

## バナジウムと糖尿病

桜井 弘

(京都薬科大学・代謝分析学教室\*)

### Vanadium and Diabetes Mellitus

Hiromu SAKURAI

*Department of Analytical and Bioorganic Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University  
5 Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan*

Recent intensive research has demonstrated that vanadate ( $\text{VO}_3^-$ , oxidation state +5) and vanadyl ( $\text{VO}^{2+}$ , oxidation state +4) both mimic almost various actions of insulin in cellular systems. An interest in vanadium emerged in 1985 that vanadate administrated orally as a drinking water to streptozotocin-induced hyperglycemic diabetic rats (STZ-rats) reduced the high levels of blood glucose down to normal levels and ameliorated many of the aberrations induced by hyperglycemia. In 1990, we proposed first orally active vanadyl complexes such as vanadyl-cysteine methylester and vanadyl-oxalate complexes in STZ-rats. Since then, we have developed orally active vanadyl complexes with different coordination modes such as  $\text{VO(O}_4)$ ,  $\text{VO(O}_2\text{N}_2)$ ,  $\text{VO(N}_4)$ ,  $\text{VO(S}_4)$  and  $\text{VO(S}_2\text{N}_2)$ . Among them, vanadyl-picoline complexes with  $\text{VO(N}_2\text{O}_2)$  coordination mode have been found to be potent insulin-mimetic agents, on the basis of the results on *in vitro* test using isolated rat adipocytes with respect to the inhibition of the release of free fatty acids (FFA) from the cells and *in vivo* evaluation (intraperitoneal injection and oral administration) using STZ-rats. Based on the results, the usefulness of vanadyl in treating and preventing diabetes mellitus has been proposed.

#### References

- 1) H. Sakurai and A. Tsuji, in "Vanadium in the Environment" ed by J. O. Nriagu, John Wiley & Sons, New York, 1998, 297
- 2) H. Sakurai, K. Fujii, S. Fujimoto, Y. Fujisawa, K. Takechi, and H. Yasui, in "Vanadium Compounds

---

\*所在地：京都市山科区御陵中内町5（〒607-8414）

本稿は第16回微量栄養素研究会シンポジウムにおいて行われた特別講演の内容をとりまとめたものである。

: Chemistry, Biochemistry, and Therapeutic Applications, ACS Sym. Ser. 711" ed by A. S. Tracey and D. C. Crans, ACS, Washington, 1998, 344

## 1. はじめに

生活習慣病の一つとして位置づけられる糖尿病の患者数は、わが国のみならず世界的に年を追うごとに増大している。わが国では、現在約600～1000万人が糖尿病を罹患していると推定され、その1/3が治療を行っていると言われている<sup>1)</sup>。

WHO（1985年）によると、糖尿病はインスリン依存性糖尿病（Insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM）とインスリン非依存性糖尿病（non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM）とに大きく分類される。わが国の糖尿病患者の95～97%はNIDDM、そして1～3%はIDDMであるのに対し、欧米のIDDM患者は全体の10～20%を占めると言われている。

NIDDMの発症に関連する因子としては肥満、運動不足やストレスが挙げられ、インスリンの分泌障害と作用障害が原因とされている。一方のIDDMの病因は、インスリンの絶対的不足であり、自己免疫性膵島炎などによるB細胞の破壊に基づくものである。

NIDDMの治療には、多数開発されている合成薬剤が用いられている。たとえば、グルコースの消化と吸収を促進する $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤としてのアルカボース（グルコバイなど）、インスリン分泌を促進するトリプタミドをはじめとするスルフォニル尿素剤、ブフォルミンなどのビグアニド剤（グアニジン誘導体）、さらに最近開発されたインスリン作用増強作用をもつトリグリダゾン（ノスカール）などが挙げられる。しかし、IDDMの治療はインスリンの筋肉注射に頼るしかないので現状である。

最近、IDDMの治療に生体金属元素の一つであるバナジウムやその錯体が有効であることが実験動物レベルで明らかにされてきた。さらに経口投与可能なバナジウム錯体も開発されるようになり、にわかに世界的に注目が集められている。この新しい展開の中で、米国では硫酸バナジウム（VOSO<sub>4</sub>）やバナジン酸ナトリウム（NaVO<sub>3</sub>）などのイオン型バナジウムが糖尿病患者に投与されはじめ、病態の改善傾向が報告されている。

## 2. バナジウム元素の特徴<sup>2)-6)</sup>

原子番号23、原子量50.94の元素バナジウムは、遷移金属元素の一つである。1831年にスウェーデンのN.G.セフストレームにより鉱石中から発見され、スカンジナビア伝説の中の“愛と美の女神 バナジス”にちなんで「バナジウム」と名付けられた。

バナジウムは地殻中には21番目に多い元素であり、平均35ppm ( $\mu\text{g/g}$ ) が存在する。海水中にも2ppm ( $\mu\text{g/mL}$ ) 含まれている。バナジウムは、リン（P）とよく似た性質を持ち、種々の酸化数をとって存在する。合成バナジウム化合物は+2から+5の酸化数をとり、+5が最も安定である。

バナジウムイオンは通常酸素原子と結合して安定な形をとることが多く、オキソ型と言われる。酸化数が+5のバナジウムはVO<sub>3</sub><sup>-</sup>が安定型でバナデイドと、また+4バナジウムは、VO<sup>2+</sup>が安定型でバナジルとよばれている。バナデイドはアニオン型、バナジルはカチオン型をとっている。

ヒトは毎日食物から $10\sim60\mu\text{g}$ のバナジウムを摂取し、人体には $50\sim200\mu\text{g}$ が存在すると見積られている<sup>4), 5)</sup>。各組織中には $0.01\sim1\mu\text{g}$ のバナジウムが存在し、様々な生理作用に関わっている。また組織中ではバナジウムの90%以上がタンパク質と結合し、残りの約10%はイオン型として存在していると考えられる<sup>4), 5)</sup>。バナジウムが動物にとって必要であるかどうかについては、1971年にラットとヒヨコの成長を指標にして、必須であると報告された<sup>2)~5)</sup>。しかし、ヒトにおける必須性はまだ明らかでない。

実験動物、たとえばラットにバナデイトやバナジルを投与すると、腎臓、肝臓、脾臓などに取り込まれ、さらに骨などにも蓄積することが明らかにされている。また、バナデイトはバナジルよりもラットに対しては約10~15倍も毒性が高いことも知られている。これまでバナジウムと生物との相互作用が様々な観点から研究されてきたが、それらの報告に基づいて、現在認められているバナジウムの生理作用を図1にまとめておいた<sup>3)</sup>。

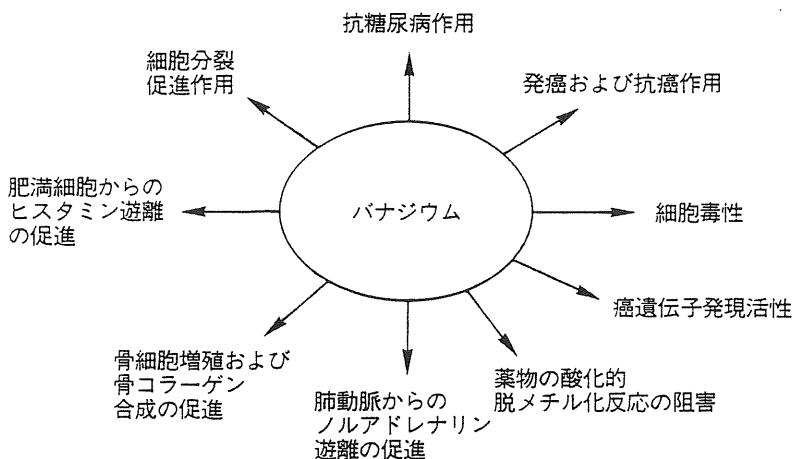


図1 バナジウムの代表的な生理・薬理作用

### 3. バナジウムのインスリン類似作用<sup>3), 6), 7)</sup>

1960年代の終わりころから、古くから強心配糖体として知られていたウアバイン（キョウチクトウ科の植物の種子から得られる）は、 $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPaseを阻害することおよび脂肪細胞においてグルコースの輸送と代謝に関してインスリンと類似の作用を示すことが見出されていた。

一方1977年に、Sigma社のATP製品中に酸化数+5のバナデイトが混在し、これが $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPaseを阻害することが偶然に見出された。

上に述べた二つの事実を合わせると、ウアバインがインスリン様作用をもつなら、同じ $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPaseの阻害剤として新たに発見されたバナデイトにもインスリン様作用が期待される。この観点から、*in vitro*研究が行われた結果、やはりバナデイトはラット脂肪細胞へのグルコースの取り込みを促進することが判った。さらに、バナデイトは脂肪細胞に作用して、グルコースの酸化を促進する作用も見出されたので、*in vivo*レベルで糖尿病動物の血糖値を下げる可能性が示唆された。

#### 4. バナデイトの血糖降下作用<sup>2)</sup>

バナジウムの糖代謝への影響は、IDDMモデル動物として一般に位置づけられているストレプトゾトシン（STZ）誘導糖尿病ラットを用いて研究されることが多い。STZは、以前は抗癌剤として用いられた薬剤であるが、これをラットの尾静脈に45～75mg/kg体重の割合で一回注射すると、数日後には高血糖状態となる。STZ誘導糖尿病ラットの病態は、ヒトのIDDMとよく類似すると言われている。

高血糖状態となったSTZ-ラットに、80mMの食塩水に溶かしたNaVO<sub>3</sub>水溶液（0.8mg/dl）を飲料水の代わりに与えると、4日後には正常血糖値を示すことがMeyerovitchらによって示された<sup>8)</sup>。しかし、この溶液を飲料水のみに変えると、血糖値は再び元のように高くなつた。この事実はバナデイトが血糖降下作用を示すことを報告した最初の例となった（1987年）。この発見と相前後して多くの興味深い事実が発表されている<sup>3), 6)</sup>。例えば、糖尿病状態で見られる肝臓中の酵素ヘキソキナーゼやアルドラーゼレベルの上昇、ソルビトールの蓄積、白内障の発現、あるいはインスリン受容体チロシンキナーゼの活性は、いずれも飲料水に1.0g/lのバナデイトを加えると正常化する。これらの結果では、確かに血糖値は正常化したが、膵臓でのインスリンの合成や分泌の促進は見られなかつたので、バナジウムの作用は全身に及ぶものと判断された。

#### 5. バナジルの血糖正常化作用<sup>2), 9)</sup>

エピネフリンで刺激したラットの脂肪細胞にインスリンを加えると、細胞内へのグルコースの取り込みの促進とともに、細胞外への脂肪酸（FFA）放出の抑制が観測される。この*in vitro*実験系を用いて、バナジウムのインスリン様作用が調べられた。インスリン様作用を示したのは酸化数が+3のバナディックイオンと+4のバナジルイオンであり、+5のバナデトイオンは不活性であった。バナディックは溶液中で自動酸化されバナジルになるため、バナジルがインスリン様作用を示したものと考えられる<sup>9)</sup>。一方、バナデイトをラットに投与すると、組織や臓器中ではほとんどが一電子還元されたバナジル型で存在すること（1980年）やバナデイトはラットに対して毒性が強く現れる（1964年）ことなどが知られている。

以上の事実に基づくと、バナジルを*in vivo*実験で用いる方が、将来の医薬品開発への応用性を考える場合には有利であるかもしれないと思われる。

STZ-ラットにVOSO<sub>4</sub>を一日一回腹腔内投与するか<sup>9), 10)</sup>、あるいは飲料水に溶かして長期間与えると<sup>11)</sup>、確かに血糖値が正常化することが明らかにされた。また、バナジル投与により血糖値が正常化したSTZ-ラットにグルコース負荷実験を行うと、血糖値の上昇は見られず、糖尿病は見掛け上治癒されていると判断された<sup>9), 10)</sup>。

13週間以上VOSO<sub>4</sub>を与え続けたSTZ-ラットは、VOSO<sub>4</sub>投与を中止した後もしばらくは血糖値が上昇しないという興味ある結果も得られている。

#### 6. 経口投与で有効なバナジウム錯体

現在IDDMの治療には、インスリンの筋肉注射が欠かせないため、より簡単で苦痛を伴わない経口薬剤の開発が待ち望まれている。

経口投与法による場合には、錯体が胃を通過するために胃の酸性条件下で錯体が分解してしまう可能性がある。このため錯体の安定性や消化管からの吸収性を考慮して、様々な配位様式を持つ錯体が合成され、*in vitro* および *in vivo* の両面から血糖降下作用が研究されている。

著者らは1990年に世界で初めて経口投与剤を提案した。それらには、バナジルーシスティンメチルエステル錯体やバナジル-酒石酸錯体がある<sup>13)</sup>。我々に続いて、カナダのMcNeil らは、バナジル-マルトール錯体が経口投与で有効であることを報告した<sup>13)</sup>。これらを含めて、今までに報告されたバナジル錯体を、錯体の配位構造ごとに分類して図2に示した。

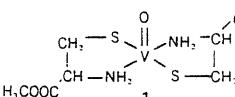
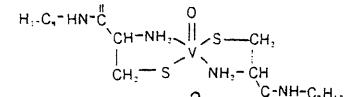
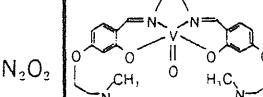
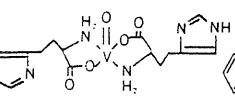
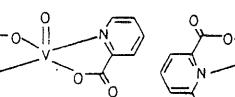
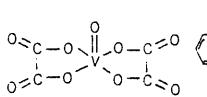
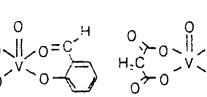
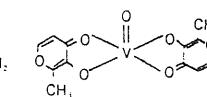
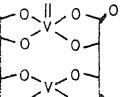
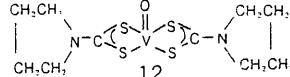
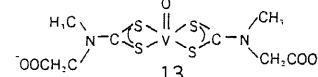
様式	バナジル錯体												
N <sub>2</sub> S <sub>2</sub>			1			2							
N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>			3		4		5		6				
O <sub>4</sub>			7		8		9		10		11		
S <sub>4</sub>			12				13						

図2 血糖正常化作用を持つバナジル錯体と配位様式

化学結合の生成のしやすさを予測する経験則としてしばしば用いられる法則 (Pearsonにより提案されたHard and Soft Acids and Basesの頭文字をとってHSABルールと言われている)<sup>14)</sup>によると、バナジル ( $\text{VO}^{2+}$ ) はかたい酸に分類され、これはかたい塩基、例えば酸素や窒素などの配位原子と結合してイオン結合性の高い安定な錯体を形成する。したがって、図2に示した中で  $\text{N}_2\text{O}_2$  や  $\text{O}_4$  などの配位構造をとる錯体は、薬剤開発上大きな期待が寄せられる。一方、かたい酸とやわらかい塩基との組み合わせは、形成される錯体が不安定となる可能性がある。しかし、かたい酸としての  $\text{VO}^{2+}$  は、やわらかい塩基としての硫黄 (チオレート) を配位原子に含む化合物とも安定な錯体をつくることが見出された<sup>15)</sup>。この錯体は期待に反して、経口投与すると有効に血糖降下作用を示した<sup>12)</sup>。図2のNo.1に挙げたバナジル-システィンメチルエステル錯体はその典型的な例である。そこで著者らは、 $\text{VO}^{2+}$  の周りの配位原子をすべて

硫黄にしたS<sub>4</sub>配位様式を示すPearsonのルール外の錯体を合成してテストしてみたところ、バナジル-ピロリジルジチオカルバミン酸錯体（図2のNo.12）がやはり経口投与により有効性を示す結果が得られた<sup>16)</sup>。

一方、様々な観点からの研究の中で、N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>型のバナジル-ピコリン酸錯体<sup>17)</sup>（図2のNo.5）が経口投与により有効であるという我々の結果に基づいて、N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>型錯体の構造とインスリン様活性との相関性を調べた。分配係数から評価してやや脂溶性を上昇させたバナジル-メチルピコリン酸錯体（図2のNo.6）がもとのバナジル-ピコリン酸錯体よりも、より低い濃度でかつ経口投与で有効であることが明らかになった<sup>18)</sup>。しかも、錯体投与を中止した後も血糖値はほぼ正常値を保つという興味深い結果が得られた（図3）。この錯体は、ラットの骨に蓄積し易いことが判ったため、バナジウムはいったん骨に取り込まれ、錯体投与の中止後は骨から徐々に血液中や各組織中に放出・再分配されるために、血糖降下作用の持続性が認められたのではないかと推定されるが、まだ実証はされていない。

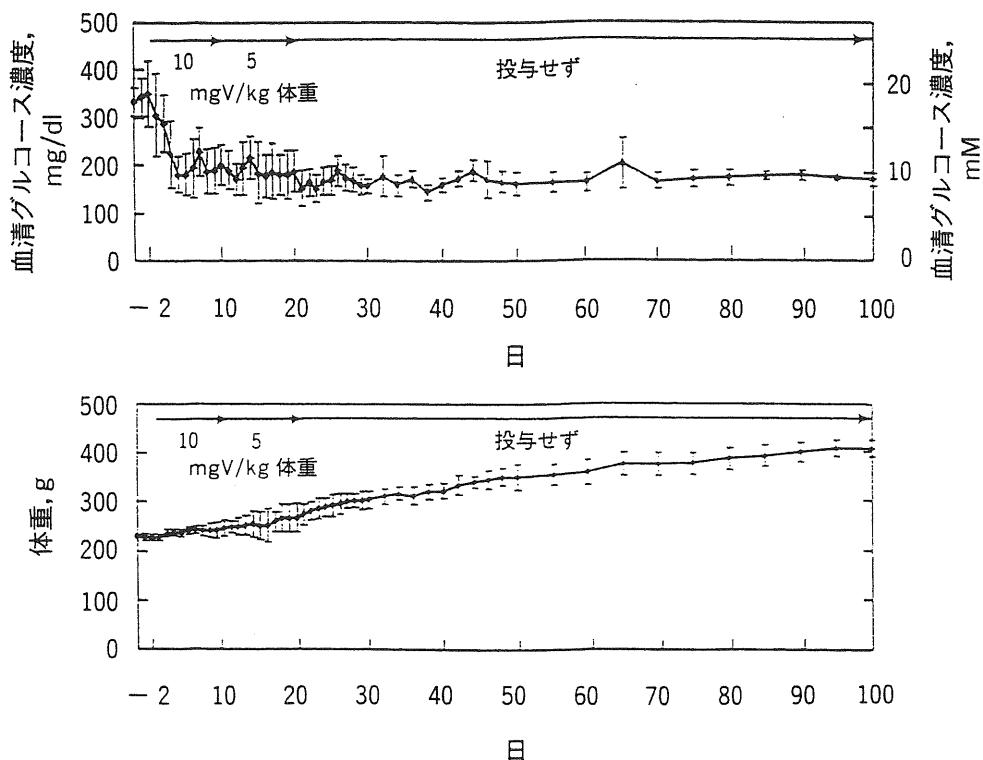


図3 バナジル-メチルピコリン酸錯体（図6のNo.6）を経口投与したSTZラットの血清グルコース濃度（上）と体重（下）変化

## 7. バナジウムの作用機構<sup>2), 10), 19)</sup>

先に述べたように、バナジウムはリンの構造に類似してため、リン酸エステルを基質とする酵素類に本来の基質と誤ってバナジルやバナデイトが取り込まれる可能性がある。したがって、バナジウムはリン酸化されたチロシンの加水分解を促進する酵素PTPaseを阻害することにより、チロシンのリン酸化を促進すると考えられる。さらに、バナジウムはインスリン受容体の $\beta$ -サブユニットに存在するチロシンキナーゼ活性を上昇させ、情報伝達の結果、グルコース輸送体に作用し、グルコースの細胞内への取り込みを促進していると推定される。事実、バナデイトは $\beta$ -サブユニットのチロシンリン酸化を著しく亢進させ、かつPTPaseを阻害することが報告されている。

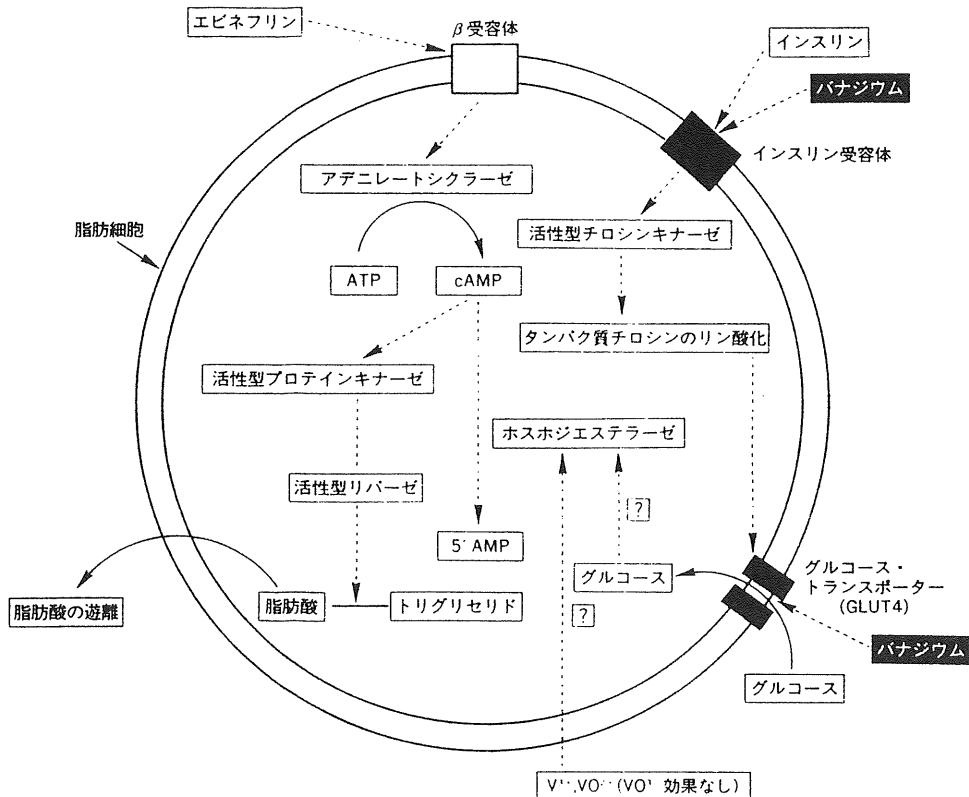
しかし、インスリン受容体を除いた脂肪細胞でもインスリン様作用が観察されている。つまり、インスリン作用が観測されているときに、受容体のリン酸化が見られないため、受容体とは関係のない部位でバナジウムが作用している可能性も示されている。この結果に基づいて、受容体以外に細胞質からタンパク質チロシンキナーゼ(CytPTK)が発見されている。さらに、CytPTKの活性化を必要としないインスリン様作用も見い出されており、バナジウムのインスリン様作用はすべてPTPaseやCytPTKで説明できるものではなさそうである。

実際にSTZ-ラットや自然発症糖尿病動物、たとえばob/obマウス、db/dbマウス、fa/faラットあるいはBBラットにバナジウムを投与すると、血糖値の低下と共にインスリン抵抗性の改善が見られるが、*in vitro*で観察されるような劇的なインスリン受容体のチロシンリン酸化の上昇をみることはできない。したがって、バナジウムは*in vivo*でインスリン受容体に関係する部位のみに作用して血糖値を低下させると考えるのは多少無理が残るようである。

一方著者らは、インスリン受容体以外のバナジウムの作用点を探るためグルコース輸送体の阻害剤の一つであるサイトカラシンBを用いて検討した。バナジウムにより抑制されたFFA遊離をサイトカラシンBは反転することが判り、バナジウムの作用点の一つとしてグルコース輸送体も考慮に入れる必要があることを提案している<sup>10)</sup>。

しかし、先にも述べたように、バナジルはバナデイトと異なり、脂肪細胞の膜を通過して取り込まれるために、インスリン受容体やグルコース輸送体以外の作用点をも持っていると考えられる。ESR(電子スピン共鳴)法で検討した結果からは、バナジル型は脂肪細胞に容易に取り込まれるが、バナデイト型は取り込まれない。したがって、取り込まれたバナジルは細胞内の種々の酵素やタンパク質と相互作用する可能性も考慮に加えなければならない。これについては、これまでに研究されていない酵素系についてもさらに検討を要するが、これらをまとめて、バナジウムによるインスリン様作用の機構を図4のように提案した<sup>2)</sup>。

動物に投与したバナジウムはどのような分布をするかについては、中性子放射化分析法を用いて検討されたところ、イオン型の硫酸バナジルと錯体型のバナジルピコリネートでは、多少差が認められている。イオン型では、腎臓>骨>肝臓>脾臓の順に、また錯体投与では骨>腎臓>肝臓>脾臓の順で取り込まれている。さらに、腎臓や肝臓に取り込まれたバナジウムは、バナジルとしてタンパク質のアミノ酸残基の少なくとも1個の窒素原子と結合していることが、パルスESR(電子スピン共鳴法)により明らかにされている。



----- 活性化, ————— 物質の移動または代謝

脂肪細胞にエピネフリンを作用させると、 $\beta$ -受容体に作用してアデニレートシクラーゼを活性化する。この酵素の作用によりATPより生成されたcAMPはプロテインキナーゼを活性化する。この酵素は、リバーゼを活性化し、したがってトリグリセリドから脂肪酸を生成し、細胞外に放出させる。この系にインスリンを添加すると、インスリン受容体に結合してチロシンキナーゼを活性化する。すなわちタンパク質のチロシンがリン酸化され、これが情報源となり、さまざまな反応が生ずる。その中でグルコーストランスポーター(GLUT4)を膜中へ移動させる反応が生じて、細胞外のグルコースが細胞内に取込まれる。取込まれたグルコースが、ホスホジエステラーゼを活性化すると、これはcAMPを5'-AMPに変換させる。すなわちcAMPのレベルが低下するために、先に述べたプロテインキナーゼの活性化が低下し、結果的に脂肪酸の遊離が抑制される。この脂肪細胞系においてインスリンの代わりにバナジウムを加えると、脂肪酸の遊離が抑制される。バナジウムの作用点には、1) インスリン受容体、2) グルコーストランスポーター、そして3) 細胞内のホスホジエステラーゼなどの酵素系の3点が考えられる。

図4 バナジウムのインスリン様作用の機構

### 8. 糖尿病患者へのバナジウムの投与

糖尿病患者へバナジウムが化合物が投与された例は、著者の知る限りでは6例が報告されている<sup>21)-26)</sup>。すでに100年以上も前の1889年に、NaVO<sub>3</sub>が投与されていることは驚きである<sup>21)</sup>（表1）。4～5mg/dayの割合でNaVO<sub>3</sub>が3人の糖尿病患者に与えられたところ、2人に尿中への糖の排泄が減少した。1995年と1996年の2年間で5報が出版されている。ここでは、VOSO<sub>4</sub>とNaVO<sub>3</sub>のどちらかが用いられている。これらの実験で用いられた投与量は1～2mg/kg体重/dayの割合であり、STZ-ラットで用いられる投与量（約125mg/kg/day）と比べると極めて低い。このためであろうか、いずれの報告においても、絶食

表1 糖尿病患者への無機バナジウムの投与実験

年/月	著者	化合物	投与量と期間*	患者の病態	患者数
1889	Lyonnet et al.	NaVO <sub>3</sub>	3～5mg/日	NIDDM	3
1995/6	Cohen et al.	VOSO <sub>4</sub>	100mg/日, 3W	NIDDM	6
1995/11	Goldfine et al.	NaVO <sub>3</sub>	125mg/日, 2W	NIDDM	5
				IDDM	5
1995/12	Goldfine et al.	NaVO <sub>3</sub>	125mg/日, 2W	NIDDM	5
				IDDM	5
1996/5	Halberstam et al.	VOSO <sub>4</sub>	100mg/日, 3W	NIDDM	7
1996/9	Boden et al.	VOSO <sub>4</sub>	100mg/日, 4W	NIDDM	8

\* W=週

時の血漿中グルコース量の減少はせいぜい20%に過ぎないが、NIDDM患者の場合には肝臓のインスリン抵抗性の改善が見られている。しかし、低い投与量にもかかわらず、プラセボ期間内と比べて、バナジウムを投与すると明らかに組織へのグルコースの取り込みやグリコーゲンの合成の増加が見られ、かつその作用も持続している。すなわち、インスリンに対する感受性の改善が示されている。

副作用としては、投与初期に幾人かに嘔吐や下痢が見られたが、とくにひどいとは報告されていない。臨床的にバナジウム化合物を用いる利点は、インスリンの必要量を少なくできることと、総コレステロール量を減少できる点が挙げられている。

### 9. バナジウムの血中動態<sup>27)</sup>

バナジルイオンあるいはバナジル錯体の臨床応用あるいは臨床使用を目指すとき、バナジウムの血中動態を知ることは、薬剤の投与量、薬剤形、吸収性あるいは組織移行性などを把握するために極めて重要である。幸いなことにバナジルイオンはd<sup>1</sup>電子配置を持っているため、ESRによる測定が可能である。そこで、ラットにイオン形としてVOSO<sub>4</sub>を、錯体形としてバナジルーピコリン酸錯体を静脈注射して、循環血液中のバナジルをリアルタイムでESRによりモニターし、metallokineticsを試みた。この方法は、我々が先に循環血液中の安定なスピンドロープ剤をモニターするために開発し名づけた*in vivo*血液循環モニタリングESR、略してBCM-ESR法を常磁性金属イオンに応用したものである。

VOSO<sub>4</sub>を投与したラットの血中動態は、one compartment modelで、またバナジルーピコリン酸錯体を投与した場合にはtwo compartment modelで解析されることが判った。錯体投与の場合の方が、血中半減期はやや長いことが見出された。しかし、ESRで評価した尿中へのバナジルイオンの排泄は錯体の投与の場合の方が多いことも分かった。これらの結果を総合すると、バナジルの血中動態のパラメータを用いてバナジウムの体内分布、体内移行あるいは毒性との関連などが議論されうると考えられるため、今後さらに研究を進める必要がある。

### 10. バナジウムによる糖尿病予防<sup>28)</sup>

IDDMは自己免疫性疾患などによる膵島B細胞の破壊により発症すると考えられている。最近、マクロファージから生成される一酸化窒素ラジカル(NO)が膵島B細胞を破壊することにより、自己免疫性

疾患を起こさせるのではないかと推定されている。実際に、シクロスボリン、ニコチニアミドあるいはポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤などの免疫抑制剤がIDDM患者のB細胞破壊を抑制しうることが報告されている。これらの観察に基づいて、マクロファージとNOとの関係が糖尿病に関連させて広範囲に研究されている。これまでの多くの研究成果から、マクロファージからのNO放出は、IDDM発症の際のB細胞の破壊に関して重要なカギを握っているのではないかと考えられる。そこで研究を進めた結果、我々は、前糖尿病状態のマウスを用いてマクロファージからのNO産生をバナジウムにより阻止すると糖尿病発症が抑制されることを見出した。

5日間連続してSTZ(40mg/kg体重)を投与したBALB/cマウスは、その後放置すると糖尿病を発症する。しかし、STZ投与後の6日目からVOSO<sub>4</sub>を一週間毎日投与すると、血糖値は上昇せず正常値を維持することを見出した。すなわち、VOSO<sub>4</sub>を毎日投与することにより、STZ誘導糖尿病は阻止されることが分かった。この機構についてNOに関して検討したところ、バナジルはインターフェロン- $\gamma$ とリボポリサッカライドで活性化したSTZ-糖尿病マウスから得たマクロファージからのNO産生を用量依存的に抑制した。この事実は、前糖尿病状態でバナジルを投与することは、末梢マクロファージからのNO産生を抑制することにより糖尿病発症を抑制させうのではないかと推定された。しかし、健常マウスでは、バナジルは末梢マクロファージからのNO産生を促進していることが分かった。この結果は、前糖尿病状態の動物と健常動物のマクロファージは、活性化剤やNO産生能に関して異なった挙動をすることが示唆された。これについては、NO合成酵素などによる分子レベルでの研究の展開が期待される。

バナジウムは糖尿病の治療に有効であるのみならず、糖尿病の発症を予防できる可能性も示唆したのである。

### 引用文献

- 1) 田上幹樹 (1997) 糖尿病の話. ちくま新書129
- 2) 桜井 弘 (1996) 糖尿病治療薬としてのバナジウム錯体, 現代化学 (7) 14-20
- 3) 桜井 弘 (1995) 糖尿病とバナジウム, 季刊化学総説:微量元素の生体作用, 金属イオンの生理作用と薬理作用の解明をめざして: No.27, 47-55
- 4) 桜井 弘 (1993) バナジウム, 桜井 弘, 田中英彦 (編著) 生体微量元素, 廣川書店, p.164-166
- 5) 桜井 弘 (1996) 糖尿病とバナジウム, 金属は人体になぜ必要か, 講談社ブルーバックス, p.182-186
- 6) 桜井 弘 (1990) バナジウムの生理作用. 油化学 39: 791-797
- 7) Stren D, Yin X, Tsang S-S, Davison A, Moon JS (1993) Vanadium as a modulator of cellular regulatory cascades and oncogene expression. Biochem Cell Biol 71: 103-112
- 8) Meyerovitch J, Farfel Z, Sack J, Shechter Y (1987) Oral administration of vanadate normalizes blood glucose levels in streptozotocin-treated rats. J Biol Chem, 262: 6658-6662
- 9) Sakurai H, Tsuchiya K, Nukatsuka M, Kawada J (1990) Insulin-like effect of vanadyl ion on streptozotocin-induced diabetic rats. J Endocrinol 126: 451-459, 1990

- 10) Nakai M, Watanabe H, Fijiwara C, Kakegawa H, Satoh T, Takada J, Matsushita R, Sakurai H (1995) Mechanism on insulin-like action of vanadyl sulfate : Studies on interaction between rat adipocytes and vanadium compounds. *Biol Pharm Bull* 18 : 719-725
- 11) Pederson RA, Ramanadham S, Buchan MJ, McNeil JH (1989) Long-term effects of vanadyl-treatment on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetes* 38 : 1390-1395
- 12) Sakurai, H., Tsuchiya, K., Nukatsuka, M., Kawada J, Ishikawa S, Yoshida H, Komatsu M (1990) Insulin-mimetic action of vanadyl complexes. *J Clin Biochem Nutr*, 8 : 193-200
- 13) McNeil JH, Yuen VG, Hoveyda HR, Orvig C (1992) Bis (maltolato) oxo-vanadium (IV) is a potent insulin mimetic. *J Med Chem* 35 : 1489-1491
- 14) Pearson RG (1963) Hard and soft acids and bases. *J Am Chem Soc* 85 : 3533-3539
- 15) Sakurai H, Hamada Y, Shimomura S, Yamashita S, Ishizu K (1980) Cysteine methyl ester-oxo-vanadium (IV) complex, preparation and characterization. *Inorg Chim Acta* 46 : L119-L120
- 16) Watanabe H, Nakai M, Komazawa K, Sakurai H (1994) A new orally insulin-mimetic vanadyl complex : Bis (pyrrolidine-N-carbodithioato) oxovanadium (IV) . *J Med Chem* 37 : 876-877
- 17) Sakurai H, Fujii K, Watanabe H, Tamura H (1995) Orally active and long-term acting insulin-mimetic vanadyl complex : Bis (picolinato) oxovanadium (IV) . *Biochem Biophys Res Commun* 214 : 1095-1101
- 18) Fujimoto S, Fujii K, Yasui H, Matsushita R, Takada J, Sakurai H (1997) Long-term acting and orally active vanadyl-methylpicolinate complex with hypoglycemic activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Clin Biochem Nutr* 23, 113-129
- 19) Brichard SM, Henquin JC (1995) The role of vanadium in the management of diabetes. *Trends in Pharmacol Sci* 16 : 265-272
- 20) Fukui K, Ohya-Nishiguchi H, Nakai M, Sakurai H, Kamada H (1995) Detection of vanadyl-nitrogen interaction in organs of the vanadyl-treated rat : Electron spin echo envelope modulation study. *FEBS Lett* 368 : 31-35
- 21) Lyonnet B, Martz X, Martin E (1889) L'emploi therapeutique des derives du vanadium. *Presse Med* 1 : 191-192
- 22) Cohen N, Halberstam M, Shilimovich P, Chang CJ, Shamoon H, Rossetti L (1995) Oral vanadyl sulfate improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Soc Clin Invest* 95 : 2501-2509
- 23) Goldfine AB, Simonson DC, Folli F, Patti ME, Kahn CR (1995) Metabolic effects of sodium metavanadate in human with insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes mellitus in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 80 : 3311-3320
- 24) Goldfine AB, Simonson DC, Folli F, Patti ME, Kahn CR (1995) In vitro and in vivo studies of vanadate in human and rodent diabetes mellitus. *Mol Cell Biochem* 153 : 217-231

- 25) Halberstam M, Cohen N, Shilimovich P, Rossetti L, Shamoon H (1996) Oral vanadyl sulfate improves insulin sensitivity in NIDDM but in obese nondiabetic subjects. *Diabetes* 45 : 659-666
- 26) Boden G, Chen X, Ruiz J, van Rossum GDV, Turco S (1996) Effects ovanadyl sulafte on carbohydrate an lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 45 : 1130-1135
- 27) 桜井 弘, 安井裕之, 武智浩司, 坪井博史 (1997) インスリン様バナジル錯体の血中動態-in vivo BCM-ESR法による解析. *薬物動態* 12 : supplement, s161
- 28) Tsuji A, Sakurai H (1996) Vanadyl ion suppresses nitric oxide production from peritoneal macrophages of streptozotocin-induced dieabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 226 : 506-511