

バナジウムの体内分布と生理作用

桜井 弘, 中井 正三

(京都薬科大学, 薬品分析学I教室)

Distribution and Physiological Roles of Vanadium

Hiromu Sakurai and Masami Nakai

Department of Analytical Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University

As vanadium has a wide broad of redox potential, which depend on oxidation states and differ from the potentials of iron or copper ions, various physiological roles have been expected. For understanding the physiological and pharmacological roles of vanadium compounds, both distributions of vanadium, determined by neutron activation analysis (NAA) method and kinetics of vanadium, estimated by blood circulation monitoring electron spin resonance (BCM-ESR) method were examined. When rats were treated with vanadyl sulfate (+4), vanadium was well incorporated in both normal and STZ-diabetic rats, where the significant differences were not observed. In subcellular fractions of the liver of rats treated with vanadyl sulfate (+4) or sodium vanadate (+5), vanadium concentrations of nuclear fractions decreased and those of mitochondria and microsomal fractions increased, as the administered vanadium was elevated. Vanadium concentrations in nuclear fractions were higher in the rats treated with vanadyl sulfate than those with sodium vanadate. When rats were given vanadyl sulfate by i. v. injections, ESR spectra with a hyperfine structure of eight line signals due to vanadyl ions appeared immediately after the injection and decreased slowly. This BCM-ESR method can be applied for the real time analysis of not only blood vanadium concentrations but metal ions in the paramagnetic states.

必須微量元素であるバナジウムは、一般に、+2～+6までの酸化状態で存在すると考えられている。そのうち、+4型、つまり VO^{2+} としてのバナジル型が、生体内で大部分を占めることをこれまで報告してきた¹⁾。また、バナジウムは、鉄や銅イオンと異なり、酸化状態に依存した極めて幅広い酸化還元電位を持ち、従って、様々な生理作用が期待される元素の一つである。事実、我々は、バナジリイオン

所在地：京都市山科区御陵中内町5 (〒607)

やその錯体が実験糖尿病ラットの血糖値を正常化したり^{2), 3)}, あるいは, *IN VITRO* での抗腫瘍活性を見いだしている。このようなバナジウムの生理作用を系統的に理解していくためには, 体内での分布, 酸化状態および動態を把握する必要がある。そこで今回は, 健常及び実験糖尿病ラットにおけるバナジウムの体内分布および, 肝臓については組織内分布を検討することにした。一方, 動態については, 血液循環モニタリング (BCM) ESR 法を用いて, *IN VIVO* でのバナジル型の動態を連続的に計測する方法を考案したので報告する。

実 験 方 法

(1) 健常及びSTZ誘導糖尿病ラット (200g) に4価の VO_4 を最初の2日間は, Vとして10mg/kg, 以後4日間は, 5mg/kgの割合で毎日1回腹腔内投与した。糖尿病ラットについては, 血糖値が正常値まで回復したラットを用いた。12時間後に, 肝, 腎, 脾, 膵, 肺, 脳, 心臓, 全血及び血清を採取した。健常ラットに, 5価の NaVO_3 をVとして3.13mg/kg, 0.63mg/kg及び4価の VO_4 をVとして0.63mg/kgの割合で3日間, 腹腔内投与した。4日目に, エーテル麻酔下, 肝臓を採取し, 0.25M ショ糖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。臓器及び細胞下画分の一定量を取り, 凍結乾燥した。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 反応に基づき1434.4KeVの γ ピークを用いて定量した。

(2) ネンブタール (60mg/kg) で麻酔下, ラットの大腿動脈及び静脈を剝離後, 内径0.5mmのポリエチレンチューブでカニューレし, 血液をヘパリン化した後, ESR測定セルに接続した。ESR測定セルは, 内径0.5mmのキャピラリーを内径5mmの石英管に固定した。4価の VO_4 をVとして2mg/kgの静脈内投与した後, バナジウムを4価バナジウムとして, 連続的にESRスペクトルを測定した。

結 果 と 考 察

4価の VO_4 を投与した健常およびSTZ糖尿病ラットにおける組織中のバナジウム量をFig.1に示した。組織中でのバナジウム量は, 健常および糖尿病ラットにおいて, 有意差はないものの, 糖尿病動物にはわずかに多く取り込まれていることが見いだされた。また, バナジウムの膵臓への取り込みが腎臓, 肝臓に次いで多いことから, 糖尿病と深い係わり合いを持つことが示唆された。

次に, バナジウム (IV, V) 化合物を投与した健常ラットの肝細胞下画分における分布をTable.1にまとめた。5価Vについては, Vの投与量が高くなるに従って, 核画分中のV量は減少し, 一方, ミトコンドリア及びミクロゾーム画分中のV量は, 増加した。また, 4価V投与群 (0.63mg/kg) と5価V投与群 (0.63mg/kg) を比較すると, 核画分中でのバナジウム量は, 4価の VO_4 投与群の方が高くなった。この結果は, VO_4 が NaVO_3 よりも高い抗腫瘍活性を示す⁴⁾ という観察を支持するものである。

4価の VO_4 を静脈内投与したラットの血中におけるバナジル型の動態を, Fig.2に示した。生体内のバナジウムは, 投与したVの酸化数に関わりなく, そのほとんどが4価Vとして存在することか

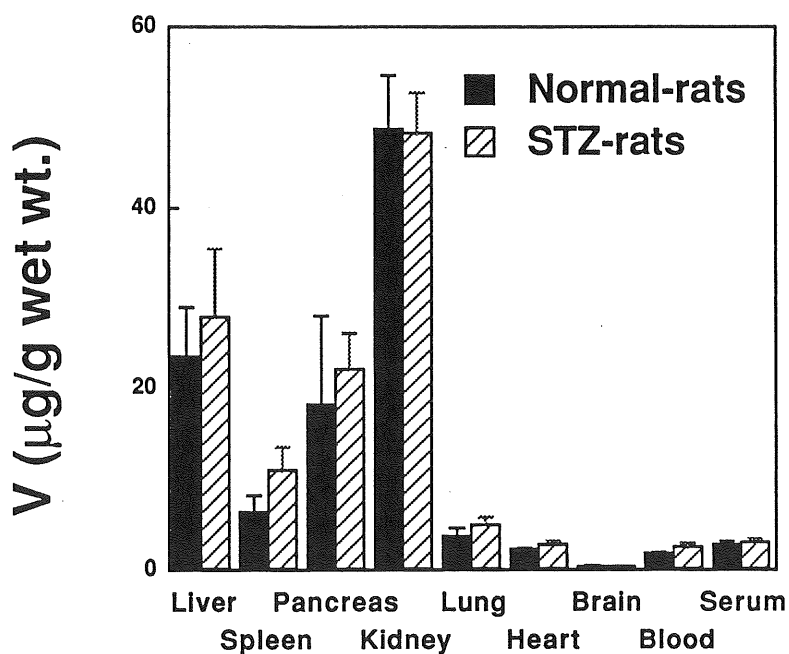


Fig. 1 Organ distribution of total V in normal and STZ-rats treated with VOSO_4 for 6 days. Total V concentrations were determined by NAA method ($n=2$).

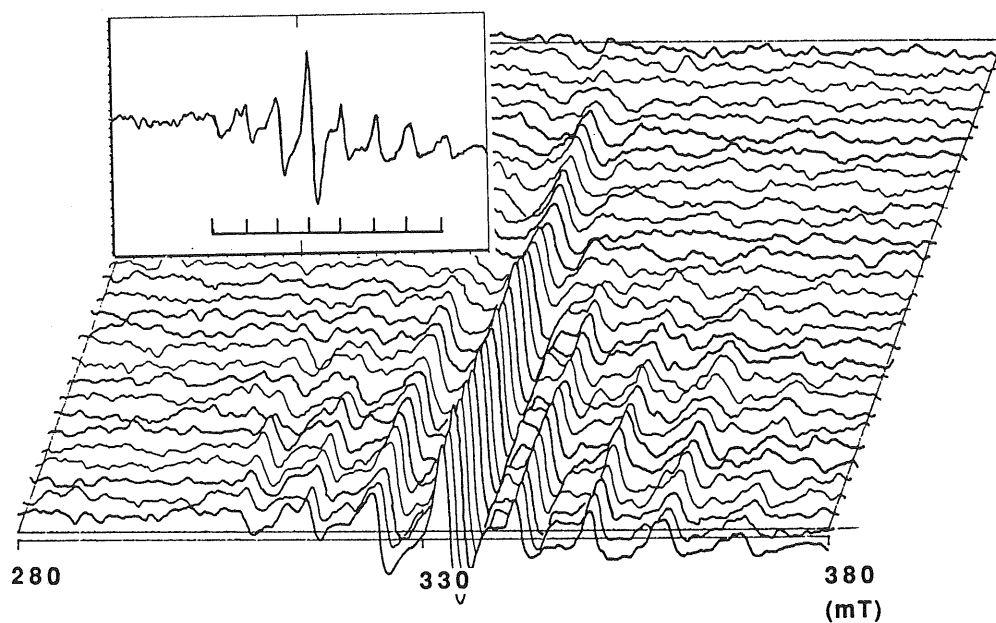


Fig. 2 Blood monitoring of vanadyl states by *in vivo* ESR spectrometry. Rat was treated by i. v. injection of VOSO_4 under anaesthesia. ESR spectra were recorded at room temperature and at 2 min interval.

Table. 1 Subcellular distribution of V in the liver of rats treated with various vanadium compounds.

Subcellular fraction	Treatment			
	NaVO ₃	NaVO ₃	NH ₄ VO ₃	VOSO ₄
	3.13mgV/kg/day for 3 days	0.63mgV/kg/day for 3 days	30 μ gV/kg Single injection	0.63mgV/kg/day for 3 days
homogenate	100%	100%	100%	100%
nuclei	13.3	17.3	44.9	25.1
mitochondria	41.1	27.3	20.6	35.1
lysosomes	—	—	10.7	—
microsomes	23.9	13.8	4.2	10.9
cytosols	21.6	41.7	19.5	28.8

ら¹⁾, V 化合物の血液中での挙動を, ESR 活性な 4 価 V つまりバナジル型として測定しても差しつかえないと判断される。Fig.2 における経時方向は, 手前から向こう側である。投与前の血液循環中には, バナジルに基づく ESR スペクトルは観察されなかった。4 価の VOSO₄ を静脈内投与後, スペクトルは, バナジリオンに特有の 8 本線からなる超微細構造が急速に出現し, その後, ゆっくりと減少していった。解析については, 現在検討中である。この BCM-ESR 法は, 血中バナジウム濃度, さらに, 常磁性金属イオンの体内動態をリアルタイムで測定できる唯一の方法である。

謝 辞

本研究の一部は, 京都大学原子炉実験所, 高田実弥, 松下緑治両博士との共同研究によるものである。ここに感謝申し上げる。また, 本研究の一部は, 京都大学原子炉実験所共同利用研究により遂行された。

参 考 文 献

- 1) 桜井弘, 油化学, 第39巻 (1990) 第10号, 83-89
- 2) Sakurai, H. et al. (1990) J. Endocrinol. 126 : 451-459
- 3) Sakurai, H. et al. (1990) J. Clin. Biochem. Nutr. 8 : 193-200
- 4) Thompson, H. J. et al. (1984) Carcinogenesis 5 : 849