

電子スピン共鳴法による血中バナジウムのモニタリング

桜井 弘

(京都薬科大学薬品分析学Ⅰ教室*)

Monitoring of Blood Vanadium Levels by Electron Spin Resonance Method

Hiromu SAKURAI

Department of Analytical Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University

Physiological roles of vanadium have extensively been studied, and various functions of this metal ions are proposed. Vanadium ion is usually present as the oxidation states of +3, +4 or +5, thus such oxidation states are expected to relate their biological functions. We investigated whether the blood vanadium levels can be monitored when vanadium compounds with various oxidation states are given to animals. Vanadium compounds were injected to rats intraperitoneally at the dose of 5 mg/kg body weight as VCl_3 , VOSO_4 or NaVO_3 . Total vanadium and vanadyl (+4 oxidation state) levels in blood and serum were determined by neutron activation analysis (NAA) and electron spin resonance (ESR) method, respectively. The vanadium concentrations determined by NAA and ESR were in good agreement. Blood vanadium levels after 1 hr of administration of the compounds were found to be the highest in rats treated with V (+5) compound among three compounds and followed by V (+4) and V (+3) compounds. Blood vanadiums in rats treated with V (+5) and V (+4) compounds were present exclusively as +4 oxidation state (VO^{2+}). Thus the blood vanadium levels were monitored by ESR on rats treated with vanadium compounds and the data were analyzed pharmacodynamically.

原子番号23のバナジウム (V) は、ラットとヒヨコにおいては必須微量元素の一つであることが知られている。実験動物を用いて in vitro あるいは in vivo における V の生理作用は、これまで多種多様に提案されているが¹⁾, V の生理作用とその酸化数との間に着目した研究は、極めて限られている。そこで我々は、V の酸化数と生理作用との関連性を考察することを目的として、ラットに酸化数の異なる V 化合物を投与して血中濃度の変化を簡便に測定できるかどうかを検討したので報告する。

*所在地：京都市山科区御陵中内町 5 (〒607)

実験方法

Wistar 系雄性ラット（各群 3 匹，体重 200-230g）に，3，4 および 5 価 V 化合物として VCl_3 ， VOSO_4 及び NaVO_3 を 5 mg/kg 体重の割合で腹腔内に投与した。投与 1 週間後に採血を行い，血液，血球及び血清中の総 V 濃度は中性子放射化分析法（NAA）及び電子スピン共鳴法（ESR）により，又 4 価 V (VO^{2+}) は ESR により定量した²⁾。さらに種々の V 化合物を投与したラットの尾静脈から採血し，アルゴン気流下で ESR 測定管にその一定量（300 μl ）を移し直ちに 77K に凍結した。ESR を測定することにより，V を 4 価 V として定量した。その結果を薬動力学的に解析した。

Table 1. Total vanadium and vanadyl concentrations in bloods of rats treated with VCl_3 , VOSO_4 and NaVO_3 , determined by NAA and ESR methods

Vanadium compound administered		NaVO_3			VOSO_4			VCl_3		
		whole blood (WB)	Serum (S)	blood corpuscles (BC)	WB	S	BC	WB	S	BC
Vanadium concentration	Total V(NAA)	157	104	142	91	137	60	36	67	23
	Total V(ESR)	173	112	133	109	151	70	40	76	24
	VO^{2+} (ESR)	180	97	149	131	147	65	22	46	12

(n mol V/g)

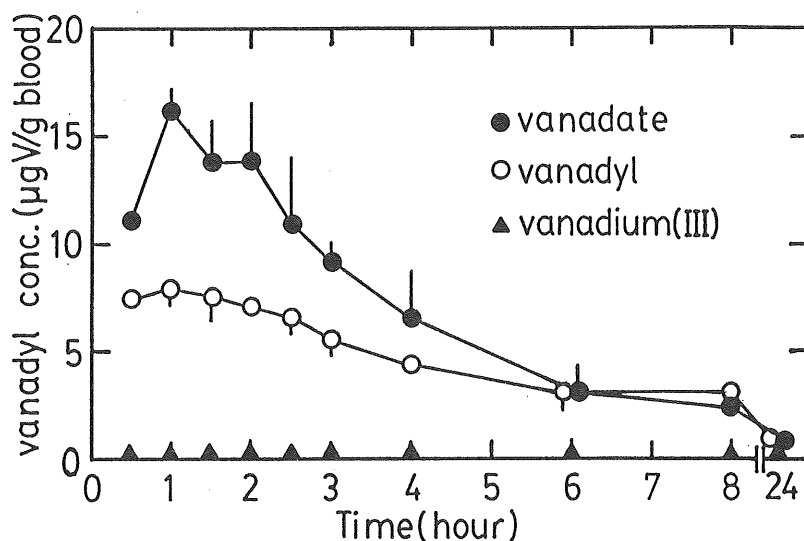


Fig. 1. Changes of vanadium concentrations in bloods of rats treated with VCl_3 , VOSO_4 and NaVO_3 , determined by ESR method.

Table 2. Pharmacokinetic parameters for the bloods of rats treated with VOSO_4 and NaVO_3

vanadium species absorbance	VOSO_4 64%	NaVO_3 100%
ka	4.107(hr^{-1})	2.031(hr^{-1})
ke	0.172(hr^{-1})	0.310(hr^{-1})
Vd	349ml/kg	248ml/kg

結 果 と 考 察

3, 4 及び 5 価 V 化合物を投与したラットの全血, 血清及び血球部分の総 V 量を比較するため, Table 1 にまとめた。この表から解るように, ほとんどの値は NAA および ESR 両法で良く一致している。V 化合物投与 1 時間後の血液中の V 量は, 5 価 V 投与群で最も高く, 4 価, 及び 3 価 V 投与群の順へと低下した。つまり, 腹腔内へ投与された V は, 5 価形が最も良く血液中に移行することが見いだされた。又, これまでの結果と良く一致して^{2,3)}, 4 価及び 5 価 V 投与群では血液中の V は, ほぼ 100% が 4 価 V (VO^{2+}) として存在するが, 3 価 V 投与群では, 4 価 V は約 50% しか存在しない事が明らかになった。つまり, 5 価 V は, そのほとんどが還元され, 4 価 V はそのまま, そして 3 価 V は約 50% が酸化されて, 4 価 V として存在していると考えられる。さらに, 5 価 V 投与ラットの血液中の V は, 血球により多く取り込まれているのに対し, 4 価および 3 価 V 投与ラットのそれらは血清中により多く取り込まれている事も見いだされた。

以上の結果から, ESR 法により血液中の V はモニターされうることが示されたので, 各種 V 化合物を投与したラットの尾静脈から経時的に採血し, V の酸化を防ぐために直ちにアルゴンガスで満たした ESR 測定管に血液 300 μl をとり, 液体窒素温度 (77K) に凍結して 4 価 V を ESR により定量した。その結果を, Fig. 1 に示す。先に述べた結果と同様に, 血中 V 濃度は 5 価 V が最大を示し, 4 価及び 3 価 V 化合物へと続いた。又, 5 価及び 4 価 V 共に, 化合物投与 1 時間後に最高 V 濃度に達した。これらのデータから, 薬物動力学法を用いて解析を行い, 結果を Table 2 に示した。一次吸収速度定数 (ka) と分布容量 (Vd, ml/kg 体重) は, 4 価 V の方が大きい値を示したが, 一次消失速度定数 (ke) は 5 価 V の方が大きい値を示した。今後さらに詳しく解析を進める予定である。

今回見いだされた V 化合物の酸化数に依存した血液中の V の挙動は, V 化合物の生物学的作用を吸収, 代謝あるいは毒性と関連させて考察するうえに重要な材料を提供するものと考えられる。

謝辞: 本研究は, かつての研究協力者土屋浩一郎氏との共同研究の成果の一つであり, 同氏に感謝する。

文 献

- 1) 桜井 弘 (1991) Organometallic News No.1: 33-37
- 2) 土屋浩一郎, 桜井 弘, 西田幹夫, 高田実弥, 小山睦夫 (1990) 微量栄養素研究 7 : 59-63
- 3) SAKURAI, H. and T. TSUCHIYA (1990) J. Endocrinology 126 : 451-459