



Title	種々なる条件下に於ける P32 の体内分布について
Author(s)	小山, 清
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(5), p. 957-963
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19160
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

種々なる条件下に於ける P^{32} の体内分布について

北海道大学医学部放射線医学教室 (主任 若林勝教授)

小 山 清

(昭和35年 4月 8日 受付)

緒 言

^{32}P の生体分布については Hevesy¹⁾ 以来多数の研究があり^{2)~3)}, 正常臓器では骨, 肝, 脾, 肺, 腎等に多量摂取されることが明らかにされている. 又磷は新陳代謝の盛んな臓器及び分裂細胞と親和性のあることから悪性腫瘍診断への応用の研究が行われている^{14)~20)}. 然し乍らこれについては今日臨床的に使用される段階には達していない.

そこで著者は生体に種々なる処置を加えたとき ^{32}P の生体分布がどうなるかを検索した.

先づ肝を部分的に結紮した場合の ^{32}P の生体分布を調べ, 更に腫瘍をもつ動物についてこれが生体分布への影響を検索, 又この場合肝を部分的に結紮しその影響を追求した. 又腹水肉腫をもつ場合の生体分布をも併せ検討した. 尚糖代謝の中間産物である $fructose \cdot 1 \cdot 6 \cdot diphosphate$ を ^{32}P をもって label したものについて生体分布並に腫瘍への摂取を検討した.

研究材料および研究方法

a) 実験動物

動物は体重 100g 前後のウィスター系白鼠を用いた. 測定臓器としては肝, 脾, 腎, 肺を選んだ.

b) 腫 瘍

腹水肉腫としては MTK-III 肉腫の移植後 4 日目のものを用いた. 皮下腫瘍は前記肉腫腹水 0.2 cc を皮下に移植して一定の大きさになったものを実験に供した.

c) ^{32}P 投与方法および投与量

生体の normal な物質代謝への影響をさけるべく計数にさしつかえない限り少量 ($40\mu c$) を用

いこれを腹腔内に注入した.

d) 計数方法

計数方法は吉川²¹⁾の方式に従った. すなわち白鼠の腹腔内に所定の ^{32}P を含む生理的食塩水 1cc をツベルクリン用注射筒を用い 腹腔内に注入する. 一定時間後動物を屠殺, 各臓器を剔出し生理的食塩水で手早く洗ってから濾紙にて拭い, 上皿天秤で秤量する. その 0.5g を濃硝酸 5 cc を盛った試験管に入れ加熱, 組織を溶解せしむる. 即ち湿性灰化を行つた. 溶解後水 20cc を加えて稀釈しその 2 cc を高さ 15mm 直径 25mm のベトリ皿にとつて赤外線ランプにて乾燥する. 之を計数管窓より 3.2cm の位置において計数した. 放射能測定に用いた GM 計数管装置は東芝製 Radiation counter (type RGD-100型) である. なお ^{32}P incorporation は注入した ^{32}P を A cpm, 臓器の全重量を Mg, 計数のためにとつた重量を Sg, 計数のためにとつた試料 2 cc が X cpm あつたとすれば ^{32}P incorporation (%) は次式により計算される.

incorporation (%)

$$= X \times \frac{25}{2} \times \frac{M}{S} \times \frac{1}{A} \times 100$$

実験成績

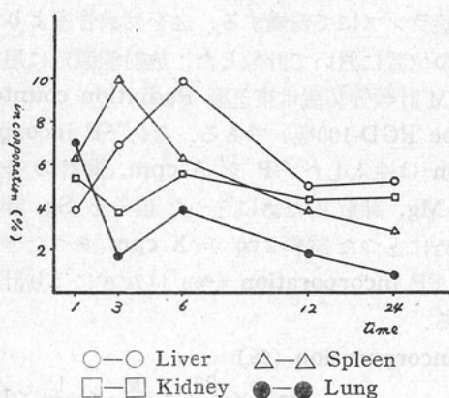
(1) 正常白鼠の場合

正常白鼠の ^{32}P 体内分布についてはすでに多くの報告がある. しかし投与量, 投与方法, 計測時間等がまちまちであるのですべて比較対照するわけにはいかない. そこで著者は正常白鼠の腹腔内に ^{32}P を注入し, 経時的变化を求め先人の業績と比較すると共に以下の実験の対照とした. 正常白鼠に ^{32}P $40\mu c$ を腹腔内に投与し 24 時間に亘つて各臓器の uptake を測定するにその結果は第

1表, 第1図に示す如くである. 肝では3時間および6時間において他の臓器より高摂取を示した. 脾では3時間に最高となる. 腎では1時間後より24時間迄略と同程度であつた. 肺では投与後1時間時に最高となり3時間以後急激に減少する. 即ち各臓器により uptake は異なるがその時間的推移は略と同様である. 小峰²³⁾は各臓器の摂取において肝が最も多く, 脾, 腎, 肺には大差が認められないという. 田淵²³⁾は正常白鼠を用いて ^{32}P 注射後の摂取量の経時的变化を見ているが本実験と大体同じ傾向を示している.

第1表 正常白鼠の ^{32}P 体内分布 (単位%)

	1 h	3 h	6 h	12h	24h
Liver	3.9	6.9	9.9	5.0	5.2
Spleen	6.3	10.0	6.3	3.9	2.9
Kidney	5.4	3.8	5.6	4.4	4.5
Lung	7.0	1.7	3.9	1.8	0.8

第1図 正常白鼠の ^{32}P 体内分布

(2) 正常白鼠の肝を一部結紮した場合

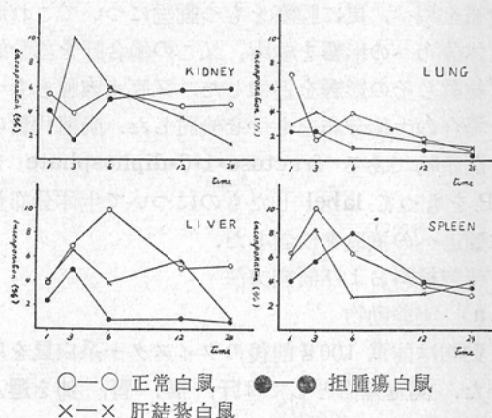
生体に入れられた ^{32}P の分布は肝にもっとも多く摂取されることが先人の実験¹⁾⁸⁾⁹⁾および著者の実験から知られる. しかして肝に於て Kupffer 氏 Stemzelle 等の網内系細胞に多く摂取されることが Argus²⁴⁾ 等によって明らかにされている. 他方牧山²⁵⁾は肝切除および肝切除時における網内系機能の変化を Adler-Reimann 氏法によって実験し, 肝は全網内系の50%を占めると云う. そこで肝を部分的に結紮した場合 ^{32}P 体内分布に

どんな影響がおこるか追求した. 肝は左上葉, 左下葉および中葉の三葉を結紮した. これは白鼠肝全体の略50%に相当する. 結紮後3時間目に ^{32}P $40\mu\text{c}$ 腹腔内注入, 前同様体内分布を測定した.

その結果は第2表, 第2図に示す如くである. ^{32}P incorporation(%) は肝では1時間後では略4で3時間時に最高 6.5となり, 以後減少する. 脾では1時間後6で3時間時最高 8.3となり, 以後減少する. 腎では1時間時 2.2で3時間時最高の10となり, 以後減少する.

第2表 正常白鼠の肝を一部結紮した場合の ^{32}P 体内分布 (単位%)

	1 h	3 h	6 h	12h	24h
Liver	4.0	6.5	3.8	5.7	0.7
Spleen	5.9	8.3	2.8	3.0	4.0
Kidney	2.2	10.0	5.7	3.5	1.3
Lung	3.0	4.0	2.4	1.5	1.0

第2図 正常白鼠の肝を一部結紮した場合の ^{32}P 体内分布および腫瘍を移植した白鼠の ^{32}P 体内分布 (正常白鼠の体内分布と比較)

これを前実験の正常のものと比較するに肝, 脾において50%結紮の場合でもその% uptake は正常のものと略と同程度であつた. 他の臓器では% uptake は正常のものよりやや低い値を示している. 然して腎が投与後3時間時に異常に高い値を示しているのは, 肝の50%結紮によつて, この部に摂取せられるべきものゝ排泄によると考えられる.

(3) 担腫瘍白鼠の場合

担腫瘍白鼠の体内分布については多くの業績がある²⁶⁾²⁷⁾。著者はこれを追試し以下の実験の対照した。

正常白鼠背部皮下に MTK-III 肉腫腹水 0.2 cc を注入し、3～4 日目後腫瘍が小豆大となったものを用いた。この動物の腹腔内に ^{32}P 40 μC 注入体内分布を測定した。

肉腫や瘍をもった白鼠について各臓器への ^{32}P uptake を見るに第3表、第2図に示す如くである。% uptake は肝では1時間時 2.3で3時間時 4で6時間時最高 8で以後減少する。腎では3時間時を除いて略と一定(4～6)であつた。肺は1～3時間時 2で以後減少する。腫瘍では1時間時 2.4でその後減少するが12時間以後に多少増加の傾向が見られた(第4表、第3図参照)。即ち腫瘍に特異的に集中しているとはいえない。摂取率は大体肺と同程度であつた。これは田淵²⁸⁾の吉田肉腫白鼠についての実験と大体一致している。

第3表 腫瘍を移植した白鼠の ^{32}P 体内分布 (単位%)

	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h
Liver	2.3	4.9	0.8	0.9	0.6
Spleen	4.0	5.6	8.0	4.0	3.5
Kidney	4.0	1.6	5.0	5.7	5.8
Lung	2.2	2.4	1.0	1.0	0.8
Tumor	2.4	1.0	0.8	1.5	2.0

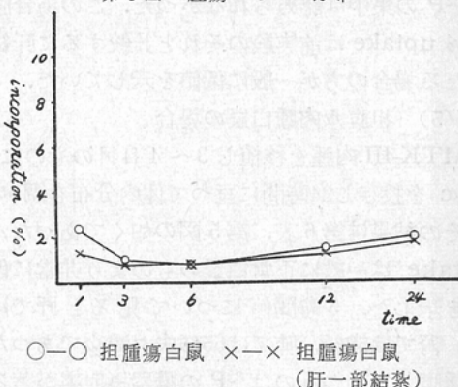
第4表 腫瘍への ^{32}P 分布 (単位%)

	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h
担腫瘍白鼠	2.4	1.0	0.8	1.5	2.0
担腫瘍白鼠 (肝一部結紮)	1.3	0.9	0.8	1.3	1.8

(4) 担腫瘍動物の肝を一部結紮した場合

担腫瘍白鼠の ^{32}P の体内分布では特に腫瘍に ^{32}P が特異的に集中することは見られなかった。そこでこの動物の肝の一部を結紮したる場合その分布がどの様に影響されるかを検討した。前実験同様に白鼠の背部に腫瘍を作り、小豆大となった時期のものを用い、これの肝を約50%結紮し3時間後に ^{32}P を注入して分布を見た。

第3図 腫瘍への ^{32}P 分布

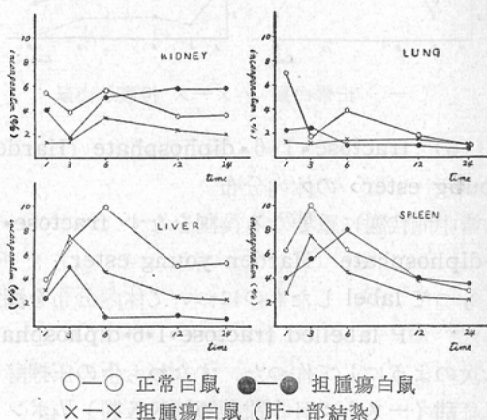


その結果は第5表、第4図の如くである。% uptake は肝では1時間3で3時間時最高 7.5となり以後減少する。脾でも肝と略と同様な傾向であつた。腎では6時間時最高 3.3となるが肝、脾に比して% uptake は低い。肺および腫瘍は更に低い% uptake であつた。この場合も腫瘍に特異的

第5表 腫瘍を移植して肝を一部結紮した白鼠の ^{32}P 体内分布 (単位%)

	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h
Liver	3.0	7.5	4.4	3.5	2.4
Spleen	2.7	7.5	4.5	2.4	2.2
Kidney	1.3	1.3	3.3	2.3	1.9
Lung	1.3	1.2	1.5	1.5	1.0
Tumor	1.3	0.9	0.8	1.3	1.8

第4図 腫瘍を移植して肝を一部結紮した白鼠 ^{32}P 体内分布 (正常白鼠および腫瘍を移植した白鼠と比較)



に ^{32}P の集中は認められなかった。この場合腫瘍の% uptakeは前実験のそれと比較するに肝結紮したる場合の方が一般に低値を示していた。

(5) 担腹水肉腫白鼠の場合

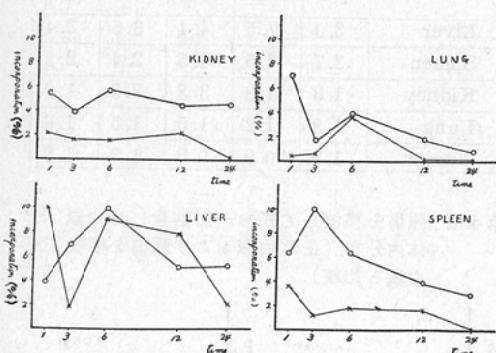
MTK-III肉腫を移植し3~4日目のものに ^{32}P 40 μC を投与し24時間に亘って体内分布を調べた。

その結果は第6表、第5図の如くであった。% uptakeは一般に正常白鼠のものより非常に低い値を示した。3時間値について見ると肝では74%, 腎では58%, 肺では65%夫々減少であった。肉腫腹水をもつものは ^{32}P の臓器摂取率が著しく低い理由については不明である。

第6表 担腹水白鼠の ^{32}P 体内分布 (単位%)

	1 h	3 h	6 h	12 h	24 h
Liver	10.0	1.8	9.0	7.8	2.0
Spleen	3.6	1.2	1.8	1.7	0.1
Kidney	2.1	1.6	1.5	2.1	0.1
Lung	0.4	0.6	3.6	0.1	0.05

第5図 腹水をもつ白鼠の ^{32}P 体内分布 (正常白鼠の ^{32}P 体内分布と比較)



○—○ 正常白鼠 ×—× 担腹水白鼠

(6) fractose-1.6-diphosphate (Harden young ester) の体内分布

糖中間代謝に重要な役割をなす fractose-1.6-diphosphate (Harden young ester) を ^{32}P をもつて label したのものについて体内分布を測定した。 ^{32}P labelled fractose-1.6-diphosphate は次のようにして作った。すなわち生の圧搾酵母 (日甜イースト: 日本甜菜製糖KK製) 1/4ポンド

に糖液50ml (蔗糖10gを含む) を加え37°Cの恒温器中に20分放置, 糖磷酸液 100ml (蔗糖20g, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 4.9g, $\text{NaH}_2^{32}\text{PO}_4$ 500 μC , NaHCO_3 0.125gを含む) 及びトルエン 17.5ml を加え25°Cに2時間おく。ついで同組成の糖磷酸液 100ml を加え37°Cに20時間おく。次に反応液 350ml に60%の HClO_4 20ml を加え30分冷蔵庫に放置後遠心して上液をアムモニアでアルカリ性にレマグシア混液を加えて無機磷酸をのぞく。吸引濾過して濾液に25%の酢酸バリウムを沈澱の生じなくなる迄加え、さらに1/10量の酒精を加えて生じた沈澱を吸引濾過し、酒精およびアセトンで洗って真空デシケータで乾かす。この沈澱に生理的食塩水50ccを加え遠心しその1ccをとって腹腔内に注入し24時間後の体内分布を見た。本実験の目的は体内分布の比較的な値を求めることにあるが故に敢えて該液1ccの放射能を正確に測定しなかった。放射能は cpm/g で示した。

その結果は第7表に示す如くであった。すなわち放射能は肝、脾に大で腎、腫瘍はその半分以下で肺は更に僅かであった。対照としては無機磷酸塩 (NaH_2PO_4) 5 μC を注入24時間の測定値を示した。この場合は肝、腫瘍の uptake は最も大で、脾、腎これについで、両者を比較するに labelled ester 投与のものでは腫瘍は他の臓器より低く、対照の無機磷酸投与の場合は腫瘍は肝と同程度であった。この結果は予期に反したことであった。Harden young ester はむしろ腫瘍に対して特異的親和性がないということであろう。

第7表 ^{32}P Labelled Harden Yeung ester

	対 照 *	^{32}P lebell H. Yester
Liver	431	209
Spleen	338	217
Kidney	253	91
Lung	—	60
Tumor	431	92

* 5 μC 注入24時間のUptake (単位 cpm/g)

G. Weber et al²⁸⁾ は ^{32}P に glucose-6-phosphate を label して体内分布を見ている。また Nadkarni²⁹⁾ は種々の腫瘍をもつ動物に label

したTEPAを投与、その体内分布を見ている。彼の実験結果ではL-1210では各臓器中7位、S-37では4位、L-1では4位の摂取順位を示し、肝、脾が上位を示したが、腫瘍組織への特異的集中は見られなかったと述べている。また他のRIについても同様の研究が行われている。例えばArgusは ^{35}S をfluorene 2・7・di (sulfonamide-2'-naphthalene) にlabelして腫瘍に集まらなかったと述べている。著者はfructose・1・6・diphosphate ^{32}P を用いて腫瘍組織への ^{32}P 摂取を見たが、腫瘍の摂取順位は肝、脾、腎、肺について最下位であった。

総括並に考按

^{32}P の生体内分布の影響を見るに当って、肝、脾、腎、肺の諸臓器を対象とした正常白鼠の夫等臓器への分布は投与後6時間では肝もつとも大で脾、腎これに次ぎ、肺がもつとも小であった。投与後の時間的消長はいずれにおいても同様で3~6時間時に最高となり以後漸次減少するものであった。これらの成績は多くの先人¹⁾²³⁾の業績と一致していた。正常白鼠について肝の約50%を結紮した場合、肝、脾、肺の% uptake は肝結紮を行わなかった場合と略同程度であった。然るに腎に於ては3時間時および6時間時に異常に高い値を示した。肝が結紮されたために肝に摂取さるべき ^{32}P が摂取されずに排泄されたものと考えられる。次に動物の背部に腫瘤をもつたものについて分布を見るに肝、脾、腎、肺では正常のものと比較して差異はなく、また腫瘍に ^{32}P が特異的に集中する像も見られなかった。すなわち腫瘍をもつことによつて体内分布は影響されないと云うことである。さらに背部に腫瘤をもつ動物の肝の一部結紮を行うに、この場合にも体内分布には特別な変化はなく、又腫瘍にも特異的集中は見られなかった。但し腎だけは常常に大であった。尚背部に腫瘍をもつものについて肝を一部結紮した場合としない場合の腫瘍への摂取率を見るに第3図の如く両者は同程度であった。腹水肉腫をもつた動物の体内分布は肝、脾、腎、肺何れに於ても非常に低い% uptake を示した。この場

合腹水中にも特に多量に存在することもなく、又腎からの排泄の大なるを思わせる像も見られなかった。最後に糖代謝産物であるHarden youngのesterについて見るに肝、脾には非常に多く摂取されるが腫瘍への親和性は殆んど認められなかった。

以上が著者の行つた実験の総括である。

第2 磷酸ソーダの形で ^{32}P を生体に投与するときは骨、肝、脾にもつとも多量に摂取されることは先人⁷⁾⁹⁾¹⁸⁾²³⁾によつて明らかにされたことであるが、著者の実験に於てもそれが確かめられた。但しこの場合骨については触れない。この肝、脾の摂取に対して肝を50%結紮しても、又背部に可成り大なる腫瘍を設けても、さらにその際肝を結紮しても、肝、脾の% uptake は量においても、また時間的消長においても影響を受けないものである。然して腫瘍の% uptake を見るに肝を結紮してもしないでも略と同程度であった。これらの事実は臓器は夫々一定の% uptake をもつもので、種々なる侵襲によつて各臓器の% uptake は影響されないということであろう。換言すれば体内でもつとも多量に摂取する肝への摂取総量を低下せしめても、それだけ腫瘍に集中せしめることは出来ないことが明らかにされた。糖中間代謝産物としてのfructose・1・6・diphosphate も肝、脾に比較的摂取されるが腫瘍ではそれより遙かに低い摂取であった。

^{32}P を腫瘍の診断に応用せんとする試みは数多くなされている。臨床的には表在性の悪性腫瘍では ^{32}P の利用出来るものがあるといわれている¹⁸⁾。しかし体表より深い部分の腫瘍に対しては体外よりこれを知ることは今日困難視されている。その理由は深い部分においては軟部組織で包まれ、筋肉、皮膚、骨等 ^{32}P を可成りよく摂取する臓器による影響があるためである。そこで何らかの手段によつて腫瘍に特異的に ^{32}P を集中せしめることが出来れば深部腫瘍でも発見の可能性があるわけである。その一つの手段として腫瘍に親和性のある化合物の発見である。然し著者の実験に於けるHarden young ester では不可で

ある。今日かゝる化合物は尚見出されていない。他の手段としては肝等に多量に ^{32}P が摂取される臓器への摂取を抑制することである。このことも著者の実験から不可能であることが判明した。肝にしても腫瘍にしても体内の条件を種々変化しても常に一定の% uptakeを示すことは臓器組織の ^{32}P の摂取には夫々一定値がある。すなわち飽和度という様なものが定まっているとすればこの実験結果を理解出来る。

結 論

種々なる条件の下に ^{32}P 体内分布の研究を行い次の如き結果を得た。

(1) 正常白鼠の体内分布については先人の実験と略一致した。

(2) 正常白鼠の肝を一部結紮しても、肝および他の臓器に対する摂取率には大なる変動を与えない。

(3) 腫瘍移植という生体内機構の変化によつてもとくに臓器の ^{32}P 集中増加は認められなかった。

(4) 腹水をもつた白鼠各臓器の uptake は正常のものに比して低値を示すがその体内分布は正常のものと同様であった。

(5) $\text{fructose}\cdot 1\cdot 6\cdot \text{diphosphate}$ は腫瘍組織への特異的集中を見ない。

撰筆するに当り種々御懇篤なる御教示を頂いた北大医学部薬学科伴教授、札幌医大放射線医学教室牟田教授および当教室員石原、入江（在米）、梅沢諸兄に深く感謝する。

本研究は文部省科学研究費に依つたことを附記して感謝する。

尚本論文の要旨は北海道医学会（昭和34年10月25日）

に於て発表した。

文 献

- 1) Heresy, G. & Hahn, L.: *Biochem. J.* 31, 1705 (1935). —2) Chiewitz B.O and Heresy, G.: *Nature.* 136, 754 (1935). —3) Pecher, C.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 46, 86 (1941). —4) Cohn, W.E. & Greenberg, D.M.: *J. Biol. Chem.* 123, 185 (1938). —5) Erf, L.A.: *Am. J. med. Sci.* 203, 529 (1942). —6) Monly M.L.: *J. Biol. Chem.* 123, 185 (1938). —7) 山田拓雄: 日医放誌, 第19巻第2号, 昭34. —8) 山下久雄: 癌, 43, 74 (1952). —9) 倉光一郎: 医療, 第8巻第4号 (1954). —10) 深井千恵子: 日医放誌, 第14巻第4号, 285頁, 昭29年. —11) 倉光一郎: 日医放誌, 第14巻第2号, 147頁, 昭29年. —12) 深井千恵子: 日医放誌, 第15巻第5号, 365頁, 昭30年. —13) 秋山吉照: 日医放誌, 第14巻第5号, 317頁, 昭29年. —14) Law-Beer et al.: *Radiology*, 47, 492 (1940). —15) Law-Beer: *Science*, 104, 339, Oct. (1946). —16) Selverstone: *Am. J. Surg.* 134, 3 (1951). —17) G.E. Moore: *Ann Surg.* 130, 637 (1949). —18) 中山恒明: 医学シンポジウム第12輯, 放射性アイソトープ診断と治療 (東京) 昭31年. —19) 島田信勝他: 医学シンポジウム第12輯放射性アイソトープ診断と治療 (東京), 昭31年. —20) 山下久雄: アイソトープの医学的応用技術: 地人書館 (東京), (1956). —21) 吉川春寿他: アイソトープ実験技術, 第2集8号 (1956). —22) 小峰慶三他: 日本血液学会雑誌, 第18巻, 第4号, 14頁 (1955). —23) 田淵昭他: *Radio isotope* Vol 6, No. 2, 139~146 (1957). —24) M.F. Argus et al.: *Brist. J. Cancer*, 10, 321~323 (1956). —25) 牧山希万: 北海道医学会雑誌投稿中. —26) J.H. Lam-reuce: *Proc Soc. Exper. Biol. Med.* 40, 674 (1939). —27) A. Marshak: *Science*, 92, 460 (1940); *J. gen. Physiol.* 25, 275 (1941). —28) G. Weber et al.: *Ca Res*, 17 (10), 995 (1957). —29) M.V. Nadkarni: *Ca, Res.* 17 (12), 95 (1957).

Distribution of ^{32}P to the organs of the white rat under various conditions

By

Kiyoshi Koyama

Department of Radiology, School of Medicine, Hokkaido University

(Director: Prof. M. Wakabayashi)

The present paper deals with the uptakes of ^{32}P in the organs of the rat under various conditions as follows:

- a) ligation of a part of the normal rat liver
- b) ligation of a part of the tumor-bearing rat liver
- c) transplantation of tumor intraperitoneally
- d) transplantation of tumor subcutaneously
- e) injection of factose-1.6 diphosphate labeled by ^{32}P

The rat adopted for study was of Wister strain. Into the peritoneal cavity of the rat, $40\text{ }\mu\text{Ci}$ of ^{32}P was injected and the uptake of it in organs was calculated from the amount of ^{32}P per one gram, of the tissue. As material of tumor, the MTK sarcoma III was employed.

The results of the experiment may be summarized as follows:

- 1). In the normal rats, the entosomal distribution of ^{32}P was almost the same as revealed by the previous investigators.
- 2). Ligation of a part of the normal rat liver did not bring about any considerable change of ^{32}P uptake in the liver or in other organs.
- 3). Even the change in an organ induced by transplanting of tumor subcutaneously did not cause any particular concentration of ^{32}P in the organ.
- 4). Though the organs of a rat having ascites tumor showed lower uptake of ^{32}P than the organs of normal rat, the rate of distribution of the ^{32}P to each organ was almost the same as that of a normal rat.
- 5). Injection of factose-1.6 diphosphate which was labeled by ^{32}P did not cause any particular accumulation of ^{32}P in tumor tissue.