

Google translation/AEIC trial

Journal of Toxicologic Pathology Vol. 32(2019) No. 2

Original Article

Dimethylarsinic acid may promote prostate carcinogenesis in rats

Shugo Suzuki, Takeshi Toyoda, Hiroyuki Kato, Aya Naiki-Ito, Yoriko Yam ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(2): 73-77

Original	Google translation
<p>Arsenic is a known human carcinogen, inducing tumors of the lung, urinary bladder, skin, liver and prostate. However, there are no reports of prostate tumors induced by arsenicals in <i>in vivo</i> animal models. In a previous study, we found that HMGB2 expression was a predictive marker for prostate carcinogens in the rat 4-week repeated dose test. In this study, six-week-old male F344 rats were orally treated with a total of six chemicals (2-acetylaminofluorene (2-AAF), p-cresidine, dimethylarsinic acid (DMA), glycidol, N-nitrosodiethylamine and acrylamide) for four weeks. Animals were sacrificed at the end of the study, and HMGB2 and Ki-67 immunohistochemistry was performed. The numbers of HMGB2- and Ki-67-positive cells in all prostate lobes were significantly increased by DMA, one of the arsenicals, compared with the controls. Meanwhile, the number of Ki-67-positive cells in lateral and dorsal prostate lobes was significantly</p>	<p>ヒ素は、肺、膀胱、皮膚、肝臓、および前立腺の腫瘍を誘発する既知のヒト発がん物質です。ただし、<i>in vivo</i> 動物モデルでヒ素によって誘発される前立腺腫瘍の報告はありません。以前の研究では、HMGB2の発現が、ラットの4週間の反復投与試験における前立腺発がん物質の予測マーカーであることがわかりました。この研究では、生後6週間のF344ラットを合計6種類の化学物質(2-アセチルアミノフルオレン(2-AAF)、p-クレシジン、ジメチルアルシン酸(DMA)、グリシドール、N-ニトロソジエチルアミン、アクリルアミド)で経口投与しました。四週間。研究の終わりに動物を屠殺し、HMGB2およびKi-67免疫組織化学検査を実施しました。すべての前立腺葉のHMGB2およびKi-67陽性細胞の数は、ヒ素の1つであるDMAにより、対照と比較して有意に増加しました。一方、側方および背側の前立腺葉におけるKi-67陽性細胞の数は、体重の減少とともに2-AAFによって有意に減少しましたが、HMGB2の発現はそうではありませんでした。他の化学物質はHMGB2およびKi-67の発現を変化させなかった。これらのデータは、DMAが前立腺発癌を促進する能力を持っていることを示しています。</p>

Google translation/AEIC trial

decreased by 2-AAF with the reduction of body weight, but HMGB2 expression was not. The other chemicals did not change HMGB2 and Ki-67 expression. These data indicate that DMA may have an ability to enhance prostate carcinogenesis.

Dimethyl fumarate ameliorates cisplatin-induced renal tubulointerstitial lesions

Ayaka Sasaki, Natsumi Koike, Tomoaki Murakami, Kazuhiko Suzuki

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(2): 79-89

Original	Google translation
<p>Dimethyl fumarate (DMF) has an antioxidant effect by activating the nuclear factor erythroid 2-related transcription factor 2 (Nrf2). Cisplatin (CIS) has nephrotoxicity as a frequently associated side effect that is mainly mediated by oxidative stress. In this study, we investigated whether the DMF-mediated antioxidative mechanism activated by Nrf2 can ameliorate CIS-induced renal tubulointerstitial lesions in rats. In Experiments 1 and 2, 25 five-week-old male Wistar rats were divided into five groups: control, CIS, and 3 CIS+DMF groups (300, 1,500, and 7,500 ppm in Experiment 1; 2,000, 4,000, and 6,000 ppm in Experiment 2). Rats were fed their respective DMF-containing diet for 5 weeks. CIS was injected 1 week after starting DMF administration, and the same volume of saline was injected</p>	<p>フマル酸ジメチル(DMF)には、核因子である赤血球 2 関連転写因子 2(Nrf2)を活性化する抗酸化効果があります。シスプラチン(CIS)は、主に酸化ストレスによって媒介される、頻繁に関連する副作用として腎毒性があります。この研究では、Nrf2によって活性化された DMF を介した抗酸化メカニズムがラットの CIS 誘発腎尿細管間質病変を改善できるかどうかを調査しました。実験 1 および 2 では、25 匹の 5 週齢のオス Wistar ラットを 5 つのグループに分けました:コントロール、CIS、および 3 つの CIS + DMF グループ(実験 1 では 300、1,500、および 7,500 ppm; 2,000、4,000、および 6,000 ppm)実験 2)。ラットには、それぞれの DMF 含有食を 5 週間与えました。CIS は、DMF 投与を開始してから 1 週間後に注入され、同じ量の生理食塩水がコントロールグループに注入されました。実験 2 では、髄質の外側セグメントの壊死や変性などの CIS 誘発性の重度の尿細管損傷が、7,500 ppm DMF グループで抑制され、すべての DMF グループで改善されました。間質性単核細胞浸潤の増加 CIS 投与群でも面積が観察され、これらの増加は実験 1 および 2 の DMF 同時投与によって用</p>

Google translation/AEIC trial

<p>into the control group. CIS-induced severe tubular injury, such as necrosis and degeneration in the outer segment of the outer medulla, was inhibited in the 7,500 ppm DMF group and ameliorated in all DMF groups in Experiment 2. Increased interstitial mononuclear cell infiltration and increased Sirius red-positive areas were also observed in CIS-administered groups, and these increases tended to be dose-dependently inhibited by DMF co-administration in Experiments 1 and 2. The numbers of α-smooth muscle actin (SMA)-positive myofibroblasts, CD68-positive macrophages, and CD3-positive lymphocytes observed in the peritubular area also increased with CIS administration, and these increases were dose-dependently inhibited by DMF co-administration. Moreover, renal cortical mRNA expression of Nrf2-related genes such as NQO1 increased in DMF groups. This investigation showed that DMF ameliorates CIS-induced renal tubular injury via NQO1-mediated antioxidant mechanisms and reduces the consequent tubulointerstitial fibrosis.</p>	<p>量依存的に阻害される傾向がありました。α-平滑筋アクチン(SMA)陽性筋線維芽細胞、CD68 陽性マクロファージの数、および尿細管周囲領域で観察されるCD3 陽性リンパ球も CIS 投与とともに増加し、これらの増加は DMF の同時投与により用量依存的に抑制された。さらに、NQO1 などの Nrf2 関連遺伝子の腎皮質 mRNA 発現は、DMF グループで増加しました。この調査は、DMF が NQO1 を介した抗酸化機構を介して CIS 誘発腎尿細管損傷を改善し、結果として生じる尿細管間質性線維症を軽減することを示しました。</p>
--	--

Short-term detection of gastric genotoxicity using the DNA double-strand break marker γ -H2AX

Asako Okabe, Yuka Kiriyama, Shugo Suzuki, Kouhei Sakurai, Atsushi Tera ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(2): 91-99

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>DNA damage caused by <i>Helicobacter pylori</i> infection and chronic inflammation or exposure to genotoxic agents is considered an important risk factor of gastric carcinogenesis. In this study, we have evaluated a short-term technique to detect DNA damage response to various chemical carcinogens; it involves visualization of Ser 139-phosphorylated histone H2AX (γ-H2AX) foci by immunohistochemistry and expression analysis of other genes by quantitative RT-PCR. Six-week-old male rats were intragastrically administered <i>N</i>-methyl-<i>N</i>-nitrosourea (MNU), 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl (DMAB), dimethylnitrosamine (DMN), and 1,2-dimethylhydrazine (DMH) for 5 days/week for 4 weeks, using corn oil as a vehicle. Animals were sacrificed at day 28, and their stomachs were excised. γ-H2AX foci formation, indicating DNA double-strand breaks, was observed in the proliferative zone of both fundic and pyloric glands. The number of positive cells per gland was significantly high in pyloric glands in the MNU group and in fundic glands in the MNU and DMAB groups. A significant increase in <i>p21waf1</i> mRNA level was observed in the DMN group compared with the control, which was in contrast to the decreasing tendency of the <i>h2afx</i> mRNA level in the MNU and DMN groups. Apoptotic cells positive for γ-H2AX pan or peripheral</p>	<p>ヘリコバクターピロリ感染および慢性炎症または遺伝毒性物質への曝露によって引き起こされる DNA 損傷は、胃の発癌の重要な危険因子と見なされます。この研究では、さまざまな化学発がん物質に対する DNA 損傷応答を検出する短期的な手法を評価しました。これには、免疫組織化学による Ser 139 リン酸化ヒストン H2AX (γ-H2AX) フォーカスの可視化と、定量的 RT-PCR による他の遺伝子の発現解析が含まれます。6 週齢の雄ラットに N-メチル-N-ニトロソウレア (MNU)、3,2'-ジメチル-4-アミノビフェニル (DMAB)、ジメチルニトロソアミン (DMN)、および 1,2-ジメチルヒドラジン (DMH) を胃内投与したコーン油をビヒクルとして使用して、4 週間で週 5 日。28 日目に動物を屠殺し、胃を切除した。DNA の二本鎖切断を示す γ-H2AX 病巣の形成は、胃底腺と幽門腺の両方の増殖ゾーンで観察されました。腺あたりの陽性細胞の数は、MNU グループの幽門腺および MNU および DMAB グループの胃底腺で有意に高かった。<i>p21waf1</i> mRNA レベルの有意な増加が、対照と比較して DMN グループで観察されました。これは、MNU および DMN グループの <i>h2afx</i> mRNA レベルの減少傾向とは対照的でした。γ-H2AX パンまたは末梢核染色に陽性のアポトーシス細胞が、MNU グループの胃底粘膜の表面層で観察されました。胃底ペプシノーゲン <i>a5</i> (<i>pga5</i>) mRNA レベルは有意な減少を示し、腺の損傷を示しています。幽門ペプシノーゲン <i>c</i> mRNA レベルは変化を示さなかった。結論として、他の遺伝子発現分析と組み合わせた γ-H2AX は、胃の化学的遺伝毒性に関する短期実験における有用なバイオマーカーとなり得る。</p>

Google translation/AEIC trial

nuclear staining were observed on the surface layer of the fundic mucosa in the MNU group. The fundic *pepsinogen a5* (*pga5*) mRNA level showed a significant decrease, indicating gland damage. The pyloric *pepsinogen c* mRNA level showed no change. In conclusion, γ -H2AX in combination with other gene expression analyses could be a useful biomarker in a short-term experiment on gastric chemical genotoxicity.

Case Report

Adrenal dysplasia in a young SD rat

Yuki Kato, Emi Kashiwagi, Yoshiji Asaoka, Kae Fujisawa, Noriko Tsuchiy ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(2): 101-104

Original	Google translation
<p>The present report describes an adrenal dysplasia in which developmental abnormality was observed in the adrenal gland of a six-week-old male CrI:CD(SD) rat. Microscopically, a localized lesion composed of mildly vacuolated adrenal fasciculata cells with a slightly disturbed cord structure and containing areas with high cell density was observed in a unilateral adrenal gland; no macroscopical changes were detected in the organ. The areas with high cell density consisted of two cell types. One type included small cells with a round nucleus and acidophilic cytoplasm, and the cells were positive for steroidogenic</p>	<p>本報告では、6週齢の雄のCrI:CD(SD)ラットの副腎に発達異常が観察された副腎形成異常について説明します。微視的には、わずかに乱れた臍帯構造を持ち、細胞密度の高い領域を含む、軽度空胞化した副腎筋膜細胞で構成される限局性病変が片側副腎で観察されました。臓器に肉眼的な変化は検出されませんでした。セル密度の高いエリアは、2つのセルタイプで構成されていました。1つのタイプには、丸い核と好酸性細胞質を含む小細胞が含まれ、細胞はステロイド産生因子1(SF-1)陽性でしたが、ネスチンは陰性でした。他のタイプの細胞には、紡錘形から多角形、透明な核、境界がはっきりしない細胞質がありました。これらの結果は、前者のタイプの細胞は副腎皮質細胞であり、後者は未熟な神経細胞であることを示唆しています。未熟な副腎皮質細胞と神経堤細胞(将来の副腎髄質)がラット副腎発達の段階で混</p>

Google translation/AEIC trial

<p>factor-1 (SF-1) but negative for nestin. The other type of cells had a spindle to polygonal shape, clear nucleus, and a cytoplasm with an obscure boundary; the cells were positive for nestin but negative for SF-1, neuronal nuclear antigen, and chromogranin A. These results suggested that the former type of cells were adrenal cortex cells and that the latter were immature neuronal cells. Considering that immature adrenal cortex cells and neural crest cells (future adrenal medulla) are mixed during a stage in rat adrenal gland development, we concluded that the observed lesion was caused by developmental abnormality. To the best of our knowledge, this is the first report to describe dysplasia in rat adrenal glands.</p>	<p>合されることを考慮して、観察された病変は発達異常が原因であると結論付けました。私たちの知る限り、これはラット副腎の異形成を説明する最初の報告です。</p>
---	--

Pathological examination of spontaneous vacuolation of pancreatic acinar cells in mice

Kyohei Yasuno, Saori Igura, Yuko Yamaguchi, Masako Imaoka, Kiyonori Ka ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(2): 105-109

Original	Google translation
<p>Pancreatic acinar cell vacuolation is spontaneously observed in mice; however, the lesion is rare and has not been well documented. Herein, we present a detailed pathological examination of this lesion. Vacuoles in pancreatic acinar cells were present in 2/15 X gene knockout mice with a</p>	<p>膵腺房細胞の空胞化は、マウスで自然に観察されません。ただし、病変はまれであり、十分に実証されていません。ここでは、この病変の詳細な病理学的検査を提示します。膵腺房細胞の液胞は、C57BL / 6J マウス背景を持つ 2/15 X 遺伝子ノックアウトマウス、4/298 ICR(CD-1)マウス、1/110 B6C3F1 マウス、および 3/399 CByB6F1-Tg(HRAS)に存在しました 2Jic マウス。空胞は通常腺房単位で観察され、病変</p>

Google translation/AEIC trial

<p>C57BL/6J mouse background, 4/298 ICR(CD-1) mice, 1/110 B6C3F1 mice, and 3/399 CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic mice. The vacuoles were usually observed in a unit of the acinus, and the lesions were spread throughout the pancreas. These vacuoles contained weakly basophilic material that was positive for the periodic acid-Schiff reaction. Immunohistochemically, the vacuoles were positive for calreticulin antibody. Electron microscopy revealed globular dilatation of the rough endoplasmic reticulum (rER). According to these findings, vacuolation of pancreatic acinar cells is caused by the accumulation of misfolded proteins and enlargement of the rER.</p>	<p>は膵臓全体に広がっていた。これらの液胞には、過ヨウ素酸-シッフ反応が陽性である弱好塩基性物質が含まれていました。免疫組織化学的に、空胞はカルレティキュリン抗体に対して陽性であった。電子顕微鏡検査により、粗面小胞体(rER)の球状拡張が明らかになりました。これらの発見によると、膵腺房細胞の空胞化は、誤って折り畳まれたタンパク質の蓄積とrERの拡大によって引き起こされます。</p>
---	---

Short Communication

Histopathologic features of melanocytic tumors in *Xiphophorus* melanoma receptor kinase (*xmrk*)-transgenic medaka (*Oryzias latipes*)

Akihiko Sugiyama, Manfred Scharl, Kiyoshi Naruse

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(2): 111-117

Original	Google translation
<p>Melanocytic tumors in <i>Xiphophorus</i> melanoma receptor kinase (<i>xmrk</i>)-transgenic Carbio and HB11A strains of medaka were examined histopathologically at 7 months post-hatching. Medaka of both strains developed melanocytic tumors with a penetrance of 100%. In both strains,</p>	<p>Xiphophorusメラノーマ受容体キナーゼ(<i>xmrk</i>)-メダカのトランスジェニック Carbio および HB11A 株のメラニン細胞性腫瘍を、hat 化後 7 ヶ月で組織病理学的に検査しました。両系統のメダカは、浸透度が 100% のメラニン細胞性腫瘍を発症しました。両方の株において、細胞質内メラニン色素顆粒を含む腫瘍細胞は、有意な侵襲的成長パターンを示しました。さらに、類上皮腫瘍細胞は充実した巣に配置され、紡</p>

Google translation/AEIC trial

<p>neoplastic cells containing intracytoplasmic melanin pigment granules showed significant invasive growth patterns. In addition, epithelioid neoplastic cells were arranged in solid nests, and spindle neoplastic cells were arranged in interlacing streams and bundles. Nuclear atypia, anisokaryosis, cellular pleomorphism, and the appearance of anaplastic giant cells containing multiple nuclei or a single nucleus were observed in neoplastic lesions in both medaka strains. However, neither strain exhibited mitotic figures or invasion of blood vessels by neoplastic cells. Based on these histopathologic findings, the tumors were diagnosed as malignant melanoma. This is the first report of detailed histomorphologic characteristics of malignant melanoma in <i>xmrk</i>-transgenic medaka.</p>	<p>鍾体腫瘍細胞はインターレースのストリームと束に配置されました。核の異型、異核症、細胞多形、および複数の核または単一の核を含む未分化巨細胞の出現が、両方のメダカ株の腫瘍性病変で観察されました。しかし、どちらの株も有糸分裂像や腫瘍細胞による血管浸潤を示さなかった。これらの組織病理学的所見に基づいて、腫瘍は悪性黒色腫と診断されました。これは、<i>xmrk</i> トランスジェニックメダカにおける悪性黒色腫の詳細な組織形態学的特徴の最初の報告です。</p>
--	--

Letter

[Establishment of the Global SEND Alliance \(G-SEND\) in Japan and efficient creation of electronic SEND datasets between CROs](#)

Takayuki Anzai, Takaaki Matsuyama, Michael Wasko, Hirofumi Hatakeyama, ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(2): 119-126

Original	Google translation
<p>The Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND), adopted by the US Food and Drug Administration (FDA), is a set of regulations for digitalization and standardization of</p>	<p>米国食品医薬品局 (FDA) で採用されている非臨床データ交換標準 (SEND) は、非臨床試験データのデジタル化と標準化に関する一連の規制です。したがって、関連組織は SEND をサポートするプロセスの実装を開始しました。命名法および診断基準の国際調</p>

Google translation/AEIC trial

<p>nonclinical study data; thus, related organizations have begun implementing processes in support of SEND. The Global Editorial and Steering Committee (GESC), which provides oversight of the International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND), has prepared the SEND Controlled Terminology (CT) for toxicologic pathology. SEND provides electronic data standards created by the Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC), and CDISC also collaborates in the implementation of SEND. Furthermore, the Pharmaceutical Users Software Exchange (PhUSE), which includes members of the US FDA, has conducted various activities to promote realistic and effective methods to implement SEND. As we reported in 2015, there is a significant variation in the efficiency and quality of SEND data implementation across pharmaceutical companies and contractors (CROs) globally. To address this problem, the Global SEND Alliance (G-SEND) was established in August 2018 to facilitate the coordination and standardization of SEND datasets across CROs in Asia. This paper reports the first method for organizationally and jointly creating consistent SEND datasets between CROs using G-SEND.</p>	<p>和 (INHAND) の監督を提供するグローバル編集および運営委員会 (GESC) は、毒性病理学のための SEND Controlled Terminology (CT) を準備しました。SEND は、Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) によって作成された電子データ標準を提供し、CDISC は SEND の実装でも協力しています。さらに、米国 FDA のメンバーを含む Pharmaceutical Users Software Exchange (PhUSE) は、SEND を実装するための現実的で効果的な方法を促進するためのさまざまな活動を実施しています。2015 年に報告したように、世界中の製薬会社と請負業者 (CRO) で SEND データの実装の効率と品質に大きなばらつきがあります。この問題に対処するため、2018 年 8 月にグローバル SEND アライアンス (G-SEND) が設立され、アジアの CRO 全体で SEND データセットの調整と標準化が促進されました。このホワイトペーパーでは、G-SEND を使用して CRO 間で一貫した SEND データセットを組織的かつ共同で作成するための最初の方法を報告します。</p>
--	---