

インスリン様作用をもつバナジウム化合物の消化管吸収： ESR法による動態解析

畚野 純, 安井 裕之, 桜井 弘
(京都薬大・代謝分析*)

Kinetic analysis of absorption from gastrointestinal of vanadyl complexes with insulin-like action

Jun FUGONO, Hiroyuki YASUI, and Hiromu SAKURAI

Dep. of Analytical and Bioinorganic Chemistry, Kyoto Pharmaceutical Univ.

Vanadium has been known to be an essential trace element for mammals. In recent years, we have shown that vanadyl ion (+4 oxidation state of vanadium) and its complexes normalize the blood glucose level of streptozotocin-induced diabetic rats (STZ-rats). In clinical studies, it has been proposed that hepatic and peripheral insulin sensitivities in the patients with IDDM and NIDDM are improved by vanadium ions. Thus, it is necessary to understand the pharmacokinetic behavior of vanadium compounds. We investigated the metallokinetic features of three vanadium compounds, vanadyl sulfate (VS), vanadyl-picolinate complex (VO-PA), and vanadyl-methylpicolinate complex (VO-MPA). Vanadyl concentrations in the blood exhibited biphasic effects on oral and jejunal administrations and single effect on ileal administration. Therefore, we propose here the occurrence of more than two absorption sites at the gastrointestinal below the jejunum for vanadyl compounds. In addition, bioavailability on the ileal administration of VO-MPA was enhanced about twice than that on oral administration of VO-MPA. Thus, we concluded as follows. The pharmaceutical modified method, in which VO-MPA is delivered to the ileum in the complex form and is absorbed there, improves the bioavailability of the complexes to increase the action on oral administration.

バナジウムは自然界に広汎に分布する微量元素であり、人体中には15mg存在すると言われている¹⁾。1911年に、Henzeが海洋生物ホヤの血球細胞中に高濃度のバナジウムが存在することを見出して以来、

* 所在地：京都市山科区御陵中内町5 (〒607-8414)

バナジウムと生体に関する研究が数多くなされてきた²⁾。近年、4価および5価バナジウムのインスリン様抗糖尿病様作用に関心が集まっている中で、我々は4価バナジウムイオン（バナジル）およびその錯体が、インスリン依存性実験糖尿病ラットの高血糖値を正常値に回復させることを報告してきた³⁾⁻⁷⁾。最近、バナジウムイオンを糖尿病患者に投与する臨床試験が米国で開始され、すでに結果の一部が報告されている⁸⁾⁻¹²⁾。今後、インスリン様作用をもつバナジウム錯体の臨床応用を目指すには、体内動態を把握する必要がある¹³⁾⁻¹⁵⁾。そこで、イオン型の硫酸バナジウム（VS）と現在までに経口投与により最も有効な錯体と考えられているバナジル-メチルピコリン酸錯体（VO-MPA）¹⁶⁾とそのリード化合物であるバナジル-ピコリン酸錯体（VO-PA）⁸⁾についてラットの消化管からの吸収動態を検討し、研究開発にむけた方向を探ることにした。

実 験 方 法

1. 4価バナジウム化合物の消化管吸収の評価

16時間絶食後のWistar系雄性ラットに、VS、VO-PAまたはVO-MPAを腹腔、経口、小腸上部または小腸下部の各経路より投与した。投与量はバナジウムとして10mg/kgになるように調製した。投与後、50 μ Lの血液サンプルを頸静脈より経時的に採取し、4価バナジウムに基づくX-band ESR スペクトルを室温で測定した。4価バナジウムの血中濃度は、ラットの新鮮血を用いて作成した検量線より定量した。

2. 吸収過程の動態解析

得られた血中濃度推移をモーメント解析に基づく薬物速度論により評価した。

結果と考察

VS、VO-PAまたはVO-MPAをバナジウムとして10mg/kgの投与量でラットの腹腔内に単回投与し、ESR法により定量した血中濃度推移をFig.1 (A) に示した。体循環への移行においてFa（バイオアベイラビリティ）は、VS、VO-PA、およびVO-MPAでそれぞれ46%、99%、および106%となった。バナジル錯体はイオン型と比較して良好に腹腔内から血液循環系へと移行した。一方、血中濃度推移については3化合物ともにTmaxは2-3hrとほぼ同じであったが、VO-MPAの減少推移は、VSやVO-PAと比較して非常に緩やかであった。この違いは、腹腔内から体循環への吸収過程や体循環からの排泄過程におけるVO-MPAの挙動がVSやVO-PAとは異なることを示唆している。我々は以前、VO-MPAはインスリン依存性実験糖尿病ラットの高血糖値を正常値に回復させるが、この作用は投与中止後も持続すると報告した¹⁶⁾。これは、バナジル錯体のバナジウムが骨に分布し、投与中止後骨から再放出されることにより、正常血糖値を維持することによるのではないかと考えた。今回の血中濃度の測定結果から、イオン型よりも錯体型の方が血中濃度を持続する効果が長いことが明らかとなり、前述の推論を確証づけているものと思われた。

次に、3化合物をバナジウムとして10mg/kgの投与量でラットに経口投与し、ESR法により定量した血中濃度推移をFig.1 (B) に示した。3化合物とも血中濃度推移には2つの吸収極大が観測されたため、消化管内にはバナジルの吸収部位が複数存在することを示唆した。最初の吸収極大は、3化合物ともほぼ

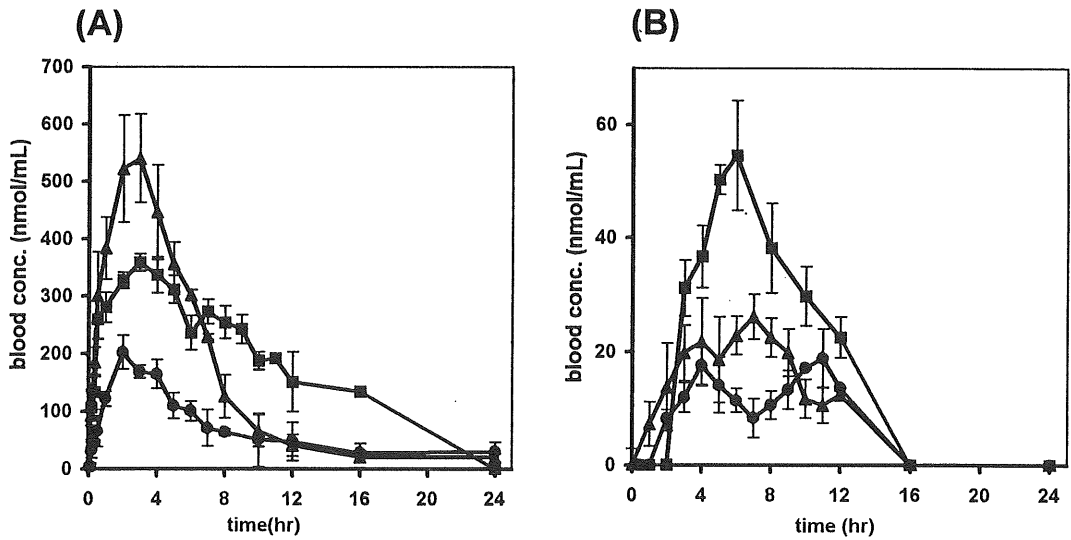


Fig. 1 Time courses for the VO (II) concentrations in the blood of rats after (A) intraperitoneal or (B) oral administration. Rats were given VS (●), VO-PA (▲) or VO-MPA (■) at a dose of 10mg/kg body weight. Each symbol represents the mean \pm S.D. (n=3 or 4 rats).

同じ時間に観測されたが、2番目の吸収極大はVO-MPA, VO-PA, およびVSの順に早く観測された。一方、VO-MPAの場合Faは9.7%となり、VSやVO-PAのFaと比較して1.5倍~2倍程高い値を示した。VO-MPAのFaの上昇には、血中濃度推移より2番目の吸収が大きく反映していることが明らかとなった。投与したバナジル化合物の消化管内での移動を考慮すると、2番目の吸収は小腸下部からの吸収過程であると推察されたため、小腸下部からの吸収量の増大がVO-MPAのFaの上昇に影響を及ぼしていると考えられた。

次に、3化合物をバナジウムとして10mg/kgの投与量でラットの小腸上部に投与した後の血中濃度推移を調べた (data not shown)。血中濃度推移には経口投与と同様に2つの吸収極大が観測された。それぞれの吸収極大に到達する時間は、VSでは2.7hr, VO-PAおよびVO-MPAでは5-6hrとなった。このことは、胃を回避して直接小腸上部に投与した場合、イオン型のVSの小腸上部からの吸収速度が、より脂溶性の高いVO-PAやVO-MPA錯体の吸収速度よりも高くなることを示している。一方、3つの化合物ともにFaは8%-12%となり、吸収量についてはほぼ同じであった。

最後に、3化合物をバナジウムとして10mg/kgの投与量でラットの小腸下部に投与した後の血中濃度推移を調べた (data not shown)。血中濃度の吸収極大は3化合物ともに1つであった。その時間に対応する T_{max} はVSでは1.5hr, VO-PAおよびVO-MPAでは4-5hrとなり、小腸上部投与の場合と同様に、イオン型は錯体型と比較して吸収がより速いことが示された。一方、FaはVO-MPAでは19.7%となり、VSおよびVO-PAに対して1.5倍高い値となった。これは、経口投与後のVO-MPAのFaの上昇が小腸下

部における吸収量の増大に起因するという先の結果と一致する。

経口投与と小腸下部投与によるVO-MPAのFaは、それぞれ9%および17%となり、小腸下部投与後のFaが2倍高い値となった。この結果および経口投与後の吸収量が小腸下部からの吸収に大きく依存していることを併せて考えると、経口投与によるVO-MPAの吸収性の改善や、さらに薬効の増大には、VO-MPAを錯体型のまま小腸下部まで送達し、その部位で放出させる方法が有効であることが示唆された。

文 献

- 1) 田中 久, 桜井 弘 編著 (1993) 生物無機化学 (第2版) 廣川書店
- 2) 桜井 弘, 道端 斉 (1988) 不思議な元素, バナジウムの生物学と化学, 現代化学[10] pp.18-23
- 3) Sakurai, H., K. Tsuchiya, M. Nukatsuka and J. Kawada (1990) J. Endocrinol. 126 : 451-459
- 4) Sakurai, H., K. Tsuchiya, M. Nukatsuka, J. Kawada, S. Ishikawa, H. Yoshida and M. Komatsu (1990) J. Clin. Biochem. Nutr. 8 : 193-200
- 5) Watanabe, H., M. Nakai, K. Komazawa and H. Sakurai (1994) J. Med. Chem. 37 : 876-877
- 6) Sakurai, H., K. Fujii, H. Watanabe and H. Tamura (1995) Biochem. Biophys. Res. Commun. 214 : 1095-1101
- 7) Nakai, M., H. Watanabe, C. Fujiwara, H. Kakegawa, T. Satoh, J. Takada, R. Matsushita and H. Sakurai (1995) Biol. Pharm. Bull. 18 : 719-725
- 8) Cohen, N., M. Halberstam, P. Shilimovich, C.J. Chang, H. Shamoon and L. Rossetti (1995) Am. Soc. Clin. Invest. 95 : 2501-2509
- 9) Goldfine, A.B., D.C. Simonson, F. Folli, M.E. Patti and C.R. Kahn (1995) J. Clin. Endocrinol. Metab. 80 : 3311-3320
- 10) Goldfine, A.B., D.C. Simonson, F. Folli, M.E. Patti and C.R. Kahn (1995) Mol. Cell. Biochem. 153 : 217-231
- 11) Halberstam, M., N. Cohen, P. Shilimovich, L. Rossetti and H. Shamoon (1996) Diabetes 45 : 659-666
- 12) Boden, G., X. Chen, J. Ruiz, G.D.V. van Rossum and S. Turco (1996) Metabolism 45 : 1130-1135
- 13) Fukui, K., H. Ohya-Nishiguchi, M. Nakai, H. Sakurai and H. Kamada (1995) FEBS Lett. 368 : 31-35
- 14) Bevan, A.P., J.W. Burgess, J.F. Yale, P.G. Drake, D. Lachance, G. Baquiran, A. Shaver and B.I. Posner (1995) Am. J. Physiol. 268 : E60-E66
- 15) Setyawati, I.A., K.H. Thompson, V.G. Yuen, Y. Sun, M. Battell, D.M. Lyster, C. Vo, T.J. Ruth, S. Zeisler, J.H. McNeill and C. Orvig (1998) J. Appl. Physiol. 84 : 569-575
- 16) Fujimoto, S., K. Fujii, H. Yasui, R. Matsushita, J. Takada and H. Sakurai (1997) J. Clin. Biochem. Nutr. 23 : 113-129