

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7件中1～7を表示しています

Original Article

Protein overexpression by adeno-associated virus-based gene therapy products in cardiomyocytes induces endoplasmic reticulum stress and myocardial degeneration in mice

Kyohei Yasuno, Ryo Watanabe, Rumiko Ishida, Keiko Okado, Hirofumi Kond ...

2024 年 37 巻 4 号 p. 139-149

発行日: 2024年

公開日: 2024/10/01

[早期公開] 公開日: 2024/06/07

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2024-0011>[ジャーナル](#) [オープンアクセス](#)[抄録を非表示にする](#)

アデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターを用いて作製された遺伝子治療 (GT) 製剤は、免疫反応を介した毒性を示す傾向があるが、それ以外の毒性機序についてはまだ十分に解明されていない。われわれは、過剰発現させたトランスジェニックタンパク質の心毒性を調べた。雄のC57BL/6Jマウスに、AAVベースのGT産物である産物Xを 2.6×10^{13} vg/kgで単回静脈内投与した。投与24¹³時間後、7日後、14日後に剖検を行った。心臓の病理学的検査と遺伝子発現解析が行われた。病理組織学的には、投与14日後に心筋細胞の肥大と空胞変性、線維化が観察された。小胞体 (ER) ストレス関連蛋白の免疫組織化学検査では、投与7日後の心筋細胞において、グルコース制御蛋白78およびC/EBPR相同蛋白の陽性反応が増加したが、病理組織学的な異常は認められなかった。投与14日後には、一部の心筋細胞でPKR様小胞体キナーゼと活性化転写因子4の発現陽性が認められた。超微細構造学的には、投与7日後に心筋細胞でERと細胞質の増加が観察され、投与14日後にはゴルジ装置コンパートメントの数が増加した。導入遺伝子産物タンパク質の組織濃度は、投与7日後に上昇した。遺伝子発現解析では、投与7日後にERストレス関連遺伝子のアップレギュレーションがみられ、これはフォールディング・プロテイン反応 (UPR) のPKR様ERキナーゼ経路の活性化を示唆していた。従って、プロダクトXによる心毒性は、UPRを伴うプロダクトタンパク質の過剰発現による細胞障害が関与していると考えられた。顕著なUPR活性化もまた、AAVベースのGT産物の毒性を引き起こす可能性がある。

[PDF形式でダウンロード \(5959K\)](#)

A 13-week subchronic toxicity study of linalool oxide in Crl:CD(SD) rats

Mizuho Uneyama, Takeshi Toyoda, Yuko Doi, Kohei Matsushita, Hirotooshi ...

2024 年 37 巻 4 号 p. 151-161

発行日: 2024年

公開日: 2024/10/01

[早期公開] 公開日: 2024/07/02

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2024-0012>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

リナロールオキシドは香料として頻繁に使用されているが、その毒性に関するデータは限られている。本研究では、雌雄のCrl:CD(SD)ラットを用いてリナロールオキシド（フラノイド）の13週間の亜慢性毒性試験を行った。1日あたり0、80、250、800 mg/kg体重（bw）をコーン油をビヒクルとして経口投与した。800mg/kg投与群では、雌雄ともに歩行異常と雄の運動活性低下が観察された。800mg/kg群では雌雄ともに、250mg/kg群では雄で体重増加の抑制が認められた。血清生化学検査では、800 mg/kg群で男女ともに γ -グルタミルトランスペプチダーゼの増加とグルコースの減少が、雄で総タンパク質の増加が、雌で総コレステロールとリン脂質の増加が認められ、リナロールオキシドが肝臓に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。800mg/kg投与群では、肝臓の相対重量および/または絶対重量の増加、両性における中心小葉肝細胞肥大、および雌における肝周縁微小小胞脂肪変化が観察された。250mg/kgの雄群と雌群では、それぞれ肝臓相対重量の増加と血清グルコース濃度の低下が観察された。800mg/kg群では男女ともに血清マグネシウム値の上昇と腎臓相対重量の増加が観察され、リナロールオキシドの有害作用の可能性が示唆された。病理組織学的には、男性の腎臓にヒアリン液滴の蓄積が認められたが、免疫組織化学的には α 2u-グロブリン腎症が認められ、毒性学的に重要なものとは考えられなかった。これらの結果から、リナロールオキシドの無観察副作用レベルは男女ともに80 mg/kg bw/dayであった。

[PDF形式でダウンロード \(3125K\)](#)

Effects of letrozole on rat placental development

Satoshi Furukawa, Naho Tsuji, Kazuya Takeuchi

2024 年 37 巻 4 号 p. 163-172

発行日: 2024年

公開日: 2024/10/01

[早期公開] 公開日: 2024/07/31

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2024-0025>

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レトロゾールの形態学的影響を検討した。妊娠ラットに0 mg/kg（対照群）および0.04 mg/kg（レトロゾール群）を妊娠6日目から20日目まで反復経口投与した。レトロゾール群では、胎児死亡率はGD15以降、胎盤重量はGD13以降に増加した。胎児体重はGD15と17で増加したが、GD21では減少した。病理組織学的に、レトロゾール投与はGD13に絨毛隔壁に未分化の合胞体栄養細胞で裏打ちされた多発性嚢胞を誘発した。これらの嚢胞はその後、うっ血性充血を伴う拡張した母洞に発展し、胎盤の肥大をもたらした。後産腺では、実験期間中、らせん動脈の内腔の拡張と間質性浮腫が見られ、その結果、後産腺が肥厚した。これらの変化は、迷路帯の母体洞の拡張に伴う、後葉腺における母体の血行停滞によるものと考えられる。このように、レトロゾールは迷路帯のうっ血性充血による胎盤の肥大と胎児体重の一過性の増加を誘導するが、これらの胎盤は妊娠の進行とともに機能が低下し、妊娠末期には子宮内発育制限に至ると考えられている。

[PDF形式でダウンロード \(11068K\)](#)

Optimal testing time for cerebral heterotopia formation in the rat comparative thyroid assay, a downstream indicator for perinatal thyroid hormone insufficiency

Keiko Ogata, Hidenori Suto, Akira Sato, Keiko Maeda, Kenta Minami, Nar ...

2024 年 37 巻 4 号 p. 173-187

発行日: 2024年

公開日: 2024/10/01

[早期公開] 公開日: 2024/07/16

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2024-0004>

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

過去の研究で、我々は脳甲状腺ホルモン（TH）濃度と脳組織病理学的検査を追加し、グループサイズを小さくした改良型比較甲状腺アッセイ（CTA）を提案した。その結果、Sprague Dawleyラットを用いた改良型CTAでは、10ppmの6-プロピルチオウラシル（6-PTU）誘発による子ラットの血清／脳TH濃度の有意な抑制が検出された。定性的な脳組織病理学の信頼性を確認し、修正CTAにおける異所性ニューロン（異所性ニューロンのクラスター）の最適な検査時期を特定するため、GD20胎児およびPND2、4、21、28の仔マウスにおいて、同様の試験プロトコルを用い、より少ない動物数（N=3-6/群/回）で、脳組織病理学と血清／脳TH濃度を評価した。有意な甲状腺機能低下症が観察され、脳の病理組織学的検査では、PND21およびPND28の仔で脳ヘテロトピアの形成が明らかになったが、PND2およびPND4の仔では前駆症状と思われる所見が認められたが、GD20胎仔では認められなかった。本研究により、ラットCTAにおける脳異所形成の最適な検査時期はPND21以降であることが確認された。これらの所見から、適切な時期に脳ヘテロトピアを評価することは、本来のCTAデザインに代わる有用な方法であることが示唆された。

[PDF形式でダウンロード \(4096K\)](#)

Case Report

Spontaneous B-cell lymphoma in the cranial mediastinal lymph node of an aged male C57BL/6J mouse

Shoko Suzuki, Mao Mizukawa, Akane Kashimura, Hironobu Nishina, Tetsuya ...

2024 年 37 巻 4 号 p. 189-195

発行日: 2024年

公開日: 2024/10/01

[早期公開] 公開日: 2024/07/03

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2023-0130>

ジャーナル オープンアクセス

抄録を非表示にする

B細胞リンパ腫は、一般に高齢マウスでは脾臓、腸間膜リンパ節、パイエル板で観察され、他の臓器に出現することはまれである。ここでは、75週齢の雄性C57BL/6Jマウスにおいて、頭蓋縦隔リンパ節から自然発生したB細胞リンパ腫の症例を報告する。巨視的には、心臓の基部に白色の腫瘍が認められ、胸腺との関連は認められなかった。顕微鏡検査では、腫瘍の中心に大きな核を持つ腫瘍細胞の強固な増殖が認められた。中心部と末梢部の両方に、マクロファージ、正常サイズのリンパ球、リンパ洞が認められた。免疫組織化学的解析では、分化クラスター19、ペアボックスタンパク質5、免疫グロブリンM、Ki-67に陽性染色を示したが、サイトケラチンAE1/AE3には陽性染色を示さなかった。これらの所見は、確立されたマウスリンパ腫分類とは完全に一致せず、頭蓋縦隔リンパ節由来のB細胞リンパ腫と診断された。この症例報告は、高齢のC57BL/6Jマウスの頭蓋縦隔リンパ節に発生したB細胞リンパ腫を初めて報告したものである。

PDF形式でダウンロード (4074K)

Natural outbreak of *Mycobacterium caprae* infection in imported laboratory cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*): diagnostic pitfalls and management of safety precautions

Klaus Weber, Francisco José Mayoral, Carla Vallejo, Raúl Sánchez, Robe ...

2024 年 37 巻 4 号 p. 197-206

発行日: 2024年

公開日: 2024/10/01

[早期公開] 公開日: 2024/07/01

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2024-0048>

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

結核はヒトおよび毒物学や研究目的で使用されるヒト以外の霊長類にとって大きな健康上の脅威である。新興のマイコバクテリア種は、診断やサーベイランスプログラムにとって大きな課題である。ここでは、AnaPath Research S.A.U. (APR) で発生した、輸入されたカニクイザル (*Macaca fascicularis*) における *Mycobacterium caprae* の自然発生について報告する。マカクは輸入前とヨーロッパの検疫所で繰り返し皮内ツベルクリン反応 (IDT) が陰性であった。他の施設で1例の陽性例が確認された後、APRで徹底的な結核スクリーニングが開始された。問題の動物はAPRで受入れたのと同じコロニーに属していた。診断アプローチには、臨床検査、PCR、培養、スポリゴタイピング、IDT検査、インターフェロン- γ 放出アッセイ (IGRA)、胸腹部超音波 (US) などが含まれた。3つの規制毒性試験とストック動物が影響を受けた。マカクには臨床症状が認められなかったが、右鼠径部に瘻孔を形成する結節を認めた1頭を除いては、PCR法で結核菌複合体陽性と判定された。

すべての動物を剖検し、10頭のサル（n=114）がPCRおよび培養により結核と適合する肉眼的および組織学的所見を示した。Direct Variable Repeat spacer oligonucleotide typing（DVR spoligotyping）によりM. capraeが病因として同定された。感染経路はSB1622スポリゴタイプからアジアにたどりつき、家畜がヨーロッパに輸入される前に感染していたことが確認された。ツベルクリン皮膚テスト（TST）、IGRA、USは、M. caprae感染の進行した症例の検出においてのみ感度が高かった。スタッフ1名がTST陽性反応を示したが、これはスペイン政府の衛生規則に従って処理された。実施されたすべての衛生対策は、この病気を根絶する上で効果的であった。

[PDF形式でダウンロード \(4932K\)](#)

Short Communication

Immunohistochemical characteristics of cytokeratin expression in epithelial type thymoma and thymic epithelial hyperplasia in F344 rats

Yuki Tomonari, Junko Sato, Mitsutoshi Uchida, Takeshi Kanno, Takuya Do ...

2024 年 37 巻 4 号 p. 207-212

発行日: 2024年

公開日: 2024/10/01

[早期公開] 公開日: 2024/07/25

DOI <https://doi.org/10.1293/tox.2024-0045>

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

我々は以前、髄質に分化したWistar Hannoverラットの胸腺腫について報告し、胸腺上皮（TE）の2つの異なるサイトケラチン（CK）タイプ、CK18とCK14が皮質-髄質構造の形成につながることを明らかにした。高齢のF344ラットでは、上皮型胸腺腫はほとんど発生せず、胸腺上皮過形成が一般的である。しかしながら、これらのF344ラット病変におけるCK発現は不明である。われわれは、F344の3つの過形成と4つの胸腺腫について、病理組織学的特徴とCK18およびCK14の発現を調べた。過形成は髄質の管状構造の増加を特徴とした。胸腺腫は結節状で、過形成で観察されたものと同様の管状構造に加え、索状、乳頭状、棘状などの不規則な構造を有していた。免疫組織化学的解析により、管状構造は2層からなることが明らかになった：内側の立方体から柱状のTEおよび外側の円形から楕円形のTEで、それぞれCK18およびCK14に陽性であった。この2層パターンは不規則な構造でもある程度維持されていた。

[PDF形式でダウンロード \(4451K\)](#)

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