

ポリソルベート 80 の中枢系への影響について

Brubaker らの報告 (1982 年) について、その著者の一人である Bull 博士から本研究の背景等について以下の回答を得た。概要は以下のとおり。

Brubaker CM, Taylor DH, Bull RJ. Effect of TWEEN 80 on exploratory behavior and locomotor activity in rats. *Life Sci.* (1982) 30: 1965-1971. (= 参考資料 2 文献 a)

【概要】

- ・ 本試験で用いられた装置は、単純な探索行動を測定するものではなく、発達毒性の研究に応用するために開発されたものであり、母動物から離れた児動物の探索行動を発達の尺度として用いることができるものである。
- ・ 得られた結果を単純に探索行動として扱うのは安易であり、母動物から離れる探索行動の発現の遅れが、脳の生化学的及び形態学的発達の遅れと非常によく相関していることが観察された。
- ・ 我々は、飲用水中の溶剤の脳の発達への影響をみる前に、この装置で Tween80 の動物への影響を調べた。溶剤の用量を十分とするため、水に溶剤を溶解させるいくつかの方法を検討する必要があったためである。
- ・ Tween80 では明らかに影響がみられたので、このタイプの試験での使用は適当でないと考えた。
- ・ Life Science の論文は、この結果を科学界に知らせるために書かれたものであり、この明らかな影響と病理組織学的、生化学的変化等との相関について明らかにしようとするものではなく、結果として、その原因を特定するものではない。

以上を背景として、質問に回答する。

1) 貴下らの研究では、

- a. 母動物にポリソルベート 80 を投与した場合、生まれてきた F1 の生後 10-20 日の行動が対照群に比べ有意に高まった。しかしながら、他の研究*では、マウスにポリソルベート 80 を経口投与したところ、運動性の低下といった反対の影響が認められている。この違いについてどのように考えるか。

* Varma RK et al. Polysorbate 80: a pharmacological study. *Arzneimittelforschung.* (1985) 35: 804-808. (= 参考資料 2 文献 b)

Varma らの試験デザインは我々のとは全く異なる。当該研究は、単回急性経口、成獣によるものであり、非常に高用量(我々の研究における飲水中 1.25 ml/L は約 100 mg/kg/日であり、用いられた急性の用量の 1/10 ~ 1/100 未満)である。当該研究のように動物を扱った直後の探索行動の測定は、その動物が扱われること等に慣れているかどうかによって結果に相当影響するということを指摘し

たい。“探索”行動という表記は表面的には同じであるが、これらの研究は本質的に異なったエンドポイントを測定しており、その研究が一方の研究を全て否定するものではなく、デザインと結果の解釈が非常に異なるものである。

b. ポリソルベート類は体内動態（吸収、分布、代謝、排泄、分解）を考慮すると生体内に吸収されにくいと考えられることから、母動物から児動物へ移行した可能性は極めて低いと考えられる。しかし、貴下の論文では胎児が成長する過程で明らかに行動に有意な差が認められている。この点についてどのように考えるか。

Tween80 の薬物動態に関する知見を有していないことから言及は困難。

c. 通常、ラットは夜間に運動性が高まると考えられるが、昼間のみ運動性に有意な差が認められた点についてどのように考えるか。

影響が主として昼間にみられたという事実は、昼間のリズム (diurnal rhythm) を乱していることを示している。我々の経験では、これは神経系の発達のいくつかの変化をよく表現する。しかし、これを支持するデータを持っていないことから、原因については推測に過ぎない。

2) ポリソルベート類の母動物を通しての児動物の行動への影響に関して、追試験等を行ったことがあるか。

Tween80 について追加の試験は行っていない。我々が計画した溶媒の試験の媒体として使うことは明らかにできなかった。

3) 本試験の結果に基づきポリソルベート類の ADI を設定すると国際的な評価より低いレベルになると考えられる。当該研究を ADI の評価に用いることについてどのように考えるか。

認められた影響のメカニズムがわからないことから、これらのデータを ADI の設定に用いることは奨められない。この影響は幼若ラットの発達の限られた期間にみられたものである。母動物において摂水量あるいは体重増加には変化がなかったと確信している。例えば、何かの栄養素の利用率を変化させたり、吸収過程への影響により毒性の原因を生じているのかもしれない。

問題は、この変化が明らかに有害作用であると結論する情報がない点である。これが発達に対する影響なのか、昼間のリズムの乱れなのか、病理との関係、あるいは臓器の通常の機能との関係はといった疑問には言及は難しい。

これらのデータをフォローアップし、そのメカニズムを明らかにすることは有益と考えられる。しかし、この分野の研究が発達期における暴露の状況に影響を受ける点、また単なる探索行動の亢進と混同しないようにすることは重要である。