

## 核酸関連化合物の抗腫瘍性の研究 (II)

 $^3\text{H}$ -6-Mercaptopurine ribonucleoside のマウスに於ける生体内分布

瀬戸淑子・藤田晴久・戸根木尚子・豊島 滋

慶応大学医学部薬化学研究所・2研

(昭和 44 年 12 月 22 日受付)

前報<sup>1)</sup>に於いて藤田及び豊島は、6-Mercaptopurine ribonucleoside(以下、6-MPR と略す)が murine leukemia ウイルスの脾内増殖及び巨大脾形成に抑制的に作用し、また L-1210 細胞の増殖にも抑制的効果を有することを報告した。6-MPR のこれら抗白血病作用に於ける治療係数は 6-Mercaptopurine(以下、6-MP と略す)より大きく、leukemia ウイルスに対しても、L-1210 細胞に対してもほぼ 2 倍であった。このような 6-MPR の白血病治療に於ける効果を、投与された 6-MPR の生体内分布の関連でみるのは興味のあるところである。6-MP の生体内分布については、マウスに於いては ELION, BIBBER 及び HITCHINGS<sup>2)</sup> が報告し、人体投与については HAMILTON 及び ELION<sup>3)</sup> が報告しているが、6-MPR の生体内分布に関する報告は今日まで認められない。

私共は  $^3\text{H}$ -6-MPR をマウスに経口投与し、血中濃度、尿及び糞便への排泄、主要各臓器への分布について検討を行ない、6-MP の生体内分布と異なる点を見出すことが出来たので、その結果について記述する。

## 実験材料並びに実験方法

(1) 放射性標識 6-MPR: 実験に使用した  $^3\text{H}$ -6-MPR は森下製薬株式会社により合成されたものである。

(2) 実験動物: 体重 (22±2)g の雄性の ICR-JCL 系マウスを使用した。

(3) 薬物の投与: 金属ゾンデを使用して 500 mg/kg ~ (この投与量は 6-MPR の LD<sub>50</sub> の 1/5 に相当し、0.03 mc/10 g の放射能の投与に相当する) を経口投与した。

(4) 測定臓器の別出:  $^3\text{H}$ -6-MPR の投与後、1 hr 後、2 hr 後、3 hr 後、4 hr 後、5 hr 後、6 hr 後及び 24 hr 後に各マウスを頸動脈切断により放血致死させ、脳、肺、心、肝、脾、腎、副腎、子宮、膵、小腸及び胃を別出する。血液の採血は頸動脈切断の時に採取する。尿及び糞便は、恒温恒湿室に於いて尿は濾紙に吸いとつて糞便と分離して採取した。

(5) 別出臓器内の放射能の測定: 血液及び尿についてはエタノール性苛性カリを使用する HERBERG の方法<sup>4)</sup>、糞便については硝酸加温による O'BRIEN の方法<sup>5)</sup>、

その他の臓器についてはメタノール性苛性カリによる PETROFF<sup>6)</sup> の方法により消化したのち、nuclea-chicago 製液体シンチレーションスペクトロフオトメーターにより測定した。使用したシンチレーターは上述の文献に記述された同一処方のもを使用した。

## 実験結果並びに考察

(1)  $^3\text{H}$ -6-Mercaptopurine riboside の血液内濃度  
 $^3\text{H}$ -6-MPR を経口投与した時の血液中濃度の推移を図 1 に示す。

図 1  $^3\text{H}$ -6-Mercaptopurine Riboside の血中濃度

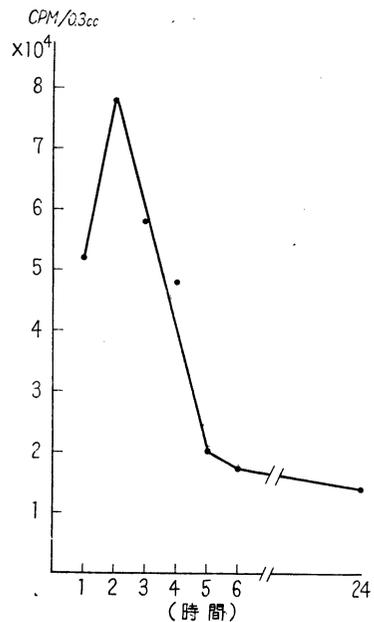


表 1  $^3\text{H}$ -6-Mercaptopurine Riboside の尿及び糞便中排泄

測定材料	排泄された全 CPM (全投与量に対するパーセント)	
	0~6 hrs	6~24 hr
尿	223, 514 (3.38%)	156, 043 (2.36%)
糞便	1, 104, 490 (16.7%)	2, 267, 495 (34.3%)

表 2 経口投与された<sup>3</sup>H-6-Mercaptopurine Riboside の臓器分布 (1)

臓器	時間	1時間		2		3		4		5		6		24	
		比活性 (cpm/ mg)	全活性 (Total cpm)	比活性	全活性	比活性	全活性	比活性	全活性	比活性	全活性	比活性	全活性	比活性	全活性
心	臓	62.0 ± 4.7	7,153.5 ± 820.0	87.3 ± 7.6	8,350.0 ± 1,671.0	82.2 ± 7.1	5,825.0 ± 1,319.0	89.0 ± 17.2	6,421.0 ± 49.0	128.3 ± 11.2	8,957.0 ± 766.0	56.7 ± 5.6	4,028.0 ± 956.0	24.5 ± 1.4	2,450.0 ± 140.0
		64.9 ± 6.5	11,098.0 ± 1,754.0	65.3 ± 18.2	9,864.0 ± 915.0	57.0 ± 1.3	10,242.0 ± 898.8	46.7 ± 1.7	7,221.0 ± 445.0	58.2 ± 10.2	10,002.0 ± 2,310.0	31.9 ± 0	6,539.5 ± 2,392.5	21.7 ± 1.1	4,132.0 ± 218.0
肺	臓	102.5 ± 7.0	47,128.0 ± 4,623.0	107.2 ± 5.0	93,992.5 ± 8,564.5	110.8 ± 9.8	85,372.0 ± 1,460.0	91.1 ± 16.4	75,822.0 ± 12,327.0	94.8 ± 6.9	76,405.0 ± 1,047.0	116.5 ± 7.0	115,156.0 ± 638.8	74.0 ± 26.4	72,338.0 ± 19,026.0
		93.9 ± 1.3	10,823.0 ± 1,553.0	70.6 ± 13.7	5,488.8 ± 201.2	71.3 ± 7.0	5,637.0 ± 150.0	87.1 ± 33.9	5,831.0 ± 2,639.0	59.4 ± 9.6	4,893.0 ± 7.0	61.8 ± 9.6	4,875.0 ± 2,265.0	37.4 ± 7.9	4,419.0 ± 1,469.0
腎	臓	109.6 ± 5.8	26,765.0 ± 223.0	119.4 ± 7.9	34,626.0 ± 2,291.0	99.9 ± 12.2	22,233.0 ± 4,826.0	84.6 ± 14.4	21,996.0 ± 3,744.0	133.2 ± 27.3	30,379.0 ± 8,140.0	122.6 ± 0.6	30,635.0 ± 6,055.0	57.6 ± 7.0	15,988.0 ± 808.0
		85.7 ± 29.7	320.0 ± 94.0	121.2 ± 14.5	479.5 ± 63.5	39.8 ± 3.7	210.0 ± 29.0	33.4 ± 2.6	181.5 ± 5.5	33.0 ± 5.3	156.0 ± 28.0	58.8 ± 19.1	272.5 ± 109.5	27.7 ± 2.1	154.5 ± 3.5
子宮	臓	63.1 ± 14.7	4,759.0 ± 91.0	64.2 ± 5.2	9,426.5 ± 2,705.5	93.9 ± 22.0	7,292.0 ± 822.0	58.8 ± 22.7	3,256.0 ± 7.0	102.1 ± 15.1	4,670.0 ± 1,190.0	40.7 ± 17.7	4,462.5 ± 2,812.5	17.2 ± 1.4	1,725.0 ± 145.0
		65.9 ± 3.9	17,496.0 ± 1,376.0	127.0 ± 27.0	46,377.5 ± 15,223.0	110.0 ± 12.2	43,354.0 ± 5,886.0	91.3 ± 18.6	26,299.0 ± 6,671.0	72.8 ± 1.8	21,145.0 ± 1,265.0	70.9 ± 3.0	20,236.0 ± 1,224.0	38.6 ± 4.2	12,309.0 ± 959.0
脾	臓	55.9 ± 3.0	5,300.0 ± 10.0	89.6 ± 1.6	8,932.0 ± 1,628.0	115.7 ± 33.3	7,105.0 ± 1,145.0	78.6 ± 14.1	5,969.0 ± 1,454.0	89.2 ± 5.2	5,430.5 ± 78.5	67.8 ± 2.8	3,799.0 ± 1,849.0	38.5 ± 13.6	4,359.5 ± 1,371.5
		132.6 ± 8.8		97.9 ± 19.3		146.3 ± 11.2		91.2 ± 13.1		111.5 ± 6.8		92.0 ± 8.5		39.0 ± 19.7	
小腸	臓*	59.9 ± 0.1	15,878.0 ± 3,258.0	133.8 ± 49.4	29,447.0 ± 10,857.0	232.6 ± 59.9	63,679.0 ± 15,295.0	59.7 ± 4.5	12,120.0 ± 3,288.0	169.2 ± 38.8	32,676.0 ± 2,684.0	71.9 ± 2.8	1,685.0 ± 409.0	48.2 ± 4.2	10,866.0 ± 1,186.0

\* 一部を切り取ったので全活性を算出しなかつた

$^3\text{H}$ -MPR は投与後 1 時間で既に血液中に見出され、そして 2 時間後に最高値に達し、以後、時間の経過と共に減少してゆく。この 6-MPR の血中濃度曲線を ELION ら<sup>2)</sup> による 6-MP のマウス血中濃度曲線と比較してみると、ほぼ同じような減少傾向を示して、6-MPR が 6-MP に比し、特に血中濃度の消失が速かであるとか、或いは逆に 6-MP より蓄積性があるとか言うような特別な変化は認められない。

血中に見出された  $^3\text{H}$ -6-MPR の放射活性が仮に次回測定までの 1 時間の間に全部各臓器に分配されるとすると、消化管から吸収された  $^3\text{H}$ -6-MPR の全量は各測定時間の測定値より全血液量を算定し、この各測定時間の算定値の総和と考えることが出来る。仮りに 1 匹のマウスの平均全血液量を 0.9 cc とすると、上の算定方式によると、 $^3\text{H}$ -6-MPR の投与後 6 時間目まで血中濃度は全経口投与量の 10% 程度に過ぎない。即ち、6-MPR は消化管からの吸収の比較的少なく、そして吸収せられた 6-MPR の血中からの消失は比較的速いものであると考えられる。

### (2) $^3\text{H}$ -6-Mercaptopurine riboside の尿中及び便中排泄

尿中並びに糞便中への 6-MPR の排泄の結果を、表 1 に示す。

表 1 に見られるように、投与直後から 6 時間までの糞便中への 6-MPR の排泄は全投与量の 16.7% であり、6 時間目から 24 時間目に至る間の排泄量は全投与量の 34.3% であり、合計すると 24 時間以内の糞便中排泄量は投与量の約 50% にのぼる。この結果は上述のような消化管からの吸収率の低さとも合致するものである。尿への排泄は投与後から 6 時間までが全投与量の 3.38%、6 時間目から 24 時間目までが 2.36%、合計すると約 5.7% が 24 時間内に排泄される。消化管から血中に吸収されるのは、全投与量の約 10% であり、したがって、24 時間以内に血液中に吸収された 6-MPR の約 50% が尿中に排泄されることになる。

### (3) $^3\text{H}$ -6-Mercaptopurine ribonucleoside の臓器分布

6-MPR が投与後の臓器分布の点で若し 6-MP と異なる像を示すならば、極めて興味ある所であろう。この点を明らかにするため、 $^3\text{H}$ -6-MPR を経口投与したのち継続的に臓器を剔出し、放射活性の分布測定を通じて、6-MPR の分布をみた。

実験の結果を、表 2 及び表 3 に示す。

表 2 に於いては各臓器の比活性と臓器全活性を示し、表 3 に於いては投与された  $^3\text{H}$ -6-MPR の全量に対する臓器分布パーセントを表 2 の結果から算出したものであ

表 3 経口投与された  $^3\text{H}$ -6-Mercaptopurine Riboside の臓器分布 (2)

臓器	投与された $^3\text{H}$ -6-Mercaptopurine Riboside の分布パーセント (%)						
	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	24 hr
心	0.108	0.126	0.088	0.097	0.135	0.061	0.038
肺	0.168	0.149	0.155	0.109	0.151	0.099	0.062
肝	0.714	1.424	1.293	1.148	1.156	1.744	1.096
脾	0.163	0.083	0.085	0.088	0.074	0.073	0.066
腎	0.403	0.524	0.352	0.333	0.460	0.464	0.242
副腎	0.004	0.007	0.003	0.002	0.002	0.004	0.002
子宮	0.07	0.142	0.110	0.049	0.070	0.067	0.02
脳	0.265	0.702	0.656	0.398	0.320	0.306	0.186
脾	0.080	0.135	0.107	0.090	0.057	0.057	0.066
胃	0.240	0.440	0.964	0.183	0.495	0.055	0.164

る。

表から明らかなとおり、6-MPR の分布の多い臓器は投与後 1 時間について分布パーセントをみると肝>腎>脳>胃>肺>脾>心>子宮>脾>副腎の順であり、また、比活性でみても同じく 1 時間値をとつた場合、肝>腎>脾>副腎>脳>肺>心>子宮>胃>脾の順であつて、いづれにしても脾内分布の高いことと、脳への移行の多いことが注目される。ELION<sup>2)</sup>によれば、6-MP の脳内分布は極めて低く特長的な像を示している。各臓器への分布のうち最も早く最高値に達しているのは脾内濃度であり、その他の臓器では投与後 2~3 時間目に最高値となつている。6-MPR の脾内分布が速か且つ分布率が高いこと、また脳内分布の高いことも白血病治療上意味のあるところである。

6-MPR が血中、臓器中及び尿中に於いてどのように代謝されて行くかは今回は検討されていない。前報で記述したとおり、6-MPR 耐性 L-1210 細胞と 6-MP 耐性 L-1210 細胞の間には交叉耐性が成立するので、6-MPR は 6-MP に脱リボースされたのちその作用を現わすとも考えられるが、若しそれが 6-MPR の性格の総てであるなら、それをもつて毒性、有効量として臓器内分布の大きい相異の起因を説明づけることは困難である。投与された 6-MPR のどの程度が 6-MP となるのか、その転換のおこる部位は何処であるのか、転換されない 6-MPR があるとしたらそれはどのような代謝変化を受けるのか、など多くの解明すべき点が残されている。

### 要 約

$^3\text{H}$ -6-Mercaptopurine riboside をマウスに内服させ、その血中濃度、尿及び糞便内排泄、及び臓器内分布について調べた。 $^3\text{H}$ -6-Mercaptopurine は経口投与後 1 時間で血中に現われ、2 時間で最高値に達し、以下減少して

ゆく。投与された約 50% は投与後 24 時間以内に糞便中に排泄されるが、尿への排泄は少ない。臓器内分布についてみると、脾への分布が速かで且つ多く、また脳内移行量の多いことが注目された。

## 文 献

- 1) 藤田晴久, 豊島 滋: *Chemotherapy* 18, 429 (1970)
- 2) ELION, G. B., BIEBER, S. & HITCHINGO, G. H.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 60(2), 297 (1954)
- 3) HAMILTON, L. & ELION, G. B.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 60(2), 304 (1954)
- 4) HERBERG, R. J.: *Anal. Chem.* 32, 42 (1960)
- 5) O'BRIEN, R. D.: *Anal. Biochem.* 7, 251 (1964)
- 6) PETROFF, C. P., PATT, H. & NAIR, P. P.: *Int. J. Appl. Rad. Isotope.* 16, 599 (1965)

## ANTI-TUMOR EFFECT OF NUCLEIC ACID ANALOGUES (II)

The Fate of  $^3\text{H}$ -6-Mercaptopurine Riboside in Mice

YOSHIKO SETO, HARUHISA FUJITA, HISAKO TONEGI and SHIGESHI TOYOSHIMA

The 2nd Department, Pharmaceutical Institute, School of Medicine, Keio University

The blood concentration, the excretion into feces and urine and the body distribution of  $^3\text{H}$ -6-Mercaptopurine Riboside (6-MPR) administered orally were estimated. 500 mg/kg of 6-MPR was administered. In blood 6-MPR was detected at the 1st hour and reached the maximum amount at the 2nd hour, and then went down slowly. About 50% of administered 6-MPR was found in feces and about 6% of it was found in urine within 24 hours after administration. In the observation of the body distribution of 6-MPR, the most interesting results were (1) the rapid and high distribution of 6-MPR into spleen and (2) the high amount in brain.