

産衛誌 1997; 39: 1-20

総 説

## 錫の生物活性と免疫

荒川泰昭

総説

## 錫の生物活性と免疫

荒川泰昭

静岡県立大学食品栄養科学部公衆衛生学教室

抄録：錫の生物活性と免疫：荒川泰昭，静岡県立大学食品栄養科学部公衆衛生学教室—錫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，本稿ではその“生物活性”をとくに免疫系との関わりに絞って現在までに得た知見をもとに解説する．その内容は以下の通りである．はじめに，1. 無機錫と免疫，2. 有機錫と免疫，2.1. 有機錫の免疫毒性，2.1.1. 免疫機能の抑制，2.1.2. 胸腺萎縮，2.1.3. T細胞膜表面抗原の変化，2.2. 有機錫の抗腫瘍活性，2.3. 有機錫の抗炎症活性，2.4. 胸腺萎縮の耐性発現，3. 有機錫の生物活性発現に関する細胞生化学的考察，3.1. 有機錫の細胞内分布，3.2. ゴルジ体ならびに小胞体の構造や機能への影響，3.3. リン脂質膜の物性に対する影響，3.4. 細胞増殖系の抑制，3.5. 考察，おわりに，本稿を通して総括的に言えることは，錫（とくに有機錫）の免疫系に対する作用は主として細胞性免疫系に対するものであり，その機序は（これは他系での活性発現に対しても言えることであるが）有機錫の疎水性（hydrophobicity）に依存した細胞内における分布（intracellular distribution）ならびにゴルジ体やERの構造や機能の傷害による各オルガネラ間のリン脂質輸送の阻害，リン脂質代謝回転やCa<sup>2+</sup>動員化などDNA合成を導く膜介在の情報伝達系の阻害などを含むリン脂質代謝系に対する作用によるものであろうと思われる．

（産衛誌 1997; 39: 1-20）

キーワード：Tin, Immunity, Biological activity, Thymus atrophy, Antitumor activity, Tolerance manifestation, Phospholipid metabolism, Intracellular distribution, Signal transduction, Cell proliferation

### はじめに

錫（以下，有機錫と明記していない場合は無機錫をさす）は生体中に存在する4族の微量元素であるが，1970年

1996年2月29日受付；1996年9月30日受理

連絡先：荒川泰昭 〒422 静岡市谷田52-1 静岡県立大学食品栄養科学部公衆衛生学教室

Schwarzら<sup>1)</sup>は幼若ラットを錫欠乏にすると重篤な成長異常，発育阻害，脱毛，脂漏症，脱力，毒性などが誘発され，しかもこれらの症状が有機錫あるいは無機錫の投与によって回復することから，錫がラットの成長や発達に必須の元素であり，これは人へも外挿できると結論づけた<sup>1)</sup>．しかし，その後この仕事は錫が未知の機能をもった必須微量元素であると引用はされるものの，未だ分子レベルでの存在形態や機能については十分に確認されていない．

錫の生体内分布については1930年代頃より数多くの報告<sup>2-12)</sup>があるが，検体の生活環境や測定法の違いなどによりその値のバラツキは大きい．錫はヒト組織中にはかなりの量で存在しており<sup>8,9,11,12)</sup>，生体中にみつかると30余りの金属元素の中では濃度で比較すると銅，ニッケル，コバルト，その他既知の必須元素よりも多く，8番目にランクされる<sup>9)</sup>．

ヒト組織中の錫レベルは地理学的地域，年齢，性ではなく，主に摂取食物中の錫量に依存して変動するが，特に缶詰食品からの混入物によって大きく影響される．しかし，その錫の特定の源泉については十分に知られていない．ちなみに食品中の錫含量は野菜類の缶詰食品が極端に高く，アスパラガス38.6，トマト29.4，ピーチ16.6などであり，魚介類ではカキが多含で0.6である（単位： $\mu\text{g/g}$  湿重量）．

錫の1日摂取量についてはいくつかの報告<sup>5,9,13)</sup>があるが，2,400カロリー程度の新鮮な肉類，穀類，野菜からなる正常食を摂るとしてほしい1~4 mgである．錫の1日必要量については未だ不明であるが，錫の生理学的な摂取における代謝についてはいくらかのデータ<sup>4,9,13-17)</sup>がある．それによると外来錫の生体への吸収と貯留は非常にわずかであり，主として糞尿中に排泄される．

例えば，Dattaら<sup>14)</sup>は摂取された錫の89~92%が糞便に，5.5~6.2%が尿に排泄され，残りの約2%が体内に貯留されると報告している．また，Schroederら<sup>9)</sup>はアメリカ成人の1日の錫バランスを摂取量として食品4.0，水0.0，空気0.003の合計4.003 (mg)，排泄量として糞3.98 (99.4%)，尿0.023 (0.6%)の合計4.003

(mg) と計算している。

また、無機錫の生体内生物学的半減期は 26～29 日である<sup>18, 19)</sup>。ちなみに有機錫の場合はその種類によって異なるが、腸管からの吸収率はおおよそ 25～30% 程度であり、生物学的半減期はトリブチル錫で 4 日前後<sup>18)</sup>、トリフェニル錫で 10 日前後<sup>19)</sup> と一般に無機錫に比べて短い。また、<sup>113</sup>Sn 標識有機錫を用いた代謝実験ではトリフェニル錫の場合<sup>20, 21)</sup>、1 週間以内に 90% 以上が排泄され、糞へは 88%、尿へは 3% であり、またトリシクロヘキシル錫<sup>22)</sup>では 10 日以内に 100% が排泄され、糞中へ 97.5%、尿中へ 1.8～2.5% であったと報告されている。

そこで、錫と生体との関わりについて記述した文献を歴史的に遡ってみると、無機錫では 19 世紀の初め、Orfila<sup>23)</sup> が塩化錫や酸化錫の毒性を記述したのが最初であるが、19 世紀後半より 20 世紀初頭にかけて缶詰食品の錫汚染<sup>24, 25)</sup>に関する興味から無機錫の毒性に対して著しい関心が払われた。しかし、その後の研究では無機錫は 730 ppm の過剰摂取においても胃刺激のみで全身性の毒性や後遺症を生じない<sup>26)</sup>ことから、哺乳動物にとっては本質的に無毒であると結論づけられている<sup>27-29)</sup>。しかれども、酸化錫の長期吸引は無症状性の良性じん肺症を生じる<sup>30, 31)</sup>。

一方、有機錫では 1852 年 Lowig<sup>32)</sup> によって初めて有機錫化合物が合成され、1853 年 Frankland<sup>33)</sup> によってその合理的な研究が確立されたが、実際に有機錫が産業界で利用され始めたのはそれから約 80 年後である。1940 年 Yngve ら<sup>34)</sup> がポリ塩化ビニルクロリド (PVC) の安定剤として極めて有用であることを証明して以来、産業界における利用は爆発的に拡大した。さらに、昆虫、真菌、細菌、藻類などに対して有力な生物活性があるとして農水産業界では殺虫剤、殺菌剤、殺黴剤、殺藻剤な

どへの応用化が進んだ。そして、こうした有機錫の多方面にわたる急速な利用拡大は科学発展の常としてやがて人体影響や毒性の問題を引き起こし、1955 年の Stoner ら<sup>35)</sup> による総合的毒性研究をはじめ生物活性に関する数多くの研究<sup>36-47)</sup> を引き出す結果となった。

Sn-C 結合を有する有機錫化合物は  $\sigma$  結合で結ばれる共有結合性化合物であり、 $R_3SnX_3$ ,  $R_2SnX_2$ ,  $R_3SnX$ ,  $R_4Sn$  ( $R$ =アルキルまたはアリル基) の 4 つの型に分けられるが、その毒性の強さは一般的には  $R_3SnX > R_4Sn > R_2SnX_2 > R_3SnX_3$  の順であり、アルキル錫 > アリル錫、アルキル錫では炭素鎖の短いもの > 長いものの傾向がみられる。

このように、有機錫化合物では側鎖の数や種類によってその吸収や作用部位への移行、分布が異なり、その生物活性発現の程度や様式も著しく異なるが、各々の最も特徴的な生物活性としては、トリアルキル錫が中枢神経系への作用であり<sup>36, 46, 175)</sup>、ジアルキル錫が免疫系への作用である<sup>36, 43, 48-62)</sup>。

本稿では神経系への作用については割愛し、錫の化学構造的特性に由来した豊富な生物活性からくる“錫の功罪”を免疫系への作用に絞って紹介する<sup>60-62)</sup>。

## 1. 無機錫と免疫

これまでに、生体内における錫の分布<sup>2-12)</sup> (Fig. 1)、作用、役割に関する研究は多いが、無機錫と免疫との関わりを論じた報告はほとんどない。

最近になって、Cardarelli らは胸腺が錫の主な貯蔵庫であり、錫は胸腺内でがん細胞に作用する循環性の錫ステロイドに作り替えられ、発がんに対する生体防御において重要な役割を演じていると提唱した。すなわち、彼らは無機錫<sup>113</sup>Sn や<sup>14</sup>C-ラベルの有機錫を用いたマウス

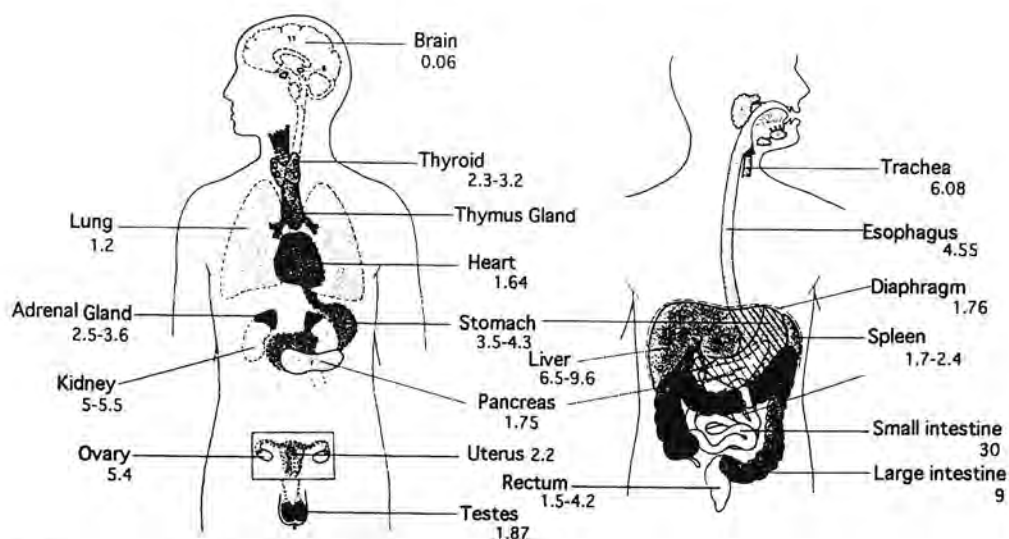


Fig. 1. Tin content in human tissue.

Table 1. Tin content and inhibition index of the various bovine thymus extract

Extract	% Tin	Inhibition index : ED <sub>50</sub> (ppm)		Contents
		KB Tumor	P-388	
(A)	0	0	0	Essentially water
(BCD)	0.055	100+	75	Contains lipids, lipoproteins, and some proteins
(B)	5.5	103	120	Essentially lipids
(CD)	0.068	250	218	Lipoproteins, proteins
(B2)	7.5	35	14	Lipids
(IB)	2.2	260	260	Basically proteins
(IIB, IIIB)	30.0	87	55	Lipids
(IIB)	45.0	45	25	Lipids
(IIIB)	2.5	0	0	Lipids

の実験から、易がん性のマウス（例えば A/KI 乳房腺がん系および AKR 白血病系）と違って難がん性のマウス（例えば COBS 系：cesarean-originated, barrier-sustained outbred albino mice）では、錫の主な貯蔵庫は胸腺であり<sup>63)</sup>、外来の錫はまず胸腺に集積し、しばらく貯留した後、リンパ系循環へ入っていくこと<sup>64-66)</sup>、ちなみにこの錫のリンパ系組織への蓄積は他の研究者達による錫の体内分布の解析でも同様に確認されていること<sup>12, 67-69)</sup>、そして易がん性マウスでは錫は胸腺には貯留せず、がん細胞膜に蓄積すること<sup>64, 65, 73, 75-77)</sup>、また、ヒトやウシの胸腺は種々のホルモン様物質を分泌するが<sup>70)</sup>、その中のあるものは *in vitro* で抗腫瘍活性を呈すること<sup>70-75)</sup>、特にウシ胸腺から抽出されたリピッド画分 II B あるいはその成分である“S 画分”（サイモステリン）が強い抗増殖活性を有し<sup>70-75)</sup>、かつ錫を多含すること<sup>78, 79)</sup>（Table 1）、しかもヒト胸腺ではコレステロールが合成されること<sup>80)</sup>、従って、この“S 画分”は錫-コレステロール誘導体であり、かつその抗がん活性と S 画分中の錫濃度との間の関連性が推定されること<sup>64)</sup>、さらに抗増殖活性を有する既知の胸腺ステロイドホルモンを想定して合成した錫ステロイドでマウスの腺がんや P 388 白血病に対して強い抗がん活性が確認されること<sup>64, 76, 81, 82)</sup>などの知見から、錫-胸腺-抗がんの軸の存在を仮想した<sup>64)</sup>。そして、ラットにおける錫欠乏症状や亜鉛欠乏症状が胸腺摘出症状と全く類似していること<sup>64)</sup>、T 細胞の抗原形成や機能の発現に関わる胸腺ホルモン（サイムリンなど）が亜鉛を含有し、その活性発現には亜鉛が必須であること<sup>83-86)</sup>などの知見から、さらにこの軸を亜鉛とエイジングプロセスとに結びつけ<sup>64)</sup>、錫は胸腺中でがん細胞に対して直接あるいは間接的に作用する 1 つ以上の循環性の錫ステロイドに作り替えられ、亜鉛との相乗あるいは拮抗のもとに発がんに対する生体防御において重要な機能を果たしているという仮説を提唱した。しかし、この仮説もヒトを含め他の動物一般に適用できるかどうかは未だ確認されていない。われわれの追

試では、一般動物における胸腺中の錫が極めて微量（現在の方法論では検出限界に近い）であり、これがこの仮説の支持を妨げている。

## 2. 有機錫と免疫

1966 年、Verschuuren らはトリフェニル錫がモルモットのリンパ球生成系に重篤な組織病理学的変化を生じさせることを示した<sup>87)</sup>。これが錫の生物活性を免疫と関連させて論じた最初の研究である。その後、この物質はマウス、ラット、ウシにおいても脾臓の萎縮、末梢血リンパ球数の減少、免疫抑制などを誘発することが確かめられた<sup>88, 89)</sup>。そしてさらに、後続の研究によって、このような胸腺依存性リンパ系への作用はトリフェニル錫ばかりでなく、トリブチル錫やトリシクロヘキシル錫によっても引き起こされることが明示され<sup>89, 91)</sup>、最近ではジブチル錫やジオクチル錫のようなジアルキル錫がすべての有機錫の中で最も強力な作用をもつことが明らかになってきた<sup>48-62, 90, 92, 93, 95)</sup>。

### 2.1. 有機錫の免疫毒性

#### 2.1.1. 免疫機能の抑制

ジブチル錫、ジオクチル錫のようなジアルキル錫は細胞性免疫ならびに T 細胞依存性の液性免疫を抑制する<sup>36, 50, 51, 90, 92, 93)</sup>。その細胞性免疫能の抑制は量依存性に *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、T 細胞依存性の *Listeria monocytogenes* 感染に対する抵抗性などの、また *in vitro* では PHA や Con A 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抑制として確認される (Table 2)<sup>43, 51-53)</sup>。

トリブチル錫やトリフェニル錫のようなトリ有機錫もまた胸腺依存性免疫応答を抑制するが、トリメチル錫やトリエチル錫は免疫毒性よりはむしろ神経毒性<sup>91)</sup>の方が顕著である。

**Table 2.** *In vivo* and *in vitro* function tests of the immune system of dibutyltin- or dioctyltin-treated rats

Cell-mediated immunity	Effect*
<i>In vivo</i>	
—delayed-type hypersensitivity to tuberculin	+
—allograft rejection	+
—graft-versus-host reaction	+
—resistance to <i>Listeria monocytogenes</i> infection	+
<i>In vitro</i>	
—lymphocyte transformation by phytohemagglutinin (PHA) and concanavalin A (Con A)	+
Humoral immunity	
<i>In vivo</i>	
—thymus-dependent antibody synthesis to sheep red blood cells (SRBCs)	+
—thymus-independent antibody synthesis to <i>E. coli</i> lipopolysaccharide (LPS)	-
<i>In vitro</i>	
—plaque formation against SRBCs	+
—transformation of lymphocytes by LPS	-
Phagocytosis of carbon particles by macrophages	-
Sensitivity to LPS	+

\* + Denotes a suppressive effect on immune parameters or an increase in susceptibility to infection or *E. coli* LPS; - = no effect.

**Table 3.** Relative organ weights of rats fed various organotin compounds (% of controls)

	Body weight	Thymus	Adrenal	Liver	Spleen	Kidney	N
Bu <sub>2</sub> SnCl <sub>2</sub>	97	48***	125	93	98	96	6
Bu <sub>3</sub> SnCl	90	58***	132*	93	75*	86*	7
BuSnCl <sub>3</sub>	95	106	116	91	89	106	6
Bu <sub>4</sub> Sn	101	88	119	89	79*	96	6
Pr <sub>2</sub> SnCl <sub>2</sub>	84	89	98	82**	88	97	7
Me <sub>2</sub> SnCl <sub>2</sub>	96	92	97	85*	112	99	6
MeSnCl <sub>3</sub>	105	85	103	101	92	100	6
Oc <sub>2</sub> SnCl <sub>2</sub>	101	39****	100	104	116	100	7
Ph <sub>3</sub> SnCl	91	100	113	89*	87	99	6
SnCl <sub>4</sub>	88	83	110	92	73**	103	6

Note: Wistar-derived weanling rats (males, 40–45 g) fed independently 100 ppm organotin for 10 days. All values are the mean for 6–7 animals; those marked with asterisks differ significantly (Student's t-test) from the corresponding control value: \*p<0.05, \*\*p<0.02, \*\*\*p<0.01, \*\*\*\*p<0.001.

また、高級トリアルキル錫では、トリヘキシル錫はほんのわずかにしか、トリオクチル錫は全く胸腺に影響を与えない。結論的には、有機錫による免疫抑制作用の強さはジブチル錫、ジオクチル錫>トリブチル錫>トリフェニル錫の順であり、かつこの作用はこれら物質がもつ他の酸化的リン酸化反応の抑制や脳浮腫よりもより鋭敏である。

#### 2. 1. 2. 胸腺萎縮

上述の如く、有機錫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<sup>36, 43, 48–62, 92–94</sup>。

Table 3 に、種々の有機錫をそれぞれ単独に 100 ppm 含有する飼料で 10 日間飼育した場合のラットの体重当たり相対臓器重量の変化を示す。各種有機錫化合物のなかで、胸腺萎縮作用の最も強いのはジブチル錫やジ

オクチル錫であり、次いでトリブチル錫である<sup>51–53</sup>。

経口摂取の場合、この選択的な萎縮は 1 週間以内で観察され、量依存性に対照群の約 40% にまで低下する(カゼイン飼料の場合は 5 ppm 含有で同程度の萎縮を誘発する<sup>94</sup>)。しかし、正常食に戻すと速やかに回復する。すなわち、可逆性である<sup>36, 43, 51–62, 92–94</sup>。

病理組織学的には、このような有機錫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(Fig. 2)<sup>36, 38, 51–62, 83, 96</sup>。しかし、この消失は程度の差はあるが髄質領域においても観察される。そして、グルコ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。従って、この消失は

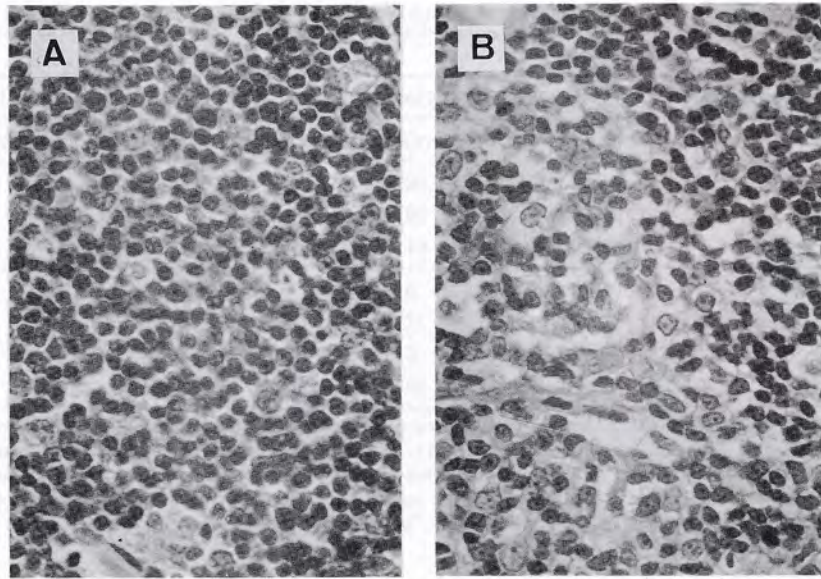


Fig. 2. Part of the thymic cortex from a control rat (A) and a rat (B) fed 100ppm dibutyltin dichloride ( $Bu_2SnCl_2$ ) for 2 weeks. Note the complete lymphocyte depletion of the cortex (B). Hematoxylin and eosin;  $\times 400$ .

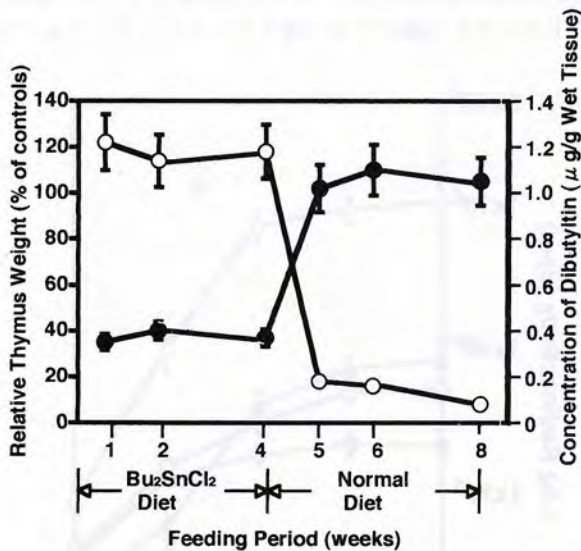


Fig. 3. Relationship between thymus atrophy and the concentration of dibutyltin in the thymus of rats fed 100ppm  $Bu_2SnCl_2$  for 4 weeks and after that period a normal diet for 6 weeks. (○) Concentration of  $Bu_2SnCl_2$  in rat thymus ( $\mu g/g$  tissue), (●) relative thymus weights are given as percentages of control values. Vertical bars denote the SE of the mean for ten determinations.

胸腺での錫濃度と萎縮とが逆相関を示すこと (Fig. 3)<sup>36, 57, 58, 93</sup> や胸腺細胞の生存率の低下と DNA 合成の阻害とが共に量依存性であり、かつ互いに平行すること (Fig. 4)<sup>36, 52, 53, 57, 58, 98</sup> などから、錫の直接的作用であり、DNA 合成の阻害さらには細胞増殖の阻害に起因した二

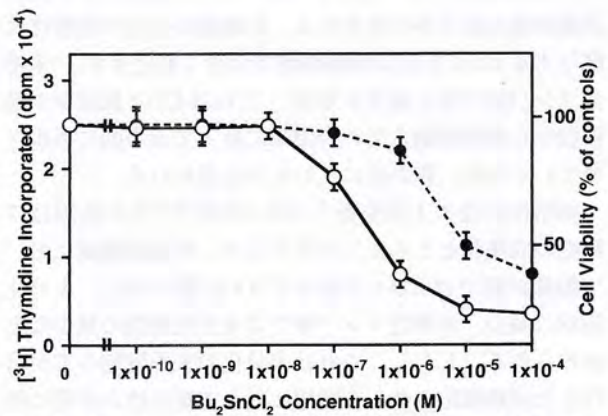


Fig. 4. Effect of  $Bu_2SnCl_2$  concentrations on DNA synthesis (○) and viability (●) of rat thymocytes. Cells ( $10^6$  cells/ml) were cultured in triplicate during 24 hr and [ $^3H$ ] thymidine was present during the last 4 hr of the culture period. Vertical bars denote the SE of the mean for seven determinations.

次の細胞死によるものであると結論した<sup>36, 52, 53, 57, 58, 97, 98</sup>。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。  
2. 1. 3. T 細胞膜表面抗原の変化

上述の如く、ジブチル錫やジオクチル錫は可逆性でかつ量依存性の著しい胸腺萎縮を誘発するが、この萎縮によって胸腺内における T 細胞の分化成熟プロセスも当然影響を受けることが考えられる。事実、Table 4 に示す如く<sup>83, 95, 99</sup>、T 細胞膜の表面抗原である Thy 1, 1 抗原は T 細胞の成熟に伴って減少し、末梢の成熟型 T

**Table 4.** Cell surface marker analysis of thymocytes and peripheral T cells of organotin-exposed rats

Lymphocyte subpopulation	Relative count (%) <sup>a)</sup>			
	Thymocytes		Peripheral T cells	
	Control	Organotin-exposed	Control	Organotin-exposed
Thy 1,1 (MRC OX-7)	99.42±0.19	98.58±0.57*	38.90±2.20	32.84±1.68**
CD2 (MRC OX-34)	99.60±0.15	99.44±0.15	85.72±3.97	78.98±6.92
Alpha/Beta (R73)	80.26±2.03	61.72±2.12***	98.50±0.84	97.60±1.05
CD4 (W 3/25)	4.50±0.91	5.48±1.55	48.41±2.28	48.75±3.06
CD4, CD8 double-positive	88.72±1.11	77.12±6.54**	6.57±6.04	3.29±0.97*
CD4, CD8 double-negative	1.35±0.19	6.90±2.64**	30.30±4.78	34.97±3.87
CD8 (OX-8)	5.11±0.79	10.50±2.55**	14.73±2.41	12.94±1.43

<sup>a)</sup> The values are the mean ± SE for 5 Wistar-derived weaning rats (males, 40–45 g) per group. After 10 days of feeding with NMF solid diet containing 100 ppm Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> (Oriental Yeast Co. Ltd.), cell suspensions were made of the thymus and peripheral blood cells, and lymphocyte subpopulations were analyzed on a fluorescence-activated cell sorter (FACS) with monoclonal antibodies to rat cell surface determinants. The clones of antibodies used are indicated in parentheses. Those marked with asterisks differ significantly (Student's t-test) from the corresponding control value: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

細胞で著しく減少する抗原であるが、有機錫曝露によってさらに減少する。T細胞の抗原認識に重要なT細胞レセプターα/β抗原はThy 1, 1抗原とは逆にT細胞の成熟化に伴って増大する抗原であるが、有機錫曝露時には胸腺細胞において著しく減少し、T細胞による抗原認識機能の低下が示唆される。T細胞の分化や活性化に関与するCD2抗原は胸腺細胞では全く変化せず、末梢血リンパ球で若干減少するが、これはCD2抗原が未熟細胞から成熟細胞までの全段階に渡って膜表面に表現されているため、差が出にくいものと思われる。

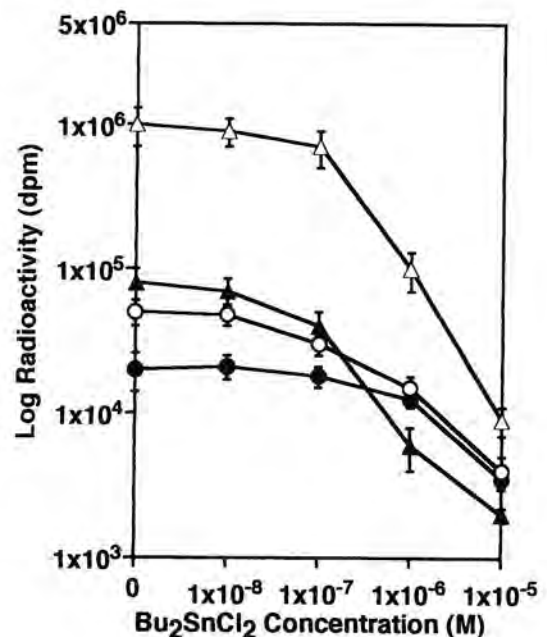
細胞性免疫の主役を担うCD4抗原やCD8抗原はT細胞の成熟化とともに二分化するが、有機錫曝露において胸腺細胞ではCD4抗原やCD8抗原の増大、未分化細胞の減少、末梢血リンパ球では未分化細胞の減少などがみられる。しかし、これは未分化の未熟細胞の方が分化した成熟細胞よりも有機錫に対して抵抗性が非常に弱く(感受性が大)<sup>83)</sup>、有機錫曝露によって消失激減するため、胸腺細胞では相対的に未分化細胞の割合が少なく、従ってCD4およびCD8抗原の割合が多くなっているものと思われる<sup>83, 95, 99)</sup>。そして、全く同様の理由で、抗原変化においても胸腺細胞の方が末梢血リンパ球よりも強く影響を受けているのであろうと思われる。

以上の結果を総合すると、有機錫による免疫機能の低下は分化成熟プロセスへの影響による質的変化もさることながら、どちらかと言えば胸腺萎縮すなわち細胞増殖抑制(あるいはDNA合成阻害)作用による量的変化に大きく依存していると言える。

## 2.2. 有機錫の抗腫瘍活性

著者らは上述の胸腺萎縮のメカニズム解析の過程でジブチル錫にはさらに抗増殖作用<sup>36, 43, 56, 58–60, 97, 98, 100, 107–109)</sup>や抗炎症作用(後述)<sup>36, 56, 59–62, 115, 116, 119, 120, 153, 172)</sup>が存在す

ることを見出した。そして、このジブチル錫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がん動物に対する抗腫瘍活性が確認された。例えば、*in vitro* 実験では10<sup>-7</sup> M(胸腺細胞の細胞生存性にほとんど影響を与えない濃度)以上のジブチル錫がリンパ球トランスホメーションや



**Fig. 5.** Effect of Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> on DNA synthesis of proliferating cells. Cells (each, 1×10<sup>6</sup> cells/ml) were cultured with various amounts of Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> in octuple during 24 hr and [<sup>3</sup>H] thymidine was present during the last 4 hr of the culture period. Vertical bars denote the SE of the mean for ten determinations. (○) Con A-stimulated thymocytes, (●) non-stimulated thymocytes, (△) thymic lymphosarcoma cells, (▲) HeLa cells.

胸腺性リンパ肉腫細胞および HeLa 細胞のような悪性細胞の増殖を著しく阻害する (Fig. 5)<sup>36, 56, 98, 100, 101</sup>。さらに、BALB/c 3T3 細胞のトランスホメーションにおける 2 段階発がん (イニシエーションおよびプロモーション) システムを用いて解析すると、ジブチル錫は  $10^{-7}$  M でメチルコラントレン (MCA) によるイニシエーション過程を特異的に抑制する (Fig. 6)<sup>36, 98, 100, 106</sup>。

また *in vivo* 実験では、ジブチル錫は活性の順にエールリッヒ腹水がん、IMC-カルシノーマ、P-388 リンパ球性白血病およびサルコーマ 180 などの各種担がんマウスに対して、再現性のある抗腫瘍活性を示す<sup>36, 98, 100, 107-109</sup>。とくに、エールリッヒ腹水がんシステムに対して最も強い活性を示し、3.0 mg/kg の 1 回投与で延命率 (Life Span : T/C) は 186% を示す (Fig. 7)<sup>36, 98, 100, 107-109</sup>。さらに、マウス皮膚における 2 段階発がん (イニシエーションならびにプロモーション) システムに対する抗腫瘍効果をみると、ジブチル錫はプロモーション過程、とく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 (Fig. 8)<sup>36, 98, 100-106</sup>。

現在、この錫化合物の抗増殖活性を利用せんがために種々の構造の錫化合物が合成されている。これまでに米国立がん研究所 (NCI) において抗がん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見ると錫は最多で、現在 2,000 種以上の化合物がその抗がん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<sup>110-114</sup>。

2.3. 有機錫の抗炎症活性

ジブチル錫、トリブチル錫、トリフェニル錫のような有機錫は好中球の走化性 (ケモタクシス)、アラキドン

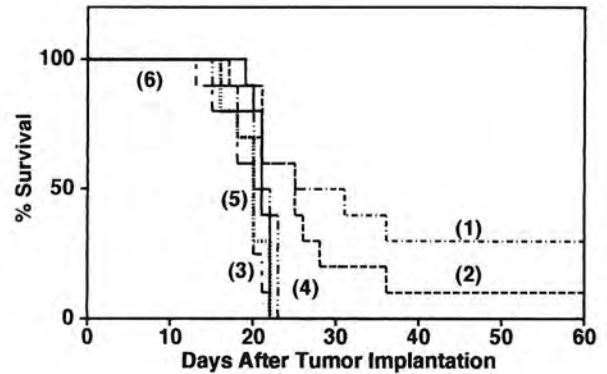


Fig. 7. Antitumor effect of  $Bu_2SnCl_2$  on Ehrlich ascites tumor cells.  $Bu_2SnCl_2$  was injected i. p. into dd-Y mice daily from days 1 to 5 after Ehrlich tumor cells ( $5 \times 10^6$ ) were inoculated i. p. into the mice. Survival times are the means for ten animals per group. (1) 3 mg/kg  $\times$  1 or 2 (- · - · -), (2) 2 mg/kg  $\times$  2 or 4 (- - - -), (3) 1 mg/kg  $\times$  5 (- - · -), (4) 0.3 mg/kg  $\times$  5 (- · · -), (5) 0.1 mg/kg  $\times$  5 (·····), (6) controls (—).

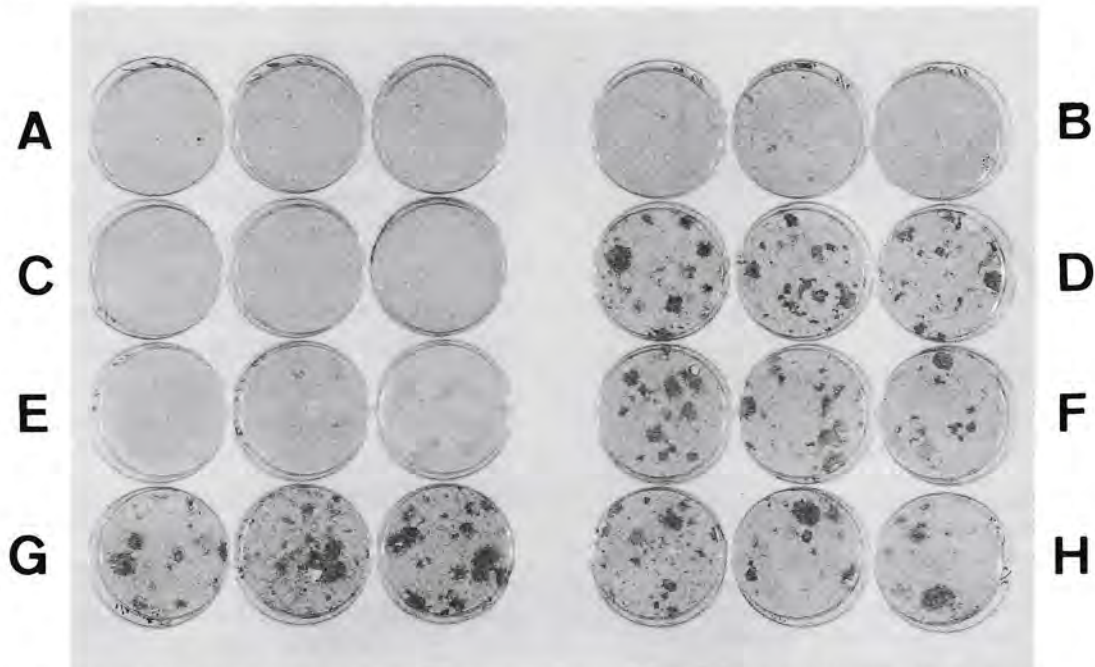


Fig. 6. Effect of  $Bu_2SnCl_2$  on two-stage *in-vitro* transformation of BALB/c 3T3 cells. The cells ( $1 \times 10^4$ ) were initiated with MCA ( $0.1 \mu\text{g/ml}$ ) and promoted with TPA ( $0.1 \mu\text{g/ml}$ ).  $Bu_2SnCl_2$  was added simultaneously with either MCA or TPA. A: whole negative controls, B: MCA alone (promotion blank), C: TPA alone (initiation blank), D: MCA-TPA (positive controls), E: [MCA +  $Bu_2Sn$  ( $3 \times 10^{-7}$  M)] -TPA, F: MCA- [TPA +  $Bu_2Sn$  ( $3 \times 10^{-7}$  M)] , G: [MCA +  $Bu_2Sn$  ( $3 \times 10^{-8}$  M)] -TPA, H: MCA- [TPA +  $Bu_2Sn$  ( $3 \times 10^{-8}$  M)] .



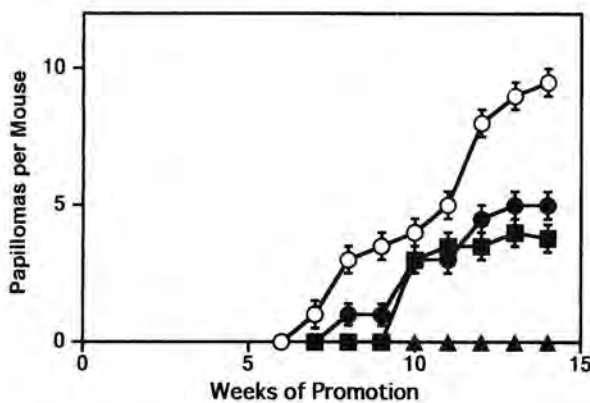


Fig. 8. Inhibitory effect of  $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$  on two-stage mouse skin carcinogenesis system of initiation and promotion. The mice were initiated with 100 nmol of DMBA and promoted with  $5\ \mu\text{g}$  of TPA and  $2.5\ \mu\text{g}$  of mezerein.  $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$  ( $5\ \mu\text{g}$ ) was applied 30 min before treatment with the initiator and promoters. Each point is expressed as the papilloma number per mouse and vertical bars denote the SE of the means for ten animals per group. (○) controls, (●) DMBA- $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$  (Initiation Stage), (▲) TPA- $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$  (Promotion Stage I), (■) mezerein- $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$  (Promotion Stage II).

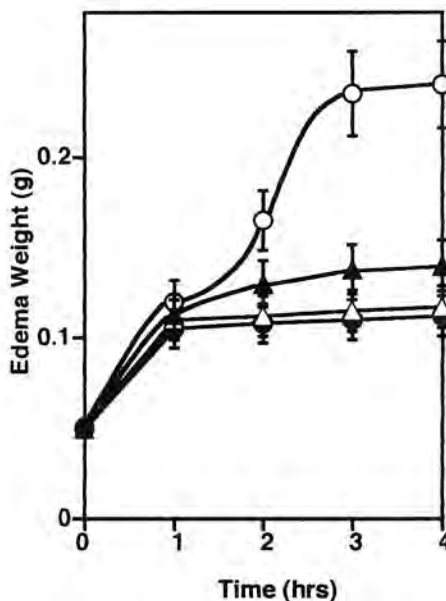


Fig. 9. Effect of organotin compounds on the development of edema after subplantar injection of 0.5 mg of carrageenan in 0.05 ml of pyrogen-free saline. The drugs were given p.o. at a dose of 10 mg/kg 1 hr before the irritant. Each point is corrected for the reading taken at each time after the saline injection as a blank control. Vertical bars denote the SE of the mean for eight determinations. (○) positive controls, (●)  $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$ , (▲)  $\text{Ph}_3\text{SnCl}$ , (△) hydrocortisone.

酸の遊離,  $\beta$ -グルクロニダーゼのようなライソゾーム酵素の遊離の如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錫の抗炎症作用の可能性が示唆された<sup>115-120</sup>。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、我々の興味を有機錫の抗炎症作用の可能性の検索へとフォーカスした。そこでFig. 9に示すように、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錫 ( $0.3 \sim 1.0\ \text{mg/kg}$ , p.o) の抑制効果をハイドロコチゾン ( $1 \sim 10\ \text{mg/kg}$ , p.o) 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ディンにより仲介される浮腫) に対して量依存性に抑制する<sup>119</sup>。しかも、この抑制は白血球の遊走障害ともよく一致する。ジブチル錫 ( $1\ \text{mg/kg}$ , p.o) の抑制効果はほぼハイドロコチゾン ( $10\ \text{mg/kg}$ , p.o) と同程度であるが、トリ有機錫はこれらに比べずっと弱い<sup>115-120</sup>。

#### 2.4. 胸腺萎縮の耐性発現

前述の如く、ジブチル錫やジオクチル錫は選択的に著しい胸腺萎縮を誘発するが、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<sup>60-62, 94, 121-124, 176</sup>。Fig. 10に示す如く、ジブチル錫投与開始1~2週で著しい胸腺萎縮を誘発するが、この萎縮は連続投与にもかかわらず、5~8週間に急速に回復してくる。

この耐性発現の要因として、分解酵素の誘導、錫結合物質の誘導、細胞死抑制因子など他の因子の誘導の3つが考えられる。胸腺中の錫の動態を観察すると、耐性発現時でさえ、大部分のジブチル錫は代謝 (すなわち脱アルキル化) されずに本体のまま依然萎縮 (あるいは細胞死) を誘発するに値する量として胸腺内に残存している。従って、この耐性発現は有機錫の脱アルキル化に働く分解酵素の生成誘導すなわち有機錫の代謝に伴う無毒化によるものではない<sup>60-62, 121-124, 176</sup>。次に、胸腺を水溶性から脂溶性に至る6つの画分 (A, B, C, D, E, F) に分画し、各画分中の錫の動きをみると、大半の錫は結合組織ではなく胸腺細胞に入り水溶性の画分 (D) にある錫結合物質に一旦貯留するが (胸腺萎縮時)、次第に水およびクロロホルム-メタノール (2:1) に不溶性の画分 (F) (膜や腱などの不溶性組織) にある錫結合物質へ移行・集積し、局在化する (耐性時) (Fig. 11)<sup>123, 124, 176</sup>。また、耐性発現時の各種胸腺抽出画分を用いてジブチル錫誘導の細胞死 (= 萎縮の原因) に対する抑制効果を見ると、水溶性のメタロチオネインファミリー画分 (A)

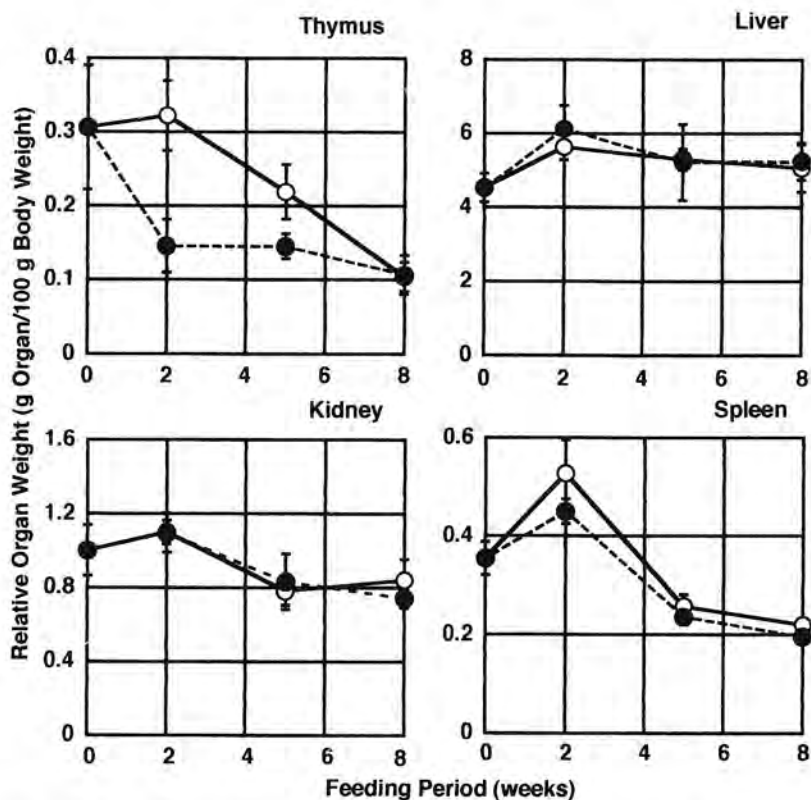


Fig. 10. Relative organ weight of rats fed 0 or 100 ppm  $Bu_2SnCl_2$  throughout the experimental period. Vertical bars denote the SE of the mean for ten determinations; those marked with asterisks differ significantly (Student's t-test) from the corresponding control value: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$  (○) control (0 ppm) group, (●) 100 ppm group.

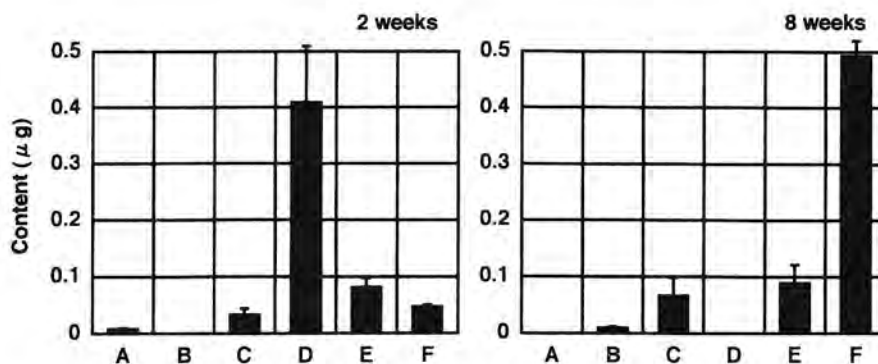


Fig. 11. The distribution of organotins in various thymus extracts of rats fed 100 ppm dibutyltin for 2 or 8 weeks. Vertical bars denote the SE of the mean for five determinations. Thymus extracts: supernatant fraction (A) and precipitates (B) after centrifugation (33,000 rpm, 1 hr) of the aqueous extraction layer, organic solvent layer (C) and precipitates (D) after centrifugation (3,300 rpm, 30 min) of the water-soluble fraction shaken with chloroform-methanol (2: 1), organic solvent layer (E) and precipitates (F) after centrifugation (3,300 rpm, 30 min) of the water-insoluble fraction homogenized with chloroform-methanol (2: 1).

ならびに画分 (F) が有意の抑制を示す (Fig. 12). とくに、画分 (A) は有機錫曝露と共にその誘導が増大しており、抑制因子の誘導が示唆される。これらの結果か

ら、この萎縮の耐性発現は有機錫の画分 (F) にある錫結合物質への集積もしくは画分 (A) にある細胞死抑制因子の発現によるものであろうと思われる。これは前述

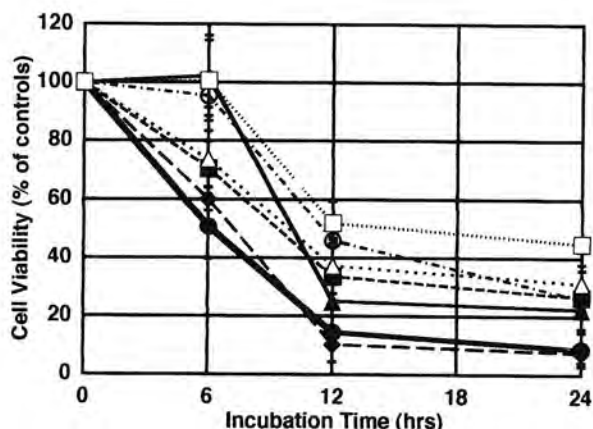


Fig. 12. Suppression of cell death by various thymus extracts of rats fed 100 ppm dibutyltin dichloride for 8 weeks. Thymocytes ( $1-5 \times 10^6$  cells/ml) were incubated with the same quantity of each thymus extract: A (▲), B (■), C (◆), D (○), E (△), F (□), in the presence (●) of  $5 \times 10^{-6}$  M dibutyltin dichloride at  $37^\circ\text{C}$  for 6, 12 and 24 hrs. Vertical bars denote the SE of the mean for five determinations.

(1. 無機錫の項) の錫結合胸腺ステロイドホルモンの存在を唱えた先達の仮説と考え合わせると興味深い。

### 3. 有機錫の生物活性発現に関する細胞生化学的考察

#### 3.1. 有機錫の細胞内分布

有機錫化合物は側鎖の数, 種類によって生物活性発現の程度, 様式が著しく異なる。この生物活性の違いは1つには構造に由来する各種有機錫間の物性の差, 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すなわち細胞内分布の違いによるものである。蛍光標識法<sup>125, 127)</sup>を用いて有機錫の細胞内分布を調べてみると,

Fig. 13-A に示すように, ジブチル錫, トリブチル錫, トリフェニル錫のような疎水性有機錫は, 核やプラズマ膜ではなく, 核周辺のゴルジ体-小胞体 (ER) 領域に選択的に集積する<sup>36, 126-130)</sup>。この事実はさらに以下の実験で確認される。すなわち, オルガネラ破壊剤であるモネンシンやノコダゾールで予めゴルジ体や小胞体を破壊しておくと, これらの疎水性有機錫は細胞質全体に分散してしまう<sup>127)</sup>。そしてまた, 有機錫を曝露する前に細胞を予め Triton-X 100 で処理しておくと, 有機錫のゴルジ体や小胞体への集積は起こらない<sup>127)</sup>。これらの事実から, 疎水性有機錫は選択的にゴルジ体や小胞体領域に集積することがわかる。ちなみにモノメチル錫やモノブチル錫のようなやや親水性有機錫は細胞内に広範囲に分散し, とくにジメチル錫は核周辺には集積せず, 広範囲に分散する (Fig. 13-B)。

おそらくほとんどの有機錫はベシクル (vesicle) の形で融合によるか, あるいはカチオンの形と類似の取り込み様式によって細胞内に取り込まれると思われるが, その中でとくに, 疎水性有機錫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, また上述の如く Triton-X 100 処理によってゴルジ体や小胞体への集積が阻害されることから, この輸送は有機錫のもつ適度の疎水性 (hydrophobicity; 細胞内疎水基と非常に親和度の高い物性状態) 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らうと思われる<sup>36, 126-130)</sup>。また逆の言い方をすれば, この有機錫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言える<sup>36, 127, 128, 141, 144, 145, 172)</sup>。

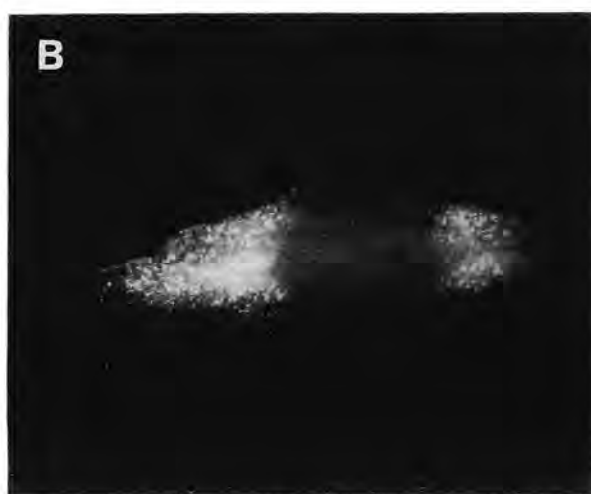
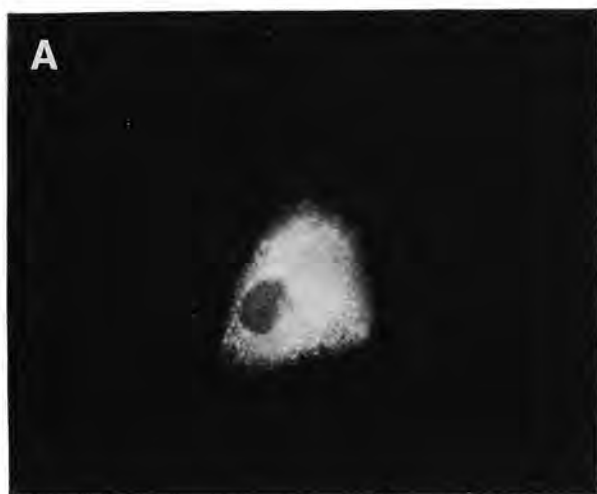
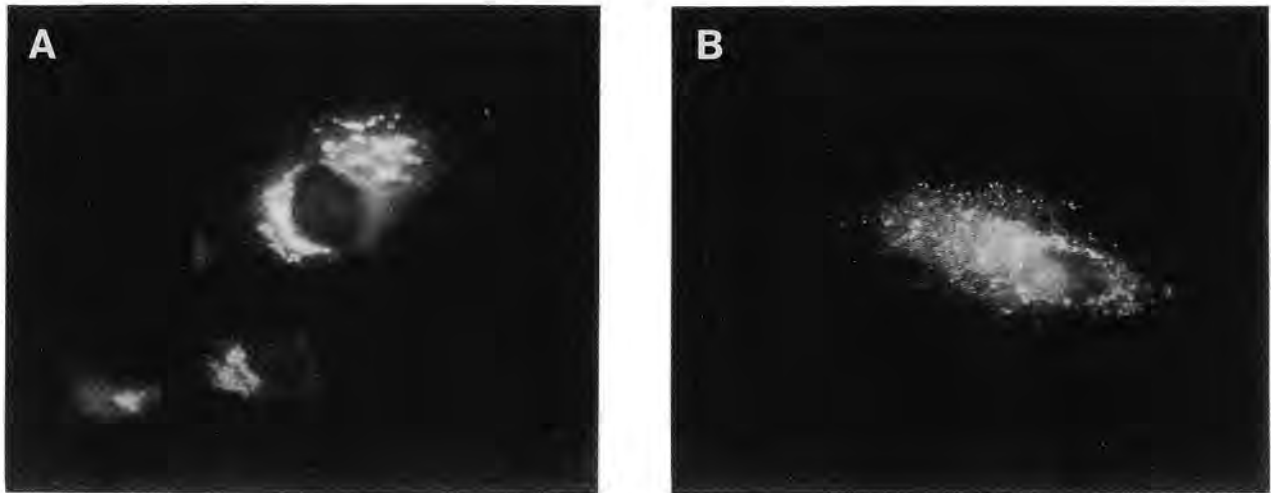


Fig. 13. Intracellular distribution of various organotin compounds in fixed cells. Human skin fibroblasts were fixed with 0.5% glutaraldehyde for 10 min at room temperature, washed and incubated for 10 min at  $37^\circ\text{C}$  with  $50 \mu\text{M}$   $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$  (A) or  $100 \mu\text{M}$   $\text{Me}_2\text{SnCl}_2$  (B). The cells were then washed, incubated with  $100 \mu\text{g/ml}$  morin for 5 min at  $37^\circ\text{C}$ , washed again, and photographed.



**Fig. 14.** Effects of organotin compound on the morphology of the Golgi apparatus in living cells. Human skin fibroblasts (SF-TY) were incubated in the absence (A) or presence (B) of 1  $\mu$ M  $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$  for 2 hr, and were then stained with  $\text{C}_6$ -NBD-ceramide-BSA and viewed in the fluorescence microscope.

そして、細胞内ではハロゲン化物や水酸化物の形でジアルキル錫はジスタノキサン (distanoxane) として、またトリアルキル錫は単体のみならずビスオキシド(2量体)や多種類のポリマーとして存在するものと思われる<sup>36)</sup>。

3.2. ゴルジ体ならびに小胞体の構造や機能への影響

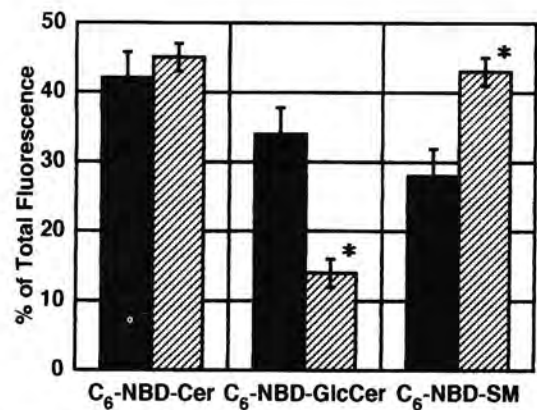
ゴルジ体の特異的層状構造は蛍光標識セラミドを用いて明示できるが (Fig. 14-A), ジブチル錫の如き集積した有機錫によって完全に破壊される (Fig. 14-B)<sup>36, 126-130)</sup>。しかも、集積した有機錫は同時に脂質代謝の如きゴルジ体の機能, 例えばグリコシルセラミドとスフィンゴミエリンへのセラミド代謝を有意に障害する (Fig. 15)<sup>36, 120-130)</sup>。これらの結果は有機錫によるゴルジ機能の抑制がゴルジ体構造の破壊に起因していることを示している。

全く同様に、小胞体に集積したジブチル錫の如き有機錫は小胞体の特異的細網構造 (Fig. 16-A) を選択的に破壊する (Fig. 16-B)<sup>36, 131, 132)</sup>。小胞体ネットワークは末梢から収縮し、大きな偏平囊が形成される。そして同様に、集積した有機錫はイノシトール三リン酸 ( $\text{IP}_3$ ) 作動による細胞内カルシウム動員化の如き小胞体機能を障害する (Fig. 17)<sup>36, 131, 132)</sup>。この障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が、モノブチル錫, テトラブチル錫では小胞体の構造や機能に全く影響を与えない。

以上のゴルジ体や小胞体において観察される結果から、有機錫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) とく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。

3.3. 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<sup>133, 141)</sup>。とくに、ゴルジ体や小胞体のリン脂質は、Fig. 18 に示すように、ベシクル (vesicle) 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、ジブチル錫のような有機錫は種々のリン脂質ベシクルの膜順序 (membrane order) に顕著に影響する<sup>133, 134)</sup>。とくに、ジブチル錫はホスファチジルイノシトールリン酸 ( $\text{PIP}_1$ ) やホスファチジルイノシトール二リン酸 ( $\text{PIP}_2$ )



**Fig. 15.** Effects of organotin compound on the metabolism of  $\text{C}_6$ -NBD-ceramide in Golgi apparatus. CHO cells were incubated without (controls, ■) and with 10  $\mu$ M  $\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$  (▨) for 3 hr, and then incubated with  $\text{C}_6$ -NBD-Cer/BSA. Each value represents the mean  $\pm$  SE for four independent experiments; those marked with asterisks differ significantly (Student's t-test) from the corresponding control value (\* $p < 0.001$ ). Cer: ceramide, GlcCer: glucosylceramide, SM: sphingomyelin.



Fig. 16. Effects of organotin compounds on the morphology of the endoplasmic reticulum (ER) in living cells. African green monkey kidney epithelial cell line (CV-1) was incubated in the absence (A) or presence (B) of  $5 \mu\text{M}$   $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  for 10 min at  $37^\circ\text{C}$ . The cells were then fixed with 0.5% glutaraldehyde for 5 min at room temperature, washed and incubated with  $2.5 \mu\text{g/ml}$   $\text{DiOC}_6(3)$  (3,3'-dihexyloxycarbocyanine iodide) for 15 sec at room temperature. The cells were then washed and photographed.

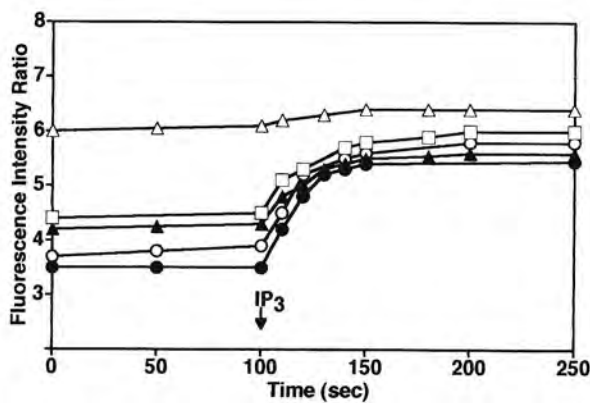


Fig. 17. Effects of organotin compounds on  $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$ -induced intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  mobilization. Saponin-permeabilized RBL-2H3 cells  $\times 10^6$  cells/ml were incubated with  $5 \times 10^{-6}$  M individual organotin compound for 10 min after the addition of  $1.5 \mu\text{M}$  Fura-2. The kinetics of  $\text{Ca}^{2+}$  release were resolved by determination of the fluorescence intensity ratio with the dual excitation mode of 335 nm and 375 nm following the addition of 333 nm  $\text{IP}_3$ . Each point denotes the mean of five determinations. controls (○),  $\text{BuSnCl}_3$  (●),  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (△),  $\text{Bu}_4\text{Sn}$  (▲), TBTO (□).

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 (Fig. 19). しかも、この効果は量依存性である。この発見は後述のホスファチジルイノシトール (PI) 代謝回転に対するジブチル錫の阻害機序の糸口を供給しているように思われる。というのは  $\text{PIP}_2$  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。すなわち、 $\text{PIP}_2$  はホスホリパーゼ C によってジアシルグリセロール (DG)<sup>135-137</sup> 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<sup>138-140</sup>へ加水分解される基質である (Fig. 20).

### 3.4. 細胞増殖系の抑制

胸腺リンパ球の如き増殖細胞はジブチル錫やジオクチル錫のようなジアルキル錫に対して他の有機錫よりも、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 合成はジブチル錫によって  $10^{-7}$  M の濃度 (細胞生存性に障害しない濃度) 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錫の量-反応曲線は互いに平行する (Fig. 4)。この結果はジブチル錫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<sup>36,98,141-145</sup>。

現在、細胞増殖やトランスホメーションのメカニズムは十分に解明されていないが、DNA 合成や最終的な有糸分裂へ導く主経路についてはいくつかの仮説が提唱されている<sup>146-170</sup>。いずれの場合にせよ、DNA 合成を導く情報伝達はホスホリパーゼの活性化を促し、PI 代謝回転の増大<sup>156,157</sup> やアラキドン酸遊離<sup>158-160</sup> を引き起こすことによって誘起されると考えられる。

そこで、現在までにこの系のモデルとして最もよく吟味されているリンパ球トランスホメーションを用いてジブチル錫による細胞増殖の阻害機序を検討すると<sup>53,98,101,107-109,171</sup>、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<sup>36,98,141</sup>。とくに、 $10^{-7}$  M 以上のジブチル錫でリン脂質の合成が阻害される (Fig. 21)、なかでも PI 代謝回転の増大が著しく抑制される (Fig. 22)<sup>36,98,133,134,141</sup>。また、同濃度でリン脂質の

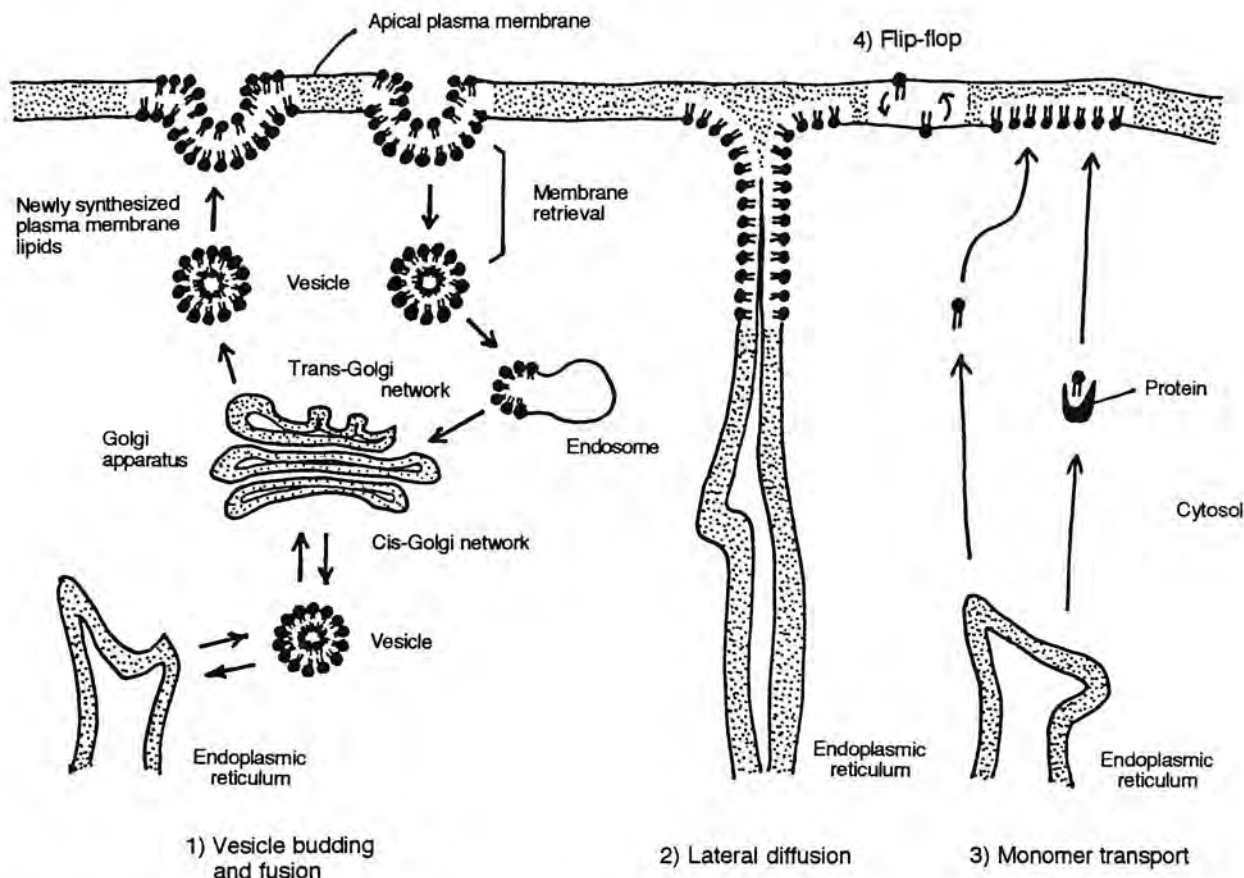


Fig. 18. The proposed intracellular transport of phospholipids.

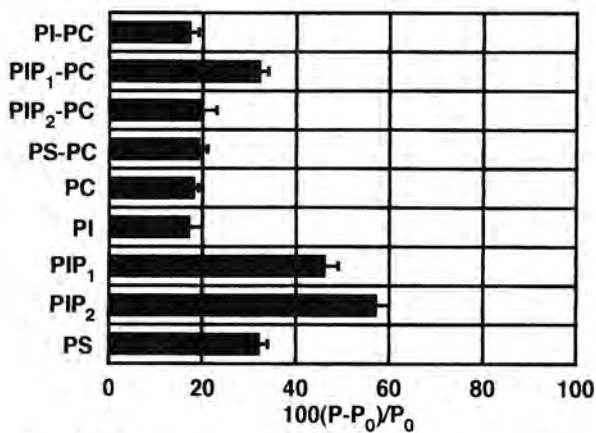


Fig. 19. Effect of  $Bu_2SnCl_2$  on the membrane order of various phospholipid vesicles. Each phospholipid vesicle containing DPH in 20mM Tris-HCl buffer (pH7.5, containing 100 mM NaCl) was incubated without and with  $Bu_2SnCl_2$  ( $10^{-4}$  M) for 5-7 min at 25°C and the membrane order was measured by fluorescence polarization. Each value was expressed as a percentage change in the degree of fluorescence polarization,  $100(P-P_0)/P_0$ . All the phospholipid vesicles contained 18  $\mu g/ml$  total phospholipid. In the case of the mixture vesicles, the ratio of each phospholipid to PC is 1/2. Horizontal bars denote the SE of the mean for ten determinations.

分解も阻害され、アラキドン酸の遊離増大が著しく抑制される<sup>116, 119)</sup>。これらの抑制はホスホリパーゼ A<sub>2</sub>, C および D などの酵素そのものに対する直接阻害ではなく、膜介在の活性化機構の障害によるものである<sup>116, 133, 141, 172)</sup>。

また、DNA 合成への主経路の1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<sup>98)</sup>、前述の如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<sup>36, 61, 62, 131, 132)</sup>。

3.5. 考察

上記結果から、抗増殖活性など有機錫のもつ生物活性の発現は、1つにはまず外來の有機錫がベシクル (vesicle) の形で融合あるいはカチオン様の膜通過によって細胞内に入り、それらの疎水性 (hydrophobicity) に依存してプラズマメンブレンや核ではなく、ゴルジ体や小胞体領域に選択的に集積し、それぞれのオルガネラにおける膜や構造を変化あるいは破壊し、各オルガネラ間のリン脂質輸送を阻害し、その結果 PI 代謝回転の阻害、アラキドン酸遊出の阻害、細胞内カルシウム動員化の阻害など、プラズマメンブレンを含めた細胞内リン脂質代謝の阻害を誘発し、最終的に DNA 合成を導く膜介

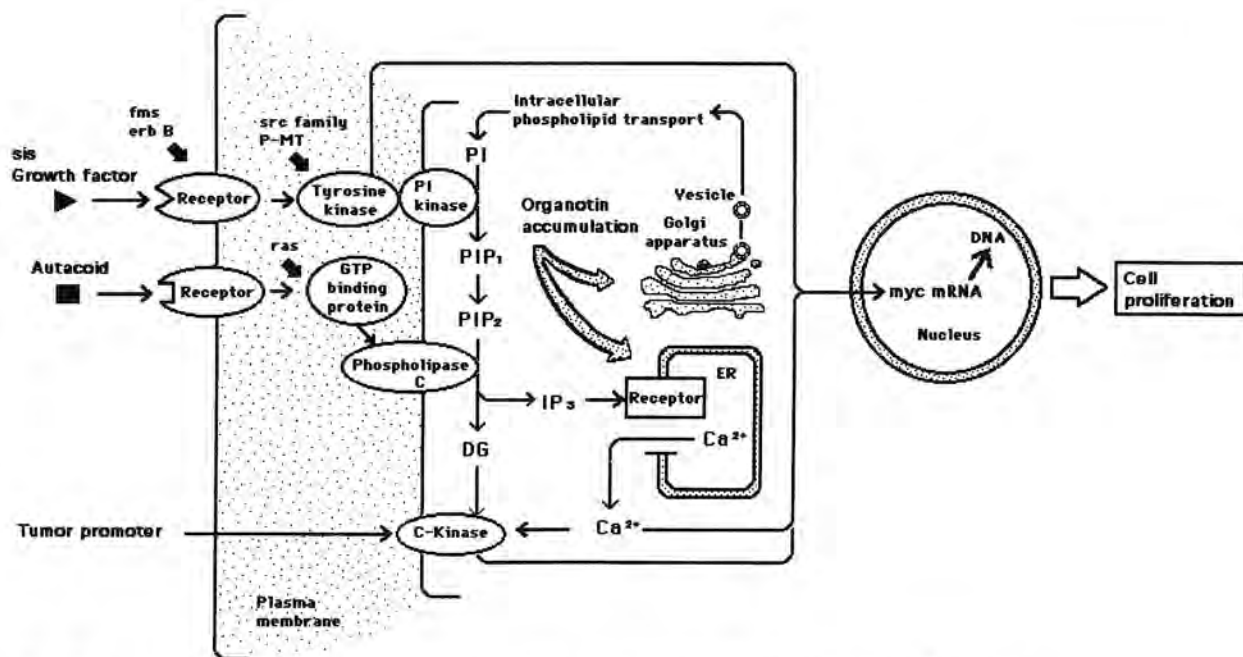


Fig. 20. Some hypotheses proposed for a main pathway leading to cell growth and transformation.

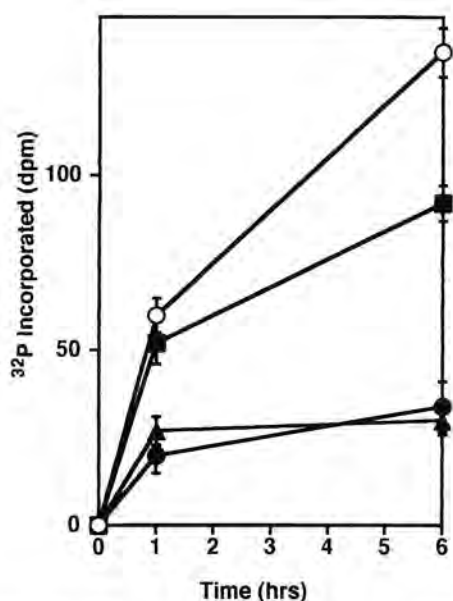


Fig. 21. Effects of organotin compounds on phospholipid synthesis of rat thymocytes. Phospholipid synthesis was measured by the incorporation of <sup>32</sup>P into the lipid fraction of the cultured cells (1.5 × 10<sup>6</sup> cells/ml) after stimulation with Con A (5 μg/ml) in the absence (○) and presence of 10<sup>-7</sup>M n-Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> (●), 10<sup>-7</sup>M MeSnCl<sub>3</sub> (■), or 10<sup>-7</sup>M Ph<sub>3</sub>SnCl (▲). Each point is corrected for radioactivity incorporated without Con A at each incubation time. Vertical bars denote the SE of the mean for five determinations.

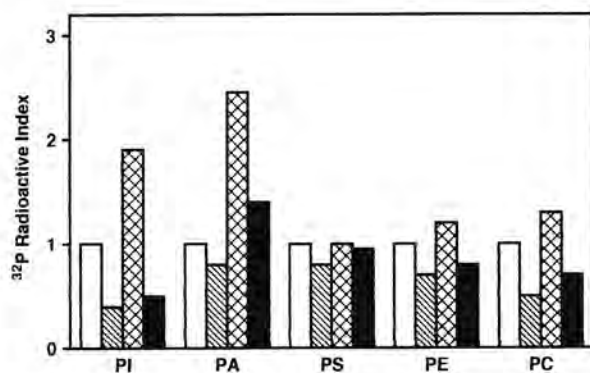


Fig. 22. Effect of Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> on phospholipid metabolism. Rat thymocytes (3 × 10<sup>6</sup> cells/ml) prelabeled with <sup>32</sup>P-phosphoric acid (10 μCi/ml) were treated without and with Con A (5 μg/ml) in the absence and presence of Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> (5 × 10<sup>-7</sup>M) for 5 min. The mean radioactivity of each phospholipid component separated from the control culture (□) was taken as 1.0 and was compared to that of the corresponding phospholipid component from the experimental cultures treated with Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> (▨), Con A (▨), and Con A plus Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> (■).

この増殖情報伝達系を阻害することによるものであろうと考えられる (Fig. 20)<sup>36, 98, 100, 127, 141, 173-175</sup>。

おわりに

錫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、本稿ではとくに免疫系との関わりに絞って現在までに得た知見をもとに概説した。

錫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、また一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、錫というひとつの元素を介して細胞性免疫の中核である胸腺免疫を中心に、免疫監視機構さらにはがん化や老化の領域にも言及できるかもしれない。

最近では、上記のごとき研究に端を発して錫に関する国際会議や国際シンポジウムが頻繁に開催され、ますます錫化合物に関する興味が国際的に高まっている。

#### 参考文献

- 1) Schwarz K, Milne DB, Vinyard E. Growth effects of tin compounds in rats maintained in a trace elements-controlled environment. *Biochem Biophys Comm* 1970; 40: 22-29.
- 2) Misk E. L'etain dans l'organisme humain. *CR Seances Acad Sci* 1923; 176: 138-141.
- 3) Boyd TC, De NK. Some applications of the spectroscope in medical research. *Indian J Med Res* 1933; 20: 789.
- 3) Cholak J, Storey RV. Spectrographic analysis of biological materials—lead, tin, aluminum, copper, and silver. *Ind Eng Chem* 1938; 10: 619.
- 5) Kehoe RA, Cholak J, Storey RV. A spectrochemical study of the normal ranges of concentration of certain trace metals in biological materials. *J Nutr* 1940; 19: 579-592.
- 6) Koch HJ, Smith ER, Shimp NF, Connor J. Analysis of trace elements in human tissue. I. Normal tissue. *Cancer* 1956; 9: 399-511.
- 7) Tipton IH, Shafer JJ. Statistical analysis of lung trace element levels. *Arch Environ Health* 1964; 8: 59.
- 8) Tipton IH, Cook MJ. Trace elements in human tissue. II. Adult subjects from the United States. *Health Phys* 1963; 99: 103-149.
- 9) Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. Abnormal trace metals in man; tin. *J Chronic Dis* 1964; 17: 483-502.
- 10) Geldmacher-von Mallinckrodt M, Pooth M. Spontaneous determination of 25 metals and metalloids in biological materials. *Arch Toxicol* 1969; 25: 5.
- 11) Anspaugh LR, Robinson WC, Martin WH, Lowe EA. 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. Livermore: University of California, 1971.
- 12) Hamilton EI, Minski MJ, Cleary JJ. The concentration and distribution of some stable elements in healthy human tissues from the United Kingdom. An environmental study. *Sci Total Environ* 1972/1973; 1: 341-374.
- 13) Tipton IH, Stewart PL, Martin PG. Trace elements in diets and excreta. *Health Phys* 1966; 12: 1683-1689.
- 14) Datta MC. Metallic contamination of foodstuffs. *Indian J Med Res* 1940; 28: 451.
- 15) Perry HM, Perry EF. Normal concentration of some trace metals in human urine; changes produced by ethylene diamine tetraacetate. *J Clin Invest* 1959; 38: 1452.
- 16) Calloway DH, McMullen JJ. Fecal excretion of iron and tin by men fed stored canned foods. *Am J Clin Nutr* 1966; 18: 1.
- 17) Hamilton EI, Minski MJ, Cleary JJ, Halsey VS. Comments upon the chemical elements present in evaporated milk for consumption by babies. *Sci Total Environ* 1972; 1: 205-210.
- 18) Brown RA, Mazario CM, Tirado RS, Castrillon J, Agard ET. A comparison of the half-life of inorganic and organic tin in the mouse. *Environ Res* 1977; 13: 56-61.
- 19) Nagamatsu K, Kido Y, Urakubo G, Aida Y, Ikeda Y, Suzuki Y. Absorption, distribution and excretion of triphenyltin acetate and stannic chloride in the guinea pig. *Jpn J Hyg* 1978; 33: 486-496.
- 20) Herok J, Gotle H. The radiometrical estimation of the distribution and excretion of [<sup>113</sup>Sn] triphenyl tin acetate in ruminants. *Animal Biol Med Sci Proc Conf Mexico*: 1961, 1962: 177-178.
- 21) Heath DE. Radiation and radioisotopes applied to insects of agricultural importance. *International Atomic Energy Agency*, 1963: 188-193.
- 22) Smith JF. Metabolism of Plictran miticide observations on the absorption, distribution and excretion of tri-cyclohexyltin compounds, Unpublished report of the Dow Chem Co, 1970.
- 23) Orfila MP. *Traite des Poisons*, ed. by Gabon, Crockard, Paris, 1826; 1(3): 551.
- 24) Eckhardt A. Beitrag zur Frage der Zinn-Vergiftungen. *Z Untersuch Nahr Genssm* 1903; 18: 193.
- 25) Schryver SB. Some investigation on the toxicology of tin with special reference to the metallic contamination of canned foods. *J Hyg* 1909; 9: 253-263.
- 26) Beney CJ, Hooper PA, Schneider R. The toxicity of tin canned fruit juices and solid foods. *Food Cosmet Toxicol* 1971; 9:645-656.
- 27) Salzer M. A case of tin poisoning. *J Am Med Assn* 1918; 70: 980-981.
- 28) Mamontova AA. Effects of tin of animal organism. *Vopr Pitan* 1940; 2: 13-25.
- 29) Campbell WA. Tin-poisoning. *Therap Gaz S* 1983; 9: 152-154.
- 30) Pendergrass EP, Pryde AWA. Benign pneumoconiosis due to tin oxide. A case report with experimental investigation of the radiographic density of the tin oxide dust. *J Ind Hyg* 1948; 30: 119-123.
- 31) Dundon CE, Hughes JP. Stannic oxide pneumoconiosis. *Am J Reoentgenol* 1950; 63: 797-811.
- 32) Lowing C. *Ann* 1852; 84: 320.
- 33) Frankland E. *Ann* 1853; 85: 329.



- 34) Yngve V. Stabilized Vinyl Resins, (to Carbide and Carbon Chemicals Corp), U. S. Patents 2,219,463 (Oct 29, 1940); 2,267,779 (Dec 30, 1941); Stabilized Artificial Resins, 2,307,092 (Jan 5, 1943).
- 35) Stoner HB, Barnes JM, Duff JL. Studies on the toxicity of alkyl tin compounds. *Br J Pharmacol* 1955; 10: 16-25.
- 36) Arakawa Y, Wada O. Chapter 4, Biological properties of alkyltin compounds. In: Sigel H, ed. Metal ions in biological systems, Vol. 29; biological properties of metal alkyl derivatives. New York: Marcel Dekker Inc., 1993; 101-136.
- 37) Piver WT. Organotin compounds; Industrial applications and biological investigation. *Environ Health Perspect* 1973; 4: 61-80.
- 38) Kimbrough RD. Toxicity and health effects of selected organotin compounds; A review. *Environ Health Perspect* 1976; 14: 51-56.
- 39) Barnes JM, Stoner HB. The toxicology of tin compounds. *Pharmacol Rev* 1959; 11: 211-231.
- 40) McCollister DD, Schober AE. Assessing toxicological properties of organotin compounds. *Environ Qual Safe Suppl* 1975; 4: 80-95.
- 41) Thayer JS. Organometallic compounds and living organisms. *J Organomet Chem* 1974; 76: 265-295.
- 42) 和田 攻, 真鍋重夫, 岩井秀明, 荒川泰昭. 有機錫化合物の分析法, 毒性, 代謝および健康影響に関する最近の知見 (総説). *産業医学* 1982; 24: 24-54.
- 43) 荒川泰昭. 金属, 毒性試験講座第10巻「免疫毒性」. 東京: 地人書館, 1991: 119-143.
- 44) 荒川泰昭. 金属中毒, 栄養健康・科学シリーズ「公衆衛生学」. 東京: 南江堂, 1991: 173-187.
- 45) 荒川泰昭. 第5章「食品汚染性有害物」6. トリブチル錫, トリフェニル錫, 総合食品安全事典. 東京: 産業調査会, 1994: 368-376.
- 46) Arakawa Y, Wada O, Yu TH. Dealkylation and distribution of tin compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 60: 1-7.
- 47) Barnes JM, Magee PN. The biliary and hepatic lesion produced experimentally by dibutyltin salts. *J Pathol Bacteriol* 1958; 75: 267-279.
- 48) Seinen W, Willems MI. Toxicity of organotin compounds. I. Atrophy of thymus and thymus-dependent lymphoid tissue in rats fed di-n-octyltin dichloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 35: 63-75.
- 49) Seinen W, Vos JG, Spanje IV, Snoek M, Brands R, Hooykaas H. Toxicity of organotin compounds. II. Comparative in vivo and in vitro studies with various organotin and organolead compounds in different animal species with special emphasis on lymphocyte cytotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 42: 197-212.
- 50) Seinen W, Vos JG, Krieken RV, Penninks A, Brands R, Hooykaas H. Toxicity of organotin compounds. III. Suppression of thymus-dependent immunity in rats by di-n-butyltin dichloride and di-n-octyltin dichloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 1977; 42: 213-224.
- 51) Arakawa Y, Yamazaki N, Yu TH. Effect of organotin compounds on the immune functions-Atrophy of thymus by di-m-butyltin dichloride. *J Toxicol Sci* 1980; 5: 258.
- 52) Arakawa Y, Yu TH, Hihara M, Yamazaki N, Fujita S. Immunotoxicity of organotin compounds. *J Toxicol Sci* 1981; 6: 237.
- 53) Arakawa Y. Organotin compounds and lymphocytes. *J Pharm Dyn* 1983; 6: S-23.
- 54) 荒川泰昭. 有機錫とリンパ球 第1回金属の関与する生体関連反応シンポジウム講演要旨集. 東京: 日本薬学会, 1982: 100-102.
- 55) 荒川泰昭. 金属の免疫毒性—有機錫の免疫毒性 第1回重金属ワークショップ抄録集. 東京: 日本衛生学会, 1984: 9-12.
- 56) 荒川泰昭, 和田 攻. 有機錫の免疫毒性, 「免疫毒性」—環境汚染物質としての金属を中心に—医学のあゆみ. 東京: 医歯薬出版, 1986: 136: 177-181.
- 57) 荒川泰昭, 新川加奈子, 森本絢美, ほか. 有機錫による胸腺萎縮と胸腺中微量元素の動態. *微量栄養素研究* 1989; 6: 43-50.
- 58) 荒川泰昭. 金属と免疫との関わり—錫—. *Sugiyama Chem Industr Lab Ann Rep* 1990: 151-187.
- 59) 荒川泰昭. 有機錫の生物活性とその機序. 第5回金属の関与する生体関連反応シンポジウム講演要旨集. 金沢: 日本薬学会, 1991: 82-84.
- 60) 荒川泰昭. 錫と免疫 (総説). *微量栄養素研究* 1994; 11: 13-35. *Proc of the 11th Sympo on Trace Nutrients Research*, 1994: May 14, Kyoto.
- 61) Arakawa Y. Tin and Immunity. *Proc of the 12th World Meeting of the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association*. Koriyama. 1994; October 27-29: 35-99.
- 62) Arakawa Y. Tin and Immunity—Review—. *Biomed Res Trace Elements* 1995; 6(2): 1-34.
- 63) Cardarelli NF, Quitter BM, Allen A, et al. Organotin implications in anticarcinogenesis; I. Background and thymus involvement. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1984; 62: 199-208.
- 64) Cardarelli NF. Tin as a Vital Nutrient. In: Cardarelli NF ed. Implications in cancer prophylaxis and other physiological processes. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1985.
- 65) Cardarelli NF, Cardarelli BM, Marioneaux M. Tin as a vital trace nutrient. *J Nutr Growth Cancer* 1984; 1: 181-194.
- 66) Ege GN, Warbick A. Lymphoscintigraphy; a comparison of  $^{99}\text{Tc}^m$  antimony sulfide colloid and  $^{99}\text{Tc}^m$  stannous phytate. *Br J Radiol* 1979; 52: 124-129.
- 67) Herok J, Gotte H. Radiometric analysis of triphenyltin acetate in the metabolism of plants and animals. *Int J App Rad Iso* 1963; 14: 461-479.
- 68) Hiles RA. Absorption, distribution and excretion of inorganic tin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974; 27: 366-379.

- 69) Kutzner J, Brod KH. Untersuchungen zur Resorption und Ausscheidung von Zinn nach Oraler Gabe Mittels  $^{113}\text{Sn}$ . Nucl Med 1971; 10: 286-297.
- 70) Luckey TD, ed. Thymic hormones, Baltimore: Md. University Park Press, 1973.
- 71) Potop I, Sterescu V, Boreu V, Petoni R, Petrescu E, Ghinea E. Effect of an "S" purified thymus factor (isolated from IIB3 thymus fraction) on the in vitro proliferation of tumor cells. Neoplasma 1970; 17: 655-660.
- 72) Milcu SM, Potop I, Holban-Petrescu R, Boeru V, Ghinea E, Tasca C. Effect of some fractions isolated from the lipid thymus extract(extract IIB) on tumor cell proliferation in vitro, Neoplasma 1969; 16: 473-484.
- 73) Cardarelli NF. Tin and cancer; A review. In: Cardarelli NF, ed. Tin as a vital nutrient. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986: 35-40.
- 74) Cardarelli NF. The thymus gland. In: Cardarelli NF, ed. Tin as a vital nutrient. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986: 99-132.
- 75) Cardarelli NF, Peterson RF. Aspects of xenobiotic tin distribution in rodent tissue. In: Cardarelli NF, ed. Tin as a vital nutrient. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986: 59-70.
- 76) Sherman LR. Tin, tumors and the thymus gland. In: Cardarelli NF, ed. Tin as a vital nutrient. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1986: 71-84.
- 77) Sherman LR, Bilgicir KI, Cardarelli NF. Analysis of tin in mouse and human organs. J Nutr Growth Cancer 1985; 2: 105-115.
- 78) Cardarelli NF, Fazely F. The correspondence between tin and antiproliferative activity in a series of successive thymus extracts. Thymus 1988; 11: 123-126.
- 79) Sherman LR, Cardarelli NF. Tin in the thymus gland of dogs. Thymus 1989; 12: 131-134.
- 80) Abraham A. Evidence of steroid synthesis in the thymus of white rats using (1- $^{14}\text{C}$ ) acetate and (4- $^{14}\text{C}$ ) cholesterol as precursors. Rev Roum Endocr 1971; 8: 83.
- 81) Cardarelli NF, Kanakkanatt SV. Tin steroids and their use as antineoplastic agents. US Patent 1985; 518: 073.
- 82) Cardarelli NF. Chapter 6: Tin steroids as anticancer agents. In: Zuckerman JJ, ed. Tin and malignant cell growth, Boca Raton, Florida: CRC Press, 1988: 53-58.
- 83) 荒川泰昭, 栗山孝雄, 国友 譲, ほか. 胸腺における微量元素と T 細胞の膜表面抗原の変化. Biomed Res Trace Elements 1992; 3: 319-329.
- 84) 荒川泰昭, 坂崎弘章, 栗山孝雄, ほか. 亜鉛欠乏による免疫不全と脱毛. 微量栄養素研究 1993; 10: 39-47.
- 85) Goldstein AL. Thymic Hormones and Lymphokines; Basic Chemistry and Clinical Applications, Goldstein AL, ed. New York: Plenum Press, 1984.
- 86) Dardenne M, Savino W, Wade S, Kaiserlian D, Lemonnier D, Bach JF. In vivo and in vitro studies of thymulin in marginally zinc-deficient mice. Eur J Immunol 1984; 14: 454-458.
- 87) Verschuuren HG, Kroes R, Vink HH, van Esch GJ. Short-term toxicity studies with triphenyltin compounds in rats and guinea-pigs. Fd Cosmet Toxicol 1966; 4: 35-45.
- 88) Verschuuren HG, Ruitenbergh EJ, Pietoom F, Helleman PW, van Esch GJ. Influence of triphenyltin acetate on lymphatic tissue and immune responses in guinea pigs. Toxicol Appl Pharmacol 1970; 16: 400-410.
- 89) Ishaaya I, Engel JL, Casida JE. Dietary triorganotin affect lymphatic tissues and blood composition of mice, Pestic Biochem Physiol 1976; 6: 270-279.
- 90) Seinen W. Immunotoxicity of alkyltin compounds. In: Sharma RP, ed. Immunologic Considerations in Toxicology. Florida: CRC Press, 1981; 1: 103-119.
- 91) Snoeij NJ, Van Iersel AAJ, Penninks AH, Seinen W. Toxicity of triorganotin compounds; comparative in vivo studies with a series of trialkyltin compounds and triphenyltin chloride in male rats. Toxicol Appl Pharmacol 1985; 81: 274-286.
- 92) Yamazaki N, Arakawa Y, Nagahashi M, Yu TH. Effects of organotin compounds on the immune functions—The thymus atrophy induced by dibutyltin compound—. Jpn J Hyg 1980; 35: 206.
- 93) Arakawa Y, Yamazaki N, Yu TH, Nagahashi M. Effects of organotin compounds on the immune functions—the relationship between thymus atrophy and the concentration of dibutyltin in the thymus—. Jpn J Hyg 1980; 35: 207.
- 94) 森本純美, 荒川泰昭, 小石秀夫. カゼインパターンアミノ酸食と有機錫誘導胸腺萎縮. 必須アミノ酸研究 1992; 133: 35-38.
- 95) 荒川泰昭, 室賀清美, 小石秀夫, ほか. 胸腺における微量元素と T 細胞の動態. 微量栄養素研究 1991; 8: 117-124.
- 96) Stoner HB. Toxicity of triphenyltin. Brit J Industr Med 1966; 23: 222-229.
- 97) Arakawa Y, Abe T, Yu TH, Wada O. Antitumor activity of organotin compound. Jpn J Hyg 1985; 401: 540.
- 98) Arakawa Y, Wada O. Chapter 9: Suppression of cell proliferation by certain organotin compounds. In: Zuckerman JJ, ed. Tin and malignant cell growth. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1988: 83-106.
- 99) Arakawa Y. Movement of trace elements in the thymus and immunodeficiency. The Salt science research foundation abstracts of annual research report 1991; 9132: 104-105.
- 100) Arakawa Y. Chapter 23: Antitumor activity of organotin compounds and inhibition of membrane signal transduction. In: Kumar Das VG, Gielen M, eds. Chemistry and technology of silicon and tin. Oxford: Oxford University Press, 1992: 319-333.
- 101) Arakawa Y. Suppression of cell proliferation by certain organotin compounds. Proc. of the 3rd Internat. Symp on the Effect of Tin upon Malignant Cell Growth. Padua, Italy; 1986; Sep 5-6: 24-25.

- 102) Arakawa Y. Inhibition of phospholipase activation by organotin compounds. Proc of the 4th Internat Symp on the Effect of Tin upon Malignant Cell Growth. Scranton PA, USA. 1988; July 31-Aug 3: 13.
- 103) Arakawa Y. Anti-tumor activity of organotin compound and inhibition of membrane signal transduction. Proc of the NATO Advanced Research Workshop on the Effect of Tin upon Malignant Cell Growth. Brussels, Belgium: 1989; July 1620: 1.
- 104) Arakawa Y. Anti-tumor activity of organotin compound and inhibition of membrane signal transduction. Proc of the 2nd Meeting of Internat. Society for Trace Element Research in Humans (ISTERH). Tokyo: 1989; Aug 28-Sep 1:26.
- 105) Arakawa Y. Anti-tumor activity of organotin compound and inhibition of membrane signal transduction. J Trace Elements in Exp Med 1989; 2: 114.
- 106) Arakawa Y. Anti-tumor activity of organotin compound and inhibition of membrane signal transduction. Proc of the 1st A.N.A.I.C. (Asian Network for Analytical & Inorganic Chemistry) Internat Chem Conf on Silicon and Tin. Kuala Lumpur, Malaysia: 1989; Oct 23-26: 31-32.
- 107) Arakawa Y, Abe T, Yu TH, Wada O. Anti-tumor activity and anti-inflammatory action of organotin compounds. J Pharmacobio-Dyn 1987; 10: S-2.
- 108) Arakawa Y, Abe T, Yu TH, Wada O. Anti-tumor activity and anti-inflammatory action of organotin compounds. Proc of the Third Sym. on Roles of Metals in Biological Reactions. Biology and Medicine. Nagoya: 1986; June 5-6: 21-22.
- 109) Arakawa Y, Wada O. Suppression of cell proliferation by certain organotin compounds. Proc of the 2nd Int Symp on the Effect of Tin upon Malignant Cell Growth. Scranton PA. 1985; May 19-22: 4-5.
- 110) 荒川泰昭. 疾患と微量元素—癌免疫と微量元素— (前編). 日医誌 1995;113 (8): 折り込み総説.
- 111) 荒川泰昭. 疾患と微量元素—癌免疫と微量元素— (後編). 日医誌 1995;113 (8): 折り込み総説.
- 112) 荒川泰昭. 微量元素の新しい機能—免疫に果たす役割. 健康栄養選書. 微量元素の栄養—鉄, 亜鉛, 銅, セレン. 東京: 建帛社 (in press).
- 113) 荒川泰昭. 微量元素からみた生体機能とその異常—免疫—. Biomed Res Trace Elements 1995; 6: 13-14.
- 114) Narayanan VL, Nasv M, Paul KD. Computer-assisted structure-antileukemic activity correlation of organotin compounds and initial exploration of their potential anti-HIV activity. In: Marcel Gielen, ed. Tin-based antitumor drugs. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. NATO ASI Series 1990: 201-217.
- 115) 荒川泰昭. 有機金属の抗腫瘍ならびに抗炎症活性とリン脂質代謝阻害. 蛋白質・核酸・酵素. 臨時増刊号「動物細胞におけるリン脂質代謝と病態」 V-6 章. 1991; 36: 462-469.
- 116) Arakawa Y, Wada O. Inhibition of neutrophil chemotaxis by organotin compounds. Biochem Biophys Res Commun 1984; 123: 543-548.
- 117) Arakawa Y, Wada O, Yu TH, Fujita S. Effect of organotin compound on the cell chemotaxis. Jpn J Hyg 1984; 39: 394.
- 118) Arakawa Y. Antiinflammatory action of organotin compound. Jpn J Hyg 1985; 40:541.
- 119) Arakawa Y, Wada O. Inhibition of carrageenan edema formation by organotin compounds. Biochem Biophys Res Commun 1984; 125: 59-63.
- 120) Arakawa Y. Anti-inflammatory action of organotin compounds. Proc of the 5th Internat Conf on the Organometal Coord Chem of Germanium, Tin and Lead. Padua, Italy: 1986; Sep 8-12: 145.
- 121) Murata J, Sano Y, Arakawa Y, Nakashima H, Hori S, Wada O. Organotin induced thymus atrophy and its tolerance manifestation. Jpn J Hyg 1994; 49: 140.
- 122) 村田純子, 荒川泰昭, 中島晴信. 有機錫による免疫不全とその耐性発現について. 産業医学 (Jpn J Ind Health) 1994; 36 (臨時増刊号): 248.
- 123) 村田純子, 荒川泰昭, 中島晴信. 有機錫による胸腺萎縮とその耐性発現. Biomed Res Trace Elements 1995; 6: 145-146.
- 124) 村田純子, 荒川泰昭, 中島晴信. 有機錫の胸腺萎縮による免疫不全とその耐性発現. 第2回免疫毒性研究会シンポジウム抄録集. 1995; 34.
- 125) Arakawa Y, Wada O, Manabe M. Extraction and fluorometric determination of organotin compounds with Morin. Anal Chem 1983; 55: 1901-1904.
- 126) Arakawa Y. Visualization of intracellular distribution of dibutyltin compound. Proc of the 6th Internat Conf on Organometal Coord Chem of Germanium, Tin and Lead. Brussels, Belgium. 1989; July 23-28: 76.
- 127) Arakawa Y, Iizuka T, Matsumoto C. Intracellular distribution of organotin compounds and its effects on the structure and function of organelles. Biomed Res Trace Elements 1991; 2: 321-326.
- 128) Arakawa Y. Intracellular distribution of organotin compounds and its effects on the structure and function of organelle. Proc of the 7th Internat Conf on Organometal Coord Chem of Germanium, Tin and Lead. Riga, Latvia: 1992; Sep 20-25: 46.
- 129) Iizuka T, Arakawa Y. Intracellular distribution of organotin compounds and change in the structure and function of Golgi apparatus. Jpn J Hyg 1991; 46: 302.
- 130) Iizuka T, Arakawa Y. Intracellular distribution of organotin compounds. Jpn J Hyg 1992; 47: 248.
- 131) Iizuka T, Arakawa Y. Effect of organotin compounds on the structure and function of endoplasmic reticulum. Jpn J Hyg 1992; 47: 249.
- 132) Iizuka T, Matsumoto C, Arakawa Y. Inhibition of calcium mobilization by certain organotin compounds. Jpn J Hyg 1991; 46: 303.
- 133) Arakawa Y. Inhibition of phosphatidylinositol turnover by an organotin compound and the physical aspect. Main Group Metal Chemistry 1989; 12: 37-45.
- 134) Arakawa Y. Inhibition of phosphatidylinositol turn-

- over by dibutyltin compound and the physical aspect. *Jpn J Hyg* 1989; 44: 439.
- 135) Kawahara Y, Takai Y, Minakuchi R, Sano K, Nishizuka Y. Phospholipid turnover as a possible transmembrane signal for protein phosphorylation during human platelet activation by thrombin. *Biochem Biophys Res Commun* 1980; 97: 309-317.
- 136) Sano K, Takai Y, Yamanishi J, Nishizuka Y. A role of calcium-activated phospholipid-dependent protein kinase in human platelet activation. *J Biol Chem* 1983; 258: 2010-2013.
- 137) Ieyasu H, Takai Y, Kaibuchi K, Sawamura M, Nishizuka Y. A role of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase in platelet-activating factor-induced serotonin release from rabbit platelets. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 108:1701-1708.
- 138) Berridge MJ, Irvine RF. Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* 1984; 312: 315-321.
- 139) Suematsu K, Hirata M, Hashimoto T, Kiriya H. Inositol 1, 4,5-triphosphate releases  $Ca^{2+}$  from intracellular store sites in skinned single cells of porcine coronary artery. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 120: 481-485.
- 140) Volpe P, Salvati G, Virgilio EDi, Pozzan T. Inositol 1,4,5-triphosphate induces calcium release from sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Nature* 1985; 316: 347-349.
- 141) Arakawa Y. Antitumor activity of organotin compounds and membrane-mediated inhibition of signal transduction leading to DNA synthesis. *Main Group Metal Chemistry* 1994; 17: 225-249.
- 142) Arakawa Y. Anti-tumor activity of organotin compounds and inhibition of membrane signal transduction. *Biomed Res Trace Elements* 1990; 1: 135-136.
- 143) Arakawa Y. Biological activity of organotin compound and the mechanism. *J Pharm Dyn* 1991; 14: S-131.
- 144) Arakawa Y. Cellular and biochemical aspects of the antiproliferative activity of organotin compounds. *Proc of Int Symp on Organic, Bioorganic and Bioinorganic Chemistry of Compounds of Higher Row Group 14 Elements*. Tokyo: 1993; July 26-28: 35-36.
- 145) Arakawa Y. Cellular and biochemical aspects of the antitumor activity of organotin compounds. *Proc of the 2nd A.N.A.I.C. (Asian Network for Analytical & Inorganic Chemistry) Internat Conf on Materials Science and Environmental Chemistry of Main Group Elements*. Kuala Lumpur, Malaysia: 1993; Nov 8-11: 31.
- 146) Greaves MF, Bauminger S, Janossy G. Lymphocyte activation, III. Binding site for phytomitogens on lymphocyte subpopulations. *Clin Exp Immunol*. 1972; 10: 537-541.
- 147) Peters JH, Hausen P. Effect of phytohemagglutinin on lymphocyte membrane transport. I. Stimulation of uridine uptake. *Eur J Biochem* 1971; 19: 502-508.
- 148) Peters JH, Hausen P. Effect of phytohemagglutinin on lymphocyte membrane transport. 2. Stimulation of "Facilitated diffusion" of 3-O-methyl-glucose. *Eur J Biochem* 1971; 19: 509-513.
- 149) Ouastel MR, Kaplan JG. Early stimulation of potassium uptake in lymphocytes treated with PHA. *Exp Cell Res* 1970; 63: 230-233.
- 150) Whitney RB, Sutherland RM. Characteristics of calcium accumulation by lymphocytes and alterations in the process induced by phytohemagglutinin. *J Cell Physiol* 1973; 82: 9-20.
- 151) Whitfield JF, Ferris AD, Youdale T. The calcium-mediated promotion of mitotic activity in rat thymocyte populations by growth hormone, neurohormones, parathyroid hormone and prolactin. *J Cell Physiol* 1969; 73: 203-212.
- 152) Maino VC, Green NM, Crumpton MJ. The role of calcium ions in initiating transformation of lymphocytes. *Nature* 1974; 251: 324-327.
- 153) Barnett RE, Scott RE, Furcht LT, Kersey JH. Evidence that mitogenic lectins induce changes in lymphocyte membrane fluidity. *Nature* 1974; 249: 465-466.
- 154) Katagiri T, Terao T, Osawa T. Activation of mouse splenic lymphocyte guanylate cyclase by calcium ion. *J Biochem* 1976; 79: 849-852.
- 155) Hirata F, Toyoshima S, Axelrod J, Waxdal M. Phospholipid methylation; A biochemical signal modulating lymphocyte mitogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*: 1980; 77: 862-865.
- 156) Fischer DB, Mueller GG. An early alteration in the phospholipid metabolism of lymphocytes by phytohemagglutinin. *Proc Natl Acad Sci USA*: 1968; 60: 1396-1402.
- 157) Billah MM, Lapetina EG, Cuatrecasas P. Phosphatidylinositol-specific phospholipase-C of platelets; Association with 1,2-diacylglycerol-kinase and inhibition by cyclic-AMP. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 90: 92-98.
- 158) Kennerly DA, Sullivan TJ, Saylwester P, Parker CW. Diacylglycerol metabolism in mast cells; A potential role in membrane fusion and arachidonic acid release. *J Exp Med* 1979; 150: 1039-1044.
- 159) Hirata F, Corcoran BA, Vendatasubramanian K, Schiffmann E, Axelrod J. Chemoattractants stimulate degradation of methylated phospholipids and release of arachidonic acid in rabbit leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 2640-2643.
- 160) Bell RL, Kennerly DA, Stanford N, Majerus PW. Diglyceride lipase; A pathway for arachidonate release from human platelets. *Proc Natl Acad Sci USA*: 1979; 76: 3238-3241.
- 161) Cooper HL, Rubin AD. RNA metabolism in lymphocytes stimulated by phytohemagglutinin; Initial responses to phytohemagglutinin. *Blood* 1965; 25: 1014-1027.
- 162) Ono T, Terayama H, Takaku F, Nakano K. Inhibitory

- effects of hydrocortisono upon the phytohemagglutinin-induced RNA-synthesis in human lymphocytes. *Biochem Biophys Acta* 1968; 161: 361-367.
- 163) Pogo BGT, Allfrey VG, Mirsky AE. RNA synthesis and histone acetylation during the course of gene activation in lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*: 1966; 55: 805-812.
- 164) Kleinsmith LJ, Allfrey VG, Mirsky AE. Phosphorylation of nuclear protein early in the course of gene activation in lymphocytes. *Science* 1966; 154: 780-781.
- 165) Johnson EM, Karn J, Allfrey VG. Early nuclear events in the induction of lymphocyte proliferation by mitogens. *J Biol Chem* 1974; 249: 4990-4999.
- 166) Levy R, Levy S, Rosenberg SA, Simpson RT. Selective stimulation of nonhistone chromatin protein synthesis in lymphoid cells by phytohemagglutinin. *Biochemistry* 1973; 12: 224-228.
- 167) Takai Y, Kishimoto A, Kikkawa U, Mori T, Nishizuka Y. Unsaturated diacylglycerol as a possible messenger for the activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase system. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 91: 1218-1224.
- 168) Hokin MR, Hokin LE. Enzyme secretion and the incorporation of  $^{32}\text{P}$  into phospholipides of pancreas slices. *J Biol Chem* 1953; 203: 967-977.
- 169) Downes P, Michell RH. Phosphatidylinositol 4-phosphate and phosphatidylinositol 4,5-bis phosphate: Lipid in search of a function. *Cell Calcium* 1982; 3: 467-502.
- 170) Berridge MJ, Dawson RMC, Downes CP, Heslop JP, Irvine RF. Changes in the levels of inositol phosphates after agonist-dependent hydrolysis of membrane phosphoinositides. *Biochem J* 1983; 212: 473-482.
- 171) Arakawa Y. Side effect of organotin compound possessing antitumor activity. *Proc of the 3rd Internat Symp on the Effect of Tin upon Malignant Cell Growth*. Padua, Ital: 1986; Sep 5-6; 8-9.
- 172) Arakawa Y. The inhibition, by organotin compounds in rabbit neutrophils, of the phosphorylation of lipocortin, a phospholipase inhibitory protein. *Main Group Metal Chemistry* 1989; 12: 31-36.
- 173) Arakawa Y. Cellular and biochemical aspects of the antiproliferative activity of organotin compounds. *Biomed Res Trace Elements* 1993; 4: 129-130.
- 174) Arakawa Y. Cellular and biochemical aspects of antitumor activity of organotin compounds. In: Kumar Das VG, ed. *Main group elements and their compounds*. New Dehli: Narosa Publishing House, 1996: 422-445.
- 175) Arakawa Y. Recent studies on the mode of biological action of the di- and tri-alkyltin compounds. In: Smith PJ, ed. *Chemistry of tin*. Glasgow: Blackie Academic & Professional, Chapman & Hall, 1996 (in press).
- 176) 村田純子, 荒川泰昭, 中島晴信, ほか. 有機錫による胸腺萎縮とその耐性発現の機序解析. *微量栄養素研究* 1996; 13 (in press).

## Biological Activity of Tin and Immunity

Yasuaki ARAKAWA

Department of Hygiene and Preventive Medicine, Faculty of Health Sciences, The University of Shizuoka, 52-1 Yada, Shizuoka-shi, Shizuoka 422, Japan

**Abstract:** Tin generates a wide variety of biological activities deriving from its chemical character. In this article, the biological activities of tin compounds are reviewed with a focus on the connection with immunity. The table of contents is as follows: Introduction, 1. Inorganic Tin and Immunity, 2. Organic Tin and Immunity, 2.1. Immunotoxicity, 2.1.1. Immunosuppression, 2.1.2. Thymus atrophy, 2.1.3. Changes in the membrane surface antigens of T cells, 2.2. Antitumor activity, 2.3. Anti-inflammatory action, 2.4. Tolerance manifestation of thymus atrophy, 3. Cellular and Biochemical Aspects of the Activity Manifestation, 3.1. Intracellular distribution of organotins 3.2. Effects on structure and function of Golgi apparatus and endoplasmic reticulum, 3.3. Effects on physical pro-

perties of phospholipid membrane, 3.4. Suppressive effects on cell proliferation system, 3.5. Consideration, Conclusion. To sum up this article, tin compounds (especially organotin compounds) act mainly on cellular immune systems and the mechanism appears to be due to their hydrophobicity-dependent intracellular distribution and their action on the phospholipid metabolism including the inhibition of intracellular phospholipid transport between organelles through an impairment of the structure and functions of the Golgi apparatus and the endoplasmic reticulum (ER), and the consequent inhibition of the membrane-mediated signal transduction system leading to DNA synthesis via phospholipid turnover and  $\text{Ca}^{2+}$  mobilization. (*San Ei Shi* 1997; 39: 1-20)