
 総 説

眼圧下降薬としてのプロスタグランジン研究の現況

松尾俊彦

岡山大学医学部眼科学教室

要 約

人や種々の動物にプロスタグランジン (prostaglandin D₂, E₂, F₂alpha) を点眼すると、眼圧下降がみられる。その機序は **uveoscleral outflow** の促進による。人眼の毛様体筋には、プロスタグランジン受容体が存在し、その主体は EP2 受容体である。プロスタグランジンは、この毛様体筋にある受容体に作用し、毛様体筋を弛緩させることにより、**uveoscleral outflow** を増加させると考えられる。眼圧下降に関するプロスタグランジン受容体を明らかにすることにより、炎症などの副作用のより少なく、眼圧下降効果のより大きなプロスタグランジン製剤の開発が期待される。(日眼会誌 97: 289-296, 1993)

キーワード：プロスタグランジン，受容体，眼底下降

 A Review

Prostaglandins as Ocular Hypotensive Drugs

Toshihiko Matsuo

Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School

Abstract

Prostaglandins can lower intraocular pressure when they are applied topically to the eye. This pressure-lowering effect is mediated by enhancement of uveoscleral outflow. Human ciliary muscle has binding sites (receptors) for prostaglandins and the EP2 receptor subtype is the predominant prostanoïd receptor found in this muscle. Prostaglandins are thought to bind to these receptors located on the ciliary muscle, induce its relaxation, and promote the uveoscleral outflow. It is important to know the receptor type involved in the pressure reduction to design a new drug with less adverse effect and more potency. (J Jpn Ophthalmol Soc 97: 289-296, 1993)

Key words: Prostaglandins, Receptor, Intraocular hypotension

I はじめに

プロスタグランジンを点眼すると、まず一過性の眼圧上昇を起こし、引き続いて長時間持続する眼圧下降を来す。初期にみられる一過性の眼圧上昇は、プロス

タグランジンの種類、使用する動物の種、あるいは投与するプロスタグランジンの量により、起こったり起こらなかったりする。また、一過性の眼圧上昇にもなって前房内炎症がみられる。人に点眼した場合は結膜に対する刺激症状がある。

別刷請求先：700 岡山市鹿田町2-5-1 岡山大学医学部眼科学教室 松尾 俊彦

(平成4年5月27日受付，平成4年8月6日改訂受理)

Reprint requests to: Toshihiko Matsuo, M.D. Department of Ophthalmology, Okayama University Medical School, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama City 700, Japan

(Received May 27, 1992 and accepted in revised form August 6, 1992)

現在までに, prostaglandin $F_2\alpha$ の眼圧下降作用は, 人, 猿, 犬, 猫, 兎で確認され^{1)~8)}, prostaglandin E_2 の作用は, 猿, 猫で^{9)~11)}, また, prostaglandin D_2 の作用は, 人, 猫, 兎で確認されている^{11)~15)}. プロスタグランジン研究の難点は, その作用 (たとえば炎症を起こすか起こさないか) が, 動物種により著しく異なり¹⁶⁾, 動物実験の結果をそのまま, 人にあてはめることができない点である. 炎症を惹起することが少なく, 人に使える眼圧下降薬として, prostaglandin $F_2\alpha$ および prostaglandin D_2 系の化合物が有力である.

prostaglandin $F_2\alpha$ isopropyl ester は, prostaglandin $F_2\alpha$ をエステル化し, その脂溶性を高めた製剤である. 脂溶性を高めたことにより, 角膜に対する透過性が増し, 前房に達しやすくなった. したがって, 少量の点眼でも眼圧下降を起こし, 炎症などの副作用をおさえることができるようになった.

炎症を来すことなく眼圧下降を起こす点眼薬として, この prostaglandin $F_2\alpha$ isopropyl ester が注目されている. この点眼薬の眼圧下降作用は, 緑内障患者においても確認されている¹⁷⁾¹⁸⁾. また, これとは別の化合物 UF-021 が, 日本国内で開発され¹⁹⁾, 現在臨床治験が行われている.

II プロスタグランジン受容体

プロスタグランジンの眼圧作用機序を知るうえで, また, より副作用が少なく効果のある眼圧下降薬を開発するうえで, プロスタグランジン受容体の種類およびその分布を明らかにすることは大切である. また, プロスタグランジンの作用は, 動物種間でもかなり異なることより¹⁶⁾, プロスタグランジン受容体の人眼における分布を知ることは不可欠である.

プロスタグランジンの受容体 (レセプター) は, 生体内に存在するプロスタグランジンおよびその合成誘導体 (agonist) に対する反応の違いに基づいて, 以下のように薬理的に大きく5つに分類されている²⁰⁾²¹⁾.

EP 受容体: prostaglandin E_2 に対して主に反応

FP 受容体: prostaglandin $F_2\alpha$ に対して主に反応

DP 受容体: prostaglandin D_2 に対して主に反応

TP 受容体: thromboxane A_2 に対して主に反応

IP 受容体: prostacyclin (prostaglandin I_2) に対して主に反応

EP 受容体は更に, EP 1, EP 2, EP 3 受容体の3種

類に分類されている²²⁾²³⁾. 生体内に存在するプロスタグランジンは, 親和性の差こそあれ, 1種類以上の受容体と反応する場合もある. たとえば, prostaglandin $F_2\alpha$ は, FP 受容体にも, EP 受容体にも結合しているようである. 現在, 各受容体に対してより特異的に反応する agonist が開発されつつあり, 今後, プロスタグランジン受容体の薬理学的研究がすすむであろう.

プロスタグランジン受容体は, 細胞膜に存在する蛋白質である²⁴⁾. その受容体蛋白を生化学的に精製した報告がいくつかある. 近年, thromboxane A_2 受容体蛋白の遺伝子が, 人血小板の cDNA library により分離され, その塩基配列が決定された²⁵⁾. その結果, thromboxane A_2 受容体は, G protein (GTP binding protein) に連結する受容体グループ G protein coupled receptor family²⁶⁾²⁷⁾ に属することが明らかになった. つまりこのことは, プロスタグランジン受容体は, 細胞内伝達系として, まず GTP 水解系と連結していることを示している. この G protein coupled receptor family に属する他の蛋白としては, 視細胞のロドプシン, アドレナリン受容体などがある.

thromboxane A_2 受容体蛋白の遺伝子を, 人工的にアフリカツメガエルの卵細胞で発現させたところ, この受容体は thromboxane A_2 には反応するが, 他のプロスタグランジン (prostaglandin D_2 , $F_2\alpha$) には反応しなかった²⁵⁾. このことは, さきほど述べた薬理学的分類のように, それぞれのプロスタグランジンに対して別個の受容体が存在することを示唆している.

III 人眼におけるプロスタグランジン受容体の分布

プロスタグランジン受容体がどこにあるかを知る方法の1つとして, 放射性同位元素で標識したプロスタグランジンをうい, 組織切片上で反応させ, オートラジオグラフィを行い, プロスタグランジンが組織のどの細胞に結合したかをみる方法がある. 対照としては, 反応液に標識したプロスタグランジンとともに, その1,000倍から10,000倍の濃度を有する未標識のプロスタグランジンを加えて, 標識プロスタグランジンの結合が阻害されることを確認する. また, 未標識物質として, いろいろな結合能を持ったプロスタグランジン誘導体を用いると, 結合部位 (受容体) の性質を詳細に知ることができる. オートラジオグラフィで得られたフィルム上の濃淡を画像解析により判定

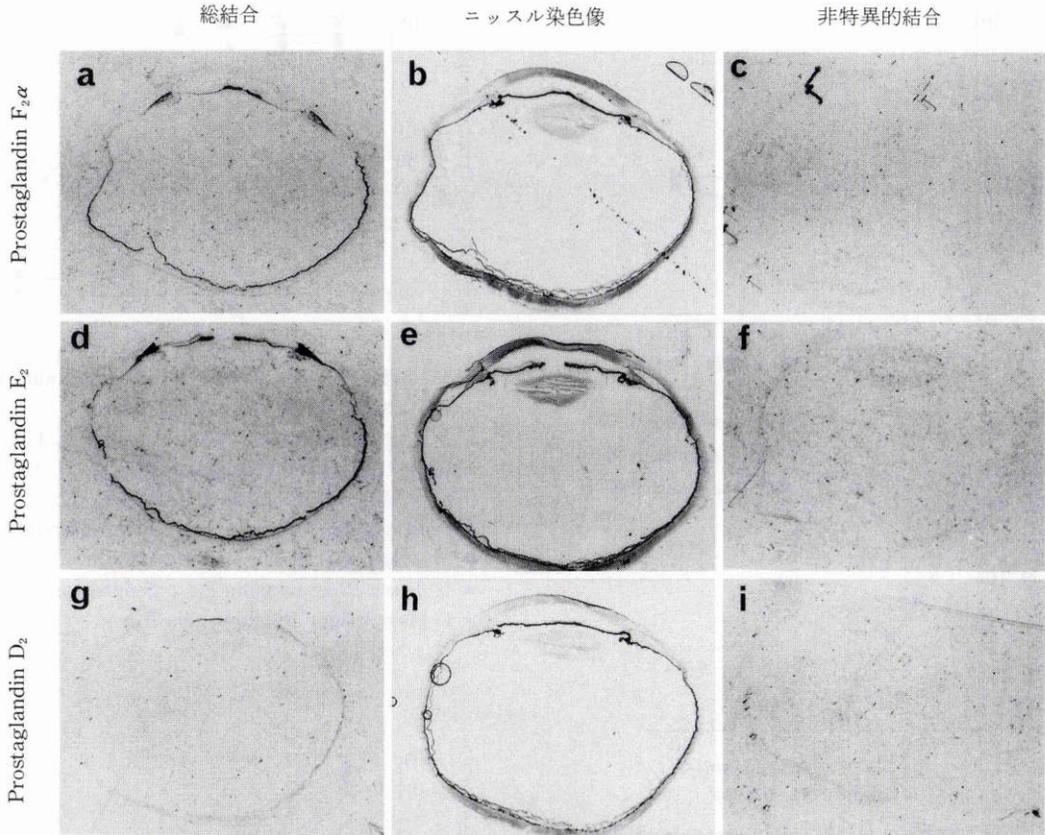


図1 人眼切片における $[^3\text{H}]$ prostaglandin $\text{F}_2\alpha$, E_2 , D_2 の結合部位.

毛様体筋, 瞳孔括約筋, および網膜に結合部位がある. (文献 28) 29)から引用)

(a) $2\text{ nM } [^3\text{H}]$ prostaglandin $\text{F}_2\alpha$, (b) 切片(a)のニッスル染色像, (c) $2\text{ nM } [^3\text{H}]$ prostaglandin $\text{F}_2\alpha + 10\text{ }\mu\text{M}$ prostaglandin $\text{F}_2\alpha$, (d) $2\text{ nM } [^3\text{H}]$ prostaglandin E_2 , (e) 切片(d)のニッスル染色像, (f) $2\text{ nM } [^3\text{H}]$ prostaglandin $\text{E}_2 + 10\text{ }\mu\text{M}$ prostaglandin E_2 , (g) $2\text{ nM } [^3\text{H}]$ prostaglandin D_2 , (h) 切片(g)のニッスル染色像, (i) $2\text{ nM } [^3\text{H}]$ prostaglandin $\text{D}_2 + 10\text{ }\mu\text{M}$ prostaglandin D_2

し, 数値化することにより, 薬物の結合曲線を描くことができるようになり, 薬物の解離定数や, 最大結合部位数を求めることができる.

人眼の凍結切片を用いて, 上述した方法でオートラジオグラフィーを行うと, prostaglandin D_2 , E_2 , $\text{F}_2\alpha$ の受容体は毛様体筋, 瞳孔括約筋に高濃度で存在し, その他, 網膜にも存在することがわかった²⁸⁾²⁹⁾(図1). この受容体は, 毛様体筋のなかでも, longitudinal muscleに特に高濃度で存在していた. 標識したプロスタグランジンの濃度を変え, 得られたオートラジオグラフィーのフィルム上の濃淡を画像解析により数値化し, 毛様体筋における各プロスタグランジンの結合曲線をえがいた. その結果, prostaglandin E_2 に対す

る結合部位数(受容体数)が, prostaglandin $\text{F}_2\alpha$ および D_2 に対する結合部位数に比べて多いことがわかった²⁹⁾(図2).

未標識物質として, 各受容体に対してより特異的なagonistを用いて, どの程度各プロスタグランジンの結合が阻害されるかをみたところ, prostaglandin E_2 および $\text{F}_2\alpha$ の結合はともに, prostaglandin E_2 および11-deoxy prostaglandin E_1 (EP 2 receptor agonist)により, もっとも効果的に阻害された²⁹⁾(図3および図4). 一方, prostaglandin D_2 の結合は, prostaglandin D_2 によりもっとも強く阻害された²⁹⁾(図5). つまり, 人眼毛様体にあるプロスタグランジン受容体は, EP 2受容体が主体であり, 小数ながら

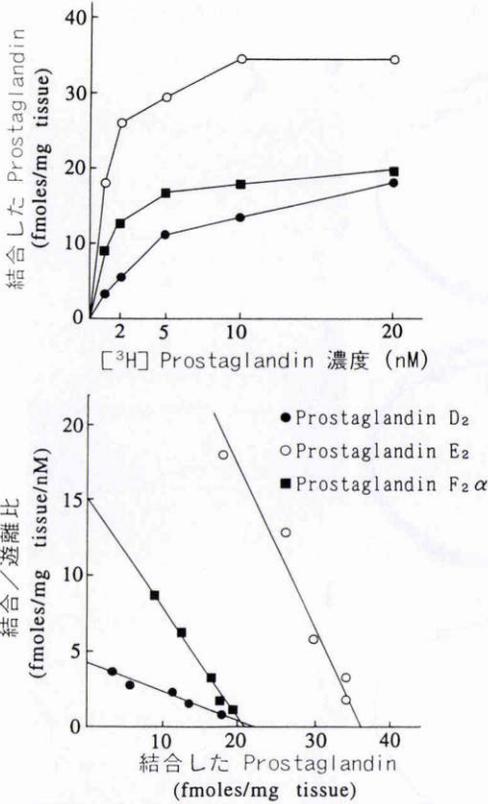


図2 人眼毛様体筋における [³H] prostaglandin F₂ alpha, E₂, D₂の結合曲線。
毛様体筋には, prostaglandin E₂に対する結合部位がもっとも多い。(文献29)から引用)

DP受容体も存在することを示している。このうち、どちらの受容体が、眼圧下降に対してより重要な働きをしているかは、現在のところ不明である。また, prostaglandin F₂ alpha は、主に EP 2 受容体に結合していることになる。

なお、猿および猫の眼球を用いて同様に調べたところ, prostaglandin F₂ alpha に対する結合部位は、人眼と同じく主に毛様体筋に存在することがわかった(図6)。

IV プロスタグランジンの作用部位

猿を用いた実験によると、プロスタグランジンにより、毛様体による房水産生量は変わらず³⁰⁾³¹⁾、また隅角線維柱体よりの房水排出量もかわらない³²⁾。そして、プロスタグランジンによる眼圧下降作用は、ピロカルピンにより打ち消されるので、uveoscleral outflow を促

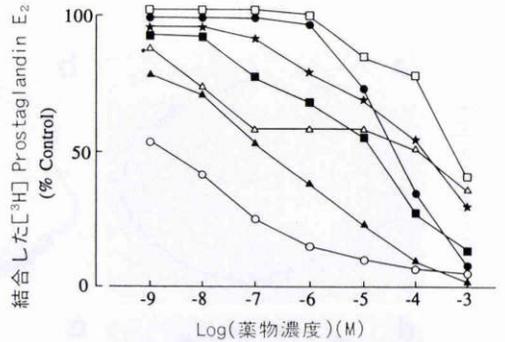


図3 人眼毛様体筋における [³H] prostaglandin E₂ 結合に対する各種薬物による阻害効果。

[³H] prostaglandin E₂の結合は、prostaglandin E₂および 11-deoxy prostaglandin E₁によりもっとも強く阻害される。(文献29)から引用)

- Prostaglandin D₂ ○ Prostaglandin E₂
- Prostaglandin F₂α □ U46619
- ▲ 11-deoxy Prostaglandin E₁ △ Sulprostone
- ★ 17-phenyltrilor Prostaglandin F₂α

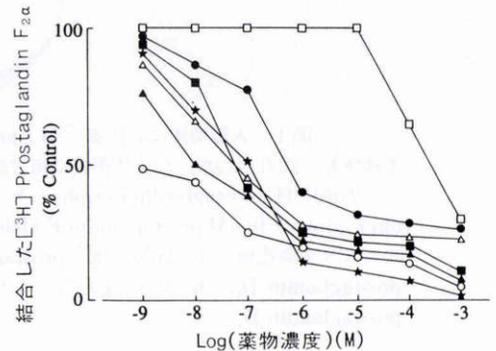


図4 人眼毛様体筋における [³H] prostaglandin F₂ alpha 結合に対する各種薬物による阻害効果。

[³H] prostaglandin F₂ alpha の結合は、[³H] prostaglandin E₂の結合同様、prostaglandin E₂および 11-deoxy prostaglandin E₁によりもっとも強く阻害される。(文献29)から引用)

- Prostaglandin D₂ ○ Prostaglandin E₂
- Prostaglandin F₂α □ U46619
- ▲ 11-deoxy Prostaglandin E₁ △ Sulprostone
- ★ 17-phenyltrilor Prostaglandin F₂α

進すると考えられている^{33)~35)}。プロスタグランジン受容体は毛様体筋に存在することにより、この考えはさらに支持される。

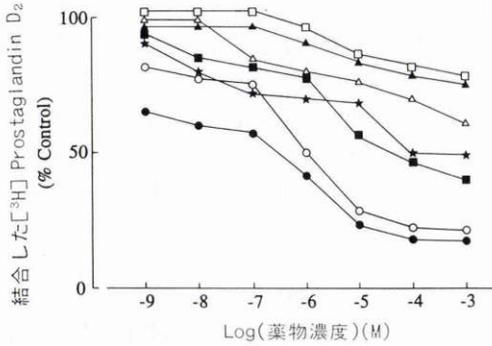


図5 人眼毛様体筋における [3H] prostaglandin D₂ 結合に対する各種薬物による阻害効果。 [3H] prostaglandin D₂ の結合は, prostaglandin D₂ によりもっとも強く阻害される。(文献 29)から引用)

- Prostaglandin D₂ ○ Prostaglandin E₂
- Prostaglandin F₂α □ U46619
- ▲ 11-deoxy Prostaglandin E₁ △ Sulprostone
- ★ 17-phenyltrior Prostaglandin F₂α

同じく猿を用いた実験により, プロスタグランジンを点眼すると, 毛様体筋の線維の幅が狭くなり, その間隙が広くなることがわかっている³⁶⁾。また, プロスタグランジンの点眼により, 毛様体筋線維間のコラーゲン線維が減少するという報告もある³⁷⁾。

一方, 兎の毛様体筋を分離し, あらかじめ *in vitro* でカルバコールによって収縮させておき, これにプロスタグランジンを投与すると, 毛様体筋が弛緩することが報告されている³⁸⁾。

以上のように, プロスタグランジンは毛様体筋に直接作用し, それを弛緩させることによって uveoscleral outflow を増加させるという証拠が集まりつつある。

猿の実験で, プロスタグランジンの点眼により眼圧は下がるが, 調節緊張の程度には有意な変化はないことがわかっている³⁹⁾。人における点眼でも, 特に調節の緊張度に変化はみられない⁸⁾¹⁷⁾。毛様体筋は解剖学的には, その筋線維の走行により, longitudinal muscle, radial muscle, circular muscle の 3 つに分類される。そして longitudinal muscle が, 主に uveoscleral

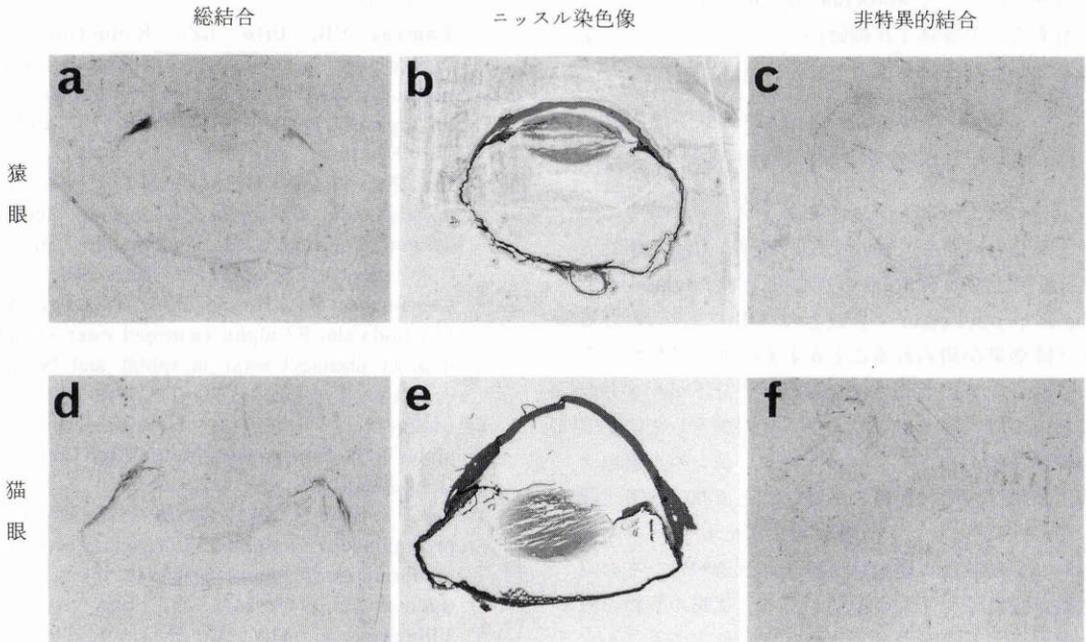


図6 猿眼 (a, b, c) および猫眼 (d, e, f) 切片における [3H] prostaglandin F₂alpha の結合部位。人眼同様, 毛様体筋に結合部位がある。(a) 猿眼, 10 nM [3H] prostaglandin F₂alpha, (b) 猿眼, (a) のニッスル染色像, (c) 猿眼, 10 nM [3H] prostaglandin F₂alpha + 10 μM prostaglandin F₂alpha, (d) 猫眼, 10 nM [3H] prostaglandin F₂alpha, (e) 猫眼, (d) のニッスル染色像, (f) 猫眼, 10 nM [3H] prostaglandin F₂alpha + 10 μM prostaglandin F₂alpha

outflowの制御に関与し、circular muscleが、調節の制御の方により強く関与していると考えられている。プロスタグランジン受容体がlongitudinal muscleのほうに高濃度に存在することは、上述したように、プロスタグランジンが主にuveoscleral outflowの制御に関与しているとの考えに合致する。

V プロスタグランジンの生理的な役割

prostaglandin E₂, F₂ alpha は、培養した人眼線維柱体内皮細胞により合成され、分泌されていることがわかっている⁴⁰⁾⁴¹⁾。このように、眼内でプロスタグランジンが合成され、それがどのような生理的な役割を果たしているのかについて以下に推察を述べる。

1つの考えとして、線維柱体の内皮細胞により合成され、房水中に分泌されたプロスタグランジンは毛様体筋に達し、そこで毛様体筋にある受容体に作用し、毛様体筋を弛緩させる。つまり、主な房水流出路にあたる線維柱体の内皮細胞が、別の房水流出経路 uveoscleral outflow を調節している可能性がある。

一方、毛様体筋自身がプロスタグランジンを分泌し、自分自身に作用する autocrine 的な働きをしている可能性もある。毛様体上皮細胞がプロスタグランジンを産生している可能性もある⁴²⁾。

VI プロスタグランジン 点眼薬の今後の展望

以上述べたように、プロスタグランジンは今までの眼圧下降薬とは、全く違った作用機序をもった薬物である。現在までに timolol の点眼と、prostaglandin F₂ alpha isopropyl ester の点眼との併用により、更なる眼圧下降効果が得られることがわかっている⁴³⁾⁴⁴⁾。今後、これら従来の薬物では、眼圧が十分下がりにくい難治性の緑内障に対して、併用点眼薬として使える可能性がある。また、プロスタグランジンの点眼による眼圧下降作用の持続時間が長いことより（人眼組織は、プロスタグランジン分解酵素をもたず⁴⁵⁾、プロスタグランジンは眼外に輸送系で排泄される⁴⁶⁾⁴⁷⁾）、その点眼回数が少なくすむ可能性がある。従来の薬物の点眼回数がうまく守れない人に対して、処方できるかもしれない。

プロスタグランジン点眼薬のもっとも大きな問題点は、前房内炎症を起こしたり結膜刺激を起こしたりする炎症惹起作用である。眼圧下降に関与するプロスタグランジン受容体と、炎症反応に関与する受容体とは、

その種類が異なっていると考えられる。そこで理論的には、炎症反応に関与する受容体には作用せず、眼圧下降に関与する受容体のみ作用する薬物をさがせばよいということになる。眼圧下降に関与するプロスタグランジン受容体の種類が明らかになり、それに基づいて、より副作用の少なく、より効果の大きいプロスタグランジン製剤を開発することが今後の課題である。

プロスタグランジン研究の機会をあたえてくださったカナダ国ブリティッシュ・コロンビア大学眼科学教室の Max S. Cynader 教授および岡山大学医学部眼科学教室の松尾信彦教授に感謝します。

文 献

- 1) 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.
- 2) Stern FA, Bito LZ: Comparison of the hypotensive and other ocular effects of prostaglandins E₂ and F₂ alpha on cat and rhesus monkey eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 22: 588—598, 1982.
- 3) Camras CB, Bito LZ: Reduction of intraocular pressure in normal and glaucomatous primate (*Aotus trivirgatus*) eyes by topically applied prostaglandin F₂ alpha. Curr Eye Res 1: 205—209, 1981.
- 4) Lee PY, Podos SM, Severin C: Effect of prostaglandin F₂ alpha on aqueous humor dynamics of rabbit, cat, and monkey. Invest Ophthalmol Vis Sci 25: 1087—1093, 1984.
- 5) Groeneboer MC, Hoynig PFJ, Kuizenga A: Prostaglandin F₂ alpha isopropyl ester versus iloprost phenacyl ester in rabbit and beagle eyes. Curr Eye Res 8: 131—138, 1989.
- 6) Giuffre G: The effects of prostaglandin F₂ alpha in the human eye. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 222: 139—141, 1985.
- 7) Lee PY, Shao H, Xu L, Qu CK: The effect of prostaglandin F₂ alpha on intraocular pressure in normotensive human subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci 29: 1474—1477, 1988.
- 8) Villumsen J, Alm A: Prostaglandin F₂ alpha-isopropylester eye drops: Effects in normal human eyes. Br J Ophthalmol 73: 419—426, 1989.
- 9) Bito LZ, Draga A, Blanco J, Camras CB: Long-term maintenance of reduced intraocular pressure by daily or twice daily topical applica-

- tion of prostaglandins to cat or rhesus monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 312-319, 1983.
- 10) **Bito LZ, Srinivasan BD, Baroody RA, Schubert H**: Noninvasive observations on eyes of cats after long-term maintenance of reduced intraocular pressure by topical application of prostaglandin E2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24: 376-380, 1983.
 - 11) **Bito LZ**: Comparison of the ocular hypotensive efficacy of eicosanoids and related compounds. *Exp Eye Res* 38: 181-194, 1984.
 - 12) **Goh Y, Nakajima M, Azuma I, Hayaishi O**: Prostaglandin D2 reduces intraocular pressure. *Br J Ophthalmol* 72: 461-464, 1988.
 - 13) **Goh Y, Nakajima M, Azuma I, Hayaishi O**: Effects of prostaglandin D2 and its analogues on intraocular pressure in rabbits. *Jpn J Ophthalmol* 32: 471-480, 1988.
 - 14) **Woodward DF, Hawley SB, Williams LS, Ralston TR, Protzman CE, Spada CS, Nieves AL**: Studies on the ocular pharmacology of prostaglandin D2. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 138-146, 1990.
 - 15) **Nakajima M, Goh Y, Azuma I, Hayaishi O**: Effects of prostaglandin D2 and its analogue, BW245C, on intraocular pressure in humans. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 229: 411-413, 1991.
 - 16) **Bito LZ**: Species differences in the responses of the eye to irritation and trauma: A hypothesis of divergence in ocular defense mechanisms, and choice of experimental animals for eye research. *Exp Eye Res* 39: 807-829, 1984.
 - 17) **Camras CB, Siebold EC, Lustgarten JS, Serle JB, Frisch SC, Podos SM, Bito LZ**: Maintained reduction of intraocular pressure by prostaglandin F2 alpha-1-isopropyl ester applied in multiple doses in ocular hypertensive and glaucoma patients. *Ophthalmology* 96: 1329-1337, 1989.
 - 18) **Villumsen J, Alm A, Soederstroem M**: Prostaglandin F2 alpha-isopropylester eye drops: Effect on intraocular pressure in open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 73: 975-979, 1989.
 - 19) **Sakurai M, Araie M, Oshika T, Mori M, Masuda K, Ueno R, Takase M**: Effects of topical application of UF-021, a novel prostaglandin derivative, on aqueous humor dynamics in normal human eyes. *Jpn J Ophthalmol* 35: 156-165, 1991.
 - 20) **Kennedy I, Coleman RA, Humphrey PPA, Levy GP, Lumley P**: Studies on the characterization of prostanoid receptors: A proposed classification. *Prostaglandins* 24: 667-689, 1982.
 - 21) **Coleman RA, Humphrey PPA, Kennedy I, Lumley P**: Prostanoid receptors. The development of a working classification. *Trends Pharmacol Sci* 5: 303-306, 1984.
 - 22) **Dong YJ, Jones RL, Wilson NH**: Prostaglandin E receptor subtypes in smooth muscle: Agonist activities of stable prostacyclin analogues. *Br J Pharmacol* 87: 97-107, 1986.
 - 23) **Englen RM, Whiting RL**: Characterization of the prostanoid receptor profile of enprostil and isomers in smooth muscle and platelets in vitro. *Br J Pharmacol* 98: 1335-1343, 1989.
 - 24) **Halushka PV, Mais DE, Mayeux PR, Morinelli TA**: Thromboxane A2, prostaglandin and leukotriene receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 10: 213-239, 1989.
 - 25) **Hirata M, Hayashi Y, Ushikubi F, Yokota Y, Kageyama R, Nakanishi S, Narumiya S**: Cloning and expression of cDNA for a human thromboxane A2 receptor. *Nature* 349: 617-620, 1991.
 - 26) **Birnbaumer L**: G proteins in signal transduction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30: 675-705, 1990.
 - 27) **Kaziro Y, Itoh H, Kozasa T, Nakafuku R, Satoh T**: Structure and function of signal-transducing GTP-binding proteins. *Annu Rev Biochem* 60: 349-400, 1991.
 - 28) **Matsuo T, Cynader MS**: Localization of prostaglandin F2 alpha and E2 binding sites in the human eye. *Br J Ophthalmol* 76: 210-213, 1992.
 - 29) **Matsuo T, Cynader MS**: The EP2 receptor is the predominant prostanoid receptor in the human ciliary muscle. *Br J Ophthalmol* 77: 110-114, 1993.
 - 30) **Kerstetter JR, Brubaker RF, Wilson SE, Kullerstrand LJ**: Prostaglandin F2 alpha-1-isopropylester lowers intraocular pressure without decreasing aqueous humor flow. *Am J Ophthalmol* 105: 30-34, 1988.
 - 31) **Camras CB, Podos SM, Rosenthal JS, Lee PY, Severin CH**: Multiple dosing of prostaglandin F2 alpha or epinephrine on cynomolgus monkey eyes. 1. Aqueous humor dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28: 463-469, 1987.
 - 32) **Gabelt BT, Kaufmann PL**: The effect of prostaglandin F2 alpha on trabecular outflow

- facility in cynomolgus monkeys. *Exp Eye Res* 51 : 87—91, 1990.
- 33) **Gabelt BT, Kaufmann PL**: Prostaglandin F2 alpha increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 49 : 389—402, 1989.
- 34) **Nilsson SFE, Samuelsson M, Bill A, Stjernschantz J**: Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2 alpha-1-isopropylester in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res* 48 : 707—716, 1989.
- 35) **Crawford K, Kaufmann PL**: Pilocarpine antagonizes prostaglandin F2 alpha-induced ocular hypotension in monkeys. Evidence for enhancement of uveoscleral outflow by prostaglandin F2 alpha. *Arch Ophthalmol* 105 : 1112—1116, 1987.
- 36) **Luerjen-Drecoll E, Tamm E**: Morphological study of the anterior segment of cynomolgus monkey eyes following treatment with prostaglandin F2 alpha. *Exp Eye Res* 47 : 761—769, 1988.
- 37) **Tamm E, Luetjen-Drecoll E, Rittig M, Rohen JW**: Connective tissue changes in the uveoscleral pathways of primate eyes after treatment with prostaglandin F2 alpha. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30(Suppl) : 99, 1989.
- 38) **Chen J, Woodward DF**: Prostanoid-induced relaxation of precontracted cat ciliary muscle is mediated by EP2 and DP receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 33 : 3195—3201, 1992.
- 39) **Crawford KS, Kaufmann PL**: Dose-related effects of prostaglandin F2 alpha isopropylester on intraocular pressure, refraction, and pupil diameter in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 : 510—519, 1991.
- 40) **Weinreb RN, Mitchell MD, Polansky JR**: Prostaglandin production by human trabecular cells: In vitro inhibition by dexamethasone. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24 : 1541—1545, 1983.
- 41) **Weinreb RN, Polansky JR, Alvarado JA, Mitchell MD**: Arachidonic acid metabolism in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29 : 1708—1712, 1988.
- 42) **坂本信一**: 豚毛様体上皮細胞における 5-,12-リボキシナーゼの局在. *日眼会誌* 96 : 309—312, 1992.
- 43) **Villumsen J, Alm A**: The effect of adding prostaglandin F2 alpha-isopropylester to timolol in patients with open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 108 : 1102—1105, 1990.
- 44) **Lee PY, Shao H, Camras CB, Podos SM**: Additivity of prostaglandin F2 alpha-1-isopropyl ester to timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology* 98 : 1079—1082, 1991.
- 45) **Cheng-Bennett A, Poyer J, Weinkam RJ, Woodward DF**: Lack of prostaglandin F2 alpha metabolism by human ocular tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31 : 1389—1393, 1990.
- 46) **Bito LZ, Wallenstein MC**: Transport of prostaglandins across the blood-brain and blood-aqueous barriers and the physiological significance of these absorptive transport processes. *Exp Eye Res* 25(Suppl) : 229—243, 1977.
- 47) **Bito LZ**: Prostaglandins and other eicosanoids: Their ocular transport, pharmacokinetics, and therapeutic effects. *Trans Ophthalmol Soc UK* 105 : 162—170, 1986.