

β 受容体刺激剤の家兎涙腺に及ぼす生理学的影響 (図12, 表3)

吉 川 太 刀 夫 (吉川眼科病院, 京都市)

The Physiological Effects of β -Adrenergic
Receptor Stimulant on the Rabbit Lacrimal Gland

Tachio Kikkawa

Kikkawa Eye Hospital, Kyoto

要 約

β 受容体刺激剤 isoproterenol の家兎涙腺に及ぼす生理学的影響につき検索した。isoproterenol の動脈内投与により排出管から Ach 投与時の約1/5の分泌速度の涙液分泌をみるが、これとほぼ平行して腺腔内に分泌圧と分泌電位の発生を認めた。同様の分泌圧と電位は adrenaline や noradrenaline 投与時にも認められるが、これらの分泌に伴う圧と電位の発生は β -blocker の投与によりすべて完全に遮断されることから、catecholamine による涙液分泌には涙腺上皮の β 受容体が関与することが明らかとなった。また Ach と isoproterenol とは相乗的に作用し、同時投与により分泌圧、電位ともに増強を示した。しかし、isoproterenol 誘発涙液と Ach 誘発涙液とでは、両者間に圧と電位差のみならず成分の電解質濃度と蛋白分画にも差異を認めた。isoproterenol と Ach とでは涙液の分泌機構は異なるが、両者は涙腺の涙液分泌に対して相乗効果を呈し協同的に作用することが証明された。(日眼 91:923—934, 1987)

キーワード: β 受容体刺激剤, 家兎涙腺, 分泌電位, 分泌圧, 涙液

Abstract

In the present study, the physiological effects of β -adrenergic stimulant (isoproterenol: Iso) on the rabbit lacrimal gland were investigated. The luminal electrical potential and the luminal secretory pressure were recorded after lacrimal stimulation of Iso. The potential and pressure induced by Iso showed such changes similar to those induced by adrenaline (Ad) or noradrenaline (Nor). The electrical potential showed negative change on the luminal side of the gland-epithelium following the intraarterial injection of acetylcholine (Ach) or catecholamines (CA), though the Ach-induced potential showed a larger negative change but a shorter duration. The Iso-induced potential was accompanied with slight lacrimation and small secretory luminal pressure-change (1/3 the change of Ach) that is almost in parallel and consistent with the lacrimal flow rate from the excretory duct. These CA-induced secretory potentials and pressures were all completely abolished by administration of β -blocker (propranolol). Therefore, the β -action of CA was proven to play an important role for lacrimal secretion via β -receptors. The α -action of Ad or Nor depressed the initial steep rise of Ach-induced pressure-change that was not depressed by the β -action of Iso, but the later phases of Ach-induced pressure change and potential change were not depressed by CA, but were enhanced by the addition of β -stimulant. On the other hand, after prior administration of β -blocker, the inhibition of Ach-induced secretory pressure was enhanced by the potentiated α -action of Ad or Nor. These results show that Ach and β -agonist (stimulant) have additive effects and act co-operatively in lacrimal secretion. The β -receptors of lacrimal gland seem to be of the β_1 type, since β_2 -stimulant has

別刷請求先: 〒601 京都市南区西九条南小路町7 吉川眼科病院 吉川太刀夫

Reprint requests to: Tachio Kikkawa, M.D. Kikkawa Eye Hospital

7 Minamikoji-cho, Nishikujo, Minami-ku Kyoto, Japan

(昭和62年5月1日受付) (Accepted May 1, 1987)

little secretory effect in comparison to Iso. It was also observed that β -stimulant can modify the ionic concentrations and the protein fractions of tear-fluid through the β -receptors of gland-epithelium; Iso-evoked tear-fluid differed in composition from Ach-evoked tear-fluid and showed higher Na^+ and Cl^- concentrations, lower K^+ concentration, and also lower ratio of albumin/globulin than Ach-induced tear-fluid. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 91 : 923—934, 1987)

Key words: β -adrenergic stimulant, rabbit lacrimal gland, secretory luminal potential, secretory luminal pressure, tear-fluid

I 緒 言

β 受容体刺激剤（以下 β -刺激剤）の唾液腺や毛様体などの外分泌腺に及ぼす生理的、薬理的影響に関しては幾多の論文が報告され、その外分泌促進作用が証明されてきた。しかし、外分泌腺の中でも組織学的に構造が最も単純とされる涙腺上皮については、その β -刺激剤による影響に関して主に論じた研究は極めて少ない。その結果、 β -刺激剤が涙液分泌に対して促進的に働きかけるらしいことは涙液分泌量の測定結果から判明していても、 β 刺激剤の涙腺上皮に対する直接的な生理作用は十分に解明されているとはいえなかった。著者は数年来、涙液分泌量の測定にくわえて、涙腺の分泌時に発生する腺腔内分泌電位変化と腺腔内分泌圧変化の測定及び涙液成分の分析を行ってきた。その結

果、 β -刺激剤の涙腺上皮に対する分泌促進作用と涙液組成に及ぼす影響をより科学的に証明することに成功したので報告する。

II 実験方法

実験動物及び実験方法は第2¹⁾、第3報²⁾とほぼ同様であった。2～3kgの白色家兎を用い、麻酔には20%ウレタン(10～20ml)の腹腔内注射数時間後に、ミンタール(20mg/kg)静脈内注射の併用を行った。家兎の固定には、夏目社製の固定台を使用した。涙腺分泌刺激法は、第2報、第3報の場合と同じく外頸動脈枝である顔面動脈にシリコンチューブに接続したポリエチレン管を挿入し、その部よりアセチルコリン(Ach)やカテコールアミン(CA)等の注入を行った。Achはヘパリン入りの生理的食塩水に溶解して、1回の注入量

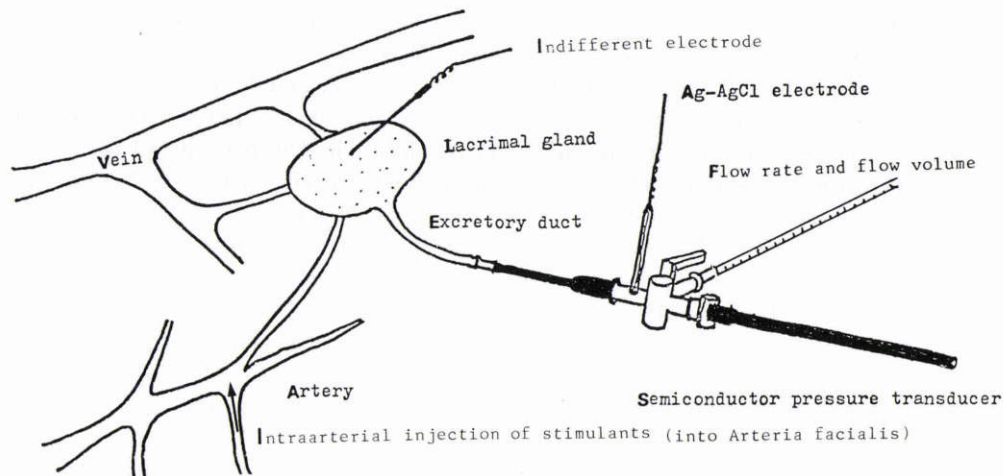


Fig. 1 Experimental set-up for measurements of secretory luminal potential and pressure of the rabbit lacrimal gland.

*Luminal potential: External electrical potential difference between Ag-AgCl electrode in the luminal side of gland and indifferent electrode placed on the surface of gland and connecting to earth.

*Luminal pressure: in closed system

は原則として0.001%溶液0.1ml ($1\mu\text{g}$)とした。CAも種々の濃度の溶液を作り、1回注入量は0.1mlとして0.5~1秒以内に注入した。CAとしては、アドレナリン(Ad)、ノルアドレナリン(Nor)及び β 受容体刺激剤(isoproterenol: Iso)を使用し、 β 遮断剤はpropranololを用いた。

つぎに外部誘導腺腔内分泌電位と腺腔内分泌圧の測

定法及び涙液分泌速度の測定法をFig. 1に示した。具体的には3方活栓にポリエチレン管を先端につけた涙道洗浄針と棒状の銀—塩化銀の誘導電極、半導体圧力計(Statham社製)及び目盛つきガラス管($50\mu\text{l}$)を接続して測定装置とした。ポリエチレン管の先端は径0.2~0.3mmの細さにして主涙腺排出管の開口部に挿入してアロンアルファAで固定した。不関電極は腺表

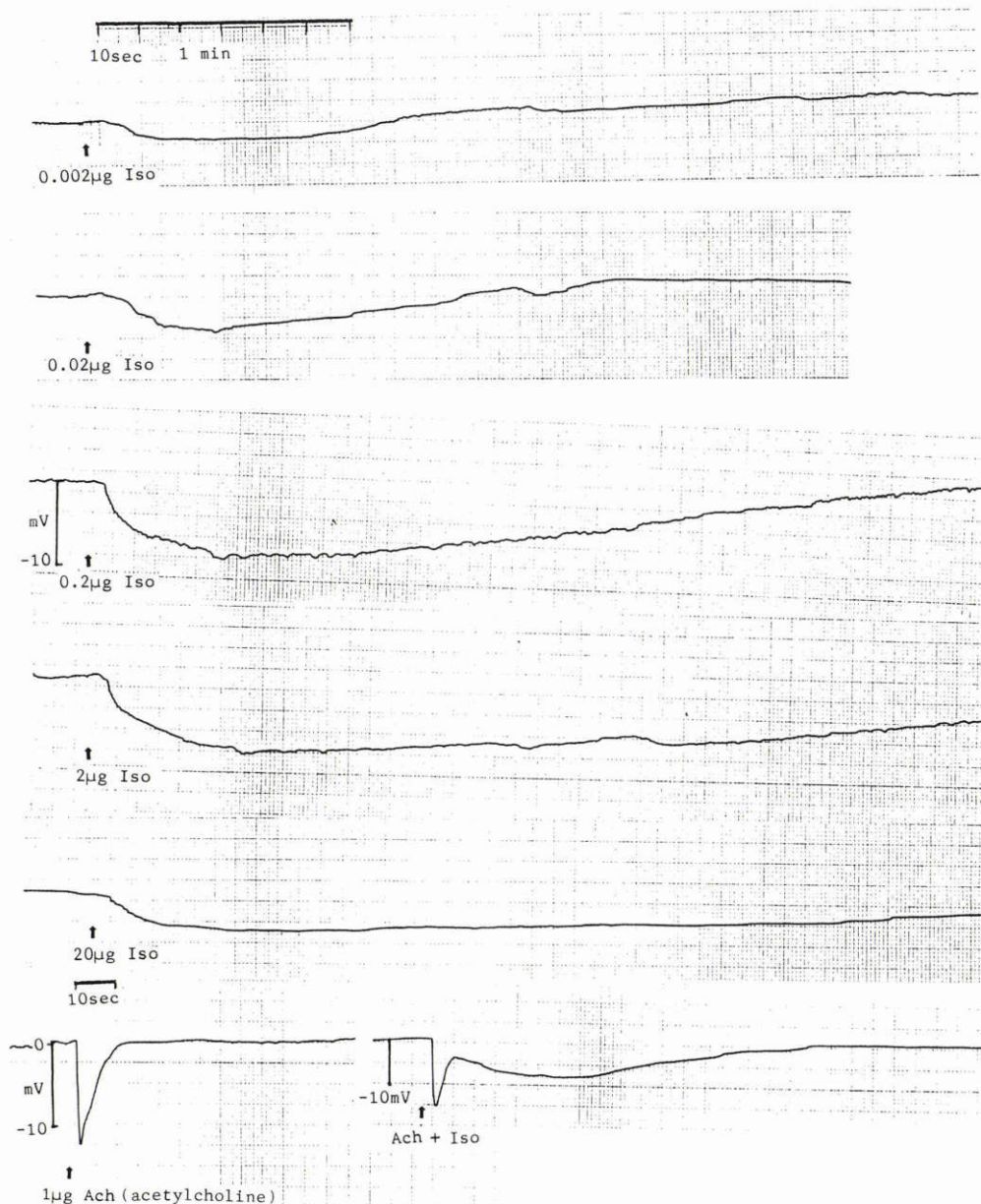


Fig. 2 Dose response of secretory luminal potentials recorded after intraarterial injection of isoproterenol (Iso). luminal side: negative

面に密接させ誘導電極とともに日本光電工業社製の preamplifier (MEZ8101), main amplifier (DC-Amp.) 及び medical recorder (PMP3004) に接続して電位差変化を記録した。半導体圧力計も main amplifier (Carrier Amp.) と上記の recorder に接続した。分泌速度は目盛つきガラス管を手術用顕微鏡下で肉眼で観察して記録した。なお、主涙腺排出管からポリエチレン管を介して直接採取された涙液の電解質の分析と蛋白分画には、 Na^+ , K^+ 及び Ca^{++} は flame photometry と OCPC 法で、 Cl^- は electrometric titration で測定し、蛋白は agar electrophoresis (silver-stain) で分析を行った。

III 実験結果

涙腺の Ach 刺激 (動脈内注入) 時の分泌電位と分泌圧の実験成績に関しては、すでに詳細に報告した¹²⁾。Fig. 2は、 β 刺激剤 isoproterenol (Iso) の量を色々と変えて動脈内注入した際の外部誘導電位変化 (腺腔内と腺表面間の電位差) の Dose-response を表したものである。1回量 $0.2\mu\text{g} \sim 2\mu\text{g}$ の Iso 投与が最も効果的であり、それより低濃度でも高濃度でも分泌電位は低下傾向を示した。これらの電位変化は、Ad や Nor のような他のカテコールアミン (CA) 刺激でも生じ、Ach

刺激時と同様に腺腔側が陰性を示した¹⁾。ただし、CA 刺激時の電位の方が Ach 刺激時の電位値よりも低く、潜時がやや長くまた時間的経過も長いという特徴を示した (Fig. 2, Table 3)。

つぎに電位変化と同時に閉鎖系の腺腔内分泌圧の測定を行った。Fig. 3は、Ach 刺激時の分泌圧と分泌電位の関係を示したものである。分泌圧は陰性の分泌電位と比較しやすいよう downward をプラスとした。Fig. 4は、Ach 刺激時の分泌圧変化と涙液分泌速度との相関関係を示したものであり、分泌圧は涙液の分泌速度にはほぼ一致平行して変化することが判明した。Fig. 5は、Iso 刺激時の分泌電位と分泌圧との関係を示したものである。電位の最大値は -10mV 以下であり、圧の最大値は 10mmHg 前後であって、Ach 刺激時の電位や圧よりも低い値を示した。ただし、Ach 刺激の場合と同様に Iso 刺激時に生じる電位と圧の潜時はほぼ同じで、電位変化の方が圧の変化よりも少し早くピークに達し、また時間的経過もやや短い傾向を示した。つぎに Iso 刺激時に涙腺排出管から排出される涙液の分泌速度と分泌圧変化との相関関係を示したのが Fig. 6である。分泌圧は分泌速度の変化とほぼ平行した変化を示すことが判明した。この際の Iso 刺激時の最大分泌速度は Ach 刺激時のその約 $1/5$ であった。

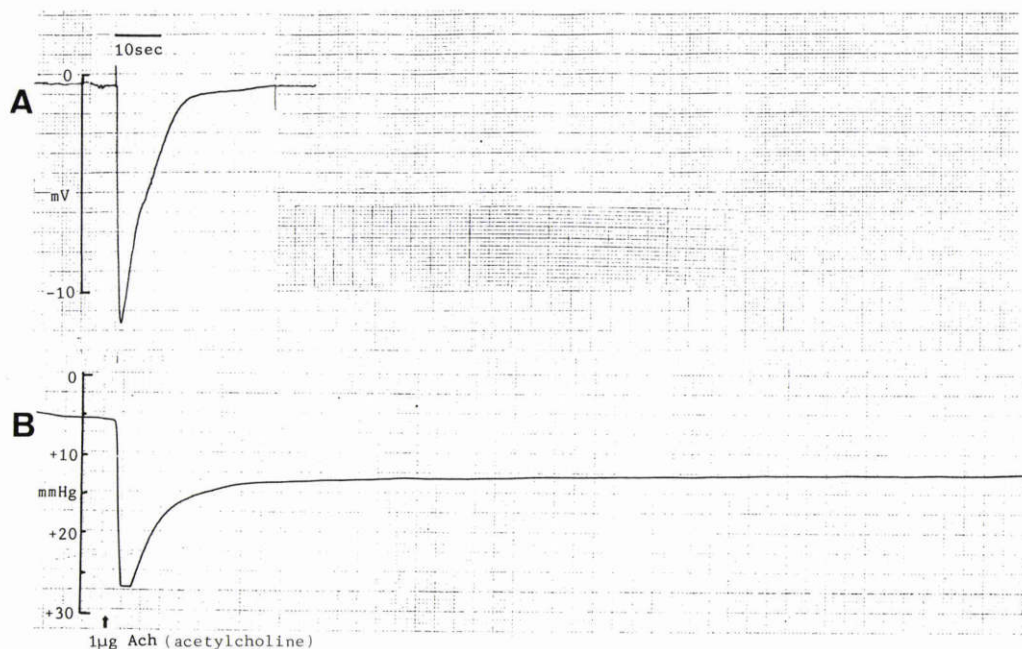


Fig. 3 Relationship between Ach-induced secretory luminal potential A and pressure B. Pressure: in closed system

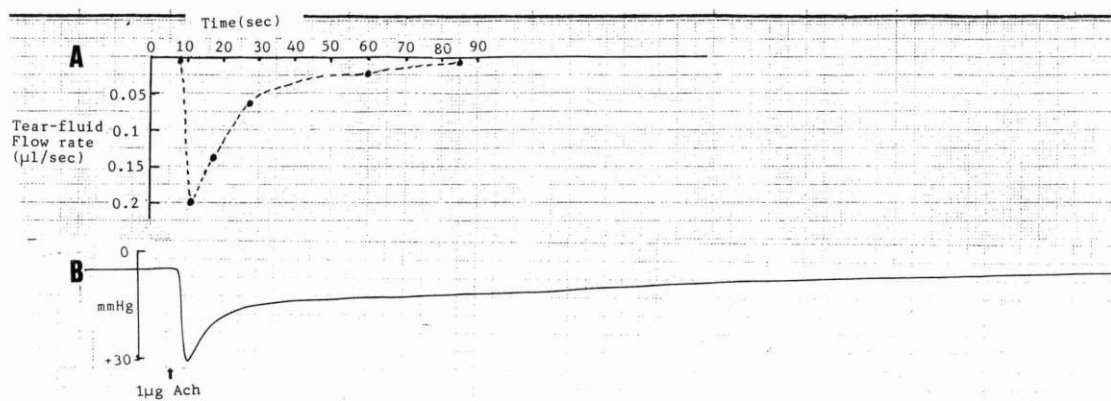


Fig. 4 Correlation between tear-fluid flow rate (A) and secretory luminal pressure change (B). Stimulation: Ach.

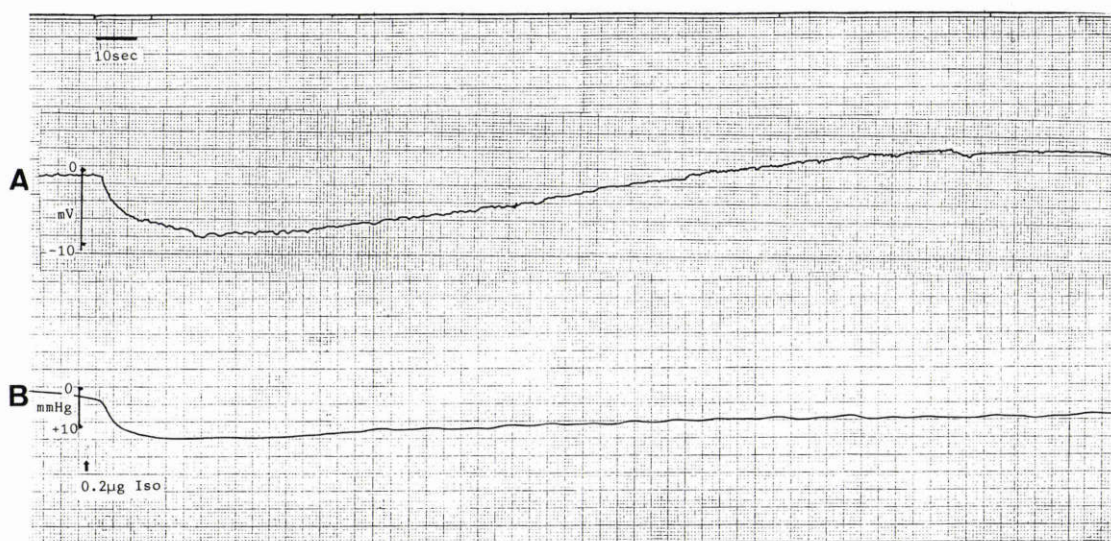


Fig. 5 Relationship between isoproterenol-induced secretory luminal potential A and pressure B.

Fig. 7はIsoやAd, Nor刺激により誘発される腺腔内分泌電位及び分泌圧の発生が、 β ブロッカー (propranolol) の投与ですべて完全に遮断されることを示している。一方、Achにより誘導される電位や圧変化はアトロピンでは遮断されるが、 β ブロッカーでは遮断されない。以上の実験結果から、CAによる涙液分泌時に発生する電位と圧の変化は、涙腺上皮の β 受容体を介するものであることが今回はじめて実証された。

つぎに、 β 受容体刺激が涙腺の分泌に対して促進的に働くのに比して、 α 受容体刺激が涙腺に対してどのように作用するのかを調べるために以下の実験を試み

た。Achと β 受容体刺激剤であるIsoを同時に投与してみると、Fig. 8(B)のように分泌電位と分泌圧に関して相乗作用を呈し、Isoの β 作用によりAch誘導の電位と圧変化の後期相がともに高められ増強される。Fig. 9もAchと β 刺激剤による分泌圧の相乗作用を示したものである。一方、 α 作用と β 作用のmixed agentであるAd又はNorをAchと同時に投与してみると、Ach刺激で誘導される分泌圧の初期相の急激な立ち上がりが抑制される(Fig. 10)。しかし分泌圧の後期相はむしろCAの β 作用による増強傾向がみられる。またAchや β 作用によって生じる分泌電位もAd

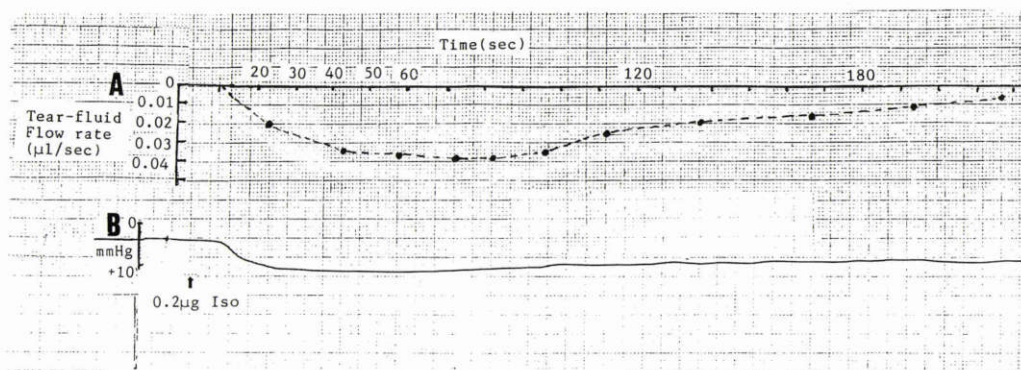


Fig. 6 Correlation between tear-fluid flow rate (A) and secretory luminal pressure change (B). Stimulation: isoproterenol

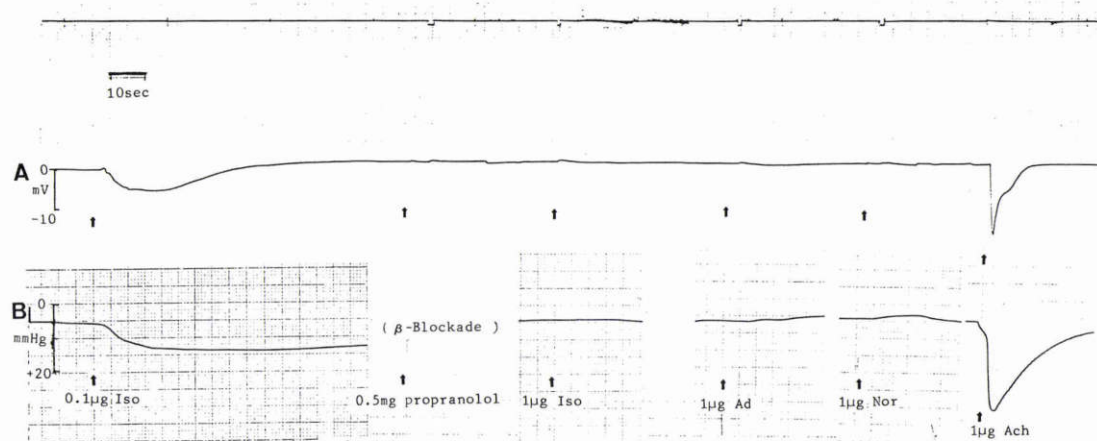


Fig. 7 Catecholamine-induced secretory luminal potential A and pressure B completely abolished by administration of β -blocking agent propranolol (Pro), but Ach-induced ones not prevented with Pro, and abolished with atropin.

や Nor による抑制は受けず相乗作用が認められる³⁾。Fig. 10 の Ach と Ad 又は Nor との同時刺激で認められる分泌圧の初期相の抑制は CA の持つ α 作用によるものと考えられたので次の実験を行った。即ち、 β ブロッカーの前投与により先に β 受容体を遮断した後、Ad 又は Nor を投与すると α 作用が一段と強化され Ach 誘導分泌圧が全相にわたり強く抑制された (Fig. 11)。以上の結果より CA の作用のうち涙腺の分泌に対して α 作用は抑制的に働き、 β 作用は分泌促進的に働くことが一層明確となった。

ところで β 作用には β_1 と β_2 とがあるが、Iso は β_1 、 β_2 作用の薬物であり、Nor は α 、 β_1 作用を有する薬物である。今回は β_2 刺激剤である orciprenaline を投与

した際の分泌電位変化をみると、極めて反応が小さく分泌効果は β_1 作用を有する薬物にくらべるとわずかであり、涙液分泌は主に β_2 受容体を介するものと考えられる。

最後に、 β 刺激剤の Iso 投与時に主涙腺排出管から採取された涙液の電解質イオン濃度と蛋白質分画を Ach 刺激時の涙液のそれと比較して両者の差異をみてみた。前報⁹⁾ですでに Ad 又は Nor 誘発涙液と Ach 誘発涙液との間で成分に差異を認めることを報告したが、今回の実験結果でも β 刺激剤誘発涙液と Ach 誘発涙液の成分に前回と同様の差を認め、 β 作用が涙液の電解質と蛋白質成分の調節に関与することををはじめて明らかにした。

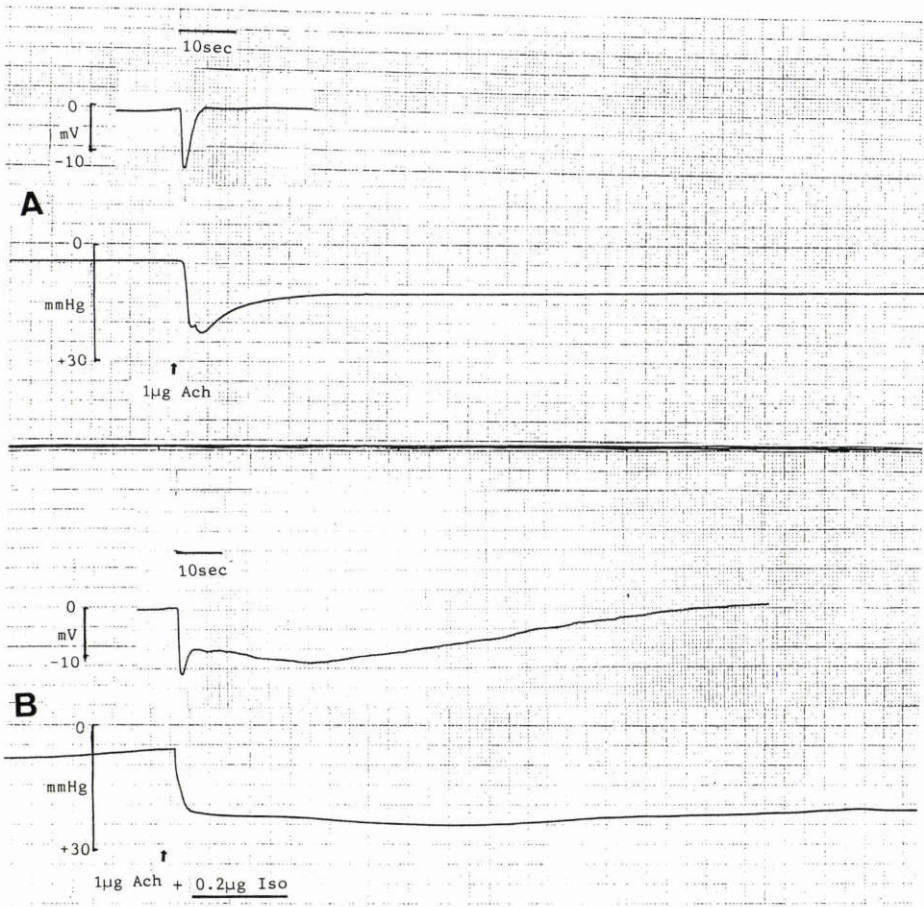


Fig. 8 Relationship between ACh-induced luminal potential & pressure A and those B enhanced and facilitated by addition of isoproterenol.

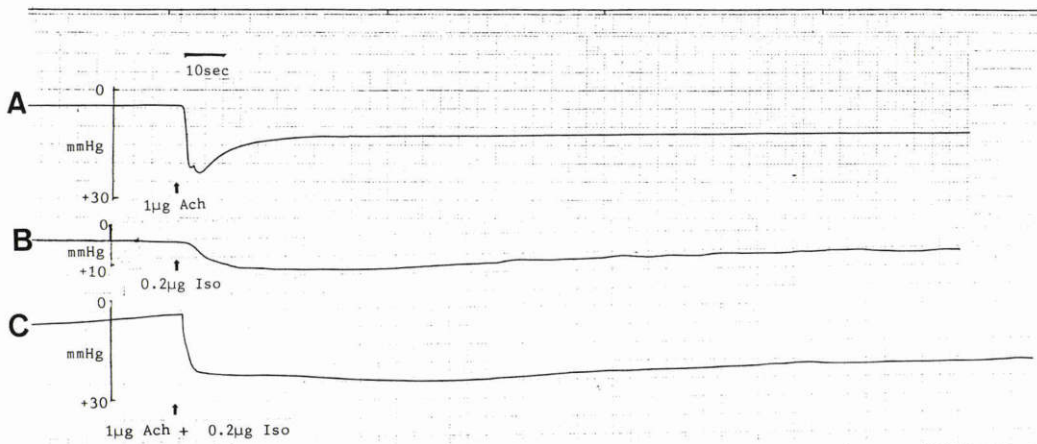


Fig. 9 Enhanced ACh-induced secretory luminal pressure C facilitated by addition of isoproterenol, A: ACh-induced luminal pressure, B: isoproterenol-induced luminal pressure

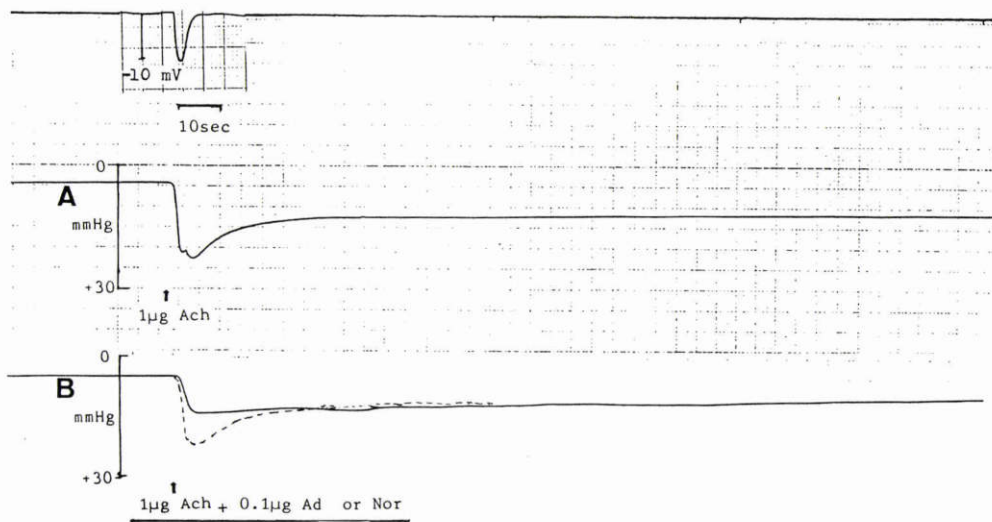


Fig. 10 Initial steep rise of Ach-induced luminal pressure inhibited with administration of adrenaline (Ad) or noradrenaline (Nor): A $\rightarrow$ B Luminal potential not depressed.

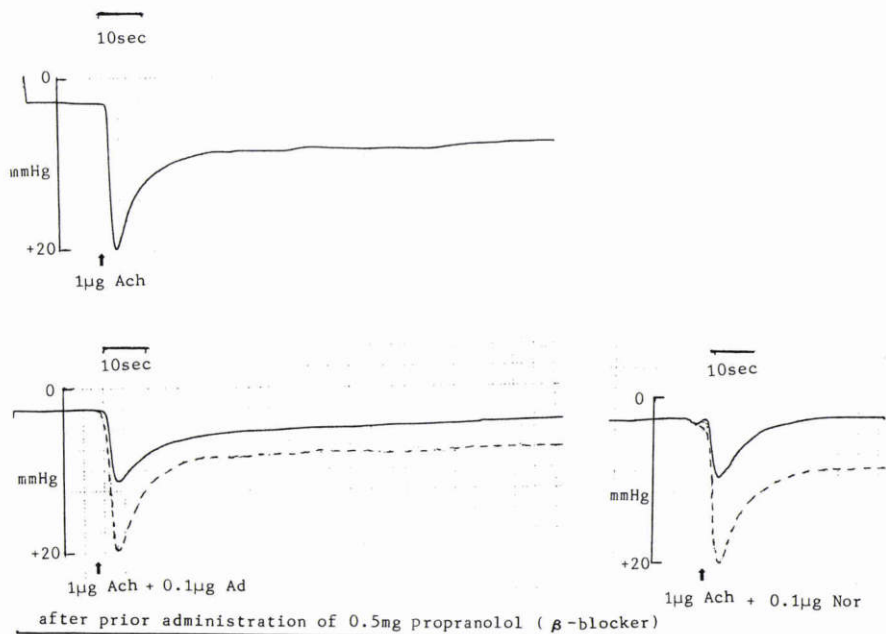


Fig. 11 Depression of Ach-induced secretory luminal pressure by the α action of adrenaline or noradrenaline potentiated after prior administration of propranolol.

まず電解質濃度差をみたのが Table 1 である。Iso 誘発涙液は、表に示すように Ach 誘発涙液にくらべて K^+ と Ca^{++} 濃度が低く、反対に、 Na^+ 、 Cl^- 濃度がやや

高い傾向がみられた。これは前回³⁾の Ad, Nor 刺激時の結果とよく似ている。一方, β 刺激終了後に採取された Ach 誘発涙液では K^+ 濃度の上昇を認めた。つぎに

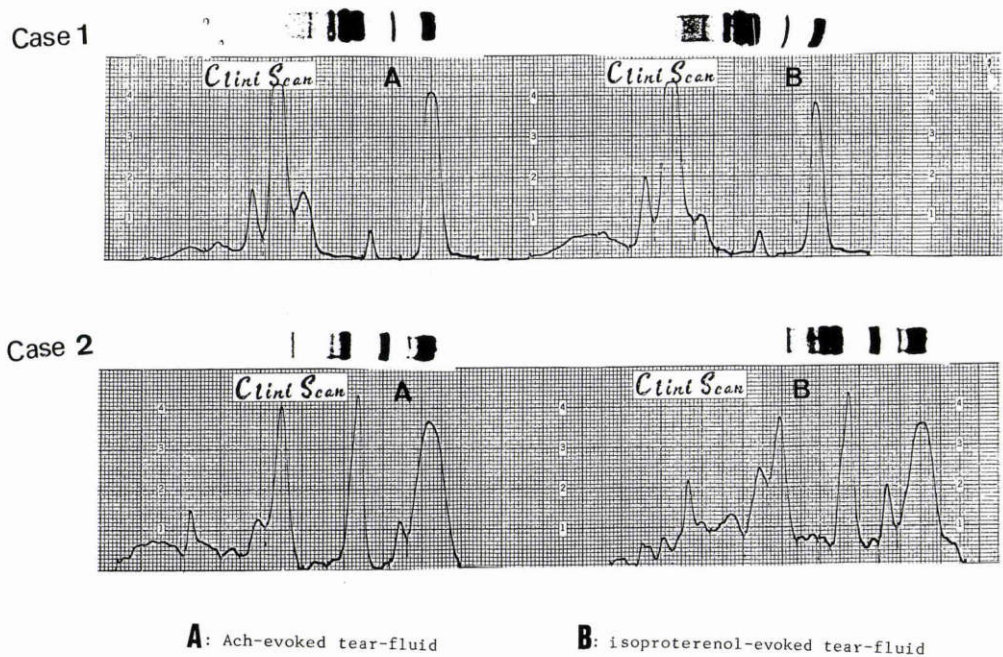


Fig. 12 Agar micro-electrophoresis (silver-stain) of rabbit tear proteins Below :
Corresponding diagram.
tear-fluid : collected from main excretory duct at all flow rates.

Table 1 Differences of electrolyte concentrations (mEq/l) between Ach-evoked tear-fluid and isoproterenol-evoked fluid collected from the excretory duct.

	Ions Tear-fluid	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Ca ⁺⁺
Case 1	Ach-evoked	108	37.2	114	4.8
	Iso-evoked	112 ↑	33.6 ↓	120 ↑	4.3 ↓
Case 2	Ach-evoked	120	40.2	120	5.9
	Iso-evoked	126 ↑	30.6 ↓	132 ↑	5.4 ↓
Case 3	Ach-evoked	150	21.6	138	
	Ach after Iso	138 ↓	26.4 ↑	132 ↓	

Table 2 Percentages of protein fractions and A/G ratio in Ach-evoked tear-fluid and isoproterenol-evoked one.

	Protein fractions Tear-fluid	Albumin	Globulins	A/G ratio
Case 1	Ach-evoked	32.3%	67.7%	0.48
	Iso-evoked	24.7% ↓	75.3% ↑	0.33 ↓
Case 2	Ach-evoked	35.8%	64.2%	0.56
	Iso-evoked	26.3% ↓	73.7% ↑	0.36 ↓

判明した、今回の成績は、前回の Ad, Nor 刺激時の成績と類似点を有することから、涙液の蛋白と電解質成分に影響を及ぼすのも α よりも主に β 受容体を介するものと推定される。

まとめとして、Table 3 に Iso 刺激で誘発される涙液の特性と分泌電位、分泌圧を Ach で誘発される涙液のそれらと比較して列記してみた。両者間にはかなりの差異が認められるが、Ach と β 刺激剤とは共に分泌作用を有し、家兎主涙腺の涙液分泌に対しては相乗作用を有することを今回の実験ではじめて科学的に証明することができた。

寒天電気泳動法(銀染色)により涙液蛋白の分画を行った (Fig. 12)。Ach 誘発涙液 (A) と Iso 誘発涙液 (B) との間で蛋白成分の分画に明らかに差異が認められる。Table 2 は、Fig. 12 をもとにして大体のアルブミンとグロブリンの比 (A/G 比) を比較したものである。Iso 誘発涙液では、アルブミン分画のパーセントが低く、他方グロブリン分画のパーセントが高いために Ach 誘発涙液よりも A/G 比が低い傾向を示すことが

Table 3 Differences between characteristics of isoproterenol-evoked tear-fluid and those of Ach-evoked tear-fluid.

	latency of secretory luminal potential and pressure	maximum magnitude of secretory pressure	maximum magnitude of secretory potential	duration time of potential	maximum rate of fluid flow	ionic concentrations in tear-fluid	ratio of albumin/globulin
Iso (0.1-1 μ g)-evoked tear-fluid	4-5 sec.	10 mmHg	about -8 mV	about 2 min.	0.04 μ l/sec	Na ⁺ , Cl ⁻ : higher K ⁺ , Ca ⁺⁺ : lower	lower
Ach (1 μ g)-evoked tear-fluid	1-2 sec.	15-40 mmHg	-10--15 mV	about 10 sec.	0.2 μ l/sec	Na ⁺ , Cl ⁻ : lower K ⁺ , Ca ⁺⁺ : higher	higher

IV 考 按

カテコールアミン(CA)の涙腺機能に及ぼす影響については、これまでも幾多の報告がある。Whitwell (1961)は、ヒトの涙腺において分泌神経である顔面神経遮断後、Ad注射により涙液分泌増加の起ることをSchirmer試験で証明している⁴⁾。Goldsteinら(1967)は家兎涙腺においてAd又はNorの血管内投与により分泌静止時には涙液分泌の増加が起るが、ピロカルピン刺激中の流涙時には初期相で抑制が、後期相では分泌促進の起ることを直接排出管にrecording flow-meterを取りつけて証明している⁵⁾。しかし、GoldsteinらはCAの涙液分泌は、主に腺の血液循環系に及ぼす作用によるものと考えた。その後、吉川(1969)は家兎涙腺において電気生理学的及び薬理学的実験を行い、AdやNorの動脈内投与により、単一腺細胞内電位変化の発生を認め涙腺細胞にもアドレナリン性受容体の存在することをはじめて証明した¹⁾。さらに、赤木、吉川(1980)の電顕的及び組織化学的研究の結果より、家兎の主涙腺分泌細胞が唾液腺等の外分泌腺の場合と同様に、直接、交感神経と副交感神経の二重神経支配を受けていることも明らかとなった⁶⁾。

家兎涙腺の自律神経支配の組織解剖学的検索に関しては今まであまりなされていなかった。黒津、松本ら(1956)は、家兎の視床下部刺激実験を行い腹内側核(交感帯)を刺激すると、刺激中には腺細胞内で分泌物の形成が促進され、刺激直後にはこれに引きつづいて分泌物の管腔内への軽度の放出を認め交感神経系の関与を示唆している⁷⁾。一方、Ehingerらは家兎の涙腺細胞周囲にadrenergic fiberを発見できなかったが、前述のとおり赤木、吉川は蛍光顕微鏡(Falck Hillarp法)と電子顕微鏡(5-OHDA投与法)により、組織化学的

に家兎涙腺細胞の周囲または細胞間にcholinergic fiberのみならずadrenergic fiberの終末の存在をはじめて証明し、家兎涙腺の二重神経支配とその生理学的作用を1978年第3回国際涙器シンポジウムで報告した⁶⁾。この二重神経支配は、政岡(1986)によりさらに詳細に研究され再確認された⁸⁾。政岡は、白色兎の眼窩外及び眼窩内涙腺を蛍光組織化学的(Faglu法)あるいは電子顕微鏡的に観察し、ノルアドレナリン作働性神経は血管周囲のみならず腺房を取り囲むように分布しており同側の上頸部交感神経節に由来していることを確認した⁸⁾。さらに、腺細胞の種類は一種であり交感神経と副交感神経が同一腺細胞に作用することを推定している⁸⁾。著者もこの意見に賛成であり、腺細胞内分泌電位の測定により、同一単細胞がAchのみならずCAにも反応して電位変化を示すことから、電気生理学的に同一腺細胞の二重神経支配の可能性をすでに報告した¹⁾³⁾。

さて、交感神経支配で重要なのは α 受容体と β 受容体の問題である。Botelhoら(1973)は家兎涙腺でnorepinephrineに反応する β 受容体の存在を証明した⁹⁾。Abergら(1979)は、 β_1 タイプの β 刺激剤が涙液分泌に促進的に働き、 β 遮断剤で抑制されることをSchirmer変法で証明している¹⁰⁾。今回は、さらに一步進んで家兎涙腺排出管開口部から直接分泌量を測定するだけではなく、腺腔内分泌電位と分泌圧を測定することにより、 β -刺激剤(Iso)の涙液分泌促進作用をより明確に立証した。さらに、Ad, Nor及びIso刺激時に発生する分泌電位と分泌圧がすべて完全に β 遮断剤により遮断されることから、CAの涙液分泌効果は腺上皮の β 受容体の刺激によることを生理学的に証明することができた。また、Ach動脈内投与時の涙液分泌に伴う分泌圧の初期相の立上りはAd, Norの α 作

用により抑制を受けるが、 β 作用では Iso と Ach の分泌効果が相乗され分泌電位、分泌圧ともに増強作用が認められた。

新家(1984)は、家兎の角膜刺激により誘発される反射性涙液分泌も副交感、交感両自律神経系が関与していることを神経生理学的に証明している¹¹⁾。すなわち、角膜刺激により誘発される著明な反射性涙分泌は二相性(速分泌相と刺激終了後の持続分泌相)で副交感性であるが、その速分泌相は交感性に抑制をうけているという。この抑制には恐らく交感神経の α 作用である血管収縮が関与し、涙腺細胞への血液供給の減少により分泌能が低下するものと推定している¹¹⁾。今回の著者の実験結果でも、Ach 刺激時の分泌圧の初期相の急激な立ち上りは、Ad, Nor の α 作用により抑制されるが、 β 遮断剤の前投与により α 作用がより強く出現し、分泌圧の全相の抑制が顕著になることを明らかにした。これは、 α 作用の筋上皮細胞の抑制のみならず、腺細胞への血液供給の減少による分泌機能低下が関与していることを示す。以上の点については、 β 遮断剤とエピネフリンの併用で眼房水産生の抑制が高まるのと類似性があり極めて興味深い。新家は、角膜刺激が強い場合には、持続分泌相で交感神経性の緩徐な涙分泌が誘発されることを示した¹¹⁾。著者も、先に Ad, Nor 又は Iso 単独で緩徐な涙液分泌とそれに伴う分泌電位と分泌圧の発生を報告したが¹²⁾、今回は Iso と Ach の同時投与により Ach 誘導の分泌電位と圧がともに増強を示したことから、 β 刺激剤と Ach とは涙液分泌に対して協同作用を有することが証明された。また β_1 作用の強い Iso の方が、 β_2 効果をもつ orci-prenaline よりも分泌作用が強いことが判明した。

最後に、CA の涙液成分への影響について検討してみた。涙液蛋白については、prealbumin, albumin のみならず lysozyme, peroxidase, IgA, IgG などの γ -globulin の存在が認められている。すでに、著者は Ad や Nor 投与時の涙液が Ach 刺激時のものと比較して、電解質のみならず蛋白や糖にも差異のあることをはじめて報告した^{3,12)}。その後、蛋白質の分泌もラット涙腺では β 受容体を介して調節されると報告されている¹³⁾。今回は、主涙腺排出管より直接採取した Ach 誘発涙液と β -刺激剤誘発涙液の蛋白質を agar microelectrophoresis (silver-stain) で詳細に分析した結果、両者間に明らかな差異を認め、 β -刺激剤誘発涙液では、globulin 濃度が高く、その結果 A/G 比の低下を示したことが特徴的であった。前回¹²⁾及び今回の実

験成績より、涙腺のグロブリン蛋白の分泌には唾液腺の場合と同様に β 受容体が C-AMP を介して主に関与しているものと考えられる。

つぎに、電解質イオン分泌に関しては、著者が1969年に家兎の涙腺細胞内電位の測定に成功し¹⁾、Ach 刺激時には涙腺でも唾液腺の場合と同様に K^+ の細胞内から細胞外への膜透過性亢進がおり、その結果、細胞膜電位が過分極変化を示すことをはじめて証明した^{11,14)}。その後、Botelho ら¹⁵⁾や Iwatsuki ら¹⁶⁾により、Ach 分泌刺激時の過分極電位の発生が再確認されるに至った。 β 受容体刺激時の細胞内電位変化はいまだ不明な点が多いが、著者は先に Ad 又は Nor 投与時に腺細胞膜が Ach 刺激時とは反対に脱分極をおこすことを示したが^{11,14)}、これは β 作用によるものと考えている。この際の脱分極の発生機序は不明であるが、涙腺でも唾液腺と同様に膜の Na^+ - K^+ ポンプ賦活化による腺細胞の K^+ のとり込みが推定される。事実、今回の実験より β -刺激剤誘発涙液のイオン成分は、Ach 誘発涙液のそれにくらべて Na^+ , Cl^- 濃度がやや高いのに反して K^+ 濃度は低い。さらに、 β -刺激剤を前投与して腺上皮の K^+ とり込みが終了してから Ach 刺激をおこなうと、Ach 単独投与した場合に比較して K^+ 放出の増加がみられ、涙液中に K^+ 濃度の上昇が認められた。この現象は唾液腺細胞でも認められている。

以上のように、 β -刺激剤誘発涙液は涙腺上皮からの分泌機構において、Table 3のごとく Ach 誘発涙液と差異があるものと推定されるが、 β 刺激剤と Ach とは涙液分泌に対して相乗効果を呈し協同的に働くことが明らかとなった。

本論文の要旨は1986年度7th International Congress of Eye Research で報告した。

文 献

- 1) 吉川太刀夫：涙腺分泌機転に関する研究。第2報。涙腺分泌電位とその成因について。日眼 73: 1016—1030, 1969.
- 2) 吉川太刀夫、今井雄介：涙腺分泌機転に関する研究。第3報。涙腺分泌電位と分泌圧の測定。日眼 76: 1250—1257, 1972.
- 3) 吉川太刀夫：Adrenaline 及び Noradrenaline 刺激時の涙腺分泌並びに涙腺電位変化。眼紀 21: 712—717, 1970.
- 4) Whitwell J: Role of the sympathetic in lacrimal secretion. Brit J Ophthalmol 45: 439—445, 1961.
- 5) Goldstein AM, DePalau A, Botelho SY: Inhibition and facilitation of pilocarpine-induced

- lacrimal flow by norepinephrine. *Invest Ophthalmol* 6: 498—511, 1967.
- 6) **Kikkawa T, Akagi Y**: Sympathetic innervation and its physiological function in rabbit lacrimal gland: Recent Advances on the Lacrimal System. Tokyo, Asahi Evening News Inc, 11—20, 1980.
 - 7) **Kurotsu T, Matsumoto S, Ban T**: Influence of the electrical stimulation of the hypothalamus upon the intraorbital glands. *Med J Osaka Univ* 7: 45—77, 1956.
 - 8) 政岡則夫: 涙液分泌における交換神経の役割. 第1報. 白色ウサギ涙腺内の交換神経支配に関する組織化学的および電子顕微鏡学的観察. *日眼* 90: 1346—1355, 1986.
 - 9) **Botelho SY, Goldstein AM, Martinez EV**: Norepinephrine-responsive beta-adrenergic receptors in rabbit lacrimal gland. *Am J Physiol* 224: 1119—1122, 1973.
 - 10) **Aberg G, Adler G, Wikberg J**: Inhibition and facilitation of lacrimal flow by β -adrenergic drugs. *Acta Ophthalmol* 57: 225—235, 1979.
 - 11) 新家信行: 反射性涙分泌機構に関する神経生理学的研究. *日本生理誌* 46: 191—204, 1984.
 - 12) 吉川太刀夫, 赤木好男: 涙腺の水分・塩分泌機構. *眼紀* 29: 680—697, 1978.
 - 13) **Mauduit P, Herman G, Rossignol B**: Protein secretion induced by isoproterenol or pentoxifylline in lacrimal gland: Ca^{2+} effects. *Am J Physiol* 15: C37—C44, 1984.
 - 14) **Kikkawa T**: Secretory potentials in the lacrimal gland of the rabbit. *Jap J Ophthalmol* 14: 247—262, 1970.
 - 15) **Botelho SY, Fuenmayor N, Hisada M**: Flow and potentials during perfusion of lacrimal gland with electrolyte solutions. *Am J Physiol* 235(1): C8—C12, 1978.
 - 16) **Iwatsuki N, Petersen OH**: Membrane potential, resistance, and intercellular communication in the lacrimal gland: Effects of acetylcholine and adrenaline. *J Physiol* 275: 507—520, 1978.