

JSTP

第37回

日本毒性病理学会総会 及び学術集会

講演要旨集

The 37th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

毒性病理リスク評価の進歩と グローバル化

The Progress and Globalization of Toxicologic
Pathological Risk Assessment

年会長

岩田 聖 (ルナパス合同会社 毒性病理研究所)

会期

▶ ライブ配信期間

2021年1月28日(木)・29日(金)

▶ オンデマンド配信期間

2021年1月28日(木) 8:00

~2月26日(金) 17:00

JSTP

日本毒性病理学会

Japanese Society of Toxicologic Pathology

第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会

目 次

第37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
参加者へのご案内	6
座長の先生方へ	9
発表者の方々へ	10
Web 商業展示案内図	12
協賛法人・企業一覧	13
日本毒性病理学会のあゆみ	14
日程表	15
司会・座長一覧	16
プログラム	
年会長特別講演	17
特別講演	17
シンポジウム	17
ワークショップ	19
IATP Maronpot Guest Lecture Series	19
一般演題	20
講演要旨	
年会長特別講演	29
特別講演	30
シンポジウム	32
ワークショップ	44
IATP Maronpot Guest Lecture Series	49
一般演題	53
発表者索引	165

第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会

The 37th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

1. 会 期
(Web 開催) 2021年1月28日(木)・29日(金):
指定講演 (Zoom ライブ配信)
2021年1月28日(木)～2月26日(金):
一般演題 (Confit オンデマンド配信)
2. テーマ 毒性病理リスク評価の進歩とグローバル化
3. 年会長 岩田 聖
(ルナパス合同会社 毒性病理研究所)
4. プログラム委員会
委員長 古川 賢 (日産化学株式会社)
委 員 穴山 久志 (武田薬品工業株式会社)
小川久美子 (国立医薬品食品衛生研究所)
甲斐 清徳 (第一三共株式会社)
加藤 淳彦 (中外製薬株式会社)
渋谷 淳 (東京農工大学)
鈴木 智 (大鵬薬品工業株式会社)
林 新茂 (東京農工大学)
藤原 利久 (株式会社新日本科学)
山口 裕子 (株式会社ボゾリサーチセンター)
義澤 克彦 (武庫川女子大学)
鰐渕 英機 (大阪市立大学)
- (50 音順)
5. 事務局
(会期前) ルナパス合同会社 毒性病理研究所
〒433-8114 静岡県浜松市中区葵東 3-5-1
Tel: 053-522-9853 Fax: 053-522-9854
E-mail: jstp2021secretary@lunapath-jp.com
事務局長: 安齋 享征
(会期中) 浜松アクトシティ (コンgresセンター 31・32 会議室)
〒430-7790 静岡県浜松市中区板屋町 111-1
Tel: 053-451-1111
6. 事務局補佐
株式会社アイベック
〒170-0002 東京都豊島区巢鴨 1-24-12
Tel: 03-6822-9868
E-mail: jstp37ip@ipec-pub.co.jp
7. ホームページ <http://www.ipec-pub.co.jp/37jstp/>

年会長挨拶

第 37 回日本毒性病理学会総会及び学術集会

年会長 岩田 聖

ルナパス合同会社 毒性病理研究所

この度、第 37 回日本毒性病理学会総会及び学術集会の年会長を拝命致しました。

開催に向けてルナパス毒性病理研究所に学術集会事務局を組織し、鋭意準備を進めております。事務局として微力ながら、皆様の後援・協賛を得て無事に大役を果たす所存ですので宜しくお願い致します。

37 回総会及び学術集会は 2021 年 1 月 28 日（木）および 29 日（金）の 2 日間を指定講演のライブ配信、一般演題を 1 月 28 日～2 月 26 日までのオンデマンド配信として開催いたします。また、前日の 1 月 27 日（水）には、例年通りスライドカンファランス、ならびに、日本毒性病理学専門家認定試験の問題解説を予定しています。

心配される新型コロナウイルス感染拡大については、緊急事態宣言が解除された現在も感染のリスクが続いており、予断を許さない状況です。この状況を鑑み、37 回総会及び学術集会は皆様に安心して参加していただける Web 開催で準備させていただくことになりました。学術年会事務局として不慣れな点があるかと思いますが、何卒ご了解頂きますようお願い申し上げます。

日本毒性病理学会は、医薬品・農薬・食品や食品添加物・その他さまざまな化学物質の毒性や発がん性のヒトに対するリスク評価を目的とし、病理形態学的手法や生化学・生理学・分子生物学などの手法を用いた毒性病理学を研究対象とした学術団体です。科学の進歩とともに毒性病理領域でもリスク評価に関わる知識や方法が日々進歩していますが、これらの知恵は広く学会員にグローバル化することが有益です。また、毒性病理学によるリスク評価はレギュラトリーの側面からもデータの標準化やグローバル化が求められています。毒性試験の現場では個体評価から集団評価さらに試験間の評価が必要ですし、さらに毒性試験の結果は実験動物での毒性から人への外挿予測が必要でもあります。このような背景から、今回の年会のテーマを「毒性病理リスク評価の進歩とグローバル化」といたしました。

学会の主役はあくまで参加される会員の皆様です。日ごろの研究成果を発表していただき、Web 開催ではございますが、会員同士の意見交換の場になることを願っております。学会としては特別講演、シンポジウム、ワークショップ、IATP Maronpot Guest Lecture Series、一般演題を、共催セミナーとしてランチョンセミナー、イブニングセミナーを企画しております。

会員の皆様の積極的なご参加を心よりお待ちしております。

参加者へのご案内

※新型コロナウイルス感染症対策について

第37日本毒性病理学会学術年会は、総会および前日に行われるスライドカンファランス・試験解説も含め、Webのみでの開催（Zoomを利用したライブ配信＋Confitを利用したオンデマンド配信）で開催することを決定しました。指定講演（年会長特別講演、特別講演、シンポジウム、ワークショップ、IATP Maronpot Guest Lecture Series）はライブ配信、一般演題はすべてオンデマンド配信となります。皆様のご理解と、多くの方々のご参加をお待ち申し上げます。

●参加者の皆様へ

1. 参加には事前参加登録（2021年1月15日（金）17:00まで、入金は1月19日（火）まで）が必須で、個人単位での参加のみといたします。講演要旨集および参加証（資格ポイント）を郵送いたします。
2. ライブ配信にはZoomウェビナーを利用します。座長、発表者、参加者は、参集せずに所属先や自宅などから参加していただきます。
3. 指定講演（年会長特別講演、特別講演、シンポジウム、ワークショップ、IATP Maronpot Guest Lecture Series）は、Zoomのウェビナー形式での開催となります。Zoomウェビナーに参加するための個別URLは、1月22日（金）頃に「第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会Zoomウェビナー事務局」より下記タイトルのE-mailにてご連絡いたしますので、必ず受信の有無をご確認ください。

・学会1日目（1月28日（木））

「1月28日（木）第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会（指定講演、ランチョン、イブニング）への参加用URLご案内」

・学会2日目（1月29日（金））

「1月29日（金）第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会（指定講演、ランチョン）への参加用URLご案内」

ウェビナーの参加には「サインイン」が必要となります。そのため、学術集会前日までにZoomへの「サインアップ」を済ませておく必要があります。ご注意ください。

Zoomウェビナーへのサインアップ方法、サインイン方法、および質疑応答の方法などは、1月15日（金）頃までにホームページの「参加者へのご案内」にマニュアルを掲載いたしますので、ご確認をお願いいたします。

質疑応答は、原則的にZoomのQ&Aに質問内容をご入力ください。質問や発言の採択は座長に一任させていただきます。Q & Aへの入力がない場合は、座長の先生方から質問の募集の声掛けがあります。質問を希望する場合は、Zoomの「手を挙げる」機能を利用して挙手してください。座長の先生に指名されるとマイクが利用できるようになりますので、直接音声にてご発言ください。なお、年会長特別講演およびIATP Maronpot Guest Lecture Seriesにはライブでの質疑応答はございませんので、ご承知おきください。

4. 一般演題は、Confitを利用したオンデマンド配信です。音声付動画mp4ファイルまたは印刷用PDFファイルを、Confit上で1月28日（木）8:00～2月26日（金）17:00まで視聴できるようにいたします。ConfitへログインするためのログインIDおよびパスワードは、1月22日（金）頃に「jstp37ip@ipecc-pub.co.jp」より、下記タイトルのE-mailにてご連絡を差し上げますので、必

ず受信の有無をご確認ください。

「Confitログイン情報_第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会（一般演題、商業展示）」各演題を閲覧したら、閲覧の記録として「いいね」ボタンを押してください。質疑応答は、Confitのコメント機能を用いて行います。なお、質問や発言は、オンデマンド配信開始1週間後の2月5日（金）17:00までをお願いします。発表者からは、2週間後の2月12日（金）17:00までに回答があります。

5. ランチョンセミナー、イブニングセミナーは、Zoomのウェビナー形式での開催となります。各セミナーの概要は、本誌の「ランチョンセミナーのご案内」、「イブニングセミナーのご案内」をご参照ください。
6. 資料のダウンロードはできません。また、録画・スクリーンショットなどの操作は禁止といたします。

●評議員会及び総会のご案内

日本毒性病理学会 会員各位

拝啓

新春の候 ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、第37回日本毒性病理学会では、通例に従って評議員会及び総会を合同で下記のとおり開催いたします。

本会議は、活動報告と次年度計画をご承認いただく重要な会議となりますので、ご出席の程何卒よろしくお願い申し上げます。

評議員会・総会に参加いただくには、学術集会への参加登録が必要です。なお、評議員の皆様には、当日Zoomシステムにてご出欠を確認させていただきます。

敬具

日本毒性病理学会 理事長 鰐淵英機

日 時：2021年1月29日（金）15:30～17:00

開催形式：Zoomによるオンライン開催

主な議題：・2020年度活動報告及び決算報告

- ・2021年度活動計画及び予算
- ・功労会員・評議員の推薦
- ・2023年度年会長選出
- ・法人化に向けた取り組み

●ランチョンセミナーのご案内

1月28日(木)・1月29日(金) 両日とも、Zoomのウェビナー形式でランチョンセミナーを行います。お申し込みは不要ですが、事前資料・セミナー資料をご希望の方は、共催企業への事前登録をお願いします。

ランチョンセミナー L1

1月28日(木) 12:05～13:05

タイトル：生体イメージング技術の安全性評価への活用

演者：沼田 洋輔(株式会社新日本科学)

座長：小林 欣滋(株式会社新日本科学)

共催：株式会社新日本科学

事前登録先E-mail：sato-taichi@snbl.co.jp

ランチョンセミナー L2

1月29日(金) 12:10～13:10

タイトル：Charles River Laboratoriesにおける病理ワークフローへのデジタル技術応用の近年の進歩

演者：磯部 香里(Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.)

座長：上西 将路(日本チャールス・リバー株式会社)

共催：Charles River

事前登録先E-mail：InfoPCC-JP@crl.com

●イブニングセミナーのご案内

1月28日(木) 17:10～Zoomのウェビナー形式でイブニングセミナーを行います。お申し込みは不要ですが、事前資料・セミナー資料をご希望の方は、共催企業への事前登録をお願いします。

イブニングセミナー EV1

1月28日(木) 17:10～19:10

セッション1

タイトル：Southern ResearchにおけるSARS-CoV-2関連試験の対応状況について(予定)

演者：小出 英孝(Virology Department of Infectious Diseases, Southern Research)

セッション2

タイトル：最新の吸入毒性試験評価—*In vitro*評価との組合せの可能性

演者：福山 朋季(麻布大学 獣医学部 薬理学研究室)

セッション3

タイトル：SEND対応におけるパソロジストの重要性

演者：堀川 真一(株式会社イナリサーチ データ標準化推進部)

パネルディスカッション

座長：安齋 享征(昭和大学 医学部)

パネリスト：大石 裕司(大阪市立大学 大学院医学研究科 分子病理学/ルナパス毒性病理研究所)

小野寺 博志(前PMDA/ルナパス毒性病理研究所)

佐藤 洋(岩手大学 農学部 共同獣医学科)

中江 大(東京農業大学 大学院農学研究科)

義澤 克彦(武庫川女子大学 食物栄養科学部 食創造科学科)

鰐淵 英機(大阪市立大学 大学院医学研究科 分子病理学)

共催：株式会社イナリサーチ

事前登録先E-mail：mkt0265info@ina-research.co.jp

●座長の先生方へ

■指定講演の座長の先生方へ

1. 予め学会の事前参加登録をお願いします。
2. 指定講演（年会長特別講演、特別講演、シンポジウム、ワークショップ、IATP Maronpot Guest Lecture Series）は、Zoomのウェビナー形式での開催となります。Zoomウェビナーに参加するための個別URLは、1月22日（金）頃に「第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会Zoomウェビナー事務局」より下記タイトルのE-mailにてご連絡いたしますので、必ず受信の有無をご確認ください。

- ・学会1日目（1月28日（木））

「1月28日（木）第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会（指定講演、ランチョン、イブニング）への参加用URLご案内」

- ・学会2日目（1月29日（金））

「1月29日（金）第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会（指定講演、ランチョン）への参加用URLご案内」

ウェビナーの参加には「サインイン」が必要となります。そのため、学術集会前日までにZoomへの「サインアップ」を済ませておく必要があります。ご注意ください。

座長の先生方には、まずは上記の方法でウェビナーの「視聴者」としてご参加いただき、座長をお願いするセッションの前に「パネリスト」に役割変更させていただく予定です。

質疑応答は、原則的にZoomのQ&Aを利用して参加者から投稿されます。質問や発言の採択は、座長の先生方をお願いいたします。参加者からQ & Aへの入力がない場合は、座長の先生方から音声にて「手を挙げる」機能を利用した質問の募集をお願いいたします。参加者が挙手したら、ご指名をお願いします。ご指名後、会場係が発言者のミュートを解除いたしますので、発言者に音声にて発言いただきます。なお、年会長特別講演およびIATP Maronpot Guest Lecture Seriesにはライブでの質疑応答はございませんので、ご承知おきください。

1月13日（水）～1月14日（木）頃に、座長の先生方に当日の流れをご確認いただくための説明会を開催予定です。日程などの詳細が決定いたしましたら、ホームページの「発表者・座長へのご案内」に掲載するとともに、E-mailにてご案内いたします。

なお、セッション開始時刻によっては、ウェビナーご参加当初より「パネリスト」としてご参加いただく場合もございますので、その際は個別にE-mailにてご連絡申し上げます。

3. 各セッションの発表、討議時間は以下の通りです。

・年会長特別講演	1題（30分）
・特別講演	1題（60分）： <u>各演題 発表50分・討議10分</u>
・シンポジウム	4題（120分）： <u>各演題 発表25分・討議5分</u>
・ワークショップ	5題（125分）： <u>各演題 発表20分・討議5分</u>
・IATP Maronpot Guest Lecture Series	1題（40分）

●発表者の方々へ

■指定講演の発表者の先生方へ

1. 名誉会員以外の学会員の先生方は、予め学会の事前参加登録をお願いします。
2. 各セッションの発表、討議の時間を下記にお示しします。
 - ・年会長特別講演（発表30分）
 - ・特別講演（発表50分・討議10分）
 - ・シンポジウム（発表25分・討議5分）
 - ・ワークショップ（発表20分・討議5分）
 - ・IATP Maronpot Guest Lecture Series（発表40分）
3. 発表者の先生は、1月15日（金）までにパワーポイントに音声を吹き込んだ音声付動画mp4ファイルを事務局の指定するサイト（WebFile*）に、必ずご提出ください。当日、動画ファイルを事務局が再生いたします。原則、事務局がライブ配信をいたしますが、発表者の先生が当日ライブで発表を希望される場合には、1月15日（金）までに事務局に連絡のうえ、Zoomの画面共有機能を利用してリモートでご講演をお願い致します。mp4ファイルの作成方法は、ホームページ「発表者・座長へのご案内」にマニュアルを掲載しております。

* WebFileの利用方法は、次頁「WebFileを利用した発表データの提出方法」をご参照ください。

※指定講演はライブ配信のみで、オンデマンド配信はございません。

4. Zoomウェビナーに参加するための個別URLは、1月22日（金）頃に「第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会Zoomウェビナー事務局」より下記タイトルのE-mailにてご連絡いたしますので、必ず受信の有無をご確認ください。
 - ・学会1日目（1月28日（木））
「1月28日（木）第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会（指定講演、ランチョン、イブニング）への参加用URLご案内」
 - ・学会2日目（1月29日（金））
「1月29日（金）第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会（指定講演、ランチョン）への参加用URLご案内」

ウェビナーの参加には「サインイン」が必要となります。そのため、学術集会前日までにZoomへの「サインアップ」を済ませておく必要があります。ご注意ください。

発表者の先生方には、まずは上記の方法でウェビナーの「視聴者」としてご参加いただき、ご発表をお願いするセッションの前に「パネリスト」に役割変更させていただく予定です。

1月13日（水）～1月14日（木）頃に、指定講演の発表者の先生方に当日の流れをご確認いただくための説明会を開催予定です。日程などの詳細が決定いたしましたら、ホームページの「発表者・座長へのご案内」に掲載するとともに、E-mailにてご案内いたします。

5. 質疑応答は、当日Zoomを利用したライブ配信で行いますので、ご自身の発表時間にはZoomにて必ず参加し、質問や発言にご対応いただくようお願いいたします。参加者からの質問・発言はZoomのQ&Aで入力され、座長が選択して発表者にお聞きする形になります。発表者の先生方は、質問に対して音声でご回答ください。

■一般演題の発表者の皆様へ

1. 一般演題は、Confitを利用したオンデマンド配信です。パワーポイントに音声を吹き込んだ音声付動画mp4ファイル【300 MB以内でお願いします（スライド枚数：15枚、発表時間：10分程度）】か、音声のない従来のポスター発表形式の印刷用PDFファイル（縦140 cm×横70 cm）を、いずれも事務局の指定するサイト（WebFile**）にて1月15日（金）までにご提出ください。mp4ファイルの作成方法は、ホームページ「発表者・座長へのご案内」にマニュアルを掲載しております。

** WebFileの利用方法は、次頁「WebFileを利用した発表データの提出方法」をご参照ください。

2. ConfitへログインするためのログインIDおよびパスワードは、1月22日（金）頃にアイペック「jstp37ip@ipecc-pub.co.jp」より下記タイトルのE-mailにてご連絡を差し上げますので、必ず受信の有無をご確認ください。

「Confitログイン情報_第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会（一般演題、商業展示）」

3. 質疑応答は、Confitのコメント機能を用いて行います。質問や発言は、オンデマンド配信開始1週間後の2月5日（金）17:00までにお願いますので、2週間後の2月12日（金）17:00までに回答をお願いいたします。

※一般演題はオンデマンド配信のみで、ライブ配信はございません。

4. 年会長賞（最優秀賞・優秀賞・優秀症例報告賞）について
一般演題の40歳未満（申し込み時）の筆頭著演者を対象に、年会長賞（最優秀賞・優秀賞・優秀症例報告賞）を設けています。一般演題はオンデマンド配信のため、質疑応答が終了した後の表彰公表となります。

■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。

音声付動画mp4ファイルでの発表者は、発表スライドの2枚目（表題の次のスライド）に、PDFポスター発表者は一番後に記載してください。

Sample1

<p style="text-align: center;">COI Disclosure Information</p> <p style="text-align: center;">Taro Dokusei</p> <p style="text-align: center;">In connection with this presentation, there is no COI to be disclosed with any companies.</p> <p style="text-align: center;">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 style="text-align: center;">COI Disclosure Information</p> <p style="text-align: center;">Hanako Dokusei</p> <p style="text-align: center;">In connection with the presentation, we disclose COI with following companies.</p> <p style="text-align: center;">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> <table><tr><td>Executive / Advisory Position:</td><td>(○○Company)</td></tr><tr><td>Funded research / Collaborative research:</td><td>(○○Company)</td></tr><tr><td>Lecture Honorariums, etc.:</td><td>(○○Company)</td></tr></table>	Executive / Advisory Position:	(○○Company)	Funded research / Collaborative research:	(○○Company)	Lecture Honorariums, etc.:	(○○Company)
Executive / Advisory Position:	(○○Company)					
Funded research / Collaborative research:	(○○Company)					
Lecture Honorariums, etc.:	(○○Company)					

※ WebFile を利用した発表データの提出方法

発表データのご提出にはWebFileをいたします。

1月5日（火）頃に、第37回日本毒性病理学会参加登録・会場機材等担当（大川）より、データ提出用のシステムのURLを記載したE-mailを発表者の皆様に送付いたします。記載されたURLにアクセスし、パワーポイントに音声を吹き込んだ音声付動画mp4ファイル、または従来のポスター発表形式の印刷用PDFファイル（一般演題の発表者の方のみ）をアップロードしてください。

なお、mp4ファイルの作成方法は、ホームページ「発表者・座長へのご案内」に掲載中のマニュアルを必ずご確認ください。

Web 商業展示案内図



株式会社イナリサーチ



株式会社新日本科学



サクラファインテックジャパン株式会社



株式会社DIMS医科学研究所



株式会社安評センター



株式会社鎌倉テクノサイエンス/
株式会社東レリサーチセンター



日本エスエルシー株式会社・
バイオテクニカルセンター



ルナパス合同会社



PDSパノロジー・データシステムズ・
リミテッド

協賛法人・企業一覧

第37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御礼申し上げます。

第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会

年会長 岩田 聖

■ 寄付

旭化成ファーマ株式会社
旭化成メディカル株式会社
アステラス製薬株式会社
石原産業株式会社
エーザイ株式会社
小野薬品工業株式会社
杏林製薬株式会社
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
住友化学株式会社
ゼリア新薬工業株式会社
第一三共株式会社
大日本住友製薬株式会社
大鵬薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
帝人ファーマ株式会社
日産化学株式会社
日本香料工業会
日本たばこ産業株式会社

■ ランチョンセミナー

株式会社新日本科学
Charles River

■ イブニングセミナー

株式会社イナリサーチ

■ Web 商業展示

株式会社安評センター
株式会社イナリサーチ
株式会社鎌倉テクノサイエンス／株式会社東レリサーチセンター
サクラファインテックジャパン株式会社
株式会社新日本科学
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
ルナパス合同会社

■ 広告

三栄源エフ・エフ・アイ株式会社
株式会社新日本科学
株式会社バイオ病理研究所
PDS パソロジー・データシステムズ・リミテッド
株式会社薬物安全性試験センター

(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
32	香 川	今井田克己 (香川大学)	2016. 1. 28-29	2	13	101
33	大 阪	山手 丈至 (大阪府立大学)	2017. 1. 26-27	1	22	83
34	沖 縄	吉見 直己 (琉球大学)	2018. 1. 25-26	2	17	108
35	東 京	鈴木 雅実 (中外製薬(株))	2019. 1. 31-2. 1	2	18	87
36	東 京	中江 大 (東京農業大学)	2020. 2. 13-14	5	14	86
37	浜 松**	岩田 聖 (ルナパス毒性病理研究所)	2021. 1. 28-29	3	18	68

* : 国際毒性病理学会連合 (The International Federation of Societies of Toxicologic Pathology) との共同開催

** : Web開催

日 程 表

	学会前日 1月27日(水)		学会1日目 1月28日(木)		学会2日目 1月29日(金)	
	Web開催		Web開催		Web開催	
	Zoom (ライブ配信)		Zoom (ライブ配信)	Confit (オンデマンド配信)	Zoom (ライブ配信)	Confit (オンデマンド配信)
8:00						
8:30			商業展示ツアー		商業展示ツアー	
9:00						
9:30			開会挨拶 9:20 ~ 年会長特別講演 9:25 ~ 9:55 商業展示ツアー		シンポジウム3 9:00 ~ 11:00	
10:00						
10:30			シンポジウム1 10:00 ~ 12:00		商業展示ツアー	
11:00					特別講演2 11:05 ~ 12:05	
11:30						
12:00			ランチョンセミナー 12:05 ~ 13:05 (株)新日本科学		ランチョンセミナー 12:10 ~ 13:10 Charles River	
12:30						
13:00						
13:30			商業展示	一般演題 ~ 2月26日 17:00	商業展示	一般演題 ~ 2月26日 17:00
14:00	第33回 スライド カンファランス 12:00 ~ 17:00		シンポジウム2 13:10 ~ 15:10		ワークショップ 13:15 ~ 15:20	
14:30						
15:00			商業展示ツアー		商業展示ツアー	
15:30			IATP Lecture 15:15 ~ 15:55 商業展示ツアー		総会/評議委員会~ 閉会 15:30 ~ 17:00	
16:00			特別講演1 16:00 ~ 17:00			
16:30						
17:00						
17:30	試験問題解説 17:15 ~ 18:15		イブニングセミナー 17:10 ~ 19:10 (株)イナリサーチ		商業展示ツアー	
18:00						
18:30						
19:00						
19:30						
20:00						

司会・座長一覧

セッション名	日 時	司会・座長(所属)
年会長特別講演	1月28日(木) 9:25 ~ 9:55	岩田 聖(ルナパス合同会社 毒性病理研究所)
特別講演1	1月28日(木) 16:00 ~ 17:00	鰐渕 英機(大阪市立大学) 古川 賢(日産化学株式会社)
特別講演2	1月29日(金) 11:05 ~ 12:05	渋谷 淳(東京農工大学) 義澤 克彦(武庫川女子大学)
シンポジウム1	1月28日(木) 10:00 ~ 12:00	古川 賢(日産化学株式会社) 鈴木 智(大鵬薬品工業株式会社)
シンポジウム2	1月28日(木) 13:10 ~ 15:10	甲斐 清徳(第一三共株式会社) 加藤 淳彦(中外製薬株式会社)
シンポジウム3	1月29日(金) 9:00 ~ 11:00	小川久美子(国立医薬品食品衛生研究所) 藤原 利久(株式会社新日本科学)
ワークショップ	1月29日(金) 13:15 ~ 15:20	穴山 久志(武田薬品工業株式会社) 山口 裕子(株式会社ボゾリサーチセンター)
IATP Maronpot Guest Lecture Series	1月28日(木) 15:15 ~ 15:55	林 新茂(東京農工大学)

プログラム

年会長特別講演

第1日目 1月28日(木)

9:25 - 9:55

座長：岩田 聖(ルナパス合同会社 毒性病理研究所)

ASL-1 日本毒性病理学会の創設と変遷
—祖父から孫世代にわたる会員の交流を願って—

○榎本 真¹⁾、飯田 麻里²⁾

¹⁾所属なし、²⁾ウイスコンシン州立大学 マジソン校

特別講演 1

第1日目 1月28日(木)

16:00 - 17:00

座長：鰐淵 英機(大阪市立大学)
古川 賢(日産化学株式会社)

SL-1 医療ニーズの変遷と毒性病理の貢献

○眞鍋 淳

第一三共 (株)

特別講演 2

第2日目 1月29日(金)

11:05 - 12:05

座長：渋谷 淳(東京農工大学)
義澤 克彦(武庫川女子大学)

SL-2 ヒト組織中のDNA付加体、修飾塩基の同定と意義について

○相村 春彦、岩下 雄二、大西 一平、大塚 駿介、マニラキザ フェリックス、松下 雄登
浜松医科大学 腫瘍病理学

シンポジウム 1 毒性病理のグローバル化と多様化

第1日目 1月28日(木)

10:00 - 12:00

座長：古川 賢(日産化学株式会社)
鈴木 智(大鵬薬品工業株式会社)

S1-1 日本毒性病理学会のグローバル戦略

○鰐淵 英機

大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学

S1-2 Inhalation toxicity study for humidifier detergents: Cause and effect relationship study

○Kyuhong Lee^{1,2)}

¹⁾Korea Institute of Toxicology, ²⁾University of Science and Technology

S1-3 *In vivo*イメージングを応用した新規エストロゲン作動性スクリーニング試験法の確立

○中西 剛

岐阜薬科大学 衛生学研究室

S1-4 メダカを用いた生態毒性評価

○鑑迫 典久

愛媛大学

シンポジウム2 毒性病理リスク評価の進歩－1

第1日目 1月28日(木)

13:10 - 15:10

座長：甲斐 清徳(第一三共株式会社)

加藤 淳彦(中外製薬株式会社)

S2-1 抗体薬物複合体の安全性評価

○熊谷 和善

第一三共(株) 安全性研究所

S2-2 組織交差反応性試験実施の実際

○藤井 悦子、加藤 淳彦

中外製薬株式会社

S2-3 核酸医薬品の非臨床安全性に関するガイドラインとリスク評価

○笛木 修

(独)医薬品医療機器総合機構

S2-4 臨床の視点から眺めた非臨床における抗体医薬／核酸医薬品開発戦略

○長谷川 節雄¹⁾、下井 昭仁²⁾

¹⁾ファルマシュプール株式会社、²⁾株式会社 イナリサーチ

シンポジウム3 毒性病理リスク評価の進歩－2

第2日目 1月29日(金)

9:00 - 11:00

座長：小川久美子(国立医薬品食品衛生研究所)

藤原 利久(株式会社新日本科学)

S3-1 発がん性評価法としてのDNAアダクトーム解析の展望

○戸塚 ゆ加里

国立がん研究センター 研究所 がんモデル開発部門

S3-2 レポーター遺伝子導入動物を用いた包括的毒性試験による食品香料および香気成分の評価

○石井 雄二

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

S3-3 発がん物質の遺伝毒性の有無に着目した*in vivo*短期発がん予測指標に関する研究

○伊藤 優子^{1,2)}、中島 康太^{1,2)}、増渕 康哲^{1,2)}、菊地 聡美¹⁾、齋藤 文代³⁾、赤堀 有美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⁾(一財)化学物質評価研究機構

S3-4 化審法に有用な新規化学物質の肝発がん性評価スキームの創出

○魏 民¹⁾、鈴木 周五²⁾、藤岡 正喜²⁾、梯 アンナ²⁾、鰐淵 英機²⁾

¹⁾大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学、²⁾大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学

ワークショップ 毒性病理のレギュラトリーサイエンス

第2日目 1月29日(金)

13:15 - 15:20

座長：穴山 久志(武田薬品工業株式会社)

山口 裕子(株式会社ボゾリサーチセンター)

W-1 日本におけるピアレビューの実施及び病理報告書の取り扱いの現状

○渡辺 武志

武田薬品工業(株) 薬剤安全性研究所

W-2 ピアレビューに関するFDAドキュメント(2019)解説と米国製薬企業におけるピアレビュー事情

○土屋 毅幸

メルク セーフティ アセスメント パソロジー

W-3 デジタル画像/ホールスライドイメージの非臨床安全性試験における活用とGLP試験での運用の可能性

○太田 恵津子

エーザイ株式会社 グローバル安全性研究部

W-4 INHAND及びSENDの動向とJSTP国際用語委員会の活動紹介

○義澤 克彦^{1,2)}

¹⁾武庫川女子大学、²⁾日本毒性病理学会 国際用語委員会

W-5 病理用語のSENDing

○畠山 洋文¹⁾、小泉 治子¹⁾、堀川 真一¹⁾、飯野 好美¹⁾、佐藤 伸一¹⁾、安齋 享征^{2,3)}、
岩田 聖⁴⁾

¹⁾(株)イナリサーチ、²⁾昭和大学 医学部、³⁾PDSパソロジー・データシステムズ・リミテッド、

⁴⁾ルナバス毒性病理研究所

IATP Maronpot Guest Lecture Series

第1日目 1月28日(木)

15:15 - 15:55

座長：林 新茂(東京農工大学)

IATP INHAND terminology in the SEND era: How is it working to date

○Charlotte M. Keenan

C.M. Keenan ToxPath Consulting

※演題番号に*の表記があるものは、筆頭演者が40歳未満の年会長賞候補演題です。

一般演題

オンデマンド配信

1月28日(木) 8:00～2月26日(金) 17:00

- G-1*** エタノールの発達期曝露はラットの出生後の可逆的な神経新生障害を誘発し、成熟後におけるシナプス可塑性の低下をもたらす
○高橋 康德^{1,2)}、山下 理紗子¹⁾、菊地 聡美^{1,2)}、岡野 拓^{1,2)}、高嶋 和巳^{1,2)}、尾城 椋太^{1,2)}、吉田 敏則^{1,2)}、渋谷 淳^{1,2)}
¹⁾東京農工大 獣医病理学研究室、²⁾東京農工大 院 共同獣医学専攻
- G-2** ラットのバルプロ酸発達期曝露による海馬神経新生障害に対する α -glycosyl isoquercitrinの効果
○高嶋 和巳^{1,2)}、菊地 聡美^{1,2)}、岡野 拓^{1,2)}、高橋 康德^{1,2)}、尾城 椋太^{1,2)}、山下 理紗子¹⁾、小柳 美穂子³⁾、吉田 敏則^{1,2)}、渋谷 淳^{1,2)}
¹⁾東京農工大 獣医病理学研究室、²⁾東京農工大 院 共同獣医学専攻、³⁾三栄源エフ・エフ・アイ株式会社
- G-3*** ラット末梢神経系の病理組織学的検査に関する技術的検討
○栃谷 智秋、立石 湯美、橋本 孝志、池野 明久、河内 眞美、藤井 雄太、吉野 有香、松本 泉美、千原 和弘、宮脇 出
大日本住友製薬株式会社
- G-4*** LPS誘発発達神経障害モデルにおける海馬神経新生への影響に対するAGIQの保護作用
○岡野 拓^{1,2)}、菊地 聡美^{1,2)}、高嶋 和巳^{1,2)}、高橋 康德^{1,2)}、尾城 椋太^{1,2)}、小柳 美穂子³⁾、吉田 敏則^{1,2)}、渋谷 淳^{1,2)}
¹⁾東京農工大 獣医病理、²⁾東京農工大 院 共同獣医学専攻、³⁾三栄源エフ・エフ・アイ株式会社
- G-5*** 肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症マウス経鼻感染モデルの病理組織学的評価
○田尻 美奈子¹⁾、春名 貴子²⁾、蛭川 沙也加²⁾、柏木 絵美¹⁾、浅岡 由次¹⁾、向井 美穂¹⁾、尾原 涼¹⁾、小山 憲司¹⁾、鳥井 幹則¹⁾
¹⁾塩野義製薬(株) 創薬開発研究所、²⁾塩野義製(株) 創薬疾患研究所
- G-6*** アクリルアミド暴露後の肺オルガノイドの病理組織学的変化
○入澤 祐太¹⁾、平田 暁大¹⁾、酒井 洋樹¹⁾、今井 俊夫²⁾
¹⁾岐阜大学 獣医病理学研究室、²⁾国立がん研究センター 研究所 がんモデル開発部門
- G-7*** ドキソルビシン誘発マウス心毒性評価モデルにおける病理組織学的解析
○大石 泰彰、中根 史行、高橋 真樹、斉藤 裕之、橘田 久美子、高尾 みゆき、羽成 優、野口 明子、奥田 須美子、市川 敦子、金納 明宏、秋江 靖樹
シミックファーマサイエンス株式会社
- G-8*** Comparison of ion channel gene expression in the sinoatrial node and right atrial cardiomyocytes of the dog and monkey
○Tomoya Sano, Hironobu Yasuno, Takeshi Watanabe
Takeda Pharmaceutical Company Limited
- G-9** Apoeノックアウトマウスにおける石灰化を伴う動脈硬化病変の分子病理学的解析
○柴田 雅朗¹⁾、高橋 遼¹⁾、武井 明日香²⁾、白岡 千夏¹⁾、近藤 洋一¹⁾
¹⁾大阪医科大学 医学部 解剖学教室、²⁾大阪医科大学 医学部 形成外科学教室
- G-10** シクロフォスファミド28日間経口投与におけるラット切歯の病理組織学的変化
○爰島 洋子、友成 由紀、中原 豊、土居 卓也
(株)LSIメディエンス

- G-11 Enterochromaffin-like cell tumor induction in rats treated with chloroacetanilide herbicides: Application of the IPCS framework for analysing the relevance of a cancer mode of action for humans (IPCS cancer-HRF)**
 ○Midori Yoshida
 Food Safety Commission, Cabinet Office of Japan
- G-12 マウス肝発がんにおける新規マーカーとして canopy homolog 2 の解明**
 ○梯 アンナ、鈴木 周五、藤岡 正喜、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
- G-13* 染色体異常を起点とする acetamide の肝発がん機序の検討**
 ○中村 賢志^{1,2}、石井 雄二¹、高須 伸二¹、能美 健彦¹、渋谷 淳²、小川 久美子¹
¹国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²東京農工大学大学院 獣医病理学研究室
- G-14* マウスにおけるコリン欠乏メチオニン低減アミノ酸高脂肪食 (CDAA-HF-T(-)) による NASH 由来肝硬変合併肝発がんに関するシグナル因子の探索**
 ○阿部 有加里¹、煙山 紀子²、結城 恵美^{1,5}、宇野 絹子³、中根 冴⁴、高橋 唯²、
 中村 咲梨²、小川 秀治³、佐野 龍平³、渡邊 厚³、美谷島 克宏^{1,2,3}、中江 大^{1,2,3}
¹東京農業大学大学院 農学研究科 食品安全健康学専攻、²東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、³東京農業大学大学院 農学研究科 食品栄養学専攻、⁴東京農業大学大学院 応用生物科学研究科 食品安全健康学専攻、⁵アドバンテック株式会社 病理受託事業部
- G-15* 酒粕由来プロファインを用いたラット急性肝障害モデルにおける病態抑制効果**
 ○竹之内 明子¹、吉岡 正浩²、井口 隆文³、山下 和彦³、岡本 芳晴⁴、義澤 克彦¹
¹武庫川女子大学 食物栄養科学部 食創造科学科、²甲子園大学 栄養学部 栄養学科、
³ヤエガキ醸酵技研株式会社 機能性食品研究開発部、⁴鳥取大学 農学部 共同獣医学科 臨床獣医学
- G-16 マウス食餌性非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) モデルの線維化における Sox9 の関与に関する研究**
 ○中根 冴¹、煙山 紀子²、阿部 有加里³、結城 恵美^{3,5}、宇野 絹子⁴、小川 秀治⁴、
 佐野 龍平⁴、渡邊 厚⁴、高須 伸二⁶、梅村 隆志^{6,7}、美谷島 克宏^{1,2,3,4}、中江 大^{1,2,3,4}
¹東京農業大学大学院 応用生物科学研究科 食品安全健康学専攻、²東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、³東京農業大学大学院 農学研究科 食品安全健康学専攻、⁴東京農業大学大学院 農学研究科 食品栄養学専攻、⁵アドバンテック株式会社 病理受託事業部、⁶国立医薬品食品衛生研究所 病理部、⁷ヤマザキ動物看護大学 動物看護学部 動物看護学科
- G-17* マウス改変コリン欠乏メチオニン低減アミノ酸食による非肥満型 NASH 病態における網羅的遺伝子発現ならびにシグナル変動解析**
 ○煙山 紀子¹、阿部 有加里¹、日高 寿美鈴¹、定留 育美¹、結城 恵美^{1,3}、宇野 絹子²、
 小川 秀治²、佐野 龍平¹、渡邊 厚¹、美谷島 克宏¹、中江 大¹
¹東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、
²東京農業大学大学院 農学研究科 食品栄養学専攻、³アドバンテック株式会社 病理受託事業部
- G-18* 培養ヒト肝星細胞を用いた肝線維化評価系の確立及び肝線維化における IL-21 の関与に関する研究**
 ○政所 陽菜¹、煙山 紀子²、澤田 ちひろ²、宇野 絹子³、小川 秀治³、佐野 龍平³、
 渡邊 厚³、美谷島 克宏^{1,2,3}、中江 大^{1,2,3}
¹東京農大院 農学研究科 食品安全健康、²東京農大 応生 食品安全健康、
³東京農大院 農学研究科 食品栄養
- G-19* ビタミン E は高脂肪食誘発非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) マウスモデルの肝細胞を変性させ、かつ腫瘍を誘発する**
 ○中村 進一^{1,2}、高木 知里¹、松浦 哲郎¹、尾崎 清和¹
¹摂南大学 薬学部 病理学研究室、²(株) 栄養・病理学研究所

- G-20*** ラット脂肪肝
—肝腫瘍モデルにおける食餌性鉄過剰の病態修飾—
○新 真智、井澤 武史、水口 恵理、桑村 充、山手 丈至
大阪府立大学
- G-21*** ラットにおけるコリン欠乏メチオニン低減アミノ酸食(CDAA食)による非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)病態への腸肝軸の関与
○宇野 絹子¹⁾、美谷島 克宏²⁾、煙山 紀子²⁾、中江 大²⁾
¹⁾東京農業大学院 農学研究科 食品栄養学専攻、²⁾東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学
- G-22** ラット肝臓標本を用いた肝がん物質早期検出のためのバイオマーカーの探索
○赤木 純一、チョウ ヨンマン、豊田 武士、水田 保子、井手 鉄哉、小川 久美子
国立衛研 病理
- G-23** 急性肝再生過程におけるON/OFF制御へのNrf2の関与
○高須 伸二¹⁾、松本 佳奈^{1,3)}、石井 雄二¹⁾、小川 久美子¹⁾、梅村 隆志^{1,2)}
¹⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾ヤマザキ動物看護大学 動物看護学部、
³⁾日本獣医生命科学大学大学院 獣医生命科学研究所
- G-24*** エラグ酸の膀胱癌抑制効果と膀胱癌におけるレジスチンの効果の検討
○加藤 寛之、内木 綾、小村 理行、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
- G-25*** 急性腎障害から慢性腎臓病への進展におけるCD44の役割
○松下 幸平¹⁾、豊田 武士¹⁾、山田 貴宣^{1,2)}、森川 朋美¹⁾、小川 久美子¹⁾
¹⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾東京農工大学 獣医病理学教室
- G-26** アルポート症候群モデルマウスの腎臓の病理学的特徴
○村井 厚子¹⁾、坪井 良徳²⁾、和田 直子³⁾、西原 香織¹⁾、加藤 淳彦¹⁾
¹⁾中外製薬(株) 創薬基盤研究部 病理グループ、²⁾中外製薬(株) 創薬薬理研究部 フロンティア1グループ、
³⁾中外製薬(株) 創薬基盤研究部 発生工学グループ
- G-27** 腎臓がん物質早期検出指標としての γ -H2AXの応用可能性：用量相関性の検討
○豊田 武士¹⁾、松下 幸平¹⁾、山田 貴宣^{1,2)}、赤木 純一¹⁾、森川 朋美¹⁾、小川 久美子¹⁾
¹⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾東京農工大学 獣医病理学研究室
- G-28*** 幼若期ラット/Crl:CD(SD)腎臓での免疫組織化学的手法によるレニン陽性細胞の経時的観察
○佐藤 弘昌¹⁾、渡辺 純¹⁾、畠山 洋文¹⁾、武井 由弘¹⁾、小泉 治子¹⁾、梶村 哲世¹⁾、
下井 昭仁¹⁾、佐藤 伸一¹⁾、岩田 聖²⁾
¹⁾(株)イナリサーチ、²⁾ルナパス毒性病理研究所
- G-29** LuteolinはmTORシグナルとp21発現の制御により膀胱がんを抑制する
○内木 綾、加藤 寛之、小村 理行、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
- G-30** NADPH oxidase阻害剤apocyninによるニコチン誘発ラット膀胱増殖性病変抑制効果
○鈴木 周五^{1,2)}、加藤 寛之²⁾、内木 綾²⁾、魏 民¹⁾、鰐淵 英機¹⁾、高橋 智²⁾
¹⁾大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病理学、²⁾名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理学
- G-31*** 走査型電子顕微鏡を用いたシクロフォスファミド投与マウスにおける膀胱傷害の経時的な変化に関する検討
○木村 真之、早川 知里、黒田 雄介、林 清吾、竹内 和也、古川 賢
日産化学株式会社 生物科学研究所

- G-32*** Investigation of distinguish the seminiferous tubules of stage seven-twelve on paraffin-blocked specimens in C57BL/6 mice testes
○Xiaoyu Xiu, Rongrong Tan, Huaisen Zhu, Yanan Su, Henglei Lu
Centre for Drug Safety Evaluation and Research (CDSER), Shanghai Institute of Materia Medica (SIMM), Chinese Academy of Sciences (CAS)
- G-33*** ドキシル投与のラットにみられた卵巣病変の病理組織学的検討
○武田 賢和¹⁾、高野 美里¹⁾、中野 健二²⁾、高谷 久美子²⁾、松枝 萌²⁾、太田 恵津子¹⁾
¹⁾ エーザイ(株) グローバル安全性研究部、
²⁾ (株) サンプラネット 筑波研開発支援事業部 安全性・支援ユニット
- G-34** DMBA 誘発乳癌モデルにおけるミード酸の抑制効果
○木下 勇一¹⁾、吉岡 正浩²⁾、榎本 祐子³⁾、竹之内 明子⁴⁾、浜崎 景⁵⁾、義澤 克彦⁴⁾
¹⁾ 和歌山県立医科大学附属病院 臨床検査部、²⁾ 甲子園大学 栄養学部、³⁾ 関西医科大学 倫理審査センター、
⁴⁾ 武庫川女子大学 食物栄養科学部 食創造科学科、⁵⁾ 富山大学 医学部 公衆衛生学講座
- G-35** キトサンオリゴ糖を用いたラット乳癌モデルにおける病態抑制効果
○吉岡 正浩¹⁾、竹之内 明子²⁾、黒住 誠司³⁾、佐藤 公彦³⁾、木下 勇一⁴⁾、塚 貴司¹⁾、東 和生⁵⁾、岡本 芳晴⁵⁾、義澤 克彦^{2,6)}
¹⁾ 甲子園大学 栄養学部 栄養学科、²⁾ 武庫川女子大学 食物栄養科学部 食創造科学科、
³⁾ 甲陽ケミカル株式会社 研究開発部、⁴⁾ 和歌山県立医科大学附属病院、
⁵⁾ 鳥取大学 農学部 共同獣医学科 臨床獣医学、
⁶⁾ 武庫川女子大学大学院 生活環境学研究科 食物栄養学専攻
- G-36** マウス正常乳腺組織由来オルガノイドの特性
○今井 俊夫¹⁾、町田 雪乃²⁾、成瀬 美衣³⁾
¹⁾ 国立がん研究センター 研究所 がんモデル開発部門、²⁾ 日本獣医生命科学大学 獣医病理学研究室、
³⁾ 国立がん研究センター 研究所 動物実験施設
- G-37*** SD ラット下垂体における異所性頭蓋咽頭管組織 (Aberrant craniopharyngeal structures) の組織学的特徴
○斎藤 翼、橋口 収、塩田 純一郎、鈴木 勇、山口 裕子
(株) ボゾリサーチセンター 病理部
- G-38*** 金属ナノ粒子の経皮遺伝毒性に関する新規 *in vitro* 評価系の構築
○穴戸 健太¹⁾、煙山 紀子²⁾、小川 秀治³⁾、大西 未悠²⁾、桑原 みなみ²⁾、波多野 遥子²⁾、渡邊 厚¹⁾、佐野 龍平¹⁾、美谷島 克宏^{1,2,3)}、中江 大^{1,2,3)}
¹⁾ 東京農業大学大学院 応用生物科学研究科 食品安全健康学専攻、²⁾ 東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、³⁾ 東京農業大学大学院 農学研究科 食品栄養学専攻
- G-39*** *In vivo* screening of subcutaneous tolerability for the development of novel excipients
○Yuichi Takai, Stephanie Powlin, Yasuyuki Awasaki, Toshiaki Yamauchi, Tomoya Sano, Haruyuki Takahashi, Hackam Ranneh, Yuta Arai
Takeda Pharmaceutical Company Limited
- G-40** デルゴシチニブ軟膏0.5%の正常マウス皮膚及び表皮タイトジャンクションタンパクへの影響に関する検討—ステロイド外用剤との比較—
○中村(穴川) 明子、領家 克典、安井 雄三、菅井 象一郎、正田 俊之
日本たばこ産業株式会社
- G-41*** rasH2肺化学発がんモデルの腫瘍微小環境におけるPD-1並びにCD8を指標とした細胞傷害性T細胞の挙動に関する研究
○萩原 顕昭、宮田 裕人、原 智美、河部 真弓、米良 幸典
株式会社 DIMS 医科学研究所

- G-42*** ノードラットを用いた造腫瘍性試験における酸化ストレスの変動
○勝呂 繭子、杉山 大揮、沼野 琢旬、土井 悠子、今井 則夫、青木 豊彦
株式会社DIMS医科学研究所
- G-43*** 雌性ラットの全身諸臓器における細胞増殖マーカーリン酸化ヒストンH3 (PHH3) の免疫組織化学的染色による有用性の検討
○島崎 大志、安井 雄三、剣持 佑介、中村 明子、豊田 薫、利谷 枝里子、高橋 明美、
宮川 義史、正田 俊之
日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 横浜リサーチセンター
- G-44*** 生着臓器に依存する転移腫瘍細胞の病理形態学的特徴と cancer organoid によるモデル化
○山崎 雅輝¹⁾、川合 重人²⁾、藤井 悦子¹⁾、中野 清孝²⁾、鈴木 雅実^{1,2)}
¹⁾中外製薬 研究本部、²⁾未来創薬研究所
- G-45** 2-プロモプロパンのラットを用いた吸入暴露によるがん原性試験
—腫瘍の形態学的特徴—
○妹尾 英樹、山野 莊太郎、高信 健司、梅田 ゆみ、相磯 成敏
(独)労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター
- G-46** 2-プロモプロパンのラットを用いたがん原性試験の腫瘍発生
○高信 健司、山野 莊太郎、妹尾 英樹、梅田 ゆみ、相磯 成敏
(独)労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター
- G-47** **INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions**
—An update 2021
○Shim-mo Hayashi¹⁾, CM Keenan²⁾, A Bradley³⁾, DG Goodman⁴⁾, Takanori Harada⁵⁾, R Herbert⁶⁾,
Hijiri Iwata⁷⁾, M Jacobsen⁸⁾, R Kellner⁹⁾, B Mahler⁶⁾, E Meseck¹⁰⁾, T Nolte¹¹⁾, S Rittinghausen⁹⁾,
J Vahle¹²⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹³⁾
¹⁾National Institute of Health Sciences, ²⁾CM Keenan ToxPath Consulting, ³⁾Charles River, ⁴⁾Independent Consultant,
⁵⁾The Institute of Environmental Toxicology, ⁶⁾NIEHS, ⁷⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.,
⁸⁾Astra Zeneca, ⁹⁾Fraunhofer ITEM, ¹⁰⁾Novartis, ¹¹⁾Boehringer Ingelheim, ¹²⁾Eli Lilly, ¹³⁾Mukogawa Women's University
- G-48** **SENDの戦略的利用**
○安齋 享征^{1,2,3)}、アーニ レト²⁾、岩田 聖⁴⁾、小野寺 博志^{4,5)}、堀川 真一³⁾
¹⁾昭和大学 医学部、²⁾PDS パソロジー・データシステムズ・リミテッド、³⁾グローバルSENDアライアンス、
⁴⁾ルナバス毒性病理研究所、⁵⁾国立食品医薬品衛生研究所
- G-49** **病理組織所見のSEND化準備におけるパソロジストの課題と対応策について**
○櫻井 孝信¹⁾、坪井 優¹⁾、堀川 真一²⁾、佐藤 伸一²⁾、中江 大³⁾、岩田 聖⁴⁾、安齋 享征^{5,6)}
¹⁾(株)薬物安全性試験センター、²⁾(株)イナリサーチ、³⁾東京農業大学、⁴⁾ルナバス毒性病理研究所、
⁵⁾昭和大学 医学部、⁶⁾PDS パソロジー・データシステムズ・リミテッド
- G-50** **SEND対応へ向けたパソロジストの役割とその準備**
—G-SENDの取り組み—
○今井 則夫¹⁾、青木 豊彦¹⁾、土井 悠子¹⁾、堀川 真一²⁾、佐藤 伸一²⁾、中江 大³⁾、岩田 聖⁴⁾、
安齋 享征^{5,6)}
¹⁾(株)DIMS医科学研究所、²⁾(株)イナリサーチ、³⁾東京農業大学、⁴⁾ルナバス毒性病理研究所、
⁵⁾昭和大学 医学部、⁶⁾PDS パソロジー・データシステムズ・リミテッド

- G-51 パソロジストのSENDへの関わりの実際**
—SENDIG 3.1におけるマッピングのポイントとは—
○畠山 洋文¹⁾、小泉 治子¹⁾、堀川 真一¹⁾、飯野 好美¹⁾、佐藤 伸一¹⁾、安齋 享征^{2,3)}、
岩田 聖⁴⁾
¹⁾(株)イナリサーチ、²⁾昭和大学 医学部、³⁾PDSパソロジー・データシステムズ・リミテッド、
⁴⁾ルナパス毒性病理研究所
- G-52 研究施設で職員に新型あるいは未知のウイルス感染が発生した場合の対処方法**
○安齋 享征^{1,2)}、松山 高明¹⁾、岩田 聖³⁾、アーニ レト²⁾、高木 久宜⁵⁾、小野寺 博志^{3,4)}
¹⁾昭和大学 医学部、²⁾PDSライフサイエンス、³⁾ルナパス毒性病理研究所、⁴⁾国立食品医薬品衛生研究所、
⁵⁾日本エスエルシー株式会社
- G-53* Wistar Hannover ラットの片側性無眼球症の1例**
○馬場 雄大、岡田 亜季子、池田 瑛人、橋本 元気、永池 美香、乾 公正
石原産業株式会社 中央研究所 安全科学研究室 安全性グループ
- G-54 遺伝性後肢麻痺を示したWistar Hannover ラットの神経病理学的解析**
○高橋 尚史、佐藤 旭、西岡 康、藤原 千夏、宮崎 新也、加藤 由隆、伊藤 強、小山 彩、
志賀 敦史、青山 博昭、原田 孝則
(一財)残留農薬研究所 毒性部
- G-55* A case of spontaneous neurocutaneous melanosis in the brain, skin and spinal cord of a cynomolgus monkey**
○Junwen Qiao
Centre for Drug Safety Evaluation and Research (CDSER), Shanghai Institute of Materia Medica (SIMM),
Chinese Academy of Sciences (CAS)
- G-56* Wistar Hannover ラットにみられた細胞質内の脂肪蓄積を伴う細気管支肺胞上皮癌の1例**
○宮崎 新也、藤原 千夏、加藤 由隆、伊藤 強、志賀 敦史、小山 彩、高橋 尚史、
原田 孝則
(一財)残留農薬研究所 毒性部病理研究室
- G-57 背曲りメダカにおける鰾の腫瘍**
○古川 賢、星川 優美子、入江 浩大、黒田 雄介、竹内 和也
日産化学株式会社 生物科学研究所 安全性研究部
- G-58* マウスに自然発生した大動脈解離の1例**
中村 進一^{1,2)}、○尾崎 清和¹⁾
¹⁾摂南大学 薬学部 病理学研究室、²⁾(株)栄養・病理学研究所
- G-59* 6週齢のSD ラットの腎臓にみられた自然発生性の腎芽腫症**
○並木 健吾、石上 紀明
小野薬品工業(株)
- G-60* 11週齢の雌性SD ラットにみられた自然発生性の多発性嚢胞を伴う腎尿細管由来腫瘍性病変の1例**
○小林 俊夫、大嶋 浩、坪倉 靖祐、谷川 久子、山本 季美花、宮田 克己、寶珠山 五月
(一財)化学物質評価研究機構
- G-61* 若齢CrI:CD1 (ICR) マウスに自然発生した絨毛癌の1例**
○水川 真緒、佐藤 寛子、西川 智美、檜村 茜、仁科 嘉修、坂入 鉄也
田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 安全性研究所

G-62* SDラットに認められた真性半陰陽の一例

○山田 貴宣¹⁾、原田 賢吾¹⁾、豊田 武士²⁾、小川 久美子²⁾、中山 千里¹⁾、田川 義章¹⁾、
奥山 学¹⁾

¹⁾三和化学研究所 医薬研究所、²⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部

G-63* 若齢雄性CrI:CD (SD)ラットにみられた乳腺の良性混合腫瘍

○神谷 有美子、斎藤 翼、青木 萌子、高木 みづほ、柿本 恒知、山口 裕子
株式会社 ボゾリサーチセンター 病理部

G-64* ラットにおける停留精巣由来の腫瘍を伴う性分化異常の1例

○岡田 亜季子、乾 公正、馬場 雄大、池田 瑛人、本郷 直子、永池 美香
石原産業株式会社 中央研究所 安全科学研究室 安全性グループ

G-65* メダカにおけるセミノーマの自然発症例

○黒田 雄介、木村 真之、早川 知里、林 清吾、竹内 和也、古川 賢
日産化学株式会社

G-66* 巨大なC-cell complex組織を特徴とする特異なイヌ甲状腺病変の1例

○杉山 淳一、田中 英樹、吉田 翔太、鈴木 智、蟹江 尚平、別枝 和彦
大鵬薬品工業株式会社 研究本部

G-67* 落葉状天疱瘡のカニクイザルの一例


○大西 慎一¹⁾、中川 明人¹⁾、松尾 沙織里¹⁾、篠塚 淳子¹⁾、平松 滂²⁾、磯部 剛仁¹⁾、
渡邊 利彦¹⁾、加藤 淳彦¹⁾

¹⁾中外製薬株式会社 研究本部、²⁾中外医科学研究所

G-68* F344ラットの胸腔内にみられた由来不明の異所性腺房細胞癌の1例

○藤原 千夏、宮崎 新也、加藤 由隆、伊藤 強、小山 彩、高橋 尚史、志賀 敦史、
原田 孝則

(一財)残留農薬研究所 毒性部病理研究室



講演要旨

年会長特別講演

特別講演

シンポジウム

ワークショップ

IATP Maronpot Guest Lecture Series

ASL-1

日本毒性病理学会の創設と変遷
—祖父から孫世代にわたる会員の交流を願って—○榎本 眞¹⁾、飯田 麻里²⁾¹⁾所属なし、²⁾ ウィスコンシン州立大学 マジソン校

歴史的に山極勝三郎から始まる化学物質投与による発癌実験が報告されて以来、世界で様々な化学物質投与による発癌作用の解明が研究されてきた。毒性病理学は、様々な化学物質の障害作用の究明、ヒトへの安全性および有害性の評価を担うために発展してきた。20世紀後半の50年間、主に実験動物を用いてヒトの健康に対する影響因子の実態とその障害に仕組みを研究してきた基礎医学者の立場から今回、日本毒性病理学会の創設と変遷について私なりにお話したい。思い出話ではあるが、1984年の本学会発足の頃に米国の毒性病理学会(STP)からSymposium: Estimating Human Risk from Animal Tumor Dataでの講演依頼があった。学会当日、日本の病理診断レベルの紹介と戦後の20年間ほどにわたり日本で発生率の高かった胃がん、肝臓がんについて患者の組織標本所見と実験動物を用いた疾患モデルから得られた実験データとの比較について発表した(How does Japan differentiate hyperplasia from neoplasia? *Tox. Path.* 1985, 13, 110-118)。胃がんではビーグル犬とラットを用いたニトロソグアニジン誘導体の経口投与により観察されたがん発生所見、肝臓がんではラット、マウスを用いた四塩化炭素の吸入暴露試験およびマイコトキシン(ルテオスカイリン)の経口投与により観察された急性/慢性肝障害から肝硬変/肝がんに至る組織変化所見を患者の胃内視鏡採取標本や肝バイオプシー(生検)標本所見、遺体の剖検所見とそれぞれ比較検討して考察した。設立以来37年たつて会員の年代層も増えたことと平行し、学会活動の成果では研究対象や方法の変化と共に、知見や技術内容に大きな様変わりが見られて感慨深い。年齢を重ねた古会員として本学会の発展を念願すると共に、陳腐な内容ではあるが現会員へのメッセージを披露したい。

■ 略歴

榎本 眞

1948-1952 東京大学 医学部医学科
 1953-1957 東京大学 大学院博士課程(旧制)
 1958-1967 東京大学医学部病理学教室 研究員、助手
 1967-1972 東京大学医科学研究所 癌体質学部 助教授
 1972-1977 聖マリアンナ医科大学 病理学 教授
 1980-2004 (財)食品農医薬品安全性評価センター 病理部長、副理事長を歴任
 1982-1992 (中災防)日本バイオアッセイ研究センター 病理部長(兼任)

学会活動

名誉会員：日本癌学会、日本毒性学会、日本毒性病理学会、米国微生物学会
 名誉顧問：実験病理組織技術研究会
 技術顧問：中国沈阳化工院安評中心

業績(主な Review)

- Enomoto, M. and Saito, M. (1972): Carcinogens produced by fungi. *Annu. Reviews Microbiol.* 26, 279-312.
- 榎本 眞 (1991): 環境中の化学物質の安全性検索について—動物実験の意義. (財)環境科学総合研究所創立10周年記念論文集, 165-179.
- Enomoto, M., Tierney, W. and J. Nozaki, K. (2008): Risk of human health by particulate matter as a source of air pollution—Comparison with tobacco smoking—. *J. Toxicol. Sci.*, 33, 251-267.
- Enomoto, M. and Tierney, W. (2011): Evidence-based way for prevention of human cancers. *J. Chinese Clin. Med.* 6, 133-146.

SL-1

医療ニーズの変遷と毒性病理の貢献

○眞鍋 淳

第一三共(株)

医療の進歩、衛生環境の改善などに伴い疾病構造およびそれに伴う医療ニーズは大きく変化し、医薬品はその変化に積極的に関わってきた。抗菌剤が感染症に劇的な貢献をして以来、糖尿病、高脂血症、高血圧などの循環器系疾患に対する新薬、そして最近では悪性腫瘍に対する新規作用機作による新薬が生み出された。それらの新薬は効果的であるのは勿論、安全でなければならず、安全性の担保に毒性病理は大きく貢献してきた。一方で、医薬品は低分子化合物から、バイオロジクス、さらには核酸医薬、遺伝子治療、細胞治療などのニューモダリティへと拡がり、それらの安全性担保のために毒性病理も進化する必要がある。低分子化合物の安全性評価において病理形態学的な最終判定は正に結論を左右してきた。また毒性発現機作に関しても極めて重要な情報を提供してきた。では、ニューモダリティの安全性評価に毒性病理はどのように貢献できるのであろうか。ニューモダリティ開発の過程で、個々のモダリティ特有の課題、毒性の情報が増えつつあり、従来実施してきた低分子化合物の安全性評価および毒性発現機作解明のための実験(従来の病理形態学による研究アプローチ)に加え、各モダリティに対応した適切な毒性病理評価がさらに必要となっている。最近、得られているそれらの知見を紹介すると共に、今後の毒性病理の貢献についての考え方を示したい。さらに、デジタル技術の進歩も毒性病理を変えようとしている。内視鏡検査やCT診断の経験から画像診断にAIが極めて有効であることが示されている。ヒトの腫瘍診断でのAI活用事例の報告も増えつつあり、毒性病理におけるデジタルトランスフォーメーションについても紹介したい。

■ 略歴

眞鍋 淳

第一三共株式会社 代表取締役社長 兼 CEO

学歴

1977.3 東京大学 農学部卒業
 1978.3 東京大学 農学部研究生修了
 1982.3 筑波大学大学院 医科学研究科修士課程修了
 1988.3 博士号取得(東京大学 農学部)
 1990.8 オハイオ州立大学 客員研究員修了

職歴

1978.4 三共株式会社入社
 2003.7 三共ファルマインク(米国子会社) 出向
 2005.7 三共株式会社 安全性研究所長
 2007.4 第一三共株式会社 安全性研究所長
 2009.4 同社 執行役員
 2014.6 同社 取締役 常務執行役員
 2015.4 同社 取締役 専務執行役員
 2016.6 同社 代表取締役 副社長執行役員
 2017.4 同社 代表取締役社長 兼 COO 社長執行役員
 2019.6 同社 代表取締役社長 兼 CEO

学会活動

・日本毒性病理学会 名誉会員/理事/監事/評議員/第25回日本毒性病理学会学術年会 年会長
 ・日本毒性学会 功労会員/理事長/理事/評議員/第38回日本トキシコロジー学会学術年会 年会長
 ・その他 日本獣医病理学会、日本獣医学会 理事/評議員

受賞/その他

・2012年度 日本毒性学会 学会賞受賞

SL-2

ヒト組織中のDNA付加体、修飾塩基の同定と意義について

○梶村 春彦、岩下 雄二、大西 一平、大塚 駿介、マニラキザ フェリックス、松下 雄登

浜松医科大学 腫瘍病理学

アダクトミクス アプローチによりヒト組織からDNA付加体や、酵素的に修飾をうけた塩基などの検出、同定、定量、臨床的意義にまつわる話題を提供したい。DNAの塩基修飾や外部からの化学結合による付加体は発がんその他の病態の起点であったり、また暴露の指標になったりといった意義が考えられている。とくに腫瘍DNAの変異dataが蓄積しつつある現在そのさらに起源となる変異あるいは誤対合を来す化学変化として特にヒト体内での付加体についての情報が求められる。しかし、10の7乗塩基対あたりの個数で記載されるような変化をヒト組織のようなかならずしもアクセスのよくない研究対象を用いて検討していくには種々の障壁がある。この十数年われわれが経験してきたヒト組織中のDNA付加体(広義には酵素的に修飾をうける塩基も含む)の検出、やその解釈、研究の方向性について議論を期待するものである。

略歴

梶村 春彦

浜松医科大学 腫瘍病理学 教授

1976-1982 東京大学医学部医学科

1982-1986 東京大学大学院第3基礎医学(病理学)専攻博士課程

1986-1987 国立がん研究センター がん研究振興財団 リサーチレジデント(疫学部)

1987-1991 東京大学医学部助手

1987-1990 米国 NCI Laboratory of Human Carcinogenesis, Visiting Fellow

1991-1995 浜松医科大学助教授 病理学第一講座

1995- 浜松医科大学教授 病理学第一講座(現 腫瘍病理学講座)教授

2020- 浜松医科大学 副学長、図書館長

学会活動

- ・日本病理学会：学術評議員
- ・日本癌学会：評議員
- ・日本遺伝性腫瘍学会：評議員
- ・日本アルコール・アディクション学会：評議員
- ・日本がん疫学・分子疫学研究会 代表幹事(2017-2019)
- ・日本胃がん学会：代議員

受賞/その他

- ・2015年度 日本病理学賞

S1-1

日本毒性病理学会のグローバル戦略

○鰐淵 英機

大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学

日本における毒性病理学を取り巻く環境は、非常に厳しくしかも動物試験を海外に依頼することが多くなっているのが現状である。このような状況の中、毒性病理専門家の認定制度有する日本毒性病理学会は、特にアジア領域の毒性病理診断の質的向上を指導する立場にあると考えられる。特に中国・台湾や東南アジア各国は、積極的に毒性病理分野の発展を目指しているところであるが、適切な認定制度を持たずその診断の質的担保が必要となっている。本講演では、これらアジア領域の各国における毒性病理に関わる研究者の育成状況を紹介するとともに、日本毒性病理学会が目指すべきアジア領域での研究者との交流について述べたい。

■ 略歴

鰐淵 英機

大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学 教授

1984.3	大阪市立大学医学部 卒業
1984.4-1985.3	大阪市立大学医学部附属病院 臨床研修医
1985.4-1989.3	大阪市立大学大学院医学研究科 博士課程
1989.4	大阪市立大学医学部 助手
1991-1992	大阪市在外研究員 (オランダ王国アムステルダム大学病理学教室)
1993.7	大阪市立大学医学部講師
2001.4	大阪市立大学大学院医学研究科 助教授
2006.4	大阪市立大学大学院医学研究科 教授 (現職)
2019.2	中国科学院 上海薬物研究所 客員教授 (現在に至る)

学会活動

- ・日本毒性病理学会：理事長 / 評議員
- ・日本癌学会：評議員
- ・日本病理学会：学術評議員
- ・日本ヒ素研究会：副会長
- ・日本毒性学会：評議員
- ・日本食品化学学会：理事
- ・日本がん予防学会：評議員

受賞 / その他

- ・2004 日本病理学会学術奨励賞
- ・2005 望月喜多司記念賞 (奨励賞)
- ・2017 日本毒性学会 田邊賞

S1-2

Inhalation toxicity study for humidifier detergents: Cause and effect relationship study

○ Kyuhong Lee^{1,2)}¹⁾Korea Institute of Toxicology, ²⁾University of Science and Technology

In 2011, an unidentified lung injury was reported to the KCDC in Korea. The lung damage showed destructive bronchiolitis affecting the small airway with fibrosis and a few diffused alveolar damages. The epidemiological investigation suggested that the use of humidifier disinfectants has a high correlation. The following studies have been conducted for the causal relationship scientifically. Depending on the main ingredients of humidifier disinfectants sold on the market, PHMG, PGH, and CMIT/MIT groups were classified. We checked whether the use of humidifier disinfectant products in each group produces its aerosols that can be inhaled by humans. We checked whether the humidifier disinfectants instilled into the mouse's airway is causing toxic effects such as inflammation and fibrosis similar to those of human lungs. Finally, inhalation toxicity study using humidifier disinfectant aerosols from 3 groups was carried out. In PHMG and PGH groups, pulmonary inflammation and fibrosis that appeared in humans were reproduced. However, the CMIT/MIT group was not. There is a high possibility that lesions could not be identified due to various causes, such as differences between humans and animals and lack of proper experimental conditions. Further research is very necessary considering these points. This presentation describes the inhalation toxicity study of humidifier disinfectants performed in 2011. This work was supported by the Korea Institute of Toxicology, Korea (KK-2004).

■ Biography

Kyuhong Lee

- Head, Korea Institute of Toxicology (KIT), National Center for Efficacy evaluation of Respiratory disease product (NCER)
- Professor, University of Science and Technology (UST), Human and Environment Toxicology

School Education

- | | |
|-----------|--|
| 1989–1997 | Konkuk University, BS in Physics |
| 1997–1999 | Konkuk University, MS in Condensed matter physics |
| 1999–2004 | Konkuk University, PhD in Condensed matter physics |

Employment History

- | | |
|--------------|--|
| 2005–2008 | Postdoc, MRI Team, Korea Basic Science Institute (KBSI) |
| 2008–2011 | Senior Scientist, KIT |
| 2008–2011 | Assistant Professor, Pharmacology and Toxicology, UST |
| 2011–2014 | Associate Professor, Pharmacology and Toxicology, UST |
| 2011–2018 | Head, Inhalation Toxicology Research Center, KIT |
| 2012–present | Principal Scientist, KIT |
| 2015–present | Professor, Human and Environmental Toxicology, UST |
| 2016–present | Head, National Center for Efficacy evaluation of Respiratory disease product (NCER), KIT |
| 2018–2020 | Director, Research Strategy and Planning Division, KIT |

Memberships

- 2012–2013 Chairperson, Academic Committee, KSOT
- 2012–present Chairperson, Cooperation and Coordination Committee, KoEHS
- 2014–2015 Chairperson, Planning Committee, KSOT
- 2015–present Associate Editor, Molecular and Cellular Toxicology
- 2016–2019 Chairperson, Education and Certification Committee, KSOT
- 2020–present Chairperson, Risk Communication Committee, KSOT

Honors and Prizes

- 2011 Governor's Award, Jeollabuk-do
- 2012 Minister's Award, Ministry of Health and Welfare (MHW)
- 2015 Academic Award, KSOT
- 2018 Prime Minister's Award
- 2019 President's Award, National Research Council of Science & Technology (NST)
- 2019 Academic Grand Prize, KSOT

S1-3

In vivoイメージングを応用した新規エストロゲン作動性スクリーニング試験法の確立

○中西 剛

岐阜薬科大学 衛生学研究室

子宮肥大試験は、エストロゲン作動性化学物質の *in vivo* における活性の有無をスクリーニングする試験法として OECD でガイドライン化 (TG No. 440) されたものであるが、子宮の重量変化のみで評価するため、子宮への移行性の乏しい化学物質や、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) のように臓器選択的に作用する化学物質については過小評価してしまう可能性がある。一般的にスクリーニング試験においては、偽陰性は回避されなければならないが、子宮肥大試験における前述の欠点はスクリーニング試験としては致命的なものであると考えられる。このような背景のもと我々は、独自に作製したエストロゲン応答性レポーターマウス (E-Rep マウス) を用いて、マウス全身もしくは部分的な *in vivo* イメージングをエンドポイントとした新たな *in vivo* スクリーニング試験法の開発を試みてきた。参照エストロゲンであるエチニルエストラジオールを用いて *in vivo* イメージングによる検出を行ったところ、子宮の肥大よりも低容量でレポーター遺伝子の応答が確認された。また骨特異的 SERM についても検討を行ったところ、十分な薬理効果を示す用量でも子宮肥大では検出できなかったが、*in vivo* イメージングでは明確に検出することができた。この結果から E-Rep マウスを用いた *in vivo* イメージングは、子宮肥大試験よりも感度良く全身での影響を評価できる優れたスクリーニング試験となる可能性が示された。本講演では、前述の知見に加えて、本試験法を用いた他の化学物質の評価例についても紹介したい。

■ 略歴

中西 剛 (なかにし つよし)

岐阜薬科大学 衛生学研究室 教授

1989.4-1993.3 大阪大学薬学部薬学科
 1993.4-1995.3 大阪大学大学院薬学研究科・博士前期課程
 1995.4-1998.3 大阪大学大学院薬学研究科・博士後期課程
 1998.3 学位取得 (博士 (薬学): 大阪大学大学院薬学研究科)
 1998.4-2007.3 大阪大学大学院薬学研究科 毒性学分野・助手
 2007.4-2008.3 大阪大学大学院薬学研究科 毒性学分野・助教
 2008.4-2018.6 岐阜薬科大学 衛生学研究室 准教授
 2018.7- 現職

学会活動

- ・日本毒性学会：評議員
- ・日本免疫毒性学会：評議員
- ・日本先天異常学会：評議員
- ・日本薬学会
- ・日本癌学会
- ・日本分子生物学会
- ・日本衛生学会
- ・日本生殖内分泌学会
- ・日本食品化学学会
- ・日本付着生物学会
- ・米国内分泌学会 (The Endocrine Society)

受賞/その他

- ・2007 年度 日本毒性学会 奨励賞
- ・2012 年度 日本微量元素学会 研究学術賞・浜理薬品賞
- ・2018 年度 日本毒性学会 ファイザー賞
- ・2018 年度 日本毒性学会 日化協 LRI 賞
- ・2018 年度 日本薬学会 学術振興賞

他

S1-4

メダカを用いた生態毒性評価

○鐘迫 典久

愛媛大学

世の中に存在する化学物質は数百万種あり、日常生活で使われているものだけでも数万種と言われている。それら多種多様化する化学物質を効率よく評価・管理するために生態毒性試験は必須とされてきたが、近年は動物福祉と試験コスト削減の観点から、毒性試験の効率化、縮小化が検討されている。その対策の一つとして、経済協力開発機構(OECD)が中心となって「テストガイドライン」を作成して生態毒性試験方法の国際標準化を行っており、GLP(Good Laboratory Practice: 優良試験所基準)に基づいて試験すれば、他国で実施された試験でも OECD加盟国、非加盟国を問わず当該データの受け入れを求めるという MAD (Mutual Acceptance of Data: データの相互受取) の考えが世界的に認められている。そのような状況下で日本のメダカは様々な OECD テストガイドラインの中で試験生物として推奨されている。具体的には OECD テストガイドラインの No.203, No.210, No.212, No.215, No.229, No.230, No.234, No.240 でメダカの使用が許容されている。この中の No.229, No.230, No.234, No.240 の4つは内分泌かく乱化学物質を対象とした試験法である。特筆すべきは No.240 の“メダカ拡張一世代繁殖試験”で、使用する魚をメダカに特化している。どうして日本と韓国南部にしか棲息していないメダカが MAD の中で世界中に受け入れられていったのか。世界経済の中で日本の立ち位置が無視できない点もあるが、ここではあくまで生物学的な特徴から解説したい。

■ 略歴

鐘迫 典久 (たたらぎこのりひさ)

国立大学法人 国立愛媛大学大学院農学研究科 教授

1982-1986 東京大学農学部林産学科

1986-1988 東京大学農学系研究科林産学専攻修士課程

1988-2001 王子製紙(株)

2001-2017 国立研究開発法人 国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター

2017- 現職

学会活動

- ・環境ホルモン学会 副会長
- ・セタックジャパン 副会長
- ・SETAC アジアパシフィック ボードメンバー (日本代表)
- ・日本環境毒性学会 事務局長
- ・日本環境化学会 評議員

受賞/その他

- ・2008 地盤工学会地盤環境賞
- ・2014 日本環境化学会 学会学術賞
- ・2016 日本環境化学会 論文賞
- ・2016 日本環境化学会 技術賞
- ・2018 日本水環境学会 学術賞

S2-1

抗体薬物複合体の安全性評価

○熊谷 和善

第一三共(株) 安全性研究所

抗体薬物複合体(ADC)は最小有効用量と最大耐量の間の治療用量域を拡大する有用な技術である。進行がんに対する多くのADCの臨床開発が進行中であり、最近ではADCの上市も相次いでいる。ADCは抗体、低分子化合物(ペイロード)、さらに両者を結合するリンカーから成り、毒性プロファイルもこれら構成要素の特性と抗体-ペイロードの結合数等の制御に依存する。ADCの毒性発現機序として、抗体と標的分子の結合及び内在化による標的依存的な作用に加え、血液及び間質組織、並びに標的分子を発現しない細胞への取り込みを介した標的非特異的なペイロード遊離が想定される。そのため、リスク評価に際し、正常組織における標的発現分布や低分子抗がん剤の毒性プロファイルを理解することが重要である。承認済ADCのうち、標的分子は8種類であるが、ペイロードはカリケアマイシン、チューブリン重合阻害剤、及びトポイソメラーゼ阻害剤と共通している。これら非臨床及び臨床安全性データから、ペイロード毎に共通した毒性所見が示されており、標的非依存的な機序の関与が考えられている。とくに、血液、眼(角膜)、肝毒性等が主であり、最近では肺毒性が課題となる事例もある。これら臓器毒性の一部では、抗体のFc部分を介した取り込み(FcγR等)、さらにはmacropinocytosis等の非特異的取り込みの関与が示唆されており、その制御がより細胞障害性の高いペイロードの搭載を含めて、今後の新世代ADCの開発に重要かもしれない。本セッションでは、承認済ADCの毒性プロファイルに加え、標的非依存的な毒性回避に向けた技術等をレビューする。

■ 略歴

熊谷 和善

第一三共株式会社 安全性研究所 主任研究員

1997-2003 宮崎大学農学部獣医学科 卒業

2003- 三共(2007-第一三共)株式会社 安全性研究所

2010 博士(獣医学) 東京大学(論文博士)

2014-2016 ミシガン州立大学(客員研究員)

学会活動

- ・日本毒性病理学会
- ・日本獣医学会
- ・日本毒性学会

受賞/その他

- ・2011 日本毒性学会 奨励賞
- ・2016 Paper of the Year Award of Society of Toxicology (Inhalation and Respiratory Specialty Section)

S2-2

組織交差反応性試験実施の実際

○藤井 悦子、加藤 淳彦

中外製薬株式会社

抗体医薬は生体内で結合する細胞・組織で作用すると考えられ、これらの細胞・組織が目的とするもの以外である場合は毒性発現につながる可能性がある。そこで抗体医薬の安全性評価の一環としてヒト組織における免疫組織化学的染色法による組織交差反応性(TCR)試験を実施し、開発抗体が結合し得る細胞・組織を把握する。抗体が結合し得る部位には抗体の標的抗原を発現する場合と、抗体が非特異的に結合する場合の両方が含まれ、凍結標本の使用がFDAにより推奨されている。免疫組織化学的染色法は網羅的に全身諸臓器・組織の抗体結合部位を検討するために有用な手法であるが、いくつか問題点がある。抗体医薬は通常ヒト型化あるいはヒト抗体であるため、ヒト組織の内因性抗体が染色結果に影響することが考えられる。また、抗体医薬は必ずしも免疫染色に適した抗体とは限らず、染色系の立ち上げに苦慮することもしばしば起こる。さらに、抗原によっては凍結標本での検出が困難である場合もある。これらの対応策として1)ヒト内因性抗体との反応を回避するためのPre-complexing法あるいは標識抗体を用いるLabeling法の適用、2)免疫染色用抗体の併用、3)FFPE標本の併用などが考えられるが、抗体や抗原の性質は多様であり、それぞれの抗体・抗原の特性に応じた試験の実施が必要と考えられる。今回はTCR試験の実施例を紹介し、試験を組み立てる上での留意点について提案する。また、TCR試験で得られた情報の有用性がしばしば疑問視されることもあるが、TCR試験の意義についてもこれらの実施例を通して考察する。

■ 略歴

藤井 悦子

中外製薬株式会社 研究本部 研究員

1993-1999 岩手大学農学部獣医学科

1999- 中外製薬株式会社 入社

2016 東京大学より博士号(獣医学)授与

S2-3

核酸医薬品の非臨床安全性に関するガイドラインとリスク評価

○ 笛木 修

(独) 医薬品医療機器総合機構

現在、医薬品の主流は化学合成のいわゆる低分子医薬品とバイオ技術を用いて生産される高分子のバイオ医薬品であるが、近年、この中間に存在する中分子医薬品の開発に関心が集まっている。中分子医薬品にはペプチド、小型化抗体、核酸医薬などが含まれるが、これらの中で最も開発が進んでいるエリアが核酸医薬であり、既にいくつもの品目が上市されている状況である。核酸医薬については、その構造や作用機序の新規性から、既存のガイドラインに適合せず、唯一、ICH S6 (R1) ガイドライン(バイオ医薬品の非臨床安全性評価)に、「本ガイドラインに示される原則はオリゴヌクレオチド製剤にも適用されうる。」と記載されていることから、核酸医薬品の非臨床安全性試験を実施するにあたっては、ICH S6 ガイドラインの考え方の一部を適用しつつ、ケースバイケースの運用が行われてきた。このような状況を解決すべく、AMED研究のICH S6 対応研究班(S6: バイオ/核酸医薬品の安全性に関する研究)では、産官学のメンバーが結集し、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業「核酸医薬品の臨床有効性安全性の評価方法」研究班における報告書や Drug Information Association (DIA) の分科会である Oligonucleotide Safety Working Group の提言書等を参考にしつつ、核酸医薬品の非臨床安全性評価に対する検討を行ってきた。研究班における考え方は「核酸医薬品の非臨床安全性評価に関するガイドラインについて」として、令和2年3月に発出された。本発表ではこのガイドラインの考え方と共に核酸医薬品のリスク評価について述べる予定である。

■ 略歴

笛木 修

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 スペシャリスト (毒性領域)

1983-1987 熊本大学理学部生物学科

1987-1989 熊本大学大学院理学研究科生物学専攻

1989-1999 製薬企業の安全性研究室で病理を担当

1992-2000 奈良県立医科大学腫瘍病理学教室専修生

2000-2004 国立医薬品食品研究所医薬品医療機器審査センター

2004- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

学会活動

・日本毒性病理学会：評議員

・日本核酸医薬学会：評議員

S2-4

臨床の視点から眺めた非臨床における抗体医薬／核酸医薬品開発戦略

○長谷川 節雄¹⁾、下井 昭仁²⁾¹⁾ ファルマシュプール株式会社、²⁾ 株式会社 イナリサーチ

本邦発の革新的医薬品の創出が期待される中、ベンチャー創薬開発支援に取り組んでいる。製薬企業型の医薬品開発と異なり、ベンチャー創薬においては、通常は上市ではなく、製薬企業への導出(ライセンスアウト)がゴールに設定される。非臨床試験における薬理試験・薬物動態試験・毒性試験に関するデータに加えて、早期ヒト臨床試験における安全性および薬物動態データ、可能であれば薬力学的データの取得が必要とされる。

ベンチャー創薬の場合、マンパワー、コストなどに制限があり、regulationを遵守しながらも如何に効率的かつ迅速にステップを進めていくかが喫緊の課題となる。導出に要求されるポイントを整理し、first-in-human臨床試験をデザインして必要な非臨床試験を組み立てていく、臨床の視点から眺めた開発戦略が望まれる。さらに、ベンチャー創薬支援を打ち出している厚労省、そして導入(ライセンスイン)側の製薬企業との、良いコミュニケーションを図ることも不可欠となる。

一方、製薬企業治験においては、医学専門家、安全性評価委員など、メディカルアドバイザー業務に携わっている。モダリティとして、抗体医薬に加えて、核酸医薬やペプチド医薬などの中分子、細胞治療薬など、革新的な創薬に携わる機会が多い。先駆け指定、希少疾患申請などを含めて、従来とは異なる、非臨床試験→ヒト臨床試験の展開もあり、医薬品開発全体のロードマップを見据えて、非臨床試験を位置付けていく重要性を痛感している。

非臨床試験とヒト臨床試験の間には種差という関門があり、長い間、死の谷(デスバレー: valley of death)と称されてきたが、非臨床試験⇔早期探索的臨床試験の双方向性ワンストップアプローチへの取り組みを提言したい。

■ 略歴

長谷川 節雄

ファルマシュプール株式会社 代表取締役

1972-1978 東北大学医学部

1978- 関東通信病院 内科

1987- 日本医科大学 第一生理 医学博士を取得

1991- 日本医科大学 第三内科(血液内科)講師

2000- 関野臨床薬理クリニック (phase I 治験実施施設) 院長

2013- ファルマシュプール株式会社 代表取締役

臨床試験アドバイザーとして、アカデミアおよびベンチャー創薬支援に着手

学会活動

- ・日本内科学会
- ・日本血液学会
- ・日本臨床薬理学会
- ・日本薬学会

その他

- ・1993-1994 米国 NIH 留学
- ・2010-2015 東北大学病院臨床研究推進センター・客員教授

S3-1

発がん性評価法としてのDNAアダクトーム解析の展望

○戸塚 ゆ加里

国立がん研究センター 研究所 がんモデル開発部門

がんの発生には遺伝子変異などのジェネティックな変化が大きく係っていることが良く知られている。環境中に存在する化学物質が生体内に取り込まれDNA付加体を生成し、ゲノムに変異を誘発する。従って、化学物質のDNA付加体生成能を調べるのが、発がん性予測の一つと見なされている。質量分析機器を用いたDNA付加体の網羅的解析手法(アダクトーム)は、汎用されているそのほとんどが化学構造既知のDNA付加体を対象としたターゲット分析である。我々は、現行のアダクトーム法を改良し、化学構造が既知のDNA付加体だけでなく、化学構造が未知の付加体の構造も予測可能な液体クロマトグラフィー・高分解能精密質量分析装置(LC-HRAM)を用いた手法(HRAM-アダクトーム)を開発した。この手法を用い、がん化に重要なDNA付加体の同定に基づいたがん発生要因の探索について試みている。中国における食道がん発生要因の探索を試みた結果、*N*-ニトロソピペリジン(NPIP)由来のDNA付加体が食道がん多発地域に特徴的な付加体の候補として見出され、NPIPがこれら地域における食道がん発症要因として寄与している可能性が示唆された。また、HRAM-アダクトームは化学物質の安全性評価手法としても応用可能と考えている。Ames試験では陰性を示す酸化鉄ナノ粒子や1,4-dioxaneを投与した実験動物組織の解析を行ったところ、複数の酸化ストレス・炎症などに伴って形成される付加体が観察され、これら化学物質による変異原性誘発機構は直接的な作用ではなく、宿主反応を介した間接的な作用によることが推測できた。これらの成果を基に、現在、HRAM-アダクトームを用いた化学物質の毒性予測について開発中である。

■ 略歴

戸塚 ゆ加里

国立がん研究センター 研究所 がんモデル開発部門 ユニット長

1987-1991 日本大学理工学部薬学科

1991-1993 明治薬科大学大学院薬学研究科修士課程

1993-1997 国立がん研究センター研究所 発がん研究部 研修生

1999 博士(薬学) 論博(明治薬科大学大学院)

2003- 国立がん研究センター 研究所 がん予防基礎研究プロジェクト 研究員

2008- 国立がん研究センター 研究所 がん予防基礎研究プロジェクト 室長

2010- 国立がん研究センター 研究所 発がんシステム研究分野 ユニット長

2020- 国立がん研究センター 研究所 がんモデル開発部門 ユニット長

学会活動

・日本環境変異原学会：理事/評議員

・日本癌学会：評議員

・Asian Association of Environmental Mutagen Societies (AAEMS): Executive Committee member

受賞/その他

・2003 日本環境変異原学会研究奨励賞

・2006 日本癌学会研究奨励賞

S3-2

レポーター遺伝子導入動物を用いた包括的毒性試験による食品香料および香気成分の評価

○石井 雄二

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

レポーター遺伝子導入動物を用いた *in vivo* 変異原性試験は、被験物質の吸収・分布・代謝・排泄を考慮した標的臓器における突然変異誘発性を評価できる試験法である。中でも *gpt delta* ラットおよびマウスは *gpt* と *red/gam* の二つのレポーター遺伝子が導入されており、点突然変異と欠失変異をそれぞれ効率的に検出することができる。我々はこれまでに、毒性発現や自然発生性腫瘍の頻度において *gpt delta* 動物とその背景系統の動物に差異がないことを確認し、本動物を用いた包括的毒性試験を行ってきた。本試験法は *gpt delta* ラットを用いて90日間の反復投与毒性試験を実施することで、一般毒性評価に加えて、被験物質の標的臓器における *gpt* assay および *Spi* assay による変異原性評価を行うものである。また、肝臓では肝前癌病変マーカーである glutathione-S-transferase placental form (GST-P) 陽性細胞巢の検索による発がん性予測も可能であることから、本試験法は化学物質の安全性評価の迅速化を実現するとともに、実験動物の削減にも貢献することが期待される。本講演では、欧州におけるエストラゴールや3-アセチル-2,5-ジメチルチオフェンの遺伝毒性に端を発した食品香料の安全性への懸念の高まりを背景に、本法を食品香料および香気成分の安全性評価に適用した例を報告する。アルケニルベンゼン類、フラン類およびアセトアミドの評価結果とともに、網羅的DNA損傷解析や肝臓小核試験といった新たな試験法を取り入れた例についても紹介し、本試験法の有用性と今後の展望について考察する。

■ 略歴

石井 雄二

国立医薬品食品衛生研究所 病理部第一室長

1998-2002 星薬科大学薬学部衛生薬学科

2002-2004 星薬科大学大学院修士課程

2004-2007 星薬科大学大学院博士課程

2007-2009 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 病理部 流動研究員

2009-2012 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 病理部 研究員

2012-2017 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 病理部 主任研究官

2017- 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 病理部 第一室長

学会活動

・日本環境変異原学会：評議員

受賞/その他

・2012年度 第27回日本毒性病理学会学術会会長賞

・2014年度 第30回日本毒性病理学会学術会会長賞

・2016年度 日本毒性学会ファイザー賞

・2019年度 日本環境変異原学会研究奨励賞

S3-3

発がん物質の遺伝毒性の有無に着目した *in vivo* 短期発がん予測指標に関する研究

○伊藤 優子^{1,2)}、中島 康太^{1,2)}、増淵 康哲^{1,2)}、菊地 聡美¹⁾、齋藤 文代³⁾、赤堀 有美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⁾ (一財) 化学物質評価研究機構

発がん性評価は化学物質の安全性評価において重要であるが、一般的な発がん性試験は多大な時間と費用を要するため、短時間で合理的に発がん性を予測し得る指標の確立が求められている。これまで我々は、細胞周期分子の反応性が肝発がん物質の遺伝毒性の有無により異なることを見出している。そこで、本研究では、肝臓を標的とする遺伝毒性ないし非遺伝毒性発がん物質の *in vivo* 短期予測指標の探索とその発現特性解明を目的として、エピゲノム発現制御機序の一つである DNA のメチル化と、がん細胞における代謝リプログラミングの2つの側面から検討を行った。

DNA のメチル化に着目した検討において、遺伝毒性ないし非遺伝毒性肝発がん物質をラットに反復投与した肝臓についてメチル化次世代シーケンス及び発現マイクロアレイ解析を行った。その結果、肝臓を標的とする非遺伝毒性発がん物質のエピゲノム *in vivo* 短期予測指標として、*Ldlrad4*、*Proc*、*Cdh17*、*Nfia* の4遺伝子を選出し、さらに、LDLRAD4及びPROCが非遺伝毒性肝発がん物質投与による発がん性に寄与することを明らかにした。

次に、がん細胞における代謝リプログラミングに着目して、遺伝毒性ないし非遺伝毒性肝発がん物質をラットに反復投与した肝臓を用いて、細胞増殖に必要なエネルギー代謝として知られる酸化的リン酸化、解糖系及びグルタミン代謝に関連した分子の反応性を比較・検討した。その結果、肝発がん物質の遺伝毒性の有無により、発がん物質投与の初期段階から発がんに向かう代謝リプログラミングのパターンが異なることを明らかにした。

以上より、本研究結果は、ラットを用いた一般毒性試験の枠組みで遺伝毒性肝発がん物質と非遺伝毒性肝発がん物質の反応性を簡便に弁別できる、短期発がん予測系の今後の進展に貢献することが期待された。

略歴

伊藤 優子

中外製薬株式会社 創薬基盤研究部 病理グループ

2004-2010 麻布大学獣医学部獣医学科

2010-2017 大塚製薬株式会社 安全性研究所

2017-2020 岐阜大学大学院 連合獣医学研究科 獣医学専攻 (病態連合講座) 博士課程

2020- 中外製薬株式会社 創薬基盤研究部 病理グループ

受賞/その他

- ・2014年度 JTP 奨励賞：日本毒性病理学会
- ・2018年度 優秀賞：第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会
- ・2019年度 JTP 最優秀論文賞：日本毒性病理学会 (原著論文)

・ Ito Y, Nakajima K, Masubuchi Y, Kikuchi S, Saito F, Akahori Y, Jin M, Yoshida T, Shibutani M. Expression Characteristics of Genes Hypermethylated and Downregulated in Rat Liver Specific to Non-genotoxic Hepatocarcinogens. *Toxicol Sci.* 2019. 169(1): 122-136.

・ Ito Y, Nakajima K, Masubuchi Y, Kikuchi S, Saito F, Akahori Y, Jin M, Yoshida T, Shibutani M. Differential responses on energy metabolic pathway reprogramming between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens in rat liver cells. *J Toxicol Pathol.* 2019. 32(4): 261-274.

・ Ito Y, Nakajima K, Masubuchi Y, Kikuchi S, Okano H, Saito F, Akahori Y, Jin M, Yoshida T, Shibutani M. Downregulation of low-density lipoprotein receptor class A domain-containing protein 4 (*Ldlrad4*) in the liver of rats treated with nongenotoxic hepatocarcinogen to induce transforming growth factor β signaling promoting cell proliferation and suppressing apoptosis in early hepatocarcinogenesis. *J Appl Toxicol.* 2020. 40(11): 1467-1479.

S3-4

化審法に有用な新規化学物質の肝発がん性評価スキームの創出

○魏 民¹⁾、鈴木 周五²⁾、藤岡 正喜²⁾、梯 アンナ²⁾、鰐淵 英機²⁾¹⁾大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学、²⁾大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学

化審法の規制区分である監視化学物質や優先評価化学物質は、ヒト又は生活環境動植物への長期毒性が明らかでない故、ヒト健康への影響が懸念され、特に発がん性が不明である物質が多く存在すると推察される。しかし、これらの物質を全て長期発がん性試験により検討することは、莫大な費用や時間等を必要とするため困難である。そこで、これらの化学物質の発がん性を迅速に、かつ高精度に評価できる試験法および試験スキームの確立は、社会的にも経済的にも極めて重要であるとの観点のもと、我々は化学物質の発がん標的となる臓器の大半は肝臓であることに着目し、肝発がん性を短期で高精度に検出できるシステムの確立に取り組んでいる。本発表では、我々の開発した「A：遺伝子セットを用いた遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」及び「B：遺伝子セットを用いた非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」について報告する。A：遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法では、被検物質を単回投与し、24時間後のラット肝臓におけるマーカー遺伝子の発現データを、我々が構築した数理モデルで解析し、遺伝毒性肝発がん性を同定する。B：非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法では、ラット28日間反復経口投与試験を実施する。非遺伝毒性肝発がん物質の発がん機序ごとに選出した遺伝子を組み合わせ作製した遺伝子セットを用いて、非遺伝毒性肝発がん性を同定し、さらに発がん機序に基づいた分類を行う。これまでの検討の結果、これら2つの試験法を用いることで、既知の遺伝毒性および非遺伝毒性いずれの肝発がん物質も短期間かつ高精度に検出することができた。従って、遺伝毒性を考慮した我々の試験法は開発段階の発がん性未知化学物質の廉価な、かつ短期間の新規評価系として極めて有用である。

■ 略歴

魏 民

大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学 准教授 / 研究教授

1988-1993 中国沈陽医学院医学部

1997-2001 大阪市立大学大学院医学研究科病理学専攻博士課程

2001- 大阪市立大学大学院医学研究科 第1病理学 助教

2002-2004 米国ネブラスカ大学医療センター 研究員

2007 大阪市立大学大学院医学研究科 都市環境病理学 (旧第1病理学) 講師

2011 大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学 (旧都市環境病理学) 准教授

2019 大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学 准教授 / 研究教授

学会活動

- ・日本毒性病理学会：評議員
- ・日本毒性学会：評議員
- ・日本病理学会：評議員
- ・日本癌学会：評議員

W-1

日本におけるピアレビューの実施及び病理報告書の取り扱いの現状

○渡辺 武志

武田薬品工業（株） 薬剤安全性研究所

病理組織学的評価は、毒性試験の重要なエンドポイントの一つであり、そこで得られる結果は、試験の結果や結論に大きな影響を与えることとなる。一方、その評価は、各病理担当者の専門的見解に基づいて実施されることから、その質及び正確さを保証する目的で、多くの施設において、他者の意見・確認を求める機会、すなわち、ピアレビューのプロセスが導入されている。ピアレビューは、規制当局、あるいは学会等から推奨されるベストプラクティスに従って実施されるが、本発表では、日本におけるピアレビュー実施の現状として、一国内製薬企業における、スポンサーによるピアレビューの計画、実施及び記録などの実例について紹介する。また、日本において、病理報告書は、それ自体が病理評価の生データとなる欧米と異なり、作成要否、記載する内容、あるいは最終報告書への添付の有無など、その作成及び取扱いについては施設毎に異なる対応が取られている。そこで、日本における病理報告書の作成と取り扱いの現状についても、その実例を紹介する。

■ 略歴

渡辺 武志

武田薬品工業株式会社 薬剤安全性研究所 リサーチマネージャー

1985-1989 京都大学農学部畜産学科

1989-1991 京都大学大学院農学研究科修士課程

1991- 武田薬品工業株式会社 薬剤安全性研究所入社

学会活動

- ・日本毒性病理学会：評議員
- ・日本毒性学会
- ・日本再生医療学会

W-2

ピアレビューに関するFDA ドキュメント(2019)解説と米国製薬企業におけるピアレビュー事情

○土屋 毅幸

メルク セーフティ アセスメント パソロジー

病理ピアレビューが各極でフォーマルあるいはインフォーマルな形式で行われるようになってから10年以上が経過したが、その実施方法に関してしばしば規制当局と関連学会の間で協議が行われてきた。OECDは2010年に、“The draft Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology”を公示し、2014年に最終化した。その後、FDAは2019年に“Pathology Peer Review in Nonclinical Toxicology Studies: Questions and Answers - Guidance for Industry”を公示しパブリックコメントを募っている。FDAのガイダンスの内容は概ねOECDによるガイダンスを踏襲したものとなっているが、いくつかそれらを補足する点も含まれている。FDAガイダンスの中で、産業界の実務に影響すると考えられる重要な点として挙げられるのは、ピアレビューの過程に関する文書作成および記録の保存、並びに試験担当鏡検者の所見とその解釈が他者に影響されないための方策と考えられる。ピアレビューの実施方法に影響を及ぼす要因として、昨今のFDAによる“Enforcement Policy for Remote Digital Pathology Devices During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Public Health Emergency (April 2020)”の公示がある。これによりデジタルパソロジーの病理ピアレビューへの利用が加速されている。演者はFDAガイダンスの要点の解説と併せて弊社の病理ピアレビューの実施方法を米国製薬メーカーの一例として紹介する。

■ 略歴

土屋 毅幸 (つちや たかゆき)

メルク セーフティ アセスメント パソロジー、エクゼクティブ ディレクター

1991 日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科修了
 1991-2004 三菱化成株式会社 (現田辺三菱製薬株式会社)
 2005 麻布大学大学院獣医学研究科 獣医学博士修了
 2005-2009 万有製薬株式会社 (現 MSD)
 2009- メルク

資格・認定

- ・ 1991 獣医師免許
- ・ 1998 Diplomat, JCVP
- ・ 1998 Diplomat, JSTP
- ・ 2004 Diplomat, JSOT
- ・ 2013 Diplomat, ACVP

学会活動

- ・ 日本獣医病理学会 (会員)
- ・ 日本毒性病理学会 (会員)
- ・ 日本毒科学学会 (会員)
- ・ 米国毒科学学会 (会員)
- ・ The American College of Veterinary Pathologists (会員)

W-3

デジタル画像／ホールスライドイメージの非臨床安全性試験における活用とGLP試験での運用の可能性

○太田 恵津子

エーザイ株式会社 グローバル安全性研究部

病理診断は疾患の診断や予後、治療法の策定に必須であり、経験や病理学者間の緊密なコミュニケーションによる高質な病理診断の提供が求められている。ヒト臨床においては病理医の減少や中央局在により、高質な診断の迅速な提供に限界・地域格差が生じている。このため、デジタル画像を活用した遠隔病理診断(デジタルパソロジー)の必要性が高まり、2018年の診療報酬改定でデジタルパソロジーが保険収載された。

毒性病理領域においても、病理学者は多様化するターゲットやモダリティーの医薬品や化学物質の毒性プロファイルを見極め、対応を検討するため、迅速で高質な診断が求められる。安全性試験で得られる多数のスライド標本を迅速・的確に評価するためには、人材教育はもとより、貴重な症例の共有や、peer reviewやコンサルテーションによる客観性の導入が必要である。

スライドガラス標本のホールスライドイメージ(WSI)を得ることで、複数箇所・複数人での観察が可能となり、アノテーション等による診断根拠の明確化、検索可能な所見の蓄積、遠隔地にいる専門家などへのコンサルテーションが容易になる。AIベースの診断サポート定量的解析の導入も可能であり、IT技術の導入により評価の質と効率の向上が期待される。

現時点でFDAやPMDAなどの規制当局は非臨床安全性GLP試験の原観察にWSIを用いることを認めていないが、非GLP下でのディスカッションやpeer reviewなどへのWSIの利用は始まっている。

今回は病理診断におけるWSIの利用の現状と課題について紹介するとともに、WSIやIT技術の有効活用による毒性病理診断の効率化・高質化の可能性について議論したい。

■ 略歴

太田 恵津子

エーザイ株式会社 安全性研究部 グローバル安全性研究部

1996 東京大学農学部獣医学科 卒業

2000 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻 博士課程修了

2000 萬有製薬株式会社 開発研究所 安全性研究所 病理研究室

2009 エーザイ株式会社 安全性研究所

2012 エーザイ株式会社 バイオフィーマシューティカル・アセスメント機能ユニット グローバル安全性研究部
主幹研究員

学会活動

- ・日本毒性病理学会：評議員
- ・日本獣医学会
- ・日本獣医病理専門家協会
- ・日本実験動物学会
- ・日本肝臓学会

W-4

INHAND及びSENDの動向とJSTP国際用語委員会の活動紹介

○義澤 克彦^{1,2)}¹⁾ 武庫川女子大学、²⁾ 日本毒性病理学会 国際用語委員会

毒性病理学の国際的用語集としては米国・英国・欧州・日本の毒性病理学会の合同プロジェクトとして発足したINHANDがある。この用語集はgoRENIというweb上のシステムに掲載され、各国の学会会員であれば閲覧ができる。既に、げっ歯類の毒性病理用語について公表された。その後、臓器毎の用語の違いなどもあり国際統一化推進委員会Global Editorial and Steering Committee(GESC)で調整・修正されて、2019年11月にNomenclature file from goRENI, version 3.14として公表された。犬・サル・ウサギ・ミニブタ・魚の用語についても検討が進められており、2020年～2021年までに完成予定である。

一方、FDA申請される医薬品等のデータはStandard for Exchange of Nonclinical Data (SEND)という形式のデータファイルでの提出が要求されている。用語についてはSEND Controlled Terminology (SEND CT)という用語集があり、提出データにはこの共通用語の使用が求められている。この用語集はCDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium)の中のSENDチームが担当し、INHAND-GESCが協力している。しかし、登録用語数がまだ少なく、INHANDにない用語や検討が必要な用語なども含まれており、まだ追加・調整が必要な用語集と考えられる。

実際の毒性評価ではINHAND用語やSEND CT用語を優先するにしてもこれらの用語だけでは不十分で、日本毒性病理学会(JSTP)が2019年に発刊した新毒性病理組織学に掲載されている用語なども頻繁に使用されているのが現状である。このような背景からJSTPでは、用語の共有化を目的として国際用語委員会が活動しており、その内容を紹介したい。

■ 略歴

義澤 克彦

武庫川女子大学 食物栄養科学部 食創造科学科 教授

1984-1987 鳥取大学農学部獣医学科

1987-1989 鳥取大学大学院農学研究科獣医学専攻修士課程

1989-2009 アステラス製薬 安全性研究所 主管研究員

2009-2017 関西医科大学 医学部 病理学第二講座 講師

2017-2020 武庫川女子大学 生活環境科学部 食物栄養学科 教授

2020- 武庫川女子大学 食物栄養科学部 食創造科学科 幹事教授

学会活動

- ・日本毒性病理学会：理事／評議員
- ・日本毒性学会：評議員
- ・日本獣医病理学会：理事／評議員

資格

- ・獣医師
- ・医学博士
- ・日本毒性病理学会認定毒性病理専門家
- ・日本毒性学会認定トキシコロジスト
- ・日本獣医病理専門家協会会員
- ・国際毒性病理専門家協会フェロー

受賞／その他

- ・2000年度 第130回日本獣医学会学術集会プレナリーセッション賞
- ・2005年度 望月喜多司記念賞 奨励賞
- ・2012年度 JTP学術賞 最優秀論文賞

W-5

病理用語のSENDing

○畠山 洋文¹⁾、小泉 治子¹⁾、堀川 真一¹⁾、飯野 好美¹⁾、佐藤 伸一¹⁾、安齋 享征^{2,3)}、岩田 聖⁴⁾

¹⁾ (株)イナリサーチ、²⁾ 昭和大学 医学部、³⁾ PDS パソロジー・データシステムズ・リミテッド、⁴⁾ ルナパス毒性病理研究所

SEND (Standard for Exchange of Nonclinical Data) は、FDAの要求する医薬品申請における非臨床試験データを指し、この作成標準はCDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) が策定したSEND Implementation Guide (SEND IG) に準拠しなければならない。現在、最新のバージョンは3.1 (SENDIG v3.1) であり、カバーされる試験種は単回、反復、がん原性試験、GLPで実施されたTK試験などあり、目的ごとに定められた“ドメイン”にデータを細分化して格納する必要がある。中でも記述的データである病理所見においては、SENDデータを作成する際、基礎所見 (Base Pathological Process) は、SEND CT (Controlled Terminology) より選択しなければならない。なお、CTのリストにない基礎所見は、別途nSDRG (Nonclinical Study data Reviewer's guide) にその所見の説明を記さなければならない。上記の基礎所見に用いる病理用語のルールについて、CDISCは原則CTへの変換を義務化しているのに対し、米国毒性病理学会はSENDデータでのINHANDの使用を推奨しており、この二つの主張が現場のパソロジストに選択の機会を与えていることも事実である。過渡期を迎えるSENDではあるが、現在我々が行っているマッピング方法と使用する病理用語について具体的実例を用いて紹介する。

■ 略歴

畠山 洋文

株式会社イナリサーチ試験研究センター検査部 部長

1995-2001 酪農学園大学酪農学部獣医学科

2001- 財団法人日本食品分析センター多摩研究所 入所

2006- 株式会社イナリサーチ 入社

学会活動

・日本毒性病理学会：評議員

受賞／その他

・2011年度 JTP 学術賞 JTP 奨励賞：日本毒性病理学会

INHAND terminology in the SEND era: How is it working to date

○ Charlotte M. Keenan

C.M. Keenan ToxPath Consulting

The INHAND Proposal (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions) was initiated in 2005. STP and European Society of Toxicologic Pathology (ESTP), along with Registry of Industrial Toxicology Animal-data (RITA), established a collaborative process to review, update, and harmonize existing nomenclature documents and databases. The British Society of Toxicologic Pathology (BSTP) and the Japanese Society of Toxicologic Pathology (JSTP) joined the project in 2006, making this a truly global initiative. Representatives from the Food and Drug Administration (FDA) have indicated an interest in using microscopic pathology terminology developed by INHAND because the terms are developed by experts and are published in peer-reviewed journals. INHAND GESC representatives attend meetings with representatives of FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC), and National Cancer Institute (NCI) Enterprise Vocabulary Services (EVS) to assist with incorporating INHAND terminology as preferred terminology for SEND (Standard for Exchange of Nonclinical Data) submissions to the FDA. To date there has been wide acceptance of INHAND nomenclature, based on input from industry and government toxicologists as well as information technology specialists. Examples of harmonized terminology, how it can be accessed, and how it can be mapped to SEND controlled terminology will be provided.

■ Biography

Charlotte M. Keenan, V.M.D., Dipl ACVP, Fellow IATP

Current position

Principal Consultant, C.M. Keenan ToxPath Consulting

Areas of expertise

Inhalation toxicity and pathology, nomenclature, use of historical control data, pathology peer review and pharmaceutical product development

Dr. Keenan received her veterinary degree (V.M.D.) from the University of Pennsylvania, School of Veterinary Medicine and completed her residency training in the US Army Medical Corps at the Walter Reed Army Institute of Research. Her research projects included visceral leishmaniasis and hepatitis A, along with management of the Institute's clinical pathology and histology laboratories.

She worked in contract pathology at Hazleton Laboratories prior to joining the Dupont company at Haskell Laboratory. Since 1988 she has worked in the pharmaceutical industry in toxicologic pathology and product development at Merck Research Laboratories, Johnson and Johnson Research and Development, Adolor Corporation, and GlaxoSmithKline and is currently an independent consultant. Charlotte has, in addition to regular duties as an anatomic pathologist, planned and executed discovery and development projects, along with designing and/or directing investigations in pathology in support of product development in compliance with all regulatory guidelines. In several of her positions she has had the opportunity to prepare regulatory documents and to interact with regulatory authorities on compound-related issues.

Charlotte is a diplomat of the American College of Veterinary Pathologists. Charlotte has been an active member of the Society of Toxicologic Pathology serving as Newsletter Editor, Associate journal editor, member of SSNDC committees, President (1999–2000) and is currently Chair, INHAND Global Editorial Steering Committee. She is also a Fellow of the International Academy of Toxicologic Pathologists.

講演要旨

一般演題

G1 ～ G68

※演題番号に*の表記があるものは、筆頭演者が40歳未満の年会長賞候補演題です。

G-1*

エタノールの発達期曝露はラットの出生後の可逆的な神経新生障害を誘発し、成熟後におけるシナプス可塑性の低下をもたらす

○高橋 康德^{1,2)}、山下 理紗子¹⁾、菊地 聡美^{1,2)}、岡野 拓^{1,2)}、高嶋 和巳^{1,2)}、尾城 椋太^{1,2)}、吉田 敏則^{1,2)}、渋谷 淳^{1,2)}¹⁾東京農工大 獣医病理学研究室、²⁾東京農工大 院 共同獣医学専攻

【背景】我々は海馬神経新生が発達神経毒性の高感度エンドポイントであることを報告してきた。エタノール(EtOH)は妊婦の摂取により胎児性アルコールスペクトラム症候群のリスクを高め、げっ歯類モデルでも発達期曝露により記憶・認知障害や脳発達異常を起こすことが知られるが、病態出現の機序に関する詳細は明らかではない。本研究ではラットにEtOHを発達期曝露し、海馬歯状回(DG)で生後に始まる神経新生への影響を検討した。

【方法】ラットにEtOHを0, 10, 12.5% (v/v)の濃度で妊娠6日目から分娩後21日目(PND 21)まで飲水投与し、PND21及びPND77に免疫組織化学的解析とqRT-PCRによる遺伝子発現解析を行い、児動物のDGの顆粒細胞層下帯/顆粒細胞層(SGZ/GCL)における神経新生マーカー、シナプス可塑性関連遺伝子、及び歯状回門における各種のGABA性介在ニューロンマーカー等について検索した。

【結果】PND 21では、免疫組織化学的にSGZ/GCLでSOX2陽性細胞が増加し、doublecortin陽性細胞が減少した。また、SGZでPCNA陽性細胞が増加した。門部ではGFAP陽性アストロサイトが増加し、GABA性介在ニューロンではsomatostatin及びcalretinin陽性が増加し、reelin陽性細胞が減少傾向を示した。PND 77では高用量群でシナプス可塑性に関連してc-FOS陽性顆粒細胞が減少した。遺伝子発現解析ではPND 77に可塑性関連遺伝子およびAMPA型グルタミン酸受容体遺伝子の発現低下を認めた。

【考察】EtOHのラット発達期曝露は、高用量影響として曝露終了時にtype-2a神経前駆細胞の増殖を促し、それにはcalretinin陽性介在ニューロンシグナルによる神経新生増強の関与が示唆された。また未成熟顆粒細胞への分化阻害も認め、reelinシグナルの減少の関与が示唆された。また、遅発影響としてシナプス可塑性の低下が示唆された。

G-2

ラットのバルプロ酸発達期曝露による海馬神経新生障害に対する α -glycosyl isoquercitrinの効果○高嶋 和巳^{1,2)}、菊地 聡美^{1,2)}、岡野 拓^{1,2)}、高橋 康德^{1,2)}、尾城 椋太^{1,2)}、山下 理紗子¹⁾、小柳 美穂子³⁾、吉田 敏則^{1,2)}、渋谷 淳^{1,2)}¹⁾東京農工大 獣医病理学研究室、²⁾東京農工大 院 共同獣医学専攻、³⁾三栄源エフ・エフ・アイ株式会社

【背景】バルプロ酸(VPA)のげっ歯類に対する発達期曝露は自閉症モデルとして知られ、その病態には酸化ストレスが関与することが示唆されている。本研究では、ラットVPA誘発自閉症モデルに対する、優れた水溶性及びバイオアベイラビリティを示すイソクエルシトリン混合物である α -glycosyl isoquercitrin (AGIQ)の効果について、海馬神経新生を指標に検討した。【方法】妊娠ラットを溶媒対照群、VPA群、VPA+0.25%AGIQ群、VPA+0.5%AGIQ群に分け、妊娠12日にVPA 500 mg/kgを単回、腹腔内投与した。AGIQは、妊娠13日から分娩後21日まで母動物に、以降は児動物に混餌投与した。生後21日(PND 21)及びPND 63に雄児動物の海馬歯状回の顆粒細胞層下帯(SGZ) / 顆粒細胞層(GCL)における神経新生指標と歯状回門におけるGABA性介在ニューロン指標の陽性細胞数を免疫組織化学的に解析した。【結果】PND 21では、VPA群で対照群に比してSGZ/GCLにおけるSOX2⁺細胞数及びdoublecortin (DCX)⁺細胞数が減少した。歯状回門ではsomatostatin (SST)⁺細胞数及びcalretinin (CALB2)⁺細胞数が増加した。一方、両AGIQ群では、VPA群に比してDCX⁺細胞数が増加し、0.5% AGIQ群ではさらに歯状回門におけるreelin⁺細胞数が増加した。PND 63では、VPA群に神経新生マーカーの変動は認められなかった。【考察】VPAの発達期単回投与は、幼若期にtype 2aとtype 3神経前駆細胞を標的とした神経新生抑制を誘発した。SST⁺細胞の増加は代償性の反応を示唆し、CALB2⁺細胞は抑制性ニューロンの機能調節に機能することから、CALB2⁺細胞の増加はSST⁺細胞の増加に伴った変化であると考えられた。一方、AGIQはVPAによる神経新生障害を軽減し、それにはreelinシグナルの増加に起因する神経前駆細胞の増幅が生じたことが示唆された。

G-3*

ラット末梢神経系の病理組織学的検査に関する技術的検討

○栃谷 智秋、立石 湯美、橋本 孝志、池野 明久、河内 眞美、藤井 雄太、吉野 有香、松本 泉美、千原 和弘、
宮脇 出

大日本住友製薬株式会社

【背景・目的】非臨床試験における末梢神経系の病理組織学的検査に関して、米国毒性病理学会(STP)が2018年にポジションペーパーを発表した。今後要求されるであろう末梢神経系のより詳細な病理組織学的検査に備え、STPの推奨事項を網羅した検査技術を確立しておく必要がある。今回、ラットを用いて非定型的な検査技術の検討を行った。

【材料・方法】7週齢のSD系雄ラットに、末梢神経障害を誘発するオキサリプラチンの4 mg/kg/日を週2回、4週間腹腔内投与した。また、陰性対照物質として5%ブドウ糖液を同様の方法で投与した。初回投与後31日目に、麻酔下でメタノール非含有の4%パラホルムアルデヒド液を灌流し、安楽死させた後、後根神経節(L4～L5)、坐骨神経、脛骨神経及び後肢肢底皮膚を採取した。後根神経節、坐骨神経及び脛骨神経については、パラフィン切片を作製し、HE染色を実施した。さらに坐骨神経については、グルタルアルデヒドにより固定後、準超薄切片を作製し、トルイジンブルー染色も実施した。いずれの標本も光学顕微鏡的検査を実施し、後根神経節及び坐骨神経については画像解析も行った。なお、後肢肢底皮膚については、凍結切片を作製後、PGP9.5に対する免疫染色を実施し、表皮内神経線維を解析中である。

【結果】オキサリプラチン投与群において、光学顕微鏡的検査では明らかな変化は認められなかったものの、画像解析では後根神経節の神経細胞面積の低値、坐骨神経のG比(軸索の内径/外径比)の高値などが認められた。

【結論】非定型的な検査技術を用い、ラット末梢神経系の微細な病理学的変化を検出できた。実際の非臨床試験では、懸念される毒性に応じ、検査対象組織を特定し、確立された検査技術を用いて適切に検査する必要がある。

G-4*

LPS誘発発達神経障害モデルにおける海馬神経新生への影響に対するAGIQの保護作用

○岡野 拓^{1,2)}、菊地 聡美^{1,2)}、高嶋 和巳^{1,2)}、高橋 康德^{1,2)}、尾城 椋太^{1,2)}、小柳 美穂子³⁾、吉田 敏則^{1,2)}、渋谷 淳^{1,2)}

¹⁾ 東京農工大 獣医病理、²⁾ 東京農工大 院 共同獣医学専攻、³⁾ 三栄源エフ・エフ・アイ株式会社

【背景】LPS曝露は酸化ストレスを伴う神経炎症を誘導する。本研究では新生ラットへのLPS投与による海馬神経新生障害に対する、抗酸化物質である α -glycosyl isoquercitrin (AGIQ) 持続投与の修飾作用を検討した。【方法】妊娠ラットを対照群、LPS群、LPS+0.25% AGIQ群、LPS+0.5% AGIQ群に分け、AGIQを母動物に妊娠18日から分娩後21日まで、児動物に離乳時(生後21日:PND 21)から成熟時(PND 77)まで混餌投与し、LPSをPND 3の児動物に1 mg/kgの用量で腹腔内投与した。【結果】PND 21では海馬顆粒細胞系譜のNeuN⁺成熟顆粒細胞がLPS群で減数したが、0.5% AGIQ群で回復した。歯状回門部GABA性介在ニューロンのPVALB⁺細胞とGAD67⁺細胞がLPS群で減数したが、AGIQ群では回復傾向を示した。PND 77ではLPS群で顆粒細胞系譜のDCX⁺細胞が低値、顆粒細胞層下帯のPCNA⁺細胞と門部GAD67⁺細胞が高値を示し、0.5% AGIQ群でDCX⁺細胞とPCNA⁺細胞が回復傾向を示した。門部のグリア指標では、PND 21でIba1⁺ミクログリア、CD68⁺M1ミクログリア及びGFAP⁺アストロサイトがLPS群で増数したが、AGIQ群で回復ないし回復傾向を示した。CD163⁺M2ミクログリアもLPS群で増数したが、0.5% AGIQ群で更に高値傾向を示した。PND 77の各グリア指標に有意な変化はなかった。【考察】離乳時のLPS群での成熟顆粒細胞の減数は、LPS投与後の神経新生障害が示唆され、ミクログリアやアストロサイトの増数から、障害への神経炎症の関与が示唆されたが、神経炎症は成熟後までに終息した。離乳時のPVALB⁺細胞とGAD67⁺細胞の減数は成熟後のDCX⁺細胞の減少の原因と考えられた。AGIQはミクログリアのM1(傷害型)からM2(保護型)の極性転換をより早期にすることで抗炎症作用を発揮し、離乳時の海馬神経新生障害改善に寄与した可能性が示唆された。

G-5*

肺非結核性抗酸菌(NTM)症マウス経鼻感染モデルの病理組織学的評価

○田尻 美奈子¹⁾、春名 貴予²⁾、蛭川 沙也加²⁾、柏木 絵美¹⁾、浅岡 由次¹⁾、向井 美穂¹⁾、尾原 涼¹⁾、小山 憲司¹⁾、
鳥井 幹則¹⁾

¹⁾ 塩野義製薬(株) 創薬開発研究所、²⁾ 塩野義製(株) 創薬疾患研究所

肺NTM症では、主に経気道感染により肺に肉芽腫形成を特徴とした病変が形成される。臨床感染経路を模したエアロゾル感染モデルは、特殊なエアロゾル発生装置が必要であり、さらに、研究者への病原菌曝露のリスクがある。そこで、経気道感染に近く、かつ簡便で安全な経鼻感染を用いたモデル動物構築を目指し、1：経尾静脈感染との比較、2：マウス系統及び菌株の比較を病理学的に行った。

【方法】試験1 感染経路比較：雌性C57BL/6Jマウスに、臨床分離株を経鼻または経尾静脈感染。試験2 マウス系統及び菌株比較：雌性C57BL/6Jマウス及びBALB/cマウスに *Mycobacterium (M.) avium* 101 及び *M. avium* A5 を経鼻感染。各実験は感染8～12週間後に肺内生菌数の測定及び肺の病理学的評価を実施。

【結果】試験1：経尾静脈感染群と比較し、経鼻感染群では、高い肺内生菌数と強い肺病態が認められた。経鼻感染群では、多巣状性の肉芽腫性炎を特徴とする病態が認められた。試験2：*M. avium* 101感染群では小結節状の肉芽腫が多巣状性に認められ、マクロファージ内に少数の菌体が存在した。*M. avium* A5感染群では、リンパ球の構成比が高い肉芽腫性炎と、その中心部においてマクロファージの壊死及び多数の菌体が認められた。菌株に関わらず、マウス系統により病態形成に顕著な差は認められなかった。

【結論】経鼻感染は肺の高い生菌定着と、それによる強い病変形成が期待できる有用な感染経路であることが示された。また、菌株により病態形成に違いが認められた。肺NTM症は、臨床において多彩な病理変化が混在することから、異なる特徴をもつ複数のモデル動物を用いることで、より効果の高い治療薬開発に繋がることを期待される。

G-6*

アクリルアミド暴露後の肺オルガノイドの病理組織学的変化

○入澤 祐太¹⁾、平田 暁大¹⁾、酒井 洋樹¹⁾、今井 俊夫²⁾

¹⁾ 岐阜大学 獣医病理学研究室、²⁾ 国立がん研究センター 研究所 がんモデル開発部門

【背景・目的】オルガノイドは培養細胞より生体内に近い実験系として注目され、化学物質の毒性評価への応用も期待されている。これまでに、マウスから三次元培養法により作製したオルガノイドに化学発がん物質を *in vitro* で暴露した後、ヌードマウスに皮下移植すると腫瘍様組織が形成されることが明らかになっている。一方で、マウスに肺腫瘍を誘発するアクリルアミド(AA)を暴露した肺オルガノイドはヌードマウスで造腫瘍性を示さないことが報告されている。本研究では、AA暴露後の肺オルガノイドの変化を病理組織学的に解析した。【材料と方法】野生型マウスの肺由来オルガノイドを用いた。酵素処理によりオルガノイドを細胞単位に分離し、マトリゲル上に播き、0、0.28、1.4 mMのAAを含んだ培養液で24時間培養した。その後、AAを含有した培養液を除去し、マトリゲルを重層化した後、通常の培地でオルガノイドを培養した。オルガノイドが成長した後、同様の手順で再びAAを暴露した。AAを合計3回暴露した後、通常の継代と培養によりオルガノイドを増やし、解析に用いた。オルガノイドは細胞浮遊液ゼリー化試薬(iPGell、日本ジェネティクス)に包埋し、病理組織学的および免疫組織学的に解析した。また、AA暴露後のオルガノイドをヌードマウスの左右側腹部皮下に投与し、造腫瘍性を評価した。【結果】AA暴露によるKi-67陽性率の有意な増加は認められなかった。一方、AA暴露後のオルガノイドにおいて壁の多層化が観察され、高濃度暴露したオルガノイドでより高度な多層化が認められた。AA暴露後オルガノイドはヌードマウス皮下に腫瘍様組織は形成されなかった。【考察】化学発がん物質暴露後、ヌードマウス皮下に造腫瘍性が認められない場合でも、オルガノイドには形態学的な変化が生じていることが明らかになった。

G-7*

ドキシソルビシン誘発マウス心毒性評価モデルにおける病理組織学的解析

○大石 泰彰、中根 史行、高橋 真樹、斉藤 裕之、橘田 久美子、高尾 みゆき、羽成 優、野口 明子、奥田 須美子、市川 敦子、金納 明宏、秋江 靖樹

シミックファーマサイエンス株式会社

【背景と目的】近年、分子標的薬における心血管障害が注目されている。我々は、マウスを用いた心毒性評価法を構築する目的で、アントラサイクリン系抗がん剤であるドキシソルビシンの心毒性試験を実施した。

【材料と方法】11週齢の雄性C57BL/6Jマウスに、ドキシソルビシン5 mg/kgを週1回、5週間の静脈内投与し、投与第2、4、5週に麻酔下で心電図、心エコー、剖検日に血液生化学的検査、心臓中ATP量測定、心臓の病理組織学的検査を実施した。

【結果】心エコーでは投与期間を通じて心機能の低下がみられ、血中CK高値及び心臓中ATP量高値がみられたが、心電図には明らかな変化は認められなかった。心臓の病理組織学的検査では、主に左心室乳頭筋に心筋空胞化、筋原線維変性及び心筋細胞周囲の線維化などが捉えられた。発表では、心筋障害バイオマーカー測定及び心臓のアポトーシス関連分子の発現解析の結果も併せて報告する。

G-8*

Comparison of ion channel gene expression in the sinoatrial node and right atrial cardiomyocytes of the dog and monkey

○Tomoya Sano, Hironobu Yasuno, Takeshi Watanabe

Takeda Pharmaceutical Company Limited

There is limited data on the gene expression profile of ion channels in the sinoatrial node (SAN) in dogs and monkeys. In this study, the expression of mRNA of various ion channels in the SAN of dogs and monkeys were examined using RNAscope[®], in situ hybridization, and was compared with those of the right atrium (RA) of each species. The regional specific Cav1.3, L-type voltage gate Ca²⁺ channel, and HCN4, hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium channel 4, mRNAs expression was demonstrated in SAN cardiomyocytes of both dogs and monkeys. Additionally, the HCN1 gene in dogs was expressed only in SAN cardiomyocytes. The gene expression profile of T-type voltage gate Ca²⁺ channels (Cav 3.1 and 3.2) in SAN and RA are completely different between dogs and monkeys. Dog hearts only expressed Cav3.2 and the expression score was comparable in SAN and RA. On the other hand, Cav 3.1 was detected in monkeys, and the expression of this gene in SAN was slightly higher than in RA. Although the Kir3.1, a voltage gated potassium channel, and sodium/calcium exchanger 1 gene in dogs were equally expressed in both SAN and RA, the expression of these genes in SAN of monkey were slightly higher than in RA.

In this study, we demonstrated SAN specific expression patterns using RNAscope[®], and understanding the difference between gene expression patterns in dogs and monkeys could be useful to explain the effect of pacemaking and/or hemodynamic effects in nonclinical studies.

G-9

ApoEノックアウトマウスにおける石灰化を伴う動脈硬化病変の分子病理学的解析

○柴田 雅朗¹⁾、高橋 遼¹⁾、武井 明日香²⁾、白岡 千夏¹⁾、近藤 洋一¹⁾

¹⁾大阪医科大学 医学部 解剖学教室、²⁾大阪医科大学 医学部 形成外科学教室

動脈硬化の石灰化は進行した動脈硬化病変として頻繁に観察され、石灰化病巣と不安定プラークとの関連性が強く示唆されている。【方法】普通食を摂取させたApoEノックアウト(ApoE-KO)マウス雌の動脈硬化病変を用いて、骨芽細胞分化誘導に関わる分子(BMP-2, BMP-4, RUNX2)および骨芽細胞マーカーのosteonectinについて、免疫組織染色を行った。分子病理学的解析として、ホルマリン固定パラフィン包埋切片から動脈硬化病巣および正常大動脈をLaser microdissectionにて切り出し、Runx2について、Real-time RT-PCR解析を行った。【結果】BMP-2は正常動脈の平滑筋細胞で軽微な発現を認めた。動脈硬化病変部やその周辺の血管平滑筋細胞では、BMP-2およびBMP-4ともに強い発現を観察した。骨・軟骨化した部位ではこれらの発現はむしろ著しく低下し、その周辺で強い発現が見られた。BMPの下流にある分子であるRunx2のReal-time RT-PCR解析では、正常動脈でも発現が観察され、その値と比較して、動脈硬化病変では有意な上昇が示された。RUNX2とOsteonectinとの2重免疫蛍光染色では、初期～進行途中にある動脈硬化病変ではRUNX2を発現している骨芽細胞が頻繁に観察されたが、石灰化の形成された動脈硬化病変ではRUNX2の発現のない骨芽細胞が主体となる傾向であった。【考察】ApoE-KOマウスの動脈硬化において、病変近傍の血管平滑筋細胞でBMP-2/4の発現が亢進し、続いてその下流にあるRUNX2の発現が上昇し、骨芽細胞へと分化が進み、骨形成が生じたと推測された。以上、動脈硬化の石灰化は、骨形成に類似した病態であることが示唆された。

G-10

シクロフォスファミド28日間経口投与におけるラット切歯の病理組織学的変化

○爰島 洋子、友成 由紀、中原 豊、土居 卓也

(株)LSIメディエンス

【背景・目的】シクロフォスファミドはアルキル化剤に分類される抗がん剤で、ラットに投与すると切歯に影響を与えることが報告されているが、単回投与と初期の変化についての報告が殆どであるため、今回、シクロフォスファミドを28日間経口投与したラットの切歯について病理組織学的に検索した。【材料と方法】6週齢の雌雄CrI:CD(SD)ラットにシクロフォスファミドを28日間経口投与した。投与用量は0、4及び10 mg/kg/dayとした。最終投与日の翌日に剖検し、上顎左切歯について病理組織学的検査を行った。【結果】4 mg/kg/dayのシクロフォスファミドを投与された雌雄ラットの切歯に、象牙質niche、象牙質の基質変化、歯髄及び象牙芽細胞層内における骨象牙質形成及び歯胚部歯乳頭細胞の単細胞壊死が認められた。これら変化は雄で発現頻度が高く、病変程度も強かった。エナメル芽細胞及びエナメル質に変化はみられなかった。【考察】歯乳頭細胞の単細胞壊死はラットにシクロフォスファミドを投与した際の初期変化として発現することが報告されている。ラットの切歯では、歯胚部の内エナメル上皮に面する歯乳頭細胞が象牙芽細胞として分化することから、今回認められた象牙質や象牙芽細胞の異常は、歯乳頭細胞が継続的に傷害を受けた結果、時間の経過に伴い発現したと考えられる。*この実験の主目的は免疫毒性検討であったため、投与期間中に抗原(貝由来のたんぱく質)を2回投与しているが、この処置に関連する変化は認められなかった。

G-11

Enterochromaffin-like cell tumor induction in rats treated with chloroacetanilide herbicides: Application of the IPCS framework for analysing the relevance of a cancer mode of action for humans (IPCS cancer-HRF)

○ Midori Yoshida

Food Safety Commission, Cabinet Office of Japan

[Background] Application of IPCS cancer-HRF (IPCS, 2007) is a useful tool for understanding human relevance of tumorigenic hazard found in rodent bioassays. Several chloroacetanilide herbicides are known to induce enterochromaffin-like (ECL) cell tumors in the glandular stomach in rats. [Aim, Materials and Methods] Human relevance of the induced stomach tumors was analyzed by the IPCS cancer-HRF using published toxicology data of the chloroacetanilide herbicides. [Results and Discussions] ECL cell tumors were increased in both sexes at high doses only. Postulated key events (KEs) were profound mucosal atrophy in the fundic region and parietal cell loss and followed by hypochlorhydria, hypergastrinemia, ECL cell proliferation and ECL cell tumor formation. Initial KE leading to the mucosal atrophy was not clarified. The obtained data suggested evidence of dose-response relationship, temporal association, strength, consistency and specificity of tumor response with the postulated KEs, and biological plausibility. However, several uncertainties and data gaps existed. Although continuous hypergastrinemia is a common KE of ECL cell tumor in rodents, the early postulated KEs were different from those of other chemicals reported. Mutagenic MoA was negligible. In human relevance analysis, the ECL cell tumor formation induced by these compounds was considered to be unlikely to humans, however any damages to the fundic region of human stomach could not be excluded in both compounds.

G-12

マウス肝発がんにおける新規マーカーとして canopy homolog 2 の解明

○ 梯 アンナ、鈴木 周五、藤岡 正喜、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

本研究では、マウス肝発がんにおけるプロテオーム解析を行い、新たなマーカーを検索した。14日齢C57BL/6Jマウス(42匹)を用いて、肝発がん誘発剤である diethylnitrosamine (DEN) 10 mg/kg b.w. を腹腔内投与し、27および38週目に動物を屠殺し、FFPE切片を用いてLC-MS/MSのプロテオミクスの視点から、肝臓組織より切り出した腫瘍性病変および前がん病変(好塩基性細胞巢)による肝発がんに及ぼす要因を解明した。QSTAR Elite LC-MS/MS およびIngenuity Pathway解析では、発現が有意に変化していた蛋白質の解析を行ったところ、マウス肝臓前がん病変および腫瘍において、胎児期に脳細胞の発育に重要な役割を持つ、ミオジンを安定化させる canopy homolog 2 (CNPY2) の高発現が認められた。また、肝前がん病変における CNPY2 の高発現と同時に細胞骨格系(cytokeratin 8/18 (CK8/18), septin 9 (SEPT9))、ミトコンドリア機能・小胞体ストレス関連蛋白質・転写因子 prohibitin 1/2 (PHB1/2) や calreticulin (CALR) の発現上昇が免疫組織学的に確認された。*In vitro* 解析では、ヒト肝癌細胞(Huh7, HepG2)における CNPY2 をノックダウンした後は癌細胞の生存率および移動力の有意な減少が認められた。今回の結果より、CNPY2がマウス肝前がん病変の新規マーカーであることが示された。CNPY2の機能がCK8/18, SEPT9, PHB1/2 およびCALRに関連しており、増殖と浸潤コントロールすることが認められた。

G-13*

染色体異常を起点とする acetamide の肝発がん機序の検討

○中村 賢志^{1,2)}、石井 雄二¹⁾、高須 伸二¹⁾、能美 健彦¹⁾、渋谷 淳²⁾、小川 久美子¹⁾

¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾ 東京農工大学大学院 獣医病理学研究室

【目的】様々な食品等に含まれる acetamide (AA) はラット肝臓に強い発がん性を示す。我々は AA が肝臓特異的に染色体異常を誘発することを *in vivo* 小核試験で明らかにした。しかし、その染色体異常から発がんに至る過程は明らかでない。本研究では、AA により生じる病理変化のうち、染色体異常に関連した変化と考えられるカリオメガリーと細胞質内封入体に着目した検索と、AA 投与により誘発した肝腫瘍における検索により、染色体異常を起点とする発がん機序について検討した。

【方法】AA を 0.625、1.25 又は 2.5% の濃度で 4 週間混餌投与した雄性 F344 ラットの肝臓について、病理組織学的及び免疫組織化学検査、フローサイトメーターを用いた DNA 量解析を実施した。また、雄性 F344 ラットに 2.5% の AA を 26 ~ 30 週間混餌投与し、肝臓の病理組織学的検査を実施した。

【結果】投与 4 週時の肝臓の病理組織学的検査において、0.625% 以上で肝細胞の細胞質内封入体が、1.25% 以上でカリオメガリーが認められた。免疫組織化学検査では、封入体において核膜関連タンパク (lamin B1、emerin、BAF) の異常発現に加え、 γ -H2AX と 53BP1 の共発現が認められた。DNA 量解析の結果、カリオメガリーの発現に一致して 1.25% 以上で 8 倍体細胞の割合が増加したが、2.5% では 2 倍体細胞の割合も増加した。さらに、AA の 26 ~ 30 週間投与により 22/25 例 (88%) で肝細胞腺腫あるいは肝細胞癌が観察され、肝細胞癌の比率が有意に高かった。

【考察】2 倍体細胞の増加及び封入体で認められた変化はそれぞれヘテロ接合性の消失と chromothripsis の誘因となり得ることから、AA による染色体異常はこれらを介して肝腫瘍形成及びその悪性化をもたらすと考えられた。現在、肝腫瘍の全ゲノム解析を実施しており、その結果と併せて chromothripsis の関与について考察する。

G-14*

マウスにおけるコリン欠乏メチオニン低減アミノ酸高脂肪食 (CDAA-HF-T(-)) による NASH 由来肝硬変合併肝発がんに関するシグナル因子の探索

○阿部 有加里¹⁾、煙山 紀子²⁾、結城 恵美^{1,5)}、宇野 絹子³⁾、中根 冴⁴⁾、高橋 唯²⁾、中村 咲梨²⁾、小川 秀治³⁾、佐野 龍平³⁾、渡邊 厚³⁾、美谷島 克宏^{1,2,3)}、中江 大^{1,2,3)}

¹⁾ 東京農工大学大学院 農学研究科 食品安全健康学専攻、²⁾ 東京農工大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、

³⁾ 東京農工大学大学院 農学研究科 食品栄養学専攻、⁴⁾ 東京農工大学大学院 応用生物科学研究科 食品安全健康学専攻、

⁵⁾ アドバンテック株式会社 病理受託事業部

【目的】NASH の詳細には未だ不明な点が多く、治療・予防の障壁となっている。我々は、トランス脂肪酸非含有ショートニングを脂質原料として用いた高脂肪食であるコリン欠乏メチオニン低減高脂肪アミノ酸食 (CDAA-HF-T(-)) を作成し、マウスの NASH 由来肝硬変合併肝細胞がんモデルを開発した。本研究は、その分子メカニズムを解明する目的で、関与するシグナル因子の探索を行った。【方法】実験は、6 週齢の C57BL/6J 系雌性マウスに普通食・CDAA-HF-T(-) (脂質 45%、トランス脂肪酸非含有ショートニング；メチオニン 0.1%) を 52 または 63 週間投与して肝を採取し、病理組織学的に解析すると共に、63 週間投与の普通食群と CDAA-HF-T(-) 食群の非腫瘍部・腫瘍部の RNA-Seq を実施した。【結果および考察】CDAA-HF-T(-) 群の肝臓においては、全例で巨大な腫瘍が多発し、肝細胞腺腫・肝細胞癌・血管肉腫を含む肝腫瘍を観察した。非腫瘍部では、線維化が高度に進行し、異物貪食マクロファージと思われる泡沫細胞を多数観察した。RNA-Seq の結果を Ingenuity Pathways Analysis (IPA) 解析すると、CDAA-HF-T(-) 群では、普通食群と比較して、Rho Family GTPase シグナル系と、血小板凝固に関わる GP6 や Tec Kinase などが亢進し、脂質代謝・アミノ酸分解関連因子が減弱した。肝腫瘍部では、非腫瘍部と比較して、細胞周期関連の増殖促進シグナル因子が亢進したほか、Wnt シグナル系への複雑な修飾が示唆された。以上の結果は、NASH や NASH 由来肝硬変合併肝発がんに対するメカニズムに基づいた治療・予防に資するものである。

G-15*

酒粕由来プロファインを用いたラット急性肝障害モデルにおける病態抑制効果

○竹之内 明子¹⁾、吉岡 正浩²⁾、井口 隆文³⁾、山下 和彦³⁾、岡本 芳晴⁴⁾、義澤 克彦¹⁾

¹⁾ 武庫川女子大学 食物栄養科学部 食創造科学科、²⁾ 甲子園大学 栄養学部 栄養学科、

³⁾ ヤエガキ醱酵技術株式会社 機能性食品研究開発部、⁴⁾ 鳥取大学 農学部 共同獣医学科 臨床獣医学

【目的】酒粕発酵成分であるプロファイン(profine, PF)は、抗ストレス効果、美容美肌効果、持久力向上などの機能性が期待されており、サプリメントに応用されている。急性肝障害の患者において、その進行を遅らせ重症化を防ぐことが重要である。われわれはPFの機能性に着目し、四塩化炭素(carbon tetrachloride, CCl₄)および緑茶抽出物(green tea extract, GTE)誘発急性肝障害モデルを用いて、PFの病態抑制効果を検証した。【方法】7週齢雄SDラットに50% CCl₄ 2 mL/kgまたはGTE 200 mg/kgを単回腹腔内投与し、肝障害モデルを作製した。投与1時間前、1, 4, 26時間後、解剖1時間前に2, 4, および8% PF 2 mL/匹を強制経口投与した。CCl₄ またはGTE投与48時間後に解剖し、肝臓と血清を採取した。肝障害パラメーター(AST, ALT, T-BIL)の測定、肝臓の病理組織学的検査、免疫組織学的検査を実施した。【結果】CCl₄ およびGTE単独投与群では、肝障害パラメーターの顕著な増加と小葉中心性肝細胞壊死および炎症が認められた。これに対しPFの投与ではその程度が軽減した。また、CCl₄ 投与群ではPFの投与によりDNA酸化ストレス(thymidine glycol, TG)、低酸素状態(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)、アポトーシス(TdT-mediated dUTP nickend labeling, TUNEL)の陽性肝細胞の出現が軽減した。【考察】PFの投与はCCl₄ およびGTE誘発肝障害モデルにおいて病態の進行を抑制することが示された。免疫組織学的検査より、病態抑制効果には、PF摂取による低酸素状態の軽減、酸化ストレスの軽減、およびアポトーシスの肝細胞の発現抑制が関与していた。

G-16

マウス食餌性非アルコール性脂肪肝炎(NASH)モデルの線維化におけるSox9の関与に関する研究

○中根 芽¹⁾、煙山 紀子²⁾、阿部 有加里³⁾、結城 恵美^{3,5)}、宇野 絹子⁴⁾、小川 秀治⁴⁾、佐野 龍平⁴⁾、渡邊 厚⁴⁾、高須 伸二⁶⁾、梅村 隆志^{6,7)}、美谷島 克宏^{1,2,3,4)}、中江 大^{1,2,3,4)}

¹⁾ 東京農業大学大学院 応用生物科学研究科 食品安全健康学専攻、²⁾ 東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、

³⁾ 東京農業大学大学院 農学研究科 食品安全健康学専攻、⁴⁾ 東京農業大学大学院 農学研究科 食品栄養学専攻、

⁵⁾ アドバンテック株式会社 病理受託事業部、⁶⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部、

⁷⁾ ヤマザキ動物看護大学 動物看護学部 動物看護学科

【背景・目的】肝臓の線維化を細胆管反応が誘導している可能性が示唆されているが、実際には、線維化が細胆管反応の原因か結果か、もしくはその両者であるのかが明らかになっていない。本研究は、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)に着目し、その部分症である線維化が細胆管反応によって誘導されるかどうかを明らかにすることを目的とし、細胆管で発現が明らかとなっているSR-Y-box9 (Sox9)をマーカーとして、NASH動物モデルにおけるその発現の経時的変化を解析した。【方法】実験は、6週齢のC57BL/6J系雄性マウスに基礎食・コリン欠乏メチオニン低減高脂肪アミノ酸食(CDAHFD) Met 0.1%(脂質45 kcal%、メチオニン0.1%)を3・7・14日間投与した群と、基礎食・CDAHFD Met 0.1%・CDAHFD Met 0.6%を13週間投与した群から採取した肝臓について、Sox9の発現を免疫組織化学的に比較した。【結果】CDAHFD Met 0.1%の3・7日間投与群での肝では、脂肪化を観察したが、線維化がなく、胆管上皮以外でのSox9の発現も認めなかった。14日間投与群の肝では、脂肪化が著明で、胆管上皮以外でのSox9の発現および軽度の線維化を認めた。13週間投与群の肝では、Sox9の顕著かつびまん性の発現と、線維化の進行を認めた。一方、CDAHFD Met 0.6%群の肝では、脂肪化とSox9の軽微な発現を観察したが、線維化を認めなかった。【結論】Sox9は、本研究において明らかな線維化が起こる前に発現細胞の増加を認めたことから、NASH線維化の結果でなく、その発生前あるいは発生と同時に発現し、線維化の発生・進展に関与する可能性が示唆された。

G-17*

マウス改変コリン欠乏メチオニン低減アミノ酸食による非肥満型NASH病態における網羅的遺伝子発現ならびにシグナル変動解析

○煙山 紀子¹⁾、阿部 有加里¹⁾、日高 寿美鈴¹⁾、定留 育美¹⁾、結城 恵美^{1,3)}、宇野 絹子²⁾、小川 秀治²⁾、佐野 龍平¹⁾、渡邊 厚¹⁾、美谷島 克宏¹⁾、中江 大¹⁾

¹⁾ 東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、²⁾ 東京農業大学大学院 農学研究科 食品栄養学専攻、

³⁾ アドバンテック株式会社 病理受託事業部

【目的】日本を含むアジア地域では、肥満度が高くないにもかかわらず生活習慣病を発症する。本研究は、非肥満型非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)進展における病態病因を、コリン欠乏メチオニン低減アミノ酸高脂肪(CDAHFD)食によるマウスモデルを用いて解明することを目的とした。

【方法】実験は、6週齢の雄性C57BL/6J系マウスに、基礎食・CDAHFD Met 0.1食(脂質45%、メチオニン0.1%)・CDAHFD Met 0.6食(脂質45%、メチオニン0.6%)のいずれかを、3ヶ月間投与して解剖し、肝サンプルを、次世代シーケンサーを用いたRNA-Seq解析に供した。

【結果】CDAHFD Met 0.6食は著明な体重増加とインスリン抵抗性を認めた。肝臓において脂肪蓄積は認められたものの、炎症・線維化はみられず、単純性脂肪肝様変化を示した。一方CDAHFD Met 0.1食は体重減少傾向と著明なインスリン感受性の亢進、肝臓における脂肪蓄積・炎症・線維化がみられ、NASH様病態を示した。RNA-Seq解析では、CDAHFD Met 0.1食群が、基礎食とCDAHFD Met 0.6群と比べて多数の遺伝子変動が見られた。パスウェイ解析では、CDAHFD Met 0.1食群において、細胞増殖や免疫の活性化シグナルが亢進しており、その背景として、Rho GTPaseシグナルの活性化やミトコンドリア障害による酸化的リン酸化の低下の関与が示唆された。

【結論】以上の結果は、肥満・インスリン抵抗性は必ずしもNASH重症化に重要ではない可能性が示唆された。さらに、単純性脂肪肝と比較し、NASH病態において特異的に亢進あるいは低下するシグナルが存在し、これらを解明することは、(非肥満型) NASHの病態解明と予防・治療法開発の糸口となるものと期待される。

G-18*

培養ヒト肝星細胞を用いた肝線維化評価系の確立及び肝線維化におけるIL-21の関与に関する研究

○政所 陽菜¹⁾、煙山 紀子²⁾、澤田 ちひろ²⁾、宇野 絹子³⁾、小川 秀治³⁾、佐野 龍平³⁾、渡邊 厚³⁾、美谷島 克宏^{1,2,3)}、中江 大^{1,2,3)}

¹⁾ 東京農大院 農学研究科 食品安全健康、²⁾ 東京農大 応生 食品安全健康、³⁾ 東京農大院 農学研究科 食品栄養

【背景と目的】本研究は、肝線維化について、肝星細胞に着目し、培養ヒト肝星細胞株LX-2を用いた*in vitro*評価系の確立と、IL-21ならびにIL-21 receptor (IL-21R)の関与について解析した。【材料と方法】実験は、LX-2をTGF- β (10 ng/mL)またはIL-21 (10・50 ng/mL)で48時間刺激し、肝星細胞の活性化を肝線維化関連遺伝子発現と形態学的変化を指標に解析し、TGF- β type 1受容体阻害剤 SB431542の影響についても解析した。【結果】LX-2においては、TGF- β 刺激により、紡錘形の細胞伸展と網目状の配列を呈し、肝線維化関連遺伝子(COL1A1、 α -SMA、TGF- β 、TIMP-1、MMP-2)とIL-21R遺伝子の発現が上昇した。それらの変化は、SB431542前処置によって抑制された。なお、MMP-2は、SB431542単独処置によっても、遺伝子発現が著明に減弱した。COL1A1遺伝子の発現は、IL-21刺激により上昇し、SB431542前処置により抑制された。IL-21刺激は、細胞形態や、他の肝線維化関連遺伝子に影響しなかった。【結論】本系においてはTGF- β により肝星細胞が活性化し、TGF- β type 1受容体阻害剤によりそれが抑制され、*in vitro*肝線維化評価系として有用であると示された。また、MMP-2がTGF- β type 1受容体による制御を受けていることが判明した。さらに、TGF- β がIL-21R発現を誘導し、IL-21がTGF- β type 1受容体を介してI型コラーゲン生合成の制御を行うなど、肝線維化機序においてIL-21シグナル系が重要な役割を果たす可能性が示唆された。

G-19*

ビタミンEは高脂肪食誘発非アルコール性脂肪肝炎(NASH)マウスモデルの肝細胞を変性させ、かつ腫瘍を誘発する

○中村 進^{1,2)}、高木 知里¹⁾、松浦 哲郎¹⁾、尾崎 清和¹⁾¹⁾ 摂南大学 薬学部 病理学研究室、²⁾ (株) 栄養・病理学研究所

【目的】抗酸化物質であるビタミンE (VE) はフリーラジカルに対して拮抗的に作用することで、NASHの病態を改善する効果が期待されている。しかし、これと相反する報告もみられ、VEの効果については一定の見解がない。今回、第33回本大会で報告した肥満および耐糖能異常を伴う新規のNASHマウスモデルを用いて、NASHを発症させた後、ヒトの治療用量以下でVEを投与し、その有効性を検討した。【方法】低カルニチン血症であるが、肝臓の機能および形態に異常がないhetero接合型(*jvs/+*)雄JVSマウスに3週齢から40週齢まで高脂肪飼料(HFD-60)を与え、NASHを発症させた。その後、40週齢から60週齢の間、高用量と低用量のVEを含むHFD-60を与えた投与群(*high VE+HFD-60*, *low VE+HFD-60*)およびHFD-60のみを与えた対照群の計3群を設定し、いずれも60週齢時に剖検した。【結果】全群で耐糖能異常、肝機能異常、高インスリン血症および高コレステロール血症が認められ、*high VE+HFD-60*群におけるASTは他の2群と比較し高値傾向を示した。組織学的には全群でNASHが発症し、脂肪肝、小葉内炎症および線維化の程度に差は認められなかった。しかし、肝細胞の孤在性壊死及び変性ならびに腫瘍形成が、*high VE+HFD-60*群において有意に増加し、*low VE+HFD-60*群でも肝細胞の孤在性壊死及び変性の増加を認めた。肝細胞の壊死及び変性を有するマウスでは、腫瘍形成の頻度が有意に増加していた。【結論】今回用いたNASHマウスモデルでは、ヒトの治療用量以下のVE投与でNASHは増悪し、肝細胞の変性壊死を誘発するとともに、高用量のVE投与では腫瘍発生を増加させることも示唆された。

G-20*

ラット脂肪肝
—肝腫瘍モデルにおける食餌性鉄過剰の病態修飾—

○新 真智、井澤 武史、水口 恵理、桑村 充、山手 丈至

大阪府立大学

【背景】肝がんは世界のがん関連死因の第2位であり、現在非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) が肝がんの最も重要な原疾患となりつつある。NAFLD患者の約1/3に肝臓の鉄蓄積が認められ、病態進展に関与しているとされるが、その詳細には不明点が多い。本研究では、NAFLD-肝腫瘍モデル動物を作製し、その病態に関わる鉄過剰の役割を調べた。【材料と方法】6週齢の雄F344ラットを、Cont群、ジエチルニトロサミン(DEN)群、Western diet (WD)群、WD+DEN群、鉄過剰食(Fe)+WD群、Fe+WD+DEN群の6群に分け、ContとDEN群に標準食(DC-8; 0.02%鉄)と水道水を、WDとWD+DEN群にWD食(40%脂質, 43%炭水化物, 0.02%鉄)と糖水を、Fe+WDとFe+WD+DEN群に鉄過剰・WD食(40%脂質, 43%炭水化物, 0.5%鉄)と糖水を26週間給餌した。加えて、各DEN, WD+DEN, Fe+WD+DEN群には、8週齢時に肝発癌物質DEN(200 mg/kg)を単回腹腔内投与した。【結果】Cont群と比較して、WDを給餌した4群において血中脂質が上昇し、グルコースや肝逸脱酵素は上昇しなかった。その肝臓では、小葉中心性の大滴性脂肪化が認められたが、いずれも炎症は軽度であった。DENを投与した3群では、肝癌前癌マーカーGST-p陽性巣の面積と数が増加し、WD+DEN群の2/6個体で肝腫瘍が認められた。Fe+WD+DEN群の肝臓では線維化領域が増加する一方で、肝腫瘍の形成は認められなかった。【結論】WDとDENの併用により、メタボリックシンドロームを伴う脂肪肝を背景としたラット肝腫瘍モデルを作製することができた。本モデルでは、DENがイニシエーター、WDによる持続的な炎症刺激がプロモーターとして作用したものと考えられる。現在、鉄過剰食給餌による線維化促進メカニズム、および肝腫瘍を形成しなかった原因について、鉄過剰による炎症調節機構に注目して解析中である。

G-21*

ラットにおけるコリン欠乏メチオニン低減アミノ酸食(CDAA食)による非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)病態への腸肝軸の関与

○宇野 絹子¹⁾、美谷島 克宏²⁾、煙山 紀子²⁾、中江 大²⁾¹⁾東京農業大学院 農学研究科 食品栄養学専攻、²⁾東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学

【背景】アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は、生活習慣病の1つで、患者数の増加が世界的に問題となっている一方で、根治的な治療法が確立されていない。近年、NASH患者においては、肝病態と腸管の変化との間に関連性があることが報告され、いわゆる「腸肝軸」の関与が注目されている。【目的】本研究は、ラットにおけるコリン欠乏メチオニン低減アミノ酸食(CDAA食)によるNASHモデルを用いて、NASH病態の進行に影響する腸管軸関連因子を探索した。【方法】実験は、6週齢のF344系雄性ラットに、CDAA食を3日間、2週間、4週間、13週間、26週間及び52週間給餌し、各給餌期間後に採血し、肝臓及び腸管を摘出した。採取した血液はFACS解析、炎症性サイトカイン解析及び生化学的検査に用い、肝臓と腸管は遺伝子発現解析、病理組織学的解析に用いた。【結果および考察】CDAA食は、血中AST及びALT活性の上昇と、肝の脂肪化、炎症性細胞浸潤、及び線維化を経時的に増強し、明らかなNASH病態を誘発した。また、腸管においても、炎症性細胞の浸潤やアポトーシスの増加が観察された。FACS解析では血中のCD4及びCD8陽性T細胞バランスが変動し、血中のサイトカイン解析では炎症性サイトカインが増加した。遺伝子発現解析において、肝臓では炎症及び線維化関連遺伝子群の発現が上昇し、腸管では炎症関連遺伝子や、腸管バリア機構に関連する遺伝子、さらに脂質代謝に関連する遺伝子にも変動が見られた。以上の結果より、CDAA食によるラットNASH病態に腸管軸が関与することが判明し、その詳細を解析することがヒトのNASHの制御に寄与するものと示唆された。

G-22

ラット肝臓標本を用いた肝発がん物質早期検出のためのバイオマーカーの探索

○赤木 純一、チョウ ヨンマン、豊田 武士、水田 保子、井手 鉄哉、小川 久美子

国立衛研 病理

ヒストンバリエントH2AXのSer139のリン酸化体である γ -H2AXはDNA二重鎖切断(DSB)により強く誘導されることからDNA損傷マーカーとして広く用いられている。我々は既存の安全性試験に組み込むことが可能な発がん性スクリーニング法として、組織標本を用いた γ -H2AX免疫染色の有用性を検討している。これまでの研究で、肝発がん物質投与ラット肝臓における γ -H2AX陽性肝細胞率は細胞増殖マーカーであるKi-67陽性肝細胞率と正の相関を示し、肝細胞増殖促進作用を示さない肝発がん物質では γ -H2AX陽性肝細胞率の増加を指標とした検出感度が十分ではないことが明らかとなった。そこで、肝細胞増殖を促進しない肝発がん物質投与群において γ -H2AXを補完しうるマーカーとして分化関連因子を探索した。その結果、Ki-67陽性肝細胞率の有意な低下が見られた*o*-aminoazotoluene群において、CD13 (アミノペプチダーゼN)およびEpCAM陽性細胞の増加が見られた。これらの因子は2-nitropropaneおよび*N*-nitrosomorpholine群においても陽性を示し、EpCAMはさらに*N*-bis(hydroxypropyl)nitrosamine、*p*-cresidine、di-(2-ethylhexyl)phthalate群でも陽性像の増加が見られた。一方で、肝発がん性のない遺伝毒性物質である4-chloro-*o*-phenyldiamine、*N*-ethyl-*N*-nitrosourea群では陽性像の増加は見られなかった。以上の結果から、CD13およびEpCAMは肝発がん物質の早期検出のために γ -H2AXを補完するマーカーとして有用であることが示唆された。

G-23

急性肝再生過程におけるON/OFF制御へのNrf2の関与

○高須 伸二¹⁾、松本 佳奈^{1,3)}、石井 雄二¹⁾、小川 久美子¹⁾、梅村 隆志^{1,2)}

¹⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾ヤマザキ動物看護大学 動物看護学部、

³⁾日本獣医生命科学大学大学院 獣医生命科学研究所

【背景】Nrf2は抗酸化酵素や異物代謝酵素の発現を制御する転写因子であるが、近年では肝再生過程の重要な因子であることが示されてきた。我々はこれまでに、Nrf2ホモ欠損マウスを用いて急性肝再生過程におけるNrf2の役割を検討してきた。その結果、Nrf2ホモ欠損マウスでは、部分肝切除後の肝細胞増殖が野生型では収束する時期においても高い細胞増殖活性が維持されていたことから、Nrf2は急性肝細胞増殖のON/OFF制御機構に関与していることが示唆された。本研究では、この制御に関わる分子機構を明らかにする目的で、部分肝切除後の細胞増殖シグナルの発現を検討した。【材料と方法】10-11週齢雄性Nrf2ホモ欠損ならびに野生型マウスに2/3部分肝切除を実施した。野生型では肝細胞増殖がピークになる部分肝切除2日後および肝細胞増殖が収束する7日後におけるIL-6/STAT3および7日後のc-Metの発現を比較検討した。【結果】リン酸化STAT3の蛋白発現は野生型マウスでは2日後に亢進し、7日後には減少した。一方、Nrf2ホモ欠損マウスでは野生型と同様に2日後で発現上昇がみられたが、7日後においても高発現が維持されていた。IL-6遺伝子発現を検討した結果、野生型マウスではSTAT3のリン酸化レベルと一致した発現変動がみられたが、Nrf2ホモ欠損マウスでは一致した変化は認められなかった。一方、両遺伝子型とも7日後の明らかなリン酸化c-Metの発現変動は認められなかった。【結論】Nrf2は急性肝細胞増殖のON/OFF制御に関して、IL-6/STAT3経路を介して関与している可能性が示された。また、本実験条件下ではNrf2を介した肝細胞増殖のOFF制御にc-Metのリン酸化の関与は認められなかった。

G-24*

エラグ酸の膵発癌抑制効果と膵癌におけるレジスチンの効果の検討

○加藤 寛之、内木 綾、小村 理行、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

【背景と目的】エラグ酸(Ellagic Acid: EA)はザクロやベリー系植物に含有されるポリフェノールの一種で、様々な癌種での抗腫瘍効果が報告されている。また近年エラグ酸はアディポカインの一種であるレジスチン(Resistin: Res)の分泌を抑制する事が分かってきた。本研究では、今まで*in vivo*で検討されていないEAの膵発癌予防効果についてハムスターモデルを用いて検討し、さらに膵癌におけるResの役割を検討した。【材料と方法】6週齢Syrian Golden Hamsterに4回のN-nitrosobis(2-oxopropyl) amine 10 mg/kg皮下投与後、15週間高脂肪食投与と共にエラグ酸(0.01%, 0.1%)を混餌で投与した。*In vitro*ではヒト膵癌細胞(MiaPaCa, PANC1)を用いてEA, Resそれぞれに対し増殖(WST-1)、移動能(migration assay)、浸潤能(invasion assay)について解析し、タンパク発現についても検討した。【結果】ハムスターの最終体重、臓器重量において群間差は見られなかった。膵癌における発生頻度、個体当たりの発生数はいずれもEA 0.1%投与群で有意に低下した。また、膵管を“正常膵管・PanIN1-3・膵管癌”に分類するとEA 0.1%群では有意に正常膵管の割合が増え、膵癌の割合が低下した。膵癌細胞を用いた検討では、EAは細胞増殖、移動能、浸潤能を有意に抑制した一方、レジスチンは増殖能の変化を示さず、移動能、浸潤能において有意な促進効果を示した。また、EAは半網羅的リン酸化タンパク発現解析においてpSTAT3の発現低下を示し、その下流であるSocs3, Snail, Cyclin D1の発現低下も見られた。【結論】EAは膵発癌予防物質として有用である可能性があり、その効果にはpSTAT3経路の抑制や、Res分泌抑制に伴う浸潤抑制効果などが考えられるが、その関連性については現在解析中である。

G-25*

急性腎障害から慢性腎臓病への進展におけるCD44の役割

○松下 幸平¹⁾、豊田 武士¹⁾、山田 貴宣^{1,2)}、森川 朋美¹⁾、小川 久美子¹⁾¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾ 東京農工大学 獣医病理学教室

【背景】急性腎障害(AKI)が生じた後に尿細管の再生機構が破綻した場合、尿細管は線維化促進能を獲得して慢性腎臓病(CKD)への進展の起点となる。これまで我々はAKI to CKDモデルラットにおいて、再生機構の破綻した尿細管にはCD44が尿細管傷害の直後から線維化に至るまで持続的に発現することを見出した。本研究では再生機構の破綻した尿細管の特徴を詳細に解析するとともに、CD44の病態生理学的な役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】6週齢雄性SDラットの左腎臓を60分虚血し、再灌流後1、3、5、7、14及び28日に剖検し、病理組織学的に解析した。3、7及び28日における拡張/萎縮尿細管をマイクロダイセクションにて採取し、マイクロアレイ及びパスウェイ解析を行った。

【結果】1日目に尿細管壊死、3～7日には拡張した尿細管が認められ、3日目の時点では大型核を伴っていた。1及び3日にDNA損傷マーカーである γ -H2AX陽性細胞が増加し、3日時点の大型核は細胞周期停止に関わるp21に高率に陽性を示した。7日以降に老化関連 β -galactosidase陽性細胞が増加した。14日から線維化が生じ、線維化病変内の尿細管は拡張/萎縮していた。CD44は3～28日にかけて拡張/萎縮尿細管に発現していた。パスウェイ解析では、7及び28日にミトコンドリアの酸化的リン酸化に関わる遺伝子群の発現低下を認めた。また3～28日にかけて、CD44は*Colla1*や*Fnl*を含む細胞外基質の産生に関わる遺伝子群の発現を誘導していることが示唆された。

【考察】再生機構の破綻した尿細管は傷害直後から拡張し、DNA損傷応答による細胞周期停止を経て細胞老化及びミトコンドリア機能障害に至ることが示唆された。CD44は傷害直後から再生機構の破綻した尿細管に発現し、細胞外基質の産生を誘導してCKD病態形成に早期から寄与していると考えられた。

G-26

アルポート症候群モデルマウスの腎臓の病理学的特徴

○村井 厚子¹⁾、坪井 良徳²⁾、和田 直子³⁾、西原 香織¹⁾、加藤 淳彦¹⁾¹⁾ 中外製薬(株) 創薬基盤研究部 病理グループ、²⁾ 中外製薬(株) 創薬薬理研究部 フロンティア1グループ、³⁾ 中外製薬(株) 創薬基盤研究部 発生工学グループ

【背景と目的】アルポート症候群(AS) IV型コラーゲン $\alpha 3$ 、4、5鎖の遺伝子のいずれかに変異を伴う進行性遺伝性の疾患であるIV型コラーゲンは基底膜の構成成分であり、ASでは電顕で糸球体基底膜(GBM)の異常が認められる。本研究ではASのモデルマウスの腎臓の病理学的変化を詳細に検討し、ヒトと比較した。【材料と方法】IV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖をノックアウトした17週齢の雄マウス(C57BL/6N-Co14 $\alpha 3$ ^{em1Csk}、以下、アルポートマウス)と、比較対照として同週齢の背景系統C57BL/6Nマウス(以下、wild typeマウス)各3例を用いて、病理組織及び電顕検査を実施した。【結果】アルポートマウスはwild typeのマウスと比較して尿アルブミンが増加していた。組織学的検査で、PAM染色でGBMの染色性が部分的に欠損し、同部位に好酸性の基質が散見された。また、糸球体硬化やPAS染色でポドサイトの大型が認められた。間質には細胞質が泡沫状を呈す細胞や線維化が認められた。電顕でGBMが肥厚し、ASに特徴的な層板状化やCrumbs(顆粒状物)が認められた。ポドサイトは細胞内小器官の増加、足突起の消失、足突起物質の増加が認められ、GBM内にポドサイトが入り込む像も認められた。間質の泡沫状の細胞は、リソソーム内に空胞が蓄積した尿細管と考えられた。その他、wild typeマウスと比較して、アルポートマウスではメサンギウム細胞の萎縮が認められた。【考察】アルポートマウスの腎臓はASの病理学的特徴と類似していた。組織学的にGBMのPAM染色が欠損した部位は、電顕でGBMが肥厚した部位に相当する可能性が考えられた。泡沫細胞はASに特徴的な像とされているが、本試験で認められた泡沫細胞はASよりも小型の空胞で、尿細管と考えられた。ポドサイトがGBMに入り込む像は、ポドサイトの性質が変化して起きた可能性が考えられた。

G-27

腎臓がん物質早期検出指標としての γ -H2AXの応用可能性：用量相関性の検討

○豊田 武士¹⁾、松下 幸平¹⁾、山田 貴宣^{1,2)}、赤木 純一¹⁾、森川 朋美¹⁾、小川 久美子¹⁾

¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾ 東京農工大学 獣医病理学研究室

【背景と目的】齧歯類を用いた長期がん原性試験の代替法が求められる中で、我々はDNA損傷マーカーである γ -H2AXを指標とした発がん物質の早期検出法開発を目指している。本研究では、腎臓がん性検出指標としての γ -H2AXの有用性を評価するため、2種の腎臓がん物質を複数用量でラットに短期間経口投与する動物実験を実施し、 γ -H2AX形成の用量相関性を検証した。

【方法】6週齢の雄F344ラットに、遺伝毒性腎臓がん物質としてtris (2,3-dibromopropyl) phosphate (TBPP)を0, 0.015, 0.03, 0.06%、非遺伝毒性腎臓がん物質として*d*-limonene (LIM)を0, 300, 600, 1200 mg/kg/dayの用量で28日間、それぞれ混餌または強制経口投与した。腎臓を採材し、皮質および髓質外帯外層の尿細管上皮細胞における γ -H2AX形成を、免疫組織化学的に解析した。

【結果と考察】TBPP (0, 0.015, 0.03, 0.06%)投与群における尿細管上皮細胞1,000個あたりの γ -H2AX陽性細胞数は、皮質ではそれぞれ 0.9 ± 2.0 、 2.0 ± 1.6 、 4.5 ± 4.7 、 13.2 ± 5.7 個、髓質外帯外層では 0.8 ± 1.0 、 11.9 ± 4.0 、 37.5 ± 11.4 、 68.3 ± 15.5 個であった。皮質では0.06%投与群、髓質外帯外層では0.03%以上投与群で統計学的に有意であった($P < 0.01$ by Dunnett)。LIM (0, 300, 600, 1,200 mg/kg/day)投与群では、皮質で 0.4 ± 0.8 、 6.2 ± 2.9 、 12.8 ± 3.0 、 20.5 ± 6.8 個、髓質外帯外層で 0.4 ± 0.8 、 2.8 ± 2.0 、 4.4 ± 2.1 、 9.7 ± 6.0 個であった。有意差($P < 0.01$)は皮質で600 mg/kg以上投与群、髓質外帯外層では1,200 mg/kg投与群に認められた。以上の結果から、腎臓がん物質投与による γ -H2AX形成の増加は、遺伝毒性の有無に関わらず、明瞭な用量相関性を示すことが明らかとなった。化学物質の腎臓に対する発がん性早期検出指標としての、 γ -H2AXの有用性が示唆された。

G-28*

幼若期ラット／CrI:CD(SD)腎臓での免疫組織化学的手法によるレニン陽性細胞の経時的観察

○佐藤 弘昌¹⁾、渡辺 純¹⁾、畠山 洋文¹⁾、武井 由弘¹⁾、小泉 治子¹⁾、梶村 哲世¹⁾、下井 昭仁¹⁾、佐藤 伸一¹⁾、岩田 聖²⁾

¹⁾ (株)イナリサーチ、²⁾ ルナバス毒性病理研究所

【目的】小児用医薬品には、幼若動物を用いる安全性試験が必要とされる場合がある。若齢動物では器官の発達が急速に進行するため、発達過程の理解は毒性評価で重要となる。我々は、これまでにラット全身諸器官について出生時から成熟期までの組織像を検索しており、出生直後の腎臓では未熟な糸球体や尿細管がみられることを報告している(本学会の第33回及び34回学術集会にて報告)。腎臓の重要な機能の一つに全身の血圧および水分調節に関わるRenin分泌があるが、ラットでの出生時から成熟期までのRenin発現を免疫組織化学的手法で確認している報告は少ない。そのため、免疫組織化学的手法によりラット腎臓発達に伴うReninの発現とその遷移を確認した。

【方法】CrI:CD(SD)ラット、生後4、14、21日齢の雌雄各2匹以上を用いた。腎臓について、常法に従いホルマリン固定後、抗Renin抗体による免疫組織化学染色を行い、病理組織学的に検討した。

【結果】4日齢：形態学的に未熟な糸球体のみが皮質深層に分布する時期で、糸球体近傍及び皮質深層の輸入細動脈を含む小血管にレニン陽性細胞がみられた。未分化細胞が分布する被膜直下の皮質表層では、レニン陽性細胞は認められなかった。14及び21日齢：被膜直下の未熟な細胞は消失し、形態学的に成熟あるいは未熟の糸球体が皮質全体に混在する時期で、糸球体の成熟度に関わらず糸球体近傍にレニン陽性細胞がみられた。また、皮質の輸入細動脈を含む小血管でレニン陽性細胞が認められた。以上のように、レニン陽性細胞は、雌雄ともに生後4日齢から確認でき、生後21日齢まで糸球体の近傍及び皮質の輸入細動脈を含む小血管に存在した。幼若期のレニン陽性細胞の分布は腎臓の発育とともに皮質深層から皮質全体に拡がった。

G-29

LuteolinはmTORシグナルとp21発現の制御により膀胱発がんを抑制する

○内木 綾、加藤 寛之、小村 理行、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】膀胱癌のリスクである喫煙や加齢は、酸化ストレスと密接な関係があることから、膀胱癌の発がん進展における酸化ストレスの関与が示唆されている。我々は、フラボノイドの一種であるluteolinが、酸化ストレスの抑制により肝および前立腺発がんを抑制することを報告してきた(Carcinogenesis, 2015 & 2020)。本研究では、ヒト膀胱癌症例、膀胱癌細胞株および膀胱発がんモデルを用いて、luteolinの膀胱発がんに対する影響を検討した。【方法・結果】ヒト膀胱癌細胞株T24において、luteolin投与による活性酸素種の減少と細胞増殖の抑制を認め、アポトーシスとG2/M arrestの誘導が確認された。そのメカニズムとして、p21発現亢進とmTORシグナル活性を示すphospho(p) - S6発現抑制が関与していた。ヒト膀胱癌症例において、膀胱筋層浸潤およびKi-67陽性率とp-S6発現に有意な相関関係を認めた。次にヌードマウス皮下移植ラット膀胱癌細胞株BC31皮下移植モデルと膀胱発癌物質BBN (N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine) 誘発ラット膀胱発がんモデルに対して、luteolinを混餌投与(20, 100 ppm)した結果、腫瘍体積、p-S6発現減少およびp21発現上昇が確認された。ラット膀胱発がんモデルにおいては、予後不良と関連する癌細胞の扁平上皮分化がluteolin投与により有意に減少し、我々が以前、膀胱発がんおよび扁平上皮分化の促進因子遺伝子として報告したGpx2の有意な発現低下を伴っていた(Oncotarget, 2018)。Luteolinの主な代謝物であるluteolin-3'-glucuronideの血中あるいは尿中濃度は、Ki-67陽性率、mTOR活性、扁平上皮分化およびGPX2発現と強い相関を認めた。【結論】Luteolinは、p21発現上昇、mTORシグナル抑制を介して細胞増殖を制御し、膀胱発がんを抑制することが示された。

G-30

NADPH oxidase阻害剤apocyninによるニコチン誘発ラット膀胱増殖性病変抑制効果

○鈴木 周五^{1,2)}、加藤 寛之²⁾、内木 綾²⁾、魏 民¹⁾、鰐淵 英機¹⁾、高橋 智²⁾¹⁾大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病理学、²⁾名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理学

【目的】喫煙は尿路上皮癌のリスク因子であり、ニトロソアミン類など発がん物質とともにニコチンが多く含まれる。我々はニコチンが膀胱発がん促進作用を有することを報告したが、その機序は解ってない部分が多い。ニコチンによる膀胱尿路上皮の細胞傷害が確認されたことから活性酸素に着目し、内因性の活性酸素誘導酵素NADPH oxidaseの阻害剤apocynin (APO)による抑制効果を検討した。【材料と方法】6週齢雄F344ラットに40 ppmニコチンを飲水で、APOを0, 250, 750 mg/kg混餌で、4週間持続投与した。屠殺・剖検し、病理組織検討、免疫組織化学染色および走査電子顕微鏡による膀胱表層粘膜傷害解析を行った。【結果】膀胱において、ニコチン投与群には全例増殖性病変が存在したが、APOは濃度依存性に有意に病変発生を抑制した。また、Ki67、TUNEL、8-OHdG陽性率はいずれもAPO濃度依存性に有意に抑制された。一方で、ニコチンによる膀胱表層粘膜傷害は抑制されなかった。腎盂ではAPOによりKi67陽性率が有意に低下したものの、増殖性病変やTUNEL、8-OHdG陽性率には影響を与えなかった。また、腎盂尿路上皮のTUNELや8-OHdG陽性率は、膀胱尿路上皮に比べ極めて低かった。【結論】APOはニコチンによる細胞傷害を抑制しなかったが、膀胱尿路上皮では細胞内活性酸素およびアポトーシスの抑制により増殖性病変発生を抑制することが明らかとなった。

G-31*

走査型電子顕微鏡を用いたシクロフォスファミド投与マウスにおける膀胱傷害の経時的な変化に関する検討

○木村 真之、早川 知里、黒田 雄介、林 清吾、竹内 和也、古川 賢

日産化学株式会社 生物科学研究所

【背景】シクロフォスファミド(CP)はげっ歯類に対して出血性膀胱炎を誘発することが知られており、HE染色標本による病理組織学的に解析した報告は多く存在する。一方で、走査型電子顕微鏡(SEM)により超微細形態学的に解析した報告は少ない。本研究では、マウスにCYPを単回腹腔内投与し、膀胱への傷害の経時的な変化をSEMおよび光学顕微鏡を用いて観察した。**【材料と方法】**ICRマウスにCPを200 mg/kgの用量で単回腹腔内投与し、投与後12、24ないし72時間目に、2.5%グルタルアルデヒドもしくはブアン液を膀胱内に注入後、膀胱を採取し、常法に従いSEM標本およびHE染色標本を作製した。**【結果】**SEMによる解析の結果、12時間目では、膀胱表層上皮は広範囲にわたって剥離し、剥離過程の細胞は木の葉状を呈していた。これら剥離部位では膀胱表面は凹凸を呈していた。さらに、深く上皮が欠損した部位では壊死細胞の細胞残渣および炎症細胞と思われる小型細胞が認められた。24時間目では、上皮の剥離部位において、残存した上皮細胞が病変の辺縁部から中心部に向かって増殖する再生像が観察された。72時間目では、膀胱の大部分は正常の表層上皮細胞に覆われており、膀胱表面は平滑であった。一方で、大型の損傷部位では出血巣と思われる細胞残渣塊を中心に辺縁部から上皮が隆起しながら増殖し、クレーター状を呈していた。HE染色標本の観察からこの部位は、出血巣とそれを取り囲む上皮の再生像であることが判明した。**【結論】**SEMを用いた解析により、CYP誘発性の膀胱傷害について広範囲かつ3次的に病変を検索することができ、さらにHE染色標本の観察と組み合わせることで、初期病変の発生から修復までの過程の詳細な検討に極めて有効であった。

G-32*

Investigation of distinguish the seminiferous tubules of stage seven-twelve on paraffin-blocked specimens in C57BL/6 mice testes

○Xiaoyu Xiu, Rongrong Tan, Huaisen Zhu, Yanan Su, Henglei Lu

Centre for Drug Safety Evaluation and Research (CDSER), Shanghai Institute of Materia Medica (SIMM), Chinese Academy of Sciences (CAS)

[Objective] To distinguish the seminiferous tubules of stage seven to twelve in mice. **[Methods]** Five 10 weeks old male C57BL/6 mice were killed by cervical dislocation. Testes were collected and fixed in modified Davidson's fixative, replaced the fixative with 10% neutral buffered formalin after 24 hours. Then dehydrated, paraffin embedded, sectioned and stained with Gamma-H2AX (GH) immunohistochemical staining. **[Results]** The distribution characteristics of GH were different in the spermatocytes: in leptotene, it distributed as spots to cover the whole nucleus; in zygotene, it concentrated in the chromatin; in pachytene, it distributed as single spots on the periphery of nucleus; in diplotene, it appeared as single spots within the nucleus. Tubules containing more preleptotene spermatocytes with smaller staining area of GH are at seventh stages, containing more preleptotene spermatocytes with larger staining area of GH are at eighth stages; Tubules containing more leptotene spermatocytes with the largest staining area of GH are at ninth stages, containing more leptotene spermatocytes with smaller staining area of GH are at tenth stage; Tubules containing more zygotene spermatocytes with larger staining area of GH are at eleventh stages, tubules containing more zygotene spermatocytes with smaller staining area of GH belong to twelfth stage. **[Conclusion]** Immunohistochemical staining with GH can distinguish the seminiferous tubules of stage seven to twelve.

G-33*

ドキシル投与のラットにみられた卵巣病変の病理組織学的検討

○武田 賢和¹⁾、高野 美里¹⁾、中野 健二²⁾、高谷 久美子²⁾、松枝 萌²⁾、太田 恵津子¹⁾

¹⁾ エーザイ (株) グローバル安全性研究部、²⁾ (株) サンプラネット 筑波研開発支援事業部 安全性・支援ユニット

【目的】抗悪性腫瘍薬のドキソルピシン塩酸塩は、卵巣を標的とする卵巣毒性物質として報告されている。そのリポソーム製剤であるドキシルは、ドキソルピシン塩酸塩と毒性プロファイルが異なることが、非臨床及び臨床的に報告されている。本研究では、ラットにおけるドキシルによる卵巣病変の病理組織学的特徴を検討した。

【方法】CrI:CD (SD) ラット(メス、7週齢)に、5 mg/kgのドキシル®注を3回/7日間を1サイクルまたは28日間の休薬を挟んで2サイクル(投与日: Days 1, 4, 7, 36, 39, 42) 静脈内投与した後、Days 11, 18, 25, 32, 46, 53に剖検し、雌性生殖器の病理観察及び卵巣のCD31 (血管内皮マーカー)、 α -SMA (血管平滑筋マーカー)、LYVE-1 (リンパ管マーカー)の免疫組織染色を実施した。

【結果・考察】1サイクル投与後のDays 11, 18および2サイクル投与後のDays 46, 53剖検群の卵巣において、新黄体及び旧黄体での黄体中央部の黄体細胞の局所的な壊死/変性と出血による黄体の嚢胞状拡張を特徴とする、黄体の出血性嚢胞状変性が認められた。本病変は、血管新生阻害剤による変化と類似し、血管新生との関連性が示唆された。免疫組織染色の結果、対照群の黄体内でCD31または α -SMA陽性細胞が観察されたが、LYVE-1陽性細胞はほとんど認められなかった。ドキシルは、血管新生が盛んでリンパ管の少ない腫瘍組織内に入り込み、長期間保持されることで効果を発揮する(EPR効果)。ラットの黄体の形成過程や形態的特徴から、ドキシル投与ラットにおける黄体の変化にはEPR効果が関連する可能性が考えられた。本研究により、ドキシルの卵巣毒性についての新たな知見が得られた。

G-34

DMBA誘発乳癌モデルにおけるミード酸の抑制効果

○木下 勇一¹⁾、吉岡 正浩²⁾、榎本 祐子³⁾、竹之内 明子⁴⁾、浜崎 景⁵⁾、義澤 克彦⁴⁾

¹⁾ 和歌山県立医科大学附属病院 臨床検査部、²⁾ 甲子園大学 栄養学部、³⁾ 関西医科大学 倫理審査センター、

⁴⁾ 武庫川女子大学 食物栄養科学部 食創造科学科、⁵⁾ 富山大学 医学部 公衆衛生学講座

【背景及び目的】我々はN-methyl-N-nitrosourea (MNU) 誘発乳癌モデルでミード酸(MA, 20:3 n-9)が乳癌の発生や成長を抑制することをこれまで明らかにした。今回、7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) 誘発乳癌モデルに対するミード酸の抗腫瘍効果について検討した。**【方法】**SDラットに2.4%及び4.8%MA食を6週齢時から摂餌させ、7週齢時にDMBAを単回経口投与し、19週齢時に解剖した。解剖時に採血、腫瘍重量を測定し、腫瘍の病理組織学的検査、細胞死および細胞増殖能に関する免疫組織学的検査、血清および非腫瘍乳腺組織中の脂肪酸の分析を施行した。対照群として基礎食(オリーブ油10%含有)を摂取させた群を設定した。**【結果】**血清中のN-6/N-3比はMA食群が基礎食群に対して有意に低下していた。腫瘍発生頻度・重量、細胞死、細胞増殖能、非腫瘍乳腺組織中のN-6/N-3比は基礎食群とMA食群の間に差はみられなかった。**【結論】**DMBA誘発乳癌を用いた実験では、前回のMNU誘発乳癌モデル実験の結果と異なり、明らかな乳癌発生抑制を示さなかった。MAはターゲットにより異なった効果を発揮することが報告されている。DMBAは代謝活性型発がん物質であり、MNUとは機序が異なることが今回の結果の乖離につながったのかもしれない。乳癌に対するMAの効果に関する報告はほとんどなく、他の乳癌モデルに対するMA食の効果並びにそのメカニズムの研究が望まれる。

G-35

キトサンオリゴ糖を用いたラット乳癌モデルにおける病態抑制効果

○吉岡 正浩¹⁾、竹之内 明子²⁾、黒住 誠司³⁾、佐藤 公彦³⁾、木下 勇一⁴⁾、垠 貴司¹⁾、東 和生⁵⁾、岡本 芳晴⁵⁾、義澤 克彦^{2,6)}

¹⁾ 甲子園大学 栄養学部 栄養学科、²⁾ 武庫川女子大学 食物栄養科学部 食創造科学科、³⁾ 甲陽ケミカル株式会社 研究開発部、⁴⁾ 和歌山県立医科大学附属病院、⁵⁾ 鳥取大学 農学部 共同獣医学科 臨床獣医学、⁶⁾ 武庫川女子大学大学院 生活環境学研究科 食物栄養学専攻

【背景および目的】キトサンオリゴ糖(COS)は抗酸化作用に加え、数種類のがんに対して抗がん作用を持つことが報告されている。しかし、乳癌に対するCOSの効果は明らかになっていない。そのため、本研究ではMNU誘発乳癌ラットモデルを用いてCOSの乳癌抑制効果を検証した。【方法】6週齢の雌SDラットにCOS水を4週間(2%を2.5週間、1%を1.5週間)飲水投与し、その後は2か月水道水を自由飲水させた。実験開始後1週間の時点でMNUもしくは生理的食塩水を単回腹腔内投与し、その11週間後に解剖を行った。乳腺に発生した腫瘍と鼠径部乳腺を摘出し、病理学的評価を行った。【結果】発生腫瘍数、腫瘍発生率ともにCOSによる有意な減少が見られた。しかし、腫瘍中のPCNA陽性細胞数、アポトーシスに有意な違いは見られなかった。【結論】これらの結果より、COSは乳癌抑制作用を有することが明らかとなった。そのメカニズムとして、MNU投与による乳癌発生過程のイニシエーション期にCOSが作用することにより乳癌の発生が抑制されたと推察される。

G-36

マウス正常乳腺組織由来オルガノイドの特性

○今井 俊夫¹⁾、町田 雪乃²⁾、成瀬 美衣³⁾

¹⁾ 国立がん研究センター 研究所 がんモデル開発部門、²⁾ 日本獣医生命科学大学 獣医病理学研究室、³⁾ 国立がん研究センター 研究所 動物実験施設

【背景】オルガノイドは上皮細胞間の接着構造を維持し、幹細胞と分化細胞から構成され、種々の臓器、組織から培養可能であることが報告されている。その特徴の一つとして正常組織由来の上皮細胞が培養下で数カ月以上維持できる点が挙げられ、化学物質の一般毒性や発がん性の解析に応用可能と考えられる。今回我々は、マウス正常組織由来オルガノイドを培養し、その特性を解析した。【材料と方法】BALB/c-Trp53ヘテロノックアウト雌マウスの乳腺を摘出、酵素処置後にマトリゲル中にて培養した。継代時に7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン(DMBA)、2-アミノ-1-メチル-6-フェニルイミダゾ[4,5-b]ピリジン(PhIP)または溶媒にて3回処置した後にヌードマウス皮下に接種、8週間後に皮下組織を摘出した。【結果】溶媒対照群のオルガノイドは、マトリゲルとともに皮下に残存し、組織学的には微細腺管状を呈していた。当該腺管の一部の周囲には紡錘形細胞が取巻き、免疫組織学的にα平滑筋アクチン陽性の筋上皮細胞であることが確認された。DMBA処置したオルガノイドは増殖して腫瘍を形成し、組織学的には腺がん、扁平上皮がんの特徴を示していた。PhIP処置群においては溶媒対照群と明らかな差がみられず、組織学的には一部の上皮細胞の核肥大あるいは浸潤様変化がみられたのみであった。【結論】BALB/c-Trp53ヘテロノックアウトマウス正常乳腺組織由来のオルガノイドは上皮細胞と筋上皮細胞に分化することを示した。またDMBAはその*in vitro*処置により発がん性を示したが、PhIPは明らかな発がん性は示さなかった。この結果は我々が第34回の本学会で発表した同系マウスを用いる経口投与実験の結果と類似し、オルガノイドは化学物質の発がん性検出モデルとして応用可能であると考えられた。

G-37*

SDラット下垂体における異所性頭蓋咽頭管組織(Aberrant craniopharyngeal structures)の組織学的特徴

○斎藤 翼、橋口 収、塩田 純一郎、鈴木 勇、山口 裕子

(株)ボゾリサーチセンター 病理部

【背景】下垂体は視床下部に由来する神経性下垂体と、頭蓋上皮に由来する腺性下垂体より成り、異所性頭蓋咽頭管組織は頭蓋咽頭上皮(ラトケ嚢)の遺残であることが知られている。我々はSDラットの背景データを用いて本病変の週齢ごとの発生頻度およびその組織形態のバリエーションを調査した。

【材料と方法】ボゾリサーチセンターにおいて病理組織評価に用いられたCrI:CD(SD)ラットの試験の対照群を対象とした。発生率は過去5年間、組織検索は10年間のデータを使用した。

【結果・考察】異所性頭蓋咽頭管組織の発生頻度を以下に記す：10週齢以下、0.9%(6/672 males; 6/637 females)；11から20週齢、0.8%(3/698 males; 9/752 females)；21から30週齢、1.0%(3/192 males; 2/219 females)；31から41週齢、0%(0/46 males; 0/35 females)；90週齢以上、0.8%(4/443 males; 3/441 females)。発生頻度はいずれの期間でも1%以下であり、明らかな週齢差、雌雄差は認められなかった。なお本検索動物内に頭蓋咽頭管組織の過形成/腫瘍性病変は認められなかった。組織学的には下垂体後葉および中間葉の間、もしくは後葉内での発生が多く、その殆どは嚢胞を伴っていた。頭蓋咽頭管組織は管状ないし腺房様構造及び紡錘形細胞を特徴とした。また低頻度ではあるが、空胞を有する細胞、好酸性顆粒状の豊富な細胞質を有する細胞、細胞質内好酸性結晶構造が認められた。

【結語】各週齢における発生頻度に差異は無く、先天性病変であることが確認された。本結果は異所性頭蓋咽頭管の発生学的、組織学的特徴を理解する上で非常に有用な知見と考える。

G-38*

金属ナノ粒子の経皮遺伝毒性に関する新規*in vitro*評価系の構築○穴戸 健太¹⁾、煙山 紀子²⁾、小川 秀治³⁾、大西 未悠²⁾、桑原 みなみ²⁾、波多野 遥子²⁾、渡邊 厚¹⁾、佐野 龍平¹⁾、美谷島 克宏^{1,2,3)}、中江 大^{1,2,3)}

¹⁾ 東京農業大学大学院 応用生物科学研究科 食品安全健康学専攻、²⁾ 東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、

³⁾ 東京農業大学大学院 農学研究科 食品栄養学専攻

【背景・目的】ナノマテリアルの社会的受容に必要なリスク評価に当たっては動物福祉の3R原則の観点から、動物実験代替法の開発も重視される。本研究は、金属ナノ粒子の経皮遺伝毒性に関する新規*in vitro*評価系を構築することを目的とした。

【材料・方法】常法であるチャイニーズハムスターの肺由来線維芽細胞CHL/IUを用いた小核試験では、Fe₃O₄ (BMS-10)およびFe₃O₄-COOH (BMSC-5)の2種類のマグネタイトナノ粒子(10-200 μg/ml)を用いて、S9 mix非存在下24時間処置と、S9 mix存在あるいは非存在下3時間処置での小核の出現数を計測した。一方、正常ヒト表皮由来ケラチノサイトNKEKを用いた新法では、陽性対象であるmitomycin C (MMC)を用い、24・72時間培養後の小核誘発について解析した。【結果】S9 mix非存在下24時間処置したCHL/IUにおいては、両マグネタイト共に、2核細胞中の小核出現頻度が陰性対照値と同等であった。S9 mix非存在下または存在下3時間処置したCHL/IUにおいては、陰性対照ならびに両マグネタイト共にS9 mix存在下の方が非存在下より小核出現頻度が高かったが、マグネタイト投与による変化が明らかでなかった。NHEKにおいては、24時間培養だと2核細胞数が著しく少なく試験が実施できなかったが、MMCを3時間または6時間暴露し、計72時間の培養を行うことにより、小核細胞比率が有意に増加した。【結論】BMS-10およびBMSC-5は、CHL/IUによる小核試験常法で、染色体異常誘発性が陰性であった。NHEKを用いた小核試験新法では、72時間培養で実施可能と判明し、経皮遺伝毒性に関する新規*in vitro*評価系の開発の糸口がつかめた。

G-39*

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

○ Yuichi Takai, Stephanie Powlin, Yasuyuki Awasaki, Toshiaki Yamauchi, Tomoya Sano, Haruyuki Takahashi, Hackam Ranneh, Yuta Arai

Takeda Pharmaceutical Company Limited

For the development of safe subcutaneous (SC) formulations, it is essential to optimize compositions of active pharmaceutical ingredient (API) and excipients to minimize the risk of local irritation, because clinical adverse injection site reactions could be a critical issue for subjects and patients. For the SC route, there are a limited number of excipients registered in the FDA Inactive Ingredient Database. Depending on the physicochemical properties of API, additional excipients may be needed to improve API stability and solubility. However, sometimes these excipients have not been used for injectable drugs. Thus, due to lack of safety data for such excipients for SC dosing, we need to evaluate local irritation of novel excipients as early as possible during formulation development. In this presentation, we would like to show our rat SC local tolerability study design and data from several novel excipients. Candidate novel excipients such as various surfactants, polymers and lipids were injected subcutaneously at 1 mL/animal. The injection sites were observed for 2 days and macroscopic and microscopic examinations were conducted. Local tolerability was evaluated by the severity, incidence and pathophysiology of each finding. For example, necrosis and inflammation, indicative of tissue injury, were considered irritative. Careful monitoring of local tolerability of novel excipients at the early optimization phase is important for the safe development of SC formulations.

G-40

デルゴシチニブ軟膏0.5%の正常マウス皮膚及び表皮タイトジャンクションタンパクへの影響に関する検討—ステロイド外用剤との比較—

○中村(穴川) 明子、領家 克典、安井 雄三、菅井 象一郎、正田 俊之

日本たばこ産業株式会社

【背景】デルゴシチニブ軟膏0.5%は世界初の外用ヤヌス・キナーゼ阻害剤であり、日本国内において、成人におけるアトピー性皮膚炎(AD)の治療薬として製造販売が承認された。これまでAD治療の中心であったステロイド外用療法の場合、長期連用による皮膚菲薄化等の特有の副作用や、表皮tight junction(TJ)への影響による皮膚バリア機能の損傷という安全性上の懸念があった。新しいAD治療薬には、これら安全性上の懸念の改善が期待される。【目的及び材料・方法】本検討では、デルゴシチニブ軟膏0.5%の皮膚菲薄化作用及び表皮TJへの影響を調べる目的で、本剤を正常なICRマウスの耳介皮膚に一日一回、14日間反復塗布し、耳介厚測定、耳介皮膚の病理組織学的検査及び耳介表皮のTJ構成タンパク質Claudin-1及び-4の免疫組織化学的評価を行った。また、比較対象として、臨床で使用されている、異なる強度の代表的なステロイド外用剤(TCS)、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル軟膏0.3%(medium)、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏0.12%(strong)及びジフルプレドナート軟膏0.05%(very strong)塗布群を設けた。【結果】全てのTCS塗布群において耳介厚の菲薄化が認められ、病理組織学的に表皮菲薄化、脂腺萎縮及び皮下脂肪細胞の萎縮/減少、免疫組織学的に表皮Claudin-1及び-4の染色性の低下が認められた。一方で、デルゴシチニブ軟膏0.5%塗布群では、耳介厚、耳介皮膚の病理組織学的検査及びClaudinsの染色性に投薬の影響は認められなかった。以上、本検討において、デルゴシチニブ軟膏0.5%は、TCSsの安全性上の懸念である皮膚菲薄化や表皮TJタンパク質への影響を誘発せず、ADの長期治療において、現在使用されているTCSsよりもより安全性の高い治療薬であることが示唆された。

G-41*

rasH2肺化学発がんモデルの腫瘍微小環境におけるPD-1並びにCD8を指標とした細胞傷害性T細胞の挙動に関する研究

○萩原 顕昭、宮田 裕人、原 智美、河部 真弓、米良 幸典

株式会社DIMS医科学研究所

【背景及び目的】固形癌に抗腫瘍作用のある細胞傷害性T細胞が、腫瘍に浸潤することでネオアンチゲンへの接触が増えT細胞を疲弊させ、細胞表面上にPD-1の発現を増すことが報告されている。2段階化学発がんモデルとrasH2マウスを組み合わせたモデルでは、自然発症と同様の腫瘍微小環境下で肺腫瘍が5週間で形成される。本研究では当該モデルの肺腫瘍において免疫チェックポイント阻害剤の薬理作用に関与するリンパ球である細胞傷害性T細胞の挙動について、PD-1並びにCD8を指標として検討した。【方法】Tg-rasH2マウスにイニシエーターとしてENUを単回腹腔内投与し、プロモーターとしてBHTを5回(毎週1回)、経口投与した。実験開始後5週、7週、エンドポイントの9週で剖検し、肺の各葉を一定の位置で切り出し、画像解析により腫瘍相対面積を算出した。エンドポイントでの肺腫瘍から連続切片を作成した後、CD8、PD-1について免疫組織化学的解析を実施した。【結果】細胞傷害性T細胞を示すCD8陽性細胞は、主に肺腫瘍の辺縁に集簇して観察された。一方でPD-1陽性細胞は、腫瘍辺縁と腫瘍内部における浸潤も観察された。腫瘍内部で見られたPD-1陽性細胞は、CD8では陰性を示すものが多かった。以上の結果は同一個体内の各腫瘍において一様に発現しているとは限らなかった。【結論】肺腫瘍内部でPD-1陽性となっていたものは、CD8陰性のものが多かったためPD-1陽性を示すCD8以外の免疫細胞である可能性が推察された。本モデルを用いることにより、腫瘍微小環境における細胞傷害性T細胞の挙動とPD-1発現の関与並びに腫瘍免疫系の作用機序解明の検討に有用である可能性が示唆された。

G-42*

ヌードラットを用いた造腫瘍性試験における酸化ストレスの変動

○勝呂 繭子、杉山 大揮、沼野 琢旬、土井 悠子、今井 則夫、青木 豊彦

株式会社DIMS医科学研究所

【目的】再生医療等製品の安全性評価として、免疫不全動物を用いた造腫瘍性試験が行われる。小型で細胞移植部位が限定されるマウスに対し、ラットは大型でヒトと同じ臨床適用部位への移植が可能であるものの、免疫不全ラットを用いた検討はマウスと比較して進められていない。本研究では、ラットを用いた造腫瘍性試験における微小環境の変化に関するデータ収集の一環として、HeLa細胞をヌードラットに移植した際の、酸化ストレスの変動について検討した。【方法】動物はF344/NJcl-rnu/rnu系雄性ラット(7週齢、各群6匹)を用いた。細胞移植群としてHeLa細胞(1×10^7 cells/animal)をマトリゲル非存在下(02群)又は存在下(03群)で背部皮下に移植し、陰性対照として無処置群(01群)を設けた。移植後、背部皮下腫瘍の体積を経時的に測定した。移植17週経過後に剖検を行い、血液学的検査を実施し、酸化ストレスの指標として血清中Diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROM)を測定した。形成された腫瘍については、HE染色による病理組織学的検査及び抗ヒトKi-67抗体による免疫組織化学的検査を実施した。【結果】細胞移植群では、第7週以降で全例に腫瘍が認められた。血液学的検査では、細胞移植群で白血球数が高値傾向を示し、02群では好中球数の有意な高値も認められた。d-ROMについては、02群で高値傾向を示し、03群で有意な高値を示した。投与部位の腫瘍組織は充実性の悪性腫瘍であり、抗ヒトKi-67抗体に陽性であった。各測定結果について、マトリゲルの有無による差は認められなかった。【結論】本試験条件下では、HeLa細胞移植群において酸化ストレスマーカー又は白血球数について変動が認められたことから、ヌードラットにおける酸化ストレスの変動と、腫瘍形成との関連が示唆された。

G-43*

雌性ラットの全身諸臓器における細胞増殖マーカーリン酸化ヒストンH3 (PHH3)の免疫組織化学的染色による有用性の検討

○島崎 大志、安井 雄三、剣持 佑介、中村 明子、豊田 薫、利谷 枝里子、高橋 明美、宮川 義史、正田 俊之

日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 横浜リサーチセンター

【背景と目的】ヒストン蛋白の一つであるヒストンH3のセリン10または28のリン酸化はクロマチン凝集と関連し、細胞周期のG2後期～M期終了までの間で生じる。抗PHH3抗体はこれらリン酸化ヒストンH3を認識するため、近年、ヒトの癌診断において、腫瘍の増殖程度や予後判定に有用であると注目されている。今回BrdUを投与した雌性ラットの正常臓器におけるPHH3、PCNA、Ki-67及びBrdUの免疫組織化学的(IHC)染色を実施し、それぞれのマーカーの染色結果について比較検討した。【材料と方法】10週齢の雌性Crl:CD(SD)ラットにBrdUを100 mg/kg腹腔内投与し、投与1時間後に解剖し全身諸臓器を採取した。採取した諸臓器について、HE染色及びPHH3、PCNA、Ki-67及びBrdUのIHC染色を実施した。【結果】増殖活性が高い組織(腸陰窩、免疫系組織、卵胞、膈・子宮上皮等)において、各細胞増殖マーカーの陽性像が多く認められた。陽性細胞数はPCNA及びKi-67が同程度に多く、BrdU、PHH3の順に少なかった。PCNA、Ki-67及びBrdUはM期以外の細胞にも陽性像が認められたのに対し、PHH3は有糸分裂像にほぼ一致して陽性像が認められた。【結論】PHH3は他の細胞増殖マーカーとは異なり、M期の細胞に特異的に陽性像が認められた。HE染色標本ではM期中期～終期の分裂像は容易に検出できるが、前期を検出することは難しい。PHH3ではM期全ての細胞を検出することができるため、有糸分裂指数等の増殖活性の評価においてHE染色標本、PCNA、Ki-67及びBrdUよりも有用であることが示唆された。本会ではラットの増殖性病変におけるPHH3の染色結果についても報告する予定である。

G-44*

生着臓器に依存する転移腫瘍細胞の病理形態学的特徴とcancer organoidによるモデル化

○山崎 雅輝¹⁾、川合 重人²⁾、藤井 悦子¹⁾、中野 清孝²⁾、鈴木 雅実^{1,2)}¹⁾中外製薬 研究本部、²⁾未来創薬研究所

【目的】腫瘍病変の病理組織学的評価において、転移巣を疑うが原発巣と転移巣の病理形態像が異なることで判断に苦慮する場合がある。そこでPatient derived xenograftモデルより樹立した固有構造を再現するヒト大腸がん細胞株(PLR123株)を用いて、異なる生着臓器での病理形態学的相違を解析した。また、その相違を再現するためcancer organoid系を用いてモデル化を試みた。【材料と方法】PLR123株を、免疫不全マウスの盲腸漿膜下に移植し(同所移植モデル)、移植部位の盲腸とともに肺・肝臓の転移巣を病理組織学的に解析した。また、免疫不全マウスの尾静脈よりPLR123株を注入し(iv生着モデル)、肺・肝臓の生着巣を病理組織学的に解析した。次に、成長因子や酸素分圧などが異なる培養条件下におけるPLR123株cancer organoidの特徴を解析した。【結果】同所移植モデルでは、移植部位の盲腸に分化傾向を示す細胞で構成された明瞭な管腔構造を含む病巣が観察され、肝臓転移巣でも同様の病巣がみられた。一方、肺転移巣では明瞭な管腔構造を有さず未分化な細胞が集簇した病巣がみられた。iv生着モデルにおいても同様に、肝臓では分化傾向を示す病巣、肺では未分化細胞集簇病巣が観察された。Cancer organoid系では、成長因子が乏しく酸素分圧を低くした培養条件で明瞭な管腔構造を有するorganoidが、成長因子を豊富に含む培養条件で未分化細胞集簇巣に類似するorganoidがそれぞれ形成された。【結論】同一のがん細胞を起源としても、生着臓器の微小環境の違いによりその病理形態像は異なり、この相違はcancer organoid系の培養条件によりモデル化できることが示された。

G-45

2-ブロモプロパンのラットを用いた吸入暴露によるがん原性試験
—腫瘍の形態学的特徴—

○妹尾 英樹、山野 荘太郎、高信 健司、梅田 ゆみ、相磯 成敏

(独) 労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター

【背景】 2-ブロモプロパン(2-BP)は、フロン代替の溶剤として使用されたが、後に労働者の卵巣や精巣に対する毒性が明らかになった物質である。この2-BPのがん原性を検索する目的でラットを用いた104週間吸入暴露試験を行ったところ、高い発生率でさまざまな腫瘍の発生が認められたことから、その腫瘍の形態学的特徴等について報告する。

【材料・方法】 F344ラット(6週齢、雌雄、各50匹/群)に対し、2-BPを0、67、200および600 ppmの濃度で、6時間/日、5日/週の104週間全身吸入暴露を行い、病理組織学的検査を行った。

【結果・まとめ】 2-BPの104週間吸入暴露の結果、雄ではジンバル腺や皮膚付属器の腫瘍が多くみられ、自然発生の稀な小腸・大腸の腺癌、リンパ節の悪性リンパ腫も認められた。雌では乳腺の腺癌や線維腺腫が多く認められた。

ジンバル腺腫瘍は、多くが悪性で破壊性増殖を示したが異型度は低かった。皮膚付属器では、皮脂腺腺腫、基底細胞腫/癌、角化棘細胞腫、扁平上皮乳頭腫/癌が認められ、それぞれが移行するように認められた。雌の乳腺では腺癌が高濃度群、線維腺腫が中濃度群に認められ、乳腺の腺癌は、腫瘍が小さい状態でも瀕死/死亡となるものが多く、腫瘍は異型度が高かった。小腸・大腸の腺癌は、細胞の異型度が高く、浸潤性の増殖を示すものも認められた。

2-BPの吸入暴露では高い発生率で様々な臓器に腫瘍が認められ、腫瘍が皮脂腺や外耳道腺などの脂を分泌する腺に多く認められるという特徴があった。

(本試験は厚生労働省の運営交付金事業として実施したGLP試験で、開示すべき利益相反はない)

G-46

2-ブロモプロパンのラットを用いたがん原性試験の腫瘍発生

○高信 健司、山野 荘太郎、妹尾 英樹、梅田 ゆみ、相磯 成敏

(独) 労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター

【背景】 2-ブロモプロパン(2-BP)は、電子部品工場等でフッ化炭素樹脂の溶剤として使用され、ヒトでは月経停止、精子数減少および無精子症等が認められている。一方、動物実験では造血系や生殖器系への毒性影響が示されているが、発がん性に関しては知見がみられていない。今回、ラットを用いた吸入暴露による2-BPの発がん性について報告する。

【材料・方法】 雌雄各50匹/群(6週齢)のF344ラットに、2-BPを0、67、200、600 ppmで、6時間/日、5日/週の2年間全身吸入暴露、TG451に従い病理組織学的検査を実施した。

【結果・まとめ】 雌雄とも600 ppm群は85週までに全て切迫屠殺/死亡し、その殆どが腫瘍死であった。雄ではジンバル腺と皮膚/皮膚付属器の腫瘍、雌では乳腺腫瘍が多かった。以下に結果を示す。

雄での増加、ジンバル腺腫瘍、皮膚/皮膚付属器(皮脂腺腺腫、基底細胞癌等)、胃(前胃:扁平上皮乳頭腫/癌)、小腸(腺癌等)、大腸(腺腫/腺癌)、甲状腺(濾胞状腺腫/癌)、皮下組織(線維腫等)、リンパ節(悪性リンパ腫)等。

雌での増加、乳腺(線維腺腫、腺癌等)、脾臓(LGL白血病)、膣(扁平上皮乳頭腫/癌)等。

以上より、2-BP全身吸入暴露により多臓器に様々な腫瘍が発生しラットへの明らかな発がん性が示された(厚労省受託試験 https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/carcino_report.htm、利益相反なし)。

G-47

INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions—An update 2021

○ Shim-mo Hayashi¹⁾, CM Keenan²⁾, A Bradley³⁾, DG Goodman⁴⁾, Takanori Harada⁵⁾, R Herbert⁶⁾, Hijiri Iwata⁷⁾, M Jacobsen⁸⁾, R Kellner⁹⁾, B Mahler⁶⁾, E Meseck¹⁰⁾, T Nolte¹¹⁾, S Rittinghausen⁹⁾, J Vahle¹²⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹³⁾

¹⁾National Institute of Health Sciences, ²⁾CM Keenan ToxPath Consulting, ³⁾Charles River, ⁴⁾Independent Consultant,

⁵⁾The Institute of Environmental Toxicology, ⁶⁾NIEHS, ⁷⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC., ⁸⁾Astra Zeneca,

⁹⁾Fraunhofer ITEM, ¹⁰⁾Novartis, ¹¹⁾Boehringer Ingelheim, ¹²⁾Eli Lilly, ¹³⁾Mukogawa Women's University

The INHAND Proposal (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice) has been operational since 2005. A Global Editorial Steering Committee (GESC) helps coordinate overall objectives of the project. Development of harmonized terminology for each rodent organ system or non-rodent species is the responsibility of the Organ Working Groups (OWG) or Non-rodent Working Groups (NRWG) respectively, drawing upon experts from North America, Europe and Japan. Great progress has been made with 15 rodent organ systems published: Respiratory, Hepatobiliary, Urinary, Central/Peripheral Nervous Systems, Male Reproductive and Mammary, Zymbals, Clitoral and Preputial Glands and Hematolymphoid System in Toxicologic Pathology and the Integument and Soft Tissue, Female Reproductive System, Digestive System, Cardiovascular System, Skeletal System, Special Senses and Endocrine System in the Journal of Toxicologic Pathology as supplements and on a web site www.goReni.org. Recommendations of the Apoptosis/Necrosis Working Group have been published. There are 5 non-rodent working groups non-human primate, dog, minipig, rabbit and fish with manuscripts in press. A new group has been formed to address terminology in non-rodent ocular toxicity studies.

G-48

SENDの戦略的利用

○安齋 享征^{1,2,3)}、アーニ レト²⁾、岩田 聖⁴⁾、小野寺 博志^{4,5)}、堀川 真一³⁾

¹⁾昭和大学 医学部、²⁾PDS パソロジー・データシステムズ・リミテッド、³⁾グローバルSENDアライアンス、

⁴⁾ルナバス毒性病理研究所、⁵⁾国立食品医薬品衛生研究所

Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) は米国FDAが開始した非臨床試験データの電子化と標準化のための規制である。Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) はImplementation Guideを作成し、Pharmaceutical Users Software Exchange (PhUSE) はSENDの運用方法を研究している。更に、病理用語についてはInternational Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND) がCDISCに協力している。これらの動きは事業者が足並みを揃える上で好ましい。しかし、残念ながらSENDの実装段階においては様々な解決すべき課題が多い。例えば製薬メーカー間あるいはCRO間で異なる仕様、QC方法の違い、精度あるいは完成度のばらつきである。この問題を解決するため、CRO間でのSENDデータ共同作成とそれを支援するモデルとして2018年8月にGlobal SEND Alliance (G-SEND) が設立された。本発表においては、この世界初となるCRO間での組織的SENDデータ共同作成の方法とG-SENDの機能を詳しく報告する。更に、製薬メーカーにとってのSENDの戦略的利用についての実例を紹介し考察した。

G-49

病理組織所見のSEND化準備におけるパソロジストの課題と対応策について

○櫻井 孝信¹⁾、坪井 優¹⁾、堀川 真一²⁾、佐藤 伸一²⁾、中江 大³⁾、岩田 聖⁴⁾、安齋 享征^{5,6)}

¹⁾ (株) 薬物安全性試験センター、²⁾ (株) イナリサーチ、³⁾ 東京農業大学、⁴⁾ ルナパス毒性病理研究所、⁵⁾ 昭和大学 医学部、⁶⁾ PDS パソロジー・データシステムズ・リミテッド

米国FDAによるSENDIG 3.1の受入れが開始され、病理組織所見のSEND化は、腫瘍性所見に加え「非腫瘍性所見」の用語統制化という新たな課題に取り組む必要が生じ、SEND対応におけるパソロジストの関わりが増えた。このような状況から、病理所見のSEND化を意識した所見採取を行うことで、効率的にSENDデータ作成を進めるべく、施設ごと様々な取り組みがなされている。

このような状況から、我々が参加するG-SEND (Global SEND Alliance) *¹⁾では、G-SEND内のパソロジストにアンケートを実施し、パソロジストが考える病理組織所見のSEND化における課題を取りまとめた。具体的には、所見辞書(Glossary/Master Dictionary)の管理方法、常用所見リスト(Common Finding List)の利用状況、病理組織所見の用語の配列や記録順を取り上げた。

今回は、G-SEND内のアンケート結果から分かった具体的な課題と、G-SEND内で検討した対応策について報告する。また、所見辞書の見直し時にたびたび議題となる「SEND Controlled Terminology」と「INHAND」の現状の比較についても合わせて報告する。

*¹⁾ : G-SEND (Global SEND Alliance) とは、適正なSENDデータ作成とその効率化を目指す非営利団体(現在6カ国 22団体が加盟)であり、定期的に会合を開き、様々なテーマについて共有及び検討を行っている。

G-50

SEND対応へ向けたパソロジストの役割とその準備
—G-SENDの取り組み—

○今井 則夫¹⁾、青木 豊彦¹⁾、土井 悠子¹⁾、堀川 真一²⁾、佐藤 伸一²⁾、中江 大³⁾、岩田 聖⁴⁾、安齋 享征^{5,6)}

¹⁾ (株) DIMS 医科学研究所、²⁾ (株) イナリサーチ、³⁾ 東京農業大学、⁴⁾ ルナパス毒性病理研究所、⁵⁾ 昭和大学 医学部、⁶⁾ PDS パソロジー・データシステムズ・リミテッド

米国FDAによるSENDデータ提出の義務化以降、多くの施設がSENDデータの作成経験を増やしており、施設内での役割分担も確立され始めている。その中でもSEND担当者以外で多くの役割を求められているのが、パソロジストである。これは、SENDIG 3.1が適用され、腫瘍性所見に加え非腫瘍性所見の用語統制化が必須となったことが理由である。このような状況から、我々が所属するG-SEND (Global SEND Alliance) *¹⁾では、SENDデータ作成におけるパソロジストの役割を時系列にまとめ、次に示す工程ごとの課題とその対策について検討した。

1. SENDを意識した病理組織所見の採取
2. 病理組織所見のSENDデータセット作成方法と効率化
3. 統制用語を使用しないMIドメインのMISTRESC格納値の説明文作成(nSDRG 3.3項)

本発表では、G-SEND内で各試験施設から挙げられた共通の課題をまとめると共に、解決案を提案する。さらに、SENDに取り組むパソロジストから聞かれた不安の声に対する取り組みについても合わせて報告する。

*¹⁾ : G-SEND (Global SEND Alliance) とは、適正なSENDデータ作成とその効率化を目指す非営利団体(現在6カ国 22団体が加盟)であり、定期的に会合を開き、様々なテーマについて共有及び検討を行っている。

G-51

パソロジストのSENDへの関わりの実際 — SENDIG 3.1におけるマッピングのポイントとは—

○畠山 洋文¹⁾、小泉 治子¹⁾、堀川 真一¹⁾、飯野 好美¹⁾、佐藤 伸一¹⁾、安齋 享征^{2,3)}、岩田 聖⁴⁾

¹⁾ (株) イナリサーチ、²⁾ 昭和大学 医学部、³⁾ PDS パソロジー・データシステムズ・リミテッド、⁴⁾ ルナパス毒性病理研究所

病理検査に用いる所見用語は、INHAND、SEND CT (Controlled Terminology)、施設内辞書、または過去試験に合わせるなど、いくつかの選択肢がある。一方、医薬品非臨床試験データを標準化した電子フォーマットによる申請を行うSENDでは使用用語に制約がある。また、SEND IG (Implementation Guide) 3.1などの様々なガイドラインに従い、FDAの審査に適合するデータを作ることが、パソロジストを含むSEND担当者に求められている課題である。今回我々は、2019年10月～2020年10月に病理所見のマッピングについて経験し、SENDデータ作成を通じて以下のポイントを課題として検討した。

- ・病理組織学的には同じ意味を示すがCTに一致しない／同義語にも含まれていない用語はnSDRG (Study Data Reviewer's Guide)を作成する (例 肺胞マクロファージ)
- ・慢性度を示す用語 (例 acute, chronic) を格納する場合に注意する点
- ・分布や側性を示す用語 (例 focal, unilateral) を格納する場合に注意する点
- ・死因に関連する所見を[MIDTHREL]に格納する場合に注意すべき点
- ・病変グレードを示す用語を格納する場合に注意する点
- ・特殊染色／免疫染色を実施した場合のマッピング方法の事例

本発表では、SENDIG 3.1による病理所見のSENDデータ作成において生じた上記の課題と、我々が検討した対応策について具体例を挙げて報告する。

G-52

研究施設で職員に新型あるいは未知のウイルス感染が発生した場合の対処方法

○安齋 享征^{1,2)}、松山 高明¹⁾、岩田 聖³⁾、アーニ レト²⁾、高木 久宣⁵⁾、小野寺 博志^{3,4)}

¹⁾ 昭和大学 医学部、²⁾ PDS ライフサイエンス、³⁾ ルナパス毒性病理研究所、⁴⁾ 国立食品医薬品衛生研究所、

⁵⁾ 日本エスエルシー株式会社

2019年11月に発生が確認されたSARS-CoV-2 (一般略称COVID-19という。)は2020年1月に中国、韓国、日本、タイでアウトブレイクが確認された。その後間をおかず2020年3月にはWHOがCOVID-19の世界的感染規模がパンデミックであることを認めた。(ジュネーブ2020年3月11日ロイター)このウイルスはコロナウイルスの一種であり、SARS及びMARSと同じ種類の新型ウイルスであるが、感染力は過去に発生したコロナウイルスの中では最も強いことは感染者数の短期間での増加速度を見れば明らかである。このような状況から公立機関、民間機関を問わず感染防御に力を入れている。当然ながら我々科学者が職場とする研究施設についても同様に感染対策が必要である。しかし一般的に研究施設は研究操作区域での感染防御は徹底されている。特に実験動物からヒトへの感染、ヒトから実験動物への感染については高度な防御がなされている。また、血液、臓器など生体サンプルの取り扱いも国際的に厳しいルールが設けられている。しかし、研究施設内でのヒト-ヒト感染の防御や、職員に未知のウイルスなどの感染が確認された場合の緊急対処方法については明確な指針は今のところ存在しない。本報告においては、研究施設内でCOVID-19等の感染力の強いウイルスあるいは未知の細菌あるいはウイルス感染が施設内で発生した場合の対処方法について提言するものである。

G-53*

Wistar Hannover ラットの片側性無眼球症の1例

○馬場 雄大、岡田 亜季子、池田 瑛人、橋本 元気、永池 美香、乾 公正

石原産業株式会社 中央研究所 安全科学研究室 安全性グループ

7週齢のWistar Hannover ラット(RccHan™:WIST)で右側の片側性無眼球症が認められた。本症例は一代繁殖毒性試験におけるF1雄性児動物であり、生後14日以降となっても右側が開眼しないまま哺育25日目に計画殺された。剖検では、右側の眼窩内にはハーダー腺様組織が存在したが、眼球および視神経は認められなかった。左側の眼球、ハーダー腺、視神経はいずれも正常であった。眼窩内組織のHE染色標本を作製し、病理組織学的検索を行った。HE染色標本において、右側眼窩内に眼球の構成要素は認められなかった。ハーダー腺様組織は、漿膜に被覆された異型性のないハーダー腺であり、漿膜は周囲の横紋筋組織および結合組織と連続していた。このことから、右眼窩内では眼球の欠損により当該部のハーダー腺が補腔性に大型化したものと推察される。一方、その近傍組織では筋線維間に細い神経束が認められたが、眼球を欠くことから視神経ではないと考えられた。また、炎症性変化を示唆する所見は認められなかった。以上のことから、眼の発生過程における神経板から眼胞への分化などの発生異常による先天性の片側性無眼球症が疑われる。なお、本症例は被験物質投与群であるが、同腹児や高用量群を含むその他の動物では関連する変化が認められなかったことから、偶発性的変化と考えられた。

G-54

遺伝性後肢麻痺を示したWistar Hannover ラットの神経病理学的解析

○高橋 尚史、佐藤 旭、西岡 康、藤原 千夏、宮崎 新也、加藤 由隆、伊藤 強、小山 彩、志賀 敦史、青山 博昭、原田 孝則

(一財)残留農薬研究所 毒性部

【背景・目的】近年、Wistar Hannover ラットの集団より異常呼吸音と共に後肢麻痺を発症する症例が発見された。これらの症状は12週齢頃よりみられるため、毒性試験では投与による影響との区別がしばしば問題になる。これまでに我々は、後肢麻痺を示すラットでヒトの遺伝性痙攣性対麻痺の原因遺伝子として知られる *Reep1* に突然変異が存在することを報告した。本研究では病態解明を目的とし、神経病理学的検索を行った。【材料・方法】後肢麻痺および呼吸異常を示した雌性Wistar Hannover ラット BrlHan:WIST@Jcl (GALAS) と症状を示さない対照ラットについて、全身灌流固定後、中枢神経、呼吸器系組織を病理組織学的に検査した。末梢神経は樹脂包埋後、厚切り標本にて検索を行った。【結果・考察】発症例では脊髄背索の薄束に膨化した軸索が多数観察され、脊髄背索の皮質脊髄路には微細な空胞がみられた。両病変はグリオーシスを伴っていた。抗ニューロフィラメントによる免疫染色およびクリューパーバレー染色では、薄束および皮質脊髄路で染色性の低下がみられ、軸索の崩壊とそれに伴う髄鞘の崩壊が示唆された。薄束の病変は脊髄の腰部より頸部において強く、一方、皮質脊髄路では腰部でより重度で、軸索の傷害は神経路の遠位側で強かった。末梢神経でも同様に軸索変性がみられ、遠位側では神経線維の消失が顕著であった。よって、後肢麻痺の原因は中枢、末梢神経系にみられた遠位軸索傷害であると考えられた。呼吸器系の検索では横隔膜の筋萎縮が観察され、呼吸異常との関連が疑われた。*Reep1* 遺伝子は軸索輸送に利用される小胞輸送との関連が知られており、同遺伝子の変異が軸索輸送の異常をもたらした結果、遠位軸索傷害が起こったと推察された。

G-55*

A case of spontaneous neurocutaneous melanosis in the brain, skin and spinal cord of a cynomolgus monkey

○ Junwen Qiao

Centre for Drug Safety Evaluation and Research (CDSER), Shanghai Institute of Materia Medica (SIMM), Chinese Academy of Sciences (CAS)

Neurocutaneous melanosis is extremely rare lesion in cynomolgus monkey. We encountered a spontaneous melanosis in a 3.0-year-old female cynomolgus monkey. We describe the morphological characteristic of the lesion and its unique distribution and patterns. The animal showed no abnormalities in clinical observation, body weight, hematology, blood chemistry, or organ weights. Upon necropsy, the appearance of temporal lobe of cerebrum, cerebellum, midbrain, pons and medulla of the brain were almost black with irregular boundary. In addition, a focal area of skin, covering the skull, had a 0.5 cm × 0.5 cm size of scar. No other gross abnormalities were noted. Microscopically, the brain and spinal cord lesions were characterized by presence of multifocal aggregations of melanocytes containing dark brown pigment, which formed cord-like structure. The cells are spindle or round in shape, and are distributed primarily in the leptomeninges and subarachnoid space in the brain and spinal cords, as well as in the superficial layer of cerebral cortex that showed a unique perivascular pattern. Small number of glial cells and neurons also had intracytoplasmic dark brown pigment. The skin showed great amount of well-differentiated and regularly-arranged melanocytes in the subcutis. As these proliferative melanocytes appeared mature, and did not showed evidence of any neoplastic characteristics, and was diagnosed as neurocutaneous melanosis.

G-56*

Wistar Hannover ラットにみられた細胞質内の脂肪蓄積を伴う細気管支肺胞上皮癌の1例

○宮崎 新也、藤原 千夏、加藤 由隆、伊藤 強、志賀 敦史、小山 彩、高橋 尚史、原田 孝則

(一財) 残留農業研究所 毒性部病理研究室

【背景】副腎や脂肪細胞由来の腫瘍を除き細胞内に脂肪が蓄積する腫瘍は稀であり、肺腫瘍においてはこれまでに報告がない。今回、我々は脂肪の蓄積を伴う肺腫瘍に遭遇したので報告する。【症例】ある化合物の毒性試験に用いられた中間用量群の Wistar Hannover ラット (93 週齢, 雄) において、肺の左葉に径 5 mm の白色腫瘍がみられた。本病変と被験物質投与との関連性はなかった。【結果】腫瘍細胞は核小体明瞭で大小不同の淡明な円形核と豊富な細胞質を有し、既存の肺胞構造を破壊しながら充実性あるいは腺管状に増殖し、一部、細気管支壁への浸潤を示した。腫瘍細胞の多くは細胞質内に大小様々な大きさの空胞を容れ、大型の空胞を有する細胞は核が辺縁に圧排され、脂肪細胞様の外観を呈した。免疫染色において、これらの腫瘍細胞は Cytokeratin (AE1/AE3), Surfactant protein-D, PCNA に陽性を示し、Vimentin, S-100 に陰性を示した。さらに、Adipophilin は細胞質内の空胞を縁取るように陽性を示したが、PAS 染色は陰性だった。【考察】免疫染色の結果より、上記の腫瘍細胞は、II 型肺胞上皮あるいはクララ細胞由来であることが示唆され、病理組織学的形態像から、本腫瘍を細気管支肺胞上皮癌と診断した。一方でこの腫瘍細胞内の空胞は Adipophilin に陽性、PAS 染色に陰性であったことから、脂肪であることが示唆された。II 型肺胞上皮やクララ細胞はリン脂質に富む肺サーファクタントを分泌する細胞であることから、本症例の腫瘍細胞質内への脂肪の蓄積には肺サーファクタントの産生機構が関与している可能性が考えられた。

G-57

背曲りメダカにおける鰾の腫瘍

○古川 賢、星川 優美子、入江 浩大、黒田 雄介、竹内 和也

日産化学株式会社 生物科学研究所 安全性研究部

硬骨魚類に存在する鰾は、消化管が膨出して形成された浮力調節器官であり、ほ乳類には存在しない。鰾は気道により消化管に開口する有気管鰾と、気道が消失し消化管との連絡の無い無気管鰾とに区分される。後者では鰾腔内にガスを送り込むためのガス腺が発達し、さらに束になった毛細血管より形成された奇網がこれに連続する。硬骨魚類における自然発生の鰾の腫瘍の発生は稀であり、メダカ、ボラ、グッピー、タラ、タツノオトシゴなど一部の魚種で報告されているのみである。今回、我々は背曲がりメダカにおいて鰾の腫瘍に遭遇したので、その形態学的特徴について述べる。当研究所で飼育していた28例の背曲がりメダカ(約2歳齢)を剖検したところ、3例に鰾の腫瘍が認められた。肉眼的にこれらメダカでは本来、鰾の存在する背側腹腔内は脂肪組織で置換され、その内部に腫瘍が認められた。組織学的に被膜で被われた腫瘍は充実性に増殖した腫瘍細胞よりなり、部分的に奇網と連続していた。腫瘍細胞は好酸性で細胞質内に空胞を含有しており、ガス腺上皮細胞様を呈していた。核は大小不同で多型性を示し、多核細胞や大型細胞が散見された。有糸分裂は認められず、周囲組織及び奇網へ腫瘍細胞の浸潤は認められなかった。以上より、これら3例ともに鰾のガス腺上皮細胞由来の腺腫と診断した。メダカにおいて鰾の腫瘍は、実験的に4-chloroaniline、aniline、MNNGなどにより誘発されるが、その自然発生は稀で、発生率は0.02% (2/10,000)である。今回、背曲がりメダカにおける発生率は10.7% (3/28)と高く、その要因としては、脊柱彎曲によって鰾が変形することでガス腺への長期的な物理的刺激が加わり、これがガス腺上皮の増殖と密接に関係したものと推察した。

G-58*

マウスに自然発生した大動脈解離の1例

中村 進一^{1,2)}、○尾崎 清和¹⁾¹⁾ 摂南大学 薬学部 病理学研究室、²⁾ (株) 栄養・病理学研究所

【背景】大動脈瘤または大動脈解離を引き起こすモデルマウスはいくつか知られているが、自然発生例は少ない。今回、マウスに自然発生した大動脈解離の症例を経験したので報告する。【材料と方法】症例は、雄性BKS.Cg-*Dock7^m* +/+ *Lepr^{db}* /+(db/+)マウス(Charles River)。8週齢で入荷し、11週齢で突然死した。剖検では、胸腔内に大量の血液貯留が確認された。その他、脾臓は褪色し、右腎の腎盂が高度に拡張していた。本例の心臓および大動脈を病理組織学的に検索した。【結果】上行大動脈の中膜が壊死し、その一部に空隙の形成を認めた。空隙内には少量の血液を含んでいた。外膜にはマクロファージやリンパ球が軽度浸潤していた。空隙を裏打ちする間葉系由来と考えられる細胞がみられたが、形態学的に明らかな血管内皮細胞の存在は確認されなかった。その他、大動脈弁や僧帽弁に褐色色素沈着を認めたが、中小動脈には異常はなかった。【考察】大動脈の中膜の空隙形成をともなう壊死がみられたことから、何らかの原因で大動脈の中膜が解離し、胸腔内への出血により失血死したと考えられる。本病変は大動脈瘤と大動脈解離との鑑別を要したが、空隙を裏打ちする明らかな内皮細胞がみられなかったことから、大動脈解離と判断した。高血圧が示唆される血管病変は確認されず、本病変の形成機序は不明である。現在、免疫染色により空隙を裏打ちする内皮細胞の有無を検討している。

G-59*

6週齢のSDラットの腎臓にみられた自然発生性の腎芽腫症

○並木 健吾、石上 紀明

小野薬品工業(株)

【背景】腎芽腫症(Nephroblastematosi)は稀な病変であり、その詳細な報告も少ない。我々は、6週齢の雄性CrI:CD(SD)ラットのNephroblastematosi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】評価動物は6週齢のSDラットを用いた4日間反復投与毒性試験の対照群の1例である。当該動物には血液学検査値、血液生化学検査値に異常は認められなかった。また、剖検では腎臓を含め、全身臓器に異常は認められなかった。

【結果】腎臓の皮質髄質境界領域(主に髄質外層外帯)において、好塩基性に濃染する核を持つ腫瘍細胞が、正常な尿細管の間に浸潤性かつ限局性に認められた。腫瘍細胞は細胞質に乏しい芽細胞様細胞から構成されており、一部に糸球体様構造や尿細管様構造、ロゼット形成も認められた。分裂像やアポトーシス様の細胞はわずかに認められた。stromal細胞の増殖は認められず、壊死や出血も認められなかった。なお、病変の最大径は約2mmだった。

【結論】本病変は腎芽腫の初期病変に類似した組織学的な特徴を有していた。しかし、剖検において視認可能な腫瘍が認められなかったことから、Nephroblastematosiと診断した。現在、免疫染色および電顕観察を実施中である。

G-60*

11週齢の雌性SDラットにみられた自然発生性の多発性嚢胞を伴う腎尿細管由来腫瘍性病変の1例

○小林 俊夫、大嶋 浩、坪倉 靖祐、谷川 久子、山本 季美花、宮田 克己、寶珠山 五月

(一財)化学物質評価研究機構

【背景】SDラットにおける腎尿細管由来の増殖性病変の発生頻度は非常に低く、2年間発がん性試験において0.2%以下と報告されている。今回、ある化合物の4週間反復強制経口投与毒性試験に供した11週齢の雌性SDラット1例で腎尿細管由来の増殖性病変に遭遇したため、報告する。【材料と方法】5週齢時から4週間投与し、2週間の休薬期間後に解剖した。飼育期間中の一般状態、体重及び尿検査では異常を認めず、解剖時に実施した血液検査では腎臓に関連する項目に著変は認められなかった。剖検時に右側腎臓の腫大と最大径4mm程度の多発性嚢胞を認めたため、病理標本を作製し、組織学的に観察した。なお、化合物投与による腎臓への影響は認められなかった。【結果及び考察】組織学的に、嚢胞構造を多数認め、内張りする細胞は類円形核と豊富な好酸性細胞質を有し、単層～多層に配列していた。また、嚢胞構造と連続して両染色性の細胞質を有する多角形細胞が壊死を伴って管腔状に増殖する領域及び大小不同の円形淡明核と空胞を伴う好酸性細胞質を有する細胞が小葉状に増殖する領域がみられた。これらの小葉間にはリンパ球浸潤を認めた。これらの特徴からAmphophilic-vacuolar型の腎細胞癌と診断した。ラットにおけるAmphophilic-vacuolar型の腎臓腫瘍は稀に若齢で発生し、同一腹動物で散発する自然発生性腫瘍と理解されている。本症例では同一試験における他の個体に異常は認めなかったものの、11週齢で認められた自然発生性のAmphophilic-vacuolar型腫瘍であり、顕著な嚢胞構造が特徴的な症例であった。

G-61*

若齢Crl:CD1 (ICR)マウスに自然発生した絨毛癌の一例

○水川 真緒、佐藤 寛子、西川 智美、櫻村 茜、仁科 嘉修、坂入 鉄也

田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 安全性研究所

【背景】絨毛癌は、子宮、卵巣、精巣での発生する非常に稀な腫瘍で、ヒトと動物で発生の報告がある。マウスではこれまで11例で発生報告があるがそのすべてがB6C3F1マウスでの発生であり、その多くが高週齢での発生であった。今回、反復投与毒性試験で使用した8週齢と若齢のICRマウスにおいて卵巣原発の絨毛癌を経験したため発表する。【材料と方法】被験物質を2週間反復経口投与し、計画解剖に供した雌性ICRマウスの卵巣について、HE染色を実施し、検査した。【結果】卵巣では中央部に、既存の卵巣構造や周辺組織を圧排する、赤血球や血漿成分を豊富に含む嚢胞性の腫瘍が認められた。腫瘍の辺縁では、大型で多型性の栄養膜巨細胞様の腫瘍細胞が配列していた。腫瘍細胞は、大型で(大きいもので直径60～80 μm)不整形の核、好酸性から両染色で豊富な細胞質を有しており、しばしば細胞質内に空胞が認められた。核は大型で明瞭な核小体を有し、核膜付近に濃染するクロマチンを認めたが、分裂像はみられなかった。腫瘍中心部においては、同様の大型細胞が赤血球に混在して認められた。【結論】栄養膜巨細胞様の大型細胞が卵巣で増殖していたことから、絨毛癌(Choriocarcinoma)と診断した。本症例では子宮や膣での所見は認められず、妊娠に至る背景がないことから、非妊娠性の卵巣原発腫瘍であると考察した。

G-62*

SDラットに認められた真性半陰陽の一例

○山田 貴宣¹⁾、原田 賢吾¹⁾、豊田 武士²⁾、小川 久美子²⁾、中山 千里¹⁾、田川 義章¹⁾、奥山 学¹⁾¹⁾三和化学研究所 医薬研究所、²⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【背景】真性半陰陽は同一個体内に卵巣組織及び精巣組織が同側又は対側に存在する状態と定義される稀な先天異常である。性腺の組み合わせは多様であり、一側が精巣で対側が卵巣、一側が精巣又は卵巣で対側が卵精巣、両側ともに卵精巣のタイプが挙げられる。今回、雄として入手したCrl:CD(SD)ラットの一例に、両側性の卵精巣を有する真性半陰陽が認められたため報告する。【方法】本症例は背景データ取得のために実施した試験に供された雄性SDラットの1例である。2週間の試験期間中に一般状態の異常は認められず、8週齢の時点で計画的に処された。剖検時、外生殖器は雄型であったが、左右の精巣は肉眼的に小型化を呈し、重量は同試験の平均値(1.22±0.18 g%)と比較し著しく低値(0.2 g%)であった。また、精巣上体、精囊及び前立腺も小型化の傾向が認められた。一方、卵巣、子宮及び膣の存在は確認できなかった。ブアン液で固定後、パラフィン包埋切片を作製し、病理組織学的検索を実施した。【結果と考察】左右の精巣において、精細管はびまん性に萎縮し、精子形成は認められなかった。一方、精巣の白膜直下に大小様々な卵胞様構造の存在が認められた。一部の卵胞は変性した卵子を容れ、顆粒膜細胞とセルトリ細胞がともに存在する卵胞も確認されたが、黄体及び間質腺に相当する構造は認められなかった。精巣上体では上皮の単細胞壊死及び精子の消失が認められたが、精囊及び前立腺には病理組織学的異常は認められなかった。以上より、雄性外生殖器を有するSDラットにおいて両側性に卵精巣が認められたことから、本症例は真性半陰陽に相当する先天異常であると考えられた。なお、検索した他の臓器に関連する所見は認められなかった。

G-63*

若齢雄性Crl:CD(SD)ラットにみられた乳腺の良性混合腫瘍

○神谷 有美子、斎藤 翼、青木 萌子、高木 みづほ、柿本 恒知、山口 裕子

株式会社 ポゾリサーチセンター 病理部

【背景】若齢雄SDラットにおける乳腺腫瘍の報告は極めて少ない。今回、7週齢の雄ラットに乳腺腫瘍が発生し、珍しい組織像を示したためその病理組織学検索結果を報告する。【症例】本例には6週齢時に右腋窩部に15×15 mm大の結節が確認され、結節の増大により7週齢時に剖検に供された。【結果】剖検時、右腋窩部結節は40×25×25 mmで周囲との境界は明瞭、表面・断面ともに淡褐色から桃色であった。組織学的に、結節は皮下組織内に境界明瞭な腫瘍としてみられ、篩状から管状構造を示す上皮細胞の島状増殖を特徴とする上皮成分と、豊富な増殖性の間質成分から構成されていた。その上皮成分を構成する細胞は類円形核で、細胞質は乏しく密に配列していた。篩状増殖部ではPAM染色で明瞭な基底膜は観察されず、上皮成分を縁取る様にαSMA陽性細胞が配列していた。間質成分の主体である類円形から短紡錘形核で細胞質の乏しい間質細胞および成熟脂肪細胞は、vimentin陽性、そのうち約半数の細胞がS100陽性を示した。間質成分の領域では、シリウスレッド染色で赤染する弱好酸性細線維状基質が豊富に存在した。両構成成分に異型性はみられず、Ki67は篩状増殖部で高い陽性率を示した。【考察】本病変は上皮成分と間質成分の増殖を特徴とすることから、INHANDに従い良性混合腫瘍と診断した。本例は既報のラットにおける腺脂肪腫とは異なり、未分化な間葉細胞の増殖が特徴である。さらに、上皮成分が示す篩状配列、基底膜の不連続性、筋上皮細胞との二層性の形態およびKi67の高陽性率は、正常の終蕾の形態と同様であった。終蕾は生後50日前後で高い増殖活性を示すことから、本腫瘍の発生母地と推察された。【結論】本例は雄若齢ラットにおける自然発生性良性混合腫瘍についての初の報告である。

G-64*

ラットにおける停留精巣由来の腫瘍を伴う性分化異常の1例

○岡田 亜季子、乾 公正、馬場 雄大、池田 瑛人、本郷 直子、永池 美香

石原産業株式会社 中央研究所 安全科学研究室 安全性グループ

【材料と方法】本症例は長期飼育試験に供試したRccHan:WISTラットの1例で、入荷時に外生殖器は雌動物と認められた。72週齢より飼育トレーに血様物を認め、蒼白、腹部膨満、自発運動低下、削瘦を呈したため75週齢で切迫殺した。剖検では血様腹水が約70 mL貯留していた。膣は膣口から5 mm程度で盲端に終わっていた。子宮及び卵管は明らかでなく、腹腔内の卵巣相当部に左右2つの腫瘍が認められた。右側の腫瘍は直径40 mmで黄白色～暗赤色、断面は血液を多く含む海綿状、左側の腫瘍は直径15 mmで黄白色、断面は乳白色充実性であった。雄性生殖器及び副生殖器の存在は肉眼的には確認できなかった。HE染色、特殊染色および免疫組織学的染色による組織検査を行った。また、脾臓及び消化管のFFPEブロックを用いて性染色体のFISH解析を実施した。【結果と考察】病理組織学的検査の結果、左右の腹腔内腫瘍は停留精巣から発生した腫瘍性病変と考えられた。性染色体のFISH解析の結果、本症例にはY染色体が存在し、遺伝子的には雄動物であることが確認された。本症例の性ホルモン測定及びアンドロゲン受容体遺伝子の解析は実施していないが、卵管及び子宮の欠如、盲端となる膣の存在、雄性副生殖器の欠如、腫瘍化した停留精巣の存在から、孤発性の完全型アンドロゲン不応症と考えられた。

G-65*

メダカにおけるセミノーマの自然発生例

○黒田 雄介、木村 真之、早川 知里、林 清吾、竹内 和也、古川 賢

日産化学株式会社

【背景】魚類におけるセミノーマの発生は複数種において報告があり、ゼブラフィッシュでは誘発例及び自然発生例ともに知られているが、メダカにおける自然発生例の報告は少ない。今回、2例の成熟雄メダカにおいて自然発生性のセミノーマが認められたので、その病理組織学的特徴を報告する。【材料と方法】精巣腫瘍が認められた2例のメダカは、共に安楽殺後、ブアン液での1晩固定及び10%中性緩衝ホルマリン液での再固定を実施し、HE染色標本を作製した。【結果と結論】Case Iは先天的背曲がりメダカとして社内で繁殖維持していたストック動物(約12か月齢)である。肉眼的に腹部は顕著に腫大し、腫瘍が腹腔内に充満していた。組織学的には、腫瘍細胞は索状又は充実性に増殖し、精子形成で認められる精原細胞、精母細胞又は精子細胞に類似した形態を示した。腫瘍内では少数の卵母細胞様細胞も散見された。腫瘍細胞は周囲筋組織へ浸潤し、肝臓、腎臓及び眼へも転移していた。Case IIは急性毒性試験の対照群(約9か月齢)であり、外見に異常はなかったが、病理検査で腹腔内に腫瘍が認められた。組織学的には、腫瘍細胞の形態はCase Iと同様であったが、増殖様式は分葉状であり、同じタイプの腫瘍細胞から構成される精子嚢様構造の形成が認められた。腫瘍細胞の浸潤及び転移は認められなかった。今回の2例の腫瘍はその組織学的特徴から共にセミノーマと診断された。病理組織学的に、両者の腫瘍細胞の形態は同じであったが、その増殖様式は異なり、Case IIでは正常の精巣構造に類似した分葉状であったのに対し、Case Iでは充実性及び索状であり、比較的構造異型性が強かった。また、Case Iは転移や浸潤像も認められたため悪性度の高い腫瘍と考えられた。

G-66*

巨大なC-cell complex組織を特徴とする特異なイヌ甲状腺病変の1例

○杉山 淳一、田中 英樹、吉田 翔大、鈴木 智、蟹江 尚平、別枝 和彦

大鵬薬品工業株式会社 研究本部

【背景】C-cell complex(以下CCC)はイヌの正常甲状腺組織の成熟濾胞間にみられる鰓後体の遺残組織に由来すると考えられる充実性細胞集塊であり、毒性試験においても偶発性変化として一般的によく認められる。本演題では、極めて巨大なCCC組織を含んだ異常なイヌの甲状腺組織について報告する。【材料・方法】一般毒性試験に供されたイヌ(ビーグル犬、6ヶ月齢、雄)の剖検時、右側甲状腺相当部位に大型で不整な葉状組織(約40 mm×20 mm大)を認めた。気管から剥離し、10%中性緩衝ホルマリン液で固定後、切り出しは行わず、常法に従ってパラフィン包埋切片を作製し、HE染色及び免疫組織化学的染色を行い、病理組織学的に検討した。【結果】葉状組織中には周囲を豊富な脂肪組織に囲まれた2つの組織塊が認められた。片方はC細胞が分布(存在)しない異常な甲状腺様組織(約13 mm×5 mm大)で、組織辺縁にCCC組織を認めた。もう一方はCCC組織そのもので(約13 mm×5 mm大)、片側の端部にキャップ状の不整な上皮小体を認めた。また、CCC組織とキャップ状の上皮小体の間に大型な鰓後嚢胞が存在していた。この2つの組織塊の他に、葉状組織中には線毛上皮によって内張りされた大型嚢胞病変も認められた。【まとめ】本症例のような極めて巨大なCCC組織、C細胞不在の甲状腺様組織、大型な鰓後嚢胞を一度に内包したイヌの甲状腺の報告はなく、稀な症例であると考えられた。また、認められた異常組織は、いずれも第四咽頭嚢をその発生の由来とするものであることから、その成因として第四咽頭嚢の発生異常を推察している。学会期間中は免疫組織化学の結果と本症例の病理発生の考察を報告する。

G-67*

落葉状天疱瘡のカニクイザルの一例

○大西 慎一¹⁾、中川 明人¹⁾、松尾 沙織里¹⁾、篠塚 淳子¹⁾、平松 滯²⁾、磯部 剛仁¹⁾、渡邊 利彦¹⁾、加藤 淳彦¹⁾

¹⁾ 中外製薬株式会社 研究本部、²⁾ 中外医科学研究所

【背景と目的】皮膚に自然発生で発赤と鱗屑を呈したカニクイザルを経験し、病理組織学的検索および血清学的解析を行ったため報告する。**【材料と方法】**本症例は5歳5か月齢の雄のカニクイザルで、実験に供するために飼育されていた動物である。顔面、胸部及び腹部、四肢の皮膚において強い搔痒感を伴う発赤と鱗屑を呈し、血中の好酸球増多が認められた。病変部の皮膚搔把検査において病原体は検出されなかった。シャンプーにより一時的に症状が軽減したが再発したため、予後不良と判断し、病理検査に供された。剖検後、全身諸臓器のHE および口腔粘膜、病変部皮膚のHE ならびに免疫組織学染色(IgG, C3) 標本を作製し、病理組織学的検索を行った。また、血清の抗体検査(抗デスマグレイン抗体)を行った。**【結果】**病変部皮膚は基底層から有棘層にかけて肥厚し、その細胞間は浮腫を呈し、海綿状変化が認められた。真皮表層から表皮にかけて、好中球、好酸球、リンパ球が軽度に浸潤していた。真皮の血管周囲は浮腫を呈し、周囲には好酸球が浸潤していた。明らかな水疱形成や棘融解像は認められなかった。口腔粘膜および検査した他臓器には異常は認められなかった。免疫組織学的解析により、表皮の細胞間はIgGとC3に陽性を示した。血清の抗デスマグレイン抗体は陰性だった。**【結論と考察】**本症例は臨床症状、HE 染色像および免疫組織学的解析から落葉状天疱瘡と診断した。天疱瘡で一般的に陽性となる抗デスマグレイン抗体は陰性であったが、ヒト医学の領域においては好酸球浸潤と表皮の海綿状変化を特徴とする抗デスマグレイン抗体陰性の疱疹状天疱瘡(落葉状天疱瘡の亜型)が報告されていることから、本症例はヒトにおける疱疹状天疱瘡に類似した症例であると考えられた。

G-68*

F344 ラットの胸腔内にみられた由来不明の異所性腺房細胞癌の1例

○藤原 千夏、宮崎 新也、加藤 由隆、伊藤 強、小山 彩、高橋 尚史、志賀 敦史、原田 孝則

(一財) 残留農薬研究所 毒性部病理研究室

【背景】通常、腺房細胞を有する胸腔内臓器は存在しない。今回、我々は胸腔内に腺房細胞に類似した細胞の増殖を特徴とする腫瘍に遭遇したので報告する。**【症例】**ある毒性試験に用いた高用量群のF344ラット(100週齢、雌)1例の剖検時に胸腔内に径35 mmの褐色腫瘍が観察された。腫瘍は正中線上の肺尾側に位置し、横隔膜を圧排しつつ腹腔側へ突出していたが、腹腔臓器との連続性はなく境界明瞭であった。本腫瘍と被験物質投与との関連性はなかった。**【結果】**腫瘍は結合織で区画され、大小様々な充実性胞巣より構成されていた。胞巣内では、類円形の淡明核を有する多角形の腫瘍細胞が充実性あるいは索状に増殖し、一部には腺房様構造が認められた。腺房を構成する腫瘍細胞は基底側に偏在する核を有し、内腔側にはPAS染色陽性の好酸性顆粒がみられた。これらの腫瘍細胞には核の異型性や大小不同を認め、核分裂像も頻繁に観察された。また、周囲結合組織内には孤在性あるいは小集塊状の腫瘍細胞の浸潤像がみられ、脈管浸潤も認められた。免疫染色において、腫瘍細胞はCytokeratin AE1/AE3 (CK)に陽性、αSMA、GFAP、Vimentinに陰性を示した。PAS染色陽性の好酸性顆粒はTrypsinに陽性であった。**【考察】**PAS染色陽性の好酸性顆粒を有する腺房細胞様腫瘍細胞は、CKおよびTrypsinに陽性で、浸潤性増殖など悪性所見がみられたことから、異所性の膵臓もしくは唾液腺から発生した腺房細胞癌を疑った。免疫染色より筋上皮の増生は認められなかったが、膵臓と唾液腺の腺房細胞は形態学的・免疫組織化学的に類似点が多く、鑑別が難しい。発生部位が胸腔であることも含め、正確な細胞起原を特定するためには、さらなる検索が必要である。

The 37th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Table of Contents

General Information	88
Greetings	89
For Participants	90
For Presenters	92
Timetable.....	93
Program	
Annual Meeting President's Special Lecture	94
Special Lecture	94
Symposium	94
Workshop	96
IATP Maronpot Guest Lecture Series	96
General Presentation	97
Abstracts	
Annual Meeting President's Special Lecture	107
Special Lecture	108
Symposium	110
Workshop	122
IATP Maronpot Guest Lecture Series	127
General Presentation	131
Author's Index	165

The 37th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

1. Date (Web congress)

January 28 (Thu) – 29 (Fri), 2021: Nominated lecture (Live Webinar)

January 28 (Thu) – February 26 (Fri), 2021: General presentation (On demand delivery)

2. Theme

The Progress and Globalization of Toxicologic Pathological Risk Assessment

3. Annual Meeting President

Hijiri Iwata, D.V.M., Ph.D. (Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.)

4. Program Committee

Chair	Dr. Satoshi Furukawa (Nissan Chemical Corporation)
Committee	Dr. Hisashi Anayama (Takeda Pharmaceutical Company Limited)
	Dr. Kumiko Ogawa (National Institute of Health Sciences)
	Dr. Kiyonori Kai (Daiichi Sankyo Co., Ltd.)
	Dr. Atsuhiko Kato (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)
	Dr. Makoto Shibutani (Tokyo University of Agriculture and Technology)
	Dr. Satoshi Suzuki (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.)
	Dr. Shim-mo Hayashi (Tokyo University of Agriculture and Technology)
	Dr. Toshihisa Fujiwara (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)
	Dr. Yuko Yamaguchi (BoZo Research Center Inc.)
	Dr. Katsuhiko Yoshizawa (Mukogawa Women's University)
Dr. Hideki Wanibuchi (Osaka City University Graduate School of Medicine)	

5. Office

[Secretary General]

Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.
3-5-1 Aoihigashi, Naka-ku, Hamamatsu-shi, Shizuoka 433-8114, Japan
Phone: +81-53-522-9853 Fax: +81-53-522-9854
E-mail: jstp2021secretary@lunapath-jp.com

[Congress Secretariat]

IPEC, Inc.
1-24-12 Sugamo, Toshima-ku, Tokyo 170-0002, Japan
Phone: +81-3-6822-9868
E-mail: jstp37ip@ipec-pub.co.jp

6. Homepage http://ipec-pub.co.jp/37jstp/index_en.html

Greetings

It is my great pleasure to tell you that we will hold the 37th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology (JSTP) on January 28 (Thu) and 29 (Fri) for live delivery and until February 26 (Fri) for on demand delivery, together with the 33rd Annual JSTP Slide Conference and the Commentary Session of the JSTP Diplomat Examination on January 27 (Wed), in 2021.

The Meeting was scheduled to be held at Hamamatsu Act City. However, due to concerns about the spread of COVID-19 infection and the influenza epidemic, we have decided to abandon the local conference and change to the Web congress. The congress will be held on the internet (live Webinar by Zoom System and on demand delivery for general presentations). Thank you for your understanding.

The Japanese Society of Toxicologic Pathology is an academic organization that studies toxic pathology using the method including pathological morphology, biochemistry, physiology, and molecular biology, and aims to assess the toxicity and carcinogenicity of drugs, pesticides, foods and food additives, and various other chemicals to humans.

In the area of toxicologic pathology, knowledge and methods related to risk assessment are evolving day by day with the advancement of science, and it is beneficial to globalize these wisdoms widely. In addition, risk assessment based on toxicological pathology is required the standardization and globalization of data from the regulatory aspect.

In the field of toxicity study, evaluation from individual to group, and evaluation between studies is required. In the toxicity study, extrapolation to human toxicity are required from results of toxicity in experimental animals. The theme of this annual meeting is “The progress and globalization of toxicologic pathological risk assessment.”

We hope that many participants will attend the Web congress of the 37th Annual Meeting of JSTP to publish each member research results and interact and exchange opinions. We will organize special lectures, symposiums, workshops, IATP Maronpot Guest Lecture Series, general presentations, luncheon seminar and evening seminar. The leading players of the conference are all members who will participate. I am sincerely looking forward to your participation.

Annual Meeting President,
The 37th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Hijiri Iwata, D.V.M., Ph.D.

Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.

For Participants

※Countermeasures for COVID-19

This message is to let you know that the 37th JSTP Annual Meeting will be held as a Web congress using Zoom and Confit (on demand) subscription system. All specific lectures (Annual Meeting President's Special Lecture, Special Lecture, Symposium, Workshop and IATP Lecture) will be "live" broadcast. And, all general presentations will be delivered on demand. We appreciate your understanding of measures for COVID-19 infection and we look forward to your participation.

For Participants

1. Pre-registration is required for participation, and which is limited to individual units. We will mail you a book of abstracts and a certificate of participation.
2. All specific lectures (Annual Meeting President's Special Lecture, Special Lecture, Symposium, Workshop and IATP Lecture) will be "live" broadcast using the Zoom system.
3. If you have any questions or comments, please enter them in the Q&A system. It is up to the chair to select any questions or remarks.
4. For general presentations, we will deliver presentations using Confit (on demand) subscription system until February 26th. If you have any questions or comments, please contact by February 5th 17:00, and you will receive replies by February 12th 17:00.
5. All materials on the site cannot be downloaded and recording or screenshots are prohibited.
6. If you have any questions, please contact the 37th JSTP Secretary Office by e-mail.
(jstp2021secretary@lunapath-jp.com)

General Assembly and Board of Councilors

Web meeting using Zoom system

Date and Time: Jan. 29 (Fri) 2021, 15:30–17:00

Agenda: Performance and annual review in 2020
Budget and planning for annual performance in 2021
Recommendation meritorious members and councilors
Election of president for 2023 annual meeting
Incorporation project

Luncheon Seminars

Luncheon Seminar L1

Date and Time: Jan. 28 (Thu) 12:05–13:05

Title: Usability of bioimaging for safety assessment

Speaker: Yosuke Numata (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)

Chairperson: Kinji Kobayashi (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)

Co-sponsor: Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

pre-registration e-mail address: sato-taichi@snbl.co.jp

Luncheon Seminar L2

Date and Time: Jan. 29 (Fri) 12:10–13:10

Title: Recent advances in the application of digital technologies in pathology workflows at Charles River Laboratories

Speaker: Kaori Isobe, DVM DipJCVP DipJSTP (Sr. Veterinary Pathologist, Pathology Department, Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.)

Chairperson: Masamichi Kaminishi (Charles River Laboratories Japan, Inc.)

Co-sponsor: Charles River

pre-registration e-mail address: InfoPCC-JP@crl.com

Evening Seminar

Evening Seminar EV1

Date and Time: Jan. 28 (Thu) 17:10–19:10

Session 1

Title: Availability for SARS-CoV-2 studies at Southern Research (tentative title)

Speaker: Fusataka Koide (Virology Department of Infectious Diseases, Southern Research)

Session 2

Title: Latest inhalation toxicology study
—Possibility of combination with *in vitro* evaluation

Speaker: Tomoki Fukuyama (Laboratory of Veterinary Pharmacology, School of Veterinary Medicine, Azabu University)

Session 3

Title: Importance of pathologists for SEND

Speaker: Shin-ichi Horikawa (Ina Research Inc.)

Panel Discussion

Chairperson: Takayuki Anzai (Showa University School of Medicine)

Panelists: Yuji Oishi (Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine, LunaPath LLC)

Hiroshi Onodera (Former PMDA, LunaPath LLC)

Hiroshi Sato (Codepartment of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Iwate University)

Dai Nakae (Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture)

Katsuhiko Yoshizawa (Department of Innovative Food Sciences, School of Food Sciences and Nutrition, Mukogawa Women's University)

Hideki Wanibuchi (Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine)

Co-sponsor: Ina Research Inc.

pre-registration e-mail address: mkt0265info@ina-research.co.jp

For Presenters

General presentation

We will deliver presentations using Confit (on demand) subscription system for a month. All presentations must be prepared in MP4 (movie) file format (should be less than 10 min). MS PowerPoint™ file can easily be converted to MP4. If it is difficult to create with PowerPoint, it is possible to submit the data in PDF file format as a conventional poster presentation (length 140 cm × width 70 cm). And please upload these files by January 15th to the site (WebFile) designated by the secretariat.

You will receive questions or comments using Confit system until February 5th 17:00, and please reply them by February 12th 17:00.

※There is no “live” broadcast.

※The annual meeting president’s award will be selected from the first author of the general presentation under the age of 40.

In Regard to COI

Please disclose COI (Conflict of Interest) at your best knowledge. For corporate employees, please display COI tags and show that you have COI with other corporations, if you have one. Presenters for PowerPoint Presentation are required to show COI on the second slide (next to titles). Presenters for PDF Poster Presentation are required to show COI at the end of their presentations.

Sample1

<p style="text-align: center;">COI Disclosure Information Taro Dokusei</p> <p style="text-align: center;">In connection with this presentation, there is no COI to be disclosed with any companies.</p>
--

Sample2

<p style="text-align: center;">COI Disclosure Information Hanako Dokusei</p> <p style="text-align: center;">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>
--

If you have any questions, please contact the 37th JSTP Secretary Office by e-mail.
(jstp2021secretary@lunapath-jp.com)

Timetable

	Jan. 27 (Wed)	Jan. 28 (Thu)		Jan. 29 (Fri)	
	Web congress	Web congress		Web congress	
	Zoom (Live)	Zoom (Live)	Confit (On demand)	Zoom (Live)	Confit (On demand)
8:00					
8:30		Commercial Exhibition		Commercial Exhibition	
9:00					
9:30		Opening 9:20 ~	Commercial Exhibition	Commercial Exhibition	
		Annual Meeting President's Special Lecture 9:25 ~ 9:55			
10:00		Commercial Exhibition			
10:30					
11:00		Symposium 1 10:00 ~ 12:00			
11:30					
12:00		Luncheon Seminar 12:05 ~ 13:05 Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.			
12:30					
13:00					
13:30					
14:00	33rd Slide Conference 12:00 ~ 17:00	Symposium 2 13:10 ~ 15:10		Workshop 13:15 ~ 15:20	
14:30					
15:00		Commercial Exhibition		Commercial Exhibition	
15:30		IATP Lecture 15:15 ~ 15:55		Commercial Exhibition	
16:00		Commercial Exhibition		Board of Councillors The General assembly Awards ceremony Closing 15:30 ~ 17:00	
16:30		Special Lecture 1 16:00 ~ 17:00			
17:00				Commercial Exhibition	
17:30	Explanation of exam questions 17:15 ~ 18:15	Evening Seminar 17:10 ~ 19:10 Ina Research Inc.			
18:00					
18:30					
19:00					
19:30					
20:00					

Program

Annual Meeting President's Special Lecture

Day 1, January 28, Thursday

9:25 - 9:55

Chair: Hijiri Iwata (Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.)

ASL-1 History and development of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

—Empathy and interaction between aged and young members—

○Makoto Enomoto¹⁾, Mari Iida²⁾

¹⁾no affiliation, ²⁾University of Wisconsin-Madison

Special Lecture 1

Day 1, January 28, Thursday

16:00 - 17:00

Chair: Hideki Wanibuchi (Osaka City University Graduate School of Medicine)
Satoshi Furukawa (Nissan Chemical Corporation)

SL-1 Changes in health care needs and the contributions of toxicological pathology

○Sunao Manabe

Daiichi Sankyo Co., Ltd.

Special Lecture 2

Day 2, January 29, Friday

11:05 - 12:05

Chair: Makoto Shibutani (Tokyo University of Agriculture and Technology)
Katsuhiko Yoshizawa (Mukogawa Women's University)

SL-2 Significance and problems in detection and identification of DNA adducts and modified bases in human tissue

○Haruhiko Sugimura, Yuji Iwashita, Ipppei Ohnishi, Shunsuke Otsuka, Felix Manirakiza, Yuto Matsushita

Hamamatsu University School of Medicine

Symposium 1

Day 1, January 28, Thursday

10:00 - 12:00

Chair: Satoshi Furukawa (Nissan Chemical Corporation)
Satoshi Suzuki (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.)

S1-1 Global strategy of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

○Hideki Wanibuchi

Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine

S1-2 Inhalation toxicity study for humidifier detergents: Cause and effect relationship study

○Kyuhong Lee^{1,2)}

¹⁾Korea Institute of Toxicology, ²⁾University of Science and Technology

S1-3 Novel *in vivo* screening assay for estrogenic properties using *in vivo* bioluminescent imaging

○Tsuyoshi Nakanishi

Laboratory of Hygienic Chemistry and Molecular Toxicology, Gifu Pharmaceutical University

S1-4 Evaluation of ecotoxicity using medaka

○Norihisa Tatarazako

Ehime University

Symposium 2

Day 1, January 28, Thursday

13:10 - 15:10

Chair: Kiyonori Kai (Daiichi Sankyo Co., Ltd.)

Atsuhiko Kato (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)

S2-1 Nonclinical safety assessments of antibody-drug conjugates

○Kazuyoshi Kumagai

Medicinal Safety Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

S2-2 Practical points to consider in tissue cross-reactivity studies

○Etsuko Fujii, Atsuhiko Kato

Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

S2-3 Preclinical safety guideline and risk assessment of oligonucleotide therapeutics

○Osamu Fueki

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

S2-4 Non-clinical antibody/nucleic acid drug development strategy from a clinical perspective

○Setsuo Hasegawa¹, Akihito Shimoi²

¹Pharmaspur Inc., ²Ina Research Inc.

Symposium 3

Day 2, January 29, Friday

9:00 - 11:00

Chair: Kumiko Ogawa (National Institute of Health Sciences)

Toshihisa Fujiwara (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)

S3-1 A perspective on DNA adductome analysis for evaluation of carcinogenesis

○Yukari Totsuka

Department of Cancer Model Development, National Cancer Center Research Institute

S3-2 Safety evaluation of flavoring agents by comprehensive toxicity test using reporter gene transgenic animals

○Yuji Ishii

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

S3-3 Studies on the characterization of *in vivo* markers of genotoxic or nongenotoxic carcinogens from the early stages of treatment

○Yuko Ito^{1,2}, Kota Nakajima^{1,2}, Yasunori Masubuchi^{1,2}, Satomi Kikuchi¹, Fumiyo Saito³,
Yumi Akahori³, Toshinori Yoshida¹, Makoto Shibutani¹

¹LVP, TUAT, ²UGSVS, Gifu Univ., ³CERI

S3-4 Establishment of liver carcinogenicity evaluation scheme for chemical substances subject to Japan Chemical Substances Control Law

○Min Gi¹⁾, Shugo Suzuki²⁾, Masaki Fujioka²⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hideki Wanibuchi²⁾

¹⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka City University Graduate School of Medicine,

²⁾Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine

Workshop

Day 2, January 29, Friday

13:15 - 15:20

Chair: Hisashi Anayama (Takeda Pharmaceutical Company Limited)
Yuko Yamaguchi (BoZo Research Center Inc.)

W-1 Current status of peer review and pathology reports in Japan

○Takeshi Watanabe

Drug Safety Research and Evaluation, Takeda Pharmaceutical Company Limited

W-2 Review of the FDA guidance on Pathology Peer Review in Nonclinical Toxicology Studies (2019) and practice of pathology peer review in the pharmaceutical industry in the U.S.

○Takayuki Tsuchiya

Merck & Co., Inc.

W-3 Possibility of utilization of digital images/whole slide images in nonclinical safety assessment and GLP studies

○Etsuko Ohta

Global Drug Safety, Eisai Co., Ltd., Japan

W-4 The INHAND and SEND CT terminology and terminology unification for use by JSTP

○Katsuhiko Yoshizawa^{1,2)}

¹⁾Mukogawa Women's University, ²⁾International Terminology Committee, JSTP

W-5 "SENDing" pathological terms

○Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Haruko Koizumi¹⁾, Shin-ichi Horikawa¹⁾, Konomi Iino¹⁾, Shin-ichi Sato¹⁾, Takayuki Anzai^{2,3)}, Hijiri Iwata⁴⁾

¹⁾Ina Research Inc., ²⁾Showa University School of Medicine, ³⁾PDS Pathology Data Systems,

⁴⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.

IATP Maronpot Guest Lecture Series

Day 1, January 28, Thursday

15:15 - 15:55

Chair: Shim-mo Hayashi (Tokyo University of Agriculture and Technology)

IATP INHAND terminology in the SEND era: How is it working to date

○Charlotte M. Keenan

C.M. Keenan ToxPath Consulting

An asterisk on a presentation number indicates that its first author is younger than 40 years old, and a candidate of the annual meeting president's award.

General Presentation

On demand

January 28 (Thu) 8:00 – February 26 (Fri) 17:00, 2021

- G-1*** **Developmental exposure to ethanol reversibly affects postnatal hippocampal neurogenesis and reduces synaptic plasticity as a late effect after maturation in rat**
 ○Yasunori Takahashi^{1,2}, Risako Yamashita¹, Satomi Kikuchi^{1,2}, Hiromu Okano^{1,2}, Kazumi Takashima^{1,2}, Ryota Ojiro^{1,2}, Toshinori Yoshida^{1,2}, Makoto Shibutani^{1,2}
¹Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²Cooperative Division of Veterinary Sciences, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology
- G-2** **Effects of α-glycosyl isoquercitrin on disruptive neurogenesis caused by developmental exposure to valproic acid in rats**
 ○Kazumi Takashima^{1,2}, Satomi Kikuchi^{1,2}, Hiromu Okano^{1,2}, Yasunori Takahashi^{1,2}, Ryota Ojiro^{1,2}, Risako Yamashita¹, Mihoko Koyanagi³, Toshinori Yoshida^{1,2}, Makoto Shibutani^{1,2}
¹Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²Cooperative Division of Veterinary Sciences, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology, ³San-Ei Gen F.F.I., Inc.
- G-3*** **Validation of histopathological examination techniques of the peripheral nervous system using rats**
 ○Tomoaki Tochtani, Yumi Tateishi, Takashi Hashimoto, Akihisa Ikeno, Mami Kouchi, Yuta Fuji, Yuka Yoshino, Izumi Matsumoto, Kazuhiro Chihara, Izuru Miyawaki
 Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.
- G-4*** **Protective effect of AGIQ on hippocampal neurogenesis in LPS-induced developmental neuroinflammation model**
 ○Hiromu Okano^{1,2}, Satomi Kikuchi^{1,2}, Kazumi Takashima^{1,2}, Yasunori Takahashi^{1,2}, Ryota Ojiro^{1,2}, Mihoko Koyanagi³, Toshinori Yoshida^{1,2}, Makoto Shibutani^{1,2}
¹Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²Cooperative Division of Veterinary Sciences, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology, ³San-Ei Gen F.F.I., Inc.
- G-5*** **Histopathological evaluation of murine intranasal infection model of nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease**
 ○Minako Tajiri¹, Takayo Haruna², Sayaka Hirukawa², Emi Kashiwagi¹, Yoshiji Asaoka¹, Miho Mukai¹, Ryo Obara¹, Kenji Koyama¹, Mikinori Torii¹
¹Laboratory for Drug Discovery and Development, Shionogi & Co., Ltd., ²Laboratory for Drug Discovery and Disease Research, Shionogi & Co., Ltd.
- G-6*** **Histopathological changes of mouse normal lung-derived organoids after repeated exposures to acrylamide**
 ○Yuta Irisawa¹, Akihiro Hirata¹, Hiroki Sakai¹, Toshio Imai²
¹Laboratory of Veterinary Pathology, Gifu University, ²Department of Cancer Model Development, National Cancer Center Research Institute
- G-7*** **Histopathological evaluation in doxorubicin-induced cardiotoxicity model mouse**
 ○Yasuaki Oishi, Fumiyuki Nakane, Maki Takahashi, Hiroyuki Saito, Kumiko Kitta, Miyuki Takao, Suguru Hanari, Akiko Noguchi, Sumiko Okuda, Atsuko Ichikawa, Akihiro Kanno, Yasuki Akie
 CMIC Pharma Science Co., Ltd.

- G-8*** **Comparison of ion channel gene expression in the sinoatrial node and right atrial cardiomyocytes of the dog and monkey**
○Tomoya Sano, Hironobu Yasuno, Takeshi Watanabe
Takeda Pharmaceutical Company Limited
- G-9** **Molecular pathological analyses of calcified atherosclerosis in Apoe-knockout mice**
○Masa-aki Shibata¹⁾, Ryo Takahashi¹⁾, Asuka Takei²⁾, Chinatsu Shiraoka¹⁾, Yoichi Kondo¹⁾
¹⁾Department of Anatomy and Cell Biology, Osaka Medical College,
²⁾Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Osaka Medical College
- G-10** **Histopathological changes of rat incisors induced by 28-day oral administration of cyclophosphamide**
○Hiroko Kokoshima, Yuki Tomonari, Yutaka Nakahara, Takuya Doi
LSI Medience Corporation
- G-11** **Enterochromaffin-like cell tumor induction in rats treated with chloroacetanilide herbicides: Application of the IPCS framework for analysing the relevance of a cancer mode of action for humans (IPCS cancer-HRF)**
○Midori Yoshida
Food Safety Commission, Cabinet Office of Japan
- G-12** **Elucidation of canopy homolog 2 as a novel marker in mouse liver carcinogenesis**
○Anna Kakehashi, Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Min Gi, Hideki Wanibuchi
Dept. Mol. Pathology, Osaka City University, Grad. Sch. Med.
- G-13*** **Investigations of the mechanisms of acetamide-induced hepatocarcinogenesis originating from chromosome aberrations**
○Kenji Nakamura^{1,2)}, Yuji Ishii¹⁾, Shinji Takasu¹⁾, Takehiko Nohmi¹⁾, Makoto Shibutani²⁾, Kumiko Ogawa¹⁾
¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,
²⁾Laboratory of Veterinary Medicine, Tokyo University of Agriculture and Technology
- G-14*** **Search for signal factors involved in hepatocarcinogenesis associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-derived cirrhosis in mice fed a choline-deficient, methionine-lowered, high fat, amino acid-defined diet (CDAA-HF-T(-))**
○Akari Abe¹⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Megumi Yuki^{1,5)}, Kinuko Uno³⁾, Sae Nakane⁴⁾, Yui Takahashi²⁾, Emiri Nakamura²⁾, Shuji Ogawa³⁾, Ryuhei Sano³⁾, Atsushi Watanabe³⁾, Katsuhiko Miyajima^{1,2,3)}, Dai Nakae^{1,2,3)}
¹⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture, ²⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture, ³⁾Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture, ⁴⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Graduate School of Applied Bioscience, Tokyo University of Agriculture, ⁵⁾Pathology Department, Advantec Co., Ltd.
- G-15*** **Effects of sake-lees-derived proline supplementation in rat models of acute hepatic injury**
○Akiko Takenouchi¹⁾, Masahiro Yoshioka²⁾, Takafumi Iguchi³⁾, Kazuhiko Yamashita³⁾, Yoshiharu Okamoto⁴⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹⁾
¹⁾Department of Innovative Food Sciences, School of Food Sciences and Nutrition, Mukogawa Women's University,
²⁾Department of Nutritional Science, Koshien University,
³⁾Department of Functional Food Research and Development, YAEGAKI Bio-industry, Inc.,
⁴⁾Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tottori University

- G-16 Involvement of Sox9 in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) dietarily induced in mice**
○Sae Nakane¹⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Akari Abe³⁾, Megumi Yuki^{3,5)}, Kinuko Uno⁴⁾, Shuji Ogawa⁴⁾, Ryuhei Sano⁴⁾, Atsushi Watanabe⁴⁾, Shinji Takasu⁶⁾, Takashi Umemura^{6,7)}, Katuhiro Miyajima^{1,2,3,4)}, Dai Nakae^{1,2,3,4)}
¹⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Graduate School of Applied Bioscience, Tokyo University of Agriculture, ²⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Bioscience, Tokyo University of Agriculture, ³⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture, ⁴⁾Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture, ⁵⁾Pathology Department, Advantec Co., Ltd., ⁶⁾Division of Pathology, National Institute of Health Science, ⁷⁾Faculty of Animal Health Technology, Yamazaki University of Animal Health Technology
- G-17* Altered signaling pathways in the non-obese subtype of non-alcoholic steatohepatitis in mice fed with a choline-deficient, L-amino acid-defined, high fat diet**
○Noriko Kemuriyama¹⁾, Akari Abe¹⁾, Sumire Hidaka¹⁾, Ikumi Sadatome¹⁾, Megumi Yuki^{1,3)}, Kinuko Uno²⁾, Shuji Ogawa²⁾, Ryuhei Sano¹⁾, Atsushi Watanabe¹⁾, Katsuhiko Miyajima¹⁾, Dai Nakae¹⁾
¹⁾Dept. Nutr. Sci. Food Safety, Facul. Biosci., Tokyo Univ. Agricul., ²⁾Dept. Food Nutr. Sci., Grad. Sch. Agricul., Tokyo Univ. Agricul., ³⁾Path. Dept., Advantec Co., Ltd.
- G-18* Involvement of IL-21 in the *in vitro* liver fibrosis by human hepatic stellate cells**
○Hina Mandokoro¹⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Chihiro Sawada²⁾, Kinuko Uno³⁾, Syuji Ogawa³⁾, Ryuhei Sano³⁾, Atsushi Watanabe³⁾, Katsuhiko Miyajima^{1,2,3)}, Dai Nakae^{1,2,3)}
¹⁾Dept. Nutr. Sci. Food Safety, Grad. Sch. Agricul., Tokyo Univ. Agricul., ²⁾Dept. Nutr. Sci. Food Safety, Facul. Appl. Biosci., Tokyo Univ. Agricul., ³⁾Dept. Food Nutr. Sci., Grad. Sch. Agricul., Tokyo Univ. Agricul.
- G-19* Vitamin E treatment could induce tumor formation as well as degenerate hepatocytes in a high fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis (NASH) mouse model**
○Shin-ichi Nakamura^{1,2)}, Chisato Takagi¹⁾, Tetsuro Matsuura¹⁾, Kiyokazu Ozaki¹⁾
¹⁾Laboratory of Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²⁾Kyoto Institute of Nutrition & Pathology Inc.
- G-20* Modification of liver pathology by dietary iron overload in a rat model of fatty liver—Based hepatocarcinogenesis model**
○Machi Atarashi, Takeshi Izawa, Eri Mizuguchi, Mitsuru Kuwamura, Jyoji Yamate
Osaka Prefecture University
- G-21* Involvement of the enterohepatic axis in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) induced by a choline-deficient, methionine-lowered, amino acid-defined (CDAA) diet in rats**
○Kinuko Uno¹⁾, Katsuhiko Miyajima²⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Dai Nakae²⁾
¹⁾Department of Food and Nutrition Science, Faculty of Agriculture, Graduate School of Tokyo University of Agriculture, ²⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture
- G-22 Searching biomarkers for early detection of liver carcinogens using rat liver specimens**
○Jun-ichi Akagi, Young-Man Cho, Takeshi Toyoda, Yasuko Mizuta, Tetsuya Ide, Kumiko Ogawa
Div. Pathol., Natl. Inst. Health Sci.
- G-23 A possible role of Nrf2 in ON/OFF regulation of acute liver regeneration**
○Shinji Takasu¹⁾, Kana Matsumoto^{1,3)}, Yuji Ishii¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾, Takashi Umemura^{1,2)}
¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, ²⁾Faculty of Animal Health Technology, Yamazaki University of Animal Health Technology, ³⁾School of Veterinary Nursing and Technology, Nippon Veterinary and Life Science University

G-24* Ellagic acid as a chemopreventive agent for pancreatic carcinogenesis in hamster model

○Hiroyuki Kato, Aya Naiki-Ito, Masayuki Komura, Satoru Takahashi
Dep. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ.

G-25* The role of CD44 in progression from acute kidney injury to chronic kidney disease

○Kohei Matsushita¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Takanori Yamada^{1,2)}, Tomomi Morikawa¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾
¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,
²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

G-26 Pathological features of kidney in a mouse model of Alport syndrome

○Atsuko Murai¹⁾, Yoshinori Tsuboi²⁾, Naoko Wada³⁾, Kaori Nishihara¹⁾, Atsuhiko Kato¹⁾
¹⁾Pathology Group, Discovery Technology Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,
²⁾Frontier 1 Group, Discovery Pharmacology Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,
³⁾Transgenic Animal Group, Discovery Technology Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

G-27 Early detection of renal carcinogens by immunohistochemistry for γ -H2AX: Evaluation of dose-dependency

○Takeshi Toyoda¹⁾, Kohei Matsushita¹⁾, Takanori Yamada^{1,2)}, Jun-ichi Akagi¹⁾, Tomomi Morikawa¹⁾,
Kumiko Ogawa¹⁾
¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,
²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

G-28* Longitudinal observation of renin-positive cells by immunohistochemical methods on the kidneys in juvenile Crl:CD (SD) rats

○Hirokai Sato¹⁾, Jun Watanabe¹⁾, Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Yoshihiro Takei¹⁾, Haruko Koizumi¹⁾,
Tetsuyo Kajimura¹⁾, Akihito Shimo¹⁾, Shin-ichi Sato¹⁾, Hijiri Iwata²⁾
¹⁾Ina Research Inc., ²⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.

G-29 Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of p21 and mTOR pathway

○Aya Naiki-Ito, Hiroyuki Kato, Masayuki Komura, Satoru Takahashi
Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

G-30 Suppressive effect of apocynin on nicotine induced preneoplastic lesions of rat urinary tract

○Shugo Suzuki^{1,2)}, Hiroyuki Kato²⁾, Aya Naiki²⁾, Min Gi¹⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾, Satoru Takahashi²⁾
¹⁾Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine, ²⁾Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

G-31* Time-course analysis of cyclophosphamide induced urinary bladder injury in mice using scanning electron microscope

○Masayuki Kimura, Chisato Hayakawa, Yusuke Kuroda, Seigo Hayashi, Kazuya Takeuchi,
Satoshi Furukawa
Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation

G-32* Investigation of distinguish the seminiferous tubules of stage seven-twelve on paraffin-blocked specimens in C57BL/6 mice testes

○Xiaoyu Xiu, Rongrong Tan, Huaisen Zhu, Yanan Su, Henglei Lu
Centre for Drug Safety Evaluation and Research (CDSER), Shanghai Institute of Materia Medica (SIMM),
Chinese Academy of Sciences (CAS)

G-33* Histopathological evaluation of ovarian changes in rats treated with Doxil

○Yoshikazu Taketa¹, Misato Takano¹, Kenji Nakano², Kumiko Takaya², Moe Matsueda², Etsuko Ohta¹

¹Global Drug Safety, Eisai Co., Ltd., ²Sunplanet Co., Ltd.

G-34 Dietary effect of mead acid on DMBA-induced breast cancer in female Sprague-Dawley rats

○Yuichi Kinoshita¹, Masahiro Yoshioka², Yuko Emoto³, Akiko Takenouchi⁴, Kei Hamazaki⁵,
Katsuhiko Yoshizawa⁴

¹Division of Central Laboratory of Medicine and Pathology, Wakayama Medical University Hospital, ²Department of Nutrition, Koshien University, ³Ethics Review Center, Kansai Medical University, ⁴Department of Innovative Food Sciences, School of Food Nutrition, Mukogawa Women's University, ⁵Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Toyama

G-35 Inhibitory effects of chitosan oligosaccharide supplementation on breast cancer model in rats

○Masahiro Yoshioka¹, Akiko Takenouchi², Seiji Kurozumi³, Kimihiko Sato³, Yuichi Kinoshita⁴,
Takashi Yuri¹, Kazuo Azuma⁵, Yoshiharu Okamoto⁵, Katsuhiko Yoshizawa^{2,6}

¹Department of Nutrition, School of Nutritional Science, Koshien University, ²Department of Innovative Food Sciences, School of Food Sciences and Nutrition, Mukogawa Women's University, ³Koyo Chemical Co., Ltd., ⁴Division of Central Laboratory of Medicine and Pathology, Wakayama Medical University Hospital, ⁵Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tottori University, ⁶Administration Food Sciences and Nutrition Major, Graduate School of Human Environmental Sciences, Mukogawa Women's University

G-36 Characteristics of murine normal mammary tissue-derived organoids

○Toshio Imai¹, Yukino Machida², Mie Naruse³

¹Department of Cancer Model Development, National Cancer Center Research Institute, ²Department of Veterinary Pathology, Nippon Veterinary and Life Science University, ³Central Animal Division, National Cancer Center Research Institute

G-37* Histopathologic features of aberrant craniopharyngeal structure in the pituitary of Sprague-Dawley rats

○Tsubasa Saito, Osamu Hashiguchi, Jun'ichiro Shiota, Isamu Suzuki, Yuko Yamaguchi

BoZo Research Center Inc.

G-38* Establishment of a new *in vitro* assay system for the percutaneous genotoxicity of metal nanoparticles

○Kenta Shishido¹, Noriko Kemuriyama², Syuji Ogawa³, Miyu Onishi², Minami Kuwabara²,
Yoko Hatano², Atsushi Watanabe¹, Ryuhei Sano¹, Katsuhiko Miyajima^{1,2,3}, Dai Nakae^{1,2,3}

¹Department of Nutritional Science and Food Safety, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture, ²Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture, ³Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture

G-39* *In vivo* screening of subcutaneous tolerability for the development of novel excipients

○Yuichi Takai, Stephanie Powlin, Yasuyuki Awasaki, Toshiaki Yamauchi, Tomoya Sano,

Haruyuki Takahashi, Hackam Ranneh, Yuta Arai

Takeda Pharmaceutical Company Limited

G-40 Effects of delgocitinib ointment 0.5% on the normal mouse skin and epidermal tight junction proteins in comparison with topical corticosteroids

○Akiko Anagawa-Nakamura, Katsunori Ryoke, Yuzo Yasui, Shoichiro Sugai, Toshiyuki Shoda

Jappan Tobacco Inc.

G-41* Research on the behavior of cytotoxic T cells in the tumor microenvironment of the rasH2 lung chemical carcinogenesis model by using PD-1 and CD8 as indicators

○Teruaki Hagiwara, Hiroto Miyata, Tomomi Hara, Mayumi Kawabe, Yukinori Mera
DIMS Institute of Medical Science, Inc.

G-42* Fluctuations of oxidative stress in tumorigenicity test using nude rats

○Mayuko Suguro, Taiki Sugiyama, Takamasa Numano, Yuko Doi, Norio Imai, Toyohiko Aoki
DIMS Institute of Medical Science, Inc.

G-43* Examination of the useful marker of cellular proliferation, phosphorylated histone H3 (PHH3), in various organs of female Sprague-Dawley (SD) rats using immunohistochemical staining

○Taishi Shimazaki, Yuzo Yasui, Yusuke Kemmochi, Akiko Anagawa-Nakamura, Kaoru Toyoda, Eriko Taniai-Riya, Akemi Takahashi, Yoshifumi Miyakawa, Toshiyuki Shoda
Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.

G-44* Pathological features of metastatic tumor cells depending on the organ engrafted and its modelization by cancer organoid

○Masaki Yamazaki¹⁾, Shigeto Kawai²⁾, Etsuko Fujii¹⁾, Kiyotaka Nakano²⁾, Masami Suzuki^{1,2)}
¹⁾Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Forerunner Pharma Research Co., Ltd.

G-45 Inhalation carcinogenicity of 2-bromopropane in rats: Morphological characteristics of the tumor

○Hideki Senoh, Shotaro Yamano, Kenji Takanobu, Yumi Umeda, Shigetoshi Aiso
Japan Bioassay Research Center, Japan Organization of Occupational Health and Safety

G-46 Inhalation carcinogenicity of 2-bromopropane in rats: Tumor incidences

○Kenji Takanobu, Shotaro Yamano, Hideki Senoh, Yumi Umeda, Shigetoshi Aiso
Japan Bioassay Research Center, Japan Organization of Occupational Health and Safety

G-47 INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions —An update 2021

○Shim-mo Hayashi¹⁾, CM Keenan²⁾, A Bradley³⁾, DG Goodman⁴⁾, Takanori Harada⁵⁾, R Herbert⁶⁾, Hijiri Iwata⁷⁾, M Jacobsen⁸⁾, R Kellner⁹⁾, B Mahler⁶⁾, E Meseck¹⁰⁾, T Nolte¹¹⁾, S Rittinghausen⁹⁾, J Vahle¹²⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹³⁾
¹⁾National Institute of Health Sciences, ²⁾CM Keenan ToxPath Consulting, ³⁾Charles River, ⁴⁾Independent Consultant, ⁵⁾The Institute of Environmental Toxicology, ⁶⁾NIEHS, ⁷⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC., ⁸⁾Astra Zeneca, ⁹⁾Fraunhofer ITEM, ¹⁰⁾Novartis, ¹¹⁾Boehringer Ingelheim, ¹²⁾Eli Lilly, ¹³⁾Mukogawa Women's University

G-48 Strategic use of SEND

○Takayuki Anzai^{1,2,3)}, Reto Aerni²⁾, Hijiri Iwata⁴⁾, Hiroshi Onodera^{4,5)}, Shinichi Horikawa³⁾
¹⁾Showa University School of Medicine, ²⁾PDS Pathology Data Systems, ³⁾Global SEND Alliance, ⁴⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC., ⁵⁾National Institute of Health Science

G-49 Identifying challenges and solutions for pathologists in preparation for SEND conversion of histopathological findings

○Takanobu Sakurai¹⁾, Masaru Tsuboi¹⁾, Shin-ichi Horikawa²⁾, Shin-ichi Sato²⁾, Dai Nakae³⁾, Hijiri Iwata⁴⁾, Takayuki Anzai^{5,6)}
¹⁾Drug Safety Testing Center Co., Ltd., ²⁾Ina Research Inc., ³⁾Tokyo University of Agriculture, ⁴⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC., ⁵⁾Showa University School of Medicine, ⁶⁾PDS Pathology Data Systems

G-50 Roles and preparations for pathologists for addressing SEND

—Efforts of G-SEND—

○Norio Imai¹⁾, Toyohiko Aoki¹⁾, Yuko Doi¹⁾, Shin-ichi Horikawa²⁾, Shin-ichi Sato²⁾, Dai Nakae³⁾,
Hijiri Iwata⁴⁾, Takayuki Anzai^{5,6)}

¹⁾DIMS Institute of Medical Science, Inc., ²⁾Ina Research Inc., ³⁾Tokyo University of Agriculture,

⁴⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC., ⁵⁾Showa University School of Medicine,

⁶⁾PDS Pathology Data Systems

G-51 Reality of the pathologist's involvement in SEND

—Points in mapping for SENDIG v3.1—

○Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Haruko Koizumi¹⁾, Shin-ichi Horikawa¹⁾, Konomi Iino¹⁾, Shin-ichi Sato¹⁾,
Takayuki Anzai^{2,3)}, Hijiri Iwata⁴⁾

¹⁾Ina Research Inc., ²⁾Showa University School of Medicine, ³⁾PDS Pathology Data Systems,

⁴⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.

G-52 Virus response measures in case of infection with a novel or previously unknown virus in employees at research facility

○Takayuki Anzai^{1,2)}, Takaaki Matsuyama¹⁾, Hijiri Iwata³⁾, Reto Aerni²⁾, Hisayoshi Takagi⁵⁾,
Hiroshi Onodera^{3,4)}

¹⁾Showa University School of Medicine, ²⁾PDS Life Science,

³⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC., ⁴⁾National Institute of Health Science,

⁵⁾Japan SLC, Inc.

G-53* Case report of unilateral anophthalmia observed in a Wistar Hannover rat

○Yuta Baba, Akiko Okada, Eito Ikeda, Genki Hashimoto, Mika Nagaïke, Kosei Inui
Safety Sciences Group, Safety Science Research Laboratory, Central Research Institute, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

G-54 Neuropathological studies on hereditary hindlimb paralysis in Wistar Hannover rats

○Naofumi Takahashi, Akira Sato, Yasushi Nishioka, Chinatsu Fujiwara, Shinya Miyazaki,
Yoshitaka Katoh, Tsuyoshi Ito, Aya Koyama, Atsushi Shiga, Hiroaki Aoyama, Takanori Harada
The Institute of Environmental Toxicology

G-55* A case of spontaneous neurocutaneous melanosis in the brain, skin and spinal cord of a cynomolgus monkey

○Junwen Qiao

Centre for Drug Safety Evaluation and Research (CDSER), Shanghai Institute of Materia Medica (SIMM),
Chinese Academy of Sciences (CAS)

G-56* A case of bronchiolo-alveolar carcinoma with intracytoplasmic fat accumulation in a Wistar Hannover rat

○Shinya Miyazaki, Chinatsu Fujiwara, Yoshitaka Katoh, Tsuyoshi Ito, Atsushi Shiga, Aya Koyama,
Naofumi Takahashi, Takanori Harada

The Institute of Environmental Toxicology

G-57 Spontaneous swim bladder tumors in wavy medaka

○Satoshi Furukawa, Yumiko Hoshikawa, Kota Irie, Yusuke Kuroda, Kazuya Takeuchi

Toxicology & Environmental Science Department, Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation

G-58* Spontaneous aortic dissection in a mouse

Shin-ichi Nakamura^{1,2)}, ○Kiyokazu Ozaki¹⁾

¹⁾Laboratory of Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University,

²⁾Kyoto Institute of Nutrition & Pathology Inc.

G-59* Spontaneous nephroblastematoses in a 6 weeks old Sprague-Dawley rat

○Kengo Namiki, Noriaki Ishigami
Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

G-60* Spontaneous renal tubular cell tumor in a female 11-week-old SD rat

○Toshio Kobayashi, Yutaka Oshima, Yasuhiro Tsubokura, Hisako Tanigawa, Kimika Yamamoto,
Katsumi Miyata, Satsuki Hoshuyama
Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

G-61* Spontaneous ovarian choriocarcinoma in young Crl:CD1 (ICR) mouse

○Mao Mizukawa, Hiroko Sato, Satomi Nishikawa, Akane Kashimura, Hironobu Nishina, Tetsuya Sakairi
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation Safety Research Laboratories

G-62* True hermaphroditism in a Sprague-Dawley rat

○Takanori Yamada¹⁾, Kengo Harada¹⁾, Takeshi Toyoda²⁾, Kumiko Ogawa²⁾, Chisato Nakayama¹⁾,
Yoshiaki Tagawa¹⁾, Manabu Okuyama¹⁾
¹⁾Pharmaceuticals Research Laboratories, SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD.,
²⁾Div. Pathol., Natl. Inst. Health Sci.

G-63* A benign mixed tumor of the mammary gland in a juvenile male Crl:CD (SD) rat

○Yumiko Kamiya, Tsubasa Saito, Moeko Aoki, Mizuho Takagi, Kochi Kakimoto, Yuko Yamaguchi
Pathology Department, Bozo Research Center Inc.

G-64* A case report of sex differentiation disorder rat with testicular tumors arising from the abdominal undescended testes

○Akiko Okada, Kosei Inui, Yuta Baba, Eito Ikeda, Naoko Hongo, Mika Nagaike
Safety Sciences Group, Safety Science Research Laboratory, Central Research Institute, Ishihara Sangyo Kaisha,
Ltd.

G-65* Spontaneous seminoma in Japanese medaka (*Oryzias latipes*)

○Yusuke Kuroda, Masayuki Kimura, Chisato Hayakawa, Seigo Hayashi, Kazuya Takeuchi,
Satoshi Furukawa
Nissan Chemical Corporation

G-66* A case of peculiar thyroid gland lesion characterized by giant C-cell complexes in a beagle dog

○Junichi Sugiyama, Hideki Tanaka, Shota Yoshida, Satoshi Suzuki, Shohei Kanie, Kazuhiko Besshi
Discovery and Preclinical Research Division, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

G-67* A case of pemphigus foliaceus in a cynomolgus monkey

○Shinichi Onishi¹⁾, Minto Nakagawa¹⁾, Saori Matsuo¹⁾, Junko Shinozuka¹⁾, Mio Hiramatsu²⁾,
Takehito Isobe¹⁾, Toshihiko Watanabe¹⁾, Atsuhiko Kato¹⁾
¹⁾Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. ²⁾Chugai Research Institute for Medical Science

G-68* An ectopic acinar cell carcinoma of unknown origin in the thoracic cavity of a F344 rat

○Chinatsu Fujiwara, Shinya Miyazaki, Yoshitaka Katoh, Tsuyoshi Ito, Aya Koyama, Naofumi Takahashi,
Atsushi Shiga, Takanori Harada
The Institute of Environmental Toxicology



Abstracts

Annual Meeting President's Special Lecture

Special Lecture

Symposium

Workshop

IATP Maronpot Guest Lecture Series

ASL-1

History and development of the Japanese Society of Toxicologic Pathology —Empathy and interaction between aged and young members—

○ Makoto Enomoto¹⁾, Mari Iida²⁾

¹⁾no affiliation, ²⁾University of Wisconsin-Madison

The field of “Toxicologic Pathology” evaluates potentially toxic chemical exposures and chemically mediated illnesses in humans and experimental animals. Comparative studies of chemical exposures between model organisms and humans are essential for risk assessment of chemicals and human health. In 1985, the STP invited JSTP representatives to their Symposium entitled “Estimating Human Risk from Animal Tumor Data”. Dr. Enomoto described the current level of diagnostic expertise among toxicologic pathologists in Japan. He also presented a comparison of histological data from human stomach and liver cancers with the results from experimental animals with these cancers. Histological specimens of stomach cancer induced by derivatives of nitrosoguanidine in rats or dogs were compared with those of human endoscopic biopsy specimens. Histopathological changes in rodents associated with progression from acute to chronic hepatic damage including cirrhosis and liver cancer induced by carbon tetrachloride and luteoskyrin were compared with biopsy or autopsy specimens from human liver cancer patients (How does Japan differentiate hyperplasia from neoplasia? *Tox. Path.* 1985). At this session, Dr. Enomoto would like to present his memories of toxicologic pathology research and express his gratitude to the present JSTP membership, especially the younger members of our Society. He will also address the challenges of using emerging technologies in future studies of toxicologic pathology.

■ Biography

Makoto Enomoto

School Education

1948–1952 Department of Medicine, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

1953–1957 Pre-doctoral Course, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

Employment History

1958–1967 Research Fellow and Associate, Department of Pathology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

1967–1972 Associate Professor, Department of Cancer Susceptibility, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

1972–1977 Professor, Department of Pathology, St. Marianna Medical University

1980–2004 Head of Pathology Department and Vice President, Bio-safety Research Center, Pesticide and Medical Drugs

1982–1992 Head of Pathology Department, Bioassay Institute of Japan

Memberships

Honorary Member

Japanese Cancer Association

The Japanese Society of Toxicology

The Japanese Society of Toxicologic Pathology

American Society for Microbiology

Honorary Consultant

The Japanese Association of Histotechnology

Technical Consultant

Anpyo Center, Chemical Industry Institute, Shenyang, China

Review Articles

• Enomoto, M. and Saito, M. (1972): Carcinogens produced by fungi. *Annu. Reviews Microbiol.* 26, 279–312.

• Enomoto, M., Tierney, W.J. and Nozaki, K. (2008): Risk of human health by particulate matter as a source of air pollution—Comparison with tobacco smoking—. *J. Toxicol. Sci.*, 33, 251–267.

• Enomoto, M. and Tierney, W. (2011): Evidence-based way for prevention of human cancers. *J. Chinese Clin. Med.* 6, 133–146.

SL-1

Changes in health care needs and the contributions of toxicological pathology

○ Sunao Manabe

Daiichi Sankyo Co., Ltd.

Disease structure and associated medical needs have changed dramatically with advances in medical care and improvements in hygiene management, and innovative drugs have been actively involved in these changes. Since the dramatic contribution of antimicrobials to the treatment of infectious diseases, new drugs for cardiovascular diseases and new agents with novel modes of action for malignant tumors, have been developed. These new drugs should not only be effective but also be safe, and the field of toxicological pathology has contributed significantly to the assessment of their safety. On the other hand, as drug classifications have expanded from small molecule compounds to biologics and even to new modalities, toxicological pathology also needs to make progress in conducting safety assessments. Final judgements in pathological examinations have had greatest significance to the conclusions, and have provided very important information on toxicity mechanisms. In the process of new modality drug development, modality-specific toxicological issues and toxicity information are increasing. Consequently, it is even more important to make appropriate toxicological pathology assessments corresponding to each modality. Furthermore, advances in digital technologies are also changing approaches to toxicological pathology itself. I would like to give you an idea of how toxicological pathology can continue to contribute in the future and introduce the topic of digital transformation.

Biography

Sunao Manabe

President and CEO of Daiichi Sankyo Co., Ltd.

School Education

- 1977.3 DVM in Veterinary Science, The University of Tokyo
- 1978.3 Graduate International Research Student from Veterinary Science, The University of Tokyo
- 1982.3 MS in Medical Sciences, The University of Tsukuba
- 1988.3 PhD degree from Veterinary Science, The University of Tokyo
- 1990.8 A visiting scientist of College of Veterinary Medicine, The Ohio State University

Employment History

- 1978.4 Joined Sankyo Co., Ltd.
- 2003.7 Vice President, Sankyo Pharma Development (overseas subsidiaries), Edison, NJ
- 2005.7 Vice President of Medicinal Safety Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.
- 2007.4 Vice President of Medicinal Safety Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.
- 2009.4 Corporate Officer, Daiichi Sankyo Co., Ltd.
- 2014.6 Member of the Board, Executive Officer, Daiichi Sankyo Co., Ltd.
- 2015.4 Member of the Board, Senior Executive Officer, Daiichi Sankyo Co., Ltd.
- 2016.6 Representative Director, Member of the Board, Executive Vice President, Daiichi Sankyo Co., Ltd.
- 2017.4 Representative Director, Member of the Board, President and COO, Daiichi Sankyo Co., Ltd.
- 2019.6 Representative Director, Member of the Board, President and CEO, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

Memberships

- The Japanese Society of Toxicologic Pathology
Honorary Member/ Director/ Inspector/ Councilor/ President of Annual Meeting in 2009/25th
- The Japanese Society of Toxicology
Meritorious Member/ President/ Director/ Councilor/President of Annual Meeting in 2011/38th
- The Japanese Society of Veterinary Science
Director/ Councilor
- Japanese College of Veterinary Pathologists
Director/ Councilor

Honors and Prizes

- 2012 The JSOT Award

Significance and problems in detection and identification of DNA adducts and modified bases in human tissue

○ Haruhiko Sugimura, Yuji Iwashita, Ippei Ohnishi, Shunsuke Otsuka, Felix Manirakiza, Yuto Matsushita

Hamamatsu University School of Medicine

DNA adductomics approach for the past decades gave us several issues to be solved, ranging from the problem in detection and identification to interpretation in the clinical and epidemiological settings. DNA adducts including some base modification enzymatically processed in the body have been presumed to be the origin of mis-pairing and ultimate event in mutagenesis, and the recent accumulation of DNA mutations in human tumors reflect, to some degrees, the process starting from the formation of DNA adduct and consequent base substitution, which is now called as mutation signature. In this presentation, I like to address the reality in detection, identification, and interpretation of multiple DNA adducts in human tissue, adductor approach, which we have experienced in our laboratory. The future progress depends on the expertise of chemical carcinogenesis in laboratory animals which we have 105 years of history and state-of-the art technology of advanced next generation sequencing.

■ Biography

Haruhiko Sugimura

Professor and Chairman, Department of Tumor Pathology, Hamamatsu University School of Medicine

School Education

1976–1982 MD, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

1982–1986 PhD (Pathology), Faculty of Medicine, The Graduate School, The University of Tokyo

Employment History

1986–1987 Research Resident, Epidemiology Division, National Cancer Center Research Institute, Tokyo

1987–1991 Assistant Professor, Department of Pathology, The University of Tokyo

1987–1990 Visiting Fellow, Laboratory of Human Carcinogenesis, NCI, NIH, USA

1991–1995 Associate Professor, 1st Department of Pathology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Shizuoka

1995– Professor, 1st Department of Pathology (Currently Department of Tumor Pathology), Hamamatsu University School of Medicine

2020– Vice Director, Hamamatsu University School of Medicine

Memberships

- The Japanese Society of Pathology (Councilor)
- The Japanese Cancer Association (Councilor)
- Japanese Gastric Cancer Association (Councilor)
- The Japanese Society of Hereditary Tumors (Councilor)

Honors and Prizes

- 2015 Japanese Pathology Award

S1-1

Global strategy of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

○ Hideki Wanibuchi

Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine

The situation surrounding toxicologic pathology in Japan is becoming more challenging, and there is a tendency to outsource animal tests to overseas companies. Japanese Society of Toxicologic Pathology (JSTP) have effective training programs for toxicologic pathologists and a highly reputable board certification system for Diplomat of JSTP (DJSTP). Under the current circumstances, JSTP is considered to be in a leadership position to guide the quality improvement of toxicopathological diagnosis of the outsourced companies, especially in the Asian region. China, Taiwan and other Southeast Asian countries are actively aiming to develop the field of toxicologic pathology, but they do not have an appropriate certification system for pathologists that is essential for guaranteeing the accuracy of pathologic diagnosis. In this presentation, I would like to introduce the current status on training program for the researchers involved in toxicological pathology in these countries and show the future direction of JSTP to advance the communication and collaboration with toxicologists in the Asian region.

■ Biography

Hideki Wanibuchi

Professor, Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine

School Education

1978–1984 MD, Osaka City University Medical School

1985–1989 Doctoral Course, Department of Pathology, Osaka City University Medical School

Employment History

1984.4 Resident, Osaka City University Hospital

1989.4 Assistant Professor, Osaka City University Medical School

1991–1992 Osaka City Overseas Researcher (Department of Pathology, University of Amsterdam)

1993.7 Senior Assistant Professor, Osaka City University Medical School

2001.4 Associate Professor, Osaka City University Graduate School of Medicine

2006.4 Professor, Osaka City University Medical School

2019.2 Guest Professor, Chinese Academy of Science, Shanghai Institute of Materia Medica

Memberships

- The Japanese Society of Toxicologic Pathology (President / Councilor)
- The Japanese Cancer Association (Councilor)
- The Japanese Society of Pathology (Councilor)
- The Japanese Arsenic Scientist's Society (Vice Chairman)
- The Japanese Society of Toxicology (Councilor)
- The Japanese Association for Cancer Prevention (Councilor)
- The Japanese Society of Food Chemistry (Director)

Honors and Prizes

- 2004 Japan Pathology Award, Japanese Society of Pathology
- 2005 Kitashi Mochiduki Award, Japanese Society of Toxicology
- 2017 Tanabe Award, Japanese Society of Toxicology

S1-2

Inhalation toxicity study for humidifier detergents: Cause and effect relationship study

○ Kyuhong Lee^{1,2)}¹⁾Korea Institute of Toxicology, ²⁾University of Science and Technology

In 2011, an unidentified lung injury was reported to the KCDC in Korea. The lung damage showed destructive bronchiolitis affecting the small airway with fibrosis and a few diffused alveolar damages. The epidemiological investigation suggested that the use of humidifier disinfectants has a high correlation. The following studies have been conducted for the causal relationship scientifically. Depending on the main ingredients of humidifier disinfectants sold on the market, PHMG, PGH, and CMIT/MIT groups were classified. We checked whether the use of humidifier disinfectant products in each group produces its aerosols that can be inhaled by humans. We checked whether the humidifier disinfectants instilled into the mouse's airway is causing toxic effects such as inflammation and fibrosis similar to those of human lungs. Finally, inhalation toxicity study using humidifier disinfectant aerosols from 3 groups was carried out. In PHMG and PGH groups, pulmonary inflammation and fibrosis that appeared in humans were reproduced. However, the CMIT/MIT group was not. There is a high possibility that lesions could not be identified due to various causes, such as differences between humans and animals and lack of proper experimental conditions. Further research is very necessary considering these points. This presentation describes the inhalation toxicity study of humidifier disinfectants performed in 2011. This work was supported by the Korea Institute Toxicology, Korea (KK-2004).

■ Biography

Kyuhong Lee

- Head, Korea Institute of Toxicology (KIT), National Center for Efficacy evaluation of Respiratory disease product (NCER)
- Professor, University of Science and Technology (UST), Human and Environment Toxicology

School Education

1989–1997	Konkuk University, BS in Physics
1997–1999	Konkuk University, MS in Condensed matter physics
1999–2004	Konkuk University, PhD in Condensed matter physics

Employment History

2005–2008	Postdoc, MRI Team, Korea Basic Science Institute (KBSI)
2008–2011	Senior Scientist, KIT
2008–2011	Assistant Professor, Pharmacology and Toxicology, UST
2011–2014	Associate Professor, Pharmacology and Toxicology, UST
2011–2018	Head, Inhalation Toxicology Research Center, KIT
2012–present	Principal Scientist, KIT
2015–present	Professor, Human and Environmental Toxicology, UST
2016–present	Head, National Center for Efficacy evaluation of Respiratory disease product (NCER), KIT
2018–2020	Director, Research Strategy and Planning Division, KIT

Memberships

- 2012–2013 Chairperson, Academic Committee, KSOT
- 2012–present Chairperson, Cooperation and Coordination Committee, KoEHS
- 2014–2015 Chairperson, Planning Committee, KSOT
- 2015–present Associate Editor, Molecular and Cellular Toxicology
- 2016–2019 Chairperson, Education and Certification Committee, KSOT
- 2020–present Chairperson, Risk Communication Committee, KSOT

Honors and Prizes

- 2011 Governor's Award, Jeollabuk-do
- 2012 Minister's Award, Ministry of Health and Welfare (MHW)
- 2015 Academic Award, KSOT
- 2018 Prime Minister's Award
- 2019 President's Award, National Research Council of Science & Technology (NST)
- 2019 Academic Grand Prize, KSOT

S1-3

Novel *in vivo* screening assay for estrogenic properties using *in vivo* bioluminescent imaging

○ Tsuyoshi Nakanishi

Laboratory of Hygienic Chemistry and Molecular Toxicology, Gifu Pharmaceutical University

The uterotrophic bioassay, is already standardized in OECD guidelines as a short-term *in vivo* screening assay, TG No.440, for detecting the estrogenic action of potential endocrine disrupting chemicals. However, there is a possibility that the bioassay may overlook some estrogenic properties which has little effect to the uterus. On the other hand, we recently generated a new transgenic mouse carrying E-Rep reporter gene which consisted of the luciferase under the control of estrogen-responsive elements coupled to a minimal promoter. We here established a novel *in vivo* screening assay using E-Rep mice with *in vivo* bioluminescence imaging to solve the problem of the uterotrophic bioassay and validated the assay by comparing with the uterotrophic bioassay. *In vivo* imaging of E-Rep mice could detect the estrogenic action of a reference estrogen, 17 α -ethinylestradiol, at lower doses compared to the uterotrophic bioassay. In addition, the estrogenic action of a selective estrogen receptor modulators, bazedoxifene, was not detected by uterotrophic bioassay, whereas that could be detected by *in vivo* imaging of E-Rep mice. Our results indicated that *in vivo* imaging using E-Rep mice is useful for short-term screening assay of xenoestrogens because of detection of the estrogenic actions that could not be detected by uterotrophic bioassay. In this symposium, some examples of evaluation of other potential xenoestrogens using the screening assay system will also be introduced.

Biography

Tsuyoshi Nakanishi, PhD

Professor, Laboratory of Hygienic Chemistry and Molecular Toxicology, Gifu Pharmaceutical University

School Education

1993.3 BPharm in Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Japan
 1995.3 MPharm in Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Japan
 1998.3 PhD Pharm in Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Japan

Employment History

1998.4–2008.3 Assistant Professor, Department of Toxicology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
 2008.4–2018.6 Associate Professor, Laboratory of Hygienic Chemistry and Molecular Toxicology, Gifu Pharmaceutical University
 2018.7– Professor, Laboratory of Hygienic Chemistry and Molecular Toxicology, Gifu Pharmaceutical University

Memberships

- The Japanese Society of Toxicology (Councilor)
- The Japanese Society of Immunotoxicology (Councilor)
- The Japanese Teratology Society (Councilor)
- The Pharmaceutical Society of Japan
- The Japanese Cancer Association
- The Molecular Biology Society of Japan
- The Japanese Society for Hygiene
- Japan Society of Reproductive Endocrinology
- Japanese Society of Food Chemistry
- The Sessile Organisms Society of Japan
- The Endocrine Society

Honors and Prizes

- The JSOT Young Scientist Award 2007
- The JSOT Pfizer Award 2018
- The JSOT JCIA LRI Award 2018
- The PSJ Award for Divisional Scientific Promotion 2018 etc...

S1-4

Evaluation of ecotoxicity using medaka

○ Norihisa Tatarazako

Ehime University

There are millions of chemical substances in the world, and it seems that there are tens of thousands of them used in our daily lives. Ecotoxicity tests have been indispensable for evaluating and managing these diversifying chemical substances. However, in recent years, efficient and reduced toxicity tests have been considered for animal welfare and reduction of test costs. As one of the measures, the Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) has taken the lead in unifying the guidelines for ecotoxicity test methods and standardizing them internationally. In addition, MAD (Mutual Acceptance of Data) idea that the results of tests conducted under the GLP (Good Laboratory Practice) are accepted by both OECD and non-OECD countries is recognized worldwide. Under such circumstances, Japanese medaka is recommended as a test organism in various OECD test guidelines. Specifically, the use of medaka is permitted in No.203, No.210, No.212, No.215, No.229, No.230, No.234, No.240 of the OECD Test Guidelines. Four of these, No.229, No.230, No.234, and No.240, are test methods for endocrine disrupting chemicals. Of particular note is the No.240 “Medaka Extended One Generation Rrproduction Test”, which specializes in medaka fish. Why was medaka, which lives only in Japan and southern Korea, accepted all over the world? Although Japan’s position in the world economy cannot be ignored, I would like to explain it from its biological characteristics.

■ Biography

Norihisa Tatarazako

Professor, Graduate School of Agriculture, National University Corporation, Ehime University

School Education

1982–1986 Department of Forestry, Faculty of Agriculture, The University of Tokyo

1986–1988 Master’s Program in Forestry, Graduate School of Agriculture, The University of Tokyo
Doctorates degree of Agriculture

Employment History

1988–2001 Oji Paper Co., Ltd.

2001–2017 National Institute for Environmental Studies Environmental Risk and Health Research Center

2017– Current position

Memberships

- Vice Chairman of the Environmental Hormone Society
- Vice Chairman of SETAC Japan
- SETAC Asia Pacific Board Member
- Japanese Society of Toxicology: Secretary General
- Japan Environmental Chemistry Society: Councilor

Honors and Prizes

- 2008 Japanese Geotechnical Society Ground Environment Award
- 2014 Japan Society for Environmental Chemistry Academic Award
- 2016 Japan Environmental Chemistry Society Paper Award
- 2016 Japan Environmental Chemistry Society Technology Award
- 2018 Japan Society for Water Environment Academic Award

S2-1

Nonclinical safety assessments of antibody-drug conjugates

○ Kazuyoshi Kumagai

Medicinal Safety Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

Antibody-drug conjugates (ADC) are a promising agent to improve a therapeutic index. Over a hundred clinical trials of ADCs for advanced cancers are on-going and several ADCs have been approved. An ADC is composed of IgG and small molecule (payload) via an appropriate linker and its toxicity is related with each profile and linker technology. Toxicity by ADCs is considered target-dependent uptake or target-independent payload releases in blood and interstitial tissues, or resulted by uptake to non-target expressing cells. The profiles of target expression in normal cells and payload toxicity are useful for risk assessments of ADCs. To date, approved ADCs are against eight different target molecules and three classes of cytotoxic agents: calicheamicin, tubulin polymerization inhibitors, and topoisomerase inhibitors. Safety profiles of ADCs are generally considered target-independent based on the comparable toxicity in each ADC containing the same payload class. The approved ADCs have hemato-, ocular, and hepato-toxicity, and recent ADCs have other issues including lung toxicity. Some target organs of toxicity are associated with target-independent uptake via Fc portions (e.g., FcγR-mediated) and non-specific endocytosis (e.g., micropinocytosis). Engineered IgG to modulate uptakes could be required for next generation of ADCs with a highly cytotoxic payload. In this session, toxicity profiles of the approved ADCs and some examples to modulate Fc functions will be presented.

Biography

Kazuyoshi Kumagai, DVM, PhD, DJCVP, DJSTP, DJST
 Scientist, Medicinal Safety Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

School Education

1997–2003 BA, Veterinary Medical Science, University of Miyazaki
 2010 PhD, Veterinary Medical Science, The University of Tokyo
 2014–2016 Visiting Researcher, Department of Pathobiology and Diagnostic Investigation,
 Michigan State University (Dr. Jack R Harkema Lab)

Employment History

2003– Medicinal Safety Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.
 (2007– Daiichi Sankyo Co., Ltd.)

Memberships

- The Japanese Society of Toxicologic Pathology
- The Japanese Society of Veterinary Science
- The Japanese Society of Toxicology

Honors and Prizes

- 2011 Incentive Award of the Japanese Society of Toxicology
- 2016 Paper of the Year Award of Society of Toxicology
 (Inhalation and Respiratory Specialty Section)

S2-2

Practical points to consider in tissue cross-reactivity studies

○ Etsuko Fujii, Atsuhiko Kato

Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Therapeutic antibodies exert their effects through binding to cells and tissues in the human body, and binding in unintended sites may cause toxic effects. Thus tissue cross-reactivity (TCR) studies are conducted as a part of the safety assessment for therapeutic antibodies. Possible binding sites include the target antigen for the antibody and also off-target binding, and the FDA recommends the use of frozen sections for immunohistochemistry (IHC). IHC is an effective method for comprehensive evaluation of possible binding sites, but there are some issues for its application. As therapeutic antibodies are usually humanized or human antibodies, endogenous immunoglobulin in human tissues can interfere with the assay. Additionally, as therapeutic antibodies are not intended for IHC, it can be difficult to develop an assay. Another problem is, that some antigens are difficult to detect in frozen sections. Such issues can be addressed by the use of a pre-complexing or labeling method, an additional study with an antibody suited for IHC, or with the use of FFPE sections. However, the features of antibodies and antigens are diverse, and it is necessary to design TCR studies according to the features. In this presentation, I would like to introduce some case studies, and propose the practical points to consider for designing a TCR study. As there is ongoing debate on the value of information obtained in TCR studies, I would also like to discuss the significance of TCR data.

■ Biography

Etsuko Fujii

Pathologist, Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

School Education

1999 BA, Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Iwate University

2016 PhD, Department of Veterinary Medical Sciences, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

Employment History

1999–present Pathologist, Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

S2-3

Preclinical safety guideline and risk assessment of oligonucleotide therapeutics

○ Osamu Fueki

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Currently, the mainstream of pharmaceuticals is chemically synthesized so-called small molecule drugs and biotechnology derived macromolecule biopharmaceuticals. But in recent years, interest has been focused on the development of middle molecule drugs. Middle molecule drugs include peptides, antibody fragments, oligonucleotide therapeutics (ONTs), etc. Among these, the development of ONTs is most advanced, and several drugs are already on the market. Due to the novelty of their structure and mechanism of action, there is no specific guideline for ONTs. Among existing guidelines, only ICH S6 (R1) states that *principles outlined in this guidance may also be applicable to oligonucleotide drugs*. Therefore, the safety assessment of ONTs were principally conducted on a case-by-case basis by referring to ICH S6 (R1) guideline. In order to solve this situation, Japanese Research Working Group for the ICH S6 & Related Issues consisted of industry-government-academia members was established to hold discussions. The reports from Evaluation Methods of Clinical Efficacy and Safety of Therapeutic Oligonucleotides team and the Oligo Safety Working Group were referred to the discussion. The consensus of this research working group was issued in March 2020 as *Guidelines for preclinical safety assessment of oligonucleotide therapeutics*. I expect that this presentation will be useful in considering nonclinical safety assessments of ONTs and understanding concept of the guideline.

■ Biography

Osamu Fueki

Senior Scientist (Toxicology), Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

School Education

1983–1987 Department of Biology, Faculty of Science, Kumamoto University

1987–1989 Master's Course, Department of Biology, Graduate School of Science, Kumamoto University

1992–2000 Department of Oncological Pathology, Nara Medical University

Employment History

2000–2004 Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center

2004– Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Memberships

- The Japanese Society of Toxicologic Pathology (Councilor)
- Nucleic Acids Therapeutics Society of Japan (Councilor)

S2-4

Non-clinical antibody/nucleic acid drug development strategy from a clinical perspective

○ Setsuo Hasegawa¹⁾, Akihito Shimoi²⁾

¹⁾Pharmaspur Inc., ²⁾Ina Research Inc.

While the creation of innovative drugs originating in Japan is expected, we are working to support venture drug discovery development. Unlike drug development of the pharmaceutical company type, in venture drug discovery, out-licensing (license out) to a pharmaceutical company is usually set as the goal, not final launching. In addition to data on pharmacological, pharmacokinetic and toxicity studies in nonclinical studies, it is necessary to obtain safety and pharmacokinetic data in early human clinical studies, and if possible, pharmacodynamic data.

In the case of venture drug discovery, there are restrictions on manpower, cost, etc., and it is an urgent issue how to proceed efficiently and quickly while observing regulations. A development strategy from a clinical perspective is desired, which organizes the points required for out-licensing, designs appropriate first-in-human clinical trials, and assembles necessary non-clinical trials. Furthermore, it is essential to promote good communication with the pharmaceutical companies on the introduction (license in) side.

There is a barrier of species difference between nonclinical studies and human clinical trials, which has long been called the valley of death. I would like to propose a bidirectional one-stop approach between nonclinical studies and early exploratory clinical trials.

■ Biography

Setsuo Hasegawa

Representative Director, Pharmaspur Inc.

School Education

1972–1978 Tohoku University School of Medicine

Employment History

1978– Kanto Posts and Telecommunications Hospital

1987– Doctorate Degree, Nippon Medical School (Physiology I)

1991– Assistant Professor, Nippon Medical School (Internal Medicine III, Hematology)

2000– Director, Sekino Clinical Pharmacology Clinic

2013– Representative Director, Pharmaspur Inc.

Memberships

- The Japanese Society of Internal Medicine
- The Japanese Society of Hematology
- The Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutic
- The Pharmaceutical Society of Japan

Others

- 1993–1994 studying abroad, The National Institutes of Health (NIH), United States
- 2010–2015 Visiting Professor, Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital

S3-1

A perspective on DNA adductome analysis for evaluation of carcinogenesis

○ Yukari Totsuka

Department of Cancer Model Development, National Cancer Center Research Institute

It is well known that gene mutations play a major role in the development of cancers. Chemical substances existing in the environment form DNA adducts, which are considered to be triggers inducing mutations in the genome. Therefore, investigating the ability of chemical substances to generate DNA adducts is regarded as one of the ways of predicting carcinogenicity. DNA adductome analysis using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS) allows comprehensive characterization of multiple DNA adducts. We have improved the current adductome with High Resolution Mass Spectrometry (HRAM) to predict the chemical structure of unknown DNA adducts. As a result of HRAM-adductome, a DNA adduct derived from *N*-nitrosopiperidin (NPIP) was found as a characteristic adduct in area with frequent esophageal cancer in China. Therefore, it is suggested that NPIP may contribute to the development of esophageal cancer in this area. Moreover, the HRAM-adductome can be applied as a safety evaluation method for chemical substances. When biospecimens obtained from experimental animals exposed to nanoparticles or 1,4-dioxane were analyzed, multiple adducts related to oxidative stress and inflammation were observed. It can be inferred that the mutagenicity-inducing mechanism of these chemicals is not a direct action but an indirect action through a host reaction. Based on these observations, the toxicity prediction of chemical substances using HRAM-adductome is currently under development.

Biography

Yukari Totsuka

Laboratory Head, Department of Cancer Model Development, National Cancer Center Research Institute

School Education

1987–1991 College of Pharmacy, Nihon University

1991–1993 Graduate School of Meiji Pharmaceutical University

Employment History

1993–1997 Research Staff, Carcinogenesis Division, National Cancer Center Research Institute

1999 Awarded the degree of PhD in Pharmacology

2008– Section Head, Cancer Prevention Basic Research Project, NCCRI

2010– Laboratory Head, Division of Cancer Development Systems, NCCRI

2020– Laboratory Head, Department of Cancer Model Development, NCCRI

Memberships

- The Japanese Environmental Mutagen Society (Board member, Councilor)
- The Japanese Cancer Association (Councilor)
- Asian Association of Environmental Mutagen Societies (AAEMS): Executive Committee member

Honors and Prizes

- 2003 Encouragement Award, The Japanese Environmental Mutagen Society
- 2006 Encouragement Award, The Japanese Cancer Association

S3-2

Safety evaluation of flavoring agents by comprehensive toxicity test using reporter gene transgenic animals

○ Yuji Ishii

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

The *in vivo* mutation assay using a reporter gene transgenic animal is able to assess the mutagenicity taking into account the absorption, distribution, metabolism, and excretion of exogenous chemicals. Especially, *gpt* delta animals having two reporter genes, *gpt* and *red/gam*, can efficiently detect point mutation and deletion mutation, respectively. There were no differences between *gpt* delta animals and its background animals in terms of toxicological response and spontaneous carcinogenicity. Accordingly, a 90-day repeated-dose test using *gpt* delta rats allows us to evaluate not only mutagenicity in the target but also general toxicity. In addition, carcinogenicity in liver also can be predicted by analysis of GST-P positive preneoplastic hepatic foci. Therefore, our comprehensive toxicity test using *gpt* delta rats is expected to accelerate the safety evaluation of chemicals and contribute to the reduction of experimental animals. Since estragole and 3-acetyl-2,5-dimethylthiophene gave rise to safety concerns of flavoring agents in EU, we applied comprehensive toxicity test to the safety evaluation of flavoring agents. In this presentation, I will introduce the results of comprehensive toxicity tests for alkenylbenzen, furan derivatives and acetamide. Furthermore, in addition to the examples incorporated comprehensive DNA adduct analysis and liver micronucleus test, the usefulness and future prospects of this test will be discussed.

■ Biography

Yuji Ishii

Section Chief, Division of Pathology, Biological Safety Research Center, National Institute of Health Sciences

School Education

1998–2002 Department of Analytical Chemistry, Hoshi University

2002–2004 Master's Course, Department of Analytical Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

2004–2007 Doctoral Course, Department of Analytical Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hoshi University

Employment History

2007–2009 Post-doctoral Researcher, Division of Pathology, National Institute of Health and Sciences

2009–2012 Researcher, Division of Pathology, National Institute of Health and Sciences

2012–2017 Senior Researcher, Division of Pathology, National Institute of Health and Sciences

2017– Section Chief, Division of Pathology, National Institute of Health and Sciences

Memberships

- The Japanese Environmental Mutagen Society (Councilor)

Honors and Prizes

- 2012 JSTP Best Award
- 2014 JSTP Excellent Award
- 2016 Pfizer Highly Cited Paper Award
- 2019 JEMS Incentive Award

S3-3

Studies on the characterization of *in vivo* markers of genotoxic or nongenotoxic carcinogens from the early stages of treatment

○ Yuko Ito^{1,2)}, Kota Nakajima^{1,2)}, Yasunori Masubuchi^{1,2)}, Satomi Kikuchi¹⁾, Fumiyo Saito³⁾, Yumi Akahori³⁾, Toshinori Yoshida¹⁾, Makoto Shibutani¹⁾

¹⁾LVP, TUAT, ²⁾UGSVS, Gifu Univ., ³⁾CERI

Evaluation of chemical carcinogenicity is crucial for assessment of chemical safety. However, standard carcinogenicity bioassays are time-consuming and costly. Therefore, the development of new and rapid means for evaluation or prediction of the carcinogenic potential of chemicals is necessary for efficient detection of carcinogens. The present study approached by means of the two aspects to explore *in vivo* markers of genotoxic and nongenotoxic hepatocarcinogens from the early stages of treatment in the liver. One is DNA methylation, which is one of the epigenetic regulatory mechanism of gene expression, and the other is reprogramming of energy metabolic pathways toward carcinogenesis.

As a result, we identified 4 genes, *Ldlrad4*, *Proc*, *Cdh17* and *Nfia*, as potential *in vivo* epigenetic markers of nongenotoxic hepatocarcinogens from the early stages of treatment. Among them, LDLRAD4, a negative regulator of TGF β signaling, and PROC, a molecule participating in p21^{WAF1/CIP1} upregulation by activation, were found to play a role for development of preneoplastic lesions produced by nongenotoxic hepatocarcinogens. With regard to the approach on the reprogramming of metabolism toward carcinogenesis, we found that there are differential responses between genotoxic and nongenotoxic hepatocarcinogens on reprogramming of energy metabolic pathways toward carcinogenesis in liver cells from the early stage of hepatocarcinogen treatment.

Biography

Yuko Ito, DVM, PhD, DJSTP, DJCVP

Pathology Group, Discovery Technology Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

School Education

2004–2010 School of Veterinary Medicine, Azabu University

2017–2020 Doctoral Course, Pathogenetic Veterinary Science, United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

Employment History

2010–2017 Department of Drug Safety Research, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

2020– Pathology Group, Discovery Technology Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Honors and Prizes

- 2014 JTP Incentive Award
- 2018 Excellent Award, 34th Annual Meeting of JSTP
- 2019 JTP Best-Paper-of-the-Year Award

(Original Article)

- Ito Y, Nakajima K, Masubuchi Y, Kikuchi S, Saito F, Akahori Y, Jin M, Yoshida T, Shibutani M. Expression Characteristics of Genes Hypermethylated and Downregulated in Rat Liver Specific to Non-genotoxic Hepatocarcinogens. *Toxicol Sci.* 2019. 169(1): 122–136.
- Ito Y, Nakajima K, Masubuchi Y, Kikuchi S, Saito F, Akahori Y, Jin M, Yoshida T, Shibutani M. Differential responses on energy metabolic pathway reprogramming between genotoxic and non-genotoxic hepatocarcinogens in rat liver cells. *J Toxicol Pathol.* 2019. 32(4): 261–274.
- Ito Y, Nakajima K, Masubuchi Y, Kikuchi S, Okano H, Saito F, Akahori Y, Jin M, Yoshida T, Shibutani M. Downregulation of low-density lipoprotein receptor class A domain-containing protein 4 (*Ldlrad4*) in the liver of rats treated with nongenotoxic hepatocarcinogen to induce transforming growth factor β signaling promoting cell proliferation and suppressing apoptosis in early hepatocarcinogenesis. *J Appl Toxicol.* 2020. 40(11): 1467–1479.

S3-4

Establishment of liver carcinogenicity evaluation scheme for chemical substances subject to Japan Chemical Substances Control Law

○ Min Gi¹⁾, Shugo Suzuki²⁾, Masaki Fujioka²⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hideki Wanibuchi²⁾

¹⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka City University Graduate School of Medicine,

²⁾Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine

Monitoring chemical substances and priority evaluation chemical substances are regulatory categories of chemicals under Japan Chemical Substances Control Law. Monitoring chemical substance are confirmed to be persistent and highly bio-accumulative, however, long-toxicity is unknown. Priority evaluation chemical substances are prioritized for assessment due to their potential risks of long-term toxicity to human health or the environment. There are concerns about their impact on human health, and in particular, carcinogenicity. As current experimental methods used to evaluate carcinogenicity are often time-consuming and expensive, there is a great need to develop short-term and comprehensive animal models for risk assessment. Since liver is the most frequent target site for carcinogenicity of chemicals, we are aiming to establish short systems that can detect liver carcinogenicity with high accuracy. We will present our recent work on the development of “Ultra-short-term rat model for detecting genotoxic hepatocarcinogens” using expression data of marker genes 24 hours after single administration of the test chemicals and “Short-term rat model for detecting nongenotoxic hepatocarcinogens” using the expression data of marker genes in a 28-day repeated oral administration study. We showed that our gene expression-based classification models can discriminate genotoxic and nongenotoxic hepatocarcinogens from other chemicals and are useful for rapid detection of hepatocarcinogens.

■ Biography

Min Gi

Associate Professor/Research Professor, Department of Environment Risk Assessment, Osaka City University Graduate School of Medicine

School Education

1988–1993 China ShenYang Medicine College

1997–2001 Doctoral Course, Department of Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine

Employment History

2001–present Osaka City University Graduate School of Medicine

2002–2004 University of Nebraska Medical Center

Memberships

- The Japanese Society of Toxicologic Pathology (Councilor)
- The Japanese Society of Toxicology (Councilor)
- The Japanese Society of Pathology (Councilor)
- Japanese Cancer Association (Councilor)

W-1

Current status of peer review and pathology reports in Japan

○ Takeshi Watanabe

Drug Safety Research and Evaluation, Takeda Pharmaceutical Company Limited

Histopathological evaluation is one of the key endpoints of a toxicology study, and the results obtained therein can have a significant impact on the results and conclusions of the study. On the other hand, since the histopathological evaluation is relied on the professional expertise of each pathologist, peer review process whereby the opinion from the other pathologists can be confirmed, has been implemented at many facilities with the aim of ensuring the quality and accuracy of the histopathology data. Peer reviews are performed in accordance with the best practices recommended by regulatory authorities and societies of toxicologic pathology. In this presentation, speaker will introduce the processes how sponsor's peer review is planned, performed and recorded by a Japanese pharmaceutical company to show an example of peer review process in Japan. Regarding the pathology reports, unlike in the United States and Europe, where pathology reports themselves are defined as pathology raw data, it is likely that each facility has its own way of preparing and handling pathology reports in Japan, for instance, whether pathology report should be prepared, what should be described in pathology reports, and whether pathology report should be attached to the final report. Therefore, speaker will also introduce an example how pathology reports are currently prepared and handled in Japan.

■ Biography

Takeshi Watanabe

Director, Drug Safety Research and Evaluation, Takeda Pharmaceutical Company Limited

School Education

1985–1989 Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, Kyoto University

1989–1991 Graduate School of Agricultural Sciences, Kyoto University

Employment History

1991– Drug Safety Research and Evaluation, Takeda Pharmaceutical Company Limited

Memberships

- The Japanese Society of Toxicologic Pathology (Councilor)
- The Japanese Society of Toxicology
- The Japanese Society for Regenerative Medicine

W-2

Review of the FDA guidance on Pathology Peer Review in Nonclinical Toxicology Studies (2019) and practice of pathology peer review in the pharmaceutical industry in the U.S.

○ Takayuki Tsuchiya

Merck & Co., Inc.

The pathology peer review (PPR) process has been a frequent topic for discussion in the last decade between regulatory bodies and scientific societies since each national region started to form informal to formal procedures of PPR. OECD released “The draft Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology” in 2010, and was finalized in 2014. In 2019, FDA issued a guidance “Pathology Peer Review in Nonclinical Toxicology Studies: Questions and Answers - Guidance for Industry” and has been opened for public comment. The contents of the FDA guidance generally adhere to the guidance by OECD with some complementary items. Important items that may be impactful for PPR practice in industries in the guidance include: 1) documentation and retention of records pertinent to peer review process and 2) procedures to assure that the study pathologist’s interpretive findings are not unduly influenced during the PPR process. Concurrently, the use of digital pathology for primary histopathology diagnoses or PPR has been accelerated in our practice due to recent FDA guidance “Enforcement Policy for Remote Digital Pathology Devices During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Public Health Emergency (April 2020)”. The author will review some key items from the draft FDA guidance and provide the author’s points of view along with our current PPR practice as examples of pharmaceutical industries in the US.

■ Biography

Takayuki Tsuchiya, DVM, PhD, DACVP

Executive Director, Pathology, Safety Assessment, West Point, Merck & Co., Inc.

School Education

1985–1991 Faculty of Veterinary Medicine, Nippon Veterinary and Life Science University, Tokyo
2005 PhD, Course of Veterinary Science, Azabu University

Employment History

1991.4–2004.12 Research Scientist, Toxicology Laboratory, Mitsubishi Kasei Corporation (current Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation)
2005.1–2009.6 Senior Research Pathologist, Pathology, Safety Assessment, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd. (current MSD)
2009.7–2016.9 Senior Principal Scientist, Pathology, Safety Assessment, West Point, Merck & Co., Inc.
2016.10–2020.9 Director, Pathology, Safety Assessment, West Point, Merck & Co., Inc.

Certificates

- 1991 License of Veterinarian
- 1998 Diplomate, Japanese College of Veterinary Pathologist
- 1998 Diplomate, Japanese Society of Toxicologic Pathologist
- 2004 Diplomate, Japanese Society of Toxicology
- 2013 Diplomate, American College of Veterinary Pathologists

Memberships

- 1992 Member, The Japanese Society of Toxicologic Pathology
- 1999 Member, The Japanese Society of Toxicology
- 2003 Member, The Japanese Society of Veterinary Science
- 2009 Member, The Society of Toxicologic Pathology
- 2013 Member, The American College of Veterinary Pathologists
- 2015 Member, The Society of Toxicology

W-3

Possibility of utilization of digital images/whole slide images in nonclinical safety assessment and GLP studies

○ Etsuko Ohta

Global Drug Safety, Eisai Co., Ltd., Japan

In clinical setting, to provide high-quality pathologic diagnosis, the need for remote pathological diagnosis using Digital Images/Whole Slide Images (WSI) (digital pathology) has increased, and the 2018 revision of medical fees has made digital pathology covered by insurance. In the field of toxicologic pathology, pathologists are also required to provide rapid and high-quality diagnosis to identify the toxicity profiles of various drugs and chemicals with diverse targets and modalities. For expedient and accurate evaluation of a large number of slides, not only education but also timely discussion by sharing cases and experiences with peer reviewers and consultants are essential. By obtaining WSI, specimens can be observed concurrently by multiple people in different locations. Digital pathology improves diagnosis by enabling annotations and comments to be shared. Obtained WSIs also allow as build searchable historical control materials and AI-based support which can be incorporated to the diagnostic process. Implementation IT-based diagnostic support can improve the efficiency and quality of diagnosis. At present, use of WSI for primary observation in GLP studies is not approved by regulatory authorities. However the use of WSI for discussion and non-GLP peer reviews has begun. In this presentation, examples of current status and issues of the use of WSI and AI based support in the pathologic diagnosis and possibility of improvement toxicological pathology will be discussed.

Biography

Etsuko Ohta

Principal Scientist, Head of Pathology Examination, Biopharmaceutical Assessment Core Function Unit, Global Drug Safety, Eisai Co., Ltd., Japan

School Education

1996 BS, Dept. of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, The University of Tokyo, Japan

2000 PhD (veterinary medicine), Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

Employment History

2000–2009 Scientific Investigator, Pathology-Clinical Pathology, Safety Assessment, Tsukuba Research Institute, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd., Japan

2009–2012 Scientist, Tsukuba Drug Safety, Global Drug Safety, Biopharmaceutical Assessment Core Function Unit, Eisai Co., Ltd., Japan

2012– Principal Scientist, Global Drug Safety, Biopharmaceutical Assessment Core Function Unit, Eisai Co., Ltd., Japan

Memberships

- The Japanese Society of Toxicologic Pathology (Councilor)
- Japanese Society of Veterinary Science
- Japanese College of Veterinary Pathologists
- Japanese Association of Laboratory Animal Science
- The Japan Society of Hepatology

W-4

The INHAND and SEND CT terminology and terminology unification for use by JSTP

○ Katsuhiko Yoshizawa^{1,2)}

¹⁾Mukogawa Women's University, ²⁾International Terminology Committee, JSTP

INHAND is the international glossary of toxic pathology which was established as a joint project of the STP, BSTP, ESTP, and JSTP. The nomenclature terminology for the rodent has been reviewed by working groups for each organ system and has already been published. Further, the terminology has been revised due to differences in terms for each organ, and was republished on goRENI, version 3.14 in November 2019. The pathology terminology for the dog, monkey, rabbit, mini-pig, and fish is also under consideration, and is scheduled to be completed by 2020/2021. The toxicological data for drugs submitted to the FDA is required to be submitted as a data file in the format of Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND). The terminology for SEND, a glossary called SEND Controlled Terminology (SEND CT), has been published, and FDA data submission requires the use of this SEND CT. This glossary is handled by a SEND team in the CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium), and that team cooperates with the INHAND-GESC of STP. The number of registered terms is still small, includes many terms that do not exist in INHAND, and there are other terms that need to be considered; so it may be a glossary that needs additions and adjustments. The JSTP is currently trying to create a searchable Excel file for pathology diagnostic terminology that includes INHAND, SEND CT, and other commonly used diagnoses with plans to release it to JSTP members in near future.

■ Biography

Katsuhiko Yoshizawa

Professor, Department of Innovative Food Sciences, School of Food Sciences and Nutrition, Mukogawa Women's University

School Education

1984–1987 Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tottori University

1987–1989 Master's Course, Department of Veterinary Science, Graduate School of Agriculture, Tottori University

Employment History

1989–2009 Drug Safety Research Laboratories, Astellas Pharmaceutical Co., Ltd.

2009–2017 Assistant Professor, Pathology II, Department of Medicine, Kansai Medical University

2017–2020 Professor, Department of Food Sciences and Nutrition, School of Human Environmental Sciences, Mukogawa Women's University

2020–present Professor, Department of Innovative Food Sciences, School of Food Sciences and Nutrition, Mukogawa Women's University

Memberships

- The Japanese Society of Toxicologic Pathology (Board member, Councilor)
- The Japanese Society of Toxicology (Councilor)
- The Japanese College of Veterinary Pathology (Board member, Councilor)

W-5

“SENDing” pathological terms

○ Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Haruko Koizumi¹⁾, Shin-ichi Horikawa¹⁾, Konomi Iino¹⁾, Shin-ichi Sato¹⁾, Takayuki Anzai^{2,3)}, Hijiri Iwata⁴⁾

¹⁾Ina Research Inc., ²⁾Showa University School of Medicine, ³⁾PDS Pathology Data Systems,

⁴⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.

SEND (Standard for Exchange of Nonclinical Data) is a standard for nonclinical data for drug applications required by the FDA, and the data should be created according to SEND Implementation Guide (SEND IG) developed by CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium). The latest version of IG is 3.1 (SENDIG v3.1) as of today, and it is applied for study types such as single and repeated dose toxicity, carcinogenicity, and GLP TK study. The data should be subdivided and populated into specified “domains”. Especially for pathological data that is descriptive, it is required to select base pathological processes from SEND CT (Controlled Terminology) when creating SEND data. In addition, it should be explained in nSDRG (Nonclinical Study Data Reviewer’s Guide) for base pathological processes that are not in the list of CT. As for the rules when selecting pathological terms for base pathological processes, there are 2 points of view that present pathologists on the field with a choice; CDISC essentially makes it compulsory to map into CT while the Society of Toxicologic Pathology recommends using INHAND for SEND data. This workshop introduces mapping method and pathological terms we currently use in this transition period of SEND using specific cases.

■ Biography

Hirofumi Hatakeyama

Director, Pathology & Clinical Laboratory Department, Ina Research Inc.

School Education

1995–2001 Department of Veterinary Medicine, Faculty of Dairy, Rakuno Gakuen University

Employment History

2001– Japan Food Research Laboratories Tama Laboratory

2006– Ina Research Inc.

Memberships

• The Japanese Society of Toxicologic Pathology (Councilor)

Honors and Prizes

• 2011 JTP Incentive Award

INHAND terminology in the SEND era: How is it working to date

○ Charlotte M. Keenan

C.M. Keenan ToxPath Consulting

The INHAND Proposal (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions) was initiated in 2005. STP and European Society of Toxicologic Pathology (ESTP), along with Registry of Industrial Toxicology Animal-data (RITA), established a collaborative process to review, update, and harmonize existing nomenclature documents and databases. The British Society of Toxicologic Pathology (BSTP) and the Japanese Society of Toxicologic Pathology (JSTP) joined the project in 2006, making this a truly global initiative. Representatives from the Food and Drug Administration (FDA) have indicated an interest in using microscopic pathology terminology developed by INHAND because the terms are developed by experts and are published in peer-reviewed journals. INHAND GESC representatives attend meetings with representatives of FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC), and National Cancer Institute (NCI) Enterprise Vocabulary Services (EVS) to assist with incorporating INHAND terminology as preferred terminology for SEND (Standard for Exchange of Nonclinical Data) submissions to the FDA. To date there has been wide acceptance of INHAND nomenclature, based on input from industry and government toxicologists as well as information technology specialists. Examples of harmonized terminology, how it can be accessed, and how it can be mapped to SEND controlled terminology will be provided.

■ Biography

Charlotte M. Keenan, V.M.D., Dipl ACVP, Fellow IATP

Current position

Principal Consultant, C.M. Keenan ToxPath Consulting

Areas of expertise

Inhalation toxicity and pathology, nomenclature, use of historical control data, pathology peer review and pharmaceutical product development

Dr. Keenan received her veterinary degree (V.M.D.) from the University of Pennsylvania, School of Veterinary Medicine and completed her residency training in the US Army Medical Corps at the Walter Reed Army Institute of Research. Her research projects included visceral leishmaniasis and hepatitis A, along with management of the Institute's clinical pathology and histology laboratories.

She worked in contract pathology at Hazleton Laboratories prior to joining the Dupont company at Haskell Laboratory. Since 1988 she has worked in the pharmaceutical industry in toxicologic pathology and product development at Merck Research Laboratories, Johnson and Johnson Research and Development, Adolor Corporation, and GlaxoSmithKline and is currently an independent consultant. Charlotte has, in addition to regular duties as an anatomic pathologist, planned and executed discovery and development projects, along with designing and/or directing investigations in pathology in support of product development in compliance with all regulatory guidelines. In several of her positions she has had the opportunity to prepare regulatory documents and to interact with regulatory authorities on compound-related issues.

Charlotte is a diplomat of the American College of Veterinary Pathologists. Charlotte has been an active member of the Society of Toxicologic Pathology serving as Newsletter Editor, Associate journal editor, member of SSNDC committees, President (1999–2000) and is currently Chair, INHAND Global Editorial Steering Committee. She is also a Fellow of the International Academy of Toxicologic Pathologists.



Abstracts

General Presentation G1 ~ G68

An asterisk on a presentation number indicates that its first author is younger than 40 years old, and a candidate of the annual meeting president's award.

G-1*

Developmental exposure to ethanol reversibly affects postnatal hippocampal neurogenesis and reduces synaptic plasticity as a late effect after maturation in rat

○ Yasunori Takahashi^{1,2)}, Risako Yamashita¹⁾, Satomi Kikuchi^{1,2)}, Hiromu Okano^{1,2)}, Kazumi Takashima^{1,2)}, Ryota Ojira^{1,2)}, Toshinori Yoshida^{1,2)}, Makoto Shibutani^{1,2)}

¹⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

²⁾Cooperative Division of Veterinary Sciences, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology

[Background] We have reported that hippocampal neurogenesis is a sensitive endpoint of developmental neurotoxicity. While developmental exposure to ethanol (EtOH) is known to induce cognitive impairment and brain abnormalities in rodent models, pathological mechanism on neurotoxic effects is not clear. In this study, we investigated the effect of developmental exposure to EtOH on hippocampal neurogenesis in rats.

[Methods] Maternal animals were administered 0, 10, or 12.5% (v/v) EtOH via drinking water from gestational day 6 to postnatal day (PND) 21, and offspring were examined by immunohistochemistry and qRT-PCR on PND 21 and PND 77.

[Results] On PND 21, granule cell lineages revealed increases of SOX2⁺ cells and PCNA⁺ proliferating cells and decrease of DCX⁺ cells by EtOH-exposure. In the hilus, GFAP⁺ astrocytes and somatostatin⁺ or calretinin⁺ GABAergic interneurons were increased, but reelin⁺ interneurons tended to be decreased. On PND 77, c-FOS⁺ granule cells, as well as expression of synaptic plasticity-related genes and AMPA receptor genes, were decreased.

[Discussion] Developmental EtOH exposure transiently promoted proliferation of type-2a neural progenitor cells, suggesting an involvement of calretinin⁺ interneuron signaling promoting neurogenesis. EtOH also transiently inhibited progenitor cell differentiation into postmitotic granule cells suggesting an involvement of decreased reelin signal. Also, suppression of synaptic plasticity was suggested as a late effect.

G-2

Effects of α-glycosyl isoquercitrin on disruptive neurogenesis caused by developmental exposure to valproic acid in rats

○ Kazumi Takashima^{1,2)}, Satomi Kikuchi^{1,2)}, Hiromu Okano^{1,2)}, Yasunori Takahashi^{1,2)}, Ryota Ojira^{1,2)}, Risako Yamashita¹⁾, Mihoko Koyanagi³⁾, Toshinori Yoshida^{1,2)}, Makoto Shibutani^{1,2)}

¹⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

²⁾Cooperative Division of Veterinary Sciences, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology,

³⁾San-Ei Gen F.F.I., Inc.

[Purpose] This study investigated the effect of α-glycosyl isoquercitrin (AGIQ) as an antioxidant on a rat valproic acid (VPA)-induced autism model with regard to hippocampal neurogenesis. [Methods] Pregnant rats were divided into groups of vehicle controls, VPA-alone, VPA+0.25% AGIQ, and VPA+0.5% AGIQ. Dams were administered VPA by a single intraperitoneal injection at 500 mg/kg on gestational day 12. AGIQ was dietarily administered to dams from 13th day of gestation to 21st day after delivery (PND 21), and to pups thereafter. [Results] On PND 21, the numbers of SOX2⁺ cells and DCX⁺ cells in the subgranular zone/granule cell layer decreased with VPA-alone compared with vehicle controls. In the hilus of the dentate gyrus, the numbers of SST⁺ cells and CALB2⁺ cells increased. AGIQ increased the number of DCX⁺ cells at both doses, and hilar reelin⁺ cells at 0.5% as compared with VPA-alone. On PND 63, neurogenesis markers were unchanged with VPA. [Discussion] VPA injection suppressed neurogenesis targeting type 2a and type 3 neural progenitor cells in early postnatal life. Because the increase in SST⁺ cells suggested a compensatory response and the CALB2⁺ cells play role in regulating the function of inhibitory neurons, the increase in CALB2⁺ cells was suggested to be associated with the increase in SST⁺ cells. On the other hand, AGIQ alleviated VPA-induced disruptive neurogenesis through amplification of neural progenitor cells due to increased reelin signals.

G-3*

Validation of histopathological examination techniques of the peripheral nervous system using rats

○ Tomoaki Tochitani, Yumi Tateishi, Takashi Hashimoto, Akihisa Ikeno, Mami Kouchi, Yuta Fuji, Yuka Yoshino, Izumi Matsumoto, Kazuhiro Chihara, Izuru Miyawaki

Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd.

[Background] STP published a position paper in 2018 regarding histopathological examination of the peripheral nervous system (PNS). For the more detailed examination, the techniques needed must be validated beforehand. Here, we conducted a validation study of non-routine examination techniques using rats.

[Materials and Methods] Male SD rats were dosed intraperitoneally with 4 mg/kg of oxaliplatin twice a week for 4 weeks. Thirty-one days after the first dose, the rats were euthanized under anesthesia by perfusion with 4% paraformaldehyde, and the dorsal root ganglion (DRG: L4–L5), sciatic and tibial nerves, and hindpaw planter skin were collected. For the DRG and sciatic and tibial nerves, HE-sections were prepared. For the sciatic nerve, semi-thin sections stained with toluidine blue were also prepared. All the specimens were examined microscopically, and image analysis was performed on the DRG and sciatic nerve. For the plantar skin, immunostaining for PGP9.5 was done, and the intraepidermal nerve fibers are being analyzed.

[Results] In the oxaliplatin-treated rats though no changes were obvious on microscopic examination, image analysis showed a low neuronal area in the DRG and a high G-ratio in the sciatic nerve.

[Conclusion] Using non-routine techniques, we could detect subtle changes in the rat PNS. In actual non-clinical studies, depending on the toxicity of concern, subjected tissues must be properly selected and examined using validated techniques.

G-4*

Protective effect of AGIQ on hippocampal neurogenesis in LPS-induced developmental neuroinflammation model

○ Hiromu Okano^{1,2}, Satomi Kikuchi^{1,2}, Kazumi Takashima^{1,2}, Yasunori Takahashi^{1,2}, Ryota Ojira^{1,2}, Mihoko Koyanagi³, Toshinori Yoshida^{1,2}, Makoto Shibutani^{1,2}

¹Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

²Cooperative Division of Veterinary Sciences, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology,

³San-Ei Gen F.F.I., Inc.

[Purpose] This study investigated the modifying effect of α -glycosyl isoquercitrin (AGIQ), an antioxidant, on LPS-induced disruptive hippocampal neurogenesis in rats. [Methods] AGIQ was dietarily administered to dams from gestational day 18 to day 21 after delivery (PND 21), and then to offspring thereafter. Offspring were i.p. injected with 1 mg/kg LPS on PND 3. [Results] On PND 21, LPS decreased NeuN⁺ mature granule cells, but 0.5% AGIQ recovered them. LPS also decreased PVALB⁺ and GAD67⁺ interneurons in the hilus of the dentate gyrus, but AGIQ tended to recover them. On PND 77, LPS decreased DCX⁺ granule cell lineages and increased subgranular zone PCNA⁺ cells and hilar GAD67⁺ interneurons, and 0.5% AGIQ tended to recover DCX⁺ and PCNA⁺ cells. LPS increased Iba1⁺ microglia, CD68⁺ M1 microglia and GFAP⁺ astrocytes in the hilus on PND 21, but AGIQ tended to recover them. LPS also increased CD163⁺ M2 microglia, and 0.5% AGIQ further increased them. On PND 77, glial populations were unchanged the number in any group. [Discussion] Neonatal LPS injection disrupted neurogenesis by inducing neuroinflammation during early postnatal life; however, neuroinflammation ceased after maturation. The decrease in interneuron populations on weaning suggested the cause of suppressed neurogenesis after maturation. AGIQ exposure exerted an anti-inflammatory effect by accelerating the transition of microglial population from M1 to M2 for ameliorating disruption of neurogenesis on weaning.

G-5*

Histopathological evaluation of murine intranasal infection model of nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease

○ Minako Tajiri¹, Takayo Haruna², Sayaka Hirukawa², Emi Kashiwagi¹, Yoshiji Asaoka¹, Miho Mukai¹, Ryo Obara¹, Kenji Koyama¹, Mikinori Torii¹

¹Laboratory for Drug Discovery and Development, Shionogi & Co., Ltd.,

²Laboratory for Drug Discovery and Disease Research, Shionogi & Co., Ltd.

NTM lung disease, which is characterized by granulomatous lesion, is mainly caused by inhalation of NTM-containing aerosol. In this research, we developed intranasal infection model which is similar to clinical infection route, and pathologically evaluated its usefulness.

[Materials and Methods] Study 1: C57BL/6J mice were inoculated intranasally or intravenously with laboratory strains derived from clinical isolates. Study 2: C57BL/6J and BALB/c mice were inoculated intranasally with *Mycobacterium (M.) avium* 101 and *M. avium* A5. The lung CFU and pathological change were evaluated at 8 to 12 weeks after infection in these studies.

[Results] Study 1: High CFU count and severe pathological lesion were noted in the lungs of mice infected intranasally compared to those infected intravenously. In only intranasal infection, multifocal granulomatous inflammation was observed. Study 2: In mice infected *M. avium* 101, multifocal granulomatous inflammation, mainly consisted of macrophages, was observed. In mice infected *M. avium* A5, dominant lesion was lymphocytic inflammation, and granuloma surrounded by many lymphocytes was also observed.

[Conclusion] Intranasal infection mice indicated severe pulmonary granulomatous inflammation due to the high lung CFU count, and the different pathological features were noted depending on the mycobacterial strain. These results suggest that this model is useful for research of NTM lung disease which shows diverse pathological change in clinical practice.

G-6*

Histopathological changes of mouse normal lung-derived organoids after repeated exposures to acrylamide

○ Yuta Irisawa¹, Akihiro Hirata¹, Hiroki Sakai¹, Toshio Imai²

¹Laboratory of Veterinary Pathology, Gifu University, ²Department of Cancer Model Development, National Cancer Center Research Institute

[Introduction] It has been reported that the subcutaneous injection of organoids derived from murine normal tissues, exposed to chemical carcinogens *in vitro*, into nude mice generates tumor-like lesions, suggesting the potential applicability in carcinogenicity assessment of chemicals. However, a recent study showed that the tumor-like lesions were not induced by injection of lung organoids exposed to a genotoxic carcinogen acrylamide (AA). In this study, we investigated whether there are any histopathological changes in mouse normal lung-derived organoids after repeated AA exposures. [Materials and Methods] Organoids derived from the lung of wild-type mice were dissociated into single cells by enzymatic treatment. The dissociated cells were seeded on Matrigel and incubated in culture medium containing 0, 0.28, 1.4 mM AA and S9 mix for 24 hours. After removing AA-containing medium, the treated cells were covered with an additional Matrigel and overlaid with the medium to resume 3D culture. AA exposures were repeated three times after passaging of the organoids. After the third treatment, the organoids were cultured and grown for histopathological analysis and tumorigenicity assays in nude mice. [Results] Histopathological analysis revealed that there were multi-layered changes in the AA-treated organoids and the higher concentration of AA induced more severe change. Subcutaneous nodules were not formed by the injection of AA-treated organoids in nude mice.

G-7*

Histopathological evaluation in doxorubicin-induced cardiotoxicity model mouse

○ Yasuaki Oishi, Fumiyuki Nakane, Maki Takahashi, Hiroyuki Saito, Kumiko Kitta, Miyuki Takao, Suguru Hanari, Akiko Noguchi, Sumiko Okuda, Atsuko Ichikawa, Akihiro Kanno, Yasuki Akie

CMIC Pharma Science Co., Ltd.

[Background and Aim] In recent years, clinical investigators have been interested in cardiovascular disorders caused by molecularly targeted drugs. In order to development of cardiotoxicity assessment method, we performed the cardiotoxicity study in mice induced by doxorubicin, an anthracycline anticancer drug.

[Materials and Methods] Doxorubicin 5 mg/kg was administered intravenously to 11-week-old male C57BL/6J mice once a week for 5 weeks. Electrocardiogram and echocardiography under anesthesia on the 2nd, 4th, and 5th weeks of administration, blood biochemical examination, measurement of cardiac ATP level after necropsy, and histopathological examination in the heart were performed.

[Results] Echocardiography showed decreased cardiac function throughout the administration period, a high blood CK level, and a high cardiac ATP level was observed, but no obvious changes were noted in the electrocardiogram. In the histopathological examination, myocardial vacuolation, myofibrillar degeneration, and fibrosis between myocardial fibers mainly in the left ventricular papillary muscle were noticed in the heart. In the presentation, we will also report results of the measurement of myocardial injury biomarker and the expression analysis of cardiac apoptosis-related molecules.

G-8*

Comparison of ion channel gene expression in the sinoatrial node and right atrial cardiomyocytes of the dog and monkey

○ Tomoya Sano, Hironobu Yasuno, Takeshi Watanabe

Takeda Pharmaceutical Company Limited

There is limited data on the gene expression profile of ion channels in the sinoatrial node (SAN) in dogs and monkeys. In this study, the expression of mRNA of various ion channels in the SAN of dogs and monkeys were examined using RNAscope[®], in situ hybridization, and was compared with those of the right atrium (RA) of each species. The regional specific Cav1.3, L-type voltage gate Ca²⁺ channel, and HCN4, hyperpolarization activated cyclic nucleotide gated potassium channel 4, mRNAs expression was demonstrated in SAN cardiomyocytes of both dogs and monkeys. Additionally, the HCN1 gene in dogs was expressed only in SAN cardiomyocytes. The gene expression profile of T-type voltage gate Ca²⁺ channels (Cav 3.1 and 3.2) in SAN and RA are completely different between dogs and monkeys. Dog hearts only expressed Cav3.2 and the expression score was comparable in SAN and RA. On the other hand, Cav 3.1 was detected in monkeys, and the expression of this gene in SAN was slightly higher than in RA. Although the Kir3.1, a voltage gated potassium channel, and sodium/calcium exchanger 1 gene in dogs were equally expressed in both SAN and RA, the expression of these genes in SAN of monkey were slightly higher than in RA.

In this study, we demonstrated SAN specific expression patterns using RNAscope[®], and understanding the difference between gene expression patterns in dogs and monkeys could be useful to explain the effect of pacemaking and/or hemodynamic effects in nonclinical studies.

G-9

Molecular pathological analyses of calcified atherosclerosis in *ApoE*-knockout mice

○Masa-aki Shibata¹⁾, Ryo Takahashi¹⁾, Asuka Takei²⁾, Chinatsu Shiraoka¹⁾, Yoichi Kondo¹⁾

¹⁾Department of Anatomy and Cell Biology, Osaka Medical College, ²⁾Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Osaka Medical College

Plaque calcification is frequently observed as an advanced atherosclerotic lesion. Therefore, understanding the relationship between calcified lesions and unstable plaques is clinically important. [Methods] Calcified plaques in atherosclerosis of *ApoE*-knockout (*ApoE*-KO) female mice fed normal diet were analyzed by immunohistochemistry for expression of osteoblast differentiation factors (BMP-2/4 and RUNX2) and an osteoblast marker (osteonectin). In addition, normal aorta and atherosclerotic lesions from formalin-fixed paraffin embedded sections were obtained by a laser microdissection, and *Runx2* was analyzed by a real-time RT-PCR. [Results] BMP-2, but not BMP-4, was expressed specifically in smooth muscle cells of normal aorta. Expression of BMP-2/4 was elevated in both atherosclerotic plaques and neighboring smooth muscle cells but was markedly decreased in the areas of ossification/chondrification. In real-time RT-PCR analysis, *Runx2*, a downstream target of BMP signaling pathway, was expressed in normal aorta, and relative levels of *Runx2* were significantly elevated in atherosclerotic lesions compared with the normal aorta. Double immunofluorescence staining for RUNX2 and osteonectin showed many osteoblasts expressing RUNX2 in early and progressive lesions, but the calcified lesions were mainly composed of osteoblasts without RUNX2 expression. [Conclusions] Pathogenesis of the calcification in atherosclerosis of *ApoE*-KO mice may be closely related to bone formation.

G-10

Histopathological changes of rat incisors induced by 28-day oral administration of cyclophosphamide

○Hiroko Kokoshima, Yuki Tomonari, Yutaka Nakahara, Takuya Doi

LSI Medience Corporation

[Background] Cyclophosphamide (CY) is an alkylating agent widely used as an antineoplastic drug. It is known that early histopathological changes of rat incisors occur after a single dosing of CY. In this study, rat incisors after a 28-day repeated dosing of CY were examined histopathologically. [Materials and Methods] CY was orally administered to six-week-old male and female Crl:CD(SD) rats at dosage levels of 0, 4, and 10 mg/kg/day for 28 days. All animals were necropsied at the end of the dosing period and their left maxillary incisors were examined histopathologically. [Results] In male and female rats given 10 mg/kg/day, dentin niche, dentin matrix alteration, osteodentin formation in the pulp and the odontoblast layer, and single cell necrosis in the dental pulp of the tooth germ were observed. In males, incidences and severities of these changes were higher than in females. [Conclusion] Single cell necrosis of dental pulp cells has been reported as early changes after CY dosing to rats. In rat incisors, dental pulp cells adjacent to inner enamel epithelium differentiate into odontoblasts. Accordingly, the changes of the dentin and odontoblasts were considered to have occurred over time in response to continuous damage to the dental pulp cells. *Since the main purpose of this experiment was to investigate immunotoxicity, all animals were treated twice with antigen (protein derived from shellfish), but no changes by this treatment were noted.

G-11

Enterochromaffin-like cell tumor induction in rats treated with chloroacetanilide herbicides: Application of the IPCS framework for analysing the relevance of a cancer mode of action for humans (IPCS cancer-HRF)

○ Midori Yoshida

Food Safety Commission, Cabinet Office of Japan

[Background] Application of IPCS cancer-HRF (IPCS, 2007) is a useful tool for understanding human relevance of tumorigenic hazard found in rodent bioassays. Several chloroacetanilide herbicides are known to induce enterochromaffin-like (ECL) cell tumors in the glandular stomach in rats. [Aim, Materials and Methods] Human relevance of the induced stomach tumors was analyzed by the IPCS cancer-HRF using published toxicology data of the chloroacetanilide herbicides. [Results and Discussions] ECL cell tumors were increased in both sexes at high doses only. Postulated key events (KEs) were profound mucosal atrophy in the fundic region and parietal cell loss and followed by hypochlorhydria, hypergastrinemia, ECL cell proliferation and ECL cell tumor formation. Initial KE leading to the mucosal atrophy was not clarified. The obtained data suggested evidence of dose-response relationship, temporal association, strength, consistency and specificity of tumor response with the postulated KEs, and biological plausibility. However, several uncertainties and data gaps existed. Although continuous hypergastrinemia is a common KE of ECL cell tumor in rodents, the early postulated KEs were different from those of other chemicals reported. Mutagenic MoA was negligible. In human relevance analysis, the ECL cell tumor formation induced by these compounds was considered to be unlikely to humans, however any damages to the fundic region of human stomach could not be excluded in both compounds.

G-12

Elucidation of canopy homolog 2 as a novel marker in mouse liver carcinogenesis

○ Anna Kakehashi, Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Min Gi, Hideki Wanibuchi

Dept. Mol. Pathology, Osaka City University, Grad. Sch. Med.

Proteome analysis of mice preneoplastic lesions and tumors was performed following by the immunohistochemical and *in vitro* functional analyses. Forty two 14-day-old C57BL/6J mice were intraperitoneally injected diethylnitrosamine (DEN) at a dose of 10 mg/kg b.w. and sacrificed 27 and 38 weeks later. Mouse liver preneoplastic lesions (basophilic foci; 27 weeks) and hepatocellular adenomas and carcinomas (38 weeks) were microdissected and subjected to LC-MS/MS analysis, and novel potential markers of mouse liver carcinogenesis were elucidated. Overexpression of canopy homolog 2 (CNPY2), a novel protein, which has been reported to promote the growth of neurites in embryogenesis by stabilizing myosine, was observed in basophilic foci, adenomas and carcinomas of mice treated with DEN. Immunohistochemistry revealed that overexpression of CNPY2 in mouse altered foci was coordinated with elevation of cytoskeletal proteins cytokeratin 8/18 (CK8/18) and septin 9 (SEPT9), mitochondrial/endoplasmic reticulum proteins and transcriptional factors prohibitin 1/2 (PHB1/2) and calreticulin (CALR). In addition, significant decrease in cancer cell viability and invasion activity after knockdown of CNPY2 in human hepatocellular carcinoma cells (Huh7, HepG2). From these results, CNPY2 is suggested to become a novel marker of mouse liver preneoplastic lesions which function is associated with CK8/18, SEPT9, PHB1/2 and CALR in control of cancer cell proliferation and invasion.

G-13*

Investigations of the mechanisms of acetamide-induced hepatocarcinogenesis originating from chromosome aberrations

○ Kenji Nakamura^{1,2}, Yuji Ishii¹, Shinji Takasu¹, Takehiko Nohmi¹, Makoto Shibutani², Kumiko Ogawa¹

¹Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²Laboratory of Veterinary Medicine, Tokyo University of Agriculture and Technology

[Aim] Acetamide (AA), a food contaminant, is carcinogenic in rat liver. Our previous *in vivo* micronucleus test revealed that AA induced chromosome aberrations (CAs) specifically in rat liver. In this study, to investigate the mechanisms of carcinogenesis originating from CAs, we examined hepatocyte karyomegaly and cytoplasmic inclusion (CI) which were considered to be CAs-related changes, and AA-induced hepatic tumors.

[Methods] Livers of male F344 rats fed a diet containing 0.625, 1.25 and 2.5% AA for 4 weeks (W), or 2.5% AA for 26–30W were examined histopathologically. Immunohistochemical and DNA amount analyses in the liver were also conducted at 4W.

[Results] CI and karyomegaly were observed histopathologically from 0.625% and 1.25% at 4W, respectively. Immunohistochemical analysis showed that CI abnormally expressed lamin B1, emerin and BAF, and co-expressed γ -H2AX and 53BP1. DNA amount analysis showed that octaploid cells were increased from 1.25% corresponded to the expression of karyomegaly, and diploid cells were also increased at 2.5%. Also, hepatocellular adenoma and/or carcinoma (HCC) were observed in 22/25 AA-treated rats at 26–30W, and the ratio of HCC was significantly higher.

[Discussion] The increase of diploid cells and the changes in CI may cause loss of heterozygosity and chromothripsis, respectively, and thereby CAs of acetamide appeared to cause tumorigenesis and malignant transformation. Currently, whole genome sequences of hepatic tumors are analyzing.

G-14*

Search for signal factors involved in hepatocarcinogenesis associated with non-alcoholic steatohepatitis (NASH)-derived cirrhosis in mice fed a choline-deficient, methionine-lowered, high fat, amino acid-defined diet (CDAA-HF-T(-))

○ Akari Abe¹, Noriko Kemuriyama², Megumi Yuki^{1,5}, Kinuko Uno³, Sae Nakane⁴, Yui Takahashi², Emiri Nakamura², Shuji Ogawa³, Ryuhei Sano³, Atsushi Watanabe³, Katsuhiko Miyajima^{1,2,3}, Dai Nakae^{1,2,3}

¹Department of Nutritional Science and Food Safety, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,

²Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture,

³Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,

⁴Department of Nutritional Science and Food Safety, Graduate School of Applied Bioscience, Tokyo University of Agriculture,

⁵Pathology Department, Advantec Co., Ltd.

[Aim] We have developed a mouse model of NASH using CDAA-HF-T(-), containing trans fatty acid-free shortening as a lipid source. The present study searched for signal factors in order to elucidate underlying mechanisms. [Methods] Six-week-old, male C57BL/6J mice were fed a control diet or CDAA-HF-T(-) (lipid 45%, methionine 0.1%) for 52 or 63 weeks. The liver was histopathologically examined, and the RNA-Seq. analysis was performed using the control liver, and tumoral and adjacent tissues of the CDAA-HF-T(-) at the end of week 63. [Results and Discussion] In the CDAA-HF-T(-) liver, multiple giant masses were formed, and hepatocellular adenomas and carcinomas, and hemangiosarcomas were observed. In the non-tumor area, fibrosis were prominent with numerous foamy cells, conceivably phagocytic macrophages. The IPA analysis revealed the overexpression of the Rho Family GTPase signaling, and GP6 and Tec Kinase, while factor related to the lipid metabolism and amino acids degradation were downregulated. Cell cycle-related, growth-promoting signal factors were overexpressed, and the Wnt signaling pathway was complicatedly regulated in the tumoral tissue, compared with adjacent non-tumoral tissue. These results contribute to the mechanism-based treatment and prevention of NASH, and hepatocarcinogenesis associated with NASH-derived cirrhosis.

G-15*

Effects of sake-lees-derived profine supplementation in rat models of acute hepatic injury

○ Akiko Takenouchi¹⁾, Masahiro Yoshioka²⁾, Takafumi Iguchi³⁾, Kazuhiko Yamashita³⁾, Yoshiharu Okamoto⁴⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹⁾

¹⁾Department of Innovative Food Sciences, School of Food Sciences and Nutrition, Mukogawa Women's University,

²⁾Department of Nutritional Science, Koshien University,

³⁾Department of Functional Food Research and Development, YAEGAKI Bio-industry, Inc.,

⁴⁾Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tottori University

In the patients of acute liver injury, it is important to delay the progression and severity of hepatic damage. In this research, the antioxidant effects of the additive Profine (PF), a product derived from Japanese sake lees, were tested in two different types of acute liver injury in rat models, as follows: a green tea extract (GTE)-induced liver injury model and a carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver injury model. Seven-week-old male Sprague-Dawley rats received a single intraperitoneal injection of 50% CCl₄ or 200 mg/kg GTE. Serum and liver samples were collected 48 hrs after the CCl₄ or GTE injection. In separate groups, 2 mL of 2, 4, or 8% PF in water was orally administered multiple times before and after CCl₄ or GTE injection. Serum biomarkers of hepatotoxicity (AST, ALT, T-BIL), histopathology, and/or immunohistochemistry of apoptosis, oxidative stress and hypoxia were examined. These marker levels were decreased in PF exposure groups compared to CCl₄-injected group. Suppression of GTE-induced hepatotoxicity was also seen with 2, 4, and 8% PF administration. Our experimental results demonstrate that PF reduced the severity of liver injury in these models by its antioxidant activity.

G-16

Involvement of Sox9 in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) dietarily induced in mice

○ Sae Nakane¹⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Akari Abe³⁾, Megumi Yuki^{3,5)}, Kinuko Uno⁴⁾, Shuji Ogawa⁴⁾, Ryuhei Sano⁴⁾, Atsushi Watanabe⁴⁾, Shinji Takasu⁶⁾, Takashi Umemura^{6,7)}, Katuhiro Miyajima^{1,2,3,4)}, Dai Nakae^{1,2,3,4)}

¹⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Graduate School of Applied Bioscience, Tokyo University of Agriculture,

²⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Bioscience, Tokyo University of Agriculture,

³⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,

⁴⁾Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,

⁵⁾Pathology Department, Advantec Co., Ltd., ⁶⁾Division of Pathology, National Institute of Health Science,

⁷⁾Faculty of Animal Health Technology, Yamazaki University of Animal Health Technology

[Aim] The bile ductular reaction has been suggested to induce liver fibrosis, but not been elucidated whether it is a cause or a consequence. The present study aimed to clarify whether the bile ductular reaction induces liver fibrosis as a part of mouse non-alcoholic steatohepatitis (NASH), using the expression of SRY-box9 (Sox9) as a biomarker. [Methods] Male C57BL/6J mice (6 weeks old) were fed a basal diet or a choline-deficient, methionine-lowered, L-amino acid-defined, high fat diet containing 0.1% methionine (fat 45 kcal%) (CDAHFD Met0.1) for 3, 7 and 14 days. Additional mice were fed the basal diet, CDAHFD Met 0.1 or CDAHFD Met 0.6 for 13 weeks. Liver Sox9 expression was immunohistochemically assessed. [Results] In the liver of mice fed CDAHFD Met 0.1 for 3 and 7 days, only steatosis was observed. Sox9 was present only in the bile duct epithelia. On the 14th day, steatosis became remarkable with slight fibrosis, and the extra-bile duct Sox9 expression was observed. At the end of week 13, fibrosis became prominent, and the Sox9 expression was marked and diffuse. In the CDAHFD Met 0.6 case, steatosis and slight expression of Sox9, but not fibrosis, were observed. [Conclusion] The present results demonstrated that the Sox9 expression was induced and increased before or at the same time with fibrosis in the liver of mice with NASH. It is thus suggested that the Sox9 expression is not a consequence, but is involved in the development and progression of liver fibrosis.

G-17*

Altered signaling pathways in the non-obese subtype of non-alcoholic steatohepatitis in mice fed with a choline-deficient, L-amino acid-defined, high fat diet

○ Noriko Kemuriyama¹⁾, Akari Abe¹⁾, Sumire Hidaka¹⁾, Ikumi Sadatome¹⁾, Megumi Yuki^{1,3)}, Kinuko Uno²⁾, Shuji Ogawa²⁾, Ryuhei Sano¹⁾, Atsushi Watanabe¹⁾, Katsuhiko Miyajima¹⁾, Dai Nakae¹⁾

¹⁾Dept. Nutr. Sci. Food Safety, Facul. Biosci., Tokyo Univ. Agricul., ²⁾Dept. Food Nutr. Sci., Grad. Sch. Agricul., Tokyo Univ. Agricul.,

³⁾Path. Dept., Advantec Co., Ltd.

[Background] It was previously believed that nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was a hepatic manifestation of the metabolic syndrome, and that obesity played an important role in its development. However, patients especially in East Asia have been noted to develop NASH despite having a normal body weight.

[Methods] In this study, we analyzed the role of dietary methionine content in the development of NASH and its effects in mice fed with a choline-deficient, methionine-lowered, L-amino acid-defined high fat diet (CDAHFD).

[Results and Discussion] Despite developing increased insulin sensitivity and not being obese, CDAHFD methionine insufficient induced steatosis, inflammation, fibrosis, and hepatocellular proliferative nodular lesions. Gene profile analysis also revealed that, when compared to obese NASH mice fed with CDAHFD with sufficient methionine, NASH mice fed with CDAHFD with insufficient methionine had an upregulation of Rho GTPases signaling, reduction of oxidative phosphorylation. These results indicate that insulin resistance and obesity may not necessarily be essential for the development of NASH. In addition, the severity of the disease in the CDAHFD with insufficient methionine may partially be due to the upregulated Rho family GTPases pathway. The signaling factors/pathways detected in the present study can serve as novel molecular targets to control NASH, especially its non-obese subtype.

G-18*

Involvement of IL-21 in the *in vitro* liver fibrosis by human hepatic stellate cells

○ Hina Mandokoro¹⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Chihiro Sawada²⁾, Kinuko Uno³⁾, Syuji Ogawa³⁾, Ryuhei Sano³⁾, Atsushi Watanabe³⁾, Katsuhiko Miyajima^{1,2,3)}, Dai Nakae^{1,2,3)}

¹⁾Dept. Nutr. Sci. Food Safety, Grad. Sch. Agricul., Tokyo Univ. Agricul.,

²⁾Dept. Nutr. Sci. Food Safety, Facul. Appl. Biosci., Tokyo Univ. Agricul.,

³⁾Dept. Food Nutr. Sci., Grad. Sch. Agricul., Tokyo Univ. Agricul.

[Background and Aim] This study aimed to establish an *in vitro* evaluation system of liver fibrosis using a human hepatic stellate cell line, LX-2, and to assess the involvement of IL-21 and IL-21 receptor (IL-21R). [Materials and Methods] LX-2 was stimulated with TGF- β (10 ng/mL) or IL-21 (10, 50 ng/mL) for 48 hours. Hepatic stellate cells activation was evaluated by the fibrosis-related gene expression profile and morphological changes. In addition, effects of a TGF- β type 1 receptor inhibitor, SB431542, were assessed. [Results] In LX-2, TGF- β stimulation exhibited a spindle-shaped cell elongation and a network-like arrangement, and increased the expression of fibrosis-related genes (COL1A1, α -SMA, TGF- β , TIMP-1, MMP-2) and the IL-21R gene, all of which were suppressed by the SB431542 pretreatment. The expression of the MMP-2 gene was significantly attenuated even by SB431542 alone. IL-21 stimulation elevated the expression of the COL1A1 gene, which was suppressed by the SB431542 pretreatment, but did not affect the cell morphology or the expression of other liver fibrosis-related genes. [Conclusion] It is indicated that our system is useful as an *in vitro* valuation system of hepatic fibrosis. MMP-2 is regulated by the TGF- β type 1 receptor. In addition, it is suggested that the IL-21 signaling system may play an important role in the mechanism underlying liver fibrosis.

G-19*

Vitamin E treatment could induce tumor formation as well as degenerate hepatocytes in a high fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis (NASH) mouse model

○ Shin-ichi Nakamura^{1,2}, Chisato Takagi¹, Tetsuro Matsuura¹, Kiyokazu Ozaki¹

¹Laboratory of Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²Kyoto Institute of Nutrition & Pathology Inc.

Vitamin E (VE) is expected to ameliorate NASH, but there have been also contrary reports that did not ameliorate NASH, and the effect of VE on NASH is unclear. The aim of this study was to investigate the efficacy of VE treatment below human therapeutic doses using a novel NASH mouse model that we have reported at the 33rd JSTP Annual Meeting. [Methods] Male heterozygous (*jvs/+*) JVS mice were used, and fed a high-fat diet (HFD-60) from 3 weeks of age. The mice were allocated to 3 groups: 2 treatment groups fed HFD-60 including high and low doses of VE, and a control group fed only HFD-60. All mice were sacrificed at 60 weeks of age. [Results] Impaired glucose tolerance, hepatic dysfunction, hyperinsulinemia, and hypercholesterolemia were observed in all groups. AST in the high VE+HFD-60 group tended to be higher than in the other 2 groups. Histologically, NASH developed in all groups, but there was no difference in the degree of steatosis, lobular inflammation and fibrosis. However, the incidence of hepatocyte degeneration/necrosis and tumor formation was significantly increased in the high VE+HFD-60 group compared to the other 2 groups. The incidence of hepatocyte degeneration/necrosis was also increased in the low VE+HFD-60 group. [Conclusion] Our results suggest that VE treatment below human therapeutic doses exacerbate NASH and induce hepatocyte degeneration/necrosis in the NASH mouse model, and that higher dose of VE also may increase the frequency of tumor formation.

G-20*

Modification of liver pathology by dietary iron overload in a rat model of fatty liver —Based hepatocarcinogenesis model

○ Machi Atarashi, Takeshi Izawa, Eri Mizuguchi, Mitsuru Kuwamura, Jyoji Yamate

Osaka Prefecture University

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC), and is being the leading cause of HCC. Hepatic iron overload is seen in one-third of NAFLD patients, but its detailed role remains to be elucidated. Here we investigated the pathological role of dietary iron overload in a rat model of NAFLD-liver tumor model. Six-week-old male F344 rats were divided into six groups: Cont, diethylnitrosamine (DEN), Western diet (WD), WD+DEN, high-iron (Fe)+WD and Fe+WD+DEN groups. Rats in Cont and DEN groups were fed a standard diet (DC-8), while those in WD and WD+DEN groups were fed a WD with sugar water drinking for 26 weeks. Rats in Fe+WD and Fe+WD+DEN groups were fed a high-iron and WD diet. Rats in DEN, WD+DEN, and Fe+WD+DEN groups were given a single intraperitoneal injection of DEN (200 mg/kg) at 8 weeks of age. The 4 groups with WD feeding had increased serum lipid parameters with centrilobular and macrovesicular steatosis in the liver. The area and number of GST-p-positive foci increased in the 3 groups with DEN, with development of hepatic tumors in 2/6 rat of WD+DEN group. The Fe+WD+DEN group had increased fibrosis but no tumor development. Our rat model can develop liver tumor in the background of metabolic syndrome-based fatty liver. Further study is in progress to investigate the mechanism of increased fibrosis and decreased tumor formation in the Fe+WD+DEN group.

G-21*

Involvement of the enterohepatic axis in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) induced by a choline-deficient, methionine-lowered, amino acid-defined (CDAA) diet in rats○ Kinuko Uno¹⁾, Katsuhiko Miyajima²⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Dai Nakae²⁾¹⁾Department of Food and Nutrition Science, Faculty of Agriculture, Graduate School of Tokyo University of Agriculture,²⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture

[Aim] Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a lifestyle related disease. Although number of patients is increased worldwide, no definitive treatment is as yet available. Recently, the association of changes in the intestinal tract and hepatic pathology has been reported in patients with NASH. The present study aimed to elucidate the involvement of the enterohepatic axis in NASH using a rat model featuring a choline-deficient, methionine-lowered, amino acid-defined (CDAA) diet. [Materials and Methods] Male Fischer 344 (F344) rats, 6 weeks old, were fed the CDAA diet for 3 days, and 2, 4, 13, 26 and 52 weeks. At necropsy, blood was collected for the biochemistry and flow cytometry. The liver and intestinal tract were excised for the histopathological and gene expression analyses. [Results and Discussion] The CDAA diet induced NASH lesions in a time-dependent manner; i.e., the elevation of blood AST and ALT activities, and the hepatic manifestation of fatty change, infiltration of inflammatory cells and fibrosis. The blood flow cytometry revealed the changes of CD4/CD8 balance and inflammatory-related cytokine levels. Inflammation- and fibrosis-related genes in the liver, and intestinal barrier- and inflammation-related genes in the small intestine were up-regulated. It is thus indicated that the enterohepatic axis is involved in NASH of rats fed the CDAA diet, of which detail should be assessed to contribute to the control of human NASH.

G-22

Searching biomarkers for early detection of liver carcinogens using rat liver specimens

○ Jun-ichi Akagi, Young-Man Cho, Takeshi Toyoda, Yasuko Mizuta, Tetsuya Ide, Kumiko Ogawa

Div. Pathol., Natl. Inst. Health Sci.

The phosphorylated form of histone variant H2AX at Ser 139, called γ -H2AX, is strongly induced by DNA double-strand breaks (DSB) and is widely used as a biomarker of DNA damage. We have found that the γ -H2AX-positive index of hepatocyte was positively correlated with the Ki-67-positive index of hepatocyte in the livers of rats treated with hepatocarcinogens, therefore, hepatocarcinogens that do not exhibit hepatocyte proliferative stimuli were not efficiently detected by the increase of γ -H2AX-positive index as an indicator. In this study, we sought novel biomarkers that could complement γ -H2AX to detect non-proliferative liver carcinogens, and found that the increases of CD13 (aminopeptidase N) and EpCAM-positive cells in the *o*-aminoazotoluene treated group, which showed a significant decrease in the Ki-67-positive index of hepatocytes. These factors were also positive in the 2-nitropropane and *N*-nitrosomorpholine treated groups. Moreover, EpCAM-positive hepatocytes was also increased in *N*-bis(hydroxypropyl)nitrosamine, *p*-cresidine, and di-(2-ethylhexyl)phthalate treated groups. On the other hand, there were no increase of neither CD13- nor EpCAM-positive hepatocytes in 4-chloro-*o*-phenyldiamine and *N*-ethyl-*N*-nitrosourea treated groups, which are non-hepatocarcinogenic genotoxic carcinogens. These results suggest that CD13 and EpCAM could be useful biomarkers to complement γ -H2AX for the early detection of hepatocarcinogens.

G-23

A possible role of Nrf2 in ON/OFF regulation of acute liver regeneration

○ Shinji Takasu¹⁾, Kana Matsumoto^{1,3)}, Yuji Ishii¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾, Takashi Umemura^{1,2)}

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Faculty of Animal Health Technology, Yamazaki University of Animal Health Technology,

³⁾School of Veterinary Nursing and Technology, Nippon Veterinary and Life Science University

[Introduction] Nrf2 is a transcriptional factor that regulates expression of detoxification and antioxidant enzymes. Recently, it has been reported that Nrf2 plays an important role in liver regeneration. In our previous study, Nrf2 might be involved in ON/OFF regulation of acute hepatocyte regeneration. In the present study, the molecular mechanisms underlying ON/OFF regulation of liver regeneration after partial hepatectomy (PH) were examined. [Materials and Methods] PH was performed in 10 or 11-week-old male *Nrf2*-deficient mice and their wild type (WT). The expression of IL-6/STAT3 at 2 or 7 days and c-Met at 7 days after PH was examined according to the fact that reaching a peak of hepatocyte proliferation and returning to normal level were observed in WT mice, respectively. [Results] In WT mice, the expression level of p-STAT3 was elevated at 2 days and decreased at 7 days. In *Nrf2*-deficient mice, although the p-STAT3 expression level was increased at 2 days, the level remained high at 7 days. The change of IL-6 mRNA expression in WT mice was consistent with p-STAT3 level. In contrast, no relation between IL-6 and p-STAT3 expression was observed in *Nrf2*-deficient mice. There were no significant changes of p-c-Met in both genotypes. [Conclusion] Nrf2 might control ON/OFF regulation of acute hepatocyte proliferation via IL-6/STAT3 pathway. Participation of the phosphorylation of c-Met in the molecular signal to switch OFF in acute hepatocyte proliferation was not found in the present study.

G-24*

Ellagic acid as a chemopreventive agent for pancreatic carcinogenesis in hamster model

○ Hiroyuki Kato, Aya Naiki-Ito, Masayuki Komura, Satoru Takahashi

Dep. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ.

[Background and Aim] Ellagic acid (EA), naturally polyphenolic compound contained in berries, is reported anti-cancer activities on several cancers *in vivo*, and EA suppresses resistin (Res) secretion, one of the adipocytokine. In this study, we investigate the chemopreventive effect of EA by using hamster model against pancreatic ductal carcinoma (PDAC), and examined the effects of EA and Res on proliferation and invasion with PDAC cell lines. [Materials and Methods] Syrian golden hamsters (n=47) were given high fat diet and with or without EA (0.01%, 0.1%) for 15 weeks after four times subcutaneous administrations of N-nitrosobis(2-oxopropyl) amine. [Results] The incidence and multiplicity of PDAC development were significantly decreased in EA 0.1% group compared to control. The proportion of normal duct was increased and that of PDAC was decreased in EA 0.1% compared to control in duodenal lobe. *In vitro*, EA treatment suppressed proliferation, migration and invasion in PDAC cells. Expression of a series of proteins in the STAT3 pathway was decreased by EA treatment. Meanwhile, Res treatment promoted migration and invasion abilities, but not proliferation in PDAC cells. [Conclusion] EA suppresses PDAC development by suppressing proliferation and invasion, and may inhibit the effect of Res which accelerate invasiveness in PDAC.

G-25*

The role of CD44 in progression from acute kidney injury to chronic kidney disease

○ Kohei Matsushita¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Takanori Yamada^{1,2)}, Tomomi Morikawa¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

[Aim] Disruption of renal tubular regeneration after acute kidney injury (AKI) leads to chronic kidney disease (CKD). We have shown sustained expression of CD44 in the disrupted tubules from immediately after injury in AKI to CKD model rats. Here, we examined the pathological role of CD44 during AKI to CKD.

[Methods] Six-week-old male SD rats were subjected to ischemia/reperfusion in the left kidney and necropsied after 1, 3, 5, 7, 14 and 28 days. Dilated/atrophic tubules at day 3, 7 and 28 were collected by microdissection for microarray/pathway analysis.

[Results] Tubular necrosis was detected at day 1. Dilated tubules were observed at day 3 to 7. γ -H2AX-positive cells were increased at day 1 and 3. Enlarged nuclei in dilated tubules at day 3 were frequently positive for p21, a marker of cell cycle arrest. Tubules after day 7 were positive for β -galactosidase. Fibrosis with dilated/atrophic tubules was detected after day 14. Expression of CD44 was detected in dilated/atrophic tubules from day 3 to 28. Pathway analysis showed downregulation of mitochondrial oxidative phosphorylation related genes at day 7 and 28 and induction of genes relating to extracellular matrix by CD44 from day 3 to 28.

[Discussion] Our results suggested that activation of DNA damage response in the disrupted tubules leads to cell cycle arrest followed by cellular senescence and mitochondrial dysfunction. CD44 may contribute to development of CKD from an early stage by producing extracellular matrix.

G-26

Pathological features of kidney in a mouse model of Alport syndrome

○ Atsuko Murai¹⁾, Yoshinori Tsuboi²⁾, Naoko Wada³⁾, Kaori Nishihara¹⁾, Atsuhiko Kato¹⁾

¹⁾Pathology Group, Discovery Technology Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

²⁾Frontier 1 Group, Discovery Pharmacology Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

³⁾Transgenic Animal Group, Discovery Technology Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background and Aim] Alport syndrome (AS) is an inherited progressive disease caused by mutations in COL4A3, COL4A4, or COL4A5. AS is characterized by abnormalities in the glomerular basement membrane (GBM), because the GBM contains type IV collagen. In this study, we examined the pathological features of model mice of Alport syndrome. [Materials and Methods] 17 week-old male COL4A3 knockout C57BL/6N mice (C57BL/6N-Col4 α 3^{em1Csk}, Alport mice) and a background strain, 3 of each, were subjected to the examinations. [Results] Alport mice had increased urine albumin. Histopathologically, PAM staining revealed that GBM was focally negative and contained eosinophilic material. Enlarged podocytes, sclerotic glomeruli, foamy cells and fibrosis were observed. Electron microscopy showed that GBM was thickened, with being laminated and granules, called crumbs. Podocytes exhibited increased organelles and foot process effacement. The invagination of podocytes into GBM was observed. The foamy cells seemed to be tubules containing vacuoles in lysosomes. [Discussion] Pathological features in Alport mice were similar to those in human patients. We think the area of GBM without PAM staining corresponds to the thickened area. Foamy cells are a characteristic of AS. The vacuoles of foamy cells found in the present study were smaller than those in human patients. The invagination of podocytes into the GBM may be caused by the transformation of podocytes.

G-27

Early detection of renal carcinogens by immunohistochemistry for γ -H2AX: Evaluation of dose-dependency

○ Takeshi Toyoda¹), Kohei Matsushita¹), Takanori Yamada^{1,2}), Jun-ichi Akagi¹), Tomomi Morikawa¹), Kumiko Ogawa¹)

¹)Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²)Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

[Background] We aim to develop a novel method for early detection of renal carcinogens using γ -H2AX, a DNA damage marker. In this study, we performed immunohistochemical analysis of the kidney of rats receiving genotoxic and nongenotoxic renal carcinogens to evaluate the dose-dependency of γ -H2AX formation.

[Methods] Six-week-old male F344 rats were administered 0, 0.015, 0.03 and 0.06% tris (2,3-dibromopropyl) phosphate (TBPP) in the diet and 0, 300, 600, 1,200 mg/kg/day *d*-limonene (LIM) by gavage for 28 days. Immunohistochemistry for γ -H2AX in renal tubular epithelial cells was performed.

[Results and Discussion] The numbers of γ -H2AX-positive cells per 1,000 cells in the 0, 0.015, 0.03, 0.06% TBPP groups were 0.9 ± 2.0 , 2.0 ± 1.6 , 4.5 ± 4.7 , and $13.2 \pm 5.7^{**}$ in the cortex (COR) and 0.8 ± 1.0 , 11.9 ± 4.0 , $37.5 \pm 11.4^{**}$, and $68.3 \pm 15.5^{**}$ in the outer stripe of outer medulla (OSOM), respectively (**; $P < 0.01$ by Dunnett). In the 0, 300, 600, and 1,200 mg/kg/day LIM groups, the results were 0.4 ± 0.8 , 6.2 ± 2.9 , $12.8 \pm 3.0^{**}$, and $20.5 \pm 6.8^{**}$ (COR) and 0.4 ± 0.8 , 2.8 ± 2.0 , 4.4 ± 2.1 , and $9.7 \pm 6.0^{**}$ (OSOM). These results demonstrated that increases in γ -H2AX formation in the renal tubules induced by renal carcinogens show a clear dose-dependency regardless of the genotoxicity. Our results also suggest that γ -H2AX is useful for early detection of chemical carcinogenicity to the kidney.

G-28*

Longitudinal observation of renin-positive cells by immunohistochemical methods on the kidneys in juvenile CrI:CD (SD) rats

○ Hirokai Sato¹), Jun Watanabe¹), Hirofumi Hatakeyama¹), Yoshihiro Takei¹), Haruko Koizumi¹), Tetsuyo Kajimura¹), Akihito Shimoi¹), Shin-ichi Sato¹), Hijiri Iwata²)

¹)Ina Research Inc., ²)Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.

[Purpose] Toxicity studies using juvenile animals may require to be performed in cases such as non-clinical safety studies for pediatric medicines. Understanding the developmental process is important for toxicity assessment because organ development progresses rapidly in juvenile animals. Renin secretion, which is involved in systemic blood pressure and water regulation, is one of the important functions of the kidney, but there are few reports confirming the expression of renin in juvenile rats with immunohistochemical method. Therefore, we confirmed the expression of renin in the development of juvenile rat kidney by immunohistochemical method.

[Methods] The kidneys from 2 or more CrI:CD (SD) rats/sex/age at 4, 14 and 21 days of age were routinely processed and fixed in formalin, and immunohistochemically stained with anti-renin antibody.

[Results] The renin-positive cells were confirmed from 4 days of age in both males and females, and existed near the glomerulus and in small blood vessels including afferent arterioles in the cortex until 21 days of age. The distribution of renin-positive cells in the juvenile period spread from the deep cortex to the entire cortex with the development of the kidney.

G-29

Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of p21 and mTOR pathway

○ Aya Naiki-Ito, Hiroyuki Kato, Masayuki Komura, Satoru Takahashi

Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

[Background] Luteolin is a natural flavonoid with strong anti-oxidative properties. Here, we determined whether these properties contributed to the anticancer effects of luteolin. [Methods] Human bladder cancer cell line, T24 was treated with luteolin, and cell viability, cell cycle, intracellular reactive oxygen species (ROS) production and protein expression were analyzed. Furthermore, we examined the impact of dietary luteolin on the growth of BC31 (rat bladder cancer cell line) subcutaneous xenografts and bladder carcinogenesis in N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN)-induced rat bladder cancer model. [Results] Luteolin decreased ROS production, cell survival and induced G2/M cell-cycle arrest with p21 up-regulation and down-regulation of phospho(p)-S6, which is downstream of mTOR signaling. The tumor volume of BC31 was significantly decreased by the oral administration of luteolin with increased p21 and decreased Ki-67 and p-S6. Luteolin also led to a trend in decreased bladder tumor dimension and significantly decreased Ki67 and p-S6 in BBN model. The level of luteolin metabolite, luteolin-3'-O -glucuronide, in plasma and urine were strongly associated with the inhibition of cell proliferation and mTOR signaling. Moreover, a significant decrease in the squamous differentiation of bladder cancer was attributed to plasma luteolin-3'-glucuronide concentrations. [Conclusion] Luteolin suppressed bladder cancer growth by up-regulating p21 and inhibiting mTOR signaling.

G-30

Suppressive effect of apocynin on nicotine induced preneoplastic lesions of rat urinary tract

○ Shugo Suzuki^{1,2}, Hiroyuki Kato², Aya Naiki², Min Gi¹, Hideki Wanibuchi¹, Satoru Takahashi²

¹)Department of Molecular Pathology, Osaka City University Graduate School of Medicine,

²)Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

[Aim] Tobacco smoking is a major risk factor for human cancers including urinary bladder carcinoma. In our previous study, nicotine, a major component of tobacco smoke, enhanced bladder cancer development in a rat two-stage carcinogenesis model. Short-term administration of nicotine also induced cytotoxicity in rat bladder urothelium. In the present study, we focused on oxidative stress by nicotine treatment, and utilized nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase inhibitor, apocynin (APO). [Materials and Methods] Six-week-old rats were treated with nicotine (40 ppm) in drinking water co-administered with APO (0, 250 or 750 mg/kg) in diet for 4 weeks. Rats were sacrificed and urinary bladder and kidneys were removed. Histological, immunohistochemical and scanning electron microscope (SEM) analyses were performed. [Results] The apocynin treatment induced no clinical toxic effects. Reduction of reactive oxygen species (ROS) by apocynin was confirmed by immunohistochemistry of 8-OHdG in the bladder urothelium. Incidences of simple hyperplasia, cell proliferation and apoptosis were reduced by apocynin treatment in the bladder urothelium. However, apocynin did not affect the incidence of simple hyperplasia, apoptosis or ROS generation in the kidney pelvis urothelium where 8-OHdG positivity induced by nicotine was lower. [Conclusion] Oxidative stress may play a role in the cell proliferation of the bladder urothelium induced by nicotine.

G-31*

Time-course analysis of cyclophosphamide induced urinary bladder injury in mice using scanning electron microscope

○ Masayuki Kimura, Chisato Hayakawa, Yusuke Kuroda, Seigo Hayashi, Kazuya Takeuchi, Satoshi Furukawa

Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation

[Background] Cyclophosphamide (CP) is known to induce cystitis in rodents, microscopically. However, there has been few reports of their ultrastructural findings. In this study, we investigated the sequential ultrastructural changes of CP-induced cystitis in mice by scanning electron microscope (SEM) and light microscope. [Materials and Methods] ICR mice were received a single i.p. dose at 200 mg/kg CP, and 2.5% glutaraldehyde or Bouin solution were injected in the bladder at 12, 24 or 72-h after the dose. Then the bladders were sampled and SEM or HE stained specimen were prepared. [Results] In SEM examination, at 12-h, the bladder surface showed extensively rough and the superficial cells which were shaped like leaf were desquamating. Cell debris and inflammatory cell like cells were observed in the deeply depressed areas. At 24-h, urothelial cells were proliferated from the edge to the center of these areas, indicating regeneration. At 72-h, the surface showed smooth and the bladder almost completely restored. In the largely damaged areas, piling up of small, round urothelial cells increased around aggregation of erythrocyte like cells, forming crater like lesions. In the HE-stained examination, these lesions were considered to be urothelial cell regeneration around hemorrhagic focus. [Conclusion] SEM could comprehensively and 3-dimensionally analyze and was useful to investigate detail of the urothelial injury and its healing process by combining with light microscope.

G-32*

Investigation of distinguish the seminiferous tubules of stage seven-twelve on paraffin-blocked specimens in C57BL/6 mice testes

○ Xiaoyu Xiu, Rongrong Tan, Huaisen Zhu, Yanan Su, Henglei Lu

Centre for Drug Safety Evaluation and Research (CDSER), Shanghai Institute of Materia Medica (SIMM), Chinese Academy of Sciences (CAS)

[Objective] To distinguish the seminiferous tubules of stage seven to twelve in mice. [Methods] Five 10 weeks old male C57BL/6 mice were killed by cervical dislocation. Testes were collected and fixed in modified Davidson's fixative, replaced the fixative with 10% neutral buffered formalin after 24 hours. Then dehydrated, paraffin embedded, sectioned and stained with Gamma-H2AX (GH) immunohistochemical staining. [Results] The distribution characteristics of GH were different in the spermatocytes: in leptotene, it distributed as spots to cover the whole nucleus; in zygotene, it concentrated in the chromatin; in pachytene, it distributed as single spots on the periphery of nucleus; in diplotene, it appeared as single spots within the nucleus. Tubules containing more preleptotene spermatocytes with smaller staining area of GH are at seventh stages, containing more preleptotene spermatocytes with larger staining area of GH are at eighth stages; Tubules containing more leptotene spermatocytes with the largest staining area of GH are at ninth stages, containing more leptotene spermatocytes with smaller staining area of GH are at tenth stage; Tubules containing more zygotene spermatocytes with larger staining area of GH are at eleventh stages, tubules containing more zygotene spermatocytes with smaller staining area of GH belong to twelfth stage. [Conclusion] Immunohistochemical staining with GH can distinguish the seminiferous tubules of stage seven to twelve.

G-33*

Histopathological evaluation of ovarian changes in rats treated with Doxil

○ Yoshikazu Taketa¹⁾, Misato Takano¹⁾, Kenji Nakano²⁾, Kumiko Takaya²⁾, Moe Matsueda²⁾, Etsuko Ohta¹⁾

¹⁾Global Drug Safety, Eisai Co., Ltd., ²⁾Sunplanet Co., Ltd.

[Introduction] Doxorubicin hydrochloride (DRH), which is an anti-cancer drug, has been reported as ovarian toxicant targeting follicles. Doxil (DOX) is the liposomal formulation of DRH and the overall toxicity profile is reported to be different from DRH. The present study was undertaken to investigate histopathologic changes of the ovary in rats treated with DOX.

[Methods] DOX (5 mg/kg) was intravenously administered to female SD rats (7-week old) for 1 cycle or 2 cycles of 3 times/7 days with 28 days interval (dosing on Days 1, 4, 7, 36, 39, and 42), and necropsied on Days 11, 18, 25, 32, 46, or 53. Histopathologic examination of the reproductive organs and immunohistochemistry of CD31, α -SMA, and LYVE-1 in ovaries were conducted.

[Results and Discussion] In ovaries of the animals necropsied on Days 11, 18, 46, and 53, there was hemorrhagic cystic degeneration of corpora lutea, which was characterized by focal necrosis/degeneration of luteal cells and cystic dilatation with hemorrhage in the center of corpora lutea. These histological characteristics were similar to those induced by anti-angiogenic agents. Immunohistochemical examination showed that there were CD31 or α -SMA positive cells, but LYVE-1 positive cells were rarely observed in normal corpora lutea. The present findings in corpora lutea of rats were considered to be related to EPR effect of liposomal formulation. The present study provide the new findings of ovarian toxicity induced by DOX.

G-34

Dietary effect of mead acid on DMBA-induced breast cancer in female Sprague-Dawley rats

○ Yuichi Kinoshita¹⁾, Masahiro Yoshioka²⁾, Yuko Emoto³⁾, Akiko Takenouchi⁴⁾, Kei Hamazaki⁵⁾, Katsuhiko Yoshizawa⁴⁾

¹⁾Division of Central Laboratory of Medicine and Pathology, Wakayama Medical University Hospital,

²⁾Department of Nutrition, Koshien University, ³⁾Ethics Review Center, Kansai Medical University,

⁴⁾Department of Innovative Food Sciences, School of Food Nutrition, Mukogawa Women's University,

⁵⁾Department of Public Health, Faculty of Medicine, University of Toyama

[Background] In our previous study, we clarified that mead acid (MA, 20:3 n-9) suppressed development and growth of N-methyl-N-nitrosourea (MNU)-induced breast cancer. In present study, we evaluate the dietary effects of MA on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) induced breast cancer in female Sprague-Dawley rats. [Methods] The 2.4% and 4.8% MA diets were commenced with the rats were 6 weeks of age. DMBA was administrated by a single oral ingestion when the rats were 7 weeks of age, and the rats were maintained on the respective diets until 19 weeks of age. Tumor weight, histopathology, cell kinetics, and fatty acid composition in breast tissue and serum were examined. In the control (CTR) diet group, the DMBA-exposed rats were fed a basal diet (0% MA).

[Results] There were no significant differences in tumor incidence and weight, cell kinetics and in the N-6/N-3 ratio of fatty acid composition in breast tissue between the groups. Only the N-6/N-3 ratio of fatty acid composition in serum was significantly decreased in the 2.4% diet group. [Conclusion] This study, unfortunately, showed the difference from the MNU-induced breast cancer model. MA has been reported that shows different effects depending on the target. It seems that cause of the different results is the differences of developmental mechanisms between MNU and DMBA. Further studies using other breast cancer models are recommended.

G-35

Inhibitory effects of chitosan oligosaccharide supplementation on breast cancer model in rats

○ Masahiro Yoshioka¹⁾, Akiko Takenouchi²⁾, Seiji Kurozumi³⁾, Kimihiko Sato³⁾, Yuichi Kinoshita⁴⁾, Takashi Yuri¹⁾, Kazuo Azuma⁵⁾, Yoshiharu Okamoto⁵⁾, Katsuhiko Yoshizawa^{2,6)}

¹⁾Department of Nutrition, School of Nutritional Science, Koshien University,

²⁾Department of Innovative Food Sciences, School of Food Sciences and Nutrition, Mukogawa Women's University,

³⁾Koyo Chemical Co., Ltd., ⁴⁾Division of Central Laboratory of Medicine and Pathology, Wakayama Medical University Hospital,

⁵⁾Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Tottori University,

⁶⁾Administration Food Sciences and Nutrition Major, Graduate School of Human Environmental Sciences, Mukogawa Women's University

[Aim] Chitosan oligosaccharide (COS) is a functional food which has an antioxidative effect and suppresses several cancers. But its effect against breast cancer is not clear. In this study, therefore, the inhibitory effect of COS on the N-methyl-N-nitrosourea (MNU)-induced breast cancer model in female Sprague-Dawley rats was examined. [Methods] Starting at 6 weeks of age, 2% COS was fed for 2.5 weeks, followed by 1% COS for 1.5 weeks, and tap water for 2 months. One week after COS treatment was started, rats received a single 50 mg/kg intraperitoneal dose of MNU or saline. Rats were sacrificed 11 weeks after MNU or saline treatment. Inguinal breast tissues and breast tumors were collected and evaluated histopathologically. [Results] The number of tumors and the frequency of tumor occurrence decreased in rats which were fed with COS. Significant differences in PCNA-positive cells and apoptotic cells were not detected between MNU alone and MNU+ COS groups. [Conclusion] These results support the COS suppression of breast cancer, especially by inhibiting the initiation of MNU-induced tumors.

G-36

Characteristics of murine normal mammary tissue-derived organoids

○ Toshio Imai¹⁾, Yukino Machida²⁾, Mie Naruse³⁾

¹⁾Department of Cancer Model Development, National Cancer Center Research Institute,

²⁾Department of Veterinary Pathology, Nippon Veterinary and Life Science University,

³⁾Central Animal Division, National Cancer Center Research Institute

[Background] Organoids are composed of stem and differentiated cells and construct natural cell-cell communications. One of the most important advantages of organoids is that they can be established from normal tissues and maintained at least for several months. Therefore, they can be applied for toxicology researches. In the present study, we established murine normal mammary tissue-derived organoids and examined their characteristics. [Materials and Methods] Mammary fat pads were excised from female BALB/c-Trp53(+/-) mice and cultured in Matrigel. They were treated with DMBA, PhIP or the vehicles for 3 times, followed by their subcutaneous injection to nude mice. After 8 weeks of the injection, subcutaneous tissues were excised. [Results] Organoids treated with vehicles were remained with Matrigel in the nude mouse subcutis. They were histologically observed as small ducts, which were composed of epithelia and α -smooth muscle actin-positive myoepitheliums. DMBA-treated organoids formed nodules, and they were diagnosed as adenocarcinomas/squamous cell carcinomas. There was no obvious difference between PhIP- and vehicle-treated groups. [Conclusion] Normal mammary tissue of BALB/c-Trp53(+/-) mice-derived organoids were differentiated into epithelia and myoepitheliums. DMBA showed carcinogenicity by their *in vitro* treatment, but PhIP did not. The carcinogenic characteristics of DMBA and PhIP were similar to those observed in the previously reported *in vivo* experiments.

G-37*

Histopathologic features of aberrant craniopharyngeal structure in the pituitary of Sprague-Dawley rats

○ Tsubasa Saito, Osamu Hashiguchi, Jun'ichiro Shiota, Isamu Suzuki, Yuko Yamaguchi

BoZo Research Center Inc.

[Background] Aberrant craniopharyngeal structures (ACS) are known to be remnants of the oropharyngeal epithelium of craniopharyngeal ducts (Rathke's pouch). We studied the incidence by weeks of age and its histopathological characteristics using the background data from Crl:CD (SD) rats over the past 10 years. [Materials and Methods] Pituitary sections from the control groups of SD rats used for histopathological examinations between 2010 and 2019 were subjected to this study. [Results and Discussion] The incidence of ACS was as follows: 0.9% (6/672 males and 6/637 females) at ≤ 10 week (wk)-old, 0.8% (3/698 males and 9/752 females) at 11 to 20 wk-old, 1.0% (3/192 males and 2/219 females) at 21 to 30 wk-old, 0% (0/46 males and 0/35 females) at 31 to 41 wk-old, and, 0.8% (4/443 males and 3/441 females) at ≥ 90 wk-old. The incidences were 0.1% or less throughout the wk of age examined, and there were no apparent differences in age/gender. Histopathologically, ACS were observed between the pars intermedia and pars nervosa, or within the pars nervosa. Several epithelia forming the ACS had vacuoles, or eosinophilic abundant cytoplasm, or eosinophilic crystals. [Conclusion] ACS were confirmed congenital lesions because there was no fluctuation in the incidences among the age examined. These results may provide useful knowledge for understanding the development and histopathological features of ACS.

G-38*

Establishment of a new *in vitro* assay system for the percutaneous genotoxicity of metal nanoparticles

○ Kenta Shishido¹⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Syuji Ogawa³⁾, Miyu Onishi²⁾, Minami Kuwabara²⁾, Yoko Hatano²⁾, Atsushi Watanabe¹⁾, Ryuhei Sano¹⁾, Katsuhiko Miyajima^{1,2,3)}, Dai Nakae^{1,2,3)}

¹⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,

²⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture,

³⁾Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture

[Background and Purpose] This study aimed to construct a new *in vitro* evaluation system for the percutaneous genotoxicity. [Materials and Methods] In a conventional micronucleus test using Chinese hamster lung fibroblasts (CHL/IU), the number of micronuclei was counted for magnetite nanoparticles (10–200 micro g/ml), Fe_3O_4 and $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-COOH}$, after a 24-hour treatment without S9 mix, and after a 3-hour treatment with or without S9 mix. To establish a method using normal human epidermis-derived keratinocyte (NHEK), the induction of micronuclei was assessed after a 24–72-hour treatment with mitomycin C (MMC), a positive control material. [Results] In CHL/IU treated by magnetites for 24 hours, the frequency of micronuclei in binucleate cells was comparable to that in the negative control. When treated by magnetites for 3 hours, the frequency of micronuclei in binucleate cells was higher in the presence of S9 mix than in its absence, while magnetite did not exert apparent effects. In NHEK, the number of binucleate cells was extremely low after 24 hours, but the proportion of micronucleated cells were significantly increased in the absence of S9 mix, when MMC was exposed for 3 or 6 hours during a 72-hour incubation. [Conclusion] Magnetites were negative for clastogenicity in the conventional micronucleus assay using CHL/IU. A new micronucleus assay with NHEK may be feasible after a 72-hour incubation, providing a clue to the development of a new *in vitro* assay for the percutaneous genotoxicity.

G-39****In vivo* screening of subcutaneous tolerability for the development of novel excipients**

○ Yuichi Takai, Stephanie Powlin, Yasuyuki Awasaki, Toshiaki Yamauchi, Tomoya Sano, Haruyuki Takahashi, Hackam Ranneh, Yuta Arai

Takeda Pharmaceutical Company Limited

For the development of safe subcutaneous (SC) formulations, it is essential to optimize compositions of active pharmaceutical ingredient (API) and excipients to minimize the risk of local irritation, because clinical adverse injection site reactions could be a critical issue for subjects and patients. For the SC route, there are a limited number of excipients registered in the FDA Inactive Ingredient Database. Depending on the physicochemical properties of API, additional excipients may be needed to improve API stability and solubility. However, sometimes these excipients have not been used for injectable drugs. Thus, due to lack of safety data for such excipients for SC dosing, we need to evaluate local irritation of novel excipients as early as possible during formulation development. In this presentation, we would like to show our rat SC local tolerability study design and data from several novel excipients. Candidate novel excipients such as various surfactants, polymers and lipids were injected subcutaneously at 1 mL/animal. The injection sites were observed for 2 days and macroscopic and microscopic examinations were conducted. Local tolerability was evaluated by the severity, incidence and pathophysiology of each finding. For example, necrosis and inflammation, indicative of tissue injury, were considered irritative. Careful monitoring of local tolerability of novel excipients at the early optimization phase is important for the safe development of SC formulations.

G-40**Effects of delgocitinib ointment 0.5% on the normal mouse skin and epidermal tight junction proteins in comparison with topical corticosteroids**

○ Akiko Anagawa-Nakamura, Katsunori Ryoke, Yuzo Yasui, Shoichiro Sugai, Toshiyuki Shoda

Japan Tobacco Inc.

Delgocitinib Ointment 0.5% (DEL) is the world's first topical Janus kinase inhibitor product and was approved for treatment of atopic dermatitis (AD) in Japan. Although topical corticosteroids (TCSs) have been the mainstay of pharmacotherapy in AD over the past decades, long-term use of TCSs causes skin atrophy and alteration of the epidermal tight junction (TJ) leading to epidermal barrier dysfunction. In order to investigate and compare the effects on skin atrophogenicity and alteration in epidermal TJ, DEL or representative TCSs in clinical use of different potencies were applied dermally once daily to the ear pinna of normal ICR mice for 14 days and ear pinna thickness, histopathology and immunohistochemistry for epidermal TJ proteins claudin-1 and -4 were evaluated. All the TCSs caused decreases in ear pinna thickness with epidermal thinning, sebaceous gland atrophy and atrophy/decreased number of the subcutaneous adipocytes and decreased immunohistochemical staining intensity for epidermal claudins. In contrast, DEL did not cause any of those changes. In conclusion, once daily topical DEL for 14 days did not cause the skin atrophy or decreased immunohistochemical staining of epidermal claudins, which are common safety concerns associated with TCSs. These characteristics suggest that DEL has an improved safety profile over currently available TCS therapies particular for the long-term AD treatment.

G-41***Research on the behavior of cytotoxic T cells in the tumor microenvironment of the rasH2 lung chemical carcinogenesis model by using PD-1 and CD8 as indicators**

○ Teruaki Hagiwara, Hiroto Miyata, Tomomi Hara, Mayumi Kawabe, Yukinori Mera

DIMS Institute of Medical Science, Inc.

[Aim] The cytotoxic T cells having antitumor effect causes the expression of PD-1 through exhausting T cell by contacting the neoantigen. In a model that combines two-stage chemical carcinogenesis and rasH2 mice, lung tumors develop in 5 weeks under the same tumor microenvironment as spontaneous tumors. In this study, we examined the behavior of cytotoxic T cells, lymphocytes involved in the pharmacological action of immune checkpoint inhibitors, in above lung tumor model by using PD-1 and CD8 as indicators. [Methods] Tg-rasH2 mice given ENU once i.p., then BHT orally once a week for 5 weeks. Necropsy was performed 5, 7, and 9 weeks after starting the experiment. Each pulmonary lobe was cut out at a fixed position, and the relative tumor area was calculated by image analysis. After making serial sections from endpoint lung tumors, CD8 and PD-1 were examined immunohistochemically. [Results] CD8-positive cells were found mainly on the margin of lung tumors. But, PD-1-positive cells were observed not only on the margin but also inside the tumor. Most of the PD-1-positive cells inside the tumor were negative on CD8. These results were not uniformly expressed in each tumor of individual mouse. [Conclusion] Most of the PD-1 positive cells inside the lung tumor were CD8 negative. Therefore, immune cells other than CD8, might be there. These studies suggested that this model is useful for revealing the mechanism of action of the tumor immune system in the tumor microenvironment.

G-42***Fluctuations of oxidative stress in tumorigenicity test using nude rats**

○ Mayuko Suguro, Taiki Sugiyama, Takamasa Numano, Yuko Doi, Norio Imai, Toyohiko Aoki

DIMS Institute of Medical Science, Inc.

[Aim] In the safety evaluation for regenerative medicine, tumorigenicity tests using immunodeficient animals are employed. As compared to mice, tests using immunodeficient rats have not been advanced despite of advantage to implant clinical application sites. In this study, nude rats were transplanted with HeLa cells and the oxidative stress was examined for collecting data on rat tumor microenvironment at tumorigenesis. [Methods] HeLa cells (1×10^7 cells/animal) were s.c. given to male F344/NJcl-rnu/rnu rats (7 weeks old, 6/group) without (Gr.02) or with matrigel (Gr.03). Naive group (Gr.01) was set as control. The tumor volume was measured weekly. Rats were necropsied at the 17th week of the experiment. Hematology and plasma measurement of Diacron-Reactive Oxygen Metabolites (d-ROM) as a marker of oxidative stress were examined. Histopathology (HE) and immunohistology (anti-human Ki-67 antibody) of tumor were performed. [Results] In the cell transplant groups (Gr.02, 03), tumor reached 100% at the 7th week. In hematology, WBC tended increasing and neutrophil increased in the non-matrigel group (Gr.02). As to d-ROM, Gr.02 showed an increasing tendency, and Gr.03 showed an increase. Tumor at the implantation site was solid malignant, and positive for anti-human Ki-67 antibody. No effect of matrigel was observed. [Conclusion] Fluctuation in the oxidative stress marker or in WBC counts was observed, suggesting that the oxidative stress is associated with tumorigenesis in nude rats.

G-43***Examination of the useful marker of cellular proliferation, phosphorylated histone H3 (PHH3), in various organs of female Sprague-Dawley (SD) rats using immunohistochemical staining**

○ Taishi Shimazaki, Yuzo Yasui, Yusuke Kemmochi, Akiko Anagawa-Nakamura, Kaoru Toyoda, Eriko Taniyai-Riya, Akemi Takahashi, Yoshifumi Miyakawa, Toshiyuki Shoda

Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.

[Introduction] Phosphorylation of serine 10 or 28 of histone H3 is associated with chromatin aggregation and occurs between the G2 phase and the M phase of the cell cycle. The anti-phosphorylated histone H3 (PHH3) antibody recently has been a focus of attention as a useful marker for determining the degree of tumor growth and prognosis in human cancer diagnosis. We performed IHC staining for PHH3, PCNA, Ki-67 and BrdU and compared the staining results of each marker. [Materials and Methods] 10-week old female SD rats were sacrificed one hour after intraperitoneal administration of BrdU. After collecting various organs, IHC for PHH3, PCNA, Ki-67 and BrdU was conducted. [Results] Each proliferation marker showed positive in various tissues with high proliferative activity (intestinal crypt, immune system tissue/lymphoid follicle, vaginal/uterine epithelium, etc.). While PCNA, Ki-67 and BrdU positivity was found in cells other than those in the M phase, PHH3 positivity was found almost consistently in cells in mitosis. [Conclusion] PHH3 positive cells were observed only in cells in the M phase unlike the other proliferation markers. The M phase from metaphase to telophase can be easily detected in HE-stained specimens, but it's difficult to detect in prophase. Since all cells in the M phase can be detected by using PHH3, it is suggested that it will be more useful than HE-staining of specimens and the other markers in evaluating proliferative activity such as mitotic index.

G-44***Pathological features of metastatic tumor cells depending on the organ engrafted and its modelization by cancer organoid**

○ Masaki Yamazaki¹⁾, Shigeto Kawai²⁾, Etsuko Fujii¹⁾, Kiyotaka Nakano²⁾, Masami Suzuki^{1,2)}

¹⁾Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Forerunner Pharma Research Co., Ltd.

In histopathological evaluation for tumor, it is sometimes difficult to judge primary or metastatic tumor due to the difference of morphological feature between primary and secondary sites. The morphological observation was conducted for tumors engrafted in different organs with utilizing a human colorectal cancer cell line derived from a patient derived xenograft (PLR123). Furthermore, we tried to model the morphological difference by cancer organoid. PLR123 was inoculated orthotopically in cecum. Then, cecum as primary site, and lung and liver as secondary site were analyzed histopathologically. Furthermore, PLR123 was injected into tail vein, and lung and liver were histopathologically observed. Finally, the feature of the cancer organoid (PLR123) was evaluated in the different culture condition. In orthotopical model, tumor including obvious ductal structure with differentiated cells in cecum and liver. While, undifferentiated cell nests were observed in lung. Similar tendency was observed in iv engrafted model. In cancer organoid, tumor cells exhibited clear ductal structure in the culture condition with low growth factor and oxygen partial pressure, while undifferentiated tumor nest like structure was observed in the condition with high growth factor. It was shown that the tumor morphology was different depending on the difference of organ microenvironment engrafted in even in the same tumor cells, moreover the difference can be modelized by cancer organoid.

G-45

Inhalation carcinogenicity of 2-bromopropane in rats: Morphological characteristics of the tumor

○Hideki Senoh, Shotaro Yamano, Kenji Takanobu, Yumi Umeda, Shigetoshi Aiso

Japan Bioassay Research Center, Japan Organization of Occupational Health and Safety

A 104-week inhalation exposure study of 2-Bromopropane (2-BP) carcinogenicity in rats revealed a high incidence of tumor development in various organs. We will exhibit the morphological characteristics of the tumor. [Materials/Methods] F344 rats (6 wk old, male and female, 50 animals/group each) were exposed to 2-BP at concentrations of 0, 67, 200 and 600 ppm for 104 wk of 6 hr/d, 5 d/wk. [Results/Discussion] Numerous tumors were observed. In males, the Zymbal's gland and skin/appendage tumors were observed, and rare small and large intestine tumors and malignant lymphomas were observed. In females, mammary adenocarcinomas were most cases, and mammary fibroadenomas were observed. Many Zymbal's gland tumors were malignant and showed destructive growth. The skin/appendage tumors were sebaceous adenoma, basal cell tumor/carcinoma, keratoacanthoma, and squamous cell papilloma/carcinoma, and each tumor had migrated. Almost all female rats in high-concentration group were moribund/dead due to adenocarcinomas of the mammary gland, however the tumors were small, and the tumors were atypical. Small and large intestine adenocarcinomas were atypical, and some tumors showed invasive growth. On 2-BP inhalation exposure, tumors are common in lipid-secreting epithelia, such as sebaceous gland and Zymbal's gland. (GLP study, conducted as an operational grant of MHLW. No conflicts of interest to be disclosed.)

G-46

Inhalation carcinogenicity of 2-bromopropane in rats: Tumor incidences

○Kenji Takanobu, Shotaro Yamano, Hideki Senoh, Yumi Umeda, Shigetoshi Aiso

Japan Bioassay Research Center, Japan Organization of Occupational Health and Safety

[Background] Carcinogenicity of 2-bromopropane (2BP) were examined by inhalation exposure of rats to 2BP aerosol.

[Methods] According to the OECD Test Guidelines (TG451), 50 male and female F344 rats/group (6 weeks old) were exposed to 2BP at 0, 67, 200 and 600 ppm (v/v) for 6 hours/day, 5 days/week, and 104 weeks. After exposure, histopathological examination was performed according to a conventional method.

[Results and Conclusions] By 85 weeks, all males and females in the 600 ppm group were moribund/died. And most of them were caused by tumors. The most common tumors in males were Zymbal's gland tumors, skin/skin appendages tumors. Mammary gland tumors were more common in females. Tumors that increased in males were Zymbal's gland tumors, skin/skin appendages tumors, forestomach tumors, intestine tumors, thyroid tumors, subcutaneous tissue tumors and malignant lymphomas. Tumors that increased in females were mammary gland tumors, vaginal tumors, and LGL leukemias. From the above, it was shown that 2-BP systemic inhalation exposure caused various tumors in multiple organs and clear evidence of carcinogenicity to rats.

This study was contracted by Ministry of Health Labour and Welfare of Japan (GLP study).

G-47

INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions—An update 2021

○ Shim-mo Hayashi¹⁾, CM Keenan²⁾, A Bradley³⁾, DG Goodman⁴⁾, Takanori Harada⁵⁾, R Herbert⁶⁾, Hijiri Iwata⁷⁾, M Jacobsen⁸⁾, R Kellner⁹⁾, B Mahler⁶⁾, E Meseck¹⁰⁾, T Nolte¹¹⁾, S Rittinghausen⁹⁾, J Vahle¹²⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹³⁾

¹⁾National Institute of Health Sciences, ²⁾CM Keenan ToxPath Consulting, ³⁾Charles River, ⁴⁾Independent Consultant,

⁵⁾The Institute of Environmental Toxicology, ⁶⁾NIEHS, ⁷⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC., ⁸⁾Astra Zeneca,

⁹⁾Fraunhofer ITEM, ¹⁰⁾Novartis, ¹¹⁾Boehringer Ingelheim, ¹²⁾Eli Lilly, ¹³⁾Mukogawa Women's University

The INHAND Proposal (International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions in Rats and Mice) has been operational since 2005. A Global Editorial Steering Committee (GESC) helps coordinate overall objectives of the project. Development of harmonized terminology for each rodent organ system or non-rodent species is the responsibility of the Organ Working Groups (OWG) or Non-rodent Working Groups (NRWG) respectively, drawing upon experts from North America, Europe and Japan. Great progress has been made with 15 rodent organ systems published: Respiratory, Hepatobiliary, Urinary, Central/Peripheral Nervous Systems, Male Reproductive and Mammary, Zymbals, Clitoral and Preputial Glands and Hematolymphoid System in Toxicologic Pathology and the Integument and Soft Tissue, Female Reproductive System, Digestive System, Cardiovascular System, Skeletal System, Special Senses and Endocrine System in the Journal of Toxicologic Pathology as supplements and on a web site www.goReni.org. Recommendations of the Apoptosis/Necrosis Working Group have been published. There are 5 non-rodent working groups non-human primate, dog, minipig, rabbit and fish with manuscripts in press. A new group has been formed to address terminology in non-rodent ocular toxicity studies.

G-48

Strategic use of SEND

○ Takayuki Anzai^{1,2,3)}, Reto Aerni²⁾, Hijiri Iwata⁴⁾, Hiroshi Onodera^{4,5)}, Shinichi Horikawa³⁾

¹⁾Showa University School of Medicine, ²⁾PDS Pathology Data Systems, ³⁾Global SEND Alliance,

⁴⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC., ⁵⁾National Institute of Health Science

The Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) is intended to ensure compliance with US FDA's regulations for the digitization and standardization of nonclinical study data. The Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC) has developed the SEND Implementation Guide while the Pharmaceutical Users Software Exchange (PhUSE) is studying how to implement SEND. As for the terminology of pathology, the International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND) is working with CDISC to this end. These initiatives are preferable in helping industry players to move in step. Unfortunately, many challenges remain in the actual implementation of SEND, including differences in specifications, quality control methods, and levels of precision or perfection among pharmaceutical manufacturers and clinical research organizations (CROs). To solve these issues, the Global SEND Alliance (G-SEND) was established in August 2018 as a model to assist joint SEND data creation by CROs. In this presentation, we will have a close look at the world's first initiative in organized SEND data creation among CROs, as well as how G-SEND works. We will also see and consider real-world examples of the strategic use of SEND for pharmaceutical companies.

G-49

Identifying challenges and solutions for pathologists in preparation for SEND conversion of histopathological findings

○ Takanobu Sakurai¹⁾, Masaru Tsuboi¹⁾, Shin-ichi Horikawa²⁾, Shin-ichi Sato²⁾, Dai Nakae³⁾, Hijiri Iwata⁴⁾, Takayuki Anzai^{5,6)}

¹⁾Drug Safety Testing Center Co., Ltd., ²⁾Ina Research Inc., ³⁾Tokyo University of Agriculture,

⁴⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC., ⁵⁾Showa University School of Medicine, ⁶⁾PDS Pathology Data Systems

Pathologists have increased their involvement in SEND since we need to launch on a new challenge that is to map not only neoplastic findings but also ‘non-neoplastic findings’ to controlled terminology after the FDA in the U.S. has started to accept SENDIG v3.1. In such circumstances, individual facilities have been making various efforts to promote the efficiency of SEND creation by sampling histopathological findings with SEND in mind. Under this situation, G-SEND, Global SEND Alliance*¹, in which we participate has distributed a questionnaire to pathologists in G-SEND and summarized the issues emerge when converting histopathology findings into SEND format. More specifically, we focused on the following issues: method of managing Glossary/Master Dictionary, utilization of the Common Findings List, the arrangement of histopathological terms, and the order of recording findings.

On this occasion, this presentation reports specific issues that were found out from the questionnaire, and solutions that have been discussed within the G-SEND members. It also reports the comparison of the current status of ‘SEND Controlled Terminology’ and ‘INHAND’ that often becomes controversial when the Glossary/Master Dictionary is reviewed.

*¹: G-SEND, Global SEND Alliance, is a non-profit consortium currently consisting of 22 organizations from 6 countries.

G-50

Roles and preparations for pathologists for addressing SEND —Efforts of G-SEND—

○ Norio Imai¹⁾, Toyohiko Aoki¹⁾, Yuko Doi¹⁾, Shin-ichi Horikawa²⁾, Shin-ichi Sato²⁾, Dai Nakae³⁾, Hijiri Iwata⁴⁾, Takayuki Anzai^{5,6)}

¹⁾DIMS Institute of Medical Science, Inc., ²⁾Ina Research Inc., ³⁾Tokyo University of Agriculture,

⁴⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC., ⁵⁾Showa University School of Medicine, ⁶⁾PDS Pathology Data Systems

Many facilities have increased their experience in preparation of SEND data and started to establish role-sharing within the facilities since the submissions of SEND data became mandatory by the FDA in the U.S. Among those roles, pathologists are being required to play many parts in SEND preparation other than the personnel for SEND. This is because SENDIG v3.1 has applied, and besides the neoplastic findings, non-neoplastic findings have to be mapped to controlled terminologies. Under the circumstance, G-SEND, the Global SEND Alliance*¹, in which we participate, has summarized the roles of pathologists for SEND data creation in chronicle order and discussed the issues and solutions for each process shown below:

1. Sampling histopathological findings with SEND in mind
2. Methodology for creating a SEND dataset of histopathological findings and its optimization
3. Creating explanations for MISTRESC values of the MI domain which do not utilize controlled terminology (Section 3.3 of nSDRG)

This presentation shows the common issues that were summarized by G-SEND based on issues raised from each facility and proposes the solutions achieved by G-SEND. It also reports the approaches toward concerns that were voiced by pathologists dealing with SEND.

*¹: G-SEND, Global SEND Alliance, is a non-profit consortium currently consisting of 22 organizations from 6 countries.

G-51

Reality of the pathologist's involvement in SEND —Points in mapping for SENDIG v3.1—

○ Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Haruko Koizumi¹⁾, Shin-ichi Horikawa¹⁾, Konomi Iino¹⁾, Shin-ichi Sato¹⁾, Takayuki Anzai^{2,3)}, Hijiri Iwata⁴⁾

¹⁾Ina Research Inc., ²⁾Showa University School of Medicine, ³⁾PDS Pathology Data Systems,

⁴⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.

There are several options when choosing terms for pathological examinations such as INHAND, SEND CT, in-house dictionary, and legacy studies. On the other hand, there are restrictions for SEND where submission of nonclinical data on drugs in standardized electronic format is required. In addition, it is a challenge for personnel, including pathologists, who are involved in SEND to create data that comply with the FDA review per the standards and guidelines such as SEND IG v3.1. We have experienced to map pathological findings and found out the following points through the creation of SEND data:

- Add explanations in nSDRG for the findings such as alveolar macrophages that do not have the exact match with the corresponding CT and they were not included in the synonyms, even though they have the same meaning histopathologically.
- Points to consider when populating terms indicating chronicity such as acute and chronic. Points to consider when populating terms indicating distribution or laterality such as focal and unilateral.
- Points to consider when populating [MIDTHREL] with findings that relate to causes of death.
- Points to consider when populating terms indicating lesion grades.
- Examples of mapping when performing special staining/immunostaining.

This presentation reports the issues mentioned above that emerged during the creation of SEND data for pathological findings in accordance with SENDIG v3.1 as well as the solutions we discussed along with specific examples.

G-52

Virus response measures in case of infection with a novel or previously unknown virus in employees at research facility

○ Takayuki Anzai^{1,2)}, Takaaki Matsuyama¹⁾, Hijiri Iwata³⁾, Reto Aerni²⁾, Hisayoshi Takagi⁵⁾, Hiroshi Onodera^{3,4)}

¹⁾Showa University School of Medicine, ²⁾PDS Life Science, ³⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.,

⁴⁾National Institute of Health Science, ⁵⁾Japan SLC, Inc.

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (or COVID-19) was first identified in November 2019, and caused outbreaks in Asia in January 2020. Shortly afterwards in March 2020, WHO recognized the global outbreak as a pandemic. However, it is more infectious than the other coronaviruses that have been identified thus far, as is evident from the rate at which the number of cases multiplied within a short period of time. Given such a situation, both public and private institutions are making efforts for protection against the infection. Infection prevention measures are necessary, and research facilities that are workplaces of scientists are no exception. Research facilities in general already have adequate infection prevention measures in place in the operating areas. Advanced prevention is followed especially to prevent the transmission of infections from laboratory animals to humans, or vice versa. In addition, there are strict international rules for the handling of biological samples, such as blood and organs. Nevertheless, there is currently no defined guideline for the prevention of human-to-human transmission within research facilities, or for an emergency response in case of confirmed infection with an unknown virus, among the employees. This report aims to present suggestions for possible measures to be implemented in the event of an infection with a highly infectious virus such as SARS-CoV-2, or an unknown bacterium or virus, within the research facilities.

G-53*

Case report of unilateral anophthalmia observed in a Wistar Hannover rat

○ Yuta Baba, Akiko Okada, Eito Ikeda, Genki Hashimoto, Mika Nagaike, Kosei Inui

Safety Sciences Group, Safety Science Research Laboratory, Central Research Institute, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

Anophthalmia was observed in a 7-week-old male Wistar Hannover rat (RccHanTM:WIST) that was a F1 offspring obtained in a one-generation reproduction toxicity study. The right eye of this animal did not open even after 14-day of birth, and it was euthanized at 25-day-old by design. At necropsy, there was a Harderian gland-like tissue in the right orbit but no eyeball and optic nerve. The left eyeball, Harderian gland and optic nerve were normal. The corresponding tissues in the orbit were examined histopathologically. Histopathologically, there was no eyeball component in the right orbit. The Harderian gland-like tissue was composed by the Harderian gland encapsulated by serosa without atypia. Its serosa connected with the surrounding skeletal muscle and connective tissue. It was surmised that the Harderian gland might expand to compensate a cavity. Nerve bundles were observed between the muscle fibers in the connective tissue, but it was considered not to be the optic nerve because the eyeball was lacked. There was no finding indicating inflammatory change. Thus it was suspected that there were congenital unilateral anophthalmia due to developmental abnormality for instance differentiation abnormality from a neural plate to optic vesicle. Although this animal belonged the test substance-treated group, this change was considered to be incidental because similar findings were not observed in other animals including the litters and the high-dose group in this study.

G-54

Neuropathological studies on hereditary hindlimb paralysis in Wistar Hannover rats

○ Naofumi Takahashi, Akira Sato, Yasushi Nishioka, Chinatsu Fujiwara, Shinya Miyazaki, Yoshitaka Katoh, Tsuyoshi Ito, Aya Koyama, Atsushi Shiga, Hiroaki Aoyama, Takanori Harada

The Institute of Environmental Toxicology

[Background] We have recently noticed some Wistar Hannover rats showing hindlimb paralysis and abnormal respiratory sound from about 12 weeks old, which is difficult to distinguish them from treatment-related effects in toxicity studies. We previously reported a mutation in *Reep1*, a known responsible gene for human hereditary spastic paraplegia, in these rats. In this study, neuropathological analyses for pathogenesis were performed. [Methods] Female Wistar Hannover (GALAS) rats with or without the signs were histopathologically examined for CNS, PNS and respiratory organs after systemic perfusion fixation. [Results and Discussion] In the dorsal funiculus of spinal cord, axonal swelling was noted frequently in the gracile fasciculus, and fine vacuoles in the corticospinal tract. Anti-NF immunostaining and Kluver-Barrera's stain revealed decreased stainability in both areas, suggesting destruction of axon followed by myelin. The axonal injury was more severe in the distal portion of both nerve tracts. In the peripheral nerves, axonal degeneration was specifically seen in the distal side. Therefore, the cause of hindlimb paralysis was considered to be distal axonal injury in the CNS and PNS. Respiratory abnormalities were suspected to be due to diaphragmatic muscular atrophy. The *Reep1* gene is known to be involved in vesicular transport used for axonal transport, and it is speculated the mutation in this gene caused abnormal axonal transport, resulting in distal axonal injury.

G-55***A case of spontaneous neurocutaneous melanosis in the brain, skin and spinal cord of a cynomolgus monkey**

○ Junwen Qiao

Centre for Drug Safety Evaluation and Research (CDSER), Shanghai Institute of Materia Medica (SIMM), Chinese Academy of Sciences (CAS)

Neurocutaneous melanosis is extremely rare lesion in cynomolgus monkey. We encountered a spontaneous melanosis in a 3.0-year-old female cynomolgus monkey. We describe the morphological characteristic of the lesion and its unique distribution and patterns. The animal showed no abnormalities in clinical observation, body weight, hematology, blood chemistry, or organ weights. Upon necropsy, the appearance of temporal lobe of cerebrum, cerebellum, midbrain, pons and medulla of the brain were almost black with irregular boundary. In addition, a focal area of skin, covering the skull, had a 0.5 cm × 0.5 cm size of scar. No other gross abnormalities were noted. Microscopically, the brain and spinal cord lesions were characterized by presence of multifocal aggregations of melanocytes containing dark brown pigment, which formed cord-like structure. The cells are spindle or round in shape, and are distributed primarily in the leptomeninges and subarachnoid space in the brain and spinal cords, as well as in the superficial layer of cerebral cortex that showed a unique perivascular pattern. Small number of glial cells and neurons also had intracytoplasmic dark brown pigment. The skin showed great amount of well-differentiated and regularly-arranged melanocytes in the subcutis. As these proliferative melanocytes appeared mature, and did not showed evidence of any neoplastic characteristics, and was diagnosed as neurocutaneous melanosis.

G-56***A case of bronchiolo-alveolar carcinoma with intracytoplasmic fat accumulation in a Wistar Hannover rat**

○ Shinya Miyazaki, Chinatsu Fujiwara, Yoshitaka Katoh, Tsuyoshi Ito, Atsushi Shiga, Aya Koyama, Naofumi Takahashi, Takanori Harada

The Institute of Environmental Toxicology

[Background] Tumors with intracellular fat accumulation are rare except those of adrenal or adipocyte origin and have not been reported in the lung. We encountered a lung tumor with fat accumulation. [Case] A 5 mm diameter white tumor mass detected in the left lung lobe of a Wistar Hannover male rat (93 weeks old) in a chemical toxicity study. This lesion was unrelated to the test substance. [Results] The tumor cells had pale round various sized nuclei with distinct nucleoli and abundant cytoplasm. They proliferated in a solid or ductal/glandular fashion, disrupting existing alveolar structure and infiltrated into the bronchial wall. The majority of tumor cells contained various sized vacuoles, resembling adipocytes. These tumor cells were positive for cytokeratin, surfactant protein-D and PCNA and negative for vimentin and S-100 in immunostaining. Furthermore, the intracytoplasmic vacuoles were positive for adipophilin but negative for PAS staining. [Discussion] The results of immunohistochemistry indicated the tumor cells could be derived from type II alveolar epithelial or Clara cells. We diagnosed this tumor as bronchiolo-alveolar carcinoma based on their morphological features. The vacuolated tumor cells were positive for adipophilin, suggesting that their vacuoles must be fat. The cytoplasmic fat accumulation in these tumor cells might be associated with the specific mechanism for production of phospholipid-rich surfactants by type II alveolar epithelial and Clara cells.

G-57

Spontaneous swim bladder tumors in wavy medaka

○ Satoshi Furukawa, Yumiko Hoshikawa, Kota Irie, Yusuke Kuroda, Kazuya Takeuchi

Toxicology & Environmental Science Department, Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation

Spontaneous swim bladder tumors are rare in teleosts, with only a few cases described in a handful of species. We encountered swim bladder tumors in wavy medakas and described their detailed histopathological features. The swim bladder tumors were detected in three out of 28 wavy medakas aged about 2 years old, all of which displayed abnormal swimming patterns caused by their spinal curvature. The tumors were located in the dorsal abdominal cavity. The swim bladder lumen was not detected in the region where it was originally assumed to be located, and that region was replaced with adipose tissue. The tumors were non-invasive, expansile, and encapsulated solid masses composed of a homogenous population of well-differentiated, densely packed, gas glandular epithelium-like cells. The tumor masses were connected to the rete mirabile, but the tumor cells did not infiltrate into them. Histopathologically, these tumors were diagnosed as adenomas originating from the gas glandular epithelium of the swim bladder. Spontaneous swim bladder tumors are rare in medaka, with an incidence of 0.02%; however, in the present study of wavy medaka, the incidence was much higher (10.7%). The long-term physical effects on the gas gland caused by swim bladder deformation considered to be a secondary effect of the spinal curvature may be an important factor in the proliferation of the gas glandular epithelium in the wavy medaka, resulting in the higher incidence of swim bladder tumors.

G-58*

Spontaneous aortic dissection in a mouse

Shin-ichi Nakamura^{1,2)}, ○ Kiyokazu Ozaki¹⁾¹⁾Laboratory of Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University, ²⁾Kyoto Institute of Nutrition & Pathology Inc.

Several mouse models are known to cause aortic aneurysms or aortic dissections, but spontaneous cases are rare. Here we report a case of spontaneous aortic dissection in a mouse. The animal is a male BKS.Cg-*Dock7*^m +/+ *Lep^r*^{db} +/+(db/+) mouse. The mouse arrived at 8 weeks of age and died suddenly at 11 weeks of age. At necropsy, there was a large amount of blood in the thoracic cavity. The heart and aorta were subjected to histopathology. [Results] Medial necrosis of the ascending aorta was seen with cleft formation. A small amount of blood cells was observed in the cleft. Morphologically mesenchymal-like cells were found in the inner surface of the cleft, but no obvious vascular endothelial cells were observed. There was no apparent change of small to medium arteries of the heart. [Discussion] Medial necrosis with cleft formation was suggested that the tunica media was dissected for some reason, and the mouse was died from loss of blood. This lesion required a differential diagnosis between aortic aneurysm and aortic dissection. However, because there were no obvious endothelial cells lining the cleft, it was determined to be an aortic dissection. No vascular lesions suggestive of hypertension have been observed, and the mechanism of aortic dissection of this case is unknown. At present, we have examined the presence or absence of endothelial cells lining the cleft by immunohistochemistry.

G-59***Spontaneous nephroblastematosi s in a 6 weeks old Sprague-Dawley rat**

○ Kengo Namiki, Noriaki Ishigami

Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background] Spontaneous nephroblastematosi s is rare in rats, and there are few reports about it. We encountered a case of nephroblastematosi s in a 6 weeks CrI:CD(SD) rat and report its histopathological features.

[Materials and Methods] The animal was one of the control groups in a 4-day repeated dose toxicity study in 6 weeks SD rats. There were no abnormalities in hematology and blood chemistry in this animal. At necropsy, there were no abnormalities in the systemic organs including the kidneys.

[Results] In the corticomedullary junction of the kidney, mainly outer stripe of outer medulla, tumor cells with deeply stained basophilic nuclei were observed invasively and focally between normal renal tubules. The tumor cells were composed of blastema like cells with poor cytoplasm, and glomerule like structures, renal tubule like structures, and rosette formation were also observed in some area. Few mitotic and apoptosis-like cells were also observed in the lesion. No stromal cell proliferation, necrosis, or hemorrhage was observed. The maximum diameter of the lesion was approximately 2 mm.

[Conclusion] The lesion showed histological features similar to the early lesion of nephroblastoma. We, however, diagnosed the lesion as nephroblastematosi s because no visible mass was found at necropsy. Immunohistochemistry and electron microscopy are currently ongoing.

G-60***Spontaneous renal tubular cell tumor in a female 11-week-old SD rat**

○ Toshio Kobayashi, Yutaka Oshima, Yasuhiro Tsubokura, Hisako Tanigawa, Kimika Yamamoto, Katsumi Miyata, Satsuki Hoshuyama

Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

[Background] Spontaneous renal cell tumors in rats are rare lesions, and were reported as less than 0.2% in 2-year carcinogenicity studies. Here we report a case with renal cell tumor originated from tubular epithelium of a female 11-week-old SD rat in a 4-weeks repeated-dose toxicity study. [Materials and Methods] A chemical was repeatedly dosed to 5-week-old SD rats for 4 weeks and then the rats were reared for another 2 weeks without treatment. The rat showed no abnormal changes in clinical signs, body weight gains or urinalysis, and no abnormal changes were noted in kidney-related parameters of hematological and blood chemical tests. At necropsy, the right kidney was enlarged with multiple cysts (ψ 4 mm). No treatment-related changes were observed in the kidney. [Results and Discussion] Histopathologically, multiple cystic structures are covered by mono- to multi-layer cells with round nuclear and abundant eosinophilic cytoplasm. The cyst continues to tubular proliferative lesion consists of amphophilic polyhedral cells with degenerated area. Additionally, lobular proliferative regions of eosinophilic vacuolar calls are observed with lymphocyte infiltration in interlobular area. Based on these features, the tumor was diagnosed as amphophilic-vacuolar (AV) type renal cell carcinoma. The AV tumors are regarded as spontaneous, rarely occurred in young rats, and sporadically in littermates. Present case was characterized by the formation of multiple cystic structures.

G-61*

Spontaneous ovarian choriocarcinoma in young Crl:CD1 (ICR) mouse

○Mao Mizukawa, Hiroko Sato, Satomi Nishikawa, Akane Kashimura, Hironobu Nishina, Tetsuya Sakairi

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation Safety Research Laboratories

[Background] Choriocarcinoma is a rare tumor in humans and animals. It is a type of germ cell tumor that has been reported to occur in organs of the reproductive system, such as the ovary, uterus, and testis. In mice, 11 cases of spontaneous ovarian choriocarcinoma have been reported (all in B6C3F1 mice). Most of cases, tumors were observed in aged animals. Here, we report a case of spontaneous ovarian choriocarcinoma in a young female ICR mouse used in a toxicity study. [Materials and Methods] A female Crl:CD1 (ICR) mouse was orally administered a compound for 2 weeks in a toxicity study. At the end of the dosing period, the mouse was euthanized by exsanguination at 8 weeks of age. The ovary was examined by HE stain. [Results] Macroscopically, the left ovary was cystically enlarged. Microscopically, the cystic mass contained abundant blood plasma and erythrocytes. In the edge of the mass, large pleomorphic tumor cells with bizarre shaped nuclei were detected. Tumor cells contained a single large nucleus and had abundant eosinophilic to amphophilic cytoplasm. [Conclusion] Based on the histological features, we diagnosed hyaline choriocarcinoma. No microscopic lesions were observed in the right ovary or other reproductive organs. The mouse had no prior pregnancies. The ovarian choriocarcinoma was considered to be of non-gestational origin.

G-62*

True hermaphroditism in a Sprague-Dawley rat

○Takanori Yamada¹⁾, Kengo Harada¹⁾, Takeshi Toyoda²⁾, Kumiko Ogawa²⁾, Chisato Nakayama¹⁾, Yoshiaki Tagawa¹⁾, Manabu Okuyama¹⁾

¹⁾Pharmaceuticals Research Laboratories, SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO., LTD., ²⁾Div. Pathol., Natl. Inst. Health Sci.

[Background] True hermaphroditism is a rare congenital anomaly characterized by the presence of ovarian and testicular tissues in the same individual. In this report, we describe a case of true hermaphroditism with bilateral ovotestes in a presumed male SD rat. [Methods] The case was found among a group of male Crl:CD (SD) rats in a 2-week study for background data. The animal showed no clinical signs and was euthanized at 8 weeks of age as scheduled. At necropsy, although the external genital organs were male, the testes on both sides were markedly reduced in size and weighed less (0.2 g%) than the average (1.22 ± 0.18 g%) in this study. Female genital organs such as the ovary, uterus, and vagina were not observed. Histopathological investigation was performed for reproductive organs. [Results and Discussion] Microscopically, atrophic tubules without spermatogenesis were diffusely and bilaterally observed in the testes. Follicle-like structures occasionally with degenerative oocytes were detected beneath the tunica albuginea of the testes. Although both granulosa cells and Sertoli cells were present in some follicles, no corpus luteum or stromal glands were noted. In the epididymis, single cell necrosis of epithelial cells and loss of sperm were observed, whereas there were no lesions in the seminal vesicle or prostate. Based on these results, the present case was diagnosed as true hermaphroditism, characterized by bilateral ovotestis with male external genital organs.

G-63***A benign mixed tumor of the mammary gland in a juvenile male Crl:CD (SD) rat**

○ Yumiko Kamiya, Tsubasa Saito, Moeko Aoki, Mizuho Takagi, Kochi Kakimoto, Yuko Yamaguchi

Pathology Department, Bozo Research Center Inc.

[Background] Spontaneous mammary tumors in young male rats are very rare. Here, we report the detail of a mammary tumor in a young male rat with very unique histological features. [Case] The animal had a nodule in the right axilla from 6-wk-old and was autopsied at 7-wk-old. [Results] At necropsy, the size of its nodule was 40 × 25 × 25 mm. Histologically, the nodule was observed as a well-circumscribed mass and consisted of an epithelial component showing island-like proliferation of epithelial cells with cribriform or tubular pattern and abundant stromal component. The epithelial cells had a round nucleus and poor cytoplasm. Epithelial cells with the cribriform pattern showed a high Ki-67 expression and were surrounded by myoepithelial cells, but had no distinct basement membrane. The stromal component consisted of stromal cells, with a round to short-spindle nucleus and poor cytoplasm, and mature adipocytes. They were positive for vimentin and partly positive for S-100. In areas of the stroma, there were rich matrixes which were pale eosinophilic and finely fibrous. Atypia was absent in both epithelial and stromal cells. [Discussion] Based on the above findings, this case was diagnosed as a benign mixed tumor (BMT). The findings including the cribriform pattern, discontinuous basement membrane, myoepithelial arrangement, and a high proliferative activity observed in the BMT resembled those of normal terminal end buds (TEBs), suggesting that the origin of this tumor is TEBs.

G-64***A case report of sex differentiation disorder rat with testicular tumors arising from the abdominal undescended testes**

○ Akiko Okada, Kosei Inui, Yuta Baba, Eito Ikeda, Naoko Hongo, Mika Nagaike

Safety Sciences Group, Safety Science Research Laboratory, Central Research Institute, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

The present case was an RccHan: WIST rat subjected to a long term study. At the arrival, the external genital region looked to be female. From 72-week of age, bloody fluid was observed on the tray, and the animal was euthanized due to anemia, abdominal distention, decreased motor activity and emaciation at 75-week of age. Necropsy revealed bloody ascites of 70 mL. The vagina ended blindly at a depth of 5 mm, and the uterus and oviducts were unclear. Two masses were observed corresponding to the ovarian regions. The right mass approximately 40 mm leveled yellowish white to dark red, and sponge-like appearance containing blood at the cut surface. The left one approximately 15 mm was yellowish white and its cut surface showed milky white solid. Male reproductive organs could not be confirmed. For histopathology, HE and special stains, and immunohistochemistry were performed. Additionally, in order to identify the sex, FISH analysis was conducted using FFPE spleen and GI tract samples. Histopathologically, the both masses were sex cord/stromal tumors arising from the abdominal undescended testes. FISH analysis demonstrated that this animal had a Y chromosome. Although hormone measurement and genetic analysis for androgen receptor has not been conducted, these results indicate that the present case was the complete androgen insensitive syndrome.

G-65***Spontaneous seminoma in Japanese medaka (*Oryzias latipes*)**

○ Yusuke Kuroda, Masayuki Kimura, Chisato Hayakawa, Seigo Hayashi, Kazuya Takeuchi, Satoshi Furukawa

Nissan Chemical Corporation

[Background] Seminoma have been reported in a handful of species. Conversely, spontaneous seminoma is rare in the Japanese medaka. We encountered spontaneous testicular tumors in two adult male medakas. [Materials and Methods] The two medakas were euthanized and the hematoxylin-eosin (HE) stained specimens were prepared. [Results and Conclusion] In Case I, this medaka was a wavy medaka with congenital spinal curvature and from the breeding stock that had been maintained at our laboratory. Macroscopically, the abdomen was considerably distended by the tumor. Histologically, the tumor cells were arranged in solid and cord patterns and resembled spermatogonia, spermatocytes and spermatids. The tumor had partly invaded the muscular tissue and showed metastasis to the liver, kidney and eye. In Case II, this medaka did not exhibit any abnormalities in appearance. This tumor was also composed of three types of neoplastic germ cells same as Case I, however, the tumor cells were arranged in a lobular pattern. The tumor did not exhibit either invasion or metastasis to other organs. The tumors were diagnosed as seminomas based on their histopathological characteristics. When the growth patterns of the two tumors were compared, because the growth patterns of the tumor cells were different, and the solid/cord tumor of Case I had structural atypia, and the metastasis and infiltration were also observed, it is suggested that the tumor of case 1 was highly malignant.

G-66***A case of peculiar thyroid gland lesion characterized by giant C-cell complexes in a beagle dog**

○ Junichi Sugiyama, Hideki Tanaka, Shota Yoshida, Satoshi Suzuki, Shohei Kanie, Kazuhiko Besshi

Discovery and Preclinical Research Division, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background] C-cell complexes (CCC) in the thyroid gland are one of the most common spontaneous findings toxicity studies using dogs. CCC are considered to be remnants of ultimobranchial bodies. In the present report, we histopathologically investigated the abnormal thyroid gland including extremely giant CCC in a dog. [Materials and Methods] The 6-month-old male beagle dog was subjected to the necropsy at the end of the administration period, and large lobed tissue (approx. 40 × 20 mm) was found in the equivalent site originally to the right thyroid. It was fixed in 10% neutral-buffered formalin, embedded in paraffin, sectioned, and stained with hematoxylin-eosin. Immunohistochemistry was also performed on the sections. [Results] In the lobed tissue, there were two large masses surrounded by abundant adipose tissue. One was an abnormal thyroid-like tissue (approx. 13 × 5 mm) in which C cells were not observed, although some CCC were observed at the one edge of the mass. The other was the CCC itself (approx. 13 × 5 mm), and the cap-shaped abnormal parathyroid tissue was located at the tip of the mass. Between the giant CCC and cap-shaped abnormal parathyroid tissue, a large ultimobranchial cyst was observed. [Conclusion] There was no report of such a thyroid gland that was composed of extremely giant CCC, abnormal thyroid-like tissue that lacked C cells, and large ultimobranchial cyst in dogs. We consider that this is a rare case and caused by an error of the fourth pharyngeal pouch.

G-67*

A case of pemphigus foliaceus in a cynomolgus monkey

○ Shinichi Onishi¹⁾, Minto Nakagawa¹⁾, Saori Matsuo¹⁾, Junko Shinozuka¹⁾, Mio Hiramatsu²⁾, Takehito Isobe¹⁾, Toshihiko Watanabe¹⁾, Atsuhiko Kato¹⁾

¹⁾Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Chugai Research Institute for Medical Science

[Background] We examine the histopathology in the case of a cynomolgus monkey with spontaneous redness and scaling of the skin. [Materials and Methods] A male monkey, housed and cared for normally, exhibited redness and scaling accompanied by itching, along with eosinophilia. A scratch test detected no pathogens. The condition was briefly relieved by a shampoo, but returned. Necropsy was conducted due to the poor prognosis. Skin and oral mucosa were fixed with 10% formalin and both HE and immunohistochemically (IgG and C3) stained. A serum antibody test for desmoglein was performed. [Results] The basal and spinous layer was thickened and intercellular edema was observed in the epidermis. Eosinophils, neutrophils, and lymphocytes mildly infiltrated the dermis and epidermis. Perivascular edema observed in the dermis was surrounded by eosinophils. There were no lesions in the oral mucosa. The intercellular area in epidermis was positive for IgG and C3. The serum antibody test was negative for desmoglein. [Conclusion] This monkey was diagnosed as pemphigus foliaceus based on our histopathological analysis, even though the commonly associated serum anti-desmoglein antibody was not present. In human medicine, there is a subtype of pemphigus foliaceus called pemphigus herpetiformis, characterized by eosinophil infiltration, epidermal intercellular edema, and an absence of serum anti-desmoglein antibody. We concluded that this case was similar to pemphigus herpetiformis in humans.

G-68*

An ectopic acinar cell carcinoma of unknown origin in the thoracic cavity of a F344 rat

○ Chinatsu Fujiwara, Shinya Miyazaki, Yoshitaka Katoh, Tsuyoshi Ito, Aya Koyama, Naofumi Takahashi, Atsushi Shiga, Takanori Harada

The Institute of Environmental Toxicology

[Background] We report an unusual tumor characterized by acinar cell differentiation in the thoracic cavity. [Case] A well-demarcated brown mass (35 mm in diameter) was found in the thoracic cavity of a female F344 rat (100 weeks old) used in a chemical toxicity study. The mass was located caudal to the lung in the midline and protruded toward the abdominal cavity without continuity with the abdominal organs. This case was unrelated to the test substance. [Results] The tumor mass was divided into various-sized solid lobules by connective tissue. Polygonal tumor cells with round clear nuclei proliferated in a solid or trabecular manner and formed acinus-like structures. The tumor cells arranged in acinar form had nuclei distributed in the basal side and PAS-positive eosinophilic granules in the apical portion. Nuclear atypia, anisokaryosis and mitosis were frequently noted, and the tumor cells infiltrated into the surrounding tissue and vessels, indicating malignant features. Immunostaining revealed tumor cells were positive for Cytokeratin and negative for α SMA, GFAP and Vimentin. The eosinophilic granules were positive for Trypsin. [Discussion] Based on these results, we diagnosed this tumor as an acinar cell carcinoma originating from the ectopic pancreas or salivary glands. However, further investigations are required to identify the exact cell origin because acinar cells of the pancreas and salivary glands have many morphological and immunohistochemical similarities.

発表者索引

- A**
- 阿部 有加里 G-14*, G-16, G-17*
 アーニ レト G-48, G-52
 相磯 成敏 G-45, G-46
 赤木 純一 G-22, G-27
 赤堀 有美 S3-3
 秋江 靖樹 G-7*
 中村(穴川) 明子 G-40, G-43*
 安齋 享征 W-5, G-48, G-49, G-50, G-51, G-52
 青木 萌子 G-63*
 青木 豊彦 G-42*, G-50
 青山 博昭 G-54
 Arai, Yuta G-39*
 浅岡 由次 G-5*
 新 真智 G-20*
 Awasaki, Yasuyuki G-39*
 東 和生 G-35
- B**
- 馬場 雄大 G-53*, G-64*
 別枝 和彦 G-66*
 Bradley, A G-47
- C**
- 千原 和弘 G-3*
 チョウ ヨンマン G-22
- D**
- 土居 卓也 G-10
 土井 悠子 G-42*, G-50
- E**
- 榎本 祐子 G-34
 榎本 眞 ASL-1
- F**
- 笛木 修 S2-3
 藤井 悦子 S2-2, G-44*
 藤井 雄太 G-3*
 藤岡 正喜 S3-4, G-12
 藤原 千夏 G-54, G-56*, G-68*
 古川 賢 G-31*, G-57, G-65*
- G**
- 魏 民 S3-4, G-12, G-30
- Goodman, DG G-47
- H**
- 萩原 顕昭 G-41*
 浜崎 景 G-34
 羽成 優 G-7*
 原 智美 G-41*
 原田 賢吾 G-62*
 原田 孝則 G-47, G-54, G-56*, G-68*
 春名 貴子 G-5*
 長谷川 節雄 S2-4
 橋口 収 G-37*
 橋本 元気 G-53*
 橋本 孝志 G-3*
 畠山 洋文 W-5, G-28*, G-51
 波多野 遥子 G-38*
 早川 知里 G-31*, G-65*
 林 清吾 G-31*, G-65*
 Hayashi, Shim-mo G-47
 Herbert, R G-47
 日高 寿美鈴 G-17*
 平松 滂 G-67*
 平田 暁大 G-6*
 蛭川 沙也加 G-5*
 本郷 直子 G-64*
 堀川 真一 W-5, G-48, G-49, G-50, G-51
 星川 優美子 G-57
 寶珠山 五月 G-60*
- I**
- 市川 敦子 G-7*
 井手 鉄哉 G-22
 井口 隆文 G-15*
 飯田 麻里 ASL-1
 飯野 好美 W-5, G-51
 池田 瑛人 G-53*, G-64*
 池野 明久 G-3*
 今井 則夫 G-42*, G-50
 今井 俊夫 G-6*, G-36
 乾 公正 G-53*, G-64*
 入江 浩大 G-57
 入澤 祐太 G-6*
 石上 紀明 G-59*
 石井 雄二 S3-2, G-13*, G-23
 磯部 剛仁 G-67*
- 伊藤 強 G-54, G-56*, G-68*
 伊藤 優子 S3-3
 岩下 雄二 SL-2
 岩田 聖 W-5, G-28*, G-47, G-48, G-49, G-50, G-51, G-52
 井澤 武史 G-20*
- J**
- Jacobsen, M G-47
- K**
- 梶村 哲世 G-28*
 梯 アンナ S3-4, G-12
 柿本 恒知 G-63*
 神谷 有美子 G-63*
 蟹江 尚平 G-66*
 金納 明宏 G-7*
 檜村 茜 G-61*
 柏木 絵美 G-5*
 加藤 淳彦 S2-2, G-26, G-67*
 加藤 寛之 G-24*, G-29, G-30
 加藤 由隆 G-54, G-56*, G-68*
 河部 真弓 G-41*
 川合 重人 G-44*
 Keenan, Charlotte M IATP, G-47
 Kellner, R G-47
 剣持 佑介 G-43*
 煙山 紀子 G-14*, G-16, G-17*, G-18*, G-21*, G-38*
 菊地 聡美 S3-3, G-1*, G-2, G-4*
 木村 真之 G-31*, G-65*
 木下 勇一 G-34, G-35
 橋田 久美子 G-7*
 小林 俊夫 G-60*
 小泉 治子 W-5, G-28*, G-51
 爰島 洋子 G-10
 小村 理行 G-24*, G-29
 近藤 洋一 G-9
 河内 眞美 G-3*
 小山 彩 G-54, G-56*, G-68*
 小山 憲司 G-5*
 小柳 美穂子 G-2, G-4*
 熊谷 和善 S2-1
 黒田 雄介 G-31*, G-57, G-65*
 黒住 誠司 G-35
 桑原 みなみ G-38*
 桑村 充 G-20*

L					
Lee, Kyuhong	S1-2	中野 健二	G-33*	斎藤 翼	G-37*, G-63*
Lu, Henglei	G-32*	中野 清孝	G-44*	酒井 洋樹	G-6*
M		中山 千里	G-62*	坂入 鉄也	G-61*
町田 雪乃	G-36	並木 健吾	G-59*	櫻井 孝信	G-49
Mahler, B	G-47	成瀬 美衣	G-36	佐野 龍平	G-14*, G-16, G-17*, G-18*, G-38*
眞鍋 淳	SL-1	西原 香織	G-26	Sano, Tomoya	G-8*, G-39*
政所 陽菜	G-18*	西川 智美	G-61*	佐藤 旭	G-54
マニラキザ フェリックス	SL-2	仁科 嘉修	G-61*	佐藤 弘昌	G-28*
増渕 康哲	S3-3	西岡 康	G-54	佐藤 寛子	G-61*
松枝 萌	G-33*	野口 明子	G-7*	佐藤 公彦	G-35
松本 泉美	G-3*	能美 健彦	G-13*	佐藤 伸一	W-5, G-28*, G-49, G-50, G-51
松本 佳奈	G-23	Nolte, T	G-47	澤田 ちひろ	G-18*
松尾 沙織里	G-67*	沼野 琢旬	G-42*	妹尾 英樹	G-45, G-46
松下 幸平	G-25*, G-27	O		柴田 雅朗	G-9
松下 雄登	SL-2	尾原 涼	G-5*	渋谷 淳	S3-3, G-1*, G-2, G-4*, G-13*
松浦 哲郎	G-19*	小川 久美子	G-13*, G-22, G-23, G-25*, G-27, G-62*	志賀 敦史	G-54, G-56*, G-68*
松山 高明	G-52	小川 秀治	G-14*, G-16, G-17*, G-18*, G-38*	島崙 大志	G-43*
米良 幸典	G-41*	大石 泰彰	G-7*	下井 昭仁	S2-4, G-28*
Meseck, E	G-47	尾城 椋太	G-1*, G-2, G-4*	篠塚 淳子	G-67*
美谷島 克宏	G-14*, G-16, G-17*, G-18*, G-21*, G-38*	岡田 亜季子	G-53*, G-64*	塩田 純一郎	G-37*
宮川 義史	G-43*	岡本 芳晴	G-15*, G-35	白岡 千夏	G-9
宮田 裕人	G-41*	岡野 拡	G-1*, G-2, G-4*	宍戸 健太	G-38*
宮田 克己	G-60*	奥田 須美子	G-7*	正田 俊之	G-40, G-43*
宮脇 出	G-3*	奥山 学	G-62*	Su, Yanan	G-32*
宮崎 新也	G-54, G-56*, G-68*	大西 一平	SL-2	菅井 象一郎	G-40
水口 恵理	G-20*	大西 未悠	G-38*	梶村 春彦	SL-2
水川 真緒	G-61*	大西 慎一	G-67*	杉山 淳一	G-66*
水田 保子	G-22	小野寺 博志	G-48, G-52	杉山 大揮	G-42*
森川 朋美	G-25*, G-27	大嶋 浩	G-60*	勝呂 繭子	G-42*
向井 美穂	G-5*	太田 恵津子	W-3, G-33*	鈴木 勇	G-37*
村井 厚子	G-26	大塚 駿介	SL-2	鈴木 雅実	G-44*
N		尾崎 清和	G-19*, G-58*	鈴木 智	G-66*
永池 美香	G-53*, G-64*	P		鈴木 周五	S3-4, G-12, G-30
内木 綾	G-24*, G-29, G-30	Powlin, Stephanie	G-39*	T	
中江 大	G-14*, G-16, G-17*, G-18*, G-21*, G-38*, G-49, G-50	Q		田川 義章	G-62*
中川 明人	G-67*	Qiao, Junwen	G-55*	田尻 美奈子	G-5*
中原 豊	G-10	R		高木 知里	G-19*
中島 康太	S3-3	Ranneh, Hackam	G-39*	高木 久宜	G-52
中村(穴川) 明子	G-40, G-43*	Rittinghausen, S	G-47	高木 みづほ	G-63*
中村 咲梨	G-14*	利谷 枝里子	G-43*	高橋 明美	G-43*
中村 賢志	G-13*	領家 克典	G-40	Takahashi, Haruyuki	G-39*
中村 進一	G-19*, G-58*	S		高橋 真樹	G-7*
中根 史行	G-7*	定留 育美	G-17*	高橋 尚史	G-54, G-56*, G-68*
中根 冴	G-14*, G-16	齋藤 文代	S3-3	高橋 遼	G-9
中西 剛	S1-3	齋藤 裕之	G-7*	高橋 智	G-24*, G-29, G-30
				高橋 康德	G-1*, G-2, G-4*
				高橋 唯	G-14*
				Takai, Yuichi	G-39*

高野 美里	G-33*	土屋 毅幸	W-2	山口 裕子	G-37*, G-63*
高信 健司	G-45, G-46			山本 季美花	G-60*
高尾 みゆき	G-7*	U		山野 莊太郎	G-45, G-46
高嶋 和巳	G-1*, G-2, G-4*	梅田 ゆみ	G-45, G-46	山下 和彦	G-15*
高須 伸二	G-13*, G-16, G-23	梅村 隆志	G-16, G-23	山下 理紗子	G-1*, G-2
高谷 久美子	G-33*	宇野 絹子	G-14*, G-16, G-17*, G-18*, G-21*	山手 丈至	G-20*
武井 明日香	G-9			Yamauchi, Toshiaki	G-39*
武井 由弘	G-28*	V		山崎 雅輝	G-44*
竹之内 明子	G-15*, G-34, G-35	Vohle, J	G-47	安井 雄三	G-40, G-43*
武田 賢和	G-33*			Yasuno, Hironobu	G-8*
竹内 和也	G-31*, G-57, G-65*	W		Yoshida, Midori	G-11
Tan, Rongrong	G-32*	和田 直子	G-26	吉田 翔大	G-66*
田中 英樹	G-66*	鰐淵 英機	S1-1, S3-4, G-12, G-30	吉田 敏則	S3-3, G-1*, G-2, G-4*
谷川 久子	G-60*	渡邊 厚	G-14*, G-16, G-17*, G-18*, G-38*	吉野 有香	G-3*
鑑迫 典久	S1-4			吉岡 正浩	G-15*, G-34, G-35
立石 湯美	G-3*	渡辺 純	G-28*	義澤 克彦	W-4, G-15*, G-34, G-35, G-47
栃谷 智秋	G-3*	渡辺 武志	W-1, G-8*	結城 恵美	G-14*, G-16, G-17*
友成 由紀	G-10	渡邊 利彦	G-67*	垾 貴司	G-35
鳥井 幹則	G-5*	X		Z	
戸塚 ゆ加里	S3-1	Xiu, Xiaoyu	G-32*	Zhu, Huaisen	G-32*
豊田 薫	G-43*				
豊田 武士	G-22, G-25*, G-27, G-62*	Y			
坪井 優	G-49	山田 貴宣	G-25*, G-27, G-62*		
坪井 良徳	G-26				
坪倉 靖祐	G-60*				

第37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37回日本毒性病理学会総会及び学術集会事務局
ルナパス合同会社 毒性病理研究所
〒433-8114 静岡県浜松市中区葵東3-5-1
責任者 岩田 聖

印刷・製本 株式会社アイバック

廣告



人を想う 食を支える

いつもの食卓、学食やお弁当、
ひとときのティータイムでさえも。
食べる時間を、もっと、幸せな時間にできないか。
おいしい食べ物を口にしたときの心満たされる気持ち、
ふとこぼれる笑顔や自然とはずむ会話。
そんな食の幸せを、寄り添うようにお手伝いたい。
技術はもちろん、感性までも研ぎ、食品を豊かに。
そして、安全を追求することで、本当に安心といえる、
食の新たな価値の創造に努め続けること。

そう、味や香りをはじめ、色彩や食感、
機能性や保存性の向上に至るまで。
からだやおいしさに結びつく食品添加物により、
食品の可能性を広げていくことが、私たちの使命です。
ひとに、社会に、ひいては未来に、
健やかなくらしと食の喜びを届けていく。
食にできることを、そっと、今日も一つひとつ。

三栄源エフ・エフ・アイ

本社 / 〒561-8588 大阪府豊中市三和町1-1-11 Tel.06-6333-0521 Fax.06-6333-1219
名古屋 / Tel.052-588-7071 広島 / Tel.082-241-0521 福岡 / Tel.092-411-9137

東京 / Tel.03-3241-2241 仙台 / Tel.022-214-2241
www.saneigenffi.co.jp



弊社は、2020年2月に、開業30周年を迎えました。
GLP施設として、また新たな気持ちで精進して参ります。

※2019年8月より増改築工事を進めて参りましたが、2020年11月に竣工致しました。



静脈認証による入室管理システム導入



会議室完備(Web会議対応)



非常時における自家発電機導入



井戸水濾過システム導入

●組織標本作製

HE染色標本作製(医薬品・化学物質・農薬GLP対応)
特殊染色標本作製(PAS, MT, Sirius red, ホディアン染色等)
免疫組織化学染色標本作製(CD4, CD8, 8-OHdG等)
凍結切片・凍結非脱灰標本作製(脂肪染色・免疫染色対応)

●病理組織学的検査

一般病理組織学的検査(定性検査)
画像解析によるカウント・面積測定(定量検査)

●バーチャルスライド標本作製

バーチャルスライド作製およびWebaccessサービス

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

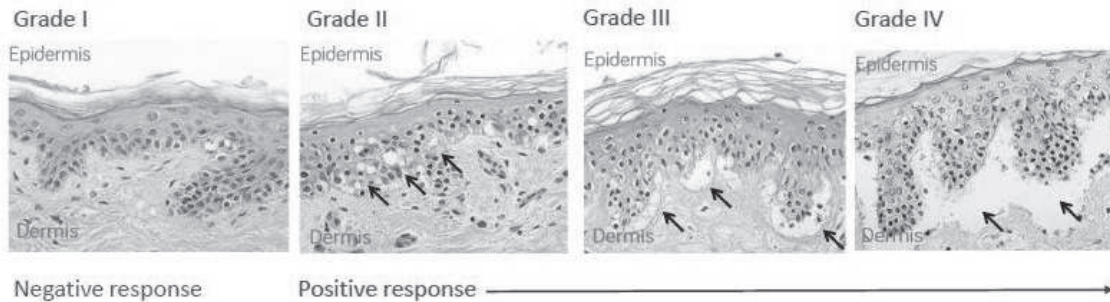
TEL:0978-72-0454 FAX:0978-72-2320

メール: mail@biopathology.jp

ホームページ: http://bio-patho.com

免疫応答による副反応（発疹や脳症など） と思われる原因で臨床試験でお困りのご経 験はございませんでしょうか？

英Alcyomics社のSkimune® assayにおいてヒト血液とヒト皮膚(自家)を用いて
被験物質の免疫原性を正確に予測することが可能です



 Alcyomics®
www.alcyomics.com

株式会社 薬物安全性試験センター

DSTC
Drug Safety Testing Center

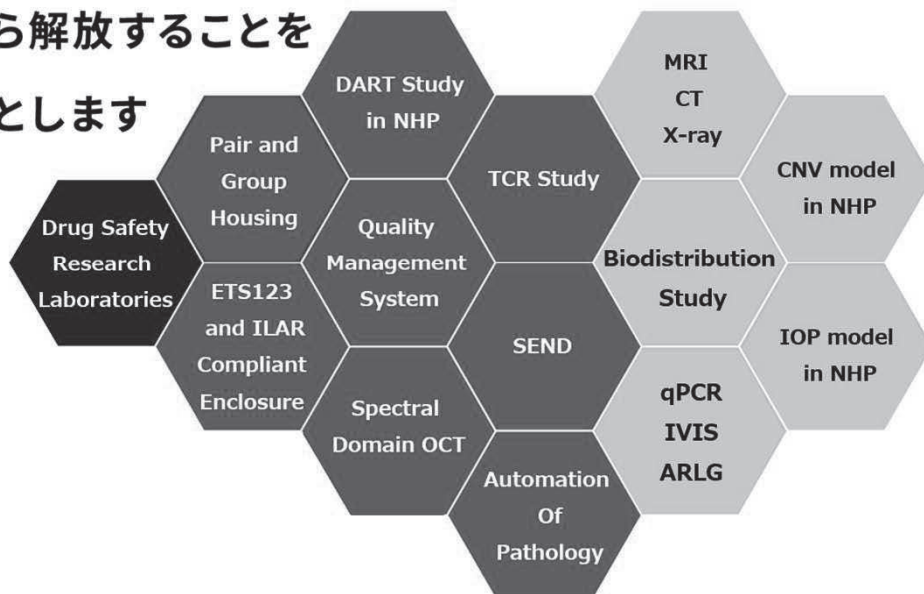
TEL: 0427-21-7160
Email: toiawase@dstc.jp
Web: www.dstc.jp

Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

創薬と医療技術の向上を支援し、

人類を苦痛から解放することを

絶対的な使命とします



(株) 新日本科学は60年以上にわたる

豊富な経験と実績に裏付けされた確かな技術力により

質の高いサービスとニーズに合わせたソリューションを提供します

● 学会期間中はぜひ新日本科学のオンラインブースにお立ち寄りください！ ●

- ・ 各種窓口（営業、Pathologist、標本作製担当、etc）にオンラインで相談可能
- ・ オンラインラボツアーもご相談ください

● New Service ●

レビューの際に複数拠点で画像を同期して
カンファレンスを実施できるようになりました！



NanoZoomer S360

©Hamamatsu Photonics K.K.

● Locations ●

鹿児島
本店 / 安全性研究所
東京
本社、病理センター
大阪
病理センター
和歌山
薬物代謝分析センター、病理分室



株式会社 新日本科学

<https://www.snbl.co.jp> mail: info@snbl.co.jp



WORKS LIKE SCIENTISTS THINK



世界の一流パソロジストが愛用する Ascentos™ PathData®

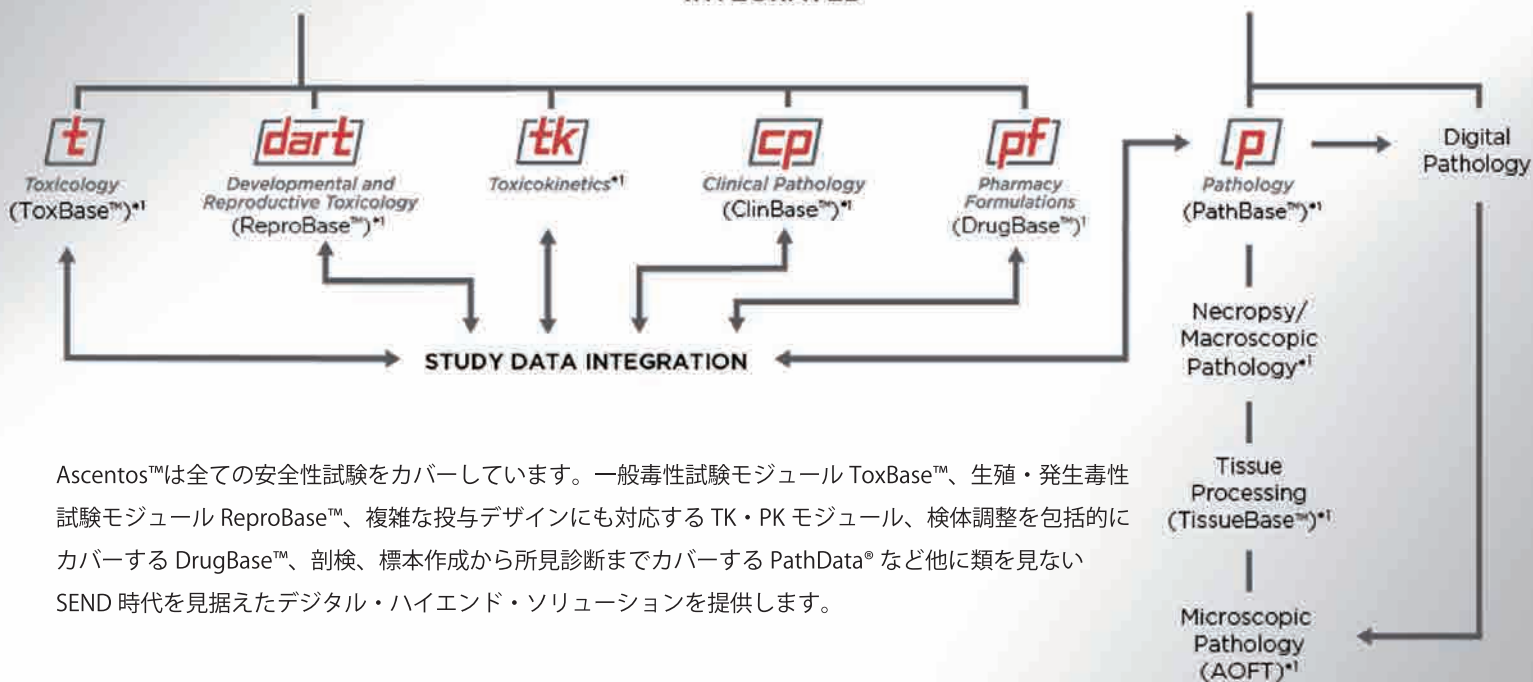
世界で最も進んだ病理システム PathData® は一流のパソロジスト集団によって作り上げられたパソロジストが作ったパソロジストのためのシステムです。毒性試験の所見画像、剖検画像データを効率的に利用でき、レポートと有機的に結びつける最新の機能である ImageBase™ もトータル・ソリューションである Ascentos™ に含まれています。また、病理モジュールのみの導入も可能で、人数単位の廉価な導入も可能です。

Ascentos™ Your Preclinical Software Solution

Toxicology Module (ToxData®)

← INTEGRATED →

Pathology Module (PathData®)



Ascentos™は全ての安全性試験をカバーしています。一般毒性試験モジュール ToxBase™、生殖・発生毒性試験モジュール ReproBase™、複雑な投与デザインにも対応する TK・PK モジュール、検体調整を包括的にカバーする DrugBase™、剖検、標本作成から所見診断までカバーする PathData® など他に類を見ない SEND 時代を見据えたデジタル・ハイエンド・ソリューションを提供します。