



## 検体を動物に経口投与するとき

元国立がんセンター研究所 所長 明治製菓株式会社 創薬研究部門  
 高山 昭三 安福 一恵

厚生労働省の「がん原生試験ガイドライン」(平成11年11月1日)によれば、動物への暴露経路は、可能であれば臨床適用経路と同じであることが望ましいという一項がある。多くの医薬品は経口剤である現状から、経口投与実験は極めて重要な試験である。しかし、容易な手技であるためかえって落とし穴もある。最も注意しなくてはならないことは検体が正確に動物の体内に入り、吸収されたかどうかである。

筆者はアメリカ国立がん研究所で主としてカニクイザルを用い、医薬品などを含めた化学物質を生涯にわたって投与されたサル病理学的検索を行った。(Takayama S., et al. J. National Canc. Institute, 90: 19-25, 1998; Takayama S., et al. Toxicol. Sci., 53: 33-39, 2000)。DDTを経口投与した症例を検討していた時、プロトコールに「DDT投与後15分くらいでしばしば嘔吐あり」という記載を発見した。DDTはサルに肝がんは形成しなかったが、今考えてみると、肝がん発生に必要な量が嘔吐で体内に吸収されなかったのかも知れないと思っている。

吉田富三先生(故人 東大名誉教授、元癌研所長)はアゾ色素をラットに経口投与し、世界で初めて肝がん発生に成功した。先生がドイツに留学された時、フランクフルト大学の教授が吉田先生の実験を追試した。しかし、成功しなかった。先生は大学の実験を具に見学した。ところが、実験者はアゾ色素を食パンに塗って与えていた。しかもアゾ色素をパンの中央部に塗り、周辺部は白いままだった。アゾ色素は苦いので、ラットは周辺の白い部分を主に食べ、肝がん発生に必要な量がラットに与えられなかったので不成功に終わった。

筆者もこれに近い経験をした。それは綿実油にバター・イエローを混ぜて経口投与した実験である。対照群にバター・イエローをオリーブ油に溶かし小米とまぜた群をおいた。結果、対照群にはほぼ100%近い肝がん発生が認められたが、綿実油群には肝がん例はなかった。先生は「肛門の辺りを良く検査せよ」と注意して下さった。診ると、肛門周辺は湿潤し下痢便に近い状態だった。これは高脂肪食のためアゾ色素は肝に吸収されることなく下痢便様となって排泄されてしまった。

上記2つの例のように経口投与実験には幾つかの落とし穴がある。実験動物に餌に混ぜて検体を与えた場合には、その日の食べ残し量も計測する必要もある。簡単な実験方法だが細心の注意を払わないと実験は成功しない。