

学位論文

「Pre- and postsynaptic effects of brimonidine on isolated rabbit iris dilator muscles.」

（摘出家兎瞳孔散大筋におけるブリモニジン酒石酸塩の節前、節後への薬理作用）

DM13027 龍井 苑子

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程  
医療系研究科 眼科学  
指導教授 庄司 信行

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

## 【目的】

$\alpha_2$  受容体作用薬であるブリモニジン酒石酸塩はイミダゾリン化合物であり、眼圧下降作用、神経保護作用を有し、眼科領域では緑内障治療薬として用いられている。そのほかにわずかな縮瞳作用を有することが報告されており、近年ではむしろ、そのわずかな縮瞳作用を利用し、角膜屈折矯正術後のグレア、ハローの治療薬としても注目が集まっている。角膜屈折矯正術後は、瞳孔径が大きいほどグレアやハローが生じやすく、とくに夜間や暗所での散瞳の影響は大きいと言われているため、「適度な」縮瞳薬が求められていた。しかしながら、通常の診療で用いられる縮瞳剤ピロカルピン塩酸塩は高度な縮瞳を来し、屈折値が変化したり、炎症や白内障などの副作用が生じるため、このようなグレア、ハローの治療薬としては適当ではない。一方、同種の  $\alpha_2$  受容体作用薬は、たとえば para-aminoclonidine のように、多くのイミダゾリン化合物は  $\alpha_1$  受容体への親和性が高く瞳孔散大をもたらすが、ブリモニジン酒石酸塩はそれに比較し、瞳孔散大作用は有しないと言われている。そこで今回、我々はブリモニジン酒石酸塩の瞳孔反応に対するメカニズムを研究するため摘出家兎瞳孔散大筋を用い、節前・節後の  $\alpha$  アドレナリン受容体におけるブリモニジン酒石酸塩の相対的な親和性を計測し *in vitro* に薬理的に検討した。

## 【方法】

雄性白色家兎（4羽6眼）に過剰量の pentobarbital sodium（ソムノペンチル®）を耳静脈から注射し屠殺後、眼球を摘出し、以下に示す組成のクレブス液中（mM）に眼球を保存した（NaCl 94.8, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 2.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25.0, Glucose 11.7）。その後、顕微鏡下で幅 1~2mm、長さ 3~4mm の瞳孔散大筋条片を作製した。その標本の両端を 6-0 絹糸で結び、一端を灌流槽底部へ固定し、もう一方を mechano-transducer (Nippon Kodan Co, EF-601G) に接続し散大筋に 50mg の初期張力を加えた。本実験系を用い、ブリモニジン酒石酸塩の節後  $\alpha_1$  アドレナリン受容体へ親和性を検討するため等尺性収縮記録法を用い機械的反応を測定した [第 1 実験]。

またブリモニジン酒石酸塩の節前  $\alpha_2$  アドレナリン受容体に対する効果を検討するため、フィールド刺激 (FS) 実験を行った。雄性白色家兎（3羽6眼）を用い、標本は第 1 実験同様に作製した瞳孔散大筋条片を容量 1.5ml のクレブス溶液で満たされた灌流槽内に縦方向に懸垂した。矩形波パルス通電を灌流槽中に固定した 1 対の塩化銀電極を通して行い、FS とし、機械的反応を測定した [第 2 実験]。用いた矩形波パルス通電の強さは 100V、パルス幅は 0.5mm sec、20Hz にて 70 回刺激を行った。刺激間隔は 5 分間隔とした。安定した収縮が得られることを確認した後、試験薬の投与を開始した。結果は全く前処置を行わない状態で得られた収縮を 100% として計算した。

### 【試薬】

ブリモニジン酒石酸塩の原末は米国 Allergan 社、および千寿製薬株式会社より提供を受けた。また phenylephrine (PE)、tetrodotoxin (TTX) は Wako chemical Inc., Osaka Japan より購入した。

### 【結果】

#### 第 1 実験：

懸垂した散大筋は、60 分の灌流にて徐々に弛緩し、一定の静止張力を示した。実験中、自発収縮は認めなかった。瞳孔散大筋は PE 100nM 投与後から用量依存性に収縮し、100 $\mu$ M 投与で最大収縮に達した。ブリモニジン酒石酸塩は 10 $\mu$ M までほとんど収縮反応を示さず、100 $\mu$ M でわずかに収縮した (8.5%、PE 最大収縮=100%)。(図 4)

#### 第 2 実験：

第 1 実験と同様に灌流槽中に懸垂した散大筋条片は 30~60 分の灌流によって徐々に弛緩した後、一定の静止張力を示した。懸垂した筋条片に FS を加えると、一過性の早い収縮が生じた。散大筋の収縮はフグ毒である tetrodotoxin (0.1 $\mu$ M) を投与すると消失した。すなわち FS によって起こる散大筋収縮は、内在神経を介した神経原性の収縮であると考えられた。(図 5) ブリモニジン酒石酸塩の投与によりこの FS による収縮は容量依存性に抑制された (図 6)。

### 【結論】

ブリモニジン酒石酸塩は節後に存在する  $\alpha_1$  受容体への親和性が非常に低く、一方で節前  $\alpha_2$  受容体に対する親和性が選択的に高い事が示された。

同様の手技を用いた同じイミダゾリン化合物である para-aminoclonidine の散大筋収縮が 51% (PE 最大収縮=100%) であったことと比較すると、今回のブリモニジン酒石酸塩の結果は約 1/17 であった。

以上の結果よりブリモニジン酒石酸塩は  $\alpha_2$  受容体の親和性が高くそのため、瞳孔散大筋の神経末端からのノルエピネフリンの放出を抑制し、散大筋の収縮を抑制する効果が強く、点眼後、縮瞳傾向になると考えられた。このことからブリモニジン酒石酸塩は、緑内障治療以外に角膜屈折矯正術後に生じる夜間視界不良の軽減など、軽度の縮瞳を得たいと考えられる症例に対して臨床応用できる可能性があると考えられた。

## 目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 方法	
2-1. 標本作製 -----	1
2-2. 第1実験：等尺性収縮記録法-----	1-2
2-3. 第2実験：フィールド刺激実験-----	2
2-4. 試薬 -----	2
3. 結果	
3-1. 第1実験	2
3-2. 第2実験	2-3
4. 考按	
4-1. 瞳孔散大筋における散瞳機序 -----	3
4-2. brimonidine 酒石酸塩の $\alpha_1$ アドレナリン受容体に対する作用 -----	3
4-3. brimonidine 酒石酸塩の $\alpha_2$ アドレナリン受容体に対する作用 -----	3
4-4. brimonidine 酒石酸塩の瞳孔散大筋に対する作用	4
5. 結論 -----	4
6. 謝辞 -----	4
7. 引用文献 -----	5-6
8. 業績目録 -----	7
9. 図表 -----	8-13

## 1, 序論

$\alpha_2$  アドレナリン受容体作用薬であるブリモニジン酒石酸塩はイミダゾリン化合物であり、眼圧下降作用、神経保護作用を有し、眼科領域では緑内障治療薬として用いられている<sup>1-4</sup>。同じ $\alpha_2$  アドレナリン受容体作用薬であり、眼圧下降効果を臨床応用されている薬剤に para-aminoclonidine (PAC) がある<sup>5</sup>。この二つの薬剤は生体の房水産生を抑制し、眼圧下降をもたらすという点においては類似の作用機序であると思われる<sup>6-8</sup>。これまで PAC は点眼するとしばしば散瞳することが認められており、この副作用のために PAC の使用後、患者は羞明に悩まされていた。

しかし一方で、Marchini らは同じ $\alpha_2$  受容体作用薬である 0.2%ブリモニジン酒石酸塩が瞳孔を縮瞳させることを報告した<sup>9</sup>。また McDonald らはブリモニジン酒石酸塩が夜間でのみ有意に縮瞳を引き起こすことを報告し<sup>10</sup> 近年ではむしろ、その縮瞳作用を利用し、角膜屈折矯正術後のグレア、ハローの治療薬としても注目が集まっている。角膜屈折矯正術後は、瞳孔径が大きいほどグレアやハローが生じやすく、とくに夜間や暗所での散瞳の影響は大きいと言われている。これに対し、ブリモニジン酒石酸塩の点眼で「適度な」縮瞳効果が得られるならば、ハローやグレアなどの視機能障害が軽減するのではないかと考えられている。しかしながら、同種の $\alpha_2$  アドレナリン受容体作用薬である PAC のように、多くのイミダゾリン化合物は $\alpha_1$  アドレナリン受容体への親和性が高く瞳孔散大をもたらすが、ブリモニジン酒石酸塩はそれら薬剤とは、瞳孔径に及ぼす影響が全く異なっている。そのため今回、我々はブリモニジン酒石酸塩の瞳孔反応に対するメカニズムを研究するため摘出家兎瞳孔散大筋を用い、節前・節後の $\alpha$  アドレナリン受容体におけるブリモニジン酒石酸塩の相対的な親和性を計測し *in vitro* に薬理的に検討した。

## 2, 方法

### 2-1. 標本作製

すべての実験は北里大学の動物実験の倫理委員会の許可のもと行われた (Animal Experiments Ethics Committee, Kitasato University: 2013-185)。これら家兎は生後 8 週で購入し、温度及び湿度制御された部屋 (それぞれ 24~25°C、湿度 55~60%) で飼育した。実験に用いた雄性白色家兎は重さ 2.0~2.5kg であり、過剰量の pentobarbital sodium (ソムノペンチル®) 耳静脈注射で屠殺後、眼球を摘出し、以下に示す組成のクレブス液中 (mM) に眼球を保存した (NaCl 94.8, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 2.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25.0, Glucose 11.7)。その後、Kern の方法を用いて<sup>11</sup> 顕微鏡下で幅 1~2mm、長さ 3~4mm の瞳孔散大筋条片を作製した。その条片の両端に 6-0 絹糸を結び実験標本とした (図 1)。

### 2-2. 第 1 実験：等尺性収縮記録法

実験には雄性白色家兎 (4 羽 6 眼) を用いた。ブリモニジン酒石酸塩によって誘発される等尺

性収縮を測定するために、散大筋条片は 37°C に保たれ 95%O<sub>2</sub>、5%CO<sub>2</sub> にて通気されたクレブス溶液を含んだ 10ml の灌流槽内に垂直に懸垂し一端を灌流槽底部へ固定し、もう一端を mechano-transducer (Nippon Kodon Co, EF-601G) に接続し等尺性収縮記録法を用い機械的反応を測定した。散大筋に 50mg の初期張力を加え 60 分間灌流した後、実験を開始した。まず、散大筋に 1 $\mu$ M の phenylephrine (PE) を少なくとも 3 回投与し、各回安定した収縮が得られたことを確認した。その後ブリモニジン酒石酸塩を灌流槽内に累積的に投与した。 $\alpha_1$  アドレナリン受容体作用薬である PE (100 $\mu$ M) 投与時の収縮を 100% としてコントロールとした。

### 2-3. 第 2 実験：フィールド刺激実験

brimonidine 酒石酸塩の節前  $\alpha_2$  アドレナリン受容体に対する効果を検討するため、フィールド刺激実験 (FS) を行った。雄性白色家兎 (3 羽 6 眼) を用い、標本は第 1 実験同様に作製した瞳孔散大筋条片を容量 1.5ml のクレブス溶液で満たされた灌流槽内に縦方向に懸垂し mechano-transducer に接続した。また灌流槽内にある一対の塩化銀電極を通して FS を加えた。電極は 5mm 幅で、矩形波パルスが組織を水平に通過するように設置した。用いた矩形波パルス通電の強さは 100V、パルス幅は 0.5-1mm sec、20Hz にて 70 回刺激を行った<sup>12, 13</sup>。刺激間隔は 5 分とした。安定した筋収縮が得られたのち、実験を開始した。結果は、投薬なしに得られたコントロールの収縮を 100% として計算した。ブリモニジン酒石酸塩は灌流槽内に累積的に投与した。

### 2-4. 試薬

ブリモニジン酒石酸塩の原末は米国 Allergan 社、および千寿製薬株式会社より提供を受けた。また PE、tetrodotoxin (TTX) は Wako chemical Inc., Osaka Japan より購入した。

## 3. 結果

### 3-1. 第 1 実験

家兎の瞳孔散大筋条片は灌流槽内に懸垂後、徐々に安定し 10 時間以上にわたって筋緊張は一定に保たれた。実験中には自発的な機械的反応はなかった。PE は 100nM 投与後から用量依存性に収縮を引き起こし、EC<sub>50</sub> 値は 6.7 $\pm$ 1.7 $\mu$ M であり、100 $\mu$ M 投与で最大収縮に達した (図 2、3)。散大筋において、コントロールである PE の容量反応曲線を最初に作成し、その後、ブリモニジン酒石酸塩を累積的に投与した。ブリモニジン酒石酸塩は 10 $\mu$ M 投与でもほとんど収縮反応を示さず (図 4)、100 $\mu$ M でわずかに収縮した。ブリモニジン酒石酸塩の E<sub>max</sub> (最大収縮%) 値は 8.5 $\pm$ 4.3% (PE 最大収縮=100%) であった。

### 3-2. 第 2 実験

第 1 実験と同様に灌流槽中に懸垂した散大筋条片は 30~60 分の灌流によって徐々に弛緩した後、一定の静止張力を示した。懸垂した筋条片に FS を加えると、一過性の早い収縮が生じた。散大

筋の収縮はフグ毒である tetrodotoxin (0.1 $\mu$ M) を投与すると完全に抑制されたが、0.1 $\mu$ M の TTX の存在下で外因的に投与した PE は散大筋の収縮をもたらした (図 5)。このことから FS によって散大筋収縮は、内在神経を介した神経原性の収縮であると考えられた。図 6 に示す通り、ブリモニジン酒石酸塩を投与すると、100 $\mu$ M まで容量依存性に散大筋収縮は明らかに抑制された。ブリモニジン酒石酸塩は PE の容量反応曲線に何ら影響を及ぼさなかった (結果示さず)。

## 4, 考按

屈折矯正手術はその技術の進歩に伴い、需要が拡大し、近年では多くの患者に行われている。しかし、その一方で屈折矯正術後に薄暮下で生じる視界不良 (グレア、ハロー) を合併することがある。両者とも瞳孔径が大きいほど影響が出やすいことが知られており、主に夜間の視界不良の原因となる。瞳孔は一般に軽度縮瞳すると、収差が減少し視機能が向上する。そのため、軽度の縮瞳を誘発するブリモニジン酒石酸塩はこのグレア、ハローの改善に役立つ可能性があると考えられている。その詳細なメカニズムを調べる目的で本実験を計画した。

### 4-1. 瞳孔散大筋における散瞳機序

瞳孔散大筋は交感神経支配を受け、収縮し散瞳を発現する。 $\alpha$  アドレナリン受容体は節前節後、両者ともに存在し、 $\alpha_1$  アドレナリン受容体は瞳孔散大筋に、 $\alpha_2$  アドレナリン受容体は神経終末に存在する<sup>14,16</sup>。神経末端が刺激に刺激が伝達されるとシナプス小胞からノルエピネフリンが放出され、瞳孔散大筋上に存在する $\alpha_1$  アドレナリン受容体に結合し、散大筋収縮が起こる。一方で神経終末の節前に存在する $\alpha_2$  アドレナリン受容体が刺激されると負のフィードバックによりノルエピネフリン遊離は減少し、散大筋の収縮は抑制される。

### 4-2. ブリモニジン酒石酸塩の $\alpha_1$ アドレナリン受容体に対する作用

本研究の第 1 実験では、イミダゾリン化合物であるブリモニジン酒石酸塩は摘出家兎瞳孔散大筋において最大収縮 10%未満とごくわずかにしか収縮をもたらさなかった。このことから、ブリモニジン酒石酸塩は $\alpha_1$ アドレナリン受容体に対してほとんど結合作用を有しないことが分かる。一方、石川らは同様の方法、組織を用いて、PAC の最大収縮率は 51%であったことを報告している<sup>15</sup>。PAC によりもたらされる瞳孔散大は $\alpha_1$ アドレナリン受容体を刺激することにより生じ、PAC の部分アドレナリン刺激薬としての作用の強さを示している。

### 4-3. ブリモニジン酒石酸塩の $\alpha_2$ アドレナリン受容体に対する作用

第 2 実験では散大筋における FS により誘発された収縮は、ブリモニジン酒石酸塩投与により容量依存性に抑制された。しかもブリモニジン酒石酸塩は外因性に投与された PE によって誘発された収縮反応には影響がなかった。これらの結果から、ブリモニジン酒石酸塩はアドナリン神経



終末に存在する  $\alpha_2$  アドレナリン受容体を介してネガティブフィードバックを引き起こし、ノルエピネフリン放出を抑制し得ることが示唆された。

#### 4-4. ブリモニジン酒石酸塩の瞳孔散大筋に対する作用

以上からブリモニジン酒石酸塩存在下では、瞳孔散大筋に収縮抑制が起こる。Burke は家兎における  $\alpha_2$  アドレナリン受容体の作用を調べ、散瞳効果を比較すると PAC (強い効果) >>クロニジン>ブリモニジン酒石酸塩 (効果なし) と報告している<sup>17</sup>。Burke はヒト大脳皮質および、HT-29 ヒト結腸細胞株での [<sup>3</sup>H]prazosine と [<sup>3</sup>H]rauwolscine を用いて放射性リガンドを標識し、ブリモニジン酒石酸塩と PAC の  $\alpha_1$  と  $\alpha_2$  アドレナリン受容体に対する親和性を調べた<sup>18</sup>。これらの実験では、ブリモニジン酒石酸塩は  $\alpha_1$  アドレナリン受容体より  $\alpha_2$  アドレナリン受容体の方が 1000 倍選択性高く、PAC に比べ  $\alpha_2$  アドレナリン受容体に選択性が 23~32 倍高いと報告した<sup>17,18</sup>。これらの結果を総合すると、生理的濃度内のブリモニジン酒石酸塩は節前  $\alpha_2$  アドレナリン受容体を活性化し、節後  $\alpha_1$  アドレナリン受容体の影響なしに瞳孔をわずかに縮瞳させることが明らかとなった。これまで我々は、軽度の縮瞳を得る手段がなかった。とくに角膜屈折矯正術後のように、夜間や暗所で散瞳することによって生じるグレアやハローのような視機能障害に対して適切な対処法がなかった。しかし、ブリモニジン酒石酸塩の点眼後に生じる散瞳抑制効果は、角膜屈折矯正術後のグレア、ハローの軽減<sup>17-21</sup>や軽度の縮瞳を要する症例などに臨床応用できる可能性があると考えられた。

## 5, 結論

ブリモニジン酒石酸塩は節後に存在する  $\alpha_1$  受容体への親和性は非常に低く、一方で節前  $\alpha_2$  受容体に対する親和性が選択的に高い事が示された。そのため、瞳孔散大筋の神経末端からのノルエピネフリンの放出を抑制し、散大筋の収縮を抑制する効果が強く、点眼後、縮瞳傾向になることが明らかとなった。

## 6, 謝辞

稿を終えるにあたり本研究にて終始ご指導、ご校閲頂きました庄司信行北里大学眼科学教室主任教授、石川均北里大学医療衛生学部視覚機能療法学教授に深く感謝いたします。

## 7, 引用文献

1. LeBlanc RP. Twelve-month results of an ongoing randomized trial comparing brimonidine tartrate 0.2% and timolol 0.5% given twice daily in patients with glaucoma or ocular hypertension. Brimonidine Study Group 2. *Ophthalmology* 1998;105:1960-7.
2. David R, Spaeth GL, Clevenger CE, Perell HF, Siegel LI, Henry JC, et al. Brimonidine in the prevention of intraocular pressure elevation following argon laser trabeculoplasty. *Arch Ophthalmol* 1993;111:1387-90.
3. Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, Lu GC, Wei RL. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(9): e45079.
4. Li T, Lindsley K, Rouse B, Hong H, Shi O, Friedman DS, et al. Comparative Effectiveness of First-Line Medications for Primary Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ophthalmology* 2016;123(1):129-40.
5. Kitazawa Y, Taniguchi T, Sugiyama K. Use of apraclonidine to reduce acute intraocular pressure rise following Q-switched Nd:YAG laser iridotomy. *Ophthalmic Surg* 1989;20: 49-52.
6. Gharagozloo NZ, Relf SJ, Brubaker RF. Aqueous flow is reduced by the alpha-adrenergic agonist, apraclonidine hydrochloride (ALO 2145). *Ophthalmol* 1988;95(9):1217-20.
7. Robin AL. Short-term effects of unilateral 1% apraclonidine therapy. *Arch Ophthalmol* 1988;106:912-5.
8. Serle JB, Steidl S, Wang RF, Mittag TW, Podos SM. Selective  $\alpha_2$ -adrenergic agonists B-HT 920 and UK14304-18 Effects on aqueous humor dynamics in monkeys. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1158-62.
9. Marchini G, Babighian S, Tosi R, Bonomi L. Effects of 0.2% brimonidine on ocular anterior structures. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15:337-44.
10. McDonald JE 2<sup>nd</sup>, El-Moatassem Kotb AM, Decker BB. Effect of brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% on pupil size in normal eyes under different luminance conditions. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:560-4.
11. Kern R. Die adrenergischen receptotren der intraocularen muskeln des menschen. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1970;120:231-48.
12. Yoshitomi T, Ito Y. Effects on indometacin and prostaglandins on the dog iris sphincter and dilator muscles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988;29:127-32.

13. Ishikawa H, Yoshitomi T, Harada Y, et al. The presence of two sites of action of endothelins in the isolated rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Curr Eye Res.* 1993;12(12):1049-55.
14. Konno F, Takayanagi I. Characterization of postsynaptic alpha 1-adrenoceptors in the rabbit iris dilator smooth muscle. *Naunyu Schmiedueberg's Arch Pharmacol* 1986;333:271-6
15. Takayanagi I, Shiraishi K, Kokubu N. 1B-adrenoceptor mechanisms in rabbit iris dilator. *Jpn J Pharmacol.* 1992;59:301-5.
16. Ishikawa H, Miller DD, Patil PN. Comparison of post-junctional alpha-adrenoceptors in iris dilator muscle of humans, and albino and pigmented rabbits. *Naunyu Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1996;354:765-72.
17. Burke J, Manilapaz C, Kharlamb A, Runde R, Padillo E, Spada C, et al. Therapeutic use of  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in glaucoma, in: Lanier, S., Limbird, L., (eds) : *Alpha-adrenergic Receptors Structure Function and Therapeutic Implications.* Reading, UK. Harwood Academic Publishers 1996;pp 179-87.
18. Burke J, Schwartz M. Preclinical Evaluation of Brimonidine. *Surv Ophthalmol* 1996;41: S9-S18
19. Lee JH, You YS, Choe CM, Lee ES. Efficacy of brimonidine tartrate 0.2% ophthalmic solution in reducing halos after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34:963-7.
20. Edwards JD, Burka JM, Bower KS, Stutzman RD, Sediq DA, Rabin JC. Effect of brimonidine tartrate 0.15% on night-vision difficulty and contrast testing after refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1538-41.
21. Shemesh G, Moisseiev E, Lazar M, Kesler A, Eddect of brimonidine tartrate 0.10% ophthalmic solution on pupil diameter. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:486-589.

## 学会発表

1. 龍井苑子、市邊義章、池田哲也、清水公也、杉田直、望月學：小児に発症し急激な変化をきたした原因不明の網膜血管炎の一例 第65回日本臨床眼科学会 2011年一般講演(口頭発表)
2. 龍井苑子、笠原正行、松村一弘、森田哲也、庄司信行、清水公也：Trabectome手術の予後不良例における背景因子の検討 第23回日本緑内障学会 2012年一般講演(口頭発表)
3. Tatui S, Kasahara M, Matsumura K, Morita T, Shoji N, Shimizu K : Study of background factor in the poor prognosis case of the Trabectome operation The 1st Asia-Pacific Glaucoma Congress (APGC) 2012年一般講演(学術展示)
4. 龍井苑子、石川均、清水公也：摘出家兔瞳孔散大筋に対するBrimonidineの薬理作用 第119回日本眼科学会総会 2015年一般講演(学術展示)
5. 龍井苑子、清水公也、三宅俊之、常廣俊太郎、飯田嘉彦、神谷和孝、宇賀茂三：アトピー白内障におけるトーリック眼内レンズの術後回転の検討 第120回日本眼科学会総会 2016年一般講演(口頭発表)

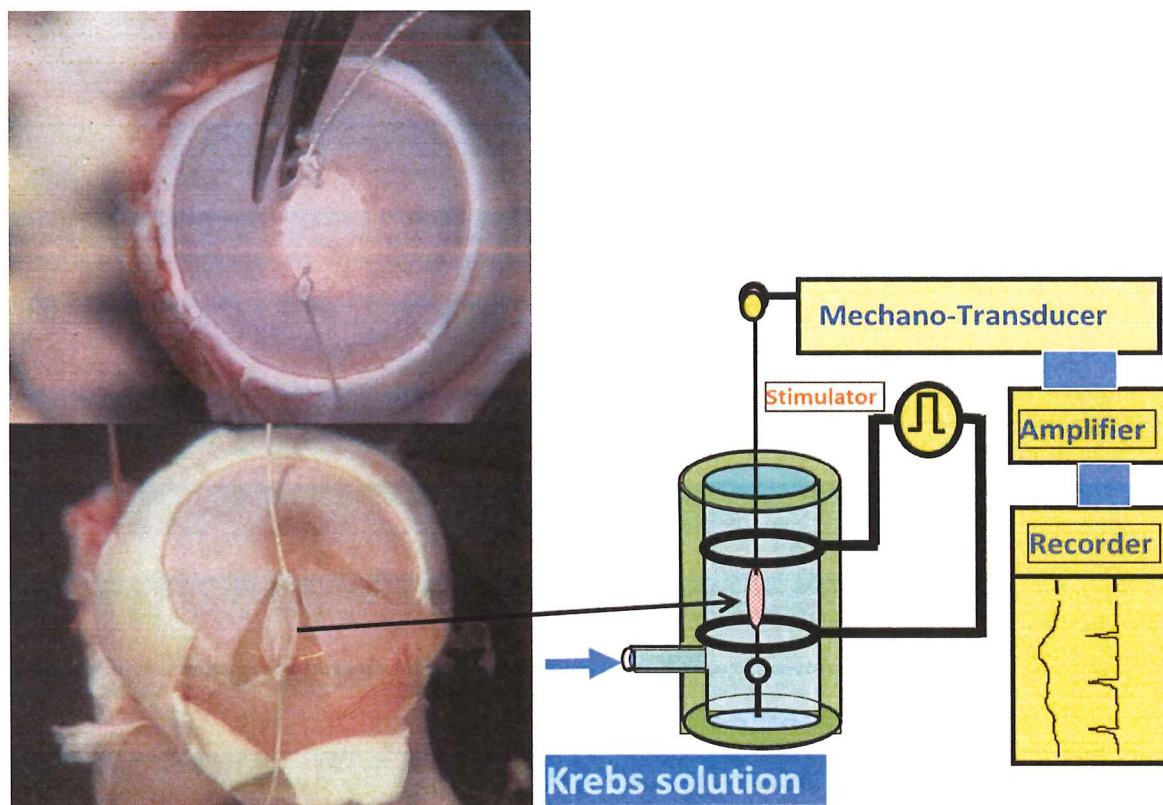
## 8, 業績目録

### 論文

1. Tatui S, Ishikawa H, Shimizu K, Mashimo K. Pre-and postsynaptic effects of brimonidine on isolated rabbit iris dilator muscles. Clin Ophthalmol. 2016; 11.10: 845-9.
2. 龍井 苑子、後関 利明、石川 均、清水 公也 眼筋型重症筋無力症による麻痺性外斜視に対し、上下直筋全幅移動術が有効であった一例 神経眼科 2015;32:161-4
3. Shoji N, Kasahara M, Iijima A, Takahashi M, Tatsui S, Matsumura K, Morita T, Shimizu K. Short-term evaluation of Trabectome surgery performed on Japanese patients with open-angle glaucoma. Jpn J Ophthalmol. 2016; 60(3): 156-65.

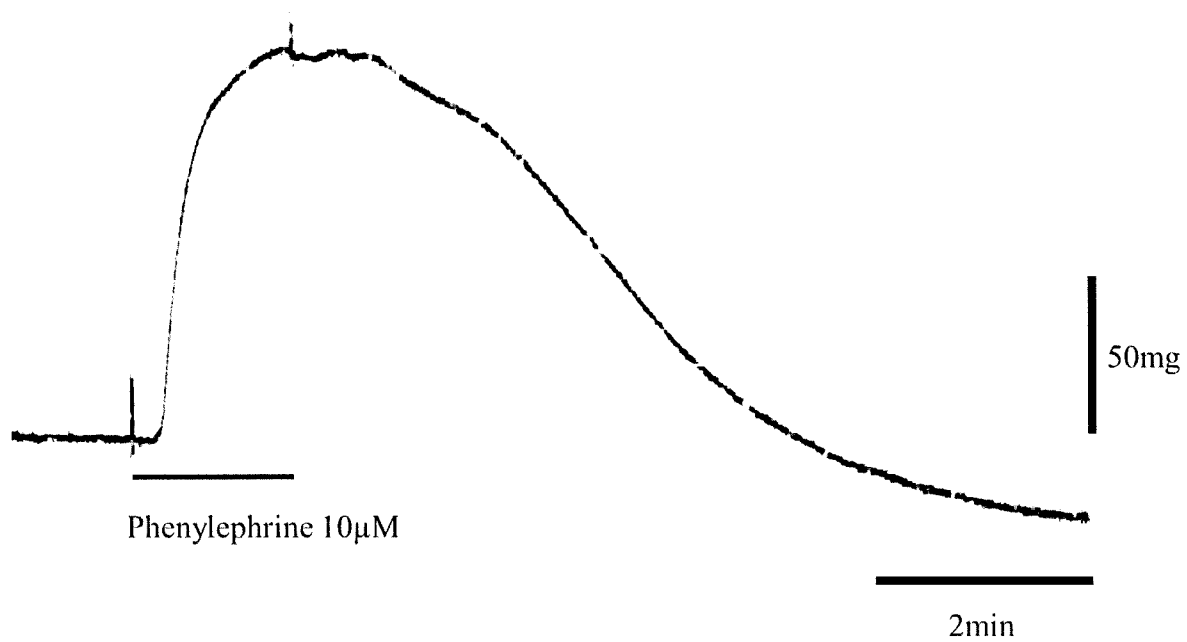
## 9, 図表

図1 摘出家兎瞳孔散大筋条片作製方法及実験機器



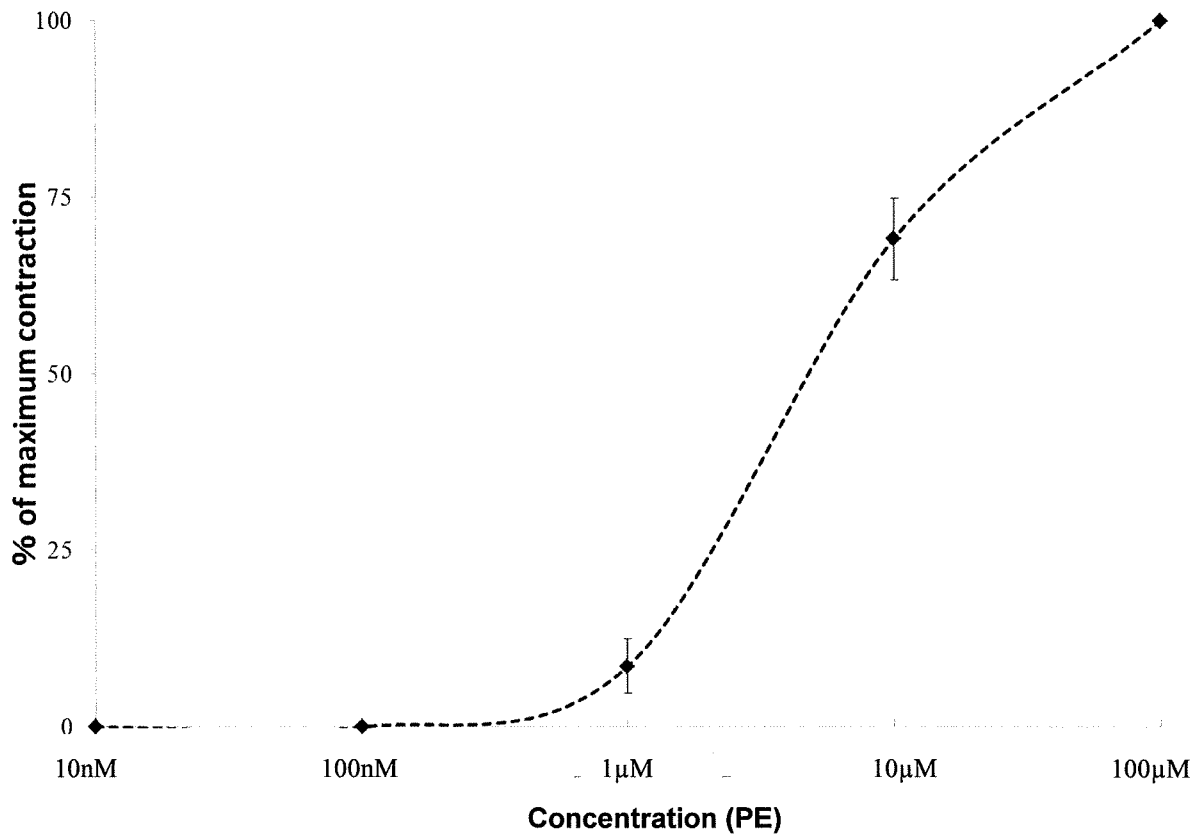
摘出家兎瞳孔散大筋条片を灌流槽に固定し、等尺性収縮を記録。灌流槽内に図のごとく塩化銀電極を配置し、フィールド刺激とした。

図2 摘出家兎瞳孔散大筋の phenylephrine による収縮



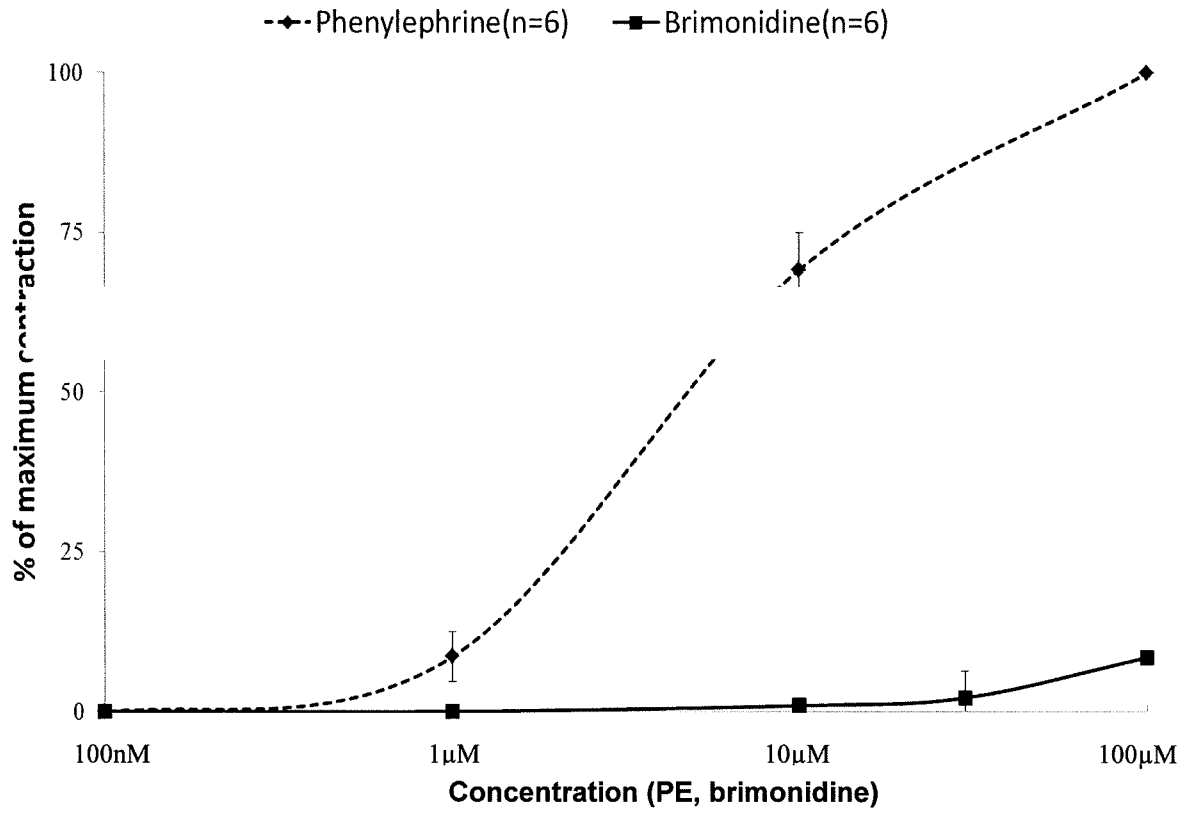
筋は高濃度で phenylephrine (10µM) による収縮

図3 摘出家兔瞳孔散大筋における phenylephrine による容量反応曲線



摘出家兔瞳孔散大筋は外因性に投与した phenylephrine により容量依存性に収縮した

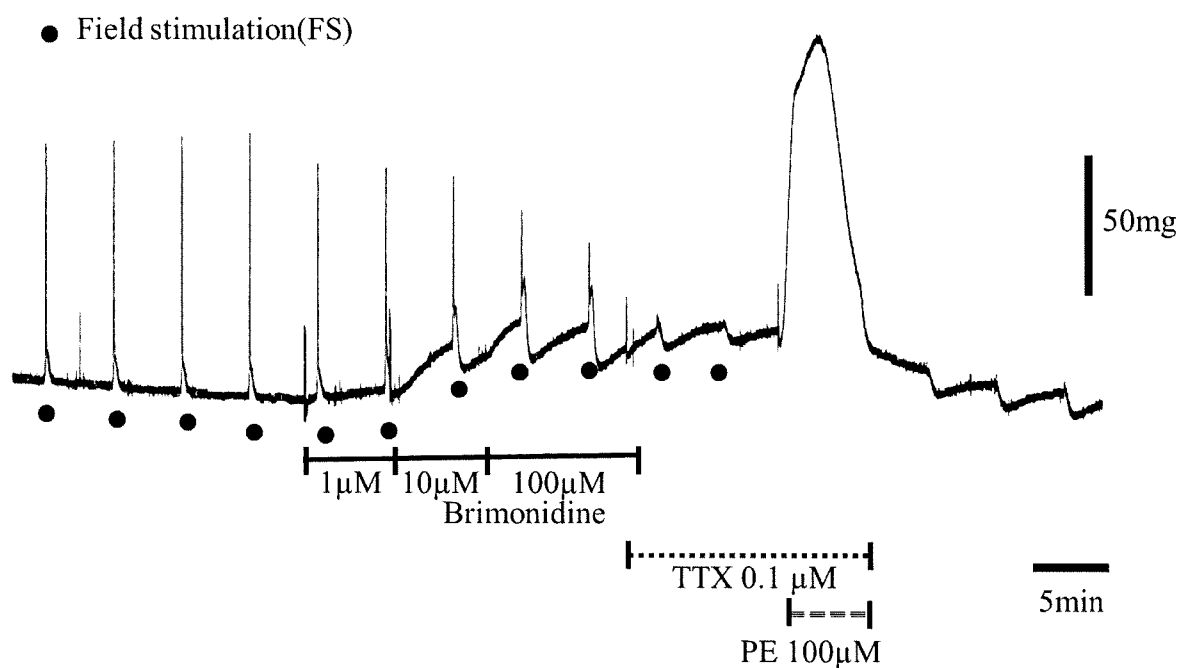
図 4 摘出家兔瞳孔散大筋におけるブリモニジン酒石酸塩の収縮と phenylephrine との比較



phenylephrine と比較し、ブリモニジン酒石酸塩の収縮は極わずか

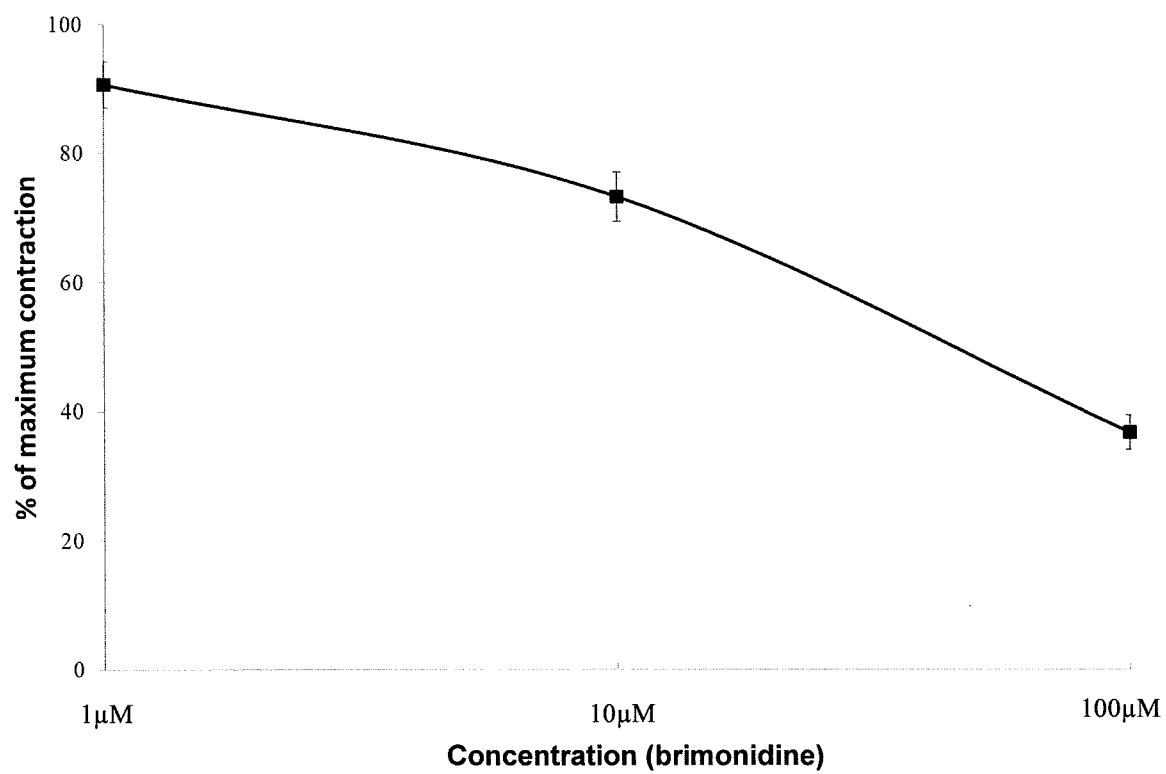


図5 フィールド刺激による収縮とブリモニジン酒石酸塩による抑制



FSを加えると一過性の早い収縮が惹起された。ブリモニジン酒石酸塩の投与にてこの早い収縮は容量依存性に抑制された。またFSによる収縮はフグ毒(TTX)で抑制され、しかもTTX存在下でもPEによる収縮は生じるため内在性神経を刺激して生じる収縮と考えられる。本図ではブリモニジン酒石酸塩投与により基線が上昇しているが、FSによる収縮は上昇した基線からその頂点までとした。

図6 フィールド刺激による収縮とブリモニジン酒石酸塩による抑制



FS による収縮はブリモニジン酒石酸塩投与により容量依存性に抑制された