

有機スズにみる化学的胸腺不全の脳機能への影響
—脳内元素量の変動—

大谷 寧子¹⁾, 鈴木 浩史¹⁾, 荒川 泰昭¹⁾,
武内 孝之²⁾, 中野 幸廣²⁾, 中島 晴信³⁾

(¹⁾静岡県立大・食品栄養・公衆衛生・生体衛生*, ²⁾京都大・原子炉研**, ³⁾大阪府立公衛研***)

**Effects of Chemical Thymus-Lesion on the Brain Functions in the sight of
Organotin-induced Thymus Atrophy
— Concentration of Elements in the Brain —**

Yasuko OHTANI¹⁾, Hirofumi SUZUKI¹⁾, Yasuaki ARAKAWA¹⁾,
Takayuki TAKEUCHI²⁾, Yukihiko NAKANO²⁾, Harunobu NAKASHIMA³⁾

¹⁾*Department of Hygiene & Preventive Medicine, Faculty of Health Science, The University of Shizuoka*

²⁾*Research Reactor Institute, Kyoto University*

³⁾*Osaka Prefectural Institute of Public Health*

The thymus plays an important part between immunology and neuroendocrinologic systems. Therefore, it is suggested that thymectomy induces not only the impairment of immune response, but also the lesions of brain function and endocrine function. Organotins such as dibutyltin and dioctyltin induce a severe thymus atrophy and a concurrent cellular immunodeficiency. This atrophy, however, was recovered by a long-term exposure (5-8 weeks), that was, a tolerance was manifested.

In this study, to investigate the effect of chemical thymus-lesion on the brain functions in the sight of organotin-induced thymus atrophy, concentration of 22 elements in the brain was analyzed by using a thermal neutron activation analysis method. Dibutyltin-induced thymus atrophy caused significant elevations in magnesium concentrations in the hippocampus and cerebellum, in calcium concentrations in the cerebellum and medulla oblongata, and in zinc concentration in the corpus striatum, compared

* 所在地：静岡市谷田52-1 (〒422-8526)

** 所在地：大阪府泉南郡熊取町野田 (〒590-04)

*** 所在地：大阪市東成区中道1-3-69 (〒224)

with tolerance finished stage subjects. The data suggest the hypothesis that disruptions of homeostasis in brain some element, associated with organotin-induced thymus atrophy, contribute to the deterioration of neuroendocrinologic systems such as learning and memory, behavioral and circulatory abnormalities.

胸腺は免疫系－内分泌系－神経系に相互に関与していることが考えられる。従って、胸腺切除は免疫機能の障害ばかりでなく、神経、内分泌系に作用し、学習・記憶などの脳機能の障害の誘発や加齢促進、さらには個体老化の促進などへの影響が示唆される。

しかるに、有機スズ招来の選択的胸腺萎縮にみられる化学的胸腺摘出（あるいは不全）状態では脳機能はどのように影響されるであろうか？ その研究の一環として今回は、ジブチルスズ招来の胸腺萎縮下における脳内元素の変動を検討した。

実 験 方 法

1. 動物実験

Wistar系幼若ラット（雄性、3週齢）を用い、有機スズ投与群には100mg/kgジブチルスズもしくはトリブチル錫を含有したNMF固形飼料、コントロール群には無添加のNMF固形飼料を自由摂取させ、2週間あるいは8週間飼育した。胸腺萎縮発症期の2週間後ならびに耐性完成期の8週間後に両群のラットを断頭し、脳内各組織を分別採取した。

2. 胸腺中有機スズの分析

胸腺中の有機スズは開発した蛍光モリン試薬のポストラベルによる高速液体クロマトグラフィーおよび有機スズのプロピル化によるガスクロマトグラフィーにより測定した¹⁻⁵⁾。

3. 中性子放射化分析

分別採取した脳内各組織を凍結乾燥し、照射カプセルに封入し、京都大学原子炉実験所において圧気輸送管（KUR-Pn-1）を用いて炉心部に送り、30秒間ならびに60分間、熱中性子束を照射し、これを適時冷却後、高分解能Ge半導体検出器を装着した波高分析器（Pulse height analyzer, PHA）を用いてγ線スペクトロメトリーによる多元素分析を行なった。

結 果

Figure 1にジブチルスズ暴露の場合のジブチルスズの体内分布を示す。組織中濃度でみると、腎>>肝>>>>脾>胸腺>脳の順であり、脳への移行はわずかであった。このような暴露条件下でジブチルスズは1-2週間で選択的に重篤な胸腺萎縮を誘発した（Fig. 2）。この萎縮は胸腺中の有機スズ濃度に量－依存性であり、かつ可逆性であるが、長期暴露（5週間以上の連続投与）では耐性が発現してくる（トリブチルスズではこの耐性は発現しない）。しかも、胸腺中の有機スズは8週目において、大半がジブチルスズとして存在し、その代謝（脱アルキル化）産物であるモノブチルスズは3%程度であった（Fig. 3）。この胸腺不全期（2週目）および耐性発現完成期（8週目）の脳内各組織における元素の量をFigure 4に示す。

脳内各組織における元素量は有意に変動し、不全時と比較し耐性発現時では海馬、小脳におけるMg量が低かった。小脳および延髄ではCa量が増し、線条体においてはZnの量が増えた。

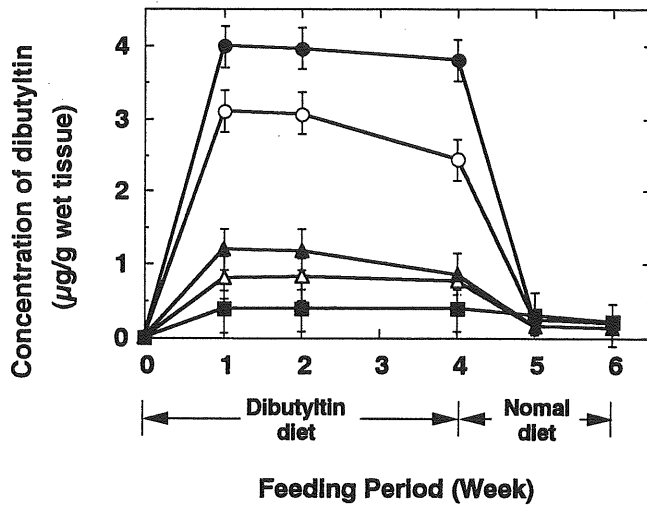


Fig. 1 Distribution patterns of dibutyltin compounds in various organs of rats fed 100mg/kg dibutyltin dichloride for 4 weeks and after that period a normal diet for 2 weeks. Vertical bars denote SE of the mean for 5 rats. (●) Kidney, (○) liver, (▲) spleen, (△) thymus, (■) brain.

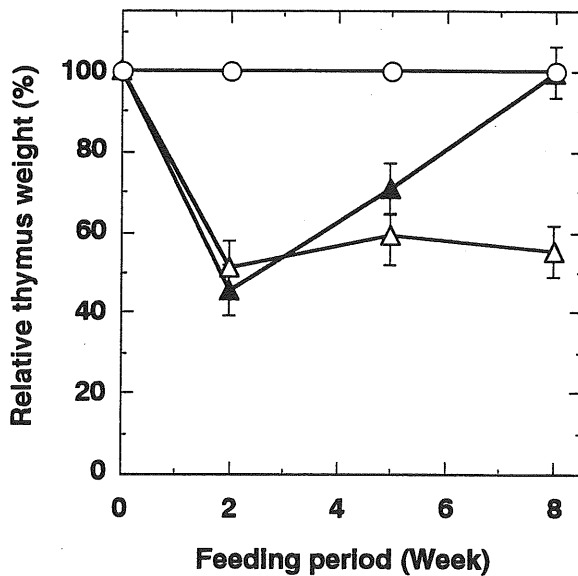


Fig. 2 Relative thymus weight (% of control) of rats fed diet containing 100mg/kg of dibutyltin dichloride or tributyltin chloride throughout the experimental period. Vertical bars denote SE of the mean for 10 rats. (○)Control (0 ppm) group, (▲)dibutyltin group, (△)tributyltin group.

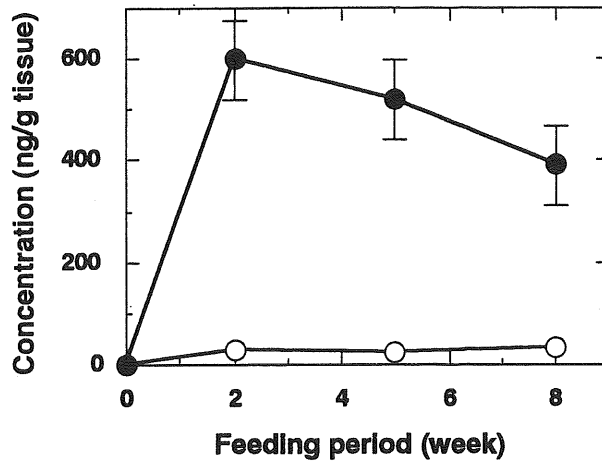


Fig. 3 Concentration of dibutyltin and its metabolite in the thymus of rats fed diet containing 100 mg/kg dibutyltin dichloride throughout the experimental period. Vertical bars denote SE of the mean for 10 rats. (●) Dibutyltin, (○) monobutyltin.

考 察

胸腺は単なる免疫担当組織としての役割以外に、神経内分泌系を調節し、固体の老化に影響を与える^{6,7)}。マウスの胸腺摘出実験では免疫不全以外にプロラクチンや甲状腺ホルモンの減少、黄体ホルモンの増加、副腎肥大、副腎皮質刺激ホルモンや副腎皮質ホルモンの変化、生殖機能の低下など神経内分泌系の変調がみられる。例えば、雄性 ddY マウスを生後4週で胸腺切除した場合、切除後10ヶ月の胸腺切除マウスでは、免疫不全に加えて、受動回避、条件回避、および空間認識などで試験される学習行動が有意に障害される⁸⁾。また、胸腺切除マウスにおいては視床下部のノルエピネフリンやコリンアセチルトランスフェラーゼ活性が有意に増大する。これらの結果は、マウスの若年における胸腺切除が免疫応答を障害するだけでなく、学習・記憶能力をも障害すること、すなわち神経-免疫-内分泌システムの相互作用が存在することを示唆している。さらに、胸腺摘出は自己抗体価の上昇やサプレッサーT細胞活性の低下など免疫不全から加齢変化を促進し、寿命にも有意に関与するが、一方ではこの加齢に伴う脳機能低下が記憶学習機能障害を誘発することにもなる。

有機スズ、とくにジブチルスズやジオクチルスズなどのジアルキルスズは選択的に重篤な胸腺萎縮を誘発し、細胞性免疫不全を誘発する⁹⁻¹⁴⁾。この萎縮は胸腺中の有機スズ濃度において量-依存性であり、かつ可逆性である⁹⁻¹⁴⁾。また、著者らの実験の如くジブチル錫の、長期暴露（5週間以上の連続投与）では耐性が発現してくる。

本実験では、このように化学的に胸腺萎縮が誘発されている場合の脳への影響を観察した。ジブチルスズ暴露の場合、ジブチルスズの体内分布は組織中濃度でみると、腎>>肝>>>>脾>胸腺>脳の順であり、他の臓器と比べわずかであるが、脳への移行がみられた。しかし、現在までのところ、量依存性の

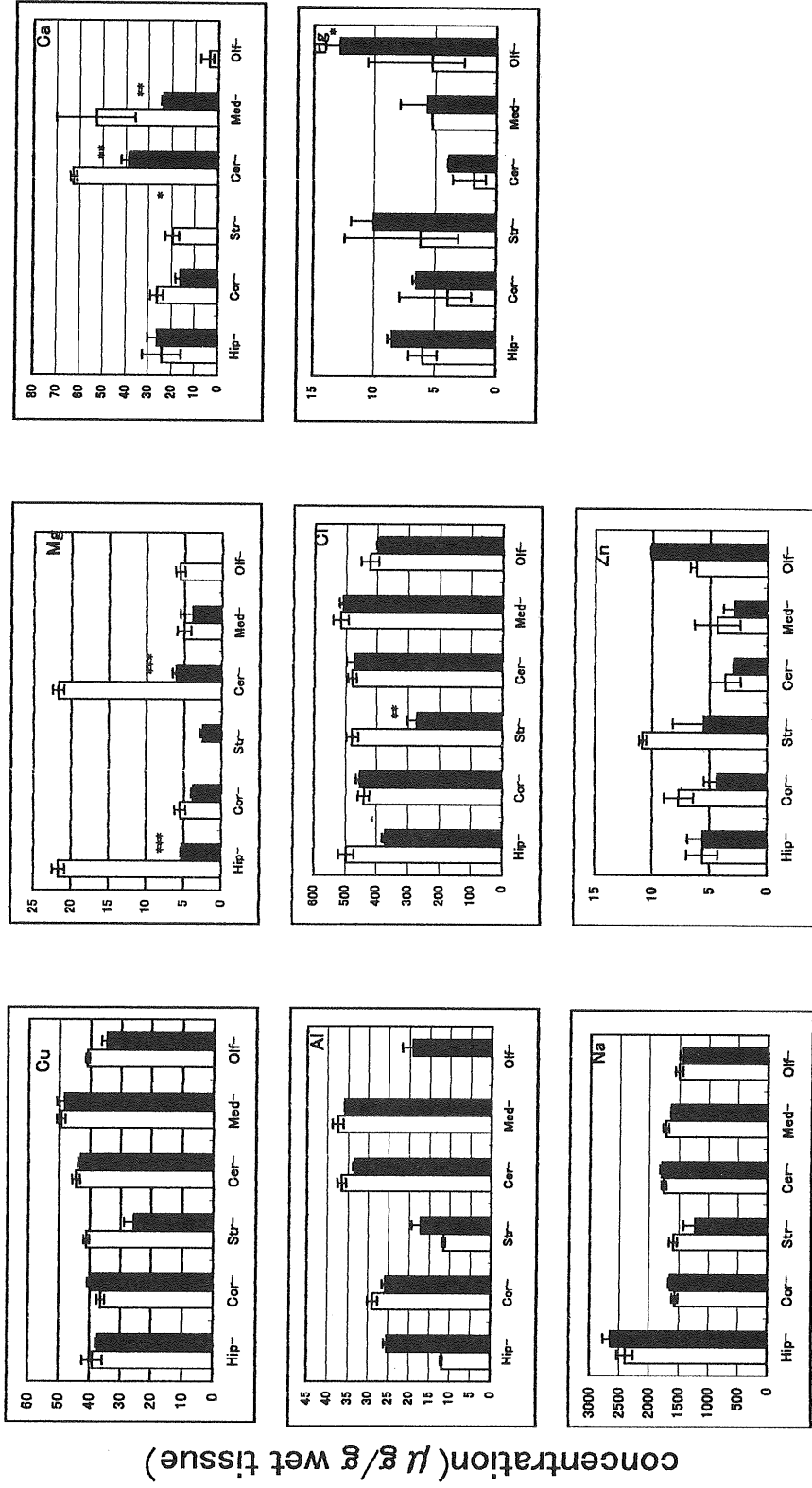


Fig. 4 Concentration of elements in the brain of rats fed 100 mg/kg Bu₂SnCl₂ for 2 weeks or 8 weeks. Hip:hippocampus, Cor:cortex, Str:corpus striatum, Cer:cerebellum, Med:medulla oblongata (□):group manifested a thymus atrophy after 2 weeks, (■):group manifested a tolerance after 8 weeks. Vertical bars denote SE of the mean for 7 rats, those marked asterisks differ significantly (Student t test) between 2 weeks and 8 weeks: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.

典型的な毒性学的評価においてもジブチルスズの脳毒性についての報告は無い。

ジブチルスズ暴露時の脳内の各組織の元素量をみると、胸腺萎縮時の各組織の元素は有意に変動するが、不全時と比較し耐性発現時では海馬、小脳におけるMg量が低かった。Mgは1)キナーゼ (hexokinase, creatine kinase, protein kinase), ATPaseあるいはGTPase (Na, K ATPase, Ca ATPase), シクラーゼ (adenylate cyclase, guanylate cyclase) などの酵素基質として、また2)phosphofructokinase, creatine kinase, 5-phosphoribosyl-pyrophosphate synthetase, adenylylase, Na, K ATPase などの酵素の直接の活性化や3)神経伝導, Caチャンネル活性, イオン輸送などの膜固有性への影響など種々の生理的作用を有しており、虚血性心疾患や脳血管障害のリスクファクターでもある。そのためMgの細胞内濃度変化によりホメオスタシスが乱れ、正常な機能が阻害されている可能性がある。

文 献

- 1) Yu TH, Arakawa Y(1983) : High-performance liquid chromatographic determination of dialkyltin homologues using fluorescence detection. *J Chromatogr* 258 : pp. 189-197
- 2) Arakawa Y, Wada O, Manabe M(1983) : Extraction and fluorometric determination of organotin compounds with Morin. *Anal Chem* 55 : pp. 1901-1904
- 3) Arakawa Y, Wada O, Yu TH, Iwai H(1981) : Simultaneous determination of trialkyltin homologues in biological materials. *J Chromatogr* 216 : pp. 209-217
- 4) Arakawa Y, Wada O, Yu TH, Iwai H(1981) : Rapid method for the determination of tetraalkyltin compounds in various kinds of biological material by gas chromatography. *J Chromatogr* 207 : pp. 237-244
- 5) Arakawa Y, Wada O, Yu TH(1981) : Dealkylation and distribution of tin compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 60 : pp. 1-7
- 6) Deschaux P, Rouabhia M(1987) : The thymus, key organ between endocrinology and immunologic systems. *Ann NY Acad Sci* 496 : pp. 49-55
- 7) Fabris N, Piantanelli L(1982) : Thymus-neuroendocrine interactions during development and aging. Adelman RC, Roth GS (eds) : *Hormones and Aging*. CRC Press, Boca Raton, pp. 167-181.
- 8) Zhang Y, Saito H, Nishiyama N(1994) : Thymectomy-induced deterioration of learning and memory in mice. *Brain Res* 658 : pp. 127-134
- 9) Arakawa Y : Chapter 10(1997) : Recent studies on the mode of biological action of the di- and tri-alkyltin compounds. Smith PJ (ed) : *Chemistry of Tin*. Blackie Academic & Professional, an imprint of Chapman & Hall, Glasgow, U.K : 388-422
- 10) Arakawa Y, Wada O(1993) : 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 : pp. 101-136.
- 11) Arakawa Y, Wada O(1988) : Chapter 9 : Suppression of cell proliferation by certain organotin

- compounds. Zuckerman JJ (ed) : Tin and Malignant Cell Growth. CRC Press, Boca Raton, Florida : pp. 83-106.
- 12) Arakawa Y(1992) : 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 : pp. 319-333
 - 13) Arakawa, Y(1996) : 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 : pp. 422-445.
 - 14) Arakawa ,Y(1995) : Tin and Immunity -Review-. Biomed.Res.Trace Elements 6(2) : pp. 1-34