

P-037

薬物性血管炎の In Vitro 評価法の検討

○周 玉¹, 白井真紀¹, 山田 弘¹, 堀井郁夫¹, 鈴木宏治²

¹ファイザー製薬(株)中央研究所、安全性研究統括部、探索毒性病理研究室、

²三重大学医学部分子病態学講座

【背景・目的】近年、前臨床毒性試験や臨床試験において、種々の薬物が各種臓器の血管炎を惹起し、なかには臓器の血管炎を原因として、重篤な臓器不全を来す症例が報告されている。その発症部位の多くは、肝、心、腎、肺、胃、腸、皮膚等の細小血管であることが示唆されている。こうした背景の下、最近、医薬品開発の初期段階における血管炎誘発に対する評価法の確立の重要性が指摘されている。今回、我々は薬物性血管炎の発症機構及びその臓器毒性との関連性を解明するため、培養ヒト血管内皮細胞を用いた in vitro 評価法の開発に関する基礎的検討を行った。【方法】6 well plate に播種培養した2継代目のヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) に、血管内皮活性化プロテアーゼの thrombin、感染性炎症誘発物質の LPS 及び対照とする血管炎陽性薬物を添加した。所定時間作用させた後、培地を回収し、HUVECs から分泌された血液凝固線溶系物質 vWF、t-PA/PAI-1、炎症関連性粘着蛋白 VCAM-1/ICAM-1 等を ELISA 法にて測定した。また、HUVEC 細胞膜に発現する PECAM-1 及び tissue factor の動態ならびに細胞の形態変化を観察した。【結果・考察】HUVECs への血管炎誘発物質の作用により、その用量・時間依存性に生体内血管炎と密接に関連する上記の細胞分泌性マーカー及び細胞膜機能分子の発現変動、細胞の形態変化が認められた。これらの結果は、薬物性血管炎に対する本評価法の有用性を示唆するものである。

Development of in vitro Assessment for Drugs-Induced Vasculitis by Using Cultured Vascular Endothelial Cell

○Yu ZHOU¹, Maki SHIRAI¹, Hiroshi YAMADA¹, Ikuo HORII¹, Koji SUZUKI², ¹Investigative Toxicology & Pathology, Drug Safety Evaluation, Global Research & Development, Pfizer Pharmaceuticals Inc. Taketoyo, Aichi, Japan, ²Department of Molecular Pathobiology, Mie University School of Medicine, Tsu-city, Mie, Japan