

オク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 DIMS 医科学研究所

1 被験物質

1.1 名称等

名称	: オクタン酸 (<i>n</i> -Octanoic Acid)
製造元	: 東京化成工業株式会社
CAS No.	: 124-07-2
ロット番号	: CJ2NO
含量	: 99.2%
分子量	: 144.21

1.2 物理化学的性状等 (文献 1)

外観及び性状	: 無色透明の液体
臭い	: 僅かな不快臭
比重	: 0.9118
融点	: 15°C
沸点	: 238°C
蒸気圧	: 0.5 Pa (25.0°C)
溶解性	: エーテル、アルコール、クロロホルムなどに可溶

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量	: 90,000 トン (平成 24 年度)
用途	: 香料、化粧品、染料

1.4 有害性情報

オクタン酸は遺伝毒性陰性と報告されており、またラットを用いた反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験²⁾では、反復投与毒性試験における無影響量は雌雄とも 62.5 mg/kg/day 未満、生殖発生毒性学的な無影響量は雌雄とも 1000 mg/kg/day とされているが、*in vivo* での発がん性に関する報告はない。

2 目的

F344/DuCr1Cr1j 系ラットを用いた肝中期発がん性試験 (伊東法) を用いて、オク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 20 匹の F344 雄ラットを使用した。起始物質として、ジエチルニトロソアミン (DEN) を 200

[テキストを入力]

mg/kg の用量で単回腹腔内投与した（以下 DEN 処置と表記）。DEN 処置後、第 3 週目より 6 週間、トウモロコシ油に溶解した被験物質を 0（媒体対照群）、125、500 及び 2000 mg/kg/day 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 (S.PB) を 500 ppm の濃度で基礎飼料中に混じ、自由摂取させた。なお、DEN 処置後、第 3 週経過時に 2/3 肝部分切除術（以後、PH と表記）を行った。投与終了の翌日に全生存動物を安楽死させ、肝臓の前腫瘍性病変である胎盤型 Glutathione S-transferase (GST-P) 陽性細胞巢の数及び面積を計測し、肝臓単位面積当たりの陽性細胞巢の数及び面積を算出して評価した。

4 投与量設定の理由

本試験で用いる投与量を設定する目的で「オク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の用量設定試験（試験番号 15166）」³⁾を実施した。その結果、2000 mg/kg/day で第 4 週（肝部分切除術 1 週経過後）に摂餌量の有意な低値がみられたが、一般状態、体重、肉眼的病理学検査及び肝重量において被験物質投与による変化がみられなかったことから、本試験で用いる用量は最高用量を 2000 mg/kg/day とし、以下公比 4 で減じた 500 及び 125 mg/kg/day に設定した。

5 結果

その結果、生存率では対照群で肝部分切除術後に 1 例が死亡したため 95%、その他の群では 100% であった。

一般状態、体重（表 1）、摂餌量、肉眼的病理学検査、肝臓重量（表 2）、免疫組織化学的検査（表 3）及び病理組織学的検査において被験物質投与に起因すると考えられる変化は観察されなかった。

陽性対照群では、体重及び摂餌量の有意な高値、肝臓の絶対重量及び相対重量の有意な高値が認められ、GST-P 陽性細胞巢の定量的解析では個数及び面積のいずれも統計学的に有意な高値が認められた。病理組織学的検査では肝臓の小葉中心性の肝細胞肥大及び脂肪変性が観察され、有意な高値を示した。これらの結果より、S.PB による肝発がんプロモーション作用が明確に検出され、本試験の妥当性が示された。

6 結論

オク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はないと判断された。

7 文献

- 1) 安全データシート n-Octanoic Acid 東京化成工業株式会社、2013.
- 2) 株式会社バイオリサーチセンター オクタン酸のラットを用いる経口投与による反復投与毒性・生殖毒性併合試験 2013.
- 3) 河部真弓「オク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の用量設定試験（試験番号 15166）」 株式会社 DIMS 医科学研究所、2015.

[テキストを入力]

表1 オクタン酸の肝中期発がん性試験における体重推移

群	投与量 (mg/kg/day)	week	体重 (g)								
			0	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0		127.4	135.2	176.1	198.6	201.8	222.7	241.3	254.8	265.7
2	125		128.0	136.1	179.0	202.5	206.1	227.2	245.1	259.3	268.6
3	500		128.0	134.6	178.4	202.8	204.3	227.8	246.4	262.7*	274.4*
4	2000		127.4	132.7	176.7	197.3	202.2	224.7	241.8	258.6	270.2
5	S.PB 500 ppm		127.7	135.4	179.5	213.1**	213.7**	239.6**	257.1**	273.6**	283.9**

*, ** : Significantly different from control group at P<0.05, 0.01, respectively.

表2 オクタン酸の肝中期発がん性試験における肝臓重量結果

群	投与量 (mg/kg/day)	検索 匹数	剖検時体重 ^a (g)		肝臓絶対重量 (g)		肝臓相対重量 (%)	
1	0	19	253.8	± 8.1	5.8681	± 0.3267	2.3107	± 0.0783
2	125	20	257.0	± 10.0	5.8594	± 0.3178	2.2817	± 0.1160
3	500	20	261.9	± 9.5*	5.9997	± 0.2812	2.2909	± 0.0672
4	2000	20	258.0	± 11.4	6.0283	± 0.3143	2.3366	± 0.0610
5	S.PB 500 ppm	20	267.4	± 8.2**	8.0776	± 0.3509**	3.0213	± 0.0857**

a : The value presented were obtained after the animals were fasted overnight.

*, ** : Significantly different from control group at P<0.05, 0.01, respectively.

表3 オクタン酸の肝中期発がん性試験における免疫組織化学的検査結果

群	投与量 (mg/kg/day)	検索 匹数	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)
1	0	19	3.331 ± 1.346	0.298 ± 0.131
2	125	20	3.083 ± 1.365	0.258 ± 0.125
3	500	20	3.161 ± 1.263	0.287 ± 0.151
4	2000	20	2.735 ± 1.404	0.229 ± 0.124
5	S.PB 500 ppm	20	6.164 ± 1.416**	0.655 ± 0.247**

** : Significantly different from control group at P<0.01.