

## 有機スズ暴露による嗅覚系カルシウムの過剰蓄積と細胞死の関係

富山健一\*, 佐山友里江, 山口明子, 栗山孝雄, 荒川泰昭  
(静岡県立大学・生体衛生学)

当研究室では、有機スズの毒性発現のメカニズムを解析する過程で、有機スズの脳内暴露に伴い、脳内各組織中の微量元素バランスが著しく変動し、嗅覚系では嗅球や嗅上皮においてカルシウムが過剰かつ選択的に蓄積することを見出している。またこの時、病理組織所見では、嗅球ならびに嗅上皮において神経細胞、とくに顆粒ニューロンの著しい破壊が観察される。この事実がカルシウム過剰蓄積による細胞死さらには嗅覚障害の誘発を示唆した。そこで、本研究では、嗅球初代培養細胞およびHSRRBより購入したRCR1 (JCRB0129.1) を用いて有機スズ暴露後の細胞内カルシウムの動態や局在を明らかにした。そして、カルシウム過剰蓄積と細胞死との関係について検討した。

カルシウム動態を共焦点レーザー顕微鏡で観察した結果、正常神経細胞では細胞質中に均一に分布しているカルシウムがトリブチルスズ暴露によって速やかに核に移行することが確認された。この応答はRCR1でも同様に観察された。また、カルシウムを過剰に暴露してもカルシウムは細胞質内全域に高濃度に分布するのみで、カルシウムの核への移行は観察されなかった。またこのとき神経細胞およびRCR1ではDNAの断片化を引き起こしていることが観察された。これらの結果から、トリブチルスズ暴露によって、カルシウムホメオスタシスが攪乱され、カルシウムの過剰蓄積が引き起こされ、カルシウムの核への移行が起こり、さらにカルシウムの核移行に伴ってカルシウム依存型のエンドヌクレアーゼが核に移行している可能性が示唆された。すなわち、このカルシウムの核への過剰移行がエンドヌクレアーゼの活性化に連動し、嗅神経細胞のアポトーシスを誘導しているものと思われる。