

摘出虹彩毛様体の短絡電流に対するプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ および D_2 の効果

亀田 泰

プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ と D_2 は、房水産生の抑制あるいは房水流出の促進によって眼圧を下降させる。摘出家兎虹彩毛様体の short-circuit current (SCC) を測定してプロスタグランジン群 (PGs) の効果を調べた。Tyrode 液を満たした Ussing 型液槽に虹彩毛様体を装着した。Tyrode 液は 95% O_2 + 5% CO_2 混合ガスにて通気され、液槽のまわりに温水を循環させて液温を一定に保った。測定には4本のカロメル電極を用い、そのうち2本は経上皮電位差を測定のために、他の2本は電位差を打ち消すために必要な電流を通じるために供した。 1×10^{-5} M の ouabain は実質側に与えられると SCC を減少させるが、房水側に与えられると SCC を増加した。DBcAMP は房水側実質側のいずれに与えられても SCC を増加した。 1×10^{-5} M $PGF_{2\alpha}$ を房水側に投与すると SCC の約 30% 増加が認められたけれどもこの濃度は生理的レベルよりもはるかに高い。また、その変化の時間経過は ouabain よりも緩徐で1時間以上もかかって安定した。一方、 $PGF_{2\alpha}$ を実質側に投与しても SCC の増加はわずかであった。 PGD_2 を房水側に投与すると SCC を増加させたが、 $PGF_{2\alpha}$ に比して弱かった。 PGD_2 を実質側に投与しても SCC に明らかな変化を認めなかった。 $PGF_{2\alpha}$ と PGD_2 の SCC に対する効果は特に房水側に投与したときは、両方とも効果的で、量的な違いによるものかもしれない。PGs は、細胞内 cAMP を上昇させ細胞の機能を活性化させることが知られている。PGs を房水側に投与することによる SCC の増加は、房水側に面した無色素上皮層の cAMP を上昇させ、結果として、 $Na^+ - K^+$ ポンプを抑制していると説明できる。しかしながら、実質側における PGs の効果は、単に $Na^+ - K^+$ ポンプだけの作用によるとは説明できない。PGs は $Na^+ - HCO_3^-$ 共輸送体あるいは Cl^- ポンプのような anion transport を促進して SCC を増加させている可能性も残されている。

(平成2年2月28日採用)

Effects of Prostaglandins $F_{2\alpha}$ and D_2 on the Transepithelial Short-Circuit Current of the Isolated Rabbit Iris-Ciliary Body

Hiroshi Kameda

Prostaglandins (PGs) $F_{2\alpha}$ and D_2 have been used to lower the intraocular pressure, either by suppression of aqueous humor production or by acceleration of aqueous flow into capillaries. The present study was carried out to explain the mechanism of the action of PGs on the short-circuit current (SCC) of the isolated rabbit Iris-Ciliary body. The Iris-Ciliary body was mounted on the Ussing-type

chamber, which contained Tyrode solution ($HCO_3^- = 15 \text{ mM}$). The Tyrode solution was bubbled by gas mixture of 95% O_2 and 5% CO_2 , and the temperature was kept constant by circulating warm water surrounding the chamber. Four calomel electrodes were placed into the chamber, two of which were served for measurement of the transepithelial potential difference and other two for current pass necessary to compensate the potential difference. Consistent to the findings of previous authors, ouabain applied to the stromal side at the concentration of $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ decreased SCC whereas the one to the aqueous side increased it. DBcAMP applied to either side increased SCC. $PGF_{2\alpha}$ applied to aqueous side at the concentration of $1 \times 10^{-5} \text{ M}$ increased SCC. Although the concentration used here was far higher than the physiological levels, $PGF_{2\alpha}$ at the aqueous side increased SCC by around 30%. The time course of the change in SCC by $PGF_{2\alpha}$ was much slower than that by ouabain and it took more than an hour for SCC to attain the steady state. $PGF_{2\alpha}$ applied to the stromal side caused an increase of SCC, but less effective than the aqueous side. PGD_2 applied to the aqueous side also increased SCC. The action of PGD_2 , however, was milder than that of $PGF_{2\alpha}$, and it was not clearly demonstrated in 2 out of 6 experiments. PGD_2 applied to the stromal side did not exhibit the detectable change in SCC. Although the actions of $PGF_{2\alpha}$ and PGD_2 were quantitatively different, both of them were effective especially when applied to the aqueous side. PGs has been known to increase the intracellular cAMP level which causes the activation of cellular function. The increase in SCC by PGs applied to the aqueous side can be explained as the result of inhibition of $Na^+ - K^+$ pump by elevated cAMP level in the non-pigment layer facing to the aqueous side. The action of PGs applied to the stromal side seems not to be simply explained from $Na^+ - K^+$ pump activity. It is expected that PGs accelerate anion transport such as $Na^+ - HCO_3^-$ co-transport or Cl^- pump to increase SCC. (Accepted on February 28, 1990) *Kawasaki Igakkaishi* 16(1): 84-92, 1990

Key Words ① Iris-Ciliary body ② Short-circuit current ③ Ion transport
④ $PGF_{2\alpha}$ ⑤ PGD_2

I. 緒 言

房水と血清あるいは脳脊髄液との間にはイオン組成に差異があり、房水の HCO_3^- 濃度が高いことが特徴的である。これは、毛様体上皮におけるイオン輸送によるものであることが古くから指摘されていたが、^{1), 2)} 近年、毛様体上皮のイオン輸送機構が次第に明らかにされている。イオン輸送は、眼球内で産生される CO_2 の除去にとって効果的であるのみならず、房水の生成や眼圧の調節にも深く関与しているので、^{3), 4)} イオン輸送の解明は、臨床的にも有意

義な課題である。

イオン輸送を研究するには、アイソトープを使用して毛様体（後房と実質の間）を通過するイオンの流速を直接測定する方法と、後房と実質との間の電位差を一定に保つために流すべき電流 short-circuit current (SCC) を測定する方法とがある。ここで、SCC は毛様体上皮細胞の活動によって輸送されるイオンの正味の量に相当していることから、SCC の変化はイオン輸送機構の表現であるとみなすことができる。毛様体における種々の輸送機構の中で $Na^+ - K^+$ ポンプが一義的な役割を果たしていると考えら

れており、^{5)~7)} さらに、 $\text{Na}^+\text{-H}^+$ 交換、 $\text{Cl}^-\text{-HCO}_3^-$ 交換、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送体、 $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ 共動輸送、 Cl^- ポンプ、さらに近年は、 $\text{Na}^+\text{-アスコルビン酸}$ 共輸送体などの機構が想定されている。^{3), 4), 8)~12)} 他方、プロスタグランジン $\text{F}_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$) は、それが局所に与えられるときに眼圧を下降させることが知られている。^{13)~15)} したがって摘出虹彩毛様体試料の SCC が $\text{PGF}_{2\alpha}$ によって抑制されることが予測される。しかし、水の生成を抑えるというよりも房水の流出を増加するための指摘もあり、¹⁶⁾ 従来必ずしも一定の結果

が得られていない。本研究においては、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ と PGD_2 の SCC に対する効果を検討し、そのイオン輸送機構に対する ouabain や cAMP の SCC に対する作用を再検討するとともに、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ および PGD_2 の効果を調べそれらのイオン輸送機構に対する作用機序を解明することを試みた。

II. 実験方法

白色家兎(体重約 2 kg) を塩酸ケタミン筋注後、sodium pentobarbital を心膜腔内に注射して屠殺した。ただちに眼球を摘出して標準 Tyrode 液を満たしたペトリ皿のなかで虹彩毛様体を摘出した。この経過を通して液槽を

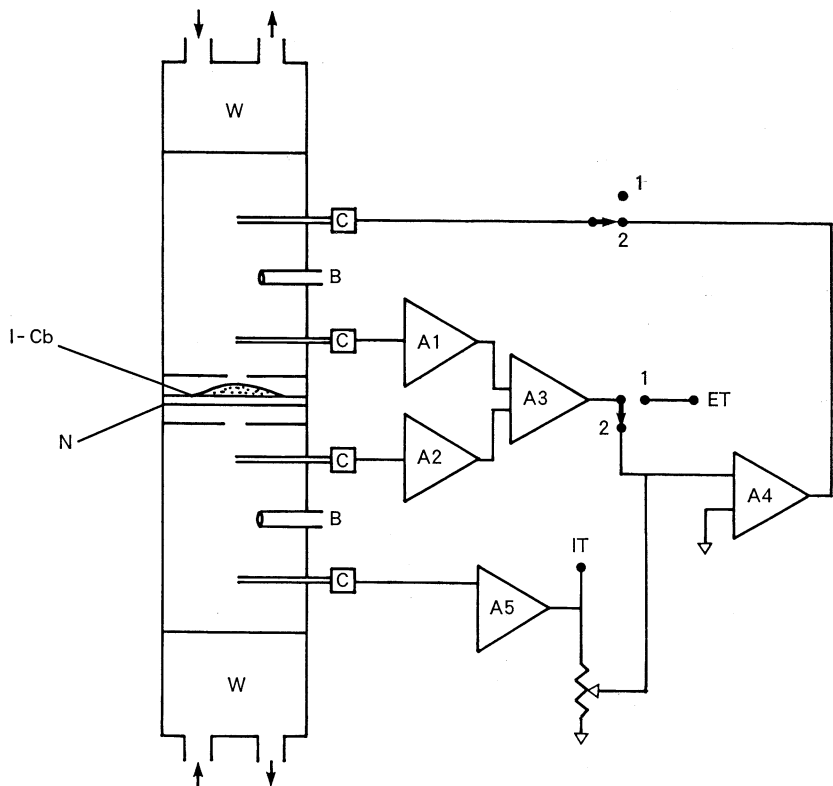


Fig. 1. Ussing-type chamber and automatic voltage clamp device. A1 and A2 : voltage followers, A3 : differential amplifier, A4 : high gain current amplifier, A5 : current to voltage converter, ET : output of transepithelial potential difference measured at switch position 1, IT : output of feedback current measured at switch position 2, I-Cb : Iris-Ciliary body, N : nylon net, B : bubbling tube, C : calomel electrode, W : circulating warm water.

36.0°C に保ち 95% O_2 + 5% CO_2 混合ガスにて通気した。眼球を赤道部より前半部分にて 2 分割し、輪部より角膜を切除してから水晶体を摘出した。ついで、硝子体を切除し、虹彩毛様体組織を強膜より剝離した。摘出した虹彩毛様体組織は、ナイロン網の上に広げられて Ussing 型液槽¹⁷⁾ に装着した。

実験装置の概要は、**Figure 1** に示される。液槽は二重のアクリル製容器で、外側には 40~41°C に調節された温水を灌流した。内側は虹彩毛様体組織を装着するための液槽で、左右それぞれ 5 ml の容積であり、中央部で 3.0 mm × 1.5 mm の楕円形の開窓部において組織と接している。液槽内溶液の温度は 36°C に維持され

る。左右の液槽間の電位差は一对の 3M KCl 寒天橋を介してカロメル電極に接続し、分極の生じないようにして測定された。通電のためにもう一对の寒天橋とカロメル電極を液槽内に置いた。イオン輸送の変化の結果生じる左右の液槽間の電位差は増幅器 A1, A2 を通して A3 に導かれた。この電位差変化を補償するための自動電位固定装置は、Rothe ら¹⁸⁾ によって示された回路に従って作製された (DPV-205, DIA MEDICAL SYSTEM Co.)。A4 は初期条件を決定するための増幅器であり、もし A4 の出力がアース電位と等しければ、A3 の入力に比例し正負の逆転した電流を A5 から一对の電極間に与えることができる。この電流が SCC に相当する。液槽間の電位差 (ET) および SCC (IT) は、高感度ペンレコーダ (B-18 MARK II, 理化電気) に記録した。

液槽内の標準 Tyrode 液の組成は以下のとおりであった (数字は mM 濃度である)。NaCl 118, KCl 4.7, KH₂PO₄ 0.5, MgSO₄ 1.2, CaCl₂ 2.5, HEPES 15, D-glucose 5.5, NaHCO₃ 15.5, pH=7.4 で、液温は 36.0°C とし、95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガスにて通気した。

III. 実験結果

1. SCC の測定と ouabain の効果

摘出した虹彩毛様体試料を Ussing 型液槽に装着し、約 60 分後に実験を開始した。実験の開始に先立って、2 本の導出電極を同側の液槽に置き増幅器の出力を調整した。次に、1 本を対側の液槽に移して経上皮電位の測定を行った。このとき、試料の実質側が房水側に対して +0.6~1.2 mV 正である電位が得られる。最初の電位差が 0.4 mV 以下であるような試料は放棄した。ここで、負帰還路のスイッチを閉じると実質側が正の 0.27~1.0 μA の SCC が記録される。液槽の開口部にある試料の面積は 0.035 cm² であるから、これは 7.7~28

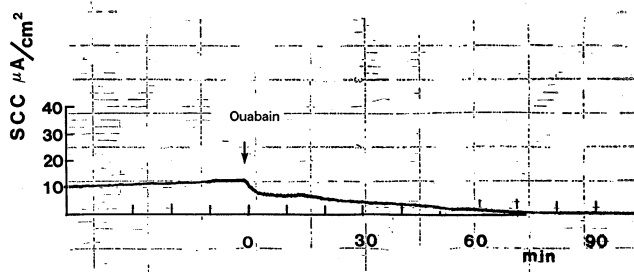


Fig. 2. Effects of ouabain ($1 \times 10^{-5} M$) on the SCC when applied to the stromal side (36.0°C).

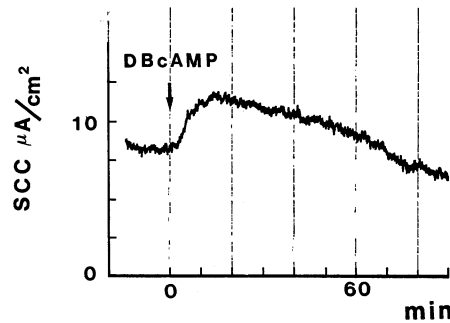


Fig. 3. Effects of DBcAMP ($1 \times 10^{-5} M$) on the SCC when applied to the aqueous side. At the time 0 indicated by an arrow, 0.05 ml of $1 \times 10^{-5} M$ DBcAMP dissolved in Tyrode solution was dropped to the chamber solution of 5 ml distantly from the preparation.

μA/cm² に相当する。

ここで ouabain を $1 \times 10^{-5} M$ の濃度になるように実質側に加えると、経上皮電位は速やかに減少する。SCC を測定するときは、ouabain の添加直後は速やかに、その後は緩やかに減少してほぼ 0 の値になる (Fig. 2)。図には示されていないが、ouabain を同じ濃度で房水側に与えると SCC は増加する。これらの結果は Burnstein ら,⁵⁾ Pesin & Candia⁶⁾ らの報告と一致している。Krupin ら⁷⁾ は一方の液槽に薬物を加えるとき、約 80 分後には薬物が他方の液槽に漏洩して実質側と房水側の両側から作用するようになることを指摘している。本研究においては、漏洩を示唆する結果を認めることはなかったが、以下の実験において、測定は 60 分以内にとどめた。

2. cAMP の効果

di-butyl cAMP (DBcAMP) は細胞膜を通過して細胞内に入り cAMP 濃度を増すことが知られている。Figure 3 は、 $1 \times 10^{-5} \text{M}$ DBcAMP を房水側に与えたときの SCC の変化を示す。SCC は速やかに増加するが、約 15 分後に最大値に達した後、徐々に減少して 60 分後にはもとの値にもどる。Figure 3 には示されていないが、DBcAMP は実質側に与えられたときも SCC を増大させる。

3. $\text{PGF}_{2\alpha}$ の効果

$\text{PGF}_{2\alpha}$ を実験開始の直前に Tyrode 液に 10^{-3}M になるよう溶解し、最終濃度が $1 \times 10^{-5} \text{M}$ になるように液槽に加える。房水側に加えるときは、SCC は投与直後より増加し始めその後徐々に増加し続け、約 60 分後に定常に達する (Fig. 4)。 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の効果の発現は ouabain (Fig. 3) に比して著しく緩徐であることが特徴的である。

Figure 5 は別の動物より得た虹彩毛様体試料について行った結果であり、実質側に与えられた $\text{PGF}_{2\alpha}$ はやはり SCC をわずかながら増大させる。SCC 増大の程度は房水側に与えたときよりも小さいけれども、増大の時間経過が緩徐であることは共通している。

Figure 6 は $1 \times 10^{-5} \text{M}$ $\text{PGF}_{2\alpha}$ を最初に房水側に与え SCC の増大が定常に達した後、再度実質側に加えたときの結果を示す。ここでも、実質側からの効果は小さいことが示される。

$\text{PGF}_{2\alpha}$ を房水側および実質側に加えたときの SCC の変化を Table 1 に示す。房水側に加えられた 3 例の結果について、

SCC の増大率は約 30% である。実質側に加えるときは、SCC の増大は必ずしも常に明確ではなかったが、少なくとも減少することはないということができる。

4. PGD_2 の効果

PGD_2 も眼圧下降的作用があり、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ と同じように実験的に用いられている。 PGD_2 の SCC に対する効果を測定し、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ のそれと比較した。Figure 7 は $1 \times 10^{-5} \text{M}$ の濃度にな

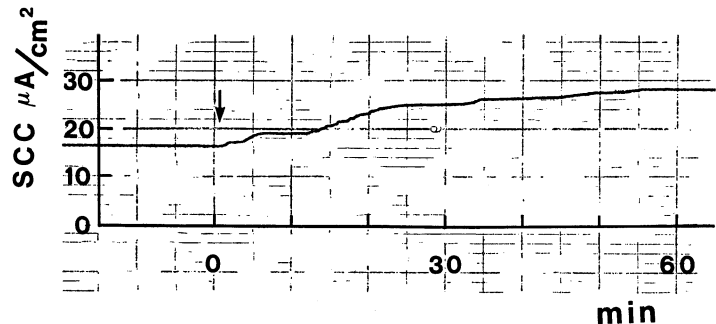


Fig. 4. Effects of $\text{PGF}_{2\alpha}$ ($1 \times 10^{-5} \text{M}$) on the SCC when applied to the aqueous side. At time 0 indicated by an arrow, 0.05 ml of $1 \times 10^{-3} \text{M}$ $\text{PGF}_{2\alpha}$ dissolved in Tyrode solution was dropped to the 5 ml chamber solution.

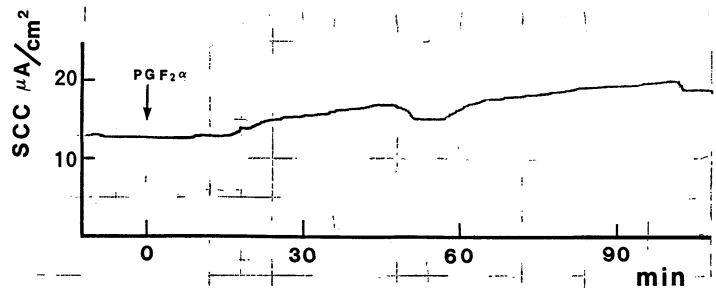


Fig. 5. Effects of $\text{PGF}_{2\alpha}$ ($1 \times 10^{-5} \text{M}$) on the SCC when applied to the stromal side. The procedure of application was the same as is described for Fig. 4.

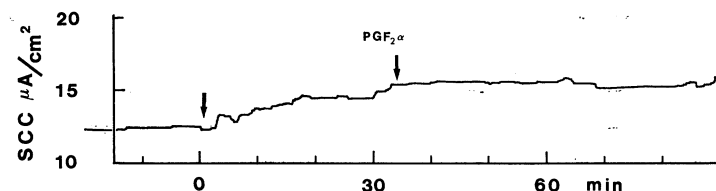


Fig. 6. Effects of $\text{PGF}_{2\alpha}$ on the SCC. $\text{PGF}_{2\alpha}$ was first applied to the aqueous side at the final concentration of $1 \times 10^{-5} \text{M}$, and then 33 minutes later, to the stromal side at $1 \times 10^{-5} \text{M}$. The procedure of the application was the same as stated previously.

るように PGD₂ を房水側に加えたときの SCC の変化を示す。SCC はわずかに増大するが、この経過は一過性に過ぎず、約 10 分後には減少し始め最初の値以下になる。Figure 8 は 1×10⁻⁴M の高濃度になるように PGD₂ を房水側に加えたときの SCC の変化を示す。SCC は約 40% 増大するが、やはり一過性であり減少に転

じている。Figures 7, 8 から、PGD₂ は、(1) 加えられた直後に SCC を増大させるがその効果は PGF_{2α} よりも著しく弱い、(2) SCC の増大作用は一過性であり、10~20 分後には PGD₂ が存在し続けているにもかかわらず減少する、(3) 定常状態においては加える前の値よりも減少していく作用を示す、と結論することができる。

1×10⁻⁵M の濃度になるように PGD₂ を実質側に加えるときは、SCC の最初の一過性の増大も定常状態における減少も明確には認めることができなかつた。

Table 1. Amplitude of the changes in SCC (μA/cm²) by PGF_{2α} added to either stromal side or aqueous side.

	control	PGF _{2α}
stromal side	17.5	17.25
	21.0	20.25
	28.25	32.75
aqueous side	17.0	19.50
	19.5	26.25
	20.25	27.0

IV. 考 按

ouabain を房水側に加えると SCC を増加させ、実質側に加えると逆にこれを減少させた。すでに、Pesin and Candia,⁶⁾ Krupin⁷⁾ らが無

色素上皮細胞層の房水側と色素上皮細胞層の実質側のそれぞれに Na⁺-K⁺ ポンプが存在しており、このポンプの働きが毛様体上皮の電位生成に一義的な役割を果たしていると報告している。Na⁺ の 3 分子と K⁺ の 2 分子とが関連して輸送されるから、もし Na⁺-K⁺ ポンプのみを考慮するならば、正常状態における房水側の電位が実質側の電位よりも負であることより、房水側の Na⁺-K⁺ ポンプは実質側のそれよりも弱いのではなかろうかと考えられる。しかし、ouabain の効果が房水側に与えられる方が実質側に与えられるよりも同等ないし強く出現することは、正常状態においてはむしろ房水側の Na⁺-K⁺ ポンプが実質側のそれよりも強力に働いているのではないかと示唆される。この相反する結果から Na⁺-K⁺ ポンプの役割は小さく、むしろ別の機構が考慮され

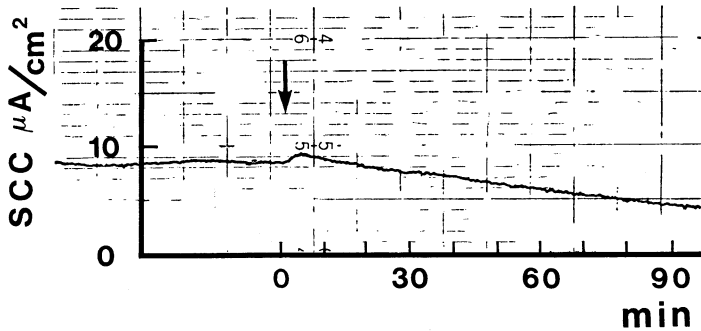


Fig. 7. Effects of PGD₂ (1×10⁻⁵M) on the SCC. At the time indicated by an arrow, 0.05 ml of 1×10⁻³M PGD₂ was dropped into the chamber of 5 ml.

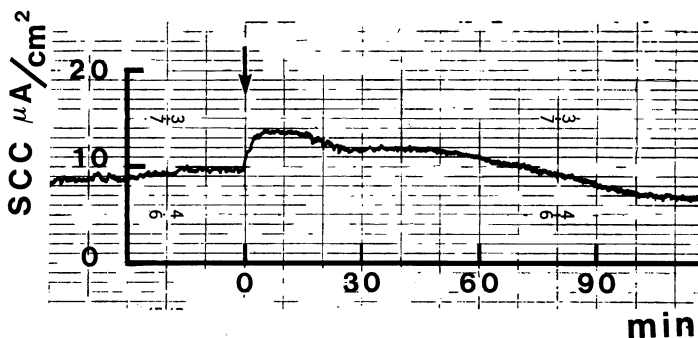


Fig. 8. Effects of PGD₂ at the concentration as high as 1×10⁻⁴M on the SCC. At the time indicated by an arrow, 0.5 ml of 10⁻³M PGD₂ was applied to the chamber of 5 ml.

なければならぬだろう。実際、 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ポンプによる Na^+ の輸送は、 ^{22}Na を用いて測定された Na^+ の全輸送量の 1/10 以下にすぎないと報告されている。⁵⁾

DBcAMP を $1 \times 10^{-5}\text{M}$ の濃度になるように房水側に与えたとき SCC は増大した。Chu and Candia¹⁹⁾ は 8Br-cAMP を房水側に与えるときも実質側に与えるときも、いずれも SCC が増大すると報告している。しかもその増大は持続的であり、本研究の結果は彼らの結果と必ずしも一致していない。その理由の一つとして butyryl 基の細胞に対する有害作用が含まれている恐れがある。Chu and Candia¹⁹⁾ は epinephrine や norepinephrine は、房水側に加えられるときは効果を示さず、実質側に加えるときは SCC を減少することを報告している。これに対して内堀²⁰⁾ は、房水側に与えられた epinephrine や isoproterenol は SCC をわずかながら増大させることを示している。両者の相違が実験動物の相違にのみ由来しているかどうか断定できないが、家兎毛様体上皮細胞に β -receptor が存在しないと断定する¹⁹⁾ ことは早計であろうと思われる。

PGF_{2 α} を房水側に与えるとき、SCC は増加した。Chu ら²¹⁾ は、同様に家兎虹彩毛様体について $1 \times 10^{-5}\text{M}$ の PGF_{2 α} は SCC をわずかに増加することを認めている。本研究においては、 $1 \times 10^{-5}\text{M}$ PGF_{2 α} は SCC を約 30% 増加することを認め、Chu ら²¹⁾ の結果よりも PGF_{2 α} の効果をより明確に示すことができた。PGF_{2 α} による SCC の増加は他の組織についても報告されており、気管粘膜については SCC が約 2 倍に増加することが報告されている。²²⁾ 作用機序については、PGF_{2 α} は細胞内 Ca^{2+} を高め cAMP レベルもまた上昇させて細胞の機能が活性化されると説明されている。²³⁾ もし房水側に与えられた PGF_{2 α} によってその側の $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ポンプが抑制されるならば、房水側はより負電位になって SCC の増加をきたすであろう。実際、実験結果はこの予測と定性的には一致しており、 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ポンプの抑制として説明されるだろう。しかし、Maren³⁾ によれば、後房中の HCO_3^- は血漿の CO_2 に由来しており

無色素上皮細胞から Na^+ とともに後房中に輸送されるという。 $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ の共輸送体の stoichiometry は $1\text{Na}^+ : 3\text{HCO}_3^-$ であるとされているから、²⁴⁾ もし PGF_{2 α} がこの共輸送を促進するならば、輸送された HCO_3^- は房水側の電位をより負にし SCC を増大する結果をもたらすことになる。したがって HCO_3^- が SCC の変化に重要な役割を果たしていると結論することができる。

PGF_{2 α} を実質側に与えるときは、SCC には明確な変化を認めることはできなかった。PGF_{2 α} は G 蛋白を介して作用を発揮することから、²⁵⁾ 実質側には PGF_{2 α} の受容器あるいは G 蛋白の密度が十分に低いという可能性がある。また、毛様体におけるイノシトール 3 燐酸 (IP_3) の役割が注目されるようになったが、G 蛋白を介して IP_3 の産生を刺激するのは phenylephrine のような交感神経 agonist ではなく carbachol のような muscarin 性 acetylcholine (mACh) 受容器であるとされている。²⁵⁾ PGF_{2 α} が mACh 受容器を刺激して cAMP レベルを高めるという可能性も残されている。Chu ら²¹⁾ は forskolin は房水側からは有効であるが実質側からは無効であることを報告しており、adenylate cyclase 系が実質側の色素上皮細胞には欠如しているのかもしれない。

SCC の変化を説明するにあたって次の 2 点には特に留意すべきであろう。第 1 には、組織間隙の抵抗が薬物によって減少し、その結果起電力は同じ値にとどまっても SCC が増加することがあり得ることである。ここで用いられた虹彩毛様体試料を装着したときの組織抵抗は $200 \sim 400 \Omega \text{cm}^2$ でこの値は Burstein ら⁵⁾ の値よりは小さいが、Chu ら²¹⁾ の値よりも大きく、試料の装着は完全と考えてもよい。また、SCC を記録する実験の経過において、液槽間の電位差を測定すると、PGF_{2 α} を作用させた後の SCC の増加にもなって電位差もまた増加する。電位差の変化と SCC の変化とから計算される抵抗の増加分は 10~40% であり、組織抵抗が PGF_{2 α} によって減少することはなかった。したがって、SCC の変化が上皮細胞間の

間隙の抵抗変化によるという可能性を除外することができる。第2には、毛様体筋、瞳孔括約筋および散大筋の収縮が記録される SCC をゆがめるのではないかという疑問である。ウサギ毛様体は虹彩の中に入りこんでおり、これらの筋の動きによる誤差を排除することはできない。しかし、収縮の時間経過は速やかであり、おそらく2~3分以内に最高に達するであろうし、SCCの増加は60分以上持続するので、初期の経過を除いて収縮のSCCに対する影響は無視できると考えている。

PGD₂ は PGF_{2α} の11の位置のOHのかわりにカルボニル結合が加わったものである。PGD₂ を1~5×10⁻⁵Mの濃度になるように房水側に加えると、SCCはほとんど影響されないかあるいはわずかに増加し、しかも、その効果は一過性であった。実質側に加えたときSCCの変化は認められなかった。

PGF_{2α} と PGD₂ との SCC に対する量的な差異がその作用機序のどの段階にあるかは不明であるが、PGD₂ の作用はやはり細胞内 Ca²⁺ 濃度を高め cAMP 依存性の細胞内反応を増強させることにある。²³⁾ PGD₂ の SCC に対する作

用は PGF_{2α} に比して弱いことは、臨床上的の使用にあたって好適であるといえよう。

PGF_{2α} も PGD₂ もともに SCC を増加させた。SCC に対する影響を Na⁺-K⁺ ポンプからのみ説明することは困難であり、Cl⁻ の能動輸送や HCO₃⁻-Cl⁻ 交換が SCC に関与していることも考慮されなければならない。^{3), 4), 26), 27)} この点については今後の問題として残されている。もし、PGF_{2α} による SCC の増加の成因が HCO₃⁻ 分泌の促進という要因を含むならば、同時に水の分泌も増加するであろうから、眼圧の上昇をきたすことになる。Nilsson ら²⁸⁾ は、PGF_{2α} は房水の流出速度を増し毛細血管内への水の移動を増加することが眼圧を下降させる原因となることを報告している。水の流出速度は毛様体筋の収縮による角膜周辺の網状構造にも依存しているから、房水の産生とその排泄との両面から考慮されなければならない。

稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲をいただいた川崎医科大学生理学教室 松村幹郎教授、川崎医科大学附属川崎病院眼科 藤原久子先生に深甚の感謝の意を表します。本研究の内容の一部は、国際眼研究学会日本部会(1989年12月大阪)において発表した。

文 献

- 1) Cole, D. F.: Transport across the isolated ciliary body of ox and rabbit. Br. J. Ophthalmol. 46: 577-591, 1962
- 2) Holland, M. G. and Stockwell, M.: Sodium ion transport of the ciliary body *in vitro*. Invest. Ophthalmol. vis. Sci. 6: 401-409, 1967
- 3) Maren, T. H.: The kinetics of HCO₃⁻ synthesis related to fluid secretion, pH control, and CO₂ elimination. Annu. Rev. Physiol. 50: 695-717, 1988
- 4) Kishida, K., Miwa, Y. and Iwata, C.: 2-substituted 1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamides as carbonic anhydrase inhibitors: their effects on the transepithelial potential difference of the isolated rabbit ciliary body and on the intraocular pressure of the living rabbit eye. Exp. Eye Res. 43: 981-995, 1986
- 5) Burstein, L., Fischbarg, J. and Liebovitch, L.: Electrical potential, resistance, and fluid secretion across isolated ciliary body. Exp. Eye Res. 39: 771-779, 1984
- 6) Pesin, S. R. and Candia, O. A.: Na⁺ and Cl⁻ fluxes, and effects of pharmacological agents on the short-circuit current of the isolated rabbit iris-ciliary body. Curr. Eye Res. 2: 815-827, 1983
- 7) Krupin, T., Reinach, P. S., Candia, O. A. and Podos, S. M.: Transepithelial electrical measurements on the isolated rabbit iris-ciliary body. Exp. Eye Res. 38: 115-123, 1984
- 8) Helbig, H., Korbmacher, C., Berweck, S., Kühner, D. and Wiederholt, M.: Kinetic properties of Na⁺/H⁺ exchange in cultured bovine pigmented ciliary epithelial cells. Pflügers Arch. 412: 80-85, 1988

- 9) Helbig, H., Korbmacher, C., Kühner, D., Berweck, S. and Wiederholt, M.: Characterization of $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchange in cultured pigmented ciliary epithelium. *Exp. Eye Res.* 47 : 515—523, 1988
- 10) Wiederholt, M. and Zadunaisky, J. A.: Membrane potentials and intracellular chloride activity in the ciliary body of the shark. *Pflügers Arch.* 407 (Suppl. 2) : S112—115, 1986
- 11) Lindström, P., Norlund, L., Sandström, P.-E. and Sehlin, J.: Evidence for co-transport of sodium, potassium and chloride in mouse pancreatic islets. *J. Physiol.* 400 : 223—236, 1988
- 12) Helbig, H., Korbmacher, C., Wohlfarth, J., Berweck, S., Kühner, D. and Wiederholt, M.: Electrogenic Na^+ -ascorbate cotransport in cultured bovine pigmented ciliary epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 256 : C44—C49, 1989
- 13) Camaras, C. B., Bito, L. Z. and Eakins, K. E.: Reduction of intraocular pressure by prostaglandins applied topically to the eyes of conscious rabbit. *Invest. Ophthalmol. vis. Sci.* 16 : 1125—1134, 1977
- 14) Lee, P., Podos, S. M. and Severin, C.: Effects of prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ on aqueous humor dynamics of rabbit and monkey. *Invest. Ophthalmol. vis. Sci.* 25 : 1087—1093, 1984
- 15) Crawford, K., True, B. and Kaufman, P. L.: Topical prostaglandin effects on aqueous humor dynamics in cynomolgus monkeys. *Invest. Ophthalmol. vis. Sci.* 26 (Arvo Suppl.) : 233, 1985
- 16) Green, K. and Kim, K.: Pattern of ocular response to topical and systemic prostaglandins. *Invest. Ophthalmol. vis. Sci.* 14 : 36—40, 1975
- 17) Ussing, H. H. and Zerahn, K.: Active transport of sodium as the source of electric current in the short-circuited isolated frog skin. *Acta Physiol. Scand.* 23 : 110—127, 1951
- 18) Rothe, C. F., Quay, J. F. and Armstrong, W. M.: Measurement of electrical characteristics with an automatic voltage clamp device with compensation for solution resistance. *IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-16* : 160—164, 1969
- 19) Chu, T.-C. and Candia, O. A.: Effect of adrenergic agonists and cyclic AMP on the short-circuit current across the isolated iris-ciliary body. *Curr. Eye Res.* 4 : 523—529, 1985
- 20) 内堀恭孝: 摘出イヌ毛様体に対する交感神経作動薬および遮断薬の電気生理学的研究. *眼紀* 39 : 418—424, 1988
- 21) Chu, T.-C., Candia, O. A. and Iizuka, S.: Effects of forskolin, prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$, and Ba^{2+} on the short-circuit current of the isolated rabbit iris-ciliary body. *Curr. Eye Res.* 5 : 511—516, 1986
- 22) Sugahara, K., Kiyota, T., Baba, T., Nakamura, M. and Morioka, T.: Effects of autonomic agents and chemical mediators on ion transport by canine tracheal epithelium. *Jpn. J. Physiol.* 39 : 421—428, 1989
- 23) 鹿取 信: プロスタグランジン—その生体内における位置づけと全体像. *日薬理誌* 94 : 159—171, 1989
- 24) Hughes, B. A., Adorante, J. S., Miller, S. S. and Lin, H.: Apical electrogenic NaHCO_3 cotransport. A mechanism for HCO_3^- absorption across the retinal pigment epithelium. *J. gen. Physiol.* 94 : 125—150, 1989
- 25) Wax, M. B. and Coca-Prados, M.: Receptor-mediated phosphoinositide hydrolysis in human ocular ciliary epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. vis. Sci.* 30 : 1675—1679, 1989
- 26) Kishida, K., Sasabe, T., Manabe, R. and Otori, T.: Electric characteristics of the isolated rabbit ciliary body. *Jpn. J. Ophthalmol.* 25 : 407—416, 1981
- 27) Bunce, K. T. and Spraggs, C. F.: Stimulation of electrogenic chloride secretion by prostaglandin E_2 in guinea-pig isolated gastric mucosa. *J. Physiol.* 400 : 381—394, 1988
- 28) Nilson, S. F. E., Samuelson, M., Bill, A. and Stjernsehantz, J.: Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ -1-isopropylester in the cynomolgus monkey. *Exp. Eye Res.* 48 : 707—716, 1989