

⁴⁵Ti-Ascorbate の生体内挙動 (II)

斎藤和子¹⁾・木村修一¹⁾・岩井邦久¹⁾・森松文毅¹⁾
川村美笑子¹⁾・石渡喜一²⁾・井戸達雄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**)

Renal function and distribution studies using Ti-45(⁴⁵Ti) ascorbate

Kazuko SAITOH¹⁾, Shuichi KIMURA¹⁾, Kunihisa IWAI¹⁾, Fumiyoshi MORIMATSU¹⁾, Mieko KAWAMURA¹⁾,
Kiichi ISHIWATA²⁾ and Tatsuo IDO²⁾

¹⁾Laboratory of Nutrition, Faculty of Agriculture, and ²⁾Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University.

As previously reported, biodistribution studies with titanium-45 ascorbate (⁴⁵Ti-AsA) has shown that the effects of AsA on biodistribution of ⁴⁵Ti was remarkably characteristic in the kidney.¹⁾ In this paper, using ⁴⁵Ti-AsA, functional diagnosis of the kidney has been actively studied by animal models for renal disorder. As a technical requirements, autoradiography was selected. This work reveals the following results: 1) In Wistar rat which had made glomerulonephritis by injecting puromycin aminonucleoside²⁾, the highest concentration of ⁴⁵Ti was found in the cortex. 2) In stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP) fed a low protein and high sodium diet for four months which has the damage of renal tubule³⁾, the highest uptake of ⁴⁵Ti was found in the medulla.

In conclusion, ⁴⁵Ti was localized the damaged region of the kidney in each inflammation rat. ⁴⁵Ti-AsA may be useful as a positron emitting radiopharmaceutical or renal diagnosis.

チタニウム (Ti) は、地殻中に広く分布し、軽量でかつ強度にすぐれており、眼鏡・時計さらには潜水艦にも用いられるなど現在最も注目されている金属のうちの1つである。しかし、生物におけるその機能や役割に関する研究はほとんどなされていない。ところが、1983年にハンガリーのPaisらにより、Tiとアスコルビン酸 (AsA) のキレート化合物、チタニウムアスコルベイト (Ti-AsA) を植物に散布すると収量が増加する、ということが報告され⁴⁾、その後これはTi-AsAがlipoxigenaseを活性化する為であるということが示された⁵⁾。

そこで我々は、これまでTiの動物における必須性を追求する研究の一環として、放射性核物質であ

*所在地：仙台市青葉区堤通雨宮町1-1 (〒981)

**所在地：仙台市青葉区荒巻字青葉 (〒980)

^{45}Ti を用いて動物におけるその動態について検討を行っている。既に我々は、 ^{45}Ti が腎臓で特異的な挙動を示す、という結果を得ているので¹⁾、今回は腎疾患モデルラットを作成し、その腎における ^{45}Ti の分布について検討し、若干の知見を得たので報告する。

実験方法

^{45}Ti (半減期: 3.09hrs) は、東北大学サイクロترونラジオアイソトープセンターで、 ^{45}Sc (p.n) ^{45}Ti 反応により製造された (Fig.1)。この ^{45}Ti より $^{45}\text{Ti-AsA}$ を調製した³⁾。

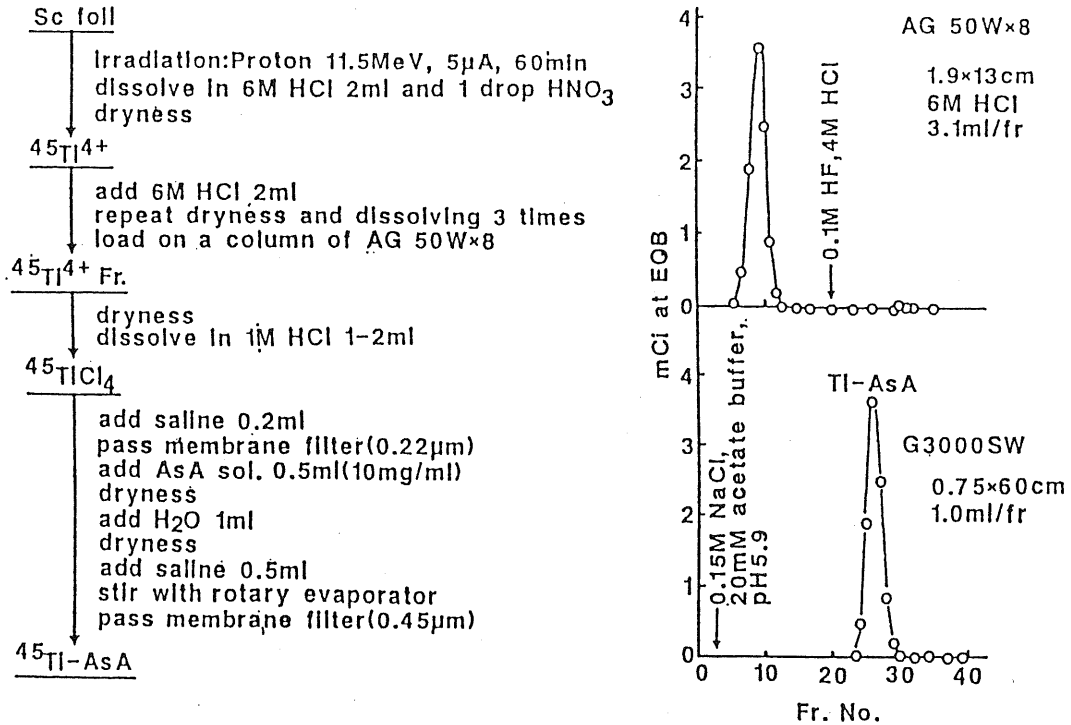


Fig. 1. Preparation of $^{45}\text{Ti-Ascorbate}$.

まず、正常ラットの腎における ^{45}Ti の挙動を調べる為に、Wistar系ラットに $^{45}\text{Ti-AsA}$ を尾静脈投与し、10, 30, 60, 120分後に頸椎脱臼で屠殺し、各々の腎臓についてオートラジオグラフィ (ARG) 法により ^{45}Ti の分布を検討した。

さらに ^{45}Ti の尿中への排泄を調べる為に、Fig.2に示した様に、ラットをネブタール麻酔した後保温器に固定して、大腿部動脈・静脈及び尿管にポリエチレンチューブを挿入した。そして静脈より $^{45}\text{Ti-AsA}$ を投与後血圧計で血圧を測定しつつ10分ごとに血液を2~3滴、尿は10分間ずつ採取し、各々について ^{45}Ti の濃度をγカウンタにより計測した。

腎疾患ラットとしては、糸球体に障害のあるものと尿管に障害のあるものの2種類を作成した。糸球体腎炎ラットは、puromycin aminonucleoside (PAN) の2%生理食塩水をラットの体重100g当たり

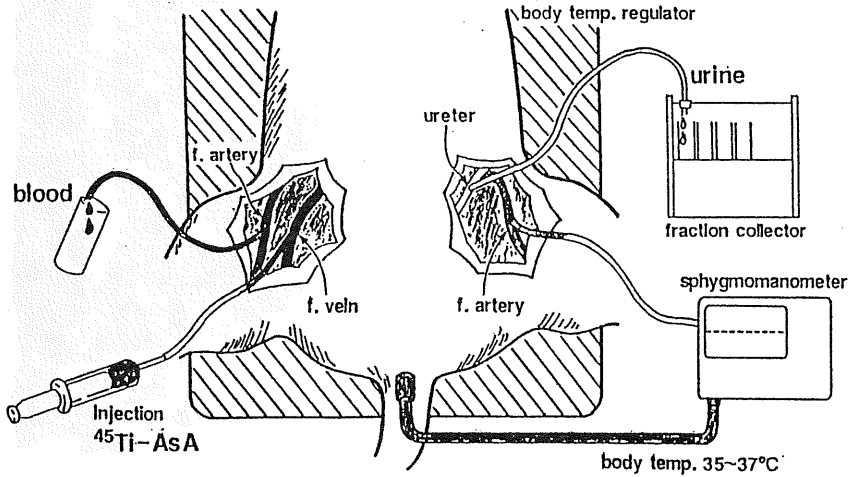


Fig. 2. Collection system of urine and blood in rat injected $^{45}\text{Ti-AsA}$.

15mg を 1 回静注し、12日後のものを用いた²⁾。タンパク尿がでていることをウロペーパー A (栄研) で確認し、腎臓における ^{45}Ti の分布を ARG 法により検討した。

尿細管に障害のあるラットとしては、脳卒中易発症性ラット (SHRSP) に約 4 ヶ月間、低蛋白・高食塩食を与えたものを用いた。SHRSP をこの様な食餌条件で長期間飼育すると、尿細管の閉塞などが起こることが報告されている³⁾。クレアチニン値を測定して腎機能の低下を確認してから $^{45}\text{Ti-AsA}$ 投与後の腎における ^{45}Ti の分布を ARG 法により検討し、さらに尿中への排泄についても検討した。

結果と考察

正常ラットにおける ^{45}Ti の分布を Fig.3 に、尿中排泄及び血中消失を Fig.4 に示した。正常ラットでは $^{45}\text{Ti-AsA}$ 投与後120分までに腎臓内には ^{45}Ti が集積することはなく、尿中へと排泄されることが予想された。実際に尿中への ^{45}Ti の排泄は時間とともに増加し、それによっても血中の ^{45}Ti 濃度は減少しており、以上のことから腎機能が正常であれば、 ^{45}Ti はすみやかに尿中へと排泄されることがわかった。

次に糸球体腎炎ラットにおける ^{45}Ti の腎臓内分布を Fig.5 に示した。 ^{45}Ti の高い集積が腎の皮質で認められた。

又、SHRSP における ^{45}Ti の腎臓内分布を Fig.6 に示す。高蛋白食・蒸留水で飼育した SHRSP の腎と比較して低蛋白・高食塩食で飼育した SHRSP のそれでは腎の髓質に、 ^{45}Ti の高い集積が確認された。尿中への ^{45}Ti の排泄は正常ラットの場合と比較して低く、又血中における濃度も低くなっていた (Fig.7)。これは腎の髓質部に ^{45}Ti が蓄積されている為と思われる。

血中に入った $^{45}\text{Ti-AsA}$ は、トランスフェリンと結合して体内を移動する、ということがわかってい

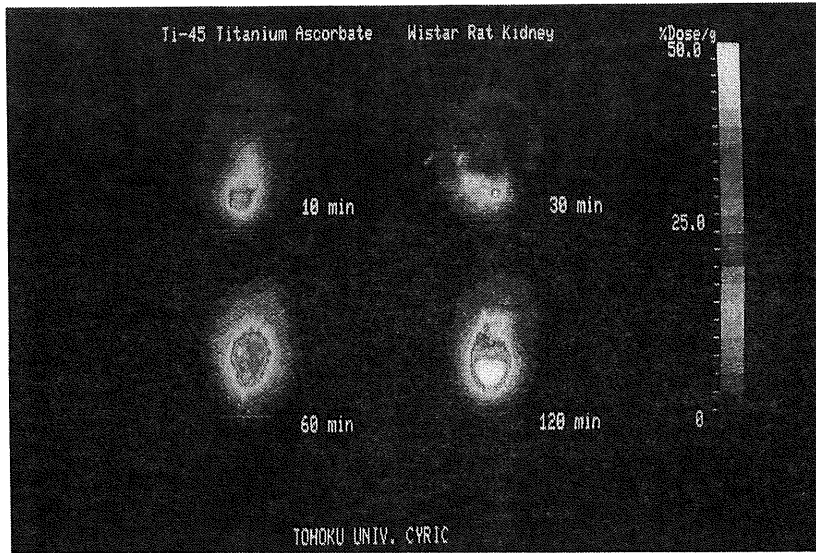


Fig. 3. Changes of autoradiographic images of the distribution of injected $^{45}\text{Ti-AsA}$ in Wistar rat kidney with varying time.

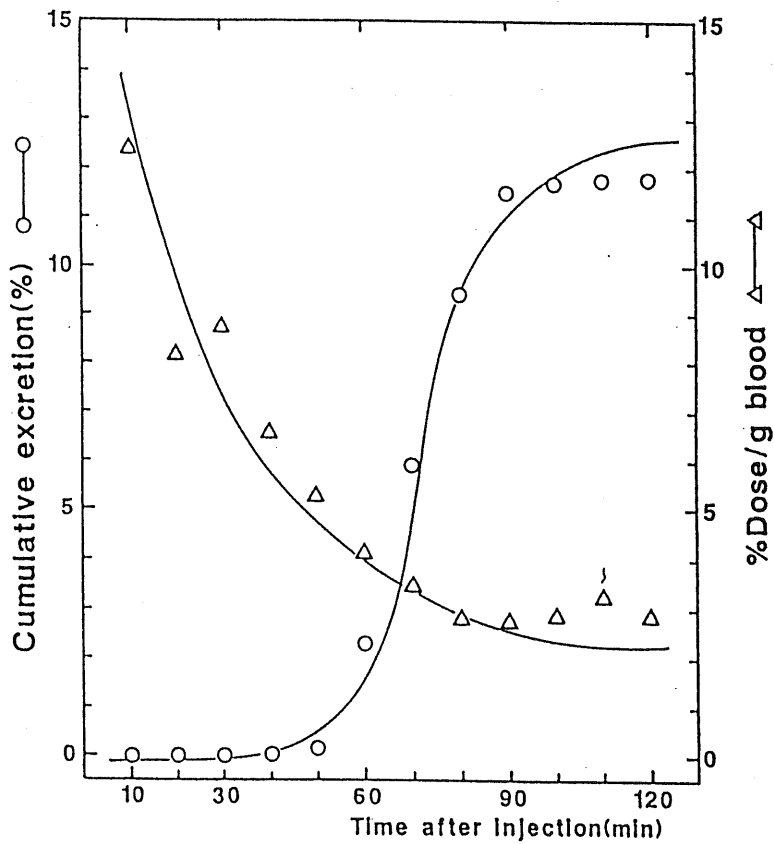


Fig. 4. Urinary excretion and blood clearance in Wistar rat after the injection of $^{45}\text{Ti-AsA}$.

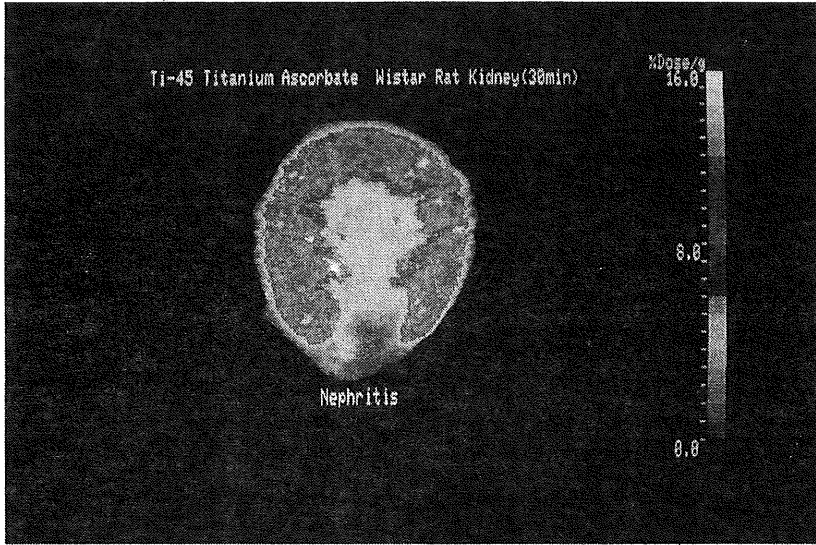


Fig. 5. Autoradiographic image of kidney after thirty minutes injection of ^{45}Ti -AsA in nephritic rat.

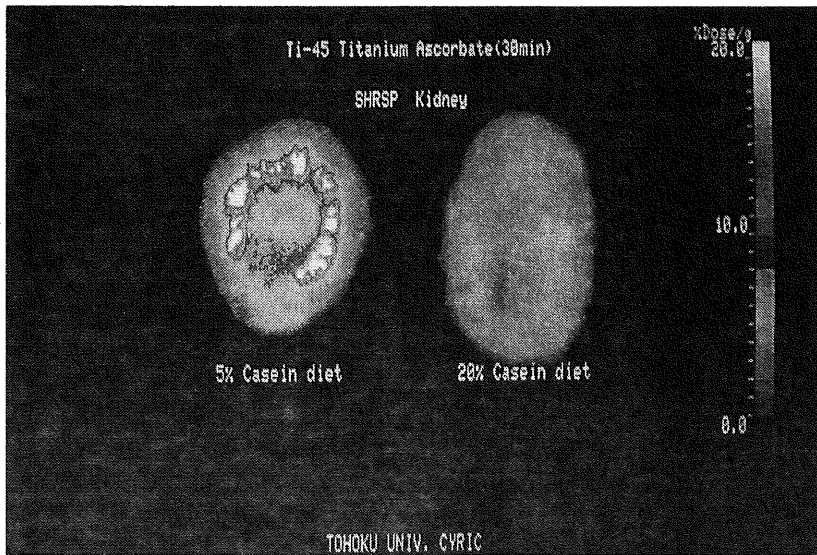


Fig. 6. Comparative autoradiographic images of SHRSP Kidney after thirty minutes injection of ^{45}Ti -AsA.

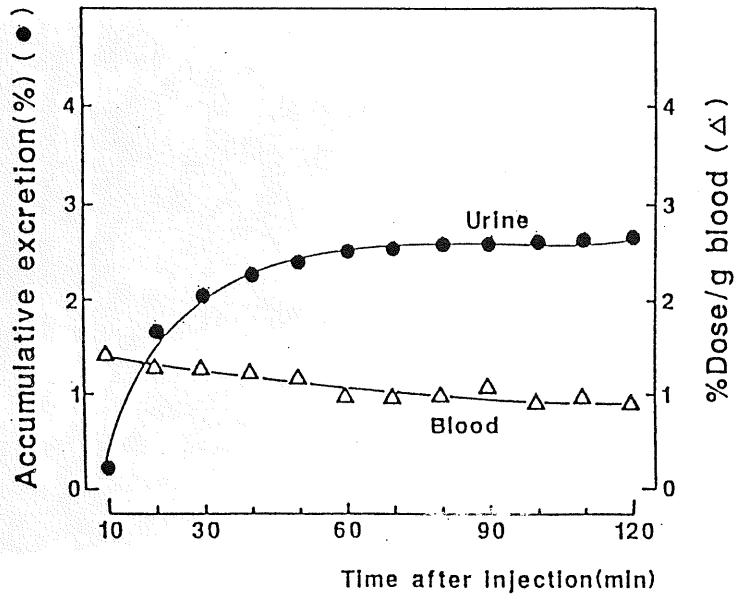


Fig. 7. Urinary excretion and blood clearance in SHRSP after the injection of $^{45}\text{Ti-AsA}$.

る¹⁾。腎に障害がおきている場合は、そこでTiとトランスフェリン及びAsAとの結合が切れ、Tiは何かの機作で炎症の起こっている組織と結合するものと考えられる。

以上のことから、 ^{45}Ti を投与し腎臓における挙動を調べることにより腎機能に関する手がかりが得られる、ということが示唆された。

Tiに変異原性はなく、 ^{45}Ti はポジトロンを放出して壊変するポジトロンエミッターなので、ポジトロンモグラフィー等への応用も可能であろう。

文 献

1. 斎藤和子, 木村修一, 井上勝訓, 井戸達雄, 長瀬すみ (1988) 微量栄養素研究 5:121
2. ALCORN, D. et al. (1981) Pathology 13:37
3. KIMURA, S., Y. YOKOMUKAI and M. KOMAI (1987) Umami in A basic Taste edited by Y. KAWAMURA Kare Marcel DEKKER, Inc. New York pp. 611-634
4. PAIS, I. (1983) J. Plant Nutr. 6 (1): 3
5. DAOOD, H. G. et al. (1988) J. Plant Nutr. 11(5): 505