ISSN 0916−717X CODEN: BRTEE5

BIOMEDICAL RESEARCH ON TRACE ELEMENTS

Vol.11 No.3 2000

特集：環境ホルモンとしての有機スズ

編集者：荒 川 泰 昭

日本微量元素学会

Japan Society
for Biomedical Research
on Trace Elements

総　説

有機スズの生体機能への侵襲
—免疫系・脳神経系・内分泌系—

荒川　泰昭

静岡県立大学・食品栄養科学部・公衆衛生学研究室
大学院・生活健康科学研究科・生体衛生学研究室

Invasion of Biofunctions by Organotins
—Immune system, Brain nervous system and Endocrine system—

Yasuaki Arakawa

Department of Hygiene & Preventive Medicine, Faculty of Health Sciences,
The University of Shizuoka, Shizuoka 422-8526, Japan

Abstract Tin generates a wide variety of biological activities due to its chemical character. In this article, the modes of the biological activities of 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. The table of contents is as follows: Introduction, 1. General Toxicity, 1.1.Metallic Tin, 1.2.Inorganic Tin, 1.3.Organic Tin, 1.4.General Toxic Symptoms of Metallic and Inorganic Tins, 1.5.General Toxic Symptoms of Organic Tin, 2. Typical (Mass) Organotin Poisoning Cases in Human, 3. Immunotoxicity, 3.1.Inorganotin and Immunity, 3.2.Organotin and Immunity, 3.2.1.Immunosuppression, 3.2.2.Thymus Atrophy, 3.2.3. Changes in the Membrane Surface Antigens of T-Lymphocytes, 3.2.4.Suppression of Serum Thymulin Activity, 3.3.Antitumor Activity, 3.4.Anti-inflammatory Action, 3.5.Tolerance Manifestation of Thymus Atrophy, 4. Neurotoxicity, 4.1.General Brain Lesions, 4.2.Disorders of Memory and Learning (Hippocampal Lesions), 4.3. Impairment of Sensory Organs, 4.3.1. Olfactory Disorders, 5. Endocrine Toxicity, 5.1.Thymulin Activity, 5.2.Parathyroid Hormone (PTH), 6.The Mechanism of the Activity Manifestation, 6.1.Distribution of Organotins in the Body, 6.1.1.Inorganotin, 6.1.2.Organotin, 6.1.3.Biological Half-Life in the Body, 6.2. Intracellular Distribution of Organotins, 6.3. Effects on the Structures and Functions of Intracellular Organelles (eg; the Golgi Apparatus, Endoplasmic Reticulum(ER)), 6.4. Effects on the Physical Properties of Phospholipid Membranes, 6.5. Suppressive Effects on the Cell Proliferation System, 6.6. Disturbance of the Trace Element Balance, 6.6.1. Disturbance of the Trace Element Balance in the Brain, 6.6.2. Depletion of Hippocampal Zinc, 6.6.3. Excessive Accumulation of Olfactory Calcium (Calcium Localization), 6.6.4.The Mechanism of Excessive Accumulation of Olfactory Calcium, 6.6.5. Discussion, Conclusion.

To sum up this article, the biological actions 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 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

連絡先：荒川　泰昭
〒422-8526　静岡市谷田52-1
静岡県立大学・食品栄養科学部・公衆衛生学研究室
大学院・生活健康科学研究科・生体衛生学研究室
TEL & FAX: +81-54-264-5563
E-mail: arakawa @u-shizuoka-ken.ac.jp

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: Organotin, Internal distribution, Biological activity, Immunotoxicity, Neurotoxicity, Endocrine toxicity, Thymus atrophy, Cell proliferation, Tolerance manifestaton, Trace element disturbance, Apoptosis, Memory Disorder, Olfactory disorder, Signal transduction Systems.
有機スズ、体内分布、生物活性、免疫毒性、神経毒性、内分泌毒性、胸腺萎縮、細胞増殖、耐性発現、微量元素撹乱、アポトーシス、記憶障害、嗅覚障害、情報伝達系

はじめに

近年、スズ生産量は急速に増大したが、その約10～20%が有機スズ化合物として環境中に産出されている(因みに、その他としてはブリキ45～50%、はんだ20～25%、合金スズ5～10%、しんちゅう4～6%、メッキ用4～6%とされている)。とくに、産業界ではジブチルスズ、ジオクチルスズ、ジメチルスズなどのジアルキルスズがポリ塩化ビニル(PVC)などハロゲン含有樹脂合成時の安定剤として最も多く使用され、さらにポリウレタン発泡体製造時やオレフィンの低圧重合・エステル化・シリコンテトラマー製造時の触媒としての使用のほか、ガラス強化を目的とした表面処理剤、絹の増量剤・耐摩耗剤、塩素化誘導電流体の痕跡塩化水素の除去などにも使用されて来た。また、トリブチルスズ、トリフェニルスズ、トリシクロヘキシルスズなどのトリアルキルスズやトリアリルスズは、昆虫、真菌、細菌、藻類などに対して有力な生物学的活性があるとして、農用殺菌剤、殺虫剤、殺ダニ剤、殺軟体動物剤(淡水産巻貝など寄生虫の中間寄生宿主に対して)、鶏用駆虫剤、木材防腐剤、製紙工場でのスライム生成防止剤、塗料の防カビ剤、船底防汚剤、病院などの消毒剤などに広範に頻用されて来た。従って、これらの物質が環境に滞留し、ヒトへの接触の機会が増大し、その生体影響が問題となって来た。

とくに、最近、藻や貝類の付着を防ぐために船底塗料や養殖用の漁網防汚剤に混ぜたトリブチルスズやトリフェニルスズによる海洋汚染が世界的規模で問題となって来た。本件は20年近く前、著者らと米国商務省・標準局(NBS)や米国海軍研究所との研究協力に端を発したものであるが、その後ますます問題は重大視され、国際海洋会議、国際有機錫シンポジウムなど種々の国際会議開催へと発展し、各国間で調査ならびに共同研究が行われて来た。その結果、魚介類や鳥類、さらには野菜、果物、ワインなどの食品への汚染が世界的規模で広範に拡大していることが確認され、食物連鎖によるヒトへの汚染とそれに伴う免疫毒性や脳神経毒性が懸念されて来た[1-7]。そして現在、この有機スズによる海洋汚染は生態系の破壊からさらに環境ホルモン(内分泌撹乱化学物質)の問題にも発展している。

1. 一般毒性

1.1. 金属スズ

金属スズ30-50mg/kg 添加飼料で飼育したネコ、ウサギ、ネズミは年余にわたり健常であったという報告やウサギに6-10日間、毎日1gの大量摂取させて死亡させた報告などがあるが、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程度である。

1.2. 無機スズ

無機スズの経口毒性は金属スズに比べればかなり強く、塩化第一スズの致死量を4-6gとする報告がある。しかし、その後の研究では730ppm の過剰摂取でも消化器系への刺激のみで全身性の毒性や後遺症は生じない[22]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[1-4,8-13]。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[14]。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性などについては未だ充分に確認されていない。

1.3. 有機スズ

有機スズの生理活性は対象となる生物によってかなり異なる。昆虫、カビ、細菌、藻類などの下等動物に対しては、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($RSnX_3$)である。このとき、Rがアルキル基の場合、C_3(プロピル基)、C_4(ブチル基)のものが最強で、炭素数がこれより少なく、あるいは多くなるほど活性は急激に減少する[15]。

一方、哺乳動物に対する毒性は下等動物の場合と同様に、一般的には R_3SnX>>> R_4Sn> R_2SnX_2> $RSnX_3$ の順であり、アルキルスズ>アリルスズ、アルキルスズでは炭素鎖の短いもの> 長いもの、の傾向が見られる。下等動物と違う点はトリ型(R_3SnX)ではC_1(メチル基)、C_2(エチル基)のものが最強で、炭素数がこれより大きくなるに従い毒性は急激に減少する[16]。これは経口的暴露の場合に限ったもので、腸管での吸収率を反映したものである。事実、トリブチルスズは一般毒性でみる

と、経口投与の場合、LD_{50}: 99mg/kg body weight でトリエチルスズの1/13程度であるが、腹腔内投与にするとトリエチルスズと同等の毒性効果(LDL_0: 10mg/kg body weight)を発現する[1-4]。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。従って、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。現在までに報告された主な有機スズの動物における急性毒性値を Table 1 に示す。

Table 1. Acute toxicity of selected organotin compounds in mammals

Organotin	Animal species	Rout	Toxicity value (mg/kg·body weight)		
			LD_{50}	LD	LDL_0
Monoethyltin trichloride	rat	IP		200	
Monobutyltin trichloride	rat	oral	2140		
Monooctyltin trichloride	rat	oral	10000		
Monooctyltin tris (2-ethyl hexyl mercaptoacetate)	mouse	stomach tube	1500		
Dimethyltin dichloride	rat	oral			160
	rat	IV	40		
Diethyltin dichloride	rat	oral		>40	160
	rat	IP		15	
	rat	IV	25		
diiodide	rat	oral		100	
	rat	IP		26	
Dipropyltin dichloride	rat	oral			160
	rat	IV	7		
Dibutyltin dichloride	rat	oral	100	100、150*	
	rat	IV	5		
	rat	IP			7.5
	mouse	oral	35、112*		
	rabbit	oral			50
dioxide	rat	oral	520		
	rat	IP	39.9		
dilaurate	rat	oral	175		
	rat	IP		85	
di (monobutyl maleate)	rat	oral	120		
diacetate	rat	oral	110		
bis (di-2-ethylhexyl thioglycolate)	rat	oral	510		
Dioctyltin maleate	rat	oral	1265		
dilaurate	rat	oral	6450		
	rat	IP	95		
dioxide	rat	IP	2500		
diacetate	rat	IP	>800		
bis (2-ethylhexyl mercaptoacetate)	mouse	stomach tube	2010		
thioglycolate	rat	oral	945		
mercaptide	rat	oral	750		
Diphenyltin dichloride	rat	oral			410
Trimethyltin acetate	rat	oral	9.1		
sulfate	rat	oral		30	
	rat	IP		16	
hydroxide	mouse	SC			1.8
Triethyltin chloride	rat	IP	5		
Acetate	rat	oral	4.0、7.6*		
	rat	IV	4.2		
sulfate	rat	oral		10	
	rat	IP	5.7	10	
	rabbit	oral		10	
	rabbit	IP		10	
	guinea pig	oral		5-10*	
	guinea pig	IP	3		

bromide	mouse	Inhal			1640**
Tripropyltin acetate	rat	oral	118.3	>40	
bromide	mouse	Inhal			1650**
Tributyltin chloride	rat	oral	129		
	mouse	stomach tube	117		
acetate	rat	oral	99,113, 380.2*	50-100*	
	rat	IP		10	
	rabbit	oral		60	
	guinea pig	oral		20	
	mouse	stomach tube	46		
oxide	rat	IP	7		
linolate	rat	oral	1305		
oleate	mouse	stomach tube	230		
laurate	mouse	stomach tube	180		
benzoate	mouse	stomach tube	108		
bromide	mouse	Inhal			1030**
Bis (tributyltin) oxide	rat	oral	122,148, 194,234*		
	rabbit	dermal	11700		
Tricyclohexyltin acetate	rat	oral	1000	>100	
hydroxide	rat	oral	235,540, 650*		
	rat	IP	13		
	sheep	oral		150	
	dog,cat, monkey	oral	>800		
Trioctyltin chloride	rat	oral	>10000		
acetae	rat	oral	>1000		
laurate	rat	IP	>800		
Triphenyltin Acetate	rat	oral	125,136, 429,491*	>150	
	rat	IP	8.5,11.9, 13.2*		
	rat	IV	18		
	mouse	oral	81.3		
	mouse	IP	7.9		
	mouse	SC	44		
	rabbit	oral		>40	
	guinea pig	oral	23.5,41.2*	10	10
	guinea pig	IP	3.74		
	guinea pig	dermal			180
hydroxide	rat	oral	46,171,240, 268,360*		
	mouse	oral	100		
	mouse	IP	700		
fluoride	rat	oral	1170		
	mouse	oral	460		
	rabbit	dermal	1000-3000		
Tetraethyltin	rat	oral	16		
	mouse	IP			32
	rabbit	oral	7		
	guinea pig	oral	37		

*: different researcher, **: mg/m^3, IP: intraperitoneal, IV: intravenous,
SC: subcutaneous, Inhal: inhalation, LD_{50}: lethal dose 50%, LD: lethal dose,
LDL_0: lowest lethal dose.

1.4. 金属スズ・無機スズの一般毒性症状

1.4.1. 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。

1.4.2. 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2000ppm で重篤な胃腸障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[17,18]。無機スズは血液－脳関門、血液－胎盤関門を通過しない。

1.5. 有機スズの一般毒性症状

主な有機スズの特徴的な中毒症状を Table 2 に示す。

Table 2. Toxic Symptoms of Organotin Compounds

Organotin	Toxic Symptoms
Monoalkyltin	lower toxicity, no significant
Dialkyltin	irritation of skin and mucous membrane, thymus atrophy, dysfunction of cell-mediated immunity and T-cell dependent humoral immunity, inflammation of bileduct(cholangitis), cholestasis, liver necrotizing lesion; marked in dibutyltin.
Trialkyltin	disorder of central nervous systems. Initial stage: cerebral concussion like symptoms, severe persistent headaches, nausea, vomiting, anorexia, rapid loss of body weight. Development stage: muscular weakness of limbs, paralysis of hind legs, tremors, symptoms and signs caused by increased intracranial pressure, interstitial edema of white matter of central nervous system, psychomotor changes, papilloedema, disorder of learning and memory, impairment of the sensory organs, transient pareses and sometimes permanent paralysis, coma, death; marked in tributyltin, triethyltin, trimethyltin.
Tetraalkyltin	symptoms are similar to that of trialkyltin following dealkylation in the body.
Triphenyltin	inflammation of digestive tract, liver lesion, immunosuppression, decrease in lymphocyte number.
Tricyclohexyltin	irritation of skin and mucous membrane, loss of body weight, disorder of circulatory organs (increase in heart rate, decrease inblood pressure, abnormality in electrocardiogram).

1.5.1. 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。

1.5.2. 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暴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、高濃度暴露では胆管炎症ならびに肝の壊死性障害である[162]。免疫系症状に関しては、「3. 免疫毒性」の項に記載。胆管炎症に関しては、その発症要因として(5)血清中ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)活性の低下、(6)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、この時(7)高ビリルビン血症、血清 GOT、GPT 値の上昇など胆道障害、閉塞による所見が見られる。その他、(8)皮膚や粘膜に対する刺激作用などが考えられる。

1.5.3. トリアルキルスズ

標的臓器は脳、中枢神経系である。その脳神経症状に関しては、「4. 脳神経毒性」の項に記載。一般毒性症状としては、トリブチルスズの場合、亜急性の経口暴露によって体重減少、食欲不振、下痢、運動不活発、貧血、肝障害などがみられる。また、肝細胞の脂肪変性、消化管や腎の出血などをみた報告[19]もある。トリブチルスズクロライドを１－3.7mg/kg 腹腔内注射した場合、脳重量の増加、脾、腎の腫大がみられている(マウス)。

ビス－(トリブチルスズ)オキサイド(TBTO)のウサギに対する経皮毒性では、体重減少、軽度の後肢筋力低下がみられている。眼に対する影響として眼瞼紅潮、浮腫、出血、潰瘍形成がウサギでみられている[20]。また、妊娠時(あるいは出生前)に 5 mg/kg を15日間経口暴露されたラットで仔の学習行動に異常が認められている。

1.5.4. 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。

1.5.5. 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見られるが、その毒性は一般にアルキルスズよりも低い。飼料中50ppm 添加食で276日間飼育されたラットにおいて著変はみられていない。急性経口投与実験(ラット)では、体重低下、下痢、食欲不振、喘鳴がみられ、またウサギではそのほかに鼻出血がみられている。モルモット腹腔内投与では衰弱と後肢麻痺がみられる。飼料中25ppm 添加食で 8 週間飼育したイヌでは、白血球、赤血球数の減少、体重減少、肝の組織学的変化がみられている。また、5～10ppm 添加食で2年間飼育したイヌでは、脳、腎、肝の重量増加がみられたが、組織学的には変化を認めなかった[21]。白血球ないしリンパ球の軽度の減少は、そのほかラット、モルモットでもみられている[21]。また、妊娠時(あるいは出生前)に 4 あるいは 8 mg/kg を15日間経口暴露されたラットで仔の学習行動に異常が認められている。しかし、仔の形態ならびに外見上の発育には異常は認められていない。最近の報告では、催奇性や皮膚感作性は否定されている。

2. ヒトにおける典型的な(集団)中毒事例

2.1. 無機スズ

pH3.0という酸性のフルーツポンチの缶詰(スズ含量：2000ppm)で重症胃腸障害発生の記録がある。缶詰内容液が酸性の場合は果汁に含まれているクエン酸や酒石酸のような弱い有機酸によっても接触している時間に比例してスズが溶出し、クエン酸スズのような無機スズ化合物となり、ある程度以上の濃度(200-300ppm 以上)になれば胃腸症状(嘔吐、嘔気、腹痛など)を惹き起こすことになる。

2.2. 有機スズ

現在までに報告されているヒトにおける有機スズの典型的中毒事例はほとんどが職業上あるいは医薬品として大量暴露した場合の急性中毒であり、有機スズ汚染食品などからの中毒例は今のところ明確でない。しかし、たとえ微量ではあっても海洋汚染や食品汚染の如く食物連鎖から長期にわたって暴露し、生体濃縮している(潜行型環境汚染の)危険性は十分にある。

外国における古い事例としては実験者が自ら暴露した事例で、トリエチルスズ合成中のヒューム吸引による中毒である(White,1880)。激しい頭痛、嘔気、全身衰弱、下痢、蛋白尿を主訴とした。

最も有名な集団中毒事例は1954年、フランスで起こったスタリノン中毒事件である[22]。スタリノンは皮膚化膿症、にきび、骨髄炎などの細菌感染症に有効な治療薬として頻用された有機スズ製剤で、1カプセル中に15mg のジエチルスズジアイオダイドと賦形剤として100mg のリノールを含む製剤であるが、この中にジエチルスズ量の10%程度のトリエチルスズアイオダイドが不純物として混入しており、これが中毒の主な原因物質と推定されている。約1000人が服薬し、217人が発病、そのうち110人が死亡した。症状は内服 4 日目頃より強い頭痛、嘔気、嘔吐で始まり、一過性の四肢麻痺や視力障害、脳浮腫による頭蓋内圧亢進などを伴う。重症例では意識混濁、痙攣から昏睡状態となり死亡する。110人の死亡者の剖検の結果では脳白質や髄膜に著明な浮腫が認められた。これらの諸症状は動物実験で得たトリエチルスズによる症状と全く同じであった。

他の典型例として、日本における労働災害の事例がある。その1つは10年来、有機スズの製造研究に従事してきた労働者で、頭痛、嘔吐を主訴とし、脳浮腫、脳圧亢進、うっ血乳頭、中等度の乳頭浮腫などのトリアルキルスズ中毒症状や、胆管上皮の変性、肝障害などのジアルキルスズ中毒症状など、動物実験での症状と同様の症状を訴えた[23]。患者の生体試料から高値のスズが検出された。ジアルキルスズの排泄促進治療に BAL、脳浮腫に対しては高張ブドウ糖、チオクト酸、メタボラーゼ、脳圧亢進に対しては尿素、髄圧正常化に間けつ的腰椎穿刺などを施行し、約 6 ケ月で脳圧亢進症状の改善をみた。

この他にも、塩化ビニル安定剤の製造に携わる作業者に上気道刺激症状および肝機能障害(1956年)、皮膚障害(1961年)、びまん性表層性角膜炎(1957年)、ブチルスズ合成工に強度の嗅覚障害(1959年)など職業上の中毒事例が報告されている。

3. 免疫毒性

3.1. 無機スズと免疫

これまでに、生体内におけるスズの分布[24-34]、作用、役割に関する研究は多いが、無機スズ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 らは胸腺がスズの主な貯蔵庫であり、スズは胸腺内で癌細胞に作用する循環性のスズステロイドに作り替えられ、発癌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、彼らは無機スズ ^{113}Sn や ^{14}C ーラベルの有機スズを用いた易癌化性マウス(例えば A/KI 乳房腺癌系および AKR 白血病系)と難癌化性のマウス(例えば COBS 系：cesarean-originated, barrier-sustained outbred albino mice)の実験で、1) 難癌化性マウスでは外来スズはまず胸腺に集積[35]し、しばらく貯留後、リンパ系循環へ入っていく[36-38]が、2) 易癌化性マウスではスズは胸腺

に貯留しないこと[36,37,39-43]から、ヒトスズー胸腺ー抗癌なる軸の存在を仮想し[36]、さらに3) ラットにおけるスズ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[36]、4) 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[44-47]などの知見から、この軸をさらに亜鉛とエイジングプロセスとに結びつけ[36]、スズは胸腺中で癌細胞に対して直接あるいは間接的に作用する1つ以上の循環性のスズ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癌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。著者らの追試では、一般動物における胸腺中のスズが極めて微量(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。

3.2. 有機スズと免疫

1966年、Verschuurenらはトリフェニルスズ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[48]。これがスズ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[49,50]。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スズばかりでなく、トリブチルスズやトリシクロヘキシルスズによっても引き起こされることが明示され[50,51]、最近で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がすべての有機スズの中で最も強力な作用をもつことが明かとなってきた[1,2,8-11,52-68]。

3.2.1. 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[1-7,54,55,64-68]。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[1-7,55-57]。

トリブチルスズやトリフェニルスズのようなトリ有機スズもまた胸腺依存性免疫応答を抑制するが、トリメチルスズやトリエチルスズは免疫毒性よりはむしろ神経毒性[51]の方が顕著である。

また、高級トリアルキルスズでは、トリヘキシルスズはほんのわずかにしか、トリオクチルスズは全く胸腺に影響を与えない。結論的には、有機スズによる免疫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的リン酸化反応の抑制や脳浮腫よりもより鋭敏である。

3.2.2. 胸腺萎縮

上述の如く、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[1-11,52-68]。

Table 3に示すように、種々の有機スズをそれぞれ単独に100ppm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みると、各種有機スズ化合物のなかで、胸腺萎縮作用の最も強いのはジブチルスズやジオクチルスズであり、次いでトリブチルスズである[55-57]。ジブチルスズやジオクチルスズの経

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

	Body weight	Thymus	Adrenal	Liver	Spleen	Kidney	N
Bu_2SnCl_2	97	37****	119	93	98	96	6
Bu_3SnCl	90	58***	132*	93	75*	86*	7
$BuSnCl_3$	95	106	116	91	89	106	6
Bu_4Sn	101	88	119	89	79*	96	6
Pr_2SnCl_2	84	89	98	82**	88	97	7
Me_2SnCl_2	96	92	97	85*	112	99	6
$MeSnCl_3$	105	85	103	101	92	100	6
Oc_2SnCl_2	101	36****	100	104	116	100	7
Ph_3SnCl	91	100	113	89*	87	99	6
$SnCl_4$	88	83	110	92	73**	103	6

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

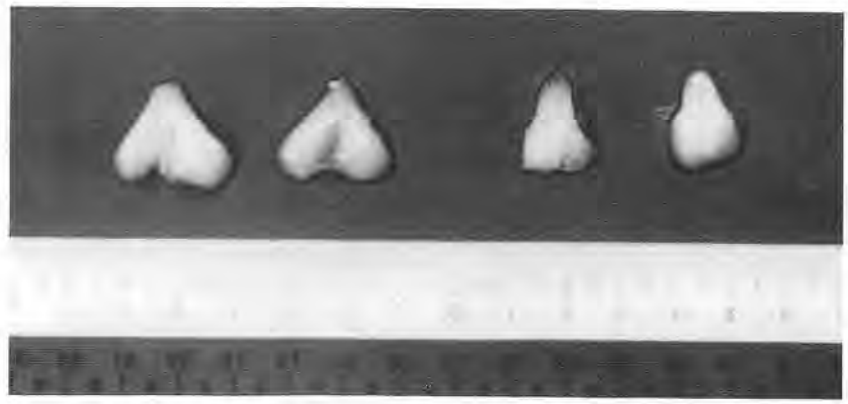

Figure 1. Thymus atrophy in rats produced by feeding, from left to right, 0 or 100 ppm dibutyltin dichloride (Bu_2SnCl_2) for 2 weeks.

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[67])(Fig.1)。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[1-11,55-67]。

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(Fig.2)[1-11,44,55-63,69,70]。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、この消失は胸腺での有機スズ濃度と萎縮とが逆相関を示すこと[1-11,61,62,65]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[1-11,56,57,61,62,72]などから、有機スズ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次的な細胞死によるものであると結論した[1-11,56,57,61,62,72-75]。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。

3.2.3. T細胞膜表面抗原の変化

上述の如く、ジブチルスズやジオクチルスズ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[44,66,71]、T細胞膜の表面抗原であるThy1.1抗原はT細胞の成熟に伴って減少し、末梢の成熟型T細胞で著しく減少する抗原であるが、有機スズ暴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Thy1.1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、有機スズ暴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

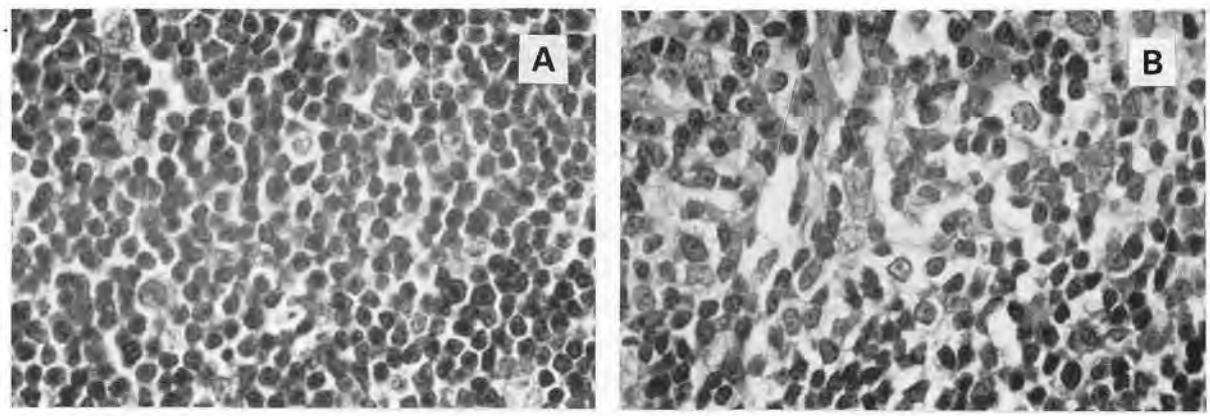

Figure 2. Part of the thymic cortex from a control rat (A) and a rat (B) fed 100 ppm dibutyltin dichloride for 2 weeks. Note the complete lymphocyte depletion of the cortex (B). Hematoxylin and eosin; x 400.

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、有機スズ暴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スズに対して抵抗性が非常に弱く(感受性が大)[44]、有機スズ暴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[44,66,73]。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、有機スズ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、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。

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

Lymphocyte subpopulation	Relative count (%)[a]			
	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

[a] The values are the mean ± SE of 5 Wistar-derived weanling rats (male, 40-45g) per group. After 10 days of feeding with NMF solid diet containing 100 ppm Bu_2SnCl_2 (Oriental Yeast Co.Ltd.), cell suspension were made of the thymus and peripheral blood cells, and lymphocyte subpopulations analyzed on a fluorescence activated cell sorter (FACS) with monoclonal antibodies to rat cell surface determinants. The clones of antibodies used are indicated between parentheses. Those marked with asterisks differ significantly (Student's t test) from the corresponding control value: * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$.

3.2.4. 血中サイムリン活性の抑制

胸腺萎縮時の末梢血リンパ球におけるThy1,1抗原は有意に低下し、明らかに血中サイムリン活性が低下していることが確認される。後述の内分泌毒性(5.1)の項を参照。

3.3. 有機スズの抗腫瘍活性

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スズにはさらに抗増殖作用[1,2,6,8-11,72-86]や抗炎症作用(後述)[1,2,8-11,87-93]が存在することを見い出した。そして、この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。例えば、in vitro実験では10^{-7}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)以上のジブチルスズがリンパ球トランスホーメーションや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[1,2,8-11,72-75]。さらに、BALB/c 3T3細胞のトランスホーメーションにおける2段階発癌(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、ジブチルスズは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[1,2,8-11,72-75]。

またin vivo実験では、ジブチルスズは活性の順にエールリッヒ腹水癌、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などの各種担癌マウスに対して、再現性のある抗腫瘍活性を示す[1,2,8-11,72-75,83-85]。とくに、エールリッヒ腹水癌システムに対して最も強い活性を示し、3.0mg/kgの1回投与で延命率(Life Span: T/C)は186 %を示す[1,2,8-11,72-75,83-85]。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)システムに対する抗腫瘍効果をみると、ジブチルスズ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[1,2,8-11,72-75]。

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[1,2,8-11,94-98]。

3.4. 有機スズの抗炎症活性

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スズの抗炎症作用の可能性が示唆された[87-93]。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、我々の興味を有機スズ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、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, p.o)の抑制効果をハイドロコーチゾン(1～10mg/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[90]。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(1 mg/kg, p.o)の抑制効果はほぼハイドロコーチゾン(10mg/kg, p.o)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[75,87-93]。

3.5. 胸腺萎縮の耐性発現

前述の如く、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暴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[1,8-11,67,99-106]。Fig.3 に示す如く、ジブチルスズの場合、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週目以降次第に回復し始め、8週目で完全に回復する。トリブチルスズの場合もアポトーシス由来の胸腺萎縮を誘発するが、このような回復は見られない。ここに、ジブチルスズとトリブチルスズの胸腺萎縮誘発のメカニズムの違いが明確化される。ジブチルスズに見られるこの耐性発現の要因として、1) 分解酵素の誘導、2) 錫結合物質の誘導、3) 細胞死抑制因子の誘導などが考えられるが、耐性が完成する8週目においても胸腺内の有機スズの大半は暴露されたジブチルスズ本体のままで、しかも胸腺萎縮を引き起こすのに十分な高濃度で存在しており(Fig.9)、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なう無毒化によるものではないことが解かった[1,8-11,99-104]。そこで、他の二因について検討した。まず、胸腺を水溶性から脂溶性に至る6つの画分に

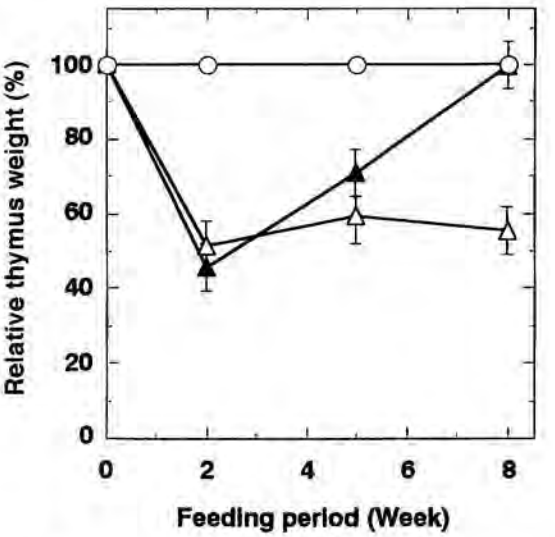

Figure 3. Relative thymus weight (% of control) of rats fed 100 ppm of dibutyltin dichloride or tributyltin chloride throughout the experimental period. Vertical bars denote SE of the mean for ten determinations. (○) Control (0 ppm) group, (▲) dibutyltin group, (△) tributyltin group.

分画し、各画分中のスズの動きを観察した結果、2週目の胸腺萎縮時には大半のスズは胸腺の結合組織ではなく胸腺細胞に入り水溶性の画分にあるスズ結合物質に一旦貯留するが、8週目の耐性発現時には次第に膜や腱などの不溶性組織にあるスズ結合物質へ移行・集積し、局在化していることが解かった[1,8-11,101-104]。また、8週目の耐性発現時の各種胸腺抽出画分を用いてジブチルスズ誘導の細胞死(=萎縮の原因)に対する抑制効果を調べた結果、水溶性のメタロチオネインファミリー画分が有意の抑制を示し、有機スズ暴露と共にその画分の誘導も増大していることから、細胞死抑制因子の誘導が示唆された。そこで、この水溶性のメタロチオネインファミリー画分を MonoQ カラムで精製したところ、数種の蛋白質が細胞死抑制に関与していることが解かった。それらの精製した蛋白質の内、現在、N 末端のアミノ酸配列の決定から判明したものの一つは血清アルブミンである。この血清アルブミンがジブチルスズの毒性軽減に如何に関与しているかは今後の課題であるが、血清アルブミン以外に現在のところ未同定ではあるが細胞死抑制活性を持つ数種の蛋白質が発現しており、この耐性には複数の要因の関与も考えられる[105,106]。

これらの結果から、この萎縮の耐性発現は有機スズの膜や腱などの不溶性組織にある錫結合物質への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ろうと思われる。これは前述(2.1.無機スズと免疫の項)のスズ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。

4. 脳神経毒性

4.1. 一般中枢神経毒性

脳、中枢神経系を標的臓器とするのはトリアルキルスズである。最も特徴的なものは中枢神経系白質のミエリン内の浮腫に基づく中枢神経症状である[1-5,69,107-113]。四肢脱力、後肢麻痺、全身の振戦、痙攣(ウサギ)などがみられ、投与中止で回復する。腹腔内投与では意識消失もみられる(イヌ)。しかし、このような中毒症状の発現は経口的暴露の場合、トリエチルスズやトリメチルスズにおいて顕著であり、トリプロピルスズやトリブチルスズでは微弱である。この毒性効果の強弱は有機スズの脳への移行率の差(トリエチルスズ〉トリプロピルスズ〉トリブチルスズ)ともよく相関しており、これはとりもなおさず経口的に生体暴露した場合の腸管での吸収率を反映したものである。事実、トリブチルスズは一般毒性でみると、Table 1 に示すように、経口投与の場合、LD_{50}:99mg/kg body weight でトリエチルスズの1/13程度であるが、腹腔内投与にするとトリエチルスズと同等の毒性効果(LDL_0:10mg/kg body weight)を発現する。

中毒症状の進展をみると、(1)初期には脳震盪に類似、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。一般的には、刺激反応性、抑うつ性、攻撃性、頭痛、振戦、痙攣、そして性欲変化[163,164]を含む種々の精神運動性の変化がみられる。

4.2. 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、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[114-118]。記憶学習障害と嗅覚障害の併発はまさにアルツハイマー病の併発症状そのものであるが、最も神経毒性の強いトリブチルスズの投与実験では、有機スズの脳内暴露に伴なって、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(後述6.6.1)。その中でも、とくに記憶・学習系では海馬の門領域(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含される亜鉛の消失が顕著である(Fig.16)。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。しかるに、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 N-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDA 受容体)などのグルタミン酸受容体ファミリー、電位依存性カルシウムチャンネル、ATP 作動性チャンネルなどの活性化を介する細胞内カルシウム濃度の増大、カルシウム濃度の増大を伴う長期増強(long-term potentiation, LTP)の誘導・持続、プロテインキナーゼ C (PKC)、Ca^{2+}／カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaM キナーゼ II)、チロシンリン酸化酵素(Fyn)などの蛋白質リン酸化酵素、あるいは一酸化炭素(CO)、一酸化窒素(NO)、アラキドン酸(AA)などの逆行性伝達物質(retrograde messenger)などの分子機構に関与する[119]。従って、有機スズ暴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ンネルを撹乱し、その後の記憶・学習の基礎過程を障害しているものと思われる(Fig.17)。

4.3. 感覚系障害

トリアルキルスズは視覚系[120,121]、聴覚系[122-124]、嗅覚系[1,2,125-129]、身体感覚系[130]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[131]。

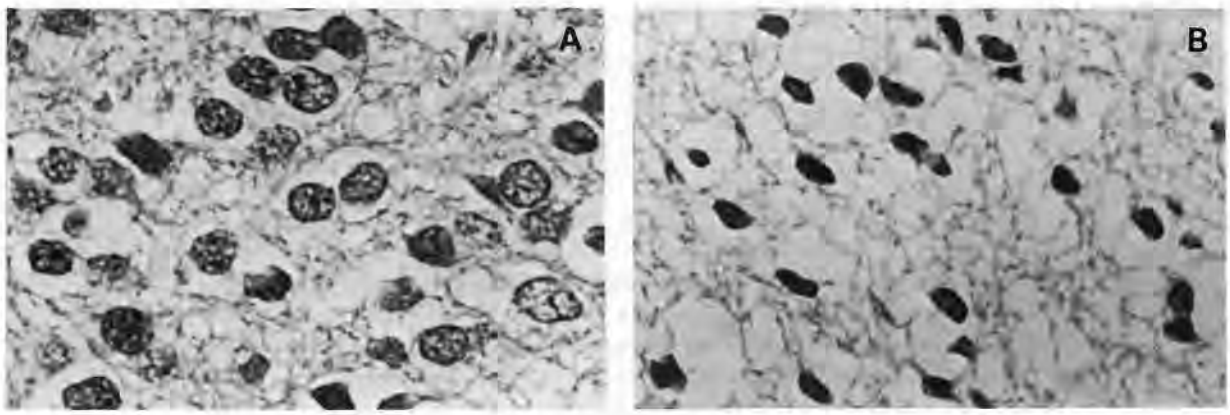

Figure 4. Part of the olfactory cortex from a control rat (A) and a rat (B) given a single intraperitoneal (i.p.) injection of tributyltin chloride (Bu_3SnCl)(2.0 mg/kg body weight). (A) control, (B) 3 days after the tributyltin-treatment. Extensive destruction of the cortical neurons was observed. Hematoxylin and eosin; x250.

4.3.1. 嗅覚障害

古くにブチルスズ合成工に強度の嗅覚障害をみた職業上の中毒事例が報告されているが[132]、その発症機序等についての報告は全く無い。著者らのトリブチルスズを用いた実験では、有機スズの脳内暴露に伴なって、脳内各組織における微量元素バランスは著しく変動し、とく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(後述6.6.1)[125-129]。後述(6.6.4)の如く、生化学的所見からこのカルシウムの過剰集積が嗅覚系部位の細胞毒性や機能障害を誘発し、嗅覚障害すなわち嗅覚情報伝達系や嗅覚ニューロンの細胞死を誘発しているものと考えられる。実際に組織病理学的所見でも、嗅球ならびに嗅上皮(とくに、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(Fig.4)、形態学的にはネクローシスならびにアポトーシスの両方が観察される[1,125-129]。また、このカルシウムの過剰集積の程度は有機スズの化学構造に依存し、トリブチルスズ〉トリプロピルスズ>トリメチルスズ>>ジブチルスズ=モノブチルスズ>テトラブチルスズの順であり、嗅覚系に対する有機スズの毒性の強さとも良く一致している(後述6.6.3.)。

5. 内分泌毒性

5.1. 血中サイムリン活性の抑制

前述(3.2)の項に示す如く、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かつ可逆的に萎縮させ、細胞性免疫ならびにT細胞依存性の免疫機能を抑制する。この有機スズによる免疫不全の発症機序としては量および質の両要因が考えられる。量的要因としては胸腺萎縮が主であり、細胞死による萎縮の系が考えられ、また質的要因としては胸腺におけるTリンパ球の分化、成熟過程の異常と免疫応答系の混乱が考えられる。事実、有機スズ暴露によって末梢血リンパ球における Thy1,1抗原の減少、胸腺細胞における α/β 抗原の減少、CD2 抗原は変化せず、胸腺細胞における CD4 抗原や CD8 抗原の増大、未分化細胞の減少、末梢血リンパ球における未分化細胞の減少などがみられる。このような胸腺内T細胞の分化成熟過程では種々の胸腺ホルモンが関与するが、本稿ではその一つである血中サイムリンについて紹介する。血中サイムリンは胸腺から分泌され、T細胞の増殖や分化を促進する胸腺ホルモンの一種であり、亜鉛を結合したノナペプチドである。未熟細胞における Thy1,1抗原の発現や CD4 あるいは CD8 抗原をもつ成熟細胞の活性化などの作用をもち、亜鉛を失うことによって活性が消失することが知られている。そこで、実際に血中サイムリン活性測定法を開発して、有機スズ暴露動物の血中サイムリン活性を測定した結果、Table 5 に示すように、胸腺萎縮時の末梢血リンパ球における Thy1,1抗原は有意に低下し、明らかに血中サイムリン活性が低下していることが確認された。

5.2. 脳組織中副甲状腺ホルモン(PTH)の蓄増

有機スズの脳内暴露に伴なって、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が、とくに嗅覚系ではカルシウムの嗅球や嗅上皮への集積が顕著であり、有意かつ選択的である。生化学的所見からこのカルシウムの過剰集積が嗅覚系部位の細胞毒性や機能障害を誘発し、嗅覚障害すなわち嗅覚情報伝達系や嗅覚ニューロンの細胞死を誘発しているものと考えられる。トリブチルスズの腹腔内への1回投与の場合、トリブチルスズ本体は速やかに脳内各組織に達し、投与1日後に最高値を示すが、以後急速に減少する(Fig.5)。このような有機スズ暴露の状況下で脳内各組織における微量元素の動きをみると、嗅覚系では後述(6.6.1)の如く、トリブチルスズの嗅球暴露に伴なってカルシウムの嗅球への過剰集積がみられる。全く同様の有機スズ暴露の状況下で脳内各組織における副甲状腺ホルモン(PTH)の動きをみると、嗅球においてPTHの著しい増大がみられる(Fig.6)。し

Table 5. Thymulin activity in the serum of organotin-exposed rats and normal rats

Serum	Relative count (%)[a)]
Control	76.89 ± 2.53
Organotin-exposed	52.36 ± 1.98***

a) Pre-T lymphocytes ($2x10^6$ cells/ml) separated from splenocytes of adult thymectomized SPF Wistar-derived male rats were incubated for 2 hr at 37℃ with the serum of SPF Wistar-derived male rats fed NMF solid diet containing 100 ppm dibutyltin dichloride (Oriental Yeast Co.Ltd.) for 2 weeks. Thymulin activity in the serum was determined by analysing a newly-produced Thy1,1 antigen on T cell surface with fluorescein-labelled anti-Thy1,1-monoclonal antibodies on a fluorescence activated cell sorter (FACS, Becton Dickinson). Those marked with asterisks differ significantly (Student's t test) from the corresponding control value: *** $p<0.001$.

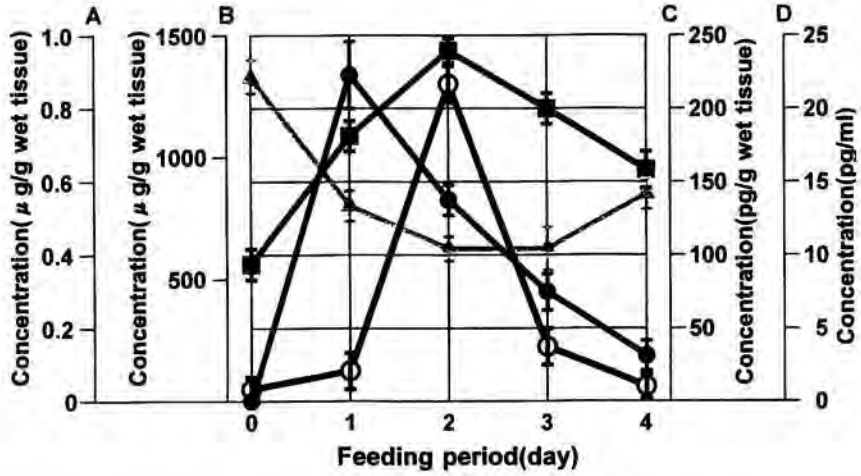

Figure 5. Movement of tributyltin, calcium and parathyroid hormone (PTH) in the olfactory bulb and the serum of rats which received a single i.p. injection of tributyltin chloride (2.0 mg/kg body weight). Vertical bars denote SE of the mean for ten determinations. Tributyltin in the olfactory bulb (● in the A axis), calcium in the olfactory bulb (○ in the B axis), PTH in the olfactory bulb (■ in the C axis), PTH in the serum (▲ in the D axis).

かも、カルシウムの嗅球への著しい移行と嗅球中 PTH の著しい増大とが相関している(Fig.5)。従って、有機スズ暴露に伴なうカルシウムの嗅球への著しい貯留も、1つには組織内外(あるいは細胞外)における PTH の増大によるものであることが考えられる。即ち、嗅覚情報伝達系における細胞外カルシウム流入の引き金となっていることが考えられる(Fig.19)。ちなみに、血清中 PTH はいずれの実験においてもコントロール群より著しい低値を示すが、これは、組織中の高カルシウムレベルを低下させるべく抑制されているためではないかと考えられる。そして、この結果はとりもなおさず 1) 脳内にも PTH 作動機構が存在すること、および 2) 脳内特定元素の特定組織への過剰蓄積と組織中 PTH との関連性を示唆している[125-127]。ちなみに、ヒツジの下垂体での PTH 産生[133]や脳内での PTH レセプターの存在[134]が確認されている。

6. 活性発現の機序

6.1. スズの体内分布

6.1.1. 無機スズ

スズの生体内分布については1930年代頃より数多くの報告[3,8-11,24-34]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。スズはヒト組織中にはかなりの量で存在しており[3,8-11,30,31,33,34]、生体中にみつかる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[31]。

ヒト組織中のスズレベルは地理学的地域、年齢、性で

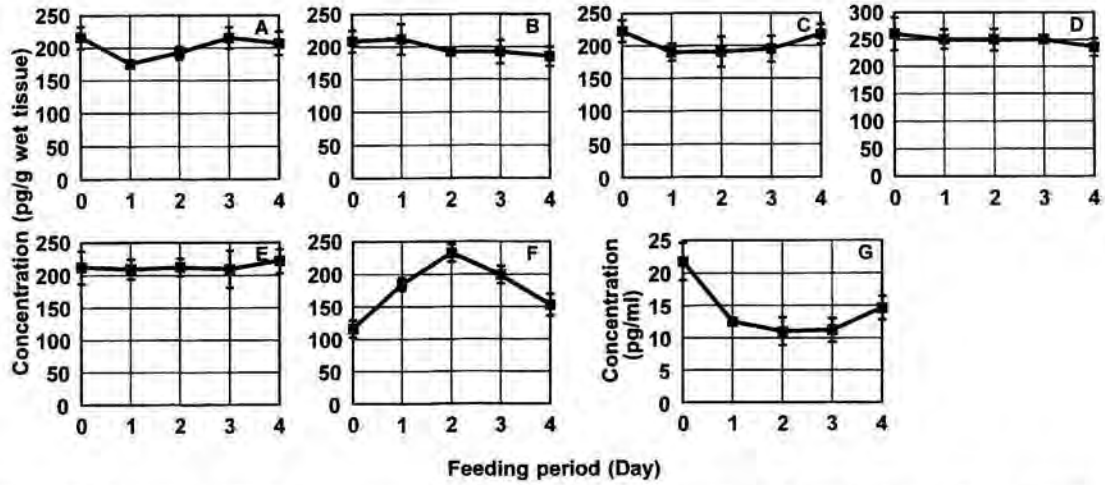

Figure 6. Movement of PTH in various brain tissues and serum of rats which received a single i.p. injection of tributyltin chloride (2.0 mg per kg body weight). Vertical bars denote SE of the mean for seven determinations. (A):Hippocampus, (B):cerebellum, (C):medulla oblongata, (D):cortex, (E):corpus striatum, (F):olfactory bulb, (G):serum.

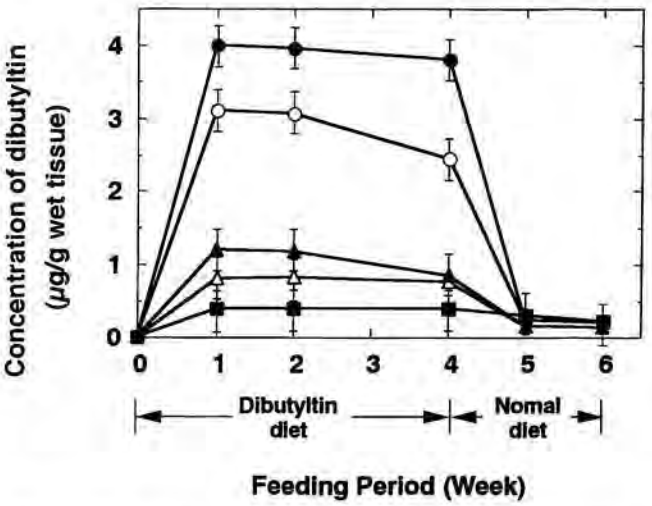

Figure 7. Distribution patterns of dibutyltin compounds in various organs of rats fed 100 ppm dibutyltin dichloride for 4 weeks and after that period a normal diet for 2 weeks. (●) Kidney, (○) liver, (▲) spleen, (△) thymus, (■) brain.

はなく、主に摂取食物中のスズ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、そのスズの特定の源泉については充分に知られていない。ちなみに食品中のスズ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、ビーチ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：μg/g 湿重量)。

スズの1日摂取量についてはいくつかの報告[27,31,135]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だいたい1～4 mg である。スズの1日必要量については未だ不明であるが、スズ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[26,31,135-138]がある。それによると外来スズ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[136]は摂取されたスズの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[31]はアメリカ成人の1日のスズ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。

6.1.2. 有機スズ

Sn-C 結合を有する有機スズ化合物はσ結合で結ばれる共有結合性化合物であり、$RSnX_3$、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、側鎖の数や種類によって、また暴露形態の違い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。

有機スズは暴露後体内の各組織に分布するが、臓器中濃度で表わすと、ジブチルスズの連続経口投与の場合、腎臓>肝臓>>脾臓>胸腺>脳の順(Fig.7)であり[139]、トリブチルスズの一回経口投与の場合、1日後(肝臓だけは2日後)に最高値を示し、腎臓>脾臓>赤血球>肝臓>／＝脳>血清の順(Fig.8)である。一般に循環系への移行が顕著である。また、脳への移行は低値であるが、逆に残留性は高い[140]。

また、体内の有機スズは一般に5%以下ではあるが、代謝(脱アルキル化)される[141-143]。ジブチルスズの連続経口投与の場合、胸腺中の有機スズは8週の間、大半がジブチルスズ本体のままで存在し、その代謝産物であるモノブチルスズは3%程度である(Fig.9)[1,2,

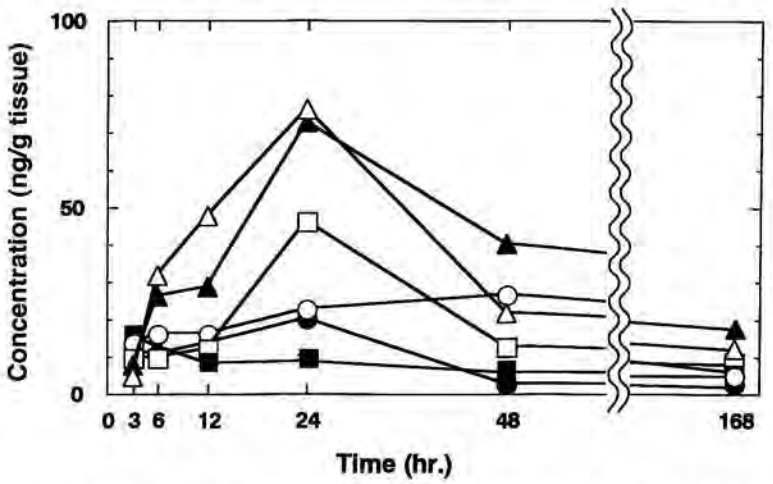

Figure 8. Distribution patterns of tributyltin compounds in various organs of rats after a single oral administration. Tissue samples (about 0.1g) from rats given tributyltin chloride(6.5mg per kg body weight) were subjected to the GC method using tripropyltin chloride as an internal standard. Tributyltin compounds are expressed as chlorides (ng/g of tissue wet weight). Each point represents the mean of five determinations. (○) Liver, (●) brain, (△) kidny, (▲) spleen, (□) red cell, (■) serum.

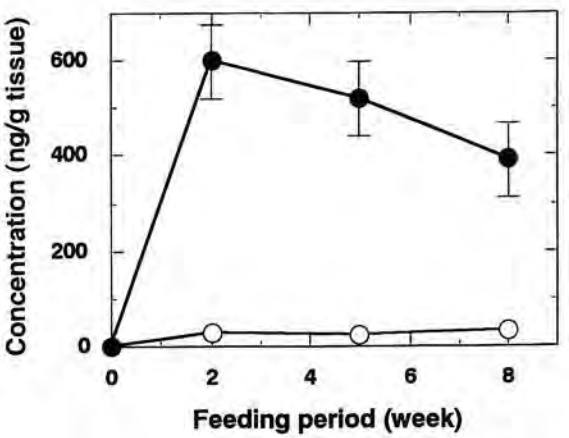

Figure 9. Movements of dibutyltin and its metabolites in the thymus of rats fed 100 ppm dibutyltin dichloride throughout the experimental period. Vertical bars denote SE of the mean for ten determinations. (●) Dibutyltin, (○) monobutyltin.

8-11]。トリブチルスズの一回腹腔内投与の場合、トリブチルスズ本体は速やかに脳内各組織に達し、投与1日後に最高値を示すが、以後急速に減少する(Fig.10)。トリブチルスズの代謝産物であるジブチルスズやモノブチルスズは経日的にわずかな増大傾向を示すが、その量は1日目では総有機スズ量の5％以下と極めて少ない。

6.1.3. 生体内生物学的半減期

無機スズの生体内生物学的半減期は26～29日である[144,145]。有機スズ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よそ25～30 ％程度であり、生物学的半減期はトリブチルスズで4日前後[144]、トリフェニルスズで10日前後[145]と一般に無機スズに比べて短い。また、^{113}Sn 標識有機スズを用いた代謝実験ではトリフェニルスズの場合[146,147]、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スズ[148]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。

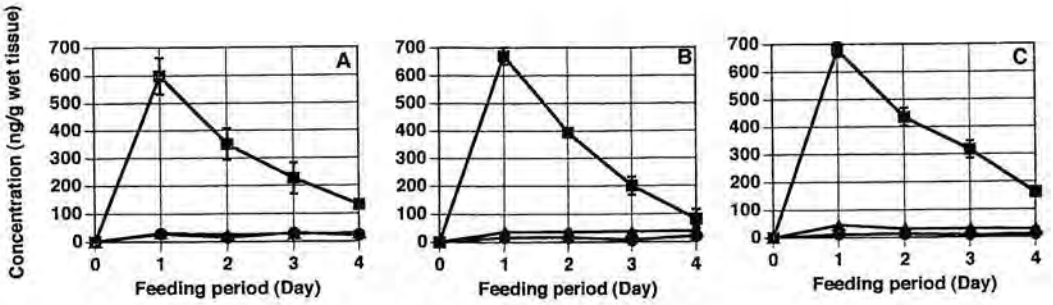

Figure 10. Movements of tributyltin and its metabolites in the brain of rats which received a single i.p. injection of tributyltin chloride (2.5 mg per kg body weight). Vertical bars denote SE of the mean for ten determinations. A: Hippocampus, B: corpus striatum, C: cortex. (■): tributyltin, (●): dibutyltin, (▲): monobutyltin.

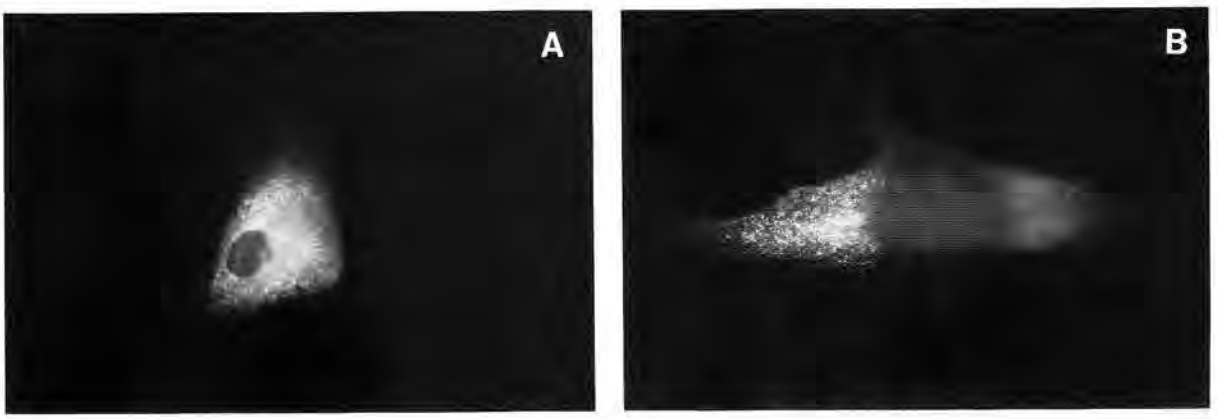

Figure 11. Intracellular distribution of various organotin compounds in fixed cells. Human skin fibroblasts were fixed with 0.5% glutaraldehyde for 10 min at room temperature, washed and incubated for 10 min at 37℃ with various organotins . The cells were then washed, incubated with 100 μg/ml morin for 5 min at 37℃, washed again, and photographed. (A): 50 μM Dibutyltin dichloride, (B): 100 μM dimethyltin dichloride.

6.2. 有機スズの細胞内分布

有機スズ化合物は側鎖の数、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るものである。螢光標識法[140,149]を用いて有機スズの細胞内分布を調べてみると、Fig.11-Aに示すように、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－小胞体(ER)領域に選択的に集積する[1,2,8-11,149-153]。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[150]。そしてまた、有機スズを暴露する前に細胞を予めTriton-X 100で処理しておくと、有機スズのゴルジ体や小胞体への集積は起こらない[150]。これらの事実から、疎水性有機スズ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スズやモノブチルスズのようなやや親水性有機スズは細胞内に広範囲に分散し、とくにジメチルスズは核周辺には集積せず、広範囲に分散する(Fig.11-B)。

おそらく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、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、この輸送は有機スズのもつ適度の疎水性(hydorophobicity；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ろうと思われる[1,2,8-11,149-153]。また逆の言い方をすれば、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言える[1,2,8-11,93,150,151,156,159,160]。

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スズはジスタノキサン(distanoxane)として、またトリアルキルスズ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[1,2]。

6.3. 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螢光標識セラミドを用いて明示できるが(Fig.12-A)、ジブチルスズの如き集積した有機スズによって完全に破壊される(Fig.12-C)

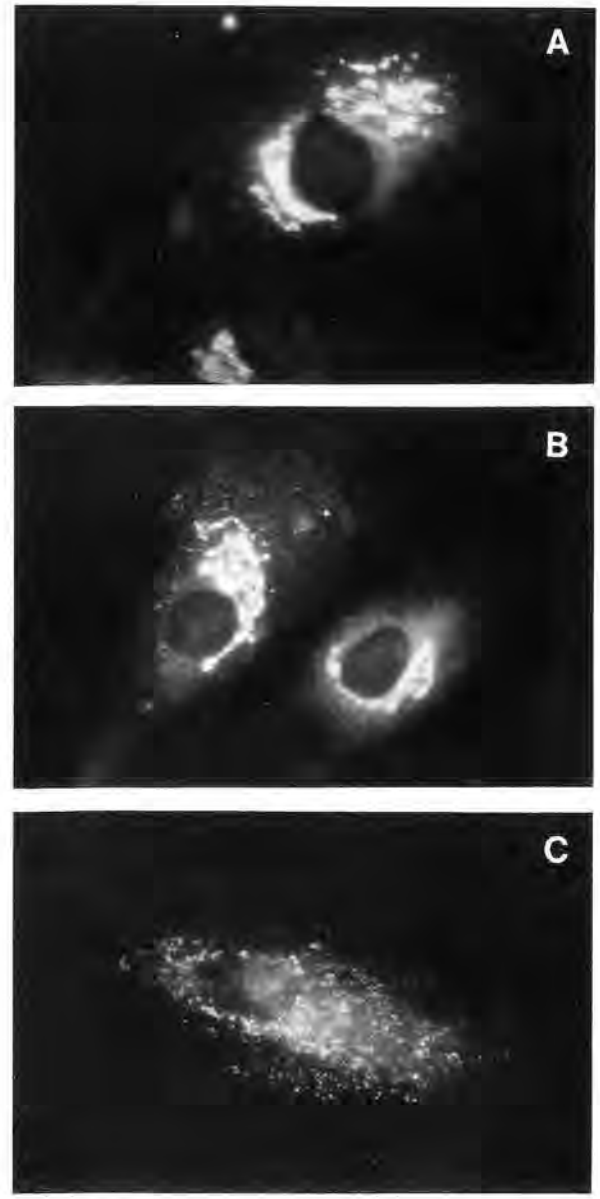

Figure 12. Effects of organotin compound on the morphology of the Golgi apparatus in living cells. Human skin fibroblasts (SF-TY) were incubated in the absence (A) or presence of 1μM Bu_2SnCl_2 for 1hr (B) or 2 hr(C), and were then stained with C_6-NBD-ceramide-BSA and viewed in the fluorescence microscope.

[1,2,8-11,149-153]。しかも、集積した有機スズ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[1,2,8-11,149-153]。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如き有機スズは小胞体の特異的細網構造(Fig.13-A)を選択的に破壊する(Fig.13-B)[1,2,8-11,154,155]。小胞体ネットワークは末梢から収縮し、大きな偏平嚢が形成され

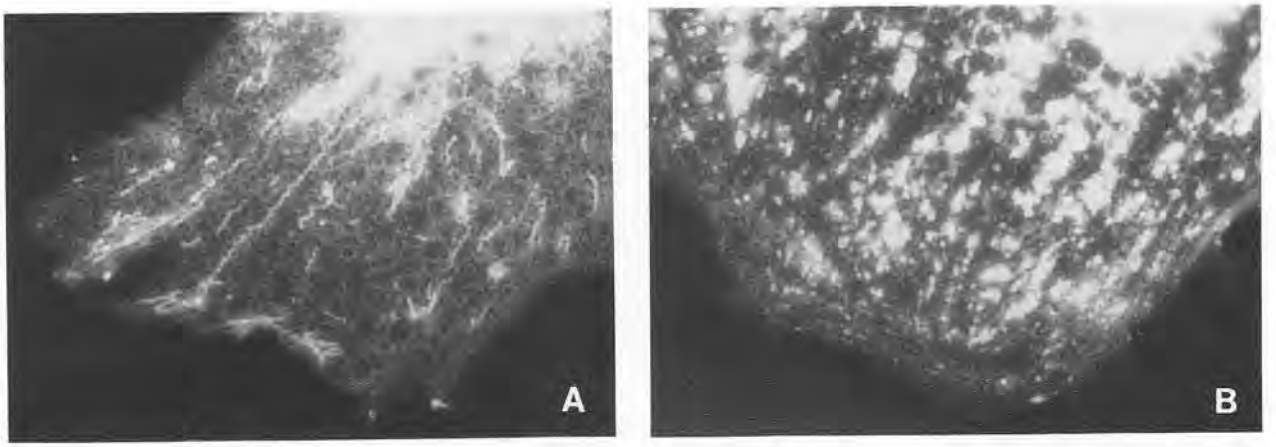

Figure 13. Effects of organotin compounds on the morphology of the endoplasmic reticulum (ER) in living cells. African green monkey kidney epithelial cell line (CV-1) was incubated in the absence (A) or presence (B) of 5μM Bu_3SnCl for 10 min at 37℃. Further, the cells were fixed with 0.5% glutaraldehyde for 5 min at room temperature, washed and incubated with 2.5 μg/ml $DiOC_6$ (3) (3.3'-dihexyloxacarbocyanine iodide) for 15 sec at room temperature. The cells were then washed and photographed.

る。そして同様に、集積した有機スズはイノシトール三リン酸(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阻害する[1,2,8-11,154,155]。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が、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。

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)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。

6.4. 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[92,156]。とくに、ゴルジ体や小胞体のリン脂質は、Fig.14 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メンブレン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[1,2,8-11,92]。とくに、ジブチルスズはホスファチジルイノシトール一リン酸(PIP_1)やホスファチジルイノシトール二リン酸(PIP_2)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

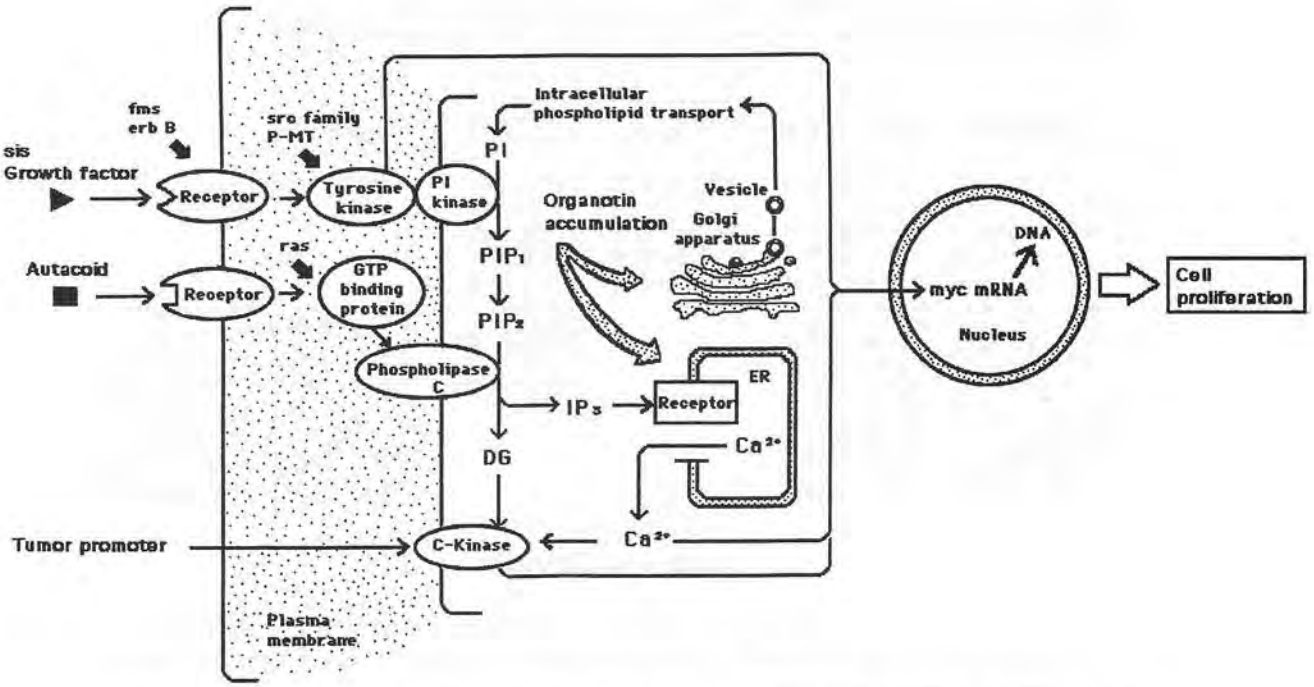

Figure 14. Some hypotheses proposed for a main pathway leading to cell growth and transformation.

(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スズ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 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、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)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(Fig.14)。

6.5. 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^{-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[1,2,8-11,72-74,156-161]。

現在、細胞増殖やトランスホーメーションのメカニズムは充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[1,2,8-11,72-74]。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 代謝回転の増大やアラキドン酸遊離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[72-74]。とくに、10^{-7}M 以上のジブチル

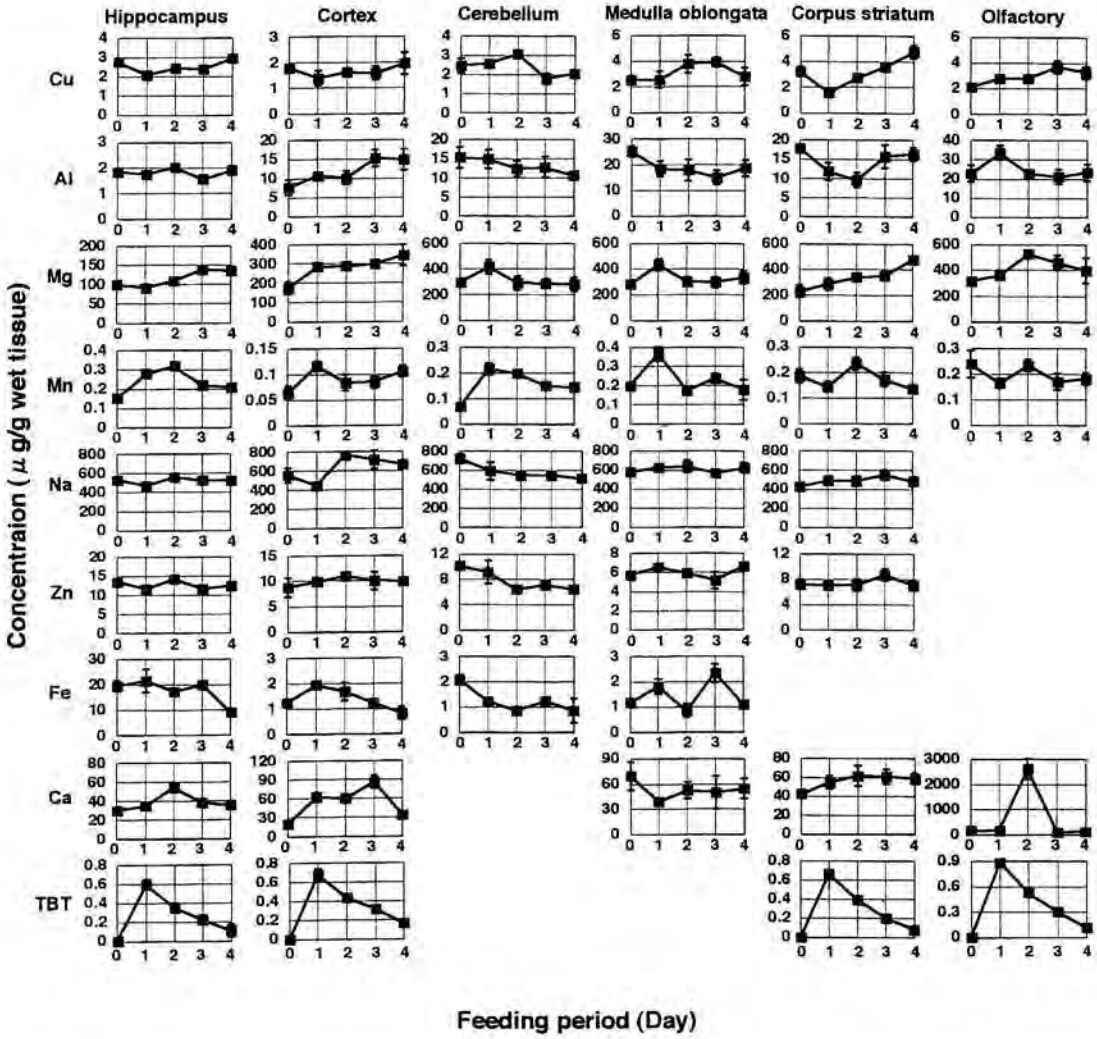

Figure 15. Movements of tributyltin and trace elements in the brain of rats which received a single i.p. injection of tributyltin chloride (2.0 mg per kg body weight). Vertical bars denote SE of the mean for ten determinations.

スズでリン脂質の合成が阻害され、なかでもPI代謝回転の増大が著しく抑制される[1,2,8-11,72-74,92,162]。また、同濃度でリン脂質の分解も阻害され、アラキドン酸の遊離増大が著しく抑制される[87,90]。これらの抑制はホスホリパーゼA_2、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[72-74,87,92,93,156]。

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[72,73]が、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[1,2,8-11,154,155]。

6.6. 微量元素の撹乱

6.6.1. 脳内微量元素の撹乱

有機スズの脳内暴露に伴なって、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が、嗅覚系ではとくにカルシウムの嗅球や嗅上皮への集積が顕著であり、有意かつ選択的である。

腹腔内への1回投与で、トリブチルスズ本体は速やかに脳内各組織に達し、投与1日後に最高値を示すが、以後急速に減少する(Fig.10)。トリブチルスズの代謝産物であるジブチルスズやモノブチルスズは経日的にわずかな増大傾向を示すが、その量は1日目では総有機スズ量の5%以下と極めて少ない。このような有機スズ暴露の状況下で脳内各組織における微量元素の動きをみると、トリブチルスズの組織内暴露に伴なって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(Fig.15)。以上の結果の中で特筆すべきことは、有機スズの脳内暴露に伴なって海馬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[125-129]。

6.6.2. 海馬亜鉛の消失

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[1,2,131]。病理組織学的所見では、有機スズ暴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含される亜鉛の消失が顕著である(Fig.16)。また、最も神経毒性の強いトリブチルスズの投与実験では、有機スズの脳内暴露に伴なって、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(Fig.15)。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 であるとされる。Zn^{2+}は苔状線維のシナプス終末で活発に取り込まれ、シナプス小胞の貯蔵庫に貯えられるが、神経線維索や苔状線維の刺激によって逆に遊離する。これが亜鉛の神経調節因子(neuromodulator)としての作用が示唆される所以である。とくに、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、亜鉛は神経調節因子としてN-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDA受容体)などのグルタミン酸受容体ファミリー、電位依存性カルシウムチャンネル、ATP作動性チャンネルなどの活性化を介する細胞内カルシウム濃度の増大、カルシウム濃度の増大を伴うLTPの誘導・持続、プロテインキナーゼC(PKC)、Ca^{2+}/カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII(CaMキナーゼII)、チロシンリン酸化酵素(Fyn)などの蛋白質リン酸化酵素、あるいは一酸化炭素(CO)、一酸化窒素(NO)、アラキドン酸(AA)などの逆行性伝達物質(retrograde messenger)などの記憶・学習の基礎過程において重要な役割を演じている。従って、有機スズ暴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

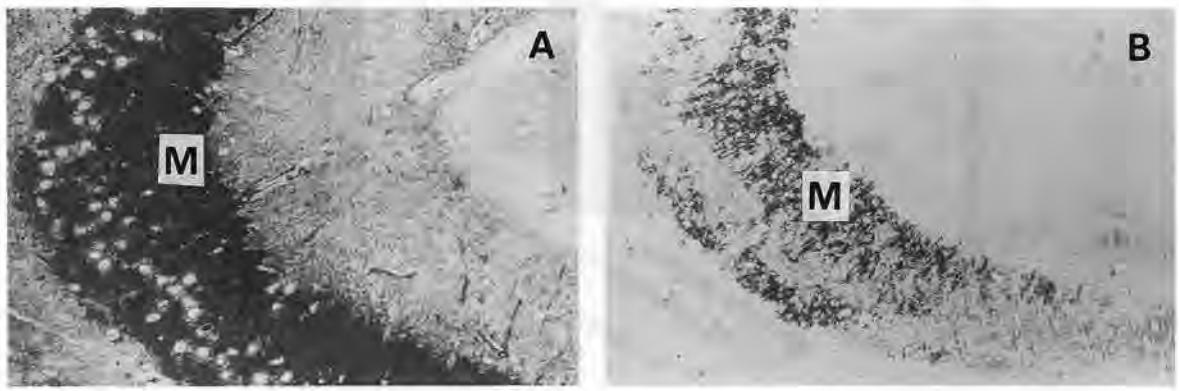

Figure 16. Mossy fiber (M) in CA3 region. x 450. A: control; Mossy fibers were heavily stained by Tim's method. B: trialkyltin exposure; Marked reduction of Tim's staining was observed in the mossy fibers.

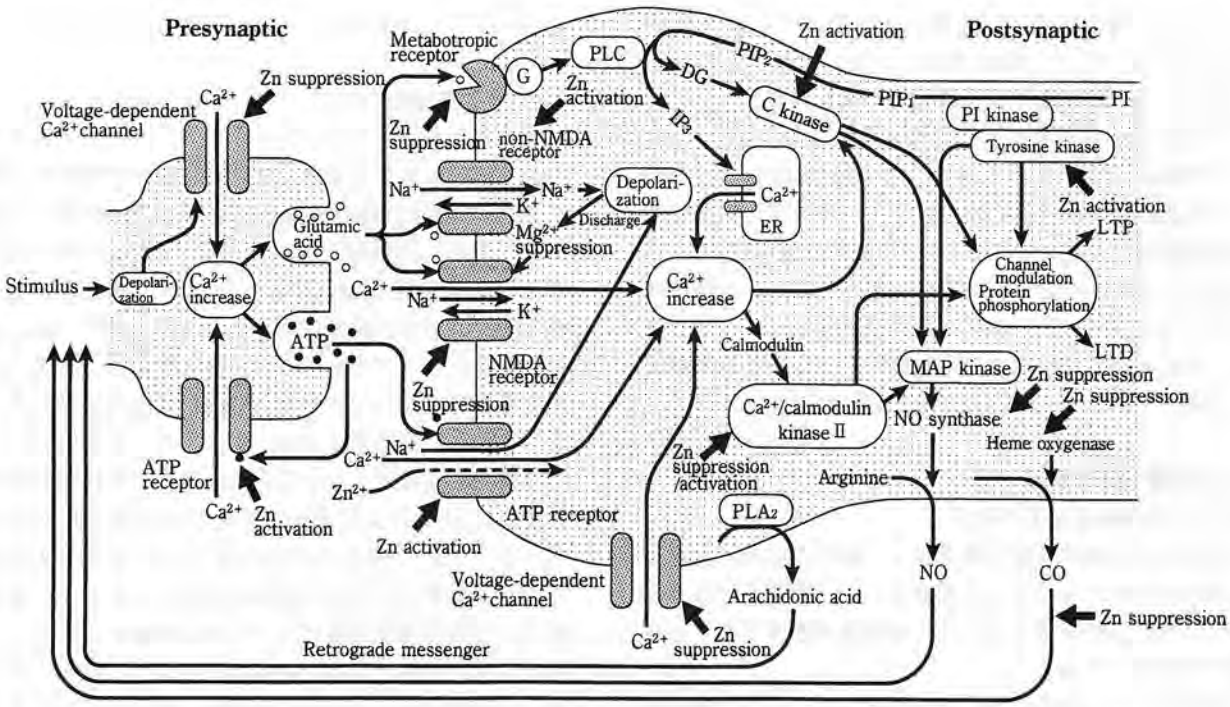

Figure 17. Some hypotheses proposed for LTP induction mediated by increases in intracellular Ca^{2+} concentration and the modulation by Zn.

チャンネルを撹乱し、その後の記憶・学習の基礎過程を障害しているものと思われる(Fig.17)。

6.6.3. カルシウム局在化の程度と有機錫の化学構造の違いとの関連性

前述の如く、有機スズの脳内暴露に伴なってカルシウムの嗅覚系への著しい蓄積がみられるが、この嗅球へのカルシウム集積を利用して、カルシウム局在化の程度と有機スズの化学構造の違いとの関連性を調べてみると、カルシウムの局在化の程度は有機スズの側鎖の数や種類に依存することがわかった。例えばブチルスズでは、カルシウム局在化の程度はアルキル基の数の違いによってトリブチルスズ>>>ジブチルスズ=モノブチルスズ>テトラブチルスズの順であった(Fig.18)。また、トリアルキルスズの間では、その程度はアルキル基の種類の違いによって変動し、トリブチルスズ>トリプロピルスズ>トリメチルスズの順であった。これらの結果は嗅覚系に対する有機スズの毒性の強さとも良く一致しており、その中で特にトリブチルスズが最も強く嗅覚系にカルシウムを局在化させるということは注目すべきことで

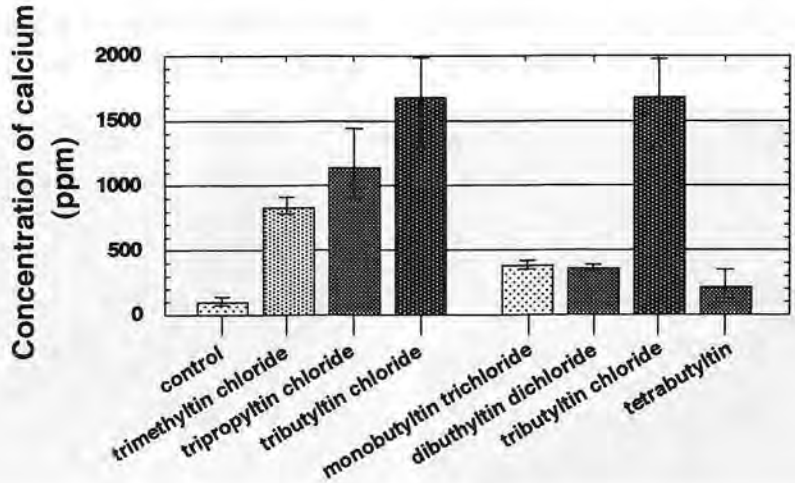

Figure 18. Comparison of the concentration of calcium in the olfactory bulb of rats which received a single i.p. injection of various kinds of alkyltin compounds (6.144 mol/kg body weight). Vertical bars denote SE of the mean for ten determinations.

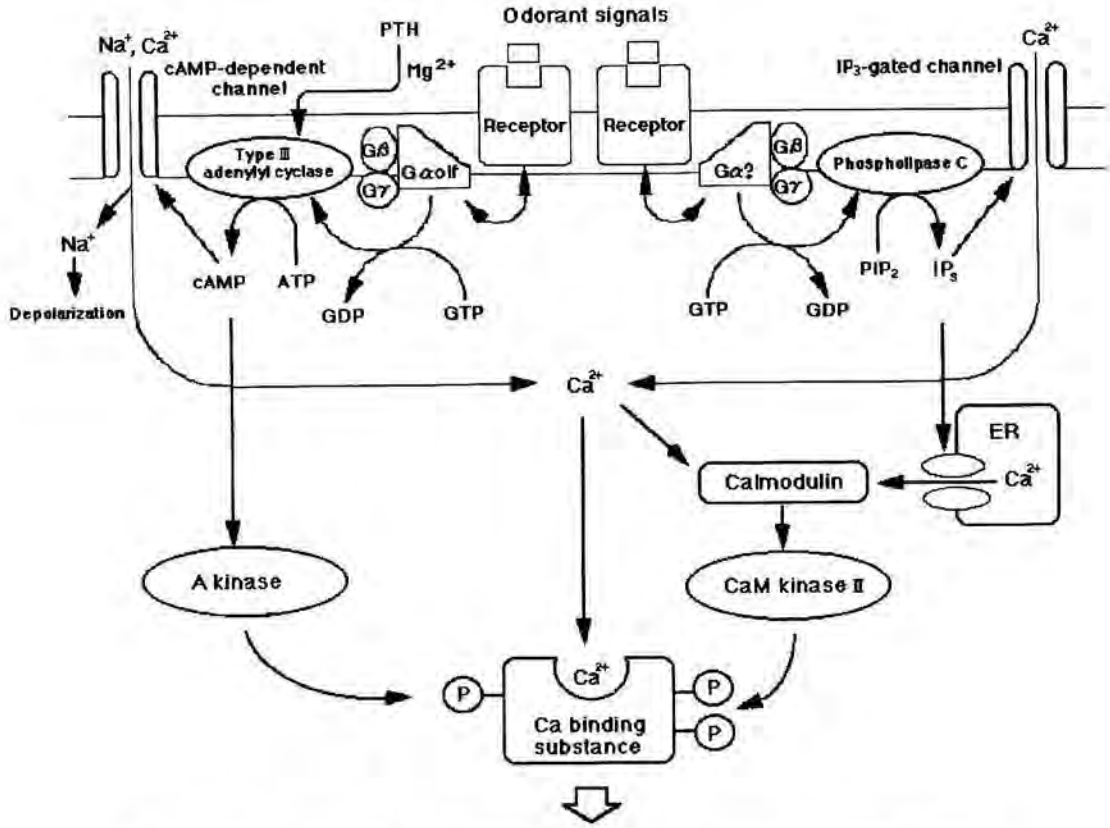

Figure 19. A scheme of the mechanism proposed for olfactory signal transduction.

あり、嗅覚系へのカルシウムの局在化と嗅覚障害の発症との関連性を解析する上で、極めて重要な糸口となる[127]。

6.6.4. カルシウム局在化の機序解析

嗅覚情報伝達系では、細胞外からの Ca^{2+} 流入経路として主に IP_3 作動性チャンネルおよび cAMP 依存性チャンネルの2つのチャンネルの介在が考えられている(Fig.19)。また、細胞内における Ca^{2+} 遊離の機構として小胞体(ER)からの IP_3 作動性のカルシウム遊離が考えられる。

Fig.20 に示す如く、有機スズ暴露に伴ってカルシウム過剰増大、cAMP 著増、IP_3 著減、CaM キナーゼⅡ活性低下などが見られた[126,127]。この動的解析結果から、有機スズ暴露による嗅球へのカルシウムの過剰蓄積は細胞内ではトリブチルスズによる小胞体膜破壊あるいは構造変化といった IP_3 非依存性のカルシウム遊離による増大も考えられるが[1,2,7-11,72-74]、量的観点からこの細胞内カルシウム遊離のみでは説明し得ず、細胞外からの Ca^{2+} 流入が考えられる。しかも、IP_3 作動性チャンネル介在ではなく、cAMP 依存性チャンネル介在の細胞外 Ca^{2+} の流入が考えられる[126,127]。

また、有機スズの脳内暴露に伴なってカルシウムの嗅球への著しい移行と嗅球中副甲状腺ホルモン(PTH)の著しい増大とが相関していることから(Fig.5)[125]、嗅球カルシウムの過剰増大の要因の1つとして組織内外(あるいは細胞外)における PTH の著増が考えられる。即ち、細胞外カルシウム流入の引き金となっていることが考えられる。そして、この結果はとりもなおさず脳内にも PTH 作動機構が存在することを示唆している。ちなみに、ヒツジの下垂体での PTH 産生[133]や脳内での PTH レセプターの存在[134]が確認されている。

また、このとき細胞内カルシウム濃度増大に伴って作動する CaM キナーゼⅡ活性も過剰カルシウムにより失活し、この酵素作用の異常が細胞死を誘発する要因の一つになっているものと思われる。

結論として、Fig.19の嗅覚情報伝達系図に示す如く、有機スズ暴露による嗅覚系(特に嗅上皮、嗅球)へのカルシウムの過剰蓄積、即ち局在化は脳内特定部位での PTH の著増によるアデニルシクラーゼの活性化とそれに伴う cAMP 過剰産生、そしてこの cAMP の過剰増大による cAMP 依存性カルシウムチャンネルの調節異常、そしてこのチャンネルの調節異常による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因るものであろうと考えられる。

6.6.5. 考察

上記結果から、有機スズのもつ生物活性の発現は、1) 増殖細胞系に対しては、まず外来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

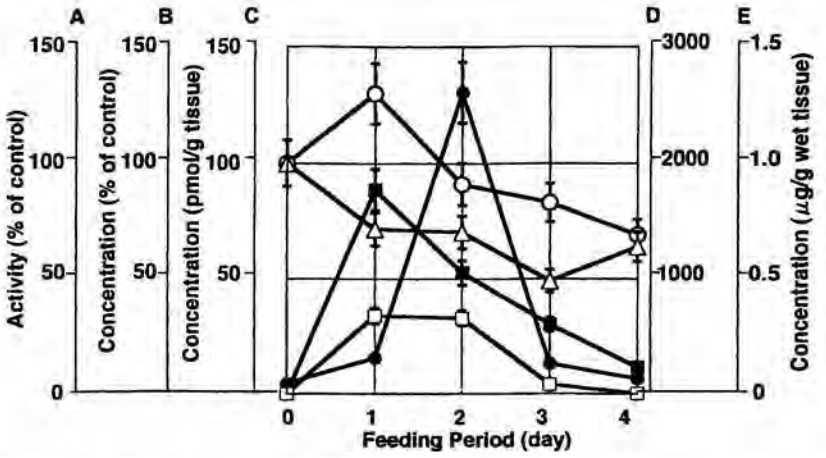

Figure 20. Changes with the passage of time in the activity of Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II (○ in the A axis), in the concentration of inositol-1,4,5-triphosphate (IP_3) (△ in the B axis), cAMP*(□ in the C axis), calcium (● in the D axis), and organotin (■ in the E axis) in the olfactory bulb of rats given a single i.p. injection of tributyltin chloride (2.0 mg/kg body weight). *Each cAMP value in the C axis is corrected for the value taken without tributyltin at each feeding period. Vertical bars denote SE of the mean for seven determinations.

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、DNA 合成を導く膜介在の増殖情報伝達系を阻害し、最終的には細胞死を誘発することによるものであろうと考えられる。また、2) 他の系としては、微量元素の撹乱による細胞死の誘発、すなわち微量元素の消失や過剰集積を介してチャンネル機構のホメオスタシスを撹乱し、最終的にはアポトーシスなどの細胞死を誘発することによるものであろうと考えられる。

おわりに

有機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、本稿ではとくに免疫系、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。

有機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、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、無機スズ、有機スズを含めて、スズという一つの元素を介して免疫系、脳神経系、内分泌系などの生体機能における情報伝達機構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。現在、短絡的に環境ホルモン(内分泌撹乱化学物質)の範疇に区分され悪玉扱いをされているが、いずれにせよ、その取扱いはスズの生物活性を十分に理解した上で、またジアルキルスズとトリアルキルスズの作用機序の違いなどを十分に理解した上で、取捨選択すべきであろう。

幸か不幸か、最近では上記のごとき研究に端を発して“スズの功罪”に関する興味が国際的に再燃し、再び国際会議や国際シンポジウムが頻繁に開催されるようになった。

文　献

1) Arakawa Y: Chapter 10: Recent studies on the mode of biological action of the di- and tri-alkyltin compounds. Smith PJ (ed): Chemistry of Tin. Blackie Academic & Professi-onal, an imprint of Chapman & Hall, Glasgow, U.K., 1997, pp 388-422.
2) Arakawa Y, Wada O: Chapter 4: Biological properties of alkyltin compounds. Sigel H (ed): Metal Ions in Biological Systems, Volume 29; Biological Properties of Metal Alkyl Derivatives. Marcel Dekker Inc., New York, 1993, pp 101-136.
3) 荒川泰昭：化学物質等による食中毒—スズ、有機スズ. 厚生省生活衛生局監修：「食中毒予防必携」. 日本食品衛生協会、東京、1998, 181-199頁.
4) 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」. 産業調査会事典出版センター、東京、1994, 368-376頁.
5) 和田　攻、真鍋重夫、岩井秀明、荒川泰昭：有機スズ化合物の分析法、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 24(1) : 24-54, 1982.
6) 荒川泰昭：金属. 毒性試験講座 第10巻「免疫毒

性」. 地人書館、東京、1991, 119-143頁.
7) 荒川泰昭：金属中毒. 栄養健康科学シリーズ「公衆衛生学」. 南江堂、東京：1991, 173-187頁.
8) 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.
9) Arakawa Y: Tin and Immunity -Review-. Biomed. Res. Trace Elements 6(2) : 1-34, 1995.
10) 荒川泰昭：錫と免疫(総説). 微量栄養素研究 11: 13-35, 1994.
Proc of the 11th Sympo on Trace Nutrients Research. Kyoto, 1994, May 14.
11) 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.
12) Beney CJ, Hooper PA, Schneider R: The toxicity of tin canned fruit juices and solid foods. Food Cosmet Toxicol 9: 645-656, 1971.
13) Campbell WA: Tin-poisoning. Therap Gaz S 9: 152-154, 1983.
14) Schwarz K, Milne DB, Vinyard E: Growth effects of tin compounds in rats maintained in a trace elements-controlled environment. Biochem Biophys Comm 40(1) : 22-29, 1970.
15) van der Kerk GJM, Luijten JGA: Investigations on organotin compounds. Ⅲ. The biocidal properties of organotin compounds. J Appl Chem 4: 314-319, 1954.
16) Barnes JM, Stoner HB: Toxic properties of some dialkyl and trialkyltin salts. Brit J Industr Med: 15: 15-22, 1958.
17) 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 30: 119-123, 1948.
18) Dundon CE, Hughes JP: Stannic oxide pneumoconiosis. Am J Reoentgenol 63: 797-811, 1950.
19) Pelikan Z, Cerny E: Toxic effects of some mono-n-butyl compounds in white mice. Arch Toxicol 27: 79-90, 1970.
20) Pelikan Z: Effects of bis (tri-n-butyltin)oxide on the eyes of rabbits. Br J Ind Med 26: 165-170, 1969.
21) FAO/WHO Monographs, 1970 Evaluations of some pesticide residues in food. 327 Food Agr Org UN/WHO, Rome, 1971.
22) Alajouanine T, Derobert L, Thieffry S: Etude clinique d'ensemble de 210 cas d'intoxication par les sels organiques d'etain. Rev Neurol 98: 85, 1958.
23) 西川光夫、桑山一夫、松本一郎、吉永徹夫、石崎雅行：アルキル錫化合物中毒の一例. 臨床 神経学 5(2): 88-94, 1965.
24) Misk E: L'etain dans l'organisme humain. CR Seances Acad Sci 176: 138-141, 1923.
25) Boyd TC, De NK: Some applications of the spectroscope in medical research. Indian J Med Res 20: 789, 1933.
26) Cholak J, Storey RV: Spectrographic analysis of biological materials-lead, tin, aluminum, copper, and silver. Ind Eng Chem 10: 619, 1938.
27) Kehoe RA, Cholak J, Storey RV: A spectrochemical study of the normal ranges of concentration of certain trace metals in biological materials. J Nutr 19: 579-592, 1940.
28) Koch HJ, Smith ER, Shimp NF, Connor J: Analysis of trace elements in human tissue. I. Normal tissue. Cancer 9: 399-511, 1956.
29) Tipton IH, Shafer JJ: Statistical analysis of lung trace element levels. Arch Environ Health 8: 59, 1964.
30) Tipton IH, Cook MJ: Trace elements in human tissue. Ⅱ. Adult subjects from the United States. Health Phys 99: 103-149, 1963.
31) Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH: Abnormal trace metals in man; tin. J Chronic Dis 17: 483-502, 1964.
32) Geldmacher-von Mallinckrodt M, Pooth M: Spontaneous determination of 25 metals and metalloids in biological materials. Arch Toxicol 25: 5, 1969.
33) 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. University of California. Livermore, 1971.
34) 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.
35) Cardarelli NF, Quitter BM, Allen A, Dobbins E, Libby EP, Hager P, Sherman L: Organotin implications in anticarcinogenesis; I. Background and thymus involvement. Aust J Exp Biol Med Sci 62: 199-208, 1984.
36) Cardarelli NF: Tin as a Vital Nutrient. Cardarelli NF (ed):Implications in Cancer Prophylaxis and Other Physiological Processes. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1985.
37) Cardarelli NF, Cardarelli BM, Marioneaux M: Tin as a vital trace nutrient. J Nutr Growth Cancer 1; 181-194, 1984.
38) Hiles RA: Absorption, distribution and excretion of

inorganic tin in rats. Toxicol Appl Pharmacol 27: 366-379, 1974.
39) Cardarelli NF: Tin and cancer; A review. Cardarelli NF (ed): Tin as a Vital Nutrient, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1986, pp 35-40.
40) Cardarelli NF: The thymus gland. Cardarelli NF (ed): Tin as a Vital Nutrient. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1986, pp 99-132.
41) Cardarelli NF, Peterson RF: Aspects of xenobiotic tin distribution in rodent tissue. Cardarelli NF (ed): Tin as a Vital Nutrient. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1986, pp 59-70.
42) Abraham A: Evidence of steroid synthesis in the thymus of white rats using (1-14C) acetate and (4-14C) cholesterol as precursors. Rev Roum Endocr 8: 83, 1971.
43) Cardarelli NF: Chapter 6: Tin steroids as anticancer agents. Zuckerman JJ (ed): Tin and Malignant Cell Growth. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1988, pp 53-58.
44) 荒川泰昭、栗山孝雄、国友 譲、他：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 3(3) : 319-329, 1992.
45) 荒川泰昭、坂崎弘章、栗山孝雄、他：亜鉛欠乏による免疫不全と脱毛. 微量栄養素研究 10: 39-47, 1993.
46) Goldstein AL: Thymic Hormones and Lymphokines. Goldstein AL (ed): Basic Chemistry and Clinical Applications. Plenum Press, New York, 1984.
47) 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 14: 454-458, 1984.
48) Verschuuren HG, Kroes R, Vink HH, van Esch GJ: Short-term toxicity studies with triphenyltin compounds in rats and guinea-pigs. Fd Cosmet Toxicol 4: 35-45, 1966.
49) Verschuuren HG, Ruitenberg EJ, Pietoom F, Helleman PW, van Esch GJ: Influence of triphenyltin acetate on lymphatic tissue and immune responses in guinea pigs. Toxicol Appl Pharmacol 16: 400-410, 1970.
50) Ishaaya I, Engel JL, Casida JE: Dietary triorganotins affect lymphatic tissues and blood composition of mice. Pestic Biochem Physiol 6: 270-279, 1976.
51) 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: 81: 274-286, 1985.
52) 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 35: 63-75, 1976.
53) 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 42: 197-212, 1977.
54) 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 42: 213-224, 1977.
55) Arakawa Y, Yamazaki N, Yu TH: Effect of organotin compounds on the immune functions-Atrophy of thymus by di-n-butyltin dichloride. J Toxicol Sci 5 (3) : 258, 1980.
56) Arakawa Y, Yu TH, Hihara M, Yamazaki N, Fujita S: Immunotoxicity of organotin compounds. J Toxicol Sci 6: 237, 1981.
57) Arakawa Y: Organotin compounds and lymphocytes. J Pharm Dyn 6: S-23, 1983.
58) 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、日本薬学会主催、100-102, 1982.
59) 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、日本衛生学会主催、9-12, 1984.
60) 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 136(3)：医歯薬出版、東京、1986, 177-181.
61) 荒川泰昭、新川加奈子、森本絢美、他：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 6: 43-50, 1989.
62) 荒川泰昭：金属と免疫との関わり－錫－. Sugiyama Chem. Industr. Lab. Ann. Rep. 1990, 151-187.
63) 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、日本薬学会主催、82-84, 1991.
64) 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 35(1) : 206, 1980.
65) 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

35(1) : 207, 1980.
66) 荒川泰昭、室賀清美、小石秀夫、他：胸腺における微量元素とT細胞の動態．微量栄養素研究 8: 117-124, 1991.
67) 森本絢美、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 133: 35-38, 1992.
68) Seinen W: Immunotoxicity of alkyltin compounds. Sharma RP(ed): Immunologic Considerations in Toxicology. CRC Press, Florida, 1981, pp 103-119.
69) Kimbrough RD: Toxicity and health effects of selected organotin compounds: A review. Environ Health Perspect 14: 51-56, 1976.
70) Stoner HB: Toxicity of triphenyltin. Brit J Industr Med 23: 222-229, 1966.
71) 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.
72) Arakawa Y, Wada O: Chapter 9: Suppression of cell proliferation by certain organotin compounds. Zuckerman JJ (ed): Tin and Malignant Cell Growth. CRC Press, Boca Raton, Florida, 1988, pp 83-106.
73) Arakawa Y: Chapter 23: Antitumor activity of organotin compounds and inhibition of membrane signal transduction. Kumar Das VG, Gielen M(ed): Chemistry and Technology of Silicon and Tin. Oxford University Press, Oxford, 1992, pp 319-333.
74) Arakawa, Y: Cellular and biochemical aspects of antitumor activity of organotin compounds. Kumar Das VG (ed): Main Group Elements and Their Compounds. Narosa Publishing House, New Dehli, India, 1996, pp 422-445.
75) 荒川泰昭：V－6章：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」36(3) : 462-469, 1991.
76) Arakawa Y, Abe T, Yu TH, Wada O: Antitumor activity of organotin compound. Jpn J Hyg 40(1) : 540, 1985.
77) Arakawa Y: Suppression of cell proliferation by certain organotin compounds. Proc. Of the 3rd Internat Sympo on the Effect of Tin upon Malignant Cell Growth, Padua, Italy, 1986, Sep 5-6: 24-25.
78) Arakawa Y: Inhibition of phospholipase activation by organotin compounds. Proc. of the 4th Internat Sympo on the Effect of Tin upon Malignant Cell Growth, Scranton, PA, USA, 1988, July 31-Aug 3: 13.
79) 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 16-20: 1.
80) 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.
81) Arakawa Y: Anti-tumor activity of organotin compound and inhibition of membrane signal transduction. J Trace Elements in Exp Med 2: 114, 1989.
82) Arakawa Y: Anti-tumor activity of organotin compound and inhibition of membrane signal transduction. Proc of the 1st ANAIC (Asian Network for Analytical & Inorganic Chemistry) Internat Chem Conf on Silicon and Tin, Kuala Lumpur, Malaysia, 1989, Oct 23-26: 31-32.
83) Arakawa Y, Abe T, Yu TH, Wada O: Anti-tumor activity and anti-inflammatory action of organotin compounds. J Pharmacobio-Dyn 10: S-2, 1987.
84) Arakawa Y, Abe T, Yu TH, Wada O: Anti-tumor activity and anti-inflammatory action of organotin compounds. Proc of the Third Sympo on Roles of Metals in Biological Reactions, Biology and Medicine, Nagoya, 1986, June 5-6: 21-22.
85) Arakawa Y, Wada O: Suppression of cell proliferation by certain organotin compounds. Proc of the 2nd Internat Sympo on the Effect of Tin upon Malignant Cell Growth, Scranton, PA,USA, 1985, May 19-22: 4-5.
86) Arakawa Y: Side effect of organotin compound possessing antitumor activity. Proc of the 3rd Internat Sympo on the Effect of Tin upon Malignant Cell Growth, Padua, Italy, 1986, Sep 5-6: 8-9.
87) Arakawa Y, Wada O: Inhibition of neutrophil chemotaxis by organotin compounds. Biochem Biophys Res Commun 123: 543-548, 1984.
89) Arakawa Y, Wada O, Yu TH, Fujita S: Effect of organotin compound on the cell chemotaxis. Jpn J Hyg 39(1) : 394, 1984.
90) Arakawa Y: Antiinflammatory action of organotin compound. Jpn J Hyg 40(1) : 541, 1985.
91) Arakawa Y, Wada O: Inhibition of carrageenan edema formation by organotin compounds. Biochem Biophys Res Commun 125: 59-63, 1984.
91) 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.
92) Arakawa Y: Inhibition of phosphatidylinositol turnover by an organotin compound and the physical aspect. Main Group Metal Chemistry 12: 37-45, 1989.
93) Arakawa Y: The inhibition, by organotin compounds in rabbit neutrophils, of the phosphorylation of lipocortin, a phospholipase inhibitory protein. Main Group Metal Chemistry 12: 31-36, 1989.
94) 荒川泰昭：疾患と微量元素－癌免疫と微量元素－(前編)．日本医師会雑誌 113(8)：折り込み総説、1995.
95) 荒川泰昭：疾患と微量元素－癌免疫と微量元素－(後編)．日本医師会雑誌 113(10)：折り込み総説、1995.
96) 荒川泰昭：特集 "微量元素の評価"「微量元素の栄養状態の評価としての免疫能について」(総説)．栄養－評価と治療、メデイカルレビュー社、大阪、16(2) 73-83, 1998.
97) 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 6(3)：13-14, 1995.
98) Narayanan VL, Nasv M, Paull KD: Computer-assisted structure-antileukemic activity correlation of organotin compounds and initial exploration of their potential anti-HIV activity. Marcel Gielen (ed): Tin-Based Antitumor Drugs. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, NATO ASI Series 1990, pp 201-217.
99) Murata J, Sano Y, Arakawa Y, Nakashima H, Hori S, Wada O: Organotin-induced thymus atrophy and its tolerance manifestation. Jpn J Hyg 49(1)：140, 1994.
100) 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) 36(臨時増刊号)：248, 1994.
101) 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 6(3)：145-146, 1995.
102) 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：34, 1995.
103) 村田純子、荒川泰昭、中島晴信、大森佐与子、武内孝之、中野幸廣、和田 攻：有機錫による胸腺萎縮とその耐性発現の機序解析．Biomed Res Trace Elements 7(3)：123-124, 1996.
104) 村田純子、荒川泰昭、中島晴信、大森佐与子、武内孝之、中野幸廣、和田 攻：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 第13集：57-61, 1996.
105) 鈴木浩史、大谷寧子、荒川泰昭、武内孝之、中野幸廣、中島晴信：有機錫招来の胸腺萎縮における耐性と細胞死抑制因子の発現．第17回微量栄養素シンポジウム、京都、講演要旨集：10, 2000.
106) 鈴木浩史、大谷寧子、荒川泰昭、武内孝之、中野幸廣、中島晴信：有機錫招来の胸腺萎縮にみる耐性と細胞死抑制因子の発現．第11回日本微量元素学会、名古屋、講演予稿集：89, 2000.
107) Piver WT: Organotin compounds: Industrial applications and biological investigation. Environ Health Perspect 4: 61-79, 1973.
108) Barnes JM, Stoner HB: The toxicology of tin compounds. Pharmacol Rev 11: 211-231, 1959.
109) McCollister DD, Schober AE: Assessing toxicological properties of organotin compounds. Environ Qual Safe, Suppl 4: 80-95, 1975.
110) Thayer JS: Organometallic compounds and living organisms. J Organomet Chem 76: 265-295, 1974.
111) Magee PN, Stoner HB, Barnes JM: The experimental production of edema in the cerebral nervous system of the rat by triethyltin compounds. J Pathol Bacteriol 73: 107-124, 1957.
112) Smith JF, Mclaurin RL, Nichols JB, Asbury A: Studies in cerebral edema and cerebral swelling. I. The changes in lead encephalopathy in children compared with those in alkyltin poisoning in animals. Brain 83: 411-427, 1960.
113) Katzman R, Aleu F, Wilson C: Further observations on triethyltin edema. Arch Neurol 9: 88-98, 1963.
114) Bouldin TW, Goines ND, Bagnell CR, Krigman MR: Pathogenesis of trimethyltin neuronal toxicity. Ultrastructual and cytochemical observations. Am J Pathol 104: 237-249, 1981.
115) Brown AW, Aldridge WN, Street BW, Verchoyle RD: The behavioral and neuropathological sequelae of intoxication by trimethyltin compounds in the rat. Am J Pathol 97: 59-82, 1979.
116) Dyer RS, Deshields TL, Wonderlin WF: Trimethyltin-induced changes in gross morphology of the hippocampus. Neurobehav Toxicol Teratol 4: 141-147, 1982.
117) Hagan JJ, Japsen JHM, Broekkamp CLE: Selective behavioral impairment after acute intoxication with trimethyltin (TMT) inrats. Neurotoxicology 9: 53-74, 1988.
118) Whittington DL, Woodruff ML, Baisden RH: The time-course of trimethyltin-induced fiber and terminal degeneration in hippocampus. Neurotoxicol Teratol 11: 21-23, 1989.
119) 荒川泰昭：脳の機能と微量金属 －記憶・学習と亜鉛－ (総説)．ぶんせき(日本分析化学会雑誌)東京,

No.6: 428-435, 1996.
120) Dyer RS, Howell WE, Wonderlin WF: Visual system dysfunction following acute trimethyltin exposure in rats. Neurobehav Toxicol Teratol 4: 191-196, 1982.
121) Howell WE, Miller D, Dyer RS: Impairment of visual system development following organotin exposure. Toxicologist 2: 152, 1982.
122) Howell WE, Dyer RS, Wonderlin WF et al: Sensory system effects of acute trimethyltin (TMT) exposure. Toxicologist 1: 43, 1981.
123) Reiter LW, Rupport PH, Dean KF: Trimethyltin (TMT) disrupts acoustic startle responding in adult rats. Toxicologist 3: 168, 1983.
124) Young JS, Fechter LD: Trimethyltin disruption of reflex inhibition indicates an ototoxic effect. Toxicologist 3: 16, 1983.
125) 荒川泰昭、平野裕司、村田純子、他：亜鉛欠乏ならびに有機錫中毒誘発の脳障害における脳内微量元素の動態と副甲状腺ホルモン(PTH)との関連性．微量栄養素研究 第12集：107-112, 1995.
126) 荒川泰昭、伊倉宏一、吉成章子、他：有機錫による嗅球障害と嗅球カルシウム過剰蓄積の機序解析．微量栄養素研究 第13集：63-67, 1996.
127) 荒川泰昭：嗅覚系の異常とカルシウム局在化．微量栄養素研究 第14集：19-28, 1997.
128) 荒川泰昭：有機錫誘導-嗅覚障害の発症抑制．微量栄養素研究 第16集：41-47, 1999.
129) 荒川泰昭、武内孝之、中野幸廣、松田芳和、山口雅子、高谷英子、柴田幸雄、仲佐輝子、沖中 靖、阿部皓一、宮澤陽夫：有機錫による嗅覚障害の発症とその抑制．Biomed Res Trace Elements 10 (3): 217-218, 1999.
130) Howell WE, Walsh TJ, Dyer RS: Somatosensory dysfunction following acute trimethyltin exposure. Neurobehav Toxicol Teratol 4: 197-202, 1982.
131) Chang LW, Dyer RS: Trimethyltin-induced pathology in sensory neurons. Neurobehav Toxicol Teratol 5: 673-696, 1983.
132) 赤塚京治、宮沢寿一郎：ブチル錫合成工にみる嗅覚障害．東京医大雑誌 17(4): 1393-1402,1959.
133) Balabanova S, Peter J, Reinhardt G:Parathyroid hormone secretion by brain and pituitary of sheep. Klin Wochenschr 64: 173-176, 1986.
134) Harvey S, Hayer S:Parathyroid hormone binding sites in the brain. Peptides 14: 1187-1191, 1993.
135) Tipton IH, Stewart PL, Martin PG: Trace elements in diets and excretia. Health Phys 12: 1683-1689, 1966.
136) Datta MC: Metallic contamination of foodstuffs. Indian J Med Res 28: 451, 1940.
137) Perry HM, Perry EF: Normal concentration of some trace metals in human urine; changes produced by ethylene diamine tetraacetate. J Clin Invest 38: 1452, 1959.
138) Calloway DH, McMullen JJ: Fecal excretion of iron and tin by men fed stored canned foods. Am J Clin Nutr 18: 1, 1966.
139) Arakawa Y, Wada O, Manabe M: Extraction and fluorometric determination of organotin compounds with Morin. Anal Chem 55: 1901-1904, 1983.
140) Arakawa Y, Wada O, Yu TH, Iwai H: Simultaneous determination of trialkyltin homologues in biological materials. J Chromatogr 216: 209-217, 1981.
141) Arakawa Y, Wada O, Yu TH: Dealkylation and distribution of tin compounds. Toxicol Appl Pharmacol: 60: 1-7, 1981.
142) Yu TH, Arakawa Y: High-performance liquid chromatographic determination of dialkyltin homologues using fluorescence detection. J Chromatogr 258: 189-197, 1983.
143) Arakawa Y, Wada O, Yu TH, Iwai H: Rapid method for the determination of tetraalkyltin compounds in various kinds of biological material by gas chromatography. J Chromatogr 207: 237-244, 1981.
144) 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 13: 56-61, 1977.
145) 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 33: 486-496, 1978.
146) Herok J, Gotle H: The radiometrical estimation of the distribution and excretion of [113Sn] triphenyltin acetate in ruminants. Proc of Conf Animal Biol Med Sci, Mexico, 1961: 177-178, 1962.
147) Heath DE: Radiation and radioisotopes applied to insects of agricultural importance. International Atomic Energy Agency, 1963: 188-193.
148) Smith JF: Metabolism of Plictran mitcide observations on the absorption, distribution and excretion of tricyclohexyltin compounds. Unpublished report of the Dow Chem Co 1970.
149) 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.

150) Arakawa Y, Iizuka T, Matsumoto C: Intracellular distribution of organotin compounds and its effects on the structure and function of organellae. Biomed Res Trace Elements 2(3) : 321-326, 1991.

151) 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.

152) Iizuka T, Arakawa Y: Intracellular distribution of organotin compounds and change in the structure and function of Golgi apparatus. Jpn J Hyg 46 (1) : 302, 1991.

153) Iizuka T, Arakawa Y: Intracellular distribution of organotincompounds. Jpn J Hyg 47(1) : 248, 1992.

154) Iizuka T, Arakawa Y: Effect of organotin compounds on the structure and function of endoplasmic reticulum. Jpn J Hyg 47(1) : 249, 1992.

155) Iizuka T, Matsumoto C, Arakawa Y: Inhibition of calcium mobilization by certain organotin compounds. Jpn J Hyg 46(1) : 303, 1991.

156) Arakawa Y: Antitumour activity of organotin compounds and membrane-mediated inhibition of signal transduction leading to DNA synthesis. Main Group Metal Chemistry 17: 225-249, 1994.

157) Arakawa Y: Anti-tumor activity of organotin compound and inhibition of membrane signal transduction. Biomed Res Trace Elements 1(2) : 135-136, 1990.

158) Arakawa Y: Biological activity of organotin compound and the mechanism. J Pharm Dyn 14: S-131, 1991.

159) Arakawa Y: Cellular and biochemical aspects of the antiproliferative activity of organotin compounds. Proc of Internat Sympo on Organic, Bioorganic and Bioinorganic Chemistry of Compounds of Higher Row Group 14 Elements. Tokyo, 1993, July 26-28: 35-36.

160) Arakawa Y: Cellular and biochemical aspects of the antitumor activity of organotin compounds. Proc of the 2nd ANAIC (Asian Netword for Analytical & Inorganic Chemistry) Internat Conf on Materials Science and Environmental Chemistry of Main Group Elements, Kuala Lumpur, Malaysia, 1993, Nov 8-11: 31.

161) Arakawa Y: Cellular and biochemical aspects of the antiproliferative activity of organotin compounds. Biomed Res Trace Elements 4(2) : 129-130, 1993.

162) Barnes JM, Magee PN: The biliary and hepatic lesion produced experimentally by dibutyltin salts. J Pathol Bacteriol 75: 267-279, 1958.

163) Fortemps E, Amand G, Bomboir A, Lauwerys R, Laterre EC: Trimethyltin poisoning. Reprt on two cases. Int Arch Occup Environ Health 41: 1-6, 1978.

164) Ross WD, Emmett EA, Steiner J, Tureen R: Neurotoxic effects of occupational exposure to organotins. Am J Psychiats 138: 1092-1095, 1981.