

有機ゲルマニウム (Ge-132) およびビコール (Vcall) が ラットの低圧耐性におよぼす影響

松村とくよ
信州大学医学部環境生理学教室

Effects of Ge-132 and Vcall on High Altitude Tolerance in Rats

Tokuyo MATSUMURA

Department of Environmental Physiology, School of Medicine, Shinshu University, Matsumoto, Japan

Abstract : Using Wistar strain rats, the experiment was conducted to determine the effects of Ge-132 and Vcall on simulated high-altitude tolerance.

Sixteen rats were divided into three groups. The first group was fed under natural condition (Control group, n=6). The second group was given carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) by intraperitoneal injection (Ge-132 group, n=5) and the third group was given Vcall by oral administration (Vcall group, n=5).

A 5% aqueous solution of Ge-132 was injected in doses of 1ml / individual / day. Vcall, which contains germanium, some kind of vitamins and minerals, was given by oral administration with drinking water (1.3% solution).

Each group received the above-mentioned respective treatment for 7days. After the period, all animals were transferred into an artificial climatic chamber and tested the altitude tolerance. The results thus obtained were as follows;

1. In growth curves of each group's body weight, no significant differences between the curves of controls and drug-administered groups could be noticed.
2. In the simulated altitude tolerance test, the survival times were prolonged in drug-administered groups compared with that of the control group.

Especially the survival time for Vcall group was proved to be significantly prolonged ($p < 0.05$).

From these, it is concluded that Ge-included Vcall increases simulated altitude tolerance in rat.

Keywords : Ge-132, Vcall, Altitude tolerance

有機ゲルマニウム (Ge-132), ビコール, 低圧耐性

はじめに

水溶性有機ゲルマニウム、Ge-132 は分子式 (Ge · CH₂ · CH₂ · COOH)₂ O₃、分子量339.34で、インターフェロン誘起活性^{1),2)}、マクロファージおよび NK 細

胞活性化作用³⁾、免疫調節作用⁴⁾などが知られており、動物実験においては抗腫瘍効果^{5),6)}、転移抑制作用⁷⁾などが報告されている。

また本剤は生体内を酸化化する作用があることから、酸素を必要とする脳細胞にその著効のあることが推察

されている。実際の体験例として、3,000m級の登山でこの有機ゲルマニウムの服用は急性高山病症状を軽減した⁸⁾という報告もある。しかしまだその実験的裏付けはなされていない。

今回はこの有機ゲルマニウムが高山病対策に有効であるか否かを検討する目的で、ラットを用いて Ge-132 が低圧耐性能におよぼす影響を検討し、さらにこの有機ゲルマニウムの他にビタミン類および必須ミネラル類を含有する Vcall の効果について検討した。

材料および方法

ウィスター系ラット（7週令、雄）16匹を次の3群、すなわちコントロール群（6匹）、Ge-132投与群（5匹）、Vcall投与群（5匹）に無作為に群別し、おのおのの処置を1週間継続した。コントロール群は対照として無処置の群であり、Ge-132投与群はGe-132を含有する水溶液（500mg/10ml）を毎日1匹につき1mlを腹腔内注射した。Vcall投与群は飲料水の中にVcall

を混和（1.3%液）させ自由摂取させた。動物の飼育は室温20℃±1℃の飼育室で行い、固形飼料（クレアKK）および飲料水は自由摂取させた。毎日同一時刻に体重および水分摂取量を測定し、その結果をもとにGe-132およびVcallの投与量（摂取量）を算出した。Ge-132およびVcallの投与量はそれぞれ表1のごとなり、Ge-132の投与量は平均258.1±1.28（SD）mg/day/kg、Vcallの投与量は1.8±0.06（SD）mg/day/kgであった。

各種薬物の投与期間終了後、動物を人工気象室に移し、低圧耐性試験を行った。低圧耐性試験は室温20℃、無拘束、飼料および水は自由摂取の条件下で行った。低圧の条件は、平圧（640m）から海拔12,000m相当の低圧までは1,000m/10分の割合で減圧し、海拔12,000mに到達してからは、そのままの状態を維持した。低圧耐性の測定は動物が呼吸停止に至るまでの時間を測定して低圧耐性の指標とした。

表1 Ge-132 および Vcall の投与量 (摂取量)

	1～2日目	～3日目	～4日目	～5日目	～6日目	～7日目
Ge-132 (mg/day/kg)	280.0	263.2	259.4	254.8	247.6	244.0
Vcall (mg/day/kg)	1.77	1.82	1.96	1.82	1.80	1.83

結果

図1はコントロール群、Ge-132投与群およびVcall投与群の体重の成長曲線を比較したものである。図からも明らかなように、Ge-132投与群ではGe投与後の2日目で体重の漸減傾向が認められたが有意でなく、3群とも経日的に体重は増加しており、各群の間に有意差は認められない。7日間における平均体重増加率はコントロール群の4.52g/dayに対してGe-132投与群、Vcall投与群ではそれぞれ4.65、4.57g/dayであり、3群の間でほとんど差が認められない。

図2は低圧耐性試験の結果を示したものである。平均低圧耐性時間は図からも明らかなように、コントロール群の127.1±9.3（SD）分に対して、Ge-132投与群では132.4±11.3分、Vcall投与群では142.6±13.9分となっており、Ge-132およびVcallの投与はコントロールに比していずれも耐性時間が延長している。

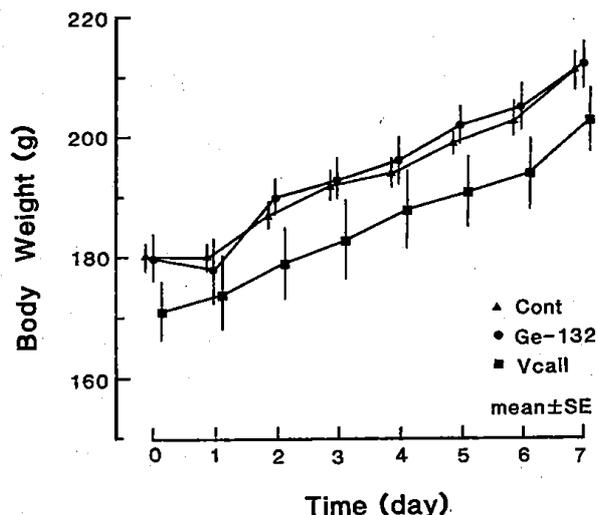


図1 体重の成長曲線の比較

また Ge-132 投与群と Vcall 投与群の間では Ge-132 < Vcall の関係にあり、Vcall 投与群が最も耐性能は大きく、推計学的にも有意である。また、この低圧耐性時間は同一処置群内においても個体差が著しく、

Altitude Tolerance Test

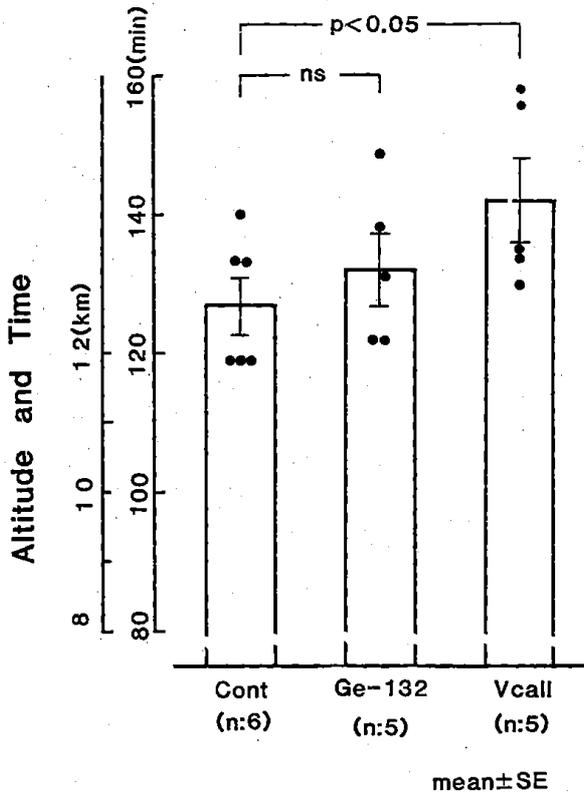


図2 低圧耐性試験の結果

コントロール群では最低値の119分の個体から最高値の140分の個体まで実に21分の差がある。同様に Ge-132 投与群では122分から149分、Vcall 投与群では130分から158分と最低値と最高値の間にそれぞれ27分、28分の差がみられる。しかし、各群の最高値のみを比較してみると、コントロール群の140分に対して Ge-132 投与群では149分、Vcall 投与群では158分となっており、コントロール < Ge-132 < Vcall の順となっており、先の平均値での傾向と一致している。

表2は各3群について、低圧耐性試験による体重の減少を比較したものである。低圧耐性試験を行うと生体は低圧・低酸素環境に暴露されるために、ほとんど摂食、摂水を行わず死に至る。したがって、ここで見られる体重の減少は生存期間中に呼気によって失われる水分量を示す。すなわち、体重減少が大きい個体程呼気によって失われた水分量が多いことを意味し、それは間接的に生存時間が長かったことを示すものと考えられる。結果はコントロール群 5.91 ± 0.66 g の体重減少に対して Ge-132 投与群とよび Vcall 投与群ではそれぞれ 6.8 ± 0.8 、 7.12 ± 1.43 g となっており、先の低圧耐性時間の結果と同様に、コントロール群 < Ge-132 投与群 < Vcall 投与群の順であった。また、コントロール群と Vcall 投与群の間には推計学的にも有意差 ($P < 0.05$) が認められた。

表2 低圧耐性試験による体重の減少

	試験前の体重 (g)	試験後の体重 (g)	体重の減少 (g)
Cont. (n=6)	211.1 ± 3.3	205.2 ± 3.2	5.91 ± 0.27
Ge-132 (n=5)	212.4 ± 4.1	205.6 ± 3.8	6.81 ± 0.37 *
Vcall (n=5)	204.0 ± 6.1	196.9 ± 6.1	7.12 ± 0.64

mean ± SE

* : $P < 0.05$

考 察

Ge-132 は1976年に浅井ゲルマニウム研究所で合成された、分子式 $(\text{Ge} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH})_2 \text{O}_3$ 、分子量339.34の水溶性有機ゲルマニウム化合物である⁷⁾。この Ge-132 は極めて毒性が低く、また正常動物に対してはほとんど作用しないにもかかわらず、病態動物に対しては著しい正常化作用を有する極めて特異な薬物である⁹⁾。

Ge-132 の経口投与によってラット⁵⁾、マウス^{7),10)}で抗腫瘍作用を示すが in vitro においては細胞増殖阻害効果を示さず、その抗腫瘍効果は宿主の防御機構を

介した作用と考えられている¹¹⁾。しかも本剤はヒトやマウスに経口投与するとインターフェロン (INF- γ) を誘起し、NK活性を増強し、マクロファージの活性化を誘導することによって³⁾、免疫増強作用⁴⁾を有する。特に経口投与で有効なINF- γ 誘起剤、NK活性増強剤と考えられている。また本剤は抗腫瘍効果も多くの実験系において認められており^{4),5),6)}、マウスのインフルエンザウイルス感染症に対する防御効果も認められている¹²⁾。

一方、この誘起ゲルマニウムは生体内を酸素化する作用があり、酸素を一番必要とする脳細胞に効力を発揮すると言われており、実際の登山での酸素不足に対

して、この Ge-132 の服用は高山病症状を軽減したとも言われている⁸⁾。

登山などで急速に高地に行くと、頭痛、不眠、倦怠、息切れ、吐き気、嘔吐などのいわゆる急性高山病症状が現れるが、これはすべて高地の低酸素環境による脳の酸素不足によって誘発されるものである。このような急性高山病に対する予防薬や治療薬は今まで種々検討されてきたが、まだこれといった成果は得られていない。特に、ビタミンやビタミンとミネラルの混合物などが高所耐性を促進したり、高山病を防ぐなどと言われた時期もあるが、計画的に投与群と非投与群を比較するような信頼できる研究はまだ行われていない¹³⁾。

そこで今回はこの Ge-132 が急性高山病の治療薬として有用であるか否かを検討する目的で、まず Ge-132 の腹腔内投与が低圧耐性能に及ぼす効果を検討した。さらに、この誘起ゲルマニウムを含有し、しかも数種のビタミンおよび必須ミネラル類を含有する Vcall の効果について検討を行った。

Ge-132 の投与量は表 1 から明らかなように平均 $258.1 \pm 1.28 \text{ mg/day/kg}$ であった。Ge-132 の腹腔内投与による急性毒性試験の結果によるとラットの 7 日間における LD_{50} は $3,350 \text{ mg/kg}$ 、マウスでは $2,170 \text{ mg/kg}$ であり¹⁴⁾、今回用いた投与量は LD_{50} の 1/10 以下であり、一般症状に対しては何ら変化を認めない量である。また Vcall の投与量は平均 $1.8 \pm 0.06 \text{ ml/day/kg}$ であり、この Vcall には植物から抽出したゲルマニウムを 120 mg/720 ml 含有しており、その他にビタミン類および他のミネラル類を含有する混合液である。したがって、Vcall 投与によって摂取されたゲルマニウムの実質量はわずか 0.3 mg/day/kg となる。

この Ge-132 および Vcall 投与による成長曲線に及ぼす影響は、図 1 から明らかなように、コントロール群と比較して何ら変化が認められなかった。しかし、低圧耐性試験では図 2 が示すように、コントロール群 < Ge-132 投与群 < Vcall 投与群となっており、Vcall 投与群では有意に低圧耐性が亢進している。一般に低圧耐性能は個体差が著しく¹⁵⁾、群間の比較にお

いてはよほど顕著な差がみられない限り推計学的に有意な結果は出ない。ここではみられた低圧耐性のコントロール群 < Ge-132 投与群 < Vcall 投与群の序列は平均値でも、また各群の最大値のみを比較してみても一致しており、Ge 投与が低圧耐性を亢進させることは明らかで、特に誘起ゲルマニウムと他のビタミン類およびミネラル類を含有する Vcall の投与は低圧耐性を有意に亢進させている。Ge-132 投与群、Vcall 投与群の平均低圧耐性時間はコントロール群に比してそれぞれ平均 5.3 分、15.5 分延長されている。これは海拔 12,000 m の高度下で生存時間にこれだけの違いがみられたことを意味しており、生体側にとっては極めて大きな差とすることができる。

以上のように、Ge-132 の投与によって低圧耐性は延長され、またゲルマニウムと他のビタミン類およびミネラル類の混合液である Vcall の投与によってさらに延長された。ゲルマニウムの投与が低圧耐性を延長させるメカニズムについては本実験からは明らかでないが、少なくとも有機ゲルマニウムは低圧耐性を延長させる方向に作用し、しかもこの作用は有機ゲルマニウム単独投与よりも、他のビタミン類およびミネラル類の混合による相乗作用が期待される。今後この有機ゲルマニウムが低圧耐性を亢進させるメカニズムを解明すると同時に、投与量および投与期間の問題、さらには各種含有物の組合せの問題などについて詳細な検討が必要である。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました、恩師上田五雨教授に深甚なる謝意を表します。また、御教示、御指導くださいました酒井秋男助教授ならびに竹岡みち子助手をはじめ環境生理学教室諸兄に深く感謝致します

また、本研究の実施にあたって、Ge-132 の提供および有益な御助言をいただいた日本厚生振興会クリニックの西川明宏博士に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) 石田名香雄、他：Ge-132 の第一相試験、第一回ゲルマニウムの研究会記録、pp. 25~30、1978
- 2) 鈴木富士夫：ヒト第 1 相における Ge-132 インターフェロン誘起活性、第一回ゲルマニウム研究会記録、pp. 25~30、1979
- 3) Aso, H. et al : Induction of interferon and activation of NK cells and macrophages in mice by oral administration of Ge-132, an organic germanium compound. Microbio. Immunol., 29 : 65-74、1985

- 4) Sato, I. et al : Inhibition of tumor growth and metastasis in association with modification of immune response by novel organic germanium compounds. *J. Biol. Resp. Med.*, 4 : 159-168, 1985
- 5) 佐藤 博、他 : 新規有機ゲルマニウム化合物 Ge-132 の抗腫瘍性、癌と化学療法、6 : 79-83, 1978
- 6) 鈴木富士夫、他 : Carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132) の抗腫瘍作用発現に關与する防御細胞、癌と化学療法、12 : 1445-1452, 1985
- 7) Kumano, N. et al : Antitumor effect of the organogermanium compound Ge-132 on the Lewis lung carcinoma (3LL) in C57BL / b (B6) mice, *Tohoku J. Exp. Med.*, 146 : 97-104, 1985
- 8) 浅井一彦 : ゲルマニウム讃歌, pp. 185-186, 玄同社、東京、1985
- 9) 富澤攝夫、他 : ゲルマニウム化合物の一般薬理作用に關する研究, *応用薬理*, 16 : 671-682, 1978
- 10) 麻生 久、他 : 有機ゲルマニウム化合物 Ge-132 の抗腫瘍効果 : 投与経路別効果の比較、癌と化学療法、12 : 2345-2351, 1985
- 11) Suzuki, F. et al : Importance of T-cell and macrophages in the antitumor activity of carboxyethylgermanium sesquioxide (Ge-132). *Anticancer Res.* 5 : 479-484, 1985
- 12) 麻生 久、他 : 有機ゲルマニウム化合物 Ge-132 のマウスインフルエンザウィルス感染症に対する防御効果、*Chemotherapy*, 34(8) : 665-671, 1986
- 13) Houston, C. S. : *Going higher* pp. 106-116, Charles S. Houston, Burlington, Vermont, USA, 1983
- 14) 中山貞男、他 : 有機ゲルマニウム (Ge-132) の急性毒性試験、*昭医会誌*, 46(2) : 227-235, 1986
- 15) 酒井秋男、他 : ラットの低圧耐性獲得に対する間欠的低圧暴露の効果、*信州大学環境科学論集*, 6 : 104-109, 1984