

ジブチルスズ (CAS no. 683-18-1 (ジクロリド) 他)

文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
-	○	-	-	-	-	-	○

○：既存知見から示唆された作用

-：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

ジブチルスズの内分泌かく乱作用に関連する報告として、試験管内試験の報告において、抗エストロゲン作用、ステロイドホルモン産生及び代謝への影響、ステロイド代謝酵素への影響を示すことが示唆された。

(1)抗エストロゲン作用

- Nielsen と Rasmussen (2004)によって、ジブチルスズジクロリド 0.00001、0.0001、0.0005、0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5 μ M(=0.00119、0.0119、0.0594、0.119、0.594、1.19、5.94、11.9、59.4 μ g-Sn/L)の濃度に7日間ばく露(17 β -エストラジオール 10pM 又は 5 α -テストステロン 1 μ M 共存下)したヒト乳がん細胞 MCF-7 による細胞増殖試験(E-Screen)が検討されている。その結果として、0.5 μ M(=59.4 μ g-Sn/L)の濃度区で細胞濃度の低値が認められた。

(2)ステロイドホルモン産生及び代謝への影響

- Hiromori ら(2016)によって、ジブチルスズジクロリド 0.001、0.01、0.1 μ M(=0.119、1.19、11.9 μ g-Sn/L)の濃度に48時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=1.19 μ g-Sn/L)の濃度区で 17 β -HSD I mRNA 相対発現量の高値が認められた。

また、ジブチルスズジクロリド 0.01、0.1、1 μ M(=1.19、11.9、119 μ g-Sn/L)の濃度に48時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されている。その結果として、1 μ M(=119 μ g-Sn/L)の濃度区でプロゲステロン産生量の高値が認められた。

想定される作用メカニズム：プロゲステロン合成経路

- Nakanishi ら(2006)によって、ジブチルスズジクロリド 0.001、0.01、0.1、1、10 μ M(=0.119、1.19、11.9、119、1,190 μ g-Sn/L)の濃度に48時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されている。その結果として、0.1 μ M(=1.19 μ g-Sn/L)の濃度区で 17 β -HSD I 比活性(48時間)の高値が認められた。

なお、ジブチルスズジクロリド 0.1 μ M(=1.19 μ g-Sn/L)の濃度に48時間ばく露したヒト胎盤絨毛がん細胞 Jar への影響が検討されているが、17 β -HSD I mRNA 相対発現量には影響は認められなかった。

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン合成経路

(3)ステロイド代謝酵素への影響

- Lo ら(2007)によって、ジブチルスズジクロリド(濃度については below the toxic level とのみ記

載)についてヒト前立腺組織サイトゾルによる 5 α -レダクターゼ活性阻害試験(標識アンドロステンジオンを基質とする)が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 6.8 μ M(=807 μ g-Sn/L)の濃度で阻害が認められた。

また、ジブチルスズジクロリド(濃度については below the toxic level とのみ記載)に 1 時間ばく露したヒト前立腺がん細胞 LNCaP による 5 α -レダクターゼ活性阻害試験(標識アンドロステンジオンを基質とする)が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 11.2 μ M(=1,329 μ g-Sn/L)の濃度で阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：ジヒドロテストステロン合成経路阻害

注：本文献では、ヒト生検試料を使用するにあたってのインフォームドコンセントに関する記載がない点について不備とされた。

- Doering ら(2002)によって、ジブチルスズジクロリド 200 μ M(=23,700 μ g-Sn/L)までの濃度でヒト側頭葉組織による 5 α -レダクターゼ 1 活性阻害試験(標識アンドロステンジオンを基質とする)が検討されている。その結果として、IC₅₀ 値 32.9 μ M(=3,910 μ g-Sn/L)の濃度で阻害が認められた。

なお、ジブチルスズジクロリド 200 μ M(=23,700 μ g-Sn/L)までの濃度でヒト前立腺組織による 5 α -レダクターゼ 2 活性阻害試験(標識アンドロステンジオンを基質とする)が検討されているが、阻害は認められなかった。

想定される作用メカニズム：I 型 5 α -レダクターゼ活性抑制

注：本文献では、ヒト生検試料を使用するにあたってのインフォームドコンセントに関する記載がない点について不備とされた。

- Cooke (2002)によって、ジブチルスズジブロミド 2、7、15、74 μ M(=237、831、1,780、8,780 μ g-Sn/L)の濃度でヒトアロマトラーゼ活性阻害試験(標識 5 α -テストステロン 60nM を基質とする)が検討されている。その結果として、74 μ M(=8,780 μ g-Sn/L)の濃度で阻害が認められた。

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン代謝阻害

- Heidrich ら(2001)によって、ジブチルスズジクロリド 5、10、15、20、25、50、100、200 μ M(=594、1,190、1,780、2,370、2,970、5,940、11,900、23,700 μ g-Sn/L)の濃度でヒト胎盤ミクロソームによるアロマトラーゼ活性阻害試験(標識アンドロステンジオン 1 μ M を基質とする)が検討されている。その結果として、IC₆₅ 値 200 μ M(=23,700 μ g-Sn/L)の濃度で阻害が認められた。

なお、ジブチルスズジクロリド 100 μ M(=11,900 μ g-Sn/L)までの濃度でヒト胎盤ミクロソームによる 17 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ活性阻害試験(標識デヒドロエピアンドロステロン 2 μ M を基質とする)が検討されているが、阻害は認められなかった。

想定される作用メカニズム：ステロイドホルモン代謝阻害

参考文献

- Harazono A and Ema M (2003) Suppression of decidual cell response induced by dibutyltin dichloride in pseudopregnant rats: as a cause of early embryonic loss. *Reproductive Toxicology*, 17 (4), 393-399.
- Nakagomi M, Suzuki E, Usumi K, Saitoh Y, Yoshimura S, Nagao T and Ono H (2001) Effects of endocrine disrupting chemicals on the microtubule network in Chinese hamster V79 cells in culture and in Sertoli cells in rats. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*, 21 (6), 453-462.
- Ema M, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirose A, Kamata E and Ihara T (2007a) Developmental toxicity of dibutyltin dichloride in cynomolgus monkeys. *Reproductive Toxicology*, 23 (1), 12-19.
- Noda T, Nakamura T, Shimizu M, Yamano T and Morita S (1992) Critical gestational day of teratogenesis by di-*n*-butyltin diacetate in rats. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 49 (5), 715-722.
- Ema M, Itami T and Kawasaki H (1991) Teratogenicity of di-*n*-butyltin dichloride in rats. *Toxicology Letters*, 58 (3), 347-356.
- Ema M, Fujii S, Ikka T, Matsumoto M, Hirose A and Kamata E (2007b) Early pregnancy failure induced by dibutyltin dichloride in mice. *Environmental Toxicology*, 22 (1), 44-52.
- Ema M and Harazono A (2000) Adverse effects of dibutyltin dichloride on initiation and maintenance of rat pregnancy. *Reproductive Toxicology*, 14 (5), 451-456.
- Ema M, Kurosaka R, Amano H and Ogawa Y (1995) Comparative developmental toxicity of butyltin trichloride, dibutyltin dichloride and tributyltin chloride in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 15 (4), 297-302.
- Ema M, Itami T and Kawasaki H (1992) Susceptible period for the teratogenicity of di-*n*-butyltin dichloride in rats. *Toxicology*, 73 (1), 81-92.
- Ema M, Kurosaka R, Amano H and Ogawa Y (1996) Comparative developmental toxicity of di-, tri- and tetrabutyltin compounds after administration during late organogenesis in rats. *Journal of Applied Toxicology*, 16 (1), 71-76.
- Ema M, Arima A, Fukunishi K, Matsumoto M, Hirata-Koizumi M, Hirose A and Ihara T (2009) Developmental toxicity of dibutyltin dichloride given on three consecutive days during organogenesis in cynomolgus monkeys. *Drug and Chemical Toxicology*, 32 (2), 150-157.
- Nielsen JB and Rasmussen TH (2004) Antiproliferative effect of butyltin in MCF-7 cells. *Environmental Research*, 96 (3), 305-310.

Hiromori Y, Yui H, Nishikawa J, Nagase H and Nakanishi T (2016) Organotin compounds cause structure-dependent induction of progesterone in human choriocarcinoma Jar cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 155 (Pt B), 190-198.

Nakanishi T, Hiromori Y, Yokoyama H, Koyanagi M, Itoh N, Nishikawa J and Tanaka K (2006) Organotin compounds enhance 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type I activity in human choriocarcinoma JA cells: potential promotion of 17beta-estradiol biosynthesis in human placenta. *Biochemical Pharmacology*, 71 (9), 1349-1357.

Hiromori Y, Nishikawa J, Yoshida I, Nagase H and Nakanishi T (2009) Structure-dependent activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma by organotin compounds. *Chemico-Biological Interactions*, 180 (2), 238-244.

Lo S, King I, Allera A and Klingmuller D (2007) Effects of various pesticides on human 5alpha-reductase activity in prostate and LNCaP cells. *Toxicology in Vitro*, 21 (3), 502-508.

Doering DD, Steckelbroeck S, Doering T and Klingmuller D (2002) Effects of butyltins on human 5alpha-reductase type 1 and type 2 activity. *Steroids*, 67 (10), 859-867.

Cooke GM (2002) Effect of organotins on human aromatase activity *in vitro*. *Toxicology Letters*, 126 (2), 121-130.

Heidrich DD, Steckelbroeck S and Klingmuller D (2001) Inhibition of human cytochrome P450 aromatase activity by butyltins. *Steroids*, 66 (10), 763-769.

Rantakokko P, Main KM, Wohlfart-Veje C, Kiviranta H, Airaksinen R, Vartiainen T, Skakkebaek NE, Toppari J and Virtanen HE (2013) Association of placenta organotin concentrations with congenital cryptorchidism and reproductive hormone levels in 280 newborn boys from Denmark and Finland. *Human Reproduction*, 28 (6), 1647-1660.

(平成 29 年度第 2 回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料 1-1 より抜粋)