

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](#)

36 巻, 3 号

選択された号の論文の4件中1~4を表示しています

Original Article

Pretreatment with tadalafil attenuates cardiotoxicity induced by combretastatin A4 disodium phosphate in rats

Yoshiyasu Nagashima, Ryota Tochinnai, Shin-ichi Sekizawa, Daiki Kato, T ...

2023 年 36 巻 3 号 p. 151-158

発行日: 2023年

公開日: 2023/07/01

[早期公開] 公開日: 2023/02/15

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0143>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

コンブレタスタチンA4リン酸二ナトリウム (CA4DP) は、微小管解体剤であるコンブレタスタチンA4 (CA4) のプロドラッグであり、腫瘍細胞の増殖を抑制し、腫瘍中の血管内皮細胞の形態変化とアポトーシスを誘導することにより抗腫瘍効果を示す。しかし、虚血や高血圧による心毒性は重篤な有害事象である。本研究では、ホスホジエステラーゼ (PDE) 5阻害薬が心臓や末梢血管を拡張させることに着目し、PDE5阻害薬であるタダラフィルを併用投与することで、CA4DPの抗腫瘍効果を変化させることなく、心毒性を減弱させることができるかどうかを検討することを目的とした。心毒性を調べるため、CA4DPおよび/またはtadalafilをラットに投与し、血圧、心エコー、病理組織、心筋のcGMP濃度を調べた。CA4DPの投与は収縮期血圧を上昇させ、心機能を低下させ、心筋のcGMP濃度を低下させ、心筋細胞の壊死を引き起こした。タダラフィルの併用は、これらのCA4DP誘発性の変化を抑制した。抗腫瘍効果を調べるために、イヌ乳腺癌細胞株 (CHMp-13a) およびヒト臍帯静脈内皮細胞をCA4および/またはタダラフィルとともに培養し、細胞増殖および内皮血管管破壊を調べた。CHMp-13a細胞をヌードマウスに移植し、CA4DPおよび/またはtadalafilで処理した。CA4により誘発された細胞増殖の阻害および内皮血管管の破壊は、tadalafilとの併用により影響を受けず、異種移植マウスにおけるCA4DPの抗腫瘍効果は、tadalafilの併用により低下しなかった。これらの結果から、CA4DPによる心筋障害は、tadalafilの併用により抗腫瘍効果を維持しながら減弱することが明らかとなった。

[PDF形式でダウンロード \(4963K\)](#)

Effects of cyclophosphamide on rat placental development

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

2023年 36巻 3号 p. 159-169

発行日: 2023年

公開日: 2023/07/01

[早期公開] 公開日: 2023/03/24

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0144>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

妊娠ラットの胎盤発育に対するシクロホスファミド (CPA) の形態学的影響を検討した。妊娠ラットにCPAを0 mg/kg (対照群)、25 mg/kgを妊娠12日目 (GD12投与群)、25 mg/kgをGD14日目 (GD14投与群) に単回腹腔内投与した。CPA投与群では胎児および胎盤重量が減少し、CPA GD 12投与群ではGD 17以降に胎児が完全に吸収され、CPA GD 14投与群では外形奇形が認められた。病理組織学的には、CPAは胎盤の各部位でアポトーシスおよび/または細胞増殖抑制を誘導した。迷路帯では、合胞体栄養細胞が選択的に減少し、小さな胎盤となった。基底部では海綿状栄養芽細胞が減少し、グリコーゲン細胞島が低形成となった。さらに、GD15では、少数の間質性絨毛芽細胞が基底帯から後房腺に浸潤していた。これらの病変の重症度は、CPA GD 12投与群でCPA GD 14投与群よりも高かった。後葉腺では、子宮ナチュラルキラー細胞の数は減少していたが、後葉腺の発達に影響はなかった。

[PDF形式でダウンロード \(8643K\)](#)

Twelve-month *in utero* safety assessment of gardenia blue, a natural food colorant

Robert R. Maronpot, Michael Streicker, Debabrata Mahapatra, Rebecca Mo ...

2023年 36巻 3号 p. 171-179

発行日: 2023年

公開日: 2023/07/01

[早期公開] 公開日: 2023/04/04

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2023-0030>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

食用色素Gardenia jasminoides Ellisを0.0%、0.1%、0.5%、1.5%、3.0%および5.0%の食餌曝露量でSprague Dawleyラットに投与し、交配期、妊娠期、授乳期、出生後の発育、および離乳後12ヶ月間 (3ヶ月および6ヶ月の中間評価を含む) のT細胞依存性抗体反応、神経毒性、臨床病理学および解剖学的病理学的所見を測定した。消化管、腸間膜リンパ節および腎臓の青色着色は、剖検時のみ投与ラットに認められ、最低投与量では青色着色は最小で、どの組織にも病理組織学的相関は認められなかった。中間時点および最終時点において、血液学、臨床化学、リンパ組織の強化評価、組織病理学に一貫した治療関連の変化はなく、生存は良好であった。

T細胞依存性抗体反応と神経毒性スクリーニングは、治療ラットでは陰性であった。観察されない有害影響レベル（NOAEL）は、クチナシ青5.0%と決定された（交配前の親雄および雌でそれぞれ2,854.5および3,465.4 mg/kg/日、最大12ヶ月の曝露後の雄および雌の子でそれぞれ3,113.5および4,049.6 mg/kg/日）。

[PDF形式でダウンロード \(817K\)](#)

Short Communication

Analyses of damage-associated molecular patterns, particularly biglycan, in cisplatin-induced rat progressive renal fibrosis

Minto Nakagawa, Takeshi Izawa, Mitsuru Kuwamura, Jyoji Yamate

2023年 36巻 3号 p. 181-185

発行日: 2023年

公開日: 2023/07/01

[早期公開] 公開日: 2023/03/22

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0148>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

損傷関連分子パターン（DAMPs）とその受容体（TLR-2および-4）は、腎線維症において重要な役割を果たしている可能性があり、その病態は複雑である。我々は、6mg/kg体重のシスプラチンを単回腹腔内注射して誘発されたラットの腎病変を用いた。1日目と3日目に尿細管の組織損傷、5日目と7日目に主に炎症を伴うさらなる損傷と再生、9日目、12日目、15日目、20日目に間質性線維化からなる。5日目（炎症開始）と9日目（間質性線維化開始）のマイクロレイ解析では、コントロールに比べて2倍以上増加したDAMPsには、ラミニン（Lamc2）、フィブロネクチンなどの一般的な細胞外マトリックス（ECM）成分、ヒートショックタンパク質ファミリー、そして限定的な解析ではあったがフィブリノーゲンが含まれていた。リアルタイムRT-PCR解析では、TLR-2は1日目に一過性に有意に増加したのに対し、TLR-4は9日目と15日目に有意に増加し、ビグリカン（ユビキタスECM成分として知られるロイシンに富んだ小さなプロテオグリカン）の増加とほぼ一致していた。M1/M2マクロファージが炎症や線維化などの腎病変に関与していることから、おそらく免疫細胞に発現している可能性のあるTLR-4は、ビグリカンと関連して腎病変の形成に重要な役割を果たしている可能性がある。

[PDF形式でダウンロード \(1446K\)](#)

編集・発行 日本毒性病理学会
制作・登載者 株式会社アイベック