

エンドセリン-1 硝子体投与による前房内炎症と プロスタグランジン合成阻害薬の抑制

庄司 信行¹⁾, 大鹿 哲郎²⁾, 増田寛次郎³⁾

¹⁾武蔵野赤十字病院眼科, ²⁾東京大学医学部付属病院分院眼科, ³⁾東京大学医学部眼科学教室

要 約

有色家兎眼において, ① エンドセリン-1 (ET-1) を硝子体内に投与した場合の房水蛋白濃度 (APC) の経時変化と, ② ET-1 の作用に対するプロスタグランジン合成阻害薬 (PG 阻害薬) 点眼の前処置の効果, そして, ③ ET-1 投与 2 時間後までの PG 阻害薬点眼 (後処置) の効果について, レーザーフレアセルメーターを用いて検討した。その結果, ① 10^{-5} M ET-1 群の場合, 投与 4 時間後をピークとして APC の上昇がみられたが, 24 時間後には正常に復していた。 10^{-4} M 群の場合, ET-1 投与後約 1 時間から徐々に APC の上昇がみられ, 約 4~8 時間後に第 1 のピークを形成し, 12 時間後にわずかに濃度の低下を示したものの, 48 時間後にはより大きな第 2 のピークを形成した。 10^{-6} M, 10^{-7} M 群の場合は, 有意な変化は

みられなかった。② PG 阻害薬の前処置によって, 10^{-5} M 群の APC 上昇は完全に抑制された。 10^{-4} M 群の APC 上昇は投与 12 時間後までは部分的な抑制がみられたが, 24 時間以降は抑制されなかった。③ PG 阻害薬の後処置によって, 10^{-4} M 群でも, APC 上昇は投与 48 時間後まで抑制された。以上の結果から, ET-1 の硝子体投与によって生じる房水蛋白濃度上昇は, アラキドン酸カスケードにおけるシクロオキシゲナーゼ系を介した反応であることが示唆された。(日眼会誌 101:209-214, 1997)

キーワード: エンドセリン-1, 房水蛋白濃度, プロスタグランジン合成阻害薬, アラキドン酸カスケード, シクロオキシゲナーゼ

Anterior Chamber Inflammation after the Injection of Endothelin-1 into the Vitreous and the Effect of an Anti-prostaglandin Agent

Nobuyuki Shoji¹⁾, Tetsuro Oshika²⁾ and Kanjiro Masuda³⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Musashino Red Cross Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo Branch Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, University of Tokyo school of Medicine

Abstract

We measured the time course of aqueous protein concentration (APC) with a laser flare-cell meter after the injection of endothelin-1 (ET-1) into the vitreous cavity of pigmented rabbits and investigated the influence of pre- or post-treatment with an anti-prostaglandin agent on these effects of ET-1. Injection of ET-1 significantly increased APC in a dose-dependent fashion. After 10^{-5} M ET-1 injection, APC reached maximum at 4 hours after treatment and returned to the normal level 24 hours after the injection. On the other hand, the 10^{-4} M ET-1 model displayed a bi-phase time course, with a peak value observed at 4~8 hours and 48 hours post-treatment, and APC did not return to normal

even 7 days after treatment. Treatment with anti-prostaglandin agents before and after the injection blocked APC increase completely in the 10^{-5} M ET-1 model, and partially in the 10^{-4} M ET-1 model. These results indicate that ET-1 effects on APC are at least partially mediated by the cyclooxygenase pathway of the arachidonic acid cascade. (J Jpn Ophthalmol Soc 101:209-214, 1997)

Key words: Endothelin-1, Aqueous protein concentration, Anti-prostaglandin agents, Arachidonic acid cascade, Cyclooxygenase

別刷請求先: 180 東京都武蔵野市境南町1-26-1 武蔵野赤十字病院眼科 庄司 信行
(平成8年5月2日受付, 平成8年10月8日改訂受理)

Reprint requests to: Nobuyuki Shoji, M.D. Department of Ophthalmology, Musashino Red Cross Hospital, 1-26-1 Kyonancho, Musashino-shi, Tokyo 180, Japan

(Received May 2, 1996 and accepted in revised form October 8, 1996)

I 緒 言

エンドセリン-1 (endothelin-1, ET-1) は、1988年に血管内皮細胞から抽出された強力な血管収縮作用を持つペプチドであり¹⁾、眼科領域でも、特に網脈絡膜の循環調節に関する研究^{2)~9)}が多くなされている。前眼部に対する作用については、ET-1が角膜内皮¹⁰⁾・角膜上皮¹¹⁾の増殖因子であること、眼圧、瞳孔径、房水蛋白濃度(aqueous protein concentration, APC)に影響すること^{12)~18)}などが報告されている。また、ET-1は虹彩毛様体に豊富に存在し¹³⁾、フォスホリパーゼA₂の活性を高めることによってアラキドン酸の放出を促進し、プロスタグランジン(prostaglandin, PG)の合成を促進することが報告¹⁶⁾されている。このことから、ET-1のアラキドン酸カスケードへの関与が推察され¹²⁾、我々は以前、ET-1前房内投与によるAPC、瞳孔径の経時的变化とET-1のアラキドン酸カスケードへの関与について報告¹⁵⁾した。しかし、ET-1の硝子体投与に関しては、ET-1投与後の一定時間後のAPCの上昇¹³⁾やPGE₂濃度の上昇^{12)14)16)~18)}は報告されているものの、APCの経時的变化に関する報告はみられず、また、このAPCの変化に対するプロスタグランジン合成阻害薬(PG阻害薬)の効果は明らかでない。

今回我々は、ET-1を硝子体に投与することによって生じるAPCの経時的变化を、レーザーフレアセルメーターを用いて検討し、さらに、これらの変化に対するPG阻害薬の影響を明らかにすることによって、ET-1とアラキドン酸カスケードとの関連について検討した。

II 実験方法

1. 実験動物

実験には、体重1.5~2.5kgの有色家兎を雌雄の別なく使用した。麻酔は、0.4%塩酸オキシブプロカイン(ペノキシール®、参天製薬)点眼麻酔のみとした。

2. 使用薬物と投与方法

ET-1(Human)(ペプチド研究所)溶液の希釈には眼内灌流液(オベガード®MA、千寿製薬)を用い、10⁻⁴M、10⁻⁵M、10⁻⁶M、10⁻⁷Mの4種類になるように調整した。また、対照液として、ET-1を含まない眼内灌流液のみを用いた。投与量は10μlずつとし、角膜輪部から約2mm離れた部位から、マイクロシリッジに接続した30G針を用いて眼球中心に向けて刺入し、硝子体中央部に針が入っていることを確認して硝子体内に投与した。なお、針の刺入部から注入液の漏出がみられた場合は、対象から除外した。

3. 実験方法

1) 実験1: ET-1硝子体投与

APCと細胞数との経時的測定にはレーザーフレアセルメーター(FC-1000, 興和)を用い、得られたフォトンカウント値はアルブミン濃度に換算し、APCとして検討に

用いた¹⁹⁾。測定時間は、ET-1投与前、投与後0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 168時間とした。なお、対象数は10⁻⁴M群、10⁻⁵M群、対照群は7眼ずつ、10⁻⁶M群、10⁻⁷M群は5眼ずつとした。

2) 実験2: PG阻害薬前処置の効果

ET-1硝子体投与に先立ってPG阻害薬の前処置を行った場合の、APCの経時的变化を検討した。前処置として、ET-1溶液投与の2時間前から30分毎に計4回、右眼に0.1%ジクロフェナクナトリウム(ジクロード®、わかもと製薬)、左眼に人工涙液をそれぞれ1~2滴ずつ点眼した。用いたET-1の濃度は、実験1と同様の方法で調整した10⁻⁴M、10⁻⁵Mの2種類とし、両眼に同一濃度のET-1溶液を投与した。対象は下記のごとく4群とし、実験1と同様の測定を行った(各n=5)。

2-A群: ジクロード®点眼前処置+10⁻⁴M ET-1

2-B群: 人工涙液点眼前処置+10⁻⁴M ET-1

2-C群: ジクロード®点眼前処置+10⁻⁵M ET-1

2-D群: 人工涙液点眼前処置+10⁻⁵M ET-1

3) 実験3: PG阻害薬後処置の効果

ET-1硝子体投与後にPG阻害薬を投与した場合のAPCの変化に対する影響を検討した。PG阻害薬投与は、ET-1溶液投与直後から2時間の間30分毎に計5回、右眼にジクロード®を、左眼に人工涙液をそれぞれ1~2滴ずつ点眼した。用いたET-1の濃度は、実験1と同様の方法で調整した10⁻⁴Mの1種類とした。そして実験1と同様の測定を行った。この時の検討は下記の2群で行った(各n=5)。

3-A群: 10⁻⁴M ET-1+ジクロード®点眼後処置(前処置なし)

3-B群: ジクロード®点眼前処置+10⁻⁴M ET-1+ジクロード®点眼後処置

4. 統計学的解析方法

実験1では、対照群と各濃度のET-1投与群の結果を比較した。実験2では、同一濃度のET-1投与群において、ジクロード®投与群(2-A群、2-C群)と人工涙液投与群(それぞれ2-B群、2-D群)を比較し、ジクロード®点眼前処置による抑制効果があるかどうかを検討した。実験3では、ジクロード®点眼の後処置群と実験1の10⁻⁴M ET-1単独投与群の結果を比較し、ジクロード®点眼後処置による抑制効果があるかどうかを検討した。有意差検定には、対応のないt検定を用いた。有意水準は5%とした。測定値は平均値±標準偏差で示した。

III 結 果

1. 実験1

ET-1硝子体投与によるAPCの変化を図1に示した。10⁻⁴M群と10⁻⁵M群は、対照群と比較して有意な上昇を認めた。10⁻⁴M群では、ET-1投与後約1時間からAPCの上昇を認め、約4時間で始めのピークに達した。その後

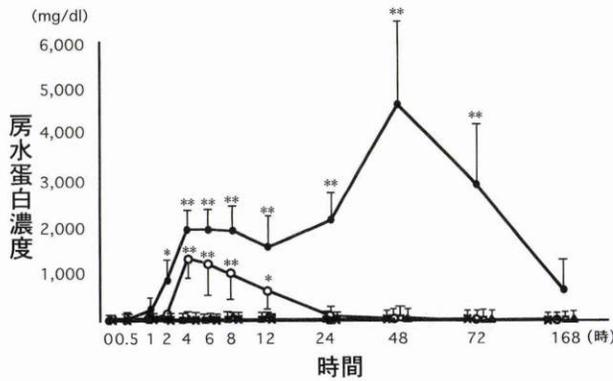


図1 エンドセリン-1 (ET-1)硝子体内投与による房水蛋白濃度。

10⁻⁴M群では投与後2時間~72時間にかけて,10⁻⁵M群では投与後4時間~12時間にかけて,対照群に比べて有意に房水蛋白濃度が上昇した。10⁻⁶M群と10⁻⁷M群では有意な上昇はみられなかった。

●:10⁻⁴M ET-1(n=7),○:10⁻⁵M ET-1(n=7),□:10⁻⁶M ET-1(n=5),△:10⁻⁷M ET-1(n=5),×:対照(n=7)。*:p<0.05,**:p<0.01(対応のないt検定)

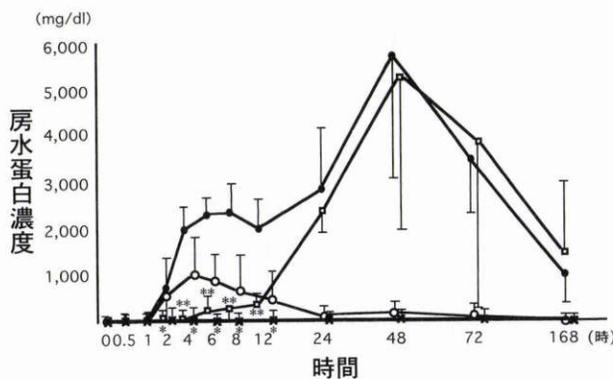


図3 プロスタグランジン(PG)阻害薬前処置とET-1の房水蛋白濃度への影響。

ET-1投与後の房水蛋白濃度上昇に対する,ジクロード®点眼薬前処置の抑制効果を調べた。10⁻⁴M ET-1の場合,2-A群では2-B群でみられたET-1投与後2時間から12時間までの房水蛋白濃度の上昇は有意に抑制されたが,24時間以降は,2-B群と同様の濃度上昇を示した。10⁻⁵M ET-1の場合,ジクロード®点眼薬の前処置によって房水蛋白濃度の上昇は完全に抑制された。

□ 2-A群:ジクロード®点眼前処置+10⁻⁴M ET-1(n=5),● 2-B群:人工涙液点眼前処置+10⁻⁴M ET-1(n=5),× 2-C群:ジクロード®点眼前処置+10⁻⁵M ET-1(n=5),○ 2-D群:人工涙液点眼前処置+10⁻⁵M ET-1(n=5)。*:p<0.05,**:p<0.01(対応のないt検定)

8時間まで濃度は持続し,12時間でわずかに低下したが,その後再上昇し,48時間後にさらに大きなピークに達した。その後,徐々に蛋白濃度は下降してきたが,ET-1投与後168時間でも蛋白濃度の正常化はみられなかつ

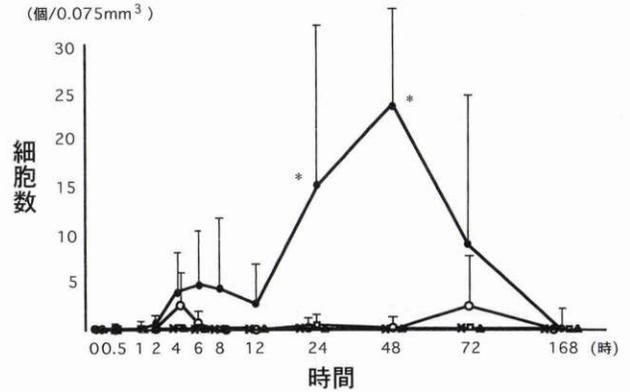


図2 ET-1硝子体内投与による前房内細胞数。

10⁻⁴M群では,投与後24時間と48時間において,対照群に比べて有意に細胞数が増加した。その他の群では有意な上昇はみられなかった。(凡例,眼数は図1と共通)

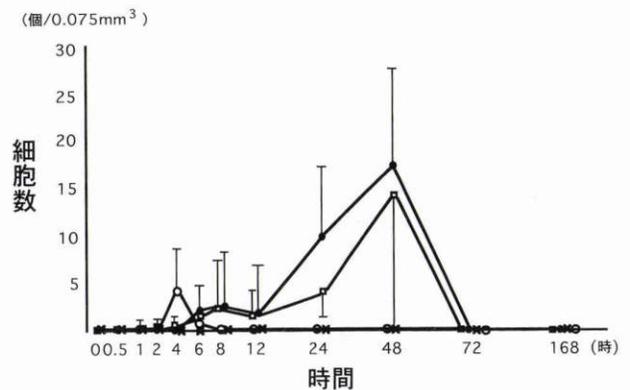


図4 PG阻害薬前処置とET-1の前房内細胞数への影響。

ジクロード®点眼薬前処置+10⁻⁴M ET-1群(2-A群)では,投与後48時間に細胞数の上昇を認めたが,家兎によるばらつきが大きく,2-B群との間に統計学的な有意差はみられなかった。(凡例,眼数は図3と共通)

た。10⁻⁵M群では,APCの上昇は10⁻⁴M群に比べてやや遅く,投与2時間後付近から上昇し,4時間後付近でピークに達した。その後,徐々に濃度は低下し,10⁻⁴M群のような二峰性は示さず,24時間後にほぼ正常に復した。これらの蛋白濃度の上昇はET-1濃度に依存的であった。ET-1投与後4時間のAPCは,10⁻⁴M群では2,081.3±441.2 mg/dl,10⁻⁵M群で1,395.6±503.4 mg/dlであった。ET-1投与後48時間のAPCは,10⁻⁴M群では4,677.0±2,699.7 mg/dl,10⁻⁵M群では140.8±185.8 mg/dlであった。10⁻⁶M群,10⁻⁷M群の場合は,正常対照群と比較して蛋白濃度の有意な上昇はみられなかった。細胞数の変化は図2に示した,10⁻⁴M群の24時間と48時間において有意な上昇を認めたが,その他の時間では有意な変化はみられず,より低濃度のET-1投与群では有意な上昇はみられなかった。

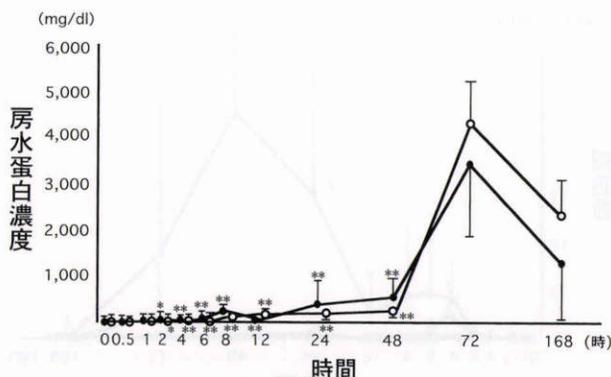


図5 PG 阻害薬後処置と ET-1 の房水蛋白濃度への影響。

ET-1 投与後の房水蛋白濃度に対する、ジクロード®点眼薬後処置の抑制効果を調べた。ジクロード®点眼薬の前処置の場合、ET-1 投与後 12 時間まで房水蛋白濃度の上昇が抑制されたが(図 3), ET-1 投与直後から 2 時間まで行ったジクロード®点眼薬の後処置の場合(3-A 群および 3-B 群)は、 10^{-4} M ET-1 単独投与(図 1)に比べて、48 時間まで蛋白濃度上昇は有意に抑制された。3-A 群と 3-B 群の間に差はみられなかった。

● 3-A 群: 10^{-4} M ET-1 投与+ジクロード®点眼薬後処置(n=5), ○ 3-B 群: ジクロード®点眼薬前処置+ 10^{-4} M ET-1 投与+ジクロード®点眼薬後処置(n=5)。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (対応のない t 検定)

2. 実験 2

PG 阻害薬前処置の APC に対する効果を図 3 に示した。PG 阻害薬の前処置を行った 2-A 群(10^{-4} M 投与)の場合、前処置を行わなかった 2-B 群と比べて APC の上昇は遅れ、約 6 時間後からわずかに上昇し 12 時間後まで同程度の濃度を維持していたが、24 時間からは 2-B 群と同様の濃度変化を示した。ピーク時(48 時間)の APC は、2-A 群で $5,303.8 \pm 3,385.3$ mg/dl、2-B 群で $5,703.5 \pm 2,435.1$ mg/dl であった。2-C 群(10^{-5} M 投与)の場合、APC の上昇はほぼ完全に抑制されていた。細胞数に関しては、図 4 の通り、最も平均値の大きかった 48 時間で比較すると、2-A 群は 14.4 ± 18.2 個/ 0.075 mm^3 、2-B 群は 17.6 ± 19.9 個/ 0.075 mm^3 値と有意な差はみられなかった。また、他の時間でも有意差はみられなかった。

3. 実験 3

PG 阻害薬後処置の APC に対する効果を図 5 に示した。ET-1 投与後 48 時間目までは、3-A 群(PG 阻害薬後処置のみ)、3-B 群(PG 阻害薬前・後処置)とも蛋白濃度の上昇はほぼ完全に抑制されたが、72 時間後には、3-A 群 $3,466.6 \pm 1,719.3$ mg/dl、3-B 群 $4,343.6 \pm 860.2$ mg/dl と、PG 阻害薬の前処置を行わなかった場合の 10^{-4} M 投与群のピーク時(48 時間)の値(実験 1)に匹敵する APC の上昇がみられた。細胞数に関しては、3-A 群の 72 時間後(14.2 ± 8.6 個/ 0.075 mm^3)に増加したが、

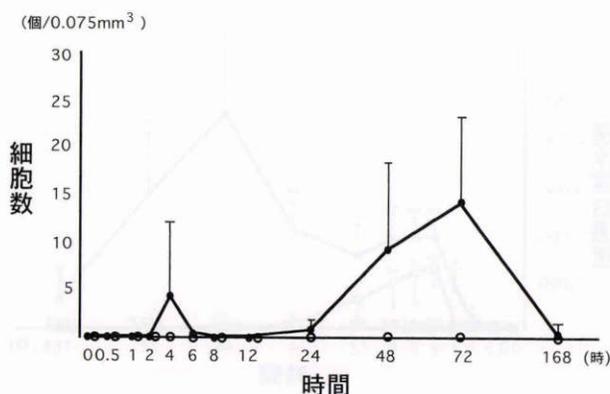


図6 PG 阻害薬後処置と ET-1 の前房内細胞数への影響。

3-A 群の場合、ET-1 投与後 72 時間で、実験 1 の対照群と比べて前房内浮遊細胞数の有意な上昇($p < 0.05$)がみられたが、ET-1 単独投与群と比較した場合、個体差が大きく、24, 48, 72 時間とも有意な差はみられなかった。(凡例、眼数は図 5 と共通)

ET-1 単独投与群(実験 1)との間に有意な差はみられなかった(図 6)。

IV 考 按

これまでに我々は、ET-1 を前房内に投与した場合、約 1~2 時間後をピークとした APC の上昇が生じ、8 時間後に正常化したことを報告¹⁵⁾した。また、この変化は PG 阻害薬の前処置によって抑制されたことから、従来の報告¹²⁾¹⁶⁾の通り、ET-1 のアラキドン酸カスケードへの関与が考えられた。しかし、家兎眼においては、前房穿刺によって前房刺激症状を生じることから²⁰⁾²¹⁾、薬物投与時の穿孔創からのわずかな房水の漏出によって、前房内投与という操作自体が前房内に刺激を生じる可能性を完全には否定できない。したがって、今回我々は、より安定した方法として硝子体投与を選択し、ET-1 の投与による APC の変化と、その変化に対する PG 阻害薬の影響を検討した。

APC については、これまで、ET-1 投与の一定時間後に房水を採取して蛋白濃度を測定した報告¹²⁾¹³⁾が主なものであり、ET-1 の硝子体投与後、長時間にわたる経時的な変化に関する報告はみられない。MacCumber ら¹³⁾は、 $2.5 \mu\text{g}$ の ET-1 を含んだ balanced salt solution, $10 \mu\text{l}$ を前部硝子体に投与し、48 時間後に房水を採取した場合、対照眼と比較して APC が上昇していたと報告しており、Granstam ら¹²⁾は、 4 pmol の ET-1 投与による APC の上昇を報告している。しかし、これらの報告で用いられた方法では、APC の測定のためには前房水を採取しなければならないため、同一個体の APC の経時的な変化を測定することは不可能であった。そこで今回、我々はレーザーフレアセルメーターを用いて、APC の経時的な変化を測定した。その結果、APC の上昇は、投与した ET-

1濃度に依存的であった(図1)。 10^{-4} M群の場合は、ET-1投与後約2時間後から蛋白濃度は上昇し始め、4~8時間後に第1のピークを形成した。その後、徐々にAPCは低下したものの、48時間後にさらに高度のAPCの上昇を認め、より高度な刺激反応が生じたと考えられた。その後、徐々に濃度は下降したが、ET-1投与後7日でも正常化はみられなかった。 10^{-5} M群の場合は、 10^{-4} M群の場合と比べて、蛋白濃度の上昇は軽度であり、かつ24時間後以降の再上昇はみられなかった。これらの変化はPG阻害薬の局所点眼前処置によって抑制され、投与したET-1の濃度によって抑制効果に差がみられた。また、PG阻害薬の投与方法を変えることで抑制の程度に差がみられるかどうか検討した(実験3)ところ、ET-1投与後のPG阻害薬後処置あるいは前・後処置によっても、APCの上昇は抑制可能であった。 10^{-4} M ET-1投与群におけるAPCの上昇が、PG阻害薬の前処置によって12時間後まで抑制されたのに対し、後処置あるいは前後処置の場合は、48時間後まで抑制され(図5)、前房内濃度をより長い時間保つことができれば、 10^{-4} M ET-1によるAPCの上昇は抑制できると考えられた。

ET-1は、フォスホリパーゼA₂との活性を高めることにより、アラキドン酸の放出を促進するといわれており¹⁶⁾、リポキシゲナーゼ系、シクロオキシゲナーゼ系のいずれの系にもET-1は関与する可能性が考えられる。また、これまでにもET-1の投与によるPGE₂濃度の上昇が報告¹²⁾¹⁷⁾されており、アラキドン酸カスケードへの関与が推察されている。今回の実験では、PG阻害薬によってAPCの上昇が強く抑えられたことから、ET-1によるAPCの上昇は、アラキドン酸カスケードにおけるシクロオキシゲナーゼ系の関与が大きいと考えられた。この点に関しては、今後ET-1投与によるプロスタグランジン濃度の変化や、アラキドン酸カスケードのもう一つの系であるリポキシゲナーゼ系の代謝産物(ロイコトリエン類など)の濃度変化を測定する必要があると考えられる。

なお、実験1における 10^{-4} M ET-1投与群において、有意なAPCの上昇に伴って前房内の浮遊細胞数の上昇がみられ、また、この反応はAPCと同様にPG阻害薬によって抑制されたことから、PGを介した刺激反応の一つと推察された。しかし、細胞数の測定結果は個体による変動が多く、今後の検討を要すると考えられた。

文 献

- 1) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitui Y, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415, 1988.
- 2) Chakravarthy U, Archer DB: Endothelin: A new vasoactive ocular peptide. *Br J Ophthalmol* 76: 107-108, 1992.
- 3) 坂上 欧, 桐生純一, 竹内 篤, 山本文昭, 本田孔士: エンドセリンの網膜血管に対する作用. *日眼会誌*

- 96: 469-472, 1992.
- 4) 奥 英弘, 杉山哲也, 守屋伸一, 浜田 潤, 東 郁郎: エンドセリン硝子体注入による視機能変化. *日眼会誌* 97: 467-473, 1993.
- 5) 杉山哲也, 奥 英弘, 守屋伸一, 清水一弘, 浜田 潤, 東 郁郎: エンドセリン-1の眼循環に及ぼす影響. *日眼会誌* 97: 678-682, 1993.
- 6) 佐藤 剛, 武井一夫, 野々山智仁, 宮内 卓, 後藤勝年, 本村幸子: エンドセリン-1の家兎網膜血管に対する収縮作用. *日眼会誌* 97: 683-689, 1993.
- 7) Nyborg NCB, Prieto D, Benedito S, Nielsen PJ: Endothelin-1 induced contraction of bovine retinal small arteries is reversible and abolished by nitredipine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 27-31, 1991.
- 8) Ramachandran E, Frank RN, Kennedy A: Effects of endothelin on cultured bovine retinal microvascular pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 586-595, 1993.
- 9) Meyer P, Flammer J, Luscher TF: Endothelium-dependent regulation of the ophthalmic microcirculation in the perfused porcine eye: Role of nitric oxide and endothelins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34: 3614-3621, 1993.
- 10) Cholet P, Malecaze F, Gouzi L, Arne JL, Plouet J: Endothelin-1 is a growth factor for corneal endothelium. *Exp Eye Res* 57: 595-600, 1993.
- 11) Takagi H, Reinach PS, Tachado SD, Yoshimura N: Endothelin-mediated cell signaling and proliferation in cultured rabbit corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35: 134-142, 1994.
- 12) Granstam E, Wang L, Bill A: Effects of endothelins (ET-1, ET-2 and ET-3) in the rabbit eye; role of prostaglandins. *Eur J Pharmacol* 194: 217-223, 1991.
- 13) MacCumber MW, Jampel H, Snyder SH: Ocular effects of the endothelins. Abundant peptides in the eye. *Arch Ophthalmol* 109: 705-709, 1991.
- 14) Granstam E, Wang L, Bill A: Ocular effects of endothelin-1 in the cat. *Curr Eye Res* 11: 325-332, 1992.
- 15) 庄司信行, 大鹿哲郎, 増田寛次郎: 有色家兎眼におけるエンドセリン-1と前眼部炎症. *日眼会誌* 99: 631-635, 1995.
- 16) Abdel-Latif AA, Zhang Y, Yousufzai SYK: Endothelin-1 stimulates the release of arachidonic acid and prostaglandins in rabbit iris sphincter smooth muscle: Activation of phospholipase A₂. *Curr Eye Res* 10: 259-265, 1991.
- 17) 岡田和正, 杉山和久, Haque SR, 谷口 徹, 北澤克明: エンドセリン-1硝子体投与後に生じる眼圧の二相性変動について. *日眼会誌* 98: 935-941, 1994.
- 18) 杉山和久, Haque SR, 岡田和正, 谷口 徹, 早川友康, 北澤克明: エンドセリン受容体拮抗剤, 97-139の家兎眼眼圧などに及ぼす影響について. *日眼会誌* 99: 271-276, 1995.

- 19) Oshika T, Kato S, Sawa M, Masuda K: Aqueous flare intensity and age. *Jpn J Ophthalmol* 33: 237-242, 1989.
- 20) 高橋 貞, 稲用和也: 動物実験—薬物効果の測定および実験的ぶどう膜炎への応用—。清水晃幸, 他

(編): 眼科 Mook, 42, レーザーフレア・セル測定。金原出版, 東京, 195-209, 1990.

- 21) 藤原久子: ディスク電気泳動法による房水蛋白の分画について。その1. 家兎の一次房水および二次房水。眼紀 24: 299-305, 1973.