

n-ヘプタ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

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 : n-ヘプタン酸  
Heptanoic Acid  
製造元 : 東京化成工業株式会社  
CAS No. : 111-14-8  
ロット番号 : E6VYB  
純度 : 99.6% (GC)  
分子量 : 130.19

### 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～ほとんど無色  
臭い : 不快臭  
沸点/沸騰範囲 : 223°C  
溶解性 : 難溶、エーテル、アセトン、クロロホルム、エタノール、ジメチルホルムアミド (DMF)、ヘキサン、ジメチルスルホキシド (DMSO) に可溶

### 1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量 : 90,000 t (H28 年度)  
用途 : 合成油原料

### 1.4 有害性情報

急性毒性  
LD50 (ラット経口) : 7 g/kg<sup>1)</sup>  
形質転換試験  
Bhas42 形質転換試験 : 陽性 (H30 年度)

## 2 目的

F344/DuCrIj ラットを用いた肝中期発がん性試験 (伊東法) を用いて、n-ヘプタ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)、500、1000 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-Z3017、投与量 : 750、1500 及び 3000 mg/kg) において、3000 mg/kg 投与群で軽度な体重増加抑制 (媒体対照群と比較して-7%)、網赤血球数の減少並びに胸腺及び肝臓重量の減少がみられたが、750 及び 1500 mg/kg 投与群では一般状態、体重、血液学検査、血液化学検査、器官重量及び剖検時の肉眼所見に明確な毒性は認められなかった。続いて実施した、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-Z3018、投与量 : 1000、2000 及び 3000 mg/kg) では、3000 mg/kg 投与群の 2/5 例が死亡し、軽度な体重増加抑制 (媒体対照群と比較して-7%) 及び肝臓重量の減少がみられたが、1000 及び 2000 mg/kg では一般状態、体重、器官重量及び剖検時の肉眼所見に明確な毒性は認められなかった。したがって、本試験では 2000 mg/kg を高用量に設定し、以下公比 2 で除した 1000 及び 500 mg/kg を中及び低用量に設定した。

#### 5 結果

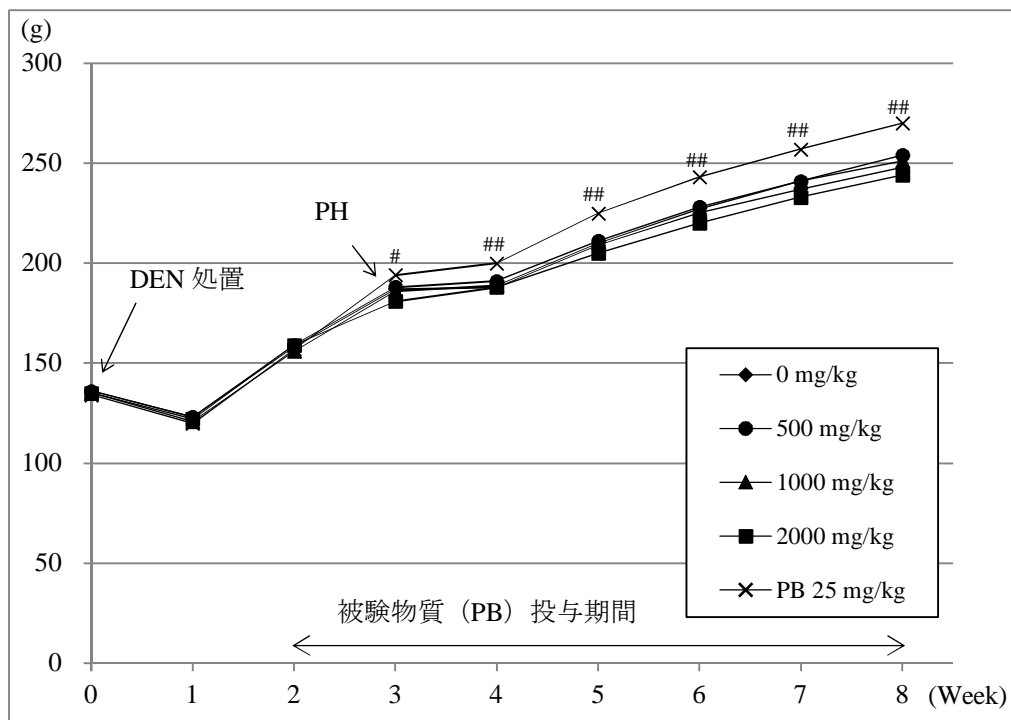
被験物質による一般状態の変化、死亡の発生、体重の変化 (図 1)、摂餌量の変化、剖検時の肉眼所見、肝臓重量の変化及び肝臓の病理組織学的変化は認められなかった。被験物質投与群の GST-P 陽性肝細胞巢の単位面積あたりの個数及び面積には媒体対照群との間に有意な差はなかった (表 2)。なお、500 mg/kg 投与群で肝臓重量の増加がみられたが、用量に関連する変化ではないことから、偶発的変動と考えられた (表 1)。陽性対照群では、体重及び摂餌量の増加、肝臓重量の増加、小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。また、GST-P 陽性肝細胞巢の単位面積あたりの個数及び面積のいずれにも統計学的に有意な高値がみられたことから、本試験の妥当性が示された。

#### 6 結論

以上の結果から、n-ヘプタン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 Heptanoic Acid 東京化成工業株式会社, 2019.



### : Significantly different from control group at  $\leq 0.05/0.01$  (t-test)

図1 n-ヘプタン酸の肝中期発がん性試験における体重推移

表1 n-ヘプタ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/100 g)
0	23	247 ± 14	7.44 ± 0.50	3.01 ± 0.12
500	24	253 ± 17	7.92 ± 0.85*	3.13 ± 0.17*
1000	23	251 ± 15	7.55 ± 0.74	3.01 ± 0.19
2000	23	242 ± 16	7.30 ± 0.61	3.01 ± 0.13
PB 25	23	269 ± 14###	9.91 ± 0.86\$\$	3.68 ± 0.20\$\$

\* : Significantly different from control group at  $P \leq 0.05$  (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 n-ヘプタン酸の肝中期発がん性試験における GST-P 陽性肝細胞巣結果

投与量 (mg/kg/day)	有効動物数	GST-P 陽性細胞巣	
		陽性細胞巣数 (No./cm <sup>2</sup> )	陽性細胞巣面積 (mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup> )
0	23	2.370 ± 1.051	0.257 ± 0.121
500	24	2.510 ± 1.096	0.252 ± 0.113
1000	23	2.273 ± 0.945	0.233 ± 0.111
2000	23	2.161 ± 0.983	0.212 ± 0.147
PB 25	23	8.381 ± 2.218\$\$	0.932 ± 0.238\$\$

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