

1 被験物質

1.1 名称等

名称	: 酢酸亜鉛(II) (別名 無水酢酸亜鉛)
製造元	: 富士フイルム和光純薬(株)
CAS No.	: 557-34-6
ロット番号	: PTP5009
含量	: 102.5%
分子量	: 183.48

1.2 物理化学的性状等

外観及び性状	: 白色結晶～粉末または微粒
融点	: 240℃ (分解)
溶解性	: 水およびエタノールに可溶 (水への溶解性を検討したところ、およそ 10%以下の濃度では溶液は白濁し、成分不明の不溶沈殿物が生じた。オリブ油で溶解はせず、懸濁液となるが、このような問題は発生しなかった。したがって、被験物質の調製において水を用いることは不適と判断し、オリブ油を調製媒体として選択した。)

1.3 製造・輸入量及び用途

製造・輸入量	: 2,000 t (平成 28 年度)
用途	: 触媒・染色助剤

1.4 有害性情報

急性毒性	: LD50 : 2510 mg/kg (ラット経口)
刺激性	: 情報なし
遺伝毒性	: 情報なし
Bhas42 形質転換試験	: 陽性 (H27 年度)
発がん性	: 証拠なし
特定標的臓器毒性	: 情報なし

2 目的

F344/DuCr1Cr1j ラットを用いた肝中期発がん性試験 (伊東法) を用いて、酢酸亜鉛(II)の肝臓に対するプロモーション作用の有無を検索した。

3 方法

試験は、被験物質投与群 3 群、媒体対照群及び陽性対照群の計 5 群の構成で、各群 22 匹の F344 ラット (雄 6 週齢) を用いて行った。起始物質として *N*-ニトロソジエチルアミン (DEN) 200 mg/kg を腹腔内へ投与した後、第 3 週目より 6 週間、オリーブ油に混和させた被験物質を 0 (媒体対照群)、75、150 及び 300 mg/kg/day の用量で、また、陽性対照群にはフェノバルビタールナトリウムを 25 mg/kg/day の用量で、毎日 1 回、強制経口投与した。DEN 処置後、第 3 週目の終わりには肝臓の 2/3 を切除する手術を行った。動物は投与終了日の翌日に安楽死させ、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 (直径 0.2 mm 以上) 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することでプロモーション作用の有無を評価した。

4 投与量設定の理由

被験物質の投与量は、以下に示す用量設定試験の結果を基に決定した。用量設定試験は、3 週間反復投与試験及び部分肝切除した動物を用いる 2 週間反復投与試験を実施した。

3 週間反復投与試験では、被験物質投与量を 0 (媒体対照、オリーブ油)、75、150、300 及び 600 mg/kg に設定して、雄の F344 ラットに 8 週齢から毎日、3 週間、被験物質を強制経口投与して投与終了翌日に剖検した。その結果、600 mg/kg で初回投与後に流涙が認められた以外、一般状態への影響は認められなかった。体重は 150 mg/kg 以上で増加抑制が認められ、600 mg/kg の最終体重は媒体対照の 85%であった。剖検では、150 mg/kg 以上で腺胃の赤色斑、75 mg/kg 以上で前胃と腺胃の境界部に肥厚が観察され、病理組織検査の結果、150 mg/kg 以上で腺胃に軽度の出血、75 mg/kg 以上で前胃と腺胃の境界部に軽度の過形成が認められた。また、300 mg/kg 以上では白血球数の増加、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低下、すべての投与群で血中の ALT と CK の上昇、150 mg/kg 以上で血中の総蛋白とアルブミンの減少が認められた。

これらの用量設定試験の結果を基に、本試験の高用量を最終決定する目的で、部分肝切除した動物を用いる 2 週間反復投与試験を実施した。被験物質投与量は 0 (媒体対照、オリーブ油)、75、150 及び 300 mg/kg とし、9 週齢で部分肝切除した雄の F344 ラットに、部分肝切除翌日から毎日、12 日間、強制経口投与した。その結果、投与による死亡や体重への影響、一般状態の異常は認められなかった。剖検では、75 mg/kg 以上で前胃の肥厚が腺胃との境界部に観察された。

以上の結果から、本試験に用いる高用量は、動物にわずかな毒性兆候がみられるが、動物が 6 週間の投与に耐え得る用量として、300 mg/kg が適切であると判断した。したがって、本試験では、高用量を 300 mg/kg に設定し、公比 2 で除して中用量を 150 mg/kg、低用量を 75 mg/kg とした。

5 結果

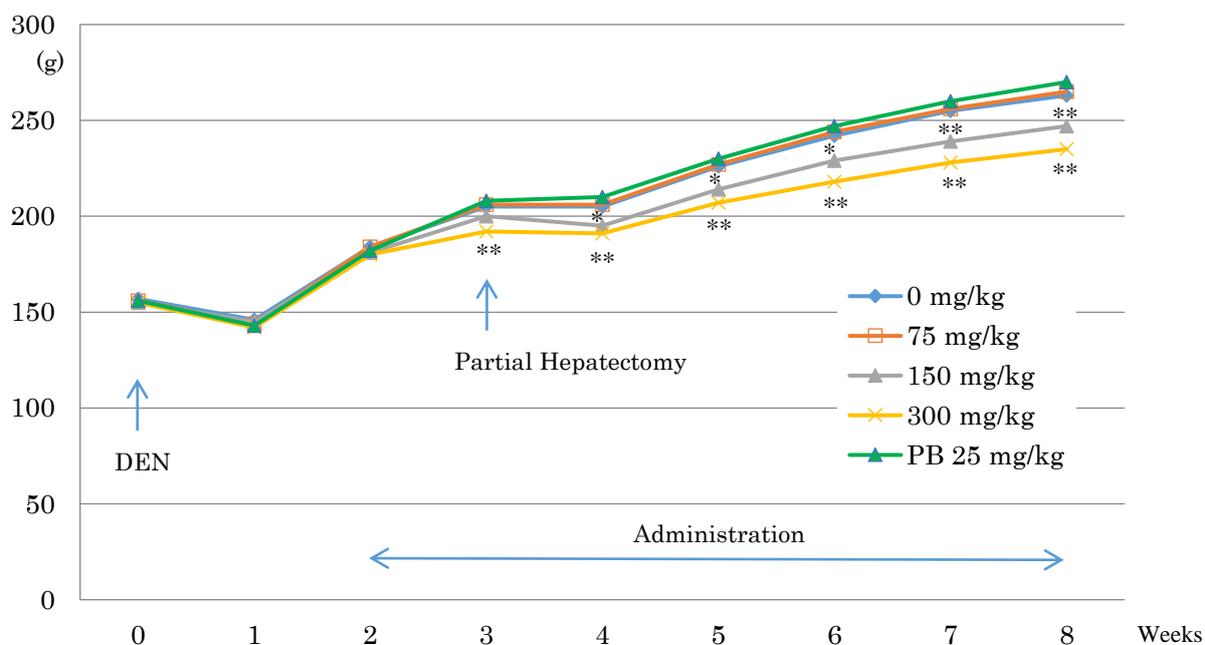
投与に起因する一般状態所見は観察されなかった。150 mg/kg 以上の群には摂餌量の減少と体重増加の抑制がみられ、体重値と関連した肝臓の実重量の低下と腎臓の重量体重比の増加が認められた。ヘマトキシリン・エオジン染色標本による病理組織検査では、被験物質投与による肝臓や腎臓の異常はみられないが、前胃には過形成、腺胃には糜爛が認められ、これらは被験物質の

経口投与による胃粘膜への直接影響と考えた。肝臓の GST-P 陽性細胞巢を解析した結果、300 mg/kg 群では単位面積当たりの陽性細胞巢（直径 0.2mm 以上）の数に媒体対照群との差はなかったが、その面積については統計学的に有意な減少を示した。これは体重増加の抑制とこれに伴う肝臓重量の低下により、肝臓単位面積当たりの GST-P 陽性細胞巢の面積が相対的に減少した結果と考えた。

陽性対照群は、肝臓の GST-P 陽性細胞巢について、単位面積当たりの数、面積ともに明らかな増加を示すことから、肝臓に対する発がんプロモーション作用は陽性であると確認された。

6 結論

酢酸亜鉛(II)は、本試験条件下では肝臓に対する発がんプロモーション作用を示さないと結論した。



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

図1 酢酸亜鉛(II)の肝中期発がん性試験における体重推移

表1 酢酸亜鉛(II)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	剖検時体重 ^a (g)	肝臓絶対重量 (g)	肝臓相対重量 (%)
0	21	245 ± 16	5.723 ± 0.614	2.332 ± 0.145
75	22	248 ± 15	5.849 ± 0.531	2.361 ± 0.128
150	20	227 ± 13**	5.242 ± 0.337*	2.312 ± 0.087
300	18	215 ± 19**	5.125 ± 0.546**	2.387 ± 0.104
PB 25	20	248 ± 14	7.664 ± 0.563**	3.088 ± 0.093**

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

*: Significantly different from control group at p<0.05.

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

表2 酢酸亜鉛(II)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

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	21	5.338 ± 1.797	0.525 ± 0.218
75	22	4.856 ± 1.790	0.429 ± 0.222
150	20	4.384 ± 1.826	0.403 ± 0.215
300	18	3.819 ± 1.503	0.286 ± 0.119**
PB 25	20	9.857 ± 2.993**	1.036 ± 0.437**

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