

第31回 日本毒性病理学会総会 及び学術集会

講演要旨集

日時 2015年1月29日(木)・30日(金)

会場 タワーホール船堀

テーマ:

毒性病理学と比較病理学



第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会

目 次

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会概要	3
年会長挨拶	5
会場へのアクセス	7
会場案内	8
ポスター・商業展示	10
参加者へのご案内	11
座長の先生方へ	13
発表者の先生方へ	14
協賛法人・企業一覧	16
日本毒性病理学会のあゆみ	17
日程表	18
司会・座長一覧	20
プログラム	
特別講演	22
教育講演	22
シンポジウム	22
STP セミナー	23
ポスター	24
講演要旨	
特別講演	39
教育講演	40
シンポジウム	42
STP セミナー	50
ポスター	51
IATP レクチャー	77
発表者索引	150

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会

The 31st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

1. 期 日 2015年1月29日(木)・30日(金)
2. 会 場 タワーホール船堀(東京)
〒134-0091 東京都江戸川区船堀4-1-1
Tel: 03-5676-2211
3. 年会長 中山 裕之
(東京大学 大学院農学生命科学研究科 獣医病理学研究室)
4. プログラム委員会
委員長 鈴木 雅実 (中外製薬株式会社)
委 員 小川 久美子 (国立医薬品食品衛生研究所)
 渋谷 淳 (東京農工大学大学院)
 寺西 宗広 (第一三共株式会社)
 中江 大 (東京都健康安全研究センター)
 福田 良 (武田薬品工業株式会社)
 吉田 緑 (国立医薬品食品衛生研究所)
(50音順)
5. 事務局
【会期前】 東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医病理学研究室
第31回日本毒性病理学会総会及び学術集會事務局
担当: 内田 和幸
〒113-8657 東京都文京区弥生1-1-1
Tel: 03-5841-5401 Fax: 03-5841-8185
E-mail: jstp31@ipecc-pub.co.jp
【会期中】 2015年1月29・30日
タワーホール船堀(東京)
Tel: 03-5676-2211 Fax: 03-5676-2501
6. 事務局補佐
株式会社アイベック
〒170-0002 東京都豊島区巣鴨1-24-12
Tel: 03-5978-4067 Fax: 03-5978-4068
E-mail: jstp31@ipecc-pub.co.jp
7. ホームページ <http://www.ipecc-pub.co.jp/31jstp/>

年会長挨拶

今回の学術集会のテーマは「毒性病理学と比較病理学」です。このテーマに関する教育講演を2題、シンポジウムを2題企画しております。また、特別講演として東京大学の難波成任先生に植物病理学についてお話いただきます。動物の病理学を専門とする私たちにとって植物病理学は未知の世界ですが、きっと共通する病態があるはずで

す。現在、ヒトの疾患研究に利用されている動物はほとんどがげっ歯類ですが、そこで得られた成果をヒトに直接外挿するには両者の進化的距離が大きすぎます。ヒトとげっ歯類との間に存在する牛、羊、馬、豚などの有蹄類、犬、猫などの肉食類の生理・病理についても考察することで、進化を軸とした比較学問体系が確立すれば、こうした missing link も解消できると考えられます。すなわち、「比較病理学」分野における成果を「毒性病理学」分野で利用していくことが、今後の「毒性病理学」を大きく発展させる原動力になるものと期待しております。今回の学術集会への参加が、1)「比較病理学」と「毒性病理学」との異同、2)「比較病理学」の「毒性病理学」への応用、および3)「比較病理学」と「毒性病理学」のトランスレーショナル・リサーチにおける位置づけを考えるきっかけになれば望外の喜びです。

最後になりましたが、学術集会の準備を円滑に行うにあたり、プログラム委員各位のご尽力と日本毒性病理学会理事会のご支援をいただいております。また、多くの企業よりご賛助を賜りました。心より感謝いたします。

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会

年会長 中山 裕之

東京大学 大学院農学生命科学研究科

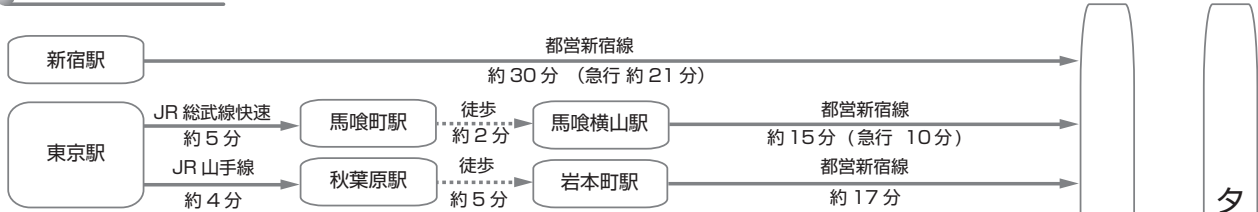
獣医学専攻獣医病理学研究室

会場へのアクセス

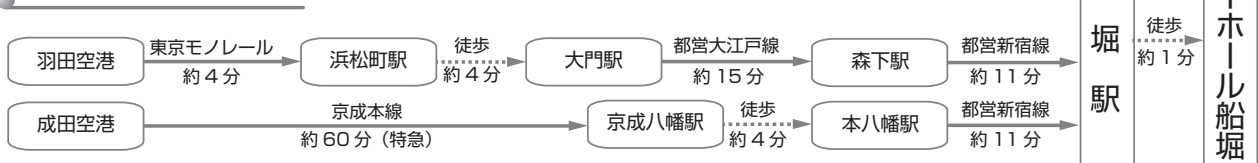
タワーホール船堀は都営新宿線「船堀」駅前、徒歩1分です。

会場へは、公共の交通機関をご利用ください。

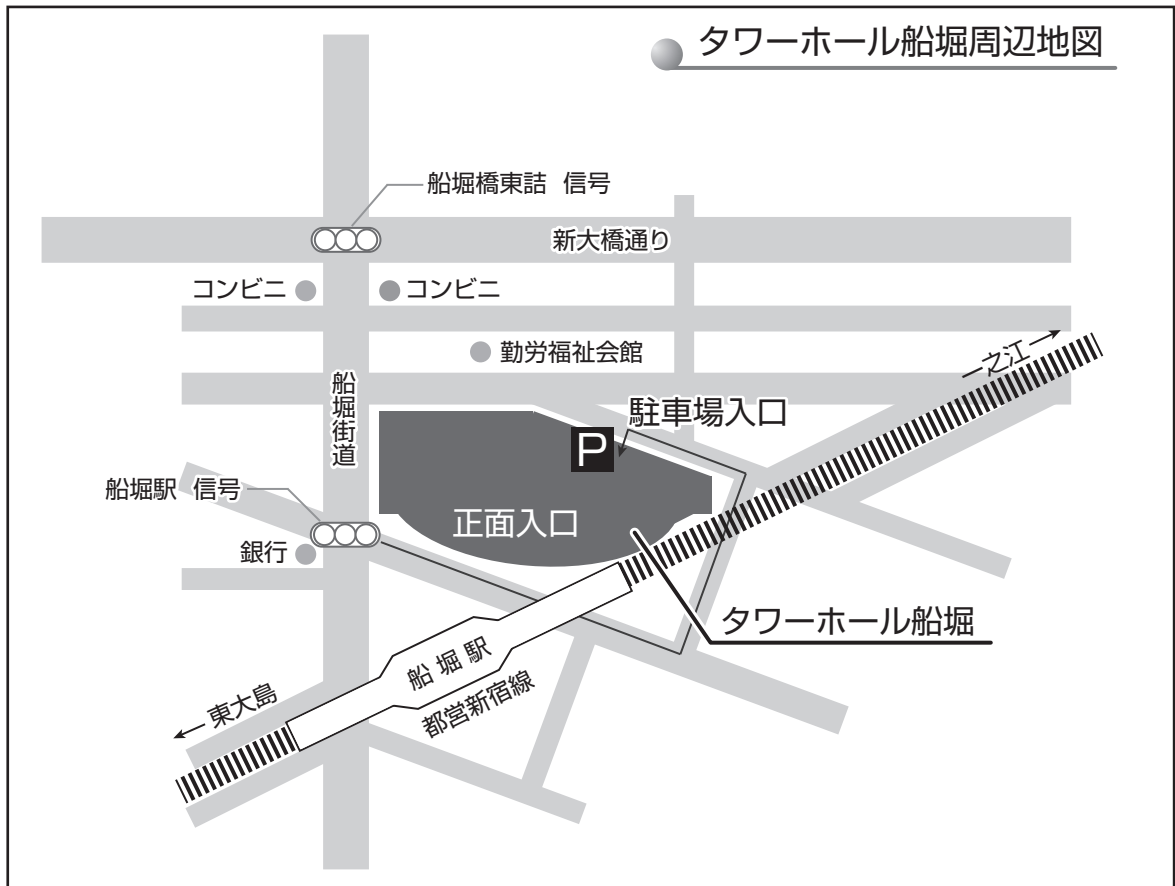
●電車をご利用の場合



●空港から電車をご利用の場合

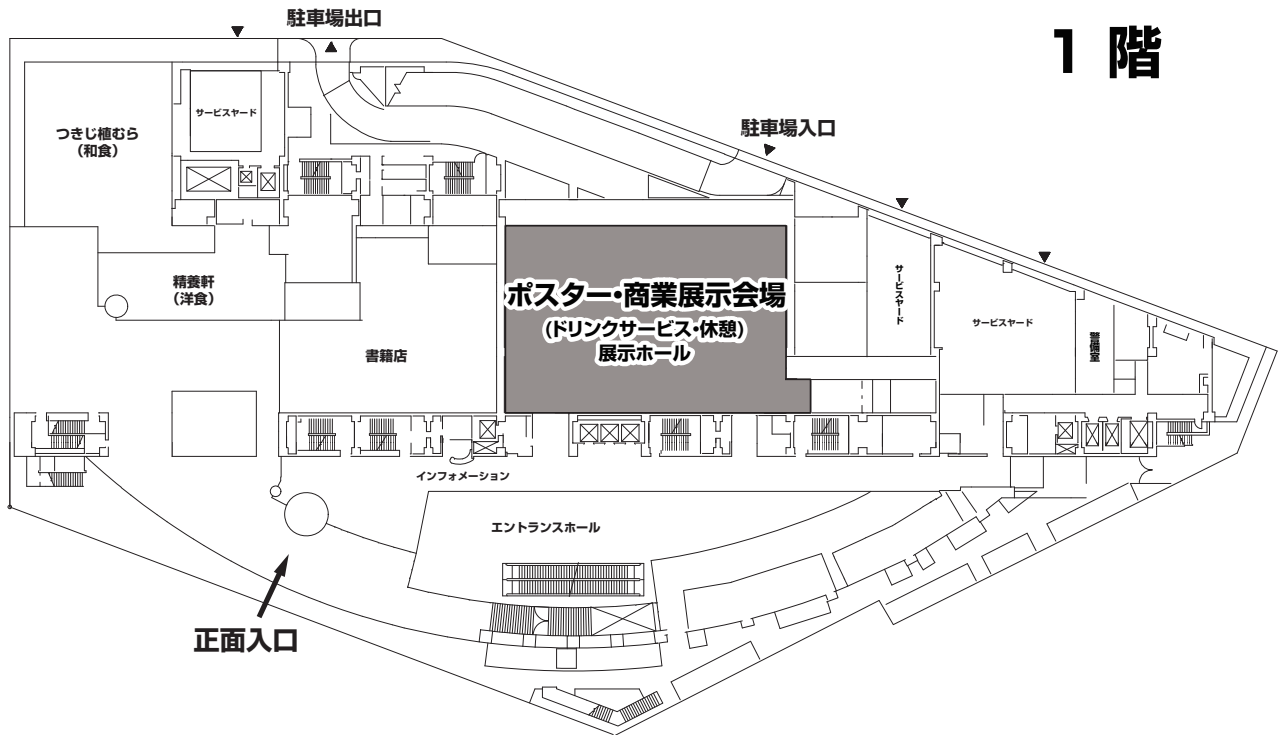


●空港からバスをご利用の場合

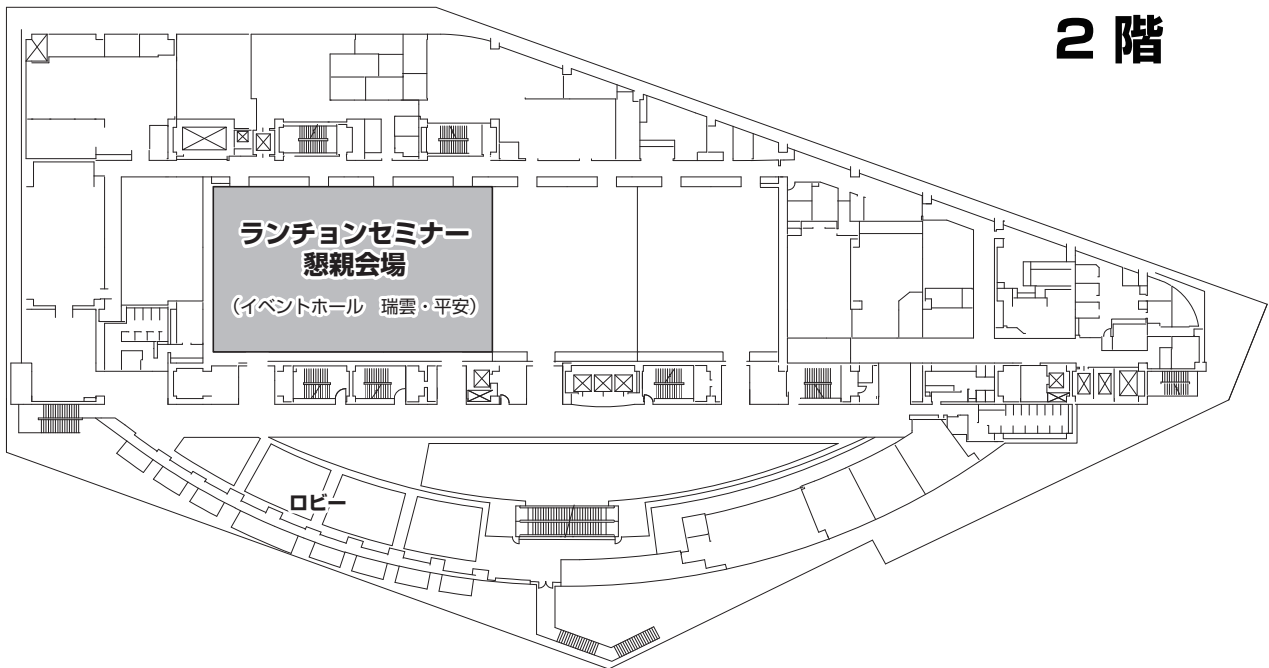


会場案内

1 階

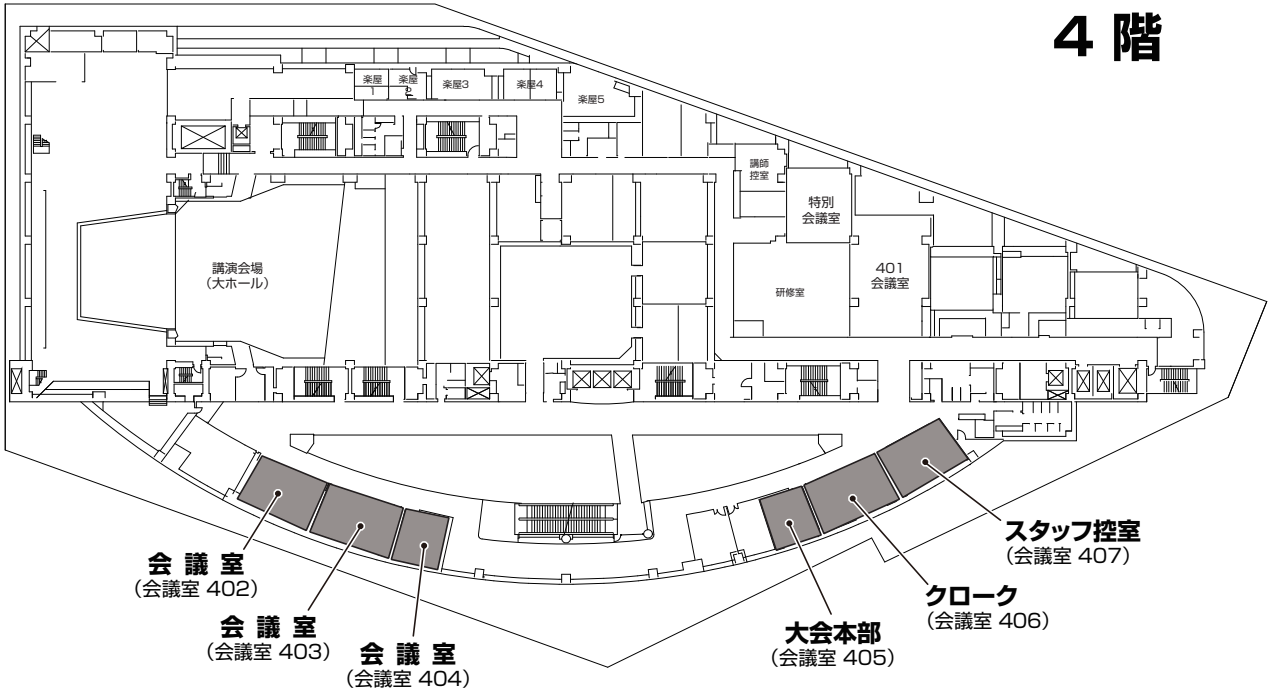


2 階

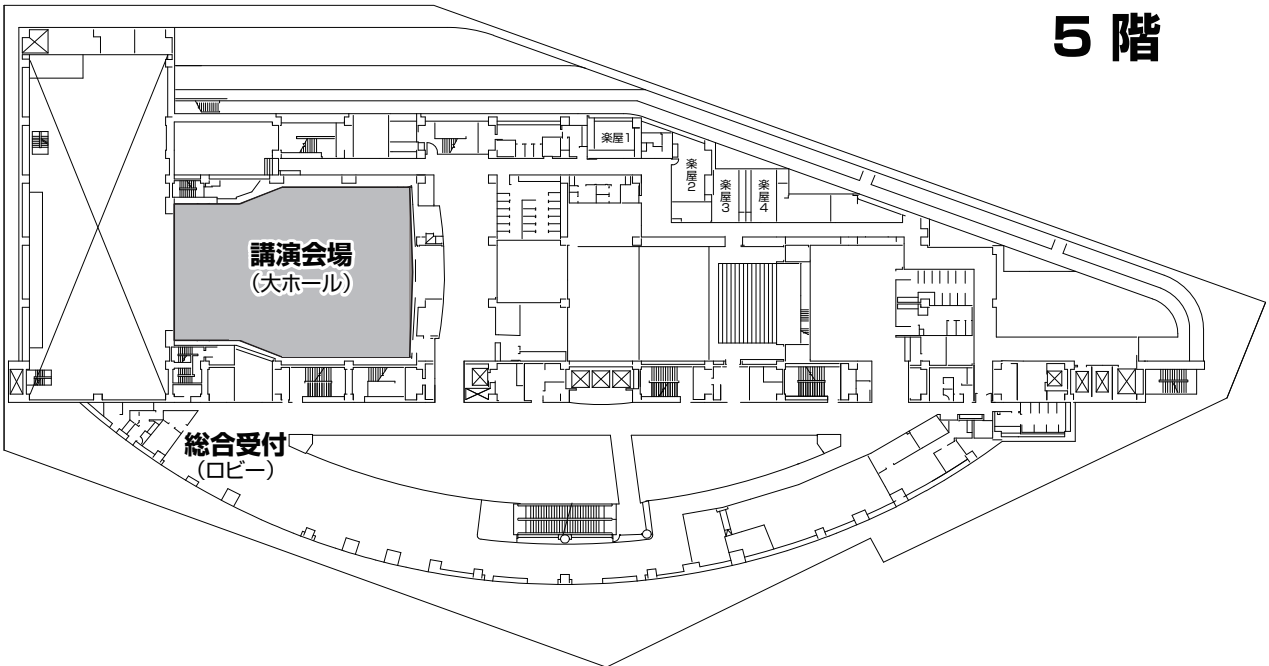


会場案内

4 階

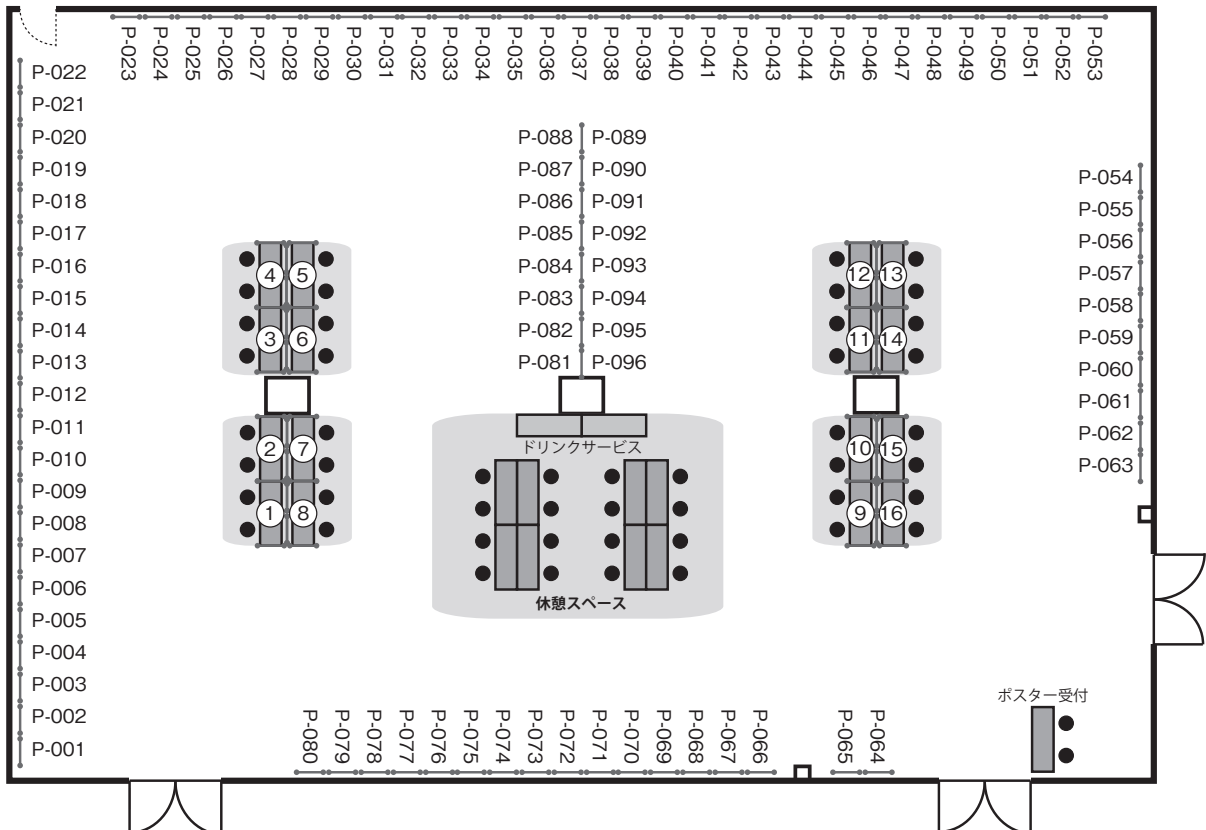
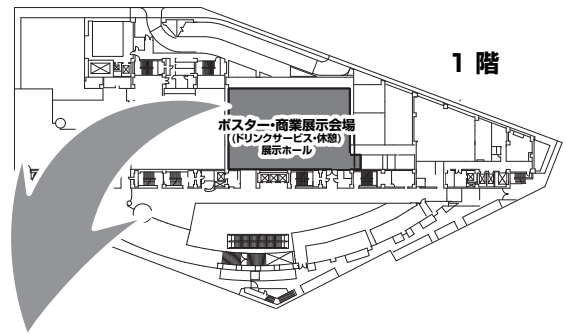


5 階



ポスター・商業展示

ブース番号	企業名
1	株式会社ボゾリサーチセンター
2	PDS パソロジー・データシステムズ・リミテッド
3	日本エスエルシー株式会社
4	株式会社スリーエス・ジャパン
5	株式会社DIMS 医科学研究所
6	アジア器材株式会社
7	株式会社新組織科学研究所
8	株式会社エイチ・アンド・ティー
9	ライカマイクロシステムズ株式会社
10	クラボウ/株式会社イナリサーチ
11	富士通株式会社
12	白井松器械株式会社
13	サクラファインテックジャパン株式会社
14	株式会社新日本科学
15, 16	AnaPath GmbH/Safety Alliance



参加者へのご案内

●参加者の方へ

1. 総合受付は5階ロビーにて行います。受付時間は下記のとおりです。

1月29日(木) 9:00～18:00

1月30日(金) 8:30～15:00

2. 事前登録者はあらかじめ講演要旨集とともに送付された参加証(ネームカード)を持参し、会期中は必ず着用ください。ネームホルダーは総合受付にご用意いたしますので、ご利用ください。なお、ネームホルダーは大会終了後に総合受付までご返却くださいますよう、お願いします。
3. 当日参加者は「当日参加申込書」に必要事項を記入の上、「当日参加受付」にて下記参加費を納入して参加証を受け取り、氏名・所属を記入の上、会期中は必ず身につけてください。学生の場合は学生証の提示が必要です。

一般会員：12,000円

学生会員：6,000円

非会員：17,000円 ※講演要旨集5,000円含む

4. 講演要旨集は事前に郵送いたしますので、忘れずにご持参ください。お忘れの場合は一般会員・学生会員：2,000円、非会員：5,000円での販売となります。
5. 質問・討論される方は、マイクの前に並んだ上、座長の指示に従って所属と氏名を述べてから発言してください。
6. 館内はすべて禁煙です。
7. 場内では携帯電話の電源をOFFまたはマナーモードにしてください。
8. ドリンクコーナー・休憩所(1階ポスター・商業展示会場)でドリンクを無料配布します。休憩の際、ご利用ください。また、無線LAN・有線LANによるインターネット接続をご提供しますのでご利用ください。
9. 昼食はランチョンセミナー、あるいは会場1階・7階のレストランなどをご利用ください。
10. クロークは4階 大会本部の隣(会議室406)にございます。受付時間は下記のとおりです。

1月29日(木) 9:00～18:30

1月30日(金) 8:30～18:30

- 懇親会の際には懇親会会場(瑞雲・平安)のクロークをご利用ください。学術集会のクロークは18:30で終了とさせていただきますので、お預けになったお荷物は必ず18:30までに受け取りください。
11. 会場内での呼び出しは緊急時以外にはいたしませんのでご了承ください。5階 総合受付前にメッセージボードを設置いたしますのでご利用ください。
 12. 会場内での写真撮影・録画・録音は禁止させていただきます。

●評議員会及び総会のご案内

評議員会及び総会は学会第2日目（1月30日（金））16：00から5階 大ホールにて行います。

●ランチョンセミナーのご案内

1月29日（木）・30日（金）両日ともに、2階 イベントホール（瑞雲・平安）にてランチョンセミナーを行います。チケットは、5階 総合受付の前にて配布します。配布時間は下記のとおりです。

1月29日（木） 9：00

1月30日（金） 8：30

ランチョンセミナーⅠ

1月29日（木） 12：15～13：15 2階 イベントホール（平安）

「Jic:CB6F1-Tg rasH2@Jclマウスを用いた短期（26週間）がん原性試験の背景データ」

演 者：山口 裕子（株式会社ボゾリサーチセンター）

座 長：土井 邦雄（東京大学名誉教授）

協 賛：株式会社ボゾリサーチセンター

ランチョンセミナーⅡ

1月29日（木） 12：15～13：15 2階 イベントホール（瑞雲）

「Endocrine Tumors in Carcinogenicity Studies: Mechanisms and Relevance to Man」

演 者：Dianne Creasy（Huntingdon Life Sciences Inc.）

座 長：高橋 道人（病理ピアレビューセンター）

協 賛：ハンティンドンライフサイエンス株式会社

ランチョンセミナーⅢ

1月30日（金） 12：30～13：30 2階 イベントホール（瑞雲）

「様々な科学技術を応用した病理学的評価手法」

演 者：Klaus Weber（AnaPath GmbH）

座 長：高橋 道人（病理ピアレビューセンター）

協 賛：Safety Alliance（AnaPath GmbH, Accelera S.r.l., Vivotecnica Research S.L., BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH, Dr. Knoell Consult GmbH and AnaPath Toxicology Consulting Japan）

●懇親会のご案内

1. 懇親会は1月29日（木）18：30から2階 イベントホール（瑞雲・平安）にて開催します。
2. 事前登録制ですが、総合受付にて若干名を懇親会費9,000円（学生7,000円）で申し受けます。定員に達した場合は締め切る場合がございます。予めご了承ください。

●座長の先生方へ

■特別講演・教育講演・シンポジウム座長の先生へ

1. 来館されましたら、5階 総合受付の口演座長受付にお越しく下さい。会長賞選考のための評価票をお渡しします。
2. ご担当セッション開始時間の遅くとも20分前までには、口演座長受付にお越しく下さい。
3. セッション開始15分前には、会場内の次座長席にご着席ください。

■ポスター発表の座長の先生へ

1. 来館されましたら、1階 ポスター・商業展示会場のポスター受付にお越しく下さい。会長賞選考のための評価票をお渡しします。
2. ご担当セッション開始時間の遅くとも15分前までには、ポスター受付にお越しく下さい。指示棒、リボンをお渡しします。討論時間には参加証（ネームカード）の他に、リボンを必ず着用ください。セッション終了後、指示棒は必ずご返却ください。
3. 会長賞は40歳未満の筆頭演者（演題番号に*を表示）によるポスター発表を対象に選考していただきます。それぞれの評価担当演題の抄録とポスター発表を評価していただき、1月30日（金）13：00までに評価票を5階 総合受付にご提出ください。

●発表者の先生方へ

■利益相反について

発表者の皆様は可能な限りCOI（利益相反）の開示をお願いいたします。企業に所属の場合は別企業とCOI状態にある場合に開示してください。

口演発表者は発表スライドの2枚目（表題の次のスライド）に、ポスター発表者は一番最後に記載してください。

Sample1

<p>COI Disclosure Information</p> <p>Taro Dokusei</p> <p>In connection with this presentation, there is no COI to be disclosed with any companies.</p> <p>本演題に関連して開示すべき利益相反はありません。</p>
--

Sample2

<p>COI Disclosure Information</p> <p>Hanako Dokusei</p> <p>In connection with the presentation, we disclose COI with following companies.</p> <p>本演題に関連して開示すべき利益相反は以下の通りです。</p> <p>Executive / Advisory Position: (○○Company)</p> <p>Funded research / Collaborative research: (○○Company)</p> <p>Lecture Honorariums, etc.: (○○Company)</p>
--

■特別講演・教育講演・シンポジウムの発表者の先生方へ

1. PowerPointでの口演発表用スライド作成にあたっては、外国人の参加を考慮して可能な限り英語で作成ください。
2. 発表時間の遅くとも30分前までに、口演発表受付にお越しください。発表用データの動作確認を行っていただきます。
3. 発表機材はPC液晶プロジェクターを使用します。スライド・ビデオは使用できませんのでご注意ください。
4. 発表は、演壇におかれたパソコン画面を見ながら、ご自身で画面操作をしてください。
5. 前演者の発表が始まりましたら、次演者席にお着きください。
6. 発表データは、会場のパソコンに一時保存いたしますが、これらのデータは本学会終了後、責任を持って廃棄します。

プレゼンテーションデータ作成時の注意

- 環境の違いにより、画面レイアウトが乱れるなどの不具合が発生する可能性があります。会場のパソコン使用環境は以下の通りですので、ご注意ください。
パソコン : Windows PC (Macintoshは用意しておりません)
OS : Windows 7
解像度 : XGA (1024 × 768)
プレゼンテーション用ソフト : PowerPoint 2007 / 2010 / 2013
フォント : OS (Windows7) 標準
- 動画は不可といたします。

プレゼンテーションデータの提出方法

- シンポジウムでご発表の先生方は、発表当日の口演発表受付時にUSBメモリに保存してご提出ください。

■ポスター発表をされる先生方へ

1. ポスター発表・掲示・撤去時間

掲示時間 1月29日(木) 9:00～10:00

※1月29日(木) 10:00までに、1階ポスター・商業展示会場のポスター受付にて受付を行ってください。

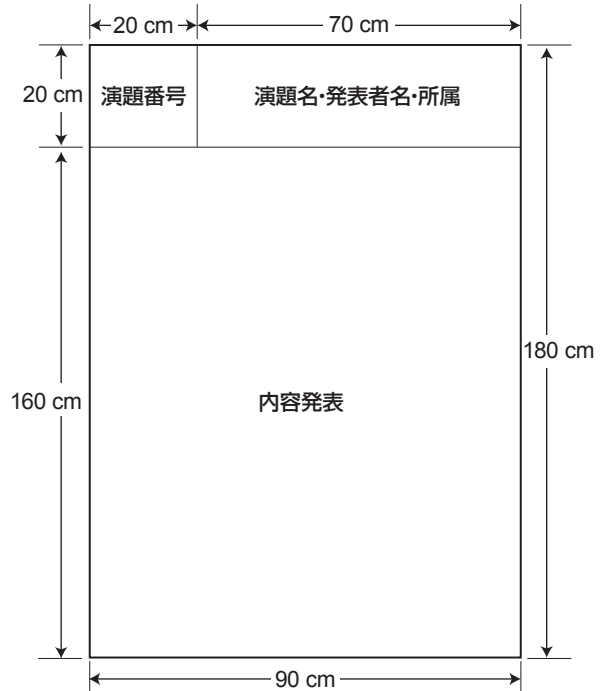
撤去時間 1月30日(金) 16:15～18:00

※発表者用リボン、ピンは元の位置に返却してください。

時間までに撤去されないポスターは事務局で処分いたします。

発表日時	コアタイム
1月29日(木)	17:15～18:15
1月30日(金)	11:15～12:15
1月30日(金)	13:45～14:45

- 各パネルの前に掲示用のピンと発表者用のリボンをご用意しますので、ご使用ください。また、コアタイムには参加証(ネームカード)のほかに、このリボンを必ず着用してください。
- パネルのサイズは縦180 cm×横90 cmです。演題番号については主催者側で用意いたします。演題名と発表者氏名・所属の表題を下記の図に従ってご準備ください。
- 発表は、1演題あたり発表5分、質疑5分で行います。発表者は、座長の指示に従って要約発表・討論をお願いします。発表時間は厳守してください。



協賛法人・企業一覧

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会を開催するにあたり、多くの企業・団体様よりご支援ご協力を賜りました。ここにお名前を掲載して厚く感謝申し上げます。

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会
年会長 中山 裕之

学会後援

日本獣医学会
日本獣医病理学専門家協会

日本毒性学会

協賛

旭化成ファーマ株式会社
味の素株式会社イノベーション研究所
アステラス製薬株式会社
アスピオファーマ株式会社
エーザイ株式会社
株式会社 LSI メディエンス
株式会社大塚製薬工場
小野薬品工業株式会社
協和発酵キリン株式会社
株式会社札幌総合病理研究所
三栄源エフ・エフ・アイ株式会社
参天製薬株式会社
一般財団法人残留農薬研究所
塩野義製薬株式会社
公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター

一般財団法人食品薬品安全センター
住友化学株式会社
第一三共株式会社
大正製薬株式会社
大鵬薬品工業株式会社
武田薬品工業株式会社
田辺三菱製薬株式会社
中外製薬株式会社
帝人ファーマ株式会社
日産化学工業株式会社
一般財団法人日本生物科学研究所
日本たばこ産業株式会社
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
バイエル薬品株式会社

ランチョンセミナー共催

AnaPath GmbH/Safety Alliance
株式会社ボゾリサーチセンター

ハンティンドンライフサイエンス株式会社

商業展示

アジア器材株式会社
株式会社エイチ・アンド・ティー
クラボウ/株式会社イナリサーチ
サクラファインテックジャパン株式会社
白井松器械株式会社
株式会社新組織科学研究所
株式会社新日本科学
株式会社スリーエス・ジャパン

Safety Alliance (AnaPath GmbH, Accelera S.r.l., Vivotecnica Research S.L., BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH, Dr. Knoell Consult GmbH and AnaPath Toxicology Consulting Japan)
株式会社 DIMS 医科学研究所
日本エスエルシー株式会社
PDS パソロジー・データシステムズ・リミテッド
富士通株式会社
株式会社ボゾリサーチセンター
ライカマイクロシステムズ株式会社

講演要旨集への広告

AnaPath Toxicology Consulting Japan 株式会社
株式会社アマネセル
キッコーマン株式会社

株式会社バイオ病理研究所
文永堂出版株式会社

ネームホルダーの提供

株式会社イナリサーチ

(50 音順)

日本毒性病理学会のあゆみ

回	開催地	会 長 (所 属)	会 期	特別講演	シンポジウム ワークショップ その他	一般 演題
1	東 京	西山 保一 (北里学園)	1985. 3. 25	2	0	0
2	東 京	藤原 公策 (東京大学)	1986. 2. 7-8	1	5	29
3	名古屋	伊東 信行 (名古屋市立大学)	1987. 2. 6-7	1	8	47
4	浜 松	榎本 眞 (安評センター)	1988. 2. 5-6	1	7	55
5	横 浜	蟹澤 成好 (横浜市立大学)	1989. 1. 27-28	1	6	53
6	札 幌	板倉 智敏 (北海道大学)	1990. 2. 13-14	1	6	80
7	東 京	林 裕造 (国立衛試)	1991. 1. 17-18	1	20	53
8	奈 良	小西 陽一 (奈良医科大学)	1992. 1. 23-24	1	19	71
9	東 京	土井 邦雄 (東京大学)	1993. 1. 21-22	2	4	126
10	広 島	伊藤 明弘 (広島大学)	1994. 1. 27-29	1	18	136
11	大 阪	佐久間貞重 (大阪府立大学)	1995. 1. 26-27	2	10	151
12	東 京	高橋 道人 (国立衛試)	1996. 1. 24-25	0	16	147
13	鳥 取	梅村 孝司 (鳥取大学)	1997. 1. 23-24	1	11	151
14	東 京	前川 昭彦 (佐々木研)	1998. 2. 3-4	1	9	143
15	水 戸	真板 敬三 (残農研)	1999. 1. 28-29	0	7	142
16	岐 阜	森 秀樹 (岐阜大学)	2000. 1. 26-27	1	12	125
17	淡 路	奈良間 功 (摂南大学)	2001. 1. 25-26	1	10	146
18	東 京	津田 洋幸 (国立がんセンター)	2002. 1. 24-25	0	2	119
19	東 京	布谷 鉄夫 (日生研)	2003. 1. 23-24	1	5	102
20	神 戸*	福島 昭治 (大阪市立大学)	2004. 2. 15-18	2	31	172
21	浜 松	今井 清 (安評センター)	2005. 1. 20-21	1	23	100
22	鹿児島	吉田 浩己 (鹿児島大学)	2006. 1. 26-27	1	15	109
23	東 京	三森 国敏 (東京農工大学)	2007. 1. 30-31	0	15	107
24	名古屋	白井 智之 (名古屋市立大学)	2008. 2. 6-7	1	13	106
25	浜 松	真鍋 淳 (第一三共(株))	2009. 1. 27-28	2	17	124
26	金 沢	田中 卓二 (金沢医科大学)	2010. 2. 3-4	2	10	125
27	大 阪	大石 裕司 (アステラス製薬(株))	2011. 1. 27-28	2	13	144
28	東 京	西川 秋佳 (国立衛研)	2012. 2. 2-3	2	21	108
29	つくば	原田 孝則 (残農研)	2013. 1. 31-2. 1	1	8	107
30	徳 島	泉 啓介 (徳島大学)	2014. 1. 30-31	2	15	114
31	東 京	中山 裕之 (東京大学)	2015. 1. 29-30	1	11	96

*Joint international meeting of JSTP/IFSTP

日程表

1月28日 (水曜日)			1月29日 (木曜日)				
講演会場	ポスター・商業 展示会場	懇親会・各種 会議室	講演会場	ポスター・商業 展示会場	懇親会・各種 会議室		
8:30							
9:00							
10:00	第27回 スライド カンファレンス 11:15 ~ 17:05			ポスター閲覧			
10:00							
11:00		試験問題解説 10:00 ~ 11:00			受付開始 9:00 ~ 開会式 9:45 ~	ポスター貼付 9:00 ~ 10:00	
11:00			毒性病理組織学 改訂委員会 10:30 ~ 12:00 (会議室)		シンポジウム 1 10:00 ~ 12:00 4名 (30分) (質疑応答 を含む)		
12:00			編集委員会 12:00 ~ 13:30 (会議室)		ランチョンセミナー 12:15 ~ 13:15 (イベントホール)		資格認定委員会 12:15 ~ 13:15
13:00			教育委員会 13:45 ~ 14:45 (会議室)		特別講演 13:30 ~ 14:45 難波先生 (75分)		
14:00			理事会 15:00 ~ 17:00 (会議室)		教育講演 15:00 ~ 17:00 ①Dr. Rosol ②山手先生 2名 (各 60分)		
15:00							
16:00							
17:00							
18:00	IATP レクチャー 17:30 ~ 18:30			ポスター発表I 17:15 ~ 18:15			
19:00					懇親会 18:30 ~ 20:30		
20:00							
21:00		International President's Meeting 20:45 ~ 21:45					
22:00		IFSTP EC Meeting 22:00 ~ 23:00					
23:00							

日 程 表

1月30日(金曜日)			
	講演会場	ポスター・商業 展示会場	懇親会・各種 会議室
8:30	受付開始 8:30～		
9:00	シンポジウム 2 9:00～11:00 4名(30分) (質疑応答を含む)	ポスター閲覧	
10:00			
11:00		ポスター発表Ⅱ 11:15～12:15	
12:00			
13:00	ランチョンセミナー 12:30～13:30 (イベントホール)	ポスター閲覧	
14:00			
15:00	STP セミナー 15:00～15:45 Dr. Ryan 30分+15分	ポスター発表Ⅲ 13:45～14:45	
16:00			
17:00	評議員会・総会 表彰式・閉会式 16:00～17:30	ポスター撤去 16:15～18:00	
18:00			
19:00			
20:00			
21:00			
22:00			
23:00			

司会・座長一覧

セッション名	日時	演題番号	司会・座長(所属)	会場
特別講演	1月29日(木) 13:30～14:45		中山 裕之(東京大学)	講演会場(大ホール)
教育講演1	1月29日(木) 15:00～16:00		福田 良(武田薬品工場(株)) 鰐渕 英機(大阪市立大学)	
教育講演2	1月29日(木) 16:00～17:00		鈴木 雅実(中外製薬(株)) 吉見 直己(琉球大学)	
シンポジウム1	1月29日(木) 10:00～12:00		渋谷 淳(東京農工大学) 吉田 緑(国立医薬品食品衛生研究所)	
シンポジウム2	1月30日(金) 9:00～11:00		小川久美子(国立医薬品食品衛生研究所) 寺西 宗広(第一三共(株))	
STPセミナー	1月30日(金) 15:00～15:45		林 新茂(三栄源エフ・エフ・アイ(株)) 中江 大(東京都健康安全研究センター)	
ポスター発表I	1月29日(木) 17:15～18:15	P-001～006	勝田 修(参天製薬(株)) 義澤 克彦(関西医科大学)	ポスター会場(展示ホール)
		P-018～022	梅村 隆志(国立医薬品食品衛生研究所) 細川 暁(エーザイ(株))	
		P-034～038	澤本 修((株)大塚製薬工場) 杉元 陽子 (日本ベーリンガーインゲルハイム(株))	
		P-049～053	塚本 徹哉(藤田保健衛生大学) 深町 勝巳(名古屋市立大学)	
		P-064～069	小泉 治子((株)イナリサーチ) 高橋 智(名古屋市立大学)	
		P-081～085	佐藤 洋(岩手大学) 田村 啓(キッセイ薬品工業(株))	
ポスター発表II	1月30日(金) 11:15～12:15	P-007～011	尾崎 清和(摂南大学) 桑村 充(大阪府立大学)	ポスター会場(展示ホール)
		P-023～028	丸山 敏之(塩野義製薬(株)) 横平 政直(香川大学)	
		P-039～043	鈴木 智(大鵬薬品工業(株)) 古川 賢(日産化学工業(株))	
		P-054～058	山口 裕子((株)ボゾリサーチセンター) 渡邊 厚(旭化成ファーマ(株))	
		P-070～075	高場 克己(協和発酵キリン(株)) 仲辻 俊二(アステラス製薬(株))	
		P-086～091	小林 欣滋((株)新日本科学) 美谷島克宏(日本たばこ産業(株))	

セッション名	日 時	演題番号	司会・座長(所属)	会場
ポスター発表Ⅲ	1月30日(金) 13:45～14:45	P-012～017	宮田かおり(住友化学(株)) 吉田 敏則(東京農工大学)	ポスター会場(展示ホール)
		P-029～033	田中 雅治(田辺三菱製薬(株)) 涌生 ゆみ((株)LSIメディエンス)	
		P-044～048	金子 英志(帝人ファーマ(株)) 桑原 真紀((一財)残留農薬研究所)	
		P-059～063	小笠原裕之(アスピオファーマ(株)) 平田 暁大(岐阜大学)	
		P-076～080	岡崎 欣正(AnaPath GmbH) 石上 紀明(小野薬品工業(株))	
		P-092～096	河部 真弓((株)DIMS医科学研究所) 志賀 敦史 ((公財)食品農医薬品安全性評価センター)	

プログラム

特別講演

1月29日(木) 13:30 - 14:45

講演会場(大ホール)

座長：中山 裕之(東京大学)

- SL** 植物病理学の新展開：基礎から臨床へ.....39
難波 成任
東京大学大学院 農学生命科学研究科 植物病理学研究室

教育講演 1

1月29日(木) 15:00 - 16:00

講演会場(大ホール)

座長：福田 良(武田薬品工業(株))
鰐淵 英機(大阪市立大学)

- EL-1** Toxicologic pathology and comparative pathology of the endocrine glands.....40
Thomas Rosol
Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

教育講演 2

1月29日(木) 16:00 - 17:00

講演会場(大ホール)

座長：鈴木 雅実(中外製薬(株))
吉見 直己(琉球大学)

- EL-2** マクロファージと毒性病理学.....41
山手 丈至
大阪府立大学 生命環境科学研究科 獣医病理学

シンポジウム 1

1月29日(木) 10:00 - 12:00

講演会場(大ホール)

座長：渋谷 淳(東京農工大)
吉田 緑(国立医薬品食品衛生研究所)

毒性病理と獣医病理学を繋ぐ比較の生物学—共通性と種差を知ろう

- SY1-1** アルツハイマー病の病理に関する比較生物学.....42
○チェンバーズ ジェームズ, 内田 和幸, 中山 裕之
東京大学 獣医病理学研究室
- SY1-2** 種を超えて繁殖を制御する中枢メカニズム：70年来の謎が解けるのか?43
○前多 敬一郎¹⁾, 東村 博子²⁾
¹⁾東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医繁殖育種学, ²⁾名古屋大学大学院 生命農学研究科 生殖科学
- SY1-3** 外来化学物質の代謝の種差.....44
○石塚 真由美, 中山 翔太, 水川 葉月, 池中 良徳
北海道大学大学院 獣医学研究科
- SY1-4** 実験動物とヒト間における副腎病変の類似性と相違点：副腎病変の *in vivo* 解析の有効性と限界45
○笹野 公伸
東北大学大学院 医学系研究科 医科学専攻 病理診断学分野

シンポジウム2

1月30日(金) 9:00 - 11:00

講演会場(大ホール)

座長：小川 久美子(国立医薬品食品衛生研究所)
寺西 宗広(第一三共(株))

毒性病理評価と比較病理学

SY2-1	Patient-derived Xenografts (PDXs)の特徴と留意点	46
	○加藤 淳彦, 藤井 悦子 中外製薬(株) 安全性研究部	
SY2-2	げっ歯類の肝臓腫瘍のヒトへの外挿性—CARKOマウスを用いた実験結果からの考察—	47
	○井上 薫 国立医薬品食品衛生研究所 病理部	
SY2-3	安全性評価で遭遇する血管炎について	48
	○福田 良, 穴山 久志 武田薬品工業(株) 医薬研究本部 薬剤安全性研究所	
SY2-4	げっ歯類の系統による病理像の相違	49
	○星谷 達 (株)ボゾリサーチセンター 病理部	

STP セミナー

1月30日(金) 15:00 - 15:45

講演会場(大ホール)

座長：中江 大(東京都健康安全研究センター)
林 新茂(三栄源エフ・エフ・アイ(株))

STP	Nonclinical Aspects of Biosimilar Drug Development	50
	○Anne M. Ryan Pfizer Inc., Drug Safety Research and Development, Groton CT, USA	

ポスター発表

I 神経・感覚器1

1月29日(木) 17:15 - 18:15

ポスター会場

座長：勝田 修(参天製薬(株))
義澤 克彦(関西医科大学)

- P-01*** 新生児ラットの日齢による L-glutamate 誘発網膜毒性の感受性差53
 ○見鳥 光^{1,2)}, 齊藤 直美¹⁾, 仲辻 俊二¹⁾, 井澤 武史²⁾, 桑村 充²⁾, 松本 正博¹⁾, 山手 丈至²⁾
¹⁾アステラス製薬(株) 安全性研究所, ²⁾大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 獣医病理学教室
- P-02*** 陽イオン性両親媒性薬物のウサギへの点眼投与により誘発された角膜のリン脂質症の
 病理組織学的特徴及び眼科学的所見との関連性53
 ○山際 慶典¹⁾, 原ノ園 祐¹⁾, 木藤 学志¹⁾, 厚見 育代¹⁾, 根本 真吾¹⁾, 倉田 昌明¹⁾, 畠山 洋文²⁾,
 小泉 治子²⁾, 榎 秀之¹⁾
¹⁾千寿製薬(株) 安全性研究所, ²⁾(株)イナリサーチ
- P-03*** アフラトキシンM₁のラット発達期暴露による離乳時での海馬歯状回ニューロン新生に対する影響53
 ○田中 猛^{1,2)}, 阿部 一^{1,2)}, 板橋 恵^{1,2)}, 白木 彩子^{1,2)}, 吉田 敏則¹⁾, 渋谷 淳¹⁾
¹⁾東京農工大学 獣医病理学研究室, ²⁾岐阜大学大学院 連合獣医学研究科
- P-04*** ラット28日間反復投与試験の枠組みでの海馬ニューロン新生に対する脱髄誘発物質Cuprizoneの
 障害性の検出53
 ○阿部 一^{1,2)}, 田中 猛^{1,2)}, 白木 彩子^{1,2)}, 齋藤 文代³⁾, 赤堀 有美³⁾, 今田中 伸哉³⁾, 吉田 敏則¹⁾,
 渋谷 淳¹⁾
¹⁾東京農工大 獣医病理, ²⁾岐阜大・院・連合獣医, ³⁾化学物質評価研究機構
- P-05*** 毒性病理評価における Magnetic Resonance Imaging (MRI) の有用性
 —ラット脳固定臓器における神経病変のMRIによる検出—54
 ○武田 賢和¹⁾, 塩谷 元宏¹⁾, 水流 功春²⁾, 小谷 定治³⁾, 長田 祥秀³⁾, 福嶋 達人³⁾, 猪又 晃¹⁾,
 園田 二郎¹⁾, 早川 和宏⁴⁾, 中野(伊藤) 今日子¹⁾, 太田 恵津子¹⁾, 関 由妃¹⁾, 後藤 彩¹⁾,
 細川 暁¹⁾
¹⁾エーザイ(株) 筑波安全性研究部, ²⁾プライムテック(株) 研究支援部, ³⁾エーザイ(株)
 ニューロサイエンス&ジェネラルメディシン創薬ユニット, ⁴⁾(株)サンプラネット 安全性研究事業部
- P-06*** 中枢性ミエリン再生における *Dopey1* の発現動態54
 ○田中 美有¹⁾, 井澤 武史¹⁾, 山手 丈至¹⁾, Dan Ma²⁾, Chao Zhao²⁾, Robin Franklin²⁾, 桑村 充¹⁾
¹⁾大阪府立大学 獣医病理学教室, ²⁾ケンブリッジ大学

II 神経・感覚器2

1月30日(金) 11:15 - 12:15

ポスター会場

座長：尾崎 清和(摂南大学)

桑村 充(大阪府立大学)

- P-07*** ウサギの網膜におけるニューロフィラメントの蓄積に関する病理組織学的検索.....54
○川迫 一史, 押方 孝文, 菅野 剛, 隈部 志野, 満石 三喜男, 浜村 政夫
(株)LSIメディエンス 試験研究センター 病理研究部
- P-08*** 眼球腫大が認められたスナネズミの眼組織及び視覚中枢の病理学的変化.....54
○福永 八千代¹⁾, 鈴木 穂高²⁾, 岡田 由美子²⁾, 野口 真紀¹⁾, 春木 美那都¹⁾, 鶴本 和子¹⁾,
伊倉 佐織¹⁾, 小川 竜也¹⁾, 久世 博¹⁾, 花見 正幸¹⁾
¹⁾(株)ボゾリサーチセンター, ²⁾国立医薬品食品衛生研究所
- P-09*** ネコのメルケル細胞癌の病理学的研究.....55
○堂畑 厚志, チェンバーズ ジェームズ, 内田 和幸, 中山 裕之
東京大学 獣医病理学研究室
- P-10*** カニクイザルの三叉神経節に発生した神経節神経芽腫の1例.....55
○森山 亜紀子¹⁾, 井手 鉄哉²⁾, 仲辻 俊二²⁾, 松本 正博²⁾, 内田 和幸²⁾,
チェンバーズ ジェームズ²⁾, 岡崎 孝信¹⁾, 小林 欣滋¹⁾
¹⁾(株)新日本科学 安全性研究所, ²⁾アステラス製薬(株), ³⁾東大院 農 獣医病理
- P-11*** 摂水不良状態のミニブタで認められた好酸球性髄膜脳炎(食塩中毒).....55
○伊藤 格, 長瀬 孝彦, 遠藤 克己, 松下 久美, 小池 恒雄, 今井 順, 木村 均
(株)日本バイオリサーチセンター

III 免疫系・毒性試験

1月30日(金) 13:45 - 14:45

ポスター会場

座長：宮田 かおり(住友化学(株))

吉田 敏則(東京農工大学)

- P-12*** 7動物種におけるSerum Amyloid A protein (SAA) N末端配列のアミロイド原性の比較解析.....55
○吉本 早慧子, 水川 真緒, 菅原 豪, 上家 潤一, 代田 欣二
麻布大学 獣医学部 病理学研究室
- P-13*** クルクミンのAAアミロイド沈着抑制メカニズムに関する研究.....56
○庄司 亜香音, 渡邊 謙一, 鄭 明奈, 潮 奈々子, チェンバーズ ジェームズ, 内田 和幸,
中山 裕之
東京大学 獣医病理学教室
- P-14*** IL-1raKOマウスにおけるAAアミロイドの沈着と分解に関する研究.....56
○渡邊 謙一, 内田 和幸, チェンバーズ ジェームズ, 潮 奈々子, 中山 裕之
東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医病理学研究室
- P-15*** 新生児低栄養環境による児の免疫組織への形態学的影響.....56
○等々力 舞¹⁾, 瀬沼 美華¹⁾, 熊谷 文明¹⁾, 白見 憲二¹⁾, 千坂 亜希子¹⁾, 野口 聡¹⁾, 小川 哲郎²⁾,
斉藤 義明¹⁾, 桑形 麻樹子¹⁾
¹⁾(一財)食品薬品安全センター 秦野研究所 毒性部, ²⁾埼玉医科大学 医学部 生理学

P-16* **gpt delta ラットを用いた短期反復投与毒性・遺伝毒性併合試験**56
 ○赤木 純一¹⁾, 豊田 武士¹⁾, Young-Man Cho¹⁾, 水田 保子¹⁾, 能美 健彦^{2,3)}, 西川 秋佳²⁾,
 小川 久美子¹⁾
¹⁾ 国立衛研・病理, ²⁾ 国立衛研・安全性生物試験研究センター, ³⁾ 医薬基盤研

P-17* **幼若ラットにおける DXR (doxorubicin hydrochloride) 投与後の経時的変化**57
 ○伊倉 佐織, 藤原 壮志, 西原 義人, 福永 八千代, 松島 圭太, 霜山 奈津美, 金光 弘幸,
 花見 正幸
 (株) ボゾリサーチセンター

IV 試験法・関連技術

1月29日(木) 17:15 - 18:15

ポスター会場

座長：梅村 隆志(国立医薬品食品衛生研究所)
 細川 暁(エーザイ(株))

P-18* **Acoris gramineus のラットの亜慢性毒性試験**57
 ○Yong-Hoon Lee¹⁾, Duyeol Kim¹⁾, Mi Ju Lee¹⁾, Myoung Jun Kim¹⁾, Ho-Song Jang¹⁾,
 Tae-Woo Kim¹⁾, Sun Hee Park¹⁾, Jung-Min Lee¹⁾, Hye-Yeong Lee¹⁾, Cheol-Beom Park¹⁾,
 Jin Seok Kang²⁾, Jong-Koo Kang^{1,3)}
¹⁾ (株) バイオトクステック, ²⁾ 南ソウル大学校, ³⁾ チュンブク大学

P-19* **抗体医薬品の組織交差性試験における免疫染色法の検討—抗体の予期せぬ結合の検出を容易にする染色法の検討について—**57
 ○才 貴史, 安部 絵美, 宮内 泰, 上田 耕平, 久保 浩子, 望月 英典
 (株) 鎌倉テクノサイエンス 生物試験業務部

P-20 **毒性試験病理ピアレビューをとりまく最近の動向**57
 ○岩田 聖¹⁾, 安齋 享征²⁾
¹⁾ ルナパス(合) 毒性病理研究所, ²⁾ 昭和大学 医学部

P-21 **Use of Hyperspectral Nanoscale Analysis for Tracking of Test Items in Tissues**58
 ○Klaus Weber¹⁾, 岡崎 欣正¹⁾, Alexander Waletzky²⁾, Anne-Laure Leoni³⁾, Marc Kunze³⁾,
 Andres Koenig⁴⁾, Raphaela Schnurbus⁵⁾, 林 大祐⁶⁾
¹⁾AnaPath GmbH, ²⁾AnaPath Services GmbH, ³⁾BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH,
⁴⁾Vivotecnia Research S.L., ⁵⁾Accelera S.r.l., ⁶⁾AnaPath Toxicology Consulting Japan

P-22 **Use of Laser Scanning Microscopy as a Tool for Pathology Evaluation**58
 ○岡崎 欣正¹⁾, Klaus Weber¹⁾, Alexander Waletzky²⁾, Susanne Paepke²⁾, Diana Fendl³⁾,
 Patricia Ordonez⁴⁾, Marc Kunze²⁾, Andres Koenig⁴⁾, Enrico Pesenti⁵⁾, 林 大祐⁶⁾,
 Ivano Romano⁷⁾
¹⁾AnaPath GmbH, ²⁾AnaPath Services GmbH, ³⁾BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH,
⁴⁾Vivotecnia Research S.L., ⁵⁾Accelera S.r.l., ⁶⁾AnaPath Toxicology Consulting Japan, ⁷⁾Olympus Schweiz AG

V 呼吸器系1

1月30日(金) 11:15 - 12:15

ポスター会場

座長：丸山 敏之(塩野義製薬(株))
横平 政直(香川大学)

- P-23** ナノ材料の気管内投与試験における投与器具及び投与液量の影響.....58
○小林 俊夫, 大嶋 浩, 坪倉 靖祐, 菊池 純一, 橋爪 直樹, 井上 義之, 中井 誠, 安心院 祥三,
古川 浩太郎, 今田中 伸哉
(一財)化学物質評価研究機構
- P-24** ニホンザルにみられたアスベスト肺の1例.....58
○津郷 孝輔, 檜村 茜, 宇根 有美
麻布大 獣医 病理
- P-25** 多層カーボンナノチューブによるラット中皮及び肺増殖性病変誘発に対する phenyl *N-tert-butyl* nitron(PBN)の影響.....59
○坂本 義光¹⁾, 小縣 昭夫¹⁾, 広瀬 明彦²⁾, 猪又 明子¹⁾, 中江 大^{1,3)}
¹⁾東京都健康安研センター, ²⁾国立衛研, ³⁾東京農業大
- P-26** 多層カーボンナノチューブの腫瘍発生プロファイル.....59
○酒々井 眞澄¹⁾, 沼野 琢旬¹⁾, 深町 勝巳¹⁾, 二口 充¹⁾, 津田 洋幸²⁾
¹⁾名市大 院 分子毒性, ²⁾名市大 津田特任研
- P-27** NNKでイニシエートされたA/Jマウスにおける磁性ナノ粒子マグネタイト気管内スプレー投与の影響.....59
○多田 幸恵¹⁾, 高橋 博¹⁾, 湯澤 勝廣¹⁾, 安藤 弘¹⁾, 久保 喜一¹⁾, 長澤 明道¹⁾, 北條 幹¹⁾,
海鋒 藤文¹⁾, 長谷川 悠子¹⁾, 猪又 明子¹⁾, 中江 大^{1,2)}
¹⁾東京都健康安全研究センター, ²⁾東京農業大学
- P-28*** F344 ラットのQuartz粒子単回気管内投与による肺腫瘍発生の検討.....59
○中野 裕子¹⁾, 横平 政直¹⁾, 山川 けいこ¹⁾, 岸 宗佑¹⁾, 蟹江 尚平¹⁾, 竿尾 光祐^{1,2)}, 今井田 克己¹⁾
¹⁾香川大学 医学部 腫瘍病理学, ²⁾苫小牧市立病院

VI 呼吸器・循環器

1月30日(金) 13:45 - 14:45

ポスター会場

座長：田中 雅治(田辺三菱製薬(株))
涌生 ゆみ((株)LSIメディエンス)

- P-29** マウス肺腫瘍におけるCD44v6の発現に関する検討.....60
○山川 けいこ¹⁾, 横平 政直¹⁾, 岸 宗佑¹⁾, 中野 裕子¹⁾, 蟹江 尚平¹⁾, 竿尾 光祐²⁾, 今井田 克己¹⁾
¹⁾香川大学 医学部 腫瘍病理学, ²⁾苫小牧市立病院
- P-30*** A/Jマウスを用いたUrethane, NNKもしくはB[a]Pによる肺腫瘍誘発能の用量反応性の検討.....60
○大波 冴子, 飯田 一, 本橋 友里恵, 鈴木 啓明
日本たばこ産業(株) R&Dグループ 製品科学部

P-31	高脂肪食で誘発したApoE-KOマウスの動脈硬化病変の病理・分子生物学的解析60
	○柴田 雅朗 ¹⁾ , 柴田 映子 ²⁾ , 斯波 真理子 ²⁾ ¹⁾ 大阪保健医療大学大学院 保健医療学研究科 解剖病理学研究室, ²⁾ 国立循環器病研究センター 研究所 病態代謝部
P-32	下肢の異なる部位の血管へのステント留置により生じる組織変化の比較60
	○早場 純子 ¹⁾ , 坂岡 篤 ¹⁾ , 田崎 雅子 ¹⁾ , 磯部 厚志 ¹⁾ , 寺尾 壽子 ¹⁾ , 岩谷 綱一 ¹⁾ , 井上 知紀 ¹⁾ , 長野 嘉介 ²⁾ , 萩原 仁美 ¹⁾ ¹⁾ テルモ(株), ²⁾ 長野毒性病理コンサルティング
P-33*	ステントを留置したブタ膝窩動脈に認められた水腫様変化61
	○磯部 厚志 ¹⁾ , 坂岡 篤 ¹⁾ , 田崎 雅子 ¹⁾ , 早場 純子 ¹⁾ , 岩谷 綱一 ¹⁾ , 白見 憲司 ²⁾ , 熊谷 文明 ²⁾ , 斉藤 義明 ²⁾ , 寺尾 壽子 ¹⁾ , 井上 知紀 ¹⁾ , 長野 嘉介 ³⁾ , 萩原 仁美 ¹⁾ ¹⁾ テルモ(株), ²⁾ (一財)食品薬品安全センター 秦野研究所, ³⁾ 長野毒性病理コンサルティング

VII 上部消化器

1月29日(木) 17:15 - 18:15

ポスター会場

座長:澤本 修((株)大塚製薬工場)

杉元 陽子(日本ベーリンガーインゲルハイム(株))

P-34*	ラットの臼歯脱灰標本を用いた自然発生性の齲蝕の検討61
	○中澤 朋美, 永谷 真理子, 山川 誠己, 大平 東子, 枝元 洋, 霜山 奈津美, 田村 一利, 星谷 達 (株)ボゾリサーチセンター
P-35	雄のSDラットに自発発生した周辺性歯牙エナメル上皮腫の組織化学的及び免疫組織化学的解析61
	○李 英花 ¹⁾ , Han-Ik Bae ²⁾ , Hak-Soo Kim ¹⁾ , Min-Soo Kang ¹⁾ , Bo-Ho Gong ¹⁾ , Won-Hee Jung ¹⁾ , Sranna Lee ¹⁾ , Jin-Sook Bae ¹⁾ , Kap-Ho Kim ¹⁾ , Si-Whan Song ¹⁾ , Boo-Hyon Kang ¹⁾ ¹⁾ Chemon Co. Ltd., ²⁾ Department of Pathology, Kyungpook National University Medical Center
P-36*	イヌの消化管間質腫瘍の病理組織学のおよび免疫組織化学的検索61
	○村田 洋介, 二瓶 和美, チェンバーズ ジェームズ, 内田 和幸, 中山 裕之 東大獣医病理
P-37*	糖尿病ラットの<i>C.albicans</i>誘発慢性炎症および扁平上皮癌におけるTLR4シグナルの解析62
	○寺山 由依, 松浦 哲郎, 奈良間 功, 尾崎 清和 摂南大学 薬学部 病理学研究室
P-38*	Wntシグナル活性化による胃上皮細胞の分化・増殖制御機構の破綻: 胃癌の発生・進展機構の解析62
	○平田 暁大 ¹⁾ , 山田 泰広 ²⁾ , 富田 弘之 ³⁾ , 塚本 徹哉 ⁴⁾ , 原 明 ³⁾ ¹⁾ 岐阜大学 生命化学総合研究支援センター 動物実験分野, ²⁾ 京都大学 iPS細胞研究所, ³⁾ 岐阜大学大学院 医学研究科 腫瘍病理学分野, ⁴⁾ 藤田保健衛生大学 医学部 病理診断科

VIII 下部消化器

1月30日(金) 11:15 - 12:15

ポスター会場

座長:鈴木 智(大鵬薬品工業(株))
古川 賢(日産化学工業(株))

- P-39*** マウス大腸における遺伝毒性非発がん物質とDextran sulfate sodium (DSS)の併用による大腸腫瘍の誘発.....62
○関 由妃¹⁾, 園田 二郎¹⁾, 羽倉 昌志¹⁾, 小山 直己¹⁾, 後藤 彩¹⁾, 武田 賢和¹⁾, 太田 恵津子¹⁾, 中野(伊藤) 今日子¹⁾, 猪又 晃¹⁾, 早川 和宏²⁾, 細川 暁¹⁾
¹⁾エーザイ(株) 筑波安全性研究部, ²⁾(株) サンプラネット 安全性研究事業部
- P-40** デオキシコール酸誘発マウス大腸病変の病理及び分子生物学的検討.....62
○久野 壽也¹⁾, 加藤 寛之¹⁾, 内木 綾¹⁾, 佐藤 慎哉¹⁾, 鈴木 周五¹⁾, 田中 卓二²⁾, 高橋 智¹⁾
¹⁾名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学, ²⁾岐阜市民病院
- P-41*** 抗酸化剤と血小板凝集抑制剤のマウス dextran sulfate sodium (DSS) 誘発性大腸炎抑制効果.....63
○寒川 祐見^{1,2)}, 吉田 敏則²⁾, 阿部 一^{2,3)}, 渡辺 朝子¹⁾, 入山 昌美¹⁾, 丸山 潔¹⁾, 林 新茂⁴⁾, 渋谷 淳²⁾
¹⁾科研製薬(株), ²⁾東京農工大学 獣医病理学研究室, ³⁾岐阜大学大学院 連合獣医学研究科, ⁴⁾三栄源エフ・エフ・アイ(株)
- P-42** マウス炎症関連大腸発がんモデルにおけるAlkanninの修飾作用.....63
○杉江 茂幸¹⁾, 田中 卓二^{1,2)}
¹⁾朝日大・歯・村上記念病院・病理, ²⁾岐阜市民病院・病理
- P-43*** 大腸粘膜修復過程で生じる再生陰窩における大腸上皮幹細胞, 増殖細胞, 分化細胞の動態.....63
○村井 厚子^{1,2)}, 平田 暁大³⁾, 柳井 徳磨¹⁾, 原明⁴⁾
¹⁾岐阜大学 応用生物科学部 獣医病理, ²⁾小野薬品工業(株) 創薬研究統括部 安全性研究部, ³⁾岐阜大学 生命科学総合研究支援センター 動物実験, ⁴⁾岐阜大学大学院 医学研究科 腫瘍病理

IX 肝臓・脾臓1

1月30日(金) 13:45 - 14:45

ポスター会場

座長:金子 英志(帝人ファーマ(株))
桑原 真紀((一財)残留農薬研究所)

- P-44*** Protox阻害剤による肝肥大とCARの関与.....63
○桑田 和倫^{1,2,3)}, 井上 薫³⁾, 高橋 美和³⁾, 市村 亮平^{3,4)}, 森川 朋美³⁾, 児玉 幸夫⁵⁾, 吉田 緑³⁾
¹⁾田辺三菱製薬(株) 研究本部, ²⁾東京農工大学 農学部, ³⁾国立衛研 病理部, ⁴⁾持田製薬(株) 開発研究所, ⁵⁾国立衛研 毒性部
- P-45*** ピペロニルブトキシドによる肝薬物代謝酵素誘導のマウス系統間差について.....64
○横尾 諭, 石井 雄二, 高須 伸二, 木島 綾希, 土屋 卓磨, 吉田 緑, 梅村 隆志
国立医薬品食品衛生研究所 病理部

- P-46*** *gpt delta* ラットにおける 1,2-dichloropropane 及び dichloromethane の強制経口投与による *in vivo* 変異原性試験64
 ○平田 直^{1,3,4}, Cho Young-Man¹, 豊田 武士¹, 赤木 純一¹, 鈴木 勇¹, 西川 秋佳², 小川 久美子¹
¹国立衛研 病理部, ²国立衛研 安全性生物試験研究センター, ³日本たばこ産業(株) R&Dグループ 製品科学部, ⁴昭和大学大学院 薬学部
- P-47** 肝細胞癌における新規分子マーカーとして CNPY2 および CACHD1 の同定64
 ○梯 アンナ, 石井 真美, 魏 民, 藤岡 正喜, 鰐淵 英機
 大阪市立大学 大学院医学研究科 分子病理学
- P-48** 非遺伝毒性肝発がん物質ダンマル樹脂の発がんメカニズムの検討64
 ○藤岡 正喜, 魏 民, 山野 荘太郎, 下村 衣里, 三島 胡桃, 鰐淵 英機
 大阪市大 院 医 分子病理学

X 肝臓・脾臓 2

1月29日(木) 17:15 - 18:15

ポスター会場

座長：塚本 徹哉(藤田保健衛生大学)
 深町 勝巳(名古屋市立大学)

- P-49*** connexin 32 機能低下状態におけるアルコールのラット肝発がん促進作用65
 ○加藤 寛之, 内木 綾, 久野 壽也, 高橋 智
 名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学
- P-50*** ラット肝発がんにおける Valerian の予防効果65
 ○石井 真美¹, 梯 アンナ¹, 魏 民¹, 福島 昭治², 鰐淵 英機¹
¹大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病理学, ²中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター
- P-51*** フェニルプロペノイド系化合物の遺伝子突然変異誘発と細胞増殖シグナル65
 ○石井 雄二¹, 高須 伸二¹, 横尾 諭¹, 土屋 卓磨¹, 木島 綾希¹, 能美 健彦², 小川 久美子¹, 梅村 隆志¹
¹国立衛研 病理部, ²国立衛研 変異遺伝部
- P-52*** Diethylnitrosamine 及び furan の肝発がん早期過程における sulforaphane の影響65
 ○高須 伸二¹, 石井 雄二¹, 木島 綾希¹, 横尾 諭¹, 土屋 卓磨¹, 西川 秋佳², 梅村 隆志¹
¹国立衛研 病理部, ²国立衛研 安全性生物試験研究センター
- P-53** N,N-ジメチルアセトアミドの104週間吸入暴露によるラットとマウスの肝臓における発がん性66
 ○片桐 卓, 高信 健司, 妹尾 英樹, 梅田 ゆみ, 相磯 成敏, 福島 昭治
 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター

XI 肝臓・膵臓3

1月30日(金) 11:15 - 12:15

ポスター会場

座長：山口 裕子((株)ボゾリサーチセンター)
渡邊 厚(旭化成ファーマ(株))

- P-54*** ペンタクロロフェノール誘発マウス肝内胆管腫瘍進展への *Nrf2* の関与66
○田崎 雅子¹⁾, 黒岩 有一¹⁾, 井上 知紀¹⁾, 日比 大介¹⁾, 松下 幸平¹⁾, 木島 綾希¹⁾, 西川 秋佳²⁾, 梅村 隆志¹⁾
¹⁾国立衛研 病理部, ²⁾国立衛研 安全性生物試験研究センター
- P-55** マウス胆嚢における Hyalinosis66
○志賀 敦史, 太田 泰史, 高見 成昭, 細井 理代, 宮島 留美子, 長谷川 和成, 奈良間 功
(公財)食品農医薬品安全性評価センター 試験部 病理検査室
- P-56*** 肝中期発がん性試験における Wistar Han ラットのブリーダーの比較検討66
○土井 悠子, 河部 真弓, 今井 則夫, 勝呂 繭子, 沼野 琢旬, 古川 文夫, 玉野 静光
(株)DIMS 医科学研究所
- P-57*** ラット28日間反復投与における発がん予測指標分子の肝発がん物質・プロモーターに対する90日間反復投与での反応性67
○木村 真之^{1,2)}, 水上 さやか^{1,2)}, 寒川 祐見¹⁾, 吉田 敏則¹⁾, 渋谷 淳¹⁾
¹⁾東京農工大学 獣医病理学研究室, ²⁾岐阜大学大学院 連合獣医学研究科
- P-58** ハムスターBOP二段階膵胆管発がんモデルを用いた1,2-dichloropropane (1,2-DCP) の発がん修飾作用の検討67
○下村 衣里, 魏 民, 藤岡 正喜, 山野 荘太郎, 梯 アンナ, 鰐淵 英機
大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病理学

XII 肝臓・膵臓4

1月30日(金) 13:45 - 14:45

ポスター会場

座長：小笠原 裕之(アスピオファーマ(株))
平田 暁大(岐阜大学)

- P-59** 雌性SDT fatty rats に認められたNASH様病変の解析67
○美谷島 克宏, 太田 毅, 勝田 佳朋, 石井 幸仁, 柿本 恒知, 安井 雄三, 剣持 佑介, 中村 明子, 豊田 薫, 谷合 枝里子, 高橋 明美, 宮川 義史, 正田 俊之
日本たばこ産業(株) 医薬総合研究所 安全性研究所
- P-60*** 非アルコール性脂肪性肝炎モデルラットにおける鉄過剰の病理学的役割の検討67
○井澤 武史, 新 真智, 宮城 伶奈, 桑村 充, 山手 丈至
大阪府立大学 獣医病理学教室
- P-61** Effect of HSG4113 on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Mouse Model of Type II Diabetes68
○Duyeol Kim¹⁾, Yong-Hoon Lee¹⁾, Mi Ju Lee¹⁾, Myoung-Jun Kim¹⁾, Sun Hee Park¹⁾, Ho-Song Jang¹⁾, Mi-Suk Jeong¹⁾, Jong-Koo Kang²⁾, In Geun Jo³⁾, Sang Ku Yoo³⁾
¹⁾Biototech Co., Ltd., ²⁾Department of Laboratory Animal medicine, College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, ³⁾ErumMedichem Incorporation

- P-62 血清診断マーカー N-ERC/mesothelin による抗癌剤の治療効果の判定**68
 ○深町 勝巳¹⁾, 二口 充¹⁾, 津田 洋幸²⁾, 酒々井 眞澄¹⁾
¹⁾名古屋市立大学大学院 医学研究科 分子毒性学, ²⁾名古屋市立大学 津田特任教授研究室
- P-63 DEN 及び cisplatin 反復投与マウスの肝臓における DNA 二重鎖切断マーカー (γH2AX) の免疫組織化学的解析**68
 ○阿部 正義, 萩尾 宗一郎, 辻 菜穂, 黒田 雄介, 林 清吾, 古川 賢
 日産化学工業(株) 生物科学研究所 安全性研究部

XIII 泌尿器 1

1月29日(木) 17:15 - 18:15

ポスター会場

座長：小泉 治子((株)イナリサーチ)
 高橋 智(名古屋市立大学)

- P-64 Nrf2欠損 gpt delta マウスを用いたニトロフラントインの in vivo 変異原性機序の解析**68
 ○木島 綾希, 石井 雄二, 高須 伸二, 横尾 諭, 土屋 卓磨, 梅村 隆志
 国立医薬品食品衛生研究所 病理部
- P-65* 酸化ストレス産生系を有する腎発がん剤が誘発する酸化的DNA損傷及び遺伝子突然変異への Nrf2 の役割**69
 ○土屋 卓磨, 石井 雄二, 高須 伸二, 横尾 諭, 木島 綾希, 小川 久美子, 梅村 隆志
 国立医薬品食品衛生研究所 病理部
- P-66 3-アミノフェノールの経口投与によるラットとマウスに対する発がん性評価**69
 ○妹尾 英樹, 高信 健司, 片桐 卓, 梅田 ゆみ, 相磯 成敏, 福島 昭治
 中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター
- P-67* ラット同所同種移植による新規腎癌肺転移モデルの確立及び評価**69
 ○三島 胡桃, 山野 荘太郎, 魏 民, 鰐淵 英機
 大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病理学
- P-68* ウラン誘発マウス腎障害における kidney injury molecule-1(Kim-1) 発現に関する基礎検討**69
 ○今村 朋美, 大町 康, 池田 瑞代, 宍倉 恵理子, 金 ウンジュ, 栗原 治
 (独)放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター 被ばく線量評価研究プログラム
- P-69 SD ラットの腎臓 Fornix における加齢性病変**70
 ○友成 由紀¹⁾, 黒滝 哲郎¹⁾, 爰島 洋子¹⁾, 佐藤 順子¹⁾, 土居 卓也¹⁾, 菅野 剛¹⁾, 土谷 稔¹⁾,
 John Curtis Seely²⁾
¹⁾(株)LSIメディアエンス 試験研究センター 病理研究部, ²⁾Experimental Pathology Laboratories, Inc.

XIV 泌尿器2**1月30日(金) 11:15 - 12:15****ポスター会場**座長：高場 克己(協和発酵キリン(株))
仲辻 俊二(アステラス製薬(株))

- P-70 シスプラチン(CDDP)誘発ラット腎線維化における骨形成因子(BMP-6)とオステオポンチンの関与**.....70
○山手 丈至, ゴルバー ホサイン エム, 矢野 遼, 井澤 武史, 桑村 充
大阪府立大学 獣医病理
- P-71* シスプラチン投与によりカニクイザルでは遠位尿管が傷害される**.....70
○小林 亮介¹⁾, 小林 大礎²⁾, 平嶋 昂²⁾, 三木 篤子²⁾, 原田 英樹²⁾, 大西 康之²⁾, 山田 直明¹⁾, 土居 卓也¹⁾, 菅野 剛¹⁾, 涌生 ゆみ¹⁾, 土谷 稔¹⁾
¹⁾(株)LSIメディエンス 試験研究センター 病理研究部, ²⁾(株)LSIメディエンス 試験研究センター 安全性研究部
- P-72 Chronic Ingestion of High Dosed Phikud Navakot Extraction Induces Mesangiolytic in Rats with AQP-1 Downregulation**.....70
○Sumate Ampawong¹⁾, Kanchana Kengkoom²⁾
¹⁾FTM-MU, Bangkok, Thailand, ²⁾NLAC-MU, Nakorn-Pathom, Thailand
- P-73 Gentamicin 誘発イヌ急性腎障害における各種biomarkerの比較**.....71
○佐藤 洋¹⁾, 矢部 光一²⁾, 岩間 亮祐¹⁾, 一條 俊浩¹⁾, 高砂 浄²⁾, 古濱 和久¹⁾
¹⁾岩手大学 農学部 共同獣医, ²⁾第一三共(株)
- P-74 ゲンタマイシンによる幼若ラットの糸球体硬化性病変**.....71
○甲斐 清徳, 大澤 徹也, 本多 久美, 佐藤 里子, 新野 訓代, 寺西 宗広, 高崎 渉
第一三共(株) 安全性研究所
- P-75* Cri:Wi(Han)雌ラットにみられた自然発生性糸球体病変**.....71
○後藤 彩¹⁾, 関 由妃¹⁾, 武田 賢和¹⁾, 太田 恵津子¹⁾, 中野伊藤 今日子¹⁾, 猪又 晃¹⁾, 早川 和宏²⁾, 園田 二郎¹⁾, 細川 暁¹⁾
¹⁾エーザイ(株) 筑波安全性研究部, ²⁾サンブラネット(株) 安全性研究事業部

XV 泌尿器・副生殖器**1月30日(金) 13:45 - 14:45****ポスター会場**座長：岡崎 欣正(AnaPath GmbH)
石上 紀明(小野薬品工業(株))

- P-76* MTBITCのF344ラット膀胱への高用量投与の影響**.....71
○鈴木 勇^{1,3,4)}, Young-Man Cho¹⁾, 豊田 武士¹⁾, 赤木 純一¹⁾, 西川 秋佳²⁾, 中村 考志⁵⁾, 小川 久美子¹⁾
¹⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部, ²⁾国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター, ³⁾(株)ボゾリサーチセンター, ⁴⁾岐阜大学大学院 連合獣医学研究科, ⁵⁾京都府立大学大学院 食品化学研究室

P-77*	ラット膀胱に対する遺伝毒性および発がん性評価指標としてのγH2AX72
	○豊田 武士 ¹⁾ , Young-Man Cho ¹⁾ , 赤木 純一 ^{1,2)} , 水田 保子 ¹⁾ , 小川 久美子 ¹⁾ ¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部, ²⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部
P-78*	Luteolinによるラット前立腺発がん抑制効果72
	○内木 綾, 加藤 寛之, 鈴木 周五, 佐藤 慎哉, 久野 壽也, 高橋 智 名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学
P-79*	HDAC阻害剤OBP-801によるラット前立腺浸潤癌発生に対する抑制効果72
	○佐藤 慎哉, 鈴木 周五, 内木 綾, 加藤 寛之, 久野 壽也, 高橋 智 名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理
P-80	Pioglitazoneによるラット前立腺発癌抑制効果72
	○鈴木 周五 ^{1,2)} , 佐藤 慎哉 ¹⁾ , 加藤 寛之 ¹⁾ , 内木 綾 ¹⁾ , 久野 壽也 ¹⁾ , 高橋 智 ¹⁾ ¹⁾ 名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理, ²⁾ 名古屋市立東部医療センター 病理診断科

XVI 生殖器・乳腺

1月29日(木) 17:15 - 18:15

ポスター会場

座長：佐藤 洋(岩手大学)
 田村 啓(キッセイ薬品工業(株))

P-81*	Ethinylestradiolの新生児期曝露による遅発影響の感受期の検索73
	○市村 亮平 ^{1,2,3)} , 高橋 美和 ¹⁾ , 森川 朋美 ¹⁾ , 井上 薫 ¹⁾ , 白田 賢人 ²⁾ , 渡辺 元 ²⁾ , 吉田 緑 ¹⁾ ¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部, ²⁾ 東京農工大学 獣医生理学研究室, ³⁾ 持田製薬(株) 開発研究所
P-82	B6C3F1マウス雌生殖器の性周期別組織像73
	○山口 裕子, 工藤 佳代子, 池崎 信一郎, 安藤 亮, 斉藤 翼, 田村 一利, 星谷 達 (株)ボゾリサーチセンター
P-83*	ヒト肝細胞キメラマウス(PXBマウス)における卵胞発育不全73
	○高橋 美和 ¹⁾ , 立野 知世 ^{2,3)} , 石田 雄二 ^{2,3)} , 井上 薫 ¹⁾ , 吉田 緑 ¹⁾ ¹⁾ 国立衛研 病理, ²⁾ (株)フェニックスバイオ, ³⁾ 広島大学 肝臓プロジェクト研究センター
P-84*	CD4陽性T細胞をSCIDマウスに移入すると卵巣炎を発症する73
	○高田 志織, 中村 隆一, 西村 友成, 落合 忍仁, 渡邊 諒, 吉岡 亮介, 小笠原 裕之 アスピオファーマ(株)
P-85	C3H-BALB/c背景p53ヘテロノックアウトマウスの自然発生腫瘍74
	○今井 俊夫, 小松 輝夫, 打屋 尚章 国立がん研究センター 研究所 動物実験支援施設

XVII 生殖器・内分泌

1月30日(金) 11:15 - 12:15

ポスター会場

座長:小林 欣滋((株)新日本科学)

美谷島 克宏(日本たばこ産業(株))

- P-86*** SD系ラットを用いたがん原性試験における精巣腫瘍の背景データ74
 ○太田 泰史, 志賀 敦史, 長谷川 和成, 細井 理代, 宮島 留美子, 高見 成昭, 奈良間 功
 (公財)食品農医薬品安全性評価センター 試験部 病理検査室
- P-87*** 動物実験施設におけるハムスターの精巣・精巣上体への季節的影響についての探索74
 ○中村 明子, 柿本 恒知, 美谷島 克宏, 安井 雄三, 剣持 佑介, 豊田 薫, 谷合 枝里子, 高橋 明美,
 正田 俊之
 日本たばこ産業 医薬総合研究所 安全性研究所
- P-88** Sprague-Dawley ラット精管前立腺部 Ampullary Glands に認められた腫瘍性病変74
 ○本橋 昌也¹⁾, 木村 啓成¹⁾, 鷹橋 浩幸²⁾, 武藤 朋子³⁾, 猪股 智夫¹⁾, 浅利 昌夫¹⁾, 池上 雅博²⁾,
 和久井 信¹⁾
¹⁾麻布大学 獣医学部 比較毒性学・実験動物学, ²⁾東京慈恵会医科大学 病理学, ³⁾(株)薬物安全性試験センター
- P-89*** 雄ラットにおける Streptozotocin 誘発性膵島腫瘍の病理学的及び網羅的遺伝子解析75
 ○加藤 祐樹^{1,2)}, 近藤 千晶¹⁾, 三好 貴子¹⁾, 藤澤 可恵¹⁾, 宮内 秀之¹⁾, 兼藤 雅子¹⁾, 高須 伸夫¹⁾,
 上野 元伸¹⁾, 真砂 有作¹⁾, 奥田 智彦¹⁾, 善本 亮¹⁾, 雪岡 日出男¹⁾, 上原 健城¹⁾, 井澤 武史²⁾,
 桑村 充²⁾, 山手 丈至²⁾
¹⁾塩野義製薬(株), ²⁾大阪府立大学
- P-90*** マウス副腎に及ぼす aminoglutethimide の影響に関する病理組織学的検討75
 ○六鹿 麻由, 浅岡 由次, 井村 奈緒子, 三好 智也, 富樫 裕子, 林 亮司
 東レ(株) 医薬研究所 安全性研究室
- P-91*** ケトコナゾール投与ラットにおけるコルチコステロン及びその前駆物質の血漿中濃度の変化,
 並びにその副腎の病理学的変化との関連性75
 ○栃谷 智秋, 山下 晃人, 河内 眞美, 藤井 雄太, 松本 泉美, 宮脇 出, 山田 徹, 船橋 斉
 大日本住友製薬(株)

座長：河部 真弓((株)DIMS医科学研究所)

志賀 敦史((公財)食品農医薬品安全性評価センター)

- P-92*** 皮膚バリア破綻とナノ銀粒子皮膚透過性の検討.....75
 ○熊谷 文明¹⁾, 関 剛幸¹⁾, 松本 亜紀¹⁾, 古谷 真美¹⁾, 福永 裕基¹⁾, 等々力 舞¹⁾, 千坂 亜希子¹⁾,
 白見 憲司¹⁾, 野口 聡¹⁾, 丸茂 秀樹¹⁾, 斉藤 義明¹⁾, 吉岡 靖雄²⁾, 堤 康央²⁾, 桑形 麻樹子¹⁾
¹⁾食品薬品安全センター 秦野研究所, ²⁾大阪大学大学院 薬学研究科
- P-93*** 悪性黒色腫RMMラットモデルにおける腫瘍関連マクロファージ (TAMs) の特徴.....76
 ○Alexandra Bondoc, 加藤(市川) 智彩, ホサインエムー ゴルバル, 田中 美有, 井澤 武史,
 桑村 充, 山手 丈至
 大阪府立大学 獣医病理
- P-94*** F344ラットにみられた多臓器への転移を伴う脂肪肉腫の1例.....76
 ○加藤 由隆, 伊藤 強, 嶋田 悠子, 小山 彩, 高橋 尚史, 桑原 真紀, 原田 孝則
 (一財)残留農薬研究所 毒性部 病理研究室
- P-95*** Ishibashi rat (ISR) にみられた脊椎病変の病理組織像.....76
 ○高木 みづほ, 山口 裕子, 笠原 健一郎, 鷹野 正生, 浅野 裕三, 田村 一利, 星谷 達
 (株)ボゾリサーチセンター
- P-96** 若齢SDラットの大腿骨骨幹端にみられたfocal chondrocyte dysplasia.....76
 ○石上 紀明, 日比 大介, 村井 厚子, 中村 賢志, 橋本 愛, 下内 孝司
 小野薬品工業(株) 創薬研究部

講演要旨

特別講演

教育講演

シンポジウム

STPセミナー

植物病理学の新展開：基礎から臨床へ

○難波 成任

東京大学大学院 農学生命科学研究科 植物病理学研究室

動物は移動して病原体の攻撃から逃げるができるが、植物は移動出来ないため、病原体による攻撃は空間的にモデル化できる。例えば、土壌病原微生物はキノコが芝地に同心円状に発生するフェアリーリングのように、地中を拡散しその発生は同心円状になる。植物病に感染すると、菌はマイコトキシンという毒性を持った物質を産生し、植物はファイトアレキシンを産生するため、動物の健康を害することがある。

病原体はいったん植物に感染すると全身に広がるが、動物と違い、植物は細胞壁を持っているので、細胞壁や原形質連絡を通じて細胞を貫通するシステムが必要である。ウイルスは自身のゲノムを運ぶために、原形質連絡を通過できる特殊なタンパク質（細胞間移行タンパク質）をゲノムにコードしている。細菌や糸状菌は細胞壁を溶かす酵素を持っている。

植物はウイルスの攻撃に対して、その進化の過程で、動物とは異なる強力な防御応答システムを獲得したにもかかわらず、人間による野生植物の作物化（育種）により品質を向上させる遺伝子を導入する代償として、防御に関わる遺伝子を捨て去るという皮肉な結果となった。一方で、究極的な抵抗性機構「RNAサイレンシング」を発揮するようになった。

最近、アメーバに感染する巨大ウイルス「パンドラウイルス」が発見され、さらに巨大ウイルスに感染するスプートニクウイルスも見つかり、生物と無生物の境界が曖昧になってきた。遺伝子数で比較すると、大腸菌>巨大ウイルス>マイコプラズマ>ファイトプラズマ>植物ウイルスと、生物が無生物に挟まれてしまうと言うこれまでの常識を覆す事態となった。

ファイトプラズマは地球上で最小の生命体である。ファイトプラズマは植物に葉化、天狗巣、黄化、枯死などの症状を引き起こす植物病原細菌の一種で、世界中で1,000種類以上の植物に感染し、農業生産上甚大な被害をもたらしている。一方で、葉化した花は、1,000年以上前から花葉化品種として珍重され、いまでも、アジサイをはじめとして葉化した園芸植物は高値で取引される。また、クリスマスになると高値で取引されるポインセチアは、小ぶりで小枝が沢山出ているが、これは全てファイトプラズマに感染させ、天狗巣症状にさせて出荷されている。このように、植物病原体に感染させ、高付加価値の園芸品種として国境を越え出荷される農産物は、新たな感染源として農業生産に脅威を与える存在となる。ポインセチアは本来2 mにもなる低木植物である。我々はファイトプラズマの葉化誘導因子「ファイロジェン (Phyllo 植物の + gen 遺伝子)」, 天狗巣誘導因子「TENGU」をそれぞれ突き止めた。

萎縮や枯死は植物を衰弱させる病原体の病理学的性質であるが、ウイルス、ファイトプラズマ、ウイロイドなど、生物・無生物の境界を越え、植物側の共通した防御応答反応である。我々は、これらの病原体をナノ病原体として統合的に研究し、その普遍的な病原性誘導メカニズムを明らかにするべく研究している。

これらの植物病原体は農業生産に甚大な被害をもたらしている。世界の食糧生産可能量の1/3が植物病によって失われている。我々は植物病を臨床的に研究する研究分野「植物医科学」を確立し、植物病院を開設し、園芸愛好家や企業、農業法人などを対象に植物病を診断し、先端臨床技術を開発し、植物病の抑止を目指している。

EL-1

Toxicologic Pathology and Comparative Pathology of the Endocrine Glands

○ Thomas Rosol

Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

The pathophysiology of endocrine diseases and toxicologic changes in the endocrine glands can vary between the different species of animals and humans. However, most human endocrine diseases have one or more representative spontaneous animal models that partially or closely mimic the human disease. Toxic changes in the endocrine glands tend to be species specific due to different physiologic mechanisms and genetic predispositions in the glands between the species despite similarity in overall function of the endocrine glands between species. If toxic changes occur in the endocrine glands of animals in preclinical toxicology studies, it is important to determine the mode of action (MOA) to help predict human relevance of the change.

Specific diseases and toxicities of the endocrine glands have been chosen to demonstrate mechanisms of disease that are similar or dissimilar between animals and humans. The examples include goiter (diffuse thyroid follicular hyperplasia), nodular goiter, and tumors of C cells, adrenal gland, pituitary, and pancreatic islets.

Goiter can be induced by dietary imbalances of iodide, chemical inhibition of thyroid hormone synthesis or increased metabolism and excretion of thyroid hormones. The role of chemicals in the pathogenesis of goiter will be compared in humans, rats, and dogs. Goitrogens are tumorigenic in rats, but not in humans, which is an important consideration in preclinical toxicity studies.

Nodular goiter is a spontaneous condition in humans and cats with similar pathology. Nodular goiter can progress to neoplasia. Even though the disease is common in cats, the cause remains unknown.

C-cell tumors occur spontaneously in multiple species, including rats, humans, horses, dogs, and cattle. Glucagon-like peptide receptor (GLP-1) agonists are an important new class of antidiabetic drugs. GLP-1 agonists induce C-cell tumors in rats and mice, but do not appear to do so in dogs, primates or humans. However, serum calcitonin is used as a precautionary biomarker for C-cell tumors in humans treated with GLP-1 agonists.

Adrenal tumors have various pathogenic mechanisms and clinical syndromes and will be compared between animals and humans. Increases in luteinizing hormone (due to disruption of gonad function) can induce functional adrenal cortical tumors in mice and ferrets and other species. Pheochromocytomas are particularly common in rats.

Pituitary tumor incidence and cause vary by species. Pituitary adenomas are common in humans. Common pituitary tumors will be compared between different species and humans. Calcitonin-induced pituitary tumors have been reported to occur in rats.

Pancreatic islet tumors will be compared in humans, dogs, rats, cattle, and ferrets. Some chemicals can induce islet cell tumors in rats. Rodent islet beta cells have increased proliferative capacity compared to primates and humans. Regeneration of beta cells is an important area of research for humans. In addition, alpha cell hyperplasia occurs in animals treated with glucagon receptor antagonists.

In summary, understanding disease mechanisms and comparative pathology are essential to investigate toxic mechanisms of action of the endocrine glands.

EL-2

マクロファージと毒性病理学

○山手 丈至

大阪府立大学 生命環境科学研究科 獣医病理学

1892年 Metchnikoff は貪食活性のある細胞をマクロファージ（大食細胞）と命名した。マクロファージは、高い遊走能を有するアメーバーと活発な貪食能を有するゾウリムシの双方の特徴を備えた細胞で、多細胞動物に共通して存在する最も原始的な細胞といえる。本教育講演では、毒性病理学の観点からマクロファージの魅力（重要性）について紹介したい。

マクロファージの発生とM1/M2分極化：マクロファージは、単球由来マクロファージ、組織固着マクロファージ、抗原提示マクロファージ/樹状細胞に分けられる。固着マクロファージと樹状細胞は、胎生期にその前駆細胞が全身の組織に分布し、未熟な状態で組織に定着し、刺激によりその機能を発揮する。しかし、病変部位では、その由来に拘わらず多種多様なマクロファージが相互に係わりながら機能している。近年、そのようなマクロファージをM1とM2に分けて評価する概念が提唱された（M1/M2分極化）。これは、マクロファージの二面性（ジキルとハイド）を現わす。M1は、炎症初期にINF- γ により誘導され、高い貪食活性を示すことから古典的活性化マクロファージとも呼ばれる。M2は、IL-4により誘導され、IL-10やTGF- β を産生し線維化の形成に関わることから修復性マクロファージとも呼ばれる。M2は、さらに、複雑な因子を産生することから、機能的にM2a, M2b, M2cに細分類され、進行性の慢性病変（肉芽組織）の形成に関与する。また、血管新生を促進することで腫瘍の増悪に係わるとされる。

化学物質による肝障害とマクロファージ：チオアセトアミド（TAA）投与の肝傷害では、M1機能に関わるINF- γ , TNF- α , IL-6と、M2機能に関わるIL-4の発現が、組織傷害に先立ちすでに増加していた。これに続いて、CD68発現M1とCD163発現M2が肝小葉中心の傷害部位に誘導され、同時に修復に係わるTGF- β 1やIL-10が上昇した。CD68発現M1は、MHCクラスIIとIba1を、CD163発現M2は、CD204とGal-3を表出することが分かった。クロドロネート前投与によるマクロファージ枯渇条件下でのTAA病変を解析したところ、初期では肝小葉中心部の凝固壊死の形成が遅延し、修復期では異栄養性石灰沈着が生じ、治癒が遅延した。マクロファージ枯渇による異物除去作用の欠失が原因と考えられる。

肝恒常性とクッパー細胞：リボソームを投与すると、それを貪食したCD163発現クッパー細胞が活性化し、ASTとALTは減少した。一方、クロドロネート投与によるクッパー細胞枯渇条件下では、ASTとALTは増加した。クッパー細胞は肝逸脱酵素のクリアランスに関わることから、クッパー細胞の機能状態を把握しておくは肝機能の解析において重要である。

腎線維化とマクロファージ：シスプラチン投与による尿細管傷害後の腎線維化モデルでは、初期にはCD68発現M1とM1機能因子が増加し、線維化が始まる時期に一致してCD163発現M2が増加しはじめた。線維化にともないMHCクラスIIとCD204発現細胞が増加し、それら細胞はM2へ分極化する傾向にあった。

まとめ：マクロファージは微小環境因子に依存し多様な機能を現すことを認識しつつ、薬物誘発病変を鏡検する必要がある。単なる「マクロファージの浸潤」ではない。M1/M2分極化に基づいた毒性病変の解析手法は、薬物誘発病変の新たな病理発生機序の解明につながる。

SY1-1

アルツハイマー病の病理に関する比較生物学

○チェンバーズ ジェームズ, 内田 和幸, 中山 裕之

東京大学 獣医病理学研究室

ヒトでは加齢性に脳にアミロイドβ (Aβ) が沈着して老人斑を形成し、次いで高リン酸化タウ蛋白が神経細胞内に蓄積して神経原線維変化 (NFT) を形成して、神経細胞が脱落することでアルツハイマー病 (AD) を発症すると考えられている。このカスケードを動物モデルで再現することができないため、ADの病態に関する研究は主にヒトの死後脳を用いて行われてきた。また、ADの99%以上は散発性であり、「加齢」以外の決定的な発症原因は未だ分かっていない。さらに、健常 (非認知症) 老人の脳にも老人斑が形成されること、AD患者ではAβのN末端側が切断されたAβpN3分子種が老人斑を形成することも知られている。サル類やイヌなど多くの動物種ではAβのアミノ酸配列がヒトと相同であり、加齢性に多数の老人斑を形成する。また、高齢の鳥類でも脳血管にAβが沈着することが知られている。これらの動物でもAβpN3は沈着するが、NFTは殆ど形成されず、そのため神経細胞の脱落はみられない。これに対し、マウスやラットのAβは、ヒト型と比較してN末端側が3アミノ酸残基異なっており、これらの動物はNFTばかりでなく老人斑も形成しない。また、様々な家族性ADの遺伝子変異を導入したトランスジェニックマウスが作出されている。これらのマウスでは加齢性に脳にAβが沈着し、嗜銀性の老人斑を多数形成するが、やはりNFT形成されない。すなわち、ヒト以外の動物は寿命が短いため、Aβが脳に沈着して老人斑を形成してもNFTの形成には至らない可能性が考えられた。一方、イエネコ、ヤマネコ、チーターなどのネコ亜科の動物は加齢性に脳にAβが沈着するが、嗜銀性老人斑や脳血管アミロイド沈着は殆ど観察されない。これらの動物のAβは、ヒトAβと比較してN末端側7番目のアミノ酸残基が異なる。興味深いことに、これらの動物ではAβ沈着に伴って高リン酸化タウ陽性のNFTを形成され、海馬の錐体細胞が有意に減少する。また、海馬の錐体細胞の細胞質にAβが観察され、その一部はエンドソーム内に分布することが分かった。これらの知見から、ADのカスケードによる神経細胞脱落には細胞外に蓄積したAβ(老人斑)ばかりでなく、細胞内のAβとタウの過剰リン酸化が重要ではないかと考えた。ネコ亜科以外で老人斑とNFTを形成する動物としてデグー (*Octodon degu*) が報告されている。デグーのAβは、ヒトAβと比較するとN末端側13番目のアミノ酸が1残基異なっている。すなわち、Aβのアミノ酸配列で一部の動物でみられるN末端側の配列の違いが、Aβの凝集性の違いやNFT形成に関与している可能性が考えられる。

SY1-2

種を超えて繁殖を制御する中枢メカニズム：70年来の謎が解けるのか？

○前多 敬一郎¹⁾, 東村 博子²⁾

¹⁾ 東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医繁殖育種学, ²⁾ 名古屋大学大学院 生命農学研究科 生殖科学

1977年は、神経内分泌学にとって記念すべき年であった。3名の科学者が成し遂げた成果が、現代生理学に大きな一歩をもたらし、さまざまな病態の解明に貢献したのである。Roger GuilleminとAndrew Schallyには、脳のペプチドホルモン生産に関する発見に関する業績で、Rosalyn Sussman Yalowには、ペプチドホルモンのラジオイムノアッセイ法の開発に関する業績で、ノーベル医学生理学賞が授与された。いずれの業績も内分泌学あるいは神経内分泌学にとっていまだに欠くことのできない方法論と概念を提供したのである。1940年代、イギリスの解剖学者Geoffrey Harrisは視床下部の神経細胞から分泌される何らかの因子が、下垂体門脈を介して前葉からのさまざまなホルモンの分泌を制御していることを実験的に証明し、「神経内分泌学の父」と呼ばれるようになった。GuilleminとAndrewはこの予言に基づき、数々の視床下部因子を単離、構造決定したのである。

1970年代には、Ernst Knobilがアカゲザルにおいて黄体形成ホルモン(LH)がパルス状に分泌されていることを発見した。このパルス状LH分泌の頻度は、卵胞発育を精緻に制御しており、ホルモンが用量一反応的に末梢器官の機能を制御しているという概念を覆すこととなった。パルス状LH分泌を引き起こしているのが、GnRH産生神経細胞からパルス状に分泌されるGnRHであることは、数々の実験からわかっており、このメカニズムはGnRH pulse generatorと呼ばれるようになった。一方、LHの大量放出(LHサージ)が成熟卵胞から分泌される大量のエストロジェンにより引き起こされ、排卵を誘起することは古くからわかっていたが、このLHサージがGnRHサージによって誘起されることが明らかになったのは、1990年代になってからである。

GnRHパルスとサージ、この2つの分泌を制御するメカニズムの解明は、動物やヒトの性と生殖のメカニズムを解明する上で不可欠であり、永らく謎に包まれていた。2001年、武田薬品の大瀧らがGタンパク共役型受容体の一つであるGPR54の内因性リガンドを発見した。それからほどなく、ヒトでは54個のアミノ酸からなるこのペプチド、キスペプチンが、GnRHの上位に位置する制御因子であることが徐々に解明されはじめた。

キスペプチンニューロンは脳内では2つの明瞭な集団を形成する。一つは前腹側室周囲核(AVPV)、もう一つは視床下部弓状核(ARC)である。この2つの神経核は以前からそれぞれサージおよびパルスの中枢であろうと考えられてきた。その後、AVPVのキスペプチンニューロンがエストロジェンの正のフィードバック作用の標的であり、GnRHサージを誘起していることは、数々の証拠から明らかになりつつある。ARCのキスペプチンニューロンには、ニューロキニンBおよびダイノルフィンという2つのペプチドが共存することから、KNDy(キャンディ)ニューロンと呼ばれている。KNDyニューロンがGnRH pulse generatorそのものであるかどうかは、いまだ明らかではない。しかし、世界中の生殖内分泌学者による研究により、そのメカニズムは近い将来解明されるであろう。

SY1-3

外来化学物質の代謝の種差

○石塚 真由美, 中山 翔太, 水川 葉月, 池中 良徳

北海道大学大学院 獣医学研究科

外来性化学物質の代謝は第I相と第II相反応に分けることができる。第I相反応ではシトクロムP450 (P450) が主要な代謝経路であり、第II相反応では第I相反応の代謝物の極性をさらに増加させるグルクロン酸抱合 (UGT) や硫酸抱合 (SULT) などの抱合反応が主要な代謝となっている。化学物質の代謝能力は、生物の化学物質に対する感受性を決定する重要なファクターである。例えば、臨床系薬物の副作用の原因の80%は代謝によることが報告されており、がん原生物質の多くはP450などの代謝酵素による代謝的活性化を受けて発がん性を有するようになる。一方で、化学物質の代謝能力には大きな種差が存在することが報告されてきた。特に、我々はこれまでの研究から、鳥類や哺乳類において、P450および第II相反応のグルクロン酸抱合に大きな動物種差があることを報告してきた。鳥類では、従来、ニワトリが実験動物のモデルとして用いられてきたが、我々のこれまでの研究では、ダイオキシンへの反応性や農薬である殺鼠剤に対する抵抗性が他の鳥類と大きく異なっていることが分かっている。その主原因は解毒に寄与する代謝経路や代謝酵素を発現調節する転写因子の違いであり、ニワトリをモデルとして毒性評価を行った場合、他の鳥類種に対して化学物質の毒性に関して過大及び過小評価となることを報告した。また、哺乳類では、第II相反応の主体となるグルクロン酸抱合酵素について食肉目でその活性が低いことが報告されているが、同じ食肉目でも、低活性の原因が偽遺伝子や遺伝子重複によるコピー数の違いなど、種によって異なることがわかってきた。また教科書的に特にブタで活性が欠損しているとされてきた硫酸抱合については、ブタの肝臓ミクロソームのKm/Vmaxによる酵素効率の比較では他の動物種と大きな差はないことも報告している。そこで、今回、鳥類と哺乳類が有する化学物質代謝の種差と毒性発現の違いについて紹介したい。

SY1-4

**実験動物とヒト間における副腎病変の類似性と相違点：
副腎病変の *in vivo* 解析の有効性と限界**

○笹野 公伸

東北大学大学院 医学系研究科 医科学専攻 病理診断学分野

内分泌系の病変は種々の feed back 機構などの全身的な影響を強く受けることから、一般に培養細胞を中心とする *in vitro* の検索だけでは十分な結果を得ることは困難であり、種々の実験動物を用いた *in vivo* レベルでの検索が他の臓器系よりも更に重要であり不可欠な事例が多い。しかし内分泌系臓器の病変はヒトと実験動物間での差異が他の臓器よりも大きく、得られた所見のヒトへの外挿は他の臓器系よりも慎重に考えなければならない。そして内分泌系の中でも特に副腎でこの点が重要になる。副腎の中でも視床下部-下垂体-副腎皮質系の制御に見られるように中枢神経系の影響をかなり受ける副腎皮質は、ヒトと実験動物、中でもげっ歯類との間で機能的にも形態的にもかなり異なる。一方、副腎髄質は種々の哺乳類間で副腎皮質程には大きな種差は認められない。

1. 副腎皮質

正常構造と機能：ヒト副腎皮質ではコーチソールが主たる糖質コルチコイドとして働いているが、げっ歯類では C17 (17水酸化酵素) が発現していないことからコルチコステロンが糖質コルチコイドとして作用している。鉱質コルチコイドは両者共にアルトステロンが主体となる。更に c17 が発現していないことから DHEA などの副腎アンドロケンはげっ歯類では認められない。更に形態学/機能的にヒト副腎皮質は球状層、束状層、網状層の3層に分かれるが、げっ歯類副腎皮質は基本的に外層と内層の2つから構成されている。一方、Guinea Pig 以上の哺乳類ではコーチゾールがヒト同様に糖質コルチコイドとして作用していて、形態学的にも三層が同定されることが多い。

副腎皮質の病変：ヒト副腎皮質において結節と癌や腺腫を含む腫瘍病変は比較的多く発生するが、げっ歯類副腎では結節はよく認められるが副腎皮質腫瘍の発生は種々の化学物質投与でも極めて稀である。この傾向は犬、猿など実験によく用いられる動物種でも認められる。更にヒトでは副腎皮質結節の多くは高血圧他に起因する副腎内血管病変に伴う皮質細胞の虚血変性による周囲の皮質細胞の代償性肥大であることが多い。しかし実験動物の場合には腫瘍性病変である事例もありその解釈には注意が必要である。

実験動物とヒト双方でよく認められる副腎皮質病変は副腎嚢包であり、共に拡張した血管から発生する場合がほとんどである。一方実験動物でもっとも頻度が高く認められる病変である“lipid depletion”は一種のストレスに対する副腎皮質細胞の生体反応であるが、糖質コルチコイド合成、分泌の予備能の低下を示す場合も含まれておりヒトへの外挿を考える際には慎重さが要求される場合もある。

2. 副腎髄質

副腎髄質は実験動物とヒト間でその機能、形態学的所見に大きな差異はない。しかしヒトでは褐色細胞腫/paraganglioma はあまり多い病変ではないが、げっ歯類、特にラットでは飼育条件にもよるが自然発症例も極めて多い。しかしヒトの場合褐色細胞腫/paraganglioma の1/4以上は遺伝性であり悪性であるが、ラットの場合悪性は極めて稀であり毒性試験で発症した場合は他の種の動物で確認する等慎重な対策が望まれる。

SY2-1

Patient-derived Xenografts (PDXs)の特徴と留意点

○加藤 淳彦, 藤井 悦子

中外製薬株式会社 安全性研究部

近年の分子標的薬開発においては、標的分子の疾患組織や正常組織における分布や振る舞いを評価・検討する、トランスレーショナル研究の重要性が増しており、種々のバイオバンクが立ちあがるなど基盤整備が進んでいる。一方で、そのようなヒト組織を用いた検討のみでは達成しえないトランスレーショナル研究上の課題として、組織間の多様性（個人差）と組織内の時間的多面性（病態の推移）の問題があると考えられる。例えば、遺伝的・環境的に統御され得ないヒト組織において、単に標的分子の発現解析などをおこなっても、個人差のため当該分子の意味合いにまで解釈が及ばないケースはしばしば経験される。同様に、ヒト組織が生体中でおかれている環境は日々変化していることから、単純にその一様態を切り取ったスナップショット的標的分子解析では、その実像が明確にならないことも考えられる。

癌研究においても、同様の問題が指摘されるようになり、これを補う比較病理学的な研究ツールの開発が求められるようになった。その候補としてまず、長年にわたって腫瘍生物学研究や抗癌剤効果判定に用いられてきた xenograft モデル（*in vitro* 条件で安定培養可能な株化ヒト腫瘍細胞を移植した免疫不全マウス）の応用が考えられる。しかしながら近年、同モデルの腫瘍生物学上の限界として、*in vitro* 化を含む株化の過程で、移植前の腫瘍細胞には無い遺伝子変異を含む不可逆的な変化が生じたため、その増殖や浸潤といった基本的な腫瘍生物学の特性に変化が生じる場合や、人工的な環境中で腫瘍細胞が培養継代される過程で、移植前腫瘍組織中に存在していた特定細胞集団が欠落し、一部の細胞集団のみが選択的に維持されるなどの問題が指摘されつつある。

以上から、今後の癌研究において求められる比較病理学的研究ツールの要件としては、癌組織の複雑さがそれを生み出す成因（遺伝子変異など）を含めて維持され、またその複雑さが繰り返し再現されることが考えられ、それをある程度以上実現できる可能性のある patient-derived tumor xenograft (PDX) モデルへの期待が高まっている。現在のところその定義や作出方法について若干の差異はあるものの、多く研究グループでPDXモデルは、外科切除腫瘍組織を直接免疫不全マウスにて *in vivo* 継代し、安定的に維持できる *in vivo* 株化細胞を得ることにより作出されている。またこの際に用いる免疫不全マウスについては、NOD/SCID/ γc^{null} (NOG) マウスが、比較的長期生存可能であり、また超免疫不全状態（リンパ球・NK細胞の欠損、マクロファージの機能不全）であることより移植組織の生着率向上が期待できるため好ましいと考えられている。

以上のようなNOGマウスを用いたPDXモデルの作出とその解析に、我々も過去10年以上にわたって取り組んできた。そこで今回、まずその作出過程で経験した課題を留意点としてまとめ、また作出されたPDXモデルの腫瘍生物学の特性の一端を紹介し、ヒト臨床腫瘍との比較病理学的観点から考察する。さらに上記の取り組みの過程で、いくつか非腫瘍性組織の移植についても検討を行ってきたので、この生着組織についての生物学の特性の一端も報告し、その毒性検討への応用の可能性について毒性病理学的観点から考察する。

SY2-2

げっ歯類の肝臓腫瘍のヒトへの外挿性 — CARKO マウスを用いた実験結果からの考察 —

○井上 薫

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

発がん性試験において、げっ歯類、特にマウスでは肝細胞腫瘍は自然発生でも高頻度に発生し、化学物質の投与によってその発生頻度が増加する例が多数認められる。化学物質の安全性評価において、評価対象物質の投与により発生増加した肝細胞腫瘍の意義を議論する場合、その発生機序がげっ歯類特異的か、あるいはヒトへ外挿されるか、種差を把握することが重要である。化学物質をげっ歯類に投与すると、肝臓において Constitutive androstane receptor (CAR) など核内受容体を介して薬物代謝酵素等が誘導されることが知られる。CAR 欠損 (KO) マウスを用いた研究より、CAR はフェノバルビタール (PB) による肝細胞腫瘍の発生に重要な役割を果たすことが明らかになった。マウス型とヒト型 CAR は構造的・機能的に異なることから、マウス型 CAR を介して生じた反応はヒトには外挿されないとされる。つまり、マウス肝細胞腫瘍の Mode of Action としてマウス型 CAR の活性化が確認されたとき、そのマウス肝発がん性はヒトへは外挿されない。したがって、CAR は化学物質の肝発がん性について種差を知るための重要な因子の一つである。我々の研究グループは、既知の非遺伝毒性肝発がん物質のマウスにおける肝発がん性にマウス型 CAR が関与するかを明らかにするため、肝腫瘍好発系統の C3H 系を遺伝的背景とする CARKO マウスを用いた二段階肝発がんモデルにより検討した。その結果、投与した CYP2B 誘導剤 (ビペロニルブトキサイド、イチョウ葉エキス)、トリアゾール系殺菌剤 (シプロコナゾール、フルコナゾールおよびテブコナゾール) および PPAR α アゴニスト (クロフィブラート) 全てについて、CARKO マウスでは増殖性病変 (変異肝細胞巣および肝細胞腺腫) の発生が Wild-type マウスに比し減少した。このことから、これら 6 剤によるマウス肝増殖性病変の発生機序には、主にマウス型 CAR が関与し、マウスにおける 6 剤の肝発がん性は、ヒトには外挿されない可能性が示された。このように、CARKO マウスは、マウスにおける肝発がんのヒトへの外挿性を検索するための有用なツールとなるが、ヒト型 CAR (および PB 投与により CAR と共に作用する核内受容体 pregnane X receptor) を発現する遺伝子改変マウスや、マウスの肝組織のほとんどがヒト肝組織に置換されているキメラマウスが開発され、肝発がん性のヒトへの外挿性に関してさらに新しい科学的知見が期待される。本発表では、CARKO マウスを用いた我々の研究成果を中心に、化学物質によるマウス肝発がん機序における CAR の役割や種差についてまとめ、マウスでみられた肝発がん性のヒトへの外挿性について考察する。

SY2-3

安全性評価で遭遇する血管炎について

○福田 良, 穴山 久志

武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 薬剤安全性研究所

医薬品の前臨床試験で血管（動脈）の病理変化が認められた場合、供試動物あるいはその系統において散発的にみられる自然発生性血管病変と薬物誘発性変化とを鑑別した適切な毒性病理学的評価・解釈が重要となる。評価時に考慮されるべき点として、用量依存性及び発生頻度（背景データとの比較）はもとより、解剖学的な血管構造の理解、変化が主座する血管の種類、その径及び分布、病理組織学的特徴（内膜、中膜あるいは外膜各層）あるいは病期に関する詳細な観察が必要となり、薬物起因か否かの判断及び病変発現の機序を考える上で、毒性病理の果たす責任は大きい。また、変化がみられた血管が灌流する臓器・組織への影響、病理組織学的変化と臨床所見あるいは臨床病理データとの関連性、既知の薬物誘発性血管病変との類似性に関する比較検討は、医薬品開発を進める上で重要な要素となってくる。前臨床試験において血管拡張作用を有する薬物を投与した際、ラットでは腸間膜動脈が、イヌでは心冠状動脈がしばしば標的となり、その誘発感受性あるいは病変好発部位に動物種差が存在することはよく知られている。また、薬物誘発性血管病変の機序は一般的には非免疫性と考えられ、過剰な薬理作用で血行動態が変化し、血管内皮の変化から中膜平滑筋の傷害へと進むものと考えられているが、炎症性変化の原因あるいは病変の進展機序について、その詳細は不明な点も少なくない。一方、ヒトにおける血管の炎症性疾患は大血管を侵襲する高安動脈炎、中型血管炎（結節性多発性動脈炎）、小型血管を優位に侵襲するタイプ、あるいはいずれのサイズの血管にも変化が認められる病型などに細分類され（The 2nd International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides, CHCC2012）、これらの多彩な疾患には、炎症による閉塞性病変の出現、動脈瘤あるいは心不全に至る重篤かつ難治性疾患が含まれ、自己抗体産生を含む免疫機能異常との関わりが示唆されている。これらの病因・診断・治療研究のために、血管炎病態モデル動物の開発、改良の努力が続けられており、その過程においても、病理組織学的な評価は重要となる。前臨床試験で遭遇する血管病変のヒトにおけるリスクアセスメント及びリスクマネジメントとして、血管炎関連バイオマーカーに大きな期待が寄せられており、その有用性、新規バイオマーカー探索に、毒性病理学が果たしていく役割は大きいといえよう。講演では動物種差を念頭に薬物誘発性血管炎を概述してみたい。

SY2-4**げっ歯類の系統による病理像の相違**

○星谷 達

株式会社ボゾリサーチセンター 病理部

実験動物を用いた前臨床試験や薬理試験などでは、系統の異なったラット及びマウスが試験目的によって使い分けられている。その中で、一般毒性試験や長期がん原性試験では、マウスはCD-1(ICR)やB6C3F1が繁用されているが、最近では6カ月間の短期がん原性試験を見越してTg rasH2 (Non-Tgを含む) マウスなどの遺伝子改変動物の使用も増加している。ラットではSD, F344, Wistar, 最近ではWistar Hanが多く用いられてくるようになった。一方で、毒性病理学的な所見採取は、これら系統の背景病変を理解した上で、病理組織学的な評価を行う必要があり、それぞれの系統の自然発生病変の特徴を理解する必要がある。自然発生病変並びに腫瘍の発現頻度に系統差がみられることは多くの研究者が知るところであるが、同一病変でも系統によっては組織学的に特徴が異なる病変も観察されることがある。自然発生腫瘍を例にとってみると、長期のがん原性試験ではB6C3F1マウスでは肝腫瘍が好発し、F344ラットでは精巣にライディッヒ細胞腫瘍が100%近く発生し、LGL白血病の発生も多いことがよく知られている。非腫瘍性病変では、CD-1マウスの胃に腺胃粘膜過形成が好発することを経験している。組織学的な特徴という観点からみると、近年使用が多くなったWistar Hanラットでは、SDやF344ラットでは観察されなかった肝臓の色素沈着などの病変や特徴的な胸腺腫瘍がみられるなど、系統特有な形態的特徴をもつ所見が観察されるようになった。最近では、自然発生病変及び腫瘍は、用語の統一化を目的として、所見の特徴、診断根拠を含めINHANDの診断基準に基づき所見名が決められるようになった。そこで、今回のシンポジウムでは、自然発生性の非腫瘍性並びに腫瘍性病変の発現頻度を含め、同一診断名でも異なった特徴を示す所見を紹介する。

STP**Nonclinical Aspects of Biosimilar Drug Development**

○ Anne M. Ryan

Pfizer Inc., Drug Safety Research and Development, Groton CT, USA

Biopharmaceuticals, produced by recombinant DNA technology, are generally more complicated to produce than small molecule drugs because they represent heterogeneous mixtures of protein produced in living cells. As patents around the development and manufacturing of biopharmaceuticals expire, biosimilars of many marketed biopharmaceuticals are being developed to offer comparable and more affordable alternative therapies to improve patient access and market competition. Basic principles of the nonclinical development for monoclonal antibody biosimilars, including extensive analytic characterization, the use of rational, scientifically-based comparative *in vivo* study designs and available regulatory guidances, will be presented. For global development, different guidelines and requirements may apply in different geographies, and navigating these guidelines requires upfront dialogue with regulators to clarify their expectations or negotiate an acceptable alternative. Comparative nonclinical *in vivo* studies are challenging due to the number of animals required and the limitations associated with obtaining the reference product (cost, quantity, procurement and expiry). As examples, the nonclinical development program for 2 proposed biosimilar molecules, rituximab and trastuzumab, will be compared and contrasted. For both molecules, the nonclinical *in vivo* studies were comparative in design, but the choice of the marketed reference product, nonclinical species and study endpoints differed for these 2 monoclonal antibodies. These examples illustrate that it is possible to customize the strategy for biosimilar development to the specific molecule, leveraging publically-available information on the marketed reference product, and taking a weight of evidence approach in designing the nonclinical *in vivo* studies.

ポスター 要旨

P01 ~ P96

P-01*

新生児ラットの日齢によるL-glutamate誘発網膜毒性の感受性差

○見島光^{1,2)}, 斉藤直美¹⁾, 仲辻俊二¹⁾, 井澤武史²⁾, 桑村充²⁾, 松本正博¹⁾, 山手丈丈²⁾

¹⁾ アステラス製薬(株) 安全性研究所, ²⁾ 大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 獣医病理学教室

【目的】新生児ラットにL-glutamateを皮下投与すると投与時の日齢により異なる網膜障害像を示すことが報告されている。そこで日齢によるL-glutamate感受性差を明らかにすることを目的とし本実験を実施した。【材料及び方法】1～14日齢のCrI:CD(SD)系ラットにL-glutamate (24 μ moles/g)を単回皮下投与し, 21日齢時に眼球を採材し, 4%グルタルアルデヒド固定, HE染色を施し, 病理組織学的検査に供すると共に, 視神経近傍部及び辺縁部の網膜各層の厚さを計測した。なお, 1～14日齢及び21日齢の無処置ラットの眼球を対照群とした。【結果】対照群では, 日齢と共に網膜は発達し, 21日齢で成熟ラットとほぼ同様の組織像を示した。網膜の発達は辺縁部に比べ視神経近傍部で早かった。1日齢時投与ラットと対照群では差はみられなかったが, 2～9日齢時投与ラットでは, 対照群に比べ, 網膜の全域に亘って網膜内層(神経線維層～内顆粒層)が薄かった。非薄化の程度は投与時の日齢が増すにつれ強くなり, 8日齢時投与ラットで最も顕著で, 網膜内層をほとんど確認できなかった。10～12日齢時投与ラットでは程度が軽く, 13日齢以降投与ラットでは対照群と差がなかった。なお, 同一個体内では, 辺縁部に比べ視神経近傍部で非薄化の程度が強い傾向にあった。【結論】2～12日齢のラットでL-glutamate誘発網膜毒性がみられ, 8日齢が最も強い感受性を示すことが明らかになった。

P-03*

アフラトキシンM₁のラット発達期暴露による離乳時の海馬歯状回ニューロン新生に対する影響

○田中猛^{1,2)}, 阿部一^{1,2)}, 板橋恵^{1,2)}, 白木彩子^{1,2)}, 吉田敏則¹⁾, 渋谷淳¹⁾

¹⁾ 東京農工大学 獣医病理学研究室, ²⁾ 岐阜大学大学院 連合獣医学研究科

【背景および目的】アフラトキシン(AF) M₁はAFB₁を摂取した動物の乳汁中に分泌される代謝物であり, 牛乳及びその加工品への汚染が懸念されている。本研究ではAFM₁の乳幼児暴露による神経発生毒性の病理学的なリスク評価を目的として, ラットを用いて母動物にAFB₁を妊娠期・授乳期暴露し, 離乳児の海馬歯状回のニューロン新生への影響を検討した。【方法】妊娠SDラットに, 妊娠6日目から分娩後21日目(離乳時)までAFB₁を0, 0.1, 0.3, 1.0 ppmの濃度で混餌投与した。離乳時の児動物脳を用いて海馬歯状回の顆粒細胞層下帯(subgranular zone: SGZ)におけるニューロン新生の各段階にある顆粒細胞系譜の細胞数と歯状回門でのGABA性介在ニューロンの分布を免疫組織化学的に検討した。【結果】児動物は1.0 ppmで出生後11日目に有意な体重低値を示した。児動物のSGZでは0.3 ppm以上でdoublecortin陽性細胞が減少した。Pax6, Tbr2及びNeuN陽性細胞数は変動しなかった。また, PCNA陽性細胞数が1.0 ppmで減少したが, TUNEL陽性細胞数は変動しなかった。歯状回門ではreelin, parvalbumin, calbindin, calretinin及びNeuN陽性細胞は変動しなかった。【考察】AFM₁のラットに対する妊娠期・授乳期暴露により, 離乳時においてSGZの細胞増殖抑制を伴うニューロン新生障害が認められ, その標的はtype-3神経前駆細胞であることが示唆された。

P-02*

陽イオン性両親媒性薬物のウサギへの点眼投与により誘発された角膜のリン脂質症の病理組織学的特徴及び眼科科学的所見との関連性

○山際慶典¹⁾, 原ノ園祐¹⁾, 木藤学志¹⁾, 厚見育代¹⁾, 根本真吾¹⁾, 倉田昌明¹⁾, 畠山洋文²⁾, 小泉治子²⁾, 榎秀之¹⁾

¹⁾ 千寿製薬株式会社 安全性研究所, ²⁾ 株式会社イナリサーチ

【目的】薬物誘発性リン脂質症(PLD)は, 陽イオン性両親媒性薬物(CAD)投与によって生じ, リン脂質の細胞内への蓄積を特徴とする。我々は第41回日本毒性学会でCADのクロロキン(CQ)をウサギに2週間反復点眼した眼に角膜混濁が生じ, 投与後1週より角膜にリン脂質症(PLD)が発生したことを報告した。眼局所におけるPLDの影響を明確にするため, CADのCQ及びアミオダロン(AD)をウサギに点眼し, 惹起された所見の眼科的・病理組織学的特徴及びその関連性を検討した。【方法】8週齢Kbs:JW雄ウサギに3%CQを30～40日間, 3%ADを60日間, 1日3回反復点眼し, 細隙灯顕微鏡検査, 眼球の病理組織学的検査及び角膜の超微形態学的解析を行った。【結果】CQ, AD投与眼とも病理組織学的検査で角膜上皮細胞, 角膜固有細胞, 及び角膜内皮細胞に細胞質内微小空胞が認められ, 透過型電子顕微鏡観察ではPLDの指標であるLysosomal lamellar bodyが認められた。細隙灯顕微鏡検査では投与開始後2週目より角膜混濁を認め, CQでは4週目に角膜上皮障害を示すフルオレセイン染色斑が認められた。【結論】一連の結果から, 1) CQの投与期間が長くなるに従い, 角膜の細胞質内微小空胞の蓄積が程度を増した。2) PLDの誘発後に角膜混濁, 角膜上皮障害が誘発されたことから, 細胞質内微小空胞の蓄積と眼科的異常との関連性が示唆された。

P-04*

ラット28日間反復投与試験の枠組みでの海馬ニューロン新生に対する脱髄誘発物質Cuprizoneの障害性の検出

○阿部一^{1,2)}, 田中猛^{1,2)}, 白木彩子^{1,2)}, 齋藤文代³⁾, 赤堀有美³⁾, 今田中伸哉³⁾, 吉田敏則¹⁾, 渋谷淳¹⁾

¹⁾ 東京農工大 獣医病理, ²⁾ 岐阜大・院・連合獣医, ³⁾ 化学物質評価研究機構

【背景及び目的】Cuprizone(CPZ)は, 齧歯類への投与により脳に脱髄を起こす。本研究では一般毒性試験の枠組みでのCPZの発達神経毒性の検出を目的とし, ラットを用いた28日間強制経口投与を行い, 海馬歯状回(DG)におけるニューロン新生への影響を検討した。【方法】雄性ラットにCPZを0, 120及び600 mg/kgの投与量で28日間経口投与した後, 免疫染色によりDGの顆粒細胞層下帯(SGZ)におけるニューロン新生の各段階にある細胞数の変動及び歯状回門におけるGABA性介在ニューロンの分布を検討した。また, 海馬歯状回でのreal-time RT-PCR法によるニューロン新生関連遺伝子の発現解析を行った。【結果】Myelin basic protein染色では, 600 mg/kgで帯状束及び小脳髄質に脱髄が認められた。またSGZではTbr2, Dcx陽性細胞及びPCNA陽性増殖細胞が>120 mg/kgで減少し, Sox2陽性細胞が>120 mg/kgで増加した。一方, 歯状回門におけるreelin, calbindin, calretinin陽性介在ニューロン陽性細胞は変動しなかった。また, 海馬歯状回におけるコリン作動性神経受容体Chrn7のmRNA発現が600 mg/kgで低下した。【考察】CPZの28日間投与による海馬ニューロン新生障害はSGZにおける分化中～後期の細胞を標的とした増殖抑制であり, その障害は投射するコリン作動性神経の機能障害が原因であると考えられた。

P-05*

毒性病理評価における Magnetic Resonance Imaging (MRI)の有用性—ラット脳固定臓器における神経病変のMRIによる検出—

○武田 賢和¹⁾, 塩谷 元宏¹⁾, 水流 功春²⁾, 小谷 定治³⁾, 長田 祥秀³⁾, 福嶋 達人³⁾, 猪又 晃¹⁾, 園田 二郎¹⁾, 早川 和宏⁴⁾, 中野 (伊藤) 今日子¹⁾, 太田 恵津子¹⁾, 関 由妃¹⁾, 後藤 彩¹⁾, 細川 暁¹⁾

¹⁾ エーザイ (株) 筑波安全性研究部, ²⁾ プライムテック (株) 研究支援部, ³⁾ エーザイ (株) ニューロサイエンス&ジェネラルメディシン創薬ユニット, ⁴⁾ (株) サンプラネット 安全性研究事業部

【目的】Magnetic Resonance Imaging (MRI) は、非侵襲的かつ高感度に生体内の病巣を捉える方法として、臨床的に幅広く用いられている。本研究では、非臨床安全性試験での毒性評価におけるMRIの有用性を検証するため、高性能コンパクトMRI-Histologyシステムを用いて、中枢神経病変モデルでの固定臓器におけるMRI画像と病理組織学的変化の相関性を検討した。

【方法】雄SDラットにpilocarpine (30 mg/kg) を単回投与し、1週間後に4%PFAにて全身灌流固定後に脳を採取した。Aspect Imaging社製永久磁石を用いた1T MRIシステムによる解析を行った後、病理観察を実施した。

【結果・考察】Pilocarpine投与により、てんかん重積状態が認められた。MRI解析により、大脳の梨状皮質、視床外側核および視床下部後野において、short T2パターンが認められた。同一脳組織における病理観察の結果、MRIのshort T2パターン部位と一致して、神経細胞の変性/壊死が認められた。以上から、剖検後の固定臓器におけるMRIは、病変の有無とその分布を予め把握し、毒性病理評価の有効なツールとして利用できる可能性が示された。

P-06*

中枢性ミエリン再生における *Dopey1* の発現動態

○田中 美有¹⁾, 井澤 武史¹⁾, 山手 丈至¹⁾, Dan Ma²⁾, Chao Zhao²⁾, Robin Franklin²⁾, 桑村 充¹⁾

¹⁾ 大阪府立大学 獣医病理学教室, ²⁾ ケンブリッジ大学

【背景・目的】我々はこれまでに、ミエリン低形成と軸索周囲の異常な空胞形成を特徴とする vacuole formation (VF) ラットの原因遺伝子として、*Dopey1* を同定した。さらに、正常ラット脊髄では、DOPEY1 蛋白が、主に神経細胞に加え、オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC)、オリゴデンドロサイト (OL) にも発現していることを明らかにした。今回は、ミエリン再生時における DOPEY1 蛋白の発現動態を解析した。【材料・方法】8~10週齢のSDラットの caudal cerebellar peduncles (CCPs) に臭化エチジウムを投与し、実験的脱髄・再ミエリン化モデルを作製した。投与後、5 (OPC動員)、10、14 (OPC分化)、21 (OL成熟とミエリン形成) 日において、DOPEY1 と各種 OPC、OL マーカーとの二重蛍光免疫染色を行った。【結果・考察】投与後5日から、多数のNkx2.2陽性OPCおよび少数のAPC陽性OLが病変部に出現し、APC陽性OLは投与後14、21日においてさらに増加した。これらの病変部に出現したOPC、OLは全てDOPEY1陽性であり、その染色強度は正常部位よりもやや増強していた。以上の結果、ミエリン再生時において、*Dopey1* がOLの分化・成熟において重要な役割を担っている可能性が示された。

P-07*

ウサギの網膜におけるニューロフィラメントの蓄積に関する病理組織学的検索

○川迫 一史, 押方 孝文, 菅野 剛, 隈部 志野, 満石 三喜男, 浜村 政夫

(株) LSI メディエンス 試験研究センター 病理研究部

【背景】Neurofilaments (NF) の蓄積は多くの神経変性疾患において神経細胞の機能障害をもたらす重要な因子とされている。今回、我々はウサギの網膜にNFが蓄積することを明らかにしたので報告する。【材料と方法】ニュージーランドホワイト種 (NZW) 87例、日本白色種 (JW) 89例、ダッチ種 (Dutch) 93例の眼球を用いて、HE染色、抗NF抗体を用いた免疫染色、透過型電子顕微鏡観察を行った。【結果】眼球背側の網膜の内顆粒層から外網状層において、球状の好酸性小体 (EB) が認められ、EBは外網状層を水平に走行する神経突起と連続していた。EBは抗NF抗体に陽性を示した。また、EB内には、それと連続する神経突起内の中間径フィラメントと同様の、太さ約10 nmの中間径フィラメントが認められたが、ミトコンドリアなどの細胞内小器官は認められなかった。なお、視細胞や神経節細胞などに組織学的変化は認められなかった。EBはNZWで44.8%、JWで31.5%、Dutchで33.3%に認められた。【考察】今回認められたウサギの網膜におけるEBは、水平細胞の神経突起内におけるNFの蓄積であることが明らかとなった。近年、蓄積したNFを除去する方法の発見に非常に高い関心が寄せられていることから、ウサギの網膜に自然発生性に蓄積するNFに関する研究は、多くの神経変性疾患の有効な治療方法の確立や発展に貢献するかもしれない。

P-08*

眼球腫大が認められたスナネズミの眼組織及び視覚中枢の病理学的変化

○福永 八千代¹⁾, 鈴木 穂高²⁾, 岡田 由美子²⁾, 野口 真紀¹⁾, 春木 美那都¹⁾, 鶴本 和子¹⁾, 伊倉 佐織¹⁾, 小川 竜也¹⁾, 久世 博¹⁾, 花見 正幸¹⁾

¹⁾ (株) ボゾリサーチセンター, ²⁾ 国立医薬品食品衛生研究所

スナネズミ (*Meriones unguiculatus*) は、脳梗塞/虚血・てんかん・感染症など様々な分野の研究で用いられているが、自然発生性の眼球病変に関する知見は乏しい。

【材料及び方法】本症例は、国立医薬品食品衛生研究所にて、4ペア (分与元: 独立行政法人医薬基盤研究所) をもとに自家繁殖されたMG-W近交系スナネズミである。約3年半の期間に合計産仔数849匹 (合計離乳仔数686匹) が得られ、6~23週齢の5例 (雄4例、雌1例) に片側性の眼球腫大が認められた。そのうちの4例について、眼科学的検査終了後、麻酔下で開腹、放血致死させ剖検に供した。眼球・視神経は摘出後3 vol% グルタルアルデヒド・2.5 vol% ホルマリン液にて、脳については10% リン酸緩衝ホルマリン液にて固定し、常法に従ってHE染色標本作製し、病理組織学的検査を行った。

【結果】肉眼的に腫大していた眼球の長径は、同週齢正常動物の約1.2~1.6倍、重量は約1.8~3.4倍であった。同側の眼窩は広がり、視神経は細径であった。病理組織学的には、上下眼瞼側または何れか側の毛様体、チン小帯、シュレム管が不明瞭であり、4例中3例では虹彩前癒着を認めた。その他、個体により、角膜炎、水晶体線維の変性 (白内障)、網膜の菲薄化、視神経乳頭の陥凹拡大等の所見も認められ、緑内障を疑う変化であった。これらの変化に関連した中枢神経の組織学的変化の詳細についても報告する。

P-09*

ネコのメルケル細胞癌の病理学的研究

○堂畑 厚志, チェンバーズ ジェームズ, 内田 和幸, 中山 裕之

東京大学 獣医病理学研究室

【背景と目的】ネコのメルケル細胞癌(MCC)の病理学的特徴はまだ詳細に検索されていない。これらに加えて、ネコの正常メルケル細胞(MC)の形態学的、免疫組織学的特徴を明らかにすることを目的とした。【材料と方法】ネコの正常皮膚に対してHE染色および免疫染色を行った。3例のネコの皮膚腫瘍についてFNAを行った後、ホルマリン固定、HE染色および免疫染色を行った。【結果】ネコの正常皮膚において、MCは空胞を有する明調な細胞として認められ、採取されたどの部位の皮膚基底層にも存在した。免疫組織化学では、MCはCytokeratin (CK) 20, CK18, p63, NSE, synaptophysin, PGP 9.5陽性であった。MCC3症例の細胞診標本ではリンパ球様の大型独立円形異型細胞が認められた。組織検査では、線維性間質に区画されて円形の異型細胞が増殖していた。同細胞はCK20, CK18, p63, NSE, synaptophysin陽性で、正常MCと同様であった。【結論】MCCはリンパ腫と形態的に類似するため、老齢ネコの皮膚腫瘍症例において細胞診の結果の評価には注意を要する。さらに、CK20, CK18, NSE, synaptophysinはネコのMCCの有用な免疫染色マーカーと考えられた。

P-11*

摂水不良状態のミニブタで認められた好酸球性髄膜脳炎(食塩中毒)

○伊藤 格, 長瀬 孝彦, 遠藤 克己, 松下 久美, 小池 恒雄, 今井 順, 木村 均

(株)日本バイオリサーチセンター

【症例】3ヶ月齢で入荷した雄ミニブタ(NIBS, 供給源:日生研株式会社)のうち、入荷後3日の1例で認められた所見である。ミニブタは、おびえが強い個体が存在し、特に若齢でその傾向がみられる。それらの個体では、輸送のストレスにより、摂食・摂水行動が抑制されることがあり、飼育管理上の留意事項としている。本症例は、入荷後2日に発作が認められ、脱水症状が疑われたため、皮下に補液するとともに、給水を自動給水ノズルから器へ切り替えた。しかしながら、入荷後3日に、頻回発作や遊泳運動がみられ、動物の回復が見込めないため、安楽死させた。

【組織所見】大脳皮質のウイロウ・ロビン腔に好酸球浸潤が認められ、好酸球性髄膜脳炎と診断した。

【考察】食塩中毒は食塩摂取と水摂取のバランスが崩れることにより発症し、好酸球性髄膜脳炎が特徴病変である。豚は比較的食塩濃度の高い餌を与えられているので他の動物に比べて発症しやすく、通常1~4ヶ月齢で発症すると言われている。本症例は、入荷後給水ノズルから飲水が出来なかったため、食塩中毒を発症したと考えられる。特に若例でミニブタを入荷する場合には、給水ノズルから確実に飲水出来ることが確認されるまで、器を用いて給水する等の特別なケアが必要である。本症例の病変は、短時間に発症していることから、毒性試験等での全身状態の悪化に伴う好酸球性髄膜脳炎は、摂水不良に起因した二次的影響も考慮する必要がある。

P-10*

カニクイザルの三叉神経節に発生した神経節神経芽腫の1例

○森山 亜紀子¹⁾, 井手 鉄哉²⁾, 仲辻 俊二²⁾, 松本 正博²⁾, 内田 和幸³⁾, チェンバーズ ジェームズ³⁾, 岡崎 孝信¹⁾, 小林 欣滋¹⁾

¹⁾(株)新日本科学 安全性研究所, ²⁾アステラス製薬(株), ³⁾東大院 農 獣医病理

【症例】症例は、毒性試験の対照群に用いた雄カニクイザル(5歳11か月齢)で、剖検時、三叉神経節に連続して灰白色結節状腫瘍(15×12×10mm)が認められた。その他の検査項目に特記すべき異常はみられなかった。腫瘍は10%中性緩衝ホルマリン固定後、HE染色および免疫染色を行った。

【結果】核小体明瞭な円形核とその周囲に明暈を持つ細胞が線維成分で区画されながら小葉状に増殖し、小葉辺縁部ではクロマチンに富む多形核と乏しい細胞質を有する細胞の集簇も散見された。小葉内には豊富な神経網の形成も認められた。前者の細胞はNeuN, Synaptophysin, beta 3-tubulinに陽性であり、分化度の高い神経細胞と考えられた。一方で、後者の細胞はDoublecortinに陽性で、一部の細胞はbeta 3-tubulinにも陽性であり、分化度の低い幼若な神経細胞(神経芽細胞)と考えられた。Ki-67には後者の細胞のみ陽性であった。なお、いずれの細胞もGFAP, Nestinには陰性であり、グリア細胞への分化は認められなかった。

【まとめ】以上の病理学的特徴より、本例は神経細胞への単一な分化を示す腫瘍と考えられ、神経節神経芽腫と診断した。カニクイザルの神経節神経芽腫に関する報告はなく、極めて稀な症例と考えられた。

P-12*

7動物種におけるSerum Amyloid A protein(SAA) N末端配列のアミロイド原性の比較解析

○吉本 早慧子, 水川 真緒, 菅原 豪, 上家 潤一, 代田 欣二

麻布大学 獣医学部 病理学研究室

【目的】AAアミロイド症の発生頻度には動物種差が認められる。近年、AAアミロイドの前駆タンパク質であるSAAのアミロイド線維形成にはN末端の十数残基が重要であることが報告された。SAAのN末端の十数残基は動物種に特異的な配列を示すが、同部位のアミロイド原性について比較生物学的な解析はされていない。本研究では牛、豚、犬、猫、鶏、ヒトのSAAのN末端配列のアミロイド原性を明らかにし、比較解析することを目的とした。【方法】牛、豚、犬、猫、鶏、ヒト、および豚のアミロイド症個体から同定されたSAAアイソフォーム(aSAA)のN末端ペプチド12~19残基を合成し、10%酢酸溶液中で反応させた。各ペプチドのアミロイド線維の形成を、電子顕微鏡観察およびチオフラビンT蛍光法により評価した。【結果】牛、鶏および豚のaSAA由来のペプチドは、超微形態的にねじれを有する幅10nmの長いアミロイド様の線維を形成し、チオフラビンTに陽性を示した。他のペプチドではアミロイド線維様の構造は形成されなかった。豚SAAでは幅5nmの短い線維が形成され、ヒトでは短い線維が束状に集まる構造を示した。また、犬と猫では微細な結晶構造が形成されたが、線維は形成されなかった。【総括】SAAのN末端のアミロイド原性は、動物種間で差があることが示された。

P-13*

クルクミンのAAアミロイド沈着抑制メカニズムに関する研究

○庄司 亜香音, 渡邊 謙一, 鄭 明奈, 潮 奈々子,
チェンバーズ ジェームズ, 内田 和幸, 中山 裕之

東京大学 獣医病理学教室

【背景と目的】 Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) KOマウスのAAアミロイド症モデルでは、クルクミン投与によりAAアミロイドの沈着が軽減することが明らかにされている。今回は本現象のメカニズムについて、血中IL-1とSerum amyloid A (SAA)の動態およびクルクミンとアミロイドの結合性に着目し検証した。【材料と方法】 IL-1raKOマウスにAAアミロイドが沈着したマウスの臓器乳剤を腹腔内に、2%硝酸銀水溶液を皮下に投与(炎症惹起)した。クルクミン混餌投与を上記処置前から続けた群(事前投与群)、処置後に始めた群(惹起後投与群)および非投与群(対照群)を設け、それぞれ処置後20日まで経時的に採血し、血清中のIL-1およびSAAをELISAで測定した。また各群3例を経時的に剖検し、肝臓と脾臓の凍結切片を用いて、アミロイドとクルクミンの結合を調べた。【結果と考察】事前投与群の血清IL-1 (7.8 pg/ml, n=8)は、処置後1日において対照群(20.2 pg/ml, n=6)および惹起後投与群(18.5 pg/ml, n=7)と比較して、有意に低かった。また、事前投与群の血清SAA(13日目 55.8 μg/ml, 20日目 70.0 μg/ml)は、処置後13と20日において対照群(13日目 336.4 μg/ml, 20日目 267.2 μg/ml, n=5)と比較して、有意に低かった。いずれの群でもAAアミロイド沈着部位にクルクミンの蛍光は観察されなかった。以上から、クルクミンのアミロイド沈着抑制は血中IL-1の上昇抑制によるSAAの産生抑制によるものと考えられた。

P-15*

新生児低栄養環境による児の免疫組織への形態学的影響

○等々力 舞¹⁾, 瀬沼 美華¹⁾, 熊谷 文明¹⁾, 白見 憲二¹⁾, 千坂 亜希子¹⁾, 野口 聡¹⁾, 小川 哲郎²⁾, 斉藤 義明¹⁾, 桑形 麻樹子¹⁾

¹⁾ (一財)食品薬品安全センター 秦野研究所 毒性部, ²⁾ 埼玉医科大学医学部 生理学

【目的】発達期の栄養環境変化は成人期の生活習慣病発症リスクを高める。新生児期低栄養暴露後の肝臓DNAマイクロアレイ解析の結果、免疫関連遺伝子が変化していた。本実験ではマウス新生児期の栄養環境変化と免疫系組織の発達について組織学的に検討した。【方法】母マウス(C57BL/6J)に、分娩後7日間50%給餌制限(FR)し、対照群は固形飼料CE-2を自由摂取させた。生後7日(PD7)及びPD21の児を解剖し、肝臓、脾臓、胸腺についてHE染色及びCD3、CD45R、Iba-1免疫組織化学染色を行った。【結果】PD7の対照群の肝臓では造血像がみられクッパー細胞がIba-1陽性を示した。FR群は対照群と比較して造血像の程度は強かった。PD21では両群ともに造血像の程度は弱まり、Iba-1陽性細胞分布には両群間に差はなかった。PD7の対照群の脾臓ではIba-1陽性細胞は辺縁帯領域に、CD3陽性細胞は中心動脈周囲に、CD45R陽性細胞は辺縁帯周囲に観察されたが、FR群の陽性細胞数はいずれも少なく局在も不明瞭であった。PD21ではこれらの局在の違いはより明確になった。PD7の対照群の胸腺は被膜直下にCD3陽性大型リンパ球が認められた。FR群ではこの陽性細胞がより多かった。PD21では差は認められなかった。【結論】遺伝子解析では自然免疫系の遺伝子発現の上昇が認められ、炎症の誘発が示唆されたが、組織観察像では各免疫細胞の発達に変化のあることが明らかになった。

P-14*

IL-1raKOマウスにおけるAAアミロイドの沈着と分解に関する研究

○渡邊 謙一, 内田 和幸, チェンバーズ ジェームズ, 潮 奈々子,
中山 裕之

東京大学 大学院農学生命科学研究科 獣医病理学研究室

【背景と目的】マウス実験的AAアミロイド症において、SAA値の低下に伴うAAアミロイド(AA)沈着量の減少、この時期の再刺激によるAAの重度の再沈着が報告されている。我々はIL-1raKOマウスを用いて同現象を再現し、生体内におけるAAアミロイドの動態について考察した。【材料と方法】8週齢のInterleukin-1 receptor antagonist knockout (IL-1raKO)マウスに対し、AA含有肝臓乳剤および2%硝酸銀水溶液(AgNO₃)を投与し、AAアミロイド症を誘発した。1)処置後60日まで定期的に血清SAA量と臓器AA沈着量を測定した。2)処置後5、10、35、50日目に脾臓の一部を採取するとともに再度AgNO₃を投与(再刺激)した。再刺激の10日後に剖検を行い、血清SAA量と臓器AAの沈着量を測定した。血清SAA量およびSAAオリゴマーの量はELISAおよびWesternblotにより評価した。【結果と考察】1)各臓器のAA沈着量は処置後20日がピーク(スコア10.7)で、35日以降は顕著に減少した。AAの沈着パターンは、び慢性から血管周囲性へと変化した。また、沈着減少期の血清にはSAAダイマーが増加された。2)再刺激実験の結果、AA沈着量の増加は処置後35日で最も顕著であった(スコア16.3)。以上の結果より、臓器に沈着したAAは血中のSAAオリゴマーとの平衡状態を保ちながら徐々に消失すると考えられた。

P-16*

gpt delta ラットを用いた短期反復投与毒性・遺伝毒性併合試験

○赤木 純一¹⁾, 豊田 武士¹⁾, Young-Man Cho¹⁾, 水田 保子¹⁾,
能美 健彦^{2,3)}, 西川 秋佳²⁾, 小川 久美子¹⁾

¹⁾ 国立衛研・病理, ²⁾ 国立衛研・安全性生体試験研究センター, ³⁾ 医薬基盤研

【背景】突然変異検出のためのレポーター遺伝子を導入した遺伝子組換えげっ歯類(TGR)は臓器レベルで*in vivo* 遺伝毒性を解析することが可能であるためリスク評価に有用であり、OECDにおいてもそのガイドラインが作成され、将来的には反復投与毒性試験との統合も期待されている。

【目的】TGRを用いた反復投与毒性・遺伝毒性併合試験を確立するため、SD系およびF344系のgpt deltaラットとそれぞれの野生型ラットの毒性学的同等性を検証する。本年度は病理組織診断、gpt遺伝子突然変異スペクトラムおよびSpi⁺変異体頻度について解析を実施した。

【材料と方法】SD系、F344系のgpt deltaおよび野生型雄ラットに既知の肝発がん物質であるジエチルニトロソアミン(DEN)またはフタル酸ビスエチルヘキシル(DEHP)を2、4または8週間投与し、体重、臓器重量、血液生化学、病理組織診断、GST-P⁺foci、gpt変異頻度およびSpi⁺変異体頻度を解析した。

【結果】gpt deltaラットはSD系、F344系いずれの系統も野生型ラットと同様の項目において同程度の反復投与毒性を示した。また、同じ動物サンプルを用いてDEN遺伝毒性の検出が可能であった。

【結論】これらの結果からgpt deltaラットを用いた反復投与毒性・遺伝毒性併合試験により、一般毒性と遺伝毒性を同時に検出可能であると考えられる。

P-17*

幼若ラットにおけるDXR (doxorubicin hydrochloride) 投与後の経時的変化

○伊倉 佐織, 藤原 壮志, 西原 義人, 福永 八千代, 松島 圭太,
霜山 奈津美, 金光 弘幸, 花見 正幸

(株) ボゾリサーチセンター

DXRは骨髄毒性を有することが知られており、成熟動物の毒性は多数報告があるが幼若動物についての報告は極めて少ない。DXRが幼若ラットに及ぼす経時的変化を検討した。3週齢の雌雄Crl:CD(SD)ラットにDXR 5 mg/kgを単回尾静脈内投与後、3 (3 h群)、24 (24 h群)、48 (48 h群)と96時間(96 h群)に深麻酔下で採血し安楽殺した後、組織を採取し血液学、骨髄検査、病理組織学検査を行った。病理組織学検査で、3 h群の骨髄と脾臓に中等度以上の程度でtingible-body macrophage (TBM) がみられ、両器官の細胞減少が3 h群から観察され、96 h群で最も強い変化を示した。胸腺と腸間膜リンパ節では48 h群でTBMの出現が最も強く、リンパ球減少は24 h群からみられ、96 h群で最も強い変化となった。骨髄検査で、24 h群の赤血球系細胞とリンパ球が減少、48 hと96 h群で赤血球系細胞とリンパ球に加え骨髄球系細胞が減少した。骨髄巨核球数に差はなかった。血液学検査で、24 h、48 hと96 h群で白血球数が減少、96 h群雄で赤血球数が減少した。骨髄と脾臓の組織変化は3 h群より、胸腺と腸間膜リンパ節の組織変化は24 h群よりみられ96 h群で最も強い変化を示し、骨髄検査で白血球系と赤血球系の細胞の変化は24 h群より、血液検査では白血球系の変化は24 h群より、赤血球系は96 h群で減少が認められた。

P-19*

抗体医薬品の組織交差性試験における免疫染色法の検討—抗体の予期せぬ結合の検出を容易にする染色法の検討について—

○才 貴史, 安部 絵美, 宮内 泰, 上田 耕平, 久保 浩子, 望月 英典

(株) 鎌倉テクノサイエンス 生物試験業務部

【目的】抗体医薬の組織交差性 (TCR) 試験では、被験抗体と組織の結合を免疫染色で検出することが定められている。しかし、TCR 試験では、目的の組織だけではなく、内在性IgGおよびFc gamma 受容体に結合した被験抗体も二次抗体により検出される。そこで、被験抗体の特異的反応を簡便かつ明瞭に検出可能な評価系の構築を検討した。【材料および方法】予備検討ではパラフィン包埋マウス組織を、本検討では凍結ヒト組織を用いた。各組織スライドに、各々の種由来の正常IgGを添加し免疫染色を実施しALPで発色させた。用いた二次抗体あるいは発色基質を加熱処理し失活させた後、特異抗体(マウス抗マウスCytokeratin (CK) AE1/AE3抗体あるいはヒト抗ヒトDesmin抗体)を用いた追加免疫染色を実施しDABで発色させた。【結果】正常IgGを用いた免疫染色では間質の間葉系細胞に陽性反応が認められ、CK AE1/AE3あるいはDesmin抗体を用いた追加免疫染色では形態的に本来陽性となるべき部位のみに反応が認められた。従って、正常IgGを用いた免疫染色を行った後に被験抗体を用いた免疫染色を実施し、各反応を異なる色で可視化することにより、被験抗体に特異的な抗体反応を簡便かつ明瞭に見分けることが可能であることが示唆された。被験抗体に特異的な反応を検出できる本手法は、抗体の予期せぬ結合の検出を容易にする点でTCR 試験に利用できると考えられた。

P-18*

Acorus gramineusのラットの亜慢性毒性試験

○Yong-Hoon Lee¹⁾, Duyeol Kim¹⁾, Mi Ju Lee¹⁾, Myoung Jun Kim¹⁾,
Ho-Song Jang¹⁾, Tae-Woo Kim¹⁾, Sun Hee Park¹⁾, Jung-Min Lee¹⁾,
Hye-yeong Lee¹⁾, Cheol-Beom Park¹⁾, Jin Seok Kang²⁾,
Jong-Koo Kang^{1,3)}

¹⁾ (株) バイオトクステック, ²⁾ 南ソウル大学校, ³⁾ チュンブク大学

[Background]: Acorus gramineus (AG) is a medical herb from the family Araceae that has been used as sedative, analgesic, diuretic, digestive and antifungal agent in Eastern Asia. [Aim]: This study was conducted to evaluate the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) and the toxicity of AG, following repeat oral administration to rats for 13 weeks. [Materials and Methods]: AG was administered by oral gavage to groups of rats (n = 10/group, each sex) at dose levels of 0, 25, 74, 222, 667 or 2,000 mg/kg/day 5 times per week for 13 weeks. [Results]: No mortality or remarkable clinical signs were observed during this 13-week study. No adverse effects on body weight, food consumption, urinalysis, hematology, serum chemistry, organ weights, gross lesion, histopathology, vaginal cytology, sperm motility or deformity were observed in any of male or female rats treated with AG. [Conclusion]: On the basis of these results, the NOAEL of AG is determined to be 2,000 mg/kg/day for male and female rats.

P-20

毒性試験病理ピアレビューをとりまく最近の動向

○岩田 聖¹⁾, 安齋 享征²⁾

¹⁾ ルナバス(合) 毒性病理研究所, ²⁾ 昭和大学 医学部

【背景】病理ピアレビュー (PR: Peer Review) はGLP省令で規制されているものではないが、定性データである病理組織所見が毒性評価に大きく影響することから、米国FDAやEPA、欧州EMA等の当局が病理組織所見のデータの品質確保を目的にPRを推奨した。その後一般に毒性試験で前向きに実施されるようになった。2010年にはSTP学会連合推薦案が、2012年にOECDガイドライン、さらに2014年9月には同追補が公表された。【現状】日本ではデータ最終化前の実施や、スポンサーによる実施についての見解が行政当局とJSTP学会とで違いがあった。このためPR導入が躊躇されたり、各機関によりPR実施方法に違いがあったりした。【今後】公表されたOECDガイドライン追補はSTP学会の推薦案と内容がほぼ合致しており、今後PR実施法は統一されるものと思われる。データ最終化前に実施するProspective PR (事前PR) では病理担当者とレビュアーの所見合意の記録が要求されるが、レビュアーが記録したNoteは生データとはされない。【国際標準化】医薬品審査期間短縮のためStandard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) 導入も計画されており、国際的に統一された形式/用語での申請が求められている。日本でもINHAND利用による用語の標準化やPR実施による品質確保の伸展が期待される。発表では今後GLP毒性試験で行われる適切なPR実施法を提示したい。

P-21

Use of Hyperspectral Nanoscale Analysis for Tracking of Test Items in Tissues

○Klaus Weber¹⁾, 岡崎 欣正¹⁾, Alexander Waletzky²⁾, Anne-Laure Leoni³⁾, Marc Kunze³⁾, Andres Koenig⁴⁾, Raphaela Schnurbus⁵⁾, 林 大祐⁶⁾

¹⁾AnaPath GmbH, ²⁾AnaPath Services GmbH, ³⁾BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH, ⁴⁾Vivotecnia Research S.L., ⁵⁾Accelera S.r.l., ⁶⁾AnaPath Toxicology Consulting Japan

Hyperspectral imaging technology by microscopy was specifically designed to provide quantitative spectral analysis of nanoscale materials by CytoViva. This includes spectral analysis of both biological and materials-based nanoscale samples, which may be isolated or integrated in cells, tissue or other materials-based matrices.

This technology has been successfully been applied by AnaPath GmbH to trace test items in tissue samples including blood smears. Regarding tissues, frozen section were shown to provide best results in the absence of wash-out effects by processing. Meanwhile, small molecules, proteins, nanoparticles etc. underwent hyperspectral analysis at our laboratory.

The technology is applied mainly for mechanistical studies but is even used in clinical trials.

P-22

Use of Laser Scanning Microscopy as a Tool for Pathology Evaluation

○岡崎 欣正¹⁾, Klaus Weber¹⁾, Alexander Waletzky²⁾, Susanne Paepke²⁾, Diana Fendl³⁾, Patricia Ordonez⁴⁾, Marc Kunze³⁾, Andres Koenig⁴⁾, Enrico Pesenti⁵⁾, 林 大祐⁶⁾, Ivano Romano⁷⁾

¹⁾AnaPath GmbH, ²⁾AnaPath Services GmbH, ³⁾BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH, ⁴⁾Vivotecnia Research S.L., ⁵⁾Accelera S.r.l., ⁶⁾AnaPath Toxicology Consulting Japan, ⁷⁾Olympus Schweiz AG

Laser Scanning Microscopy is a technique using a focused laser for scanning an object.

The Olympus LEXT OLS4000 is using Differential Interference Contrast (DIC), a method for visualizing nanometer (nano-sized) micro asperities, which are far beyond the resolving power of a typical laser microscope.

The obtained live images are comparable to those of a scanning electron microscope under relatively low power magnifications. The technique was developed to evaluate technical surfaces and materials. So far it has not been used in biology. Attempts were made to use LEXT for the morphological analysis of tissues, test items, erythrocytes, sperm, nanotubes, implant surfaces etc.

Recently, this technique was presented as a new technique for sperm evaluation using a focused laser for scanning an object at magnifications up to x17'090 (Weber et al., 2014). A number of further examples is presented.

P-23

ナノ材料の気管内投与試験における投与器具及び投与液量の影響

○小林 俊夫, 大嶋 浩, 坪倉 靖祐, 菊池 純一, 橋爪 直樹, 井上 義之, 中井 誠, 安心院 祥三, 古川 浩太郎, 今田中 伸哉

(一財)化学物質評価研究機構

【背景及び目的】近年、ナノ材料の簡易的有害性評価法として、気管内投与試験が広く実施されている。しかし、気管内投与試験の標準的ガイドラインは整備されておらず、各機関で様々な条件が採用されており、試験条件の違いが結果に影響している可能性がある。そこで気管内投与試験の標準化を目的として、投与器具及び液量の違いによる影響を検討した。【材料と方法】12週齢、雄のF344ラットに、2 mg/mLリン酸二ナトリウム水溶液に分散したナノ二酸化チタンP25を複数の濃度で調製し、投与用量が3.0 mg/kgとなるように液量を変えて気管内投与した。投与には経口投与に使用される経口ゾンデ及び気管内投与専用器具であるスプレーゾンデを使用した。投与液量は、経口ゾンデでは0.5～3 mL/kg、スプレーゾンデでは0.5～2 mL/kgとした。投与3日後に気管支肺胞洗浄液(BALF)検査を実施した。【結果】同一器具での液量間の比較では、両器具とも0.5～2 mL/kgの範囲で顕著な差はみられなかったが、経口ゾンデの3 mL/kgでは炎症反応の程度が弱かった。同一液量での器具間の比較では、スプレーゾンデ使用時に一部の検査項目で有意な低値がみられた。【結論】P25の気管内投与試験において、0.5～2 mL/kgの範囲では、投与液量の違いは結果に影響しないと考えられた。一方、投与器具の違いによって肺の炎症の程度が変化する可能性が示唆された。発表では炎症の程度と肺内分散性の関係も含め考察する。

P-24

ニホンザルにみられたアスベスト肺の1例

○津郷 孝輔, 櫻村 茜, 宇根 有美

麻布大 獣医 病理

【はじめに】アスベストは、6種類の繊維状鉱物の総称で、中皮腫などのアスベスト関連疾患を引き起こす原因物質である。今回、動物で世界初となるアスベストの自然曝露症例を発見したので報告する。【材料と方法】ニホンザル、雌、25歳以上。剖検後、定法に従って病理組織検査を行った。また、ホルマリン固定後の肺組織からアスベストを抽出し、位相差顕微鏡、X線回析を用いて種類の同定と定量を行った。【結果】肉眼的には肺全葉に亘って高度な炭粉沈着がみられたが、胸膜癒着や腫瘍はみられなかった。組織学的には、ほとんどの中、小動脈周囲、一部の細気管支周囲や肺胞壁が軽度から中程度に肥厚し、その間質に光輝性のある針状結晶物が沈着していた。沈着した結晶物の中には、褐色、鉄アレイ状を呈するアスベスト小体がみられた。この構造物は、肺胞腔、肺胞壁にも観察された。これらの結晶物は、X線回析でアスベストの一種であるトレモライトと同定された。また、乾燥肺1g当たりの沈着量は、アスベスト小体が16,633,968個、トレモライト繊維数が465,334,411本であった。【考察】本例の組織像は、ヒトのアスベスト肺に一致した。検出されたトレモライトは、日本での使用報告例は少なく、飼育施設での使用記録もないため、曝露時期や場所については不明であった。本例のヒトと異なる所見として、著しい曝露量であったにもかかわらず腫瘍性病変がなかったこと、動脈周囲への高度なアスベスト沈着がみられたことが挙げられるが、原因は不明であった。

P-25

多層カーボンナノチューブによるラット中皮及び肺増殖性病変誘発に対する phenyl N-tert-butyl nitron(PBN) の影響

○坂本 義光¹⁾, 小縣 昭夫¹⁾, 広瀬 明彦²⁾, 猪又 明子¹⁾, 中江 大^{1,3)}¹⁾ 東京都健康安研センター, ²⁾ 国立衛研, ³⁾ 東京農業大

【目的】多層カーボンナノチューブ(CNT)によるラット中皮腫発現には、繊維を貪食した大食細胞による炎症反応と酸化ストレスの関与が提唱されている。一方、PBNは活性酸素捕捉などにより、酸化ストレスによる毒性・発がん性を抑制する。本研究は、CNTによるラット発がんに対するPBNの影響を観察した。【材料・方法】動物はHan:WIST系雄ラット10週齢を用いた。CNTは、MWNT-7 [長さ2 μm, 径75 nm, Fe含有量0.344%]を懸濁し、0・0.25 mg/kgを単回腹腔内投与、または0・0.01・0.05・0.25 mg/kgを1回/4週間・12回経気管投与した。PBNは、CNT0・0.25 mg 腹腔内及び経気管投与追加群に、0.065%の濃度で飲水投与した。実験期間は、104週間とした。【結果・考察】CNT投与に関係した中途死亡・瀕死、臨床症状または体重変化なかった。CNT群では、主に腹膜中皮腫と、肺の細気管支末梢・肺胞の増殖性病変を認めた。PBN併用は、これらの病変の発現に明らかな影響を示さなかった。以上より、CNTによるラット発がんにおいては、酸化ストレスとそれによるシグナル異常の関与が限定的であり、それ以外の要因が介在する可能性が示唆された。

P-27

NNKでイニシエートされたA/Jマウスにおける磁性ナノ粒子マグネタイト気管内スプレー投与の影響

○多田 幸恵¹⁾, 高橋 博¹⁾, 湯澤 勝廣¹⁾, 安藤 弘¹⁾, 久保 喜一¹⁾, 長澤 明道¹⁾, 北條 幹¹⁾, 海鈴 藤文¹⁾, 長谷川 悠子¹⁾, 猪又 明子¹⁾, 中江 大^{1,2)}¹⁾ 東京都健康安全研究センター, ²⁾ 東京農業大学

【背景・目的】マグネタイトの安全性に関する情報が限られているため、我々は、ラットを用いた急性及び慢性毒性・肺発がん性・体内動態について報告した。マグネタイトの慢性毒性試験では肺胞上皮の過形成性変化を観察し、肺に対する発がん性も示唆されたが、二段階肺発がん試験でイニシエーション・プロモーション作用を示さず、むしろ肺発がんを抑制する傾向が示された。本研究は、A/Jマウスを用いた二段階肺発がん試験のプロモーション期に投与したマグネタイトの影響を検討した。【方法】実験は、雌のA/JJmsSlcマウスを5週齢で4群に分け、生理食塩液あるいはNNKを投与後、マグネタイトを0及び5.0 mg/kg体重で4週間毎に1回反復経気管投与し、実験開始後18週間でと殺した。【結果】試験期間中の体重の推移は、NNK投与群で投与後6週まで低い値を示したが、その後有意差なく推移した。血液学的性状には、NNK及びマグネタイトの影響を認めなかった。肺の重量は、マグネタイト投与群で有意に増加した。NNKによる肺の重量変化は、認められなかった。解剖時の肉眼観察で、NNK投与群には結節/白斑が多数認められたが、結節の発現率及び個体あたりの結節数にマグネタイトの影響は認められなかった。肺の組織学的検索は、現在遂行中である。

P-26

多層カーボンナノチューブの腫瘍発生プロファイル

○酒々井 眞澄¹⁾, 沼野 琢旬¹⁾, 深町 勝巳¹⁾, 二口 充¹⁾, 津田 洋幸²⁾¹⁾ 名市大 院 分子毒性, ²⁾ 名市大 津田特任研

MWCNTの肺ばく露後の長期経過の影響については明らかではない。ふるい板(25 μm)を使いMWCNTを濾過(FT分画平均長2.6 μm)、非濾過(R分画平均長>2.6 μm)および原液(P分画平均長4.2 μm)に分画化し、各分画をラット肺内に噴霧した。雄F344ラットに2週間で計8回(計1.0 mg)肺内噴霧した。分散剤としてPF68 (Sigma)を用いた。2年経過まで観察し途中死亡例および定期解剖例の腫瘍発生を記録、組織学的に調べた。実験終了時までに計20個体に腫瘍が発生した。65週目に1個体に中皮腫が発生し以降剖検までに11個体に中皮腫が発生した。計12個体中8個体が心外膜あるいは胸膜原発であり、4個体が腹膜中皮腫であった。胸腔での中皮腫発がんまでの平均経過は92週であった。無処置群およびvehicle control群には中皮腫は認めなかった。腫瘍および各臓器の組織学的検索の結果、気管内にスプレーされたMWCNTは上縦隔リンパ節、中皮腫組織、肥厚した横隔膜中皮などに存在した。少なくとも本実験条件下では、CNTが気管あるいは肺内から胸腔に移動し胸膜や心外膜を標的に中皮腫発がんに至ったと考えられる。

P-28*

F344ラットのQuartz粒子単回気管内投与による肺腫瘍発生への検討

○中野 裕子¹⁾, 横平 政直¹⁾, 山川 けいこ¹⁾, 岸 宗佑¹⁾, 蟹江 尚平¹⁾, 竿尾 光祐^{1,2)}, 今井田 克己¹⁾¹⁾ 香川大学 医学部 腫瘍病理学, ²⁾ 苫小牧市立病院

Quartz粒子の長期的吸入暴露によりラットの肺に腫瘍性病変が発生することが報告されている。しかし、単回気管内投与による肺への腫瘍性病変の発生に関する報告はない。そこで今回我々は、Quartz粒子単回気管内投与による肺での炎症反応と腫瘍性病変の発生に着目して検討を行った。8週齢の雄性F344ラット36匹を用い、Quartz投与群(Q群, 26匹)はラット1匹あたり4 mg quartz/0.2 ml salineを、対照群(S群, 10匹)は0.2 ml salineを気管内投与した。投与後96週目に生存ラット(Q群18匹, S群5匹)の屠殺剖検を行い、肺、肝臓、腎臓を摘出し、臓器重量測定後、病理組織学的検討を行った。Q群の肺重量は有意に増加し、病理組織学的に肺に強い炎症所見が観察された。さらに、Q群では、肺の増殖性病変として、過形成(頻度:100%, 個数:18.1)、腺腫(85.7%, 2.1)、腺癌(81.0%, 2.7)、気管支乳頭腫(66.7%, 2.3)が観察された。一方、S群では、過形成(100%, 5.6)、腺腫(20.0%, 0.2)、腺癌(20.0%, 0.2)、気管支乳頭腫(40.0%, 1.0)であった。よって、Q群の過形成の個数、腺腫と腺癌の頻度および個数はS群に比べて有意に増加していた。今回の結果より、Quartz粒子の単回気管内投与96週後の肺において、肺腫瘍発生が確認された。また、Quartzは単回の投与に関わらず、炎症を長期に持続させることが明らかとなった。

P-29

マウス肺腫瘍におけるCD44v6の発現に関する検討

○山川 けいこ¹⁾, 横平 政直¹⁾, 岸 宗佑¹⁾, 中野 裕子¹⁾, 蟹江 尚平¹⁾, 竿尾 光祐²⁾, 今井田 克己¹⁾

¹⁾香川大学 医学部 腫瘍病理学, ²⁾苫小牧市立病院

【目的】接着分子であるCD44のvariant formであるCD44 variant6 (CD44v6)は、多くのヒト腫瘍で発現が認められ、予後との相関性が報告されている。今回、我々は、マウス肺発がんモデルを用い、肺発がん過程におけるCD44v6の発現を免疫組織学的に検討した。

【材料と方法】7週令の雌性A/Jマウスに2 mg 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)を1週目に単回腹腔内投与を行い、52週目に発生した肺腫瘍(12匹)を対象としてCD44v6の免疫染色を行った。

【結果】正常気管支上皮細胞では、7/12例で細胞膜にCD44v6の発現を認めたが、同一気管支内または同一切片内において発現にばらつきがあり、一定の傾向は認められなかった。肺胞上皮細胞の多くはCD44v6の発現が認められなかったが、肺胞上皮細胞の細胞密度が高い箇所では強発現している例も認められた。一方、増殖性病変におけるCD44v6発現は過形成16/25例、腺腫25/31例、腺癌10/10例で認められた。過形成病変からCD44v6発現は高頻度に認められ、組織型による発現の差は認められなかったが、特に乳頭状構造を示す腫瘍細胞で強発現し、充実性部では陰性または弱陽性であった。

【考察】CD44v6は腫瘍の発育・増殖環境だけでなく、過病変形成の段階から関与していることが示唆された。これはCD44が細胞接着因子であることに関係するものと思われ、今後、NNK投与後早期の病変についても検討を行う予定である。

P-30*

A/Jマウスを用いたUrethane、NNKもしくはB[a]Pによる肺腫瘍誘発能の用量反応性の検討

○大波 冴子, 飯田 一, 本橋 友里恵, 鈴木 啓明

日本たばこ産業株式会社 R&Dグループ 製品科学部

【背景・目的】現在、マウスに肺腫瘍を誘発させる化学物質は複数報告されている。それらの報告では、一般的に化学物質を高用量で投与し、高頻度にマウスに肺腫瘍を発生させているが、化学物質と肺腫瘍発生率の用量反応性について検討した研究は少ない。そこで、マウスに肺腫瘍を誘発させることが知られている既知の化学物質の内、Urethane、NNKおよびB[a]Pについて、低用量域における用量反応性の有無を検討した。【材料と方法】7週令の雌雄A/Jマウスに対し、Urethane (0, 0.2, 1, 5 mg/head)もしくはNNK (0, 0.25, 0.5, 1, 2 mg/head)、また雌性A/Jマウスに対し、B[a]P (0, 0.25, 0.5, 1 mg/head)を100 ul/headで単回腹腔内投与した。投与26週間後に剖検し、病理組織学的に解析した。【結果】肺腫瘍のincidenceは、Urethaneでは雄が5～93%で雌が8～88%、NNKでは雄が10～68%で雌が10～98%、B[a]Pでは10～45%であった。肺腫瘍のmultiplicityは、Urethaneでは雄が1.1～2.6個で雌が1.0～2.7個、NNKでは雄が1.0～2.1個で雌が1.3～4.0個、B[a]Pでは1.0～1.6個であった。【結論】いずれの化学物質も、マウスの肺腫瘍誘発能において、低用量域における用量反応性が明らかとなった。

P-31

高脂肪食で誘発したApoE-KOマウスの動脈硬化病変の病理・分子生物学的解析

○柴田 雅朗¹⁾, 柴田 映子²⁾, 斯波 真理子²⁾

¹⁾大阪保健医療大学大学院 保健医療学研究科 解剖病理学研究室,

²⁾国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部

【背景】動脈硬化病変に起因した死亡は死因の上位を占め、その発症を抑制することは極めて社会的に意義がある。【目的】動脈硬化治療薬の開発において、薬効評価に用いる小動物での解析法の確立は重要であり、今回、ApoE-KOマウスで発症させた動脈硬化病変の基礎的解析を行った。【方法】ApoE-KO雄マウスに高脂肪食を16週間投与し、動脈硬化病変を作製し、病理学組織学的・分子生物学的に解析した。【結果】病理組織学的にヒト類似の病変が多数観察され、石灰化を伴う複合病変も認められた。F4/80陽性のマクロファージの集簇やテネイシンC発現が各病変に認められた。ホルマリン固定パラフィン包埋組織(FPPE)からRNA抽出を行い、プライマーアレイを用いたReal-time PCR解析を行った結果、動脈硬化を含む動脈では幾つかの炎症性サイトカインが著しく上昇した。また、動脈硬化病変を含む動脈の凍結組織からタンパク抽出を行い、抗体アレイ解析を行った結果、TIMP-1が上昇を示し、病変部に一致してその発現が免疫組織学的に観察された。【結論】マウスの微小なFPPE組織を活用することで、網羅的な解析が可能となり、抗体アレイではTIMP-1発現を検出し得た。これらの解析手法を総合的に導入することにより、動脈硬化モデル動物を用いた治療実験において、薬剤効果の評価や作用機序を分子レベルで解明する上で手がかりになるものと期待された。

P-32

下肢の異なる部位の血管へのステント留置により生じる組織変化の比較

○早場 純子¹⁾, 坂岡 篤¹⁾, 田崎 雅子¹⁾, 磯部 厚志¹⁾, 寺尾 壽子¹⁾, 岩谷 綱一¹⁾, 井上 知紀¹⁾, 長野 嘉介²⁾, 萩原 仁美¹⁾

¹⁾テルモ(株), ²⁾長野毒性病理コンサルティング

【目的】下肢の血管は脚の動きに伴い伸展、短縮、圧迫、屈曲および捻じれが生じることが報告されているが、解剖学的に異なる下肢の血管にステントを留置した場合の組織変化の報告はない。そこで、通常ステントが留置される浅大腿動脈(SFA)と、より動きの多い膝窩動脈(POP)にステントを留置し、組織変化を比較した。

【材料と方法】ブタ(LW種)のSFAおよびPOPにステントを留置し、4週間後に剖検した。ステント留置血管はホルマリンによる灌流固定後に摘出し、横断面の樹脂包埋研磨標本を作製した。【結果】SFAおよびPOPともに、内皮細胞に被覆された新生内膜の形成が認められた。新生内膜の血管内腔側には成熟した平滑筋層が認められた。新生内膜の厚みはSFAでほぼ均一であったが、POPでは片側で厚く形成される傾向にあった(偏心性の内膜肥厚)。ステントストラット周囲の変化を観察したところ、POPでは、出血、フィブリン沈着、血管新生、肉芽形成がSFAと比較して高頻度に観察され、新生内膜が厚く形成された部位で血管新生が多く認められる傾向があった。

【考察】POPではステント周囲の組織治癒が血管内腔側と比較して遅れることが明らかとなった。また、同血管では偏心性の内膜肥厚が血管新生を伴うことも特徴的な変化であると考えられた。このような解剖学的部位による違いを考慮して組織変化を解析することが重要である。

P-33*

ステントを留置したブタ膝窩動脈に認められた水腫様変化

○磯部 厚志¹⁾, 坂岡 篤¹⁾, 田崎 雅子¹⁾, 早場 純子¹⁾, 岩谷 綱一¹⁾, 白見 憲司²⁾, 熊谷 文明²⁾, 斉藤 義明²⁾, 寺尾 壽子¹⁾, 井上 知紀¹⁾, 長野 嘉介³⁾, 萩原 仁美¹⁾

¹⁾テルモ (株), ²⁾(一財) 食品薬品安全センター 秦野研究所, ³⁾長野毒性病理コンサルティング

【背景】ブタ膝窩動脈にステント留置し4週間後の組織変化を観察した所, ステント留置血管遠位側の新生内膜が解離して水腫様を呈した病変に遭遇した。本血管の中央部に観察されたステント破損と本病変の因果関係を検索した。

【方法】血管横断面の樹脂包埋薄切切片を作製し観察した。また, 薄切切片を倒立法で樹脂包埋し, 水腫様部位を透過型電子顕微鏡で観察した。

【結果】本病変部には偏心性内膜肥厚が認められ, 内皮細胞下には平滑筋層が形成されていた。この平滑筋層とストラット部の間に血管断面積の1/2を超える大型の水腫様の腔が存在した。腔内は赤血球を含む血漿蛋白様物質で満たされ, さらに束状フィブリン線維で腔内は区隔されていた。中膜および外膜には炎症性細胞浸潤が全周性に認められた。本病変部の中核側切片に, 出血を伴うステントの破損部が存在し, ストラット周囲に大型の腔と同様の特徴を持つ腔が観察された。

【考察】我々はステントを膝窩動脈に留置すると, ストラット周囲の組織治癒が遅れ, 新生血管が多数生じることを報告した。本病変の中核側にステント破損と出血および血漿蛋白様物質で満たされた腔が存在したことに加えて, 本病変部の中膜および外膜に炎症が認められたことから, ステントの破損により血管の力学的負荷に対する耐性が低下し, 大型の水腫様変化が形成されたと考えた。

P-35

雄のSDラットに自発発生した周辺性歯牙エナメル上皮腫の組織化学的及び免疫組織化学的解析

○李 英花¹⁾, Han-Ik Bae²⁾, Hak-Soo Kim¹⁾, Min-Soo Kang¹⁾, Bo-Ho Gong¹⁾, Won-Hee Jung¹⁾, Sranna Lee¹⁾, Jin-Sook Bae¹⁾, Kap-Ho Kim¹⁾, Si-Whan Song¹⁾, Boo-Hyon Kang¹⁾

¹⁾Chemon Co. Ltd., ²⁾Department of Pathology, Kyungpook National University Medical Center

The present report describes a spontaneous tumor in a male SD rat. The clinically confirmed nodule in the right mandibular region was observed from 42-week-old until 48-week-old terminal sacrifice. At necropsy, a well demarcated nodule (2.5 mg) was present in the ventral area of the right mandible. The nodule was not attached to mandibular bone and was not continuous with the normal teeth. The tumor was characterized by the simultaneous occurrence of an ameloblastomatous component and composite odontoma-like elements within the same tumor. Mitotic figures were rare, and areas of cystic degeneration were present. Immunohistochemically, the epithelial component was positive for cytokeratin AE1/AE3, and the mesenchymal component and odontoblast-like cells were positive for vimentin, in the same manner as in normal teeth. On the basis of these findings, the tumor was diagnosed as a peripheral POA in an extraosseous mandibular region in a SD rat. In the present study, we report the first case of spontaneous POA in the SD rat.

P-34*

ラットの臼歯脱灰標本を用いた自然発生性の齲蝕の検討

○中澤 朋美, 永谷 真理子, 山川 誠己, 大平 東子, 枝元 洋, 霜山 奈津美, 田村 一利, 星谷 達

(株)ボゾリサーチセンター

【目的】ラットでは臼歯に齲蝕があることは一般に知られており, 毒性試験においてもときおり齲蝕が原因と思われる臼歯の欠落に遭遇する。しかし, 自然発生性の臼歯の齲蝕に関する報告は少ない。そこで一般毒性試験に用いる週齢のラットにおいて自然発生性にみられる齲蝕の組織像及び週齢ごとの発生頻度について検討した。

【材料と方法】10週齢から32週齢のCrI:CD (SD) ラット及びRccHan™:WISTラット, 合計151匹の下顎の臼歯(左右)について肉眼観察を行った後, 脱灰を行い, ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製した。また, 一部の例ではグラム染色を実施した。それぞれの標本について光学顕微鏡下で観察した。

【結果】脱灰標本ではエナメル質に止まる初期の齲蝕は捉えられないが, 象牙質に及ぶ齲蝕の初期像として象牙質表面への細菌塊の付着が観察された。さらに程度の進んだものでは, 歯髓腔内に極めて小型の限局性のもので, 歯髓腔全体を置換するものまで様々な程度の第三象牙質の形成がみられた。また, 第三象牙質付近の既存の象牙質では象牙細管内に細菌が観察された。齲蝕の程度の強いものでは歯冠部が欠失し, 歯髓腔内及び周囲組織に強い炎症がみられた。週齢別の齲蝕の発生率は15週齢以下の雄 57.9%, 16週齢から24週齢の雄 67.6%, 雌 64.7%, 25週齢以上の雄 100%, 雌 80%であり, 15週齢以下の動物にみられた齲蝕の多くは, 象牙質表面に細菌塊が付着する程度であった。

P-36*

イヌの消化管間質腫瘍の病理組織学および免疫組織化学的検索

○村田 洋介, 二瓶 和美, チェンバーズ ジェームズ, 内田 和幸, 中山 裕之

東大獣医療病棟

【背景と目的】消化管間質腫瘍(GIST)はカハール介在細胞(ICC)が起源とされており, ヒトではICCがc-kitやCD34に陽性であることから, 抗c-kit, CD34, S-100, desmin抗体を用いた免疫組織化学染色(IHC)により, 平滑筋腫瘍, 神経鞘腫瘍などと鑑別することができる。イヌでは, c-kit陽性であることがGISTの定義であり, c-kit陰性のものはGISTとは診断されない。本研究では, イヌの本腫瘍について病理組織学およびIHC的検討を行った。

【材料と方法】イヌの消化管壁原発腫瘍23例のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いた。HE染色標本の観察により, 腫瘍細胞の形態, 増殖形態から, 紡錘細胞型, 上皮様型, 多形型, 粘液型, 神経節腫様型の6型に分類した。また, 抗c-kit, CD34, S-100, SMA, desmin抗体を用いて, IHCを行った。

【結果と考察】c-kitのみ陽性が12/23例(52.2%), CD34のみ陽性が5/23例(21.7%), c-kitとCD34両陽性が1/23例(4.3%)だった。c-kitのみ陽性の細胞増殖巣では, S-100, SMAが陽性で, desminが陰性(9/12例)に, CD34のみ陽性の細胞増殖巣では, S-100, SMA, desminが陰性(5/5例)になる傾向があった。組織型とIHC的特徴の間に相関は認められなかった。イヌでは, c-kit陰性の腫瘍はGISTに分類されないが, 今回の結果からc-kit陰性でもCD34陽性で, SMAとdesminが陰性であれば, GISTに含められると考えられた。以上より, イヌのGISTはc-kitとCD34の染色性, 腫瘍細胞の発生母地, 分化の方向がヒトのGISTと異なる可能性がある。

P-37*

糖尿病ラットの *C.albicans* 誘発慢性炎症および扁平上皮癌における TLR4 シグナルの解析

○寺山 由依, 松浦 哲郎, 奈良間 功, 尾崎 清和

摂南大学 薬学部 病理学研究室

【背景】アロキサンにより糖尿病を誘発したラットの舌, 食道および前胃では, *Candida albicans* 感染を伴った慢性炎症と扁平上皮増殖性病変が形成され, その一部は扁平上皮癌に進展することを我々は明らかにしてきた。本病変の発癌メカニズムを解析するため, *C.albicans* 認識の中心的役割を果たす TLR4 およびその下流シグナルに関して解析を行った。【方法】アロキサン誘発糖尿病 WBN/Kob ラットのの前胃扁平上皮において, TLR4 ならびに下流シグナルである NF- κ B, Akt および MAPK 経路に関するタンパク発現を免疫染色により正常, 過形成, 癌に隣接する過形成, 癌と連続する過形成および扁平上皮癌の各領域で解析した。【結果】TLR4 発現は, 癌化に伴って基底細胞の細胞質, 表層および基底細胞の細胞質, 全層の細胞質へと発現の局在が変化した。NF- κ B 経路の p-NF- κ B および NF- κ B 発現は, 正常から癌までみられ, 過形成表層の炎症部直下で最も強く, 癌では正常よりも減弱した。Akt 経路の p-Akt および p-mTOR も, NF- κ B 経路と同様な発現傾向を示したが, 癌では正常より軽度が増強した。MAPK 経路のタンパクは主に炎症部位に発現していたが, SAPK の発現は一部の癌細胞において認められた。【結論】*C.albicans* 感染を伴う扁平上皮癌の発癌過程において, TLR4 は癌化に伴って発現が増強したが, NF- κ B, Akt および MAPK 経路との明瞭な相関は認められなかった。

P-38*

Wnt シグナル活性化による胃上皮細胞の分化・増殖制御機構の破綻: 胃癌の発生・進展機構の解析

○平田 暁大¹⁾, 山田 泰広²⁾, 富田 弘之³⁾, 塚本 徹哉⁴⁾, 原明³⁾

¹⁾ 岐阜大学 生命化学総合研究支援センター 動物実験分野, ²⁾ 京都大学 iPS 細胞研究所, ³⁾ 岐阜大学大学院 医学研究科 腫瘍病理学分野, ⁴⁾ 藤田保健衛生大学 医学部 病理診断科

【目的】胃癌において Wnt シグナルは高率に活性化しているが, その活性化が胃癌の発生・進展にどのように寄与しているのかについては, 分子機構も含めて, 不明な部分が多い。そこで, 今回, β -catenin の発現誘導により Wnt シグナルを強制的に活性化し, マウスの胃上皮細胞に及ぼす影響を検討した。【方法】ドキシサイクリン (Dox) の投与により (Tet-on system) 安定型 β -catenin の発現を誘導可能な β -catenin inducible マウスを用いた。5~7 週齢のマウスに Dox を 5 日間飲水投与し, 摘出した腺胃の組織形態学および遺伝子発現変化を解析した。【結果】Dox を投与したマウスの胃底腺および幽門腺において β -catenin の蓄積が認められ, 峽部から胃小窩にかけて Ki-67 陽性の小型細胞が著明に増殖し, 同細胞では粘液産生の減少が認められた。遺伝子発現解析では, 分化細胞マーカーの抑制, 胃および腸管上皮幹細胞マーカーの亢進を認められた。マイクロアレイにより発現量が 2 倍以上増加したプローブを抽出してパルス解析を行ったところ, Wnt シグナルに加えて, Hippo シグナル, TGF- β シグナル等の他のシグナル経路に関連した遺伝子群が有意に変動していた。【考察】Wnt シグナルの活性化は, 他のシグナル経路と協調して, 胃上皮細胞を未分化・増殖状態へと導くことが明らかとなった。

P-39*

マウス大腸における遺伝毒性非発がん物質と Dextran sulfate sodium (DSS) の併用による大腸腫瘍の誘発

○関 由紀¹⁾, 園田 二郎¹⁾, 羽倉 昌志¹⁾, 小山 直己¹⁾, 後藤 彩¹⁾, 武田 賢和¹⁾, 太田 恵津子¹⁾, 中野 (伊藤) 今日子¹⁾, 猪又 晃¹⁾, 早川 和宏²⁾, 細川 暁¹⁾

¹⁾ エーザイ (株) 筑波安全性研究部, ²⁾ (株) サンブラネット 安全性研究事業部

【背景と目的】我々はこれまで, 大腸に対して遺伝毒性を有するが発がん性は示さないベンゾ[a]ピレン (BP) をマウスに経口投与後, 大腸炎誘発物質の DSS に処理より, 高率に大腸腫瘍が誘発されることを報告してきた。本研究では, BP 以外の大腸における遺伝毒性非発がん物質である, *o*-アミノアゾトルエン (AAT), *N*-エチル-*N*-ニトロソ尿素 (ENU), 7,12-ジメチルベンツ[a]アントラセン (DMBA), 1-メチル- γ -カルボリン-3-アミン (TrP-P-2), 2-アセチルアミノフルオレン (2-AAF) をマウスに投与後, DSS 処理により, 大腸に腫瘍性病変が発現するかを調べた。

【材料と方法】AAT (125 mg/kg), ENU (2 mg/kg), DMBA (25 mg/kg), TrP-P-2 (20 mg/kg), 2-AAF (75 mg/kg) を CD2F₁ 雄マウスに 5 日間経口投与後, 4% DSS を 1 週間飲水投与した。DSS 投与終了から 12 週間後に剖検し, 大腸の病理組織学的検索を行った。

【結果と考察】いずれの化合物も, DSS 処理により, 大腸に腫瘍性病変が誘発され, その発現頻度は AAT, ENU, DMBA, TrP-P-2, 2-AAF で, それぞれ 8/8 例, 7/7 例, 4/6 例, 1/8 例, 4/8 例であった。それぞれの投与群において, 特徴的な組織像を有する腫瘍性病変が認められた。以上から, BP 以外の大腸における遺伝毒性非発がん物質においても, DSS の併用により腫瘍性病変が誘発されることが確かめられた。

P-40

デオキシコロール酸誘発マウス大腸病変の病理及び分子生物学的検討

○久野 壽也¹⁾, 加藤 寛之¹⁾, 内木 綾¹⁾, 佐藤 慎哉¹⁾, 鈴木 周五¹⁾, 田中 卓二²⁾, 高橋 智¹⁾

¹⁾ 名古屋市立大学 大学院医学研究科 実験病態病理学, ²⁾ 岐阜市民病院

【背景】デオキシコロール酸 (DC) の経口摂取はアゾキシメタン (AOM) 誘発マウス大腸腫瘍を促進するのみならず近位部大腸においては単独で病変を形成するが, その腫瘍形成メカニズムは明らかにされていない。近位大腸病変は発生部位が盲腸付近に限局しており広基性の肉眼形態と過形成的構造が見られることからヒトにおける鋸歯状病変に相当する可能性がある。【目的】DC で誘発した近位部大腸病変の病理学的特徴を明らかにし, ヒト sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) との類似性を検討する。【材料と方法】8 週齢雄性 C57B6J マウスを 8 群に分け, 1-4 群に AOM (10 mg/kg) を週 1 回計 4 回腹腔内投与し, 対照群 (5-8 群) には生食を投与した。2-4 及び 5-7 群にはそれぞれ 0.04%, 0.2% および 0.5% デオキシコロール酸を混餌投与し, 8 群は基礎食のみを与えた。実験開始 24 週後に近位部, 遠位部に生じた大腸病変を病理組織学的に評価し, *Braf*, *Kras* の遺伝子変異を検索した。【結果】近位大腸病変は多くが陰窩の延長からなる平坦な病変で DC 摂取群にのみ見られ, 一部に浸潤を認めた。いずれの近位大腸病変にも β カテニンの核内蓄積は見られなかったが, Ki-67 陽性細胞は表層付近にまで見られた。DC 摂取群で発生した近位部病変には一部に *Braf* の変異を認めたが, *Kras* 変異は観察されなかった。【結論】DC 誘発マウス近位大腸病変はヒト SSA/P のモデルとなる可能性があり, 現在, 詳細な検討を行っている。

P-41*

抗酸化剤と血小板凝集抑制剤のマウス dextran sulfate sodium (DSS) 誘発性大腸炎抑制効果

○寒川 祐見^{1,2)}, 吉田 敏則²⁾, 阿部 一^{2,3)}, 渡辺 朝子¹⁾, 入山 昌美¹⁾, 丸山 潔¹⁾, 林 新茂⁴⁾, 渋谷 淳²⁾

¹⁾ 科研製薬株式会社, ²⁾ 東京農工大学獣医病理学研究室, ³⁾ 岐阜大学大学院連合獣医学研究科, ⁴⁾ 三栄源エフ・エフ・アイ株式会社

【目的】大腸がんの背景病変として炎症性腸疾患が知られ, その効果的な予防・治療法の開発が健康維持を考える上での重点課題となっている。今回, 抗酸化剤である酵素処理イソクエルシトリン(EMIQ)及び α -リポ酸(ALA)と血小板凝集抑制剤であるシロスタゾール(CZ)のマウスDSS誘発性大腸炎の抑制効果を検証した。【方法】雌性BALB/cマウスに1.5%EMIQ, 0.2%ALA及び0.3%CZを混餌投与し, 5%DSS混水投与により誘発した大腸炎への抑制効果(炎症評価)をDSS投与終了時, 回復促進効果(回復評価)をDSS投与終了の1週間後に検証した。【結果】炎症評価では, 薬剤併用処置群で糞便の出血スコア, 大腸長短縮あるいは組織傷害が抑制された。さらに各併用処置群において血漿中IL-2, IL-6, IL-17及びTNF- α 濃度の上昇が抑制され, マイクロアレイ解析では, ケモカインやMAPキナーゼシグナルに関わるパスウェイの変動がみられた。回復評価では全ての併用処置群で下痢又は出血スコアの抑制が認められた。【結論】以上のようにEMIQ, ALA及びCZのDSS誘発性大腸炎抑制効果が認められ, その有効性は抗炎症作用によると考えられた。

P-43*

大腸粘膜修復過程で生じる再生陰窩における大腸上皮幹細胞、増殖細胞、分化細胞の動態

○村井 厚子^{1,2)}, 平田 暁大³⁾, 柳井 徳磨¹⁾, 原 明⁴⁾

¹⁾ 岐阜大学応用生物科学部 獣医病理, ²⁾ 小野薬品工業(株) 創薬研究統括部 安全性研究部, ³⁾ 岐阜大学 生命科学総合研究支援センター 動物実験, ⁴⁾ 岐阜大学大学院 医学研究科 腫瘍病理

【目的】我々は, 大腸粘膜修復過程において, 陰窩の分岐により生じる再生陰窩の底部にLgr5陽性腸管上皮幹細胞が存在することを報告した(第31回本学会)。正常な大腸陰窩では, 陰窩下部において幹細胞から生み出された一過性増殖細胞が活発に増殖し, 上部に移動するとともに細胞は分化し, 増殖を停止する。しかし, 再生陰窩における増殖・分化様式は明らかになっていない。そこで今回, Dextran sulfate sodium (DSS) 誘発性大腸炎モデルを用いて再生陰窩における増殖・分化細胞の動態を解析した。【材料および方法】C57BL/6JマウスおよびLgr5発現細胞をGFPで標識可能なLgr5-GFPノックインマウスを用いた。5週齢のマウスに, 2% DSSを5から7日間飲水投与し, 投与後3から21日後に解剖し, 大腸を組織学的および免疫組織学的に検索した。【結果および考察】DSS投与後, 大腸上皮細胞が変性脱落し, 陰窩欠損部位に隣接する陰窩では分岐により複数の再生陰窩が生じていた。それぞれの再生陰窩の先端にはGFP陽性のLgr5発現細胞が, 下部にはKi67および未分化細胞マーカーであるSox9に陽性を示す細胞が, 上部にはKi67陰性, Carbonic anhydrase II陽性の分化細胞が認められた。今回の結果から, 再生陰窩は, 分岐してから比較的早い段階で, 幹細胞, 増殖細胞, 分化細胞に階層化されていることが明らかとなった。

P-42

マウス炎症関連大腸がんモデルにおけるAlkanninの修飾作用

○杉江 茂幸¹⁾, 田中 卓二^{1,2)}

¹⁾ 朝日大・歯・村上記念病院・病理, ²⁾ 岐阜市民病院・病理

Alkanninは, シコニンの光学異性体で, 古来, 和漢薬や染料に用いられてきた紫根, むらさきやフランス南部で自生するルリジサから抽出される天然色素で, 抗酸化性と, 抗菌性を有する。このほか, 抗ガン剤, 抗血栓剤としての効果も知られている。前学会で, マウス炎症関連大腸がんモデルにおいてalkanninのpost-initiation期投与で抑制傾向を報告した。また, 以前, ラットの大腸がんモデルであるが, シコニンのinitiation期投与で抑制作用を報告もしている。今回, 炎症関連マウス大腸がんモデルを用いて, alkanninのinitiation期投与について検討したので報告する。6週齢雄ICRマウスを5群に分け, 第1~3群にazoxymethane (AOM) 10 mg/kg体重をi.p.投与し, 第1, 2, 4群に1週間後より1週間2.0% dextran sodium sulfate (DSS)を飲水投与した。AOM投与1週間前から2週間第2群に200 ppm alkanninを混餌投与し, 実験開始20週後に実験終了した。腫瘍発生個体数は, AOM/DSS処置群(陽性対照群): 85%, AOM/DSS + 200 ppm alkannin処置群: 70%であった。腫瘍平均個数は, AOM/DSS処置群(陽性対照群): 3.55 \pm 3.07, AOM/DSS + 200 ppm alkannin処置群: 2.95 \pm 3.28であった。腫瘍発生個体数, 平均腫瘍数に有意差はなかったが, 低下傾向を認めた。alkanninは, 炎症関連大腸がんモデルにおけるinitiation期で大腸がんを低下させることが示唆された。

P-44*

Prottox阻害剤による肝肥大とCARの関与

○桑田 和倫^{1,2,3)}, 井上 薫³⁾, 高橋 美和³⁾, 市村 亮平^{2,3,4)}, 森川 朋美³⁾, 児玉 幸夫⁵⁾, 吉田 緑³⁾

¹⁾ 田辺三菱製薬(株) 研究本部, ²⁾ 東京農工大学農学部, ³⁾ 国立衛研病理部, ⁴⁾ 持田製薬(株) 開発研究所, ⁵⁾ 国立衛研毒性病部

【背景】ポルフィリンの蓄積を誘発するProttox阻害剤はげっ歯類に肝障害, 肝肥大及び肝腫瘍を誘発し, その腫瘍発生MOAはヒトに外挿性ありと考えられている。一方, Constitutive Androstane Receptor (CAR)はマウスにおいてCYP2B誘導, 肝肥大及び肝腫瘍発生への関与が注目されている核内受容体だが, Prottox阻害剤との関与は明らかでない。そのため, Prottox阻害Oxadiazonを用いて肝肥大へのCARの関与を検索した。【方法】C3H(wild)およびC3H由来Car^{-/-}雄マウス(KO)にOxadiazon 1000 ppmを1, 4, 13週間混餌投与し, 肝重量, 病理組織学的変化, CYP発現及び細胞増殖を検索した。【結果】全ての投与期間でwild及びKOとも肝重量は顕著に増加し, 病理組織学的に小葉中心性/び慢性の肝細胞肥大が認められた。肥大の程度は4週間投与で最も著しかった。4, 13週間投与でポルフィリンを示唆するクッパー細胞褐色色素沈着がwild, KOとも認められた。免疫組織化学的にCyp4Aの発現が肝細胞肥大に一致して認められReal-time PCRでwild及びKOのCyp4a10が全ての投与期間で顕著に増加した。Cyp2b10発現はwildで増加したが, KOでは軽微であった。また, 全ての投与期間でwild及びKOとも肝細胞の単細胞壊死, あるいは炎症細胞浸潤が認められ, PCNA陽性細胞数は増加していた。【結論】Oxadiazon誘発肝肥大にCARの関与は乏しく, PPARが主因と考えられた。

P-45***ピペロニルブトキシドによる肝薬物代謝酵素誘導のマウス系統間差について**

○横尾 諭, 石井 雄二, 高須 伸二, 木島 綾希, 土屋 卓磨, 吉田 緑, 梅村 隆志

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【目的】化学物質により誘発される肝肥大の毒性学的意義について明らかにすることを目的とした研究の一端として、毒性試験で広く使用されているC57BL/6系およびB6C3F₁系マウスに様々な肝CYP分子種を誘導することが報告されているピペロニルブトキシド(PBO)を投与して、肝重量変化及び病理組織学的な肝肥大の程度、一般毒性試験で検索される血清生化学的検査項目並びに誘導される薬物代謝酵素レベルについて系統間で比較した。【方法】9週齢の雄性C57BL/6系およびB6C3F₁系 *gpt delta* マウスのそれぞれに0, 60, 600あるいは6000 ppmのPBOを4週間経口投与し、体重・摂餌量測定、肝重量測定、病理組織学的検査、血液生化学的検査、肝CYP発現解析を実施した。【結果】いずれの系統においても6000 ppm投与群で肝重量の有意な上昇、病理組織学的な肝細胞肥大並びに *Cyp2b10*, *3a11* 及び *1a2* mRNA発現レベルの有意な上昇が認められた。一方、B6C3F₁系の6000 ppm投与群でトリグリセリドの有意な上昇、*Cyp4a10* mRNA発現レベルの有意な上昇、600 ppm以上の投与群でCYP4A蛋白発現レベルの上昇が認められたが、これらの変化はC57BL/6系マウスでは認められなかった。【考察】PBOによる血清トリグリセリドの上昇並びにCYP4Aの発現誘導に系統間差が認められた。CYP4Aの発現誘導に関与するPPAR α の発現には種差が存在することが報告されていることから、今後、PPAR α の発現の系統間差について検討し、考察する予定である。

P-47**肝細胞癌における新規分子マーカーとしてCNPY2およびCACHD1の同定**

○梯 アンナ, 石井 真美, 魏 民, 藤岡 正喜, 鰐淵 英機

大阪市立大学 大学院医学研究科 分子病理学

本研究では肝臓癌の有用な新規分子ターゲットの解明を目指した。HCV陽性及びnon-alcoholic steatohepatitis (NASH)由来の肝細胞癌部及び非癌部のLC-MS/MS、Ingenuity Pathway解析、臨床病理組織学的解析ならびに肝癌細胞株(HepG2, Huh7)を用いた *in vitro* 機能解析を行った。プロテオーム解析結果により、両方の肝臓癌においてcanopy 2 homolog (CNPY2)やcache domain containing 1 (CACHD1)の有意な過剰発現が認められた。HCV陽性の肝細胞癌において、CNPY2の発現が強い癌を持つ患者は弱い発現の癌を持つ患者より予後が悪いことが認められ、CACHD1の過剰発現のNASH由来の肝細胞癌患者の生存率の減少が認められた。CNPY2及びCACHD1をノックダウンした細胞(CNPY2kn, CACHD1kn)の細胞増殖が有意な抑制が認めれ、CNPY2knの有意な浸潤活性の抑制が見られた。さらに、CNPY2kn及びCACHD1kn細胞では、TGF- β の活性化及びNFE2L2, CEBPA, HNF1A, FOXA2 (CNPY2kn, CACHD1kn)、またはc-mycとN-Myc (CACHD1knのみ)の活性の抑制が認められた。今回の結果より、CNPY2及びCACHD1は肝細胞癌において、大事な役割を持つ新規分子マーカーになりうると考えられた。

P-46****gpt delta* ラットにおける1,2-dichloropropane及びdichloromethaneの強制経口投与による *in vivo* 変異原性試験**

○平田 直^{1,3,4}, Cho Young-Man¹, 豊田 武士¹, 赤木 純一¹, 鈴木 勇¹, 西川 秋佳², 小川 久美子¹

¹ 国立衛研 病理部, ² 国立衛研 安全性生物試験研究センター, ³ 日本たばこ産業株式会社 R&Dグループ 製品科学部, ⁴ 昭和大学大学院 薬学部

【背景・目的】大阪の印刷事業場で頻発した胆管がんの原因候補物質に1,2-dichloropropane (1,2-DCP), dichloromethane (DCM)が挙げられている。しかし齧歯類を用いたがん原性試験においてこれらの物質と胆管がんとの関連を示す報告はない。本研究では1,2-DCP及びDCMのラット肝臓における遺伝毒性影響を解析すべく、*gpt delta* ラットを用いて *in vivo* 変異原性試験を実施した。【材料と方法】6週齢の雄のF344 *gpt delta* ラットに1,2-DCP (100及び200 mg/kg BW), DCM (250及び500 mg/kg BW), また1,2-DCPとDCMの混合物について4週間強制経口投与を実施した。投与終了時に肝臓を摘出し、病理組織学的検査、*in vivo* 変異原性試験としてレポーター遺伝子変異解析、これらの代謝酵素であるCYP2E1, GSTT1のウエスタンブロット及びqPCRを用いて発現解析を実施した。【結果】全ての群において *in vivo* 変異原性に顕著な変化は認められなかった。また、CYP2E1及びGSTT1の発現も顕著な変化は確認されなかった。【結論】以上より、4週間の強制経口投与による1,2-DCP及びDCMがラット肝臓において *in vivo* 変異原性を示さないことが明らかとなった。今後は解析を深耕し、これらの物質について総合評価をする予定である。

P-48**非遺伝毒性肝発がん物質ダンマル樹脂の発がんメカニズムの検討**

○藤岡 正喜, 魏 民, 山野 莊太郎, 下村 衣里, 三島 胡桃, 鰐淵 英機

大阪市大 院 医 分子病理学

【背景】ダンマル樹脂はフタバガキ科又はナンヨウスギ科の分泌液より得られる多糖類であり、多くの飲食物に増粘安定剤として使用されている。これまでに我々はダンマル樹脂がラット肝発がん性を有すること、非遺伝毒性肝発がん物質であることを明らかにした。しかし、その肝発がん過程に非遺伝毒性分子機序がどのように関与するかについては未だ不明である。【目的】本研究ではダンマル樹脂の発がんメカニズムを解明することを目的とし、酸化的ストレスおよび遺伝子発現変動について検討した。【方法】動物は6週齢のF344ラットを用いて、無処置群および2%ダンマル樹脂投与群の2群を設定し、4週間飼育した。剖検後、肝臓について酸化的ストレスの指標である8OHdG量の検討およびマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現量解析を行った。【結果】8OHdG量にダンマル樹脂投与による有意な変化はみられなかった。またマイクロアレイの結果についてIngenuity Pathway Analysis softwareよりcanonical pathway解析を行った結果、異物代謝酵素誘導系や芳香族炭化水素受容体誘導系の関与が疑われ、さらにヒストン脱アセチル化酵素、DNAメチル基転移酵素がダンマル樹脂投与によって発現減少がみられた。以上より、ダンマル樹脂がシトクロムP450による水酸化の亢進およびエピジェネティック修飾機構の異常を誘導し、発がんに寄与している可能性が示唆された。

P-49*

connexin 32機能低下状態におけるアルコールのラット肝発がん促進作用

○加藤 寛之, 内木 綾, 久野 壽也, 高橋 智

名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学

【背景】アルコール摂取は国際がん研究機関(IARC)によるリスク分類にてGroup1(ヒトへの発がん性が認められる)とされているが、動物実験における肝発がん促進の報告は乏しく、発がんメカニズムの解析は十分ではない。我々は肝の主要なギャップ結合蛋白である connexin 32 (Cx32) が肝発がん抵抗性に作用している事をCx32ドミナントネガティブトランスジェニックラット(Tg)モデルを用いて示してきたが、アルコールとの関連は不明である。今回、Tg及び野生型ラット(Wt)を用いて、アルコールによる肝発がん感受性の修飾作用とそのメカニズムを検討した。【方法】9週齢雄TgとWtにdiethylnitrosamine(200 mg/kg)を腹腔内投与後、アルコールとして1%、5%のエタノール(EtOH)投与群と対照群を設け、16週間飲水投与し屠殺解剖を行った。【結果】WtではEtOH投与によるCx32発現や腫瘍発生の変化はなかったが、Tgでは有意に癌の発生が増加した。GST-P陽性細胞巢の面積はTg、Wt共にEtOH投与による変化は見られなかったが、TgでのみGST-P陽性細胞巢内のKi-67陽性率が濃度依存性上昇していた。さらに、pMek1/2、pErk1/2、pElk1タンパクの発現亢進を認め、Erk抑制因子であるDusp1のmRNA発現低下を伴っていた。【結論】EtOH摂取はCx32機能低下状態では、GST-P陽性細胞巢から癌への進展時における細胞増殖の亢進を介し肝発がんを促進させる事が明らかとなった。その機序としてErk経路の活性化とErk-Dusp1による調節が示唆され、現在詳細に解析中である。

P-51*

フェニルプロペノイド系化合物の遺伝子突然変異誘発と細胞増殖シグナル

○石井 雄二¹⁾, 高須 伸二¹⁾, 横尾 諭¹⁾, 土屋 卓磨¹⁾, 木島 綾希¹⁾, 能美 健彦²⁾, 小川 久美子¹⁾, 梅村 隆志¹⁾¹⁾国立衛研 病理部, ²⁾国立衛研 変異遺伝部

【目的】我々は、フェニルプロペノイド系化合物(PPCs)の一つであるエストラゴール(ES)が、その突然変異誘発過程において脱リン酸化酵素PP2Aの不活性化を介した細胞増殖活性の亢進を引き起こすことを明らかにした。本研究では、他のPPCsが同様の作用を有するかを明らかにするため、*gpt delta*ラットを用いて、オイゲノール(EG)、メチルオイゲノール(MEG)及びサフロール(SA)の*in vivo*遺伝毒性と細胞増殖シグナルを解析した。【方法】6週齢の雄性F344系 *gpt delta*ラット30匹を各群5匹に配し、ES、EG及びMEGをそれぞれ300、300及び100 mg/kg/dayの用量で強制経口投与し、SAは5000 ppmの濃度で混餌投与した。また、対照群には溶媒投与群と基礎食投与群を設けた。4週間後、肝臓を採取し、*in vivo*変異原性、DNA付加体の網羅的解析、PCNA陽性細胞率、細胞周期調節因子の遺伝子発現レベルならびにPP2Aのリン酸化状態を検索した。【結果】DNA付加体形成及び *gpt* 変異体頻度の有意な上昇はES、MEG及びSA投与群で認められた。一方、全てのPPCs投与群で肝細胞のPCNA陽性細胞率の有意な上昇、細胞周期調節因子の遺伝子発現レベルの上昇並びにPP2Aのtyr307のリン酸化が認められた。【考察】遺伝毒性の有無に関わらず細胞増殖活性の亢進とPP2Aの不活性化が全てのPPCsで認められたことから、PP2Aのリン酸化と細胞増殖活性は遺伝毒性作用とは無関係なPPCsに共通した作用により生じることが示唆された。

P-50*

ラット肝発がんにおけるValerianの予防効果

○石井 真美¹⁾, 梯 アンナ¹⁾, 魏 民¹⁾, 福島 昭治²⁾, 鰐淵 英機¹⁾¹⁾大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病理学, ²⁾中央労働災害防止協会, 日本バイオアッセイ研究センター

【目的】西欧で精神安定剤などに使用されてきたValerian(カノコソウ; *Valeriana sitchensis*)の肝発がん予防効果についてラット肝中期発がん性試験で検討しその機序の解明を試みた。【方法】6週齢F344雄性ラットにdiethylnitrosamine(DEN)を200 mg/kg腹腔内投与し、2週間後Valerianを0、50、500および5000 ppmの用量で飲水投与をした。実験開始後3週で2/3肝部分切除を行い8週目に病理組織学および生化学的解析を行った。【結果】DEN単独投与群に比してValerian投与群いずれもラット肝前がん病変マーカーであるGST-P陽性細胞巢の数および面積の有意な抑制を示し、酸化DNA傷害マーカーである8-OHdG産生は有意に低下していた。Valerian投与群ではGST-P陽性細胞巢における細胞増殖の抑制とアポトーシスの誘導、GABA(A)R alpha 1蛋白発現上昇が見られた。さらに、cDNAマイクロアレイでは、Valerian投与により肝細胞増殖関連がん遺伝子であるc-myc、Mafk、cyclin D1やCYP7A1の発現抑制およびアポトーシス関連遺伝子であるp21^{Waf1/Cip1}の過剰発現が認められた。【結論】Valerianは肝発がん抑制活性を持つことが明らかとなり、Valerianの肝発がん予防薬としての可能性が示唆された。

P-52*

Diethylnitrosamine及びfuranの肝発がん早期過程におけるsulforaphaneの影響

○高須 伸二¹⁾, 石井 雄二¹⁾, 木島 綾希¹⁾, 横尾 諭¹⁾, 土屋 卓磨¹⁾, 西川 秋佳²⁾, 梅村 隆志¹⁾¹⁾国立衛研 病理部, ²⁾国立衛研 安全性生物試験研究センター

【背景】NRF2は抗酸化酵素や異物代謝酵素などの転写因子であり、発がん抑制的に作用すると考えられているが、近年の報告では促進的な作用を示す可能性も示唆されている。【目的】NRF2経路活性化が変異細胞に与える影響を明らかにするため、NRF2経路活性化作用が知られるsulforaphane(SFN)の異なる発がん物質により誘発された肝前がん病変に対する影響を検討した。【材料と方法】雄6週齢、F344ラットに遺伝毒性発がん物質のdiethylnitrosamine(DEN)を10 ppmの濃度で13週間飲水投与または非遺伝毒性発がん物質のfuranを8 mg/kg体重の用量で週5日、13週間強制経口投与した。1週間の休薬後に基礎飼料または1200 ppm SFN含有飼料を6週間与え、肝GST-P陽性巢の定量的解析を行った。【結果】DEN投与後にSFNを与えた群のGST-P陽性巢の数および面積は、DEN投与後に基礎飼料を与えた群に比して有意に増加した。また、基礎飼料群で比較すると、GST-P陽性巢の数はDEN投与終了時に比して6週間後では有意に増加した。一方、Furan投与群ではSFNの影響は認められず、基礎飼料群で比較すると、GST-P陽性巢の面積はfuran投与終了時に比して6週間後では有意に減少した。【結論】発がん物質の種類により休薬後のGST-P陽性巢の動態は異なり、それぞれのGST-P陽性巢は質的に異なる可能性が考えられた。また、SFNはDEN誘発変異細胞に対しては発がん促進的に作用する可能性が示唆された。

P-53

N,N-ジメチルアセトアミドの104週間吸入暴露によるラットとマウスの肝臓における発がん性

○片桐 卓, 高信 健司, 妹尾 英樹, 梅田 ゆみ, 相磯 成敏, 福島 昭治

中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター

【背景】N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)は反応溶媒, 精製溶剤として用いられ, Ames試験で陰性, 培養細胞を用いた姉妹染色分体交換試験で陽性である。過去, ラットとマウスを用いた吸入による発がん性試験では, 陰性の報告がある。しかし, 今回, ラットとマウスの系統を変更し, 長期吸入発がん性試験を行った結果, ラットとマウスの肝臓に腫瘍の発生が認められたので報告する。【材料・方法】試験には, 雌雄各50匹/群のF344ラット(6週齢)及びB6D2F1マウス(6週齢)を用い, ラットには雌雄ともに0, 18, 90及び450 ppm(公比5), マウスには雌雄ともに0, 12, 60及び300 ppm(公比5)の濃度で1日6時間, 週5日間, 104週間の全身吸入暴露を行った。【結果】ラットとマウス, 雌雄とも生存率に被験物質の暴露による影響はみられなかった。雌雄ラット, 雄マウスの最高投与群で投与期間を通じて体重の増加抑制がみられた。病理組織学的検査の結果, ラットでは雄の450 ppm群に肝細胞腺腫, さらに肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた肝腫瘍の発生増加が認められた。マウスでは雌雄の300 ppm群に肝細胞腺腫, さらに雌には肝細胞癌の発生増加が認められた。その他の臓器にはDMAによる腫瘍発生の増加は認められなかった。【結論】DMAは雄ラットおよび雌雄マウスに肝発がん性を示すことが判明した。(本試験は厚生労働省の委託により実施したGLP試験である。)

P-55

マウス胆嚢におけるHyalinosis

○志賀 敦史, 太田 泰史, 高見 成昭, 細井 理代, 宮島 留美子, 長谷川 和成, 奈良 間 功

(公財)食品農薬品安全性評価センター 試験部 病理検査室

【背景】キチナーゼ様タンパク質(Ym1/Ym2)の沈着によるHyalinosisは, 52週齢以上のマウスの胆嚢にみられ, 上皮細胞の過形成を伴う場合があり, 肝内あるいは肝外胆管, 膵管, 気管支および腺胃の上皮にも見られる。免疫グロブリンA(IgA)は胆汁中に排泄され, 胆管上皮細胞の増殖を刺激する。しかし, その病理発生は不明である。【目的】マウス胆嚢のHyalinosisの病理発生におけるIgAの関与を調べる。【材料と方法】材料1. 肝細胞癌あるいは悪性リンパ腫のB6C3F1マウス5例の胆嚢, 材料2. 悪性リンパ腫のB6C3F1マウス5例の肝内胆管および膵管, 材料3. ブタ血清を反復腹腔内投与したICRマウス5例の胆嚢, 総胆管および肝内胆管【結果】Hyalinosisは15例全例に見られた。IgAは細胞質内では材料1の1例でのみ陽性であった。【結論】マウス胆嚢のHyalinosisへのIgAの関与は不明であったが, 胆道系のHyalinosisを示すマウスには肝細胞癌, 悪性リンパ腫といった悪性腫瘍が高率に随伴することが明確になった。加齢マウスのHyalinosisは腫瘍随伴症候群Paraneoplastic syndromeとして捉える必要があると思われた。

P-54*

ペンタクロロフェノール誘発マウス肝内胆管腫瘍進展へのNrf2の関与

○田崎 雅子¹⁾, 黒岩 有一¹⁾, 井上 知紀¹⁾, 日比 大介¹⁾, 松下 幸平¹⁾, 木島 綾希¹⁾, 西川 秋佳²⁾, 梅村 隆志¹⁾

¹⁾国立衛研 病理部, ²⁾国立衛研 安全性生体試験研究センター

【目的】我々はこれまで, ペンタクロロフェノール(PCP)の肝内胆管上皮への発がんプロモーション作用に酸化ストレスの関与の可能性を報告してきた。そこで今回, Nrf2ホモ欠損マウスとその野生型にPCPを長期間投与し, 肝内胆管の腫瘍形成過程を遺伝子型間で比較した。

【方法】7週齢雄のICR系Nrf2ホモ欠損並びにその野生型マウス各群15~20匹に, PCPを600あるいは1200 ppmの濃度で60週間混餌投与し, 肝臓の病理組織学的解析を行った。

【結果】PCP1200 ppm投与群では何れの遺伝子型においても胆管線維症の発生頻度がそれぞれの対照群と比較して有意に高かった。また, PCP600 ppmを投与したNrf2ホモ欠損マウスでは野生型マウスと比較して有意に高い頻度で同病変が認められた。さらに, PCP1200 ppmを投与したNrf2ホモ欠損マウスで, 有意な頻度で肝内胆管がんの発生が認められた。

【考察】Nrf2ホモ欠損マウスはPCPが誘発する胆管線維症並びに肝内胆管がんを高感受性を示した。胆管線維症の病理発生の詳細は不明であるが, 肝障害の再生過程の破綻に続発する病変と考えられており, その一部は肝内胆管腫瘍に進展することが報告されている。今回の結果から, PCPの肝障害から肝内胆管腫瘍への進展にNRF2が予防的に作用していることが示され, PCPの代謝過程において産生される酸化ストレスが肝内胆管腫瘍発生機序に大きく関与することが考えられた。

P-56*

肝中期発がん性試験におけるWistar Hanラットのブリーダーの比較検討

○土井 悠子, 河部 真弓, 今井 則夫, 勝呂 繭子, 沼野 琢旬, 古川 文夫, 玉野 静光

(株) DIMS 医科学研究所

【目的】国内のブリーダー3社のWistar Hanラットを用いて, 肝中期発がん性試験の陽性対照物質であるphenobarbital sodium salt(PB)に対する感受性について比較検討した。

【方法】5週齢の雄のWistar Hanラットを用いdiethylnitrosamine(DEN)を200 mg/kgの用量で1回腹腔内投与し, 2週後より500 ppm濃度のPBの混餌食と基本食を与えた。投与開始1週後に2/3肝部分切除術を実施した。DENの投与から8週間後に肝臓を摘出し, 肝臓の前がん病変であるGST-P陽性細胞巢の個数及び面積を画像解析装置で定量的に解析した。

【結果】実験開始時の体重にはブリーダーにより差がみられた。肝重量は各ブリーダーともにPB投与により有意な高値を示した。GST-P陽性細胞巢の個数及び面積は, いずれも高値を示したが, 1つの系統のみ統計学的な有意差は認められなかった。

【考察】以上より, 同一系統, 同週齢のラットであってもブリーダーにより体重に差がみられた。また, PBによるGST-P陽性細胞巢の発生にも差がみられたことから, 肝発がんに対する感受性に差がある可能性が示唆された。

P-57***ラット28日間反復投与における発がん予測指標分子の肝発がん物質・プロモーターに対する90日間反復投与での反応性**

○木村 真之^{1,2)}, 水上 さやか^{1,2)}, 寒川 祐見¹⁾, 吉田 敏則¹⁾, 渋谷 淳¹⁾

¹⁾ 東京農工大学 獣医病理学研究室, ²⁾ 岐阜大学大学院 連合獣医学研究科

【背景】我々は既に、ラットの28日間反復投与により発がん標的細胞に増殖活性の亢進を示す発がん物質は、スピンドルチェックポイントの破綻、G₁/S及びG₂/Mチェックポイントの活性化とアポトーシスの亢進を誘発することを見出し、短期発がん予測指標を選定した。【目的】本研究では、弱い肝発がん物質及び肝発がんプロモーターを、ラットに最長90日間反復投与した際の予測指標の経時的な反応性を検討した。【材料と方法】F344ラットに、発がん性の強い肝発がん物質(methapyrilene, thioacetamide)を陽性対照として、弱い肝発がん物質(carbadox, leucomalachite green), 肝発がんプロモーター(β -naphthoflavone, oxfendazole)ないし非発がん肝毒性物質(acetaminophen, promethazine)を7, 28及び90日間反復投与した。投与後肝臓を採取し、増殖活性指標のKi-67, G₂/M期分子のTopoII α , M期分子のp-Histone H3, スピンドルチェックポイントを制御するubiquitin D及びアポトーシス指標のcleaved caspase 3について免疫組織化学的解析を行った。【結果及び考察】7日目では、全投与群で指標分子発現細胞は増加せず、28日目及び90日目では、強い肝発がん性物質投与群でのみ指標分子発現細胞が有意に増加した。弱い肝発がん物質やプロモーターでは最長90日間反復投与の解析においても予測指標分子の反応性は認められず、その有効性は見出せなかった。

P-59**雌性SDT fatty rats に認められたNASH様病変の解析**

○美谷島 克宏, 太田 毅, 勝田 佳朋, 石井 幸仁, 柿本 恒知, 安井 雄三, 剣持 佑介, 中村 明子, 豊田 薫, 谷合 枝里子, 高橋 明美, 宮川 義史, 正田 俊之

日本たばこ産業(株) 医薬総合研究所 安全性研究所

【目的】我々は肥満2型糖尿病モデルのSDT fattyラットがヒト非アルコール性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis: NASH)に類似した肝病変を示すことを経時的に確認したので報告する。【材料及び方法】雌性SDT fattyラットを8から40週齢まで8週間ごとに経時的に解剖し、体重、肝臓重量、血液生化学検査、TG合成、炎症及び線維化に関連する遺伝子発現並びに肝臓の病理検査を実施した。対照として各時期に同週齢の雌SDラットを用いた。【結果】雌性SDT fattyラットの肝臓では、病理組織学的に若齢から脂肪化が発現し、線維化は32週齢から認められ、肝中マクロファージ及び伊東細胞の増加を伴っていた。これに関連し8週齢から肝重量の増加、肝中TG及びFFAの増加、血漿中TG及びTCの顕著な上昇及びALT及びASTの増加が認められた。さらに、肝臓の遺伝子発現において脂肪合成系の亢進並びに排出系の抑制、32週齢以降で炎症及び線維化関連遺伝子の変動も認められた。【結論】雌性SDT fattyラットは、若齢から顕著な肝細胞の脂肪化が認められ加齢に伴い線維化へと進行することが明らかになった。これはヒトNASHの病態と同様であり、今後の病態解明や肥満を伴う糖尿病治療薬の薬効評価に有用な動物モデルになり得ることが示唆された。

P-58**ハムスター BOP二段階膵胆管発がんモデルを用いた1,2-dichloropropane (1,2-DCP) の発がん修飾作用の検討**

○下村 衣里, 魏 民, 藤岡 正喜, 山野 荘太郎, 梯 アンナ, 鰐淵 英機

大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病理学

【背景】近年、印刷労働者における胆管がん多発事例が報告され、その原因として1,2-DCP等の高濃度曝露が指摘されている。これまで行われたラット・マウスにおけるがん原生試験では1,2-DCPの胆管発がん性が陰性であることが報告されている。しかし、膵・胆道系に高い発がん感受性を示すハムスターを用いた1,2-DCPの発がん性の検討は未だなされていない。【目的】BOP二段階膵胆管発がんモデルを用いた1,2-DCPのハムスターにおける発がん修飾作用について検討した。【方法】6週齢雄性シリアンハムスターを用い、イニシエーション処置としてBOPを週4回で1週間皮下投与し、1週間休薬後1,2-DCPを0, 62.5または125 mg/kg BWの用量で週5回、17および19週間強制胃内投与する二段階発がん修飾作用群と、生理食塩水を週4回で1週間皮下投与し、1週間休薬後1,2-DCPを0または125 mg/kg BWを同様に投与する1,2-DCP単独投与群に分け実験を行った。【結果】病理組織学的解析の結果、二段階発がん修飾作用群における肝内胆管および膵管においてAtypical HyperplasiaやCarcinomaが散見されたが、1,2-DCP投与による腫瘍性病変の発生頻度や個数に有意な変化がみられなかった。また、1,2-DCP単独投与群間で肝内胆管の細胞増殖能についてKi-67染色にて検討した結果、有意な変化はみられなかった。【結論】本実験条件下では、ハムスターにおける1,2-DCPの肝内胆管および膵管発がん促進作用はみられなかった。

P-60***非アルコール性脂肪性肝炎モデルラットにおける鉄過剰の病理学的役割の検討**

○井澤 武史, 新 真智, 宮城 伶奈, 桑村 充, 山手 丈至

大阪府立大学 獣医病理学教室

【目的】非アルコール性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)において、鉄過剰は病態の増悪因子と考えられているが、鉄過剰による病態進展メカニズムは不明である。本研究では、高脂肪・鉄過剰食投与ラットを用いて、NASHの病態に関わる鉄過剰の影響を調べた。【方法】6週齢の雄F344/DuCrIjラットに正常食(fat: 5%, Fe: 0.03%), 高脂肪食(fat: 16%, Fe: 0.02%), 鉄過剰食(fat: 4%, Fe: 0.5%), 高脂肪・鉄過剰食(fat: 16%, Fe: 0.5%)を30週間給餌した。肝臓および血清を経時的に採取し、血液検査(AST, ALT, 血清鉄), 病理組織学的検査(HE, 免疫染色, 鉄染色)およびRT-PCR(各種サイトカイン)を実施した。【結果・結論】投与開始後20週から、高脂肪群および高脂肪・鉄過剰群においてASTおよびALTが上昇した。対照群と比較して、30週の鉄過剰群では血清鉄が1.4倍、肝臓鉄が1.4倍増加し、高脂肪・鉄過剰群では血清鉄が1.3倍、肝臓鉄が1.3倍に増加した。肝病変部の炎症巣は高脂肪群および高脂肪・鉄過剰群において増加し、高脂肪・鉄過剰群でより多かった。また、高脂肪群および高脂肪・鉄過剰群においてTNF α , IFN γ , IL1 β , TGF β , IL10, IL6の発現上昇がみられ、高脂肪・鉄過剰群ではIL1 β , TGF β の発現量がより高かった。以上より、鉄過剰がNASHにおいて炎症の増悪因子となる可能性が示された。

P-61

Effect of HSG4113 on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Mouse Model of Type II Diabetes

○Duyeol Kim¹⁾, Yong-Hoon Lee¹⁾, Mi Ju Lee¹⁾, Myoung-Jun Kim¹⁾, Sun Hee Park¹⁾, Ho-Song Jang¹⁾, Mi-Suk Jeong¹⁾, Jong-Koo Kang²⁾, In Geun Jo³⁾, Sang Ku Yoo³⁾

¹⁾Biototech Co., Ltd., ²⁾Department of Laboratory Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University,

³⁾ErumMedichem Incorporation

A recent study has demonstrated a positive correlation between perilipin expression and the sizes of hepatocellular lipid droplets in human non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In the present study, we used perilipin antibody to investigate HSG4113-induced histopathological changes in terms of the severity of NAFLD of a mouse model. Seven-week-old male C57BLKS/J-db/db mice were treated with HSG4113 at 200 mg/kg/day orally for 6 weeks. The livers were prepared by staining with H&E, oil red O, and pan-perilipin antibody, respectively. Then, mice treated with HSG4113 showed reduced fatty change and perilipin expression in the livers. These results indicate that HSG4113 could alleviate NAFLD, or help slow the manifestation of NAFLD in a mouse model of type II diabetes.

P-62

血清診断マーカー N-ERC/mesothelin による抗癌剤の治療効果の判定

○深町 勝巳¹⁾, 二口 充¹⁾, 津田 洋幸²⁾, 酒々井 眞澄¹⁾

¹⁾名古屋市立大学大学院医学研究科 分子毒理学, ²⁾名古屋市立大学津田特任教授研究室

【目的】 Cre/loxP システムを用いた活性型 KrasV12 コンディショナルトランスジェニックラットの膵管内に Cre リコンビナーゼ発現アデノウイルスを注入することにより活性型 Kras を膵臓に発現させ膵管がんを発生させることが可能である。これまでにラット膵管がんにおいて Erc/mesothelin が高発現しており、Erc/mesothelin の N 末側がプロテアーゼにより切断され遊離した N-ERC の血清濃度が高くなっていることから、N-ERC がラット膵がんの血清診断マーカーとなることを報告した。本研究においては、この血清診断マーカー N-ERC が膵がんの治療効果の判定に有効か検討した。【方法・結果】発生したラット膵管がんの大きさおよび血清 N-ERC 濃度を測定すると、発生した膵腫瘍の重量と血清 N-ERC 濃度がよく相関した。さらに、発生した膵管がんより樹立した膵がん細胞を移植した担癌マウスに抗がん剤である Gemcitabine を投与するとコントロールに比べ腫瘍の大きさは小さかった。この際に腫瘍の大きさが小さくなったのに相関して血清 N-ERC 濃度も低下した。【結論】腫瘍の大きさと血清中 N-ERC 濃度がよく相関したことから、血清中 N-ERC 濃度が膵がんの大きさの指標として極めて有用であることが明らかとなった。また、血清 N-ERC 濃度により簡便に腫瘍の大きさを推定し、治療効果を判定することが可能であることから膵がんの化学療法剤の開発に有用なモデルと考える。

P-63

DEN 及び cisplatin 反復投与マウスの肝臓における DNA 二重鎖切断マーカー (γ H2AX) の免疫組織化学的解析

○阿部 正義, 萩尾 宗一郎, 辻 菜穂, 黒田 雄介, 林 清吾, 古川 賢

日産化学工業(株) 生物科学研究所 安全性研究部

【目的】 H2AX はヒストン構成タンパクの一種で、DNA 二重鎖切断が生じた場合に H2AX の 139 番セリン部位がリン酸化され γ H2AX が形成される。近年 *in vitro* では DNA 二重鎖切断マーカーとして γ H2AX の発現を特異的抗体で検出する手法が用いられている。一方、*in vivo* での検討例は少なく、他の遺伝毒性試験との比較検討についても報告はほとんどない。そこで肝臓がん物質の N-nitrosodiethylamine (DEN) 及び cross-linking 剤の cisplatin (CIS) をマウスに投与し肝臓での γ H2AX の発現を免疫組織化学的に検出し、肝小核試験及び肝コメットアッセイの結果と比較した。【方法】 6 週齢の雄 ICR マウスに DEN (6.25, 12.5 mg/kg) を 14 日間反復強制経口投与、CIS (0.5, 1 mg/kg) を 14 あるいは 28 日間腹腔内投与し、最終投与 3 時間後に解剖した。肝臓を採材し、 γ H2AX の免疫組織化学的検出並びに肝小核試験及び肝コメットアッセイを実施した。【結果】 DEN 投与の肝臓では γ H2AX 陽性細胞、小核頻度並びに Tail % intensity が 12.5 mg/kg の用量で増加した。一方、CIS では 14 日間投与ではいずれの指標も変動しなかったが、28 日間投与では γ H2AX 陽性細胞及び小核頻度のみが増加し、Tail % intensity の変化はなかった。【考察】 γ H2AX の *in vivo* における免疫組織化学的解析は小核試験やコメットアッセイと同様に DNA 鎖切断を検出可能であり、コメットアッセイでは検出困難な cross linking 剤にも有用であることが推察された。

P-64

Nrf2 欠損 gpt delta マウスを用いたニトロフラントインの *in vivo* 変異原性機序の解析

○木島 綾希, 石井 雄二, 高須 伸二, 横尾 諭, 土屋 卓磨, 梅村 隆志

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【目的】 抗菌剤ニトロフラントイン (NFT) はラット腎臓に発がん性を有する。我々はこれまでに、その発がん機序に酸化ストレスを介した遺伝毒性の関与の可能性を明らかにしてきた。そこで今回、NFT の遺伝毒性発現における NRF2 の役割を明らかにすることを目的に、Nrf2 ホモ欠損 gpt delta マウス並びにその野生型マウスに NFT を投与して、*in vivo* 変異原性、酸化 DNA 損傷並びに種々の抗酸化系酵素の発現を比較検討した。【方法】 6 週齢、雄の C57BL/6J 系統 Nrf2 ホモ欠損 gpt delta マウス並びにその野生型マウスに、NFT を 70 mg/kg bw で 13 週間強制経口投与し、gpt および Spi⁻ assay を実施した。また、腎 DNA 中の 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) レベルの定量解析と Nrf2 制御下の遺伝子並びに蛋白発現解析を実施した。【結果】 gpt 変異体頻度は野生型では対照群より約 1.6 倍上昇したが有意な変化ではなかった。一方、ホモ欠損型では対照群に対し約 2 倍に上昇し、有意な変化となった。Spi⁻ MF は両遺伝子型ともに有意な変化は見られなかった。【考察】 NFT 投与により Nrf2 ホモ欠損マウスのみでレポーター遺伝子突然変異頻度が有意に上昇したことから、NRF2 は NFT の遺伝毒性に対し防御的に機能している可能性が示唆された。今後、gpt 変異体の変異スペクトラム、8-OHdG レベル並びに Nrf2 関連遺伝子・蛋白レベルの解析を加えて、NFT 誘発 *in vivo* 変異原性発現機序における酸化ストレスの関与について考察する。

P-65*

酸化ストレス産生系を有する腎発がん剤が誘発する酸化的DNA損傷及び遺伝子突然変異へのNrf2の役割

○土屋 卓磨, 石井 雄二, 高須 伸二, 横尾 諭, 木島 綾希,
小川 久美子, 梅村 隆志

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【目的】臭素酸カリウム(KBrO₃)及びニトロフランチン(NFT)は、ラットに対して腎発がん性を示すことが知られており、その発がんメカニズムに酸化的DNA損傷の関与が疑われている。そこで本研究では、これら化学物質による酸化ストレスの発がん過程に対する関与の詳細を明らかにすることを目的として、抗酸化物質の転写因子であるNrf2をホモ欠損させた*gpt delta*マウスを用いて、酸化的DNA損傷及び遺伝子突然変異頻度の検索を行った。

【方法】6~7週齢の雄性C57BL/6系*Nrf2*ホモ欠損(*Nrf2*^{-/-})*gpt delta*マウス及びその野生型*gpt delta*マウスに、KBrO₃ 1500 ppmの飲水投与あるいはNFT 2500 ppmの混餌投与を4週間行った。投与終了後、腎臓DNA中の*gpt*及び*Spi*-遺伝子突然変異体頻度(MF)の検索及び酸化的DNA損傷の指標である8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)の定量解析を行った。また、*Nrf2*下流の遺伝子群の発現レベルについて検索した。

【結果及び考察】*Nrf2*^{-/-}*gpt delta*マウス及びその野生型の何れにおいても、KBrO₃及びNFTの4週間投与により、対照群に比して*gpt* MFの有意な増加が認められたが、その程度は両遺伝子型間に差異はなかった。一方、*Spi*-MFについては、両遺伝子型とも有意な差は認められなかった。今後、8-OHdG量、HO-1並びにNQO1のmRNAレベルを測定し、KBrO₃及びNFTが引き起こす酸化ストレスと遺伝子変異誘発との関連性について考察する予定である。

P-67*

ラット同所同種移植による新規腎癌肺転移モデルの確立及び評価

○三島 胡桃, 山野 莊太郎, 魏 民, 鰐淵 英機

大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病理学

【背景】我々はEHEN誘発ラット腎細胞癌より初代培養を行い、細胞株rRCCd5を樹立した。本研究では同種同所移植を行い、移植腎癌の分子機序について検討した。【方法】腫瘍の広がりや転移巣を可視化しやすくするため、GFPを安定発現する細胞株(rRCCd5-GFP)を樹立した。生後1週の野生型Wistarラット新生児の腎被膜下へrRCCd5-GFPを移植後、各種解析を行った。【結果】rRCCd5-GFPを腎被膜下へ同種同所移植したところ、移植後1日目より腫瘍の生着が確認でき、癌細胞巣内にはCD34陽性血管内皮細胞の侵入が認められ、癌細胞におけるp-S6及びp-4EBP1の高発現よりmTOR signaling pathwayの活性化が認められた。次に、腎被膜下のみならず脾内、脳内、腹腔内へrRCCd5-GFPを移植し、4週以降に腫瘍形成について評価した結果、いずれの臓器においても腫瘍形成を認めた。興味深いことに、ヒト腎癌好発転移部位である肺を検討した結果、腎移植79/79 (100%)、脾移植1/27 (4%)、脳移植1/24 (4%)、腹腔内移植5/37 (14%)と腎被膜下移植で最も高頻度に肺への転移が認められた。さらに、転移機序として転移関連ケモカインであるCXCR4/CXCL12 axisについて検討した結果、腎移植腫瘍と比較し肺転移巣でCXCR4の高発現が認められ、肺組織におけるCXCL12 α , β の発現が認められた。以上のことより、本モデル肺転移機序においてCXCR4/CXCL12を介した前転移ニッチの形成が示唆された。【結論】新規の腎癌肺転移モデルの作製に成功し、肺転移機序の一端を明らかにした。

P-66

3-アミノフェノールの経口投与によるラットとマウスに対する発がん性評価

○妹尾 英樹, 高信 健司, 片桐 卓, 梅田 ゆみ, 相磯 成敏,
福島 昭治

中央労働災害防止協会 日本バイオアッセイ研究センター

3-アミノフェノール(3AP)は、染料、医薬中間体、感熱色素として広く使用されている。遺伝毒性はほとんどの実験で陰性である。今回、3APの経口投与による発がん性試験を実施したのでその結果を報告する。

【方法】試験は、6週齢のF344ラットとB6D2F₁マウス、雌雄各群50匹に対し、3APを飲水として104週間自由摂取させた。投与濃度はラット・マウス・雌雄ともに0, 625, 1250および2500 ppm (wt/wt)とした。

【結果】ラットの雄は、甲状腺の濾胞状腺癌の発生および濾胞状腺腫と濾胞状腺癌を合わせた発生が傾向検定で増加傾向を示したものの、背景データとの比較等から発がん性を示すエビデンスとするには不十分であった。ラットの雌とマウスには、腫瘍の発生増加はみられなかった。非腫瘍性病変として、ラットに腎臓の乳頭壊死(雌雄)の増加と慢性腎症の増強(雄)が認められた。マウスでは、脾臓のヘモジリン沈着と髄外造血(雌雄)の増加が認められた。これに加えて、3APに由来すると思われる褐色色素の沈着が、ラットの腎臓とマウスの肝臓および甲状腺に認められた。

【結論】3-アミノフェノールの経口投与による発がん性試験では、ラットとマウスに対する発がん性は示されなかった。

(本試験は厚生労働省の委託により実施したGLP試験である)

P-68*

ウラン誘発マウス腎障害におけるkidney injury molecule-1(Kim-1)発現に関する基礎検討

○今村 朋美, 大町 康, 池田 瑞代, 宍倉 恵理子, 金 ウンジュ,
栗原 治

(独)放射線医学総合研究所 緊急被ばく医療研究センター 被ばく線量評価研究プログラム

【目的】ウランは体内に入ると腎臓に沈着し、その化学(重金属)毒性から腎障害を誘発する。重金属をはじめとする様々な腎毒性物質の曝露に応じて、Kim-1が近位尿細管上皮細胞で顕著に発現誘導されることが知られている。我々はこれまでにウラン誘発ラット腎障害モデルにおいてKim-1が鋭敏なバイオマーカーとなりうることを報告したが、今回はマウス腎障害モデルでその発現について基礎的な検討を行ったので報告する。

【材料と方法】8週齢、雄、C57BL/6マウスに硝酸ウラン2 mg/kgを筋肉内投与し、1日後と3日後に24時間尿の回収および解剖を行った。24時間尿について生化学的検査を、さらに腎組織についてはKim1の発現解析を定量PCR法で、局在性について凍結切片を用いた免疫染色法で解析した。

【結果】3日後のウラン投与群で、尿中総蛋白、尿中グルコース、尿中アルブミンおよび尿中Kim-1タンパク質の有意な増加を確認した。さらに腎臓におけるKim-1 mRNA発現量の有意な増加と、免疫染色では髄質外帯外層の腎尿細管上皮細胞にKim-1陽性所見を確認した。

【結論】マウスのウラン誘発腎障害においても、ラットと同様に、近位尿細管上皮細胞でKim1の発現が誘導されることが示唆された。今後は、Kim-1発現の病理発生における意義について詳細に検討する予定である。

P-69

SDラットの腎臓Fornixにおける加齢性病変

○友成 由紀¹⁾, 黒滝 哲郎¹⁾, 爰島 洋子¹⁾, 佐藤 順子¹⁾, 土居 卓也¹⁾, 菅野 剛¹⁾, 土谷 稔¹⁾, John Curtis Seely²⁾

¹⁾(株) LSI メディエンス 試験研究センター 病理研究部,

²⁾Experimental Pathology Laboratories, Inc.

【背景】慢毒や癌原性試験では、ラット腎臓の腎盂最上位部分Fornixに自然発生性変化として、主に腎盂腔内の鉍質沈着(M)、尿路上皮過形成(H)、炎症細胞浸潤(In)を経験するが、これらの関連性や週齢による発現率の詳細な報告はない。本変化は薬物誘発でも発現し得るため詳細な背景データが望まれる。【材料と方法】安全性試験のCrl:CD(SD)ラット対照群392例を調査した。内訳：4週試験(ws) 20:20 (雄:雌), 13ws 30:30, 17ws 10:10, 26ws 61:61, 39ws 6:24, 104ws 59:61 【結果】いずれの変化も26ws以降に認められた。26ws以降の発現率(%)は上記試験週順にM:(0/10), (0/33), (29/80), H:(18/30), (0/67), (74/95), In:(16/20), (0/42), (37/57) (雄/雌)であった。鉍質沈着または炎症細胞浸潤は尿路上皮過形成を伴うが、尿路上皮過形成は単独でも発現がみられた。【結論】SDラット腎臓Fornixの病変は雄の鉍質沈着を除き26ws以降に発現し、加齢性に増加すること、いずれの病変も発現率は雌の方が雄より高いことが示された。

P-70

シスプラチン(CDDP)誘発ラット腎線維化における骨形成因子(BMP-6)とオステオポンチンの関与

○山手 丈至, ゴルバー ホサイン エム, 矢野 遼, 井澤 武史, 桑村 充

大阪府立大学 獣医病理

Role of BMP-6 and osteopontin (OPN) in renal fibrosis remains to be elucidated. The expression of BMP-6 and OPN was investigated using CDDP (6 mg/kg, once, ip)-induced rat renal fibrosis model, and their effects were evaluated on kidney fibroblast (NRK-49F), mesenchymal pericyte (MT-9) and renal epithelial (NRK-52E) lines. The CDDP injection developed renal lesion such as desquamation of renal tubular epithelia on days 1-3, insufficient regeneration on days 5-9 and progressive interstitial fibrosis by day 35. BMP-6 and OPN mRNAs were increased consistently after the injection. Immunohistochemically, BMP-6 was expressed both in the damaged renal tubular epithelia and myofibroblasts, whereas OPN was expressed only in the injured renal epithelia. Treatment of BMP-6 or OPN in MT-9 cells increased mRNA of α -SMA (fibrotic marker), similar to effects of TGF- β 1 (fibrogenic factor) on MT-9 and NRK-49F; interestingly, TGF- β 1 increased BMP-6 and OPN mRNAs in NRK-52E. Collectively, BMP-6 and OPN participate in progressive renal fibrosis through autocrine/paracrine stimulation by TGF- β 1.

P-71*

シスプラチン投与によりカニクイザルでは遠位尿管が傷害される

○小林 亮介¹⁾, 小林 大礎²⁾, 平嶋 昂²⁾, 三木 篤子²⁾, 原田 英樹²⁾, 大西 康之²⁾, 山田 直明¹⁾, 土居 卓也¹⁾, 菅野 剛¹⁾, 涌生 ゆみ¹⁾, 土谷 稔¹⁾

¹⁾株式会社 LSI メディエンス 試験研究センター 病理研究部,

²⁾株式会社 LSI メディエンス 試験研究センター 安全性研究部

【背景と目的】シスプラチンの腎毒性は、ラットで詳細に研究がなされており、近位尿管のS3が傷害されることが知られている。サルでは病理学的に詳細な検討はなされておらず、モデル動物としての特徴を正確に把握することが重要である。【材料と方法】カニクイザルにシスプラチンを、0.5, 1.5, 5 mg/kg (n=5, 5, 3) 静脈内単回投与し、7日後に剖検した。腎組織を用いて組織学的検索(HE, PAM染色)およびCalbindin-D-28K, Tamm-Horsfall glycoprotein, aquaporin 1抗体を用いた免疫組織化学的検索をおこなった。また、尿管傷害の程度から13例を3群(傷害なし; Non-IJ群, 軽度; M-IJ群, 高度; S-IJ群)に分け、電気化学発光法により測定した尿中バイオマーカーを比較した。【結果】0.5および1.5 mg/kg群の4例において、皮質から髄質外帯で限局性の尿管上皮の腫大と脱落がみられた(M-IJ群)。また、5 mg/kg群の3例では同領域で広範な尿管変性あるいは壊死がみられ、再生性変化を伴っていた(S-IJ群)。免疫染色により、傷害部位は主に遠位曲あるいは遠位直尿管であることが示された。さらに、尿中CalbindinがMならびにS-IJ群において投与2日後から上昇していた。【結論】カニクイザルではシスプラチン投与により、主に遠位尿管が傷害される。

P-72

Chronic Ingestion of High Dosed Phikud Navakot Extraction Induces Mesangiolysis in Rats with AQP-1 Downregulation

○Sumate Ampawong¹⁾, Kanchana Kengkoom²⁾

¹⁾FTM-MU, Bangkok, Thailand, ²⁾NLAC-MU, Nakorn-Pathom, Thailand

Phikud Navakot (PN) is commonly used as Thai traditional medicine. Little is known about chronic toxicity effects of its extracts. Repeated dose as 10, 100, 1,000 mg/kg/day of the extracts were randomly submitted to Sprague Dawley rats. Histopathological study was performed on day 90. There was not found treatment-related gross and histopathological changes in hearts, livers, lungs, and spleens at 10 and 100 mg/kg/day dosages. Interestingly in the kidneys, at the highest dose, the mesangiolysis was significantly found when compared to 10, 100 mg/kg/day dosages and control. The lesions were ranked from dissolution of mesangial cells, glomerular endothelial swelling, capillary aneurysm and glomerular cyst. Moreover, aquaporin-1 expression was significantly down-regulated in the glomeruli with mesangiolysis when compared to intact glomeruli. This may be referred to imbalance of vasculo-endothelial function. We speculate that high dose of PN may accelerate mesangial cell injury then affects to the endothelium and its closet neighbor cells. Obtained results suggest that only high dose of PN is relatively toxic herb in association with mesangiolysis.

P-73

Gentamicin 誘発イヌ急性腎障害における各種 biomarker の比較

○佐藤 洋¹⁾, 矢部 光一²⁾, 岩間 亮祐¹⁾, 一條 俊浩¹⁾, 高砂 淨²⁾, 古濱 和久¹⁾

¹⁾ 岩手大学 農学部 共同獣医, ²⁾ 第一三共 (株)

【背景と目的】腎機能の新旧14種の血清あるいは尿biomarkerと“gold standard”と言われている糸球体濾過量(GFR)を取り上げ、gentamicinで誘発したイヌの急性腎障害(AKI)モデルを用いて同一条件下で感受性を比較した。【材料と方法】健康なビーグル犬にgentamicinの40 mg/kg/dayを7日間皮下投与した。対照群には生理食塩水を同様に投与(1 mL/kg/day)した(n=4)。投与前、day 4およびday 8に、GFR、血清BUN、creatinine、Ca、iP、Na、KおよびClと尿中creatinine、ALB、cystatin C、KIM-1、L-FABP、NAG、NGALおよびglucoseを測定した。GFRはJacobssonの式を用いた1回採血法で求めた。Day 8には、腎の病理組織学的検索を実施した。【結果】腎の組織検索では中程度から重度の近位尿細管変性・壊死、再生尿細管および硝子円柱の出現がみられた。有意なGFRの低下と尿中cystatin Cの増加がday 4とday 8にみられたが、血清BUN、クレアチニンと他の尿中biomarkerはday 8でのみ反応がみられた。また、尿中cystatin CとGFRの間には、高い相関性がみられた。【結論】14種のbiomarkerのうち、尿中cystatin Cは、最も鋭敏に反応し、GFRとの間に高い相関性がみられたことから、両者とも近位尿細管障害の早期診断に利用できることと結論した。

P-75*

Cri:WI(Han)雌ラットにみられた自然発生性糸球体病変

○後藤 彩¹⁾, 関由妃¹⁾, 武田 賢和¹⁾, 太田 恵津子¹⁾, 中野伊藤 今日子¹⁾, 猪又 晃¹⁾, 早川 和宏²⁾, 園田 二郎¹⁾, 細川 暁¹⁾

¹⁾ エーザイ(株) 筑波安全性研究部, ²⁾ サンプラネット(株) 安全性研究事業部

【背景と目的】ラットの自然発生性糸球体病変は、若齢ラットではほとんど報告がない。今回、若齢の雌ラットの一例において、自然発生性と考えられる糸球体病変が認められたので、その詳細を検索した。【症例】本症例は、9週齢の雌ラット(Cri:WI(Han))で、ある毒性試験に用いられた陰性対照群の1例である。腎臓は、10%中性緩衝ホルマリン固定後、HE、PASおよびPAM染色を実施し、病理組織学的検索を行った。また、電子顕微鏡観察を実施した。【結果】剖検時、腎臓を含む全身臓器に肉眼的所見は認められなかった。糸球体病変は両側の腎臓にびまん性に認められた。糸球体では、足細胞の腫大が特徴的で、細胞質内にPAS陽性かつPAM染色で黒褐色を示す好酸性の顆粒状物質が認められた。なお、糸球体のメサンギウム領域及び基底膜には明らかな変化はみられなかった。電子顕微鏡所見では、足細胞において足突起の癒合あるいは消失が認められ、細胞質内には大小不同の二次ライソゾームが多数見られた。尿細管では、糸球体病変に関連して、皮質から皮髄境界部にかけて尿細管に硝子円柱が、皮質に再生を伴う尿細管上皮細胞の変性・壊死が散在性に認められた。【結論】以上より、本症例は糸球体における特徴的な変化を中心とした病変であることから、glomerulonephropathyと診断した。若齢ラットにおける自然発生性の糸球体病変は稀であり、貴重な症例であると考えられた。

P-74

ゲンタマイシンによる幼若ラットの糸球体硬化性病変

○甲斐 清徳, 大澤 徹也, 本多久美, 佐藤 里子, 新野 訓代, 寺西 宗広, 高崎 渉

第一三共(株) 安全性研究所

【緒言】幼若ラットにおけるゲンタマイシン腎毒性の回復性を検討したところ、休薬期間に進行する糸球体病変が認められたので報告する。【材料と方法】ゲンタマイシンの30 mg/kgをSD系雄ラットに出生翌日から20日間反復皮下投与して、休薬期間のDay 1, 9, 16及び30に尿検査、血液化学的検査、血中及び尿中アンギオテンシノーゲン測定、病理学的検査及びReal time-PCRを実施した。【結果】Day 1では血中UN及びCREの増加、腎臓の退色及び重量増加がみられ、組織学的に近位尿細管上皮の空胞化及び壊死に付随して尿細管上皮の再生、尿細管拡張、間質の線維化、単核細胞浸潤及び髄質の低・異形成が認められた。一部の動物では糸球体足細胞の腫大並びにメサンギウム細胞及び基質の増加を特徴とする糸球体硬化が観察され、糸球体にリン酸化Stat3及び α -SMA陽性所見が認められた。尿中angiotensinogen及びalbuminが顕著に増加し、休薬期間の後半でさらに増加した。また、糸球体のメサンギウム領域のPAM染色による好銀線維の増加と共に毛細血管が減少し、Day 23あるいは28に瀕死解剖した動物では糸球体融解も観察された。Day 1及び9で皮質及び髄質に共通する遺伝子変動として、SOCS3及びTGF- β 1の発現増加が認められた。【結論】成獣に近位尿細管傷害を起こすゲンタマイシンを幼若ラットに20日間反復皮下投与して重度の腎病変を誘発したところ、休薬期間に増悪する糸球体硬化性病変が認められrenin-angiotensin系の関与が考えられた。

P-76*

MTBITCのF344ラット膀胱への高用量投与の影響

○鈴木 勇^{1,3,4)}, Young-Man Cho¹⁾, 豊田 武士¹⁾, 赤木 純一¹⁾, 西川 秋佳²⁾, 中村 考志³⁾, 小川 久美子¹⁾

¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部, ²⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター, ³⁾ (株)ボゾリサーチセンター, ⁴⁾ 岐阜大学大学院 連合獣医学研究科, ⁵⁾ 京都府立大学大学院 食品化学研究室

【背景と目的】我々は4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC)の低用量投与によるハムスター膀胱癌及びラット食道癌抑制作用を示してきた。イソチオシアネート類の膀胱への毒性が懸念されているため、今回MTBITCの高用量投与によるラット膀胱における毒性影響について検討した。

【材料と方法】実験1: 6週齢の雄性F344ラットにMTBITCを100, 300, 1000 ppmで、Phenethyl isothiocyanate (PEITC)を1000 ppmで3及び14日間混餌投与し、膀胱を病理組織学的に検討した。実験2: 6週齢の雄性F344ラットにMTBITCを10, 30, 90 mg/kgで、PEITCを90 mg/kgで3日間経口投与し、膀胱の*in vivo* コメットアッセイ及び骨髄小核試験を実施した。

【結果】実験1: 膀胱の絶対・相対重量の有意な高値、並びに膀胱粘膜上皮の退行性変化が高用量投与群で観察された。その程度はMTBITC投与群に比べて同用量のPEITC投与群で強い傾向にあった。

実験2: コメットアッセイの結果から、いずれの群においても膀胱粘膜上皮細胞における% tail DNAに変動は認められなかった。

【結論】雄性F344ラットにMTBITCを高用量投与した際に、膀胱に弱いながら毒性学的変化を惹起する可能性が示された。遺伝毒性に関しては、骨髄小核試験の結果と併せて報告する。

P-77*

ラット膀胱に対する遺伝毒性および発がん性評価指標としての γ H2AX

○豊田 武士¹⁾, Young-Man Cho¹⁾, 赤木 純一^{1,2)}, 水田 保子¹⁾, 小川 久美子¹⁾

¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部, ²⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

【目的】リン酸化ヒストン構成タンパクである γ H2AXは、DNA損傷の指標として知られている。本研究では、種々の化学物質を投与したラット膀胱に対する、遺伝毒性および発がん性評価指標としての γ H2AXの有用性について検討した。

【方法】6週齢の雄F344ラットに遺伝毒性膀胱発がん物質として*N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) および2-nitroanisole (2-NA)、非遺伝毒性膀胱発がん物質としてメラミン/ウラシル群、過形成誘発物質(遺伝毒性±)として2,2-bis (bromomethyl)-1,3-propanediol (BMP) およびphenethyl isothiocyanate (PEITC)を4週間投与した。投与終了時または2週間の休薬後に5匹ずつ解剖し、膀胱粘膜における γ H2AX発現を免疫組織化学的に解析した。

【結果】BBNまたは2-NAを4週間投与した膀胱上皮には、細胞1000個あたりの γ H2AX陽性細胞がそれぞれ 76 ± 21 および 111 ± 37 個に認められ、対照群(0.8 ± 0.6)よりも有意に高かった。メラミン/ウラシル群ではそれぞれ 16 ± 11 および 11 ± 11 、BMP/PEITC群は 8.3 ± 6.6 および 26 ± 9.0 であった。2週間の休薬後、 γ H2AX発現はBBN/2-NA群ではそれぞれ 17 ± 1.9 および 19 ± 3.4 個に残存したが、他の群では4個未満に減少した。以上の結果から、 γ H2AXは膀胱に対する遺伝毒性の指標として利用し得る可能性が示唆された。今後、膀胱を標的とししない遺伝毒性発がん物質についても同様に検索し、 γ H2AXによる評価の特異性を検討する予定である。

P-79*

HDAC阻害剤OBP-801によるラット前立腺浸潤癌発生に対する抑制効果

○佐藤 慎哉, 鈴木 周五, 内木 綾, 加藤 寛之, 久野 壽也, 高橋 智

名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理

【方法】雄6週齢TRAPラットに40 mg Testosterone propionate 含有シリコンチューブを皮下に留置し、2週間後摘出しその後2週間は無処置とする。これを1サイクルとして繰り返し、実験開始12週後からはラットを2群に分け、HDAC阻害剤OBP-801を2 mg/kg、週1回静脈内投与する処置群(n=12)、およびテストステロン間欠投与のみの対照群(n=12)を設けた。実験開始20週時に屠殺解剖し、前立腺腫瘍の病理組織学的検討を行った。【結果】体重、臓器重量は群間で差は認めなかった。処置群、対照群とも前立腺腹葉では微小な浸潤癌病巣が複数確認され、対照群では1匹当たりの微小浸潤癌が平均5.9個であったのに対し、処置群は平均2.1個と有意に(p=0.0021)減少していた。【結語】OBP-801は有意な副作用を来さず前立腺癌浸潤を抑制する可能性が示唆された。今後前立腺側葉の癌浸潤に対する抑制効果を検討する予定である。

P-78*

Luteolinによるラット前立腺発がん抑制効果

○内木 綾, 加藤 寛之, 鈴木 周五, 佐藤 慎哉, 久野 壽也, 高橋 智

名古屋市立大学 大学院 医学研究科 実験病態病理学

【背景】酸化ストレスは前立腺癌の増殖や進展に関与すると言われている。本研究では、エゴマ種子に多く含まれる抗酸化物質luteolinの前立腺癌に対する化学予防効果について、前立腺発がん好発トランスジェニックラット(Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate, TRAP)を用いて検討した。【方法】6週齢TRAPラットにluteolinを20, 100 ppmの濃度で混餌投与した。8週間後に剖検し、前立腺に生じた腫瘍性病変の病理組織学的、免疫組織学的解析および活性酸素レベル、遺伝子、タンパク発現変化を解析した。【結果】体重、肝、腎および前立腺腹葉重量に群間差は見られなかった。前立腺腹葉では全例に腺癌が観察され、発生頻度に群間差は見られなかったが、側葉ではluteolin 100 ppm投与群で有意な低下を認めた。腺房に占める癌病巣の割合は、腹葉、側葉いずれもluteolin濃度依存性に有意に低下した。Ki67標識率は腹葉ではluteolin濃度依存性に、側葉ではluteolin 100 ppm投与群で低下し、アポトーシス標識率は腹葉、側葉いずれにおいても有意な亢進を認めた。側葉内の活性酸素量は、luteolin投与により濃度依存性に有意に減少し、酸化ストレス防御因子Gpx2, Ho-1 mRNA発現低下を伴っていた。またErkリン酸化およびCyclin D1タンパク発現の低下を認めた。【結論】TRAPラットにおいて、luteolinによる発がん抑制作用が認められ、酸化ストレスの関与が示唆された。現在さらに詳細な発がん抑制機序について解析中である。

P-80

Pioglitazoneによるラット前立腺発癌抑制効果

○鈴木 周五^{1,2)}, 佐藤 慎哉¹⁾, 加藤 寛之¹⁾, 内木 綾¹⁾, 久野 壽也¹⁾, 高橋 智¹⁾

¹⁾ 名市大・院 医 実験病態病理, ²⁾ 名古屋市立東部医療センター 病理診断科

【目的】PPAR γ 作動薬であるpioglitazone (PGZ)は2型糖尿病治療剤であるが、ラット膀胱において発がん性が示された一方で、大腸や肝発がん抑制効果が報告されている。そこで、前立腺に対するPGZの発がん抑制効果について、前立腺癌好発トランスジェニックラット(Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate, TRAP)を用いて検討した。【方法】6週齢TRAPラットにPGZを1および5 mg/kgで週5回胃内投与し、8週間後に屠殺・剖検した。前立腺、肝および腎臓を採取し、病理組織学的検討および、タンパク発現解析を行った。【結果】屠殺時、体重および肝、腎重量に群間で差はなかったが、前立腺腹葉重量が5 mg/kg投与群で有意に低下した。前立腺腹葉における癌発生頻度は群間差を認めなかったが、単位面積あたりの癌病巣数は、PGZ濃度依存性に有意に低下した。側葉において、癌発生頻度および単位面積あたりの癌病巣数は対照群に対し1および5 mg/kg投与群で低下傾向を示したが、有意差は見られなかった。Ki67免疫染色により細胞増殖を検討した結果、腹葉において陽性率低下を認めただものの、側葉では差が見られなかった。TUNEL染色によるアポトーシス解析では、いずれの葉でも群間で差がなかった。前立腺腹葉でタンパク発現を検討した結果、p38 MAPKおよびNF κ Bのリン酸化抑制およびcyclin D1発現低下を認めた。【結論】TRAPラットにおいて、PGZによる発癌抑制が認められ、前立腺癌化学予防剤としての可能性が示された。

P-81*

Ethinylestradiolの新生児期曝露による遅発影響の感受期の検索

○市村 亮平^{1,2,3)}, 高橋 美和¹⁾, 森川 朋美¹⁾, 井上 薫¹⁾, 白田 賢人²⁾, 渡辺 元²⁾, 吉田 緑¹⁾

¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部, ²⁾ 東京農工大学 獣医生理学研究室, ³⁾ 持田製薬株式会社 開発研究所

【目的】ラットへのEthinylestradiol (EE) 生後0日齢単回曝露により, 加齢に伴う性周期異常の早期化を特徴とする遅発影響が生じ, その顕在化に先駆けて性周期制御部位である視床下部キスベプチンニューロンの機能異常とLHサージの低下が認められることから, 遅発影響の発現には同ニューロンが重要な役割を果たしている。本研究では, これらの変化を指標に遅発影響の感受期を検討した。【方法】雌性Wistarラットに遅発影響誘発用量のEE20 μ g/kgをpost natal day (PND) 0, 5, 10および14にそれぞれ単回皮下投与し, 対照群にはPND0にゴマ油を投与した。その後10週齢で人工的にLHサージを誘発し, 遅発影響の短期指標であるLHサージおよび視床下部Kiss1mRNA発現の変化を解析した。残りの動物は40週齢まで飼育し, 性周期の変化を長期間観察した。【結果】PND0, 5, 10群では異常性周期が17-19週齢から見られ, 対照群の26週齢に対し早期化した。10週齢の解析では, PND0, 5, 10群でLHサージの低下, Kiss1mRNA発現およびKISS1陽性細胞数の減少が確認された。PND14群では, LHサージおよびKISS1mRNA発現に変化は認められなかったが, 性周期異常の早期化傾向が見られた。【結論】遅発影響の感受期は脳の性分化の臨界期であるPND1-5より長く, PND10前後まで及んでいることが本研究により示された。また, PND14におけるEE曝露でも遅発影響が生じる可能性が示唆された。

P-83*

ヒト肝細胞キメラマウス(PXBマウス)における卵胞発育不全

○高橋 美和¹⁾, 立野 知世^{2,3)}, 石田 雄二^{2,3)}, 井上 薫¹⁾, 吉田 緑¹⁾

¹⁾ 国立衛研病理, ²⁾ (株)フェニックスバイオ, ³⁾ 広島大学肝臓プロジェクト研究センター

【背景】免疫不全肝障害マウス(uPA/SCIDマウス)にヒト肝細胞を移植したヒト肝細胞キメラマウス(PXBマウス)は, ヒト代謝酵素の発現や, B型・C型肝炎ウイルスの感染などが確認されており, ヒトにおける薬物代謝・動態の予測や抗ウイルス薬の開発等に利用されている。PXBマウスを用いた研究の大部分が肝臓を対象としているが, 薬物や感染に対する生体反応を個体レベルで解析するために, 肝臓以外の臓器についても基礎的な特性を把握しておくことは非常に重要である。【目的】PXBマウスは不妊であることが知られており, 雌性生殖器官の発達に重点をおきながら全身諸臓器の組織学的検索を実施した。【材料と方法】ヒト肝細胞移植前である3週齢, 移植を受けた5, 7, 10週齢の雌性PXBマウスについて, 全身諸臓器のHE標本を作製し鏡検した。【結果】PXBマウスの卵巣・子宮・膣は, いずれの週齢においても高度に萎縮していた。卵巣に異常な構造はなく, 原始卵胞から小型胞状卵胞(type 6)までの発育が認められたが, 大型胞状卵胞(type 7)およびグラーフ卵胞(type 8)は観察されず, 黄体形成も無かった。卵胞発育不全はヒト肝細胞の置換率に関係なく認められた。【考察】PXBマウスでは卵胞の発育が途中の段階で止まっており, 排卵に至っていないことが明らかとなった。生殖器の所見とヒト肝細胞置換率に相関性はみられず, uPA/SCIDマウスの遺伝的要因が大きいものと推察された。

P-82

B6C3F1マウス雌生殖器の性周期別組織像

○山口 裕子, 工藤 佳代子, 池崎 信一郎, 安藤 亮, 斉藤 翼, 田村 一利, 星谷 達

(株)ボゾリサーチセンター

【背景】マウスを用いた反復投与毒性試験あるいは生殖発生毒性試験は非常に少ない。そのため, マウスの雌生殖器の性周期に伴う組織像の詳細な報告は少ない。我々は, 各性周期における組織像の変動をラットとの違いもふまえて紹介する。

【材料と方法】B6C3F1雌マウス15~16週齢26匹, 19週齢40匹を用いて, 卵巣, 子宮及び膣のHE染色標本を観察した。15~16週齢の動物は剖検日朝の膣スメアを採取し, 性周期を確認した。

【結果】膣がラットの性周期別組織像に最も類似していたため, 膣を基準にして発情前期, 発情期, 発情後期(前半, 後半), 発情休止期に分類した。膣スメア像は, ラットと同様の性周期別特徴を示し, 組織像とも相関がみられた。発情前期: 扁平上皮層は厚く, 薄い角化層, 2-3層の明調な細胞層からなる。ラットとは異なり, 明調細胞は丈が低く, 並び不規則。粘膜上皮表層に好中球浸潤をみる。発情期: 厚い扁平上皮層と厚い角化層からなる。発情後期(前半): 角化層が脱落し, 基底細胞と有棘細胞の境界付近に壊死細胞をみる。発情後期(後半): 扁平上皮層の表層付近に多数の好中球の浸潤をみる。発情休止期: 発情後期より扁平上皮層はさらに薄くなる。上皮表層に好中球浸潤をみる。基底細胞に核分裂像をみる。卵巣及び子宮でのラットと異なる組織像は, 黄体の退縮過程, 全性周期を通して子宮腺数に大差がないこと, 発情前期の子宮内膜が水腫様であり内膜上皮層内にしばしば分裂像がみられることなどがあげられた。

P-84*

CD4陽性T細胞をSCIDマウスに移入すると卵巣炎を発症する

○高田 志織, 中村 隆一, 西村 友成, 落合 忍仁, 渡邊 諒, 吉岡 亮介, 小笠原 裕之

アスビオファーマ(株)

【はじめに】T細胞移入マウスは炎症性腸疾患モデルとして腸炎病態についての多くの報告があるが, 全身病態に関する報告は少ない。今回我々は, T細胞移入マウスの全身的な病態を病理組織学的に検討する中で, 卵巣炎を発症することを見出したので, その検討結果を報告する。【材料及び方法】BALB/cマウスの脾臓よりnaive CD4陽性T細胞を回収し, 11週齢の雌SCIDマウスの腹腔内に移入した。T細胞移入10, 20及び30日後に卵巣, 子宮, 膣を採取し, 病理組織学的検査及び免疫染色による観察を実施した。【結果】T細胞移入20日後, 卵巣では二次卵胞, 黄体及び間質にCD3陽性リンパ球及びF4/80陽性マクロファージの浸潤がみられた。T細胞移入30日後には, これらの細胞浸潤は高度となり, さらに, 閉鎖卵胞の増加, 黄体の消失, 膣粘膜の萎縮及び粘液化がみられ, 子宮では休止期に類似した組織像がみられた。【結論及び考察】本モデルは, T細胞移入20日以降にT細胞浸潤を主体とする卵巣炎を発症し, 病態の進行に伴い卵巣の萎縮性の変化と共に性周期の停止がみられることが明らかとなった。自己免疫疾患によるヒトの早発卵巣不全(premature ovarian failure: POF)は, 発育卵胞への炎症性細胞浸潤及び閉鎖卵胞の増加を特徴とし, 本モデルの卵巣病変と類似していた。本報告では本モデルとヒトのPOFの病態との類似性及び相違点を考察する。

P-85

C3H-BALB/c 背景 p53 ヘテロノックアウトマウスの自然発生腫瘍

○今井 俊夫, 小松 輝夫, 打屋 尚章

国立がん研究センター 研究所 動物実験支援施設

【背景と目的】ヒト乳がんの60～70%はホルモン受容体(ER/PR)陽性であり、その発がん過程や発がん抑制・促進物質を解析する目的で化学物質・放射線誘発性ラットモデルが繁用されている。マウスについても多数の遺伝子改変乳腺発がん系統が作製され、その大半はFVBやC57BL背景で発生する腺がんはER/PR陰性であるが、BALB/c背景のp53ヘテロノックアウト(p53^{-/-})マウスには一定頻度でER/PR陽性腺がんがみられるとの報告がある(Yan et al., 2010)。我々は今回、この報告の確認とER/PR陽性乳腺発がんマウスモデルの確立を目的とし、C3H背景のp53^{+/-}マウスの精子を理研BRCより入手し体外受精によりBALB/cマウスとのF1を得た。その後順次BALB/cマウスとの交配を進めている。今回は14例のF1雌マウスにおける腫瘍の自然発生状況を報告する。【材料と方法】F1雌マウスについて触診により腫瘍の発生状況を観察している(現在54週齢)。腫瘍が体重の10%を超えるなど人道的エンドポイントと判断された場合は安楽死させ、乳腺と肉眼的異常部位のホルマリン固定・パラフィン包埋切片を作製し病理組織学的に観察した。【結果と考察】39、42および53週齢時に切迫剖検した個体に各々乳腺腺がん(ER α 陽性)、骨肉種および膀胱移行上皮がんがみられた。乳腺腺がんと骨肉種については肺転移が確認された。C57BL背景p53^{+/-}マウスでは乳がんの発生頻度は低いとされ、今後の継続観察を要するがC3H-BALB/c背景のp53^{+/-}マウスは乳がん好発系であることが示唆された。

P-87*

動物実験施設におけるハムスターの精巣・精巣上体への季節的影響についての探索

○中村 明子, 柿本 恒知, 美谷島 克宏, 安井 雄三, 剣持 佑介, 豊田 薫, 谷合 枝里子, 高橋 明美, 正田 俊之

日本たばこ産業 医薬総合研究所 安全性研究所

【目的】ハムスターは季節繁殖動物であり、自然の日照時間と温度に曝されると、生殖器のサイズや重量に季節的な変動が認められ、冬期には最も低い値を示す。この間、精子形成は抑制され、精巣の退縮や性ホルモンレベルの変動が認められる。温度や明暗時間が年間通じて定値に維持されている動物実験施設で飼育されるハムスターにおいて、精巣・精巣上体組織への季節的影響を調べたので報告する。

【材料と方法】一年間を通じて、2ヵ月ごとに計6回(6, 8, 10, 12, 2, 4月)、9週齢の雄性シリアンハムスター(Slc:Syrian)20匹を入荷し、温度23 \pm 3 $^{\circ}$ C、湿度52.5 \pm 22.5%、明期14時間/暗期10時間の環境下で検疫・順化を行い、10週齢時に解剖を行った。精巣・精巣上体の臓器重量測定並びに病理組織検査を実施した。【結果・結論】精巣・精巣上体の臓器重量ならびに病理組織学的検査結果において、動物の入荷・解剖時の季節的な影響を疑う変化は認められなかった。

P-86*

SD系ラットを用いたがん原性試験における精巣腫瘍の背景データ

○太田 泰史, 志賀 敦史, 長谷川 和成, 細井 理代, 宮島 留美子, 高見 成昭, 奈良間 功

(公財)食品農薬品安全性評価センター 試験部 病理検査室

【目的】F344ラットを用いたがん原性試験では精巣に間細胞腫が高率に発生し、精巣発がん性の評価に大きな障害となる。今回、無処置のCrI:CD(SD)ラット雌雄各150匹を2年間飼育し、精巣腫瘍の発生と形態学的特徴を検討した。【材料】症例は精巣に腫瘍性病変が観察された150例中の5例で、4例は試験開始後84～99週での死亡例、1例は104週での計画解剖例であった。剖検では計画解剖例の1例で精巣の褐色斑点(5 \times 4 mm)が見られたが、4例の死亡例は肉眼病変を欠いていた。【結果】5例の精巣腫瘍のうち、2例が精上皮腫、3例が間細胞腫と診断された。腫瘍はいずれも片側性で小型であったが、間細胞腫の1例では2つの腫瘍塊が隣接していた。精上皮腫は2例とも精祖細胞に類似する小型円形細胞、様々の大きさの精母細胞様細胞、巨核大型細胞および多核巨細胞からなり、精細管間に浸潤増殖していた。間細胞腫は好酸性の豊富な細胞質を持つ細胞の塊状増殖を特徴とし、時に空胞状細胞質の細胞が混在したが、3例中1例では管腔を形成する立方ないし円柱上皮様細胞の増殖を伴い、一部は限局性の石灰化領域を取り囲んでいた。【考察】SDラットの精巣腫瘍は、当施設の1992～2005年におけるF344ラットの背景データ(間細胞腫および精上皮腫の発生率:89.1(78.0～98.3)%および0%)とは明らかに異なっていた。また、間細胞腫の組織像も特徴的であった。

P-88

Sprague-Dawleyラット精管前立腺部 Ampullary Glands に認められた腫瘍性病変

○本橋 昌也¹⁾, 木村 啓成¹⁾, 鷹橋 浩幸²⁾, 武藤 朋子³⁾, 猪股 智夫¹⁾, 浅利 昌夫¹⁾, 池上 雅博²⁾, 和久井 信¹⁾¹⁾麻布大学 獣医学部 比較毒理学・実験動物学, ²⁾東京慈恵会医科大学 病理学, ³⁾株式会社 薬物安全性試験センター

Spontaneously occurring proliferative lesions of the male accessory sex glands are infrequent in the various strains of rats. In rodents, the ampullary glands are embedded in the prostate. Although two cases of spontaneous atypical hyperplastic lesions of the ampullary gland in Wistar rats were previously described, adenocarcinoma and/or adenoma in this gland have not been reported. The present study describes adenocarcinomas in the bilateral ampullary glands in a 52-week-old intact male Sprague-Dawley rat housed as part of a control group in a toxicological experiment. At necropsy, the body weight (644.4g) and weight of the prostate with ampullary glands (2.75g) were similar to those of the same group, and the prostate had a normal gross appearance. Histopathologically, the bilateral ampullary glands revealed microinvasive adenocarcinomas without vascular invasion, several adenomas, and much atypical hyperplasia. Other parts of the male accessory sex glands did not show proliferative lesions.

P-89*

雄ラットにおける Streptozotocin 誘発性膵島腫瘍の病理学的及び網羅的遺伝子解析

○加藤 祐樹^{1,2)}, 近藤 千晶¹⁾, 三好 貴子¹⁾, 藤澤 可恵¹⁾, 宮内 秀之¹⁾, 兼藤 雅子¹⁾, 高須 伸夫¹⁾, 上野 元伸¹⁾, 真砂 有作¹⁾, 奥田 智彦¹⁾, 善本 亮¹⁾, 雪岡 日出男¹⁾, 上原 健城¹⁾, 井澤 武史²⁾, 桑村 充²⁾, 山手 丈至²⁾

¹⁾塩野義製薬(株), ²⁾大阪府立大学

【背景】膵島腫瘍は高齢ラットで自然発生する腫瘍であり, Streptozotocin (STZ) 投与によっても誘発されるが, 両者は病理組織学的に差がない。そこで, STZ 誘発性膵島腫瘍モデルを用いて, 膵島腫瘍の組織学的分類と遺伝子発現の関連性を解析し, 自然発生性と誘発性膵島腫瘍を鑑別するマーカーを探索した。

【方法】6週齢の雄SDラットにSTZ/Nicotinamideを単回投与し, 投与8-10ヵ月後に病理検査を実施した。膵臓凍結切片からマイクロダイセクション法によって, 腫瘍性あるいは非腫瘍性膵島を回収し, 網羅的遺伝子発現解析を実施した。

【結果】STZ投与群の約半数例に膵島腫瘍が認められた。遺伝子発現解析の結果, 対照群の正常部及び過形成と比較して, STZ投与群の過形成, 腺腫及び腺癌において, 細胞周期関連及びp53関連の遺伝子が発現上昇した。階層的クラスタリングにより対照群とSTZ投与群の過形成を比較すると, 遺伝子発現パターンが大きく異なっていた。また, 被膜のある腺腫と腺癌に共通して, *Areg*, *Stc1*, *Ect2* が発現上昇し, *Angpt2*, *Klf5*, *Apln* は腺癌でのみ発現上昇が観察された。

【考察】本研究で同定された遺伝子変動は, 自然発生性及び誘発性の膵島腫瘍を鑑別し得る可能性がある。また, 膵島腫瘍の病理組織学的分類を補助するマーカー候補遺伝子も見出された。

P-91*

ケトコナゾール投与ラットにおけるコルチコステロン及びその前駆物質の血漿中濃度の変化, 並びにその副腎の病理学的変化との関連性

○栢谷 智秋, 山下 晃人, 河内 眞美, 藤井 雄太, 松本 泉美, 宮脇 出, 山田 徹, 船橋 齊

大日本住友製薬(株)

【背景】化合物による副腎ステロイド合成の阻害は重篤な障害を起こしうる。しかし副腎ステロイド合成への影響の評価法は乏しい。

【目的】近年, 前駆物質を含む多種ステロイドの一括測定が可能となった。今回この測定の, 化合物の副腎ステロイド合成への影響の評価法としての有用性検討のため, ステロイド合成阻害薬をラットに投与後, 血漿中副腎ステロイド濃度を一括測定し, 副腎の病理学的変化との関連を調べた。

【材料と方法】ケトコナゾールを雄ラットに7日間投与し, 最終投与後6, 24hに採血した。投与後24hに副腎を採取し, 病理組織及びステロイド合成酵素(CYP11A1, 21, 11B1, HSD3B1/2)のmRNA発現を調べた。またコルチコステロン及びその前駆物質デオキシコルチコステロン(DOC), プログステロン(PROG), プレグネノンの血漿中濃度を一括測定した。

【結果】副腎では束状帯/網状帯の空胞化, 腫大及びCYP11A1の高発現が見られた。血漿では投与後6hにDOCの顕著な高値, PROGの軽微な高値が見られた。投与後6hの他のステロイド及び投与後24hでは, 有意な変化は見られなかった。

【結論】副腎の病理学的変化及び血漿中ステロイド濃度の変化は, ステロイド合成阻害及びこれに対する代償性変化を反映していると考えられた。本結果より, ステロイド一括測定により, 化合物の副腎ステロイド合成への影響を正確かつ鋭敏に評価できる可能性が示唆された。

P-90*

マウス副腎に及ぼす aminoglutethimide の影響に関する病理組織学的検討

○六鹿 麻由, 浅岡 由次, 井村 奈緒子, 三好 智也, 富樫 裕子, 林 亮司

東レ(株) 医薬研究所 安全性研究室

【目的】ステロイド合成阻害剤 aminoglutethimide (AG) がマウスの副腎に及ぼす影響を病理組織学的に明らかにする。【方法】雄性ICRマウスにAGを5日間反復経口投与し, 副腎を摘出してHE染色, スダンブラック染色, adipophilin およびLAMP-2の免疫組織化学的染色を実施した。また, 電子顕微鏡観察を実施した。【結果】光学顕微鏡観察では副腎皮質の束状帯細胞に細胞質空胞化がみられた。これらの空胞は, 脂肪滴の膜蛋白であるadipophilinおよびライソゾームの膜蛋白であるLAMP-2の免疫組織染色で陽性であったことから, 大型の脂肪滴およびライソゾームと考える。電子顕微鏡観察では, 束状帯細胞で, 空胞を含有するミトコンドリア, 大型の脂肪滴, ラメラ小体およびミトコンドリアを含有する大型のライソゾームがみられた。【結論】マウスにAGを5日間反復経口投与すると, 副腎の束状帯細胞で, 空胞を含有するミトコンドリア, 大型の脂肪滴, ラメラ小体およびミトコンドリアを含有するライソゾームがみられた。AGはステロイド合成酵素の1つであるコレステロール側鎖切断酵素を阻害し, ミトコンドリアにおけるコレステロールからプレグネノロンへの変換を抑制することから, 空胞を含有するミトコンドリアおよび大型の脂肪滴はコレステロールの蓄積に起因すると考える。また, ラメラ小体およびミトコンドリアを含有するライソゾームは, ライソゾームによる変性ミトコンドリアの分解過程の病理組織像と考える。

P-92*

皮膚バリア破綻とナノ銀粒子皮膚透過性の検討

○熊谷 文明¹⁾, 関 剛幸¹⁾, 松本 亜紀¹⁾, 古谷 真美¹⁾, 福永 裕基¹⁾, 等々力 舞¹⁾, 千坂 亜希子¹⁾, 白見 憲司¹⁾, 野口 聡¹⁾, 丸茂 秀樹¹⁾, 齊藤 義明¹⁾, 吉岡 靖雄²⁾, 堤 康央²⁾, 桑形 麻樹子¹⁾

¹⁾食品薬品安全センター 秦野研究所, ²⁾大阪大学大学院 薬学研究科

【目的】これまでに, ナノ銀粒子をラットに24時間および28日間経皮投与し生体への影響を調べた結果, ナノ銀は皮膚に局限していたが全身毒性はなかった。今回, 皮膚透過性を検討するために, 皮膚バリアを変化させ24時間経皮投与後の生体への影響を調べた。【方法】SDラットの背部に, 5nmナノ銀(nAg群)または硝酸銀(Ag⁺群)を24時間経皮投与した。投与前に剃毛後, テープストリッピング(TP処理)またはアセトン清拭(AC処理)を施した。解剖後, 血液学, 血液生化学および組織学検査を実施した。さらに, ICP-MSにより皮膚, 肝臓および血液の銀含有量を測定した。【結果】ICP-MSの結果, nAg群およびAg⁺群の皮膚には, TP, AC処理により銀の残留がみられ, Ag⁺群のTP処理例では肝臓にも検出された。血液では全例で検出限界以下だった。組織学検査の結果, 皮膚ではTP, AC処理により錯角化や細胞浸潤がみられたが, 銀特異的な変化ではなかった。銀が検出されたAg⁺群のTP処理例の肝臓では異常はなかった。血液学, 血液生化学検査の結果, 銀投与による変化はなかった。【結論】Ag⁺群では, TP処理後の経皮投与によって肝臓に銀が検出されたが, 全身毒性を示唆する所見はなかった。従って, 皮膚バリアの破綻により, イオン化したナノ銀粒子が経皮的に生体内に入ることが示唆されたが, 急性毒性は認められなかったと考えられた。

P-93***悪性黒色腫RMMラットモデルにおける腫瘍関連マクロファージ (TAMs) の特徴**

○Alexandra Bondoc, 加藤 (市川) 智彩, ホサインエムー ゴルバル, 田中美有, 井澤 武史, 桑村 充, 山手 丈至

大阪府立大学 獣医病理

Tumor-associated macrophages (TAMs) have complex functions in their interactions with neoplastic cells. In the present study, we aimed to investigate the properties of TAMs in the RMM tumor model established by us. RMM tissue fragments were transplanted subcutaneously into F344 male rats. Tumor nodules of 0.5, 1, 2 and 3 cm in diameter were collected. There was no significant difference in the number of macrophages positive to Iba-1, CD68, CD163 and CD204 between 0.5, 1, 2 and 3 cm tumors. However, in 3 cm tumors there was a significant decrease in number of MHC class II⁺ cells. MHC class II⁺ cells had a different distribution pattern, with highly positive areas (MHC II^{high}) and poorly staining areas (MHC II^{low}). Real-time RT-PCR analyses showed that MHC II^{high} areas had significantly increased mRNA levels of MCP-1, CSF-2, IFN- γ , IL-1b (for M1) and IL-10 (for M2), while TGF- β , CSF-1, VEGFa (for M2) levels remained unchanged compared with MHC II^{low} areas. MHC class II⁺ cells represented macrophage type with anti-tumor effects. Flow-cytometrical analyses for MHC class II⁺ cells are currently under way.

P-95***Ishibashi rat (ISR) にみられた脊椎病変の病理組織像**

○高木 みづほ, 山口 裕子, 笠原 健一郎, 鷹野 正生, 浅野 裕三, 田村 一利, 星谷 達

(株) ボゾリサーチセンター

【背景・目的】 Ishibashi rat (ISR) は、自然発生性の心室中隔欠損 (VSD) と共に腰-仙移行部に脊椎の先天性脊椎後側弯症が高確率に起こる系統であることが知られている。しかし、罹病動物の脊椎病変部の病理組織像を詳細に示した報告はない。本研究では、ISRの脊椎病変部の病理組織像を報告する。

【材料と方法】 SPF条件下でISRを飼育、交配させて得られた児動物72匹(雄37匹, 雌35匹)を21週齢で剖検し、脊椎(第3腰椎~第2仙椎)について、10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、定法に従いH.E.染色標本作製し、光学顕微鏡下で観察した。

【結果】肉眼的に腰椎~仙椎の彎曲が81.9%(雌83.8%, 雄80.0%)の動物にみられた。彎曲の程度は様々で、主に第5腰椎~第2仙椎にみられた。組織学的には、椎体軟骨終板(椎体終板)の方向性を欠いた成長(異型性)または消失、椎体内での終盤の融合、椎間円板の矮小化による関節腔の狭窄がみられた。変化の強い部位では椎間円板の消失、椎体終板の消失により隣接する椎体が融合し、椎間関節が消失していた。

【結論】腰椎-仙椎の彎曲は、椎間関節の消失部位にほぼ一致してみられた。椎体終板の異型性は第3腰椎から第2仙椎まで比較的広い範囲にみられた。このことから、脊椎の彎曲は椎間円板の消失や椎体終板の異型性や消失に起因するものと推察された。脊椎の彎曲は、生後の発育とともにこれらの変化が進行することにより起きた可能性が推察された。

P-94***F344ラットにみられた多臓器への転移を伴う脂肪肉腫の1例**

○加藤 由隆, 伊藤 強, 嶋田 悠子, 小山 彩, 高橋 尚史, 桑原 真紀, 原田 孝則

(一財) 残留農業研究所 毒性部 病理研究室

【症例】ある化合物の毒性試験に用いた対照群のF344ラット(100週齢, 雄)の1例。左大腿部の腫脹および呼吸緩徐が認められたため安楽殺し、剖検を実施した。剖検では大腿部における径40mgの白色腫瘍の他、心臓、縦隔、肺および肝臓に径10mg以下の腫瘍が散在性に観察された。【結果】組織学的にはすべての部位の腫瘍において、類円形の核と豊富な類円形から多型の細胞質を有する組織球様の腫瘍細胞および短紡錘形の核と細胞質を有する腫瘍細胞がそれぞれ充実性に増殖する像がみられ、一部では両成分が混在する部位も認められた。これら2種類の腫瘍細胞はともに細胞質内に大小の空胞を容れ、有糸分裂像も多数確認された。大腿部および肺の腫瘍内には多核巨細胞が散見され、また成熟した脂肪細胞も塊状に認められた。腫瘍の中心部は壊死に陥り、一部の腫瘍細胞間には好酸性の基質がみられた。Oil red O染色では腫瘍細胞内の空胞の一部が陽性を示した。免疫染色では2種類の腫瘍細胞はともにVimentin, PCNAに強陽性, CD68, Addipophilinに一部陽性, Cytokeratin (AE1/AE3), α -SMAおよびDesminに陰性であった。【考察】当初HE染色における腫瘍細胞の種類および増殖形態から、MFHを疑った。検索の結果、CD68に一部陽性であったものの、Addipophilinおよび脂肪染色により、腫瘍細胞内の空胞は脂肪であることが証明された。さらに肺の腫瘍内に成熟した脂肪が塊状にみられたことから、最終的に本症例を脂肪肉腫と診断した。

P-96**若齢SDラットの大腿骨骨幹端にみられた focal chondrocyte dysplasia**

○石上 紀明, 日比 大介, 村井 厚子, 中村 賢志, 橋本 愛, 下内 孝司

小野薬品工業(株) 創薬研究部

【背景】若齢ラットにおける骨病変の報告は稀である。今回我々は、若齢ラットの大腿骨骨幹端に focal chondrocyte dysplasia と考えられる自然発生性の変化を経験したので、その病理組織学的特徴について報告する。【材料と方法】1085匹のCrI:CD(SD)ラット(6週齢~19週齢)の大腿骨(遠位端)を用いて、病理組織学的検査を実施した。【結果】病変は、骨幹端における軟骨細胞の集簇巣として、16匹(6~8週齢)の媒体対照群ならびに化合物投与群のいずれにも認められた。病変の中心部には小型の軟骨細胞が配列し、成長板の増殖帯に類似する組織像を呈していた。一方、病変の辺縁部の軟骨細胞は大型で細胞周囲には空隙を有し、成長板の肥大帯に類似していた。病理組織学的に、本例は focal chondrocyte dysplasia と診断された。【考察】8週齢以上のラットでは本病変に類似する変化の経験が無いこと、ならびに対照群にも観察される変化であったことから、若齢のラットで発生し、成長に伴い消失する自然発生性の病変と考えられた。また、病因としては、その組織像から成長板における一時的な軟骨内骨化障害が考えられた。

IATP レクチャー

Responsible Authorship and Publication Practices

R. R. Maronpot

Former Editor and Senior Advisor to Toxicologic Pathology

This presentation will cover recommendations for conduct, reporting, editing and publication of manuscripts in medical journals according to the International Committee of Medical Journal Editors. Topics to be presented include data presentation, criteria for authorship and acknowledgements, identification of abuses of publication practices, dealing with Conflict of Interest, use of correct English syntax and grammar, and discussion of the ethics of publication and ethics of image adjustment for figures and photomicrographs. Concluding remarks will deal with responsibility of journal editors and reviewers and a former editor's perspective on how to get your paper published.

The 31st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Date **Jan 29** (Thu) and **Jan 30** (Fri), 2015
Venue **Tower Hall Funabori**
4-1-1 Funabori, Edogawa-ku, Tokyo 134-0091
Tel: 03-5676-2211
President **Hiroyuki Nakayama**
(Laboratory of Veterinary Pathology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo)

Program Committee (A-Z)

Chair Masami Suzuki (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)
Committee Ryo Fukuda (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.)
Dai Nakae (Tokyo, Metropl. Inst. Pud. Health)
Kumiko Ogawa (National Institute of Health Sciences)
Makoto Shibutani (Tokyo Univ. of Agric. and Technol.)
Munehiro Teranishi (Daiichi Sankyo Co., Ltd.)
Midori Yoshida (National Institute of Health Sciences)

Office

Laboratory of Veterinary Pathology, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

The 31st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657

Tel: 03-5841-5401 Fax: 03-5841-8185

E-mail: jstp31@ipec-pub.co.jp

[Office During Conference]

Tower Hall Funabori

Tel: 03-5676-2211 Fax: 03-5676-2501

[Congress Secretariat]

IPEC, INCORPORATION

1-24-12 Sugamo, Toshima-ku, Tokyo 170-0002

Tel: 03-5978-4067 Fax: 03-5978-4068

E-mail: jstp31@ipec-pub.co.jp

<http://www.ipec-pub.co.jp/31jstp/>

The 31st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicological Pathology

Table of Contents

Greetings	83
Access to the Site	84
Floor Plan	85
General Information	87
To the Presenters	89
Timetable	92
Program	
Special Lecture	94
Educational Lecture	94
Symposium	94
STP Seminar	95
Poster Presentation	96
Abstracts	
Special Lecture	111
Educational Lecture	112
Symposium	114
STP Seminar	122
Poster Presentation	123
IATP Lecture	149
Author's Index	150

Greetings

The theme of the 31st JSTP annual meeting is “Toxicologic Pathology and Comparative Pathology”. Two educational lecturers and 2 symposia concerning the theme are planned in the meeting. Dr. Shigetou Namba, a professor of Laboratory of Plant Pathology, the University of Tokyo will deliver a special lecture on plant pathology. The field may be an unknown world for us involved in animal pathology, but there may be common conditions between the 2 fields.

At present, most of experimental animals used for studies on human diseases are rodent species, and the evolutionary distance between the rodents and human is too far to extrapolate the results of the experiments using rodents to human medicine. To pay more attention to physiology and pathology of ungulates such as cows, sheep, horses and pigs, and carnivores such as dogs and cats, will lead us to establish a comparative study concept of evolutionary pathology, and subsequently to eliminate the missing link. The utilization of achievements in the field of “Comparative Pathology” for the field of “Toxicologic Pathology” is expected to further develop the studies in Toxicologic Pathology. It would be my best pleasure if your attendance to the meeting will be a motivation for thinking of the difference between “Comparative Pathology” and “Toxicologic Pathology”, application of “Comparative Pathology” to “Toxicologic Pathology”, and position of “Comparative Pathology” and “Toxicologic Pathology” in the translational researches.

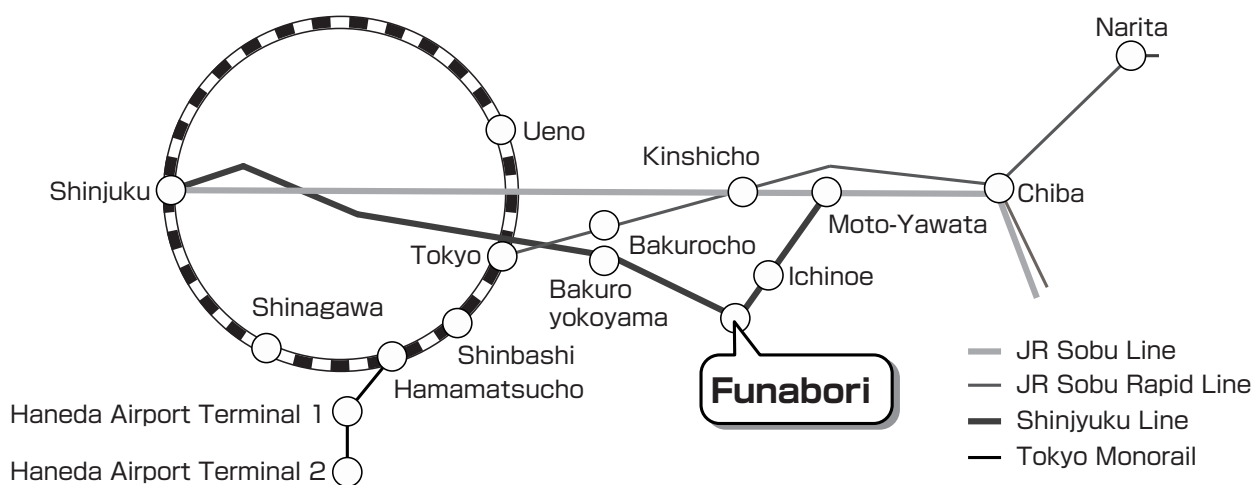
Last of all, I really appreciate the assistance and cooperation by members of the program committee of the meeting, and members of the JSTP executive committee, and sponsorship of many companies.

The 31st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Hiroyuki Nakayama

Professor of the Department of Veterinary Pathology,
The University of Tokyo

Access to the Site



By Train

[From Shinjuku Station]

Take “Toei Subway Shinjuku Line” bound for Motoyawata to Funabori Station (Traveling time; 30-minutes). It is about one minute walk to the venue from the north exit of Funabori Station.

[From Tokyo Station]

Take “JR Sobu Line (Rapid)” to Bakurocho Station, transfer to Toei Subway Shinjuku Line at Bakuro-yokoyama Station for Funabori Station.

It is about one minute walk to the venue from the venue from the north exit of Funabori Station.

By Limousine Bus from the Airports

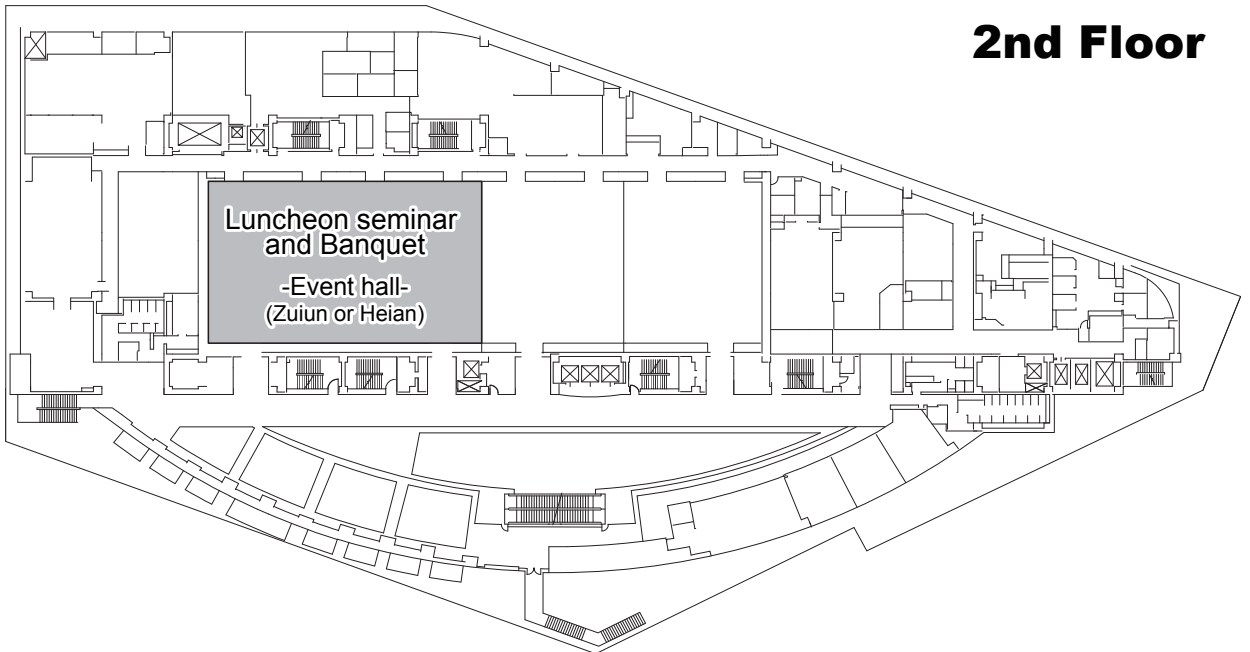
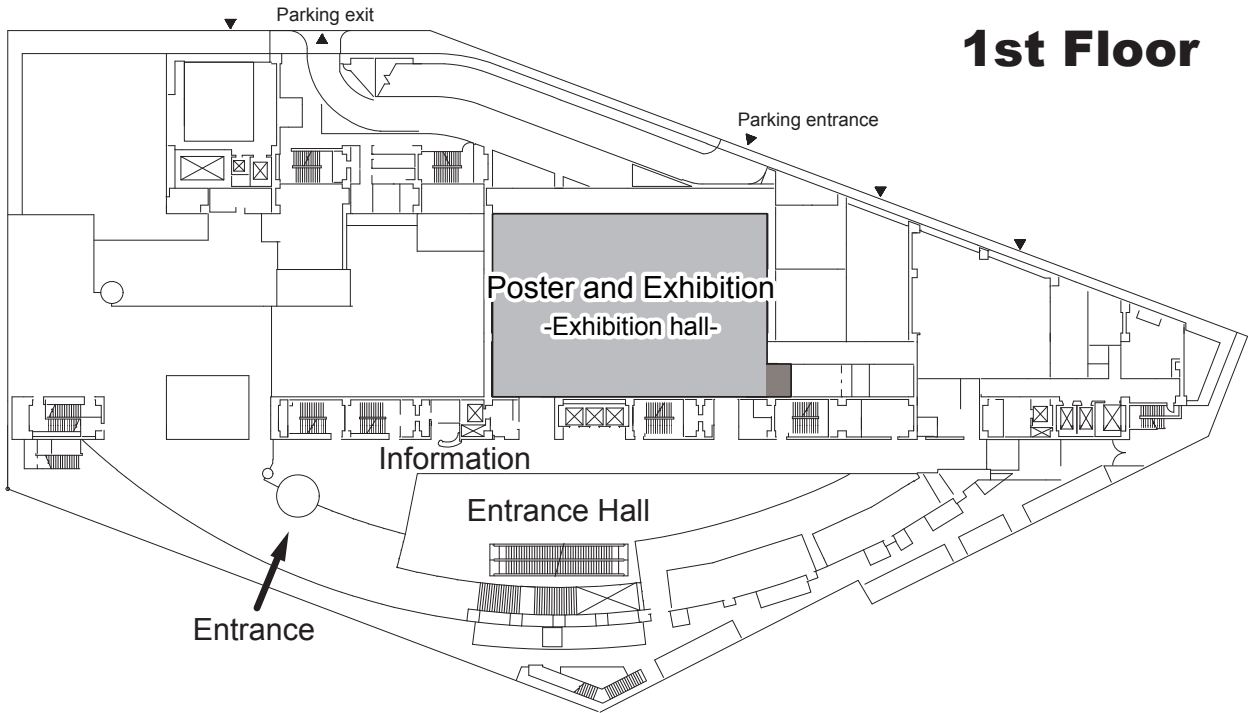
[From Haneda Airport (HND)]

Take the airport limousine bus to Toei Subway Shinjuku Line, Ichinoe Station. Then take Toei Subway Shinjuku Line bound for Shinjuku to Funabori Station (Traveling time: 2-minutes). It is about one minute walk to the venue from the north exit of Funabori Station.

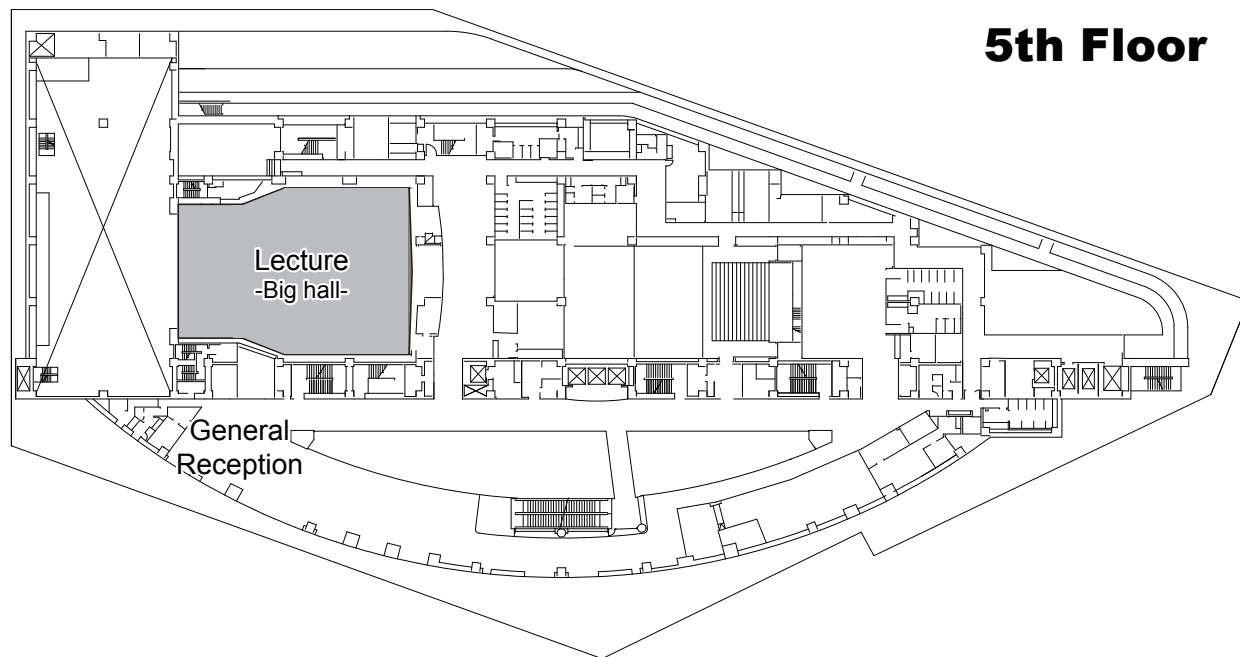
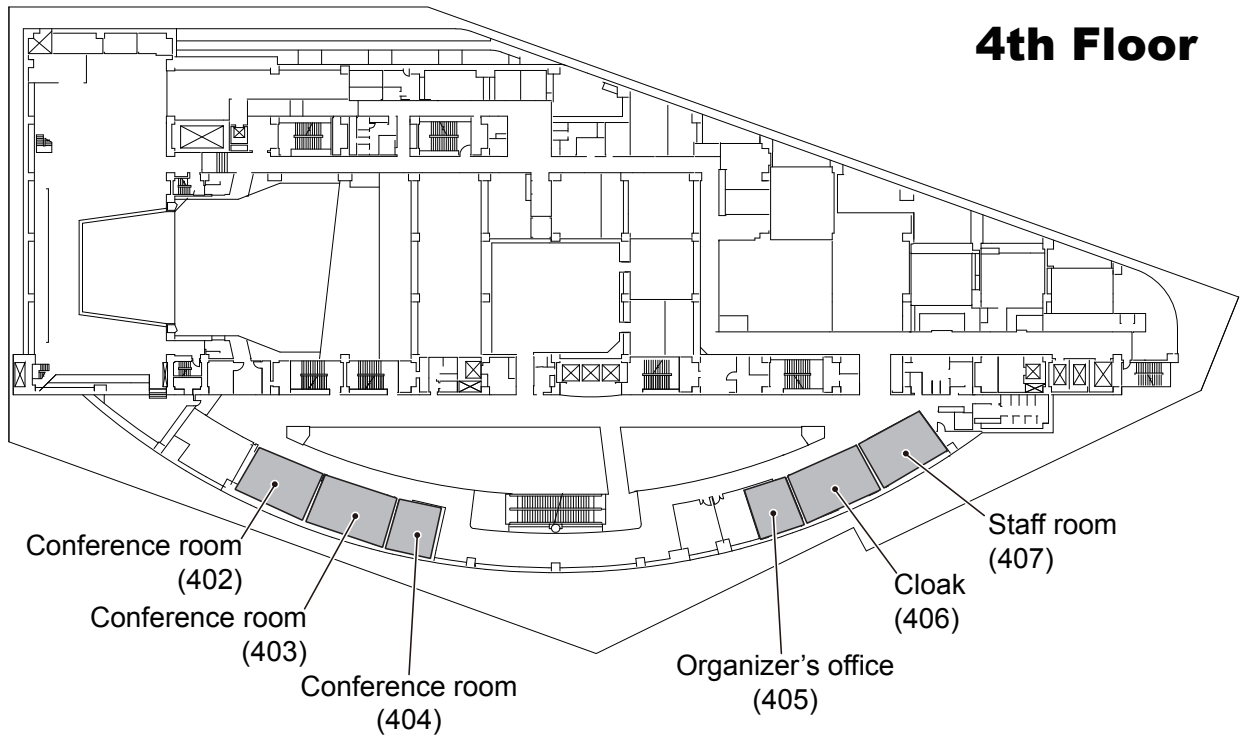
[From Narita Airport (NRT)]

Take the Keisei bus to Toei Subway Shinjuku Line, Ichinoe Station. Then take Toei Subway Shinjuku Line bound for Shinjuku to Funabori Station (Traveling time: about 2-minutes). It is about one minute walk to the venue from the north exit of Funabori Station.

Floor Plan



Floor Plan



General Information

To the Participant

1. General Reception will be open from 9:00 am to 6:00 pm on Jan. 29 (Thu) and from 8:30 to 3:00 pm on Jan. 30 (Fri), and it is located on the 5th floor of Tower Hall.
2. Overseas participants who applied early registration are required to visit the Registration Counter, 5th floor of Tower Hall with the confirmation sheet which sent by E-mail. We accept only cash, no credit card accepted. Also ticket at the door is available.
3. For on-site registered participants, please fill out the on-site registration form and make the payment for Registration fees at the on-site registration desk, and wear provided name cards throughout the congress. Students must present their student IDs.

◆ Member: 12,000 yen ◆ Student Member: 6,000 yen ◆ Non-Member: 17,000 yen

*Included abstract book fees (5,000 yen)

Honorary and meritorious members are free of charge. Please come to a General Reception desk on the day.

4. The abstract book will be mailed to the members in advance, so please bring it on the day. Extra copies of the abstract book will be available at 2,000 yen for members (5,000 yen for Non-members and 2,000 yen for Students) per issue.
5. For questions and discussions, please follow the chairman's instructions and state your name and affiliation first by using the provided microphone.
6. Smokings are not allowed inside the venue.
7. Please turn off your cell phones or set them to be silent mode inside the venue.
8. Free drinks and free Wi-Fi service will be available on the 1st floor, Poster-Exhibition Room.
9. Lunch boxes will be provided during luncheon seminars. You can also use restaurants in the vicinity of the venue.
10. Cloakroom
Place: Conference Room 406, the 4th floor of Tower Hall
Dates and Time: Jan. 29 (Thu) 9:00 - 18:30, Jan. 30 (Fri) 8:30 - 18:30
11. The paging service will not be available in the venue. Please use the message board located at the General Reception, the 5th floor of Tower Hall.
12. Photography and video or sound recording will not be allowed in the venue.
13. For the payment of annual membership fee, new member enrollment, and the alteration registration, please come to JSTP Secretariat desk (5th floor of Tower Hall).
Dates and Times: Jan. 29 (Thu) 9:00 - 17:00, Jan. 30 (Fri) 8:30 - 15:00

General Meeting and Board of Councilors

- Place: Big Hall, the 5th floor of Tower Hall
Date and Time: Jan. 30 (Fri) 16:00-17:30
Agenda: Performance and annual review in 2014
Budget and planning for annual performance in 2015
Recommendation: Honorary members
Distinguished service members
Councilors

Luncheon Seminar

[Luncheon Seminar 1]

- Place: Heian, Event Hall, the 2nd floor of Tower Hall
Date and Time: Jan. 29 (Thu) 12:15-13:15
Title: Historical control data of twenty-six-week carcinogenicity study in Jic:CB6F1-Tg rasH2@Jc1 mice
Speaker: Yuko Yamaguchi, DVM (Bozo Research Center Inc.)
Chairman: Kunio Doi (Professor Emeritus, The University of Tokyo)
Co-sponsor: Bozo Research Center Inc.

[Luncheon Seminar 2]

- Place: Zuiun, Event Hall, the 2nd floor of Tower Hall
Date and Time: Jan. 29 (Thu) 12:15-13:15
Title: Endocrine Tumors in Carcinogenicity Studies: Mechanisms and Relevance to Man
Speaker: Dianne Creasy (Huntingdon Life Sciences Inc.)
Chairman: Michito Takahashi (Pathology Peer Review Center)
Co-sponsor: Huntingdon Life Sciences Ltd.

[Luncheon Seminar 3]

- Place: Zuiun, Event Hall, the 2nd floor of Tower Hall
Date and Time: Jan. 30 (Fri) 12:30-13:30
Title: Sophisticated Methods in Pathology Evaluation
Speaker: Klaus Weber (AnaPath GmbH)
Chairman: Michito Takahashi (Pathology Peer Review Center)
Co-sponsor: Safety Alliance (AnaPath GmbH, Accelera S.r.l., Vivotecnica Research S.L., BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH, Dr. Knoell Consult GmbH and AnaPath Toxicology Consulting Japan)

The ticket for Luncheon Seminar will be distributed at the general reception, the 5th floor at 9:00 am on Jan. 29 (Thu) and 8:30 am on Jan. 30 (Fri).

Fellowship Banquet

- Place: Zuiun and Heian, Event Hall, the 2nd floor of Tower Hall
Date and Time: Jan. 29 (Thu) 18:30-

* The Fellowship Banquet requires pre-registration, and on-site registration will be available at 9,000 yen (7,000 yen for students) at the general reception desk on Jan. 29 (Thu). First come, first served. Please note that we may close registration due to limited seating.

To the Presenters

In Regards to COI

Please disclose COI (Conflict of Interest) at your best knowledge. When you are corporate employees, please display COI tags to prevent from COI from other corporations. Presenters for Oral Presentation are required to show COI on the second slide (next to titles). Presenters for Poster Presentation are required to show COI on the last position.

Sample1

<p>COI Disclosure Information</p> <p>Taro Dokusei</p> <p>In connection with this presentation, there is no COI to be disclosed with any companies.</p>
--

Sample2

<p>COI Disclosure Information</p> <p>Hanako Dokusei</p> <p>In connection with the presentation, we disclose COI with following companies.</p> <p>Executive / Advisory Position: (○○Company)</p> <p>Funded research / Collaborative research: (○○Company)</p> <p>Lecture Honorariums, etc.: (○○Company)</p>
--

Request to Special Lecture, Educational Lectures, Symposium Presenters

1. Data and PCs
Please bring your UBS memory sticks in 60 min. advance at the latest to the PC center (5th floor of Tower Hall). For PC users, please reconfirm your presentation data at a PC center, and bring your PC to the PC operator ahead on the left side of the venue at least 30 minutes before your session.
2. Available PC equipments for presenters are PC projectors ONLY. Please note the followings when you present your slide by using your own PC.
3. When the prior presenter starts his/her presentation, please sit in the next-presenter seat.
4. The monitor, key board and mouse will be provided on the rostrum. Please operate your PC on the rostrum by yourself by looking at the screen and use the cursor of the mouse or a laser pointer as a pointer.

[Windows]

- 1) Please bring your USB memory stick or your own PC. (It is recommended to bring personal USB memory sticks or PCs to avoid any troubles that may be caused by differences in the user environment.)
- 2) Windows 7 based PCs with Microsoft Power Point 2007, 2010 and 2013 are available.
- 3) To avoid display problems, please use standard OS fonts such as Century, Century Gothic, Times New Roman, or Arial.
- 4) Please bring USB memory sticks acceptable for windows.
- 5) Please do not store any other data other than your presentation in your USB memory stick.
- 6) An irrelevant data will be deleted completely by the congress secretariat.

[Macintosh]

- 1) Please bring your own PCs.
- 2) No USB memory sticks are allowed.

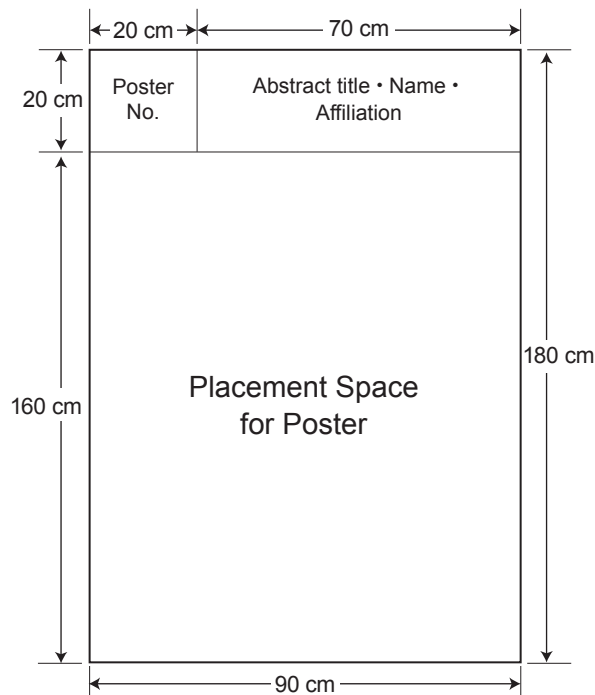
[Please note the followings in regards to Windows PCs and Macintosh PCs.]

- 1) Monitor output with a D-sub15 pin is required. If your PC requires an adaptor for D-sub15 pin, please arrange the one on your own. Please note that connections other than D-sub15 pin are not allowed.
- 2) Please make sure to bring the power cable.
- 3) Please bring an extra copy of your data in case of any unexpected media problems.
- 4) Movies and sound reproductions are not allowed.
- 5) Please bring your PC with you when you finish your presentation.

Request to Poster Presenters

- Poster Panel size: Height 180 cm and Width 90 cm.
Poster number tags (20 cm × 20 cm) in the upper left side of the poster panel will be provided by the congress secretariat. Please indicate your abstract title, name, and affiliation in the upper area of the poster panel. The Placement space for the poster is Height 160 cm and Width 90 cm. The space for the Poster number should be secured when you place your poster from the top edge. (Please be careful of the placement to avoid getting difficult to see if your poster would be placed to the bottom.)
Japanese language is acceptable.
- Please come to the 1st floor, Poster-Exhibition Room when displaying posters.
- Pushpins and presenter's ribbons are available for each poster panels. Please wear it during Q&A.
- Please proceed your presentations by chairman's instructions.

10 min are allowed for each presenters (5 min for presentation and 5 min for Q&As).
Please be strict to your presentation time.



Date	Time
Jan 29 (Thu)	17:15-18:15
Jan 30 (Fri)	11:15-12:15
Jan 30 (Fri)	13:45-14:45

Timetable

	Jan. 28 (Wed)			Jan. 29 (Thu)			
	Big hall	Exhibition hall	Event hall or conference room	Big hall	Exhibition hall	Event hall or conference room	
8:30							
9:00				Opening ceremony from 9:45	Poster setup 9:00-10:00		
10:00	Explanation of exam questions 10:00-11:00			Symposium 1 10:00-12:00	Poster viewing		
11:00			Textbook committee 10:30-12:00 (conference room)				
12:00	27th Slide conference 11:15-17:05		Editorial committee 12:00-13:30 (conference room)	Luncheon seminar 12:15-13:15 (Event hall)			Qualification committee 12:15-13:15
13:00			Educational committee 13:45-14:45 (conference room)	Special lecture 13:30-14:45 Dr. Namba Chair: Nakayama			
14:00			Board meeting 15:00-17:00 (conference room)	Educational lectures 15:00-17:00 Dr. Rosol Dr. Yamate Chair: Shibutani Suzuki			
15:00							
16:00							
17:00							
18:00	IATP lecture 17:30-18:30				Poster presentation I 17:15-18:15		
19:00						Banquet 18:30-20:30	
20:00							
21:00			International president's meeting 20:45-21:45				
22:00			IFSTP EC meeting 22:00-23:00				
23:00							

Timetable

Jan. 30 (Fri)			
	Big hall	Exhibition hall	Event hall or conference room
8:30	Open from 8:30		
9:00			
10:00	Symposium 2 9:00-11:00	Poster viewing	
11:00		Poster presentation II 11:15-12:15	
12:00			
13:00	Luncheon seminar 12:30-13:30 (Event hall)	Poster viewing	
14:00		Poster presentation III 13:45-14:45	
15:00			
16:00	STP seminar 15:00-15:45 Dr. Ryan	Poster viewing	
17:00	Board of Councilors The General assembly Awards ceremony Closing ceremony 16:00-17:30	Poster removal 16:15-18:00	
18:00			
19:00			
20:00			
21:00			
22:00			
23:00			

Program

Special Lecture

Jun.29 (Thu) 13:30 - 14:45

Big hall

Chair: Hiroyuki Nakayama (the University of Tokyo)

- SL** New developments in plant pathology: basic science to clinical science 111
Shigetou Namba
Laboratory of Plant Pathology, the University of Tokyo

Educational Lecture 1

Jun.29 (Thu) 15:00 - 16:00

Big hall

Chair: Ryou Fukuda (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.)
Hideki Wanibuchi (Osaka City University)

- EL-1** Toxicologic pathology and comparative pathology of the endocrine glands 112
Thomas Rosol
Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

Educational Lecture 2

Jun.29 (Thu) 16:00 - 17:00

Big hall

Chair: Masami Suzuki (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)
Naoki Yoshimi (Ryukyu University)

- EL-2** Macrophages and toxicologic pathology 113
Jyoji Yamate
Veterinary Pathology, Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University

Symposium 1

Jun.29 (Thu) 10:00 - 12:00

Big hall

Chair: Makoto Shibutani (Tokyo University of Agriculture and Technology)
Midori Yoshida (National Institute of Health Sciences)

Comparative Biology Connecting Toxicological and Veterinary Pathology

- SY1-1** Comparative biology of Alzheimer's disease pathology 114
○ James K. Chambers, Kazuyuki Uchida, Hiroyuki Nakayama
Department of Veterinary Pathology, the University of Tokyo
- SY1-2** Central mechanism controlling reproduction across different species 115
○ Kei-ichiro Maeda¹⁾, Hiroko Tsukamura²⁾
¹⁾ Theriogenology, Veterinary Medical Sciences, The University of Tokyo, ²⁾ Reproductive Science, Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University
- SY1-3** Species differences in xenobiotic metabolisms 116
○ Mayumi Ishizuka, Shouta Nakayama, Hazuki Mizukawa, Yoshinori Ikenaka
Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University
- SY1-4** Similarity and differences of adrenal pathology between human and experimental animals: the values and limitations of *in vivo* analysis of adrenal functions 117
○ Hironobu Sasano
Department of Pathology, Tohoku University School of Medicine

Symposium 2

Jun.30 (Fri) 9:00 - 11:00

Big hall

Chair: Kumiko Ogawa (National Institute of Health Sciences)
Munehiro Teranishi (Daiichi Sankyo Co., Ltd.)

Toxicopathological Assessment and Comparative Pathology

SY2-1 Characteristics and points to consider for establishment of PDXs 118

- Atsuhiko Kato, Etsuko Fujii
Safety assessment dept, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

SY2-2 Rodent hepatocarcinogenesis and its relevance to humans: considerations based on research using CAR-knockout (KO) mice 119

- Kaoru Inoue
Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

SY2-3 Vascular injury in the laboratory animals used in the preclinical safety assessment 120

- Ryo Fukuda, Hisashi Anayama
Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., Drug Safety Research Labs.

SY2-4 Differences in pathological features among strains in rodents 121

- Toru Hoshiya
BoZo Research Center Inc., Pathology Department

STP Seminar

Jun.30 (Fri) 15:00 - 15:45

Big hall

Chair: Dai Nakae (Tokyo, Metropl. Inst. Pud. Health)
Shim-mo Hayashi (San-Ei Gen F.F.I., Inc.)

STP Nonclinical aspects of biosimilar drug development 122

- Anne M. Ryan
Pfizer Inc., Drug Safety Research and Development, Groton CT, USA

Poster Presentation

I Nervos and sensory system 1

Jun. 29 (Thu) 17:15 - 18:15

Exhibition hall

Chair: Osamu Katsuta (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.)

Katsuhiko Yoshizawa (Kansai Medical University)

- P-01*** Age dependent susceptibility of neonatal rats to L-glutamate-induced retinal toxicity 125
 ○ Hikaru Mitori^{1,2)}, Naomi Saitoh¹⁾, Shunji Nakatsuji¹⁾, Takeshi Izawa²⁾, Mitsuru Kuwamura²⁾,
 Masahiro Matsumoto¹⁾, Jyoji Yamate²⁾
¹⁾Drug Safety Research Labs., Astellas Pharma Inc., ²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Prefecture
 University
- P-02*** Histopathological and ophthalmological features of corneal phospholipidosis induced
 by cationic amphiphilic drugs instillation to the eye in rabbits 125
 ○ Yoshinori Yamagiwa¹⁾, Yu Haranosono¹⁾, Gakushi Kito¹⁾, Ikuyo Atsumi¹⁾, Shingo Nemoto¹⁾,
 Masaaki Kurata¹⁾, Hirofumi Hatakeyama²⁾, Haruko Koizumi²⁾, Hideyuki Sakaki¹⁾
¹⁾Senju Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Ina Research Inc.
- P-03*** Effect of Aflatoxin M₁ on Hippocampal Neurogenesis in Rat Offspring 125
 ○ Takeshi Tanaka^{1,2)}, Hajime Abe^{1,2)}, Megu Itahashi^{1,2)}, Ayako Shiraki^{1,2)}, Toshinori Yoshida¹⁾,
 Makoto Shibutani¹⁾
¹⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²⁾Pathogenetic
 Veterinary Science, United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University
- P-04*** Detection of aberration on hippocampal neurogenesis induced by repeated oral doses of
 demyelinating agent, cuprizone in the framework of general toxicity study 125
 ○ Hajime Abe^{1,2)}, Takeshi Tanaka^{1,2)}, Ayako Shiraki^{1,2)}, Fumiyo Saito³⁾, Yumi Akahori³⁾,
 Nobuya Imatanaka³⁾, Toshinori Yoshida¹⁾, Makoto Shibutani¹⁾
¹⁾Lab. Vet. Pathol., Tokyo Univ. Agricul. Technol., ²⁾United Grad. Sch. Vet. Sci., Gifu Univ., ³⁾Chem. Eval.
 Res. Inst.
- P-05*** Application of Magnetic Resonance Imaging (MRI) for histopathological examination
 —Detection of neural lesions in rat formalin-fixed brain by MRI— 126
 ○ Yoshikazu Taketa¹⁾, Motohiro Shiotani¹⁾, Yoshiharu Tsuru²⁾, Sadaharu Kotani³⁾, Yoshihide Osada³⁾,
 Tatsuto Fukushima³⁾, Akira Inomata¹⁾, Jiro Sonoda¹⁾, Kazuhiro Hayakawa⁴⁾, Kyoko Nakano-Ito¹⁾,
 Etsuko Ohta¹⁾, Yuki Seki¹⁾, Aya Goto¹⁾, Satoru Hosokawa¹⁾
¹⁾Tsukuba Drug Safety, Eisai Co., Ltd., ²⁾Research Support Dept., Primetech Corp., ³⁾Neuroscience and
 General Medicine Product Creation Unit, Eisai Co., Ltd., ⁴⁾Preclinical Safety Research Laboratories,
 Sunplanet Co., Ltd.
- P-06*** Expression kinetics of *Dopey1* during CNS remyelination 126
 ○ Miyuu Tanaka¹⁾, Takeshi Izawa¹⁾, Jyoji Yamate¹⁾, Dan Ma²⁾, Chao Zhao²⁾, Robin Franklin²⁾,
 Mitsuru Kuwamura¹⁾
¹⁾Veterinary Pathology, Osaka Prefecture University, ²⁾Wellcome Trust-MRC Cambridge Stem Cell Institute,
 University of Cambridge

II Nervos and sensory system 2

Jun. 30 (Fri) 11:15 - 12:15

Exhibition hall

Chair: Kiyokazu Ozaki (Setsunan University)

Mitsuru Kuwamura (Osaka Prefecture University)

- P-07*** Neurofilaments Accumulation in the Rabbit Retina 126
 ○ Kazufumi Kawasaki¹, Takafumi Oshikata, Takeshi Kanno, Shino Kumabe, Mikio Mitsuishi, Masao Hamamura
 Pathology Department, Nonclinical Research Center, LSI Medience Corporation
- P-08*** Histopathological changes in the enlarged eye and its visual center of Mongolian gerbils 126
 ○ Yachiyo Fukunaga¹, Hodaka Suzuki², Yumiko Okada², Maki Noguchi¹, Minatsu Haruki¹, Kazuko Tsurumoto¹, Saori Igura¹, Tatsuya Ogawa¹, Hiroshi Kuse¹, Masayuki Kemi¹
¹BoZo Research Center Inc., ²National Institute of Health Sciences
- P-09*** Pathological Studies on Feline Merkel Cell Carcinoma 127
 ○ Atsushi Dohata, James K. Chambers, Kazuyuki Uchida, Hiroyuki Nakayama
 Department of Veterinary Pathology, the University of Tokyo
- P-10*** Ganglioneuroblastoma from a trigeminal ganglion in a cynomolgus monkey..... 127
 ○ Akiko Moriyama¹, Tetsuya Ide², Shunji Nakatsuji², Masahiro Matsumoto², Kazuyuki Uchida³, James K. Chambers³, Takanobu Okazaki¹, Kinji Kobayashi¹
¹Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., ²Astellas Pharma Inc., ³Dept. of Vet. Pathol., Grad. Sch. of Agric. and Life Sci., University of Tokyo
- P-11*** Eosinophilic Meningoencephalitis in Minipig Which Could not Drink Water (Salt Poisoning)..... 127
 ○ Tadashi Itoh, Takahiko Nagase, Katsumi Endo, hisami Matsushita, Tsuneo Koike, Jun Imai, Hitoshi Kimura
 Nihon Bioresearch Inc.

III Immunity and toxicity test

Jun. 30 (Fri) 13:45 - 14:45

Exhibition hall

Chair: Kaori Miyata (Sumitomo Chem. Co., Ltd.)

Toshinori Yoshida (Tokyo University of Agriculture and Technology)

- P-12*** Comparative analysis of N-terminal sequences of seven animal species with amyloidogenesis 127
 ○ Saeko Yoshimoto, Mao Mizukawa, Go Sugahara, Junichi Kamiie, Kinji Shiota
 Laboratory of Veterinary Pathology, Azabu University
- P-13*** Inhibition of AA amyloid Deposition by Curcumin..... 128
 ○ Akane Shoji, Ken-ichi Watanabe, Meina Tei, Nanako Ushio, James Chambers, Kazuyuki Uchida, Hiroyuki Nakayama
 Department of Veterinary Pathology, the University of Tokyo
- P-14*** Deposition and degradation of AA amyloid in interleukin-1 receptor antagonist knockout (IL-1raKO) mice..... 128
 ○ Ken-ichi Watanabe, Kazuyuki Uchida, James Chambers, Nanako Ushio, Hiroyuki Nakayama
 Department of Veterinary Pathology, the University of Tokyo

- P-15* Development of the immune organs after neonatal undernutrition**..... 128
 ○ Mai Todoroki¹⁾, Mika Senuma¹⁾, Fumiaki Kumagai¹⁾, Kenji Usumi¹⁾, Akiko Chisaka¹⁾,
 Satoshi Noguchi¹⁾, Tetsuo Ogawa²⁾, Yoshiaki Saito¹⁾, Makiko Kuwagata¹⁾
¹⁾Laboratry of Pathology, Toxicology Division, Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center,
²⁾Physiology, Saitama Medical University
- P-16* A short-term combined assay of repeated dose toxicity and genotoxicity
 by using *gpt* delta rats** 128
 ○ Jun-ichi Akagi¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Young-Man Cho¹⁾, Yasuko Mizuta¹⁾, Takehiko Nohmi^{2,3)},
 Akiyoshi Nishikawa²⁾, Kumiko Ogawa¹⁾
¹⁾Div. Pathology, NHIS, ²⁾Biol. Safety Res. Ctr, NIHS, ³⁾Natl. Inst. Biomed. Innovation
- P-17* Doxorubicin-induced changes in young rats at 3-, 24-, 48- and 96-hour
 after single injection** 129
 ○ Saori Igura, Masashi Fujiwara, Yoshito Nishihara, Yachiyo Fukunaga, Keita Matsushima,
 Natsumi Shimoyama, Hiroyuki Kanemitsu, Masayuki Kemi
 BoZo Research Center Inc.

IV Toxicity test and basic data

Jun. 29 (Thu) 17:15 - 18:15

Exhibition hall

**Chair: Takashi Umemura (National Institute of Health Sciences)
 Satoru Hosokawa (Eisai Co., Ltd.)**

- P-18* Subchronic toxicity study of *Acorus gramineus* in rats** 129
 ○ Yong-Hoon Lee¹⁾, Duyeol Kim¹⁾, Mi Ju Lee¹⁾, Myoung Jun Kim¹⁾, Ho-Song Jang¹⁾, Tae-Woo Kim¹⁾,
 Sun Hee Park¹⁾, Jung-Min Lee¹⁾, Hye-Yeong Lee¹⁾, Cheol-Beom Park¹⁾, Jin Seok Kang²⁾,
 Jong-Koo Kang^{1,3)}
¹⁾Biotoxtech Co., Ltd, ²⁾Namseoul University, ³⁾Chungbuk National University
- P-19* Examination of IHC method in Tissue Cross Reactivity study
 —detection of off-targets of the antibodies—** 129
 ○ Takafumi Sai, Emi Abe, Yasushi Miyauchi, Kouhei Ueda, Hiroko Kubo, Hidenori Mochizuki
 Department of Bio Research., Kamakura Techno-Science, Inc.
- P-20 Current Pathology Peer Review of Toxicity Study in Japan** 129
 ○ Hijiri Iwata¹⁾, Takayuki Anzai²⁾
¹⁾LunaPath LLC, ²⁾Showa University School of Medicine
- P-21 Use of Hyperspectral Nanoscale Analysis for Tracking of Test Items in Tissues** 130
 ○ Klaus Weber¹⁾, Yoshimasa Okazaki¹⁾, Alexander Waletzky²⁾, Anne-Laure Leoni³⁾, Marc Kunze³⁾,
 Andres Koenig⁴⁾, Raphaela Schnurbus⁵⁾, Daisuke Hayashi⁶⁾
¹⁾AnaPath GmbH, ²⁾AnaPath Services GmbH, ³⁾BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH,
⁴⁾Vivotecnica Research S.L., ⁵⁾Accelera S.r.l., ⁶⁾AnaPath Toxicology Consulting Japan
- P-22 Use of Laser Scanning Microscopy as a Tool for Pathology Evaluation** 130
 ○ Yoshimasa Okazaki¹⁾, Klaus Weber¹⁾, Alexander Waletzky²⁾, Susanne Paepke²⁾, Diana Fendl³⁾,
 Patricia Ordonez⁴⁾, Marc Kunze³⁾, Andres Koenig⁴⁾, Enrico Pesenti⁵⁾, Daisuke Hayashi⁶⁾,
 Ivano Romano⁶⁾
¹⁾AnaPath GmbH, ²⁾AnaPath Services GmbH, ³⁾BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH,
⁴⁾Vivotecnica Research S.L., ⁵⁾Accelera S.r.l., ⁶⁾AnaPath Toxicology Consulting Japan, ⁶⁾Olympus Schweiz AG

V Respiratory system 1**Jun. 30 (Fri) 11:15 - 12:15****Exhibition hall**

Chair: Toshiyuki Maruyama (Shionogi & Co., Ltd.)
Masanao Yokohira (Kagawa University)

- P-23 Effects of dosing device and dosing volume in intratracheal administration study of nanomaterial** 130
○ Toshio Kobayashi, Yutaka Oshima, Yasuhiro Tsubokura, Junichi Kikuchi, Naoki Hashizume, Yoshiyuki Inoue, Makoto Nakai, Shozo Ajimi, Kotaro Furukawa, Nobuya Imatanaka
Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan
- P-24 Asbestosis in a Japanese macaque**..... 130
○ Kousuke Tsugou, Akane Kashimura, Yumi Une
Azabu Univ Lab of Vet Pathol
- P-25 Effects of phenyl *N*-tert-butyl nitron (PBN) on induction of mesothelial and pulmonary proliferative lesions by multi-all carbon nanotube (CNT) in rats**..... 131
○ Yoshimitsu Sakamoto¹⁾, Akio Ogata¹⁾, Akihiko Hirose²⁾, Akiko Inomata¹⁾, Dai Nakae^{1,3)}
¹⁾Tokyo, Metropol. Inst. Pud. Health, ²⁾Natl. Inst. Health Sci., ³⁾Tokyo Univ. Agricul.
- P-26 Carcinogenesis profile of multiwall carbon nanotubes on the rat lung** 131
○ Masumi Suzui¹⁾, Takamasa Numano¹⁾, Katsumi Fukamachi¹⁾, Mitsuru Futakuchi¹⁾, Hiroyuki Tsuda²⁾
¹⁾Dept. of Mol. Toxicol. Grad. Sch. of Medical Sciences, Nagoya City Univ., ²⁾Lab. of Nano Toxicol. Project, Nagoya City Univ.
- P-27 Effects of intratracheally instilled magnetite nanoparticles in the lungs of A/J mouse initiated with NNK** 131
○ Yukie Tada¹⁾, Hiroshi Takahashi¹⁾, Katsuhiko Yuzawa¹⁾, Hiroshi Ando¹⁾, Yoshikazu Kubo¹⁾, Akemichi Nagasawa¹⁾, Motoki Houjou¹⁾, Fujifumi Kaihoko¹⁾, Yuuko Hasegawa¹⁾, Akiko Inomata¹⁾, Dai Nakae^{1,2)}
¹⁾Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, ²⁾Tokyo University of Agriculture
- P-28* Lung tumorigenesis of F344 rats after single intratracheal instillation of quartz particle** 131
○ Yuko Nakano¹⁾, Masanao Yokohira¹⁾, Keiko Yamakawa¹⁾, Sosuke Kishi¹⁾, Shohei Kanie¹⁾, Kousuke Saoo^{1,2)}, Katsumi Imaida¹⁾
¹⁾Onco-pathology, Faculty of Medicine, Kagawa University, ²⁾Tomakomai Hospital

VI Respiratory system 2**Jun. 30 (Fri) 13:45 - 14:45****Exhibition hall**

Chair: Masaharu Tanaka (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)
Yumi Wako (LSI Medience Corporation)

- P-29 CD44v6 expression on mouse lung carcinogenesis** 132
○ Keiko Yamakawa¹⁾, Masanao Yokohira¹⁾, Sosuke Kishi¹⁾, Yuko Nakano¹⁾, Shohei Kanie¹⁾, Kousuke Saoo²⁾, Katsumi Imaida¹⁾
¹⁾Onco-Pathology, Faculty of Medicine, Kagawa University, ²⁾Tomakomai City Hospital
- P-30* Dose dependence studies on lung tumorigenesis induced by Urethane, NNK and B[a]P in A/J mice** 132
○ Saeko Onami, Hajime Iida, Yurie Motohashi, Hiroaki Suzuki
Product and Science Division, R&D Group, Japan Tobacco Inc.

- P-31 Molecular pathological analysis of arteriosclerosis** 132
 ○ Masaaki Shibata¹⁾, Eiko Shibata²⁾, Mariko Harada-Shiba²⁾
¹⁾Lab. Anat. Histopathol., Grad. Sch. Health Sci., Osaka Health Sci. Univ., ²⁾Dept. Mol. Innov. Lipidol., Natl. Cereb. Cardiovasc. Ctr. Res. Inst.
- P-32 Comparison of histological changes between two different vessels implanted with stents** ... 132
 ○ Junko Soba¹⁾, Atsushi Sakaoka¹⁾, Masako Tasaki¹⁾, Atsushi Isobe¹⁾, Hisako Terao¹⁾, Koichi Iwatani¹⁾, Tomoki Inoue¹⁾, Kasuke Nagano²⁾, Hitomi Hagiwara¹⁾
¹⁾TERUMO Corporation, ²⁾Nagano Toxicologic-Pathology Consulting
- P-33* Edematous change in swine popliteal artery implanted with stent** 133
 ○ Atsushi Isobe¹⁾, Atsushi Sakaoka¹⁾, Masako Tasaki¹⁾, Junko Soba¹⁾, Koichi Iwatani¹⁾, Kenji Usumi²⁾, Fumiaki Kumagai²⁾, Yoshiaki Saito²⁾, Hisako Terao¹⁾, Tomoki Inoue¹⁾, Kasuke Nagano³⁾, Hitomi Hagiwara¹⁾
¹⁾TERUMO Co., ²⁾Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center, ³⁾Nagano Toxicologic-Pathology Consulting

VII Upper digestive tract

Jun. 29 (Thu) 17:15 - 18:15

Exhibition hall

**Chair: Osamu Sawamoto (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.)
 Yoko Sugimoto (Boehringer Ingelheim Japan Inc.)**

- P-34* Study of spontaneous dental caries using the decalcified samples of molars in rats** 133
 ○ Tomomi Nakazawa, Mariko Nagatani, Seiki Yamakawa, Toko Ohira, Hiroshi Edamoto, Natsumi Shimoyama, Kazutoshi Tamura, Toru Hoshiya
 BoZo Research Center Inc.
- P-35 Spontaneous Peripheral Odontoameloblastoma (POA) in a Male Sprague-Dawley Rat Demonstrated by Histochemistry and Immunohistochemistry** 133
 ○ Yinghua Li¹⁾, Han-Ik Bae²⁾, Hak-Soo Kim¹⁾, Min-Soo Kang¹⁾, Bo-Ho Gong¹⁾, Won-Hee Jung¹⁾, Sranna Lee¹⁾, Jin-Sook Bae¹⁾, Kap-Ho Kim¹⁾, Si-Whan Song¹⁾, Boo-Hyon Kang¹⁾
¹⁾Chemon Co. Ltd., ²⁾Department of Pathology, Kyungpook National University Medical Center
- P-36* Histopathological and Immunohistochemical analysis of Canine Gastrointestinal Stromal Tumors** 133
 ○ Yousuke Murata, Kazumi Nibe, James Chambers, Kazuyuki Uchida, Hiroyuki Nakayama
 Department of Veterinary Pathology, the University of Tokyo
- P-37* Analysis of TLR4 signal transduction in *C.albicans* infection-induced chronic inflammation and its related squamous cell carcinoma in diabetic rats** 134
 ○ Yui Terayama, Tetsuro Matsuura, Isao Narama, Kiyokazu Ozaki
 Laboratory of Pathology, Setsunan University
- P-38* Forced activation of canonical Wnt signaling disrupts homeostasis of gastric epithelial cells in mice** 134
 ○ Akihiro Hirata¹⁾, Yasuhiro Yamada²⁾, Hiroyuki Tomita³⁾, Tetsuya Tsukamoto⁴⁾, Akira Hara³⁾
¹⁾Div. Animal Exp., Life Sci. Res. Ctr., Gifu Univ., ²⁾Ctr for iPS cell Res. and Application (CiRA), Kyoto Univ., ³⁾Dept. Tumor Pathol., Gifu Univ. Graduate Sch. Med., ⁴⁾Dept. Diagnostic Pathol., Fujita Health Univ.

VIII Lower digestive tract**Jun. 30 (Fri) 11:15 - 12:15****Exhibition hall****Chair: Satoshi Suzuki (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.)****Satoshi Furukawa (Nissan Chemical Industries, Ltd.)**

- P-39*** **Combination treatment of colon-genotoxic noncarcinogens and DSS induce colorectal tumors in mice** 134
 ○ Yuki Seki¹⁾, Jiro Sonoda¹⁾, Atsushi Hakura¹⁾, Naoki Koyama¹⁾, Aya Goto¹⁾, Yoshikazu Taketa¹⁾, Etsuko Ohta¹⁾, Kyoko Nakano-Ito¹⁾, Akira Inomata¹⁾, Kazuhiro Hayakawa²⁾, Satoru Hosokawa¹⁾
¹⁾Tsukuba Drug Safety Eisai Co., Ltd., ²⁾Preclinical Safety Research Laboratories Sunplanet Co., Ltd.
- P-40** **Pathobiological analysis of deoxycholic acid-induced colonic lesion in mice**..... 134
 ○ Toshiya Kuno¹⁾, Hiroyuki Kato¹⁾, Aya Naiki¹⁾, Shinya Sato¹⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Takuji Tanaka²⁾, Satoru Takahashi¹⁾
¹⁾Dep. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., ²⁾Gifu Municipal Hospital
- P-41*** **Inhibitory effects of antioxidants and platelet aggregation inhibitor on DSS-induced colitis in mice** 135
 ○ Yumi Kangawa^{1,2)}, Toshinori Yoshida²⁾, Hajime Abe^{2,3)}, Asako Watanabe¹⁾, Masami Iriyama¹⁾, Kiyoshi Maruyama¹⁾, Shim-mo Hayashi⁴⁾, Makoto Shibutani²⁾
¹⁾Kaken Pharmaceutical CO., LTD., ²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology, ³⁾Pathogenetic Veterinary Science, United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University, ⁴⁾San-Ei Gen F.F.I., Inc
- P-42** **Modifying effect of alkannin in AOM-DSS-induced inflammation related mice colon carcinogenesis**..... 135
 ○ Shigeyuki Sugie¹⁾, Takuji Tanaka^{1,2)}
¹⁾Dept. Pathol., Murakami Mem. Hosp., Asahi Univ., ²⁾Dept. Pathol., Gifu Munic. Hosp.
- P-43*** **Dynamics of the Stem, Progenitor, and Differentiated Cells in the Regenerating Colonic Crypts** 135
 ○ Atsuko Murai^{1,2)}, Akihiro Hirata³⁾, Tokuma Yanai¹⁾, Akira Hara⁴⁾
¹⁾Lab. Vet. Pathol., Gifu Univ., ²⁾Lab. Safety Res., Dept. Biol. and Pharmacol., Ono Pharmaceutical Co., Ltd., ³⁾Div. Animal Experiment, Life Sci. Res. Ctr., Gifu Univ., ⁴⁾Dept. Tumor Pathol., Gifu Univ. Graduate Sch. Med.

IX Liver and pancreas 1**Jun. 30 (Fri) 13:45 - 14:45****Exhibition hall****Chair: Eiji Kaneko (Teijin Pharma Ltd.)****Maki Kuwahara (The Institute of Environmental Toxicology)**

- P-44*** **Involvement of CAR in Liver Hypertrophy Induced by Protox-inhibitor** 135
 ○ Kazunori Kuwata^{1,2,3)}, Kaoru Inoue³⁾, Miwa Takahashi³⁾, Ryohei Ichimura^{2,3,4)}, Tomomi Morikawa³⁾, Yukio Kodama⁵⁾, Midori Yoshida³⁾
¹⁾Res. Div., Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, ²⁾Fac. Agri., Tokyo Univ. Agricul. Technol., ³⁾Div. Path., Natl. Inst. Health Sci., ⁴⁾Dev. Res., Mochida Pharmaceutical CO.,LTD., ⁵⁾Div. Toxicol., Natl. Inst. Health Sci.
- P-45*** **Interstrain difference of mice in terms of hepatic enzyme induction by piperonyl butoxide**... 136
 ○ Yuh Yokoo, Yuji Ishii, Shinji Takasu, Aki Kijima, Takuma Tsuchiya, Midori Yoshida, Takashi Umemura
 Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

- P-46*** *In vivo* mutagenicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane in the liver of *gpt* delta rats 136
 ○ Tadashi Hirata^{1,3,4}, Cho Young-Man¹, Takeshi Toyoda¹, Jun-ichi Akagi¹, Isamu Suzuki¹, Akiyoshi Nishikawa², Kumiko Ogawa¹
¹Div. Pathol., Natl. Inst. Health Sci., ²Biological Safety Res. Ctr., Natl. Inst. Health Sci., ³Japan Tobacco Inc., ⁴Showa University
- P-47** CNPY2 and CACHD1 as novel molecular markers of hepatocellular carcinoma 136
 ○ Anna Kakehashi, Naomi Ishii, Min Gi, Masaki Fujioka, Hideki Wanibuchi
 Dept. Mol. Pathology, Osaka City University, Grad. Sch. Med.
- P-48** Examination of the cancer-causing mechanism of the nongenotoxic liver carcinogen dammar resin in rats 136
 ○ Masaki Fujioka, Min Gi, Shotaro Yamano, Eri Shimomura, Kurumi Mishima, Hideki Wanibuchi
 Dept. Path., Osaka City Univ. Grad. Sch. Med.

X Liver and pancreas 2

Jun. 29 (Thu) 17:15 - 18:15

Exhibition hall

Chair: Tetsuya Tsukamoto (Fujita Health University)
 Katsumi Fukamachi (Nagoya City University)

- P-49*** Alcohol enhanced hepatocarcinogenesis under loss of connexin 32 function 137
 ○ Hiroyuki Kato, Aya Naiki-Ito, Toshiya Kuno, Satoru Takahashi
 Dept. Exo.Path.Tumor Biol., Nagoya City Univ.
- P-50*** Inhibitory effect of Valerian on hepatocarcinogenesis in rats 137
 ○ Naomi Ishii¹, Anna Kakehashi¹, Min Gi¹, Shoji Fukushima², Hideki Wanibuchi¹
¹Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine, ²Japan Bioassay Research Center
- P-51*** *In vivo* genotoxicity and mitogenic signalling by phenylpropenoid compounds 137
 ○ Yuji Ishii¹, Shinji Takasu¹, Yuh Yokoo¹, Takuma Tsuchiya¹, Aki Kijima¹, Takehiko Nohmi², Kumiko Ogawa¹, Takashi Umemura¹
¹Division of Pathology, NIHS, ²Division of Genetics and Mutagenesis, NIHS
- P-52*** Effects of sulforaphane on early phase of hepatocarcinogenesis following diethylnitrosamine or furan treatment 137
 ○ Shinji Takasu¹, Yuji Ishii¹, Aki Kijima¹, Yuh Yokoo¹, Takuma Tsuchiya¹, Akiyoshi Nishikawa², Takashi Umemura¹
¹Div. of Pathol., NIHS, ²BSRC, NIHS
- P-53** Liver Carcinogenicity in Rats and Mice Exposed to N,N-Dimethylacetamide by Inhalation for Two Years 138
 ○ Taku Katagiri, Kenji Takanobu, Hideki Senoh, Yumi Umeda, Shigetoshi Aiso, Syouji Fukushima
 Japan Industrial Safety & Health Association Japan Bioassay Research Center

XI Liver and pancreas 3**Jun. 30 (Fri) 11:15 - 12:15****Exhibition hall****Chair: Yuko Yamaguchi (BoZo Research Center Inc.)****Atsushi Watanabe (Asahikasei Pharma Corporation)**

- P-54*** **Role of *Nrf2* in progression of cholangiofibrosis to cholangiocarcinoma induced by pentachlorophenol** 138
 ○ Masako Tasaki¹⁾, Yuichi Kuroiwa¹⁾, Tomoki Inoue¹⁾, Daisuke Hibi¹⁾, Kohei Matsushita¹⁾, Aki Kijima¹⁾, Akiyoshi Nishikawa²⁾, Takashi Umemura¹⁾
¹⁾Div. of Path., NIHS, ²⁾BSRC, NIHS
- P-55** **Hyalinosis of the Gallbladder in Mice** 138
 ○ Atsushi Shiga, Yasufumi Ota, Shigeaki Takami, Masayo Hosoi, Rumiko Miyajima, Kazushige Hasegawa, Isao Narama
 Biosafety Research Center (BSRC)
- P-56*** **Comparative study with Wistar Han rat breeders in the medium-term liver carcinogenesis bioassay** 138
 ○ Yuko Doi, Mayumi Kawabe, Norio Imai, Mayuko Suguro, Takamasa Numano, Fumio Furukawa, Seiko Tamano
 DIMS Institute of Medical Science, Inc.
- P-57*** **The responses of early prediction markers of carcinogenicity after 90-day administration of carcinogens or tumor-promoters targeting the liver** 139
 ○ Masayuki Kimura^{1,2)}, Sayaka Mizukami^{1,2)}, Yumi Kangawa¹⁾, Toshinori Yoshida¹⁾, Makoto Shibutani¹⁾
¹⁾Lab. Vet. Pathol., Tokyo Univ. Agric. Technol., ²⁾United Grad. Sch. Vet. Sci., Gifu Univ.
- P-58** **Evaluation of the modifying effects of 1,2-DCP on BOP-induced hepatobiliary and pancreatic carcinogenesis in hamsters** 139
 ○ Eri Shimomura, Min Gi, Masaki Fujioka, Shotaro Yamano, Anna Kakehashi, Hideki Wanibuchi
 Dept. Mol. Pathol., Osaka City Univ. Grad. Sch. Med.

XII Liver and pancreas 4**Jun. 30 (Fri) 13:45 - 14:45****Exhibition hall****Chair: Hiroyuki Ogasawara (Asubio Pharma Co., Ltd.)****Akihiro Hirata (Gifu University)**

- P-59** **Female SDT-fatty Rats show NASH-like Hepatic Lesions** 139
 ○ Katsuhiro Miyajima, Takeshi Ohta, Yoshiaki Katsuda, Yukihito Ishii, Kochi Kakimoto, Yuzo Yasui, Yusuke Kemmochi, Akiko Nakamura/Anagawa, Kaoru Toyoda, Eriko Taniai, Akemi Takahashi, Yoshifumi Miyakawa, Toshiyuki Shoda
 Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.
- P-60*** **Pathological role of iron overload in nonalcoholic steatohepatitis in rats** 139
 ○ Takeshi Izawa, Machi Atarashi, Rena Miyagi, Mitsuru Kuwamura, Jyoji Yamate
 Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Prefecture University

- P-61 Effect of HSG4113 on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Mouse Model of Type II Diabetes** 140
 ○ Duyeol Kim¹⁾, Yong-Hoon Lee¹⁾, Mi Ju Lee¹⁾, Myoung-Jun Kim¹⁾, Sun Hee Park¹⁾, Ho-Song Jang¹⁾, Mi-Suk Jeong¹⁾, Jong-Koo Kang²⁾, In Geun Jo³⁾, Sang Ku Yoo³⁾
¹⁾Biototech Co., Ltd., ²⁾Department of Laboratory Animal medicine, College of Veterinary medicine, Chungbuk National University, ³⁾ErumMedichem Incorporation

- P-62 Rat N-ERC/mesothelin as a marker for *in vivo* screening of drugs against pancreas cancer** 140
 ○ Katsumi Fukamachi¹⁾, Mitsuru Futakuchi¹⁾, Hiroyuki Tsuda²⁾, Masumi Suzui¹⁾
¹⁾Department of Molecular Toxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, ²⁾Nanotoxicology Project, Nagoya City University

- P-63 Immunohistochemical analysis of γ H2AX, a biomarker for DNA double-strand breaks, in the liver of genotoxic carcinogen-treated mice** 140
 ○ Masayoshi Abe, Hagio Soichiro, Naho Tsuji, Yusuke Kuroda, Seigo Hayashi, Satoshi Furukawa
 Toxicology and Environmental Science Department, Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Industries, LTD.

XIII Urinary system 1

Jun. 29 (Thu) 17:15 - 18:15 Exhibition hall

Chair: Haruko Koizumi (Ina Research Inc.)

Satoru Takahashi (Nagoya City University)

- P-64 *In vivo* mutagenicity of nitrofurantoin using *Nrf2*-deficient *gpt* delta mice** 140
 ○ Aki Kijima, Yuji Ishii, Shinji Takasu, Yuh Yokoo, Takuma Tsuchiya, Takashi Umemura
 Div. of Path., NIHS

- P-65* The role of *Nrf2* in *in vivo* mutagenicity induced by renal carcinogens with oxidative stress-inducible potency** 141
 ○ Takuma Tsuchiya, Yuji Ishii, Shinji Takasu, Yuh Yokoo, Aki Kijima, Kumiko Ogawa, Takashi Umemura
 Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

- P-66 No carcinogenicity of 3-aminophenol exposed to rats and mice by drinking water for two years** 141
 ○ Hideki Senoh, Kenji Takanobu, Taku Katagiri, Yumi Umeda, Shigetoshi Aiso, Shoji Fukushima
 Japan Bioassay Research Center / Japan Industrial Safety & Health Association

- P-67* Establishment and validation of a novel rat model of metastatic renal cell carcinoma** 141
 ○ Kurumi Mishima, Shotaro Yamano, Min Gi, Hideki Wanibuchi
 Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine

- P-68* Basic examination of Kim-1 expression in uranium-induced nephrotoxicity in mice** 141
 ○ Tomomi Imamura, Yasushi Ohmachi, Mizuyo Ikeda, Eriko Shishikura, Eunjo Kim, Osamu Kurihara
 Research Center for Radiation Emergency Medicine, National Institute of Radiological Sciences

- P-69 Age-related lesions in Renal Fornices of SD Rats** 142
 ○ Yuki Tomonari¹⁾, Tetsuro Kurotaki¹⁾, Hiroko Kokoshima¹⁾, Junko Sato¹⁾, Takuya Doi¹⁾, Takeshi Kanno¹⁾, Minoru Tsuchitani¹⁾, John Curtis Seely²⁾
¹⁾LSI Medience Corporation, ²⁾Experimental Pathology Laboratories, Inc.

XIV Urinary system 2**Jun. 30 (Fri) 11:15 - 12:15****Exhibition hall**

Chair: **Katsumi Takaba (Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.)**
Shunji Nakatsuji (Astellas Pharma Inc.)

- P-70 Participation of bone morphogenetic protein (BMP)-6 and osteopontin in cisplatin (CDDP)-induced rat renal fibrosis**..... 142
 ○ Jyoji Yamate, Hossain M Golbar, Ryo Yano, Takeshi Izawa, Mitsuru Kuwamura
 Osaka Prefecture University Laboratory of Veterinary Pathology
- P-71* Cisplatin induces distal tubular injury in cynomolgus monkeys**..... 142
 ○ Ryosuke Kobayashi¹⁾, Daiki Kobayashi²⁾, Takashi Hirashima²⁾, Atsuko Miki²⁾, Hideki Harada²⁾, Yasuyuki Oonishi²⁾, Naoaki Yamada¹⁾, Takuya Doi¹⁾, Takeshi Kanno¹⁾, Yumi Wako¹⁾, Minoru Tsuchitani¹⁾
¹⁾Pathology Department, Nonclinical Research Center, LSI Medience Corporation, ²⁾Safety Assessment Department, Nonclinical Research Center, LSI Medience Corporation
- P-72 Chronic Ingestion of High Dosed Phikud Navakot Extraction Induces Mesangiolytic in Rats with AQP-1 Downregulation** 142
 ○ Sumate Ampawong¹⁾, Kanchana Kengkoom²⁾
¹⁾FTM-MU, ²⁾NLAC-MU
- P-73 Comparison of Renal Biomarkers with Glomerular Filtration Rate in Gentamicin-Induced Acute Kidney Injury in Dogs** 143
 ○ Hiroshi Satoh¹⁾, Koichi Yabe²⁾, Ryosuke Iwama¹⁾, Toshihiro Ichijo¹⁾, Kiyoshi Takasuna²⁾, Kazuhisa Furuhashi¹⁾
¹⁾Co-operative Department of Veterinary Medicine, Iwate Univ., ²⁾Daiichi Sankyo Co., Ltd.
- P-74 Gentamicin-induced glomerulosclerosis in juvenile rats** 143
 ○ Kiyonori Kai, Tetsuya Ohsawa, Kumi Honda, Satoko Sato, Noriyo Niino, Munehiro Teranishi, Wataru Takasaki
 Daiichi Sankyo Co., Ltd., Medical Safety Research Laboratories
- P-75* Spontaneous glomerulonephropathy in a female Crl:WI(Han) rat**..... 143
 ○ Aya Goto¹⁾, Yuki Seki¹⁾, Yoshikazu Taketa¹⁾, Etsuko Ohta¹⁾, Kyoko Nakano-Ito¹⁾, Akira Inomata¹⁾, Kazuhiro Hayakawa²⁾, Jiro Sonoda¹⁾, Satoru Hosokawa¹⁾
¹⁾Tsukuba Drug Safety, Eisai Co., Ltd., ²⁾Preclinical Safety Research Laboratories, Sunplanet Co., Ltd.

XV Urinary system and prostate gland**Jun. 30 (Fri) 13:45 - 14:45****Exhibition hall**

Chair: **Yoshimasa Okazaki (AnaPath GmbH)**
Noriaki Ishigami (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.)

- P-76* Effects of MTBITC at high dose in the urinary bladder in male F344 rats** 143
 ○ Isamu Suzuki^{1,3,4)}, Young-Man Cho¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Jun-ichi Akagi¹⁾, Akiyoshi Nishikawa²⁾, Yasushi Nakamura⁵⁾, Kumiko Ogawa¹⁾
¹⁾Div. Pathol., ²⁾Biol. Safety Res. Center, Natl. Inst. Health Sci., ³⁾BoZo Research Center Inc., ⁴⁾Pathogen. Vet. Sci., United Grad. Sch. Vet. Sci., Gifu Univ., ⁵⁾Dept. Food Sci. Nutr. Health, Kyoto Pref. Univ.

- P-77*** γ H2AX as a biomarker to detect genotoxicity and carcinogenicity to urinary bladder of rats 144
 ○ Takeshi Toyoda¹⁾, Young-Man Cho¹⁾, Jun-ichi Akagi^{1,2)}, Yasuko Mizuta¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾
¹⁾Div. Pathol., Natl. Inst. Health Sci., ²⁾Div. Pharmacol., Natl. Inst. Health Sci.
- P-78*** Chemopreventive effects of luteolin on rat prostate carcinogenesis 144
 ○ Aya Naiki-Ito, Hiroyuki Kato, Shugo Suzuki, Shinya Sato, Toshiya Kuno, Satoru Takahashi
 Dept. Exp. Path. & Tumor Biol., Nagoya City Univ. Grad. Sch. Med. Sci.
- P-79*** Suppressive effects of HDAC inhibitor OBP-801 on the development of rat invasive prostate cancer 144
 ○ Shinya Sato, Shugo Suzuki, Aya Naiki-Ito, Hiroyuki Kato, Toshiya Kuno, Satoru Takahashi
 Dept. of Exp. Pathol. And Tumor Biol., Nagoya City Univ.
- P-80** Chemopreventive effect of pioglitazone on the rat prostatic carcinogenesis 144
 ○ Shugo Suzuki^{1,2)}, Shinya Sato¹⁾, Hiroyuki Kato¹⁾, Aya Naiki¹⁾, Toshiya Kuno¹⁾, Satoru Takahashi¹⁾
¹⁾Dept. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., ²⁾Pathol. Div., Nagoya City East Med. Ctr.

XVI Reproductive system and mammary gland

Jun. 29 (Thu) 17:15 - 18:15

Exhibition hall

Chair: Hiroshi Satoh (Iwate University)

Tohru Tamura (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.)

- P-81*** ESensitive window of the delayed effect induced by the neonatal exposure to ethynylestradiol 145
 ○ Ryohei Ichimura^{1,2,3)}, Miwa Takahashi¹⁾, Tomomi Morikawa¹⁾, Kaoru Inoue¹⁾, Kento Usuda²⁾, Gen Watanabe²⁾, Midori Yoshida¹⁾
¹⁾National Institute of Health Science, Division of Pathology, ²⁾Tokyo University of Agriculture and Technology, ³⁾Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.
- P-82** The histological features of female reproductive organs at each estrous cycle in B6C3F1 mice 145
 ○ Yuko Yamaguchi, Kayoko Kudou, Shinichiro Ikezaki, Ryou Ando, Tsubasa Saito, Kazutoshi Tamura, Toru Hoshiya
 BoZo Research Center Inc.
- P-83*** Impaired folliculogenesis in chimeric mice with human hepatocytes 145
 ○ Miwa Takahashi¹⁾, Chise Tateno^{2,3)}, Yuji Ishida^{2,3)}, Kaoru Inoue¹⁾, Midori Yoshida¹⁾
¹⁾Div. Pathol., Natl. Inst. Health Sci., ²⁾PhoenixBio Co., Ltd., ³⁾Liver Research Project Center, Hiroshima Univ.
- P-84*** CD4⁺ T cell transfer induces oophoritis in SCID mice 145
 ○ Shiori Takata, Ryuichi Nakamura, Tomonari Nishimura, Taehito Ochiai, Ryo Watanabe, Ryosuke Yoshioka, Hiroyuki Ogasawara
 Asubio Pharma Co., Ltd.
- P-85** Spontaneous tumors in C3H-BALB/c background p53^{+/-} mice 146
 ○ Toshio Imai, Teruo Komatsu, Naoaki Uchiya
 Central Animal Division, National Cancer Center Research Institute

XVII Reproductive and endocrine system**Jun. 30 (Fri) 11:15 - 12:15****Exhibition hall**

**Chai: Kinji Kobayashi (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)
Katsuhiro Miyajima (Japan Tobacco Inc.)**

- P-86* Background Data of Testicular Tumors in Sprague Dawley Rats**..... 146
 ○ Yasufumi Ota, Atsushi Shiga, Kazushige Hasegawa, Masayo Hosoi, Rumiko Miyazima,
 Shigeaki Takami, Isao Narama
 Biosafety Research Center (BSRC)
- P-87* Seasonal effects on the testes and epididymides of the hamsters raised
 in a laboratory animal facility**..... 146
 ○ Akiko Nakamura/Anagawa, Kochi Kakimoto, Katsuhiro Miyajima, Yuzo Yasui,
 Yusuke Kemmochi, Kaoru Toyoda, Eriko Taniai, Akemi Takahashi, Toshiyuki Shoda
 Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.
- P-88 Adenocarcinoma of Bilateral Ampullary Glands of Prostate in a Sprague-Dawley Rat** 146
 ○ Masaya Motohashi¹⁾, Keisei Kimura¹⁾, Hiroyuki Takahashi²⁾, Tomoko Mutou³⁾, Tomo Inomata¹⁾,
 Masao Asari¹⁾, Masahiro Ikegami²⁾, Shin Wakui¹⁾
¹⁾Dept. Toxicol., Lab. Anim. Sci., Vet. Anat., Azabu Univ. Sch. Vet. Med., ²⁾Dept. Pathol., The Jikei Univ.
 Sch. Med., ³⁾Drug Safety Testing Center
- P-89* Gene Expression Profiling of Streptozotocin-induced Pancreatic Endocrine
 Tumors in Rats** 147
 ○ Yuki Kato^{1,2)}, Chiaki Kondo¹⁾, Takako Miyoshi¹⁾, Kae Fujisawa¹⁾, Hideyuki Miyauchi¹⁾,
 Masako Kaneto¹⁾, Nobuo Takasu¹⁾, Motonobu Ueno¹⁾, Yusaku Masago¹⁾, Tomohiko Okuda¹⁾,
 Ryo Yoshimoto¹⁾, Hideo Yukioka¹⁾, Takeki Uehara¹⁾, Takeshi Izawa²⁾, Mitsuru Kuwamura²⁾,
 Ryoji Yamate²⁾
¹⁾Shionogi & CO., LTD., ²⁾Osaka Prefecture University
- P-90* Histopathological Study on Effect of Aminoglutethimide in Mouse Adrenal Gland** 147
 ○ Mayu Mutsuga, Yoshiji Asaoka, Naoko Imura, Tomoya Miyoshi, Yuko Togashi, Ryoji Hayashi
 Toxicology and Pharmacokinetics Laboratories, Pharmaceutical Research Laboratories, Toray Industries, Inc.
- P-91* Changes in plasma concentrations of corticosterone and its precursors in ketoconazole-dosed
 rats, and its relationship with pathological changes in the adrenal** 147
 ○ Tomoaki Tochtani, Akihito Yamashita, Mami Kouchi, Yuta Fujii, Izumi Matsumoto,
 Izuru Miyawaki, Toru Yamada, Hitoshi Funabashi
 Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

XVIII Skin and musculoskeletal system

Jun. 30 (Fri) 13:45 - 14:45

Exhibition hall

**Chair: Mayumi Kawabe (DIMS Institute of Medical Science, Inc.)
Atsushi Shiga (Biosafety Research Center)**

- P-92* Permeability of skin to nano silver particles after the epidermal skin barrier is disrupted** 147
- Fumiaki Kumagai¹⁾, Takayuki Seki¹⁾, Aki Matsumoto¹⁾, Mami Furuya¹⁾, Yuki Fukunaga¹⁾,
Mai Todoroki¹⁾, Akiko Chisaka¹⁾, Kenji Usumi¹⁾, Satoshi Noguchi¹⁾, Hideki Marumo¹⁾,
Yoshiaki Saito¹⁾, Yasuo Yoshioka²⁾, Yasuo Tsutsumi²⁾, Makiko Kuwagata¹⁾
 - ¹⁾Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center, ²⁾Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Osaka University
- P-93* Characterization of tumor-associated macrophages (TAMs) in the RMM rat melanoma model** 148
- Alexandra Bondoc, Chisa Katou-Ichikawa, Golbar Hossain Md., Miyuu Tanaka, Takeshi Izawa,
Mitsuru Kuwamura, Jyoji Yamate
 - Osaka Prefecture University Veterinary Pathology
- P-94* Liposarcoma with multiorgan metastasis in a F344 rat** 148
- Katoh Yoshitaka, Tsuyoshi Ito, Yuko Shimada, Aya Koyama, Naofumi Takahashi,
Maki Kuwahara, Takanori Harada
 - The Institute of Environmental Toxicology
- P-95* Histopathologic findings in congenital kyphoscoliotic Ishibashi rats (ISR)** 148
- Mizuho Takagi, Yuko Yamaguchi, Kenichiro Kasahara, Masao Takano, Yuzo Asano,
Kazutoshi Tamura, Toru Hoshiya
 - BoZo Research Center Inc.
- P-96 Focal chondrocyte dysplasia in the femoral metaphysis in young SD rats** 148
- Noriaki Ishigami, Daisuke Hibi, Atsuko Murai, Kenji Nakamura, Ai Hashimoto, Koji Shimouchi
 - Discovery Research Laboratories, ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

Abstracts

Special Lecture

Educational Lecture

Symposium

STP Seminar

New developments in plant pathology: basic science to clinical science

○Shigetou Namba

Laboratory of Plant Pathology, the University of Tokyo

Unlike most animals, plants cannot escape pathogen attack by moving. Sometimes, pathogen attack can be recognized easily from the resulting spatial patterns. For instance, soil-borne fungal pathogens such as mushrooms can spread concentrically under the ground and produce a visible “fairy ring”. Fungal pathogens produce mycotoxins and infected plants induce phytoalexins, both of which can be toxic to humans.

Plant cells are surrounded by cell walls but are connected by pores known as plasmodesmata. Pathogens that invade plant cells use strategies involving penetration of the cell wall or movement through the plasmodesmata. Many plant viruses encode the genes required for cell-to-cell movement via the plasmodesmata. Many fungal and bacterial pathogens produce and secrete enzymes that digest cell walls. Various defense responses have evolved in plants; however, many of them were lost during selective breeding of crops to improve quality and yield. One strong defense response still present in crops is the RNA silencing mechanism.

The genomes of viruses are smaller than those of bacteria, and viruses are not classified as life forms. Phytoplasmas are the smallest living pathogens. They are plant pathogens that induce various symptoms, including phyllody, proliferation, witches’ broom, yellowing, and dieback. While this pathogen causes severe economic losses in agriculture, the phyllody disease symptom has long been prized in garden plants such as green cultivars of Hydrangea. Commercially available poinsettia is artificially infected with phytoplasma to make it small and bushy. However, such phytoplasma-infected garden crops can be possible sources of new infection, which may threaten important agricultural crops. From a study of phytoplasma, we identified two virulence genes, PHYLLOGEN and TENGU, which induce phyllody and witches’ broom, respectively. Dwarfism and dieback are common symptoms of plants infected by viruses, phytoplasmas, and viroids. Analysis of the plant-pathogen interactions that produce these symptoms could be valuable for studies of nano-pathogens such as viruses, viroids, and bacteria.

The identification of a universal mechanism that underlies the plant-pathogen interaction is needed to minimize economic losses in agriculture. We established the Laboratory of Clinical Plant Science and Plant Clinics to provide intensive and extensive investigation and diagnosis of plant diseases. At these institutions, we identify pathogens in infected plants submitted by gardeners, companies, and agricultural corporations and work to reduce the impact of plant diseases by developing advanced clinical techniques.

EL-1**Toxicologic pathology and comparative pathology of the endocrine glands**

○Thomas Rosol

Ohio State University, Columbus, Ohio, USA

The pathophysiology of endocrine diseases and toxicologic changes in the endocrine glands can vary between the different species of animals and humans. However, most human endocrine diseases have one or more representative spontaneous animal models that partially or closely mimic the human disease. Toxic changes in the endocrine glands tend to be species specific due to different physiologic mechanisms and genetic predispositions in the glands between the species despite similarity in overall function of the endocrine glands between species. If toxic changes occur in the endocrine glands of animals in preclinical toxicology studies, it is important to determine the mode of action (MOA) to help predict human relevance of the change.

Specific diseases and toxicities of the endocrine glands have been chosen to demonstrate mechanisms of disease that are similar or dissimilar between animals and humans. The examples include goiter (diffuse thyroid follicular hyperplasia), nodular goiter, and tumors of C cells, adrenal gland, pituitary, and pancreatic islets.

Goiter can be induced by dietary imbalances of iodide, chemical inhibition of thyroid hormone synthesis or increased metabolism and excretion of thyroid hormones. The role of chemicals in the pathogenesis of goiter will be compared in humans, rats, and dogs. Goitrogens are tumorigenic in rats, but not in humans, which is an important consideration in preclinical toxicity studies.

Nodular goiter is a spontaneous condition in humans and cats with similar pathology. Nodular goiter can progress to neoplasia. Even though the disease is common in cats, the cause remains unknown.

C-cell tumors occur spontaneously in multiple species, including rats, humans, horses, dogs, and cattle. Glucagon-like peptide receptor (GLP-1) agonists are an important new class of antidiabetic drugs. GLP-1 agonists induce C-cell tumors in rats and mice, but do not appear to do so in dogs, primates or humans. However, serum calcitonin is used as a precautionary biomarker for C-cell tumors in humans treated with GLP-1 agonists.

Adrenal tumors have various pathogenic mechanisms and clinical syndromes and will be compared between animals and humans. Increases in luteinizing hormone (due to disruption of gonad function) can induce functional adrenal cortical tumors in mice and ferrets and other species. Pheochromocytomas are particularly common in rats.

Pituitary tumor incidence and cause vary by species. Pituitary adenomas are common in humans. Common pituitary tumors will be compared between different species and humans. Calcitonin-induced pituitary tumors have been reported to occur in rats.

Pancreatic islet tumors will be compared in humans, dogs, rats, cattle, and ferrets. Some chemicals can induce islet cell tumors in rats. Rodent islet beta cells have increased proliferative capacity compared to primates and humans. Regeneration of beta cells is an important area of research for humans. In addition, alpha cell hyperplasia occurs in animals treated with glucagon receptor antagonists.

In summary, understanding disease mechanisms and comparative pathology are essential to investigate toxic mechanisms of action of the endocrine glands.

Macrophages and toxicologic pathology

○Jyoji Yamate

Veterinary Pathology, Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University

In 1892, Metchnikoff named phagocytic cells macrophages. Macrophages are the most primitive cells which possess properties both of amoebas having wandering capacity and paramecia with activated englobement. They exist in common in multicellular organisms. Herein, the attraction is introduced.

Genesis of macrophages and M1/M2-polarization: Macrophages are divided into monocyte-derived macrophages, tissue-fixed macrophages and antigen-presenting macrophages. The latter two types are distributed as precursors in tissues in ontogenesis, and differentiate into mature types under stimuli. In diseased tissues, regardless of their origin, macrophages with heterogeneous functions appear. Recently, a new concept (**M1/M2-polarization**) was proposed for such macrophages, implying biphasic properties (Jekyll and Hyde). M1 is induced by INF- γ , showing high phagocytosis, and thus called classically-activated macrophages. M2 is induced by IL-4, and plays roles in reparative fibrosis by releasing IL-10 and TGF- β . M2 is also involved in tumor deterioration through angiogenesis.

Macrophages and chemically-induced hepatic lesions: In thioacetamide (TAA)-induced hepatic lesions, INF- γ , TNF- α and IL-6 for M1 and IL-4 for M2 were already increased before histopathological change; appearance of CD68 M1 and CD163 M2 in injured centrilobular lesions followed, and TGF- β 1 and IL-10 were increased for fibrosis. CD68 M1 co-expressed MHC class II and Iba1, whereas CD163 M2 reacted to CD204 and Gal-3. Under macrophage depletion by clodronate, TAA-treated livers showed delay of coagulation necrosis, and then developed dystrophic calcification, indicating prolonged recovery; this is because of defect of phagocytic macrophages.

Hepatic homeostasis and Kupffer cells: Livers with Kupffer cells activated by liposome showed decreases in AST and ALT, whereas AST and ALT were increased in Kupffer cell-depleted liver by clodronate. Since Kupffer cells clean up liver enzymes, their condition should be taken into consideration.

Renal fibrosis and macrophages: Cisplatin induces tubular lesions and subsequent fibrosis. CD68 M1 and M1-related factors were increased at early stages, and CD163 M2 began to increase with fibrosis. With fibrosis, MHC class II- and CD204-macrophages were increased, showing a tendency to polarize toward M2.

Conclusion: In light-microscopy, the fact should be recognized that macrophages can easily change their properties depending on microenvironments; this cannot be reflected by a mere finding 'macrophage infiltrate'. M1/M2 macrophage polarization is available for analysis of toxicological lesions, thereby leading to novel pathogenesis.

SY1-1**Comparative biology of Alzheimer's disease pathology**

○James K. Chambers, Kazuyuki Uchida, Hiroyuki Nakayama

Department of Veterinary Pathology, the University of Tokyo

In human brains, amyloid β (A β) is deposited in an age-dependent manner, forming senile plaques (SPs). Subsequent intracellular accumulation of hyperphosphorylated tau protein results in the formation of neurofibrillary tangles (NFTs). These lesions are considered responsible for the neuronal loss and the onset of Alzheimer's disease (AD). However, since this pathological cascade is not fully reproduced in animal models, the AD pathology has been studied mainly using postmortem brain samples. More than 99% of AD cases are the sporadic form, and the definitive cause other than "aging" is still unknown. SPs are also observed in normal (nondemented) aging brains, and the N-terminally truncated form of A β species A β pN3 is considered to be the main component of the SPs in AD. In many animal species such as the monkeys and dogs, the A β amino acid sequence is identical to that of human, and these animals develop numerous SPs. Though A β pN3 is deposited in these animals, NFT formation and subsequent neuronal loss have not been observed. The N-terminus of the rodent A β protein is 3-amino acid-different from that of the human A β , and these animals develop neither SPs nor NFTs. A number of transgenic AD model mice have been produced. These mice develop abundant argyrophilic SPs without any NFT formation. The short life span of animals compared to humans may be related to the absence of NFT although they develop substantial A β deposits and SPs. Animals belonging to the Felinae including the domestic cat, leopard cat and cheetah show diffuse A β deposits but no argyrophilic SPs or vascular amyloid deposition. The seventh amino acid residue in the N-terminus of Felinae A β is different from that of human A β . Interestingly, these animals develop abundant NFTs together with A β deposition, and hippocampal neurons are significantly lost in NFTs affected cats. Also, A β is observed in the cytoplasm of the hippocampal neurons and are partially located in endosomes. These observations from various animal species may indicate the importance of intracellular A β as well as extracellular A β in the pathological cascade of NFT formation. Besides the Felinae species, degu (*Octodon degu*) is known to develop NFTs. The A β amino acid sequence of the degu is different from that of human at the 13th residue of the N-terminus, and this animal develops SPs and NFTs. Therefore, though the amino acid sequence of the A β peptide is rather highly conserved among animal species, some possess alternative A β amino acid sequences at the N-terminus that may be responsible for the different aggregability of A β and the formation of NFT.

SY1-2**Central mechanism controlling reproduction across different species**

○Kei-ichiro Maeda¹⁾, Hiroko Tsukamura²⁾

¹⁾ Theriogenology, Veterinary Medical Sciences, The University of Tokyo, ²⁾ Reproductive Science, Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University

Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1977 was awarded to 3 scientists, who made a milestone for the establishment of a concept and methodology in neuroendocrinology. Roger Guillemin and Andrew Schally got the Prize for their findings of various hypothalamic hormones. Another Prize was given to Rosalyn Sussman Yalow who developed the radioimmunoassay, a highly-sensitive method to measure peptide contents in the blood. The works of Guillemin and Schally was based on the prediction by an anatomist, Geoffrey Harris, who is known as a 'father of endocrinology'. His skillful experiments clearly showed that some factors released from hypothalamic neurons control the secretion of anterior pituitary hormones through hypophyseal portal circulations. In 1970's, Knobil found a pulsatility in luteinizing hormone (LH) secretion in rhesus monkeys. He showed that ovarian activities are regulated by the frequency of LH pulses. The finding added a new horizon to the previous concept of hormone action. A numerous number of experiments indicated that the pulsatile LH secretion is due to the pulsatile release of GnRH molecule from hypothalamic neurons. The mechanism for the pulsatile GnRH release is currently called the GnRH pulse generator. On the other hand, the other mode of GnRH release, the surge, has been well established to be induced by the positive feedback action of estrogen. The pulse and surge modes of GnRH release are indispensable for the regulation of gonadal activities but their mechanism has been under debate for many years after the discovery of GnRH. A group led by Ohtaki in Takeda Inc. found a 54-amino-acid peptide, kisspeptin, as an endogenous ligand of GPR54, a G-protein-coupled receptor. Since then, the peptide has been known as a key regulator of GnRH release. Kisspeptin neurons have been found to have two distinctive populations in the brain: one is in anteroventral periventricular nucleus (AVPV) and the other in the hypothalamic arcuate nucleus (ARC). Accumulating evidence indicates that the AVPV kisspeptin neuronal population is a target of the estrogen positive feedback action to control GnRH surges. In ARC kisspeptin neurons, neurokinin B and dynorphin are colocalized, so that the neuron is called KNDy (candy) neurons. It is still a mystery that the KNDy neuron is the GnRH pulse generator. The mystery, however, will be unraveled by reproductive neuroendocrinologists in years to come.

SY1-3**Species differences in xenobiotic metabolisms**

○Mayumi Ishizuka, Shouta Nakayama, Hazuki Mizukawa, Yoshinori Ikenaka
Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University

The biotransformation of xenobiotics, including toxicological substances is divided into phase I and II reactions. In phase I reactions, the main enzymes are the cytochromes P450 (CYP) that perform hydroxylation and hence act as monooxygenases, dioxygenases, and hydrolases. Phase II enzymes also play an important role in the biotransformation of xenobiotic metabolites to more water-soluble forms. Xenobiotic-metabolizing ability is an important factor in determining sensitivity to foreign chemical compounds because the metabolites are readily excreted into urine. In our previous study, we found clear inter / intra species differences of xenobiotic metabolizing ability *in vivo*, *in vitro* and *in silico* analyses, which reflect the difference in P450 and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) in phase II reactions. Here, we would like to introduce inter and intra species differences in xenobiotic metabolism of bird and mammalian species.

SY1-4**Similarity and differences of adrenal pathology between human and experimental animals: the values and limitations of *in vivo* analysis of adrenal functions**

○Hironobu Sasano

Department of Pathology, Tohoku University School of Medicine

In order to understand the morphological or functional changes of the organ systems before and after exposure to various chemicals or other substances, animal experiments or *in vivo* analysis still plays important roles. In particular, in endocrine system, *in vivo* analysis provides pivotal findings in these aspects. However, among endocrine systems, adrenal glands, especially adrenal cortex, are markedly different between human and various animals employed in *in vivo* analysis. Therefore, those involved in the study of changes of adrenocortical morphology and functions following various chemical administration should be aware of extrapolating the findings obtained in *in vivo* study to actual human clinical significance. The major difference between human and rodent adrenal cortex is the sources of glucocorticoids, cortisol in human but corticosterone in rodents due to the lack of c17 expression. In rodents, histologically, the adrenal cortex is divided into outer zone in which mineralocorticoid or aldosterone is produced and inner zone with glucocorticoids produced and secreted. In human adrenal cortex, cortical nodules and neoplasms such as adenoma and carcinoma are relatively frequent but in the great majority of experimental animals, cortical nodules are frequently detected with or without chemical administration but development of neoplasm is rather rare. Lipid depletion is one of the most frequently encountered histopathological findings in adrenals of experimental animals. Lipid depletion is considered to occur as a result of various stress associated with an activation of HPA axis, representing physiological phenomenon of adrenal cortex, by itself. Therefore, this histological finding represents the decreased reservoir capacity of adrenal and great care should be taken in extrapolating the findings to human. Paraganglioma or pheochromocytoma is not frequent in human but frequently detected in the adrenals of rodents, especially rats although depending upon the conditions of foods and other environments. However, in human, more than 25% of the lesions can be malignant and hereditary but not so in the rodents. Therefore, the development of pheochromocytoma/paraganglioma in rat adrenals may not represent that in human under the same exposure of the chemicals and further analysis such as the experiments in other species of animals is required for clarification.

SY2-1**Characteristics and points to consider for establishment of PDXs**

○Atsuhiko Kato, Etsuko Fujii

Safety assessment dept, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Recently, the importance of translational research for developing molecular target drugs is increasing. The distribution or dynamics of the target molecule in diseased and normal tissue is studied to this end, and infrastructures such as the setup of biobanks are in progress. On the other hand, the matters of diversity between individuals, and spatiotemporal variation cannot be comprehended by only studying human tissues. For instance, since the human tissues have the great inter-individual diversity, the role of the target molecule in question cannot be explained merely by analyzing its distribution. Similarly, human tissue in a living body is surrounded by a constantly changing environment, so snapshot analysis of the target molecule would not make clear the actual picture of its biology.

This is also the case in oncology research, and thus the development of comparative pathological research tools is needed. A candidate for the tool is the xenograft model which is created by engraftment of human cell lines that can be cultured stably under *in vitro* conditions. But recently, the limits of this model have been pointed out. Cases in which irreversible changes (e.g. genetic mutations) that affect tumor cell growth or invasiveness are reported. The loss of specific cell populations in the process of serial culture in an artificial environment is also known to occur.

Thus, maintenance and reproduction of the complexity of the tumor tissue are requirements for comparative pathological tools in future oncology research, and the prospective of the patient-derived tumor xenograft (PDX) model that may meet many of these requirements is thought to be high. There are slight differences in definition and methodology, but by large, PDX models are created by direct and serial transplantation of surgically excised tumor tissues in immunodeficient mice, and obtaining cell lines that can be stably maintained in *in vivo*. The preferable mouse strain is the NOD/Shi-scid/ γ c^{null}(NOG) mouse, which has a relatively long life-span and also is severely immunodeficient, a trait thought to be favorable for improving the efficiency of engraftment.

Since we have been working to create and analyze PDX models in NOG mice, here we will summarize the issues and points to consider in the process of establishing the models based on our experience, and also will introduce some of the tumor biological characteristics of our models from a comparative pathological view. In addition, we will report our experience with non-tumor tissues and discuss the potential of such models from the view of toxicologic pathology.

SY2-2**Rodent hepatocarcinogenesis and its relevance to humans: considerations based on research using CAR-knockout (KO) mice**

○Kaoru Inoue

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

In carcinogenicity studies in mice, hepatocellular tumors are the most abundant spontaneous occurrence, and chemical treatment often increases their incidence. In the risk assessment of chemicals, it is important to evaluate whether hepatocarcinogenicity is relevant to humans or not based on mode of action (MOA). Constitutive androstane receptor (CAR) is an intranuclear receptor in hepatocytes that is correlated with the induction of cytochrome P450 after treatment with chemicals such as CYP2B inducers. According to research using CAR knockout (KO) mice, CAR plays an important role in the hepatocarcinogenesis process induced by phenobarbital (PB). Due to the structural and mechanistic differences between mouse and human CAR, it is considered that carcinogenesis pathways via mouse CAR are not relevant to humans. In brief, the MOA of mouse CAR activation in mice provides evidence that similar hepatocarcinogenicity is not relevant to humans. Therefore, CAR is one of the important factors in understanding species differences of hepatocarcinogenesis, and the CARKO mouse model is a powerful tool in this research. In our research investigating mouse CAR involvement in hepatocarcinogenesis processes, CARKO mice and their genetic parent strain C3H mice were treated with non-genotoxic hepatocarcinogens (piperonyl butoxide, cyproconazole, tebuconazole and fluconazole, ginkgo biloba extract, and clofibrate), and incidences of hepatocellular altered foci and tumors were evaluated using a two-stage hepatocarcinogenesis model. All of the test substances inhibited liver tumors in CARKO mice, indicating that mouse CAR is involved in the hepatocarcinogenesis process. This result also suggests the possibility that hepatocarcinogenesis of these chemicals is not relevant to humans. Currently, new animal models such as the humanized CAR transgenic mouse or chimeric mouse, in which the liver is replaced with human hepatocytes, have been established as useful research tools to clarify species differences of biological response to chemicals and are expected to provide more novel findings. In this symposium, mouse hepatocarcinogenesis and its human relevance will be discussed, focusing on our research data and species differences of CAR.

SY2-3**Vascular injury in the laboratory animals used in the preclinical safety assessment**

○Ryo Fukuda, Hisashi Anayama

Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., Drug Safety Research Labs.

Drug-induced vascular injury (DIVI) is one of the major issues in the preclinical safety assessment because of several uncertainty for its mechanism, monitorability, and predictivity in clinical. When DIVI is observed in the preclinical studies of pharmaceutical candidates, it is carefully examined for the safety assessment. Primary evaluation of dose response and differentiation from the spontaneous vascular lesions which can be sporadically observed in the test species and/or strain are essential for diagnosis of DIVI. Detailed pathological observation and description as to type, caliber and distribution of vessel affected, histopathological features of part of vessel (intima, media, and adventitia) and stage of alteration is also required for the appropriate decision. In addition, it should be mentioned whether DIVI-related changes occur in the tissues/organs to which affected vessels distribute. Comparative investigation of similarity between observed lesions and previously reported DIVI would give an insight into further development of the compounds. Any relationship between vascular injury and clinical sign, clinical pathology and pharmacology data might be seen. In the preclinical studies, species differences in the sensitivity and site or type of the artery vulnerable to DIVI are known, and the mesenteric artery in rat and the coronary artery in dog are highly susceptible after the administration of vasodilators. Non-immune mediated mechanism(s), such as exaggerated pharmacological effect on blood flow or direct toxicity to the vascular endothelium are often postulated for the DIVI in the preclinical studies of the certain drugs; however, it remains to be elucidated how other factors are involved in the onset, modify and exacerbate the vascular lesions. In clinical, Takayasu arteritis affecting the aorta and its major branches and other intractable arteritis have been reported and classified based on caliber and distribution of vessel affected. Etiology of vasculitis is unknown but immune-mediated mechanism is most likely and refined animal models of vasculitis would contribute as research tool for diagnosis, treatment and identification of etiology. The expectation on DIVI-related biomarkers for assessment and management of risks in human is increasing and toxicologic pathology will play an important role in evaluation of novel markers applicable for both in preclinical and clinical studies.

SY2-4**Differences in pathological features among strains in rodents**

○Toru Hoshiya

BoZo Research Center Inc., Pathology Department

In preclinical studies and pharmacological studies using experimental animals, rats and mice of different strains are selected for the purpose of the study. In general toxicity studies and long-term carcinogenicity studies, CD-1(ICR) and B6C3F1 mice are used frequently. Recently, the use of Tg rasH2 mice (including Non-Tg mice) as transgenic animals for 6-month short carcinogenicity studies has increased. For rats, the use of SD, F344 and Wistar rats is frequent, and the use of Wistar Han rats has increased recently. For the collection of toxicological and pathological findings, histopathological evaluation in light of the historical background data of these strains is necessary, and the features of spontaneous lesions of each strain should be understood. Many researchers know that there are strain differences in spontaneous lesions and the incidence of the occurrence of tumors. However, it should be realized that the same type of lesion could show different histological features in certain strains. In spontaneous tumors, for example, liver tumor is frequently observed in B6C3F1 mice, while Leydig cell tumor in the testes is observed in nearly 100% of males, and the occurrence of LGL leukemia is frequent in F344 rats in long-term carcinogenicity studies. Among non-neoplastic lesions, hyperplasia of glandular stomach mucosa occurs commonly in CD-1 mice. In histological characteristics, deposition of pigments in the liver and characteristic thymus tumor which are not observed in SD or F344 are observed in Wistar Han Rats, which are frequently used recently. Therefore, the findings that have morphological characteristics that are typical of the strain became observable. Recently, in order to unify the terms for spontaneous lesions and tumors, the terminology for findings is decided based on the INHAND diagnostic criteria, including the characteristics of the finding and the grounds for diagnosis. Therefore, in this symposium, we will introduce findings of the same name but with different characteristics, including the incidence of occurrence of spontaneous non-neoplastic and neoplastic lesions.

STP Seminar**Nonclinical aspects of biosimilar drug development**

○Anne M. Ryan

Pfizer Inc., Drug Safety Research and Development, Groton CT, USA

Biopharmaceuticals, produced by recombinant DNA technology, are generally more complicated to produce than small molecule drugs because they represent heterogeneous mixtures of protein produced in living cells. As patents around the development and manufacturing of biopharmaceuticals expire, biosimilars of many marketed biopharmaceuticals are being developed to offer comparable and more affordable alternative therapies to improve patient access and market competition. Basic principles of the nonclinical development for monoclonal antibody biosimilars, including extensive analytic characterization, the use of rational, scientifically-based comparative *in vivo* study designs and available regulatory guidances, will be presented. For global development, different guidelines and requirements may apply in different geographies, and navigating these guidelines requires upfront dialogue with regulators to clarify their expectations or negotiate an acceptable alternative. Comparative nonclinical *in vivo* studies are challenging due to the number of animals required and the limitations associated with obtaining the reference product (cost, quantity, procurement and expiry). As examples, the nonclinical development program for 2 proposed biosimilar molecules, rituximab and trastuzumab, will be compared and contrasted. For both molecules, the nonclinical *in vivo* studies were comparative in design, but the choice of the marketed reference product, nonclinical species and study endpoints differed for these 2 monoclonal antibodies. These examples illustrate that it is possible to customize the strategy for biosimilar development to the specific molecule, leveraging publically-available information on the marketed reference product, and taking a weight of evidence approach in designing the nonclinical *in vivo* studies.

Poster Presentation

P01-P96

P-01***Age dependent susceptibility of neonatal rats to L-glutamate-induced retinal toxicity**

○Hikaru Mitori^{1,2)}, Naomi Saitoh¹⁾, Shunji Nakatsuji¹⁾, Takeshi Izawa²⁾, Mitsuru Kuwamura²⁾, Masahiro Matsumoto¹⁾, Jyoji Yamate²⁾

¹⁾Drug Safety Research Labs., Astellas Pharma Inc., ²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Prefecture University

[Background] L-glutamate-induced retinal toxicity in neonatal rats is known to depend on the treated days after birth. This study was conducted to investigate the age dependent susceptibility. [Materials and Methods] Neonatal SD rats were given single subcutaneous injection of L-glutamate (24 μ moles/g) on each postnatal day (PND) 1 to 14. The eyes were removed on PND 21 for histopathological and morphometric examination. The eyes of non-treated rats on PND 1 to 14 and 21 were served as control. [Results] The retina of control rats developed after birth, and was almost matured on PND 21. The retina treated on PND 1, 13 and 14 showed no abnormality. The inner retina (nerve fiber layer to inner nuclear layer) treated on PND 2 to 12 was thinner than that of control, it became thinner with day of age and the damage of the retina treated on PND 8 was most severe. [Conclusion] We revealed that L-glutamate induced retinal toxicity in 2 to 12-day old neonatal rats, and that 8-day old rats were most susceptible to L-glutamate for retinal toxicity.

P-02***Histopathological and ophthalmological features of corneal phospholipidosis induced by cationic amphiphilic drugs instillation to the eye in rabbits**

○Yoshinori Yamagiwa¹⁾, Yu Haranosono¹⁾, Gakushi Kito¹⁾, Ikuyo Atsumi¹⁾, Shingo Nemoto¹⁾, Masaaki Kurata¹⁾, Hirofumi Hatakeyama²⁾, Haruko Koizumi²⁾, Hideyuki Sakaki¹⁾

¹⁾Senju Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Ina Research Inc.

[Aim] We previously reported that ocular instillation of chloroquine (CQ) occurred corneal opacity (CP) and induced Phospholipidosis (PLD) in rabbits. To identify the effect of corneal PLD, we investigated the ophthalmological changes after the induction of PLD by the instillation of CQ and amiodarone (AD) in rabbits. [Methods] 3% CQ or 3% AD was instilled to the eye for 30-60 days in Kbs:JW rabbits. Ophthalmological, histopathological and ultrastructural analyses were conducted. [Results] Cytoplasmic microvacuolation (CM) in the cornea was observed in CQ and AD groups by the HE stain. Lysosomal lamellar body was observed in the cytoplasm of corneal cells in the CQ group by the ultrastructural analysis. In the slit-lamp examination, CP was observed in each group at 2 weeks after the start of instillation. [Conclusion] CM increased with the duration of CQ instillation. Together with previous findings, CP was judged to occur after the induction of corneal PLD, suggesting that ophthalmologic abnormality is related to the appearance of CM.

P-03***Effect of Aflatoxin M₁ on Hippocampal Neurogenesis in Rat Offspring**

○Takeshi Tanaka^{1,2)}, Hajime Abe^{1,2)}, Megu Itahashi^{1,2)}, Ayako Shiraki^{1,2)}, Toshinori Yoshida¹⁾, Makoto Shibutani¹⁾

¹⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²⁾Pathogenetic Veterinary Science, United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

Background. Aflatoxin (AF) M₁ is a metabolite of mycotoxin AFB₁ that is transferred into milk. There is a concern on the health risk by ingestion of AFM₁, especially in infantile population. In the present study, we examined the developmental exposure effect of AFM₁ on hippocampal neurogenesis in rats. **Materials and Methods.** Oral doses of AFB₁ at 0, 0.1, 0.3, 1.0 ppm in diet were given to maternal rats from gestational day 6 to day 21 after delivery. The hippocampal dentate gyrus of offspring was immunohistochemically examined on postnatal day (PND) 21. **Results.** Immunohistochemically, decrease in doublecortin⁺ type-3 progenitor cells from 0.3 ppm and PCNA⁺ proliferative cells at 1.0 ppm were noted in the subgranular zone. In the dentate hilus, there were no significant differences in the GABAergic interneuron subpopulations. **Conclusion.** Maternal AFM₁ exposure affects hippocampal neurogenesis targeting mid-stage populations of granule cell lineage in rat offspring at \geq 0.3 ppm AFB₁ in diet.

P-04***Detection of aberration on hippocampal neurogenesis induced by repeated oral doses of demyelinating agent, cuprizone in the framework of general toxicity study**

○Hajime Abe^{1,2)}, Takeshi Tanaka^{1,2)}, Ayako Shiraki^{1,2)}, Fumiyo Saito³⁾, Yumi Akahori³⁾, Nobuya Imatanaka³⁾, Toshinori Yoshida¹⁾, Makoto Shibutani¹⁾

¹⁾ Lab. Vet. Pathol., Tokyo Univ. Agricul. Technol., ²⁾ United Grad. Sch. Vet. Sci., Gifu Univ., ³⁾ Chem. Eval. Res. Inst.

Introduction The exposure of Cuprizone (CPZ) induces demyelination in rat brains. This study was performed to detect developmental neurotoxicity in the framework of general toxicity study. **Materials and methods** Male rats were treated with CPZ at 0, 120 or 600 mg/kg by oral gavage for 28 days. At the end of exposure, neurogenesis-related parameters in the hippocampal dentate gyrus were analyzed. **Results** Dose-related decreases of Tbr2⁺ and Dcx⁺ cells and PCNA⁺ proliferating cells and dose-related increase in the Sox2⁺ cells were observed in the subgranular zone from 120 mg/kg. In the hilus of DG, GABAergic interneurons did not fluctuate the number by CPZ treatment. With regard to neurogenesis-related genes, mRNA level of *Chrna7* significantly decreased at 600 mg/kg. **Conclusion** CPZ by oral exposure for 28-day may affect proliferation of intermediate progenitor cells in the hippocampal neurogenesis through the dysfunction of cholinergic inputs.

P-05***Application of Magnetic Resonance Imaging (MRI) for histopathological examination —Detection of neural lesions in rat formalin-fixed brain by MRI—**

○Yoshikazu Taketa¹⁾, Motohiro Shiotani¹⁾, Yoshiharu Tsuru²⁾, Sadaharu Kotani³⁾, Yoshihide Osada³⁾, Tatsuto Fukushima³⁾, Akira Inomata¹⁾, Jiro Sonoda¹⁾, Kazuhiro Hayakawa⁴⁾, Kyoko Nakano-Ito¹⁾, Etsuko Ohta¹⁾, Yuki Seki¹⁾, Aya Goto¹⁾, Satoru Hosokawa¹⁾

¹⁾Tsukuba Drug Safety, Eisai Co., Ltd., ²⁾Research Support Dept., Primetech Corp., ³⁾Neuroscience and General Medicine Product Creation Unit, Eisai Co., Ltd., ⁴⁾Preclinical Safety Research Laboratories, Sunplanet Co., Ltd.

[Introduction] Magnetic Resonance Imaging (MRI) is a clinically useful tool to detect lesions non-invasively. The present study evaluated usability of MRI for preclinical toxicity evaluation.

[Methods] Pilocarpine was single dosed to male rats. After 1 week, the brains were collected, analyzed by 1T Compact MRI system with Aspect Imaging's permanent magnet, and histologically examined.

[Results and Discussion] Status epilepticus was observed by pilocarpine treatment. MRI analysis showed focal short T2 pattern in the piriform cortex, lateral thalamic nucleus, and posterior hypothalamic nucleus of the cerebrum. Histologically, neural cell degeneration/necrosis was observed in these areas. In conclusion, MRI analysis prior to histological examination will be a useful tool for preclinical toxicity evaluation.

P-06***Expression kinetics of *Dopey1* during CNS remyelination**

○Miyuu Tanaka¹⁾, Takeshi Izawa¹⁾, Jyoji Yamate¹⁾, Dan Ma²⁾, Chao Zhao²⁾, Robin Franklin²⁾, Mitsuru Kuwamura¹⁾

¹⁾Veterinary Pathology, Osaka Prefecture University, ²⁾Wellcome Trust-MRC Cambridge Stem Cell Institute, University of Cambridge

<Background> We identified *Dopey1* gene as a causative gene of the vacuole formation (VF) rat characterized by hypomyelination and periaxonal vacuole formation. We also demonstrated that DOPEY1 was mainly expressed in neurons as well as oligodendrocyte progenitor cells (OPC) and oligodendrocyte (OL) in the normal rat spinal cords. Here we investigated expression kinetics of DOPEY1 during remyelination. <Materials and Methods> Demyelination was induced in the caudal cerebellar peduncles (CCPs) of adult SD rats by stereotaxic injection of ethidium bromide. These lesions undergo spontaneous remyelination. We performed double immunohistochemistry at 5 (OPC recruitment), 10 (OPC differentiation), 14 and 21 (OPC maturation and myelin formation) days post-lesion (dpl) using anti-DOPEY1 antibody and OPC/OL markers. <Results and Conclusion> Nkx2.2⁺ OPCs and APC⁺ OLs within the remyelinating lesions showed strong positive staining for DOPEY1 compared with non-lesion areas. These results support a role for *Dopey1* during CNS remyelination.

P-07***Neurofilaments Accumulation in the Rabbit Retina**

○Kazufumi Kawasaki, Takafumi Oshikata, Takeshi Kanno, Shino Kumabe, Mikio Mitsuiishi, Masao Hamamura

Pathology Department, Nonclinical Research Center, LSI Medience Corporation

[Background] Neurofilaments (NF) accumulation plays an important factor that induces the neuronal cellular disruption in many neurodegenerative diseases. [Material and method] Eyes from 87 New Zealand White (NZW), 89 Japanese White (JW) and 93 Dutch rabbits were stained with HE. IHC using an anti-NF antibody and ultrastructural examination by a TEM were performed. [Result] Eosinophilic body (EB) was observed in the inner nuclear layer to the outer plexiform layer (OPL) of the dorsal retina. The EB continued with the neurite running horizontally in the OPL. The EB was labeled as NF. Intermediated filaments of approximately 10 nm in diameter were observed in the EB. There were no histological abnormalities in other constituents of the retina. The prevalence of the EB was 44.8 %, 31.5 % and 33.3 % in NZW, JW and Dutch, respectively. [Discussion] The EB in the rabbit retina was the NF accumulation in the neurite of the horizontal cell. The study concerning accumulated NF that occurs in the rabbit retina spontaneously may contribute to the establishment and development of the effective therapeutics for many neurodegenerative diseases.

P-08***Histopathological changes in the enlarged eye and its visual center of Mongolian gerbils**

○Yachiyo Fukunaga¹⁾, Hodaka Suzuki²⁾, Yumiko Okada²⁾, Maki Noguchi¹⁾, Minatsu Haruki¹⁾, Kazuko Tsurumoto¹⁾, Saori Igura¹⁾, Tatsuya Ogawa¹⁾, Hiroshi Kuse¹⁾, Masayuki Kemi¹⁾

¹⁾BoZo Research Center Inc., ²⁾National Institute of Health Sciences

MG-W inbred line Mongolian gerbils were privately bred at the National Institute of Health Sciences based on four pairs (apportioning agency: National Institute of Biomedical Innovation). The sum total of newborn animals was 849 in about three years. Unilateral enlargement of the eye was observed in five animals from 6 to 23 weeks of age.

The major diameters of the enlarged eyes were about 1.2 to 1.6 times those of normal animals of the same age, and they were about 1.8 to 3.4 times the weight of those. On the same side, the orbits had expanded and the optic nerve had small diameter. Histopathologically, the structures of the ciliary body, zonule of Zinn, and Schlemm's canal were indistinctive, and anterior synechia and angle closure were observed in 3 out of 4 samples. In addition, keratitis, cataract, thinning of the retina, excavation of optic nerve head, etc. were also observed depending on the individual. These are changes which suggest glaucoma. We will also report the histopathological changes of the central nerves.

P-09***Pathological Studies on Feline Merkel Cell Carcinoma**

○Atsushi Dohata, James K. Chambers, Kazuyuki Uchida, Hiroyuki Nakayama

Department of Veterinary Pathology, the University of Tokyo

[Background and Aim] This report describes the morphological and immunohistochemical features of normal Merkel cells (MCs) and the pathological features of MCC in cats. [Materials and Methods] HE staining and immunohistochemistry (IHC) were performed on normal skin samples of cats. Furthermore, cytology, HE staining and IHC were performed on three feline MCC cases. [Results] MCs were characterized by the vacuolated clear cytoplasm and were located in the epidermal basal layer of all regions examined. MCs were positive for cytokeratin (CK) 20, CK18, p63, NSE, synaptophysin and PGP 9.5. In cytology specimens from three MCC cases, discrete round-shaped lymphocyte-like neoplastic cells were observed. Histological examinations revealed nests of round cells separated by fibrous stroma. Neoplastic cells were commonly positive for CK20, CK18, p63, NSE and synaptophysin, representing the characteristics of normal MCs. [Conclusion] Cytological results should be carefully evaluated in cases of cutaneous tumors in aged cats because MCC may show a lymphoma-like appearance. Furthermore, CK20, CK18, NSE, synaptophysin and PGP9.5 are reliable IHC markers of MCC in cats.

P-10***Ganglioneuroblastoma from a trigeminal ganglion in a cynomolgus monkey**

○Akiko Moriyama¹⁾, Tetsuya Ide²⁾, Shunji Nakatsuji²⁾, Masahiro Matsumoto²⁾, Kazuyuki Uchida³⁾, James K. Chambers³⁾, Takanobu Okazaki¹⁾, Kinji Kobayashi¹⁾

¹⁾Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., ²⁾Astellas Pharma Inc., ³⁾Dept. of Vet. Pathol., Grad. Sch. of Agric. and Life Sci., University of Tokyo

Case: A grayish-white nodular tumor arising from the trigeminal ganglion was found in a male cynomolgus monkey (almost 6 years old, toxicity study control) with a normal medical history.

Results: Histopathologically, tumor cells with round nuclei, distinct nucleoli, and clear perinuclear halos showed lobular pattern. Aggregated cells with chromatin-rich pleomorphic nuclei and poor cytoplasm were also sporadically observed in the lobular periphery. Abundant neural nets had formed in the lobules. The former cells were positive for NeuN, Synaptophysin, and beta 3-tubulin, and were considered to be well-differentiated nerve cells. The latter cells were positive for Doublecortin and Ki-67, and beta 3-tubulin in some cases; therefore, they were considered to be poorly-differentiated, immature nerve cells. No glial cell differentiation was observed.

Conclusion: This tumor showed simple nerve cell differentiation histologically, and was diagnosed as ganglioneuroblastoma, the first such report in cynomolgus monkeys.

P-11***Eosinophilic Meningoencephalitis in Minipig Which Could not Drink Water (Salt Poisoning)**

○Tadashi Itoh, Takahiko Nagase, Katsumi Endo, hisami Matsushita, Tsuneo Koike, Jun Imai, Hitoshi Kimura

Nihon Bioresearch Inc.

[Case] This finding was detected in a male NIBS minipig aged 3 months. We suspected that this minipig was dehydrated 2 days after receipt. The minipig was given water using a bowl and received fluid subcutaneously. However, it developed frequent convulsions and swimming motility and we euthanized it 3 days after receipt.

[Results] Eosinophilic infiltration was noted at Virchow-Robin's space. We diagnosed this case as eosinophilic meningoencephalitis.

[Discussion] Salt poisoning occurs as a result of imbalance between intake of salt and water. Eosinophilic meningoencephalitis is noted in the cerebral cortex. Pigs are prone to salt poisoning, because they are given the feed with high salt concentration. It is generally said that young pigs (from 1 to 4 months old) develop salt poisoning. We consider that this animal could not drink water from feed-water nozzle after receipt and developed salt poisoning. Short-time dehydration led to eosinophilic meningoencephalitis this time. Therefore, eosinophilic meningoencephalitis may be caused as a secondary effect in minipigs which could not drink water as a result of poor performance status attributable to the test article.

P-12***Comparative analysis of N-terminal sequences of seven animal species with amyloidogenesis**

○Saeko Yoshimoto, Mao Mizukawa, Go Sugahara, Junichi Kamiie, Kinji Shirota

Laboratory of Veterinary Pathology, Azabu University

[Aim] The incidence of AA amyloidosis differs between species. It was recently reported that the N-terminal sequence of SAA is important for amyloid fibril formation. The N-terminal sequences are species specific. In this study, we aimed to compare the amyloidogenesis of N-terminal sequences of SAA of cows, pigs, dogs, cats, chickens, and humans. [Materials and Methods] The N-terminal peptides of SAA of each species and an SAA isoform of pig, aSAA, which was identified from a pig with AA amyloidosis were synthesized. 3 mM of the peptides was incubated in 10% acetic acid, and fibril formation was evaluated under an electron microscope and by the Thioflavin T assay. [Results] The peptide of cows, chickens, and aSAA of pigs formed amyloid fibrils were observed in electron microscopy, and reacted with the Thioflavin T. SAA of pigs formed short fibril. In addition, short fibrils aggregated like a bundle in case of human peptide. The peptides of dogs and cats formed a micro-crystalline structure; however, no fibrils were observed. [Conclusion] Amyloidogenesis of the N-terminal peptide of SAA showed difference between species.

P-13***Inhibition of AA amyloid Deposition by Curcumin**

○Akane Shoji, Ken-ichi Watanabe, Meina Tei, Nanako Ushio,
James Chambers, Kazuyuki Uchida, Hiroyuki Nakayama

Department of Veterinary Pathology, the University of Tokyo

[Background] We investigated the mechanism of the inhibition of AA amyloid deposition by curcumin using IL-1ra KO mice. [Material and Method] IL-1ra KO mice were injected intraperitoneally with amyloid enhancing factor and subcutaneously with AgNO₃. The 1st group of mice was fed curcumin before injection, the 2nd fed curcumin after injection, and control fed food without curcumin. Blood samples were collected and IL-1 and SAA levels were measured by ELISA. The binding of fed-curcumin to deposited amyloid in the liver and spleen were observed by using autofluorescence of curcumin. [Result and Conclusion] On Day1, the serum IL-1 level of the 1st group (7.8 pg/ml) was significantly lower compared to those of the 2nd group (18.5 pg/ml) and control (20.2 pg/ml). On Days 13 and 20, the serum SAA level of 1st group (Day 13: 55.8 µg/ml, Day 20: 70.0 µg/ml) was significantly lower compared to control (Day 13: 336.4 µg/ml, day 20: 267.2 µg/ml). Binding of curcumin to AA amyloid was not observed. These results indicate that curcumin inhibits AA amyloid deposition not by direct binding to amyloid, but possibly by inhibiting the increase of IL-1 and keeping low level of SAA.

P-14***Deposition and degradation of AA amyloid in interleukin-1 receptor antagonist knockout (IL-1raKO) mice**

○Ken-ichi Watanabe, Kazuyuki Uchida, James Chambers,
Nanako Ushio, Hiroyuki Nakayama

Department of Veterinary Pathology, the University of Tokyo

[Background] Degradation of AA amyloid deposits due to serum amyloid A (SAA) reduction, and the induction of severer amyloidosis by additional inflammatory stimuli during the degradation period have been reported in experimental murine AA amyloidosis models. To elucidate the mechanism, we examined the IL-1raKO mice model. [Materials and Methods] 1) IL-1raKO mice were injected with homogenate of AA amyloid liver and AgNO₃ to induce AA amyloidosis, and euthanized from Day 0 to 60, and the amount of SAA and AA were measured. 2) At Days 5, 10, 35 and 50 after the abovementioned treatment, mice were injected with additional AgNO₃, and SAA and AA amyloid were measured. [Results and Discussion] 1) The amyloid deposition peaked at Day 20 (score: 10.3), and gradually decreased after Day 35. SAA dimers were detected in serum throughout the degradation period. 2) Additional AgNO₃ stimulation induced severer AA amyloid deposition than the single stimulation. The increase in the deposition was most drastic at Day 35 (score: 16.3). These findings may support the fact that AA amyloid deposited in an organ and SAA oligomers are at equilibrium.

P-15***Development of the immune organs after neonatal undernutrition**

○Mai Todoroki¹⁾, Mika Senuma¹⁾, Fumiaki Kumagai¹⁾,
Kenji Usumi¹⁾, Akiko Chisaka¹⁾, Satoshi Noguchi¹⁾,
Tetsuo Ogawa²⁾, Yoshiaki Saito¹⁾, Makiko Kuwagata¹⁾

¹⁾Laboratory of Pathology, Toxicology Division, Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center, ²⁾Physiology, Saitama Medical University

Neonatal undernutrition is associated with increased risks of adult diseases. Our whole DNA microarray analysis revealed that immune system-related genes in the liver were affected after undernutrition. In this study, we examine development of the immune organs after neonatal undernutrition, histopathologically. 57BL/6J dams were exposed to 50% food restriction (FR) for 7 days after delivery. The control were fed ad libitum. The liver, thymus and spleen were observed morphologically on postnatal day7 (PD7) and 21. Distribution of CD3, CD45R, or Iba-1 immunoreactive cells was also examined. On PD7, hepatogenesis in FR liver was stronger than the control. Kupper cells, positive for Iba-1, were not affected. In the spleen, fewer positive cells for Iba-1, CD3 and CD45R were observed. In the FR thymus, greater numbers of CD3-positive cells were observed under subcapsule than the control. On PD21, the differences in the spleen were clearer than seen on PD7. Our results clearly show that neonatal undernutrition affects the development of immune tissues.

P-16***A short-term combined assay of repeated dose toxicity and genotoxicity by using *gpt* delta rats**

○Jun-ichi Akagi¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Young-Man Cho¹⁾,
Yasuko Mizuta¹⁾, Takehiko Nohmi^{2,3)}, Akiyoshi Nishikawa²⁾,
Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Div. Pathology, NHIS, ²⁾Biol. Safety Res. Ctr, NIHS, ³⁾Natl. Inst. Biomed. Innovation

[Background] Transgenic rodents (TGR) that carry reporter genes to detect organ specific *in vivo* genotoxicity are useful for risk assessment, so that the OECD has established the guideline for TGR mutation assays and further expected to combine with a repeated dose toxicity test.

[Aim] To support development of a TGR-combined assay for general toxicity and genotoxicity, we provide evidences that indicate toxicological equivalence of *gpt* delta and wild type (WT) rats.

[Materials & Methods] Known hepatic carcinogens, diethylnitrosamine (DEN) or di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) were administered to WT or *gpt* delta of F344 and SD male rats for 2, 4 or 8 weeks. Then body and organs weights, serum biochemistry, histopathology, GST-P⁺ foci, *gpt* mutations and Spi⁻ mutants were examined.

[Results] F344 and SD strains of *gpt* delta rats display comparable general toxicity of DEN and DEHP. Genotoxicity could be detected simultaneously.

[Conclusion] The combined repeated-dose toxicity and genotoxicity assay using *gpt* delta rats is applicable to detect both general toxicity and genotoxicity simultaneously.

P-17***Doxorubicin-induced changes in young rats at 3-, 24-, 48- and 96-hour after single injection**

○Saori Igura, Masashi Fujiwara, Yoshito Nishihara,
Yachiyo Fukunaga, Keita Matsushima, Natsumi Shimoyama,
Hiroyuki Kanemitsu, Masayuki Kemi

BoZo Research Center Inc.

To obtain toxic changes in the bone marrow of young rats in a time-course study after injection of DXR Young rats, 3 weeks old, that were treated with DXR were euthanized by exsanguination under deep isoflurane-anesthesia at 3-, 24-, 48- and 96- hours after single injection of DXR at 5 mg/kg. Hematology, bone marrow cell counts, and histopathology were conducted on blood-, bone marrow-, and organs sampled at each necropsy. Histopathology: Many tingible-body macrophages appeared in bone marrow and spleen at 3-hour. Cell in these organs decreased at 3-hour, and markedly at 96-hour. Many tingible-body macrophages appeared in thymus and mesenteric lymph node at 48-hour. Lymphocytes in these organs decreased at 24-hour, and markedly at 96-hour. Bone marrow cell counts: Erythroid cells and lymphocytes decreased at 24-hour, and at 48- and 96-hour, myeloid cells also decreased. No change occurred in megakaryocytes. Hematology: WBC decreased at 24-, 48- and 96-hour. RBC also decreased in male at 96-hour.

P-19***Examination of IHC method in Tissue Cross Reactivity study—detection of off-targets of the antibodies—**

○Takafumi Sai, Emi Abe, Yasushi Miyauchi, Kouhei Ueda,
Hiroko Kubo, Hidenori Mochizuki

Department of Bio Research., Kamakura Techno-Science, Inc.

[Background] TCR study is recommended as preclinical safety evaluation of antibody drug candidates; however, endogenous IgG and Fc gamma-receptor-bound test Ab besides target-bound test Ab is identified by the secondary Ab. In this study, we tried to establish IHC to simply and clearly detect the specific reaction by the test Ab. [Materials & Methods] Normal human IgG was applied on human frozen section, and color-development was conducted with ALP. Normal IgG, secondary Ab and ALP were then inactivated; section was additionally immunostained and color-developed by using desmin specific Ab and DAB. [Result] In the first IHC, mesenchymal cells were stained; after the second IHC, desmin-positive cells were observed only in the tissue likely to be positively immunostained according to its morphology. In conclusion, the double IHC consisting of the first IHC with normal IgG prior to the second IHC with the test Ab which are visualized with different colors is likely to simply and clearly detect the specific reaction by the test Ab; it seems applicable to TCR study since it facilitates the detection of off-targets of the test Ab.

P-18***Subchronic toxicity study of Acorus gramineus in rats**

○Yong-Hoon Lee¹⁾, Duyeol Kim¹⁾, Mi Ju Lee¹⁾, Myoung Jun Kim¹⁾,
Ho-Song Jang¹⁾, Tae-Woo Kim¹⁾, Sun Hee Park¹⁾, Jung-Min Lee¹⁾,
Hye-Yeong Lee¹⁾, Cheol-Beom Park¹⁾, Jin Seok Kang²⁾,
Jong-Koo Kang^{1,3)}

¹⁾Biototech Co., Ltd, ²⁾Namseoul University, Cheonan, 331-707, Republic of Korea, ³⁾Chungbuk National University, Cheongju, 361-763, Republic of Korea

[Background]: Acorus gramineus (AG) is a medical herb from the family Araceae that has been used as sedative, analgesic, diuretic, digestive and antifungal agent in Eastern Asia. [Aim]: This study was conducted to evaluate the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) and the toxicity of AG, following repeat oral administration to rats for 13 weeks. [Materials and Methods]: AG was administered by oral gavage to groups of rats (n = 10/group, each sex) at dose levels of 0, 25, 74, 222, 667 or 2,000 mg/kg/day 5 times per week for 13 weeks. [Results]: No mortality or remarkable clinical signs were observed during this 13-week study. No adverse effects on body weight, food consumption, urinalysis, hematology, serum chemistry, organ weights, gross lesion, histopathology, vaginal cytology, sperm motility or deformity were observed in any of male or female rats treated with AG. [Conclusion]: On the basis of these results, the NOAEL of AG is determined to be 2,000 mg/kg/day for male and female rats.

P-20**Current Pathology Peer Review of Toxicity Study in Japan**

○Hijiri Iwata¹⁾, Takayuki Anzai²⁾

¹⁾LunaPath LLC, ²⁾Showa University School of Medicine

(Background): Although pathology peer review (PR) is not regulated by GLP Ordinance, from the fact histological finding affects the toxicity assessment, authorities of EPA, FDA and EMA has recommended the PR in Toxicity study for quality assurance. Then PR came to be performed in the Toxicity study. Recommendation proposed by STP federation in 2010 and OECD new guideline in September 2014 were published. (Current PR in Japan): There were different opinions between authorities and JSTP regarding PR done before data finalization and done by the sponsor. So, PR introduction was hesitated and the method was not standardized. (Future PR in Japan): The contents of OECD new guideline published in 2014 was corresponds with the STP recommendation. It was suspected that PR method in Japan will be standardized. General agreement of findings by pathologists will be required as a raw data but not the note recorded by PR pathologist. (International globalization): In the standard for exchange of nonclinical data (SEND) planning by medical authorities, formatted data set and harmonized terminology are required. Standardization of terminology by using INHAND and quality assurance by doing PR will be expected in toxicity studies also in Japan.

P-21**Use of Hyperspectral Nanoscale Analysis for Tracking of Test Items in Tissues**

○Klaus Weber¹⁾, Yoshimasa Okazaki¹⁾, Alexander Waletzky²⁾, Anne-Laure Leoni³⁾, Marc Kunze³⁾, Andres Koenig⁴⁾, Raphaela Schnurbus⁵⁾, Daisuke Hayashi⁶⁾

¹⁾AnaPath GmbH, ²⁾AnaPath Services GmbH, ³⁾BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH, ⁴⁾Vivotecnia Research S.L., ⁵⁾Accelera S.r.l., ⁶⁾AnaPath Toxicology Consulting Japan

Hyperspectral imaging technology by microscopy was specifically designed to provide quantitative spectral analysis of nanoscale materials by Cytoviva. This includes spectral analysis of both biological and materials-based nanoscale samples, which may be isolated or integrated in cells, tissue or other materials-based matrices. This technology has been successfully been applied by AnaPath GmbH to trace test items in tissue samples including blood smears. Regarding tissues, frozen section were shown to provide best results in the absence of wash-out effects by processing. Meanwhile, small molecules, proteins, nanoparticles etc. underwent hyperspectral analysis at our laboratory.

The technology is applied mainly for mechanistical studies but is even used in clinical trials.

P-22**Use of Laser Scanning Microscopy as a Tool for Pathology Evaluation**

○Yoshimasa Okazaki¹⁾, Klaus Weber¹⁾, Alexander Waletzky²⁾, Susanne Paepke²⁾, Diana Fendl³⁾, Patricia Ordonez⁴⁾, Marc Kunze³⁾, Andres Koenig⁴⁾, Enrico Pesenti⁵⁾, Daisuke Hayashi⁶⁾, Ivano Romano⁷⁾

¹⁾AnaPath GmbH, ²⁾AnaPath Services GmbH, ³⁾BSL BIOSERVICE Scientific Laboratories GmbH, ⁴⁾Vivotecnia Research S.L., ⁵⁾Accelera S.r.l., ⁶⁾AnaPath Toxicology Consulting Japan, ⁷⁾Olympus Schweiz AG

Laser Scanning Microscopy is a technique using a focused laser for scanning an object.

The Olympus LEXT OLS4000 is using Differential Interference Contrast (DIC), a method for visualizing nanometer (nano-sized) micro asperities, which are far beyond the resolving power of a typical laser microscope.

The obtained live images are comparable to those of a scanning electron microscope under relatively low power magnifications. The technique was developed to evaluate technical surfaces and materials. So far it has not been used in biology. Attempts were made to use LEXT for the morphological analysis of tissues, test items, erythrocytes, sperm, nanotubes, implant surfaces etc.

Recently, this technique was presented as a new technique for sperm evaluation using a focused laser for scanning an object at magnifications up to x17'090 (Weber et al., 2014). A number of further examples is presented.

P-23**Effects of dosing device and dosing volume in intratracheal administration study of nanomaterial**

○Toshio Kobayashi, Yutaka Oshima, Yasuhiro Tsubokura, Junichi Kikuchi, Naoki Hashizume, Yoshiyuki Inoue, Makoto Nakai, Shozo Ajimi, Kotaro Furukawa, Nobuya Imatanaka

Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

[Background and Aim] Recently intratracheal administration has been widely used to assess pulmonary toxicity of nanomaterial. However standard guideline has not been established and published data conducted in their own methods might include variability due to different study conditions. Here we compared the effects of different dosing device/volume. [Materials and Methods] Nano TiO₂ (P25) was administered to male F344 rats (12 weeks old) at various concentration/volume to achieve 3.0 mg/kg. At dosing sonde needle, used in gavage administration, and spray sonde, designed for intratracheal administration, were used. After three days, bronchoalveolar lavage fluid were examined. [Results] In sonde needle, inflammation of 3 mL/kg group was weaker than those of the other groups. In inter-device comparison, the inflammation tended to be weaker when the spray sonde was used. [Conclusion] Dosing volume appeared not to alter the results in the range of 0.5–2.0 mL/kg although the difference of dosing device may affect the results. We will also discuss pulmonary distribution of P25.

P-24**Asbestosis in a Japanese macaque**

○Kousuke Tsugou, Akane Kashimura, Yumi Une

Azabu Univ Lab of Vet Pathol

[Introduction] Here in, we report the first case of spontaneous asbestosis in an animal. [Materials and methods] A 25-year-old female Japanese macaque (*Macaca*) underwent necropsy and histopathological examination. Asbestos was extracted from the lung tissue, and quantitative assay and identification were performed using phase-contrast microscopy and X-ray diffraction. [Results] The findings did not reveal any tumor lesions or pleural adhesions. The results of the histopathological examination revealed bright needle-like crystals deposited in the entire lung lobe; a large number of these crystals had accumulated in the perivascular region. Some of the crystals contained dumbbell-shaped asbestos bodies and were identified as tremolite using X-ray diffraction. Fibrosis was also observed in the periarterial and peribronchiolar regions. A total of 16,633,968 asbestos bodies and 465,334,411 tremolite fibers were observed in 1 g of dry lung tissue. [Discussion] The histological findings of this case were consistent with those of individuals with asbestosis. The facility did not house any asbestos; therefore, the cause of this ailment is unknown. No tumor lesions were observed despite high exposure, and high asbestos deposition was observed in the periarterial area.

P-25**Effects of phenyl *N*-tert-butyl nitron (PBN) on induction of mesothelial and pulmonary proliferative lesions by multi-wall carbon nanotube (CNT) in rats**

○Yoshimitsu Sakamoto¹, Akio Ogata¹, Akihiko Hirose², Akiko Inomata¹, Dai Nakae^{1,3}

¹Tokyo, Metropol. Inst. Pud. Health, ²Natl. Inst. Health Sci., ³Tokyo Univ. Agricul.

[Introduction] Involvement of oxidative stress is proposed in mechanisms underlying CNT carcinogenesis in rats. Because PBN is known to inhibit various oxidative toxicity and carcinogenicity, this study examined effects of PBN on CNT carcinogenesis in rats. **[Method]** CNT [MWNT-7, 2 μm (L), 75 nm (D), Fe 0.344%] was administered to male Han:WIST rats at single i.p. doses of 0 and 0.25 mg/kg or i.t. doses of 0, 0.01, 0.05 and 0.25 mg/kg once/4 weeks for 44 weeks. PBN was administered in the drinking water at the concentration of 0.065% in additional 0- and 0.25-mg CNT groups. An experimental period was 104 weeks. **[Results and discussion]** There were no treatment-associated interim death or moribundity, clinical signs or body weight alteration. Histologically, peritoneal mesothelioma and proliferative lesions in the peripheral region in lung were observed in CNT groups. PBN did not alter the induction of such lesions. It is thus suggested that involvement of oxidative stress and its related signal abnormality may be limited in CNT carcinogenicity in rats.

P-27**Effects of intratracheally instilled magnetite nanoparticles in the lungs of A/J mouse initiated with NNK**

○Yukie Tada¹, Hiroshi Takahashi¹, Katsuhiko Yuzawa¹, Hiroshi Ando¹, Yoshikazu Kubo¹, Akemichi Nagasawa¹, Motoki Houjou¹, Fujifumi Kaihoko¹, Yuuko Hasegawa¹, Akiko Inomata¹, Dai Nakae^{1,2}

¹Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, ²Tokyo University of Agriculture

[Background and aim] We have shown in rats that intratracheally instilled magnetite nanoparticles induce alveolar hyperplasia, possess neither initiation nor promotion in 2-stage lung carcinogenesis models, and rather inhibit DHPN-induced rat lung carcinogenesis. The present study was thus conducted to assess effects of magnetite in A/J mouse lung carcinogenesis.

[Method] Five-week-old female A/JJmsSlc mice were injected saline or NNK. From 2 weeks thereafter, mice were exposed to intratracheal spray instillations of 0 or 5.0 mg/kg BW of magnetite once per 4 weeks. At the end of 18 experimental weeks, mice were sacrificed.

[Result] There were no treatment-related hematological changes. Lung weights of the magnetite treated groups were higher than those of the controls. Macroscopic examination showed numerous nodules or white patches in the NNK-treated lungs. The incidence and multiplicity of the nodules was not affected by magnetite. Histological examination for the lung is now being processed.

P-26**Carcinogenesis profile of multiwall carbon nanotubes on the rat lung**

○Masumi Suzui¹, Takamasa Numano¹, Katsumi Fukamachi¹, Mitsuru Futakuchi¹, Hiroyuki Tsuda²

¹Dept. of Mol. Toxicol. Grad. Sch. of Medical Sciences, Nagoya City Univ., ²Lab. of Nano Toxicol. Project, Nagoya City Univ.

MWCNT was separated into 3 fractions; the remaining (<2.6 μm), flow through (2.6 μm) and primary mixed fraction (4.2 μm). Each fraction (1 mg) was administered into the lung by the spraying method and the rats were killed two years later. Gross and microscopic findings were noted in dead animals and scheduled autopsy was performed. Eight and four animals developed pleural/pericardial mesothelioma and abdominal mesothelioma, respectively. Average onset of the disease was 92 experimental weeks. No mesothelioma was found in any of the vehicle control group and untreated group. MWCNT was found in supramediastinal lymph nodes, intratumorous tissue, and diaphragmatic mesothelium. The results indicate that MWCNTs migrate into pleural/pericardiac cavity form trachea or lung and resulted in the development of mesothelioma.

P-28***Lung tumorigenesis of F344 rats after single intratracheal instillation of quartz particle**

○Yuko Nakano¹, Masanao Yokohira¹, Keiko Yamakawa¹, Sosuke Kishi¹, Shohei Kanie¹, Kousuke Saoo^{1,2}, Katsumi Imaida¹

¹Onco-pathology, Faculty of Medicine, Kagawa University, ²Tomakomai Hospital

There are no reports regard to the long term effects of single intratracheal instillation (i.t.) of quartz particle to the rat lungs. In the present study, the effects of single quartz i.t. was studied focusing tumorigenesis and inflammatory changes in the lung of F344 rats.

Group 1 (Q) was treated by 4 mg quartz/ 0.2 ml saline/ rat, and Group 2 (S) was by 0.2 ml saline/ rat i.t. as a control group. The rats were sacrificed after 96 weeks from the i.t. treatments. Their lungs, livers and kidneys were examined histopathologically.

Their absolute lung weights of Q significantly increased compared with those in S. Histopathologically, lungs of Q were observed severe chronic inflammation. The proliferative lesions, hyperplasia, adenoma, adenocarcinoma and bronchial papilloma, were observed in the lungs. In the Q, the multiplicities of hyperplasia, adenoma and adenocarcinoma and the incidences of adenoma and adenocarcinoma were significantly increased compared with S.

These results indicate that single i.t. of quartz had carcinogenic potential in the lung, and the chronic lung inflammation was continuously observed.

P-29**CD44v6 expression on mouse lung carcinogenesis**

○Keiko Yamakawa¹⁾, Masanao Yokohira¹⁾, Sosuke Kishi¹⁾,
Yuko Nakano¹⁾, Shohei Kanie¹⁾, Kousuke Saoo²⁾, Katsumi Imaida¹⁾

¹⁾Onco-Pathology, Faculty of Medicine, Kagawa University, ²⁾Tomakomai City Hospital

[Background] Expression of CD44 variant isoform encoded by variable exon 6 (CD44v6) have been observed in various human cancers. In this study, expression of CD44v6 in the mouse lung carcinogenesis model was examined immunohistochemically.

[Materials and Methods] Female 7-week old A/J mice were administered a single dose of NNK (2 mg/0.1 ml saline/mouse, i.p.), then maintained without any additional treatment until sacrifice at week 52. The 12 lung tissue sections were examined by immunohistochemical staining for CD44v6.

[Results] The CD44v6 in normal bronchial epithelial cells was expressed in 7/12 cases. CD44v6 expression in the majority of alveolar epithelial cells was not observed. CD44v6 expression in proliferative lesions were observed in 16/25 hyperplasias, 25/31 adenomas and 10/10 adenocarcinomas. There was no significant difference between CD44v6 expression and histological type, but CD44v6 in tumor cells with papillary structure was strongly expressed as compared to solid pattern.

[Conclusion] These results suggest that CD44v6 may involve in not only at the tumor progression stage but also at the early stage of lung carcinogenesis.

P-30***Dose dependence studies on lung tumorigenesis induced by Urethane, NNK and B[a]P in A/J mice**

○Saeko Onami, Hajime Iida, Yurie Motohashi, Hiroaki Suzuki

Product and Science Division, R&D Group, Japan Tobacco Inc.

[Background and Aim] Some chemicals are regarded as lung tumorigenic for mice. While many reports exist on high-dose injections to mice, few reports exist on middle- or low-dose injections. We therefore investigated dose dependence for Urethane, NNK and B[a]P, all of which are considered to be lung tumorigenic. [Materials and Methods] We administered Urethane (male and female, 0, 0.2, 1, 5 mg/head), NNK (male and female, 0, 0.25, 0.5, 1, 2 mg/head) and B[a]P (female, 0, 0.25, 0.5, 1 mg/head) to 7-week-old A/J mice by single intraperitoneal administration. After 26 weeks we conducted histopathological analysis. [Results] The result showed incidence of lung tumorigenesis induced by Urethane, NNK and B[a]P to be 5 to 93% (male) and 8 to 88% (female), 10 to 68% (male) and 10 to 98% (female), and 10 to 45% (female), respectively. Multiplicity of lung tumorigenesis induced by Urethane, NNK and B[a]P was 1.1 to 2.6 (male) and 1.0 to 2.7 (female), 1.0 to 2.1 (male) and 1.3 to 4.0 (female), and 1.0 to 1.6 (female), respectively. [Conclusion] These results suggest that these chemical agents induce lung tumorigenesis in mice in a dose-dependent manner.

P-31**Molecular pathological analysis of arteriosclerosis**

○Masaaki Shibata¹⁾, Eiko Shibata²⁾, Mariko Harada-Shiba²⁾

¹⁾Lab. Anat. Histopathol., Grad. Sch. Health Sci., Osaka Health Sci. Univ., ²⁾Dept. Mol. Innov. Lipidol., Natl. Cereb. Cardiovasc. Ctr. Res. Inst.

Background: The death-related arteriosclerosis occupies the higher rank of the cause of death, and it is very socially significant to control the development of the diseases. Aim: In development of a therapeutic drug for arteriosclerosis, establishment of the evaluation method of therapeutic efficiency using small animals is an important. Methods: For induction of arteriosclerosis, ApoE-KO mice were given high-fat diet for 16 weeks, and these lesions were pathologically and molecular biologically analyzed. Results: Many arteriosclerosis similar to humans were observed, and combined lesions with calcification were also seen. Macrophages (F4/80+) and tenascin C expression were observed immunohistologically. Using paraffin-embedded tissues, real-time PCR analysis was conducted. In the results, several inflammatory cytokines were elevated. Antibody array in frozen tissues with arteriosclerosis showed elevation of TIMP-1 and the expression was also observed in the lesions. Conclusions: ApoE-KO mouse model with these analytical methods is expected for evaluation of pharmaceutical efficiency and elucidation of the molecular mechanism.

P-32**Comparison of histological changes between two different vessels implanted with stents**

○Junko Soba¹⁾, Atsushi Sakaoka¹⁾, Masako Tasaki¹⁾, Atsushi Isobe¹⁾,
Hisako Terao¹⁾, Koichi Iwatani¹⁾, Tomoki Inoue¹⁾, Kasuke Nagano²⁾,
Hitomi Hagiwara¹⁾

¹⁾TERUMO Corporation, ²⁾Nagano Toxicologic-Pathology Consulting

[Aim] Lower-extremity artery (LEA) is subjected to various external forces and poses. We compared the histological changes of stent implanted swine vessels, superficial femoral artery (SFA) and popliteal artery (POP) which moves more frequently.

[Materials and Methods] After implantation for 4 weeks, the stented vessels were removed and plastic-embedded.

[Results] Both vessels showed neointimal hyperplasia and re-endothelialization. Mature smooth muscle cell layers were observed on the luminal side. The thickness of neointima was almost uniform in SFA, whereas in POP, it tended to thicken eccentric. For around stent, POP showed the increase in hemorrhage, fibrin deposition, angiogenesis, granulation as compared to SFA. The angiogenesis appeared frequently at the site where neointima grew thick in POP.

[Conclusion] We revealed the delayed healing around the stent as compared to luminal side in POP, which was characterized by eccentric neointimal hyperplasia associated with angiogenesis. These differences in anatomical site should be considered when analyzing the histopathological changes.

P-33***Edematous change in swine popliteal artery implanted with stent**

○Atsushi Isobe¹⁾, Atsushi Sakaoka¹⁾, Masako Tasaki¹⁾, Junko Soba¹⁾, Koichi Iwatani¹⁾, Kenji Usumi²⁾, Fumiaki Kumagai²⁾, Yoshiaki Saito²⁾, Hisako Terao¹⁾, Tomoki Inoue¹⁾, Kasuke Nagano³⁾, Hitomi Hagiwara¹⁾

¹⁾TERUMO Co., ²⁾Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center,

³⁾Nagano Toxicologic-Pathology Consulting

After 4-week implantation of stent in swine popliteal artery, we identified edematous lesion in neointima of the distal side of stented artery. Causality between edematous change and stent fracture in the midst of the artery was assessed.

The stented arteries were cross-sectioned and observed by light microscopy and TEM.

In this lesion, eccentric neointimal hyperplasia and smooth muscle layer under the endothelial cells were observed. The edematous cavity between smooth muscle layer and stent struts occupied more than half of cross-sectional area of artery. The cavity was filled with plasma protein like material including RBC and was segmented by fibrin fiber bundles. Inflammation cells were found circumferentially in media and adventitia. In the proximal site, there were stent fracture accompanying hemorrhage and cavities as characterized above around struts.

As suggested by results, the large edematous change might be attributed to stent fracture followed by the decrease in resistance of vessel against mechanical stress.

P-35**Spontaneous Peripheral Odontoameloblastoma (POA) in a Male Sprague-Dawley Rat Demonstrated by Histochemistry and Immunohistochemistry**

○Yinghua Li¹⁾, Han-Ik Bae²⁾, Hak-Soo Kim¹⁾, Min-Soo Kang¹⁾, Bo-Ho Gong¹⁾, Won-Hee Jung¹⁾, Sranna Lee¹⁾, Jin-Sook Bae¹⁾, Kap-Ho Kim¹⁾, Si-Whan Song¹⁾, Boo-Hyon Kang¹⁾

¹⁾Chemon Co. Ltd., ²⁾Department of Pathology, Kyungpook National University Medical Center

The present report describes a spontaneous tumor in a male SD rat. The clinically confirmed nodule in the right mandibular region was observed from 42-week-old until 48-week-old terminal sacrifice. At necropsy, a well demarcated nodule (2.5cm) was present in the ventral area of the right mandible. The nodule was not attached to mandibular bone and was not continuous with the normal teeth. The tumor was characterized by the simultaneous occurrence of an ameloblastomatous component and composite odontoma-like elements within the same tumor. Mitotic figures were rare, and areas of cystic degeneration were present. Immunohistochemically, the epithelial component was positive for cytokeratin AE1/AE3, and the mesenchymal component and odontoblast-like cells were positive for vimentin, in the same manner as in normal teeth. On the basis of these findings, the tumor was diagnosed as a peripheral POA in an extraosseous mandibular region in a SD rat. In the present study, we report the first case of spontaneous POA in the SD rat.

P-34***Study of spontaneous dental caries using the decalcified samples of molars in rats**

○Tomomi Nakazawa, Mariko Nagatani, Seiki Yamakawa, Toko Ohira, Hiroshi Edamoto, Natsumi Shimoyama, Kazutoshi Tamura, Toru Hoshiya

BOZO Research Center Inc.

[Purpose] It is known that rats develop spontaneous dental caries in the molar. In this study we researched histologic features and the incidence of spontaneous dental caries in the molar of rats used for toxicity studies.

[Material and method] A total of 151 CrI:CD(SD) rats and RccHanTM:WIST rats aged from 10 weeks to 32 weeks were used. Mandibles (right and left) were fixed, decalcified, embedded and stained by hematoxylin and eosin (or Gram for some animals) for light microscopy.

[Result] Enamel caries are not detected by decalcified specimens. Histopathological features of early dentin caries are observed as an adhesion of bacterial colony to the dentinal surface. In the more progressed stage, tertiary dentin was observed focally or diffusely, in dental pulpal cavity. In the severe caries, loss of crown, inflammation in dental pulp and gingiva were observed. The ratio of caries of the mandibular molars based on age was 57.9% (male) before 15 weeks of age, 67.6% (male) and 64.7% (female) between 16 weeks and 24 weeks, and 100% (male) and 80% (female) beyond 25 weeks of age. In the animals aged under 15 weeks, most caries were graded as minimal.

P-36***Histopathological and Immunohistochemical analysis of Canine Gastrointestinal Stromal Tumors**

○Yousuke Murata, Kazumi Nibe, James Chambers, Kazuyuki Uchida, Hiroyuki Nakayama

Department of Veterinary Pathology, the University of Tokyo

[Background] Human gastrointestinal stromal tumors (GIST) is derived from the intestinal cells of Cajal (ICC). As the ICC is positive for c-kit and CD34, human GIST cells are also positive for the markers. However, only tumors positive for c-kit are classified as canine GIST. We examined canine GISTs immunohistochemically.

[Materials and Methods] Twenty-three canine gastrointestinal wall tumors were examined histopathologically, and were classified into 6 histologic types. The tumors were also examined immunohistochemically for markers of c-kit, CD34, S-100, SMA, and desmin.

[Results and Discussion] Of the 23 tumors, 12 (52.2%) were c-kit (+), 5 (21.7%) were CD34 (+), and 1 (9.3%) was c-kit (+) and CD34 (+). The c-kit (+) tumor cells were also positive for S-100 and SMA but negative for desmin (9 of 12), and all the CD34 (+) cells were negative for S-100, SMA, and desmin (5 of 5). In dogs, tumors positive for CD34, even negative for c-kit can be classified as GIST, if they are negative for SMA and desmin. Canine GISTs may have the different expression of c-kit or CD34 as well as the origin and differentiation pattern from human GISTs.

P-37***Analysis of TLR4 signal transduction in *C.albicans* infection-induced chronic inflammation and its related squamous cell carcinoma in diabetic rats**

○Yui Terayama, Tetsuro Matsuura, Isao Narama, Kiyokazu Ozaki

Laboratory of Pathology, Setsunan University

Introduction: We previously reported that alloxan-induced diabetic rats developed squamous cell proliferation with chronic inflammation and *Candida albicans* infection in the forestomach, and some lesions progressed to squamous cell carcinoma (SCC). To clarify the mechanism of carcinogenesis, we immunohistochemically investigate the TLR4 and the downstream signaling pathway that play a central role of *C.albicans* recognition. **Results:** The localization of TLR4 was advanced with carcinogenesis process from basal cells to all mucosal epithelium. In NF-κB pathway, p-NF-κB and NF-κB were expressed from normal to SCC. The intensity was strongest in just below the inflammation on the surface of hyperplasia, and was attenuated in SCC. In Akt pathway, p-Akt and p-mTOR also showed similar expression as the NF-κB pathway, but were slightly enhanced in SCC. In MAPK pathway, almost proteins were mainly expressed in inflammatory sites, but SAPK was detected in some cancer cells. **Conclusion:** TLR4 protein expression is enhanced along with the malignant transformation, but is not clearly correlated with the activation NF-κB, Akt and MAPK pathway.

P-38***Forced activation of canonical Wnt signaling disrupts homeostasis of gastric epithelial cells in mice**○Akihiro Hirata¹, Yasuhiro Yamada², Hiroyuki Tomita³, Tetsuya Tsukamoto⁴, Akira Hara³¹Div. Animal Exp., Life Sci. Res. Ctr., Gifu Univ., ²Ctr for iPS cell Res. and Application (CiRA), Kyoto Univ., ³Dept. Tumor Pathol., Gifu Univ. Graduate Sch. Med., ⁴Dept. Diagnostic Pathol., Fujita Health Univ.

The canonical Wnt signaling is frequently activated in gastric cancers. However, how it contributes to gastric carcinogenesis remains unclear. In this study, we examined the effect of forced activation of Wnt signaling on homeostasis of gastric epithelial cells by using mice that expresses constitutive active version of β-catenin by doxycycline treatment under the control of tet-on system. When mice were fed doxycycline for 5 days, Ki-67 positive cells significantly increased in the gastric pits of fundic and pyloric glands with the suppression of mucus production. Additionally, when we compared gene expression profiles of β-catenin-induced and non-induced gastric glands, pathway analysis revealed that genes in the other signaling pathway, such as Hippo and TGF-β signaling, are specifically concentrated in β-catenin-induced glands. Our data indicated that Wnt activation maintains gastric epithelial cells in undifferentiated and proliferative states by interacting with other signaling pathways.

P-39***Combination treatment of colon-genotoxic noncarcinogens and DSS induce colorectal tumors in mice**○Yuki Seki¹, Jiro Sonoda¹, Atsushi Hakura¹, Naoki Koyama¹, Aya Goto¹, Yoshikazu Taketa¹, Etsuko Ohta¹, Kyoko Nakano-Ito¹, Akira Inomata¹, Kazuhiro Hayakawa², Satoru Hosokawa¹¹Tsukuba Drug Safety Eisai Co., Ltd., ²Preclinical Safety Research Laboratories Sunplanet Co., Ltd.

We previously reported that the colon tumor can be induced by Benzo[a]pyrene (BP), colon-genotoxic noncarcinogens, treatment and subsequent DSS, a colitis inducer, treatment. We examined whether other colon-genotoxic noncarcinogens, *o*-aminoazotoluene (AAT), *N*-ethyl-*N*-nitrosourea (ENU), 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA), 1-Methyl-5H-pyrido[4,3-b]indol-3-amine acetate (TrP-P-2), or 2-Acetylaminofluorene (2-AAF) induce colon tumors after treatment with DSS.

Male CD2F1 mice were orally administered either AAT, ENU, DMBA, TrP-P-2, or 2-AAF for 5 days, followed by DSS treatment for 1 week, and necropsied at 12 weeks after the final treatment.

Any of the compounds induced colonic neoplastic lesions in mice which were subsequently treated with DSS and incidence of the lesions treated with AAT, ENU, DMBA, TrP-P-2, 2-AAF were 8/8, 7/7, 4/6, 1/8, or 4/8 mice, respectively. The present results indicate that colorectal tumors can be induced by the combination treatment with some colon-genotoxic noncarcinogens and DSS.

P-40**Pathobiological analysis of deoxycholic acid-induced colonic lesion in mice**○Toshiya Kuno¹, Hiroyuki Kato¹, Aya Naiki¹, Shinya Sato¹, Shugo Suzuki¹, Takuji Tanaka², Satoru Takahashi¹¹Dep. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., ²Gifu Municipal Hospital

[Background] The oral intakes of deoxycholic acid (DC) develops colonic lesions in the proximal colon, however, the mechanisms are still unclear. [Aim] This study addressed to clarify the pathological characteristics of the proximal colonic lesions induced by DC exposure. [Materials and Methods] Male C57B6 mice aged 8 weeks were divided into 8 groups. Groups 1-4 received 4 weekly i.p. injections of AOM (10mg/kg) and groups 5-8 were given physiological saline. Groups 2-4 and 5-7 were fed diets containing 0.04, 0.2, 0.5% DC, respectively. At week 24, immunohistological and mutational analyses of the colonic lesions were performed. [Results] The proximal colonic lesions observed in only the DC intake groups were flat and protrude lesions with minimal invasion in part. The nuclear accumulation of β-catenin protein was not observed in the proximal colonic lesions. Although *Kras* gene mutations were not confirmed in proximal colonic lesions, *Braf* gene mutation was found in a few lesions induced by DC. [Conclusion] The DC-induced proximal colonic lesions have some pathological similarities with human sessile serrated adenoma/polyps.

P-41***Inhibitory effects of antioxidants and platelet aggregation inhibitor on DSS-induced colitis in mice**

○Yumi Kangawa^{1,2)}, Toshinori Yoshida²⁾, Hajime Abe^{2,3)},
Asako Watanabe¹⁾, Masami Iriyama¹⁾, Kiyoshi Maruyama¹⁾,
Shim-mo Hayashi⁴⁾, Makoto Shibutani²⁾

¹⁾Kaken Pharmaceutical CO., LTD., ²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology, ³⁾Pathogenetic Veterinary Science, United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University, ⁴⁾San-Ei Gen F.F.I., Inc

[Aim] Inflammatory bowel disease (IBD) is known to progress to colorectal cancer. Effective treatment and prevention of IBD are required. We report the inhibitory effects of enzymatically modified isoquercitrin (EMIQ), α-lipoic acid (ALA) and cilostazol (CZ). [Methods] 1.5% EMIQ, 0.2% ALA and 0.3% CZ were administered to female BALB/c mice, and then induced colitis by 5% DSS in drinking water. Inflammation was evaluated at the end of DSS and recovery from injury was evaluated 1 week later. [Results/Conclusion] At inflammation phase, bleeding score, shortening of the colon length, and/or tissue injury were suppressed in each group. Plasma inflammatory cytokine levels were decreased. Chemokine and/or MAP kinase pathways were altered in microarray analysis. Suppression of bleeding and/or diarrhea score was also observed in each group at recovery phase. These effects were surely associated with anti-inflammatory actions.

P-43***Dynamics of the Stem, Progenitor, and Differentiated Cells in the Regenerating Colonic Crypts**

○Atsuko Murai^{1,2)}, Akihiro Hirata³⁾, Tokuma Yanai¹⁾, Akira Hara⁴⁾

¹⁾Lab. Vet. Pathol., Gifu Univ., ²⁾Lab. Safety Res., Dept. Biol. and Pharmacol., Ono Pharmaceutical Co. Ltd., ³⁾Div. Animal Experiment, Life Sci. Res. Ctr., Gifu Univ., ⁴⁾Dept. Tumor Pathol., Gifu Univ. Graduate Sch. Med.

[Aim] We have reported the existence of Lgr5⁺ intestinal stem cells in the regenerating colonic crypts. In the present study, we evaluated the dynamics of proliferative and differentiated cells originating from the stem cells in the regenerating crypts using dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis model. [Materials and Methods] C57BL/6J mice and Lgr5-GFP knock-in mice, in which GFP gene is regulated by endogenous Lgr5 promoter, were treated with 2% DSS in the drinking water for 5 to 7 days and then sacrificed at days 3 to 21. [Results and Discussion] Crypt bifurcation was observed in the crypts adjacent to the areas where crypts were completely lost. Each newly-formed crypt contained GFP⁺ Lgr5 stem cells at the base, Ki-67⁺ and Sox9⁺ progenitor cells at lower part, and Carbonic anhydrase II⁺ differentiated cells at upper part. These data showed that regenerating crypts exhibit a hierarchical division into stem, progenitor, and differentiated cell compartments at the relatively early stage after crypt bifurcation.

P-42**Modifying effect of alkannin in AOM-DSS-induced inflammation related mice colon carcinogenesis**

○Shigeyuki Sugie¹⁾, Takuji Tanaka^{1,2)}

¹⁾Dept. Pathol., Murakami Mem. Hosp., Asahi Univ., ²⁾Dept. Pathol., Gifu Munic. Hosp.

Alkannin is in Japanese and Chinese medicine, and has antioxidant and antimicrobial effect. It is also known to have wound healing, antitumor, and antithrombotic properties. In the previous meeting, we reported the effect of alkannin in post-initiation phase on inflammation related mice colon carcinogenesis model. In this study, the modifying effects of alkannin in initiation phase on inflammation related colon carcinogenesis were investigated using an AOM/DSS model. Male ICR mice initiated with a single intraperitoneal injection of AOM (10 mg/kg body weight) were promoted by the addition of 2.0% (w/v) DSS for 7 days. They were given a basal diet containing 200 ppm of alkannin from 1 week before AOM injection for 2 weeks. Incidence of colon neoplasms were 85% in AOM/DSS group, 70% in AOM/DSS + 200% alkannin group. Multiplicity of colon adenoma, adenocarcinoma and total neoplasms were 3.55±/−3.07 in AOM/DSS group, 2.95±/−3.28 in AOM/DSS + 200% alkannin group. Our findings indicate that administration of alkannin in initiation phase is therefore able to reduce colitis-related colon carcinogenesis.

P-44***Involvement of CAR in Liver Hypertrophy Induced by Protox-inhibitor**

○Kazunori Kuwata^{1,2,3)}, Kaoru Inoue³⁾, Miwa Takahashi³⁾,
Ryohei Ichimura^{2,3,4)}, Tomomi Morikawa³⁾, Yukio Kodama⁵⁾,
Midori Yoshida³⁾

¹⁾Res. Div., Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, ²⁾Fac. Agri., Tokyo Univ. Agricul. Technol., ³⁾Div. Path., Natl. Inst. Health Sci., ⁴⁾Dev. Res., Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., ⁵⁾Div. Toxicol., Natl. Inst. Health Sci.

[Purpose] Oxadiazon, a Protox-inhibitor, induces liver hypertrophy and tumors in rodent. We investigate involvement of constitutive androstane receptor (CAR) in liver hypertrophy induced by oxadiazon. [Material and Methods] C3H background Car^{-/-} (KO) and C3H (wild) male mice was dietary administrated 1000 ppm oxadiazon for 13 weeks, were analyzed effects on liver enlargement, CYP induction, and hepatocyte proliferation. [Results] Throughout experimental period, increased liver weight with centrilobular / diffuse hypertrophy of hepatocyte and CYP4A expression were marked in both genotypes. The *Cyp2b10* gene expression increased in wild, but increased slightly in KO. PCNA positive hepatocytes with hepatotoxicity consistently increased in both genotypes. [Discussion] Hepatocellular hypertrophy induced by oxadiazon was considered to be involved in PPAR rather than CAR.

P-45***Interstrain difference of mice in terms of hepatic enzyme induction by piperonyl butoxide**

○Yuh Yokoo, Yuji Ishii, Shinji Takasu, Aki Kijima,
Takuma Tsuchiya, Midori Yoshida, Takashi Umemura

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

Purpose: Toxicological significance of liver hypertrophy induced by xenobiotics has been concerned. In the present study, interstrain differences between C57BL/6 and B6C3F₁ mice treated with piperonyl butoxide (PBO) were examined in terms of toxicological parameters and hepatic enzyme changes.

Methods: 9-week-old male C57BL/6 and B6C3F₁ *gpt* delta mice were treated with PBO at a concentration of 0, 60, 600 or 6000 ppm in the diet for 4 weeks.

Results: In either strain of mice treated with 6000 ppm, significant increase in liver weight and mRNA expression of *Cyp*s (*1a2*, *2b10* and *3a11*) accompanied by hepatocellular hypertrophy were observed. Significant increases in the level of serum triglyceride and mRNA expression of *Cyp4a10* at a concentration of 6000 ppm, and CYP4A protein expression at concentrations of 600 and 6000 ppm were observed only in B6C3F₁ mice.

Discussion: There were interstrain differences between the two strains of mice treated with PBO in terms of the levels of serum triglyceride and CYP4A induction. Further discussion based on the result of hepatic PPAR alpha expression analysis will be presented.

P-46****In vivo* mutagenicity of 1,2-dichloropropane and dichloromethane in the liver of *gpt* delta rats**

○Tadashi Hirata^{1,3,4}, Young-Man Cho¹, Takeshi Toyoda¹,
Jun-ichi Akagi¹, Isamu Suzuki¹, Akiyoshi Nishikawa²,
Kumiko Ogawa¹

¹Div. Pathol., Natl. Inst. Health Sci., ²Biological Safety Res. Ctr., Natl. Inst. Health Sci., ³Japan Tobacco Inc., ⁴Showa University

[Background and Aim] 1,2-dichloropropane (1,2-DCP) and dichloromethane (DCM) are suspected as causative agents which cause cholangiocarcinoma. However, there are few reports which indicate an association between these agents and cholangiocarcinoma in rodent carcinogenicity studies. In this present study, we evaluated *in vivo* mutagenicity of 1,2-DCP and DCM in the liver of *gpt* delta rats. **[Methods]** Six-week-old male F344 *gpt* delta rats were treated with 1,2-DCP (100, 200 mg / kg BW / day), DCM (250, 500 mg / kg BW / day) and mixture of them by gavage for 4 weeks. Animals were sacrificed after the experiments, and *gpt* mutation assay and Spi- assay were performed. We also assessed the mRNA and protein expression of CYP2E1 and GSTT1, the major metabolic enzymes of these chemicals. **[Results and Conclusion]** There were no significant differences in the mutation frequencies and expression levels of CYP2E1 and GSTT1. These results indicated that 1,2-DCP and DCM didn't have a significant impact on the mutagenicity in the liver of *gpt* delta rats.

P-47**CNPY2 and CACHD1 as novel molecular markers of hepatocellular carcinoma**

○Anna Kakehashi, Naomi Ishii, Min Gi, Masaki Fujioka,
Hideki Wanibuchi

Dept. Mol. Pathology, Osaka City University, Grad. Sch. Med.

In the present study, LC-MS/MS, Ingenuity Pathway Analysis, immunohistochemistry and *in vitro* functional analyses were employed to search for novel candidates as molecular markers and/or targets for human liver cancer. The significant overexpression of canopy 2 homolog (CNPY2) and cache domain containing 1 (CACHD1) in human non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and HCV-positive hepatocellular carcinomas was detected. Significant association of CNPY2 and CACHD1 overexpression with poor survival of HCV-positive and NASH liver cancer patients, respectively, was found. CNPY2 and CACHD1 knockdown in in HepG2 and Huh7 cells (HepG2kn and Huh7kn) significantly inhibited cell proliferation. Furthermore, suppressed cell invasion activity was found in CNPY2kn cells. Analysis of up-stream regulators of differentially expressed proteins in knockdown cell lines predicted the inactivation of NFE2L2, CEBPA, HNF1A, FOXA2 transcriptional factors, activation of TGF-beta (CNPY2kn and CACHD1kn) and inhibition of c-myc and N-myc oncogenes (CACHD1kn). In conclusion, CNPY2 and CACHD1 might have a potential as new molecular markers for human liver cancer.

P-48**Examination of the cancer-causing mechanism of the nongenotoxic liver carcinogen dammar resin in rats**

○Masaki Fujioka, Min Gi, Shotaro Yamano, Eri Shimomura,
Kurumi Mishima, Hideki Wanibuchi

Dept. Path., Osaka City Univ. Grad. Sch. Med.

[Background] Dammar resin is a food additive primarily used as a thickening agent. We previously reported that dammar resin induced liver tumors in rats and showed that it is negative for mutagenicity in a *gpt* delta rats. **[Aim]** The purpose of this study is to clarify the mechanisms underlying the liver carcinogenesis induced by dammar resin in rats. **[Materials and Methods]** 6 weeks old F344 rats were divided into 2 groups and were fed diet supplemented with dammar resin at doses of 0, 2.0 %, for 4 weeks. **[Results]** Dammar resin administration significantly increased in mRNA expression of CYP1a1, 2b1, 2e1, 3a2, and 3a3. Furthermore, result of microarray and canonical pathway analysis revealed that AhR pathways were activated by dammar resin administration. AhR pathway is implicated in most of the biological responses to the environmental contaminant. We also selected the 16 DNA methylation abnormality candidates on the basis results of microarray and bioinformatics analyses. **[Conclusion]** These findings suggested that dammar resin induce liver carcinogenesis via non-genotoxic mechanisms including P450-mediated bioactivation.

P-49***Alcohol enhanced hepatocarcinogenesis under loss of connexin 32 function**

○Hiroyuki Kato, Aya Naiki-Ito, Toshiya Kuno, Satoru Takahashi

Dept. Exo. Path. Tumor Biol., Nagoya City Univ

[Background and Aim] Alcoholic beverages was defined carcinogenic to human by IARC. However in rodent model, there are few studies showed ethanol (EtOH) drinking increased development of hepatocellular carcinoma (HCC). On the other hand, we found connexin 32 (Cx32) dominant negative transgenic rat (Tg) is susceptible to hepatocarcinogenesis. The aim is to assess the influence of EtOH on hepatocarcinogenesis with or without Cx32 function. [Materials and Methods] 9 wk-old male Tg and littermate wild-type rats (Wt) were administered 1, 5 % EtOH or water ad libitum respectively for 16 wks after a peritoneal injection of diethylnitrosamine (200 mg/kg). [Results] The incidence of HCC was significantly increased by EtOH treatment in Tg though that not in Wt. EtOH did not affect formation of GST-P positive foci, however in Tg, it increased Ki67 labeling indices in GST-P positive foci. The protein expression of pMek, pErk, pElk were elevated and the mRNA expression of Dusp 1, a inhibitor of Erk, was significantly decreased in Tg-5%EtOH. [Conclusion] EtOH enhances hepatocarcinogenesis after in developing from GST-P positive foci under loss of Cx32 function through Erk pathway.

P-51***In vivo genotoxicity and mitogenic signalling by phenylpropenoid compounds**○Yuji Ishii¹, Shinji Takasu¹, Yuh Yokoo¹, Takuma Tsuchiya¹, Aki Kijima¹, Takehiko Nohmi², Kumiko Ogawa¹, Takashi Umemura¹¹Division of Pathology, NIHS, ²Division of Genetics and Mutagenesis, NIHS

[Introduction] Estragole (ES), one of the phenylpropenoid compounds (PPCs), induces cell proliferation via PP2A inactivation along with gene mutations. To clarify this potency for other PPCs, *gpt* delta rats were treated with eugenol (EG), methyleugenol (MEG) or safrole (SA). [Materials and methods] Male F344 *gpt* delta rats were given ES, EG or MEG at a dose of 300, 300 or 100 mg/kg/day by gavage, respectively, or treated with 5000 ppm SA in the diet for 4 weeks. Cell cycle-related parameters and protein levels of phosphorylated PP2A were measured in the livers along with analyses for *in vivo* mutation and DNA adductome. [Results] In all treated groups except EG, DNA adduct formation and significant increases in *gpt* mutant frequencies were observed. Increases in percentage of PCNA-positive cells and in expression of cell cycle-related genes and protein levels of phosphorylated PP2A were found in all treated groups. [Discussion] PPCs-induced PP2A inactivation and resultant cell proliferation occurred independently of their genotoxicities, suggesting possible involvement of other mechanisms in mitogenic signaling by PPCs.

P-50***Inhibitory effect of Valerian on hepatocarcinogenesis in rats**○Naomi Ishii¹, Anna Kakehashi¹, Min Gi¹, Shoji Fukushima², Hideki Wanibuchi¹¹Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine, ²Japan Bioassay Research Center

The present study was performed to investigate modulating effects of Valerian on hepatocarcinogenesis using a medium-term rat liver bioassay. Male F344 rats were treated with Valerian (*Valeriana sitchensis*) at doses of 0, 50, 500 and 5000 ppm in their drinking water after initiation of hepatocarcinogenesis with diethylnitrosamine (DEN). Formation of glutathione S-transferase placental form positive (GST-P⁺) foci was significantly inhibited and generation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the rat liver was significantly suppressed by Valerian at all applied doses compared with DEN initiation control rats. Cell proliferation was significantly inhibited, while apoptosis was induced in coordination with elevation of GABA(A)R alpha 1 subunit in areas of GST-P⁺ foci of Valerian treated rat livers. Suppression of c-myc, MafB, cyclin D1, CYP7A1 and induction of p21^{Waf1/Cip1} mRNA expression was detected by cDNA microarray and Q-RT-PCR analyses. Valerian suppressed development of GST-P⁺ foci in a medium-term rat liver bioassay. Therefore, its application as a supplement might be suggested to inhibit hepatocarcinogenesis.

P-52***Effects of sulforaphane on early phase of hepatocarcinogenesis following diethylnitrosamine or furan treatment**○Shinji Takasu¹, Yuji Ishii¹, Aki Kijima¹, Yuh Yokoo¹, Takuma Tsuchiya¹, Akiyoshi Nishikawa², Takashi Umemura¹¹Div. of Pathol., NIHS, ²BSRC, NIHS

[Introduction] NRF2, a transcriptional factor regulating expression of antioxidant and detoxification enzymes, could play a preventive role in carcinogenesis. However, the opposite effect has been recently reported. To examine the effects of NRF2 on the growth of preneoplastic cells, kinetics of preneoplastic lesions was examined following treatment with sulforaphane (SFN), an activator of NRF2. [Materials & methods] F344 rats were given 10 ppm diethylnitrosamine (DEN) in the drinking water or 8 mg/kg furan by gavage for 13 weeks. After 1 week, treatment with 0 or 1200 ppm SFN in the diet was resumed for 6 weeks and GST-P-positive foci in the liver was quantitatively analyzed. [Results & discussion] SFN increased GST-P positive foci induced by DEN, but not those by furan. GST-P positive foci induced by DEN was significantly increased after 6 weeks, those by furan being decreased. These data suggest that there might be qualitative difference in cells composing GST-P positive foci by different types of carcinogens and SFN might promote the development of preneoplastic lesions induced by DEN.

P-53**Liver Carcinogenicity in Rats and Mice Exposed to N,N-Dimethylacetamide by Inhalation for Two Years**

○Taku Katagiri, Kenji Takanobu, Hideki Senoh, Yumi Umeda, Shigetoshi Aiso, Syouji Fukushima

Japan Industrial Safety & Health Association Japan Bioassay Research Center

[Background] N,N-Dimethylacetamide (DMA) is widely used as reaction solvents. DMA is genotoxic. Therefore, carcinogenicity of DMA was examined in a long-term inhalation exposure to rats and mice. [Methods] Airflow containing DMA vapor was administered to groups of 50 males and 50 females of F344 rats and B6D2F1 mice at target concentrations of 0, 18, 90 or 450 ppm (v/v) in rats and 0, 12, 60 or 300 ppm (v/v) in mice, for 6 hours/day, 5 days/week, and for 104 weeks. [Results] In male rats, hepatocellular adenoma and combined adenoma and carcinoma were significantly increased in the only 450 ppm group. In both sexes of mice, hepatocellular adenoma was significantly increased in the 300 ppm group. In female mice, hepatocellular carcinoma was significantly increased in the 300 ppm group. [Conclusion] This study demonstrated that inhalation exposure to DMA vapor for 2 years exerted liver carcinogenicity in male rats and both sexes of mice. (This was a GLP study carried out on a commission from the Ministry of Health Labour and Welfare of Japan.)

P-54***Role of *Nrf2* in progression of cholangiofibrosis to cholangiocarcinoma induced by pentachlorophenol**

○Masako Tasaki¹⁾, Yuichi Kuroiwa¹⁾, Tomoki Inoue¹⁾, Daisuke Hibi¹⁾, Kohei Matsushita¹⁾, Aki Kijima¹⁾, Akiyoshi Nishikawa²⁾, Takashi Umemura¹⁾

¹⁾Div. of Path., NIHS, ²⁾BSRC, NIHS

[Introduction] We demonstrated a possible role of oxidative stress in the tumor promoting effects of pentachlorophenol (PCP) on bile ductal epithelium. To explore the role of oxidative stress in PCP-induced cholangiocarcinogenesis, long-term exposure to *Nrf2*-deficient (*Nrf2*^{-/-}) mice was performed.

[Materials & methods] Male *Nrf2*^{-/-} and their wild-type (*Nrf2*^{+/+}) of mice were exposed to 0, 600 or 1200 ppm PCP for 60 weeks. Histopathological examination was conducted.

[Results] Exposure to 1200 ppm PCP induced cholangiofibrosis (CF) in both genotypes with significantly higher incidence compared with that in the relevant control. Incidence of CF in *Nrf2*^{-/-} mice given 600 ppm PCP was significantly higher than that in the corresponding *Nrf2*^{+/+} mice. Cholangiocarcinomas (CC) were found with significant incidence only in *Nrf2*^{-/-} mice treated with 1200 ppm PCP.

[Discussion] *Nrf2*^{-/-} mice had a high sensitivity to PCP-induced CF and CC. The present data indicate that NRF2 plays a preventive role in cholangiocarcinogenesis by PCP, and that oxidative stress generated by PCP might be a driving force for developing CF to CC.

P-55**Hyalinosis of the Gallbladder in Mice**

○Atsushi Shiga, Yasufumi Ota, Shigeaki Takami, Masayo Hosoi, Rumiko Miyajima, Kazushige Hasegawa, Isao Narama

Biosafety Research Center (BSRC)

(Background) Hyalinosis accompanies with/without epithelial proliferative changes develops in the gallbladder and also in the bile ducts (BD), pancreatic duct, bronchus and glandular stomach of mice older than 52 weeks and confirmed to be caused by deposition of chitinase-like protein (Ym1/Ym2). Immunoglobulin A (IgA) excreted into bile estimated to stimulate the proliferation of bile duct epithelial cells. However, true pathogenesis is still unknown. (Object) To clarify the involvement of IgA in the pathogenesis of hyalinosis. (Materials and Methods) Materials 1: Gallbladders from 5 B6C3F1 mice bearing hepatocellular carcinoma (HCC) or malignant lymphoma (ML), Materials 2: Intrahepatic BDs and pancreatic ducts from 5 B6C3F1 mice bearing ML, Materials 3: Gallbladders, common BDs and intrahepatic BDs from 5 ICR mice treated with porcine serum. (Results) Hyalinosis was detected in all 15 mice. Intracytoplasmic IgA immunopositivity was limited to the gallbladder in 1 mouse in Materials 1. (Conclusion) The involvement of IgA in the pathogenesis of hyalinosis remained unclear. However, hyalinosis in the biliary system was common in mice bearing malignant tumor such as HCC or ML. Hyalinosis is considered to be paraneoplastic syndrome.

P-56***Comparative study with Wistar Han rat breeders in the medium-term liver carcinogenesis bioassay**

○Yuko Doi, Mayumi Kawabe, Norio Imai, Mayuko Suguro, Takamasa Numano, Fumio Furukawa, Seiko Tamano

DIMS Institute of Medical Science, Inc.

[Aim] The Wistar Hannover rats from 3 different breeders were investigated for comparing their sensitivity of PB in the medium-term liver carcinogenesis bioassay.

[Materials and Methods] 5-week-old male rats of each breeder were given a single ip injection of diethylnitrosamine (DEN, 200 mg/kg). Two weeks after the DEN administration, rats were dietary administered with Phenobarbital Sodium Salt (PB, 500 ppm) for 6 weeks. One week after the starting PB-administration, rats were subjected to partial hepatectomy. The number and area of the GST-P positive foci, pre-neoplastic lesion in the liver, were measured.

[Results] The body weights at the start of experiment were different among breeders. The liver weights were similarly increased among the breeders. The number and area of GST-P positive foci were increased in each breeder, but no significant changes were seen in 1 breeder only.

[Conclusion] The different responses in body weight and GST-P positive foci lead to conclusion that the difference of sensitivity for hepatocarcinogenesis exists in the rats of different breeder.

P-57***The responses of early prediction markers of carcinogenicity after 90-day administration of carcinogens or tumor-promoters targeting the liver**

○Masayuki Kimura^{1,2)}, Sayaka Mizukami^{1,2)}, Yumi Kangawa¹⁾, Toshinori Yoshida¹⁾, Makoto Shibutani¹⁾

¹⁾ Lab. Vet. Pathol., Tokyo Univ. Agric. Technol., ²⁾United Grad. Sch. Vet. Sci., Gifu Univ.

[Background] We have previously reported that carcinogens evoking cell proliferation to target cells disrupt and/or activate cell cycle checkpoints and then facilitate apoptosis after 28-day treatment in rats using early prediction markers of carcinogenicity. **[Aim]** We examined the time-course responses of the markers in the liver of rats treated with weak carcinogens or tumor promoters targeting the liver for up to 90 days. **[Materials and methods]** Rats were repeatedly treated with strong (methapyrilene, thioacetamide) or weak (carbadox, leucomalachite green) hepatocarcinogens, tumor promoters (β -naphthoflavone, oxfendazole) or non-carcinogens (acetaminophen, promethazine) for 7, 28 or 90 days, and the livers were immunohistochemically examined for Ki-67, topoisomerase II α , p-Histone H3, ubiquitin D and cleaved caspase 3. **[Results& Discussion]** Strong hepatocarcinogens increased hepatocytes positive for multiple markers at days 28 and 90; however weak hepatocarcinogens and tumor-promoters did not increase our prognostic markers of carcinogenicity.

P-59**Female SDT-fatty Rats show NASH-like Hepatic Lesions**

○Katsuhiro Miyajima, Takeshi Ohta, Yoshiaki Katsuda, Yukihito Ishii, Kochi Kakimoto, Yuzo Yasui, Yusuke Kemmochi, Akiko Nakamura/ Anagawa, Kaoru Toyoda, Eriko Taniai, Akemi Takahashi, Yoshifumi Miyakawa, Toshiyuki Shoda

Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.

[Background] Spontaneously Diabetic Torii-Lepr^{fa} (SDT fatty) rat shows several metabolic syndrome features. In the present study, pathophysiological changes in the liver in SDT fatty rat were examined sequentially.

[Methods] Female SDT fatty rats and age-matched SD rats were allowed feed *ad libitum*. Histopathological examinations, blood biochemistry and hepatic fatty contents were evaluated from 8 to 40 weeks of age. Hepatic gene expressions related to fatty metabolism and inflammation were determined.

[Results] In the SDT fatty rats, hepatosteatosis accompanied by the inflammation were observed from 8 weeks and fibrosis began to occur from 32 weeks of age. Serum GLU, TG and T-Ch levels were significantly higher than those of the SD rats from 8 weeks of age. In the hepatic gene expression, increased fatty synthesis and inflammation and decreased fatty secretion were observed in the SDT fatty rats compared to the SD rats.

[Conclusion] Female SDT fatty rat has the potential to become an important animal model of NASH with type 2 diabetes and obesity.

P-58**Evaluation of the modifying effects of 1,2-DCP on BOP-induced hepatobiliary and pancreatic carcinogenesis in hamsters**

○Eri Shimomura, Min Gi, Masaki Fujioka, Shotaro Yamano, Anna Kakehashi, Hideki Wanibuchi

Dept. Mol. Pathol., Osaka City Univ. Grad. Sch. Med.

[Background] A recent epidemiological study indicated that occupational exposure to 1,2-DCP is associated with a marked increase in cholangiocarcinoma in Osaka, Japan. However, biliary carcinogenicity of 1,2-DCP has not been demonstrated experimentally.

[Aim] The aim of the present study is to determine the modifying effects of 1,2-DCP on BOP-induced hepatobiliary and pancreatic carcinogenesis in hamsters.

[Materials and Methods] Hamsters were injected subcutaneously with 10 mg/kg bw BOP four times during the week 1. One week after the BOP treatment, groups of hamsters were given 1,2-DCP at doses of 0, 62.5 and 125 mg/kg bw by oral gavage, 5 times a week.

[Results] There were no significant differences in incidence and multiplicity of proliferative lesions in intrahepatic bile duct and pancreas between the 1,2-DCP treatment and control groups at weeks 17 and 19. 1,2-DCP had no effects on the proliferative activities of bile duct epithelial cells at week 19 regardless of BOP initiation.

[Conclusion] Under the present experimental conditions, 1,2-DCP had not modifying effect on BOP-induced hepatobiliary and pancreatic carcinogenesis.

P-60***Pathological role of iron overload in nonalcoholic steatohepatitis in rats**

○Takeshi Izawa, Machi Atarashi, Rena Miyagi, Mitsuru Kuwamura, Yojo Yamate

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Prefecture University

<Purpose>Iron overload is a risk factor in nonalcoholic steatohepatitis, but the pathomechanism is still unclear. We here investigated effects of iron overload on NASH pathology. **<Methods>** 6 weeks-old male F344/DuCrIcrij rats were fed on control (fat:5%, Fe:0.03%), high fat (HF, fat:16%, Fe:0.02%), high iron (HI, fat:4%, Fe:0.5%) and high fat-high iron diet (HFHI, fat:16%, Fe:0.5%) for 30 weeks. Liver and serum were collected and blood biochemical (AST, ALT and serum iron), histopathological (HE, IHC, and iron stain) and RT-PCR (inflammatory cytokines) analyses were performed. **<Results and Conclusion>**AST and ALT were elevated in HF and HFHI group at 20 weeks. As compared to control group, serum and liver iron were elevated 1.4 times in HI and 1.3 times in HFHI group. Inflammatory foci in the liver parenchyma increased in HF and HFHI group; those in HFHI were more than in HF group. Expression of TNF α , IFN γ , IL1 β , TGF β , IL10 and IL6 were elevated; expression of IL1 β and TGF β were higher in HFHI than in HF group. These data suggested that hepatic iron overload can increase hepatic inflammation in nonalcoholic steatohepatitis.

P-61**Effect of HSG4113 on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Mouse Model of Type II Diabetes**

○Duyeol Kim¹, Yong-Hoon Lee¹, Mi Ju Lee¹, Myoung-Jun Kim¹, Sun Hee Park¹, Ho-Song Jang¹, Mi-Suk Jeong¹, Jong-Koo Kang², In Geun Jo³, Sang Ku Yoo³

¹Biototech Co., Ltd., ²Department of Laboratory Animal medicine, College of Veterinary Medicine, Chungbuk National University, ³ErumMedichem Incorporation

A recent study has demonstrated a positive correlation between perilipin expression and the sizes of hepatocellular lipid droplets in human non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In the present study, we used perilipin antibody to investigate HSG4113-induced histopathological changes in terms of the severity of NAFLD of a mouse model. Seven-week-old male C57BLKS/J-db/db mice were treated with HSG4113 at 200 mg/kg/day orally for 6 weeks. The livers were prepared by staining with H&E, oil red O, and pan-perilipin antibody, respectively. Then, mice treated with HSG4113 showed reduced fatty change and perilipin expression in the livers. These results indicate that HSG4113 could alleviate NAFLD, or help slow the manifestation of NAFLD in a mouse model of type II diabetes.

P-62**Rat N-ERC/mesothelin as a marker for *in vivo* screening of drugs against pancreas cancer**

○Katsumi Fukamachi¹, Mitsuru Futakuchi¹, Hiroyuki Tsuda², Masumi Suzuki¹

¹Department of Molecular Toxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, ²Nanotoxicology Project, Nagoya City University

We have established transgenic rats carrying a mutated K-ras gene controlled by Cre/loxP activation. The animals develop pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA) which is histopathologically similar to that in humans. We reported that serum levels of N-ERC/mesothelin were significantly higher in rats bearing PDA than in controls. In the present study, to determine whether serum levels of N-ERC/mesothelin correlated with tumor size, we measured N-ERC/mesothelin levels in rats bearing PDA. Increased serum levels of N-ERC/mesothelin correlated with increased tumor size. This result indicates an interrelationship between the serum level of N-ERC/mesothelin and tumor size. We next investigated the effect of chemotherapy on serum N-ERC/mesothelin levels. Rat pancreatic cancer cells were implanted subcutaneously into the flank of mice. In the mice treated with gemcitabine, tumor weight and the serum level of N-ERC/mesothelin were significantly decreased compared to controls. These results suggest that serum N-ERC/mesothelin measurements might be useful for monitoring response to therapy.

P-63**Immunohistochemical analysis of γ H2AX, a biomarker for DNA double-strand breaks, in the liver of genotoxic carcinogen-treated mice**

○Masayoshi Abe, Hagio Soichiro, Naho Tsuji, Yusuke Kuroda, Seigo Hayashi, Satoshi Furukawa

Toxicology and Environmental Science Department, Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Industries, LTD.

We performed an immunohistochemical analysis of γ H2AX in the liver of mice treated with genotoxic carcinogens, and compared with other genotoxicity assays. Male ICR mice were administered *N*-nitrosodiethylamine (DEN) (6.25 or 12.5 mg/kg) by oral gavage for 14 days, or cisplatin (CIS) (0.5 or 1 mg/kg) by i.p. injection for 14 or 28 days. Animals were applied euthanasia 3 hours after last administration, and immunohistochemistry for γ H2AX, MN assay and comet assay were performed for livers. γ H2AX-positive cells, MN frequencies and tail % intensities were increased in the liver at 12.5 mg/kg DEN. While these indexes were not different at the CIS for 14 days, γ H2AX-positive cells and MN frequencies were increased for 28 days but not for the tail % intensities. These results indicate that an immunohistochemical analysis of γ H2AX *in vivo* has potential for detection of DNA strand breaks in the liver same as MN assay and comet assay, and may be useful for evaluation of cross-linking agents which have difficulty in detection by comet assay.

P-64***In vivo* mutagenicity of nitrofurantoin using *Nrf2*-deficient *gpt* delta mice**

○Aki Kijima, Yuji Ishii, Shinji Takasu, Yuh Yokoo, Takuma Tsuthiya, Takashi Umemura

Div. of Path., NIHS

[Background] We previously demonstrated possible involvement of oxidative stress in genotoxicity of nitrofurantoin (NFT). In the present study, to investigate the role of NRF2 in *in vivo* mutagenicity of NFT, we examined reporter gene mutation assay, oxidative DNA damage and the expression of a various antioxidant enzymes using *Nrf2*-deficient (*Nrf2*^{-/-}) *gpt* delta mice. **[Materials and Methods]** *Nrf2*^{-/-} *gpt* delta and their wild type of mice were administrated NFT at 70 mg/kg bw by gavage for 13 weeks. *gpt* and Spi- assay, measurements of the levels of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) in kidney DNA and analyses for expression of *Nrf2*-regulated genes and proteins were performed. **[Results]** In the *Nrf2*^{+/+} mice, *gpt* mutant frequency (MF) was increased, but was not significant. In the *Nrf2*^{-/-} mice, *gpt* MF was about 2 times higher than the control group with statistical significance. There were no increments in Spi- MFs of both genotypes. **[Discussion]** The overall data suggest that NRF2 could play the prevent role in *in vivo* genotoxicity of NFT. Further discussion based on the results of spectrum analysis of *gpt* mutants, and measurements of 8-OHdG levels and NRF2-related parameters will be presented.

P-65***The role of Nrf2 in *in vivo* mutagenicity induced by renal carcinogens with oxidative stress-inducible potency**

○Takuma Tsuchiya, Yuji Ishii, Shinji Takasu, Yuh Yokoo, Aki Kijima, Kumiko Ogawa, Takashi Umemura

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

(Purpose) Potassium bromate (KBrO₃) and nitrofurantoin (NFT) are renal carcinogens in rats, and oxidative DNA damage might contribute to their carcinogenesis. To investigate the role of oxidative stress in their genotoxicities, we examined oxidative DNA damage and mutant frequency (MF) of the reporter genes using *Nrf2*-deficient *gpt* delta mice along with measurement of *Nrf2*-related parameters.

(Methods) 6 to 7-week-old male *Nrf2*^{-/-} *gpt* delta and their wild type of *gpt* delta mice were treated with 0 or 1500 ppm KBrO₃ in the drinking water, or 0 or 2500 ppm NFT in the diet for 4 weeks, respectively. After the treatment, *gpt* and Spi⁻ MFs and 8-OHdG in the kidney DNA, and the expression levels of *Nrf2*-regulated genes were measured.

(Results and discussion) The *gpt* MF was significantly increased by the treatment with KBrO₃ or NFT in both genotypes of mice, even though there was no intergenotype of difference. No increases in Spi⁻ MFs were observed in both genotypes. Further discussion based of the results of 8-OHdG levels and the expression level of *Nrf2*-regulated genes will be presented.

P-67***Establishment and validation of a novel rat model of metastatic renal cell carcinoma**

○Kurumi Mishima, Shotaro Yamano, Min Gi, Hideki Wanibuchi

Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine

[Aim]The purpose of the present study is to establish and validate a novel rat model of metastatic renal cell carcinoma (RCC). [Materials and Methods]rRCCd5-GFP cells, which are derived from an EHEN-induced rat RCC and stably expresses GFP, were transplanted into renal subcapsular space and other sites of wild type Wistar rats. Development of metastasis and expression of metastasis-related chemokines were examined.[Results]Formations of tumor transplants were confirmed at day1 after transplantation, and the presence of CD34+ tumor endothelial cells and activation of mTOR signaling pathway in tumors were observed. Interestingly, we found that lung metastasis occurred most frequently in renal subcapsular transplantation compared with the intracerebral, intrasplenic or intraperitoneal transplantation after 4 weeks inoculation. Moreover, we also demonstrated that formation of pre-metastatic niche via the CXCR4/CXCL12 axis in lung metastasis.[Conclusion]The novel metastatic RCC model is useful for analysis of the mechanisms underlying the lung metastasis of renal cell carcinoma.

P-66**No carcinogenicity of 3-aminophenol exposed to rats and mice by drinking water for two years**

○Hideki Senoh, Kenji Takanobu, Taku Katagiri, Yumi Umeda, Shigetoshi Aiso, Shoji Fukushima

Japan Bioassay Research Center / Japan Industrial Safety & Health Association

Carcinogenicity of 3-aminophenol (3AP) were examined by drinking administration to rodents.

[Methods] 3AP-containing water was administered to groups of 50 males and 50 females of both F344 rats and B6D2F₁ mice at doses of 0, 625, 1250 or 2500 ppm (wt/wt) for 104 weeks *ad libitum*.

[Results] In the male rats, thyroid follicular cell carcinoma was demonstrated with increased trend, but carcinogenic evidence was inadequate, compared with background data. Other tumors were not increased in rats and mice. Non-neoplastic lesions were increased in rats and mice: In the kidney of rats, incidences of papillary necrosis (male and female) and CPN (male) were increased. In the spleen of mice, incidences of hemosiderin deposition and hematopoiesis (male and female) were increased. In addition, brown pigments were observed in the kidney of rats and liver and thyroid of mice.

[Conclusion] The present study demonstrated that a two year drinking administration of 3AP did not exert any carcinogenic effects in both rats and mice. (The study was carried out on a commission from the Ministry of Health Labour and Welfare of Japan)

P-68***Basic examination of Kim-1 expression in uranium-induced nephrotoxicity in mice**

○Tomomi Imamura, Yasushi Ohmachi, Mizuyo Ikeda, Eriko Shishikura, Eunjoo Kim, Osamu Kurihara

Research Center for Radiation Emergency Medicine, National Institute of Radiological Sciences

[Aim] Uranium (U) is a heavy metal and induces nephrotoxicity. Up-regulation of Kim-1 is known to be induced by several nephrotoxic agents. Recently, we reported that Kim-1 could be a sensitive biomarker for U-induced nephrotoxicity in rat. Here, we examined whether Kim-1 could be a biomarker for U-induced nephrotoxicity in mice.

[Methods] Male 8-week old mice were intramuscularly injected with 2 mg/kg of uranyl nitrate. One and 3 days after the injection, 24 hour-urine and kidneys were collected. Urinary biochemical analyses, quantitative analyses of Kim-1 mRNA expression in the kidneys, and Kim-1 immunostaining of the kidneys were conducted.

[Results] Three days after the U treatment, significant increases of urinary excretion of total protein, glucose, albumin and Kim-1, and a significant increase of kidney Kim-1 mRNA expression were noted. In Kim-1-immunostaining, proximal tubular epithelium of the outer zone of the outer medulla was positive.

[Conclusion] It was thought that Kim-1 was induced in proximal tubular epithelium and excreted into urine in U-exposed mice, in the same way as in the U-treated rats.

P-69**Age-related lesions in Renal Fornices of SD Rats**

○Yuki Tomonari¹⁾, Tetsuro Kurotaki¹⁾, Hiroko Kokoshima¹⁾,
Junko Sato¹⁾, Takuya Doi¹⁾, Takeshi Kanno¹⁾, Minoru Tsuchitani¹⁾,
John Curtis Seely²⁾

¹⁾LSI Medience Corporation, ²⁾Experimental Pathology Laboratories, Inc.

[Background] The upper portion of the rat renal pelvis is referred to as fornices. In the aging rats, mineralization (M), urothelial hyperplasia (H) and inflammation (In) occur spontaneously in the fornices; however, there is little published information regarding age-related development; therefore, detailed information concerning fornices is considered important. [Materials and Methods] The kidneys of 392 CrI:CD(SD) rats serving as controls in toxicological studies were examined histopathologically. The details are as follows: 4-week study (ws) 20:20 (male:female), 13 ws 30:30, 17 ws 10:10, 26 ws 61:61, 39 ws 6:24, 104 ws 59:61. [Results] The incidence of lesions in the fornices began from 26 ws. The incidence (%) for 26, 39, and 104 ws was: M: (0/10), (0/33), (29/80), H: (18/30), (0/67), (74/95), In: (16/20), (0/42), (37/57) (male/female). M and/or In were accompanied by H, while H was found alone. [Conclusion] The lesions of the SD rat renal fornices appeared from 26 ws except for mineralization of males and developed in an age-related manner. The incidence of all lesions in females was higher than those of males.

P-70**Participation of bone morphogenetic protein (BMP)-6 and osteopontin in cisplatin (CDDP)-induced rat renal fibrosis**

○Jyoji Yamate, Hossain M Golbar, Ryo Yano, Takeshi Izawa,
Mitsuru Kuwamura

Osaka Prefecture University Laboratory of Veterinary Pathology

Role of BMP-6 and osteopontin (OPN) in renal fibrosis remains to be elucidated. The expression of BMP-6 and OPN was investigated using CDDP (6 mg/kg, once, ip)-induced rat renal fibrosis model, and their effects were evaluated on kidney fibroblast (NRK-49F), mesenchymal pericyte (MT-9) and renal epithelial (NRK-52E) lines. The CDDP injection developed renal lesion such as desquamation of renal tubular epithelia on days 1-3, insufficient regeneration on days 5-9 and progressive interstitial fibrosis by day 35. BMP-6 and OPN mRNAs were increased consistently after the injection. Immunohistochemically, BMP-6 was expressed both in the damaged renal tubular epithelia and myofibroblasts, whereas OPN was expressed only in the injured renal epithelia. Treatment of BMP-6 or OPN in MT-9 cells increased mRNA of α -SMA (fibrotic marker), similar to effects of TGF- β 1 (fibrogenic factor) on MT-9 and NRK-49F; interestingly, TGF- β 1 increased BMP-6 and OPN mRNAs in NRK-52E. Collectively, BMP-6 and OPN participate in progressive renal fibrosis through autocrine/paracrine stimulation by TGF- β 1.

P-71***Cisplatin induces distal tubular injury in cynomolgus monkeys**

○Ryosuke Kobayashi¹⁾, Daiki Kobayashi²⁾, Takashi Hirashima²⁾,
Atsuko Miki²⁾, Hideki Harada²⁾, Yasuyuki Oonishi²⁾,
Naoaki Yamada¹⁾, Takuya Doi¹⁾, Takeshi Kanno¹⁾, Yumi Wako¹⁾,
Minoru Tsuchitani¹⁾

¹⁾Pathology Department, Nonclinical Research Center, LSI Medience Corporation, ²⁾Safety Assessment Department, Nonclinical Research Center, LSI Medience Corporation

[Background] Cisplatin (CP) nephrotoxicity has been intensively studied in rats but not in monkeys. It is important that the CP induced lesions in the monkeys are accurately understood. [Material and Method] Cynomolgus monkeys were administered a single i.v. injection of CP at doses of 0.5, 1.5, and 5 mg/kg (n=5, 5, and 3). Histopathological and immunohistochemical analysis were carried out. These 13 cases were also subdivided into 3 groups based on the degree of tubular injury: not injured; Non-IJ, mildly injured; M-IJ, and severely injured; S-IJ. [Result] In 4 cases of the 0.5 and 1.5 mg/kg groups, swelling tubular epithelium was scattered in the cortex and outer medulla (M-IJ group). In 3 cases of the 5 mg/kg group, extensive tubular degeneration was seen (S-IJ group). Immunohistochemistry revealed that the injured tubule was a distal tubule. Additionally, calbindin increased in urine of the M- and S-IJ groups. [Conclusion] CP mainly induces distal tubular injury in cynomolgus monkeys.

P-72**Chronic Ingestion of High Dosed Phikud Navakot Extraction Induces Mesangiolytic in Rats with AQP-1 Downregulation**

○Sumate Ampawong¹⁾, Kanchana Kengkoom²⁾

¹⁾FTM-MU, Bangkok, Thailand, ²⁾NLAC-MU, Nakorn-Pathom, Thailand

Phikud Navakot (PN) is commonly used as Thai traditional medicine. Little is known about chronic toxicity effects of its extracts. Repeated dose as 10, 100, 1,000 mg/kg/day of the extracts were randomly submitted to Sprague Dawley rats. Histopathological study was performed on day 90. There was not found treatment-related gross and histopathological changes in hearts, livers, lungs, and spleens at 10 and 100 mg/kg/day dosages. Interestingly in the kidneys, at the highest dose, the mesangiolytic was significantly found when compared to 10, 100 mg/kg/day dosages and control. The lesions were ranked from dissolution of mesangial cells, glomerular endothelial swelling, capillary aneurysm and glomerular cyst. Moreover, aquaporin-1 expression was significantly down-regulated in the glomeruli with mesangiolytic when compared to intact glomeruli. This may be referred to imbalance of vasculo-endothelial function. We speculate that high dose of PN may accelerate mesangial cell injury then affects to the endothelium and its closet neighbor cells. Obtained results suggest that only high dose of PN is relatively toxic herb in association with mesangiolytic.

P-73**Comparison of Renal Biomarkers with Glomerular Filtration Rate in Gentamicin-Induced Acute Kidney Injury in Dogs**

○Hiroshi Satoh¹⁾, Koichi Yabe²⁾, Ryosuke Iwama¹⁾, Toshihiro Ichijo¹⁾, Kiyoshi Takasuna²⁾, Kazuhisa Furuhashi¹⁾

¹⁾Co-operative Department of Veterinary Medicine, Iwate Univ., ²⁾Daiichi Sankyo Co., Ltd.

[Aim] The aims of the present study were to determine the relationship between 14 renal biomarkers and GFR in male beagle dogs receiving gentamicin and to assess the relative sensitivity of these biomarkers. [Materials and Methods] Gentamicin was administered subcutaneously at 40 mg/kg/day for 7 consecutive days. Control dogs receiving physiological saline solution. Renal biomarkers included blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine and urinary ALB, cystatin C, KIM-1, L-FABP, NAG, NGAL, glucose, Ca, IP, Na, K and Cl and GFR were measured on days -1, 4 and 8. At termination, the kidneys were pathologically evaluated. [Results and Conclusion] Increased urinary cystatin C and decreased GFR occurred from day 4 and were detected before increases in BUN and Scr concentrations and changes in other urinary parameters. Microscopical examination revealed extensive necrosis of proximal tubules with hyaline casts in the kidney of treated dogs. In conclusion, urinary cysteine C, a non-invasive indicator, measured in parallel with GFR, can better detect the initial stages of acute kidney injury.

P-75***Spontaneous glomerulonephropathy in a female Crl:WI(Han) rat**

○Aya Goto¹⁾, Yuki Seki¹⁾, Yoshikazu Taketa¹⁾, Etsuko Ohta¹⁾, Kyoko Nakano-Ito¹⁾, Akira Inomata¹⁾, Kazuhiro Hayakawa²⁾, Jiro Sonoda¹⁾, Satoru Hosokawa¹⁾

¹⁾Tsukuba Drug Safety, Eisai Co., Ltd., ²⁾Preclinical Safety Research Laboratories, Sunplanet Co., Ltd.

Spontaneous glomerular changes in young rats is rare. We have experienced a glomerular change in a young female rat, and closely examined the histopathological characteristics of the lesion. The rat is 9-week-old female Crl:WI(Han) in a control of a toxicity study. The kidney sections were stained with HE, PAS, and PAM. Electron microscopic examination was also performed. [Result and Conclusion] No macroscopic changes were noted at necropsy. In histopathology, diffuse glomerular changes characterized by enlarged podocytes with eosinophilic materials which were positive for PAS and PAM staining. No changes were noted in mesangium and basement membrane. In electron microscopy, there was loss or fusion of foot process of podocytes with various-sized secondary lysosomes in the cytoplasm. Associated glomerular lesions, tubular degeneration/necrosis and hyaline cast were observed. Based on above findings, the kidney change was diagnosed as glomerulonephropathy. The spontaneous glomerulonephropathy in young rats is rare and provides valuable information for historical background in this strain.

P-74**Gentamicin-induced glomerulosclerosis in juvenile rats**

○Kiyonori Kai, Tetsuya Ohsawa, Kumi Honda, Satoko Sato, Noriyo Niino, Munehiro Teranishi, Wataru Takasaki

Daiichi Sankyo Co., Ltd., Medical Safety Research Laboratories

[Materials and methods] Gentamicin (30 mg/kg) was subcutaneously injected to male Sprague-Dawley rats for 20 days, and clinicopathological examination and gene analysis were performed on the Day of recovery 1, 9 16 and 30.

[Results] On the recovery Day 1, vacuolation and necrosis of proximal tubular epithelium accompanied with regeneration of tubular epithelium, dilatation of tubule, and hypodysplasia of medulla were noted. Glomerulosclerosis characterized by swelling of podocyte and increased mesangium cells and matrix was seen, and phosphorylated Stat 3 and alpha-SMA positive cells were immunohistochemically identified. Angiotensinogen and albumin tended to raise in the latter recovery period. On the recovery day 9, glomerulosclerosis were worsened by increased PAM positive fiber and decreased capillary blood vessel. In the gene expression analysis, common feature both in the cortex and medulla on Days 1 and 9 were increased expression of SOCS3 and TGF-beta1.

[Conclusion] Glomerulosclerosis were noted in 20-day study of gentamicin of juvenile rats and was worsened during recovery period, and it was considered to be related to renin-angiotensin system.

P-76***Effects of MTBITC at high dose in the urinary bladder in male F344 rats**

○Isamu Suzuki^{1,3,4)}, Young-Man Cho¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Jun-ichi Akagi¹⁾, Akiyoshi Nishikawa²⁾, Yasushi Nakamura⁵⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Div. Pathol., ²⁾Biol. Safety Res. Center, Natl. Inst. Health Sci., ³⁾BoZo Research Center Inc., ⁴⁾Pathogen. Vet. Sci., United Grad. Sch. Vet. Sci., Gifu Univ., ⁵⁾Dept. Food Sci. Nutr. Health, Kyoto Pref. Univ.

[Aim] We previously demonstrated the chemopreventive effects of 4-methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC) in rats at low dose. We now investigated the effect of MTBITC at high dose in the urinary bladder.

[Methods] (1) Male 6-week-old F344 rats were fed with up to 1000 ppm MTBITC- or Phenethyl isothiocyanate (PEITC)-diet for 14 days. The urinary bladder was investigated histopathologically.

(2) Male 6-week-old F344 rats were treated with up to 90 mg/kg MTBITC or PEITC by gavage for 3 days. Comet assay in the urinary bladder and micronucleus assay in the bone marrow were examined. [Results] (1) Significant increase of organ weight, and degenerative changes in the urinary bladder were seen at 1000 ppm MTBITC or PEITC. Changes tended to be stronger in PEITC group. (2) The % tail DNA was not affected by MTBITC or PEITC treatment.

[Conclusion] It was suggested that the administration of MTBITC at high dose may cause the toxicity on urinary bladder in rats. Micronucleus assay is ongoing.

P-77* **γ H2AX as a biomarker to detect genotoxicity and carcinogenicity to urinary bladder of rats**

○Takeshi Toyoda¹⁾, Young-Man Cho¹⁾, Jun-ichi Akagi^{1,2)},
Yasuko Mizuta¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Div. Pathol., Natl. Inst. Health Sci., ²⁾Div. Pharmacol., Natl. Inst. Health Sci.

[Background] In this study, we evaluated γ H2AX expression in chemical-treated rats to detect genotoxicity and carcinogenicity to urinary bladder.

[Methods] Six-week-old male F344 rats were treated with *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)-nitrosamine (BBN) and 2-nitroanisole (2-NA) (genotoxic carcinogen), melamine and uracil (non-genotoxic carcinogen) and 2,2-bis (bromomethyl)-1,3-propanediol (BMP) and phenethyl isothiocyanate (PEITC) (non-carcinogenic, genotoxicity \pm) for 4 weeks. Animals were sacrificed at the 4th or 6th week, and immunohistochemistry for γ H2AX was performed in urinary bladders.

[Results] At week 4, γ H2AX expression ratio (positive cells/1000 cells) were increased in BBN (76 ± 21) and 2-NA (111 ± 37) groups compared with the controls (0.8 ± 0.6). In melamine, uracil, BMP and PEITC groups, γ H2AX expression was 16 ± 11 , 11 ± 11 , 8.3 ± 6.6 and 26 ± 9.0 , respectively. Two weeks after withdrawal, although γ H2AX expression was reduced in all groups, it remained in BBN (17 ± 1.9) and 2-NA (19 ± 3.4) groups. These data indicate that γ H2AX has potential as a biomarker for early detection of genotoxic carcinogen in the urinary bladder.

P-78***Chemopreventive effects of luteolin on rat prostate carcinogenesis**

○Aya Naiki-Ito, Hiroyuki Kato, Shugo Suzuki, Shinya Sato,
Toshiya Kuno, Satoru Takahashi

Dept. Exp. Path. & Tumor Biol., Nagoya City Univ. Grad. Sch. Med. Sci

[Background] The present study focused on the effect of luteolin, which has antioxidant properties, on prostate carcinogenesis using the transgenic rat for adenocarcinoma of prostate (TRAP) model. [Methods] Six-week-old male TRAP were fed basal diet or diet with luteolin (20 or 100 ppm) for 8 weeks. Each group consisted of 12 rats and prostate tissues were collected from each animal for the histopathological, gene and protein expression analysis. [Results] Luteolin decreased the incidence of adenocarcinoma in lateral prostate, and suppressed the progression of prostate carcinogenesis in lateral and ventral prostate. The Ki67 index was significantly decreased and the percentage of apoptotic cells was increased by luteolin. Reduction of reactive oxygen species with suppression of mRNA expression of Gpx2 and Ho-1, which are oxidative stress defense genes, by luteolin was confirmed. Western blot revealed that inactivation of Erk and down-regulation of cyclin D1 expression by luteolin treatment. [Conclusion] Luteolin is a potential chemopreventive agent for prostate cancer through the regulation of oxidative stress level.

P-79***Suppressive effects of HDAC inhibitor OBP-801 on the development of rat invasive prostate cancer**

○Shinya Sato, Shugo Suzuki, Aya Naiki-Ito, Hiroyuki Kato,
Toshiya Kuno, Satoru Takahashi

Dept. of Exp. Pathol. And Tumor Biol., Nagoya City Univ.

[INTRODUCTION] Histone deacetylase inhibitor (HDACi) promotes histone acetylation and regulates many cellular functions. In this study, we examined the effect of HDAC inhibitor, OBP-801, on the development of invasive prostate cancer, using Transgenic Rat for Adenocarcinoma of Prostate (TRAP) rat. [Materials & Methods] Silicon tube containing 40mg testosterone propionate was transplanted into subcutis of 6 week male TRAP rats. OBP-801 (generously gifted from Oncolys biopharma) (2mg/kg/week, treatment group) was given intravenously to TRAP rats for 8 weeks. [Results] Body weights and organ weights were not significantly different among groups. Foci of microinvasion of prostate cancer were observed in both groups. The number of focus of microinvasion of cancer in ventral prostate in treatment groups (2.1 ± 0.9) were significantly decreased compared with that of control group (5.9 ± 3.3 , $p=0.0021$). [CONCLUSION] Present data suggests that OBP-801 may suppress prostate cancer invasion without side effects. We further analyze genetic or epigenetic effects of HDAC inhibitor on prostate cancer invasion.

P-80**Chemopreventive effect of pioglitazone on the rat prostatic carcinogenesis**

○Shugo Suzuki^{1,2)}, Shinya Sato¹⁾, Hiroyuki Kato¹⁾, Aya Naiki¹⁾,
Toshiya Kuno¹⁾, Satoru Takahashi¹⁾

¹⁾Dept. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., ²⁾Pathol. Div., Nagoya City East Med. Ctr.

[Aim] Pioglitazone (PGZ), a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma agonist, is a drug for diabetes treatment. Recent reports that it induces rat bladder carcinogenesis, but reduces colon or liver carcinogenesis. In this study, we employed transgenic rats for adenocarcinoma of prostate (TRAP) model to clarify the discrepancy. Male TRAP rats were gavaged with PGZ (0, 1 and 5 mg/kg) for 8 weeks. [Results] There were no differences of body, liver and kidneys weights. The incidence of prostate cancer in ventral prostate was 100% among all groups, but that in lateral prostate was decreased in PGZ-treated rats. The percentage of carcinoma area in ventral prostate was significantly reduced by PGZ in a dose dependent manner, but not significantly in the lateral prostate. Positivity of Ki67 for analysis of cell proliferation in the ventral prostate was also significantly reduced by PGZ. Decreased cyclin D1 expression in addition of inactivation of both p38 MAPK and NF-kB was detected in the PGZ-treated groups. [Conclusion] Our data suggest that PGZ possess an anti-carcinogenic property for prostate cancer.

P-81***Sensitive window of the delayed effect induced by the neonatal exposure to ethynylestradiol**

○Ryohei Ichimura^{1,2,3}, Miwa Takahashi¹, Tomomi Morikawa¹, Kaoru Inoue¹, Kento Usuda², Gen Watanabe², Midori Yoshida¹

¹National Institute of Health Science, Division of Pathology, ²Tokyo University of Agriculture and Technology, ³Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

[Aim] We previously reported that exposure to ethynylestradiol (EE) at post natal day (PND) 0 caused delayed effect characterized by the early onset of age-matched abnormal estrous cycle, and prior attenuation of KiSS1 mRNA and LH surge. In the present study, we investigated the sensitive window of the delayed effect. [Materials and methods] EE20µg/kg was subcutaneously injected to female Wistar rats at PND0, 5, 10 and 14, respectively. At 10 weeks of age, artificially induced LH surge and hypothalamic KiSS1 mRNA expression were analyzed. Other animals were maintained until 40 weeks for monitoring of estrous cycle. [Results] PND0, 5 and 10 groups showed early onset of abnormal cycle, reduction of LH surge and decreased KiSS1 mRNA expression. In PND14 group, slight earlier increase of the number of animals showing abnormal cycling was observed. [Conclusion] These results indicate that sensitive window of delayed effect is open until PND10, longer than PND1-5 when was considered to be the most sensitive for the neonatal estrogens effect.

P-83***Impaired folliculogenesis in chimeric mice with human hepatocytes**

○Miwa Takahashi¹, Chise Tateno^{2,3}, Yuji Ishida^{2,3}, Kaoru Inoue¹, Midori Yoshida¹

¹Div. Pathol., Natl. Inst. Health Sci., ²PhoenixBio Co., Ltd., ³Liver Research Project Center, Hiroshima Univ.

[Aim] PXB mice are chimeras with humanized livers produced by transplanting human hepatocytes into uPA/SCID mice. Although most studies using PXB mice have involved the liver, it is important to understand the characteristics of other organ systems for examination of physiologic responses to drugs and viruses. [Methods] We conducted a histopathologic examination of pre- (3-wk-old) and post-transplant mice (5-, 7-, and 10-wk-old) with a focus on the development of female reproductive organs. [Results] Severe atrophy of the ovaries, uterus, and vagina was apparent at all ages examined. There were no abnormal structures in the ovaries, and folliculogenesis from primary to small antral follicles was observed; however, there were no large antral follicles, Graafian follicles, or corpora lutea. Impairment of folliculogenesis was not associated with the replacement index of human hepatocytes in the liver. [Discussion] The follicular development in PXB mice stopped during the maturation process of antral follicles, and ovulation did not occur. The genetic background of uPA/SCID mice might be involved in impaired folliculogenesis.

P-82**The histological features of female reproductive organs at each estrous cycle in B6C3F1 mice**

○Yuko Yamaguchi, Kayoko Kudou, Shinichiro Ikezaki, Ryou Ando, Tsubasa Saito, Kazutoshi Tamura, Toru Hoshiya

BoZo Research Center Inc.

[Background]The number of developmental and reproductive toxicity studies and repeated-dose toxicity studies in mice are very few. Therefore, the detailed histology of female reproductive organs of mice associated with estrus cycle is not known well. We introduce the histological features in each estrous cycle, with differences from rats.

[Materials and methods]Using B6C3F1 female mice (26 animals at 15-16 weeks of age, and 40 animals at 19 weeks of age), HE-stained specimens of the ovary, uterus and vagina were observed. We checked the estrus cycle using vaginal smears taken in the morning on autopsy day.

[Results]We classified the estrus cycle using the histological feature of vagina in five stages (proestrus, estrus, early metestrus, late metestrus and diestrus). The histological features were as follows.

Ovary: The process of new corpus luteum was different from that of rats.

Uterus: In proestrus, stromal edema was prominent.

Vagina: In proestrus, the length of the lucent cell was short and the arrangement was irregular. Many leukocytes infiltrated in the surface of epithelium. In early metestrus, apoptotic cells were observed.

P-84***CD4⁺ T cell transfer induces oophoritis in SCID mice**

○Shiori Takata, Ryuichi Nakamura, Tomonari Nishimura, Taehito Ochiai, Ryo Watanabe, Ryosuke Yoshioka, Hiroyuki Ogasawara

Asubio Pharma Co., Ltd.

Introduction: T cell transfer mouse model is well known to induce chronic colitis. Here, we report a distinctive oophoritis found through histopathological analysis of this model. Material and method: Naive CD4⁺ T cells collected from the spleen of BALB/c mice were administered intraperitoneally to 11-week-old female SCID mice. The ovary, uterus, and vagina were collected on days 10, 20, and 30 after T cell transfer, and were examined histopathologically. Result: On day 20, secondary follicles, corpus luteum (CL), and interstitial glands were infiltrated with CD3⁺ T cells and F4/80⁺ macrophages. On day 30, the infiltration markedly increased compared to that on day 20. Associated with this change, increased atretic follicle, loss of CL, atrophy and mucification of vaginal mucosa were observed, and histological appearance of uterus was diestrous. Conclusion: We found the oophoritis characterized by T cell infiltration in the CD4⁺ T cell transfer SCID mouse model. Ovarian atrophic lesions linked to estrous cycle arrest were observed in the advanced stage. These lesions are considered to be similar to premature ovarian failure associated with autoimmune disease in human.

P-85**Spontaneous tumors in C3H-BALB/c background p53+/- mice**

○Toshio Imai, Teruo Komatsu, Naoaki Uchiya

Central Animal Division, National Cancer Center Research Institute

[Aim] Many genetic engineered mouse mammary tumor models have been established, however, all tumors developed in the majority with FVB or C57BL genetic background are ER/PR-negative. By contrast it was reported that some tumors show ER/PR-positive induced in p53+/- mice with BALB/c background. In the present study, p53+/- mice with C3H background were crossed with BALB/c mice, and spontaneous tumor induction in the F1 mice was observed to confirm ER/PR-positive mammary tumor induction. [Materials and methods] Cervix, thorax and abdomen of the mice were palpated once a week to detect mammary tumors. For endpoints of this study, mice were sacrificed when detecting over 10% tumor volume of body weight. [Results and discussion] An ER alpha-positive mammary adenocarcinoma, an osteosarcoma and transitional cell carcinoma in situ were observed in mice sacrificed at 39, 42 and 53 weeks of age, respectively. Pulmonary metastasis of the mammary carcinoma and the osteosarcoma was found. Mammary adenocarcinomas were rarely observed in p53+/- mice with C57BL background, whereas it was suspected that mammary adenocarcinomas were more common in p53+/- mice with BALB/c background.

P-86***Background Data of Testicular Tumors in Sprague Dawley Rats**

○Yasufumi Ota, Atsushi Shiga, Kazushige Hasegawa, Masayo Hosoi, Rumiko Miyazima, Shigeaki Takami, Isao Narama

Biosafety Research Center (BSRC)

[Object]F344 rats are inadequate to assess the testicular tumorigenicity because of high incidence of spontaneous interstitial cell tumors (ICT). We compare the incidence and morphological features of testicular tumors in SD rats with background data of F344.[Materials]Total 150 SD rats were kept without any treatment for 2 years to obtain background data for carcinogenicity study. [Results]Testicular tumor was detected in 5 rats. Microscopically, all tumor masses were small and localized. Tumors were diagnosed as seminoma in 2 cases and ICTs in 3 cases. The tumor cells of seminoma were varied from small spermatogonia-like cell to large primary spermatocyte-like cells mingled with large cells with huge nucleus or multinucleated giant cells and infiltrated into the inter-tubular space. ICTs consisted of large cells with abundant eosinophilic cytoplasm. Cubic or columnar epithelial cells with round or elongated nucleus formed glandular structures or surrounded calcified focus focal. [Conclusion]The incidence of ICTs ranged from 78.0 to 98.3 (average 89.1)% but seminoma has not been detected in the background data of F344 rats in our laboratory from 1992 to 2005. The testicular tumor was much different in two rat strains.

P-87***Seasonal effects on the testes and epididymides of the hamsters raised in a laboratory animal facility**

○Akiko Nakamura/Anagawa, Kochi Kakimoto, Katsuhiro Miyajima, Yuzo Yasui, Yusuke Kemmochi, Kaoru Toyoda, Eriko Taniai, Akemi Takahashi, Toshiyuki Shoda

Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.

[Aim] Hamsters are a seasonally breeding species. In the animals exposed to natural daylight and temperature, there is a seasonal variation in the size and weight of the reproductive organs, with the lowest weights found during the winter months. During this time, spermatogenesis is reduced and the testis is regressed. Seasonal effects on the reproductive organs in the hamsters raised in a laboratory animal facility where environmental conditions are controlled and regulated throughout the year were investigated.

[Materials & Methods] 20 Syrian hamsters (Slc:Syrian) at 9 weeks of age were received from a breeder every two months for a year. The animals were inspected and acclimated in an environmentally controlled room (temperature of 23 ± 3 °C and a 14/10 hours light/dark cycle) and were necropsied at 10 weeks of age. The testes and epididymides were weighed and microscopically examined.

[Results & Conclusion] No seasonal variation was observed in the organ weight and microscopic examination of the testes and epididymides in the animals.

P-88**Adenocarcinoma of Bilateral Ampullary Glands of Prostate in a Sprague-Dawley Rat**○Masaya Motohashi¹⁾, Keisei Kimura¹⁾, Hiroyuki Takahashi²⁾, Tomoko Mutou³⁾, Tomo Inomata¹⁾, Masao Asari¹⁾, Masahiro Ikegami²⁾, Shin Wakui¹⁾¹⁾Dept. Toxicol., Lab. Anim. Sci., Vet. Anat., Azabu Univ. Sch. Vet. Med., ²⁾Dept. Pathol., The Jikei Univ. Sch. Med., ³⁾Drug Safety Testing Center

Spontaneously occurring proliferative lesions of the male accessory sex glands are infrequent in the various strains of rats. In rodents, the ampullary glands are embedded in the prostate. Although two cases of spontaneous atypical hyperplastic lesions of the ampullary gland in Wistar rats were previously described, adenocarcinoma and/or adenoma in this gland have not been reported. The present study describes adenocarcinomas in the bilateral ampullary glands in a 52-week-old intact male Sprague-Dawley rat housed as part of a control group in a toxicological experiment. At necropsy, the body weight (644.4g) and weight of the prostate with ampullary glands (2.75g) were similar to those of the same group, and the prostate had a normal gross appearance. Histopathologically, the bilateral ampullary glands revealed microinvasive adenocarcinomas without vascular invasion, several adenomas, and much atypical hyperplasia. Other parts of the male accessory sex glands did not show proliferative lesions.

P-89***Gene Expression Profiling of Streptozotocin-induced Pancreatic Endocrine Tumors in Rats**

○Yuki Kato^{1,2)}, Chiaki Kondo¹⁾, Takako Miyoshi¹⁾, Kae Fujisawa¹⁾, Hideyuki Miyauchi¹⁾, Masako Kaneto¹⁾, Nobuo Takasu¹⁾, Motonobu Ueno¹⁾, Yusaku Masago¹⁾, Tomohiko Okuda¹⁾, Ryo Yoshimoto¹⁾, Hideo Yukioka¹⁾, Takeki Uehara¹⁾, Takeshi Izawa²⁾, Mitsuru Kuwamura²⁾, Jyoji Yamate²⁾

¹⁾Shionogi & CO., LTD., ²⁾Osaka Prefecture University

[Background]

Pancreatic endocrine tumors (PETs) are common in aged or streptozotocin (STZ) treated rats. This study aimed to identify biomarkers supporting the differentiation between spontaneous and induced PETs which has similar histopathological features.

[Methods]

6-week-old male SD rats were sacrificed 8-10 months after a single treatment with STZ. The pancreas was examined histopathologically and microarray analysis was performed on frozen islets isolated by a laser microdissection.

[Results]

PETs were noted in almost half the treated rats. Characteristic features in hyperplasia and PET given STZ were differential expression of genes included in cell cycle and *p53* signaling pathway compared with those of normal and hyperplastic islet of controls. Hierarchical clustering on altered genes revealed distinct differences between spontaneous and treated hyperplasia.

[Discussion]

The results provide the possibility that these identified genes permit an accurate differentiation between spontaneous and induced PETs.

P-91***Changes in plasma concentrations of corticosterone and its precursors in ketoconazole-dosed rats, and its relationship with pathological changes in the adrenal**

○Tomoaki Tochitani, Akihito Yamashita, Mami Kouchi, Yuta Fujii, Izumi Matsumoto, Izuru Miyawaki, Toru Yamada, Hitoshi Funabashi

Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

[Background] Methods to assess drug effects on adrenal steroidogenesis are limited.

[Aim] Simultaneous measurement of multiple steroids is now possible. Here, we evaluated the usefulness of this measurement to assess drug effects on adrenal steroidogenesis.

[Materials and Methods] Ketoconazole was administered to rats for 7 days. Blood was sampled 6 and 24 h after the final dosing. The adrenal was subjected to histopathology and mRNA expression analysis of steroidogenic enzymes. Plasma concentrations of corticosterone, deoxycorticosterone (DOC), progesterone (PROG) and pregnenolone were measured simultaneously.

[Results] In the adrenal, the zona fasciculata/reticularis were vacuolated and swelling, and CYP11A1 expression was high. DOC and PROG were high at 6 h. There was no significant change in the other steroids.

[Conclusion] The changes were thought to be reflecting inhibited steroidogenesis and compensation for it. These results suggest simultaneous measurement of multiple steroids can accurately and sensitively assess drug effects on adrenal steroidogenesis.

P-90***Histopathological Study on Effect of Aminoglutethimide in Mouse Adrenal Gland**

○Mayu Mutsuga, Yoshiji Asaoka, Naoko Imura, Tomoya Miyoshi, Yuko Togashi, Ryoji Hayashi

Toxicology and Pharmacokinetics Laboratories, Pharmaceutical Research Laboratories, Toray Industries, Inc.

[Aim] We examined histopathological changes of the adrenal glands in mice treated with the steroidogenesis inhibitor aminoglutethimide (AG). **[Methods]** Male ICR mice were treated with AG for 5 days. The adrenal glands were excised, stained with HE and Sudan Black, and immunostained for LAMP-2 and adipophilin. An electron microscopy was also performed. **[Result]** Cytoplasmic vacuoles were seen in the zona fasciculata cells and the membranes were positive for adipophilin and LAMP-2, indicating they were enlarged lipid droplets and lysosomes. An electron microscopy revealed vacuolated mitochondria, enlarged lipid droplets, and enlarged lysosomes including lamellar bodies or mitochondria in the zona fasciculata cells. **[Discussion]** AG inhibits an enzyme converting cholesterol to pregnenolone in mitochondria; therefore, vacuolated mitochondria, enlarged lipid droplets were considered to be caused by the accumulation of cholesterol. Furthermore, enlarged lysosomes with lamellar body and mitochondria would reflect the process of degradation of damaged mitochondria in lysosomes.

P-92***Permeability of skin to nano silver particles after the epidermal skin barrier is disrupted**

○Fumiaki Kumagai¹⁾, Takayuki Seki¹⁾, Aki Matsumoto¹⁾, Mami Furuya¹⁾, Yuki Fukunaga¹⁾, Mai Todoroki¹⁾, Akiko Chisaka¹⁾, Kenji Usami¹⁾, Satoshi Noguchi¹⁾, Hideki Marumo¹⁾, Yoshiaki Saito¹⁾, Yasuo Yoshioka²⁾, Yasuo Tsutsumi²⁾, Makiko Kuwagata¹⁾

¹⁾Hatano Research Institute, Food and Drug Safety Center, ²⁾Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

To examine the permeability of skin to nano silver particles, SD rat back skin was exposed to 5 nm Ag (nAg) or silver nitrate (Ag⁺) transcutaneously for 24h, after the epidermal barrier was disrupted by tape stripping (TP) or acetone wiping (AC). Systemic toxicity was examined hematologically, blood biochemically and histopathologically. Although parakeratosis and cell infiltration were observed in the skin following exposure to nAg after TP or AC, no Ag-specific changes were observed. By ICP-MS, silver was detected in the skin in both, the nAg and Ag⁺ groups, after TP or AC. In the Ag⁺ group after TP, silver was also detected in the liver, but no abnormal histopathological changes were observed. In the blood, silver was below the detectable level in all the rats. No adverse effects were observed on hematological and blood biochemical examination. Our results indicate, that ionized nAg can transcutaneously infiltrate the body but will not induce any acute toxicity.

P-93***Characterization of tumor-associated macrophages (TAMs) in the RMM rat melanoma model**

○Alexandra Bondoc, Chisa Katou-Ichikawa, Golbar Hossain Md., Miyuu Tanaka, Takeshi Izawa, Mitsuru Kuwamura, Jyoji Yamate

Osaka Prefecture University Veterinary Pathology

Tumor-associated macrophages (TAMs) have complex functions in their interactions with neoplastic cells. In the present study, we aimed to investigate the properties of TAMs in the RMM tumor model established by us. RMM tissue fragments were transplanted subcutaneously into F344 male rats. Tumor nodules of 0.5, 1, 2 and 3 cm in diameter were collected. There was no significant difference in the number of macrophages positive to Iba-1, CD68, CD163 and CD204 between 0.5, 1, 2 and 3 cm tumors. However, in 3 cm tumors there was a significant decrease in number of MHC class II⁺ cells. MHC class II⁺ cells had a different distribution pattern, with highly positive areas (MHC II^{high}) and poorly staining areas (MHC II^{low}). Real-time RT-PCR analyses showed that MHC II^{high} areas had significantly increased mRNA levels of MCP-1, CSF-2, IFN- γ , IL-1 β (for M1) and IL-10 (for M2), while TGF- β , CSF-1, VEGFa (for M2) levels remained unchanged compared with MHC II^{low} areas. MHC class II⁺ cells represented macrophage type with anti-tumor effects. Flow-cytometrical analyses for MHC class II⁺ cells are currently under way.

P-94***Liposarcoma with multiorgan metastasis in a F344 rat**

○Katoh Yoshitaka, Tsuyoshi Ito, Yuko Shimada, Aya Koyama, Naofumi Takahashi, Maki Kuwahara, Takanori Harada

The Institute of Environmental Toxicology

<Animal> A case of a control male F344 rat in a toxicity study (100 weeks of age). The rat was killed because of left femur swelling and bradypnea. A white mass (40 mm in diameter) in the femur was observed along with small multiple masses in the heart, lung and liver at necropsy. <Results> Large histiocyte-like cells and small spindle cells proliferated solidly, and were interfuse each other partially. Various sized intracytoplasmic vacuoles existed in some neoplastic cells. Mitosis was frequent. Multinucleated giant cells and focal aggregation of mature fat were observed in the lung and femur lesions. Necrosis and intercellular eosinophilic matrix were occasionally observed. The intracytoplasmic vacuoles were positive for Oil red-O. Both neoplastic cell types were positive strongly for Vimentin and PCNA, partially for Addipophilin and CD68, and negative for Cytokeratin, α -SMA, and Desmin. <Discussion> First candidate was MFH from cell types and growth pattern. Vacuoles in neoplastic cells were confirmed as fat from above results. Mature fat aggregated in the lung mass was also considered to support the diagnosis of liposarcoma despite the partial positive reaction to CD68.

P-95***Histopathologic findings in congenital kyphoscoliotic Ishibashi rats (ISR)**

○Mizuho Takagi, Yuko Yamaguchi, Kenichiro Kasahara, Masao Takano, Yuzo Asano, Kazutoshi Tamura, Toru Hoshiya

BoZo Research Center Inc.

[Introduction] Ishibashi rats (ISR) are known to have congenital malformation leading to kyphoscoliosis in their lumbar vertebrae and ventricular septal defect (VSD) in their hearts. In the presentation, we introduce the histopathological findings of kyphoscoliosis in ISR.

[Materials and methods] The third lumbar vertebra to the second sacral vertebra were obtained from 72 ISRs (37 males and 35 females) that were 26 weeks old. Hematoxylin-eosin specimens of vertebrae were prepared routinely

[Results and Conclusion] Macroscopically, abnormal curvature was found in 81.9% of ISR (83.8% males and 80.0% females) in various degrees, mainly in the fifth lumbar vertebra to second sacral vertebra. Histopathologically, dysplasia or fusion of adjacent vertebral body endplates and narrowing of articular cavity as a result of small intervertebral disk were observed. Especially, the absent region of the zygapophysial joint corresponded to the flexural area of vertebrae. In addition, there was no significant difference between the length of abnormal vertebral bodies and that of normal vertebral bodies. It was indicated that flexurae of the vertebrae were caused during animal growth.

P-96**Focal chondrocyte dysplasia in the femoral metaphysis in young SD rats**

○Noriaki Ishigami, Daisuke Hibi, Atsuko Murai, Kenji Nakamura, Ai Hashimoto, Koji Shimouchi

Discovery Research Laboratories, ONO Pharmaceutical Co., Ltd.

Background. Spontaneous bone lesions are less common in young rats. In this report, we describe the spontaneous histological characteristics of focal chondrocyte dysplasias at the femoral metaphysis in several young SD rats. Materials and Methods. Histopathological examination was done for the femur (distal end) of 1085 animals that were collected from CrI;CD(SD) rats at 6 to 19-weeks old. Results. Clusters of chondrocytes at metaphysis were observed in the 16 rats at 6-weeks to 8-weeks old. In the central part of the lesions, compact chondrocytes stack in neat rows were similar to the proliferative zone of growth plate. In the peripheral part of the lesions, large chondrocytes had an apparent space around the cell, which were similar to the hypertrophy zone of growth plate. Histopathologically, these lesions were diagnosed as focal chondrocyte dysplasia. Conclusion. Similar lesions were not observed in the elderly rats (more than 8 weeks-old). Therefore, it was speculated that the lesions occur sporadically in young rats and disappear with its growth. Temporal focal disturbance of the endochondral ossification may be a pathogenesis of the present lesion.

IATP Lecture at JSTP

Responsible Authorship and Publication Practices

R. R. Maronpot

Former Editor and Senior Advisor to Toxicologic Pathology

This presentation will cover recommendations for conduct, reporting, editing and publication of manuscripts in medical journals according to the International Committee of Medical Journal Editors. Topics to be presented include data presentation, criteria for authorship and acknowledgements, identification of abuses of publication practices, dealing with Conflict of Interest, use of correct English syntax and grammar, and discussion of the ethics of publication and ethics of image adjustment for figures and photomicrographs. Concluding remarks will deal with responsibility of journal editors and reviewers and a former editor's perspective on how to get your paper published.

発表者索引

A

安部 絵美 P-19
 阿部 一 P-03, P-04, P-41
 阿部 正義 P-63
 相磯 成敏 P-53, P-66
 安心院 祥三 P-23
 赤木 純一 P-16, P-46, P-76, P-77
 赤堀 有美 P-04
 Ampawong, Sumate P-72
 穴山 久志 SY2-3
 安藤 弘 P-27
 安藤 亮 P-82
 安齋 享征 P-20
 浅野 裕三 P-95
 浅岡 由次 P-90
 浅利 昌夫 P-88
 新 真智 P-60
 厚見 育代 P-02

B

Bae, Han-Ik P-35
 Bae, Jin-Sook P-35
 Bondoc, Alexandra P-93

C

チェンバーズ ジェームズ
 SY1-1, P-09, P-10, P-13, P-14, P-36
 千坂 亜希子 P-15, P-92
 Cho, Young-Man
 P-16, P-46, P-76, P-77

D

堂畑 厚志 P-09
 土居 卓也 P-69, P-71
 土井 悠子 P-56

E

枝元 洋 P-34
 遠藤 克己 P-11

F

Fendl, Diana P-22
 Franklin, Robin P-06
 藤井 悦子 SY2-1

藤井 雄太 P-91
 藤岡 正喜 P-47, P-48, P-58
 藤澤 可恵 P-89
 藤原 壮志 P-17
 深町 勝巳 P-26, P-62
 福田 良 SY2-3
 福永 八千代 P-08, P-17
 福永 裕基 P-92
 福島 昭治 P-50, P-53, P-66
 福嶋 達人 P-05
 船橋 斉 P-91
 古濱 和久 P-73
 古川 文夫 P-56
 古川 浩太郎 P-23
 古川 賢 P-63
 古谷 真美 P-92
 二口 充 P-26, P-62

G

魏 民 P-47, P-48, P-50, P-58, P-67
 ゴルバー ホサイン エム P-70
 Gong, Bo-Ho P-35
 後藤 彩 P-05, P-39, P-75

H

萩原 仁美 P-32, P-33
 羽倉 昌志 P-39
 浜村 政夫 P-07
 原 明 P-38, P-43
 原田 英樹 P-71
 原田 孝則 P-94
 原ノ園 祐 P-02
 春木 美那都 P-08
 長谷川 和成 P-55, P-86
 長谷川 悠子 P-27
 橋本 愛 P-96
 橋爪 直樹 P-23
 畠山 洋文 P-02
 早川 和宏 P-05, P-39, P-75
 林 大祐 P-21, P-22
 林 亮司 P-90
 林 清吾 P-63
 林 新茂 P-41
 日比 大介 P-54, P-96

平嶋 昂 P-71
 平田 暁大 P-38, P-43
 平田 直 P-46
 広瀬 明彦 P-25
 本多 久美 P-74
 星谷 達 SY2-4, P-34, P-82,
 P-95
 細井 理代 P-55, P-86
 細川 暁 P-05, P-39, P-75
 ホサインエムー ゴルバル P-93
 北條 幹 P-27

I

一條 俊浩 P-73
 市村 亮平 P-44, P-81
 井手 鉄哉 P-10
 伊倉 佐織 P-08, P-17
 飯田 一 P-30
 池田 瑞代 P-68
 池上 雅博 P-88
 池中 良徳 SY1-3
 池崎 信一郎 P-82
 今井 順 P-11
 今井 則夫 P-56
 今井 俊夫 P-85
 今井田 克己 P-28, P-29
 今村 朋美 P-68
 今田中 伸哉 P-04, P-23
 井村 奈緒子 P-90
 猪又 明子 P-25, P-27
 猪又 晃 P-05, P-39, P-75
 猪股 智夫 P-88
 井上 薫 SY2-2, P-44, P-81, P-83
 井上 知紀 P-32, P-33, P-54
 井上 義之 P-23
 入山 昌美 P-41
 石田 雄二 P-83
 石上 紀明 P-96
 石井 真美 P-47, P-50
 石井 雄二 P-45, P-51, P-52,
 P-64, P-65
 石井 幸仁 P-59
 石塚 真由美 SY1-3
 磯部 厚志 P-32, P-33
 板橋 恵 P-03

伊藤 格 P-11
 伊藤 強 P-94
 岩間 亮祐 P-73
 岩田 聖 P-20
 岩谷 綱一 P-32, P-33
 井澤 武史 P-01, P-06, P-60,
 P-70, P-89, P-93

J

Jang, Ho-Song P-18, P-61
 Jeong, Mi-Suk P-61
 Jo, In Geun P-61
 Jung, Won-Hee P-35

K

甲斐 清徳 P-74
 海鉾 藤文 P-27
 梯 アンナ P-47, P-50, P-58
 柿本 恒知 P-59, P-87
 上家 潤一 P-12
 金光 弘幸 P-17
 兼藤 雅子 P-89
 Kang, Boo-Hyon P-35
 Kang, Jin Seok P-18
 Kang, Jong-Koo P-18, P-61
 Kang, Min-Soo P-35
 寒川 祐見 P-41, P-57
 蟹江 尚平 P-28, P-29
 菅野 剛 P-07, P-69, P-71
 笠原 健一郎 P-95
 櫻村 茜 P-24
 片桐 卓 P-53, P-66
 加藤 淳彦 SY2-1
 加藤 寛之 P-40, P-49, P-78,
 P-79, P-80
 加藤 祐樹 P-89
 加藤(市川) 智彩 P-93
 勝田 佳朋 P-59
 河部 真弓 P-56
 川迫 一史 P-07
 花見 正幸 P-08, P-17
 剣持 佑介 P-59, P-87
 Kengkoom, Kanchana P-72
 木島 綾希 P-45, P-51, P-52,
 P-54, P-64, P-65
 菊池 純一 P-23
 Kim, Duyeol P-18, P-61
 金 ウンジュ P-68

Kim, Hak-Soo P-35
 Kim, Kap-Ho P-35
 Kim, Myoung Jun P-18, P-61
 Kim, Tae-Woo P-18
 木村 均 P-11
 木村 啓成 P-88
 木村 真之 P-57
 岸 宗佑 P-28, P-29
 木藤 学志 P-02
 小林 大礎 P-71
 小林 欣滋 P-10
 小林 亮介 P-71
 小林 俊夫 P-23
 兎玉 幸夫 P-44
 Koenig, Andres P-21, P-22
 小池 恒雄 P-11
 小泉 治子 P-02
 爰島 洋子 P-69
 小松 輝夫 P-85
 近藤 千晶 P-89
 小谷 定治 P-05
 河内 眞美 P-91
 小山 彩 P-94
 小山 直己 P-39
 久保 浩子 P-19
 久保 喜一 P-27
 工藤 佳代子 P-82
 隈部 志野 P-07
 熊谷 文明 P-15, P-33, P-92
 久野 壽也 P-40, P-49, P-78,
 P-79, P-80
 Kunze, Marc P-21, P-22
 倉田 昌明 P-02
 栗原 治 P-68
 黒田 雄介 P-63
 黒岩 有一 P-54
 黒滝 哲郎 P-69
 久世 博 P-08
 桑形 麻樹子 P-15, P-92
 桑原 真紀 P-94
 桑村 充 P-01, P-06, P-60,
 P-70, P-89, P-93
 桑田 和倫 P-44

L

Lee, Hye-Yeong P-18
 Lee, Jung-Min P-18
 Lee, Mi Ju P-18, P-61

Lee, Sranna P-35
 Lee, Yong-Hoon P-18, P-61
 Leoni, Anne-Laure P-21
 李 英花 P-35

M

Ma, Dan P-06
 前多 敬一郎 SY1-2
 丸茂 秀樹 P-92
 丸山 潔 P-41
 真砂 有作 P-89
 松本 亜紀 P-92
 松本 泉美 P-91
 松本 正博 P-01, P-10
 松島 圭太 P-17
 松下 久美 P-11
 松下 幸平 P-54
 松浦 哲郎 P-37
 三木 篤子 P-71
 三島 胡桃 P-48, P-67
 見鳥 光 P-01
 満石 三喜男 P-07
 宮城 伶奈 P-60
 美谷島 克宏 P-59, P-87
 宮島 留美子 P-55
 宮川 義史 P-59
 宮内 秀之 P-89
 宮内 泰 P-19
 宮脇 出 P-91
 宮島 留美子 P-86
 三好 貴子 P-89
 三好 智也 P-90
 水上 さやか P-57
 水川 葉月 SY1-3
 水川 真緒 P-12
 水田 保子 P-16, P-77
 望月 英典 P-19
 森川 朋美 P-44, P-81
 森山 亜紀子 P-10
 本橋 昌也 P-88
 本橋 友里恵 P-30
 村井 厚子 P-43, P-96
 村田 洋介 P-36
 武藤 朋子 P-88
 六鹿 麻由 P-90

N

長野 嘉介 P-32, P-33

長澤 明道	P-27
長瀬 孝彦	P-11
永谷 真理子	P-34
内木 綾	P-40, P-49, P-78, P-79, P-80
中江 大	P-25, P-27
中井 誠	P-23
中村 明子	P-59, P-87
中村 賢志	P-96
中村 隆一	P-84
中村 考志	P-76
中野 裕子	P-28, P-29
中野(伊藤) 今日子	P-05, P-39, P-75
仲辻 俊二	P-01, P-10
中山 裕之	SY1-1, P-09, P-13, P-14, P-36
中山 翔太	SY1-3
中澤 朋美	P-34
難波 成任	SL
奈良間 功	P-37, P-55, P-86
根本 真吾	P-02
二瓶 和美	P-36
新野 訓代	P-74
西原 義人	P-17
西川 秋佳	P-16, P-46, P-52, P-54, P-76
西村 友成	P-84
野口 真紀	P-08
野口 聡	P-15, P-92
能美 健彦	P-16, P-51
沼野 琢旬	P-26, P-56
○	
落合 忍仁	P-84
小笠原 裕之	P-84
小縣 昭夫	P-25
小川 久美子	P-16, P-46, P-51, P-65, P-76, P-77
小川 竜也	P-08
小川 哲郎	P-15
大平 東子	P-34
大町 康	P-68
大澤 徹也	P-74
太田 恵津子	P-05, P-39, P-75
太田 毅	P-59
岡田 由美子	P-08
岡崎 孝信	P-10
岡崎 欣正	P-21, P-22

奥田 智彦	P-89
大波 冴子	P-30
大西 康之	P-71
Ordonez, Patricia	P-22
長田 祥秀	P-05
押方 孝文	P-07
大嶋 浩	P-23
太田 泰史	P-55, P-86
尾崎 清和	P-37

P

Paepke, Susanne	P-22
Park, Cheol-Beom	P-18
Park, Sun Hee	P-18, P-61
Pesenti, Enrico	P-22

R

Romano, Ivano	P-22
Rosol, Thomas	EL1
Ryan, Anne M.	STP

S

才 貴史	P-19
齋藤 文代	P-04
斉藤 翼	P-82
斉藤 義明	P-15, P-33, P-92
斉藤 直美	P-01
榊 秀之	P-02
坂本 義光	P-25
坂岡 篤	P-32, P-33
竿尾 光祐	P-28, P-29
笹野 公伸	SY1-4
佐藤 順子	P-69
佐藤 里子	P-74
佐藤 慎哉	P-40, P-78, P-79, P-80
佐藤 洋	P-73
Schnurbus, Raphaela	P-21
Seely, John Curtis	P-69
関 剛幸	P-92
関 由妃	P-05, P-39, P-75
妹尾 英樹	P-53, P-66
瀬沼 美華	P-15
斯波 真理子	P-31
柴田 映子	P-31
柴田 雅朗	P-31
渋谷 淳	P-03, P-04, P-41, P-57
志賀 敦史	P-55, P-86

嶋田 悠子	P-94
下村 衣里	P-48, P-58
下内 孝司	P-96
霜山 奈津美	P-17, P-34
塩谷 元宏	P-05
白木 彩子	P-03, P-04
代田 欣二	P-12
宍倉 恵理子	P-68
正田 俊之	P-59, P-87
庄司 亜香音	P-13
早場 純子	P-32, P-33
萩尾 宗一郎	P-63
Song, Si-Whan	P-35
園田 二郎	P-05, P-39, P-75
菅原 豪	P-12
杉江 茂幸	P-42
勝呂 繭子	P-56
酒々井 眞澄	P-26, P-62
鈴木 啓明	P-30
鈴木 穂高	P-08
鈴木 勇	P-46, P-76
鈴木 周五	P-40, P-78, P-79, P-80

T

多田 幸恵	P-27
高木 みづほ	P-95
高橋 明美	P-59, P-87
高橋 博	P-27
鷹橋 浩幸	P-88
高橋 美和	P-44, P-81, P-83
高橋 尚史	P-94
高橋 智	P-40, P-49, P-78, P-79, P-80
高見 成昭	P-55, P-86
鷹野 正生	P-95
高信 健司	P-53, P-66
高崎 涉	P-74
高須 伸夫	P-89
高須 伸二	P-45, P-51, P-52, P-64, P-65
高砂 浄	P-73
高田 志織	P-84
武田 賢和	P-05, P-39, P-75
玉野 静光	P-56
田村 一利	P-34, P-82, P-95
田中 美有	P-06, P-93
田中 猛	P-03, P-04
田中 卓二	P-40, P-42

谷合 枝里子	P-59, P-87	打屋 尚章	P-85	山田 泰広	P-38
田崎 雅子	P-32, P-33, P-54	上田 耕平	P-19	山際 慶典	P-02
立野 知世	P-83	上原 健城	P-89	山口 裕子	P-82, P-95
鄭 明奈	P-13	上野 元伸	P-89	山川 けいこ	P-28, P-29
寺西 宗広	P-74	梅田 ゆみ	P-53, P-66	山川 誠己	P-34
寺尾 壽子	P-32, P-33	梅村 隆志	P-45, P-51, P-52, P-54, P-64, P-65	山野 莊太郎	P-48, P-58, P-67
寺山 由依	P-37	宇根 有美	P-24	山下 晃人	P-91
栃谷 智秋	P-91	潮 奈々子	P-13, P-14	山手 丈至	EL2, P-01, P-06, P-60, P-70, P-89, P-93
等々力 舞	P-15, P-92	白田 賢人	P-81	柳井 徳磨	P-43
富樫 裕子	P-90	白見 憲二	P-15	矢野 遼	P-70
富田 弘之	P-38	白見 憲司	P-33, P-92	安井 雄三	P-59, P-87
友成 由紀	P-69			横平 政直	P-28, P-29
豊田 薫	P-59, P-87	W		横尾 諭	P-45, P-51, P-52, P-64, P-65
豊田 武士	P-16, P-46, P-76, P-77	涌生 ゆみ	P-71	Yoo, Sang Ku	P-61
坪倉 靖祐	P-23	和久井 信	P-88	吉田 緑	P-44, P-45, P-81, P-83
土谷 稔	P-69, P-71	Waletzky, Alexander	P-21, P-22	吉田 敏則	P-03, P-04, P-41, P-57
土屋 卓磨	P-45, P-51, P-52, P-65	鰐淵 英機	P-47, P-48, P-50, P-58, P-67	善本 亮	P-89
津田 洋幸	P-26, P-62	渡辺 朝子	P-41	吉本 早慧子	P-12
津郷 孝輔	P-24	渡辺 元	P-81	吉岡 亮介	P-84
辻 菜穂	P-63	渡邊 謙一	P-13, P-14	吉岡 靖雄	P-92
塚本 徹哉	P-38	渡邊 諒	P-84	加藤 由隆	P-94
東村 博子	SY1-2	Weber, Klaus	P-21, P-22	雪岡 日出男	P-89
水流 功春	P-05			湯澤 勝廣	P-27
鶴本 和子	P-08	Y		Z	
土屋 卓磨	P-64	矢部 光一	P-73	Zhao, Chao	P-06
堤 康央	P-92	山田 直明	P-71		
U		山田 徹	P-91		
内田 和幸	SY1-1, P-09, P-10, P-13, P-14, P-36				

第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会
講演要旨集

編 集 第31回日本毒性病理学会総会及び学術集会事務局
〒113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1
東京大学大学院農学生命科学研究科獣医病理学研究室
責任者 中山 裕之

印刷・製本 株式会社アイベック

病理関連・受託サービス

バーチャルスライド

<http://www.e-byori.com>

クラウド型サービス



ライカ社製スライドスキャナーで作製したバーチャルスライドを当社サーバーにて保管します
インターネットブラウザで観察でき、学会・セミナー・学生実習などにご利用いただけます
※ 新潟大学歯学部において本サービスを利用した病理学実習が行われています

研究用(実験動物)組織標本作製

- ・細かなご要望に沿った切り出しから標本作製および病理学的評価まで承ります
- ・特殊染色、免疫染色も各種ご相談に応じます

【お問い合わせ先】

株式会社
アマネセル

<R&Dセンター>
〒063-8611 札幌市西区二十四軒1条7丁目35番
TEL: 0120-982-727 FAX: 0120-982-728
E-mail (バーチャルスライド) vs-support@amanecer.co.jp
(標本作製) support@amanecer.co.jp

<東京営業所>
〒173-0014 東京都板橋区大山東町32-16-202
<新横浜出張所>
〒222-0033 横浜市港北区新横浜2-14-8-506
<大阪営業所>
〒541-0046 大阪市中央区平野町1-8-15 マルイト平野町ビル2F

弊社は、ペット動物の病理検査を年間4万件以上実施しており、標本作製は年間15万枚以上の作製スキルとキャパシティを有しております

病理組織標本作製は

さらなる進化へ

「バーチャルスライド受託を開始しました」

HE染色や特殊染色および免疫組織化学染色などの明視野スライドから蛍光重染色などの暗視野スライドまで、病理用スライドをバーチャル化することで、大切な研究用データを半永久的に保存することが可能になりました!

●組織標本作製

HE染色標本作製(医薬品、化学物質、農業GLP:複数場所試験, non-GLP)
特殊染色標本作製(PAS, MT, Azan, Sirius Red, Golgi染色 など多数)
免疫組織化学染色(CD関連, IL抗体, TUNEL, 8-OHdG, 4HNE染色等多数)
凍結切片・凍結非脱灰標本作製(脂肪染色・免疫染色対応)

●組織学的検査

一般病理組織学的検査
開発スクリーニングにおける病理組織学的検討
作用メカニズム・作用部位等の基礎検討における組織学的検討
病態動物における組織学的検討

●病理学的研究コンサルタント

研究企画から最終報告書まで

病理組織標本作製および検査

株式会社 バイオ病理研究所

Biopathology Institute Co.,Ltd

〒873-0511
大分県国東市国東町小原1200-2

TEL:0978-72-0454 FAX:0978-72-2320

E-Mail: mail@biopathology.jp

URL : <http://www.biopathology.jp>



「生」は色鮮やか、さらりとうまい。
キッコーマン「いつでも新鮮 生しょうゆ」シリーズ。

「加熱処理」をしない、しぼりたての
おいしさ。色鮮やかな生しょうゆ
は、現代の嗜好にマッチした、ライ
ト感覚なしょうゆです。

「生しょうゆ」
おいしさ実感レシピは
こちらから
[いつでも新鮮 レシピ](#) [検索](#)

【お問い合わせ】キッコーマンお客様相談センター
☎ 0120-120358 (月～金 9:00～17:00 祝日を除く) <http://www.kikkoman.co.jp/>

kikkoman
おいしい記憶をつくりたい。

文永堂出版の専門書

動物病理学総論 第3版 日本獣医病理学会 (編)

『動物病理学総論 第2版』(2001年刊)を全面改訂。関連諸科学領域の情報を積極的に取り入れ、さらにコアカリーに準拠するよう編集した動物病理学のテキスト。進歩しつつある学問分野の理解に必携の書です。

定価 8,640 円 (本体 8,000 円+税) ISBN 978-4-8300-3245-5 (2013年4月発行)

動物病理学各論 第2版 日本獣医病理学会 (編)

『動物病理学各論』の改訂版。臓器、組織の疾病別にその病理変化を解剖、生理的な部分も含め解説。また、多くの臓器、組織に及ぶ疾病については、「解説」の項目を設け独立させ、詳しい解説をしたテキスト。

定価 12,960 円 (本体 12,000 円+税) ISBN 978-4-8300-3225-7 (2010年4月発行)

動物病理カラーアトラス 日本獣医病理学会 (編)

『獣医病理組織カラーアトラス』に新しい病例、肉眼所見の写真を多数追加。世界でも類をみない動物病理学のカラーアトラス。

定価 16,200 円 (本体 15,000 円+税) ISBN 978-4-8300-3208-0 (2007年2月発行)



弊社ホームページをぜひご覧下さい



／ We really made it! ／

AnaPath and Safety Alliance, a CRO network serving the biopharma, medical device, agrochemical and chemical industries is available in Japan. Please contact us for your testing and regulatory affairs needs.

AnaPathグループは、日本オフィスを開設しました。
 皆様のプロジェクトをAnaPath/セーフティ・アライアンスチームがサポートします。
 まずはお気軽にお問い合わせください。

■ Safety Allianceで実施できるサービス

【毒性試験】

- 急性毒性試験
 - 亜慢性毒性試験
 - 慢性毒性、発がん性試験
 - 催奇形性、繁殖毒性試験
 - in vitro遺伝毒性試験、in vivo遺伝毒性試験
 - トキシコキネティクス測定
 - 経口、経皮、吸入の各種投与経路の試験に対応可能です。
- ※その他、規格外の検討試験などについても、お客様のニーズにあわせてご提案させていただきます。

【薬物動態評価】

- ファーマコキネティクス測定
- 安全性薬理試験
- 溶解度、分配係数測定
- 膜透過性
- 代謝安定性、代謝産物の同定

【その他】

- 各種物理化学性状試験
- 各種環境毒性試験
- 分析法開発及び分析法バリデーション
- 放射性化合物の合成
- 医薬品・医療機器、農薬、工業化学品、バイオサイドの各国登録申請支援・コンサルティング

【試験に使用可能な動物】

- げっ歯動物(ラット、マウス、ハムスター)
 * 遺伝子改変動物を用いた試験も対応可能です。
 - 非げっ歯動物(イヌ、ミニブタ、サル、ウサギ)
- ※その他、魚類、無脊椎動物を用いた試験についても対応可能です。



■ AnaPath Toxicology Consulting Japanの特長

- AnaPath GmbH(スイス)の経験豊富な病理学者やテクニシャンが標本作製から病理組織学的評価まで責任をもって担当します。
- メンバー内に独自の強みと特長をもつ複数の受託試験機関があり、お客様のニーズに最も合致する施設をご提案します。
- AnaPath GmbHの日本直轄オフィスがSafety Allianceの窓口となり、日本語でフルサポートします。