

Google translation/AEIC trial

Journal of Toxicologic Pathology Vol. 32(2019) No. 3

Original Article

A chronic toxicity study of diphenylarsinic acid in the drinking water of C57BL/6J mice for 52 weeks

Takashi Yamaguchi, Min Gi, Masaki Fujioka, Yoshiyuki Tago, Anna Kakeha ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(3):127-134

Original	Google translation
<p>Diphenylarsinic acid (DPAA), a neurotoxic organic arsenical, is present in the groundwater and soil in some regions of Japan due to illegal dumping. The purpose of the present study was to evaluate the potential toxicity of DPAA when administered to mice in their drinking water for 52 weeks. DPAA was administered to mice at concentrations of 0, 6.25, 12.5, and 25 ppm in their drinking water for 52 weeks. There were no significant differences in final body weights between the control groups and the DPAA treatment groups in male or female mice. Relative liver weights were significantly increased in males treated with 25 ppm DPAA, and absolute liver weights were significantly decreased in female mice treated with 25 ppm DPAA. In female mice, cholangitis and simple bile duct hyperplasia were observed in the 12.5 and 25 ppm DPAA groups, and focal necrosis of hepatocytes was observed in the 25 ppm DPAA group. Proteomic analysis and Ingenuity Pathway Analysis identified 18 proteins</p>	<p>神経毒性の有機ヒ素であるジフェニルアルシン酸 (DPAA)は、不法投棄により日本の一部の地域の地下水と土壌に存在しています。本研究の目的は、52週間にわたって飲料水中のマウスに投与した場合のDPAAの潜在的な毒性を評価することでした。DPAAは、52週間にわたって濃度0、6.25、12.5、および25 ppmの飲料水でマウスに投与されました。雄または雌マウスの対照群とDPAA治療群の間で最終体重に有意差はなかった。相対肝臓重量は、25 ppm DPAAで処理した雄で有意に増加し、絶対肝臓重量は25 ppm DPAAで処理した雌マウスで有意に減少しました。雌マウスでは、胆管炎および単純胆管過形成が12.5および25 ppm DPAA群で観察され、肝細胞の限局性壊死が25 ppm DPAA群で観察された。プロテオーム解析と創意工夫経路解析により、25 ppmの雌グループで過剰発現された肝毒性に関連する18のタンパク質が同定されました。フェーズI代謝酵素CYP2E1は、これらの過剰発現タンパク質の1つでした。免疫染色により、25 ppm群の雌の肝臓でCYP2E1の高い発現が確認されました。これらの結果は、DPAAが雌マウスの肝内胆管上皮および肝細胞に対して毒性であり、CYP2E1がDPAA関連毒性に関与している可能性があることを示唆しています。DPAAの観察された有害作用レベルは、この研究の条件下で、男性で12.5 ppm(1.6 mg/kg体重/日)、女性で6.25 ppm(1.1 mg/kg体重/日)でした。</p>

Google translation/AEIC trial

related to hepatotoxicity that were overexpressed in the female 25 ppm group. The phase I metabolic enzyme CYP2E1 was one of these overexpressed proteins. Immunostaining confirmed high expression of CYP2E1 in the livers of females in the 25 ppm group. These results suggest that DPAA is toxic to the intrahepatic bile duct epithelium and hepatocytes in female mice and that CYP2E1 might be involved in DPAA-associated toxicity. The no-observed-adverse-effect levels of DPAA were 12.5 ppm (1.6 mg/kg bw/day) for males and 6.25 ppm (1.1 mg/kg bw/day) for females under the conditions of this study.

Evaluation of a biomarker for the diagnosis of pancreas cancer using an animal model

Katsumi Fukamachi, Yoshiaki Hagiwara, Mitsuru Futakuchi, David B. Alex ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(3):135-141

Original	Google translation
Many approaches have been taken to identify new biomarkers of pancreatic ductal carcinoma (PDC). Since animal models can be sampled under controlled conditions, better standardization is possible compared with heterogeneous human studies. Transgenic rats with conditional activation of oncogenic RAS in pancreatic tissue develop PDC that closely resembles the biological and histopathological features of human	膵管癌 (PDC) の新しいバイオマーカーを識別するために多くのアプローチが取られています。動物モデルは制御された条件下でサンプリングできるため、不均一なヒトの研究と比較して、より良い標準化が可能です。膵臓組織における発癌性 RAS の条件付き活性化を伴うトランスジェニックラットは、ヒト PDC の生物学および組織病理学的特徴に非常に類似した PDC を発症します。このモデルを使用して、血清マーカーとしてのロイシンリッチ α 2-糖タンパク質-1 (LRG-1) の有用性を評価しました。この研究では、LRG-1 は対照ラットの正常膵臓組織と比較してラット PDC で

Google translation/AEIC trial

<p>PDC. Using this model, we evaluated the usefulness of leucine-rich $\alpha 2$-glycoprotein-1 (LRG-1) as a serum marker. In this study, we found that LRG-1 was overexpressed in rat PDC compared with normal pancreas tissue of the control rats. Serum levels of LRG-1 were also significantly higher in rats bearing PDC than in controls. Importantly, chronic pancreatitis in male Wistar Bonn/Kobori rats, which is a widely accepted as a model of chronic pancreatitis, did not cause serum levels of LRG-1 to become elevated. These results strongly support serum LRG-1 as a candidate biomarker for noninvasive diagnosis of PDC. Our models of pancreas cancer provide a useful strategy for evaluation of candidate markers applicable to human cancer.</p>	<p>過剰発現していることがわかりました。LRG-1 の血清レベルは、コントロールよりも PDC を保有するラットで有意に高かった。重要なことに、慢性膵炎のモデルとして広く受け入れられているオスのウィスターボン/小堀ラットの慢性膵炎は、LRG-1 の血清レベルを上昇させなかった。これらの結果は、PDC の非侵襲的診断の候補バイオマーカーとしての血清 LRG-1 を強く裏付けています。膵臓がんのモデルは、ヒトのがんに適用可能な候補マーカーの評価に役立つ戦略を提供します。</p>
--	--

Strain differences in histopathological features of lymphoid tissues of SD and F344 rats in a T cell-dependent antibody response assay of cyclophosphamide

Bunichiro Ogawa, Yutaka Nakanishi, Tomoko Koyama, Kazunori Arima, Mino ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(3):143-154

Original	Google translation
<p>When conducting histopathological evaluation of lymphoid tissues, it is necessary to know the variability and strain differences in histological features of different sites of lymphoid tissues. To investigate in detail the variability of lymphoid tissues and strain differences</p>	<p>リンパ組織の組織病理学的評価を実施する場合、リンパ組織の異なる部位の組織学的特徴のばらつきと系統差を知る必要があります。リンパ系組織の変動性と対照ラットの系統差、免疫反応性および免疫抑制に対する感受性を詳細に調査するために、T 細胞依存性の免疫機能の評価と併せて、さまざまなリンパ組織の組織病理学的分析を実施しました Sprague</p>

Google translation/AEIC trial

of control rats as well as those of immune reactivity and sensitivity to immunosuppression, we performed a histopathological analysis of various lymphoid tissues in conjunction with the evaluation of immune function in a T cell-dependent antibody response (TDAR) assay with cyclophosphamide (CP) in Sprague Dawley (SD) and F344 rats. Six-week-old male SD and F344 rats were orally treated with CP at 0 (control) or 4 mg/kg/day for 28 days; keyhole limpet hemocyanin (KLH) was introduced intravenously on Days 14 and 23, and the serum concentrations of anti-KLH antibodies were measured. HE staining and immunohistochemistry for T-cell (CD3) and B-cell (CD45RA) markers were performed using tissues from the spleen, thymus, and various lymph nodes. In CP-treated rats of both strains, decreased concentrations of anti-KLH antibodies were observed. Histopathological analysis revealed decreased lymphocytes mainly in the B-cell area, and these changes induced by CP treatment were more prominent in the F344 rats than in the SD rats. The present study also demonstrated that some of the lymphoid tissues of the control F344 rats were less developed than those of the control SD rats, suggesting that F344 rats might be easily affected by CP-induced immunosuppression. This information concerning rat strain differences in

Dawley (SD) および F344 ラットにおけるシクロホスファミド (CP) を用いた抗体応答 (TDAR) アッセイ。6 週齢の雄 SD および F344 ラットに、0 (対照) または 4 mg / kg / 日で 28 日間 CP を経口投与しました。キーホールリンペットヘモシアニン (KLH) を 14 日目と 23 日目に静脈内投与し、抗 KLH 抗体の血清濃度を測定しました。T 細胞 (CD3) および B 細胞 (CD45RA) マーカーの HE 染色および免疫組織化学は、脾臓、胸腺、およびさまざまなリンパ節の組織を使用して実施されました。両系統の CP 処理ラットでは、抗 KLH 抗体の濃度の低下が観察されました。病理組織学的分析では、主に B 細胞領域でリンパ球の減少が明らかになり、CP 処理によって誘発されたこれらの変化は、SD ラットよりも F344 ラットで顕著でした。また、本研究は、対照 F344 ラットのリンパ組織のいくつかは対照 SD ラットのリンパ組織よりも発達していないことを実証し、F344 ラットは CP 誘導免疫抑制により容易に影響を受ける可能性があることを示唆している。リンパ組織のラット系統の違いに関するこの情報は、薬物誘発性免疫毒性の組織病理学的評価に役立ちます。

Rinpa soshiki no soshiki byōriga

Google translation/AEIC trial

lymphoid tissues will be useful in histopathological evaluation for drug-induced immunotoxicity.

Effects of astragalus injection on different stages of early hepatocarcinogenesis in a two-stage hepatocarcinogenesis model using rats

Qian Tang, Mei Zhang, Zexuan Hong, Yao Chen, Pan Wang, Jian Wang, Zili ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(3):155-164

Original	Google translation
<p>To clarify the suppressive effects of astragalus injection (AI) on different stages of early hepatocarcinogenesis induced by weak promotion, SD rats initiated with a single intraperitoneal (i.p.) injection of <i>N</i>-diethylnitrosamine (DEN) at 200 mg/kg body weight and promoted with 0.5% piperonyl butoxide (PBO) in diet were repeatedly administered AI at 5 ml/kg body weight/day in the early postinitiation (EPI) or late postinitiation (LPI) period for 2 or 8 weeks, respectively. The number and area of glutathione <i>S</i>-transferase placental form (GST-P)-immunoreactive⁽⁺⁾ foci tended to increase in the DEN+PBO group compared with the DEN-alone group. Among the PBO-promoted groups, number and area of GST-P⁺ foci did not visibly change in the DEN+PBO+AI-EPI group compared with the DEN+PBO group. In contrast, number and area of GST-P⁺ foci tended to decrease in the</p>	<p>弱いプロモーションによって誘発される初期肝発癌のさまざまな段階でのレンゲ注射 (AI) の抑制効果を明確にするため、SD ラットは 200 mg / kg 体重の <i>N</i>-ジエチルニトロソアミン (DEN) の単回腹腔内 (ip) 注射で開始し、食餌中の 0.5% ピペロニルブトキシド (PBO) に、それぞれ 2 週間または 8 週間、早期開始後 (EPI) または後期開始後 (LPI) の期間に 5 ml / kg 体重/日の AI を繰り返し投与しました。グルタチオン <i>S</i>-トランスフェラーゼ胎盤型 (GST-P)-免疫反応性 (+) 病巣の数と面積は、DEN 単独グループと比較して DEN + PBO グループで増加する傾向がありました。PBO 促進グループの中で、GST-P + 病巣の数と面積は、DEN + PBO グループと比較して DEN + PBO + AI-EPI グループでは目に見えて変化しませんでした。対照的に、GST-P + 病巣の数と面積は、DEN + PBO 群と比較して DEN + PBO + AI-LPI 群で減少する傾向があった。Ki67 + 細胞の数は、DEN 単独群と比較して DEN + PBO 群で増加し、DEN + PBO 群と比較して AI 投与群の両方で減少しました。遺伝子発現解析により、DEN + PBO + AI-LPI グループは、DEN + PBO グループと比較して、Ccne1、Cdkn1b、Rb1、Bax、Bcl2、Casp3、および Casp9 の転写レベルの増加を示したことが明らかになりました。ただし、DEN + PBO + AI-EPI グループは、DEN</p>

Google translation/AEIC trial

<p>DEN+PBO+AI-LPI group compared with the DEN+PBO group. Number of Ki67⁺ cells was increased in the DEN+PBO group compared with the DEN-alone group and was decreased in both AI-administered groups compared with the DEN+PBO group. Gene expression analysis revealed that the DEN+PBO+AI-LPI group showed increased transcript levels of <i>Ccne1</i>, <i>Cdkn1b</i>, <i>Rb1</i>, <i>Bax</i>, <i>Bcl2</i>, <i>Casp3</i>, and <i>Casp9</i> compared with the DEN+PBO group; however, the DEN+PBO+AI-EPI group did not show changes in the transcript levels of any genes examined compared with the DEN+PBO. These results suggest that AI administration during the LPI period caused weak suppression of hepatocarcinogenesis under weak promotion with a low PBO dose by the mechanism involving facilitation of cell cycle suppression causing G1/S arrest and apoptosis via the mitochondrial pathway. In addition, the results suggest that AI administration during the EPI period has no effect on weakly promoted hepatocarcinogenesis.</p>	<p>+ PBOと比較して、調べた遺伝子の転写レベルの変化を示しませんでした。これらの結果は、LPI 期間中の AI 投与は、ミトコンドリア経路を介した G1 / S 停止とアポトーシスを引き起こす細胞周期抑制の促進を含むメカニズムにより、低 PBO 用量での弱い促進下で肝発癌の弱い抑制を引き起こしたことを示唆している。さらに、結果は、EPI 期間中の AI 投与は、弱く促進された肝発がんに影響を及ぼさないことを示唆しています。</p>
---	--

[Lack of preventive effect of maternal exposure to \$\alpha\$ -glycosyl isoquercitrin and \$\alpha\$ -lipoic acid on developmental hypothyroidism-induced aberrations of hippocampal neurogenesis in rat offspring](#)

Yasunori Masubuchi, Takaharu Tanaka, Rena Okada, Yuko Ito, Junta Nakah ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(3):165-180

Google translation/AEIC trial

Original	Google translation
<p>Hypothyroidism during the developmental stage induces disruption of hippocampal neurogenesis in later life, as well as inducing oxidative stress in the brain. The present study investigated the preventive effect of co-exposure to an antioxidant on disruptive neurogenesis induced by developmental exposure to anti-thyroid agent in rats. For this purpose, we used two antioxidants, α-glycosyl isoquercitrin (AGIQ) and α-lipoic acid (ALA). Mated female Sprague Dawley rats were either untreated (control) or treated with 12 ppm 6-propyl-2-thiouracil (PTU), an anti-thyroid agent, in drinking water from gestational day 6 to postnatal day (PND) 21, the latter group being subjected to feeding basal diet alone or diet containing AGIQ at 5,000 ppm or ALA at 2,000 ppm during PTU exposure. On PND 21, PTU-exposed offspring showed reductions in a broad range of granule cell lineage subpopulations and a change in the number of GABAergic interneuron subpopulations. Co-exposure of AGIQ or ALA with PTU altered the transcript levels of many genes across multiple functions, suggestive of enhancement of synaptic plasticity and neurogenesis. Nevertheless, immunohistochemical results did not support these changes. PTU exposure and co-exposure of AGIQ or ALA with PTU did not alter the</p>	<p>発達段階の甲状腺機能低下症は、後の人生で海馬の神経新生の破壊を誘発し、脳の酸化ストレスを誘発します。本研究では、ラットの抗甲状腺剤への発達の曝露により誘発される破壊的神経発生に対する抗酸化剤への共曝露の予防効果を調査した。この目的のために、2つの酸化防止剤、α-グリコシルイソケルシトリン (AGIQ) と α-リポ酸 (ALA) を使用しました。交尾した雌の Sprague Dawley ラットは、妊娠 6 日目から出生後 21 日目 (PND) 21 までの飲料水中で、未治療 (対照) または 12 ppm 6-プロピル-2-チオウラシル (PTU) で治療されました。PTU 曝露中に、基礎食のみ、または 5,000 ppm の AGIQ または 2,000 ppm の ALA を含む食事を与えられているグループ。PND 21 で、PTU に曝露された子孫は、広範囲の顆粒細胞系統亜集団の減少と GABA 作動性介在ニューロン亜集団の数の変化を示した。AGIQ または ALA と PTU の同時曝露により、複数の機能にわたって多くの遺伝子の転写レベルが変化し、シナプス可塑性と神経新生の強化が示唆されました。それにもかかわらず、免疫組織化学的結果はこれらの変化を支持しなかった。PTU 曝露および AGIQ または ALA と PTU の同時曝露は、海馬の脂質過酸化レベルを変化させませんでした。得られた結果は、甲状腺ホルモンの枯渇自体が主に神経発生を混乱させ、酸化ストレスが発生中の混乱に関与しない可能性を示唆しています。抗酸化物質によって引き起こされる多くの遺伝子の転写発現変化は、抗酸化活性ではなく、抗酸化物質の神経保護作用の結果である可能性があります。しかし、神経発生に対する予防効果は、甲状腺機能低下症による mRNA 翻訳への影響を介したタンパク質合成の障害を示唆していませんでした。</p>

Google translation/AEIC trial

<p>hippocampal lipid peroxidation level. The obtained results suggest a possibility that thyroid hormone depletion itself primarily disrupts neurogenesis and that oxidative stress may not be involved in the disruption during development. Transcript expression changes of many genes caused by antioxidants may be the result of neuroprotective actions of antioxidants rather than their antioxidant activity. However, no preventive effect on neurogenesis suggested impairment of protein synthesis via an effect on mRNA translation due to hypothyroidism.</p>	
--	--

Case Report

[An extraskeletal osteosarcoma in the auricle of a Wistar Hannover rat](#)

Atsushi Shiga, Yoshitaka Katoh, Tsuyoshi Ito, Aya Ohnuma-Koyama, Naofu ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(3):181-187

Original	Google translation
<p>An extraskeletal osteosarcoma was detected in the auricle of a 110-week-old female Wistar Hannover rat. Grossly, the tumor, measuring 15 mm in size, was observed in the subcutis as a solid and hard mass. Histologically, the majority of the mass comprised mature, compact bone. It was surrounded by neoplastic cells showing a variety of histologies, such as sarcoma, not otherwise specified, and myxosarcoma away from the bone-forming region. However, these different histological regions were considered to be</p>	<p>110 週齢の雌 Wistar Hannover ラットの耳介で骨格外骨肉腫が検出されました。肉眼では、15 mm の大きさの腫瘍が、硬くて硬い塊として皮下に観察されました。組織学的には、質量の大部分は成熟したコンパクトな骨で構成されていました。それは、他に特定されていない肉腫や骨形成領域から離れた粘液肉腫など、さまざまな組織を示す新生物細胞に囲まれていました。しかし、これらの異なる組織学的領域は、オステリックスの共通の発現および各領域の構成細胞の同様の混合に基づいて、単一の骨腫瘍の成分であると見なされました。腫瘍は、浸潤性成長と異常な有糸分裂の存在、および骨格への付着のない耳介におけるその発達のために、骨格外骨肉腫と診断されま</p>

Google translation/AEIC trial

components of a single bone tumor, based on the common expression of osterix and a similar mixture of constituent cells in each region. The tumor was diagnosed as an extraskeletal osteosarcoma because of the presence of infiltrative growth and abnormal mitosis and its development in the auricle without attachment to the skeleton. The present case is a rare histological type of an extraskeletal osteosarcoma with independent and different histological elements in rats.	した。本症例は、ラットの独立した異なる組織学的要素を伴うまれな組織型の骨格外骨肉腫である。
---	---

Spontaneous globule leukocyte tumor accompanied by inflammatory cells in a Wistar Hannover rat

Junko Sato, Yuki Tomonari, Takuya Doi, Minoru Tsuchitani

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(3):189-195

Original	Google translation
We encountered hematology neoplastic lesions in the form of many nodules in the spleen and liver in a 110-week-old male Wistar Hannover rat (CrI:WI (Han)). The lesions contained atypical proliferative cells, eosinophils, lymphocytes, and macrophages. The proliferative cells comprised various atypical cell types with or without cytoplasmic eosinophilic granules. The granules were positively stained using periodic acid-Schiff and elastase stains, were bluish purple using phosphotungstic acid and hematoxylin, and showed no metachromasia using	110 週齢の雄のウイスターハノーバーラット (CrI:WI (Han)) の脾臓と肝臓に多くの結節の形の血リンパ性腫瘍病変が発生しました。病変には、非定型の増殖細胞、好酸球、リンパ球、およびマクロファージが含まれていました。増殖細胞は、細胞質好酸球顆粒を伴うまたは伴わない様々な非定型細胞タイプを含んだ。顆粒は、過ヨウ素酸シッフおよびエラストラーゼ染色を使用して陽性に染色され、リンタングステン酸およびヘマトキシリンを使用して青みがかかった紫色であり、トルイジンブルーを使用して異色性を示さなかった。免疫組織化学染色では、顆粒を含むまたは含まない増殖性細胞は、グランザイム B、ラット肥満細胞プロテアーゼ II、および Ki67 陽性でした。電子顕微鏡検査により、可変サイズの単一から複数の高密度顆粒が膜で覆われていることが明らかになりました。これらの

Google translation/AEIC trial

toluidine blue. In immunohistochemical staining, the proliferative cells with or without granules were positive for granzyme B, rat mast cell protease II, and Ki67. Electron microscopic examination revealed that single to multiple high-density granules of variable size were covered by a membrane. These findings led to a diagnosis of globule leukocyte tumor. The accompaniment of this tumor by inflammatory cells is likely evoked by mast cell-like active mediators contained in the granules of the globule leukocytes.	発見は、球状白血球腫瘍の診断につながりました。炎症細胞によるこの腫瘍の付随は、小球白血球の顆粒に含まれる肥満細胞のような活性メディエーターによって引き起こされる可能性が高い。
--	---

Short Communication

Increased susceptibility to mammary carcinogenesis and an opposite trend in endometrium in *Trp53* heterozygous knockout female mice by backcrossing the BALB/c strain onto the background C3H strain

Yukino Machida, Yukiko Sudo, Naoaki Uchiya, Toshio Imai

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(3):197-203

Original	Google translation
Patients with dominantly inherited Li-Fraumeni syndrome have a loss-of-function mutation in <i>TP53</i> and develop diverse mesenchymal and epithelial neoplasms at multiple sites. <i>Trp53</i> ^{+/-} female mice with the BALB/c background provide unique characteristics for the study of breast cancer in Li-Fraumeni syndrome; however, we previously found that female C3H- <i>Trp53</i> ^{+/-} mice did not spontaneously develop mammary	優性遺伝性リーフラウメニ症候群の患者は、TP53に機能喪失型の変異があり、複数の部位で多様な間葉性および上皮性新生物を発症します。BALB/cバックグラウンドを持つ <i>Trp53</i> +/- 雌マウスは、Li-Fraumeni 症候群の乳がんの研究に独自の特性を提供します。しかし、雌の C3H- <i>Trp53</i> +/- マウスは乳腺腫瘍を自発的に発症しないことを以前に発見しました。したがって、BALB/c 系統を戻し交配することにより F1 および N2-N4 雌マウスを取得し、生涯研究で乳腺およびその他の腫瘍の発生率を調べました。悪性リンパ腫、骨肉腫、および子宮腺癌は、C3H バックグラウンドを持つ <i>Trp53</i> +/- マウスの約 20% 以上で

Google translation/AEIC trial

<p>tumors. Therefore, we obtained F1 and N2-N4 female mice by backcrossing the BALB/c strain and examined the incidence of mammary and other tumors in lifetime studies. Malignant lymphomas, osteosarcomas, and uterine adenocarcinomas spontaneously developed in approximately 20% or more of <i>Trp53^{+/-}</i> mice with the C3H background. In contrast, the incidence of uterine adenocarcinomas showed a tendency to decrease, while that of mammary adenocarcinomas gradually increased in mice with the BALB/c strain backcross. Wild-type BALB/c female mice are predisposed to a wide spectrum of neoplasms, including mammary tumors, partly due to genetic factors, whereas uterine tumors are uncommon not only in BALB/c mice but also C3H mice. Thus, genetic factors appear to contribute to a strain-specific predisposition to malignant neoplasms in <i>Trp53^{+/-}</i> mice, and further studies are needed to clarify the detailed mechanisms.</p>	<p>自発的に発生しました。対照的に、子宮腺癌の発生率は減少する傾向を示したが、乳腺癌の発生率はBALB/c系統戻し交配のマウスで徐々に増加した。野生型BALB/c雌マウスは、遺伝的要因に一部起因して、乳腺腫瘍を含む広範囲の新生物にかかりやすくなりますが、子宮腫瘍はBALB/cマウスだけでなくC3Hマウスでもまれです。したがって、遺伝的要因は、Trp53 +/-マウスの悪性新生物に対する系統特異的素因の一因となるようであり、詳細なメカニズムを明らかにするにはさらなる研究が必要です。</p>
---	---

Technical Report

[A 13-week subchronic toxicity study of hexyl acetate in SD rats](#)

Takeshi Toyoda, Young-Man Cho, Kohei Matsushita, Shigehiro Tachibana, ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(3):205-212

Original	Google translation
Hexyl acetate (CAS No. 142-92-7) is a naturally occurring ester compound that has a fruity odor. Despite its frequent use	酢酸ヘキシル(CAS No. 142-92-7)は、フルーティーな香りを持つ天然のエステル化合物です。自然同一の香料として頻繁に使用されていますが、酢酸へ

Google translation/AEIC trial

as a nature-identical flavoring agent, there are limited repeated dose toxicity data for hexyl acetate. Here we performed a 13-week subchronic toxicity study of hexyl acetate in male and female Crl:CD(SD) rats under GLP regulations. Hexyl acetate was given orally by gavage at doses of 0, 100, 300, or 1,000 mg/kg/day using corn oil as the vehicle. No significant toxicological changes in general condition, body weights, food intake, ophthalmology, hematology, organ weights, and histopathological findings were observed in any groups. Urinalysis revealed occult blood in two male animals treated with 1,000 mg/kg/day hexyl acetate, and one showed red blood cells in the urine sediment. Furthermore, blood biochemistry showed a significant increase in inorganic phosphorus levels in males treated with 1,000 mg/kg/day hexyl acetate. These results indicated that the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of hexyl acetate was 300 mg/kg/day for males and more than 1,000 mg/kg/day for females.

キシルの反復投与毒性データは限られています。ここでは、GLP 規制下の雄および雌の Crl:CD(SD)ラットにおける酢酸ヘキシルの 13 週間亜慢性毒性試験を実施しました。酢酸ヘキシルは、0、100、300、または 1,000 mg / kg / 日の用量で、コーン油をビヒクルとして強制経口投与されました。一般状態、体重、食物摂取量、眼科、血液学、臓器重量、および組織病理学的所見に有意な毒物学的変化はどのグループでも観察されなかった。尿検査により、1,000 mg / kg / day 酢酸ヘキシルで処理した 2 匹の雄動物の潜血が明らかになり、1 匹は尿沈渣に赤血球が認められた。さらに、血液生化学は、1,000 mg / kg / day 酢酸ヘキシルで治療された男性の無機リンレベルの有意な増加を示した。これらの結果は、酢酸ヘキシルの観察された有害作用レベル (NOAEL) は、男性で 300 mg / kg / 日、女性で 1,000 mg / kg / 日以上であることを示した。