

Dopamine 前駆物質 L-DOPA の神経伝達系機能修飾作用の検討

岡田元宏* 村上拓也*
 朱剛* 鎌田晃寿*
 河田祐子* 近藤毅*
 兼子直*

抄録: Dopamine (DA) の前駆物質 L-3,4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) の神経伝達物質遊離機構に対する機能解明を目的に, *in vivo* microdialysis を用いて DA, serotonin (5-HT), acetylcholine (ACh) 遊離に対する, 細胞外 DOPA 濃度依存性効果を検討した. 同時に maximal electroshock seizure (MES) を用いたけいれん閾値に対する L-DOPA の効果も検討した. 細胞外 DOPA 濃度が 100 nM 以下では濃度依存性に DA, 5-HT, ACh 遊離を亢進したが, 100 nM 以上では逆に DA, 5-HT, ACh 遊離を抑制した. 同様に DA, 5-HT, ACh 遊離亢進作用を有する 100 nM 以下の細胞外 DOPA 濃度では MES を軽度抑制し, 100 nM 以上では MES を亢進した. 以上の結果は, L-DOPA の神経伝達物質あるいは神経修飾物質様作用の存在を示唆するものである.

精神薬療研究年報 第32集: 228 ~ 235, 2000

Key words: Acetylcholine, Dopamine, L-DOPA, Microdialysis, Serotonin

緒言

抑制性神経伝達物質 dopamine (DA) の前駆物質 L-3, 4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) の Parkinsonisms, neuroleptic malignant syndrome に対する有効性は臨床的にも確認されている¹⁶⁾¹⁸⁾. しかし, L-DOPA 自体は特異的な薬理活性を有しないと考えられ, L-DOPA の Parkinsonisms, neuroleptic malignant syndrome に対する臨床効果発現機序は, L-DOPA 投与に伴う L-DOPA から dopamine への代謝, 即ち dopamine 合成量増加による dopamine 系機能の亢進によるものと考えられている³⁴⁾¹⁸⁾.

近年, Parkinsonisms, neuroleptic malignant syndrome に対する dopamine receptor (DA-R) 作動薬を用いた薬物療法が確立されたが¹⁶⁾, DA-R

作動薬と L-DOPA の長期投与における臨床効果と副作用の相違が認識され, 必ずしも L-DOPA の臨床効果が dopamine 系機能亢進だけでは説明できるわけではない³⁴⁾. しかも, 近年, L-DOPA が神経伝達物質に類似した遊離形式を有し, 電位依存性カルシウムチャネル (VSCC) を介した, カルシウムの細胞内流入により, その遊離が規定されていることが示された¹¹⁾. 即ち, L-DOPA 遊離は開口分泌である可能性が指摘されたことになる³⁴⁾¹¹⁾.

現在, L-DOPA 受容体の特異的な阻害薬が作成されている⁶⁾. 我々は, 既に, L-DOPA の神経伝達物質様遊離を確認し¹²⁾, 抗てんかん作用, 情動安定化作用を有する carbamazepine (CBZ) が DA 系機能亢進し, 逆に L-DOPA 系機能を抑制する可能性を示した¹⁰⁾. 本研究では, L-DOPA の中枢神経系伝達系機能に対する効果を明らかにし, 同時

* 弘前大学医学部神経精神医学講座; 〒036-8562 弘前市在府町5

* Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, University of Hirosaki, Zaifucho-5, Hirosaki 036-8562, Japan.

にCBZのL-DOPA機能に対する効果を検討した。

方 法

1. *In vivo* microdialysis

体重250～300gの雄性Wistar系ラット(Clea Co., Japan)の線条体(A=0.2mm, L=3.4mm, V=-3.0mm relative to the bregma), 海馬(A=-5.8mm, L=4.8mm, V=-4.0mm relative to the bregma)にmicrodialysis probe(0.22mm diameter, 3.0mm expose membrane, Eicom, Japan)をエーテル麻酔下で挿入した⁹⁾¹⁴⁾。プローベ挿入24時間後に, 修正リング液¹⁵⁾を透析液として1 μ l/minの流速で灌流を開始した。修正リング液の組成はNa⁺(145mM), K⁺(2.7mM), Ca²⁺(1.2mM), Mg²⁺(1.0mM)にTris(1.0mM)及びリン酸緩衝液(1.1mM)を用いてpH7.4に調整した。灌流液を20分間隔で回収し, high performance liquid chromatography with electrochemical detector (ECD-HPLC)に注入し細胞外DA, DOPA, serotonin (5-HT), acetylcholine (ACh)濃度を測定した。

2. ECD-HPLC system

線条体細胞外DA, DOPA濃度測定には, HPLC用ポンプEP-10(Eicom), graphite carbon電極EC-100(Eicom)を用い, 過電圧を+600mVに設定した。分析カラムはprospher RP-18(70mm \times 4mm, particle size 5 μ m, Cica-Merck)を用い, カラム温度は25 $^{\circ}$ Cに, 流速は1.0ml/minに設定した。移動層には3%(vol/vol)メタノール, 0.1mM EDTA-2Na, 125mg/l オクタンスルホン酸ナトリウムを含んだ0.1M トリクロロ酢酸/酢酸ナトリウム緩衝液(pH2.5)を用いた¹⁴⁾。

海馬細胞外DA, 5-HT濃度測定には, HPLC用ポンプEP-300(Eicom), graphite carbon電極EC-100(Eicom)を用い, 過電圧を+450mVに設定した。分析カラムは関東化学から提供を受けたmightysil RP-18 (particle size 5 μ m)を充填した(Masis Inc., Japan, Hirosaki)分析カラム(100mm \times 1.5mm)を用い, カラム温度は25 $^{\circ}$ Cに, 流速は0.2ml/minに設定した。移動層には20%(vol/vol)メタノール, 0.1mM EDTA-2Na, 900mg/l オクタンスルホン酸ナトリウムを含ん

だ0.1M 燐酸ナトリウム緩衝液(pH5.9)を用いた¹⁵⁾。

線条体, 海馬細胞外ACh濃度測定には, HPLC用ポンプEP-10(Eicom), 白金電極EC-100(Eicom)を用い, 過電圧を+450mVに設定した。分析カラムはEicompak AC-GEL(150mm \times 4.6mm, Eicom)を用い, カラム温度は35 $^{\circ}$ Cに, 流速は0.8ml/minに設定した。移動層にはtetramethyl ammonium chloride 40mg/l, 150mg/l デカンスルホン酸ナトリウムを含んだ0.1M リン酸緩衝液(pH7.8)を用いた⁷⁾。

3. Maximum electroconvulsive shock seizure test

体重25～30gの雄性ICR系マウス(Clea Co., Japan)にear-clip法を用いて, 30mA(0.1秒)の電気刺激maximum electroconvulsive shock seizure (MES) testを行い, tonic相およびclonic相の持続時間を測定した²⁰⁾。

結 果

1. 細胞外神経伝達物質濃度

L-DOPA(50, 100, 200mg/kg, ip)投与は, 線条体・海馬のDA, L-DOPA, ACh及び海馬5-HTの細胞外濃度を用量依存性に増加した(Fig. 1～3)。Aromatic amino acid decarboxylase (AADC)阻害薬, NSD-1015(50, 100mg/kg, ip)は線条体・海馬ACh, 海馬5-HT細胞外濃度には効果なかったが, 線条体・海馬DA細胞外濃度を軽度ではあるが増加し, 細胞外DOPA濃度を劇的に増加した(Fig. 1～3)。NSD-1015(200mg/kg, ip)は線条体・海馬DA, ACh, 海馬5-HT細胞外濃度を増加した(Fig. 2, 3)。NSD-1015(100mg/kg, ip)によるAADC抑制環境下では, L-DOPAは50mg/kg(ip)では細胞外DA濃度を増加したが, 100, 200mg/kg(ip)では逆に減少させた(Fig. 2)。また, 線条体, 海馬ACh, 海馬5-HT細胞外濃度は用量依存性に減少した(Fig. 3)。

CBZ(25mg/kg, ip)はL-DOPA単独投与による, DA, 5-HT, ACh用量依存性増加を抑制し, NSD-1015のDA濃度増加作用を抑制した(Fig. 4, 5)。AADC抑制環境下では, CBZはL-DOPA(50mg/kg, ip)の細胞外DA濃度増加作用を抑制し,

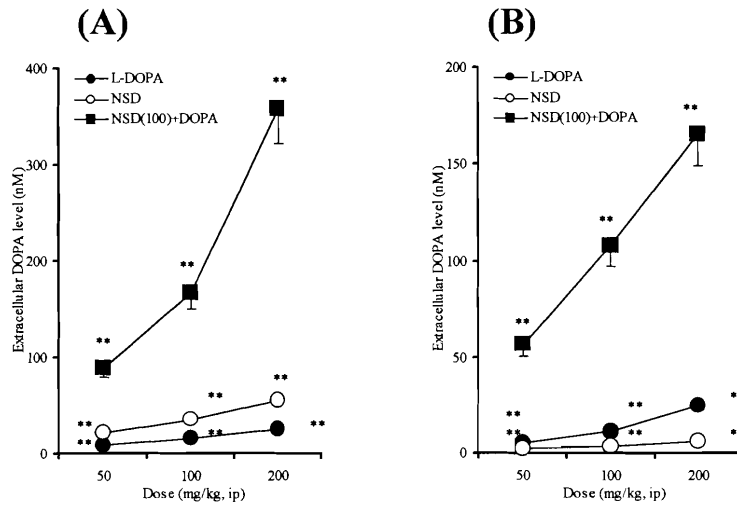


Fig. 1 Dose-dependent effects of L-DOPA and NSD-1015 on striatal and hippocampal extracellular DOPA levels.

Maximal changes in striatal (A) and hippocampal (B) extracellular DOPA levels after administration of L-DOPA (closed circles : 50, 100 and 200 mg/kg, ip), NSD-1015 (open circles : 50, 100 and 200 mg/kg, ip) or co-administration (closed squares) of NSD-1015 (100 mg/kg, ip) plus L-DOPA (50, 100 or 200 mg/kg, ip) from 0 to 120 min were compared with the corresponding control values. The ordinate indicates extracellular DOPA level. The data are expressed as percentage (mean \pm S.E.M : N = 6) of control which are the mean values of the extracellular DOPA levels for 60 min (pre-drug period). The mean values obtained before and after administration of L-DOPA or NSD-1015 were compared using one-way ANOVA with Tukey's multiple comparison test (* : P < 0.05, ** : P < 0.01).

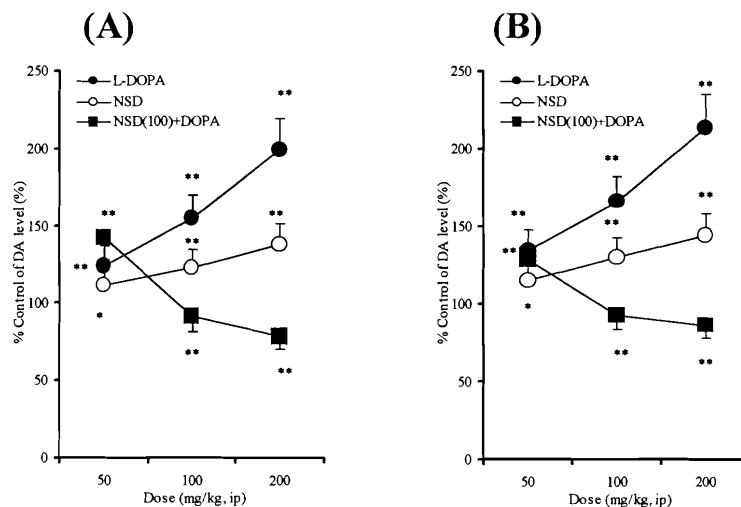


Fig. 2 Dose-dependent effects of L-DOPA and NSD-1015 on striatal and hippocampal extracellular DA levels.

Maximal changes in striatal (A) and hippocampal (B) extracellular DA levels after administration of L-DOPA (closed circles: 50, 100 and 200 mg/kg, ip), NSD-1015 (open circles: 50, 100 and 200 mg/kg, ip) or co-administration (closed squares) of NSD-1015 (100 mg/kg, ip) plus L-DOPA (50, 100 or 200 mg/kg, ip) from 0 to 120 min were compared with the corresponding control values. The ordinate indicates the extracellular DA level. The data are expressed as percentage (mean \pm S.E.M : N = 6) of control which are the mean values of the extracellular DA levels for 60 min (pre-drug period). The mean values obtained before and after administration of L-DOPA or NSD-1015 were compared using one-way ANOVA with Tukey's multiple comparison test (* : P < 0.05, ** : P < 0.01).

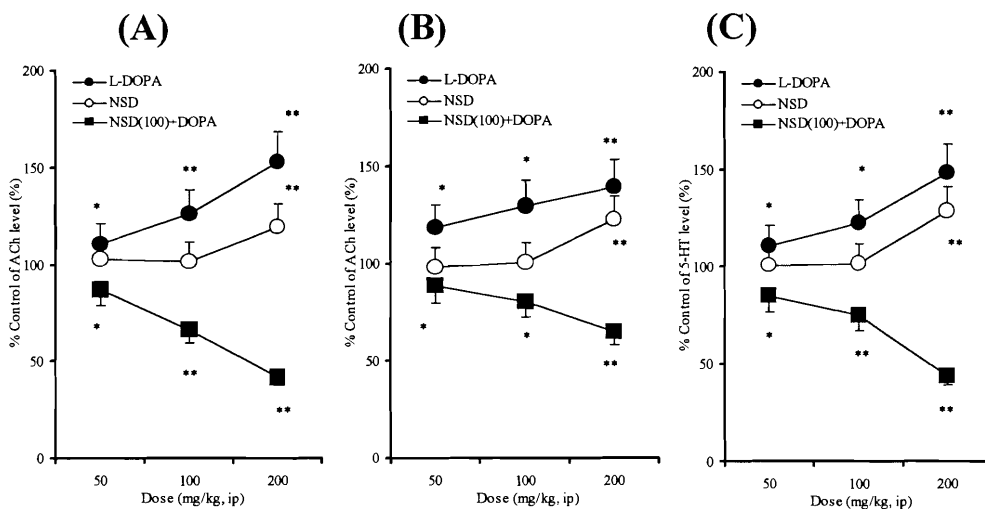


Fig. 3 Dose-dependent effects of L-DOPA and NSD-1015 on striatal and hippocampal extracellular 5-HT and ACh levels.

Maximal changes in extracellular levels of striatal (A), hippocampal (B) ACh and hippocampal 5-HT (C) after administration of L-DOPA (closed circles : 50, 100 and 200 mg/kg, ip), NSD-1015 (opened circles : 50, 100 and 200 mg/kg, ip) or co-administration (closed squares) of NSD-1015 (100 mg/kg, ip) plus L-DOPA (50, 100 or 200 mg/kg, ip) from 0 to 120 min were compared with the corresponding control values. The ordinate indicates the extracellular levels of ACh and 5-HT. The data are expressed as percentage (mean \pm S.E.M : N = 6) of control which are the mean values of the extracellular ACh or 5-HT levels for 60 min (pre-drug period). The mean values obtained before and after administration of L-DOPA or NSD-1015 were compared using one-way ANOVA with Tukey's multiple comparison test (* : P < 0.05, ** : P < 0.01).

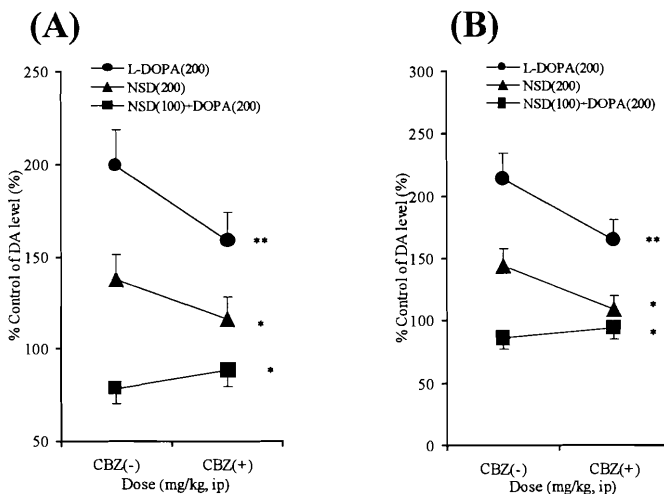


Fig. 4 Interaction CBZ with L-DOPA and NSD-1015 on striatal and hippocampal extracellular DA levels.

Maximal changes in extracellular levels of striatal (A) and hippocampal (B) DA after administration of L-DOPA (closed circles : 200 mg/kg, ip), NSD-1015 (closed triangles : 200 mg/kg, ip) or co-administration (closed squares) of NSD-1015 (100 mg/kg, ip) plus L-DOPA (200 mg/kg, ip) from 0 to 120 min were compared with the corresponding control values. The ordinate indicates the extracellular DA levels. The data are expressed as percentage (mean \pm S.E.M : N = 6) of control which is the mean values of the extracellular DA level for 60 min (pre-drug period). The mean values obtained administration with and without CBZ (25 mg/kg, ip) were compared using student T-test (* : P < 0.05, ** : P < 0.01).

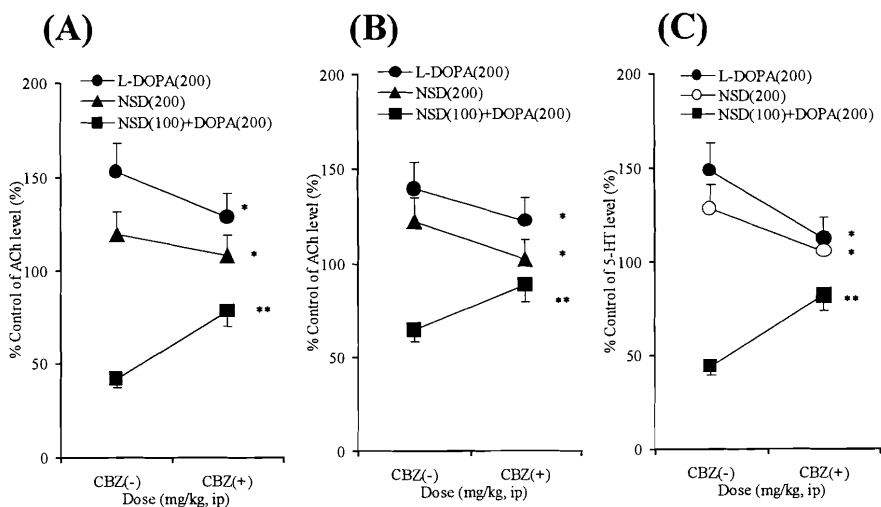


Fig. 5 Interaction CBZ with L-DOPA and NSD-1015 on striatal and hippocampal extracellular ACh and 5-HT levels.

Maximal changes in extracellular levels of striatal (A) and hippocampal (B) ACh and hippocampal 5-HT (C) after administration of L-DOPA (closed circles : 200 mg/kg, ip), NSD-1015 (closed triangles : 200 mg/kg, ip) or co-administration (closed squares) of NSD-1015 (100 mg/kg, ip) plus L-DOPA (200 mg/kg, ip) from 0 to 120 min were compared with the corresponding control values. The ordinate indicates the extracellular levels of ACh and 5-HT. The data are expressed as percentage (mean \pm S.E.M : N = 6) of control which are the mean values of the extracellular levels of ACh and 5-HT for 60 min (pre-drug period). The mean values obtained administration with and without CBZ (25mg/kg, ip) were compared using student T-test (* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$).

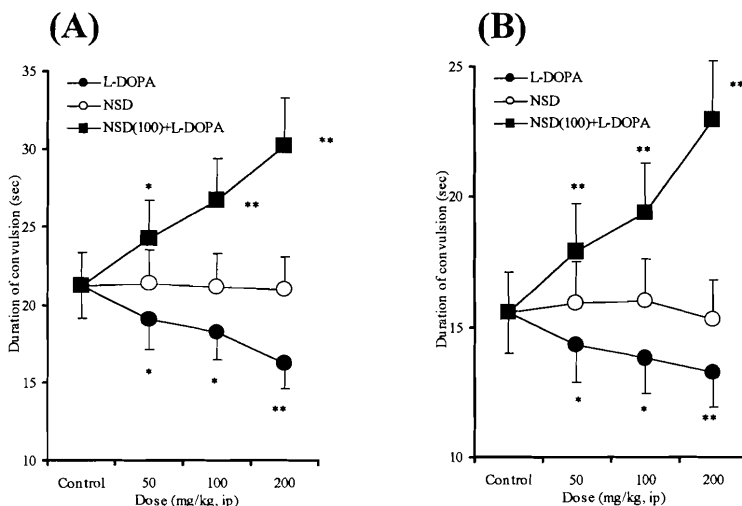


Fig. 6 Dose-dependent effects of L-DOPA and NSD-1015 on maximum electroshock convulsions.

The changes in duration of tonic (A) and clonic (B) convulsion induced by maximum electroshock 120 min after administration of L-DOPA (closed circles : 50, 100 and 200 mg/kg, ip), NSD-1015 (open circles : 50, 100 and 200 mg/kg, ip) or co-administration (closed squares) of NSD-1015 (100 mg/kg, ip) plus L-DOPA (50, 100 or 200 mg/kg, ip) were compared with corresponding control values. The ordinate indicates the duration of convulsions (sec.). The mean values obtained before and after administration of L-DOPA or NSD-1015 were compared using one-way ANOVA with Tukey's multiple comparison test (* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$).

L-DOPA (100, 200 mg/kg, ip) の細胞外 DA 濃度減少作用を抑制した。NSD-1015 による AADC 活性抑制環境下での、L-DOPA の海馬・線条体 ACh, 海馬 5-HT 細胞外濃度に対する用量依存性減少作用を CBZ (25 mg/kg, ip) は抑制した (Fig. 4, 5)。

2. Maximum electroconvulsive shock seizure test

L-DOPA (50, 100, 200 mg/kg, ip) は tonic 相を用量依存性に短縮, 一方, clonic 相も L-DOPA 用量依存性に短縮した (Fig. 6)。NSD-1015 (50, 100, 200 mg/kg, ip) は tonic, clonic 両相に効果はなかった (Fig. 6)。NSD-1015 (100 mg/kg, ip) による AADC 活性抑制環境下では, L-DOPA (50, 100, 200 mg/kg, ip) は用量依存性に tonic, clonic 両相を用量依存性に延長した (Fig. 6)。

考 察

1. 神経伝達物質遊離に対する L-DOPA の作用

L-DOPA 腹腔内投与による, 細胞外 DOPA, DA 濃度の用量依存性増加は従来の知見と一致するものである。しかし, DA-R 作動薬, 特に D_2 受容体の作動薬は細胞外 ACh, 5-HT 濃度の減少をもたらすにも関わらず¹⁷⁾, L-DOPA は用量依存性に ACh, 5-HT 細胞外濃度を増加したことから, L-DOPA は少なくとも DA 合成量増加による DA 系機能亢進だけでなく, L-DOPA 自体の薬理活性を有する可能性が示唆される。一方, NSD-1015 は L-DOPA から DA への代謝を司る AADC 活性を阻害し, 細胞内 DOPA 濃度を用量依存性に増加し, 逆に細胞内 DA 濃度を用量依存性に減少する⁸⁾。しかし, 細胞外濃度に対しては, DOPA のみならず DA 濃度をも用量依存性に増加した。また AADC は 5-HTP から 5-HT への代謝をも司り, 細胞内 5-HTP 濃度を増加し, 細胞内 5-HT 濃度を減少するが⁸⁾, 200 mg/kg (ip) NSD-1015 は細胞外 5-HT 濃度も増加し, 同時に ACh 濃度も増加していた。即ち NSD-1015 は DA, 5-HT 合成系機能を抑制するにも関わらず, DA, 5-HT 遊離を亢進する可能性が示唆される。L-DOPA (ip) と NSD-1015 (ip) は DA 合成系機能に対しては逆の効果を有するにも関わらず, DA, 5-HT, ACh 遊離に対しては共に亢進作用を示した。本実験結果は, 細胞外 L-DOPA 濃

度の増加が線条体・海馬の DA, 5-HT, ACh 遊離機構機能を亢進している可能性を示唆するものである。

DOPA 遊離は神経伝達物質遊離形式に類似しており, tetrodotoxin 感受性⁴⁾, Ca^{2+} 依存性¹³⁾, K^+ 感受性遊離¹⁴⁾ はすでに確認され, しかも L-DOPA 受容体の存在も報告され (Misu et al., 1997), L-DOPA 自体が神経伝達物質, あるいは神経修飾物質である可能性が高い。本研究結果は, これらの可能性を支持し, 少なくとも線条体と海馬の両領域では興奮性効果を有する可能性をも示唆する。

NSD-1015 (100 mg/kg, ip) による AADC 抑制環境下では, L-DOPA は DA, 5-HT, ACh 遊離を抑制した。単独投与では L-DOPA, NSD-1015 共に DA, 5-HT, ACh 遊離を亢進するにもかかわらず, L-DOPA, NSD-1015 の同時投与では逆に遊離を抑制する実験結果から, 細胞外 DOPA 濃度が 100 nM 以上では, 逆に DA, 5-HT, ACh の遊離は抑制される可能性がある。即ち L-DOPA は濃度依存性の二相性効果 (100 nM 以下では濃度依存性に DA, 5-HT, ACh 遊離亢進作用, 逆に 100 nM 以上では濃度依存性に遊離抑制作用) を有する。

2. 最大電気けいれんに対する L-DOPA の作用

従来, けいれん閾値に対する DA 系機能の効果を検討する際に L-DOPA が投与されてきたが, 一致した見解はなかった。NSD-1015 は MES に効果がなかったにもかかわらず, L-DOPA は MES を用量依存性に抑制した。この両剤の MES に対する効果の差違は細胞外 DOPA 濃度と DA, 5-HT 細胞外濃度のバランスにより生ずると考えられる。NSD-1015 (100 mg/kg, ip) による AADC 抑制環境下での L-DOPA は用量依存性に MES を亢進したことは, この仮説を支持するものと考えられる。

3. L-DOPA の二相性神経伝達物質遊離亢進作用

100 nM 以上の細胞外 DOPA 濃度は DA, 5-HT, ACh 遊離を抑制するにもかかわらず, 100-300 μ M の L-DOPA は濃度依存性に glutamate 遊離を亢進することから¹¹⁾, 100 nM 以上の DOPA 濃度は, DA, 5-HT 等の抑制性神経伝達系機能の抑制, glutamate 等の興奮性神経伝達系機能の亢進をもたらす, 結果的にけいれん閾値を低下させるものと考えられる。また, この高濃度 DOPA による DA, 5-

HT, ACh 遊離抑制作用は, DOPA の神経毒性を示唆するものと考えられる¹⁾²⁾¹⁹⁾.

4. L-DOPA の神経伝達物質遊離亢進作用に対する carbamazepine の効果

我々はすでに, CBZ が L-DOPA の興奮性効果を抑制する可能性を示唆している (Okada, 1997). 本実験結果も, 細胞外 DOPA 濃度増加に伴う DA, 5-HT, ACh 遊離亢進を治療濃度の CBZ が抑制した. 逆に 100 nM 以上の細胞外 DOPA 濃度の DA, 5-HT, ACh 遊離抑制効果をも CBZ は抑制していた.

DOPA は線条体 glutamate 遊離を濃度依存性に亢進するが, 治療濃度の CBZ は脱分極性 glutamate 遊離を抑制する¹²⁾. 同様に CBZ は L-DOPA の DA, 5-HT, ACh 遊離亢進作用をも抑制していることから, これらの CBZ の抑制効果は, 神経細胞の過活動抑制作用による可能性が高い. 即ち, CBZ は DA, 5-HT 等の抑制性神経伝達系機能を亢進し, 逆に glutamate, DOPA 等の興奮性神経伝達系機能を抑制することで, 抗てんかん作用を発現する可能性がある. また, 情動障害, 不安障害に深く関与すると考えられている DA, 5-HT 遊離を L-DOPA が濃度依存性に二相性効果を有していることから, L-DOPA 系機能が, 両疾患の機序に関与するばかりでなく, CBZ の情動安定化作用, 抗不安作用発現機序に関与する可能性もある.

文 献

- 1) Maeda T, Cheng N, Kume T, Kaneko S, Kouchiyama H, Akaike A, Ueda M, Satoh M, Goshima Y and Misu Y. L-DOPA neurotoxicity is mediated by glutamate release in cultured rat striatal neurons. *Brain Res.* 1997 ; 771 : 159 ~ 162.
- 2) Mena MA, Casarejos MJ, Carazo A, Paino CL, Garcia de Yebenes J. Glia conditioned medium protects fetal rat midbrain neurones in culture from L-DOPA toxicity. *Neuroreport* 1996 ; 7 : 441 ~ 445.
- 3) Misu Y and Goshima Y. Is L-dopa an endogenous neurotransmitter? *Trends Pharmacol Sci.* 1993 ; 14 : 119 ~ 123.
- 4) Misu Y, Ueda H and Goshima Y. Neurotransmitter-like actions of L-DOPA. *Adv Pharmacol* 1995 ; 32 : 427 ~ 459.
- 5) Misu Y, Yue JL and Goshima Y. L-DOPA systems for blood pressure regulation in the lower brainstem. *Neurosci Res.* 1995 ; 23 : 147 ~ 158.
- 6) Misu Y, Goshima Y, Miyamae T, Furukawa N, Sugiyama Y, Okumura Y, Shimizu M, Ohshima E and Suzuki F. L-DOPA cyclohexyl ester is a novel stable and potent competitive antagonist against L-DOPA, as compared to L-DOPA methyl ester. *Jpn J Pharmacol.* 1997 ; 75 : 307 ~ 309.
- 7) 水野和久, 抗てんかん薬 carbamazepine および zonisamide のラット線条体 acetylcholine 濃度に対する効果. *日本神経精神薬理学雑誌.* 1997 ; 17 : 17 ~ 23.
- 8) Hashiguti H, Nakahara D, Maruyama W Naoi M and Ikeda T. Simultaneous determination of *in vivo* hydroxylation of tyrosine and tryptophan in rat striatum by microdialysis-HPLC : relationship between dopamine and serotonin biosynthesis. *J Neural Transm Gen Sect.* 1993 ; 93 : 213 ~ 223.
- 9) Okada M, Kaneko S, Hirano T, Mizuno K, Kondo T, Otani K and Fukushima Y. Effects of zonisamide on dopaminergic system. *Epilepsy Res.* 1995 ; 22 : 193 ~ 205.
- 10) Okada M, Hirano T, Mizuno K, Chiba T, Kawata Y, Kiryu K, Wada K, Tasaki H and Kaneko S. Biphasic effects of carbamazepine on the dopaminergic system in rat striatum and hippocampus. *Epilepsy Res.* 1997 ; 28 : 143 ~ 153
- 11) Okada M, Wada K, Kiryu K, Kawata Y, Mizuno K, Kondo T, Tasaki H and Kaneko S. Effects of Ca²⁺ channel antagonists on striatal dopamine and DOPA release, studied by *in vivo* microdialysis. *Br J Pharmacol.* 1998 ; 123 : 805 ~ 814.
- 12) Okada M, Kawata Y, Mizuno K, Wada K, Kondo T and Kaneko S. Interaction between Ca²⁺, K⁺, carbamazepine and zonisamide on hippocampal extracellular glutamate monitored with a microdialysis electrode. *Br. J. Pharmacol.* 1998 ; 124 : 1277 ~ 1285.
- 13) Okada M, Kawata Y, Murakami T, Wada K, Mizuno K, Kondo T and Kaneko S. Differential effects of adenosine receptor subtype on release and reuptake on hippocampal serotonin. *Eur. J. Neurosci.* 1999 ; 11 : 1 ~ 9.
- 14) Okada M, Taberner PV and Kaneko S. Pharmacological interactions between purinoceptor subtypes and monoamine release using *in vivo* microdialysis. *Recent Res Devel Neurochem.* 1999 ; 2 : 369 ~ 384.

- 15) Okada M, Kawata Y, Murakami T, Wada K, Mizuno K and Kaneko S. Interaction between purinoceptor subtypes on hippocampal serotonergic transmission using *in vivo* microdialysis. *Neuropharmacology*, 1999 ; 38 : 707 ~ 715.
- 16) Otani K, Mihara K, Kondo T, Okada M, Kaneko S and Fukushima Y. Treatment of neuroleptic malignant syndrome with levodopa. *Hum. Psychopharmacology*, 1991 ; 7 : 211 ~ 221.
- 17) Robertson GS, Hubert GW, Tham CS and Fibiger HC. Lesions of the mesotelencephalic dopamine system enhance the effects of selective dopamine D1 and D2 receptor agonists on striatal acetylcholine release. *Eur J Pharmacol.* 1992 ; 219 : 323 ~ 325.
- 18) Standaert DG and Young AB. Treatment of central nervous system degenerative disorders. In : Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, Hardman JG and Limbird LE (Eds), Health Professions Division, New York, 1996 : 503 ~ 519.
- 19) Smith TS, Parker WD and Bennett JP, L-dopa increases nigral production of hydroxyl radicals *in vivo* : potential L-dopa toxicity? *Neuroreport* 1994 ; 5 : 1009 ~ 1011.
- 20) Yokoyama H, Onodera K, Maeyama K, Sakurai E, Iinuma K, Leurs R, Timmerman H and Watanabe T. Clobenpropit (VUF-9153), a new histamine H3 receptor antagonist, inhibits electrically induced convulsions in mice. *Eur J Pharmacol.* 1994 ; 260 : 23 ~ 28.

ABSTRACT

Effects of dopamine precursor, L-DOPA, on mechanisms of neurotransmitter release

Motohiro Okada *, Takuya Murakami *, Gang Zhu *, Akihisa Kamata *, Yuko Kawata, Tsuyoshi Kondo and Sunao Kaneko *

* Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, University of Hirosaki, Zaifucho-5, Hirosaki 036-8562, Japan.

To clarify the mechanisms of action of metabolic precursor of dopamine (DA), L-3, 4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) in the central nervous system (CNS), the present study determined the effects of L-DOPA on the extracellular levels of DA, serotonin (5-HT), acetylcholine (ACh) and the seizure activities using *in vivo* microdialysis and maximum electroshock seizures test, respectively. Up to 100 nM of extracellular DOPA level, DOPA increased the extracellular levels of DA, 5-HT and ACh, as well as reduced the seizure activities, in a concentration dependent manner. However, more than 100 nM of the extracellular DOPA level, DOPA decreased extracellular levels of DA, 5-HT and ACh, as well as stimulated seizure activities, in a concentration dependent manner. The present results suggest that L-DOPA may possess neuromodulator-like function in CNS.

(**Ann. Rep. Welfide Medicinal Res. Found.** 2000, 32 : 228 ~ 235)