

Journal of Toxicologic Pathology

オンラインISSN : 1881-915X

印刷ISSN : 0914-9198

ISSN-L : 0914-9198

[資料トップ](#) [早期公開](#) [巻号一覧](#) [この資料について](#)

最新号

選択された号の論文の11件中1～11を表示しています

レビュー

生物医学研究における人間の健康の安全のための毒物学病理学者の貢献— JSTPの過去、現在、そして未来

Makoto Enomoto, Hijiri Iwata, Mari Iida

2021年 34巻 4号 p. 275-282

発行日: 2021年

公開日: 2021/10/01

[早期公開] 公開日: 2021/05/23

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0028>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

「毒性病理学」の研究分野は、人間と実験動物における潜在的に有毒な化学物質への曝露と化学的に媒介された病気を評価します。モデル生物と人間との化学物質曝露の比較研究は、化学物質と人間の健康のリスク評価に不可欠です。ここでは、日本毒性病理学会（JSTP）の37年の歴史の中での発展と活動をレビューします。毒物学的病理学研究は、多くの興味深く価値のある発見を提供します。齧歯類のがんバイオアッセイデータは、ヒトのがんを引き起こす可能性のある化学物質への曝露の用量レベル、時間、および期間の重要性を示しています。鼻腔の毒性損傷の研究は、特定の化合物がさまざまな標的細胞や組織に影響を与えることを示しています。これらの観察結果は、予防医学分野における現在の大气汚染研究に関連しています。将来の毒物学的病理学研究は、高度な観察技術を用いて分子病理学を適用することによって強化されます。鼻腔に加えて、舌などの別の感覚器官は、吸入および摂取された化学物質のリスク評価のための私たちの使命の潜在的な次のプログラムでなければなりません。JSTPの若いメンバーへのメッセージとして、学際的かつグローバルな協力を強調する必要があります。

[PDF形式でダウンロード \(3080K\)](#)

特集記事招待レビュー

ヒト化マウスの毒物学研究への応用：構成的アンドロスタン受容体（CAR）の活性化因子による齧歯類肝腫瘍形成の作用機序のヒト関連性の評価

Tomoya Yamada

2021年 34巻 4号 p. 283-297

発行日: 2021年

公開日: 2021/10/01

[早期公開] 公開日: 2021/06/27

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0027>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

フェノバルビタール（PB）誘発齧歯類肝腫瘍形成のための構成的アンドロスタン受容体（CAR）媒介作用機序（MOA）が確立されており、腫瘍形成の重要なイベントである肝細胞増殖が増加しています。以前の研究では、PBおよびその他のCAR活性化因子は、培養齧歯類肝細胞では増殖を刺激しますが、培養ヒト肝細胞では刺激しないことが示されています。ただし、遺伝的にヒト化されたCARおよびプレグナンX受容体（PXR）マウス（hCAR / hPXRマウス、下流遺伝子は依然としてマウス）では、PBは*in vivo*で肝細胞増殖および腫瘍産生を増加させました。hCAR / hPXRマウスとは対照的に、ヒト肝細胞を有するキメラマウス（PXBマウス、受容体と下流の遺伝子の両方がヒト）を用いた研究は、PBが*in vivo*でヒト肝細胞の増殖を増加させなかったことを示しました。PBは、ラット肝細胞を用いたキメラマウスモデルで肝細胞増殖を増加させました。これは、ヒト肝細胞増殖の欠如が、キメラマウス肝臓環境の機能的欠陥によるものではないことを示しています。遺伝子発現分析は、CAR / PXR活性化の下流遺伝子がhCAR / hPXRおよびCD-1マウスで類似していたが、ヒト肝細胞を有するキメラマウスで観察されたものとは異なることを示した。これらの発見は、CARを介した齧歯類肝腫瘍形成のMOAがヒトにとって質的に妥当ではないという結論を強く支持している。確かに、疫学研究は、PBとヒト肝腫瘍との間に因果関係を発見していません。げっ歯類のCARとペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α 活性化因子の間には、肝臓への影響と種の違いに関して多くの類似点があります。私たちの研究に基づくと、ヒト肝細胞を備えたキメラマウス（PXBマウス）は、試験化学物質のヒトがんリスク評価に信頼性があります。

PDF形式でダウンロード (2376K)

原著

発達中のラット脳における5-フルオロウラシル誘発神経前駆細胞損傷の経時変化

Yuko Yamaguchi, Yachiyo Fukunaga, Mizuho Takagi, Tsubasa Saito, Kazuto ...

2021年 34巻 4号 p. 299-308

発行日: 2021年

公開日: 2021/10/01

[早期公開] 公開日: 2021/06/03

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2020-0070>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

5-フルオロウラシル（5-Fu）は、DNA損傷剤であり、げっ歯類で催奇形性があります。この研究は、発達中のラット胎児の脳における神経前駆細胞（NPC）への影響を調査することを目的とした。妊娠13日目に母動物に5-Fu（50 mg / kg体重）を腹腔内注射し、6回の定期検査により、治療後3~72時間（HAT）に胎児NPCへの影響を観察した。胎児の脳NPCでは、p53標識指数（LI%）が3HATで著しく上昇しました。核濃縮および切断されたカスパーゼ-3-LI%も

3 HATで増加し、9および12HATでピーク値に達しました。これらの並行した変化は、p53を介した経路を介したアポトーシスの誘導を示唆しました。核濃縮性のNPCは、12 HATまで終脳壁の脳室帯（VZ）全体に分布し、12および48HATで内側層と背層に局在化した。有糸分裂NPCの数とBrdU-LI%の有意な減少が、それぞれ3HATと24HATから認められました。BrdU陽性のNPCは、24および48HATの腹側および中間層に位置していました。p21陽性細胞は12および24HATで検出されました。現在の結果は、p53を介したアポトーシスが5-FU治療後の初期段階でNPCの細胞周期のすべての段階で誘導されたことを示した。さらに、NPCのアポトーシスと細胞増殖活性の抑制は、終脳壁の幅の顕著な減少につながる並行して起こるイベントです。そして12と48HATで内側と背側の層に局在化した。有糸分裂NPCの数とBrdU-LI%の有意な減少が、それぞれ3HATと24HATから認められました。BrdU陽性のNPCは、24および48HATの腹側および中間層に位置していました。p21陽性細胞は12および24HATで検出されました。現在の結果は、p53を介したアポトーシスが5-FU治療後の初期段階でNPCの細胞周期のすべての段階で誘導されたことを示した。さらに、NPCのアポトーシスと細胞増殖活性の抑制は、終脳壁の幅の顕著な減少につながる並行して起こるイベントです。有糸分裂NPCの数とBrdU-LI%の有意な減少が、それぞれ3HATと24HATから認められました。BrdU陽性のNPCは、24および48HATの腹側および中間層に位置していました。p21陽性細胞は12および24HATで検出されました。現在の結果は、p53を介したアポトーシスが5-FU治療後の初期段階でNPCの細胞周期のすべての段階で誘導されたことを示した。さらに、NPCのアポトーシスと細胞増殖活性の抑制は、終脳壁の幅の顕著な減少につながる並行して起こるイベントです。有糸分裂NPCの数とBrdU-LI%の有意な減少が、それぞれ3HATと24HATから認められました。BrdU陽性のNPCは、24および48HATの腹側および中間層に位置していました。p21陽性細胞は12および24HATで検出されました。現在の結果は、p53を介したアポトーシスが5-FU治療後の初期段階でNPCの細胞周期のすべての段階で誘導されたことを示した。さらに、NPCのアポトーシスと細胞増殖活性の抑制は、終脳壁の幅の顕著な減少につながる並行して起こるイベントです。p21陽性細胞は12および24HATで検出されました。現在の結果は、p53を介したアポトーシスが5-FU治療後の初期段階でNPCの細胞周期のすべての段階で誘導されたことを示した。さらに、NPCのアポトーシスと細胞増殖活性の抑制は、終脳壁の幅の顕著な減少につながる並行して起こるイベントです。p21陽性細胞は12および24HATで検出されました。現在の結果は、p53を介したアポトーシスが5-FU治療後の初期段階でNPCの細胞周期のすべての段階で誘導されたことを示した。さらに、NPCのアポトーシスと細胞増殖活性の抑制は、終脳壁の幅の顕著な減少につながる並行して起こるイベントです。

[PDF形式でダウンロード \(6929K\)](#)

F344ラットにおける2- (1-メントキシ) エタノールの13週間の亜慢性毒性試験

Takeshi Toyoda, Kohei Matsushita, Hirotohi Akane, Tomomi Morikawa, Ku ...

2021年34巻4号 p. 309-317

発行日: 2021年

公開日: 2021/10/01

[早期公開] 公開日: 2021/06/03

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2020-0091>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

2- (1-メントキシ) エタノールは香料として頻繁に使用されてきました。ただし、2- (1-メントキシ) エタノール毒性に関するデータは限られたままです。2- (1) の13週間の亜慢性毒性試験を実施しました-雌雄のF344ラットにおけるメントキシ) エタノール、0、15、60、または250 mg / kg体重 (BW) /日の用量で、コーン油をビヒクルとして

強制経口投与。全身状態、体重、または食物摂取量の有意な毒物学的変化は、どのグループでも観察されませんでした。血液学的評価では、男性の250 mg / kg群で、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビンの減少と血小板数の増加が示されました。血清生化学により、雄および雌ラットの250 mg / kg群で総コレステロールの上昇、雌250 mg / kg群でトリグリセリドの低下、雄250 mg / kg群で総タンパク質の増加が明らかになり、脂質代謝およびタンパク質への影響が示されました。合成。臓器重量については、肝臓と副腎の絶対重量と相対重量は、雌雄の250 mg / kg群と雄の250mg / kg群でそれぞれ増加した。組織病理学的分析では、15 mg / kg以上の雄群で慢性腎症が見られ、60および250 mg / kgの雄群では、絶対および相対腎重量が増加し、血清クレアチニンが上昇した。ただし、 α を含む好酸球顆粒 男性の60および250mg / kg群で。ただし、 α を含む好酸球顆粒 男性の60および250mg / kg群で。ただし、 α を含む好酸球顆粒_{2U}-グロブリンは α 示唆、近位尿細管で同定された_{2U}雄ラットにし、毒性学的意義なしグロブリン腎症の特定を。これらの結果は、2-(1-メントキシ)エタノールの無毒性量が雌雄ともに60 mg / kg BW / 日であることを示した。

[PDF形式でダウンロード \(1856K\)](#)

Göttingenミニプタにおける新しい生分解性フィブリンシーラントであるsFilm-FSの安全性と有効性

Yuval Ramot, Michal Steiner, Yossi Lavie, Nati Ezov, Orgad Laub, Eran...

2021年 34巻 4号 p. 319-330

発行日: 2021年

公開日: 2021/10/01

[早期公開] 公開日: 2021/07/10

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0030>

ジャーナル オープンアクセス

電子付録

抄録を非表示にする

外科手術中の出血は一般的な合併症です。したがって、止血剤は出血を制御するために開発されており、フィブリンシーラントにはいくつかの利点があります。sFilm-FSは、ヒトのフィブリノーゲンとトロンピンが埋め込まれた生分解性共重合体フィルムを含む新しいフィブリンシーラントです。本明細書において、sFilm-FSの安全性および有効性は、標準的な止血技術（対照動物）とEVARRESTのものとゲッティンゲンミニプタの肝臓および脾臓穿刺モデルを用いて比較した[®]、シーラントフィブリン参照。止血縮小血液損失をより効果的に、対照動物における標準的な技術よりもsFilm-FSを用いて達成さEVARRESTで達成されるものに匹敵した[®]。どのグループでも、治療に関連した副作用は観察されませんでした。組織病理学的評価は、sFilm-FSが対照動物の標準的な技術と比較して、肝臓の穿刺部位と脾臓でそれぞれわずかにそして中程度に反応することを示した。これらの変化は、共重合体フィルムの予想される分解反応であり、有害事象とは見なされません。他の評価された臓器では、治療に関連する異常は認められなかった。さらに、局所的または全身的な血栓症の証拠は認められなかった。これらの結果は、ヒトの止血のためのsFilm-FSの使用を裏付けています。

[PDF形式でダウンロード \(3833K\)](#)

雄羊の精巣における先体の発達に基づく精細管上皮サイクルの病期分類

SabinaŠturm, TanjaŠvara, EllinorSpörendly-Nees, Vesna Cerkvenik-Flaj ...

2021年 34巻 4号 p. 331-338

発行日: 2021年

公開日: 2021/10/01

[早期公開] 公開日: 2021/08/07

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0025>

ジャーナル オープンアクセス

電子付録

抄録を非表示にする

精巣の組織病理学は、精子の生成に対する化学物質の影響を検出するための最も感度が高く信頼性の高い方法と考えられています。精巣の組織病理学の敏感な検査を実行し、変化を解釈するには、精子形成段階の知識が必要です。精子形成中の先体発達に基づく精子形成病期分類は、従来、研究および毒性試験に日常的に使用される動物種で行われている。対照的に、羊や山羊などの小さな反芻動物は、男性の生殖器官の毒性を評価するための動物モデルとして使用されることはめったにありません。私たちの知る限りでは、雄羊の同等の精子形成病期分類システムはまだ完全に特徴付けられていません。したがって、この研究は、雄牛の精巣における先体の発達に基づく既存の精子形成の病期分類を、雄牛の精巣の精細管上皮周期に適合させることを目的とした。結果は、雄牛の精巣における先体の発達に基づく精子形成の病期分類が、わずかな変更を加えることで、雄牛の精巣の病期分類に効率的に使用できることを示しています。

[PDF形式でダウンロード \(4947K\)](#)

症例報告

Royal College of Surgeonsラットの腸上皮化生を伴う拡張総胆管に隣接する自発性胆管線維症

Kiyokazu Ozaki, Yui Terayama, Tetsuro Matsuura

2021年34巻4号 p. 339-343

発行日: 2021年

公開日: 2021/10/01

[早期公開] 公開日: 2021/07/17

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0032>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

A 130-week-old male Royal College of Surgeons rat kept as a non-treated animal in a long-term animal study presented with a mass in the hepatic portal region that adhered to a dilated common bile duct and the duodenum. Histopathologically, the solitary mass showed expansive growth with no apparent compression and continued to dilate the common bile duct, which had a hyperplastic epithelium with intestinal metaplasia. The mass mainly consisted of small to large dilated and/or tortuous ducts with abundant dense connective tissue and many inflammatory cells. The single-layer lining epithelium of the duct changed from cuboidal to columnar. Immunohistochemically, the lining cells were positive for cytokeratin 7, cytokeratin 19, and OV-6, which are bile duct markers. Based on the pathological characteristics, the rat was diagnosed as spontaneous cholangiofibrosis adjacent to a dilated common bile duct with intestinal metaplasia.

[PDF形式でダウンロード \(2544K\)](#)

オスのSprague-Dawleyラットの副性腺に巨細胞が形成された自然発生腺癌

Shingo Miyazaki, Takashi Ogawa, Tomoya Onozato, Yuji Okuhara, Tatsuya ...

2021 年 34 卷 4 号 p. 345-351

発行日: 2021年

公開日: 2021/10/01

[早期公開] 公開日: 2021/07/23

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0019>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

In this study, we report the features of an adenocarcinoma with giant cell formation spontaneously occurring in the accessory sex glands of a male 10-month-old Sprague-Dawley rat. A milky white mass was found in the region corresponding to the left seminal vesicle and the left coagulating gland. Histologically, tumor cells exhibited diverse growth patterns, including glandular/trabecular, cystic, and sheet-like growth areas. The tumor cells were pleomorphic, with round- or oval-shaped nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm. Mitotic figures were occasionally observed. Giant cells were also prominent in the sheet-like growth area, with intracytoplasmic vacuoles containing eosinophilic material. The stroma was rich in collagen fibers and fibroblasts. Numerous inflammatory cells were observed in the glandular and cystic lumina and stroma. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for cytokeratin AE1/AE3 and proliferating cell nuclear antigen. In the sheet-like growth area, some of the tumor cells and giant cells were positive for vimentin in the cytoplasm adjacent to the nucleus. Electron microscopy revealed that the tumor cells contained a small number of mitochondria and rough endoplasmic reticulum, and had no basement membrane or desmosome. The giant cells occasionally contained variably sized intracytoplasmic lumina and globular filamentous bodies, probably corresponding to vimentin. Considering these morphological features, the tumor was diagnosed as an adenocarcinoma with the formation of giant tumor cells originating from the male accessory sex glands.

[PDF形式でダウンロード \(3201K\)](#)

A case of spontaneous Zymbal's gland carcinoma with lung metastasis in an aged Fischer 344 rat

Ai Maeno, Yoshimitsu Sakamoto, Motoki Hojo, Yukie Tada, Jin Suzuki, Ak ...

2021 年 34 卷 4 号 p. 353-358

発行日: 2021年

公開日: 2021/10/01

[早期公開] 公開日: 2021/07/23

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0013>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

Zymbal's gland neoplasms are induced in rats through the administration of various carcinogens, but spontaneous neoplasia is rare. This report describes a spontaneous Zymbal's gland carcinoma with lung metastasis found in an aged male Fischer 344 rat. Macroscopically, the dome-like tumor nodule, approximately 30 mm in diameter with ulceration, was located near the ear canal of the rat. No healthy tissue or structure of Zymbal's gland was identified on the corresponding side, while the normal salivary glands and a lacrimal gland were observed. Histologically, a large part of the tumor mass was occupied by poorly differentiated neoplastic cells, the shapes of which were oval to polygonal or fusiform. Additionally, clusters of sebaceous-like foamy cells and squamous metaplasia with

prominent keratinization were observed. Tumor cells were found to metastasize to the lung; these cells displayed histological similarities, including a sebaceous gland-like pattern, to those in the primary site. The tumor cells were immunohistochemically positive for cytokeratin AE1/AE3 or vimentin but negative for CD68, S100, α -smooth muscle actin, von Willebrand factor, and desmin. Our results indicate that the tumor was a poorly differentiated Zymbal's gland carcinoma with lung metastasis.

[PDF形式でダウンロード \(5707K\)](#)

Short Communication

Genome editing of *Nf1*, *Pten*, and *Trp53* in neonatal mice induces glioblastomas positive for oligodendrocyte lineage transcription factor 2

Hiromi Yamamoto, Keisuke Yamamura, Haruka Nagasaki, Takamasa Suzuki, F ...

2021 年 34 巻 4 号 p. 359-365

発行日: 2021年

公開日: 2021/10/01

[早期公開] 公開日: 2021/07/23

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0029>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

To generate a mouse glioblastoma model by genome editing, we introduced Cas9 protein and guide RNAs specific for *Nf1*, *Pten*, and *Trp53* into the neonatal mouse forebrain by electroporation. We found a high incidence (approximately 90%) of glial tumor development, including glioblastomas, 15 weeks later. The histological features of the tumors were similar to those of diffuse gliomas and, in some cases, similar to human glioblastomas, with microvascular proliferation (glomeruloid structure). In addition, unlike glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive glioblastomas generated using a similar method in a previous model, the majority of tumor cells were positive for oligodendrocyte lineage transcription factor 2, but negative for GFAP and neurofilaments. One base pair insertions identical to those seen in a previous model were found around the target sequences in *Nf1*, *Pten*, and *Trp53*, and additional deletions were found only in *Pten*. Considering that the histological characteristics were different from those seen in the previous model, our new model provides an additional research tool to investigate the early stages of glioblastoma development.

[PDF形式でダウンロード \(7484K\)](#)

Technical Report

Karnovsky's fixative prevents artifacts appearing as vacuolation derived from tissue processing in kidneys treated with antisense oligonucleotide

Hironobu Nishina, Tetsuya Sakairi, Akane Kashimura, Hiroko Sato, Mao M ...

2021 年 34 巻 4 号 p. 367-371

発行日: 2021年

公開日: 2021/10/01

[早期公開] 公開日: 2021/06/07

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0007>

[ジャーナル](#) [オープンアクセス](#)[抄録を非表示にする](#)

Antisense oligonucleotide (ASO) therapies have been identified as a new treatment modality for intractable diseases. In kidneys treated with ASOs, vacuoles, in addition to basophilic granules, are often observed in the proximal tubules. Some reports have described that these vacuoles are likely to be a secondary phenomenon resulting from the extraction of ASOs during tissue processing. In this study, we compared renal morphology after fixation with Karnovsky's fixative or 4% paraformaldehyde phosphate buffer (PFA) with that of 10% neutral-buffered formaldehyde solution (NBF). Female Sprague-Dawley rats, intravenously treated four times with 50 mg/kg locked nucleic acid containing antisense oligonucleotides (LNA-ASOs) for 1 or 2 weeks, were examined. Microscopically, vacuoles and basophilic granules in the proximal tubules were observed in the kidneys fixed with NBF. Basophilic granules are indicative of the accumulation of ASOs. Moreover, some of the vacuoles also contained faint basophilic granules, suggesting that the vacuoles were relevant to the accumulation of ASOs. Although moderate vacuolation was observed in the proximal tubules, the majority of the vacuolated epithelia were negative for kidney injury molecule-1 on immunohistochemical staining. Vacuoles in the proximal tubules were not observed in samples subjected to Karnovsky's fixation, although basophilic granules were observed. In samples subjected to PFA fixation, vacuoles and basophilic granules were observed in the proximal tubules, similar to those in samples subjected to NBF fixation. Overall, our findings demonstrated the possibility of overestimation of vacuolation due to artifacts during tissue processing when using conventional NBF fixation. Karnovsky's fixative is considered a useful alternative for distinguishing artificial vacuoles from true nephrotoxicity.

[PDF形式でダウンロード \(1362K\)](#)

編集・発行：日本毒性病理学会
制作・登載者：株式会社アイペック