

Title	分割全身放射線照射によるマウスの好中球減少に対する遺伝子組換えヒト型顆粒球コロニー形成刺激因子の回復促進作用
Author(s)	蒲谷, 浩司; 渡辺, 正彦; 日下, 多 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1994, 54(9), p. 908-916
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17079
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

分割全身放射線照射によるマウスの好中球減少に対する 遺伝子組換えヒト型顆粒球コロニー形成刺激因子の回復促進作用

蒲谷 浩司¹⁾ 渡辺 正彦¹⁾ 日下 多¹⁾
関 正利¹⁾ 伏木 雅人²⁾

1) キリンビール(株)医薬探索研究所 2) 滋賀医科大学放射線医学教室

Promotive Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor (rhG-CSF) on Recovery from Neutropenia Induced by Fractionated Irradiation in Mice

Koji Kabaya¹⁾, Masahiko Watanabe¹⁾,
Masaru Kusaka¹⁾, Masatoshi Seki¹⁾
and Masato Fushiki²⁾

The effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) on the recovery from neutropenia induced by fractionated whole-body irradiation was investigated in mice. Male 7-week old C3H/HeN mice received a total of ten exposures of 0.25 Gy/day from day 1 to 5 and from day 8 to 12. Peripheral neutropenia with a nadir on day 17 was caused by the fractionated irradiation. Daily subcutaneous injections of rhG-CSF at 0.25 and 2.5 $\mu\text{g}/\text{body}/\text{day}$ from day 1 to 21 promoted the recovery of neutrophils in a dose-

dependent manner. The kinetics of morphologically identifiable bone marrow cells were studied to clarify the mechanism behind the promotive effect of this factor. A slight decrease in mitotic immature granulocytes, such as myeloblasts, promyelocytes and myelocytes on day 5, and a drastic decrease in metamyelocytes and marrow neutrophils on days 5, 9, and 17 were seen in the femur of irradiated mice. Treatment using rhG-CSF caused an increase in immature granulocytes of all differential stages in the femur. Microscopic findings of the femurs and spleens also revealed an increase in immature granulocytes in these organs in mice injected with rhG-CSF. These results indicate that rhG-CSF accelerates granulopoiesis in the femur and spleen, thereby promoting recovery from neutropenia induced by fractionated irradiation.

はじめに

悪性腫瘍の代表的な治療法の一つとして、化学療法と放射線療法およびその併用療法がある。しかし、これらの療法では、白血球数や血小板数の減少など造血系への副作用が現れ、特に好中球数減少が誘発された場合は易感染状態になるため、治療の中断を余儀なくされる症例も少なくない。したがって、好中球数減少の防止や回復促進は、治療の継続のために非常に重要なことである¹⁾。

血液細胞の分化増殖は、種々の造血因子により

Research Code No.: 303.1, 404.1, 408

Key words: RhG-CSF, Granulopoiesis,
Fractionated irradiation,
Bone marrow suppression

Received Dec. 6, 1993; revision accepted Feb. 23, 1994

1) Pharmaceutical Research Laboratory, Kirin Brewery Co., Ltd / 2) Department of Radiology, Shiga University of Medical Science

調節されている²⁾。大腸菌により生産された遺伝子組換えヒト型顆粒球コロニー形成刺激因子 (recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: rhG-CSF)³⁾ は、骨髄で好中球系前駆細胞の増殖分化を促進させるとともに、産生された成熟好中球を骨髄から末梢血中へ放出させ^{4),5)}、また、好中球の機能も亢進させる⁶⁾ことが報告されている。さらに、癌化学療法後に減少した末梢血好中球数の回復を促進させる作用も認められており、臨床上の有用性を示す多くの報告がなされている⁷⁾⁻¹⁰⁾。

一方、放射線療法に対する rhG-CSF の効果については報告が少なく、Fushiki らにより、臨床治療と同様に分割して放射線照射したマウスの白血球数減少に対する回復促進効果が報告されているにすぎない¹¹⁾。

そこで今回、rhG-CSF の放射線療法に対する効果をより詳細に明らかにする目的で、マウスの造血組織の造血幼若前駆細胞の動態および病理組織学的解析を、末梢血好中球数の変動と併せて検討したので報告する。

実験材料および方法

1. 実験動物

C3H/HeN マウス (♂) を日本チャールス・リバー株式会社より購入し、7 週齢で試験に使用した。室温 21~23℃、相対湿度 50~60% および照明を 8 時点灯 20 時消灯に保った Specific-pathogen free 環境の動物飼育施設内で、高圧蒸気滅菌したケージで 6 匹ずつマウスを飼育し、自由に摂餌飲水させた。

2. 全身放射線照射

2.5Gy の X 線を 1 回線量 0.25Gy/day の 10 回分割で、週 5 回、2 週間にわたり (day1~5, day8~12) 全身照射した。照射は、日立 MBR-1520 R 型装置を用いて、0.5mmAl+0.1mm Cu のフィルタを装着し、焦点試料間距離 35cm, 150kV, 20mA, 線量率 3.7Gy/分の条件で行った。マウスをアクリル製の固定ケージに入れ、無麻酔下で照射を実施した。午後 1 時より照射を開

始した。

3. 被験薬の投与

rhG-CSF (フィルグラスチム, グラン[®], キリンビーブル) は、大腸菌により産生され、比活性は約 1.5×10^8 U/mg たん白であり、リムラス試験の結果、エンドトキシンは検出限界以下であった³⁾。rhG-CSF0.25 ないし $2.5 \mu\text{g}/\text{body}/\text{day}$ (0.1ml/body) を day 1~21 まで連日皮下投与した。また、対照群には溶媒 (5% マンニトール, 0.004% ポリソルベートを含む 10mM 酢酸ナトリウム緩衝液) のみを投与した。投与を午後 1 時より開始し、照射と重なる日は照射直後に投与した。

4. 末梢血血球数の測定

眼窩静脈叢より採血して以下のように血球数を測定した。長さ 75mm のヘパリン処理毛細管 (フナコシ薬品) を用いて血液約 $250 \mu\text{l}$ を採取し、自動血球計数装置 (E-2500, 東亜医用電子) にて末梢血白血球数、赤血球数および血小板数を測定した。同時に、75mm のヘパリン非処理毛細管 (フナコシ薬品) を用いて血液約 $75 \mu\text{l}$ を採取し、同量の希釈液 (50% 牛胎児血清, 0.5% EDTA-3K を加えた生理食塩液) を加え、遠心塗抹装置 (HEG-SP2, オムロン) にて塗抹標本作製し、ライト染色を施した。その塗抹標本上の有核細胞 100 個について、自動血球分析装置 (MICROX HEG-70A, オムロン) にて、形態学的特徴により白血球分画を求め、総白血球数に乘じ、好中球数およびリンパ球数を求めた。採血を、午前 9 時より開始した。

5. 骨髄造血細胞数とその分画の測定

採血後、頸椎脱臼によりマウスを致死させ、右大腿骨を摘出した。股関節側に注射針 (23gauge, テルモ) を挿入し、牛胎児血清を 5% 添加した McCoy-5A 培養液 (Gibco) 5ml で骨髄細胞を洗い出し、細胞浮遊液を調製し、自動血球計数装置にて骨髄総有核細胞数を計数した。その後、サイトスピン (Shandon) を用いて、骨髄細胞塗抹標本作製した。その標本上の有核細胞 400 個を分類同定し、総有核細胞数に乘じて各分画の絶対数を算出した。

6. 組織標本の作製

脾臓については重量を測定後、左大腿骨とともに10%リン酸緩衝ホルマリン液中で固定した。大腿骨についてはギ酸クエン酸緩衝液中で脱灰操作を行った。次に、常法に従いパラフィン包埋した後、約3 μ mの薄切切片を作製し、Hematoxylin-Eosin染色を施行した。

7. 統計学的分析

溶媒投与群と rhG-CSF 投与群との統計学的有意差については、Bertlett の検定法で分散の一樣性を検定した後、Dunnett 検定により算出した。

結 果

1. 放射線照射後の末梢血白血球数に対する作用

総線量2.5Gyの10回分割全身放射線照射(day 1~5, day 8~12)により、対照群のマウスの好中球数は、day 17を最低値として減少し、day 22においても照射前値までは回復しなかつ

た。rhG-CSF 0.25, 2.5 μ g/body/day 連日投与(day 1~21)群の好中球数は、対照群と比べ用量依存的に回復促進が認められた (Fig. 1 (A))。

対照群のリンパ球数は、day 12において照射前値の20%程度まで減少し、その後回復し始めたが、day 22でも照射前値までは回復しなかった。rhG-CSF 投与群も対照群とほぼ同様の推移を示した (Fig. 1 (B))。

対照群の赤血球数は、day 5以降軽度減少した。rhG-CSF 投与群の day 5における赤血球数は照射前値とほぼ同数で減少は認められなかったが、その後減少し day 9以降は対照群と同様の推移を示した (Fig. 1 (C))。

対照群の血小板数は、day 12において照射前値の35%程度まで減少し、その後増加し始めたが、day 22でも照射前値までは回復しなかった。rhG-CSF 0.25 μ g/body/day 投与群の血小板数は、対照群と同様の推移を示したが、rhG-CSF 2.5 μ g/body/day 投与群においては、day 9および day 22

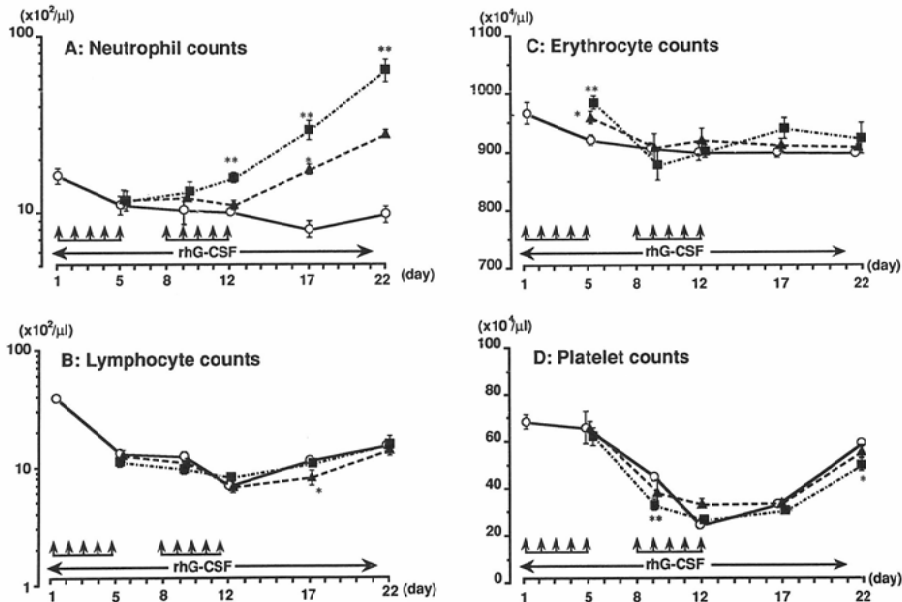


Fig. 1 Effect of rhG-CSF on neutrophil (A), lymphocyte (B), erythrocyte (C) and platelet (D) counts in peripheral blood of irradiated mice. Mice received fractionated irradiation at 0.25Gy/day from day 1 to 5 and 8 to 12 (arrows). rhG-CSF 0.25 (▲), 2.5 μ g/body/day (■) or vehicle solution (○) was administered from day 1 to 21. Each point represents the mean value of 5 to 6 mice \pm SE. *: P<0.05, **: P<0.01, with respect to vehicle group.

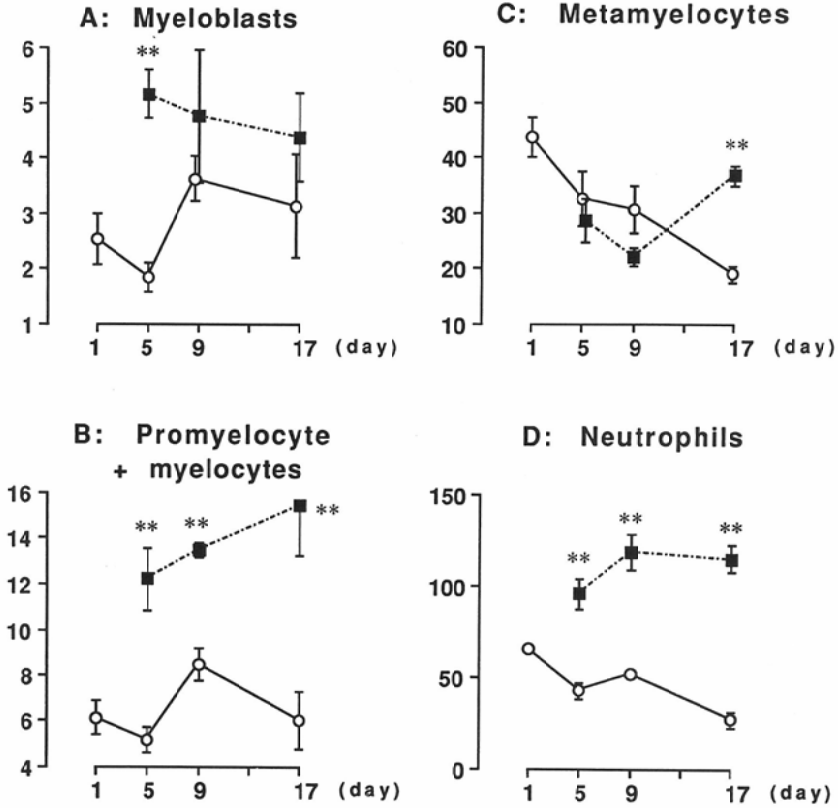


Fig. 2 Effect of rhG-CSF on myeloblast (A), promyelocyte and myelocyte (B), metamyelocyte (C) and marrow neutrophil (D) counts in the femur of irradiated mice. Mice received fractionated irradiation at 0.25Gy/day from day 1 to 5 and 8 to 12. rhG-CSF 2.5 μ g/body/day (■) or vehicle solution (○) was administered from day 1 to 21. Each point represents the mean value of 4 mice \pm SE ($\times 10^5$ /femur). **: P<0.01 with respect to vehicle group.

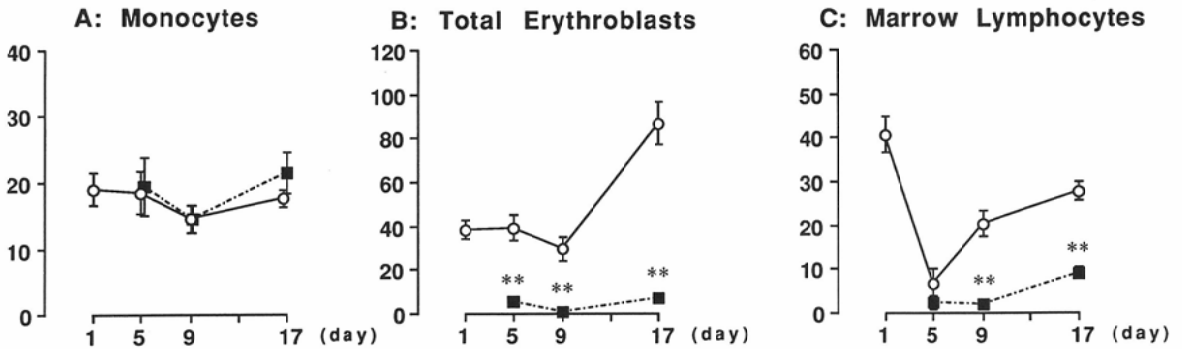


Fig. 3 Effect of rhG-CSF on monocyte (A), total erythroblast (B) and marrow lymphocyte (C) counts in the femur of irradiated mice. Mice received fractionated irradiation at 0.25Gy/day from day 1 to 5 and 8 to 12. rhG-CSF 2.5 μ g/body/day (■) or vehicle solution (○) was administered from day 1 to 21. Each point represents the mean value of 4 mice \pm SE ($\times 10^5$ /femur). **: P<0.01 with respect to vehicle group.

で対照群と比べ軽度の減少が見られた (Fig. 1 (D)).

2. 放射線照射後の骨髓造血細胞数に対する作用

分割全身放射線照射を行ったマウスの好中球系幼若細胞のうち、増殖細胞集団である骨髓芽球数および前骨髓球+骨髓球数は、rhG-CSFを投与

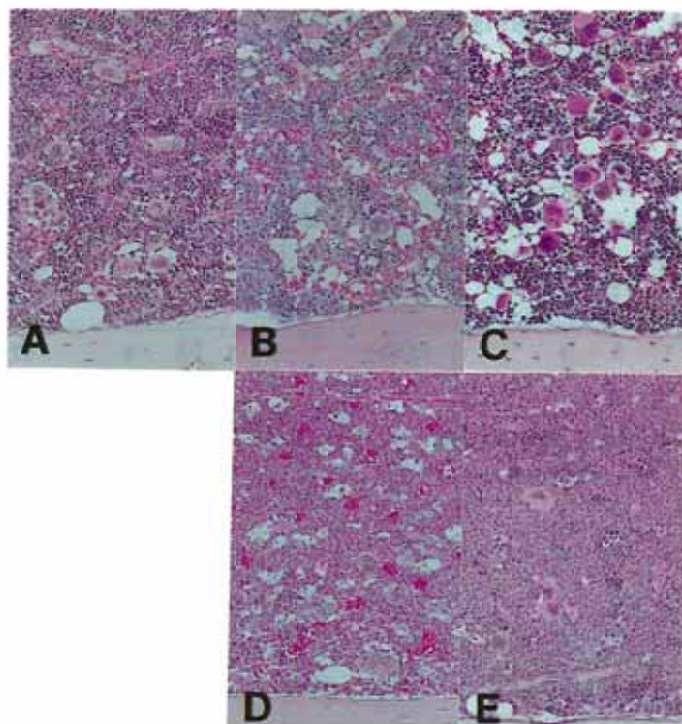


Fig. 4 Microscopic findings of the femur in irradiated mice. As compared with intact mice (A), a decrease in the immature hematopoietic cells, the dilation of sinusoids and an increase in the adipocytes were seen on day 9 in irradiated mice (B). Thereafter, immature hematopoietic cells almost recovered and mature neutrophils recovered insufficiently on day 17 (C). The treatment of rhG-CSF at $2.5\mu\text{g}/\text{body}/\text{day}$ enhanced the recovery of both immature and mature neutrophils both on day 9 (D) and 17 (E) in irradiated mice. (x200)

していない対照群においては照射期間中の day 5 で減少傾向が観察されたが、day 9 では照射前値以上に回復し、day 17 では照射前値に戻った (Fig. 2 (A), (B))。成熟度の進んだ非増殖細胞集団である後骨髄球数 (Fig. 2 (C)) および骨髄好中球数 (Fig. 2 (D)) は漸次減少し、day 17 では照射前値の約 50% に低下した。

一方、rhG-CSF $2.5\mu\text{g}/\text{body}/\text{day}$ 投与群の骨髄芽球数は、対照群に比べ day 5, day 9 および day 17 において有意な増加ないし増加傾向が認められ (Fig. 2 (A))、前骨髄球+骨髄球数は対照群の 2~3 倍の有意な増加が認められた (Fig. 2 (B))。後骨髄球数は、day 9 においては対照群よりもわずかに減少傾向が見られたが、その後増加し、day 17 においては対照群の約 2 倍に増加した (Fig. 2 (C))。骨髄好中球数は、末梢血好中球

数の増加が見られていない day 5 において、すでに対照群の 2 倍以上に増加し、day 17 でもその増加を維持していた (Fig. 2 (D))。

骨髄単球系細胞数は、対照群では day 5, day 9 および day 17 とも照射前値とほぼ同数であり、rhG-CSF 投与群でも同様に推移した (Fig. 3 (A))。

骨髄赤芽球系細胞数は、対照群において day 5 および day 9 では投与前値と同数であったが、day 17 では照射前値の 2 倍以上に増加した。rhG-CSF 投与群の赤芽球系細胞数は day 5, day 9 および day 17 とも対照群に比べ有意に減少した (Fig. 3 (B))。

骨髄リンパ球数は、対照群では day 5 において照射前値の約 15% まで減少し、その後回復傾向にあったが、day 17 でも投与前値までには回復

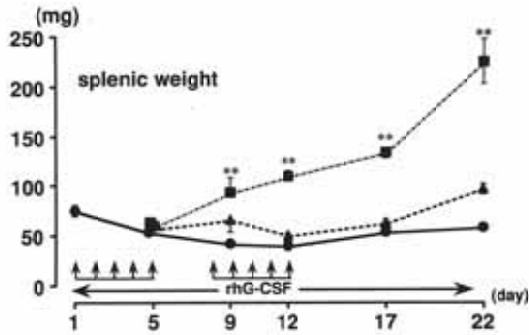


Fig. 5 Effect of rhG-CSF on splenic weight in irradiated mice: Mice received fractionated irradiation at 0.25Gy/day from day 1 to 5 and 8 to 12 (arrows). rhG-CSF 0.25 (▲), 2.5μg/body/day (■) or vehicle solution (○) was administered from day 1 to 21. Each point represents the mean value of 5 to 6 mice ± SE. *: P<0.05, **: P<0.01, with respect to vehicle group.

しなかった, rhG-CSF 投与群の骨髄リンパ球数は day 9 および day 17 で対照群に比べ有意に減少した (Fig. 3 (C)).

3. 放射線照射マウスの骨髄の組織学的観察

分割全身放射線照射した対照群のマウスの大腿骨髄では, 照射していない無処置群 (Fig. 4 (A)) と比べ, day 9 において造血細胞の減少を伴う類洞の拡張と脂肪細胞の増加が認められた (Fig. 4 (B)), day 17 では赤芽球系細胞と巨核球は十分に回復したものの, 顆粒球系細胞, 特に骨髄成熟好中球はまだ十分に回復していなかった (Fig. 4 (C)).

一方, rhG-CSF 2.5μg/body/day の投与群では対照群と比べ, day 9 においては顆粒単球系幼若細胞, 成熟好中球およびマクロファージの顕著な

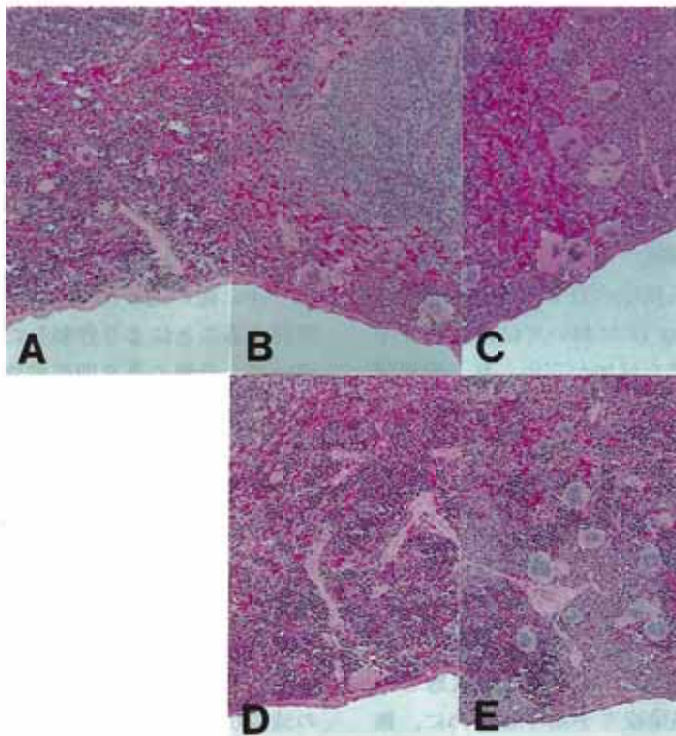


Fig. 6 Microscopic findings of the spleen in irradiated mice: As compared with intact mice (A), a decrease in the hematopoietic cells in the red pulp and diminution of white pulp were seen on day 9 (B) and 17 (C) in irradiated mice. The treatment of rhG-CSF at 2.5μg/body/day induced an increase not only in granulocytic progenitor cells but also in erythroid cells and megakaryocytes on day 9 (D), and induced a drastic increase in the mature neutrophils in addition to those cells on day 17 (E) in irradiated mice. (x200)

増加が認められ (Fig. 4 (D)), day 17 においても顆粒球系細胞, 特に成熟好中球の顕著な増加が見られた (Fig. 4 (E)). しかし, 赤芽球系細胞は対照群と比べ極端に少なく, 巨核球も少ない傾向が day 9 と day 17 において観察された (Fig. 4 (D), (E)).

4. 放射線照射後の脾重量に対する作用

分割全身放射線照射により対照群の脾重量は day 12 を最低値として減少したが, rhG-CSF 0.25 および 2.5 μ g/body/day 投与群は, 用量依存的に脾重量の回復促進が認められた (Fig. 5).

5. 放射線照射後の脾の組織学的検索

分割全身放射線照射により対照群のマウスの脾臓では day 9 において, 照射をしていない無処置群 (Fig. 6 (A)) と比べ, 赤脾髄での造血細胞の減少および白脾髄の縮小が観察された. 赤芽球系細胞の減少はあまり顕著でなかったが, 顆粒球系細胞の減少は著しかった (Fig. 6 (B)). day 17 では赤芽球系造血はほぼ回復し, 顆粒球系も幼若細胞は増加してきたが, 成熟好中球の回復は十分ではなかった (Fig. 6 (C)). rhG-CSF 2.5 μ g/body/day 投与群では, day 9 においてすべての分化段階の顆粒球系細胞の増加が見られ, また, 赤芽球系細胞および巨核球の若干の増加も認められた (Fig. 6 (D)). day 17 においては, 成熟好中球および巨核球の顕著な増加が認められ, 赤芽球系細胞の若干の増加も観察された (Fig. 6 (E)).

考 察

癌化学療法は, 造血幹細胞および前駆細胞に障害を与え, 療法後は白血球減少を引き起こす. その結果, 外的な感染菌に対してのみならず腸内細菌に対する防禦機能も低下した易感染状態となる¹²⁾¹³⁾. このような感染症を予防するために, 無菌室治療や抗生剤治療等が実施されているが, 末梢血好中球数が 500 個/ μ l 以下のときは感染死の危険性は高いとされている⁹⁾¹⁴⁾.

遺伝子組換えヒト型顆粒球コロニー形成刺激因子 (rhG-CSF) は, 化学療法後の骨髄と脾臓において好中球系前駆細胞の分裂増殖および分化成

熟を促進させることにより末梢血好中球数の回復を早め⁵⁾¹⁵⁾, 感染防御効果を発揮することが報告されており¹⁶⁾, 臨床での化学療法に対する有用性を示す多くの報告がなされている⁷⁾¹⁰⁾.

一方, 放射線療法も化学療法と同様, 好中球数減少により治療の中断を余儀なくされることもしばしばあり, 好中球減少の防止ならびに回復促進は臨床で, 非常に意義がある. 放射線照射動物に対する rhG-CSF の効果については, Tanikawa ら¹⁷⁾ および Kobayashi¹⁸⁾ らが, 1 回放射線照射したマウスの白血球数の回復を促進させることを報告し, Patchen ら¹⁹⁾ は, 照射マウスの生存日数を延長させることを報告している. しかし, これらの報告は亜致死線量ないし致死線量の放射線を 1 回照射した後の rhG-CSF の効果について検討したものであり, 放射線被曝事故に対する有効性を示唆したものと考えられる. 一方, 放射線療法時の効果については, 臨床と同様に分割して放射線照射したマウスの白血球数の回復を rhG-CSF が促進させることを Fushiki らが報告しているにすぎない¹¹⁾.

そこで今回我々は, 総線量 2.5Gy を 1 回線量 0.25Gy/day として, 一般的な放射線治療スケジュールに従い週 5 回で合計 10 回に分割して全身照射することにより作製した好中球減少マウスを用いて, 骨髄の造血前駆細胞の動態および病理組織学的解析を, 末梢血好中球数の変動と併せて検討することで, 放射線療法における rhG-CSF の有用性を明確にすることを試みた.

この分割全身放射線照射により, 骨髄のすべての分化段階の好中球系幼若細胞が減少し, 骨髄好中球数の減少は末梢血好中球数の減少と同様の推移を示した. これらの結果は, 放射線照射による骨髄の好中球系の増殖細胞集団および非増殖集団の減少が末梢血好中球数の減少を導いたことを示すものである.

また, 興味深いことに骨髄芽球, 前骨髄球, 骨髄球および骨髄リンパ球等, 一部の幼若細胞については, 照射中にもかかわらず回復し始めることが認められた. これは, 今回の 1 回線量が 0.25Gy と比較的低線量の照射で造血障害が軽症

であり、放射線照射後には内因性の造血幹細胞刺激因子の産生が亢進されることによる影響と推察された²⁰⁾。

この骨髄障害による好中球減少マウスに対し rhG-CSF を投与したところ、好中球系増殖細胞集団である骨髄芽球、前骨髄球および骨髄球の速やかな増加と骨髄ならびに末梢血の好中球数の増加が認められた。また、骨髄好中球数の増加が、直前の分化段階の前駆細胞である後骨髄球の減少時に見られていることは、分割放射線照射による骨髄障害において、rhG-CSF が好中球系前駆細胞の増殖を促進させるとともに分化成熟を促進させていることを示唆するものである。

また、rhG-CSF により末梢血では血小板数の回復が遅延する傾向が見られ、骨髄では好中球系細胞の増加と、それ以外の造血系細胞の減少が認められた。逆に脾臓ではすべての造血系細胞の増加が観察された。マウスのような小動物では骨髄の容量、すなわち骨髄造血能力に限界があるため、rhG-CSF 投与により骨髄での好中球系細胞が増加した場合、それ以外の造血系細胞は脾臓に移行することが正常²¹⁾⁻²³⁾ および制癌剤投与マウス⁵⁾ でも報告されている。一方、骨髄造血能力の大きいヒトでは rhG-CSF による血小板数の減少は観察されておらず¹⁰⁾、今回のマウスにおける血小板に対する影響は、rhG-CSF の直接作用ではなく、好中球系造血の亢進による二次的な現象と考えられた。rhG-CSF が *in vitro* 巨核球コロニー形成に影響を与えないという報告²⁴⁾ も rhG-CSF の血小板造血に対する直接的な阻害作用を否定するものである。

以上、分割放射線照射により好中球減少症としたマウスの造血組織において、rhG-CSF が好中球系造血を亢進し、末梢血好中球数の回復を促進させることが明らかとなった。本試験から、癌化学療法時と同様に放射線療法においても rhG-CSF の有用性は非常に高いものと推察された。

謝 辞

本研究の遂行に当たり、御協力して頂いた大淵雅子氏に感謝致します。

文 献

- 1) 柴田弘俊：細菌感染症。図説臨床「癌」シリーズ No. 17 白血病・リンパ腫，p. 180-184，メジカルビュー社，東京，1987
- 2) Ogawa M: Hematopoietic stem cells: Stochastic differentiation and humoral control of proliferation. *Environmental Health Perspectives* 80: 199-207, 1989
- 3) Souza LM, Boone TC, Gabilove J, et al: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: Effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 232: 61-65, 1986
- 4) Ulich T, Castillo JD, Souza L: Kinetics and mechanisms of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-induced neutrophilia. *Am J Pathol* 133: 630-638, 1988
- 5) 蒲谷浩司，岡田雄治，日下 多，他：遺伝子組換えヒト G-CSF のマウス造血組織に対する作用—組織学的検討—*日血会誌* 52: 384, 1989
- 6) Cohen AM, Hines DK, Korach ES, et al: *In vivo* activation of neutrophil function in hamsters by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Infect Immun* 56: 2861-2865, 1988
- 7) Welte K, Bonilla MA, Gillio AP, et al: Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: Effects on hematopoiesis in normal and cyclophosphamide-treated primates. *J Exp Med* 165: 941-948, 1987
- 8) Mizushima Y, Morikage T, Yano S, et al: Effects of granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic injury induced by anticancer drugs in mice. *J Biol Response Mod* 9: 576-583, 1990
- 9) Bronchud MH, Scarffe JH, Thatcher N, et al: Phase I / II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 56: 809-813, 1987
- 10) Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, et al: Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med* 323: 871-877, 1990
- 11) Fushiki M, Ono K, Abe M, et al: Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on granulocytopenia in mice induced by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 353-357, 1990
- 12) Benecerraf B: Influence of irradiation on resistance to infection. *Bacteriol Rev* 24: 35-40, 1960

- 13) Hammond CW, Tompkins M, Miller CP: Studies on susceptibility to infection following ionizing radiation; time of onset and duration of endogenous bacteremias in mice. *J Exp Med* 99: 405-410, 1954
- 14) 平嶋邦猛: 白血球造血とその異常, 実験動物の血液学, 関 正利編, p.116, ソフトサイエンス社, 東京, 1981
- 15) Matsumoto M, Matsubara S, Matsuno T, et al: Protective effect of human granulocyte colony-stimulating factor on microbial infection in neutropenic mice. *Infect Immun* 55: 2715-2720, 1987
- 16) 岡部寛裕, 済木育夫, 中根健児, 他: Granulocyte-CSF の好中球に対する影響とその臨床的意義. *臨床病理* 40: 397-402, 1992
- 17) Tanikawa S, Nakao I, Nara N, et al: Effects of recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF) and recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rGM-CSF) on acute radiation hematopoietic injury in mice. *Exp Hematol* 17: 883-888, 1989
- 18) Kobayashi Y, Okabe T, Urabe A, et al: Human granulocyte colony-stimulating factor produced by *Escherichia coli* shortens the period of granulocytopenia induced by irradiation. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 78: 763-766, 1987
- 19) Patchen ML, MacVitte TJ, Solberg BD, et al: Therapeutic administration of recombinant human granulocyte colony stimulating factor accelerates hematopoietic regeneration and enhances survival in a murine model of radiation-induced myelosuppression. *Int J cell Clon* 8: 107-122, 1990
- 20) Grande T, Tejero C, Bueren JA, et al: In vitro and in vivo production of CFU-S-stimulating activities after 5-Gy total body irradiation. *Exp Hematol* 15: 389-393, 1987
- 21) Pojda Z, Molineux G, Dexter TM: Hemopoietic effects of short-term in vivo treatment of mice with various doses of rhG-CSF. *Exp Hematol* 18: 27-31, 1990
- 22) Molineux G, Pojda Z, Dexter TM: A comparison of hematopoiesis in normal and splenectomized mice treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 75: 563-569, 1990
- 23) de Haan G, Loeffler M, Nijhof W: Long-term recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) treatment severely depresses murine marrow erythropoiesis without causing anemia. *Exp Hematol* 20: 600-604, 1992
- 24) McNiece IK, McGrath EH, Quesenberry PJ: Granulocyte colony-stimulating factor augments in vitro megakaryocyte colony formation by Interleukin-3. *Exp Hematol* 16: 807-810, 1988