

摘出内眼筋における三叉神経関連ペプチドの効果

鈴木 亮・芳野 秀晃・花田 美穂 (山口大学医学部眼科学教室)

要 約

Substance P (SP) と VIP の効果をウシの摘出内眼筋標本を用いて調べた。1) SP はウシ瞳孔括約筋を収縮させたが、瞳孔散大筋や毛様体筋ではその作用はなかった。2) VIP はウシ瞳孔括約筋と瞳孔散大筋を弛緩させたが、ウシ毛様体筋の tone は変化せず、VIP で毛様体筋の神経興奮性収縮高は増強した。3) 瞳孔括約筋の神経刺激と薬物の効果から、SP 自体より SK など SP 関連物質の可能性が高いことを論じ、動物種差について記した。4) 内眼筋の運動機能に及ぼす SP と VIP の効果とその作用機構は各々の内眼筋によって質的にも量的にも異なっている。(日眼会誌 93: 484-488, 1989)

キーワード: 内眼筋, substance P, substance P 類似物質, 瞳孔括約筋, 瞳孔散大筋, 毛様体筋, 三叉神経, 瞳孔

Trigeminal-related Peptides and Mammalian Intraocular Muscles

R. Suzuki, H. Yoshino and M. Hanada

Department of Ophthalmology, Yamaguchi University School of Medicine

Abstract

Effects of substance P (SP) and vasoactive intestinal peptide (VIP) on bovine intraocular muscle tissues were studied, using isolated strips. While SP generally contracted the iris sphincter, exogenous application of SP did relax the iris sphincter muscle when its tone was highly developed. SP had no significant influence on the bovine dilator, and VIP lowered the tone of the iris muscles. The ciliary muscle tone was not altered by these peptides, but the electrically evoked response of the ciliary muscle was enhanced in the presence of VIP. These results suggest possible different roles of these trigeminal nerve-related peptides (SP, SK, VIP) on intraocular muscle tissues. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 93: 484-488, 1989)

Key words: intraocular muscle, substance P, substance P like immunoreactivity, iris sphincter, iris dilator, ciliary muscle, trigeminal nerve

I 緒 言

三叉神経関連ペプチドである substance P (SP)¹⁾⁻³⁾ や vasoactive intestinal peptide (VIP)⁴⁾⁻⁶⁾ の瞳孔括約筋における効果は動物種によって大きく異なっている。ウサギ瞳孔括約筋では SP は carbachol

以上の収縮作用を有するが⁷⁾⁻¹⁰⁾、ウシやラットでは SP の作用は弱く¹¹⁾¹²⁾、イヌやサルでは SP は収縮効果はなく¹³⁾むしろ弛緩効果を示した。したがって、SP 線維や VIP 線維はブドウ膜に汎く分布していることが知られているけれども¹⁴⁾¹⁴⁾⁻¹⁷⁾、虹彩におけるその生理的な機能はヒトを含め動物種によって大きく異なっ

別刷請求先: 755 宇部市西区小串1144 山口大学医学部眼科学教室 鈴木 亮
(昭和60年10月2日受付, 平成元年1月28日改訂受理)

Reprint requests to: Ryo Suzuki, M.D. Dept. of Ophthalmol., Yamaguchi Univ. School of Med.
1144 Kogushi, Nishi-ku, Ube 755, Japan

(Received October 2, 1985 and accepted in revised form January 28, 1989)

ている可能性がある。このことは内眼炎における atropine 抵抗性の縮瞳反応が必ずしもこれらの peptide や既知の物質だけで説明出来ないことを裏付けているものと考えられる。

ところで内眼筋の運動の調筋機構は複雑で同一の物質が隣接した各々の筋に異なった作用効果を示す。例えば副交感神経の伝達物質である acetylcholine (Ach) は瞳孔括約筋を収縮させるが、瞳孔散大筋は Ach で弛緩¹⁸⁾する。交感神経の伝達物質である norepinephrine は瞳孔散大筋を収縮させるが瞳孔括約筋を弛緩させる。SP や VIP が瞳孔括約筋以外の内眼筋にどのような作用を示すのか、その効果は不明である。

今回、瞳孔括約筋だけでなく瞳孔散大筋と毛様体筋を摘出し、神経との関連に注目しながら、SP や VIP の効果を調べたので、その結果を報告する。

II 実験方法

実験動物は主にウシで他に少数ながら新たにイヌ、ウサギを用いた。瞳孔括約筋、瞳孔散大筋、毛様体筋を各々分離、摘出し筋浴槽に装着した。発生張力は FD pick-up (TB-612T) により記録した。一定流速の krebs 液で標本を灌流し温度 36°C, pH 7.2~7.4 を保持した。高濃度のカリウム (K) を使用する場合は同量のナトリウム (Na) を減量した。

VIP の効果は不安定であることから Lot No. をあらかじめ記録して厳重に冷凍保存し、2週間以内に使用した。SP および VIP は San Laboratory (Ca, USA) および蛋白研 (大阪) より入手した。これらの薬物の他に、acetylcholine chloride (和光), atropine sulphate (和光), carbachol (carbamylcholine, Sigma), cimetidine (Sigma), phentolamine (Regitine, チバガイギー), polyphloretine phosphate (LED Hersing bong), D, L-propranolol hydrochloride (Sigma), tetrodotoxin (Sigma) を用いた。薬物は灌流液と共に筋浴槽に一定の濃度 (M) で到達する¹²⁾¹⁸⁾ようにした。

III 結果

ウシ瞳孔括約筋は約10分の incubation で弛緩し一定の tone に達した後、再び収縮して高いレベルにおちついた。ウシ瞳孔散大筋は弛緩反応の後、約20分で一定の tone に達した。ウシ毛様体筋は incubate 開始後、約10分間にわたり弛緩し、そのままの tone を維持した¹²⁾。

Sphincter

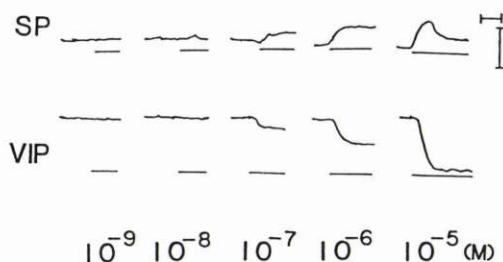


図1 ウシ瞳孔括約筋の静止筋緊張におよぼす SP と VIP の効果、薬物 (mole/l) を下線の位置で投与した。水平バー1分、垂直バー50mg

Dilator

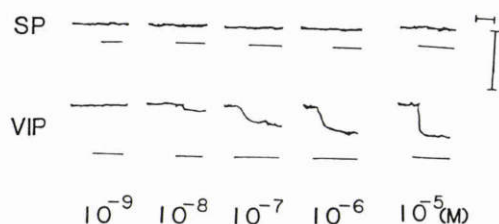


図2 ウシ瞳孔散大筋の静止筋緊張におよぼす SP と VIP の効果、薬物 (mole/l) を下線の位置で投与した。水平バー1分、垂直バー50mg

瞳孔括約筋は carbachol で収縮し norepinephrine で弛緩した。瞳孔散大筋は 10^{-8} ~ 10^{-4} M carbachol で弛緩したが、ウシ毛様体筋は carbachol で収縮し、tone の状態にかからわず norepinephrine や isoproterenol では弛緩しなかった¹⁹⁾。この tone が高く維持されている場合には、SP で瞳孔括約筋標本が弛緩することも観察されたが、一般に瞳孔括約筋は SP で収縮し VIP で弛緩した。用量依存性のこの反応を図1に示した。

瞳孔散大筋は 10^{-9} ~ 10^{-5} M SP に対し反応を示さなかった。 5×10^{-6} M carbachol で弛緩させた瞳孔散大筋でさえ 10^{-6} ~ 10^{-5} M SP に対して反応を示さなかった。SP で弛緩する標本も少しあった。VIP は濃度依存的に瞳孔散大筋を弛緩させた(図2)。この弛緩の大きさは実験開始の時間と無関係で、VIP による反応はゆっくりと生じた。また瞳孔散大筋の tone が変化を受けない濃度の atropine, phentolamine, propranolol, diphenyl hydramine, cimetidine, polyphloretin phosphate, tetrodotoxin によって、VIP による瞳孔散大筋

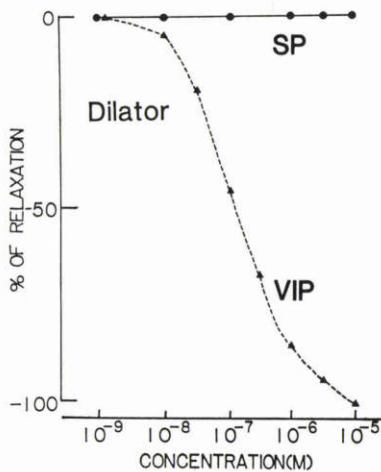


図3 ウシ瞳孔散大筋におけるSP (●—●)とVIP (▲---▲)の濃度反応曲線。反応高は 10^{-5} M VIPによる最大弛緩量を100%として%表示した。標本数はSP 9例, VIP 7例である。

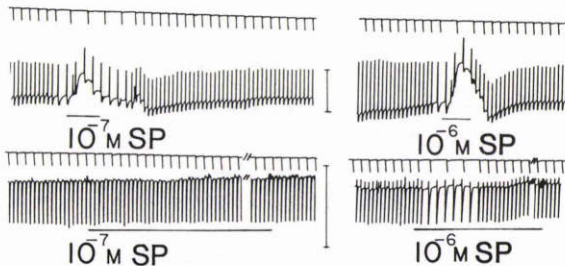


図4 ウシ瞳孔括約筋(上段)とウシ瞳孔散大筋(下段)の神経起因性反応に及ぼすSPの効果。電気刺激の条件は0.5msec, 3Hz, 9発で、水平パー1分、垂直パー200mgである

の弛緩の大きさは変化をうけなかった。ウシ瞳孔散大筋におけるSPおよびVIPの用量作用曲線を図3に示した。

瞳孔括約筋および瞳孔散大筋の神経刺激に対する応答性はSPやVIPの存在下でも変わらなかった。ただし図4に示した如く、大量のSPで処理しておく、神経刺激による反応がやや減弱したが、この場合、toneの変化をとまっていた。高濃度のVIP($>10^{-6}$ M)を用いても、神経刺激に対する応答性はSPの場合と同様であった。

神経刺激興奮性の収縮応答が tetrodotoxin や atropine によりほぼ完全に抑制された後も、瞳孔括約筋や瞳孔散大筋はSPで収縮しVIPで弛緩した。

毛様体筋ではSPはcarbacholの収縮反応や神経興奮性収縮高にほとんど変化を及ぼさなかったが¹²⁾、高濃度のSPは両者の反応を若干減少させた。VIPは毛様体筋のtoneにほとんど変化を与えなかった。しかしVIPはその神経興奮性収縮高を増強させた。毛様体筋の詳細は既に報告した¹²⁾²⁰⁾。

IV 考 察

ウシ内眼筋における三叉神経関連 peptide の効果は瞳孔括約筋、瞳孔散大筋、毛様体筋各々において、また peptide の種類によって質的にも量的にも異なっていた。すなわち、SPは瞳孔括約筋を収縮させたが他の内眼筋ではそのような作用はなかった。また神経を介した瞳孔括約筋の収縮反応にSPはウシではほとんど作用しなかったが、VIPは瞳孔括約筋と瞳孔散大筋とともに弛緩させた。

毛様体筋に関してVIPはウシとイヌではtoneに変化を与えずウサギでは若干toneが減少した。毛様体筋ではVIPは副交感神経を介した収縮反応を増強させたが²⁰⁾ウシ毛様体筋自体にはVIPは直接的な効果を有さないのであるから、VIPは伝達物質放出促進効果を有しているといえよう。VIPが毛様体の濃密な酵素によって分解を受け易いことを考慮すると²¹⁾、VIPが生理機能を現わすためには、VIPの放出部位(VIP線維)と毛様体の副交感神経末端が密接に絡んでいることが必要であると考えられる。眼球以外の自律神経組織で、VIPとAchがco-transmitterであることを示唆する報告がある²¹⁾²²⁾ので、毛様体において、AchとVIPが共存している可能性も否定できない。

神経を介したウサギ瞳孔括約筋の収縮成分は長くくり返し発生するのに^{7)~10)23)}、外来性に投与したSPは脱感作を示してしまう。したがって[D-Pro², D-Trp]-SP²⁴⁾で遮断されるウサギの収縮成分はSPであるというより、SK等SP関連物質と広義に考えておくのがよいのではなからうか。

Atropine 抵抗性の縮瞳反応を古くは prostaglandins、最近ではSPで説明させようとしているが、SPはウサギ以外の動物に強い縮瞳効果を示すという証拠はない。イヌやサルではSPの収縮効果はないが小さく、本実験ではSPは標本を弛緩させた。すなわち同じ内眼筋でも特に瞳孔括約筋においては動物種によってこれら peptide の作用が大きく異なっていた。したがって神経原性眼内炎の起炎物質に関しては今後、更に検討がなされる必要がある²⁵⁾²⁶⁾。

一連の本研究で小林俊策山口大名誉教授の御指導に深謝します。本研究は昭和59, 60年度の文部省科研奨励Aの援助を受けた。あつく感謝します。

References

- 1) **Cuello AC, del Fiacco M, Paxinos G**: The central and peripheral ends of the substance P-containing sensory neurons in the rat trigeminal system. *Brain Res* 152: 499-509, 1978.
- 2) **Bill A, Stjernschantz J, Mandahl A, et al**: Substance P: Release on trigeminal nerve stimulation, effects in the eye. *Acta Physiol Scand* 106: 371-373, 1979.
- 3) **Butler JM, Hammond BR**: The effects of sensory denervation on the responses of the rabbit eye to prostaglandin E₁, bradykinin and substance P. *Brit J Pharmacol* 69: 495-502, 1980.
- 4) **Uddman R, Alumets J, Ehinger B, et al**: Vasoactive intestinal peptide nerves in ocular and orbital structures of the cat. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 20: 878-885, 1980.
- 5) **Bito LZ, Nichols RR, Barody RA**: A comparison of the miotic and inflammatory effects of biologically active polypeptides and prostaglandin E₂ on the rabbit eye. *Exp Eye Res* 34: 325-337, 1982.
- 6) **Morgan KG, Schmalz PF, Szurszewski JH**: The inhibitory effects of vasoactive intestinal polypeptide on the mechanical and electrical activity of canine antral smooth muscle. *J Physiol* 282: 437-450, 1978.
- 7) **Soloway MR, Stjernschantz J, Sears M**: The miotic effect of substance P on the isolated rabbit iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 20: 47-52, 1981.
- 8) **Bynke G, Håkanson R, Hörig J, et al**: Bradykinin contracts the pupillary sphincter and evokes ocular inflammation through release of neuronal substance P. *Eur J Pharmacol* 91: 469-475, 1983.
- 9) **Ueda N, Muramatsu I, Hayashi H, et al**: Trigeminal nerve: The possible origin of substance P-ergic response in isolated rabbit iris sphincter muscle. *Life Sci* 31: 369-375, 1982.
- 10) **Nishiyama A, Mochizuki M, Masuda K**: Effects of substance P on the isolated iris sphincter muscle of the albino rabbit. *Jpn J Ophthalmol* 26: 29-36, 1982.
- 11) **Narita S, Watanabe M**: Response of isolated rat iris dilator to adrenergic and cholinergic agents and electrical stimulation. *Life Sci* 30: 1211-1213, 1982.
- 12) **Suzuki R, Kobayashi S**: Different effects of substance P and vasoactive intestinal peptide on the motor function of bovine intraocular muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 1566-1571, 1983.
- 13) **Unger WG, Tighe J**: The response of the isolated iris sphincter muscle of various mammalian species to substance P. *Exp Eye Res* 39: 677-684, 1984.
- 14) **Laties AM, Stone RA, Brecha NC**: Substance P-like immunoreactive nerve fibers in the trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21: 484-487, 1981.
- 15) **Miller A, Costa M, Furness JB, et al**: Substance P immunoreactive sensory nerves supply the rat iris and cornea. *Neurosci. Lett* 23: 243-249, 1981.
- 16) **Shimizu Y, Kuwayama Y, Fukuda M, et al**: Localization of substance P-like immunoreactivity in the anterior eye segment of squirrels: An immunohistochemical analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 259-263, 1982.
- 17) **Björklund H, Olson L, Seiger Å**: Enkephalin-like immunoreactivity in nerves of the rat iris following systemic capsaicin injection. *Med Biol* 61: 280-282, 1983.
- 18) **Suzuki R, Kobayashi S**: Cholinergic inhibitory response in the iris dilator muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 760-765, 1983.
- 19) **Suzuki R**: Neuronal influence on the mechanical activity of the ciliary muscle. *Br J Pharmacol* 78: 591-597, 1983.
- 20) **Suzuki R, Kobayashi S**: Vasoactive intestinal peptide and cholinergic neuro-transmission in the ciliary muscle. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 250-253, 1983.
- 21) **Fahrenkrug J, Galbo H, Holst JJ, et al**: Influence of the autonomic nervous system on the release of vasoactive intestinal polypeptide from the porcine gastrointestinal tract. *J Physiol* 280: 405-422, 1978.
- 22) **Lundberg JM, Hedlund B, Bartfai T**: Vasoactive intestinal polypeptide enhances muscarinic ligand binding in cat submandibular salivary gland. *Nature* 295: 147-149, 1982.
- 23) **Brodin E, Gazelius B, Lundberg JM, et al**: Substance P in trigeminal nerve endings: Occurrence and release. *Acta Physiol Scand* 111: 501-503, 1981.
- 24) **Håkanson R, Hörig J, Leander S**: The mech-

- anism of action of a substance P antagonist [D-Pro², D-Trp⁷⁻⁹]-SP. *Br J Pharmacol* 77: 697—700, 1982.
- 25) **Unger WG, Cole DF, Bass MS**: Prostaglandin and neurogenically mediated ocular response to laser irradiation of the rabbit iris. *Exp Eye Res* 25: 209—220, 1977.
- 26) **Masuda K, Izawa Y, Mishima S**: Breakdown of the blood: Aqueous barrier and prostaglandins. *Bibl Anat* 16: 99—104, 1977.
-