

Journal of Toxicologic Pathology

Online ISSN : 1881-915X

Print 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](#)

35 巻, 2 号

選択された号の論文の7件中1~7を表示しています

Original Article

Deep learning-based image-analysis algorithm for classification and quantification of multiple histopathological lesions in rat liver

Taishi Shimazaki, Ameya Deshpande, Anindya Hajra, Tijo Thomas, Kyotaka ...

2022 年 35 巻 2 号 p. 135-147

発行日: 2022年

公開日: 2022/04/13

[早期公開] 公開日: 2021/11/27

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0053>[ジャーナル](#) [オープンアクセス](#)[抄録を非表示にする](#)

製薬業界では、前臨床安全性評価試験において、人工知能（AI）ベースの画像解析がますます利用されるようになってきている。本論文では、前臨床毒性学研究のためのAIベースのソリューションを紹介する。我々は、U-Netベースの深層学習ネットワークを用いて、若いSprague Dawleyラットの肝臓の全スライド画像（WSI）における複数の典型的な病理組織所見を学習し定量化する一連のアルゴリズムを訓練した。学習したアルゴリズムを255枚の肝臓WSIを用いて検証し、肝臓の7種類の病理組織所見（空胞化、胆管過形成、単細胞壊死を含む）を検出、分類、定量化した。アルゴリズムは、異常部位の検出において一貫して良好な性能を示した。全検体の約75%が真陽性または真陰性に分類された。一般に、空胞化や単細胞壊死のような周囲の正常構造との境界が明確な所見は、高い統計的スコアで正確に検出された。定量解析の結果、「所見なし」と「異常所見」の間の閾値に基づく診断の分類は、専門の病理医が行う診断とよく相関していた。しかし、肝細胞肥大症などの境界があいまいな所見に対するスコアは悪かった。これらの結果は、深層学習ベースのアルゴリズムが、ラット肝臓WSIにおいて複数の所見を同時に検出、分類、定量化できることを示唆しています。したがって、病理組織学的評価、特にラット毒性試験における一次スクリーニングのための有用な支援ツールとなり得る。

[PDF形式でダウンロード \(8371K\)](#)

CD44 expression in the bile duct epithelium is related to hepatic fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis rats induced by a choline-deficient, methionine-lowered, L-amino acid diet

Kinuko Uno, Katsuhiko Miyajima, Marika Toma, Noriko Suzuki-Kemuriyama, ...

2022年 35 巻 2 号 p. 149-157

発行日: 2022年

公開日: 2022/04/13

[早期公開] 公開日: 2021/12/06

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0069>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

非アルコール性脂肪性肝炎は生活習慣病の一つであり、世界的に脅威が高まっている。非アルコール性脂肪肝炎を含む慢性肝疾患に起因する肝線維化は、脂肪沈着や炎症などの肝病変の中でも死亡率と密接な相関があると言われています。したがって、肝線維化の診断・治療ターゲットとなる因子を同定することが重要である。本研究では、コリン欠乏、メチオニン低下、L-アミノ酸食を与えたラットの肝線維化におけるCD44の機能、特に胆管上皮の増殖に関して検討した。雄のFischer 344ラットにコリン欠乏、メチオニン低下、L-アミノ酸食を2、4、13、または26週間与えた。この飼料は体重を減少させ、アスパラギン酸およびアラニンアミノトランスフェラーゼのような肝臓障害を示す血清パラメーターのレベルを上げ、肝臓の炎症および線維化関連の遺伝子発現を上昇させ、肝細胞の脂肪性変化、炎症細胞浸潤および線維化を含む肝病変の発生を招いた。肝臓のヒアルロン酸は合成され、肝組織に沈着した。CD44 mRNAとタンパク質の両方の発現は、実験期間中、有意に増加した。CD44タンパク質は、ヒアルロン酸が沈着した周囲の胆管上皮の一部で観察され、これらの胆管病変は肝線維化の領域と一致していた。したがって、胆管上皮に発現するCD44は、非アルコール性脂肪肝炎に関連した肝線維化を制御するためのターゲットとなる可能性がある。

[PDF形式でダウンロード \(2782K\)](#)

Testicular alterations in cryptorchid/orchiopexic rats chronically exposed to acrylamide or di-butyl-phthalate

Thania R. R. Lima, Nathália P. Souza, Ana P. Ferragut Cardoso, Lígia M ...

2022年 35 巻 2 号 p. 159-170

発行日: 2022年

公開日: 2022/04/13

[早期公開] 公開日: 2022/03/07

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0045>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

Sprague-Dawley (SD) ラットを妊娠12日目から出生後16週目までアクリルアミド (AA) またはジブチルフタレート (DBP) に暴露すると、離乳時に確立した実験的停留睪丸に伴う精巣変化の回復に対するchiopexyの有効性が低下することが示されてきた。ここでは、AAまたはDBPが停留睪丸・chiopexicラットの精巣に及ぼす長期的影響について情報を提供する。子宮内で 10 mg/kg/day の AA または 500 mg/kg/day の DBP に曝露した雄の子ラットは、第 3 PNW に両側停留睪丸、第 6 週に睪丸摘出手術を受け、その後 58 週まで食事を通して化学物質に曝露され続けた。試験薬物の種類にかかわらず、精細管に重篤な質的・量的変化が認められ、ライディッヒ細胞数が増加した。また、c-Kitおよび胎盤アルカリホスファターゼ標識生殖細胞を含む尿細管数が対照群に比べそれぞれ増加および減少しており、アポトーシスと細胞増殖のプロセスのアンバランスが示唆された。この 1 年間の試験終了時の精巣病変の組織学的スコアは、前回の 16 週間の試験よりも高かったことから、ラットを毒性物質 AA または DBP に曝露すると、子宮内胎児期から化学物質によって引き起こされる精巣変化が増強し、睪丸を正常な形態に回復させるchiopexy の効果が損なわれることが示唆された。今回の実験プロトコールは、ヒトの自然な停留精巣を完全に再現したものではないが、今回の発見は、外来化学物質に長期間曝露された可能性のある停留精巣/chiopexic精巣に生じる変化の理解に貢献するものと思われる。

[PDF形式でダウンロード \(2506K\)](#)

Microarray-based gene expression analysis combined with laser capture microdissection is beneficial in investigating the modes of action of ocular toxicity

Makoto Shirai, Noriyo Niino, Kazuhiko Mori, Kiyonori Kai

2022 年 35 巻 2 号 p. 171-182

発行日: 2022年

公開日: 2022/04/13

[早期公開] 公開日: 2021/12/18

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0064>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

網膜はいくつかの層から構成されており、薬剤は網膜と脈絡膜に別々に作用する。そのため、毒物の標的層を調べることによって、その作用機序に関わる有用な情報を得ることができる。ここでは、N-methyl-N-nitrosoureaを投与したラットの標的層と眼球全体の試料をレーザーキャプチャーマイクロダイセクションで採取し、マイクロアレイ解析で得られた遺伝子発現プロファイルを比較しました。パスウェイ解析の結果、レーザー捕捉顕微鏡で採取した試料と眼球全体の試料とでは、異なるパスウェイに変化があることが示唆された。グリア細胞の組織学的分布と一致して、炎症に関連するいくつかのパスウェイのアップレギュレーションが全球サンプルでのみ観察された。個々の遺伝子発現解析の結果、レーザーキャプチャーマイクロダイセクションサンプルでは、カスパーゼや解糖関連遺伝子発現の変化など、いくつかの遺伝子発現変化が認められた。これはN-methyl-N-nitrosourea処理動物に関する過去の報告と同様であるが、全球サンプルではカスパーゼや解糖関連遺伝子発現は変化しなかったか、予想外に変化していた。レーザーキャプチャーマイクロダイセクションによる解析から、N-methyl-N-nitrosourea による網膜毒性の作用機序に関与する新たな候補遺伝子を見出した。これらの結果は、特定の毒素が標的とする可能性のある特定の網膜層が、薬剤誘発性眼毒の原因遺伝子を同定する上で有益であることを示唆するものであった。

[PDF形式でダウンロード \(1451K\)](#)

Elevated level of microRNA-210 at the initiation of muscular regeneration in acetic acid-induced non-ischemic skeletal muscular injury in mice

Yuichi Takai, Takeshi Watanabe, Tomoya Sano

2022年 35巻 2号 p. 183-192

発行日: 2022年

公開日: 2022/04/13

[早期公開] 公開日: 2021/12/24

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0061>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

非虚血性組織傷害における低酸素誘導性マイクロRNAであるmicroRNA-210レベルの変化はよく知られていない。本研究では、非虚血性組織傷害モデルとして酢酸誘発骨格筋傷害の病理組織学的時間経過を特徴づけ、定量ポリメラーゼ連鎖反応解析を用いてmicroRNA-210、低酸素誘導性因子1 α 、成長因子の発現を検討した。C57BL/6Jマウスに3%(v/v)酢酸を単回筋肉内投与したところ、投与3時間後から筋線維の局所凝固壊死が認められ、投与1日後にはF4/80およびGalectin-3陽性M2マクロファージの浸潤が確認された。筋再生は、M2マクロファージの浸潤が最も顕著であった3日後から14日後まで開始された。Hif1 α とHgfの発現は3時間後から増加し、microRNA-210レベルは投与後3日目以降に増加した。しかし、Igf1やVegfの発現量には明らかな増加は認められなかった。浸潤マクロファージと再生筋繊維は、免疫組織化学またはin situハイブリダイゼーションで評価すると、低酸素誘導因子1 α 、microRNA-210、肝細胞増殖因子が陽性であった。本研究では、マウスに酢酸を単回筋肉内注射した後の筋壊死とその後の再生において、M2マクロファージの支配的な浸潤が観察された。この非虚血性組織損傷モデルでは、筋損傷直後にhif1 α レベルの上昇が認められ、組織再生開始時にはmicroRNA-210レベルの上昇が認められ、組織の保護・修復に効果があることが示された。

[PDF形式でダウンロード \(2628K\)](#)

LPS-TLR4/MD-2-TNF- α signaling mediates alcohol-induced liver fibrosis in rats

Wen-Ling Mou, Shi-Ru Chen, Zhen-Ting Wu, Li-Hua Hu, Ji-Ye Zhang, Hong- ...

2022年 35巻 2号 p. 193-203

発行日: 2022年

公開日: 2022/04/13

[早期公開] 公開日: 2022/02/26

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0018>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

肝線維症は、肝臓の炎症に起因し、肝硬変や肝癌へと進行する。非アルコール性肝疾患は、Toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation factor-2 (MD-2)-tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) シグナル経路が介在することが知られている。

本研究では、アルコール性肝障害もこの経路を介するかどうかを検討することを目的とした。この目的のために、まず、アルコールを投与して肝線維化モデルラットを樹立した。次に、このラットに抗TLR4抗体および抗MD-2抗体を注射した。Real Time Quantitative PCR (RT-qPCR) とウェスタンブロッティングにより、TLR4/MD-2-TNF- α シグナル経路の活性化と肝星細胞 (HSC) を検出した。さらに、肝線維化に関連する分子の発現を推定した。ラット肝組織の形態は、hematoxylin-eosin染色およびMasson染色により観察した。in vitro研究では、肝臓から分離したKupffer細胞 (KC) にsi-TLR4とsi-MD-2をトランスフェクトし、造血幹細胞と共培養し、造血幹細胞の活性を測定した。その結果、アルコール処理はTLR4/MD-2-TNF- α シグナル経路を活性化し、肝線維化に関連する分子をアップレギュレートすることが判明した。しかし、TLR4とMD-2の阻害はこの傾向を部分的に逆転させた。注目すべきは、in vitroの研究で、KCsのTLR4とMD-2をノックダウンすると、LPSによるKCsと造血幹細胞の活性化が部分的に抑制されることが示されたことである。全体として、本研究は、アルコールがLPS-TLR4/MD-2-TNF- α シグナル伝達経路を介して肝線維症を誘発することを示した。

[PDF形式でダウンロード \(7886K\)](#)

Case Report

Malignant stromal cell tumor of the spleen in a WBN/Kob rat

Yui Terayama, Tetsuro Matsuura, Kiyokazu Ozaki

2022年 35巻 2号 p. 205-209

発行日: 2022年

公開日: 2022/04/13

[早期公開] 公開日: 2022/01/01

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2021-0067>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

齧歯類では原発性脾臓間質腫瘍はほとんど報告されていない。今回、長期動物試験で無処置動物として飼育されていた90週齢の雄WBN/Kobラットの脾臓に結節性線状腫瘍を認めた症例を報告する。病理組織学的に、円形から短紡錘形の腫瘍細胞が固い増殖様式で配列していた。浸潤性増殖、異所性分裂、高い有糸分裂活性 (10高倍率視野 [2.37 mm²] あたり46個) が多巣性に認められたが、ほとんどの腫瘍細胞は軽度の核多形性を示した。銀の含浸パターンは赤色歯髄のマージナルゾーンに対応した。免疫組織化学的には、腫瘍細胞はfascinとdesminの二重陽性で、Iba-1とOX-6の発現が限局的に陽性であった。これらの特徴は、赤色果肉の辺縁帯に存在する線維芽細胞性網状細胞や樹状細胞で観察される特徴と類似していた。これらの所見から、本症例の脾臓の悪性間質細胞腫瘍は、線維芽細胞性網状細胞と樹状細胞の両方の特徴を有していたことが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(5884K\)](#)

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