

ヒト副腎由来 H295R 細胞のコルチゾール産生に及ぼす 各種有機スズ化合物の阻害効果

篠田 聡^a、大野修司^a、藤巻照久^b、中澤裕之^a、牧野恒久^c、中陳静男^a

^a星薬大・薬、^b神奈川県衛生研究所、^c東海大・医

我々はヒト副腎由来の H295R 細胞をヒトステロイドホルモン産生細胞のモデルとして用い、メチルスズ、ブチルスズ、オクチルスズおよびフェニルスズを含む 17 種の有機スズ化合物曝露によるステロイドホルモン、特にコルチゾール産生に及ぼす影響を検討した。

実験には H295R 細胞を 24well のプレートにサブカルチャーし、80%コンフルエントの状態では検体を添加し、さらにステロイド合成を誘導するためにジブチリル cAMP を添加した。一定時間後に培養上清に分泌されるコルチゾールを RIA により測定し、対照群と比較した。同時に、培養上清に逸脱する LDH 活性と細胞の総蛋白質量を測定して、細胞に対する毒性の指標とした。コルチゾール合成に参与する各種酵素、P450scc (CYP11A)、 3β -HSDtype II、P45017 α (CYP17)、P450c21 (CYP21B)、および P45011 β (CYP11B1) の酵素活性は、放射性ステロイドを基質として、H295R 細胞から調製したミトコンドリア及びミクロソーム酵素を使用して測定した。

多くの有機スズ化合物は 10 μ M 以上の曝露により毒性が認められ、コルチゾール産生が阻害された。しかし、毒性の認められない濃度 (1 μ M) 以下の曝露において、酸化トリブチルスズ、塩化トリブチルスズ、および二塩化ジブチルスズは H295R 細胞の産生するコルチゾール産生を有意に阻害した。次にコルチゾール合成に参与する 5 種類の酵素に対する活性阻害について検討した。その結果、酸化トリブチルスズ、塩化トリブチルスズ、および二塩化ジブチルスズは 1-3.1 μ M の濃度で P450c21、P45011 β 活性を有意に阻害した。

Inhibitory Effect of Various Organic Tin Compounds on Cortisol Production in Human Adrenocortical H295R Cells

Satoshi Shinoda^a, Shuji. Ohno^a, Teruhisa Fujimaki^b, Hiroyuki Nakazawa^a, Tsunehisa Makino^c and Shizuo Nakajin^a

^a Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University, Tokyo 142-8501, ^b Kanagawa Prefectural Public Health Laboratory, Yokohama, 241-0815, ^c Tokai University School of Medicine, Kanagawa, 259-1143, Japan

We investigated the inhibitory effects of 17 organic tin compounds on steroidogenesis, especially cortisol production, by human adrenocortical H295R cells as a model of human steroidogenic cells. Bis(tributyltin)oxide, tributyltin chloride and dibutyltin dichloride produced a significant decrease in the dibutyl cAMP-stimulated cortisol secretion. Reductions in cortisol production by these compounds exposure were dose-dependent at the concentration of 0.1 to 1.0 μ M. To elucidate the inhibitory effects of these compounds on cortisol production from H295R cells, the effects of these chemicals on various steroidogenic enzymes, such as P450scc(CYP11A), β -hydroxysteroid dehydrogenase type II, P450c17(CYP17), P450c21(CYP21), P45011 β (CYP11B1), were investigated. Bis(tributyltin) oxide, tributyltin chloride and dibutyltin dichloride significantly inhibited cytochrome P450s such as P450c21, and P45011 β at the concentration of 1-3.1 μ M.