

## 摘出血管灌流標本によるイヌ眼動脈および 後毛様動脈の血管反応性

大久保 裕 史

信州大学医学部眼科学教室  
(主任: 瀬川 雄三教授)

### Vascular Reactivities of Isolated and Perfused Canine Ophthalmic and Posterior Ciliary Arteries

Hirofumi OHKUBO

*Department of Ophthalmology, Shinshu University School of Medicine*  
(Director: Prof. Katsuzo SEGAWA)

Canine ophthalmic (OAs) and posterior ciliary arteries (PCAs) were isolated with the optic nerve and perfused under a constant flow rate at 37°C. Vasoactive agents were injected into the perfusion line through the rubber tubing with a microinjector. In several experiments, the electrical periarterial nerve stimulation (ES) was applied to the arteries. Results were as follows: 1) 5-Hydroxytryptamine (5HT), norepinephrine (NE), epinephrine, phenylephrine, dopamine (DA), ATP and KCl dosedependently induced marked vasoconstriction, and PGF<sub>2</sub>α and tyramine induced a slight vasoconstriction, but clonidine and xylazine did not produce any change in OAs and PCAs. OAs were more sensitive to 5HT than PCAs. On the other hand, PGF<sub>2</sub>α produced larger responses in PCAs than in OAs. Furthermore, NE and DA produced larger responses in proximal PCAs than distal ones, and PGF<sub>2</sub>α and ATP induced larger responses in distal PCAs than in proximal ones. 2) The NE-induced vasoconstriction was significantly depressed by bunazosin, a selective alpha-1 adrenoceptor antagonist, but was not affected by DG-5128, a selective alpha-2 adrenoceptor antagonist. 3) ES produced a significant increase in perfusion pressure in a frequency- and voltage-dependent manner. The ES-induced response was significantly abolished by tetrodotoxin. 4) The ES-induced response was slightly reduced by bunazosin, but augmented by DG-5128 and depressed by xylazine. 5) Cortisol and cocaine increased the NE-induced response. The ES-induced response was slightly increased by cocaine, but was not affected by cortisol. 6) The NE-induced response was not affected by diltiazem, a Ca antagonist, but was suppressed by perfusion of sodium nitroprusside or Ca-free perfusate with EGTA (1mM). The ES-induced response was significantly suppressed by diltiazem and perfusion of Ca-free perfusate with EGTA (1mM).

These results suggest that 1) there are many postjunctional alpha-1 but few alpha-2 adrenoceptors, 2) there are prejunctional alpha-2 adrenoceptors, 3) the existence of uptake<sub>1</sub> and uptake<sub>2</sub> mechanisms in canine OAs and PCAs must be considered, 4) the NE-induced vasoconstriction was mediated by intracellular Ca movement via activation of alpha-1 adrenoceptors, 5) the ES-induced response is partly mediated by alpha-1 adrenoceptors but mainly mediated by unknown receptors which exist near the nerve terminals. *Shinshu Med. J.*, 36: 509-525, 1988

(Received for publication April 27, 1988)

**Key words :** dog ophthalmic and posterior ciliary arteries,  $\alpha$ -adrenoceptors, ATP, prostaglandin  $F_{2\alpha}$ , isolated arterial perfusion method

イヌ眼動脈および後毛様動脈,  $\alpha$  アドレナリン受容体, ATP, プロスタグランジン  $F_{2\alpha}$ , 摘出動脈灌流法

I 緒 言

眼動脈およびその分枝である後毛様動脈は眼球内組織すなわち網脈絡膜・虹彩・毛様体を灌流する血管である。それは、各種病態たとえば網膜中心動脈閉塞症<sup>1)</sup>・虚血性視神経症<sup>2)</sup>・三角症候群<sup>3)</sup>等の眼疾患において、主病巣あるいは病巣ときわめて密接な関係にある血管と考えられている。しかし、これらの血管の形態学的研究に比較し、機能的側面、特に血管の反応性などについての研究は少ない<sup>4)-6)</sup>。さらに上記各種疾患の治療法は確立されておらず、視力予後も満足すべきものは得られていない。著者は清水と千葉の方法<sup>6)</sup>を改良し、イヌ眼動脈および後毛様動脈を視神経ごと摘出し、血管内カニューレーションを行った後に定流量灌流し、灌流圧の変化を指標として各種薬物に対する血管反応性を検討した<sup>7)-9)</sup>。また Hongo と Chiba の方法<sup>10)</sup>を改良して動脈を灌流しつつ、同時に経壁電気刺激を試み、イヌ眼動脈および後毛様動脈に対する神経性調節についても検討した。

II 方法と対象

体重 6~36kg の雌雄の雑種成犬を Na ペントバルビタール 30mg/kg で静脈内麻酔し、ヘパリン 200 単位/kg を静注した後、右総頸動脈より脱血屠殺し、両眼窩骨外壁を除去し、両視神経を可及的に長く眼球ごと摘出した。さらに視神経および視神経周囲の脂肪組織などに直接触れないように注意して総腱輪の周囲以外の外眼筋を切除すると、図 1 に示すごとく、視神経の表面に内・外眼動脈および長・短後毛様動脈が認められる。また眼球の表面すなわち強膜上および強膜内には内・外長後毛様動脈が観察される。次に、標本を視神経と眼球との移行部で離断し、さらに視神経は眼動脈と後毛様動脈との移行部で離断する。また眼球は中央で矢状面方向に二分割し、さらに虹彩・毛様体を除去した。以上により 3 つの異なった部位の血管標本が得られる。すなわち、1) 視神経上の内・外眼動脈、2) 視神経上の長・短後毛様動脈、および 3) 強膜上および強膜内の部位を走行する内・外長後毛様動脈である。この際、動脈走行中の分枝が実体顕微鏡 (倍率 10

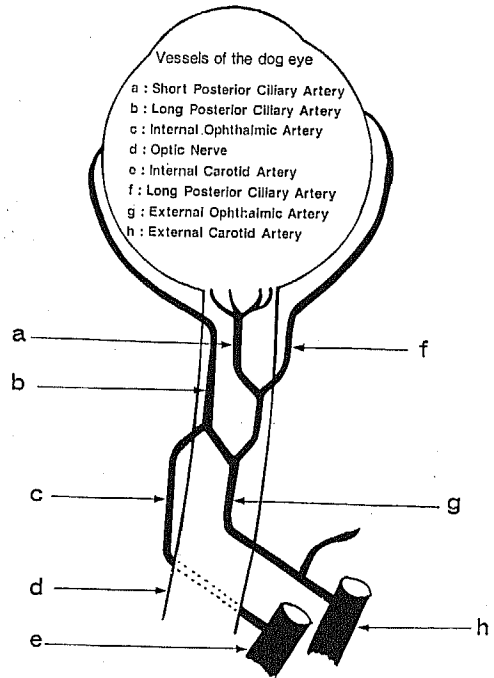


図 1 イヌの頸動脈から後毛様動脈に至る模式図。

倍) を用いても認められない部位を選択して実験に供した。したがって今回の実験では血管分枝を処置するような操作はいっさい行っていない。眼動脈は長さ 8-15mm、直径は内眼動脈で 0.3-0.7mm、外眼動脈で 0.5-1.2mm、後毛様動脈は長さ 6-12mm、直径は 0.3-0.6mm であった。各動脈は図 2 のようにその中枢端に、約 1-2mm にわたって、ステンレススチール製カニューレ [外径 (0.4mm) 27ゲージ、長さ 3-5mm] を挿入し結紮固定した。以上の操作は実体顕微鏡を用い 4-10°C の保生液で行った。標本とカニューレは保生液を満たしたガラス製臓器槽 (容量 100ml) に固定し thermo-pump (Haake FE2) で温度 37°C に保ち、蠕動型 (Model 505-1210: Harvard Apparatus, Co., Inc., S. Natick, MA) あるいは回転型ポンプ (MP-3A; Tokyo Rikakikai Co., Tokyo, Japan) で定流量灌流した。

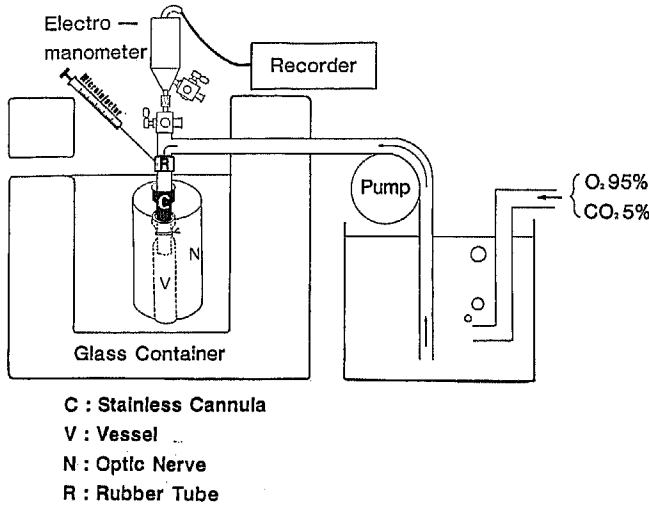


図2 灌流実験装置の模式図。矢印は灌流液の流れ、動脈標本部分は拡大して描いてある。

灌流速度は実験開始時に 40-80mmHg の灌流圧を得るように調整したあと、1 回の実験が終了するまでは変更しないで行われた。通常の場合の灌流速度は1-4ml/min であった。灌流圧は electro-manometer (RP-2; 日本光電) を用いて測定し、常時 recorder (WT-685G; 日本光電) に記録した。保生液の組成は NaCl 118; KCl 4.7; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.3; MgCl<sub>2</sub> 1.2; CaCl<sub>2</sub> 2.5; NaHCO<sub>3</sub> 25; ぶどう糖 5.6 (mM) で、これに 95% 酸素と 5% 二酸化炭素の混合ガスを通気し pH を約 7.4 に維持した。実験に使用した薬物は、dlnorepinephrine hydrochloride (NE, 三共), dipinephrine hydrochloride (EPI, 第一製薬), phenylephrine hydrochloride (PHE, 興和), clonidine hydrochloride (CLO, Boehringer-Ingelheim), xylazine hydrochloride (XYL, Bayer), tyramine hydrochloride (TYR, 東京化成), dopamine hydrochloride (DA, 協和発酵), serotonin creatinin sulfate (5-hydroxytryptamine, 5-HT, Sandoz), disodium adenosine triphosphate (ATP, 興和), prostaglandin F<sub>2</sub>α (PGF<sub>2</sub>α, 小野薬品), bunazosin hydrochloride (BUNA, エーザイ), diltiazem (田辺製薬), sodium nitroprusside (SNP, 和光純薬), cortisol hydrochloride (万有製薬), cocaine hydrochloride (三共), ethyleneglycolbis (beta-aminoethylether)-N, N, N', N'-tetraacetic acid (EGTA, 半井化学), 2-[2-(4, 5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-1-phenylethyl] pyridine dihydrochloride sesquihydrate (DG-5128, 第一

製薬), imipramine hydrochloride (藤沢), tetrodotoxin(三共), angiotensin II (AT-II, Ciba-Geigy) および塩化カリウム(KCl) である。SNP と EGTA 以外の薬物はすべて 0.9% の生理食塩水で希釈し、マイクロインジェクター (テルモ) を用いてカニューレに接続したゴム管より灌流経路中へ注入した。1 回の注入量が、注入毎に変動しないように、いずれの場合にも 0.01-0.03ml で必要な薬物量を投与できるように薬物濃度を調整した。各薬物の注入に先だち 30分~1時間の灌流を行い、その後 KCl 1 mg あるいは NE 1 μg の注入に対し、明確で繰り返し安定した反応を示した動脈だけを実験に用いた。薬物の注入は約 5 分以上の間隔をあけて、さきに注入した薬物の反応が完全に終了し基礎灌流圧が安定してから、次の薬物を注入した。SNP はマイクロインジェクターによる注入によらず、灌流液に溶解して、持続的に投与した。EGTA は Ca を含有しない灌流液 (CaCl<sub>2</sub> を 0 mM として、代わって NaCl を 120.5mM に増量したものに溶解してやはり持続的に投与した。

経壁電気刺激は先端部を除きエナメルで被われた 2 本の白金電極を図 3 のように動脈壁にごく軽く接触するようにセットしたが、電極と動脈外壁との接触状態を実験時間中長時間にわたって安定させるためにカニューレは動脈よりも長いものを用い、カニューレと電極との位置関係を変化させないように固定した。電気刺激装置 (SEM 7130; 日本光電) を用い、持続 2 msec, 電圧 20-70V, 周波数 0.3-40Hz の矩形波刺激を行った。

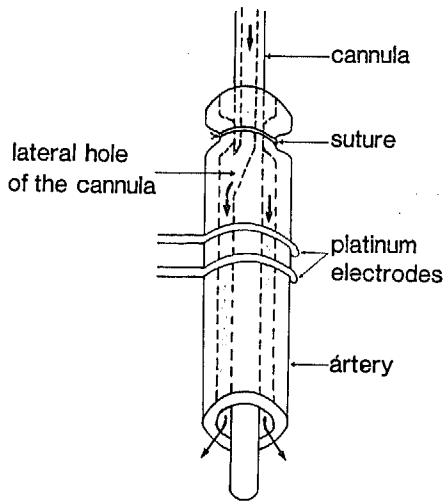


図3 経壁電気刺激実験時のカニューレ、動脈標本および電極の模式図。

実験結果は平均値±標準誤差で示し、統計処理は Student's *t*-test を用いた。また NE に対する bunazosin の作用は Schild plot に準じて、ただし濃度でなく用量を用いて分析した。

### III 結 果

#### A 各種薬物に対するイヌ眼動脈および後毛様動脈の血管反応性；特に部位差について

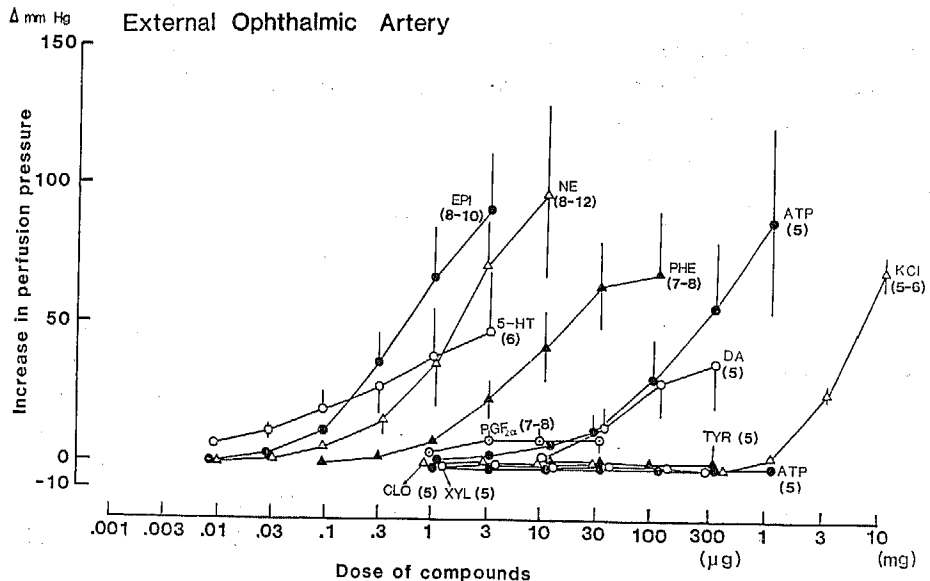
#### 1. 反応の再現性

1  $\mu$ g の NE の注入により灌流圧の一過性の上昇が観察されたが、約 1~2 分で基本灌流圧に戻り、このときの灌流圧の上昇は基本灌流圧を 25-100mmHg の間で変動させた場合にもほぼ一定していた。また約 5 分以上の間隔で 1  $\mu$ g の NE を反復注入した場合には tachyphylaxis は認められず、ほぼ同程度の収縮反応が得られた。注入間隔が短いときには反応性の低下がみられた。

#### 2. 各種薬物に対する血管反応；部位差

内・外眼動脈および後毛様動脈（視神経表層を走行する部位の後毛様動脈）は NE, EPI, PHE, ATP, DA および KCl の投与により著明な血管収縮反応を用量依存性に示した（図 4）。内・外眼動脈に対し、5HT は最も小さい量で血管収縮をひき起こした。しかし、5HT による最大反応は約 50mmHg 程度で、EPI, NE, PHE, ATP および KCl に比べると小さかった。一方、後毛様動脈でも 5HT は有意な収縮反応をもたらしたが、その最大反応はきわめて小さかった。なお、potency は NE, EPI と同程度であった。TYR 投与できわめて小さな血管収縮反応を生じた。XYL と CLO 投与ではいずれの血管にも有意な血管反応は生じなかった。PGF<sub>2</sub> $\alpha$  の最大反応はきわめて小さかった。また眼動脈よりも後毛様動脈により大きな反応が認められた。

長後毛様動脈の血管反応は近位部（視神経の表層を



イヌ眼動脈の血管反応性

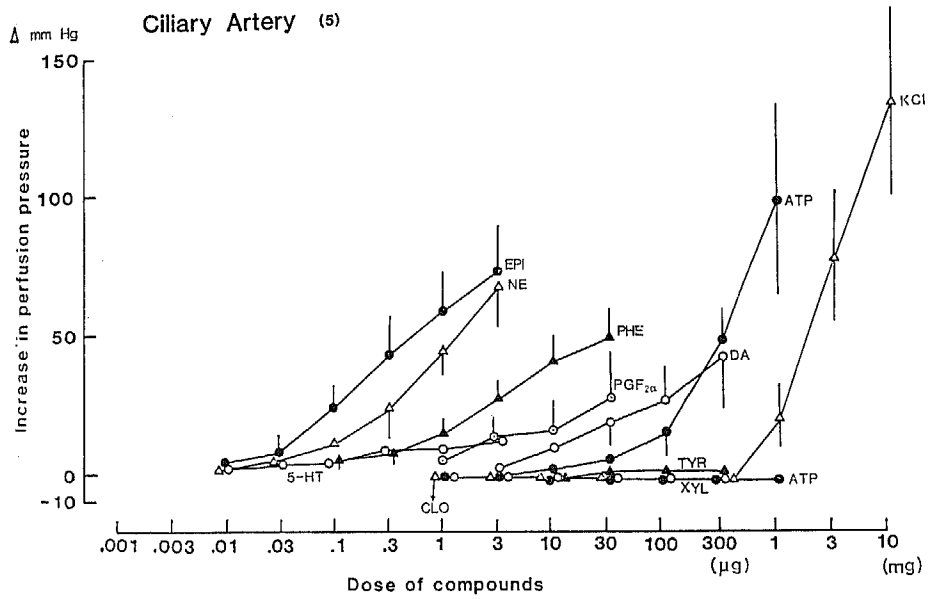
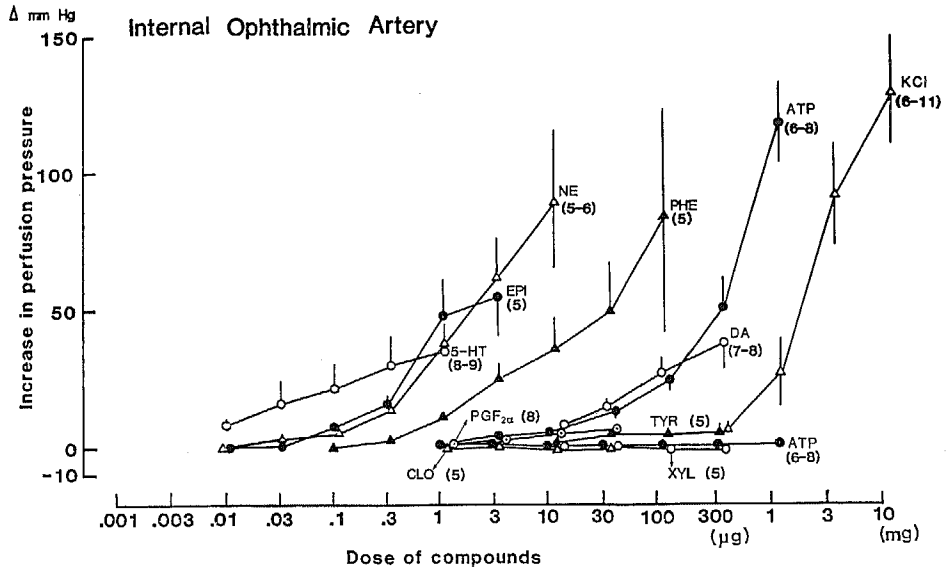
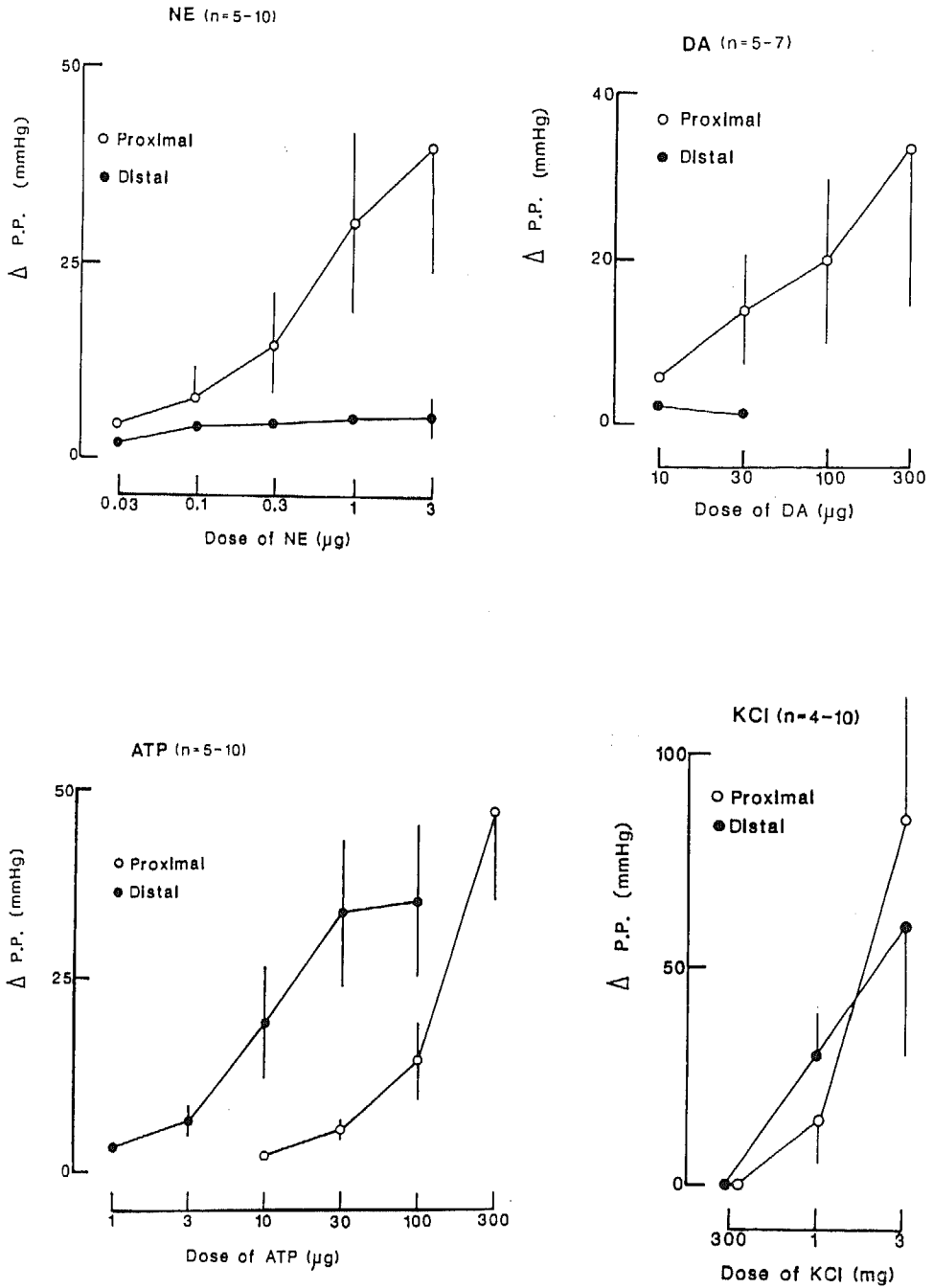


図4 摘出内・外眼動脈，後毛様動脈それぞれにおける，11種の血管作動物質に対する用量反応曲線。各点は平均値，縦軸に標準誤差を示している（以下各図も同表記で示す）。



走行する部)と遠位部(強膜表層から強膜内を走行する部)とで比べてみると(図5) KCl と5HT はほぼ同程度の灌流圧の変化をもたらしたが, NE と DA に

対しては有意に近位部の収縮反応が大きかった。一方, ATP と  $\text{PGF}_2\alpha$  では逆に遠位部の方の反応が大きかった。

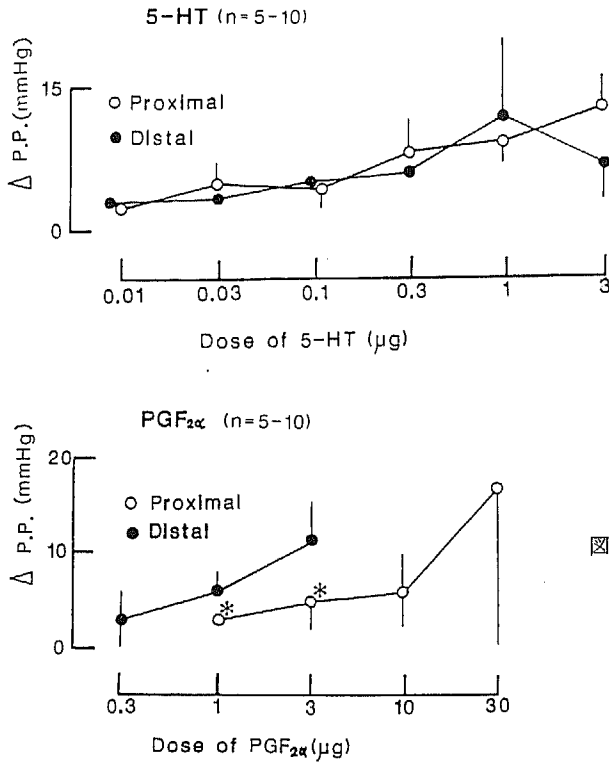


図5 摘出イヌ後毛様動脈近位部(白丸)と遠位部(黒丸)における、6種の血管作動物質に対する用量反応曲線。

**B イヌ眼動脈および後毛様動脈(近位部)の $\alpha$ 交感神経受容体刺激薬による血管反応**

NE および PHE は用量依存性に灌流圧の上昇をもたらしたが、この反応は $\alpha$ -1 交感神経受容体阻害剤である bunazosin (BUNA) によって用量依存性に抑制された(図6)。さらに、この作用を Schild plots の変法をもちいて分析すると図7および表に示されるように、傾きは1に近くしたがって BUNA の作用は NE および PHE と競合的に働くと考えられる。

一方、NE による血管収縮反応は $\alpha$ -2 交感神経受容体阻害剤である DG-5128 によって影響を受けなかった(図8)。

表1 Bunazosin の阻害作用

刺激薬	相関係数	傾き	pA <sub>2</sub>
NE	0.84*	0.81+0.17	7.06
PHE	0.88*	0.74+0.18	6.80

pA<sub>2</sub> は図10の Schild プロットでの横軸切片。

\* 相関係数は統計学的に有意 (p<0.01)。

**C イヌ眼動脈および後毛様動脈(近位部)の経壁電気刺激による血管反応**

この実験は、実験方法の項で記したように長いカニューレが用いられたが、NE および KCl に対するイヌ眼動脈および後毛様動脈(近位部)の反応性は短いカニューレの場合とほとんど同様であった。電気刺激により電圧および刺激頻度に依存する血管収縮反応が観察された(図9)。図10に示されるように40-60V の間で有意な差がなかったことから、電圧を40-60V の間に設定し刺激頻度-反応曲線を求めた。Tetrodotoxin 前処置により電気刺激に対する血管反応は著明に抑制された(図11)。Bunazosin は10 $\mu$ g まで投与し、抑制反応は観察されたがむしろ軽度であった(図12)。DG-5128は逆に収縮反応を促進した(図13)。Xylazine は電気刺激に対する血管反応を抑制したが、NE に対する反応には影響を及ぼさなかった(図14)。

**D イヌ眼動脈および後毛様動脈近位部の血管反応における NE の uptake mechanism の関与**

Uptake<sub>2</sub> blocker である cortisol の前処置で、NE に対する血管反応は促進されたが、電気刺激および

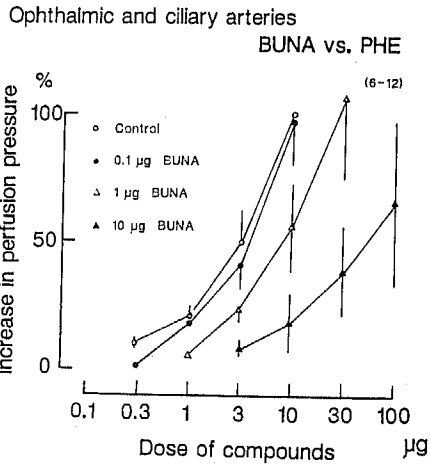
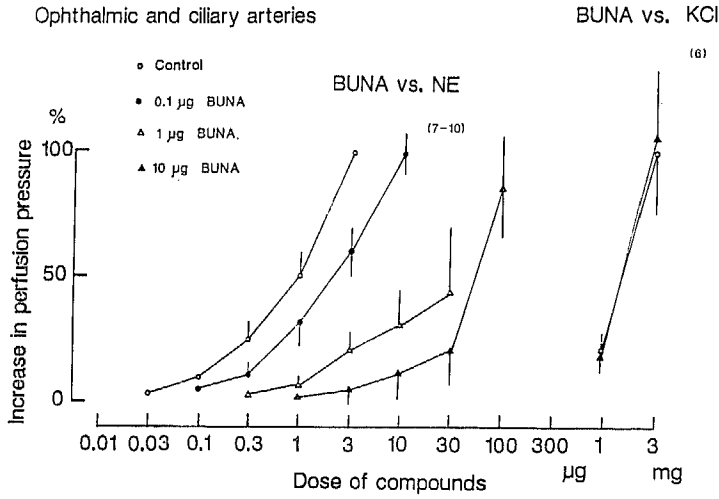


図6 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における NE, PHE による血管収縮反応に対する bunazosin の効果。

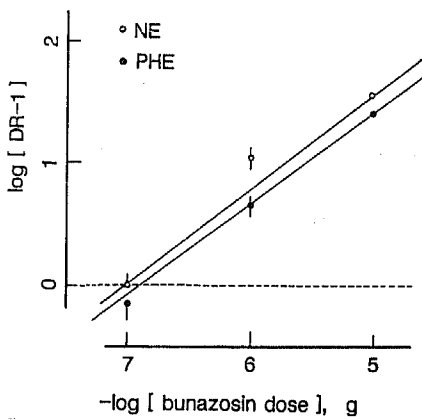


図7 NE と PHE に対する bunazosin の阻害作用の Schild プロット分析。各点と垂線は5～9例の平均値と標準誤差を示す。各線は18～21例の結果。横軸切片が  $pA_2$  を示す。

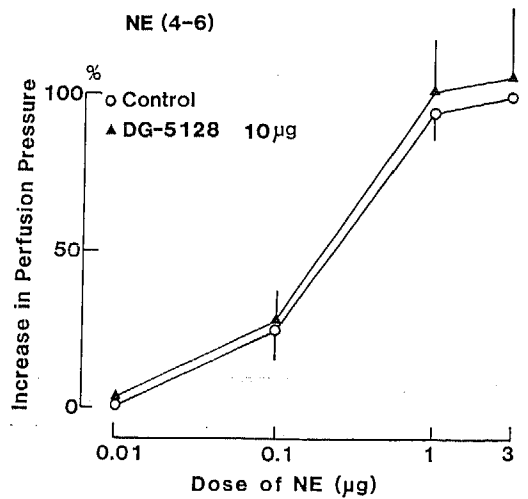


図8 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における NE による血管収縮反応に対する DG-5128 の効果。



イヌ眼動脈の血管反応性

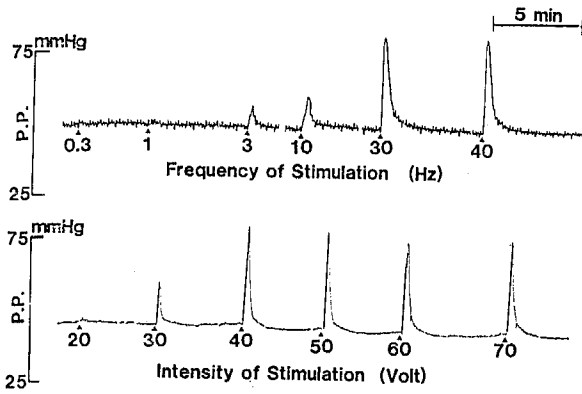


図9 摘出イヌ眼動脈における経壁電気刺激による血管収縮反応の典型例。上段は電圧40Vで刺激頻度を変えた場合。下段は刺激頻度10Hzで電圧を変えた場合。▲は刺激時を示す。

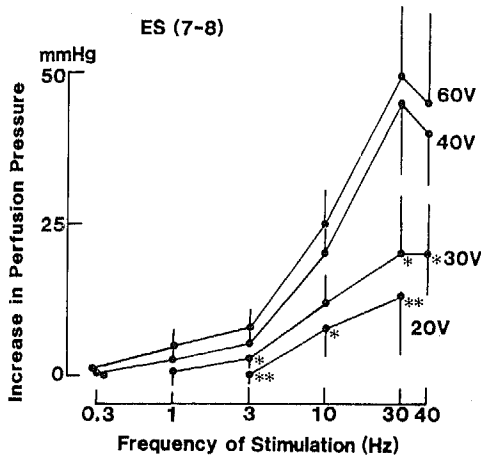


図10 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における経壁電気刺激による血管反応。電圧40Vと60Vとの間では各刺激頻度で有意差なし。60Vでの反応と比較して \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

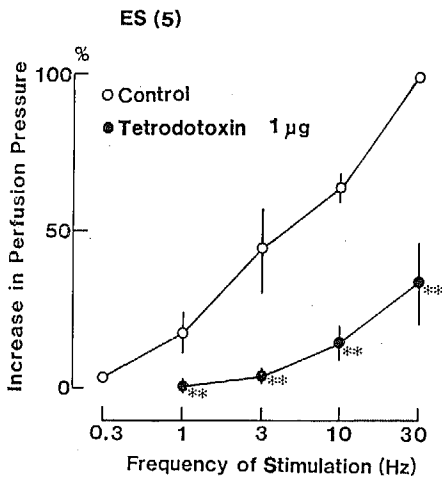


図11 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における経壁電気刺激による血管収縮反応に対する tetrodotoxin の効果。

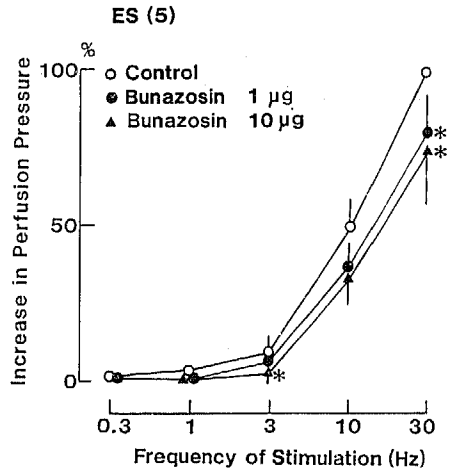


図12 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における経壁電気刺激による血管収縮反応に対する bunazosin の効果。

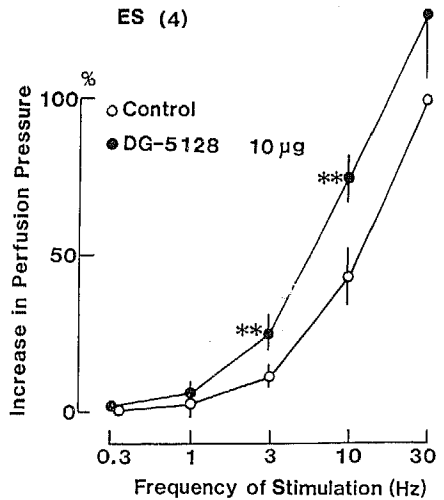


図13 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における経壁電気刺激による血管収縮反応に対する DG-5128 の効果。

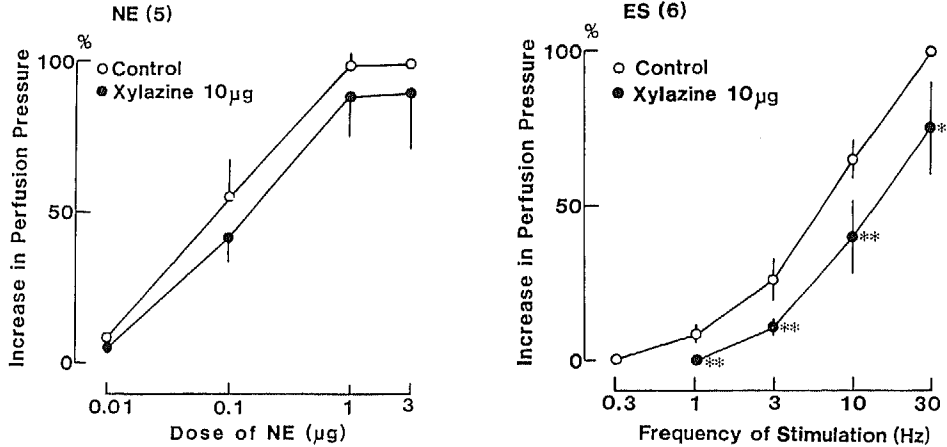


図14 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における NE および経壁電気刺激による血管収縮反応に対する xylazine の効果。

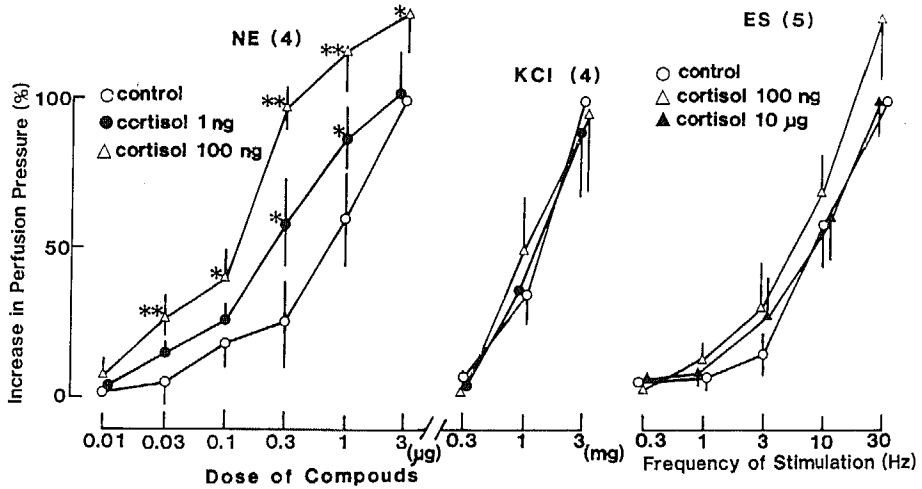


図15 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における NE, KCl および経壁電気刺激による血管収縮反応に対する cortisol の効果。

KCl に対する反応には影響を及ぼさなかった (図15)。

Uptake<sub>1</sub> blocker である imipramine は NE に対する血管反応を抑制したが、電気刺激に対する反応にはほとんど影響を及ぼさず、低濃度の imipramine (1-10ng) は高頻度の電気刺激に対する血管反応を促進した (図16)。

Imipramine と同様の uptake<sub>1</sub> blocker である cocaine は NE に対する血管反応を促進し、高頻度の電気刺激に対する血管反応を高濃度の cocaine (10 µg) で軽度ながら促進した (図17)。

E イヌ眼動脈および後毛様動脈近位部の血管反応における Ca の関与

Diltiazem は KCl に対する血管反応を著明に抑制したが、NE に対する反応には影響を及ぼさなかった。一方、電気刺激に対する反応は著明に抑制した (図18)。

KCl に対する血管反応は 10mg/l の SNP で30分から1時間以上灌流しても有意な変化は示さなかったが、100mg/l の大量では有意に抑制された。NE に対する反応は 10mg/l の SHP で著明に抑制され、100mg/l

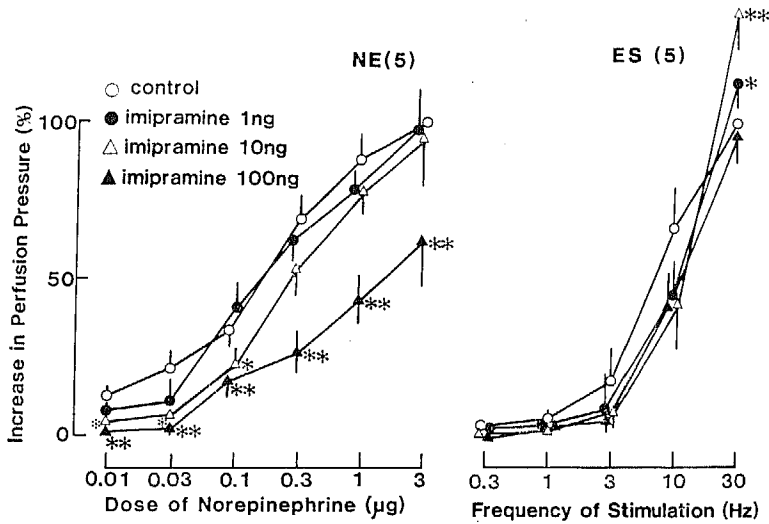


図16 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における NE および経壁電気刺激による血管収縮反応に対する imipramine の効果。

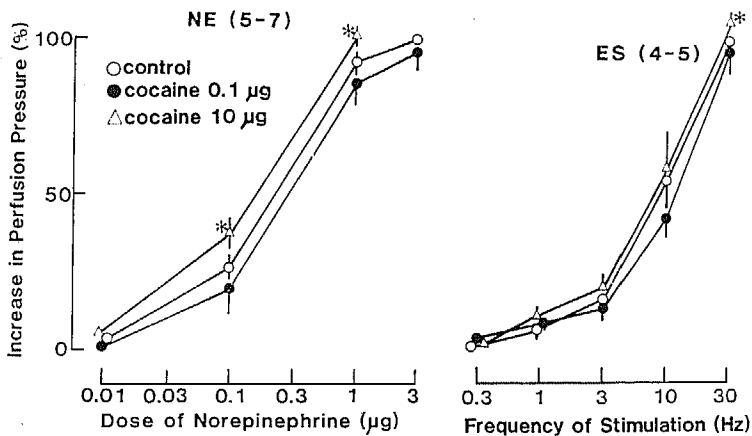


図17 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における NE と経壁電気刺激による血管収縮反応に対する cocaine の効果。

ではさらに抑制された (図19)。

NE に対する血管反応は EGTA (1mM) を溶解した Ca 除去液を30分から1時間以上灌流することにより有意に抑制され、電気刺激に対する反応も著明に抑制された (図20)。

#### IV 考 察

##### A 各種薬物に対するイヌ眼動脈および後毛様動脈の血管反応；部位差

今回観察した内・外眼動脈と後毛様動脈、さらに長

後毛様動脈の近位部と遠位部は連続した1本の血管の中枢側と末梢側であり<sup>11)</sup> (図1)、さらにこの末梢はすぐに網脈絡膜・虹彩・毛様体の眼球内の血管に接続し<sup>11)</sup>、通常の場合限内に対し他からの側副血行路は発達していない<sup>12)</sup>。したがって眼動脈と後毛様動脈の循環は直接的に眼球内の微小循環に影響すると思われる。

内・外眼動脈と後毛様動脈の3つの血管の反応を比較すると、5HT と PGF<sub>2α</sub> を除くと他の薬物に関して著明な差はなかった。特に内眼動脈と外眼動脈との

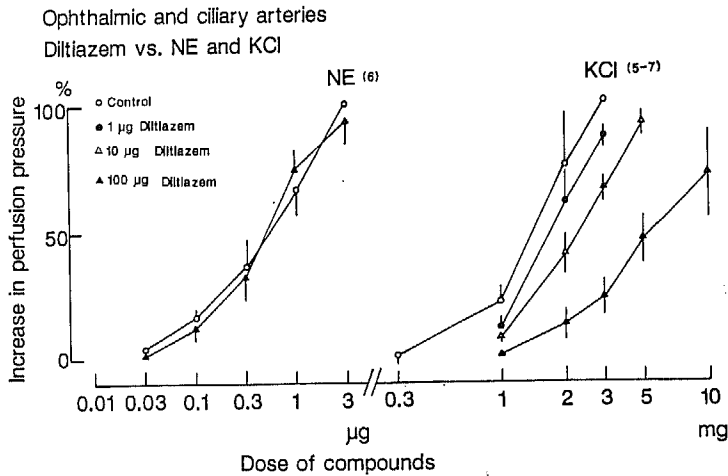
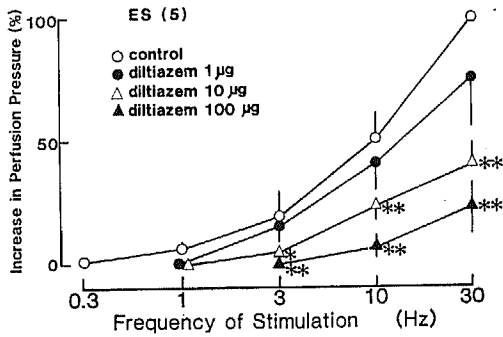


図18 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における NE, KCl および経壁電気刺激による血管収縮反応に対する diltiazem の効果。



Ophthalmic and ciliary arteries  
SNP vs. NE and KCl

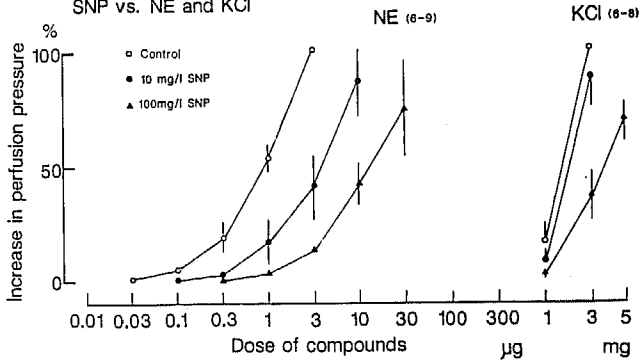


図19 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における NE と KCl による血管収縮反応に対する SNP の効果。

間ではほとんど差がなかった(図4)。内眼動脈と外眼動脈はそれぞれ内頸動脈と外頸動脈の第一分枝であるが(11)-12), すでに動脈灌流標本において, 内頸動脈と外頸動脈の間で, 著しい血管反応性の差異が指摘されている(13)。すなわち, 内頸動脈は 5HT に外頸動脈は

NE によく反応性を示す(13)。しかし今回の結果は血管の反応性はおのこの分枝に忠実に受け継がれていないことを示している。

血管の反応性は平滑筋層の厚さなどの解剖学的要因にも左右されると考えられるが(14), 眼動脈から後毛様

イヌ眼動脈の血管反応性

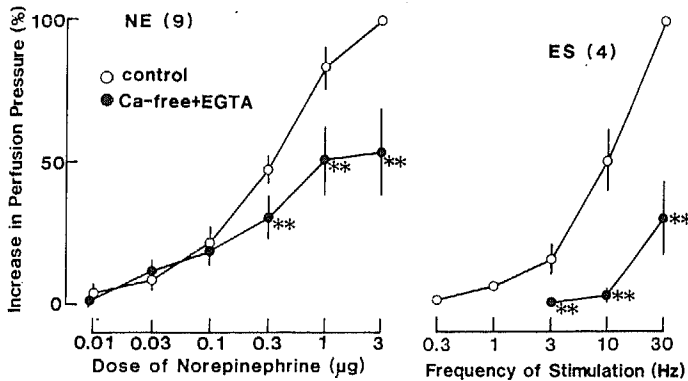


図20 摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈における NE, 経壁電気刺激による血管収縮反応に対する EGTA 溶解 Ca 除去液灌流の効果。

動脈へと血管の走行に沿って試みてみると次第に外径が減少し筋層も薄くなることから知られている<sup>15)</sup>。このことは血管の反応性を解析するにあたり考慮すべきことと思われるが、さらに交感神経・副交感神経支配の有無や分布<sup>16)</sup>、受容体の種類・分布<sup>17)</sup>、神経末端と受容体との距離<sup>14)</sup>、再吸収機構<sup>18)-20)</sup>などの問題も血管反応に関与すると考えられる。

今回の結果では、眼動脈は 5HT に後毛様動脈は PGF<sub>2α</sub> によく反応し、さらに長後毛様動脈の近位部と遠位部の血管反応性を比較すると、近位部では NE と DA に、遠位部では ATP と PGF<sub>2α</sub> に反応性が高かった。このことは中枢側血管は 5HT, NE および DA に、末梢側血管は PGF<sub>2α</sub> と ATP に対し反応性が高いと言えるかもしれない。血管の反応性には前述のような多くの要因<sup>14)-20)</sup>が関わっており用量反応曲線のみから比較判断することにはまだ解決されるべき問題があると考えられるが、しかし結果に示されるように血管の部位により薬物の反応性が逆転したり、KCl についてはいずれの血管に対しても同程度の血管収縮をもたらしたことから、少なくとも他の薬物との比較の上で相対的な反応性として捉えることは可能と思われる。

著者の結果では、PGF<sub>2α</sub> は末梢に行くほど強い血管収縮をもたらすようだが、実験的に PGF<sub>2α</sub> は虹彩血管に拡張をもたらすことも報告されている<sup>21)</sup>。しかし Whitelocke らの場合蛍光造影写真を用いており、蛍光色素の漏出の為に血管拡張の判定が難しい事も考慮されるべきと思われる<sup>21)</sup>。Bill<sup>22)23)</sup>は内因性の prostaglandins は脈絡膜・虹彩・毛様体よりもむしろ網膜において重要な役割を果たしていると報告している。臨床的には、網膜血管閉塞性疾患に対し、prosta-

glandin E<sub>1</sub> および op-41483 (prostaglandin I<sub>2</sub> の誘導体) が試みられ良好な結果を得ている<sup>24)25)</sup>。以上の事は後毛様動脈から網膜血管の領域が PGs に反応性が高い事を示している。

著者の結果では、NE に対する反応は末梢側血管で低下するようであるが網膜中心動脈の交感神経分布が視神経領域では豊富であり、眼球内ではほとんど消失すること<sup>26)</sup>、および Bill<sup>27)</sup> が、虹彩・毛様体の血流は交感神経の調節をあまりうけていないと報告していることと合致する。しかし結論づけるにはさらに交感・副交感神経支配、α・β 受容体の分布、NE の再吸収などの問題を解決する必要があると考えられ、次にそのいくつかを検討した。

B α 交感神経受容体刺激による血管反応

これまではネコ<sup>4)</sup>、ウシ<sup>5)</sup>、イヌ<sup>6)</sup>の後毛様動脈で α 交感神経受容体の存在が示唆され、サル眼動脈および後毛様動脈では α-1 受容体が豊富に分布し α-2 受容体は少ないことが示唆されていた<sup>28)</sup>。本研究では選択的 α-1 および 2 受容体 agonist および antagonist を用いて薬理的に α 受容体のサブタイプを検討した。すなわち NE, EPI および PHE の投与でイヌ眼動脈および後毛様動脈(近位部)に著明な血管収縮が生じ、XYL と CLO では有意な反応は生じなかった。さらに NE と PHE による反応は選択的 α-1 受容体阻害薬である bunazosin (prazosin と同等かもしくはより強い<sup>29)</sup>)により競合的抑制作用を受けたが、NE による反応は選択的 α-2 受容体阻害薬である DG-5128<sup>30)</sup>によって影響を受けなかった。以上のことから、イヌ眼動脈および後毛様動脈(近位部)には節後性 α-1 交感神経受容体が豊富に分布し、節後性 α-2 交感神経受容体は乏しいと考えられる。

### C 経壁電気刺激による血管反応

電気刺激による収縮反応は tetrodotoxin により著明に抑制されることから、直接的な平滑筋刺激でなく神経刺激を介する反応と考えられる<sup>31)</sup>。しかし、これらの反応は bunazosin で抑制されるものの外因性の NE による反応の抑制程度と比べると軽度であった。このことから、経壁電気刺激による血管収縮反応は  $\alpha$ -1 交感神経受容体の関与する割合は少ないか、あるいは神経末端の近くに分布する  $\alpha$ -1 交感神経受容体は外因性の NE の投与により刺激される  $\alpha$ -1 受容体（平滑筋細胞に広く分布すると思われる）とは性質が異なる（bunazosin 抵抗性の） $\alpha$ -1 受容体が関与している可能性も否定できない。Van Pinxteren と Alphen<sup>32)</sup> はウサギの眼血管に  $\alpha$ -1 と 2 の中間的性質を持った受容体の存在を指摘したが、そのような受容体がイヌ眼血管にも存在しているのかもしれない。さらに、NE 以外の神経伝達物質<sup>33)-35)</sup>、すなわちペプチドやプリン類などが放出されている可能性や副交感神経<sup>36)37)</sup> の関与している可能性も考慮しなければならないが、これらについてはさらに詳細な実験が必要であろう。

著者の結果では  $\alpha$ -2 受容体阻害薬である DG-5128 により電気刺激による収縮反応は促進された。また  $\alpha$ -2 受容体刺激薬である xylazine で電気刺激による反応は抑制されたが、NE に対する反応は変化を受けなかった。したがって、イヌ眼動脈および後毛様動脈（近位部）では抑制性の節前  $\alpha$ -2 交感神経受容体が存在すると考えられる。Linder<sup>38)</sup> はウサギの眼循環系で、やはり抑制性の節前  $\alpha$ -2 交感神経受容体を示しており、眼循環ではこの受容体が広く神経性調節に関わっている可能性もある。

### D 血管反応における NE の uptake mechanism の関与

一般的に uptake<sub>1</sub> blocker と認められている Cocaine<sup>39)</sup> は NE および電気刺激に対する血管反応を促進したが（図18）、その程度はきわめて小さかった。Imipramine は uptake<sub>1</sub> blocker であると同時に  $\alpha$  受容体抑制作用もあるために<sup>18)</sup>、NE に対する血管反応を抑制したと思われる（図17）。外因性 NE による用量反応曲線は uptake<sub>2</sub> blocker である cortisol<sup>20)</sup>（100ng）により約10倍左方移動した（図16）。以上のことから、イヌ眼動脈および後毛様動脈（近位部）の NE および電気刺激に対する血管反応の解析において、uptake<sub>1</sub> は存在していると思われるが影

響は小さく、一方 uptake<sub>2</sub> の機構の影響は比較的大きく、外因性 NE の作用をみるにあたり十分考慮すべきことと思われた。

### E イヌ眼動脈および後毛様動脈近位部での血管反応における Ca の関与

KCl に対する血管収縮反応は Ca 阻害薬である diltiazem で著明に抑制されたが、NE に対する反応は diltiazem であまり影響を受けないことから、NE に対する血管収縮反応は細胞外液 Ca にあまり依存していないと思われる<sup>40)</sup>。強い血管拡張作用を持つ SNP の作用機序は細胞内 Ca の阻害であるといわれている<sup>41)</sup>。10mg/l の SNP では KCl の血管収縮作用に変化をもたらさず NE の作用を抑制した。また EGTA 含有の Ca 除去液で灌流した血管では NE に対する反応が抑制されたが、これは筋細胞内の貯蔵 Ca が減少したためと考えられる<sup>42)</sup>。以上から、NE に対する血管収縮反応はおもに細胞内の Ca を介して反応していると考えられる。

一方、電気刺激に対する血管反応は、diltiazem で著明に抑制された。このことは外因性 NE の場合とことなり、神経性反応は細胞外 Ca に依存して生じていると考えられる。したがって可能性としては、1) 神経伝達物質の放出のプロセス<sup>43)</sup>、2) 神経末端近傍の細胞外 Ca に依存する節後性交感神経  $\alpha$  受容体<sup>44)</sup>、3) NE 以外の神経伝達物質の関与等が考えられる<sup>45)</sup>。

## V 結 語

摘出イヌ眼動脈および後毛様動脈を定流量灌流下で灌流圧の変化を常時測定することにより各種薬物に対する血管反応性を検討し、また神経性調節の関与を検討する為に血管周囲神経を電気刺激して次の結果を得た。

- 1) 5HT, NE, epinephrine, phenylephrine, DA, ATP および KCl の投与で用量依存性に血管収縮反応を生じたが、中枢側は 5HT, NE および DA に、末梢側は PGF<sub>2</sub> $\alpha$  と ATP に対し反応が大きかった。
- 2) イヌ眼動脈および後毛様動脈には節後性  $\alpha$ -1 受容体が豊富に分布し、節後性  $\alpha$ -2 受容体は乏しいと考えられる。
- 3) また節前性交感神経  $\alpha$ -2 受容体も存在する。
- 4) 摘出された眼神経の末端には顕著ではないが uptake<sub>1</sub> および uptake<sub>2</sub> の機構も存在する。
- 5) NE に対する血管収縮反応は節後性交感神経

$\alpha$ -1 受容体を介し、細胞外 Ca に依存せず、主に細胞内 Ca の移動に依っていると考えられる。

6) 電気刺激に対する血管反応は一部は節後性交感神経  $\alpha$ -1 受容体を介しているが、他の受容体を介している可能性もあり、その反応は細胞外 Ca に依存して生じている。

本論文の要旨は、第90回日本眼科学会総会(1986年5月、四日市市)、7th International Congress of

Eye Research (September-October, 1986, Nagoya), 59th Association for Research in Vision and Ophthalmology (May, 1987, Sarasota, Florida) にて発表した。

稿を終えるにあたりご指導、ご校閲を賜りました本学薬理学教室千葉茂俊教授、並びに恩師瀬川雄三教授に深甚なる謝意を表します。

## 文 献

- 1) Arruga, J.S. : Ophthalmological findings in 70 patients with evidence of retinal embolism. *Ophthalmology*, 89 : 1336-1347, 1982
- 2) Hayreh, S.S. : Anterior ischemic optic neuropathy. III. Treatment, prophylaxis and differential diagnosis. *Br J Ophthalmol*, 58 : 981-989, 1974
- 3) Hayreh, S.S. : Occlusion of the posterior ciliary artery. I. Effects on choroidal circulation. *Br J Ophthalmol*, 56 : 719-735, 1972
- 4) Morgan, W.E. and Macri, F.J. : Vascular responses of the posterior segments of the cat eye. *Arch Ophthalmol*, 79 : 779-784, 1968
- 5) Dalske, H.F. : Pharmacological reactivities of isolated ciliary arteries. *Invest Ophthalmol*, 13 : 389-392, 1974
- 6) 清水幸雄, 千葉茂俊 : 摘出犬毛様動脈の各種生体内活性物質に対する血管反応. *日眼*, 85 : 1772-1777, 1981
- 7) Ohkubo, H. and Chiba, S. : Pharmacological analysis of vasoconstriction of isolated canine ophthalmic and ciliary arteries to alpha-adrenergic agonists. *Exp Eye Res*, 45 : 263-270, 1987
- 8) Ohkubo, H. and Chiba, S. : Responses of isolated canine ophthalmic and ciliary arteries to vasoactive substances. *Jpn J Ophthalmol*, 31 : 627-634, 1987
- 9) Ohkubo, H. and Chiba, S. : Regional differences of vascular sensitivities in canine posterior ciliary arteries. *Curr Eye Res*, 1988 (in press)
- 10) Hongo, K. and Chiba, S. : A new method for measuring vascular responsiveness of relatively larger arteries of dogs. *J Pharmacol Methods*, 9 : 83-91, 1983
- 11) Miller, M.E., Christensen, G.C. and Evans, H.E. : *Anatomy of the dog*. pp.267-388, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1968
- 12) Vignand, J., Hasso, A.N., Lasjaunias, P. and Clay, C. : Orbital vascular anatomy and embryology. *Neuroradiol*, 111 : 617-626, 1974
- 13) Chiba, S., Ohhashi, T. and Azuma, T. : Isolated, blood-perfused canine arteries : Different vasoconstrictor responses of internal and external carotid arteries to 5-hydroxytryptamine. *Tohoku J Exp Med*, 125 : 39-43, 1978
- 14) Bevan, J.A. and Su, C. : Sympathetic mechanisms in blood vessels : nerve and muscle relationships. *Ann Rev Pharmacol*, 13 : 269-285, 1973
- 15) Ehinger, B. : Adrenergic nerves to the eye and related structures in man and in the cynomolgus monkey (*Macaca irus*). *Invest Ophthalmol*, 5 : 42-52, 1966
- 16) Nilsson, H., Goldstein, M. and Nilsson, O. : Adrenergic innervation and neurogenic response in large and small arteries and veins from the rat. *Acta Physiol Scand*, 126 : 121-133, 1986
- 17) Ruffolo, R.R. Jr., Waddel, J.E. and Yaden, E.L. : Heterogeneity of postsynaptic alpha adrenergic receptors in mammalian aorta. *J Pharmacol Exp Ther*, 221 : 309-314, 1982
- 18) Iversen, L.L. : The inhibition of noradrenaline uptake by drugs. *Advanc Drug Res*, 2 : 1-46, 1965

- 19) Cole, D.F. and Rumble, R. : Effects of catecholamines on circulation in the rabbit iris. *Exp Eye Res*, 9 : 219-232, 1970
- 20) Hughes, J. : Evaluation of mechanisms controlling the release and inactivation of adrenergic transmitter in the rabbit portal vein and vas deferens. *Br J Ophthalmol*, 44 : 472-491, 1972
- 21) Whitelocke, R.A.F., Kenneth, M.B. and Eakins, E. : Vascular changes in the anterior uvea of the rabbit produced by prostaglandins. *Arch Ophthalmol*, 89 : 495-499, 1973
- 22) Bill, A. : Effects of indomethacin on regional blood flow in conscious rabbits - a microsphere study. *Acta Physiol Scand*, 105 : 437-442, 1979
- 23) Bill, A. : Circulation in the eye. In: Renkin, E.M. and Michel, C.C. (eds.), *Handbook of Physiology, Section 2, The cardiovascular system, IV, The Microcirculation, Pt.2*, pp. 1001-1040, The American Physiological Society, Bethesda, 1984
- 24) 大久保裕史 : 網膜血管閉塞症に対する Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) の使用経験. *現代医療*, 16 : 1029-1036, 1984
- 25) 大久保裕史, 瀬川雄三, 谷野 洸 : 網膜血管閉塞症によるプロスタグランディン I<sub>2</sub> 誘導体 (OP-41483) の使用経験. *眼紀*, 36 : 957-964, 1985
- 26) Laties, A.M. : Central retinal artery innervation. *Arch Ophthalmol*, 77 : 405-409, 1967
- 27) Bill, A. : Auswirkungen einer akuten Blutung beim Kaninchen auf den Blutfluß  $\beta$  im Auge und in einigen anderen Geweben. Die Rolle der sympathischen Nerven. *Klin Mbl Augenheilk*, 184 : 305-307, 1984
- 28) Ohkubo, H. and Chiba, S. : Vascular reactivities of simian ophthalmic and ciliary arteries. *Curr Eye Res*, 6 : 1197-1203, 1987
- 29) Shoji, T. : Comparison of pre- and postsynaptic adrenoceptor blocking effects of E-643 in the isolated vas deferens of the rat. *Jpn J Pharmacol*, 31 : 361-368, 1981
- 30) Muramatsu, I., Ohshita, M. and Yamanaka, K. : Selective alpha-2 blocking action of DG-5128 in the dog mesenteric artery and rat vas deferens. *J Pharmacol Exp Ther*, 227 : 194-198, 1983
- 31) Ozawa, H. and Sugawara, K. : Site of action of crystalline tetrodotoxin on sympathetic nervous system. *Jpn J Pharmacol*, 17 : 287-297, 1967
- 32) van Pinxteren, P.C.M. and van Alphen, G.W.H.M. : Postjunctional adrenergic receptors in the rabbit eye : effects on uveal flow and intraocular pressure in isolated arterially perfused eyes. *Curr Eye Res*, 4 : 21 : 29, 1985
- 33) Langer, S. and Pinto, J.E. : Possible involvement of a transmitter different from norepinephrine in the residual responses to nerve stimulation of the cat nictitating membrane after pretreatment with reserpine. *J Pharmacol Exp Ther*, 196 : 697-713, 1976
- 34) Hokfelt, T., Johansson, O., Ljungdahl, A. Lundberg, J.M. and Schultzberg, M. : Peptide-ergic neurons. *Nature*, 284 : 515-521, 1980
- 35) Muramatsu, I., Kigoshi, S. and Ohshita, M. : Noradrenergic nature of prazosin-resistant, sympathetic contraction in the dog mesenteric artery. *J Pharmacol Exp Ther*, 229 : 532-538, 1984
- 36) Stjernschantz, J., Alm, A. and Bill, A. : Effects of intracranial oculomotor nerve stimulation on ocular blood flow in rabbits : Modification by indomethacin. *Exp Eye Res*, 23 : 461-469, 1976
- 37) Alm, A., Stjernschantz, J. and Bill, A. : Effects of oculomotor nerve stimulation on ocular blood flow in rabbits after sympathetic denervation. *Exp Eye Res*, 23 : 609-613, 1976
- 38) Linder, J. : Cerebral and ocular blood flow during alpha-2 blockade : evidence for a modulated sympathetic response. *Acta Physiol Scand*, 113 : 511-517, 1981
- 39) Zimmerman, B.G. and Gisslen, J. : Pattern of renal vasoconstriction and transmitter release during sympathetic stimulation in presence of angiotensin and cocaine. *J Pharmacol Exp*



Ther, 163 : 320-329, 1968

- 40) van Breemen, C., Hwang, O.K. and Meisheri, K.D. : The mechanism of inhibitory action of diltiazem on vascular smooth muscle contractility. *J Pharmacol Exp Ther*, 218 : 459-463, 1981
- 41) Rapoport, R.M., Waldman, S.A., Schwartz, K., Winquist, R.J. and Murad, F. : Effects of arterial natriuretic factor, sodium nitroprusside, and acetylcholine on cyclic GMP levels and relaxation in rat aorta. *Eur J Pharmacol*, 115 : 219-229, 1985
- 42) Karaki, H., Kubota, H. and Urakawa, N. : Mobilization of stored calcium for phasic contraction induced by norepinephrine in rabbit aorta. *Eur J Pharmacol*, 56 : 237-245, 1979
- 43) Burn, J.H. and Gibbson, W.R. : The release of noradrenaline from sympathetic nerves in relation to calcium concentration. *J Physiol*, 181 : 214-223, 1965
- 44) Han, C., Abel, P.W. and Minneman, K.P. : Alpha-1 adrenoceptor subtypes linked to different mechanisms for increasing intracellular  $Ca^{2+}$  in smooth muscle. *Nature*, 329 : 333-335, 1987
- 45) Muramatsu, I., Fujiwara, M., Miura, A. and Sakakibara, Y. : Possible involvement of adenosine nucleotide in sympathetic neuroeffector mechanisms of dog basilar artery. *J Pharmacol Exp Ther*, 216 : 401-409, 1981

(63. 4. 27 受稿)