

Bupropionの脳内ドパミン神経伝達に及ぼす影響

日下 朗^{1,2} 宮田 久嗣¹ 中山 和彦¹

¹ 東京慈恵会医科大学精神医学講座

² 北辰病院

(受付 平成 28 年 9 月 29 日)

BASIC PHARMACOLOGICAL STUDY OF THE ANTIDEPRESSANT AND SMOKING-CESSATION AID OF BUPROPION

Akira KUSAKA^{1,2}, Hisatsugu MIYATA¹, and Kazuhiko NAKAYAMA¹

¹Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine

²Hokushin Hospital

Recent research has shown a relationship between smoking and depression. Bupropion is a norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor that has been used as an antidepressant and as a smoking-cessation aid. To understand how bupropion works as a smoking-cessation aid, in the present study we examined with microdialysis its effects on extracellular monoamine levels in the brains of freely moving rats and its effects on nicotine-induced dopamine release. Orally administered bupropion significantly increased extracellular dopamine levels in the prefrontal cortex and nucleus accumbens. These results suggest that the antidepressant effects of bupropion involve enhancing dopamine release in the prefrontal cortex and nucleus accumbens. Local perfusion of nicotine, via a microdialysis probe, to the nucleus accumbens markedly increased extracellular dopamine levels. Preadministration of a low bupropion dose inhibited nicotine's effect in the nucleus accumbens but did not affect extracellular dopamine levels. Bupropion might inhibit nicotine from increasing extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens by blocking $\alpha 3\beta 2$ nicotinic receptor function, and its inhibition of nicotine-induced dopamine release in the nucleus accumbens might be involved in the treatment of nicotine dependency. Our data suggest that the reward system is involved in nicotine dependence. Bupropion might inhibit the pleasant and euphoric feelings induced by nicotine and, by increasing dopamine levels, might enhance the reward system. Bupropion might alleviate nicotine craving and successfully lead to the cessation of cigarette smoking. (Tokyo Jikeikai Medical Journal 2017;132:13-20)

Key words : bupropion, nicotine, microdialysis, dopamine, antidepressant effects, smoking cessation aid, prefrontal cortex, nucleus accumbens

I. 緒 言

たばこは現在嗜好品として広く普及しているが、その一方で喫煙による健康被害は呼吸器系・循環器系・消化器系と多岐にわたり、公衆衛生上大きな脅威であるとの捉え方が確立されている。また近年増加傾向にあるうつ病についても、喫煙との深い関連が指摘されている。

海外ではうつ病の既往のない群に比べ、うつ病

患者群では喫煙率が高いことが報告されている¹⁾。喫煙者が禁煙を試みた際、抑うつ症状が出現することもしばしば認められる²⁾。さらにうつ状態の患者は喫煙率が高いと同時に、禁煙成功率が低いことや^{3) 4)}、うつ病の患者を強制的に禁煙させるとうつ状態が悪化するといった報告がある⁵⁾。またうつ病の既往がある喫煙者のうち、禁煙をした患者は禁煙しなかった患者に比べ、うつ病再発の危険率が有意に高くなることも報告されている⁶⁾。

非喫煙者であるうつ病患者に経皮的に nicotine を投与したところ、抑うつ症状の改善が認められたとの報告もある⁷⁾。喫煙によって摂取された nicotine はノルアドレナリン (NA) およびドパミン (DA) などの脳内神経伝達物質の分泌を通して脳の覚醒や快感に関与している。さらに nicotine はセロトニン (5-HT) の分泌により気分の調節にも関与し、抗うつ作用および抗不安作用を示すため、nicotine 摂取によってうつ状態が軽減する可能性が示唆されている⁸⁾⁹⁾。

つまりうつ病は喫煙と密接な相互関係があると思われる。このためうつ病患者に対する禁煙支援は重要な問題と考えられるが、これらについての報告はまだ少ない。

英国 GSK 社より上市されている bupropion は、NA および DA の再取り込み阻害薬 (NDRI) といわれる新しいタイプの抗うつ薬として欧米で広く使用されている。また一方 bupropion は、服用すると有意に禁煙成功率が上がる事が明らかとなり、欧米では禁煙補助薬としても使用されるようになってきている。禁煙補助作用については、nicotine 性アセチルコリン受容体の機能的遮断により nicotine の嗜癖作用を妨害しているという可能性が提唱されているが¹⁰⁾、明確な機序についての結論はいまだ出ていない。しかしこれらのことは、うつ病の病態に脳内の nicotine 性のコリン作動性機構がなんらかの関わりを持つ可能性を示唆している。

前頭前野は気分、認知、注意、運動の制御や情動が関与する大脳辺縁系の上位からの制御に重要であり、うつ病などの精神疾患における障害された機能の制御に関与すると考えられている。PET を用いた解析により、家族性うつ病患者では前頭前野の機能が低下していることが報告されている¹¹⁾。さらに fMRI による言語流暢性課題を用いた検討により、うつ病患者では左前頭前野の Brodmann 46 野の活動性低下が報告されている¹²⁾。

そこで本研究では脳内微小透析法により前頭前野および側坐核における細胞外 DA および 5HT 量に及ぼす bupropion の影響を検討し、併せて禁煙補助剤としての作用機序を検討するため、側坐核における nicotine 誘発 DA 遊離に及ぼす bupropion の影響を検討した。

II. 対象と方法

1. 実験動物

実験動物は 6-8 週齢の Wister 系雄性ラット (日本クレア 東京)、体重 200 g-330 g を使用した。ラットは温度管理された部屋で 12 時間ごとの明暗周期で飼育し (午前 6 時-午後 6 時: 明期)、自由に摂餌、摂水が出来るようにした。また脳内微小透析法は明期に行った。動物の飼育および実験についてはすべて東京慈恵会医科大学動物実験指針に従って行われた。また本研究は動物実験委員会の承認を得ている (承認番号 19-059C2)。

2. 使用薬物

Bupropion-hydrochloride((±)-1-(3-chlorophenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-propanone hydrochloride) (bupropion) はアミノケトン類に属する分子量 276.2 の化合物である。Bupropion および nicotine は Sigma-Aldrich 社より購入して使用した。Pentobarbital sodium (ネブタール) は大日本住友製薬より購入して使用した。

Bupropion は蒸留水に溶解し、3 mg/ml (3 mg/kg 群)、10 mg/ml (10 mg/kg 群) および 30 mg/ml (30 mg/kg 群) の濃度となるように、実験の直前に調整した。動物には、1 ml/kg の容量で経口投与し、対照群には同容量の蒸留水を経口投与した。

3. 手術

手術は 6-8 週齢 (体重 200 g-330 g) 時に、透析実験 7 日前に行った。

実験に先立ち、pentobarbital sodium 40 mg/kg 腹腔内に投与し麻酔した。その後脳固定装置 ((有) サミットメディカル) に固定し、頭皮を正中切開し、頭蓋骨を露出させた。つぎに正中より外側 2 mm, Bregma より後方 6 mm の両側にドリルで直径 1 mm の穴をあけ、ガイドカニューレ固定用ステンレス製ネジを挿入した。つぎに Paxinos G. and Watson C. の脳図譜¹³⁾ にしたがって、Bregma より前方 3.2 mm, 左側方 0.9 mm, にドリルで直径 1 mm の穴をあけ、内側前頭前野のある深さ 3.0 mm までガイドカニューレ (AG-8, エイコム, 京都) を挿入し、または Bregma より前方 1.7 mm, 左側方 1.4 mm, にドリルで直径 1 mm の穴をあけ、側坐核のある深さ 6.0 mm までガイドカニューレ (AG-12, エイコム, 京都) を挿入した。その後ステンレス

製ネジとともにデンタルアクリルレジンで固定した。ガイドカニューレが完全に固定されたことを確認し、各々のガイドカニューレと同じ長さのダミーカニューレを挿入し、頭皮を縫合した。

手術の影響をなくするため7日間の回復期間において明らかな異常を認めないことを確認したのち、ラットを脳内微小透析実験に用いた。また脳内微小透析実験終了後に、ラットをpentobarbital sodiumの深麻酔下で断頭し、脳を取り出して氷水にて洗浄し、プローベ挿入部位に沿って脳をスライスした。その断面を肉眼で観察し、解剖学的に前頭皮質および側坐核に透析プローブが挿入されていたことを確認した。

4. 脳内微小透析法

脳内微小透析実験の1時間前にラットからダミープローブを取り外し、直管型脳透析用プローブ (A-I-8-02およびA-I-12-02; 外径0.22 mm透析膜長2 mm, 分画分子量5000, エイコム, 京都) をガイドカニューレに沿って挿入した。ラットは無麻酔で、アクリル性の透明ケージに入れ、自由に行動出来るようにした。また装着している透析プローブ内にリンゲル液 (NaCl 147 mM, KCl 4.0 mM, CaCl₂ 2.3 mM) をマイクロインフュージョンポンプを用いて、2.0 μl/minで灌流させた。その透析液を5分間隔で10 μl回収した。回収された透析液中の透析物質を高速液体クロマトグラフィー/電気化学検出器 (HPLC/ECD, HTEC500, エイコム, 京都) に連続自動注入し、灌流液中のDAならびに5-HT濃度を測定した。電気化学検出器の印加電圧は+450 mV (Ag/Ag Cl電極) に設定し、分析用カラムは逆相カラム (EicompakCA-5 ODS, エイコム, 京都) を用いた。

移動相は500 mg/l sodium 1-pentanesulfonate, 50 mg/l EDTA-2Naおよび20 %methanolを含む0.1Mリン酸緩衝液 (PH6.0) を用いた。リンゲル液の灌流を開始してから60分以上経過し、DAおよび5-HT濃度の基礎値の安定を確認した後、bupropionを3 mg/kg, 10 mg/kgおよび30 mg/kgの用量で経口ゾンデを用いて経口投与した。その後180分間、内側前頭前野および側坐核の細胞外DAおよび5-HT濃度の同時連続測定を行った。側坐核のnicotine灌流試験では、リンゲル液の灌流を開始してから60分後、bupropion 3 mg/kgを経口投与

し、60分後にnicotine 3 mMを含むリンゲル液の灌流を開始して側坐核における細胞外DA濃度を60分間測定した。各対照群には蒸留水を経口投与した。

5. 統計学的検討

5分間隔で測定したDAおよび5-HTの濃度は、20分間毎の平均値として示した。薬物投与前60分間におけるDAおよび5-HTの濃度の平均値を基礎値とし、薬物投与後の測定値をこの基礎値に対する100分率として示した。Nicotine灌流実験ではnicotine灌流前の値を基礎値とした。薬物投与によって生じたDAおよび5-HTの変化について、薬物の効果および薬物投与後の時間経過による効果の2要因を繰り返しのある2元配置の分散分析により解析した。薬物の効果と薬物投与後の時間経過による効果で有意差が認められた場合は、各経過時間での薬物投与群と対照群の差異を評価するため、Dunnettの多重比較検定を行った。危険率 (*p*) 5%未満を有意差ありとした。

III. 結 果

1. ラット内側前頭前野における細胞外5-HTおよびDA濃度に及ぼすbupropionの影響

Fig. 1にラットの内側前頭前野の細胞外DAおよび5-HT濃度に及ぼすbupropionの影響を示した。対照とした媒体群 (蒸留水経口投与群) における内側前頭前野の細胞外DA濃度は投与180分後までほとんど変化しなかった。Bupropion 3 mg/kg群においても内側前頭前野の細胞外DA濃度はほとんど変化しなかった。Bupropion 10 mg/kg群では投与40分後に内側前頭前野の細胞外DA濃度は150 %、60分後には161 %となり媒体群と比較して有意差が認められた。Bupropion 30 mg/kg群では投与20分後に内側前頭前野の細胞外DA濃度は160 %となり媒体群と比較して有意差が認められ、投与40分後には277 %と最大となり媒体群と比較して有意差が認められた。投与60分後および投与80分後にはそれぞれ204 %および150 %となり媒体群と比較して有意差が認められた。

媒体群における内側前頭前野の細胞外5-HT濃度は投与180分後までほとんど変化しなかった。Bupropion 3 mg/kg, 10 mg/kgおよび30 mg/kg群に

においても内側前頭前野の細胞外5-HT濃度はほとんど変化しなかった。

2. ラット側坐核における細胞外5-HTおよびDA濃度に及ぼす bupropion の影響

Fig. 2にラットの側坐核の細胞外DAおよび5-HT濃度に及ぼす bupropion の影響を示した。媒体群における側坐核の細胞外DA濃度は投与180分後までほとんど変化しなかった。Bupropion 3 mg/kg群においても側坐核の細胞外DA濃度はほとんど変化しなかった。Bupropion 10 mg/kg群では投与40分後に側坐核の細胞外DA濃度は171 %となったが、媒体群と比較して有意差は認められなかった。Bupropion 30 mg/kg群では投与40分後に側坐核の細胞外DA濃度は209 %となり媒体群と比較して有意差が認められ、投与120分後においても130 %となり媒体群と比較して有意差が認められた。

媒体群において側坐核の細胞外5-HT濃度は投

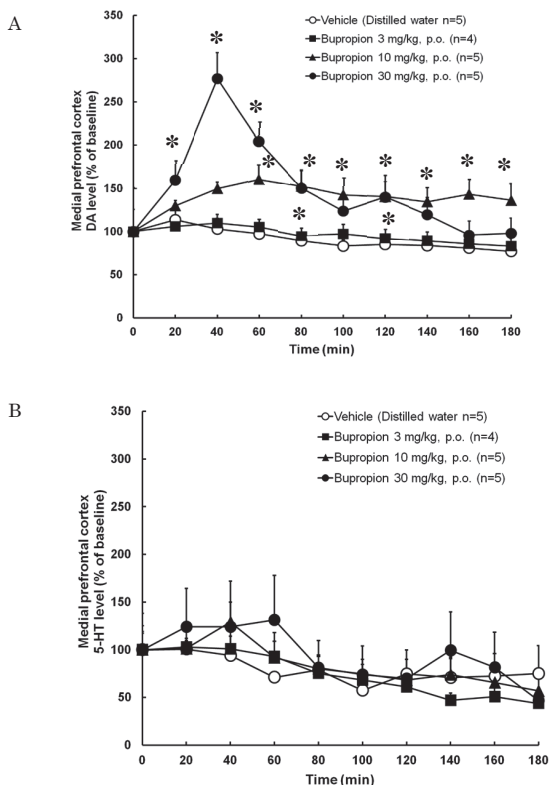


Fig.1. Effect of bupropion on extracellular DA (A) and 5-HT (B) level in the left medial prefrontal cortex of rat. Data are means \pm S.E.M. of 4-5 rats per group and expressed as a percentage of basal values. * $p < 0.05$ vs. vehicle (distilled water) group by Dunnett's test.

与180分後までほとんど変化しなかった。Bupropion 3 mg/kg, 10 mg/kgおよび30 mg/kg群においても側坐核の細胞外5-HT濃度はほとんど変化しなかった。

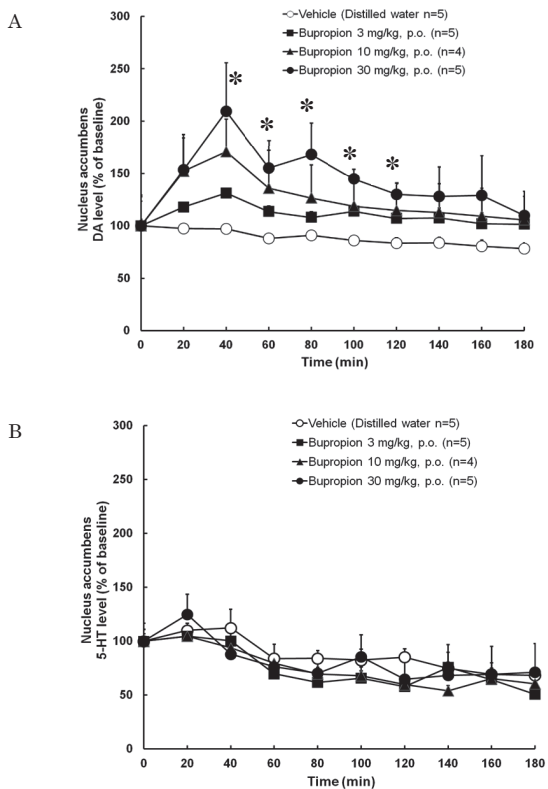


Fig.2. Effect of bupropion on extracellular DA (A) and 5-HT (B) level in the left nucleus accumbens of rat. Data are means \pm S.E.M. of 4-5 rats per group and expressed as a percentage of basal values. * $p < 0.05$ vs. vehicle (distilled water) group by Dunnett's test.

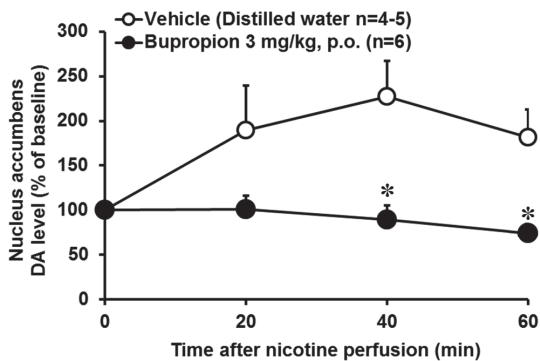


Fig.3. Effect of bupropion on extracellular DA level after nicotine perfusion in the left nucleus accumbens of rat. Data are means \pm S.E.M. of 4-6 rats per group and expressed as a percentage of basal values (Before nicotine perfusion). * $p < 0.05$ vs. vehicle (distilled water) group by Welch's t-test.

3. ラット側坐核における nicotine の DA 濃度増大作用に対する bupropion の影響

Fig. 3に側坐核に挿入したマイクロダイアリシスプローブ内を nicotine 3 mMで灌流することで生じる DA 濃度増大作用に及ぼす bupropion の影響を示した。

媒体である蒸留水を1時間前に経口投与したラットの側坐核を nicotine 3 mMで灌流すると、細胞外 DA 濃度は上昇し、nicotine 灌流後20分後に190%、40分後に227%、60分後には182%となった。Bupropion 3 mg/kgを1時間前に経口投与したラットの側坐核を nicotine 3 mMで灌流すると、灌流開始後のいずれの測定時間においても、bupropion 3 mg/kg投与後1時間後の nicotine 灌流前に比べて細胞外 DA 濃度の上昇はみられず、nicotine 灌流後40分後および60分後では媒体群と比較して有意差が認められた。

IV. 考 察

今回我々の実験において bupropion は経口投与によりラットの内側前頭前野および側坐核において細胞外 DA 量を増加させたが、いずれの部位においても細胞外 5HT 量には影響は与えなかった。Bupropion 30 mg/kg を経口投与した際には、内側前頭前野の細胞外 DA 量は投与20分後から、側坐核では投与40分後から媒体群と比較して有意に増加した。また bupropion を前投与することにより、側坐核における nicotine 灌流による細胞外 DA 量の増大作用は抑制された。

Liら(2001)は bupropion 10 mg/kg をラットに皮下投与することにより、ラット内側前頭前野の細胞外 DA 量が投与90分後に、また側坐核の DA 量が投与60分後に有意に増加することを脳内微小透析法により報告している¹⁴⁾。今回、bupropion が内側前頭前野および側坐核の細胞外 DA 量を増大させることが再度確認されたが、経口投与された bupropion は皮下投与に比べてより速やかに作用を発現することが示された。bupropion をラットに経口投与した際の血中濃度推移は、ヒトに経口投与した際の血中濃度推移と類似して非常にすみやかであり^{15) 16)}、bupropion の臨床効果および作用機序を考察する際には経口投与での成績が有

用と考えられた。

経口投与された bupropion は内側前頭前野の細胞外 DA 濃度を速やかに上昇させた。一般的に多くの抗うつ薬はモノアミンのトランスポーターに結合することにより速やかにこれらモノアミンの取り込み阻害を行うことが知られている。しかし、この作用は急性効果であり、2~3週間の投与ではじめて得られる臨床効果を直接説明することはできない。臨床において bupropion は2~3週間の反復投与の結果、モノアミン神経におけるモノアミン受容体および受容体を介した細胞内情報伝達系が変化することにより、抗うつ作用を発現している可能性が考えられるが、詳細は不明であり今後の研究課題である。また、急速かつ強力な DA の再取り込み阻害作用はコカインのような乱用される中枢刺激薬と同様の特徴となるため、臨床での bupropion の用量は低く抑えられており効果発現までに時間を要している可能性も考えられる。

ヒトの前頭前野は辺縁系および視床下部を介して認知・情動・欲動および行動のプログラミングに関連しており、前頭葉皮質に投射する DA 神経系の活性化は認知・情動および欲動などの精神機能に影響することにより抗うつ効果の発現に寄与すると考えられる。また bupropion の抗うつ効果には前頭前野に投射する DA 神経の神経終末における DA 再取り込み阻害作用に起因する DA 神経伝達の亢進作用が関与していると考えられる。

うつ病の中核症状の一つであるアンヘドニアは、これまでに楽しむことのできた活動に対する興味または喜びの喪失に関連する報酬及び意欲の欠損によって特徴づけられている。金銭報酬遅延課題においてポジティブな刺激に対する側坐核の反応性はアンヘドニアの程度と負の相関があることが示されている^{17) 18)}。形態学的研究においてうつ病患者におけるアンヘドニアの程度は側坐核の体積と負の相関があることが示されている¹⁷⁾。さらにラットの薬物自己投与試験において側坐核シェルにおける DA を枯渇させると報酬探索行動が著しく障害されることが報告されている。側坐核は報酬の取得につながる意欲に関連していると考えられている¹⁹⁾。

側坐核に投射する DA 神経は、運動・認知・動

機づけ（報酬系）に関与し、情動行動を誘発・促進する神経回路であり、刺激と情動の連合を調節することが推測される。そのため側坐核での細胞外DA量の上昇により、快楽・陶酔感がもたらされると思われる。

腹側被蓋野から前頭前野および側坐核へのDA神経線維の投射経路が障害されると、報酬の処理ができなくなり、動機づけが低くなり活動の低下が生じてうつ病様症状が発現すると考えられており²⁰⁾、bupropionの抗うつ効果には前頭前野および側坐核に投射するDA神経活動伝達の促進作用が背景にあると考えられる。

本試験においてラット側坐核に挿入したマイクロダイアリシスプローブ内をnicotineで灌流することにより著明な細胞外DA量の増大が認められた。Marshallら（1997）は、nicotineの側坐核内投与が細胞外DA量を増大させることを報告しており²¹⁾、本研究の結果は彼らの報告と一致するものであった。これらの結果からはnicotine依存における脳内報酬系の関与が示唆される。

本研究では少量のbupropionを前投与することにより、側坐核におけるnicotine灌流による細胞外DA量の増大作用は抑制された。腹側被蓋野から側坐核に投射するDA神経にはシナプス前においてnicotine性アセチルコリン受容体が存在し、nicotineによる側坐核におけるDA遊離の促進作用に関与することが示唆されている²²⁾。腹側被蓋野のDA神経細胞はnicotine性アセチルコリン受容体の α_4 および β_2 サブユニットのmRNA以外にも α_3 、 α_5 、 α_6 、 α_4 、 α_7 および β_3 サブユニットのmRNAを様々な割合で発現している²³⁾。このうち、 α_3 サブユニットは喜びおよび報酬に関連するカテコールアミンが豊富な脳部位に発現していることが報告されている²⁴⁾。側坐核におけるnicotineのDA遊離促進作用にはnon- α_7 nicotinic性アセチルコリン受容体が関与することが²⁵⁾、またbupropionは $\alpha_3\beta_2$ 、 $\alpha_4\beta_2$ および α_7 nicotinic性アセチルコリン受容体を機能的に遮断することが示されている¹⁰⁾。

これらのことからbupropionは側坐核において $\alpha_3\beta_2$ または $\alpha_4\beta_2$ nicotinic性アセチルコリン受容体を遮断することにより、nicotineによる細胞外DA量増大作用を抑制する可能性がある。

ラットの $\alpha_3\beta_2$ および $\alpha_4\beta_2$ nicotinic性アセチルコリン受容体を遮断するbupropionの濃度（50%抑制濃度）はそれぞれ1.3 μM および8 μM であり¹⁰⁾、ラットの脳シナプトゾームへのドパミントランスポーターを介するDAの取り込みを阻害するbupropionの濃度（50%抑制濃度）は3.4 μM であることが報告されており²⁶⁾、bupropionが側坐核において細胞外DA量に影響しない用量でnicotineによる細胞外DA量増大作用を抑制したことは、おそらく $\alpha_3\beta_2$ nicotinic性アセチルコリン受容体の機能的遮断作用が関与していると考えられる。

なお、本研究は正常ラットを用いて実施したが、nicotine依存状態およびnicotine禁断症状発現時の状態のラットを用いて内側前頭前野および側坐核の細胞外DA濃度を測定し、bupropionの影響を検討することは禁煙補助作用のさらなる解明に繋がると考えている。

また一部のTCAやSSRIおよびSNRIの抗うつ作用の背景には5-HTの関与が指摘されているが、今回我々の実験ではbupropionの経口投与によって5-HTは上昇しなかった。抗うつ作用という点では臨床的にはDA、NAおよび5HTを上昇させることが重要と考えられるが、必ずしも5-HTの上昇がなくても抗うつ効果が発揮できる可能性があり、今後のうつ病治療における新しい薬剤選択の示唆を与えるものと思われる。

つまりbupropionがDAの神経伝達を活性化することから生きがいの喪失感および億劫感などが残遺する不完全寛解のうつ病患者における治療薬として有用である可能性が考えられた。

その一方でbupropionは禁煙補助薬としての側面を持つ。nicotineの嗜癖作用に関しては脳内報酬系の関与が指摘されている^{22) 27) 28)}。報酬系は中脳腹側被蓋野から前頭前野、側坐核、扁桃体などに投射するDA神経系の中脳皮質辺縁系経路が含まれており、報酬の呈示により腹側被蓋野から側坐核への信号が伝えられ、側坐核でのDA遊離により快情動が生じ、行動が強化、維持されることが考えられている^{22) 27) 28)}。つまり快の刺激は、DA上昇によってなされると判断される。

本研究はbupropion 3 mg/kg単独では側坐核のDAレベルを有意に上昇させないにもかかわらず

ず、nicotineによるDA放出を抑制することを示した。この用量では報酬系を介した快の刺激を与えることはないが、喫煙による高揚気分が起らないため、実際には若干の禁煙補助作用があると考えられる。さらにbupropionは用量を上げていくことにより側坐核の有意なDA量増大作用が存在するため、それにより報酬系を通した快の刺激を与え、禁煙時のnicotineへの渴望を軽減し、臨床用量では禁煙の成功が達成しやすくなるものと考えられる。

V. 結 論

今回我々はbupropionのうつ病患者における抗うつ効果のみならず、禁煙補助作用についての検討を行った。BupropionによるDA量増大作用およびnicotine誘発DA量増大の抑制作用はうつの治療とそれに伴うnicotine依存治療を両立させる可能性があり、臨床的意義は大きいと考える。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- Diwan A, Castine M, Pomerleau CS, Meador-Woodruff JH, Dalack GW. Differential prevalence of cigarette smoking in patients with schizophrenia vs mood disorders. *Schizophr. Res.* 1998; 33: 113-8.
- Laje RP, Berman JA, Glassman AH. Depression and nicotine: Preclinical and clinical evidence for common mechanisms. *Curr Psychiatry Rep.* 2001; 3: 470-4.
- Paterson D, Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog Neurobiol.* 2000; 61: 75-111.
- Dursun SM, Kutcher S. Smoking, nicotine and psychiatric disorders: evidence for therapeutic role, controversies and implications for future research. *Med Hypotheses.* 1999; 52: 101-9.
- Stage KB, Glassman AH, Covey LS. Depression after smoking cessation: case reports. *J Clin Psychiatry.* 1996; 57: 467-9.
- Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet.* 2001; 357: 1929-32.
- Salin-Pascual RJ, Rosas M, Jimenez-Genchi A, Rivera-Meza BL, Delgado-Parra V. Antidepressant effect of transdermal nicotine patches in non-smoking patients with major depression. *J Clin Psychiatry.* 1996; 57: 387-9.
- Semba J, Matakai C, Yamada S, Nankai M, Toru M. Antidepressant like effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats. *Biol Psychiatry.* 1998; 43: 389-91.
- Tizabi Y, Overstreet DH, Rezvani AH, Louis VA, Clark E Jr, Janowsky DS, et al. Antidepressant effects of nicotine in an animal model of depression. *Psychopharmacology (Berl).* 1999; 142: 193-9.
- Slemmer JE1, Martin BR, Damaj MI. Bupropion Is a Nicotinic Antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000; 295: 321-7.
- Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature.* 1997; 386: 824-7.
- Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S, Yokota N. Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology.* 2003; 47: 21-6.
- Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates.* 2nd ed. London: Academic Press; 1986.
- Li SX, Perry KW, Wong DT. Influence of fluoxetine on the ability of bupropion to modulate extracellular dopamine and norepinephrine concentrations in three mesocorticolimbic areas of rats. *Neuropharmacology.* 2002; 42: 181-90.
- Butz RF, Welch RM, Findlay JW. Relationship between bupropion disposition and dopamine uptake inhibition in rats and mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1982; 221: 676-85.
- Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for major depressive disorder: Pharmacokinetic and formulation considerations. *Clin Ther.* 2005; 27: 1685-95.
- Wacker J, Dillon DG, Pizzagalli DA. The role of the nucleus accumbens and rostral anterior cingulate cortex in anhedonia: integration of resting EEG, fMRI, and volumetric techniques. *Neuroimage.* 2009; 46: 327-37.
- Nauczyciel C, Robic S, Dondaine T, Verin M, Robert G, Drapier D, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in resistant major depressive disorder. *J Mol Psychiatry.* 2013; 1: 17.
- Ito R, Robbins TW, Everitt BJ. Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. *Nat Neurosci.* 2004; 7: 389-97.
- Henriques JB, Davidson RJ. Decreased responsiveness to reward in depression. *Cogn Emot.* 2000; 14: 711-24.
- Marshall DL, Redfern PH, Wonnacott S. Presynaptic nicotinic modulation of dopamine release in the three ascending pathways studied by in vivo microdialysis: comparison of naive and chronic nicotine-treated rats. *J Neurochem.* 1997; 68: 1511-9.

- 22) Woollorton JR1, Pidoplichko VI, Broide RS, Dani JA. Differential desensitization and distribution of nicotinic acetylcholine receptor subtypes in midbrain dopamine areas. *J Neurosci.* 2003; 23: 3176-85.
- 23) Klink R, de Kerchove d'Exaerde A, Zoli M, Changeux JP. Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei. *J Neurosci.* 2001; 21: 1452-63.
- 24) Fryer JD, Lukas RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 288: 88-92.
- 25) Quarta D, Ciruela F, Patkar K, Borycz J, Solinas M, Lluís C, et al. Heteromeric nicotinic acetylcholine-dopamine autoreceptor complexes modulate striatal dopamine release. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32: 35-42.
- 26) Soroko FE, Mehta NB, Maxwell RA, Ferris RM, Schroeder DH. Bupropion hydrochloride ((+/-) alpha-t-butylamino-3-chloropropiophenone HCl): a novel antidepressant agent. *J Pharm Pharmacol.* 1977; 29: 767-70.
- 27) Jones IW, Bolam JP, Wonnacott S. Presynaptic localisation of the nicotinic acetylcholine receptor beta2 subunit immunoreactivity in rat nigrostriatal dopaminergic neurones. *J Comp Neurol.* 2001; 439: 235-47.
- 28) Subramanian M, Dani JA. Dopaminergic and cholinergic learning mechanisms in nicotine addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 2015; 1349: 46-63.