

ヘキサン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

1 被験物質

1.1 名称等

名称 : ヘキサン酸
Hexanoic Acid
製造元 : 東京化成工業株式会社
CAS No. : 142-62-1
ロット番号 : W65YF
含量 : 99.2% (GC)
分子量 : 116.16

1.2 物理化学的性状等 (文献 1)

外観及び性状 : 液体、透明、無色～うすい黄色
臭い : 特異臭
沸点/沸騰範囲 : 205°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 : 100,000 t (H27 年度)
用途 : 香料・潤滑油・化粧品原料

1.4 有害性情報

急性毒性 (文献 2 及び 3)
LD50 (ラット経口) : 1907~6440 mg/kg
遺伝毒性
Bhas42 形質転換試験 : 陽性 (H29 年度)

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、ヘキサン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、コーン油に溶解した被験物質を 0 (媒体対照群)、200、600 及び 2000 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-Z3013、投与量：100、300 及び 1000 mg/kg）では、100、300 及び 1000 mg/kg の用量で 5 日間投与した後に 200、600 及び 2000 mg/kg の用量に増量して 2 日間投与したが、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-Z3014、投与量：200、600 及び 2000 mg/kg）では、2000 mg/kg 投与群で軽度な体重増加抑制（対照群と比較して-5%）がみられたが、用量を制限する重篤な毒性ではないと判断した。したがって、本試験では LD50 の半量以上に相当する 2000 mg/kg を高用量に設定し、以下公比約 3 で除した 600 及び 200 mg/kg を中及び低用量に設定した。

5 結果

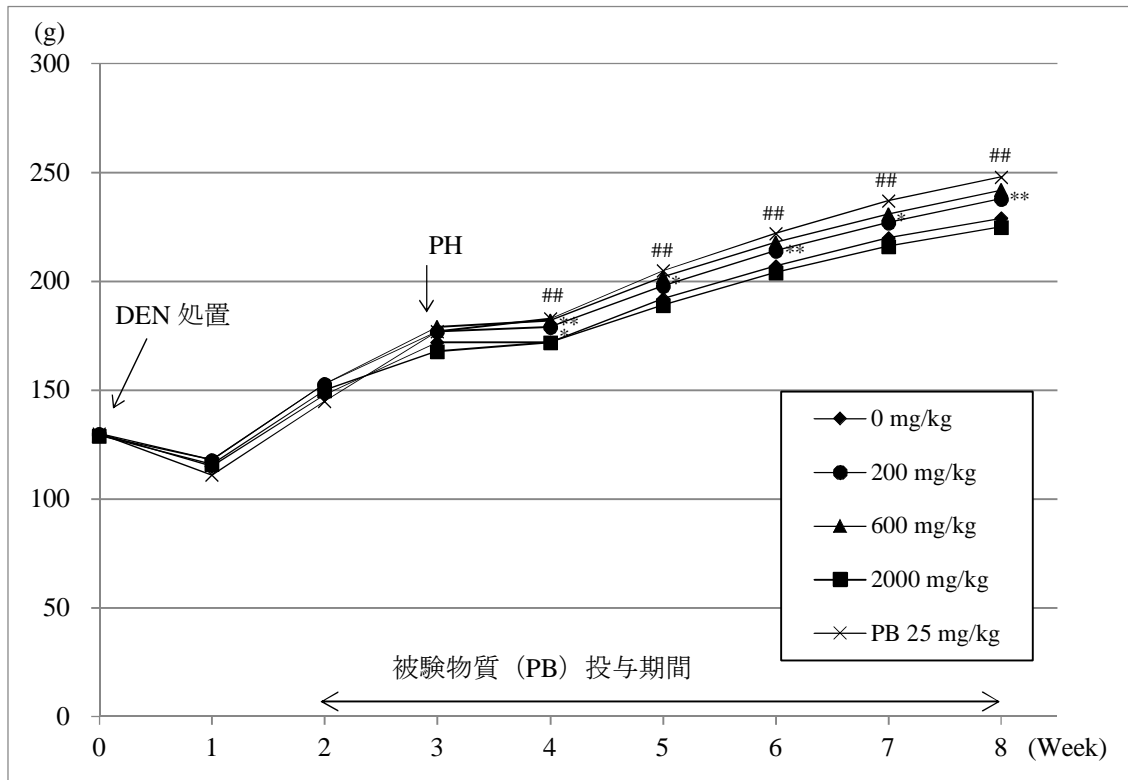
600 mg/kg 投与群では、体重（図 1）及び肝臓の絶対重量（表 1）の高値がみられた。2000 mg/kg 投与群では被験物質投与の影響により 2 例が死亡、摂餌量の減少もみられたが、被験物質による一般状態の変化、体重、剖検時の肉眼所見、肝臓重量の変化及び肝臓の病理組織学的変化はみられなかった。被験物質投与群の GST-P 陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積は媒体対照群との間に差はなかった（表 2）。陽性対照群では、体重及び摂餌量の増加、肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。また、GST-P 陽性肝細胞巢の単位面積当たりの個数及び面積のいずれにも統計学的に有意な高値がみられ、本試験の妥当性が示された。

6 結論

以上の結果から、ヘキサノ酸は、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 Hexanoic Acid 東京化成工業株式会社, 2018.
- 2) 厚生労働省 職場のあんぜんサイト
- 3) ChemID,Hexanoic Acid, NLM TOXNET.



*** : Significantly different from control group at $P \leq 0.05/0.01$ (Dunnett's test)
 ## : Significantly different from control group at $P \leq 0.01$ (t-test)

図1 ヘキササン酸の肝中期発がん性試験における体重推移

表1 ヘキササン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	24	227 ± 17	6.88 ± 0.73	3.03 ± 0.18
200	24	238 ± 10*	7.16 ± 0.53	3.01 ± 0.16
600	23	242 ± 16**	7.34 ± 0.63*	3.03 ± 0.14
2000	21	224 ± 16	6.57 ± 0.69	2.93 ± 0.20
PB 25	25	248 ± 17##	8.90 ± 0.80##	3.59 ± 0.13\$\$

*** : Significantly different from control group at $P \leq 0.05/0.01$ (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 ヘキササン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 ²)	陽性細胞巢面積 (mm ² /cm ²)
0	24	3.626 ± 1.570	0.429 ± 0.221
200	24	3.433 ± 0.813	0.403 ± 0.142
600	23	3.555 ± 1.271	0.338 ± 0.152
2000	21	2.745 ± 1.379	0.332 ± 0.251
PB 25	25	9.702 ± 2.474\$\$	1.601 ± 0.543\$\$

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