

アルゴンレーザー虹彩照射の房水プロスタグランジン及び Cyclic AMP 濃度に及ぼす影響

水流 忠彦¹⁾, 山岡 利佳²⁾

¹⁾自治医科大学眼科学教室, ²⁾兵庫県立淡路病院小児科

要 約

急性眼内炎症が房水動態や眼圧に及ぼす影響を解明する目的で, 家兎虹彩にアルゴンレーザー照射を加え, 房水のプロスタグランジン (PG), cyclic AMP (c-AMP), 蛋白質の濃度の経時変化を測定し, 眼圧変動との関連を検討した. 眼圧はレーザー照射後15分をピークに著明に上昇した後次第に低下し, 照射後3時間以降は照射眼に比較して有意に低値となる二相性の変化を示した. 房水中の PG E₂, PG F_{2α} および蛋白質の濃度は照射後急激に増加し, その後漸減したが, PG E₂と蛋白質濃度は照射後24時間でもなお有意な高値を示した. c-AMP 濃度は, 照射後30分には平均 67.8 pmol/ml と, 対照眼の平均 29.3 pmol/ml の約 2.3 倍に有意に増加し (p<0.02), 24時間後でも有意の高値を示した. 虹彩のレーザー照射により PG を主要な chemical mediator とする眼内炎症が起きるが, c-AMP の増加や血液房水柵の透過性亢進による房水流出率の上昇が二相性の眼圧変化を生ずる一因と考えられた. (日眼会誌 96:125-131, 1992)

キーワード: アルゴンレーザー, 虹彩, 房水, プロスタグランジン, サイクリック AMP

Effects of Argon Laser Irradiation of the Iris on the Concentration of Aqueous Prostaglandins and Cyclic AMP

Tadahiko Tsuru¹⁾ and Rika Yamaoka²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Jichi Medical School

²⁾Department of Pediatrics, Hyogo Prefectural Awaji Hospital

Abstract

In order to elucidate the influence of acute ocular inflammation on the aqueous humor dynamics and intraocular pressure (IOP), we carried out argon laser photocoagulations on the rabbit irises and determined the concentrations of aqueous humor prostaglandins (PGs), cyclic AMP and protein. The IOP changed in a biphasic manner, i.e. initial hypertension and later hypotension. The concentrations of aqueous humor PG E₂, PG F_{2α} and protein increased markedly after laser irradiation and then decreased gradually, although the concentrations of PG E₂ and protein remained significantly higher than the baseline values at 24 hours after the irradiations. The concentrations of aqueous cyclic AMP of the irradiated eyes and control eyes were 67.8 pmol/ml and 29.3 pmol/ml, respectively. We presumed that the increase in concentration of aqueous cyclic AMP and breakdown of the blood-aqueous barrier by PGs caused the reactive hypotension. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 96: 125-131, 1992)

Key words: Argon laser, Iris, Aqueous humor, Prostaglandin, Cyclic AMP

別刷請求先: 329-04 栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1 自治医科大学眼科学教室 水流 忠彦
(平成3年3月9日受付, 平成3年6月27日改訂受理)

Reprint requests to: Tadahiko Tsuru, M.D. Department of Ophthalmology, Jichi Medical School,
3311-1 Yakushiji, Minamikawachi-machi, Kawachi-gun, Tochigi 329-04, Japan

(Received March 9, 1991 and accepted in revised form June 27, 1991)

I 緒 言

虹彩の機械的刺激, レーザー照射, 前房穿刺, X線照射等による眼組織侵襲により, 眼圧上昇, 縮瞳, 前房蛋白増加, 虹彩や結膜の充血などの炎症反応が生ずることはよく知られている^{1)~3)}. これらの一連の反応には, 種々の化学伝達物質が関与していることが判明しているが, 眼では特に prostaglandin (PG) E_2 , $F_2\alpha$ および D_2 が主要な役割を果たしているとされている^{4)~6)}. 一般に PG は炎症反応の化学伝達物質としての役割が強調されているが, 細胞増殖抑制, シナプスでの神経伝達の調節, adenylate cyclase 活性化による cyclic AMP (c-AMP) 濃度の上昇作用, catecholamines 遊離作用など, 細胞情報伝達系の重要な因子としても知られている⁷⁾⁸⁾. 筆者らは, 眼組織での PG 産生が眼圧や房水動態, c-AMP 濃度変化に及ぼす影響を明らかにする目的で, 虹彩レーザー照射による急性眼内炎症モデルを用いて検討したので報告する.

II 実験方法

1. 実験動物と実験方法

対象は体重 2.0~2.5 kg の成熟雄有色家兎 53 羽 106 眼で, 5 羽 10 眼は房水 PG E_2 , $F_2\alpha$, 蛋白濃度, c-AMP の家兎での正常値を求めるために用い, レーザー虹彩照射実験は 48 羽に対して行った. 虹彩のアルゴンレーザー照射は 0.4% oxybuprocaine hydrochloride (Benoxil®) 点眼後, Coherent Radiation System 900 を用いて行った. 照射条件は, 照射径 100 μm , 出力 1000 mW, 照射時間 0.2 秒とし, 瞳孔縁から約 2~3 mm の位置に, 15 発ずつ 2 例に同心円状に照射した (図 1). レーザー照射は各家兎とも原則として右眼のみにを行い, 他眼は非照射対照眼とした.

2. 眼圧測定

家兎を固定器に固定して 0.4% oxybuprocaine hydrochloride (Benoxil®) をレーザー照射約 10 分前に 1 回点眼し, 十分に鎮静させた後, Alcon Applanation Pneumatograph を用いて眼圧を測定した. Alcon Applanation Pneumatograph の較正は付属の calibrator を用いて行った. 眼圧測定はレーザー照射前, 照射後 15 分, 30 分, 45 分, 60 分後, 以後 6 時間目まで 30 分毎, および 24 時間目まで行った. 6 時間目から 24 時間目までは家兎は固定器から外し飼育箱に戻し自由に摂食させた. 各測定とも 5 回の測定値の平均値を各時点での眼圧値とした. なお, 房水 PG 濃

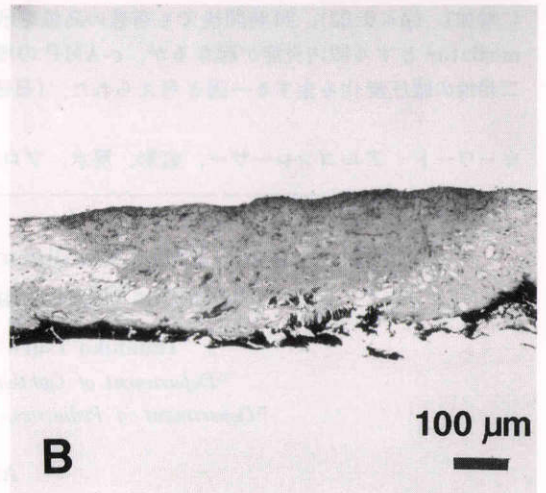
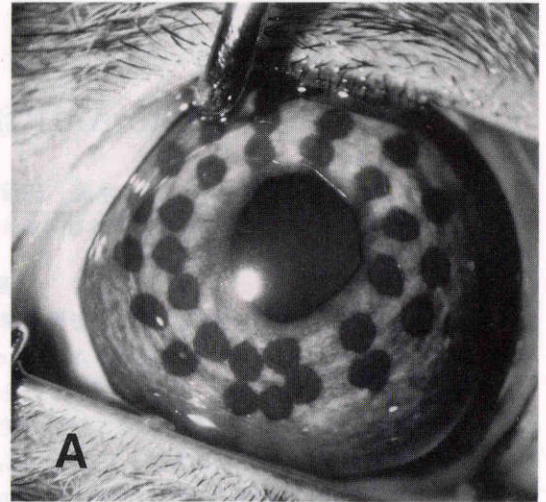


図 1 アルゴンレーザーによる虹彩光凝固直後の前眼部写真 (A) と, 照射後 30 分の凝固部の光学顕微鏡写真 (B) (HE 染色, $\times 80$). 虹彩組織は約 2/3 層の深さまで半円形に凝固され, 虹彩色素上皮にも破壊が及んでいる. 虹彩の穿孔や出血は見られない.

度等の測定のため前房水を採取した場合は, その家兎での以後の眼圧測定は中止した.

3. 房水 PG E_2 , $F_2\alpha$, 蛋白濃度, c-AMP 濃度の測定

房水 PG E_2 , $F_2\alpha$, 蛋白濃度, c-AMP 濃度の測定のため, 各家兎ともレーザー照射後 30 分, 3 時間, 6 時間, 24 時間のいずれかの時点で前房水の採取を行った. 所定の眼圧測定後ただちに pentobarbital sodium (Nembutal®) 50 mg を耳静脈より静注麻酔し, 26 G 針付ツベルクリン注射器で輪部より前房水を 0.2 ml

吸引採取した。採取した房水は、ただちに4℃に氷冷した同量の10 mM EDTAを含む0.15 M リン酸緩衝液と十分混和し、-70℃で凍結保存した。原則として、半量をPG E₂、F₂α、蛋白濃度の測定に、残り半量をc-AMP濃度の測定に用いた。

PG E₂、F₂α濃度はradioimmunoassay法で市販の測定キットを用いて行った(Clinical Assays, Cambridge, USA)。本実験での測定下限はPG E₂で113 pg/ml、PG F₂αで150 pg/mlであった。蛋白濃度はLowry法によって測定した。また、c-AMP濃度はradioimmunoassay法により測定し、市販の測定キットを用いて行った(ヤマサ醤油、銚子市)。家兎は房水採取後、過量のpentobarbital sodium (Nembutal®)を耳静脈より静注し屠殺し、摘出眼球を10%中性ホルマリンに固定し、光学顕微鏡用組織標本を作成した。

III 結 果

1. 眼圧の変動 (図2)

レーザー照射前の眼圧は照射眼で18.4±3.7 mmHg(2.45±0.49 kPa)、対照眼で18.5±3.8 mmHg(2.47±0.51 kPa)で、両群で有意の差は認めなかった(平均±SD, 各48眼, p=0.89, Student's t-test)。レーザー照射後眼圧は急激に上昇し、15分後では34.0±5.0 mmHg(4.53±0.67 kPa)と最高となったが、その後は漸減し、照射後約2.5時間で対照眼と同水準となった(平均±SD, n=48眼)。照射眼の眼圧はさらに低下し続け、24時間目では8.2±1.9 mmHg(1.09±0.25 kPa)となった(平均±SD, n=6眼)。対照眼と

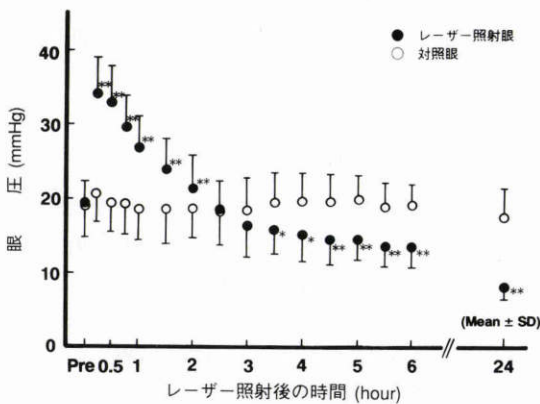


図2 アルゴンレーザー虹彩照射後の眼圧変化。●は照射眼、○は対照眼の平均値、バーは標準偏差。(*p<0.02, **p<0.01)

の統計学的な比較では、術後15分から2時間までは有意な高眼圧を示し、3.5時間目から24時間までは逆に有意な低眼圧となった(p<0.01, Student's t-test)。一方、対照眼はレーザー照射前と比較していずれの時点においても有意の変化を示さなかった(p>0.20, paired t-test)。

2. 房水PG E₂濃度の変化 (図3)

正常家兎眼での房水PG E₂濃度はすべて測定下限113 pg/ml以下であった。レーザー照射後30分では35.21±24.87 ng/ml(平均±SD, n=12眼)と、著明な増加が見られた。3時間目、6時間目ではそれぞれ7.88±4.68 ng/ml(平均±SD, n=9眼)、9.61±7.00 ng/ml(平均±SD, n=11眼)と低下し、24時間目では4.97±2.64 ng/ml(平均±SD, n=3眼)となった。一方対照眼では、照射後測定下限をわずかに超える軽度の上昇(平均154.3~225.7 pg/ml)が認められた。照射眼と対照眼との比較では、すべての測定時点で前者が有意の高値を示した(p<0.05, Cochran-Cox法)。

3. 房水PG F₂α濃度の変化 (図4)

正常家兎眼での房水PG F₂α濃度はすべて測定下限150 pg/ml以下であった。レーザー照射後30分では4.98±2.14 ng/ml(平均±SD, n=12眼)と著明な増加を示し、3時間目、6時間目でも各1.61±1.16 ng/ml(平均±SD, n=9眼)、3.09±2.17 ng/ml(平均±SD, n=11眼)と高値を示したが24時間目では0.43±0.16 ng/ml(平均±SD, n=3眼)と低下した。対照眼ではPG E₂の場合同様、測定下限をわずかに超える軽度の上昇(平均156.7~332.5 pg/ml)が認められた。

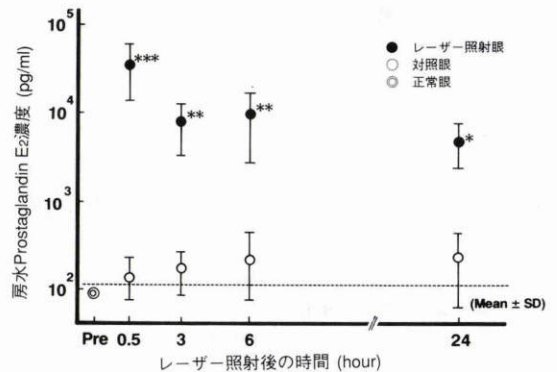


図3 アルゴンレーザー虹彩照射後の房水PG E₂濃度の変化。点線は測定下限(113 pg/ml)を示す。正常眼(Pre値, ⊙で表示)はすべて測定下限以下であった。●は照射眼, ○は対照眼の平均値、バーは標準偏差。(*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

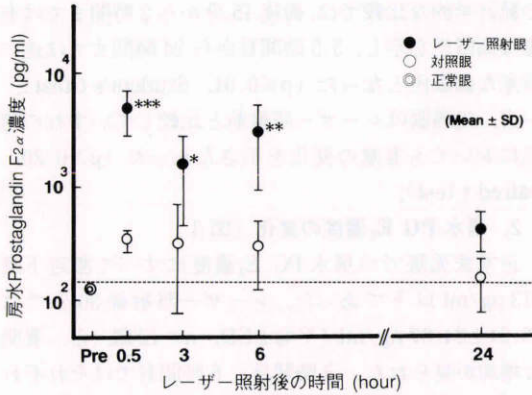


図4 アルゴンレーザー虹彩照射後の房水 PG F₂α 濃度の変化。点線は測定下限 (150 pg/ml) を示す。正常眼 (Pre 値, ◎で表示) はすべて測定下限以下であった。●は照射眼, ○は対照眼の平均値, バーは標準偏差。(*p<0.02, **p<0.01, ***p<0.001)

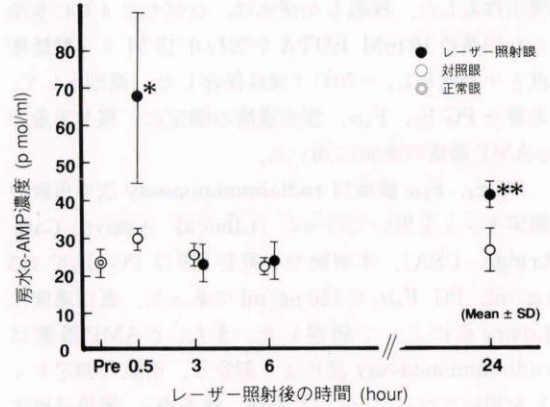


図6 アルゴンレーザー虹彩照射後の c-AMP 濃度の経時変化。●は照射眼, ○は対照眼の平均値, バーは標準偏差。(*p<0.02, **p<0.01) ◎は正常家兎眼での平均値。

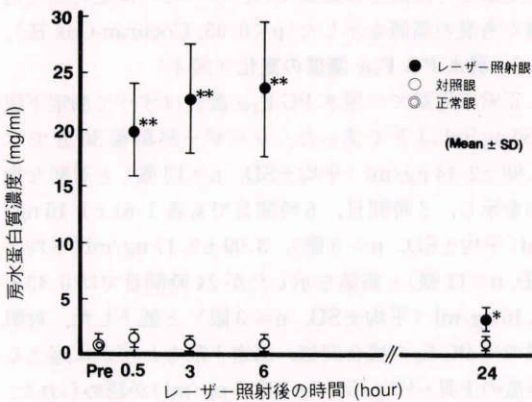


図5 アルゴンレーザー虹彩照射後の房水蛋白質濃度の経時変化。●は照射眼, ○は対照眼の平均値, バーは標準偏差。(**p<0.001, *p<0.01) ◎は正常家兎眼での平均値。

照射眼と対照眼との比較では、照射後 30 分、3 時間、6 時間では照射眼で有意の高値を示したが (p<0.02, Cochran-Cox 法)、24 時間目では両群で有意差は認められなかった (p=0.058, Student's t-test)。

4. 房水蛋白質濃度の変化 (図5)

正常家兎眼での房水蛋白質濃度は 0.72±0.20 mg/ml であった(平均±SD, n=10 眼)。レーザー照射後房水蛋白質濃度は著明に増加し、照射後 30 分で 19.78±4.29 mg/ml(平均±SD, n=12 眼)、同 3 時間、6 時間でもそれぞれ平均 22.64 mg/ml, 23.53 mg/ml であった。24 時間目には 2.98±0.98 mg/ml (平均±SD, n=3

眼)と低下したが、対照眼および正常眼値と比較して有意に高い値であった (p<0.05, Cochran-Cox 法)。対照眼では正常値からの有意の変化は認められなかった。

5. 房水 c-AMP 濃度の変化 (図6)

正常家兎眼の房水 cAMP 濃度は 23.8±3.6 pmol/ml であった (平均±SD, n=10 眼)。レーザー照射後 30 分では、照射眼では 67.8±26.3 pmol/ml, 対照眼では 29.3±2.7 pmol/ml(平均±SD, n=各6眼)と、照射眼で有意の cAMP 濃度の上昇が認められた (p<0.02, Cochran-Cox 法)。照射 3 時間目、6 時間目では照射眼、非照射眼では有意差はなかったが、24 時間目では対照眼では 26.5±6.0 pmol/ml(平均±SD, n=4 眼)であったのに対し、照射眼では 41.1±3.6 pmol/ml (平均±SD, n=4 眼)と、照射眼で有意の高値を示した (p<0.01, Cochran-Cox 法)。

IV 考 按

急性眼内炎症が眼圧や房水動態、房水組成に及ぼす影響を明らかにする目的で、有色家兎眼を対象に、アルゴンレーザーによる虹彩照射実験を行った。レーザー虹彩照射による実験的眼内炎症に関する報告はこれまでも多数あるが^{9)~13)}、レーザー照射による実験法には次のような特長があるため、本研究でもこの方法を採用した。すなわち、レーザー出力や照射時間、照射数などの照射条件を変えることにより侵襲量を調節できること、眼球壁の穿破や薬物の使用の必要がな

いので眼圧や房水組成の変動を検討するのに適していること、などである。

眼圧の変化に関しては、照射眼では照射直後に著明な高眼圧となった後に徐々に低下し、3時間目を以降はむしろ低眼圧となる二相性の眼圧変化を示すことが判明した。このような初期高眼圧ののちに低眼圧を示す、いわゆる reactive hypotension の現象は、本報告のようなレーザー虹彩照射実験だけでなく endotoxin 眼内注入や X 線照射による眼内炎、albumin 注入による免疫学的眼内炎でも認められることが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。このような二相性の眼圧変化は PG E₂ や F₂α などの点眼や静注によっても再現されること¹⁶⁾¹⁷⁾、indomethacin, aspirin などの PG 合成阻害剤によって抑制されることから⁹⁾¹⁸⁾、PG が重要な媒介物質になっていることは間違いない。本実験でも、レーザー照射後房水の PG E₂, F₂α の濃度が著しく上昇していることが示された。一般に、急性眼内炎症初期の高眼圧の原因として、PGs による血液房水柵の急激な破壊に伴う房水流入量の増加、毛様体および虹彩の血管拡張による組織の急激な腫脹、房水蛋白濃度の上昇による房水流出抵抗の増大などが考えられている。しかし、房水蛋白濃度の上昇の影響に関しては、本実験から明らかかなように、眼圧が既に低眼圧相に移行しているにもかかわらず高濃度が持続しており、眼圧の経時的変化と一致しない。従って、初期高眼圧の原因としては Green ら¹⁶⁾が報告しているように、血管透過性亢進による二次房水の急激な流入と虹彩・毛様体組織の血管拡張による可能性が最も高いと考えられる。

一方、低眼圧となる機序についてはまだ不明な点が多い。PG は substance P と並んで、急性眼内炎症における高眼圧の重要な媒介物質であるとされているが、低濃度で投与するとむしろ眼圧下降作用のあることが知られている¹⁷⁾¹⁹⁾。PG が眼圧を下げる機序としては、PG F₂α 点眼による眼圧下降の機序をトノグラフィーおよびフルオロフォトメトリーによる方法で解析した Lee ら²⁰⁾の結果では、PG F₂α は房水産生量には影響を与えないが、房水流出率は上昇し、その要因として pseudofacility 増加による房水流出率の改善と、uveoscleral flow の増加、の2つの可能性を指摘している。本研究での実験条件では、レーザー照射後30分での房水中の PG E₂, PG F₂α の濃度はそれぞれ平均 35.21 ng/ml, 4.98 ng/ml に達していた。Camras ら¹⁷⁾は PG E₂ や PG F₂α 50 μg を家兎に点眼すると、本研究にも示されたような典型的な二相性の眼圧変動を示

すことを報告しているが、その条件での点眼後30分での房水中の PG E₂ と PG F₂α 濃度はそれぞれおよそ 90 ng/ml, 130 ng/ml に達している。一方、本研究と同様に有色家兎虹彩にアルゴンレーザー照射を行い、照射数と房水中の PG 濃度や眼圧変動との関係を研究した Weinreb ら⁹⁾の報告によれば、レーザー照射数と房水中の PG E₂ 濃度の増加との間には明らかな正の相関が認められている。その研究によれば、照射数4発以上では初期高眼圧相と照射後2時間目を以降での低眼圧相の二相性変化が生じ、レーザー照射数4発での房水 PG E₂ 濃度は 2 ng/ml 程度であることが示されている。従って家兎においてはこの濃度が二相性の眼圧変動を生ずるのに必要な PG E₂ 濃度の下限と思われる。

c-AMP は、epinephrine, norepinephrine などの catecholamines, glucagon, 甲状腺刺激ホルモンなどの種々のホルモンの二次メッセンジャーとしての重要な役割を果たしている。すなわち、これらのホルモンは標的細胞の受容体に結合した後、adenylate cyclase の活性化により細胞内の c-AMP 濃度を上昇させ、この c-AMP 濃度の変化を介して細胞機能に変化を生じさせるとされている。眼組織では、角膜上皮のほか、毛様突起上皮や線維柱帯組織にも adenylyate cyclase 活性のあることが証明されており、房水の産生や流出に重要な作用をしている可能性がある^{21)~24)}。特に、これらの組織では catecholamine に対する受容体の存在が明らかにされているが、これらの catecholamine の作用が c-AMP 濃度の変化を通じて眼圧や房水流出に影響を与えているとされている。実際、実験的に c-AMP を前房内へ注入することにより房水流出率の上昇と眼圧の下降が見られることが報告されている²⁵⁾。今回の研究では、正常家兎眼房水の c-AMP 濃度は平均 23.8 pmol/ml で、Neufeld らの報告²²⁾ (24 pmol/ml) とほぼ一致していた。アルゴンレーザー照射後30分では、房水の c-AMP 濃度は平均 67.8 pmol/ml と、著明に上昇した。Neufeld ら²²⁾によれば家兎血清中の c-AMP 濃度は 27 pmol/ml で、房水中の濃度とはほぼ同水準であるので、血液房水柵透過性亢進による血清中の c-AMP の房水中への流入だけではこの増加は説明できない。従って、毛様体や線維柱帯組織の adenylyate cyclase 活性の増加に伴う上昇と考えるべきであろう。今回の実験で、このような房水 c-AMP 濃度の上昇に最も関与していると考えられるのは種々の PG で、特に PG E₁ は虹彩-毛様体、線維柱帯組織での c-

AMP産生を促進させることが証明されている²⁴⁾²⁶⁾。

急性眼炎症における種々の生体反応の発現にPGsが極めて重要な役割を果たしていることは、これまでの報告や本研究によっても明らかである。しかし、PGsが眼圧に及ぼす作用は複雑であり、急性炎症初期においては血液房水柵破綻や眼内組織の血管拡張作用を介して眼圧を一過性に上昇させるが、その後はPG自体の房水流出率上昇作用とc-AMP濃度上昇作用を介して眼圧を下降させる作用のあることが示された。ただ、この眼圧下降作用がPGsのみによって達成されるものか、c-AMPを介する必要があるものかは今後の検討が必要と思われる。

清水吳幸教授のご校閲を深謝いたします。本論文の要旨は第91回日本眼科学会総会において口演された。

文 献

- 1) **Cole DF, Unger WG**: Prostaglandins as mediators for the responses of the eye to trauma. *Exp Eye Res* 17: 357-368, 1973.
- 2) **Eakins KE, Whitelocke RAF, Perkins ES, et al**: Release of prostaglandins in ocular inflammation in the rabbit. *Nature New Biol* 239: 248-249, 1972.
- 3) **Eakins KE**: Prostaglandin and non-prostaglandin mediated breakdown of the blood-aqueous barrier. *Exp Eye Res* 25(Suppl): 483-498, 1977.
- 4) **Bhattacharjee P, Kulkarni PS, Eakins KE**: Metabolism of arachidonic acid in rabbit ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18: 172-178, 1979.
- 5) **Kass MA, Holmberg NJ**: Prostaglandin and thromboxane synthesis by microsomes of rabbit ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18: 166-171, 1979.
- 6) **Weinreb RN, Weaver D, Mitchell MD**: Prostanoids in rabbit aqueous humor: Effect of laser photocoagulation of the iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 26: 1087-1092, 1985.
- 7) **伊藤誠二**: 副腎髄質プロスタグランジンE受容体と作用機構. *実験医学* 9: 21-26, 1991.
- 8) **福島雅典**: プロスタグランジンJ₂と細胞増殖. *実験医学* 9: 27-30, 1991.
- 9) **Unger WG, Perkins ES, Bass MS**: The response of the rabbit eye to laser irradiation of the iris. *Exp Eye Res* 19: 367-377, 1974.
- 10) **坂田広志**: 家兎虹彩に対するArgon Laser光凝固-凝固後の前房水Prostaglandin E量について一. *眼紀* 29: 1378-1381, 1978.
- 11) **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.
- 12) **Sanders DR, Joondeph B, Hutchins R, et al**: Studies on the blood-aqueous barrier after argon laser photocoagulation of the iris. *Ophthalmology* 90: 169-174, 1983.
- 13) **三木弘彦, 佐野貴之, 戸倉敬雄, 他**: Laser虹彩切開術後の一過性眼圧上昇および前眼部炎症の発生とProstaglandinsとに関する実験的研究. *眼紀* 38: 622-628, 1987.
- 14) **Bito LZ**: The effects of experimental uveitis on anterior uveal prostaglandin transport and aqueous humor composition. *Invest Ophthalmol* 13: 959-966, 1974.
- 15) **Bito LZ, Klein EM**: The unique sensitivity of the rabbit eye to X-ray-induced ocular inflammation. *Exp Eye Res* 33: 403-412, 1977.
- 16) **Green K, Kim K**: Pattern of ocular response to topical and systemic prostaglandin. *Invest Ophthalmol* 14: 36-40, 1975.
- 17) **Camras CB, Bito LZ, Eakins KE**: Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 16: 1125-1134, 1977.
- 18) **Bito LZ, Klein EM**: The role of the arachidonic acid cascade in the species-specific X-ray induced inflammation of the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 22: 579-587, 1982.
- 19) **Bito LZ**: Comparison of the ocular hypotensive efficacy of eicosanoids and related compounds. *Exp Eye Res* 38: 181-194, 1984.
- 20) **Lee P-Y, Podos SM, Severin C**: Effect of prostaglandin F₂ α on aqueous humor dynamics of rabbit, cat, and monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 1087-1093, 1984.
- 21) **Reinach PS, Kirchner MA**: Evidence for catecholamine-stimulated adenylate cyclase activity in frog and rabbit corneal epithelium and cyclic AMP-dependent protein kinase and its protein substrates in frog corneal epithelium. *Exp Eye Res* 37: 327-335, 1983.
- 22) **Neufeld AH, Jampol LM, Sears ML**: Cyclic-AMP in the aqueous humor: The effects of adrenergic agents. *Exp Eye Res* 14: 242-250, 1972.
- 23) **Neufeld AH, Chavis RM, Sears ML**: Cyclic-AMP in the aqueous humor: The effects of repeated topical epinephrine administration and sympathetic denervation. *Exp Eye Res* 16: 265-272, 1973.

- 24) **Neufeld AH, Sears ML**: Cyclic-AMP in ocular tissues of the rabbit, monkey, and human. Invest Ophthalmol 13: 475-477, 1974.
- 25) **Neufeld AH, Dueker DK, Begge T, et al**: Adenosine 3',5'-monophosphate increases the outflow of aqueous humor from the rabbit eye. Invest Ophthalmol 14: 40-42, 1975.
- 26) **Waitzman MB, Woods WD**: Some characteristics of an adenylyl cyclase preparation from rabbit ciliary process tissue. Exp Eye Res 12: 99-111, 1971.