

バナジウム化合物の生体内動態

岩井 邦久¹⁾・木村 修一¹⁾・斉藤 和子¹⁾

井戸 達雄²⁾・岩田 錬²⁾

(東北大学, ¹⁾農学部栄養化学*, ²⁾サイクロトロン RI センター**)

Biodistribution of Vanadium Compounds in Rats and Mice

Kuni IWAI¹⁾, Shuichi KIMURA¹⁾, Kazuko SAITO¹⁾

Tatsuo IDO²⁾ and Ren IWATA²⁾

¹⁾Department of Food Chemistry, and ²⁾Cyclotron Radioisotope Center, Tohoku University

Although there were reports that vanadium (V) plays some role in bone formation, its relation to the ossification is not clear now. For this reason, we were interested to study the nutritional role of V, and investigated the distribution of vanadium-48 (⁴⁸V) in rats and their bones in comparison to that of phosphorus-32 (³²P). In whole-body autoradiograms of Wistar rats injected with ⁴⁸V and ³²P, ⁴⁸V was uptaken in all bones as well as ³²P. ⁴⁸V and ³²P were uptaken in bone of Wistar rats more than that of ODS rats (these rats having an osteogenic-disorder). The autoradiograms of the femur in Wistar and ODS rats showed that both nuclids were distributed in the epiphysis. These results suggested that V participated in ossification through the same mechanism as P.

We also synthesized [⁴⁸V] vanadyl pheophorbide chelate (⁴⁸V(IV)O-Pheo) and examined it to apply as a useful positron radiopharmaceutical for tumor diagnosis, since ⁴⁸V emitted positron and pheophorbide had photodynamic actions and an affinity to tumors. At 24h after injection, high uptake of ⁴⁸V(IV)O-Pheo was observed in FM3A, MH 134 and S 180 tumors. In the autoradiograms of mice bearing FM3A tumor, ⁴⁸V(IV)O-Pheo showed the image of tumor most distinctly at 24h when compared with other ⁴⁸V-compounds. These results demonstrated that ⁴⁸V(IV)O-Pheo may be useful as a new radiopharmaceutical for tumor diagnosis, which can be conjugated with the photodynamic therapy using light and pheophorbide.

近年, バナジウム (V) の必須元素としての役割について関心が持たれている¹⁾。その生理的な影響

*所在地：仙台市堤通雨宮町1-1 (〒981)

**所在地：仙台市荒巻字青葉 (〒980)

としては ATPase の阻害²⁾ やコレステロール生合成の阻害³⁾ などが知られている。1974年に V が成育や骨の形成に必須であるというラットやヒナを用いた研究⁴⁾ が報告されているが、不明な点が多い。著者らは V の生体における微量栄養素としての役割を探る一環として、サイクロトロンを用いて短寿命の⁴⁸V を製造し、ラットやマウスにおける V 化合物の生体内動態を研究している。本研究では、まず⁴⁸V のラットの骨における挙動と骨の構成成分であるリン (³²P) の挙動との比較検討を行うことにした。

また、ポジトロン放出核種である⁴⁸V は体外からその挙動を知ることができるため、放射性薬剤として利用できる可能性がある。このような観点から我々は⁴⁸V と以前から研究しているフェオホーバイドとのキレート化合物 (⁴⁸V(IV)O-Pheo) を合成し、癌診断薬としての可能性を追究した⁵⁾。クロロフィルの分解物であるフェオホーバイドは光増感作用をもち、悪性腫瘍へ多く取り込まれるため癌の光治療に有効な物質であることを我々はすでに明らかにしているからである⁶⁾。

方 法

チタニウムへのプロトン照射により⁴⁸V を製造した⁵⁾。

Wistar 系ラットに⁴⁸V, ³²P (NEN 社製) を静注した。24時間後に殺し、全身オートラジオグラム (ARG) および大腿骨の ARG を作製し⁴⁸V と³²P の分布を比較した。また、アスコルビン酸欠乏下での飼育により骨異常をきたした ODS ラット⁷⁾ に⁴⁸V および³²P を投与し、その大腿骨への取り込みを ARG により比較検討した。

⁴⁸V(IV)O-Pheo は、酢酸中で 4 価⁴⁸V にフェオホーバイドを加え加熱攪拌することにより合成した⁵⁾。この他に、テトラフェニルポルフィリンキレート、硫酸塩およびアスコルビン酸塩を合成、調製し、腫瘍組織への集積および全身分布を測定した。動物には FM3A 腫瘍を背部皮下に移植した C3H 系マウスを用いた。また、MH134 および S180 腫瘍への取り込みも測定した。

結 果 と 考 察

Wistar ラットにおける⁴⁸V, ³²P の全身分布を Fig. 1 に示す。分布の大きな違いは³²P が全身くまなく分布していることで、これは³²P が有機リン化合物として利用されているためと考えられる。しかし骨においては両者とも同等の取り込みを示している。ここには示していないが、どちらも投与 2 時間後から取り込まれ始め、48時間後にはさらに高濃度になっていた。また、あらゆる部位の骨に分布しているうえ、両者の濃度に殆ど差はなく、⁴⁸V は骨において³²P と同様の挙動をとっていることが分かる。

Fig. 2 に ODS および Wistar ラットの大腿骨の ARG を示す。ODS ラットについては、すでに骨の変形や骨形成の低下が明らかにされているが⁷⁾、ここでも ODS ラットに骨端と骨幹の境界での骨折が観察された。⁴⁸V, ³²P とともに骨端での濃度が高く、これは骨形成において³²P がリン酸カルシウムとして骨端へ沈着するため、骨形成の低下している ODS ラットでは Wistar ラットよりその濃度が低くなっていた。以上の結果を V の酸化状態が P の酸化状態と類似していることと考え合わせると、⁴⁸V は³²P と同様の機構で、即ち V がリン酸カルシウムさらにはヒドロキシアパタイトの P と置換することにより、骨に取り込まれている可能性が示唆された。

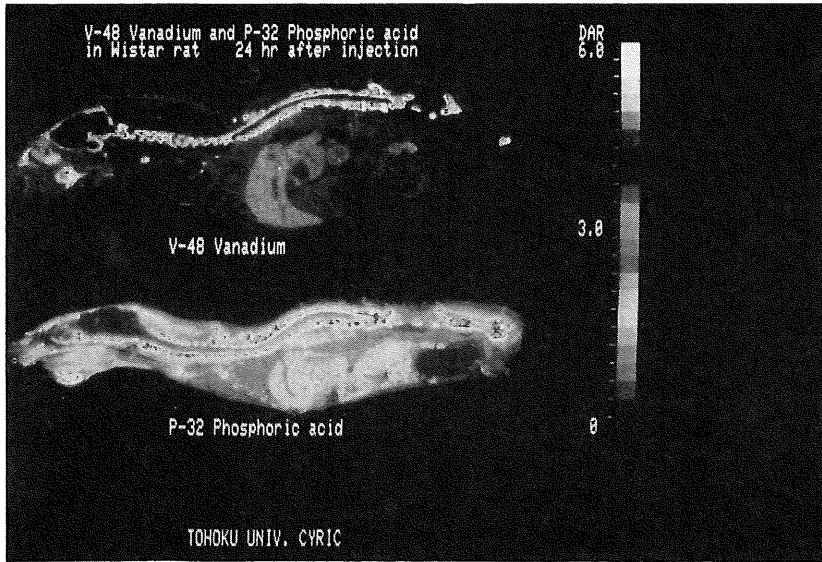


Fig.1. Autoradiograms of Wistar rats at 24h after injection of ^{48}V and ^{32}P .

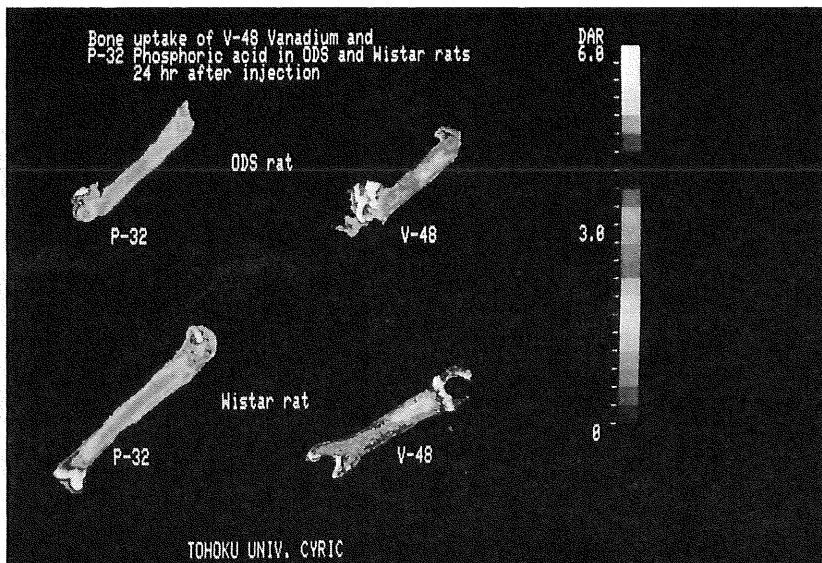


Fig.2. Autoradiographic images of femur in ODS and Wistar rats at 24h after injection of ^{48}V and ^{32}P .

つづいて $^{48}\text{V}(\text{IV})\text{O-Pheo}$ の経時的な体内分布の変化およびマウス乳腺癌由来のFM3A, 肝癌由来MH134, 肉腫S180各腫瘍への取り込みをTable 1に示す。正常組織はFM3A腫瘍を移植したC3Hマウスのものだが, その濃度は投与直後に高く, 時間の経過とともに減少している。反対にFM3A腫瘍内濃度は徐々に増加し, 24時間後に最大となった。これは前報で報告したフェオホーバイド自身の分布と一致していた⁸⁾。MH134およびS180腫瘍の場合にも同様に徐々に取り込まれ, 腫瘍の種類による集積の

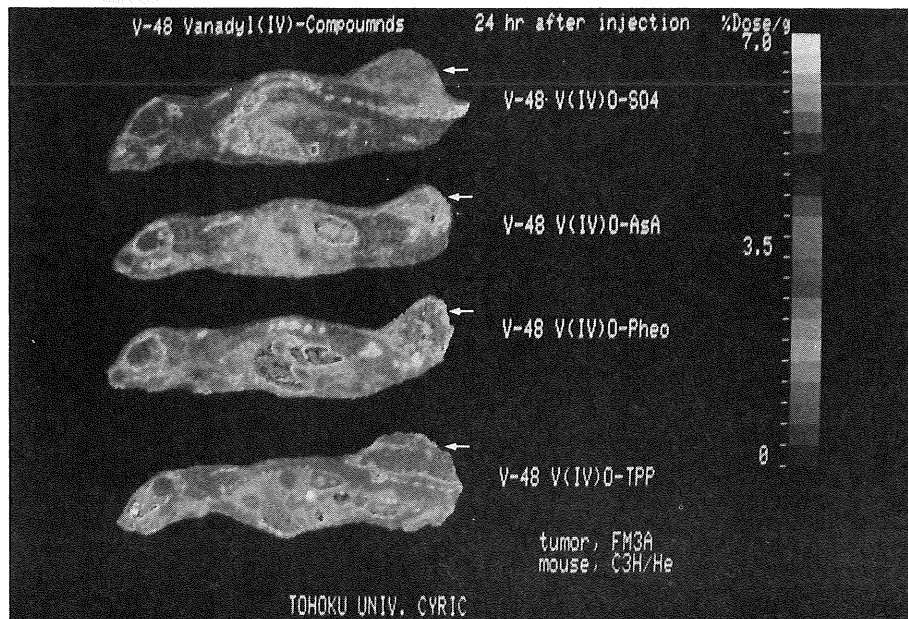
Table 1. Tissue distribution of $^{48}\text{V(IV)O-Pheo}$ in mice bearing FM3A, MH 134 and S 180 tumor at various time after injection

Organs	% dose/g of tissue				
	2h	8h	16h	24h	48h
Blood	12.98 ± 0.20	9.42 ± 1.09	6.34 ± 0.22	4.94 ± 0.10	2.11 ± 0.13
Liver	11.05 ± 0.66	8.25 ± 0.40	7.41 ± 0.27	6.42 ± 0.33	4.10 ± 0.13
Kidney	10.10 ± 0.62	7.81 ± 0.13	6.27 ± 0.20	4.82 ± 0.25	3.78 ± 0.18
Spleen	4.01 ± 0.16	4.59 ± 0.22	3.18 ± 0.22**	2.10 ± 0.20***	1.65 ± 0.11***
Lung	4.35 ± 0.14	3.51 ± 0.24*	1.72 ± 0.15***	1.17 ± 0.12***	0.82 ± 0.07***
Intestine	3.89 ± 0.11	3.65 ± 0.28	2.66 ± 0.17	2.13 ± 0.35***	1.22 ± 0.12***
Muscle	1.63 ± 0.13***	0.96 ± 0.12***	0.88 ± 0.07***	0.75 ± 0.02***	0.55 ± 0.08***
Skin	2.19 ± 0.07***	1.98 ± 0.11***	1.18 ± 0.12***	1.02 ± 0.06***	0.65 ± 0.06***
FM3A tumor ^a	3.82 ± 0.11	4.42 ± 0.21	4.47 ± 0.23	5.42 ± 0.23	2.99 ± 0.18
MH 134 tumor ^a	3.23 ± 0.20	4.21 ± 0.22	4.78 ± 0.39	5.21 ± 0.28	3.60 ± 0.31
S 180 tumor ^b	2.48 ± 0.19*	3.20 ± 0.21*	4.10 ± 0.14	4.92 ± 0.31	2.73 ± 0.17

^aFM3A and MH 134 tumor were implanted subcutaneously into C3H mice.

^bS 180 tumor was implanted subcutaneously into ddY mice.

Values are means ± SE of four mice. Significant difference from FM3A tumor, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

**Fig. 3.** Comparative autoradiographic images of FM3A tumor-bearing mice at 24h after injection of ^{48}V -compounds.

Tumor locations were pointed out by arrows.

V-48 V(IV)O-SO₄, [^{48}V]vanadyl sulfate; V-48 V(IV)O-AsA, [^{48}V]vanadyl ascorbate; V-48 V(IV)O-Pheo, [^{48}V]vanadyl pheophorbide; V-48 V(IV)O-TPP, [^{48}V]vanadyl tetraphenylporphyrin.

差は見られなかった。他の ^{48}V 化合物は $^{48}\text{V(IV)O-Pheo}$ に比べると腫瘍への取り込みは少なかった⁵⁾。

投与24時間後における各 ^{48}V 化合物のマウス全身 ARG を Fig. 3 に示す。 $^{48}\text{V(IV)O-Pheo}$ は腫瘍内濃度および周囲組織との濃度比が最も高く、腫瘍を鮮明に描き出している。 ^{48}V の体内分布はその化合形態により異なっており $^{48}\text{V(IV)O-Pheo}$ が腫瘍へ集積するのはフェオホーバイド自身の腫瘍親和性が反映されているためと思われる。以上の結果より、 $^{48}\text{V(IV)O-Pheo}$ がフェオホーバイドによる光治療と関連させたポジロン診断薬として、有効なものとなり得ることが示唆された。

上述の実験結果を基礎とし、現在 ODS ラットなどの骨異常症動物を用いて V の生理作用や骨代謝との関連を検討する一方、ポジロン診断薬としてより有効な ^{48}V 化合物の開発、検討を進めている。

文 献

1. NECHAY, B. R. et al. (1986) Fed. Proc. 45 : 123
2. CANTLEY, L. C., Jr. et al. (1977) J. Biol. Chem. 252 : 7421
3. CURRAN, G. L. (1954) J. Biol. Chem. 210 : 765
4. HOPKINS, L. L. et al. (1974) Fed. Proc. 33 : 1773
5. IWAI, K. et al. (1986) CYRIC Ann. Rep. : pp.201
6. KIMURA, S. (1987) Phtomed. Photobiol. 9 : 35
7. MIZUSHIMA, Y. et al. (1984) Experientia 40 : 359
8. IWAI, K. et al. (1987) CYRIC Ann. Rep. : pp.218