

# 船底塗料に使用されていた有機スズ化合物の 核内受容体を介した毒性作用

廣森 洋平

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

## 総 説

船底塗料に使用されていた有機スズ化合物の  
核内受容体を介した毒性作用

廣森 洋平

鈴鹿医療科学大学 薬学部 薬学科

キーワード： 有機スズ化合物, retinoid X receptor (RXR), PPAR $\gamma$ , aromatase, imposex

## 要 旨

トリブチルスズ (TBT) およびトリフェニルスズ (TPT) をはじめとする有機スズ化合物は、汚損付着生物の船底や漁網への固着を抑制する作用を有することから、船底塗料や漁網防汚剤として用いられてきた化合物である。毒性が強く、一部の巻貝類の雌に対して imposex という明確な内分泌攪乱作用を示すことが知られている。近年になって TBT および TPT が、peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$  と retinoid X receptor (RXR) という異なった 2 つの受容体に結合する事が明らかとなった。TBT および TPT は既知の PPAR $\gamma$ , RXR アゴニストとは異なる分子構造を持っているが、TBT および TPT のスズ原子が PPAR $\gamma$ , RXR $\alpha$  のシステインの硫黄原子とイオン結合による相互作用を形成していることが明らかとなり、これが TBT および TPT が核内受容体アゴニストとして機能する上で重要である事が明らかとなった。また、当初 aromatase 阻害が原因と考えられていた imposex に RXR が関与していることが見いだされ、ヒトにおいても有機スズ化合物が核内受容体を介して内分泌機能や脂質代謝に何らかの影響を及ぼす可能性が明らかとなった。今後、有機スズ化合物の核内受容体に着目した研究が進むことで、さらなる毒性メカニズムの解明が進むことが期待される。

## 1. はじめに

有機スズ化合物は、スズ原子に炭化水素鎖が結合した化合物で、代表的なものとしてトリブチルスズ (TBT) やトリフェニルスズ (TPT) が知られている。

TBT および TPT は藻類、イガイ類やフジツボなどの汚損付着生物の船底や漁網への固着を抑制する作用を有することから、船底塗料や漁網防汚剤として用いられてきた。その一方で、TBT および TPT は神経毒性、免疫毒性、生殖毒性など様々な毒性を有することが報告されており、イボニシなどの巻貝の雌に対しては、ごく低濃度で雄性生殖器を発生させる明確な内分泌攪乱作用 (imposex) を誘導することが知られている<sup>1-3)</sup>。毒性発現メカニズムに関しては不明な点が多かったものの、imposex の作用メカニズムを解明する過程で、TBT および TPT が核内受容体に結合することが明らかとなった<sup>4)</sup>。

有機スズ化合物は核内受容体リガンドという観点から見ると、非常に特異な性質を持った化合物であるため、本総説では、近年得られた知見から有機スズ化合物の特徴や、有機スズ化合物の核内受容体を介した作用について概説する。

## 2. 有機スズ化合物の標的となる核内受容体

核内受容体は転写制御因子の一つで、ヒトにおいてはこれまでに 48 種類が同定されている。核内受容体は分子量 400 前後の脂溶性生理活性物質 (リガンド) によって活性化されるという特徴を持っており、核内受容体リガンドとなる物質としてはステロイドホルモンや甲状腺ホルモン、ビタミン A (レチノイド)、ビタミン D のような脂溶性ビタミン、コレステロール代謝物や胆汁酸など知られている<sup>5)</sup>。核内受容体をコードする遺伝子は 1 つの

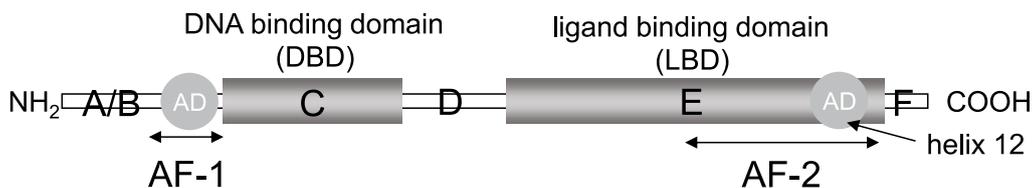


図1 Schematic structure of typical nuclear receptors.  
核内受容体のドメイン構造

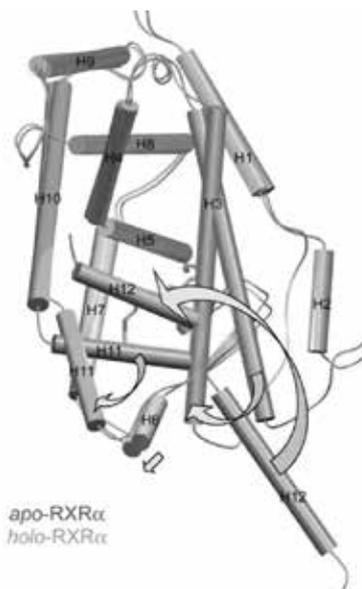


図2 The conformational changes induced by ligand binding in hRXRα.  
リガンド結合に伴うヒト RXRα の立体構造変化

原初遺伝子から進化しているため、その分子構造は共通したものとなっており、N 末端側から、A/B、C、D、E/F という領域に区分される (図 1)<sup>5)</sup>。A/B 領域にはリガンド非依存的な転写活性化に関与する AF-1 領域が、C 領域には DNA 結合領域 (DNA binding domain, DBD) が、E/F 領域にはリガンド結合領域 (ligand binding domain, LBD) およびリガンド依存的な転写活性化に関与する AF-2 領域が存在している<sup>6)</sup>。

核内受容体の LBD にリガンドが結合すると、helix12 がリガンドを抑えこむような位置に移動する (図 2, H12)<sup>7)</sup>。この立体構造の変化によって、コアアクチベーターの受容体相互作用ドメインの中に含まれる LXXLL モチーフ (L は leucine, X は任意のアミノ酸) が核内受容体に結合できる状態になる。コアアクチベーターの C 末端側には histone acetyltransferase 活性を持つ領域が存在している。DNA は histone と強固に結合して chromatin 構造をとっており、このような状態では転写因子は DNA に結合できないが、histone acetyltransferase 活性により histone は acetyl 化されてクロマチン構造はゆるみ、転写因子が結合できるようになり転写が活性化される<sup>8)</sup>。

これまでに有機スズ化合物が結合することが明らかになっている核内受容体は retinoid X receptor (RXR) と peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$  の 2 つである。PPAR $\gamma$  は生理活性物質である Prostaglandin J2

や II 型糖尿病治療薬である rosiglitazone 等をリガンドとする。PPAR $\gamma$  は白色脂肪細胞、骨髄、免疫系、胎盤などに強く発現することが知られており、脂肪細胞の分化や肝臓における脂質代謝、糖質代謝に関与している事が知られている<sup>8,9)</sup>。また、PPAR $\gamma$  欠損マウスは、胎盤の絨毛分化異常に伴う血管新生欠損が認められ、胎生致死となることから、胎盤形成や胎児の分化・発育に非常に重要な働きをしていると考えられる<sup>10)</sup>。RXR はビタミン A の代謝物である 9-*cis* retinoic acid (9cRA) をリガンドとする。RXR の特徴としては自身とホモ二量体を、PPAR $\gamma$ , retinoic acid receptor (RAR), vitamin D Receptor (VDR) など、他の核内受容体とヘテロ二量体を形成する事があげられる。これにより RXR はパートナーとなる核内受容体によって様々な機能を発揮し、生体内の恒常性維持などに関与している<sup>11)</sup>。

有機スズ化合物は、PPAR $\gamma$ , RXR の 2 つの核内受容体に対して結合するだけでなく、nM オーダーという低濃度でアゴニスト活性を発揮する<sup>12,13)</sup>。それにもかかわらず、有機スズ化合物と既知の PPAR $\gamma$ , RXR アゴニストの分子構造は大きく異なっている (図 3)。このことから、有機スズ化合物と既知の PPAR $\gamma$ , RXR アゴニストでは PPAR $\gamma$ , RXR との結合様式が異なる事が予想された。

一般的に、核内受容体とアゴニストとの間に形成される相互作用は水素結合である。一方、TBT が結合したヒト

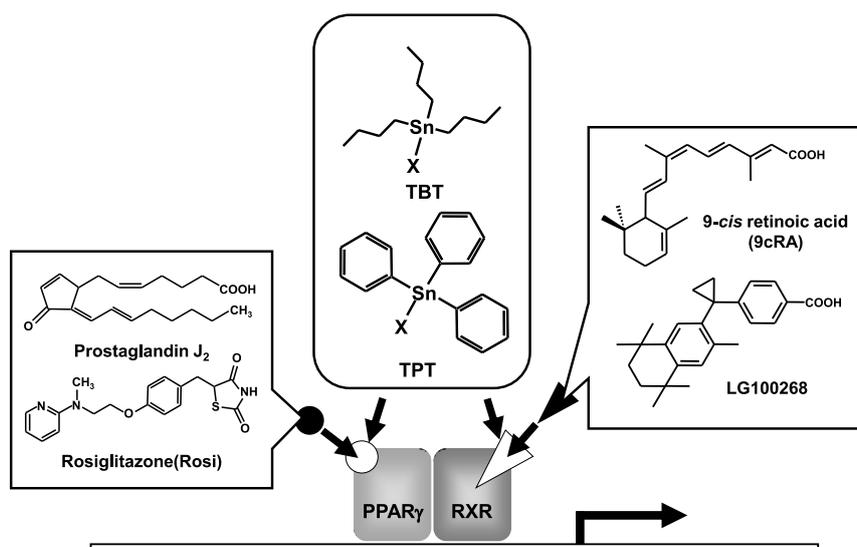


図 3 Structures of organotin compounds, PPAR $\gamma$  agonists and RXR agonists.  
有機スズ化合物、PPAR $\gamma$  アゴニスト、RXR アゴニストの分子構造

RXR $\alpha$  の X 線結晶構造の解析結果から、TBT のスズ原子とヒト RXR $\alpha$  の 432 番目のシステインの硫黄原子との間に共有結合が形成されていることが明らかとなった<sup>14)</sup>。共有結合は水素結合に比べて強い相互作用であるため、この共有結合が有機スズ化合物と RXR との強い親和性に寄与していると考えられる。実際に、ヒト RXR $\alpha$  の 432 番目のシステインをアラニンに置換すると、TBT および TPT の RXR アゴニスト活性が完全に消失した<sup>15)</sup>。9cRA が結合したヒト RXR の X 線結晶構造解析の結果から、9cRA のカルボキシル基とヒト RXR の 316 番目のアルギニンとの間に水素結合による相互作用が形成されていることが明らかになっている<sup>7)</sup>。ヒト RXR の 316 番目のアルギニンに変異を導入すると、9cRA の RXR アゴニスト活性は大きく低下するのに対し、TBT および TPT の RXR アゴニスト活性はほとんど変化しなかった。この結果からも、有機スズ化合物と既知 RXR アゴニストでは RXR との結合様式が異なることが裏付けられた<sup>15)</sup>。

PPAR $\gamma$  に関しても RXR と同様に TBT および TPT が結合した X 線結晶構造解析により、TBT および TPT のスズ原子と PPAR $\gamma$  の 285 番目のシステインの硫黄原子との間にイオン結合が形成されることが確認された<sup>16)</sup>。また、TBT および TPT 共に 285 番目のシステインをアラニンに置換した PPAR $\gamma$  に対しては全くアゴニスト活性を示さなかったことから、有機スズ化合物が PPAR $\gamma$  アゴニスト活性を発揮する上で、システインの硫黄原子とスズ原子との間に形成されるイオン結合による相互作用が必須である事が明らかとなった<sup>16)</sup>。これらの結果から、有機スズ化合物は、スズという金属原子が RXR、PPAR $\gamma$  のシステインと強く相互作用することでアゴニスト活性を発揮していると考えられる。

一方で、無機スズは RXR、PPAR $\gamma$  アゴニスト活性を持たないため、スズ原子だけでは、なぜ有機スズ化合物が核内受容体アゴニストとなるかを説明できない。17 種類の有機スズ化合物について RXR アゴニストの有無を検討した結果、TBT および TPT のようなアルキル鎖を 3 つ持つ有機スズ化合物が強い RXR アゴニスト活性を持つ一方で、結合しているアルキル鎖が 1 もしくは 2 の有機スズ化合物はほとんど RXR アゴニスト活性を持たない

ことが明らかとなった<sup>13)</sup>。また、PPAR $\gamma$  においても同様の傾向が確認された<sup>17)</sup>。これらの結果から、有機スズ化合物のアルキル基もその核内受容体アゴニスト活性に寄与していると考えられる。実際に、RXR の X 線結晶構造解析の結果から、TBT のブチル基の近傍に、RXR の 268 番目のイソロイシン、342 番目のバリン、436 番目のロイシンが存在し、van der Waals contact を形成していることが明らかとなった<sup>14)</sup>。また、PPAR $\gamma$  の X 線結晶構造解析の結果から TPT のフェニル基の近傍には、PPAR $\gamma$  の 281 番目のイソロイシン、Phe282 番目のフェニルアラニン、326 番目のイソロイシン、327 番目のチロシン、360 番目のフェニルアラニン、363 番目のフェニルアラニン、364 番目のメチオニン、449 番目のヒスチジンが存在しており、van der Waals contact を形成していることが明らかとなった<sup>16)</sup>。これらの相互作用が、有機スズ化合物を RXR または PPAR $\gamma$  の ligand binding pocket に安定した形で配位させることに寄与していると考えられる。

### 3. 脂質代謝系に対する影響

肥満は、様々な生活習慣病のリスク要因となるが、近年、環境化学物質がエネルギー代謝系を攪乱することで、肥満を促進するのではないかという仮説が提唱されている。このような化学物質は“obesogen”と呼ばれ、obesogen となりうる物質の一つとして有機スズ化合物があげられている<sup>18)</sup>。前述の通り、PPAR $\gamma$  は脂肪細胞の分化や脂質代謝、糖質代謝に関与していることから、有機スズ化合物が PPAR $\gamma$  を介して脂肪細胞の分化やエネルギー代謝系に影響を及ぼす可能性が考えられる。実際に TBT および TPT が PPAR $\gamma$  を介してマウス線維芽細胞である 3T3-L1 細胞の脂肪細胞への分化を促進することが明らかになっている<sup>12)</sup>。また、TBT に曝露された妊娠マウスから生まれた仔マウスにおいて、肝臓および精巣周辺の脂肪重量が増加するという報告がある<sup>19)</sup>。これらの結果は、有機スズ化合物曝露が肥満のリスク増加につながることを示唆するものである。

アメリカ、ミシガン州で成人の末梢血中の TBT 濃度について調査した結果、17 人の成人男性、15 人の成人女

性の内、14人の成人男性、11人の成人女性からTBTが検出され、その濃度は数～数十ng/mLであった<sup>20)</sup>。この値は数十nMに相当する。これまでの研究の結果より、数十nMのTBTはrosiglitazoneと同様にPPAR $\gamma$ を活性化することが明らかとなっている。この報告では、肥満との関連について検討を行っていないが、TBTは生体内でPPAR $\gamma$ を介して何らかの作用を示している可能性がある。しかし、肥満に関しては様々な要因が関与しているため、有機スズ化合物曝露と肥満の促進との間に明確な相関があることを示すデータは出ていない。その一方で、魚類であるゼブラフィッシュにおいても、TBT曝露により脂肪蓄積量の増加が認められていることから<sup>21)</sup>、有機スズ化合物による肥満促進作用は、哺乳動物のみならず、様々な動物種に対して影響を及ぼす可能性が考えられる。このことは、有機スズ化合物が生態系に何らかの影響を及ぼしうることを示しており、今後さらなる研究が必要であると考えられる。

#### 4. 内分泌系に対する影響

胎盤は妊娠時に母体と胎児との間に形成される臓器で、母体から胎児へ栄養分の供給や、物質代謝能が十分でない胎児に代わって外来異物の代謝を行い、胎児にとって不必要な物質の移行を防ぐ物理的関門としての機能も果たしている<sup>22,23)</sup>。さらに、estradiol, progesteroneといったステロイドホルモン、human chorionic gonadotropin, human placental lactogen, prolactinといったペプチドホルモン、

prostaglandinなどの様々な生理活性物質を産生し、内分泌腺としての機能も有する<sup>24)</sup>。胎盤におけるestradiol産生には、aromataseや17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type I (17 $\beta$ -HSD I)等の酵素が関与している。これらの酵素の発現制御にはRARやRXRが関与しており、レチノイン酸によって発現が上昇することが知られている<sup>25,26)</sup>。有機スズ化合物に関しても、ヒト胎盤細胞株を用いた検討により、TBTおよびTPTがRXRを介してaromataseや17 $\beta$ -HSD I mRNA発現を上昇させることで、ヒト胎盤細胞株のestradiol産生を上昇させることが明らかとなっている<sup>13,27)</sup>。また、progesterone産生には3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type I (3 $\beta$ -HSD I)等が関与しているが、こちらの発現制御にもPPAR $\gamma$ /RXRヘテロ二量体が関与しており、TBTおよびTPTがPPAR $\gamma$ /RXRヘテロ二量体を介してヒト胎盤細胞株のprogesterone産生を上昇させることが明らかとなっている<sup>28)</sup>。

一方で、卵巣も胎盤と同様にestradiolを産生するが、卵巣においてTBTおよびTPTは、胎盤の場合とは逆にaromataseの発現を抑制し、estradiol産生を減少させる事が報告されている<sup>29)</sup>。これはaromataseが特殊な発現制御メカニズムを持っていることによるものである。ヒトaromatase遺伝子は10個のexonからなり、exon IIの上流には、少なくとも9個のexon Iが存在している(図4)。タンパクをコードしているのはexon IIからXであるため、いずれのexon Iから転写が開始されても合成されるタンパクは同一であるが、それぞれのexon Iの転写開始点は異なるので、各exon Iはその上流に独自のプロモーター領域

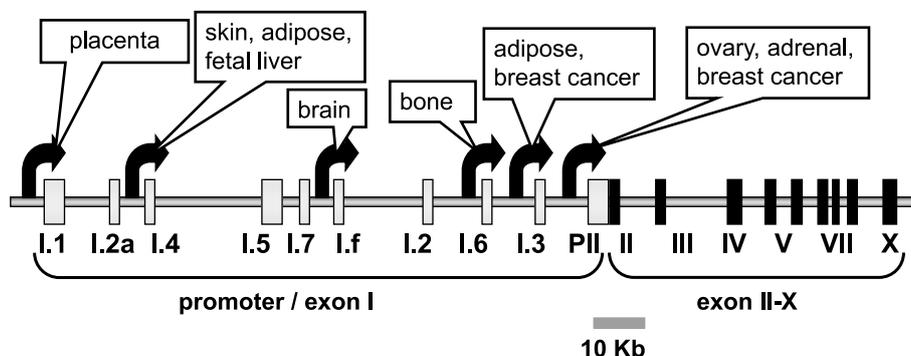


図4 Schematic representation of the human aromatase gene.  
ヒトアロマトラーゼの遺伝子構造

を有している。そのため、転写制御の受け方は exon I ごとに異なっており、これにより aromatase の転写制御は発現している臓器ごとに異なったものになっている<sup>30,31)</sup>。卵巣において TBT および TPT は PPAR $\gamma$ /RXR ヘテロ二量体を介して aromatase mRNA 発現を抑制することが明らかになっており<sup>32)</sup>、有機スズ化合物の作用は、胎盤と卵巣で全く逆であるものの、作用点は同じである事が明らかになっている。

これらの結果は、有機スズ化合物が内分泌系を攪乱することで、胎児の発育に悪影響を及ぼす可能性を示唆するものである。しかしながら、ヒト胎盤では aromatase が発現しているのに対して、マウス胎盤においては aromatase が発現していないなど、ヒトと齧歯類では胎盤の内分泌機能が大きく異なっている<sup>33)</sup>。また、妊娠マウスに有機スズ化合物を投与し、胎盤のステロイドホルモン産生およびステロイドホルモン合成酵素 mRNA 発現に対する影響について検討したところ、有機スズ化合物曝露により胎盤のステロイドホルモン産生に明確な変化は認められなかった<sup>34)</sup>。したがって、有機スズ化合物によるヒト胎盤 estradiol 産生上昇作用が胎児の発育にどのような影響を及ぼすか解明するには、動物実験だけで解明するのは困難であり、妊娠時において各ステロイドホルモンがどのような役割を果たしているか解明していく必要があると考えられる。

## 5. Imposex と核内受容体

前述の通り、有機スズ化合物は、イボニシなどの一部の巻貝類の雌に対して雄性生殖器を発生させる imposex という明確な内分泌攪乱作用を示す。imposex に関しては aromatase 阻害による androgen 濃度の上昇が原因ではないかとする「aromatase 仮説」が有力であった。しかしながら、現在のところ貝類で aromatase がクローニングされた例はなく、aromatase 様活性が確認されたという報告があるにとどまっている<sup>35)</sup>。また、無脊椎動物にも脊椎動物同様に性ホルモンレセプターが存在しているかについては疑問が残るなど<sup>36)</sup>、懐疑的な部分も存在した。一方で、RXR は無脊椎動物から哺乳類まで多くの動物種で

保存されていることが知られている。実際に、イボニシから 9cRA、TBT および TPT が結合する RXR がクローニングされた。また、雌のイボニシに 9cRA を投与したところ、有機スズ化合物と同様に imposex を誘導した<sup>4)</sup>。この結果から、imposex は aromatase 阻害によって起こるのではなく、RXR を介した経路によって引き起こされる事が明らかとなった。イボニシでもヒトでも、RXR が作用点であるという点は同一であるものの、RXR 活性化以降の過程が異なるため、有機スズ化合物による影響が異なるものと思われる。

Imposex に関しては、イボニシ以外の巻貝類においても確認されており、これまでに 140 種の巻貝類において確認されている<sup>37)</sup>。この中で、RXR が関与していることが明らかにされているのは、現時点ではイボニシの他にヨーロッパチヂミボラ、ツロツブリボラのみであるが<sup>38,39)</sup>、他の巻貝類においても RXR が関与している可能性が推測される。一方で、巻貝類以外の貝類においても、有機スズ化合物が RXR を介して何らかの作用を示す可能性が考えられるが、イガイ類やカキのような二枚貝類などの巻貝類以外の貝類においては、imposex のような内分泌攪乱作用が認められたという報告はない。可能性と考えられる要因としては、巻貝類以外の貝類では有機スズ化合物が結合できる RXR が発現していない、もしくは RXR の機能が巻貝類とそれ以外の貝類で異なることによるものと考えられる。

## 6. おわりに

冒頭でも述べたように、汚損付着生物の船底や漁網への固着を抑制する作用を有することから、船底塗料や漁網防汚剤として用いられてきたが、実はその作用メカニズムについてはよく分かっていない。イボニシなどと同様に汚損付着生物にも RXR が発現し、それが有機スズ化合物に結合するものであれば、有機スズ化合物が RXR を介して固着を抑制している可能性が考えられる。これを明らかにするには汚損付着生物の RXR をクローニングし、さらに機能を解析する必要があるが、固着抑制作用メカニズムを解明することが出来れば、新規防汚剤の開

発にもつながることが期待される。

有機スズ化合物は毒性が強い化合物である一方で、毒性発現メカニズムには不明な点が多かったものの、核内受容体が作用点の一つとして見いだされたことで、メカニズム解明の一端が開かれた。また、これまでに報告されている有機スズ化合物の毒性にも核内受容体が関与している可能性が考えられる。特に、PPAR $\gamma$ は炎症反応や免疫にも関与していることが知られているので、有機スズ化合物の免疫毒性にもPPAR $\gamma$ が関与している可能性が推察されている。現時点では、無脊椎動物の核内受容体に関する知見が少ないものの、機能解明が進めば、有機スズ化合物が無脊椎動物に対してどのような影響を及ぼすかが明らかになっていくことが考えられる。

また、有機スズ化合物を核内受容体リガンドという観点から見た場合には、PPAR $\gamma$ , RXRの両方に対して強力なアゴニストとして機能するという、他の化合物には見られない特徴を有する。したがって、有機スズ化合物と同様のメカニズムでPPAR $\gamma$ , RXRと結合する化合物が医薬品候補化合物となりうると考えられる。現時点では、有機スズ化合物は環境汚染物質という認識でしかないが、今後は、核内受容体リガンドという観点からの解析が進むことによって、有機スズ化合物の新たな可能性が開けるものと期待される。

## 参考文献

- 1) Horiguchi T, Shiraishi H, Shimizu M et al.: Effects of triphenyltin chloride and five other organotin compounds on the development of imposex in the rock shell, *Thais clavigera*. *Environ Pollut*, 95, 85-91, 1997.
- 2) Piver WT: Organotin compounds: industrial applications and biological investigation. *Environ Health Perspect*, 4, 61-79, 1973.
- 3) Fent K: Ecotoxicology of organotin compounds. *Crit Rev Toxicol*, 26, 1-117, 1996.
- 4) Nishikawa JI, Mamiya S, Kanayama T et al.: Involvement of the Retinoid X Receptor in the Development of Imposex Caused by Organotins in Gastropods. *Environ Sci Technol*, 38, 6271-6276, 2004.
- 5) Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M et al.: The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell*, 83, 835-839, 1995.
- 6) Aranda A, Pascual A: Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev*, 81, 1269-1304, 2001.
- 7) Egea PF, Mitschler A, Rochel N et al.: Crystal structure of the human RXR $\alpha$  ligand-binding domain bound to its natural ligand: 9-*cis* retinoic acid. *EMBO J*, 19, 2592-2601, 2000.
- 8) Lehmann JM, Moore LB, Smith-Oliver TA et al.: An Antidiabetic Thiazolidinedione Is a High Affinity Ligand for Peroxisome Proliferator-activated Receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ). *J Biol Chem*, 270, 12953-12956, 1995.
- 9) Kliewer SA, Lenhard JM, Willson TM et al.: A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell*, 83, 813-819, 1995.
- 10) Barak Y, Nelson MC, Ong ES et al.: PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. *Mol Cell*, 4, 585-595, 1999.
- 11) Mangelsdorf DJ, Evans RM: The RXR heterodimers and orphan receptors. *Cell*, 83, 841-850, 1995.
- 12) Kanayama T, Kobayashi N, Mamiya S et al.: Organotin Compounds Promote Adipocyte Differentiation as Agonists of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$ /Retinoid X Receptor Pathway. *Mol Pharmacol*, 67, 766-774, 2005.
- 13) Nakanishi T, Nishikawa J, Hiromori Y et al.: Trialkyltin Compounds Bind Retinoid X Receptor to Alter Human Placental Endocrine Functions. *Mol Endocrinol*, 19, 2502-2516, 2005.
- 14) le Maire A, Grimaldi M, Roecklin D et al.: Activation of RXR-PPAR heterodimers by organotin environmental endocrine disruptors. *EMBO Rep*, 10, 367-373, 2009.
- 15) Hiromori Y, Aoki A, Nishikawa J et al.: Transactivation of the human retinoid X receptor by organotins: use of site-directed mutagenesis to identify critical amino acid

- residues for organotin-induced transactivation. *Metallomics*, 7, 1180-1188, 2015.
- 16) Harada S, Hiromori Y, Nakamura S et al. : Structural basis for PPAR $\gamma$  transactivation by endocrine-disrupting organotin compounds. *Sci Rep*, 5, 8520, 2015.
  - 17) Hiromori Y, Nishikawa J, Yoshida I et al. : Structure-dependent activation of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma by organotin compounds. *Chem Biol Interact*, 180, 238-244, 2009.
  - 18) Janesick A, Blumberg B: Minireview: PPAR $\gamma$  as the target of obesogens. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 127, 4-8, 2011.
  - 19) Grün F, Watanabe H, Zamanian Z et al. : Endocrine-Disrupting Organotin Compounds Are Potent Inducers of Adipogenesis in Vertebrates. *Mol Endocrinol*, 20, 2141-2155, 2006.
  - 20) Kannan K, Senthilkumar K, Giesy JP: Occurrence of Butyltin Compounds in Human Blood. *Environ Sci Technol*, 33, 1776-1779, 1999.
  - 21) Lyssimachou A, Santos JG, Andre A et al.: The Mammalian "Obesogen" Tributyltin Targets Hepatic Triglyceride Accumulation and the Transcriptional Regulation of Lipid Metabolism in the Liver and Brain of Zebrafish. *PLoS ONE*, 10, e0143911, 2015.
  - 22) Knipp GT, Audus KL, Soares MJ: Nutrient transport across the placenta. *Adv Drug Del Rev*, 38, 41-58, 1999.
  - 23) Syme MR, Paxton JW, Keelan JA: Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet*, 43, 487-514, 2004.
  - 24) Pepe GJ, Albrecht ED: Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocr Rev*, 16, 608-648, 1995.
  - 25) Zhu SJ, Li Y, Li H et al. : Retinoic acids promote the action of aromatase and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 on the biosynthesis of 17 $\beta$ -estradiol in placental cells. *J Endocrinol*, 172, 31-43, 2002.
  - 26) Sun T, Zhao Y, Mangelsdorf DJ et al.: Characterization of a Region Upstream of Exon I.1 of the Human CYP19 (Aromatase) Gene That Mediates Regulation by Retinoids in Human Choriocarcinoma Cells. *Endocrinology*, 139, 1684-1691, 1998.
  - 27) Nakanishi T, Hiromori Y, Yokoyama H et al.: Organotin compounds enhance 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type I activity in human choriocarcinoma JAr cells: Potential promotion of 17 $\beta$ -estradiol biosynthesis in human placenta. *Biochem Pharmacol*, 71, 1349-1357, 2006.
  - 28) Hiromori Y, Yui H, Nishikawa J et al.: Organotin compounds cause structure-dependent induction of progesterone in human choriocarcinoma Jar cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 155, 190-198, 2016.
  - 29) Saitoh M, Yanase T, Morinaga H et al.: Tributyltin or Triphenyltin Inhibits Aromatase Activity in the Human Granulosa-like Tumor Cell Line KGN. *Biochem Biophys Res Commun*, 289, 198-204, 2001.
  - 30) Harada N, Utsumi T, Takagi Y: Tissue-specific expression of the human aromatase cytochrome P-450 gene by alternative use of multiple exons 1 and promoters, and switching of tissue-specific exons 1 in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 90, 11312-11316, 1993.
  - 31) Sebastian S, Bulun SE: A highly complex organization of the regulatory region of the human CYP19 (aromatase) gene revealed by the Human Genome Project. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 4600-4602, 2001.
  - 32) Fan W, Yanase T, Morinaga H et al. : Activation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  and Retinoid X Receptor Inhibits Aromatase Transcription via Nuclear Factor- $\kappa$ B. *Endocrinology*, 146, 85-92, 2005.
  - 33) Akinola LA, Poutanen M, Vihko R et al. : Expression of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2, P450 aromatase, and 20 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes in immature, mature, and pregnant rats. *Endocrinology*, 138, 2886-2892, 1997.
  - 34) Itoh K, Hiromori Y, Kato N et al.: Placental

- steroidogenesis in rats is independent of signaling pathways induced by retinoic acids. *Gen Comp Endocrinol*, 163, 285-291, 2009.
- 35) Curieux-Belfond LO, Moslemi S, Mathieu M et al. : Androgen metabolism in oyster *Crassostrea gigas*: evidence for 17 $\beta$ -HSD activities and characterization of an aromatase-like activity inhibited by pharmacological compounds and a marine pollutant. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 78, 359-366, 2001.
- 36) Escriva H, Safi R, Hänni C et al. : Ligand binding was acquired during evolution of nuclear receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 6803-6808, 1997.
- 37) Matthiessen P, Reynoldson T, Billingham Z et al.: Field assessment for endocrine disruption in invertebrates. *SETAC*, 199-270, 1999.
- 38) Castro LF, Lima D, Machado A et al.: Imposex induction is mediated through the Retinoid X Receptor signalling pathway in the neogastropod *Nucella lapillus*. *Aquat Toxicol*, 85, 57-66, 2007.
- 39) Abidli S, Castro LF, Lahbib Y et al. : Imposex development in *Hexaplex trunculus* (Gastropoda: Caenogastropoda) involves changes in the transcription levels of the retinoid X receptor (RXR). *Chemosphere*, 93, 1161-1167, 2013.

# Organotin compounds used in antifouling paints-induced toxicity via nuclear receptor signaling

Youhei HIROMORI

Pharmaceutical Science, Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Suzuka University of Medical Science

**Key words:** Organotin compounds, retinoid X receptor (RXR), peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$ , aromatase, imposex

---

## Abstract

Organotin compounds, such as tributyltin (TBT) and triphenyltin (TPT), have been widely used as antifouling biocides for ships and fishing nets. These compounds are known to interfere with sexual development and reproduction; for example, TBT and TPT show endocrine-disrupting activity in some species of gastropods, leading to the development of imposex. Recently, TBT and TPT were identified as agonists for retinoid X receptor (RXR) and peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$ , which are members of the nuclear receptor superfamily. TBT and TPT bind specifically to PPAR $\gamma$  and RXR through an ionic interaction between the sulfur atom of the cysteine residue and the tin atom. Although it has been theorized that organotin compounds act as potential competitive inhibitors for aromatase, and then induce imposex in gastropods, some recent studies demonstrated that imposex induction involves modulation of RXR by TBT and TPT. Therefore, PPAR $\gamma$  and RXR may be involved in organotin compounds-induced toxicity in mammals. This paper reviews the potential toxicity of organotin compounds via PPAR $\gamma$  and RXR in mammals.