

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-522522

(P2015-522522A)

(43) 公表日 平成27年8月6日(2015.8.6)

(51) Int.Cl.

A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

F 1

A 61 K 45/00
A 61 K 31/55
A 61 P 25/36

テーマコード (参考)

4 C 08 4
4 C 08 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 49 頁)

(21) 出願番号 特願2015-503431 (P2015-503431)
(86) (22) 出願日 平成25年3月25日 (2013.3.25)
(85) 翻訳文提出日 平成26年10月21日 (2014.10.21)
(86) 国際出願番号 PCT/US2013/033703
(87) 国際公開番号 WO2013/148572
(87) 国際公開日 平成25年10月3日 (2013.10.3)
(31) 優先権主張番号 61/615,953
(32) 優先日 平成24年3月27日 (2012.3.27)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 507146809
アルバニー メディカル カレッジ
アメリカ合衆国 ニューヨーク 1220
8, アルバニー, ニュー スコットラン
ド アベニュー 47
(71) 出願人 514241722
グリック, スタンレー, ディー.
G L I C K, S t a n l e y, D.
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 120
54, デルマー, パークエッジレーン 6

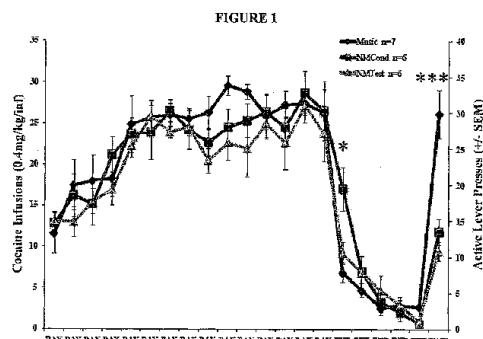
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 薬物使用再燃を防止する方法

(57) 【要約】

薬物使用初期の後に有効量の 3 - 4 ニコチン拮抗薬を哺乳動物に投与し、薬物使用再燃を防止することによって、薬物使用再燃を防止する方法。薬物使用初期の後に有効量の 3 - 4 ニコチン拮抗薬を哺乳動物に投与し、刺激による誘発中に薬物使用再燃を防止することによって、刺激による誘発を原因とする薬物使用再燃を防止する方法。薬物使用初期の後に哺乳動物の手綱脚間経路及び扁桃体基底外側核内の 3 - 4 ニコチン受容体を遮断することにより、ドパミン作動性中脳辺縁系経路を調節し、刺激による誘発中に薬物使用再燃を防止することによって、刺激による誘発を原因とする薬物使用再燃を防止することによって、薬物使用再燃を防止する方法。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬物使用再燃を防止する方法において、

薬物使用初期の後に有効量の 3~4 ニコチン拮抗薬を哺乳動物に投与するステップと

、
薬物使用再燃を防止するステップと、

を含むことを特徴とする方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法において、前記 3~4 ニコチン拮抗薬がコロナリジン同族体であることを特徴とする方法。 10

【請求項 3】

請求項 2 に記載の方法において、前記コロナリジン同族体が、 18 - ヒドロキシコロナリジン、 18 - ヒドロキシボアカンギン、 18 - ヒドロキシコノファリンギン、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガミン、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガイン、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガリン、 16 - ヒドロキシメチル - 18 - ヒドロキシイボガミン、 16 - ヒドロキシメチル - 18 - ヒドロキシイボガイン、 16 - ヒドロキシメチル - 18 - ヒドロキシイボガリン、 18 - メトキシコロナリジン、 18 - メトキシボアカンギン、 18 - メトキシコノファリンギン、 16 - エトキシカルボニル - 18 - メトキシイボガミン、 16 - エトキシカルボニル - 18 - メトキシイボガイン、 16 - エトキシカルボニル - 18 - メトキシイボガリン、 16 - ヒドロキシメチル - 18 - メトキシイボガミン、 16 - ヒドロキシメチル - 18 - メトキシイボガイン、 16 - ヒドロキシメチル - 18 - メトキシイボガリン、 18 - ベンジルオキシコロナリジン、 18 - ベンジルオキシボアカンギン、 18 - ベンジルオキシコノファリンギン、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ベンジルオキシイボガミン、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ベンジルオキシイボガイン、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ベンジルオキシイボガリン、 18 - ヒドロキシコロナリジンラウレート、 18 - ヒドロキシボアカンギンラウレート、 18 - ヒドロキシコノファリンギンラウレート、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガインラウレート、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガリンラウレート、 18 - ヒドロキシコロナリジンアセテート、 18 - ヒドロキシボアカンギンアセテート、 18 - ヒドロキシコノファリンギンアセテート、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガミンアセテート、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガインアセテート、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガリンアセテート、 18 - ヒドロキシコロナリジンメトキシエトキシメチルエーテル、 18 - ヒドロキシボアカンギンメトキシエトキシメチルエーテル、 18 - ヒドロキシコノファリンギンメトキシエトキシメチルエーテル、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガミンメトキシエトキシメチルエーテル、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガインメトキシエトキシメチルエーテル、 16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガリンメトキシエトキシメチルエーテル、 及び薬学的に許容されるこれらの塩からなる群から選択されることを特徴とする方法。 20 30 40

【請求項 4】

請求項 1 に記載の方法において、手綱脚間経路及び扁桃体基底外側核中の 3~4 ニコチン受容体を遮断することにより、ドパミン作動性中脳辺縁系経路を間接的に調節するステップをさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の方法において、前記投与するステップが、前記 3~4 ニコチン拮抗薬を腹腔内注射によって 0.05 mg / kg ~ 200 mg / kg の用量で投与するステップとさらに定義されることを特徴とする方法。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の方法において、前記薬物が、バルビツレート、モルヒネ、コデイン、 50

ヘロイン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、プロポキシフェン、アセチルメタドール(L A A M)、ペンタゾシン、ブトルファノール、ナルブフィン、ブプレノルフィン、デゾシン、フェンタニル、d - アンフェタミン、1 - アンフェタミン、d 1 - アンフェタミン、メタンフェタミン、3 , 4 - メチレンジオキシ - N - メチルアンフェタミン(M D M A)ベンズフェタミン、フェンテルミン、ジエチルプロピオン、フェンメトラジン、フェンジメトラジン、クロルフェンテルミン、クロルテルミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、コカイン、メチルフェニデート、ニコチン、カチノン(カート植物)、メプロバメート、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゼパム、ロラゼパム、フルラゼパム、プラゼパム、クロラゼプ酸、アルプラゾラム、トリアゾラム、テマゼパム、ハラゼパム、クアダゼパム、ミダゾラム、エスタゾラム、エタノール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、アモバルビタール、9 - テトラヒドロカンナビノール(T H C)、これらの組合せ、これらの類似体、及びこれらの誘導体からなる群から選択されることを特徴とする方法。

【請求項 7】

刺激による誘発を原因とする薬物使用再燃を防止する方法において、
薬物使用初期の後に有効量の 3~4 ニコチン拮抗薬を哺乳動物に投与するステップと
、
刺激による誘発中に薬物使用再燃を防止するステップと、
を含む二つを特徴とする方法。

【請求項 8】

【請求項 8】 請求項 7 に記載の方法において、前記 3～4 ニコチン拮抗薬がコロナリジン同族体であることを特徴とする方法

【請求項 9】

請求項8に記載の方法において、前記コロナリジン同族体が、18-ヒドロキシコロナリジン、18-ヒドロキシボアカンギン、18-ヒドロキシコノファリンギン、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガミン、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガイン、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガリン、16-ヒドロキシメチル-18-ヒドロキシイボガミン、16-ヒドロキシメチル-18-ヒドロキシイボガイン、16-ヒドロキシメチル-18-ヒドロキシイボガリン、18-メトキシコロナリジン、18-メトキシボアカンギン、18-メトキシコノファリンギン、16-エトキシカルボニル-18-メトキシイボガミン、16-エトキシカルボニル-18-メトキシイボガイン、16-エトキシカルボニル-18-メトキシイボガリン、16-ヒドロキシメチル-18-メトキシイボガミン、16-ヒドロキシメチル-18-メトキシイボガイン、16-ヒドロキシメチル-18-メトキシイボガリン、18-ベンジルオキシコロナリジン、18-ベンジルオキシボアカンギン、18-ベンジルオキシコノファリンギン、16-エトキシカルボニル-18-ベンジルオキシイボガミン、16-エトキシカルボニル-18-ベンジルオキシイボガイン、16-エトキシカルボニル-18-ベンジルオキシイボガリン、18-ヒドロキシコロナリジンラウレート、18-ヒドロキシボアカンギンラウレート、18-ヒドロキシコノファリンギンラウレート、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガミンラウレート、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガインラウレート、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガリンラウレート

8 - ヒドロキシイボガインラウレート、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガリンラウレート、18 - ヒドロキシコロナリジンアセテート、18 - ヒドロキシボアカンギンアセテート、18 - ヒドロキシコノファリンギンアセテート、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガミンアセテート、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガリンアセテート、18 - ヒドロキシコロナリジンメトキシエトキシメチルエーテル、18 - ヒドロキシボアカンギンメトキシエトキシメチルエーテル、18 - ヒドロキシコノファリンギンメトキシエトキシメチルエーテル、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガミンメトキシエトキシメチルエーテル、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガインメトキシエトキシメチルエーテル、16 - エトキシカルボニル - 18 -

ヒドロキシイボガリンメトキシエトキシメチルエーテル、及び薬学的に許容されるこれらの塩からなる群から選択されることを特徴とする方法。

【請求項 10】

請求項 7 に記載の方法において、前記薬物が、バルビツレート、モルヒネ、コデイン、ヘロイン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、プロポキシフェン、アセチルメタドール（L A A M）、ペントゾシン、ブトルファノール、ナルブフィン、ブブレノルフィン、デゾシン、フェンタニル、d - アンフェタミン、1 - アンフェタミン、d 1 - アンフェタミン、メタンフェタミン、3 , 4 - メチレンジオキシ - N - メチルアンフェタミン（MDMA）ベンズフェタミン、フェンテルミン、ジエチルプロピオン、フェンメトラジン、フェンジメトラジン、クロルフェンテルミン、クロルテルミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、コカイン、メチルフェニデート、ニコチン、カチノン（カート植物）、メプロバメート、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゼパム、ロラゼパム、フルラゼパム、プラゼパム、クロラゼプ酸、アルプラゾラム、トリアゾラム、テマゼパム、ハラゼパム、クアダゼパム、ミダゾラム、エスタゾラム、エタノール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、アモバルビタール、9 - テトラヒドロカンナビノール（THC）、これらの組合せ、これらの類似体、及びこれらの誘導体からなる群から選択されることを特徴とする方法。

10

【請求項 11】

請求項 7 に記載の方法において、前記刺激が、音楽、薬物、薬物の道具、他者が薬物を使用しているのを見ること、薬物が摂取された環境、薬物が供給される環境、覚醒、不安、及び不快感からなる群から選択されることを特徴とする方法。

20

【請求項 12】

請求項 7 に記載の方法において、前記投与するステップが、前記 3 4 ニコチン拮抗薬を経口で送達するステップとさらに定義されることを特徴とする方法。

【請求項 13】

請求項 7 に記載の方法において、前記投与するステップが、0 . 0 5 m g / k g ~ 2 0 0 m g / k g の前記 3 4 ニコチン拮抗薬を投与するステップとさらに定義されることを特徴とする方法。

30

【請求項 14】

請求項 7 に記載の方法において、前記投与するステップが、薬物使用後の時間に前記 3 4 ニコチン拮抗薬を投与するステップとさらに定義されることを特徴とする方法。

【請求項 15】

請求項 7 に記載の方法において、前記防止するステップが、前記哺乳動物の条件付け場所嗜好性（CPP）を減少させるステップをさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項 16】

請求項 7 に記載の方法において、手綱脚間経路及び扁桃体基底外側核中の 3 4 ニコチン受容体を遮断することにより、ドパミン作動性中脳辺縁系経路を間接的に調節するステップをさらに含むことを特徴とする方法。

【請求項 17】

刺激による誘発を原因とする薬物使用再燃を防止する方法において、
薬物使用初期の後に哺乳動物の手綱脚間経路及び扁桃体基底外側核内の 3 4 ニコチン受容体を遮断することにより、ドパミン作動性中脳辺縁系経路を調節するステップと、
刺激による誘発中に薬物使用再燃を防止するステップと、
を含むことを特徴とする方法。

40

【請求項 18】

請求項 17 に記載の方法において、前記 3 4 ニコチン拮抗薬が、1 8 - ヒドロキシコロナリジン、1 8 - ヒドロキシボアカンギン、1 8 - ヒドロキシコノファリンギン、1 6 - エトキシカルボニル - 1 8 - ヒドロキシイボガミン、1 6 - エトキシカルボニル - 1 8 - ヒドロキシイボガイン、1 6 - エトキシカルボニル - 1 8 - ヒドロキシイボガリン、1 6 - ヒドロキシメチル - 1 8 - ヒドロキシイボガミン、1 6 - ヒドロキシメチル - 1 8

50

- ヒドロキシイボガイン、16 - ヒドロキシメチル - 18 - ヒドロキシイボガリン、18
 - メトキシコロナリジン、18 - メトキシボアカンギン、18 - メトキシコノファリンギン、16 - エトキシカルボニル - 18 - メトキシイボガミン、16 - エトキシカルボニル - 18 - メトキシイボガイン、16 - エトキシカルボニル - 18 - メトキシイボガリン、16 - ヒドロキシメチル - 18 - メトキシイボガミン、16 - ヒドロキシメチル - 18 - メトキシイボガイン、16 - ヒドロキシメチル - 18 - メトキシイボガリン、18 - ベンジルオキシコロナリジン、18 - ベンジルオキシボアカンギン、18 - ベンジルオキシコノファリンギン、16 - エトキシカルボニル - 18 - ベンジルオキシイボガミン、16 - エトキシカルボニル - 18 - ベンジルオキシイボガリン、18 - ヒドロキシコロナリジンラウレート、18 - ヒドロキシボアカンギンラウレート、18 - ヒドロキシコノファリンギンラウレート、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガインラウレート、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガミンラウレート、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガインラウレート、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシコロナリジンアセテート、18 - ヒドロキシコノファリンギンアセテート、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガミンアセテート、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガインアセテート、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガリンアセテート、18 - ヒドロキシコロナリジンメトキシエトキシメチルエーテル、18 - ヒドロキシボアカンギンメトキシエトキシメチルエーテル、18 - ヒドロキシコノファリンギンメトキシエトキシメチルエーテル、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガミンメトキシエトキシメチルエーテル、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガインメトキシエトキシメチルエーテル、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガインメトキシエトキシメチルエーテル、16 - エトキシカルボニル - 18 - ヒドロキシイボガリンメトキシエトキシメチルエーテル、及び薬学的に許容されるこれらの塩からなる群から選択されるコロナリジン同族体であることを特徴とする方法。
 10
 【請求項 19】
 薬物使用再燃を防止する方法において、
 刺激による誘発中に薬物使用再燃を防止するステップ
 を含むことを特徴とする方法。
 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

助成金情報

本出願の研究は、米国国立薬物乱用研究所 (National Institute on Drug Abuse) から助成金により一部支援を受けた (助成金番号 : R01 DA016283)。政府は本発明において一定の権利を有する。

【0002】

本発明は、物質乱用の処置に関する。本発明は、より具体的には、物質乱用の処置及び刺激に誘発される薬物再発の阻止に関する。

【背景技術】

【0003】

薬物及びアルコールの誤用及び乱用は、今日の米国において、死亡、障害及び疾患の主要な原因となっている。2010年に、推計で1億3,130万人の米国人が習慣的にアルコールを摂取しており、そのうち5,860万人が過剰飲酒をし、1,690万人が大量飲酒をしていた。推計で6,960万人の米国人がタバコ製品を習慣的に使用していると報告され、推計で2,260万人の米国人が習慣的な違法薬物使用者であった (薬物乱用・精神衛生サービス局 (Substance Abuse and Mental Health Services Administration)、2011)。さらに、処方薬 (オピオイド及びベンゾジアゼピンを含む) の習慣的な誤用及び乱用が広まり、この10年で2倍になり、今や死亡原因として自動車事故より多くなっている (疾病管理センター (Centers for Disease Control)、2011)。

【0004】

社会の財務費用は膨大である。これには、薬物及びアルコールの乱用の処置費、二次的な病気及び傷害のための費用、並びに乱用者の病気、拘禁及び早期死亡による所得及び生存年数の損失の全てが含まれる。社会の他の費用には、刑事裁判、社会福祉、自動車事故及び火災に起因するものが含まれる。違法薬物乱用のみの経済的費用は、90年代に着実に増加し、2000年には1,600億ドルを超過したと推測された（National Drug Control Policy）、2001）。全般的にみて、米国社会の薬物及びアルコール乱用にかかる費用は、毎年5千億ドル近くになっている。

【0005】

種々の新たな化合物が、薬物嗜癖の治療薬の候補として開発されている。その中には、ドバミン作動薬及び拮抗薬、GABA作動薬、グルタミン酸拮抗薬、モノアミンオキシダーゼB阻害薬並びにオピオイド部分作動薬などが含まれる。これらの治療薬のほとんどが特定の薬物又は特定の種類の薬物を標的としている。

【0006】

物質関連障害（SRD）の処置への新たな薬理学的なアプローチの必要性は、かつてないほど明白である。これは現時点で承認薬のないコカイン関連障害に特に当てはまる。安全で、有効で、経口使用が可能で安価な薬剤が必要である。SRDに関わる神経解剖学的機序及び神経化学的機序を知ると、決定的に必要とされる新たな薬物療法を見出すための合理的根拠がわかる。

10

20

30

40

50

【0007】

25年以上にわたり、ドバミン作動性中脳辺縁系が、乱用薬物の作用機序に関する研究の大きな焦点となっていた。しかし、この研究に基づく新たな処置の開発は遅延として進まず、新たなアプローチが必要である。1980年代から、背側間脳伝導系（dorsal dien-cephalic conduction system）（Sutherland, 1982）と呼ばれる別の経路が、内側前脳束中の中脳辺縁系経路とは別の報酬系として機能することが知られるようになった。このもう1つの系は、手綱、髓条の中の手綱の求心性線維、及び反屈束の中の手綱脚間路を介しての脚間核への手綱の投射からなる。

【0008】

Herkenham and Nauta (1977) によって最初に述べられたように、手綱核に向かう求心性線維の大部分は髓条を通る。内側手綱への主要な入力は中隔野からのものであり、アセチルコリン、グルタミン酸及びATPを神経伝達物質として使用する（Robertson and Edwards, 1998）。内側手綱への他の入力には、側坐核からの投射、対格帯の核からのGABA作動性投射（Contestabile and Fonnum, 1983）、及び中心灰白質領域からのノルアドレナリン作動性投射が含まれる。内側手綱は、内側縫線核から反屈束を介して数少ないセロトニン作動性入力も受ける。外側手綱への主要な入力は、脚内核（内側淡蒼球）から来て、一部はGABA作動性で、ソマトスタチンを含有する（Ellison, 1994）。他の入力には、側坐核及び前頭皮質からのものが含まれる。縫線核からのセロトニン作動性入力及び中心灰白質からのノルアドレナリン作動性入力と同様に、腹側被蓋野及び黒質の両方からのドバミン作動性入力も記載されている（Skagerberg et al., 1984）。

【0009】

両方の核からの出力は反屈束の中を通るが、内側手綱はその遠心性線維を反屈束の芯の中に有し、主に脚間核に投射し、腹側被蓋野、黒質及び縫線核にも投射する。これらの線維は、コリン作動性、グルタミン酸作動性であり、P物質を含有するものもある（Ellison, 1994）。外側手綱は、その遠心性線維を反屈束の外被部の中に備え、投射はより広範であり、縫線核、腹側被蓋野、黒質、中心灰白質、背側正中視床及び外側視床下部への連結を含む。2つの手綱核の間に連結が存在する（Iwahori, 1977）。

; Cuello et al., 1978; Sutherland, 1982)。さらに、これら2つの核の投射の多くが広範囲にわたる相互連結を有する。脚間核は主要なコリン作動性入力を内側手綱及び中隔野から受け、縫線核、中心灰白質に、及び規模はそれより小さいが、背側正中視床に投射する (Groenewegen et al., 1986)。

【0010】

内側手綱及び脚間核は、脳領域の中で、ニコチン受容体 (Perry and Kellar, 1995)、特に 3 4 ニコチン受容体 (Quick et al., 1999; Klink et al., 2001)、及び GABA(B) 受容体 (Margaret a-Mitrovic et al., 1999) の密度が最も高い。さらに、内側手綱は NMDA グルタミン酸受容体を欠き、AMPA グルタミン酸受容体のみを有している (Robertson et al., 1999)。

【0011】

内側前脳束のような背側間脳伝導系は、辺縁系の前脳と中脳を連結する。

【0012】

1980年代からの損傷に関する研究の結果は、背側間脳伝導系からの出力がドバミン作動性活性を抑制することを示唆した。機能的な相互作用がドバミンを含有する中間皮質辺縁系 (mesocorticolimbic) 経路と背側間脳伝導系との間で起こり得る、幾つかの道がある。例えば、手綱は入力を腹側被蓋野に送り、側坐核は入力を手綱に送る。脚間核は入力を縫線核に送り、同様に縫線核は入力を腹側被蓋野に提供する。脚間核は入力を内側背側視床核に送り、内側背側視床核は前頭前皮質に投射し、同様に前頭前皮質は側坐核及び腹側被蓋野への連結を有する。

【0013】

乱用の薬物が中脳辺縁系と相互作用すると結論づけている研究はきわめて多い。乱用の薬物が背側間脳伝導系に及ぼす影響については研究が少ない。しかし、幾つかの研究がグルコースの局所利用又は c-fos の発現を評価し、乱用の薬物が、急性投与及び慢性投与の後、又は断薬中に手綱脚間系に影響を及ぼすことを明示した (Martin et al., 1997; Wooten et al., 1982; Kimes et al., 1990; Porrino et al., 1988; Wilkerson and London, 1989; Engber et al., 1998; Brown et al., 1992; Pang et al., 1993; Seppa et al., 2001; Grunwald et al., 1988)。オピオイドは、手綱の中に高密度で存在する μ -オピオイド受容体と相互作用する場合がある (Moriwaki et al., 1996)。刺激薬は、腹側被蓋野又は黒質から外側手綱へのドバミン作動性投射部に位置するドバミン取り込み部位と相互作用する場合がある。ニコチンは、内側手綱及び脚間核の中に存在する豊富なニコチン受容体、特に 3 4 サブタイプと相互作用する場合がある。さらに、これらの薬物の中には、きわめて多い持続的な用量の場合、手綱脚間系に対して有毒なことがあることが証明された (例えば、Ellison, 1992, 1994; Carlson et al., 2000, 2001; Meshul et al., 1998)。毒性は、ヒト嗜癖者が使用する用量よりきわめて多い用量で起こるものであるが、「この路における変更が、薬物濫用中に発症する総体的症状の始まり、かかる濫用の残効性、及び再燃を生じさせるプロセスにとって特に重要であると予想されるであろう」と示唆されている (Carlson et al., 2000)。事実、アンフェタミン投与の感作レジメンを使用した1つの研究は、c-fos の発現が亢進した唯一の領域は外側手綱であったことを明らかにした (Hamamura and Ichimaru, 1997)。

【0014】

要約すると、背側間脳伝導系は、内側前脳束とは別の報酬経路として機能するが、この2つの系の間に相互抑制関係が存在するようである。背側間脳伝導系は、ドバミン作動性中脳辺縁系との連結部が多数あり、乱用の薬物は両方の系を活性化する。

10

20

30

40

50

【0015】

多くの研究の結果（例えば、Conroy et al., 1995; Lena et al., 1999）が、3サブユニットと4サブユニットとのみで、場合により5サブユニットを加えて構成されるニコチン₃₄受容体の存在を裏付けている。この受容体の1つの重要な特徴は、他の既知のニコチン受容体サブタイプのどれよりも脱感作に対する感受性が低いことであり、したがって、他のニコチン受容体が不活性化された後も、依然として機能的な役割を十分に果たすことができる。しかし、5サブユニットを3₄受容体に加えると、ニコチン作動薬に対する結合親和性にはほとんど影響せずに、脱感作率及びCa⁺⁺透過率を高めることが示された(Gerzanich et al., 1998)。オートラジオグラフィーを使用すると、この受容体は脳の多くの領域に位置していた。しかし、3₄様受容体の密度が高いのは少ない領域に限られ（手綱脚間系、延髄核の一部及び松果体）、他の幾つかの領域では（例えば、扁桃体基底外側核、青斑核、背側被蓋、海馬台及び視床腹側前核）適度な密度を示している(Perry et al., 2002; Zoli et al., 1998)。3サブユニット及び4サブユニット並びに対応するタンパク質のmRNAの分布は、オートラジオグラフの検出とまずまず一致している(Dineley-Miller and Patrick, 1992; LeNovere et al., 1996; Yeh et al., 2001)。全般的に、これらの研究により、3₄受容体は脳の様々な領域に存在しているが、脳の他のほとんどの領域よりも手綱脚間経路中に広く行き渡っていることが明確に示されている。

10

20

【0016】

18-メトキシコロナリジン(18MC)は、複数の物質の嗜癖の治療薬として提案された3₄ニコチン拮抗薬である。これは、ラットにおいて、ニコチン、コカイン、モルヒネ、メタンフェタミン及びエタノールの自己投与を減少させることが示されている(Glick et al., 1996; Glick et al., 2000a; Maisonneuve and Glick, 1999; Rezvani et al., 1997)。コカインで条件付けされた場所嗜好性の獲得を阻止することも示されている(McCallum and Glick, 2009)。18-MCの主要な作用機序は、3₄ニコチン受容体の選択的遮断によるものと思われる(Glick et al., 2002; Pace et al., 2004)。ほぼ全ての乱用された薬物の作用機序は、ドパミン作動性中脳辺縁系に関与しているようである。18-MCは中脳辺縁系のドパミン(DA)系に作用するが、他の経路を介して間接的に作用する(Maisonneuve and Glick, 2003)。脳において、3₄ニコチン受容体は、内側手綱及び脚間核中に優先的に位置しており、腹側被蓋野(Klinck et al., 2001; Quick et al., 1999)並びに背外側被蓋及び扁桃体基底外側核などの脳の他の領域(Perry et al., 2002; Zhu et al., 2005)では、この受容体は低密度で存在している。これにより、いかに18-MCが、他の薬物のいずれとも異なって、複数のタイプの嗜癖障害（例えば、オピオイド、刺激薬、アルコール、喫煙）の処置に使用され得るかを説明することができよう。

30

【0017】

上記の仮説を実証するため、18-MCを試験用動物の内側手綱に局所投与した。この処置は、動物モデルにおいて、モルヒネ、メタンフェタミン及びニコチンの自己投与を減少させた(Glick et al., 2006及び2008)。類似の結果が、同じ処置を脚間核に（両側性に）局所投与した場合にも得られた。これらの結果は、手綱脚間経路が薬物自己投与の調節において決定的役割を果たすことを示し、想定された18-MCの作用機序の直接的な証拠も得られた。重要なことであるが、脚間核に投与した場合に有効であった投与量(10μg)の18-MCは、腹側被蓋野に投与した場合には効果がなかった。この選択性の指摘は、18-MCを脚間核に注射した場合、18-MCが腹側被蓋野に拡散してその効果を生じさせたのかもしれないという可能性を排除するという点で特に意義深い。

40

50

【0018】

ドパミン作動性中脳辺縁系、及びとりわけ側坐核におけるドパミン放出が、乱用の薬物の作用の強化及び乱用の薬物の渴求に関与している。18-MCが手綱脚間系で作用して薬物自己投与を調節するという証拠に基づき、18-MCが側坐核におけるドパミン放出を下方制御することができるのかどうかを調査した。まず、モルヒネ及びコカインに対する側坐核におけるドパミンの急性反応及び感作反応について、試験用動物で18-MC(40mg/kg)の全身性前処置(19時間前)の効果を試験した。18-MC前処置は、慢性投与モデルにおいて、モルヒネとコカインの両方に対するドパミンの感作反応を消滅させた(Szumlinski et al., 2000a, 2000b、図12及び13を参照)。これらの結果は、内側手綱と脚間核の両方への18-MCの局所投与が類似の結果をもたらしたことを示すことによってさらに強化され、18-MCが手綱脚間経路中で作用して、中脳辺縁系経路を鈍らせるという仮説を強く裏付けた(Taraschenko et al., 2007)。これらの結果は、18-MCがオピオイドと刺激薬の両方に対するドパミン作動性の感作反応を抑制することができることを示し、これは重要なことである。なぜなら、ドパミン感作が薬物渴求の神経化学的基盤であると考えられているからである。

10

【0019】

禁断後の薬物使用の再燃は、薬物乱用及び嗜癖の処置における重大な障害である。(Koob, 2000; See, 2002)。渴求及び薬物探索に特有の特徴は、長期にわたる禁断の後でさえ、薬物と関連付けた条件刺激(CS)によって誘発され、長引く場合があるということである。薬物報酬と組み合わせたCSの暴露の研究により、これらの刺激が、ヒトと再燃動物モデルの両方において、渴求を引き出し、薬物探索行動を起こさせることができることが明らかになった(Childress et al., 1999; Di Ciano and Everitt, 2003; Fuchs et al., 2008; O'Brien et al., 1998)。これらの薬物と組み合わせた刺激により、薬物の報酬効果との関連付けの繰り返しを通してサリエンスが増加し、条件強化がもたらされ、これは容易に縮小しない(Lee et al., 2006; Weiss et al., 2001)。したがって、薬物と関連付けた刺激がその効果を発揮する行動的機序及び神経化学的機序を解明することが明らかに重要である。

20

【0020】

30

動物再燃・再発モデルは、刺激が薬物探索行動に及ぼす影響を調査するため的一般的なアッセイとなった(Shaham et al., 2003)。これは薬物渴求を試験するための有力なモデルであり、これらの研究の結果は、弁別的な刺激、不連続の刺激、状況関連の刺激は全て、薬物探索行動を再発させる能力を有することを最終的に示している(Atkins et al., 2008; Bossert et al., 2005; Crombag et al., 2008; Crombag and Shaham, 2002; Fuchs et al., 2007; Gabriele and See, 2010)。しかし、これらの研究の大多数は、単純な弁別的な刺激若しくは不連続の刺激(例えば音又は光)か、又は状況関連の刺激(例えば、色、床の質感、床敷き)のどちらかを使用しており、ヒトの薬物体験中に存在しそうな環境要因の複雑性を再現していない。

40

【0021】

50

最近の調査は、ラットにおいて、音楽が有効な状況関連のCSの役目をし得ることを示している。例えば、ラットにおいて、音楽がMDMAで条件付けされた報酬を高めることが示されている(Feduccia and Duvauchelle, 2008)。この研究は、オペラント自己投与中、音楽をMDMAと組み合わせるとその後に、側坐核(NAc)中で自発運動活性と細胞外ドパミンの両方が増加することを明らかにした。最近の別の調査では、ラットにはバッハ作曲とストラヴィンスキイ作曲の音楽を識別する能力があり、同じ作曲家による新しい曲目にこの能力を応用しさえすることが立証された(Otsuka et al., 2009)。さらに、最近の臨床研究では、音楽が種々の障

害の有効な処置として使用することができる事が示されている。音楽療法は、睡眠障害、不安、慢性のストレス、疼痛、精神障害、自閉症、うつ病、心的外傷後ストレス障害、呼吸器疾患の有効な処置として、さらには重要な事だが、嗜癖の補助療法として見込みがあることを示している (Bauldoff, 2009; Bradt and Dileo, 2009; de Niet et al., 2009; Gold et al., 2009; Jung and Newton, 2009; Nilsson, 2008; Rossignol, 2009)。音楽療法が与える計り知れない潜在力を考慮して、音楽を有意変数として利用する前臨床モデルを開発する必要性が高まっている。この狙いを念頭に置き、発明者らの研究所では、最近、ラットにおいて、音楽とメタンフェタミンとを繰り返し組み合わせた後に、音楽単独で、扁桃体基底外側核 (BLA) と NAc の両方で自発運動活性及び細胞外ドパミン放出を顕著に増加させることができることを示した (Polston et al., 2011b)。それに続く研究では、ラットがマイルス・ディヴィス及びペートーベンによる曲目で嗜好性を示し、この嗜好性がコカインと組み合わせた条件付けの後に変わり得ることを示した (Polston and Glieck, 2011a)。まとめると、これらの報告は、音楽がラットにおいて有効な状況関連の CS の役目を果たし得ることを示している。しかし、現在のところ、音楽はまだ、動物再燃・再発モデルにおいて状況関連の CS として使用されていない。

10

【0022】

刺激に誘発される薬物探索にきわめて重要であると示されている 1 つの神経部位は、BLA である。BLA は、NAc に高密度に投射する、重要な脳内の辺縁系関連の領域であり、NAc は、常に嗜癖に関与している別の領域である。損傷又は薬物遮断によって BLA を不活性化すると、刺激に誘発される薬物探索行動が減衰する (Feltenstein and See, 2007; Fuchs and See, 2002)。さらに、刺激に誘発される古典的条件付け手順の後で、ドパミン作動性神経伝達の顕著な増加が BLA において検出されている (Hori et al., 1993; Polston et al., 2011b)。自覚的なヒトの薬物体験中に発生する皮質 - 辺縁系 - 線条体回路の調節が、BLA (刺激に誘発される薬物探索行動の再発の最終的な原因であると考えられる脳領域) によって仲介される連合学習に影響を及ぼす場合がある (McLaughlin and Floresco, 2007)。

20

【0023】

個体において、刺激に誘発される薬物探索に対処して、薬物使用再燃を防止することができる処置の必要性が依然として存在する。18-MC-HCl は、経口使用が可能で合成が安価であるため、嗜癖障害を処置するための潜在的に理想的な薬剤となる。

30

【発明の概要】

【0024】

本発明は、薬物使用初期の後に有効量の 3-4 ニコチン拮抗薬を哺乳動物に投与し、薬物使用再燃を防止することによって、薬物使用再燃を防止する方法を提供する。

【0025】

本発明は、薬物使用初期の後に有効量の 3-4 ニコチン拮抗薬を哺乳動物に投与し、刺激による誘発中に薬物使用再燃を防止することによって、刺激による誘発を原因とする薬物使用再燃を防止する方法も提供する。

40

【0026】

本発明は、薬物使用初期の後に哺乳動物の手綱脚間経路及び扁桃体基底外側核中の 3-4 ニコチン受容体を遮断することにより、ドパミン作動性中脳辺縁系経路を調節し、刺激による誘発中に薬物使用再燃を防止することによって、刺激による誘発を原因とする薬物使用再燃を防止する方法を提供する。

【0027】

本発明は、刺激による誘発中に薬物使用再燃を防止することによって、薬物使用再燃を防止する方法を提供する。

【0028】

50

本発明の他の利点は、添付の図面と関連付けて考慮されると、以下の詳細な説明を参照することによって本発明の理解がより深まるため、容易に理解される。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】図1は、毎日のコカイン自己投与セッション、消去、及び再発試験セッション中の能動的レバー反応に対する音楽条件付けの効果を示す棒グラフである。

【図2A】図2Aは、自発運動活性に対する音楽条件付けの効果を示すグラフである。

【図2B】図2Bは、装置中の空間嗜好性に対する音楽条件付けの効果を示すグラフである。

【図3A】図3Aは、再発試験日の微小透析試験中の細胞外ドパミンの経時変化を、ベースラインに対する百分率として示すグラフである。 10

【図3B】図3Bは、扁桃体基底外側核への典型的なプローブの配置の図である。

【図4】図4は、音楽の刺激に誘発される再発に対する18-MCの効果を示すグラフである。

【図5A】図5Aは、自発運動活性に対する18-MCの効果を示すグラフである。

【図5B】図5Bは、装置中の空間嗜好性に対する18-MCの効果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0030】

広く全般的に、本発明は、特に刺激による誘発中に薬物再燃を防止する方法を提供する。より特定すると、本発明は、薬物使用初期の後に有効量の3-4ニコチン拮抗薬を哺乳動物に、好ましくはヒトに投与し、薬物使用再燃を防止することによって、薬物使用再燃を防止する方法を提供する。 20

【0031】

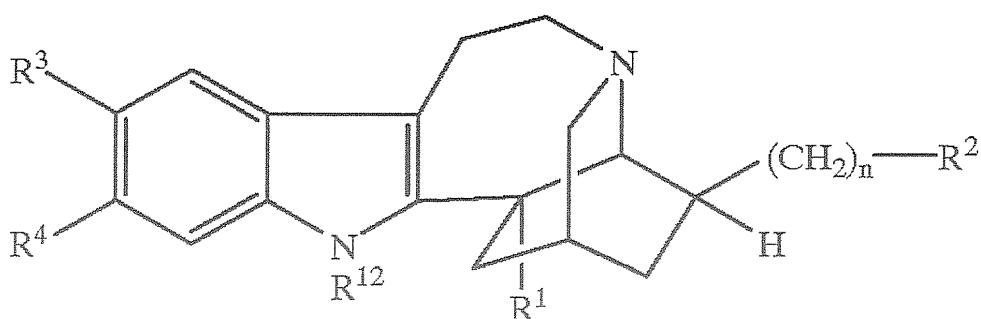
3-4ニコチン拮抗薬は、3-4ニコチン受容体を有效地に遮断することが可能な任意の化合物とすることができます。好ましくは、3-4ニコチン拮抗薬は、Glickらによる米国特許第6,211,360号明細書に記載のコロナリジン同族体（イボガミン同族体とも呼ばれる）である。

【0032】

コロナリジン同族体は式(I)：

30

(1)



40

[式中、nは0～8であり、R¹は、CH₂OH、CH(OH)R⁵、CH₂OR⁵、CO₂R⁵、C(O)NH₂、C(I)NHR⁵、C(O)NR⁵R⁶、C(O)NHNH₂、C(O)NHNHR⁵、C(O)NHNRR⁵R⁶、C(O)NR⁵NH₂、C(O)NR⁵NHR⁶、C(O)NR⁵NR⁶R⁷、C(O)NHNH(C(O)R⁵)、C(O)NHNRR⁵(C(O)R⁶)C(O)NR⁵NH(C(O)R⁶)、C(O)NR⁵NR⁶(C(O)R⁷)、CN又はC(O)R⁵であり、R²は、H、非置換又は置換アルキル、YH、YR⁸、YC(O)R⁸、C(O)YR⁸、C(O)NH₂、C(O)NHR⁸、C(O)NR⁸R⁹、NH₂、NHR⁸、NR⁸R⁹、NHC(O)R⁸又はNR⁸C(O)R⁹であり、R³及びR⁴は、同一であるか又は異なり、H、ハロゲン、

50

非置換若しくは置換アルキル、 O H 、 $\text{O R}^{1\sim 0}$ 、 N H_2 、 $\text{N H R}^{1\sim 0}$ 、 $\text{N R}^{1\sim 0}\text{R}^{1\sim 1}$ 、 $\text{N H C(O)R}^{1\sim 0}$ 又は $\text{N R}^{1\sim 0}\text{C(O)R}^{1\sim 1}$ からなる群から選択され、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $\text{R}^{1\sim 0}$ 及び $\text{R}^{1\sim 1}$ は、同一であるか又は異なり、非置換アルキル及び置換アルキル並びに置換アルキルからなる群から選択され、 $\text{R}^{1\sim 2}$ は、 J 、非置換アルキル及び置換アルキルからなる群から選択され、 Y は O 又は S であり、但し n が 0 である場合、 R^2 は、 H 、置換アルキル及び非置換アルキルからなる群から選択される]及び薬学的に許容されるその塩で示される。

【0033】

R^1 は、アルコール、エーテル、エステル、アミド、ヒドラジド、シアニド又はケトンからなる群から選択される。好適なアルコールには $\text{C H}_2\text{O H}$ 及び C H(OH)R^5 が含まれ、好適なエーテルには式 $\text{C H}_2\text{O R}^5$ を有するものが含まれ、好適なエステルには式 $\text{C O}_2\text{R}^5$ を有するものが含まれる。アミドは、 C(O)NH_2 などの非置換、 C(O)NHR^5 などの一置換、又は $\text{C(O)NR}^5\text{R}^6$ などの二置換とすることができます。好適なヒドラジドには、式 C(O)NHNH_2 を有する非置換ヒドラジド、式 $\text{C(O)NHNH}_2\text{R}^5$ 又は $\text{C(O)NR}^5\text{NH}_2$ を有する一置換ヒドラジド、式 $\text{C(O)NHNR}^5\text{R}^6$ 又は $\text{C(O)NHR}^5\text{NHR}^6$ を有する二置換ヒドラジド、又は式 $\text{C(O)NR}^5\text{NR}^6\text{R}^7$ を有する三置換ヒドラジドが含まれる。ヒドラジドは、末端の窒素にアミド官能基を含有することもでき、例えば式 $\text{C(O)NHNH(C(O)R}^5)$ 、 $\text{C(O)NHNH}^5(\text{C(O)R}^6)$ 、 $\text{C(O)NR}^5\text{NH}(\text{C(O)R}^6)$ 又は $\text{C(O)NR}^5\text{NR}^6(\text{C(O)R}^7)$ を有するヒドラジドである。好適なケトンは R^1 が C(O)R^5 であるものである。

【0034】

R^5 、 R^6 及び R^7 は、非置換アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソ-プロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、sec-ペンチル、及びネオ-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル、ドデシルなど)でも、任意の複数の既知の置換基で置換されたものでもよい(例えば、スルホ、カルボキシ、シアノ、ハロゲン(例えばフルオロ、クロロ)、ヒドロキシ、アルケニル(例えばアリル、2-カルボキシ-アリル)、アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ)、アリール(例えばフェニル、 p -スルホフェニル)、アリールオキシ(例えばフェニルオキシ)、カルボキシレート(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、アシリルオキシ(例えばアセチルオキシ)、アシリル(例えばアセチル、プロピオニル)及び当業者に公知の他の置換基)。さらに、置換アルキルには、アリールアルキル、例えば2-フェニルエタ-1-イル、2-フェニルプロパ-1-イル、ベンジル、及び芳香環に置換基をもつアリールアルキル、例えば2-(5-クロロフェニル)プロパ-1-イル、 N -ビペリジノ、 N -ピロリジノ及び N -モルホリノが含まれる。 R^5 、 R^6 及び R^7 の各々は、同一であっても異なっていてもよく、その組合せは、主に水溶解性及び生物学的適合性に対する置換の効果を考慮して選択されるが、他の要因、例えば出発材料の入手可能性及び合成の容易さが選択に関わる場合がある。

【0035】

好適なエステルには、エチルエステル、ベンジルエステル、ジアルキルアミノアルキルエステル、好ましくはメチルエステルが含まれる。アミドは、例えば、 N -メチルアミド、 N -エチルアミド、 N,N -ジメチルアミド、 N,N -ジエチルアミド、 N -メチル- N -エチルアミド、並びにアミノ酸由来のペプチド及びそのエステル又はアミドとすることができます。 R^2 は、ヒドラジド、例えば N',N' -ジメチルヒドラジド、 N',N' -ジメチルヒドラジド又は好ましくは非置換ヒドラジドとすることもできる。

【0036】

コロナリジン骨格は、C20位で置換されていなくても(デスエチルコロナリジンの場合など)、C20位でアルキル又は好ましくは誘導体化アルキルで置換されていてもよい。アルキル鎖は上記の式中(C H_2)_nで表され、上下限を含めてゼロ~8個の炭素、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチル

10

20

30

40

50

を有することができ、好ましくはエチルである。アルキル鎖は、アルキル鎖の末端の炭素のところで（又はnがゼロの場合、C₂₀炭素のところで）R²で誘導体化されている。R²は、水素、置換又は非置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル、チオエーテル、アミン、又は酸若しくはチオ酸誘導体からなる群から選択される。nがゼロの場合、R²は、好ましくはH又は置換若しくは非置換アルキルである。好適な置換又は非置換アルキルの説明に役立つ例には、上記にR⁵、R⁶及びR⁷として挙げられているものが含まれる。好適なエーテル及びチオエーテルは、それぞれ、式OR⁸及びSR⁸を有する。好適なアミンには、非置換アミン(NH₂)、一置換アミン(NHR⁸)又は二置換アミン(NR⁸R⁹)が含まれる。酸又はチオ酸誘導体は、式OC(O)R⁸、SC(O)R⁸、C(O)NH₂、C(O)SR⁸、C(O)SR⁸、C(O)NHR⁸、C(O)NR⁸R⁹、NHC(O)R⁸又はNR⁸C(O)R⁹を有することができる。上記の各々において、R⁸及びR⁹は、同一であっても異なっていてもよく、置換又は非置換アルキルからなる群から選択され、その例は上記にR⁵、R⁶及びR⁷として挙げられているものと同じである。実例として、好適なエーテル及びチオエーテルには、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、メトキシエトキシメチルエーテル(OCH₂OCH₂OCH₃)、メチルチオ、エチルチオ、ジメチルアミノアルコキシ、及びグルコシドなどの糖アセタールが含まれる。好適なアミン誘導体には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルブチルアミノ、エチルプロピルアミノ、エチルブチルアミノ、プロピルブチルアミノ、ピロリジノ、ピペリジノ及びモルホリノが含まれる。酸又はチオ酸誘導体は、例えば、OC(O)CH₃、OC(O)CH₂CH₃、OC(O)(CH₂)₂CH₃、OC(O)(CH₂)₃、OC(O)(CH₂)₄CH₃、OC(O)(CH₂)₅CH₃、OC(O)(CH₂)₆CH₃、OC(O)(CH₂)₁₀CH₃、OC(O)(CH₂)₁₂CH₃、SC(O)(CH₂)₂₀CH₃、SC(O)CH₃、SC(O)CH₂CH₃、SC(O)(CH₂)₂CH₃、SC(O)(CH₂)₃CH₃、SC(O)(CH₂)₄CH₃、SC(O)(CH₂)₅CH³、SC(O)(CH₂)₆CH₃、SC(O)(CH₂)₁₀CH₃、SC(O)(CH₂)₁₂CH₃、SC(O)(CH₂)₂₀CH₃、NHC(O)CH₃、NHC(O)CH₂CH₃、NHC(O)(CH₂)₁₀CH₃、NHC(O)(CH₂)₁₂CH₃、NHC(O)(CH₂)₂₀CH₃、N(C₂H₅)C(O)CH₂CH₃、N(C₂H₅)C(O)(CH₂)₂CH₃、N(C₂H₅)C(O)(CH₂)₃、N(C₂H₅)C(O)(CH₂)₁₀CH₃、N(C₂H₅)C(O)(CH₂)₁₂CH₃、N(C₂H₅)C(O)(CH₂)₂₀CH₃、並びにアミノ酸から誘導されるエステル及びアミド並びにアミノ酸アミドとすることができます。

【0037】

R³及びR⁴は、同一であっても異なっていてもよい。この各々は、水素、ハロゲン化物（フッ化物、塩化物、臭化物及びヨウ化物など）、アルキル、ヒドロキシ、エーテル又はアミンから選択することができる。アルキルは、置換されていてもされていてもよく、その例は、R⁵、R⁶及びR⁷を説明するために用いた置換又は非置換アルキルである。好適なエーテルは式OR¹⁰を有し、好適なアミンには、非置換アミン(NH₂)、一置換アミン(NHR¹⁰)又は二置換アミン(NR₁₀R¹¹)が含まれる。上記の各々において、R⁸及びR⁹は同一であっても異なっていてもよく、置換又は非置換アルキルからなる群から選択され、その例は、上記にR⁵、R⁶及びR⁷として挙げられているものと同じである。実例として、R³、R⁴、又はR³とR⁴との両方は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、メトキシエトキシメチルエーテル(OCH₂OCH₂OCH₂OCH₃)、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルブチルアミノ、エチルプロ

ピルアミノ、エチルブチルアミノ、プロピルブチルアミノ、及びベンジルなどのアリールアルキルとすることができます。さらに、R³置換基及びR⁴置換基は、メチレン又はエチレンなどのアルキレンを介して結合させて、五員環又は六員環を形成することができる。例えば、R³とR⁴とが一緒になった場合、--OCH₂O--、--OCH₂CH₂O--、--NHCH₂O--、--NHCH₂CH₂O--、--NHCH₂NH--及び--NHCH₂CH₂NH--などである。R^{1~2}は、水素、アリールアルキルなどの置換アルキル、又は非置換アルキルとすることができます。好適な非置換及び置換アルキルには上記のR⁵、R⁶及びR⁷を例示するために用いたものが含まれる。

【0038】

本発明の化合物の説明に役立つ例は、次のとおりである。18-ヒドロキシコロナリジン、18-ヒドロキシボアカンギン、18-ヒドロキシコノファリンギン、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガミン、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガリン、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガイン、16-ヒドロキシメチル-18-ヒドロキシイボガミン、16-ヒドロキシメチル-18-ヒドロキシイボガイン、16-ヒドロキシメチル-18-ヒドロキシイボガリン、18-メトキシコロナリジン、18-メトキシボアカンギン、18-メトキシコノファリンギン、16-エトキシカルボニル-18-メトキシイボガミン、16-エトキシカルボニル-18-メトキシイボガイン、16-エトキシカルボニル-18-メトキシイボガリン、16-ヒドロキシメチル-18-メトキシイボガミン、16-ヒドロキシメチル-18-メトキシイボガイン、16-ヒドロキシメチル-18-メトキシイボガリン、16-エトキシカルボニル-18-メトキシイボガイン、16-エトキシカルボニル-18-メトキシイボガリン、16-エトキシカルボニル-18-ベンジルオキシコロナリジン、18-ベンジルオキシボアカンギン、18-ベンジルオキシコノファリンギン、16-エトキシカルボニル-18-ベンジルオキシイボガミン、16-エトキシカルボニル-18-ベンジルオキシイボガイン、16-エトキシカルボニル-18-ベンジルオキシイボガリン、18-ヒドロキシコロナリジンラウレート、18-ヒドロキシボアカンギンラウレート、18-ヒドロキシコノファリンギンラウレート、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガミンラウレート、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガインラウレート、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガリンラウレート、18-ヒドロキシコロナリジンアセテート、18-ヒドロキシボアカンギンアセテート、18-ヒドロキシコノファリンギンアセテート、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガミンアセテート、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガインアセテート、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガリンアセテート、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガインメトキシエトキシメチルエーテル、18-ヒドロキシボアカンギンメトキシエトキシメチルエーテル、18-ヒドロキシコノファリンギンメトキシエトキシメチルエーテル、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガミンメトキシエトキシメチルエーテル、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガインメトキシエトキシメチルエーテル、16-エトキシカルボニル-18-ヒドロキシイボガリンメトキシエトキシメチルエーテル、及び薬学的に許容されるこれらの塩。

【0039】

最も好ましくは、3-4ニコチン拮抗薬はコロナリジン同族体18-MCである。本明細書で示すとおり、18-MCは、手綱脚間経路及び扁桃体基底外側核中の3-4ニコチン受容体を遮断することにより、ドパミン作動性中脳辺縁系経路を間接的に調節することによって、薬物自己投与を減少させる。18-MCが自己投与中の薬物使用を減少させるために使用してきたのに対し、本明細書では、それが自己投与を終えた後（即ち薬物使用初期）の薬物使用再燃を減少させ、防止することもできるということが初めて示される。当然ながら、いずれのコロナリジン同族体も18-MCの作用機序と類似の又は同一の作用機序があり得、コロナリジン同族体は本明細書のいずれの方法においても18-MCの代わりに使用することができる。

【0040】

本明細書の方法における3-4ニコチン拮抗薬の投与は、好ましくは腹腔内注射によ

10

20

30

40

50

る。しかし、任意の他の投与方法を下記のとおり使用することができる。3 4 ニコチン拮抗薬は、哺乳動物に、0.05 mg / kg ~ 200 mg / kg、好ましくは0.25 mg / kg ~ 100 mg / kg、最も好ましくは0.85 mg / kg ~ 50 mg / kgの用量で投与される。3 4 ニコチン拮抗薬は、薬物使用後の時間に投与される。これはリハビリテーションプログラム期間中でも、薬物使用直後でも、再燃するかもしれない時間の前の任意の他の好適な時間でもよい。

【0041】

本明細書のいずれかの方法において、哺乳動物が使用している薬物は、限定はしないが、例えば以下のような任意の薬物又は依存性物質とすることができます。バルビツレート；オピエート、例えば、モルヒネ、コデイン、ヘロイン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、プロポキシフェン、アセチルメタドール（L A A M）、ペンタゾシン、ブトルファノール、ナルブフィン、ブプレノルフィン、デゾシン、フェンタニル、及びこれらのオピエートの組合せ；刺激薬、例えば、d - アンフェタミン、1 - アンフェタミン、d 1 - アンフェタミン、メタンフェタミン、3 , 4 - メチレンジオキシ - N - メチルアンフェタミン（MDMA）ベンズフェタミン、フェンテルミン、ジエチルプロピオン、フェンメトラジン、フェンジメトラジン、クロルフェンテルミン、クロルテルミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、コカイン、メチルフェニデート、ニコチン、カチノン（カート（k h a t）植物）、及びこれらの刺激薬の組合せ；抑制薬、例えば、メプロバメート、クロルジアゼパキシド、ジアゼパム、オキサゼパム、ロラゼパム、フルラゼパム、プラゼパム、クロラゼパム、アルプラゾラム、トリアゾラム、テマゼパム、ハラゼパム、クアダゼパム、ミダゾラム、エスタゾラム、エタノール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、アモバルビタール、- 9 - テトラヒドロカンナビノール（THC）、及びこれらの抑制薬の組合せ；又はこれらの依存性物質の組合せ、並びにこれらの作用薬の類似体及び誘導体。個体は、これらの依存性物質のうち1つ、又はこれらの依存性物質のうち複数の中毒である場合がある。

10

20

30

40

【0042】

本発明は、より特定すると、薬物使用初期の後に有効量の3 4 ニコチン拮抗薬を哺乳動物に投与し、刺激による誘発中に薬物使用再燃を防止することによって、刺激による誘発を原因とする薬物使用再燃を防止する方法も提供する。上記の3 4 ニコチン拮抗薬のいずれも使用することができ、好ましくは18 - MCが使用される。3 4 ニコチン拮抗薬は、個体が下記に示すような刺激による誘発を受けた場合に、薬物使用再燃を防止するのに有用であることが特に示される。

【0043】

刺激は、限定はしないが、音楽、薬物、薬物の道具、他者が薬物を使用しているのを見ること、薬物が摂取された環境、薬物が供給された環境、覚醒、不安、不快感、及びこれらの組合せとすることができます。

【0044】

再燃の防止は、哺乳動物の条件付け場所嗜好性（CPP）を減少させるステップをさらに含む。

【0045】

本発明は、薬物使用初期の後に哺乳動物の手綱脚間経路及び扁桃体基底外側核中の3 4 ニコチン受容体を遮断することにより、ドバミン作動性中脳辺縁系経路を調節し、刺激による誘発中に薬物使用再燃を防止することによって、刺激による誘発を原因とする薬物使用再燃を防止する方法も提供する。

40

【0046】

この特定の経路は、下記の実施例1で詳述するとおり、刺激に誘発される再燃においてきわめて重要であると示されている。本明細書に記載する3 4 ニコチン拮抗薬である化合物はいずれも、この方法において、ドバミン作動性中脳辺縁系経路を調節するために投与することができる。

【0047】

50

本発明は、刺激による誘発中に薬物使用再燃を防止することによって、薬物使用再燃を防止する方法も一般に提供する。この方法は、本発明に記載する化合物のいずれを投与することによっても実現することができる。

【0048】

コカイン乱用の処置が現時点で存在しないため、本明細書において実験はコカイン乱用の処置に焦点を当てているが、本発明の画期的な態様は、18-MCが複数の形態のSRDを処置するための潜在力を有していることである。

【0049】

さらに、18-MCを臨床用途向けに開発する際に、薬剤の開発においてまだ探求されていない受容体の機序及び神経経路を標的としている。18-MCは、SRDの処置の全体的な手法における「パラダイムシフト」を真に意味する。救われる生命及び社会の経済的費用の両方の点で、潜在的な利益は並外れたものである。

10

【0050】

18-MCは、他の形態の社会心理療法と組み合わせて使用することもできる。この点では他のSRD薬物療法と同様であるが、18-MCは、固有かつ画期的なニッチ市場を占めることができ、他の処置より有効性が高く、多種薬物のSRDを処置するのに特に有用である。

20

【0051】

本発明の化合物は、個々の患者の臨床状態、部位及び投与方法、投与スケジュール、患者の年齢、性別、体重並びに医師に既知の他の要因を考慮して、適正な医療行為に従って投与及び服用される。したがって、本明細書の目的のための薬学的な「有効量」は、当該技術分野において公知の事柄を考慮して決定される。この量は、以下に限定はしないが、生存率の向上若しくは回復の早さの向上、又は症状の改善若しくは除去、及び当業者により適切な尺度として選択される他の指標を含む改善を実現するのに有効な量としなければならない。

20

【0052】

本発明の方法において、本発明の化合物は種々の方法で投与することができる。なお、本発明の化合物は、化合物として投与することができ、単独で、又は薬学的に許容される担体、希釈剤、補助剤及びビヒクルと組み合わせて活性成分として投与することができる。本化合物は、経口、経皮下、又は経静脈、経動脈、経筋肉、経腹腔、経扁桃及び経鼻腔投与を含む非経腸、並びに経くも膜下腔並びに注入技術で投与することができる。化合物の埋め込みも有用である。処置を受ける患者は、温血動物、特に、ヒトを含む哺乳動物である。薬学的に許容される担体、希釈剤、補助剤及びビヒクル並びに埋め込み担体とは、一般に、本発明の活性成分と反応しない、不活性、無毒性の固体又は液体の充填剤、希釈剤又はカプセル化材料のことである。

30

【0053】

用量は、単回投与又は数日若しくは数週間にわたる複数回投与とすることができる。処置期間は、一般に、疾患過程の長さ及び薬物の効力並びに処置を受ける患者の種に対応する。

30

【0054】

本発明の化合物を非経腸的に投与する場合、一般に、単位投与量の注射可能な形態（溶液、懸濁液、乳濁液）に配合されることになる。注射に好適な医薬製剤には、滅菌の水性溶液又は分散液、及び滅菌の注射可能な溶液又は分散液中に再構成するための滅菌の粉末が含まれる。担体は、溶媒又は分散媒体とすることができます、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、これらの好適な混合物、及び植物油を含む。

40

【0055】

適切な流動性は、例えば、レシチンなどの被覆の使用、分散液の場合は所定の粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。非水系ビヒクル、例えば、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、ダイズ油、トウモロコシ油、ヒマワリ油又はラッカセイ油、

50

及びエステル、例えばミリスチン酸イソプロピルも、化合物組成物用の溶媒系として使用することができる。さらに、組成物の安定性、無菌性及び等張性を高める種々の添加剤、例えば、抗菌防腐剤、酸化防止剤、キレート剤、及び緩衝剤を添加することができる。微生物の活動は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などによって確実に防止することができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを含めることが望ましいであろう。注射可能な医薬形態の持続的な吸収は、吸収を遅らせる作用剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンを使用することによって実現することができる。なお、本発明によれば、使用されるいずれのビヒクルも希釈剤も添加剤も本化合物と適合性があるはずであろう。

【0056】

滅菌の注射可能な溶液は、本発明を実施する際に利用する化合物を、所望に応じて他の種々の成分とともに、所定の量の適切な溶媒中に組み入れることによって調製することができる。

【0057】

本発明の薬理学的な配合剤は、種々のビヒクル、補助剤、添加剤及び希釈剤などの任意の適合性の担体を含有する注射可能な配合剤で、患者に投与することができる。又は、本発明において利用する化合物は、徐放性皮下埋め込み形態又は標的送達システム、例えば、モノクローナル抗体、ベクターによる送達、イオントフォレーシス、ポリマーマトリックス、リポソーム及びマイクロスフェアで、非経腸的に患者に投与することができる。本発明において有用な送達システムの例には、米国特許第5,225,182号明細書、同第5,169,383号明細書、同第5,167,616号明細書、同第4,959,217号明細書、同第4,925,678号明細書、同第4,487,603号明細書、同第4,486,194号明細書、同第4,447,233号明細書、同第4,447,224号明細書、同第4,439,196号明細書及び同第4,475,196号明細書が含まれる。このような、他の多くの埋め込み、送達システム、及びモジュールは当業者に周知である。

【0058】

本発明を、次の実験の実施例の参照によってさらに詳細に記載する。これらの実施例は、説明の目的でのみ挙げるものであり、特別な定めのない限り、限定することを意図するものではない。したがって、本発明は、決して以下の実施例に限定されると解釈されてしまう、むしろ、本明細書に記載される教示の結果として明白になる全ての変形を包含するものと解釈されるべきである。

【実施例】

【0059】

実施例 1

本研究には3つの目的があった。(1)オペラント再燃・再発モデルにおける状況関連の条件刺激としての音楽の効力を検証する、(2)in vivo微小透析を使用して、音楽に誘発される薬物探索の再発中にドパミン作動性の変化が起こるかどうかを判定する、及び(3)刺激に誘発される薬物探索行動を減じる18-MCの有効性を評価する。全ての研究は、自己投与、消去及び再発モデルを使用して実施し、研究においてラットは音楽の刺激の有無の下でコカインを求めてレバー押しをした(表1)。本研究の結果は、状況関連の刺激及びこれに関連付けされた薬物探索行動の根底にある機序に新たな見識をもたらし、複雑な状況関連の刺激の存在下でも、再燃の治療薬となり得る18-MCの効力を示してもいる。

【0060】

材料及び方法

動物

実験開始時に体重約250gのナイーブな雌のSprague-Dawleyラット(Taconic Germantown, ニューヨーク州)を、温度及び湿度を調整したコロニールームに一匹ずつ収容し、標準的な12:12昼/夜サイクルとした。餌と水を

10

20

30

40

50

自由に与えた。「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」(1996)に従ってプロトコルをデザインして実行し、Albany Medical CollegeのInstitutional Animal Care and Use Committeeの承認を受けた。実験手順の前にラットを一週間順化させた。

【0061】

薬物

コカイン塩酸塩(約0.4mg/kg/注入、Sigma-Aldrich, セントルイス, ミズーリ州)を、0.9%塩化ナトリウムに、2mg/mlの薬物対生理食塩水の比で溶解し、次いで、中性の生理的pHにしてから静脈内(i.v.)自己投与セッションで使用した。18-MC(40mg/kg, Obiter Research LLC. シャンペーン, イリノイ州)及び生理食塩水を、両方腹腔内(i.p.)に投与した。動物に、頸静脈孔と微小透析カニューレ挿入の両方の手術をするため、ナトリウムペントバルビタール(50mg/kg, i.p.)で麻酔をした。ナトリウムメトヘキシタール(10mg/kg)を使用してカテーテルの開存性を確認した。微小透析実験と一緒に使用した他の全ての試薬は、現地の供給業者から得られた、分析用のものであった。

10

【0062】

音楽

マイルス・デイヴィスの「Four」(Prestige Blue Haze, 1954)を、この実験で状況関連の刺激として使用する楽曲とした。マイルス・デイヴィスの曲目を選んだ理由は、発明者らの研究所において、過去の条件付け例で使用して成功したからである(Polston et al., 2011b)。この曲目が最初に選ばれた理由は、反復性のビートとメロディがあり、認知と識別を容易にする助けとなるからである。薬物トレーニング、自己投与、及び適用試験の各セッション中、「Four」を、65~75デシベルの間にとどめたボリュームで連續ループでかけた。このデシベル範囲を選んだ理由は、ラット及び音楽に関する過去の調査において使用されて成功したからである(Feduccia et al., 2008; Otsuka et al., 2009; Polston et al., 2011b)。

20

【0063】

装置

実験は、吸音発泡体を取り付けた防音の箱の中に設置したラットオペラント条件付けチャンバー(ENV-009, Med Associates, セント・オールバンズ, バーモント州)の中で実施した。オペラント箱を室内ファンで常に換気し、試験チャンバーの前壁に2つの格納可能なレバーを約20cmの距離を置いて備え、後壁に室内照明を据え付けた。オペラント試験チャンバーの下に設置した注入ポンプ(PHM-100VS, Med Associates, セント・オールバンズ, バーモント州)を、i.v. 薬物送達のために、ポリエチレンチューブ及びInstech(375/22PS)スイベルと組み合わせて使用した。ステレオスピーカー(Orb Audio, ニューヨーク, ニューヨーク州)を、天井から取り付け、オペラント箱の中心の上方につり下げた。このスピーカーを、オペラント試験チャンバー内で、音響を調節するステレオ受信機(ソニー株式会社、東京、日本)と接続した。さらに、赤外線デジタルビデオカメラ(Clover Inc., セアリトス, カリフォルニア州)をオペラント箱の天井から取り付け、試験チャンバーの床を、遮られることなく観察できるようにした。このカメラを、Any-Maze(商標)ビデオトラッキングソフトウェア(Stoeling Inc., ウッド・デール, イリノイ州)と一緒に使用して、自発運動活性、及び装置内の予め定義した空間領域中で過ごす時間を分析した。試験チャンバーの床(30.5cm × 31.8cm)を操作的に定義し、それを3つの空間ゾーンに分割することによって、プログラムが、各ゾーンで過ごした時間の詳細な読み取りを秒単位で、動物が移動した距離をメートル単位で自動生成するようにした。装置の「活性ゾーン」(15.25cm × 15.9cm)を、活性薬物と組み合わせたレバー及び周囲空間領域を含む領域と定義した。「不活性

30

40

50

ゾーン」(15.25 cm × 15.9 cm)は不活性レバー及び周囲空間領域を含み、「後部ゾーン」(15.25 cm × 31.8 cm)は、試験チャンバーの後半部からなるものとした。試験チャンバーをこのように操作的に定義することによって、このシステムでは、装置内で空間嗜好性を判定する方法を自動化した。ビデオも定期的に記録し、分析して、Anymazeが正しく機能していることを確認した。

【0064】

自己投与手順

レバー押し反応の初期形成中に、モジュラーペレットディスペンサー(ENV-203M, Med Associates, セント・オールバンズ, バーモント州)及び受け器をオペラント試験チャンバーに加え、スクロースのチョコレート風味のペレット45 mg(Bio-Serv, フレンチタウン, ニュージャージー州)が送達されるようにした。絶食ラットを、終夜16時間セッション中に、定率1(FR1)強化スケジュールにて、レバー押しをしてスクロースペレットを得るようにトレーニングした。トレーニング中、両方の受け器のレバーが存在していたが、一方のみ(活性レバー)が報酬送達と関連付けされていた。他方のレバー(不活性レバー)に対する反応は、記録したが、プログラムされた帰結は何もないものとした。活性レバーに反応すると、餌ペレットが即時に送達され、次いで両方のレバーが格納され、20秒の休止期間となるようにした。休止の後、室内照明が0.5秒間瞬間に光り、レバーが装置の前壁から再び出てくるようにした。16時間セッション中に200回の活性なレバー押しの完了に成功した場合、そのラットを「トレーニングされた」とみなした。

【0065】

実験1：ラットがレバー押しをして餌を得ることの学習に成功すると、ラットを3つの処置群、即ち音楽、NMCond又はNMTestのうち1つに無作為に割り付けた(全ての音楽の処置の詳細な説明については表1を参照)。次いで、ラットをナトリウム pentobarbital(50 mg/kg)で麻酔し、Weeks(1972)が記載した手順に従って、カテーテルを外頸静脈に埋め込んだ。ラットに最低3日間の回復時間を与えてから、薬物自己投与セッションを開始した。自己投与試験は、16時間の夜間セッションで始めた。各ラットのカテーテルに0.05 mlの生理食塩水を流し、直ちにオペラント箱の中に入れ、そこで動物を薬物注入チューブにつないだ。適用可能であれば(表1)、次いで行動追跡システムと同時に音楽をスタートさせ、オペラント箱の中のレバーを配備し、コカイン自己投与セッションを開始した。活性レバー反応(FR1)をすると、1秒間にわたって50 μlのコカインが注入され、次いで両方のレバーが格納され、20秒の休止期間となるようにした。休止の後、室内照明が0.5秒間瞬間に光り、レバーが装置の前壁から再び出てくるようにした。全てのラットの体重が一般に250 ± 20 gであるため、1回の反応で、注入の間に約0.4 mg/kgのコカインが送達されるようにした。不活性レバーに対する反応は、プログラムされた帰結をもたらすものではなかったが、記録した。オペラントチャンバー内の活性レバーの割り付けは、被験動物間で均衡させた。セッションの終わりに、ラットをオペラント箱から出し、カテーテルにヘパリン添加生理食塩水を流し、ラットをコロニールームに戻した。毎日の自己投与セッションに移行するために、動物は、終夜のトレーニングセッション中に最低100回の活性なコカイン反応をしなければならないものとした。

10

20

30

40

表1:コカイントレーニング、自己投与、消去及び再発試験セッション中の音楽条件付け割り付け

実験	群	トレーニング	自己投与	消去	再発
1	音楽	音楽	音楽	音楽無し	音楽
	NMCond	音楽無し	音楽無し	音楽無し	音楽
	NMTest	音楽	音楽	音楽無し	音楽無し
2	微小透析	音楽	音楽	音楽無し	音楽
3	18MC	音楽	音楽	音楽無し	音楽
	生理食塩水	音楽	音楽	音楽無し	音楽

【0066】

毎日の自己投与セッションは、16時間の夜間セッションについて上記で概説した同じプロトコルに従った。即ち、ラットをオペラント箱に移し、状況関連の音楽刺激の有無のいずれかで、コカインを自己投与できるようにした。音楽処置群は、コカイン条件付けセッション中に音楽の刺激に暴露させ、再発試験中に再び音楽に暴露させた。NMCond対照群は、条件付け中には音楽に暴露させなかつたが、再発試験中には音楽の刺激を受けさせた。NMTest対照群は毎日のコカインセッション中に音楽の刺激を受けさせたが、再発試験中には音楽の刺激を受けさせなかつた。15日のセッションの各々の時間は90分とした。FR1強化スケジュールを1~12日目に使用し、12日目に、続いてラットをFR3強化スケジュールに移し、最後の3日間のコカイン自己投与セッション及びそれに続く消去及び再発セッションへと移行した。最後の自己投与セッションの後で、小量(10mg/kg)のナトリウムメトヘキシタールの注入によってカテールの開存性をチェックした。カニューレが適切に機能していれば、この注入によって即座にラットは運動失調になる。15日目にカテールが開存しているラットのみで、引き続き実験の消去及び再発部分を行うこととした。

【0067】

自己投与トレーニングに続き、ラットは、連続した5日間(16~20日目)の毎日90分の消去セッションを開始した。このセッションの間、3つの処置群のいずれについても音楽はなく、以前薬物と組み合わせたレバーに反応しても、不活性レバーに反応しても、薬物が注入されないようにした。さらに、再発試験の前に、動物をコロニールームに収容して24日間禁断させた。この消去及び禁断期間に次いで、処置動物(音楽)及び対照動物(NMCond、NMTest)の両方を試験して(45日目)、音楽-薬物条件付けが薬物探索行動にどのような影響を及ぼすのかを判定した。この自己投与、消去、禁断及び再発試験のモデルは、以前確立された再発のラットプロトコル(Kelamanga lathe and Wagner, 2009)に従つた。

【0068】

実験2:この実験の動物には、実験1における音楽群の動物と全く同じ処置条件を施した。即ち、動物のコカイントレーニング、消去/禁断、及び再発の音楽条件を同一とした(表1)。しかし、頸静脈孔カテール挿入手術の時、これらの動物には、微小透析ガイドカニューレの埋め込みのため、追加の定位固定手術を受けさせた。この手術を、以前確立されたプロトコル(Maison neuve et al., 1999)に従つて実施した。各ラットの扁桃体基底外側核(BLA)に2つの微小透析ガイドカニューレ(CM

10

20

30

40

50

A / M i c r o d i a l y s i s A B , S t o c k h o l m , スウェーデン) を埋め込んだ。座標は、Paxinos and Watson (Paxinos and Watson, 1986) に従って、挿入したとき、透析プローブがBLA中に位置するよう に決定した(単位mmで、AP = -2.2、ML = ±4.6、DV = -5.0、水平角0°。挿入)。評価の前日の午後(44日目)、微小透析プローブをDA、DOPAC及びHVAについて較正して、確実に15%より多く回収するようにした(Glick et al., 1994)。プローブは、15%の基準を満たしていなければ処分した。被験動物を、25mg/kgのペントタール(Hospira, INC., レイク・フォレスト, イリノイ州)で一時的に麻酔し、次いでオペラントチャンバーに入れ、そこで微小透析プローブを挿入し、特注ハーネス及びチューブを介して自己投与テザー及び微小透析チューブの両方につないだ。被験動物を麻酔の効果があさまるまでモニターし、餌と水を終夜自由に与えた。

10

【0069】

微小透析再発試験の日(45日目)に、試料を、2μlの1.1N過塩素酸溶液(50mg/lのNa2EDTA及び50mg/lのメタ重亜硫酸ナトリウムを含有)を含有するチューブに回収した。プローブに、流速1μl/分にて人工脳脊髄液(146mMのNaCl、2.7mMのKCl、1.2mMのCaCl2、1.0mMのMgCl2)を連続的に通液した。試験試料を、各被験動物についてそれぞれのプローブから20分間回収した。ベースラインの20分試料6つが試料回収の最初の2時間で得られた。ベースライン試料回収の直後に、再発試験セッションを開始し、条件音楽刺激を与え、20分試料4つを行動試験中に回収した。90分セッションの終わりに刺激を除去し(音楽を止め)、追加の20分試料5つを回収した。透析物試料を回収から分析バイアルに移し、電気化学検出高速液体クロマトグラフィー(HPLC-ECD)によるDA、DOPAC及びHVAの分析を行った。微小透析再発実験の直後に被験動物を犠牲にし、脳を取り出し、ガイドカニューレ配置の組織学的確認のため保存した。BLAを試験用に選んだ理由は、以前にそれが薬物条件付けの後で音楽の刺激に反応することが示されたからである(Polson et al., 2011b)。

20

【0070】

実験3: この実験の動物には、実験1における音楽群の動物と全く同じ処置条件を施した。即ち、動物のコカイントレーニング、消去/禁断、及び再発の音楽条件を同一とした(表1)。しかし、再発試験セッションの20分前に、これらの動物には18-MC(40mg/kg)又は生理食塩水のi.p.注射を受けさせた。

30

【0071】

組織学的検査

脳を-80°で凍結し、クライオスタッフ(MicroM HM500M, ヴァルドルフ, ドイツ)を利用して組織学的検査を実施した。プローブ配置をクライオスタッフの切片から直接マッピングし、プローブがBLAの領域に特有の境界内に位置していなければ、データを分析から除外した(図3Bを参照)。

【0072】

40

HPLC

透析物試料を、電気化学検出高速液体クロマトグラフィーシステム(HPLC-ECD)を利用して分析した。このシステムは、ESA540オートサンプラー(ESA, ノース・チャーチルズフォード, マサチューセッツ州)、ESA溶媒送達ユニット、ESAカラム(MD-150/RP-C18、直径=3.0μm)、並びにESA5020保護セル及びESA5014B分析用セルを備えたESA Coulochrom II電気化学検出器からなるものとした。ガラス炭素作用電極の電位を参考電極に対して300mVに設定した。10%アセトニトリル(pH=3.0)中、75mMのリン酸二水素ナトリウム-水和物、1.7mMの1-オクタンスルホン酸ナトリウム塩、100μl/lのトリエチルアミン、25μMのEDTAから構成されるMD-TM移動相(ESA, ノース・チャーチルズフォード, マサチューセッツ州)を流速0.530ml/minでポンプ注入した。電

50

気化学データを Agilent Technologies Chem Station Plus ソフトウェア (Agilent Technologies, ウィルミントン, デラウェア州) で処理した。このソフトウェアで、クロマトグラフ、DA、DOPAC 及び HVA の濃度 (単位 pmol) を y 軸上にプロットし、対してイオン親和性についての時間の表示 (単位分) を x 軸に沿ってプロットした可視描画を生成した。

【0073】

データ分析

全てのデータを平均 ± SEM として表す。実験 1 については、活性及び不活性レバー押しを、要因分散分析 (ANOVA) を使用し、条件 (音楽、NMCond 又は NMTest) 及びトライアルを独立変数として分析した。自発運動活性データ、並びに活性ゾーン、不活性ゾーン及び後部ゾーンで過ごした時間の長さを、一元配置 ANOVA を使用し、条件を独立変数として、3 時点 (自己投与の最終日、消去の最終日及び再発試験日) で分析した。全ての有意な結果を Newman - Keuls 事後検定によってさらに検討した。

【0074】

実験 2 の微小透析データの分析については、DA 及びその代謝物の基礎レベルを pm / 10 μl として表し、反復測定 ANOVA を使用し、時間を反復測定変数として分析した。基礎レベルにおいて有意差が見られなかったため、DA 及びその代謝物を、対応するベースラインの平均に対する百分率として表し、次いで、このベースラインに対する百分率値をその後の分析に使用した。反復測定 ANOVA を使用して、時間 (20 分試料、合計 15) を反復測定として、基礎試料と処置試料間の差を評価した。有意な結果を Newman - Keuls 事後検定によってさらに検討した。微小透析を受けている動物が、再発試験前に行動において異なっているかどうかを判定するため、要因 ANOVA を活性及び不活性レバー押しについて実施し、微小透析した動物を、トレーニング、自己投与及び消去中に同じ条件付けを受けさせた他の全ての群と比較した。

【0075】

実験 3 において、活性及び不活性レバー押しを、要因 ANOVA を使用し、処置 (18 - MC 又は NaCl) 及びトライアルを独立変数として分析した。自発運動活性データ、並びに活性ゾーン、不活性ゾーン及び後部ゾーンで過ごした時間の長さを、一元配置 ANOVA を使用し、処置を独立変数として、3 時点 (自己投与の最終日、消去の最終日及び再発試験日) で分析した。全ての有意な結果を Newman - Keuls 事後検定によってさらに検討した。

【0076】

結果

実験 1 - 音楽に誘発される再発

図 1 は、自己投与トライアル、消去セッション及び再発試験日中に、コカイン強化を求めて起こった反応の平均を表す。要因 ANOVA により、トライアルの有意な効果 ($F_{(2, 336)} = 55.052, p < 0.001$) 及び条件 × トライアルの有意な相互作用 ($F_{(40, 336)} = 1.643, p < 0.01$) が明らかになったが、条件単独での効果は見られなかった ($F_{(2, 336)} = 1.369, p = 0.256$)。事後分析により、消去の初日 (Ext 1) に有意差が見られ、自己投与中に音楽で条件付けされなかつた動物 (NMCond) の方が、音楽でトレーニングされた動物より有意に高い反応をした ($p < 0.05$) ことが明らかになった。さらに、音楽条件付けをした動物は、再発試験日 (試験) に、NMCond 群 ($p < 0.001$) 及び NMTest 群 ($p < 0.001$) の動物と比較して、活性レバーに対して有意に高く反応した。しかし、再発試験中に、NMCond 群と NMTest 群の間には有意差がなかった ($p = 0.98$)。

【0077】

自発運動活性データが図 2A に示されている。ANOVA により、いずれの試験日にも、条件による効果はなかったことが示された (自己投与の最終日: $F_{(2, 16)} = 0.027, p = 0.974$; 消去の最終日: $F_{(2, 16)} = 0.786, p = 0.472$)

10

20

30

40

50

; 再発試験日 : $F_{(2,16)} = 0.800$ 、 $p = 0.466$)。活性ゾーン(活性レバーに対応する領域)、不活性ゾーン(不活性レバーに対応する領域)、及び後部ゾーン(チャンバーの残余領域に対応)で過ごした時間の長さが図2Bに示されている。ANOVAにより、再発試験日に活性ゾーンには有意な効果が明らかになった($F_{(2,16)} = 12.039$ 、 $p < 0.001$)が、不活性ゾーン($F_{(2,16)} = 0.258$ 、 $p = 0.775$)にも後部ゾーン($F_{(2,16)} = 1.270$ 、 $p = 0.308$)にも効果はなかった。事後分析により、音楽で条件付けされたラットは、再発日に、NMC群($p < 0.01$)及びNMTest群($p < 0.001$)と比較して、活性ゾーンで長時間過ごしたことが明らかになった。一元配置ANOVAでは、自己投与の最終日にも(活性ゾーン: $F_{(2,16)} = 0.218$ 、 $p = 0.807$ ；不活性ゾーン: $F_{(2,16)} = 0.049$ 、 $p = 0.952$ ；後部ゾーン: $F_{(2,16)} = 0.133$ 、 $p = 0.876$)、消去の最終日にも(活性ゾーン: $F_{(2,16)} = 0.916$ 、 $p = 0.420$ ；不活性ゾーン: $F_{(2,16)} = 0.166$ 、 $p = 0.849$ ；後部ゾーン: $F_{(2,16)} = 0.120$ 、 $p = 0.888$)、条件の有意な効果は全く示されなかった。

【0078】

実験2 - 音楽に誘発されるBLA中のドパミン放出

表2は、ドパミン、DOPAC及びHVAの基礎レベルの平均濃度を示す。ドパミン($F_{(5,20)} = 0.6371$ 、 $p = 0.674$)にもその代謝物(DOPAC: $F_{(5,20)} = 2.123$ 、 $p = 0.105$ ；DOPAC: $F_{(5,20)} = 1.637$ 、 $p = 0.196$)にも基礎レベルに有意差はなかった。したがって、図3Aのデータは、微小透析トライアル中のドパミン作動性反応を、ベースラインに対する百分率として表す。グラフからわかるように、音楽刺激の開始(120分)後に、ベースラインと比較してドパミンの有意な放出($F_{(14,56)} = 5.204$ 、 $p < 0.001$)があった(140分: $p < 0.01$ ；160分: $p < 0.01$)。DOPAC($F_{(14,56)} = 1.734$ 、 $p = 0.105$)にもHVA($F_{(14,56)} = 1.259$ 、 $p = 0.262$)にもレベルに有意な変化は見られなかった。微小透析をした動物と、トレーニング、自己投与セッション及び消去セッション中に同じ音楽条件付けを受けさせた他の群との間で行動比較をすると、活性又は不活性レバー押しにおいて群間で差異は見られず($F_{(6,878)} = 0.810$ 、 $p = 0.563$)、群×トライアルの相互作用はなかった($F_{(38,878)} = 0.615$ 、 $p = 0.999$)。再発試験セッション中の平均($\pm SEM$)活性レバー押しは、14.6(± 1.86)であり、再発試験セッション中の不活性レバー押しは2.40(± 1.03)であった。

10

20

30

40

表2:再発試験セッション中のラットにおける細胞外DA、DOPAC及びHVAの平均基礎レベル。

pm/10μlとして表した平均+SEM

領域	神経伝達物質	処置	N=	平均±SEM
BLA	ドパミン	音楽	5	0.023±0.00112
	DOPAC	音楽	5	4.962±0.12372
	HVA	音楽	5	4.773±0.08988

【0079】

実験3 - 刺激に誘発される再発に対する18-MCの効果

図4は、自己投与トライアル、消去セッション及び再発試験日中に、コカイン強化を求めて起こった反応の平均を表す。要因ANOVAにより、処置($F_{(2,251)} = 3.606$ 、 $p < 0.05$)及びトライアル($F_{(40,502)} = 25.172$ 、 $p < 0.001$)の有意な効果、並びに処置×トライアルの有意な相互作用($F_{(40,502)} = 1.726$ 、 $p < 0.01$)が明らかになった。グラフからわかるように、事後検定に

50

より、自己投与セッション中も消去セッション中も、18-MC処置群と生理食塩水処置群との間に有意差はなかったことが示された。しかし、18-MCで処置した動物の方が、再発試験日に活性レバー反応が有意に少なかった($p < 0.001$)。図5Aは、各処置群の自発運動活性を表し、自己投与の最終日($F_{(1,12)} = 0.235, p = 0.637$)にも、消去の最終日($F_{(1,12)} = 0.141, p = 0.714$)にも、再発試験日($F_{(1,12)} = 2.454, p = 0.143$)にも群間で有意差はなかった。図5Bは、自己投与の最終日、消去の最終日、及び再発試験セッション日に活性ゾーンで過ごした時間の長さの平均を示す。ANOVAにより、自己投与の最終日($F_{(1,12)} = 0.018, p = 0.896$)にも消去の最終日($F_{(1,12)} = 0.900, p = 0.362$)にも、活性ゾーンで過ごした時間に、群間で有意差がないことが明らかになった。しかし、再発試験セッション前に18-MCで処置したラットでは、活性ゾーンで過ごした時間の長さが有意に減少した($F_{(1,12)} = 8.523, p < 0.01$)。自己投与の最終日(不活性ゾーン: $F_{(1,12)} = 0.021, p = 0.888$;後部ゾーン: $F_{(1,12)} = 0.001, p = 0.981$)にも、消去の最終日(不活性ゾーン: $F_{(1,12)} = 0.007, p = 0.933$;後部ゾーン: $F_{(1,12)} = 0.282, p = 0.605$)にも、再発試験セッション(不活性ゾーン: $F_{(1,12)} = 0.511, p = 0.488$;後部ゾーン: $F_{(1,12)} = 3.606, p = 0.082$)でも、オペラントチャンバーの不活性ゾーン又は後部ゾーンで過ごした時間に対する処置の効果はなかった。

【0080】

10

20

30

40

50

考察

条件刺激の影響は、目標指向行動に関して広範に調査されてきたが、複雑な環境刺激の強力な影響は、これに匹敵するほどには探求されていない。薬物と組み合わせた音楽のCSには、コカイン自己投与中に組合せを反復した後、薬物探索行動に大いに影響する能力があることが、動物再燃・再発モデルを使用して初めて示されることになる。ヒトの薬物体験中に起こる複雑な心理的プロセスを模倣するため、複雑な状況関連の刺激を利用して、渴望中に起こる連合学習プロセスを評価した。過去の研究(Polston et al., 2011a; Polston et al., 2011b)を補完して、本研究結果は、ラットには複雑な楽節を識別する能力があるという見解をさらに支持し、音楽を介入させる他の前臨床モデルにおいてラットを使用することを示す。

【0081】

実験1の結果は、音楽の刺激(音楽)で条件付けされた動物は、NMC_{ond}対照群及びNMT_{est}対照群と比較して、薬物探索行動が多いことを示している。音楽で条件付けされたラットは、再発試験セッション中に活性レバー反応が有意に高く、音楽の刺激の存在下で薬物渴望が高まったことを示している(図1)。これらの結果は、他の刺激に誘発される再発パラダイムと矛盾せず、そのパラダイムでは、常に、薬物と組み合わせたCSが薬物探索行動を増加させることが認められている(Crombag et al., 2002; Fuchs et al., 2008; Gabriele et al., 2010)。観察されたレバー反応の増加の原因是、慢性のコカイン単独にあるという主張があるかもしれない。しかし、NMC_{ond}群とNMT_{est}群の両方が、実験の獲得期及び維持期中に同じコカイン強化を受け、どちらも、毎日の自己投与セッション及び再発試験セッション中に音楽群と有意な差はなかった。再発セッション中に、音楽で条件付けされた動物と対照動物との間に観察された差異は、獲得セッション及び毎日のコカインセッション中に音楽によってサリエンスが増加したため、条件の効果である可能性がきわめて高いものであった。トレーニングセッション及び毎日の自己投与セッション中に音楽の刺激を受けさせた被験動物と比較して、音楽条件付けを受けさせなかつた被験動物(NMC_{ond})は、消去の初日に能動的レバー反応が有意に高かった。この結果は、自己投与中に刺激を経験しているラットは、その刺激が除去されると、CS-薬物関連付けを発達させる機会のなかったラットより消去が容易であることを示す他の研究と矛盾しない(Arryoo et al., 1998; Panililio et al., 2000)。

実際、薬物に関連する刺激は、条件強化中に発生する連合学習が原因で、消去に対するしぶとい抵抗を産む (Weiss et al., 2001)。したがって、消去において観察された差異は、その前の強化セッション中に音楽の欠如に慣れた被験動物にとっては、音楽の欠如が原因である可能性がある。

【0082】

幾分驚くべき1つの結果は、再発試験セッション中に、自発運動増加作用が、音楽で条件付けされた動物に見られなかったことである(図2A)。類似の再発手順を使用した他の調査では、刺激に誘発される自発運動活性化が最後の試験中に見られている(Feduccia et al., 2008)。さらに、以前に薬物報酬と関連付けされた刺激に対する自発運動活性化が見られるのはかなりよくあることである(Bevins et al., 2001; Rodriguez-Borrero et al., 2006)。しかし、他の研究では、薬物と組み合わせた条件付けの後、CSに対する自発運動活性化には差異が見られず、レビューによると、状況関連の刺激が、とりわけ、自発運動について入り交じった結果をもたらすことが示されている(Martin-Iverson and Reimer, 1996; Tzschentke, 1998)。興味深いことに、各群の行動をより注意深く調査すると、各群で自発運動活性には差がなかったが、音楽の刺激で条件付けされた動物は、再発試験セッション中に、活性レバーの周囲の空間領域で過ごす時間が有意に他の群より長かったことが明らかになった(図2B)。これは、装置内で、以前にコカイン強化と関連付けされた刺激の存在下で、動物が条件付け場所嗜好性(CPP)に類似の効果を発現させたことを示す。通例のCPPパラダイムでは、一次強化子は状況関連の刺激と組み合わされ、状況関連の刺激が二次強化特性を獲得する。この二次強化特性は、古典的条件付けによって確立され、オペラント手法の反応又は場所嗜好性を誘発することができる。事実、CPPの結果は、薬物と組み合わせた環境刺激が、薬物渴望を意味する禁断中の薬物探索行動を引き起こすことができることを常に示している(McCullum et al., 2009; Tzschentke, 2007)。動物が、以前に活性薬物と組み合わせたレバーのそばに実質的に「張り付く」という事実は目標指向行動を示し、自発運動活性化の欠如を説明するのに確実に役立つ。ヒトの行動との類似性として、嗜癖者が薬物と組み合わせた状況関連のCSを体験した後、当てもなく町中を走り回るのではなく、薬物の売人の出入口のそばを「うろつく」ことにした、ということがあろう。

【0083】

実験2の再発セッション中、*in vivo*微小透析を使用して、以前にコカイン自己投与と関連付けされた刺激に対するドパミン作動性反応を調査した。音楽の刺激が存在すると、BLA中の細胞外ドパミンの有意な増加が誘発されたことがわかった(図3A)。音楽の刺激の提示の直後に細胞外ドパミンが約100%増加し、これが刺激開始から40分間観察された。この結果は、メタンフェタミンでの古典的条件付けセッションを反復した後、音楽単独でBLA中の細胞外DAを増加することができることを示した、発明者らの研究所での過去の研究と矛盾しない(Polston et al., 2011b)。さらに、本研究の微小透析の結果をさらに裏づけるのは、他の条件付けパラダイムにおいて、刺激に誘発されるBLA内DAの増加を示した研究である(Suzuki et al., 2002; Yokoyama et al., 2005)。これらの結果は、損傷又は薬物遮断によってBLAを不活性化すると、刺激に誘発される薬物探索行動が減衰すると示した文献とも矛盾しない(Feltenstein et al., 2007; Fuchs et al., 2002)。行動に関しては、微小透析を施している動物は、トレーニング、毎日の自己投与セッション及び消去中に同じ音楽の条件付けを受けさせた他の動物と比較して、有意差がなかった。これらのラットは、再発セッション中にあまり活性なレバー押しをしなかったが、これは微小透析試料回収に必要なプロトコルにおける差異によって、ことによると本実験用にデザインされた特注のハーネスによっても、容易に説明がつく。このハーネスは、起こり得る不快感をいずれも最小限にすることを意図してデザインされたが、微小透析手順に必要な追加のチューブ及びプローブが、全般的な行

10

20

30

40

50

動反応を実際わずかに抑制した。ともかく、動物は再発様行動を示すのに十分な反応をし、これにより、音楽の刺激の影響に関する重要な神経化学的尺度がもたらされた。

【0084】

音楽の条件刺激の効力を実験1で検証することができたが、この調査の最も有意で重要な結果は、おそらく、18-MCが、音楽のCSによって生じる、刺激に誘発される再発を阻止することができたということである。図4でわかるように、18-MCは、再発試験セッション中に、以前に活性薬物と組み合わせたレバーに対する反応を有意に減衰させた。18-MCは、乱用の複数の薬物について自己投与を減衰させることができているが、渴望の動物モデルにおいては、あまり広範囲に研究されていない(Glick et al., 1996; Glick et al., 2000a; Maisonneuve et al., 1999; Rezvani et al., 1997)。18-MCが適用された1つの渴望モデルはCPPであり、18-MCがコカインCPPの獲得を阻止することができたことが示された(McCallum et al., 2009)。したがって、18-MCが、活性なレバー押しの形態で、刺激に誘発される再発を阻止することができたという事実は、18-MCが活性薬物の乱用の処置のために示してきた潜在力を考慮すると、注目に値する発見であった。18-MCが再発試験セッション前に投与されても、自発運動活性には変化をもたらさなかったという発見も、関心を引くものであった(図5A)。これらの結果は、生理食塩水で処置したラットと比較して、18-MCがもたらさないのは自発運動効果のみであることを示す出願人らの他の発見(Glick et al., 2000b)と矛盾しない。しかし、18-MCは、実験1において以前に見られた音楽に誘発されるCPP効果を減衰させることができた。図5Bからわかるように、再発試験セッション前の18-MCの投与(40mg/kg)により、活性ゾーン(即ち以前に薬物と組み合わせたレバーに対応)で過ごす時間が有意に減少した。このように、18-MCは、活性なレバー押しの減少及びCPP様の効果の無効化の両方によって、音楽の刺激に誘発される薬物探索行動を阻止することができた。これらの効果が自発運動の差に起因することはありえないだろう。なぜなら18-MCは自発運動活性に対して効果がなかったからである。むしろ、これらの結果は、このパラダイムにおいて薬物探索行動を減衰させる18-MCの能力は、被験動物が、再発性のレバー反応に対する興味の低減を示し、以前の薬物体験と関連付けされた空間領域に対する興味の低減を示した特定の行動的效果によるものであることを示唆している。

【0085】

この現象に関与している可能性のある機序が幾つかある。18-MCは3つの回路、即ち、内側手綱-脚間核、扁桃体基底外側核-側坐核、及び背外側被蓋-腹側被蓋野で作用するようである。これら3つの回路は全て、常に薬物嗜癖に関与している主要な回路網である中脳辺縁系のドバミン作動性経路を調節する可能性がありそうである(Maisonneuve and Glick, 2003)。しかし、18-MCの作用にとってこれらの種々の経路の相対的な重要性は、特定の報酬で変化するようである(例えば、メタンフェタミン対スクロース、Glick et al., 2008を参照)。興味深いことに、BLAは、刺激に誘発される再発にはきわめて重要であると示されているが、オピオイドの報酬には、刺激薬の報酬より、重要性が明らかに大いに低い(Anderson et al., 2000; Olmstead and Franklin, 1997)。これはおそらく、以前の非偶発的薬物-CS(メタンフェタミン)調査(Polston et al., 2011b)と、再発パラダイムにおいて薬物(コカイン)が偶発的に投与された本調査との両方で、なぜBLA中の細胞外ドバミンの増加が、刺激薬と組み合わせた音楽に誘発される刺激に対する反応において常に見られるのかを説明するのに役立つ。これらのパラダイムの両方に共通の要因は、音楽の刺激が刺激薬(メタンフェタミン又はコカイン)と組み合わされたことであった。これらの音楽の刺激が、行動的、神経化学的(即ちBLA内で)の両方で、オピオイドでも同じほど有効であるかどうかを判定するのは興味深いことであろう。

【0086】

10

20

30

40

50

3 4 ニコチン受容体は、内側手綱及び脚間核に優先的に位置し、扁桃体基底外側核ではそれより密度が低く (Perry et al., 2002; Zhu et al., 2005)、仮説として、18-MCは、手綱脚間経路及び扁桃体基底外側核中の3 4 ニコチン受容体を遮断して、ドパミン作動性中脳辺縁系経路を間接的に調節することによって、薬物自己投与を減少させる。おそらく、同様の機序が、なぜ18-MCが本モデルでの薬物渴求の阻止にこれほど有効であったのかを説明するのに役立つ。BLA回路網の中止が、刺激に誘発される再発の防止に必要と思われるからである (McLaughlin et al., 2007)。18-MCは、複数の薬物の嗜癖の治療薬として提案されており、肥満症の治療薬としての見込みも示されている (Maisonneuve et al., 2003; Taraschenko et al., 2008)。

3 4 ニコチン受容体の拮抗作用は、多種嗜癖障害を処置する比較的新しい手法を意味し、手綱脚間経路を介する間接的な調節によって中脳辺縁系経路の影響を鈍らせる。心地よい音楽は、ヒトにおいて、乱用の薬物が誘発する効果に匹敵する神経性反応を誘発する。例えば、きわめて愉快な音楽は、側坐核、腹側被蓋野、扁桃体及び前頭前皮質などの脳領域を活性化することが示されている。報酬を仲介する脳領域間の機能的連結の強化は、なぜ音楽を聞くことがヒトのきわめて心地よい体験とみなされるのかを説明するのに役立つ (Blood and Zatorre, 2001; Menon and Levitin, 2005)。音楽が、脳内のドパミン作動性神経伝達を増加させることも示されている (Sutoo and Akiyama, 2004)。ヒトが音楽に報いを見出しているという事実は、なぜ音楽療法が広範な障害にわたってこのように有望な結果を示しているのかを説明するのに役立つ。しかし、本研究の目的は、ラットがマイルス・ディヴィスに好意的な理解をもったかどうかを探ることではなく、むしろ、動物再発パラダイムにおいて複雑な楽節を状況関連のCSとして有効に使用することができるかどうかを判定することであった。ラットにおいて、音楽が、有効な状況関連のCSとしての役目をすることができるなどを示す研究は、音楽が関与する前臨床モデルを作り出すことにおける重要な第一歩である。

【0087】

目標指向行動に対する単純なCSの影響は徹底的に探求されているが、より複雑な状況関連のCSは十分に調査されていない。複雑な状況関連の音楽の刺激を利用することにより、自覚的なヒトの薬物体験中に起こる心理的プロセスに匹敵する可能性がある連合学習の試験が可能になった。本研究は、複雑な音楽の刺激の存在下で、下位の目の種にコカインの計器制御を与えた最初の研究である。その結果は、ラットにおいて、音楽が有効な状況関連のCSとしての役目を実際に果たし得ることを明確に示した。きわめて重要なことだが、この発見は、18-MCには、音楽の刺激に誘発される再発を阻止する能力があることを示し、ヒトにおける薬物探索及び薬物摂取の処置に使用する可能性があることと矛盾しない。

【0088】

本出願を通して、米国特許を含む種々の刊行物を、著者及び年号並びに特許の場合は番号で参照している。これらの刊行物の全出典を下記に列挙する。これらの刊行物及び特許の開示は、本発明が属する技術の現状をより詳細に説明するために、その全体を参照によって本願明細書に組み込むものとする。

【0089】

本発明を例示という手法で記載してきたが、当然のことながら、使用した術語は、単語の限定する性質ではなく、説明する性質を帯びていることを意図するものである。

【0090】

上記の教示に照らして本発明の多くの変形態及び変形形態が可能であることは明らかである。したがって、当然のことながら、添付の特許請求の範囲内で、本発明は、具体的に記載したとおりでなくとも実施することができる。

【0091】

参考文献

10

20

30

40

50

- Acroff, K. and Sclafani, A., Sucrose-induced hyperphagia and obesity in rats fed a macronutrient self-selection diet, *Physiol. Behav.*, 44 (1988) 181-187. (PMID 3237824)
- Alderson HL, Robbins TW, Everitt BJ (2000). Heroin self-administration under a second-order schedule of reinforcement: acquisition and maintenance of heroin-seeking behaviour in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 153(1):120-133. 10
- Alkondon, M. and Albuquerque, E.X., Diversity of nicotinic acetylcholine receptors in rat hippocampal neurons, I. Pharmacological and functional evidence for distinct structural subtypes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 265 (1993) 1455-73. (PMID 8510022)
- Arroyo M, Markou A, Robbins TW, Everitt BJ (1998). Acquisition, maintenance and reinstatement of intravenous cocaine self-administration under a second-order schedule of reinforcement in rats: effects of conditioned cues and continuous access to cocaine. *Psychopharmacology (Berl)* 140(3):331-344. 20
- Atkins AL, Mashhoon Y, Kantak KM (2008). Hippocampal regulation of contextual cue-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 90(3):481-491.
- Bauldoff GS (2009). Music: More than just a melody. *Chron Respir Dis* 6(4):195-197. 30
- Bevins RA, Besheer J, Pickett KS (2001). Nicotine-conditioned locomotor activity in rats: Dopaminergic and GABAergic influences on conditioned expression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 68(1):135-145.
- Blander, A. and Wise, R.A., Anatomical mapping of brain stimulation reward sites in the anterior hypothalamic area: special attention to the stria medullaris, *Brain Res.*, 483 (1989) 12-16. (PMID--2706499) 40
- Blood AJ, Zatorre RJ (2001). Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(20):11818-11823.
- Bossert JM, Ghizta UE, Lu L, Epstein DH, Shaham Y (2005). Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: An update and 50

- clinical implications. European Journal of Pharmacology 526(1-3):36-50.
- Bradt J, Dileo C (2009). Music for stress and anxiety reduction in coronary heart disease patients. Cochrane Database Syst Rev(2):CD006577.
- Brown, E. E., Robertson, G. S., and Fibiger, H. C., Evidence for conditional neuronal activation following exposure to a cocaine-paired environment: role of forebrain limbic structures, *J. Neurosci.*, 12 (1992) 4112 - 4121. (PMID 1403102) 10
- Cappendijk, S. L. and Dzoljic, M. R., Inhibitory effects of ibogaine on cocaine self-administration in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 241 (1993) 261 - 265. (PMID 8243561)
- Carlson, J., Armstrong, B., Switzer, R. C., and Ellison, G., Selective neurotoxic effects of nicotine on axons in fasciculus retroflexus further support evidence that this is a weak link in brain across multiple drugs of abuse, *Neuropharmacology*, 39 (2000) 2792 - 2798. (PMID 11044749) 20
- Carlson, J., Noguchi, K., and Ellison, G., Nicotine produces selective degeneration in the medial habenula and fasciculus retroflexus, *Brain Res.*, 906 (2001) 127 - 134. (PMID 11430869)
- Childress AR, Mozley PD, McElgin W, Fitzgerald J, Reivich M, O'Brien CP (1999). Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *American Journal of Psychiatry* 156(1):11-18. (PMID 1033333) 30
- Christoph, G. R., Leonzio, R. J., and Wilcox, K. S., Stimulation of the lateral habenula inhibits dopamine-containing neurons in the substantia nigra and ventral tegmental area of the rat, *J. Neurosci.*, 6 (1986) 613 - 619. (PMID 3958786)
- King, C.-H. R., Meckler, H., Herr, R. J., Trova, M. P., Glick, S. D., and Maisonneuve, I. M., Synthesis of enantiomerically pure (+)- and (-)-18-Methoxy coronaridine hydrochloride and their preliminary assessment as anti-addictive agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10 (2000) 473 - 476. (PMID 10743951) 40
- Clarke, P. B., Hamill, G. S., Nadi, N. S., Jacobowitz, D. M., and Pert, A., 3H-nicotine- and 125I-alpha-bungarotoxin-labeled nicotinic receptors in the interpeduncular nucleus 50

- s of rats, II. Effects of habenular deafferentation, *J. Comp. Neurol.*, 251 (1986) 407 - 413. (PMID 3771837)
- Compton, W.M., Cocaine use and HIV risk in out of treatment drug abusers, *Drug Alcohol Depend.*, 58 (2000) 215 - 218. (PMID 10759031)
- Conroy, W.G. and Berg, D.K., Neurons can maintain multiple classes of nicotinic acetylcholine receptors distinguished by different subunit compositions, *J. Bio. Chem.*, 270 (1995) 4424 - 4431. (PMID 7876208) 10
- Contestabile, A. and Fonnum, F., Cholinergic and GABAergic forebrain projections to the habenula and nucleus interpeduncularis: surgical and kainic acid lesions, *Brain Res.*, 275 (1983) 287 - 297. (PMID 6626983)
- Corrigall, W.A., Coen, KM., Zhang, J., and Adamson, L., Pharmacological manipulations of the pedunculopontine tegmental nucleus in the rat reduce self-administration of both nicotine and cocaine, *Psychopharmacology*, 160 (2002) 198 - 205. (PMID 11875638) 20
- Crombag HS, Bossert JM, Koya E, Shaham Y (2008). Review. Context-induced relapse to drug seeking: a review. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363 (1507): 3233 - 3243.
- Crombag HS, Shaham Y (2002). Renewal of drug seeking by contextual cues after prolonged extinction in rats. *Behav Neurosci* 116 (1): 169 - 173. 30
- Cuello, A.C., Emson, P.C., Paxinos, G., and Jessell, T., Substance P containing and cholinergic projections from the habenula, *Brain Res.*, 149 (1978) 413 - 429. (PMID 352479)
- de Niet G, Tiemens B, Lendemeijer B, Hutschemaekers G (2009). Music-assisted relaxation to improve sleep quality: meta-analysis. *J Adv Nurs* 65 (7): 1356 - 1364.
- Di Ciano P, Everett BJ (2003). Differential control over drug-seeking behavior by drug-associated conditioned reinforcers and discriminative stimuli predictive of drug availability. *Behavioral Neuroscience* 117 (5): 952 - 960. 40
- Dineley-Miller, K. and Patrick, J., Gene transcripts for the nicotinic acetylcholine receptor subunit, beta4, are distributed in multiple areas of the rat central nervous system, *Brain Res. Mol.*, 16 (1992) 339 - 3
- Dineley-Miller, K. and Patrick, J., Gene transcripts for the nicotinic acetylcholine receptor subunit, beta4, are distributed in multiple areas of the rat central nervous system, *Brain Res. Mol.*, 16 (1992) 339 - 3 50

44. (PMID 1337943)
Ellison, G., Continuous amphetamine and cocaine have similar neurotoxic effects in lateral habenular nucleus and fasciculus retroflexus, *Brain Res.*, 598 (1992) 353-356. (PMID 1486500)
- Ellison, G., Stimulant-induced psychosis, the dopamine theory of schizophrenia, and the habenula, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 19 (1994) 223-239. (PMID 7914793) 10
- Engber, T.M., Koury, E.J., Dennis, S.A., Miller, M.S., Contreras, P.C., and Bhat, R.V., Differential patterns of regional c-Fos induction in the rat brain by amphetamine and the novel wakefulness-promoting agent modafinil, *Neurosci. Lett.*, 241 (1998) 95-98. (PMID 9507929)
- Feduccia AA, Duvauchelle CL (2008). Auditory stimuli enhance MDMA-conditioned reward and MDMA-induced nucleus accumbens dopamine, serotonin and locomotor responses. *Brain Research Bulletin* 77(4):189-196. 20
- Feltenstein MW, See RE (2007). NMDA receptor blockade in the basolateral amygdala disrupts consolidation of stimulus-reward memory and extinction learning during reinstatement of cocaine-seeking in an animal model of relapse. *Neurobiology of Learning and Memory* 88(4):435-444.
- Flores, C.M., Rogers, S.W., Pabreza, L.A., Wolfe, B.B., and Kellar, K.J., A subtype of nicotinic cholinergic receptor in rat brain is composed of alpha 4 and beta 2 subunits and is up-regulated by chronic nicotine treatment, *Mol. Pharmacol.*, 41 (1992) 31-37. (PMID 1732720) 30
- Fryer, J.D. and Lukas, R.J., Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phenacyclidine, and ibogaine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 288 (1999) 88-92. (PMID 9862757) 40
- Fu, F., Matta, S.G., McIntosh, J.M., and Sharp, B.M., Inhibition of nicotine-induced hippocampal release in rats by alpha-conotoxins MII and AuIB microinjected into the locus coeruleus, *Neurosci. Lett.*, 266 (1999) 113-116. (PMID 10353340)
- Fuchs RA, Eaddy JL, Su ZI, Bell GH (2007). Interactions of the basolateral amygdala w 50

ith the dorsal hippocampus and dorsomedial prefrontal cortex regulate drug context-induced reinstatement of cocaine-seeking in rats. *Eur J Neurosci* 26(2):487-498.

Fuchs RA, Ramirez DR, Bell GH (2008). Nucleus accumbens shell and core involvement in drug context-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. *Psychopharmacology* 200(4):545-556.

Fuchs RA, See RE (2002). Basolateral amygdala inactivation abolishes conditioned stimulus- and heroin-induced reinstatement of extinguished heroin-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 160(4):425-433.

Gabrielle A, See RE (2010). Reversible inactivation of the basolateral amygdala, but not the dorsolateral caudate putamen, attenuates consolidation of cocaine-cue associative learning in a reinstatement model of drug-seeking. *Eur J Neurosci* 32(6):1024-1029.

Gerzanich V., Wang F., Kuryatov A. and Lindstrom J., Alpha 5 subunit alters desensitization, pharmacology, Ca⁺⁺ permeability and Ca⁺⁺ modulation of human neuronal alpha 3 nicotinic receptors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 286(1998) 311-320. (PMID 9655874)

Glick SD, Dong N, Keller Jr RW, Carlson JN (1994). Estimating extracellular concentrations of dopamine and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid in nucleus accumbens and striatum using microdialysis: Relationships between *in vitro* and *in vivo* recoveries. *Journal of Neurochemistry* 62(5):2017-2021.

Glick S.D., Kuehne M.E., Raucci J., Wilson T.E., Larson D., Keller R.W., and Carlson J.N., Effects of iboga alkaloids on morphine and cocaine self-administration in rats: relationship to tremorigenic effects and to effects on dopamine release in nucleus accumbens and striatum, *Brain Res.*, 657(1994) 14-22. (PMID 7820611)

Glick S.D., Kuehne M.E., Maisonneuve I.M., Bandarage U.K., and Molinari H.H., 18-Methoxycoronaridine, a non-toxic iboga alkaloid congener: effects on morphine and cocaine self-administration and on mesolimbic

10

20

30

40

50

- c dopamine release in rats, *Brain Res.*, 719 (1996) 29 - 35. (PMID 8782860)
- Glick, S. D. and Maisonneuve, I. M., Development of novel medications for drug addiction. The legacy of an African shrub, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 909 (2000a) 88 - 103. (PMID 10911925)
- Glick, S. D. and Maisonneuve, I. M., New Medications for Drug Abuse, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 909 (2000b). 10
- Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., Visker, K. E., Fritz, K. A., Bandarage, U. K., and Kuehne, M. E., 18-Methoxycoronardine attenuates nicotine-induced dopamine release and nicotine preferences in rats, *Psychopharmacology*, 139 (1998) 274 - 280. (PMID 9784085)
- Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., Hough, L. B., Kuehne, M. E., and Bandarage, U. K., (\pm) - 18-Methoxycoronaridine: A novel iboga alkaloid congener having potential anti-addictive efficacy, *CNS Drug Review*, 5 (1999) 27 - 42. 20
- Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., and Dickinson, H. A., 18-MC reduces methamphetamine and nicotine self-administration in rats, *Neuroreport*, 11 (2000a) 2013 - 2015. (PMID 10884062)
- Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., and Szumlinski, K. K., 18-Methoxycoronaridine (18-MC) and ibogaine: comparison of antiaddictive efficacy, toxicity, and mechanisms of action, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 914 (2000b) 369 - 386. (PMID 11085336) 30
- Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., Dickinson, H. A., and Kitchen, B. A., Comparative effects of dextromethorphan and dextrorphan on morphine, methamphetamine, and nicotine self-administration in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 422 (2001) 87 - 90. (PMID 11430918)
- Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., and Kitchen, B. A., Modulation of nicotine self-administration in rats by combination therapy with agents blocking alpha3 --beta4 nicotinic receptors, *Eur. J. Pharmacol.*, 448 (2002a) 185 - 191. (PMID 12144940) 40
- Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., Kitchen, B. A., and Fleck, M. W., Antagonism of alpha3 beta4 nicotinic receptors as a strategy to reduce opioid and stimulant self-administration, *Eur. J. Pharmacol.*, 438 (2002b) 99 - 105. (PMID 11906717) 50

- Glick, S. D., Ramirez, R. L., Livi, J. M. and Maisonneuve, I. M., 18-Methoxycoronaridine acts in the medial habenula and/or interpeduncular nucleus to decrease morphine self-administration in rats. *Europ. J. Pharmacol.*, 537 (2006) 94 - 98. (PMID 16626688)
- Glick, S. D., Rossman, K., Steindorf, S., Maisonneuve, I. M., and Carlson, J. N., Effects and aftereffects of ibogaine on morphine self-administration in rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 195 (1991) 341 - 345. (PMID 1868880)
- Glick, S. D., Sell, E. M. and Maisonneuve, I. M., Brain regions mediating 3 4 nicotinic antagonist effects of 18-MC on methamphetamine and sucrose self-administration. *Europ. J. Pharmacol.*, 599 (2008) 91 - 95. (PMID 18930043)
- Gold C, Solli HP, Kruger V, Lie SA (2009). Dose-response relationship in music therapy for people with serious mental disorders: systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 29(3):193-207.
- Gottesfeld, Z., Massari, V. J., Muth, E. A., and Jacobowitz, D. M., Stria medullaris: a possible pathway containing GABAergic afferents to the lateral habenula, *Brain Res.*, 130 (1977) 184 - 189. (PMID 884518)
- Groenewegen, H. J., Ahlenius, S., Haber, S. N., Kowall, N. W., and Nauta, W. J., Cytoarchitecture, fiber connections, and some histochemical aspects of the interpeduncular nucleus in the rat, *J. Comp Neurol.*, 249 (1986) 65 - 102. (PMID 2426312)
- Grunwald, F., Schrock, H., Theilen, H., Biber, A., and Kuschinsky, W., Local cerebral glucose utilization of the awake rat during chronic administration of nicotine, *Brain Res.*, 456 (1988) 350 - 356. (PMID 3208084)
- Hamamura, T. and Ichimaru, Y., Amphetamine sensitization augments amphetamine-induced Fos expression in the lateral habenula, *Brain Res.*, 767 (1997) 140 - 143. (PMID 9365026)
- Harsch, H. H., Pankiewicz, J., Bloom, A. S., Rainey, C., Cho, J. K., Sperry, L., and Stein, E. A., Hepatitis C virus infection in cocaine users - a silent epidemic, *Community Mental Health J.*, 36 (2000) 225 - 233. (PMID 10933240)
- Herkenham, M. and Nauta, W. J., Afferent connections of the habenular nuclei in the r

10

20

30

40

50

at. A horseradish peroxidase study, with a note on the fiber-of-passage problem, *J. Comp Neurol.*, 173 (1977) 123-146. (PMID 845280)

Hernandez, S. C., Bertolino, M., Xiao, Y., Pringle, K. E., Caruso, F. S., and Kellar, K. J., Dex-
tromethorphan and its metabolite dextro-
phan block alpha3beta4 neuronal nicotinic
receptors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 293 (2000)
962-967. (PMID 10869398) 10

Hirsch, E., Ball, E., and Godkin, L., Sex differences in the effects of voluntary activity on sucrose-induced obesity, *Physiol. Behav.*, 29 (1982) 253-262. (PMID 7146130)

Hori K, Tanaka J, Nomura M (1993). Effects of discrimination learning on the rat amygdala dopamine release: a microdialysis study. *Brain Res* 621(2):296-300.

Iwahori, N., A Golgi study on the habenular nucleus of the cat, *J. Comp Neurol.*, 72 (1977) 319-344. (PMID 319124) 20

Jun, J. H. and Schindler, C. W., Dex-
tromethorphan alters methamphetamine self-administration in the rat, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 67 (2000) 405-409. (PMID 11164066)

Jung XT, Newton R (2009). Cochrane Reviews of non-medication-based psychotherapeutic and other interventions for schizophrenia, psychosis, and bipolar disorder: A systematic literature review. *Int J Ment Health Nurs* 18(4):239-249. 30

Kanarek, R. B. and Marks-Kaufman, R., Developmental aspects of sucrose-induced obesity in rats, *Physiol. Behav.*, 23 (1979) 881-885. (PMID 523544)

Kelamangalath L, Wagner JJ (2009). Effects of abstinence or extinction on cocaine seeking as a function of withdrawal duration. *Behav Pharmacol* 20(2):195-203.

Kimes, A. S., Bell, J. A., and London, E. D., Clonidine attenuates increased brain glucose metabolism during naloxone-precipitated morphine withdrawal, *Neuroscience*, 34 (1990) 633-644. (PMID 2352645) 40

Klink, R., de Kerchove, D. A., Zoli, M., and Changeux, J. P., Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei, *J. Neurosci.*, 21 (2001) 1452-1463. (PMID 11222635) 50

Koob GF (2000) Neurobiology of addiction. Toward the development of new therapies. In *Annals of the New York Academy of Sciences* pp 170-185.

Koob, G. F. and Le Moal, M., Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis, *Neuropharmacology*, 24 (2001) 97-129. (PMID 11120394)

Lanca, A. J., Adamson, K. L., Coen, K. M., Chow, B. L. C., and Corrigall, W. A., The pedunculopontine tegmental nucleus and the role of cholinergic neurons in nicotine self-administration in the rat: a correlative neuroanatomical and behavioral study, *Neuroscience*, 96 (2000) 735-742. (PMID 10727791)

Lee JLC, Milton AL, Everitt BJ (2006). Cue-induced cocaine seeking and relapse are reduced by disruption of drug memory reconsolidation. *Journal of Neuroscience* 26 (22) : 5881 - 5887.

Lena, C., Changeux, J. P., and Mulle, C., Evidence for "preterminal" nicotinic receptors on GABAergic axons in the rat interpeduncular nucleus, *J. Neurosci.*, 13 (1993) 2680-2688. (PMID 8501532)

Lena, C., de Kerchove, D. A., Cordero-Erausquin, M., Le Novere, N., del Mar Arroyo-Jimenez, M. and Changeux, J. P., Diversity and distribution of nicotinic acetylcholine receptors in the locus ceruleus neurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 96 (1999) 12126-12131. (PMID 10518587)

Le Novere, N., Zoli, M., and Changeux, J. P., Neuronal nicotinic receptor alpha 6 subunit mRNA is selectively concentrated in catecholaminergic nuclei of the rat brain, *Eur. J. Neurosci.* 8 (1996) 2428 - 2439. (PMID 8950106)

Lisoprawski, A., Herve, D., Blanc, G., Glowinski, J., and Tassin, J. P., Selective activation of the mesocortico-frontal dopaminergic neurons induced by lesion of the habenula in the rat, *Brain Res.*, 183 (1980) 229-234. (PMID 7357405)

Maison neuve, I. M., Keller, R. W., and Glick, S. D., Interactions between ibogaine, a potential anti-addictive agent, and morphine: an in vivo microdialysis study, *Eur. J. Pharmacol.*, 199 (1991) 35-42. (PMID 1893925)

Maison neuve, I. M., Rossman, K. L., Keller, R. W

10

20

30

40

50

. , and Glick , S . D . , Acute and prolonged effects of ibogaine on brain dopamine metabolism and morphine-induced locomotor activity in rats , *Brain Res.* , 575 (1992) 69 - 73 . (PMID 1504783)

Maisonneuve , I . M . and Glick , S . D . , Attenuation of the reinforcing efficacy of morphine by 18-methoxycoronaridine , *Eur . J . Pharmacol .* , 383 (1999) 15 - 21 . (PMID 10556676)

Maisonneuve , I . M . , Warner , L . M . , and Glick , S . D . , Biphasic dose-related effects of morphine on dopamine release , *Drug Alcohol Depend .* , 65 (2001) 55 - 63 . (PMID 11714590) 10

Maisonneuve IM , Glick SD (2003) . Anti-addictive actions of an iboga alkaloid congener: a novel mechanism for a novel treatment . *Pharmacol Biochem Behav* 75 (3) : 607 - 618 .

Margeta-Mitrovic , M . , Mitrovic , I . , Riley , R . C . , Jan , L . Y . , and Basbaum , A . I . , Immunohistochemical localization of GABA(B) receptors in the rat central nervous system , *J . Comp Neurol .* , 405 (1999) 299 - 321 . (PMID 10076927) 20

Marks , M . J . , Whiteaker , P . , Grady , S . R . , Picciotto , M . R . , McIntosh , J . M . and Collins , A . C . , Characterization of I^{125} epibatidine binding and nicotinic agonist-mediated (86) Rb(+) efflux in interpeduncular nucleus and inferior colliculus of beta2 null mutant mice , *J . Neurochem .* 81 (2002) 1102 - 1115 . (PMID 12065623) 30

Martin , T . J . , Miller , M . , Jr . , Dworkin , S . I . , Smith , J . E . , and Porriño , L . J . , Alteration of local cerebral glucose utilization following intravenous administration of heroin in Fischer 344 rats , *Brain Res .* , 755 (1997) 313 - 318 . (PMID 9175898)

Martin-Iverson MT , Reimer AR (1996) . Classically conditioned motor effects do not occur with cocaine in an unbiased conditioned place preferences procedure . *Behav Pharmacol* 7 (4) : 303 - 314 . 40

Matsuda , Y . and Fujimura , K . , Action of habenular efferents on ventral tegmental area neurons studied in vitro , *Brain Res . Bull .* , 28 (1992) 743 - 749 . (PMID 1617458)

McCallum SE , Glick SD (2009) . 18-Methoxycoronaridine blocks acquisition but enhances reinstatement of a cocaine place preference 50

- rence. *Neurosci Lett* 458(2):57-59.
- McCulloch, J., Savaki, H.E., and Sokoloff, L., Influence of dopaminergic systems on the lateral habenular nucleus of the rat, *Brain Res.*, 194(1980) 117-124. (PMID 7378832)
- McLaughlin RJ, Floresco SB (2007). The role of different subregions of the basolateral amygdala in cue-induced reinstatement and extinction of food-seeking behavior. *Neuroscience* 146(4):1484-1494. 10
- Menon V, Levitin DJ (2005). The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *Neuroimage* 28(1):175-184.
- Meshul, C.K., Noguchi, K., Emre, N., and Ellison, G., Cocaine-induced changes in glutamate and GABA immunolabeling within rat habenula and nucleus accumbens, *Synapse*, 30 (1998) 211-220. (PMID 9723791)
- Miller, D.K., Wong, E.H., Chestnut, M.D., and Dwoskin, L.P., Reboxetine: functional inhibition of monoamine transporters and nicotinic acetylcholine receptors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 302 (2002) 687-695. (PMID 12130733) 20
- Moriwaki, A., Wang, J.B., Svingos, A., van Bockstaele, E., Cheng, P., Pickel, V., and Uhl, G.R., Mu opiate receptor immunoreactivity in rat central nervous system, *Neurochem. Res.*, 21 (1996) 1315-1331. (PMID 8947922) 30
- Mulle, C., Vidal, C., Benoit, P., and Changeux, J.P., Existence of different subtypes of nicotinic acetylcholine receptors in the rat habenulo-interpeduncular system, *J. Neurosci.*, 11 (1991) 2588-2597. (PMID 1869929)
- Nilsson U (2008). The anxiety- and pain-reducing effects of music interventions: a systematic review. *Aorn J* 87(4):780-807.
- Nishikawa, T., Fage, D., and Scatton, B., Evidence for, and nature of, the tonic inhibitory influence of habenulointerpeduncular pathways upon cerebral dopaminergic transmission in the rat, *Brain Res.*, 373 (1986) 324-336. (PMID 2424555) 40
- O'Brien CP, Childress AR, Ehrman R, Robbins SJ (1998). Conditioning factors in drug abuse: Can they explain compulsion? *Journal of Psychopharmacology* 12(1):15-22.
- Olmstead MC, Franklin KB (1997). The develo 50

pment of a conditioned place preference to morphine: effects of lesions of various CNS sites. *Behav Neurosci* 111(6):1313-1323.

Olmstead, M. C., Munn, E. M., Franklin, K. B. J., and Wise, R. A., Effects of pedunculopontine tegmental nucleus lesions on responding for intravenous heroin under different schedules of reinforcement, *J. Neurosci.*, 18 (1998) 5035-5044. (PMID 9634569) 10

Otsuka Y, Yanagi J, Watanabe S (2009). Discriminative and reinforcing stimulus properties of music for rats. *Behavioural Processes* 80(2):121-127.

Pace, C. J., Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., He, L. W., Jokiel, P. A., Kuehne, M. E. and Fleck, M. W., Novel iboga alkaloid congeners block nicotinic receptors and reduce drug self-administration. *Europ. J. Pharmacol.*, 492 (2004) 159-167. (PMID 15178360) 20

Panchal, V, Taraschenko, O. D., Maisonneuve, I., M., and Glick, S. D. – Attenuation of morphine withdrawal signs by intracerebral administration of 18-methoxycoronaridine. *Europ. J. Pharmacol.*, 525 (2005) 98-104. (PMID 16289028)

Pang, Y., Kiba, H., and Jayaraman, A., Acute nicotine injections induce c-fos mostly in non-dopaminergic neurons of the midbrain of the rat, *Mol. Brain Res.*, 20 (1993) 162-170. (PMID 8255178) 30

Pantilasio LV, Weiss SJ, Schindler CW (2000). Effects of compounding drug-related stimuli: escalation of heroin self-administration. *J Exp Anal Behav* 73(2):211-224.

Papke, R. L., Sanberg, P. R., and Shytle, R. D., Analysis of mecamylamine stereoisomers on human nicotinic receptor subtypes, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 297 (2001) 646-656. (PMID 11303054) 40

Paxinos G, Watson C (1986). The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press Inc.: San Diego, Ca.

Perry, D. C. and Kellar, K. J., [³H]epibatidine labels nicotinic receptors in rat brain: an autoradiographic study, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 275 (1995) 1030-1034. (PMID 7473129)

Perry, D. C., Xiao, Y., Nguyen, H. N., Musachio, J. L., Davila-Garcia, M. I. and Kellar, K. J., M 50

easuring nicotinic receptors with characteristics of alpha4beta2, alpha3beta2 and alpha3beta4 subtypes in rat tissues by autoradiography, *J. Neurochem.*, 82 (2002) 468 - 481. (PMID 12153472)

Pizzolato, G., Soncrant, T.T., and Rapoport, S.I., Haloperidol and cerebral metabolism in the conscious rat: relation to pharmacokinetics, *J. Neurochem.*, 43 (1984) 724 - 732. (PMID 6540296)

10

Polston JE, Glick SD (2011a). Music-induced context preference following cocaine conditioning in rats. *Behav Neurosci* 125(4):674-680.

Porrino, L.J., Domer, F.R., Crane, A.M., and Sokoloff, L., Selective alterations in cerebral metabolism within the mesocorticolimbic dopaminergic system produced by acute cocaine administration in rats, *Neuropsychopharmacology*, 1 (1988) 109 - 118. (PMID 3251493)

20

Quick, M.W., Ceballos, R.M., Kasten, M., McIntosh, J.M., and Lester, R.A., Alpha3beta4 subunit-containing nicotinic receptors dominate function in rat medial habenula neurons, *Neuropharmacology*, 38 (1999) 769 - 783. (PMID 10465681)

Rauhut, A.S., Mullins, S.N., Dwoskin, L.P., and Bardo, M.T., Reboxetine: attenuation of intravenous nicotine self-administration in rats, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 303 (2002) 664 - 672. (PMID 12388649)

30

Rezvani, A.H., Overstreet, D.H., and Lee, Y.W., Attenuation of alcohol intake by ibogaine in three strains of alcohol-prefering rats, *Pharmacology, Biochem. Behav.*, 52 (1995) 615 - 620. (PMID 8545483)

Rezvani, A.H., Overstreet, D.H., Yang, Y., Maisonneuve, I.M., Bandarage, U.K., Kuehne, M.E., and Glick, S.D., Attenuation of alcohol consumption by a novel nontoxic ibogaine analogue (18-methoxy coronaridine) in alcohol-prefering rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 58 (1997) 615 - 619. (PMID 9300627)

40

Rho, B. and Glick, S.D., Effects of 18-methoxy coronaridine on acute signs of morphine withdrawal in rats, *Neuroreport*, 9 (1998) 1283 - 1285. (PMID 9631413)

Robertson, S.J. and Edwards, F.A., ATP and glutamate are released from separate neur

50

ones in the rat medial habenula nucleus: frequency dependence and adenosine-mediated inhibition of release, *J. Physiol.*, 508 (1998) 691 - 701. (PMID 9518726)

Robertson, S.J., Burnashev, N., and Edwards, F.A., Ca²⁺ permeability and kinetics of glutamate receptors in rat medial habenula neurones: implications for purinergic transmission in this nucleus, *J. Physiol.*, 518 (1999) 539 - 549. (PMID 10381598) 10

Robinson, T.E. and Berridge, K.C., The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view, *Addiction*, 95 Suppl 2 (2000) S91 - 117. (PMID 11002906)

Rodriguez-Borrero E, Bernardo Colon A, Burgos-Martir MA, Alvarez Carillo JE, Estrada del Campo Y, Abella-Ramirez C, et al (2006). NMDA antagonist AP-5 increase environmentally induced cocaine-conditioned locomotion within the nucleus accumbens. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 85 (1) : 178 - 184. 20

Rompre, P.P. and Miliaressis, E., Pontine and mesencephalic substrates of self-stimulation, *Brain Res.*, 359 (1985) 246 - 259. (PMID 4075148)

Rossignol DA (2009). Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. *Ann Clin Psychiatry* 21 (4) : 213 - 236. 30

Sasaki, K., Suda, H., Watanabe, H., and Yagi, H., Involvement of the entopeduncular nucleus and the habenula in methamphetamine-induced inhibition of dopamine neurons in the substantia nigra of rats, *Brain Res. Bull.*, 25 (1990) 121 - 127. (PMID 2207698)

See RE (2002). Neural substrates of conditioned-cued relapse to drug-seeking behavior. *Pharmacol Biochem Behav* 71 (3) : 517 - 529.

Seppa, T., Salminen, O., Moed, M., and Ahtee, L., Induction of Fos-immunostaining by nicotine and nicotinic receptor antagonists in rat brain, *Neuropharmacology*, 41 (2001) 486 - 495. (PMID 11543769) 40

Shaham Y, Shalev U, Lu L, De Wit H, Stewart J (2003). The reinstatement model of drug relapse: history, methodology and major findings. *Psychopharmacology (Berl)* 168 (1 - 2) : 3 - 20.

10

20

30

40

50

- Sharkey, J., McBean, D. E., and Kelly, P. A., Acute cocaine administration: effects on local cerebral blood flow and metabolic demand in the rat, *Brain Res.*, 548 (1991) 310 - 314. (PMID 1868341) 10
- Skagerberg, G., Lindvall, O., and Bjorklund, A., Origin, course and termination of the mesohabenular dopamine pathway in the rat, *Brain Res.*, 307 (1984) 99 - 108. (PMID 6087992)
- Speakman, J., Hambley, C., Mitchell, S., and Krol, E., Animal Models of Obesity, *Obesity Reviews*, 8 (Suppl. 1) (2007) 55 - 61. (PMID 17316303)
- Steinmiller, C. L., Maisonneuve, I. M., and Glick, S. D., Effects of dextromethorphan on dopamine release in the nucleus accumbens: interactions with morphine, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 74 (2003) 803 - 810. (PMID 12667894) 20
- Sutherland, R. J. and Nakajima, S., Self-stimulation of the habenular complex in the rat, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 95 (1981) 781 - 791. (PMID 6975784)
- Sutherland, R. J., The dorsal diencephalic conduction system: a review of the anatomy and functions of the habenular complex, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 6 (1982) 1 - 13. (PMID 7041014)
- Sutoo D, Akiyama K (2004). Music improves dopaminergic neurotransmission: demonstration based on the effect of music on blood pressure regulation. *Brain Res* 1016 (2): 255 - 262. 30
- Suzuki T, Ishigooka J, Watanabe S, Miyaoka H (2002). Enhancement of delayed release of dopamine in the amygdala induced by conditioned fear stress in methamphetamine-sensitized rats. *Eur J Pharmacol* 435 (1): 59 - 65. 40
- Szumlinski, K. K., Maisonneuve, I. M., and Glick, S. D., The potential anti-addictive agent, 18-methoxy coronaridine, blocks the sensitized locomotor and dopamine responses produced by repeated morphine treatment, *Brain Res.*, 864 (2000a) 13 - 23. (PMID 10793182)
- Szumlinski, K. K., McCafferty, C. A., Maisonneuve, I. M., and Glick, S. D., Interactions between 18-methoxy coronaridine (18-MC) and co 50

- caine: dissociation of behavioural and neurochemical sensitization, *Brain Res.*, 871 (2000b) 245-258. (PMID10899291)
- Szumlinski, K.K., Balogun, M.Y., Maisonneuve, I.M., and Glick, S.D., Interactions between iboga agents and methamphetamine sensitization: studies of locomotion and stereotypy in rats, *Psychopharmacology*, 151 (2000c) 234-241. (PMID10972470) 10
- Taraschenko, O.D., Panchal, V., Maisonneuve, I.M., and Glick, S.D., Is antagonism of 3⁴ nicotinic receptors a strategy to reduce morphine dependence? *Europ. J. Pharmacol.*, 513 (2005) 207-218. (PMID15862802)
- Taraschenko, O.D., Rubbinaccio, H.Y., Maisonneuve, I.M., and Glick, S.D., 18-Methoxycoronaridine: a potential new treatment for obesity in rats? *Psychopharmacology*, 201 (2008) 339-350. (PMID18751969) 20
- Taraschenko, O.D., Shulan, J.M., Maisonneuve, I.M. and Glick, S.D., 18-MC acts in the medial habenula and interpeduncular nucleus to attenuate dopamine sensitization to morphine in the nucleus accumbens. *Synapse*, 61 (2007) 547-560. (PMID17447255)
- Trugman, J.M., Arnold, W.S., Touchet, N., and Wooten, G.F., D1 dopamine agonist effects assessed in vivo with [¹⁴C]-2-deoxyglucose autoradiography, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 250 (1989) 1156-1160. (PMID2674418) 30
- Trugman, J.M., James, C.L., and Wooten, G.F., D1/D2 dopamine receptor stimulation by L-dopa. A [¹⁴C]-2-deoxyglucose autoradiographic study, *Brain*, 114 (1991) 1429-1440. (PMID1829645)
- Tzschenke TM (1998). Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Prog Neurobiol* 56 (6): 613-672. 40
- Tzschenke TM (2007). Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addict Biol* 12 (3-4): 227-462.
- Vachon, M.P. and Miliaressis, E., Dorsal diencephalic self-stimulation: a movable electrode mapping study, *Behav. Neurosci.*, 106 (1992) 981-991. (PMID1472297)
- Wechsler, L.R., Savaki, H.E., and Sokoloff, L., Effects of d- and l-amphetamine on loc 50

al cerebral glucose utilization in the conscious rat, *J. Neurochem.*, 32 (1979) 15-22. (PMID 759566)

Weiss F, Martin-Fardon R, Ciccioppo R, Kerr TM, Smith DL, Ben-Shahar O (2001). Enduring resistance to extinction of cocaine-seeking behavior induced by drug-related cues. *Neuropsychopharmacology* 25 (3): 361-372.

Whiteaker, P., Peterson, C. G., Xu, W., McIntosh, J. M., Paylor, R., Beaudet, A. L., Collins, A. C. and Marks, M. J., Involvement of the alpha 3 subunit in central nicotinic binding populations, *J. Neurosci.*, 22 (2002) 2522-2529. (PMID 11923417) 10

Wilkerson, G. and London, E. D., Effects of methylenedioxymethamphetamine on local cerebral glucose utilization in the rat, *Neuropharmacology*, 28 (1989) 1129-1138. (PMID 2572994) 20

Wooten, G. F., Di Stefano, P., and Collins, R. C., Regional cerebral glucose utilization during morphine withdrawal in the rat, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 79 (1982) 3360-3364. (PMID 6954484)

Wonnacott, S., Presynaptic nicotinic Ach receptors, *TINS*, 30 (1997) 92-98. (PMID 9023878)

Wu, D., Otton, S. V., Kalow, W., and Sellers, E. M., Effects of route of administration on dextromethorphan pharmacokinetics and behavioral response in the rat, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 274 (1995) 1431-1437. (PMID 7562518) 30

Yeh, J. J., Yasuda, R. P., Davilla-Garcia, M. I., Xiao, Y., Ebert, S., Gupta, T., Kellar, K. J. and Wolfe, B. B., Neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 3 subunit protein in rat brain and sympathetic ganglion measured using a subunit-specific antibody: regional and ontogenetic expression, *J. Neurochem.* 77 (2001) 336-346. (PMID 11279289) 40

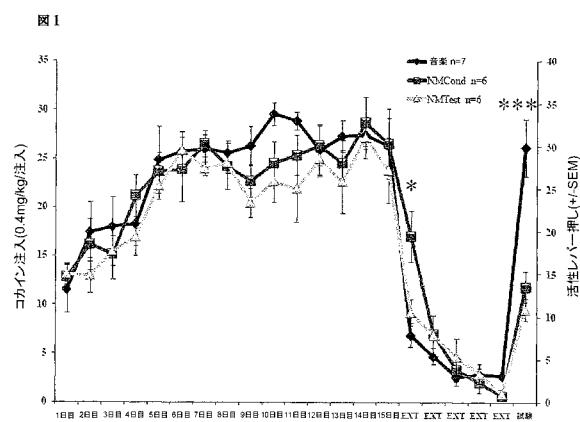
Yokoyama M, Suzuki E, Sato T, Maruta S, Watanabe S, Miyaoka H (2005). Amygdalic levels of dopamine and serotonin rise upon exposure to conditioned fear stress without elevation of glutamate. *Neurosci Lett* 379 (1): 37-41.

Zhang, W., Ramamoorthy, Y., Tyndale, R. F., Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., Kuehne, M. E. and 50

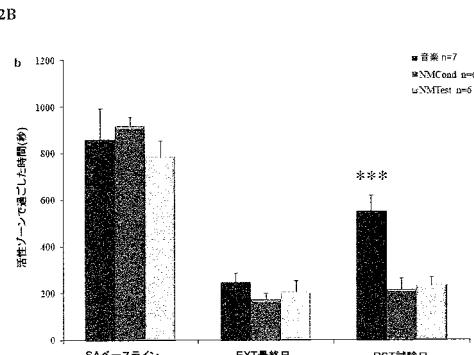
Sellers, E. M. Metabolism of 18-methoxy coronaridine, an ibogaine analogue, to 18-hydroxycoronaridine by genetically variable CYP2C19. Drug Metab. Disp., 30 (2002) 663-669. (PMID 12019193)

Zoli, M., Lena, C., Picciotto, M.R., and Changeux, J.P., Identification of four classes of brain nicotinic receptors using beta 2 mutant mice, J. Neurosci., 18 (1998) 4461-4472. (PMID 9614223)

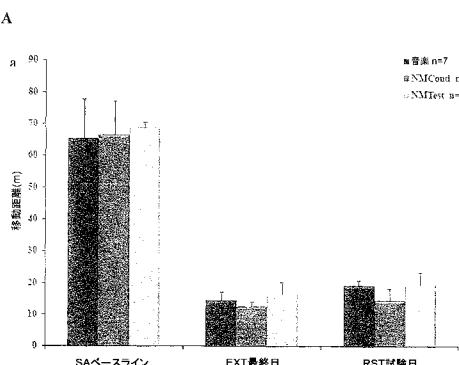
【図1】



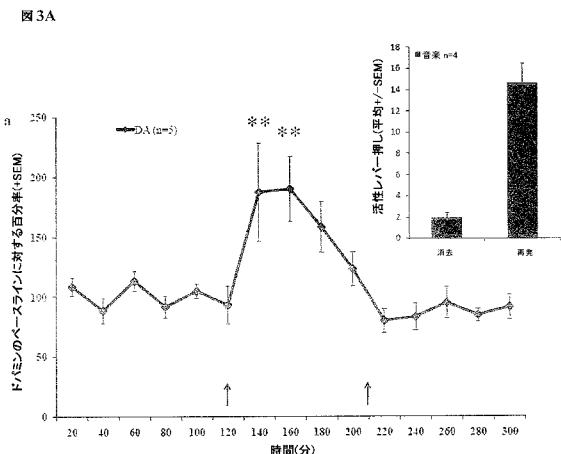
【図2B】



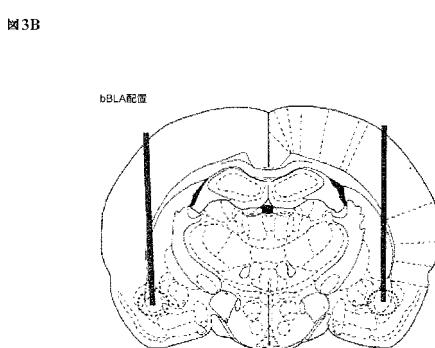
【図2A】



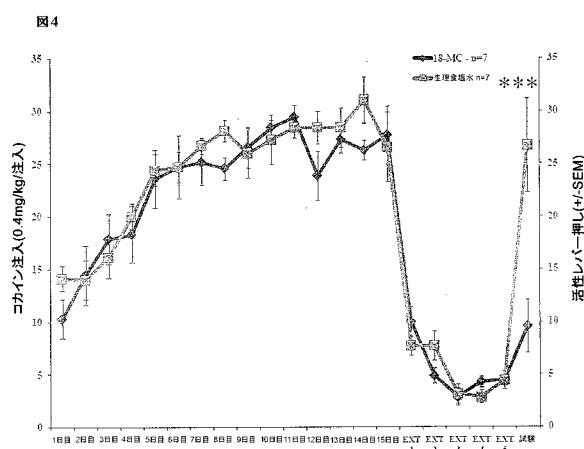
【図3A】



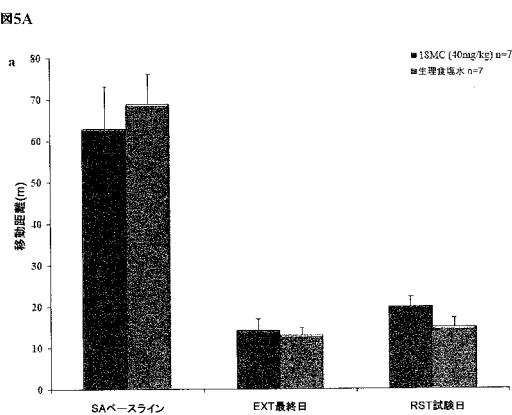
【図3B】



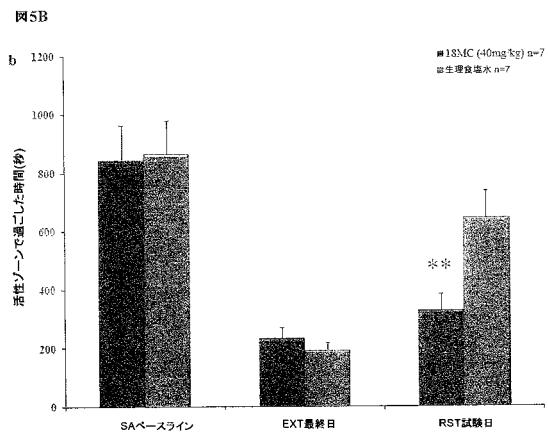
【図4】



【図5A】



【図 5 B】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2013/033703
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/00 (2013.01) USPC - 514/1 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) IPC(8) - A61K 31/00, 31/045, 31/13, 31/33, 33/55, 31/135, 31/435, 31/551; A61P 25/00, 25/30, 25/32, 25/34, 25/36 (2013.01) USPC - 514/1, 18.1, 18.4, 18.5, 183, 214.02, 214.03, 215, 217, 220, 282, 289, 337, 343, 359, 810, 812; 540/477		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched CPC - A61K 31/00, 31/55, 31/155, 31/404, 31/4045, 45/06; Y10S 514/811, 514/812, 514/813 (2013.01)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Patbase, Google, PubMed		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/0035889 A1 (TEDFORD et al) 16 February 2006 (16.02.2006) entire document	19 ----- 1-18
Y	US 2002/0103109 A1 (GLICK et al) 01 August 2002 (01.08.2002) entire document	1-16
Y	GLICK et al. Brain regions mediating α 3 β 4 nicotinic antagonist effects of 18-MC on methamphetamine and sucrose self-administration. European Journal of Pharmacology 599, 91-95. (2008) entire document	4, 16-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" 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		
Date of the actual completion of the international search 24 June 2013	Date of mailing of the international search report 05 JUL 2013	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Blaine R. Copenheaver <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

フロントページの続き

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

(71)出願人 514241733

ポルストン , ジェイムズ , イー .
P O L S T O N , J a m e s , E .

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19026 , ドゥレクセルヒル , ターナーアヴェニュー 9
23

(74)代理人 110001302

特許業務法人北青山インターナショナル

(72)発明者 グリック , スタンレー , ディー .

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 12054 , デルマー , パークエッジレーン 6
23

(72)発明者 ポルストン , ジェイムズ , イー .

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19026 , ドゥレクセルヒル , ターナーアヴェニュー 9
23

F ターム(参考) 4C084 AA17 MA17 MA66 NA14 ZC391

4C086 AA01 AA02 CB11 MA01 MA04 MA17 MA66 NA14 ZC39