

III. 微量元素の機能と疾患

スズ機能と疾患

荒川 泰昭^{1,2} 富山 健一³

Biological functions of tin and disease

^{1,2}Yasuaki Arakawa, ³Kenichi Tomiyama¹Japan Organization of Occupational Health and Safety²Ex-President, Japan Society for Biomedical Research on Trace Elements³National Institute of Radiological Sciences

Abstract

Tin generates a wide variety of biological functions due to its chemical character. In this article, the modes of the biological functions of tin (especially organotin compounds) are reviewed, with special emphasis on the connection with the immune system, brain nervous system and endocrine system, on the basis of our data.

To sum up this article, the biological functions of organotin compounds appear to be due to the following several processes: (1) their incorporation into the cells in vesicle form through fusion or in a similar manner to their incorporation in cationic form; (2) transport to and accumulation in the regions of the Golgi apparatus and endoplasmic reticulum (ER), but not to or in the plasma membrane or nucleus because of their hydrophobicity; (3) inhibition of intracellular phospholipid transport between organelles due to impairment of the structures and functions of the Golgi apparatus and ER; (4) inhibition of the membrane-mediated signal transduction system leading to DNA synthesis via phospholipid turnover and Ca^{2+} mobilization, as in cell proliferation systems; (5) disturbance of the trace element balance and the localization of certain elements; (6) disorders of membrane-mediated Ca^{2+} homeostasis via various channel functions including Zn modulation on the plasma and organelle membranes, and protein phosphorylation, as in the signal transduction systems of memory and olfaction; (7) necrosis or apoptosis *in vivo* or toxic cell death *in vitro*.

Key words: tin, organotin, biological functions, immunotoxicity, neurotoxicity, endocrine toxicity

はじめに

スズ (tin, =stannum) は元素記号: Sn, 原子番号: 50, 原子量: 118.69, 周期律表: 第 IV 族 a

に属し, 金属スズのほかに, 無機スズと有機スズがある。無機スズには酸化物, 硫化物, 塩化物, 無機酸塩, 有機酸塩などがある。有機スズはスズと炭素が σ 結合 (Sn-C) で結ばれる共有

¹ 独立行政法人労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所 ² 日本微量元素学会前理事長 ³ 独立行政法人放射線医学総合研究所

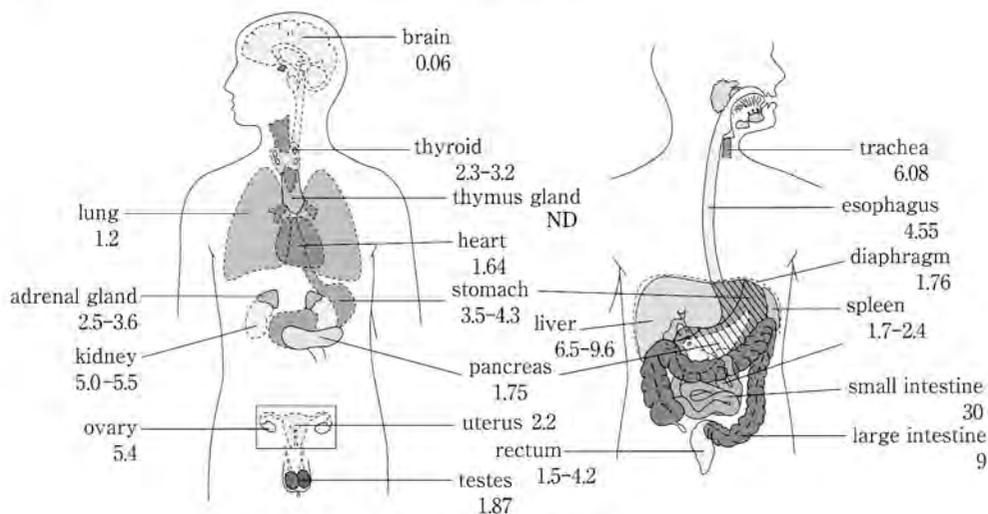


図1 スズの体内分布⁴⁵⁾

結合性化合物であり、一般に R_nSnX_{4-n} ($n=1-4$) の化学式で示され、 $RSnX_3$ 、 R_2SnX_2 、 R_3SnX 、 R_4Sn (R =アルキルまたはアシル基、 X =ハロゲン、オキシド、水酸基または他の1価の陰イオン)の4つの型が存在する。スズ原子と結合しうる有機の原子団は多数であり、現在までに数千種の有機スズ化合物が合成されている。その組み合わせにより無数といえるほど多くの化合物の存在が考えられ、それらの特性は多種多様である¹⁻⁴⁾。近年、スズ生産量は急速に増大し、その約10-20%が有機スズ化合物として環境中に放出されている。特に有機スズに関しては、その特性が産業界や農水産業界で頻用され、ヒトに接触する機会も増大し、生体影響が懸念されたため、先取りをして1975年前後より研究を開始したが、この著者らの研究がWHOにおけるプラスチック製食器の安全性問題、海洋汚染問題、そして環境ホルモン(内分泌攪乱化学物質)の問題へと世界的レベルで発展する発端となった¹⁻¹⁷⁾。

1. スズの体内分布

1) スズの体内分布

生体内のスズは Sn^{2+} および Sn^{4+} の形で存在するが、その存在形態は不明である。

ヒト組織中のおおよそのスズ濃度(灰化濃度：

ppm)は、脳：0.06、気管：6.08、食道：4.55、甲状腺：2.3-3.2、心臓：1.64、肺：1.2、副腎：2.5-3.6、脾臓：1.7-2.4、睪臓：1.75、肝臓：6.5-9.6、腎臓：5.0-5.5、胃：3.5-4.3、横隔膜：1.76、小腸：30、大腸：9、直腸：1.5-4.2、精巣：1.87、卵巣：5.4、子宮：2.2、血液：0.005-4.7である¹⁻¹⁷⁾(図1)。

2) 有機スズの細胞内分布

有機スズ化合物の生物活性発現の程度、様式は、化学構造に由来する各種有機スズ間の物性の差、言い換えれば体液への溶解性や細胞内への取り込みの差、さらには細胞内分布の違いにより著しく異なる。

ジブチルスズ、トリブチルスズ、トリフェニルスズのような疎水性有機スズは、核やプラズマメンブレンではなく、核周辺のゴルジ体や小胞体(ER)領域に選択的に集積する。ほとんどの有機スズはベシクル(vesicle)の形で融合によるか、あるいはカチオンの場合と類似の取り込み様式によって細胞内に取り込まれる。その中で特に、疎水性有機スズのゴルジ体や小胞体への輸送はintact cellsでもfixed cellsでも同じようにこれらの領域に集積することから、エンドサイトーシスのような細胞プロセスは含まず、この輸送は有機スズのもつ適度の疎水性(hydrophobicity: 細胞内疎水基と非常に親和度

表1 有機スズの中毒症状

有機スズ	中毒症状
モノアルキルスズ ジアルキルスズ	低毒性, 目立った知見なし 皮膚・粘膜刺激, 胸腺萎縮, T細胞性免疫機能の低下, 胆管炎症, 胆汁うっ滞, 肝の壊死性障害; ジブチルスズで顕著
トリアルキルスズ	中枢神経系障害, 初期: 脳振盪に類似, 強度の頭痛, 吐気, 嘔吐, 食欲不振, 体重減少, 確立期: 四肢脱力, 後肢麻痺, 全身の振戦, 脳圧亢進症状, 脳白質の間質性浮腫, 精神障害, 乳頭浮腫, 痙攣, 昏睡, 死亡; トリブチルスズ, トリエチルスズ, トリメチルスズ で顕著
テトラアルキルスズ トリフェニルスズ トリシクロヘキシルスズ	生体内脱アルキル化により, トリアルキルスズと類似症状 消化管系の炎症, 肝の病変, 免疫抑制, リンパ球の著減 皮膚・粘膜刺激, 体重減少, 循環器障害(心拍数増加, 血圧低下, 心電図異常)

の高い物性状態)すなわち脂溶性あるいは細胞内脂質や脂質親和性タンパク質への親和性によるものであると考えられる。逆のいい方をすれば、この有機スズ集積には各オルガネラの脂質あるいは疎水基が重要な役割を演じているといえる¹⁻⁵⁾。

2. 一般毒性

1) 金属スズ

金属スズの経口毒性は低く、大量の経口摂取で嘔吐を惹起する。

2) 無機スズ

個人差があるが食品中含量200-300ppmで嘔吐、嘔気、腹痛など胃腸症状を惹き起こす。pH3という酸性のフルーツポンチの缶詰中スズ含量2,000ppmで重篤な胃腸傷害発生の記録がある。ちなみに、経気道毒性では酸化スズの長期吸引により無症状性の良性塵肺症の発生事例がある。無機スズは血液-脳関門、血液-胎盤関門を通過しない。過剰摂取の場合、無機スズによる胃酸分泌の低下、小腸粘膜酵素であるアルカリホスファターゼ活性の阻害、Caの腸管からの吸収の低下、胆汁中へのCa排泄の増加などが観察されており、これがスズの過剰摂取による嘔吐や下痢の原因となっているものと思われる。このほかに、腎皮質におけるCaの増加やCa結合タンパク質の結合活性の上昇、ヘム代謝におけるδ-アミノレブリン酸脱水酵素の

活性阻害などが観察される¹⁻⁵⁾。

逆に、スズ欠乏実験により重篤な成長異常、発育阻害、脱毛、脂漏症、脱力、毒性などが生じることから、成長や発育におけるスズの必須性が唱えられている⁶⁾。しかし、この必須性もそれに関する分子レベルでの存在形態や機能(未知の機能も含めて)、さらにはヒトへの外挿可能性などについてはいまだ十分に確認されていない。

3) 有機スズ

毒性は、活性の強さの順にトリ型(R_3SnX) > >>テトラ型(R_4Sn) > ジ型(R_2SnX_2) > モノ型($RSnX_3$)であり、アルキルスズ > アリルスズ、さらにアルキルスズでは炭素鎖の短いもの > 長いもの、の傾向がみられる。X基は生理活性そのものにはほとんど無関係であるが、その化合物の物性、例えば溶解性、揮発性、湿潤性などに大きく関係する。したがって、製剤としての性状すなわち薬物としての効果に重大な影響をもっている^{1,9,15-17)}。主な有機スズの特徴的な中毒症状を表1に示す。

a. モノアルキルスズ

他のアルキルスズに比し、低毒性で目立った知見なし。

b. ジアルキルスズ

標的臓器は胸腺、胆管である。最も特徴的なものは微量曝露では胸腺萎縮ならびにT細胞性免疫機能低下の誘発であり、高濃度曝露では胆

管炎症ならびに肝の壊死性傷害である。

そして、このジアルキルスズ曝露による発現症状は亜鉛欠乏の症状と酷似しており、これは亜鉛の作用点に常に競合して働き、類似の生体機能を発揮することによるものであると考えられる。また、高濃度曝露による胆管炎症に関しては血清中ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)活性の低下、血清中 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP)の増加などが考えられるが、このとき、高ビリルビン血症、血清GOT、GPT値の上昇など胆道障害、閉塞による所見がみられる。その他、皮膚や粘膜に対する刺激作用などが考えられる^{1-5,9-11)}。

c. トリアルキルスズ

標的臓器は脳、中枢神経系である。トリメチルスズ、トリエチルスズ、トリブチルスズなどのトリアルキルスズは、強力な中枢神経毒性を有し、重篤な行動障害や記憶・学習障害、さらには嗅覚障害を誘発する^{1-3,9)}。中毒症状の進展をみると、①初期には脳振盪に類似、強度の頭痛、吐気、嘔吐、食欲不振、体重減少、②確立期には四肢の脱力、麻痺、全身の振戦、脳圧亢進症状、脳白質の間質性浮腫、精神障害、乳頭浮腫、痙攣、昏睡、死亡などがみられる。また、トリアルキルスズは視覚系、聴覚系、嗅覚系、身体感覚系などの機能障害を誘発する。初期の形態学的研究では、トリメチルスズが中枢神経系(例えば、嗅覚皮質)の神経毒素となるばかりでなく、末梢神経系(例えば、脊髄神経節根)や内耳、網膜の特殊感覚器神経に対しても有毒であることが報告されている^{1,9)}。

d. テトラアルキルスズ

生体内脱アルキル化によりトリ体となり、トリアルキルスズとしての作用を発現する。

e. トリフェニルスズ

消化管系の炎症、肝の病変、免疫抑制、リンパ球の著しい減少などがみられる。

3. 活性発現の機序

1) 免疫機能の抑制

ジブチルスズ、ジオクチルスズのようなジアルキルスズは胸腺ならびに胸腺依存性部位を選

択的に萎縮させ、T細胞依存性の免疫機能を抑制する^{1-5,11-14)}。この抑制作用の強さはジブチルスズ、ジオクチルスズ>トリブチルスズ>トリフェニルスズの順であり、かつこの作用はこれら物質がもつ他の酸化リン酸化反応の抑制や脳浮腫よりも鋭敏である。ちなみに、これらの物質は*in vivo*ではツベルクリン反応のような遅延型過敏反応(DTH)、同種異系移植片拒絶反応、移植片対宿主反応、*Listeria monocytogenes*感染に対する抵抗性などの、また、*in vitro*ではPHAやConAによるリンパ球幼若化反応、モルモット赤血球を用いるロゼット形成能などの細胞性免疫機能を量依存性に著しく抑制する^{1-3,11,14-17)}。

2) 胸腺萎縮

有機スズによる免疫不全の特徴は選択的な胸腺ならびに胸腺依存性部位の著しい萎縮とそれに伴う細胞性免疫の不全である。この選択的な萎縮は可逆性である。病理組織学的には、このような有機スズによって誘導される胸腺萎縮では特に細胞分裂の激しい皮質領域におけるリンパ球(大半が未熟細胞である)の消失が著しい。そして、グルコルチコイドの遊出増大によるストレス、いわゆる'starry sky'現象に由来する間接的な萎縮を疑わせるような、副腎あるいは副腎皮質の組織学的変化や胸腺皮質のリンパ球破壊などはみられない。したがって、この消失は胸腺での有機スズ濃度と萎縮とが逆相関を示すことや、胸腺細胞の生存率の低下とDNA合成の阻害とがともに量依存性でありかつ互いに平行することなどから、有機スズの直接的な作用であり、DNA合成の阻害さらには細胞増殖の阻害に起因した二次的な細胞死によるものであると結論した。そして、このような胸腺細胞の著しい量的変化が直接免疫応答を混乱させていることは言うまでもない^{1-5,10,11,15-17)}。

3) 胸腺萎縮の耐性発現

前述のごとく、ジブチルスズやジオクチルスズは選択的に著しい胸腺萎縮を誘発し、細胞性免疫不全を誘発するが、この萎縮は長期間連続曝露を続けると逆に回復してくる。すなわち、耐性が発現してくる。ちなみに、トリブチルス

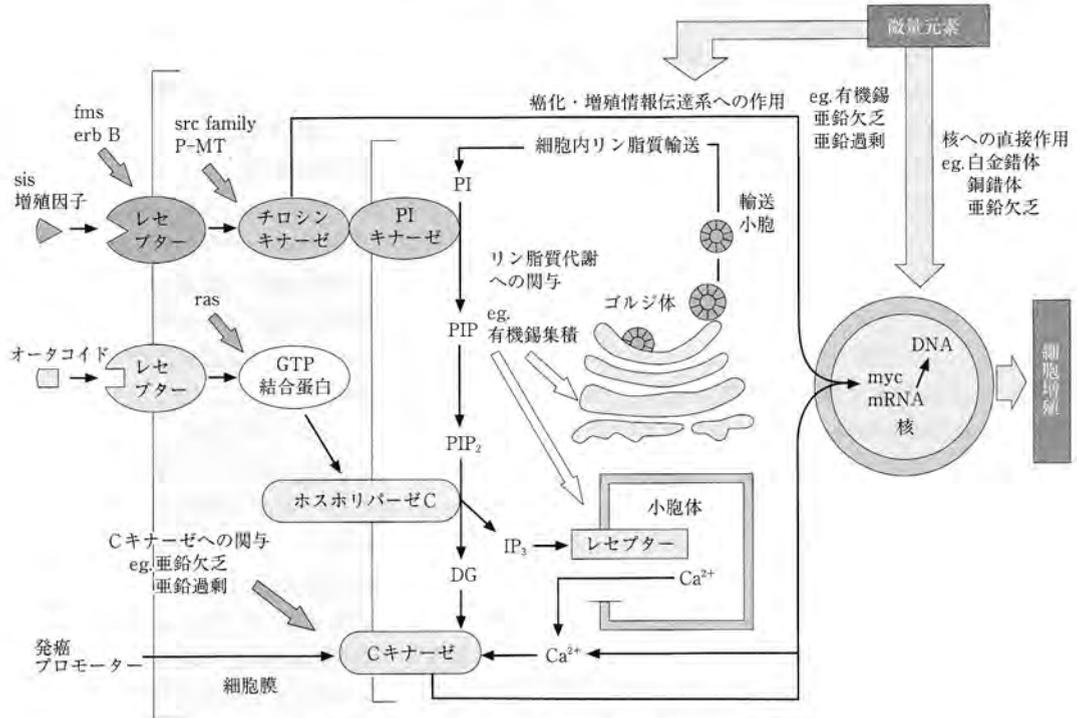


図2 癌遺伝子と癌化・増殖情報伝達機構と微量元素
—有機スズによる新規抗がん機構—

ズの場合もアポトーシス由来の胸腺萎縮を誘発するが、このような回復はみられない。ジブチルスズにみられるこの耐性発現の要因として、実験の結果、脱アルキル化に働く分解酵素の生成誘導すなわち有機スズの代謝に伴う無毒化によるものではなく、有機スズの膜や腱などの不溶性組織にあるスズ結合物質への移行・集積もしくは水溶性のメタロチオネインファミリー画分にある細胞死抑制因子の発現によるものであることがわかった^{1-5,10,11)}。

4) 細胞増殖系の抑制

胸腺リンパ球のごとき増殖細胞はジブチルスズやジオクチルスズのようなジアルキルスズに対して他の有機スズよりも、また他の臓器細胞よりも非常に感受性が高い。

胸腺リンパ球のDNA合成はジブチルスズによって10⁻⁷Mの濃度(細胞生存性を障害しない濃度)でさえ有意に阻害される。しかも、DNA合成と細胞生存率に対するジブチルスズの量-反応曲線は互いに平行する。この結果はジブチ

ルスズがまず細胞増殖を阻害し、その結果二次的に細胞死を引き起こしていることを示している。リンパ球トランスフォーメーションを用いてジブチルスズによる細胞増殖の阻害機序を検討すると、DNA合成を導く多くの初期反応の中で、量依存性にドラマチックに阻害されるのはRNA合成であり、リン脂質代謝である。特に、10⁻⁷M以上のジブチルスズでリン脂質の合成が阻害され、なかでもホスファチジルイノシトール(PI)代謝回転の増大が著しく抑制される。一方、DNA合成への主経路の一つと思われる細胞内へのカルシウム取り込みは全く阻害されないが、前述のごとく細胞内での小胞体からのカルシウム動員化は著しく抑制される(図2)^{1-5,9-13,15-17)}。

5) 抗腫瘍活性

ジブチルスズのもつ抗増殖活性の発見は自ずと抗腫瘍活性の検討へと発展し、各種悪性細胞の増殖抑制や担癌動物に対する抗腫瘍活性が確認された。ジブチルスズは活性の順にエールリツヒ腹水癌、IMC-カルシノーマ、P-388リン

バ球形白血病およびサルコーマ180などの各種担癌マウスに対して、再現性のある抗腫瘍活性を示す。エールリッヒ腹水癌システムに対しては、3.0mg/kgの1回投与で延命率(life span: T/C)は186%を示す。さらに、マウス皮膚における2段階発癌(イニシエーションならびにプロモーション)システムに対しては、ジブチルスズはプロモーション過程、特にホルボールエステル(TPA)によるプロモーション前半(ステージI)を著しく抑制する^{15,10,13,18)}。

現在、このスズ化合物の抗増殖活性を利用せんがために種々の構造のスズ化合物が合成されている。これまでに米国立癌研究所(NCI)において抗癌性をテストされた金属ならびにメタロイド化合物の数をみるとスズは最多で、現在2,000種以上の化合物がその抗癌性をテストされている。ちなみに、その他多いものとして白金(約1,500種)、銅(約1,280種)、鉄(約880種)、亜鉛(約860種)、セレン(約730種)などがある(図2)^{11,13,18)}。

6) 抗炎症活性

ジブチルスズ、トリブチルスズ、トリフェニルスズのような有機スズは好中球の走化性(ケモタクシス)、アラキドン酸の遊離、 β -グルクロニダーゼのようなライソゾーム酵素の遊離のごとき炎症の指標として用いられる生化学的3現象を抑制するという実験結果から、スズの抗炎症作用の可能性が示唆された。しかも、これらの抑制はお互いに量依存性に平行相関する。これらの結果はグルココルチコイドのようなステロイドの作用と類似しており、実際に薬物の抗炎症性を予測する方法として頻用されるカラゲナン浮腫法を用いて、カラゲナン惹起のラット足浮腫に対する有機スズ(0.3-1.0mg/kg, po)の抑制効果をハイドロコチゾン(1-10mg/kg, po)と比較してみると、両者はともに浮腫進展の第1相(主としてヒスタミンやセロトニンに起因する浮腫)に対しては有意の抑制を示さないが、第2相(主としてプロスタグランジンにより仲介される浮腫)に対して量依存性に抑制する。しかも、この抑制は白血球の遊走障害ともよく一致する。ジブチルスズ(1mg/kg, po)の

抑制効果はほぼハイドロコチゾン(10mg/kg, po)と同程度であるが、トリ有機スズはこれらに比べずっと弱い¹⁵⁾。

7) 微量元素の攪乱と疾患

a. 脳内微量元素の攪乱

有機スズの脳内曝露に伴って、脳内各組織における微量元素バランスは著しく変動する。トリブチルスズ曝露の場合、有意差の順に銅は線条体>海馬>皮質で減少、アルミニウムは線条体で減少、嗅球で増大、マグネシウムは小脳、延髄、嗅球で増大、マンガンは海馬、小脳で増大、亜鉛やナトリウムは各部位で有意の変化なし、カルシウムは嗅球>>>皮質>海馬で増大した。この結果の中で特筆すべきことは、有機スズの脳内曝露に伴って海馬CA3, CA4領域における亜鉛の消失と嗅覚系へのカルシウムの著しい集積がみられることである。この消失や過剰集積がそれぞれの部位の細胞毒性や機能障害を誘発していることは言うまでもない¹³⁾。

b. 記憶・学習障害

トリメチルスズ、トリエチルスズ、トリブチルスズなどのトリアルキルスズは、重篤な記憶・学習障害を誘発する。病理組織学的所見では、有機スズ曝露により海馬の門領域(CA4)およびCA3セクター内に局在する苔状線維(mossy fiber)のシナプス終末に多量(小胞に貯蔵)される亜鉛の消失が顕著である。また、このとき海馬カルシウムは著しく高濃度となっている。通常、苔状線維中の亜鉛濃度はヒトおよびラットで0.22-0.30mMであり、記憶・学習の基礎となる長期増強(long-term potentiation: LTP)/長期抑圧(long-term depression: LTD)の誘導、発現、持続には海馬亜鉛のホメオスタシスが重要である。すなわち、記憶・学習の基礎過程において、亜鉛は神経調節因子(neuromodulator)として種々のカルシウムチャネルやカルシウム濃度の増大を伴うLTPの誘導、発現、持続、蛋白質リン酸化酵素、逆行性伝達物質などの分子機構に関与する。したがって、この有機スズ曝露による海馬亜鉛の苔状線維からの放出あるいは消失は記憶・学習情報伝達系のカルシウムチャネルを攪乱し、その後の記憶・学習障害誘発

の主要因になっているものと思われる^{1-3,15-17,19)}。

c. 嗅覚障害

有機スズの脳内曝露に伴って、脳内各組織における微量元素バランスは著しく変動し、特に嗅覚系ではカルシウムの嗅球や嗅上皮への選択的な過剰集積がみられる。生化学的所見からこのカルシウムの過剰集積が嗅覚情報伝達系や嗅覚ニューロンの細胞死を誘発し、嗅覚系部位の細胞毒性や機能障害すなわち嗅覚障害を誘発している。実際に組織病理学的所見でも、嗅球ならびに嗅上皮(特に、顆粒ニューロン多含の嗅結節(嗅皮質)や梨状皮質)において神経細胞、特に顆粒ニューロンの著しい破壊(神経細胞の死)がみられ、形態学的にはアポトーシスが主であるが、ネクローシスも観察される¹²⁾。

嗅覚情報伝達系では、細胞外からのCa²⁺流入経路として主にイノシトール三リン酸(IP₃)作動性チャネルおよびcAMP依存性チャネルの2つのチャネルの介在が考えられるが、有機スズ曝露による嗅覚系(特に嗅上皮、嗅球)へのカルシウムの過剰蓄積すなわち局在化は、cAMP依存性チャネルを介する系、すなわち嗅球中など脳内特定部位での副甲状腺ホルモン(PTH)の著増によるアデニル酸シクラーゼの活性化とそれに伴うcAMP過剰産生、cAMP依存性カルシウムチャネルの調節異常、そして細胞外カルシウムの過剰流入といった一連のプロセスによるものであることがわかった^{1-3,15-17)}。

8) 細胞内オルガネラの構造や機能への影響

ゴルジ体の特異的層状構造はジブチルスズのごとき集積した有機スズによって完全に破壊される。そして同時に、例えばセラミド代謝のような脂質代謝のごときゴルジ体の機能が障害される。これらの結果は有機スズによるゴルジ機能の抑制がゴルジ体構造の破壊に起因していることを示している。

全く同様に、小胞体に集積したジブチルスズのごとき有機スズは小胞体の特異的細網構造を選択的に破壊する。小胞体ネットワークは末梢から収縮し、大きな扁平嚢が形成される。そして同様に、集積した有機スズはIP₃作動による細胞内カルシウム動員化のごとき小胞体機能を

阻害する。この阻害は小胞体膜構造の変化あるいは破壊によるものと思われる。事実、モノブチルスズ、テトラブチルスズでは小胞体の構造や機能に全く影響を与えない(図2)。

以上のゴルジ体や小胞体において観察される結果から、有機スズの各オルガネラに対する作用は、主にそれらの疎水親和性(lipotrophy)、特にそれらの側鎖の数や長さなどにより性格づけられる細胞内分布に依存しているように思われる^{1-5,10-13)}。

9) リン脂質膜の物性に対する影響

オルガネラ間のリン脂質輸送の活性化は膜の物性に影響される。特に、ゴルジ体や小胞体のリン脂質はベシクルの形でベシクル出芽や融合によってプラズマ膜へ輸送されると考えられる。しかるに、ジブチルスズのような有機スズは種々のリン脂質ベシクルのメンブレンオーダー(membrane order)に顕著に影響する。特に、ジブチルスズはホスファチジルイノシトールリン酸(PIP₁)やホスファチジルイノシトール二リン酸(PIP₂)のベシクル膜に対して、他のリン脂質ベシクル膜に対するよりもはるかに強い‘オーダーリング(ordering)効果’を示す。しかも、この効果は量依存性である。この知見は細胞増殖におけるPI代謝回転に対するジブチルスズの阻害機序の糸口を供給しているように思われる(図2)。すなわち、PIP₂はイノシトールリン脂質の代謝回転を引き起こす最初の標的である。しかも、PIP₂はホスホリパーゼCによってジアシルグリセロール(DG)とイノシトールリン酸あるいはイノシトールポリリン酸へ加水分解される基質である^{1-5,10-13)}。

おわりに

スズはその化学的特性から生物活性も豊富で多種多様であるが、本稿では特に免疫系、脳神経系、内分泌系との関わりを現在までに得た著者らの知見をもとに概説した。

スズの中には現在世界的規模で、一方では環境汚染物質として抹殺の憂き目にあるものがある反面、他方では本化合物のもつ豊富な特性を利用して創薬の夢が託されていることも事実で

ある。今後、無機スズ、有機スズを含めて、スズや監視機構さらには癌化・老化の領域にも言及できるかもしれない。内分泌系などの生体機能における情報伝達機構

■文 献

- 1) 荒川泰昭:「有機スズの生体機能への侵襲」—免疫系・脳神経系・内分泌系—(総説). 特集「環境ホルモンとしての有機スズ」(荒川泰昭編). *Biomed Res Trace Elements* **11**(3): 259-286, 2000.
- 2) Arakawa Y: Chapter 10; Recent studies on the mode of biological action of the di- and tri-alkyltin compounds. In: *Chemistry of Tin*, p388-428. Blackie Academic & Professional, Chapman & Hall, Glasgow, 1998.
- 3) Arakawa Y: Chapter 4: Biological properties of alkyltin compounds. In: *Metal Ions in Biological Systems, Volume 29, Biological Properties of Metal Alkyl Derivatives*, p101-136, Marcel Dekker, New York, 1993.
- 4) Arakawa Y: Review: Tin and Immunity. *Biomed Res Trace Elements* **6**(2): 1-34, 1995.
- 5) 荒川泰昭: 錫の生物活性と免疫(総説). *産業衛生学雑誌* **39**: 1-20, 1997.
- 6) Anspaugh LR, et al: Compilation of published information on elemental concentrations in human organs in both normal and diseased states. Rep UCRL 51013, Parts 1-3, Lawrence Livermore Laboratory, University of California, Livermore, 1971.
- 7) Hamilton EL, et al: The concentration and distribution of some stable elements in healthy human tissues from the United Kingdom. An environmental study. *Sci Total Environ* **1**: 341-374, 1972/1973.
- 8) Schwarz K, et al: Growth effects of tin compounds in rats maintained in a trace elements-controlled environment. *Biochem Biophys Res Commun* **40**(1): 22-29, 1970.
- 9) 荒川泰昭: 化学物質等による食中毒—スズ, 有機スズ. 食中毒予防必携 第1版, p181-199, 1998, 第2版, p361-378, 2007, 厚生省生活衛生局, 日本食品衛生協会.
- 10) 荒川泰昭: トピックス1「免疫機能における微量元素の栄養と毒」—金属による胸腺免疫の病的老化—(総説). *Biomed Res Trace Elements* **14**(4): 249-258, 2003.
- 11) Arakawa Y, Wada O: Chapter 9: Suppression of cell proliferation by certain organotin compounds. In: *Tin and Malignant Cell Growth*(ed by Zuckerman JJ), p83-106, CRC Press, Boca Raton, 1988.
- 12) Arakawa Y: Chapter 23: Antitumor activity of organotin compounds and inhibition of membrane signal transduction. In: *Chemistry and Technology of Silicon and Tin*(ed by Kumar Das VG, Gielen M), p319-333, Oxford University Press, Oxford, 1992.
- 13) Arakawa Y: Cellular and biochemical aspects of antitumor activity of organotin compounds. In: *Main Group Elements and Their Compounds*(ed by Kumar Das VG), p422-445, Narosa Publishing House, New Dehli, 1996.
- 14) 荒川泰昭ほか: 微量元素と免疫機能. *臨床検査* **53**(2): 191-196, 2009.
- 15) 荒川泰昭: 第4章; スズ. *ミネラルの科学と最新応用技術*, p126-130, シーエムシー出版, 2007.
- 16) 荒川泰昭: 有機スズ. *予防医学事典*, p307-309, 朝倉書店, 2004.
- 17) 荒川泰昭: 必須微量元素—スズ. *生命元素事典*, p126-130, オーム社, 2006.
- 18) 荒川泰昭: 癌免疫と微量元素. *Biomed Res Trace Elements* **15**(4): 317-325, 2004.
- 19) 荒川泰昭: 「脳の機能と微量金属」—記憶・学習と亜鉛—(講義). *ぶんせき* **258**(6): 428-435, 1996.