

## 3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸のラットを用いた強制経口投与による肝中期発がん性試験

株式会社ボゾリサーチセンター

## 1 被験物質

## 1.1 名称等

名称	: 3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸 3-Hydroxy-2-naphthoic Acid
製造元	: 東京化成工業株式会社
CAS No.	: 92-70-6
ロット番号	: ZXO3B
含量	: 99.9% (HPLC)
分子量	: 188.18

## 1.2 物理化学的性状等 (文献 1)

外観及び性状	: 固体 (20°C)、結晶～粉末、ごくうすい黄色～黄色
融点	: 220°C
溶解性	: 水に微溶、エーテル、アルコールに可溶

## 1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量	: 4,000 t (H26 年度)
用途	: 染料中間体

## 1.4 有害性情報

ラットの経口投与の LD50 は 823～1040 mg/kg と推定されている<sup>2)</sup>。細菌を用いる復帰突然変異試験において陰性又は陽性、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験において陽性と判定されている<sup>3)</sup>。当該物質は「強い変異原性あり」として行政指導対象となっている既存化学物質である。

## 2 目的

F344/DuCrIj 系ラットを用いた肝中期発がん性試験 (伊東法) を用いて、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸の肝臓に対するプロモーション作用の有無を検索し、その発がん性を予測した。

## 3 方法

試験は、被験物質投与群 3 群、陰性 (媒体) 対照群及び陽性対照群の計 5 群の構成で、各群とも 25 匹の F344 雄ラットを用いた。起始物質としてジエチルニトロソアミン (DEN) 200 mg/kg を単回腹腔内投与した (以降、DEN 処置と表記)。DEN 処置後、第 3 週目より 6 週間、コーン油に懸濁した被験物質を 0 (媒体対照群)、20、60 及び 200 mg/kg の用量で毎日 1 回、強制経口投与した。陽性対照群にはフェノバルビタールナトリウム (PB) を 25 mg/kg の用量で毎日 1 回強制経口投与した。なお、DEN 処置後、第 3 週目の終わりに肝臓の 2/3 切除手術 (以後、PH と表記) を

行った。投与終了日の翌日に生存動物を剖検し、肝臓の前腫瘍性病変である胎盤型 Glutathione S-transferase (GST-P) 陽性細胞巢の個数と面積を計測した。

#### 4 投与量設定の理由

先に実施した F344 雄性ラットを用いた 1 週間反復経口投与による用量設定毒性試験 (株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：E-Z3011、投与量：40、130 及び 400 mg/kg) では、400 mg/kg 投与群の 1/5 例が死亡した。しかし、40 及び 130 mg/kg 投与群では、体重、血液学検査、血液化学検査、器官重量及び剖検において明確な毒性は認められなかった。また、部分肝切除ラットを用いた 2 週間反復経口投与による用量設定毒性試験 (株式会社ボゾリサーチセンター、試験番号：E-Z3012、投与量：30、100 及び 300 mg/kg) では、300 mg/kg 投与群の 2/5 例が死亡し、この用量は中期発がん性試験の投与には耐えられない用量と判断した。一方、30 及び 100 mg/kg では明確な毒性は認められなかった。したがって、本試験では 300 mg/kg と 100 mg/kg の間の 200 mg/kg を高用量に設定し、以下公比約 3 で除した 60 及び 20 mg/kg を中及び低用量に設定した。

#### 5 結果

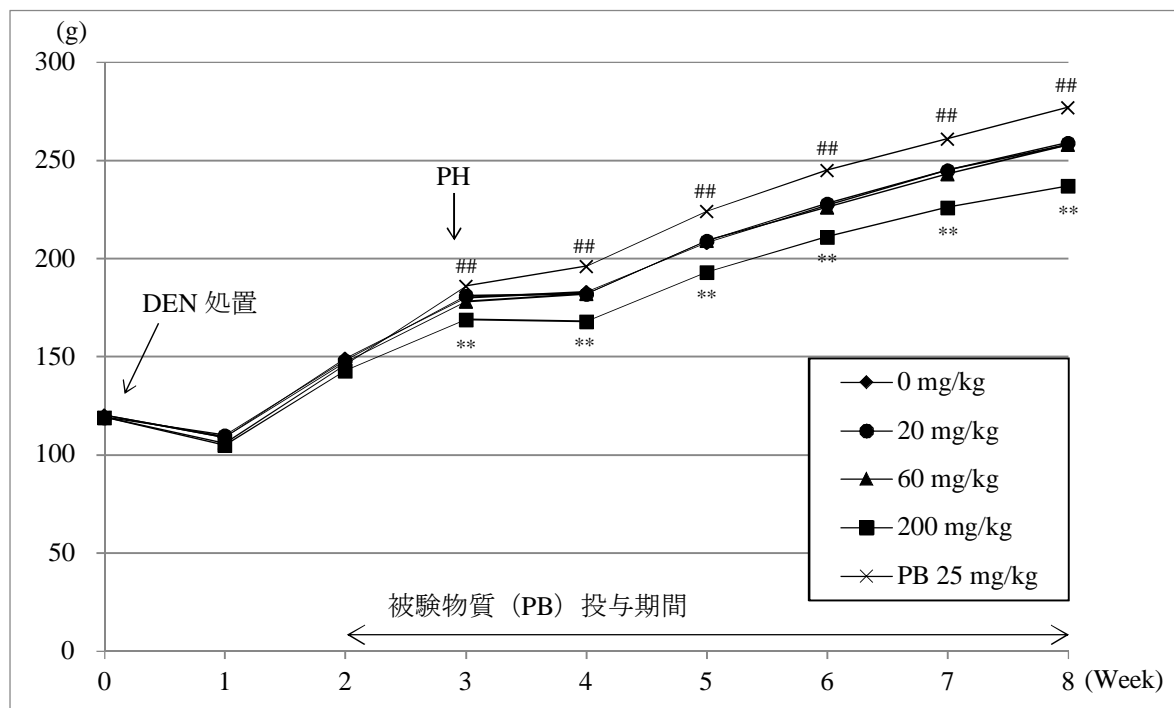
被験物質による一般状態の変化、死亡の発生はみられなかった。200 mg/kg 投与群では、摂餌量の低値を伴う体重増加抑制 (媒体対照群の-8%、図 1) がみられた。200 mg/kg 投与群では肝臓の絶対重量の低値もみられたが、体重の低値に影響を受けた変化と考えられた (表 1)。肝臓の病理組織学変化もみられなかった。被験物質投与群の GST-P 陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積は媒体対照群との間に差はなかった (表 2)。陽性対照群では、体重及び摂餌量の増加、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞腺腫がみられた。また、GST-P 陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積のいずれにも統計学的に有意な高値がみられ、本試験の妥当性が示された。

#### 6 結論

以上の結果から、3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸は、本試験条件下において、肝発がんプロモーション作用を示さないと判断された。

#### 7 文献

- 1) 安全データシート 3-Hydroxy-2-naphthoic Acid 東京化成工業株式会社, 2016.
- 2) OECD SIDS. 3-Hydroxy-2-naphtoic acid. SIDS Initial Assessment Report for SIAM 19. (Berlin, Germany, October 2004)
- 3) 厚生労働省 職場のあんぜんサイト 変異原性試験 (エームス・染色体異常) 結果



\*\* : Significantly different from control group at  $P \leq 0.01$  (Dunnett's test)

## : Significantly different from control group at  $P \leq 0.01$  (t-test)

図1 3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸の肝中期発がん性試験における体重推移

表1 3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸の肝中期発がん性試験における肝臓重量結果

投与量 (mg/kg/day)	有効動物数	剖検前体重 (g)	肝臓絶対重量 (g)	肝臓相対重量 (g/100g)
0	25	256 ± 10	8.46 ± 0.56	3.30 ± 0.20
20	24	258 ± 9	8.43 ± 0.43	3.27 ± 0.13
60	23	256 ± 10	8.31 ± 0.45	3.25 ± 0.17
200	23	235 ± 11**	7.97 ± 0.35**	3.39 ± 0.12
PB 25	24	275 ± 10##	10.50 ± 0.53##	3.82 ± 0.13\$\$

\*\* : Significantly different from control group at  $P \leq 0.01$  (Dunnett's test)

## : Significantly different from control group at  $P \leq 0.01$  (t-test)

\$\$ : Significantly different from control group at  $P \leq 0.01$  (Aspin-Welch's t-test)

表2 3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸の肝中期発がん性試験における GST-P 陽性肝細胞巢結果

投与量 (mg/kg/day)	有効動物数	GST-P 陽性細胞巢	
		陽性細胞巢数 (No./cm <sup>2</sup> )	陽性細胞巢面積 (mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup> )
0	25	3.324 ± 1.670	0.298 ± 0.166
20	24	3.788 ± 1.225	0.336 ± 0.158
60	23	3.377 ± 1.137	0.317 ± 0.145
200	23	4.206 ± 1.327	0.388 ± 0.180
PB 25	24	9.436 ± 2.106**	0.898 ± 0.258##

\*\* : Significantly different from control group at  $P \leq 0.01$  (t-test)

## : Significantly different from control group at  $P \leq 0.01$  (Aspin-Welch's t-test)