

ポリソルベート類の食品健康影響評価に関する論点整理 (1)
(中枢系への影響等について)

(1) 中枢系への影響のみられる論文について

文献 a) Brubaker CM, Taylor DH, Bull RJ. Effect of TWEEN 80 on exploratory behavior and locomotor activity in rats. *Life Sci.* (1982) 30: 1965-1971. (文献 6-5-12)

親動物にポリソルベート 80 (1.25 ml/L (1.35 g/L)) を飲水投与し、中枢系への影響をみたラット繁殖試験。妊娠前 14 日間、交配期間中、妊娠中及び授乳 21 日間飲水投与した雌と 5 日間飲水投与した雄を交配させて得られた雄の幼若ラットの生後 10 日 ~ 20 日の探索行動及び運動性が高まった。これらの結果から、ポリソルベート 80 が中枢神経系に影響を与えると考えられた。

BIBRA1992 では、この試験による摂取量を 85 mg/kg 体重/日と推定しているが、推定摂取量を算出した根拠は不明である。親ラットへの投与量について、飲水量を 30 ml/日 (トキシコロジー用語辞典) とし、体重を約 400 g と仮定すると、約 100 mg/kg 体重/日に相当する。

文献 b) Varma RK, Kaushal R, Junnarkar AY, Thomas GP, Naidu MU, Singh PP, Tripathi RM, Shridhar DR. Polysorbate 80: a pharmacological study. *Arzneimittelforschung.* (1985) 35: 804-808. (前回追加関連論文 4)

マウスへのポリソルベート 80 の腹腔内投与 (i.p.) (1-4 ml/kg) 及び経口投与 (p.o.) (1-10 ml/kg) により、運動性の低下 (i.p. 2, 4 ml/kg, p.o. 2, 4, 10 ml/kg)、傾斜板試験での影響 (i.p. 2 ~ 4 ml/kg, p.o. 4, 10 ml/kg)、直腸温度の低下 (i.p. 2, 4 ml/kg, p.o. 4, 10 ml/kg)、麻痺性活動 (p.o. 10 ml/kg) 及びペントバルビタール睡眠時間の延長 (i.p. 2, 4 ml/kg) 等を伴う穏やか (mild) ~ 中程度 (moderate) の中枢神経系の抑制がみられた。ポリソルベート 80 は、腹腔内又は経口投与で 1 ml/kg を超えない用量では、神経薬理学試験に安全に用いることができる。

文献 c) Romaniuk A, Strzelczuk M, Wieczorek M. Is it advisable to use sorbitans in the investigation of the brain mechanisms? *Acta Neurobiol. Exp.* (1989) 49: 249-254. (新規追加論文)

ネコに 0.1% Tween80 溶液を 3.3 g/kg 体重、12 時間間隔で 3 回腹腔内投与したところ、投与後 36 時間においてカルバコール誘発性の興奮が抑制された。5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA) の上昇が視床下部等においてみられ、これはセロトニン回路とセロトニンシステムの活動の亢進を示している。

Tween80 は行動的・神経化学的な変化を引き起こすことから、脳機能の研究に使われるのは賢明ではない。

文献 d) Romaniuk A, Strzelczuk M, Wieczorek M. Further evidence against using sorbitans in the brain mechanisms investigation. *Acta Neurobiol. Exp.* (1990) 50: 619-628. (新規追加論文)

ネコに 1%アラビアゴム含有及び 0.1%Tween80 含有の p-クロロフェニルアラニン (p-CPA) をそれぞれ 450 mg/kg 腹腔内投与したところ、視床下部等におけるセロトニン(5-HT)と 5-HIAA のレベルの低下が認められた。両投与群において、5-HT 回路における減少が認められたにもかかわらず、アラビアゴム含有 p-CPA 投与群でカルバコール誘発性興奮の抑制がみられた。ドーパミンのレベルに変化は認められなかったが、ノルアドレナリンのレベルについては、Tween80 添加の p-CPA 投与群で減少を示した。

両投与群で、自発的・積極的な行動又は運動性の変化は認められなかった。

Tween80 は生化学的・行動的プロセスの両方に影響を与えるのは明らかであり、脳機能の研究に使用することは賢明でないと認識すべきである。

(2) 国際的な評価の経緯について

中枢系への影響のみられたラット繁殖試験 (文献 a) Brubaker et al.) は 1982 年の論文であり、FDA の評価 (1960 年) や JECFA の評価 (1973 年) 以降に発表されたものである。

EU の評価は 1983 年に行われているが、当該論文を評価した形跡はない。

EU の 1993 年の評価は、NTP の研究結果を踏まえ、発がん性に関して評価を行ったもので、当該論文を評価した形跡はない。

FDA の 1999 年の評価は、不純物に関する検討等も行われているが、当該論文を評価した形跡はない。

(3) 中枢系への影響に関する情報の整理

各種論文における中枢系への影響は以下のとおり。

動物種	投与経路	投与量	所見	文献
雄ラット	飲水	1.25ml/L (約 100mg/kg)	探索行動、運動性亢進。	a (6-5-12)
雌雄マウス	経口	1、2、4、10ml/kg (約 1、2、4、11g/kg)	2 ml/kg 投与群以上で運動性低下。 4 ml/kg 投与群以上で直腸温度の低下。 10ml/kg 投与群において、麻痺性活動。	b
雌雄ネコ	腹腔内	0.1%溶液 3.3 g/kg 体重 12 時間間隔で 3 回	カルバコール誘発性興奮の抑制。 5-HIAA の視床下部等における上昇。 セロトニン系の亢進。	c

雌雄ネコ	腹腔内 (p-クロロフェニルア ラニンと同時投与)	0.1%含有 450mg/kg	5-HT 及び 5-HIAA の視床下部等における低下。 ノルアドレナリン濃度の低下。 自発的・積極的な行動又は運動性の変化は認め られず。	d
------	---------------------------------	-----------------	---	---

a) Brubaker et al. (1982) (文献 6-5-12) について

この論文に関する疑問点として、以下の2点があげられる。

- 1) 単一の用量の試験であること(用量相関性は不明)
- 2) 他の試験で認められている所見とは異なること(他の試験では、運動性の低下、傾斜板試験での影響等が観察されている)

b) Varma RK et al. (1985) (前回追加関連論文4) について

この論文は比較的高用量の試験であり、経口投与 1 ml/kg (約 1,090 mg/kg 体重に相当) では影響は認められていない。しかしながら、2、4 及び 10 ml/kg の経口投与で、それぞれ 22、34、54%の運動性の低下が観察されたこと等から、中枢神経系の抑制があるとされている。

文献 a) Brubaker et al. (1982) の報告と認められた所見は異なる。

c) Romaniuk A et al. (1989) 及び d) Romaniuk A et al. (1990) について

これらの論文は、共に腹腔内投与であり、投与量も比較的多い。

文献 a) Brubaker et al. (1982) の報告と認められた所見は異なる。

ポリソルベート 80 については、複数の動物種において中枢系への影響を示す論文が存在する。