

## ウシ毛様体筋の発生張力の特性

上川床総一郎<sup>1)</sup>, 所 敬<sup>1)</sup>, 東 洋<sup>2)</sup>, 濱崎 秀久<sup>2)</sup>, 石田 明允<sup>3)</sup><sup>1)</sup>東京医科歯科大学医学部眼科学教室, <sup>2)</sup>東京医科歯科大学医用器材研究所化学部門<sup>3)</sup>東京医科歯科大学医用器材研究所電気機器部門

## 要 約

ウシ毛様体筋標本(幅4mm×長さ6mm)に自律神経作動薬カルバコールを用いて筋の等尺性張力実験を行い、縦走および輪状の筋線維の走行方向別の毛様体筋の発生張力の大きさについて検討した。張力発生におけるカルバコールの50% effective doseは $10^{-7}$ Mであり、 $3 \times 10^{-6}$ Mで発生張力は最大値に達した。最大張力を得る初期張力は、縦走方向で約600mg、輪状方向で約500mgであった。初期張力400mg、カルバコール $10^{-5}$ Mの条件下での発生張力は、縦走方向で $335 \pm 10.6$ mg(平均

値±標準偏差, n=20)、輪状方向で $104 \pm 52$ mg(平均値±標準偏差, n=20)であり、縦走:輪状の張力比は、およそ3:1であった。以上のことから、ウシ毛様体筋は調節を機能させる上で従来の報告よりも大きな張力を有し、張力の大きさには筋線維の走向方向が影響すると考えられた。(日眼会誌 98:727-732, 1994)

キーワード: 毛様体筋, 発生張力, カルバコール, 初期張力, ウシ眼

## Characteristics of Contraction Force of Bovine Ciliary Muscles Caused by Cholinergic Agent

Soichiro Kamikawatoko<sup>1)</sup>, Takashi Tokoro<sup>1)</sup>, Hiroshi Azuma<sup>2)</sup>, Hidehisa Hamasaki<sup>2)</sup> and Akimasa Ishida<sup>3)</sup>Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine<sup>1)</sup>Division of Medicinal Chemistry<sup>2)</sup>, Division of Electronic Engineering<sup>3)</sup>

Institute for Medical and Dental Engineering, Tokyo Medical and Dental University

## Abstract

We studied the contractions caused by the cholinergic agent carbachol on bovine ciliary muscles. Ciliary muscle strips (width 4 mm×length 6 mm) were prepared in the directions of the longitudinal and circular muscles. Contractions were measured with an isometric tension recorder. The concentration for 50% effective dose was  $10^{-7}$ M carbachol, and maximum contraction was obtained at  $3 \times 10^{-6}$ M. Also, maximum contraction was obtained at a resting tension of 600 mg for the longitudinal direction and 400 mg for the circular direction. At a resting tension of 400 mg and concentration of  $10^{-5}$ M, average contraction for the longitudinal direc-

tion (L) was  $335 \pm 106$  mg (mean±SD, n=20) and  $104 \pm 52$  mg (mean±SD, n=20) for the circular direction (C). The ratio between L and C was about 3:1. The results suggest that bovine ciliary muscles have more ability to perform accommodation than in previous reports, and that the magnitude of contractions depends on the direction of the ciliary muscle fibers. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:727-732, 1994)

Key words: Ciliary muscle, Contraction, Carbachol, Resting tension, Bovine eye

## I 緒 言

毛様体筋は、縦走・斜走・輪状の三層の平滑筋から構

成されている<sup>1)</sup>。副交感神経ならびに交感神経支配下にこれらの筋が収縮または弛緩することによって調節が機能する<sup>2)</sup>と考えられている。毛様体筋の形態については、

別刷請求先: 113 東京都文京区湯島1-5-45 東京医科歯科大学眼科学教室 上川床総一郎

(平成5年12月21日受付, 平成6年3月29日改訂受理)

Reprint requests to: Soichiro Kamikawatoko M.D. Department of Ophthalmology, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine, 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

(Received December 21, 1993 and accepted in revised form March 29, 1994)

従来から電子顕微鏡を用いた組織学的アプローチ<sup>3)4)</sup>や、最近では精巧なファイバースコープを用いた *in vivo* での動的ビデオ解析<sup>5)</sup>あるいは、シュミレーション工学を応用し、毛様体平滑筋の立体的 topography 解析<sup>6)</sup>など様々な研究が行われている。一方、人工レンズの開発は急速な進歩を遂げ、今後、調節可能な眼内レンズの開発が予想されているが、その基礎となる毛様体筋の発生張力の大きさや筋線維の走行方向別の伸展性などの生体工学的特性に関する報告は少ない<sup>7)8)</sup>。今回我々は、縦走・輪状の走行方向別にウシ毛様体筋標本を作成した。そして、コリン作動薬カルバコールに対するこれらの標本の等尺性張力変化を測定し、各々の生体工学的特性について検討した。

## II 実験方法

### 1. 標本

屠殺直後に眼球を摘出し、摘出後3時間以内の新鮮なウシ眼 37眼を用いて標本を作成した。顕微鏡下にマイクロ剪刀を用いて、摘出眼球の赤道部を360°切開し、無鉤摂子で水晶体を損傷しないように慎重に除去した。さらに、チン小帯および前部硝子体膜を毛様体から剝離した。ウシ毛様体は、形態的にその耳側部の扁平部が他の部位よりもやや広く、部位の判別が可能である。そこで、この毛様体の耳側部において、標本の長軸方向が眼軸の前後方向にある縦走標本、また、長軸が赤道方向である輪状標本の2方向の標本を作成した。標本の大きさは、これらの2標本が共通して作成可能な幅4mm×長さ6mmとした。

### 2. 実験装置

これらの標本を、95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>の通気下に、37±

0.5°Cのクレブス液(成分(mM) ; NaCl 115.0, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> · 7 H<sub>2</sub>O 1.2, CaCl<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O 2.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25.0, glucose 10.0)を20ml満たしたマグヌス二重管内に懸垂し、試薬を添加した際に生じる等尺性張力変化を、張力センサー(TB-612 T, 日本光電製)、増幅器(AP-620 G, 日本光電製)を介して、ペン書きオシロスコープ(R-64, 理科電気製)の上に記録した(図1)。マグヌス管内へ標本を装着して約60~80分の安定時間の後、試薬を添加した。

### 3. 試薬

毛様体筋の収縮を惹起させるためにコリン作動薬であるカルバコール(carbamylcholine chloride, Sigma社製)を用いた。濃度は10<sup>-8</sup>~10<sup>-5</sup>Mまでの、10倍希釈ごとの4段階の濃度を用いた。

### 4. 実験項目

これらの標本、実験装置、試薬を用いて、まずカルバコール投与濃度と発生張力との関係(実験1)について、縦走方向の標本(n=12)を用いて測定した。発生張力に影響する条件である初期張力、すなわち、試薬投与前の標本の張力については、予備実験において安定した張力が得られた400mgに暫定的に設定した。マグヌス管に懸垂した標本は、自発的な収縮が懸垂後約60分に安定した。この後にカルバコールを低濃度側から、10<sup>-9</sup>~10<sup>-5</sup>Mまで、15分置きに濃度別に順次添加した。次に、実験1の結果から最大発生張力が得られる10<sup>-5</sup>Mカルバコールを用いて、初期張力と発生張力との関係(実験2)を検討した。初期張力は100mg置きに、縦走標本(n=6)については100~700mgまで、輪状標本(n=6)については100~600mgまでとした。それ以上の初期張力については、発生張力が不安定になり低下したために対象か

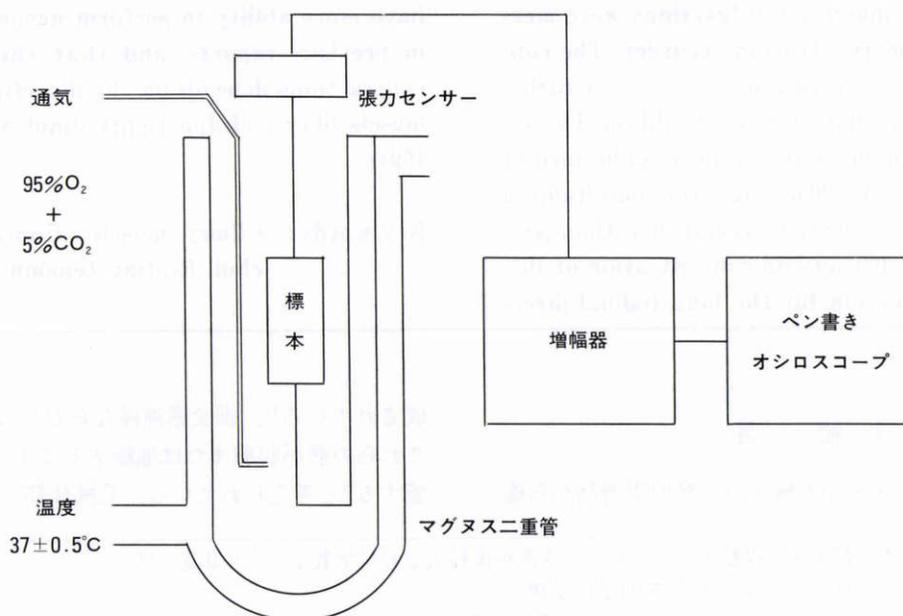


図1 実験装置の模式図。

マグヌス二重管および計測装置を示す。

ら除いた。そして、これらの結果から得られた、縦走および輪状の両方向の標本について安定した最大発生張力が得られるカルバコール濃度 ( $10^{-5}M$ )、および試薬投与後の張力の変動が比較的安定している初期張力 (400 mg) の条件下で、筋走行方向別の発生張力の大きさの比較(実験 3-1)、標本湿重量と発生張力との関係(実験 3-2)について縦走および輪状の 2 方向で検討した。

### III 結 果

#### 1. カルバコールの添加濃度と発生張力との関係

カルバコールの  $10^{-9} \sim 10^{-8}M$  では毛様体筋の張力

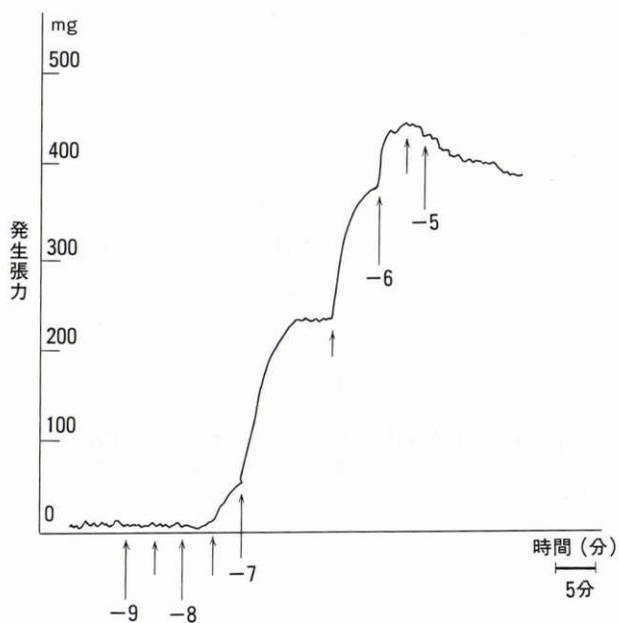


図 2 カルバコール投与時の濃度-収縮曲線の例。

縦軸は誘発発生張力の大きさ(mg)、横軸は時間(分)を表す。図のグラフの数字は(例、カルバコールの添加濃度： $10^{-9} \rightarrow 10^{-8}M$ )を示す。小矢印は、その左隣の濃度の 3 倍濃度(例； $10^{-9}$  の右隣は  $3 \times 10^{-9}M$ )を示す。

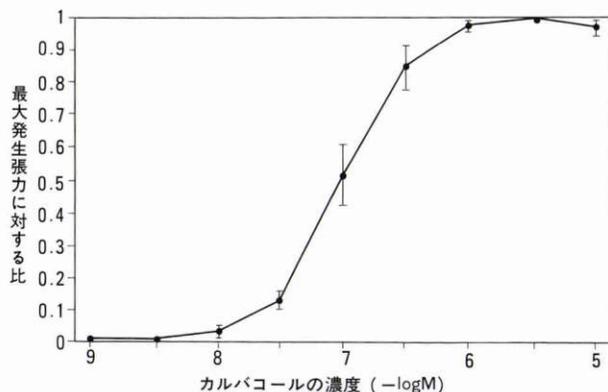


図 3 カルバコール投与濃度と発生張力との関係 ( $n=12$  の平均)。

縦軸は各標本の濃度ごとの発生張力をその標本の最大発生張力で割った比、横軸は濃度の対数値を現す。

に変化はみられず、 $3 \times 10^{-8} \sim 10^{-5}M$  において濃度依存性の収縮反応が惹起された(図 2)。6 標本の平均では、発生張力は  $3 \times 10^{-6}M$  で最大値に達した。 $10^{-5}M$  を添加しても、それ以上に張力が増加することはなかった。最大発生張力の 50% の値を得たカルバコールの濃度 (50% effective dose) は  $10^{-7}M$  であった(図 3)。

#### 2. 初期張力と発生張力との関係

筋の発生張力には、試薬添加前の張力である初期張力の大きさが影響するので、前述の結果から、超最高濃度  $10^{-5}M$  カルバコールを用いて、初期張力と発生張力との関係を調べた。100~700 mg までの 100 mg ごとに初期張力を変化させた場合、各 6 標本の平均では縦走・輪状方向のいずれの標本においても初期張力の上昇とともに発生張力の大きさは増加したが、縦走方向では約 600 mg、輪状方向では約 500 mg で最大値に達した。それ以上、初期張力を増しても発生張力は増加せず、むしろ減少する傾向がみられた(図 4 A, 4 B)。

#### 3-1. 筋走行方向の発生張力の大きさの比較(縦走および輪状方向)

初期張力 400 mg において、 $10^{-5}M$  カルバコールを添加した際の発生張力の大きさを縦走および輪状方向で比較すると、各 20 標本の平均は縦走では標本  $335 \pm 160$  mg

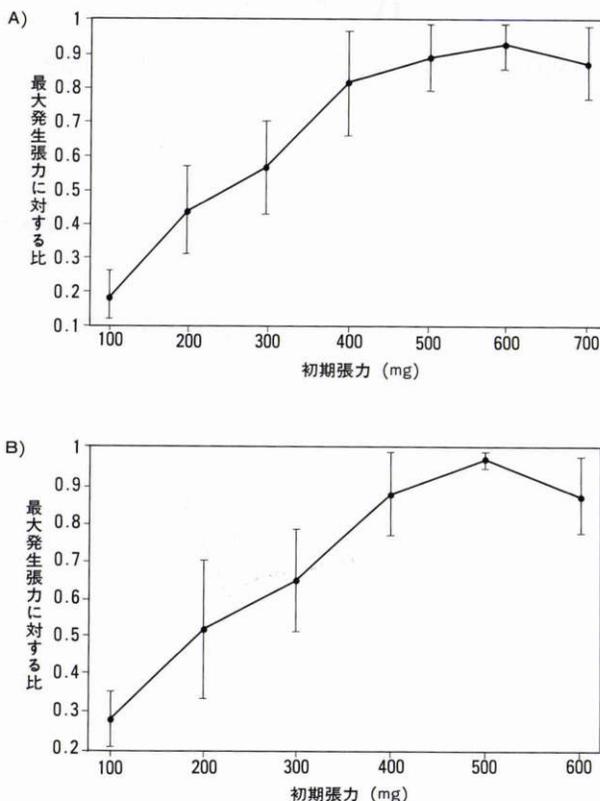


図 4 初期張力とカルバコール誘発発生張力との関係 (各  $n=6$  の平均)。

縦軸は各標本の初期張力ごとの発生張力をその標本の最大発生張力で割った比、横軸は初期張力(mg)の大きさを現す。

上段 A)は縦走方向、下段 B)は輪状方向。

表 1-1 標本走行方向別の発生張力の比較

	縦走方向 (A)n=10	輪状方向 (B)n=10	縦走／ 輪状 比
張力平均値 (mg)	335±106	104±52	3.2

初期張力：400 mg  
カルバコールの濃度：10<sup>-5</sup>M

表 1-2 標本湿重量と発生張力との関係

張力(mg) 湿重量(mg)	縦走方向 (n=10)	輪状方向 (n=10)	縦走／ 輪状 比
比	14.5	4.2	3.6

初期張力：400 mg  
カルバコールの濃度：10<sup>-5</sup>M

(平均値±標準偏差), 輪状標本では 104±52 mg となり, 両者の比は 3.2 : 1 であった (表 1-1).

3-2. 標本湿重量と発生張力の関係

各標本の湿重量は 32.0~35.0 mg であった. 初期張力 400 mg において, 10<sup>-5</sup>M カルバコールを添加した際の標本 1 mg 当たりの単位湿重量当たりの発生張力を各々計算した場合, 縦走標本では 14.5 mg, 輪状標本では 4.2 mg であった. 両者の比は 3.6 : 1 であった (表 1-2).

IV 考 按

毛様体筋は, 遠近調節に際して重要な機能的役割を

担っている. 毛様体発生張力については, ヒトを含む様々な哺乳類の報告がある<sup>9)~12)</sup>. 中でも van Alphen ら<sup>9)</sup>は, 収縮惹起薬としてアセチルコリンおよびエゼリンを用いて, 我々の実験とほぼ同様の手法で, ネコ, サル, ウサギ, ヒヨコなどの毛様体発生張力について報告している (表 2). これによれば, 縦走と輪状方向の発生張力は動物によって異なり, ヒヨコ, ウシ, ネコ, そしてサルの順に輪状方向の発生張力が大きい. サルにおいては輪状方向の方が縦走方向よりも発生張力が大きく, 種によ

表 2 対象動物別の毛様体筋の発生張力

対象動物	今回の実験	
	縦走方向	輪状方向
ウシ	335	104
カルバコール投与		
過去の報告例		
ネコ	152	113
サル	14	21
ウサギ	40	37
ヒヨコ	50	15

アセチルコリンおよびエゼリン投与

(van Alphen GWHM<sup>9)</sup>: Archives of Ophthalmology 68 : 111-123, 1962. American Medical Association, 一部改変, 転載許可)

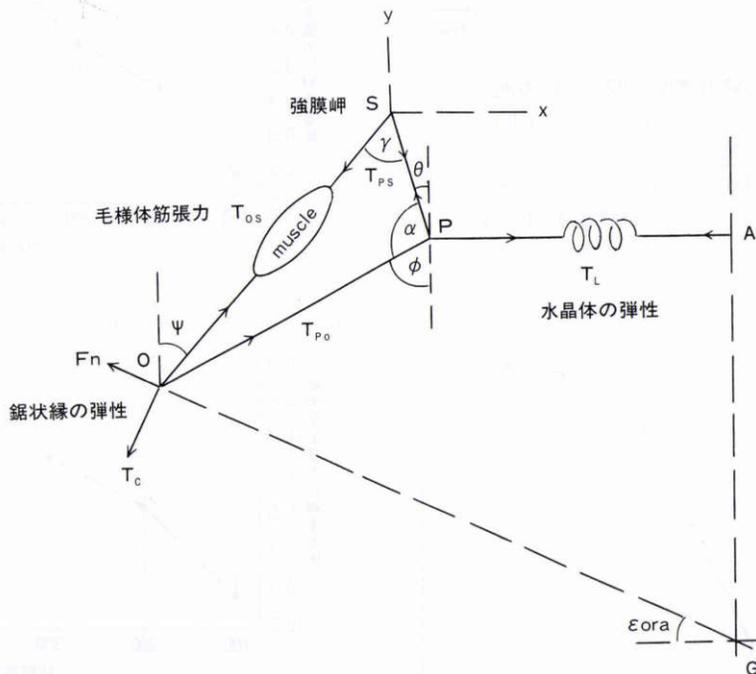


図 5 調節の生体工学的モデルの例.

調節に関与する水晶体, 毛様体, チン小帯を幾何学的にモデル化した図. 力学的に毛様体筋張力 (T<sub>0s</sub>), 鋸状縁の弾性 (T<sub>c</sub>), そして水晶体の弾性 (T<sub>L</sub>) の 3 つの動的要素を認定している. S: 強膜岬, A: 水晶体の中心, O: 鋸状縁, G: 眼球の中心, P: 支点,  $\alpha, \gamma, \theta, \phi, \psi, \epsilon ora$  は角度, F<sub>n</sub> は強膜方向への張力, T<sub>c</sub> は脈絡膜方向への張力を示す. 3 つの動的要素の値によって図上の各角度などが定まる.

(Wyatt HJ<sup>15)</sup>: Vision Research 28 : 75-86, 1988. Elsevier Science Ltd.一部改変, 転載許可)

て毛様体の機能的な差があると考えられた。眼調節には、縦走方向の毛様体筋の収縮を主体とした水晶体の位置の前方移動と、輪状方向の筋の収縮による水晶体厚径の変化の2つが関わっていると思われるが、眼調節が構造的な進化の初期には前者を、そして、進化の過程で、水晶体厚径を変化させる上で力学的に有利な構造と考えられる後者が発達してきた可能性が示唆される。このように、眼調節の機能を考える上で、毛様体筋の発生張力の大きさには重要な要素であるが、今回の我々の実験では、発生張力の大きさは平均値で縦走標本 335 mg、輪状標本 104 mg であった。ネコ縦走標本では 152 mg であり、他の動物ではさらに小さな値になっており、従来の報告に比べて大きな値が得られた。

調節のメカニズムを考える上で、様々な機能形態学的な調節の動的モデルが報告されている<sup>12)~16)</sup>。Wyatt が報告した人眼の調節の動的モデルでは、調節が機能するためには毛様体筋張力(図5の Tos)、毛様体後方部である鋸状縁の弾性 ( $T_c$ )、水晶体の弾性 ( $T_L$ ) の3つの動的要素が重要であるとしている(図5)。そして、このモデルでは毛様体筋張力については van Alphen ら<sup>9)</sup>によるネコでの発生張力を、鋸状縁の弾性は人眼での等尺張力実験<sup>17)</sup>、そして水晶体の弾性については人眼での Fisher ら<sup>18)</sup>の報告を参考に、モデルの力学的係数を設定した。van Alphen は、毛様体筋張力については人眼での詳しいデータがないことから、ネコのデータをもとに推計している。しかし、ネコにおいて得られた発生張力の値をもとにしても、実際に調節を機能させるには発生張力が小さいと述べ、数倍程度大きな発生張力が必要であると考察している。我々がウシ毛様体縦走標本を用いて得た発生張力の大きさは、ネコ縦走標本の約2.1倍であり、また、標本の幅が van Alphen ら<sup>9)</sup>の実験の2/3であることから、初期張力やコリン作動性収縮薬などについて適切な実験条件を想定すれば、毛様体筋は調節を機能させる上で必要な従来よりも大きな張力を発生し得ると考えられた。

ウシの輪状標本については、ネコの縦走標本よりも発生張力の平均値は小さい値であった。この理由としては、毛様体筋の筋の方向別の発生張力が種によって異なることが考えられる。また、輪状方向の筋の主な機能的役割が水晶体厚径の変化であると仮定した場合、この厚径を変化させる上で輪状方向の筋が縦走方向の筋よりもより直接的な作用を有する可能性があり、少ない張力でその役割が可能であるために発生張力が小さいとも考えられる。

一方、縦走方と輪状方向での、発生張力の大きさと単位湿重量当たりの発生張力の両者はともにおよそ3対1であったことから、調節を機能させる上で、縦走筋と輪状筋は一定の力学的バランスも保ちながら機能する生体工学的特性を有することが示唆された。ただし、本実験

の発生張力は標本の等尺性変化について検討しているが、眼内における輪状方向の筋の収縮変化は等尺性でない変化を伴っており、この点についても今後考慮する必要がある。

また、縦走筋と輪状筋を構成する斜走筋方向の発生張力については検討されていないが、イヌの尿管を構成する平滑筋について注目すべき報告がある。尿管の走行方向に対して螺旋状(斜め約25度)の角度をなす方向に標本を作成した場合、組織学的に連続した筋線維が得られ、この螺旋構造は尿管の収縮形態から考えて合理的であるとしている<sup>19)</sup>。このことから同じ平滑筋である毛様体筋の斜走筋についても、縦走と輪状の間の補助的な役割ではなく、調節を機能させる上で主要な役割を果たしている可能性もあり、今後さらに斜走方向での標本の生体工学的特徴についても詳細に検討してゆく予定である。

#### 文 献

- 1) Fisher RF: The ciliary body in accommodation. *Trans Ophthalmol Soc UK* 105: 208-219, 1986.
- 2) Ruskell GL: Accommodation and the nerve pathway to the ciliary muscle, a review. *Ophthalmol Physiol Opt* 10: 239-242, 1990.
- 3) Ishikawa T: Fine structure of the human ciliary muscle. *Invest Ophthalmol* 1: 587-608, 1962.
- 4) 宇賀茂三: 毛様体筋の特性に関する電子顕微鏡組織学的研究. *日眼会誌* 71: 951-961, 1961.
- 5) Neider MW, Crawford K, Kaufman PL, Bito LZ: *In vivo* video-graphy of the rhesus monkey accommodative apparatus. *Arch Ophthalmol* 108: 69-74, 1990.
- 6) 西田祥蔵, 水谷 聡: ヒト毛様体筋の topography. *日眼会誌* 95: 1044-1056, 1991.
- 7) 西田祥蔵: 眼組織の老化と調節. *日眼会誌* 94: 93-119, 1990.
- 8) Kaufman PL, Rohen JW, Barany EH: Hyperopia and loss of accommodation following ciliary muscle disinsertion in the cynomolgus monkey: Physiologic scanning electron microscopic studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 18: 665-673, 1979.
- 9) van Alphen GWHM: Drug effects on ciliary muscle and choroid preparation *in vitro*. *Arch Ophthalmol* 68: 111-123, 1962.
- 10) Rohen JW, Kaufman PL, Eichhorn M, Geckner PA, Bito LZ: Functional morphology of accommodation in the racoon. *Exp Eye Res* 48: 523-537, 1989.
- 11) Fisher RF: The force of contraction of the human ciliary muscle during accommodation. *J Physiol* 270: 51-71, 1977.
- 12) Fincham ET: The proportion of ciliary muscle force required for accommodation. *J Physiol* 128: 99-112, 1955.
- 13) Coleman DJ: Unified model for accommodative mechanism. *Am J Ophthalmol* 69: 1063-1079, 1970.
- 14) Koretz JF, Handelman GH: Model of the

- accommodative mechanism in human eye. *Vision Res* 22 : 917-927, 1982.
- 15) **Wyatt HJ** : Some aspects of the mechanics of accommodation. *Vision Res* 28 : 75-86, 1988.
- 16) **Wyatt HJ** : Application of a simple mechanical model of accommodation to the aging eye. *Vision Res* 33 : 731-738, 1993.
- 17) **van Alphen GWHM, Grabel WP** : Elasticity of tissues involved in accommodation. *Vision Res* 31 : 1417-1438, 1991.
- 18) **Fisher RF** : The elastic constants of the human lens. *J Physiol* 212 : 147-180, 1971.
- 19) **山口 哲, 森田 隆, 近藤 俊, 土田順彦** : 犬尿管の平滑筋線維の走行に関する解剖学的検討. *日泌尿会誌* 82 : 1637-1641, 1991.
-