



Title	Di-n-butyltinの催奇形作用に関する研究
Author(s)	野田, 勉
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3072915
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ^の野 ^だ田 ^{つとむ}勉

博士の専攻分野の名称 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 第 1 0 9 8 5 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 5 年 12 月 3 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

学 位 論 文 名 Di-*n*-butyltin の催奇形作用に関する研究論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 馬 場 明 道(副査)
教 授 三 浦 喜 温 教 授 田 中 慶 一 教 授 西 原 力

論 文 内 容 の 要 旨

船底防汚塗料，養殖用漁網や定置網の防汚剤あるいは塩化ビニル樹脂の安定剤等として解放環境下で使用されてきた一連の有機スズ化合物は海水や河川水の汚染をもたらした。その結果，有機スズの生物濃縮による魚介類への蓄積によって食品の安全性に問題を投げかけているだけでなく，魚介類の成長を阻害し，一部には貝の殻の肥厚，雌貝の imposex（雄性形質誘導および生殖不全症候群）が起り養殖漁業に打撃を与えた。

奇形は化学物質の暴露を受けた当人ではなく次世代に不治の先天性傷害が発現するという点から，化学物質の毒性の中でも最も重大な毒性の一つである。そこでこれらの有機スズ化合物の哺乳類に対する催奇形作用を検討した。今回検討した有機スズ化合物は tri-*n*-butyltin acetate (TBT)，di-*n*-butyltin diacetate (DBT)，mono-*n*-butyltin trichloride (MBT) および triphenyltin acetate (TPT) であるが，ラットの胎児に明確に奇形を認めた有機スズ化合物は DBT であった。すなわち，DBT を妊娠動物の器官形成期（妊娠 7 - 17 日）に経口投与すると，胎児の外表面に下顎裂，下唇裂，舌裂，舌癒着の単独あるいは合併奇形（下顎裂／下唇裂／舌裂／舌癒着）が発現し，骨格に下顎骨固定不全，肋骨癒合，頸椎弓癒合，胸椎弓癒合等の奇形が発現した。ここに見られた奇形は TBT，MBT あるいは TPT には認められず，DBT に特有の奇形であった。最小中毒量は外表奇形は 5 mg/kg そして骨格奇形は 10 mg/kg であった。しかし，内臓奇形は全く認められなかった（1 章 1 節）。この知見は有機スズ化合物に催奇形作用を認めた最初のものである。

投与された DBT が胎盤を通過して胎児へ移行することを確認するために，DBT をラットの器官形成期に経口投与したときの胎児および胎盤中の DBT および MBT の濃度を測定するとともに妊娠動物の肝，腎，脾および胸腺中の DBT および MBT 濃度を測定した。なお，DBT および MBT の定量は DBT の最終投与の 24 時間後に行った。その結果，胎児および胎盤中に DBT とその代謝物である MBT が検出され胎児への移行が確認された。また，妊娠動物の肝臓，腎臓，脾臓および胸腺中からも DBT と MBT が検出され，DBT の投与量の増加に伴って DBT および MBT の検出量も増加した。有機スズ化合物が胎盤を通過して胎児へ移行することが本研究によって初めて確認された（1 章 2 節）。

奇形は胎児発生過程のある特定の時期に化学物質が作用することによって起こると考えられている。事実、ラットにおける各種の奇形の成立感受日は2～3日間程度のことが多い。そこでDBTの催奇形作用の感受日の検索を行ったところ、DBTに特徴的な外表奇形である下顎裂/下唇裂/舌裂/舌癒着の感受日は妊娠8日であった。骨格奇形のうち下顎骨固定不全の感受日は妊娠8日であったが、肋骨癒合、頸椎弓癒合、胸椎弓癒合等の感受日は妊娠7および8日であったが、妊娠7日の発現頻度は非常に低いものであった。

DBTを妊娠8日に単回投与したときの最小中毒量は外表奇形は15.2mg/kg、骨格奇形は22mg/kgであった。この投与量は器官形成期投与と比べて外表奇形は3倍、骨格奇形は2倍であった。DBTのラットにおける生体内半減期は3～5日と推定されていることから、器官形成期投与では妊娠8日以前に投与されたDBTが体内に蓄積されていると考えられた。

TBT、DBTおよびMBTの妊娠8日単回投与における胚移行を検討した。なお、定量はこれらの有機スズの投与24時間後に行った。その結果、TBT投与群は胚にTBTとその代謝物であるDBTおよびMBTが、DBT投与群は胚にDBTとその代謝物のMBTが検出された。TBTとDBTの胚への移行量に大差がないことから、両者の催奇形作用の差はそれらの分子自体の持つ催奇形性能の違いによるものと考えられた(2章)。

DBTによる催奇形作用の原因物質検索の一環として主代謝物であるbutyl(3-hydroxybutyl)tin dilaurate(3-OHDBTL)の催奇形作用を検討した。3-OHDBTLを妊娠8日に経口投与した時、80 μ mol/kg群に奇形は1例も認められなかったが、160 μ mol/kg群に下顎先端鋭角および小顎を主とした外表奇形が認められた。一方、di-n-butyltin dilaurate(DBTL)による奇形はDBTと同種の下顎裂/下唇裂/舌裂/舌癒着が主であった。3-OHDBTLは催奇形作用を有するが、DBTやDBTLと比較するとその作用は弱く、また発現した奇形はDBTあるいはDBTLに見られた奇形とは明らかに異なる種類のものであり、3-OHDBTLはDBTあるいはDBTLの催奇形作用の原因物質とは考えられなかった(3章)。

3-OHDBTLやMBT以外の代謝物がDBTの催奇形作用に関与するか否かを推定するため、妊娠動物の肝臓の薬物代謝酵素系を阻害して妊娠動物体内のDBTの代謝物の濃度を低下させた時のDBTの催奇形作用を検討した。その結果、妊娠動物の肝薬物代謝酵素系を阻害すると胚中のDBT濃度は阻害しない場合と比較して約2倍に増加し、外表奇形発現率は8倍そして骨格奇形発現率は12倍と著明に増加した。以上の結果からDBTの催奇形作用の原因物質はDBTの代謝物ではなく、投与したDBT自体が関与しているものと考えられた(4章)。

論文審査の結果の要旨

有機金属の毒性については水銀をはじめとして多くの金属について研究されてきた。スズは環境中において、とくに食品関連物質として人体に接することも多い。その毒性についての検討は余りなされておらず比較的安全な金属として使用されてきた。

本論文は有機スズ化合物の催奇形作用について検討したものでその誘導体の中でジブチルスズがラットの胎児において下顎裂、下唇裂などのきわめて特徴的な奇形を誘発することを初めて見出した。更に、その機構として感受日の特定、有効成分の決定などその全体像を明確にした。以上の内容は大阪大学の博士学位の授与に値するものとする。