

Google translation/AEIC trial

Journal of Toxicologic Pathology Vol. 33(2020) No. 1

Original Article

Dog-specific hemorrhagic changes induced by liposomal formulations, in the liver and the gallbladder

Keiko Makita-Suzuki, Chihaya Kakinuma, Akira Inomata, Yasuhiro Shimada ...

J. Toxicol. Pathol., 2020; 33(1): 1-9

Original	Google translation
<p>Although several liposomal drugs, including liposomal doxorubicin, have been approved, the etiology of the pathological responses caused by their physicochemical properties remains unknown. Herein, we investigated the pathological changes in the liver and the gallbladder of dogs following a single injection of liposomal doxorubicin (1 or 2.5 mg/kg) or an empty liposomal formulation (i.e., liposomal formulation without doxorubicin, ca. 21 mg/kg as lipid content). Injection of liposomal doxorubicin or the empty liposomal formulation induced hemorrhagic changes in the liver and the gallbladder. These changes were accompanied by minimal cellular infiltration with no obvious changes in the blood vessels. As there were no differences in the incidence and severity of hemorrhage between the groups administered comparable amounts of total lipid, the physicochemical properties of the liposomal formulation rather than an active pharmacological ingredient,</p>	<p>リポソームドキシソルビシンを含むいくつかのリポソーム薬が承認されていますが、それらの物理化学的特性によって引き起こされる病理学的応答の病因は不明のままです。ここでは、リポソームドキシソルビシン(1または2.5 mg / kg)または空のリポソーム製剤(すなわち、ドキシソルビシンを含まないリポソーム製剤、約21 mg / kgの単回注射後のイヌの肝臓および胆嚢の病理学的変化を調査しました。脂質含有量)。リポソームドキシソルビシンまたは空のリポソーム製剤の注射は、肝臓および胆嚢の出血性変化を引き起こした。これらの変化は、最小限の細胞浸潤を伴い、血管の明らかな変化はありませんでした。総脂質の同量を投与されたグループ間で出血の発生率と重症度に差はなかったため、活性薬理成分であるドキシソルビシンではなく、リポソーム製剤の物理化学的特性が出血の変化に関連していました。さらに、リポソームドキシソルビシンまたは空のリポソーム製剤で処理された犬の肝臓では、肝静脈の内皮下のマスト細胞で低電子密度の細胞質顆粒の減少が観察されました。ヒスタミン放出剤である化合物48/80の注射は、犬に匹敵する出血を誘発し、リポソームドキシソルビシンまたは空のリポソーム製剤の注射によって引き起こされた出血は、マスト細胞から放出されたヒスタミンに起因する可能性があることを意味します。毒物学の研究で一般的に使用される他の種(すなわち、ラットやサル)およびヒトでは、同様の出血性病変が存在しないのは、これらの</p>

Google translation/AEIC trial

<p>doxorubicin, were associated with the hemorrhagic changes. Furthermore, decreased cytoplasmic granules with low electron density in mast cells beneath the endothelium of the hepatic vein were observed in the liver of dogs treated with liposomal doxorubicin or empty liposomal formulation. Injection of compound 48/80, a histamine releaser induced comparable hemorrhage in dogs, implying that hemorrhage caused by injection of liposomal doxorubicin or the empty liposomal formulation could be attributed to the histamine released from mast cells. The absence of similar hemorrhagic lesions in other species commonly used in toxicology studies (i.e., rats and monkeys), as well as humans, is due to the lack of mast cells beneath the endothelium of the hepatic vein in these species.</p>	<p>種の肝静脈の内皮の下にマスト細胞がないためです。</p>
--	---------------------------------

Effects of administering different vehicles via single intratracheal instillation on responses in the lung and pleural cavity of Crl:CD(SD) rats

Takamasa Numano, Mai Morioka, Hitomi Higuchi, Kazunari Uda, Taiki Sugi ...

J. Toxicol. Pathol., 2020; 33(1): 11-19

Original	Google translation
<p>Intratracheal instillation is the introduction of a substance directly into the trachea. Intratracheal instillation has been used to investigate the lung toxicity of several chemicals and requires the suspension or dissolution of test</p>	<p>気管内注入は、物質を気管に直接導入することです。気管内注入は、いくつかの化学物質の肺毒性を調査するために使用されており、肺全体に均一に分散させるために、媒体に試験物質を懸濁または溶解する必要があります。重要なことは、気管内点滴試験で 사용되는媒体の毒性は一般に重要ではないと考えられ</p>

Google translation/AEIC trial

material in a vehicle for even dispersal throughout the lung. Importantly, the toxicities of vehicles used in intratracheal instillation studies are generally considered to be insignificant. Hence, evaluating the influence of different vehicles on the lung due to intratracheal instillation is crucial. We examined the toxic effects of pure water, saline, phosphate buffered saline (PBS), 0.5% Kolliphor® P188 (KP188), 0.1% Tween 20 in saline, and 1.0% BSA in PBS. These vehicles were administered to male Crl:CD(SD) rats by a single intratracheal instillation. On day 3, broncho-alveolar lavage fluid (BALF) from the right lung was collected and processed for cell counting and biochemical analysis, while the left lung was used for histopathological examination. Accumulation of alveolar macrophages was observed in all vehicle-treated groups but was minimal in the group administered saline, somewhat higher in the groups administered pure water, PBS, 0.1% Tween 20, and 1% BSA, and notably higher in the group administered 0.5% KP188. The results from BALF analysis indicated that intratracheal instillation of 0.5% KP188 also induced alveolar damage. Additionally, administering pure water did not appear to cause tissue damage. Eosinophil infiltration in the interstitial regions was histopathologically observed. Altogether, the results of this study are

ていることです。したがって、気管内注入による肺へのさまざまな媒体の影響を評価することが重要です。純水、生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)、0.5%Kolliphor®P188(KP188)、0.1%Tween 20の生理食塩水、1.0%BSAのPBSの毒性効果を調べました。これらの媒体は、単一の気管内注入によって雄のCrl:CD(SD)ラットに投与されました。3日目に、右肺からの気管支肺胞洗浄液(BALF)が収集され、細胞カウントおよび生化学分析のために処理され、一方、左肺は組織病理学的検査に使用されました。肺胞マクロファージの蓄積は、すべての媒体処理群で観察されましたが、生理食塩水を投与した群では最小であり、純水、PBS、0.1%Tween 20、1%BSAを投与した群ではやや高く、0.5を投与した群では特に高くなりました%KP188。BALF分析の結果は、0.5%KP188の気管内注入も肺胞損傷を誘発することを示しました。さらに、純水を投与しても組織に損傷を与えるとは思われませんでした。間質性領域における好酸球浸潤が組織病理学的に観察された。全体として、この研究の結果は、気管内点滴注入研究で使用する適切な媒体の選択に役立ちます。

Google translation/AEIC trial

helpful for the selection of appropriate vehicles for use in intratracheal instillation studies.	
--	--

Case Report

Urothelial hyperplasia with calculi (papillomatosis) in the urinary bladder of a male spontaneous diabetic Torii rat

Takanori Maejima, Kazuyoshi Kumagai, Koichi Yabe, Kyohei Yasuno, Kayok ...

J. Toxicol. Pathol., 2020; 33(1): 21-24

Original	Google translation
<p>A 40-week-old male spontaneous diabetic Torii rat, an animal model of type 2 diabetes mellitus, was found to have marked urinary calculi with hematuria in the urinary bladder on necropsy. Histological findings in the urinary bladder included a papillary growth pattern with a fibrovascular stroma without atypia. Fine granular materials in the bladder lumen were positive for Von Kossa staining but negative for periodic acid-Schiff or Gram staining, indicating no apparent bacterial infection in the urinary bladder. Scanning electron microscopy revealed that the urinary calculi were magnesium ammonium phosphate crystals (struvite). On the basis of the results, the lesion was diagnosed as urothelial hyperplasia with calculi (papillomatosis). Chronic inciting stimuli by struvite crystals were considered the primary cause of the bladder findings.</p>	<p>2型糖尿病の動物モデルである40週齢の自発性糖尿病鳥居ラットは、剖検時に膀胱に血尿を伴う顕著な結石を有することが判明した。膀胱の組織学的所見には、異型のない線維血管間質を伴う乳頭状成長パターンが含まれていました。膀胱内腔の細粒物質はフォンコッサ染色では陽性であったが、過ヨウ素酸シッフまたはグラム染色では陰性であり、膀胱に明らかな細菌感染がないことを示していた。走査電子顕微鏡検査により、尿結石はリン酸マグネシウムアンモニウム結晶(ストルバイト)であることが明らかになりました。結果に基づいて、病変は結石を伴う尿路上皮過形成(乳頭腫症)と診断された。ストルバイト結晶による慢性刺激は、膀胱所見の主な原因と考えられていました。</p>

Google translation/AEIC trial

Subendocardial nodular proliferation of myofibroblasts in a laboratory beagle

Tomoya Sano, Hironobu Yasuno, Takeshi Watanabe

J. Toxicol. Pathol., 2020; 33(1): 25-28

Original	Google translation
<p>A smooth white focus was macroscopically observed in the right ventricular endocardium in a 15-month-old male beagle from a 4-week oral gavage toxicity study. This lesion likely arose from myofibroblasts and was diagnosed as subendocardial nodular proliferation of myofibroblasts. This lesion was observed only in one animal in a low dose group and was an incidental finding. Histopathologically, the well-demarcated nodule comprised abundant collagen containing spindle cells arranged in intermediate to long streams and formed broad interlacing fascicles. The spindle cells had an indistinct cell border with round to elongated hyperchromatic nuclei or nuclei with finely stippled chromatin and indistinct nucleoli. Furthermore, these cells were weakly positive for S100 and positive for α-smooth muscle actin, calponin, and vimentin. Based on the histological features, the proliferating spindle cells resembled phenotypes of smooth muscles or myofibroblasts. However, the proliferating cells lacked well-differentiated smooth muscle cells, cigar-shaped nuclei, and well-developed</p>	<p>滑らかな白い焦点が、4週間の経口強制経口投与毒性試験の15ヶ月齢のオスのビーグル犬の右心内膜に肉眼で観察されました。この病変は筋線維芽細胞から生じた可能性が高く、筋線維芽細胞の心内膜下結節増殖と診断された。この病変は、低用量群の1匹の動物でのみ観察され、偶発的な所見でした。病理組織学的に、十分に境界付けられた結節は、中間から長い流れに配置された紡錘細胞を含む豊富なコラーゲンを含み、幅広い交絡束を形成した。紡錘細胞は、円形から細長い高染色性核、または細かく点刻されたクロマチンと不明瞭な核小体を持つ核を持つ不明瞭な細胞境界を有していた。さらに、これらの細胞は、S100については弱く陽性であり、α-平滑筋アクチン、カルポニン、およびビメンチンについては陽性でした。組織学的特徴に基づいて、増殖中の紡錘細胞は平滑筋または筋線維芽細胞の表現型に似ていました。しかし、増殖中の細胞には、高分化した平滑筋細胞、葉巻型の核、および個々の細胞の輪郭を示す発達したレチキュリン繊維が欠けていました。この研究では、ビーグル犬の右心室の心内膜増殖性病変の形態学的特徴について説明します。</p>

Google translation/AEIC trial

reticulin fibers outlining individual cells. This study describes the morphological characteristics of an endocardial proliferative lesion in the right ventricle of a beagle.

Angiomatous hyperplasia in the heart of a young rat

Virginie Piccicuto, Zuhail Dincer, Suzanne Walker, Christopher Gray

J. Toxicol. Pathol., 2020; 33(1): 29-32

Original	Google translation
<p>This case report describes angiomatous hyperplasia in the heart which is an unusual location in a young male Sprague-Dawley rat in a short-term toxicity study. Histologically, the lesion was characterized by blood-filled vascular channels of variable diameter lined by a thin wall and surrounded by a thin fibrous stroma and minimal lymphoplasmacytic and neutrophilic infiltrate in the apex of the heart.</p> <p>Immunohistopathology using CD31 confirmed the blood vessel origin, and using Ki67 confirmed low cell-proliferative activity in the vascular endothelial cells. To the authors' knowledge, this is the first report of spontaneous angiomatous hyperplasia in the heart of a young rat.</p>	<p>この症例報告は、短期の毒性研究において若いオスのスプレーグドローリーラットの異常な場所である心臓の血管腫性過形成について説明しています。組織学的に、病変は、薄い壁で裏打ちされ、薄い線維性間質に囲まれた可変直径の血液で満たされた血管チャンネルと、心臓の頂点における最小限のリンパ形質細胞性および好中球浸潤によって特徴付けられた。</p> <p>CD31を使用した免疫組織病理により、血管の起源が確認され、Ki67を使用すると、血管内皮細胞の細胞増殖活性が低いことが確認されました。著者の知る限り、これは若いラットの心臓における自発的な血管腫性過形成の最初の報告です。</p>

A case of hepatic leiomyosarcoma with osteosarcomatous differentiation

Google translation/AEIC trial

(malignant mesenchymoma) in a dog

Yuichi Takai, Tomoya Sano, Takeshi Watanabe

J. Toxicol. Pathol., 2020; 33(1): 33-37

Original	Google translation
<p>A rare spontaneous hepatic leiomyosarcoma with osteosarcomatous differentiation was observed in a female beagle dog and its morphological and immunohistochemical characteristics were examined. Upon necropsy, an endoceliac mass originating from the liver was detected, which was composed of hematoid fluid-filled cysts and white to grayish solid tissue. There were no macroscopic findings in other organ systems. Histopathologically, the hepatic mass consisted of two different mesenchymal components. One form was spindle cells arranged in interlacing fascicles immunohistochemically positive for smooth muscle actin (SMA) and smoothelin, indicating leiomyosarcomatous differentiation. The other form was composed of short spindle cells positive for S-100 and was producing various amounts of eosinophilic osteoid and trabecula-like matrices positive for osteocalcin, indicating osteosarcomatous differentiation. In addition, invasive growth in the hepatic parenchyma and cell atypia were observed. Based on these findings, the mass was diagnosed as hepatic leiomyosarcoma with</p>	<p>骨肉腫分化を伴うまれな自発性肝平滑筋肉腫が雌のビーグル犬で観察され、その形態学および免疫組織化学的特性が検査された。剖検時に、肝臓に由来する腹腔内塊が検出されました。これは、ヘマトイドで満たされた嚢胞と白色から灰色がかかった固形組織で構成されていました。他の臓器系には肉眼的所見はありませんでした。病理組織学的には、肝腫瘍は2つの異なる間葉系成分で構成されていました。1つの形態は、平滑筋アクチン(SMA)および平滑筋に対して免疫組織化学的に陽性の交絡線維束に配置された紡錘細胞であり、平滑筋肉腫の分化を示した。もう1つの形態は、S-100 陽性の短紡錘細胞で構成され、オステオカルシン陽性のさまざまな量の好酸球性類骨様および小柱様マトリックスを産生しており、骨肉腫分化を示しています。さらに、肝実質および細胞異型の浸潤性増殖が観察されました。これらの所見に基づいて、腫瘍は骨肉腫分化を伴う肝平滑筋肉腫(悪性間葉腫)と診断され、これは未分化間葉細胞に由来する可能性があります。</p>

Google translation/AEIC trial

osteosarcomatous differentiation (malignant mesenchymoma), which might be derived from undifferentiated mesenchymal cells.

Short Communication

Histopathological evaluation of crypt fission during intestinal development in neonatal mice

Masaki Yamazaki, Etsuko Fujii, Takeshi Watanabe, Atsuhiko Kato, Masami ...

J. Toxicol. Pathol., 2020; 33(1): 39-46

Original	Google translation
<p>Pathological evaluation of juvenile toxicity studies requires the understanding of normal tissue development at different ages. Here, we report the morphological features of the neonatal mouse intestine, focusing on crypt fission. Postnatal day (PND) 7 and 14 mice showed fewer crypts and less mature epithelial morphology compared to PND 21 and 28. Crypt fission occurred in three stages: 1) flattening of the crypt base into a skirt shape, 2) penetration of myofibroblasts into the crypt base center, and 3) complete separation of a single crypt into two daughter crypts. The ratio of crypt fission to total number of crypts was the highest at PND 14 and 7 in the jejunum and colon, respectively. Crypt fission, a key phenomenon for balance or imbalance in epithelial cell hierarchy, including stem and differentiated cells, is related to tissue injury repair and tumorigenesis. Therefore, examining</p>	<p>若年毒性試験の病理学的評価には、さまざまな年齢での正常な組織発達の理解が必要です。ここでは、陰窩の分裂に焦点を当て、新生児マウスの腸の形態学的特徴を報告します。生後日(PND)7および14マウスは、PND 21 および 28 と比較して、陰窩が少なく、上皮の形態が成熟していなかった。陰窩分裂は3段階で発生した。1)陰窩基部のスカート形状への平坦化、2)筋線維芽細胞の浸透 クリプトベースセンター、および3)1つのクリプトを2つの娘クリプトに完全に分離します。腺窩の総数に対する腺窩分裂の割合は、空腸と結腸でそれぞれ PND 14 と 7 で最高でした。幹細胞および分化細胞を含む上皮細胞階層のバランスまたはアンバランスの重要な現象である陰窩分裂は、組織損傷の修復と腫瘍形成に関連しています。したがって、陰窩分裂を調べることで、腸の現在の状態に関する貴重な洞察を得ることができます。</p>

Google translation/AEIC trial

crypt fission can provide valuable insights into current conditions of intestine.

Technical Report

[A histopathological analysis of spontaneous neoplastic and non-neoplastic lesions in aged male RccHan:WIST rats](#)

Motoki Hojo, Yoshimitsu Sakamoto, Ai Maeno, Kuniaki Tayama, Yukie Tada ...

J. Toxicol. Pathol., 2020; 33(1): 47-55

Original	Google translation
<p>Histopathological information about spontaneous lesions in aged Hannover Wistar rats is limited. In this study, we describe spontaneous lesions found in 39 male RccHan:WIST rats used as a control in a carcinogenicity study. Neoplastic lesions were frequently seen in the endocrine system, such as pituitary adenomas in the pars distalis. This strain exhibited a high incidence of thymoma (10.3%), compared to other strains. We encountered an oligodendroglioma, a pituitary adenoma of the pars intermedia, and a prostate adenocarcinoma, which are comparatively rare in rats. While the variety and incidence of non-neoplastic lesions were similar to those in other strains, several interesting lesions occurred with relatively high incidence, including “harderianization” of the extraorbital lacrimal gland, common bile duct ectasia, and hyperplasia of pulmonary endocrine cells in the lung.</p>	<p>高齢のハノーバーウイスターラットの自発病変に関する組織病理学的情報は限られています。この研究では、発がん性研究の対照として使用された39匹の雄RccHan:WISTラットに見られる自発病変について説明します。遠位部の下垂体腺腫などの内分泌系に腫瘍性病変が頻繁に見られた。この株は、他の株と比較して、胸腺腫の高い発生率(10.3%)を示しました。乏突起膠腫、下垂体下垂体腺腫、および前立腺腺癌に遭遇しましたが、これらはラットでは比較的まれです。非腫瘍性病変の多様性と発生率は他の株と類似していたが、眼窩外涙腺の「硬化」、総胆管拡張、肺内分泌細胞の過形成など、いくつかの興味深い病変が比較的高い発生率で発生した。肺。さらに、比較分析により、RccHan:WISTラットの慢性進行性腎症およびマウス進行性心筋症の重症度はF344ラットの重症度よりも低いことが示されました。</p>

Google translation/AEIC trial

Furthermore, comparative analyses demonstrated that the severity of chronic progressive nephropathy and murine progressive cardiomyopathy in RccHan:WIST rats was less than that in F344 rats.

Report

Contemporary activities of Toxicologic Pathology Societies

Robert R. Maronpot, Maria L.Z. Dagli

J. Toxicol. Pathol., 2020; 33(1): 57-63

Original	Google translation
Educational activities and training opportunities in toxicologic pathology are major goals of 9 formally established Toxicologic Pathology Societies and the International Academy of Toxicologic Pathology. Some Toxicologic Pathology Societies have examination-based certification programs while others accept certification or registration by veterinary pathology organizations including the American College of Veterinary Pathologists, the European College of Veterinary Pathologists. We summarize here the membership numbers and current activities of formally established Toxicologic Pathology Societies.	毒性病理学における教育活動とトレーニングの機会 は、正式に設立された9つの毒性病理学協会と国際 毒性病理学アカデミーの主要な目標です。毒性病理 学協会の中には試験ベースの認定プログラムを持っ ているものもあれば、アメリカ獣医病理学者協会、欧 州獣医病理学者などの獣医病理学機関による認定ま たは登録を受け入れるものもあります。ここでは、正 式に設立された毒性病理学協会の会員数と現在の 活動をまとめています。