

エンドセリン-1 硝子体内投与後に生じる眼圧の二相性変動について

岡田 和正, 杉山 和久, Sabbir Raza Haque, 谷口 徹, 北澤 克明

岐阜大学医学部眼科学教室

要 約

エンドセリンは硝子体内投与後に眼圧下降が生ずることが報告されているが、投与直後から長期にわたる詳細な観察成績はなく、エンドセリン投与量と眼圧反応に関する用量作用関係については不明の点が多い。今回、一眼に種々の濃度 (10^{-4} , 10^{-5} , 3×10^{-6} , 10^{-6} , 10^{-7} M) のエンドセリン-1 $20 \mu\text{l}$ を硝子体内に注入し、その後の眼圧変動を最短 72 時間観察した。 10^{-4} , 10^{-5} M エンドセリン-1 を硝子体内注入後の眼圧は 0.5~2 時間にわたり一過性に上昇し、その後、4 日目までに持続的に有意に

下降する二相性変化を示した。 3×10^{-6} , 10^{-6} M 注入では、眼圧下降のみが認められた。 10^{-7} M では、有意の眼圧変動を認めなかった。エンドセリン投与眼の眼圧反応は、一過性の眼圧上昇および持続性の眼圧下降とともに曲線下面積法により有意の用量依存性を認めた。(日眼会誌 98:935-941, 1994)

キーワード：エンドセリン-1, 眼圧, 二相性変化, 用量依存性, プロスタグランジン E_2

Biphasic Intraocular Pressure Response to Intravitreal Injection of Endothelin-1

Kazumasa Okada, Kazuhisa Sugiyama, Sabbir Reza Haque, Toru Taniguchi, and Yoshiaki Kitazawa

Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine

Abstract

Endothelin-1 (ET-1) reduces intraocular pressure (IOP) in animals when administered topically. The time course of IOP induced by ET-1, however, has not been fully elucidated. We studied the IOP response to different doses of ET-1 ranging from 10^{-7} to 10^{-4} M ($5 \mu\text{g}$ to 5ng) intravitreally injected in rabbits. In each animal one eye received $20 \mu\text{l}$ of ET-1 solution and the contralateral eye received same amount of vehicle in a randomized, masked fashion. IOP was measured by a pneumotonometer prior to and periodically for at least 72 hours after the intravitreal injection. ET-1 in 10^{-4} and 10^{-5} molar concentration elicited a biphasic IOP

response consisting of an initial rise of 1 to 2 hours duration, and a subsequent prolonged reduction lasting for more than 72 hours. 3×10^{-6} and 10^{-6} M solution resulted in a prolonged IOP reduction without an early IOP rise. No significant IOP change was induced by 10^{-7} M solution or vehicle. Both IOP rise and reduction were significantly related to the dose of ET-1. (J Jpn Ophthalmol Soc 98:935-941, 1994)

Key words: Endothelin-1, Intraocular pressure, Biphasic response, Dose dependence, Prostaglandin E_2

I 緒 言

エンドセリン(ET)は血管内皮細胞の培養上清中より、1988年にYanagisawaら¹⁾によって新しく単離された強力な血管平滑筋収縮作用を有するペプチドである。21個のアミノ酸から成り、2つのジスフルフィド結合を有するが、アミノ酸の若干の組成の違いから3種類のアイ

ソペプチドが知られており、それぞれエンドセリン-1(ET-1)、エンドセリン-2(ET-2)、エンドセリン-3(ET-3)と命名されている²⁾。

眼内組織においても、ET-1が家兔の虹彩、毛様体、網膜脈絡膜に存在し、さらに、ET-1の家兔硝子体内投与により、眼圧下降あるいは上昇と^{3,4)}、網膜の動静脈血管の収縮^{3,5,6)}が、前房内注入によりプロスタグランジン E_2

別刷請求先：500 岐阜県岐阜市司町 40 岐阜大学医学部眼科学教室 北澤 克明
(平成6年3月25日受付, 平成6年6月14日改訂受理)

Reprint requests to: Yoshiaki Kitazawa, M.D. Department of Ophthalmology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu-shi, Gifu-ken 500, Japan.

(Received March 25, 1994 and accepted in revised form June 14, 1994)

(PGE₂) の放出に起因する縮瞳と眼圧上昇⁷⁾が生ずることが報告されている。しかしながら、ET-1 硝子体内投与による眼圧変動について、異なった用量を投与し、直後から長期にわたる詳細な観察がなされていないため、ET-1 投与により生ずる眼圧変動の様相、眼圧反応と ET-1 投与量間の用量反応関係は明らかでない。今回我々は家兎を用い、ET-1 と眼圧の用量作用関係を同定するとともに、ET-1 投与後の房水中 PGE₂ を測定したのでここに報告する。

II 実験方法

1. 実験動物

実験には体重 2.0~2.5 kg の白色家兎を雌雄の別なく、各濃度に対して 4~6 匹使用した。

2. 使用薬物

ET-1 (Human) (ペプチド研究所, 大阪) を 0.1% 酢酸により希釈し、 10^{-4} 、 10^{-5} 、 3×10^{-6} 、 10^{-6} 、 10^{-7} M の濃度の ET-1 溶液を作製した。また、それぞれの溶媒をプラセボとして用いた (10^{-1} 、 10^{-2} 、 3×10^{-3} 、 10^{-3} 、 10^{-4} % 酢酸)。

3. 投与方法

白色家兎を布で包み、0.4% 塩酸オキシプロカイン点眼麻酔後、一眼を被験眼としてマイクロシリンジ (ハミルトン社製, 米国) を用い、30 G 針を毛様体扁平部から乳頭上に向けて 8 mm 刺入し、上記の各濃度の ET-1 20 μ l を硝子体内へ注入した。また、他眼を対照眼としてプラセボ 20 μ l を同様の方法で注入した。

眼圧測定は、各濃度の ET-1 について硝子体内投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、24、48、72 時間で行い、72 時間後も眼圧下降が認められた場合、最長 120 時間まで測定した。測定には pneumatonometer (アルコン社製, 米国) を用いた。

4. 瞳孔径

瞳孔径は、 3×10^{-6} M を除く各濃度 ET-1 の硝子体内注入前、注入後、眼圧測定の前直前に一定照明下で行った。測定には Haab 瞳孔計を用いた。

5. PGE₂測定方法

家兎 11 匹を対象として、上記の方法で一眼に ET-1 10^{-5} M を、他眼にはプラセボを各 20 μ l 同様の方法で注入した。1 時間および 24 時間後に 5 または 6 匹ずつ 26 G 針と 1 ml 注射筒を用いて輪部から前房穿刺を行い、房水約 0.15 ml を採取した。房水中の PGE₂ 濃度は radioimmunoassay で測定した^{8,9)}。

6. 統計学的解析法

対応のある測定値の検討には paired t-test を、対応のない測定値相互の比較には Wilcoxon 順位和検定、分散分析、ならびに多重比較 (Tukey 法) を用いた。有意水準は 5% とした。測定値は平均値 \pm 標準誤差で示した。

III 結果

1. ET-1 の眼圧に及ぼす影響 (図 1)

ET-1 投与後の眼圧の経時変動を図 1 に示す。投与前値との有意差は paired t-test により検定した。各濃度投与時の眼圧の経時変動は、以下のごとくである。

1) ET-1 10^{-4} M: 被験眼は、0.5~3 時間まで投与前に比して一過性の眼圧上昇傾向を示し ($p < 0.10$)、その後、4~96 時間まで有意の眼圧下降を示した ($p < 0.05 \sim p < 0.01$)。対照眼では、処置前に比し投与後 1 時間を除いて有意の眼圧変動を示さなかった。

2) ET-1 10^{-5} M: 被験眼は、0.5~1 時間まで処置前に比べて一過性の眼圧上昇傾向を示し、その後、3~96 時間まで有意の眼圧下降を示した ($p < 0.05 \sim p < 0.005$)。対照眼では、処置前に比し眼圧変動を認めなかった。

3) ET-1 3×10^{-6} M: 被験眼は、一過性の眼圧上昇はなく、3~72 時間にかけて有意の眼圧下降を示した ($p < 0.05 \sim p < 0.005$)。対照眼では、処置前に比し投与後 48 時間を除いて有意の眼圧変動を認めなかった。

4) ET-1 10^{-6} M: 被験眼は、投与直後の眼圧上昇はなく、2~3 時間にかけて有意に下降し ($p < 0.05$)、その後、8~48 時間にかけて有意の下降を示したのち ($p < 0.05 \sim p < 0.01$)、96 時間で再度有意の眼圧下降を示した ($p < 0.05$)。対照眼では、処置前に比し投与後 1、2、3、72 時間を除いて有意の眼圧変動を示さなかった。

5) ET-1 10^{-7} M: 被験眼は、一過性の眼圧上昇はなく、2~3 時間にかけてと 72 時間で有意の眼圧下降を示した ($p < 0.05 \sim p < 0.01$)。対照眼では、処置前に比し投与後 1 時間を除いて有意の眼圧変動を示さなかった。

2. ET-1 投与濃度と各時間における眼圧について (表 1)

ET-1 投与眼と対照眼の経時的変動を表 1 に示す。被験眼では、投与後 0.5、4、6、8、24、48、72 時間でそれぞれの時間毎に有意差 (分散分析, $p < 0.005 \sim p < 0.001$) を示した。また、対照眼では、投与後 1、2、72 時間を除いた時間では有意差を認めなかった。

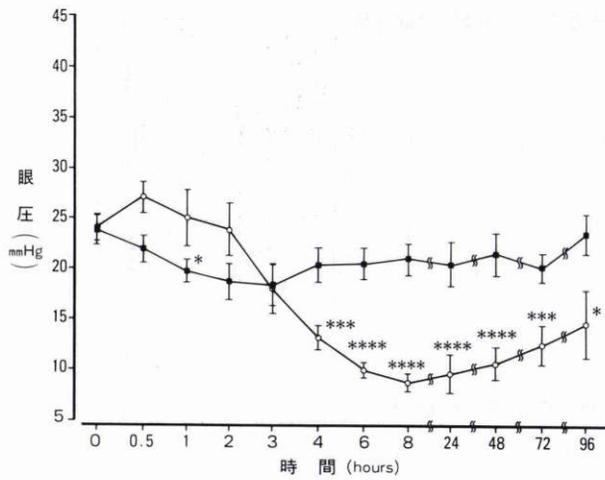
各濃度間の眼圧変動を各測定時点毎に多重比較 (Tukey 法) を用いて比較検討した結果を表 2 に示す。

1) 硝子体注入前値: 被験眼、対照眼ともに各濃度間で有意差は認められなかった。

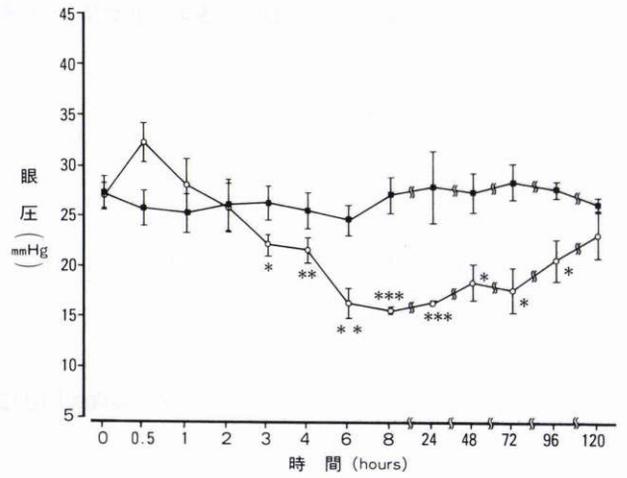
2) 0.5 時間: 被験眼では、 10^{-5} M 投与眼で 3×10^{-6} 、 10^{-6} 、 10^{-7} M に比して眼圧は有意に高かった ($p < 0.05 \sim p < 0.01$)。対照眼では、有意差を示さなかった。

3) 1 時間: 被験眼では、各濃度間で有意差を示さなかった。対照眼では、 10^{-5} M と 10^{-4} 、 10^{-7} M との間、 3×10^{-6} M、 10^{-7} M との間を除いて眼圧の有意差は認められなかった。

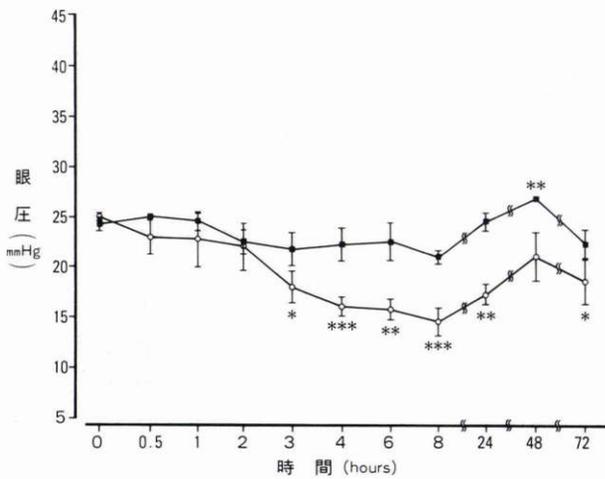
4) 2、3 時間: 被験眼では、各濃度間で有意差は示さなかった。対照眼では、 10^{-4} M と 10^{-5} M の間を除いて有



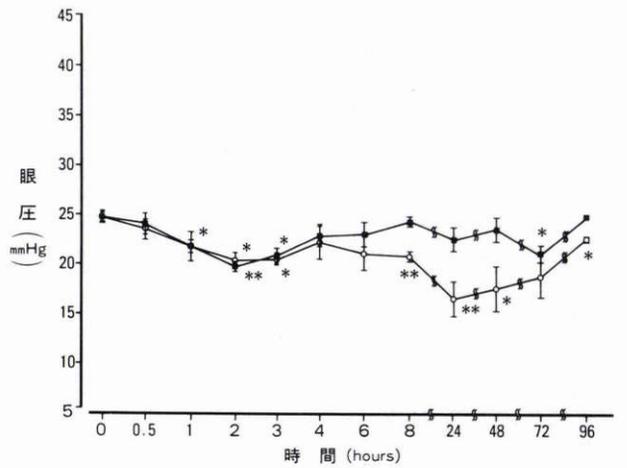
a



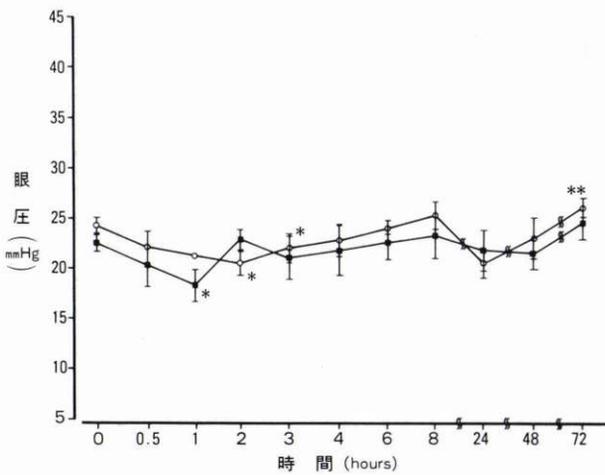
b



c



d



e

図1 エンドセリン-1投与後の眼圧変動。

丸：ET-1投与側，黒四角：プラセボ投与側。a：ET $10^{-4}M$ (n=6)，b：ET $10^{-5}M$ (n=4)，c：ET $3 \times 10^{-6}M$ (n=4)，d：ET $10^{-5}M$ (n=4)，e：ET $10^{-7}M$ (n=4)。*：p<0.05，**：p<0.01，***：p<0.005，****：p<0.001 (paired t-test)。バーは標準誤差

意差は認められなかった。

5) 4時間：被験眼では、 $10^{-4}M$ 投与後の眼圧が 10^{-5} 、 10^{-6} 、 $10^{-7}M$ 投与後に比して有意に低く(p<0.005~p<0.001)，また、 $3 \times 10^{-6}M$ 投与眼で眼圧は 10^{-6} 、 $10^{-7}M$ に対して有意に低かった(p<0.05)。対照眼では、各濃度間で有意差を認めなかった。

6) 6時間：被験眼では $10^{-4}M$ 投与後の眼圧が 10^{-5} 、 3×10^{-6} 、 10^{-6} 、 $10^{-7}M$ に対して有意に低かった(p<

0.05~p<0.001)，また、 10^{-5} は $10^{-7}M$ に対して有意に低く(p<0.005)， $3 \times 10^{-6}M$ 投与の眼圧は 10^{-6} 、 $10^{-7}M$ に対して有意に低かった(p<0.05~p<0.005)。対照眼では、各濃度間で有意差を認めなかった。

7) 8時間：被験眼では、 $10^{-4}M$ 投与後の眼圧は 10^{-5} 、 3×10^{-6} 、 10^{-6} 、 $10^{-7}M$ に対して有意に低かった(p<0.001)，また、 $10^{-5}M$ 投与後は 10^{-6} 、 $10^{-7}M$ に対して有意に低く(p<0.05~p<0.001)， $3 \times 10^{-6}M$ 投与後は

表1 各エンドセリン-1濃度と眼圧との多重比較(分散分析)

ET-1 投与眼											
時間(hours)	0	0.5	1	2	3	4	6	8	24	48	72
有意水準(P)	NS	0.0037	NS	NS	NS	0.0002	0.0000	0.0000	0.0012	0.0022	0.0024
プラセボ投与眼											
時間(hours)	0	0.5	1	2	3	4	6	8	24	48	72
有意水準(P)	NS	NS	0.0065	0.0493	NS	NS	NS	NS	NS	NS	0.0096

NS : P ≥ 0.05

表2 各濃度間の眼圧変動を各測定時点毎に多重比較

0.5時間	24時間				
	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	3×10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
10 ⁻⁷					
10 ⁻⁶					
3×10 ⁻⁶					
10 ⁻⁵	**	*	*		
10 ⁻⁴					
4時間	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	3×10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
	10 ⁻⁷				
	10 ⁻⁶				
	3×10 ⁻⁶	*	*		
	10 ⁻⁵				
10 ⁻⁴	****	***	**		
6時間	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	3×10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
	10 ⁻⁷				
	10 ⁻⁶				
	3×10 ⁻⁶	***	*		
	10 ⁻⁵	***			
10 ⁻⁴	****	****	*	**	
8時間	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	3×10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
	10 ⁻⁷				
	10 ⁻⁶	*			
	3×10 ⁻⁶	****	***		
	10 ⁻⁵	****	*		
10 ⁻⁴	****	****	***	****	

* : p < 0.05, ** : p < 0.01, *** : p < 0.005, **** : p < 0.001 (Tukey 法)

10⁻⁶, 10⁻⁷M に対して有意に低く (p < 0.005 ~ p < 0.001), 10⁻⁶M 投与後は 10⁻⁷M に対して有意に低い眼圧 (p < 0.05) を認めた。対照眼では、各濃度間で有意差を認めなかった。

8) 24時間: 被験眼では、10⁻⁴M 投与後他の濃度すべてに対して有意に低い眼圧を認めた (p < 0.05 ~ p < 0.001)。対照眼では、各濃度間で有意差を認めなかった。

9) 48時間: 被験眼では、10⁻⁴M 投与後 3×10⁻⁶, 10⁻⁷M に対して有意に低い眼圧を認めた (p < 0.01 ~ p < 0.005)。対照眼では、各濃度間で有意差を認めなかった。

10) 72時間: 被験眼では、10⁻⁴M 投与後 10⁻⁷M に対して有意に低い眼圧を認めた (p < 0.001)。対照眼では、10⁻⁵は 10⁻⁴, 10⁻⁶M との間を除いて有意差を認めなかった。

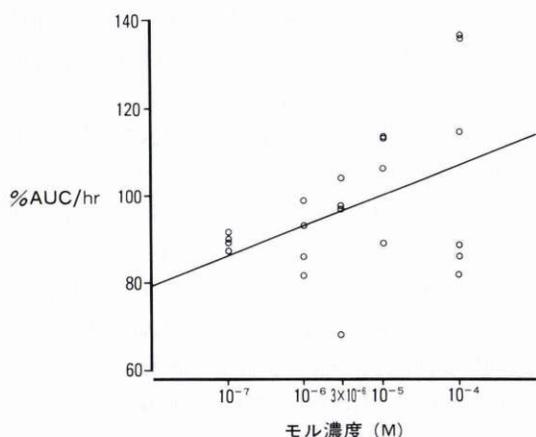


図2 エンドセリン濃度と眼圧上昇の%比の曲線下面積との関係.

$$y = 134.87 + 6.9478 \times r = 0.443 \quad (p < 0.05)$$

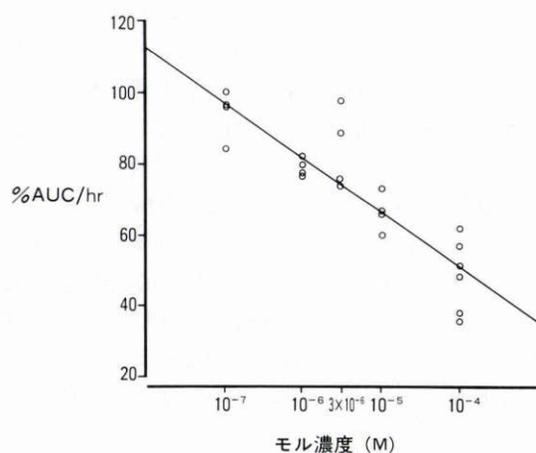


図3 エンドセリン濃度と0~24時間%曲線下面積.

$$y = 10.816 - 15.432 \times r = -0.883 \quad (p < 0.001)$$

以上の結果をまとめると、ET-1 硝子体注入後の眼圧の変動は濃度により異なり、高濃度 (10^{-4} , 10^{-5} M) 投与時は投与後一過性に上昇した後、持続的に下降する二相性パターンを示した。より低濃度 ($3 \times 10^{-6} \sim 10^{-6}$ M) では持続性の下降のみが生じた。 10^{-7} M 投与では眼圧変化は認められなかった。

3. ET 濃度と曲線下面積 (AUC) の関係

1) 眼圧上昇の%AUC

10^{-4} , 10^{-5} M, ET-1 硝子体内注入時 (0 時間) から、眼圧上昇が生じた 2 時間までの眼圧の注入前値に対する比の曲線下面積 (% AUC/hr) を算出した。ET 濃度の対数を横軸に、% AUC/hr を縦軸に取ると図 2 のごとくである。ET 注入眼で正の相関 ($r = 0.443$, $p = 0.039$) を認めた。

2) 眼圧下降の%AUC

次に、ET 注入後の眼圧反応の、曲線下面積 (AUC) 法を 24 時間 (0~24 時間 % AUC/hr) までと、48 時間 (0~48 時間 % AUC/hr) までとを算定した。ET 濃度の対数を横軸に、% AUC/hr を縦軸に取ると図 3 のごとくなる。ET 注入眼においては、24 時間までと 48 時間までについてそれぞれ負の相関 ($r = -0.883$, $p < 0.001$, $r = -0.816$, $p < 0.001$) を認め、眼圧下降は ET 注入により用量依存性に大きくなることが判明した。用量依存関係から算出した ET-1 の眼圧下降を生ずる最小有効濃度は $10^{-7.18}$ M であった。

4. 瞳孔径

瞳孔径は、投与各濃度で投与前に比して有意の変動を示さなかった (図 4)。

5. PGE₂

ET-1 10^{-5} M 20 μ l 硝子体注入後、前房水中の PGE₂濃

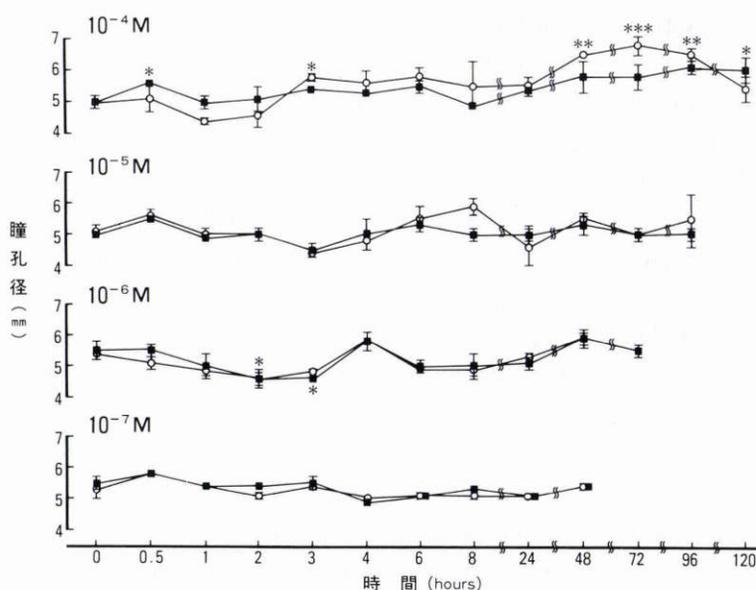


図4 エンドセリン濃度と瞳孔径の関係.

丸：ET-1 投与側，黒四角：プラセボ投与側。*： $p < 0.05$ ，**： $p < 0.01$ ，***： $p < 0.005$ (paired t-test)。バーは標準誤差

表3 家兎前房水プロスタグランディンE₂濃度 (pg/ml)

無処置 (n=8)	8.13±2.53	
ET-1(10 ⁻⁵ M) 投与1時間後 (n=6)	3,198.33±3,306.34	**
その対側眼 (n=6)	13.33±4.76	
ET-1(10 ⁻⁵ M) 投与24時間後 (n=5)	2,702.00±1,218.22	*
その対側眼 (n=5)	8.20±1.79	

* : p<0.05 ** : p<0.01
(Wilcoxon 順位和検定)

度(表3)は1時間後被験眼で3198.3±3306.3 pg/ml (n=6), 対照眼で13.3±4.8 pg/ml (n=6), 24時間後, 被験眼2702.0±1218.2 pg/ml (n=5), 対照眼8.2±1.8 pg/ml (n=5)で, 両時点で被験眼で対照眼に比して有意に上昇した (p<0.05~p<0.01).

IV 考 按

MacCumber ら³⁾により, 家兎眼ではET-1, ET-3が毛様体や虹彩に高率に存在することが報告されている. ET-1 2.5 μg を硝子体内に注入すると, 24時間後にET-1により43%眼圧が下降することが報告されている. 清水ら⁴⁾は, ET-1 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷M, 各10 μl を家兎硝子体内に注入し, 10⁻⁵M 注入90分後に最高値に達する眼圧上昇を認めているが, 観察時間は6時間にとどまっている. 一方, MacCumber ら³⁾の実験では, ET-1 硝子体投与後の眼圧変動を日単位で測定しているため, 投与後, 早期の眼圧変動の成績はない. 10⁻⁴~10⁻⁷M, ET-1 を各20 μl (5 μg~5 ng) 家兎硝子体注入し, 30分~96時間までの眼圧変動を観察した今回の実験により, ET-1 投与量に従って眼圧反応の様相が異なること, 眼圧のET-1に対する用量反応関係の詳細が初めて明らかにされた. すなわち, ET-1 の10⁻⁴, 10⁻⁵M においては, 眼圧は投与後2時間に及ぶ上昇と4時間後から96時間に及ぶ下降から成る二相性眼圧変化を, 3×10⁻⁶, 10⁻⁶M では下降のみの変化を示したが, 10⁻⁷M では変動を示さなかった. 曲線下面積法により, 早期の眼圧反応, 遅れて発現した持続性の眼圧反応ともにET-1用量依存性が証明された. また, 対側の対照眼においては有意の眼圧変動を認められず, ET-1 硝子体内注入は, 他眼眼圧に影響を与えずに, 注入眼眼圧を下降させることが判明した.

ET-1の眼圧上昇ならびに下降作用については, 幾つかの機序が考えられる. 家兎眼前房中への4 pmol のET-1 10 μl (0.25 pg) 注入により, 房水中の蛋白濃度, PGE₂の増加を伴う眼圧上昇が生じ, かつ, 両者がともにインドメサシン前処置により阻止されること, *in vitro* で家兎の虹彩括約筋からET-1によりPGsが放出され

ること⁷⁾から, アラキドン酸代謝産物, 中でもPGE₂がET-1に対する家兎眼反応に関与し, 特に眼圧上昇の主因と考えられる. PGE₂の眼圧上昇機序については多くの報告があり, 主として房水流量の増加によるとされている¹⁰⁾. Granstam ら¹¹⁾の実験 (ET-1 約0.01 μg を前房内へ投与) では, 処置眼のPGE₂濃度は眼圧が最高に達した時点 (平均13分) で10.5±2.1 ng/ml (平均値±標準誤差)で, 硝子体に0.5 μg のET-1を注入した本実験で, 平均眼圧は1時間に最高に達し, その時点の房水中PGE₂濃度平均3.2 ng/mlで, 両者の値はほぼ一致する. 2つの実験の間の眼圧上昇の発現時間の相違は, 投与法および投与量の差によるものと推定される. 房水中PGE₂濃度が近似していたにもかかわらず, 眼圧上昇幅はGranstam ら¹¹⁾の前房内注入実験では35 mmHg, 本実験では0.5 μg 硝子体内注入で7 mmHg と小幅であった. その理由は明らかではないが, Granstam ら¹¹⁾が前房に針を留置し, pressure transducer により眼圧を連続的に測定しているのに対して, 我々は, 長期観察を目的としてpneumatometer により測定しているため, 必ずしも真の最高眼圧を測定していない可能性がある.

一方, ET-1 家兎硝子体内投与により眼圧下降が生ずることは既に報告されているが, 眼圧下降機序に関する知識は極めて限られている. 今回の我々の結果では, ET-1 投与24時間後においてもPGE₂は対照に比して有意に高値であった. しかし, MacCumber ら³⁾はインドメサシンの前処置によってもET-1投与後の眼圧下降は抑制されなかったと報告している. また, PGs はぶどう膜強膜流の増加をもたらすとされているが, Taniguchi ら¹²⁾によれば, ET-1 投与24時間後においてぶどう膜強膜流に有意の変化を認めなかった. これらの報告から, ET-1 投与後の眼圧下降においてはPGsの占める役割は小さいものと考えられる.

Erickson-Lamy ら¹³⁾は, サル眼前房内へ25 pg から25 ng のET-1を投与し, two-level constant pressure perfusion により用量依存性の最大70%のtotal outflow facility と, 縮瞳を伴わない調節の増加を認めているが, 房水流出率測定時の眼圧値については記載していない. 我々は, ET-1 0.5 μg (10⁻⁵M, 20 μl) 家兎硝子体内注入後, 眼圧がsteady state に下降した24時間後にtwo-level constant pressure perfusion により房水流出率(total facility)を測定し, 94%の増加を認めている¹³⁾. 一方, MacCumber ら³⁾は, 家兎眼でトノグラフィーを用いてET-1投与後のtotal facility を測定したが, 有意の変化を認めなかったと報告している. PGs による血液房水棚破綻を考慮すると, two-level constant pressure perfusion あるいはトノグラフィーにより判定されたoutflow には, 無視し得ぬ大きさのpseudofacility が含まれていると推定される¹⁰⁾. トノグラフィーによる成績とtwo-level constant pressure perfusion による成績の

相違は、方法の違いに加えて pseudofacility の関与の差による可能性も否定できない。ヒトあるいはサルでは、毛様筋の収縮により trabecular outflow が増加する。また、ウシ隅角線維柱には ET 受容体が存在することが報告されている。我々が実験に用いていた家兎眼では、毛様体の発達は軽微であり、隅角の構造もサルとは著しく異なっている。したがって、ET-1 による眼圧の著しい下降を毛様筋収縮に帰することはできない。家兎隅角の ET-1 受容体の存在について、今後の検討が必要である。

ET-1 の眼圧下降機序として房水流量の低下がある。我々は、フルオロフォトメトリーにより ET-1 0.5 μ g 硝子体内注入後、58% の房水流量の減少を認めた¹²⁾。房水流量が、ET-1 のもつ強力な血管収縮作用により生ずる毛様体流量の低下による可能性は否定できないが、ネコ眼において ET-1 1 μ g 硝子体内注入によりぶどう膜血流量低下が生じないこと¹⁴⁾は、ET 受容体の分布に種差が存在する可能性を考慮に入れても、ET-1 による 72~96 時間以上持続する眼圧下降が血流量の減少による可能性を支持するものではない。一方、家兎毛様体上皮には ET-1 結合部位が存在する¹⁵⁾こと、培養毛様体無色素上皮に ET 様の免疫反応性が証明されていること¹⁶⁾は、ET-1 により無色素上皮を介する房水産生が影響される可能性を示唆している。

眼圧下降は上強膜静脈圧 (Pv) の下降によっても生じ得るが、ET-1 の上強膜静脈圧に及ぼす影響は明らかではない。しかしながら、本実験で認められた 11 mmHg に及ぶ眼圧下降は、上強膜静脈圧の下降により説明不可能である。したがって、ET-1 硝子体注入による著明な眼圧下降は、主として房水流出の増加と房水流量の低下によるものと考えられる。

PGE₂ による縮瞳は、PGE₂ が知覚神経末端に働くことにより分泌される substance P の作用による¹⁷⁾。家兎眼で縮瞳を惹起するには、今回我々が 0.5 μ g ET-1 硝子体投与後に検出した濃度の 1,000 倍の PGE₂ が必要である¹⁷⁾。本実験で用いた ET-1 の最大投与量が 5 μ g であることから、縮瞳が認められなかったことは理解できる。

文 献

- 1) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415, 1988.
- 2) Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyachi T, Goto K, et al: The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 2863-2867, 1989.
- 3) MacCumber MW, Jampel HD, Snyder SH: Ocular effects of the endothelins. Abundant peptides in the eye. *Arch Ophthalmol* 109: 705-709, 1991.
- 4) 清水一弘, 杉山哲也, 小嶋祥太, 守屋伸一, 奥 英弘, 東 郁郎: エンドセリンの眼圧に及ぼす影響. *あたらしい眼科* 10: 1167-1170, 1993.
- 5) 坂上 欧, 桐生純一, 竹内 篤, 山本文昭, 本田孔士: エンドセリンの網膜血管に対する作用. *日眼会誌* 96: 469-472, 1992.
- 6) Chakravarthy U, Archer DB: Endothelin: A new vasoactive ocular peptide. *Br J Ophthalmol* 76: 107-108, 1992.
- 7) Abdel-Latif AA, Zhang Y, Yousofzai SYK: Endothelin-1 stimulates the release of arachidonic acid and prostaglandins in rabbit iris sphincter smooth muscle. *Curr Eye Res* 10: 259-265, 1991.
- 8) Kawano K, Sugita M, Oka M, Tabata N: A simple, rapid and simultaneous extraction of thromboxane B₂, 6-Ket-prostaglandin Fla, and prostaglandin E₂. *Jpn J Inflammation* 7: 511-515, 1987.
- 9) Powell WS: Rapid extraction of oxygenated metabolites of arachidonic acid from biological samples using octadecylsilyl silica. *Prostaglandins* 20: 947-957, 1980.
- 10) Kaufman PL, Crawford K: Aqueous humor dynamics: How PGF₂ α lowers intraocular pressure. In: Laszlo Z. Bito, et al (Eds): *The ocular effect of prostaglandins and other cyclo-oxygenase products*. New York, 387-416, 1989.
- 11) Granstam E, Wang L, Bill A: Effect of endothelins (ET-1, ET-2 and ET-3) in the rabbit eye: Role of prostaglandins. *Eur J Pharmacol* 194: 213-217, 1991.
- 12) Taniguchi T, Okada K, Haque SR, Sugiyama K, Kitazawa Y: Effects of endothelin-1 on intraocular pressure and aqueous humor dynamics in rabbit eye. *Curr Eye Res* 13 (in press), 1994.
- 13) Erickson-Lamy K, Korbmayer C, Schuman JS, Nathanson JA: Effect of endothelin on outflow facility and accommodation in the monkey eye *in vivo*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 492-495, 1991.
- 14) Granstam E, Wang L, Bill A: Ocular effects of endothelin-1 in the cat. *Curr Eye Res* 11: 325-332, 1992.
- 15) Osborne NN, Barnett NL, Luttmann W: Endothelin receptors in the cornea, iris and ciliary processes: evidence from binding, secondary messenger and PCR studies. *Exp Eye Res* 56: 721-728, 1993.
- 16) Lepple-Wienhues A, Stahl F, Wunderling D, Wiederholt M: Endothelin-like immunoreactivity in the aqueous humor and in conditioned medium from cultured ciliary epithelial cells. *Curr Eye Res* 11: 1041-1046, 1992.
- 17) Mandahl A, Bill A: Ocular responses to antidromic trigeminal stimulation, intracameral prostaglandin E₁ and E₂, capsaicin and substance P. *Acta Physiol Scand* 112: 331-338, 1981.