

第39回

日本毒性病理学会総会 及び学術集会

講演要旨集

The 39th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

毒性病理学の挑戦 —伝統の継承と次代を見据える技術革新—

The Challenge of Toxicologic Pathology:
Inheritance of Tradition and Innovation for the Next Generation

年会長

渋谷 淳 (東京農工大学大学院 農学研究院 獣医病理学)

会期

現地・ライブ配信 2023年 1月 25日(水)・26日(木)

オンデマンド配信 2023年 1月 25日(水)
(ポスター発表) ~ 2月 6日(月) 17:00



日本毒性病理学会
Japanese Society of Toxicologic Pathology

第39回日本毒性病理学会総会及び学術集会

目 次

第39回日本毒性病理学会総会及び学術集会概要	3
年会長挨拶	5
会場へのアクセス	6
会場案内	7
ポスター・商業展示	9
参加者へのご案内	10
座長の先生方へ	14
発表者の方々へ	14
後援・協賛法人・企業一覧	18
日本毒性病理学会のあゆみ	19
日程表	20
司会・座長一覧	22
プログラム	
特別講演	23
基調講演	24
シンポジウム	24
パネルディスカッション1	24
パネルディスカッション2	25
若手ワークショップ1	25
若手ワークショップ2	26
IATP Maronpot Guest Lecture	26
一般演題（ポスター）	26
講演要旨	
特別講演	39
基調講演	41
シンポジウム	43
パネルディスカッション1	47
パネルディスカッション2	55
若手ワークショップ1	56
若手ワークショップ2	57
IATP Maronpot Guest Lecture	59
一般演題（ポスター）	63
発表者索引	205

第39回日本毒性病理学会総会及び学術集会

The 39th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

1. 会 期 2023 年 1 月 25 日 (水) ～ 1 月 26 日 (木)
2. 会 場 タワーホール船堀 (東京)
〒134-0091 東京都江戸川区船堀 4 丁目 1 番 1 号
3. テーマ 毒性病理学の挑戦 ―伝統の継承と次代を見据える技術革新―
4. 年会長 渋谷 淳
(東京農工大学大学院 農学研究院 獣医病理学 教授)
5. プログラム委員会
委員長 古川 賢 (日産化学株式会社)
委 員 今井 俊夫 (国立がん研究センター)
今岡 尚子 (第一三共株式会社)
尾崎 清和 (摂南大学)
鈴木 周五 (大阪公立大学大学院)
豊田 武士 (国立医薬品食品衛生研究所)
内木 綾 (名古屋市立大学大学院)
林 新茂 (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)
松尾沙織里 (中外製薬株式会社)
吉田 敏則 (東京農工大学大学院)
渡辺 武志 (武田薬品工業株式会社)
(50 音順)
6. 事務局
東京農工大学大学院 農学研究院 獣医病理学研究室、獣医毒性学研究室
〒183-8509 東京都府中市幸町 3 丁目 5 番 8 号
Tel: 042-367-5771
E-mail: jstp2023@gmail.com
事務局 長: 村上智亮 (獣医毒性学研究室)
事務局 補佐: 植野久美 (獣医病理学研究室)
7. 参加登録・機材担当
株式会社コンベンションアシスト
〒352-0011 埼玉県新座市野火止 7 丁目 8 番 31 号
Tel: 048-400-2790
E-mail: jstp39@cfmeeting.com
8. ホームページ <https://cfmeeting.com/jstp39/>

年会長挨拶

この度、第39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。

本学会総会及び学術集会は2023年1月25日（水）および26日（木）の2日間で、タワーホール船堀（東京都江戸川区）の現地及びオンラインでの両方で参加できるハイブリッド形式の会議を準備しております。また、1月24日（火）には、第35回スライドカンファレンスの開催ならびに日本毒性病理学専門家資格認定試験問題の解説を予定しております。

本学術集会では、「毒性病理学の挑戦－伝統の継承と次代を見据える技術革新－」をテーマとして掲げました。毒性病理学は、医薬品、農薬、食品関連物質、環境化学物質などのヒトに対するリスクを、長年培われてきた学問体系に基づいた形態学的手法を駆使して評価する学問であります。また、必要に応じて様々な関連技術を駆使することで形態評価に確度を与え、毒性メカニズムに切り込めるという特徴があります。日本毒性病理学会は、毒性病理学の進化や発展を目的として設立され、これまでに多くの研究成果を生み出し、学術的にも社会的にも貢献して参りました。近年では、新規モダリティに対応した病理評価法の開発だけでなく、イメージングや空間的遺伝子発現解析技術を取り入れた毒性作用機序の解明やゲノム編集技術を利用したヒト外挿性向上への挑戦など、新たな領域での発展が必要となってきております。本学術集会におきましては、上記のテーマを掲げて、長年培われてきた毒性病理学の伝統の継承に関する取り組みと共に、これからの毒性病理学を担うことが期待される新技術や、伝統を踏まえて進化するリスク評価の取り組みなどを紹介し、創造性のある学術分野への発展に貢献することを目指しております。

本学術集会におきましては、会員皆様の日ごろの研究成果を積極的に発表していただき、活発な意見交換の場を提供できることを願っております。多くの皆様の積極的なご参加を心よりお待ちしております。

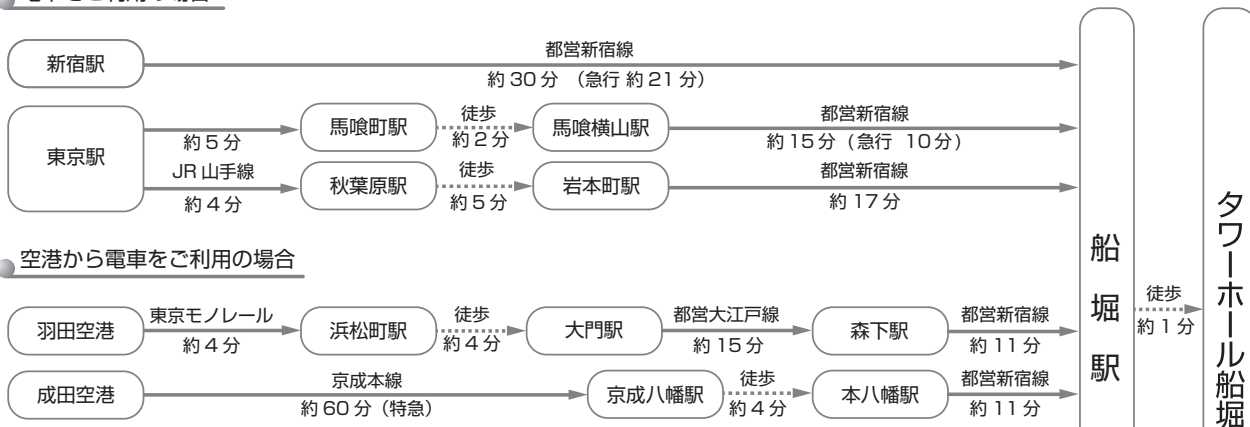
第39回日本毒性病理学会総会及び学術集会
年会長 渋谷 淳
東京農工大学大学院農学研究院 獣医病理学 教授

会場へのアクセス

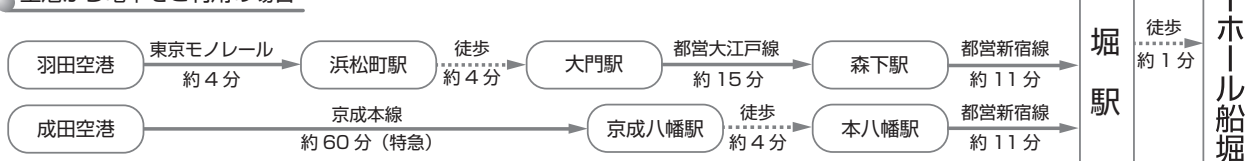
タワーホール船堀は都営新宿線「船堀」駅前、徒歩1分です。

会場へは、公共の交通機関をご利用ください。

● 電車をご利用の場合



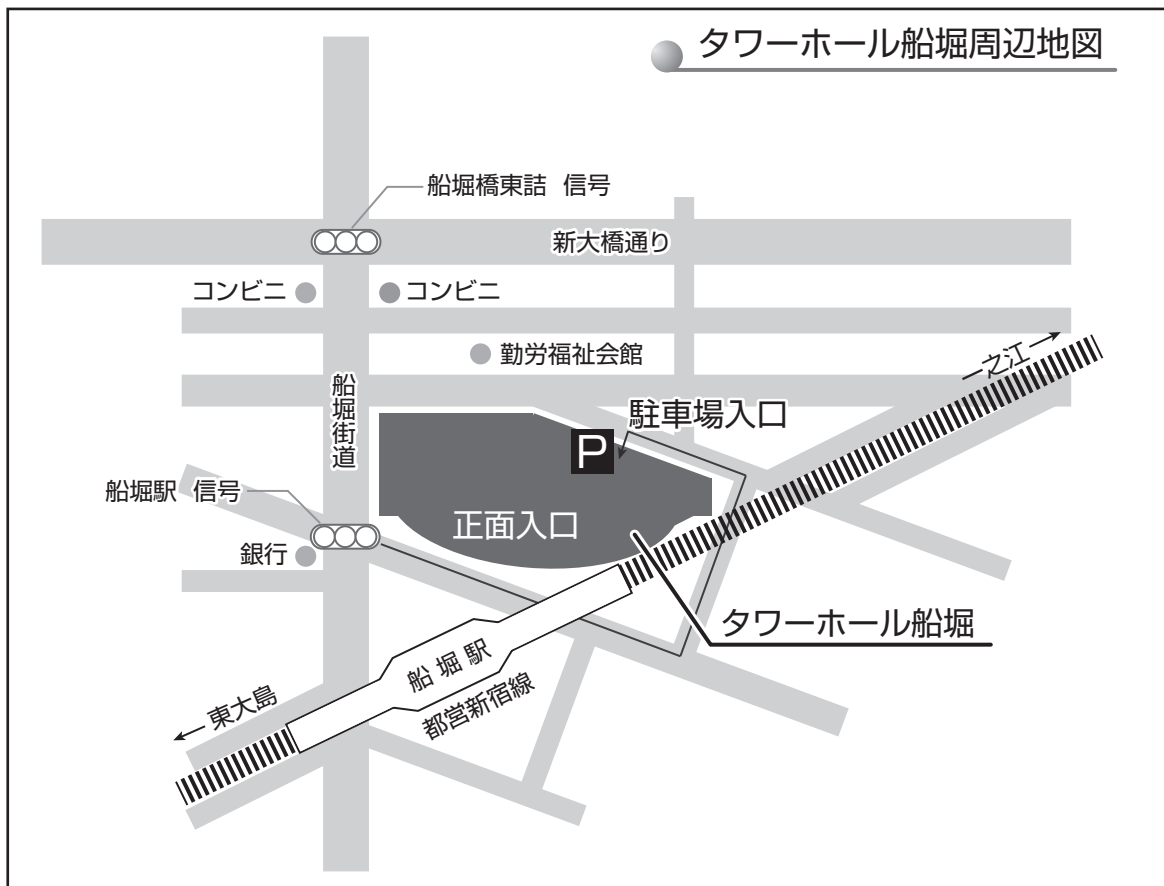
● 空港から電車をご利用の場合



● 空港からバスをご利用の場合

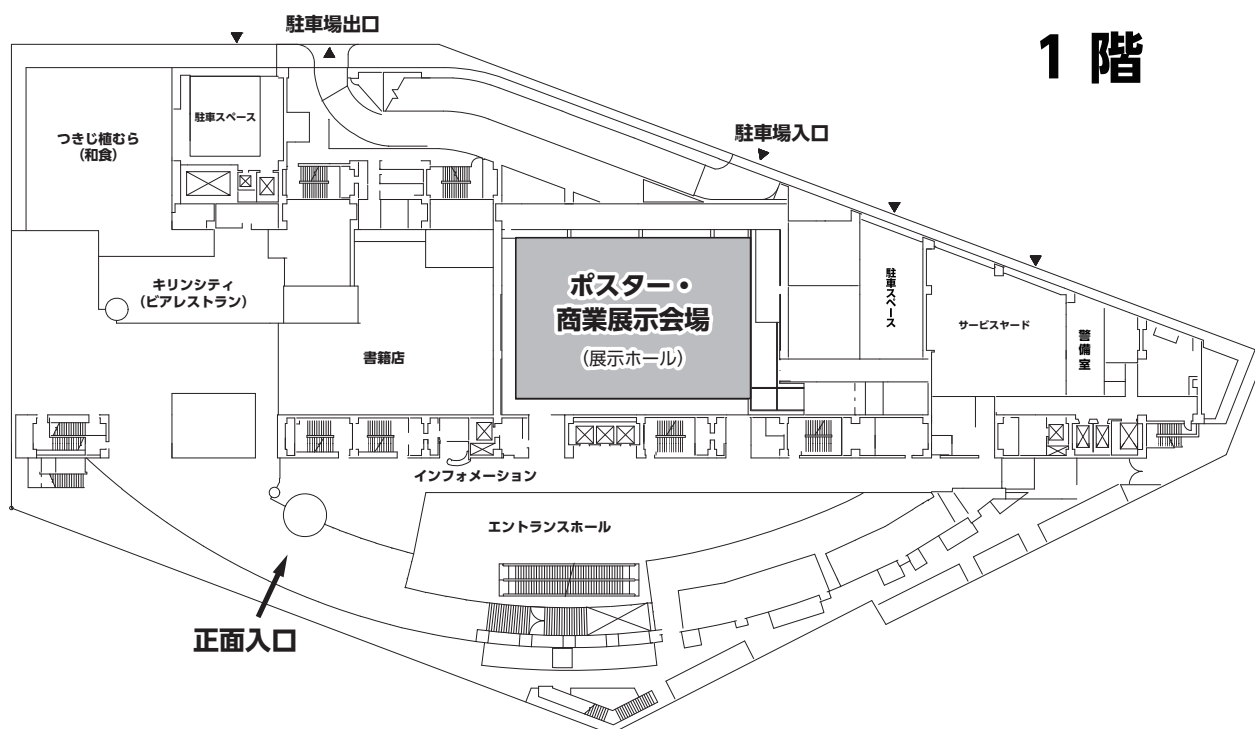


● タワーホール船堀周辺地図

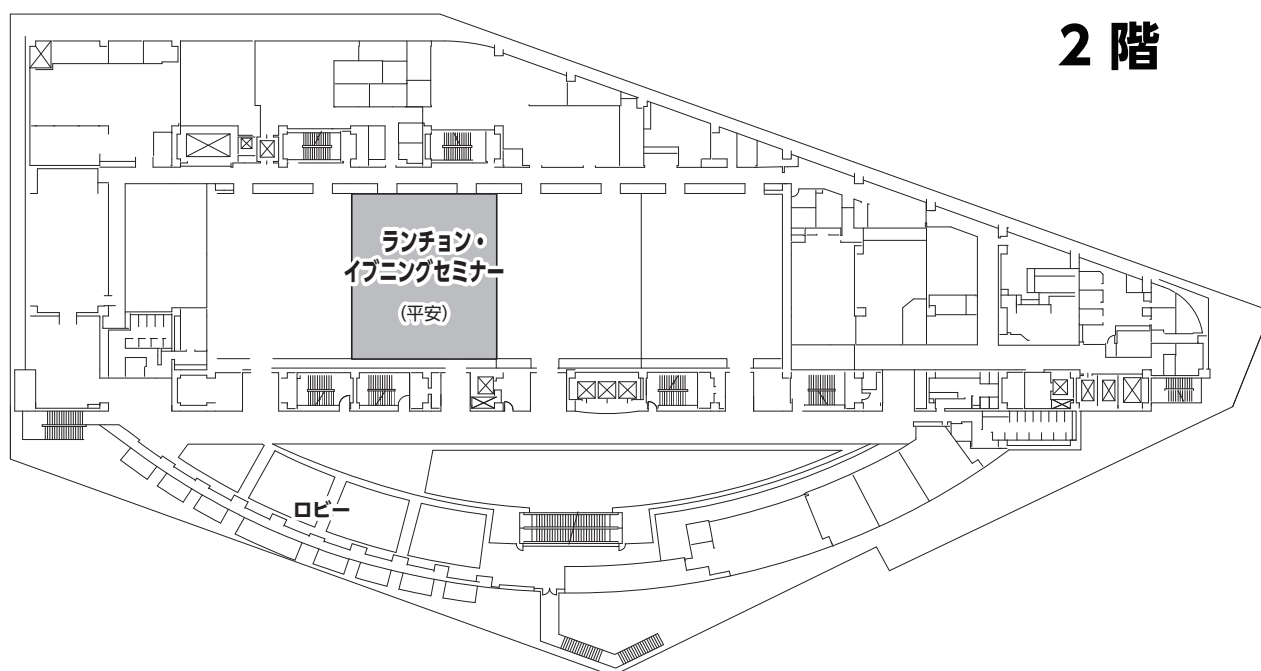


会場案内

1 階

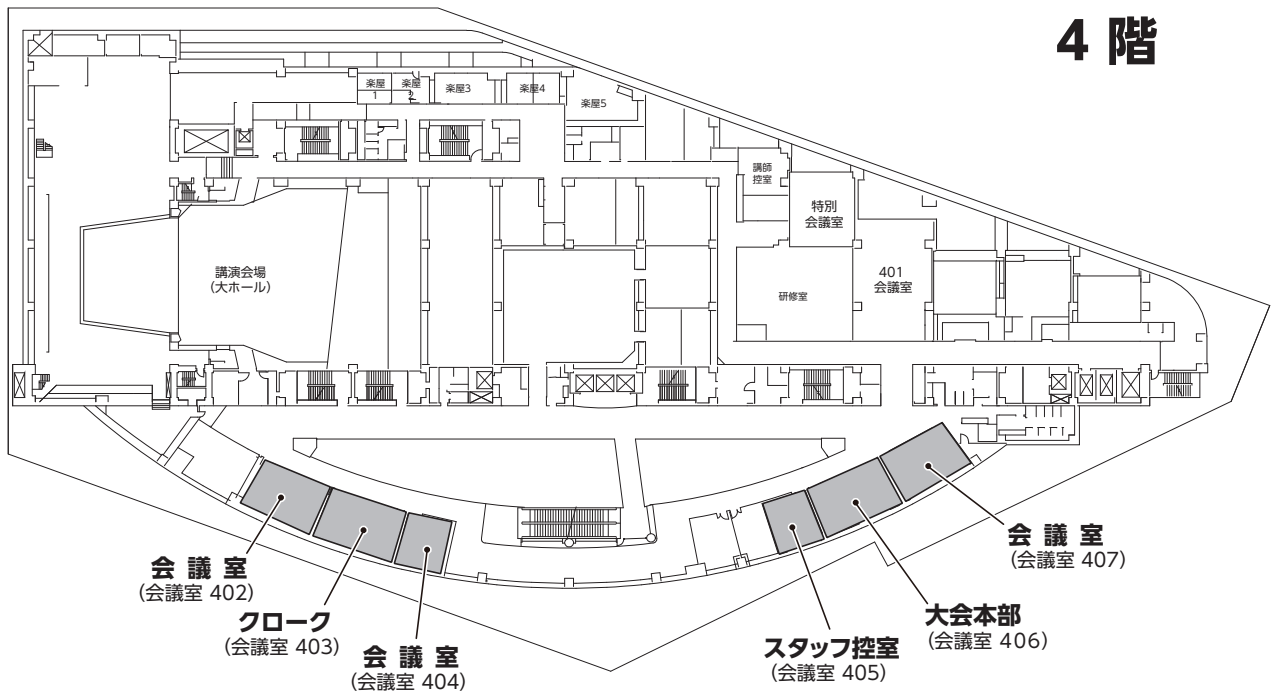


2 階

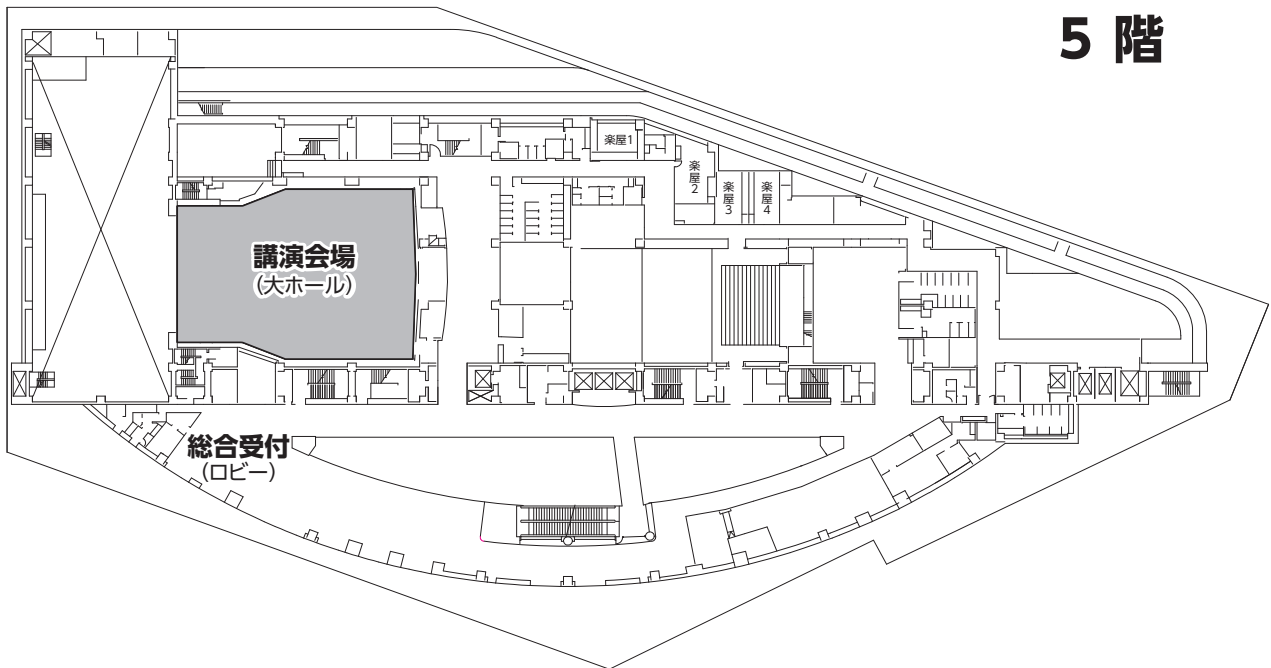


会場案内

4 階

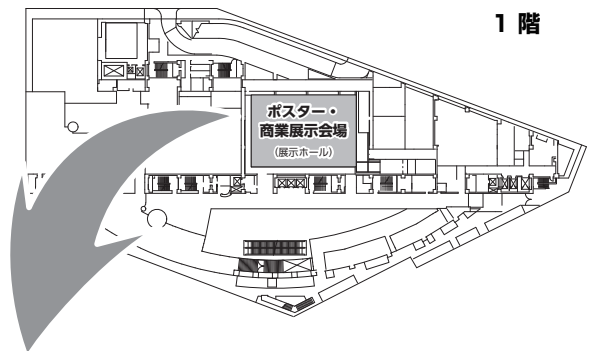


5 階

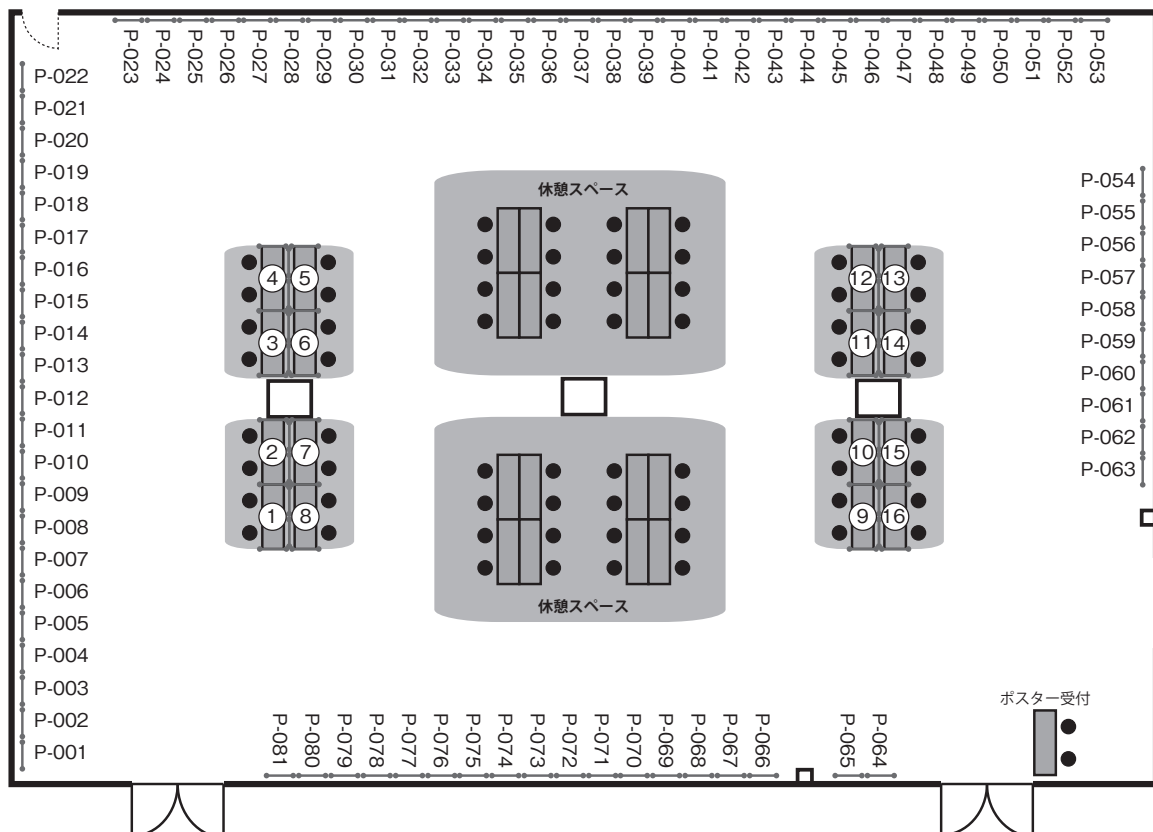


ポスター・商業展示

ブース 番号	企業名	ブース 番号	企業名
1	Instem	9	浜松ホトニクス株式会社
2	日本エスエルシー株式会社	10	実験病理組織技術研究会
3	株式会社ボゾリサーチセンター	11	株式会社 LSIM 安全科学研究所
4	株式会社エビデント	12	株式会社スクラム
5	ミルテニーバイオテク株式会社	13	Deciphex
6	富士フイルム和光純薬株式会社	14	Charles River
7	サクラファインテックジャパン株式会社	15	株式会社イナリサーチ
8	株式会社DIMS 医科学研究所	16	株式会社新日本科学



1 階



参加者へのご案内

●開催方式

本大会は新型コロナウイルスの流行状況を考慮し、ハイブリッド方式といたします。講演、ポスター発表は、下記のような形式で行いますので、皆様のご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

【講演】：現地での講演とZoomを用いたライブ配信

講演形式で行うセッションは、現地開催と共にZoomウェビナーでライブ配信をいたします。

ご来場いただくか、Zoomを利用して、リモートでご参加ください。

【ポスター発表】：現地でのポスター掲示＋LINC Bizを用いたオンデマンド配信

質疑応答はLINC Bizのメッセージ機能（チャット）にて受け付けます。

ご来場いただくか、Zoomを利用して、リモートでご参加ください。

●新型コロナウイルスの対策について

会場では入室人数の制限、室内の換気、消毒液の設置、発話者間の距離の確保、マイクの消毒などを行います。

現地参加の方は、体調管理、マスクの着用、ソーシャルディスタンスの徹底等にご協力をお願いいたします。

会場入口で、検温をしていただきます。37.5℃以上が検知された場合、入場をご遠慮いただく場合がございます。予めご了承ください。

●現地に来場される参加者の方へ

1. 総合受付は5階ロビーにて行います。受付時間は下記のとおりです。

1月25日（水）9：00～17：50

1月26日（木）8：45～15：00

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

一般会員 ：12,000円

功労会員 ：6,000円

学生会員 ：6,000円

協賛学会会員：13,200円

非会員 ：18,500円 ※講演要旨集5,000円含む

4. 講演要旨集は事前に郵送いたしますので、忘れずにご持参ください。
お忘れの場合は、一般会員、功労会員、学生会員、協賛学会会員：2,000円、非会員：5,000円での販売となります。

5. 質問・討論される方は、マイクの前に並んだ上、座長の指示に従って所属と氏名を述べてから発言してください。
6. 館内はすべて禁煙です。
7. 場内では携帯電話の電源をOFFまたはマナーモードにしてください。
8. 1階ポスター・商業展示会場に休憩所を設けます。休憩の際、ご利用ください。また、無線LANによるインターネット接続をご提供しますのでご利用ください。
9. 昼食はランチョンセミナー、あるいは会場1階・7階のレストランなどをご利用ください。
10. クロークは4階（会議室403）にあります。
受付時間は下記のとおりです。

1月25日（水）9：00～17：50

1月26日（木）8：45～15：00

11. 会場内での呼び出しは緊急時以外にはいたしませんのでご了承ください。5階 総合受付前にメッセージボードを設置いたしますのでご利用ください。
12. 会場内での写真撮影・録画・録音は禁止させていただきます。

●ライブ配信（Zoom）で講演を聴講される方へ

1. 講演形式で行うセッションと、ランチョンセミナー、イブニングセミナーは、現地開催と共にZoomウェビナーでライブ配信をいたします。Zoomウェビナーに参加するためのURL、参加方法、質疑応答の方法を示したマニュアルは、
1月19日（木）頃に「Zoom <no-reply@zoom.us>」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。
「1月25日（水）第39回日本毒性病理学会総会及び学術集会_Zoomの参加用URLご案内」
「1月26日（木）第39回日本毒性病理学会総会及び学術集会_Zoomの参加用URLご案内」
※1月20日（金）12:00頃になってもメールが届かない場合は、参加登録担当にご連絡ください。
2. 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。
3. マニュアルにも記載いたしますが、Zoomアプリは、最新版にアップデートしておいてください。
4. ご使用のネット回線・機器の状況によってはリモート通信が不安定になったり、それを原因とした映像等の不具合が発生したりする可能性がありますので、回線状況等にはくれぐれもご留意ください。

●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39回日本毒性病理学会では、社員総会を下記のとおり開催いたします。

本総会は、事業報告及び決算、名誉・功労会員など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。

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、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：2023年1月26日（木）16：00～17：30

会 場：講演会場（5F 大ホール）

主な議題：
・2022年度事業報告及び決算の承認
・2023年度事業計画及び収支予算の報告
・名誉会員・功労会員の承認
・2025年度学術年会長の選任

●ランチョンセミナー・イブニングセミナーのご案内

1月25日（水）・26日（木）両日ともに、現地（2階平安）およびライブ配信（Zoom）にてランチョンセミナーを行います。

現地参加のチケットは、5階 総合受付の前にて下記時間に配布します。

1月25日（水）9：00～

1月26日（木）8：45～

ランチョンセミナー L1

1月25日（水） 12:00～12:50

タイトル：To Boldly Go Where No Person Has Gone Before: Pathology Innovation Using the Digital Microscope and Artificial Intelligence

演 者：Colin Doolan (Deciphex)

座 長：上西 将路 (Charles River)

共 催：Charles River

ランチョンセミナー L2

1月26日（木） 12:00～12:50

タイトル：正常組織由来オルガノイドを用いる毒性試験の有用性について

演 者：今井 俊夫 (国立研究開発法人国立がん研究センター)

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

イブニングセミナー E1

1月25日（水） 18:00～19:00

タイトル：パソロジストが知るべき多様な実験モデルと世界の専門CRO

演 者：世界4カ国各国代表演者

座 長：安齋享征 (昭和大学医学部)

共 催：株式会社ルナパス毒性病理研究所／日本エスエルシー株式会社

●ポスター発表について

1. 一般演題のポスター発表は、現地でのポスター掲示とLINC Bizを利用したオンデマンドでのWeb配信となります。

質疑応答はLINC Bizのメッセージ機能（チャット）にて受け付けます。

下記のようなスケジュールで、ポスター発表データの登録、公開、質問、回答の登録を行います。

- ・1月25日（水）：ポスター発表データ公開 質問、回答登録開始
- ・1月25日（水）～26日（木）：現地ポスター掲示
- ・1月30日（月）：質問終了
- ・2月3日（金）：回答終了
- ・2月6日（月）：公開終了

2. LINC Bizに参加するためのURLは、1月24日（火）の夜頃に「LINC Biz アカウントサービス」より「39回日本毒性病理学会総会及び学術集会へ ご招待のお知らせ」というタイトルの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。
参加にはLINC Bizの「アカウント登録」が必要となります。アカウント登録、ポスターセッションへの参加方法、質問の投稿方法などは、1月24日（火）までにHPにマニュアルを掲載しますので、ご参照ください。
3. 資料のダウンロード、スクリーンショットなどの操作は禁止いたします。

座長の先生方へ

■現地でご登壇される座長の先生方へ

1. ご担当セッション開始時間の遅くとも20分前には、5階受付の座長・講演者受付にお越しください。
2. セッション開始10分前には、会場内の次座長席にご着席ください。
3. 質疑応答については、現地会場においては、会場の質疑マイクを使用し、Zoomの参加者においては、Q&A機能を用いて行います。会場の座長用PCを使用し、対応をお願いいたします。
4. 講演・質疑を含めて時間内で終了するようにご協力ください。

発表者の先生方へ

■利益相反について

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

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

Sample1

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

Sample2

COI Disclosure Information
Hanako Dokusei
In connection with the presentation, we
disclose COI with following companies.
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。
Executive / Advisory Position: (〇〇Company)
Funded research / Collaborative research: (〇〇Company)
Lecture Honorariums, etc.: (〇〇Company)

■現地でご登壇される講演の先生方へ

1. 発表時間の遅くとも30分前までに、5階受付の座長・講演者受付にお越しいただき、発表データを提出(USBメモリ)してください。動作確認を行っていただきます。
ご講演の先生で、パソコンをお持ち込みの場合は、HDMIの端子が必要となりますので、変換コネクター等をご準備ください。また、セッション開始の15分前までに会場左前方のPCオペレーターまでパソコンをお持ち下さい。
2. 発表機材はPC液晶プロジェクターを使用します。スライド・ビデオは使用できませんのでご注意ください。
3. 発表は、演壇におかれたパソコン画面を見ながら、ご自身で画面操作をしてください。
4. 前演者の発表が始まりましたら、次演者席にお着きください。
5. 発表データは、会場のパソコンに一時保存いたしますが、これらのデータは本学会終了後、責任を持って消去します。

■プレゼンテーションデータ作成時の注意

- ・環境の違いにより、画面レイアウトが乱れるなどの不具合が発生する可能性があります。
会場のパソコン使用環境は以下の通りですので、ご注意ください。
パソコン : Windows PC (Macintoshは用意しておりません)
OS : Windows 10
解像度 : 1,920 × 1,080
プレゼンテーション用ソフト : PowerPoint 2016 / 2019 / 2021
フォント : OS (Windows10) 標準
- ・USBメモリに保存してご提出ください。
- ・スライドは、16:9での作成を推奨いたします。

■リモートでご登壇される座長・発表者の先生方へ

1. Zoomウェビナーに参加するためのURLは、参加方法、質疑応答の方法を示したマニュアルとともに、1月19日(木)頃に「Zoom <no-reply@zoom.us>」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。
「1月25日(水) 第39回日本毒性病理学会総会及び学術集会_Zoomの参加用URLご案内」
「1月26日(木) 第39回日本毒性病理学会総会及び学術集会_Zoomの参加用URLご案内」
※1月20日(金) 12:00頃になってもメールが届かない場合は、参加登録担当にご連絡ください。
2. 質疑応答は、会場の質疑応答マイクとZoomのQ&Aを利用して参加者から投稿を受け付けます。質問の採択は、座長の先生にお願いいたします。
3. 1月17日(火) 16:00に、ご講演の座長、発表者の先生方にマニュアルを元に当日の流れの説明と、画面共有をしながらの発表、Q&Aのリハーサルを開催予定です。
1月11日(水)に「座長発表者説明会・リハーサル」の招待メールをお送りいたしますので、是非ご参加ください。招待メールに、座長、発表者のマニュアルも掲載いたしますので、ご確認ください。
4. Zoomに使用するパソコンはカメラ、マイクを接続したPCをご準備ください。
5. マニュアルにも記載いたしますが、Zoomアプリは、最新版にアップデートをしてください。
6. ご使用のネット回線・機器の状況によってはリモート通信が不安定になったり、それを原因とした映像

等の不具合が発生したりする可能性がございますので、回線状況等にはくれぐれもご注意ください。

■ポスター発表（一般演題）の先生方へ

1. 一般演題のポスター発表は、現地でのポスター掲示とLINC Bizを利用したオンデマンドでのWeb配信となります。

質疑応答はLINC Bizのメッセージ機能（チャット）にて受け付けます。

下記のようなスケジュールで、ポスター発表データの登録、公開、質問、回答の登録を行います。

- ・1月6日（金）～13日（金）：ポスター発表データ提出
- ・1月25日（水）：ポスター発表データ公開 質問、回答登録開始
- ・1月25日（水）～26日（木）：現地ポスター掲示
- ・1月30日（月）：質問終了
- ・2月3日（金）：回答終了
- ・2月6日（月）：公開終了

2. ポスター発表データの作成

1) ポスターのサイズは縦140×幅70 cmとします。

2) 演題番号を左上段に15×15 cmで配置し、その右に演題名と発表者氏名、所属を記載してください。

3) ポスターは英語で作成してください。演題を和文と英文で登録された場合は、「演題・発表者名・所属」は和名と英名を併記してください。「発表内容」は、本文、図表共に英語で作成してください。

4) LINC Biz登録用の発表データは、jpg形式で保存してください。

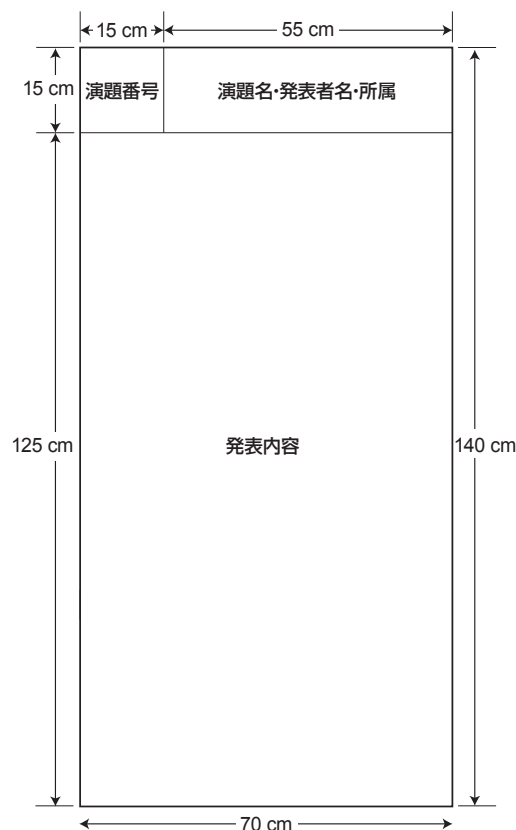
※JPG画像の解像度は6048×4032 pixel以内、容量は100MB以内として下さい。IllustratorなどAdobeのソフトを使用する際はご注意ください。

※ポスターサイズの縦140×幅70 cmのパワーポイントのテンプレートを用意しました。必要の場合は、ダウンロードしてご使用ください。

https://cfmeeting.com/jstp39/file/template_140_70.pptx

パワーポイントのファイルを保存する際に「ファイル種類」で「JPEG ファイル交換形式」を選択し保存すれば、jpeg形式となります。

3. 発表データを提出するためのURLは、1月6日（金）の10:00頃に「第39回日本毒性病理学会総会及び学術集会への発表データ提出について」というタイトルのE-mailにてご連絡いたしますので、受信の有無をご確認のうえアップロードをお願いします。



4. LINC Bizに参加するためには「アカウント登録」が必要となります。操作方法や質問・回答方法については、1月24日（火）までにHPにマニュアルを掲載しますので、ご確認ください。
5. 現地へのポスター貼付時間、撤去時間は下記となりますので、掲示をお願いいたします。
貼付時間：1月25日（水）9:00～9:30
撤去時間：1月26日（木）15:00～15:50
※現地へのご来場が難しい場合には、ポスターの印刷データをいただければ有償で事務局で印刷して掲示することもできます。
ご希望の場合は、1月13日（金）までに事務局（jstp39@cfmeeting.com）にご相談ください。
6. 1月25日（水）～1月30日（月）の間、参加者から質問やメッセージが投稿されますので、極力速やかに回答を行ってください。回答の最終登録期限は、2月3日（金）です。
7. 2月6日（月）になると公開終了となります。提出された、ポスター発表データ、メッセージによる質問、回答は削除させていただきます。

後援・協賛法人・企業一覧

第39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39回日本毒性病理学会総会及び学術集会

年会長 渋谷 淳

■ 協賛学会・研究会

実験病理組織技術研究会
日本獣医病理学専門家協会
日本食品化学学会
一般社団法人日本毒性学会

■ 寄付

旭化成ファーマ株式会社
アステラス製薬株式会社
株式会社安評センター
エーザイ株式会社
杏林製薬株式会社 わたらせ創薬センター
興和株式会社 富士研究所
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
一般財団法人残留農薬研究所
株式会社三和化学研究所
住友化学株式会社
住友ファーマ株式会社
ゼリア新薬工業株式会社
千寿製薬株式会社
第一三共株式会社 安全性研究所
大鵬薬品工業株式会社 前臨床基礎研究所
武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
TS 安全性研究室有志
帝人ファーマ株式会社
日産化学株式会社 生物科学研究所
日本香料工業会
日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所
日本ベーリンガーインゲルハイム
株式会社バイオテック・ラボ
株式会社ボゾリサーチセンター

■ 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

株式会社ルナパス毒性病理研究所／
日本エスエルシー株式会社

■ 商業展示

株式会社イナリサーチ
Instem
株式会社エビデント
株式会社LSIM 安全科学研究所
サクラファインテックジャパン株式会社
実験病理組織技術研究会
株式会社新日本科学
株式会社スクラム
Charles River
株式会社DIMS 医科学研究所
Deciphex
日本エスエルシー株式会社
浜松ホトニクス株式会社
富士フイルム和光純薬株式会社
株式会社ボゾリサーチセンター
ミルテニーバイオテク株式会社

■ 広告

岩井化学薬品株式会社
三栄源エフ・エフ・アイ株式会社
株式会社新日本科学
合同会社スカイパソ
内閣府食品安全委員会
一般財団法人日本食品分析センター
株式会社バイオ病理研究所
文永堂出版株式会社

■ バナー広告

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）
株式会社LSIM 安全科学研究所

■ 協力

アナテック株式会社

(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
38	神戸***	鰐渕 英機（大阪市立大学）	2022. 1. 26-28	2	30	121
39	東 京	渋谷 淳（東京農工大学）	2023. 1. 25-26	2	20	81

*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

***アジア毒性病理学連盟（Asian Union of Toxicologic Pathology）との共同開催、現地及びWEB開催

日 程 表

	1月24日（火曜日）	1月25日（水曜日）		
	講演会場 (5F大ホール)	講演会場 (5F大ホール)	ポスター・商業展示会場 (1F展示ホール)	ランチョン・イブニング セミナー（2F平安）
8:45				
9:00		受付開始 9:00～	ポスター貼付 9:00～	
10:00		開会式 9:45～ シンポジウム 9:50～11:50		
11:00				
12:00				ランチョン セミナー 1 12:00～12:50
13:00		特別講演 1 13:00～14:00		
14:00	第 35 回 スライド カンファランス 12:00～17:00	基調講演 1 14:10～15:10	ポスター（一般演題） 閲覧／商業展示 9:30～19:00 （ポスターの WEB配信期間： 1月25日 - 2月6日）	
15:00		パネル ディスカッション1 15:20～16:40		
16:00		IATP Maronpot Guest Lecture 16:50～17:50		
17:00				
18:00	試験問題解説 17:30～18:30			イブニングセミナー 18:00～19:00
19:00				
20:00				

日 程 表

1 月 26 日 (木曜日)			
	講演会場 (5F大ホール)	ポスター・商業展示会場 (1F展示ホール)	ランチョン・イブニング セミナー (2F平安)
8:45	受付開始 8:45～		
9:00	若手 ワークショップ 1 9:00～ 10:00	ポスター (一般演題) 閲覧／商業展示 9:00～ 15:00 (ポスターの WEB配信期間: 1月25日 - 2月6日)	
10:00			
11:00	パネル ディスカッション2 10:10～ 11:50		
12:00			ランチョン セミナー 2 12:00～ 12:50
13:00	特別講演 2 13:00～ 14:00		
14:00	基調講演 2 14:10～ 14:40		
15:00	若手 ワークショップ 2 14:50～ 15:50	ポスター撤去 15:00～ 15:50	
16:00	社員総会及び表彰式 閉会式 16:00～ 17:30		
17:00			
18:00			
19:00			
20:00			

司会・座長一覧

セッション名	日 時	司会・座長（所属）	会場
特別講演 1	1月25日（水）13:00 – 14:00	豊田 武士（国立医薬品食品衛生研究所）	講演会場（大ホール）
特別講演 2	1月26日（木）13:00 – 14:00	渋谷 淳（東京農工大学）	
基調講演 1	1月25日（水）14:10 – 15:10	吉田 敏則（東京農工大学）	
基調講演 2	1月26日（木）14:10 – 14:40	古川 賢（日産化学株式会社）	
シンポジウム	1月25日（水）9:50 – 11:50	今井 俊夫（国立がん研究センター研究所） 渡辺 武志（武田薬品工業株式会社）	
パネル ディスカッション 1	1月25日（水）15:20 – 16:40	尾崎 清和（摂南大学） 藤原 利久（株式会社新日本科学）	
パネル ディスカッション 2	1月26日（木）10:10 – 11:50	今岡 尚子（第一三共株式会社） 松尾 沙織里（中外製薬株式会社）	
若手 ワークショップ 1	1月26日（木）9:00 – 10:00	鈴木 周五（大阪公立大学） 村上 智亮（東京農工大学）	
若手 ワークショップ 2	1月26日（木）14:50 – 15:50	内木 綾（名古屋市立大学） 井澤 武史（大阪公立大学）	
IATP Maronpot Guest Lecture	1月25日（水）16:50 – 17:50	林 新茂（国立医薬品食品衛生研究所）	

プログラム

特別講演 1

第1日目 1月25日(水) 13:00 - 14:00

講演会場(大ホール)

座長：豊田 武士(国立医薬品食品衛生研究所)

SL-1 オルガノイドを用いた毒性研究の新展開

○武部 貴則^{1,2,3,4)}

¹⁾ 東京医科歯科大学 統合研究機構、²⁾ 横浜市立大学 コミュニケーション・デザイン・センター、

³⁾ シンシナティ小児病院 オルガノイドセンター、⁴⁾ シンシナティ小児病院 消化器部門・発生生物学部門

特別講演 2

第2日目 1月26日(木) 13:00 - 14:00

講演会場(大ホール)

座長：渋谷 淳(東京農工大学)

SL-2 全身全細胞解析の実現にむけて

○上田 泰己^{1,2)}

¹⁾ 東京大学大学院 医学系研究科、²⁾ 理化学研究所 生命機能科学研究センター

基調講演 1

第1日目 1月25日(水) 14:10 - 15:10

講演会場(大ホール)

座長：吉田 敏則(東京農工大学)

KL-1 毒性病理学の継承：その学術的意義と重要知見

○山手 丈至

大阪府立大学名誉教授

基調講演 2

第2日目 1月26日(木) 14:10 - 14:40

講演会場(大ホール)

座長：古川 賢(日産化学株式会社)

KL-2 1日許容曝露量(PDE)設定の取り組み

○広瀬 明彦

(一財)化学物質評価研究機構

シンポジウム 病理所見解釈に向けた新たなアプローチ

第1日目 1月25日(水) 9:50 - 11:50

講演会場(大ホール)

座長：今井 俊夫(国立がん研究センター研究所)

渡辺 武志(武田薬品工業株式会社)

S-1 ミクロ組織を踏まえた空間的トランスクリプトーム

○本田 瑞季

京都大学大学院 医学研究科

S-2 神経毒性評価におけるバイオマーカーの活用

○佐野 智弥

武田薬品工業株式会社 リサーチ 薬剤安全性研究所

S-3 細胞・組織の広範囲領域を相関解析する高精度 CLEM (In-resin CLEM)

○谷田 以誠、眞田 貴人、三井 駿、山口 隼司、鈴木 ちぐれ、内山 安男

順天堂大学大学院 医学研究科

S-4 iChmo法を用いた単一細胞のヒストン修飾組合せの可視化

○服部 奈緒子、リュウ ユユ、牛島 俊和

星薬科大学 先端生命科学研究所 エピゲノム創薬研究室

パネルディスカッション1 毒性病理学専門家の育成

第1日目 1月25日(水) 15:20 - 16:40

講演会場(大ホール)

座長：尾崎 清和(摂南大学)

藤原 利久(株式会社新日本科学)

PD1-1 製薬企業における毒性病理学専門家育成の例と課題(1)

○太田 恵津子

エーザイ株式会社 グローバル安全性研究部

PD1-2 製薬企業における毒性病理学専門家育成の例と課題(2)

○佐々木 朋
マルホ株式会社

PD1-3 医薬品開発受託機関における毒性病理学専門家育成の現状と課題

○小林 欣滋
(株)新日本科学 安全性研究所 病理研究部

PD1-4 大学における教育の現状

○桑村 充
大阪公立大学 獣医学部 獣医病理学

PD1-5 日本毒性病理学会の取り組み

○穴山 久志^{1,2)}
¹⁾武田薬品工業株式会社 リサーチ 薬剤安全性研究所、²⁾日本毒性病理学会 教育委員会

PD1-6 日本国内における実験動物病理標本検討会の紹介と活用

○藤原 利久
(株)新日本科学 安全性研究所 病理研究部

PD1-7 専門家認定試験が求める事

○義澤 克彦^{1,2)}
¹⁾武庫川女子大学 食物栄養科学部 食創造科学科、²⁾日本毒性病理学会 資格認定委員会

パネルディスカッション2 Adverse/non-adverse ケーススタディ(毒性評価の実践)

第2日目 1月26日(木) 10:10 - 11:50

講演会場(大ホール)

座長：今岡 尚子(第一三共株式会社)
松尾 沙織里(中外製薬株式会社)

PD2 Adverse/non-adverse ケーススタディ(毒性評価の実践)

○今岡 尚子¹⁾、松尾 沙織里²⁾
¹⁾第一三共株式会社 安全性研究所、²⁾中外製薬株式会社

若手ワークショップ1

第2日目 1月26日(木) 9:00 - 10:00

講演会場(大ホール)

座長：鈴木 周五(大阪公立大学)
村上 智亮(東京農工大学)

W-1* Pulmonary dust foci as rat pneumoconiosis lesion induced by titanium dioxide nanoparticles in 13-week inhalation study

○Shotaro Yamano, Kenji Takanobu, Hideki Seno, Yumi Umeda
Japan Bioassay Research Center

W-2* 肺癌における Luteolin の 5-FU 併用投与による効果の検討と DPYD 抑制効果の意義

○加藤 寛之、内木 綾、小村 理行、高橋 智
名古屋市立大学 院医 実験病態病理学

W-3* アセトアミドのラット肝発がん機序における chromoanagenesis の関与の可能性

○瀧本 憲史^{1,2)}、石井 雄二¹⁾、中村 賢志^{1,2)}、並木 萌香¹⁾、高須 伸二¹⁾、満元 達也^{1,3)}、
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、

³⁾ ヤマザキ動物看護大学 動物看護学科

若手ワークショップ2

第2日目 1月26日(木) 14:50 - 15:50

講演会場(大ホール)

座長：内木 綾(名古屋市立大学)

井澤 武史(大阪公立大学)

W-4* γ H2AXとKi-67を用いた遺伝毒性肝発がん物質の早期検出：機械学習による自動判定の試み

○道場 彩乃¹⁾、魏 民²⁾、櫻井 映子¹⁾、寺本 篤司³⁾、桐山 諭和^{1,4)}、山田 勢至¹⁾、
鰐淵 英機⁵⁾、塚本 徹哉¹⁾

¹⁾ 藤田医科大学大学院 医学研究科 病理診断学、²⁾ 大阪公立大学大学院 環境リスク評価学、

³⁾ 藤田医科大学大学院 保健学研究科、⁴⁾ 成田記念病院 病理診断科、

⁵⁾ 大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学

W-5* ジメチルアルシン酸誘発ラット膀胱がんにおけるDNAメチル化異常

○山本 与毅¹⁾、魏 民²⁾、鈴木 周五¹⁾、藤岡 正喜¹⁾、Arpamas Vachiraarunwong²⁾、Guiyu Qiu¹⁾、
芝野 佳奈¹⁾、清水 一希¹⁾、梯 アンナ¹⁾、鰐淵 英機¹⁾

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

W-6* Toxicities of various arsenicals on immortalized normal human bladder epithelial cells

○Arpamas Vachiraarunwong¹⁾、Min Gi^{1,2)}、Tohru Kiyono³⁾、Shugo Suzuki²⁾、Kana Shibano²⁾、Guiyu Qiu²⁾、
Pharapirom Aroonrat²⁾、Anna Kakehashi²⁾、Masaki Fujioka²⁾、Hideki Wanibuchi²⁾

¹⁾ Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University, Graduated School of Medicine,

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

³⁾ Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center Japan

IATP Maronpot Guest Lecture

第1日目 1月25日(水) 16:50 - 17:50

講演会場(大ホール)

座長：林 新茂(国立医薬品食品衛生研究所)

IATP The challenge of toxicologic pathology: inheritance of tradition and innovation for the next generation

○Sabine Francke

Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN), U.S. Food and Drug Administration (FDA)

ポスター発表 1. 神経・感覚器

P-01* 糖鎖が引き起こす損傷軸索の病態

○尾崎 智也^{1,2)}、坂元 一真^{2,3)}、鈴木 佑治²⁾、門松 健治^{2,3)}、酒々井 眞澄¹⁾

¹⁾ 名古屋市立大学 大学院医学研究科 脳神経科学研究所 神経毒性学、

²⁾ 名古屋大学 大学院医学系研究科 分子生物学、³⁾ 名古屋大学 糖鎖生命コア研究所

P-02* Isoniazid 投与ラットを用いた末梢神経毒性評価方法の検討

○樫村 茜^{1,2)}、西川 智美¹⁾、小澤 裕平¹⁾、日比野 優衣¹⁾、舘岡 孝¹⁾、藤木 勝也¹⁾、
水川 真緒¹⁾、仁科 嘉修¹⁾、坂入 鉄也¹⁾、上家 潤一²⁾

¹⁾ 田辺三菱製薬(株) 創薬本部 安全性研究所、²⁾ 麻布大学 獣医学部 獣医病理学研究室

P-03* グリホサート原体及びグリホサート系除草剤の発達期曝露はラットの脳発達に類似した影響を及ぼす

○尾城 椋太^{1,2)}、岡野 拓^{1,2)}、高嶋 和巳^{1,2)}、高橋 康德^{1,2)}、Qian Tang^{1,2)}、小澤 俊介^{1,2)}、
Xinyu Zou^{1,2)}、渋谷 淳^{1,2)}

¹⁾ 東京農工大学 獣医病理学研究室、²⁾ 東京農工大学大学院 共同獣医学専攻

P-04 Drug induced lysosomal storage disease in Beagle dogs

○Rongrong Tan, Henglei Lu, Luoyi Huang, Shuyang Wang, Ziyue Cui, Shujing Wang, Jin Ren
Center for Drug Safety Evaluation and Research, Shanghai Institute of Materia Medica,
Chinese Academy of Sciences

P-05* ラット抗がん剤誘発性末梢神経障害モデルにおける足底皮膚末梢神経の定量的解析検討

○後藤 彩¹⁾、石川 玲奈¹⁾、中島 康太¹⁾、太田 恵津子¹⁾、門間 賢寛²⁾、関 由妃¹⁾

¹⁾ エーザイ株式会社 DHBL BA 機能ユニット グローバル安全性研究部、
²⁾ 株式会社サンブラネット 筑波研開発支援事業部 安全性・支援ユニット

P-06 実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルの経時的な病理組織学的変化とFingolimod薬理作用発現の関係

○加藤 千恵¹⁾、西原 香織¹⁾、小野 浩輝¹⁾、高倉 惇²⁾、星野 麻衣子²⁾、大山 創平²⁾、
門口 詩織³⁾、福井 瑠那³⁾、樋口 義信³⁾、加藤 淳彦¹⁾

¹⁾ 中外製薬(株) TR 本部、²⁾ 中外製薬(株) 研究本部、³⁾ (株) 中外医科学研究所

P-07 甲状腺ホルモン低下に起因する発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニング試験における脳形態影響評価法の検討

○緒方 敬子¹⁾、南 健太¹⁾、須藤 英典¹⁾、浅野 敬之¹⁾、串田 昌彦¹⁾、前田 圭子¹⁾、佐藤 旭²⁾、
高橋 尚史²⁾、青山 博昭²⁾、山田 智也¹⁾

¹⁾ 住友化学株式会社、²⁾ 一般財団法人残留農薬研究所

P-08 C57BL/6J マウスに認められた自然発生性水晶体破裂

○佐山 絢子、竹下 成人、風間 千帆、大澤 徹也、今岡 尚子、土屋 由美
第一三共(株) 安全性研究所

P-09* Changes in synaptic plasticity-related signaling of the hippocampus in rats facilitating fear memory extinction by AGIQ

○Qian Tang^{1,2)}、Rena Okada¹⁾、Kazumi Takashima^{1,2)}、Hiromu Okano^{1,2)}、Xinyu Zou^{1,2)}、
Yasunori Takahashi^{1,2)}、Ryota Ojio^{1,2)}、Shunsuke Ozawa^{1,2)}、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⁾ Global Scientific and Regulatory Affairs, San-Ei Gen F.F.I., Inc.

P-10* アンチセンス核酸のサル髄腔内投与試験でみられた神経系の病理組織所見の解析

○藤原 奨、角谷 友美、栃谷 智秋、河内 眞美、松本 泉美、角辻 賢太、栗田 光將、
浅野 成宏、千原 和弘、宮脇 出

住友ファーマ株式会社 リサーチディビジョン

P-11 A spontaneous malignant meningioma in a Sprague-Dawley rat

○Tiantian Cui¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾,
Jianjun Lyu²⁾, Xijie Wang¹⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

ポスター発表 2. 呼吸器

P-12 induced-UIP マウスモデル由来 PCLS は線維化因子添加による線維産生能が高い

○金澤 智、三浦 陽子

名古屋市立大学 大学院医学研究科 神経発達症遺伝学

P-13* Gene expression of pro-inflammatory and tumorigenic cytokines in lung tumors induced by MWCNT in rats

○Nahida Sultana, Katsumi Fukamachi, Tomoya Ozaki, Hideaki Kurachi, Dipankar Chandra Roy,
Masumi Suzui

Department of Neurotoxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

P-14* 多層カーボンナノチューブ (MWCNT) の2年間間欠気管内投与によるラット肺腫瘍及び中皮腫の発生

○前野 愛¹⁾、北條 幹¹⁾、坂本 義光¹⁾、湯澤 勝廣¹⁾、長澤 明道¹⁾、平松 恭子¹⁾、大貫 文¹⁾、
稲葉 涼太¹⁾、鈴木 仁¹⁾、横田 理²⁾、高橋 祐次²⁾、小林 憲弘²⁾、広瀬 明彦^{2,3)}、
猪又 明子¹⁾、中江 大^{4,5)}

¹⁾東京都健康安全研究センター、²⁾国立医薬品食品衛生研究所、³⁾化学物質評価研究機構、⁴⁾帝京平成大学、
⁵⁾東京農業大学

P-15* The lung carcinogenicity of single-walled carbon nanotube in male Fischer 344 rats

○Asrafal Nahar Sheema¹⁾, Aya Naiki-Ito¹⁾, Hiroyuki Kato¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hiroyuki Tsuda^{1,3)},
Satoru Takahashi¹⁾

¹⁾Dept. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., ²⁾Dep. Mol. Pathol., Osaka Metropolitan Univ. Grad. Sch. Med.,

³⁾Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City Univ.

P-16 多層カーボンナノチューブおよびフラーレンウィスカーの肺発がん性の比較

○内木 綾¹⁾、加藤 寛之¹⁾、梯 アンナ²⁾、津田 洋幸^{1,3)}、高橋 智¹⁾

¹⁾名古屋市立大学 実験病態病理、²⁾大阪公立大学 分子病理学、

³⁾名古屋市立大学 津田特任教授研究室

**P-17 rasH2 マウス肺化学発がんモデル：抗PD-1抗体、抗CD137アゴニスト抗体、シスプラチン、
3剤併用の抗腫瘍効果の検討**

萩原 顕昭、○宮田 裕人、原 智美、杉山 大揮、堀田 圭資、米良 幸典

(株) DIMS 医科学研究所

ポスター発表 3. 血液・循環器

P-18* A spontaneous subcutaneous histiocytic sarcoma in a Sprague-Dawley rat of 2-year carcinogenicity study

○Yihao Li¹⁾, Jianjun Lyu¹⁾, Yaqun Zhang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Xiaoqun Zhong¹⁾, Wenyuan Hu¹⁾,
Zhenlong Yan¹⁾, Jing Hu¹⁾, Xiaojun Chen¹⁾, Ruinan Peng¹⁾, Minbo Hou²⁾, Ya Wang¹⁾, Hui Li¹⁾,
Jianya Ge¹⁾, Toko Ohira²⁾

¹⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., ²⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.

- P-19 Histopathological observation of a new EGFR inhibitor (C797s) for the treatment of NSCLC by oral gavage to SD rats**
 ○Mu Du¹⁾, Rui Zhang¹⁾, Hui Guo¹⁾, Xiangjiang Liu¹⁾, Beibei Wang²⁾, Yanan He²⁾, Jun Yin²⁾, Wu Wenyu²⁾, Yasuhiko Hirouchi¹⁾
¹⁾Joinn Laboratories (Suzhou) Inc., ²⁾Joinn Laboratories (Beijing) Inc.
- P-20 組織病理学所見によるマウス腹大動脈瘤の評価方法の見直し**
 ○金 毅¹⁾、丁 玉超²⁾、李 傑²⁾、姜 宝紅²⁾
¹⁾深セン市薬品検閲研究院 (深セン市医療機器検測センター)、²⁾中国科学院 上海薬物研究所
- P-21 Pathological observation of spontaneous malignant lymphoma in NOD/SCID mice**
 ○Yanan He, Beibei Wang, Jun Yin, Lei Zhao, Xiaojing Liu, Yu Xiang, Mu Du, Rui Zhang
 Joinn Laboratories (China) Co., Ltd.
- P-22* HE染色標本における「フィブリン様物質」の同定に関する検討**
 ○安野 恭平¹⁾、長谷川 裕子¹⁾、岡戸 恵子²⁾、今岡 尚子¹⁾、土屋 由美¹⁾
¹⁾第一三共(株) 安全性研究所、²⁾第一三共RDノバーレ(株) トランスレーショナル研究部
- P-23* A case of megakaryocytic emperipolesis increase in cynomolgus monkeys given an anti-CD 47 antibody**
 ○Tian Tian¹⁾, Yanchuan Li²⁾, Rongxia Li¹⁾, Jian Yin¹⁾, Qi Liu¹⁾, Fang Zhou¹⁾, Yanyan Han¹⁾, Xiuying Yang¹⁾
¹⁾CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.

ポスター発表 4. 口腔・消化管

- P-24 メダカは孵化直後の空気を取り込みを阻害すると、鰓腫瘍が誘発される**
 ○古川 賢¹⁾、町田 雄一郎¹⁾、竹内 和也¹⁾、星川 優美子¹⁾、入江 浩大²⁾
¹⁾日産化学株式会社 生物科学研究所 安全性研究部、
²⁾日産化学株式会社 農業化学品事業部 企画開発部
- P-25 デキストラン硫酸ナトリウム誘発ラット腸炎モデルにおけるナノポリスチレンの28日間反復経口投与毒性試験**
 ○水田 保子、赤木 純一、赤根 弘敏、松下 幸平、豊田 武士、小川 久美子
 国立医薬品食品衛生研究所 病理部
- P-26* 新たなApc遺伝子変異導入マウス(Apc^{Δ155}マウス)の作製とその表現型の予備的解析**
 ○廣田 照了、平田 暁大、酒井 洋樹
 岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 獣医病理学研究室
- P-27* 潰瘍性大腸炎・大腸がんモデルにおける潰瘍下残存上皮細胞塊の腸陰窩幹細胞由来娘細胞の再生・がん化特性の病理学的解析**
 ○小林 美央^{1,2,3)}、吉田 敏則^{1,2)}、白井 達哉^{2,4)}、渋谷 淳^{1,2)}
¹⁾東京農工大学 獣医病理学研究室、²⁾東京農工大学大学院 共同獣医学専攻、
³⁾日本学術振興会 特別研究員 DC1、⁴⁾東京農工大学 獣医薬理学研究室
- P-28 ウサギ結腸の粘液細胞の分布及び粘液性状に関する病理組織学的検討**
 ○藪内 かおり、小林 欣滋、中原 佑輔、笹木 祐司、平川 公昭
 (株)新日本科学 安全性研究所

ポスター発表 5. 肝臓・膵臓

P-29 gpt delta ラットを用いた肝中期試験法による 6-methoxyquinoline の *in vivo* 遺伝毒性・発がん性の評価

○高須 伸二¹⁾、石井 雄二¹⁾、瀧本 憲史^{1,2)}、満元 達也^{1,3)}、相馬 明玲^{1,3)}、能美 健彦¹⁾、小川 久美子¹⁾

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

³⁾ ヤマザキ動物看護大学 動物看護学科

P-30 ヒト浸潤性膵管癌の新規バイオマーカー候補の解析

○梯 アンナ、西土井 悠作、Guiyu Qiu、鈴木 周五、藤岡 正喜、魏 民、鰐淵 英機

大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学

P-31* ヒト浸潤性膵管癌における PRDX3 の機能解明

○Guiyu Qiu¹⁾、梯 アンナ¹⁾、鈴木 周五¹⁾、藤岡 正喜¹⁾、魏 民^{1,2)}、Arpamas Vachiraarunwong²⁾、Pharapirom Aroonrat¹⁾、芝野 佳奈¹⁾、鰐淵 英機¹⁾

¹⁾ 大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学、

²⁾ 大阪公立大学大学院 医学研究科 環境リスク評価学

P-32 Acetamide 投与ラットの肝臓に生じる大型小核の形成機序

○石井 雄二¹⁾、瀧本 憲史^{1,2)}、並木 萌香¹⁾、高須 伸二¹⁾、満元 達也^{1,3)}、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、

³⁾ ヤマザキ動物看護大学

P-33 クラスター解析を用いた微小病変のオートファジー解析

○吉田 敏則^{1,2)}、原 絵美香¹⁾、大島 可南美¹⁾、魚本 涼加¹⁾、Zeng Wen¹⁾、小林 美央^{1,2,3)}、渋谷 淳^{1,2)}

¹⁾ 東京農工大学 獣医病理学研究室、²⁾ 東京農工大学大学院 共同獣医学専攻、

³⁾ 日本学術振興会 特別研究員 DC1

P-34* マウス経胎盤曝露モデルにおけるジフェニルアルシン酸 (DPAA) のエピジェネティック修飾異常を介した肝発がんの亢進

○藤岡 正喜¹⁾、魏 民²⁾、鈴木 周五¹⁾、芝野 佳奈¹⁾、Guiyu Qiu¹⁾、Arpamas Vachiraarunwong²⁾、Pharapirom Aroonrat¹⁾、大石 裕司¹⁾、梯 アンナ¹⁾、鰐淵 英機¹⁾

¹⁾ 大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学、

²⁾ 大阪公立大学大学院 医学研究科 環境リスク評価学

P-35 画像AIによる薬物性肝障害の病理診断と遺伝子発現パターン予測の統合

○長谷 武志¹⁾、西野 泰子¹⁾、Mayuri Sathiyanthavel¹⁾、Ramanathan Rajendiran²⁾、大場 雅宏³⁾、高木 浩輔³⁾、小林 茂³⁾、合田 和史³⁾、堀 邦夫⁴⁾、葉梨 拓哉⁴⁾、秋吉 皓太⁴⁾、鈴木 浩文⁵⁾、谷内江 綾子¹⁾

¹⁾ 株式会社SBX、²⁾ Agency for Science, Technology and Research, Singapore、³⁾ 株式会社エビデント 開発部門、

⁴⁾ オリンパス株式会社 生体評価基盤技術、⁵⁾ 慶應義塾大学 医学部

P-36* ヒト化肝臓マウスにおける無機ヒ素の体内動態及び毒性

○芝野 佳奈¹⁾、魏 民²⁾、藤岡 正喜¹⁾、Arpamas Vachiraarunwong²⁾、Pharapirom Aroonrat¹⁾、Guiyu Qiu¹⁾、鈴木 周五¹⁾、鰐淵 英機¹⁾

¹⁾ 大阪公立大学 医学部 医学研究科 医科学専攻 分子病理学、

²⁾ 大阪公立大学 医学部 医学研究科 医科学専攻 環境リスク評価学

P-37* Chemopreventive effects of angiotensin-II receptor blocker on rat non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis

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

P-38 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-induced hepatic toxicity in ICR mice

○Tiansheng Zhou¹⁾, Jiamin Ni¹⁾, Yuanyuan Duan²⁾, Fei Zhou¹⁾, Xixing Zhao¹⁾
¹⁾WuXi AppTec (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾WuXi AppTec (Chengdu) Co., Ltd.

P-39* gpt delta ラットを用いた包括的毒性試験による 2-isopropyl-N-2,3-trimethyl butylamide (ITB) の評価

○満元 達也^{1,2)}、石井 雄二¹⁾、瀧本 憲史^{1,3)}、並木 萌香¹⁾、高須 伸二¹⁾、梅村 隆志²⁾、
能美 健彦¹⁾、小川 久美子¹⁾
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 動物看護学科、
³⁾東京農工大学 獣医病理学研究室

P-40* Drug induced abnormal cystic lesions of Ito-cell-like cells in Sprague-Dawley rats

○Hui Guo, Mu Du, Weijuan Zhang, Rui Zhang, Yasuhiko Hirouchi
Joinn Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

P-41* ヒト成長ホルモン処置による脂肪肝抑制がヒト肝細胞キメラマウスの肝毒性感受性へ及ぼす影響の検討

○瓶井 知美、井澤 武史、高見 優生、田中 美有、桑村 充
大阪公立大学 獣医病理学研究室

P-42* hL-FABP tg マウスを用いた L-FABP の NAFLD/NASH バイオマーカーとしての有用性に関する検討

○当摩 茉莉花¹⁾、大畑 敬一²⁾、笹瀬 智彦³⁾、上地 哲平¹⁾、神野 涼平⁴⁾、煙山 紀子⁴⁾、
中江 大⁵⁾、美谷島 克宏^{1,4)}
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⁾シミックホールディングス株式会社 L-FABP事業部、
³⁾京都大学大学院 農学研究科 応用生物科学専攻 生体機構学分野、
⁴⁾東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、
⁵⁾帝京平成大学 健康医療スポーツ学部 医療スポーツ学科

P-43 膵癌の血清診断マーカーとしての LRG-1

○深町 勝巳¹⁾、尾崎 智也¹⁾、津田 洋幸²⁾、酒々井 眞澄¹⁾
¹⁾名古屋市立大学大学院 医学研究科 神経毒性学分野、²⁾名古屋市立大学 津田特任教授研究室

P-44* 1型糖尿病動物の膵島炎に関する免疫病理学的解析

○関口 敬大¹⁾、笹瀬 智彦²⁾、煙山 紀子³⁾、鈴木 真衣³⁾、望月 聖斗⁴⁾、篠原 雅巳⁵⁾、
美谷島 克宏^{1,3)}
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⁾京都大学大学院 農学研究科 応用生物科学専攻 生体機構学分野、
³⁾東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、
⁴⁾日本クレア(株) 富士生育場、⁵⁾日本クレア(株) 業務推進部

P-45* マウスにおける肝スライス培養法の検討

○藤原 千夏、高橋 尚史、加藤 由隆、宮崎 新也、伊藤 強、小山 彩、志賀 敦史、
大塚 亮一、山口 悟、武田 眞記夫、原田 孝則
(一財) 残留農薬研究所

P-46 四塩化炭素単回投与マウス肝臓における RNAscope を用いた heat shock protein 遺伝子発現の肝小葉内分布解析

○神鳥 仁志、青木 正美、宮本 由美子、中村 小百合、小林 亮介、松本 光晴、横山 孝太朗

Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社

P-47 Thioacetamide 投与によるサル肝臓の細胆管反応

○高橋 美和¹⁾、小野 美穂子¹⁾、見鳥 光²⁾、梶川 悟¹⁾

¹⁾ アステラス製薬(株) 開発研究、²⁾ アステラス製薬(株) 創薬アクセレーター

P-48* ラット肝細胞肥大検出のための教師なしクラスタリングの有用性の検討

○佐藤 拓馬、石川 玲奈、太田 恵津子、寺内 広毅

エーザイ(株)

P-49* AI画像解析による肝毒性所見の定量化と血清 ALT, AST との相関解析

○稲井 洋平、井澤 武史、瓶井 知美、田中 美有、山手 丈至、桑村 充

大阪公立大学 獣医病理学教室

ポスター発表 6. 泌尿器

P-50 職業性ばく露を認めた o-toluidine の尿中代謝物による膀胱尿路上皮への影響

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

¹⁾ 大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学、

²⁾ 大阪公立大学大学院 医学研究科 環境リスク評価学

P-51* オクtratoキシシン A のラット 90 日間反復投与例における DNA メチル化制御破綻に着目した腎発がん機序の探索

○小澤 俊介^{1,2)}、岡野 拓^{1,2)}、高嶋 和巳^{1,2)}、高橋 康德^{1,2)}、尾城 椋太^{1,2)}、Qian Tang^{1,2)}、Xinyu Zou^{1,2)}、吉田 敏則^{1,2)}、渋谷 淳^{1,2)}

¹⁾ 東京農工大学 獣医病理学研究室、²⁾ 東京農工大学大学院 共同獣医学専攻

P-52 腎線維化における部分的上皮間葉転換の生じた尿細管の役割と CD44 との関連

○松下 幸平、豊田 武士、赤根 弘敏、森川 朋美、小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

P-53 Establishment of an immune complex-induced glomerulonephritis rat model and associated detection methods

○Jianjun Lyu¹⁾, Shaoqiu Zheng¹⁾, Ya Wang¹⁾, Yaqun Zhang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Xiaoqun Zhong¹⁾, Zhenlong Yan¹⁾, Xiaojun Chen¹⁾, Yihao Li¹⁾, Ruinan Peng¹⁾, Hui Li¹⁾, Jianya Ge¹⁾, Jing Hu¹⁾, Minbo Hou²⁾, Toko Ohira²⁾

¹⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., ²⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.

P-54* 常染色体劣性多発性嚢胞腎の新規マウスモデルの解析

○稲永 美乃里、松浦 哲郎、村井 俊介、尾崎 清和

摂南大学 薬学部 病理学研究室

**P-55* 高シヨ糖／高脂肪食及び食塩水負荷が2型糖尿病モデルマウスの腎臓に及ぼす影響について
ー病理組織学的解析ー**

○渡邊 果奈¹⁾、煙山 紀子²⁾、笹瀬 智彦³⁾、柏井 正志⁴⁾、篠原 雅巳⁵⁾、太田 毅³⁾、
美谷島 克宏^{1,2)}

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⁾京都大学大学院 農学研究科 応用生物科学専攻 生体機構学分野、

⁴⁾日本クレア株式会社 石部生育場、⁵⁾日本クレア株式会社 業務推進部

P-56 γ -H2AX免疫染色を指標とした腎発がん性の短期評価法開発

○豊田 武士、松下 幸平、赤根 弘敏、森川 朋美、小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

ポスター発表 7. 生殖器・乳腺

P-57* The changes of testes in Sprague-Dawley rat and Beagle dog induced by estrogen receptor inhibitor

Rongxia Li, Tian Tian, Jian Yin, Qi Liu, ○Fang Zhou, Yanyan Han, Xiuying Yang

CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.

P-58* 幼若期ラット／Crl:CD (SD)における精巣及び卵巣の病理組織学的背景データ

○佐藤 弘昌¹⁾、畠山 洋文¹⁾、黒滝 哲郎¹⁾、小泉 治子¹⁾、梶村 哲世¹⁾、村上 雄一¹⁾、
藤原 淳¹⁾、岩田 聖²⁾

¹⁾株式会社イナリサーチ、²⁾株式会社ルナパス毒性病理研究所

P-59 カニクイザルの子宮内膜症の1例

○藤島 純子、笹木 祐司、爰島 洋子、宮野 紗樹、本山 まどか、小林 欣滋、前田 博

株式会社新日本科学 安全性研究所

P-60* Deep learning-based image analysis model for classification and quantification of testicular lesions in rats

○島崎 大志¹⁾、牟田 恭亮¹⁾、安井 雄三¹⁾、Rohit Garg²⁾、Pranab Samanta²⁾、Tijo Thomas²⁾、
正田 俊之¹⁾

¹⁾日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬総合研究所 横浜リサーチセンター 安全性研究所、

²⁾AIRA Matrix Private Limited

ポスター発表 8. 内分泌

**P-61 ヨウ素取込み阻害剤によるラット抗甲状腺作用の検出指標としての病理組織学的及び免疫組織化学的解析と
血中ホルモン値の比較**

○赤根 弘敏¹⁾、豊田 武士¹⁾、松下 幸平¹⁾、森川 朋美¹⁾、小坂 忠司²⁾、田島 均²⁾、
青山 博昭²⁾、小川 久美子¹⁾

¹⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾一般財団法人残留農薬研究所 毒性部

P-62* A spontaneous benign pituitary adenoma in a Han-Wistar rat of 2-year carcinogenicity study

○Minbo Hou¹⁾、Tiantian Cui¹⁾、Xiaoqian Wu¹⁾、Wenyu Li¹⁾、Yingying Zhang¹⁾、Yaqun Zhang²⁾、
Jianjun Lyu²⁾、Xijie Wang¹⁾、Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

ポスター発表 9. 皮膚・運動器

P-63* Differential diagnosis of a tumor in tumorigenicity test of a neural precursor cell

○Yaqun Zhang¹⁾, Jianjun Lyu¹⁾, Yanchuan Li²⁾, Zhuang Qian¹⁾, Xiaoqun Zhong¹⁾, Wenyan Hu¹⁾, Jing Hu¹⁾, Zhenlong Yan¹⁾, Xiaojun Chen¹⁾, Yihao Li¹⁾, Ruinan Peng¹⁾, Ya Wang¹⁾, Hui Li¹⁾, Minbo Hou³⁾, Toko Ohira³⁾

¹⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.,

³⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.

P-64 NOG マウスにおける未分化iPS細胞の移植部位(背部皮下)に認められた線維形成

○押方 孝文¹⁾、飯田 真志²⁾、可徳 小四郎¹⁾、菅野 剛¹⁾

¹⁾LSIM安全科学研究所 病理研究部、²⁾LSIM安全科学研究所 安全性研究部

P-65* デキサメタゾン誘発性骨格筋障害モデルにおける尿中タイチンの有用性についての検討

○石塚 佳菜¹⁾、宇野 絹子²⁾、関口 敬大¹⁾、煙山 紀子³⁾、丸山 順裕⁴⁾、大谷 隆人⁵⁾、美谷島 克宏^{1,3)}

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⁾東京農業大学大学院 農学研究科 食品栄養学専攻、

³⁾東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、

⁴⁾株式会社免疫生物研究所、⁵⁾IBL解析センター 臨床検査部門

P-66 ブレオマイシン誘発全身性硬化症マウスモデルの皮膚の経時変化

○篠塚 淳子¹⁾、塩田 佐知子¹⁾、加藤 あゆみ²⁾、大山 創平²⁾、山岸 大悟³⁾、加藤 淳彦¹⁾

¹⁾中外製薬(株) 安全性研究部、²⁾中外製薬(株) 創薬薬理研究部、³⁾(株)中外医科学研究所

P-67 移植マウス系統の差による Patient derived xenograftにおける組織学的特徴への影響

○藤井 悦子^{1,2)}、中野 清孝^{1,2)}、名取 修^{2,3)}、川合 重人^{1,2)}、鈴木 雅実^{2,4)}

¹⁾中外製薬株式会社 トランスレーショナルリサーチ本部、²⁾株式会社未来創薬研究所、

³⁾中外製薬株式会社 購買部、⁴⁾公益財団法人実験動物中央研究所

P-68* A spontaneous rhabdomyosarcoma in a Wistar Han rat

○Wenyu Li¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Jianyan Yan¹⁾, Dandan Zhang¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

P-69* ALK5阻害剤はブレオマイシン誘発性肺線維症モデルマウスに漏斗胸を惹起する

○杉山 淳一、田中 英樹、吉田 翔太、鈴木 智

大鵬薬品工業株式会社 前臨床基礎研究所

P-70* A spontaneous malignant giant cell tumor of bone in a Wistar rat

○Yingying Zhang¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Zhiwen Wang¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

P-71* A spontaneous myxosarcoma in an aged Wistar rat

○Xiaoqian Wu¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Jianyan Yan¹⁾, Yaqun Zhang²⁾, Jianjun Lyu²⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

ポスター発表 10. 免疫系

P-72* Spontaneous Zygomycosis in a cynomolgus monkey

○Fei Zhou^{1,2)}, Xixing Zhao^{1,2)}, Tiansheng Zhou^{1,2)}, Xihua Wang¹⁾, Jiamin Ni²⁾, Lei Wang²⁾, Long Jing²⁾
¹⁾WuXi AppTec (Chengdu) Co., Ltd., ²⁾WuXi AppTec (Suzhou) Co., Ltd.

ポスター発表 11. その他

P-73 ナノサイズ酸化チタンの90日間反復経口投与による毒性研究

○赤木 純一、水田 保子、赤根 弘敏、豊田 武士、小川 久美子
 国立医薬品食品衛生研究所 病理部

P-74 画像認識AIモデルによる病理組織学的検査の自動化検討

○白井 真人、今岡 尚子、土屋 由美
 第一三共(株)

P-75 Immunohistochemical results of ecto-5'-nucleotidase (CD73) monoclonal antibody in a panel of frozen tissues

Yanyan Han, Tian Tian, Rongxia Li, Jian Yin, Qi Liu, Fang Zhou, ○Xiuying Yang
 CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.

P-76* Case report: spontaneous amyloidosis in a Beagle dog

○Jian Yin, Tian Tian, Xiuying Yang, Rongxia Li, Qi Liu, Fang Zhou, Yanyan Han
 CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.

P-77* 技術紹介：FFPE試料の質量分析に基づく動物アミロイド前駆蛋白質の同定

○岩出 進、村上 智亮
 東京農工大学 農学府 獣医毒性学研究室

P-78 げっ歯類一般毒性試験常用所見集及びげっ歯類がん性試験常用所見集 - JSTP国際用語委員会による Common Finding List の公表

○佐藤 順子¹⁾、藤原 利久²⁾、飯田 麻里³⁾、小川 久美子⁴⁾、甲斐 清徳⁵⁾、柿本 恒知⁶⁾、
 神鳥 仁志⁷⁾、仲辻 俊二⁸⁾、畠山 洋文⁹⁾、岩田 聖¹⁰⁾
¹⁾LSIM安全科学研究所、²⁾新日本科学、³⁾University of Wisconsin-Madison、⁴⁾国立医薬品食品衛生研究所、
⁵⁾第一三共、⁶⁾ボゾリサーチセンター、⁷⁾Axcelead Drug Discovery Partners、⁸⁾Altasciences Preclinical Seattle、
⁹⁾イナリサーチ、¹⁰⁾ルナパス毒性病理研究所

P-79 SEND知識を備えたパソログジストの育成

○畠山 洋文¹⁾、植松 敦史¹⁾、飯野 好美¹⁾、堀川 真一¹⁾、藤原 淳¹⁾、安齋 享征²⁾、岩田 聖³⁾
¹⁾(株)イナリサーチ、²⁾昭和大学 医学部、³⁾ルナパス毒性病理研究所

P-80 INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions - New Mission - 2023

○Shim-mo Hayashi^{1,2)}, Ute Bach³⁾, Alys E Bradley⁴⁾, Mark Cesta⁵⁾, Dawn Goodman⁶⁾, Takanori Harada⁷⁾,
 Matt Jacobsen⁸⁾, Charlotte Keenan⁹⁾, Rupert Kellner¹⁰⁾, Beth Mahler⁵⁾, Thomas Nolte¹¹⁾,
 Susanne Rittinghausen¹⁰⁾, Junko Sato¹²⁾, John Vahle¹³⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹⁴⁾
¹⁾National Institute of Health Sciences, ²⁾Tokyo University of Agriculture and Technology, ³⁾Bayer, ⁴⁾Charles River,
⁵⁾National Institute of Environmental Health Sciences, ⁶⁾Independent Consultant,
⁷⁾The Institute of Environmental Toxicology, ⁸⁾Astra Zeneca, ⁹⁾CM Keenan ToxPath Consulting,
¹⁰⁾Fraunhofer ITEM, ¹¹⁾Boehringer Ingelheim, ¹²⁾LSI Medience, ¹³⁾Eli Lilly,
¹⁴⁾Mukogawa Women's University

P-81 Analysis for the death cause of BALB/c mice in a kinase inhibitor tolerability study

○ Xueyan Pu

Toxicology & Pathology Department, Roche R&D Center (China) Ltd.



講演要旨

※演題番号に*の表記があるものは、筆頭演者が40歳未満の会長賞候補演題です
(若手ワークショップ)。

特別講演

基調講演

シンポジウム

パネルディスカッション

若手ワークショップ

IATP セミナー

SL-1

オルガノイドを用いた毒性研究の新展開

○武部 貴則^{1,2,3,4)}¹⁾ 東京医科歯科大学 統合研究機構、²⁾ 横浜市立大学 コミュニケーション・デザイン・センター、³⁾ シンシナティ小児病院 オルガノイドセンター、⁴⁾ シンシナティ小児病院 消化器部門・発生生物学部門

ヒューマン・オルガノイド技術の勃興により、人間の代替システム(アバター)としてのミニ臓器を得ることが可能となりつつあり、正常から疾患にいたるまでの人間のライフコースを、極めて高い精度で、かつ連続的に、追跡・操作・解析することが可能となりつつある。我々の研究室では、オルガノイドを用いた予測によってもたらされる新たな医療を、「My Medicine (マイ・メディシン)」と仮に定義し、個人毎の素因に最適化された系統的医療を提供することを目指している。

本講演では、消化器、特に、肝胆膵システムを対象としたオルガノイド研究を事例に、多能性幹細胞から血管系、間質系、免疫系、ひいては、周辺臓器との連結が付加された複雑化したヒト器官の人為構成技術を概説するとともに、それらを活用することで、炎症や線維化などいままでも研究対象とすることが困難であった高度なヒト疾患モデル研究の新知見について報告する。さらに、ゲノム背景の明らかなオルガノイドライブラリーを駆使することで明らかとなりつつある個体差を加味した毒性・創薬研究事例を紹介する。以上を通じ、医薬品開発や再生医療応用など臨床医学への実質的還元を目指す新潮流、マイメディシン(My Medicine)研究の最前線について議論したい。

■ 略歴

武部 貴則

東京医科歯科大学 統合研究機構 教授

2011 横浜市立大学医学部医学科 卒業、横浜市立大学助手(臓器再生医学)

2015 スタンフォード大学幹細胞生物学研究所客員准教授

2015 シンシナティ小児病院消化器部門発生生物部門 准教授(現職)

2016 Takeda-CiRA, Joint Program for iPS Cell Applications (T-CiRA) 研究責任者(現職)

2017 シンシナティ小児病院オルガノイドセンター 副センター長(現職)

2018 横浜市立大学先端医科学研究センター 教授

2018 東京医科歯科大学 統合研究機構 教授(現職)

2018 横浜市立大学 特別教授/コミュニケーションデザイン・センター センター長(現職)

学会活動

日本再生医療学会：理事、代議員、国際委員会副委員長、広報委員、再生医療推進戦略委員会副委員長

国際幹細胞学会 (ISSCR)：Board of Director

American Society for Clinical Investigation (ASCI)

日本臓器保存生物医学会、日本移植学会、日本癌学会

受賞/その他

2016 年 Robertson Investigator Award

2017 年 日本医療研究開発大賞 (AMED 理事長賞)

2019 年 第 15 回日本学術振興会賞

2019 年 第 30 回日本医学会総会奨励賞「外科系部門」

2022 年 第 4 回日本オープンイノベーション大賞(科学技術政策担当大臣賞)

SL-2

全身全細胞解析の実現にむけて

○上田 泰己^{1,2)}¹⁾ 東京大学大学院 医学系研究科、²⁾ 理化学研究所 生命機能科学研究センター

細胞から個体の階層におけるシステム科学的アプローチを実現するために、我々は成体組織を丸ごと透明化し1細胞解像度で観察できる技術の開発に取り組んだ。我々が開発したCUBIC法は、脂質や血液を豊富に含む組織をアミノアルコールによる脱脂除去・色素除去作用により透明化することで、マウス成体全身の透明化を世界で初めて実現した。さらに、1,600個の水溶性化合物のプロファイリングにより組織透明化の各プロセスに重要な官能基を明らかにし、まさに「組織透明化の化学」を現在確立しつつある。組織透明化の基盤を確立するとともに生命科学・医科学への応用も進んでいる。具体的には、高解像度のライトシート顕微鏡の開発に取り組み、取得した10 TBを超えるイメージをGPUで高速に処理し、臓器に含まれる約1億個もの細胞を全て解析する全細胞解析を世界で初めて実現した。全細胞解析で得られた標準臓器に、各条件でのデータをマップし、同一領域の細胞活動を直接比較する手法の開発にも成功している。講演では、脳や各種臓器を用いた全細胞解析が、解剖学・生理学・薬理学・病理学などの医学の各分野に対して今後なしうる貢献について議論したい。

略歴

上田 泰己

東京大学大学院 医学系研究科 システム薬理学教室 教授
理化学研究所 生命機能科学研究センター 合成生物学研究チーム チームリーダー

- ・2000 東京大学医学部卒業
- ・2004 同大学院医学系研究科修了
- ・2003-2010 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター システムバイオロジー研究チーム チームリーダー
- ・2009-2014 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター システムバイオロジー研究プロジェクトプロジェクトリーダー
- ・2011-2018 理化学研究所 生命システム研究センター 細胞デザインコア コア長 合成生物学研究グループグループディレクター
- ・2018-現在 理化学研究所 生命機能科学研究センター 合成生物学研究チーム チームリーダー
- ・2005-現在 徳島大学 ゲノム機能研究センター 客員教授 (兼任)
- ・2011-現在 大阪大学 生命機能研究科 連携大学院 (招聘教授)
- ・2011-2018 JST さきがけ「細胞機能の構成的な理解と制御」研究領域総括
- ・2012-2013 東京大学大学院 医学系研究科 客員教授 (兼任)
- ・2013- 東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻システム薬理学教室 教授
- ・2016- 東京大学大学院情報理工学研究科システム情報学専攻 教授 (兼任)
- ・2019-現在 大阪大学大学院医学系研究科 連携大学院 (招聘教授)

学会活動

- ・「細胞を創る」研究会
- ・日本分子生物学会
- ・日本生化学会
- ・日本薬理学会
- ・日本睡眠学会
- ・日本生物物理学会
- ・日本マーマセツト研究会
- ・日本抗加齢学会
- ・日本神経科学学会

受賞／その他

- ・2004 日本イノベーター大賞・優秀賞
- ・2005 東京テクノフォーラム 21・ゴールドメダル
- ・2006 文部科学大臣賞 若手科学者賞
- ・2009 日本IBM科学賞
- ・2011 日本学術振興会賞
- ・2012 塚原伸晃記念賞
- ・2015 第15回山崎貞一賞
- ・2017 第4回イノベーター・オブ・ザ・イヤー
- ・2018 第50回市村学術賞功績賞

KL-1

毒性病理学の継承：その学術的意義と重要知見

○山手 丈至

大阪府立大学名誉教授

「全ての物質は毒であり、毒でないものなど存在しない」16世紀スイスの化学者パラケルススの金言である。医薬品や農薬などの開発において、生体に取り込まれた際の負の影響を、実験動物を用い科学的に事前に把握しておくことは言うに及ばず重要である。毒性病理学は、私たちの身の周りにある全ての物質が引き起こす生体反応を主として形態学的に追究する学問と捉えることができる。もし、用途や生活環境において懸念すべき悪影響があるならば、国民(人類)の健康を守るために、法を作り、それを適切に運用するよう行政に提言する責任も担う。

1985年日本毒性病理研究会、その後1988年日本毒性病理学会に名称変更された本学会には、この分野が将来重要な学術領域になることを先達から説かれ、発足時から入会することになった。40年近い歴史が刻まれつつある本学会において、有意義な研究成果が数多く発表されている。全てを網羅することは不可能であり、私の思うところの「毒性病理学の継承」と、限定的になるが「知見」について、僭越ながら紹介させていただく。

1. 毒性病理学の背景と学術的意義

サリドマイド薬禍は医薬品の安全性試験の必要性を、レイチェル・カーソンの「沈黙の春」は農薬の残留性・生物濃縮の重要性を教えてくれた。また、水俣病やイタイイタイ病など昭和時代の負の遺産(公害)から重金属が蓄積する恐ろしさを学んだ。毒科学、法医学、環境保全学や栄養科学など多岐にわたる学術分野で、まさに毒性病理学はその評価の根幹を成すと言える。さらに、感染症においても、細菌産生の内毒素・外毒素や、ウイルス感染による核酸やタンパク質の合成阻害は、細胞に負の影響を与える。

2. 実験動物の「生老病死」に関する研究

1980年代、GLPの施行にともない、SPFマウスやラットを長期間飼育し、系統特有の背景病変を確立する研究の必要性が生じた。加齢性病変は、時に被験物質の毒性評価を惑わせることがある。そのために、腫瘍性・非腫瘍性の自然発生病変の本質を病理学的に見極めておくことは、たとえ稀有な症例であっても重要となる。また、飼育期間中に遺伝子多型により偶然発見されたミュータントを疾患モデルとして開発する機会にも繋がる。小脳虫部欠損やdwarfラットなどが例として挙げられる。

3. 毒性評価の緻密化と新たな評価法の開発

非臨床試験において、得られた毒性変化がヒトにおいて生じるのか否かの判断は、最も苦心惨憺する。動物種ごとの毒作用のメカニズムの追究は、比較病理学の観点から極めて重要である。その意味で、ヒト肝細胞キメラマウスの開発と応用は注目される。雄ラットの $\alpha 2u$ グロブリン腎症と腎腫瘍、ペルオキシゾーム増生作用と肝腫瘍、フェノバルビタール肝細胞肥大と甲状腺腫瘍などはヒトに外挿できないとされる。また、バイオマーカーとしてのマイクロRNAの探索や、M1/M2マクロファージ分極化を介したpatho-biological reactionによる肝毒性修飾作用に関する研究など、毒性評価の緻密化が進んでいる。

病理診断能力の向上は日々私たちに求められている。動物実験における3Rsの遵守と、個体を用いない代替試験法の開発は着実に進んでいる。得られた研究成果を科学論文として世に公表すること、そして最先端の手法を用いた精度の高いリスク評価による安全・安心な社会の構築は毒性病理学者の責任と言える。この度の発表が、学会員のそれぞれの職域での毒性病理学が担う責務を、SDGsを意識しつつ、共に考える機会になれば幸いである。「毒性病理学の継承」とは？

■ 略歴

山手 丈至
大阪府立大学 名誉教授

- ・1979-1981 山口大学大学院農学研究科修士課程獣医学専攻
- ・1981-1991 (財) 日本生物科学研究所
- ・1991 博士(農学): 東京大学
- ・1992-2020 大阪府立大学 農学部・生命環境科学研究科獣医学専攻
- ・1997-1998 カナダグエルフ大学オンタリオ獣医科大学 留学
- ・2013-2017 公立大学法人大阪府立大学 生命環境科学研究科 副研究科長
- ・2017-2020 公立大学法人大阪府立大学 研究推進機構 機構長・副学長
- ・2021-現在 大阪府立大学名誉教授

学会活動

- ・日本毒性病理学会: 理事/評議員/名誉会員
- ・日本獣医学会: 理事/評議員
- ・日本獣医病理学専門家協会: 理事/評議員/名誉会員
- ・国際毒性病理専門家協会 IATP: 理事長

受賞/その他

- ・2000年 日本獣医学会賞(88号): 日本獣医学会
- ・2016年 大阪府獣医師会 中村賞: 大阪府獣医師会
- ・2020年 日本獣医学会越智賞(31号): 日本獣医学会

KL-2

1日許容曝露量(PDE)設定の取り組み

○広瀬 明彦

(一財)化学物質評価研究機構

化学物質の定量的なリスク評価においては許容一日曝露量(PDE、ADIやTDIもほぼ同義)等の許容値を求めることが主要な評価目的となる。標準的な評価プロトコルにおいては、実験動物を用いた長期の慢性毒性試験や疫学調査などの報告結果から得られる無毒性量(NOEL)を不確実係数(安全係数、修正係数とも称される)で除することにより許容量が求められる。この係数は1950年代半ばに米国FDAが食品添加物を評価するガイドラインにおいて100の安全係数として最初に適用されたのが始まりとされるが、その後JECFAなどの国際的な評価機関により長期の動物試験結果の無影響量(NOEL)に基づいてADIを設定する際に、この100という係数を種差と個体差に対する係数を各々10として解釈することが標準的な使い方となっていた。近年はNOELを許容量設定の根拠として使うのが標準的であるが、許容量設定のための出発点として一般化された指標のPOD(point of departure)を適切に選択するという観点からは、NOELあるいはNOELといった毒性学的な意義付けだけでは選択の根拠は説明できないかも知れない。一方、元来100であった係数を種差や個体差等の各種不確実性の因子に分解することになった時点で、不確実係数はNOELを求めた際のエンドポイントに特異的な属性として検討する必要がでてきた。つまり、種差や個体差を規定する因子はエンドポイント毎に異なるはずなので、単に毒性試験結果のNOELを用いて許容摂取量を求めるのではなく、PODとして重要なエンドポイント毎に各種不確実係数を検討する必要があることになる。本講演では、以上の観点からPDEの設定手法はどうあるべきかについて考察したい。

■ 略歴

広瀬 明彦

(一財)化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 技術顧問

- ・1984-1986 富山医科薬科大学大学院薬学研究科博士前期課程
- ・1986-1990 東北大学大学院 医学研究科博士課程 (医学博士)
- ・1990-1996 国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 研究員
- ・1996-2008 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 主任研究官
- ・2008-2016 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 室長
- ・2016-2022 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部 部長
- ・2022- 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 技術顧問

学会活動

- ・日本毒性学会：理事／評議員、第47回学術年会会長(2020年6月)

受賞／その他

- ・2007年 米国SOT リスクアセスメントスペシャリティセッション論文賞
- ・2021年 日本毒性学会 学会賞、2011、2012、2015年ファイザー賞
- ・厚生労働省 化学物質調査会専門委員、水質基準逐次改正検討会委員
- ・環境省 有害大気汚染物質健康リスク評価等専門委員会ワーキンググループ
- ・WHO 飲料水水質ガイドライン専門家

S-1

ミクロ組織を踏まえた空間的トランスクリプトーム

○本田 瑞季

京都大学大学院 医学研究科

病理標本ではHE染色による形態学的な情報や免疫染色によるタンパク質の発現情報を取得できる。これら情報に加え、病理標本から空間情報に紐づいた遺伝子発現プロファイル情報を得ることができれば、分子レベルでのより精細な診断や予後予測が可能である。そこで、我々は組織切片上の光照射した領域だけの遺伝子発現情報を網羅的に解析できる新たな高深度空間トランスクリプトーム法、Photo-Isolation Chemistry (PIC)を開発した。PICは数百 μm のマクロ領域から1 μm 以下のミクロ領域と大小さまざまな領域を高深度に解析できる。さらに、未固定新鮮凍結切片だけでなく、固定凍結切片やパラフィン切片にも適応できるため、生物学的研究から病理診断などの臨床研究にまで幅広く応用されることが期待できる。ここでは、PICの原理からさまざまな解析事例を紹介しつつ、PICを活用した病理所見解釈に向けた新たなアプローチについても議論したい。

略歴

本田 瑞季
京都大学大学院 医学研究科 特定助教

- ・2008-2012 近畿大学 生物理工学部 遺伝子工学科 [学士(工学)取得]
- ・2012-2013 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科(修士課程)
- ・2013-2014 九州大学大学院 医学系学府 基盤幹細胞学分野 [修士(医科学)取得]
- ・2014-2018 九州大学大学院 医学系学府 基盤幹細胞学分野 [博士(医学)取得]
- ・2018 九州大学大学院医学研究院 発生再生医学分野 学術研究員
- ・2018-2020 九州大学大学院医学研究院 発生再生医学分野 助教
- ・2020-現在 京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター 特定助教

学会活動

- ・日本分子生物学会
- ・日本発生生物学会

受賞/その他

- ・2019年 ベストポスター賞：新学術領域「個性」創発脳、第4回若手の会・技術支援講習会

S-2

神経毒性評価におけるバイオマーカーの活用

○佐野 智弥

武田薬品工業株式会社 リサーチ 薬剤安全性研究所

中枢神経毒性を理由とした医薬品候補化合物の開発中止は、全体の25%に迫るとの報告もあり、非臨床安全性評価における神経毒性の検出感度向上は重要な課題となっている。従来、神経系に対する毒性は、安全性薬理試験並びに一般毒性試験における一般状態観察や神経組織の病理組織検査によって評価されているが、神経毒性評価に利用可能な液性バイオマーカーとして適格性が示されたものは存在しない。近年、超高感度のイムノアッセイ系(single molecular counting, single-molecule array等)の発展により、体液中に微量にしか存在しないタンパク質やペプチドを高感度に定量評価することが可能となり、疾患モニタリングや有害事象評価に用いられつつある。本講演では、神経変性のマーカーとして近年注目されているニューロフィラメント軽鎖(NfL)の神経毒性評価への活用について、神経系の病理評価結果との関連性を中心に紹介し、神経毒性バイオマーカーとしてのNfLの有用性及び活用する際の留意点について解説する。

略歴

佐野 智弥
武田薬品工業株式会社 リサーチ 薬剤安全性研究所 主任研究員

- ・2001-2005 摂南大学薬学部
- ・2005-2007 摂南大学大学院薬学研究科 博士前期課程
- ・2007-2010 摂南大学大学院薬学研究科 博士後期課程
- ・2010-現在 武田薬品工業株式会社 入社

学会活動

- ・日本毒性病理学会：評議員

受賞／その他

- ・2021年度 日本毒性病理学会 JTP 若手優秀論文賞

S-3

細胞・組織の広範囲領域を相関解析する高精度CLEM (In-resin CLEM)

○谷田 以誠、眞田 貴人、三井 駿、山口 隼司、鈴木 ちぐれ、内山 安男

順天堂大学大学院 医学研究科

電子顕微鏡によるオルガネラ・イメージングは、走査電子顕微鏡(SEM)の装置開発に伴い、広範囲領域にわたって透過電子顕微鏡を超える分解能で解析できるようになってきた。またSEMのイメージ取得領域が、超解像蛍光顕微鏡により得られる画像領域に迫りつつあり、電顕技術の次世代化が加速している。これに伴い、光線-電子相関顕微鏡法(CLEM)においても、蛍光顕微鏡像と電子顕微鏡像との間で、より高精度の相関性が求められつつある。我々は電子顕微鏡試料作製に汎用されているエポキシ樹脂を用いた試料の超薄切片を用いて、同一切片で蛍光顕微鏡像と電子顕微鏡像を得られるin-resin CLEMを開発した。この手法により、理論上、蛍光顕微鏡像と電子顕微鏡像との歪みは蛍光波長と電子線波長の差に依存するのみとなり、高い相関性が担保される。エポキシ樹脂包埋試料を用いたIn-resin CLEMのために、電子顕微鏡試料作製に必須の四酸化オスミウム処理、エタノール脱水、エポキシ重合反応などの化学処理に耐性の2つの緑色蛍光タンパク質(mWasabi, CoGFP)、2つの赤色蛍光タンパク質(mCherry2, mKate2)を見出し、これらを用いて核、ミトコンドリア、小胞体などオルガネラの2色In-resin CLEMを実行した。また、より安定で強い蛍光シグナルを得るためにピオチン・リガーゼであるminiTurboを用いた近接依存性標識法をIn-resin CLEMに適用した。この方法により約14倍以上の蛍光強度が得られ、2週間たっても75%以上の蛍光強度を保持しており、In-resin CLEMの高感度化・長期安定化に成功した。あわせて、現在開発中の新規手法を用いたIn-resin CLEMの組織レベルへの応用について、神経変性を引き起こした神経セロイドリポフスチン症モデルマウス脳を用いても紹介する予定である。

■ 略歴

谷田 以誠

順天堂大学 大学院医学研究科 先任准教授

- ・1984-1987 東京大学 理学部 生物学科
- ・1987-1988 東京大学大学院 理学系研究科 修士課程
- ・1992-1996 東京大学大学院 理学系研究科 博士課程
- ・1998-2003 順天堂大学 医学部 生化学第一講座 助手
- ・2003-2005 順天堂大学 医学部 生化学第一講座 講師
- ・2005-2014 国立感染症研究所 細胞化学部 第2室 室長
- ・2014-現在 順天堂大学 大学院医学研究科 先任准教授

学会活動

- ・日本分子生物学会
- ・American Society for Cell Biology
- ・日本解剖学会
- ・日本神経科学会

受賞／その他

- ・2022 年 ブルーフレームアワード (Blue Frame Award) from Addgene

S-4

iChmo法を用いた単一細胞のヒストン修飾組合せの可視化

○服部 奈緒子、リュウ ユコ、牛島 俊和

星薬科大学 先端生命科学研究所 エピゲノム創薬研究室

ヒストン修飾の量が過剰または過少になるヒストン修飾異常は、がんの発生・進展の原因となっているだけでなく、アレルギー、自己免疫疾患、2型糖尿病など多くの疾患に関与していることも報告されています。また、ヒストン修飾の組合せの重要性も示されており、特に、活性化型修飾 H3K4me3 と不活性化型修飾 H3K27me3 が同時に存在する「bivalent 修飾」は、幹細胞にのみ存在することから、幹細胞性の維持に関与していると考えられています。しかしながら、ヒストン修飾の組合せを単一細胞レベルで解析する方法はありませんでした。そこで我々は、様々なヒストン修飾の組合せを可視化する iChmo 法を開発しました [Hattori et al, Nucleic Acids Res, 41:7231, 2013]。iChmo 法は組織切片にも応用可能であり、不均一な細胞集団での解析に適しています。その利点を活かして、マウス ES 細胞の分化誘導系における bivalent 修飾の可視化を行い、エピゲノム変化と表現型変化のタイミングの違いを示しました。また、bivalent 修飾が老化したマウス線維芽細胞の一部の細胞に存在することを発見しました。このように、iChmo 法を不均一なサンプルや組織検体の解析に応用することで、ヒストン修飾の組合せの病理学的重要性が見出されることが期待されます。

略歴

服部 奈緒子

星薬科大学 先端生命科学研究所 特任准教授

- ・1996-2000 東北大学農学部
- ・2000-2002 東京大学大学院農学生命科学研究科 修士課程
- ・2002-2005 東京大学大学院農学生命科学研究科 博士課程
- ・2004-2005 日本学術振興会特別研究員 (DC2)
- ・2005-2006 日本学術振興会特別研究員 (PD)
- ・2006-2008 東京大学大学院農学生命科学研究科 特任助教
- ・2008-2011 国立がんセンター研究所 発がん研究部 リサーチレジデント
- ・2011-2022 国立がんセンター研究所 エピゲノム解析分野 研究員
- ・2022- 星薬科大学先端生命科学研究所 特任准教授

学会活動

- ・日本癌学会：評議員
- ・日本分子生物学会
- ・日本エピジェネティクス研究会
- ・環境エピゲノミクス研究会：幹事

受賞／その他

- ・2007 年 日本繁殖生物学会 第 100 回大会長賞
- ・2015 年 第 9 回日本エピジェネティクス研究会 奨励賞
- ・2019 年 第 7 回がん代謝研究会 ポスター賞

PD1

パネルディスカッション 1：毒性病理学専門家の育成

○尾崎 清和¹⁾、藤原 利久²⁾

¹⁾ 摂南大学、²⁾ 株式会社新日本科学

近年、製薬企業等において、医薬品開発に関わる非臨床部門の縮小、GLP組織の閉鎖などにより、企業内部で実施する試験は化合物スクリーニングや毒性プロファイリングの試験など、短期の試験が多くなった。一部の機関を除いて、中長期試験の実施はなくなり、鏡検する標本も減少すると共に、様々な偶発性病変、加齢性変化や過形成・腫瘍性変化などにも遭遇することが少なくなっている。このような環境下で毒性病理専門家を目指す若手病理研究者は資格取得までの学習方法に悩み、指導者は教材の確保や指導方針に苦慮している。加えて、熟練のPathologistが部署移動等により不在となることも多く、指導者不足も懸念されている、本パネルディスカッションでは、大手および中堅製薬企業、CROおよび大学における資格取得までの教育の現状と問題点を抽出・共有することで、今後のPathologist育成の参考となれば幸いである。

※これはパネルディスカッションの趣旨を示したもので、演題ではありません。

PD1-1

製薬企業における毒性病理学専門家育成の例と課題(1)

○太田 恵津子

エーザイ株式会社 グローバル安全性研究部

これまで病理専門家認定の取得には継続または通算5年間以上の学会会員歴が必要であったことから、大学卒の社員の場合入社後5年で専門家資格試験を受験することが多かった。今年度から「3年以上」に変更されたため、弊社でも入社後3年の育成期間での「毒性病理専門家」が誕生した。獣医学科の出身で病理検査の経験があれば一定の基礎があり「病理所見がとれる」能力を保有していることが多いが、「毒性病理学の専門家として医薬品開発における各種非臨床安全性試験の病理評価ができる」ためには、「病理所見がとれる」ことに加えて、様々な素養が必要になる。組織学、比較解剖学／病理学／生理学、医薬品開発と安全性試験、申請パッケージなどについての知識の習得、過去実施された実際の試験の標本とデータセットを用いたトレーニング・自己学習などを、トレーナー、トレーニーともに多忙な業務の合間を縫って推進していくための生産性の高い方法が必要と考える。今回は弊社で実施している非臨床安全性試験のStudy Pathologistとしての教育について概説し、毒性病理学専門家育成の推進・課題解決の一助としたい。

PD1-2

製薬企業における毒性病理学専門家育成の例と課題(2)

○佐々木 朋

マルホ株式会社

中堅製薬企業における専門家教育の最も大きな障壁は、指導者及び勉強材料の不足による社内教育体制構築の困難さと考ええる。マルホ株式会社では、その組織構成(病理専任部署が存在しない)に起因して人材は流動的であり、資格取得者や十分な経験を有するシニアパソロジストが常時存在する体制を整えることができない。また、社内で実施する毒性試験数は限定的、且つ内容(動物種、投与期間、投与経路、ターゲットorgan等)に偏りがあり、勉強材料となる標本を十分に確保できない。結果として、外部教育及び自助努力に大きく依存し、資格取得まで10年以上の期間を要する。実務経験としては、社内試験(毒性試験・薬理試験)の病理評価及び担当者間でのディスカッション、外部委託試験のモニター業務が挙げられる。毒性病理専門家資格の取得にあたっては、毒性病理及び獣医病理関連のセミナーや、交見会、関西毒性病理検討会等に積極的に参加し、社内経験では不足する多くの知識・経験を補っている。

PD1-3

医薬品開発受託機関における毒性病理学専門家育成の現状と課題

○小林 欣滋

(株)新日本科学 安全性研究所 病理研究部

医薬品開発業務受託機関(CRO)は、製薬企業などの委託者から受託した試験を遂行することで利益を上げるサービス業に属しており、受託試験を円滑かつ遅滞なく進めることが最優先とされ、鏡検者候補もこの立場に変わりはない。CROの鏡検者候補は受託試験を通じて多種多様な症例に遭遇する機会に恵まれているが、新日本科学を例に挙げると、終日にわたって死亡・切迫殺例を含めた小動物や大動物の剖検に従事しつつ、受託試験の鏡検者としてアサインするための資格(獣医・毒性病理専門家)取得のための学びの時間を確保しなければならず、豊富な症例を活用しきれていない。この状況を改善すべく、新日本科学では、就業時間の5%を鏡検研修に割いている。さらに、剖検と鏡検を担う鹿児島本店から鏡検専用施設である東京および大阪病理センターへ鏡検者候補を出張させ、鏡検研修に専念できる環境を提供し、20年以上GLP試験の鏡検を担当するシニアの鏡検者の指導を短期集中的に仰ぐ仕組みを作った。この仕組みは、学会認定資格試験の受験前にも試験対策として活用している。また、鏡検者候補の能力に合わせて研修内容を調整するとともに、資格試験合格の先にある実務を見据えて、組織標本を用いたディスカッション形式を取り入れ、鏡検者候補自身がみた所見を言葉や文字にする能力を高め、第三者にこれを伝える力を養っている。さらに、社内での研修で足りないところを補うとともに、受験資格の評点獲得をサポートする目的も兼ねて、日本毒性病理学会主催の病理組織研修Webinarやスライドカンファランス、各地で行われる勉強会への出張枠を鏡検者候補に優先して設けている。委託者に信頼して頂けるデータを供出するためにも、今後も試行錯誤を繰り返しながら鏡検者候補への教育に取り組む姿勢がCROには要求される。

PD1-4**大学における教育の現状**

○桑村 充

大阪公立大学 獣医学部 獣医病理学

近年、本学の卒業後の進路として臨床獣医師を目指す学生が多いが、一定数、製薬会社や化学品メーカーへの就職希望者がある。特に本学では近畿圏出身の学生が多いことから、近畿圏での企業体への就職希望者が多い。しかしながら、獣医学教育において実験動物を用いた教科目の教育制度が整備されたのは比較的新しい。大学統合前の大阪府立大学では、2016年から選択科目として毒性病理学(1単位)および毒性病理学実習(1単位)を5年次に開講してきた。大学統合に伴ってカリキュラムの見直しがあり、全体の単位数を圧縮する必要があったことから、新大学では同じく選択科目として獣医環境病理学(1単位)を開講予定である。これらの講義・実習の内容と教育効果について説明する予定である。また私どもの研究室では、実験動物の背景病変や代表的な誘発病変などの資料を収集し、バーチャルスライド化して研究室に所属の学生がいつでも参照できるように整備してきた。これらの資料は、本学にて定期的開催される“りんくうゼミ”と称した勉強会にも活用されている。

PD1-5

日本毒性病理学会の取り組み

○穴山 久志

武田薬品工業株式会社 リサーチ 薬剤安全性研究所

毒性病理学会が会員に向けて提供している教育の機会としては、スライドカンファレンス及び教育セミナーが従来より年に一度開催されてきた。年次集会と併せて開催されるスライドカンファレンスは、各回、特定の器官系に関する解剖・生理、非増殖性病変及び増殖性病変が網羅的に解説され、体系的な知識を習得することが出来る会となっている。また教育セミナーでは、幅広い分野のcutting edgeサイエンスの講演と、毒性病理に従事する者にとっては業務に必須となるINHANDの解説が行われる。これらの受講形式の教育に加え、参加者が講師との直接的なやりとりを通じて毒性病理学に関する実践的な知識及び経験値を上げることの出来る機会として、ミクロ問題解説－詳細版－及び病理組織研修webinarが近年開催されている。2015年度から開催されているミクロ問題解説－詳細版－では、前年度の資格認定試験で使用された標本のうち、いくつかの代表的なものについて、診断に至る班別討議、講師からの解説及び振り返りが企画されており、受講者参加型の研修機会となっている。2020年度から実施されている病理組織研修webinarでは、題材となるデジタルスライド標本について、一定期間の事前閲覧及び参加者からの診断提出の後、webセミナーとして講師とのインタラクティブな解説が行われ、自宅からも参加できる教育機会として、好評を得ている。今回の発表では、会の主催者の立場から、各活動が担う役割及び期待される教育効果について述べる。

PD1-6

日本国内における実験動物病理標本検討会の紹介と活用

○藤原 利久

(株)新日本科学 安全性研究所 病理研究部

日本国内における病理組織標本の検討を目的とした集まりは多数存在する。代表的な集まりは実験動物病理標本交見会(交見会)であり、1980年に発足し、現在、全国の製薬企業、CROおよび教育・研究機関など、89機関が参加する巨大な標本検討会である。担当年度の出題義務機関から出題された標本(10数症例/年)に対し年1回集会を開催し、2日間にわたり討論を行っている。さらに、全国展開している会として、主に毒性病理学資格取得前の方を対象とした教育的集まりである、旧佐々木研の流れを継承する前川ゼミナール(前川ゼミ)や、女性Pathologistの育成のための集まりであるレディーパソロジー(レディパソ)があり、年4回程度の頻度で活発な討論が行われている。その他、ローカルな検討会としては、1996年に関西地方の企業・大学などの有志で発足した関西毒性病理検討会(関毒)があり、現在は18機関が所属しているが、発足当時の趣意に沿って、若手からシニアまでが自由に討論できる会として運営されている。また、有志企業などで形成されるパイプの会やつくば毒性病理研究会なども年4回程度の頻度で開催されている。さらに、獣医病理系の大学が主催する検討会や小規模な勉強会なども存在している。今回は主となる国内の病理組織標本検討会について紹介すると共に、これら検討会の活用方法について提案する。

PD1-7

専門家認定試験が求める事

○義澤 克彦^{1,2)}¹⁾ 武庫川女子大学 食物栄養科学部 食創造科学科、²⁾ 日本毒性病理学会 資格認定委員会

日本毒性病理学会では、安全性試験における病理学的検査成績の信頼性向上と毒性病理学進歩に寄与するため、毒性病理学専門家認定制度を設けて質の高い毒性病理学専門家を認定しています。認定試験に合格することは、毒性試験の病理担当者として安心して任せられる毒性病理学専門家への第一歩と考えてください。認定試験に合格するには、筆記試験(総論・各論・総合)、マクロ試験(10題)、ミクロ試験(10題)のすべての試験において6割以上の正解率が必須です。ラット、マウス、イヌ、サル、ウサギ、ブタなどの実験動物を対象として、正常臓器・組織の解剖生理学はもとより、動物種固有・臓器固有の生物反応、代表的化学物質の生物反応(非腫瘍・腫瘍)及び毒性メカニズム、加齢性病変を含む自然発生性病変などが理解できているかが試験問題の基本となっています。2022年から優秀な外国人パソロジストに早期に受験資格を与えるために、認定試験の受験資格を緩和しました。認定試験合格者は、海外でも通用する毒性病理学専門家としても活躍を目指してください。

PD2

パネルディスカッション 2：Adverse/non-adverse ケーススタディ（毒性評価の実践）

○今岡 尚子¹⁾、松尾 沙織里²⁾

¹⁾第一三共株式会社 安全性研究所、²⁾中外製薬株式会社

毒性試験では、発現した変化が投薬起因性変化であるか否かの判断に加えて、それぞれの変化がadverseか否かを判断しなければならないが、その基準については必ずしも明確になっていない。本ディスカッションでは、仮想データを用いたケーススタディを行い、投薬起因性変化の線引きについて投票形式で意見を収集し、各機関が「毒性／有害」と考える基準のばらつきがあるか否か、ある場合にはそれぞれの機関が重視した所見は何か、について意見交換・議論を行う。このケーススタディを通じて、自社・自機関以外の評価基準を知るとともに、化合物の毒性評価に必須の多角的な視点を共有し、評価の難しさ、面白さを再認識する機会としたい。当日の議論の参考に、各ケーススタディで示される問いを下記に記載する。

Case 1) What dose level is considered as NOAEL with regard to the liver ?



Case 2-1) What dose level is considered as NOAEL?



Case 2-2) What dose level is considered as HNSTD?



Case 3) What dose level is considered as NOAEL with regard to the heart ?



Case 4) What dose level is considered as NOAEL with regard to the skeletal muscle ?



W-1*

Pulmonary dust foci as rat pneumoconiosis lesion induced by titanium dioxide nanoparticles in 13-week inhalation study

○Shotaro Yamano, Kenji Takanobu, Hideki Seno, Yumi Umeda

Japan Bioassay Research Center

[Background] Most toxicological studies on titanium dioxide (TiO₂) particles to date have concentrated on carcinogenicity and acute toxicity, with few studies focusing of pneumoconiosis. The present study examined rat pulmonary lesions associated with pneumoconiosis after inhalation exposure to TiO₂ nanoparticles (NPs).

[Methods] Male and female F344 rats were exposed to 6.3, 12.5, 25, or 50 mg/m³ anatase type TiO₂ NPs for 6 h/day, 5 days/week for 13 weeks using a whole-body inhalation exposure system.

[Results] Histopathological analysis revealed that the spots were alveolar lesions, characterized predominantly by the agglomeration of particle-laden macrophages and the presence of reactive alveolar epithelial type 2 cell (AEC2) hyperplasia. We defined this characteristic lesion as pulmonary dust foci (PDF). The PDF is an inflammatory niche, with decreased vascular endothelial cells in the interstitium, and proliferating AEC2 transformed into alveolar epithelial progenitor cells.

[Conclusions] These PDFs histopathologically resemble some pneumoconiosis lesions in workers and lung disease in smokers, suggesting that PDFs caused by exposure to TiO₂ NPs in rats are an early pneumoconiosis lesion and may be a common alveolar reaction in mammals.

[Reference] Yamano, S., Goto, Y., Takeda, T. et al. Pulmonary dust foci as rat pneumoconiosis lesion induced by titanium dioxide nanoparticles in 13-week inhalation study. Part Fibre Toxicol 19, 58 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12989-022-00498-3>

W-2*

膀胱癌におけるLuteolinの5-FU併用投与による効果の検討とDPYD抑制効果の意義

○加藤 寛之、内木 綾、小村 理行、高橋 智

名古屋市立大学 院医 実験病態病理学

【背景】我々は以前の本学会において、フラボノイドの一種であるLuteolin (Lut) がBOP誘導ハムスター膀胱癌を抑制し、その機序としてdihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) の抑制が関与する事を報告した。また、DPYDは5-FUの分解酵素として知られているが、膀胱癌細胞の浸潤、増殖にも寄与している事を発表した。本研究では、網羅的解析からDPYDの下流シグナルについて詳細なメカニズム解析を行うとともに、5-FUとDPYD抑制物質であるLutの併用投与による膀胱癌抑制効果についてマウスモデルで検討した。

【方法と結果】Pdx1-Cre;KrasG12D/+;Trp53flox/flox (KPPC) マウスに5-FU (40 mg/kg/week i.p.) 単独投与、Lut単独投与(100 ppm 摂餌)、併用投与群、対照群の4群を設定し、4週間の投与を行った。いずれの個体においても膀胱癌の発生を認め、α-Amylase陽性の残膀胱面積は5-FU投与群と併用投与群で高かった。また、膀胱重量は5-FU投与群やLut群で有意な低下はみられなかったが、併用投与群では有意な低下を認めた。KPPCマウスの膀胱癌ではDPYD発現が見られなかったが、肝においてDPYDの発現が低下していた。また、DPYDを導入したヒト膀胱癌細胞株(AsPC1-DPYD) によるマウス皮下移植腫瘍を用いてRNA-seqを行った結果、AsPC1-DPYDではmockに対してMEP1A、MMP9などのmetallopeptidaseのmRNA発現上昇とともに、皮下移植腫瘍における免疫染色によりMEP1A、MMP9の陽性面積割合は増加していた。MEP1Aについて強制発現系を作成した結果、増殖能に変化は見られなかったが、浸潤能の有意な増加が見られた。

【結語】膀胱癌におけるDPYDの発現上昇は、MEP1AやMMP9の発現を介して浸潤能を亢進している事が示唆された。また、Lutは肝におけるDPYDの発現抑制を介して5-FUの効果を増強している可能性を有し、膀胱癌治療時における有用性が示唆された。

W-3*

アセトアミドのラット肝発がん機序における chromoanagenesis の関与の可能性

○瀧本 憲史^{1,2)}、石井 雄二¹⁾、中村 賢志^{1,2)}、並木 萌香¹⁾、高須 伸二¹⁾、満元 達也^{1,3)}、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、³⁾ ヤマザキ動物看護大学 動物看護学科

【目的】様々な食品に含まれるアセトアミド(AA)はラット肝臓に強い発がん性を示す。我々はこれまでにAAがラット肝臓特異的に大型小核の形成を特徴とする染色体異常を誘発することを明らかにした。近年、このような小核が引き起こす chromoanagenesis と呼ばれる染色体の劇的な変化は細胞のがん化にも寄与すると考えられている。本研究では、AAの肝発がん過程における chromoanagenesis の関与を明らかにするため、AA誘発肝腫瘍の特徴について検索した。

【方法】雄性6週齢のF344ラットにAAを2.5%の濃度で26～30週間混餌投与し、得られた肝腫瘍について病理組織学的検索、免疫組織化学染色及びNGSによる全ゲノム解析を実施した。

【結果】病理組織学的検査の結果、肝腫瘍はラット25匹中22匹に認められ、そのうち29例が肝細胞腺腫(HCA)、51例が肝細胞癌(HCC)であった。全ゲノム解析を実施した結果、AA誘発肝腫瘍ではcopy number gainが増加し、大型のコピー数変異を様々な染色体で高頻度に認めた。さらに、7番染色体のがん遺伝子Myc(7q33)を含む領域で高頻度(HCA; 5/8症例、HCC; 6/7症例)にコピー数の増加が認められ、抗c-Myc抗体を用いた免疫組織化学染色ではHCAの39.2%、HCCの86.2%で腫瘍細胞の核に陽性所見を認めた。一方、diethylnitrosamine誘発肝腫瘍においては同様の特徴は認められなかった。

【考察】AA誘発肝腫瘍で認められた大型のコピー数変異は、腫瘍発生過程における chromoanagenesis の関与を示唆するものと考えられた。また、腫瘍の発生にはコピー数増加に伴うc-Mycタンパクの発現増加が寄与することが示唆された。

W-4*

γH2AXとKi-67を用いた遺伝毒性肝発がん物質の早期検出：機械学習による自動判定の試み

○道場 彩乃¹⁾、魏 民²⁾、櫻井 映子¹⁾、寺本 篤司³⁾、桐山 諭和^{1,4)}、山田 勢至¹⁾、鰐淵 英機⁵⁾、塚本 徹哉¹⁾

¹⁾ 藤田医科大学大学院 医学研究科 病理診断学、²⁾ 大阪公立大学大学院 環境リスク評価学、

³⁾ 藤田医科大学大学院 保健学研究科、⁴⁾ 成田記念病院 病理診断科、⁵⁾ 大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学

【背景】リン酸化H2AX(γH2AX)は、遺伝毒性肝発がん性の評価への応用が期待されている。本研究では、γH2AXとKi-67を用いて、ラット肝細胞の早期応答をZone別に解析した。

【方法】6週齢のCrI:CD(SD)(SPF)雄ラット135匹に対し、22種類の化学物質を投与した。投与後24時間で屠殺し、γH2AXとKi-67による免疫染色を施行した。肝小葉を門脈域、小葉域、中心静脈域(Zone 1-3)に分類し、各種マーカーの陽性率を測定した。これらの数値を機械学習モデルであるNaïve Bayes、Random Forest、k-Nearest Neighbor algorithmに入力し、10分割交差検証法により遺伝毒性肝発がん性の評価を行った。

【結果】一部の化学物質ではZone 1からZone 3にかけてγH2AXが増加し、Zone 3からZone 1にかけてKi-67が増加した。遺伝毒性肝発がん物質11種類全てでγH2AXの有意な上昇があったが、それ以外の化学物質11種類のうち3例で上昇を認めなかった。Ki-67では、遺伝毒性肝発がん物質11種類のうち10種類で有意な上昇があったが、それ以外の化学物質11種類のうち8例で上昇を認めなかった(いずれもP<0.05, ANOVA)。遺伝毒性肝発がん性の評価に利用した3つの機械学習モデルのうち、Random Forestが最も良好な結果となった。遺伝毒性肝発がん物質の同定精度はγH2AXで感度95.0%(76/80個体)、特異度90.9%(50/55個体)、総合正解率90.0%となり、Ki-67で感度96.2%(77/80個体)、特異度81.8%(45/55個体)、総合正解率90.4%となった。

【考察】γH2AX、Ki-67いずれも遺伝毒性肝発がん性の早期検出バイオマーカーとして有用と考えられた。二重鎖切断はZone 3から、細胞増殖はZone 1から始まる可能性が示唆された。γH2AXとKi-67を用いた機械学習モデルにより、高い精度で遺伝毒性肝発がん性の有無を自動判別できる可能性が示唆された。

W-5*

ジメチルアルシン酸誘発ラット膀胱がんにおけるDNAメチル化異常

○山本 与毅¹⁾、魏 民²⁾、鈴木 周五¹⁾、藤岡 正喜¹⁾、Arpamas Vachiraarunwong²⁾、Guiyu Qiu¹⁾、芝野 佳奈¹⁾、清水 一希¹⁾、梯 アンナ¹⁾、鰐淵 英機¹⁾

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

【背景】疫学的にヒ素はヒトにおいて膀胱がんを引き起こすことが知られている。これまでに我々は無機ヒ素の主な生体内代謝物である Dimethylarsinic acid (DMA) がラット膀胱がんを生じることを明らかにしている。しかしながら、その発がん機序におけるエピジェネティクス異常の関与について未だ不明である。

【目的】ヒ素の主要な尿中代謝物である DMA の投与により誘発されたラット膀胱がんにおける DNA メチル化異常の有無について解析した。さらに DMA 4 週間暴露膀胱におけるエピジェネティクス異常の有無について検討を行った。

【方法】雄性 F344 ラットに対して 200 ppm の DMA を 2 年間飲水投与することで誘発したラット膀胱がんについて、ゲノムワイド DNA メチル化解析とマイクロアレイによる遺伝子発現解析を実施し、対照群との比較を行った。また、200 ppm の DMA を 4 週間飲水投与した F344 ラットの膀胱尿路上皮における遺伝子発現について、対照群との比較を行った。

【結果】DMA 誘発ラット膀胱がんでは、対照群と比較して 246 遺伝子においてプロモーター領域の高メチル化かつ遺伝子発現の低下が認められた。これらの遺伝子は、シグナル伝達経路の活性化、転写因子の制御、タンパク質の翻訳後修飾等の機序への関与が報告されている。また、4 週間の DMA 投与を行ったラットの膀胱尿路上皮においても、上記遺伝子のうち 4 つの遺伝子の発現が DMA 誘発膀胱がんと同様に正常膀胱尿路上皮と比較して有意な減少を認めた。

【結論】DMA 誘発ラット膀胱がんにおいては、発がんの過程の早期から DNA メチル化異常が関与することが強く示唆された。

W-6*

Toxicities of various arsenicals on immortalized normal human bladder epithelial cells

○Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Tohru Kiyono³⁾, Shugo Suzuki²⁾, Kana Shibano²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Pharapirom Aroonrat²⁾, Anna Kakehashi²⁾, Masaki Fujioka²⁾, Hideki Wanibuchi²⁾

¹⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University, Graduated School of Medicine,

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

³⁾Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center Japan.

[Background] Arsenic is a human carcinogen, and chronic exposure to arsenic is associated with increased bladder cancers. However, the mechanisms underlying its bladder carcinogenicity remain unclear, partly due to complexity of its urinary metabolites.

[Aim] To evaluate the toxic effects of various arsenical metabolites using a newly established normal human bladder epithelial cell line immortalized with TERT (HBladEC1T).

[Materials and Methods] Cytotoxicity of inorganic arsenicals (iAs^V and iAs^{III}) and their organic metabolites (MMA^V, MMA^{III}, DMA^V, DMA^{III}, and DMMTA^V) on HBladEC1T were evaluated by WST-8 assay. Altered gene expressions by arsenicals were determined by microarray analyses.

[Results] LC50 values of iAs^V, iAs^{III}, MMA^{III}, DMA^{III}, and DMMTA^V were found at uM levels, but that of MMA^V and DMA^V were found at mM levels, indicating that toxicities of inorganic arsenicals, trivalent organic arsenicals, and pentavalent organic thiol-containing DMMTA^V are much stronger than that of pentavalent organic arsenicals. Gene expression analyses revealed that Nrf2-mediated oxidative stress response pathway was activated commonly by all arsenicals. However, these arsenicals compromised the activities of the cell proliferation, differentiation, and apoptosis pathways in a chemical-specific manner.

[Conclusion] It is necessary to evaluate the combination effects of urinary arsenical metabolites in the arsenic bladder cancer risk assessment.

The challenge of toxicologic pathology: inheritance of tradition and innovation for the next generation

○ Sabine Francke

Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN), U.S. Food and Drug Administration (FDA)

The challenges for the next generations of toxicological pathologists appear plenty considering the rapid application of emerging scientific technology in toxicological risk assessments and safety evaluations, moral policy changes that largely eliminate the laboratory animal model upon which the practice of toxicological pathology was historically based, and ever-changing regulatory requirements. When contemplating the current and future challenges in toxicologic pathology a good understanding of the profession's history is a useful place to start. This lecture will provide a focused review of the traditions inherited, (and then refined or lost) over decades of conducting toxicological pathology. This historical reflection on toxicological pathology traditions, coincides and is intimately linked to the recent (1971–2021) 50-year Anniversary Celebration of the Society of Toxicologic Pathology (STP). Similarly, a working understanding of the changes pertaining to the regulatory environment within which the work of the toxicologic pathologist has been intimately embedded over decades, will be highlighted. The training and qualification requirement for toxicological pathologists are being reviewed, within the context of first slowly shifting (1990–2010) but now rapidly changing (2015–2022) employment options for toxicological pathologists. Examples of existing and future / futuristic scientific applications of emerging tools utilized in toxicologic pathology settings are introduced. From here challenges and opportunities for the profession will be further explored. This lecture aims for the conscious integration of traditional historical processes and skill sets which defined the toxicologic pathologist as member of the profession for over more than 5 decades, with a critical view of future scientific demands by the consumer societies we serve.

略歴

Sabine Francke DVM, Dr. VetMed, PhD, DABT, FIATP

Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN) of the Food and Drug Administration (FDA) in the Office of Food Additive Safety (OFAS)

Dr. Sabine Francke is the Senior Pathologist of the Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN) of the Food and Drug Administration (FDA) in the Office of Food Additive Safety (OFAS). Dr. Francke functions as the Agency's recognized Expert for Toxicologic Veterinary Regulatory Review Pathology and serves all FDA Centers and other Government Agencies by addressing controversial pathology issues of regulatory submissions and supporting pathology related regulatory research efforts. Dr. Francke conducts independent slide reviews and participates in international Pathology Working Groups (PWGs) to provide a regulatory perspective to global complex preclinical safety issues.

Dr. Francke is a recognized Fellow and a President Past (Jan. 2013- Dec. 2014) of the International Academy of Toxicologic Pathologists (IATP), a "past-president" of the Association of Government Toxicologists (AGT), Member of the North American Society of Toxicologic Pathology (STP) and the European STP (ESTP), the American College of Toxicology (ACT) and a Diplomate of the American Board of Toxicology (DABT).

Dr. Francke has held many functions to professional bodies including Regulatory Liaison to the Science and Regulatory and Policy Committee (SRPC) of the STP. In this role, Dr. Francke has served on many STP working groups and has co-authored numerous best practice, points to consider and opinion publications.

一般演題(ポスター) 要 旨

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

P-01 ～ P-81

P-01*

糖鎖が引き起こす損傷軸索の病態

○尾崎 智也^{1,2)}、坂元 一真^{2,3)}、鈴木 佑治²⁾、門松 健治^{2,3)}、酒々井 眞澄¹⁾¹⁾ 名古屋市立大学 大学院医学研究科 脳神経科学研究所 神経毒性学、²⁾ 名古屋大学 大学院医学系研究科 分子生物学、³⁾ 名古屋大学 糖鎖生命コア研究所

哺乳類の中樞神経系の実体であり、運動・感覚機能に欠かすことのできない神経細胞、その軸索が作るネットワークは、一度傷つくと再生しない。例えば、脊髄内を通る軸索が切断された時、軸索は再生・再伸長を試みるが、強力な阻害機構が働く。この阻害機構により引き起こされる軸索の病態を理解できていないため、いまだに軸索損傷に対する治療法・治療薬がない。脊髄の損傷部には、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン(Chondroitin sulfate proteoglycan: CSPG)が異常に蓄積する。そのCSPG上の糖鎖CSが神経軸索の再伸長を阻害する。その際、軸索先端は腫大し異常形態を見せる。この傷ついた軸索先端の細胞形態に表れる病態は、100年近く前に見出されておりdystrophic endballと呼ばれる。本研究では、この損傷軸索の病態dystrophic endballについて詳細な解析を行った。その結果、dystrophic endball内部にはオートファゴソムの蓄積が観察された。また、オートファゴソムとリソソムの融合を担う分子コタクチンの脱リン酸化が観察され、その機能抑制が認められた。つまり、このCSによるdystrophic endballという病態形成のメカニズムとして、CSがアクティブリガンドとなり、軸索末端においてコタクチンの脱リン酸化およびオートファジーの中断を引き起こすことを見出した。本研究結果は、軸索損傷に対する新たな治療点を提案するものである。

P-02*

Isoniazid投与ラットを用いた末梢神経毒性評価方法の検討

○櫻村 茜^{1,2)}、西川 智美¹⁾、小澤 裕平¹⁾、日比野 優衣¹⁾、舘岡 孝¹⁾、藤木 勝也¹⁾、水川 真緒¹⁾、仁科 嘉修¹⁾、坂入 鉄也¹⁾、上家 潤一²⁾¹⁾ 田辺三菱製薬(株)創薬本部 安全性研究所、²⁾ 麻布大学 獣医学部 獣医病理学研究室

【背景・目的】薬剤性末梢神経障害はしばしば問題となるため、非臨床試験での適切な末梢神経毒性評価は医薬品の開発に重要。末梢神経毒性評価の指針に基づき、試験毎に評価項目を設定することが求められるが、詳細な方法や各項目の優先順位等は明らかでない。そこで、末梢神経障害の適切な評価方法の確立を目的とし、isoniazid誘発末梢神経障害ラットを用いて各評価方法の検討と比較考察を行った。

【材料・方法】Isoniazidを雄SDラットに0(生理食塩水)、250、500 mg/kg/日で3日間反復経口投与した後、初回投与後4、9、30日目(Day 4、9、30)に剖検を実施した。評価項目を以下に示す：一般状態観察、体重摂餌測定、熱刺激感覚検査、詳細行動観察(一部)、血液・生化学検査、血漿中ビタミンB6測定、病理組織学的検査(脳・末梢神経・DRG)、超微形態学的検査(坐骨神経)、免疫組織化学染色(坐骨神経：ChAT、Nf-L)、semi-thin標本画像解析。

【結果】投与期間中に体重摂餌が低下したが、投与期間終了後速やかに回復した。一般状態に変化はなかったが、Day 4に高用量群で後肢の軽度な同側屈筋反射低下がみられ、詳細行動観察の有用性が示唆された。病理組織検査では末梢神経の神経線維変性が観察され、Day 9で最も顕著で、Day 30では殆ど回復した。神経線維変性はChAT陽性の運動神経には生じておらず、感覚神経に局限することが示唆された。Semi-thin標本観察では、投与群で髄鞘球が増加し、変化が強い個体では神経線維径に大小不同がみられ、画像解析の結果G-ratio(軸索径/神経線維径)のバラつき増加として示された。

【結論】末梢神経毒性評価における各評価項目の検出感度や特性を明らかにできた。末梢神経毒性評価試験の計画時には、変化の質と目的にあわせた解剖時点や評価項目の適切な設定が重要。

P-03*

グリホサート原体及びグリホサート系除草剤の発達期曝露はラットの脳発達に類似した影響を及ぼす

○尾城 椋太^{1,2)}、岡野 拓^{1,2)}、高嶋 和巳^{1,2)}、高橋 康德^{1,2)}、Qian Tang^{1,2)}、小澤 俊介^{1,2)}、Xinyu Zou^{1,2)}、渋谷 淳^{1,2)}¹⁾ 東京農工大学 獣医病理学研究室、²⁾ 東京農工大学大学院 共同獣医学専攻

【背景と目的】グリホサート(GlyP)は人体に安全な除草剤として広く使用されている。一方、環境中への残留による毒性懸念が高まっており、GlyP系除草剤(GBH)の発達神経毒性を示唆する報告も増えている。本研究ではGlyP及びGBHの神経発生毒性のリスク評価を目的として、ラットの海馬神経新生と小脳の生後発達への影響を検討した。

【方法】妊娠ラットに妊娠6日目から生後21日目(PND 21)まで、GlyP(1.5ないし3.0%混餌)あるいはGBH(1.0%飲水; GlyP濃度: 0.36%)を投与した。PND 21及びPND 77の児動物の海馬歯状回と小脳虫部第X葉を対象に、免疫染色及び遺伝子発現解析(RNA-Seq、qRT-PCR)を実施した。海馬ではmalondialdehydeを測定した。

【結果】海馬: PND 21では、GlyP及びGBHによる神経新生部位でのPCNA⁺細胞数の減少と、GlyPによるTUBB3⁺未熟顆粒細胞数の減少が誘発された。両化合物でARC⁺顆粒細胞数が増加した。qRT-PCRでは、両化合物で*Cat*及び*Sod2*発現が低下した。PND 77では、GBHは神経新生部位でのTUNEL⁺細胞数とCOX2⁺顆粒細胞数を増加させた。海馬malondialdehyde量は両化合物で増加した。小脳: PND 21の分子層及び顆粒層において、GBHによってDCX⁺細胞数が増加した。また、GBHはプルキンエ細胞の配列不整を誘発した。RNA-Seq解析では両化合物が主に細胞運動関連遺伝子の発現を変動させた。

【考察】海馬歯状回では、両化合物が神経新生の抑制と酸化ストレスを誘発したが、シナプス可塑性の増加を示唆する代償反応も認めた。小脳ではGBHによって顆粒細胞の移動が障害され、プルキンエ細胞の位置決定にも影響した可能性が示唆された。GlyPとGBHは同様の毒性を有していると考えられたが、影響はGBHでより顕著であり、GBHに含まれる界面活性剤がGlyPの神経毒性を増強させた可能性が示唆された。

P-04

Drug induced lysosomal storage disease in Beagle dogs

○Rongrong Tan, Henglei Lu, Luoyi Huang, Shuyang Wang, Ziyue Cui, Shujing Wang, Jin Ren

Center for Drug Safety Evaluation and Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences

The lysosomal accumulation of incompletely catabolized macromolecules is the defining characteristic of a group of heritable disorders known as lysosomal storage diseases (LSDs). LSDs caused by drugs is rarely reported. In this case report, we document LSDs of beagle dogs on safety assessment studies; all dogs were 9–13 months old. Compared with the control group, there were dose dependent changes of LSDs in the central nervous system and multiple organs in the low, middle and high dose groups. In this case, microscopic examination showed: cell swelling, foam like substance accumulation in cytoplasm, squeezing nucleus deviation can be seen in cerebral cortex neurons, cerebellar Purkinje cells, spinal cord gray matter neurons, and peripheral ganglion neurons; large, eosinophilic, spindle or torpedo shaped dystrophic axons scattered in white matter of brain and spinal cord; peripheral nerve fiber swelling and Schwann cell vacuolization; foamy macrophages were present in multiple organs; foam like vacuolization of urethra epithelium in bladder; the bone marrow smear stained by Giemsa in Switzerland showed that the cytoplasm of multiple hematopoietic cells all filled with yellow green foreign bodies with a certain degree of refraction. In this report, LSDs related changes only occurred in the animals of administration groups, most of the above changes have completely recovered after drug withdrawal, so it is considered as drug related changes.

P-05*

ラット抗がん剤誘発性末梢神経障害モデルにおける足底皮膚末梢神経の定量的解析検討

○後藤 彩¹⁾、石川 玲奈¹⁾、中島 康太¹⁾、太田 恵津子¹⁾、門間 賢寛²⁾、関 由妃¹⁾¹⁾ エーザイ株式会社 DHBL BA 機能ユニット グローバル安全性研究部、²⁾ 株式会社サンプラネット 筑波研開発事業部 安全性・支援ユニット

【背景と目的】化学療法誘発性末梢神経障害は、抗がん剤治療により誘発される感覚鈍麻又は感覚過敏等の感覚異常であり、有効な予測・治療法、及び客観的評価指標が無い等多くの課題が存在する。本研究ではラットに抗がん剤を投与した抗がん剤誘発末梢神経障害モデルにおける経時的な神経生理学的症状と病理組織学評価により文献情報の再現を確認した。また、ラットモデルの足底皮膚の末梢神経線維の組織学的変化を病理画像解析により定量的に評価した。

【材料と方法】SD ラット 8 週齢に、ボルテゾミブ (0.4 mg/kg、0.6 mg/kg) またはパクリタキセル (20 mg/kg、30 mg/kg) を最大 3 週間反復投与した。検査項目として、一般状態、体重、摂餌量、臨床検査、神経生理学的検査、病理組織学的検査 (最終投与 1 日後) を実施した。神経生理学的検査としては von frey test 及び cold test を経時的に実施した。坐骨神経、後肢足底皮膚、後根神経節については常法に従い HE 染色を実施し、病理組織学的検査に供した。後肢足底皮膚については抗 pgp9.5 免疫染色も行い、抗 pgp9.5 染色陽性の末梢神経線維数および面積について画像解析を用い、定量的に評価した。

【結果及び結論】 Von frey test では、投与期間後期にて両薬剤の高用量群で刺激に対する反応閾値の低下が見られ、物理刺激に対する感覚過敏が示唆された。Cold test では、パクリタキセルのみ低用量・高用量のいずれの群でも冷感刺激に対する反応時間の減少が用量依存的にみられた。病理組織学的検査では、ボルテゾミブでは高用量まで変化はみられなかったが、パクリタキセルでは坐骨神経、後根神経節、皮膚における用量依存的な神経線維の変性が見られた。本演題では皮膚の抗 pgp9.5 染色の末梢神経線維の画像解析果による定量的解析結果について紹介する。

P-06

実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルの経時的な病理組織学的変化と Fingolimod 薬理作用発現の関係

○加藤 千恵¹⁾、西原 香織¹⁾、小野 浩輝¹⁾、高倉 惇²⁾、星野 麻衣子²⁾、大山 創平²⁾、門口 詩織³⁾、福井 瑠那³⁾、樋口 義信³⁾、加藤 淳彦¹⁾¹⁾ 中外製薬 (株) TR 本部、²⁾ 中外製薬 (株) 研究本部、³⁾ (株) 中外医科学研究所

【背景と目的】多発性硬化症 (Multiple sclerosis : MS) は中枢神経系にみられる慢性炎症性の脱髄疾患で、疾患修飾薬である Fingolimod (FTY720) はヒト臨床における早期処置で効果が高いことが知られている。今回、MS モデルとして実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の病態を経時的に解析、FTY720 を病態の異なるタイミングで処置し、病態と薬理作用の関係を考察した。

【材料と方法】マウス (C57BL/6J、10w、雌) に MOG (D0) 及び Pertussis Toxin (D0、D2) を投与し、FTY720 を D3 ないし D16 より連日投与した。病態スコア (DS) 観察、体重測定をし、D14、D28、D42 に剖検、脊髄、腋窩・内側腸骨リンパ節 (Ly)、脾臓、胸腺を採材、NBF 固定後、HE 及び IHC (CD3、CD19) 標本を作製、鏡検した。

【結果と考察】DS は D10 前後より認められ D15 前後でピークを示しその後減弱と増悪を繰り返した。D14 より脊髄の脱髄様病変、実質及び髄膜下の炎症性細胞浸潤が認められ、経時的に増悪した。D14 では腋窩 Ly、脾臓、胸腺において変化が認められたが、内側腸骨 Ly では軽微な変化のみであった。D28 及び D42 では、検索組織全てで変化が認められた。病態の進行に伴い、免疫反応は腋窩 Ly、脾臓、胸腺から内側腸骨 Ly へと拡大していくと考えられた。FTY720 投与により D16 投与開始群で DS は減弱したが、D3 投与開始群ではほぼ症状はなく薬効がより強く認められた。これより EAE の病態と FTY720 薬理作用発現は関連し、さらにヒト臨床を一部再現すると考えられた。EAE は MS 病態や薬理作用発現機序解明に貢献する可能性が示唆された。

P-07

甲状腺ホルモン低下に起因する発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニング試験における脳形態影響評価法の検討

○緒方 敬子¹⁾、南 健太¹⁾、須藤 英典¹⁾、浅野 敬之¹⁾、串田 昌彦¹⁾、前田 圭子¹⁾、佐藤 旭²⁾、高橋 尚史²⁾、青山 博昭²⁾、山田 智也¹⁾

¹⁾ 住友化学株式会社、²⁾ 一般財団法人残留農薬研究所

近年、甲状腺ホルモン(TH)低下をきたす化学物質で発達神経毒性(DNT)が懸念されているが、定型DNT試験は多大な資源を要するため簡略化したスクリーニング試験が望まれる。我々は、米国環境保護庁が提唱する母・児ラット血中TH比較試験Comparative Thyroid Assay (CTA)に関し、児の脳のTH濃度測定や脳の病理検査を加えた上、動物数を減じたCTAの検証に取り組んでいる。CTAでの脳病理検査の標準化手法はないが、TH低下したラットの海馬上部領域に異所性神経細胞巣Heterotopia (Ht)が不可逆的に生じるとの報告を基に、今回、Htを主な指標としてdownsized CTAでの脳形態影響の評価手法を検討した。

【材料・方法】妊娠ラット(10匹/群)にTH合成阻害剤6-propylthiouracil (PTU、10 ppm)を妊娠6日～哺育21日に混餌投与し、妊娠20日、生後4および21日の児の脳を用いて大脳・小脳・脳幹の定性的評価(HE単一切片)を行い、さらに生後4および21日の脳を用いて海馬領域の単一切片およびステップ切片によるHt評価を行った。Htの代表例に対しNeuN免疫染色を行った。

【結果・考察】PTU群において、妊娠20日の脳で著変は見られなかったが、生後4日では大脳Ht形成領域に細胞集簇の増加が見られ、生後21日では大脳Htおよび配置異常、小脳外顆粒層の増加が見られた。NeuNによりHtのHE診断の妥当性が確認された。単一切片でのHt発現頻度は既報より低かったが、ステップ切片では既報と同等レベルであった。以上より、TH低下による脳形態影響のスクリーニング指標としてHtは有用であり、高感度検出にはステップ切片が必須と考えられた。

P-08

C57BL/6J マウスに認められた自然発生性水晶体破裂

○佐山 絢子、竹下 成人、風間 千帆、大澤 徹也、今岡 尚子、土屋 由美

第一三共(株) 安全性研究所

マウスの水晶体の自然発生性病変の一つである混濁・破裂の発現時期及び発生頻度を調べるため、眼科学的検査及び病理組織学的検査を実施した。雌雄各10例のC57BL/6Jマウスを用いて、動物が開眼する2週齢から6週齢まで週に1回、スリットランプによる観察を行うとともに、6週齢時に採材した眼球の亜連続切片を作製し、病理組織学的に検査した。その結果、スリットランプ検査において水晶体後囊の混濁が認められ、その頻度は2週齢で雄4/10例、雌5/10例、3週齢で雄8/10例、雌7/10例であった。4～6週齢時までは3週齢と同様の頻度で推移した。6週齢での病理組織学的検査では、スリットランプで後囊混濁が認められた個体の大部分で炎症反応を伴わない水晶体の後囊破裂がみられた。本病変は視神経乳頭が含まれる切片ではほとんど認められず、多くは1-3枚の亜連続切片上でのみ観察される微小なものであった。以上より、C57BL/6Jマウスにおける水晶体後囊の混濁は3週齢までに7-8割の個体に発現し、これは病理組織学的には水晶体後囊の破裂であることが明らかになった。病変は水晶体後極からやや離れた位置に限局性にみられる微小なものであった。毒性試験におけるマウス眼球の病理組織学的検査では、視神経乳頭を含む1断面のみを観察することが一般的であり、本病変のような背景病変は検出されない可能性が高いと考えられた。

P-09*

Changes in synaptic plasticity-related signaling of the hippocampus in rats facilitating fear memory extinction by AGIQ

○Qian Tang^{1,2)}, Rena Okada¹⁾, Kazumi Takashima^{1,2)}, Hiromu Okano^{1,2)}, Xinyu Zou^{1,2)}, Yasunori Takahashi^{1,2)}, Ryota Ojiri^{1,2)}, Shunsuke Ozawa^{1,2)}, 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⁾Global Scientific and Regulatory Affairs, San-Ei Gen F.F.I., Inc.

[Purposes] We previously reported that rats exposed to α -glycosyl isoquercitrin (AGIQ) as an antioxidant from embryonic to adult age enhanced fear memory extinction, which may be related to the increase in FOS-mediated synaptic plasticity mediated by glutamatergic neurotransmitter signaling (GNS) in the hippocampal dentate gyrus (DG) at the adult age. This study investigated how AGIQ modifies the GNS-related synaptic network.

[Methods] AGIQ was maternally exposed from gestational day 6 to postnatal day 77 at 0.5% in diet, and offspring brains were subjected to immunohistochemistry (IHC) and double IHC.

[Results] Among vesicular glutamate transporters (VGLUTs), AGIQ increased the density of VGLUT2 in the granule cell layer (GCL), but unchanged the density of VGLUT1 in the DG hilus and molecular layer (ML) and VGLUT3 in the GCL. AGIQ also increased the density of excitatory postsynaptic marker PSD95 in the GCL and ML. AGIQ increased the numbers of NMDA-type receptor 2D (NMDAR2D)⁺ interneurons, those co-expressing cannabinoid receptor type 1 (CB1R), and those co-expressing parvalbumin in the DG hilus. AGIQ also increased the density of vesicular GABA transporter in all the DG laminae.

[Discussion] AGIQ enhanced glutamatergic excitatory drive in the DG through recruiting VGLUT2. AGIQ also activated CB1R⁺ and parvalbumin⁺ interneurons through NMDAR-mediated GNS involving the NMDAR2D subunit for inhibitory control of granule cells by increasing the FOS-mediated synaptic plasticity.

P-10*

アンチセンス核酸のサル髄腔内投与試験でみられた神経系の病理組織所見の解析

○藤原 奨、角谷 友美、栃谷 智秋、河内 眞美、松本 泉美、角辻 賢太、栗田 光将、浅野 成宏、千原 和弘、宮脇 出

住友ファーマ株式会社 リサーチディビジョン

【背景・目的】中枢神経系を標的とした核酸医薬品は髄腔内に投与されるが、非臨床試験で投与手技、媒体の影響が生じること、また背景値が乏しいことから、みられた所見の考察は難しい。今回、アンチセンス核酸(ASO)を髄腔内投与されたカンクイザルの神経系にみられた病理組織所見を報告する。

【材料・方法】3～6歳齢のサルに、ASO(2.4 mL/匹、ASO群、6例)あるいは媒体(人工脳脊髄液)(2.4 mL/匹、媒体群、3例)を麻酔下でカテーテル留置により腰部に単回髄腔内投与し、投与後1時間、1、3、8及び29日に曝露評価用に大槽から脳脊髄液(CSF)を採取した。投与後8日及び29日に神経系器官・組織を採取し、病理組織学的検査を実施した。

【結果】ASO群ではCSF中に一定以上の濃度のASOがみられた。HE染色標本では、ASO群において後根神経節(DRG)で神経節細胞の細胞質内に大型の空胞が認められ、加えて小脳、延髄及び腰部脊髄の単細胞壊死、延髄の限局性グリオシス、腰部脊髄の髄膜炎及び神経線維変性のほか、坐骨神経の神経線維変性も認められた。なお、これらの所見は媒体群ではみられなかった。

【考察・結論】神経系にみられた所見の多くは媒体群ではみられなかったが、その分布から投与又はCSF採取の手技に起因した可能性が疑われた。DRGにおける神経節細胞の空胞化は、神経線維の傷害時に一般的にみられる像とは異なっていたことからASOの影響が疑われた一方、炎症や壊死など明らかな傷害性変化や反応性変化を伴っていないことから、標本作製過程で生じたアーティファクトの可能性も考えられた。現在、グリア細胞マーカーであるIba1、GFAP、ライソゾームマーカーであるLAMP2に対する免疫染色や、投与ASOに対する*in situ* hybridization等を用いたより詳細な解析を実施しており、その結果も含めて報告する。

P-11

A spontaneous malignant meningioma in a Sprague-Dawley rat

○Tiantian Cui¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Xijie Wang¹⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

[Background] Spontaneous meningiomas are rare in rodents. Spontaneous malignant meningiomas in SD rats were rarely reported.

[Objective] We describe a spontaneous malignant meningioma differed from previous reports.

[Materials and Methods] A brown plaque about 0.2 × 0.5 cm overlaying the surface of pons was observed in a male 30-week-old SD rat from control group. The slides of the mass was prepared and stained with HE and PAS. Immunohistochemistry was performed with vimentin, GFAP and S-100.

[Results] Microscopically, a tumor mass was observed along the meninges of pons, which contained two types of tumor cells, fibroblastic cells and larger epithelioid cells. Most of tumor cells were elongated or spindle cells with pale eosinophilic cytoplasm, elongated nuclei, and arranged in interwoven or fascicular patterns, with varying amounts of collagen. A few tumor cells were large epithelioid cells with a round nucleus and eosinophilic cytoplasm. Sporadic remaining neurons were present. Tumor cells were well-differentiated, but showed invasive growth into adjacent parenchyma and some mitotic figures. No PAS positive granules in the cytoplasm of tumor cells were observed. Immunohistochemical results showed tumor cells were strongly positive for vimentin, positive for GFAP, and weaker positive for S-100.

[Conclusion] We reported a spontaneous malignant meningioma in a SD rat. The histological and immunohistochemical results were unique and different in some respects from previous reports.

P-12

induced-UIP マウスモデル由来PCLSは線維化因子添加による線維産生能が高い

○金澤 智、三浦 陽子

名古屋市立大学 大学院医学研究科 神経発達症遺伝学

【背景】肺線維症モデル (iUIP) は、ブレオマイシンによる誘導後、NSIP様炎症期を経て特発性肺線維症様 (UIP) の特徴を示す。加えてUIP期には蜂巢肺構造が観察される。本モデルにおいて、NSIP、UIP期ともに線維積量は高いが、UIP期は炎症性を示さずColla1 遺伝子発現量も変動がないことを見出している。

【目的】そこで、Precision-cut lung slices (PCLS) 技術を用いてUIP期の肺線維化の特徴を検討した。

【方法】正常肺、NSIP、UIP期のPCLSを作製し、線維化因子 (PDGF-BB、TGF- β 、TNF- α 、LPA) で構成した線維化因子を添加して120時間の *ex vivo* 培養後、Colla1、Acta2 遺伝子発現量をqPCRにて検討した。

【結果】正常肺はColla1、Acta2ともに遺伝子発現の変化がなかった。NSIP期ではActa2 遺伝子発現量は有意に増加したが、Colla1 遺伝子発現量は変化しなかった。UIP期ではColla1、Acta2ともに遺伝子発現量が有意に増加した。

【考察】以上のことから、UIP期は炎症による感受性が高く、線維産生による急性増悪へ関与する可能性が示唆された。

P-13*

Gene expression of pro-inflammatory and tumorigenic cytokines in lung tumors induced by MWCNT in rats

○Nahida Sultana, Katsumi Fukamachi, Tomoya Ozaki, Hideaki Kurachi, Dipankar Chandra Roy, Masumi Suzui

Department of Neurotoxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

[Background and Aim] Carbon nanotubes (CNTs) have been expected for widespread use in electronic devices and scientific materials. However, this material has been shown to contain fibers similar to asbestos in length and diameter and can induce asbestos-like pulmonary injuries including cancer in animal models. The aim of this study was to examine the expression levels of specific cytokines in multi-walled carbon nanotube (MWCNT) treated rat lung tumor samples.

[Materials and Methods] This study has been performed by using archival lung tumors (granuloma and adenocarcinoma) obtained from the treated (1 mg MWCNT-N/rat) F344/Crj rats (Suzui *et al.* Cancer Sci 107: 924, 2016). In lung tumor tissues and vehicle-controlled normal lung tissues, we examined the mRNA expression levels of specific cytokines such as IL6, CCL4, and CXCL2 using qRT-PCR methods. Among approximately 20,000 genes, mRNA expression levels of these 3 cytokines were upregulated in CNT-treating alveolar macrophages in the microarray assay. Thus, these 3 cytokines were chosen for the assay.

[Results] The average expression levels of IL6 and CXCL2 were increased in adenocarcinomas compared to the normal lung tissues (control). The average expression levels of CCL4 were decreased in adenocarcinoma compared to the control.

[Conclusion] These findings suggest the involvement of IL6, CCL4, and CXCL2 in the development of CNT-induced pulmonary carcinogenesis in rats.

P-14*

多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の2年間間欠気管内投与によるラット肺腫瘍及び中皮腫の発生

○前野 愛¹⁾、北條 幹¹⁾、坂本 義光¹⁾、湯澤 勝廣¹⁾、長澤 明道¹⁾、平松 恭子¹⁾、大貫 文¹⁾、稲葉 涼太¹⁾、鈴木 仁¹⁾、横田 理²⁾、高橋 祐次²⁾、小林 憲弘²⁾、広瀬 明彦^{2,3)}、猪又 明子¹⁾、中江 大^{4,5)}¹⁾ 東京都健康安全研究センター、²⁾ 国立医薬品食品衛生研究所、³⁾ 化学物質評価研究機構、⁴⁾ 帝京平成大学、⁵⁾ 東京農業大学

【背景】多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の吸入毒性の知見が集積しているが、2年間の慢性吸入試験の報告は1例のみである(笠井ら、2016)。我々は、2年間吸入曝露による発がん試験を代替しうる簡易的な試験法の開発を目指し、2年間間欠気管内投与実験を実施した。

【方法】9週齢のF344系雄性ラットを、各群30匹の対照群、低用量群(1回投与量0.125 mg/kg体重)および高用量群(1回投与量0.5 mg/kg体重)に分け、MWCNT-7を4週間に一度、2年間にわたり合計26回気管内に投与した。投与開始から2年後に解剖を行い、組織学的検索を行った。

【結果・考察】肺腫瘍(腺癌、腺腫および嚢胞性非角化上皮腫)の発生頻度は対照群、低用量群および高用量群でそれぞれ3.0%、10.3%および39.3%、また、胸膜中皮腫の発生頻度はそれぞれ0%、13.8%および42.9%で、いずれも高用量群で有意に増加した。MWCNTの肺負荷量と胸腔内の繊維量は、用量依存性に増加した。肺負荷量と肺腫瘍の発生率の関係は概ね吸入曝露試験と同等であったことから、本手法は吸入曝露による発がん試験を代替しうる考えた。一方で、胸膜中皮腫の発生は既報の気管内投与試験でも報告されていることから(酒々井ら、2016)、投与手法に特異的な結果であった可能性がある。ヒトのアスベスト中皮腫は、壁側胸膜が原発部位とされるが、本研究では、縦隔部、特に、縦隔胸膜やretrocardiac pleural folds (RPF: 心臓から胸郭・横隔膜に繋がる漿膜)が原発と疑われた。齧歯類では、RPF上のstoma(小孔)が胸腔内の粒子状物質の主な排出経路と言われているため、繊維が蓄積したと思われる。(厚労科研費H30化学指定004による)

P-15*

The lung carcinogenicity of single-walled carbon nanotube in male Fischer 344 rats

○ Asraful Nahar Sheema¹⁾, Aya Naiki-Ito¹⁾, Hiroyuki Kato¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hiroyuki Tsuda^{1,3)}, Satoru Takahashi¹⁾¹⁾Dept. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., ²⁾Dep. Mol. Pathol., Osaka Metropolitan Univ. Grad. Sch. Med.,³⁾Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City Univ.

[Background and Aims] We previously reported lower lung toxicity of single walled carbon nanotube (SWCNT) than MWCNT-7 and MWCNT-N, already proven carcinogenic for the lung during a 4-week study. In the present study, 13-week analysis was performed to interpret SWCNT's toxicity of the lung.

[Materials and Methods] Ten-week-old male F344 rats administered 0.1 or 0.5mg of MWCNT-7, MWCNT-N, and SWCNT by trans-tracheal intrapulmonary spraying (TIPS) for 4 weeks. The lung was collected for histopathological, immunohistochemical and gene expression analysis after 13 weeks of treatment.

[Results] Immunohistochemical analysis revealed that recruitment of CD68 positive lung macrophages was significantly increased in all CNTs group. Ki67 labeling index in alveolar epitheliums were significantly elevated by both MWCNTs, but not by SWCNT. 8-OHdG and γ -H2AX positive cells were significantly increased in both MWCNT treated groups but not in SWCNT group. RNA sequencing analysis revealed that CNTs increased chemokine expressions. Ccl2 and Ccl3 was up-regulated by both MWCNTs and SWCNT, while the expression of Ccl9 was only increased by MWCNTs. TEM analysis showed fiber-like MWCNTs were phagocytosed by alveolar macrophages and SWCNT was not observed.

[Conclusion] A 13-week subacute toxicity study indicates low or no carcinogenicity of SWCNT in the lung. Currently, we are analyzing the data after one-year of administration.

P-16

多層カーボンナノチューブおよびフラーレンウィスカーの肺発がん性の比較

○内木 綾¹⁾、加藤 寛之¹⁾、梯 アンナ²⁾、津田 洋幸^{1,3)}、高橋 智¹⁾¹⁾名市大 院 医 実験病態病理、²⁾大阪公立大 院 医 分子病理学、³⁾名市大 津田特任教授研究室

【背景】多層カーボンナノチューブ(MWCNT)は難分解性で、体内蓄積による持続的生体反応により肺胞上皮や中皮に毒性および発がん性を誘発する。本研究では、MWCNTと同様炭素原子から構成され、発がん性が未知であるフラーレン(FL)、フラーレンウィスカー (FLW)による肺発がん性を検討した。

【目的・方法】12週齢雄性F344ラットに対し、被検物質であるFL、FLWあるいは肺発がん陽性対照であるMWCNT-7、MWCNT-NをそれぞれPFポリマー分散液に懸濁し、合計投与量が0.25あるいは0.5 mg/ラットとなるように8回経気管内噴霧(TIPS)投与した。対照群として、無処置およびPFポリマー液投与(対照)群を設け、投与後1、104週後の肺の急性病変、発がん性について病理組織学的および生化学的に解析した。

【結果】投与後1週では、対照群と比較してFLW、MWCNT-7、MWCNT-N投与により肺重量の有意な増加、肺胞マクロファージの増加を認めたが、肺胞内の好中球浸潤、炎症性サイトカインCcl2およびCcl3のmRNA発現レベルや肺胞上皮における活性酸素種(ROS)の蓄積量は、MWCNT-7、MWCNT-N投与群でのみ対照群と比較して有意に上昇し、FLおよびFLWによる変化は見られなかった。投与後104週では、MWCNT-7、MWCNT-N投与群において、肺胞上皮腺腫および腺癌の発生頻度が有意に上昇したのに対し、FLおよびFLW群ではそれぞれ低用量群で1匹ずつ腺腫の発生を見たものの用量相関性は見られず、腺癌の発生は認めなかった。肺胞上皮における8-OHdG陽性細胞数は、MWCNT-7、MWCNT-N投与群でのみ増加した。

【結論】2年間ラット発がん性試験により、FLおよびFLWは肺発がん性を示さないことが明らかとなった。またMWCNTによる肺発がん機序に酸化的DNA損傷の関与が示唆された。

P-17

rasH2 マウス肺化学発がんモデル: 抗PD-1 抗体、抗CD137 アゴニスト抗体、シスプラチン、3剤併用の抗腫瘍効果の検討

萩原 顕昭、○宮田 裕人、原 智美、杉山 大揮、堀田 圭資、米良 幸典

(株) DIMS 医科学研究所

【背景及び目的】5週間で肺腫瘍が形成される肺化学発がんモデルを用いた免疫チェックポイント阻害剤(抗PD-1 抗体)の単剤投与による抗腫瘍性試験では、明らかな抗腫瘍効果は認められなかったが、一部個体に腫瘍増殖抑制効果が示された(第79回日本癌学会学術総会、2020)。そこで、本研究では抗PD-1 抗体に加え、抗原特異的T細胞を介して腫瘍形成を阻害する抗CD137 アゴニスト抗体及びシスプラチンとの3剤併用時での抗腫瘍効果について検討した。

【方法】*N*-nitroso-*N*-ethylurea と Butylhydroxytoluene の投与により5週間での肺腺腫形成をサテライト群にて確認後、主群の雌Tg-rasH2 マウス16例を対照群と併用投与群に分けた。対照群はIgG2a isotype control (200 μ g/mouse、2回/週)を4週間、併用投与群は抗PD-1 抗体と抗CD137抗体(各500 μ g/mouse)及びシスプラチン(2.5 mg/kg)を、それぞれ週1回で2週間、腹腔内投与し、モデル作製期間と合わせ実験開始9週後に剖検を行った。摘出した全動物の肺の各葉から一定部位を切り出し、常法に従って病理組織標本を作製後、HALO[®]による画像解析にて肺腫瘍の相対面積を計測し、抗腫瘍効果を評価した。

【結果】試験期間中、両群の一般状態及び体重に著変は認められなかった。肺腫瘍相対面積(mm²/cm²)は、対照群の6.042に対し、併用投与群では3.853であり統計学的に有意な腫瘍増殖抑制効果が認められた($P<0.05$)。

【結論】本モデルは、臨床がんに近いがん微小環境を保持した自己組織由来の腫瘍に対して、抗腫瘍効果の検出が可能である特徴を有した抗腫瘍性試験となり得ることが示唆された。

P-18*

A spontaneous subcutaneous histiocytic sarcoma in a Sprague-Dawley rat of 2-year carcinogenicity study

○Yihao Li¹⁾, Jianjun Lyu¹⁾, Yaqun Zhang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Xiaoqun Zhong¹⁾, Wenyuan Hu¹⁾, Zhenlong Yan¹⁾, Jing Hu¹⁾, Xiaojun Chen¹⁾, Ruinan Peng¹⁾, Minbo Hou²⁾, Ya Wang¹⁾, Hui Li¹⁾, Jianya Ge¹⁾, Toko Ohira²⁾¹⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., ²⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.

[Background and Objective] Histiocytic sarcoma arises most frequently in subcutaneous tissues in the Wistar rat and in the liver and lungs in F344 and Sprague Dawley rats. We reported a spontaneous subcutaneous histiocytic sarcoma in a Sprague-Dawley rat of 2-year carcinogenicity study.

[Materials and Methods] A 106-week-old female Sprague-Dawley rat of the 2-year carcinogenicity study was found dead at day 677, a white firm mass (7.0 cm × 7.0 cm × 7.0 cm) was noted in the subcutaneous tissue adjacent to vagina. The mass was removed and fixed in 10% neutral buffered formalin, embedded in paraffin, sectioned, and stained with hematoxylin and eosin. Immunohistochemical staining for CD68 was also performed to assist the diagnosis.

[Results] Hemorrhage and necrosis was noted in the middle of the tumor. Areas of necrosis were surrounded by palisading tumor cells, which were round or oval, with abundant eosinophilic cytoplasm, and basophilic round or oval nuclei. Phagocytosis and erythrophagocytosis of multinucleated giant tumor cells were present. Few mitotic figures were noted. Immunohistochemical staining results showed that the tumor cells were positive for CD68.

[Conclusion] Base on the histopathological features and the immunohistochemical staining results, we diagnosed the tumor as a histiocytic sarcoma in a Sprague-Dawley rat, and the diagnostic features were very representative.

P-19

Histopathological observation of a new EGFR inhibitor (C797s) for the treatment of NSCLC by oral gavage to SD rats

○ Mu Du¹⁾, Rui Zhang¹⁾, Hui Guo¹⁾, Xiangjiang Liu¹⁾, Beibei Wang²⁾, Yanan He²⁾, Jun Yin²⁾, Wu Wenyu²⁾, Yasuhiko Hirouchi¹⁾

¹⁾Joynn Laboratories (Suzhou) Inc., ²⁾Joynn Laboratories (Beijing) Inc.

[Background and Aim] There are many EGFR inhibitor drugs for the NSCLC, including gefitinib, Icotinib and Tagrisso now. However, with the emergence of drug resistance, the fourth-generation EGFR inhibitors targeting C797s and T790M mutations are under development. We examined the SD rat toxicological study with this drug.

[Materials and Methods] 6–9 weeks SD rats were administered with test article by daily oral gavage at doses of 10, 30, 100 mg/kg for 4 weeks.

[Results] Dose-related death was observed in middle and high dose group. Test article related microscopic findings were observed in multiple organs. These findings were hepatic necrosis/thrombosis/hemorrhage, renal glomerular thrombosis/tubular cast/tubular dilatation, splenic thrombosis/necrosis, macrophage accumulation/thrombosis in lung, femoral increased thickness of physis/increased bone of trabeculae/fibro-osseous lesion /thrombosis/hemorrhage. The lesions were partially recovered on Day 57, the incidence and severity were significantly decreased.

[Conclusion] Multiple organ thrombosis was associated with decreased TP, APTT and increased PLT, indicating that the endogenous and exogenous coagulation systems were activated after administration, so thrombosis occurs and leads to necrosis of the liver and spleen and finally DIC caused the death of animals. Thickening of the femoral growth plate is a known effect of EGFR inhibitors, and the fibro-osseous lesion and increased bone of trabeculae due to the action of thrombi.

P-20

組織病理学所見によるマウス腹大動脈瘤の評価方法の見直し

○金 毅¹⁾、丁 玉超²⁾、李 傑²⁾、姜 宝紅²⁾

¹⁾深セン市薬品検閲研究院 (深セン市医療機器検測センター)、²⁾中国科学院 上海薬物研究所

【背景】この試験に関する研究は中国自然科学ファンド(81770478)、中国重点研究開発プログラム(2021YFF0702200、2021YFF0702204)と広東省薬品监督管理局実験病理重点実験室(2020ZDB11)にサポートされた。

【目的】腹大動脈瘤(AAA)マウスモデルの血管病変を組織病理学的に観察し、評価した。

【材料と方法】AAAのモデルはC57BL/6マウスを用いて、腎下大動脈をporcine pancreatic elastaseにインキュベーションにより、作成された。腹大動脈を切り出して、HE染色をはじめ、sirius red染色、蛍光免疫染色などを行った。

【結果】文献により、AAAの判定基準は拡大した血管の直径と容積を測定するだけであった。今回組織病理学的に評価することで、より正確に病変を反映され、特に前の判定方法では回復だと思われた血管病変は一層悪くなったと判明できた。

【結論】組織病理学的の評価は、血管直径だけで判断するより血管の損傷がよく反映された。

P-21

Pathological observation of spontaneous malignant lymphoma in NOD/SCID mice

○Yanan He, Beibei Wang, Jun Yin, Lei Zhao, Xiaojing Liu, Yu Xiang, Mu Du, Rui Zhang

Joinn Laboratories (China) Co., Ltd.

[Background and Aim] NOD/SCID mice are immunodeficient mice. This study observed and counted the incidence and metastasis of malignant lymphoma in NOD/SCID mice, providing a background basis for this experimental animal.

[Materials and Methods] NOD/SCID mice aged 6-7 weeks were injected with Vehicle Control or Mesenchymal Stem Cells Injection via tail vein, respectively. Histopathological evaluation was performed on all organs of 31 dead animals and 54 euthanized animals euthanized on D163/D184 (85 animals in total). The incidence of malignant lymphoma and tumor metastasis were evaluated.

[Results] Malignant lymphomas were identified in 64 of the total 85 mice (32 of 42 males and 32 of 43 females). Twenty-three of the 31 dead animals died of malignant lymphoma, of which 21 of 23 were malignant lymphomas with systemic multiple organ metastases and only 2 of 23 were primary malignant lymphomas of the thymus. Malignant lymphomas were identified in 41 of the 54 euthanized animals, of which 14 of 41 were malignant lymphomas with systemic multiple organ metastases and 27 of 41 were primary malignant lymphomas of the thymus.

[Conclusion] In this study, NOD/SCID mice had a high incidence of spontaneous malignant lymphoma. Systemic multiple organ metastasis of malignant lymphoma mostly caused animal death. The surviving animals with malignant lymphoma mostly had primary lymphoma of thymus without metastasis.

P-22*

HE 染色標本における「フィブリン様物質」の同定に関する検討

○安野 恭平¹⁾、長谷川 裕子¹⁾、岡戸 恵子²⁾、今岡 尚子¹⁾、土屋 由美¹⁾¹⁾ 第一三共(株) 安全性研究所、²⁾ 第一三共 RD ノバーレ(株) トランスレーショナル研究部

毒性試験の病理組織学的検査では、HE 染色で血管内などに好酸性の細線維状又は微細顆粒状物質(フィブリン様物質)がみられた際、追加検討は実施せずにフィブリンと診断することがある。本研究では、過去に HE 染色下でフィブリンと判断されたフィブリン様物質に対し、特殊染色、免疫染色、及び NanoSuit 法を用いた組織標本の超微形態学的観察を実施し、その構成要素を詳細に検討した。1) サル血漿から作製したフィブリン塊(比較対照)、2) マウス死亡例の左心房内に形成された血餅、3) マウス左心房に形成された血栓、4) マウス肺に形成された血栓、5) サル副腎皮髄境界部の類洞内にみられたフィブリン様物質、及び 6) サルの肺胸膜に沈着したフィブリン様物質を用い、フィブリン染色である Martius-scarlet-blue 及び PTAH 染色、並びに血小板マーカーである CD41 の免疫染色を実施した。その結果、血栓又はフィブリン様物質はそれぞれ、2) 及び 5) 血小板の凝集塊、3) フィブリン沈着を伴う二次止血栓、4) 血小板栓、6) フィブリンであることが明らかになった。超微形態学的観察では、二次止血栓においてフィブリン線維による網目状構造が観察できたが、血栓では線維状構造は観察されず、無数の孔のみが観察された。以上、本研究では HE 染色で観察されるフィブリン様物質について、特殊染色を中心とした詳細な検討により、その性状を明らかにした。フィブリン様物質は HE 染色で微細顆粒状に見える場合は血小板、細線維状に見える場合はフィブリンである可能性が高いと考えられたが、HE 染色で一見フィブリンと思われるものであっても、それが血小板の凝集塊である可能性があることが示された。両者の厳密な区別のためには特殊染色及び免疫染色が有用と考えられた。

P-23*

A case of megakaryocytic emperipolesis increase in cynomolgus monkeys given an anti-CD 47 antibody

○ Tian Tian¹⁾, Yanchuan Li²⁾, Rongxia Li¹⁾, Jian Yin¹⁾, Qi Liu¹⁾, Fang Zhou¹⁾, Yanyan Han¹⁾, Xiuying Yang¹⁾¹⁾CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.

[Introduction] Megakaryocytic Emperipolesis is a cell-in-cell phenomenon rarely observed in healthy bone marrow, and could increase in some diseases especially with hematopoietic stress. In this case, we report increased megakaryocytic emperipolesis in the bone marrow of cynomolgus monkeys with prominent regenerative anemia after given an anti-CD 47 antibody.

[Materials and Methods] Cynomolgus monkeys, divided into control and low/mid/high dose groups, were dosed once-a-week for 5 weeks with a humanized anti-CD 47 monoclonal antibody that has an expected effect of promoting erythrocyte clearance by macrophages.

[Results] As expected, dose-related regenerative anemia was observed in treatment groups. There were 4 early deaths, caused by severe anemia, in mid and high dose groups. Microscopically, in the bone marrow from all the early dead animals, apart from prominent erythroid cell increase and left shift secondary to anemia, an increase of megakaryocytic emperipolesis was found; in this case, the emperipolesis was characterized by one to several intact segmented neutrophils inside a megakaryocyte. This finding was not observed in the scheduled sacrificed animals, which has milder anemia with milder hematopoiesis in bone marrow at terminal examination.

[Discussion] Emperipolesis is a phenomenon usually considered with no physiological significance; in this case, it was likely to be associated with the remarkable hematopoietic stress induced by severe treatment-related anemia.

P-24

メダカは孵化直後の空気の取り込みを阻害すると、鰾腫瘍が誘発される

○古川 賢¹⁾、町田 雄一郎¹⁾、竹内 和也¹⁾、星川 優美子¹⁾、入江 浩大²⁾¹⁾日産化学株式会社 生物科学研究所 安全性研究部、²⁾日産化学株式会社 農業化学品事業部 企画開発部

【目的】メダカなどの無気管鰾(消化管と繋がっていない鰾)を有する魚類では、孵化直後、鰾は気道で消化管と繋がっており、水面にて空気を取込むことで鰾を膨らませる。その後、気道は消失し、鰾はガス腺細胞から放出される酸素により膨らむ。一方、魚類での自然発生の鰾の腫瘍(ガス腺腫瘍)は極めて稀であり、メダカでの発生頻度は10,000匹中2匹であるのに対し、昨年の本学会で発表した脊椎の弯曲したメダカでは29匹中4匹で鰾の腫瘍が認められた。これらの個体はいずれも病理組織学的に鰾腔が閉塞していたことから、鰾腔の閉塞と鰾発がんとの関係について検討した。

【材料及び方法】孵化直前のメダカ胚を孵化後6日まで、密閉した水槽で飼育することで水面での空気の取り込みを阻害した。孵化後13、24、35および53日に剖検し、鰾の病理組織検査を実施した。なお、活性酸素の影響を確認するため、孵化後24日にメダカをホモジナイズしTBARSを測定した。

【結果】空気の取り込みを阻害したメダカ(阻害群)では、計74匹中35匹(47.3%)で鰾腔は閉塞しており、これら全例を含む40匹(54.1%)でガス腺腺腫、7匹でガス腺過形成が認められた。腫瘍はすでに孵化後13日には認められ、その後、経時的に次第に大きくなっていた。これに対して、対照群(73匹)では異常は認められなかった。また、阻害群のTBARSは対照群と比較して2.6倍に増加していた。

【結論】孵化直前のメダカ胚を孵化後6日まで空気の取り込みを阻害することで、鰾腔が閉塞した。これにより活性酸素が発生し、ガス腺細胞のDNAが損傷され、ガス腺腺腫が誘発されたものと推察した。本方法はメダカにおいて短期間で高率に鰾の腫瘍を誘発することができ、担腫瘍メダカ作出に有用であると考えられた。

P-25

デキストラン硫酸ナトリウム誘発ラット腸炎モデルにおけるナノポリスチレンの28日間反復経口投与毒性試験

○水田 保子、赤木 純一、赤根 弘敏、松下 幸平、豊田 武士、小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【背景と目的】ポリスチレンはプラスチック樹脂の高分子化合物で、食品包装材料等に広く使用されている。一般的に、高分子化合物は経口摂取しても体内に吸収されず排泄されるが、炎症性腸疾患のような腸粘膜バリアシステムが破壊された条件下で極微小な高分子粒子を経口摂取した場合には、体内への取り込みが亢進し、生体に影響を及ぼす懸念がある。今回、我々はデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)の自由飲水投与によるラット腸炎モデルを用いてナノサイズのポリスチレンを28日間強制経口投与し、その毒性影響を検討した。

【方法】6週齢の雄性F344ラットを用い、腸炎誘発のため1% DSSを1週間飲水投与後に1週間休薬期間を設け、これを3回繰り返した。ポリスチレンは、2回目のDSS飲水投与開始時より直径30又は300 nmのポリスチレン粒子を40、200、1,000 mg/kg 体重/日の用量で28日間連続して強制経口投与した。ポリスチレンを投与しない対照群も設定した。また、健常動物群として、DSS投与を行わない各サイズ・用量のポリスチレン投与群も設定した。

【結果】DSSによる腸炎誘発は適切に認められた。体重、臓器重量、摂餌量、及び尿検査において、被験物質に関連する変化はみられなかった。血液及び血清生化学的検査において、DSS投与の300 nm-1,000 mg/kg群でT-choの低下が認められた以外は明らかな所見はなかった。病理組織学的検査においては、腸炎の有無にかかわらず、何れの臓器にもポリスチレン投与による変化は認められず、異物反応もみられなかった。

【結論】腸炎の有無に依らず、直径30又は300 nmのポリスチレン粒子の28日間経口投与において、1,000 mg/kg 体重/日まで明らかな毒性影響は認められなかった。

P-26*

新たな*Apc* 遺伝子変異導入マウス(*Apc*^{Δ155}マウス)の作製とその表現型の予備的解析

○廣田 照了、平田 暁大、酒井 洋樹

岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 獣医病理学研究室

【背景・目的】家族性大腸腺腫症(FAP)は*APC*遺伝子の生殖細胞系列変異を原因とする常染色体顕性遺伝性疾患であり、大腸腺腫性ポリープの発生を特徴とする。我々は、犬において*APC*遺伝子の生殖細胞変異を原因するヒトのFAPに類似した遺伝性疾患を同定した。ヒトでは*APC*遺伝子の様々な領域に変異を有するFAPの家系が見つかるが、この疾患の罹患犬は*APC*遺伝子の5'末端側の領域であるコドン154および155に変異(c.[462_463delinsTT])を有している。罹患犬は消化管において腫瘍性ポリープ(腺腫、腺癌)の発生がみられるが、ヒトのFAP患者と異なり、胃においてより高頻度にポリープが発生する傾向がある。本研究では、ゲノム編集技術(CRISPR-Cas9システム)により、犬と同じ*Apc*遺伝子変異を有するマウス(*Apc*^{Δ155})を作製し、当該遺伝子変異により生じる表現型の解析を行った。

【材料と方法】C57BL/6Nマウスの受精卵にCas9 RNA、ガイドRNAとともに*Apc*遺伝子変異を含むドナーDNAをエレクトロポレーション法を用いて導入した。遺伝子変異を導入した受精卵は偽妊娠マウスに移植し、誕生したマウスの*Apc*遺伝子の塩基配列をPCR-ダイレクトシーケンシング法にて解析し、目的の遺伝子変異を有する*Apc*^{Δ155}マウスを選別した。*Apc*^{Δ155}マウスは20週齢で安楽殺し、剖検した。

【結果・考察】20週齢の*Apc*^{Δ155}マウスでは、胃ならびに小腸近位側において肉眼的に多数の腫瘍が観察され、小腸遠位側及び大腸に少数の腫瘍が観察される個体も認められた。なお、盲腸では腫瘍は観察されなかった。また、貧血および脾腫が高頻度に認められた。*Apc*^{Δ155}の表現型はイヌの表現型と類似しており、*APC*遺伝子の5'末端側の変異は胃を含む消化管の近位側に多くの腫瘍を誘発する可能性が示唆された。

P-27*

潰瘍性大腸炎・大腸がんモデルにおける潰瘍下残存上皮細胞塊の腸陰窩幹細胞由来娘細胞の再生・がん化特性の病理学的解析

○小林 美央^{1,2,3)}、吉田 敏則^{1,2)}、臼井 達哉^{2,4)}、渋谷 淳^{1,2)}¹⁾ 東京農工大学 獣医病理学研究室、²⁾ 東京農工大学大学院 共同獣医学専攻、³⁾ 日本学術振興会 特別研究員 DC1、⁴⁾ 東京農工大学 獣医薬理学研究室

【背景・目的】デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘発性マウス大腸炎において、潰瘍部粘膜固有層に残存上皮塊 unresituted cell が観察され、残存上皮塊は、陰窩幹細胞と娘細胞指標に陽性を示すことを報告している。本研究では、アゾキシメタン(AOM)・DSS処置による大腸炎関連大腸がんモデルを作製し、この残存上皮塊が幹細胞特性を有しているのかを検討した。

【方法】雌性マウスを対照群、DSS群、AOM群、DSS/AOM群の4群に分けた。試験開始16日目と30日目に剖検し、大腸を解析した。

【結果・考察】病理組織スコアでは、DSS群では病変の重篤度に関連して残存上皮塊が増加した。DSS群とAOM/DSS群で組織学的評価スコアに差はなかったが、残存上皮塊はAOM/DSS群で増加した。免疫組織学的解析では、過形成および異形成陰窩にSOX9およびLGR5陽性の腸幹細胞(ISC)が多数認められ、異形成陰窩では、 β -cateninの細胞質と核に陽性が認められた。病理組織学的評価に一致して、E-cadherin及び β -catenin陽性残存上皮塊が認められ、 β -cateninは細胞質に陽性を示した。16日目のAOM/DSS群でDSS群に比べそれらの数が有意に増加した。これらの残存上皮塊は、LGR5、SOX9、BMI1、DLL1にも陽性を示し、AOM/DSS群ではDLL1陽性を占める残存上皮塊が最も多いことが確認された。さらに、AOM/DSS群ではDSS群に比べてLGR5弱陽性細胞とSOX9弱陽性細胞の残存率の増加が認められた。初期大腸がん発がんモデルでは、大腸炎モデルと同様に陰窩の+5 cell指標であるDLL1陽性細胞が主な構成細胞である一方で、異形成陰窩では、SOX9およびLGR5の発現強弱によりActive-ISCよりSlowly-ISCが多く、残存上皮塊は両マーカーの発現が弱い、Quiescent-ISCの状態であることが示唆された。オルガノイドにおいても、SOX9とLGR5の様々な発現が確認できた。

P-28

ウサギ結腸の粘液細胞の分布及び粘液性状に関する病理組織学的検討

○藪内 かおり、小林 欣滋、中原 佑輔、笹木 祐司、平川 公昭

(株)新日本科学 安全性研究所

【背景と目的】眼疾患治療薬やワクチン等の開発が増すとともに、ウサギを用いて全身毒性を評価する機会が増えた。一方、ヒトの炎症性腸疾患等の結腸では、酸性粘液においてsulfomucinよりsialomucinが優勢であるとの報告がある。今回我々は、部位により形態学的な構造や粘液細胞の分布がヒトと異なるウサギの結腸を用いて、その分布と酸性粘液の性状の違いについて、部位別に基礎的な検討を行った。

【材料と方法】15-17週齢の雄のKbl:JW系ウサギ6例の結腸を用いて、近位結腸前部、近位結腸後部／結腸紡錘部、遠位結腸前部、遠位結腸後部を採材し、10%中性緩衝ホルマリン液の管腔内への注入固定後、常法に従ってパラフィン包埋、薄切、HE染色及び高鉄ジアミン・アルシアン青pH2.5重(HID/AB pH2.5)染色を実施し、光学顕微鏡下で観察した。近位結腸後部と結腸紡錘部は、既報による構造の違いに従い分類した。また、HID/AB pH2.5染色像のImageJによる画像解析を実施した。

【結果】近位結腸前部粘膜には、管腔に向かい凹凸状に突出する構造がみられ、酸性粘液陽性領域が広く、陰窩底部ではsialomucinが優位であった。近位結腸後部粘膜においても、同前部と同様の突出する構造がみられ、陰窩底部にsialomucinが、陰窩上部にsulfomucinが、ほぼ同じ割合でみられた。結腸紡錘部粘膜は厚く、酸性粘液陽性領域が広い、主にsialomucinが陰窩底部でみられた。遠位結腸前部／後部の粘液細胞は高い割合でsulfomucinを産生していた。

【結論】ウサギ結腸の病理組織学的評価の際には、粘液細胞の分布・性状の違いを含めた形態学的バリエーションを意識し、評価に臨む必要がある。

P-29

gpt delta ラットを用いた肝中期試験法による6-methoxyquinoline の *in vivo* 遺伝毒性・発がん性の評価○高須 伸二¹⁾、石井 雄二¹⁾、瀧本 憲史^{1,2)}、満元 達也^{1,3)}、相馬 明玲^{1,3)}、能美 健彦¹⁾、小川 久美子¹⁾¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾ 東京農工大学大学院 獣医病理学研究室、³⁾ ヤマザキ動物看護大学 動物看護学科

【背景】 Quinoline は遺伝毒性肝発がん物質の一つとして知られている。一方、8-hydroxyquinoline (8-HQ) は Ames 試験で陽性を示すものの、*in vivo* 遺伝毒性試験や発がん性試験は陰性である。近年、食品香料の1つである6-methoxyquinoline (6-MQ) も Ames 試験において陽性を示すことが報告されたが、*in vivo* 遺伝毒性試験や発がん性に関する情報はこれまでにない。6-MQ を投与したラットでは肝細胞の空胞化や肥大がみられることから、本研究では *gpt delta* ラットを用いた肝中期包括的試験法を用いて、6-MQ の *in vivo* 遺伝毒性および発がん性を評価した。

【方法】 6週齢雄性 *gpt delta* ラットに6-MQ を500 mg/kg/日の用量で4週間強制経口投与した。また、陽性対照群にはquinoline を0.1%の濃度で、陰性対照群には8-HQ を0.6%の濃度で混餌投与した。各群について2週間の休薬後、部分肝切除を行い、切除肝を用いて *gpt* および *Sp1* assay を実施した。部分肝切除18時間後にdiethylnitrosamine を腹腔内投与し、被験物質の投与を再開した。6-MQ 群では死亡例がみられたことから、再開4日目より用量を250 mg/kg/日に変更した。6週間投与した後に剖検し、残存肝についてGST-P陽性巣の免疫組織化学的検索を行った。

【結果】 陽性対照群の *gpt* 及び *Sp1* 変異体頻度は有意に増加し、GST-P陽性巣の数及び面積も有意に増加した。6-MQ 群及び陰性対照群において両パラメーターに有意な変化はみられなかった。

【考察】 6-MQ は Ames 試験陽性にも関わらず、*in vivo* において変異原性はないことが示唆された。また、肝発がんプロモーション作用は認められず、肝発がん性もないと考えられた。本結果は、quinoline 誘導体の一部が *in vitro* 遺伝毒性試験でのみ陽性を示すことを示唆するものであり、その真偽と機序について更なる検討を行う。

P-30

ヒト浸潤性膵管癌の新規バイオマーカー候補の解析

○梯 アンナ、西土井 悠作、Guiyu Qiu、鈴木 周五、藤岡 正喜、魏 民、鰐淵 英機

大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学

本研究では、ヒト浸潤性膵管癌の早期発見または予後予測に有用な新規バイオマーカー候補の探索を目的とした。浸潤性膵管癌10症例のホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた網羅的プロテオーム解析の結果から、癌部特異的に発現が5倍以上増加し細胞質に発現が認められる103個の蛋白のうち、Peroxiredoxin 3 (PRDX3) 及びMajor Vault Protein (MVP) を選出した。2007年から2019年までに大阪市立大学医学部附属病院で手術された浸潤性膵管癌の100症例を対象に、PRDX3 及び MVP の免疫組織化学染色を実施した。各蛋白について染色強度と染色範囲の積から算出したスコアから弱陽性及び強陽性に分類し、臨床所見及び病理学的所見との相関について検討した。また、膵癌細胞株PANC-1、RWP-1 及びSW1990について培養上清中のPRDX3 及び MVP の発現を確認した。PRDX3 及び MVP は膵管癌の細胞質に良好な染色性を示し、一部の標本に含まれる膵臓上皮内腫瘍(PanIN) 相当病変においても染色性を示した。また、膵癌細胞株の培養上清からPRDX3 及び MVP が検出された。このことから、PRDX3 及び MVP は分泌蛋白であり、膵管癌細胞から血液中に分泌される可能性が示唆された。PRDX3 について、全症例を対象とした術後1年までの生存分析及び血清中SPan-1 が臨床基準範囲よりも高値を示した症例の全生存期間に対する生存分析では、強陽性患者で生存期間の低下が認められた。さらに、浸潤増殖様式INFcとの相関が認められた。以上より、PRDX3 及び MVP は浸潤性膵管癌の早期発見の一助となるマーカーになりうることを期待された。加えて、PRDX3 は一定の条件下で予後予測マーカーとして有用だった。

P-31*

ヒト浸潤性膵管癌におけるPRDX3の機能解明

○Guiyu Qiu¹⁾、梯 アンナ¹⁾、鈴木 周五¹⁾、藤岡 正喜¹⁾、魏 民^{1,2)}、Arpamas Vachiraarunwong²⁾、Pharapirom Aroonrat¹⁾、芝野 佳奈¹⁾、鰐淵 英機¹⁾

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

【背景】我々はプロテオームと免疫染色解析を用いてヒト浸潤性膵管癌及び膵上皮内腫瘍性病変(PanIN)においてperoxiredoxin 3 (PRDX3)の高発見を確認した。PRDX3は癌細胞から分泌される蛋白質であり、膵管癌早期診断マーカーになりうることを示した。

【目的】本研究はヒト浸潤性膵管癌におけるPRDX3の機能解析及び発がん機序の解明を目的とした。

【材料と方法】以前にプロテオーム解析を行ったデータを用いてIngenuity Pathway Analysis (IPA)によるバイオインフォマティクス解析を行い、上流因子の活性化について調べた。ヒト浸潤性膵管癌組織切片を用いてPRDX3と上流因子候補の免疫組織化学二重染色を実施し、相関性を確認した。膵癌細胞株Panc-1を用いて上流因子候補のsiRNAによるノックダウンを行い、遺伝子の発現変化について解析を行った。

【結果】IPAによる解析の結果、PRDX3の高発現には上流因子としてNrf2の活性化が推測された。また、二重免疫染色解析によりNrf2とPRDX3の発現相関が認められ、IPA解析の結果を支持する所見が得られた。そのことから、膵発がん機序には抗酸化システムの活性化が重要な役割を果たすことが分かった。さらに、*in vitro*でPanc-1細胞株でNrf2をノックダウンした結果、RT-PCRでNrf2の発現減少と同時にPRDX3の発現減少傾向が見られた。

【結論】今回の解析結果において、PRDX3とNrf2で相関がある可能性を示した。浸潤性膵管癌には酸化的ストレス抵抗性を示すタンパク質が重要な役割を果たすと考えられた。

P-32

Acetamide投与ラットの肝臓に生じる大型小核の形成機序

○石井 雄二¹⁾、瀧本 憲史^{1,2)}、並木 萌香¹⁾、高須 伸二¹⁾、満元 達也^{1,3)}、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、³⁾ヤマザキ動物看護大学

【背景】Acetamide (AA)はラット肝臓に強い発がん性を示す。我々はこれまでにAAがラット肝臓において大型小核(LMN)を誘発することを見出し、肝発がん性との関連を報告してきた。本研究では、LMNの形成機序の解明を目的に、AA単回投与後の核の形態変化とそれに伴う遺伝子発現変化の検索並びにBrdUを用いた細胞分裂の関与の検討を行った。

【方法】実験1：6週齢のF344ラットにAAを6,000 mg/kgで単回強制経口投与後、120時間まで肝臓を経時的に採材し、病理組織学的検索及びcDNAマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。実験2：BrdUを含む浸透圧ポンプを腹腔内に埋め込んだ6週齢のF344ラットに、AAを6,000 mg/kgの用量で単回強制経投与し、24時間後の肝臓についてBrdU陽性細胞を検索した。

【結果】実験1：AA投与6時間後から、二核のうち一方が不整形を呈し小型化した二核肝細胞を認め、不整形を呈した核に核膜修復タンパクであるBAFの集簇ならびに核膜を裏打ちする核ラミナの一部欠損を認めた。投与12時間後には、G2/M期移行に関与するWee1の発現増加とCdk1やCcnb1の発現低下が認められ、肝細胞の分裂像は減少した。投与48時間後にはLMNを有する肝細胞が認められた。また、メタロチオネインをコードするMt2Aの発現は投与1時間後から顕著に増加し、同時に還元型グルタチオンの減少もみられた。実験2：二核のうち一方が不整形を呈した二核肝細胞においてBrdU陽性像は認められなかった。

【考察】AAが誘発するLMNは、二核肝細胞の一方の核における核膜異常によって生じることが示唆された。小型化した核がBrdU陰性であったことは、LMNの形成が細胞分裂を介していないことを支持する結果であった。AA投与後に認められた細胞内SH基の消費に関連し、現在、SH基の修飾と核膜異常の関係について検索を行っている。

P-33

クラスター解析を用いた微小病変のオートファジー解析

○吉田 敏則^{1,2)}、原 絵美香¹⁾、大島 可南美¹⁾、魚本 涼加¹⁾、Zeng Wen¹⁾、小林 美央^{1,2,3)}、渋谷 淳^{1,2)}¹⁾ 東京農工大学 獣医病理学研究室、²⁾ 東京農工大学大学院 共同獣医学専攻、³⁾ 日本学術振興会 特別研究員 DC1

オートファジーは、細胞の分化、成長、増殖、恒常性維持に重要な働きを担っており、オートファジーの異常は、異常な細胞内小器官やタンパク質を蓄積させ、様々な病態の原因となると考えられている。オートファジーは、隔離膜の形成、オートファゴソームへのカーゴの取り込み、リソソームとの結合によるオートリソソームの形成、それらの分解で示されるオートファジーフラックスに着目して解析する必要がある、これらの過程における様々な特異分子の発現の増減により解析が可能となる。隔離膜上に発現するLC3は最も重要なオートファジー指標であり、カーゴを選択的に取り込む受容体としてp62など数多くのものが知られている。異常な細胞内小器官は、膜状に特異分子を発現し、主なものとして、ミトコンドリアではParkinやAmbra1、ペルオキシソームではPex5、滑面小胞体ではFAM134Bなどが知られている。前がん病変などの微小病変のオートファジーの解析には、その後の病態悪化や悪性転換を予測する上で極めて重要な研究課題となる。本研究では、肝臓の前がん病変を用いて、様々なオートファジー指標を免疫組織学的に検出し、それらの分子を組み合わせクラスタ解析を行い、オートファジーフラックスを検討した。

P-34*

マウス経胎盤曝露モデルにおけるジフェニルアルシン酸(DPAA)のエピジェネティック修飾異常を介した肝発がんの亢進

○藤岡 正喜¹⁾、魏 民²⁾、鈴木 周五¹⁾、芝野 佳奈¹⁾、Guiyu Qiu¹⁾、Arpamas Vachiraarunwong²⁾、Pharapirom Aroonrat¹⁾、大石 裕司¹⁾、梯 アンナ¹⁾、鰐淵 英機¹⁾¹⁾ 大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学、²⁾ 大阪公立大学大学院 医学研究科 環境リスク評価学

【背景】これまでに我々は、有機ヒ素化合物ジフェニルアルシン酸(DPAA)のマウス経胎盤ばく露によってその次世代雄性マウスに対して肝発がんを生じることを明らかにしている。しかし、その詳細なメカニズムについては不明である。

【目的】マウスにおけるDPAA経胎盤ばく露による肝発がん機序を明らかにする目的で、DNAメチル化異常にフォーカスした肝発がん関連因子の探索および機序解析を実施した。

【材料と方法】これまでに我々が実施したDPAAマウス経胎盤曝露84週齢仔マウス肝臓腫瘍部および非腫瘍部を用いて、Reduced representation bisulfite sequence (RRBS)法およびマイクロアレイ法によるDNAメチル化異常および遺伝子発現解析を行った。またバイオインフォマティクス解析により、肝発がん関連遺伝子の探索及びDNAメチル化標的遺伝子の探索を行った。さらに候補遺伝子について、DPAA経胎盤曝露6週齢仔マウス肝臓における遺伝子発現解析を行った。

【結果】RRBS解析の結果、4遺伝子がDNAメチル化異常候補遺伝子として同定された。そのうちの1つであるPmvk遺伝子は84週齢腫瘍部のみならず、6週例においても有意な発現減少がみられた。さらにDNAメチル化非依存的なシグナルとして、Igfl遺伝子の発現増加に伴う細胞増殖の亢進がバイオインフォマティクス解析により示唆された。Igfl遺伝子の発現についてqPCR法にて確認した結果、IgflのDPAA経胎盤ばく露群での有意な発現増加は、腫瘍部のみならず非腫瘍部においても同様にみられることが明らかとなった。

【結論】以上の結果から、DPAAばく露早期からのDNAメチル化異常によるPmvkの発現減少、およびDNAメチル化非依存的なIgflの発現増加が、マウスDPAA経胎盤ばく露による次世代雄性仔マウス肝発がん機序として関与することが示唆された。

P-35

画像AIによる薬物性肝障害の病理診断と遺伝子発現パターン予測の統合

○長谷 武志¹⁾、西野 泰子¹⁾、Mayuri Sathiyananthavel¹⁾、Ramanathan Rajendiran²⁾、大場 雅宏³⁾、高木 浩輔³⁾、小林 茂³⁾、合田 和史³⁾、堀 邦夫⁴⁾、葉梨 拓哉⁴⁾、秋吉 皓太⁴⁾、鈴木 浩文⁵⁾、谷内江 綾子¹⁾

¹⁾ 株式会社SBX、²⁾ Agency for Science, Technology and Research, Singapore、³⁾ 株式会社エビデント 開発部門、

⁴⁾ オリパス株式会社 生体評価基盤技術、⁵⁾ 慶應義塾大学 医学部

画像AIの発展は、病理解析ワークフローの一貫性改善と効率化に大きく寄与している。遺伝子発現解析などの網羅的分子計測は、疾患の特性をより深く理解するために、画像から得られる情報と相補的に用いられている。本研究では、化合物暴露時の毒性学および遺伝子発現データを集積したOpen TG-GATEsを用いて、病理組織画像に対するAIモデルが、ラット肝毒性病理所見の遺伝子発現パターンのサブタイプを予測可能であることを示した。まず、脂肪変性、糖原沈着、好酸性顆粒状変性が見られたラット肝サンプルで、病理所見の有無を予測するAIが精度良く構築可能であることを確認した。次に、これらのサンプルに紐づく遺伝子発現データを病理ラベルごとに2つのサブタイプに分類し、それぞれの分子プロファイリング解析を行った結果、化合物による病理発生の作用機序、または病理による細胞変性機序の違いを捉えていた。病理画像を入力として、これら分子サブタイプを予測するAIモデルの構築を試みた結果、得られた病理予測および分子サブタイプ予測のAIモデル群は、訓練に用いていないテスト用の病理画像のタイルに対する正解率が99%以上を達成するなど、非常に高い精度を示した。興味深いことに、病理学の専門家が初見で分子サブタイプの区別はできなかった一方で、分子サブタイプの情報開示後に新たな画像の判別を試みたところ、組織画像中の僅かな特徴を基にして正しい判別結果を得る事ができた。これらの結果は、画像データから分子プロファイルを予測することができる可能性を示唆している。また、AIによる分類に寄与した画像部分を抽出する技術を活用することで、分子イベントがどのように細胞、組織レベルの形態変化と結びついているのかについて、新たな知見を得ることが可能になる。

P-36*

ヒト化肝臓マウスにおける無機ヒ素の体内動態及び毒性

○芝野 佳奈¹⁾、魏 民²⁾、藤岡 正喜¹⁾、Arpamas Vachiraarunwong²⁾、Pharapirom Aroonrat¹⁾、Guiyu Qiu¹⁾、鈴木 周五¹⁾、鰐淵 英機¹⁾

¹⁾ 大阪公立大学 医学部 医学研究科 医科学専攻 分子病理学、

²⁾ 大阪公立大学 医学部 医学研究科 医科学専攻 環境リスク評価学

【背景】ヒ素は疫学的にヒトの膀胱と肝臓に対して毒性および発がん性を有することがよく知られているが、その発がん機序の詳細については明らかとなっていない。本研究では、肝細胞をヒト型へと置換したヒト化肝臓マウスを用いて無機ヒ素の体内動態及び毒性について検討を行った。

【方法及び結果】ヒト化肝臓マウス及び、野生型マウスに対して、それぞれ無処置群、3価無機ヒ素 sodium arsenite (iAs^{III}) 投与群に分け、4週間飲水投与を行った。ヒト化肝臓マウス及び野生型マウス尿中におけるヒ素代謝物の相違を検討するため、試験第4週時に採尿を実施し、HPLC/ICP-MSを用いたヒ素代謝物の定量的解析を行った。その結果、dimethylarsinic acid (DMA^V)はヒト化肝臓マウス及び野生型マウスいずれにおいても、最も多い尿中ヒ素代謝物であった。一方、monomethylarsonous acid (MMA^V)がヒト化肝臓マウスで26.4%、野生型マウスで4.7%の割合で存在し、野生型マウスに比較してヒト化肝臓マウスで圧倒的に多いことが明らかになった。この結果はヒトがマウスよりも、MMA^VからDMA^Vへのメチル化代謝能が低いという報告と一致している。膀胱及び肝臓における病理組織学的解析および細胞増殖能解析の結果、ヒト化肝臓マウス及び野生型マウスいずれにおいてもiAs^{III}投与による有意な変化はみられなかった。一方、ヒト化肝臓マウス及び野生型マウスの肝臓における網羅的遺伝子発現解析の結果、iAs^{III}投与により発現が変動した遺伝子のプロファイリングが明らかに異なることが明らかになった。

【結論】ヒト化肝臓マウスはヒトの生体内におけるヒ素代謝を反映したモデルであると強く示唆された。

P-37*

Chemopreventive effects of angiotensin-II receptor blocker on rat non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis

○Xiaochen Kuang, Aya Naiki-Ito, Masayuki Komura, Hiroyuki Kato, Satoru Takahashi

Dept. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ.

[Background] Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a liver disease with metabolic syndromes, leading to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) is expressed in hepatic stellate cells (HSCs) and is involved in collagen production. In the present study, we investigated the chemopreventive effect of AT1R blocker (ARB) on the development of NASH and fibrosis in the rat NASH model.

[Methods] Seven-week-old male connexin 32 dominant negative transgenic (Tg) rats received a high-fat diet (HFD) or HFD with ARB (candesartan, 1 or 2 mg/kg/day) in drinking water, and intraperitoneal administration of dimethylnitrosamine was started at week 5. After 16 weeks, rats were sacrificed for evaluating histology and NASH-related inflammatory cytokines and cell signaling.

[Results] The relative liver and visceral fat weights were significantly lower in the ARB groups as compared with the HFD group. In histological analysis, the ARB significantly decreased fat deposition, lobular inflammation, hepatocyte ballooning, and fibrosis in the liver. α -SMA immunohistochemistry indicated that activated HSCs were fewer in the ARB groups than in the control group. As corresponding to the histological changes, mRNA expression of inflammatory cytokines (Timp1, Il1 β , Il18, Tgfb1, Colla1) and protein expression of collagen I and α -SMA were reduced by ARB treatment.

[Conclusion] ARB may prevent NASH progression via suppression of HSC function in the Tg rat NASH model.

P-38

2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-induced hepatic toxicity in ICR mice○Tiansheng Zhou¹⁾, Jiamin Ni¹⁾, Yuanyuan Duan²⁾, Fei Zhou¹⁾, Xixing Zhao¹⁾¹⁾WuXi AppTec (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾WuXi AppTec (Chengdu) Co., Ltd.

[Background] Cyclodextrins are useful formulation vehicles, which increase the solubility and stability of drugs. HP- β -CD used as the control article was noted to induce hepatic toxicity in the ICR mice.

[Material & Method] 20% (w/v) HP- β -CD was orally administered once daily to mice for 14 days. Parameters from in-life, clinical and anatomic pathology were evaluated in this study.

[Results] There were no HP- β -CD-related changes in the clinical signs, body weights, hematology, and organ weights. HP- β -CD-related changes in serum chemistry included increased alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), the mean values of ALT and AST were 11-fold and 5-fold increased than those in the internal historical reference. A macroscopic finding of multifocal pale discolorations in the liver correlated microscopically with hepatocellular necrosis. Hepatocellular necrosis was characterized by randomly distributed coagulative necrosis of the hepatocytes in all the hepatic lobules and mixed cell infiltration.

[Discussion] HP- β -CD has been reported to induce gastrointestinal tract and renal in rats and dogs. Here, we reported clinical and anatomic pathology changes in the liver in ICR mice. Interestingly, oral administration of the same dosage of HP- β -CD did not induce hepatic toxicity in the rats, dogs, and NHP in subacute studies in our facility. The pathogenesis of the hepatic toxicity of HP- β -CD in the ICR mice is unknown and further investigation is warranted.

P-39*

***gpt delta* ラットを用いた包括的毒性試験による 2-isopropyl-*N*-2,3-trimethyl butylamide (ITB) の評価**○満元 達也^{1,2)}、石井 雄二¹⁾、瀧本 憲史^{1,3)}、並木 萌香¹⁾、高須 伸二¹⁾、梅村 隆志²⁾、能美 健彦¹⁾、小川 久美子¹⁾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 動物看護学科、³⁾ 東京農工大学 獣医病理学研究室

【背景】 2-Isopropyl-*N*-2,3-trimethyl butylamide (ITB) は脂肪族アミドに分類される食品香料で、米国ではアルコール飲料や菓子類に使用されている。JECFA では2016年に評価され、ラット腎臓の毒性とコメットアッセイの陽性結果から、*in vivo* における遺伝毒性試験と毒性に関する追加データが必要と判断された。本研究では、ITB のリスク評価に資するデータの取得を目的とし、*gpt delta* ラットを用いた包括的毒性試験による ITB の評価を実施した。

【方法】 雄性6週齢のF344系 *gpt delta* ラットに ITB を 0、5、50 又は 500 mg/kg の用量で13週間強制経口投与し、一般毒性評価を実施した。用量設定試験において肝臓の重量増加及び病理組織学的変化がみられたことから、変異原性評価の対象を肝臓及び腎臓とした。発がん性評価として肝前がん病変マーカーである GST-P 陽性細胞巢の免疫組織化学染色を実施した。

【結果】 一般毒性評価では、高用量群において投与初期に神経症状がみられ、1例の死亡を認めた。血液生化学検査の結果、低用量群からCIの低値、中間用量群からTGの低値、Ca及びALTの高値、高用量群ではTP、Alb、BUN、P、AST、ALP及びγ-GTの高値、T-Cho及びT-Bilの低値が認められた。病理組織学的検索では、肝細胞の空胞化を中間用量群から認めた。低用量群から重量増加のみられた腎臓に病理組織学的変化は認められなかった。発がん性評価では、肝臓のGST-P陽性細胞巢の数及び面積に変化はみられなかった。

【結論】 ITBはラット肝及び腎臓に毒性影響を有すること、肝発がん性はないことが示唆された。血中CIの低値ならびに腎重量の増加は低用量群から認められ、本試験においてNOAELは求まらなかった。現在、変異原性評価を実施しており、それらの結果についても報告する予定である。

P-40*

Drug induced abnormal cystic lesions of Ito-cell-like cells in Sprague-Dawley rats

○Hui Guo, Mu Du, Weijuan Zhang, Rui Zhang, Yasuhiko Hirouchi

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

[Background and Objective] Drug induced cystic lesion of Ito cells were observed in test article group.

[Materials and Methods] 6-9 weeks SD rat were administrated a new hypoglycemic compound 104 weeks by gavage. The liver fixed in 10% neutral buffered formalin for HE staining, PAS staining, immunohistochemistry was performed with Vimentin, smooth muscle actin.

[Results] Gross findings were pale tan to white nodules, multifocally distributed in the hepatic parenchyma. Histologically, hepatocellular adenoma or carcinoma were clearly differentiated from the surrounding nonneoplastic parenchyma, show evidence of expansive growth, irregular lobular arrangement, and accompanied by multiple abnormal cystic lesions. Abnormal cystic lesions were existed independently, surrounded tumor nodules, or embedded in tumor parenchyma, range in size from small to very large, filled with homogeneous eosinophilic material (PAS-positive). The stromal matrix of the cystic lesions stained light red with Picrosirius red staining, suggesting collagenous fibers. Immunohistochemically, cystic lesions were positive for vimentin, SMA and temporarily unknow to the PCNA and tenascin-C immunoreactivity.

[Conclusion] These abnormal cystic lesions currently diagnosed as a nonneoplastic of the Ito-cell-like cells, however, they were quite different from the spongiosis hepatitis. The incidence of cystic lesions can be increased by new hypoglycemic compound treatment, potential as a preneoplastic lesion.

P-41*

ヒト成長ホルモン処置による脂肪肝抑制がヒト肝細胞キメラマウスの肝毒性感受性へ及ぼす影響の検討

○瓶井 知美、井澤 武史、高見 優生、田中 美有、桑村 充

大阪公立大 獣医病理

【背景・目的】ヒト肝細胞キメラマウス(PXBマウス)は、肝臓の70%以上がヒト肝細胞で置換され、ヒトと同様の代謝酵素を発現する。ヒト肝細胞にはマウス由来成長ホルモンが作用できないため、PXBマウスは脂肪肝を呈する。我々は第38回本学会において、PXBマウスは四塩化炭素(CCl₄)やアリルアルコール(AA)による肝毒性感受性が低いことを報告した。本研究では、この肝毒性感受性の低下に脂肪肝が関わりと仮説を立てて、ヒト成長ホルモン(hGH)処置による脂肪肝抑制が肝毒性感受性へ及ぼす影響を調べた。

【材料・方法】PXB雄マウスにhGH(0.25 mg/kg/day)あるいは生食を除放させ、14日後にCCl₄(0.75、1.25、2 mL/kg)、AA(35、50、75 mg/kg)あるいは生食を単回腹腔内投与し、投与24時間後に肝臓を採材した。

【結果】hGH処置によって大滴性脂肪化の部分的な抑制が認められた。CCl₄投与モデルでは、hGH処置の有無に拘らず、血清AST、ALTの上昇がみられ、ヒト肝細胞において小滴性脂肪化が増加した。CCl₄投与により γ H2A.X(DNA二本鎖切断マーカー)陽性ヒト肝細胞数が増加し、その陽性率と肝酵素値に強い相関が認められた。AA投与モデルでは肝酵素値の上昇も肝細胞壊死も認められなかった。

【結論・考察】CCl₄投与によるヒト肝細胞に対する毒性が認められ、 γ H2A.X陽性所見が肝細胞傷害の指標となり得ることが示された。今回の実験系では脂肪肝抑制に伴う肝毒性感受性への影響は認められず、hGH処置が不十分であったことが一因として考えられる。現在、十分な脂肪肝抑制が得られるhGH投与条件を検討している。PXBマウスの肝毒性感受性低下の機序については、代謝酵素活性などに着目して解析を進めている。

P-42*

hL-FABP tg マウスを用いたL-FABPのNAFLD/NASHバイオマーカーとしての有用性に関する検討

○当摩 茉莉花¹⁾、大畑 敬一²⁾、笹瀬 智彦³⁾、上地 哲平¹⁾、神野 涼平⁴⁾、煙山 紀子⁴⁾、中江 大⁵⁾、美谷島 克宏^{1,4)}¹⁾ 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、²⁾ シミックホールディングス株式会社 L-FABP事業部、³⁾ 京都大学大学院 農学研究科 応用生物科学専攻 生体機構学分野、⁴⁾ 東京農工大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、⁵⁾ 帝京平成大学 健康医療スポーツ学部 医療スポーツ学科

【背景】非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の発症・進展に至る機序は未だ明らかではなく、根治的な治療法も確立されていない。L型脂肪酸結合タンパク(L-FABP)は既にNASHのバイオマーカーとしてその有用性が報告されているが、その知見は未だ少ない。

【目的】食餌誘発性のNASH様病変の動物モデルであるコリン欠乏メチオニン低減アミノ酸(CDAA)食で誘発された肝病変に対する血中L-FABPのNASHのバイオマーカーとしての可能性を検討した。

【材料と方法】16週齢の雄性hL-FABP tgマウスに、CDAA食を2週ないし52週間給餌した。給餌期間後に解剖し、肝臓の病理組織学的観察、血液生化学的検査、遺伝子発現解析、ELISAによるhL-FABP濃度の測定を行った。対照として通常食を2週ないし52週間与えた群を設定した。

【結果】病理組織学的観察では、2週間給餌において肝脂肪化が顕著に見られたが肝線維化は認められなかった。52週間給餌では、肝脂肪化、炎症性細胞浸潤、肝線維化、再生過形成や肝細胞腺腫が見られたが、肝細胞癌には至っていなかった。また、血中hL-FABP濃度は対照群と比較して、CDAA2週ないし52週間給餌群で有意に高く、より重度な病態を示す個体に於いて高い傾向にあった。血液生化学的検査の結果、血中hL-FABP濃度は、血中ALT活性と正の相関を示した。

【結論】血中hL-FABP濃度と肝臓病態の進行度において正の相関が示されたことから、hL-FABPはNAFLD/NASHのバイオマーカーとしても有用であることが実験的に示された。

P-43

膵癌の血清診断マーカーとしてのLRG-1

○深町 勝巳¹⁾、尾崎 智也¹⁾、津田 洋幸²⁾、酒々井 眞澄¹⁾¹⁾ 名古屋市立大学大学院 医学研究科 神経毒性学分野、²⁾ 名古屋市立大学 津田特任教授研究室

膵管がんの発生率、死亡率は増加傾向にある。膵管がんは進行した状態で発見されることが多いため、5年生存率は10%以下と他のがんと比較し非常に低いままである。膵管がんの早期発見には、新規診断マーカーの開発が必要である。膵管がんの診断、治療に役立つキッドバイオプシーを含む診断マーカーの研究が多く行われている。我々は活性型RASトランスジェニックラットを用いたラット膵管がんモデルを確立した。ラットの膵臓に活性型RASを発現させるとヒトに極めて類似した間質の豊富な膵管がんを発生させることが可能である。本研究においては、ラット膵管がんモデルを用いて膵管がんの診断マーカーの同定を行った。Leucine-rich α 2-glycoprotein-1 (LRG-1)は、正常膵に比較し膵管がんで過剰発現していた。さらに、血清中のLRG-1濃度を測定すると、膵管がんを発生したラットでは対照群に比べ有意に高値であったことから、LRG-1は膵がんの血清診断マーカーとして有用である。また、LRG-1の発現は膵管がん上皮細胞でみられることが免疫染色により明らかとなった。しかし、LRG-1の遺伝子発現は、ラット膵がんより樹立したラット膵がん細胞株では極めて低かった。これらの結果は、腫瘍微小環境が膵管がんにおけるLRG-1の発現に影響を及ぼしていることを示唆している。したがって、LRG-1は間質からの影響を受け膵管がんで過剰発現し血中に遊離すると考えられる。

P-44*

1型糖尿病動物の膵島炎に関する免疫病理学的解析

○関口 敬大¹⁾、笹瀬 智彦²⁾、煙山 紀子³⁾、鈴木 真衣³⁾、望月 聖斗⁴⁾、篠原 雅巳⁵⁾、美谷島 克宏^{1,3)}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⁾ 京都大学大学院 農学研究科 応用生物科学専攻 生体機構学分野、³⁾ 東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、⁴⁾ 日本クレア(株) 富士生育場、⁵⁾ 日本クレア(株) 業務推進部

【背景】1型糖尿病は、膵 β 細胞の破壊によってインスリン産生能が低下することで発症する。 β 細胞の破壊にはCD8陽性細胞を中心とした自己免疫機構の関与が知られているが、詳細な発症メカニズムは未解明である。NODマウスは自然発症型の1型糖尿病モデルとされており、ヒト1型糖尿病と類似した膵島炎を生じることが知られている。本研究ではNODマウスの膵島炎について、リンパ球の浸潤に注目して病態推移を解析した。

【材料及び方法】6週齢時(10匹)、12週齢時(10匹)、24週齢時(12匹)に雌NODマウスを解剖し、膵臓について病理学的に解析した。解剖時に採取した血液を用いて血液生化学検査を行った。対照群として同週齢の雌ICRマウスを用いた。

【結果・考察】血糖値は12週齢時に1例、24週齢時に2例が、対照群に対し明らかな高値を示したが、その他の動物間では明らかな差はなかった。病理組織学的解析では、6週齢時ではごく軽度に、12週齢時ではごく軽度～軽度に、24週齢時ではさらに中等度～重度の膵島炎を呈する個体が観察された。免疫組織化学染色では、CD4陽性細胞が膵島炎の初期から膵島近傍に観察され、病態の進行に伴ってその細胞数が増加した。CD8陽性細胞ないしCD19陽性細胞は病態初期ではごく少数にのみ観察されたが、膵島炎の進展に伴い病巣内の細胞数が増加した。膵島炎病態は経時的に進展したが、その局在はCD8陽性細胞がCD4陽性細胞の間隙や膵島内部に観察されたのに対し、CD19陽性細胞はCD4陽性細胞及びCD8陽性細胞の外周部に観察される傾向にあった。以上よりNODマウスでは初期からのTh細胞の浸潤、それに続くTc細胞の動員、B細胞による自己抗体産生によって膵 β 細胞の破壊・消失に至るものと考えられた。

P-45*

マウスにおける肝スライス培養法の検討

○藤原 千夏、高橋 尚史、加藤 由隆、宮崎 新也、伊藤 強、小山 彩、志賀 敦史、大塚 亮一、山口 悟、
武田 眞記夫、原田 孝則

（一財）残留農薬研究所

【背景・目的】肝スライス培養法は、従来の *in vitro* 試験系では検出が難しい組織学的変化も捉えることができる有用な培養法である。我々はこれまでにラットの肝スライスを用いた肝毒性評価法の確立を進めてきた。この手法をマウスに適用することで、遺伝子改変動物やキメラ動物の肝スライス培養など肝スライス培養法の毒性試験における様々な活用が期待される。しかし、マウスを用いた場合、スライス中心部が広範に壊死することを経験しており、これは肝臓の性状の違いに起因すると考えられる。そこで本研究ではこの壊死改善のため、酸素供給に着目してマウス肝スライス培養法の条件検討を行った。

【材料・方法】マウスの肝臓から Krumdieck slicer を使用して肝スライスを作製し、以下の4つの検討を行った。（1）スライス厚の検討。（2）酸素溶解度が水の約77倍である酸素運搬体の使用。（3）スライスが液面近くの酸素と接しやすくするためにアガロースゲルで底上げ。（4）従来の12ウェルから表面積の広い6ウェルプレートへの変更。いずれも95% O₂/5% CO₂、37℃の条件下で最大72時間培養し、それぞれについて組織学的に解析した。

【結果】（1）厚いスライスでは中心部が、薄いスライスでは全体が壊死した。（2）疎水性である酸素運搬体の上に培地を均等に維持させることが難しく、壊死は改善しなかった。（3）ゲルにより底上げされたことで液面近くの細胞は生存したが、ゲルに埋没している細胞は壊死した。（4）6ウェルプレートを用いて培養したスライスでは壊死の範囲が縮小した。

【結論】酸素と接する培地の表面積を広くし酸素供給を高めることで、マウス肝スライスの生存率は上昇することが示された。改善した手法を用いた肝毒性物質の影響評価についても併せて報告する。

P-46

四塩化炭素単回投与マウス肝臓における RNAscope を用いた heat shock protein 遺伝子発現の肝小葉内分布解析

○神鳥 仁志、青木 正美、宮本 由美子、中村 小百合、小林 亮介、松本 光晴、横山 孝太郎

Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社

四塩化炭素を単回投与した BALB/c マウスから6時間後及び1日後に肝臓を採取して作製したパラフィンプロックを用い、HE、heat shock protein (HSP) に対する *in situ* hybridization (ISH、RNAscope: ACD 社)、および同タンパクに対する免疫組織化学染色 (IHC) 標本作製後、病理組織学的に評価した。HE では投与6時間後に小葉中心性肝細胞空胞化、1日後に小葉中心性肝細胞層状壊死及び炎症性細胞浸潤がみられた。投与6時間後の ISH では、小葉中心部で Hspa1a 及び Hspa5 の発現増強がみられた。HSP 遺伝子は壊死がみられるより早期の投与6時間後に発現増強が観察されたことから、細胞傷害時の早期に変動するパラメーターである可能性が推察された。同時に細胞ストレス反応である HSP 遺伝子発現増強の可視化に ISH が有用であることが示唆された。IHC では投与6時間後の小葉中心部で HSP70 (Hspa1a に対応) のシグナル増強が観察された一方で、GPR78 (Hspa5 に対応) のシグナル増強はみられなかった。投与1日後の ISH では明瞭な遺伝子発現変動はみられなかったが、IHC では小葉辺縁部に HSP70 及び GPR78 のシグナル増強が観察された。このような ISH と IHC の結果の一部不整合は、post-transcriptional level での制御などが原因で生じると推察される。そのため細胞ストレス反応のように転写分布が解析の主目的となる場合には、ISH を実施すべきと考えられた。また、RNAscope はパラフィンプロックで ISH を実施可能であり、routine で作製する毒性試験の病理標本においても応用が可能であることが示唆された。

P-47

Thioacetamide 投与によるサル肝臓の細胆管反応

○高橋 美和¹⁾、小野 美穂子¹⁾、見鳥 光²⁾、梶川 悟¹⁾¹⁾ アステラス製薬（株） 開発研究、²⁾ アステラス製薬（株） 創薬アクセレレーター

【背景】ヒトあるいは獣医領域では、肝障害に対する反応として細胆管反応が認められる。同様の反応として毒性病理学では、げっ歯類において肝毒性物質で誘発される卵円形細胞増殖が知られているが、サルを含め他の動物種での報告は乏しい。今回 Thioacetamide (TAA) 投与サルの肝臓において認められた細胆管反応について報告する。

【材料と方法】雄のカニクイザルに TAA 10-120 mg/kg を試験1：週1または2回、8または16週間、試験2：2週に1回、10または20週間皮下投与した。無処置サルを含め肝生検組織をホルマリン固定し、HE 染色標本作製した。また、サイトケラチン (CK) 19、 α -fetoprotein (AFP)、albumin および Ki67 の免疫染色を実施した。

【結果】無処置サルの肝臓では小葉内に CK19 陽性の小型細胞が少数観察された。試験1では小葉中心性肝細胞壊死と高度な肝細胞肥大がみられた。また、小葉内には少量の好塩基性細胞質を有する小型細胞の管状あるいは鎖状増殖が観察された。小型細胞は CK19 陽性、AFP および Albumin 陰性を示し、Ki67 陽性核が散見された。壊死周囲の肝細胞の一部が CK19 陽性を示し、小型細胞へ移行する像も認められた。試験2では、小葉中心性肝細胞壊死と中等度の肝細胞肥大がみられた。試験1と同様の小型細胞の出現を認めたが、増殖の程度は軽度であった。一方、肝細胞の増殖活性は高かった。

【結論】げっ歯類における卵円形細胞増殖と同様に、TAA 投与によりサル肝臓に細胆管反応が誘発されることが示された。肝細胞の増殖が抑制されている場合は細胆管反応がより強く誘導され、ヘリング管および分化した肝細胞からの転換に由来することが示唆された。

P-48*

ラット肝細胞肥大検出のための教師なしクラスタリングの有用性の検討

○佐藤 拓馬、石川 玲奈、太田 恵津子、寺内 広毅

エーザイ（株）

【背景と目的】非臨床毒性試験では、大量の病理標本の観察を必要とする。標本観察には時間を要するため、観察を補助するために様々な AI の研究開発が行われている。昨今の AI 開発では病理画像それぞれに対して、所見の有無やグレードなどのラベル付けが必要な「教師あり学習」の利用が主流であるが、ラベル付けは人的・時間的に大きなコストがかかる。病理画像においてはさらに、エリアごとの詳細なアノテーションが必要になる。所見によっては境界線が不明瞭でアノテーションが難しく、所見名のゆらぎの除去が必要など多くの課題が存在する。本研究では、アノテーションコストが不要な教師なし学習を導入することで、病理担当者の負担を軽減するツールの提供の可能性を検討する。

【材料と方法】ラットの肝細胞肥大を解析対象の所見とし、化合物、投与期間の異なる5試験それぞれで、投与群で所見のある個体、投与群で所見のない個体、コントロール群、の3パターンの HE 染色切片を用意した。これらをライカ AT2 でスキャンし、合計361の Whole Slide Image (WSI) データを取得した。データセットは、WSI を1辺256ピクセルのパッチ画像に分割して作成した。データセットのサイズは、1試験当たり平均約7,000枚である。解析には教師なし学習の1つであるクラスタリングを用い、非階層型のアルゴリズムを用いた。クラスタ数は複数条件で検討を行い、病理所見の有無と連動し、解釈可能なクラスタの形成を目指した。評価には、パソロジストによる評価の他、肝細胞肥大の発生の有無でクラスタの分布に差があるかを検証した。

【結果】【結論】テストデータセットを用い、WSI の毒性所見の有無によってクラスタリングの結果に差が出ることを確認した。各クラスタの病理所見との相関もしくは精度などについては精査中であり、学会にて報告を予定している。

P-49*

AI画像解析による肝毒性所見の定量化と血清ALT, ASTとの相関解析

○稲井 洋平、井澤 武史、瓶井 知美、田中 美有、山手 丈至、桑村 充

大阪公立大学 獣医病理学教室

【背景】肝毒性物質による血中逸脱酵素の増加は病理組織学的な変性／壊死と対応すると考えられる。近年、AIを用いた画像解析により形態分類に基づく定量化を非常に簡便にできるようになった。そこで、小葉中心性病変を引き起こすチオアセトアミド(TAA)および四塩化炭素(CCl₄)急性肝障害モデルを用いて、各病変の定量値と血清ALTおよびAST値との相関を検討した。

【材料と方法】6週齢の雄F344ラットに、TAA 100 mg/kg (i.p.)もしくはCCl₄ 0.75 mg/kg (p.o.)を単回投与し、24時間後に肝臓及び血液を採材し、HALO AI画像解析および血清中ALT、AST測定を実施した。

【結果】TAAモデルでは、肝細胞の小葉中心性壊死が認められ、血清ALTおよびAST値と病変面積率の有意な相関が認められた($r>0.7$, $p<0.01$)。CCl₄モデルでは、肝細胞の壊死、変性、空胞化(脂肪変性)、小滴性脂肪化、炎症性細胞浸潤と多彩な病変が小葉中心性に認められた。この5種の病変の合算では血清ALTおよびASTとの相関は認められなかった($r<0$, $p\geq 0.05$)が、壊死と空胞化面積において単独もしくは合算で血清ALTおよびASTとの相関が認められた(合算; $r>0.7$, $p<0.01$)。

【結論】画像解析から、複数の病理組織学的変化が混在する病変(CCl₄)に比べて、単一の病理組織学的変化からなる病変(TAA)の方が逸脱酵素の相関関係が良好であること、逸脱酵素は特定の病理組織学的変化に由来することが示された。HALO AIによる画像解析は、各所見の程度を定量化することで、種々の実験仮説抽出やその検証に有用であると考えられた。

P-50

職業性ばく露を認めた*o*-toluidineの尿中代謝物による膀胱尿路上皮への影響○鈴木 周五¹⁾、魏 民^{1,2)}、藤岡 正喜¹⁾、梯 アンナ¹⁾、鰐淵 英機¹⁾¹⁾大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学、²⁾大阪公立大学大学院 医学研究科 環境リスク評価学

【目的】芳香族アミンによる職業性膀胱癌は社会的な問題の一つであり、最近でも*o*-toluidine (OTD)等の芳香族アミンを取り扱う従事者から膀胱癌が発生しており、今後も類似の芳香族アミン類による膀胱がん発生の危惧がある。我々は福井県の化学工場で曝露を認めた芳香族アミンを用いて、その膀胱尿路上皮への影響とともに尿中代謝物に着目し影響の相関を検討した結果、尿中にOTD及びその代謝物が存在した芳香族アミンにおいて、膀胱上皮への増殖性影響を与えることを確認した。そこで、今回は尿中に存在したOTD代謝物である2-amino-*m*-cresol (2AMC)、4-amino-*m*-cresol (4AMC)および*o*-acetotoluidine (AOTD)を用いて、膀胱上皮への影響を検討した。

【材料と方法】6週齢雄F344ラットに2AMC、4AMCおよびAOTDを0.6%で混餌投与した。投与第4週目に新鮮尿を採取し、液体クロマトグラフ質量分析計(LC-MS/MS)により尿中の芳香族アミンおよびその代謝物を測定した。4週間後に屠殺・剖検し膀胱を採取、病理組織検討、免疫組織化学染色およびTUNEL染色を行った。

【結果】AOTD投与群では膀胱に単純過形成病変が有意に増加し、Ki67陽性率の有意な上昇を認めた。一方、2AMCおよび4AMC投与群では対照群と比較し、いずれも差が見られなかった。TUNEL陽性率についてはいずれの群でも差が見られなかった。また、AOTD投与群において、尿中に最も多く存在する物質はOTDだった。

【結論】ラット膀胱がんにおいて、尿中のOTDが重要な役割を果たすことが示された。

P-51*

オクラトキシンAのラット90日間反復投与例におけるDNAメチル化制御破綻に着目した腎発がん機序の探索

○小澤 俊介^{1,2)}、岡野 拓^{1,2)}、高嶋 和巳^{1,2)}、高橋 康德^{1,2)}、尾城 椋太^{1,2)}、Qian Tang^{1,2)}、Xinyu Zou^{1,2)}、吉田 敏則^{1,2)}、渋谷 淳^{1,2)}

¹⁾ 東京農工大学 獣医病理学研究室、²⁾ 東京農工大学大学院 共同獣医学専攻

【背景及び目的】食品を汚染するカビ毒であるオクラトキシンA (OTA) は、ラットで腎臓髓質外層外帯 (OSOM) の尿細管上皮に巨大核を形成して腎細胞腫瘍を多発し、ヒトへの発がんリスクが懸念されている。本研究はOTAによる腎発がん機序の解明を目的として、DNAメチル化制御破綻に着目した遺伝子探索を実施した。

【方法】ラットにOTAまたは巨大核を誘発しない腎発がん物質 3-chloro-1,2-propanediol (3-MCPD)、巨大核を誘発する遺伝毒性腎発がん物質 1,2,3-trichloropropane (TCP) の腎発がん用量を90日間反復経口投与し、OSOMにおけるRNA-SeqとDNAメチル化アレイ解析を組み合わせた網羅的解析の後に、qRT-PCRとメチル化特異的PCRによる検証解析を行い、更に免疫染色による発現解析を行った。

【結果】RNA-Seqの結果、OTAで有糸分裂関連のクラスターが多数見出されたが、3-MCPDで発現変動した遺伝子を差し引くとそれらは消失した。メチル化変動遺伝子の探索の結果、OTA特異的な過メチル化低発現遺伝子として *Gen1*、低メチル化高発現遺伝子として *Anxa3*、*Osm*、*Cdkn1a* (p21^{Cip1/Waf1}) が同定された。GEN1、ANXA3、p21^{Cip1/Waf1} の免疫染色解析の結果、GEN1とANXA3はOTAのみでそれぞれ陽性細胞数が減少、増加し、p21^{Cip1/Waf1} はOTAとTCPで陽性細胞数が増加し、3-MCPDで変動する分子はなかった。

【考察】RNA-SeqによりOTAで見出された主要な遺伝子クラスターは、発がん物質に共通することが示唆された。メチル化の網羅的解析で見出されたGEN1はDNA二本鎖の相同組換え修復に関与し、ANXA3とOSMは細胞増殖シグナルを活性化させることが知られており、それぞれ発現が減少、増加することによる発がんへの寄与が示唆された。p21^{Cip1/Waf1} の発現増加は細胞老化への関与が示唆された。以上より、OTA特異的なGEN1とANXA3が得られた。

P-52

腎線維化における部分的上皮間葉転換の生じた尿細管の役割とCD44との関連

○松下 幸平、豊田 武士、赤根 弘敏、森川 朋美、小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【背景】腎線維化において尿細管は基底膜に接着した状態で間葉系細胞の表現型を獲得するとされる。近年この現象は部分的上皮間葉転換 (pEMT) として提唱されているが、その定義は明確ではなく、またその腎線維化における役割も明らかではない。これまで我々は線維化病変の尿細管にはCD44が発現することを見出しており、本研究ではpEMTの生じた尿細管の特徴及び病態生理学的役割を明らかにし、さらにCD44との関連性を検討した。

【方法】6週齢雄性SDラットに0、100及び150 mg/kgのアロプリノールを28日間強制経口投与し、腎臓について各解析を行った。

【結果】100及び150 mg/kg群において間質の線維化が認められ、線維化病変の尿細管は拡張あるいは萎縮していた。免疫染色にて拡張/萎縮尿細管はCD44陽性を示し、近位尿細管の分化マーカーの発現減少及び間葉系マーカーの発現が認められ、軽度で肥厚した基底膜に囲まれていた。拡張/萎縮尿細管をレーザーマイクロダイセクションにより採取してマイクロアレイを行った。Gene ontology解析では拡張/萎縮尿細管において細胞外基質に関連する遺伝子群の発現が上昇し、尿細管分化に関連する遺伝子群の発現が低下していた。パスウェイ解析ではCD44はfibronectinをコードする *Fnl* を含む線維化関連遺伝子の上流因子であることが示された。*in situ* hybridizationでは *Fnl* mRNAは拡張/萎縮尿細管の細胞質に確認されたが、免疫染色においてfibronectinはこれらの尿細管の周囲間質に認められた。

【考察】拡張/萎縮尿細管では分化マーカーの発現低下及び間葉系マーカーの発現、基底膜への接着並びに細胞外基質の分泌を示唆する所見が認められたことからpEMTが生じていると考えられた。pEMTの生じた尿細管はCD44発現を介して細胞外基質を分泌し、腎線維化に寄与すると考えられた。

P-53

Establishment of an immune complex-induced glomerulonephritis rat model and associated detection methods

○Jianjun Lyu¹⁾, Shaoqiu Zheng¹⁾, Ya Wang¹⁾, Yaqun Zhang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Xiaoqun Zhong¹⁾, Zhenlong Yan¹⁾,
Xiaojun Chen¹⁾, Yihao Li¹⁾, Ruinan Peng¹⁾, Hui Li¹⁾, Jianya Ge¹⁾, Jing Hu¹⁾, Minbo Hou²⁾, Toko Ohira²⁾

¹⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., ²⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.

[Background and Objective] Immune complex-induced renal injury is frequently encountered in nonclinical safety evaluation of biopharmaceuticals. The objective is to provide quick and accurate methods for detecting the injury by establishing a rat model and associated detection methods.

[Materials and Methods] Sprague-Dawley rats were pre-immunized by cationic bovine serum albumin (C-BSA) for 2 weeks, followed by 4 weeks of formal immunization to establish the model. Urinalysis, hematology and coagulation analysis, serum chemistry analysis, histopathological examination, immunohistochemistry, and special staining were carried out to detect immune complex.

[Results] The rats of the model showed proteinuria after the administration of C-BSA. The weight of kidneys of the rats of the model significantly increased. Histopathological examination of HE and PAS staining slides of the kidneys showed that there were increased glomerular mesangial cells and thickening of glomerular basement membrane in kidneys of the rats. Immunohistochemistry study showed that IgG and C3 complement were deposited in the glomerular capillaries of the kidneys.

[Conclusion] An immune complex-induced glomerulonephritis rat model and associated detection methods were successfully established, which can be used to further study the pathogenesis of immune complex-induced renal injury of biopharmaceuticals and to provide quick and accurate methods for detecting the injury for the biopharmaceuticals in the future.

P-54*

常染色体劣性多発性嚢胞腎の新規マウスモデルの解析

○稲永 美乃里、松浦 哲郎、村井 俊介、尾崎 清和

摂南大学 薬学部 病理学研究室

【背景と目的】多発性嚢胞腎は、多数の嚢胞が進行性に増大する疾患で、常染色体劣性と優性に大別される。本研究室で維持するC57BL/6J系統マウス(B6)に嚢胞腎マウスがミュータントとして現れ、これらを選抜交配した結果、嚢胞腎系統マウス(Cy)を確立した。今回、Cyの嚢胞腎形質について遺伝学的、形態学的解析を実施した。

【材料と方法】CyおよびB6を用いた交雑実験により、嚢胞腎形質の遺伝学的解析を行った。また、生後1日齢より50週齢までの両系統マウスを経時的に剖検し、嚢胞腎を形態学的に解析するとともに、胎齢14.0～18.0日の胎児の腎臓の発生状況を比較解析した。

【結果および考察】Cyの嚢胞腎形質は、常染色体劣性遺伝子であり、本形質以外に異常は認められず、Cyの生存は、B6とほぼ同等であった。Cyの体重はB6と比較し、3週齢から50週齢まで低値を持続していた。Cyの腎重量は、B6と比べ5週齢から高値となり、20週齢以降にはその傾向が顕著となった。肉眼的には、Cyの腎臓は5週齢で褪色するとともに、皮髄境界部に少数の微小嚢胞を認めた。8週齢で腎表面にも小型嚢胞がみられ、20週齢以降では、腎全体に嚢胞の拡大と増数が進行した。組織学的に、生後1日齢から5週齢までは髄質外帯外層の少数の近位尿細管の拡張がみられ、8週齢以降では皮質浅層から髄質外帯外層の拡張した近位尿細管が増加し、ボーマン嚢の拡大も加わった。嚢胞以外の腎実質の変化は乏しく、50週齢でも正常な尿細管は残存していた。胎生期の解析により、嚢胞は胎齢16.0～17.0日の間に皮髄境界部の近位尿細管で発生することがわかった。

【結論】Cyマウスの多発性嚢胞腎形質は常染色体劣性である。胎生後期に近位尿細管に嚢胞が形成され、幼若期から嚢胞は緩徐に増加し、加齢とともに腎全体に嚢胞形成が拡がることが明らかとなった。

P-55*

高ショ糖／高脂肪食及び食塩水負荷が2型糖尿病モデルマウスの腎臓に及ぼす影響について
ー病理組織学的解析ー○渡邊 果奈¹⁾、煙山 紀子²⁾、笹瀬 智彦³⁾、渡辺 寿久⁴⁾、柏井 正志⁴⁾、篠原 雅巳⁵⁾、太田 毅³⁾、美谷島 克宏^{1,2)}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⁾ 京都大学大学院 農学研究科 応用生物科学専攻 生体機構学分野、⁴⁾ 日本クレア株式会社 石部生育場、⁵⁾ 日本クレア株式会社 業務推進部

【背景】我が国では食の欧米化が進み、それに伴い糖尿病性腎臓病の患者数も増加している。そのため、糖尿病モデル動物を用いた病態解析は、糖尿病性腎臓病の早期予防、治療及び創薬研究に重要な役割を果たすと考えられる。

【目的】2型糖尿病モデルマウスであるKK-Ayマウスに高ショ糖／高脂肪食並びに食塩水を負荷し、糖尿病性腎臓病における食餌の影響を解析した。

【材料・方法】6週齢の雄性C57BL/6Jマウス(正常対照動物)及びKK-Ayマウス(肥満2型糖尿病モデル動物)に標準食:CE-2もしくは高ショ糖／高脂肪食:Quick Fat:QF(いずれも日本クレア(株))を給餌し、水ないし1%食塩水を自由摂水させた。さらに、KK-Ayマウスに片腎摘出を施しQF及び水もしくは1%食塩水を与えた群も設定し、合計10群構成とした。飼育期間は8週間とし、体重、摂餌量及び摂水量を測定した。飼育期間終了後に、剖検及び臓器重量測定を行い、血液並びに腎臓を採取した。採取材料を用いて血液生化学検査、腎臓の病理組織学的解析及び遺伝子発現解析を実施した。

【結果】病理組織学的解析の結果、KK-Ayマウスの糸球体では、中等度から重度の大型化、癒着、メサンギウム増生及び線維化が、尿管では、中等度から重度の再生尿管、尿管拡張、尿円柱、炎症性細胞浸潤、間質の線維化が観られた。各変化は、QFのみの給餌もしくは食塩水のみの負荷により増悪傾向を示した。特に、片腎摘出モデルにおいて他群より増悪傾向が明らかであった。

【考察】病態モデル動物であるKK-AyマウスのみでQF給餌もしくは食塩水負荷により腎病態が悪化し、実験的に食餌条件による糖尿病性腎臓病への影響が明らかとなった。

P-56

γ-H2AX免疫染色を指標とした腎発がん性の短期評価法開発

○豊田 武士、松下 幸平、赤根 弘敏、森川 朋美、小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【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、我々はこれまでにDNA損傷マーカーであるγ-H2AXを指標とした、免疫染色によるラット膀胱発がん物質の早期検出法を開発した。本研究では、発がん物質の標的臓器としてより重要な腎臓への応用を検討するため、複数の腎発がん物質をラットに短期間経口投与する動物実験を実施し、腎臓におけるγ-H2AX形成の免疫組織化学的解析を行った。

【方法】6週齢の雄F344ラットに、腎発がん物質として2-nitrofluorene、chlorothalonil (CTN)、aristolochic acid I (AAI)、ochratoxin A (OTA)、hexachlorobenzene、1-amino-2,4-dibromoanthraquinone、dimethylnitrosamine、N-ethyl-N-hydroxyethylnitrosamine (EHEN)、azoxymethane (AOM)、lead(II) acetate trihydrateの10種類を28日間、混餌・飲水(EHENおよびAOM)または強制経口(AAIおよびOTA)投与した。腎臓を採材し、皮質および髄質外帯外層の尿管上皮細胞におけるγ-H2AX形成について、免疫組織化学染色による定量解析を実施した。

【結果と考察】腎発がん物質投与群における尿管上皮細胞1,000個あたりのγ-H2AX陽性細胞数は、CTNを除く9群で、皮質および髄質外帯外層のいずれにおいても対照群と比較して有意に増加した。これまでに検討した物質と併せて、腎発がん物質15種中14物質がγ-H2AX形成の増加を示した(感度93.3%)一方、腎臓を標的としない発がん物質および非発がん物質8種はすべて対照群と同じレベルにとどまった(特異度100%)。以上の結果から、化学物質のラット腎臓に対する発がん性早期検出指標としての、γ-H2AX免疫染色の有用性が示唆された。今後、被験物質をさらに追加し、γ-H2AX免疫染色による腎発がん物質検出法の確立を目指す予定である。

P-57*

The changes of testes in Sprague-Dawley rat and Beagle dog induced by estrogen receptor inhibitor

Rongxia Li, Tian Tian, Jian Yin, Qi Liu, ○ Fang Zhou, Yanyan Han, Xiuying Yang

CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.

[Introduction] The histopathological changes in testes induced by a Estrogen Receptor Inhibitor (ERI) were different in Sprague-Dawley Rat (SD) rats and Beagle dogs in our studies.

[Materials and Methods] The ERI was administrated orally once a day to beagle dogs at 20, 60, 180 mg/kg/day, respectively; and to SD rats at 40, 120, 360 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks followed by a 4-week recovery period.

[Result] In the Beagle dogs, dose-dependent Leydig cells hypertrophy/hyperplasia of the testis were observed at the dose levels of 60 and 180 mg/kg/day at the end of dose phase. Leydig cells atrophy were found following 4-week recovery adversely, and furthermore, which induced the seminiferous tubule degeneration. Decreased sperm in epididymis and decreased organ weight of testis and epididymis were found only at the end of recovery. Differently in SD rats, dose-dependent spermatid retention in seminiferous tubule were found at all dose groups characterized by step 19 elongating spermatids in partial IX and X stage tubules, which were also found following 4-week recovery. There were no obvious changes in epididymis histopathology and organ weight of testes and epididymis.

[Conclusion] The remarkable differences of testicular findings in SD rat and Beagle dogs were induced by the ERI, how dose it effect on human beings is unknown. So special attention should be paid for testicular toxicity in further nonclinical and clinical study.

P-58*

幼若期ラット／CrI:CD(SD)における精巣及び卵巣の病理組織学的背景データ

○佐藤 弘昌¹⁾、畠山 洋文¹⁾、黒滝 哲郎¹⁾、小泉 治子¹⁾、梶村 哲世¹⁾、村上 雄一¹⁾、藤原 淳¹⁾、岩田 聖²⁾¹⁾ 株式会社イナリサーチ、²⁾ 株式会社ルナパス毒性病理研究所

【目的】若齢動物では器官が急速に発達する。特に精巣や卵巣は成長とともに著しい変化を遂げる器官の1つであることから、適切に評価するためには精巣や卵巣の正常な発達を理解する必要がある。そのため、本発表では幼若ラットを用い各日齢の精巣及び卵巣について特徴的な組織像をまとめた。

【方法】CrI:CD(SD)系ラット、生後4、7、14、21、28、35及び42日齢の雌雄各2匹以上を用いた。常法に従いホルマリン固定後、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的に観察した。

【結果】各日齢でみられた特徴的な組織像は次の通りであった。精巣：4日齢では精細管は1層のセルトリ細胞で裏打ちされ、管の中央には生殖細胞がみられた。7日齢になると管の基底膜側に生殖細胞がみられるようになり、14日齢では管内で生殖細胞とセルトリ細胞の偽層状化がみられた。21日齢で精細管内腔の形成、28日齢で円形精子細胞、35日齢で伸長精子細胞、42日齢で精子がみられた。卵巣：4日齢では主に原始卵胞、一次卵胞からなり、7日齢になるとそれらに加え二次卵胞がみられた。14日齢で透明帯、21日齢で胞状卵胞や卵胞の閉鎖、28日齢でグラフ卵胞、35日齢で黄体がみられた。現在、トリジンブルー染色による各日齢での肥満細胞の有無等の解析を進めており、その結果もあわせて報告する。

P-59

カニクイザルの子宮内膜症の1例

○藤島 純子、笹木 祐司、爰島 洋子、宮野 紗樹、本山 まどか、小林 欣滋、前田 博

株式会社新日本科学 安全性研究所

【背景と目的】子宮内膜症は月経を有するヒト及びサルで発症することが知られている。発生機序として、内膜上皮が月経により脱落する際に卵管を上行、腹腔に開口している卵管采から逆流して体腔面で増殖することで生じる子宮内膜移植説が有力である。今回、月経期ごとに食欲不振、横臥位がみられ、エコー検査で子宮壁の肥厚、子宮及び卵巣周囲に腫瘤を認めたカニクイザルの子宮病変について病理組織学的に精査したため報告する。

【材料と方法】症例（カニクイザル、雌、18歳、中国産）は月経周期ごとに状態悪化があり、最終月経開始20日後に血液生化学的検査及び剖検を実施した。採取した子宮及び腫瘤は常法に従って10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、HE染色、特殊染色及び免疫組織化学染色を実施した。

【結果】剖検では、子宮体部左右側面に直径約20～30 mmの灰白色充実性で一部嚢胞状を呈する腫瘤がみられた。卵巣は腫瘤内に巻き込まれ、肉眼的には確認できなかった。また、子宮は膀胱、消化管と癒着し、胃大弯、回腸及び膀胱の漿膜面には直径約5～35 mmの嚢胞が複数みられた。病理組織学的検査では、腫瘤は子宮腺、被覆上皮、らせん動脈、膠原線維及びプロゲステロンレセプター陽性を示す間質細胞よりなる子宮内膜組織であった。同様の子宮内膜組織は消化管及び膀胱漿膜面にもみられ、一部が被覆上皮により内張りされる嚢胞形成も認めた。血液生化学的検査では異常はなかった。

【結論】本症例はらせん動脈や間質を伴いながら子宮内膜組織が子宮及び卵巣表面を中心に増殖し、消化管や膀胱漿膜面に広がる、ヒトでみられる子宮内膜症と診断した。

P-60*

Deep learning-based image analysis model for classification and quantification of testicular lesions in rats

○島崎 大志¹⁾、牟田 恭亮¹⁾、安井 雄三¹⁾、Rohit Garg²⁾、Pranab Samanta²⁾、Tijo Thomas²⁾、正田 俊之¹⁾¹⁾日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬総合研究所 横浜リサーチセンター 安全性研究所、²⁾AIRA Matrix Private Limited

【背景と目的】深層学習を用いた病理画像解析モデルを用いて、ラット精細管について5種の精子形成ステージにグループ分類した（ステージ1～6、7・8、9～11、12～14あるいはステージ分類不能）。また複数の病理組織学的所見を学習させ、各精子形成ステージの精細管における異常部位の検出を試み、得られた結果について精度を評価した。

【材料と方法】8週齢の雄性SDラットの精巣における典型的な病理組織学的所見群（精細管の変性／壊死／脱落、精細管拡張、セルトリ細胞空胞化、多核巨細胞、精子遊離障害など）のWSIについてトレーニングセット及びテストセットに分けてアルゴリズムの学習及び検証を行った。さらに、フィードバックされた結果の確認及び再学習を繰り返し、アルゴリズムの精度を深化させた。

【結果】本アルゴリズムによる精細管の精子形成ステージの分類及び上記所見の検出精度は良好であり、パソロジスト達が診断した病理組織学的診断と概ね相関していた。

【結論】本画像解析モデルは、ラット精細管の精子形成ステージの分類及び精巣毒性所見の識別に特化しており、精巣毒性が発現している精細管について、精子形成ステージを分類した上で異常部位を検出／分類することができる。所見によって検出精度に差は認められるものの、毒性試験への実装にあたり概ね許容範囲の精度と考えられた。精細管のステージ分類及び精巣毒性所見の検出機能は、パソロジストの病理組織評価における補助的機能として、主に非GLPの早期毒性試験における精巣毒性スクリーニングを目的とした運用において、非常に有用であると考えられた。今後、他の臓器についても深層学習を用いた病理評価モデルの開発を進めていく予定である。

P-61

ヨウ素取込み阻害剤によるラット抗甲状腺作用の検出指標としての病理組織学的及び免疫組織化学的解析と血中ホルモン値の比較

○赤根 弘敏¹⁾、豊田 武士¹⁾、松下 幸平¹⁾、森川 朋美¹⁾、小坂 忠司²⁾、田島 均²⁾、青山 博昭²⁾、小川 久美子¹⁾¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾ 一般財団法人残留農薬研究所 毒性部

【背景】齧歯類を用いた反復投与毒性試験における甲状腺ホルモン値測定は、甲状腺機能抑制物質の検出に有用であるが、採血時の条件による変動が大きい等の問題がある。我々は最近、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤(Propylthiouracil・Methimazole)及び肝臓での代謝亢進を通じて甲状腺ホルモン動態に影響を及ぼす薬剤(Phenobarbital sodium salt・Nicardipine hydrochloride)を28日間投与したラットで、病理組織学的・免疫組織化学的解析による評価は血中ホルモン値測定と比較し、より効率的な指標となり得ることを示した。本研究では、濾胞上皮によるヨウ素取込み阻害作用を有する化学物質も、同様の手法で検出可能か検討した。

【方法】6週齢の雌雄SDラット(5匹/群)に、1、10、100 ppmのammonium perchlorate (APC)及び10、100、1,000 ppmのpotassium thiocyanate (PTC)を28日間飲水投与し、血清T3・T4・TSH測定、器官重量測定、病理組織学的・免疫組織化学的検索を実施した。

【結果】血清TSHの有意な増加がAPC 100 ppm群の雄でみられた。T3及びT4は群間で明らかな差は認められなかった。甲状腺重量の有意な増加が両物質の高用量群の雄でみられた。甲状腺濾胞上皮細胞肥大の発生頻度がAPC 10 ppm群の雄及び100 ppm群の雌雄で有意に増加した。免疫組織化学的検索では、甲状腺T4の染色性低下がAPC 10 ppm群以上で散見され、下垂体前葉のTSH陽性面積率が雄の両高用量群で有意に増加した。

【考察】甲状腺の病理所見は、血中ホルモン値の有意な変動が認められない用量から検出され、これまでの検討結果と同様により鋭敏な指標となる可能性が示唆された。また、APC投与群では甲状腺重量及び下垂体のTSH陽性面積率の変動は血清TSH増加に伴って認められ、抗甲状腺物質の検出に利用可能と考えられた。

P-62*

A spontaneous benign pituitaryoma in a Han-Wistar rat of 2-year carcinogenicity study

○Minbo Hou¹⁾、Tiantian Cui¹⁾、Xiaoqian Wu¹⁾、Wenyu Li¹⁾、Yingying Zhang¹⁾、Yaquin Zhang²⁾、Jianjun Lyu²⁾、Xijie Wang¹⁾、Toko Ohira¹⁾¹⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

[Background and Objective] Pituitaryoma is extremely rare in the rat and mouse, and only one benign pituitaryoma in the mouse and one malignant pituitaryoma in a Sprague-Dawley rat were reported. We report a spontaneous benign pituitaryoma in a Han-Wistar rat of 2-year carcinogenicity study.

[Materials and Methods] A 110-week-old male Han-Wistar rat of the 2-year carcinogenicity study was euthanized at terminal necropsy. The pituitary was removed and fixed in formalin, embedded, sectioned, and stained with HE. Immunohistochemistry for glial fibrillary acidic protein (GFAP) and S-100 was also performed to assist the diagnosis.

[Results] No symptom during in-life phase and no gross lesions at necropsy were noted in the rat. Microscopically, nodular hyperplasia could be seen in the pars nervosa of the pituitary, which was well demarcated and compressed the adjacent neurohypophysis and the pars intermedia. The tumor cells resembled the glial cells, with abundant eosinophilic, vacuolated cytoplasm, and round or oval nuclei. Microglial cells-like tumor cells were also present. Nuclear pseudo-chrysanthemum was present and the cellular pleomorphism was not obvious. Immunohistochemical staining results showed that the tumor cells were positive for GFAP and S-100.

[Conclusion] Based on the histopathological features and immunohistochemical staining results, we diagnosed the tumor as benign pituitaryoma, which is also rare in Han-Wistar rat and the diagnostic features are very representative.

P-63*

Differential diagnosis of a tumor in tumorigenicity test of a neural precursor cell

○Yaqun Zhang¹⁾, Jianjun Lyu¹⁾, Yanchuan Li²⁾, Zhuang Qian¹⁾, Xiaoqun Zhong¹⁾, Wenyuan Hu¹⁾, Jing Hu¹⁾, Zhenlong Yan¹⁾, Xiaojun Chen¹⁾, Yihao Li¹⁾, Ruinan Peng¹⁾, Ya Wang¹⁾, Hui Li¹⁾, Minbo Hou³⁾, Toko Ohira³⁾

¹⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd., ³⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.

[Background] A tumorigenicity test was carried out to test tumorigenicity of a human neural precursor cell. A tumor was found in an animal of test article group and its source was determined by several methods.

[Materials and Methods] Thirty female BALB/c nude mice was randomly distributed into negative control group (saline), test article group (neural precursor cells), and positive group (human laryngeal carcinoma epidermoid cells), 10 animals per group. A single administration of controls and test article by subcutaneous injection in the animals and macroscopic and histopathological examination for mass after 16 weeks.

[Results] One animal was necropsied moribund, macroscopic findings showed a tumor in the administration site and other 9 animals survived to the scheduled necropsy of the test positive group showed massed, which all showed progressive growth. A solid mass at the administration site of an animal of the test article group was observed at necropsy and its histopathological diagnosis was malignant tumor of epithelial tissue. The immunohistochemistry staining for cytokeratin and epithelial membrane antigen (EMA) was positive, other markers, such as S-100, desmin, vimentin, CD34, myoglobin, α -SMA, and human cytoplasmic marker were negative. Finally, low-density gene sequencing result showed that the source of the tumor was mouse.

P-64

NOG マウスにおける未分化 iPS 細胞の移植部位(背部皮下)に認められた線維形成

○押方 孝文¹⁾、飯田 真志²⁾、可徳 小四郎¹⁾、菅野 剛¹⁾

¹⁾LSIM安全科学研究所 病理研究部、²⁾LSIM安全科学研究所 安全性研究部

【背景】NOG マウスに未分化 iPS 細胞(以下 iPS 細胞)及び HeLa 細胞を背部皮下に移植を行い、最低腫瘍形成用量及び腫瘍形成期間の検討を行った。HeLa 細胞を移植した群では、移植部位に腫瘍形成が認められた。一方、iPS 細胞を移植した群では、移植部位に腫瘍形成は認められず、線維形成が認められた。この線維形成が iPS 細胞由来である可能性を考え、検討を行った。

【方法】雄 NOG マウス 21 匹の背部皮下に iPS 細胞をそれぞれ 1、10、100 cells/body 移植した(3 群、N=7)。iPS 細胞移植後 141 日に解剖し、移植部位を含めた全身諸臓器について HE 染色標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。また、移植部位については、マッソントリクローム(MT)染色及び抗ヒトラミン染色も実施した。

【結果】剖検では、移植部位の白色結節が 100 cells/body 移植群で認められた。組織検査では、移植部位の線維形成が全ての群で認められた。線維は、紡錘形の核を有する成熟した膠原線維からなり、MT 染色で青色を示した。また、脂肪細胞が膠原線維の間にわずかに混在して認められた。抗ヒトラミン染色では、膠原線維及び脂肪細胞の核に陽性が認められたが、陰性を示す核も混在していた。

【考察】iPS 細胞移植部位に、線維形成(脂肪細胞を伴う)が認められた。抗ヒトラミン染色で膠原線維及び脂肪細胞の核が陽性を示す一方、陰性を示す核も混在していたことから、マウス由来とヒト由来の細胞から線維形成されているものと考えられた。免疫不全動物に iPS 細胞を移植した場合、腫瘍形成が無くとも、iPS 細胞が成熟組織に分化し生着すること、iPS 細胞以外の宿主由来の細胞を巻き込み成熟組織を形成することが示唆された。

P-65*

デキサメタゾン誘発性骨格筋障害モデルにおける尿中タイチンの有用性についての検討

○石塚 佳菜¹⁾、宇野 絹子²⁾、関口 敬大¹⁾、煙山 紀子³⁾、丸山 順裕⁴⁾、大谷 隆人⁵⁾、美谷島 克宏^{1,3)}

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⁾ 東京農業大学大学院 農学研究科 食品栄養学専攻、

³⁾ 東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、⁴⁾ 株式会社免疫生物研究所、⁵⁾ IBL 解析センター 臨床検査部門

【背景・目的】少子高齢化が進み、寝たきりなど筋肉を使用しないことによる廃用性筋萎縮が社会問題の一つになっている。本実験ではデキサメタゾン (DX) 投与により誘発される筋障害モデルにおいて尿中タイチンの有用性を検討した。

【材料・方法】6週齢の雄性BALB/cマウスを1週間の馴化飼育後に群分けし(n=5)、DX水(10 mg/L)ないし媒体を自由給水させ9週間飼育した。投与前、投与5及び40日後、解剖時に採尿した。さらに高濃度のDX水投与による検討として、14週齢の同マウスにDX水の中用量(30 mg/L)ないし高用量(100 mg/L)、その対照群(DMSO水)を自由給水させ4週間飼育する群も追加した。尿サンプルについてはタイチン値を測定した。飼育期間終了後に採取したヒラメ筋及び腓腹筋を用いて各種解析を行った。

【結果】DX投与群では、対照群と比較し体重減少傾向が見られた。尿中タイチン値は、対照群と比較しDX投与群では、いずれの採尿時点でも高値を示し、尿中クレアチニン補正により、明らかな高値を示した。遺伝子発現解析ではDX投与群でヒラメ筋、腓腹筋共に筋萎縮関連因子Atrogin1、MuRF1の発現が上昇した。病理組織学的解析では、DX群のヒラメ筋及び腓腹筋に明らかな変化は見られなかった。DX中及び高用量の検討では、解剖時の尿中タイチン値は高値を示し、筋萎縮関連因子の発現も上昇した。しかし、追加した実験群でも骨格筋に病理組織学的変化は見られなかった。

【結論】本実験系においてDX投与により尿中タイチン値は早期から増加したが、病理組織学的に明らかな変化は認められなかった。これより、尿中タイチン値の筋萎縮予見バイオマーカーとして有用性が示された。

P-66

ブレオマイシン誘発全身性硬化症マウスモデルの皮膚の経時変化

○篠塚 淳子¹⁾、塩田 佐知子¹⁾、加藤 あゆみ²⁾、大山 創平²⁾、山岸 大悟³⁾、加藤 淳彦¹⁾

¹⁾ 中外製薬(株) 安全性研究部、²⁾ 中外製薬(株) 創薬薬理研究部、³⁾ (株) 中外医科学研究所

【背景および目的】ブレオマイシン (BLM: Bleomycin) は、現在、ホジキンリンパ腫および精巣がんの治療に使用されている抗がん剤であるが、これを用いた肺線維症や強皮症の動物モデルが知られている。この研究では、BLM投与後のマウスの皮膚病変の経時変化を調べた。

【材料と方法】8週齢雄C57BL/6JマウスにBLM(200 μ g/日)を皮下投与した。皮膚の組織病理学的検査は投与1日から28日後まで実施し、さらに、免疫細胞マーカー、血管または線維症マーカーの免疫組織化学的検査を投与1日、3日、7日、および28日後までの皮膚で行った。

【結果および結論】BLM投与マウスの皮膚では炎症性細胞浸潤、上皮の単細胞死などの表皮と毛包の変化、および皮膚付属器の減少を伴う真皮の肥厚が認められた。また、CD4またはF4/80陽性の単核細胞の増加、CD31陽性の内皮細胞、 α -SMAまたはCD34陽性の間質細胞の変化も病変の進行とともに観察された。

P-67

移植マウス系統の差による Patient derived xenograft における組織学的特徴への影響

○藤井 悦子^{1,2)}、中野 清孝^{1,2)}、名取 修^{2,3)}、川合 重人^{1,2)}、鈴木 雅実^{2,4)}

¹⁾ 中外製薬株式会社 トランスレーショナルリサーチ本部、²⁾ 株式会社未来創薬研究所、³⁾ 中外製薬株式会社 購買部、

⁴⁾ 公益財団法人実験動物中央研究所

【背景】免疫不全マウスを用いたヒト腫瘍細胞移植がんモデルはがん研究領域において汎用されており、種々の系統が開発されている。しかし、xenograft組織のマウス系統による組織学的特徴の相違については検討されていない。

【目的】今回4つの異なる系統の免疫不全マウスにヒト腫瘍細胞を移植し、系統間の組織学的相違について検討した。

【材料と方法】Nude、scid、NOD-scidおよびNOGマウスにおいてPatient derived xenograft組織より樹立した細胞株、CRC-PLR123 (大腸癌)とLSCC-PLR327F (肺扁平上皮癌)を皮下移植しその組織学的特徴を比較した。

【結果】CRC-PLR123では腫瘍形成率や組織学的特徴に系統間の差は認められなかった。LSCC-PLR327Fでは腫瘍形成率がnudeやscidマウスと比較して他の2系統で高い傾向にあった。腫瘍周囲の被膜形成にも差が認められた。さらに、扁平上皮癌の特徴がNOD-scidおよびNOGマウスにおいてより明瞭に認められた。

【結論】以上より、より重度の免疫不全状態にある系統ではオリジナルの腫瘍組織における腫瘍細胞の多様性を再現する環境が保たれることが示唆された。このことより、移植する腫瘍細胞の特性に応じて免疫不全マウスの系統を選択することが重要と考えられた。

P-68*

A spontaneous rhabdomyosarcoma in a Wistar Han rat

○Wenyu Li¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Jianyan Yan¹⁾, Dandan Zhang¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

[Background and Objective] Rhabdomyosarcoma is rare in rodents. A spontaneous rhabdomyosarcoma in the neck of a Wistar Han rat was diagnosed in a 2-year carcinogenicity study.

[Material and Methods] In the 2-year carcinogenicity study, a male 96-week-old Wistar Han rat was found moribund and euthanized. A firm mass in the neck was observed at necropsy. The slides of the mass were prepared, stained with HE and phosphotungstic acid hematoxylin (PTAH) and examined under a light microscope. Immunohistochemical staining for myoglobin was also performed.

[Results] Macroscopically, the 3.0 cm × 3.5 cm × 2.0 cm firm mass was observed in the neck. Histopathologically, a large nodular tumor tissue with atypical hyperplasia showed invasive growth into adjacent skeletal muscle. Necrosis and hemorrhage were within the mass. The highly pleomorphic tumor cells included small round cells, spindle cells, oval cells and other cells, with eosinophilic cytoplasm. Cross-striations were seen in some tumor cells. Basophilic, round, oval, multinucleated or giant nuclei were observed, accompanied by highly cellular atypia and abnormal mitotic figures. PTAH staining was positive and cross-striations were seen in some tumor cells. Immunohistochemical staining results showed that the tumor cells were positive for myoglobin.

[Conclusion] Based on the histopathological characteristics, PTAH and immunohistochemical staining results, the tumor was diagnosed as a spontaneous rhabdomyosarcoma in a Wistar Han rat.

P-69*

ALK5阻害剤はブレオマイシン誘発性肺線維症モデルマウスに漏斗胸を惹起する

○杉山 淳一、田中 英樹、吉田 翔太、鈴木 智

大鵬薬品工業株式会社 前臨床基礎研究所

【背景】漏斗胸は前胸部が陥凹する胸郭変形であり、原因は明らかにされていないが、ヒトでは成長の過程での肋軟骨の異常増生の関連が疑われている。今回、弊社で実施したブレオマイシン誘発性肺線維症モデルマウスを用いた薬理試験のALK5阻害剤投与群にて、漏斗胸が必発されたためここに報告する。

【材料・方法】6週齢のC57BL/6NCrlマウスにブレオマイシンを気管内投与し作出したブレオマイシン誘発性肺線維症モデルマウスに、抗線維化作用を有する事で知られるALK5阻害剤を5週間強制経口投与したところ、解剖時に全例(12/12例)の胸骨の陥凹状変形及び胸骨に対して腹側に湾曲した剣状突起を認めた。ALK5阻害剤を投与していない肺線維症モデル群でも同様の変化を3/12例で認めた。これら動物の胸骨を採材し、10%中性緩衝ホルマリン液で固定後、縦断にて切り出しを行い、常法に従って脱灰後、パラフィン包埋切片を作製し、病理組織学的に検討した。

【結果】胸骨間軟骨は軟骨細胞の変性/壊死を伴う増生により不規則に肥厚しており、肉眼的に陥凹していた部位である第4及び第5胸骨間で特に重度であった。一部の骨梁では軟骨が遺残し、軟骨内骨化不全が示唆された。一部動物の剣状軟骨は病態モデル群と比較して、約2倍伸張していた。

【まとめ】漏斗胸は実験動物では殆ど認められず、検索した限り実験的に漏斗胸が作出された報告はない。発生メカニズムには肺線維症に起因する胸郭拡張能不全(胸腔内圧の低下)が根幹にあり、そこにALK5阻害剤による強力なTGF- β 阻害作用が成長期マウスに加わることによって軟骨の形成異常が生じ、このような胸郭変形に至ったものと考えているが、他にも様々な要因の関与が推察される。学会期間中は発生メカニズムの詳細な考察を報告する予定である。

P-70*

A spontaneous malignant giant cell tumor of bone in a Wistar rat

○Yingying Zhang¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Zhiwen Wang¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Toko Ohira¹⁾¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd, ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

[Background and Objective] Spontaneous giant cell tumor of bone is rare in rodents. The objective is to report a giant cell tumor of bone in a Wistar rat and describe its characteristics.

[Materials and Methods] The animal was a control male Wistar rat from a 2-year carcinogenicity study, which was euthanatized due to poor general condition at 84-week-old. At necropsy, a mass about 3.0 cm × 3.0 cm × 2.5 cm was noted on distal metaphysis of left humerus. The mass was removed along with other organs or tissues and fixed in 10% neutral-buffered formalin, embedded in paraffin, sectioned, and stained with hematoxylin and eosin.

[Results] Microscopically, the lesion was composed of numerous osteoclast-like multinucleated giant cells and varying amounts of mononuclear stromal cell-like cells, with invasive growth pattern. Osteoclast-like multinucleated giant cells had a large size, eosinophilic cytoplasm and numerous nuclei (ranging from several to dozens) and no mitotic figure. Mononuclear stromal cell-like cells were fusiform or ovoid cells with moderately hyperchromatic nuclei, pale eosinophilic cytoplasm, and some mitotic figures. No osteoid tissue was observed in the mass.

[Conclusion] Based on the anatomic location and typical histological characteristics, the tumor was diagnosed as malignant giant cell tumor of bone and it was the cause of death of this animal. We reported a spontaneous giant cell tumor of bone in Wistar rat for the first time.

P-71*

A spontaneous myxosarcoma in an aged Wistar rat

○Xiaoqian Wu¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Jianyan Yan¹⁾, Yaqun Zhang²⁾,
Jianjun Lyu²⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

[Background and Objective] To the best of our knowledge, this might be the first report concerning the spontaneous myxosarcoma in an aged Wistar rat. The objective is to introduce its histological characteristics.

[Materials and Methods] The samples were from a 99-week-old found dead male Wistar rat from control group of a 104-week carcinogenicity study. At necropsy, a 4 cm × 4 cm × 3 cm mass was noted in the thoracic cavity, which adhered to pleura of lungs, pericardium of heart and diaphragm. Multiple nodules were observed in the abdominal cavity and adhered to multiple organs such as liver, pancreas and gastrointestinal tract. The mass, nodules and tissues/organs were fixed in 10% neutral buffered formalin, and routinely stained with hematoxylin and eosin. The mass and nodules were stained with PAS and alcian blue. Immunohistochemistry was performed for vimentin.

[Results] The tumor was separated into lobules by fibrous connective tissue. Tumor cells were spindle-to-stellate cells with abundant mucinous matrix. The tumor invaded the pleura of lungs, the epicardium of heart, tunica adventitia of aorta, capsule of liver and omentum. PAS and alcian blue staining were positive. Immunohistochemistry showed the tumor cells were positive for vimentin.

[Conclusion] Based on the histological characteristics, results of special staining and immunohistochemistry, we diagnosed the lesion as spontaneous myxosarcoma. Compared with myxoma, myxosarcoma showed invasive growth pattern.

P-72*

Spontaneous Zygomycosis in a cynomolgus monkey

○Fei Zhou^{1,2)}, Xixing Zhao^{1,2)}, Tiansheng Zhou^{1,2)}, Xihua Wang¹⁾, Jiamin Ni²⁾, Lei Wang²⁾, Long Jing²⁾

¹⁾WuXi AppTec (Chengdu) Co., Ltd., ²⁾WuXi AppTec (Suzhou) Co., Ltd.

[Aim] We report a spontaneous case of mycotic granulomatous inflammation of the mesenteric lymph node in a cynomolgus monkey.

[M & M] This animal was a 4-year-old male cynomolgus monkey, which was allocated to a GLP toxicity study. After oral administration of a compound for 13 weeks with a 4-week recovery, a full panel of tissues were collected, fixed, stained with hematoxylin and eosin and examined by light microscope. To characterize the fungi, mesenteric lymph nodes were stained with PAS (Periodic Acid-Schiff Staining).

[Results] At necropsy, no macroscopic lesions were observed in any organs. Microscopically, multifocal mycotic granulomas were noted in the mesenteric lymph nodes. The granulomas were characterized by central eosinophilic cellular and karyorrhectic debris and fungal hyphae surrounded by a large number of epithelioid macrophages, multinucleated giant cells, lymphocytes, plasma cells, and fewer neutrophils. The fungal hyphae had ribbon-like, non-pigmented, thin-walled hyphae with few septations (Pauciseptate). The width of hyphae ranges from 5 to 20 μm. PAS staining highlighted fungal hyphae in the multinucleated giant cells. All other tissues were within the normal limit.

[Discussion] In this case, the histopathology features of the fungal hyphae match the description of *Mucorales*, which belongs to a subclass of *Zygomycete*. Based on the histopathological characteristics of the fungal hyphae, the diagnosis of Zygomycosis in the mesenteric lymph node was made.

P-73

ナノサイズ酸化チタンの90日間反復経口投与による毒性研究

○赤木 純一、水田 保子、赤根 弘敏、豊田 武士、小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【背景】ナノマテリアルは非ナノマテリアルとは異なった生体影響を示す可能性がある。欧州食品安全機関では、ナノサイズの粒子(NP)を含む酸化チタン(IV) (TiO₂)は遺伝毒性、体内への蓄積、大腸異常陰窩の促進などの懸念から食品添加物としての使用はもはや安全とは見なされないと評価している。

【目的】超微粒子径 TiO₂ NPs の反復経口毒性を明らかにする。

【方法】0.2%リン酸水素二ナトリウムに懸濁させた結晶子径6 nmのアナターゼ型 TiO₂ NPを0, 100, 300, 1,000 mg/kg bw/dayで雌雄F344/DuCrjラットに90日間強制経口投与し、毒性影響を検討した。

【結果】体重増加、生存率、生存時パラメータ、血液学、血清生化学、臓器重量において、投与に関連した影響は観察されなかった。腸管内腔に加えて、鼻腔粘膜下、回腸のパイエル板、頸部リンパ節、縦隔リンパ節、気管支関連リンパ組織、気管に黄褐色の沈着物として酸化チタン粒子が認められたが、沈着物の周囲には炎症や組織傷害は認められなかった。肝臓、腎臓、脾臓のチタン量を測定した結果、これらの組織におけるTiO₂ NPの蓄積はみられなかった。大腸陰窩の異常を示唆する増殖帯の拡大やβ-カテニンの細胞質／核移行は観察されず、TiO₂沈着部位でのγ-H2AXの誘導は観察されなかった。また28日間反復投与ラット肝臓において小核またはγ-H2AX陽性肝細胞の増加は見られなかった。

【結論】一般毒性、蓄積性、大腸陰窩異常、およびDNA鎖切断の誘発を示唆する所見は認められず、本実験では結晶子径6nmのTiO₂ NPの反復経口投与による毒性影響は見られなかった。

P-74

画像認識AIモデルによる病理組織学的検査の自動化検討

○白井 真人、今岡 尚子、土屋 由美

第一三共（株）

EfficientnetV2は入力された画像に何が映っているかを予測する画像認識モデルであり、予測精度が高いことで知られている。そこで、EfficientnetV2が毒性病理診断の自動化に応用可能かを確認することを目的とし、各種検討を行った。まず、ラットの肝臓でみられることが多い18種類の病理所見について、Open TG-GATES (<https://dbarchive.biosciencedbc.jp/jp/open-tggates/desc.html>) から取得したWhole slide image (WSI) を切り出すことで取得した病変の画像を用いてEfficientnetV2による予測モデルを構築したところ、所見がある画像を当該所見と正しく予測する率であるRecallが95.3%以上、所見が無い画像をその所見が無いと正しく予測する率であるSpecificityが99.7%以上と、予測精度が非常に高いモデルを得ることができた。画像認識モデルが画像中のどの部分を重視して所見を予測したかを可視化するGRAD-CAMからは、本モデルが毒性病理学者と同様の部位を重視して診断を下していることが示された。次に、Open TG-GATESから様々な肝毒性物質を反復投与されたラットの肝臓WSIを11,299ファイル取得し、構築したAIモデルが予測した診断と、Open TG-GATESに記録されているWSIの診断名を比較したところ、Recallが91.3 ± 7.6%、Specificityが86.4 ± 9.3%であった。以上、EfficientnetV2による画像認識モデルにより、ラット肝臓の病理組織学的検査に実装可能な高い予測精度の病理診断AIモデルを構築することができた。

P-75**Immunohistochemical results of ecto-5'-nucleotidase (CD73) monoclonal antibody in a panel of frozen tissues**

Yanyan Han, Tian Tian, Rongxia Li, Jian Yin, Qi Liu, Fang Zhou, ○Xiuying Yang

CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.

[Background] The antibody was a humanized antibody ecto-5'-nucleotidase (CD73) monoclonal antibody.

[Methods and Materials] The Labeled Streptavidin-Biotin (LSAB) immunohistochemical (IHC) technique and a panel of frozen tissues (36 or 37 tissues and/or organs) from three normal cynomolgus monkeys and three Sprague-Dawley rats were used in this study.

[Results] In this study positive staining was observed in mucous epithelium (urinary bladder, stomach, colon, uterus, cervix uteri, ureter, oviduct), glandular epithelium (prostate, parotid gland), thyroid follicular epithelium, alveolar cells, islet cells, smooth muscle cells and endothelial cells in some tissues from normal Sprague-Dawley rats and cynomolgus monkeys. Positive staining was also observed in glandular epithelium (mammary gland, pancreas), skin epidermis and hair follicle cells, hepatocyte, parathyroid gland cells from normal Sprague-Dawley rats; and small intestine mucous epithelium, testicular seminiferous tubule, cells in lymphoid nodule of lymph nodes and tonsil, cells in the white pulp of the spleen from normal cynomolgus monkeys.

[Discussion] These results were basically consistent with literature report (e.g., CD73 expressed in smooth muscle cells and ubiquitous in male and female reproductive tissues).

P-76***Case report: spontaneous amyloidosis in a Beagle dog**

○Jian Yin, Tian Tian, Xiuying Yang, Rongxia Li, Qi Liu, Fang Zhou, Yanyan Han

CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.

[Introduction] We describe a case of systemic amyloidosis observed in a control beagle dog with polyarteritis from a repeated toxicity study.

[Materials and Methods] The beagle dog was from vehicle control group in a 4-week repeated toxicity study, terminally sacrificed, and was 12~16 months old at necropsy. For the tissues collected, apart from routine hematoxylin and eosin (H&E) stained sections, in order to confirm diagnosis, Congo red stain and fluorescent microscopy with an excitation/absorption (515~560/590 nm) filter was also utilized.

[Results] Microscopically, in this animal, polyarteritis involving small and medium sized arteries was found, in which both acute and chronic lesions were present. It's considered spontaneously occurred since the clinical pathology results indicate the onset of inflammatory process was before dosing phase. Besides polyarteritis, extracellular pale eosinophilic amorphous material was observed on H&E sections of spleen, lymph node, stomach, small and large intestine, adrenal gland, kidney, and liver. The material was Congo red positive, and has strong red signal under the fluorescent microscope, as reported in the literature. Based on the results above, this lesion was diagnosed as amyloidosis.

[Discussion] Secondary amyloidosis has been reported to be associated with chronic inflammatory diseases, including polyarteritis in beagles. In this case, the systemic amyloidosis was suspected to be related to spontaneous polyarteritis.

P-77*

技術紹介：FFPE 試料の質量分析に基づく動物アミロイド前駆蛋白質の同定

○岩出 進、村上 智亮

東京農工大学 農学府 獣医毒性学研究室

【背景と目的】アミロイドーシスは多様な動物種で発生がみられるが、それらのアミロイド前駆タンパク質は正確に認知されていない。近年、免疫染色で同定困難なアミロイドーシスが動物でしばしば見ついている。我々はそれらの病態理解を目的に、質量分析によるアミロイド前駆蛋白質の同定を実施してきた。

【材料と方法】アミロイド沈着のみられたラットの乳腺腫瘍、イヌの毛芽腫及び乳腺腫瘍、猫の形質細胞腫のFFPE 試料を用いた。10 μ m切片をコンゴレッド染色し、レーザーマイクロダイセクション、もしくは実体顕微鏡観察下で30G針を用いてアミロイド沈着領域を回収し、可溶化・トリプシン消化後、LC/MS/MSを実施した。Mascot Serverを用いてMS/MSデータを解析し、アミロイド沈着物中の構成蛋白質を解析した。

【結果】質量分析に基づき、ラットの乳腺腫瘍、イヌの毛芽腫および乳腺腫瘍、ネコの形質細胞腫からアミロイド前駆蛋白質としてLPS-binding protein, Keratin 5, α -S1 casein, λ light chainがそれぞれ高いレベルで検出された。いずれの解析においてもApolipoprotein A-IVやApolipoprotein E, Clusterin等のアミロイド共役蛋白質が同時に検出された。検出されたペプチドの解析により、アミロイド前駆蛋白質における非トリプシン性消化部位や翻訳後修飾が検証可能であった。

【結論】質量分析を用いることにより、免疫組織化学では同定困難な動物のアミロイド前駆蛋白質の同定および蛋白質分解や翻訳後修飾といったアミロイド前駆蛋白質の変化の評価が可能である。

P-78

げっ歯類一般毒性試験常用所見集及びげっ歯類発がん性試験常用所見集 – JSTP 国際用語委員会による Common Finding List の公表

○佐藤 順子¹⁾、藤原 利久²⁾、飯田 麻里³⁾、小川 久美子⁴⁾、甲斐 清徳⁵⁾、柿本 恒知⁶⁾、神鳥 仁志⁷⁾、仲辻 俊二⁸⁾、畠山 洋文⁹⁾、岩田 聖¹⁰⁾

¹⁾LSIM 安全科学研究所、²⁾新日本科学、³⁾University of Wisconsin-Madison、⁴⁾国立医薬品食品衛生研究所、⁵⁾第一三共、

⁶⁾ボゾリサーチセンター、⁷⁾Axcellead Drug Discovery Partners、⁸⁾Altasciences Preclinical Seattle、⁹⁾イナリサーチ、

¹⁰⁾ルナパス毒性病理研究所

毒性病理組織所見の世界的標準として使用されている用語集としては、STPのINHANDやFDAの医薬品申請時のSEND (Controlled Terminology)があるが、両者には一致していない部分もあり、継続的な追加・改善が行われている。現在、JSTPメンバーが所属する研究機関で通常使用される所見用語については、INHANDやSEND用語に従って記載しているものの、施設間やパソロジスト間で不統一がみられる。そこで、JSTP国際用語委員会では、INHAND・SEND・新毒性病理組織学の用語を基にして、JSTP会員からも意見を募集し、通常の毒性試験で使用する頻度の高い用語を常用所見リスト(Common Finding List)として以下のようにまとめた。1) 常用所見はFinding(所見)とModifier(修飾語)に分けて記載した。2) Finding(所見)はSEND・INHAND共通用語は紫、SEND用語は緑、INHAND用語は黄色、新毒性病理組織学及び委員会提案用語は黒色で記載した。この色分けは、SEND用語への変換や所見の選択の際に役立つと委員会では考えている。3) Modifier(修飾語)はよく使われる部位名や形容詞の代表例を挙げている。国際用語委員会では、この常用所見リストを学会Webサイトに掲載しJSTP会員に広く利用してもらいたいと考えている。今後も国際用語委員会では、INHANDやSENDの改定内容及び会員の意見を反映させながらリストをアップデートしていきたい。

P-79

SEND知識を備えたパソロジストの育成

○畠山 洋文¹⁾、植松 敦史¹⁾、飯野 好美¹⁾、堀川 真一¹⁾、藤原 淳¹⁾、安齋 享征²⁾、岩田 聖³⁾

¹⁾ (株) イナリサーチ、²⁾ 昭和大学 医学部、³⁾ ルナパス毒性病理研究所

米国FDAへのSEND (Standard for Exchange of Nonclinical Data) フォーマットによる非臨床試験の電子データ提出の義務化が2016年に開始されて以降、各施設でSEND対応を重ねている。この間にSENDIG (SEND Implementation Guide) が、v3.0からv3.1にバージョンアップし、病理組織所見の入力方法が規制化されSENDデータセット作成におけるパソロジストの対応業務が増加した。具体的には、SENDを意識した自施設の病理組織所見用語集(Common Finding Lists)の作成、維持、見直しに始まり、病理組織所見のSENDデータセットへの格納支援(所見の振分け)、SEND Controlled Terminologyに集録されている用語への病理基礎所見のマッピングなどが挙げられる。しかし、パソロジストが病理専門分野の日常業務と並行してSENDの理解を深めることは容易なことではなく、施設内でSENDデータセットを作成できる人を増やすことに苦勞している施設が多いと想像される。このような状況から、イナリサーチでは実際のSENDデータパッケージ作成におけるパソロジストの役割を改めて整理すると共に、新任パソロジストが把握すべきSENDの知識と具体的な対応方法の検討を行った。本発表では、病理組織所見のSEND化事例を紹介すると共に、新任パソロジストが習得すべきSENDのポイントについてまとめて発表する。

P-80

INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions – New Mission – 2023

○Shim-mo Hayashi^{1,2)}, Ute Bach³⁾, Alys E Bradley⁴⁾, Mark Cesta⁵⁾, Dawn Goodman⁶⁾, Takanori Harada⁷⁾, Matt Jacobsen⁸⁾, Charlotte Keenan⁹⁾, Rupert Kellner¹⁰⁾, Beth Mahler⁵⁾, Thomas Nolte¹¹⁾, Susanne Rittinghausen¹⁰⁾, Junko Sato¹²⁾, John Vahle¹³⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹⁴⁾

¹⁾National Institute of Health Sciences, ²⁾Tokyo University of Agriculture and Technology, ³⁾Bayer, ⁴⁾Charles River,

⁵⁾National Institute of Environmental Health Sciences, ⁶⁾Independent Consultant, ⁷⁾The Institute of Environmental Toxicology,

⁸⁾Astra Zeneca, ⁹⁾CM Keenan ToxPath Consulting, ¹⁰⁾Fraunhofer ITEM, ¹¹⁾Boehringer Ingelheim, ¹²⁾LSI Medience, ¹³⁾Eli Lilly,

¹⁴⁾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 or Non-rodent Working Groups respectively, drawing upon experts from North America, Europe and Japan. INHAND guides offer terminology, diagnostic criteria, differential diagnoses and guidelines for recording lesions in toxicity and carcinogenicity studies. The guides provide representative photo-micrographs of morphologic changes, information regarding pathogenesis, and key references. INHAND GESC representatives attend meetings with representatives of FDA Center for Drug Evaluation and Research, Clinical Data Interchange Standards Consortium, and National Cancer Institute Enterprise Vocabulary Services to assist with incorporating INHAND terminology as preferred terminology for SEND (Standard for Exchange of Nonclinical Data) submissions to the FDA. Interest in INHAND nomenclature, based on input from industry and government scientists, is encouraging wide acceptance of this nomenclature.

P-81

Analysis for the death cause of BALB/c mice in a kinase inhibitor tolerability study

○Xueyan Pu

Toxicology & Pathology Department, Roche R&D Center (China) Ltd.

[Background] Tolerability study is to explore the maximally tolerable dosage of a new drug, and provide the rational doses for toxicity study. For the unscheduled sacrifice in the study, differential diagnosis for death cause is important to determine the safe range of dosage.

[Aim] To identify the death cause of Kinase inhibitor-treated BALB/c mice in a tolerability study.

[Materials and Methods] Eighteen female BALB/c mice were divided randomly into vehicle, 20 and 60 mg/kg Kinase inhibitor groups, with six females each group, dosed by oral gavage, once daily for 5 days. Hematology, clinical chemistry, histology were analyzed.

[Results] All mice in control and 20 mg/kg groups survived until scheduled sacrifices were performed, and there were no changes in hematology, clinical chemistry, and histology. However, one mouse (#1) was dead, and another one (#2) moribund in 60 mg/kg Kinase inhibitor group on day 4. There was pleural effusion found in mouse #1, and severe hypoactivity, hunched posture, piloerection, labored respiration and distended abdomen presented in mouse #2.

Histologically, mouse #1 displayed acute inflammation with plant cells in the loose connective tissue between trachea and esophagus, acute pleuritis, silk-like fibrin covered on mandibular lymph node cortex. Mouse #2 showed many plant materials, whose cells contained red granules, were mixed with mucus and exfoliated epithelium in esophagus. In addition, there were silk-like bacteria in colon. No changes were showed in lymphoid organs.

[Conclusions] It is not the Kinase inhibitor but the foreign plant materials that results in the death and unscheduled sacrifice of the mice, indicating differential diagnosis should be carefully achieved in a tolerability test.

The 39th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Table of Contents

General Information	106
Greetings	107
Access to the Site	108
Floor Plan	109
To the Participants	111
To the Chairpersons	115
To the Presenters	116
Timetable	119
Program	
Special Lecture	121
Keynote Lecture	121
Symposium	122
Panel Discussion 1	122
Panel Discussion 2	123
Young Researchers Workshop 1	123
Young Researchers Workshop 2	124
IATP Maronpot Guest Lecture	124
Poster Presentation	125
Abstracts	
Special Lecture	139
Keynote Lecture	141
Symposium	143
Panel Discussion 1	147
Panel Discussion 2	155
Young Researchers Workshop 1	156
Young Researchers Workshop 2	157
IATP Maronpot Guest Lecture	159
Poster Presentation	163
Authors' Index	205

The 39th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Date	January 25 (Wed) and 26 (Thu), 2023
Venue	Tower Hall Funabori 4-1-1 Funabori, Edogawa-ku, Tokyo 134-0091, Japan
Theme	The Challenge of Toxicologic Pathology: Inheritance of Tradition and Innovation for the Next Generation
President	Makoto Shibutani (Professor, Laboratory of Veterinary Pathology, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture and Technology)

Program Committee

Chair	Satoshi Furukawa (Nissan Chemical Corporation)
Members	Toshio Imai (National Cancer Center) Masako Imaoka (Daiichi Sankyo Co., Ltd.) Kiyokazu Ozaki (Setsunan University) Shugo Suzuki (Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine) Takeshi Toyoda (National Institute of Health Sciences) Aya Naiki (Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences) Shim-mo Hayashi (National Institute of Health Sciences) Toshihisa Fujiwara (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.) Saori Matsuo (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.) Toshinori Yoshida (Tokyo University of Agriculture and Technology) Takeshi Watanabe (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.)

Office

[Congress Secretariat]

The 39th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Tokyo University of Agriculture and Technology

Laboratory of Veterinary Pathology and Laboratory of Veterinary Toxicology

3-5-8 Saiwai-cho, Fuchu-shi, Tokyo 183-8509, Japan

Director-General of the Secretariat: Tomoaki Murakami (Laboratory of Veterinary Toxicology)

Assistant of the Secretariat: Kumi Ueno (Laboratory of Veterinary Pathology)

TEL: 042-367-5771

E-mail: jstp2023@gmail.com

[Managing Secretariat]

Convention Assist Co., Ltd.

7-8-31 Nobitome, Niiza-shi, Saitama 352-0011, Japan

TEL : 048-400-2790

E-mail : jstp39@cfmeeting.com

<https://cfmeeting.com/jstp39/>



Greetings



Welcome Message

I am pleased to announce that I have been appointed as the President of the 39th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology.

The meeting will be held on January 25 (Wed.) and 26 (Thu.), 2023, in Tower Hall Funabori (Edogawa-ku, Tokyo) in a hybrid format that will allow participants to attend both on-site and online. In addition, the 35th Slide Conference and the Commentary Session of the latest JSTP Diplomate Examination will be held on Tuesday, January 24.

The theme of the conference is “The Challenge of Toxicologic Pathology: Inheritance of Tradition and Innovation for the Next Generation”. Toxicologic Pathology is the study of evaluating the risks of pharmaceuticals, pesticides, food-related substances, and environmental chemicals to humans by using morphological methods based on an academic system of accumulating scientific findings developed over many years. Toxicologic Pathology is also characterized by the ability to use various related techniques as needed to add precision to morphological assessments and to cut into toxicological mechanisms. The Japanese Society of Toxicologic Pathology was established for the evolution and development of Toxicologic Pathology, and has produced many important study findings and contributed both academically and socially. In recent years, Toxicologic Pathology has needed to develop not only the development of pathological evaluation methods for new modalities, but also in new areas such as the elucidation of toxicological mechanisms incorporating imaging and spatial gene expression analysis techniques, and the challenge of improving human extrapolation using Genome Editing Technology. By setting the above theme, this scientific meeting will introduce new technologies that are expected to play a role in the future of Toxicologic Pathology and evolving risk assessment based on the tradition, along with efforts related to the inheritance of the tradition of Toxicologic Pathology that has been cultivated over the years. We also aim to contribute to the development of a creative academic field.

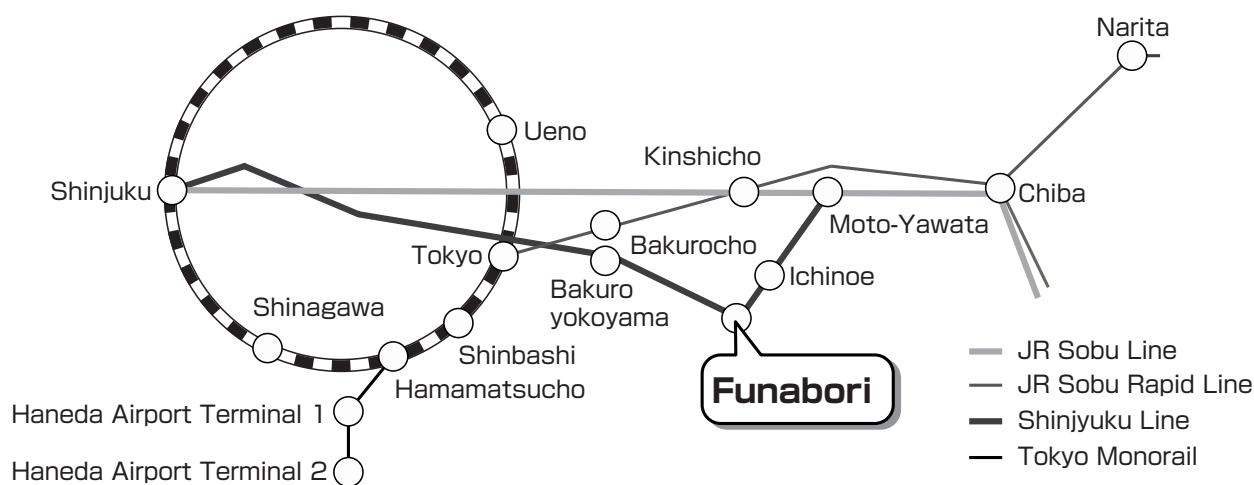
We hope this meeting will allow our members to actively present the results of their daily research and engage in a lively exchange of ideas and opinions. We look forward to your active participation.

Makoto Shibutani, D.V.M., Ph.D.

Annual Meeting President

The 39th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology
(Professor, Laboratory of Veterinary Pathology, Graduate School of Agriculture,
Tokyo University of Agriculture and Technology)

Access to the Site



By Train

[From Shinjuku Station]

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

[From Tokyo Station]

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

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

By Limousine Bus from the Airports

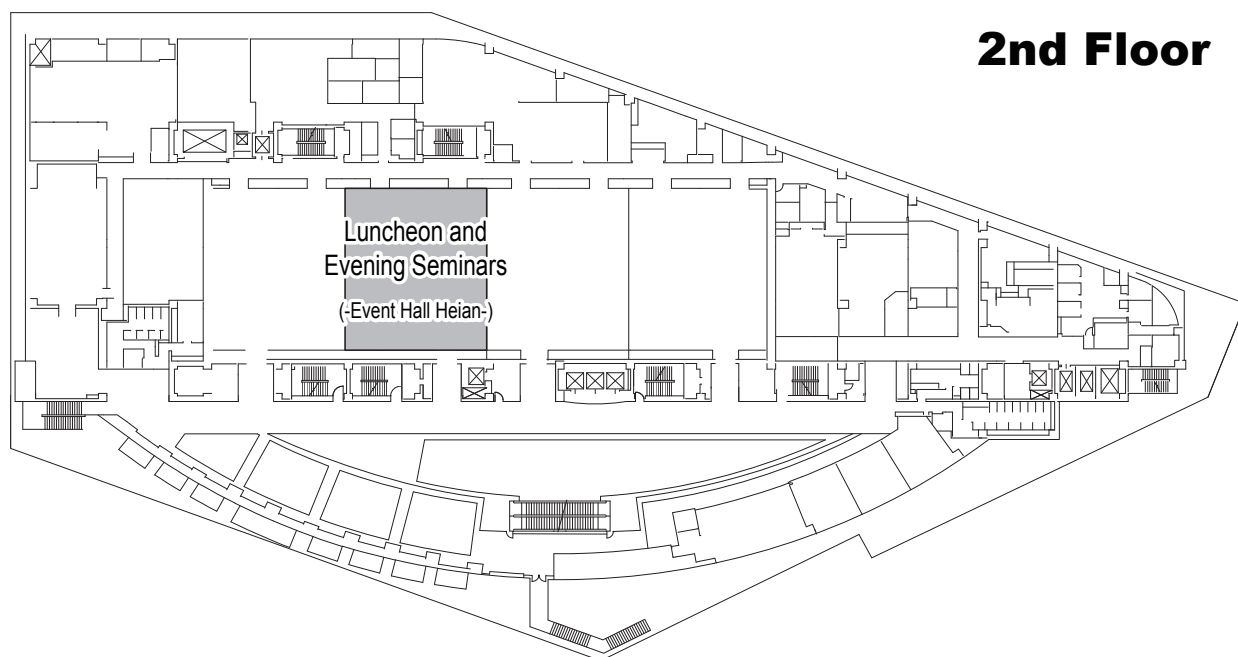
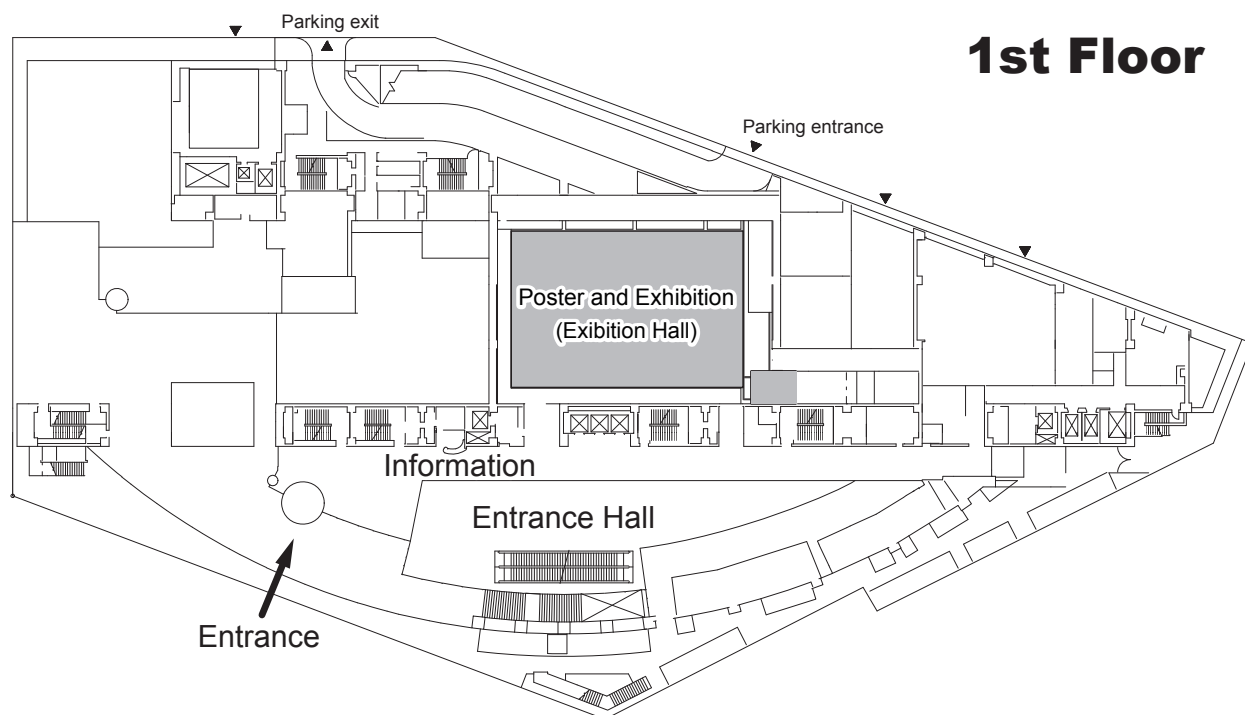
[From Haneda Airport (HND)]

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

[From Narita Airport (NRT)]

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

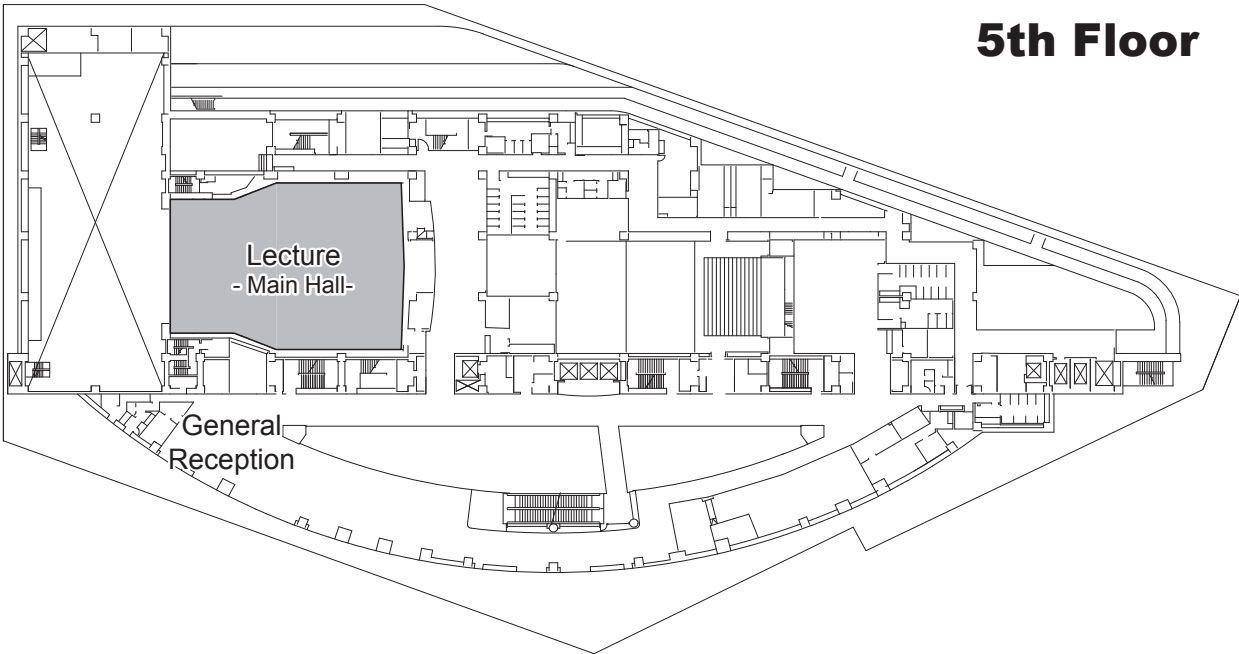
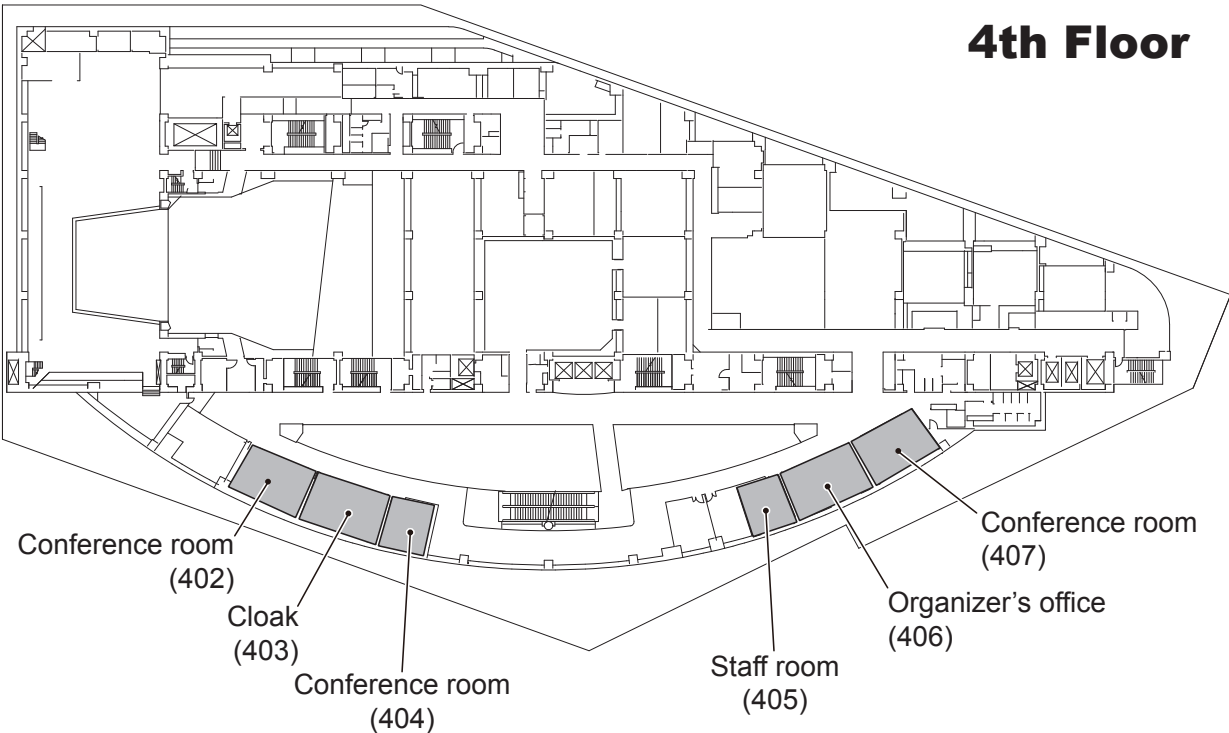
Floor Plan





Floor Plan







To the Participants



Holding method

In consideration of the pandemic situation of COVID-19, this conference will be held in a hybrid format. We would like to ask for your understanding and cooperation in the following format for lectures and poster presentations.

Lecture: On-site and live-streaming using Zoom

Lecture sessions will be held on-site and streamed live via Zoom webinar.

Please come to the venue or join us remotely via Zoom.

Poster Presentations: On-site and on-demand using LINC Biz.

Q&A will be available via LINC Biz message function (chat).

Please come to the venue or join us remotely using Zoom.

Countermeasures against the COVID-19

At the venue, we will limit the number of participants entering the room, ventilate the room, set up disinfectant ethanol solution, ensure the distance between participants, and disinfect microphones.

On-site participants are requested to take good care of their physical condition, wear masks, and take social distancing.

At the entrance to the venue, you will be asked to take your body temperature; if a temperature of 37.5°C or higher is detected, you may be asked to refrain from entering the venue.

For participants who will be visiting on-site

1. General Reception will be open from 9:00 to 17:50 on Jan. 25 (Wed) and from 8:45 am to 15:00 on Jan. 26 (Thu), and it is located on the 5th floor of the Tower Hall.
2. Overseas participants who applied early registration are required to visit the Registration Counter, 5th floor of the Tower Hall with the confirmation sheet which has been sent by e-mail. We accept only cash, no credit card accepted. Also ticket at the door is available.
3. For on-site registered participants, please fill out the on-site registration form and make the payment for Registration fees at the on-site registration desk, and wear provided name cards throughout the congress. Students must present their student IDs.

◆ General Member : 12,000 yen

◆ Distinguished Member : 6,000 yen

◆ Student Member : 6,000 yen

◆ Supporting Society Member : 13,200 yen

◆ Non-Member : 18,500 yen

*Included abstract book fees (5,000 yen)

4. The abstract book will be mailed to the members in advance, so please bring it on the day.
Extra copies of the abstract book will be available at 2,000 yen for General Members, Distinguished Members, Student Members, Supporting Society Members, and at 5,000 yen for Non-Members per issue.

5. For questions and discussions, please follow the chairman's instructions and state your name and affiliation first by using the provided microphone.
6. Smokings are not allowed inside the venue.
7. Please turn off your cell phones or set them to be silent mode inside the venue.
8. Free Wi-Fi service will be available on the 1st floor, Poster/Commercial exhibition hall.
9. Lunch boxes will be provided during luncheon seminars. You can also use restaurants in the vicinity of the venue.
10. Cloakroom
Place: 403, the 4th floor of Tower Hall
Jan 25 (Wed) 9:00–17:50
Jan 26 (Thu) 8:45–15:00
11. The paging service will not be available in the venue. Please use the message board located at the General Reception, the 5th floor of Tower Hall.
12. Photography and video or sound recording will not be allowed in the venue.

For participants who will be attending lectures via live streaming (Zoom)

1. All lecture sessions, luncheon seminars, and an evening seminar will be held onsite and streamed live via Zoom webinar.
A manual showing the URL to join the Zoom webinar, how to participate, and how to answer questions will be sent from “Zoom <no-reply@zoom.us>” on or about January 19 (Thu) via e-mail with the following title, so please be sure to check your inbox.
“The 39th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology and the Annual Scientific Meeting on January 25 (Wed) _ URL information for participation in Zoom”
“The 39th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology and the Annual Scientific Meeting on January 26 (Thu) _ URL information for participation in Zoom”
If you have not received the e-mail by 12:00 p.m. on January 20 (Fri), please contact the registration desk (jstp39@cfmeeting.com).
2. For the Q&A session, please enter your questions in the Q&A section of Zoom. The adoption of questions and remarks will be left entirely up to the chairperson.
If there is no input to the Q&A, the chairperson will call for questions. If you wish to ask a question, please use the “raise your hand” function on Zoom.
Once the chairperson nominates you, the microphone will become available, so please speak directly into the microphone.
3. As mentioned in the manual, please update your Zoom application to the latest version.
4. Please be aware that the remote communication may become unstable depending on your internet connection and equipment, and this may cause problems with the video images, etc.

General Assembly

Members

We appreciate your attendance at this important meeting to approve the business report and financial statements, and honorary and distinguished members.

In order to attend the General Meeting, you must be registered to attend the Annual Meeting. Please note that attendance will be confirmed for all Council members.

Hideki Wanibuchi, President, the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Place: Main Hall, the 5th floor of Tower Hall

Date and Time: January 26 (Thu), 2023, 16:00–17:30

Agenda: Business report and financial statements in 2022

Business plan and budget in 2023

Recommendation of Honorary Members and Distinguished Members

Election of the President for the 2025 Annual Meeting

Luncheon Seminar and Evening Seminar

[Luncheon Seminar L1]

Date and Time: Jan. 25 (Wed) 12:00-12:50

Title: To Boldly Go Where No Person Has Gone Before: Pathology Innovation Using the Digital Microscope and Artificial Intelligence

Speaker: Colin Doolan (Deciphex)

Chairperson: Masamichi Kaminishi (Charles River)

Co-Sponsor: Charles River

[Luncheon Seminar L2]

Date and Time: Jan. 26 (Thu) 12:00-12:50

Title: Application of Normal Tissue-derived Organoids to Toxicological Studies

Speaker: Toshio Imai (National Cancer Center Japan)

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

Co-Sponsor: Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

[Evening Seminar E1]

Date and Time: Jan. 25 (Wed) 18:00-19:00

Title: A Variety of Experimental Models and Specialized CROs in the World

– A pathologist should be aware of –

Speaker: Speakers from 4 countries in the world

Chairperson: Takayuki Anzai (Showa University School of Medicine)

Co-Sponsor: LunaPath Laboratory of Toxicologic Pathology / Japan SLC, Inc.

Poster Presentations

1. Poster presentations of general abstracts will be posted on-site and webcast on-demand using LINC Biz.

Questions and answers will be accepted via the LINC Biz message function (chat).

The following schedule will be used to register and publish poster presentation data, and to register questions and answers.

Jan 25 (Wed): Poster presentation data will be available, and registration for questions and answers will open.

Jan 25 (Wed) - 26 (Thu): Posters on site

Jan 30 (Mon): End of questions

Feb 3 (Fri): End of answers

Feb 6 (Mon): End of webcast

2. The URL to participate in LINC Biz will be sent from “LINC Biz Account Service” around the evening of January 24 (Tue) by e-mail titled “Notice of Invitation to the 39th Annual Meeting and Conference of the Japanese Society of Toxicologic Pathology” .

You must register an account with LINC Biz to attend the meeting. Please refer to the manual on registering an account, participating in the poster session, and submitting questions, which will be posted on the website by January 24 (Tue).

3. Downloading and screenshotting materials are prohibited.



To the Chairpersons



To Chairpersons who will be attending on-site

1. Please come to the Chairperson/Speaker registration desk on the 5th floor at least 20 min prior to the start of your session.
2. Please be seated at the next Chairperson's seat 10 min prior to the start of your session.
3. Q&A sessions will be held at the on-site venue using the Q&A microphone at the venue, and for Zoom participants, using the Q&A function. Please use the Chairperson's PC at the venue to respond to questions.
4. Please cooperate so that all sessions, including lectures and Q&A, will be completed within the time allotted.

To the Presenters

In Regards to COI

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

Sample1

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

Sample2

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

To Presenters of lectures who will be speaking on site

1. Data and PCs
Please bring your USB memory sticks in 30 min. advance at the latest to the PC center (5th floor of the Tower Hall). For PC users, please reconfirm your presentation data at the PC center, and bring your PC to the PC operator ahead on the left side of the venue at least 15 min. before your session.
2. Available PC equipments for presenters are PC projectors ONLY.
3. When the prior presenter starts his/her presentation, please sit in the next-presenter seat.
4. Slide size of 16:9 is recommended.

[Windows]

- 1) Please bring your USB memory stick or your own PC. (It is recommended to bring personal USB memory sticks or PCs to avoid any troubles that may be caused by differences in the user environment.)
- 2) Windows 10 based PCs with Microsoft Power Point 2016, 2019 and 2021 are available.
- 3) Please do not store any other data other than your presentation in your USB memory stick.
- 4) An irrelevant data will be deleted completely by the congress secretariat.

[Macintosh]

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

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

- 1) Monitor output with a HDMI is required.
- 2) Please make sure to bring the power cable.
- 3) Please bring an extra copy of your data in case of any unexpected media problems.
- 4) Please bring your PC with you when you finish your presentation.

To Chairpersons and Presenters who will be speaking remotely

1. The URL to participate in the Zoom webinar will be sent from “Zoom <no-reply@zoom.us>” on or about Jan 19 (Thu) as a manual showing how to participate and answer questions, so please be sure to confirm that you have received this e-mail with the following title.
“URL information for participation in the 39th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology and the Annual Scientific Meeting_Zoom on Jan 25 (Wed).”
“URL information for participation in the 39th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology and the Annual Scientific Meeting_Zoom on Jan 26 (Thu).”
If you have not received the e-mail by 12:00 on Jan 20 (Fri), please contact the registration desk (jstp39@cfmeeting.com).
2. Questions and answers will be posted by participants using the microphone at the venue and chat on Zoom. Chairpersons should adopt the question.
3. On January 17 (Tue) at 4:00 p.m., the Chairpersons and Presenters of the lectures will be briefed on how to proceed on the day based on the manual. We will have a rehearsal of the presentations and Q&A session with screen sharing.
We will send an invitation e-mail for the “Chairperson Presenter Briefing and Rehearsal” on January 11 (Wed), and we look forward to your participation. The invitation e-mail will also include the manuals for Chairpersons and Presenters.
4. Please prepare a PC with a camera and microphone connected for use with Zoom.
5. As mentioned in the manual, please update your Zoom application to the latest version.
6. Depending on your Internet connection and equipment conditions, remote communication may become unstable, which may cause problems with the video images, etc. Please pay attention to the connection conditions.

To Poster Presenters (General Abstracts)

1. Posters for general abstracts will be displayed on-site and webcast on demand using LINC Biz.
Questions and answers will be accepted via the LINC Biz message (chat) and delivered on-demand via LINC Biz.
The following schedule will be used to register and publish poster presentation data, and to register questions and answers.
Jan 6 (Fri) - 13 (Fri): Poster presentation data submission
Jan 25 (Wed): Poster presentation data will be made public, and registration for questions and answers will begin.
Jan 25 (Wed) - 26 (Thu): Posters on site
Jan 30 (Mon): End of questions

Feb 3 (Fri): End of answers

Feb 6 (Mon): End of webcast

2. Preparation of Poster Presentation Data

(1) Poster size should be 140 cm (H) x 70 cm (W).

(2) Presentation numbers should be placed in the upper left corner of the poster (15 x 15 cm), and the title of the presentation, presenter's name, and affiliation should be written to the right of the presentation number.

(3) Posters must be prepared in English. If you have submitted abstract in both Japanese and English versions, please write both Japanese and English names in the "Abstract title, Presenter's Name, and Affiliation" section. The "Contents of Presentation" should be written in English for all of the text, tables and figures.

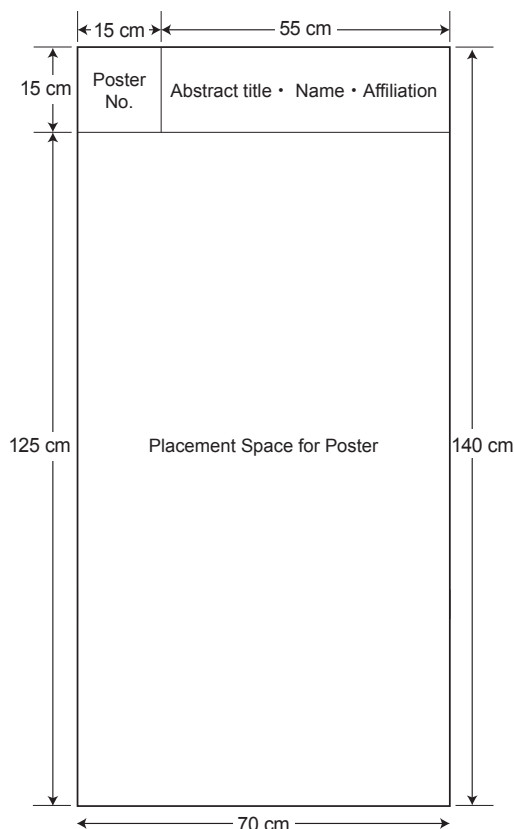
(4) Presentation data for LINC Biz registration should be saved in jpg format.

*JPG images should be within 6048 x 4032 pixel resolution and 100 MB in size. Please be careful when using Adobe software such as Illustrator.

*A poster-sized PowerPoint template of 140 cm (H) x 70 cm (W) is available. If you need it, please download and use it.

https://cfmeeting.com/jstp39/file/template_140_70.pptx

When saving a PowerPoint file, select "JPG File Exchange Format" under "File Type".



3. The URL for submitting your presentation data will be sent via e-mail titled "Submission of Presentation Data for the 39th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology" around 10:00 on Jan 6 (Fri), 2023.
4. "Account Registration" is required to participate in LINC Biz. A manual on operating the system and asking questions will be posted on the website by Jan 24 (Tue), so please check back.
5. On-site poster posting and removal times are as follows
 Posting time: Jan 25 (Wed) 9:00-9:30
 Removal time: Jan 26 (Thu) 15:00-15:50
 *If you cannot visit the site, the secretariat can print and display posters for you, for a fee, using the poster print data provided in advance. Please contact the Secretariat (jstp39@cfmeeting.com) by Jan 13 (Fri) if you wish to do so.
6. From Jan 25 (Wed) to Jan 30 (Mon), questions and messages will be posted by participants, so please respond as promptly as possible. The final deadline for registration of responses will be Feb 3 (Fri).
7. The webcast will be closed on Feb 6 (Mon). Submitted poster presentation data, questions, and answers will be deleted.

Timetable

	Jan. 24 (Tue)	Jan. 25 (Wed)	
	Lectures (5F Main Hall)	Lectures/Oral Presentations (5F Main Hall)	Poster Presentation and Commercial Exhibition (1F Exhibition Hall)
8:45			Luncheon and Evening Seminars (2F Heian)
9:00		Reception Starts 9:00 –	Poster Installation 9:00 –
10:00		Opening Remarks 9:45 –	
11:00		Symposium 9:50 – 11:50	
12:00			Luncheon Seminar 1 12:00 – 12:50
13:00		Special Lecture 1 13:00 – 14:00	
14:00	The 35th Slide Conference 12:00 – 17:00	Keynote Lecture 1 14:10 – 15:10	Poster (General Abstract) Viewing/Commercial Exhibition 9:30 – 19:00 (Posters will also be available on the WEB from January 25 to February 6)
15:00			
16:00		Panel Discussion 1 15:20 – 16:40	
17:00		IATP Maronpot Guest Lecture 16:50 – 17:50	
18:00	Explanation of Examination Questions 17:30 – 18:30		Evening Seminar 18:00 – 19:00
19:00			
20:00			



Timetable



Jan. 26 (Thu)			
	Lectures/Oral Presentations (5F Main Hall)	Poster Presentation and Commercial Exhibition (1F Exhibition Hall)	Luncheon and Evening Seminars (2F Heian)
8:45	Reception Starts 8:45 –		
9:00	Young Researchers Workshop 1 9:00 – 10:00	Poster (General Abstract) Viewing/Commercial Exhibition 9:00 – 15:00 (Posters will also be available on the WEB from January 25 to February 6)	
10:00			
11:00	Panel Discussion 2 10 : 10 – 11:50		
12:00			Luncheon Seminar 2 12:00 – 12:50
13:00	Special Lecture 2 13:00 – 14:00		
14:00	Keynote Lecture 2 14:10 – 14:40	Poster Removal 15:00 – 15:50	
15:00	Young Researchers Workshop 2 14:50 – 15:50		
16:00	General Meeting of Members, Awards Ceremony, and Closing Remarks 16:00 – 17:30		
17:00			
18:00			
19:00			
20:00			

Program

Special Lecture 1

Day 1, January 25, Wednesday 13:00 - 14:00

Lectures/Oral Presentations (5F Main Hall)

Chair: Takeshi Toyoda (National Institute of Health Sciences)

SL-1 Organoid medicine for human toxicology

○Takanori Takebe^{1,2,3,4)}

¹⁾Institute of Research, Tokyo Medical and Dental University,

²⁾Communication Design Center, Yokohama City University,

³⁾Commercial Innovation, Center for Stem Cell and Organoid Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center,

⁴⁾Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and Division of Developmental Biology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center

Special Lecture 2

Day 2, January 26, Thursday

13:00 - 14:00

Lectures/Oral Presentations (5F Main Hall)

Chair: Makoto Shibutani (Tokyo University of Agriculture and Technology)

SL-2 Whole-body/organ imaging with single-cell resolution by CUBIC

○Hiroki Ueda^{1,2)}

¹⁾Systems Pharmacology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo,

²⁾Laboratory for Synthetic Biology, Center for Biosystems Dynamics Research, RIKEN

Keynote Lecture 1

Day 1, January 25, Wednesday 14:10 - 15:10

Lectures/Oral Presentations (5F Main Hall)

Chair: Toshinori Yoshida (Tokyo University of Agriculture and Technology)

KL-1 Inheritance of toxicologic pathology: its academic significance and key knowledge

○Jyoji Yamate

Emeritus Professor, Osaka Prefecture University

Keynote Lecture 2

Day 2, January 26, Thursday

14:10 - 14:40

Lectures/Oral Presentations (5F Main Hall)

Chair: Satoshi Furukawa (Nissan Chemical Corporation)

KL-2 Fundamental approach for setting permitted daily exposure (PDE)

○Akihiko Hirose

Chemicals Evaluation and Research Institute

Symposium

Day 1, January 25, Wednesday 9:50 - 11:50

Lectures/Oral Presentations (5F Main Hall)

Chair: Toshio Imai (National Cancer Center Research Institute)

Takeshi Watanabe (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.)

New Approaches to Interpretation of Pathological Findings

S-1 Spatial transcriptomics based on microstructure

○ Mizuki Honda

Graduate School of Medicine, Kyoto University

S-2 Utilization of biomarker for neurotoxicity assessment

○ Tomoya Sano

Drug Safety Research and Evaluation, Takeda Pharmaceutical Company Limited

S-3 In-resin CLEM for correlation analysis of large areas of cells and tissues

○ Isei Tanida, Takahito Sanada, Shun Mitsui, Junji Yamaguchi, Chigure Suzuki, Yasuo Uchiyama

Juntendo University Graduate School of Medicine

S-4 Visualization of multivalent histone modifications in a single cell by iChmo

○ Naoko Hattori, Yu-Yu Liu, Toshikazu Ushijima

Department of Epigenomics, Institute for Advanced Life Sciences, Hoshi University

Panel Discussion 1

Day 1, January 25, Wednesday 15:20 - 16:40

Lectures/Oral Presentations (5F Main Hall)

Chair: Kiyokazu Ozaki (Setsunan University)

Toshihisa Fujiwara (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)

Training of Specialists on Toxicologic Pathology

PD1-1 Training of toxicological pathologists in pharmaceutical companies. Report #1

○ Etsuko Ohta

Global Drug Safety, Eisai Co., Ltd.

PD1-2 Training of toxicological pathologists in pharmaceutical companies. Report #2

○ Tomo Sasaki

Maruho Co., Ltd.

PD1-3 Training of toxicologic pathologists in contract research organizations (CROs)

○ Kinji Kobayashi

Pathology Department, Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

PD1-4 Training on toxicologic pathology in veterinary schools

○ Mitsuru Kuwamura

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

PD1-5 Utilization of educational opportunities sponsored by the Japanese Society of Toxicologic Pathology

○Hisashi Anayama^{1,2)}

¹⁾Drug Safety Research and Evaluation, Research, Takeda Pharmaceutical Company Limited,

²⁾Education Committee of JSTP

PD1-6 Information and utilization of histopathological discussion meetings on experimental animal specimen in Japan

○Toshihisa Fujiwara

Pathology Department, Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

PD1-7 The level required by the JSTP's certification system for toxicologic pathology

○Katsuhiko Yoshizawa^{1,2)}

¹⁾Department of Innovative Food Sciences, School of Sciences and Nutrition, Mukogawa Women's University,

²⁾Board Certification Committee of JSTP

Panel Discussion 2

Day 2, January 26, Thursday 10:10 - 11:50

Lectures/Oral Presentations (5F Main Hall)

Chair: Masako Imaoka (Daiichi Sankyo Co., Ltd.)

Saori Matsuo (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)

Adverse/non-adverse Case Studies (Practice on Toxicity Assessment)

PD2 Adverse/non-adverse case studies (practice of toxicity assessment)

○Masako Imaoka¹⁾, Saori Matsuo²⁾

¹⁾Medicinal Safety Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd, ²⁾Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Young Researchers Workshop 1

Day 2, January 26, Thursday 9:00 - 10:00

Lectures/Oral Presentations (5F Main Hall)

Chair: Shugo Suzuki (Osaka Metropolitan University)

Tomoaki Murakami (Tokyo University of Agriculture and Technology)

W-1* Pulmonary dust foci as rat pneumoconiosis lesion induced by titanium dioxide nanoparticles in 13-week inhalation study

○Shotaro Yamano, Kenji Takanobu, Hideki Seno, Yumi Umeda

Japan Bioassay Research Center

W-2* The role of DPYD inhibitory effect of Luteolin in pancreatic cancer and its effects in combination with 5-FU

○Hiroyuki Kato, Aya Naiki-Ito, Masayuki Komura, Satoru Takahashi

Dep. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., Grad Sch Med Sci

W-3* Possible involvement of chromoanagenesis in mechanisms of acetamide-induced hepatocarcinogenesis in rats

○ Norifumi Takimoto^{1,2)}, Yuji Ishii¹⁾, Kenji Nakamura^{1,2)}, Moeka Namiki¹⁾, Shinji Takasu¹⁾, Tatsuya Mitsumoto^{1,3)}, Makoto Shibutani²⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

³⁾Faculty of Animal Health Technology, Yamazaki University of Animal Health Technology

Young Researchers Workshop 2

Day 2, January 26, Thursday 14:50 - 15:50

Lectures/Oral Presentations (5F Main Hall)

Chair: Aya Naiki (Nagoya City University)

Takeshi Izawa (Osaka Metropolitan University)

W-4* Early detection of genotoxic hepatocarcinogens using γH2AX and Ki-67: an automated machine learning approach

○ Ayano Michiba¹⁾, Min Gi²⁾, Eiko Sakurai¹⁾, Atsushi Teramoto³⁾, Yuka Kiriya^{1,4)}, Seiji Yamada¹⁾, Hideki Wanibuchi⁵⁾, Tetsuya Tsukamoto¹⁾

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Graduate School of Medicine, Fujita Medical University,

²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University,

³⁾Graduate School of Health Sciences, Fujita Medical University,

⁴⁾Department of Pathology, Narita Memorial Hospital,

⁵⁾Department of Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University

W-5* Aberrant DNA methylation in dimethylarsinic acid-induced rat bladder carcinogenesis

○ Tomoki Yamamoto¹⁾, Min Gi²⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Masaki Fujioka¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Kana Shibano¹⁾, Kazuki Shimizu¹⁾, Anna Kakehashi¹⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾

¹⁾Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University, Graduate School of Medicine,

²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University, Graduate School of Medicine

W-6* Toxicities of various arsenicals on immortalized normal human bladder epithelial cells

○ Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Tohru Kiyono³⁾, Shugo Suzuki²⁾, Kana Shibano²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Pharapirom Aroonrat²⁾, Anna Kakehashi²⁾, Masaki Fujioka²⁾, Hideki Wanibuchi²⁾

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

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

³⁾Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center Japan

IATP Maronpot Guest Lecture

Day 1, January 25, Wednesday 16:50 - 17:50

Lectures/Oral Presentations (5F Main Hall)

Chair: Shim-mo Hayashi (National Institute of Health Sciences)

IATP The challenge of toxicologic pathology: inheritance of tradition and innovation for the next generation

○ Sabine Francke

Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN), U.S. Food and Drug Administration (FDA)

Poster Presentation 1

Neural and Sensory

P-01* Pathology in injured axons induced by glycans

○Tomoya Ozaki^{1,2)}, Kazuma Sakamoto^{2,3)}, Yuji Suzuki²⁾, Kenji Kadomatsu^{2,3)}, Masumi Suzui¹⁾

¹⁾Department of Neurotoxicology, Institute of Brain Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences and Medical School,

²⁾Department of Molecular Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine,

³⁾Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Nagoya University

P-02* Evaluation of peripheral neurotoxicity in isoniazid-treated rats

○Akane Kashimura^{1,2)}, Satomi Nishikawa¹⁾, Yuhei Ozawa¹⁾, Yui Hibino¹⁾, Takashi Tateoka¹⁾, Katsuya Fujiki¹⁾, Mao Mizukawa¹⁾, Hironobu Nishina¹⁾, Tetsuya Sakairi¹⁾, Junichi Kamiie²⁾

¹⁾Safety Research Laboratories, Sohyaku. Innovative Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, School of Veterinary Medicine, Azabu University

P-03* Similar effects of brain development with glyphosate and glyphosate-based herbicide after developmental exposure in rats

○Ryota Ojio^{1,2)}, Hiromu Okano^{1,2)}, Kazumi Takashima^{1,2)}, Yasunori Takahashi^{1,2)}, Qian Tang^{1,2)}, Shunsuke Ozawa^{1,2)}, Xinyu Zou^{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

P-04 Drug induced lysosomal storage disease in Beagle dogs

○Rongrong Tan, Henglei Lu, Luoyi Huang, Shuyang Wang, Ziyue Cui, Shujing Wang, Jin Ren

Center for Drug Safety Evaluation and Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences

P-05* Quantitative image analysis of plantar skin in rat chemotherapy induced peripheral neuropathy model

○Aya Goto¹⁾, Rena Ishikawa¹⁾, Kota Nakajima¹⁾, Etsuko Ohta¹⁾, Takahiro Momma²⁾, Yuki Seki¹⁾

¹⁾Global Drug Safety, BA Core Function Unit, DHBL, Eisai Co., Ltd.,

²⁾Drug Safety & Animal Care Technology Unit, Tsukuba R&D Supporting Division, Sunplanet Co., Ltd.

P-06 Relationship between histopathological changes over time in an EAE model and the pharmacological effects of FTY720

○Chie Kato¹⁾, Kaori Nishihara¹⁾, Hiroki Ono¹⁾, Atsushi Takakura²⁾, Maiko Hoshino²⁾, Sohei Oyama²⁾, Shiori Kadoguchi³⁾, Runa Fukui³⁾, Yoshinobu Higuchi³⁾, Atsuhiko Kato¹⁾

¹⁾Translational Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

²⁾Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ³⁾Chugai Research Institute for Medical Science Inc.

P-07 A method evaluating brain morphology in a screening study of low thyroid hormone-related developmental neurotoxicity

○Keiko Ogata¹⁾, Kenta Minami¹⁾, Hidenori Suto¹⁾, Hiroyuki Asano¹⁾, Masahiko Kushida¹⁾, Keiko Maeda¹⁾, Akira Sato²⁾, Naofumi Takahashi²⁾, Hiroaki Aoyama²⁾, Tomoya Yamada¹⁾

¹⁾Sumitomo Chemical Company, Ltd., ²⁾The Institute of Environmental Toxicology

P-08 Spontaneous rupture of the lens in C57BL/6J mice

○Ayako Sayama, Shigehito Takeshita, Chiho Kazama, Tetsuya Ohsawa, Masako Imaoka,
Yoshimi Tsuchiya
Medicinal Safety Research Laboratory, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

P-09* Changes in synaptic plasticity-related signaling of the hippocampus in rats facilitating fear memory extinction by AGIQ

○Qian Tang^{1,2}, Rena Okada¹, Kazumi Takashima^{1,2}, Hiromu Okano^{1,2}, Xinyu Zou^{1,2},
Yasunori Takahashi^{1,2}, Ryota Ojio^{1,2}, Shunsuke Ozawa^{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,
³Global Scientific and Regulatory Affairs, San-Ei Gen F.F.I., Inc.

P-10* Histopathological findings of the nervous system in monkeys intrathecally dosed with an antisense oligonucleotide

○Sho Fujiwara, Tomomi Kakutani, Tomoaki Tochtani, Mami Kochi, Izumi Matsumoto,
Kenta Kadotsuji, Mitsumasa Kurita, Shigehiro Asano, Kazuhiro Chihara, Izuru Miyawaki
Drug Research Division, Sumitomo Pharma Co., Ltd.

P-11 A spontaneous malignant meningioma in a Sprague-Dawley rat

○Tiantian Cui¹, Minbo Hou¹, Wenyu Li¹, Xiaojian Wu¹, Yingying Zhang¹, Zhuang Qian¹,
Jianjun Lyu², Xijie Wang¹, Toko Ohira¹
¹Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

Poster Presentation 2

Respiratory

P-12 Fibrosis cocktail promote fibrosis in precision-cut lung slices, PCLS from the UIP phase of the iUIP mouse model

○Satoshi Kanazawa, Yoko Miura
Department of Neurodevelopmental Disorder Genetics, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

P-13* Gene expression of pro-inflammatory and tumorigenic cytokines in lung tumors induced by MWCNT in rats

○Nahida Sultana, Katsumi Fukamachi, Tomoya Ozaki, Hideaki Kurachi, Dipankar Chandra Roy,
Masumi Suzui
Department of Neurotoxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

P-14* Induction of lung tumors and mesotheliomas in rats exposed to MWCNT by a 2-year intermittent intratracheal instillations

○Ai Maeno¹, Motoki Hojo¹, Yoshimitsu Sakamoto¹, Katsuhiro Yuzawa¹, Akemichi Nagasawa¹,
Kyoko Hiramatsu¹, Aya Ohnuki¹, Ryota Inaba¹, Jin Suzuki¹, Satoshi Yokota², Yuhji Taquahashi²,
Norihiko Kobayashi², Akihiko Hirose^{2,3}, Akiko Inomata¹, Dai Nakae^{4,5}
¹Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, ²National Institute of Health Sciences,
³Chemicals Evaluation and Research Institute, ⁴Teikyo Heisei University,
⁵Tokyo University of Agriculture

P-15* The lung carcinogenicity of single-walled carbon nanotube in male Fischer 344 rats

○Asraful Nahar Sheema¹⁾, Aya Naiki-Ito¹⁾, Hiroyuki Kato¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hiroyuki Tsuda^{1,3)}, Satoru Takahashi¹⁾

¹⁾Dept. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ.,

²⁾Dep. Mol. Pathol., Osaka Metropolitan Univ. Grad. Sch. Med., ³⁾Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City Univ.

P-16 Comparison of lung carcinogenicity of multi-walled carbon nanotubes and fullerene whiskers

○Aya Naiki-Ito¹⁾, Hiroyuki Kato¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hiroyuki Tsuda^{1,3)}, Satoru Takahashi¹⁾

¹⁾Dept. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ.,

²⁾Dep. Mol. Pathol., Osaka Metropolitan Univ. Grad. Sch. Med., ³⁾Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City Univ.

P-17 RasH2 mouse lung chemical carcinogenesis model: anti-tumor effect by combined dosing of mAbs PD-1, CD137 and cisplatin

Teruaki Hagiwara, ○Hiroto Miyata, Tomomi Hara, Taiki Sugiyama, Keisuke Hotta, Yukinori Mera
DIMS Institute of Medical Science, Inc.

Poster Presentation 3

Hematopoietic and Circulatory

P-18* A spontaneous subcutaneous histiocytic sarcoma in a Sprague-Dawley rat of 2-year carcinogenicity study

○Yihao Li¹⁾, Jianjun Lyu¹⁾, Yaqun Zhang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Xiaoqun Zhong¹⁾, Wenyan Hu¹⁾, Zhenlong Yan¹⁾, Jing Hu¹⁾, Xiaojun Chen¹⁾, Ruinan Peng¹⁾, Minbo Hou²⁾, Ya Wang¹⁾, Hui Li¹⁾, Jianya Ge¹⁾, Toko Ohira²⁾

¹⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., ²⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.

P-19 Histopathological observation of a new EGFR inhibitor (C797s) for the treatment of NSCLC by oral gavage to SD rats

○Mu Du¹⁾, Rui Zhang¹⁾, Hui Guo¹⁾, Xiangjiang Liu¹⁾, Beibei Wang²⁾, Yanan, He²⁾, Jun Yin²⁾, Wu Wenyu²⁾, Yasuhiko Hirouchi¹⁾

¹⁾Joinn Laboratories (Suzhou) Inc., ²⁾Joinn Laboratories (Beijing) Inc.

P-20 Rethink of the evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA) in mouse model based on histopathologic observation

○Yi Jin¹⁾, Yuchao Ding²⁾, Jie Li²⁾, Baohong Jiang²⁾

¹⁾Shenzhen Institute for Drug Control (Shenzhen Testing Center of Medical Devices),

²⁾Shanghai Institute of Materia Medical, Chinese Academy of Sciences

P-21 Pathological observation of spontaneous malignant lymphoma in NOD/SCID mice

○Yanan He, Beibei Wang, Jun Yin, Lei Zhao, Xiaojing Liu, Yu Xiang, Mu Du, Rui Zhang

Joinn Laboratories (China) Co., Ltd.

P-22* Examination on the “fibrin-like material” identification in HE stained specimens

○Kyohei Yasuno¹⁾, Yuko Hasegawa¹⁾, Keiko Okado²⁾, Masako Imaoka¹⁾, Yoshimi Tsuchiya¹⁾

¹⁾Medicinal Safety Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.,

²⁾Department of Translational Research, Daiichi Sankyo RD Novare Co., Ltd.

P-23* A case of megakaryocytic emperipolesis increase in cynomolgus monkeys given an anti-CD 47 antibody

○ Tian Tian¹⁾, Yanchuan Li²⁾, Rongxia Li¹⁾, Jian Yin¹⁾, Qi Liu¹⁾, Fang Zhou¹⁾, Yanyan Han¹⁾,
Xiuying Yang¹⁾

¹⁾CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.

Poster Presentation 4

Oral Cavity and Gastrointestinal

P-24 Failure to gulp surface air induces swim bladder adenomas in Japanese medaka (*Oryzias latipes*)

○ Satoshi Furukawa¹⁾, Yuichiro Machida¹⁾, Kazuya Takeuchi¹⁾, Yumiko Hoshikawa¹⁾, Kota Irie²⁾

¹⁾Toxicology & Environmental Science Department, Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation,

²⁾Planning and Development, Agricultural Chemical Division, Nissan Chemical Corporation

P-25 28-day repeated oral dose toxicity study of nanosized polystyrene in rat with colitis induced by DSS

○ Yasuko Mizuta, Jun-ichi Akagi, Hirotohi Akane, Kohei Matsushita, Takeshi Toyoda, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

P-26* Generation and phenotype analysis of novel genome-edited mouse with a novel germline *Apc* variant (*Apc*^{Δ155} mice)

○ Teruaki Hirota, Akihiro Hirata, Hiroki Sakai

Laboratory of Veterinary Pathology, Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University

P-27* Regenerative and oncogenic properties of unrestituted cells in AOM/DSS colon cancer model

○ Mio Kobayashi^{1,2,3)}, Toshinori Yoshida^{1,2)}, Tatsuya Usui^{2,4)}, Makoto Shibutani^{1,2)}

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

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

³⁾JSPS Research Fellowship for Young Scientist (Tokubetsu Kenkyuin) DC1,

⁴⁾Laboratory of Veterinary Pharmacology, Tokyo University of Agriculture and Technology

P-28 Pathological exploration on the distribution of colonic mucous cells and chemotypes of mucin in rabbit

○ Kaori Yabuuchi, Kinji Kobayashi, Yusuke Nakahara, Yuji Sasaki, Kimiaki Hirakawa

Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Poster Presentation 5

Hepatobiliary and Pancreatic

P-29 Investigation of *in vivo* genotoxicity and carcinogenicity of 6-methoxyquinoline using a medium-term *gpt* delta rat model

○ Shinji Takasu¹⁾, Yuji Ishii¹⁾, Norifumi Takimoto^{1,2)}, Tatsuya Mitsumoto^{1,3)}, Meili Soma^{1,3)},
Takehiko Nohmi¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

³⁾Faculty of Animal Health Technology, Yamazaki University of Animal Health Technology

P-30 Analysis of novel biomarker candidates of human invasive pancreatic ductal carcinoma

○Anna Kakehashi, Yusaku Nishidoi, Guiyu Qiu, Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Min Gi, Hideki Wanibuchi

Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

P-31* Elucidation of the role of PRDX3 in human invasive pancreatic ductal carcinoma

○Guiyu Qiu¹⁾, Anna Kakehashi¹⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Pharapirom Aroonrat¹⁾, Kana Shibano¹⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾

¹⁾Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

P-32 Mechanism of large micronuclei formation in the liver of rat administered AA

○Yuji Ishii¹⁾, Norifumi Takimoto^{1,2)}, Moeka Namiki¹⁾, Shinji Takasu¹⁾, Tatsuya Mitsumoto^{1,3)}, Makoto Shibutani²⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

³⁾Yamazaki University of Animal Health Technology

P-33 Analysis of autophagy in micro lesions using cluster analysis

○Toshinori Yoshida¹⁾, Emika Hara¹⁾, Kanami Oshima¹⁾, Suzuka Uomoto¹⁾, Zeng Wen¹⁾, Mio Kobayashi^{1,2,3)}, Makoto Shibutani¹⁾

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

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

³⁾JSPS Research Fellowship for Young Scientist (Tokubetsu Kenkyuin) DC1

P-34* Diphenylarsinic acid (DPAA) enhanced hepatocarcinogenesis via epigenetic alteration in a transplacental mouse model

○Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi²⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Kana Shibano¹⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Pharapirom Aroonrat¹⁾, Yuji Oishi¹⁾, Anna Kakehashi¹⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾

¹⁾Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

P-35 A machine vision approach to predict distinct gene expression profiles in the pathology of drug-induced liver injury

○Takeshi Hase¹⁾, Taiko Nishino¹⁾, Mayuri Sathiyanthavel¹⁾, Ramanathan Rajendiran²⁾, Masahiro Ooba³⁾, Kousuke Takagi³⁾, Shigeru Kobayashi³⁾, Kazuhito Goda³⁾, Kunio Hori⁴⁾, Takuya Hanashi⁴⁾, Kota Akiyoshi⁴⁾, Hirohumi Suzuki⁵⁾, Ayako Yachie¹⁾

¹⁾SBX Corporation, ²⁾Agency for Science, Technology and Research, Singapore,

³⁾R&D Japan, Evident Corporation, ⁴⁾Biological Evaluation Technology, Olympus Corporation,

⁵⁾Keio University School of Medicine

P-36* Toxicities of sodium arsenite in humanized liver mice

○Kana Shibano¹⁾, Min Gi²⁾, Masaki Fujioka¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Pharapirom Aroonrat¹⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾

¹⁾Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

P-37* Chemopreventive effects of angiotensin-II receptor blocker on rat non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis

○Xiaochen Kuang, Aya Naiki-Ito, Masayuki Komura, Hiroyuki Kato, Satoru Takahashi

Dept. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ.

P-38 2-Hydroxypropyl-β-cyclodextrin-induced hepatic toxicity in ICR mice

○ Tiansheng Zhou¹⁾, Jiamin Ni¹⁾, Yuanyuan Duan²⁾, Fei Zhou¹⁾, Xixing Zhao¹⁾

¹⁾WuXi AppTec (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾WuXi AppTec (Chengdu) Co., Ltd.

P-39* Evaluation of 2-isopropyl-N-2,3-trimethyl butylamide (ITB) by comprehensive toxicity study using gpt delta rats

○ Tatsuya Mitsumoto^{1,2)}, Yuji Ishii¹⁾, Norifumi Takimoto^{1,3)}, Moeka Namiki¹⁾, Shinji Takasu¹⁾, Takashi Umemura²⁾, Takehiko Nohmi¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Faculty of Animal Health Technology, Yamazaki University of Animal Health Technology,

³⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

P-40* Drug induced abnormal cystic lesions of Ito-cell-like cells in Sprague-Dawley rats

○ Hui Guo, Mu Du, Weijuan Zhang, Rui Zhang, Yasuhiko Hirouchi

Joinn Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

P-41* Influence of steatosis suppression by human growth hormone on the susceptibility to hepatotoxicity in humanized mice

○ Tomomi Kamei, Takeshi Izawa, Yuki Takami, Miyuu Tanaka, Mitsuru Kuwamura

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

P-42* Investigation of the usefulness of Liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) as biomarkers for NAFLD/NASH

○ Marika Tohma¹⁾, Keiichi Ohata²⁾, Tomohiko Sasase³⁾, Teppei Uechi¹⁾, Ryouhei Kamino⁴⁾, Noriko Kemuriyama⁴⁾, Dai Nakae⁵⁾, Katsuhiro Miyajima^{1,4)}

¹⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Bioscience, Graduate School of Tokyo University of Agriculture,

²⁾L-FABP Business Department, CMIC Holdings Co., Ltd.,

³⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

⁴⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Bioscience, Undergraduate School of Tokyo University of Agriculture,

⁵⁾Department of Medical Sports, Faculty of Health Care and Medical Sports, Teikyo Heisei University

P-43 Serum LRG-1 as a diagnostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma

○ Katsumi Fukamachi¹⁾, Tomoya Ozaki¹⁾, Hiroyuki Tsuda²⁾, Masumi Suzui¹⁾

¹⁾Department of Neurotoxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,

²⁾Nanotoxicology Project, Nagoya City University

P-44* Immunopathological analysis of pancreatic insulinitis in NOD mice (animal model of type 1 diabetes)

○ Keita Sekiguchi¹⁾, Tomohiko Sasase²⁾, Noriko Kemuriyama³⁾, Mai Suzuki³⁾, Kiyoto Mochizuki⁴⁾, Masami Shinohara⁵⁾, Katsuhiro Miyajima^{1,3)}

¹⁾Dept. Nutri. Sci. Food Safety, Fac. Applied Bioscience, Graduate School of Tokyo Univ. of Agricul.,

²⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

³⁾Dept. Nutri. Sci. Food Safety, Fac. Applied Bioscience, Undergraduate School of Tokyo Univ. of Agricul.,

⁴⁾Fuji Breeding Facility, CLEA Japan, Inc., ⁵⁾Business Promotion Dept., CLEA Japan Inc.

P-45* Investigation of the availability of precision-cut liver slice (PCLS) in mice

○ Chinatsu Fujiwara, Naofumi Takahashi, Yoshitaka Katoh, Shinya Miyazaki, Tsuyoshi Ito, Aya Koyama, Atsushi Shiga, Ryoichi Ohtsuka, Satoru Yamaguchi, Makio Takeda, Takanori Harada

The Institute of Environmental Toxicology

- P-46 Gene expression analysis using RNAscope for heat shock protein in the hepatic lobule of mouse treated with CCl₄**
 ○Hitoshi Kandori, Masami Aoki, Yumiko Miyamoto, Sayuri Nakamura, Ryosuke Kobayashi, Mitsuharu Matsumoto, Kotaro Yokoyama
 Axcelead Drug Discovery Partners
- P-47 Ductular reactions in the liver of thioacetamide-treated monkeys**
 ○Miwa Takahashi¹⁾, Mihoko Ono¹⁾, Hikaru Mitori²⁾, Satoru Kajikawa¹⁾
¹⁾Applied Research & Operations, Astellas Pharma Inc., ²⁾Discovery Accelerator, Astellas Pharma Inc.
- P-48* Investigation of the utility of unsupervised clustering for detecting hepatocyte hypertrophy in rats**
 ○Takuma Sato, Rena Ishikawa, Etsuko Ohta, Hiroki Terauchi
 Eisai Co., Ltd.
- P-49* Quantification of hepatotoxic findings by AI-based image analysis and correlation analysis with serum ALT and AST**
 ○Yohei Inai, Takeshi Izawa, Tomomi Kamei, Miyuu Tanaka, Jyoji Yamate, Mitsuru Kuwamura
 Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

Poster Presentation 6

Kidney and Bladder

- P-50 Effects of urinary metabolites of o-toluidine associated with occupational urinary bladder cancer on urinary bladder**
 ○Shugo Suzuki¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Masaki Fujioka¹⁾, Anna Kakehashi¹⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾
¹⁾Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,
²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine
- P-51* Search for genes focused on DNA methylation dysregulation in rats repeatedly treated with ochratoxin A for 90 days**
 ○Shunsuke Ozawa^{1,2)}, Hiromu Okano^{1,2)}, Kazumi Takashima^{1,2)}, Yasunori Takahashi^{1,2)}, Ryota Ojio^{1,2)}, Qian Tang^{1,2)}, Xinyu Zou^{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
- P-52 The role of renal tubules occurring partial EMT and relationship with CD44 in renal fibrogenesis**
 ○Kohei Matsushita, Takeshi Toyoda, Hiroto Akane, Tomomi Morikawa, Kumiko Ogawa
 Division of Pathology, National Institute of Health Sciences
- P-53 Establishment of an immune complex-induced glomerulonephritis rat model and associated detection methods**
 ○Jianjun Lyu¹⁾, Shaoqiu Zheng¹⁾, Ya Wang¹⁾, Yaqun Zhang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Xiaoqun Zhong¹⁾, Zhenlong Yan¹⁾, Xiaojun Chen¹⁾, Yihao Li¹⁾, Ruinan Peng¹⁾, Hui Li¹⁾, Jianya Ge¹⁾, Jing Hu¹⁾, Minbo Hou²⁾, Toko Ohira²⁾
¹⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., ²⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.

P-54* A novel mouse model for autosomal recessive polycystic kidney disease

○ Minoru Inanaga, Tetsuro Matsuura, Syunsuke Murai, Kiyokazu Ozaki

Laboratory of Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

P-55* The effects of loading high-sucrose/high-fat diet and salt water on the kidney in type 2 diabetic mice

○ Kana Watanabe¹⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Tomohiko Sasase³⁾, Masashi Kashiwai⁴⁾,
Masami Shinohara⁵⁾, Takeshi Ohata³⁾, Katsuhiko Miyajima^{1,2)}

¹⁾Dept. Nutri. Sci. Food Safety, Fac. Applied Bioscience, Graduate School of Tokyo Univ. of Agricul.,

²⁾Dept. Nutri. Sci. Food Safety, Fac. Applied Bioscience, Undergraduate School of Tokyo Univ. of Agricul.,

³⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

⁴⁾Ishibe Breeding Facility, CLEA Japan, Inc., ⁵⁾Business Promotion Dept., CLEA Japan Inc.

P-56 Development of an early detection method of rat renal carcinogens by immunohistochemistry for γ-H2AX

○ Takeshi Toyoda, Kohei Matsushita, Hirotohi Akane, Tomomi Morikawa, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

Poster Presentation 7

Genital and Mammary Gland

P-57* The changes of testes in Sprague-Dawley rat and Beagle dog induced by estrogen receptor inhibitor

Rongxia Li, Tian Tian, Jian Yin, Qi Liu, ○ Fang Zhou, Yanyan Han, Xiuying Yang

CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.

P-58* Historical data for the histopathology on the testis and ovary in juvenile Crl:CD(SD) rats

○ Hiroaki Sato¹⁾, Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Tetsuro Kurotaki¹⁾, Haruko Koizumi¹⁾, Tetsuyo Kajimura¹⁾,
Yuichi Murakami¹⁾, Atsushi Fujiwara¹⁾, Hijiri Iwata²⁾

¹⁾Ina Research Inc., ²⁾LunaPath Laboratory of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

P-59 A case of endometriosis in a cynomolgus monkey

○ Junko Fujishima, Yuji Sasaki, Hiroko Kokoshima, Saki Miyano, Madoka Motoyama, Kinji Kobayashi,
Hiroshi Maeda

Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

P-60* Deep learning-based image analysis model for classification and quantification of testicular lesions in rats

○ Taishi Shimazaki¹⁾, Kyotaka Muta¹⁾, Yuzo Yasui¹⁾, Rohit Garg²⁾, Pranab Samanta²⁾, Tijo Thomas²⁾,
Toshiyuki Shoda¹⁾

¹⁾Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc., ²⁾AIRA Matrix Private Limited

Poster Presentation 8

Endocrine

P-61 Detection of antithyroid effects of iodide uptake inhibitors in rats by histopathology and immunohistochemistry

○Hirotooshi Akane¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Kohei Matsushita¹⁾, Tomomi Morikawa¹⁾, Tadashi Kosaka²⁾, Hitoshi Tajima²⁾, Hiroaki Aoyama²⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Toxicology Division, Institute of Environmental Toxicology

P-62* A spontaneous benign pituitaryoma in a Han-Wistar rat of 2-year carcinogenicity study

○Minbo Hou¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Yaqu Zhang²⁾, Jianjun Lyu²⁾, Xijie Wang¹⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

Poster Presentation 9

Integument and Musculoskeletal

P-63* Differential diagnosis of a tumor in tumorigenicity test of a neural precursor cell

○Yaqu Zhang¹⁾, Jianjun Lyu¹⁾, Yanchuan Li²⁾, Zhuang Qian¹⁾, Xiaoqun Zhong¹⁾, Wenyuan Hu¹⁾, Jing Hu¹⁾, Zhenlong Yan¹⁾, Xiaojun Chen¹⁾, Yihao Li¹⁾, Ruinan Peng¹⁾, Ya Wang¹⁾, Hui Li¹⁾, Minbo Hou³⁾, Toko Ohira³⁾

¹⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.,

³⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.

P-64 Fibrous formation observed at the implantation site of undifferentiated iPS cells in NOG mice

○Takafumi Oshikata¹⁾, Masashi Iida²⁾, Koshiro Katoku¹⁾, Takeshi Kanno¹⁾

¹⁾Pathology Department, LSIM Safety Institute Corporation,

²⁾Safety Assessment Department, LSIM Safety Institute Corporation

P-65* Investigation of the usefulness of urinary titin in a model of dexamethasone-induced skeletal muscle injury

○Kana Ishizuka¹⁾, Kinuko Uno²⁾, Keita Sekiguchi¹⁾, Noriko Kemuriyama³⁾, Nobuhiro Maruyama⁴⁾, Takahito Ohtani⁵⁾, Katuhiro Miyajima^{1,3)}

¹⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Tokyo University of Agriculture Graduate School of Applied Bioscience,

²⁾Department of Food and Nutrition Science, Tokyo University of Agriculture Graduate School of Agriculture,

³⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture,

⁴⁾Diagnostic & Research Reagents Division, Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.,

⁵⁾IBL Analysis Center, Diagnostic & Research Reagents Division, Immuno Biological Laboratories Co., Ltd.

P-66 Time course of skin lesions in a mouse model of bleomycin-induced systemic sclerosis

○Junko Shinozuka¹⁾, Sachiko Shioda¹⁾, Ayumi Kato²⁾, Sohei Oyama²⁾, Hironori Yamagishi³⁾, Atsuhiko Kato¹⁾

¹⁾Non-clinical Safety Assessment Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

²⁾Discovery Pharmacology Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

³⁾Chugai Research Institute for Medical Science, Inc.

P-67 Host immunodeficient mouse strains affect the histopathological characteristics of patient derived xenograft models

○ Etsuko Fujii^{1,2)}, Kiyotaka Nakano^{1,2)}, Osamu Natori^{2,3)}, Shigeto Kawai^{1,2)}, Masami Suzuki^{2,4)}

¹⁾Translational Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Forerunner Pharma Research Co., Ltd.,

³⁾Procurement Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ⁴⁾Central Institute for Experimental Animals

P-68* A spontaneous rhabdomyosarcoma in a Wistar Han rat

○ Wenyu Li¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Jianyan Yan¹⁾,

Dandan Zhang¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

P-69* ALK5 inhibitor induced funnel chest in bleomycin-induced pulmonary fibrosis model mice

○ Junichi Sugiyama, Hideki Tanaka, Shota Yoshida, Satoshi Suzuki

Preclinical Basic Research, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

P-70* A spontaneous malignant giant cell tumor of bone in a Wistar rat

○ Yingying Zhang¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Zhuang Qian¹⁾,

Zhiwen Wang¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

P-71* A spontaneous myxosarcoma in an aged Wistar rat

○ Xiaoqian Wu¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Jianyan Yan¹⁾,

Yaqun Zhang²⁾, Jianjun Lyu²⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

Poster Presentation 10

Immune

P-72* Spontaneous Zygomycosis in a cynomolgus monkey

○ Fei Zhou^{1,2)}, Xixing Zhao^{1,2)}, Tiansheng Zhou^{1,2)}, Xihua Wang¹⁾, Jiamin Ni²⁾, Lei Wang²⁾, Long Jing²⁾

¹⁾WuXi AppTec (Chengdu) Co., Ltd., ²⁾WuXi AppTec (Suzhou) Co., Ltd.

Poster Presentation 11

Others

P-73 Toxicological study of ultrafine titanium(IV) oxide nanoparticles administered orally for 90 days

○ Jun-ichi Akagi, Yasuko Mizuta, Hirotohi Akane, Takeshi Toyoda, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

P-74 Investigation of automated histopathological examination by AI image recognition model

○ Makoto Shirai, Masako Imaoka, Yoshimi Tsuchiya

Daiichi Sankyo Co., Ltd.

P-75 Immunohistochemical results of ecto-5'-nucleotidase (CD73) monoclonal antibody in a panel of frozen tissues

Yanyan Han, Tian Tian, Rongxia Li, Jian Yin, Qi Liu, Fang Zhou, ○Xiuying Yang
CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.

P-76* Case report: spontaneous amyloidosis in a Beagle dog

○Jian Yin, Tian Tian, Xiuying Yang, Rongxia Li, Qi Liu, Fang Zhou, Yanyan Han
CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.

P-77* Technology: identification of animal amyloid precursor proteins based on mass spectrometry of FFPE samples

○Susumu Iwaide, Tomoaki Murakami
Laboratory of Veterinary Toxicology, Tokyo University of Agriculture and Technology

P-78 Introducing toxic pathology common finding list for rodents by JSTP international terminology committee

○Junko Sato¹⁾, Toshihisa Fujiwara²⁾, Mari Iida³⁾, Kumiko Ogawa⁴⁾, Kiyonori Kai⁵⁾, Kochi Kakimoto⁶⁾, Hitoshi Kandori⁷⁾, Shunji Nakatsuji⁸⁾, Hirofumi Hatakeyama⁹⁾, Hijiri Iwata¹⁰⁾
¹⁾LSIM Safety Institute, ²⁾Shin Nippon Biomedical Laboratories, ³⁾University of Wisconsin-Madison, ⁴⁾National Institute of Health Science, ⁵⁾Daiichi Sankyo, ⁶⁾BoZo Research Center, ⁷⁾Axcelead Drug Discovery Partners, ⁸⁾Altasciences Preclinical Seattle, ⁹⁾Ina Research, ¹⁰⁾LunaPath LLC

P-79 Cultivating pathologists with SEND know-how

○Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Atsushi Uematsu¹⁾, Konomi Iino¹⁾, Shin-ichi Horikawa¹⁾, Astushi Fujiwara¹⁾, Takayuki Anzai²⁾, Hijiri Iwata³⁾
¹⁾Ina Research Inc., ²⁾Showa University School of Medicine, ³⁾LunaPath Laboratory of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

P-80 INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions – New Mission – 2023

○Shim-mo Hayashi^{1,2)}, Ute Bach³⁾, Alys E Bradley⁴⁾, Mark Cesta⁵⁾, Dawn Goodman⁶⁾, Takanori Harada⁷⁾, Matt Jacobsen⁸⁾, Charlotte Keenan⁹⁾, Rupert Kellner¹⁰⁾, Beth Mahler⁵⁾, Thomas Nolte¹¹⁾, Susanne Rittinghausen¹⁰⁾, Junko Sato¹²⁾, John Vahle¹³⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹⁴⁾
¹⁾National Institute of Health Sciences, ²⁾Tokyo University of Agriculture and Technology, ³⁾Bayer, ⁴⁾Charles River, ⁵⁾National Institute of Environmental Health Sciences, ⁶⁾Independent Consultant, ⁷⁾The Institute of Environmental Toxicology, ⁸⁾Astra Zeneca, ⁹⁾CM Keenan ToxPath Consulting, ¹⁰⁾Fraunhofer ITEM, ¹¹⁾Boehringer Ingelheim, ¹²⁾LSI Medience, ¹³⁾Eli Lilly, ¹⁴⁾Mukogawa Women's University

P-81 Analysis for the death cause of BALB/c mice in a kinase inhibitor tolerability study

○Xueyan Pu
Toxicology & Pathology Department, Roche R&D Center (China) Ltd.



Abstracts



※ Presentations with an asterisk (*) in the abstract number are candidates for the President's Award whose first speaker is under 40 years old (Young Researchers Workshop).

Special Lecture

Keynote Lecture

Symposium

Panel Discussion

Young Researchers Workshop

IATP Maronpot Guest Lecture

SL-1

Organoid medicine for human toxicology

○ Takanori Takebe^{1,2,3,4)}¹⁾Institute of Research, Tokyo Medical and Dental University, ²⁾Communication Design Center, Yokohama City University,³⁾Commercial Innovation, Center for Stem Cell and Organoid Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center,⁴⁾Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and Division of Developmental Biology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center

Organoids are multicellular structures that can be derived from adult organs or pluripotent stem cells. Early versions of organoids range from simple epithelial structures to complex, disorganized tissues with large cellular diversity. One goal of my laboratory is to engineer cellular complexity into organoids in a controlled manner that results in organized assembly and acquisition of tissue function. Coupled with patient-derived stem cells, my group studied the mechanisms of human hepatic diseases that includes biliary atresia, steatohepatitis, recently extended to drug induced liver injury, wherein organoid modelled remarkable correlation between the clinical phenotype and genotype. Here, I will discuss our recent efforts to study and predict genetically informed Drug Induced Liver Injury (DILI) by employing human liver organoid (HLO) based model systems. This genetic-, cellular-, organoid- and human-scale evidence underscored the polygenic architecture underlying DILI vulnerability at the level of hepatocytes, thus facilitating future mechanistic studies. Moreover, the organoid based “polygenicity-in-a-dish” strategy might potentially inform designs of safer, more efficient, and robust clinical trials.

■ Biography

Takanori Takebe

Professor, Institute of Research, Tokyo Medical and Dental University

School Education

2011 Bachelor of Medicine, Yokohama City University School of Medicine

Employment History

2011 Assistant Professor (Organ Regenerative Medicine), Yokohama City University
 2015 Visiting Associate Professor, Stanford University Stem Cell Biology Institute
 2015 Associate Professor, Division of Developmental Biology, Department of Gastroenterology, Cincinnati Children's Hospital (incumbent)
 2016 Principal Investigator, Takeda-CiRA, Joint Program for iPS Cell Applications (T-CiRA) (incumbent)
 2017 Deputy Director, Organoid Center, Cincinnati Children's Hospital (incumbent)
 2018 Professor, Center for Advanced Medical Science, Yokohama City University
 2018 Professor, Institute for Integrative Research, Tokyo Medical and Dental University (incumbent)
 2018 Distinguished Professor/Director, Center for Communication Design, Yokohama City University (incumbent)

Memberships

Japanese Society for Regenerative Medicine: Board of Directors, Delegate, Vice-Chairman of International Committee, Public Relations Committee Member, Vice-Chairman of Regenerative Medicine Promotion Strategy Committee
 International Society for Stem Cell Research (ISSCR): Board of Director
 American Society for Clinical Investigation (ASCI)
 Japanese Society for Organ Preservation Biomedical Sciences
 Japanese Society for Transplantation
 Japanese Cancer Association

Awards/Other

2016 Robertson Investigator Award
 2017 Japan Medical Research and Development Award (AMED President's Award)
 2019 The 15th JSPS Award
 2019 The 30th Annual Meeting of the Japan Medical Association Incentive Award, Surgical Division
 2022 The 4th Japan Open Innovation Award (Minister of State for Science and Technology Policy Award)

SL-2

Whole-body/organ imaging with single-cell resolution by CUBIC

○ Hiroki Ueda^{1,2)}¹⁾Systems Pharmacology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo,²⁾Laboratory for Synthetic Biology, Center for Biosystems Dynamics Research, RIKEN

State-of-the-art tissue clearing methods provide unprecedented, high-quality optical access to very large biological specimens from individual organs to entire intact animals. When combined with light-sheet microscopy and image informatics, currently available tissue-clearing methods including a hydrophilic tissue clearing method CUBIC, allows us to perform whole-brain and whole-body imaging with sub-cellular resolution. In addition, delipidation of biological specimens by tissue-clearing methods enables whole-organ staining with specific antibodies, which can be applied even to human biology and pathology. When combined with tissue clearing, these labelling methods allow us to systematically extract structural and functional information of complex mammalian organs. In this plenary talk, I will discuss how tissue-clearing and its related technologies have been successfully integrated to create new biological insights and provide a perspective for future opportunities in biology and medicine.

Biography

Hiroki Ueda

Professor, Systems Pharmacology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

Team Leader, Laboratory for Synthetic Biology, Center for Biosystems Dynamics Research, RIKEN

School Education

2000 School of Medicine, University of Tokyo

2004 Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Employment History

2003–2010 Team Leader, Systems Biology Research Team, RIKEN Center for Developmental Biology

2009–2014 Project Leader, Systems Biology Research Project, RIKEN Center for Developmental Biology

2011–2018 Group Director, Synthetic Biology Research Group, Cell Design Core, RIKEN Center for Biosystems Research

2018–Present Team Leader, Synthetic Biology Research Team, RIKEN Center for Frontier Biosciences

2005–Present Visiting Professor, Center for Functional Genomics, The University of Tokushima

2011–Present Adjunct Professor, Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University

2011–2018 Research Area Director, JST – PRESTO “Understanding and Regulating Cellular Functions in a Constitutive Manner”

2012–2013 Visiting Professor, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

2013– Professor, Department of Systems Pharmacology, Division of Functional Biology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

2016– Professor, Department of Systems Informatics, Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo

2019–Present Adjunct Professor, Graduate School of Medicine, Osaka University

Memberships

The Society for the Study of Cell Creation

The Molecular Biology Society of Japan

The Japanese Biochemical Society

The Japanese Society of Pharmacology

The Japanese Society of Sleep Research

The Biophysical Society of Japan

The Japanese Society for Marmoset Research

The Japanese Society of Anti–Aging Research

The Japan Neuroscience Society

Awards/Others

2004 Japan Innovator Award, Award for Excellence

2005 Tokyo Techno Forum 21 Gold Medal

2006 Award for Young Scientists, Minister of Education, Culture, Sports, Science, and Technology

2009 IBM Japan Science Prize

2011 Japan Society for the Promotion of Science Award

2012 Tsukahara Nakaaki Memorial Prize

2015 The 15th Yamazaki Teiichi Prize

2017 The 4th Innovator of the Year

2018 The 50th Ichimura Science Award for Meritorious Achievement

KL-1

Inheritance of toxicologic pathology: its academic significance and key knowledge

○ Jyoji Yamate

Emeritus Professor, Osaka Prefecture University

Switzerland chemist Paracelsus, the 16th-century said “Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohne Gift”. In the development of chemicals such as pharmaceuticals and agrochemicals, when taken into the body, it is important to scientifically grasp the negative effects (side effects) in advance using laboratory animals. Toxicologic pathology can be regarded as an academic field that pursues reactions caused in body by all substances around us, particularly based on histopathology. If there is an effect that should be concerned in the use or living environment, it is also responsible for recommending to the government to make laws and apply them appropriately in order to guard the human health.

Some predecessors told me that toxicologic pathology would become an important academic field in future, and I joined the JSTP since its founding. During a period of nearly 40 years, in the society, very useful research articles have been published. I would like to introduce what I think is “Inheritance of Toxicologic Pathology” and, some of “Key Knowledge”.

1. Significance of toxicologic pathology

The thalidomide tragedy taught us the need for safety tests, and “Silent Spring” by Rachel Carson indicated the importance for the persistence and biological concentration of agrochemicals. In addition, we learned the horror of the accumulation of heavy metals as pollution in Showa-Era, such as Minamata and Itai-Itai diseases. In a wide range of academic fields such as toxicology, forensic medicine, environmental conservation, and nutrition science, toxicologic pathology can be said to be the basis for evaluation. Even in infectious diseases, endotoxins/exotoxins produced by bacteria and inhibition of nucleic acid/protein synthesis due to viral infection give negative effects on cells.

2. Studies on aging changes in laboratory animals

In 1980's, under enforced GLP, it was essential to establish the species specific-background data of SPF animals. Aging lesions can sometimes confuse toxicologic assessment of test substances. Therefore, it is important to clarify the pathological characteristics of spontaneous neoplastic and non-neoplastic lesions occurring with age, even in rare cases. Such studies should also lead to opportunity to develop mutants due to genetic polymorphism as animal models; these mutants have been accidentally discovered, as examples including cerebellar vermis defect and dwarf rats.

3. Densification of safety evaluation and its development of novel methods

In non-clinical studies, determining whether toxic changes also occur in humans is the most difficult. The investigation of mechanisms for toxic effects in each animal species is extremely important from the viewpoint of comparative pathology. In this sense, the development/application of humanized liver chimeric mice is attracting attention. α 2u-globulin nephropathy/renal tumors in male rats, peroxisome proliferation/liver tumors, and phenobarbital hepatocyte hypertrophy/thyroid tumors cannot be extrapolated to humans. Toxicologic evaluation is being densified more, including such cases as the search for microRNAs as biomarkers and the mechanism of hepatotoxicity modification by patho-biological reaction via M1/M2 macrophage polarization.

Improving capacity for pathological diagnosis is required to us every day. Compliance with 3Rs in animal experiments and development of alternative evaluation systems that do not use animals are steadily advancing. Toxicologic pathologists are responsible for publishing the obtained research results and for building a safe/secure society through highly accurate risk assessment using cutting-edge methods. Hopefully, this presentation would give an opportunity for members to think together about the responsibilities of toxicologic pathology in their respective work-areas, while being aware of SDGs. What is “Inheritance of Toxicologic Pathology”?

■ Biography

Jyoji Yamate

Emeritus Professor, Osaka Prefecture University

School Education

1979–1981 Yamaguchi University, Graduate School of Agriculture, Master's Course, Department of Veterinary Medicine

1991 Doctor of Agriculture, The University of Tokyo

Employment History

1981–1991 The Japan Biological Science Institute

1992–2020 Department of Veterinary Medicine, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Faculty of Agriculture, Osaka Prefecture University

1997–1998 Studied at Ontario College of Veterinary Medicine, University of Guelph, Canada

2013–2017 Vice Dean, Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University

2013–2017 Vice President, Research Promotion Organization, Osaka Prefecture University

2021– Present Emeritus Professor, Osaka Prefecture University

Memberships

Japanese Society of Toxicologic Pathology: Director/Councilor/Honorary Member

Japan Veterinary Medical Association: Director/Councilor

Japanese College of Veterinary Pathologists: Director/Councilor/Honorary Member

International Association of Toxicologic Pathologists (IATP): President

Awards/Others

2000 Japan Veterinary Medical Association Award (No. 88): Japan Veterinary Medical Association

2016 Nakamura Prize, Osaka Veterinary Medical Association: Osaka Veterinary Medical Association

2020 Ochi Prize (No. 31): Japan Veterinary Medical Association

KL-2

Fundamental approach for setting permitted daily exposure (PDE)

○ Akihiko Hirose

Chemicals Evaluation and Research Institute

In quantitative risk assessment of chemical substances, the main objective is to establish the health-based guidance value such as permitted daily exposure (PDE, ADI, TDI etc.). As for general protocol, an acceptable intake is determined by dividing the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) from critical toxicity studies, such as long-term chronic toxicity studies in laboratory animals or epidemiological studies, by an uncertainty factor (also called as safety factor or modifying factor). This factor had been firstly applied to the no-observed-effect level (NOEL) as a safety factor of 100 in the guidelines for evaluating food additives by the U.S. FDA in the 1950s. Later, international assessment organizations such as JECFA interpreted the factor of 100 as factors for species difference of 10 and an individual difference of 10. In recent years, it has been standard to use NOAEL as the basis for setting ADIs. However, from the perspective of appropriately selecting the POD (point of departure) for setting PDEs, the basis for choice of NOEL or NOAEL as a POD may not be explained by toxicological significance alone. Also, even for the same compound, species and individual uncertainties may vary depending on the nature of the critical endpoint. Therefore, each PDE should be estimated separately for each corresponding endpoint. In this talk, I would like to discuss how acceptable daily intake should be properly established from these perspectives.

■ Biography

Akihiko Hirose
Technical Advisor, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

School Education

1984–1986 MS, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University
1986–1990 PhD, Graduate School of Medicine, Tohoku University (Doctor of Medicine)
1990–1996 Researcher, Department of Toxicology, National Institute of Health Sciences
1996–2008 Senior Researcher, Office of Integrated Assessment and Research, National Institute of Health Sciences
2008–2016 Director, Office of Integrated Assessment Research, National Institute of Health Sciences
2008–2016 Manager, Division of Safety Prediction and Evaluation, National Institute of Health Sciences
2022– Technical Advisor, Institute of Safety Assessment Technology, National Institute of Chemical Evaluation and Research (NICReS)

Memberships

Japanese Society of Toxicology: Director/Councilor, Annual President of the 47th Annual Meeting (June 2020)

Awards/Others

2007 SOT Risk Assessment Specialty Section Paper Award
2021 Society Award, Japanese Society of Toxicology
2011, 2012, 2015 Pfizer Award
Expert Member, Chemical Substances Investigation Committee, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan
Member, Study Group for Sequential Revision of Water Quality Standards, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan
Working Group, Expert Committee for Health Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants, Ministry of the Environment, Japan
Expert for WHO Guidelines for Drinking Water Quality

S-1

Spatial transcriptomics based on microstructure

○ Mizuki Honda

Graduate School of Medicine, Kyoto University

In pathology sections, morphological information by HE staining and protein expression information by immunostaining can be obtained. In addition to these information, if spatial information can be linked to gene expression profiles on pathological section, more accurate diagnosis and prognosis prediction at the molecular level would be possible. We have developed a novel high-depth spatial transcriptomics method, Photo-Isolation Chemistry (PIC), which is able to isolate gene expression profiles only from photo-irradiated region on tissue section. PIC can analyze macroscopic regions to microscopic regions of less than 1 μm with high depth. Furthermore, PIC can be applied to not only to unfixed fresh frozen sections, but also to fixed frozen sections and paraffin sections, and is expected to be widely used in biological research as well as clinical research such as pathological diagnosis. Here, we introduce the principle of PIC and various examples of analysis, and also discuss new approaches to interpretation of pathological findings using PIC.

■ Biography

Mizuki Honda

Assistant Professor, Graduate School of Medicine, Kyoto University

School Education

2008–2012 Department of Genetic Engineering, Faculty of Bioscience and Biotechnology, Kinki University [BS (Engineering)].

2012–2013 Graduate School of Bioscience and Biotechnology, Nara Institute of Science and Technology (Master's Program)

2013–2014 Department of Stem Cell Biology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University [Master of Medical Science].

2014–2018 Department of Stem Cell Biology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University [Doctor of Medical Science].

Employment History

2018 Academic Researcher, Department of Developmental and Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Kyushu University

2018–2020 Assistant Professor, Department of Developmental Biology and Regenerative Medicine, Graduate School of Medicine, Kyushu University

2020– Present Assistant Professor, Center for Medical Innovation, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Memberships

The Molecular Biology Society of Japan

The Japanese Society for Developmental Biology

Awards/Other

2019 Best Poster Award: The 4th Meeting of Young Scientists and Technical Support Seminar

S-2

Utilization of biomarker for neurotoxicity assessment

○ Tomoya Sano

Drug Safety Research and Evaluation, Takeda Pharmaceutical Company Limited

Central nervous system toxicity accounts for nearly 25% of compound research terminations in the drug discovery process. Consequently, improving the sensitivity of neurotoxicity assessment in nonclinical studies has been a major concern in the pharmaceutical industry. Although neurotoxicity is typically assessed preclinically through neurobehavioral evaluation and histopathology, there are no standardized and qualified fluid biomarkers for evaluating neurotoxicity in nonclinical studies. Recently, single-molecule array assays have enabled reliable detection of biomarkers at lower levels in body fluid, and this technology could also be used to monitor disease progression and/or adverse events. This session highlights neurofilament light chain (NfL) as a marker of neurodegeneration, focusing on the correlation between the alteration of NfL and neuropathological changes observed in nonclinical studies. Then, the usefulness of NfL as a potential neurotoxicity biomarker will be discussed and points to consider in its application will be presented.

■ Biography

Tomoya Sano

Senior Research Scientist, Drug Safety Research and Evaluation, Takeda Pharmaceutical Company Limited

School Education

2001–2005 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

2005–2007 MS, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

2007–2010 PhD, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

Employment History

2010–Present: Takeda Pharmaceutical Company Limited

Memberships

Japanese Society of Toxicologic Pathology: Councilor

Awards/Others

2021 JTP Young Scientist Best Paper Award, Japanese Society of Toxicologic Pathology

S-3

In-resin CLEM for correlation analysis of large areas of cells and tissues

○ Isei Tanida, Takahito Sanada, Shun Mitsui, Junji Yamaguchi, Chigure Suzuki, Yasuo Uchiyama

Juntendo University Graduate School of Medicine

Organelle imaging together with fluorescent labeling by electron microscopy has become possible with the development of scanning electron microscopy (SEM), which can analyze a wide area with a resolution that exceeds that of transmission electron microscopy. In addition, the SEM image acquisition area is approaching that of superresolution fluorescence microscopy, and the next generation of electron microscopy technology is accelerating. Hence, more precise correlation between fluorescent images and electron microscopic images is necessary in correlative light and electron microscopy (CLEM). We have developed an in-resin CLEM technique using ultra-thin sections of epoxy resin samples to obtain fluorescence and electron microscopy images in the same section. Two-color in-resin CLEM of organelles was performed using two green (mWasabi, CoGFP) and two red fluorescent proteins (mCherry2, mKate2). To obtain more stable and stronger fluorescent signals, a proximity-labeling method using miniTurbo, a biotin ligase, was applied to in-resin CLEM. This method successfully increased the sensitivity and long-term stability of in-resin CLEM. In addition, the application of in-resin CLEM to the tissue level using the novel method currently under development will be presented using mouse brain models of neuronal ceroid lipofuscinosis.

Biography

Isei Tanida

Senior Associate Professor, Graduate School of Medicine, Juntendo University

School Education

1984–1987 Department of Biology, Faculty of Science, The University of Tokyo

1987–1988 Master's Program, Graduate School of Science, The University of Tokyo

1992–1996 Doctoral Program, Graduate School of Science, The University of Tokyo

Employment History

1998–2003 Research Assistant, First Department of Biochemistry, Juntendo University School of Medicine

2003–2005 Lecturer, First Department of Biochemistry, Juntendo University School of Medicine

2005–2014 Director, Cell Chemistry Division 2, National Institute of Infectious Diseases (NIID)

2014–Present Senior Associate Professor, Graduate School of Medicine, Juntendo University

Memberships

The Molecular Biology Society of Japan

American Society for Cell Biology

The Japanese Society of Anatomy

The Japan Neurological Society

Awards/Others

2022 Blue Frame Award from Addgene

S-4

Visualization of multivalent histone modifications in a single cell by iChmo

○ Naoko Hattori, Yu-Yu Liu, Toshikazu Ushijiima

Department of Epigenomics, Institute for Advanced Life Sciences, Hoshi University

The alterations of histone modifications are one of the causes of carcinogenesis and are likely to be involved in allergy, autoimmune disorders, and type 2 diabetes. In addition, the crucial importance of their combinations is indicated. Especially, the combination of H3K4me3 and H3K27me3 (bivalent modification) is present almost exclusively in pluripotent stem cells, maintaining their stemness. Regardless of the crucial importance of combinations of histone modifications, they cannot be analyzed at the single-cell level. Therefore, we have established an imaging method, the iChmo. iChmo was applied to analyze a combination of histone marks in tissue samples and samples with heterogeneous cell populations. Taking advantage of iChmo, we revealed that the bivalent modification disappeared in a highly concerted manner, while phenotypic differentiation proceeded with large variations among cells in mouse ESCs at an early stage of differentiation. Also, iChmo revealed the presence of bivalent histone modifications in a small population of senescent mouse embryonic fibroblasts (MEFs) but not in proliferating MEFs. Applying iChmo to samples with heterogeneous cell populations and tissue samples is expected to clarify the unknown pathological significance of various combinations of epigenetic modifications.

Biography

Naoko Hattori

Project Associate Professor, Institute for Advanced Biosciences, Hoshi University of Pharmacy and Life Sciences

School Education

1996–2000 Faculty of Agriculture, Tohoku University

2000–2002 MS, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

2002–2005 PhD, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

Employment History

2004–2005 JSPS Research Fellow (DC2)

2005–2006 JSPS Research Fellow (PD)

2006–2008 Project Assistant Professor, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

2008–2011 Research Resident, Department of Carcinogenesis, National Cancer Center Research Institute

2011–2022 Research Fellow, Division of Epigenome Analysis, National Cancer Center Research Institute

2022– Project Associate Professor, Institute for Advanced Biosciences, Hoshi University

Memberships

The Japanese Cancer Association: Councilor

The Molecular Biology Society of Japan

Japanese Society for Epigenetics

Japanese Society for Environmental Epigenomics: Executive Committee Member

Awards/Others

2007 President's Award, 100th Meeting of the Japanese Society for Breeding Biology

2015 Incentive Award, 9th Meeting of the Japanese Society for Epigenetics

2019 Poster Award, 7th Annual Meeting of the Japanese Society for Cancer and Metabolism

PD1**Panel discussion 1: Training of Specialists on Toxicologic Pathology**

○ Kiyokazu Ozaki¹⁾, Toshihisa Fujiwara²⁾

¹⁾ Setsunan University, ²⁾ Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

In recent years, due to the downsizing of non-clinical departments and closure of GLP organizations involved in drug development in pharmaceutical companies, many of the studies conducted within companies have become short-term studies such as compound screening and/or toxicity profiling studies. Many institutions have fewer pathological specimens to examine due to a decrease number of toxicity studies. The lack of mid- to long-term studies has reduced opportunities for pathologists to observe a variety of spontaneous lesions, age-related changes, hyperplastic lesions, neoplasms, and other cases. In such an environment, young pathologists who aspire for diplomate of JSTP are troubled with learning methods until they obtain the certification, and instructors are struggling to secure teaching materials, and teaching policies. In addition, senior pathologists are often absent due to departmental transfers, and there are also concerns about a lack of instructors. In intent and purpose of this panel discussion, the current status and problems of education up to the qualification in large and medium-scaled pharmaceutical companies, CROs, and universities will be extracted and shared, and to help in the training of pathologists in the future.

Note: This is a statement of the purpose of the Panel Discussion, not an Abstract.

PD1-1**Training of toxicological pathologists in pharmaceutical companies. Report #1**

○ Etsuko Ohta

Global Drug Safety, Eisai Co., Ltd.

Starting this fiscal year, the membership in the society required to obtain the toxicologic pathologist certification is now 3 years. In our company, an employee became “toxicological pathologist” after having 3 years of training after joining our company. If a trainee has a veterinary background and experiences in pathology field, he/she often has a certain basic background to call pathologic findings. To do toxicologic pathology evaluation for non-clinical toxicity studies for drug development, one should have various additional knowledge and training including histology, comparative anatomy/pathology/physiology, drug development and regulatory submission package, training by using specimens and dataset from studies conducted in the past, and on-the-job training. Highly effective way to do the training should be considered. In this presentation, an overview of our study pathologist education and training program will be done to promote the training of toxic pathologists and to address some of the issues.

PD1-2**Training of toxicological pathologists in pharmaceutical companies. Report #2**

○ Tomo Sasaki

Maruho Co., Ltd.

We believe that the greatest barrier to training Toxicologic Pathologists in medium-sized pharmaceutical companies is the difficulty in building an in-house educational system due to lack of mentors and study materials. Diplomates and senior pathologists with plenty of experience are not always present in pathology team, since the team is not an independent organization and difficult to retain human resources. In addition, the number of in-house toxicology studies is few and their study conditions (e.g., species, duration, route of administration, target organ) are not wide range, therefore we cannot prepare sufficient specimens for training. As a result, it is highly dependent on external education and trainee's own efforts, and requiring more than 10 years to qualify. Practical experience includes pathology assessment of in-house studies (toxicology/pharmacology studies), discussion among pathology members, and monitoring of outsourced studies. To obtain qualifications for Toxicologic Pathologists, they actively participate in education seminars related to toxicologic pathology and veterinary pathology, conference on experimental animal histopathology (Kokenkai), Kansai conference on toxicologic pathology (KCTP), etc., and the large amount of knowledge and experience lacking in our in-house experience are supplemented.

PD1-3**Training of toxicologic pathologists in contract research organizations (CROs)**

○ Kinji Kobayashi

Pathology Department, Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

The number of studies conducted at contract research organizations (CROs) means trainees encounter a wide variety of cases. However, using Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd. (SNBL) as an example, trainees cannot take advantage of this due to the need to perform necropsies while also needing to study to obtain certification (as a veterinary/toxicology pathologist) in order to be assigned as a study pathologist. In response to this, SNBL allocates 5% of working hours to microscopy training. We also established a system whereby trainees are sent on short-term assignment to facilities away from the head office where they can devote themselves to microscopy training and seek guidance from senior pathologists. The content of the training program is adjusted to match the level of the individual. In consideration of practical application after certification, training incorporates discussion of tissue specimens to improve trainees' ability to put findings into words and develop the ability to communicate these findings to a third party. To assist candidates in meeting the requirements for certification, we also encourage participation in histopathology training webinars and slide conferences presented by the Japanese Society of Toxicologic Pathology, as well as pathology workshops in Japan and abroad. CROs will continue to need to educate toxicologic pathologist trainees through repeated trial and error in order to provide histopathological data that can be trusted by clients.

PD1-4**Training on toxicologic pathology in veterinary schools**

○ Mitsuru Kuwamura

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

In recent years, many students become a veterinary clinician after graduation from our Graduate School of Veterinary Science, but there are certain number of students who wish to work for pharmaceutical and chemical companies. Especially at our university, there are many students from the Kinki area, so many students want to work for companies in the Kinki area. However, in veterinary education, it is relatively new that the education system of subjects using experimental animals was established. Since 2016, our veterinary school has offered the subjects of toxicologic pathology (1 credit) and toxicologic pathology practice (1 credit) as selective subjects in the fifth-grade. Due to the revision of the curriculum, it was necessary to reduce the total number of credits in the integrated new university. The new curriculum is also planning to offer the veterinary environmental pathology (1 credit) as a selective subject. I will explain the contents of these lecture and practice and the educational effects. In addition, in our laboratory, we have collected sections and photos such as background and representative induced lesions of experimental animals. These sections are converted into virtual slides, and we use them for education of toxicologic pathology in our laboratory. They are also used in the study session called “Rinku Seminar” that was held regularly at our veterinary campus.

PD1-5**Utilization of educational opportunities sponsored by the Japanese Society of Toxicologic Pathology**○ Hisashi Anayama^{1,2)}¹⁾ Drug Safety Research and Evaluation, Research, Takeda Pharmaceutical Company Limited, ²⁾ Education Committee of JSTP

As educational opportunities provided to members by the Japanese Society of Toxicologic Pathology (JSTP), slide conferences and educational seminars have been held once a year. The slide conference gives a comprehensive explanation of anatomy/physiology, non-proliferative lesions, and proliferative lesions of specific organ systems at each year, and is a meeting in which systematic knowledge can be acquired. At the educational seminars, lectures on cutting edge science in a wide range of fields and commentary on INHAND are given. In addition to these lecture trainings, a expository session of microscopic examination - detailed edition - and a webinar for histopathology have been held in recent years as additional opportunities to increase the practical knowledge and experience of toxicologic pathology. In the expository session of microscopic examination, which has been held since FY2015, the group discussion leading to diagnosis and the explanation and review by the lecturer are conducted for some representative specimens that were used in the previous year's certification examination. In the webinar for histopathology that has been conducted since FY2020, interactive commentary by lecturers is provided as a web seminar on digital slide specimens after pre-viewing for a certain period and pre-submission of diagnosis by participants. The roles and expected educational effects of each activity from the viewpoint of the organizer of the meetings will be introduced.

PD1-6**Information and utilization of histopathological discussion meetings on experimental animal specimen in Japan**

○ Toshihisa Fujiwara

Pathology Department, Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

There are many meetings for the purpose of discussing histopathology specimens in Japan. The representative group is the Conference on Experimental Animal Histopathology (CEAH), which was established in 1980 and is currently a large group of 86 organizations, including pharmaceutical companies, CROs, and educational and research institutions throughout Japan. Once a year, a two-day meeting is held to discuss pathological specimens (more than 10 cases/year) submitted by institutions that are obligated to submit specimens. In addition, the Maekawa Seminar, which is an educational gathering mainly for pre-licensed toxicologic pathologists, and the Lady Patho, a forum for discussion and exchange of opinions among women pathologists, where lively discussions are held about three to four times a year. Another local meeting is the Kansai Conference on Toxicologic Pathology (KCTP), which was established in 1996 by organizations in Kansai area. Currently, 18 organizations belong to the group, and it is operated as a conference where young and senior members can freely discuss. And the Pipe-nokai and the Tsukuba Toxicological Pathology Meeting formed by volunteer companies are held about four times a year. In addition, there are also pathology meetings organized by veterinary pathology university, and small study groups by voluntary. In my part, I introduce some of the major domestic meetings for reviewing histopathology specimens, and propose how to make the most of these meetings.

PD1-7**The level required by the JSTP's certification system for toxicologic pathology**○ Katsuhiko Yoshizawa^{1,2)}¹⁾Department of Innovative Food Sciences, School of Sciences and Nutrition, Mukogawa Women's University,²⁾Board Certification Committee of JSTP

The Japanese Society of Toxicologic Pathology has established a toxicologic pathologist certification system to certify high-quality toxicologic pathologists in order to improve the reliability of pathologic examinations in safety studies of chemicals and drugs and to contribute to the advancement of toxicologic pathology. Passing the certification exam is the first step toward becoming a toxicologic pathologist who can be trusted as a pathologist in charge of toxicology testing. To pass the certification exam, a minimum of 60% correct on all written (general, individual, and comprehensive), macro (10 questions), and micro (10 questions) examinations is required. The examinations are based on the understanding of the anatomy and physiology of normal organs and tissues as well as species-specific and organ-specific biological reactions, the biological reactions (non-tumor and tumor) and toxic mechanisms of typical chemical substances, and spontaneous lesions including age-related lesions in laboratory animals such as rats, mice, dogs, monkeys, rabbits, and pigs. In order to qualify outstanding foreign pathologists as early as possible, the eligibility requirements for the certification examination have been relaxed starting in 2022. Those who pass the certification examination should also aim to become toxicologic pathologists who can work overseas.

PD2**Panel discussion 2: Adverse/non-adverse case studies (practice of toxicity assessment)**

○ Masako Imaoka¹⁾, Saori Matsuo²⁾

¹⁾Medicinal Safety Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd., ²⁾Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

In toxicity studies, it is necessary to judge whether each change is adverse/toxic or not, in addition to judging whether the observed findings are drug-induced or not. However, the criteria are not always clearly manifested. In this panel discussion, we will conduct case studies using virtual data and a real-time voting format. We will collect participant's opinions about the criteria of adverse/non-adverse, to see whether there is a variation, and what findings are considered critical on the judgment. Through this case study, we would like to learn about the way of consideration in other companies/institutions, to share the multifaceted viewpoints, which is essential for the toxicity evaluation, and use it as an opportunity to reaffirm the difficulty and interest of evaluation. As a reference for the discussion on the day, the questions presented in each case study are listed below.

Case 1) What dose level is considered as NOAEL with regard to the liver?



Case 2-1) What dose level is considered as NOAEL?



Case 2-2) What dose level is considered as HNSTD?



Case 3) What dose level is considered as NOAEL with regard to the heart?



Case 4) What dose level is considered as NOAEL with regard to the skeletal muscle ?



W-1*

Pulmonary dust foci as rat pneumoconiosis lesion induced by titanium dioxide nanoparticles in 13-week inhalation study

○ Shotaro Yamano, Kenji Takanobu, Hideki Seno, Yumi Umeda

Japan Bioassay Research Center

[Background] Most toxicological studies on titanium dioxide (TiO₂) particles to date have concentrated on carcinogenicity and acute toxicity, with few studies focusing of pneumoconiosis. The present study examined rat pulmonary lesions associated with pneumoconiosis after inhalation exposure to TiO₂ nanoparticles (NPs).

[Methods] Male and female F344 rats were exposed to 6.3, 12.5, 25, or 50 mg/m³ anatase type TiO₂ NPs for 6 h/day, 5 days/week for 13 weeks using a whole-body inhalation exposure system.

[Results] Histopathological analysis revealed that the spots were alveolar lesions, characterized predominantly by the agglomeration of particle-laden macrophages and the presence of reactive alveolar epithelial type 2 cell (AEC2) hyperplasia. We defined this characteristic lesion as pulmonary dust foci (PDF). The PDF is an inflammatory niche, with decreased vascular endothelial cells in the interstitium, and proliferating AEC2 transformed into alveolar epithelial progenitor cells.

[Conclusions] These PDFs histopathologically resemble some pneumoconiosis lesions in workers and lung disease in smokers, suggesting that PDFs caused by exposure to TiO₂ NPs in rats are an early pneumoconiosis lesion and may be a common alveolar reaction in mammals.

[Reference] Yamano, S., Goto, Y., Takeda, T. et al. Pulmonary dust foci as rat pneumoconiosis lesion induced by titanium dioxide nanoparticles in 13-week inhalation study. *Part Fibre Toxicol* 19, 58 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12989-022-00498-3>

W-2*

The role of DPYD inhibitory effect of Luteolin in pancreatic cancer and its effects in combination with 5-FU

○ Hiroyuki Kato, Aya Naiki-Ito, Masayuki Komura, Satoru Takahashi

Dep. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., Grad Sch Med Sci

[Introduction] We previously reported that luteolin (Lut), a flavonoid, inhibits BOP-induced pancreatic carcinogenesis in hamsters and inhibits dipyrimidine dehydrogenase (DPYD) expression. In this study, we investigated the detailed mechanisms of the contribution of DPYD to pancreatic cancer from RNA-seq analysis. We also examined the inhibitory effect of the combined administration of 5-FU and Lut on PDAC.

[Methods and Results] RNA-seq was performed using subcutaneously transplanted tumors of a DPYD-transfected human PDAC cell line. The results showed that MEP1A and MMP9 mRNA were upregulated, and immunostaining of the tumors revealed that the percentage of MEP1A or MMP9 positive area was increased. MEP1A-PDAC transfectants showed a significant increase in invasive ability. Pdx1-Cre;KrasG12D/+;Trp53flox/flox (KPPC) mice were divided into 4 groups (5-FU (40 mg/kg/week i.p.) alone, Lut alone (100 ppm in diet), a combination treatment group, and a control group), and mice of each group were treated for 4 weeks. As a result, a significant decrease in pancreatic weight loss was observed in the combination-treated group. DPYD expression was not observed in pancreatic cancer cells of KPPC mice, but DPYD expression was decreased in the liver.

[Conclusion] Elevated DPYD expression in PDAC enhances invasive potential through the expression of MEP1A and MMP9. Our results suggest that Lut may potentiate the effect of 5-FU via suppressing the expression of DPYD in the liver.

W-3*

Possible involvement of chromoanagenesis in mechanisms of acetamide-induced hepatocarcinogenesis in rats

○ Norifumi Takimoto^{1,2)}, Yuji Ishii¹⁾, Kenji Nakamura^{1,2)}, Moeka Namiki¹⁾, Shinji Takasu¹⁾, Tatsuya Mitsumoto^{1,3)}, Makoto Shibutani²⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

³⁾Faculty of Animal Health Technology, Yamazaki University of Animal Health Technology

[Background] Acetamide (AA) is a potent hepatocarcinogen in rats. We have shown that AA induces liver-specific chromosome aberrations characterized by the formation of large micronuclei. Recently, it has been suggested that micronuclei could be a cause of carcinogenesis due to chromoanagenesis and the resultant drastic changes in chromosome structure. In this study, to clarify the involvement of chromoanagenesis in AA hepatocarcinogenesis, we examined the feature of AA-induced liver tumor.

[Methods] Livers of male F344 rats fed a diet containing 2.5% acetamide for 26–30 weeks were examined histopathologically. Whole genome sequences (WGS) were performed in 8 hepatocellular adenoma (HCA) and 7 carcinoma (HCC) samples. All tumor sections were subjected to immunohistochemical analysis for expression of the oncogene *Myc*.

[Results] In WGS analysis, large copy number gains were observed in various chromosomes of AA-induced HCA and HCC. The copy number gains were frequently found in the region including the *Myc* on chromosome 7. Immunohistochemical staining revealed that the nuclei in 39.2% of HCAs and 86.2% of HCCs were positive for anti-c-Myc antibody. On the other hand, these features were not found in DEN-induced liver tumors.

[Discussion] The detected copy number variants suggest that chromoanagenesis contributes to the process of AA hepatocarcinogenesis. Moreover, over-expression of c-Myc protein with copy number gain might play an important role in AA tumorigenesis.

W-4*

Early detection of genotoxic hepatocarcinogens using γ H2AX and Ki-67: an automated machine learning approach

○ Ayano Michiba¹⁾, Min Gi²⁾, Eiko Sakurai¹⁾, Atsushi Teramoto³⁾, Yuka Kiriya^{1,4)}, Seiji Yamada¹⁾, Hideki Wanibuchi⁵⁾, Tetsuya Tsukamoto¹⁾

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Graduate School of Medicine, Fujita Medical University,

²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University,

³⁾Graduate School of Health Sciences, Fujita Medical University, ⁴⁾Department of Pathology, Narita Memorial Hospital,

⁵⁾Department of Molecular Pathology, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University

[Background] Genotoxic hepatocarcinogens (GH) need to be properly predicted from other chemicals. In this study, we analyzed the early response of rat hepatocytes using γ H2AX and Ki-67.

[Methods] One hundred and thirty-five 6-week-old Crl:CD (SD) male rats were treated with 22 chemicals and were sacrificed after 24 hours. Liver tissues were immunostained with γ H2AX and Ki-67 and the positivity rates were measured in Zones 1-3. These values were evaluated for genotoxic hepatocarcinogenicity (GH) with three machine learning models including Naïve Bayes, Random Forest, and k-Nearest Neighbor algorithm performing a 10-fold cross-validation method.

[Results] γ H2AX tend to be upregulated mainly in Zone 3 and Ki-67 in Zone 1. γ H2AX was induced in all 11 GH but not in 3 out of 11 non-GH. Ki-67 was increased in 10 of 11 GH, but not in 8 out of 11 non-GH ($P < 0.05$ for all, ANOVA). Random Forest showed the best results for assessing GH. The sensitivity and specificity of identification of GH was 95.0% (76/80 individuals) and 90.9% (50/55 individuals) for γ H2AX, respectively. For Ki-67, the figures were 96.2% (77/80 individuals) and 81.8% (45/55 individuals).

[Discussion] Both γ H2AX and Ki-67 were considered useful biomarkers for early detection of GH. The machine learning model using γ H2AX and Ki-67 could automatically discriminate GH with high accuracy.

W-5*

Aberrant DNA methylation in dimethylarsinic acid-induced rat bladder carcinogenesis

○ Tomoki Yamamoto¹⁾, Min Gi²⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Masaki Fujioka¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Kana Shibano¹⁾, Kazuki Shimizu¹⁾, Anna Kakehashi¹⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾

¹⁾Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University, Graduate School of Medicine,

²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University, Graduate School of Medicine

[Background] Arsenic is a human bladder carcinogen. It has been suggested that aberrant DNA methylation occurs during the metabolism of arsenic to the methylated metabolites, but the details on aberrant DNA methylation in arsenic-induced urinary bladder carcinogenesis remain unclear.

[Aim] To determine the aberrant DNA methylation in rat bladder cancer induced by dimethylarsinic acid (DMA), a major organic metabolite of arsenic.

[Methods] Genome-wide DNA methylation and microarray gene expression analyses of DMA-induced rat bladder cancers in a two-year carcinogenicity bioassay were performed. In addition, to examine gene expression alterations in the early stage of bladder carcinogenesis, gene expression analysis was conducted in the bladder urothelium of rats treated with DMA for 4 weeks.

[Results] The promoter regions of 246 genes were found to be hypermethylated in DMA-induced rat bladder cancer when compared to the normal mucosa. These genes are involved in the activation of signaling pathways, regulation of transcription factors, and post-translational modification of proteins. Furthermore, expression of 4 of the above genes was significantly decreased in bladder urothelium after 4-week DMA treatment and DMA-induced bladder tumors.

[Conclusion] Our findings indicated that aberrant DNA methylation was involved in the early stage of DMA-induced rat bladder carcinogenesis and contributed to cancer development.

W-6*

Toxicities of various arsenicals on immortalized normal human bladder epithelial cells

○ Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Tohru Kiyono³⁾, Shugo Suzuki²⁾, Kana Shibano²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Pharapirom Aroonrat²⁾, Anna Kakehashi²⁾, Masaki Fujioka²⁾, Hideki Wanibuchi²⁾

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

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

³⁾Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center Japan

[Background] Arsenic is a human carcinogen, and chronic exposure to arsenic is associated with increased bladder cancers. However, the mechanisms underlying its bladder carcinogenicity remain unclear, partly due to complexity of its urinary metabolites.

[Aim] To evaluate the toxic effects of various arsenical metabolites using a newly established normal human bladder epithelial cell line immortalized with TERT (HBladEC1T).

[Materials and Methods] Cytotoxicity of inorganic arsenicals (iAs^V and iAs^{III}) and their organic metabolites (MMA^V, MMA^{III}, DMA^V, DMA^{III}, and DMMTA^V) on HBladEC1T were evaluated by WST-8 assay. Altered gene expressions by arsenicals were determined by microarray analyses.

[Results] LC50 values of iAs^V, iAs^{III}, MMA^{III}, DMA^{III}, and DMMTA^V were found at uM levels, but that of MMA^V and DMA^V were found at mM levels, indicating that toxicities of inorganic arsenicals, trivalent organic arsenicals, and pentavalent organic thiol-containing DMMTA^V are much stronger than that of pentavalent organic arsenicals. Gene expression analyses revealed that Nrf2-mediated oxidative stress response pathway was activated commonly by all arsenicals. However, these arsenicals compromised the activities of the cell proliferation, differentiation, and apoptosis pathways in a chemical-specific manner.

[Conclusion] It is necessary to evaluate the combination effects of urinary arsenical metabolites in the arsenic bladder cancer risk assessment.

The challenge of toxicologic pathology: inheritance of tradition and innovation for the next generation

○ Sabine Francke

Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN), U.S. Food and Drug Administration (FDA)

The challenges for the next generations of toxicological pathologists appear plenty considering the rapid application of emerging scientific technology in toxicological risk assessments and safety evaluations, moral policy changes that largely eliminate the laboratory animal model upon which the practice of toxicological pathology was historically based, and ever-changing regulatory requirements. When contemplating the current and future challenges in toxicologic pathology a good understanding of the profession's history is a useful place to start. This lecture will provide a focused review of the traditions inherited, (and then refined or lost) over decades of conducting toxicological pathology. This historical reflection on toxicological pathology traditions, coincides and is intimately linked to the recent (1971–2021) 50-year Anniversary Celebration of the Society of Toxicologic Pathology (STP). Similarly, a working understanding of the changes pertaining to the regulatory environment within which the work of the toxicologic pathologist has been intimately embedded over decades, will be highlighted. The training and qualification requirement for toxicological pathologists are being reviewed, within the context of first slowly shifting (1990–2010) but now rapidly changing (2015–2022) employment options for toxicological pathologists. Examples of existing and future / futuristic scientific applications of emerging tools utilized in toxicologic pathology settings are introduced. From here challenges and opportunities for the profession will be further explored. This lecture aims for the conscious integration of traditional historical processes and skill sets which defined the toxicologic pathologist as member of the profession for over more than 5 decades, with a critical view of future scientific demands by the consumer societies we serve.

■ Biography

Sabine Francke DVM, Dr. VetMed, PhD, DABT, FIATP

Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN) of the Food and Drug Administration (FDA) in the Office of Food Additive Safety (OFAS)

Dr. Sabine Francke is the Senior Pathologist of the Center for Food Safety and Applied Nutrition (CFSAN) of the Food and Drug Administration (FDA) in the Office of Food Additive Safety (OFAS). Dr. Francke functions as the Agency's recognized Expert for Toxicologic Veterinary Regulatory Review Pathology and serves all FDA Centers and other Government Agencies by addressing controversial pathology issues of regulatory submissions and supporting pathology related regulatory research efforts. Dr. Francke conducts independent slide reviews and participates in international Pathology Working Groups (PWGs) to provide a regulatory perspective to global complex preclinical safety issues.

Dr. Francke is a recognized Fellow and a President Past (Jan. 2013- Dec. 2014) of the International Academy of Toxicologic Pathologists (IATP), a "past-president" of the Association of Government Toxicologists (AGT), Member of the North American Society of Toxicologic Pathology (STP) and the European STP (ESTP), the American College of Toxicology (ACT) and a Diplomate of the American Board of Toxicology (DABT).

Dr. Francke has held many functions to professional bodies including Regulatory Liaison to the Science and Regulatory and Policy Committee (SRPC) of the STP. In this role, Dr. Francke has served on many STP working groups and has co-authored numerous best practice-, points to consider and opinion publications.



Poster Presentation



※ Presentations with an asterisk (*) in the abstract number are candidates for the President's Award whose first speaker is under 40 years old.

P-01 ~ P-81

P-01***Pathology in injured axons induced by glycans**

○ Tomoya Ozaki^{1,2)}, Kazuma Sakamoto^{2,3)}, Yuji Suzuki²⁾, Kenji Kadomatsu^{2,3)}, Masumi Suzui¹⁾

¹⁾Department of Neurotoxicology, Institute of Brain Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences and Medical School,

²⁾Department of Molecular Biology, Nagoya University Graduate School of Medicine,

³⁾Institute for Glyco-core Research (iGCORE), Nagoya University

Neuronal axons in the mammalian central nervous system, which are essential for motor and sensory functions, and the networks they form, are unable to regenerate once they are injured. For example, when axons that pass through the spinal cord are damaged, they try to regenerate and regrow, but a powerful inhibitory mechanism act against this regrowth. Because we do not understand this inhibitory mechanism and the pathology of the injured axons, we still do not have treatment methods or drugs for axonal injury. Chondroitin sulfate proteoglycan (CSPG) abnormally accumulates in the injured spinal cord. Glycan CSs on the CSPG inhibit regrowth of axons. Upon this event, the axon tip is swollen and shows an abnormal morphology. This pathology, which is seen in the cellular morphology of injured axon tips, was first reported nearly 100 years ago and is known as dystrophic endball. In this study, we analyzed the pathology of damaged axons, dystrophic endball, in detail. In addition, dephosphorylation of cortactin, a molecule responsible for the fusion of autophagosomes and lysosomes, was observed, and its function was suppressed. Thus, we have discovered that CS acts as an active ligand to induce dephosphorylation of cortactin and interruption of autophagy at axon terminals as a mechanism for the pathogenesis of CS-induced dystrophic endball. Our findings suggest a new therapeutic point for axonal injury.

P-02***Evaluation of peripheral neurotoxicity in isoniazid-treated rats**

○ Akane Kashimura^{1,2)}, Satomi Nishikawa¹⁾, Yuhei Ozawa¹⁾, Yui Hibino¹⁾, Takashi Tateoka¹⁾, Katsuya Fujiki¹⁾, Mao Mizukawa¹⁾, Hironobu Nishina¹⁾, Tetsuya Sakairi¹⁾, Junichi Kamiie²⁾

¹⁾Safety Research Laboratories, Sohyaku. Innovative Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, School of Veterinary Medicine, Azabu University

[Background] Nonclinical evaluation of peripheral neurotoxicity is important. The plan for appropriate evaluation endpoints is required based on guidelines, but the detailed method or priority of each endpoint are not clear. To establish an evaluation for peripheral neurotoxicity, we conducted the several evaluation endpoints and compared the results in isoniazid (INH)-treated rats.

[Materials and Methods] INH was orally dosed to male SD rats at 0, 250, and 500 mg/kg/day for 3 days, and necropsied on Days 4, 9, and 30. Main endpoints are clinical signs, body weight, thermal sensation test, detailed behavioral observations, plasma vitamin B6, histopathology (brain, peripheral nerve, DRG), TEM, IHC (ChAT, Nf-L), and semi-thin sample image analysis.

[Results] No clinical signs were observed, but mild ipsilateral hypoflexor reflexes in the hind limbs were observed in some high-dose rats on Day 4. The nerve fiber degeneration in the peripheral nerves is observed in histopathology, and it was most prominent on Day 9 and mostly recovered on Day 30. No nerve fiber degeneration in ChAT-positive motor neurons is observed, so it suggested to be localized to sensory neurons. In the semi-thin sample observation, increased number of myelin ovoids and unequal size of the nerve fiber were observed, and it was shown as increased the G-ratio variation in the image analysis.

[Conclusion] We clarified the sensitivity and characteristics of each endpoint in the evaluation of peripheral neurotoxicity.

P-03*

Similar effects of brain development with glyphosate and glyphosate-based herbicide after developmental exposure in rats

○ Ryota Ojio^{1,2}, Hiromu Okano^{1,2}, Kazumi Takashima^{1,2}, Yasunori Takahashi^{1,2}, Qian Tang^{1,2}, Shunsuke Ozawa^{1,2}, Xinyu Zou^{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

[Background and Objectives] Glyphosate (GlyP) is widely used as a safe herbicide for human health. However, increasing evidence indicates that GlyP-based herbicides (GBHs) induce developmental neurotoxicity. The present study compared developmental exposure effect of GlyP and GBH on hippocampal neurogenesis and cerebellar development in rats.

[Methods] GlyP or GBH was dosed to pregnant rats from gestation day 6 to postnatal day 21 (PND 21). Immunohistochemical and gene expression analyses were performed on offspring at PND 21 and PND 77. Hippocampal malondialdehyde level was also measured.

[Results] *Hippocampus* On PND 21, both compounds suppressed proliferation activity in the neurogenic niche and increased ARC⁺ granule cells, as well as downregulated *Cat* and *Sod2*. On PND 77, GBH increased TUNEL⁺ neurogenic cells and COX2⁺ granule cells. Both compounds increased hippocampal malondialdehyde. *Cerebellum* GBH increased DCX⁺ cells in the molecular and granular layers on PND 21. RNA-Seq showed that both compounds mainly altered the expression of cell motility-related genes.

[Discussion] In the dentate gyrus, GlyP and GBH suppressed neurogenesis and induced oxidative stress, but increased synaptic plasticity as a compensatory response. In the cerebellum, GBH mis-migrated granule cells. In summary, GlyP and GBH might have similar toxic potential, whereas the effects were more evident with GBH, suggesting that the surfactant contained in GBH may have enhanced the neurotoxicity of GlyP.

P-04

Drug induced lysosomal storage disease in Beagle dogs

○ Rongrong Tan, Henglei Lu, Luoyi Huang, Shuyang Wang, Ziyue Cui, Shujing Wang, Jin Ren

Center for Drug Safety Evaluation and Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences

The lysosomal accumulation of incompletely catabolized macromolecules is the defining characteristic of a group of heritable disorders known as lysosomal storage diseases (LSDs). LSDs caused by drugs is rarely reported. In this case report, we document LSDs of beagle dogs on safety assessment studies; all dogs were 9–13 months old. Compared with the control group, there were dose dependent changes of LSDs in the central nervous system and multiple organs in the low, middle and high dose groups. In this case, microscopic examination showed: cell swelling, foam like substance accumulation in cytoplasm, squeezing nucleus deviation can be seen in cerebral cortex neurons, cerebellar Purkinje cells, spinal cord gray matter neurons, and peripheral ganglion neurons; large, eosinophilic, spindle or torpedo shaped dystrophic axons scattered in white matter of brain and spinal cord; peripheral nerve fiber swelling and Schwann cell vacuolization; foamy macrophages were present in multiple organs; foam like vacuolization of urethra epithelium in bladder; the bone marrow smear stained by Giemsa in Switzerland showed that the cytoplasm of multiple hematopoietic cells all filled with yellow green foreign bodies with a certain degree of refraction. In this report, LSDs related changes only occurred in the animals of administration groups, most of the above changes have completely recovered after drug withdrawal, so it is considered as drug related changes.

P-05***Quantitative image analysis of plantar skin in rat chemotherapy induced peripheral neuropathy model**○ Aya Goto¹⁾, Rena Ishikawa¹⁾, Kota Nakajima¹⁾, Etsuko Ohta¹⁾, Takahiro Momma²⁾, Yuki Seki¹⁾¹⁾Global Drug Safety, BA Core Function Unit, DHBL, Eisai Co., Ltd.,²⁾Drug Safety & Animal Care Technology Unit, Tsukuba R&D Supporting Division, Sunplanet Co., Ltd.

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy occurred by anticancer-treatment indicates paresthesia including hypoesthesia or hyperesthesia, and has many clinical problems including the lack of effective prediction marker, treatment, and objective indicator. We administered anticancer drugs to rats and confirmed the reproducibility of symptom by neurophysiology and histopathology based on scientific articles, and evaluated the peripheral nerve changes in the plantar quantitatively by image analysis. SD rats were administered bortezomib or paclitaxel once/twice per week up to 3 weeks. Clinical sign, body weight, food consumption, clinical pathology, histopathology, and neurophysiological tests (von Frey test and cold test) were performed. Sciatic nerve, hindlimb sole skin, and dorsal root ganglia were processed for routine sections and stained with HE. Anti-pgp9.5 IHC stain and image analysis of peripheral nerve fibers were also conducted in the plantar skin. In the Von Frey test, a decrease in response threshold was observed in both drugs, suggesting hypersensitivity. In the cold test, only paclitaxel showed a dose-dependent decreased response time to cold stimuli, suggesting the cold allodynia. In the histopathology, there was no change in the bortezomib. Paclitaxel groups showed dose-dependent degeneration of peripheral nerve fiber in the examined organs. Image analysis results of pgp9.5 positive peripheral nerve fiber is also shown in this presentation.

P-06**Relationship between histopathological changes over time in an EAE model and the pharmacological effects of FTY720**○ Chie Kato¹⁾, Kaori Nishihara¹⁾, Hiroki Ono¹⁾, Atsushi Takakura²⁾, Maiko Hoshino²⁾, Sohei Oyama²⁾, Shiori Kadoguchi³⁾, Runa Fukui³⁾, Yoshinobu Higuchi³⁾, Atsuhiko Kato¹⁾¹⁾Translational Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,³⁾Chugai Research Institute for Medical Science Inc.

[Background and Aim] Multiple sclerosis (MS) is disease of the central nervous system. FTY720 (Fingolimod) is a highly effective early treatment in humans. We analyzed changes in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) over time as a MS model, administered FTY720 at different time points, and discussed the relationship between the disease state and pharmacological effect.

[Materials and Methods] Mice (C57BL/6J, 10w) were treated with MOG (D0) and Pertussis Toxin (PT) subcutaneously (D0, D2) in the lower abdomen. FTY720 was orally administered daily from D3 or D16. Disease score (DS) and body weight (BW) were measured. Mice were necropsied on D14, D28, and D42. Spinal cord, axillary and medial iliac lymph node (Ly), spleen, and thymus were collected and fixed with NBF. HE and IHC (CD3, CD19) were examined.

[Results and Discussion] DS increased from D10 and peaked at D15. Demyelination-like lesions and inflammatory cell infiltration were observed in the spinal cord from D14 and worsened with time. On D14, there were almost no changes in the medial iliac Ly, while there were in other tissues. On D28 and D42, all tissues showed changes, suggesting the immune response expanded from local to systemic. FTY720 treatment attenuated DS in the D16 group, while the D3 group showed stronger pharmacological effects and almost no symptoms. The FTY720 pharmacological effect may be related to EAE disease state, which partially reflects the relationship in human clinical contexts.

P-07**A method evaluating brain morphology in a screening study of low thyroid hormone-related developmental neurotoxicity**

○ Keiko Ogata¹⁾, Kenta Minami¹⁾, Hidenori Suto¹⁾, Hiroyuki Asano¹⁾, Masahiko Kushida¹⁾, Keiko Maeda¹⁾, Akira Sato²⁾, Naofumi Takahashi²⁾, Hiroaki Aoyama²⁾, Tomoya Yamada¹⁾

¹⁾Sumitomo Chemical Company, Ltd., ²⁾The Institute of Environmental Toxicology

For screening of potential developmental neurotoxicity with chemicals inducing thyroid hormone (TH) reduction, we have tried to establish a downsized Comparative Thyroid Assay (CTA) based on the CTA proposed by the U.S. Environmental Protection Agency by adding TH measurements and pathology of offspring brains and reducing animal numbers. We introduce the method to evaluate brain morphology in the downsized CTA using ectopic neuronal foci (Heterotopia, Ht), known as a main indicator of irreversible change due to TH reduction. [Materials and Methods] The cerebrum, cerebellum, and brainstem were evaluated (single sections) using gestation day (GD) 20, postnatal day (PND) 4 and 21 offspring brains after administration of the TH synthesis inhibitor 6-propylthiouracil (PTU, 10 ppm) to pregnant rats (10 animals/group) from GD6 to PND21. Ht was evaluated by both single and step sections at PND4 and 21 at the hippocampal region. [Results and Conclusion] In the PTU group, no obvious changes were noted in GD20 brains, but PND4 showed increased cell aggregations in the cerebral Ht-forming regions, and PND21 showed increased cerebral Ht and dislocation and cerebellar external granular layer. The incidence of Ht in single sections was lower than previously reported, but results in step sections were comparable. Ht is a useful indicator for morphologic effects due to TH reduction, with step sections necessary for highly sensitive detection.

P-08**Spontaneous rupture of the lens in C57BL/6J mice**

○ Ayako Sayama, Shigehito Takeshita, Chiho Kazama, Tetsuya Ohsawa, Masako Imaoka, Yoshimi Tsuchiya

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

Ophthalmological and histopathological examinations were conducted to investigate the onset and frequency of opacification/rupture of the lens, one of spontaneous lesions in mice. Ten each of male and female C57BL/6J mice were examined by slit lamp once a week from 2 weeks of age, the time of eye opening, to 6 weeks of age. The eye was collected at 6 weeks of age and sub-serial sections were examined histopathologically. As a result, opacification of the posterior capsule was observed by slit lamp, and the incidence was 4/10 males and 5/10 females at 2 weeks of age, and 8/10 males and 7/10 females at 3 weeks of age. From 4 to 6 weeks of age, the incidence remained similar level compared to that at 3 weeks of age. Histopathological examination showed rupture of the lens in the posterior capsule in almost all animals with the slit lamp findings. The lesion was rarely seen in the sections containing the optic nerve head and mostly seen only within 1 to 3 sub-serial sections. In conclusion, opacification of the posterior capsule in C57BL/6J mice occurs in 70–80% animals by 3 weeks of age, which corresponded to the rupture of the lens histopathologically. The lesion was small and located slightly away from the posterior pole of the lens. Since the trimming region of the eye in toxicity studies is a cross-section including the optic nerve head in general, the present lesion is considered to be rarely detected in routine histopathological examination.

P-09*

Changes in synaptic plasticity-related signaling of the hippocampus in rats facilitating fear memory extinction by AGIQ

○ Qian Tang^{1,2)}, Rena Okada¹⁾, Kazumi Takashima^{1,2)}, Hiromu Okano^{1,2)}, Xinyu Zou^{1,2)}, Yasunori Takahashi^{1,2)}, Ryota Ojio^{1,2)}, Shunsuke Ozawa^{1,2)}, 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⁾Global Scientific and Regulatory Affairs, San-Ei Gen F.F.I., Inc.

[Purposes] We previously reported that rats exposed to α -glycosyl isoquercitrin (AGIQ) as an antioxidant from embryonic to adult age enhanced fear memory extinction, which may be related to the increase in FOS-mediated synaptic plasticity mediated by glutamatergic neurotransmitter signaling (GNS) in the hippocampal dentate gyrus (DG) at the adult age. This study investigated how AGIQ modifies the GNS-related synaptic network.

[Methods] AGIQ was maternally exposed from gestational day 6 to postnatal day 77 at 0.5% in diet, and offspring brains were subjected to immunohistochemistry (IHC) and double IHC.

[Results] Among vesicular glutamate transporters (VGLUTs), AGIQ increased the density of VGLUT2 in the granule cell layer (GCL), but unchanged the density of VGLUT1 in the DG hilus and molecular layer (ML) and VGLUT3 in the GCL. AGIQ also increased the density of excitatory postsynaptic marker PSD95 in the GCL and ML. AGIQ increased the numbers of NMDA-type receptor 2D (NMDAR2D)⁺ interneurons, those co-expressing cannabinoid receptor type 1 (CB1R), and those co-expressing parvalbumin in the DG hilus. AGIQ also increased the density of vesicular GABA transporter in all the DG laminae.

[Discussion] AGIQ enhanced glutamatergic excitatory drive in the DG through recruiting VGLUT2. AGIQ also activated CB1R⁺ and parvalbumin⁺ interneurons through NMDAR-mediated GNS involving the NMDAR2D subunit for inhibitory control of granule cells by increasing the FOS-mediated synaptic plasticity.

P-10*

Histopathological findings of the nervous system in monkeys intrathecally dosed with an antisense oligonucleotide

○ Sho Fujiwara, Tomomi Kakutani, Tomoaki Tochitani, Mami Kochi, Izumi Matsumoto, Kenta Kadotsuji, Mitsumasa Kurita, Shigehiro Asano, Kazuhiro Chihara, Izuru Miyawaki

Drug Research Division, Sumitomo Pharma Co., Ltd.

[Background and Aim] Background data of intrathecal studies are scarce and interpretation of noted findings is difficult. Here we report histopathological findings in the nervous system, which were noted in cynomolgus monkeys intrathecally dosed with antisense oligonucleotide (ASO).

[Materials and Methods] Monkeys aged 3–6 years were intrathecally dosed with ASO (2.4 mL/animal, ASO group, 6 animals) or vehicle (ACSF) (2.4 mL/animal, vehicle group, 3 animals) in the lumbar region under anesthesia, and CSF was collected from the cisterna magna for exposure assessment at 1 hour, 1, 2, 3 and 29 days after dosing. Eight or 29 days after dosing, they were euthanized and samples were collected for histopathology.

[Results] Only in the ASO group, intracellular vacuoles were observed in the ganglion cells of DRG. In addition, single cell necrosis of the cerebellum, medulla oblongata, and lumbar spinal cord, focal gliosis of the medulla oblongata, meningitis and nerve fiber degeneration of the lumbar spinal cord, and nerve fiber degeneration of the sciatic nerve were observed in the ASO group.

[Discussion and Conclusion] The vacuolation of ganglion cells in the DRG was different from findings usually seen in nerve fiber injury, suggesting a relationship with the ASO. On the other hand, the absence of obvious injurious or reactive changes in DRG suggested the possibility that the findings were artifacts.

P-11

A spontaneous malignant meningioma in a Sprague-Dawley rat

○ Tiantian Cui¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Xijie Wang¹⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

[Background] Spontaneous meningiomas are rare in rodents. Spontaneous malignant meningiomas in SD rats were rarely reported. Objective We describe a spontaneous malignant meningioma differed from previous reports.

[Materials and Methods] A brown plaque about 0.2×0.5 cm overlaying the surface of pons was observed in a male 30-week-old SD rat from control group. The slides of the mass was prepared and stained with HE and PAS. Immunohistochemistry was performed with vimentin, GFAP and S-100.

[Results] Microscopically, a tumor mass was observed along the meninges of pons, which contained two types of tumor cells, fibroblastic cells and larger epithelioid cells. Most of tumor cells were elongated or spindle cells with pale eosinophilic cytoplasm, elongated nuclei, and arranged in interwoven or fascicular patterns, with varying amounts of collagen. A few tumor cells were large epithelioid cells with a round nucleus and eosinophilic cytoplasm. Sporadic remaining neurons were present. Tumor cells were well-differentiated, but showed invasive growth into adjacent parenchyma and some mitotic figures. No PAS positive granules in the cytoplasm of tumor cells were observed. Immunohistochemical results showed tumor cells were strongly positive for vimentin, positive for GFAP, and weaker positive for S-100.

[Conclusion] We reported a spontaneous malignant meningioma in a SD rat. The histological and immunohistochemical results were unique and different in some respects from previous reports.

P-12

Fibrosis cocktail promote fibrosis in precision-cut lung slices, PCLS from the UIP phase of the iUIP mouse model

○ Satoshi Kanazawa, Yoko Miura

Department of Neurodevelopmental Disorder Genetics, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

[Background] An induced-UIP (iUIP) is unique mouse model that exhibits NSIP and UIP stages compared to the conventional bleomycin model; honeycomb structures were also observed at the UIP stage. Both stages show severe fibrosis, but no severe inflammation in the UIP stage. However, Col1a1 expression is low at UIP stage.

[Aim] Precision-cut lung slices were prepared from iUIP mouse model and fibrosis was analyzed in an *ex vivo* PCLS culture system.

[Materials and Methods] PCLS from both stages were incubated with fibrosis cocktail (PDGF-BB, TGF- β , TNF- α , LPA) for 120h and the expression of Col1a1 and Acta2 expression associated with fibrosis was analyzed by quantitative PCR.

[Results] At the UIP stages, the expression of Acta2 and Col1a1 was increased, whereas at NSIP stage, the expression of only Acta2 was increased, and no significant changes were observed in controls.

[Conclusion] Therefore, lungs at the UIP stage are more susceptible to fibrosis-related conditions and tend to have acute exacerbations.

P-13*

Gene expression of pro-inflammatory and tumorigenic cytokines in lung tumors induced by MWCNT in rats

○ Nahida Sultana, Katsumi Fukamachi, Tomoya Ozaki, Hideaki Kurachi, Dipankar Chandra Roy, Masumi Suzui

Department of Neurotoxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

[Background and Aim] Carbon nanotubes (CNTs) have been expected for widespread use in electronic devices and scientific materials. However, this material has been shown to contain fibers similar to asbestos in length and diameter and can induce asbestos-like pulmonary injuries including cancer in animal models. The aim of this study was to examine the expression levels of specific cytokines in multi-walled carbon nanotube (MWCNT) treated rat lung tumor samples.

[Materials and Methods] This study has been performed by using archival lung tumors (granuloma and adenocarcinoma) obtained from the treated (1 mg MWCNT-N/rat) F344/Crj rats (Suzui *et al.* Cancer Sci 107: 924, 2016). In lung tumor tissues and vehicle-controlled normal lung tissues, we examined the mRNA expression levels of specific cytokines such as IL6, CCL4, and CXCL2 using qRT-PCR methods. Among approximately 20,000 genes, mRNA expression levels of these 3 cytokines were upregulated in CNT-treating alveolar macrophages in the microarray assay. Thus, these 3 cytokines were chosen for the assay.

[Results] The average expression levels of IL6 and CXCL2 were increased in adenocarcinomas compared to the normal lung tissues (control). The average expression levels of CCL4 were decreased in adenocarcinoma compared to the control.

[Conclusion] These findings suggest the involvement of IL6, CCL4, and CXCL2 in the development of CNT-induced pulmonary carcinogenesis in rats.

P-14*

Induction of lung tumors and mesotheliomas in rats exposed to MWCNT by a 2-year intermittent intratracheal instillations

○ Ai Maeno¹⁾, Motoki Hojo¹⁾, Yoshimitsu Sakamoto¹⁾, Katsuhiro Yuzawa¹⁾, Akemichi Nagasawa¹⁾, Kyoko Hiramatsu¹⁾, Aya Ohnuki¹⁾, Ryota Inaba¹⁾, Jin Suzuki¹⁾, Satoshi Yokota²⁾, Yuhji Taquahashi²⁾, Norihiro Kobayashi²⁾, Akihiko Hirose^{2,3)}, Akiko Inomata¹⁾, Dai Nakae^{4,5)}

¹⁾Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, ²⁾National Institute of Health Sciences, ³⁾Chemicals Evaluation and Research Institute,

⁴⁾Teikyo Heisei University, ⁵⁾Tokyo University of Agriculture

[Background] A 2-year inhalation study has revealed that MWNT-7 is carcinogenic to rat lung (Kasai *et al.* 2016). This study aimed to evaluate the carcinogenicity of MWCNT by an intermittent intratracheal instillation method as a potential alternative to inhalation.

[Methods] Male F344 rats were intratracheally administered MWNT-7 for 2 years (26 times with 4-week intervals) at doses of 0, 0.125, and 0.5 mg/kg body weight/administration (control, low-dose, and high-dose groups, respectively) from their 9 weeks of age (N=30). All animals were histologically examined.

[Results and Discussion] The incidences of lung tumors were 3.0, 10.3, and 39.3%, and those of pleural mesothelioma were 0, 13.8, and 42.9% in the control, low-dose, and high-dose groups, respectively. The lung and pleural burdens of MWNT-7 were dose-dependent. Since a relationship between the lung burden and the incidence of lung tumors was similar to that seen in the 2-year inhalation test, this method could become an alternative carcinogenicity test. Meanwhile, the induction of pleural mesotheliomas was suggested to be specific to the intratracheal administration (Suzui *et al.* 2016). Although the primary site of asbestos-induced human pleural mesotheliomas is the parietal pleura, the primary site in this study appeared to be the mediastinal pleura or retrocardiac pleural folds (RPF) where numerous stomata were located. The MWCNT fibers might be accumulated there and cause neoplastic changes.

P-15***The lung carcinogenicity of single-walled carbon nanotube in male Fischer 344 rats**

○ Asraful Nahar Sheema¹⁾, Aya Naiki-Ito¹⁾, Hiroyuki Kato¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hiroyuki Tsuda^{1,3)}, Satoru Takahashi¹⁾

¹⁾Dept. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., ²⁾Dep. Mol. Pathol., Osaka Metropolitan Univ. Grad. Sch. Med.,

³⁾Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City Univ.

[Background and Aims] We previously reported lower lung toxicity of single walled carbon nanotube (SWCNT) than MWCNT-7 and MWCNT-N, already proven carcinogenic for the lung during a 4-week study. In the present study, 13-week analysis was performed to interpret SWCNT's toxicity of the lung.

[Materials and Methods] Ten-week-old male F344 rats administered 0.1 or 0.5mg of MWCNT-7, MWCNT-N, and SWCNT by trans-tracheal intrapulmonary spraying (TIPS) for 4 weeks. The lung was collected for histopathological, immunohistochemical and gene expression analysis after 13 weeks of treatment.

[Results] Immunohistochemical analysis revealed that recruitment of CD68 positive lung macrophages was significantly increased in all CNTs group. Ki67 labeling index in alveolar epitheliums were significantly elevated by both MWCNTs, but not by SWCNT. 8-OHdG and γ -H2AX positive cells were significantly increased in both MWCNT treated groups but not in SWCNT group. RNA sequencing analysis revealed that CNTs increased chemokine expressions. Ccl2 and Ccl3 was up-regulated by both MWCNTs and SWCNT, while the expression of Ccl9 was only increased by MWCNTs. TEM analysis showed fiber-like MWCNTs were phagocytosed by alveolar macrophages and SWCNT was not observed.

[Conclusion] A 13-week subacute toxicity study indicates low or no carcinogenicity of SWCNT in the lung. Currently, we are analyzing the data after one-year of administration.

P-16**Comparison of lung carcinogenicity of multi-walled carbon nanotubes and fullerene whiskers**

○ Aya Naiki-Ito¹⁾, Hiroyuki Kato¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hiroyuki Tsuda^{1,3)}, Satoru Takahashi¹⁾

¹⁾Dept. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., ²⁾Dept. Mol. Pathol., Osaka Metropolitan Univ. Grad. Sch. Med.,

³⁾Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City Univ.

[Background] Multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) are persistent and induce toxicity and carcinogenicity in the alveolar epithelium and mesothelium. In this study, we investigated the lung carcinogenicity of fullerene (FL) and fullerene whisker (FLW), which are composed of carbon atoms.

[Methods] 12-weeks old F344 rats were administered 0.25 or 0.5 mg of FL, FLW, or MWCNT-7 and MWCNT-N (carcinogenic positive controls) were administered by intratracheal spraying (TIPS). The acute lung lesions and carcinogenicity were analyzed at 1 and 104 weeks after administration.

[Results] At 1-week, FLW, MWCNT-7, MWCNT-N significantly increased lung weight and alveolar macrophages, while mRNA expression of inflammatory cytokines Ccl2 and Ccl3, and reactive oxygen species were significantly increased only by the MWCNT-7 and MWCNT-N groups and not by FL and FLW treatment. At 104 weeks, the incidence of alveolar adenoma and adenocarcinoma was significantly increased in the MWCNT-7 and MWCNT-N groups. In contrast, for FL and FLW, there was no dose-dependent relationship though adenoma was found in one rat of each low-dose group had adenoma. Adenocarcinoma was not induced by FL and FLW. The number of 8-OHdG-positive cells in the alveolar epithelium was significantly increased in the MWCNT-7 and MWCNT-N groups and was not altered in the FL and FLW groups.

[Conclusion] FL and FLW did not exert lung carcinogenicity. The oxidative DNA damages may be involved in MWCNT-induced lung carcinogenesis.

P-17

RasH2 mouse lung chemical carcinogenesis model: anti-tumor effect by combined dosing of mAbs PD-1, CD137 and cisplatin

Teruaki Hagiwara, ○ Hiroto Miyata, Tomomi Hara, Taiki Sugiyama, Keisuke Hotta, Yukinori Mera

DIMS Institute of Medical Science, Inc.

[Aim] In our previous antitumorigenicity test of mAbs PD-1 (PD-1) administered singly in a lung chemical carcinogenesis model in which tumors form within 5 weeks, no obvious anti-tumor effect was observed, but tumor growth inhibition was found in some individuals. Therefore, in this study, we investigated the antitumor effect of the combined administration of anti-CD137 agonist antibody (CD137) and cisplatin, in addition to PD-1.

[Methods] Sixteen female Tg-rasH2 mice developed lung adenomas through 5 weeks treatment of ENU+BHT, were divided into two groups of IgG2a isotype (200 µg/mouse, twice a week for 4 week) control and the combination of PD-1, CD137 (500 µg/mouse each) with cisplatin (2.5 mg/kg). The combination group was i.p. treated once a week for 2 week, respectively. Necropsy was performed 9 weeks after the commencement of ENU+BHT treatment. Histopathological specimens were prepared according to the usual method, and the anti-tumor effect of drugs was evaluated by measuring relative area of tumor to lung using image analysis by HALO®.

[Results] No significant changes in general condition or body weight were observed in both groups during the study period. The relative lung tumor area (mm²/cm²) was 6.042 in the control group versus 3.853 in the combination group, indicating a statistically significant inhibition of tumor growth ($P < 0.05$).

[Conclusion] It was suggested that this model would be useful as an antitumorigenicity test in advance of clinical trials.

P-18*

A spontaneous subcutaneous histiocytic sarcoma in a Sprague-Dawley rat of 2-year carcinogenicity study

○ Yihao Li¹⁾, Jianjun Lyu¹⁾, Yaqun Zhang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Xiaoqun Zhong¹⁾, Wenyan Hu¹⁾, Zhenlong Yan¹⁾, Jing Hu¹⁾, Xiaojun Chen¹⁾, Ruinan Peng¹⁾, Minbo Hou²⁾, Ya Wang¹⁾, Hui Li¹⁾, Jianya Ge¹⁾, Toko Ohira²⁾

¹⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., ²⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.

[Background and Objective] Histiocytic sarcoma arises most frequently in subcutaneous tissues in the Wistar rat and in the liver and lungs in F344 and Sprague Dawley rats. We reported a spontaneous subcutaneous histiocytic sarcoma in a Sprague-Dawley rat of 2-year carcinogenicity study.

[Materials and Methods] A 106-week-old female Sprague-Dawley rat of the 2-year carcinogenicity study was found dead at day 677, a white firm mass (7.0 cm × 7.0 cm × 7.0 cm) was noted in the subcutaneous tissue adjacent to vagina. The mass was removed and fixed in 10% neutral buffered formalin, embedded in paraffin, sectioned, and stained with hematoxylin and eosin. Immunohistochemical staining for CD68 was also performed to assist the diagnosis.

[Results] Hemorrhage and necrosis was noted in the middle of the tumor. Areas of necrosis were surrounded by palisading tumor cells, which were round or oval, with abundant eosinophilic cytoplasm, and basophilic round or oval nuclei. Phagocytosis and erythrophagocytosis of multinucleated giant tumor cells were present. Few mitotic figures were noted. Immunohistochemical staining results showed that the tumor cells were positive for CD68.

[Conclusion] Base on the histopathological features and the immunohistochemical staining results, we diagnosed the tumor as a histiocytic sarcoma in a Sprague-Dawley rat, and the diagnostic features were very representative.

P-19

Histopathological observation of a new EGFR inhibitor (C797s) for the treatment of NSCLC by oral gavage to SD rats

○ Mu Du¹⁾, Rui Zhang¹⁾, Hui Guo¹⁾, Xiangjiang Liu¹⁾, Beibei Wang²⁾, Yanan He²⁾, Jun Yin²⁾, Wu Wenyu²⁾, Yasuhiko Hirouchi¹⁾

¹⁾Joynn Laboratories (Suzhou) Inc., ²⁾Joynn Laboratories (Beijing) Inc.

[Background and Aim] There are many EGFR inhibitor drugs for the NSCLC, including gefitinib, Icotinib and Tagrisso now. However, with the emergence of drug resistance, the fourth-generation EGFR inhibitors targeting C797s and T790M mutations are under development. We examined the SD rat toxicological study with this drug.

[Materials and Methods] 6–9 weeks SD rats were administered with test article by daily oral gavage at doses of 10, 30, 100 mg/kg for 4 weeks.

[Results] Dose-related death was observed in middle and high dose group. Test article related microscopic findings were observed in multiple organs. These findings were hepatic necrosis/thrombosis/hemorrhage, renal glomerular thrombosis/tubular cast/tubular dilatation, splenic thrombosis/necrosis, macrophage accumulation/thrombosis in lung, femoral increased thickness of physis/increased bone of trabeculae/fibro-osseous lesion /thrombosis/hemorrhage. The lesions were partially recovered on Day 57, the incidence and severity were significantly decreased.

[Conclusion] Multiple organ thrombosis was associated with decreased TP, APTT and increased PLT, indicating that the endogenous and exogenous coagulation systems were activated after administration, so thrombosis occurs and leads to necrosis of the liver and spleen and finally DIC caused the death of animals. Thickening of the femoral growth plate is a known effect of EGFR inhibitors, and the fibro-osseous lesion and increased bone of trabeculae due to the action of thrombi.

P-20

Rethink of the evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA) in mouse model based on histopathologic observation

○ Yi Jin¹⁾, Yuchao Ding²⁾, Jie Li²⁾, Baohong Jiang²⁾

¹⁾Shenzhen Institute for Drug Control (Shenzhen Testing Center of Medical Devices),

²⁾Shanghai Institute of Materia Medical, Chinese Academy of Sciences

[Background] This research was supported by National Natural Science Foundation of China (81770478), National Key R&D Program of China (2021YFF0702200, 2021YFF0702204), and Project of the Key Lab of Experimental Pathology, Guangdong Medical Products Administration (2020ZDB11).

[Aim] To investigate the histopathological diagnosis and evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA) in mouse model.

[Materials and Methods] Experimental model of AAA was first created by porcine pancreatic elastase incubation around the infrarenal aorta of C57BL/6 mice. The aortas were harvested for hematoxylin-eosin staining (HE), orcein staining, sirius red staining, immunofluorescence analysis and perls' prussian blue staining at the indicated time point.

[Results] The evaluation results of histopathological observation were different from the results based on the diameter and volume of AAA according to references, histopathologic evaluation is better than only measuring the diameter on re especially in the regression stage of this experiment, the previous method, and better than it.

[Conclusions] Histopathologic evaluation can reflect better the condition of vascular injury than measuring vessel diameter only.

P-21**Pathological observation of spontaneous malignant lymphoma in NOD/SCID mice**

○ Yanan He, Beibei Wang, Jun Yin, Lei Zhao, Xiaojing Liu, Yu Xiang, Mu Du, Rui Zhang

Joynn Laboratories (China) Co., Ltd.

[Background and Aim] NOD/SCID mice are immunodeficient mice. This study observed and counted the incidence and metastasis of malignant lymphoma in NOD/SCID mice, providing a background basis for this experimental animal.

[Materials and Methods] NOD/SCID mice aged 6–7 weeks were injected with Vehicle Control or Mesenchymal Stem Cells Injection via tail vein, respectively. Histopathological evaluation was performed on all organs of 31 dead animals and 54 euthanized animals euthanized on D163/D184 (85 animals in total). The incidence of malignant lymphoma and tumor metastasis were evaluated.

[Results] Malignant lymphomas were identified in 64 of the total 85 mice (32 of 42 males and 32 of 43 females). Twenty-three of the 31 dead animals died of malignant lymphoma, of which 21 of 23 were malignant lymphomas with systemic multiple organ metastases and only 2 of 23 were primary malignant lymphomas of the thymus. Malignant lymphomas were identified in 41 of the 54 euthanized animals, of which 14 of 41 were malignant lymphomas with systemic multiple organ metastases and 27 of 41 were primary malignant lymphomas of the thymus.

[Conclusion] In this study, NOD/SCID mice had a high incidence of spontaneous malignant lymphoma. Systemic multiple organ metastasis of malignant lymphoma mostly caused animal death. The surviving animals with malignant lymphoma mostly had primary lymphoma of thymus without metastasis.

P-22***Examination on the “fibrin-like material” identification in HE stained specimens**

○ Kyohei Yasuno¹⁾, Yuko Hasegawa¹⁾, Keiko Okado²⁾, Masako Imaoka¹⁾, Yoshimi Tsuchiya¹⁾

¹⁾Medicinal Safety Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.,

²⁾Department of Translational Research, Daiichi Sankyo RD Novare Co., Ltd.

In HE stained specimens, eosinophilic fibrillar or fine granular materials suggestive of fibrins are occasionally observed. These fibrin-like materials may be diagnosed as fibrin without further examination. In this study, we performed detailed examination of them by Martius-scarlet-blue (MSB) and PTAH stain, and electron microscopic examination of tissue specimens using NanoSuit method. Samples used were: 1) fibrin clot produced from monkey plasma (reference control); 2) Blood clot formed in the left atrium of a mouse; 3) thrombus formed in the left atrium of a mouse; 4) thrombus formed in the lung of a mouse; 5) fibrin-like material found within the adrenal sinusoid in the cortico-medullary junction of a monkey; and 6) fibrin-like material deposited in the pulmonary visceral pleura of a monkey. As a result, these fibrin-like materials were 2) and 5) aggregates of platelets, 3) secondary hemostatic plug with fibrin deposition, 4) platelet plug, and 6) fibrin, respectively. In electron microscopic examination, a mesh structure of fibrin fibers was observed in the secondary hemostatic plug, but not in the platelet plug. From HE stained specimens, fibrin-like material was considered as a platelet if it appeared fine granular and as a fibrin if it appeared fibrillar in general. However, some of these could be an aggregate of platelets, even if it seemed to be a fibrin at first appearance. MSB and PTAH stain and immunostaining were useful for the differentiation between them.

P-23*

A Case of megakaryocytic emperipolesis increase in cynomolgus monkeys given an Anti-CD 47 antibody○ Tian Tian¹⁾, Yanchuan Li²⁾, Rongxia Li¹⁾, Jian Yin¹⁾, Qi Liu¹⁾, Fang Zhou¹⁾, Yanyan Han¹⁾, Xiuying Yang¹⁾¹⁾CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.

[Introduction] Megakaryocytic Emperipolesis is a cell-in-cell phenomenon rarely observed in healthy bone marrow, and could increase in some diseases especially with hematopoietic stress. In this case, we report increased megakaryocytic emperipolesis in the bone marrow of cynomolgus monkeys with prominent regenerative anemia after given an anti-CD 47 antibody.

[Materials and Methods] Cynomolgus monkeys, divided into control and low/mid/high dose groups, were dosed once-a-week for 5 weeks with a humanized anti-CD 47 monoclonal antibody that has an expected effect of promoting erythrocyte clearance by macrophages.

[Results] As expected, dose-related regenerative anemia was observed in treatment groups. There were 4 early deaths, caused by severe anemia, in mid and high dose groups. Microscopically, in the bone marrow from all the early dead animals, apart from prominent erythroid cell increase and left shift secondary to anemia, an increase of megakaryocytic emperipolesis was found; in this case, the emperipolesis was characterized by one to several intact segmented neutrophils inside a megakaryocyte. This finding was not observed in the scheduled sacrificed animals, which has milder anemia with milder hematopoiesis in bone marrow at terminal examination.

[Discussion] Emperipolesis is a phenomenon usually considered with no physiological significance; in this case, it was likely to be associated with the remarkable hematopoietic stress induced by severe treatment-related anemia.

P-24

Failure to gulp surface air induces swim bladder adenomas in Japanese medaka (*Oryzias latipes*)○ Satoshi Furukawa¹⁾, Yuichiro Machida¹⁾, Kazuya Takeuchi¹⁾, Yumiko Hoshikawa¹⁾, Kota Irie²⁾¹⁾Toxicology & Environmental Science Department, Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation,²⁾Planning and Development, Agricultural Chemical Division, Nissan Chemical Corporation

In order to elucidate the effects of swim bladder inflation failure on swim bladder carcinogenesis, we investigated the sequential histopathological changes of swim bladders at 13, 24, 35, and 53 days post-hatch (dph) in medakas with an uninflated swim bladder, which was experimentally induced by denying access to the air-water interface between 0 and 6 dph. The reactive oxygen species (ROS) levels were measured at 24 dph. An uninflated swim bladder was induced in 47.3% of the fish denied access to the air-water interface (the denied group). The total incidence of swim bladder adenoma was 54.1% in the denied group; however, these tumors were observed in all fish with an uninflated swim bladder. In fact, these tumors were observed from 13 dph and onwards. The TBARS levels of the juveniles showed a 2.6-fold increase in fish with an uninflated swim bladder in the denied group compared to that in the control group. It is speculated that swim bladder inflation failure has some effects on the gas gland to produce ROS, leading to DNA damage in the gas glandular epithelium, which develops into swim bladder adenomas. Consequently, it is concluded that denying access to the air-water interface between 0 and 6 dph in medaka is an easy method of inducing swim bladder tumors in a short-term period, and is a useful method for producing tumor-bearing fish.

P-25

28-day repeated oral dose toxicity study of nanosized polystyrene in rat with colitis induced by DSS

○ Yasuko Mizuta, Jun-ichi Akagi, Hirotooshi Akane, Kohei Matsushita, Takeshi Toyoda, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

[Background and Aim] In general, polymer particles such as polystyrene (PS) are excreted without being absorbed into the body, when they are orally taken. However, they might be ingested and cause toxic effects, when nanosized particles are exposed orally to the patients with inflammatory bowel disease, in which intestinal mucosal barrier system were damaged. In this study, the toxicity of the nanosized PS particles in dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis model were evaluated in rats.

[Methods] Male F344 rats were divided into 7 groups (5 animals/group) consisting of control, 30 or 300 nm PS at 40, 200, 1,000 mg/kg. DSS was administered by admixing into the drinking water, via cyclical administration (cycles of 7 days of DSS followed by 7 days water). PSs were gavaged for 28 days beginning of the second cycle of the 1% DSS administration. Another 7 groups of rats without DSS were also set.

[Results] No test substance-related differences in body and organ weights, food consumption or urinalysis were observed. No differences were observed in hematology and serum biochemistries, except for a decreased T-cho in DSS plus 30 nm–1,000 mg/kg group that was not considered clear toxic effect. Histopathologically, no PS-related changes in all organs, including foreign body giant cells.

[Conclusion] PS with diameters of 30 or 300 nm by itself showed no obvious toxic effects up to 1,000 mg/kg bw/day in the 28 days oral administration, regardless of the presence of colitis.

P-26*

Generation and phenotype analysis of novel genome-edited mouse with a novel germline *Apc* variant (*Apc*^{Δ155} mice)

○ Teruaki Hirota, Akihiro Hirata, Hiroki Sakai

Laboratory of Veterinary Pathology, Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University

[Background] Germline variants in the (*APC* gene cause familial adenomatous polyposis (FAP), an autosomal dominant disorder characterized by the development of hundreds to thousands of adenomatous polyps in the large bowel. Recently, we identified a counterpart of FAP in dogs. While the prevalence of gastrointestinal (GI) neoplastic polyps in Jack Russell terriers (JRTs) has increased since the late 2000s, we demonstrated that JRTs with GI polyps harbor identical germline variant at codons 154 and 155 in the *APC* gene (c.[462_463delinsTT]) in the heterozygous state. Interestingly, unlike patients with FAP in humans, the affected JRTs frequently develop neoplastic polyps in the stomach.

[Materials and Methods] In this study, we generated a novel mouse model harboring the same germline *Apc* variant with the affected dogs, *Apc*^{Δ155} mice, using CRISPR-Cas9 system and analyzed their phenotypes.

[Results and Discussions] Macroscopically, 20-week-old *Apc*^{Δ155} mice developed multiple tumors in the stomach and the proximal part of the small intestine. A small number of the tumors were also observed in the distal part of the small intestine and colorectum in some mice. *Apc*^{Δ155} mice also had anemia and splenomegaly was frequently observed. The phenotypes of *Apc*^{Δ155} mice were similar to disease phenotype of the dogs with the germline *APC* variant, suggesting that this variant induce tumors in the upper GI Tract. We will also present the result of histopathological analysis.

P-27***Regenerative and oncogenic properties of unrestituted cells in AOM/DSS colon cancer model**○ Mio Kobayashi^{1,2,3}, Toshinori Yoshida^{1,2}, Tatsuya Usui^{2,4}, Makoto Shibutani^{1,2},¹Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology,²Cooperative Division of Veterinary Sciences, Tokyo University of Agriculture and Technology,³JSPS Research Fellowship for Young Scientist(Tokubetsu Kenkyuin) DC1,⁴Laboratory of Veterinary Pharmacology, Tokyo University of Agriculture and Technology

We have reported that in DSS-induced murine colitis, residual unrestituted cells in ulcer area were positive for crypt stem cell and daughter cell markers. We examined whether these residual epithelial clumps have stem cell characteristics in AOM/DSS colon cancer model. Histopathology scores showed an increase in residual epithelial clumps in relation to colitis severity in the DSS group. There was no difference in histologic evaluation scores between the DSS and AOM/DSS groups, but residual epithelial clumps were increased in the AOM/DSS group. Immunohistochemical analysis revealed numerous SOX9- and LGR5-positive intestinal stem cells (ISCs) in the hyperplastic and dysplastic crypts, and β -catenin-positive cytoplasm and nuclei in the dysplastic crypts. Consistent with histopathologic evaluation, E-cadherin- and β -catenin-positive residual epithelial clumps were observed, with β -catenin positivity in the cytoplasm. These residual epithelial clumps were also positive for LGR5 and SOX9. Furthermore, there was an increase in the percentage of LGR5- and SOX9-weakly positive clumps in the AOM/DSS group, compared to the DSS group. In the early colon carcinogenesis model, the dysplastic crypts have more slowly-ISCs than active-ISCs due to strong to weak expression of SOX9 and LGR5, suggesting that the remaining epithelial clumps was in quiescent-ISCs due to weak expression of both markers. Organoids showed a variety of expression of SOX9 and LGR5.

P-28**Pathological exploration on the distribution of colonic mucous cells and chemotypes of mucin in rabbit**

○ Kaori Yabuuchi, Kinji Kobayashi, Yusuke Nakahara, Yuji Sasaki, Kimiaki Hirakawa

Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

[Background] With the increasing interest in development of drugs for ocular diseases and vaccines, there is an increase in opportunities for systemic toxicity assessments using rabbits. This study investigated the distribution and chemotypes of mucous cells in the rabbit colon, which in places differs from the human colon morphologically and in distribution of acidomucin.

[Materials and Methods] The anterior proximal colon, posterior proximal colon/fusus coli, and anterior and posterior distal colon of six 15–17-week-old Kbl:JW male rabbits were sampled, fixed, and embedded in paraffin, thin sections were prepared and stained with HE and HID/AB pH 2.5 for microscopic examinations. The posterior proximal colon and the fusus coli were classified according to structural differences. Image analysis was also performed.

[Results] The anterior proximal colon showed a pattern of protrusions on the mucosal surface with a wide acidomucin-positive area and a predominance of sialomucin at the bottom of the crypts. The posterior proximal colon showed the same protrusions, with sialomucin at the bottom and sulfomucin at the surface of the crypts in almost equal proportions. The fusus coli was thick, with a large acidomucin-positive area, and sialomucin was found mainly at the bottom of the crypts. A high proportion of the mucous cells in the anterior and posterior distal colon produced sulfomucin.

P-29

Investigation of *in vivo* genotoxicity and carcinogenicity of 6-methoxyquinoline using a medium-term gpt delta rat model

○ Shinji Takasu¹⁾, Yuji Ishii¹⁾, Norifumi Takimoto^{1,2)}, Tatsuya Mitsumoto^{1,3)}, Meili Soma^{1,3)}, Takehiko Nohmi¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

³⁾Faculty of Animal Health Technology, Yamazaki University of Animal Health Technology

[Introduction] Quinoline is known to be a genotoxic hepatocarcinogen. On the other hand, 8-hydroxyquinoline (8-HQ) lacks *in vivo* genotoxicity and carcinogenicity despite showing the positive results in Ames test. Recently, 6-methoxyquinoline (6-MQ), a flavoring agent, was also reported to be positive in Ames test. In this study, to examine the liver genotoxicity and carcinogenicity of 6-MQ in rat, we conducted a medium-term gpt delta rat model.

[Methods] Male gpt delta rats were given 500 mg/kg 6-MQ by gavage for 4 weeks. Quinoline and 8-HQ were used for positive and negative control. After 2-week cessation, rats were partially hepatectomized (PH) and excised livers were used for reporter gene mutation assays. DEN was administered 18 hours after PH, then additional exposure of test compounds was performed for 6 weeks. The residual livers were subjected to immunohistochemical analysis for GST-P.

[Results] In the positive control, number and area of GST-P-positive foci were significantly increased along with mutant frequencies in livers. In 6-MQ and negative control groups, there were no changes in these parameters.

[Discussion] In this study, 6-MQ did not show mutagenicity and carcinogenic potential in rat liver despite showing the positive results in Ames test. The results suggest that some of the quinoline derivatives are positive only in *in vitro* genotoxicity tests, and their plausibility and mechanism will be further investigated.

P-30

Analysis of novel biomarker candidates of human invasive pancreatic ductal carcinoma

○ Anna Kakehashi, Yusaku Nishidoi, Guiyu Qiu, Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Min Gi, Hideki Wanibuchi

Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

In this study, we aimed to find novel diagnostic and prognostic biomarkers for early detection of human invasive pancreatic ductal carcinoma (PDAC). Comprehensive proteome analysis using FFPE specimens from 10 cases of invasive PDAC revealed that 103 proteins with cytoplasmic expression increased 5-fold or more in a cancer-specific manner. Among them, peroxiredoxin 3 (PRDX3) and major vault protein (MVP) were selected. Immunohistochemistry for PRDX3 and MVP was performed on 100 cases of invasive PDAC operated at OMU hospital from 2007 to 2019 and association with clinical and pathological findings was examined. In addition, PRDX3 and MVP expression was examined in pancreatic cancer cells PANC-1, RWP-1 and SW1990 and the culture supernatants. PRDX3 and MVP were strongly elevated in the cytoplasm of PDAC, and in pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN)-like lesions. PRDX3 and MVP were detected both in the cytoplasm of pancreatic cancer cells and the culture supernatants. This suggested that PRDX3 and MVP could be secreted into the blood from PDAC cells. Regarding PRDX3, the overall survival rates were significantly decreased in patients up to 1 year after surgery and those with high serum SPan-1 levels. A significant correlation with the invasive growth mode INFc was further observed. PRDX3 and MVP were concluded to become the potential diagnostic biomarkers for early detection of invasive PDAC. In addition, PRDX3 was useful as a prognostic marker under certain conditions.

P-31*

Elucidation of the role of PRDX3 in human invasive pancreatic ductal carcinoma

○ Guiyu Qiu¹⁾, Anna Kakehashi¹⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Pharapirom Aroonrat¹⁾, Kana Shibano¹⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾

¹⁾Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

[Background] Our previous study demonstrated an increase of peroxiredoxin 3 (PRDX3) expression in human pancreatic ductal carcinoma and intraepithelial neoplastic (PanIN)-like lesions by proteome analysis and immunohistochemistry. PRDX3 was found to be secreted by pancreatic cancer cells *in vitro* and concluded to become a potential early diagnostic biomarker. In this study, we aimed to investigate the role of PRDX3 in PDAC and clarify its functional role in pancreatic carcinogenesis.

[Methods] First, we performed bioinformatic analysis to examine activated upstream regulators using the previous proteome analysis data. Double immunohistochemistry for PRDX3 and its potential upstream regulator (Nrf2) was performed on PDAC tissue sections. Knockdown of Nrf2 using siRNA was performed in Panc-1 cells and changes in gene expression were evaluated.

[Results] Activation of Nrf2 was found in association with overexpression of PRDX3 by Ingenuity Pathway Analysis. Double immunohistochemistry demonstrated coordinated expression of Nrf2 and PRDX3 in human PDAC indicating that activation of the antioxidant system plays an important role in pancreatic carcinogenesis. When Nrf2 knockdown was confirmed by RT-PCR analysis, a trend toward decreased expression of PRDX3 was demonstrated.

[Conclusion] These results suggested that there is an interrelation between PRDX3 and Nrf2. Proteins involved in formation of oxidative stress resistance could play an important role in pancreatic carcinogenesis.

P-32

Mechanism of large micronuclei formation in the liver of rat administered AA

○ Yuji Ishii¹⁾, Norifumi Takimoto^{1,2)}, Moeka Namiki¹⁾, Shinji Takasu¹⁾, Tatsuya Mitsumoto^{1,3)}, Makoto Shibutani²⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology, ³⁾Yamazaki University of Animal Health Technology

[Background] Our previous study revealed that AA induces large micronuclei (LMNs) in hepatocytes that contribute to its hepatocarcinogenesis. To elucidate the mechanism of LMN formation, we examined the changes in nuclear morphology and gene expression in the liver after AA administration along with involvement of cell division in this process.

[Methods] Exp I: After a single dose of AA of 6000 mg/kg to F344 rats, time dependent changes up to 120 hrs in the liver were examined by histopathologically and global gene expression analysis. Exp II: F344 rats implanted the osmotic pump with BrdU were administered AA and livers were examined after 24 hrs.

[Results] Exp I: Binucleated hepatocytes with one of the two nuclei irregularly shaped and shrunk were observed from 6 hrs after dosing, and showed aggregation of BAF, a nuclear envelope repair protein, and partial loss of the nuclear lamina. Changes in the expression of G2/M transition-regulated genes were observed at 12 hrs along with decreases in hepatocellular mitosis. At 48 hrs, LMNs were detected in hepatocyte. The expression of *Mt2A* was increased from 1 hr, with a concomitant decrease in reduced glutathione. Exp II: Binucleated hepatocytes with irregularly shaped nucleus were BrdU-negative.

[Discussion] Our data suggest that LMNs are formed from binuclear hepatocytes through nuclear envelope aberration without cell division. We are currently searching for a relationship between loss of SH groups and nuclear envelope aberration.

P-33

Analysis of autophagy in micro lesions using cluster analysis

○ Toshinori Yoshida¹⁾, Emika Hara¹⁾, Kanami Oshima¹⁾, Suzuka Uomoto¹⁾, Zeng Wen¹⁾, Mio Kobayashi^{1,2,3)}, Makoto Shibutani¹⁾

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

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

³⁾JSPS Research Fellowship for Young Scientist (Tokubetsu Kenkyuin) DC1

Autophagy plays an important role in cell differentiation, growth, proliferation, and homeostasis. Dysregulation in autophagy cause accumulation of abnormal intracellular organelles and proteins, leading to various pathological conditions. Autophagy should be analyzed by focusing on autophagic fluxes, which are indicated by the formation of sequestration membranes, the incorporation of cargo into autophagosomes, the formation of autolysosomes by binding to lysosomes, and their degradation. The analysis is possible by increasing or decreasing the expression of various specific molecules in these processes. LC3 expressed on the sequestered membrane is the most important autophagy indicator, and a number of receptors, such as p62, are known to selectively take up cargo. Abnormal intracellular organelles express specific molecules in a membranous fashion, Parkin and Ambra1 in mitochondria, Pex5 in peroxisomes, and FAM134B in smooth endoplasmic reticulum. Analysis of autophagy in pre-cancerous and other micro lesions is a crucial research issue for predicting subsequent deterioration of disease status and malignant transformation. In this study, we used pre-cancerous lesions of the liver to immunohistochemically detect various autophagy indicators and combined these molecules in a cluster analysis to examine autophagy flux.

P-34*

Diphenylarsinic acid (DPAA) enhanced hepatocarcinogenesis via epigenetic alteration in a transplacental mouse model

○ Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi²⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Kana Shibano¹⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Pharapirom Aroonrat¹⁾, Yuji Oishi¹⁾, Anna Kakehashi¹⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾

¹⁾Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

[Background] Previous studies have shown that the organic arsenic compound diphenylarsinic acid (DPAA) causes hepatocarcinogenesis in the next generation of male mice upon transplacental exposure. However, the detailed mechanism of hepatocarcinogenesis remains unclear.

[Aim] This study aims to clarify the mechanism of hepatocarcinogenesis induced by transplacental exposure to DPAA in mice.

[Materials and Results] Reduced representation bisulfite sequence (RRBS) analysis using livers from 6-week-old DPAA transplacental exposed mice identified phosphomevalonic acid phosphate kinase (*Pmvk*) as a target gene for aberrant DNA methylation. Furthermore, qPCR analysis in tumor and non-tumor areas of the liver of 84-week-old male mice showed a significant decrease in *Pmvk* expression in the DPAA transplacental exposure group. Comprehensive gene expression analysis of tumor and non-tumor areas suggested increased expression of the insulin-like growth factor 1 (*Igf1*) gene, DPAA transplacental exposure-specific signal independent of DNA methylation, and increased cell proliferation in the liver tumor area.

[Conclusion] These results suggest that the hepatocarcinogenesis mechanism of next-generation male offsprings to DPAA transplacental exposure involves decreased *Pmvk* expression via aberrant DNA methylation caused by early DPAA exposure and an increase in *Igf1* expression by a DNA methylation-independent.

P-35

A machine vision approach to predict distinct gene expression profiles in the pathology of drug-induced liver injury

○ Takeshi Hase¹⁾, Taiko Nishino¹⁾, Mayuri Sathiyanthavel¹⁾, Ramanathan Rajendiran²⁾, Masahiro Ooba³⁾, Kousuke Takagi³⁾, Shigeru Kobayashi³⁾, Kazuhito Goda³⁾, Kunio Hori⁴⁾, Takuya Hanashi⁴⁾, Kota Akiyoshi⁴⁾, Hirohumi Suzuki⁵⁾, Ayako Yachie¹⁾

¹⁾SBX Corporation, ²⁾Agency for Science, Technology and Research, Singapore, ³⁾R&D Japan, Evident Corporation,

⁴⁾Biological Evaluation Technology, Olympus Corporation, ⁵⁾Keio University School of Medicine

Recent advances in Convolutional neural network (CNN) have brought enormous improvements in pathology workflows and transcriptome analysis is used as complementary method to the vision-driven diagnosis in deeper disease characterization. In this study, using public toxicogenomics datasets called Open TG-GATEs, we demonstrated that the histopathology CNN models on drug-induced rat liver injury can predict not only the pathology labels but also transcriptomic subgroups identified in the same pathology annotation. We first confirmed the tile-based CNN model on histopathology images can correctly predict the pathology labels of granular eosinophilic, degeneration fatty, or deposit glycogen. We next performed clustering of the corresponding transcriptome datasets and identified molecular subgroups in each pathology which were characterized by differentially expression genes and their enriched pathways. The molecular subtypes within each pathology were then taken as an objective function to train the CNN models. The resulting models achieved a test set accuracy above 99% for all pathologies, although pathological experts couldn't classify the molecular subtypes before teaching the annotation labels. These results indicate that the integration of transcriptome and image datasets, especially with emerging explainable AI techniques, can provide a novel insight on how molecular level events correlate with cellular or tissue level morphological changes and thus with diagnosed disease.

P-36*

Toxicities of sodium arsenite in humanized liver mice

○ Kana Shibano¹⁾, Min Gi²⁾, Masaki Fujioka¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Pharapirom Aroonrat¹⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾

¹⁾Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University of Graduate School of Medicine

[Background and Aim] Inorganic arsenic is a human carcinogen. However, the carcinogenic mechanisms of arsenic remain to be fully elucidated. The purpose of the present study is to determine the metabolism of sodium arsenite (iAsIII) and evaluate its toxicities in humanized liver mice.

[Methods and Results] Humanized liver mice and wild-type mice were treated with iAsIII, and in the drinking water for four weeks. Quantitative analysis of arsenic metabolites in the urine collected at the week 4 revealed that dimethylarsinic acid (DMAV) was the most abundant urinary arsenic metabolite in humanized liver and wild-type mice. Moreover, the percentage of total arsenic for monomethylarsonous acid (MMAV) was 26.4% and 4.7% in the urine of humanized liver mice and wild-type mice, respectively. These results are consistent with the findings that humans have lower methylation capacity of metabolizing MMAV to DMAV compared with mice. There were no treatment-related histopathological changes and cell proliferative activities in the bladder and liver in either humanized liver mice or wild-type mice compared to respective controls. Notably, gene expression analyses of livers of humanized liver mice and wild-type mice revealed that the profiling of differentially expressed genes by iAsIII was remarkably different.

[Conclusions] Our results clearly indicated that the humanized liver mouse is a model reflecting arsenic metabolism in human and is useful for evaluation of toxicities of arsenic.

P-37***Chemopreventive effects of angiotensin-II receptor blocker on rat non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis**

○ Xiaochen Kuang, Aya Naiki-Ito, Masayuki Komura, Hiroyuki Kato, Satoru Takahashi

Dept. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ.

[Background] Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a liver disease with metabolic syndromes, leading to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) is expressed in hepatic stellate cells (HSCs) and is involved in collagen production. In the present study, we investigated the chemopreventive effect of AT1R blocker (ARB) on the development of NASH and fibrosis in the rat NASH model.

[Methods] Seven-week-old male connexin 32 dominant negative transgenic (Tg) rats received a high-fat diet (HFD) or HFD with ARB (candesartan, 1 or 2 mg/kg/day) in drinking water, and intraperitoneal administration of dimethylnitrosamine was started at week 5. After 16 weeks, rats were sacrificed for evaluating histology and NASH-related inflammatory cytokines and cell signaling.

[Results] The relative liver and visceral fat weights were significantly lower in the ARB groups as compared with the HFD group. In histological analysis, the ARB significantly decreased fat deposition, lobular inflammation, hepatocyte ballooning, and fibrosis in the liver. α -SMA immunohistochemistry indicated that activated HSCs were fewer in the ARB groups than in the control group. As corresponding to the histological changes, mRNA expression of inflammatory cytokines (Timp1, Il1 β , Il18, Tgfb1, Colla1) and protein expression of collagen I and α -SMA were reduced by ARB treatment.

[Conclusion] ARB may prevent NASH progression via suppression of HSC function in the Tg rat NASH model.

P-38**2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-induced hepatic toxicity in ICR mice**

○ Tiansheng Zhou¹⁾, Jiamin Ni¹⁾, Yuanyuan Duan²⁾, Fei Zhou¹⁾, Xixing Zhao¹⁾

¹⁾WuXi AppTec (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾WuXi AppTec (Chengdu) Co., Ltd.

[Background] Cyclodextrins are useful formulation vehicles, which increase the solubility and stability of drugs. HP- β -CD used as the control article was noted to induce hepatic toxicity in the ICR mice.

[Material & Method] 20% (w/v) HP- β -CD was orally administered once daily to mice for 14 days. Parameters from in-life, clinical and anatomic pathology were evaluated in this study.

[Results] There were no HP- β -CD-related changes in the clinical signs, body weights, hematology, and organ weights. HP- β -CD-related changes in serum chemistry included increased alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), the mean values of ALT and AST were 11-fold and 5-fold increased than those in the internal historical reference. A macroscopic finding of multifocal pale discolorations in the liver correlated microscopically with hepatocellular necrosis. Hepatocellular necrosis was characterized by randomly distributed coagulative necrosis of the hepatocytes in all the hepatic lobules and mixed cell infiltration.

[Discussion] HP- β -CD has been reported to induce gastrointestinal tract and renal in rats and dogs. Here, we reported clinical and anatomic pathology changes in the liver in ICR mice. Interestingly, oral administration of the same dosage of HP- β -CD did not induce hepatic toxicity in the rats, dogs, and NHP in subacute studies in our facility. The pathogenesis of the hepatic toxicity of HP- β -CD in the ICR mice is unknown and further investigation is warranted.

P-39*

Evaluation of 2-isopropyl-N-2,3-trimethyl butylamide (ITB) by comprehensive toxicity study using *gpt* delta rats

○ Tatsuya Mitsumoto^{1,2}, Yuji Ishii¹, Norifumi Takimoto^{1,3}, Moeka Namiki¹, Shinji Takasu¹, Takashi Umemura², Takehiko Nohmi¹, Kumiko Ogawa¹

¹Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²Faculty of Animal Health Technology, Yamazaki University of Animal Health Technology,

³Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

[Introduction] 2-Isopropyl-N-2,3-trimethyl butylamide (ITB) is a food flavoring agent classified as an aliphatic amide and used in alcoholic beverages and snacks in the U.S.. JECFA has evaluated ITB and concluded that additional data on *in vivo* genotoxicity and toxicity were needed for its safety evaluation, based on the presence of rat renal toxicity and a positive comet assay. Therefore, we carried out comprehensive toxicity study of ITB using *gpt* delta rats.

[Methods] Male F344 *gpt* delta rats were given 0, 5, 50, or 500 mg/kg of ITB by oral gavage for 13 weeks to examine the general toxicity. Carcinogenicity was assessed in the liver by immunohistochemical analysis of GST-P positive foci.

[Results] Neurological symptoms in the early phase of dosing and the death of one rat were observed in the high dose group. Decrease in CI was observed at doses greater than 5 mg/kg. At doses greater than 50 mg/kg, hepatocyte vacuolation was observed histopathologically along with increases in hepatotoxicity-related parameters. Although the kidney weights were increased, there were no histopathological changes in all treated groups. Changes in the number and area of GST-P positive foci in the liver were not observed.

[Discussion] General toxicity revealed that ITB has toxic effects on the liver and kidneys. A NOAEL was not determined in the present study. The carcinogenicity assessment suggested that lack of carcinogenicity of ITB in rats. Genotoxicity assessment is currently underway.

P-40*

Drug induced abnormal cystic lesions of Ito-cell-like cells in Sprague-Dawley rats

○ Hui Guo, Mu Du, Weijuan Zhang, Rui Zhang, Yasuhiko Hirouchi

Joinn Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

[Background and Objective] Drug induced cystic lesion of Ito cells were observed in test article group.

[Materials and Methods] 6–9 weeks SD rat were administrated a new hypoglycemic compound 104 weeks by gavage. The liver fixed in 10% neutral buffered formalin for HE staining, PAS staining, immunohistochemistry was performed with Vimentin, smooth muscle actin.

[Results] Gross findings were pale tan to white nodules, multifocally distributed in the hepatic parenchyma. Histologically, hepatocellular adenoma or carcinoma were clearly differentiated from the surrounding nonneoplastic parenchyma, show evidence of expansive growth, irregular lobular arrangement, and accompanied by multiple abnormal cystic lesions. Abnormal cystic lesions were existed independently, surrounded tumor nodules, or embedded in tumor parenchyma, range in size from small to very large, filled with homogeneous eosinophilic material (PAS-positive). The stromal matrix of the cystic lesions stained light red with Picrosirius red staining, suggesting collagenous fibers. Immunohistochemically, cystic lesions were positive for vimentin, SMA and temporarily unknown to the PCNA and tenascin-C immunoreactivity.

[Conclusion] These abnormal cystic lesions currently diagnosed as a nonneoplastic of the Ito-cell-like cells, however, they were quite different from the spongiosis hepatitis. The incidence of cystic lesions can be increased by new hypoglycemic compound treatment, potential as a preneoplastic lesion.

P-41***Influence of steatosis suppression by human growth hormone on the susceptibility to hepatotoxicity in humanized mice**

○ Tomomi Kamei, Takeshi Izawa, Yuki Takami, Miyuu Tanaka, Mitsuru Kuwamura

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

[Background and Aim] Humanized mice (PXB mice) have the liver replaced by human hepatocytes expressing human metabolic enzymes. PXB mice represent hepatic steatosis as murine growth hormone cannot act on human hepatocytes. We reported at the 38th JSTP meeting that PXB mice are less susceptible to hepatotoxicity induced by carbon tetrachloride (CCl₄) and allyl alcohol (AA). Here we report influence of steatosis suppression by human growth hormone (hGH) on chemical-induced hepatotoxicity.

[Materials and Methods] Male PXB mice were treated with hGH (0.25 mg/kg/day) or saline released from osmotic pump for 14 days, and then intraperitoneally injected with CCl₄ (0.75, 1.25, 2 mL/kg), AA (35, 50, 75 mg/kg) or saline, and sampled 24 hours post injection.

[Results] Hepatic steatosis was partly suppressed with hGH treatment. Irrespective of hGH treatment, CCl₄ treatment increased serum transaminases and the number of γ H2A.X-positive human hepatocytes, with the strong correlation with serum transaminases. AA treatment increased neither serum transaminases nor induce hepatocellular necrosis.

[Conclusion] CCl₄-induced toxicity of human hepatocytes was observed in PXB mice; however, influence of steatosis suppression on susceptibility to hepatotoxicity was not observed, possibly due to partial suppression of steatosis. Further investigation is in progress to examine changes in hepatotoxicity susceptibility and activity of metabolic enzymes with complete steatosis suppression in PXB mice.

P-42***Investigation of the usefulness of Liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) as biomarkers for NAFLD/NASH**

○ Marika Tohma¹⁾, Keiichi Ohata²⁾, Tomohiko Sasase³⁾, Teppei Uechi¹⁾, Ryouhei Kamino⁴⁾, Noriko Kemuriyama⁴⁾, Dai Nakae⁵⁾, Katsuhiro Miyajima^{1,4)}

¹⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Bioscience, Graduate School of Tokyo University of Agriculture,

²⁾L-FABP Business Department, CMIC Holdings Co., Ltd.,

³⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

⁴⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Bioscience, Undergraduate School of Tokyo University of Agriculture,

⁵⁾Department of Medical Sports, Faculty of Health Care and Medical Sports, Teikyo Heisei University

[Background] The mechanism leading to the onset and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)/non-alcoholic steatohepatitis (NASH) remains unclear, and no curative treatment has been established. L-FABP is localized in the liver and kidney and plays a central role in intracellular lipid transport. L-FABP has already been reported to be useful as a biomarker for NASH in humans, but its knowledge is still limited.

[Aim] We aimed to investigate the potential of blood L-FABP as a biomarker in the severe stages of liver disease using an animal model of choline-deficient methionine-reduced amino acid diet (CDAA)-induced NAFLD/NASH.

[Materials and Methods] Sixteen-week-old male hL-FABP tg mice were fed with CDAA for 2 or 52 wk, respectively. After each feeding period, the mice were dissected for histopathological observation of the liver, blood biochemical examination, hematological examination, gene expression analysis, and measurement of hL-FABP concentration by ELISA. A control group was fed a standard diet for 2 or 52 wk.

[Results] Blood hL-FABP levels tended to be higher in animals with severe lesion in the CDAA group. Histopathological observation showed that diffuse fatty changes of hepatocyte in CDAA and hepatocellular adenoma was shown in CDAA 52w group while hepatocellular carcinoma was not observed.

[Conclusion] The concentration of hL-FABP positively correlated with disease progression, indicating that L-FABP should be useful as a biomarker of NAFLD/NASH.

P-43**Serum LRG-1 as a diagnostic biomarker in pancreatic ductal adenocarcinoma**○ Katsumi Fukamachi¹⁾, Tomoya Ozaki¹⁾, Hiroyuki Tsuda²⁾, Masumi Suzuki¹⁾¹⁾Department of Neurotoxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,²⁾Nanotoxicology Project, Nagoya City University

Pancreatic ductal adenocarcinoma is a lethal condition with poor outcomes and an increasing incidence. It often presents at an advanced stage, which contributes to poor five-year survival rates. The identification of novel biomarkers is needed for the detection of pancreatic ductal adenocarcinoma. Investigation of potential biomarkers including liquid biopsy, to aid in screening, diagnosis, and treatment of pancreatic cancer has been an area of intense research. In this study, we used rat pancreatic cancer model, which develop pancreatic ductal adenocarcinoma that closely resembles the biological and histopathological features of humans, for identification of biomarkers. Leucine-rich α 2-glycoprotein-1 (LRG-1) was overexpressed in rat pancreatic ductal adenocarcinoma compared to normal pancreas tissue. Serum levels of LRG-1 were also significantly higher in rats bearing PDAC than in controls. Immunohistochemical analysis showed higher expression of LRG-1 in ductal carcinoma lesions as compared to surrounding tissues. Expression level of LRG-1 gene was extremely low to undetectable in an established rat pancreas cancer cell line. These data suggest that tumor microenvironment affects the expression of LRG-1 on pancreatic ductal adenocarcinoma.

P-44***Immunopathological analysis of pancreatic insulinitis in NOD mice (animal model of type 1 diabetes)**○ Keita Sekiguchi¹⁾, Tomohiko Sasase²⁾, Noriko Kemuriyama³⁾, Mai Suzuki³⁾, Kiyoto Mochizuki⁴⁾, Masami Shinohara⁵⁾, Katsuhiro Miyajima^{1,3)}¹⁾Dept. Nutri. Sci. Food Safety, Fac. Applied Bioscience, Graduate School of Tokyo Univ. of Agricul.,²⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,³⁾Dept. Nutri. Sci. Food Safety, Fac. Applied Bioscience, Undergraduate School of Tokyo Univ. of Agricul.,⁴⁾Fuji Breeding Facility, CLEA Japan, Inc., ⁵⁾Business Promotion Dept., CLEA Japan Inc.

[Background] Type 1 diabetes is caused by the destruction of pancreatic β -cells. However, the detailed mechanism of β -cell-destruction is still unclear. NOD mice develop spontaneous type1 diabetes as result of pancreatic insulinitis as shown in human. In this study, the islet of NOD mice was investigated to clarify the pathological findings of insulinitis regarding the infiltration of lymphocyte.

[Materials and Methods] Female NOD mice were dissected at 6, 12 and 24 wk of age (n=10 to 12). Pancreas and blood samples were collected at autopsy for pathological analysis and blood biochemical analysis.

[Result and Discussion] Blood glucose level was clearly higher in one of 12 wk and two of 24 wk of age, however, no obvious difference was found other mice. In histopathological analysis, insulinitis was observed very slight at 6 wk, very slight to slight at 12 wk and moderate to severe at 24 wk. CD4+cells were observed from early stage of insulinitis, and their number increased as the disease progressed. CD8+ or CD19+cells were observed from early phase of insulinitis with a few numbers, and their number also increased as the progression of disease. The localization of lymphocyte was observed as follows; CD8+cells locate at margin of CD4+cells and inside of the islet, whereas CD19+ cells exist around of CD4+ or CD8+cells. These results suggest that β -cells destruction caused by Tc-cell mobilization and production of autoantibody by B-cells, following early Th-cells infiltration.

P-45***Investigation of the availability of precision-cut liver slice (PCLS) in mice**

○ Chinatsu Fujiwara, Naofumi Takahashi, Yoshitaka Katoh, Shinya Miyazaki, Tsuyoshi Ito, Aya Koyama, Atsushi Shiga, Ryoichi Ohtsuka, Satoru Yamaguchi, Makio Takeda, Takanori Harada

The Institute of Environmental Toxicology

[Background] PCLS is a useful method for observing histological alterations that are difficult to be detected in *in vitro* assays. We have attempted to develop a model for evaluation of hepatotoxicity using mouse PCLS. PCLS in mice such as transgenic or chimeric animals would be effectively utilized in various toxicity studies. In the mouse PCLS model, however, we have encountered extensive necrosis in the center of liver slice. This study was conducted to investigate the cause of necrosis, focusing on oxygen supply.

[Materials/Methods] Mouse liver slices were prepared using a Krumdieck slicer and the following four conditions were examined: (1) Change in the slice thickness, (2) Use of oxygen carriers, (3) Use of agarose gel for incubating slices near the liquid surface, (4) Change from the conventional 12-well to 6-well plate with larger surface area. All were incubated at 95% O₂/5% CO₂ for up to 72h, and subjected to histopathology.

[Results] (1) Necrosis was observed in the center of the thick slices and throughout the thin slices. (2) Necrosis was not ameliorated by use of oxygen carriers. (3) Cells near the liquid surface survived, but cells embedded in the gel were necrotic. (4) Necrosis was ameliorated in the slice cultured in a 6-well plate.

[Conclusion] The survival rate of mouse liver slices was improved by increasing the surface area of the medium in contact with oxygen. We will also report the evaluation of the effects of typical hepatotoxin by this improved method.

P-46**Gene expression analysis using RNAscope for heat shock protein in the hepatic lobule of mouse treated with CCl₄**

○ Hitoshi Kandori, Masami Aoki, Yumiko Miyamoto, Sayuri Nakamura, Ryosuke Kobayashi, Mitsuharu Matsumoto, Kotaro Yokoyama

Axcellead Drug Discovery Partners

Male BALB/c mice given a single oral administration of CCl₄ were euthanized 6 hours or 1 day after the administration (6h or 1d). Paraffine embedded liver samples were obtained, and HE, in situ hybridization (ISH, RNAscope, ACD) and immunohistochemistry (IHC) for heat shock protein (HSP) were conducted. As for HE, centrilobular vacuolization was observed at 6h, and centrilobular zonal necrosis and cell infiltration were observed at 1d. As for ISH, enhanced gene expression of Hspa1a and Hspa5 were observed at centrilobular area at 6h, earlier than necrosis. Therefore, increased gene expression of HSP might become an early cytotoxic parameter of hepatocytes. Additionally, ISH was useful for the detection of increased expression of HSP gene, which means cell stress response. As for IHC, increased signal of HSP70 (corresponding to Hspa1a) was observed at centrilobular area at 6h, but no change was observed for GPR 78 (Hspa5). Although no significant change was observed in ISH at 1d, increased IHC signals were observed at periportal area. These discrepancy between ISH and IHC might partly be caused by the gene expression control at post-transcriptional level. Therefore, when gene expression, especially gene transcription is the main concerning subject (stress response might be such case), ISH should be conducted. Additionally, because paraffin blocks can be used for ISH by RNAscope, this method would be applied for pathologic samples routinely prepared in general toxicity studies.

P-47**Ductular reactions in the liver of thioacetamide-treated monkeys**○ Miwa Takahashi¹⁾, Mihoko Ono¹⁾, Hikaru Mitori²⁾, Satoru Kajikawa¹⁾¹⁾Applied Research & Operations, Astellas Pharma Inc., ²⁾Discovery Accelerator, Astellas Pharma Inc.

[Background] Similar to ductular reactions (DRs) in human and veterinary area, oval cell proliferation induced by hepatotoxicant is well studied in rodents, but uncommon in other animals.

[Materials and Methods] Cynomolgus monkeys were administered TAA 10–120 mg/kg (s.c.), once or twice a week for 8 or 16 weeks (Exp1), and once every two weeks for 10 or 20 weeks (Exp2). Liver biopsy tissues, including untreated monkeys, were fixed in formalin and HE-stained slides were prepared. Immunohistochemical examinations for cytokeratin (CK)19, α -fetoprotein (AFP), albumin and Ki67 were also performed.

[Results] In untreated monkeys, small clusters of CK19-positive cells were seen in the hepatic lobule. In Exp1, centrilobular necrosis and severe hypertrophy were found. Also, ductular or chain-like structures formed from cuboidal basophilic cells were found, which were positive for CK19 and negative for AFP and albumin, and Ki67-positive nuclei were occasionally detected. Some hepatocytes around necrosis showed CK19 positive, with transition to ductular cells. In Exp2, mild ductular cells were found as shown in Exp1, with hepatocytes frequently positive for Ki67.

[Conclusion] In monkeys, DRs were induced by TAA, corresponding to oval cell proliferation in rodents. DRs were strongly induced in case that regeneration of hepatocytes was suppressed and suggested to originate from progenitor cells in canal of Hering and mature hepatocytes.

P-48***Investigation of the utility of unsupervised clustering for detecting hepatocyte hypertrophy in rats**

○ Takuma Sato, Rena Ishikawa, Etsuko Ohta, Hiroki Terauchi

Eisai Co., Ltd.

[Background and Objectives] Toxicity studies require observation of large numbers of pathology specimens. In recent years, the use of “supervised learning” has been the mainstream in AI development. However, labeling is very costly in terms of manpower and time. Furthermore, in pathology images, detailed annotation of each area is required. Many issues exist, such as the fact that some findings are difficult to annotate due to unclear boundaries and the need to remove fluctuations in the names of findings. This study examines the feasibility of providing a tool to reduce the burden on pathologists by introducing unsupervised learning that does not require annotation costs.

[Materials and Methods] HE-stained sections of rat hepatocyte hypertrophy were prepared. 361 Whole Slide Image (WSI) data were acquired. The data set was created by dividing the WSI into patch images of 256 pixels per side. The size of the data set averages approximately 7,000 images per study. A non-hierarchical clustering algorithm was used for this analysis. The number of clusters was reviewed and linked to pathology findings to form interpretable clusters. Evaluation is done visually by a pathologist and by checking the distribution of clusters.

[Results] [Conclusion] We confirmed that the clustering results differ depending on the presence or absence of WSI toxicity findings. The correlation or accuracy of each cluster with pathological findings is under scrutiny and will be reported at the conference.

P-49***Quantification of hepatotoxic findings by AI-based image analysis and correlation analysis with serum ALT and AST**

○ Yohei Inai, Takeshi Izawa, Tomomi Kamei, Miyuu Tanaka, Jyoji Yamate, Mitsuru Kuwamura

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

[Background] Increases in blood transaminases by hepatotoxicants are considered to be related with degeneration/necrosis of hepatocyte. Recently, quantification of histopathological findings can be performed more easily using AI-based image analysis. In this study, we examined correlation analysis between values of histopathological quantification and serum transaminases using thioacetamide (TAA) and carbon tetrachloride (CCl₄) induced-acute liver injury models.

[Materials/Methods] Six-week-old male F344 rats were administered with TAA (100 mg/kg, i.p.) or CCl₄ (0.75 mg/kg, p.o.) and the liver and blood were collected 24 hours after administration. Image analysis was conducted using HALO AI.

[Results] In TAA model, centrilobular necrosis of hepatocytes was observed, and its lesion area (%) was positively correlated with serum ALT and AST ($r > 0.7$, $p < 0.01$). In CCl₄ model, five different lesion, necrosis, degeneration, vacuolation, microvesicular steatosis, and cell infiltration, were observed in the centrilobular area. Whereas total lesion area (%) is not correlated with serum ALT or AST ($r < 0$, $p \geq 0.05$), combined area of necrosis and vacuolation (%) were positively correlated with serum ALT and AST ($r > 0.7$, $p < 0.01$).

[Conclusion] Image analysis by HALO AI was considered to be useful for extracting and validating various experimental hypotheses by quantifying individual histopathological findings.

P-50**Effects of urinary metabolites of *o*-toluidine associated with occupational urinary bladder cancer on urinary bladder**

○ Shugo Suzuki¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Masaki Fujioka¹⁾, Anna Kakehashi¹⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾

¹⁾Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

[Aim] The occupational exposure to aromatic amines is one of the most important risk factors for urinary bladder cancer. Recently, occupational bladder cancer occurred in a plant using aromatic amines in Fukui Prefecture. We investigated the effects on the bladder urothelium by aromatic amines exposed at a chemical plant in Fukui Prefecture, and detected the correlation between the presence of *o*-toluidine (OTD) and its metabolites in urine and the proliferative effect on the bladder urothelium. In the present study, we investigated effects of the urinary OTD metabolites 2-amino-*m*-cresol (2AMC), 4-amino-*m*-cresol (4AMC) and *o*-acetotoluidine (AOTD) on the bladder epithelium.

[Materials and Methods] Six-week-old rats were treated with 0.6% 2AMC, 0.6% 4AMC or 0.6% AOTD for 4 weeks. Fresh urine samples were collected at the fourth week of treatment and urinary aromatic amines and metabolites were determined by liquid chromatography-mass spectrometry. Rats were sacrificed and urinary bladder was removed. Histological, immunohistochemical and TUNEL analyses were performed.

[Results] Incidences of simple hyperplasia and cell proliferation were induced by AOTD treatment in the bladder urothelium, but not by 2AMC or 4AMC treatment. There was no difference in TUNEL positivity among the groups. In the AOTD group, OTD was the most abundant substance in the urine, and its metabolites were also present.

[Conclusion] OTD in urine is the key carcinogen on rat bladder carcinogenesis.

P-51*

Search for genes focused on DNA methylation dysregulation in rats repeatedly treated with ochratoxin A for 90 days

○ Shunsuke Ozawa^{1,2}, Hiromu Okano^{1,2}, Kazumi Takashima^{1,2}, Yasunori Takahashi^{1,2}, Ryota Ojio^{1,2}, Qian Tang^{1,2}, Xinyu Zou^{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

[Background and Objectives] Ochratoxin A (OTA), a fungal toxin, induces karyomegaly and following renal cell carcinoma in the OSOM after administration to rats. In this study, we searched for genes showing DNA methylation dysregulation to elucidate the mechanism of renal carcinogenesis by OTA.

[Methods] Rats were administered with carcinogenic doses of OTA, 3-MCPD, a renal carcinogen that does not induce karyomegaly, or TCP, a genotoxic carcinogen that induces karyomegaly, for 90 days. RNA-Seq and DNA methylation arrays were performed on the OSOM. After validation analysis, candidate molecules were analyzed by IHC.

[Results] RNA-Seq resulted in mitosis-related gene clusters with OTA, but these clusters disappeared when genes showing altered expression with 3-MCPD were excluded. *Gen1* was identified as an OTA-specific hypermethylated and downregulated gene. *Anxa3*, *Osm*, and *Cdkn1a* (p21) were identified as hypomethylated and upregulated genes. IHC showed that OTA decreased GEN1⁺ cells and increased ANXA3⁺ and p21⁺ cells, while 3-MCPD did not show any significant changes. TCP increased p21⁺ cells.

[Discussion] The gene ontology found with OTA was considered a common feature of renal carcinogens. GEN1 is involved in DNA damage repair, and its decrease may contribute to the OTA-induced chromosomal instability. ANXA3 and OSM activate cell proliferation signaling, which may contribute to renal carcinogenesis. p21 may implicate the OTA-induced cellular senescence phenotype.

P-52

The role of renal tubules occurring partial EMT and relationship with CD44 in renal fibrogenesis

○ Kohei Matsushita, Takeshi Toyoda, Hirotohi Akane, Tomomi Morikawa, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

[Aim] The concept of partial epithelial-mesenchymal transition (pEMT), acquisition of mesenchymal phenotype while attached to basement membrane, has recently been proposed in renal fibrogenesis. We have shown CD44 expression in renal tubules in fibrotic lesions. Here, we examined the characteristics and role of renal tubules occurring pEMT, and relationship with CD44 in renal fibrogenesis.

[Methods] Six-week-old male SD rats were given 0, 100, and 150 mg/kg of allopurinol by gavage for 28 days.

[Results] In the kidney of 100 and 150 mg/kg groups, there were fibrotic lesions with dilated or atrophic tubules expressing CD44. Dilated/atrophic tubules showed decrease in differentiation marker and increase in mesenchymal marker, and were surrounded by basement membrane. Dilated/atrophic tubules were sampled by laser microdissection followed by microarray. In gene ontology analysis, expression of extracellular matrix related genes and differentiation related genes were increased or decreased, respectively. Pathway analysis showed CD44-induced expression of fibrosis related genes, including *Fn1* encoding fibronectin. *in situ* hybridization and immunohistochemistry revealed that *Fn1* mRNA was expressed in dilated/atrophic tubules, while fibronectin protein was located around these tubules.

[Discussion] Our results suggested that pEMT occurred in dilated/atrophic tubules. Renal tubules exhibiting pEMT may contribute to renal fibrogenesis by secretion of fibronectin via CD44 expression.

P-53**Establishment of an immune complex-induced glomerulonephritis rat model and associated detection methods**

○ Jianjun Lyu¹⁾, Shaoqiu Zheng¹⁾, Ya Wang¹⁾, Yaqun Zhang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Xiaoqun Zhong¹⁾, Zhenlong Yan¹⁾, Xiaojun Chen¹⁾, Yihao Li¹⁾, Ruinan Peng¹⁾, Hui Li¹⁾, Jianya Ge¹⁾, Jing Hu¹⁾, Minbo Hou²⁾, Toko Ohira²⁾

¹⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., ²⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.

[Background and Objective] Immune complex-induced renal injury is frequently encountered in nonclinical safety evaluation of biopharmaceuticals. The objective is to provide quick and accurate methods for detecting the injury by establishing a rat model and associated detection methods.

[Materials and Methods] Sprague-Dawley rats were pre-immunized by cationic bovine serum albumin (C-BSA) for 2 weeks, followed by 4 weeks of formal immunization to establish the model. Urinalysis, hematology and coagulation analysis, serum chemistry analysis, histopathological examination, immunohistochemistry, and special staining were carried out to detect immune complex.

[Results] The rats of the model showed proteinuria after the administration of C-BSA. The weight of kidneys of the rats of the model significantly increased. Histopathological examination of HE and PAS staining slides of the kidneys showed that there were increased glomerular mesangial cells and thickening of glomerular basement membrane in kidneys of the rats. Immunohistochemistry study showed that IgG and C3 complement were deposited in the glomerular capillaries of the kidneys.

[Conclusion] An immune complex-induced glomerulonephritis rat model and associated detection methods were successfully established, which can be used to further study the pathogenesis of immune complex-induced renal injury of biopharmaceuticals and to provide quick and accurate methods for detecting the injury for the biopharmaceuticals in the future.

P-54***A novel mouse model for autosomal recessive polycystic kidney disease**

○ Minoru Inanaga, Tetsuro Matsuura, Syunsuke Murai, Kiyokazu Ozaki

Laboratory of Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

Polycystic kidney disease is a hereditary disorder characterized by the progressive enlargement of numerous cysts and inherited in autosomal recessive or dominant pattern. Mice with cystic kidney appeared as mutants in a colony of our maintained C57BL/6J strain (B6), and the strain with cystic kidney (Cy) was established by selective mating. In this study, we performed genetic and morphological analyses on cystic kidney phenotypes in Cy. No abnormalities other than cystic kidney were observed in Cy, and the survival rates of Cy and B6 were the same up to 50 weeks of age. Grossly, the kidneys of Cy were pale at 5 weeks of age, with a few microcysts at the corticomedullary junction. The cysts were progressively enlarged and increased in number throughout the kidney after 20 weeks of age. Histologically, up to 5 weeks of age, there were a few dilated proximal tubules in the outer medulla, and after 8 weeks of age, dilated proximal tubules in both cortex and medulla as well as dilated Bowman's capsules were increased. There were few changes in the renal parenchyma other than cysts, and normal tubules remained even at 50 weeks of age. Embryonic analysis revealed that the cysts originated from the proximal tubules of the corticomedullary junction between gestation days of 16.0 and 17.0. The cysts of Cy mice originate from the proximal tubules at late embryonal stage. The number of cysts gradually increases, and the cyst formation spreads to the entire kidney with age.

P-55***The effects of loading the high-sucrose/high-fat diet and salt water on the kidney in type 2 diabetic mice**

○ Kana Watanabe¹⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Tomohiko Sasase³⁾, Masashi Kashiwai⁴⁾, Masami Shinohara⁵⁾, Takeshi Ohata³⁾, Katsuhiro Miyajima^{1,2)}

¹⁾Dept. Nutri. Sci. Food Safety, Fac. Applied Bioscience, Graduate School of Tokyo Univ. of Agricul.,

²⁾Dept. Nutri. Sci. Food Safety, Fac. Applied Bioscience, Undergraduate School of Tokyo Univ. of Agricul.,

³⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

⁴⁾Ishibe Breeding Facility, CLEA Japan, Inc., ⁵⁾Business Promotion Dept., CLEA Japan Inc.

[Background] In Japan, the number of patients with diabetic kidney disease (DKD) has been increased following the westernization of dietary life. Therefore, diabetic model animals and pathological analysis of animal models are expected to have an important role in the early prevention and treatment of DKD and pharmaceutical development.

[Aim] The effect of high-sucrose/high fat diet (Quick Fat; QF) and salt water on the kidney was analyzed by using type 2 diabetes animal model.

[Materials and Methods] Six-week-old male C57BL/6J mice (Normal model) and KK-Ay mice (Obese type 2 diabetic model) were fed standard diets (CE-2) or QF (CLEA Japan Inc.) and tap water or 1% salt water. In addition, KK-Ay mice were treated with a single nephrectomy (Nx) and fed QF and tap water or 1% salt water. A total of 10 groups were composed.

[Results] In the histopathological analysis, moderate to severe histopathological findings were observed in KK-Ay mice; enlargement, adhesion, mesangial proliferation and fibrosis of glomerulus, formation of urinary cast, inflammatory cell infiltration, dilation, regeneration and fibrosis of tubules. These lesions tended to exacerbate by loading QF or salt water, especially, in Nx group.

[Conclusion] Histopathological findings in the kidneys were exacerbated by QF or salt water only in the diabetic model, KK-Ay mice. Furthermore, the effects of dietary conditions on DKD were also experimentally demonstrated.

P-56**Development of an early detection method of rat renal carcinogens by immunohistochemistry for γ -H2AX**

○ Takeshi Toyoda, Kohei Matsushita, Hirotohi Akane, Tomomi Morikawa, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

[Background] We have developed an early detection method for bladder carcinogens by immunostaining of γ -H2AX, a DNA damage marker. Here, to evaluate the possible application of this method to the kidney, we examined γ -H2AX formation in the kidney of rats treated with several renal carcinogens for 28 days.

[Methods] Six-week-old male F344 rats were administered 2-nitrofluorene, chlorothalonil (CTN), aristolochic acid I, ochratoxin A, hexachlorobenzene, 1-amino-2,4-dibromoanthraquinone, dimethylnitrosamine, *N*-ethyl-*N*-hydroxyethylnitrosamine, azoxymethane, and lead(II) acetate trihydrate in the diet and drinking water or by gavage for 28 days. Immunohistochemical analysis for γ -H2AX formation in tubular epithelial cells in the kidney was performed.

[Results and Discussion] The ratios of γ -H2AX-positive cells were significantly increased in all carcinogen-treated groups except CTN compared with controls in both the cortex and the outer stripe of outer medulla. Together with the previous results, 14 of the 15 renal carcinogens showed an increase in γ -H2AX formation (sensitivity; 93.3%), whereas all 8 non-renal carcinogens remained at the same level as the control group (specificity; 100%). These results suggest that γ -H2AX immunostaining is useful as an early indicator of carcinogenicity of chemical substances to rat kidney. Further evaluation will be needed to develop an early detection method of renal carcinogens by γ -H2AX immunostaining.

P-57***The changes of testes in Sprague-Dawley rat and Beagle dog induced by estrogen receptor inhibitor**

Rongxia Li, Tian Tian, Jian Yin, Qi Liu, ○ Fang Zhou, Yanyan Han, Xiuying Yang

CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.

[Introduction] The histopathological changes in testes induced by a Estrogen Receptor Inhibitor (ERI) were different in Sprague-Dawley Rat (SD) rats and beagle dogs in our studies.

[Materials and Methods] The ERI was administrated orally once a day to beagle dogs at 20, 60, 180 mg/kg/day, respectively; and to SD rats at 40, 120, 360 mg/kg/day, respectively, for 4 weeks followed by a 4-week recovery period.

[Result] In the beagle dogs, dose-dependent Leydig cells hypertrophy/hyperplasia of the testis were observed at the dose levels of 60 and 180 mg/kg/day at the end of dose phase. Leydig cells atrophy were found following 4-week recovery adversely, and furthermore, which induced the seminiferous tubule degeneration. Decreased sperm in epididymis and decreased organ weight of testis and epididymis were found only at the end of recovery. Differently in SD rats, dose-dependent spermatid retention in seminiferous tubule were found at all dose groups characterized by step 19 elongating spermatids in partial IX and X stage tubules, which were also found following 4-week recovery. There were no obvious changes in epididymis histopathology and organ weight of testes and epididymis.

[Conclusion] The remarkable differences of testicular findings in SD rat and beagle dogs were induced by the ERI, how dose it effect on human beings is unknown. So special attention should be paid for testicular toxicity in further nonclinical and clinical study.

P-58***Historical data for the histopathology on the testis and ovary in juvenile CrI:CD(SD) rats**

○ Hiroaki Sato¹⁾, Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Tetsuro Kurotaki¹⁾, Haruko Koizumi¹⁾, Tetsuyo Kajimura¹⁾, Yuichi Murakami¹⁾,
Atsushi Fujiwara¹⁾, Hijiri Iwata²⁾

¹⁾Ina Research Inc., ²⁾LunaPath Laboratory of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

[Purpose] Since organ development progresses rapidly in juvenile animals, understanding of normal tissue at each age for histopathological evaluation is important in toxicity studies. The testis and ovary are one of the organs that undergo significant changes as they grow. In this study, the histological examinations were conducted on these tissues using juvenile rats.

[Method] The testis and ovary from CrI:CD(SD) rats at 4, 7, 14, 21, 28, 35 and 42 days of age were routinely processed, fixed in formalin. From these, hematoxylin and eosin (HE) stained specimens were prepared for histological observations.

[Results] Testis: At 4 days of age, the tubules were lined with one layer of Sertoli cells and gonocytes were present in the center of the tubules; at 7 days of age, gonocytes were observed on the peripheral rim of the tubules; at 14 days of age, gonocytes and Sertoli cells were pseudostratified in the tubules; the tubular lumen, round spermatid, elongated spermatid, sperm were observed at 21, 28, 35, 42 days, respectively. Ovary: At 4 days of age, the ovary consisted mainly primordial and primary follicles and secondary follicles were seen at 7 days of age. Zona pellucida, antral follicles and atresia of follicles, tertiary follicles, corpora lutea were observed at 14, 21, 28, 35 days, respectively. In addition, we are going to report the result of the presence of mast cells by toluidine blue staining at each age.

P-59**A case of endometriosis in a cynomolgus monkey**

○ Junko Fujishima, Yuji Sasaki, Hiroko Kokoshima, Saki Miyano, Madoka Motoyama, Kinji Kobayashi, Hiroshi Maeda

Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Endometriosis is known to occur in humans and non-human primates with a menstrual cycle. In this case study, we report the results of histopathological examination of endometriosis in a cynomolgus monkey (18-year-old, female, *Macaca fascicularis*, purpose-bred, China) euthanized 20 days after menstruation due to observations of anorexia and lying position every menstrual period. In this animal, thickening of the uterine wall and masses around the uterus and ovaries were noted in echo examination. Macroscopically, gray-white solid masses (φ 20–30 mm) were observed in both sides of the uterine body. Adhesion of the uterus to the urinary bladder and gastrointestinal tract were observed, and multiple cysts (φ 5–35 mm) were observed in the serosa of the gastric curvature, ileum, and urinary bladder. Microscopy, masses continued with myometrium, and endometrial tissue that were consisting of uterine glands and epithelium, collagen fibers, progesterone receptor-positive stromal cells, were proliferate within masses. Similar endometrial tissue was also observed in the serosa of intestine and urinary bladder, and cysts that were partly lined by uterine epithelium were also formed. This case was diagnosed as an endometriosis, endometrial tissue with spiral arteries and stroma proliferated on the surface of uterus and ovaries, spread to the serosa of intestine and urinary bladder.

P-60***Deep learning-based image analysis model for classification and quantification of testicular lesions in rats**

○ Taishi Shimazaki¹⁾, Kyotaka Muta¹⁾, Yuzo Yasui¹⁾, Rohit Garg²⁾, Pranab Samanta²⁾, Tijo Thomas²⁾, Toshiyuki Shoda¹⁾

¹⁾Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.,

²⁾AIRA Matrix Private Limited

[Introduction] We trained A deep learning (DL)-based AI model for pathological image analysis to learn multiple testicular findings and to classify the 5 stages of spermatogenesis in rats (stages I–VI, VII–VIII, IX–XI, XII–XIV or unclassifiable). We also trained the model to detect abnormalities in the seminiferous tubules at each grouped stage of spermatogenesis.

[Materials and Methods] We trained an algorithm to learn the stages of spermatogenesis and multiple typical histopathological findings with training sets and test sets of whole slide images (WSIs) of the testes of young SD rats by using a U-Net-based deep learning network. The trained algorithms were validated using WSIs to detect several types of testicular histopathological findings (degeneration/necrosis of the seminiferous epitheliums, tubular degeneration, vacuolation of the Sertoli cells, retention, etc.).

[Results] The model showed consistently good performance and the results of the classification of the stages of spermatogenesis in the seminiferous tubules and accuracy of detection of the above findings correlated well with the histopathological diagnoses by the pathologists.

[Conclusion] This study suggests that the DL-based model can classify the stages of spermatogenesis and detect multiple findings simultaneously on a WSI of rat testis. The model could be a useful supportive tool for histopathological evaluation, especially for primary testicular screening in early toxicity studies in rats.

P-61**Detection of antithyroid effects of iodide uptake inhibitors in rats by histopathology and immunohistochemistry**

○ Hirotooshi Akane¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Kohei Matsushita¹⁾, Tomomi Morikawa¹⁾, Tadashi Kosaka²⁾, Hitoshi Tajima²⁾, Hiroaki Aoyama²⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, ²⁾Toxicology Division, Institute of Environmental Toxicology

Although blood hormone levels are useful for detection of antithyroid potential, there are issues such as large individual differences. We recently showed that in rats treated with thyroid peroxidase inhibitors and promoters of thyroid hormone metabolism for 28 days, histopathological and immunohistochemical analyses can be more efficient indicators than blood hormone levels. Here, six-week-old male and female SD rats (5 rats/group) were treated with 1 to 100 ppm ammonium perchlorate (APC) and 10 to 1,000 ppm potassium thiocyanate (PTC), which inhibit iodide uptake to follicular cells, in drinking water for 28 days. Increased serum TSH was observed in male 100 ppm APC group without decreases in serum T4 and T3. Thyroid weights were increased in male 100 ppm APC and 1,000 ppm PTC groups. Hypertrophy of thyroid follicular cells was found at 10 ppm APC in male and 100 ppm APC in both sexes. Immunohistochemistry showed an increase in TSH-positive area in the anterior pituitary gland in male high dose groups of APC and PTC. Histopathological findings in the thyroid were observed in groups without significant changes in serum hormone levels, suggesting that they can be more sensitive parameters for detecting antithyroid drugs. In APC group, increases in thyroid weight and pituitary TSH-positive area were detected in the same group as increased serum TSH, indicating that they may be useful for evaluation of antithyroid effects.

P-62***A spontaneous benign pituicytoma in a Han-Wistar rat of 2-year carcinogenicity study**

○ Minbo Hou¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Yaquin Zhang²⁾, Jianjun Lyu²⁾, Xijie Wang¹⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

[Background and Objective] Pituicytoma is extremely rare in the rat and mouse, and only one benign pituicytoma in the mouse and one malignant pituicytoma in a Sprague-Dawley rat were reported. We report a spontaneous benign pituicytoma in a Han-Wistar rat of 2-year carcinogenicity study.

[Materials and Methods] A 110-week-old male Han-Wistar rat of the 2-year carcinogenicity study was euthanized at terminal necropsy. The pituitary was removed and fixed in formalin, embedded, sectioned, and stained with HE. Immunohistochemistry for glial fibrillary acidic protein (GFAP) and S-100 was also performed to assist the diagnosis.

[Results] No symptom during in-life phase and no gross lesions at necropsy were noted in the rat. Microscopically, nodular hyperplasia could be seen in the pars nervosa of the pituitary, which was well demarcated and compressed the adjacent neurohypophysis and the pars intermedia. The tumor cells resembled the glial cells, with abundant eosinophilic, vacuolated cytoplasm, and round or oval nuclei. Microglial cells-like tumor cells were also present. Nuclear pseudo-chrysanthemum was present and the cellular pleomorphism was not obvious. Immunohistochemical staining results showed that the tumor cells were positive for GFAP and S-100.

[Conclusion] Base on the histopathological features and immunohistochemical staining results, we diagnosed the tumor as benign pituicytoma, which is also rare in Han-Wistar rat and the diagnostic features are very representative.

P-63***Differential diagnosis of a tumor in tumorigenicity test of a neural precursor cell**

○ Yaqun Zhang¹⁾, Jianjun Lyu¹⁾, Yanchuan Li²⁾, Zhuang Qian¹⁾, Xiaoqun Zhong¹⁾, Wenyuan Hu¹⁾, Jing Hu¹⁾, Zhenlong Yan¹⁾, Xiaojun Chen¹⁾, Yihao Li¹⁾, Ruinan Peng¹⁾, Ya Wang¹⁾, Hui Li¹⁾, Minbo Hou³⁾, Toko Ohira³⁾

¹⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd., ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd., ³⁾Shanghai Innostar Bio-tech Co., Ltd.

[Background] A tumorigenicity test was carried out to test tumorigenicity of a human neural precursor cell. A tumor was found in an animal of test article group and its source was determined by several methods.

[Materials and Methods] Thirty female BALB/c nude mice was randomly distributed into negative control group (saline), test article group (neural precursor cells), and positive group (human laryngeal carcinoma epidermoid cells), 10 animals per group. A single administration of controls and test article by subcutaneous injection in the animals and macroscopic and histopathological examination for mass after 16 weeks.

[Results] One animal was necropsied moribund, macroscopic findings showed a tumor in the administration site and other 9 animals survived to the scheduled necropsy of the test positive group showed massed, which all showed progressive growth. A solid mass at the administration site of an animal of the test article group was observed at necropsy and its histopathological diagnosis was malignant tumor of epithelial tissue. The immunohistochemistry staining for cytokeratin and epithelial membrane antigen (EMA) was positive, other markers, such as S-100, desmin, vimentin, CD34, myoglobin, α -SMA, and human cytoplasmic marker were negative. Finally, low-density gene sequencing result showed that the source of the tumor was mouse.

P-64**Fibrous formation observed at the implantation site of undifferentiated iPS cells in NOG mice**

○ Takafumi Oshikata¹⁾, Masashi Iida²⁾, Koshiro Katoku¹⁾, Takeshi Kanno¹⁾

¹⁾Pathology Department, LSIM Safety Institute Corporation, ²⁾Safety Assessment Department, LSIM Safety Institute Corporation

[Background] NOG mice were dorsal subcutaneously implanted with iPS cells and HeLa cells for evaluation of the minimum tumor-producing dose and tumorigenic period. Tumor formation was observed at the implantation site in the group implanted with HeLa cells. On the other hand, no tumor formation but fibrous formation was observed at the implantation site in the group implanted with iPS cells. We examined whether this fibrous formation was derived from iPS cells.

[Method] Twenty-one male NOG mice were dorsal subcutaneously implanted with 1, 10, and 100 cells/body of iPS cells (3 groups, n=7 each). The mice were subjected to necropsy 141 days after iPS cell implantation and all organs were stained with HE for histopathological examination. MT staining and anti-human lamin (lamin) staining were also performed for the implantation site.

[Result] Necropsy revealed white nodules at the implantation site in the 100 cells/body group. Histological examination revealed fibrous formation at the implantation site in all groups. The fibers consisted of mature collagen fibers with spindle-shaped nuclei, which stained blue by MT. Adipocytes were observed interspersed among collagen fibers. Lamin staining showed positive in collagen fibers and adipocyte nuclei, but negative in some nuclei.

[Discussion] The above results suggest that when iPS cells are implanted into immunodeficient animals, iPS cells differentiate into mature tissues by engulfing the host-derived cells.

P-65***Investigation of the usefulness of urinary titin in a model of dexamethasone-induced skeletal muscle injury**

○ Kana Ishizuka¹⁾, Kinuko Uno²⁾, Keita Sekiguchi¹⁾, Noriko Kemuriyama³⁾, Nobuhiro Maruyama⁴⁾, Takahito Ohtani⁵⁾,
Katuhiro Miyajima^{1,3)}

¹⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Tokyo University of Agriculture Graduate School of Applied Bioscience,

²⁾Department of Food and Nutrition Science, Tokyo University of Agriculture Graduate School of Agriculture,

³⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture,

⁴⁾Diagnostic & Research Reagents Division, Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.,

⁵⁾IBL Analysis Center, Diagnostic & Research Reagents Division, Immuno Biological Laboratories Co., Ltd.

[Purpose] In this study, the usefulness of urinary titin was examined in a model of muscle damage induced by dexamethasone (DX) administration.

[Material and Method] Six-week-old male BALB/c mice were divided into two groups (n=5) after 1 week of acclimation and fed DX water (low dose: 10 mg/L) or vehicle (DMSO water) ad libitum for 9 weeks. Urine samples were collected before administration, 5 and 40 days after administration, and at autopsy. In addition, to examine the effects of higher concentrations of DX water, 14-week-old mice were added to the study, which received at 0, 30 or 100 mg/L of DX water for 4 weeks. The titin levels were measured in urine samples. The soleus and gastrocnemius muscles were collected at the end of the dosing period and the samples were used for various analyses.

[Results and Discussion] The DX group showed tendency to decrease the body weight compared to the control group. The urinary titin level was higher in the DX group than in the control group at all sampling points. Increases of the gene expression of atrophy-related factors including Atrogin1 and MuRF1 were observed in both soleus and gastrocnemius muscles in DX group. Histopathological analysis showed no obvious changes in the muscles in DX group. In the additional study, higher levels of titin in urine and increases the expression of muscle atrophy-related factors were also observed. This indicates the usefulness of urinary titin levels as a biomarker for predicting muscle atrophy.

P-66**Time course of skin lesions in a mouse model of bleomycin-induced systemic sclerosis**

○ Junko Shinozuka¹⁾, Sachiko Shioda¹⁾, Ayumi Kato²⁾, Sohei Oyama²⁾, Hironori Yamagishi³⁾, Atsuhiko Kato¹⁾

¹⁾Non-clinical Safety Assessment Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Discovery Pharmacology Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

³⁾Chugai Research Institute for Medical Science, Inc.

[Background and Aim] Bleomycin (BLM) is an anticancer drug currently used to treat Hodgkin's lymphoma and testicular cancer. On the other hand, it has also been used as an animal model to induce pulmonary fibrosis and scleroderma. In this study, we examined the time course of mouse skin lesions after BLM treatment.

[Materials and Methods] Eight-week-old male C57BL/6J mice were treated subcutaneously with 200 µg/day of BLM. Histopathological examination of the skin was conducted from 1 to 28 days after treatment (DAT). In addition, immunohistochemical examination for immune cell markers and, vascular or fibrotic makers were conducted on the skin at 1, 3, 7 and 28 DAT.

[Results and Conclusion] In BLM-treated mice, skin showed inflammatory cell infiltration, changes in epidermis and hair follicles, including single cell death of epithelium, and dermal thickening with reduced skin appendages. In addition, increase in CD4 or F4/80 positive mononuclear cells, and changes in CD31 positive endothelial cells, α-SMA, or CD34 positive stromal cells were also observed with the progression of lesions.

P-67**Host immunodeficient mouse strains affect the histopathological characteristics of patient derived xenograft models**

○ Etsuko Fujii^{1,2)}, Kiyotaka Nakano^{1,2)}, Osamu Natori^{2,3)}, Shigeto Kawai^{1,2)}, Masami Suzuki^{2,4)}

¹⁾Translational Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Forerunner Pharma Research Co., Ltd.,

³⁾Procurement Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ⁴⁾Central Institute for Experimental Animals

[Background] Immunodeficient mouse models are widely utilized in oncology research, and new strains continue to be developed. However, the strain-related difference in histopathological characteristics of xenograft tissues has not been evaluated.

[Aim] To compare the histopathological characteristics of xenograft tissues in 4 different immunodeficient mouse strains.

[Materials and methods] The histopathological characteristics of xenograft tumor tissues of 2 cell lines established from patient derived xenografts, CRC-PLR123 (colorectal adenocarcinoma), and LSCC-PLR327F (lung squamous cell carcinoma) were examined in nude, scid, NOD-scid, and NOG mice.

[Results] In CRC-PLR123, there was no difference between strains in the ability of tumor formation or histopathological characteristics. There was a noted difference with LSCC-PLR327F. Tumor formation rates were higher with NOD-scid and NOG mice compared to nude and scid mice. There was also a difference in the fibrous capsule surrounding the tumor mass. The characteristics of lung squamous cell carcinoma were more clearly observed in NOD-scid and NOG mice compared to nude and scid mice.

[Conclusions] The results suggest that mouse strains with higher levels of immunodeficiency provide an environment that enables the engrafted tumor cells to reveal their original diversity and heterogeneity. Thus, it was thought important to select the optimal mouse strain for each cell line when conducting experimental pathological research.

P-68***A spontaneous rhabdomyosarcoma in a Wistar Han rat**

○ Wenyu Li¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Jianyan Yan¹⁾, Dandan Zhang¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

[Background and Objective] Rhabdomyosarcoma is rare in rodents. A spontaneous rhabdomyosarcoma in the neck of a Wistar Han rat was diagnosed in a 2-year carcinogenicity study.

[Material and Methods] In the 2-year carcinogenicity study, a male 96-week-old Wistar Han rat was found moribund and euthanized. A firm mass in the neck was observed at necropsy. The slides of the mass were prepared, stained with HE and phosphotungstic acid hematoxylin (PTAH) and examined under a light microscope. Immunohistochemical staining for myoglobin was also performed.

[Results] Macroscopically, the 3.0 cm × 3.5 cm × 2.0 cm firm mass was observed in the neck. Histopathologically, a large nodular tumor tissue with atypical hyperplasia showed invasive growth into adjacent skeletal muscle. Necrosis and hemorrhage were within the mass. The highly pleomorphic tumor cells included small round cells, spindle cells, oval cells and other cells, with eosinophilic cytoplasm. Cross-striations were seen in some tumor cells. Basophilic, round, oval, multinucleated or giant nuclei were observed, accompanied by highly cellular atypia and abnormal mitotic figures. PTAH staining was positive and cross-striations were seen in some tumor cells. Immunohistochemical staining results showed that the tumor cells were positive for myoglobin.

[Conclusion] Based on the histopathological characteristics, PTAH and immunohistochemical staining results, the tumor was diagnosed as a spontaneous rhabdomyosarcoma in a Wistar Han rat.

P-69***ALK5 inhibitor induced funnel chest in bleomycin-induced pulmonary fibrosis model mice**

○ Junichi Sugiyama, Hideki Tanaka, Shota Yoshida, Satoshi Suzuki

Preclinical Basic Research, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background] Funnel chest is a thoracic deformity and its pathogenesis is unknown. However, it is suspected to be related to the abnormal proliferation of costal cartilage. In the present report, we histopathologically investigated the funnel chest of mice which is considered to be induced by ALK5 inhibitor in the bleomycin-induced pulmonary fibrosis model mice.

[Materials and Methods] 6-week-old bleomycin-induced pulmonary fibrosis model mice treated orally with ALK5 inhibitor for 5 weeks. At the terminal necropsy, 12/12 mice had sternum depression, and the xiphoid process curved ventrally to the sternum. Similar changes were also observed in 3/12 mice in the pulmonary fibrosis model group not treated with ALK5 inhibitors. The sternum of these animals was collected and histopathologically examined.

[Results] The intersternal cartilages were irregularly thickened due to the increase of chondrocytes accompanied by chondrocyte degeneration/necrosis. Cartilage remained in some bone trabeculae, suggesting endochondral ossification failure.

[Conclusion] We consider that the developmental mechanism of this report funnel chest is based on insufficiency of thoracic expansion caused by pulmonary fibrosis, and ALK5 inhibitor in growing mice enhanced them.

P-70***A spontaneous malignant giant cell tumor of bone in a Wistar rat**

○ Yingying Zhang¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Xiaoqian Wu¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Zhiwen Wang¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

[Background and Objective] Spontaneous giant cell tumor of bone is rare in rodents. The objective is to report a giant cell tumor of bone in a Wistar rat and describe its characteristics.

[Materials and Methods] The animal was a control male Wistar rat from a 2-year carcinogenicity study, which was euthanatized due to poor general condition at 84-week-old. At necropsy, a mass about 3.0 cm × 3.0 cm × 2.5 cm was noted on distal metaphysis of left humerus. The mass was removed along with other organs or tissues and fixed in 10% neutral-buffered formalin, embedded in paraffin, sectioned, and stained with hematoxylin and eosin.

[Results] Microscopically, the lesion was composed of numerous osteoclast-like multinucleated giant cells and varying amounts of mononuclear stromal cell-like cells, with invasive growth pattern. Osteoclast-like multinucleated giant cells had a large size, eosinophilic cytoplasm and numerous nuclei (ranging from several to dozens) and no mitotic figure. Mononuclear stromal cell-like cells were fusiform or ovoid cells with moderately hyperchromatic nuclei, pale eosinophilic cytoplasm, and some mitotic figures. No osteoid tissue was observed in the mass.

[Conclusion] Based on the anatomic location and typical histological characteristics, the tumor was diagnosed as malignant giant cell tumor of bone and it was the cause of death of this animal. We reported a spontaneous giant cell tumor of bone in Wistar rat for the first time.

P-71***A spontaneous myxosarcoma in an aged Wistar rat**

○ Xiaqian Wu¹⁾, Tiantian Cui¹⁾, Minbo Hou¹⁾, Wenyu Li¹⁾, Yingying Zhang¹⁾, Jianyan Yan¹⁾, Yaqun Zhang²⁾, Jianjun Lyu²⁾, Toko Ohira¹⁾

¹⁾Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd., ²⁾InnoStar Bio-tech Nantong Co., Ltd.

[Background and Objective] To the best of our knowledge, this might be the first report concerning the spontaneous myxosarcoma in an aged Wistar rat. The objective is to introduce its histological characteristics.

[Materials and Methods] The samples were from a 99-week-old found dead male Wistar rat from control group of a 104-week carcinogenicity study. At necropsy, a 4 cm × 4 cm × 3 cm mass was noted in the thoracic cavity, which adhered to pleura of lungs, pericardium of heart and diaphragm. Multiple nodules were observed in the abdominal cavity and adhered to multiple organs such as liver, pancreas and gastrointestinal tract. The mass, nodules and tissues/organs were fixed in 10% neutral buffered formalin, and routinely stained with hematoxylin and eosin. The mass and nodules were stained with PAS and alcian blue. Immunohistochemistry was performed for vimentin.

[Results] The tumor was separated into lobules by fibrous connective tissue. Tumor cells were spindle-to-stellate cells with abundant mucinous matrix. The tumor invaded the pleura of lungs, the epicardium of heart, tunica adventitia of aorta, capsule of liver and omentum. PAS and alcian blue staining were positive. Immunohistochemistry showed the tumor cells were positive for vimentin.

[Conclusion] Based on the histological characteristics, results of special staining and immunohistochemistry, we diagnosed the lesion as spontaneous myxosarcoma. Compared with myxoma, myxosarcoma showed invasive growth pattern.

P-72***Spontaneous Zygomycosis in a cynomolgus monkey**

○ Fei Zhou^{1,2)}, Xixing Zhao^{1,2)}, Tiansheng Zhou^{1,2)}, Xihua Wang¹⁾, Jiamin Ni²⁾, Lei Wang²⁾, Long Jing²⁾

¹⁾WuXi AppTec (Chengdu) Co., Ltd., ²⁾WuXi AppTec (Suzhou) Co., Ltd.

[Aim] We report a spontaneous case of mycotic granulomatous inflammation of the mesenteric lymph node in a cynomolgus monkey.

[Materials and Methods] This animal was a 4-year-old male cynomolgus monkey, which was allocated to a GLP toxicity study. After oral administration of a compound for 13 weeks with a 4-week recovery, a full panel of tissues were collected, fixed, stained with hematoxylin and eosin and examined by light microscope. To characterize the fungi, mesenteric lymph nodes were stained with PAS (Periodic Acid-Schiff Staining).

[Results] At necropsy, no macroscopic lesions were observed in any organs. Microscopically, multifocal mycotic granulomas were noted in the mesenteric lymph nodes. The granulomas were characterized by central eosinophilic cellular and karyorrhectic debris and fungal hyphae surrounded by a large number of epithelioid macrophages, multinucleated giant cells, lymphocytes, plasma cells, and fewer neutrophils. The fungal hyphae had ribbon-like, non-pigmented, thin-walled hyphae with few septations (Pauciseptate). The width of hyphae ranges from 5 to 20 μm. PAS staining highlighted fungal hyphae in the multinucleated giant cells. All other tissues were within the normal limit.

[Discussion] In this case, the histopathology features of the fungal hyphae match the description of *Mucorales*, which belongs to a subclass of *Zygomycete*. Based on the histopathological characteristics of the fungal hyphae, the diagnosis of Zygomycosis in the mesenteric lymph node was made.

P-73**Toxicological study of ultrafine titanium(IV) oxide nanoparticles administered orally for 90 days**

○ Jun-ichi Akagi, Yasuko Mizuta, Hirotooshi Akane, Takeshi Toyoda, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

[BG] The European Food Safety Authority has assessed the safety of titanium(IV) oxide (TiO₂) containing nano-sized particles (NPs) as a food additive of concern.

[Aim] To determine repeated oral toxicity of TiO₂ NPs with a very small crystallite.

[Materials and Methods] 0, 100, 300, and 1,000 mg/kg bw/day of anatase TiO₂ NPs with crystallite size of 6 nm suspended in disodium hydrogen phosphate were gastrically intubated to male and female F344/DuCrj rats for 90 days.

[Results] No mortality and treatment-related adverse effects were observed in living parameters, hematology, serum biochemistry, and organ weights. TiO₂ particles as a deposition of yellowish-brown materials were found in the nasal cavity, Peyer's patches in the ileum, cervical and mediastinal lymph nodes, bronchus-associated lymphoid tissue, and trachea, but no inflammation or tissue injury were observed around the deposits. Titanium concentration in the liver, kidneys, and spleen showed that the TiO₂ NPs was not accumulated in these tissues. No cryptic abnormality in the colon regarding expansion of proliferative cell zone or neoplastic cytoplasmic/nuclear translocation of β -catenin was observed. No induction of γ -H2AX at the site of TiO₂ deposition was observed.

[Conclusions] No toxic effects were observed by 90-day repeated oral administration of TiO₂ with particle size of 6 nm for general toxicity, accumulation of titanium in the liver, kidneys, and spleen, abnormality of colonic crypts, or induction of DNA strand breaks.

P-74**Investigation of automated histopathological examination by AI image recognition model**

○ Makoto Shirai, Masako Imaoka, Yoshimi Tsuchiya

Daiichi Sankyo Co., Ltd.

EfficientnetV2, an image recognition model, is known by its high accurate predictivity. We investigated the applicability of EfficientnetV2 for automated diagnosis in toxicity studies. Eighteen findings frequently noted in the rat liver were selected, and image recognition models of them were prepared by EfficientnetV2 using images obtained from whole slide images (WSIs) in Open TG-GATEs (<https://dbarchive.biosciencedbc.jp/jp/open-tggates/desc.html>). The prepared models showed very high accuracy, and its recall (percentage of positive prediction of certain finding on images with the finding) was $\geq 95.3\%$, and its specificity (percentage of negative prediction of certain finding on images without the finding) was $\geq 99.7\%$. GRAD-CAM, which envisions important parts in an image to predict the finding, revealed that our models predicted findings by giving weight on the similar parts in an image to pathologists. Secondly, 12,299 WSIs from rats treated with various hepatotoxicants and their diagnoses were obtained from Open TG-GATEs, and predicted diagnosis of each WSI by the models were compared with the recorded diagnosis. As results, recall was $91.3 \pm 7.6\%$ and specificity was $86.4 \pm 9.3\%$. In conclusion, AI-based histopathological diagnosis models were prepared, and their accuracy was high enough to be applied in histopathological examination of actual toxicity studies.

P-75**Immunohistochemical results of ecto-5'-nucleotidase (CD73) monoclonal antibody in a panel of frozen tissues**

Yanyan Han, Tian Tian, Rongxia Li, Jian Yin, Qi Liu, Fang Zhou, ○Xiuying Yang

CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.

[Background] The antibody was a humanized antibody ecto-5'-nucleotidase (CD73) monoclonal antibody.

[Methods and Materials] The Labeled Streptavidin-Biotin (LSAB) immunohistochemical (IHC) technique and a panel of frozen tissues (36 or 37 tissues and/or organs) from three normal cynomolgus monkeys and three Sprague-Dawley rats were used in this study.

[Results] In this study positive staining was observed in mucous epithelium (urinary bladder, stomach, colon, uterus, cervix uteri, ureter, oviduct), glandular epithelium (prostate, parotid gland), thyroid follicular epithelium, alveolar cells, islet cells, smooth muscle cells and endothelial cells in some tissues from normal Sprague-Dawley rats and cynomolgus monkeys. Positive staining was also observed in glandular epithelium (mammary gland, pancreas), skin epidermis and hair follicle cells, hepatocyte, parathyroid gland cells from normal Sprague-Dawley rats; and small intestine mucous epithelium, testicular seminiferous tubule, cells in lymphoid nodule of lymph nodes and tonsil, cells in the white pulp of the spleen from normal cynomolgus monkeys.

[Discussion] These results were basically consistent with literature report (e.g., CD73 expressed in smooth muscle cells and ubiquitous in male and female reproductive tissues).

P-76***Case report: spontaneous amyloidosis in a Beagle dog**

○Jian Yin, Tian Tian, Xiuying Yang, Rongxia Li, Qi Liu, Fang Zhou, Yanyan Han

CTI Biotechnology (Suzhou) Co., Ltd.

[Introduction] We describe a case of systemic amyloidosis observed in a control beagle dog with polyarteritis from a repeated toxicity study.

[Materials and Methods] The beagle dog was from vehicle control group in a 4-week repeated toxicity study, terminally sacrificed, and was 12~16 months old at necropsy. For the tissues collected, apart from routine hematoxylin and eosin (H&E) stained sections, in order to confirm diagnosis, Congo red stain and fluorescent microscopy with an excitation/absorption (515~560/590 nm) filter was also utilized.

[Results] Microscopically, in this animal, polyarteritis involving small and medium sized arteries was found, in which both acute and chronic lesions were present. It's considered spontaneously occurred since the clinical pathology results indicate the onset of inflammatory process was before dosing phase. Besides polyarteritis, extracellular pale eosinophilic amorphous material was observed on H&E sections of spleen, lymph node, stomach, small and large intestine, adrenal gland, kidney, and liver. The material was Congo red positive, and has strong red signal under the fluorescent microscope, as reported in the literature. Based on the results above, this lesion was diagnosed as amyloidosis.

[Discussion] Secondary amyloidosis has been reported to be associated with chronic inflammatory diseases, including polyarteritis in beagles. In this case, the systemic amyloidosis was suspected to be related to spontaneous polyarteritis.

P-77***Technology: identification of animal amyloid precursor proteins based on mass spectrometry of FFPE samples**

○ Susumu Iwaide, Tomoaki Murakami

Laboratory of Veterinary Toxicology, Tokyo University of Agriculture and Technology

[Background and Aim] Amyloidosis occurs in various animal species, but their amyloid precursor proteins (APPs) are not precisely recognized. Recently, amyloidoses that are difficult to identify by immunohistochemistry (IHC) have often been found in animals. We have been identifying the APPs by mass spectrometry to understand the pathogenesis of amyloidosis.

[Methods] FFPE of rat mammary gland tumors (MGT), canine hair follicle tumors (HFT), canine MGT, and feline plasmacytomas (PC) with amyloid deposition were used. 10-μm sections were stained with Congo red, and amyloid deposits were collected using laser microdissection or a 30 G needle under stereomicroscopy, and then after solubilization and tryptic digestion, LC/MS/MS was performed. MS/MS data were analyzed with Mascot Server to know the constituent proteins in the amyloid deposits.

[Results] Based on mass spectrometry, LPS-binding protein, Keratin 5, α-S1 casein, and λ light chain were detected as APPs at high scores in rat MGT, canine HFT, canine MGT, and feline PC, respectively. Amyloid signature proteins such as apolipoprotein A-IV, and apolipoprotein E were detected simultaneously. The detected peptides enabled us to verify the non-tryptic digestion sites and post-translational modifications (PTM) in the amyloid precursor proteins.

[Conclusion] Mass spectrometry can be used to identify APPs in animals that are difficult to identify by IHC, and to evaluate pathological changes such as proteolysis and PTM.

P-78**Introducing toxic pathology common finding list for rodents by JSTP international terminology committee**○ Junko Sato¹⁾, Toshihisa Fujiwara²⁾, Mari Iida³⁾, Kumiko Ogawa⁴⁾, Kiyonori Kai⁵⁾, Kochi Kakimoto⁶⁾, Hitoshi Kandori⁷⁾, Shunji Nakatsuji⁸⁾, Hirofumi Hatakeyama⁹⁾, Hijiri Iwata¹⁰⁾

¹⁾LSIM Safety Institute, ²⁾Shin Nippon Biomedical Laboratories, ³⁾University of Wisconsin-Madison, ⁴⁾National Institute of Health Science, ⁵⁾Daiichi Sankyo, ⁶⁾BoZo Research Center, ⁷⁾Axcellead Drug Discovery Partners, ⁸⁾Altasciences Preclinical Seattle, ⁹⁾Ina Research, ¹⁰⁾LunaPath LLC

International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria (INHAND) published by the Society of Toxicologic Pathology and Standard for Exchange of Nonclinical Data Controlled Terminology (SEND CT) that provides the value required for submission to Food and Drug Administration are major global standards for toxicologic histopathological terminology. There are some terms that differ between INHAND and SEND CT, and facilities and pathologists are facing the challenge to choose the correct terms for pathological examinations. Therefore, the JSTP international terminology committee generated the common pathological finding list that included terms from INHAND, SEND CT, the Japanese New Toxicologic Histopathology with the support of JSTP members. In this presentation, we introduce the common finding list for rodents (for toxicity and carcinogenicity studies). The features of the list are 1) A searchable excel file and you can find terms at the columns of Finding(s) and Modifier(s) in each organ, 2) Each term in Finding(s) column is highlighted with colors according to the sources. This highlighting scheme could be helpful for pathologists during the preparation for SEND report or the routine work. 3) Modifier(s) column include the common regions or typical adjectives. The final revision of the list will be available on our society website. Our goal is to streamline, clarify, publish, and keep update the list for our members and the public.

P-79**Cultivating pathologists with SEND know-how**

○ Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Atsushi Uematsu¹⁾, Konomi Iino¹⁾, Shin-ichi Horikawa¹⁾, Astushi Fujiwara¹⁾, Takayuki Anzai²⁾, Hijiri Iwata³⁾

¹⁾Ina Research Inc., ²⁾Showa University School of Medicine, ³⁾LunaPath Laboratory of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

Since electronic submission of non-clinical data to the U.S. FDA became mandatory in 2016, individual institutions have been working hard to comply with the Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) format. Since then, the SEND Implementation Guide (SENDIG) has been revised, regulating the entry of histopathology findings and effectively increasing the workload of pathologists creating the SEND datasets. For example, pathologists are required to create, maintain and regularly review a SEND-compatible Common Findings List for their institution; assign histopathological findings within SEND datasets; and map those findings to terms in SEND Controlled Terminology. It is not an easy task for pathologists to strengthen their understanding of SEND while still being expected to perform their regular duties, and many facilities are struggling to increase the number of staff who are capable of creating SEND datasets. In response to this situation, Ina Research Inc. has redefined the role of the pathologist in the actual creation of SEND data packages and examined the specific SEND knowledge that new pathologists should possess. In this presentation, we will introduce examples of histopathological finding conversion into SEND format and summarize the key functions that new pathologists should be able to perform.

P-80**INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions – New Mission – 2023**

○ Shim-mo Hayashi^{1,2)}, Ute Bach³⁾, Alys E Bradley⁴⁾, Mark Cesta⁵⁾, Dawn Goodman⁶⁾, Takanori Harada⁷⁾, Matt Jacobsen⁸⁾, Charlotte Keenan⁹⁾, Rupert Kellner¹⁰⁾, Beth Mahler⁵⁾, Thomas Nolte¹¹⁾, Susanne Rittinghausen¹⁰⁾, Junko Sato¹²⁾, John Vahle¹³⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹⁴⁾

¹⁾National Institute of Health Sciences, ²⁾Tokyo University of Agriculture and Technology, ³⁾Bayer, ⁴⁾Charles River,

⁵⁾National Institute of Environmental Health Sciences, ⁶⁾Independent Consultant, ⁷⁾The Institute of Environmental Toxicology,

⁸⁾Astra Zeneca, ⁹⁾CM Keenan ToxPath Consulting, ¹⁰⁾Fraunhofer ITEM, ¹¹⁾Boehringer Ingelheim, ¹²⁾LSI Medience, ¹³⁾Eli Lilly,

¹⁴⁾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 or Non-rodent Working Groups respectively, drawing upon experts from North America, Europe and Japan. INHAND guides offer terminology, diagnostic criteria, differential diagnoses and guidelines for recording lesions in toxicity and carcinogenicity studies. The guides provide representative photo-micrographs of morphologic changes, information regarding pathogenesis, and key references. INHAND GESC representatives attend meetings with representatives of FDA Center for Drug Evaluation and Research, Clinical Data Interchange Standards Consortium, and National Cancer Institute Enterprise Vocabulary Services to assist with incorporating INHAND terminology as preferred terminology for SEND (Standard for Exchange of Nonclinical Data) submissions to the FDA. Interest in INHAND nomenclature, based on input from industry and government scientists, is encouraging wide acceptance of this nomenclature.

P-81**Analysis for the death cause of BALB/c mice in a kinase inhibitor tolerability study**

○ Xueyan Pu

Toxicology & Pathology Department, Roche R&D Center (China) Ltd.

[Background] Tolerability study is to explore the maximally tolerable dosage of a new drug, and provide the rational doses for toxicity study. For the unscheduled sacrifice in the study, differential diagnosis for death cause is important to determine the safe range of dosage.

[Aim] To identify the death cause of Kinase inhibitor-treated BALB/c mice in a tolerability study.

[Materials and Methods] Eighteen female BALB/c mice were divided randomly into vehicle, 20 and 60 mg/kg Kinase inhibitor groups, with six females each group, dosed by oral gavage, once daily for 5 days. Hematology, clinical chemistry, histology were analyzed.

[Results] All mice in control and 20 mg/kg groups survived until scheduled sacrifices were performed, and there were no changes in hematology, clinical chemistry, and histology. However, one mouse (#1) was dead, and another one (#2) moribund in 60 mg/kg Kinase inhibitor group on day 4. There was pleural effusion found in mouse #1, and severe hypoactivity, hunched posture, piloerection, labored respiration and distended abdomen presented in mouse #2.

Histologically, mouse #1 displayed acute inflammation with plant cells in the loose connective tissue between trachea and esophagus, acute pleuritis, silk-like fibrin covered on mandibular lymph node cortex. Mouse #2 showed many plant materials, whose cells contained red granules, were mixed with mucus and exfoliated epithelium in esophagus. In addition, there were silk-like bacteria in colon. No changes were showed in lymphoid organs.

[Conclusions] It is not the Kinase inhibitor but the foreign plant materials that results in the death and unscheduled sacrifice of the mice, indicating differential diagnosis should be carefully achieved in a tolerability test.

発表者索引

A

- 赤木 純一 P-25, P-73
 赤根 弘敏 P-25, P-52, P-56, P-61, P-73
 秋吉 皓太 P-35
 穴山 久志 PD1-5
 安齋 享征 P-79
 青木 正美 P-46
 青山 博昭 P-07, P-61
 Aroonrat, Pharapirom W-6*, P-31*, P-34*, P-36*
 浅野 敬之 P-07
 浅野 成宏 P-10*

B

- Bach, Ute P-80
 Bradley, Alys E P-80

C

- Cesta, Mark P-80
 Chen, Xiaojun P-18*, P-53, P-63*
 千原 和弘 P-10*
 Cui, Tiantian P-11, P-62*, P-68*, P-70*, P-71*
 Cui, Ziyue P-04

D

- 丁 玉超 P-20
 Du, Mu P-19, P-21, P-40*
 Duan, Yuanyuan P-38

F

- Francke, Sabine IATP
 藤井 悦子 P-67
 藤本 勝也 P-02*
 藤岡 正喜 W-5*, W-6*, P-30, P-31*, P-34*, P-36*, P-50
 藤島 純子 P-59
 藤原 淳 P-58*, P-79
 藤原 千夏 P-45*
 藤原 奨 P-10*
 藤原 利久 PD1, PD1-6, P-78
 深町 勝巳 P-13*, P-43
 福井 瑠那 P-06

古川 賢 P-24

G

- Garg, Rohit P-60*
 Ge, Jianya P-18*, P-53
 魏 民 W-4*, W-5*, W-6*, P-30, P-31*, P-34*, P-36*, P-50
 合田 和史 P-35
 Goodman, Dawn P-80
 後藤 彩 P-05*
 Guo, Hui P-19, P-40*

H

- 萩原 顕昭 P-17
 Han, Yanyan P-23*, P-57*, P-75, P-76*
 葉梨 拓哉 P-35
 原 絵美香 P-33
 原 智美 P-17
 原田 孝則 P-45*, P-80
 長谷 武志 P-35
 長谷川 裕子 P-22*
 畠山 洋文 P-58*, P-78, P-79
 服部 奈緒子 S-4
 Hayashi, Shim-mo P-80
 He, Yanan P-19, P-21
 日比野 優衣 P-02*
 樋口 義信 P-06
 平川 公昭 P-28
 平松 恭子 P-14*
 平田 暁大 P-26*
 広瀬 明彦 KL-2, P-14*
 廣田 照了 P-26*
 Hirouchi, Yasuhiko P-19, P-40*
 北條 幹 P-14*
 本田 瑞季 S-1
 堀 邦夫 P-35
 堀川 真一 P-79
 星川 優美子 P-24
 星野 麻衣子 P-06
 堀田 圭資 P-17
 Hou, Minbo P-11, P-18*, P-53, P-62*, P-63*, P-68*, P-70*, P-71*

- Hu, Jing P-18*, P-53, P-63*
 Hu, Wenyuan P-18*, P-63*
 Huang, Luoyi P-04

I

- 飯田 麻里 P-78
 飯田 真志 P-64
 飯野 好美 P-79
 今岡 尚子 PD2, P-08, P-22*, P-74
 稲葉 涼太 P-14*
 稲井 洋平 P-49*
 稲永 美乃里 P-54*
 猪又 明子 P-14*
 入江 浩大 P-24
 石井 雄二 W-3*, P-29, P-32, P-39*
 石川 玲奈 P-05*, P-48*
 石塚 佳菜 P-65*
 伊藤 秀樹 P-55*
 伊藤 強 P-45*
 岩出 進 P-77*
 岩田 聖 P-58*, P-78, P-79
 井澤 武史 P-41*, P-49*

J

- Jacobsen, Matt P-80
 姜 宝紅 P-20
 金 毅 P-20
 Jing, Long P-72*

K

- 門口 詩織 P-06
 門松 健治 P-01*
 角辻 賢太 P-10*
 甲斐 清徳 P-78
 梶川 悟 P-47
 梶村 哲世 P-58*
 梯 アンナ W-5*, W-6*, P-15*, P-16, P-30, P-31*, P-34*, P-50
 柿本 恒知 P-78
 角谷 友美 P-10*
 瓶井 知美 P-41*, P-49*
 上家 潤一 P-02*
 神野 涼平 P-42*

金澤 智 P-12
 神鳥 仁志 P-46, P-78
 菅野 剛 P-64
 櫻村 茜 P-02*
 加藤 淳彦 P-06, P-66
 加藤 あゆみ P-66
 加藤 千恵 P-06
 加藤 寛之 W-2*, P-15*, P-16, P-37*
 加藤 由隆 P-45*
 可徳 小四郎 P-64
 川合 重人 P-67
 風間 千帆 P-08
 Keenan, Charlotte P-80
 Kellner, Rupert P-80
 煙山 紀子 P-42*, P-44*, P-55*, P-65*
 桐山 諭和 W-4*
 Kiyono, Tohru W-6*
 小林 欣滋 PD1-3, P-28, P-59
 小林 美央 P-27*, P-33
 小林 憲弘 P-14*
 小林 亮介 P-46
 小林 茂 P-35
 河内 眞美 P-10*
 小泉 治子 P-58*
 爰島 洋子 P-59
 小村 理行 W-2*, P-37*
 小坂 忠司 P-61
 小山 彩 P-45*
 Koyanagi, Mihoko P-09*
 Kuang, Xiaochen P-37*
 Kurachi, Hideaki P-13*
 栗田 光將 P-10*
 黒滝 哲郎 P-58*
 串田 昌彦 P-07
 桑村 充 PD1-4, P-41*, P-49*

L

Li, Hui P-18*, P-53, P-63*
 李 傑 P-20
 Li, Rongxia P-23*, P-57*, P-75, P-76*
 Li, Wenyu P-11, P-62*, P-68*, P-70*, P-71*
 Li, Yanchuan P-23*, P-63*
 Li, Yihao P-18*, P-53, P-63*
 Liu, Qi P-23*, P-57*, P-75, P-76*
 Liu, Xiangjiang P-19

Liu, Xiaojing P-21
 リュウ ユウ S-4
 Lu, Henglei P-04
 Lyu, Jianjun P-11, P-18*, P-53, P-62*, P-63*, P-68*, P-70*, P-71*

M

町田 雄一郎 P-24
 前田 博 P-59
 前田 圭子 P-07
 前野 愛 P-14*
 Mahler, Beth P-80
 丸山 順裕 P-65*
 松本 泉美 P-10*
 松本 光晴 P-46
 松尾 沙織里 PD2
 松下 幸平 P-25, P-52, P-56, P-61
 松浦 哲郎 P-54*
 米良 幸典 P-17
 道場 彩乃 W-4*
 南 健太 P-07
 見鳥 光 P-47
 三井 駿 S-3
 満元 達也 W-3*, P-29, P-32, P-39*
 三浦 陽子 P-12
 美谷島 克宏 P-42*, P-44*, P-55*, P-65*
 宮本 由美子 P-46
 宮野 紗樹 P-59
 宮田 裕人 P-17
 宮脇 出 P-10*
 宮崎 新也 P-45*
 水川 真緒 P-02*
 水田 保子 P-25, P-73
 門間 賢寛 P-05*
 森川 朋美 P-52, P-56, P-61
 望月 聖斗 P-44*
 本山 まどか P-59
 村井 俊介 P-54*
 村上 智亮 P-77*
 村上 雄一 P-58*
 牟田 恭堯 P-60*

N

長澤 明道 P-14*
 内木 綾 W-2*, P-15*, P-16, P-37*
 中江 大 P-14*, P-42*

中原 佑輔 P-28
 中島 康太 P-05*
 中村 賢志 W-3*
 中村 小百合 P-46
 中野 清孝 P-67
 仲辻 俊二 P-78
 並木 萌香 W-3*, P-32, P-39*
 名取 修 P-67
 Ni, Jiamin P-38, P-72*
 西土井 悠作 P-30
 西原 香織 P-06
 西川 智美 P-02*
 仁科 嘉修 P-02*
 西野 泰子 P-35
 能美 健彦 P-29, P-39*
 Nolte, Thomas P-80

O

緒方 敬子 P-07
 小川 久美子 W-3*, P-25, P-29, P-32, P-39*, P-52, P-56, P-61, P-73, P-78
 大畑 敬一 P-42*
 太田 毅 P-55*
 Ohira, Toko P-11, P-18*, P-53, P-62*, P-63*, P-68*, P-70*, P-71*
 大貫 文 P-14*
 大澤 徹也 P-08
 太田 恵津子 PD1-1, P-05*, P-48*
 大谷 隆人 P-65*
 大塚 亮一 P-45*
 大石 裕司 P-34*
 尾城 棕太 P-03*, P-09*, P-51*
 Okada, Rena P-09*
 岡戸 恵子 P-22*
 岡野 拡 P-03*, P-09*, P-51*
 小野 浩輝 P-06
 小野 美穂子 P-47
 大場 雅宏 P-35
 押方 孝文 P-64
 大島 可南美 P-33
 大山 創平 P-06, P-66
 尾崎 清和 PD1, P-54*
 尾崎 智也 P-01*, P-13*, P-43
 小澤 俊介 P-03*, P-09*, P-51*
 小澤 裕平 P-02*

P

Peng, Ruinan P-18*, P-53, P-63*
 Pu, Xueyan P-81

Q

Qian, Zhuang P-11, P-18*, P-53,
 P-63*, P-70*
 Qiu, Guiyu W-5*, W-6*, P-30,
 P-31*, P-34*, P-36*

R

Rajendiran, Ramanathan P-35
 Ren, Jin P-04
 Rittinghausen, Susanne P-80
 Roy, Dipankar Chandra P-13*

S

酒井 洋樹 P-26*
 坂入 鉄也 P-02*
 坂元 一真 P-01*
 坂本 義光 P-14*
 櫻井 映子 W-4*
 Samanta, Pranab P-60*
 眞田 貴人 S-3
 佐野 智弥 S-2
 佐々木 朋 PD1-2
 笹木 祐司 P-28, P-59
 笹瀬 智彦 P-42*, P-44*, P-55*
 Sathiyananthavel, Mayuri P-35
 佐藤 旭 P-07
 佐藤 弘昌 P-58*
 佐藤 順子 P-78, P-80
 佐藤 拓馬 P-48*
 佐山 絢子 P-08
 関 由妃 P-05*
 関口 敬大 P-44*, P-65*
 Seno, Hideki W-1*
 Sheema, Asraful Nahar P-15*
 芝野 佳奈 W-5*, W-6*,
 P-31*, P-34*, P-36*
 渋谷 淳 W-3*, P-03*, P-09*,
 P-27*, P-32, P-33, P-51*
 志賀 敦史 P-45*
 島寄 大志 P-60*
 清水 一希 W-5*
 篠原 雅巳 P-44*, P-55*
 篠塚 淳子 P-66
 塩田 佐知子 P-66

白井 真人 P-74
 正田 俊之 P-60*
 相馬 明玲 P-29
 杉山 淳一 P-69*
 杉山 大揮 P-17
 Sultana, Nahida P-13*
 須藤 英典 P-07
 酒々井 眞澄 P-01*, P-13*, P-43
 鈴木 ちぐれ S-3
 鈴木 浩文 P-35
 鈴木 仁 P-14*
 鈴木 真衣 P-44*
 鈴木 雅実 P-67
 鈴木 智 P-69*
 鈴木 周五 W-5*, W-6*, P-30,
 P-31*, P-34*, P-36*, P-50
 鈴木 佑治 P-01*

T

田島 均 P-61
 高木 浩輔 P-35
 高橋 美和 P-47
 高橋 尚史 P-07, P-45*
 高橋 智 W-2*, P-15*, P-16, P-37*
 高橋 康德 P-03*, P-09*, P-51*
 高倉 惇 P-06
 高見 優生 P-41*
 Takano, Kenji W-1*
 高嶋 和巳 P-03*, P-09*, P-51*
 高須 伸二 W-3*, P-29, P-32, P-39*
 武部 貴則 SL-1
 武田 眞記夫 P-45*
 竹下 成人 P-08
 竹内 和也 P-24
 瀧本 憲史 W-3*, P-29, P-32, P-39*
 Tan, Rongrong P-04
 田中 英樹 P-69*
 田中 美有 P-41*, P-49*
 Tang, Qian P-03*, P-09*, P-51*
 谷田 以誠 S-3
 高橋 祐次 P-14*
 館岡 孝 P-02*
 寺本 篤司 W-4*
 寺内 広毅 P-48*
 Thomas, Tijo P-60*
 Tian, Tian P-23*, P-57*, P-75, P-76*
 柄谷 智秋 P-10*
 当摩 茉莉花 P-42*

豊田 武士 P-25, P-52,
 P-56, P-61, P-73
 土屋 由美 P-08, P-22*, P-74
 津田 洋幸 P-15*, P-16, P-43
 塚本 徹哉 W-4*

U

内山 安男 S-3
 上地 哲平 P-42*
 上田 泰己 SL-2
 植松 敦史 P-79
 Umeda, Yumi W-1*
 梅村 隆志 P-39*
 宇野 絹子 P-65*
 魚本 涼加 P-33
 牛島 俊和 S-4
 白井 達哉 P-27*

V

Vachiraarunwong, Arpamas W-5*,
 W-6*, P-31*, P-34*, P-36*
 Vahle, John P-80

W

Wang, Beibei P-19, P-21
 Wang, Lei P-72*
 Wang, Shujing P-04
 Wang, Shuyang P-04
 Wang, Xihua P-72*
 Wang, Xijie P-11, P-62*
 Wang, Ya P-18*, P-53, P-63*
 Wang, Zhiwen P-70*
 鰐渕 英機 W-4*, W-5*, W-6*,
 P-30, P-31*,
 P-34*, P-36*, P-50
 渡邊 果奈 P-55*
 渡辺 寿久 P-55*
 Wen, Zeng P-33
 Wenyu, Wu P-19
 Wu, Xiaoqian P-11, P-62*, P-68*,
 P-70*, P-71*

X

Xiang, Yu P-21

Y

藪内 かおり P-28
 谷内江 綾子 P-35

山田 勢至	W-4*	Yin, Jian	P-23*, P-57*, P-75, P-76*	Zhang, Yaqun	P-18*, P-53, P-62*, P-63*, P-71*
山田 智也	P-07	Yin, Jun	P-19, P-21	Zhang, Yingying	P-11, P-62*, P-68*, P-70*, P-71*
山岸 大悟	P-66	横田 理	P-14*	Zhao, Lei	P-21
山口 隼司	S-3	横山 孝太朗	P-46	Zhao, Xixing	P-38, P-72*
山口 悟	P-45*	吉田 翔太	P-69*	Zheng, Shaoqiu	P-53
山本 与毅	W-5*	吉田 敏則	P-09*, P-27*, P-33, P-51*	Zhong, Xiaoqun	P-18*, P-53, P-63*
Yamano, Shotaro	W-1*	義澤 克彦	PD1-7, P-80	Zhou, Fang	P-23*, P-57*, P-75, P-76*
山手 丈至	KL-1, P-49*	湯澤 勝廣	P-14*	Zhou, Fei	P-38, P-72*
Yan, Jianyan	P-68*, P-71*			Zhou, Tiansheng	P-38, P-72*
Yan, Zhenlong	P-18*, P-53, P-63*			Zou, Xinyu	P-03*, P-09*, P-51*
Yang, Xiuying	P-23*, P-57*, P-75, P-76*	Z			
安井 雄三	P-60*	Zhang, Dandan	P-68*		
安野 恭平	P-22*	Zhang, Rui	P-19, P-21, P-40*		
		Zhang, Weijuan	P-40*		

第39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39回日本毒性病理学会総会及び学術集会事務局
東京農工大学大学院 農学研究院 獣医病理学研究室
〒183-8509 東京都府中市幸町3丁目5番8号
責任者 渋谷 淳

印刷・製本 株式会社コンベンションアシスト

「食の安全」を科学する

食品安全委員会

日本毒性病理学会に所属する先生方にも
様々なハザードの毒性の評価にご活躍いただいています

食品安全委員会は、食品の安全を確保するため、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等を行うリスク管理機関（厚生労働省、農林水産省、環境省、消費者庁）から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正にリスク評価を行う機関です。

食品安全委員会は7名の委員により構成されています。また、汚染物質、添加物、農薬、動物用医薬品、かび毒・自然毒等のハザードごとに専門調査会が設置され、約200名の専門委員が在籍しています。

= 食品安全委員会の業務 =

リスク評価

食品に含まれる微生物や化学物質が人の健康に与えるリスクを科学的知見に基づいて評価しています。主にリスク管理機関からの要請を受けて行います。

リスクコミュニケーション

食品の安全性に関する科学的知識の理解をより一層促進するため、意見交換や情報交換を行っています。SNS等による情報発信も行っています。

調査・研究

リスク評価を行うために必要なデータや情報を得るための研究・調査を実施しています。

[食品健康影響評価技術研究]

リスク評価やそのガイドライン策定などに必要な知見を得るための研究
募集形態：公募型委託研究
募集開始時期：例年9月頃



研究の公募について

[食品安全確保総合調査]

リスク評価等を行うために必要な情報とデータの収集
・整理・解析等
募集形態：入札による委託調査
募集開始時期：随時

国内外の情報の収集・発信

国内外の情報を収集して整理・分析・データベース化し、リスク管理機関と共有するとともに、「食品安全関係情報」としてウェブサイトで公開しています。オンラインジャーナル[Food Safety]を刊行し、ヒトの健康に関わる食品安全分野の科学技術情報を発信しています。PubMedやJ-Stageに収載されています。

国際協調

リスク評価の手法や個別の課題について、定期会合やシンポジウム等を通じて情報交換・意見交換を行い、海外の関係機関と連携強化を図っています。

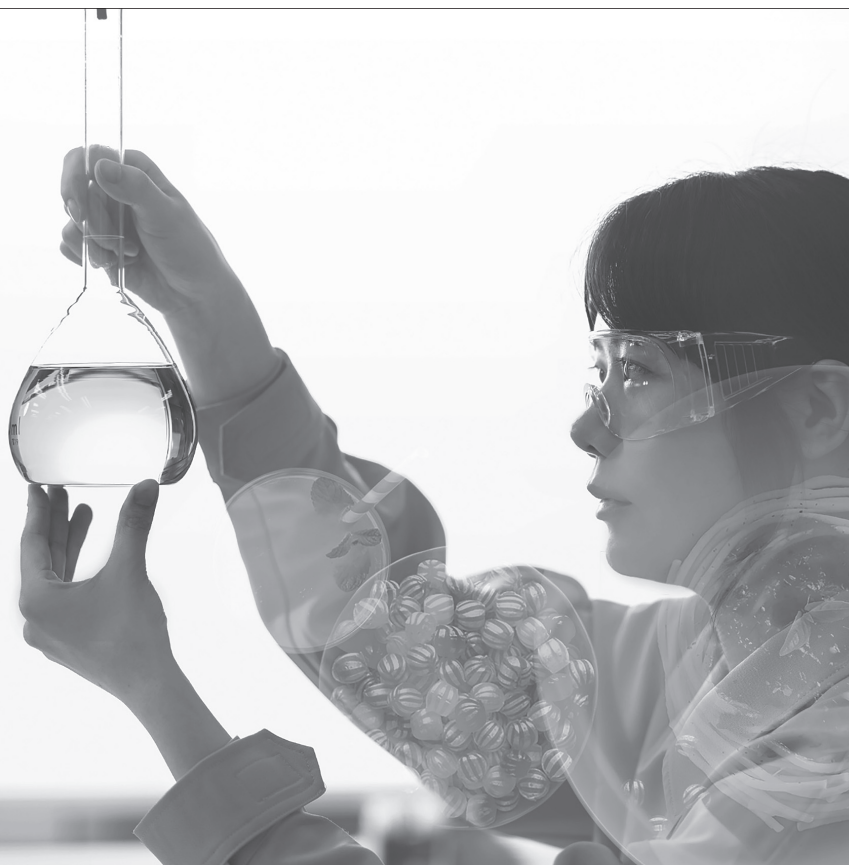
食品安全委員会ホームページ
<https://www.fsc.go.jp/>



食品安全委員会
Food Safety Commission of Japan
内閣府

あらゆる食の課題に ソリューションを

私たちは、「色、香り、味、食感、機能・健康」食をつかさどる5つの要素を組み合わせ、あらゆる食にソリューションを提供します。おいしさはもちろん、食に関わる社会課題の解決に取り組むことで、すべてのひとに健やかなくらしと食の喜びを届けます。



人を想う 食を支える

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
東京 (03)3241-2241 仙台 (022)214-2241 名古屋 (052)202-1621 広島 (082)241-0521 福岡 (092)411-9137

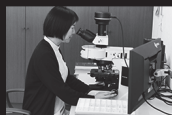
www.saneigenffi.co.jp



私たちの遅れが、 研究の遅れになってはいけません。

今、さまざまな場所で、さまざまな生命科学に関する研究が行われています。それは、現代の医学では治せない病の研究だったり、人のカラダの仕組みを解明する研究だったりします。私たちは、そんな研究の素となる、抗体、タンパク質、有機・無機化合物、各種測定キットなど数多くの研究用試薬を国内外へ提供。発展し続けるライフサイエンス分野の最新研究動向を的確に把握し、さまざまなニーズに応えた戦略を展開しています。私たちが動向を把握していないことで、ある研究が進まない。そんなことがないよう、研究者の方々の信頼を得ながら、これからも研究用試薬をお届けしていきます。

研究を、研究したい。
岩井化学薬品株式会社
www.iwai-chem.co.jp



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: <https://bio-patho.com>



実験動物の病理組織学検査(信頼性基準対象外) を受託致します

- 疾患動物や遺伝子改変動物のモデルとしての特性解析
- 実験動物を用いた探索的な薬理/毒性試験

⇒ 病理機能がない
⇒ 病理リソースが不足

是非ともお問合せください。

- ✓ 企業様からの受託実績有
- ✓ 納得できるコストパフォーマンス

動物病理の専門家が鏡検

合同会社スカイパス

〒755-0002 山口県宇部市亀浦 5-2-11

担当者: 高場克己

電話: 0836-39-5578

E-mail: skypatho@mx52.tiki.ne.jp



近刊 動物病理学総論 第4版 日本獣医病理学専門家協会（編）

『動物病理学総論 第3版』（2013 年刊）を全面改訂。関連諸科学領域の情報を積極的に取り入れ、さらにコアカリーに準拠するよう編集した動物病理学のテキスト。進歩しつつある学問分野の理解に必携の書です。

2023 年 2 月発行予定 ISBN 978-4-8300-3285-1

動物病理学各論 第3版 日本獣医病理学専門家協会（編）

『動物病理学総論』の姉妹編。臓器、組織の疾病別にその病理変化を解剖、生理的な部分も含め解説。多くの臓器、組織に及ぶ疾病について、エキスパートが最新のデータをもとに詳説したコアカリー準拠のテキスト。

定価 11,000 円（本体 10,000 円＋税） ISBN 978-4-8300-3280-6（2021 年発行）

動物病理カラーアトラス 第2版

日本獣医病理学専門家協会（編）

『動物病理カラーアトラス』を全面改訂。約 1,160 点の肉眼および組織写真を掲載。60 名のエキスパートにより解説された、獣医師国家試験、JCVP 会員資格試験に必携の 1 冊。

定価 18,700 円（本体 17,000 円＋税） ISBN 978-4-8300-3268-4（2018 年発行）



弊社ホームページをぜひご覧下さい

 文永堂出版

〒 113-0033 東京都文京区本郷 2-27-18
URL <https://bun-eido-shuppan.com>

TEL 03-3814-3321
FAX 03-3814-9407

分析試験を通じて「健康と安全」をサポートします。



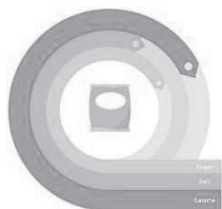
医薬品や医療機器を試験する
(GMP・GLP 等)

医薬品／医療機器／医薬部外品／化粧品品質管理試験を実施しています。また、医療機器の承認申請に必要な試験、食品／化学物質の安全性評価についてご提案いたします。



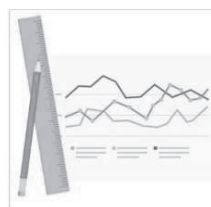
食の安全を確認する

食品中の有害物質や微生物、食物アレルギー分析など幅広い検査で食品の安全衛生を確認することができます。豊富なデータと経験から試験検査項目をご提案し、品質管理や製品開発をお手伝いいたします。



栄養や機能を調べる

様々な食品の栄養や機能性成分を調べます。主要な栄養成分だけでなく、機能性関与成分の分析、味の分析や食品機能性評価のご相談を承ります。また、ペットフードの分析も行っております。



プロセスサポートと専門試験を行う

食品販売に必要な賞味期限の設定や、各種効果試験の設計・提案をお手伝いいたします。さまざまなレギュレーションを熟知した経験豊富なスタッフが、最適な運用フローも合わせてご相談に応じます。



JFRL

一般財団法人 日本食品分析センター

<https://www.jfrl.or.jp/>

お問合せはこちらから: <https://www.jfrl.or.jp/contact/create>

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

株式会社 新日本科学

<https://www.snbl.co.jp> mail: info@snbl.com



新薬の研究開発に 寄り添う技術力

実験には、様々なノウハウと
手技が求められます。

私たちは、「研究する心・想像する心」で
日々研鑽し、新しい技術の開発に
取り組んでいます。

明日の医療の発展を願って...



医薬品・医療機器・再生医療等製品の開発支援
各種GLP適合・AAALAC International 完全認証施設

・安全性試験 ・薬効試験 ・各種検査
・臨床試験 ・翻訳サービス ・SENDサービス

株式会社新日本科学グループ
Ina Research Inc.

<https://www.ina-research.co.jp>

