

Google translation/AEIC trial

Journal of Toxicologic Pathology Vol. 32(2019) No. 4

Review

MicroRNAs: potential targets and agents of endocrine disruption in female reproduction

Reem Sabry, Jyoji Yamate, Laura Favetta, Jonathan LaMarre

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 213-221

Original	Google translation
<p>MicroRNAs are short non-coding RNAs that have been widely recognized as key mediators in the epigenetic control of gene expression and which are present in virtually all cells and tissues studied. These regulatory molecules are generated in multiple steps in a process called microRNA biogenesis. Distinct microRNA expression patterns during the different stages of oocyte and embryo development suggest important regulatory roles for these small RNAs. Moreover, studies antagonizing specific microRNAs and enzymes in microRNA biogenesis pathways have demonstrated that interference with normal miRNA function leads to infertility and is associated with some reproductive abnormalities. Endocrine disrupting chemicals such as Bisphenol A (BPA) are synthetic hormone mimics that have been found to negatively impact reproductive health. In addition to their direct effects on gene expression, these chemicals are widely implicated in the disruption of epigenetic pathways,</p>	<p>マイクロ RNA は、遺伝子発現のエピジェネティック制御における重要なメディエーターとして広く認識されており、研究対象のほぼすべての細胞および組織に存在する短い非コード RNA です。これらの調節分子は、microRNA 生合成と呼ばれるプロセスの複数のステップで生成されます。卵母細胞と胚の発達のさまざまな段階での異なる microRNA 発現パターンは、これらの低分子 RNA の重要な調節的役割を示唆しています。さらに、特定のマイクロ RNA とマイクロ RNA 生合成経路の酵素に拮抗する研究により、正常な miRNA 機能への干渉が不妊症につながり、いくつかの生殖異常に関連することが実証されています。ビスフェノール A (BPA) などの内分泌攪乱化学物質は、生殖健康に悪影響を与えることがわかっている合成ホルモンの模倣物です。遺伝子発現に対する直接的な効果に加えて、これらの化学物質は、miRNA の発現や活性を含むエピジェネティックな経路の破壊に広く関与しており、それにより遺伝子発現を変化させます。このレビューでは、哺乳動物の卵母細胞と胚の発達中のマイクロ RNA の役割を概説し、BPA などの内分泌攪乱物質がこれらのエピジェネティック制御因子と干渉して生殖の問題を引き起こすさまざまなメカニズムを調べます。</p>

Google translation/AEIC trial

including the expression and activity of miRNAs, thereby altering gene expression. In this review, the roles of microRNAs during mammalian oocyte and embryo development are outlined and the different mechanisms by which endocrine disruptors such as BPA interfere with these epigenetic regulators to cause reproductive problems is explored.

Original Article

[Proteomics approach to investigate dynamic protein profile involved in high fat diet-induced fatty liver disease in rats](#)

Baohua Huang, Yanling Yao, Yaping Li, Hua Yang, Huchen Liu, Heng Liu, ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 223-232

Original	Google translation
<p>Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a disorder of the liver found worldwide. The molecular mechanisms underlying NAFLD initiation and progression, however, remain poorly understood. In this study, fluorescence difference gel electrophoresis (DIGE) combined with mass spectrometry was performed to profile the intracellular processes in the rat liver at the proteome level when rats were fed a high-fat diet for 8 weeks. Dynamic changes of 27 protein spots were observed. Among them, upregulation of 14 spots and downregulation of 13 spots were observed during the eight weeks of the high fat diet-induction period. These</p>	<p>非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) は、世界中で見られる肝臓の障害です。ただし、NAFLD の開始と進行の基礎となる分子メカニズムは、よく理解されていないままです。この研究では、質量分析と組み合わせた蛍光差分ゲル電気泳動 (DIGE) を実行して、ラットに 8 週間高脂肪食を与えたときのプロテオームレベルでのラット肝臓の細胞内プロセスのプロファイルを作成しました。27 のタンパク質スポットの動的な変化が観察されました。それらのうち、14 スポットのアップレギュレーションと 13 スポットのダウンレギュレーションが、高脂肪食誘導期間の 8 週間の間に観察されました。これらのスポットは、マトリックス支援レーザー脱離/イオン化タンデム飛行時間型質量分析 (MALDI-TOF / TOF) によって分析され、最終的に 24 のタンパク質が 95% 以上の信頼性で同定されました。遺伝子オントロジー (GO) アノテーションは、これらのタンパク質が炭水化物、脂質、およびアミノ酸の</p>

Google translation/AEIC trial

spots were analyzed by matrix-assisted laser desorption/ionization tandem time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF/TOF), and ultimately 24 proteins were identified with more than 95% confidence. Gene ontology (GO) annotation indicated that these proteins were implicated in the metabolism of carbohydrates, lipids, and amino acids. Four proteins were validated by western blot. Further functional studies on these dynamically changing proteins may lead to a better understanding of the mechanisms of high fat diet-induced fatty liver disease.	代謝に関与していることを示しました。4つのタンパク質がウエスタンブロットにより検証されました。これらの動的に変化するタンパク質のさらなる機能研究は、高脂肪食誘発性脂肪肝疾患のメカニズムのより良い理解につながる可能性があります。
---	---

Brain findings associated with risperidone in rhesus monkeys: magnetic resonance imaging and pathology perspectives

Guillermo Fernandez, Sabu Kuruvilla, Catherine D. G. Hines, Frédéric P ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 233-243

Original	Google translation
Brain changes associated with risperidone, a dopamine-2/serotonin-2 receptor antagonist, have been documented in rats and humans, but not in nonhuman primates. This study characterized brain changes associated with risperidone in nonhuman primates. Rhesus monkeys were orally administered risperidone in a dose-escalation paradigm up to a maximum tolerated dose of 0.5 mg/kg/day for 3 weeks, or 3 months followed by a 3-	ドーパミン-2 /セロトニン-2 受容体拮抗薬であるリスペリドンに関連する脳の変化は、ラットおよびヒトで報告されていますが、非ヒト霊長類では報告されていません。この研究は、非ヒト霊長類のリスペリドンに関連する脳の変化を特徴づけました。アカゲザルにリスペリドンを最大許容用量である 0.5 mg / kg / 日まで 3 週間、または 3 か月、その後 3 か月の回復期間で用量漸増パラダイムで経口投与した。リスペリドンの薬理学と一致する一時的で完全に可逆的な神経学的徴候が観察された。3 か月の治療後および 3 か月の回復期間の終わりに、磁気共鳴画像評価の結果は、脳に有意な変化を示さなかった。リスペリドンに関連す

Google translation/AEIC trial

month recovery period. Transient and fully reversible neurological signs consistent with risperidone pharmacology were observed. The results of a magnetic resonance imaging evaluation after 3 months of treatment and at the end of the 3-month recovery period showed no meaningful changes in the brain. There were no risperidone-related brain weight changes or gross findings. Histomorphological evaluation of brain sections stained with hematoxylin and eosin, ionized calcium binding adaptor molecule 1 (Iba1), and luxol fast blue/cresyl violet double staining showed no notable differences between control and risperidone groups. However, evaluation of the brain after glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunohistochemical staining revealed increased staining in the cell bodies and processes of astrocytes in the putamen without apparent alterations in numbers or distribution. The increase in GFAP staining was present after 3 weeks and 3 months of treatment, but no increase in staining was observed after the 3-month recovery period, demonstrating the reversibility of this finding. The reversible increase in GFAP expression was likely an adaptive, non-adverse response of astrocytes, associated with the pharmacology of risperidone. These observations are valuable considerations in the nonclinical risk assessment of new drug candidates for psychiatric disorders.

る脳重量の変化や肉眼的所見はありませんでした。ヘマトキシリンおよびエオシン、イオン化カルシウム結合アダプター分子 1 (Iba1)、およびルクソールファーストブルー/クレシルバイオレットの二重染色で染色した脳切片の組織形態学的評価では、対照群とリスぺリドン群の間に顕著な違いは示されませんでした。ただし、グリア線維性酸性タンパク質 (GFAP) 免疫組織化学染色後の脳の評価は、数または分布の明らかな変化なしに被殻の細胞体および星状細胞のプロセスの染色の増加を明らかにした。GFAP 染色の増加は治療の 3 週間と 3 か月後に見られましたが、3 か月の回復期間後に染色の増加は観察されず、この発見の可逆性を示しています。GFAP 発現の可逆的増加は、リスぺリドンの薬理学に関連するアストロサイトの適応性のある、有害でない反応である可能性が高い。これらの観察は、精神障害の新薬候補の非臨床リスク評価における貴重な考慮事項です。

Google translation/AEIC trial

Overexpression of interleukin-20 receptor subunit beta (IL20RB) correlates with cell proliferation, invasion and migration enhancement and poor prognosis in papillary renal cell carcinoma

Xi-Feng Cui, Xi-Gang Cui, Ning Leng

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 245-251

Original	Google translation
<p>Papillary renal cell carcinoma (PRCC) accounts for about 10 percent of all renal cell carcinomas, and the prognosis is poor for people with advanced disease.</p> <p>Interleukin-20 receptor subunit beta (IL20RB) is a single-pass type I membrane protein of the type II cytokine receptor family and is related to the pathogenesis of chronic inflammation and autoimmune diseases, including psoriasis, glaucoma, vitiligo, rheumatoid arthritis, and inflammatory bowel disease. However, little has been reported on IL20RB with respect to cancer, especially in PRCC. Thus, we performed this study to explore its biological characteristics in PRCC. Data from the TCGA database were used to analyze the expression and prognosis of IL20RB. qRT-PCR was used to detect the expression of IL20RB in PRCC cells <i>in vitro</i>. After knockdown of IL20RB with small interfering RNA (siRNA) technology, the proliferation, migration, and invasion of Ketr-3 cells and the expression of related proteins in the</p>	<p>乳頭状腎細胞癌 (PRCC) は、すべての腎細胞癌の約 10% を占めており、進行した疾患を持つ人々の予後は不良です。インターロイキン 20 受容体サブユニットベータ (IL20RB) は、II 型サイトカイン受容体ファミリーのシングルパス I 型膜タンパク質であり、乾癬、緑内障、白斑、関節リウマチ、および炎症を含む慢性炎症および自己免疫疾患の病因に関連しています腸疾患。ただし、がん、特に PRCC に関する IL20RB についてはほとんど報告されていません。したがって、PRCC での生物学的特性を調査するためにこの研究を実施しました。TCGA データベースのデータを使用して、IL20RB の発現と予後を分析しました。qRT-PCR を使用して、<i>in vitro</i> で PRCC 細胞の IL20RB の発現を検出しました。IL20RB を低分子干渉 RNA (siRNA) 技術でノックダウンした後、Ketr-3 細胞の増殖、移動、浸潤、および上皮間葉移行 (EMT) 経路における関連タンパク質の発現を Cell Counting Kit-8 で測定しました (CCK-8)、トランスウェル、ウェスタンブロットアッセイ。調査結果は、IL20RB の発現が PRCC 組織と細胞の両方でアップレギュレートされ、IL20RB の高発現が低い全生存 (OS) につながることを示しました。さらに、<i>in vitro</i> での IL20RB のノックダウン後、Ketr-3 細胞の増殖、移動、および浸潤が減少し、EMT 経路での関連タンパク質の発現が低下しました。これらの結果は、PRCC における IL20RB の</p>

Google translation/AEIC trial

<p>epithelial-mesenchymal transition (EMT) pathway were measured with Cell Counting Kit-8 (CCK-8), transwell, and western blot assays. The findings demonstrated that the expression of IL20RB was upregulated in both PRCC tissues and cells and that the high expression of IL20RB led to low overall survival (OS). Furthermore, after knockdown of IL20RB <i>in vitro</i>, the proliferation, migration, and invasion of Ketr-3 cells were reduced, and the expression of related proteins in the EMT pathway declined, suggesting that IL20RB plays a vital role in PRCC through the EMT pathway. These results reveal the biological significance of IL20RB in PRCC and provide new insight for future targeted drugs.</p>	<p>生物学的意義を明らかにし、将来の標的薬の新たな洞察を提供します。</p>
--	---

Location and dynamic changes of inflammation, fibrosis, and expression levels of related genes in SiO₂-induced pulmonary fibrosis in rats *in vivo*

Zhao-qiang Zhang, Bo Shao, Gui-zhi Han, Gen-yi Liu, Chun-zhi Zhang, Li ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 253-260

Original	Google translation
<p>Silicosis is a serious occupational disease characterized by pulmonary fibrosis, and its mechanism and progression have not been fully elucidated yet. In this study, silicosis models of rat were established by a one-time dusting method, and the rats were sacrificed after 30, 60, and 120 days (herein referred to as the 30, 60,</p>	<p>珪肺症は、肺線維症を特徴とする深刻な職業病であり、そのメカニズムと進行はまだ完全には解明されていません。この研究では、ラットの珪肺モデルを1回の散布法で確立し、30、60、120日後にラットを屠殺しました(以下、それぞれ30、60、120日グループと呼びます)。粉塵暴露のないラットを対照として使用しました。ヘマトキシリンとエオシンとマッソンのトリクローム染色と透過型電子顕微鏡を使用して病理学的変</p>

Google translation/AEIC trial

and 120 days groups, respectively). The rats without dust exposure were used as the control. The lungs were removed to observe pathological changes using hematoxylin and eosin and Masson's trichrome staining and transmission electron microscopy, and the degree of collagen type I and III deposition in the lung was evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of malondialdehyde and superoxide dismutase were measured by spectrophotometry, and the expression levels of fibrosis-related genes (transforming growth factor beta 1, type I collagen, type III collagen) were assessed by real-time quantitative polymerase chain reaction. The results suggested that the rats in the model groups exhibited obvious collagen fibrosis and that the severity of the lung injury increased as the time after exposure to SiO₂ increased. There was a significant response to lung inflammation in the model rats, especially in the 30 days group. The degree of lipid peroxidation in bronchoalveolar lavage fluid cells and lung tissues in experiment group rats significantly increased. Among the three fibrosis-related genes, transforming growth factor beta 1 was elevated in both bronchoalveolar lavage fluid cells and lung tissues of the experiment group rats, while collagen type I and III were only elevated in lung tissues. Hence, we concluded that as silicosis progressed,

化を観察するために肺を除去し、肺におけるコラーゲンI型とIII型の沈着の程度を酵素結合免疫吸着検定法で評価しました。マロンジアルデヒドとスーパーオキシドジスムターゼのレベルを分光測光法で測定し、線維化関連遺伝子(形質転換成長因子ベータ1、I型コラーゲン、III型コラーゲン)の発現レベルをリアルタイムの定量的ポリメラーゼ連鎖反応で評価しました。結果は、モデルグループのラットが明らかなコラーゲン線維症を示し、SiO₂への暴露後の時間が長くなると肺損傷の重症度が増加することを示唆しました。モデルラット、特に30日間のグループでは、肺の炎症に対して有意な反応がありました。実験グループのラットの気管支肺胞洗浄液細胞および肺組織における脂質過酸化の程度は著しく増加した。3つの線維症関連遺伝子の中で、トランスフォーミング成長因子ベータ1は実験グループラットの気管支肺胞洗浄液細胞と肺組織の両方で上昇しましたが、コラーゲンタイプIとIIIは肺組織でのみ上昇しました。したがって、珪肺症が進行するにつれて、炎症、線維症、および線維症関連遺伝子の発現が異なる時間依存性の変化を示し、それらの間に多くの因果関係が存在すると結論付けました。

Google translation/AEIC trial

inflammation, fibrosis, and the expression of fibrosis-related genes showed different time-dependent changes and that a number of causal relationships existed among them.

Differential responses on energy metabolic pathway reprogramming between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens in rat liver cells

Yuko Ito, Kota Nakajima, Yasunori Masubuchi, Satomi Kikuchi, Fumiyo Sa ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 261-274

Original	Google translation
<p>To clarify difference in the responses on the reprogramming of metabolism toward carcinogenesis between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens in the liver, rats were repeatedly administered genotoxic hepatocarcinogens (<i>N</i>-nitrosodiethylamine, aflatoxin B₁, <i>N</i>-nitrosopyrrolidine, or carbadox) or non-genotoxic hepatocarcinogens (carbon tetrachloride, thioacetamide, or methapyrilene hydrochloride) for 28, 84, or 90 days. Non-genotoxic hepatocarcinogens revealed transcript expression changes suggestive of suppressed mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS) after 28 days and increased glutathione <i>S</i>-transferase placental form-positive (GST-P⁺) foci downregulating adenosine triphosphate (ATP) synthase subunit beta, mitochondrial precursor (ATPB),</p>	<p>肝臓における遺伝毒性および非遺伝毒性の肝発がん物質の発がんへの代謝の再プログラミングに対する反応の違いを明らかにするために、ラットに遺伝毒性の肝発がん物質(N-ニトロソジエチルアミン、アフラトキシン B1、N-ニトロソピロリジン、またはカルバドックス)または非遺伝毒性の肝発がん物質を繰り返し投与した(四塩化炭素、チオアセトアミド、またはメタピリレン塩酸塩)28、84、または 90 日間。非遺伝毒性の肝発がん物質は、28 日後のミトコンドリア酸化的リン酸化の抑制(OXPHOS)を示唆する転写産物の発現変化を明らかにし、アデノシン三リン酸(ATP)シンターゼサブユニットベータ、ミトコンドリア前駆体(ATPB)を下方制御するグルタチオン S-トランスフェラーゼ胎盤形態陽性(GST-P⁺)病巣の増加を示しました)、84 または 90 日後の遺伝毒性肝発がん物質と比較して、非遺伝毒性肝発がん物質は治療の初期段階から OXPHOS を抑制する傾向があることを示唆しており、遺伝毒性肝発がん物質とは対照的です。遺伝毒性および非遺伝毒性の肝発がん物質は解糖酵素遺伝子を上方制御し、細胞膜溶質キャリアファミリ-2 を増加させ、GST-P⁺病巣におけるグルコーストランスポーターメンバー1(GLUT1)の発現を最大 90 日間</p>

Google translation/AEIC trial

compared with genotoxic hepatocarcinogens after 84 or 90 days, suggesting that non-genotoxic hepatocarcinogens are prone to suppress OXPHOS from the early stage of treatment, which is in contrast to genotoxic hepatocarcinogens. Both genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens upregulated glycolytic enzyme genes and increased cellular membrane solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1 (GLUT1) expression in GST-P⁺ foci for up to 90 days, suggesting induction of a metabolic shift from OXPHOS to glycolysis at early hepatocarcinogenesis by hepatocarcinogens unrelated to genotoxic potential. Non-genotoxic hepatocarcinogens increased c-MYC⁺ cells after 28 days and downregulated *Tp53* after 84 or 90 days, suggesting a commitment to enhanced metabolic shift and cell proliferation. Genotoxic hepatocarcinogens also enhanced c-MYC activation-related metabolic shift until 84 or 90 days. In addition, both genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens upregulated glutaminolysis-related *Slc1a5* or *Gls*, or both, after 28 days and induced liver cell foci immunoreactive for neutral amino acid transporter B(0) (SLC1A5) in the subpopulation of GST-P⁺ foci after 84 or 90 days, suggesting glutaminolysis-mediated facilitation of cell proliferation toward hepatocarcinogenesis. These results

促進し、OXPHOS から解糖への代謝シフトの誘導を示唆しました。遺伝毒性の可能性とは無関係の肝発がん物質による早期肝発がん。非遺伝毒性の肝発がん物質は、28 日後に c-MYC +細胞を増加させ、84 または 90 日後に Tp53 をダウンレギュレートしました。これは、代謝シフトと細胞増殖の強化へのコミットメントを示唆します。遺伝毒性の肝発がん物質は、84 日または 90 日まで c-MYC 活性化に関連する代謝シフトも強化した。さらに、遺伝毒性および非遺伝毒性の肝発がん物質は、28 日後にグルタミノリシス関連の Slc1a5 または Glis、またはその両方を上方制御し、GST-P +病巣のサブpopulationで中性アミノ酸トランスポーターB(0) (SLC1A5)に対して免疫反応性の肝細胞病巣を誘導しました。84 または 90 日後、肝発癌に対する細胞増殖のグルタミノリシス媒介性促進を示唆している。これらの結果は、肝発がん物質治療の初期段階からの肝細胞における発がんに向けたエネルギー代謝経路の再プログラミングにおける遺伝毒性と非遺伝毒性の肝発がん物質間の異なる反応を示唆している。

Google translation/AEIC trial

suggest differential responses between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens on reprogramming of energy metabolic pathways toward carcinogenesis in liver cells from the early stage of hepatocarcinogen treatment.

The effects of β -naphthoflavone on rat placental development

Satoshi Furukawa, Naho Tsuji, Seigo Hayashi, Yusuke Kuroda, Masayuki K ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 275-282

Original	Google translation
<p>The morphological effects of β-naphthoflavone (β-NF) on placental development in pregnant rats were examined. β-NF, administered to pregnant rats intraperitoneally at 15 mg/kg bw from gestation day (GD) 9 to GD 14, had no effect on maternal body weight gain, mortality, or clinical sign. In the β-NF-exposed rats, intrauterine growth retardation (IUGR) rates increased on GDs 17 and 21, although there was no effect on fetal mortality rate, fetal or placental weight, or external fetal abnormality. Histopathologically, β-NF induced apoptosis and inhibition of cell proliferation of the trophoblastic septa in the labyrinth zone, resulting in its poor development. In the basal zone, β-NF induced spongiotrophoblast apoptosis and delayed glycogen islet regression,</p>	<p>妊娠ラットの胎盤発達に対するβ-ナフトフラボン(β-NF)の形態学的効果を調べた。妊娠日(GD)9からGD 14まで15 mg/kg体重で妊娠ラットに腹腔内投与されたβ-NFは、母親の体重増加、死亡率、または臨床徴候に影響を与えませんでした。β-NF暴露ラットでは、子宮内発育遅延(IUGR)率がGD 17および21で増加しましたが、胎児死亡率、胎児または胎盤重量、または外部胎児異常には影響がありませんでした。病理組織学的には、β-NFは、ラビリンスゾーンの栄養膜中隔のアポトーシスと細胞増殖の阻害を誘導し、その結果、発育不良を引き起こしました。基底部では、β-NFは海綿状栄養膜アポトーシスを誘導し、グリコーゲン島の退縮を遅らせ、嚢胞性変性を引き起こしました。β-NF誘導CYP1A1発現は、迷路ゾーンの胎児毛細血管の内皮細胞および子宮内膜のらせん動脈の内皮細胞で検出されたが、栄養膜では検出されなかった。これは、CYP1A1がラビリンスゾーンの胎児毛細血管の内皮細胞に誘導可能であり、これらの細胞が胎盤関門を通過するCYP1A1インデューサーの代謝に重要な役割を果たすことを示しています。</p>

Google translation/AEIC trial

<p>resulting in their cystic degeneration. β-NF-induced CYP1A1 expression was detected in the endothelial cells of the fetal capillaries in the labyrinth zone and in the endothelial cells of the spiral arteries in the metrial gland, but not in any trophoblasts. This indicates that CYP1A1 is inducible in the endothelial cells of the fetal capillaries in the labyrinth zone, and that these cells have an important role in metabolizing CYP1A1 inducers crossing the placental barrier.</p>	
---	--

Case Report

Spontaneous abdominal hemangiosarcoma in a ferret

Shin-ichi Nakamura, Takamitsu Tsukahara

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 283-287

Original	Google translation
<p>Herein, we describe the case of a 6-year-old female ferret that died within a few days of the onset of anorexia and reduced spontaneous locomotor activity. Necropsy revealed a dark red abdominal mass of unknown origin between the right lobes of the pancreas and the proximal jejunum, with massive blood retention in the peritoneal cavity. Histopathologically, spindle-shaped or sometimes polygonal tumor cells were proliferating with irregularly shaped vascular spaces containing blood components and surrounding-tissue infiltration. In some areas, tumor cells formed distinctly</p>	<p>ここでは、拒食症の発症から数日以内に死亡し、自発運動量が減少した6歳の雌フェレットのケースについて説明します。剖検により、脾臓の右葉と近位空腸の間に原因不明の暗赤色の腹部腫瘍があり、腹膜腔に大量の血液貯留が認められた。病理組織学的には、紡錘形または時には多角形の腫瘍細胞が増殖し、血液成分と周囲の組織浸潤を含む不規則な形状の血管空間ができました。一部の地域では、腫瘍細胞は明らかに拡張した血管様構造を形成しました。免疫組織化学的に、腫瘍細胞のほとんどはCD31に対して強く陽性でしたが、第VIII因子関連抗原の免疫反応性は、血管様構造が拡張した領域に限定されていました。これらの発見に基づいて、腫瘍は腹部血管肉腫と診断されました。肝臓と脾臓の症例を除く腹部血管肉腫は、フェレットではまれです。</p>

Google translation/AEIC trial

dilated blood vessel-like structures. Immunohistochemically, most of the tumor cells were strongly positive for CD31, but factor VIII-related antigen immunoreactivity was confined to the area with dilated blood vessel-like structures. Based on these findings, the tumor was diagnosed as an abdominal hemangiosarcoma. Abdominal hemangiosarcoma excluding cases of the liver and spleen are rare in ferrets.

Spontaneous hemangioendothelial cell hyperplasia of the heart in a young ICR mouse

Emi Tomikawa, Yoshiji Asaoka, Yuko Togashi, Mayu Mutsuga, Naoko Imura, ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 289-292

Original	Google translation
<p>Spontaneous nonneoplastic proliferative lesions of the cardiac hemangioendothelium are extremely rare in humans and animals. Here, we describe a spontaneous hemangioendothelial cell hyperplasia in the heart of a 9-week-old male ICR mouse. The lesion was observed focally in the interventricular septum, with no compression of the surrounding tissues. In the lesion, a single layer of hemangioendothelial cells that had a polygonal shape with enlarged nuclei and plump cytoplasm closely lined surrounding widened capillary vascular spaces and cardiac muscles. There was</p>	<p>心臓血管内皮の自然な非腫瘍性増殖性病変は、ヒトおよび動物では非常にまれです。ここでは、9週齢のオス ICR マウスの心臓における自発的な血管内皮細胞過形成について説明します。病変は心室中隔に限局的に観察され、周囲の組織の圧迫はなかった。病変では、拡大した核とふっくらした細胞質を伴う多角形の形状をした血管内皮細胞の単一層が、周囲の広がった毛細血管空間と心筋に密接に並んでいた。細胞異型はほとんどなく、多層内皮細胞はなかった。免疫組織化学染色により、これらの細胞は第 VIII 因子および CD31、血管内皮細胞マーカーに対して部分的に陽性であり、Ki-67 に対して陰性であることが明らかになりました。これらの特徴は、自発的な心臓血管内皮細胞過形成のマウスでの唯一の報告で、高齢の雌 B6C3F1 マウスの特徴と一致していた。した</p>

Google translation/AEIC trial

<p>little cellular atypia, and there were no multilayered endothelial cells. Immunohistochemical staining revealed that these cells were partly positive for factor VIII and CD31, hemangioendothelial cell markers, and negative for Ki-67. These features were consistent with those in aged female B6C3F₁ mice in the only report in mice of spontaneous cardiac hemangioendothelial cell hyperplasia. Therefore, this is the first report of spontaneous hemangioendothelial cell hyperplasia in the heart of a young mouse.</p>	<p>がって、これは若いマウスの心臓における自発的な血管内皮細胞過形成の最初の報告です。</p>
---	--

Segmental aplasia of a uterine horn in two RccHan:WIST rats

Yukako Shimotsuma, Shuji Takeda, Keiko Ogata, Kaori Miyata

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 293-296

Original	Google translation
<p>Aplasia of the uterine horn caused by developmental defects has been reported in several species but has not been reported in RccHan:WIST rats. We encountered spontaneous segmental aplasia of a right uterine horn in two RccHan:WIST rats and detailed its pathological characteristics. The right uterine horn of both rats had similar gross and histological appearances. At necropsy, there was segmental loss of the tissues corresponding to normal right uterine horn, which consisted of a fibrous</p>	<p>発達障害に起因する子宮角の無形成は、いくつかの種で報告されていますが、RccHan:WIST ラットでは報告されていません。2つの RccHan:WIST ラットで右子宮角の自発的な分節形成不全に遭遇し、その病理学的特性を詳しく説明しました。両方のラットの右子宮角は、同様の肉眼的および組織学的外観を有していた。剖検では、正常な右子宮角に対応する組織の分節性の喪失があり、子宮頸部に接続された線維性バンドで構成されていました。透明で無色の液体を伴う嚢胞構造が、右卵管に近い右子宮角の頭蓋部分に観察されました。嚢胞構造は、右子宮角に部分的に発達した組織であると考えられていました。嚢胞構造は右子宮角に由来すると思われた。組織学的</p>

Google translation/AEIC trial

<p>band connected to the uterine cervix. A cystic structure with clear and colorless fluid was observed in the cranial segment of the right uterine horn close to the right oviduct. The cystic structure was thought to be a partially developed tissue to the right uterine horn. The cystic structure seemed to be derived from the right uterine horn.</p> <p>Histologically, a single layer of cuboidal epithelium lined the luminal surface of the cystic structure, the endometrium was thin, and no uterine glands were observed. The fibrous band was composed of α-SMA positive smooth muscle cells, connective tissue, and blood vessels, but cytokeratin AE1/AE3 positive epithelium and uterine endometrium were absent. Based on these gross findings and histological features, segmental aplasia of a uterine horn was diagnosed. To our knowledge, these cases of segmental aplasia of a uterine horn are the first ones described in RccHan:WIST rats.</p>	<p>に、立方上皮の単一層が嚢胞構造の管腔表面に並んでおり、子宮内膜は薄く、子宮腺は観察されなかった。線維帯はα-SMA陽性平滑筋細胞、結合組織、および血管で構成されていましたが、サイトケラチンAE1/AE3陽性上皮および子宮内膜は存在していませんでした。これらの肉眼的所見と組織学的特徴に基づいて、子宮角の分節形成不全が診断されました。私たちの知る限り、子宮角の分節形成不全のこれらの症例は、RccHan:WISTラットで最初に記述されたものです。</p>
--	---

Short Communication

Renal lesions in leptin receptor-deficient medaka (*Oryzias latipes*)

Shinichi Chisada, Akihiko Sugiyama

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 297-303

Original	Google translation
The aim of this study was to elucidate the renal lesions of leptin receptor-deficient medaka showing hyperglycemia	この研究の目的は、高血糖と低インスリン血症を示すレプチン受容体欠損メダカの腎病変を解明し、糖尿病性腎症のモデルとしてのメダカの有用性を評価すること

Google translation/AEIC trial

<p>and hypoinsulinemia and to evaluate the usefulness of the medaka as a model of diabetic nephropathy. Leptin receptor-deficient medaka at 20 and 30 weeks of age showed hyperglycemia and hypoinsulinemia; they also showed a higher level of plasma creatinine than the control medaka. Histopathologically, dilation of glomerular capillary lumina and of afferent/efferent arterioles was observed in leptin receptor-deficient medaka at 20 weeks of age, and then glomerular enlargement with cell proliferation and matrix expansion, formation of fibrin cap-like lesions, glomerular atrophy with Bowman's capsule dilation, and renal tubule dilation were observed at 30 weeks of age. These histopathological characteristics of leptin receptor-deficient medaka were similar to the characteristics of kidney lesions of human and rodent models of type II diabetes mellitus, making leptin receptor-deficient medaka a useful model of diabetic nephropathy.</p>	<p>とでした。20週齢と30週齢のレプチン受容体欠損メダカは、高血糖症と低インスリン血症を示しました。また、対照メダカよりも高い血漿クレアチニンレベルを示しました。病理組織学的には、20週齢のレプチン受容体欠損メダカで、糸球体毛細血管腔と求心性/輸出細動脈の拡張が観察され、その後、細胞増殖とマトリックス拡大を伴う糸球体拡大、フィブリンキャップ様病変の形成、ボウマン糸球体萎縮カプセル拡張および腎尿細管拡張は30週齢で観察されました。レプチン受容体欠損メダカのこれらの組織病理学的特徴は、II型糖尿病のヒトおよびげっ歯類モデルの腎病変の特徴に類似しており、レプチン受容体欠損メダカは糖尿病性腎症の有用なモデルとなっています。</p>
--	---

Increased circulating peroxiredoxin-4 in sepsis model rats involves secretion from hepatocytes and is mitigated by GYY4137

Kana Unuma, Ayaka Yoshikawa, Toshihiko Aki, Koichi Uemura

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 305-310

Original	Google translation
----------	--------------------

Google translation/AEIC trial

Circulating peroxiredoxin-4 (Prx4) is suggested as a prognosis marker as well as a regulator of many diseases. We aimed to examine 1) whether Prx4 is secreted from the liver in an animal model of sepsis and 2) effects of GYY4137, a hydrogen sulfide donor molecule, on septic liver injury as well as the hepatic secretion of Prx4. Rats (Wistar, male, 6 weeks old) were administered lipopolysaccharide (LPS, 15 mg/kg body weight, i.p.) with or without pre-administration of GYY4137 (50 mg/kg body weight, i.p.) and sacrificed 24 h after LPS administration. Hematoxylin-eosin and Elastica Masson-Goldner stains were used to evaluate hepatic injuries. Cytokine expression levels were determined by qPCR, and the levels of Prx4 in the serum and liver were determined by immunoblotting. Hepatocytes were isolated from rat liver, and the levels of Prx4 in the medium as well as the cells were determined 24 h after the administrations of LPS (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$), tumor necrosis factor- α (TNF α , 50 ng/ml), or interleukin-1 β (IL-1 β , 10 ng/ml), with or without GYY4137 (300 μM). Hepatic inflammation and damage in LPS-administered rats were suppressed by GYY4137. An increase in plasma Prx4 level caused by LPS was observed, but the increase was attenuated by pre-administration of GYY4137. Prx4 was secreted from isolated hepatocytes after stimulation

循環ペルオキシレドキシン-4(Prx4)は、予後マーカーとしてだけでなく、多くの疾患の調節因子としても示唆されています。1)Prx4 が敗血症の動物モデルの肝臓から分泌されるかどうか、2)硫化水素ドナー分子である GYY4137 が敗血症性肝損傷および Prx4 の肝臓分泌に及ぼす影響を調べることを目的としました。ラット(Wistar、オス、6 週齢)にリポポリサッカライド(LPS、15 mg / kg 体重、ip)を GYY4137(50 mg / kg 体重、ip)の前投与の有無にかかわらず投与し、LPS 投与の 24 時間後に犠牲にした。ヘマトキシリンエオシンおよびエラスティカマッソンゴールドナー染色を使用して、肝損傷を評価しました。サイトカインの発現レベルは qPCR によって決定され、血清および肝臓の Prx4 のレベルはイムノブロットングによって決定されました。ラットの肝臓から肝細胞を分離し、LPS (1 $\mu\text{g} / \text{ml}$)、腫瘍壊死因子- α (TNF α 、50 ng / ml) の投与の 24 時間後に、培地および細胞の Prx4 のレベルを測定しました。または GYY4137(300 μM) の有無にかかわらず、インターロイキン-1 β (IL-1 β 、10 ng / ml)。LPS 投与ラットの肝臓の炎症と損傷は、GYY4137 によって抑制されました。LPS によって引き起こされる血漿 Prx4 レベルの増加が観察されたが、GYY4137 の事前投与により増加は減衰した。Prx4 は、LPS、TNF α 、または IL-1 β で刺激した後、単離された肝細胞から分泌されました。GYY4137 は、肝細胞からの IL-1 β 誘導 Prx4 分泌を減衰させました。肝細胞からの分泌は、敗血症中の循環 Prx4 の増加に関与している可能性があります。GYY4137 は、肝障害だけでなく Prx4 分泌も減衰させます。

Google translation/AEIC trial

with LPS, TNF α , or IL-1 β . GYY4137 attenuated the IL-1 β -induced Prx4 secretion from hepatocytes. Secretion from hepatocytes is likely involved in the increase in circulating Prx4 during sepsis. GYY4137 attenuates not only hepatic injury but also Prx4 secretion.

Immunohistochemical characterization of oxidative stress in the lungs of rats exposed to the humidifier disinfectant polyhexamethylene guanidine hydrochloride

Yong-Hoon Lee, Dong-Seok Seo, Mi Ju Lee, Hyo-Geun Cha

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 311-317

Original	Google translation
<p>Polyhexamethylene guanidine hydrochloride (PHMG-HCl), an antimicrobial additive in humidifier disinfectants, was associated with the pulmonary disease outbreak in South Korea. However, PHMG-mediated oxidative stress has only been studied <i>in vitro</i>. Here, we evaluated PHMG-induced oxidative stress in the lungs of rats exposed to PHMG-HCl. Male F344 rats were exposed to different concentrations of PHMG-HCl for 13-weeks via whole-body inhalation. Histopathological examination of the exposed rats showed the presence of lung lesions, including alveolar/interstitial fibrosis with inflammatory cell infiltration, bronchioalveolar hyperplasia, bronchiolar/alveolar squamous</p>	<p>加湿器消毒剤の抗菌添加剤であるポリヘキサメチレングアニジン塩酸塩 (PHMG-HCl) は、韓国での肺疾患の発生と関連がありました。ただし、PHMGを介した酸化ストレスは <i>in vitro</i> でのみ研究されています。ここでは、PHMG-HCl に暴露したラットの肺における PHMG 誘発酸化ストレスを評価しました。オスの F344 ラットを、全身吸入により 13 週間、さまざまな濃度の PHMG-HCl に暴露しました。暴露したラットの組織病理学的検査により、炎症性細胞浸潤を伴う肺泡/間質性線維症、細気管支肺泡過形成、細気管支/肺泡扁平上皮化生、気管支/細気管支上皮剥離、および肺泡出血を含む肺病変の存在が示された。免疫組織化学分析は、4-ヒドロキシノネナール (4-HNE) が細気管支上皮、主にクララ細胞および線維組織のマクロファージで発現することを示した。4-HNE 陽性細胞の数は、用量依存的に著しく増加しました。これは、PHMG が誘発する酸化ストレスを報告する最初の <i>in vivo</i> 研究です。私たちの研究は、加湿器消毒剤</p>

Google translation/AEIC trial

<p>metaplasia, bronchial/bronchiolar epithelial detachment, and alveolar hemorrhage. Immunohistochemical analysis showed that 4-hydroxynonenal (4-HNE) was expressed in the bronchiolar epithelium, mainly in Clara cells and macrophages of the fibrotic tissue. The number of 4-HNE-positive cells increased significantly in a dose-dependent manner. This is the first <i>in vivo</i> study to report PHMG-induced oxidative stress. Our study provides clues to elucidate the mechanisms underlying PHMG-induced damage in patients affected by humidifier disinfectants.</p>	<p>の影響を受ける患者の PHMG による損傷の根底にあるメカニズムを解明する手がかりを提供します。</p>
--	---

Technical Report

Quantification of histopathological findings using a novel image analysis platform

Yasushi Horai, Mao Mizukawa, Hironobu Nishina, Satomi Nishikawa, Yuko ...

J. Toxicol. Pathol., 2019; 32(4): 319-327

Original	Google translation
<p>Digital pathology, including image analysis and automatic diagnosis of pathological tissue, has been developed remarkably. HALO is an image analysis platform specialized for the study of pathological tissues, which enables tissue segmentation by using artificial intelligence. In this study, we used HALO to quantify various histopathological changes and findings that were difficult to analyze using conventional image processing software.</p>	<p>画像分析および病理組織の自動診断を含むデジタル病理は、著しく発展しました。HALO は、病理組織の研究に特化した画像分析プラットフォームであり、人工知能を使用して組織のセグメンテーションを可能にします。この研究では、HALO を使用して、従来の画像処理ソフトウェアでは分析が困難であったさまざまな組織病理学的変化と所見を定量化しました。組織分類モジュールを使用して、肝細胞および筋線維の変性/壊死、肝臓の胆管、腎臓の好塩基性細管および硝子体、胸腺の皮質、および赤髄、白髄、および辺縁帯の形態学的特徴脾臓で学習し、分離し、関心のある領域を定量化しました。さらに、細胞核モジュールと</p>

Google translation/AEIC trial

Using the tissue classifier module, the morphological features of degeneration/necrosis of the hepatocytes and muscle fibers, bile duct in the liver, basophilic tubules and hyaline casts in the kidney, cortex in the thymus, and red pulp, white pulp, and marginal zone in the spleen were learned and separated, and areas of interest were quantified. Furthermore, using the cytonuclear module and vacuole module in combination with the tissue classifier module, the number of erythroblasts in the red pulp of the spleen and each area of acinar cells in the parotid gland were quantified. The results of quantitative analysis were correlated with the histopathological grades evaluated by pathologists. By using artificial intelligence and other functions of HALO, we recognized morphological features, analyzed histopathological changes, and quantified the histopathological grades of various findings. The analysis of histopathological changes using HALO is expected to support pathology evaluations.

液胞モジュールを組織分類モジュールと組み合わせて使用し、脾臓の赤髄の赤芽球数と耳下腺の腺房細胞の各領域を定量化しました。定量分析の結果は、病理学者によって評価された組織病理学的グレードと相関していた。HALOの人工知能およびその他の機能を使用して、形態学的特徴を認識し、組織病理学的変化を分析し、さまざまな所見の組織病理学的グレードを定量化しました。HALOを使用した組織病理学的変化の分析は、病理評価をサポートすることが期待されています。