

# 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](#)

## 最新号

選択された号の論文の9件中1~9を表示しています

## In Memoriam

### [Honorary Member, Michihito Takahashi, M.D., Ph.D., 1937–2022](#)

Akiyoshi Nishikawa, Shoji Fukushima

2022年 35巻 4号 p. 281-282

発行日: 2022年

公開日: 2022/10/19

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2022-m1>

[ジャーナル](#) [オープンアクセス](#)

[PDF形式でダウンロード \(406K\)](#)

## Review

### [Early detection of urinary bladder carcinogens in rats by immunohistochemistry for \$\gamma\$ -H2AX: a review from analyses of 100 chemicals](#)

Takeshi Toyoda, Kumiko Ogawa

2022年 35巻 4号 p. 283-298

発行日: 2022年

公開日: 2022/10/19

[早期公開] 公開日: 2022/08/18

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0061>

[ジャーナル](#) [オープンアクセス](#)

[抄録を非表示にする](#)

化学物質の安全性評価において、長期の発がん性試験に代わる短期的な手法の開発が急務となっている。我々は、ラットを用いた28日間反復経口投与毒性試験の病理組織標本を用いて、DNA損傷のバイオマーカーとして確立されている $\gamma$ -H2AXの免疫組織化学的解析により、膀胱発がん物質を早期に検出できることを報告した。未投与ラットの膀胱尿路上皮における $\gamma$ -H2AX形成が著しく低いことから、化学物質曝露後の $\gamma$ -H2AX陽性細胞の増加は、比較的容易に確認することが可能である。これまでに調べた100種類の化合物のうち、膀胱発がん物質は高い感度(33/39; 84.6%)と特異性(58/61; 95.1%)で検出することができる。予想通り、遺伝毒性膀胱発がん物質の曝露後に $\gamma$ -H2AX形成レベルが高くなる傾向があったが、非遺伝毒性膀胱発がん物質も、おそらく持続的な増殖刺激に伴う二次DNA損傷を介して $\gamma$ -H2AX陽性細胞数を増加させることが示された。膀胱尿路上皮における $\gamma$ -H2AX形成は、ラットとマウスの膀胱発がんに対する感受性の種差を反映しており、腫瘍の発生強度と関連した明確な用量依存性を示すとともに、高い再現性を有していることがわかった。 $\gamma$ -H2AX単独の評価では偽陰性を示す膀胱発がん物質も、アルデヒド脱水素酵素1A1などの膀胱幹細胞マーカーの免疫染色との併用評価で検出可能であった。本法は、化学物質の安全性評価でよく用いられるげっ歯類28日間反復投与毒性試験のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて、従来の免疫染色に簡単に追加するだけで実施できるため、膀胱発がん物質の早期発見に有用であると考えられる。

[PDF形式でダウンロード \(2166K\)](#)

## Original Article

### Changes in 5-Fluorouracil-induced external granular cell damage during the time-course of the developing cerebellum of infant rats

Yuko Yamaguchi, Tsubasa Saito, Mizuho Takagi, Tomomi Nakazawa, Kazutos ...

2022年35巻4号 p. 299-311

発行日: 2022年

公開日: 2022/10/19

[早期公開] 公開日: 2022/05/30

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0003>

ジャーナル オープンアクセス

5-FUは、チミジル酸合成酵素を阻害することによりDNAの合成と複製を阻害する化学療法剤として広く使用されている。本研究では、5-FUによる小脳外顆粒細胞(EGC)の変化を明らかにし、その背後にある可能性のある機構を解明することを目的とした。6日齢の乳児ラットに5-FUを40 mg/kg皮下投与し、投与後6、9、12、24時間(HAT)、投与後2、4、10日(DAT)に小脳を観察した。外顆粒層(EGL)の幅は、5-FU投与群では24時間後から4日後まで対照群に比べ減少した。しかし、5-FU群では10DATで対照群と同程度の幅となった。アポトーシス細胞数、cleaved caspase 3-labeling index(LI%)、p21cip1-LI%、p53、p21cip1、Fas mRNAの発現レベルは24 HATで上昇した。しかし、PumaとBax mRNAの発現レベルには、どの時点でも変化は見られなかった。BrdU-LI%は6日目と12日目に増加したが、24日目には減少した。リン酸化ヒストンH3-LI%は6HATから2DATにかけて減少した。分子層の幅は10 DATで対照群に比べ減少した。プルキンエ細胞の発達には差が見られなかった。これらの結果から、5-FUはミトコンドリア経路の関与なしにFasおよびカスパーゼ3の活性化を介してEGCのアポトーシスを誘導し、p53依存性のG1-SおよびG2-M期停止を誘導して細胞増殖を抑制することが明らかとなった。

PDF形式でダウンロード (6632K)

## Lack of hepatocarcinogenicity of 2,2'-[1,2-ethanediylbis(oxymethylene)]bis-oxirane, 3-hydroxy-2-naphthoic acid, and acetoacetanilide in a medium-term rat liver bioassay

Hiroshi Yamagata, Tsubasa Saito, Takezo Okamoto, Kensuke Satomoto, Tat ...

2022年 35巻 4号 p. 313-320

発行日: 2022年

公開日: 2022/10/19

[早期公開] 公開日: 2022/08/01

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0010>

ジャーナル オープンアクセス

2,2'-[1,2-エタンジイルビス(オキシメチレン)]ビスオキシラン(エチレングリコールジグリシジルエーテル: EGDE), 3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸(HNA)およびアセトアセタニリド(AAA)の発がん性について、職業安全評価として中期ラット肝バイオアッセイにより検討した。F344雄ラットにジエチルニトロサミン(200 mg/kg体重(bw)/日)を単回腹腔内投与し、2週間後からEGDEを6, 20および60 mg/kgbw/日, HNAを20, 60および200 mg/kgbw/日, AAAを60, 200および600 mg/kgbw/日投与し、6週間経口摂取させた。陽性対照群にはフェノバルビタールナトリウム溶液(PB, 25 mg/kg bw/day)を経口投与し、陰性対照群にはジビクル(水/コーン油)を6週間経口投与し、陽性対照群にはフェノバビタールナトリウム溶液(PB, 25 mg/kg bw/day)を経口投与した。本モデルにおける被験物質の投与期間中は、水/コーン油)を投与した。すべての動物に3週目に3分の2部分肝切除術を施し、8週目に安楽死させた。EGDE、HNA、AAA投与群のいずれにおいても、グルタチオンS-トランスフェラーゼ胎盤型(GST-P)陽性の肝細胞病巣の数および面積は増加しなかった。しかし、PBを投与した陽性対照群では、GST-P陽性病巣の数および面積が有意に増加した。この結果から、EGDE、HNAおよびAAAは、ラットにおいて肝発癌性を示さないことが示唆された。

PDF形式でダウンロード (953K)

## Chemical-induced lung tumor in Tg-rasH2 mice: a novel mouse tumor model to assess immune checkpoint inhibitors combined with a chemotherapy drug

Teruaki Hagiwara, Takamasa Numano, Tomomi Hara, Taiki Sugiyama, Yukino ...

2022年 35巻 4号 p. 321-331

発行日: 2022年

公開日: 2022/10/19

[早期公開] 公開日: 2022/06/26

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0040>

ジャーナル オープンアクセス

皮下腫瘍モデルでは、腫瘍の微小環境の変化により、皮下腫瘍と親腫瘍の間で治療反応に差が生じることがある。そこで、皮下腫瘍モデルの代替として、遺伝子改変マウス（Tg-rasH2マウス）と2段階の化学発がんを組み合わせた肺がんモデルを作製した。このモデルでは、Tg-rasH2マウスに1-ethyl-1-nitrosoureaを投与した後、butylhydroxytolueneを投与した。マウスは、治療開始から5週間後に肺腺腫を発症した。その後、抗マウスPD-1抗体（ $\alpha$ -mPD-1）またはアイソタイプコントロールを週2回、4週間腹腔内投与した。腫瘍の成長は、連続的にスライスした肺の病理組織標本における相対的な腫瘍面積を測定することによって調べた。治療群と対照群の肺腫瘍面積には、統計的に有意な差は認められなかった。次に、マウスモデルにおいて、ゲムシタビンと組み合わせた $\alpha$ -mPD-1の抗腫瘍効果を調べた2番目の実験が行われた。マウスは、治療群に10mg/kgのゲムシタビンを週1回腹腔内注射した以外は、実験1と同じように処置された。実験1とは対照的に、併用療法は肺の相対的な腫瘍面積を有意に減少させた。この結果は、ゲムシタビンと抗ヒトPD-1抗体シンチリマブとの併用治療が非小細胞肺癌患者に有効であったことを示す第III相臨床試験（ORIENT-12）の結果とも類似している。このように、このマウスモデルは、様々な免疫療法と化学療法薬の併用による抗腫瘍効果を前臨床的に評価するための実行可能な手段となり得るものです。

[PDF形式でダウンロード \(3291K\)](#)

## Kidney organoid derived from renal tissue stem cells is a useful tool for histopathological assessment of nephrotoxicity in a cisplatin-induced acute renal tubular injury model

Shota Ueno, Kenji Kokura, Yasushi Kuromi, Mitsuhiro Osaki, Futoshi Oka ...

2022年 35巻 4号 p. 333-343

発行日: 2022年

公開日: 2022/10/19

[早期公開] 公開日: 2022/07/18

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0006>

ジャーナル オープンアクセス

これまで、成体ラットのネフロンS3セグメントから分離した腎組織幹細胞（KS細胞）由来のオルガノイドが開発・評価されてきた。しかし、これらのオルガノイドの病理組織学的評価に関するデータは限られている。そこで、本研究では、これらのオルガノイドの特性を病理組織学的に検討し、シスプラチン処理による腎毒性の変化を評価した。その結果、オルガノイドの管状構造は、これまでの知見と同様に、概ね単層の細胞によって裏打ちされていることが確認された。この管状構造の内腔側には、微絨毛が電子顕微鏡で独占的に観察された。さらに、尿細管構造の内腔側は、近位尿細管のマーカであるアクアポリン-1（Aqp1）陽性であった。シスプラチン処理により、細胞質空胞化を含む細胞死と変性が誘発された。

シスプラチン投与により、オルガノイドの尿細管構造内の細胞において、細胞質空胞化を含む細胞死と変性が誘発された。シスプラチン毒性は、 $\gamma$ -H2AX（DNA損傷のマーカ）の誘導とphospho-histone H3（細胞分裂のマーカ）レベルの低下と関連しています。腎毒性評価の際、腎臓オルガノイドは天然の腎臓と類似した様々な特徴を示したことから、腎毒性の予測に利用できる可能性が示唆された。本研究で得られたオルガノイドの組織学的評価から、腎毒性の発現機序に関する知見が得られた。

[PDF形式でダウンロード \(2808K\)](#)

## Case Report

## Inflammation of the cardiac coronary artery in ICR mice

Kyohei Yasuno, Masako Imaoka, Tetsuya Ohsawa, Keiko Okado, Kiyonori Ka ...

2022年 35巻 4号 p. 345-348

発行日: 2022年

公開日: 2022/10/19

[早期公開] 公開日: 2022/06/11

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0022>

ジャーナル オープンアクセス

ICRマウスでは、毒性試験において心臓冠動脈の炎症が時折観察されるが、組織学的な検討はあまりなされていない。ここでは、6-8週齢のICRマウスを用い、関連する病変の詳細な組織学的検討を行った。右心室壁の冠状動脈炎は142匹中10匹（7.0%）に観察された。病理組織学的検査では、軽症例では血管平滑筋細胞の肥大と血管周囲へのマクロファージの浸潤が認められた。中等度から著明な症例では、軽度の症例に見られる変化に加えて、血管平滑筋細胞の単細胞壊死、中膜の出血、血管壁のフィブリノイド壊死が観察された。中等症例の電子顕微鏡観察では、破裂を示唆する内部の弾性薄板が不連続になり、弾性薄板下の血管平滑筋細胞には変性と壊死が見られた。これらのことから、病変は内部弾性薄板の破裂と血管平滑筋細胞の壊死、および漏出した血漿成分による血管および血管周囲の炎症として発症したと考えられる。ICRマウスでは、右心室にまれにジストロフィーカルシノーシス（DCC）が発生することが知られている。DCCは壊死した心筋線維に生じた局所的な石灰化と定義され、その病態は異所性石灰化が関与していると考えられている。炎症部位を含む心臓のどの部位にも石灰化は認められなかったことから、我々のICRマウスで見られた心臓動脈炎症の病態はDCCとは異なると考えられた。

PDF形式でダウンロード (2589K)

## Primary epididymis squamous cell carcinoma in a CB6F1-Tg rasH2 mouse

Manabu Ikeda, Toshihisa Fujiwara, Junko Fujishima, Airo Yukawa, Kinji ...

2022年 35巻 4号 p. 349-353

発行日: 2022年

公開日: 2022/10/19

[早期公開] 公開日: 2022/06/30

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0047>

ジャーナル オープンアクセス

rasH2-Tgマウスを用いた26週間の発がん性試験において、N-methyl-N-nitrosoureaを投与した陽性対照群の雄マウスに精巣上体上の扁平上皮がんが観察された。N-methyl-N-nitrosourea投与21週後に安楽死させた29週齢の雄rasH2-Tgマウスでは、左頭頂精巣上体に白灰色の腫瘤を認めた。腫瘤は結節性で、上皮性腫瘍の成長を示唆する肺胞、シート状および海綿状構造を形成する多形性の腫瘍細胞から構成されていた。これらの細胞は石ころのような配列を示し、細胞間ブリッジを形成していた。角化はまれにしか観察されなかった。Periodic acid-methenamine-silver stainingは、腫瘍細胞の肺胞構造の周囲に親水性の繊維構造を示した。免疫組織化学的には、腫瘍細胞はサイトケラチンAE1/AE3とサイトケラチン14に陽性、サイトケラチン5, p63, uroplakin III, vimentin, desmin, および $\alpha$ SMAに陰性であった。これらの免疫組織化学的結果は、腫瘍細胞が精巣上体管に由来することを示唆するものであった。また、腸間膜リンパ節、鼠径リンパ節、臍頭十二指腸リンパ節に転移病変が認められた。これらの結果から、本腫瘍は精巣上体原発扁平上皮癌と診断された。これはrasH2-Tgマウスの精巣上体原発扁平上皮癌の最初の報告である。

[PDF形式でダウンロード \(3915K\)](#)

## Technical Report

### *In vivo* screening of subcutaneous tolerability for the development of novel excipients

Yuichi Takai, Stephanie Powlin, Yasuyuki Awasaki, Toshiaki Yamauchi, T ...

2022年 35巻 4号 p. 355-360

発行日: 2022年

公開日: 2022/10/19

[早期公開] 公開日: 2022/06/10

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0035>

ジャーナル オープンアクセス

安全な皮下投与製剤を開発し、局所刺激性のリスクを最小化するためには、医薬品有効成分と賦形剤の組成を最適化することが不可欠である。医薬品有効成分の物理化学的性質によっては、医薬品有効成分の安定性や溶解性を向上させるために、追加の賦形剤が必要となる場合がある。しかし、これらの賦形剤の中には、これまで注射剤に使用されていないものもある。このような賦形剤、特に皮下投与に使用される賦形剤については安全性データが不足しているため、製剤開発の初期段階において局所刺激性の可能性を評価することが重要である。我々は、界面活性剤、ポリマー、脂質などの新規賦形剤候補24種を配合した44製剤について、ラットの単回皮下投与での忍容性を評価した。賦形剤製剤は、注射量1 mLの単回ボーラス皮下注射で投与した。注射部位は2日間観察し、肉眼および顕微鏡で観察した。また、注射部位を2日間観察し、肉眼観察および顕微鏡観察を行い、各所見の重症度、発生率および病態生理から局所忍容性を評価した。組織傷害を示す組織変性や壊死を起こした製剤は、刺激性があり忍容性が低いと判断した。ラットを用いた単回皮下投与スクリーニング試験は、製剤最適化段階における賦形剤候補の安全性ランク付けに有効であると考えられた。

[PDF形式でダウンロード \(1132K\)](#)

DeepL translation / AEIC trial