

# 原著 Parkinson 病モデルラットの便秘に対する ドパミン受容体拮抗薬の効果

昭和大学医学部第一生理学教室

齋藤 悠 砂川 正隆 岩波 弘明  
五味 範浩 貴島 健 齊藤 洋幸  
須賀 大樹 福島 正也 渡邊 一恵  
久光 正

昭和大学医学部内科学教室 (神経内科学部門)

谷川 博人

**要約:** Parkinson 病 (以下 PD) は、錐体外路症状を呈する神経変性疾患であるが、自律神経症状を主とする非運動性症状も併発することが多く、特に便秘は高率に発症する。しかし、PD における便秘の発症機序は明らかにされておらず、治療法も確立されていない。

腸管運動は外来性の自律神経と内在性の腸管内神経叢 (enteric nervous system: 以下 ENS)、ならび神経叢と平滑筋との間に位置するカハールの介在細胞によって調節されているが、我々は ENS のドパミン神経系に着目し、PD モデルラットにおける便秘への関与を検討してきた。ドパミンは、ドパミンレセプターのうち D2 レセプター (以下 D2R) を介して、腸管運動に抑制的に作用することが知られているが、PD モデルラットの大腸腸管は、ドパミンに対する感受性が亢進し、これは腸管壁の D2R 数の増加による可能性について既に報告している。

しかし、腸管における各種神経細胞の分布は、消化管の部位によって異なることが報告されている。そこで本研究では、PD モデルラットの小腸腸管のドパミンに対する感受性を検討し、更に D2R の拮抗薬である domperidone の PD モデルラットの便秘に対する有効性を検討した。

PD モデルラットは、雄性 Wistar 系ラットを用いて、6-Hydroxydopamine hydrobromide を用い、片側黒質—線条体ドパミン神経を選択的に障害することで作製した。Krebs 液中で、摘出した小腸の腸管運動を記録しながら、ドパミン受容体作動薬である apomorphine を投与したところ、PD モデルラットの腸管の収縮運動は対照動物のそれに比べ有意に長時間抑制された。次に PD モデルラットに domperidone を投与したところ、小腸腸管の輸送能の低下が改善されるとともに、投与前に比べ排便量が有意に増加した。以上の結果から、PD モデルラットの便秘には、腸管の D2R の異常が関与しており、D2R の拮抗薬が便秘症状改善には有効であることが示唆された。

**キーワード:** パーキンソン病, 便秘, ドパミン神経, ドパミン D2 レセプター, ドパミンレセプター拮抗薬

Parkinson 病 (以下 PD) は、安静時振戦・無動・筋強剛・姿勢反射障害などの運動症状を呈する錐体外路系の進行性変性疾患であるが、自律神経症状 (消化器症状, 排尿障害, 起立性低血圧, 勃起不全, 発汗障害), 精神症状 (抑うつ, 痴呆, 不安), 睡眠障害, 感覚障害 (疼痛, 嗅覚障害) などとも合併し、中でも消化器症状, 特に便秘は高率に発症する<sup>1,2)</sup>。

PD は、1817 年に初めて James Parkinson によって、Shaking Palsy (振戦麻痺) という名称で紹介されたが、その中では既に消化器症状に関して述べられていた<sup>3)</sup>。

腸管運動は外来性の自律神経と内在性の腸管内神経叢 (enteric nervous system: 以下 ENS)、ならびに神経叢と平滑筋との間に位置するカハールの介在

細胞によって調節されている<sup>4)</sup>。このうち ENS には、アミン、アミノ酸、ペプチドなどの各種神経伝達物質を含む神経が存在する<sup>5,6)</sup>。中でもドパミンは大腸の腸管運動に抑制的に作用し、これにはドパミンレセプターのうち D2 レセプター（以下 D2R）が関与していることが知られている<sup>7)</sup>。我々は PD モデルラットを作製し、ドパミン神経系に着目し、PD の便秘への関与を調べてきた。PD モデルラットは、対照動物と比較し有意に排便量が減少した。PD モデルラットから大腸腸管を摘出し、Krebs 液中で腸管運動を記録しながら、ドパミンレセプター作動薬である apomorphine を直接投与したところ、PD モデルラットの腸管運動は対照動物のそれに比べ有意に抑制され、これは腸管壁の D2R の増加による可能性を報告した<sup>8)</sup>。

しかし、腸管における各種神経細胞の分布は、消化管の部位によって異なることが報告されている<sup>4,9)</sup>。そこで本研究では、PD モデルラットの小腸腸管の apomorphine に対する感受性を検討し、更に D2R の拮抗薬である domperidone の PD モデルラットの便秘に対する有効性を検討した。

## 研究方法

本実験は昭和大学動物実験委員会の許可の下（承認番号 00117）、昭和大学動物実験実施指針を遵守して行った。

### 1. PD モデルラットの作製とその確認

#### 1) 実験動物

生後 8 週（体重 200～250 g）の雄性 Wistar 系ラット（日本生物材料センターより購入）を用いた。水および飼料（日本クレア(株) CE-2）は自由摂取とし、12 時間ごとの明暗サイクルで飼育し、飼育室は室温 25 ± 1 度、湿度 50 ± 5% に設定した。

#### 2) PD モデルラットの作製

動物を無作為に、① control 群と② PD 群に分け実験を行った。

PD モデルラットは、6-Hydroxydopamine hydrobromide（以下 6-OHDA）（Sigma）を用い、片側黒質—線条体ドパミン神経を選択的に障害することで作製した。6-OHDA はカテコラミントランスポーターに親和性があり、カテコラミン含有神経を選択的に障害する神経毒である。ラットを pentobarbital sodium（共立製薬株式会社ソムノベンチル<sup>®</sup>、

50 mg/kg を腹腔内投与）麻酔下に脳定位固定装置（SR-5：NARISHIGE）に頭部を固定し、直径 0.75 mm のマイクロインジェクションカニューレを黒質—線条体ドパミン神経の通る内側前脳束（Bregma から右に 2 mm、後方に 1.6 mm、硬膜から下方に 8.4 mm）に挿入、4 μl の 6-OHDA 溶液を 4 分以上かけて注入した。なお 6-OHDA 溶液は 1% のアスコルビン酸を付加した生理食塩水に溶解し、25 mg/ml の濃度で作製した。control 群には同量の生理食塩水を同部位に注入した。

### 3) PD モデルラットの確認

6-OHDA 投与から 4 週後、apomorphine（Sigma）1.0 mg/kg を腹腔内投与し、直径 36 cm の金属のボウルの中において PD モデルラット特有の回転運動を観察した。反時計回り（6-OHDA 注入側と反対方向）に 10 分間で 100 回以上回転したものを PD モデルラットとして使用した<sup>10)</sup>。

## 2. 腸管運動の記録と apomorphine の投与

### 1) 摘出小腸の運動記録

術後 4 週目に apomorphine 投与にて回転運動が確認された PD 群（6 匹）と control 群（6 匹）を使用した。Urethane（Sigma）380 mg/ml と α-chloralose（Sigma）32.5 mg/ml の混合液を 2 ml/kg 腹腔内投与し麻酔した。腹部を切開し開腹したのち、胃より下部約 5 cm の小腸を摘出し、20 × 5 mm の小腸条片を作成した。この条片の一端を酸素 95% と二酸化炭素 5% 溶解の Krebs 灌流液中（37℃）に固定し、他端を圧トランスデューサー（FD ピックアップ<sup>®</sup>：日本光電）に接続、一定の圧をかけて経時的に小腸の収縮運動を記録した<sup>8)</sup>。

### 2) apomorphine の投与

腸管運動が安定した後、apomorphine 0.5 mg を 50 ml の Krebs 液に溶解し、chamber 内に灌流投与して小腸運動の変化を記録した。

### 3. domperidone の投与

control ラットと PD ラットを更に domperidone 非投与群と投与群に分け、計 4 群（① control ラットで非投与群：C 群 6 匹、② control ラットで投与群：C+D 群 6 匹、③ PD ラットで非投与群：P 群 7 匹、④ PD ラットで投与群：P+D 群 7 匹）で実験を行った。動物は代謝ケージ（Tecniplast 社製）にて個別に飼育した。薬剤の投与は、粉末飼料（CE-2：日本クレア(株)）に domperidone（大洋薬品

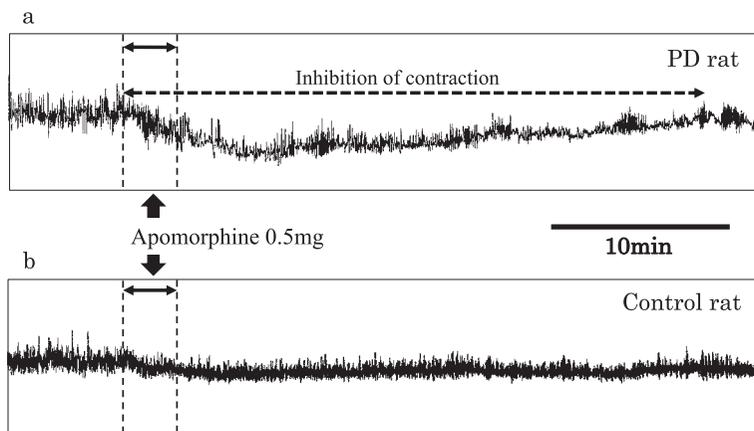


Fig. 1 An example of the change in the small intestinal motility induced by the administration of apomorphine.

Apomorphine, 0.5 mg/50 ml Krebs solution, inhibited the small intestinal motility of the PD rat (1a) significantly compared to that of the control rat (1b).

工業(株)を0.01%の割合で混入して与えた。この割合は、ラットの体重ならびに餌摂取量を考慮し、およそヒト成人の投与量(30 mg/日)になるよう算出し決定した。domperidone 非投与群には、通常の粉末餌(CE-2:日本クレア(株))のみ与えた。

#### 1) 小腸輸送能の測定

小腸の輸送能の測定は、炭素末輸送試験にて行った<sup>11)</sup>。domperidoneを7日間投与した後、10%炭素末液0.5 mlをラット用金属製胃ゾンデにて経口投与し、30分後に開腹し、胃幽門部から盲腸入口までの腸管を摘出した。胃幽門部から炭素末移動部位まで距離を測定し、腸管の全長に対する炭素末の移動率(%)を次式により算出した。

炭素末輸送能(%) = {(炭素末の幽門部からの移動距離) / (全小腸の長さ)} × 100

#### 2) 排便量の測定

domperidone投与の3日前から、7日間のdomperidone投与の間(計10日)、毎日の排便量を測定した。同時に、摂食量・飲水量・排尿量と体重変化も記録した。

#### 4. 統計学的処理

実験結果は平均±標準誤差で示し、統計学的推定はStudent's *t*-testならびにFisher's PLSD testを用い、危険率5%以下をもって統計学的に有意と判定した。

## 結 果

### 1. 腸管運動の記録と apomorphine 投与による影響

摘出小腸の収縮運動を記録しながらD2R親和性の高いドパミンレセプター作動薬であるapomorphineを灌流投与して、運動の抑制時間を測定した。Fig. 1に腸管運動の実際の記録例を、またFig. 2に運動抑制時間の平均を示した。apomorphine投与により、PD群の抑制時間(42.41 ± 8.00 min)の方がControl群(10.04 ± 1.16 min)に比べ有意に長かった(P < 0.003)。PDモデルラットの腸管は、ドパミンに対する感受性が亢進していることが示唆された。

### 2. domperidone 投与による小腸輸送能の変化

domperidoneの腸管輸送能への影響を調べた。P群の輸送能(69.41 ± 1.19%)はC群(77.71 ± 2.26%)に比較し有意に(P < 0.04)低下していたが、P+D群では、その低下が有意に(P < 0.05)抑制された(77.21 ± 2.45%) (Fig. 3)。D2Rのブロックにより、小腸の輸送能の低下が改善された。

### 3. domperidone 投与による代謝および体重の変化

PDの便秘に対するdomperidone投与の効果を検討した。結果は、domperidone投与前3日間の1日平均の排便量とdomperidoneを投与した7日間の1日平均 (Fig. 4a)、ならびにその増加率を百分

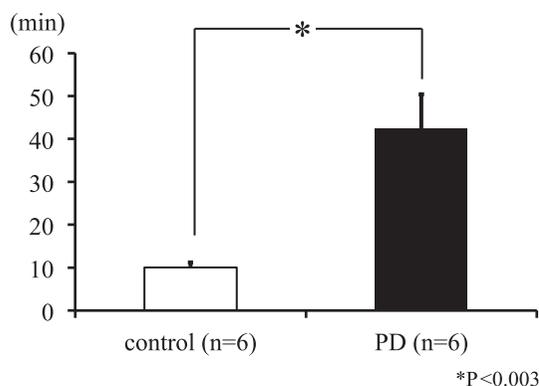


Fig. 2 Suppression of the small intestinal motility by the administration of apomorphine. When apomorphine, 0.5 mg/50 ml Krebs solution, was administered, contraction motion of the intestinal tract of the PD model rats was significantly suppressed for a period longer than that of the control rats. Data were compared with Student's *t*-test.

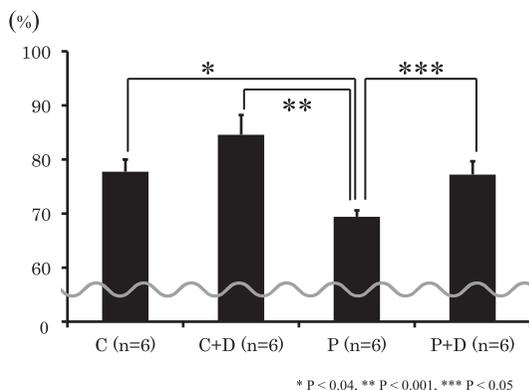


Fig. 3 Effect of domperidone on small intestinal propulsion of charcoal.

Though the transportation speed in small intestine of P (PD model rat) group decreased significantly compared with that of C (control) group, the decrease was significantly inhibited by the administration of domperidone (P+D group). Data were compared with ANOVA followed by Fisher's PLSD test.

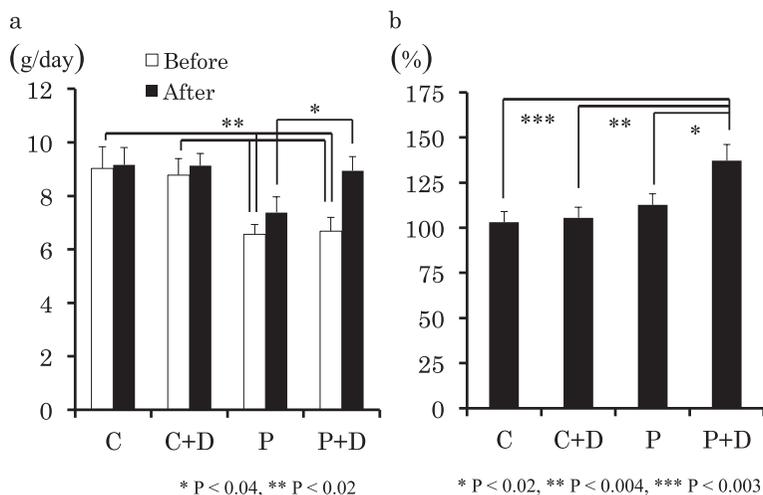


Fig. 4 Effect of domperidone on the amount of feces.

4a shows the daily average of the amount of defecation of three days before the administration of domperidone (white bar) and seven days after the beginning of administration (black bar), and the changes were shown by the increasing rate in 4b. The amount of defecation in the domperidone administered PD rats (P+D group) significantly increased compared with that of the non-administered PD rats (P group). There was no significant change though domperidone was administered to the Control rats. Data were compared with ANOVA followed by Fisher's PLSD test.

率で示した (Fig. 4b). 餌の摂食量, 飲水量, 排尿量は増加率のみ示し, 体重の変化は domperidone 投与開始日に対する 7 日後の増加率で示した (Table 1).

P 群 ( $6.56 \pm 0.37$  g) ならび P+D 群 ( $6.68 \pm 0.52$  g) の domperidone 投与前の平均排便量は, C 群 ( $9.02 \pm 0.82$  g) ならび C+D 群 ( $8.77 \pm 0.63$  g) に比べ有

Table 1 Changes in body weight and the volumes of feces, urine, food intake and water intake by the administration of domperidone.

(%)	body weight	feces	urine	food intake	water intak
C (n=6)	105.51 ± 1.11	103.17 ± 5.75	100.82 ± 4.86	102.95 ± 5.56	101.35 ± 4.22
C+D (n=6)	104.60 ± 0.69	105.53 ± 5.86	108.18 ± 3.66	99.96 ± 5.33	104.46 ± 3.27
P (n=7)	108.10 ± 1.63	112.67 ± 6.06	105.48 ± 4.17	113.87 ± 7.01	111.72 ± 5.55
P+D (n=7)	107.47 ± 2.56	137.18 ± 8.85*	119.18 ± 4.22**	136.63 ± 9.88***	126.79 ± 5.43***

\*P&lt;0.02, \*\*P&lt;0.03, \*\*\*P&lt;0.04 (vs. P group)

These changes are shown by the increasing rate (the daily average of seven days after the beginning of administration to that of three days before the administration). Not only the volume of feces but also those of urine, food intake and water intake increased significantly by the administration of domperidone to the PD model rats, though there was no significant difference in the increasing rate of body weight. Data were compared with ANOVA followed by Fisher's PLSD test.

意に ( $P<0.02$ ) 少なかったが, domperidone 投与により P+D 群の排便量 ( $8.94 \pm 0.53$  g) は, P 群のそれ ( $7.38 \pm 0.58$  g) に比べ有意に ( $P<0.04$ ) 増加した (Fig. 4a). 増加率でも, P+D 群は他群と比較し有意に ( $P<0.02$  vs. P 群) 増加していた (Fig. 4b).

体重の変化に関しては, 各群で差は認められなかったが, 摂食量・飲水量・排尿量は, 排便量ともに有意な増加を示した (Table 1).

## 考 察

PD では便秘が高頻度に併発する. 便秘が重症化すると麻痺性イレウスや S 状結腸捻転症などの重篤な腸管合併症を生じたり, また L-dopa 等の抗パーキンソン病薬を服用しても吸収を減少させたり, 腸管でドパミンに代謝され, 運動器症状を増悪させることもある.

便通の回数と PD の発症頻度が相反するとの研究報告もあり, 便秘が PD の一連の病態の中で運動器症状に先行するとも考えられている<sup>12,13</sup>. よって PD における便秘の原因を探求することは, PD の発症や進行の抑制にもつながると我々は考えている.

PD の便秘の機序は, 迷走神経系を中心とした中枢性の病変のみならず, ENS の変性, 骨盤底筋群の緊張<sup>14</sup>, 抗 PD 薬の影響などが複合的に関与していると考えられている.

ENS は自律神経を介して, 上位神経中枢からの支配を受けているのみではなく, 神経叢それ自身が神経伝達物質や神経調節因子によって腸管運動を調

整している. この ENS には, アドレナリン作動性ニューロンやコリン作動性ニューロンの他にドパミンニューロンやセロトニンニューロンも存在している<sup>5,6</sup>. 我々は, このうちドパミン神経系に注目し, PD の便秘との関連を調査してきた.

ドパミンレセプターには D1 ~ 5 の 5 つのサブタイプがあり, 腸管内にはこれらすべてのサブタイプが発現しているが, 腸管運動に関与しているのは D2R であり腸管運動に抑制的に作用する<sup>7</sup>. PD モデルラットを作製し, 摘出した大腸腸管に apomorphine を直接投与したところ, その腸管運動は対照動物のそれと比較し有意に抑制された. apomorphine はドパミンと類似した構造を有するドパミンレセプター作動薬であるが, 中でも特に D2R に高い親和性を示す. PD モデルラットの腸管はドパミンに対する感受性が亢進しており, またこれは腸管壁の免疫染色から D2R の増加による可能性が示唆された<sup>8</sup>. 本研究で, 小腸について調べたところ, 大腸腸管と同様に apomorphine に対する感受性の亢進がみられ, 有意に収縮運動が抑制された. 小腸に関しての, ドパミンに対する感受性の亢進の原因も D2R の増加によるものかは現在検討中である.

我々の着目した D2R の異常が PD の便秘に影響を与えているのか, また PD 特有の便秘に対する治療法を検討するために D2R の拮抗薬である domperidone を投与したところ, PD モデルラットにおける小腸腸管の輸送能の低下を有意に改善するとともに (Fig. 3), 排便量の低下も有意に抑制した (Fig. 4). ドパミン神経系は消化管の中でも, 胃や小腸上部に多く存在することが報告されており<sup>9</sup>, domperidone 投

与による小腸における輸送能の改善が、排便量の増加につながったと考えられる。これらのことから、PDモデルラット特有の便秘には、ENSのドパミン神経系、特にD2Rの異常が大きく関与しており、治療薬としてD2R拮抗薬の有効性が示唆された。PDでは、胃の排出時間<sup>15)</sup>や大腸通過時間<sup>16)</sup>の延長も報告されているため、今後はこれらについても検討が必要である。

PDモデル動物として、今回我々の用いた6-OHDA<sup>10)</sup>以外にも、1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (以下MPTP)<sup>17)</sup>やrotenone<sup>18)</sup>を投与するモデルがよく用いられており、これらのモデル動物におけるENSの異常についてもいくつかの報告がある。6-OHDAを用いたモデルで、Blandiniら<sup>19)</sup>は遠位回腸と近位結腸におけるNO作動性ニューロンの減少を、Zhuら<sup>20)</sup>は胃幽門洞と結腸におけるドパミンニューロンの増加とNO作動性ニューロンの減少を報告している。MPTPを用いたモデルで、Andersonら<sup>21)</sup>は遠位回腸におけるコリン作動性ニューロンならびにNO作動性ニューロンには変化はなかったが、ドパミンニューロンは減少したことを、Nataleら<sup>22)</sup>は食道や胃、結腸では変化はなかったが、十二指腸部ではドパミンニューロンは減少したことを報告している。またrotenoneを用いたモデルで、Droletら<sup>23)</sup>は小腸におけるレビー小体の構成蛋白である $\alpha$ シヌクレインの増加と筋層間神経叢におけるニューロンの減少を報告しているが、Greeneら<sup>24)</sup>は回腸ならびに近位大腸で、NO作動性ニューロン、VIPニューロン、ドパミンニューロン、コリン作動性ニューロンなどのニューロン数には違いはなかったと報告している。

以上のようにモデルや部位によっても病態が異なるため、今後は他のモデルや他の部位についてのD2Rの変化についての検討も必要である。

現状では、PDの便秘に特化した治療法はなく、通常の便秘に対する治療が適用されている。薬物療法としては、domperidoneの他、下剤(緩下剤:magnesium oxide, 刺激性下剤:sennoside), 消化管運動促進薬(末梢性ドパミン受容体遮断薬<sup>25)</sup>、セロトニン5-HT<sub>4</sub>アゴニスト<sup>26)</sup>: mosapride citrate), 漢方薬<sup>27)</sup>(大建中湯)等が使用されている。今回作製したPDモデルにはdomperidoneが有効であったが、今後は他の薬剤の有効性や、また他のPDモ

デルにおけるこれらの薬剤の有効性の検討も必要である。

## 文 献

- 1) Edwards L, Quigley EM, Hofman R, *et al*: Gastrointestinal symptoms in Parkinson disease: 18-month follow-up study. *Mov Disord* 8: 83-86, 1993.
- 2) Jost WH and Schimrigk K: Constipation in Parkinson's disease. *Klin Wochenschr* 69: 906-909, 1991.
- 3) Parkinson J: Definition history illustrative cases. In *An Essay on the Shaking Palsy*. pp. 7, Sherwood, Neely and Jones, London, 1817.
- 4) Okishio Y, Takeuchi T, Fujita A, *et al*: Ascending contraction and descending relaxation in the distal colon of mice lacking interstitial cells of Cajal. *J Smooth Muscle Res* 41: 163-174, 2005.
- 5) Eaker EY, Bixler GB, Dunn AJ, *et al*: Dopamine and norepinephrine in the gastrointestinal tract of mice and the effects of neurotoxins. *J Pharmacol Exp Ther* 244: 438-442, 1988.
- 6) Sikander A, Rana SV and Prasad KK: Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta* 403: 47-55, 2009.
- 7) Li ZS, Schmauss C, Cuenca A, *et al*: Physiological modulation of intestinal motility by enteric dopaminergic neurons and the D2 receptor: analysis of dopamine receptor expression, location, development, and function in wild-type and knock-out mice. *J Neurosci* 26: 2798-2807, 2006.
- 8) 谷川博人, 砂川正隆, 坂上聡志, ほか: Parkinson病モデルラットの便秘における腸管内ドパミン受容体の関与. *昭和医会誌* 70: 472-479, 2010.
- 9) Anlauf M, Schäfer MK, Eiden L, *et al*: Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system: cholinergic, VIPergic, and catecholaminergic phenotypes. *J Comp Neurol* 459: 90-111, 2003.
- 10) Mendez JS and Finn BW: Use of 6-hydroxydopamine to create lesions in catecholamine neurons in rats. *J Neurosurg* 42: 166-173, 1975.
- 11) 松岡 隆, 宇留野強, 山田 誠, ほか: Lactuloseの消化管機能に及ぼす影響. *日薬理誌* 96: 301-306, 1990.
- 12) Abbott RD, Petrovitch H, White LR, *et al*: Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 57: 456-462, 2001.
- 13) Bassotti G, Maggio D, Battaglia E, *et al*: Manometric investigation of anorectal function in

- early and late stage Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **68** : 768-770, 2000.
- 14) Edwards LL, Quigley EM and Pfeiffer RF: Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* **42** : 726-732, 1992.
  - 15) Zheng LF, Wang ZY, Li XF, *et al*: Reduced expression of choline acetyltransferase in vagal motoneurons and gastric motor dysfunction in a 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* **1420** : 59-67, 2011.
  - 16) Wang L, Fleming SM, Chesselet MF, *et al*: Abnormal colonic motility in mice overexpressing human wild-type alpha-synuclein. *Neuroreport* **19** : 873-876, 2008.
  - 17) Ogawa N, Mizukawa K, Hirose Y, *et al*: MPTP-induced parkinsonian model in mice: biochemistry, pharmacology and behavior. *Eur Neurol* **26** (Suppl 1) : 16-23, 1987.
  - 18) Heikkila RE, Nicklas WJ, Vyas I, *et al*: Dopaminergic toxicity of rotenone and the 1-methyl-4-phenylpyridinium ion after their stereotaxic administration to rats: implication for the mechanism of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine toxicity. *Neurosci Lett* **18** : 389-394, 1985.
  - 19) Blandini F, Balestra B, Levandis G, *et al*: Functional and neurochemical changes of the gastrointestinal tract in a rodent model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* **467** : 203-207, 2009.
  - 20) Zhu HC, Zhao J, Luo CY, *et al*: Gastrointestinal dysfunction in a Parkinson's disease rat model and the changes of dopaminergic, nitric oxidergic, and cholinergic neurotransmitters in myenteric plexus. *J Mol Neurosci* 2011 Jan 7, DOI: 10.1007/s12031-011-9560-0.
  - 21) Anderson G, Noorian AR, Taylor G, *et al*: Loss of enteric dopaminergic neurons and associated changes in colon motility in an MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* **207** : 4-12, 2007.
  - 22) Natale G, Kastsushenka O, Fulceri F, *et al*: MPTP-induced parkinsonism extends to a subclass of TH-positive neurons in the gut. *Brain Res* **1355** : 195-206, 2010.
  - 23) Drolet RE, Cannon JR, Montero L, *et al*: Chronic rotenone exposure reproduces Parkinson's disease gastrointestinal neuropathology. *Neurobiol Dis* **36** : 96-102, 2009.
  - 24) Greene JG, Noorian AR and Srinivasan S: Delayed gastric emptying and enteric nervous system dysfunction in the rotenone model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* **218** : 154-161, 2009.
  - 25) Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, *et al*: Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* **12** : 952-957, 1997.
  - 26) Liu Z, Sakakibara R, Odaka T, *et al*: Mosapride citrate, a novel 5-HT4 agonist and partial 5-HT3 antagonist, ameliorates constipation in parkinsonian patients. *Mov Disord* **20** : 680-686, 2005.
  - 27) Sakakibara R, Odaka T, Lui Z, *et al*: Dietary herb extract dai-kenchu-to ameliorates constipation in parkinsonian patients (Parkinson's disease and multiple system atrophy). *Mov Disord* **20** : 261-262, 2005.

EFFECT OF DOPAMINE RECEPTOR ANTAGONIST ON  
CONSTIPATION IN THE RAT MODEL OF  
PARKINSON'S DISEASE

Yu SAITO, Masataka SUNAGAWA, Hiroaki IWANAMI,  
Norihiko GOMI, Takeshi KIJIMA, Hiroyuki SAITO,  
Hiroki SUGA, Masaya FUKUSHIMA, Kazue WATANABE  
and Tadashi HISAMITSU

Department of Physiology, Showa University School of Medicine

Hiroto TANIGAWA

Department of Neurology, Showa University School of Medicine

**Abstract** — Parkinson's disease, PD, a progressive neurodegenerative disorder characterized by extrapyramidal symptoms, is often associated with non-motor symptoms. Though constipation appears most frequently among these symptoms, the mechanism of constipation in PD has not been clarified and an appropriate treatment method has not been established. Intestinal motility is regulated by extrinsic autonomic nerves, the enteric nervous system (ENS) and the interstitial cells of Cajal. Of these forms of regulation, we have been focusing attention on the dopaminergic nervous system in ENS to investigate its involvement in constipation of PD model rats. It is known that dopamine has an inhibitory effect on intestinal movement through dopamine receptor D2, D2R. We have already reported that the colon of PD model rats has an enhanced sensitivity to dopamine, and this can be due to an increase in D2R. In this study, we have investigated the sensitivity of the small intestine to dopamine, and examined the effectiveness of domperidone, a D2R antagonist, against constipation in PD model rats. We administered apomorphine, a dopamine receptor agonist, and recorded contraction movement of the isolated small intestine in Krebs solution; the motility of the intestinal tract of the PD model rats was significantly suppressed for a period longer than that of the control rats. Next, when domperidone was administered to the PD model rats, the decline in the food transportation speed in the small intestine was improved, and fecal weight was significantly increased. These results suggested that the small intestinal tract of the PD rat became more sensitive to dopamine similar to the colon, which indicated the influence on the movement of the intestinal tract, and that the D2R antagonist was effective for constipation in PD.

**Key words:** Parkinson's disease, constipation, small intestine motility, dopamine D2 receptor, domperidone

[受付：1月10日，受理：1月23日，2012]