金およびビスマスの担吉田肉腫結節ラットにおける体内分布 および放射性同位元素標識化合物の腫瘍取込率 とタンパク結合力との関連

安東 醇, 久田欣一*

金沢大学医学部付属診療放射線技師学校, * 金沢大学医学部核医学診療科

金沢市宝町13番1号

1971年5月13日受理

担吉田肉腫結節ラットを用いて Au および Bi 化合物のがんおよび臓器親和性を実験した。またいままでに実験した Hg, Bi, Au, Ga, In, Sc, Cd, Sr および Zn 化合物についてそのタンパク結合力と腫瘍取込率の関係を求めた。Au および Bi 化合物は強いがん親和性と非常に強い腎臓親和性を示した。この性質は Hg 化合物の性質とよく類似していた。Hg, Bi および Au 化合物は一般にタンパク結合力と腫瘍取込率はほぼ比例していた。Ga, In および Sc の腫瘍取込みにはタンパク結合力は重要な意義を認めなかった。タンパク結合力が小さくて腫瘍取込率の小さい一群の化合物があったが、タンパク結合力が大きくて腫瘍取込率の小さい化合物はなかった。

1. 緒 言

われわれはがん病変部のみを陽性描画するために、がん親和性を有する放射性同位元素 (RI) 標識化合物を研究しており、ガリウム化合物¹⁾, ¹³¹I-アルブミンおよび ¹³¹I-フィブリノーゲン²⁾, 水銀化合物³⁾, 周期律第Ⅲ族元素⁴⁾, 周期律第Ⅱ族元素⁵⁾ のがん親和性について報告してきた。今回は金およびビスマス化合物の担吉田肉腫結節ラットでの体内分布および各種 RI 標識化合物の腫瘍取込率とタンパク結合力について報告する。

2. 体内分布実験

2.1 実験材料の調製

使用動物: 体重 142 ± 24 g の雑系ラットに吉田肉腫腹水を大腿皮下に移植し、市販の固形飼料を用いて 6 ~ 7 日間飼育後、直径約 2 cm の結節となったときに使用した。

$\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$ 注射液 (1 匹注射量につき Au 3 μg を含む。以下カッコ内の重量は 1 匹注射量を示す): 市販の放射性金コロイド注射液 0.6 ml に王水 0.2 ml を加えて完全に溶かし、生食水を加えて 10 ml としたのち少量の NaHCO_3 を加えて pH 1.6 としたものを 1 匹あたり 0.4 ml (約 3 μCi) 注射した。

$\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$ 注射液 (Au 0.5 mg): 市販の放射性金コロイド注射液 0.6 ml と純金 12.5 mg に少量の王水を加えて完全に溶かし、これに水を加えて 10 ml としたのち少量の NaHCO_3 を加えて pH 2.0 としたものを 1

匹あたり 0.4 ml (約 2 μCi) 注射した。

²⁰⁶Bi-acetate 注射液 (carrier free): オランダ Philips-Duphar 社 (P-D 社) 製 ²⁰⁶Bi-acetate 注射液を生食水で薄めたものを 1 匹あたり 0.4 ml (約 3 μCi) 注射した。

²⁰⁶Bi-EDTA 注射液 (carrier free): P-D 社製 ²⁰⁶Bi-acetate 注射液 0.5 ml に 0.1 モル EDTA-2Na 1 ml を加えて沸とう水浴中で 10 分間加熱したのち、生食水を加えて 6 ml としたものを 1 匹あたり 0.4 ml (約 3 μCi) 注射した。

²⁰⁶Bi-alizarin S 注射液 (carrier free): P-D 社製 ²⁰⁶Bi-acetate 注射液 0.5 ml に 0.02 モル alizarin S 2 ml, 生食水 3.5 ml を加え沸とう水浴中で 10 分間加熱したものを 1 匹あたり 0.4 ml (約 3 μCi) 注射した。

2.2 実験方法

上記の皮下移植結節ラットにネブタール注射液 0.1 ml を腹腔内に注射して麻酔したのち、上記 5 種の注射液をおのおの 0.4 ml 尾静脈よりゆっくりと注射した。¹⁹⁸Au 化合物については注射後 3 時間, 24 時間, 48 時間に, ²⁰⁶Bi 化合物については同じく 3 時間, 24 時間に 4 ~ 5 匹ずつ屠殺して血液, 筋肉, 脾臓, 脾臓, 肺臓, 肝臓, 腎臓, 腫瘍 (¹⁹⁸Au 化合物はこのほかに胸腺, 副腎) を摘出しおのおの重量を測定後に, ウェル型シンチレーションカウンターでその放射エネルギーを測定して, 各臓器組織 1 g 中に含まれる放射エネルギーを投与量に対する割合で求めた (放射能減衰は補正した)。

2・3 実験結果

2・3・1 体内分布

$H^{198}AuCl_4$ (Au 3 μ g): Fig. 1 に示すごとく、3時間後には腎臓が2番目に高く4.8%/gであるが、24時間後に12.3%/g、48時間後に14.2%/gとなり24時間以後では腎臓が最高となる。脾臓は3時間後に7.5%/gと最高であるが、腎臓とは逆に急激に減少していく。肝臓は約2.8%/gで時間による変化はほとんどない。血液は3時間後に2.8%/gであり時間とともに減少する。腫瘍は3時間後で約1%/gであったものが24時間で1.5%/gとなりその後変化ない。他の臓器組織は約1%/gまたはそれ以下の値であるが、筋肉はとくに低い。

Fig. 1 Mean retention values of $H^{198}AuCl_4$ (Au 3 μ g) in tissues of rats with Yoshida sarcoma.

$H^{198}AuCl_4$ (Au 0.5 mg): Fig. 2 に示すごとく、腎臓が最も高いが時間による増加は認められない。ついで脾臓が高く、この場合は時間とともに増加している。血液は時間とともに減少するが、肝臓は約2%/gで時間による変化はほとんどない。腫瘍は3時間後に1%/gであるが時間とともに増加する。他の臓器組織はいずれも1%/g以下である。

Fig. 2 Mean retention values of $H^{198}AuCl_4$ (Au 0.5 mg) in tissues of rats with Yoshida sarcoma.

^{206}Bi -acetate: Table 1 に示すごとく、腎臓が非常に高く3時間後で、35.7%/g、24時間後で22.0%/gであり、これに肝臓、脾臓、腫瘍と続き、腫瘍は3時間後で1.34%/g、24時間後で0.94%/gである。他の臓器組織はいずれも1%/g以下である。

^{206}Bi -EDTA: Table 1 に示すごとく、腎臓が3時間後で13.5%/g、24時間後で8.2%/gと低くなり、 ^{206}Bi -acetate に比較し各臓器とも値が小さくなっている。

Table 1 Mean retention values of ^{206}Bi -acetate, ^{206}Bi -EDTA and ^{206}Bi -alizerin S in tissues of rats with Yoshida sarcoma

	^{206}Bi -acetate		^{206}Bi -EDTA		^{206}Bi -alizerin S	
	3 hr(%/g)	24hr(%/g)	3 hr(%/g)	24hr(%/g)	3 hr(%/g)	24hr(%/g)
Blood	0.20±0.05	0.03±0.004	0.08±0.01	0.01±0.006	0.10±0.02	0.02±0.003
Muscle	0.15±0.12	0.04±0.002	0.05±0.02	0.02±0.005	0.06±0.01	0.02±0.004
Pancreas	0.16±0.04	0.12±0.05	0.25±0.11	0.09±0.04	0.23±0.08	0.09±0.03
Spleen	1.93±0.78	0.58±0.08	0.66±0.07	0.32±0.04	0.71±0.19	0.48±0.16
Lung	1.00±0.34	0.42±0.16	0.56±0.13	0.15±0.02	1.22±0.35	0.61±0.11
Liver	4.67±1.67	1.45±0.31	1.82±0.22	0.75±0.21	2.70±0.21	1.30±0.29
Kidney	35.7±8.1	22.0±12.9	13.5±2.4	8.2±1.6	24.7±2.7	13.3±3.0
Tumor	1.34±0.50	0.94±0.20	0.96±0.51	0.40±0.16	0.67±0.15	0.35±0.05

Table 2 Tumor-organ concentration ratio

	3 hr				24 hr				48 hr			
	T/B	T/M	T/L	T/K	T/B	T/M	T/L	T/K	T/B	T/M	T/L	T/K
$^{198}\text{AuCl}_4(3 \mu\text{g})$	0.3±0.04	4.3±0.7	0.4±0.06	0.2±0.03	1.7±0.3	7.8±0.9	0.5±0.07	0.1±0.02	3.8±0.7	8.7±1.7	0.5±0.1	0.1±0.02
$^{198}\text{AuCl}_4(0.5 \text{ mg})$	0.4±0.02	3.5±0.9	0.5±0.06	0.1±0.03	2.0±0.5	11.0±2.7	0.7±0.2	0.2±0.07	5.9±1.0	19.4±1.4	1.1±0.4	0.2±0.03
$^{206}\text{Bi-acetate}$	6.9±1.3	14.1±1.2	0.3±0.1	0.04±0.01	25.4±10.8	21.9±5.5	0.6±0.1	0.03±0.01				
$^{206}\text{Bi-EDTA}$	12.9±6.3	15.1±7.4	0.5±0.2	0.06±0.03	24.0±6.9	20.6±6.6	0.6±0.1	0.04±0.01				
$^{206}\text{Bi-alizarin S}$	7.0±0.9	10.3±1.5	0.2±0.06	0.03±0.01	16.9±1.9	19.5±4.0	0.3±0.1	0.03±0.01				

(T: Tumor, B: Blood, M: Muscle, L: Liver, K: Kidney)

$^{206}\text{Bi-alizarin S}$: Table 1 に示すごとく, 各臓器への取込率は $^{206}\text{Bi-acetate}$ の場合に類似しているが, $^{206}\text{Bi-acetate}$ の場合より一般に小さい。

2・3・2 腫瘍, 各臓器比

腫瘍へ取込みの多いことも必要であるが, 臨床的に最も重要なことは腫瘍が各臓器組織に比べてどのくらい多く取り込まれているかということである。すなわち腫瘍/各臓器-比が大きいものほど腫瘍検出力にすぐれ臨床的に望ましい。上記5種の化合物についての腫瘍/各臓器-比を Table 2 に示した。一般には腫瘍/筋肉-比が最も大きな値となり, 腫瘍/筋肉-比の最高は $^{206}\text{Bi-acetate}$ の21.9である。しかし $^{206}\text{Bi-acetate}$ および $^{206}\text{Bi-EDTA}$ の24時間値での腫瘍/血液-比が最高となりおのおの25.4, 24.0と大きかった。腫瘍/肝臓-比, 腫瘍/腎臓-比は小さな値であるが, 腫瘍/腎臓-比はとくに小さかった。すなわちこれら金, ビスマス化合物の腎臓への集積の非常に大きいことを示している。

2・3・3 腎臓への集積

水銀が腎臓へ集積することはよく知られており, われわれも報告³⁾したが, 金, ビスマスは Fig. 1, Fig. 2 および Table 1 に示すごとく, 非常に強い腎臓親和性を示した。このようにとくに親和性の強い臓器組織のあることは, がん親和性物質として好ましくない。

3. ビスマス, 金化合物のタンパク結合力

血清アルブミンが腫瘍組織に顕著に取り込まれることはよく知られている。RI 標識化合物の腫瘍取込機序を検索するためには, これらの化合物が血液中で血清タンパク質とどのように結合しているか, またタンパク質一般に対してどのような親和性をもっているかを知ることは重要なことである。そこでビスマスおよび金化合物が人血清アルブミンに *in vitro* でどの程度吸着するかを調べた。

3・1 人血清アルブミンとの *in vitro* 吸着実験

$\text{H}^{198}\text{AuCl}_4(\text{Au } 3 \mu\text{g})$, $^{206}\text{Bi-acetate}$ および $^{206}\text{Bi-EDTA}$ 注射液について, 前報の方法³⁾ によって行なった。その結果は Table 3 に示したが, $\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$ はアルブミン 1 mg/ml および 10 mg/ml の場合とも100%弱の吸着率であるが, $^{206}\text{Bi-acetate}$ はやや吸着が弱い。 $^{206}\text{Bi-EDTA}$ はアルブミン 1 mg/ml で23%, 10 mg/ml で8~9%と極端に吸着率が弱くなった。

Table 3 Adsorption rate (%) of ^{206}Bi and ^{198}Au to albumin *in vitro*

	Albumin (1 mg)	Albumin (10mg)
$\text{H}^{198}\text{AuCl}_4(3 \mu\text{g})$	97.2~97.3	98.8~99.0
^{206}Bi -acetate	77.5~80.4	93.3~98.5
^{206}Bi -EDTA	2.5~2.6	8.3~8.6

4. 腫瘍取込率とタンパク結合力

水銀、金、ビスマスのごとき周期律第6周期B元素は一般に強いタンパク結合力があり、このタンパク結合力と腫瘍取込率とは密接な関係があることがわかったので、いままでに実験した RI 標識化合物の腫瘍取込率とタンパク結合力との関係を求めてみた。

4.1 実験材料の調製

^{67}Ga -citrate (carrier free), ^{67}Ga -nitrate (carrier free)および ^{67}Ga -EDTA (carrier free)は既報の注射液¹⁾を使用した。

^{203}Hg -acetate ($\text{Hg } 3 \mu\text{g}$), ^{203}Hg -chlormerodrin (chlormerodrin $13 \mu\text{g}$)および ^{203}Hg -EDTA ($\text{Hg } 3 \mu\text{g}$)は既報の注射液³⁾を使用した。

^{46}Sc -chloride ($\text{Sc } 6 \times 10^{-5} \text{ mg}$), ^{46}Sc -citrate ($\text{Sc } 7 \times 10^{-5} \text{ mg}$), ^{46}Sc -EDTA ($\text{Sc } 9 \times 10^{-5} \text{ mg}$), $^{114\text{m}}\text{In}$ -chloride ($\text{In } 25 \mu\text{g}$), $^{114\text{m}}\text{In}$ -citrate ($\text{In } 26 \mu\text{g}$)は既報の注射液⁴⁾を使用した。

^{65}Zn -chloride ($\text{Zn } 1 \mu\text{g}$), $^{115\text{m}}\text{Cd}$ -chloride ($\text{Cd } 30 \mu\text{g}$), $^{115\text{m}}\text{Cd}$ -citrate ($\text{Cd } 30 \mu\text{g}$), $^{115\text{m}}\text{Cd}$ -EDTA ($\text{Cd } 30 \mu\text{g}$), ^{85}Sr -chloride ($\text{Sr } 2 \mu\text{g}$), ^{85}Sr -citrate ($\text{Sr } 2 \mu\text{g}$)および ^{85}Sr -EDTA ($\text{Sr } 2 \mu\text{g}$)は既報の注射液⁵⁾を使用した。

$\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$ ($\text{Au } 3 \mu\text{g}$), ^{206}Bi -acetate (carrier free), ^{206}Bi -EDTA (carrier free)は上述の注射液を使用した。

上述以外の水銀化合物については ^{203}Hg -mercurochrome (mercurochrome $50 \mu\text{g}$), ^{203}Hg -MHP (MHP $50 \mu\text{g}$), ^{203}Hg -phenylmercuric acetate (phenylmercuric acetate 0.33 mg), ^{203}Hg -glutathione ($\text{Hg } 80 \mu\text{g}$), ^{203}Hg -salyrgan (salyrgan $30 \mu\text{g}$)の5種の水銀化合物⁶⁾を使用した。

吸着実験用人血清アルブミン：ミドリ十字社製アルブミン-ミドリ (人血清アルブミン含有 250 mg/ml)を蒸留水で薄めて使用した。

4.2 タンパク結合実験

上記注射液 0.1 ml に pH 5.5 の酢酸緩衝液 (濃度 0.5 モル) 1 ml を加え、これに 1 mg/ml の人血清アルブミン 1 ml を加えて20分間ゆっくりと振り混ぜたのち、2分間煮沸してタンパク質を凝固させ遠心分離した。タンパク質に結合した RI 標識化合物は沈殿し、未結合のものは上澄みに残るので、上澄みと沈殿をおのおのウェル型シンチレーションカウンタで測定し、上澄みおよび沈殿の放射エネルギーを加えたもので沈殿の放射エネルギーを割った値に100を乗じたものをタンパク吸着率(%)とした。またこの値をもってタンパク結合力とした。

4.3 腫瘍取込実験

上記 RI 標識化合物の担吉田肉腫結節ラットにおける体内分布はすでに報告した^{1), 3), 5)}。これらより静注24時間後における腫瘍取込率を用いた。

4.4 実験結果

Fig. 3 に示したごとく、グループ別に分け、 ^{46}Sc -EDTA, ^{67}Ga -EDTA, ^{85}Sr -EDTA, ^{85}Sr -citrate, ^{85}Sr -chloride, $^{115\text{m}}\text{Cd}$ -chloride, $^{115\text{m}}\text{Cd}$ -citrate, $^{115\text{m}}\text{Cd}$ -EDTA および ^{206}Bi -EDTA を第1群とする、

Fig. 3 Relation between the uptake ratio into the malignant tumor and the binding capacity to the protein, of labeled compounds.

と、この群はタンパク結合力は1~8%と小さく、腫瘍取込率もまた0.02~0.4%/gと小さい。 ^{46}Sc -chloride, ^{46}Sc -citrate, ^{67}Ga -citrate, ^{67}Ga -nitrate に同じ第Ⅲ族元素である $^{114\text{m}}\text{In}$ -chloride, $^{114\text{m}}\text{In}$ -citrate を加えたものを第2群とすると、この群はタンパク結合力は3~50%の間にあるが、腫瘍取込率は0.8~1.6%/g の間にありタンパク結合力が小さいものが多いにもかかわらず腫瘍取込率は一般に大きい。 $\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$, ^{203}Hg -glutathione, ^{203}Hg -acetate, ^{206}Bi -acetate, ^{203}Hg -MHP, ^{203}Hg -EDTA, ^{203}Hg -phenylmercuric acetate, ^{203}Hg -mercurochrome を第3群とすると、この群はタンパク結合力、腫瘍取込率とも大きい。腫瘍取込率を y 軸、タンパク結合力を x 軸とすると第3群は $y=10x$ の近辺またはこの直線よりやや上方にある。このほかにタンパク結合力が約20%で腫瘍取込率が0.65%/g の ^{65}Zn -chloride, タンパク結合力が47~62%で腫瘍取込率が0.1~0.2%/g の ^{203}Hg -chlormerodrin, ^{203}Hg -salyrgan がある。図示した全化合物についてタンパク結合力と腫瘍取込率との相関係数を求めてみると、 $r=0.465$, $p=0.02$ となりよい相関が認められた。

5. 考 察

すでに述べた水銀化合物³⁾ も同じく周期律第6周期B元素であるので、これら水銀化合物も考慮しながら考察する。体内分布については金およびビスマス化合物についても水銀化合物と同様に、一般には腎臓が他の臓器組織よりきわだって多く、ついで肝臓が多いこと、また腫瘍組織にも比較的多いことは、これらの元素化合物に特徴的である。 ^{67}Ga , $^{114\text{m}}\text{In}$, ^{46}Sc および $^{115\text{m}}\text{Cd}$ の EDTA 化合物はこれらのイオンの形のものに比較して体内貯留が小さく、尿への排泄の早いことを述べたが^{1,4,5)}, ^{206}Bi -EDTA も ^{206}Bi -acetate に比較して体内貯留は小さかった。また ^{203}Hg -acetate 注射液($\text{Hg } 3 \mu\text{g}$)と ^{203}Hg -acetate 注射液($\text{Hg } 1 \text{ mg}$)の両者において腫瘍取込率に大きな差のないことを述べたが³⁾, $\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$ 注射液($\text{Au } 3 \mu\text{g}$)と $\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$ 注射液($\text{Au } 0.5 \text{ mg}$)についても両者に腫瘍取込率の差をほとんど認めなかった。このことはガリウム、インジウム化合物では carrier free の場合に腫瘍取込率が大きく、carrier がある場合に取込率が小さくなることと対照的である。

Fig. 3 から明らかなように、腫瘍取込率が0.5%/g以上のものは ^{65}Zn -chloride が周期律第Ⅱ族化合物であるが、そのほかはいずれも第Ⅲ族元素または第6

周期B元素の化合物である。ガリウム、インジウム、スカンジウムなどの第Ⅲ族元素は carrier free またはそれに近い状態のときで、なおかつ体内でこれら元素のイオンとなりうる化学形のものが腫瘍取込率が大きいことはすでに述べた⁴⁾。これらの事実および第2群の化合物はタンパク結合力の小さいものが多い点を考え合わせると、第Ⅲ族元素はタンパク結合力が腫瘍取込率に重要な意義をもたないと推定される。水銀、ビスマスおよび金化合物は金属イオンの形であっても、化合物の形であっても、また微量投与の場合も、carrier を加えた場合も腫瘍取込みにほとんど差のないことはすでに述べた。 ^{203}Hg -chlormerodrin および ^{203}Hg -salyrgan は $y=10x$ の直線よりはるかに下方にあるが、 ^{203}Hg -chlormerodrin のごときは注射3時間後に投与量の82%が腎臓に集積しており、これがすみやかに尿中へ排泄されることを考慮すると、タンパク結合力に比較して腫瘍取込率が小さくなるのも理解できる。 ^{203}Hg -salyrgan も同様に考えて第3群に加えた。 $\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$, ^{203}Hg -glutathione は $y=10x$ の直線よりやや上方にはずれるが、これら化合物の血液中での分布状態を調べたところ、 ^{203}Hg -acetate, ^{203}Hg -MHP などと比較して $\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$, ^{203}Hg -glutathione は血球へ吸着しているものより血漿タンパクに吸着しているものはるかに多かった。第6周期B元素はおもに血清アルブミンにより腫瘍に運ばれるとするわれわれの考えから $\text{H}^{198}\text{AuCl}_4$, ^{203}Hg -glutathione がこの直線より上方にずれるのは理解できた。水銀、ビスマス、金化合物の腫瘍取込率は金属イオンであるか、その化合物であるかは問題でなく、タンパク結合力の強さが腫瘍取込率に最も重要な意義をもつことがわかった。タンパク結合力の弱い元素または化合物およびガリウム、スカンジウムなどであっても EDTA と結合することによりその化学的性質を失ったものは、腫瘍取込率が小さかった。

6. 結 論

- 1) 金およびビスマス化合物は腫瘍取込率が大きく、また腎臓への集積も大きかった。この性質は水銀化合物の性質とよく類似していた。
- 2) 水銀、金およびビスマス化合物は腫瘍取込率とタンパク結合力とは密接な関係があり、腫瘍取込率とタンパク結合力はほぼ比例していた。
- 3) ガリウム、インジウムおよびスカンジウムの腫瘍取込率にはタンパク結合力は重要な意義を認めなかった。

4) タンパク結合力が非常に小さく、腫瘍取込率も非常に小さい一群の化合物があったが、タンパク結合力が大きく、腫瘍取込率の小さい化合物はなかった。

ご指導、ご校閲をいただきました平松博教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 安東 醇, 久田欣一: *Radioisotopes*, **19**, 239 (1970)

- 2) 安東 醇, 久田欣一: *Radioisotopes*, **19**, 276 (1970)
3) 安東 醇, 久田欣一: *Radioisotopes*, **19**, 589 (1970)
4) 安東 醇, 久田欣一: *Radioisotopes*, **20**, 171 (1971)
5) 安東 醇, 久田欣一: *Radioisotopes*, **20**, 273 (1971)
6) 未発表

Abstract

Distribution of Gold and Bismuth in Rats Subcutaneously Transplanted with Yoshida Sarcoma, and Relations between the Uptake Ratio of Various Labeled Compounds into the Malignant Tumor and Their Binding Capacity to the Protein

Atsushi ANDO and Kin-ichi HISADA*

Radiation Technician School Affiliated with Kanazawa University,

*Dept. of Nuclear Medicine, School of Med., Kanazawa University

Affinity of gold and bismuth for the malignant tumor was examined, using the rats which were subcutaneously transplanted with Yoshida sarcoma. And the relations between the uptake ratio into the malignant tumor and the binding capacity to the protein were investigated in the various compounds of mercury, bismuth, gold, gallium, indium, scandium and zinc.

The compounds of gold and bismuth had strong affinity for the malignant tumor as well as for the kidney. This nature of gold and bismuth for the malignant tumor and the kidney was very much similar to the nature of Hg-compounds for the malignant tumor and the kidney. The binding capacity to the protein was approximately in proportion to the uptake ratio of the compounds of mercury, gold, and bismuth into the malignant tumor. But in the uptake of the compounds of gallium, indium and scandium into the malignant tumor, the binding capacity to the protein did not seem to play an important part.

There was a group of the compounds in which the binding capacity to the protein was weak and the uptake ratio into the malignant tumor was small, but there was no compound in which the binding capacity to the protein was strong and the uptake ratio into the malignant tumor was small.

(Received May 13, 1971)