態では、交互に信号印加する期間（例えば、第1及び第3の期間など）は、1分～1時間、例えば、1～20分、1～10分、2～10分であり、例えば、2分、又は5分、又は10分、又は20分、又は30分、又は1時間（又はその間の任

50

意の期間)である。かかる特定の実施形態では、交互に信号停止する期間(例えば、第2及び第4の期間など)は、1~20分、1~10分、2~10分であり、例えば、2分、又は5分、又は10分である。かかる特定の実施形態では、信号は、1日当たり6回まで、1日当たり4回まで、1日当たり3回まで、1日当たり2回、1日1回印加される。かかる特定の実施形態では、信号は、24時間、12時間、8時間及び6時間から独立して選択される(又は、昼間に反復パターンが設定され維持されるように信号が印加されている交互期間の持続時間からの当該持続時間となるように選択される)交互期間中には印加されない。かかる特定の実施形態では、第1及び第3の期間が累積的に24時間から減算されると、第2及び第4の期間が24時間の期間の残りの部分を構成する。つまり、第1及び第3の期間の持続時間が、一例として、5分ずつ(合計10分)である場合、第2及び第3の期間は11時間50分ずつで合計23時間40分である。かかる実施形態では、任意で、第1及び第2の期間が累積的に12時間であり、第3及び第4の期間が累積的に12時間である。

10

【0105】

コントローラが断続的に信号を印加させる特定の実施形態では、信号は1日1回特定時間の間、又は1日2回特定時間の間印加される。かかる特定の実施形態では、信号は、1日に少なくとも2分間、少なくとも5分間、少なくとも10分間、少なくとも20分間、少なくとも30分間、少なくとも40分間、少なくとも50分間、少なくとも60分間、少なくとも90分、少なくとも2時間、少なくとも3時間、少なくとも4時間、少なくとも5時間、少なくとも6時間、少なくとも7時間、少なくとも8時間、少なくとも9時間、少なくとも10時間、少なくとも11時間、少なくとも12時間、少なくとも13時間、少なくとも14時間、少なくとも15時間、少なくとも16時間、少なくとも17時間、少なくとも18時間、少なくとも19時間、少なくとも20時間、少なくとも21時間、少なくとも22時間、少なくとも23時間印加される。かかる特定の実施形態では、信号は、指定された時間だけ連続的に印加される。かかる特定の実施形態の代替案では、信号は、総印加時間が指定された時間までであれば、1日にわたって不連続に印加されてもよい。特定の実施形態では、信号は1日2回又は1日4回2分間、5分間、10分間、15分間、20分間、30分間、45分間又は60分間印加される。

20

【0106】

コントローラが断続的に信号を印加させる特定の実施形態では、信号は、患者が特定の生理的状態にある場合にのみ印加される。かかる特定の実施形態では、患者に大腸炎が発現しているときにのみ、すなわち、腹部膨隆、筋痙攣、痛み又は不快感、下痢、体重減少、直腸出血、嘔吐、貧血、発熱及び疲労などの大腸炎の発症又は発現に関連する1又はそれ以上の症状が現れているときにのみ、信号が印加される。かかる実施形態では、患者の状態(例えば、症状が発現している)は、患者が示すことができる。代替の実施形態では、患者の状態は、患者からのデータとは別に検出することができる。神経調整装置によって信号が印加される特定の実施形態では、装置は、患者の状態を検出するように構成された検出器をさらに備え、患者が特定の状態にあることを検出器が検出した場合にのみ信号が印加される。かかる特定の実施形態では、患者に異常な(例えば、低下した)交感神経緊張が見られる場合にのみ、信号が印加される。

30

【0107】

かかる特定の実施形態では、機器又はシステムは、患者の状態(例えば、大腸炎の症状が出ていていること)を患者又は医師が示すことができるようとする通信又は入力素子を更に含む。代替の実施形態では、機器又はシステムは、患者の状態を検出するように構成された検出器を更に備える。必要な場合、患者が特定の状態にあることを検出器が検出した場合にのみ信号が印加される。

40

【0108】

特定の代替実施形態では、コントローラは、永久的に信号を印加させる。すなわち、一旦開始されると、信号は1又は複数の神経に連続的に印加される。信号が一連のパルスである実施形態では、パルス間の間隔があるからといって、信号が連続的に印加されないこ

50

とを意味しているわけではないことが理解されるであろう。

【0109】

機器又はシステムの特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は（神経活動の増加、阻害、遮断又は別の調整のいずれであっても）、一時的である。すなわち、信号停止後の1又は複数の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、あるいは、1～12時間以内、あるいは、1～6時間以内、あるいは、1～4時間、あるいは、1～2時間で、基礎神経活動に実質的に戻る。かかる特定の実施形態では、神経活動はほぼ完全に基礎神経活動に戻る。つまり、信号停止後の神経活動は、信号が印加される前、すなわち、調整前の神経活動とほぼ同じである。

【0110】

特定の実施形態の代替案では、信号印加による神経活動の調整は、実質的に持続的である。つまり、信号が停止しても、1又は複数の神経における神経活動は、信号印加時とほぼ同じまま維持される、すなわち、調整中及びその後の神経活動は実質的に同じである。

【0111】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、部分的に矯正的、好ましくは大幅に矯正的である。すなわち、信号印加時（及び、場合によっては停止時）に、1又は複数の神経における神経活動は、調整前よりも健康な被験者の神経における活動電位パターンにより近く類似したものとなり、好ましくは、健康な被験者の神経における活動電位パターンにほぼ全面的に類似したものとなる。かかる実施形態では、信号による調整は、本明細書で定義されるいの調整であってもよい。例えば、信号の印加により神経活動が増加し、信号の停止時には、1又は複数の神経における活動電位パターンが、健常者の活動電位パターンと類似したものとなる。更なる例としては、信号を印加して、神経活動が健康な被験者の活動電位パターンに類似するものとなるよう調整するが、信号停止時も、1又は複数の神経における活動電位パターンが、健康な被験者の活動電位パターンに類似したものとなる。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、大腸炎を引き起こす根底の炎症状態がクレームの装置及び方法の使用により治療され、これにより、遠心性交感神経・迷走神経の緊張が少なくとも部分的に健常者レベルに回復するように、腸管からの求心性（すなわち、感覚）信号（例えば、求心性迷走神経信号）が変更される。かかる矯正メカニズムは、免疫-ニューロン反射作用を介して媒介される。

【0112】

特定の実施形態では、機器又はシステム（又は、その構成要素の少なくとも1つ）は、患者体内への少なくとも部分的な埋め込みに適している。かかる特定の実施形態では、機器又はシステム（又は、その構成要素）は、患者体内への完全な埋め込みに適している。

【0113】

特定の実施形態では、機器又はシステムは、例えばバッテリなどの1又はそれ以上の電力供給素子、及び／又は、1又はそれ以上の通信素子を更に備える。

【0114】

本発明は、患者の大腸炎、特にIBDを治療する方法を提供するものであり、本方法は、上述したように機器又はシステムの少なくとも1つの構成要素を埋め込むステップと、脾臓神経又はSMPと信号伝達的に接觸するように機器又はシステムの構成要素の第1のトランスデューサを配置し、機器又はシステムを作動させるステップとを含む。かかる実施形態では、信号が効果的に神経に印加されるようにトランスデューサが配置された場合、トランスデューサは信号伝達的に神経と接觸している。機器又はシステムは、機器又はシステムが動作状態にあるときに起動され、コントローラの決定に従って信号が印加される。

【0115】

特定の実施形態では、本方法は、機器又はシステムの第2のトランスデューサを、第1のトランスデューサと信号伝達的に接觸していない方の患者のSMP又は脾臓神経と信号伝達的に接觸するように配置するステップを含む。

10

20

30

40

50

【0116】

本発明の全ての態様の実施は（上記及び下記に記載されるように）、図2A～図2Cを参考することにより更に理解されるであろう。

【0117】

図2A～2Cは、本明細書に記載された様々な方法のいずれかを実施するために、患者の体内に埋め込まれる、身体上に位置する又は配置される1又はそれ以上の神経調整装置を用いて本発明がどのように実施できるかを示す。このように、1又はそれ以上の神経調整装置を使用して、患者の脾臓神経及び/又はSMPにおける神経活動、必要であれば脾臓神経及びSMPの両方を調整することにより、大腸炎、例えば、IBD（クローン病又はUC）を治療することができる。

10

【0118】

図2B～図2Cのそれぞれにおいては、脾臓神経及びSMPのそれぞれに対して別個の神経調整装置100が設けられているが、本明細書で論じられるように、SMP又は脾臓神経の一方のみに対して装置を設ける又は使用することができる。同様に、本明細書で論じられるように、脾臓神経及びSMPの両方に対して1つの装置を設ける又は使用してもよい、すなわち、1つのデバイスが、両神経に信号を印加するように構成され、設けられる。

【0119】

各神経調整装置100は、1又は複数の神経それぞれを調整するように、患者に完全に又は部分的に埋め込まれてもよく、又は配置されてもよい。各神経調整装置100は、独立して動作してもよいし、互いに通信して動作してもよい。

20

【0120】

また、図2Aは、埋め込まれた神経調整装置100の構成要素を概略的に示しており、装置は、単一のユニットにグループ化され、患者に埋め込まれたいくつかの素子、構成要素又は機能を含んでいる。このような第1の素子は第1のトランスデューサであり、好ましくは、患者の脾臓神経又はSMP90近くに示される電極102である。上述したように、装置100は、第1のトランスデューサ（図示せず）と信号伝達的に接觸していない方のSMP又は脾臓神経のために構成され、その近くに配置された第2のトランスデューサを備えてもよい。トランスデューサ102は、コントローラ素子104によって操作してもよい。装置は、通信素子106、検知素子108、電力供給素子110などの更なる素子を1又はそれ以上備えてもよい。上述したように、トランスデューサ102は、埋め込まれたときに、神経（SMP又は脾臓神経）及び関連する血管（例えば、SMP及び関連する腸間膜動脈）を取り囲むように構成されたカフ電極の形態であってもよい。

30

【0121】

各神経調整装置100は、必要な神経調整を独立して、又は、1又はそれ以上制御信号に応答して行ってもよい。かかる制御信号は、1又はそれ以上の検知素子108の出力に応じて、及び/又は、通信要素を使用して受信された1又はそれ以上の外部ソースからの通信に応じて、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、検知素子は、様々な異なる生理的パラメータに応じることができる。

40

【0122】

図2Bは、図2Aの機器又はシステムの配置が異なるいくつかの方法を示す。例えば、図2Bにおいて、神経調整装置100は、脾臓神経又はSMP90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、通信素子106及び電源110などの他の素子は、患者に埋め込まれても（図2Bに示すように）患者が持ち歩いてもよい別の制御ユニット130に実装される。そして、制御ユニット130は、例えばトランスデューサに信号及び/又は電力を送達するための電線及び/又は光ファイバを含んでもよい接続部132を介して、両神経調整装置のトランスデューサを制御する。

【0123】

図2Bの構成では、1又はそれ以上の検知素子108を制御ユニットとは別に配置する

50

が、1又はそれ以上のこのような検知素子を制御ユニット130内及び/又は両神経調整装置100の一方又は両方にも、又は、代わりに配置することもできる。検知素子は、患者の1又はそれ以上の生理的パラメータを検出するために使用されてもよく、コントローラ素子又は制御ユニットは、例えば、検出された生理的パラメータが所定の閾値に達している又は超えたときのみ、検出されたパラメータに応じてトランスデューサに信号を印加させる。かかる目的のために検出することができる生理的パラメータには、交感神経緊張、腸管組織及び/又は循環血中ノルエピネフリン(NE)レベル、腸管組織及び/又は循環血中物質Pレベル、1又はそれ以上の炎症マーカ(例えば、TNF、IL-6、IL-1、MCP-1、IL-17、C反応性タンパク質、カルプロテクチン)の腸管組織中及び/又は血中レベルが含まれる。同様に、検出された生理的パラメータは、例えば、脾臓神経、SMP又は迷走神経などの患者の神経における活動電位又は活動電位パターンであってもよい。この実施形態では、活動電位又は活動電位パターンは、大腸炎と関連したものでもよい。

10

【0124】

様々な機能素子を、神経調整装置、制御ユニット130や他の場所に配置してグループ化することができる様々な他の方法も、当然適用可能である。例えば、図2Bの1又はそれ以上センサは、図2A又は図2Cの配置又は他の配置で使用することができる。

20

【0125】

図2Cは、図2A又は2Bの機器又はシステムのいくつかの機能が患者に埋め込まれていない状態で設けられるいくつかの方法を示す。例えば、図2Cでは、当業者によく知られている方法で機器又はシステムの埋め込まれた素子に電力を供給することができる外部電源140が設けられ、外部コントローラ150が、コントローラ104の一部又は全部の機能を供し、及び/又は機器又はシステム制御の他の態様を提供し、及び/又は機器又はシステムからデータ読み出し、及び/又はデータ入力装置152を提供する。データ入力装置は、例えば、患者の状態に関するデータを入力するために(例えば、腹部に痛み又は不快感がある、大腸炎の発現があるなど)、様々な方法で患者又は他の操作者が使用することができる。

20

【0126】

各神経調整装置は、1又はそれ以上の物理的動作モードの使用が必要な神経調整を行うように構成されてもよく、物理的動作モードは、典型的には、脾臓神経及び/又はSMPに信号を印加するものであり、かかる信号は、典型的には、神経へ(又は、神経から)のエネルギー移動を伴う。既に説明したように、かかるモードは、所要の神経調整を行うために電気信号、光信号、超音波又は他の機械信号、熱信号、磁気又は電磁信号を使った、又は、その他のエネルギーを使った1又は複数の神経の調整を含んでもよい。これら信号は、非破壊的信号であってもよい。かかる調整は、1又は複数の神経における神経活動パターンを増加、阻害、遮断又は変化させることを含んでもよい。この目的を達成するために、図2Aに示すトランスデューサ90は、1又はそれ以上の電極、1又はそれ以上の光子源、1又はそれ以上の超音波振動子、1又はそれ以上の熱源、又は、所要の神経調整が効力を発揮するよう配置された1又はそれ以上の別の種類のトランスデューサから構成されてもよい。

30

【0127】

神経調整装置又は機器又はシステムは、トランスデューサを用いて電圧又は電流、例えば、AC波形を印加することにより、脾臓神経及び/又はSMPの神経活動を増加させるように構成してもよい。装置又は機器又はシステムは、トランスデューサを使用して、低周波のAC波形、例えば、周波数0.01Hz~1kHz、0.01~500Hz、0.01~100Hz、0.01~20Hz、好ましくは、0.5~20Hz、1~15Hz、5~10HzのAC波形を印加するように構成してもよい。特定の実施形態では、信号は、周波数0.01Hz、0.05Hz、0.1Hz、0.5Hz、1Hz、2Hz、3Hz、4Hz、5Hz、6Hz、7Hz、8Hz、9Hz又は10HzのAC波形を含み、例えば、周波数10Hzである。

40

50

【0128】

特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1～20mA、0.1～10mA、0.1～5mA、0.1～3mA、0.1～1mA、0.1～0.5mA、0.16mA～0.6mA、0.2～0.4mAである。特定の実施形態では、電気信号の電流は、少なくとも0.16mAである。特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1mA、0.15mA、0.16mA、0.18mA、0.2mA、0.2mA、0.4mA、0.6mA、1mA、2mA、3mA、5mA、10mAであり、例えば、0.2mAである。

【0129】

特定の実施形態では、電気信号は、矩形波形、正弦波形、鋸歯状波形又は三角波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号は矩形波形を有する。

10

【0130】

特定の実施形態では、電気信号は、20～500マイクロ秒(μs)のパルス幅を有する。特定の実施形態では、信号は、20～500μs、30～400μs、40～300μs、50～200μs、60～150μs、70～120μs、80～100μsのパルス幅を有する。

【0131】

特定の実施形態では、電気信号は、電圧0.1～20VのDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号の電圧は、0.1～15V、あるいは、0.1～10Vである。特定の好ましい実施形態では、電圧は、0.1V、0.2V、0.3V、0.5V、0.6V、0.7V、0.8V、0.9V、1V、2V、3V、5V及び10Vから選択される。

20

【0132】

特定の実施形態では、電気信号は、10Hzで0.2mAのAC二相性矩形波形を含む。

【0133】

神経活動を刺激するための神経調整技術には、熱的手法、物理的手法、化学的手法及び電磁気的手法が含まれる。

【0134】

温度変化は、ニューロン膜のイオンチャネルに影響を与え、機能に複雑な変化をもたらし、静止電位及び脱分極速度などの特性に影響を及ぼすことが多い。具体的には、ネコの視床下部の加熱領域は、自発発射の回数を増加させている(TERUO Nakayama、H.T.Hammel、J.D.Hardy、J.S.Eisenman、American Journal of Physiology、1963年6月1日発行、第204巻、1122～1126頁、参照することにより本明細書に組み込まれる)。赤外線(IR)放射の短いパルスによる集中的な加熱は、一時的な局所的温度上昇を引き起こすとともに、ニューロンを脱分極させることもある(Goyal V、2012年11月、295(11):1087-99、参照することにより本明細書に組み込まれる)。電気刺激と比べてIR放射線が優れている点として、時空間的分解能が高いことと、神経信号記録を妨害し得る電気アーチファクトの回避がある。膜の近くに差し込まれたプラズモン金ナノロッドが近赤外エネルギーを熱に変換し、レーザ刺激をさらに高めることができ(Em K, Small 1、2014年10月15日、10(19):3853-7、参照することにより本明細書に組み込まれる)。また、磁界がナノ粒子を加熱し、隣接するニューロンに活動電位を発生させることも示されている(Heng Huang、Nature Nanotechnology 5、602-606(2010)、参照することにより本明細書に組み込まれる)。

30

【0135】

機械的変形もまた、膜電位を変化させ得る。軸索を急速で短時間に機械的圧縮することにより、脱分極を生じる(Fred J.Julian及びDavid E.Goldman、The Journal of General Physiology: 1962年11月1日出版、参照することにより本明細書に組み込まれる)。また、軸索を伸長さ

40

50

せるために負荷を加えると、軸索は最終的に脱分極する。20%を超える伸長では、軸索は不可逆的な損傷を受ける (J. A. Galbraith, J. Biomech. Eng. 115 (1), 13-22 (1993年2月1日)、参照することにより本明細書に組み込まれる)。超音波は、脳、網膜及び蝸牛の領域を含む神経組織構造を刺激するために使用されている (King, R. Ultrasound Med. Biol. 2014年7月、第40巻第7号、p1512, 11; Menz, M.D. J. Neurosci. 6; 33 (10) : 4550-60; L.R. Gavrilov, Ultrasound Med. Biol. 22 (1996), pp.179-192、全て参照することにより本明細書に組み込まれる)。海馬のインビトロ調製物を用いた研究では、機械的及び熱的メカニズムを同時に用いて誘発フィールド電位を変えることを示唆している (Bachtold, M. Ultrasound Med. Biol. 1998年5月; 24 (4) : 557-65、参照することにより本明細書に組み込まれる)。数ミリメートル程度の超音波刺激の空間分解能もある。超音波圧力波は、組織内の深部まで浸透することができるが、音響インピーダンスが不整合となる組織界面で反射される。

10

【0136】

非侵襲性磁気刺激は、脳、脊髄、神経根及び末梢神経を刺激するために使用されている (Rossini, P.M. et al. Clin. Neurophysiol. 2015年2月、参照することにより本明細書に組み込まれる)。急速に変化する磁界が電流を発生させ、これが神経組織の軸索内の脱分極を引き起こす。

20

【0137】

上述の技術は、主に神経活動の刺激に関する。活動を阻害又は遮断するか、又は、様々な方法で活動を変えることによる調整が必要な場合、トランスデューサは、以下に記載する1又はそれ以上の遮断技術を適用するように構成されてもよい。

【0138】

また、神経調整の熱的方法は、神経の温度をコントロールして信号伝播を阻害することができる。例えば、Patberg et al (Blocking of impulse conduction in peripheral nerves by local cooling as a routine in animal experimentation (動物実験におけるルーチンとしての局所的冷却による末梢神経のインパルス伝導の遮断)、Journal of Neuroscience Methods, 1984年; 10: 267-75、参照することにより本明細書に組み込まれる)では、いかにして発症反応なしに神経の冷却が信号伝達を遮断するか、及び、遮断は遅くとも数十秒で開始され可逆的かつ即効的であることを記載している。また、神経の加熱は、伝導の遮断にも使用でき、一般的に、小型の埋込可能又は局所配置されたトランスデューサ又は装置での実施が容易であり、例えば、迅速、可逆的且つ空間的に非常に局所化された加熱効果が得られる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する (例えば、参照することにより本明細書に組み込まれる Spatial and temporal variability in response to hybrid electro-optical stimulation (電気光学ハイブリッド刺激に応じた時空間的变化)、Duke et al. J. Neural Eng. 2012年6月; 9 (3) : 036003 参照)。ペルチェ素子を用いることで、加熱又は冷却のいずれか、又はその両方を行うことができる。

30

【0139】

光遺伝学は、細胞の遺伝子を組み換えて感光特性を発現させ、光で活性化して細胞機能を調整することができる技術である。多くの様々な光遺伝学的手法が開発されており、神経発火を抑制するために用いることができる。神経活動を抑制するための光遺伝学的手法のリストがまとめられている (Epilepsia, 2014年10月9日、doi: 10.1111/epi.12804, WONOEP appraisal: Optogenetic tools to suppress seizures and explore the mechanisms of epileptogenesis (発

40

50

作を抑制し、てんかん発生のメカニズムを探索するための光遺伝学的手法、参照することにより本明細書に組み込まれる)。アクリルアミン・アゾベンゼン・第四級アンモニウム(AAQ)は、様々なタイプのK⁺チャネルを遮断するフォトクロミック配位子であり、シス配置では、K⁺チャネル遮断を取り除くことで発火を抑制する(Nat Neurosci, 2013年7月; 16(7): 816-23 doi: 10.1038/nrn.3424、「Optogenetic pharmacology for control of native neuronal signaling proteins(天然神経信号伝達タンパク質制御のための光遺伝薬理学)」、Kramer RH et al、参照することにより本明細書に組み込まれる)。チャネルロドプシン2を適応させてレンチウイルスで哺乳動物ニューロンに導入することにより、阻害性シナプス伝達を制御することができる(Boyd ES, 2005年)。レーザ又は発光ダイオードなどの外部光源を使用する代わりに、ホタルルシフェラーゼに基づく遺伝子を導入することにより、光を内部で生成することができる(Land BB, 2014年)。内部に生成された光は、阻害を及ぼすのに十分である。

10

20

30

40

50

【0140】

機械的な神経調整の形態としては、超音波を使用することができ、超音波振動子を埋め込む代わりに外部から実施でき、便利である。機械的な神経調整の他の形態には、圧力の使用がある(例えば、参照することにより本明細書に組み込まれる「The effects of compression upon conduction in myelinated axons of the isolated frog sciatic nerve(切り離したカエル坐骨神経の有髓軸索における伝導に対する圧縮の影響)」、Robert Fern及びP.J.Harrison Br.j. Anaesth. (1975年)、47, 1123参照)。

【0141】

いくつかの電気的な神経変調の形態では、1又はそれ以上の電極を用い、直流(DC)又は交流(AC)波形を神経に印加してもよい。DC遮断は、DC波形振幅を徐々に増加させることにより行うことができる(Bhadra及びKilgore, IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, 2004 12(3) pp 313-324、参照することにより本明細書に組み込まれる)。いくつかのAC技術では、可逆的に遮断するためのHFAC又はKHFAC(高周波又はキロヘルツ周波数)が含まれる(例えば、Kilgore and Badra, 2004, Medical and Biological Engineering and Computing、その内容は、参照することにより本明細書に組み込まれる)。KilgoreとBhadraの研究では、提案された波形は3~5kHzの正弦波又は矩形波であり、遮断を及ぼす典型的な信号振幅は、頂点間振幅で3~5V又は0.5~2.0mAであった。

【0142】

HFACは、一般的に、デューティサイクル100%、周波数1~50kHzで印加してもよい(Bhadra, N. et al, Journal of Computational Neuroscience, 2007, 22(3), pp 313-326、参照することにより本明細書に組み込まれる)。周波数1~50kHzの波形を印加することにより神経活動を選択的に遮断する方法が、米国特許第7,389,145号(参照することにより本明細書に組み込まれる)に記載されている。同様に、米国特許第8,731,676号(参照することにより本明細書に組み込まれる)は、周波数5~50kHzの波形を神経に印加することによる知覚神経痛を改善する方法を記載している。

【0143】

また、本発明は、患者の大腸炎、特にIBDを治療する方法するものであり、本方法は、患者の脾臓神経及び/又は上腸間膜動脈神経叢(SMP)に信号を印加して、患者の神経の神経活動を調整することを含む。特定の実施形態では、第1の信号が脾臓神経に印加され、第2の信号がSMPに印加される。

【0144】

特定の実施形態では、1又は複数の信号は、各信号を印加するように構成されたトランスデューサ、好ましくは、電気信号を印加する電極、を備えた神経調整装置によって印加される。特定の好ましい実施形態では、神経調整装置は、患者の体内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、神経調整装置は、患者の体内に完全に埋め込まれる。

【0145】

第1の信号が脾臓神経に印加され、第2の信号がSMPに印加される特定の実施形態では、両信号が同じ神経調整装置によって印加され、この装置は、第1の信号を印加するトランスデューサと第2の信号を印加するトランスデューサの2つのトランスデューサを有する。特定の実施形態の代替案では、第1の信号は1つの神経調整装置によって印加され、第2の信号は別の神経調整装置によって印加される。

10

【0146】

特定の実施形態では、信号は、その信号が印加される神経を刺激するように構成される。特定の実施形態では、信号は、その信号が印加される神経における神経活動を増加させるように構成される（神経又はそのサブセットの基礎神経活動と比較した、全神経又は神経線維のサブセットの全ての信号伝達活性の増加）。

【0147】

特定の好ましい実施形態では、本方法は、IBDを治療する方法である。かかる特定の実施形態では、本方法は、潰瘍性大腸炎又はクローン病を治療する方法である。

20

【0148】

特定の実施形態では、大腸炎の治療は、予防的処置である。すなわち、本発明の方法は、大腸炎発現の頻度を減少させ、及び/又は、寛解期間を延ばす。

【0149】

特定の実施形態では、大腸炎の治療は、治療的処置である。すなわち、本発明の方法は、発現した大腸炎の重症度を少なくとも部分的に軽減又は改善する。例えば、特定の実施形態では、本方法は、発症の際の症状の頻度及び/又は重症度を改善する、又は、患者を寛解状態にする。治療的処置は、大腸炎患者を完全に治癒し得る。

【0150】

特定の実施形態では、大腸炎の治療により、測定可能な生理的パラメータ、例えば、交感神経緊張の増加、腸管組織及び/又は循環血中ノルエピネフリンの増加、腸管組織中及び/又は循環血液中の1又はそれ以上の炎症マーカ（例えば、炎症性サイトカイン（例えば、TNF、IL-6、IL-1、MCP-1、IL-17、C反応性タンパク質及びカルプロテクチン）の減少、腸管の病状（例えば、内視鏡検査及び/又は組織学によって測定されるもの、例えば、陰窩欠損、ポリープ、過形成、杯細胞減少など）の軽減、結腸線維症の軽減、及び、症状の重症度の低下（例えば、腹部膨隆、筋痙攣、痛み又は不快感、下痢、体重減少、直腸出血、嘔吐、貧血、発熱及び疲労のうちの1又はそれ以上の減少）の改善に現れる。

30

【0151】

任意の所定のパラメータ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であろう。

40

【0152】

特定の実施形態では、疾患の治療により、信号が印加された1又は複数の神経における神経活動プロファイルの改善に現れる。すなわち、疾患の治療により、神経における神経活動が健常者の神経活動に近づく、すなわち、神経の活動電位パターンが、介入前よりも健常者の活動電位パターンにより近い類似したものとなる。

【0153】

以下の説明及び実施形態は、信号が脾臓神経に印加される実施形態、信号がSMPに印加される実施形態、及び、第1の信号が脾臓神経に印加され、第2の信号がSMPに印加される実施形態のそれぞれに、独立して適用される。第1の信号が脾臓神経に印加され

50

、第2の信号がSMPに印加される実施形態では、第1及び第2の信号は独立して選択される。

【0154】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、信号が印加された神経における神経活動の増加である。すなわち、かかる実施形態では、信号を印加することにより、神経の少なくとも一部における神経活動が、神経のその部分の基礎神経活動と比較して増加する。かかる活動の増加は、全神経にわたって等しく起こり得る。したがって、かかる特定の実施形態では、信号を印加した結果は、全神経にわたる神経活動の増加である。大腸炎の治療は、脾臓神経又はSMPの一方又は両方による交感神経信号伝達が増加した場合に特に効果的であると予想される。

10

【0155】

特定の実施形態では、神経活動を増加させるために1又はそれ以上のトランスデューサによって印加される1又はそれ以上の信号は、電極によって印加される電気信号、例えば、電圧又は電流である。かかる特定の実施形態では、印加される信号は、電荷平衡直流波形などの直流(DC)波形、又は、交流(AC)波形、又は、DC及びAC波形両方を含む。

【0156】

特定の実施形態では、電気信号は、矩形波形、正弦波形、鋸歯状波形又は三角波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号は矩形波形を有する。

20

【0157】

特定の実施形態では、神経活動を増加させるために印加される電気信号は、低周波のAC波形を含む。特定の実施形態では、電気信号は、周波数が0.01Hz～1kHz、0.01～900Hz、0.01～800Hz、0.01～700Hz、0.01～600Hz、0.01～500Hz、0.01～400Hz、0.01～300Hz、0.01～200Hz、0.01～100Hz、0.01～50HzのAC波形である。かかる特定の実施形態では、信号は、周波数0.01～20Hz、好ましくは0.5～20Hz、1～15Hz、5～10HzのAC波形を含む。特定の実施形態では、信号は、周波数0.01Hz、0.05Hz、0.1Hz、0.5Hz、1Hz、2Hz、3Hz、4Hz、5Hz、6Hz、7Hz、8Hz、9Hz又は10HzのAC波形を含み、例えば、周波数10Hzである。

30

【0158】

特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1～20mA、0.1～10mA、0.1～5mA、0.1～3mA、0.1～1mA、0.1～0.5mA、0.1～0.16mA～0.6mA、0.2～0.4mAである。特定の実施形態では、電気信号の電流は、少なくとも0.16mAである。特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1mA、0.15mA、0.16mA、0.18mA、0.2mA、0.25mA、0.4mA、0.6mA、1mA、2mA、3mA、5mA、10mAである。

【0159】

特定の実施形態では、電気信号は、20～500マイクロ秒(μs)のパルス幅を有する。特定の実施形態では、信号は、20～500μs、30～400μs、40～300μs、50～200μs、60～150μs、70～120μs、80～100μsのパルス幅を有する。

40

【0160】

特定の実施形態では、電気信号は、電圧0.1～20VのDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号の電圧は、0.1～15V、あるいは、0.1～10Vである。特定の好ましい実施形態では、電圧は、0.1V、0.2V、0.3V、0.5V、0.6V、0.7V、0.8V、0.9V、1V、2V、3V、5V及び10Vから選択される。

【0161】

特定の例示的な実施形態では、電気信号は、10Hzで0.2mAのAC二相性矩形波

50

形を含む。

【0162】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、神経の信号印加部分（例えば、脾臓神経又はSMP以外の神経）における神経活動の阻害である。すなわち、かかる実施形態では、信号を印加することにより、信号印加前の神経部分における神経活動と比較して、神経の少なくとも一部における神経活動が低下する。したがって、特定の実施形態では、信号を印加した結果は、神経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、信号を印加した結果は、1又は複数の神経における神経活動の完全な阻害である。

【0163】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、信号が印加される1又は複数の神経における活動電位パターンの変更である。かかる特定の実施形態では、神経活動の調整は、結果として得られる1又は複数の神経における活動電位パターンが、健常な被験者の神経における活動電位パターンに類似するように行われる。

【0164】

特定の実施形態では、コントローラは、断続的に信号を印加させる。かかる特定の実施形態では、コントローラは、信号を一定期間（例えば、第1の期間）印加し、次に第2の期間又は直後の期間の間停止し、次いで、例えば、第3の期間の間印加し第4の期間の間停止するといったように交互に再印加及び停止する。かかる実施形態では、交互に信号印加及び停止する期間（例えば、第1、第2、第3及び第4の期間など）が順次に連続して実行される。一連の第1、第2、第3及び第4の期間（など）が、1回の印加サイクルを構成する。かかる特定の実施形態では、信号が段階的に印加され、段階間に信号が印加されないように、複数回の印加サイクルが連続的に実行される。

【0165】

かかる実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間の持続時間は、独立して選択することができる。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いてもよい。かかる特定の実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間それぞれの持続時間は、5秒（5s）～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（又は、これらの下限と上限の組み合わせ）の間の任意の時間である。特定の実施形態では、各期間（例えば、第1、第2、第3及び第4）それぞれの持続時間は、5秒、10秒、30秒、60秒、2分、5分、10分、15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（又は前述の時間制限内の任意の時間）である。

【0166】

特定の好ましい実施形態では、交互に信号印加する期間（例えば、第1及び第3の期間など）は、1分～1時間、例えば、1～20分、1～10分、2～10分であり、例えば、2分、又は5分、又は10分、又は20分、又は30分、又は1時間（又はその間の任意の期間）である。かかる特定の実施形態では、交互に信号停止する期間（例えば、第2及び第4の期間など）は、1～20分、1～10分、2～10分であり、例えば、2分、又は5分、又は10分である。かかる特定の実施形態では、信号は、1日当たり6回まで、1日当たり4回まで、1日当たり3回まで、1日当たり2回、1日1回印加される。かかる特定の実施形態では、信号は、24時間、12時間、8時間及び6時間から独立して選択される（又は、昼間に反復パターンが設定され維持されるように信号が印加されている交互期間の持続時間から当該持続時間となるように選択される）交互期間中には印加されない。かかる特定の実施形態では、第1及び第3の期間が累積的に24時間から減算されると、第2及び第4の期間が24時間の期間の残りの部分を構成する。つまり、第1及び第3の期間の持続時間が、一例として、5分ずつ（合計10分）である場合、第2及び第

10

20

30

40

50

3の期間は11時間50分ずつで合計23時間40分である。かかる実施形態では、任意で第1及び第2の期間が累積的に12時間であり、第3及び第4の期間は累積的に12時間である。

【0167】

コントローラが断続的に信号を印加させる特定の実施形態では、信号は1日1回特定時間の間、又は1日2回特定時間の間印加される。かかる特定の実施形態では、信号は、1日に少なくとも2分間、少なくとも5分間、少なくとも10分間、少なくとも20分間、少なくとも30分間、少なくとも40分間、少なくとも50分間、少なくとも60分間、少なくとも90分間、少なくとも2時間、少なくとも3時間、少なくとも4時間、少なくとも5時間、少なくとも6時間、少なくとも7時間、少なくとも8時間、少なくとも9時間、少なくとも10時間、少なくとも11時間、少なくとも12時間、少なくとも13時間、少なくとも14時間、少なくとも15時間、少なくとも16時間、少なくとも17時間、少なくとも18時間、少なくとも19時間、少なくとも20時間、少なくとも21時間、少なくとも22時間、少なくとも23時間印加される。かかる特定の実施形態では、信号は、指定された時間だけ連続的に印加される。かかる特定の実施形態の代替案では、信号は、総印加時間が指定された時間までであれば、1日にわたって不連続に印加してもよい。特定の実施形態では、信号は1日2回又は1日4回2分間、5分間、10分間、15分間、20分間、30分間、45分間又は60分間印加される。

10

【0168】

信号が断続的に印加される特定の実施形態では、信号は、患者が特定の生理的状態にある場合にのみ印加される。かかる特定の実施形態では、患者に大腸炎が発現しているときにのみ、すなわち、腹部の痛み又は不快感、下痢、体重減少、直腸出血及び疲労などの大腸炎の発症に関連する1又はそれ以上の症状が現れているときにのみ、信号が印加される。かかる実施形態では、患者の状態（例えば、大腸炎が発症している（大腸炎発現））は、患者が示すことができる。神経調整装置によって信号が印加される特定の実施形態では、装置は、患者が自分の状態を示すことができるように入力素子を更に備えてよい。かかる実施形態の代替案では、患者の状態は、患者からのデータとは別に検出することができる。神経調整装置によって信号が印加される特定の実施形態では、装置は、患者の状態を検出するように構成された検出器をさらに備えてよく、患者が特定の状態にあることを検出器が検出した場合にのみ信号が印加される。

20

30

【0169】

本発明にかかる方法の特定の実施形態では、本方法は、患者の1又はそれ以上の生理的パラメータを検出するステップを更に含み、検出された生理的パラメータが所定の閾値に達している又は超えたときのみ、信号が印加される。2つ以上の生理的パラメータが検出されるかかる実施形態では、検出されたパラメータのいずれか1つがその閾値に達している又は超えたとき、あるいは、検出されたパラメータ全てがその閾値に達している又は超えたときのみ、信号が印加されてもよい。信号が神経調整装置によって印加される特定の実施形態では、装置は、1又はそれ以上の生理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つの検知素子を更に備える。

【0170】

特定の実施形態では、検出される1又はそれ以上の生理的パラメータは、交感神経の緊張、腸管組織及び/又は循環血中ノルエピネフリン（NE）レベル、腸管組織及び/又は循環血中物質Pレベル、1又はそれ以上の炎症マーカ（例えば、TNF、IL-6、IL-1、MCP-1、IL-17、C反応性タンパク質、カルプロテクチン）の腸管組織中及び/又は血中濃度から選択される。

40

【0171】

特定の実施形態では、検出される1又はそれ以上の生理的パラメータは、患者の神経における活動電位又は活動電位パターンを含んでもよい。かかる特定の実施形態では、活動電位又は活動電位パターンは大腸炎と関連するものであってもよい。かかる特定の実施形態では、神経は脾臓神経又はSMPである。特定の実施形態において、活動電位又は活動

50

電位パターンは、迷走神経、例えば、迷走神経の求心性線維で検出される。

【0172】

指定の生理的パラメータのうちの任意の2つ以上が、同時に又は連続して検出されてもよいことが理解されるであろう。例えば、特定の実施形態では、SMPにおける活動電位パターンを、腸管中ノルエピネフリンレベルと同時に検出することができる。

【0173】

特定の実施形態では、信号は永久的に印加される。すなわち、一旦開始されると、信号は継続的に神経に連続的に印加される。

【0174】

信号が一連のパルスである場合、パルス間の間隔があるからといって、信号が連続的に印加されないことを意味しているわけではないことが理解されるであろう。

【0175】

本方法の特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は（神経活動の増加、阻害、遮断又は別の調整のいずれであっても）、一時的である。すなわち、信号停止後の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、あるいは、1～12時間以内、あるいは、1～6時間以内、あるいは、1～4時間、あるいは、1～2時間で、基礎神経活動に実質的に戻る。かかる特定の実施形態では、神経活動はほぼ完全に基礎神経活動に戻る。つまり、信号停止後の神経における神経活動は、信号が印加される前、すなわち、調整前の神経活動とほぼ同じである。

【0176】

特定の実施形態の代替案では、信号印加による神経活動の調整は、実質的に持続的である。つまり、信号が停止しても、神経における神経活動は、信号印加時とほぼ同じまま維持される、すなわち、調整中及びその後の神経活動は実質的に同じである。

【0177】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、少なくとも部分的に矯正的、好ましくは大幅に矯正的である。すなわち、信号停止時に、神経における神経活動は、調整前よりも健康な被験者の活動電位パターンにより近く類似したものとなり、好ましくは、健康な被験者の活動電位パターンにほぼ全面的に類似したものとなる。かかる実施形態では、信号による調整は、本明細書で定義されるいの調整であってもよい。例えば、信号の印加により神経活動が増加し、信号の停止時には、1又は複数の神経における活動電位パターンは、健康な被験者の活動電位パターンと類似したものとなる。更なる例としては、信号を印加して、神経活動が健康な被験者の活動電位パターンに類似するものとなるよう調整するが、信号停止時も、神経における活動電位パターンが、健康な被験者の活動電位パターンに類似したものとなる。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。

【0178】

かかる特定の実施形態では、一旦印加された後は、信号は、上記の実施形態で説明したように断続的に印加されても、永久的に印加されてもよい。

【0179】

特定の実施形態では、印加される信号は、非破壊的信号である。

【0180】

本発明に係る方法の特定の実施形態では、印加される信号は、1又はそれ以上の電極を含む神経調整装置によって印加される電気信号である。かかる特定の実施形態では、信号は、電荷平衡DC波形などの直流(DC)波形、又は、交流(AC)波形、又は、DC及びAC波形両方を含む。

【0181】

特定の実施形態では、電気信号は、矩形波形、正弦波形、鋸歯状波形又は三角波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号は矩形波形を有する。

【0182】

特定の実施形態では、電気信号は、低周波のAC波形を含む。特定の実施形態では、電

10

20

30

40

50

気信号は、周波数が 0.01 Hz ~ 1 kHz、0.01 ~ 900 Hz、0.01 ~ 800 Hz、0.01 ~ 700 Hz、0.01 ~ 600 Hz、0.01 ~ 500 Hz、0.01 ~ 400 Hz、0.01 ~ 300 Hz、0.01 ~ 200 Hz、0.01 ~ 100 Hz、0.01 ~ 50 Hz の AC 波形である。かかる特定の実施形態では、信号は、周波数 0.01 ~ 20 Hz、例えば、0.5 ~ 20 Hz、1 ~ 15 Hz、5 ~ 10 Hz の AC 波形を含む。特定の実施形態では、信号は、周波数 0.01 Hz、0.05 Hz、0.1 Hz、0.5 Hz、1 Hz、2 Hz、3 Hz、4 Hz、5 Hz、6 Hz、7 Hz、8 Hz、9 Hz 又は 10 Hz の AC 波形を含み、例えば、周波数 10 Hz である。

【0183】

特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1 ~ 20 mA、0.1 ~ 10 mA、0.1 ~ 5 mA、0.1 ~ 3 mA、0.1 ~ 1 mA、0.1 ~ 0.5 mA、0.16 mA ~ 0.6 mA、0.2 ~ 0.4 mA である。特定の実施形態では、電気信号の電流は、少なくとも 0.16 mA である。特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1 mA、0.15 mA、0.16 mA、0.18 mA、0.2 mA、0.2 mA、0.4 mA、0.6 mA、1 mA、2 mA、3 mA、5 mA、10 mA である。

【0184】

特定の実施形態では、電気信号は、20 ~ 500 マイクロ秒 (μs) のパルス幅を有する。特定の実施形態では、信号は、20 ~ 500 μs、30 ~ 400 μs、40 ~ 300 μs、50 ~ 200 μs、60 ~ 150 μs、70 ~ 120 μs、80 ~ 100 μs のパルス幅を有する。

20

【0185】

特定の実施形態では、電気信号は、電圧 0.1 ~ 20 V の DC 波形及び / 又は AC 波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号の電圧は、0.1 ~ 15 V、あるいは、0.1 ~ 10 V である。特定の好ましい実施形態では、電圧は、0.1 V、0.2 V、0.3 V、0.5 V、0.6 V、0.7 V、0.8 V、0.9 V、1 V、2 V、3 V、5 V 及び 10 V から選択される。

【0186】

特定の例示的な実施形態では、電気信号は、10 Hz で 0.2 mA の AC 二相性矩形波形を含む。

30

【0187】

印加される信号が電気信号である特定の実施形態では、信号は、カフ電極などの電極によって印加される。かかる特定の実施形態では、カフは、信号が印加される神経及び必要であれば関連する血管を取り囲むように構成される。例えば、電気信号が SMP に印加される特定の実施形態では、信号は、SMP と上腸間膜動脈を取り囲むように構成されたカフ電極によって印加される。

40

【0188】

特定の実施形態の代替案では、印加される信号は、電磁 (あるいは、光) 信号、機械的 (あるいは、超音波) 信号、熱信号、磁気信号又は他の種類の信号である。かかる実施形態では、信号は、少なくとも 1 つのトランスデューサを含む神経調整装置によって印加され、トランスデューサは、1 又はそれ以上の光子源、1 又はそれ以上の超音波振動子、1 又はそれ以上の熱源、又は、それぞれの信号が効力を発揮するように構成された 1 又はそれ以上の別の種類のトランスデューサから構成されても良い。

【0189】

信号が熱信号である特定の実施形態では、信号は神経の温度を低下させる (すなわち、神経を冷却する)。特定の実施形態の代替案では、信号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、信号は、神経を加熱及び冷却する。

【0190】

信号が機械的信号である特定の実施形態では、信号は超音波信号である。特定の実施形態の代替案では、機械的信号は圧力信号である。

【0191】

50

本発明の機器、システム及び方法を抗炎症剤と組み合わせることが特に有利である。ステロイド（例えば、プレドニゾロンやヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイド）、5-アミノサリチル酸（5-A S A）、（例えば、メサラジン）、免疫抑制剤（例えば、メトトレキサート、アザチオプリン及びシクロスボリン）などの抗炎症剤、及び、抗腫瘍壞死因子剤（抗T N F s）（例えば、インフリキシマブやアダリムマブなど）が、I B Dなどの大腸炎疾患の治療に既に使用されている。これらの薬剤は、単独で使用される場合は必ずしも効果的ではなく、骨変性、精神医学的变化及び感染などの望ましくない副作用が伴う。しかし、本発明の方法及び機器又はシステムと組み合わせて使用する場合、組み合わせることで、1回のみの介入と比べ、治療の効能が改善され、及び／又は、例えば、必要な抗炎症剤の投与量を減少させることにより患者が経験する副作用が軽減する。

10

【0192】

したがって、特定の実施形態では、本方法は、患者に抗炎症剤を投与するステップを更に含む。特定の実施形態では、抗炎症剤は、ステロイド、5-A S A、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロスボリン及び抗T N F 剤から選択される。このような特定の好ましい実施形態では、抗炎症剤及び神経活動の調整には共通の効果がある。すなわち、各介入による抗炎症効果が、別の介入による抗炎症効果とほぼ同時に得られる。かかる特定の実施形態において、その効果は相乗的であってもよい。

【0193】

本発明の別の態様は、患者の大腸炎を治療する方法における使用のための抗炎症剤を提供するものであり、方法は、（i）患者の脾臓神経及び／又は上腸間膜動脈神経叢に信号を印加し、患者の神経における神経活動を調整することと、（ii）抗炎症剤を患者に投与することと、を含む。

20

【0194】

特定の実施形態では、抗炎症剤は、ステロイド、5-A S A、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロスボリン及び抗T N F 剤から選択される。

【0195】

特定の好ましい実施形態では、抗炎症剤及び神経活動の調整には共通の効果がある。すなわち、各介入による抗炎症効果は、別の介入による抗炎症効果とほぼ同時に得られる。かかる特定の実施形態において、その効果は相乗的であってもよい。

30

【0196】

特定の実施形態では、第1の信号が脾臓神経に印加され、第2の信号がS M Pに印加される。

【0197】

特定の実施形態では、1又は複数の信号は、各信号を印加するように構成されたトランスデューサを備えた神経調整装置によって印加される。特定の好ましい実施形態では、神経調整装置は、患者の体内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、神経調整装置は、患者の体内に完全に埋め込まれる。

【0198】

第1の信号が脾臓神経に印加され、第2の信号がS M Pに印加される特定の実施形態では、両信号が同じ神経調整装置によって印加され、この装置は、第1の信号を印加するトランスデューサと、第2の信号を印加するトランスデューサの少なくとも2つのトランスデューサとを有する。特定の実施形態の代替案では、第1の信号は1つの神経調整装置によって印加され、第2の信号は別の神経調整装置によって印加される。

40

【0199】

特定の好ましい実施形態では、1又は複数の信号は、信号が印加される1又は複数の神経における神経活動を増加させる刺激信号である。かかる特定の実施形態では、1又は複数の信号は、電極を含む神経調整装置によって印加される電気信号である。印加される信号が電気信号である特定の実施形態では、信号は、カフ電極などの電極によって印加される。かかる特定の実施形態では、カフは、信号が印加される神経及び必要であれば関連する血管を取り囲むように構成される。例えば、電気信号がS M Pに印加される特定の実施

50

形態では、信号は、SMPと上腸間膜動脈を取り囲むように構成されたカフ電極によって印加される。

【0200】

特定の好ましい実施形態では、抗炎症剤は、IBDの治療に使用するためのものである。かかる特定の実施形態では、抗炎症剤は、潰瘍性大腸炎又はクロhn病の治療に使用するためのものである。

【0201】

特定の実施形態では、大腸炎の治療は、予防的処置である。すなわち、本発明の方法は、大腸炎発現の頻度を減少させ、及び/又は、寛解期間を延ばす。

【0202】

特定の実施形態では、大腸炎の治療は、治療的処置である。すなわち、本発明の方法は、発現した大腸炎の重症度を少なくとも部分的に軽減又は改善する。例えば、特定の実施形態では、本方法は、発症の際の症状の頻度及び/又は重症度を改善する、又は、患者を寛解状態にする。治療的処置は、大腸炎患者を完全に治癒し得る。

10

【0203】

特定の実施形態では、大腸炎の治療により、測定可能な生理的パラメータ、例えば、交感神経緊張の増加、腸管組織及び/又は循環血中ノルエピネフリンの増加、腸管組織中及び/又は循環血液中の1又はそれ以上の炎症マーカ（例えば、炎症性サイトカイン（例えば、TNF、IL-6、IL-1、IL-12p70、MCP-1、IL-17、IL-23、C反応性タンパク質及びカルプロテクチン）の減少、腸管の病状（例えば、内視鏡検査及び/又は組織学によって測定されるもの、例えば、陰窩欠損、ポリープ、過形成、杯細胞減少など）の軽減、結腸線維症の軽減、及び、症状の重症度の低下（例えば、腹部膨隆、筋痙攣、痛み又は不快感、下痢、体重減少、直腸出血、嘔吐、貧血、発熱及び疲労）の改善に現れる。

20

【0204】

任意の所定のパラメータ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であろう。

【0205】

特定の実施形態では、疾患の治療により、信号が印加された1又は複数の神経における神経活動プロファイルの改善に現れる。つまり、疾患の治療により、神経における神経活動が健常者の神経活動に近づく、すなわち、神経の活動電位パターンが、介入前よりも健常者の活動電位パターンにより近い類似したものとなる。

30

【0206】

特定の実施形態では、抗炎症剤は、ステップ(i)がステップ(ii)の前に実施される方法、ステップ(ii)がステップ(i)の前に実施される方法、又は、ステップ(i)とステップ(ii)が同時に実施される方法で使用される。特定の好ましい実施形態では、ステップ(i)の抗炎症効果及びステップ(ii)の抗炎症効果は、ほぼ同時に得られる。すなわち、特定の実施形態では、抗炎症剤及び神経調整は、ほぼ同時にその抗炎症効果を発揮する。

40

【0207】

以下の説明及び実施形態は、信号が脾臓神経に印加される実施形態、信号がSMPに印加される実施形態、及び、第1の信号が脾臓神経に印加され、第2の信号がSMPに印加される実施形態のそれぞれに、独立して適用される。第1の信号が脾臓神経に印加され、第2の信号がSMPに印加される実施形態では、第1及び第2の信号は独立して選択される。

【0208】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、信号が印加された神経における神経活動の増加である。すなわち、かかる実施形態では、信号を印加することにより、神経の少なくとも一部における神経活動が、神経のその部分の基礎神経活動と比較して増加する。かかる活動の増加は、全神経にわたって等しく起こり得る。したがって、かかる

50

特定の実施形態では、信号を印加した結果は、全神経にわたる神経活動の増加である。大腸炎の治療は、脾臓神経又はSMPの一方又は両方による信号伝達が増加した場合に特に効果的であると予想される。

【0209】

特定の実施形態では、神経活動を増加させるために印加される信号は、低周波のAC波形を含む電気信号である。特定の実施形態では、電気信号は、低周波のAC波形を含む。特定の実施形態では、電気信号は、周波数0.01Hz～1kHz、0.01～900Hz、1～800Hz、0.01～700Hz、0.01～600Hz、0.01～500Hz、0.01～400Hz、0.01～300Hz、0.01～200Hz、0.01～100Hz、0.01～50HzのAC波形である。かかる特定の実施形態では、信号は、周波数0.01～20Hz、例えば、0.5～20Hz、1～15Hz、5～10HzのAC波形を含む。特定の実施形態では、信号は、周波数0.01Hz、0.05Hz、0.1Hz、0.5Hz、1Hz、2Hz、3Hz、4Hz、5Hz、6Hz、7Hz、8Hz、9Hz又は10HzのAC波形を含み、例えば、周波数10Hzである。

10

【0210】

特定の実施形態では、電気信号は、矩形波形、正弦波形、鋸歯状波形又は三角波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号は矩形波形を有する。

【0211】

特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1～20mA、0.1～10mA、0.1～5mA、0.1～3mA、0.1～1mA、0.1～0.5mA、0.16mA～0.6mA、0.2～0.4mAである。特定の実施形態では、電気信号の電流は、少なくとも0.16mAである。特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1mA、0.15mA、0.16mA、0.18mA、0.2mA、0.2mA、0.4mA、0.6mA、1mA、2mA、3mA、5mA、10mAである。

20

【0212】

特定の実施形態では、電気信号は、20～500マイクロ秒(μs)のパルス幅を有する。特定の実施形態では、信号は、20～500μs、30～400μs、40～300μs、50～200μs、60～150μs、70～120μs、80～100μsのパルス幅を有する。

30

【0213】

特定の実施形態では、電気信号は、電圧0.1～20VのDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号の電圧は、0.1～15V、あるいは、0.1～10Vである。特定の好ましい実施形態では、電圧は、0.1V、0.2V、0.3V、0.5V、0.6V、0.7V、0.8V、0.9V、1V、2V、3V、5V及び10Vから選択される。

【0214】

特定の実施形態では、電気信号は、10Hzで0.2mAのAC二相性矩形波形を含む。

【0215】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、神経の信号印加部分(例えば、脾臓神経又はSMP以外の神経)における神経活動の阻害である。すなわち、かかる実施形態では、信号を印加することにより、信号印加前の神経部分における神経活動と比較して、神経の少なくとも一部における神経活動が低下する。したがって、特定の実施形態では、信号を印加した結果は、神経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、信号を印加した結果は、1又は複数の神経における神経活動の完全な阻害である。

40

【0216】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、信号が印加される1又は複数の神経における活動電位パターンの変更である。かかる特定の実施形態では、神経活動の調整は、結果として得られる1又は複数の神経における活動電位パターンが、健常な被験

50

者の神経における活動電位パターンに類似するように行われる。

【0217】

特定の実施形態では、コントローラは、断続的に信号を印加させる。かかる特定の実施形態では、コントローラは、信号を一定期間（例えば、第1の期間）印加し、次に第2の期間又は直後の期間の間停止し、次いで、例えば、第3の期間の間印加し第4の期間の間停止するといったように交互に再印加及び停止する。かかる実施形態では、交互に信号印加及び停止する期間（例えば、第1、第2、第3及び第4の期間など）が順次に連続して実行される。一連の第1、第2、第3及び第4の期間（など）が、1回の印加サイクルを構成する。かかる特定の実施形態では、信号が段階的に印加され、段階間に信号が印加されないように、複数回の印加サイクルが連続的に実行される。

10

【0218】

かかる実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間の持続時間は、独立して選択することができる。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いてもよい。かかる特定の実施形態では、第1、第2、第3及び第4の期間それぞれの持続時間は、5秒（5s）～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（又は、これらの下限と上限の組み合わせ）の間の任意の時間である。特定の実施形態では、各期間（例えば、第1、第2、第3及び第4）それぞれの持続時間は、5秒、10秒、30秒、60秒、2分、5分、10分、15分、20分、40分、30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（又は前述の時間制限内の任意の時間）である。

20

【0219】

特定の好ましい実施形態では、交互に信号印加する期間（例えば、第1及び第3の期間など）は、1分～1時間、例えば、1～20分、1～10分、2～10分であり、例えば、2分、又は5分、又は10分、又は20分、又は30分、又は1時間（又はその間の任意の期間）である。かかる特定の実施形態では、交互に信号停止する期間（例えば、第2及び第4の期間など）は、1～20分、1～10分、2～10分であり、例えば、2分、又は5分、又は10分である。かかる特定の実施形態では、信号は、1日当たり6回まで、1日当たり4回まで、1日当たり3回まで、1日当たり2回、1日1回印加される。かかる特定の実施形態では、信号は、24時間、12時間、8時間及び6時間から独立して選択される（又は、昼間に反復パターンが設定され維持されるように、信号が印加されている交互期間の持続時間からの当該持続時間となるように選択される）交互期間中には印加されない。かかる特定の実施形態では、第1及び第3の期間が累積的に24時間から減算されると、第2及び第4の期間が24時間の期間の残りの部分を構成する。つまり、第1及び第3の期間の持続時間が、一例として、5分ずつ（合計10分）である場合、第2及び第4の期間は11時間50分ずつで合計23時間40分である。かかる実施形態では、必要に応じて、第1及び第2の期間が累積的に12時間であり、第3及び第4の期間は累積的に12時間である。

30

【0220】

コントローラが断続的に信号を印加させる特定の実施形態では、信号は1日1回特定時間の間、又は1日2回特定時間の間印加される。かかる特定の実施形態では、信号は、1日に少なくとも2分間、少なくとも5分間、少なくとも10分間、少なくとも20分間、少なくとも30分間、少なくとも40分間、少なくとも50分間、少なくとも60分間、少なくとも90分間、少なくとも2時間、少なくとも3時間、少なくとも4時間、少なくとも5時間、少なくとも6時間、少なくとも7時間、少なくとも8時間、少なくとも9時間、少なくとも10時間、少なくとも11時間、少なくとも12時間、少なくとも13時間、少なくとも14時間、少なくとも15時間、少なくとも16時間、少なくとも17時間、少なくとも18時間、少なくとも19時間、少なくとも20時間、少なくとも21時

40

50

間、少なくとも 22 時間、少なくとも 23 時間印加される。かかる特定の実施形態では、信号は、指定された時間だけ連続的に印加される。かかる特定の実施形態の代替案では、信号は、総印加時間が指定された時間までであれば、1 日にわたって不連続に印加されてもよい。特定の実施形態では、信号は 1 日 2 回又は 1 日 4 回 2 分間、5 分間、10 分間、15 分間、20 分間、30 分間、45 分間又は 60 分間印加される。

【0221】

信号が断続的に印加される特定の実施形態では、信号は、患者が特定の生理的状態にある場合にのみ印加される。かかる特定の実施形態では、患者に大腸炎が発現しているとき（大腸炎発現時）にのみ、例えば、腹部膨隆、筋痙攣、痛み又は不快感、下痢、体重減少、直腸出血、嘔吐、貧血、発熱及び疲労などの大腸炎の発症又はその突発に関連する 1 又はそれ以上の症状が現れているときにのみ、信号が印加される。かかる実施形態では、患者の状態（例えば、症状が発現している）は、患者が示すことができる。神経調整装置によって信号が印加される特定の実施形態では、装置は、患者が自分の状態を示すことができるように入力素子を更に備えてもよい。かかる実施形態の代替案では、患者の状態は、患者からのデータとは別に検出することができる。神経調整装置によって信号が印加される特定の実施形態では、装置は、患者の状態を検出するように構成された検出器をさらに備えてもよく、患者が特定の状態（例えば、大腸炎の発現又は突発）にあることを検出器が検出した場合にのみ信号が印加される。

10

【0222】

本発明にかかる方法の特定の実施形態では、本方法は、患者の 1 又はそれ以上の生理的パラメータを検出するステップを更に含み、必要であれば、検出された生理的パラメータが所定の閾値に達している又は超えたときのみ、信号を印加する。2 つ以上の生理的パラメータが検出されるかかる実施形態では、検出されたパラメータのいずれか 1 つがその閾値に達している又は超えたとき、あるいは、検出されたパラメータ全てがその閾値に達している又は超えたときのみ、信号が印加される。信号が神経調整装置によって印加される特定の実施形態では、装置は、1 又はそれ以上の生理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 つの検知素子を更に備える。

20

【0223】

特定の実施形態では、検出される 1 又はそれ以上の生理的パラメータは、交感神経の緊張、腸管組織及び／又は循環血中ノルエピネフリン（NE）レベル、腸管組織及び／又は循環血中物質 P レベル、1 又はそれ以上の炎症マーカ（例えば、TNF、IL-6、IL-1、MCP-1、IL-17、C 反応性タンパク質、カルプロテクチン）の腸管組織中及び／又は血中レベル、結腸及び／又は脾臓を通る血流及び／又は循環血液から選択される。

30

【0224】

特定の実施形態では、検出される 1 又はそれ以上の生理的パラメータは、患者の神経における活動電位又は活動電位パターンを含んでもよい。かかる特定の実施形態では、活動電位又は活動電位パターンは大腸炎と関連するものであってもよい。かかる特定の実施形態では、神経は脾臓神経又は SMP である。特定の実施形態において、活動電位又は活動電位パターンは、迷走神経、例えば、迷走神経の求心性線維で検出される。

40

【0225】

指定の生理的パラメータのうちの任意の 2 つ以上が、同時に又は連続して検出されてもよいことが理解されるであろう。例えば、特定の実施形態では、SMP における活動電位パターンを、腸管中ノルエピネフリンレベルと同時に検出することができる。

【0226】

特定の実施形態では、信号は永久的に印加される。すなわち、一旦開始されると、信号は神経に連続的に印加される。信号が一連のパルスである場合、パルス間の間隔があるからといって、信号が連続的に印加されないことを意味しているわけではないことが理解されるであろう。

【0227】

50

本方法の特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は（神経活動の増加、阻害、遮断又は別の調整のいずれであっても）、一時的である。すなわち、信号停止後の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、あるいは、1～12時間以内、あるいは、1～6時間以内、あるいは、1～4時間、あるいは、1～2時間で、基礎神経活動に実質的に戻る。かかる特定の実施形態では、神経活動はほぼ完全に基礎神経活動に戻る。つまり、信号停止後の神経における神経活動は、信号が印加される前、すなわち、調整前の神経活動とほぼ同じである。

【0228】

特定の実施形態の代替案では、信号印加による神経活動の調整は、実質的に持続的である。つまり、信号が停止しても、神経における神経活動は、信号印加時とほぼ同じまま維持される、すなわち、調整中及びその後の神経活動は実質的に同じである。

10

【0229】

特定の実施形態では、信号印加による神経活動の調整は、部分的に矯正的、好ましくは大幅に矯正的である。すなわち、信号印加時（及び、場合によっては停止時）に、神経における神経活動は、調整前よりも健康な被験者の活動電位パターンにより近く類似したものとなり、好ましくは、健康な被験者の活動電位パターンにほぼ全面的に類似したものとなる。かかる実施形態では、信号による調整は、本明細書で定義されるいずれの調整であってもよい。例えば、信号の印加により神経活動が増加し、信号の停止時には、1又は複数の神経における活動電位パターンは、健康な被験者の活動電位パターンと類似したものとなる。更なる例としては、信号を印加して、神経活動が健康な被験者の活動電位パターンに類似するものとなるよう調整するが、信号停止時も、神経における活動電位パターンが、健康な被験者の活動電位パターンに類似したものとなる。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。

20

【0230】

かかる特定の実施形態では、一旦印加された後は、信号は、上記の実施形態で説明したように断続的に印加されても、永久的に印加されてもよい。

【0231】

特定の実施形態では、印加される信号は、非破壊的信号である。

【0232】

本発明に係る方法の特定の実施形態では、印加される信号は、1又はそれ以上の電極を含む神経調整装置によって印加される電気信号である。かかる特定の実施形態では、信号は、電荷平衡DC波形などの直流（DC）波形、又は、交流（AC）波形、又は、DC及びAC波形両方を含む。

30

【0233】

特定の実施形態では、電気信号は、矩形波形、正弦波形、鋸歯状波形又は三角波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号は矩形波形を有する。

【0234】

特定の実施形態では、電気信号は、低周波のAC波形を含む。特定の実施形態では、電気信号は、周波数が0.01Hz～1kHz、0.01～900Hz、0.01～800Hz、0.01～700Hz、0.01～600Hz、0.01～500Hz、0.01～400Hz、0.01～300Hz、0.01～200Hz、0.01～100Hz、0.01～50HzのAC波形である。

40

【0235】

かかる特定の実施形態では、信号は、周波数0.01～20Hz、好ましくは、0.5～20Hz、1～15Hz、5～10HzのAC波形を含む。特定の実施形態では、信号は、周波数0.01Hz、0.05Hz、0.1Hz、0.5Hz、1Hz、2Hz、3Hz、4Hz、5Hz、6Hz、7Hz、8Hz、9Hz又は10HzのAC波形を含み、例えば、周波数10Hzである。

【0236】

特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1～20mA、0.1～10mA、0.

50

1 ~ 5 mA、0.1 ~ 3 mA、0.1 ~ 1 mA、0.1 ~ 0.5 mA、0.1 ~ 1.6 mA ~ 0.6 mA、0.2 ~ 0.4 mAである。特定の実施形態では、電気信号の電流は、少なくとも0.16 mAである。特定の実施形態では、電気信号の電流は、0.1 mA、0.15 mA、0.16 mA、0.18 mA、0.2 mA、0.2 mA、0.4 mA、0.6 mA、1 mA、2 mA、3 mA、5 mA、10 mAである。

【0237】

特定の実施形態では、電気信号は、20 ~ 500 マイクロ秒(μs)のパルス幅を有する。特定の実施形態では、信号は、20 ~ 500 μs、30 ~ 400 μs、40 ~ 300 μs、50 ~ 200 μs、60 ~ 150 μs、70 ~ 120 μs、80 ~ 100 μsのパルス幅を有する。

10

【0238】

特定の実施形態では、電気信号は、電圧0.1 ~ 20 VのDC波形及び/又はAC波形を含む。特定の好ましい実施形態では、信号の電圧は、0.1 ~ 15 V、あるいは、0.1 ~ 10 Vである。特定の好ましい実施形態では、電圧は、0.1 V、0.2 V、0.3 V、0.5 V、0.6 V、0.7 V、0.8 V、0.9 V、1 V、2 V、3 V、5 V及び10 Vから選択される。

【0239】

特定の例示的な実施形態では、電気信号は、10 Hzで0.2 mAのAC二相性矩形波形を含む。

【0240】

特定の実施形態の代替案では、印加される信号は、電磁信号(あるいは、光信号)、機械的(あるいは、超音波)信号、熱信号、磁気信号又は他の種類の信号である。かかる実施形態では、信号は、少なくとも1つのトランスデューサを含む神経調整装置によって印加され、トランスデューサは、1又はそれ以上の光子源、1又はそれ以上の超音波振動子、1又はそれ以上の熱源、又は、それぞれの信号が効力を發揮するように構成された1又はそれ以上の別の種類のトランスデューサから構成されても良い。

20

【0241】

信号が熱信号である特定の実施形態では、信号は神経の温度を低下させる(すなわち、神経を冷却する)。特定の実施形態の代替案では、信号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、信号は、神経を加熱及び冷却する。

30

【0242】

信号が機械的信号である特定の実施形態では、信号は超音波信号である。特定の実施形態の代替案では、機械的信号は圧力信号である。

【0243】

別の態様では、本発明は、患者における大腸炎、例えば、IBDの治療に使用される神経調整波形を提供するものであり、波形は周波数0.01 ~ 20 Hzの交流(AC)波形であり、患者の脾臓神経及び/又はSMPに印加されると、神経における神経信号伝達を増加させる。特定の実施形態では、波形は、神経に印加されると、大腸炎を緩和又は予防する。

【0244】

別の態様では、本発明は、患者の脾臓神経及び/又はSMPにおける神経活動を調整することによって患者の大腸炎、例えば、IBDを治療するための神経調整装置の使用を提供する。

40

【0245】

本発明の全ての態様における好ましい実施形態では、被験者又は患者は哺乳動物、より好ましくはヒトである。

【0246】

本発明の全ての態様における好ましい実施形態では、1又は複数の信号は、実質的に特定の神経又は神経線維だけに印加され、他の神経(例えば、迷走神経)又は他の神経線維には印加されない。

50

【0247】

前述の詳細な説明は、説明及び例示のためのものであり、添付の特許請求の範囲を限定するものではない。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は、当業者には明らかであり、添付の特許請求の範囲及びその等価物の範囲内にある。

【実施例】

【0248】

[実施例1] 大腸炎の動物モデルにおける除神経の効果

結腸の交感神経除神経（交感神経切断術）及び結腸の交感神経除神経に加えた迷走神経除神経を以下のように外科的に行つた。

【0249】

10

[マウス]

Charles River Laboratories（オランダ、マーストリヒト）から標準的な8～12週齢の病原体未感染のC57/B16マウス（体重範囲18～20グラム）を入手し、Academic Medical Centre（オランダ、アムステルダム）の特定病原体フリーの動物施設に収容した。動物は、12時間明暗サイクルの標準的なIVC（個々に換気装置のついたケージ）条件下で、一定の温度（20±2）及び湿度（55%）、食物及び水は自由摂取で飼育した。全ての実験は、フェンタニル／フルアニゾン（Hypnorm；ベルギー、ベーアセ、Janssen社）、ミダゾラム（Hypnorm；ベルギー、ベーアセ、Janssen社）（FFM）を使って行つた。全ての実験は、オランダのLaboratory Animal Use（実験動物使用）のガイドラインに従つて行われ、アムステルダムのAcademic Medical Centerの動物研究倫理委員会によって承認された。

20

【0250】

[DSS結腸炎の誘発]

上述したようにデキストラン硫酸ナトリウム（DSS）を短期間及び長期間使って誘発させた大腸炎モデルを使用した（Melgar、Karsson、& Michaelsson 2005、参照することにより本明細書に組み込まれる）。マウスには、DSS 2%の飲料水を自由摂取で与え、毎日取り換えた。急性及び慢性大腸炎の実験期間は、全体で35日間であった。実験に含まれた対照動物には、通常の飲料水が与えられた。結腸に初期炎症状態を誘発するため、短期間投与（急性）の大腸炎モデルマウスには、安楽死前の実験の最後の7日間DSSを与えた。上皮性病変から回復する回復状態が後に控える初期炎症状態を誘発するために、より長期投与（慢性）の大腸炎モデルを使用した。このモデルでは、マウスには、実験の最初の5～7日間DSSを与え、その後30日間は通常の飲料水を与えた。結腸終末部で誘発された大腸炎の重症度を評価するため測定を行い、マウスに炎症性及び下痢スコアを割り当てた（Melgar et al. (Melgar、Karsson & Michaelsson 2005による定義、参照することにより本明細書に組み込まれる）。

30

【0251】

[麻酔]

40

全ての外科的処置は、フェンタニルクエン酸塩／フルアニゾン（Hypnorm；ベルギー、ベーアセ、Janssen社）とミダゾラム（Dormicum；オランダ、マイドレヒト、Roche社）の混合物を腹腔内（腹腔内投与）に注射して麻酔したマウスに対して行つた。術後にフィナジンを皮下注射した。デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘発性大腸炎実験の前に、マウスには約7日間の回復期間があった。

【0252】

[除神経処置]

動物施設で2週間の適応後、10～12週齢のマウスに手術した。フェンタニルクエン酸塩／フルアニゾン（Hypnorm；ベルギー、ベーアセ、Janssen社）とミダゾラム（Dormicum；オランダ、マイドレヒト、Roche社）の混合物を腹腔内（腹腔内投与）に注射してマウスに麻酔をした。Cailotto et al. (Ca

50

ilotto, Costes, van, van Bree, van Heerikhuize, Buijs, & Boeckxstaens Neurogastro and Mot, 2012、参照することにより本明細書に組み込まれる)に記載されているように、結腸の迷走神経支配の選択的除神経を、迷走神経の右腹腔枝を切断することにより行った。

【0253】

[迷走神経除神経(迷走神経切断術)の検証]

小腸における迷走神経の外科的除神経の選択性を検証するために、我々はニューロントレーサ技術を用いた。簡単に言えば、我々は、小腸内に逆行性ニューロントレーサを注射した。7日後、逆行性トレーサで、迷走神経運動ニューロン(DMVに位置する)及び腸間膜神経節の交感神経運動ニューロンの細胞体は標識化された。

10

【0254】

逆行性トレーサ注射前に小腸を走る迷走神経枝の外科的切断を実施したため、DMV中には標識化された細胞体が存在しなかった(迷走神経線維を「切断」したため、トレーサがDMVに到達することができなかった)。一方、本発明者らは、腸間膜神経節に標識化された交感神経細胞体があることを発見し、交感神経線維が迷走神経除神経後も依然として無傷であることを実証した。

【0255】

同様の技術的戦略を用いて、迷走神経除神経が結腸の近位部分のみに影響を及ぼし、遠位部分には影響しないことを確認した。近位結腸にトレーサを注射することで、DMVにおける迷走神経運動ニューロンが標識化された。一方、遠位結腸への注射では、DMVにおける運動ニューロンは標識化されず、迷走神経が近位結腸のみ神経支配することを確認した。

20

【0256】

逆行性トレーサ注射前に外科的な迷走神経除神経を行ったので、DMVに標識化された運動迷走神経ニューロンが存在しなかった。注目すべきことに、腸間膜神経節に標識化された交感神経運動ニューロンの存在が、迷走神経除神経後にも依然として観察されており、迷走神経除神経が近位結腸の交感神経支配に影響しなかったことを示している。

【0257】

[結腸の交感神経除神経(すなわち、交感神経切断術)]

30

交感神経除神経は、腸間膜動脈に沿って位置する上腸間膜動脈神経叢から離れた神経組織を切断/切開することにより行った。綿棒を使って、小腸を静かに押し、腹部大動脈から生じる腹腔及び上腸間膜動脈を露出させた。腸間膜動脈を、血管の両側面に位置する2つのリンパ管から慎重に分離した。太い鉗子を用いて、動脈の下に横たわる神経束を血管から分離し、動脈から切り離した及び/又は切開した。

【0258】

除神経が完全であることを、小腸(すなわち、空腸及び回腸)及び結腸の近位部及び遠位部のノルエピネフリン(NE)含有量を測定することにより確認した。神経束の外科的アブレーションにより、小腸及び近位結腸のみのNE含有量が、元の濃度の10~15%まで減少した。小腸のNE含有量を測定することにより、記載された実験の全てのマウスに対する外科的処置の効率が確認された。NE含有量が、非除神経腸内のNE含有量測定値が15%未満である場合を、交感神経切断術が成功であると見なした。(参照することにより本明細書に組み込まれるColle, Van, Troisi & De 2004による)。

40

【0259】

[脾臓の交感神経除神経]

脾臓を走る血管(脾動脈、直線状動脈)に沿って延びるノルアドレナリン作動性纖維を切断し、前述したように脾臓の各先端に位置する接続組織に存在する自由神経線維を切断/切開することにより脾臓の除神経を行った(Cailotto et al. (2012)及びCostes et al. (2014)、いずれも参照することにより本明細

50

書に組み込まれる)。

【0260】

除神経の完了は、腸及び脾臓組織をチロシンヒドロキシラーゼで染色することにより確認した。

【0261】

[電極の埋め込み]

以下のように処置されるラットにカフ電極を埋め込んだ。はさみを使って腹部の皮膚を正中線で開き、皮膚を筋肉から切り離した。はさみ及びスチールロッドを使って、正中線の右横に、首の方向に向かってトンネルを掘るようにコネクタワイヤを進めた。ワイヤは動物の右側から接近させた。傷を湿った(0.9%NaCl)ガーゼで覆い、ラットを裏返した。外科用メスを使って、頭蓋骨上を目の間から耳の間の位置まで頭皮を切開した。はさみとスチールロッドを使って、配線をするトンネルは、左側から首を経由し動物の右側まで設けた。

10

【0262】

動物を左向きに置き、腹部側から(又はオペレータの好む側から)スチールロッドを用いてトンネルを完成させた。次に、stripetの先端を首側のスチールロッド上にスライドさせ、トンネルに通した。0.9%NaClを幾分か使って、stripetを介してカフをトンネルに通すことで、皮膚下に通した。腹部を湿った(0.9%NaCl)ガーゼで覆い、ラットをうつ伏せに戻した。準備した台座を用い、ドリルで穴をあける4つのポイントを示す印を付けた。ドリルビット9を使って頭蓋骨に4つの穴をあけ(冷却剤として0.9%NaClを使用)、4本のネジをスクリュードライバーで配置した(最初の「グリップ」時に2周回した)。

20

【0263】

次に台座を糊付けし(Roti)、頭蓋骨上に置いた(頭蓋骨は乾燥させて、事前に清浄化した)。ミックスパレットで2成分の歯科用セメントの粉末と液体を混合し、ヘラでスクリューと台座を覆う楕円形を作製した。外側が滑らかで丸いことを確認した。その後、頭部の傷を洗浄し、付着した化学物質を除去した。傷は、台座の前に1か所、後ろに1~2か所ステッチを施して縫合した。アルミキャップを台座の上に置いた。支持物をガーゼパッドで作り、ラットを仰向けにして頭に装着した。

30

【0264】

次に、腹白線上で腹腔を開け、濡らした綿棒を使って腸を慎重に取り出して腸間膜動脈を診察するための空間を作り、腸を横に(湿ったガーゼの上下に)置いた。リンパ管を破壊しないよう、鉗子で慎重に腸間膜動脈を清浄化した。次に、鋭いはさみで腹壁を刺してカフ電極を(鉗子を使って)トンネルをに通した。カフをSMP及び動脈の周りに配置した。カフラップを1本の6.0絹製縫合糸で縫い合せて閉じた。腸の塊を腹腔に戻し、腹筋を1本の縫合糸(バイクリル3.0)で閉じた。U字型に縫合して皮膚を閉じた。ラットをケージに戻して回復させた。回復期間中に継続的に監視している間、例えば、手術後24時間の鎮痛及びバイトリルなどにより適切なアフターケアを行った。

【0265】

[殺処置とサンプル採取]

DSS曝露初日から7日目又は12日目に動物を殺処置にした。動物をペントバルビタール(50mg/mL溶液を0.1mL)で麻酔した。リン酸緩衝生理食塩水(PBS)とその後4%パラホルムアルデヒド(PFA; pH 7.4)での経心臓的灌流により、マウスを殺処置した。PFA灌流前に、結腸組織を採取した。観察者が盲検法で、結腸の長さ、炎症スコア(すなわち、線維症の重症度)及び下痢スコアを、前述したように評価した(Melgar et al, 2005)。次いで、PCR分析のため全結腸を急速凍結した。PFA灌流後、脳を採取し、一晩(4で)後固定し、0.2molの30%ショ糖L-1 PBS(pH 7.4)に4で一晩浸して凍結防止し、分析するまで4で保存した。

40

【0266】

50

[RNA単離、cDNA合成及びQPCR]

TriPure isolation reagent(単離試薬、Roche Applied Science社)中で製造者の使用説明書に従ってサンプルを均質化した後、全結腸から全mRNAを抽出した。Revertaid first strand cDNA synthesis kit(第一鎖cDNA合成キット、Fermentas社)を用いてcDNA合成を行いLightcycler 480 (Roche Applied Science社)機器上でSYBR green master mix (Roche Applied Science社)を用いてリアルタイムqPCRを行った。使用したプライマー(オランダ、ブレイスウェイク、Invitrogen社、により合成)を表1に示す。分析は、LineRegPCRプログラム(オランダ、アムステルダム、AMC病院)で行った(Ruijter et al、2009)。標的遺伝子発現は、Genormソフトウェアで分析した後に選択した2つの参照遺伝子の発現に対して標準化した。全てのデータはAUで表され、対照群に対する相対発現として表されている。

10

【0267】

[統計解析]

統計解析は、統計ソフトウェアSPSS 19.0(イリノイ州シカゴ、SPSS社)を用いて行った。データは、平均±SEM(標準誤差)で表した。正常分布は、Kolmogorov-Smirnov検定を用いて評価した。非正規化データセットに対し、平方根正規化を適用した。2つのデータ群を比較(すなわち、対照とDSSの関係)に関しては、常に、スチューデントのt検定を行った。2つの独立した変数(すなわち、対照/DSS及び除神経)の影響を分析は、常に、two-way ANOVA(2元配置分散分析)を行って除神経(偽手術とVx/Sxの関係)と治療(対照とDSSの関係)の間の相互作用を判断した。有意性が見られた場合(すなわち、p < 0.05)、対になつてないデータに対しスチューデントのt検定を行い、偽手術とVx/Sx関係又は対照とDSSの関係の間の有意性を評価した。

20

【0268】

[ラット]

ラット(Hsd: Sprague Dawley(R))をEnvigo社(オランダ、ホルスト)から購入し、12時間明暗サイクル、一定の温度(20±2)及び湿度(55%)、食物及び水は自由摂取の条件で、特定病原体フリーの施設に収容した。全ての実験は、イソフルラン3%酸素麻酔下で実施され、動物の苦痛を最小限に抑えるための最大限の努力をした。すべての実験は、オランダのLaboratory Animal Useのガイドラインに従つて行われ、アムステルダムのAcademic Medical Centerの動物研究倫理委員会によって承認された。

30

【0269】

[上腸間膜神経周辺へのカフ電極の埋め込み]

ラットをイソフルラン3%酸素で麻酔し、術前に、メタカム1mg/kg(ドイツ、インゲルハイム・アム・ライン、Boehringer社)及びバイトリル10mg/kg(米国ニュージャージー州ホイッパニー、Bayer Health care社)を皮下投与した。1)腹部の皮膚を開いて筋肉から切り離した。外科用メスを使って、目の間から耳の間の位置まで頭部を切開し、頭蓋骨を清浄化した。首側部から背中を通り、動物の右脇腹を通る腹部の皮膚に形成された切開部に向かうトンネルを、スチールロッドで皮下に作った。電極(500μmトンネルカフ三極；ドイツ、フライブルク、Cortec社)を、トンネルを介して皮下に配置した。2)ドリルで、頭蓋骨に4つの穴をあけ、4本のネジをスクリュードライバーで配置した。電極のワイヤを発電機に接続する台座(米国アリゾナ州フェニックス、Plastics One社; Cat No MS303-120)をネジの間で頭蓋骨上に置いてしっかりと頭蓋骨に取り付け、歯科用セメントをかぶせたネジと周囲の皮膚を2本の縫合糸で閉じた。3)腹腔を開け、(神経線維に沿つて位置する)腸間膜動脈を見つけた。全体を腹壁内に置き、電極をトンネルにくぐらせた。

40

50

電極を上腸間膜動脈の周囲に配置し、電極のラップに1本の縫合糸で固定した。配置後、腹壁及び皮膚を閉じた。術後24時間に、メタカム1mg/kg及びバイトリル10mg/kgを皮下投与した。

【0270】

[ラットにおける急性DSS誘発大腸炎]

手術から2週間後、ラットに、DSS 5% (w/v) の飲料水 (スウェーデン、ウプサラ、TdB Consultancy社) を自由摂取で9日間連続して与えた。DSS溶液は、毎日交換した。糞便の硬さ、肛門出血、一般的な行動及び姿勢、体重を毎日評価した。DSS暴露の初日から9日目に動物を殺処置した。

【0271】

[上腸間膜神経の刺激]

DSS開始3日目から殺処置の日まで、1日2回5分間、10Hz、1ms及び200μAの電気刺激を与えた。対照ラットも発生物に接続されたが、電気パルスは与えられなかった。

【0272】

[内視鏡検査]

内視鏡検査では、イソフルラン3%酸素でラットに麻酔し、できる限り便を取り除いた。OLYMPUS URF TYPE V内視鏡を直腸に最大10センチ挿入し、内視鏡を引き戻す際に、Medical USB 200 Medical Digital Video Recorderを用いて内視鏡のビデオを録画した。内視鏡検査画像は、報告したように盲検の観察者によって、ネズミの結腸炎重症度の内視鏡所見の指標 (MEICS; 表1) に従って0~15のスコアで採点した。

10

20

30

【0273】

表1：内視鏡スコア

【表1】

スコア	0	1	2	3
糞便	通常／固形	形を保った状態	形になつてない状態	広がつた状態
濃縮度	透明	普通	注意	不透明
血管分布	通常	普通	注意	出血
線維素	無	少々	注意	極度
細かさ	無	普通	注意	極度

【0274】

[サンプル採取]

内視鏡検査後、動物を100%のCO₂で殺処置し、心臓穿刺により血液を採取し、血清として保存した。脾臓及び結腸の湿重量を結腸の全長と共に記録した。1cm当たりの結腸重量を、疾患パラメータとして使用した。糞便は、0)正常便、1)軟質ペレット状、2)ゆるい便、3)水様性下痢、4)血性下痢のスコアで採点した。脾臓、十二指腸、空腸、回腸及び結腸を、RNA及びタンパク質単離用に採取し、急速凍結した。結腸の最近位部及び最遠位部を、組織学的評価に使用した。

40

【0275】

[組織学的評価]

縦に開いた結腸をローラーで延ばし、4%ホルマリンで固定し、通常の組織学的検査用パラフィンに包埋した。経験豊富な病理学者が、ホルマリン固定され、ヘマトキシリン染色した組織切片を顕微鏡で盲検的に評価した。結腸を表2に示す炎症の6つの特徴に基づいて評価した。総病理スコアは、採点された特性の合計として計算された。

50

【0276】

表2：病理学者による組織学的評価に用いた病理スコア

【表2】

スコア	0	1	2	3	4
単核及び多形核白血球 浸潤	通常	粘膜の増加	粘膜及び粘膜下層の増加	粘膜、粘膜下層、筋層及び／又は漿膜への拡大	
杯細胞	通常、多量	減少 < 10 %	10 ~ 50 %の減少	減少 > 50 %	
印加欠損	陰窩欠損 無し	陰窩欠損 < 10 %	10 ~ 50 %の陰窩欠損	陰窩欠損 > 50 %	
上皮過形成	通常	僅かな過形成	2 ~ 3倍の陰窩長の増加	陰窩長の増加 > 3倍	
潰瘍	潰瘍無し				潰瘍有り
陰窩膿瘍	膿瘍無し				陰窩膿瘍有り

10

20

30

40

50

【0277】

[RNA単離、cDNA合成及び定量的ポリメラーゼ連鎖反応(qPCR)]

TriPure isolation reagent(スイス、バーゼル、Roche Applied Science社)中で製造者の使用説明書に従ってサンプルを均質化した後、結腸組織から全mRNAを抽出した。続いて、ISOLATE II RNA Mini Kit(英国ロンドン、Bioline社; Cat No BIO-52073)を用いてクリーンアップ・プロトコルに従い、50 μgのRNAを塩化リチウムで処理した。オリゴ(dT)プライマー及びランダムプライマーを用いてSuperscript II逆転写酵素(Invitrogen社)で逆転写することにより、1 μgの洗浄したRNAからcDNAを合成した。16倍希釈した4 μlのcDNAに対し、Lightcycler 480(スイス、バーゼル、Roche Applied Science社)でLightcycler SYBR Green(スイス、バーゼル、Roche Applied Science社)を用いてリアルタイムqPCRを行った。分析は、LinRegPCRプログラム(オランダ、アムステルダム、AMC病院)で行った(Ruijter et al. 2009)。標的遺伝子発現は、Genormソフトウェアで分析した後に選択した2つの参照遺伝子の発現に対して標準化した。

【0278】

[結腸サイトカインのタンパク質レベルの測定]

凍結した組織を、completeプロテアーゼインヒビターカクテル(スイス、バーゼル、Roche Applied Science社)を含むGreenberger溶解緩衝液(150 mM NaCl、15 mM Tris、1 mM MgCl₂・6H₂O、1 mM CaCl₂、1% Triton)をPBSで1:1に希釈したもの(pH 7.4)で、氷上で均質化した。インターロイキン(IL-1、IL-6及び腫瘍壞死因子(TNF-))のタンパク質濃度を、製造業者のプロトコルに従い、酵素結合免疫吸着

検査法 (E L I S A ; 英国、アビンドン、R & D systems 社) により測定した。

【 0 2 7 9 】

[統計解析]

Prism 6.0 (米国カリフォルニア州ラホヤ、GraphPad Software 社) を用いてグラフを作成した。統計解析は、IBM SPSS Statistics Version 22.0 (米国ニューヨーク州ニューヨーク、IBM 社) を用いて行った。群間の統計的有意性は、Bonferroni 事後分析と併せてマン - ホイットニーの U 検定又は Kruskal - Wallis (クラスカル・ウォリス) 検定を行うことで評価した。p < 0.05 であれば有意であると見なした。

【 0 2 8 0 】

[大腸炎モデルにおける除神経の効果]

図 3 は、マウスの DSS 大腸炎モデルにおける迷走神経切断術及び交感神経切断術の効果を示す。図 3 A は、迷走神経切断術が、大腸炎マウスの腸管組織に見られる炎症惹起性サイトカインレベルに影響を及ぼさないことを示す。一方、図 3 B は、交感神経切断術により、交感神経支配が正常な大腸炎マウスと比較して、大腸炎マウスの腸管における炎症惹起性サイトカインレベルが著しく高くなっていることを示す。

【 0 2 8 1 】

同様に、図 4 は、交感神経切断術を受けた DSS マウスでは、大腸炎の生理学的徵候及び組織学的徵候が著しく悪くなっていることを示す。交感神経切断マウスは、正常な DSS マウスと比較し、体重の減少が大きく、結腸重量 (病理的徵候) 、過形成、杯細胞が増加し、総病理スコアが大きい。

【 0 2 8 2 】

これらデータは全て、交感神経切断術により、DSS モデルの大腸炎症状がより重くなっていることを示している。この症状の悪化は、交感神経切除断術の結果おこる腸管におけるノルエピネフリン (NE) レベルの減少と相関している (図 4 G)。

【 0 2 8 3 】

炎症の軽減における NE の重要性は、大腸炎の別のモデルにおいて更に示されている。RAG マウス (非 RAG マウスより高い組織中 NE レベルを示す) が交感神経切断術を受けた場合、マウスは自然発生的に大腸炎を発症し、また、腸管内の炎症惹起性サイトカインレベルが著しく高くなっていた (図 5)。理論に縛られることなく、本発明者らは、交感神経切断術後の RAG マウスにおける大腸炎の自然発症が、正常な RAG マウスよりも高い NE レベルが起因し、交感神経切断術が粘膜恒常性及び周囲の NE レベルに及ぼす影響がより高く、大腸炎は自然発症する、という仮説を立てた。

【 0 2 8 4 】

本発明者らは、腸管における抗炎症作用には、腸管の直接交感神経支配だけでなく、脾臓の交感神経支配が必要であることも本明細書に示してきた。

【 0 2 8 5 】

図 6 は、脾神経除神経により、DSS マウスの腸管組織における炎症惹起性サイトカインが著しく増加することを示す。また、図 6 B は、脾臓神除神経により、疾患活動性指標にしたがって測定した大腸炎の病状全体が増加することを示す。

【 0 2 8 6 】

これらのデータは、腸管の炎症、特に結腸の炎症の制御における NE 放出の重要性を明確に示している。さらに、これらのデータは、迷走神経切断術が NE レベル又は腸管炎症に影響を及ぼさないため、腸管における NE 放出の抗炎症作用が迷走神経信号伝達と直接的に関連せず、少なくとも部分的に独立していることを示す。むしろ、NE 放出による腸管における抗炎症作用は、遠位腸を支配する交感神経 (SMP) からの交感神経信号伝達、又は、脾臓神経からの交感神経信号伝達によって引き起こされる NE 放出の間接的な抗炎症効果に直接関連する。

【 0 2 8 7 】

したがって、腸管の炎症、特に IBD 及び大腸炎は、SMP 及び / 又は脾臓神経を刺激

10

20

30

40

50

してNE放出を誘発することにより、効果的に治療されるであろう。この目的を達成するために、神経調整装置をラットモデルに埋め込んだ。

【0288】

[実施例2] 有効な信号パラメータの決定

急速麻酔で準備したラット及びマウスの脾臓神経、上腸間膜動脈神経叢又は迷走神経に、バイポーラフック電極を用いて矩形波パルス電気刺激を与えた。刺激周波数は、一貫して10Hzに維持され、パルス幅が50μsの二相性パルスであった。電流は1mAと10mAの間で変化させた。刺激の持続時間は2又は10分であった。1mAで2分間がNE放出誘発に最も効果的であることが観察された(図7及び下記参照)。

【0289】

上腸間膜動脈神経叢を腸間膜動脈と共に包み込むことができるよう、上腸間膜神経用にもカフ電極を開発した。カフの直径は、その組織と接触するために、長さが500μm及び5mmで最適であると判断された。3電極構成では、周辺組織に著しく電流が漏出することなく、カフの中心に電流を流すことができる。

【0290】

カフ電極用に、2段階プロセスで信号パラメータを更に最適化した。坐骨神経を用いて初期最適化を行った。坐骨神経を露出させ、カフを用いて1mA及び10Hzの刺激を神経に与えた。これにより、明らかな筋収縮が起こった。誘発される筋肉運動ほんのわずかになるまで、刺激を低減した。これが活性化閾値(応答を誘導するためには最小160~185μA)であると判断した。

【0291】

上腸間膜動脈神経叢に印加する信号を最適に活用するため、200μA、400μA及び600μAの信号を神経叢に印加した。副作用が最小となるよう信号を最適化するため、遠隔測定した筋電図(EMG)を記録し(図8)、腸間膜の動脈及び静脈の灌流レベルを測定した(図9)。

【0292】

図8Aは、EMG応答がある場合は200μAの信号で最小値が観察されたことを示しており、刺激開始後にトレースの明確な変化はない。これは、不快感や他の副作用を引き起こした他の神経への信号漏出がほとんどない、又は、全くないことを示す。図8Bは、400μAの信号の印加が筋電図活動の変化を誘導したことを示す。ラットの行動変化に基づくと、その変化は痛みに起因しているものではなかった。しかし、動物に信号が与えられていることは顕著であった。

【0293】

図9は、200μA、400μA及び600μAの信号の印加後の腸間膜の静脈灌流(A)及び動脈灌流(B)の変化を示す。200μAと400μAの信号は静脈流又は動脈流に与える影響は最小であったが、600μAの信号では静脈流及び動脈流に異常をきたし、信号に望ましくない副作用があることを示した。

【0294】

この方法は、望ましくない副作用を最小限に抑えながら効果的に刺激するために、上腸間膜動脈神経叢への印加に最適な信号を識別するために使用することができる。この場合、ラットのSMPを刺激するために最適な信号パラメータは、10Hz、2分間のデューティ、160~200μAの二相性パルス、パルス幅50μsである。同様の方法を用いて、脾臓神経を神経調整用の信号を最適化し、ヒト患者の適切な信号パラメータを決定してもよい。

【0295】

[NE放出の刺激]

図7は、刺激された神経(脾臓神経、「spleen」として示される)から又はSMP(「mes」として示される)からのNE放出を示すデータである。脾臓神経及びSMPの両方を刺激することにより、脾臓及び遠位結腸におけるNE放出が増加した。1mA及び2分間の持続時間(従来の迷走神経刺激パラダイムよりもかなり低い)で最適なN

10

20

30

40

50

E放出が得られた。刺激パラメータを更に高くしても、応答が更に改善されることはなかった。

【0296】

脾臓神経又はSMPの刺激では、迷走神経刺激よりもより強いNE応答が生じ、副作用はほとんどなかった。実際、迷走神経刺激後の脾臓ではNEは放出されず、迷走神経刺激の結果としての抗炎症作用は、本明細書に示されたものとは異なるメカニズムによるものであることを示している。結果として、脾臓神経及び/又はSMPの神経活動の調整は、迷走神経信号伝達と比較し、望ましくない全身的作用がほとんどないことが期待されるだけでなく、新たな抗炎症治療メカニズムの利用を可能にする。

【0297】

アドレナリン受容体(AR)の活性化が、アドレナリン作動性神経伝達物質(エピネフリン)によるものか、人工ARアゴニスト(サルブタモール)によるものかにかかわらず、樹状細胞(DC)による炎症惹起性サイトカイン産生を減少させることができている(参照することにより本明細書に組み込まれるNijhuis. L et al., PLoS One. 2014; 9(1)、図1)。したがって、SMP及び/又は脾臓神経の神経調整によって組織中NEの増加を誘発することで、抗炎症作用をもたらすことが期待される。

【0298】

さらに、上腸間膜動脈神経叢及び脾臓神経の刺激は、それぞれ、脾臓及び下部腸管及び結腸において著しいNE応答を生じたが、上部腸管系ではNE放出が少なかった。したがって、これらの神経の刺激は、頻繁に起こる(クローン病)又は腸下部及び結腸だけに見られるIBDなどの形態の腸管炎症の治療に特に有効である。腸管のこれらの領域では、迷走神経の神経支配があったとしても少なく、従って、迷走神経刺激にはあまり反応しない。SMP又は脾臓神経を刺激することにより、腸管のこれらの領域における炎症を標的とすることが新たに可能となる。

【0299】

[実施例3] 上腸間膜動脈神経叢を介した神経調整

SMPの刺激は、腸間膜神経に取り付けられた埋め込み型カフ電極を用いて行った。実験前に外科的に埋め込みを行った。

【0300】

図10は、外科的埋め込みのタイムライン、大腸炎を誘発するDSSの投与、SMP電気刺激のための刺激パラダイム、及び、殺処置した日と疾患のバイオマーカの分析を示す。

【0301】

図11は、図10に示すように行った、ラットのDSS第腸炎におけるSMP刺激介入の実験結果を示す。偽手術及び刺激状態下で、DSS大腸炎9日目に内視鏡で見た結腸の改善された外観を視覚化したものを示す。さらに、図11Bは、DSS大腸炎9日目のラットの結腸を測定して得た、改善された結腸の重量/長さ比の臨床パラメータを示す。さらに、DSS大腸炎9日目の改善された臨床パラメータが、SMPの刺激を受けているラットにおいて下痢及び血便などのパラメータとして見られた。刺激治療は、QPCRによって確認された大腸炎の結腸ホモジネート中のサイトカイン及びケモカインの転写を下方に調整した。重要なこととしては、QPCR用に選択されたバイオマーカは、9日目のDSSラットにおけるCCL3、CCL12、CCL17、IL1bのアップレギュレーションを示すQPCRアレイスクリーニング(SABiosciences社製ヒト炎症キット使用)から推定された。CCL3、IL1b、CCL12及びCCL17の結腸中レベルのアップレギュレーションも同様に減少した。一方、CL19及びCOX2は刺激の影響を受けなかった。

【0302】

図12は、経験豊富な病理学者(Dr S Meijer、AMC、病理学)が盲検法で評価したラット結腸における組織学的スコアを示す。結腸炎症の組織学的マーカは、図

10 に示すように、SMN 刺激によって著しく減少した。

【0303】

[実施例4] 脾臓の交感神経除神経

図13は、大腸炎の疾病経過における脾臓除神経の結果を示す。ここでは、大腸炎の経過に及ぼす脾神経除神経の影響が視覚化されている。DSS 大腸炎誘発前に脾臓除神経手術を行い、結腸ホモジネート転写産物を発現させた。以下の転写産物を測定した。細胞外マトリックス及び細胞粘着: COL14A1、COL1A1、COL1A2、COL3A1、COL4A1、COL4A3、COL5A1、COL5A2、COL5A3、VTN; リモデリング酵素: Ctsg、Ctsk、Ctsl、F13a1、F3(組織因子)、Fga(フィブリノゲン)、Mmp1a、Mmp2、Mmp7、Mmp9、Plat(tPA)、Plau(uPA)、Plaur(uPAR)、Plg、Serpine1(PAI-1)、Timp1; 細胞接着: Cdh1(E-カドヘリン)、Itga1、Itga2、Itga3、Itga4、Itga5、Itga6、Itgav、Itgb1、Itgb3、Itgb5、Itgb6; 細胞骨格: Acta2(a-SMA)、Actc1、Rac1、Rhoa、Tagln; 炎症性サイトカイン及びケモカイン: Ccl12、Ccl17(Mcp-3)、Cd40lg(Tnfsf5)、Cxcl1、Cxcl11(I-TAC/IP-9)、Cxcl3、Cxcl5(ENA-78/LIX)、Ifng、Il10、Il1B、Il2、Il4、Il6; 成長因子: Angpt1、Csf2(GM-CSF)、Csf3(GCSF)、Ctgf、Egf、Fgf10、Fgf2、Fgf7、Hbegf(Dtr)、Hgf、Igf1、Mif、Pdgfa、Tgfa、Tgfb1、Tnf、Vegfa; 信号変換: TGFs: Tgfb1、Tgfb3、Stat3、WNT: Ctnnb1、Wisp1、Wnt5a; リン酸化反応: Mapk1(Erk2)、Mapk3(Erk1)、Pten、受容体: Egfr、Il6st(Gp130); その他: PTGS2。偽手術と比べ、炎症性遺伝子の発現プロファイルの上昇が脾臓神経除神経(脾臓神経病変)の後に見られる。また、脾臓神経病変は、DSS 投与によって誘発された疾患活動性指標(グラフC)の上昇を引き起す。更に、脾臓の除神経により、炎症惹起性サイトカインIL-6及びTNF- 並びにIL-1 の発現量が著しく増加する。

【符号の説明】

【0304】

90 脾臓神経又はSMP

100 神経調整装置

102 電極

104 コントローラ

106 通信素子

108 検知素子

110 電力供給素子

130 制御ユニット

132 接続部

140 外部電源

150 外部コントローラ

152 データ入力装置

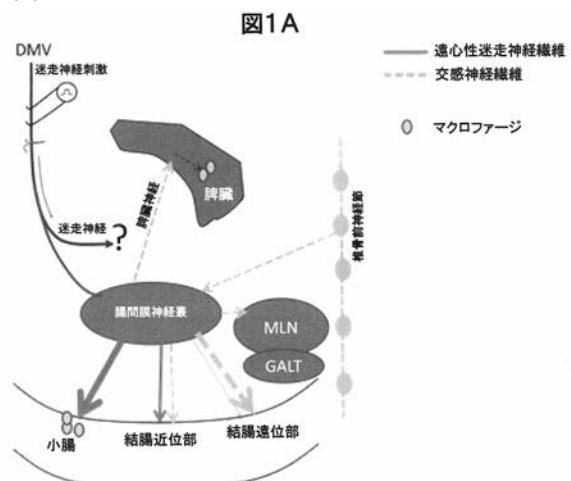
10

20

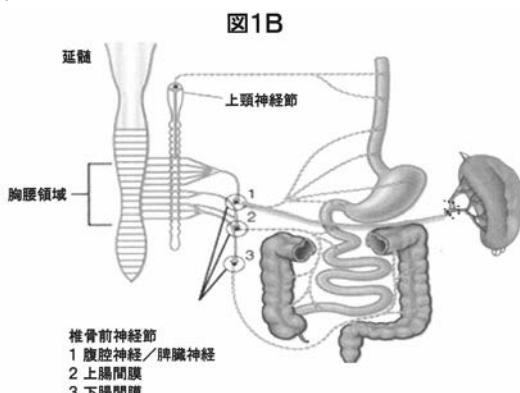
30

40

【図1A】



【図1B】



【図2A - 2B】

図2A

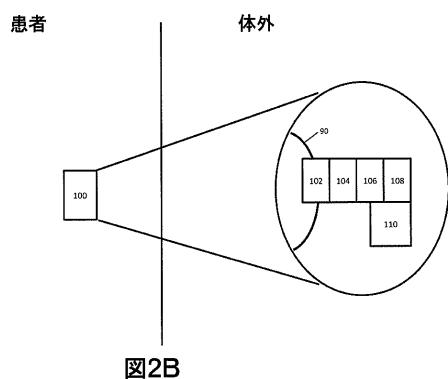
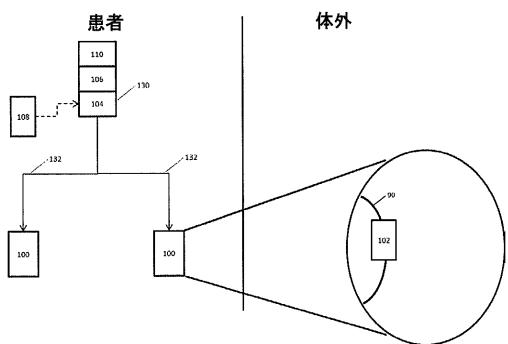
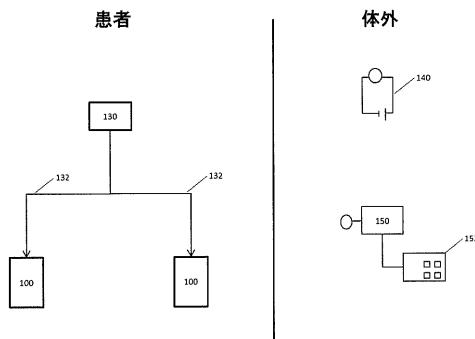


図2B



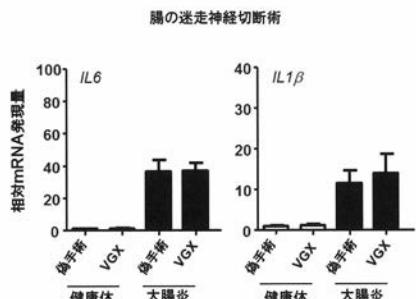
【図2C】

図2C



【図3A-3B】

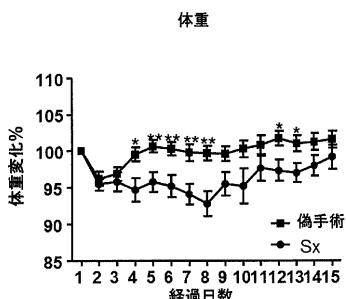
图3A



3B

【 図 4 A 】

☒ 4A



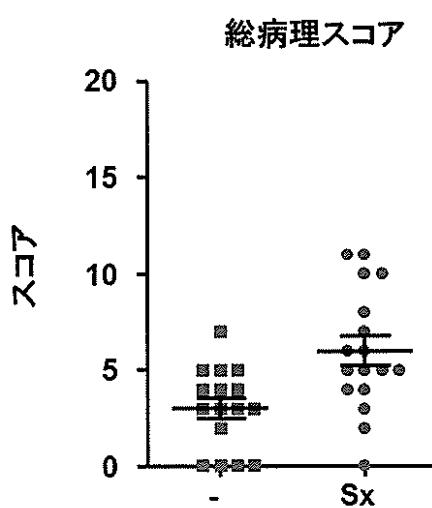
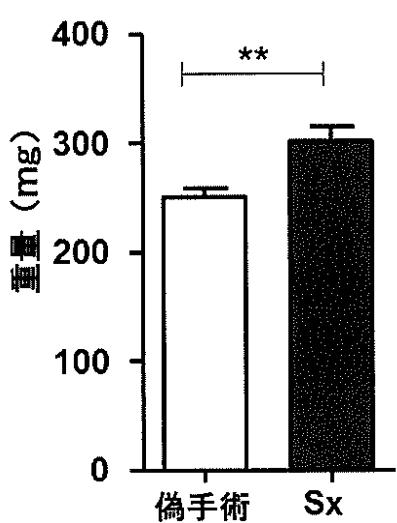
〔 4 B 〕

☒ 4B

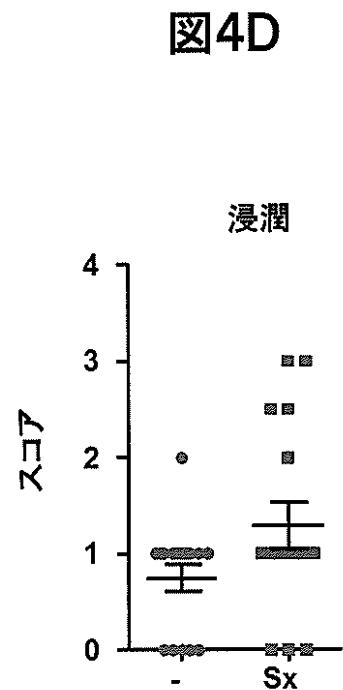
【图4-6-1】

图4C

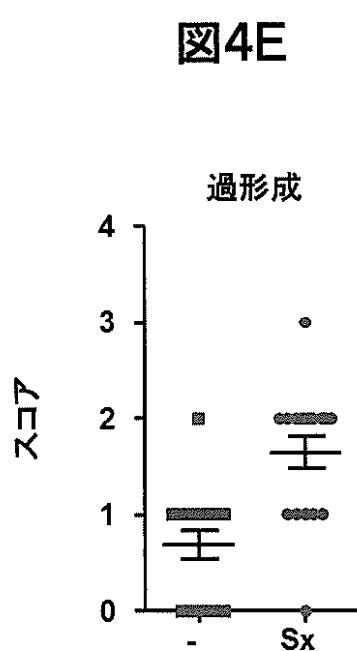
結腸重量 / 6cm



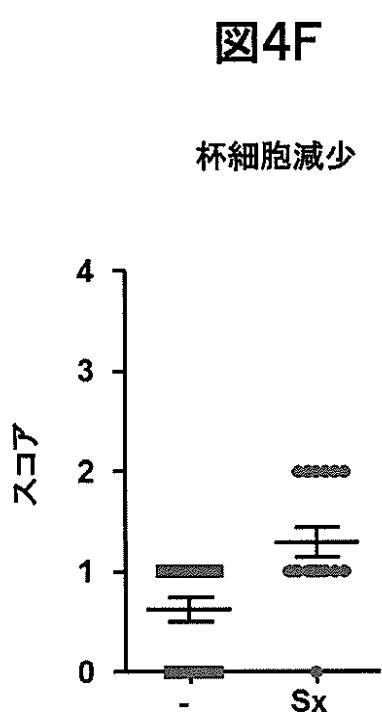
【図4D】



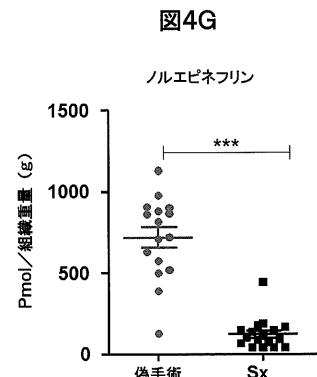
【図4E】



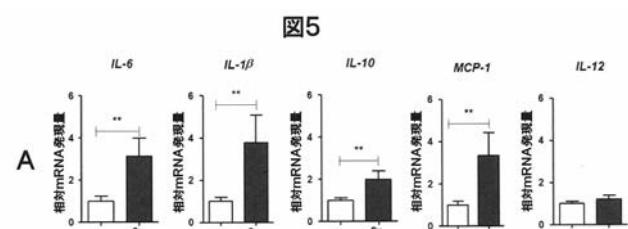
【図4F】



【図4G】

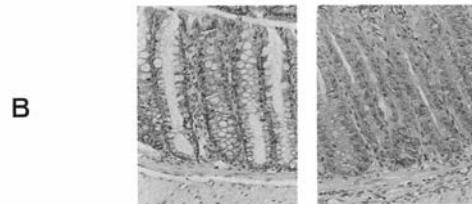


【図5A】



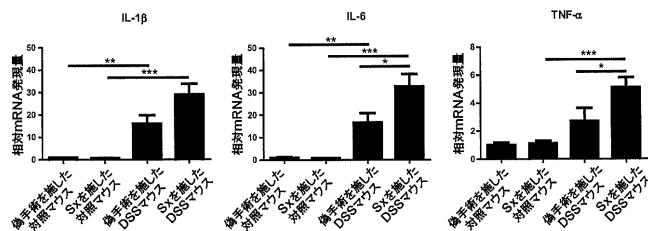
【図 5 B】

交感神経切除したRAGマウスにおける大腸炎の自然発症（杯細胞減少）



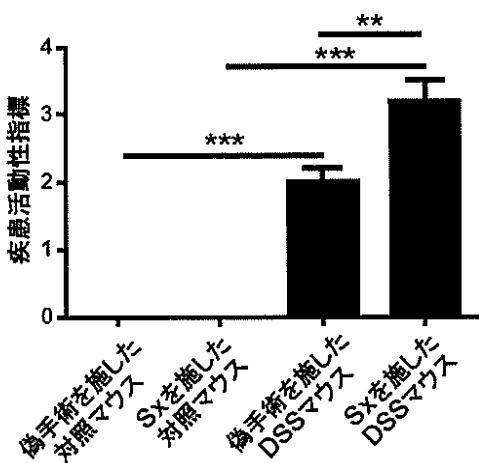
【図 6 A】

図6A



【図 6 B】

図6B



【図 7 A - 7 B】

図7B

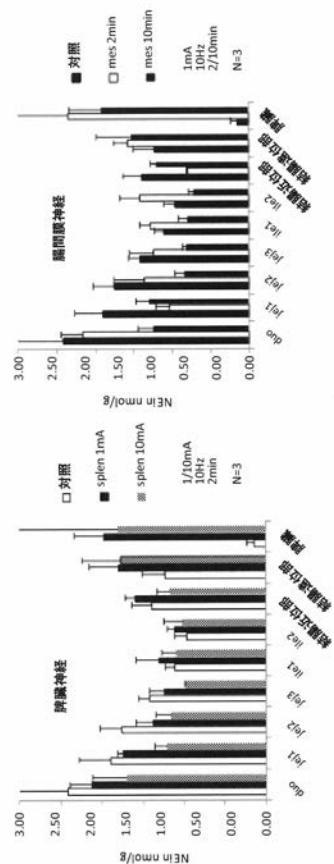
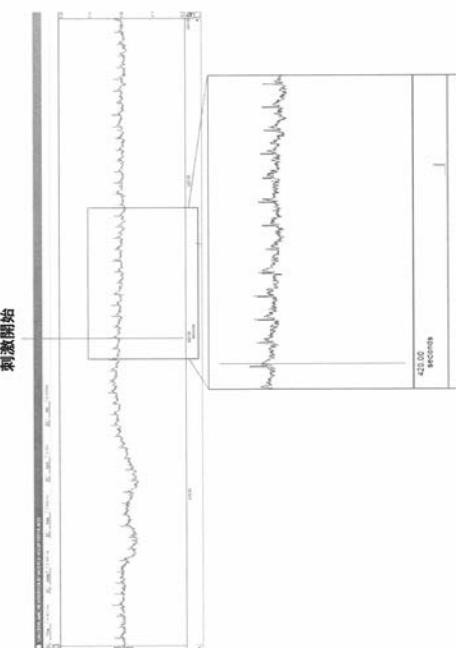


図7A

【図 8 A】



【図 8 B】

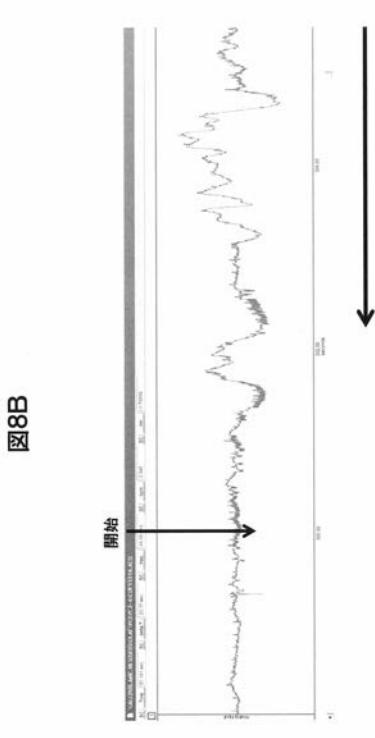
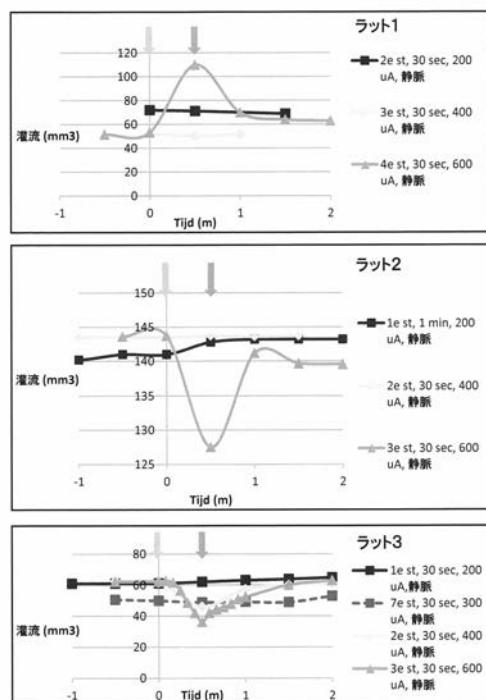


図8B

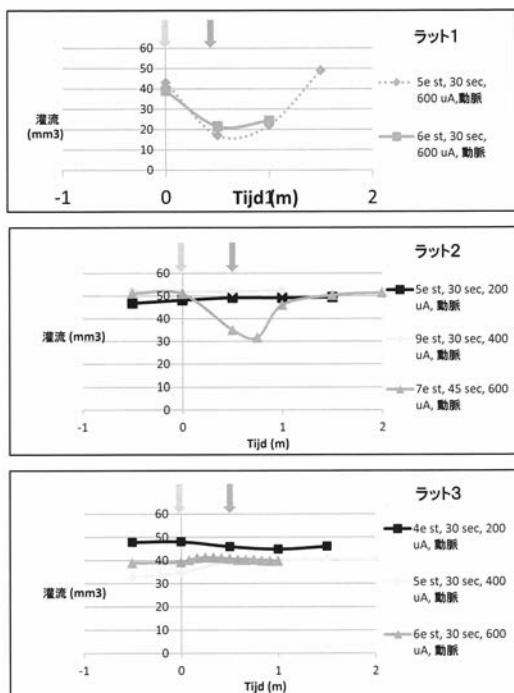
【図 9 A】

図9A



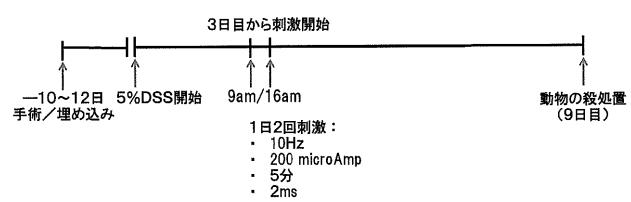
【図 9 B】

図9B



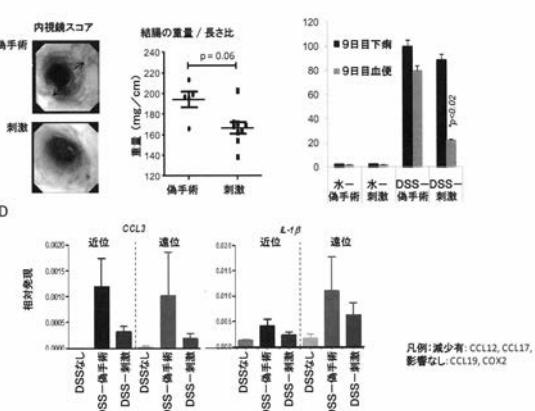
【図 10】

図10



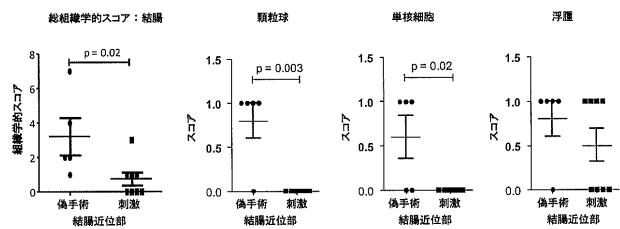
【図 11 A - 11 D】

図11



【図12】

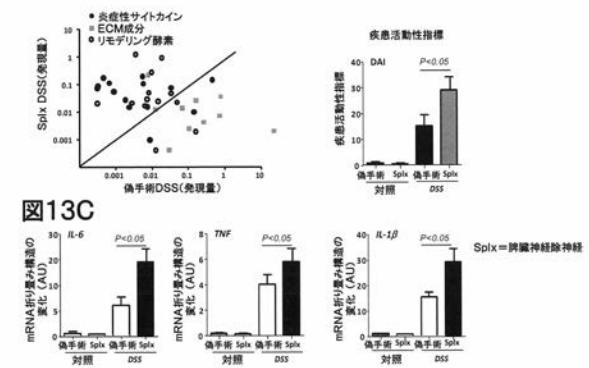
図12



【図13A - 13C】

図13A

図13B



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2016/052307

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61N1/36 A61N1/05
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61N

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/153223 A1 (PERRYMAN LAURA TYLER [US]; ANDRESEN CHAD [US]) 25 September 2014 (2014-09-25) abstract; figures 1C, 8-20 page 2, line 1 - page 8, line 17 page 12, line 19 - page 48, line 30 -----	1-26,67
X	US 2005/075702 A1 (SHAFER LISA LYNN [US]) 7 April 2005 (2005-04-07) abstract; figures 1-20 paragraphs [0009] - [0014], [0042] - [0124] -----	1-26,67
A	US 2006/116736 A1 (DILLORENZO DANIEL J [US]) 1 June 2006 (2006-06-01) abstract; figures 7-32 paragraphs [0134] - [0159] -----	1-26,67

Further documents are listed in the continuation of Box G.

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

5 July 2016

20/09/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentstaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mendelevitch, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2016/052307

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.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 27-58, 68, 69(completely); 67(partially)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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.:

1-58, 68, 69(completely); 67(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/ IB2016/052307

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-58, 68, 69(completely); 67(partially)

Apparatus for modulating the neural activity of a nerve or
for treating an inflammatory disorder in a patient

2. claims: 59-66(completely); 67(partially)

Anti-inflammatory agent

International Application No. PCT/ IB2016/052307

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 27-58, 68, 69(completely); 67(partially)

The subject-matter of claims 27 to 58 and claim 67 (as far as referring to the method) refers to a method for surgery and for treatment of the human body by therapy. Particularly, the step of "implanting in the patient an apparatus" corresponds to a surgical step. Furthermore, the step of activating the apparatus and "thereby modulating neural activity of the splenic nerve" corresponds to a therapeutic step.

Furthermore, the use of a neuromodulation device for treating colitis according to claim 69 is interpreted as a method claim including a step of treating the human body by therapy.

According to the PCT neither search (Article 17(2)(a)(i) PCT, Rule 39.1 (iv) PCT) nor examination (Article 34(4)(a)(i) PCT, Rule 67.1 (iv) PCT) is required for such subject-matter.

Moreover, the subject-matter of claim 68 corresponds to a scheme for performing a purely mental act. Particularly, a waveform does not fulfill the criteria for technical character of a claimed invention which implicitly presuppose that the claimed subject-matter defining the matter for which protection is sought relates to a physical entity or a physical activity.

According to the PCT neither search (Article 17(2)(a)(i) PCT, Rule 39.1 (iii) PCT) nor examination (Article 34(4)(a)(i) PCT, Rule 67.1 (iii) PCT) is required for such subject-matter.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2016/052307

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2014153223	A1 25-09-2014	NONE		
US 2005075702	A1 07-04-2005	US 2005075702 A1		07-04-2005
		US 2006287678 A1		21-12-2006
US 2006116736	A1 01-06-2006	US 2006116736 A1		01-06-2006
		US 2010241183 A1		23-09-2010
		US 2010249859 A1		30-09-2010

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,ST,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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,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,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 チュウ, ダニエル ジョン

英国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー、スティーブニッジ、ガンネルズ ウッド
ロード

(72)発明者 デ ヨンゲ, ウーター ヤコブ

オランダ アムステルダム 1105 エイゼット、マイベルグドレーフ 9

(72)発明者 ファム, ハンス ジェイコブ クリストファー

英国 エスジー 1 2 エヌワイ ハートフォードシャー、スティーブニッジ、ガンネルズ ウッド
ロード

(72)発明者 パテル, ゾーナル

スイス バーゼル 4052、セント.アルバン - アンラーゲ 25

(72)発明者 ヴェルティング, オラフ

オランダ アムステルダム 1105 エイゼット、マイベルグドレーフ 9

F ターム(参考) 4C053 JJ02 JJ03 JJ04 JJ13 JJ21