

Google translation/AEIC trial

Journal of Toxicologic Pathology Vol. 32(2019) No. 1

Review

Morphology and physiology of rat placenta for toxicological evaluation

Satoshi Furukawa, Naho Tsuji, Akihiko Sugiyama

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(1): 1-17

Original	Google translation
<p>The placenta plays a pivotal role in fetal growth, and placental dysfunction and injury are associated with embryo/fetal toxicity. Histological examination of the rat placenta for safety evaluation provides valuable clues to the mechanisms of this toxicity. However, the placenta has specific and complex biological features unlike those of other organs, and placental structure dramatically changes depending on the time during the gestation period. Thus, time-dependent histopathological examination of the rat placenta should be performed based on the understanding of normal developmental changes in morphology and function. The placentas of rats and humans are both anatomically classified as discoid and hemochorial types. However, there are differences between rats and humans in terms of placental histological structure, the fetal-maternal interface, and the function of the yolk sac. Therefore, extrapolation of placental toxicity from rats to humans should be done cautiously in the evaluation of risk</p>	<p>胎盤は胎児の成長に極めて重要な役割を果たしており、胎盤の機能障害と損傷は胚/胎児毒性に関連しています。安全性評価のためのラット胎盤の組織学的検査は、この毒性のメカニズムの貴重な手がかりを提供します。しかし、胎盤には他の臓器とは異なり、特定の複雑な生物学的特徴があり、胎盤構造は妊娠期間中の時間に応じて劇的に変化します。したがって、形態と機能の正常な発達上の変化の理解に基づいて、ラット胎盤の時間依存の組織病理学的検査を実施する必要があります。ラットとヒトの胎盤は両方とも解剖学的に円盤型と血友病型に分類されています。しかし、胎盤の組織構造、胎児と母体の境界面、および卵黄嚢の機能に関して、ラットとヒトの間には違いがあります。したがって、危険因子の評価では、ラットからヒトへの胎盤毒性の外挿を慎重に行う必要があります。このレビューでは、研究における生殖および発生毒性の正確な評価を可能にするために、ラット胎盤の発達、形態、生理学、毒性学的特徴、およびラット胎盤とヒト胎盤の違いについて説明します。</p>

Google translation/AEIC trial

factors. This review describes the development, morphology, physiology, and toxicological features of the rat placenta and the differences between the rat and human placenta to enable accurate evaluation of reproductive and developmental toxicity in studies.

Original Article

Twist1 was detected in mesenchymal cells of mammary fibroadenoma and invasive components of breast carcinoma in rats

Satomi Funahashi, Yasumasa Okazaki, Hiroataka Nagai, Shan Hwu Chew, Kum ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(1): 19-26

Original	Google translation
<p>Fibroadenoma (FA) is a common mammary fibroepithelial tumor. The tumor size of the FA is increased by estrogen, progesterone, prolactin, and pregnancy, whereas it decreases after menopause. These observations in humans indicate that FA is hormone dependent. In rats, the most common mammary neoplasm is also FA. Expression levels of Twist1, a transcriptional regulator of epithelial-mesenchymal transition, were examined in paraffin-embedded tissue sections of an experimental rat breast model to find physiological alternations coincident with reproductive hormonal changes. Twenty-three Fischer 344/Brown Norway F1 hybrid rats were used as 14 - to 16-week-old adolescent rats (n=3), pregnant rats (n=4), and lactating rats (n=6) in</p>	<p>線維腺腫(FA)は、一般的な乳腺線維上皮腫瘍です。FAの腫瘍サイズは、エストロゲン、プロゲステロン、プロラクチン、および妊娠によって増加しますが、閉経後に減少します。ヒトにおけるこれらの観察は、FAがホルモン依存性であることを示しています。ラットでは、最も一般的な乳腺腫瘍もFAです。上皮間葉移行の転写調節因子であるTwist1の発現レベルを、実験的ラット乳房モデルのパラフィン包埋組織切片で調べて、生殖ホルモンの変化と一致する生理学的変化を見つけました。23匹のFischer 344 / Brown Norway F1 ハイブリッドラットを、ラットに加えて14～16週齢の思春期ラット(n=3)、妊娠ラット(n=4)、および授乳期ラット(n=6)として使用しました。老化(n=3)およびFA(n=7)を示した100週齢以上。Sprague Dawley ラットで化学的に誘発された乳癌の76例とFAの2例も調べられた。組織切片を使用して、Twist1陽性間葉系細胞が思春期および妊娠ラットの管周囲領域および妊娠および高齢ラットの末端管小葉ユニットに主に位置することを観察しました。Twist1はFAラットの間葉系細胞でもびまん的に発</p>

Google translation/AEIC trial

<p>addition to rats over 100-weeks-old that exhibited aging (n=3) and FA (n=7). Seventy-six cases of chemically induced breast carcinoma and two cases of FA in Sprague Dawley rats were also examined. Using tissue sections, we observed that Twist1-positive mesenchymal cells were predominantly located in the periductal region in adolescent and pregnant rats and in the terminal duct lobular unit in pregnant and elderly rats. Twist1 was also expressed diffusely in the mesenchymal cells of FA rats. Twist1-positive cancer-associated mesenchymal cells were found more frequently in the invasive components of breast carcinomas than in intraductal components. The expressions of Twist1 in mesenchymal cells were induced by physiological and pathological stimuli, suggesting the biological role of Twist1 in tissue structure. Further study may reveal the role of Twist1 in mesenchymal cells of mammary glands in rats.</p>	<p>現しました。 Twist1 陽性癌関連間葉細胞は、乳管内成分よりも乳癌の浸潤性成分でより頻繁に発見されました。間葉細胞における Twist1 の発現は、組織構造における Twist1 の生物学的役割を示唆する生理学的および病理学的刺激によって誘導されました。さらなる研究により、ラットの乳腺の間葉系細胞における Twist1 の役割が明らかになる可能性があります。</p>
--	---

Original Article

[Effects of aflatoxin B₁ on the cell cycle distribution of splenocytes in chickens](#)

Hang Li, Ke Guan, Zhicai Zuo, Fengyuan Wang, Xi Peng, Jing Fang, Hengm ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(1): 27-36

Original	Google translation
The purpose of the present study was to evaluate effects of aflatoxin B ₁ (AFB ₁) on the cell cycle and proliferation of splenic	本研究の目的は、ニワトリの脾臓細胞の細胞周期と増殖に対するアフラトキシン B1 (AFB1) の効果を評価することでした。合計 144 匹の 1 日齢のコブ雄鶏

Google translation/AEIC trial

<p>cells in chickens. A total of 144 one-day-old Cobb male chickens were randomly divided into 2 equal groups of 72 each and were fed on diets as follows: a control diet and a 0.6 mg/kg AFB₁ diet for 21 days. The AFB₁ diet reduced body weight, absolute weight and relative weight of the spleen in broilers.</p> <p>Histopathological lesions in AFB₁ groups were characterized as slight congestion in red pulp and lymphocytic depletion in white pulp. Compared with the control group, the expression levels of ataxia-telangiectasia mutated (ATM), cyclin E₁, cyclin-dependent kinases 6 (CDK6), CDK2, p53, p21 and cyclin B₃ mRNA were significantly increased, while the mRNA expression levels of cyclin D₁, cdc2 (CDK1), p16, p15 were significantly decreased in the AFB₁ groups.</p> <p>Significantly decreased proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression and arrested G₀G₁ phases of the cell cycle were also seen in the AFB₁ groups. In conclusion, dietary AFB₁ could induce cell cycle blockage at G₀G₁ phase and impair the immune function of the spleen. Cyclin D₁/CDK6 complex, which inhibits the activin/nodal signaling pathway, might play a significant role in the cell cycle arrest induced by AFB₁.</p>	<p>をそれぞれ 72 匹の 2 つの等しいグループにランダムに分割し、次のような食餌を与えました。対照食と 0.6 mg / kg AFB₁ 食。AFB₁ ダイエットは、ブロイラーの脾臓の体重、絶対体重および相対体重を減らしました。AFB₁ グループの組織病理学的病変は、赤髄のわずかなうっ血および白髄のリンパ球枯渇として特徴付けられました。対照群と比較して、運動失調・毛細血管拡張変異(ATM)、サイクリン E₁、サイクリン依存性キナーゼ 6(CDK6)、CDK2、p53、p21、サイクリン B₃ mRNA の発現レベルは著しく増加しましたが、サイクリンの mRNA 発現レベルは D₁、cdc2(CDK1)、p16、p15 は AFB₁ グループで有意に減少しました。増殖細胞核抗原(PCNA)発現の有意な減少と細胞周期の G₀G₁ 期の停止も AFB₁ グループで見られました。結論として、食事性 AFB₁ は G₀G₁ 期で細胞周期の遮断を誘発し、脾臓の免疫機能を損なう可能性があります。アクチビン/ノードシグナル伝達経路を阻害するサイクリン D₁ / CDK6 複合体は、AFB₁ によって誘導される細胞周期の停止に重要な役割を果たす可能性があります。</p>
--	--

Original Article

[The localization and distribution of cells labeled by a somatic stem cell-recognizing antibody \(A3\) in rat colon development; possible presence of a new cell type forming the intestinal stem cell niche](#)

Google translation/AEIC trial

Hironobu Nishina, Chisa Katou-Ichikawa, Mizuki Kuramochi, Takeshi Izaw ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(1): 37-48

Original	Google translation
<p>A3, generated as a monoclonal antibody against rat malignant fibrous histiocytoma (MFH)-derived cloned cells, recognizes somatic stem cells (bone-marrow/hair follicle stem cells). We investigated the distribution of cells immunoreactive to A3 in the developing rat intestine (particularly, the colon), focusing on the ontogenic kinetics of A3-positive cells. In the rat intestine, A3 labeled spindle-shaped stromal cells localized in the submucosa and labeled endothelial cells of capillaries in the lamina propria forming villi in the early development stage. With development progression, A3-positive cells were exclusively localized around the crypts of the colon. Double immunofluorescence revealed that A3-positive cells around the crypts reacted to vimentin (for mesenchymal cells) and Thy-1 (for mesenchymal stromal cells) but not to α-SMA (for mesenchymal myofibroblastic cells) or CD34 (for hematopoietic stem cells), indicating that A3-positive cells around the crypts may have characteristics of immature mesenchymal cells. In addition, A3 labeled a few epithelial cells at the base of colon crypts. Furthermore, immunoelectron microscopy revealed</p>	<p>ラット悪性線維性組織球腫(MFH)由来のクローン細胞に対するモノクローナル抗体として生成される A3 は、体性幹細胞(骨髄/毛包幹細胞)を認識します。A3 陽性細胞の個体発生動態に焦点を当てて、発達中のラット腸(特に、結腸)で A3 に免疫反応性の細胞の分布を調査しました。ラットの腸では、A3 が紡錘形間質細胞を粘膜下層に局在化し、初期発達段階で絨毛を形成する固有層の毛細血管の内皮細胞を標識しました。開発の進行に伴い、A3 陽性細胞は結腸の陰窩周辺にのみ局在しました。二重免疫蛍光法により、陰窩周辺の A3 陽性細胞はビメンチン(間葉系細胞)および Thy-1(間葉系間質細胞)に反応したが、α-SMA(間葉系筋線維芽細胞)または CD34(造血幹細胞)には反応しなかったことが明らかになりました。陰窩周囲の A3 陽性細胞が未成熟間葉系細胞の特徴を持っている可能性があることを示しています。さらに、A3 は結腸陰窩の基部にあるいくつかの上皮細胞を標識しました。さらに、免疫電子顕微鏡検査により、A3 陽性細胞が陰窩の上皮に隣接する筋線維芽細胞内にあることが明らかになりました。A3 陽性細胞は、陰窩周囲の新しいタイプの未熟な間葉系細胞と見なされました。集合的に、A3 陽性細胞は、上皮間葉相互作用を介して形成される結腸の幹細胞ニッチに関与する可能性があります。</p>

Google translation/AEIC trial

that A3-positive cells lay inside myofibroblasts adjacent to the epithelium of the crypts. A3-positive cells were regarded as a new type of immature mesenchymal cells around the crypts. Collectively, A3-positive cells might take part in the stem cell niche in the colon, which is formed through epithelial-mesenchymal interaction.

Original Article

[A histopathological study on adrenal cysts in ferrets](#)

Mizuho Uneyama, James K. Chambers, Kouki Miyama, Yasutsugu Miwa, Kazuy ..

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(1): 49-55

Original	Google translation
<p>Adrenal disorders are common in ferrets, but there are few studies on cystic lesions of the adrenal gland. The present study describes pathological and immunohistochemical features of adrenal cysts in eleven ferrets and discusses their histogenesis. In nine of eleven cases examined, which included seven, one, and one right, left, and bilateral cases, respectively, cysts were in the adrenal cortex and lined with epithelial cells. These epithelial cells contained an Alcian blue-negative/PAS-positive material and were positive for cytokeratin (CK) 7. The staining pattern was similar to that of biliary epithelial cells in the ferret. In five of the cases, there were small ducts adjacent to the cysts that were positive for CK7 and CK20 and negative for</p>	<p>フェレットでは副腎障害がよくみられますが、副腎の嚢胞性病変に関する研究はほとんどありません。本研究では、11 フェレットの副腎嚢胞の病理学および免疫組織化学的特徴について説明し、その組織形成について説明します。それぞれ7、1、および1つの右、左、および両側のケースを含む、調査した11のケースのうち9つで、嚢胞は副腎皮質にあり、上皮細胞が並んでいた。これらの上皮細胞は、アルシアンブルー陰性/PAS陽性物質を含み、サイトケラチン(CK)7陽性でした。染色パターンは、フェレットの胆道上皮細胞の染色パターンと同様でした。5例では、嚢胞に隣接する小さな管があり、CK7とCK20が陽性で、CK19が陰性でした。右副腎と肝臓の間の解剖学的な近接性に基づいて、小管細胞の免疫組織化学的特徴は肝卵形細胞の免疫組織化学的特徴に匹敵した。これらの結果は、フェレットのこれらの副腎皮質嚢胞が胆道系に由来する可能性を示しています。他の2つの症例では、嚢胞には上皮細胞の内層がなく、嚢胞の周りにリンパ管が拡張していた。これら</p>

Google translation/AEIC trial

<p>CK19. Based on the anatomical proximity between the right adrenal and liver, the immunohistochemical features of the small duct cells were comparable to those of hepatic oval cells. These results indicate the possibility that these adrenocortical cysts in the ferret originated from the biliary system. In the other two cases, the cysts lacked an epithelial cell lining, and there were dilated lymphoid vessels around the cysts. These cysts were assumed to have developed in the adrenal medulla, because the cyst wall was positive for glial fibrillary acidic protein and there were adrenal medullary cells positive for synaptophysin in the cyst wall. Therefore, the medullary cysts may have been associated with dilated vasculatures.</p>	<p>の嚢胞は副腎髄質で発生したと推定された。嚢胞壁はグリア線維性酸性タンパク質に陽性であり、嚢胞壁にシナプトフィシンに陽性の副腎髄質細胞があったからである。したがって、髄嚢胞は拡張した血管に関連している可能性があります。</p>
--	---

Original Article

[Age-dependent changes in vancomycin-induced nephrotoxicity in mice](#)

Masaki Takigawa, Hirofumi Masutomi, Yoshitomo Shimazaki, Tomio Arai, J ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(1): 57-66

Original	Google translation
<p>Vancomycin hydrochloride (VCM) is a glycopeptide antibiotic that is commonly used to eradicate methicillin-resistant gram-positive cocci, despite its nephrotoxic side effects. Elderly people are particularly susceptible to developing VCM-induced nephrotoxicity. However, the precise mechanism by which VCM</p>	<p>塩酸バンコマイシン(VCM)は、その腎毒性副作用にもかかわらず、メチシリン耐性グラム陽性球菌を根絶するために一般的に使用される糖ペプチド抗生物質です。高齢者は、特にVCM誘発腎毒性を発症しやすい。ただし、VCMが高齢者の腎毒性を誘発する正確なメカニズムは完全には理解されていません。したがって、我々は、異なる年齢のマウスでのVCM誘発腎毒性を調査しました。VCMは、1、3、6、12、およ</p>

Google translation/AEIC trial

induces nephrotoxicity in elderly people is not completely understood. Therefore, we investigated VCM-induced nephrotoxicity in mice of different ages. VCM was injected intraperitoneally into mice at 1, 3, 6, 12, and 24 months of age at a dosage of 400 mg/kg body weight for 3 and 14 days. Twenty-four hours after the last injection, we examined plasma creatinine levels and histopathological alterations in the kidneys. VCM administration increased plasma creatinine levels, and these values gradually increased to higher levels with aging. The histological examination revealed renal tubular degeneration, such as brush-border atrophy, apoptosis/necrosis of the tubular epithelium, and epithelial desquamation, that gradually became more severe with aging. Furthermore, immunohistochemical staining with anti-CD10 and anti-single-stranded DNA antibodies revealed damaged renal proximal tubules with marked dilatation, as well as numerous apoptotic cells, and these features increased in severity in 12- and 24-month-old mice receiving VCM. Based on these results, aged mice were highly susceptible to kidney damage induced by VCM administration. In addition, proximal tubular epithelial cells likely underwent apoptosis after the administration of VCM. This report is the first to document VCM-induced nephrotoxicity in mice of different ages.

び 24 ヶ月齢のマウスに 400 mg / kg 体重の用量で 3 および 14 日間腹腔内注射されました。最後の注射から 24 時間後に、血漿クレアチニン濃度と腎臓の組織病理学的変化を調べました。VCM 投与は血漿クレアチニンレベルを増加させ、これらの値は加齢とともに徐々により高いレベルに増加しました。組織学的検査により、刷子縁萎縮、尿管上皮のアポトーシス/壊死、上皮剥離などの腎尿管変性が明らかになり、これらは加齢とともに徐々に重くなった。さらに、抗 CD10 および抗一本鎖 DNA 抗体を用いた免疫組織化学染色により、顕著な拡張を伴う損傷した腎近位尿管および多数のアポトーシス細胞が明らかになり、これらの特徴は VCM を受けた 12 および 24 ヶ月齢マウスで重症度が増加した。これらの結果に基づいて、老齢マウスは、VCM 投与によって誘発された腎臓損傷に非常に敏感でした。さらに、VCM の投与後に近位尿管上皮細胞にアポトーシスが生じた可能性があります。このレポートは、さまざまな年齢のマウスにおける VCM 誘発腎毒性を記録した最初の報告書です。したがって、このマウスモデルは、高齢者における VCM 誘発腎毒性のメカニズムを理解するのに役立ちます。

Google translation/AEIC trial

<p>Thus, this mouse model could be useful for understanding the mechanisms of VCM-induced nephrotoxicity in the elderly.</p>	
--	--