

バナジル錯体によるインスリン様作用と体内分布

渡辺 浩美 ・ 中井 正三 ・ 駒澤 恭子 ・ 桜井 弘

(京都薬科大学, 薬品分析学 I 教室*)

Insulin-mimetic Action of Vanadyl Complexes and Distribution of Vanadium

Hiromi WATANABE, Masami NAKAI, Kyoko KOMAZAWA and Hiromu SAKURAI

Department of Analytical Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University

Vanadyl sulfate (VS) and sulfur ligand-vanadyl complexes such as bis (N,N-dimethyldithiocarbamate) oxovanadium [V-M], bis (N,N-diehyldithiocarbamate) oxovanadium [V-E], bis (pyrrolidine-N-carbodithioato) oxovanadium [V-P] inhibited dose dependently the release of free fatty acid (FFA) from rat adipocytes. Among them, V-P complex was found to be the most effective complex. Therefore, the V-P complex was given to the streptozotocin-induced diabetic rats (STZ-rats) orally or intraperitoneally to examine the effect of the complex *in vivo*. Blood glucose levels of STZ-rats dropped from hyperglycemic levels to the normal range within one or two days after treatment with V-P complex. In normal rats treated with V-P complex, vanadium distributed in almost tissues, especially in bone and kidney. But in rats treated with VS, vanadium was found in kidney abundantly. Thus, it was suggested that the renal toxicity due to V-P complex is lower than that of VS, indicating that V-P complex is a good agent to treat the diabetes.

バナジウムは生体必須微量元素の一つとして知られており、一般に+2~+5の酸化状態で存在する。そのうち生体内では大部分がバナジルイオン (VO^{2+} , 4価バナジウム) として存在する¹⁾。またバナジルは、ラットに対して血糖正常化作用をもつバナデイト (VO_3^- , 5価バナジウム) よりも毒性が低いことが知られている²⁾。我々は、バナジルを用いた経口糖尿病治療薬の開発をめざし研究を進めている。バナジルおよびバナジル錯体の投与により実験糖尿病ラットの血糖値は正常化された^{3,4)}。これまでの研究より、バナジル-システインメチルエステル錯体に強い効果を見いだした。また、ラット脂肪細胞を用いたインスリン様作用の *in vitro* 評価系も確立している。そこで今回は、配粒子に硫黄原子をもつバナジル錯体に着目し、バナジル-硫黄錯体のインスリン様作用を上述の *in vitro* 評価系および *in vivo* 系で検討した⁵⁾。さらにバナジル-硫黄錯体投与ラットにおけるバナジウムの体内分布をバナジル

*所在地：京都市山科区御陵中内町5 (〒607)

イオン投与ラットと比較検討したので報告する。

実験方法

(1) バナジル-硫黄錯体として

(a) Bis (N, N-dimethyldithiocarbamato) oxovanadium (IV) : V-M 錯体

(b) Bis (N, N-diethyldithiocarbamato) oxovanadium (IV) : V-E 錯体

(c) Bis (pyrrolidine-N-carbodithioato) oxovanadium (IV) : V-P 錯体

を文献⁶⁾の方法に従って合成した。

(2) Wistar 系雄性ラットの副睪丸周辺脂肪組織からコラゲナーゼ処理により脂肪細胞を分離した。脂肪細胞を KRB buffer に分散させ、その一定量に硫酸バナジルおよびバナジル-硫黄錯体を添加し30分プレインキュベーションした。次にエピネフリンを添加し3時間インキュベーションした後、遊離される脂肪酸 (FFA) 濃度を測定した。

(3) STZ 誘導糖尿病ラットにバナジル-硫黄錯体を最初の2日間はバナジウムとして10mg/kg 体重、次の5日間は5mg/kg 体重を1日1回腹腔内又は経口投与し、血清グルコース濃度を測定した。

(4) 健常ラットにバナジル-硫黄錯体および硫酸バナジルを最初の2日間はバナジウムとして10mg/kg 体重、次の2日間は5mg/kg 体重を1日1回腹腔内投与した。5日目にこれらのラットから肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、肺、脳、心臓、脂肪組織、骨、全血および血清を採取し、凍結乾燥した。肝臓および腎臓の一部は0.25M ショ糖溶液を用いてホモジネートを作成し、常法に従って細胞下画分を作成した後凍結乾燥した。臓器および細胞下画分の凍結乾燥処理中のバナジウムは中性子放射化分析 (NAA) 法により ^{51}V (n, γ) ^{52}V に基づく1434.4keV の γ ピークを用いて定量した。

結果と考察

ラット脂肪細胞からの FFA の遊離に対するバナジル-硫黄錯体の影響を Fig. 1 に示した。グルコースを含まない KRB buffer 中では硫酸バナジルはエピネフリンによる FFA の遊離を抑制した。3種の錯体は硫酸バナジルと同等かあるいはそれ以上の抑制効果を示した。そのうち最も抑制効果の強かった V-P 錯体においては濃度依存的に FFA の遊離が抑制された。この結果に基づいて、STZ 誘導糖尿病ラットに1日1回 V-P 錯体を腹腔内に又は経口的に投与すると Fig. 2 に示すように、1~2日後血糖値は正常となりその後正常値を持続した。

次に硫黄バナジルおよび V-P 錯体を投与した健常ラットの臓器および腎臓、肝臓細胞下画分におけるバナジウムの分布を Fig. 3 および Fig. 4 に示した。硫酸バナジル投与群ではバナジウムは腎臓に最も多く、次いで骨、肝臓、膵臓に多く分布していた。しかし V-P 錯体では骨、腎臓、肝臓、膵臓の順であった。このことより、V-P 錯体はバナジウムの毒性の一つにあげられる腎毒性を硫酸バナジルに比べて軽減していると示唆された。又、腎毒性の指標として血中尿素窒素 (BUN) 値を用い、上述とは別に薬物投与後の実験糖尿病ラットにおける BUN 値を調べたところ、V-P 錯体投与ラットは硫酸バナジル投与ラットより BUN 値が低く抑えられていることがわかった。この結果からも V-P 錯体における

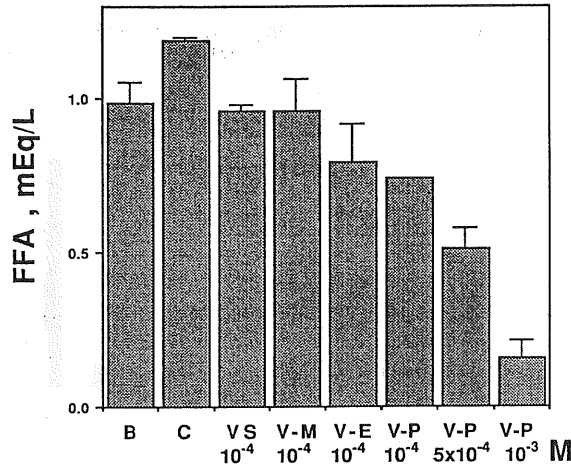


Fig. 1 Inhibitory effects of vanadyl complexes on FFA release from rat adipocytes treated with epinephrine in the absence of glucose.

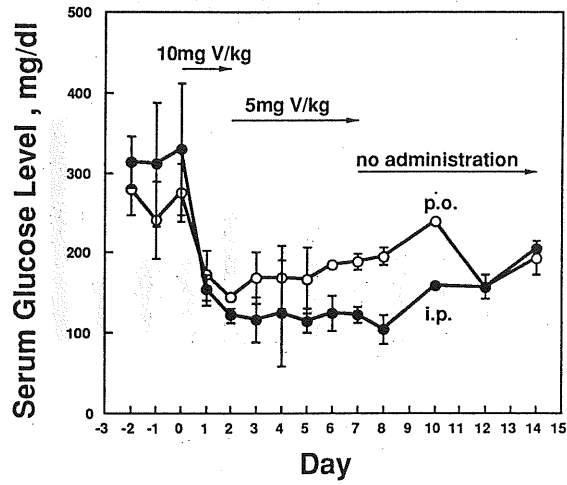


Fig. 2 Basal serum glucose changes in the STZ-diabetic rats treated with V-P.

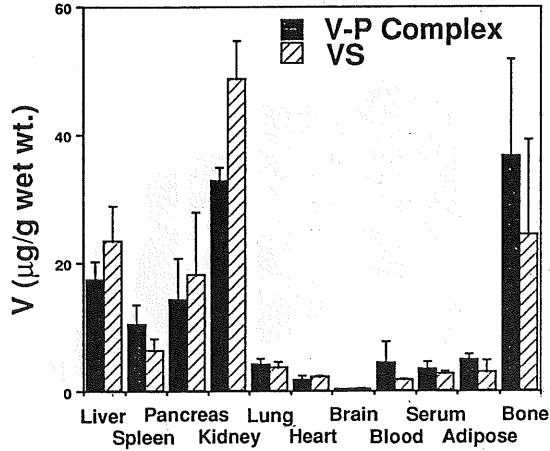


Fig. 3 Organ distributions of total vanadium in normal rats treated with V-P complex or VS.

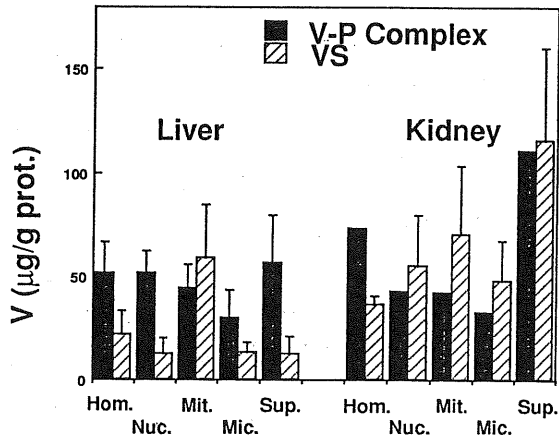


Fig. 4 Subcellular distributions of total vanadium in the liver and kidney of normal rats treated with V-P complex or VS.

腎毒性の軽減が示唆された。一般に金属毒性の軽減にはメタロチオネインが関与していることが広く知られている。腎臓の細胞下画分においては硫酸バナジル、V-P 錯体ともにバナジウムは上清画分に最も多く分布していた。このことより、バナジウムは上清画分でメタロチオネインの誘導に関与している可能性が示唆された。この点に関しては今後さらに検討する必要があると思われる。

文 献

1. 桜井 弘 (1990) : 油化学 第39卷 第10号 : 83-89
2. 桜井 弘他 (1988) : 現代化学 10 : 18-23
3. Sakurai, H., Tsuchiya, K., Nukatsuka, M., Sofue, M. and Kawada, J. (1990) : J. Endocrinol. 126 : 451-459
4. Sakurai, H., Tsuchiya, K., Nukatsuka, M., Kawada, J., Ishikawa, S. and Yoshida, H. (1990) : J. Clin. Biochem. Nutr. 8 : 193-200
5. Watanabe, H., Nakai, M., Komazawa, K. and Sakurai, H. (1994) : J. Med. Chem. 37 : 876-877
6. McCormick, B. J. (1968) : Inorg. Chem. 7 : 1965-1970