緑内障における網膜循環障害機序の解明と新規緑内障治療薬の探索

森 麻美,^{*,a} 中原 努,^a 倉内祐樹,^b 坂本謙司,^a 石井邦雄^a

Elucidation of Dysfunctional Mechanisms of Retinal Circulation in the Rat Models of Glaucoma and Exploration of Novel Therapeutic Drugs

Asami Mori,^{*,a} Tsutomu Nakahara,^a Yuki Kurauchi,^b
Kenji Sakamoto,^a and Kunio Ishii^a^aDepartment of Molecular Pharmacology, Kitasato University School of Pharmaceutical Sciences; 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan; and ^bProgram for Leading Graduate Schools, Kumamoto University; 5-1 Oe-honmachi, Chuo-ku, Kumamoto 862-0973, Japan.

(Received August 27, 2013)

In recent times, glaucoma has become the leading cause of acquired blindness among the Japanese. As visual disorders markedly decrease the quality of life (QOL), it is important to develop new strategies for preventing the onset of and delaying the progression of glaucoma. Glaucoma has long since been recognized as a serious disease caused by increased intraocular pressure and subsequent injury and death of the neuronal retinal cells. Therefore, numerous studies have focused on the mechanisms that damage neuronal cells and on the drugs that possess protective effects in reversing this damage. However, injury to the retinal vasculature has been recently shown in animal models of glaucoma. Hence, thus far, only few papers have been published on retinal circulation in glaucoma. These study results have indicated that retinal circulation is altered in glaucoma and that this vascular abnormality may be the cause of and/or may accelerate retinal degeneration. In this report, we have attempted to elucidate the mechanisms of retinal circulation and explore novel drugs for the treatment of retinal circulation disorders. We have also introduced here our previous research results on retinal circulation. We reported that the drugs that improved retinal circulation, by intravitreal injection, in the rat model of glaucoma also inhibited retinal nerve injury, thereby representing possibilities that they might be novel candidate drugs for glaucoma prevention and treatment.

Key words—glaucoma; retinal circulation; prostanoid EP2 receptor agonist; β_3 adrenoceptor agonist; *N*-methyl-D-aspartate

1. はじめに

網膜は10層からなる神経細胞が層構造を形成しており、外部から与えられた光情報を受容・変換し、神経のインパルスとして脳に伝えるという重要な役割を演じている。網膜内層（内境界膜、神経線維層、神経節細胞層、内網状層、内顆粒層、外網状層）は網膜循環により、また網膜外層（外顆粒層、外境界膜、桿体錐体層、網膜色素上皮細胞層）は脈絡膜循環により栄養されているが、¹⁾ 網膜血管に

は、血液網膜柵という水溶性物質の透過に対するバリア機構²⁾や血流の自動調節能が存在する³⁾など、脳血管との間に多くの類似性が見い出されており、網膜血管は中枢血管に分類されている。

網膜は単位組織重量当たりの酸素要求量が非常に多いことから、^{1,2)} 網膜循環障害による網膜虚血は、網膜神経障害の原因となり得る。実際、わが国における後天性失明原因の第一位である緑内障も、網膜循環障害が原因で起こることが報告されている。^{4,5)} ヒトは外からの情報の8割以上を視覚から取得しているため、視機能の低下をもたらす種々の眼疾患は、死に至るような疾病ではないものの、著しい quality of life (QOL) の低下をもたらす。したがって、緑内障の発症及び進行を抑制することは、医学・薬学研究者に与えられた重要な課題である。

これまで緑内障は、主として眼圧の上昇によって

The authors declare no conflict of interest.

^a北里大学薬学部分子薬理学教室（〒108-8641 東京都港区白金5-9-1）、^b熊本大学大学院先進機構博士課程教育リーディングプログラム（〒862-0973 熊本市中央区大江本町5-1）

*e-mail: moria@pharm.kitasato-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第133年会シンポジウムS30-201で発表した内容を中心に記述したものである。

網膜神経細胞死が生じ、視覚障害をもたらす疾患と捉えられてきた。そのため、緑内障の研究は網膜神経細胞死のメカニズムや神経保護薬の探索に関するものがほとんどである。緑内障の治療には眼圧下降薬が用いられるが、わが国の緑内障の約7割が眼圧上昇を伴わない正常眼圧緑内障であるのが現状である。正常眼圧緑内障における視神経障害機序として網膜循環障害の関与が注目されつつあるが、網膜血流障害に着目した報告は少ない。

しかし最近では、緑内障モデル動物において網膜微小血管障害の存在が報告されてきている。⁶⁻⁸⁾ それによって生じる網膜血流障害が、網膜神経細胞死をさらに加速させる可能性が考えられるため、われわれは緑内障の新たな治療戦略として、網膜循環改善作用を有する薬物に着目して研究を進めている。

網膜循環に関する *in vivo* 研究の多くは、ウシ、ブタ、サル、ネコ、ウサギなどの中・大型動物を用

いて、臨床で用いられている機器によりなされてきた。しかし種々の病態モデルや遺伝子改変モデルが確立されているラット、マウスなどに臨床機器を用いることは困難であり、小動物を用いた *in vivo* 研究は非常に少ないというのが現状である。そこでわれわれは、独自に小動物用眼底撮影装置を製作し、*in vivo* でラット網膜血管の反応性を評価できるシステムを構築することにより、正常⁹⁻¹⁵⁾ 及び病態（糖尿病、高血圧、緑内障）モデルラット¹⁶⁻²²⁾ における網膜循環に関する一連の研究を行ってきた。本稿では、われわれがこれまでにやってきた一連の網膜循環調節機構についての研究成果と、これまでに検討してきた 46 種類の血管拡張薬（Fig. 1）の中から、網膜循環改善薬の候補として挙げることができる薬物について紹介する。さらに、網膜循環と神経機能との関連にも言及することにより、今後の緑内障治療戦略について論じてみたい。

【Ca²⁺ channel inhibitor】 Nicardipine Nifedipine Flunarizine Amlodipine Cilnidipine	【cAMP/cGMP increasing drugs】 [Adenylyl cyclase activator] [Phosphodiesterase inhibitor] Forskolin Colforsin Theophylline <Phosphodiesterase 4 inhibitor> Rolipram Ro-20-1724 YM-976 [Vasodilatory prostaglandin] (IP receptor agonist) Prostacyclin Beraprost (EP receptor agonist) Prostaglandin E ₂ Prostaglandin E ₁ Lipo-prostaglandin E ₁ <EP2 receptor agonist> ONO-AE1-259-01 <EP4 receptor agonist> ONO-AE1-329 [Neuropeptide] Adrenomedullin Urocortin Urocortin 2	
【α₁ adrenoceptor antagonist】 Bunazosin <α_{1A} adrenoceptor antagonist> RS100329 <α_{1B} adrenoceptor antagonist> L-765314 <α_{1D} adrenoceptor antagonist> BMY 7378	【K_{ATP}/BK_{Ca} channel opener】 Pinacidil Nicorandil BMS-191011 【Others】 Ibudilast Fasudil Vinpocetin Hydralazine	
【β adrenoceptor agonist】 Adrenaline Isoprenaline <β₂ adrenoceptor agonist> Salbutamol Formoterol <β₃ adrenoceptor agonist> BRL37344 CL316243	【EC dependent vasodilator】 Acetylcholine Bradykinin Adenosine	

Fig. 1. Forty-six Kinds of Vasodilation Drugs Used in Our Previous Studies

2. 一酸化窒素による網膜循環調節機構

血管内皮細胞は、血管緊張度の調節に必要な役割を担っている種々の物質を産生する。そのうちの1つである一酸化窒素 (NO) は、網膜血管床においても血流量増大作用を示すことが報告されている。²³⁾ NO は血管平滑筋細胞の可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylyl cyclase; sGC) を活性化し、細胞内 cGMP 量を増加させることにより強力な血管拡張作用を示すことが広く知られている。²⁴⁾ しかし、大変興味深いことに、摘出ブタ網膜血管を用いた研究では、NO がプロスタサイクリン (PGI₂) の産生・遊離増大を介して血管を拡張させることが示唆されている。²⁵⁾ われわれのラットを用いた *in vivo* 実験においても、NO 供与体である NOR3 の作用は、sGC 阻害薬である ODC では影響を受けなかったが、アデニル酸シクラーゼ (adenylyl cyclase; AC) 阻害薬である SQ 22536 で有意な抑制が観察された。^{10,11)} この NOR3 による網膜血管拡張反応に対して、選択的 cyclooxygenase (COX)-2 阻害薬の nimesulide 及び NS-398 は影響を及ぼさなかったが、非選択的 COX 阻害薬の incomethacin と選択的 COX-1 阻害薬の SC-560 は有意な抑制効果を示した。また、ラット網膜血管では sGC の発現が非常に少ないこと、さらに COX-2 ではなく、COX-1 が発現していることも示された。¹⁰⁾ このように、網膜血管では sGC がほとんど発現していないことから、NO は細胞内 cGMP の増大ではなく、アラキ

ドン酸カスケードに作用し、COX-1 の活性化に由来する prostanoid(s) の産生を介して、cAMP を増大させることで血管を拡張させることが示唆された (Fig. 2)。

以上の結果より、cAMP シグナル経路が網膜循環の調節において重要な役割を演じていることが明らかになり、細胞内 cAMP を増加させる薬物は網膜循環改善薬の候補となり得ると考えられた。そこでわれわれは、自律神経反射を抑制した tetrodotoxin 処置ラットに各種 cAMP 増加薬を静脈内投与し、それによって生じる血圧、心拍数及び網膜血管径の変化を指標として、全身性の作用と網膜血管に対する作用を比較し、網膜血管に選択的に作用する薬物の探索を行っている。

3. 網膜血管に対するプロスタノイド EP2 受容体刺激薬と PGI₂ の作用

cAMP 増加薬は、全身の血管及び心臓に作用し、血圧低下や心悸亢進をもたらす。しかし、PGE₂ や PGI₂ など血管拡張性 prostanoid(s) は、心臓に対する作用がないことが報告されている。²⁶⁾ 内因性 prostanoid(s) は、NO とともに血管内皮細胞で産生され、網膜や脈絡膜などの眼循環調節に重要な役割を果たしているとの多くの報告がある。²⁷⁻³¹⁾ PGE₂ の受容体には、prostanoid EP1-4 の4つのサブタイプが存在するが、EP2 及び EP4 受容体が cAMP を増大させる Gs タンパク質共役型のサブタイプであり、また PGI₂ が作用する IP 受容体も同様のメ

Fig. 2. Vasodilatory Mechanisms of Nitric Oxide (NO) in the Retinal Vasculature

AC; adenylyl cyclase, COX; cyclooxygenase, NO; nitric oxide, PG; prostaglandin, PLA₂; phospholipase A₂, sGC; soluble guanylyl cyclase.

カニズムで機能している。³²⁻³⁴⁾そこで、ラットにおける *in vivo* 実験において EP2, EP4 及び IP 受容体刺激薬の作用を検討したところ、EP2 受容体刺激薬である ONO-AE1-259-01 と IP 受容体を刺激する PGI₂ は、いずれも血圧低下が観察されるよりも低用量から網膜血管拡張作用を示すこと、また心拍数には影響を及ぼさないということが明らかとなった。^{14,15)} このように、EP2 受容体刺激薬及び PGI₂ は、末梢血管よりも網膜血管により強く作用し、心臓に対する直接作用が弱いことから、網膜循環改善薬の候補となり得ることが示された。

4. 網膜血管に対する β_2 アドレナリン受容体刺激薬と β_3 アドレナリン受容体刺激薬の作用

循環カテコラミンは、血管緊張性を収縮性あるいは拡張性に調節する重要な因子である。そこで、adrenaline 及び noradrenaline の作用について検討したところ、いずれも血圧を用量依存的に上昇させたものの、網膜血管に対する作用は異なり、adrenaline は網膜血管を拡張させるが、noradrenaline は網膜血管を収縮させるという結果が得られた。³⁵⁾ この adrenaline による網膜血管拡張反応は、 β_1/β_2 アドレナリン受容体遮断薬である propranolol 及び β_3 アドレナリン受容体遮断薬である L-748337 によって収縮に転じた。また、adrenaline による昇圧反応は propranolol によってさらに増強したものの、L-748337 による影響は受けなかった。これらの結果は、adrenaline の β アドレナリン受容体を介した拡張作用は α_1 アドレナリン受容体を介した収縮作用よりも強いこと、そして adrenaline による網膜血管拡張反応には、 β_1/β_2 アドレナリン受容体のみならず、 β_3 アドレナリン受容体も関与していることが明らかとなった。³⁵⁾ 一方、noradrenaline による網膜血管及び末梢血管収縮反応は、propranolol 及び L-748337 の影響を受けなかった。この noradrenaline による血管収縮反応についてさらに検討したところ、noradrenaline による網膜血管収縮反応及び昇圧反応は、 α_{1B} アドレナリン受容体ではなく、 α_{1A} 及び α_{1D} アドレナリン受容体を介していることも示された。³⁶⁾ 以上のことから、網膜血管拡張反応に β_1/β_2 及び β_3 アドレナリン受容体が関与していることが明らかになったため、各種 β 受容体刺激薬による反応について検討した。

β_2 アドレナリン受容体刺激薬である salbutamol

を静脈内投与すると、網膜血管は著しく拡張するものの、同時に著しい血圧の低下と高用量における心拍数の増大が観察された。一方、 β_3 アドレナリン受容体刺激薬である CL316243 及び BRL37344 の静脈内投与は、網膜血管を著しく拡張させたが、salbutamol と比較して血圧低下作用は弱く、心拍数を変化させないことが明らかになった。³⁷⁾ 以上のことから、 β_2 アドレナリン受容体刺激薬よりも β_3 アドレナリン受容体刺激薬の方が、全身循環に及ぼす影響が少ない網膜循環改善薬となる可能性が示唆された。

5. 緑内障と網膜循環について

緑内障は、なんらかの原因により視神経が障害されて萎縮し、視神経乳頭の陥凹や視野狭窄を生じる疾患である。進行性の網膜神経障害及び視覚障害を伴うものの、自覚症状が少ないため、気付かないうちに症状が進行し、治療が遅れて失明に至ることがある。

グルタミン酸は中枢神経系の興奮性神経伝達物質であるが、緑内障では過剰な細胞外グルタミン酸が *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 型受容体を刺激することで、網膜神経細胞死に関与していることが広く知られている。³⁸⁻⁴⁰⁾ また、網膜神経細胞死の原因として、神経栄養因子の枯渇、グリアの活性化、興奮毒性、虚血、酸化ストレスなど、様々な傷害機序が挙げられるが、いずれの場合も最終的にはアポトーシスを引き起こすとされる。⁴¹⁻⁴⁴⁾

このように、現在の緑内障に関する研究は、網膜神経細胞死の機序や網膜神経保護作用に関するものが主流であり、網膜血流障害に着目した報告は少ない。しかし最近では、緑内障モデル動物において、網膜微小血管障害が生じることが報告されている。⁶⁻⁸⁾ これらの結果は、網膜血管障害による循環障害が緑内障の原因となったり、また病態の進行を加速したりする可能性を示唆している。したがって、網膜循環改善作用を有する薬物が、新しい緑内障の予防・治療薬となる可能性が考えられたので、われわれは、これまでに明らかにしてきた網膜循環改善薬の候補薬物が、緑内障モデル動物の網膜神経傷害に対して保護作用を示すか否かについて検討することとした。

6. 緑内障モデルラットの網膜神経傷害に及ぼす網膜循環改善薬の影響

6-1. プロスタノイド EP2 受容体刺激薬 プロスタノイド EP2 受容体刺激薬である ONO-AE1-259-01 の静脈内投与は網膜血管を強く拡張させることを示されたが、同時に降圧反応も観察されたため、副作用の軽減を目的として、同薬物を硝子体内投与することで検討した。まず、健常ラットに ONO-AE1-259-01 (20 pmol/eye) を硝子体内投与したときの網膜血管の変化を観察したところ、静脈内投与の場合と同様に、矢印で示す網膜細動脈径に 17.8% の増大が認められた [Figs. 3 (A) and (B)]。そこで次に、実験的緑内障モデルとして汎用されている NMDA 硝子体内投与モデルラットで観察される網膜神経傷害に対し、ONO-AE1-259-01 の同時投与がどのような影響を及ぼすかについて検討した。その結果、ONO-AE1-259-01 は NMDA (200

nmol/eye) 硝子体内投与による神経節細胞の脱落と内網状層の層厚減少を有意に抑制することが示された [Figs. 3 (C)–(E)].⁴⁵⁾ したがって、EP2 受容体刺激薬は、網膜循環改善作用のみならず、網膜神経保護作用も示すことから、網膜血流量改善と神経保護作用を併せ持つ、緑内障治療薬となり得ることが示唆された。

6-2. β_3 アドレナリン受容体刺激薬 健常ラットの硝子体内に β_3 アドレナリン受容体刺激薬の CL316243 (50 nmol/eye) を投与したところ、投与 20 分後には矢印で示す網膜細動脈の血管径が 21.9 % 増大し、その作用は少なくとも投与 60 分後まで持続していた (Fig. 4)。CL316243 の静脈内投与では弱いながらも降圧反応が観察されていたが、³⁷⁾ 硝子体内投与では降圧反応は観察されなかった。そこで次に、NMDA 硝子体内投与によって誘発される網膜神経傷害に及ぼす CL316243 の影響を検討したところ、興味深いことに、CL316243 を NMDA と同時に投与しても網膜神経傷害は抑制されないが、NMDA 投与 15 分以降に CL316243 を投与すると、神経傷害が有意に抑制されるという結果が得られた。この効果は、 β_3 アドレナリン受容体遮断薬によってほぼ完全に抑制された。⁴⁶⁾ これらの結果から、CL316243 は β_3 アドレナリン受容体刺激によって NMDA 誘導の網膜神経傷害に対して保護作用を示すことが明らかになった。したがって、 β_3 アドレナリン受容体刺激薬も、網膜血流量改善作用と神経保護作用を併せ持つ、緑内障治療薬の候補となるかもしれない。

7. おわりに

本稿では、網膜循環調節機構における NO の作用機序として、通常の血管床とは異なるアラキドン酸カスケードの活性化による cAMP 産生増大という経路が存在すること、また cAMP を増大させる薬物のうち、プロスタノイド EP2 受容体刺激薬及び β_3 アドレナリン受容体刺激薬が、全身循環に及ぼす影響の少ない網膜循環改善作用を有することを示した。さらに、緑内障では網膜循環障害が生じる可能性があり、網膜血流の低下によって網膜神経に十分な酸素や栄養を供給できず、網膜神経傷害をさらに悪化させる要因となり得ることを考察した。しかし、EP2 受容体刺激薬や β_3 アドレナリン受容体刺激薬のような網膜循環改善作用と網膜神経保護作用

Fig. 3. Effects of Intravitreal Injection of ONO-AE1-259-01 against Retinal Vasculature and Retinal Damage 7 Days after Intravitreal Injection of *N*-methyl-D-aspartate (NMDA)

The diameter of retinal arterioles indicated by white arrows by 17.8% on 10 min after intravitreal injection of ONO-AE1-259-01 (an EP2 receptor agonist, 20 pmol/eye) (A, B). Intravitreal injection of NMDA (200 nmol/eye) reduced retinal ganglion cells (shown by black arrowheads) and increased pyknotic cells (shown by black arrow) in the ganglion cell layer (GCL) and decreased the thickness of the inner plexiform layer (IPL) (D). ONO-AE1-259-01 (ONO, 20 pmol/eye) attenuated the NMDA-induced injuries (E). The thickness of the inner nuclear layer (INL), the outer plexiform layer (OPL), or the outer nuclear layer (ONL) was not changed by NMDA. Scale bar = 50 μm.

Fig. 4. Effects of Intravitreal Injection of CL316243 against Retinal Blood Vessels

Intravitreal injection of CL316243 ($\alpha\beta_3$ adrenoceptor agonist, 50 nmol/eye) dilated the retinal vasculature. For example, the retinal arteriolar diameter measured before and 5, 10, 20, 30, and 60 min after CL316243 injection were 59.0, 59.5, 63.8, 71.9, 70.0, and 69.5 μm , respectively (shown by arrows) (A–F).

を併せ持つ薬物によって、このような悪循環を阻止することが可能となるかもしれない。これらの薬物は、現在、眼圧降下薬しか存在しない緑内障に対する、全く新しい治療薬となり得る。今後、これら薬物の臨床応用を目標とした研究が進み、緑内障を始めとする視覚障害を伴う疾患への適応を取得できることに期待したい。

謝辞 本研究及び本総説の執筆にあたり、多大なるご指導、ご鞭撻を賜りました北里大学薬学部分子薬理学教室 石井邦雄教授に慎んで感謝の意を表しますとともに、厚く御礼申し上げます。また、研究の遂行にあたり、多くのご指導、ご協力を頂きました北里大学薬学部分子薬理学教室の共同研究者及び教室員の皆様に深く感謝いたします。今回紹介いたしました研究の一部は、北里大学学術奨励研究資金 (A. M) 及び科学研究費補助金 (No. 22790260, 24790241 to A. M., No. 10672051, 12672116, 21590102 to K. I.) の補助によって実施されたものであり、ここの深甚なる謝意を表します。

REFERENCES

- 1) Whitehart D. R., "Biochemistry of the Eye," 2nd ed., Butterworth-Heinemann, Boston,

2004, pp. 85–132.

- 2) Bill A., *Physiol. Rev.*, **55**, 383–417 (1975).
- 3) Robinson F., Riva C. E., Grunwald J. E., Perdig B. L., Sinclair S. H., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **27**, 1706–1712 (1986).
- 4) Flammer J., Orgul S., Costa V. P., Orzalessi N., Krieglstein G. K., Serra L. M., Renard J. P., Stefansson E., *Prog. Retin. Eye Res.*, **21**, 359–393 (2002).
- 5) Grieshaber M. C., Flammer J., *Curr. Opin. Ophthalmol.*, **16**, 79–83 (2005).
- 6) Zheng L., Gong B., Hatala D. A., Kern T. S., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **48**, 361–367 (2007).
- 7) Al-Gayyar M. M., Abdelsaid M. A., Matragoon S., Pillai B. A., El-Remessy A. B., *Am. J. Pathol.*, **177**, 1187–1197 (2010).
- 8) Ueda K., Nakahara T., Hoshino M., Mori A., Sakamoto K., Ishii K., *Neurosci. Lett.*, **485**, 55–59 (2010).
- 9) Noguchi M., Mori A., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K., *Biol. Pharm. Bull.*, **32**, 1924–1927 (2009).
- 10) Ogawa N., Mori A., Hasebe M., Hoshino M., Saito M., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **297**, R968–R977 (2009).

- 11) Ogawa N., Saito M., Mori A., Sakamoto K., Kametaka S., Nakahara T., Ishii K., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **375**, 323–328 (2007).
- 12) Kojima N., Saito M., Mori A., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K., *Vascular Pharmacol.*, **51**, 119–124 (2009).
- 13) Miwa T., Mori A., Nakahara T., Ishii K., *Eur. J. Pharmacol.*, **602**, 112–116 (2009).
- 14) Mori A., Saito M., Sakamoto K., Narita M., Nakahara T., Ishii K., *Eur. J. Pharmacol.*, **570**, 135–141 (2007).
- 15) Mori A., Saito M., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K., *J. Pharmacol. Sci.*, **103**, 103–112 (2007).
- 16) Mori A., Saigo O., Hanada M., Nakahara T., Ishii K., *J. Pharmacol. Sci.*, **110**, 160–168 (2009).
- 17) Nakazawa T., Sato A., Mori A., Saito M., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K., *Vascular Pharmacol.*, **49**, 77–83 (2008).
- 18) Nakazawa T., Mori A., Saito M., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **376**, 423–430 (2008).
- 19) Nakazawa T., Kaneko Y., Mori A., Saito M., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K., *Vascular Pharmacol.*, **46**, 153–159 (2007).
- 20) Kaneko Y., Saito M., Mori A., Sakamoto K., Kametaka S., Nakahara T., Ishii K., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 985–989 (2007).
- 21) Kaneko Y., Saito M., Mori A., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K., *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **22**, 317–322 (2006).
- 22) Okamura N., Saito M., Mori A., Sakamoto K., Kametaka S., Nakahara T., Ishii K., *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **23**, 207–212 (2007).
- 23) Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A., *Pharmacol. Rev.*, **43**, 109–142 (1991).
- 24) Koss M. C., *Eur. J. Pharmacol.*, **374**, 161–174 (1999).
- 25) Hardy P., Abran D., Hou X., Lahaie I., Peri K. G., Asselin P., Varma D. R., Chemtob S., *Circ. Res.*, **83**, 721–729 (1998).
- 26) Couttenye M. M., De Clerck N. M., Herman A. G., Brutsaert D. L., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **7**, 971–976 (1985).
- 27) Chemtob S., Beharry K., Rex J., Chatterjee T., Varma D. R., Aranda J. V., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **32**, 1799–1807 (1991).
- 28) Delaey C., Van De Voorde J., *Circ. Res.*, **83**, 714–720 (1998).
- 29) Delaey C., Van De Voorde J., *Ophthalmic. Res.*, **32**, 249–256 (2000).
- 30) Hardy P., Abran D., Li D. Y., Fernandez H., Varma D. R., Chemtob S., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **35**, 580–591 (1994).
- 31) Hardy P., Beauchamp M., Sennlaub F., Gobeil F. Jr., Tremblay L., Mwaikambo B., Lachapelle P., Chemtob S., *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids*, **72**, 301–325 (2005).
- 32) Coleman R. A., Smith W. L., Narumiya S., *Pharmacol. Rev.*, **46**, 205–229 (1994).
- 33) Narumiya S., Sugimoto Y., Ushikubi F., *Physiol. Rev.*, **79**, 1193–1226 (1999).
- 34) Sugimoto Y., Narumiya S., *J. Biol. Chem.*, **282**, 11613–11617 (2007).
- 35) Mori A., Nakahara T., Sakamoto K., Ishii K., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **384**, 603–608 (2011).
- 36) Mori A., Hanada M., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K., *Eur. J. Pharmacol.*, **673**, 65–69 (2011).
- 37) Mori A., Miwa T., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K., *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **382**, 119–126 (2010).
- 38) Lam T. T., Abler A. S., Kwong J. M., Tso M. O., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **40**, 2391–2397 (1999).
- 39) Izumi Y., Hammerman S. B., Kirby C. O., Benz A. M., Olney J. W., Zorumski C. F., *Vis. Neurosci.*, **20**, 97–107 (2003).
- 40) Bai N., Aida T., Yanagisawa M., Katou S., Sakimura K., Mishina M., Tanaka K., *Mol. Brain*, **6**, 34 (2013).
- 41) Sucher N. J., Lipton S. A., Dreyer E. B., *Vision Res.*, **37**, 3483–3493 (1997).
- 42) Kwong J. M., Lam T. T., *Exp. Eye Res.*, **71**, 437–444 (2000).
- 43) Moore P., El-sherbeny A., Roon P., Schoenlein P. V., Ganapathy V., Smith S. B., *Exp. Eye Res.*, **73**, 45–57 (2001).
- 44) Qu J., Wang D., Grosskreutz C. L., *Exp. Eye Res.*, **91**, 48–53 (2010).
- 45) Mori A., Ishii T., Kuroki T., Shigeta N., Sakamoto K., Nakahara T., Ishii K., *Eur. J. Pharmacol.*, **616**, 64–67 (2009).
- 46) Oikawa F., Nakahara T., Akanuma K., Ueda

K., Mori A., Sakamoto K., Ishii K., *Naunyn
Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **385**, 1077–

1081 (2012).