ラットにおける5種トリアルキル錫（トリメチル，トリエチル，
トリプロピル，トリブチル，トリオクチル錫）
経口投与24時間後のトリアルキル錫および
その代謝産物の臓器中濃度の比較検討

渡辺 啓太，柳瀬 香織，大平 修二

獨協医科大学衛生学教室

Comparative Study of Five Trialkyltin Compounds: Their Metabolites
in Rat Organs 24 Hours after Single Oral Treatment

Keita WATANABE, Kaori YANASE and Shuji OHHIRA

Department of Hygiene, Dokkyo Medical University School of Medicine, Tochigi

Abstract Objective: The objective of this study is to provide basic information on the metabolic fate of five trialkyltins, namely, trimethyltin, triethyltin, tripropyltin, tributyltin, and trioctyltin, in rats.

Methods: The levels of trialkyltin and its metabolites in the liver, kidneys, brain, and blood of rats and mice were determined 24 h after single oral treatment with trimethyltin, triethyltin, tripropyltin, tributyltin, and trioctyltin by gas chromatography. The doses (as tin) of the trialkyltin compounds were 2.98 mg/kg for trimethyltin and triethyltin, 18.23 mg/kg for tripropyltin and tributyltin and 24.09 mg/kg for trioctyltin.

Results: For the trimethyltin and triethyltin treatments, no metabolites of either trialkyltin accumulated in the organs, except for the kidney in the triethyltin treatment. The levels of trimethyltin and triethyltin in the blood of the rats were markedly higher than those of the mice. For the tripropyltin and tributyltin treatments, the predominant metabolites in the liver and kidneys were found to be dialkyltins. Furthermore, despite the higher dose, the level of total tin in the organs 24 h after treatment with trioctyltin were markedly lower than those of the other trialkyltins tested.

Conclusion: There are clear differences in the metabolic fates of the tin metabolites of the five trialkyltins studied. These results should be considered when carrying out toxicological research on trialkyltins.

Key words: trimethyltin (トリメチル錫), triethyltin (トリエチル錫), tripropyltin (トリプロピル錫), tributyltin (トリブチル錫), trioctyltin (トリオクチル錫), metabolism (代謝), rat (ラット)

はじめに

有機錫化合物は、ブチル，オクチルなどのアルキル化合物，あるいはフェニルなどのアリール化合物として，これまで産業界においてポリ塩化ビニルの安定化剤，ポリウレタンホーム製造時の触媒，シリコンゴムの硬化剤などとして，また微生物や軟体動物に対する致死効果が

あるため，農業用殺菌剤や殺虫剤，船底・魚網の防汚塗料などとして広く利用されてきた(1)。それに伴い，職業性や環境汚染によるヒトへの暴露が危惧され，その毒性や蓄積性などの研究が報告されてきた(2-4)。

有機錫の構造は，錫原子と炭素原子が直接結合した一般式 R_NSnX_{4-N} (R =アルキル基やアリール基などの有機基， X =一価の陰性基， $N=1-4$) で表され，生物に対する作用は R の性質（脂質に対する親和性の程度など）や数により，生体膜の通過および生体機能への影響に大きな差がみられ， X の種類による差はほとんどみられない。 R の数において同一有機基での生物活性の強さは，トリ体 R_3SnX で最も高く，対照的にモノ体や無機体ではその活性も低く比較的低毒性である。また， R の種類が異な

受付 2006 年 7 月 20 日，受理 2006 年 10 月 31 日

Reprint requests to: Shuji OHHIRA

Department of Hygiene, Dokkyo Medical University School of Medicine, Mibu-machi, Tochigi 321-0293, Japan

TEL: +81(282)87-2132, FAX: +81(282)86-5678

E-mail: s-ohhira@dokkyomed.ac.jp

ると生物に対する活性は異なり、トリ体であってもトリメチル錫やトリエチル錫のような低級アルキル錫は中枢神経系を中心とした哺乳類に対する障害が微生物などに対する毒性よりも大きい、反対にトリブチル錫やトリフェニル錫は微生物に対する致死効果が強く、哺乳類に対する毒性は比較的低い(1, 5, 6)。同様にRの性質や数による生物活性の違いは、*in vitro*系での暴露研究においても示されており(7)、有機錫の影響を検討する場合は、代謝分解(脱アルキル化など)などを考慮に入れて、生体内に取り込まれた後の化学形態を把握し、その知見を得ることは重要であると考えられる。しかしながら、トリブチル錫やトリフェニル錫の用途が多いためそれらを中心に研究がなされてきた事や分析方法の確立の遅れなどにより、以前の研究では暴露後の化学形態別分布などを検討した報告は、トリブチル錫やトリフェニル錫に関して一部なされているものの(8, 9)、とりわけ低級アルキル錫に対する検討は総錫としての組織での取り込み情報などが多く(10-12)、化学形態別分布を検討したものは我々の知りうるところではない。そのため、実在の障害がどのような形態の錫化合物によるものか、あるいは数種の形態での錫化合物の相互作用によるものかなど、より正確なメカニズムの解明が困難である。そこで本研究では、アルキル錫の急性暴露での基礎的な生体内代謝分解の知見を得ることを目的とし、5種のトリアルキル錫、すなわちトリメチル、トリエチル、トリプロピル、トリブチルさらにトリオクチルの各錫化合物を、1回経口投与したラットの24時間後の脳、肝臓、腎臓、血液中の錫化合物を化学形態別に分析し検討した。さらに、低級アルキル錫(トリメチルおよびトリエチル錫)は暴露後の血中濃度が他の臓器などに比べ、ラットでは著しく高くなっている事から(10)、代謝に種差が存在するかマウスを用いて同様に低級アルキル錫を暴露し比較検討した。

方 法

1. 試薬および装置

錫化合物：メチル錫トリクロライド(Me_3SnCl ; Alfa, Ward Hill, MA, USA)、ジメチル錫ジクロライド(Me_2SnCl_2 ; Aldrich, Milwaukee, WI, USA)、トリメチル錫クロライド(Me_3SnCl ; Aldrich)、エチル錫トリクロライド(Et_3SnCl ; アズマックス、千葉)、ジエチル錫ジクロライド(Et_2SnCl_2 ; Alfa, Danvers, MA, USA)、トリエチル錫プロマイド(Et_3SnBr ; Alfa)、ジプロピル錫ジクロライド(Pr_2SnCl_2 ; アズマックス)、トリプロピル錫クロライド(Pr_3SnCl ; Alfa)、ブチル錫トリクロライド(Bu_3SnCl ; Alfa)、ジブチル錫ジクロライド(Bu_2SnCl_2 ; 東京化成、東京)、トリブチル錫クロライド(Bu_3SnCl ; 東京化成)、オクチル錫トリクロライド(Oc_3SnCl ; アズマックス)、ジオクチル錫ジクロライド(Oc_2SnCl_2 ; アズマックス)、トリオクチル錫クロライド(Oc_3SnCl ; アズマックス)。これらの錫化合物を用いて、それぞれ錫として5mg/10ml テトラヒドロフラン(和

光純薬、大阪)標準原液を作製し、適宜蒸留水で必要濃度に希釈し標準液として用いた。但し、モノ体のプロピル錫は市販されておらず、トリペンチル錫クロライド(関東化学、東京)をプロピルマグネシウムクロライド(Aldrich)を用いてグリニアル反応によりトリペンチルプロピル錫として合成し、さらに無機錫は、錫標準液(和光純薬)を同様に希釈し標準液として用いた。

n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン、無水硫酸ナトリウムは残留農薬用(和光純薬)、トロポロン(東京化成)、n-ペンチルマグネシウムプロマイド(PeMgBr ; Alfa)、他の試薬類は、市販の特級品を用いた。

ガスクロマトグラフ(GC)は、Agilent 6890N型で炎光光度検出器(FPD; 610nm filter)。ホモジナイザーは、ポッター型ホモジナイザー(アズワン、大阪)。シェーカーは、バーチカル・シェーカー(杉山元、東京)をそれぞれ使用した。

2. 動物実験

1) ラット

Wistar系雄性ラット(8週令; 体重200-230g; 日本エスエルシー、静岡)を用い12時間ごとの明暗で、室温 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ の環境で、投与実験前1週間予備飼育した。なお、飼料(オリエンタルMF: オリエンタル酵母工業、東京)および水(水道水)は自由摂取させた。錫投与方法としては、前述した錫化合物を用いて、各々のトリアルキル錫をゴマ油懸濁液として1群3匹ずつ体重100gあたり0.5mlの割合で1回経口投与した。錫投与量としては、これまでの研究や LD_{50} などの毒性(8)を考慮して、低級アルキル錫のトリメチル錫とトリエチル錫が錫として2.98mg/kg体重(これは、 Me_3SnCl として5mg/kg体重になる)、トリプロピル錫とトリブチル錫が錫として18.23mg/kg体重(これは、 Bu_3SnCl として50mg/kg体重になる)、トリオクチル錫が錫として24.09mg/kg体重(これは、 Oc_3SnCl として100mg/kg体重になる)とした。投与24時間後に、エーテル麻酔下にて一部採血後、脱血洗浄してその肝臓、腎臓、脳を採取し各錫濃度を測定した。さらに、当量のゴマ油のみを投与したものを対照とした。これらのすべての臓器は、分析に供するまで -80°C で凍結保存した。

2) マウス

低級アルキル錫の代謝における種差の検討のためddY系雄性マウス(8週令; 体重33-38g; 日本エスエルシー)に対して、トリメチル錫とトリエチル錫をゴマ油懸濁液として1群3匹ずつ体重100gあたり1mlの割合で1回経口投与した。その他の実験方法や体重あたりの錫投与量はラットと同様に行った。なお、すべての動物実験は、科学および動物福祉の観点から獨協医科大学動物実験指針に従い、獨協医科大学実験動物委員会の承認を得て実施した。

3. 前処理および分析操作

GC 注入試料の作製: 以前報告した (13) 方法に準じて, 若干の改変を加え実施した。すなわち, トリメチル錫とトリエチル錫投与サンプルは, 湿重量として肝臓, 腎臓は 200mg, 脳は 500mg を純水 2.5ml とともにホモジナイズし, 50ml の共栓付遠心管に飽和塩化ナトリウム溶液 12.5ml を用いて洗い移した。血液は, 200mg を共栓付遠心管に直接入れ, 純水 2.5ml とともに飽和塩化ナトリウム溶液を 12.5ml を加えた。次に, これらの溶液に塩酸 0.5ml 添加し数分放置後, 0.05% トロポロン含有ベンゼン 13ml を用いて 20 分間抽出した。この抽出操作を 2 回行い, 有機層を合して前述した方法に準じてペンチル化後 GC 注入サンプルとした。また, トリプロピル錫とトリブチル錫投与サンプルは, 血液サンプルを 500mg に, トリオクチル錫投与サンプルは, 肝臓, 腎臓を 400mg, 血液を 2000mg に増量して, 抽出溶媒を 0.05% トロポロン含有 n-ヘキサン+ベンゼン (3+2) として同様に操作し, GC 注入サンプルを調製した。

検量線用サンプルの作製: 対照群動物の当量のホモジナイズ組織および血液サンプルに, 錫標準液を添加して (各錫化合物は, 錫量として 0.2-0.6 μg を添加。トリオクチル錫のみ, 錫量として, 1-3 μg を添加) 測定試料と同様に GC サンプルとして測定し, 検量線として用いた。なお, 対照群動物の錫無添加のサンプルからは, 錫化合物の検出はされなかった。

GC の分析条件: これまで我々が GC で行ってきた (13) 有機錫測定条件に準じた。但し, カラムオープン温度のプログラムはメチル錫とエチル錫, プロピル錫とブチル錫, そしてオクチル錫分析のため 3 種類の温度プログラムを作成し測定した。それらの条件を, Table 1 に示す。

結 果

1. 各錫化合物の GC による分析

今回, 方法で示したような抽出法で 5 種のアルキル錫を抽出し, すべてグリニアル反応によりペンチル誘導体として Table 1 に示した 3 種のオープン温度プログラムにて GC により測定したところ, 夾雑物質の影響もなく, それぞれの有機錫は分離よく測定された。それらの保持時間は次のようであった: メチル錫 (10.35 分), ジメチル錫 (8.23 分), トリメチル錫 (4.42 分), エチル錫 (10.81 分), ジエチル錫 (9.49 分), トリエチル錫 (7.74 分), プロピル錫 (9.35 分), ジプロピル錫 (7.25 分), トリプロピル錫 (5.63 分), ブチル錫 (10.42 分), ジブチル錫 (9.17 分), トリブチル錫 (8.01 分), オクチル錫 (6.16 分), ジオクチル錫 (7.31 分), トリオクチル錫 (9.54 分)。さらに, 無機錫由来のテトラペンチル錫は, メチル, エチル錫での温度プログラムのときは, 12.17 分, プロピル, ブチル錫でのプログラムのとき 11.71 分, オクチル錫でのプログラムのとき 5.32 分であった。なお, 検量線用に対照群動物の組織および血液サンプルに, 錫標

Table 1 Gas chromatographic conditions

Temperature	injector, 250°C; detector, 250°C
Oven temperature Program	
For methyltin and ethyltin	60°C (2 min), 10°C/min, 100°C, 20°C/min, 200°C (5 min), 30°C/min, 230°C (5 min),
For propyltin and butyltin	80°C (2 min), 30°C/min, 150°C, 5°C/min, 200°C, 10°C/min, 230°C (5 min)
For octyltin	100°C (1 min), 30°C/min, 250°C (15 min)
Combustion gas	H ₂ , 175 ml/min; air, 65 ml/min
Carrier gas	He, 2 ml/min
Purge gas	He, 50 ml/min
Make-up gas	N ₂ , 28 ml/min
Inlet type	splitless (purge time 2 min)
Detector	FPD (610 nm filter)
Column	100% dimethyl polysiloxane gum (12.5 m × 0.20 mm i.d., 0.33- μm film thickness)

準液を添加した時の回収に伴う検出限界 (S/N 比の 2 倍) は, 錫としてメチル, エチル錫での温度プログラムのときは 0.5-1.0 ng/g 臓器, ブチル錫でのプログラムのとき 1.0-2.0 ng/g 臓器, オクチル錫でのプログラムのとき 4.0-7.0 ng/g 臓器の範囲にあった。

2. 5 種アルキル錫 (トリメチル錫, トリエチル錫, トリプロピル錫, トリブチル錫, およびトリオクチル錫) 投与ラットでの錫化合物の分布

方法で示したように, 1 群 3 匹のラットに対して体重 kg あたり錫として 2.98mg のトリメチル錫とトリエチル錫, 18.23mg のトリプロピル錫とトリブチル錫, 24.09mg のトリオクチル錫を経口投与し 24 時間後に採取した, 肝臓, 腎臓, 脳および血液中の錫化合物の分布を Table 2 に示す。低級アルキル錫のトリメチル錫とトリエチル錫投与 24 時間後では, これらの臓器中錫化合物の存在形態としては, トリエチル錫投与の腎臓 (臓器 g あたりの総錫量の約 52% が代謝産物であるジエチル錫として存在していた) を除いて, トリ体としての存在が主なものであった。その濃度は, g 臓器重量あたり, 血液以外ではどちらの錫化合物においても肝臓中に最も高く認められた。一方, トリプロピル錫およびトリブチル錫投与ではどちらの錫投与においても, 肝臓や腎臓での存在形態は主にジ体としてでありトリ体としての存在は少なく, 検出された総錫量に対するトリ体の存在比は, トリプロピル錫投与においては, 肝臓で約 29%, 腎臓で 16%, 脳で 63%, 血液で 39% であり, トリブチル錫投与では, 肝臓で 12%, 腎臓で 26%, 脳で 89%, 血液で 45% であった。また, トリオクチル錫投与では肝臓中にトリオクチル錫が g 臓器重量あたり錫として 2.231 μg 検出されたが, 他の臓器では, トリ体としての錫濃度は検出限界以下であ

り、ジ体やモノ体として微量に検出されただけであった。脳中の錫化合物の濃度は、いずれのアルキル錫投与でも肝臓や腎臓に比べ比較的強くその割合は、トリメチル錫で肝臓中のおよそ 15%、トリエチル錫で 20%、トリプロピル錫で 24%、トリブチル錫で 18%、トリオクチル錫で 0.4% であった。対照的に、低級アルキル錫投与では非常に多量の錫がトリ体として血液中から検出され、その濃度は、トリメチル錫投与で肝臓中のおよそ 4.6 倍、トリエチル錫投与で 2.0 倍であった。しかしながら、トリプロピル錫以降の側鎖の長いアルキル錫、特にトリブチル錫やトリオクチル錫投与後の血液中の相対濃度は、低級トリアルキル錫のそれらに比べ、著しく低いものであった。いずれにしても、今回用いたアルキル錫の投与では、錫としての投与量が多いにもかかわらず側鎖の長いもののほど、投与後 24h での臓器中から検出された総錫量は明らかに少なかった (Table 2)。

3. トリメチル錫およびトリエチル錫投与マウスでの錫化合物の分布

1 群 3 匹のマウスに対してラットと同様にトリメチル錫とトリエチル錫を経口投与し 24 時間後の肝臓、腎臓、脳および血液中の錫化合物を測定した。その結果を Table 3 に示す。マウスにおける g 臓器重量あたりの臓器中錫検出濃度は前述したラットに比べ低く、特に腎臓中で顕著であった。さらに、血中の錫検出濃度もマウスで著しく低く、トリ体としての検出濃度はラットのそれらに比べトリメチル錫投与で 0.6%、トリエチル錫投与で 0.4% であった。

考 察

有機錫化合物はその構造から種類も多く、それぞれの化合物の生物学的活性は、それらがもつ有機基の性質や数により多岐にわたっている。例えばアルキル錫だけを見ても、低級トリアルキル錫はトリプロピル錫やトリブチル錫に比べラットなどの脳神経系に対する生物活性が強く (8)、トリブチル錫はウサギなどに催糖尿病作用を引き起こす (14)。またオクチル錫などは、哺乳類に対して比較的低毒性 (1) であるなど、広範囲に違いが認められている。加えて、同一有機基においてもその差は認められ、一般にトリ体が最も毒性が強いとされている (1, 5, 6)。一方、生体内に取り込まれたそれらの有機錫化合物は、代謝により順次活性の弱いジ体、モノ体、無機体へと変換しながら排泄される (1, 6, 15, 16)。それゆえ、アルキル錫などが持つ生物活性は、生体内代謝に強く関係しているものと考えられ、その影響を検討する場合には考慮すべきことである。

今回、5 種のトリアルキル錫をラットに単回経口投与し 24 時間後の挙動について、肝臓、腎臓、脳、血液中の化学形態別錫化合物を GC により測定し検討した。分析方法に関して、組織からのブチル錫やフェニル錫の抽出

は、回収率やその後の処理を考慮し 0.05% トロポロン含有 n-ヘキサン+ベンゼン (3+2) の使用をこれまで行ってきた (13)。今回の実験においても、プロピル、ブチル、オクチルの各錫に対してはその使用により満足な結果が得られた。また予備実験において、低級アルキル錫に対しては混合溶媒を用いるよりもトロポロンを含有したベンゼン単独溶媒のほうが、回収率が上昇した (およそ、ジメチル錫で 105% の上昇。その他のメチル錫およびエチル錫では、5-20% の上昇) ため、若干の改変を加えた。このことは、ベンゼンがヘキサンよりも極性が高い事と、ヘキサンより比重が大きいため重量パーセントとして含まれているトロポロン (錫キレート剤) の絶対量が多いことによると考えられる。なお、理由は明らかではないがジメチル錫のみ、その回収率が 2 倍以上に上昇したことは興味のあるところであった。

トリメチル錫とトリエチル錫の低級トリアルキル錫の暴露では、暴露後 24 時間での組織中の錫化合物は、トリエチル錫投与後の腎臓を除いては、そのほとんどがトリ体として検出された。このことは、ラット生体内で脱メチル化や脱エチル化があまり行われていないことを示唆しており、低級トリアルキル錫、特にトリメチル錫はトリ体としてすでに排泄に適した極性を有しているため、そのままの形で排泄されるのではないかと推定した。対照的に、トリプロピル錫およびトリブチル錫投与後の結果から、暴露後 24 時間後では脳中を除いてどちらの錫化合物も、組織中ではトリ体よりも代謝産物であるジ体やモノ体としての存在が比較的多く認められ、肝臓、腎臓中では、ジ体が最も多く検出できた。これらのことは、特にトリブチル錫に関しては、これまでの報告 (6) を支持するものであり、今回の我々の結果からもラットにおいては生体内で脱プロピル化や脱ブチル化が比較的速やかに行われ、排泄は代謝産物としてなされるものと考えられる。また、トリエチル錫暴露後の腎臓からは、その 5 割以上がジ体として検出されたことから、腎臓中のエチル錫代謝酵素の存在が示唆された。そのため、おそらく尿中からのエチル錫の排泄は、ジエチル錫かそれ以降の代謝産物であるモノエチル錫などで排泄されているものと考えられる。いずれにせよ低級トリアルキル錫、特にトリメチル錫暴露後の生体影響はラットにおいてはトリ体としての作用が中心と考えられ、トリプロピル錫やトリブチル錫の暴露後の生体影響はトリ体だけでなくジ体を中心とした代謝産物による影響をも考えられる。一方、低級トリアルキル錫の影響をもっとも特異的に受ける臓器として考える脳中では、投与後 24 時間では肝臓などに比べ相対的に高濃度で取り込まれているわけではなく、むしろ低濃度であり低級トリアルキル錫による脳細胞の障害はその感受性によるものと推定した。血中濃度に関しては、これまでの報告 (10) からも低級アルキル錫暴露でのラットでは高いことが示されており今回の結果から、それらがトリ体としての化学形態を有していたことが示された。また、トリメチル錫はトリエチル錫暴

Table 2 Distribution of the concentration of each tin metabolite in liver, kidney, brain and blood of rats 24h after a single oral administration of trimethyltin, triethyltin, tripropyltin, tributyltin, or trioctyltin

Administered Sn		Liver				Kidney				Brain				Blood			
		inorganic tin	methylltin	dimethyltin	trimethyltin	inorganic tin	methylltin	dimethyltin	trimethyltin	inorganic tin	methylltin	dimethyltin	trimethyltin	inorganic tin	methylltin	dimethyltin	trimethyltin
Trimethyltin (2.98 mg as tin/kg)		ND	ND	0.157±0.019	6.361±0.650	0.078±0.086	ND	0.171±0.030	4.363±0.584	0.015±0.013	ND	0.020±0.002	0.94±0.114	ND	ND	0.840±0.038	29.298±2.635
Triethyltin (2.98 mg as tin/kg)		ND	0.042±0.017	0.501±0.124	5.395±1.020	0.001±0.002	0.049±0.005	3.259±1.174	2.946±0.793	0.021±0.006	ND	0.041±0.014	1.097±0.329	ND	ND	0.519±0.256	10.789±3.855
Tripropyltin (18.23 mg as tin/kg)		0.014±0.006	1.154±0.051	4.079±0.195	2.120±0.597	0.031±0.017	1.988±0.265	5.682±0.628	1.515±0.272	0.046±0.024	0.107±0.021	0.486±0.052	1.093±0.188	ND	0.378±0.075	0.759±0.122	0.738±0.217
Tributyltin (18.23 mg as tin/kg)		0.553±0.134	0.292±0.060	1.766±0.216	0.361±0.071	0.594±0.278	0.791±0.048	2.026±0.225	1.183±0.186	ND	ND	0.060±0.008	0.479±0.050	ND	0.014±0.006	0.046±0.007	0.049±0.010
Trioctyltin (24.09 mg as tin/kg)		ND	ND	0.026±0.009	2.231±1.430	ND	0.004±0.007	0.011±0.003	ND	ND	ND	0.008±0.007	ND	ND	0.009±0.008	0.014±0.006	ND

Values (μg tin/g tissue) are the mean of three animals±SD. ND, not detectable.

Table 3 Distribution of the concentration of each tin metabolite in liver, kidney, brain and blood of mice 24 h after a single oral administration of trimethyltin or triethyltin

Administered Sn	Liver					Kidney					Brain			Blood				
	inorganic tin	methylltin	dimethyltin	trimethyltin		inorganic tin	methylltin	dimethyltin	trimethyltin		inorganic tin	methylltin	dimethyltin	trimethyltin	inorganic tin	methylltin	dimethyltin	trimethyltin
Trimethyltin (2.98 mg as tin/kg)	ND	ND	0.251± 0.042	5.608± 1.300		0.024± 0.016	ND	0.030± 0.020	1.427± 0.104		ND	ND	0.017± 0.020	0.771± 0.087	ND	ND	0.002± 0.002	0.177± 0.017
Triethyltin (2.98 mg as tin/kg)	ND	0.293± 0.098	0.981± 0.145	3.493± 0.677		0.226± 0.039	0.016± 0.011	0.469± 0.057	0.866± 0.145		ND	ND	0.074± 0.018	0.417± 0.130	ND	ND	0.056± 0.009	0.045± 0.011

Values (μg tin/g tissue) are the mean of three animals±SD. ND, not detectable.

露に比べ錫として 3 倍ほど多く取り込まれており、そのことが生体内挙動や代謝排泄にどのように影響するか、今後、経時的に詳細な検討も必要だと考える。さらに、このような低級トリアルキル錫の血中への取り込みや代謝がラットで特異的なものか、マウスを用いて比較検討した。低級アルキル錫暴露後のマウス血中への取り込み量はラットに比べ著しく少なく、このことから、ラットの血中に低級トリアルキル錫と親和性の高い物質の存在が示唆される。また、腎臓中における取り込みがマウスで少ないことから、尿中からの排泄に種差があるものと推定した。一方、マウスにおいても各臓器中からは、主にトリメチル錫やトリエチル錫として検出されておりジ体などの代謝産物の割合は少なく、ラットと同様にトリ体としての生体影響や排泄が中心と考えられる。

ラットにおけるトリプロピル錫およびトリブチル錫暴露 24 時間後の脳中への取り込みは、血中のジ体とトリ体の存在比がほぼ等しいにもかかわらず主にトリ体としてであり、これらのことはトリプロピル錫およびトリブチル錫が比較的速やかに脳血液関門を通過しうる (8) のに對して、ジ体などでは通過しづらいためだと推定した。

トリオクチル錫暴露においては、体重あたり錫として 24.09mg と比較的高濃度の錫暴露をしたにもかかわらず、肝臓中でトリ体が認められただけで、その他の組織中では痕跡程度の微量が検出限界以下であった。このことは、トリオクチル錫の分子が大きいことによる吸収の悪さを示唆しており、一般にトリブチル錫などの他のアルキル錫に比べトリオクチル錫の毒性が低いことが、このことに関係しているものと考ええる。一方、ジオクチル錫の生物活性として免疫系への影響が報告されているが (17)、今回の結果からトリオクチル錫の暴露では脱オクチル化が容易に行われないので、ジオクチル錫としての影響は少ないものと考ええる。しかしながら、これらのことを正確に確認するには、より長い時間での経時的な挙動の検討が必要であり、今後の課題である。

以上、本研究においてラットではアルキル錫の側鎖の長さによりその吸収に差が認められ、すなわち低級トリアルキル錫の取り込みが他のトリプロピルやトリブチル錫に比べて多く、トリオクチル錫 (炭素数 24) になるとその取り込みは、肝臓中以外ほとんど認められない。また、脱アルキル化反応はトリプロピル錫やトリブチル錫で比較的速やかに行われるものと推定した。これらのことは、*in vivo* などでアルキル錫化合物の生体影響を研究していく上で、今後考慮すべきことだと考える。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究のご指導頂きました獨協医科大学衛生学教授の松井寿夫先生に深謝致します。

文 献

- (1) Blunden SJ, Evans CJ. Organotin compounds. In: Hutzinger O ed. The Handbook of Environmental Chemistry. Vol. 3, Part E, Anthropogenic Compounds. New York: Springer-Verlag, 1990:1-44.
- (2) Boyer IJ. Toxicity of dibutyltin, tributyltin and other organotin compounds to humans and to experimental animals. *Toxicology*. 1989;55:253-298.
- (3) Wax PM, Dockstader L. Tributyltin use in interior paints: a continuing health hazard. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995;33:239-241.
- (4) 堀口敏宏. 有機スズ化合物と海産巻貝類の生殖器異常. *科学* 1998;68:546-551.
- (5) 和田 攻, 柳沢裕之, 北川泰久. 有機金属の生物活性. *ぶんせき* 1988;5:322-329.
- (6) Appel KE. Organotin compounds: toxicokinetic aspects. *Drug Metab Rev*. 2004;36:763-786.
- (7) Jenkins SM, Ehman K, Barone S Jr. Structure-activity comparison of organotin species: dibutyltin is a developmental neurotoxicant *in vitro* and *in vivo*. *Brain Res Dev Brain Res*. 2004;151:1-12.
- (8) 和田 攻. 金属とヒト エコトキシコロジーと臨床. 東京: 朝倉書店, 1985:286-300.
- (9) Ohhira S, Matsui H. Comparative study of the metabolism of triphenyltin in hamsters and rats after a single oral treatment with triphenyltin chloride. *Toxicol Lett*. 1996;85:3-8.
- (10) Cook LL, Stine KE, Reiter LW. Tin distribution in adult rat tissues after exposure to trimethyltin and triethyltin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1984;76:344-348.
- (11) Lipscomb JC, Paule MG, Slikker W Jr. The disposition of ¹⁴C-trimethyltin in the pregnant rat and fetus. *Neurotoxicol Teratol*. 1989;11:185-191.
- (12) 林留美子, 島 正吾, 谷脇弘茂, 長岡 芳, 栗田秀樹. 妊娠ラットへの有機および無機スズ経口投与による胎児移行と母体内分布に関する比較研究. *日本衛生学雑誌* 1994;49:869-876.
- (13) Ohhira S, Matsui H. Metabolism of a tetraphenyltin compound in rats after a single oral dose. *J Appl Toxicol*. 2003;23:31-35.
- (14) 松井寿夫, 和田 攻, 真鍋重夫, 小野 哲, 岩井秀明, 藤倉 隆. フッ化トリブチルスズ投与ウサギにみられる高脂血漿の性状と発現機序について. *産業医学* 1982;24:163-171.
- (15) 大平修二, 松井寿夫. ジフェニルおよびジブチル錫化合物 1 回経口投与ラットでの有機錫化合物の代謝. *産業医学* 1993;35:42-43.
- (16) Ohhira S, Enomoto M, Matsui H. Sex difference in the principal cytochrome P-450 for tributyltin metabolism in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006;210:32-38.
- (17) Kishi H, Nemoto M, Enomoto M, Shinoda M, Kawanobe T, Matsui H. Acute toxic effects of dioctyltin on immune system of rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2006;22:240-247.