

特 集

有機スズ化合物の生理作用

米澤 貴之¹⁾, 車 炳允¹⁾, 照屋 俊明¹⁾, 永井 和夫^{1, 2)}, 禹 済泰^{1, 2)}¹⁾中部大学生物機能開発研究所, ²⁾中部大学応用生物学部

要 旨

有機スズ化合物は農業や工業分野で広く用いられてきたが, 近年, 内分泌攪乱作用を有することが知られるようになった. 特に, 海産巻貝類のインポセックスを誘導することが明らかとなり注目を集めている. 本稿では水生生物に対する有機スズ化合物の作用とその作用メカニズムについて述べ, あわせて最近報告されつつある哺乳動物細胞の分化に対する作用について概説する.

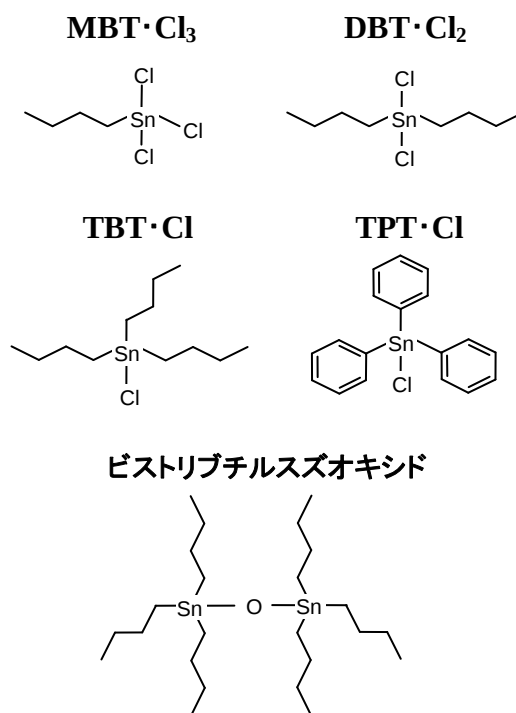
キーワード: 有機スズ化合物, イボニシ, インポセックス, 細胞分化, レチノイン酸受容体, レチノイド X 受容体

1. はじめに

有機スズ化合物は, 4価のスズ原子にアルキル基やフェニル基などが共有結合した有機金属化合物の総称(第1図)で, モノブチルスズ(MBT)やジブチルスズ(DBT)はプラスチックの安定剤や樹脂合成の触媒などに, また三置換体のトリブチルスズ(TBT)やトリフェニルスズ(TPT)は魚網の防腐剤, 船底の防汚塗料や殺虫・殺菌剤として農業用, 工業用の用途で広く利用されてきた. しかしながら, TBTおよびTPTの海洋中の濃度と巻貝のインポセックス(雌の巻貝に雄の生殖器官が形成される現象)に相関関係があることが報告され, 環境ホルモンとして注目を集めるようになった. 日本においては1990年に「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」(化審法)において, 有機スズ化合物の一種であるビス(トリブチルスズ) = オキシド(TBTO)が第1種特定化学物質に, その他20種類の有機スズ化合物が第2種特定化学物質に指定され, 製造・輸入の規制を受けているが, 世界においては大型船などにいまだに使用されており, 溶出による汚染が懸念されている.

本稿では有機スズ化合物の海洋生物に対する作用とその作用メカニズムについて, および, 最近報告

されつつある哺乳動物細胞に対する作用について我々が得た知見もあわせて解説する.



第1図. 有機スズ化合物の構造

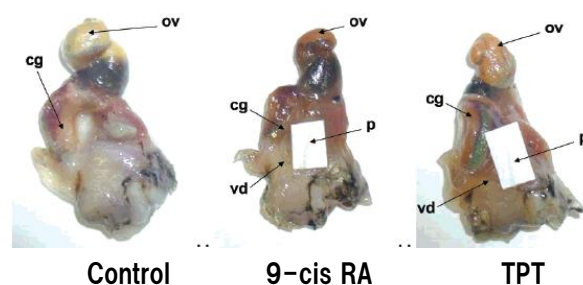
2. 有機スズ化合物の海洋生物に対する作用

有機スズ化合物は魚網や船底に貝類や海草が付着することを防ぐために大量に使用されてきたが, 1970 年代にフランス西海岸のアルカション湾において牡蠣の生育不良や繁殖不良により養殖量が激減して問題となった. また, 雌の巻貝類に雄の生殖器官が形成されるインポセックス現象が世界各地で報告され注目を集めるようになった. 日本においては堀口の調査により日本全国の沿岸部において海産巻貝のイボニシのインポセックスが見られることが示された(堀口, 2000). 実験によりわずか1ng/L 程度の有機スズ化合物によってインポセックスが誘導されることが報告されている(Horiguchi et al. 1995). インポセックスが生じると, 雄性生殖器官形成に伴う産卵口の閉塞や卵巣の精巢化による卵形成能の低下, 輸卵管の開裂等によって産卵能力が低下あるいは消失してしまう. イボニシ以外にも, 海産巻貝の39種類以上がインポセックスを示すことがわかっており, 世界においては140種類以上の海産巻貝にインポセックスが生じるといわれている(堀口, 2000). 巻貝類以外の水生生物に対する作用としては, アワビにおける雄性化(Horiguchi et al. 2000), クモヒトデ類の腕の再生阻害作用(Walsh et al, 1986), エビ類の尾節の再生と脱皮の遅延(Khan et al. 1993), 雌ヨーロッパチヂミボラのインポセックス(Bryan et al. 1988)さらに雌のヒラメの雄性化(Shimasaki et al. 2003)などが報告されている.

インポセックス誘導の作用メカニズムとしては, アロマトラーゼの阻害, アンドロゲン(テストステロン)代謝の阻害, および脳神経節障害の3つの説が考えられてきた. アロマトラーゼとはアンドロゲンからエストロゲンへの変換を触媒する酵素で, アロマトラーゼが阻害されることによってアンドロゲン濃度が高まりインポセックスを引き起こすと考えられる(Bettin et al. 1996). 同様に2番目の説は, アンドロゲンの硫酸抱合等の代謝を阻害することでアンドロゲンの排出が阻害されて濃度が高まりインポセックスを引き起こすとするものである(Ronis et al. 1996). 3番目の説は, TBTが神経節を傷害してペニス形成に関わる神経ペプチドの分泌異常を引き起こすというものである(Oberdorster et

al. 2000). しかしながら, これらの説には作用の濃度や活性に矛盾点があり, 有機スズ化合物の作用メカニズムを十分に説明できない部分があった.

最近, Nishikawa らによって TBT および TPT が, レチノイン酸の受容体のひとつであるレチノイド X 受容体(RXR)のリガンド活性を示すことが見出された(Nishikawa et al. 2004). さらに, RXR のリガンドである 9-cis Retinoic acid (RA) によってイボニシのインポセックスが引き起こされることを報告した(第2図). このことから, TBT および TPT のインポセックス誘導作用は RXR を介した作用であることが現在では有力視されている.



第2図. イボニシにおけるTPTおよび9-cisRAのインポセックス誘導作用

9-cis RAを投与して一ヶ月間飼育するとTPTと同様にペニスの成長が見られた. cg: 卵殻腺, ov: 卵巣, p: ペニス, vd: 輸精管 (Nishikawa et al, 2004 より Fig.4を改変)

レチノイン酸は哺乳動物においても様々な細胞の分化や発生過程を制御していることが知られており, 有機スズ化合物が哺乳動物に対しても様々な作用を示すことが予想される. そこで, 次項において有機スズ化合物の細胞分化に対する作用について紹介する.

3. 有機スズ化合物の哺乳動物細胞に対する作用

有機スズ化合物は一般に毒性が強く, 胸腺や肝臓などに毒性があることが多数報告されているが, ここでは毒性以外の作用として細胞の分化に対する作用について述べる.

Watanabe らはヒト白血病細胞株 HL-60 細胞において, TPTが100 nMという低濃度で好中球への分化を促進することを報告した(Watanabe et al. 2003). こ

の論文中では述べられていないが、HL-60 細胞はレチノイン酸によって好中球に分化することがよく知られていることから、TPT による好中球分化促進作用は TPT の有する RXR リガンド活性によって説明できると考えられる。

TBT および TPT に RXR リガンド活性があることが報告されてから、これらの化合物が 10-100 nM という低い濃度で脂肪細胞の分化を促進することが多数の研究グループから相次いで報告された (Kanayama et al. 2005, Inadera and Shimomura . 2005, Grun et al. 2006). Kanayama らは 40 種類の内分泌攪乱物質について、16 種類の核内受容体に対するリガンド活性を検討した結果、TBT および TPT は RXR α および peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) に対して、それぞれのリガンドとしてよく知られる 9-cis RA およびロシグリタゾンと同程度の強いリガンド活性があることを見出した。また、PPAR γ は RXR α とヘテロダイマーを形成して脂肪細胞分化を制御していることが知られていることから、TBT および TPT の脂肪細胞分化に対する作用を検討し、これらの化合物が脂肪細胞分化を促進することを報告している (Kanayama et al. 2005). 同様に、Grun らは TBT が PPAR γ および RXR α のリガンド活性を示し、脂肪細胞分化を促進することを報告しているが、RXR α に対しては塩化 TBT だけでなくフッ化 TBT、臭化 TBT、ヨウ化 TBT および TBTO においてもリガンド活性があることを示している (Grun et al. 2006). さらに、生体レベルにおいても TBT の投与によりマウスの肝臓および生殖腺において脂肪の蓄積が見られることを示し、内分泌攪乱物質と肥満との関係も示唆している。

骨は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスにより維持されており、そのバランスは様々なホルモンなどによって制御されている。Tsukamoto らは骨形成に対する TBT の作用を検討し、TBT が骨芽細胞の分化を抑制して骨形成を阻害することを報告した (Tsukamoto et al. 2004). また、この作用は MBT および DBT には見られなかった。レチノイン酸が骨芽細胞の分化に関わっているという報告が多数あることから、TBT の骨芽細胞分化抑制作用

にも RXR が関与している可能性があると考えられる。しかしながら、用いる細胞や条件によって骨芽細胞分化に対するレチノイン酸の作用が異なる報告も見られることから、作用メカニズムについて今後の更なる解明が期待される。

一方、我々は骨吸収を担う細胞である破骨細胞の分化に対する有機スズ化合物の作用について検討した。その結果、MBT および DBT は影響がないが、TBT および TPT は 3-30 nM の濃度で破骨細胞分化を抑制することを見出した (Yonezawa et al. 2007). また、TBT および TPT は破骨細胞分化において重要な転写因子である nuclear factor of activated T cells (NFAT) c1 の発現を抑制した。さらに、TBT および TPT による破骨細胞分化の抑制および NFATc1 の発現の抑制は RAR 選択的なアンタゴニストによって回復したことから、TBT および TPT は RAR/RXR ヘテロダイマーを介して NFATc1 の発現を抑制することによって破骨細胞分化を抑制することが示唆された。

以上のように、TBT および TPT は RXR リガンド活性を持つことから様々な細胞の分化に影響を与えることが多数報告されつつある。RXR は他の核内受容体 (PPAR, liver X receptor (LXR), farnesoid X receptor (FXR), RAR, vitamin D receptor (VDR), etc) とヘテロダイマーを形成してその転写活性化を制御していることから、TBT および TPT は前述のほかにも様々な細胞の分化や機能に影響を及ぼす可能性があると考えられ、今後のさらなる研究が望まれる。

4. おわりに

有機スズ化合物は海産巻貝類のインポセックスを引き起こす内分泌攪乱物質として注目されているが、近年の研究により様々な哺乳動物細胞の分化にも影響を及ぼすことが示されつつある。規制により有機スズ化合物の海洋中の濃度は減少傾向にはあるものの、マダイやボラなどの魚類には数千倍以上に濃縮されることが報告されており (Yamada and Takayanagi. 1992), また、ヒトの血中においても有機スズ化合物が検出されている (Kannan et al. 1999) ことから、ヒトをはじめとした生物に対する作用について更なる研究が

必要であると思われる.

引用文献

- Bettin, C., Oehlmann, J. and Stroben, E. 1996, *Helgolaender Meeresuntersuchungen*, 50, 299-317.
- Bryan, G. E., Gibbs, P. E. and Burt, G. R. 1988 *J. Mar. Biol. Ass. U. K.*, 68, 733-744.
- Grun, F., Watanabe, H., Zamanian, Z., Maeda, L., Arima, K., Cubacha, R., Gardiner, D. M., Kanno, J., Iguchi, T., Blumberg, B. 2006, *Mol. Endocrinol.* 20, 2141-2155.
- Horiguchi, T., Shiraishi, H., Shimizu, M., Yamazaki, S. and Morita, M. 1995, *Marine Pollution Bulletin*, 31 402-405.
- Horiguchi, T., Kojima, M., Kaya, M., Shiraishi, H., Morita, M., Takiguchi, N, Cho, H. H., Hirose, H. and Shimizu, M. 2000, *Mar. Environ. Res.*, 50, 223-229.
- Inadera, H. and Shimomura, A. 2005, *Toxicol. Lett.* 159, 226-234
- Kanayama, T., Kobayashi, N., Mamiya, S., Nakanishi, T. and Nishikawa, J. 2005, *Mol. Pharmacol.* 67, 766-774.
- Kannan, K., Senthilkumar, K. and Giesy, J. P. 1999, *Environ. Sci. Technol.* 33, 1776-1779.
- Khan, A., Weis, J. S., Saharig, C. E. and Polo, E. 1993, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 50, 152-157.
- Nishikawa, J., Mamiya, S., Kanayama, T., Nishikawa, T., Shiraishi, F. and Horiguchi, T. 2004 *Environ. Sci. Technol.* 38 6271-6276.
- Oberdorster, E. and McClellan-Green, P. *Peptides.* 2000 21, 1323-1330.
- Ronis, M. J. J. and Mason, A. Z. 1996, *Mar. Environ. Res.*, 42, 161-166.
- Shimasaki, Y., Kitano, T., Oshima, Y., Inoue, S., Imada, N. and Honjo, T. 2003, *Environ. Toxicol. Chem.* 22, 141-144.
- Tsukamoto, Y., Ishihara, Y., Miyagawa-Tomita, S. and Hagiwara, H. 2004, *Biochem. Pharmacol.* 68, 739-746.
- Walsh, G. E., McLaughlin, L. L., Louie, M. K., Deans, C. H. and Lores, E. M. 1986. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 12, 95-100.
- Watanabe, H., Adachi, R., Hirayama, A., Kasahara, T. and Suzuki, K. 2003, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 20, 26-31.
- Yamada, H. and Takayanagi, K. 1992, *Water Res.* 26, 1589-1595.
- Yonezawa, T., Hasegawa, S., Ahn, J. Y., Cha, B. Y., Teruya, T., Hagiwara, H., Nagai, K. and Woo, J. T. 2007, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 355, 10-15.
- 堀口敏宏. 2000. 水産環境における内分泌攪乱物質, 貝類, 水産学シリーズ 126, 恒星社厚生閣刊, 54-72
- 堀口敏宏., 清水誠. 1992. 貝類及びその他の生物,

有機スズ汚染と水生生物影響, 恒星社厚生閣
刊, 99-135

Title : Physiological effects of organotin compounds.

Author(s) : Takayuki Yonezawa¹⁾, Toshiaki Teruya¹⁾,
Byung-Yoon Cha¹⁾, Kazuo Nagai^{1,2)}, Je-Tae Woo^{1,2)}

Address(es) : 1) Research Institute for Biological
Function, Chubu University

2) College of Bioscience and Biotechnology, Chubu
University

Keywords : Organotin Compounds, *Thais clavigera*,
Imposex, Cell differentiation, Retinoic acid receptor,
Retinoid X receptor