

有機スズ化合物によるステロイドホルモン分泌の阻害機構

○若槻 均、山崎 岳、小南 思郎
広島大学・総合科学部

船底防汚塗料や魚網の汚染防止剤として大量に使用されてきたトリブチルスズ(TBT)などの有機スズ化合物は巻貝類にインポセックスを引き起こす原因物質であることが知られている。我々は以前、TBTが野生生物の体内濃度以下でウシ副腎培養細胞のステロイド分泌を抑制することを報告した。TBTは肝臓においてジブチルスズ(DBT)、モノブチルスズ(MBT)へと代謝される。また、DBTが樹脂製品から食品へ移行する可能性も報告されている。これらTBTの代謝物がステロイド分泌に深刻な影響を与える可能性について調べるため、副腎皮質の培養細胞に様々な有機スズ化合物を作用させてステロイド合成酵素の活性やmRNA量に対する影響を解析した。

ウシ副腎皮質束・網状層細胞を初代培養し、有機スズ化合物の存在下で24時間、その後同じ濃度の有機スズ化合物及び1nMのACTH存在下で24時間培養した。培地を回収し、HPLCによりステロイド分泌量を測定してステロイド合成活性への影響を調べた。さらに細胞からRNAを抽出し、逆転写反応により合成したcDNAを用いてReal-time PCRを行ない、ステロイド合成に必要な酵素やタンパク質のmRNA量を測定した。

TBTの代謝物であるDBTは 3×10^{-8} Mで副腎の主要なステロイドホルモンであるコルチゾルの分泌を抑制した。この濃度付近で 17α ヒドロキシプロゲステロンの分泌量が増加しており、このステロイドの代謝を触媒するP450c21などの活性が阻害されていることが示唆された。ステロイド合成に関わる酵素・タンパク質のmRNA量に対するDBTの影響を調べた結果、DBTによってP450c21などのmRNA量が減少していた。有機スズ化合物は特定のステロイド合成酵素の転写を阻害することによって、ステロイドホルモンの合成を攪乱している可能性がある。

Inhibitory mechanism of organotin compounds on steroid hormone synthesis

○Hitoshi Wakatsuki, Takeshi Yamazaki, Shiro Kominami

Faculty of Integrated Arts and Sciences, Hiroshima University

Tributyltin (TBT) is widely detected in marine animals and induced imposex in gastropods. We have reported that the TBT inhibited steroid secretion from bovine adrenal cells. In this study, action of metabolites of TBT on steroid hormone biosynthesis was analyzed in adrenal cultured cells.

Bovine adrenal fasciculata-reticularis cells were primary cultured and treated with various concentrations of organotin compounds. Steroid hormones secreted in the medium were analyzed by HPLC. Amounts of mRNA of steroidogenic enzymes were determined by real-time PCR.

Cortisol concentrations in the medium were decreased by treatments with 3×10^{-8} M dibutyltin, a metabolite of TBT. mRNA levels of some steroidogenic enzymes were also decreased. The organotin compounds might suppress transcription of specific steroidogenic enzymes.