

造血細胞のapoptosis がコントロールに比べ高頻度であることや胆栓が多数見つかる例のあることは、無効造血や溶血があった可能性を示している。

母マウスに高濃度TBTを投与することにより仔マウスには明らかな異常が見られるが親マウスに異常が明らかでないことからTBT が胎盤を通過する一方、マウス胎児がTBTに対して抵抗性が無いこと推定される。

今後さらに死亡の原因を検索するとともに、胎児TBTの代謝についても明らかにする必要がある。

TBTは単独では高濃度で好中球の貪食能の亢進を起こすことからヒト好中球と反応し機能に影響を及ぼすことは明らかである。一方、血小板放出物質の共存下では貪食の亢進を示さなくなるが、このことからTBTが好中球との反応以外に血小板放出物質とも反応する可能性を示している。血小板放出物質内には種々の物質が含まれその中にはFc 受容体を介する貪食を亢進させる低分子量物質としてXB2等のプロスタグランチン類や高分子量のMAPP が含まれている。TBT がこれらの貪食能亢進因子のどれかに結合し好中球の貪食能が亢進するのを抑制する可能性も考えられる。

E.まとめ

環境中に含まれる TBT が次世代にいかなる影響を及ぼすかを調べることを目的とした。出産直後に死亡した高濃度 (125ppm) TBT 投与母マウスから生れた仔マウスを剖検し、形態学的変化を検索し、肝臓につい

て以下の結果が得られた。肝臓は表面は凹凸を示し、白色調で柔らかかった。被膜下や小葉内に出血像を認め、肝内の血管の著明な拡張を認めた。組織学的には、拡張した類洞内に髓外造血像が著明で、造血細胞には高率に Fas 陽性細胞、Tunel 法による apoptosis 陽性細胞が見られた。3 例の内 2 例は明らかな胆汁のうっ滞像を示し、管内の胆管が減少していた。なお、心臓の奇形は明らかでなく、肺の空気含量はわずかであったが、硝子膜の形成は見られなかった。考察：TBT は胎盤を通過して胎児の肝臓、造血細胞に大きな影響を与える可能性が考えられた。次に TBT がヒト白血球機能に対していかなる影響を及ぼすかを検討した。ヒト末梢血より血小板及び好中球を分離した。この血小板を刺激し放出物質を作成した。好中球と IgG 感作羊赤血球を使用して、TBT による Fc 受容体を介する貪食能への影響、TBT の血小板放出物質による貪食能亢進作用に対する影響を検索した。

結果：100 ng/ml までの TBT は好中

球の食食能に影響を与えなかったが、高濃度(1 μ g/ml)の TBT との incubation により Fc 受容体を介する食食の増加がみられたが、好中球の食食を増加させる血小板放出物質との同時投与では食食能亢進作用は消失した。

考察：TBT にる白血球食食能の亢進作用の機構は明らかでないが、TBT が血小板放出物質中に含まれる食食能亢進因子と結合し互いにその機能を変化させる可能性が示唆された。

F. 研究発表：

特になし

G. 知的所有権の取得状況：

特になし

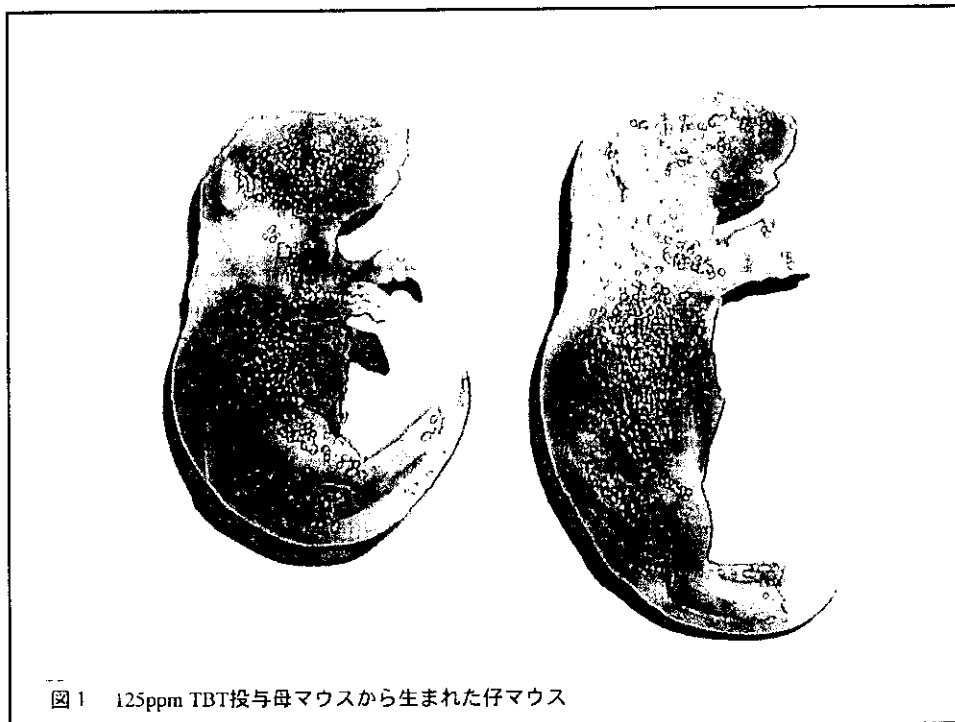


図1 125ppm TBT投与母マウスから生まれた仔マウス

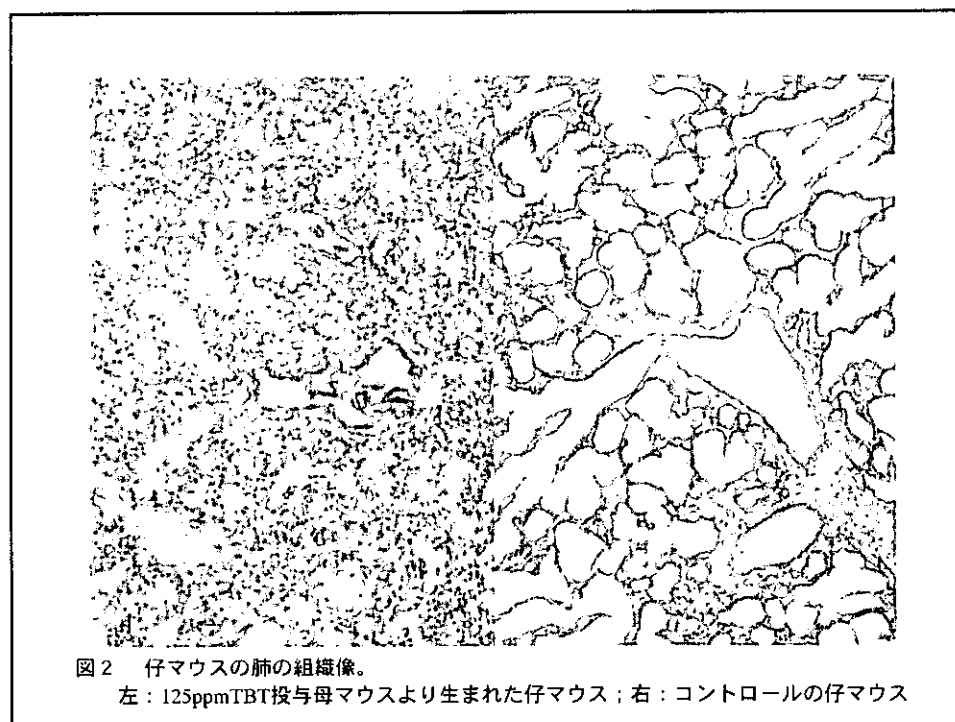
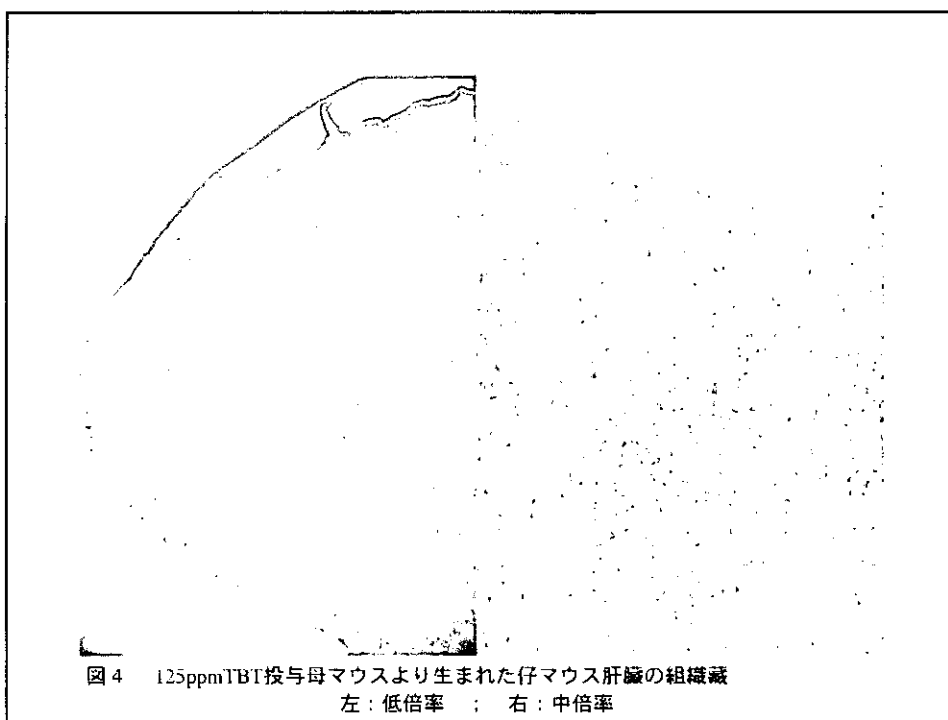
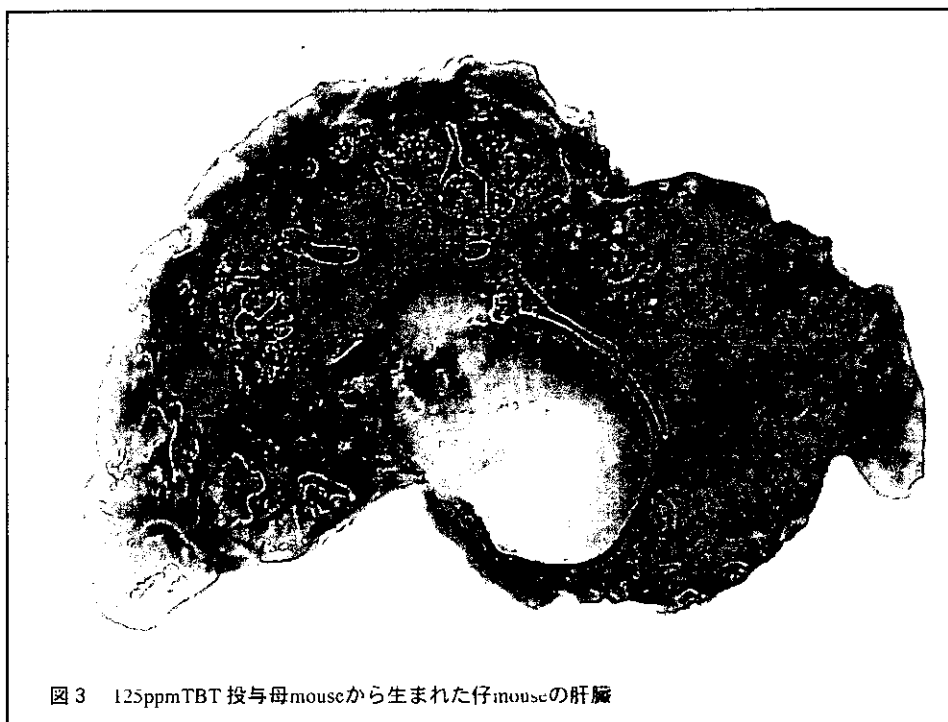


図2 仔マウスの肺の組織像。

左：125ppmTBT投与母マウスより生まれた仔マウス；右：コントロールの仔マウス



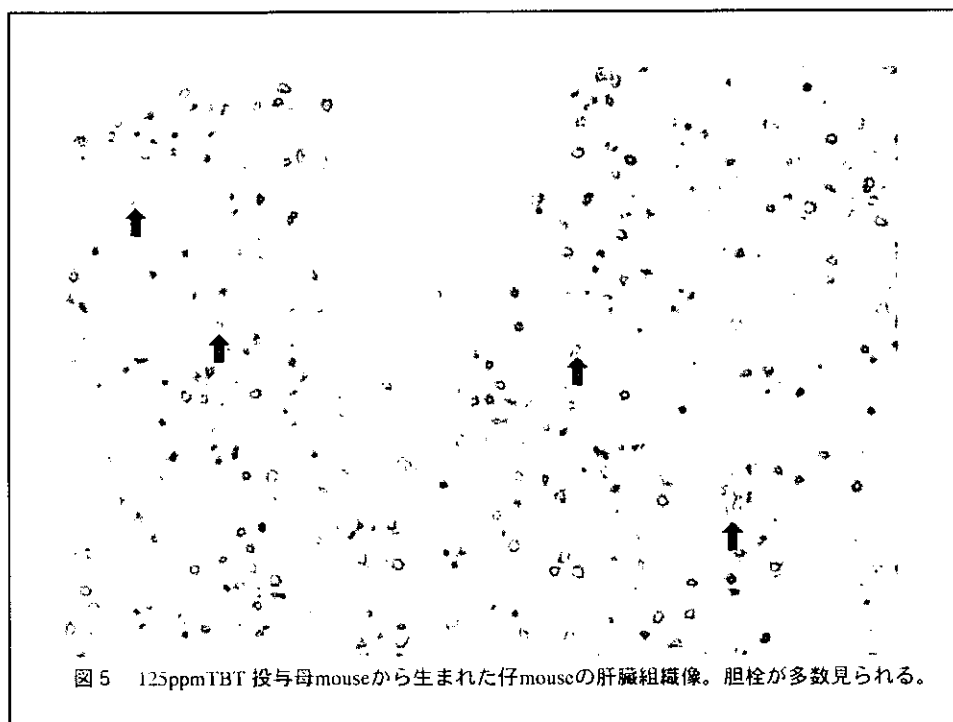


図5 125ppmTBT 投与母mouseから生まれた仔mouseの肝臓組織像。胆栓が多数見られる。

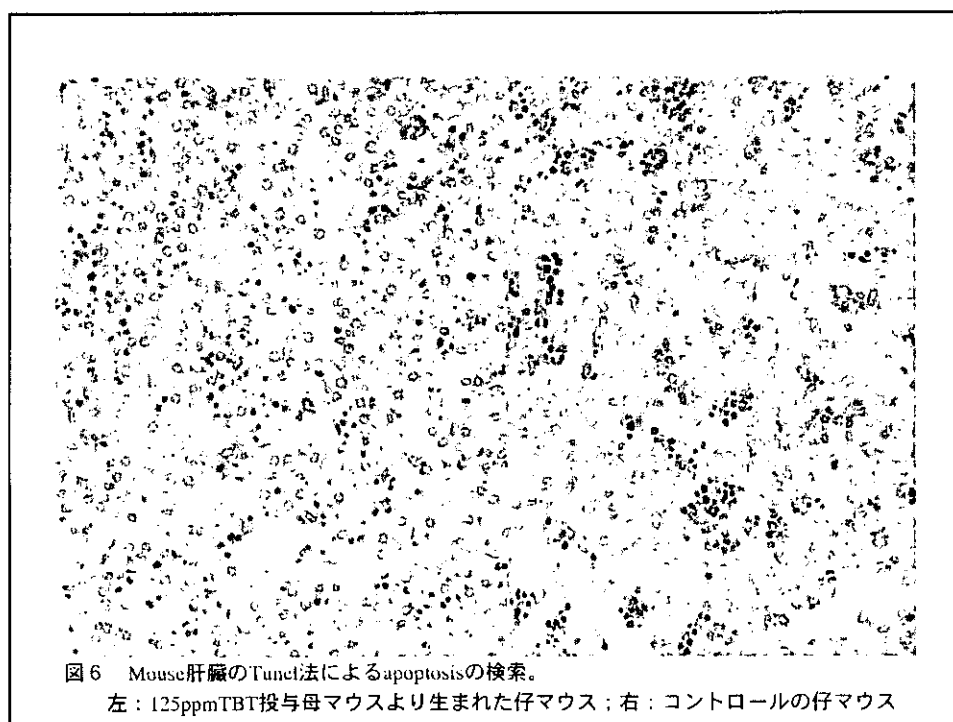
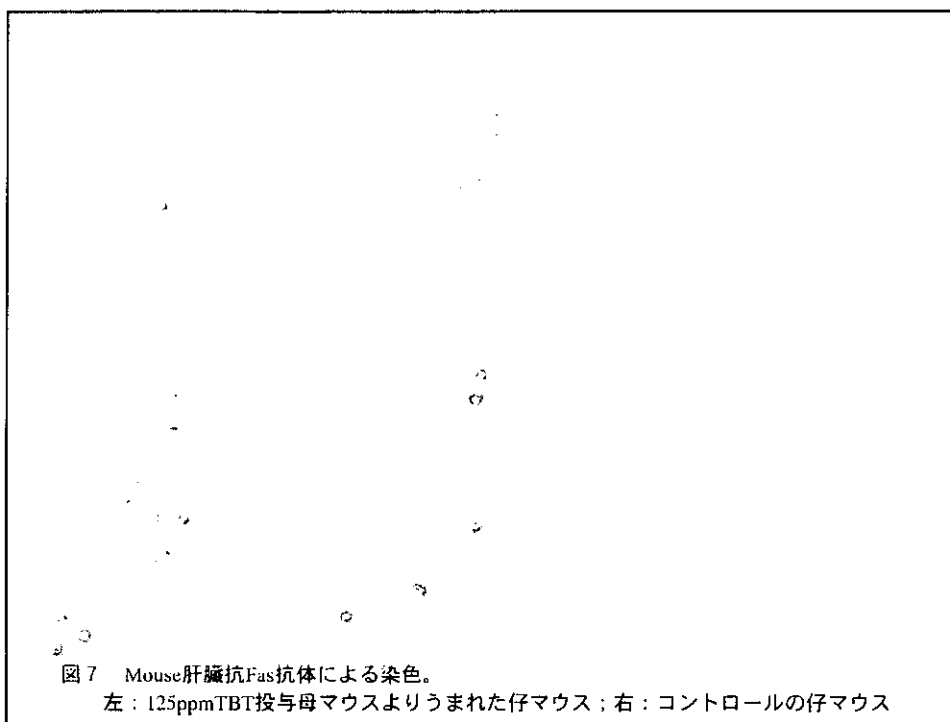


図6 Mouse肝臓のTunel法によるapoptosisの検索。

左：125ppmTBT投与母マウスより生まれた仔マウス；右：コントロールの仔マウス



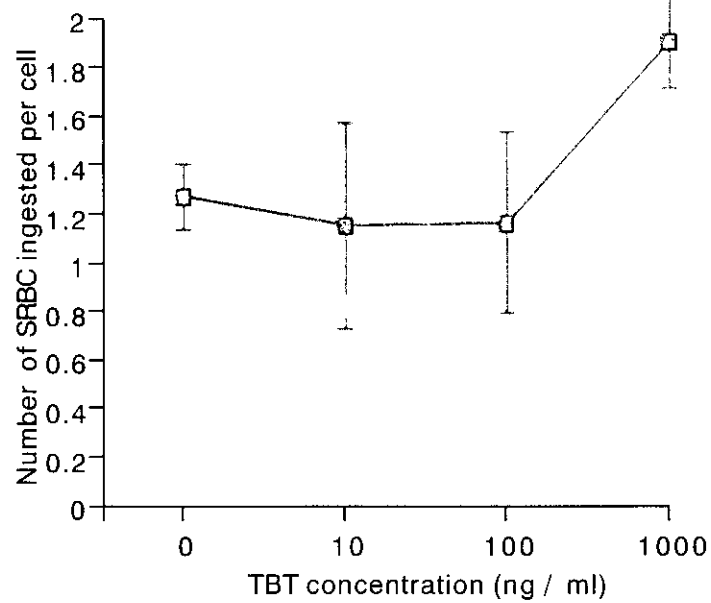


図8 TBTのFc 受容体を介するヒト好中球貪食能への影響

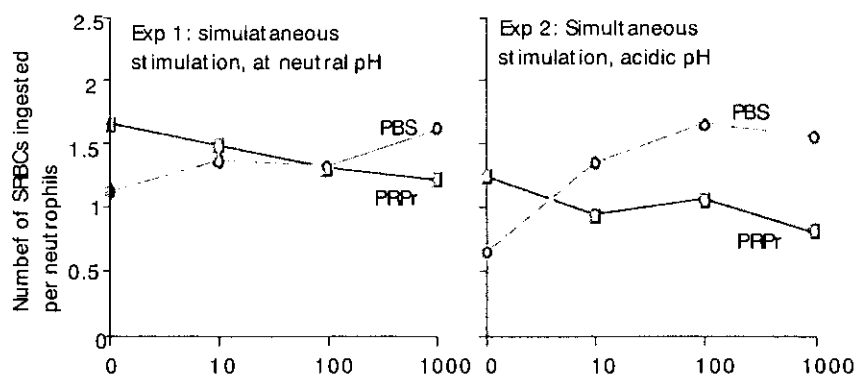


図9 TBTと血小板放出物質の同時刺激によるヒト好中球貪食能への影響

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

トリブチルスズ(TBT)化合物曝露による脳内神経伝達物質及びその代謝産物に対する影響～母親及び仔マウスへの亜急性投与実験～

福島県立医科大学医学部公衆衛生学講座 角田 正史 紺野信弘
国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部 小西 良子

トリブチルスズ(TBT)を飲料水または食餌中に入れて母親マウスに投与することにより仔への母乳及び胎盤経由での曝露による神経系への影響を脳各部位の神経伝達物質及びその代謝産物を指標として検討した。その結果生後3週目の仔マウスに50ppmを母マウスに投与した群に影響が出現した。また母マウスではTBT125ppm投与にて、セロトニン及びその代謝産物の低下が起きることがわかった。

A. 研究目的

生活環境中の脂溶性化学物質の一つ、トリブチルスズ(TBT)化合物は、海洋汚染が指摘されている。防汚剤としての使用が規制された後も、未だ魚介類、水質、底質からの検出が報告されている。TBTの毒性として神経毒性、免疫毒性が知られていることでヒトへの健康被害が懸念される。従来の研究では、毒性を発現する用量と現在の環境汚染レベルと比較すると、現在の環境汚染はヒトへの健康被害が直ちに問題になるレベルではない。但し、TBTの毒性に関する研究は、急性毒性に関する知見が多く、慢性毒性に関しては報告が少ない。また、胎盤及び母乳を介しての次世代への健康被害に関しても検討する必要がある。三宅ら(1990)は、TBT oxideを妊娠ラットに胃管を用いて強制投与し、親ラットに影響が見られないレベルでの仔ラットの死亡を観察している。栗生ら(2000)はTBT chloride含有飼料を妊娠ラットに投与し低濃度曝露群(5ppm含有飼料投与群)でも行動学的な性差を消失させることを示唆している。これらの研究は、TBTの次世代に対する影響が

親よりも大きい可能性を示唆するものである。

神経毒性に関して、脳内各部位における神経伝達物質(カテコールアミン、インドールアミン)とその代謝産物は、subclinicalなレベルでの神経毒性の指標として用いられてきた。また、神経伝達物質とその代謝産物の比は神経の活動性の比としても用いられている。従来の研究ではTBTの神経伝達物質に対する影響は、ラットに対する高濃度、短期間曝露によって研究されてきた(Elsabbaghら, 2002, Robinsonら, 1968)。神経伝達物質が比較的低濃度のTBTの二世世代曝露により変化するかは興味あるところである。神経症状が明らかでないレベルで、神経毒性に関する指標が動いた研究では、食餌中125ppmのTBT chlorideの1ヵ月間の投与により、大脳N-methyl-D-aspartate (NMDA)受容体に対するリガンドの結合が低下した(Konnoら, 2001)。本研究は、妊娠マウスにTBT chlorideを投与して、胎盤及び母乳を介しての曝露を仔マウスに行い、仔の神経系にに対する毒性を検討した。また

同時に母マウスに対するTBTの神経毒性も研究した。

B. 研究方法

1) 実験動物：初回妊娠したICRマウス（生後10週で交配開始、12週で出荷）を日本エスエルシー社（静岡）から購入した。対照群、15ppm曝露群、50ppm曝露群、125ppm曝露群の4群に分け、対照群、15ppm曝露群については一群4匹、50ppm曝露群、125ppm曝露群については1群5匹とした。

2) 投与方法：15ppm群、50ppm群に対しては飲料水中にTBT chlorideを混ぜ投与した。125ppm群に対しては、このレベルではマウスが水を飲まなくなるため、食餌中にTBT chlorideを混ぜたもの（オリエンタルバイオサービス、東京）を投与した。

3) 動物処理及びサンプルの調製：仔マウスについては出産後1週目、2週目、3週目にそれぞれオスを5匹ずつ取り、体重を測定した後、安楽死させ脳、肝臓、脾臓を摘出した。母マウスについても出産後3週の時点で処理を行った。

神経伝達物質の日内変動を避けるため、マウスの脳を午前中に摘出し、氷上でGlowinski and Iversen (1966)の方法を用いて6部位（大脳、小脳、延髄、中脳、線条体、下垂体）に分割した。即座にweight:volume=約1:4の比で氷冷した0.05M perchloric acid with 0.1% cysteineに浸け、ホモジェナイズし、0.2μmフィルター付きチューブ（Millipore, Bedford, MA）で遠心濾過し、サンプルとした。濾過したサンプルは測定まで-70℃で保存した。

4) 神経伝達物質の測定：カテコールアミンであるノルエピネフリン（NE）、ドーパミン（DA）、DAの代謝産物、dihydroxy phenylacetic acid（DOPAC）、homovanillic acid（HVA）、インドールアミンであるセロトニン（5-hydroxytryptamine, 5-HT）、5-HTの

代謝産物、5-hydroxyindoleacetic acid（5-HIAA）を脳内各部位について、electrochemical detector（ECD）付き高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で同時に測定した。分析システムはGLサイエンス モデルED623 ECD、モデルDG660 degasser（GLサイエンス、東京）、日立 モデルL-6250ポンプ（日立、東京）、Sugai U620V #50カラムヒーター（Sugai Chemie, 和歌山）から構成された。逆相カラム、Inertsil ODS-3, 4.6×150mm, 粒径5μm（GLサイエンス）をクロマトグラフィーに使用した。モービルフェーズの組成は9.6g/l citric acid, 100mg/l sodium octane sulfate, 40mg/l EDTA, 15% methanolであった。サンプルは35℃で40分、0.75ml/minの流量で分析された。それぞれの物質を100ng/mlずつ含む標準溶液を調製し、外部標準として、ピーク高さ法を採用して検量線を作成し、定量を行った。

5) 統計解析：群間の平均値を一元配置分散分析（ANOVA）で比較し、post hoc testにはFisherのPLSD法を用いた。

C. 研究結果

1) 仔マウスの生存：125ppm曝露群から生まれた仔マウスは生後すぐに全て死亡した。よって、仔マウスは対照群、15ppm曝露群、50ppm曝露群について比較することとした。

2) 仔マウス（生後1週）についての結果：生後1週の仔マウスの体重及び脳及び脾臓の相対重量の結果について表1に示した。仔マウスの体重の平均値は15ppm群と50ppm群で対照群に比べ、有意に低かった。体重当たりの臓器の相対重量は、脳と脾臓で有意な変化が見られ、脳では15ppm群と50ppm群、脾臓では50ppm群が対照群より有意な高値を示した。

肝臓の相対重量は群間で有意な変化が見られなかった。

神経伝達物質については表 2 に大脳の DA, DOPAC, HVA について示した。15ppm 群で DOPAC 及び HVA について対照群と比較して有意な平均値の低下が見られた。但し 50ppm 群では有意な変化は見られなかった。他の神経伝達物質及び代謝産物に関しては、脳のどの部位においても有意な変化は見られなかった。

3) 仔マウス（生後 2 週）についての結果：生後 2 週の仔マウスの体重及び脳及び脾臓の相対重量の結果について表 3 に示した。体重では 50ppm 群での低値、脾臓の相対重量では 50ppm 群で高値が示されるものの、有意性はなかった。脳の相対重量は 15ppm 群及び 50ppm 群で対照群に比べて有意に高値となった。肝臓の相対重量に関しても群間で有意差はなかった。

神経伝達物質及び代謝産物に関しては、脳のどの部位においても有意な変化は見られなかった。

4) 仔マウス（生後 3 週）についての結果：生後 3 週の仔マウスの体重及び脳及び脾臓の相対重量の結果について表 4 に示した。体重では 50ppm 群での低値、脳の相対重量では 50ppm 群で高値が示されるものの、有意水準には達しなかった。

神経伝達物質とその代謝産物については、表 5 に DA 及びその代謝産物について示した。大脳における HVA は TBT 曝露群で対照群に比べて有意

な低値を示した。また線条体においては 50ppm 群が他の群に比べ DA の平均値が有意に高かった（15ppm 群に比べても有意に高い）。他に分散分析で $p < 0.1$ を示したものが、中脳 DA、中脳 DOPAC であった。

表 6 に 5-HT 及び 5-HIAA について示した。延髄において 5-HT が TBT 曝露群で対照群に比べて有意な高値を示した。他に分散分析で $p < 0.1$ を示したものが、大脳及び延髄の 5-HIAA であった。NE に関しては有意な変化は見られなかった。

表 7 には DA とその代謝産物との比を示した。線条体においては、DOPAC/DA, HVA/DA 共に 50ppm 群で対照群及び 15ppm 群に比べて有意に低かった。

4) 母マウスについての結果：体重に関しては有意な変化は見られなかった（平均値±標準誤差；control, 43.14 ± 0.95 , 15ppm, 42.45 ± 1.88 , 50ppm, 43.14 ± 1.72 , 125ppm, 43.74 ± 1.59 ）。脳の相対重量にも変化は見られなかった。

図 1 に脳各部位の 5-HT 濃度について示した。大脳では 15ppm 群が他の全ての群に比べ有意に高く、また 125ppm 群は対照群に比べても低い傾向にあった ($p=0.053$)。小脳では 15ppm 群が他の全ての群に比べ有意に高く、また 125ppm 群は対照群及び 50ppm に比べても有意に低かった。延髄では 15ppm 群が対照群及び 125ppm 群に比べ有意に高く、50ppm に比べても高い傾向にあった ($p=0.067$)。中脳

では 125ppm 群が他の全ての群に比べ有意に低かった。線条体でも 125ppm 群が他の全ての群に比べ有意に低く、また 15ppm 群が 50ppm に比べて有意に高かった。下垂体では有意水準に達しなかった。

図 2 に脳各部位の 5-HIAA 濃度について示した。小脳においては 125ppm 群が他の全ての群に比べ有意に低かった。中脳においては 125ppm 群が対照群及び 50ppm に比べて有意に低く、15ppm 群と比べても低い傾向にあった ($p=0.057$)。線条体については 125ppm 群が 15ppm 群及び 50ppm 群に比べて有意に低く、対照群と比べても低い傾向にあった ($p=0.063$)。大脳、延髄、下垂体に関しては有意水準に達しなかった。

NE, DA, DOPAC, HVA については群間で有意な差はなかった。DOPAC/DA について表 8 に示した。延髄において 125ppm 群が 15ppm 群及び 50ppm 群に比べて有意に高く、対照群に比べても高い傾向にあった ($p=0.076$)。HVA/DA については有意性はなかった。

D. 考察

TBT に関しては汚染された魚介類を摂取することによる曝露の可能性が高いが、胎盤を介した、または哺乳中の曝露がどの程度の神経毒性を起こすかについては不明であった。新生児は母親の曝露した TBT を胎盤を介してか、母乳を介して摂取することになるが体重の割合からその毒性は母親が被るより重篤である可能性

が示唆されている。

従来の研究から高濃度、短期間曝露によりラットの脳内カテコールアミンに変化が生じることが指摘され (Elsabbagh, 2002, Robinson, 1968)、また *in vitro* の実験でも TBT がラット由来の PC-12 細胞について DA の合成を抑制することが示されている (Kim ら, 2002)。そこで、今回の研究では脳内の神経伝達物質及びその代謝産物を神経毒性の指標とした。

Konno らの研究 (2001) では、食餌中の 125ppm の TBT が脳内 NMDA 受容体へのリガンドの結合を抑制するとした。そこで本実験ではこの濃度を最高濃度曝露群とし、低い濃度の群は均一に含まれる餌を作成するのは困難なため、飲料水を介しての投与とした。

食餌中の 125ppm の TBT に曝露された母親から出生した新生児は即座に死亡した。母親では体重の減少もおこっていないので、仔への毒性はより強いことが示唆される。仔マウスの死亡原因は不明で、更なる検討が必要である。

出生して成長した仔マウスでも用量依存性の体重の減少が見られ、1 週目では有意な差が見られた。成長につれ、群間の体重の平均値の有意性は失われるが、3 週目でも 50ppm 群では対照群より低い。TBT はこのレベルの曝露でも成長を抑制している可能性がある。臓器 (特に脳) の相対重量の増加は体重の減少が大きく寄与している。

神経伝達物質及びその代謝産物の変化に関しては仔マウスに関しては、1週目、2週目では殆ど影響が見られないのに対して、3週目では線条体のDAが50ppm群で高値であった。これは代謝産物との比では低下が見られるので、DA代謝の低下、DAニューロンの神経活動の低下が示唆される。他の部位では中脳でも有意性はないものの、平均値が50ppm群で高く、代謝産物との比が低いのは線条体と同様の結果であった。線条体や中脳ではDA代謝の低下が起きている可能性がある。一方、大脳ではHVAの低下のみで、HVA/DAの変化までは起こっていない。部位による相違の原因は不明である。5-HT系に関しても延髄において5-HTのTBT投与群での有意な上昇があり、5-HIAAでも傾向があり、中脳でも平均値は同様に投与群で高いが、これも他の部位で共通には起こっていない。部位による相違の原因については更に検討の必要がある。

神経伝達物質及びその代謝産物への影響は、3週では1、2週に比べ、より多く観察される。これは影響が3週目に起こるのか、または1、2週目は個体差が大きくて検出が出来ないのかは不明である。成獣で神経毒性の指標として使われてきた神経伝達物質及びその代謝産物が発達段階で適当であるかは検討の余地がある。本研究の結果から、TBTは特に50ppmのレベルでは神経への影響が3週目で起こっている可能性がある。

母マウスに関しては、部位を通じて125ppm投与群で5-HTの低下が観察され、5-HIAAも多くの部位で有意に低下していた。神経伝達物質とその代謝産物の双方が低下していることから、合成系の低下が示唆される。但し5-HTに関しては15ppm群では平均値の有意な上昇が見られている部位が多く、単純な用量依存性でないことは留意すべきである。

母マウスに関してはDOPAC/DAも125ppm群で高く、延髄では有意な差となっていることから、DA代謝にも影響が起こっている可能性があるが、仔マウスの結果とは一致しない。

母マウスと仔マウスの結果が一致しないことについては、濃度に母親には125ppmが入っていることや、親と仔の曝露経路の違いの他に、妊娠という状態や性差なども影響している可能性があり更に検討が必要である。本研究の結果をまとめると、胎盤、母乳を介して仔が曝露されたとすると125ppmのレベルで親が曝露されれば仔の死亡が起き、50ppmのレベルで親が曝露されれば成長の抑制だけでなく、神経系に対して影響が出ることも十分に考えられる。また母親マウスには5-HT系を中心とした影響が出ている。仔の死亡のメカニズムや神経毒性のメカニズムについて検討が必要である。

参考文献

粟生修司、久保和彦、尾方里香、大村実、大嶋雄治、島崎洋平、堀哲郎

(2000) 有機スズ二世世代長期曝露の行動学的影響、Biomedical Research on Trace Elements, 11, 253-258.

Elsabbagh, H.M., Moussa, S.Z. and El-Tawil. O.S. (2002) Neurotoxicologic sequelae of tributyltin intoxication in rats. Pharmacological Research, 45, 201-206.

Glowinski, J. and Iversen, L.L. (1966) Regional studies of catecholamines in the rat brain -I. The disposition of [³H]norepinephrine, [³H]dopamine and [³H]DOPA in various regions of the brain. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 56, 47-58.

Kim, Y.M., Lee, J.J., Yin, S.Y., Kim, Y., Lee, J.K., Yoon, Y.P., Kang, M.H. and Lee, M.K. (2002) Inhibitory effects of tributyltin on dopamine biosynthesis in rat PC-12 cells. Neuroscience Letters, 332, 13-16.

Konno, N., Tsunoda, M., Nakano, K. and Liu, Y. (2001) Effects of tributyltin on the *N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) receptors in the mouse brain. Archives of Toxicology, 75, 549-554.

三宅久美子、三澤哲夫、重田定義 (1990) ラットの学習行動および発育に及ぼす Bis (tri-*n*-butyltin) oxide の毒性、日本衛生学雑誌、45, 926-934.

Robinson, I.M. (1968) Effects of some organotin compounds on tissue amine levels in rats. Food and Cosmetics Toxicology, 7, 47-52.

F. 研究発表：
特になし

G. 知的所有権の取得状況：
特になし

表 1 生後 1 週の TBT 曝露仔マウスの体重及び臓器の体重当たり相対重量

群	Body weight (g)	Relative brain weight (mg/g)	Relative spleen weight (mg/g)
control	6.15±0.07	71.39±1.78	3.59±0.14
15ppm	5.66±0.18*	80.54±0.89**	3.93±0.46
50ppm	5.31±0.16**	81.34±2.36**	4.70±0.12*

平均値±標準誤差で示す。

*, p<0.05, **, p<0.01 (対照群と比較して)

表 2 生後 1 週の TBT 曝露仔マウスの大脳中ドーパミン及びドーパミン代謝産物濃度

群	DA (μg/g)	DOPAC (μg/g)	HVA (μg/g)
control	0.285±0.020	0.078±0.004	0.094±0.004
15ppm	0.248±0.014	0.059±0.005*	0.075±0.005*
50ppm	0.262±0.014	0.071±0.005	0.086±0.004

平均値±標準誤差で示す。*, p<0.05 (対照群と比較して)

表 3 生後 2 週の TBT 曝露仔マウスの体重及び臓器の体重当たり相対重量

群	Body weight (g)	Relative brain weight (mg/g)	Relative spleen weight (mg/g)
control	10.27±0.40	33.23±0.96	15.67±0.60
15ppm	9.21±0.25	38.16±0.89*	17.18±0.46
50ppm	8.95±0.69	40.68±1.83**	18.10±1.24

平均値±標準誤差で示す。

*, p<0.05, **, p<0.01 (対照群と比較して)

表 4 生後 3 週の TBT 曝露仔マウスの体重及び臓器の体重当たり相対重量

群	Body weight (g)	Relative brain weight (mg/g)	Relative spleen weight (mg/g)
control	19.28±0.96	20.68±1.03	7.98±0.28
15ppm	17.76±0.34	21.73±0.20	8.29±0.36
50ppm	15.74±1.22	24.23±1.51	9.18±0.65

平均値±標準誤差で示す。

p=0.055 by ANOVA for body weight, p=0.092 by ANOVA for relative spleen weight

表5 生後3週のTBT曝露仔マウスの脳各部位におけるDA及びDAの代謝産物

neurochemicals	群	大脳	小脳	延髄	中脳	線条体	下垂体
DA	control	0.884	0.010	0.026	0.177	1.540	0.520
		±0.067		±0.003	±0.026	±0.307	±0.101
	15ppm	0.873	0.017	0.024	0.159	1.467	0.376
		±0.021	±0.008	±0.001	±0.021	±0.156	±0.034
	50ppm	0.812	0.009	0.023	0.238	2.681*	0.396
		±0.066	±0.001	±0.001	±0.025	±0.429	±0.046
DOPAC	control	0.184	0.014	0.039	0.104	0.490	1.096
		±0.019	±0.003	±0.005	±0.007	±0.097	±0.229
	15ppm	0.148	0.012	0.036	0.088	0.418	0.912
		±0.013	±0.003	±0.001	±0.009	±0.029	±0.068
	50ppm	0.149	0.012	0.034	0.113	0.662	0.822
		±0.019	±0.003	±0.001	±0.005	±0.112	±0.098
HVA	control	0.195	0.015	0.029	0.116	0.470	0.484
		±0.105	±0.001	±0.003	±0.009	±0.082	±0.066
	15ppm	0.170**	0.014	0.030	0.101	0.408	0.389
		±0.004		±0.003	±0.010	±0.038	±0.040
	50ppm	0.169**	0.017	0.027	0.138	0.616	0.411
		±0.06	±0.002	±0.002	±0.018	±0.099	±0.033

平均値±標準誤差で示す。

*, $p<0.05$, **, $p<0.01$ (対照群と比較して)

小脳はDAについて検出限界以下がcontrolが4、15ppm及び50ppmが3、DOPACについて全ての群で1、HVAについてcontrolが3、15ppmが4、50ppmが1。分散分析で有意水準に達しないが $p<0.1$ のものは、中脳DA ($p=0.091$)、中脳DOPAC ($p=0.065$)。

表6 生後3週のTBT曝露仔マウスの脳各部位における5-HT及び5-HIAA濃度

neurochemicals	群	大脳	小脳	延髄	中脳	線条体	下垂体
5-HT	control	0.295	0.099	0.608	0.654	0.639	2.503
		±0.008	±0.006	±0.022	±0.034	±0.048	±0.451
	15ppm	0.322	0.091	0.689**	0.695	0.699	2.196
		±0.013	±0.003	±0.015	±0.065	±0.043	±0.081
	50ppm	0.305	0.111	0.703**	0.752	0.633	2.020
		±0.007	±0.013	±0.016	±0.041	±0.058	±0.131
5-HIAA	control	0.143	0.061	0.288	0.411	0.405	1.422
		±0.007	±0.006	±0.017	±0.022	±0.039	±0.267
	15ppm	0.165	0.064	0.340	0.458	0.467	1.295
		±0.007	±0.004	±0.014	±0.035	±0.040	±0.044
	50ppm	0.159	0.078	0.324	0.490	0.428	1.237
		±0.004	±0.006	±0.011	±0.023	±0.047	±0.097

平均値±標準誤差で示す。

**； $p<0.01$ （対照群と比較して）

分散分析で有意水準に達しないが $p<0.1$ のものは、大脳 5-HIAA ($p=0.063$)、延髄 5-HIAA ($p=0.056$)。

表 7 生後 3 週の TBT 曝露仔マウスの脳各部位における DA と代謝産物の比

比	群	大脳	小脳	延髄	中脳	線条体	下垂体
DOPAC/DA	control	0.218	2.151	1.495	0.617	0.320	0.487
		±0.037		±0.074	±0.054	±0.010	±0.042
	15ppm	0.170	0.830	1.482	0.582	0.290	0.411
		±0.013	±0.031	±0.065	±0.087	±0.017	±0.021
	50ppm	0.191	1.588	1.459	0.497	0.247**	0.485
		±0.030	±0.693	±0.056	±0.051	±0.012	±0.025
HVA/DA	control	0.226	1.626	1.152	0.694	0.315	0.468
		±0.017		±0.104	±0.074	±0.017	±0.045
	15ppm	0.196		1.222	0.644	0.283	0.425
		±0.008		±0.100	±0.046	±0.022	±0.027
	50ppm	0.212	1.956	1.156	0.591	0.230**	0.515
		±0.014		±0.102	±0.066	±0.005	±0.046

平均値±標準誤差で示す。

**; p<0.01 (対照群と比較して)

小脳でいずれか一方が検出限界以下は、DOPAC/DA について control が 4、15ppm 及び 50ppm が 3、HVA/DA について control が 4、15ppm が 5、50ppm が 4。

表 8 TBT 曝露母親マウスの脳各部位における DA と DOPAC の比

比	群	大脳	小脳	延髄	中脳	線条体	下垂体
DOPAC/DA	control	0.138	1.138	0.809	0.492	0.167	0.385
		±0.020		±0.071	±0.061	±0.008	±0.041
	15ppm	0.116	1.442	0.560	0.602	0.170	0.342
		±0.016	±0.460	±0.111	±0.190	±0.016	±0.024
	50ppm	0.126	0.873	0.790	0.621	0.186	0.388
		±0.009	±0.194	±0.069	±0.083	±0.013	±0.028
	125ppm	0.137	2.031	1.060##,\$	0.629	0.201	0.460
		±0.005	±1.225	±0.107	±0.058	±0.009	±0.055

平均値±標準誤差で示す。

##; p<0.01 (15ppm 群と比較して), \$; p<0.05 (50ppm 群と比較して)

小脳でいずれか一方が検出限界以下は、control が 3、15ppm 及び 50ppm が 1、125ppm が 3。

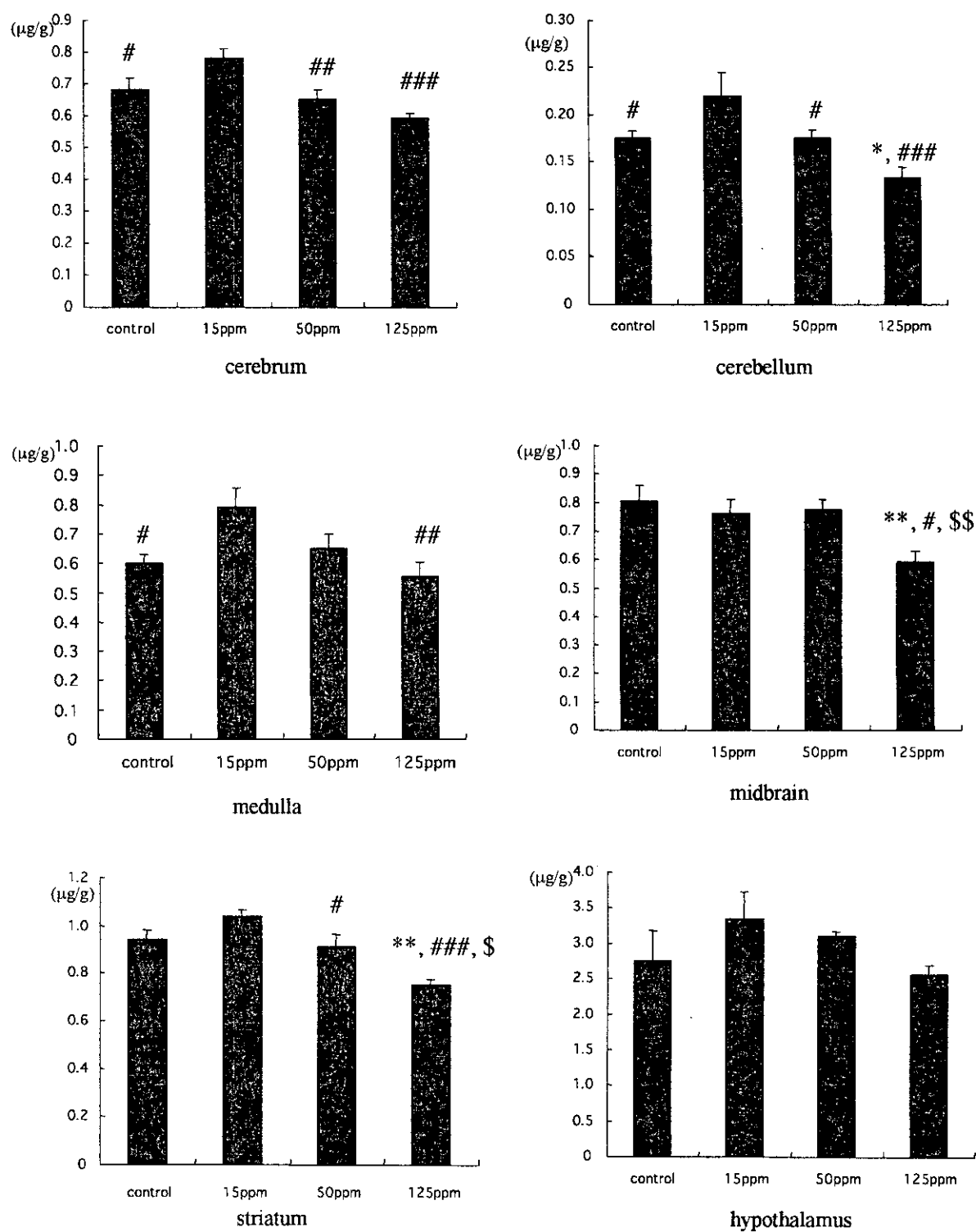


図1 親マウスにおける脳各部位5-HT濃度

平均値±標準誤差で示す。

*, p<0.05, **, p<0.01 (対照群と比較して)

#, p<0.05, ##, p<0.01, ###, p<0.001 (15ppm群と比較して)

\$, p<0.05, \$\$, p<0.01 (50ppm群と比較して)

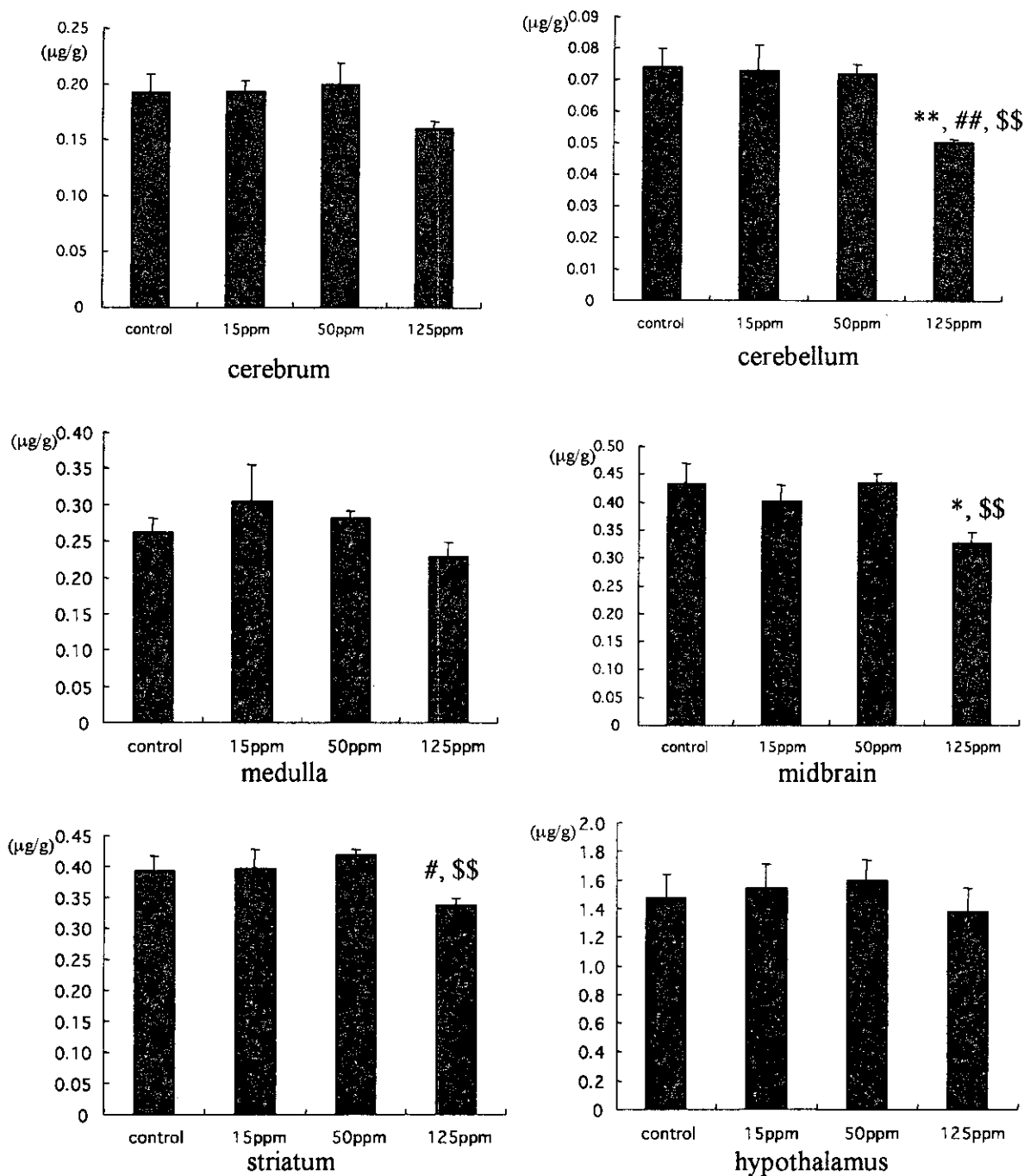


図2 親マウスにおける脳各部位5-HIAA濃度

平均値±標準誤差で示す。

*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$ (対照群と比較して)

#; $p < 0.05$, ##; $p < 0.01$ (15ppm群と比較して)

\$\$; $p < 0.01$ (50ppm群と比較して)

平成 14 年度 厚生労働科学研究

「生活環境中の脂溶性化学物質の感染抵抗性に及ぼす影響」研究班

トリブチルスズ化合物の脳・神経系に対する発達毒性
— 一次世代マウス脳内 NMDA 受容体に及ぼす影響 —

福島県立医科大学 紺野信弘、角田正史
国立医薬品食品衛生研究所 衛生微生物部 小西 良子

胎盤及び母乳を経由してトリブチルスズ曝露を受けた仔マウスにおいては、脳内の NMDA 受容体の作用が抑制されることが示された。NMDA 受容体のこれまで知られる生理的役割からすると、仔マウスの空間認識、行動、記憶等への影響が懸念される。トリブチルスズの発達神経毒性についても注目する必要がある。

A. 研究目的

船舶や漁網の防汚剤として、塗料などに含まれる有機スズ化合物、トリブチルスズ (TBT)，トリフェニルスズ (TPT) は外因性内分泌攪乱物質、いわゆる環境ホルモンの一つとして注目されている。わが国では TBT 化合物、TPT 化合物とも船舶塗料としての使用が現在は禁止されているが、国際的にはなお使用を認めている国もあり、いまだ海洋汚染が報告されている。従って食物、特に魚介類を介してヒトへの曝露が実際に起こっているものと考えられる。

先に述べた内分泌攪乱作用の知見が追加されたことから、極微量の汚染であっても継続的に注意を払う必要がある。今回は TBT を妊娠マウスに摂取させ、胎盤及び母乳を介して TBT 曝露を受けた乳飲マウスの神経系、特に脳内の興奮性アミノ酸受容体の一つである N-メチル-D アスパルテート (NMDA) 受容体にどのような影響が現れるかを、リガンダー受容体結合実験法によって検討した。

B. 研究方法

1) 実験動物：ICR 系妊娠マウスを