

各種プロスタグランジン長期間点眼後の前房蛋白濃度と 家兎毛様体の形態学的変化

小坂 敏哉

広島大学医学部眼科学教室

要 約

プロスタグランジン (PG) とその関連物質を家兎眼に点眼し、血液房水柵 (BAB) の変化を検討した。Latanoprost (PhXA 41), $\text{PGF}_{2\alpha}$ -isopropyl ester ($\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE), PGE_2 を家兎眼に単回および連続点眼し、レーザーフレアセルメーターで前房フレア値を経時的に測定した。また、PhXA 41, $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE, PGE_2 の8週間連続点眼後の家兎毛様体突起毛様体部の形態学的変化を horseradish peroxidase を使用して電子顕微鏡的に検討した。PhXA 41 1.5 μg の単回、連続点眼では前房フレア値は上昇しなかったが、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE 1.5 μg , 3.0 μg ,

PGE_2 1.5 μg の単回、連続点眼後ともに著明に前房フレア値は上昇した。PhXA 41 1.5 μg , $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE 1.5 μg の8週間連続点眼後、毛様体突起毛様体部に形態学的変化はなかったが、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE 3.0 μg , PGE_2 1.5 μg の8週間連続点眼後、毛様体突起毛様体部に BAB の障害があった。(日眼会誌 98: 435—442, 1994)

キーワード: プロスタグランジン, 家兎, 前房フレア, Horseradish peroxidase, 毛様体突起

The Effects of Long Term Topically Applied Prostaglandins on Aqueous Protein Concentration and the Rabbit Ciliary Process

Toshiya Kosaka

Department of Ophthalmology, Hiroshima University School of Medicine

Abstract

I examined the effects of topically applied prostaglandin (PG) and novel PG-related compounds on the blood-aqueous barrier (BAB) in the rabbit eyes. Latanoprost (PhXA41), $\text{PGF}_{2\alpha}$ -isopropyl ester ($\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE) or PGE_2 were topically applied once only or once daily for 8 weeks. Aqueous flare was measured with a laser flare cell meter. After the repeated application for 8 weeks, the morphological changes of the ciliary portion of ciliary processes were investigated with horseradish peroxidase (HRP) as a protein tracer. $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE 1.5 μg , 3.0 μg , PGE_2 1.5 μg caused an initial rise of aqueous flare, but PhXA41 1.5 μg caused no aqueous flare rise.

After the application of PhXA41 1.5 μg or $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE 1.5 μg for 8 weeks, no morphological changes in the ciliary portion of ciliary process were found. After $\text{PGF}_{2\alpha}$ -IE 3.0 μg or PGE_2 1.5 μg for 8 weeks, HRP passed through the tight junction of non-pigmented epithelial cells and there was dilatation of rough-surfaced endoplasmic reticulum in the non-pigmented epithelial cells. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 435—442, 1994)

Key words: Prostaglandin, Rabbit, Aqueous flare, Horseradish peroxidase, Ciliary process

I 緒 言

近年、緑内障の新薬として期待されている物質にプロスタグランジン (PG) とその関連物質がある。PG は強

い眼圧下降作用を有する^{1)~3)}が、以前は起炎物質と考えられていた⁴⁾。このため PG を長期間点眼すると、血液房水柵 (BAB) に何らかの変化を及ぼす可能性が憂慮されている。また、PG 群を長期間点眼し、毛様体の変化を観

別刷請求先: 734 広島県広島市南区霞 1-2-3 広島大学医学部眼科学教室 小坂 敏哉

(平成5年12月14日受付, 平成6年1月18日改訂受理)

Reprint requests to: Toshiya Kosaka, M.D. Department of Ophthalmology, Hiroshima University School of Medicine, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima-ken 734, Japan

(Received December 14, 1993 and accepted in revised form January 18, 1994)

察した報告はない。

今回、各種 PG とその誘導体を家兎眼に点眼し、レーザーフレアセルメーターによる前房フレア値と、トレーサーを使用した毛様体の形態学的変化を指標に、各種 PG とその誘導体の長期間点眼後の BAB に及ぼす影響を検討した。

II 実験方法

1. 実験動物と点眼薬

実験動物として、体重 2.5~3.0 kg の健康有色家兎 18 匹を使用した。

点眼薬として Latanoprost (PhXA41) 1.5 μ g, PGF_{2 α} -isopropyl ester (PGF_{2 α} -IE) 1.5 μ g, 3.0 μ g, および PGE₂ 1.5 μ g をそれぞれ使用した。

Latanoprost は 13,14-dihydro-15(R)-17-phenyl-18,19,20-trinor-PGF_{2 α} -IE で、分子量は 432.58, pH は 6.5~7.0, 浸透圧は 250~300 mOsmol/kg である。なお、溶解液は表 1 に示す組成で、試験薬剤はいずれも Kabi Pharmacia (Sweden) から提供された。

2. 実験手技

1) レーザーフレアセルメーターによる評価

点眼開始前に細隙灯顕微鏡検査、眼底検査を有色家兎に行い、眼疾患がないことを確認した。前房フレア値をレーザーフレアセルメーター (Kowa Fc 1000) で測定し、10 photon count/msec の生理的フレア値を超えない家

兎を使用した。有色家兎の片眼の結膜嚢内に PhXA 41 1.5 μ g, PGF_{2 α} -IE 1.5 μ g または 3.0 μ g, および PGE₂ 1.5 μ g をそれぞれ単回または 1 日 1 回の連続 (8 週間) 点眼し、反対眼には溶解液を同様に点眼して対照とした。前房フレア値を単回点眼では点眼前、点眼 2 時間後、6 時間後、12 時間後、24 時間後に測定し、連続点眼では点眼前、および最初の点眼から 3 日後、1 週間後、2 週間後、4 週間後、8 週間後に測定した。

2) 形態学的変化

8 週間連続点眼後の家兎を Kiuchi ら⁵⁾の方法に準じてペントバルビタールナトリウム (ネンプタル®) 静脈麻酔下に頸部の皮膚を正中切開し、皮下組織を鈍的に剝離した後に外上顎動脈⁶⁾を露出した。外上顎動脈を 7-0 絹糸で 3 か所仮結紮し、顕微鏡下にヘパリン処理したポリエチレンチューブ (SP 10) を外上顎動脈に挿入し、順次仮結紮をほどき逆行性に内、外上顎動脈分枝部まで進め、外上顎動脈にポリエチレンチューブを固定した。外上顎動脈はポリエチレンチューブ挿入口から末梢側で 7-0 絹糸で結紮した。生理食塩液 0.5 ml に溶解した horseradish peroxidase (HRP, Sigma 社製 type II) 50 mg をポリエチレンチューブからゆっくりと約 2 分間かけて注入し、注入終了直ちに眼球摘出を行い、摘出眼球を毛様体扁平部で半割し、2% グルタルアルデヒド (0.1 M カコジル酸緩衝液, pH 7.4) で 2 時間固定した。その後、毛様体を実体顕微鏡下で細切し、再び同固定液中で 3 時間固定した。0.1 M カコジル酸緩衝液で 12 時間洗浄し、室温で Karnovsky 基質液⁷⁾ (3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride 5 mg • 0.05 M トリス緩衝液 pH 7.4, 10 ml • 1% 過酸化水素水 0.1 ml) で 1 時間浸漬した後、蒸留水で洗浄し、1% オスニウム酸 (0.1 M カコジル酸緩衝液) で 1 時間後固定した。その後、

表 1 溶解液の組成

塩化ナトリウム	4.10 g
塩化ベンザルコニウム	0.20 g
リン酸二水素ナトリウム	4.60 g
リン酸水素二ナトリウム	5.94 g
蒸留水	1,000 ml

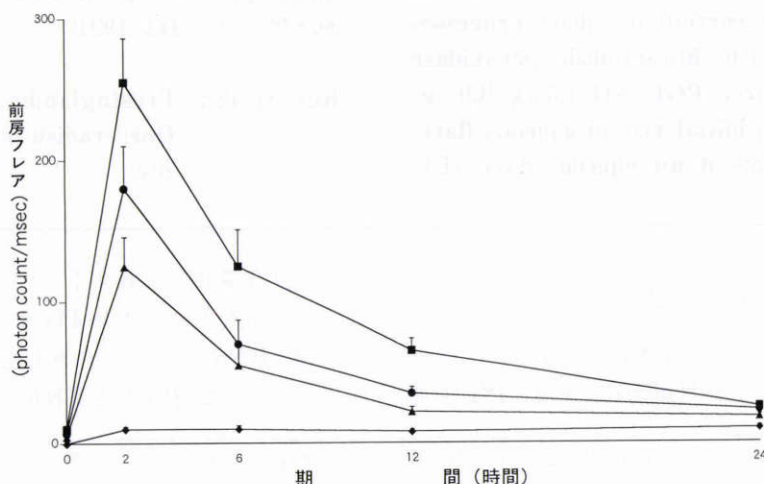


図 1 各種プロスタグランジン (PG) 単回点眼後の前房フレア値。

黒四角: PGE₂ 1.5 μ g, 黒丸: PGF_{2 α} -IE 3.0 μ g, 黒三角: PGF_{2 α} -IE 1.5 μ g, 黒菱形: PhXA 41 1.5 μ g (平均値 ± 標準偏差)

アルコール系列で脱水し、エポキシ樹脂に包埋した。光学顕微鏡はトルイジンブルー染色、電子顕微鏡は硝酸鉛の単染色を行い、日立 H-7000 電子顕微鏡で観察した。

III 結 果

1. レーザーフレアセルメーターによる評価

単回点眼実験では、 $\text{PGF}_2\alpha$ -IE $1.5\ \mu\text{g}$, $3.0\ \mu\text{g}$, PGE_2 $1.5\ \mu\text{g}$ の点眼 2 時間後に一過性の強い前房フレア値の

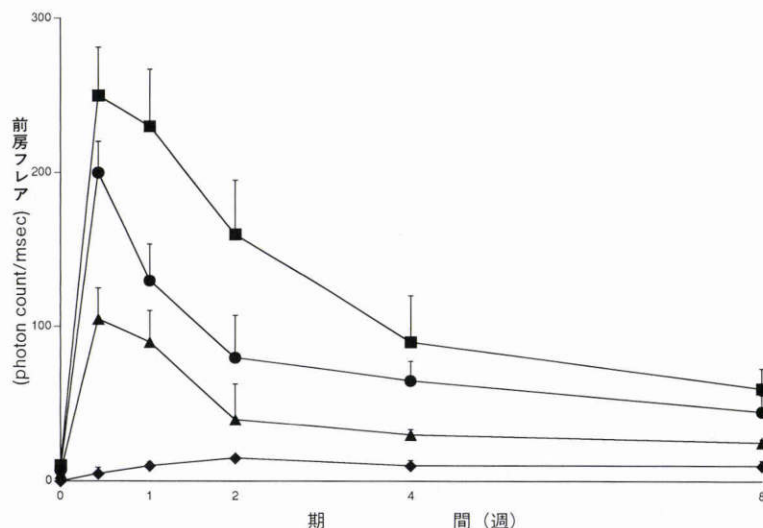


図2 各種 PG 連続点眼後の前房フレア値。

黒四角： PGE_2 $1.5\ \mu\text{g}$, 黒丸： $\text{PGF}_2\alpha$ -IE $3.0\ \mu\text{g}$, 黒三角： $\text{PGF}_2\alpha$ -IE $1.5\ \mu\text{g}$, 黒菱形：PhXA 41 $1.5\ \mu\text{g}$ (平均値±標準偏差)

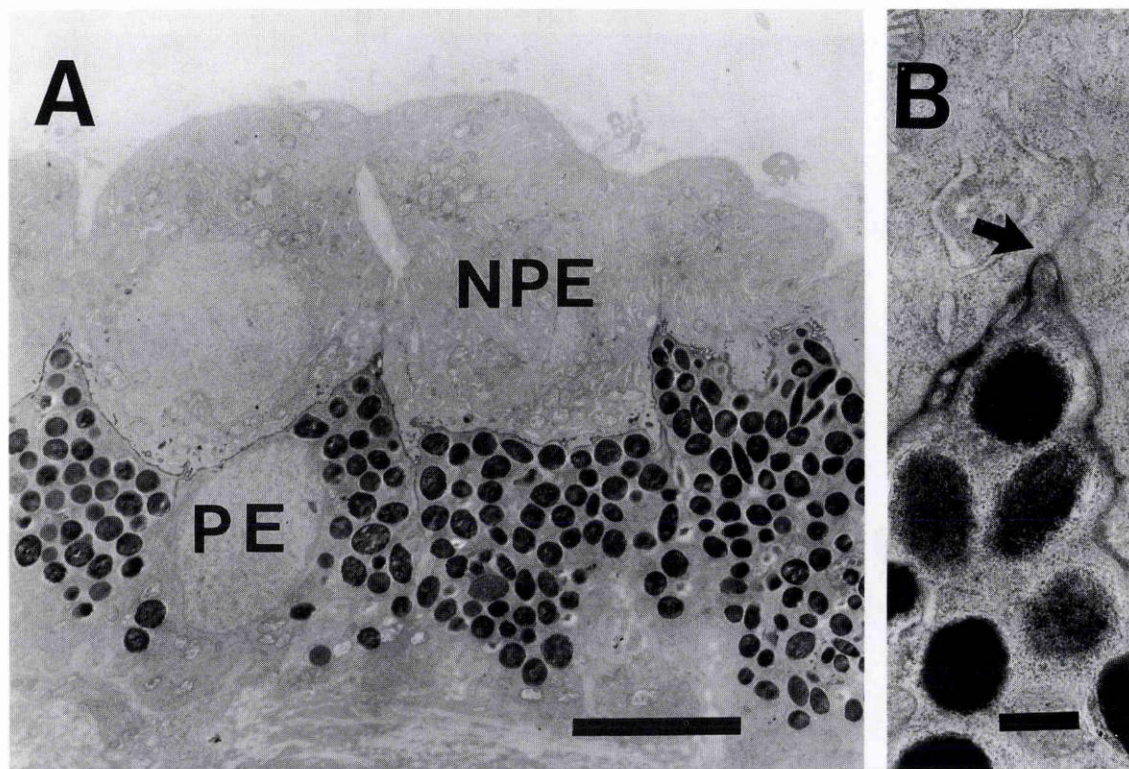


図 3

A：対照眼の毛様体突起毛様体部の電子顕微鏡（電顕）写真，Horseradish peroxidase (HRP) は色素上皮細胞と無色素上皮細胞間隙に連続して認められる。バーは $5.0\ \mu\text{m}$

B：対照眼の毛様体突起毛様体部の電顕写真，HRP は無色素上皮細胞間隙の側面先端部の閉鎖結合で止まっている（矢印）。バーは $0.5\ \mu\text{m}$

上昇があり、その上昇幅はそれぞれ 120, 180, 255 photon count/msec であったが、6 時間後では 2 時間値の約半分の前房フレア値に下降し、24 時間後ではほぼ点眼前の前房フレア値に戻っていた。PhXA 41 1.5 μ g 単回点眼では、測定経過中の前房フレア値は一度も上昇しなかった。また、溶解液のみ点眼した反対眼も経過中に前房フレア値は上昇しなかった。

連続点眼実験では、PGF₂ α -IE 1.5 μ g, 3.0 μ g, PGE₂ 1.5 μ g 点眼で、連続点眼開始 3 日後にそれぞれ 100, 200, 250 photon count/msec と前房フレア値は上昇したが、1 週間後以降の前房フレア値は次第に減少した。PhXA 41 1.5 μ g の 8 週間連続点眼では、経過中に前房フレア値は上昇しなかった。また、溶解液のみ点眼した反対眼も、経過中に前房フレア値は上昇しなかった。

2. 形態学的変化

1) 対 照 眼

高濃度の HRP は、毛様体突起毛様体部 (ciliary portion of ciliary process) の色素上皮細胞と無色素上皮細胞間隙に連続して認められ、無色素上皮細胞間隙では無色素上皮細胞間隙の側面先端部の閉鎖結合で止まっていた。

2) PhXA 41 1.5 μ g 8 週間連続点眼群

光学顕微鏡で観察すると、PhXA 41 の 8 週間連続点眼では毛様体上皮、実質に異常はなかった。電子顕微鏡の

観察では毛様体色素上皮、無色素上皮細胞の形態に異常はなく、HRP は対照眼と同様に無色素上皮細胞間隙の側面先端部の閉鎖結合で止まっていた。また、細胞内小器官にも異常はなかった。

3) PGF₂ α -IE 1.5 μ g 8 週間連続点眼群

毛様体色素上皮、無色素上皮細胞の形態に異常はなく、HRP は対照眼と同様に閉鎖結合で止まっていた。

4) PGF₂ α -IE 3.0 μ g 8 週間連続点眼群

一部の毛様体突起毛様体部において、HRP は ciliary channel を囲む無色素上皮細胞間隙の側面先端に存在する閉鎖結合を通過し、より基底側に進入していた。

5) PGE₂ 1.5 μ g 8 週間連続点眼群

一部の毛様体突起毛様体部で、HRP は無色素上皮細胞間隙の閉鎖結合を通過し、より基底側に進入していた。また、一部の無色素上皮細胞では粗面小胞体が拡張していた。

IV 考 按

PG の緑内障治療薬としての応用は、1977 年に Camras ら⁸⁾が PG 点眼により家兎の眼圧が下降するのを報告したのが最初で、以後 PG 点眼と眼圧の関係を検討した報告^{1)~3)}は多い。一方、以前は PG が眼内炎症時に mediator として放出されると考えられていた⁴⁾。しかし最近、PG 自体は起炎物質ではなく、サブスタンス P⁹⁾や

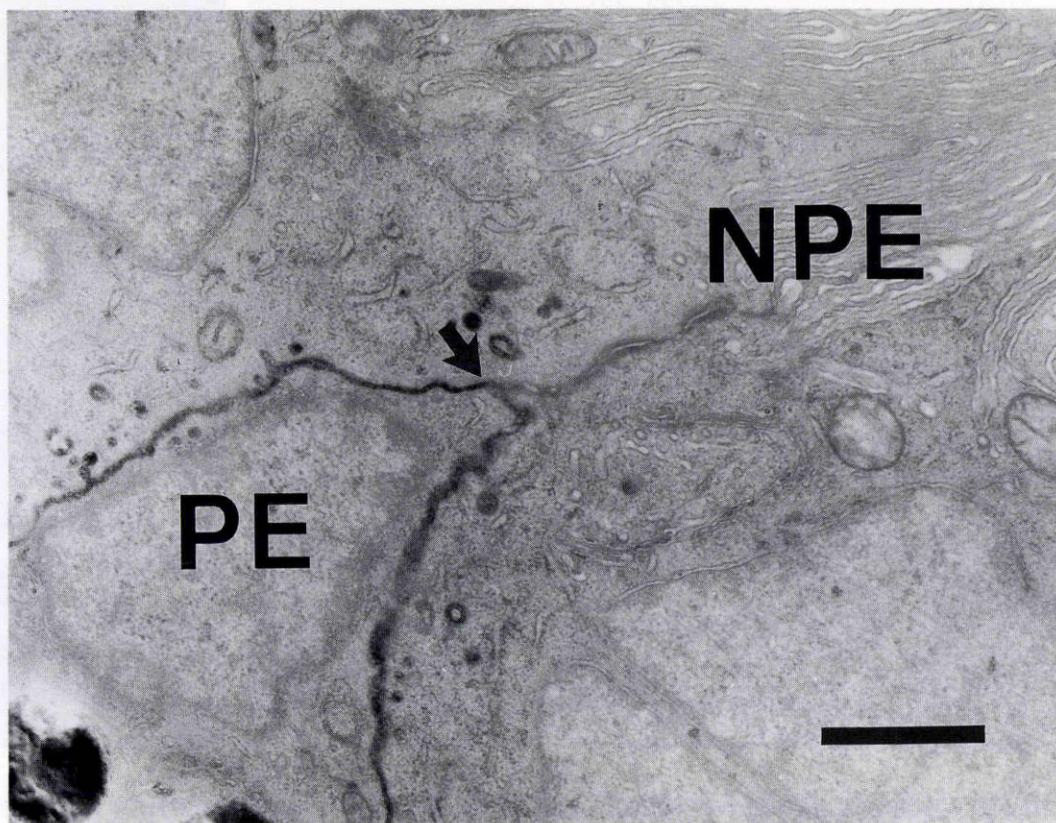


図4 PhXA 41 1.5 μ g の 8 週間連続点眼後の毛様体突起毛様体部の電顕写真。
HRP は閉鎖結合で止まっている (矢印)。細胞内小器官にも変化はない。バーは 1.0 μ m

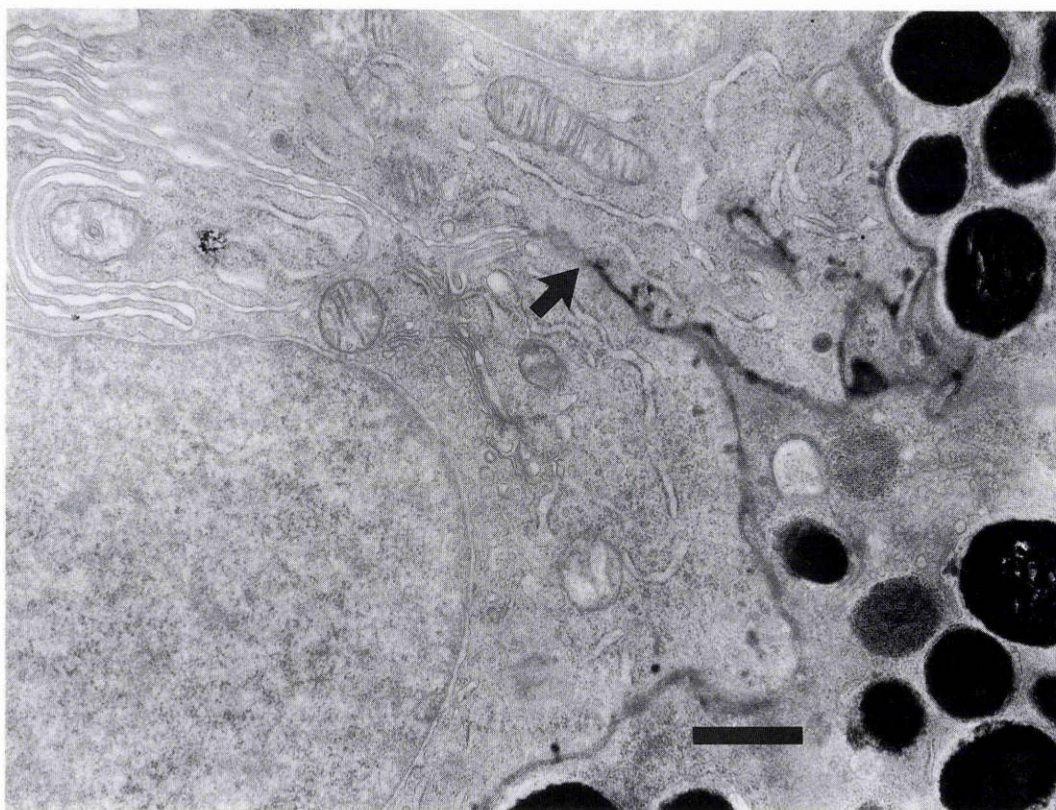


図 5 PGF_{2α}-IE 1.5 μg の 8 週間連続点眼後の毛様体突起毛様体部の電顕写真。
HRP は閉鎖結合で止まっている (矢印)。バーは 1.0 μm

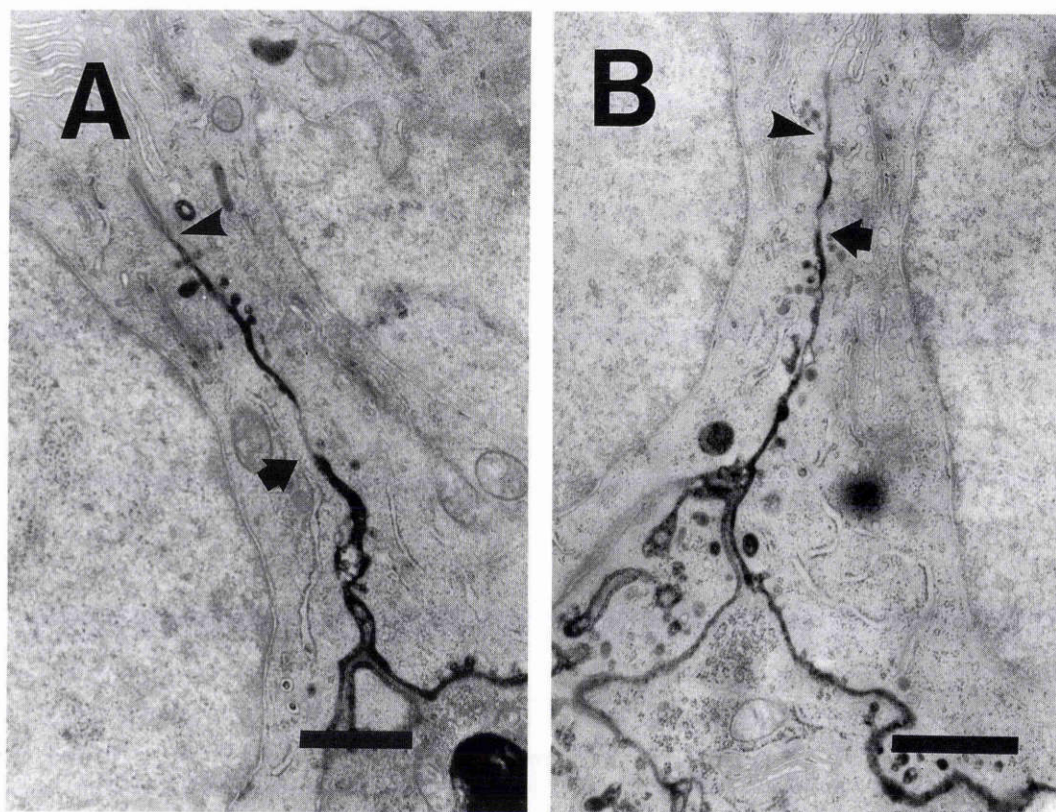


図 6 A, B PGF_{2α}-IE 3.0 μg の 8 週間連続点眼後の毛様体突起毛様体部の電顕写真。
HRP は ciliary channel を囲む無色素上皮細胞間隙の閉鎖結合 (矢印) を通過し、より基底側に進入している (矢尻)。バーは 1.0 μm

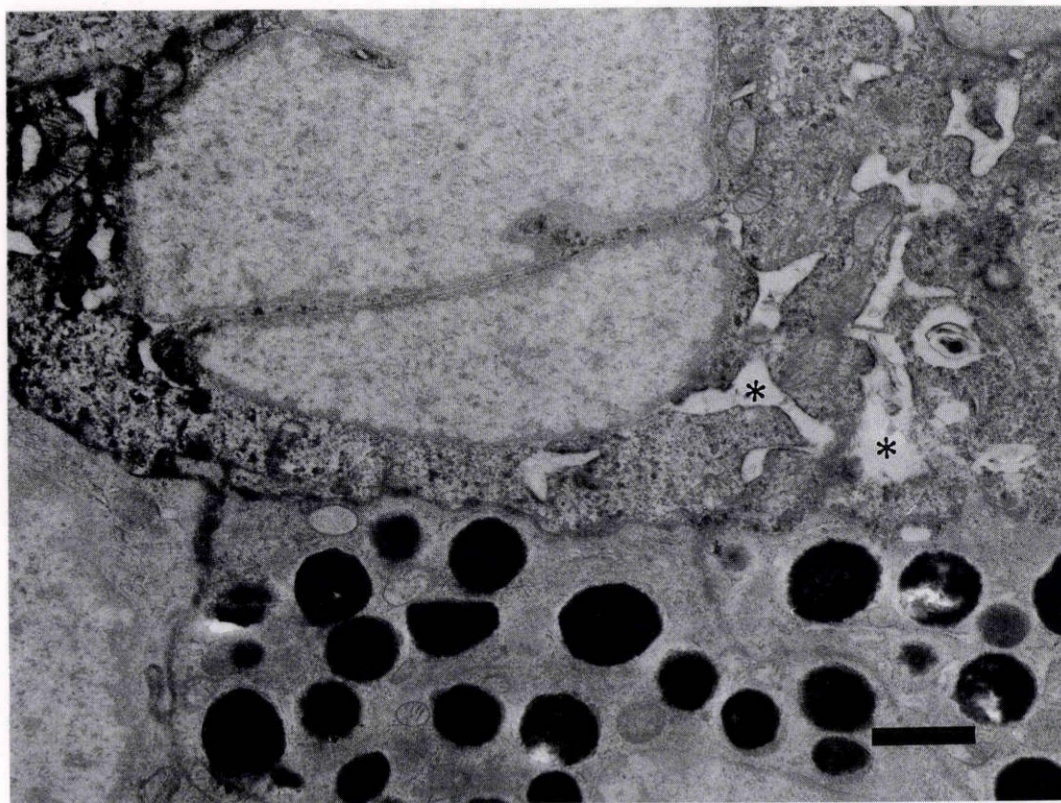


図7 PGE₂ 1.5 μ g の8週間連続点眼後の毛様体突起毛様体部の電顕写真。
無色素上皮細胞質内の粗面小胞体は拡張している (*印)。バーは1.0 μ m

ロイコトルエン¹⁰⁾が炎症の本体であると報告され、PGは炎症を惹起する化学物質を増強する働きを持つことが明らかになった¹¹⁾。また、これまでにPG点眼を臨床的に長期使用した経験は皆無である。これらの点からPGを緑内障治療薬として臨床応用を行う場合、PGの長期間点眼による影響を検討することはきわめて重要と考えられる。今回は、特にPGに大変敏感である有色家兎の、特に眼血液柵のうちBABの破壊の指標である前房フレア値と、その形態学的変化について検討した。

BABの障害を検討する場合、近年臨床に応用されているレーザーフレアセルメーターは非侵襲的で繰り返し測定可能なことから、PGによるBABの障害の判定に有用と考えられる。今回使用したPGの濃度は、人眼で臨床応用が期待されている濃度²⁾¹²⁾を参考にした。PGF_{2 α} -IE、またはPGE₂の有色家兎への単回点眼では、点眼2時間後に一過性の強い前房フレア値の上昇があった。また、1日1回の連続点眼では、PGF_{2 α} -IE、PGE₂ともに点眼開始後、最初に測定した3日後に前房フレア値の強い上昇があったが、以後前房フレア値は点眼を続けても次第に減少していった。これは、BABに強い障害がある時は、前房と血漿の蛋白濃度が近くなり、前房蛋白濃度の上昇が起こりにくくなっていること¹³⁾、あるいはレーザーフレアセルメーターではアルブミン以外の蛋白質分子が漏出して検出されにくいこと¹³⁾、また、PGの連続点眼の場合でも、時間の経過とともにBABの障害は回復する

可能性があること¹⁴⁾が考えられる。PGF_{2 α} -IE、またはPGE₂の連続点眼後には強いBABの障害が存在することが推測されたが、PhXA 41の単回、連続点眼後の前房フレア値は上昇せず、レーザーフレアセルメーターによる検査ではBABに何も障害を及ぼしていないものと思われた。

BABは、血管性、上皮性の2つの異なる型の柵で構成されており、血管性の柵として虹彩血管内皮細胞が上皮性の柵として毛様体無色素上皮細胞がある。毛様体上皮細胞間には連結複合体が存在し、これには閉鎖結合、接着帯、デスモゾームの3種の構造要素がある。このうち、閉鎖結合は隣接する細胞の細胞膜同士が癒合している。トレーサーとしてHRPを用いると、閉鎖結合の存在する毛様体無色素上皮細胞間隙の側面先端で、HRPは基底側に進入できず、物質の拡散、移動がこの部で阻止され、閉鎖結合が柵機能をもっていると考えられている¹⁵⁾。HRPは、分子量40,000、分子径20~40 Åのトレーサーで、その分子径から、タンパク質などの物質の通過性の判定には適している。PGとBABの関係を検討したこれまでの多くの報告は、PGの眼内起炎物質としての性格を明らかにする目的が多かった。このため、高濃度のPGの点眼の報告^{16)~18)}や、投与方法も結膜下注射¹⁹⁾、硝子体内注入¹⁴⁾の方法がとられている。また、PGの点眼も1~2回だけの点眼の報告¹⁷⁾¹⁸⁾が多く、わずかにCamrasら²⁰⁾がPGF_{2 α} の2週間連続点眼後の組織変化を報告し

ているだけである。緑内障治療薬として応用する場合、低濃度 PG の長期間連続点眼を行って形態学的変化を観察した報告はこれまでにない。今回行った実験では、HRP の投与方法を従来の報告^{14)~16)18)19)}と異なり、内上顎動脈から直接注入した。これは確実に HRP を眼球に到達させると同時に、眼組織に到達する HRP の量とその時間による差異を少なくする目的で行った。血液量や浸透圧の変化を最小限におさえる目的で、極小量 (0.5 ml) を非常にゆっくりと注入したため、対照眼において従来の報告^{14)~16)18)19)}と同様の所見が得られ、トレーサーの投与経路の違いは今回の実験に影響しなかったと考える。

PhXA 41 1.5 μ g または、PGF_{2 α} -IE 1.5 μ g の連続点眼後の観察では、HRP は毛様体色素上皮細胞と無色素上皮細胞間隙に存在し、無色素上皮細胞間隙の側面先端に存在する閉鎖結合で阻止された。PGF_{2 α} -IE 3.0 μ g または PGE₂ 1.5 μ g の連続点眼で、HRP が無色素上皮細胞間の閉鎖結合を越えて進入していたが、その程度は軽く、かつ、一部の閉鎖結合に限られていた。また、PGE₂ 連続点眼では一部の毛様体無色素上皮細胞の粗面小胞体は拡張していた。粗面小胞体は一般に水分や電解質の分泌に関与しており、Tamura¹⁷⁾はよく発達した小胞体を PGE₁, E₂ 点眼後に認めたと報告しており、この変化が房水の輸送や分泌に関係している可能性を指摘したが、これらの変化の意味については、今後検討が必要であると考える。

これらの所見から、PhXA 41 1.5 μ g の長期間点眼は毛様体突起毛様体部の BAB を含めた形態学的変化に何も影響を及ぼさないと考えられる。一方、PGF_{2 α} -IE 3.0 μ g, PGE₂ 1.5 μ g の長期連続点眼では毛様体突起毛様体部の無色素上皮細胞における BAB の障害の可能性の存在が疑われた。しかし、この形態学的変化が PGF_{2 α} -IE, PGE₂ 点眼後にみられたレーザーフレアセルメーターの強い前房フレア値の上昇を裏付ける所見とは考えられにくく、毛様体の場所による BAB の反応性の違いも報告^{16)~18)}されており、今後も検討が必要と考えられる。

V 結 論

有色家兎に PhXA 41, PGF_{2 α} -IE, PGE₂ を単回および連続点眼し、レーザーフレアセルメーターにより前房フレア値を経時的に測定した後、HRP を使用し毛様体突起毛様体部の形態学的変化を検討した。

PhXA 41 1.5 μ g の単回、連続点眼後の前房フレア値は上昇しなかったが、PGF_{2 α} -IE 1.5 μ g, 3.0 μ g, PGE₂ 1.5 μ g の単回点眼 2 時間後、連続点眼 3 日後に前房フレア値は著明に上昇した。PhXA 41 1.5 μ g, PGF_{2 α} -IE 1.5 μ g の 8 週間連続点眼後の毛様体突起毛様体部に形態学的な変化は何もなかった。PGF_{2 α} -IE 3.0 μ g, PGE₂ 1.5 μ g の 8 週間連続点眼後の毛様体突起毛様体部の一部で、

HRP が閉鎖結合を越えて基底側に進入していた。PGE₂ 1.5 μ g の 8 週間連続点眼後の毛様体突起毛様体部の一部の無色素上皮細胞では、粗面小胞体が拡張していた。

終わりに、ご校閲頂いた調枝寛治教授に深謝いたします。また、ご指導頂いた三嶋 弘助教授、ならびにご助言頂いた広島大学医学部解剖学第二講座の片岡勝子教授、および教室の木内良明先生にお礼申し上げます。

本論文の要旨は、第 97 回日本眼科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Bito LZ, Draga A, Blanco J, Camras CB: Long-term maintenance of reduced intraocular pressure by daily or twice daily topical application of prostaglandins to cat or rhesus monkey eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci 24: 312-319, 1983.
- 2) 三嶋 弘, 古本淳士, 保手浜靖之: 緑内障の新薬. あたらしい眼科 9: 743-752, 1992.
- 3) Nagata A, Mishima HK, Kiuchi Y, Hirota A, Kurokawa T, Ishibashi S: Binding of anti-glaucomatous drugs to synthetic melanin and their hypotensive effects on pigmented and nonpigmented rabbit eyes. Jpn J Ophthalmol 37: 32-38, 1993.
- 4) Miller JD, Eakins KE, Atwal M: The release of PGE₂-like activity into aqueous humor after paracentesis and its prevention by aspirin. Invest Ophthalmol Vis Sci 12: 939-942, 1973.
- 5) Kiuchi Y, Mockovak ME, Gregory DS: Melatonin does not increase IOP significantly in rabbits. Curr Eye Res 12: 181-190, 1993.
- 6) Gregory D, Sears M, Bausher L, Mishima H, Mead A: Intraocular pressure and aqueous flow are decreased by cholera toxin. Invest Ophthalmol Vis Sci 20: 371-381, 1981.
- 7) Karnovsky MJ: The ultrastructural basis of capillary permeability studied with peroxidase as a tracer. J Cell Biol 35: 213-236, 1967.
- 8) 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.
- 9) Bito LZ, Nichols RR, Baroody 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.
- 10) Salmon JA, Higgs GA: Prostaglandins and leukotrienes as inflammatory mediators. Brit Med Bull 43: 285-296, 1987.
- 11) 鹿取 信: プロスタグランジンと臨床. 炎症におけるプロスタグランジンの役割. 現代医療 9: 209-217, 1977.
- 12) Rác P, Ruzsonyi MR, Nagy ZT, Bito LZ: Maintained intraocular pressure reduction with once-a-day application of a new prostaglandin F_{2 α} analogue (PhXA41). An in-hospital, placebo-

- controlled study. *Arch Ophthalmol* 111: 657-661, 1993.
- 13) 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.
 - 14) Meyers RL, Shabo AL, Maxwell DS: Effect of prostaglandin on the blood aqueous barrier in the rabbit ciliary process. *Prostaglandins* 9: 167-173, 1975.
 - 15) Shiose Y: Electron microscopic studies on blood-retinal and blood-aqueous barriers. *Jpn J Ophthalmol* 14: 73-87, 1970.
 - 16) Pedersen O Ø: Electron microscopic studies on the blood-aqueous barrier of prostaglandin-treated rabbit eyes. *Acta Ophthalmol* 53: 685-698, 1975.
 - 17) Tamura T: Effects of prostaglandins E_1 and E_2 on the ciliary body of albino rabbits: An electron microscopic study. *Jpn J Ophthalmol* 18: 135-149, 1974.
 - 18) Vegge T, Neufeld AH, Sears ML: Morphology of the breakdown of the blood-aqueous barrier in the ciliary processes of the rabbit eye after prostaglandin E_2 . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 14: 33-36, 1975.
 - 19) 甲田尚也, 塚原重雄: プロスタグランディンの眼内柵におよぼす影響について, 第1報, 血液房水柵, 日眼会誌 80: 429-435, 1976.
 - 20) Camras CB, Friedman AH, Rodrigues MM, Tripathi BJ, Tripathi RC, Podos SM: Multiple dosing of prostaglandin $F_{2\alpha}$ or epinephrine on cynomolgus monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29: 1428-1436, 1988.