第12回 日本臨床薬理学会 1991年10月24~25日 仙台市民会館

ラット大動脈およびヒト伏在静脈に対する
granulocyte-macrophage colony stimulating
factor の作用渡部 敏雄^{*1} 清水 直容^{*1} Robert F. W. MOULDS^{*2}

Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) は顆粒球減少症の治療に有用であるが、顔面紅潮、血圧低下等の血管拡張によると思われる副作用が報告されている¹⁾。GM-CSF の受容体は血管にも存在し、その数や親和性は骨髓の単核球のそれと類似している²⁾。この受容体を介して血管収縮に直接、あるいは EDRF (内皮依存性血管弛緩因子) のような血管作動性因子を介して影響をおよぼしている可能性が示唆される。そこで、ラットおよびヒトの血管を用いて GM-CSF の血管に対する作用を検討した。

方法: 雄性 SD ラット (体重 200~300 g) を頸椎脱臼させ、血管内皮を損傷しないように大動脈を注意深く摘出した。ヒト伏在静脈は冠動脈バイパス手術の際の移植血管の一部を用いた。ラット大動脈およびヒト伏在静脈を 3 mm 幅のリングとし、それぞれ血管内皮を温存したものと除去したものを作製した。血管内皮の除去が完全であるかどうかの確認は acetylcholine に対する弛緩反応の欠如をもって判定した。各リングは、95% O₂, 5% CO₂ でガス化し 37°C pH 7.4 の PSS (Na⁺ 137.4, K⁺ 5.4, Ca²⁺ 2.5, Mg²⁺ 1.2, Cl⁻ 131.5, SO₄²⁻ 1.2, H₂PO₄⁻ 1.2, HCO₃⁻ 15.9, グルコース 11.5 m mol/l) で満たした bath 中に懸垂し、その一端を固定、他端を圧 transducer に接続し、張力を測定した。

Phenylephrine (P) による血管収縮に対する

GM-CSF の効果を下記の方法で検討した。ラット血管にはマウス GM-CSF を、ヒト伏在静脈にはヒト GM-CSF を用いた。

1) P で前収縮させた血管に GM-CSF を 1, 10, 100 ng/ml の濃度で加えた。

2) GM-CSF (100 ng/ml) を bath fluid に添加してから 15 分後に P (10^{-9} ~ 10^{-6} M) を加え、その加重収縮に対する GM-CSF の効果を検討した。

3) プロトコール 2) と同様であるが GM-CSF との incubation 時間を 2 時間とした。

結果: P によるヒト伏在静脈の収縮においてヒト GM-CSF は、血管内皮の有無に関わらず直接的な弛緩反応を惹起しなかった (図下段左に無処置の伏在静脈での結果を、右に内皮を除去した伏在静脈での結果を示す)。またラット血管収縮においてもマウス GM-CSF は、血管内皮の有無に関わらず、直接的な弛緩反応を惹起しなかった (図上段左に無処置の大動脈での結果を、右に内皮を除去した大動脈での結果を示す)。このことは GM-CSF が血管内皮や平滑筋には直接効果をもたないことを示す。

考案: GM-CSF の効果を検討するために、われわれの用いた実験系では、マウス GM-CSF に対してはラット大動脈を、ヒト GM-CSF に対してはヒト伏在静脈が使われた。マウス GM-CSF はラット GM-CSF リセプターに結合し生物活性を発揮することが知られており、GM-CSF の種特異性のためにマウス GM-CSF の効果がでなかった可能性は考えにくい。またラット大動脈やヒト伏在静脈だけに GM-CSF リセプターがないという

^{*1} 帝京大学市原病院第三内科

〒299-01 市原市姉崎 3426-3

^{*2} メルボルン大学内科

Fig. フェニレフリンによる血管収縮に対する GM-CSF の効果を示す。
○: コントロール, ●: GM-CSF に 15 分間暴露, □: 同じく 2 時間暴露。

ことも考えにくい。

投与した GM-CSF の濃度が低かったためにその効果が見られなかったという可能性もあるが, Lieschke らの報告によれば, GM-CSF で治療中の患者の血中 GM-CSF 濃度は $30 \mu\text{g/kg}\cdot\text{iv}$ 投与で $20\sim 50 \text{ ng/ml}$ (iv 5 分後) であり, われわれが本実験で用いた GM-CSF 濃度とほぼ等しいかそれ以下である。したがって投与した GM-CSF の量が少なかったという可能性は低い。

しかし GM-CSF が間接的に, すなわち交感神経系を介して作用する可能性やヒスタミンのような血管作動性物質放出を促進している可能性は否定できない。

結語: 本実験で, GM-CSF は直接的には血管収

縮に影響を及ぼさないことが確認された。今後, GM-CSF の血管に対する間接作用について検討する必要がある。

文 献

- 1) Lieschke, G.J., Cebon, J. and Morstyn, G.: Characterization of the clinical effects after the first dose of bacterial synthesized recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood*, 74: 2634-2643 (1989).
- 2) Bussolino, F., Wang, J.M., Defilippi et al.: Granulocyte- and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate. *Nature*, 337: 461-473 (1989).