

第40回 The 40th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

日本毒性病理学会総会 及び学術集会

講演要旨集

我々はもうなんでも知っているのか？
まだまだ広がる病理の世界

Do We Know Everything Already?
-The ever-expanding world of pathology

会期

現地・ライブ配信

2024 年(令和 6 年) 1 月 23 日(火)～ 24 日(水)

会場

品川区立総合区民会館

きゅりあん

年会長

小川久美子

(国立医薬品食品衛生研究所)



JSTP 日本毒性病理学会

Japanese Society of Toxicologic Pathology

第40回日本毒性病理学会総会及び学術集会

目 次

第40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
情報交換会会場へのアクセス	8
会場案内	9
ポスター・商業展示	11
参加者へのご案内	12
座長の先生方へ	17
発表者の先生方へ	17
後援・協賛法人・企業一覧	20
日本毒性病理学会のあゆみ	21
日程表	22
座長一覧	24
プログラム	
特別講演	27
シンポジウム1	27
シンポジウム2	28
パネルディスカッション	28
IATP Maronpot Guest Lecture	28
ワークショップ1	29
ワークショップ2	29
ポスター発表	30
講演要旨	
特別講演	45
シンポジウム1	47
シンポジウム2	51
パネルディスカッション	55
IATP Maronpot Guest Lecture	56
ワークショップ1	57
ワークショップ2	59
ポスター発表	63
発表者索引	213

第40回日本毒性病理学会総会及び学術集会

The 40th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

1. 会 期 2024 年（令和 6 年）1 月 23 日（火）～ 24 日（水）
2. 会 場 品川区立総合区民会館 きゅりあん
〒 140-0011 東京都品川区東大井 5-18-1
3. テーマ 我々はもうなんでも知っているのか？まだまだ広がる病理の世界
4. 年会長 小川久美子
(国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 病理部 部長)

5. プログラム委員会

委員長	義澤 克彦	(武庫川女子大学)
委 員	穴山 久志	(武田薬品工業株式会社)
	柿本 恒知	(株式会社ボゾリサーチセンター)
	加藤 淳彦	(中外製薬株式会社)
	魏 民	(大阪公立大学)
	爰島 洋子	(株式会社新日本科学)
	佐藤 順子	(メディフォード株式会社)
	鈴木 雅実	(実験動物中央研究所)
	内木 綾	(名古屋市立大学)
	林 新茂	(国立医薬品食品衛生研究所)
	林 清吾	(日産化学株式会社)
	藤原 利久	(株式会社新日本科学)
	美谷島克宏	(東京農業大学)

(50 音順)

6. 事務局

国立医薬品食品衛生研究所 病理部
〒 210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町 3-25-26
Tel: 044-270-6651 Fax: 044-270-6655
E-mail: jstp2024@nihs.go.jp
事務局長：豊田武士

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 7-8-31
Tel: 048-400-2790
E-mail: jstp40@cfmeeting.com

8. ホームページ <https://cfmeeting.com/jstp40/>

年会長挨拶

この度、第40回日本毒性病理学会総会及び学術集会の年会長を拝命しました。開催にあたりまして、謹んでご挨拶申し上げます。

本学会総会及び学術集会は、2024年1月23日（火）及び24日（水）の2日間、京浜東北線大井町駅前の品川区立総合区民会館きゅりあん（東京都品川区）にて原則対面形式で開催いたします。また、前日の1月22日（月）には、各委員会の御高配を得て、第36回スライドカンファランス、毒性病理学専門家認定試験の試験問題解説、ならびに第3回日中合同教育セミナーが開催されます。

本学術集会では、「我々はもうなんでも知っているのか？まだまだ広がる病理の世界」をテーマとしました。臨床病理の分野では、分子標的薬の適応確定に病理診断が不可欠となり、病理診断の重要性が増しつつあります。一方、非臨床においては、動物福祉の名の下に、一律に *in vivo* 試験を *in vitro* 試験に置き換えようとする動きが進んでおり、機序に基づく *in vitro* 試験ですべて検討可能と主張される場合もあります。もちろん3Rsの理念は守られる必要がありますが、生命現象に対する敬意・畏怖心とともに探求心を抱きつつ、謙虚に生命から教えを請う姿勢も必要と考えます。病理学の基礎的観察に、新しい技術を取り入れた詳細な検討法を重ねることによって、臨床病理と同様に、毒性病理の分野においても、以前は見えなかったものが見えるようになるはずです。

多摩川のゆるやかな流れを挟み、国立医薬品食品衛生研究所の向かいに位置する羽田空港から飛び立つ飛行機も、ほぼコロナ前と同等に戻ってまいりました。長いコロナ禍を抜けて、我々も新しい翼を広げる時と思います。そこで今回は、特別講演、シンポジウム、ワークショップなどの口頭発表はライブにてWeb配信もさせていただきますが、ポスター発表は4年ぶりに座長を置いた上での討論の時間を設けた、対面開催といたします。

中堅・ベテランの皆様のみならず、この4年間、発表の機会に恵まれなかった若手の皆様にも奮って御参加いただき、日頃の成果の発表、議論する楽しさや新しい知識を得る喜びを味わっていただく機会となりますよう努めます。

最後に、年会のプログラム委員会及び関連企画の委員会の皆様、関連企業・団体の皆様からの御協力に、心より御礼申し上げますとともに、皆様と学術集会を作り上げるべく、多くの皆様方の御参加をお待ち申し上げます。

第40回日本毒性病理学会総会及び学術集会

年会長 小川久美子

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 病理部 部長

会場へのアクセス

品川区立総合区民会館 きゅりあん

〒140-0011 東京都品川区東大井 5-18-1

<https://www.shinagawa-culture.or.jp/curian/access.html>

JR 京浜東北線・東急大井町線・りんかい線 「大井町駅」 徒歩約2分

※ JR 中央改札・東口のご利用が便利です。

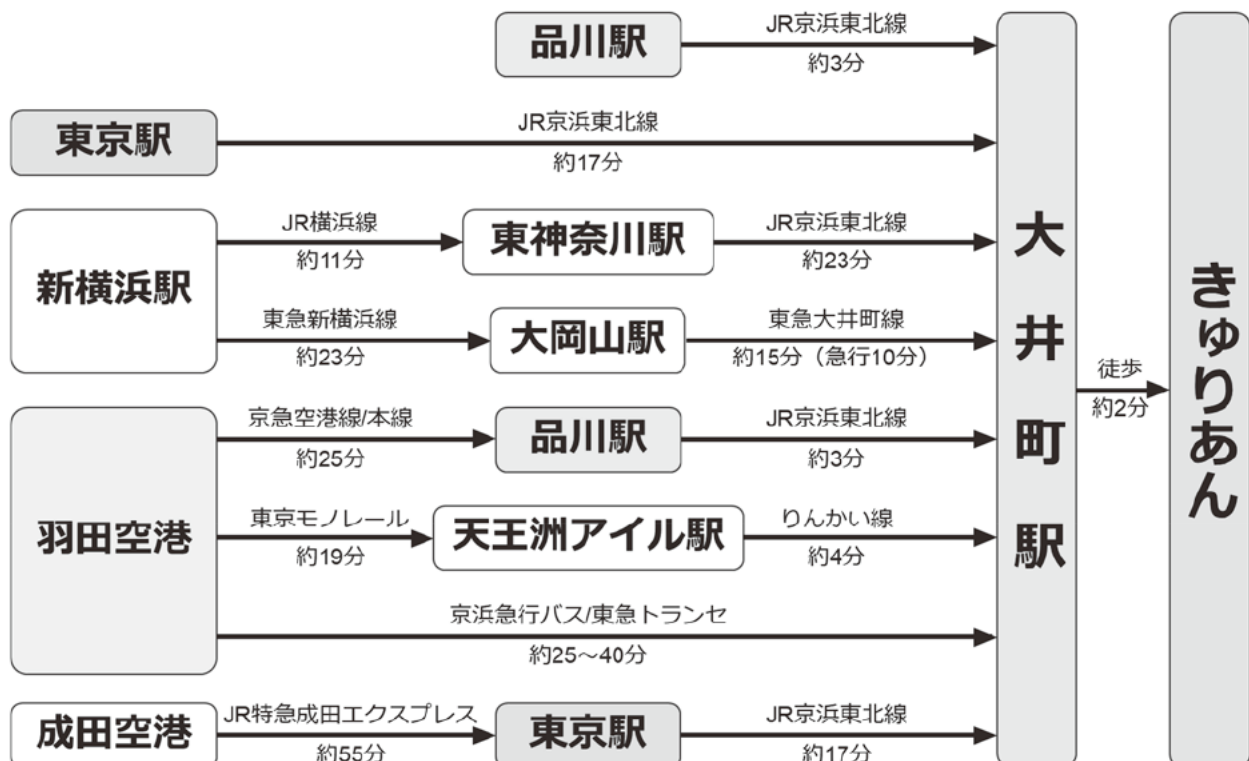
(または：京急本線 「青物横丁駅」 徒歩約15分)

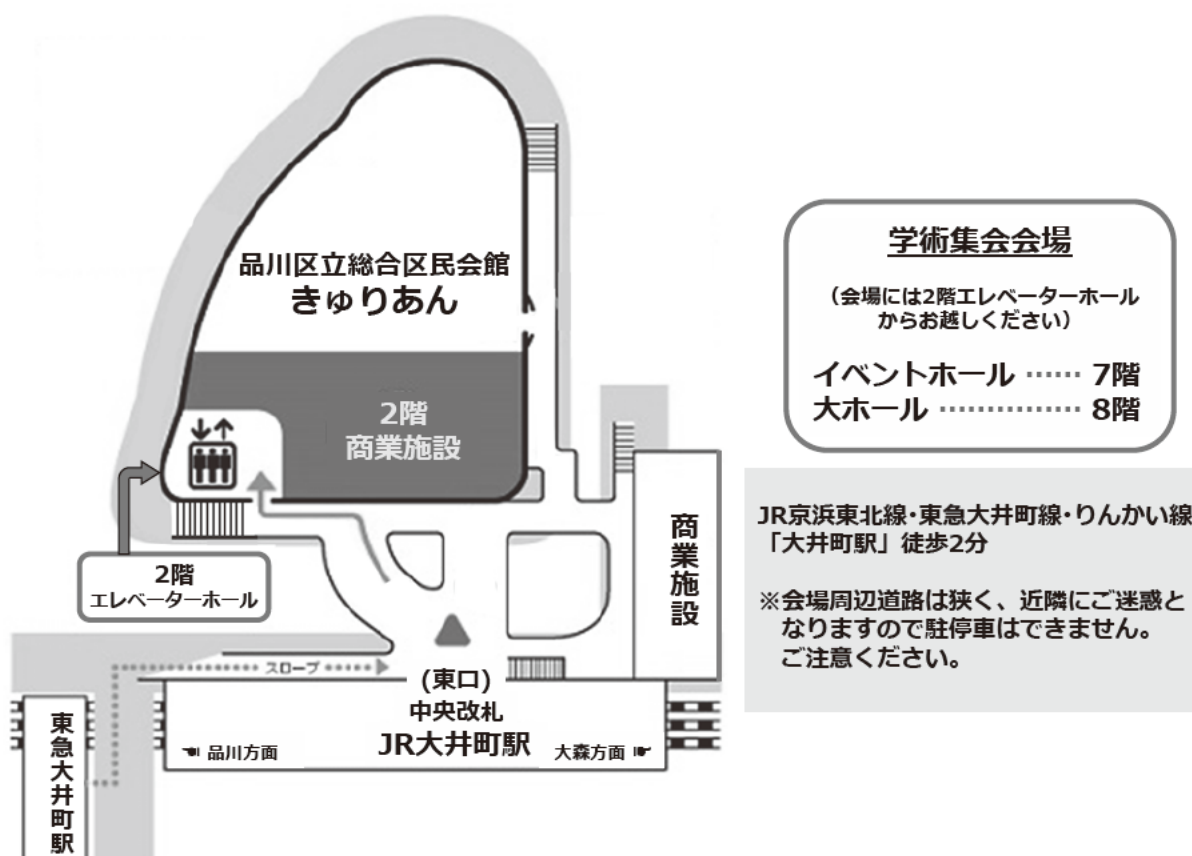
◆鉄道をご利用の方：

- ・東京駅から → JR 京浜東北線 → 大井町駅 (約17分)
- ・品川駅から → JR 京浜東北線 → 大井町駅 (約3分)
- ・新横浜駅から →
 1. JR 横浜線 → 東神奈川駅にて乗換：JR 京浜東北線 → 大井町駅 (約35分)
 2. 東急新横浜線 → 大岡山駅にて乗換：東急大井町線 → 大井町駅 (約35分)

◆飛行機をご利用の方：

- ・羽田空港 →
 1. 京急 (空港線・本線) → 品川駅 (約25分) にて乗換
 2. 東京モノレール → 天王洲アイランド駅にて乗換：りんかい線 → 大井町駅 (約25分)
 3. 京浜急行バス → 大井町駅 (約25～40分)
- ・成田空港 → JR 特急成田エクスプレス → 東京駅 (約55分) にて乗換





情報交換会会場へのアクセス

ホテル インターコンチネンタル 東京ベイ 5階「ウィラード」

〒105-8576 東京都港区海岸 1-16-2

<https://www.interconti-tokyo.com/access/>

JR 京浜東北線・山手線 「浜松町駅」 徒歩約 8 分

または ゆりかもめ 「竹芝駅」 徒歩約 1 分

◆学術集会会場（きゅりあん）から：

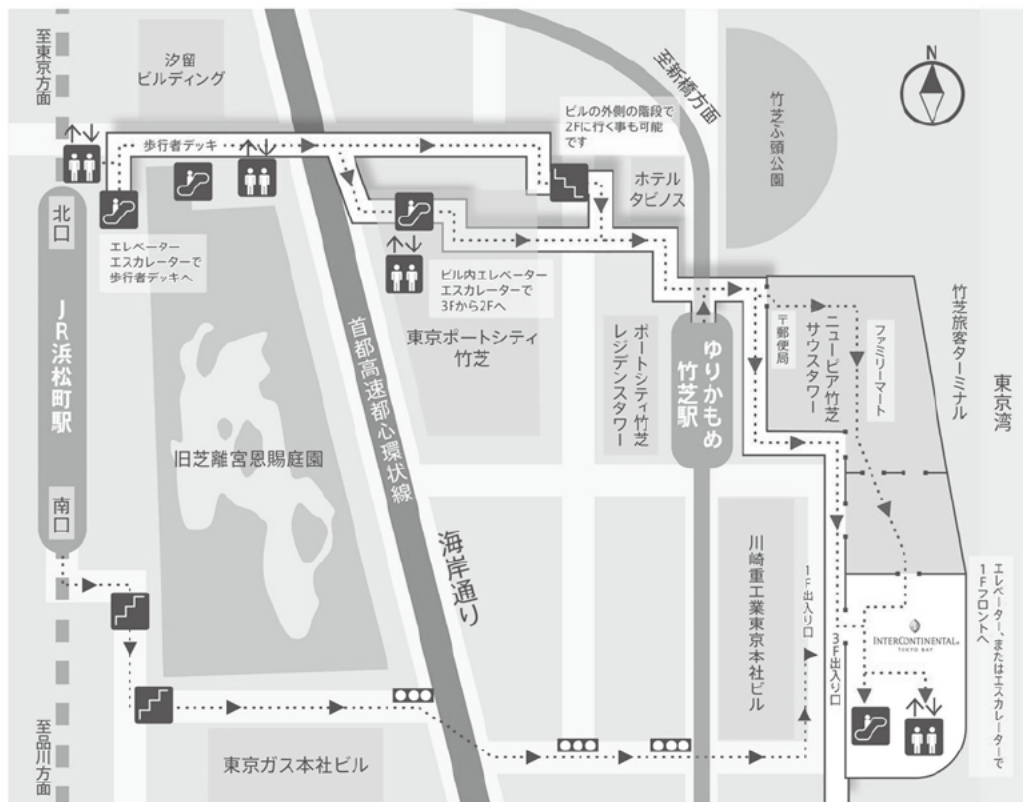
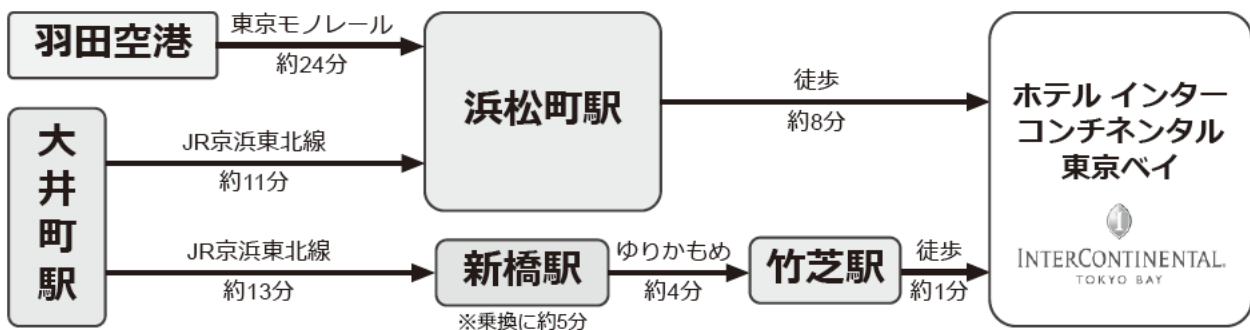
・大井町駅 → JR 京浜東北線 →

1. 浜松町駅（約 11 分）

2. 新橋駅（約 13 分）にて乗換（約 5 分）：ゆりかもめ → 竹芝駅（約 4 分）

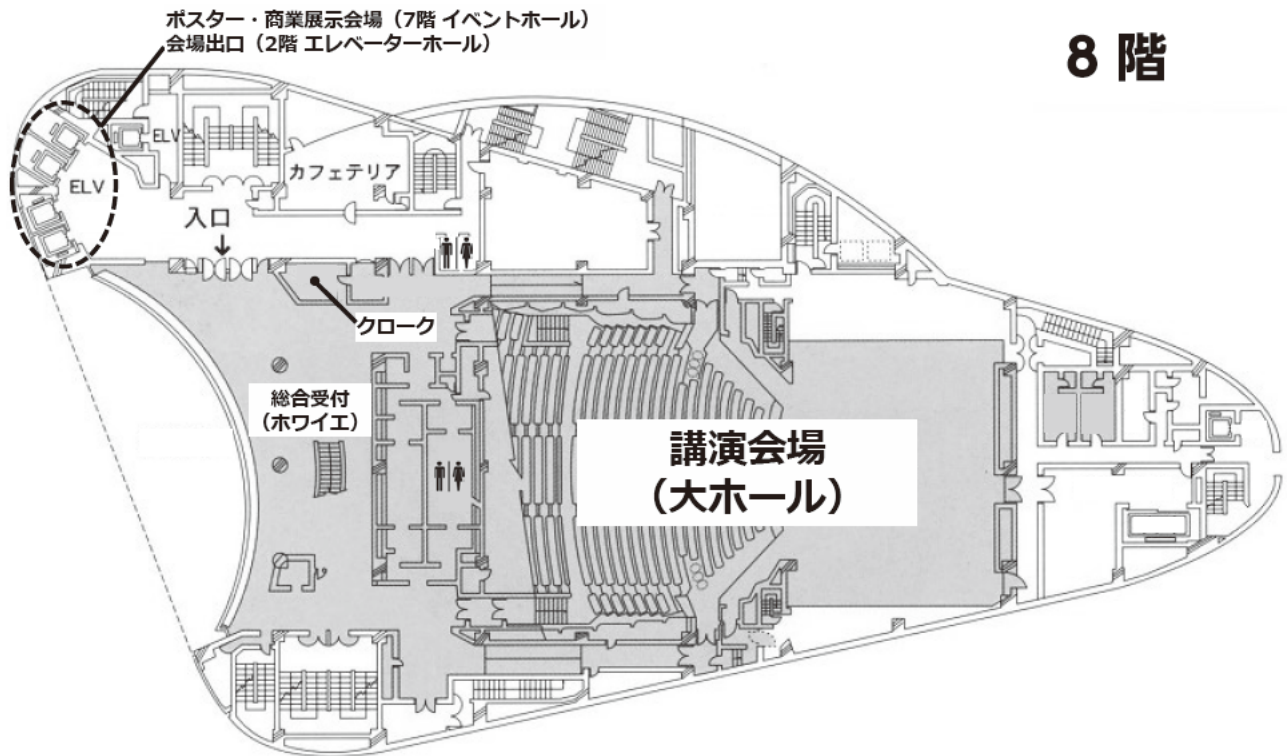
◆羽田空港から：

・羽田空港 → 東京モノレール → 浜松町駅（約 24 分）

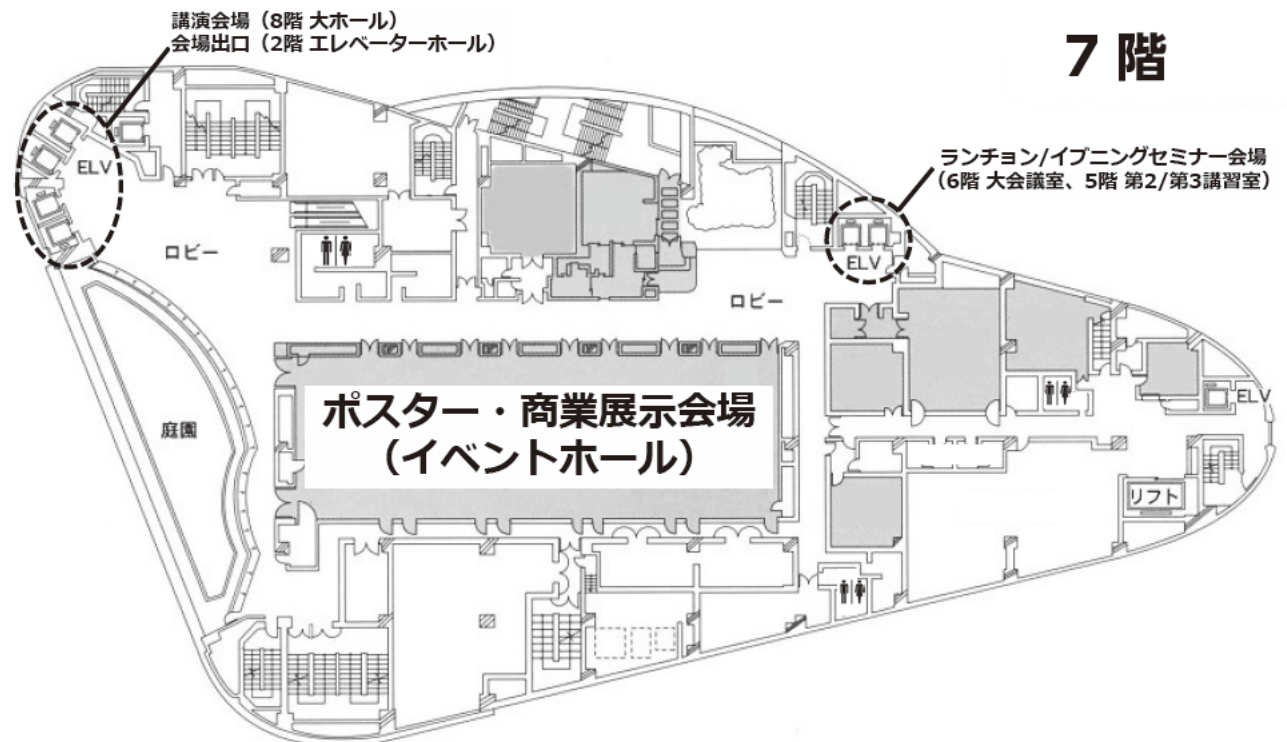


会場案内

8 階

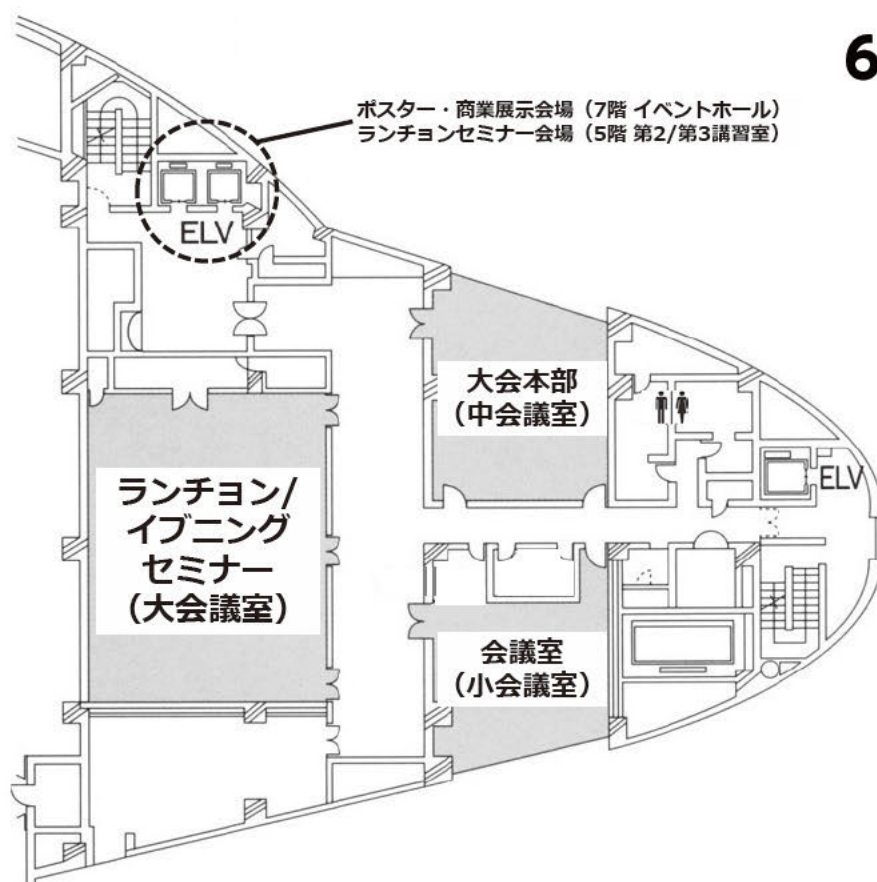


7 階

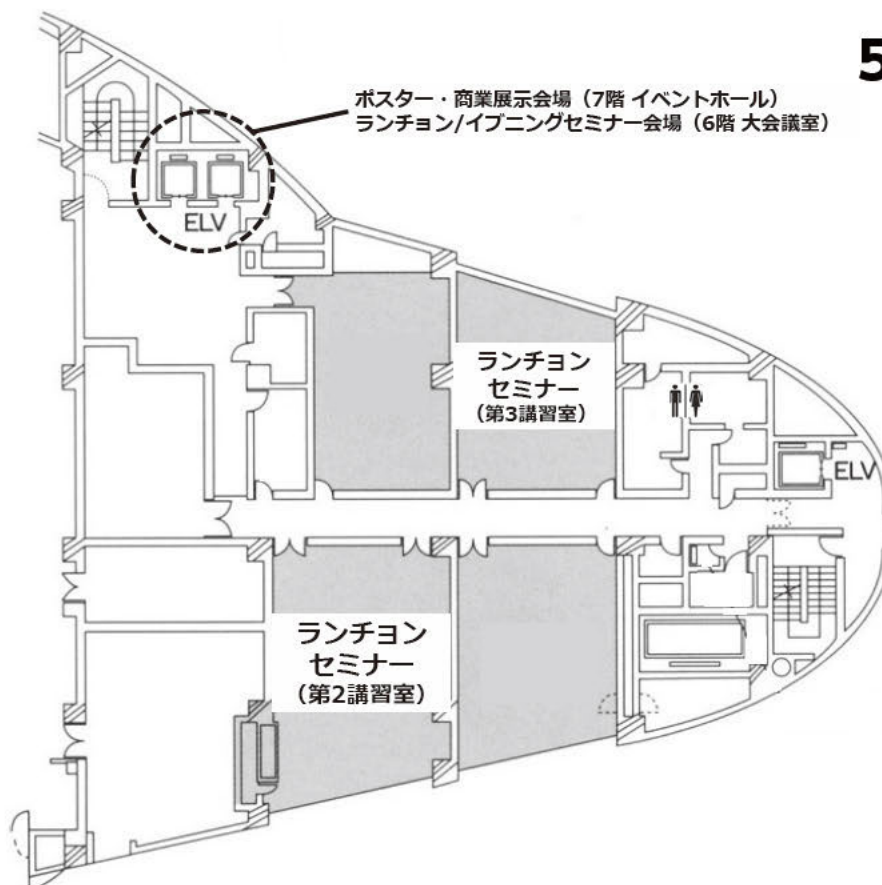


会場案内

6 階

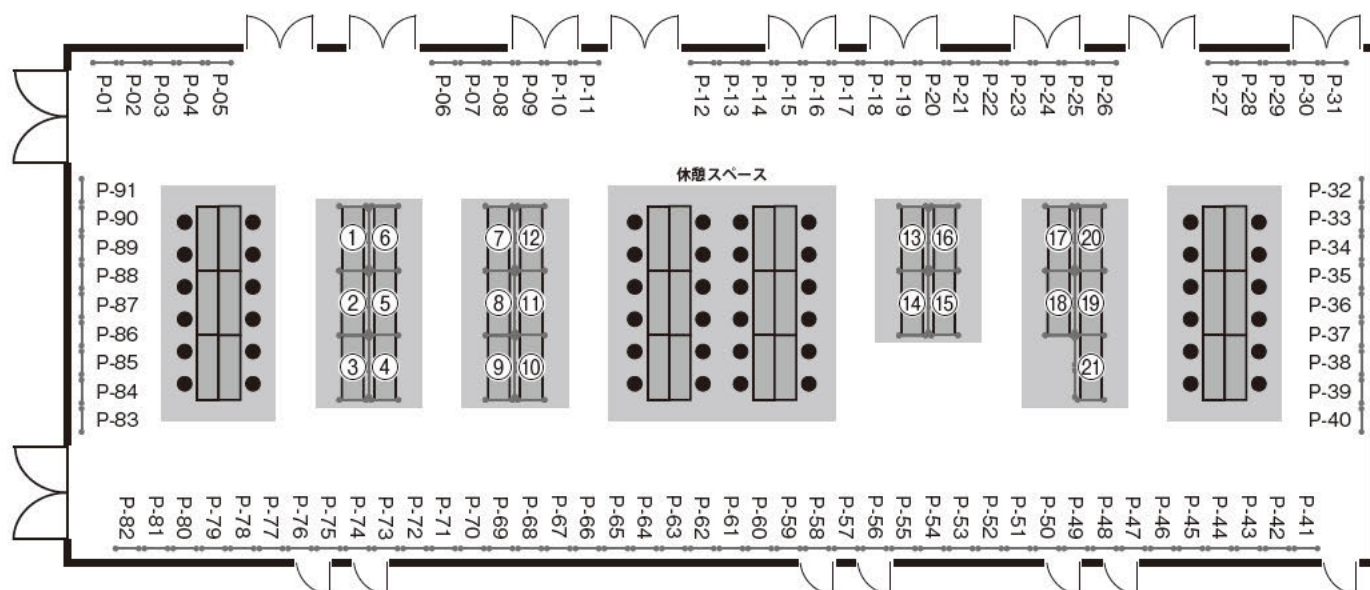
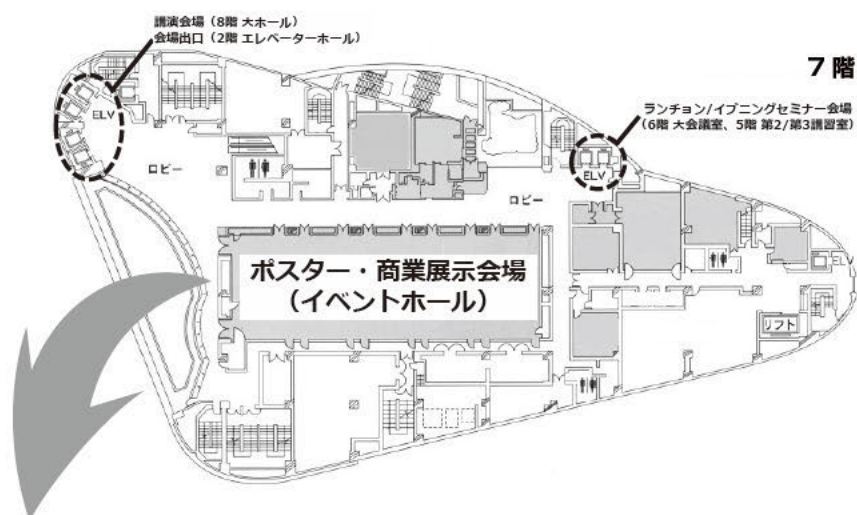


5 階



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	株式会社ルナパス毒性病理研究所	11	Deciphex
2	Instem	12	
3	日本エスエルシー株式会社	13	富士通株式会社
4	実験病理組織技術研究会	14	AIRA Matrix Private Limited
5	株式会社ボゾリサーチセンター	15	メドメイン株式会社
6	Charles River	16	コニカミノルタREALM株式会社
7	株式会社新日本科学	17	株式会社大日本精機
8	サクラファインテックジャパン株式会社	18	株式会社写真化学
9	メディフォード株式会社	19	厚生労働省 食品の安全確保推進研究事業
10	PHC 株式会社	20	内閣府食品安全委員会
		21	キコーテック株式会社



参加者へのご案内

●開催方式

本大会の講演については、現地＋ライブ配信のハイブリッド方式といたします。ポスター発表は、現地開催のみで行いますので、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、発表、討論（質疑応答）

現地でポスターを掲示し、座長を置いての発表、討論（質疑応答）を行います。

●現地に来場される参加者の方へ

1. 総合受付は8階大ホールホワイエにて行います。受付時間は下記のとおりです。

1月23日（火）8：40～17：45

1月24日（水）8：40～15：00

2. 事前登録者はあらかじめ講演要旨集と共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。
学生会員は学生証の提示が必要です。

参加費

一般会員	： 14,000円
功労会員	： 7,000円
学生会員	： 7,000円
協賛学会会員	： 15,400円※
非会員	： 20,900円※

情報交換会費

一般会員	： 12,000円
功労会員	： 12,000円
学生会員	： 7,000円
協賛学会会員	： 12,000円
非会員	： 12,000円

※講演要旨集代を含む

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・コメントされる方は、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. 会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. 7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、あるいは近隣の飲食店などをご利用ください。
10. クロークは8階（大ホールホワイエ）にあります。
受付時間は下記のとおりです。

1月23日（火）8：40～17：45

1月24日（水）8：40～17：45

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。
12. 会場内での許可の無い写真撮影・録画・録音は禁止させていただきます。

●情報交換会のご案内

1. 情報交換会を1月23日（火）18:30からホテル インターコンチネンタル 東京ベイ 5階「ウィラード」にて開催いたします。
2. 事前登録制ですが、8階総合受付にて情報交換会費12,000円（学生7,000円）で当日受付をいたします。
3. 定員に達した場合は受付を締め切らせていただきます。予めご了承ください。

●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（L1、L3～5）、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17日（水）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23日（火）第40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24日（水）第40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18日（木）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「挙手」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注意ください。

●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40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 鰐渕 英機

日 時：2024年1月24日（水）16：00～17：30

会 場：講演会場（8階 大ホール）

主な議題：・2023年度事業報告及び決算の承認
・2024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
・理事・監事の選任
・評議員の選任
・2026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22日(月)の試験問題解説の後、18:45(18:00開場)から6階大会議室でイブニングセミナー(ライブ配信あり)を行います。事前予約制ですので、ご注意ください。

1月23日(火)・24日(水)両日共に、現地(6階大会議室、5階第2・第3講習室)およびライブ配信(Zoom)(23日のランチョンセミナー・L2はライブ配信無し)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、8階 総合受付の前にて下記時間に配布します。

1月23日(火) 8:40～

1月24日(水) 8:40～

イブニングセミナー EV1

現地+ライブ配信

1月22日(月) 18:00(開場) 18:45(開始) - 20:15

会場: 6階 大会議室

タイトル1: 姿を現した革新的病理イメージング・ツール

演者: Reto Aerni / 北原輝和 (Instem)

座長: 安齋享征 (昭和大学 医学部)

タイトル2: パソロジストのためのトランスレーショナルリサーチ

演者: Brenda Finney (Instem Translational Solutions)

座長: 安齋享征 (昭和大学 医学部)

共催: Instem

参加登録QRコード



ランチョンセミナー L1

現地+ライブ配信

1月23日(火) 12:35 - 13:25

会場: 6階 大会議室

タイトル: INHAND-Minipig Review とミニブタの毒性病理学研究

演者: 川口 博明 (北里大学獣医学部 獣医病理学研究室)

座長: 小林 欣滋 (新日本科学 安全性研究所 病理研究部)

共催: 株式会社新日本科学

ランチョンセミナー L2

※現地のみ

1月23日(火) 12:35 - 13:25

会場: 5階 第3講習室

タイトル: Spontaneous Outbreak of Tuberculosis in Cynomolgus Monkeys at AnaPath Research S.A.U.

演者: Klaus Weber (AnaPath Services GmbH)

座長: Yoshimasa Okazaki (AnaPath Services GmbH)

共催: AnaPath Services GmbH

ランチョンセミナー L3 現地+ライブ配信

1月24日（水） 12:10 - 13:00

会 場：6階 大会議室

タイトル：The Role of Pathologists in Bridging the Gap between *In Vivo* Models and New Approach Methodologies (NAMs)

演 者：Daniel Rudmann

(Senior Director, Digital Toxicologic Pathology, Safety Assessment, Charles River)

共 催：Charles River

ランチョンセミナー L4 現地+ライブ配信

1月24日（水） 12:10 ～ 13:00

会 場：5階 第2講習室

タイトル：Pathology Findings in Direct CNS Delivery Studies

演 者：Alok Sharma (Director, Global Anatomic Pathology, Labcorp Early Development Laboratories Inc.)

座 長：Hitoshi Yamamura (Sr. Business Development Dir, Labcorp)

共 催：ラボコープ・ラボラトリーズ・ジャパン合同会社

ランチョンセミナー L5 現地+ライブ配信

1月24日（水） 12:10 ～ 13:00

会 場：5階 第3講習室

タイトル：Artificial Intelligence for Preclinical Pathology - Improving Accuracy and Turnaround

演 者：1) Taishi Shimazaki (Japan Tobacco Inc)

2) Uttara Joshi (AIRA Matrix Private Limited)

座 長：Toshiyuki Shoda (Japan Tobacco Inc.)

共 催：AIRA Matrix Private Limited

座長の先生方へ

■講演の座長の先生方へ

1. ご担当セッション開始時間の遅くとも20分前には、8階総合受付の座長・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。

■ポスター発表の座長の先生方へ

1. ご担当セッションの遅くとも10分前までには、7階（イベントホール）ポスター・商業展示会場のポスター受付にお越しください。指示棒、リボンをお渡しします。討論時間にはリボンをご着用ください。
2. 討論時間となりましたら、活発に討論が行われるよう、司会進行をお願いします。
3. 持ち時間は発表者一名当たり発表4分、質疑3分です。時間内に終了するよう、ご協力をお願いいたします。
4. 討論時間が終了しましたら、指示棒をご返却ください。

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

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

Sample2

<p>COI Disclosure Information</p> <p>Hanako Dokusei</p> <p>In connection with the presentation, we disclose COI with following companies.</p> <p>本演題に関連して開示すべき利益相反は以下の通りです。</p> <p>Executive / Advisory Position: (〇〇Company)</p> <p>Funded research / Collaborative research: (〇〇Company)</p> <p>Lecture Honorariums, etc.: (〇〇Company)</p>
--

■ご講演の先生方へ

1. 発表時間の遅くとも30分前までに、8階総合受付の座長・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。
ご自分の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ください。
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。

※ワークショップ1の発表者は、発表データの事前提出をお願いします。

発表データを提出するためのURLは、1月17日（水）の夕方に「第40回JSTPワークショップ1発表データ提出依頼」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。

発表スライド作成時の注意

- ・スライドは原則として、英語または英語／日本語併記で作成してください。
- ・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ので、必要な場合はお持ち込みください。）
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。

■ポスター発表の先生方へ

1. ポスター発表は、現地でのポスター掲示と座長を置いての発表、討論（質疑応答）となります。

下記のようなスケジュールで、ポスター掲示、発表、討論（質疑応答）を行います。

- ・ポスター貼付 1月23日（火）8：40～9：30
- ・ポスター討論1 1月23日（火）16：45～17：45
- ・ポスター討論2 1月24日（水）14：50～15：50
- ・ポスター撤去 1月24日（水）15：50～16：30

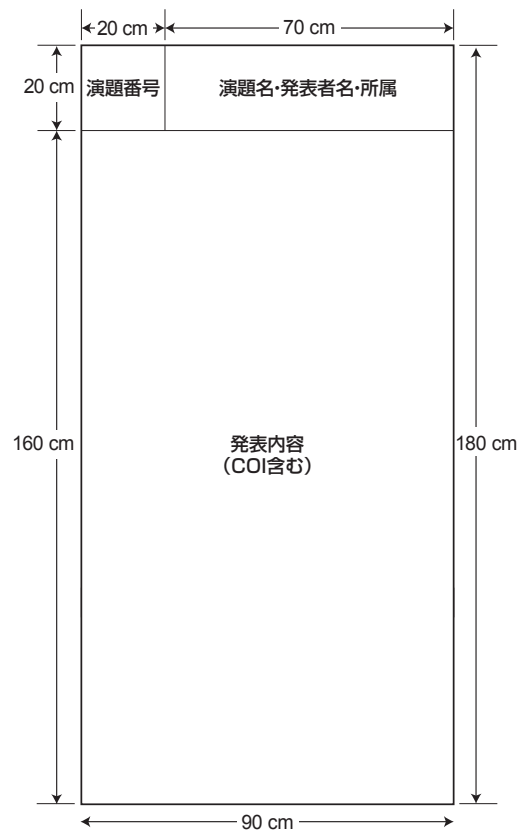
※時間までに撤去されないポスターは事務局で処分いたします。

2. パネルのサイズは縦180 cm × 横90 cmです。

演題番号（20 × 20 cm）については主催者側で用意いたします。演題名と発表者氏名・所属の表題を下記の図に従ってご準備ください。

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。

4. 各パネルの前に掲示用のピンと発表者用のリボンをご用意しますので、ご使用ください。
 討論時には参加証（ネームカード）のほかに、このリボンを必ず着用してください。
5. 討論は、発表4分、質疑3分で行います。発表者は、座長の指示に従って要約発表・討論をお願いします。発表時間は厳守してください。
6. 発表言語は日本語または英語とします。



後援・協賛法人・企業一覧

第40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。

We deeply appreciate your warm support for this Annual Meeting.

第40回日本毒性病理学会総会及び学術集会

年会長 小川 久美子

■ 後援

The International Academy of Toxicologic Pathology
and The Telikicherla Higher Education Foundation
公益財団法人日本食品化学研究振興財団

■ 協賛

安全性評価研究会
実験病理組織技術研究会
一般社団法人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
日本免疫毒性学会

■ 寄付

旭化成ファーマ株式会社
味の素株式会社
アステラス製薬株式会社
石原産業株式会社
International Organization of the Flavor Industry (IOFI)
エーザイ株式会社
小野薬品工業株式会社
杏林製薬株式会社 わたらせ創薬センター
KM バイオロジクス株式会社
株式会社札幌総合病理研究所
三栄源エフ・エフ・アイ株式会社
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
武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
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
パルテノン ジャパン株式会社
株式会社薬物安全性試験センター

■ ランチョンセミナー

AIRA Matrix Private Limited
AnaPath Services GmbH
株式会社新日本科学
Charles River
ラボコープ・ラボラトリーズ・ジャパン合同会社

■ イブニングセミナー

Instem

■ 商業展示

AIRA Matrix Private Limited
Instem
キコーテック株式会社
コニカミノルタREALM株式会社
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
株式会社写真化学
厚生労働省 食品の安全確保推進研究事業
株式会社新日本科学
株式会社大日本精機
Charles River
Deciphex
内閣府食品安全委員会
日本エスエルシー株式会社
PHC 株式会社
富士通株式会社
株式会社ボゾリサーチセンター
メディフォード株式会社
メドメイン株式会社
株式会社ルナバス毒性病理研究所

■ 広告

インビボサイエンス株式会社
三栄源エフ・エフ・アイ株式会社
公益財団法人実験動物中央研究所
株式会社新日本科学
東京化成工業株式会社
一般社団法人日本安全性試験受託研究機関協議会
日本クレア株式会社
株式会社バイオテック・ラボ

■ バナー広告

日本クレア株式会社
メディフォード株式会社

(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 真 (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 (国立衛生試験所)	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 (国立衛生試験所)	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 (佐々木研究所)	1998. 2. 3-4	1	9	143
15	水 戸	真板 敬三 (残留農薬研究所)	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(株))	2003. 1. 23-24	1	5	102
20	神 戸 ^{*1}	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 (国立医薬品食品衛生研究所)	2012. 2. 2-3	2	21	108
29	つくば	原田 孝則 (残留農薬研究所)	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 ^{*2}	岩田 聖 (ルナパス毒性病理研究所)	2021. 1. 28-29	3	18	68
38	神 戸 ^{*3,4}	鰐渕 英機 (大阪市立大学)	2022. 1. 26-28	2	30	121
39	東 京 ^{*4}	渋谷 淳 (東京農工大学)	2023. 1. 25-26	2	20	81
40	東 京 ^{*4}	小川 久美子 (国立医薬品食品衛生研究所)	2024. 1. 23-24	2	18	91

^{*1} 国際毒性病理学会連合 (The International Federation of Societies of Toxicologic Pathology) との共同開催、

^{*2} Web開催、^{*3} アジア毒性病理学連盟 (Asian Union of Toxicologic Pathology) との共同開催、^{*4} 現地及びWeb開催

日 程 表

1月22日 (月曜日)		1月23日 (火曜日)		
	講演会場 (8階大ホール)	講演会場 (8階大ホール)	ポスター・商業展示会場 (7階イベントホール)	ランチョンセミナー (6階大会議室・ 5階講習室)
8:30				
9:00		受付開始 8:40 ~	ポスター貼付 8:40 ~ 9:30	
9:30		開会式 9:10 ~		
10:00	第3回 日中合同教育セミナー (6階大会議室) 9:45 ~ 11:45	ワークショップ1 9:15 ~ 10:15		
10:30				
11:00		シンポジウム1 10:25 ~ 12:25		
11:30				
12:00	第36回 スライド カンファランス 12:00 ~ 17:00		ポスター閲覧/ 商業展示 9:30 ~ 16:45	
12:30				
13:00				ランチョンセミナー 1~2 12:35 ~ 13:25
13:30				
14:00		特別講演1 13:35 ~ 14:25		
14:30				
15:00		ワークショップ2 14:35 ~ 15:35		
15:30				
16:00		IATP Maronpot Guest Lecture 15:45 ~ 16:35		
16:30				
17:00			ポスター討論1 16:45 ~ 17:45	
17:30				
18:00	試験問題解説 17:30 ~ 18:30			
18:30				
19:00	イブニングセミナー (6階大会議室) 18:45 ~ 20:15	情報交換会 ホテル インターコンチネンタル 東京ベイ 5階「ウィラード」 18:30 ~ 20:30		
19:30				
20:00				
20:30				

日 程 表

1 月 24 日 (水曜日)			
	講演会場 (8階大ホール)	ポスター・商業展示会場 (7階イベントホール)	ランチョンセミナー (6階大会議室・ 5階講習室)
8:30			
9:00	受付開始 8:40 ~		
9:30			
10:00	シンポジウム2 9:00 ~ 11:00		
10:30			
11:00			
11:30	特別講演2 11:10 ~ 12:00	ポスター閲覧/ 商業展示 8:40 ~ 14:50	
12:00			
12:30			ランチョンセミナー 3~5 12:10 ~ 13:00
13:00			
13:30			
14:00	パネル ディスカッション 13:10 ~ 14:40		
14:30			
15:00			
15:30		ポスター討論2 14:50 ~ 15:50	
16:00		ポスター撤去 15:50 ~ 16:30	
16:30	社員総会・表彰式 閉会式 16:00 ~ 17:30		
17:00			
17:30			
18:00			
18:30			
19:00			
19:30			
20:00			
20:30			

座長一覧

セッション名	日 時	演題番号	座長（所属）	会場
特別講演 1	1 月 23 日（火）13:35 ～ 14:25		小川 久美子（国立医薬品食品衛生研究所）	講演会場（8 階大ホール）
特別講演 2	1 月 24 日（水）11:10 ～ 12:00		義澤 克彦（武庫川女子大学）	
シンポジウム 1	1 月 23 日（火）10:25 ～ 12:25		鈴木 雅実（公益財団法人実験動物中央研究所） 魏 民（大阪公立大学）	
シンポジウム 2	1 月 24 日（水）9:00 ～ 11:00		穴山 久志（武田薬品工業株式会社） 柿本 恒知（株式会社ボゾリサーチセンター）	
パネル ディスカッション	1 月 24 日（水）13:10 ～ 14:40		加藤 淳彦（中外製薬株式会社） 佐藤 順子（メディフォード株式会社）	
IATP Maronpot Guest Lecture	1 月 23 日（火）15:45 ～ 16:35		林 新茂（国立医薬品食品衛生研究所）	
ワークショップ 1	1 月 23 日（火）9:15 ～ 10:15		美谷島 克宏（東京農業大学） 爰島 洋子（株式会社新日本科学）	
ワークショップ 2	1 月 23 日（火）14:35 ～ 15:35		藤原 利久（株式会社新日本科学） 内木 綾（名古屋市立大学）	
ポスター発表 1	1 月 23 日（火） 16:45 ～ 17:45	P-01 ～ 05	梯 アンナ（大阪公立大学） 尾崎 清和（摂南大学）	ポスター・商業展示会場（7 階イベントホール）
ポスター発表 3		P-11 ～ 15	中村 明子（日本たばこ産業株式会社） 藤澤 可恵（塩野義製薬株式会社）	
ポスター発表 5		P-21 ～ 26	高橋 美和（アステラス製薬株式会社） 佐藤 則博（旭化成ファーマ株式会社）	
ポスター発表 7		P-32 ～ 36	串田 昌彦（住友化学株式会社） 安野 弘修（武田薬品工業株式会社）	
ポスター発表 9		P-43 ～ 46	寒川 祐見（日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社） 梶川 悟（アステラス製薬株式会社）	
ポスター発表 11		P-52 ～ 57	佐藤 洋（岩手大学） 田中 誠（株式会社大塚製薬工場）	
ポスター発表 13		P-62 ～ 65	佐々木 朋（マルホ株式会社） 能登 貴久（参天製薬株式会社）	
ポスター発表 15		P-71 ～ 75	松下 幸平（国立医薬品食品衛生研究所） 三枝 由紀恵（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）	
ポスター発表 17		P-81 ～ 85	中原 豊（メディフォード株式会社） 鈴木 周五（大阪公立大学）	

セッション名	日 時	演題番号	座長（所属）	会場
ポスター発表2	1月24日（水） 14:50 ～ 15:50	P-06 ～ 10	緒方 敬子（住友化学株式会社） 栃谷 智秋（住友ファーマ株式会社）	ポスター・商業展示会場（7階イベントホール）
ポスター発表4		P-16 ～ 20	諸木 孝泰（大塚製薬株式会社） 斎藤 翼（株式会社ボゾリサーチセンター）	
ポスター発表6		P-27 ～ 31	大平 東子（Shanghai InnoStar Bio-tech） 高橋 尚史（一般財団法人残留農薬研究所）	
ポスター発表8		P-37 ～ 42	木ノ本 寿子（ゼリア新薬工業株式会社） 隈部 志野（日本新薬株式会社）	
ポスター発表10		P-47 ～ 51	小林 俊夫（一般財団法人化学物質評価研究機構） 桑村 充（大阪公立大学）	
ポスター発表12		P-58 ～ 61	日比 大介（小野薬品工業株式会社） 今岡 尚子（第一三共株式会社）	
ポスター発表14		P-66 ～ 70	永池 美香（石原産業株式会社） 鈴木 智（大鵬薬品工業株式会社）	
ポスター発表16		P-76 ～ 80	村上 雄一（株式会社イナリサーチ） 松尾 沙織里（中外製薬株式会社）	
ポスター発表18		P-86 ～ 91	岡崎 欣正（AnaPath Services GmbH） 井上 薫（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23日(火) 13:35 - 14:25

講演会場(8階 大ホール)

座長：小川 久美子(国立医薬品食品衛生研究所)

SL-1 最長寿命歯類ハダカデバネズミの抗老化・発がん耐性の分子機構の探求

○三浦 恭子

熊本大学 大学院生命科学研究部(医) 老化・健康長寿学講座

特別講演2

第2日目 1月24日(水) 11:10 - 12:00

講演会場(8階 大ホール)

座長：義澤 克彦(武庫川女子大学)

SL-2 食品安全委員会における食品健康影響評価の実際

○浅野 哲

内閣府食品安全委員会

シンポジウム1 新技術・新知見が深める病理組織学的変化の解釈

第1日目 1月23日(火) 10:25 - 12:25

講演会場(8階 大ホール)

座長：鈴木 雅実(公益財団法人実験動物中央研究所)
魏 民(大阪公立大学)

S1-1 空間トランスクリプトームによる病理組織像解析

○石川 俊平^{1,2)}

¹⁾東京大学 医学部・大学院医学系研究科 衛生学教室、

²⁾国立がん研究センター 先端医療開発センター 臨床腫瘍病理分野

S1-2 イメージングメタボロミクスによるがんとがん間質の代謝解析と応用

○末松 誠^{1,2)}

¹⁾(公財)実中研、²⁾慶應義塾大学

S1-3 直鎖状ユビキチン化を介した炎症・免疫シグナル制御と疾患

○徳永 文穂

大阪公立大学 大学院医学研究科 医化学

S1-4 初代ヒト細胞の不死化とそのがん研究への応用

○清野 透

国立がん研究センター 先端医療開発センター HPV関連がん予防・治療プロジェクト

シンポジウム2 毒性試験の病理学的検査におけるAIの活用と今後

第2日目 1月24日(水) 09:00 - 11:00

講演会場(8階 大ホール)

座長：穴山 久志(武田薬品工業株式会社)

柿本 恒知(株式会社ボゾリサーチセンター)

S2-1 国立情報学研究所における医療ビッグデータ研究センターの取り組みを振り返って

○喜連川 優^{1,2)}

¹⁾大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構、²⁾東京大学

S2-2 Introducing Minitox 1.0: A new decision support AI tool for the bench toxicologic pathologist

○Daniel G. Rudmann

Charles River Laboratories

S2-3 ヒト組織病理診断におけるAIの活用

○塚本 徹哉¹⁾、桐山 諭和^{1,2)}、道場 彩乃¹⁾

¹⁾藤田医科大学 医学部病理診断学、²⁾成田記念病院 病理診断科

S2-4 AI病理に関する製薬協の取り組み

○松本 泉美^{1,2)}

¹⁾住友ファーマ株式会社、

²⁾日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース

パネルディスカッション

第2日目 1月24日(水) 13:10 - 14:40

講演会場(8階 大ホール)

座長：加藤 淳彦(中外製薬株式会社)

佐藤 順子(メディフォード株式会社)

PD 我々はもうなんでも知っているのか？まだまだ悩ましい「増殖性病変の境界」の世界

パネリスト：

井澤 武史(大阪公立大学)

岩田 聖(ルナパス毒性病理研究所)

太田恵津子(エーザイ株式会社)

大平 東子(Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd.)

岡崎 欣正(AnaPath Services GmbH)

尾崎 清和(摂南大学)

藤原 利久(株式会社新日本科学)

美谷島克宏(東京農業大学)

山口 裕子(株式会社ボゾリサーチセンター)

IATP Maronpot Guest Lecture

第1日目 1月23日(火) 15:45 - 16:35

講演会場(8階 大ホール)

座長：林 新茂(国立医薬品食品衛生研究所)

IATP Cell proliferation and carcinogenesis

○Samuel M. Cohen

University of Nebraska Medical Center

ワークショップ1

第1日目 1月23日(火) 09:15 - 10:15

講演会場(8階 大ホール)

座長：美谷島 克宏(東京農業大学)
爰島 洋子(株式会社新日本科学)

W1-1* Evaluating hepatic metabolism and carcinogenicity of dimethylarsinic acid using humanized liver mice model

○Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Masaki Fujioka²⁾, Shugo Suzuki²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Runjie Guo¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, 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

W1-2* Angiotensin II receptor blocker suppresses liver injury and fibrosis in rat non-alcoholic steatohepatitis model

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

W1-3* マウス肝線維化病態の進行と血中Mac-2 binding protein (Mac-2bp) 濃度の関連についての解析

○神野 涼平¹⁾、上地 哲平¹⁾、当摩 茉莉花¹⁾、煙山 紀子²⁾、笹瀬 智彦³⁾、前川 竜也²⁾、中江 大^{2,4)}、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⁾帝京平成大学 健康医療スポーツ学部 医療スポーツ学科

W1-4* オクラトキシンAによる腎発がん過程初期におけるDNAメチル化制御破綻を介したエピジェネティック機序の関与

○小澤 俊介^{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

ワークショップ2

第1日目 1月23日(火) 14:35 - 15:35

講演会場(8階 大ホール)

座長：藤原 利久(株式会社新日本科学)
内木 綾(名古屋市立大学)

W2-1* マウスにおける皮膚内神経線維の3次元立体構造の解明および表皮内神経線維の定量解析法の確立

○稲永 美乃里、貝谷 恵里奈、松田 歩、松浦 哲郎、尾崎 清和
摂南大学 薬学部 病理学研究室

W2-2* Deep Learningを用いた病理画像解析モデルの構築とラット早期毒性試験への応用

○島崎 大志¹⁾、安井 雄三¹⁾、牟田 恭亮¹⁾、山田 直人¹⁾、Thomas Tijo²⁾、Joshi Uttara²⁾、正田 俊之¹⁾

¹⁾日本たばこ産業 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

W2-3* HALO[®] 及び HALO AI[™]を用いた画像解析による非アルコール性脂肪肝 (NAFL) の脂肪滴定量評価方法の検討

○平光 彩乃¹⁾、松尾 沙織里¹⁾、山崎 雅輝¹⁾、及川 優²⁾、城屋敷 枝里²⁾、加藤 淳彦¹⁾

¹⁾中外製薬株式会社 安全性バイオサイエンス研究部、²⁾中外製薬株式会社 創薬薬理第二研究部

W2-4* 対照群ラットの組織画像から獲得した特徴量による多種類の肝病変の検出

○根岸 充¹⁾、富永 俊弼¹⁾、猪又 晃²⁾

¹⁾富士フイルム株式会社 画像技術センター、

²⁾富士フイルム株式会社 バイオサイエンス&エンジニアリング研究所

ポスター発表 1. 神経・感覚器 1

第1日目 1月23日(火) 討論時間 16:45 - 17:45 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：梯 アンナ(大阪公立大学)

尾崎 清和(摂南大学)

P-01* Experimental autoimmune encephalomyelitis model induced by MOG35-55 in C57BL/6J mice

○Hui Guo, Mu Du, Rui Zhang, Hongnian Guo, Kai Zhang, Rongzhen Zhao, Xueling Yu,

Yasuhiko Hirouchi

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd

P-02* Establishment of ALS mouse model of amyotrophic lateral sclerosis

○Rui Zhang¹⁾, Mu Du¹⁾, Yanan He²⁾, Beibei Wang²⁾, Jun Yin²⁾, Lei Zhao²⁾, Xiaojing Liu²⁾, Kai Zhang¹⁾,
Wei Qi³⁾, Jin Guo⁴⁾, Wenyu Wu⁵⁾, Hui Guo¹⁾, Yasuhiko Hirouchi¹⁾, Hongnian Guo¹⁾

¹⁾JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories Co., Ltd.,

³⁾Suzhou Frontage New Drug Development Co., Ltd., ⁴⁾Crown Bioscience Inc., ⁵⁾Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-03* Effect of α -glycosyl isoquercitrin on maternal imidacloprid exposure-induced disruptive hippocampal neurogenesis in rats

○Xinyu Zou^{1,2)}, Qian Tang^{1,2)}, Ryota Ojima^{1,2)}, Shunsuke Ozawa^{1,2)}, Momoka Shobudani¹⁾,
Yuri Sakamaki¹⁾, Yuri Ebizuka¹⁾, 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-04* Pathological observation of human iPSC-derived dopamine neurons transplanted into the striatum of NOG mice

○Kai Zhang, Mu Du, Hongnian Guo, Hui Guo, Rui Zhang, Jinnan Xi, Rongzhen Zhao, Xueling Yu,

Wei Qi, Yasuhiko Hirouchi, Zheng Li

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

P-05* Effect of diphenylarsinic acid on hippocampal neurogenesis in SD rats

○Guiyu Qiu¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Masaki Fujioka¹⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Anna Kakehashi¹⁾, Tomoki Yamamoto¹⁾,
Ikue Noura¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Runjie Guo²⁾, 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

ポスター発表 2. 神経・感覚器 2

第2日目 1月24日(水) 討論時間 14:50 - 15:50 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：緒方 敬子(住友化学株式会社)
栃谷 智秋(住友ファーマ株式会社)

P-06* クブリゾン混合ペレット誘発性脱髄モデルの経時的病態解析

○杉山 淳一^{1,2)}、田中 英樹¹⁾、吉田 翔太¹⁾、鈴木 崇将¹⁾、一ツ町 裕子¹⁾、桑村 充²⁾、
鈴木 智¹⁾

¹⁾大鵬薬品工業株式会社 前臨床基礎研究所、²⁾大阪公立大学 獣医病理学研究室

P-07 甲状腺ホルモンかく乱作用のスクリーニング試験における Heterotopia 検索の有用性検討：投与期間と検査時期の適正検証

○緒方 敬子¹⁾、南 健太¹⁾、須藤 英典¹⁾、前田 圭子¹⁾、串田 昌彦¹⁾、江口 あゆみ¹⁾、
佐藤 旭²⁾、高橋 尚史²⁾、青山 博昭²⁾、浅野 敬之¹⁾、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* クブリゾン誘発性慢性脱髄モデルにおける脳の病理組織学的変化と運動及び認知機能の関係

○大澤 智美¹⁾、増子 寿弥²⁾、堀江 恭平²⁾、齋藤 博³⁾

¹⁾帝人ファーマ(株) 生物医学総合研究所 動態・安全性研究部、

²⁾帝人ファーマ(株) 生物医学総合研究所 薬理研究部、

³⁾帝人ファーマ(株) 生物医学総合研究所 創薬化学研究所

P-09 病理組織学は、ウシ角膜を用いる混濁度および透過性(BCOP)試験法に詳細な毒性情報を付与する

○安彦 由喜恵

株式会社化合物安全性研究所

P-10 Deep learning-based image analysis model for evaluation of CNS toxicity in rats

正田 俊之¹⁾、○島崎 大志¹⁾、牟田 恭亮¹⁾、山田 直人¹⁾、Garg Rohit²⁾、Mohanty Amogh²⁾、
Samanta Pranab²⁾、Thomas Tijo²⁾、安井 雄三¹⁾

¹⁾日本たばこ産業 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 3. 血液・循環器

第1日目 1月23日(火) 討論時間 16:45 - 17:45 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：中村 明子(日本たばこ産業株式会社)
藤澤 可恵(塩野義製薬株式会社)

P-11 演題取り下げ

P-12 イソプロテレノール(ISO)誘発ラット心筋損傷における miR-210 のISH シグナル検索

○田中 英樹、伊東 顕二郎、田中 咲帆、杉山 淳一、吉田 翔太、一ツ町 裕子、鈴木 智
大鵬薬品工業株式会社 前臨床基礎研究所

P-13* AAV 遺伝子治療製品による目的タンパク質の過剰産生はマウス心筋細胞において小胞体ストレス応答及び細胞変性を誘導する

○安野 恭平¹⁾、渡邊 諒¹⁾、石田 留美子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-14 演題取り下げ

P-15 演題取り下げ

ポスター発表 4. 口腔・消化管

第2日目 1月24日(水) 討論時間 14:50 - 15:50 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：諸木 孝泰(大塚製薬株式会社)

斎藤 翼(株式会社ボゾリサーチセンター)

P-16* 高齢RccHan:WISTラットにおける胃腫瘍の病理学的検討

○馬場 雄大、本郷 直子、岡田 亜季子、池田 瑛人、永池 美香、乾 公正
石原産業株式会社 中央研究所

P-17 Histology of juvenile cynomolgus monkeys: Pancreas

○Junko Fujishima, Yusei Miyazaki, Goki Tsujimoto, Hiroko Kokoshima, Michihiro Yonezawa,
Hosei Kusumoto, Jotaro Hayasaki, Kinji Kobayashi, Akihiro Arima
Drug Safety Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

P-18 Histology of juvenile cynomolgus monkeys: Mandibular glands

○Hiroko Kokoshima, Junko Fujishima, Yusei Miyazaki, Goki Tsujimoto, Hosei Kusumoto,
Kinji Kobayashi, Akihiro Arima
Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

P-19* APC遺伝子の生殖細胞系列変異を有するイヌの小腸腫瘍細胞株の樹立とWnt/ β -catenin経路の解析

○塩見 彩来¹⁾、廣田 照了¹⁾、後藤 みなみ¹⁾、米地 若菜¹⁾、吉崙 響子^{1,2)}、村上 麻美^{1,3)}、
酒井 洋樹¹⁾、平田 暁大¹⁾

¹⁾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、

²⁾山口大学 共同獣医学部 病態制御学講座 獣医病理学分野、

³⁾岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 病態解析・診断学

P-20* デキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎と食餌誘発性NASH病態の病態進行に寄与する相互作用

○宇野 絹子¹⁾、畑中 悠里²⁾、煙山 紀子³⁾、中江 大⁴⁾、太田 毅¹⁾、美谷島 克宏^{2,3)}

¹⁾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、

²⁾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、

³⁾東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、

⁴⁾帝京平成大学 健康医療スポーツ学部 医療スポーツ学科 動物医療コース

ポスター発表 5. 肝臓・脾臓 1

第1日目 1月23日(火) 討論時間 16:45 - 17:45 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：高橋 美和(アステラス製薬株式会社)
佐藤 則博(旭化成ファーマ株式会社)

P-21 カニクイザルthioacetamide誘発肝線維化モデルにおける線維成分の推移

○高橋 美和¹⁾、小野 美穂子¹⁾、梶川 悟¹⁾、見鳥 光²⁾、坪田 健次郎¹⁾

¹⁾アステラス製薬(株) 開発研究、²⁾Astellas Gene Therapies, Inc.

P-22* Diphenylarsinic acid induced transplacental liver carcinogenesis via epigenetic changes in F1 mice

○Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Shugo Suzuki¹⁾, Yuji Oishi¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾,
Guiyu Qiu¹⁾, Kana Shibano¹⁾, 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-23 結晶子径が異なる二酸化チタン粒子のラットを用いた90日間反復経口投与による毒性影響とチタン蓄積の検討

○赤木 純一、水田 保子、畝山 瑞穂、小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

P-24* 西洋食負荷が肥満2型糖尿病モデルSDT fattyラットの肝臓に及ぼす病理組織学的影響

○小竹 立珠¹⁾、宇野 絹子¹⁾、杉本 実紀¹⁾、笹瀬 智彦¹⁾、鳥庭 靖文²⁾、山田 宜永²⁾、
太田 毅¹⁾

¹⁾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、²⁾新潟大学大学院 自然科学研究科

P-25* チオアセトアミド誘発GSTp陽性肝細胞癌におけるNrf2系活性化機構の解析

○伊藤 ゆり¹⁾、井澤 武史¹⁾、濱田 菜々子¹⁾、田中 美有¹⁾、田口 恵子^{2,3)}、山本 雅之³⁾、
桑村 充¹⁾

¹⁾大阪公立大学 獣医病理学教室、

²⁾東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 食糧化学研究室、

³⁾東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 分子医化学分野

P-26* アルデヒド脱水素酵素2型遺伝子多型によるアリルアルコール誘発肝毒性の増悪機序の解析

○高見 優生¹⁾、中村 純²⁾、田中 美有¹⁾、桑村 充¹⁾、岡田 利也²⁾、井澤 武史¹⁾

¹⁾大阪公立大学 獣医病理学教室、²⁾大阪公立大学 実験動物学教室

ポスター発表 6. 肝臓・脾臓 2

第2日目 1月24日(水) 討論時間 14:50 - 15:50 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：大平 東子(Shanghai InnoStar Bio-tech)
高橋 尚史(一般財団法人残留農薬研究所)

P-27* Histopathological observation of GLP-1/GIP receptor agonist in Cynomolgus monkeys

○Mu Du¹⁾, Yanan He²⁾, Beibei Wang²⁾, Jun Yin²⁾, Rui Zhang¹⁾, Hui Guo¹⁾, Wenyu Wu³⁾,
Yasuhiko Hirouchi¹⁾

¹⁾JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories (Beijing) Co., Ltd.,

³⁾Bocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-28 SD ラット肝癌形成に対する Bear Bile Powder と Ursodeoxycholic の予防治療作用

○金 美蘭¹⁾、賈 貴楊²⁾、董 銳²⁾、倪 元萍²⁾、王 夢茹²⁾

¹⁾西南大学 実験動物センター、²⁾西南大学 動物医学院

P-29* A small interfering RNA (siRNA) against complement C5 mRNA induced liver injury in CD-1 mice

○Hongnian Guo, Mu Du, Kai Zhang, Hui Guo, Wei Qi, Rongzhen Zhao, Xueling Yu, Rui Zhang,

Yasuhiko Hirouchi, Zheng Li

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

P-30 ヒト浸潤性膵管癌の新規バイオマーカー候補の検討及び発がん機序解明

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

大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学

P-31 コリン欠乏メチオニン低減高脂肪アミノ酸食によるマウス NASH 合併血管肉腫の病態因子探索

○煙山 紀子¹⁾、前島 朱理¹⁾、佐藤 礼佳¹⁾、中根 冴¹⁾、阿部 有加里¹⁾、前川 竜也¹⁾、
中江 大^{1,2)}、美谷島 克宏¹⁾

¹⁾東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、

²⁾帝京平成大学 健康医療スポーツ学部 医療スポーツ学科

ポスター発表 7. 肝臓・膵臓 3

第1日目 1月23日(火) 討論時間 16:45 - 17:45 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：串田 昌彦(住友化学株式会社)

安野 弘修(武田薬品工業株式会社)

P-32* 免疫組織化学染色による小核化肝細胞の検出

○笠松 建吾^{1,2)}、石井 雄二¹⁾、山上 洋平^{1,3)}、高須 伸二¹⁾、相馬 明玲¹⁾、小澤 俊介²⁾、
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 獣医病理学研究室、

³⁾東京農工大学 獣医毒性学研究室

P-33* ラット肝発がん物質の早期検出における ALDH3A1 と γ -H2AX 免疫染色の有用性評価

○畝山 瑞穂、豊田 武士、赤木 純一、赤根 弘敏、水田 保子、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-34* 雌 SDT ラットの膵島についての病理学的解析

○各務 温花¹⁾、前川 竜也²⁾、宇野 絹子^{2,3)}、笹瀬 智彦³⁾、太田 毅³⁾、美谷島 克宏^{1,2)}

¹⁾東京農業大学院 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

P-35* マウス膵炎モデルを用いたプロテオーム解析による膵発癌メカニズムの検討

○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

P-36 非アルコール性脂肪肝炎および肝線維化に対する lactoferrin の抑制効果

○内木 綾¹⁾、加藤 寛之¹⁾、小村 理行¹⁾、津田 洋幸^{1,2)}、高橋 智¹⁾

¹⁾名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学分野、²⁾名古屋市立大学 津田特任教授研究室

ポスター発表 8. 肝臓・脾臓 4

第2日目 1月24日(水) 討論時間 14:50 - 15:50 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：木ノ本 寿子(ゼリア新薬工業株式会社)
隈部 志野(日本新薬株式会社)

P-37 Acetamideのラット肝臓における代謝物と核の形態異常への関与

○石井 雄二¹⁾、山上 洋平^{1,2)}、田原 麻衣子³⁾、河上 強志³⁾、瀧本 憲史^{1,4)}、笠松 建吾^{1,4)}、高須 伸二¹⁾、相馬 明玲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 獣医毒性学研究室、

³⁾国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部、⁴⁾東京農工大学大学院 獣医病理学研究室

P-38* 無機ヒ素に曝露したヒト化肝臓マウスにおける尿中および糞中ヒ素の定量的解析及び毒性機序の検討

○芝野 佳奈¹⁾、藤岡 正喜¹⁾、魏 民^{1,2)}、Arpamas Vachiraarunwong²⁾、邱 桂ギョク¹⁾、郭 潤傑²⁾、鈴木 周五¹⁾、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-39 ジメチルアルシン酸の経胎盤ばく露による肝発がんに関与する

○鈴木 周五¹⁾、魏 民^{1,2)}、藤岡 正喜¹⁾、Arpamas Vachiraarunwong^{1,2)}、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-40 pioglitazoneは高脂肪食誘発NASHモデルマウスのインスリン抵抗性・肝機能・炎症を改善し、腫瘍発生を抑制する

尾崎 清和、松浦 哲郎、○稲永 美乃里

摂南大学 薬学部 病理学研究室

P-41* STAM mouse model of NASH model

Wenyu Wu¹⁾, ○Mu Du²⁾, Yanan He²⁾, Rui Zhang²⁾, Beibei Wang²⁾, Siming Zhang³⁾

¹⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd.,

³⁾Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College

P-42* CSAD ameliorates lipid accumulation in high-fat diet-fed mice

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

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

ポスター発表 9. 泌尿器 1

第1日目 1月23日(火) 討論時間 16:45 - 17:45 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：寒川 祐見(日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)
梶川 悟(アステラス製薬株式会社)

P-43* Drug induced glomerular immune complex deposition of kidneys in rats and monkeys

○Wei Qi¹⁾, Hemei Wang¹⁾, Jing Xu¹⁾, Rui Zhang²⁾, Jin Guo³⁾, Yasuhiko Hirouchi²⁾, Mu Du²⁾, Hongnian Guo²⁾, Kai Zhang²⁾, Zheng Li¹⁾

¹⁾Suzhou Frontage New Drug Development Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.,

³⁾Crown Bioscience Inc.

P-44 Amphotilic-vacuolar renal tubule adenoma in a ten-week-old female Sprague Dawely rat

○Yong-Hoon Lee, Tae-Woo Kim, Hye-Joon Park, Young-Hyun Lee, Mu-Jin Lee, Sung-Hyuck Im,
Yong-Seok Kim
ABSolution Co., Ltd.

P-45 Identification of the renal artifacts in Sprague-Dawley (SD) rats from a toxicity study

○Xueyan Pu¹⁾, Juanjuan Jiang²⁾, Juhao Yang¹⁾, Kai Sun¹⁾, Tianyi Jiang¹⁾
¹⁾Toxicology & Pathology Department, Roche R&D Center (China) Ltd., ²⁾Cali Biosciences US LLC

P-46* Development of a novel 3D urinary bladder mucosa model and evaluation of assessing arsenical toxicity

○Runjie Guo¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Tohru Kiyono³⁾, Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Masaki Fujioka²⁾,
Shugo Suzuki²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Tomoki Yamamoto²⁾, Anna Kakehashi²⁾, 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

ポスター発表 10. 泌尿器2

第2日目 1月24日(水) 討論時間 14:50 - 15:50 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：小林 俊夫(一般財団法人化学物質評価研究機構)
桑村 充(大阪公立大学)

P-47 シクロスポリン誘発ラット腎線維化モデルにおける尿細管の形態とCD44発現

○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-48 DBA/2-pcyマウスにおける腎嚢胞の由来尿細管のHALO AI™解析

○村井 厚子¹⁾、市田 康弘²⁾、保井 由佳里²⁾、飯田 愛未²⁾、堀場 直²⁾、加藤 淳彦¹⁾
¹⁾中外製薬(株) TR本部 安全性バイオサイエンス研究部、
²⁾中外製薬(株) 研究本部 創薬薬理第一研究部

P-49 シスプラチンによるラット腎線維化モデルにおける経日的バイオマーカーの検討

○甲斐 清徳、山口 崇、本多 久美、袴田 志野婦、大澤 徹也、今岡 尚子、土屋 由美
第一三共 安全性研究所

P-50 γ-H2AX免疫染色によるラット腎発がん物質の早期検出

○豊田 武士、松下 幸平、赤根 弘敏、畝山 瑞穂、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-51 SDラットにおける腎臓のamphotilic vacuolar type tumorの施設内発生状況

○小林 俊夫、大嶋 浩、森岡 久子、山本 季美花、堀内 雅史、宮田 克己、寶珠山 五月
化学物質評価研究機構 日田事業所

ポスター発表 11. 生殖器・乳腺

第1日目 1月23日(火) 討論時間 16:45 - 17:45 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：佐藤 洋(岩手大学)
田中 誠(株式会社大塚製薬工場)

P-52 ラットにおける3癒合胎盤の病理組織学的変化

○古川 賢^{1,2)}、辻 菜穂²⁾、林 清吾³⁾、黒田 雄介³⁾、木村 真之³⁾、小島 知里³⁾、竹内 和也³⁾
¹⁾日産化学株式会社 企画本部、²⁾日産化学株式会社 農業化学品事業部 企画開発部、
³⁾日産化学株式会社 生物科学研究所

P-53 乳癌転移前にセンチネルリンパ節で生じるリンパ洞過形成とその作用機序

○柴田 雅朗、白岡 千夏、近藤 洋一
大阪医科薬科大学 医学部 生命科学講座 解剖学教室

P-54* Crl:CD (SD) ラットにおける自然発生性の凝固腺癌の1例

○山崎 凌、安井 雄三、中村(穴川) 明子、豊田 薫、島寄 大志、正田 俊之
日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 横浜リサーチセンター 安全性研究所

P-55* 幼若期ラット／Crl:CD (SD) における精巣発達過程の組織学的背景データ

○齋藤 那美香¹⁾、皆合 美月¹⁾、野口 ちひろ¹⁾、村上 雄一¹⁾、黒滝 哲郎¹⁾、小泉 治子¹⁾、
梶村 哲世¹⁾、佐藤 弘昌¹⁾、畠山 洋文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-56 Testicular lesions cynomolgus monkey in a dose range finding test with repeated administration of an antitumor drug

○Yanjun Cui
Department of Pathology, Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd, Wuhan Branch

P-57* A test article targeting NK3 receptors induced delayed sexual maturation of males in Beagle Dogs

○Zheng Li, Kai Zhang, Hui Guo, Xueling Yu, Rongzhen Zhao, Hongnian Guo, Mu Du, Wei Qi
JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

ポスター発表 12. 内分泌

第2日目 1月24日(水) 討論時間 14:50 - 15:50 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：日比 大介(小野薬品工業株式会社)
今岡 尚子(第一三共株式会社)

P-58* 演題取り下げ

P-59 ケトコナゾール投与ラットの副腎におけるマクロファージに関する免疫組織化学的検索

○安井 雄三、中村(穴川) 明子、豊田 薫、島寄 大志、山崎 凌、正田 俊之
日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 横浜リサーチセンター 安全性研究所

P-60 TSH産生阻害剤によるラット抗甲状腺作用の検出における病理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⁾、畝山 瑞穂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-61* 老齢F344ラットにおける自然発生性的大腿筋神経原性筋萎縮と脾臓腫瘍の関連

○内田 光俊、土居 卓也、涌生 ゆみ、中原 豊、霜山 奈津美、友成 由紀、細川 暁、
佐藤 順子

メディフォード株式会社 病理研究部 鹿島病理G

ポスター発表 13. 皮膚・運動器

第1日目 1月23日(火) 討論時間 16:45 - 17:45 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：佐々木 朋(マルホ株式会社)

能登 貴久(参天製薬株式会社)

P-62* 生分解性金属の生体反応の病理組織学的解析と3次元X線観察と元素マッピングによる分解挙動分析

○後藤 真由子¹⁾、布施 光輝¹⁾、田邊 由紀子¹⁾、萩原 仁美¹⁾、松田 崇斗¹⁾、安藤 大輔²⁾、
須藤 祐司^{2,3)}、山岸 奎佑¹⁾、麻生 良平¹⁾、猪俣 依子¹⁾、田崎 雅子¹⁾

¹⁾テルモ株式会社、²⁾東北大学 大学院工学研究科 知能デバイス材料学専攻、

³⁾東北大学 材料科学高等研究所

P-63* To evaluate the safety of filler A in histopathology

○Xiaoyu Xiu

PharmaLegacy Laboratories (Shanghai) Co., Ltd.

P-64 Hypopigmentation in Beagle Dogs treated with an anticarcinogen

○Qingxi Kong

Pharmaron, China

P-65 ラット椎間板損傷モデルで認められた病変は脊索腫に類似していた

○押方 孝文、友成 由紀、涌生 ゆみ、菅野 剛

メディフォード株式会社 非臨床事業部 病理研究部

ポスター発表 14. 呼吸器・免疫系

第2日目 1月24日(水) 討論時間 14:50 - 15:50 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：永池 美香(石原産業株式会社)

鈴木 智(大鵬薬品工業株式会社)

P-66 Development of an *in vitro* dosing assay for trans-tracheal intrapulmonary spraying administration of chemicals in rats

○Min Gi¹⁾、Masaki Fujioka²⁾、Kana Shibano²⁾、Guiyu Qiu²⁾、Arpamas Vachiraarunwong¹⁾、Runjie Guo¹⁾、
Anna Kakehashi²⁾、Shugo Suzuki²⁾、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

P-67* 演題取り下げ

P-68 経皮／経口暴露によるアレルギーマウスモデルにおけるナノ銀のアジュバント作用の検討

○水田 保子¹⁾、赤木 純一¹⁾、豊田 武士¹⁾、木村 美恵²⁾、爲廣 紀正²⁾、安達 玲子²⁾、
Young-Man Cho¹⁾、小川 久美子¹⁾

¹⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾国立医薬品食品衛生研究所 生化学部

P-69 SD ラットのリンパ節で自然発生性に認められた樹状細胞増生の特徴

○佐藤 弘昌¹⁾、齋藤 那美香¹⁾、皆合 美月¹⁾、野口 ちひろ¹⁾、村上 雄一¹⁾、黒滝 哲郎¹⁾、
小泉 治子¹⁾、梶村 哲世¹⁾、畠山 洋文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-70 演題取り下げ

ポスター発表 15. その他1

第1日目 1月23日(火) 討論時間 16:45 - 17:45 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：松下 幸平(国立医薬品食品衛生研究所)

三枝 由紀恵(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

P-71 化審法のための人健康に関する有害性評価：有害性情報が乏しい優先評価化学物質の詳細評価の課題について

○井上 薫、川島 明

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部

P-72 Do we know INHAND? International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria

○Shim-mo Hayashi^{1,2)}, Ute Bach³⁾, Alys Bradley⁴⁾, Mark Cesta⁵⁾, Stacey Fossey⁶⁾, Takanori Harada⁷⁾,
Matt Jacobsen⁸⁾, Rupert Kellner⁹⁾, Victoria Laast¹⁰⁾, Emily Meseck¹¹⁾, Thomas Nolte¹²⁾,
Susanne Rittinghausen⁹⁾, Junko Sato¹³⁾, John Vahle¹⁴⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹⁵⁾

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

⁴⁾Charles River Laboratories, ⁵⁾National Institute of Environmental Health Sciences, ⁶⁾AbbVie,

⁷⁾The Institute of Environmental Toxicology, ⁸⁾Astra Zeneca, ⁹⁾Fraunhofer ITEM, ¹⁰⁾Labcorp Drug Development,

¹¹⁾Novartis Institute for Biomedical Research, ¹²⁾Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,

¹³⁾LSI Medience, ¹⁴⁾Eli Lilly, ¹⁵⁾Mukogawa Women's University

P-73 製薬協 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース報告(1) AI病理に関するアンケート調査

○山崎 雅輝^{1,2)}、富川 恵美^{1,3)}、岡田 味世子^{1,4)}、梶川 悟^{1,5)}、寺山 由依^{1,6)}、隈部 志野^{1,7)}、
坂入 鉄也^{1,8)}、猪又 晃^{1,9)}、松本 泉美^{1,10)}、佐藤 玄^{1,11)}、鈴木 睦^{1,12)}

¹⁾日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース、

²⁾中外製薬株式会社、³⁾東レ株式会社、⁴⁾ヤンセンファーマ株式会社、⁵⁾アステラス製薬株式会社、

⁶⁾大塚製薬株式会社、⁷⁾日本新薬株式会社、⁸⁾田辺三菱製薬株式会社、⁹⁾富士フィルム富山化学株式会社、

¹⁰⁾住友ファーマ株式会社、¹¹⁾エーザイ株式会社、¹²⁾協和キリン株式会社

P-74* 製薬協 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース報告(2)

最近のAI病理に関する研究報告から見てくるもの

○富川 恵美^{1,2)}、坂井 慧^{1,3)}、山際 慶典^{1,4)}、寒川 祐見^{1,5)}、香川 雄輔^{1,6)}、加藤 祐樹^{1,7)}、
小島 健介^{1,8)}、猪又 晃^{1,9)}、松本 泉美^{1,10)}、佐藤 玄^{1,11)}、鈴木 睦^{1,8)}

¹⁾日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース、²⁾東レ株式会社、
³⁾旭化成ファーマ株式会社、⁴⁾千寿製薬株式会社、⁵⁾日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、
⁶⁾ノバルティスファーマ株式会社、⁷⁾塩野義製薬株式会社、⁸⁾協和キリン株式会社、
⁹⁾富士フイルム富山化学株式会社、¹⁰⁾住友ファーマ株式会社、¹¹⁾エーザイ株式会社

P-75 製薬協 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース報告(3)

AI病理に利用可能な病理組織画像DBに関する調査

○白井 真人^{1,2)}、太田 恵津子^{1,3)}、内田 悠^{1,4)}、梶川 悟^{1,5)}、岡田 味世子^{1,6)}、猪又 晃^{1,7)}、
松本 泉美^{1,8)}、佐藤 玄^{1,3)}、鈴木 睦^{1,9)}

¹⁾日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース、
²⁾第一三共株式会社、³⁾エーザイ株式会社、⁴⁾帝人ファーマ株式会社、⁵⁾アステラス製薬株式会社、
⁶⁾ヤンセンファーマ株式会社、⁷⁾富士フイルム富山化学株式会社、⁸⁾住友ファーマ株式会社、
⁹⁾協和キリン株式会社

ポスター発表 16. その他2

第2日目 1月24日(水) 討論時間 14:50 - 15:50 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：村上 雄一(株式会社イナリサーチ)
松尾 沙織里(中外製薬株式会社)

P-76 毒性病理評価者育成におけるデジタルツールの活用と課題

○加藤 淳彦、篠塚 淳子、足立 健児、林 修次
中外製薬(株) トランスレーショナルリサーチ本部 安全性バイオサイエンス研究部

P-77 光超音波イメージングによるマウスモデルの非造影 *in vivo* 血管像の経時変化評価

○浅尾 恭史¹⁾、平野 龍一郎²⁾、長永 兼一¹⁾、関口 博之¹⁾、相磯 貞和¹⁾、渡邊 重明²⁾、
佐藤 満里花²⁾、八木 隆行¹⁾、近藤 科江²⁾
¹⁾株式会社Luxonus、²⁾東京工業大学 生命理工学院

P-78 一般毒性試験及び発がん性試験の肉眼所見用語集 — JSTP国際用語委員会より —

○佐藤 順子¹⁾、藤原 利久²⁾、飯田 麻里³⁾、小川 久美子⁴⁾、高橋 祐次⁴⁾、平林 容子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⁾メディフォード、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 SENDIG v4.0(次期SENDIG)が要求する病理関連データの追加と変更に関する検討

○畠山 洋文¹⁾、植松 敦史¹⁾、堀川 真一¹⁾、飯野 好美¹⁾、藤原 淳¹⁾、安齋 享征^{2,3)}、
岩田 聖⁴⁾
¹⁾(株)イナリサーチ、²⁾昭和大学 医学部、³⁾Instem、⁴⁾ルナパス毒性病理研究所

P-80 演題取り下げ

ポスター発表 17. その他3

第1日目 1月23日(火) 討論時間 16:45 - 17:45 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：中原 豊(メディフォード株式会社)
鈴木 周五(大阪公立大学)

P-81* ラット静脈内インフュージョン投与における病理組織学的背景データ

○伊藤 優子、齊藤 遼太、藤澤 希望、加藤 淳彦
中外製薬株式会社 安全性バイオサイエンス研究部

P-82 Historical control data of spontaneous tumors in Tg.rasH2 mice

○Yanan He¹⁾, Beibei Wang¹⁾, Jun Yin¹⁾, Mu Du¹⁾, Lei Zhao¹⁾, Xiaojing Liu¹⁾, Jing Hu¹⁾, Rui Zhang¹⁾,
Wenyu Wu²⁾
¹⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-83* Acute toxicity of palmitoyl piperidinopiperidine in rats

○Nahida Sultana, Katsumi Fukamachi, Saeko Ando, Tomoya Ozaki, Hideaki Kurachi,
Dipankar Chandra Roy, Masumi Suzui
Department of Neurotoxicology, Institute of Brain Science, Graduate School of Medical Sciences and Medical
School, Nagoya City University

P-84* Pathological observation of a human dendritic cell injection administrated by subcutaneous injection to NPG mice

○Beibei Wang¹⁾, Yanan He¹⁾, Mu Du¹⁾, Xiaojing Liu¹⁾, Lei Zhao¹⁾, Jing Hu¹⁾, Jun Yin¹⁾, Rui Zhang¹⁾,
Wenyu Wu²⁾
¹⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-85 SDラットを用いたdecyltrimethoxysilaneの13週間反復投与試験

○高須 伸二¹⁾、石井 雄二¹⁾、相馬 明玲¹⁾、松本 真理子²⁾、小川 久美子¹⁾
¹⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部

ポスター発表 18. その他4

第2日目 1月24日(水) 討論時間 14:50 - 15:50 ポスター・商業展示会場(7階 イベントホール)

座長：岡崎 欣正(AnaPath Services GmbH)
井上 薫(国立医薬品食品衛生研究所)

P-86* 演題取り下げ

P-87* Cytotoxicity and antiangiogenic effects of a newly synthesized agent, dimethylaminopropyl hexadecanamide

○Dipankar Chandra Roy, Nahida Sultana, Katsumi Fukamachi, Tomoya Ozaki, Hideaki Kurachi,
Masumi Suzui
Department of Neurotoxicology, Institute of Brain Science, Graduate School of Medical Sciences and Medical
School, Nagoya City University

P-88* 演題取り下げ

P-89* **Tumorigenicity of human umbilical cord mesenchymal stem cells injected intravenously/
subcutaneously in NOG mice**

○ Siming Zhang¹⁾, Tingli Bian¹⁾, Lili Zhang¹⁾, Fang Liu¹⁾, Hao Chen¹⁾, Lijuan Xia¹⁾, Yunxiang Chen¹⁾,
Wenyu Wu²⁾, Lijiang Zhang¹⁾

¹⁾Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College,

²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-90 演題取り下げ

P-91 演題取り下げ

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（ワークショップ）。

特別講演
シンポジウム
パネルディスカッション
IATP Maronpot Guest Lecture
ワークショップ

SL-1

最長寿齧歯類ハダカデバネズミの抗老化・発がん耐性の分子機構の探求

○三浦 恭子

熊本大学 大学院生命科学研究部（医） 老化・健康長寿学講座

ハダカデバネズミ (Naked mole-rat、デバ) は、マウスと似た体サイズでありながら異例の長寿命(最大寿命37年)を持ち、顕著な老化耐性と発がん耐性を示す。我々は、2010年に日本で唯一のデバの飼育・研究耐性を立ち上げ、研究を進めてきた。近年、デバにおける「老化細胞」の動態に着目した解析を行った結果、細胞老化を誘導した場合に、細胞老化に重要なINK4a-RB経路の活性化後に遅延性の細胞死が生じるという、本種特有の応答が存在することを発見した。解析の結果、デバ細胞が元々もつ過酸化水素への脆弱性と、本種特有の細胞老化時のセロトニン代謝の活性化による細胞内での過酸化水素産生が、協調して老化細胞における細胞死誘導に寄与していた(Kawamura *et al.*, EMBO J. 2023)。また、デバ個体において初めて化学発がん誘導を実施したところ、本種が発がん剤投与に対する強い耐性を示すこと、また、発がんのプロモーションに関連すると考えられる組織の内因性炎症応答が強く減弱していることを発見した。解析の結果、RIPK3、MLKL遺伝子の機能喪失型変異によって炎症誘導性細胞死であるNecroptosisの誘導能が失われていることが、内因性炎症応答の減弱および発がん耐性の一因と考えられる(Oka *et al.*, Commun. Biol. 2022)。本会では、デバの特徴とこれまでの研究についてお話したい。

略歴

三浦 恭子（みうら きょうこ）
熊本大学 大学院生命科学研究部（医学系）老化・健康長寿学講座 教授

略歴

- ・1999-2003 奈良女子大学理学部化学科
- ・2004-2006 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 博士前期課程
- ・2006-2010 京都大学大学院医学研究科 博士課程
- ・2010-2011 慶應義塾大学医学部生理学 特別研究助教
- ・2011-2012 日本学術振興会 特別研究員 SPD
- ・2012-2014 科学技術振興機構 さきがけ専任研究者
- ・2014-2016 北海道大学遺伝子病制御研究所 動物機能医科学研究室 講師（テニュアトラック）
- ・2016-2017 北海道大学遺伝子病制御研究所 動物機能医科学研究室 准教授（独立）
- ・2017-2023 熊本大学大学院生命科学研究部 老化・健康長寿学講座 准教授（独立）
- ・2023- 熊本大学大学院生命科学研究部（医学系）老化・健康長寿学講座 教授

学会活動

- ・日本分子生物学会：理事

受賞 / その他

- ・2017 年 科学技術への顕著な貢献 2017（ナイスステップな研究者）
- ・2018 年 科学技術分野の文部科学大臣表彰・若手科学者賞

SL-2

食品安全委員会における食品健康影響評価の実際

○浅野 哲

内閣府食品安全委員会

食品流通の国際化・広域化に加えて、新たな危害要因の出現(BSEのプリオン等)、新技術による食品の開発など、食を取り巻く環境も大きく変化を続けている。このため、食品の生産から消費に至るすべての段階において、リスクの存在を前提として、最新の科学的知見に基づいた適切な措置を講じてこれを制御することが求められる。こうした情勢の変化に的確に対応するため、国際的に通用する食品安全の仕組みを取り入れるため2003年に食品安全基本法が制定され、これに基づいて新たな食品安全行政を展開するため、食品安全委員会(食安委)が内閣府に設置された。食安委は、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、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正にそれぞれのハザード(化学物質や有害微生物など)に対するリスク評価を行う機関である。2023年7月1日で設立20周年を迎え、これまで3,100件を超える食品健康影響評価(リスク評価)を実施してきた。添加物、農薬、微生物といった危害要因ごとに合計200名以上の専門家を擁する専門調査会が設置され、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正にリスクの評価を行っている。また、食安委で行われた食品に関するリスク評価結果に基づき、それぞれのハザードの担当である関係省庁(リスク管理機関)において、食品の安全性確保のための施策を実施している。リスク評価の内容等に関して、食の安全と安心を深く理解するために、リスクコミュニケーション(消費者、食品関連事業者など関係者相互間における幅広い情報や意見の交換)をより一層強化することが求められている。本講演では、食安委におけるリスク評価の実際と、今後の課題に対する取り組みを紹介する。

■ 略歴

浅野 哲 (あさの さとし)
内閣府食品安全委員会 委員長代理

学歴

- ・1984 富山医科薬科大学薬学部薬科学科卒業
- ・1986 富山医科薬科大学大学院薬学研究科博士修士課程修了
- ・1995 横浜市立大学大学院医学研究科医学博士号取得

職歴

- ・1986-1995 帝人株式会社医薬開発研究所安全性研究部病理グループ研究員
- ・1995-1997 米国環境健康科学研究所(NIEHS)客員研究員
- ・1997-2002 帝人株式会社医薬開発研究所安全性研究部病理・生殖発生毒性グループ総括
- ・2002-2006 グラクソ・スミスクライン株式会社筑波研究所マネージャー
- ・2007-2009 グラクソ・スミスクライン株式会社 PMS 部マネージャー
- ・2009-2021 国際医療福祉大学薬学部教授
- ・2021-現在 内閣府食品安全委員会委員

学会活動

- ・日本毒性病理学会：評議員
- ・日本薬学会
- ・米国毒性学会(SOT)
- ・米国毒性病理学会(STP) 他

各種委員会活動

- ・2011-2021 内閣府・食品安全委員会・農薬専門調査会専門委員、座長
- ・2012-2021 環境省・中央環境審議会・土壌農薬部会・農薬小委員会臨時委員
- ・2014-2021 経済産業省・化学物質審議会・審査部会委員
- ・2015-2021 経済産業省・化学物質審議会・安全対策部会委員
- ・2019-2021 中央環境審議会・土壌農薬部会・土壌環境基準小委員会・臨時委員 他

S1-1

空間トランスクリプトームによる病理組織像解析

○石川 俊平^{1,2)}¹⁾ 東京大学 医学部・大学院医学系研究科 衛生学教室、²⁾ 国立がん研究センター 先端医療開発センター 臨床腫瘍病理分野

近年はシングルセルレベルのゲノミクスの取得技術が発達し、臓器や組織を構成する細胞全体のアトラスや疾患状態の細胞レベルの変化の多様性が明かになってきた。しかしながら多様な細胞によって構成される複雑な空間配置の情報は失われ、腫瘍を例としてあげれば発生や進展に重要ながん-間質の相互作用の全体像を明かにすることは難しい。最近では空間トランスクリプトームの解析技術が大きく進歩し病理組織切片上で空間配置情報を維持したままシングルセルレベルのトランスクリプトーム情報を測定できるようになってきた。本講演ではヒト胃粘膜を例としてシングルセル及び空間トランスクリプトーム技術を融合させて病理組織を演算可能とし、複雑で次元の高いデータから重要な細胞間相互作用を同定するプロセスを紹介する。

略歴

石川 俊平 (いしかわ しゅんぺい)

東京大学 医学部・大学院医学系研究科 衛生学教室教授

略歴

- ・2000年 東京大学 医学部 卒業
- ・2004年 東京大学 大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学 修了
- ・2004年 東京大学 先端科学技術研究センターゲノムサイエンス部門 特任助手
- ・2007年 東京大学 大学院医学系研究科 人体病理学・病理診断学 助教のち准教授
- ・2013年 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム病理学分野 教授
- ・2018年～ 東京大学 大学院医学系研究科 衛生学分野 教授（現在に至る）
- ・2022年～ 国立がん研究センター 先端医療開発センター臨床腫瘍病理分野 分野長（クロスアポイント）

学会活動

- ・日本癌学会
- ・日本病理学会
- ・日本衛生学会
- ・日本人工知能学会

受賞/その他

- ・2015年 第2回ヤマト科学賞
- ・2015年 第34回日本癌学会学術奨励賞
- ・2015年 第61回日本病理学会学術研究賞
- ・2021年 日本癌学会 JCA-Mauvernay Award 2021
- ・2023年 日本消化器癌発生学会 田原榮一賞

S1-2

イメージングメタボロミクスによるがんとかん間質の代謝解析と応用

○末松 誠^{1,2)}¹⁾ (公財) 実中研、²⁾ 慶應義塾大学

(目的) 病理組織診断には通常Formalin-fixed paraffin-embedded sample (FFPE) が用いられ、核酸やタンパク質の検出やマッピングには威力を発揮するが、組織の代謝物情報はFFPE処理によりほぼ失われる。凍結組織切片を用いて代謝物を包括的に検出し、解析後にHE染色を実施、両者を重層させてがん細胞と周囲の間質組織の代謝物のプロファイルを行うと、がんの微小環境の不均一性を明らかにできる。

(方法) 我々は近赤外レーザースキャンによりレドックス代謝物を酸化変性させることなく画像化する技術として、表面増強ラマンイメージング(SERS imaging)を開発し(Nat Commun 2018)、ヒトの術後がん組織や生検試料を細切し、「無染色、無標識」でSERS基板上に載せ、切片の表面に存在する代謝物を検出可能とした(Redox Biol 2021、Antioxidants 2023)。

(結果・議論) 複数のレドックス代謝物のうち、cystineの代謝により生成されるcysteine persulfideや複数の活性硫黄種を検出できる。これらのうちpolysulfide (PS) は波数480cm⁻¹のピークとして画像化できる。PSは低酸素時には局所濃度が増加し、解糖系の活性化によりSerineの前駆物質である3-phosphoglycerateが増加することによって上昇すると考えられている。また常在微生物もPSの生成系として関与する可能性がある。PSはcisplatinのような抗がん剤と相互作用することによって、cisplatinによるDNAの構造異常を軽減できる。実際PS高値卵巣がん症例は化学療法抵抗性を示すことが示唆された。またTriple-negative breast cancerと診断された針生検試料の詳細な解析により、PSはがん細胞集塊よりむしろがん間質において高値を示すことが明らかになった。講演ではこれらのデータを供覧し、議論を深めたい。

略歴

末松 誠 (すえまつ まこと)
(公財) 実験動物中央研究所 所長
学位: 医学博士
専門分野: 代謝生化学、ガスバイオロジー

略歴

・1983年 慶應義塾大学医学部卒業、内科学教室
・1988年 慶應義塾大学大学院医学研究科単位取得退学 (1991 医学博士)
・1990年 カリフォルニア大学サンディエゴ校応生体医工学部留学
・2001年 慶應義塾大学医学部教授 (医化学教室)
・2007年 慶應義塾大学医学部長 (～2015)
・2010年 JST ERATO 末松ガスバイオロジープロジェクト研究総括
・2015年 (国研) 日本医療研究開発機構 (AMED) 初代理事長
・2016年 国際難病研究コンソシアム (IRDiRC) 理事
・2020年 慶應義塾大学医学部教授に復籍
・2023年 慶應義塾大学名誉教授
(公財) 実験動物中央研究所 所長

受賞 / その他

・2019年 ドバイ・ダボス会議議長 (Healthy Longevity)
・2020年 安藤百福賞大賞
・2021年 福澤賞
・2023年 12th World Congress for Microcirculation (Peking University) Nishimaru-Tsuchiya International Award

S1-3

直鎖状ユビキチン化を介した炎症・免疫シグナル制御と疾患

○徳永 文穂

大阪公立大学 大学院医学研究科 医化学

ユビキチンは76残基からなる低分子球状タンパク質で、ユビキチン活性化酵素(E1)、ユビキチン結合酵素(E2)、ユビキチンリガーゼ(E3)という3種の酵素によって標的タンパク質に付加され、脱ユビキチン化酵素(DUB)によって除去される。さらに、ユビキチン内の7つのLys残基とN末端Met1を介して数珠状に連結したポリユビキチン鎖を生成することで、プロテアソーム分解、DNA修復、細胞内輸送、シグナル伝達など多彩な細胞機能を調節する。ユビキチン修飾に関わる遺伝子はヒトゲノムの5%を超え、その破綻は各種疾患に関わる。我々は、HOIL-1L、HOIP、SHARPINからなるLUBACがユビキチンのN末端Metを介する直鎖状ユビキチン鎖を生成する唯一のE3であることを同定し、炎症応答や自然・獲得免疫を制御するNF- κ Bシグナルの活性化を導くことを見出した。さらに、LUBACはTNFによって惹起されるアポトーシスやネクロトーシスなどの細胞死を抑制することを突き止めた。また、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物のLUBAC阻害剤(HOIPIN-8)を独創的に開発し、活性化B細胞様びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(ABC-DLBCL)に対する治療効果を明らかにした。最近、LUBACを介したNF- κ B活性化抑制に関わる新規DUBとしてOTUD1を同定し、OTUD1はKEAP1に結合することで炎症・免疫と酸化ストレス応答を制御し、*Otud1*欠損マウスではDSS誘導性大腸炎に脆弱になることを見出した。本シンポジウムでは、直鎖状ユビキチン鎖生成の細胞・生理機能解明と、その制御機構の破綻による病態発現、及び創薬標的としての重要性について紹介したい。

略歴

徳永 文穂 (とくなが ふみのり)
大阪公立大学 大学院医学研究科 医化学 教授

略歴

- ・1990 九州大学大学院医学系研究科分子生命科学系専攻博士課程修了
- ・1991-2002 姫路工業大学(現:兵庫県立大学)理学部生命科学科 助手
- ・1996-1997 米国アルバート・アインシュタイン医科大学内分分泌学部門 客員研究員
- ・2002-2008 大阪市立大学大学院医学研究科 助(准)教授
- ・2008-2011 大阪大学大学院医学系研究科 准教授
- ・2011-2016 群馬大学生体調節研究所 教授
- ・2016-2022 大阪市立大学大学院医学研究科 教授
- ・2022- 大阪公立大学大学院医学研究科 教授・副研究科長

学会活動

- ・日本生化学会: 評議員
- ・日本臨床ストレス応答学会: 評議員
- ・日本 Cell Death 学会: 評議員

受賞/その他

- ・1992年 井上研究奨励賞

S1-4

初代ヒト細胞の不死化とそのがん研究への応用

○清野 透

国立がん研究センター 先端医療開発センター HPV関連がん予防・治療プロジェクト

通常の培養法においてヒト正常細胞は培養ストレスやテロメア短縮により一定回数分裂した後増殖を停止する。この現象を個体の老化を反映していると捉え細胞老化と呼ばれている。一方、*in vivo*において腸管上皮幹細胞などはテロメラーゼ活性を有しテロメア短小化は抑えられ高齢者においても高い増殖能を維持している。実際、腸管オルガノイド培養法のように、*in vivo*環境を*in vitro*で再現することで細胞老化を防ぐことが実験的に示されている。一方ヒトの生体内では加齢と共に細胞が老化する現象が報告されており、その機構として*in vitro*における「細胞老化」と同じくテロメアの短小化やp16INK4Aの蓄積が示されており、*in vivo*における細胞の老化機構として機能することを示唆している。一方、がん細胞は無限寿命を特徴としており、テロメア長はテロメラーゼの活性化またはALT機構と呼ばれるテロメア配列間の組み換え機構により維持されている。また、ほとんどのがん細胞ではp16INKA遺伝子の変異やメチル化あるいは、RB遺伝子自身の変異やCDK4/cyclin D1の活性化によりp16/RB経路が不活化されている。私たちは、TERT導入によるテロメア長を維持と、p16不応性変異CDK4とcyclin D1導入によるRBのリン酸化(不活化)により、多くのヒト正常細胞を不死化させることに成功している。この細胞不死化法ではp53が不活化されておらず、染色体の不安定性はもたらされず、長期間培養後も正常倍数性を維持していることが示されている。これらの正常ヒト不死化細胞は基礎医学、再生医療、がん研究など様々な応用が可能であるが、今回は不死化細胞を用いた種々のがんの多段階発がんモデルを紹介したい。

略歴

清野 透 (きよの とおる)
国立がん研究センター 先端医療開発センター プロジェクトリーダー

略歴

- ・1978-1984 名古屋大学医学部医学科
- ・1984-1986 みなと協立病院 (現協立総合病院)
- ・1986-2001 愛知県がんセンター研究所 ウイルス部
- ・1987-1992 名古屋大学分子病態研究部門 研究生
- ・1996-1998 米国 Fred Hutchinson Cancer Research Center, Research associate (Denise A. Galloway)
- ・2002-2013 国立がんセンター研究所 ウイルス部 部長
- ・2013-2020 国立がん研究センター研究所 発がん予防研究分野 分野長
- ・2020- 現職

学会活動

- ・日本ウイルス学会 (評議員 2000-)
- ・日本癌学会 (評議員 2003-)
- ・日本分子生物学会

受賞 / その他

- ・1998 日本ウイルス学会杉浦賞
- ・1999 日本癌学会奨励賞
- ・Editorial Board : Cancer Science (2012-), Am J Cancer Res (2011-), Future Virology, JICO 他

S2-1

国立情報学研究所における医療ビッグデータ研究センターの取り組みを振り返って

○喜連川 優^{1,2)}¹⁾ 大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構、²⁾ 東京大学

末松初代AMED理事長と議論を重ね、データ共有が極めて重要であるとの方向感から、国立情報学研究所では、医療データの共有空間を構築するとともに、その運用と、加えて、当該データを利活用したAI開発に長らく取り組んできた、その活動とそこで得られてきた成果について概観するとともに今後を展望する。

略歴

喜連川 優（きつれがわ まさる）
大学共同利用機関法人 情報・システム研究機構 機構長
東京大学 特別教授

略歴

- ・ 1974–1978 東京大学工学部電子工学科
- ・ 1978–1980 東京大学大学院工学系研究科情報工学専攻修士課程
- ・ 1980–1983 東京大学大学院工学系研究科情報工学専攻博士課程
- ・ 2013–2023 国立情報学研究所 所長
- ・ 2021– 東京大学 特別教授
- ・ 2023– 情報・システム研究機構 機構長

学会活動

- ・ 情報処理学会：名誉会員
- ・ 電子情報通信学会：名誉会員
- ・ 日本学術会議：連携会員

受賞 / その他

- ・ 2013 年 紫綬褒章
- ・ 2016 年 レジオン・ドヌール勲章シュヴァリエ
- ・ 2020 年 日本学士院賞

S2-2

Introducing Minitox 1.0: A new decision support AI tool for the bench toxicologic pathologist

○Daniel G. Rudmann

Charles River Laboratories

Digital pathology using whole slide images (WSI) will promote efficiency, flexibility, and innovation in the nonclinical pathology laboratory, enhancing the quality and speed of xenobiotic development decision making. We describe a Good Laboratory Practice (GLP) validated-digital microscope for WSI examination that is built for the nonclinical pathologist and augmented by Deep Learning-Artificial Intelligence (DL-AI) classifiers (Minitox 1.0). Minitox 1.0 was developed by Charles River Laboratory pathologists in partnership with an AI partner, Deciphex, using supervised training methods. The tool identifies the most common rat findings observed in dose range finding (DRF) and 1 month toxicology studies for 7 different tissues (heart, liver, lung, adrenal gland, thymus, kidney, and thyroid gland). Minitox 1.0 is tuned for sensitivity for the pathologist and designed to provide decision support during their evaluation. The types of lesions and organs is being expanded, classifiers are being transferred to non-rodents, and quantitative tools are in development for specific activities such as enumerating mitoses. We believe that the digitally enabled toxicologic pathologist will observe improvement in diagnostic consistency and quality control as well as faster cycle times, the latter by eliminating the time-consuming study overhead associated with glass slide sample use and management.

■ Biography

Dan Rudmann

Current position : Senior Director, Digital Toxicologic Pathology

School Education

1984–1988 Bachelor of Arts (BA), Biology, Kenyon College, USA
 1988–1992 Doctor of Veterinary Medicine (DVM), Purdue University, USA
 1992–1997 Doctor of Philosophy (PhD), Purdue University, USA

Employment History

1997–1999 DuPont Pharmaceuticals, USA
 1999–2003 Pfizer
 2003–2014 Eli Lilly and Co.
 2014–2015 Astra Zeneca
 2015–2017 Flagship Biosciences
 2017– Charles River Laboratories

Memberships

American College of Veterinary Pathologists (ACVP) (Exam Committee Chair)
 Society of Toxicologic Pathology (STP) (Education Co-Chair)
 International Academy of Toxicologic Pathologists (IATP) (North American Director)
 Japanese Society of Toxicology (JSOT)

Honors and Prizes

C.L. Davis Outstanding Pathology Resident Award 1996
 Eli Lilly President's Recognition Award 2004
 Best Research Poster Award, Pathology Visions 2017

S2-3

ヒト組織病理診断におけるAIの活用

○塚本 徹哉¹⁾、桐山 諭和^{1,2)}、道場 彩乃¹⁾¹⁾藤田医科大学 医学部病理診断学、²⁾成田記念病院 病理診断科

病理診断の分野では、COVID-19パンデミックと共に、欧米あるいはアジア諸国では病理組織標本のデジタル化とリモート診断が促進されて来た。しかし、我が国では、デジタル化に診療報酬がついておらず、医療機関がその導入に消極的なのが現状である。従来、顕微鏡で行ってきた病理診断をデジタル化するためのステップを考えると、病理標本作製の後、バーチャルスライドスキャナーでの取り込み、ストレージへの保存、病理診断システムとの連携、サーバーによる配信といった臨床情報との紐付けからバーチャルスライドを閲覧までにいくつものステップが必要である。さらにその上で、AI (artificial intelligence) による診断支援の試みがなされている。診断支援には大きく、病変の検出支援である computer-aided detection (CADE) と質的な診断支援である computer-aided diagnosis (CADx) の2つに分けられる。AIによる診断支援や免疫染色の評価、予後予測、遺伝子変異予測への取り組みが報告されており、実際に医療機器として認可されているものもでてきている。本講演では、病理標本のデジタル化における課題とAIを用いた診断支援の実例について概説し、AIによる病理診断の展望と今後の課題や方向性について議論したい。

■ 略歴

塚本 徹哉 (つかもと てつや)
藤田医科大学医学部病理診断学 教授

略歴

- ・1987年3月 三重大学医学部卒業 (医学士)
- ・1991年6月 三重大学大学院医学博士 (医学博士)
- ・1991年4月 愛知県がんセンター研究所免疫学部 研究員
- ・1993年8月 Research Associate, Division of Cancer Genetics, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School
- ・1994年8月 Postdoctoral fellow, Cancer Research Laboratory, University of California at Berkeley
- ・1997年1月 愛知県がんセンター研究所病理学第一部 研究員～室長
- ・2009年4月 藤田保健衛生大学医学部病理学 I 准教授
- ・2010年4月 三重大学大学院医学系研究科修復再生病理学分野 准教授
- ・2011年4月 藤田保健衛生大学医学部病理診断科 I 准教授
- ・2018年4月 藤田医科大学医学部病理診断学 教授 (現在に至る)

学会活動

- ・日本毒性病理学会：評議員
- ・日本病理学会：評議員
- ・日本癌学会：評議員
- ・日本臨床細胞学会：評議員
- ・日本デジタルパソロジー研究会：理事
- ・日本がん予防学会：評議員

受賞 / その他

- ・2013年9月 第24回日本消化器癌発生学会 第2回田原榮一賞
- ・2016年11月 第62回日本病理学会秋期特別総会 学術研究賞受賞
- ・2017年1月 Best Poster Award, International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA) 2017 (共同受賞)
- ・2022年10月 第36回日本生体医工学会東海支部大会優秀賞受賞
- ・2023年9月 2022年度藤田医科大学 Teacher of the Year 賞
- ・2023年10月 Awarded as the ToxSpotlight Article of Toxicological Sciences, Michiba, A., Gi, M., Yokohira, M., Sakurai, E., Teramoto, A., Kiriya, Y., Yamada, S., Wanibuchi, H., Tsukamoto, T. Early detection of genotoxic hepatocarcinogens in rats using γ H2AX and Ki-67: prediction by machine learning. Toxicol Sci 195: 202-212, 2023. DOI 10.1093/toxsci/kfad073 (<https://academic.oup.com/toxsci/pages/toxspotlight>)

S2-4

AI病理に関する製薬協の取り組み

○松本 泉美^{1,2)}¹⁾住友ファーマ株式会社、²⁾日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース

製薬協(日本製薬工業協会)は、1968年に設立された国内の製薬企業が加盟する任意団体で、製薬産業に共通する諸問題の解決や医薬品に対する理解を深めるための活動、国際的な連携など多面的な活動を展開している。製薬協では医薬品開発期間の短縮化は喫緊の課題と考えているが、非臨床試験(安全性試験、薬効試験、基礎研究など)における病理検査は、評価の重要な役割を担う一方で、その検査に多大な時間と労力を要するため医薬品開発の律速となる場合が懸念される。さらに、病理検査はヒト(パソロジスト)が行う定性的評価のため、検査者の熟練度や経験値による評価精度の差異、所見名やグレードのばらつきなども懸念される。近年、AI(Artificial intelligence)技術の発展は目覚ましく、医薬品開発の様々な場面での活用が期待されている。そこで、製薬協では2023年に病理検査の効率化、病変の詳細解析や機序検討などの精査にも資する可能性のあるAI病理についての特別タスクフォースを立ち上げ、非臨床研究分野におけるAI病理実装のための検討を開始した。本発表では、現時点の製薬協の取り組みを紹介するとともに、非臨床研究分野における病理検査の課題解決に向けたAI病理の活用について議論したい。

■ 略歴

松本 泉美 (まつもと いずみ)

住友ファーマ株式会社 前臨床研究ユニット 安全性第2グループ 主席研究員

略歴

- ・1983-1987 大阪府立大学農学部獣医学科
- ・1987-1989 大阪府立大学大学院農学研究科獣医学専攻修士課程
- ・1989- 大日本製薬株式会社 安全性研究部入社
- ・2022- 住友ファーマ株式会社(社名変更)前臨床研究ユニット

学会活動

- ・日本毒性病理学会：評議員
- ・日本獣医学会
- ・日本獣医病理学専門家協会：評議員
- ・日本毒性学会

資格

- ・獣医師
- ・日本毒性病理学会認定毒性病理専門家
- ・日本獣医病理学専門家協会会員

PD

我々はもうなんでも知っているのか？ まだまだ悩ましい「増殖性病変の境界」の世界

パネリスト：

井澤 武史（大阪公立大学）

岩田 聖（ルナパス毒性病理研究所）

太田恵津子（エーザイ株式会社）

大平 東子（Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd.）

岡崎 欣正（AnaPath Services GmbH）

尾崎 清和（摂南大学）

藤原 利久（株式会社新日本科学）

美谷島克宏（東京農業大学）

山口 裕子（株式会社ボゾリサーチセンター）

【趣旨】実験動物に自然発生する増殖性病変の診断クライテリアは毒性病理組織学、種々の獣医及び実験動物病理学の成書、INHAND等に記載があり、診断を行う上で非常に参考となる。しかしこれらは典型例におけるクライテリアであり、実際の診断業務では、成書の記載通りではない病変や境界病変で診断に迷う場面も経験する。今回我々は日常業務の中で直面する境界病変にあたる症例を集め、国内外で活躍する、アカデミア、CRO、新薬メーカー、コンサルタントをそれぞれ代表するPathologistに登壇いただき、診断の決め手やその根拠、あるいはPathologist間差や課題を議論していただき毒性病理学の深淵に光をあてる。このような境界病変の論議は典型例の診断をより容易にすることとなる。また境界病変診断におけるPathologist間の差をなるべく少なくすることにより、近い将来AIをがん原性試験に導入することにつながることを期待する。

【症例】1) 肝臓腫瘍の良悪の境界(hyperplasia / adenoma / carcinoma)、2) 皮膚腫瘍の境界(pilomatricoma / keratoacanthoma / squamous cell tumor, etc.)、3) 甲状腺濾胞の増殖病変の境界(follicular cyst / cystic follicular hyperplasia / follicular adenoma)、4) 肺腫瘍の良悪の境界(adenoma / carcinoma, etc.)

Cell proliferation and carcinogenesis

○ Samuel M. Cohen

University of Nebraska Medical Center

Agents can increase cancer risk by either directly damaging DNA (genotoxic carcinogens) or increasing the number of cell replications, providing more opportunities for spontaneous mistakes in DNA replication. Increased cell proliferation can be due to cytotoxicity (necrosis, increased apoptosis) with consequent regeneration or by direct mitogenesis, and can be identified by numerous methods, including histopathology (cytotoxicity, hyperplasia), immunohistochemistry, or genomics. Nongenotoxic chemicals produce cancer by increasing cell proliferation, which can be screened for by using short-term *in vivo* and *in vitro* methods. If a signal is detected in the screen, more detailed mode of action analyses as well as dose responses can be performed, leading to a more realistic risk assessment for possible human carcinogenic risk. These evaluations can all be performed utilizing short-term *in vitro* and *in vivo* investigations. Examples of this approach will be presented for liver and urinary bladder carcinogenesis. Such an approach is being entertained by various regulatory agencies, such as for pharmaceuticals and agrochemicals, as a potential replacement for the 2-year rodent bioassay. Toxicologic pathology will be central to such evaluations.

Biography

Samuel Monroe Cohen, M.D., Ph.D.

Professor, Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center

Education

1963–1967 B.S. University of Wisconsin, Madison, Major: Medical Science
 1966–1972 M.D. University of Wisconsin, Madison
 1968–1972 Ph.D. University of Wisconsin, Madison, Major: Experimental Oncology

Post-Degree Training:

Internship: St. Vincent Hospital, Worcester, Massachusetts, July, 1972–June, 1973
 Residency: St. Vincent Hospital, Worcester, Massachusetts, July, 1973–October, 1975

Academic and Staff Appointments

1974–1976 Physician, Massachusetts Rehabilitation Hospital, Boston, Massachusetts
 1976–1977 Visiting Professor, First Department of Pathology, Nagoya City University Medical School, Nagoya, Japan (sponsored by the United States-Japan Co-operative Cancer Research Program)
 1977–1981 Associate Professor, Department of Pathology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts
 1981– Professor, Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska (formerly Department of Pathology, and Department of Pathology and Laboratory Medicine)
 1981–2017 Professor, Eppley Institute for Research in Cancer, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
 1981–1992 Vice Chairman (Acting Chairman during Dr. David Purtilo's absences), Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
 1992–2007 Chairman, Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
 2010–2019 Adjunct Professor, Program on Toxicologic Pathology, Sao Paulo State University Medical School, Botucatu, Brazil
 2017– Professor, Fred and Pamela Buffett Cancer Center, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska. etc.

Memberships and Offices in Professional Societies

Academy of Toxicological Sciences (fellow) (Board of Directors, 2014–2017), 1995–
 International Academy of Toxicologic Pathology (elected fellow), 2003–
 Society of Toxicologic Pathology, 1990–
 Society of Toxicology, 1986–
 Society of Toxicology, Carcinogenesis Specialty Section (Vice President-Elect, 2000; Vice President, 2001; President, 2002), 1998– etc.

Awards/Others

2015 Society of Toxicologic Pathology Lifetime Achievement Award
 2016 Distinguished Scientist Award, American College of Toxicology
 2017 Merit Award, Society of Toxicology etc.

W1-1*

Evaluating hepatic metabolism and carcinogenicity of dimethylarsinic acid using humanized liver mice model

○ Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Masaki Fujioka²⁾, Shugo Suzuki²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Runjie Guo¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, 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

[Background] Dimethylarsinic acid (DMA^V) is a main urinary metabolite in humans after exposure to inorganic arsenic and its carcinogenic potential in human liver remains unclear.

[Aim] To investigate metabolism and carcinogenicity of DMA^V on human liver using humanized liver mice model, which replacing mouse liver with human hepatocytes.

[Materials and Methods] Humanized liver mice were treated with 50 ppm of DMA^V in drinking water compared with wild type (WT) mice. Urinary arsenic metabolites, histopathological changes, and immunohistochemical staining of liver were performed. Hepatic gene alteration was evaluated using RNA-sequencing analysis and RNA expression was examined by Ingenuity Pathway Analysis.

[Results] The concentration of each urinary metabolite in humanized and WT mice were different. DMA^V was a major urinary metabolite in both humanized and WT mice. The proportion of DMA^V in urine of humanized mice was higher than WT mice. Gene and protein expressions of arsenic methyltransferase, main enzyme in arsenic metabolism, were significantly increased in the liver of humanized mice treated with DMA^V. Moreover, cell proliferation marker, Ki-67, was significantly increased in human hepatocytes of humanized mice after exposure to DMA^V. Gene expression analysis revealed that cyclin and cell cycle regulation pathway was activated in the liver of humanized mice treated with DMA^V.

[Conclusion] DMA^V may induce cell proliferation and promote human hepatocarcinogenesis.

W1-2*

Angiotensin II receptor blocker suppresses liver injury and fibrosis in rat non-alcoholic steatohepatitis model

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

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

[Background] Nonalcoholic steatohepatitis (NASH), a liver disease with metabolic syndromes, leads to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) expressed in hepatic stellate cells (HSCs) involves the activation of HSCs and collagen production in the liver. In this study, we investigated the chemopreventive effect of the AT1R blocker (ARB) on NASH with fibrosis in the rat NASH model and the modulatory effect of ARB *in vitro* using rat HSCs.

[Methods] 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 injection of dimethylnitrosamine. After 18 weeks, rats were sacrificed to evaluate histology, biochemical analysis, NASH-related cytokines, and cell signaling. The effect of ARB was also analyzed using a rat HSCs cell line RI-T.

[Results] ARB significantly improved steatosis, lobular inflammation, and ballooning injury. Liver fibrosis and α -SMA-positive activated HSCs were less in the ARB-treated groups. ARB also reduced the expression of inflammatory and fibrotic cytokines (*Timp1*, *Timp2*, *Ctgf*, *Tgfb1*) and NF- κ B signaling. *In vitro*, ARB decreased the expression of α -SMA and Col1a1, directly inhibiting the activation of HSCs and reducing fibrosis protein.

[Conclusion] ARB may prevent the progression of NASH and fibrosis via suppression of HSC function.

W1-3*

マウス肝線維化病態の進行と血中Mac-2 binding protein (Mac-2bp) 濃度の関連についての解析

○神野 涼平¹⁾、上地 哲平¹⁾、当摩 茉莉花¹⁾、煙山 紀子²⁾、笹瀬 智彦³⁾、前川 竜也²⁾、中江 大^{2,4)}、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⁾ 帝京平成大学 健康医療スポーツ学部 医療スポーツ学科

【目的】Mac-2 binding protein (Mac-2bp) は、分子量約90 kDaの分泌型糖タンパクで、Galectin-3のリガンドとして知られている。Galectin-3との相互作用を介し、細胞間接触が促進され、細胞接着を調節していると考えられている。既にMac-2bpの血中濃度とNASHをはじめとする慢性肝疾患との関連は報告されている。しかし、実験的な肝線維化との関連に着目した詳細な解析は少ない。本研究では、食餌性誘発マウス肝NASHモデルを用いた病態解析と血中Mac-2bp濃度の関連性について検討した。

【材料及び方法】6週齢雄性C57BL/6マウスに、基礎飼料とコリン欠乏メチオニン低減高脂肪アミノ酸食(CDAHFD)を自由摂取させた。給餌期間は2、8及び52週間とした。各期間終了時に採血及び肝臓を採取し、血液生化学的検査(Mac-2bp測定を含む)、病理組織学的検査、遺伝子発現解析を実施した。

【結果】血清中Mac-2bp値は、CDAHFD群において、2週間から増加し、その後さらに高値を示した。病理組織学的検査では、CDAHFD群において、2週間から顕著な脂肪化、軽度の肝細胞肥大が、8週間から炎症、線維化が観察され、52週ではその程度が増悪するとともに結節性の腫瘍も認められた。肝組織についてGalectin-3の免疫組織化学染色、シリウスレッド染色による線維化病態の画像解析、線維化関連の遺伝子発現解析の結果は、給餌期間に依存して増加し、血清中Mac-2bp濃度の推移と一致する変動を示した。

【結論】血清中Mac-2bpは、マウスNASHモデルにおいて、肝線維化病態の把握や治療法の基礎的検討にも有用なバイオマーカーであることが示唆された。

W1-4*

オクラトキシンAによる腎発がん過程初期におけるDNAメチル化制御破綻を介したエピジェネティック機序の関与

○小澤 俊介^{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

【背景と目的】腎発がん物質のオクラトキシンA(OTA)は、ラットへの反復投与により腎近位尿細管上皮の増殖活性亢進、アポトーシスや巨大核を誘導し、*in vivo* 遺伝毒性試験で欠失変異を増加させるが、DNAへの直接反応性の証拠はない。一方、我々はラットのOTA反復投与例で近位尿細管上皮における小核誘発を報告し、更にDNAメチル化・発現変動の網羅的な遺伝子探索を行って、過メチル化低発現の*Gen1*、低メチル化高発現の*Cdkn1a* (p21)、*Anxa3*、*Osm*を見出した。本研究では、獲得遺伝子のOTA腎発がん初期過程への関与を検討した。

【方法】ラットにOTAなどの巨大核誘発腎発がん物質(3物質)、巨大核非誘発腎発がん物質(3物質)、巨大核誘発非発がん物質(1物質)、巨大核非誘発非発がん物質(1物質)を4ないし13週間反復投与し、近位尿細管における関連分子を含めた免疫組織化学的解析と遺伝子発現解析を実施した。

【結果】OTAのみでGEN1⁺細胞数が減少し、ANXA3⁺細胞数が増加したが、OSM⁺細胞数は変動しなかった。巨大核誘発腎発がん物質でp21⁺細胞数が増加した。GEN1関連分子として、OTAでγH2AX及びRAD51⁺細胞数が増加したが、KU70/80⁺細胞数は変動しなかった。ANXA3やOSMに関連しては、OTAではJAK/STATやPI3K/Akt/NF-κB経路の活性化に関わる*Socs3*、*Ccne1*、*Il6*、*Myc*が発現変動した。

【考察】OTAによる相同組換えDNA修復に関わるGEN1の発現低下は、小核形成に起因したDNA損傷の修復不全を誘導し、ANXA3やp21の発現上昇は、それぞれ細胞増殖亢進、細胞周期停止の誘導に寄与することが示唆された。以上、OTAは腎発がん初期過程でDNAメチル化制御破綻を介して細胞老化による巨大核形成と細胞増殖を促進し、更には有糸分裂制御の破綻に起因するDNA損傷を増加させ、それらによる染色体不安定性の増大が示唆された。

W2-1*

マウスにおける皮膚内神経線維の3次元立体構造の解明および表皮内神経線維の定量解析法の確立

○稲永 美乃里、貝谷 恵里奈、松田 歩、松浦 哲郎、尾崎 清和

摂南大学 薬学部 病理学研究室

【背景】実験動物の末梢神経障害の重症度を評価するために、表皮内神経線維密度(IENFD)が用いられている。しかし、本方法は基底膜を貫通する神経線維を数え半定量化する方法で、報告によるばらつきが大きく、神経線維の径や全長は評価できず、微細な変化を捉えることが困難である。そこで、本研究ではマウスにおける皮膚内神経線維の3次元立体構造を明らかにし、かつ正確に表皮内神経線維を評価できる3次元定量解析法の確立を目指した。

【方法】8週齢の雄C57BL/6マウスにおける足底部の無毛部皮膚をザンボン液で固定後、凍結切片ならびに透明化標本を作製し、PGP9.5および β 3tubulinで蛍光免疫染色により、神経線維を可視化した。共焦点顕微鏡を用い皮膚神経線維の3次元立体構造を構築した後、表皮内神経線維に対し、従来の半定量化解析との比較の元に、3D画像解析ソフトImarisによる定量解析を実施した。

【結果】無毛部皮膚の2次元像では、真皮浅層の神経線維は表皮基底層直下で水平方向に走行し、分枝後、垂直方向に伸び基底膜を貫通する表皮内自由神経終末となっていた。しかし、その3次元像では、真皮浅層で水平方向に広がる神経線維は網状の神経叢となり、表皮内の自由神経終末は垂直方向に伸張するのみならず、その一部は顆粒層領域で水平方向に屈曲しながら複雑に伸長していた。自由神経終末の分布は、明らかに不均一であった。さらに、3次元定量解析により、真皮浅層の神経線維叢ならびに自由神経終末の体積や全長を評価することが可能となった。

【結語】マウスにおける皮膚内神経線維の微細立体構造が、3次元化により捉えられ、神経線維の体積や長さの定量解析も可能となった。今後、実験動物の末梢神経障害をより精密に評価できる可能性が示された。

W2-2*

Deep Learningを用いた病理画像解析モデルの構築とラット早期毒性試験への応用

○島崎 大志¹⁾、安井 雄三¹⁾、牟田 恭亮¹⁾、山田 直人¹⁾、Thomas Tijo²⁾、Joshi Uttara²⁾、正田 俊之¹⁾¹⁾日本たばこ産業 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

弊社では2017年頃より早期開発のスピードアップとパソロジストの負荷軽減を目標として、機械学習を用いた病理画像解析モデル構築の検討を開始した。AIによる画像処理を専門とする企業との協業で、現在までにSDラットの肝臓、腎臓、精巣、精巣上体及び脳について、HE標本のWhole Slide Image (WSI) から、所見部位を自動で抽出、診断、定量化するモデルを構築した。モデルの学習方法として、対物20倍または40倍でスキャンした各臓器のWSIをトレーニングセットとテストセットに振り分け、トレーニングセットのWSIについて典型的な病理組織学的所見群をパソロジストがマーキングして、各所見に応じたConvolutional Neural Networkを用いてモデルの学習に用いた。学習後、テストセットを解析し、結果についてJSTP認定専門家の診断との一致性を評価し、精度の検証を行った。さらに再学習を繰り返し、モデルの精度を向上させ、病理組織学的診断と良い相関が得られるレベルまで到達したことから、社内での利用を開始した。本モデルは、主に早期毒性試験において、1次画像スクリーニングの位置づけとしてパソロジストによる病理組織評価前に実施し、画像に対して所見フラグを立て、定量値データを提示することにより、パソロジストの診断サポートツールとして有用と考えている。特に構造が複雑な臓器、例えば精巣の病理評価は知識も経験も必要であり、鏡検に非常に時間がかかるが、AIを活用してOff-work timeに自動解析させることにより、今後は劇的にパソロジストの負荷軽減並びに迅速化が見込まれる。本セッションでは本モデルによる社内運用の1例を紹介し、製薬企業における病理AIの活用事例について紹介したい。

W2-3*

HALO[®] 及び HALO AI[™] を用いた画像解析による非アルコール性脂肪肝 (NAFL) の脂肪滴定量評価方法の検討○平光 彩乃¹⁾、松尾 沙織里¹⁾、山崎 雅輝¹⁾、及川 優²⁾、城屋敷 枝里²⁾、加藤 淳彦¹⁾¹⁾ 中外製薬株式会社 安全性バイオサイエンス研究部、²⁾ 中外製薬株式会社 創薬薬理第二研究部

【背景・目的】非アルコール性脂肪肝 (NAFL) モデルは創薬における薬効薬理評価に汎用されており、画像解析による脂肪肝評価の効率化及び数値化が期待されている。そこで、マウス脂肪肝の Hematoxylin-Eosin (HE) 染色、Oil red O 染色、Osmium 染色標本を作製し、画像解析ソフト HALO[®] もしくは HALO AI[™] (Indica Labs) を用いて、脂肪滴量を簡便に定量評価する方法を比較検討した。

【材料と方法】Normal diet である CE-2 もしくは High Fat Diet 32 (HFD) を 2 カ月間給餌した C57BL/6J マウスの肝臓を採取し、HE 染色、Oil red O 染色、Osmium 染色標本を作製した。各染色標本における脂肪滴量を HALO[®] もしくは HALO AI[™] で画像解析した。

【結果・結論】HE 染色、Oil red O 染色、Osmium 染色のいずれの標本においても、画像解析による脂肪滴量の定量化は可能であり、HFD 給餌による脂肪滴量増加を検出することが出来た。特に、Osmium 染色標本では脂肪滴が明瞭に描出され、より精度高く脂肪滴を検出可能であった。さらに、本検討により画像解析時に留意すべき点が明らかとなった。Oil red O 染色、Osmium 染色標本の画像解析では、一部領域で組織画像の焦点が合わず、また、脈管内の染色液の塊を脂肪として検出し、脂肪滴量を過剰に評価した。これらは、切片の再薄切や画像解析の ROI 設定の工夫により、影響を最小限に抑えられる。HE 染色標本の画像解析では、グリコーゲンと小滴性脂肪滴の判別が困難であった。従って、画像解析による肝臓中の脂肪滴の定量評価には脂肪染色標本、特に Osmium 染色標本が適していた。

W2-4*

対照群ラットの組織画像から獲得した特徴量による多種類の肝病変の検出

○根岸 充¹⁾、富永 俊弼¹⁾、猪又 晃²⁾¹⁾ 富士フイルム株式会社 画像技術センター、²⁾ 富士フイルム株式会社 バイオサイエンス&エンジニアリング研究所

【背景】毒性試験における病理組織学的検査では、個体の全身臓器で発生する病変を見落としなく観察することに多大な労力と時間を要する。また、病変は多種多様なため、様々な病変を汎用的に検出できる病理診断支援技術の開発が期待されている。自然画像の分野では、正常画像のみを学習させて正常とは異なるものを異常として検出する、異常検知技術が利用されているが、毒性病理の分野でその有用性は十分検証されていない。

【目的】正常組織画像のみを学習した異常検知モデルについて、ラット肝臓における複数の病変を対象に検出性能を定量的に評価し、毒性病理への適用可能性を検討するために実施した。

【材料と方法】異常検知モデルは、Whole Slide Image (WSI) から切り出したタイル画像を入力とする深層学習ベースの特徴量抽出器と、その特徴量空間において正常の範囲を定義するパラメトリックな密度推定器で構成され、入力画像の正常からの逸脱度を出力する。前者を自社で作製した対照群ラットの多臓器タイル画像で学習した後、後者を対照群ラットの肝臓のタイル画像から抽出した特徴量で学習した。評価には Open TG-GATEs データベース中から 30 試験分のラット肝臓の WSI を使用し、15 種の病変についてタイル画像単位のアノテーションを実施した。

【結果】実際の病変画像を学習させることなく、タイル画像単位で 10 種の病変を検出できた (F 値 > 0.7)。WSI 単位に集約したモデルの出力値は、20 試験において毒性病理学者が付与した病変のグレードと強く相関 (相関比 > 0.5) し、一部では被験物質の用量に相関して増大する傾向を確認した。

【結論】異常検知モデルは、病変の検出だけでなく、用量相関性の評価においても毒性病理学者の負担軽減に貢献できると考えられる。

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-91

P-01*

Experimental autoimmune encephalomyelitis model induced by MOG35-55 in C57BL/6J mice

○ Hui Guo, Mu Du, Rui Zhang, Hongnian Guo, Kai Zhang, Rongzhen Zhao, Xueling Yu, Yasuhiko Hirouchi

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

[Background] Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) is an autoimmune encephalomyelitis mediated by T cells produced in animals by inoculation of proteins derived from the central nervous system of heterogeneous animals.

[Methods] C57BL/6J female mice were immunized with MOG35-55 peptide fragment, and were then induced by intraperitoneal injection of PTX. All animals were euthanized at Day 46. EAE clinical score and blood cell counting was conducted. The brain and spinal cord fixed in 10% neutral buffered formalin for HE and LFBstaining.

[Results] After modeling, EAE symptoms (tail and hindlimb weakness, hemiplegia or complete paralysis) began to appear at D11, reached a peak at D15, and then alleviated. Blood cell count showed no abnormality. Histopathologic findings include gliosis, perivascular cuffing by inflammatory cells, perivascular lipofuscin deposition, blood brain barrier breakdown or vessels containing proliferating endothelial cells in the cerebrum; decreased number/disarrangement of granular cells and inflammatory demyelination of medulla in the cerebellum; inflammatory demyelination of white matter in the spinal cord.

[Conclusion] It was our aim to present a brief overview about preclinical models available to study MS pathology, and to develop new therapeutic options.

P-02*

Establishment of ALS mouse model of amyotrophic lateral sclerosis

○ Rui Zhang¹⁾, Mu Du¹⁾, Yanan He²⁾, Beibei Wang²⁾, Jun Yin²⁾, Lei Zhao²⁾, Xiaojing Liu²⁾, Kai Zhang¹⁾, Wei Qi³⁾, Jin Guo⁴⁾, Wenyu Wu⁵⁾, Hui Guo¹⁾, Yasuhiko Hirouchi¹⁾, Hongnian Guo¹⁾

¹⁾JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories Co., Ltd., ³⁾Suzhou Frontage New Drug Development Co., Ltd.,

⁴⁾Crown Bioscience Inc., ⁵⁾Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

[Background] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The main symptoms are degeneration and necrosis of neurons innervating muscle movement, muscle atrophy, gradual and aggravated muscle weakness, muscle atrophy, dysphagia, drinking water choking cough and slurred speech and other symptoms, and gradual loss of motor ability and self-care ability, until death.

[Materials and Methods] Twelve wild-type SOD1-G93A were used as the normal control group, and 12 SOD1-G93A mice were used as the model group. The gastrocnemius, cervical, thoracic, and lumbar spinal cords were fixed in 10% neutral formalin for HE and Nissl staining.

[Results] Compared with animals in the normal group, animals in the model group showed a significant decrease in grasping force at W12, a significant decrease in rotarod residence time from W13, neurological abnormal symptoms at W13, and the neurological function score gradually increased with the progression of the disease. Histopathological examination (HE staining) results included muscle fiber atrophy of gastrocnemius, vacuolation in gray/white matter, decreased cellularity of neurons in gray matter, neuron necrosis in gray matter and microgliosis in gray matter in the cervical, thoracic and lumbar spinal cord. The results of Nissl staining (counting of motor neuron) in spinal cord, thoracic spinal cord and lumbar spinal cord showed that the number of motor neurons in the model group was significantly less than that in the normal control group.

P-03*

Effect of α -glycosyl isoquercitrin on maternal imidacloprid exposure-induced disruptive hippocampal neurogenesis in rats

○Xinyu Zou^{1,2)}, Qian Tang^{1,2)}, Ryota Ojio^{1,2)}, Shunsuke Ozawa^{1,2)}, Momoka Shobudani¹⁾, Yuri Sakamaki¹⁾, Yuri Ebizuka¹⁾, 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

[Purpose] Maternal exposure to imidacloprid (IMI), a neonicotinoid insecticide, permanently disrupts hippocampal neurogenesis in rats. This study investigated the chemopreventive effect of α -glycosyl isoquercitrin (AGIQ), an antioxidant, on IMI-induced disruptive neurogenesis.

[Methods] On GD 6, IMI at 750 ppm in diet was given to dams until weaning on PND 21. Dams were co-administrated with 0.3% AGIQ in drinking water until weaning, and then, their offspring were administered AGIQ similarly until adulthood on PND 77.

[Results] On weaning, IMI decreased the numbers of DCX+ cells and PCNA+ proliferating cells in the neurogenic niche, c-FOS+ or COX2+ granule cells, and increased the number of CD68+ microglia but decreased the numbers of CD163+ microglia and RELN+ interneurons in the DG hilus and upregulated Nos2. In contrast, AGIQ ameliorated the immunoreactive cellular numbers, increased the numbers of GFAP+ or TBR2+ neurogenic cells, upregulated Ntrk2, and increased the alternation rate in Y-maze test. In adulthood, IMI increased MDA level but decreased TNF- α level in the hippocampus and caused hyperactivity in open field test. However, AGIQ inversely increased the hippocampal GSH/GSSG ratio.

[Discussion] On weaning, AGIQ alleviated IMI-induced neuroinflammation and disruptive neurogenesis by promoting proliferation and differentiation of neural stem and progenitor cells through enhancing Bdnf/TrkB and reelin signaling, resulting in improvement of short memory.

P-04*

Pathological observation of human iPSC-derived dopamine neurons transplanted into the striatum of NOG mice

○Kai Zhang, Mu Du, Hongnian Guo, Hui Guo, Rui Zhang, Jinnan Xi, Rongzhen Zhao, Xueling Yu, Wei Qi, Yasuhiko Hirouchi, Zheng Li

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

[Background] Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder associated with loss of dopaminergic (DA) neurons in the brain. One strategy for treating PD is transplantation of DA neuroblasts. In this study, we observed pathological changes at different periods after injection of human iPSC-derived DA progenitor cells into the striatum of NOG mice.

[Methods] NOG mice were fixed by brain stereotaxic and injected with human-derived DA progenitor cells (hiDPCs) or uninduced human-pluripotent stem cells (hPSCs) in the striatum with microinjection pump. Animals given with hPSCs were euthanized on Day 79, and animals given with hiDPCs were euthanized on Day 30, Day 90, Day 180, respectively, and underwent histopathological examination of the systemic organs to observe the survival and distribution of hiDPCs at different stages.

[Results] Animals given with hPSCs showed teratomas in brain. Animals given with hiDPCs showed no abnormal structure formation, hiDPCs and new neurons were present in the striatum, needle track and surrounding cortex and meninges of brain, and hiDPCs were not observed in other tissues. Only transplanted stem cells were observed on the Day 30, new neurons began to be present on the Day 90, and incompletely differentiated stem cells still existed on the Day 180.

[Conclusion] With time, hiDPCs gradually transform into neurons, but by 6 months, undifferentiated cells still exist, indicating that hiDPCs can persist for a long time in brain of NOG mice.

P-05*

Effect of diphenylarsinic acid on hippocampal neurogenesis in SD rats

○Guiyu Qiu¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Masaki Fujioka¹⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Anna Kakehashi¹⁾, Tomoki Yamamoto¹⁾, Ikue Noura¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Runjie Guo²⁾, 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] This study aimed to assess the influence of diphenylarsinic acid (DPAA) on hippocampal neurogenesis following developmental exposure in Sprague-Dawley (SD) rats.

[Materials and Methods] Pregnant SD rats were administered DPAA at doses of 0, 5, and 20 ppm in their drinking water from gestational day 6 (GD6) through postnatal day 21 (PND21). On PND1, surplus offspring were randomly culled to maintain a standardized litter size of 4 male and 4 female pups per litter. Subsequently, the offspring were euthanized on PND22 and PND70 for neuropathological evaluation and microarray analysis.

[Results] Neurobehavioral assessments revealed no discernible differences among the experimental groups. Likewise, histopathological examinations of the hippocampus did not reveal any significant alterations between the DPAA-treated and control groups. However, microarray analyses of the hippocampus in PND21 offspring from the 20 ppm DPAA group indicated that 183 genes in males and 283 genes in females displayed differential expression compared to the control group.

[Conclusion] These findings suggest that developmental exposure to DPAA can induce alterations in gene expression within the hippocampus. However, the biological implications of these gene expression changes require further investigation.

P-06*

クプリゾン混合ペレット誘発性脱髄モデルの経時的病態解析

○杉山 淳一^{1,2)}, 田中 英樹¹⁾, 吉田 翔太¹⁾, 鈴木 崇将¹⁾, 一ツ町 裕子¹⁾, 桑村 充²⁾, 鈴木 智¹⁾

¹⁾大鵬薬品工業株式会社 前臨床基礎研究所、²⁾大阪公立大学 獣医病理学研究室

【背景】クプリゾン(以下CPZ)は銅のキレーターであり、5-6週間前後の期間、0.2-0.3%の濃度で粉末飼料に混ぜてマウスに投与をすることで、脱髄疾患モデルを作製することができる。しかしながら、作業へのCPZ粉塵の曝露という危険性から、粉末混餌投与の実験ハードルは高い。近年、CPZをペレットに混合してモデルを作出する報告があるが、病態報告は断片的なものが多く、当該モデルを活用するには基礎情報が乏しい。そこで、本モデルの更なるデータ収集を目的にタイムコース試験を実施した。

【材料・方法】8週齢のC57BL/6NCrlマウスに0.2% CPZ混合ペレットを3、5及び6週間投与し、CPZ誘発性脱髄モデルマウスを作出した。マウスは麻酔下で灌流固定後、大脳及び小脳のFFPE切片を作製し、HE染色、KB染色及び各種IHCを行い、病理検査に供した。

【結果】CPZペレット3週投与モデルで脳梁膨大部に広範なKB染色の染色性の低下が認められ、ミクログリアの浸潤が顕著であった。5週投与モデルでも同様に脳梁膨大部のKB染色の低下及びミクログリアの浸潤を認めたが、その程度は3週投与モデルに比して軽度であり、6週投与モデルではさらに軽度になった。髄鞘マーカーであるMBPのIHCでは、各タイムコースの脳梁領域の染色性低下はKB染色に比べ軽度であり、同様に髄鞘マーカーであるPLPのIHCにおいては、6週投与モデルで染色性の低下をほぼ認めなかった。

【まとめ】CPZ混合ペレットにより作出された脱髄病変は、粉末混餌投与して作出した脱髄病変とは異なる病態推移を取ると考えられた。現在作製中の1及び2週のポイントで採材した材料も含め、より詳細な当該モデルの経時的变化を追加検討中である。

P-07

甲状腺ホルモンかく乱作用のスクリーニング試験における Heterotopia 検索の有用性検討：投与期間と検査時期の適正検証

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

【背景・目的】近年、甲状腺ホルモン(TH)攪乱を来す化学物質で発達神経毒性(DNT)が懸念されているが、確定試験である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・児ラットの血中TH濃度比較試験Comparative Thyroid Assay (CTA)に、児の脳中TH濃度測定やTH低下で誘発される異所性神経細胞巣Heterotopia (Ht)の検索を加えた上、動物数を減じた改良型CTAの有用性検証に取り組んでいる。今回、Ht検索に関し、CTAの投与期間(妊娠6日-哺育21日)や観察時期(生後21日)の妥当性を調べた。

【材料・方法】妊娠SDラット(10匹/群)に6-propylthiouracil (PTU)を0、1、3、10 ppmで、実験1：妊娠19日-哺育2日(Ht形成臨界期)、実験2：妊娠19日-哺育21日(臨界期以降CTAの投与終了まで)の期間混餌投与し、生後14、21、35日齢児の脳のHtを評価した(ステップ切片)。

【結果・考察】実験1では21日齢でTH変動はもはや無かったが、10 ppmでHt形成の程度・頻度が有意に増加し、3 ppmでも増加傾向が見られた。実験2では10 ppmで顕著なTH低下とHt形成の有意な増加が21日齢で見られ、先に実施したCTAを再現した。3 ppmでも軽度なTH低下とHt増加傾向が見られた。生後14、35日齢もHt発現は概ね同じであった。以上より、投与期間にHt形成臨界期を含むCTAでは生後21日齢でHtと脳中TH濃度を検索することで軽度なTH攪乱も検出可能であることが示唆され、改良型CTAは児の脳中TH影響を把握するDNTスクリーニング系として有用であると考えられた。

P-08*

クプリゾン誘発性慢性脱髄モデルにおける脳の病理組織学的変化と運動及び認知機能の関係

○大澤 智美¹⁾、増子 寿弥²⁾、堀江 恭平²⁾、齋藤 博³⁾

¹⁾帝人ファーマ(株)生物医学総合研究所 動態・安全性研究部、²⁾帝人ファーマ(株)生物医学総合研究所 薬理研究部、

³⁾帝人ファーマ(株)生物医学総合研究所 創薬化学研究所

【背景】中枢神経系の脱髄モデルとして銅のキレート剤であるクプリゾンの混餌投与による脱髄モデルが知られている。クプリゾン投与による脱髄と運動機能障害の関連性は報告されているが、認知機能障害との関連については報告が少ない。本研究では、慢性クプリゾン混餌投与による脳における脱髄と運動機能及び認知機能の関係を検討した。

【材料と方法】マウス(C57BL/6、8週齢、雄)に、0.2%クプリゾン飼料を22週間混餌投与し、その後通常食に切り替え12週間休薬した。Beam testを投与18週、20週、22週、休薬6週、12週、新奇物体認知試験を投与22週、休薬6週、12週、Y字迷路試験を休薬6週に実施した。また、剖検を投与22週、休薬12週に実施し、脳を常法に従いHematoxylin & Eosin染色及びKlüver-Barrera染色を実施し、病理組織学的検査に供した。

【結果と考察】Beam testでは、投与18週、20週、22週でスリッパ回数が増加し、休薬により回復した。新奇物体認知試験では、投与22週で認知機能が有意に低下し、休薬12週まで認知機能低下が持続した。病理組織学的検査では、投与後22週の時点では線条体、脳梁、視床の脱髄が重度であり、協調運動への影響が考えられた。また、帯状回、ブローカの対角帯垂直脚、乳頭体視床路の脱髄も認められたことから、これらの部位の脱髄が認知機能低下に関連している可能性が考えられた。休薬12週では線条体、脳梁、帯状回、外包の脱髄は回復傾向がみられたことから、運動機能の回復に関係していると考えられた。一方で、休薬12週で視床の鉄質沈着がいくつかの個体で認められ、ブローカの対角帯垂直脚や乳頭体視床路の脱髄は回復していない個体も多くみられたことから、これらの部位の脱髄が認知機能低下の持続に関連する可能性が考えられた。

P-09

病理組織学は、ウシ角膜を用いる混濁度および透過性（BCOP）試験法に詳細な毒性情報を付与する

○安彦 由喜恵

株式会社化合物安全性研究所

【背景および目的】BCOP試験法は、IVIS (*in vitro* 刺激性スコア) により眼刺激性を予測するために実施されるが、 $3 < \text{IVIS} \leq 5$ となった物質は「予測できない」と判定される (OECD TG437)。これらの「予測できない」と判定された物質の眼刺激性を予測するため、我々は、IVISと病理組織検査を組み合わせたUN GHS予測モデルの構築を試みている。病理組織検査を併用するにあたり、重要なのは「角膜の回復の指標となる所見」である。今回、我々は角膜上皮で得られた知見を紹介する。

【材料と方法】UN GHS分類が判明している64物質（液体および固体）をウシ角膜に適用し、IVIS測定後、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色標本作製した。2名のパソロジストが盲検で病理組織検査を行った。また、ウシ角膜上皮における経時変化の病理組織検査を行い、前述の64物質を適用した角膜で得られた結果と比較検討した。

【結果】64物質を適用した角膜には、のべ17の病理組織所見が認められた。その内訳は、組織または細胞の構造に関する所見が3、細胞質の形態に関する所見が7、細胞核の形態に関する所見が5、細胞外の所見が2であった。所見の発生頻度は、「核染色質の異常凝集」が83.3%と最も高かった。また、角膜の経時変化では、前述の17の所見のうち、「核染色質の異常凝集」、「核濃縮」といった核変化が認められた。

【結論】病理組織学的検索から「核染色質の異常凝縮」は、角膜上皮細胞のストレスに対する鋭敏な指標になり得ると推測した。

P-10

Deep learning-based image analysis model for evaluation of CNS toxicity in rats

正田 俊之¹⁾、○島崎 大志¹⁾、牟田 恭亮¹⁾、山田 直人¹⁾、Garg Rohit²⁾、Mohanty Amogh²⁾、Samanta Pranab²⁾、Thomas Tijo²⁾、安井 雄三¹⁾¹⁾日本たばこ産業 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】深層学習を利用した病理画像解析アルゴリズムを用いて、ラット脳の7断面(STP position paper 準拠)における中枢神経毒性の病理組織学的所見を学習させ、脳断面毎に得られた所見の検出精度について評価した。

【材料と方法】6週齢の雄性SDラットに中枢神経毒性を誘発する化合物を単回または4日間反復投与を実施した後、解剖した。ホルマリン固定した被験物質非処置群及び処置群の脳を7断面で切り出しデジタルガラスライド標本(WSI)まで作製した。各WSIをトレーニングセットとテストセットに振り分け、トレーニングセットのWSIについて典型的な病理組織学的所見群(神経細胞の単細胞壊死及び神経細胞/神経線維の空胞化)をアノテーションしアルゴリズムの学習に用いた。学習後、テストセットを用いて精度の検証を行った。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神経細胞の単細胞壊死及び神経線維の空胞化の検出精度は良好であり、JSTP専門家資格を有する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た。

【結論】本画像解析モデルはラットの脳7断面における中枢神経毒性所見を検出することができた。各断面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。本モデルによる中枢神経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中枢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。

P-11

演題取り下げ

P-12

イソプロテレノール(ISO)誘発ラット心筋損傷における miR-210 の ISH シグナル検索

○田中 英樹、伊東 顕二郎、田中 咲帆、杉山 淳一、吉田 翔太、一ツ町 裕子、鈴木 智

大鵬薬品工業株式会社 前臨床基礎研究所

【背景】 miR-210 はタンパク質をコードしていないにも関わらず、虚血後の血管新生や組織修復に影響するとされ、また、この microRNA は急性虚血時の炎症反応や線維化を調節するとの報告もある。近年、FFPE 組織切片上の標的遺伝子を高感度に検出可能な *in situ* hybridization (ISH) として注目される BaseScope™ により、ISO 誘発性のラット虚血性心筋損傷モデルにおける miR-210 の検出を試みた。

【材料・方法】ラットに ISO を 0.3 mg/kg 頸背部に皮下投与し、投与 6 時間、1、3、7 及び 14 日に心臓を採材した。これらから作製した FFPE 切片にて、病理組織学的検査を行うと共に、ISH (BaseScope™, ACD 社) による miR-210 シグナルを検索した。また、マクロファージや筋線維芽細胞の検出を目的に、CD68、CD163、aSMA 及び collagen I に対する免疫染色も実施し、ISH シグナルを含め、画像解析ソフトを用いて各陽性面積率を算出した。

【結果】病理組織学的に、ISO 投与 6 時間から心尖部心筋層に浮腫、変性／壊死、炎症細胞浸潤が認められ、1 日より筋線維芽細胞が増加し、7 日以降は明らかな線維化への移行が観察された。miR-210 の ISH では、投与 1 日よりマクロファージ／筋線維芽細胞の核にシグナルが認められた。免疫染色では、損傷部への CD68 陽性マクロファージ浸潤が投与 6 時間より認められ、投与 1 日に最も増加した。また投与 1 日では、aSMA 陽性の細胞が出現し始め、連続切片にて CD68 陽性細胞と aSMA 陽性細胞の一致性 (CD68 と aSMA の共発現) が確認された。

【結論】ISH により miR-210 シグナルは ISO 投与 1 日からマクロファージ／筋線維芽細胞に認められた。また同時期に、CD68 陽性マクロファージは、損傷部の癒着化に関与する aSMA 陽性の筋線維芽細胞の表現型を示し得ると考えられ、miR-210 の組織修復への関与が示唆された。

P-13*

AAV 遺伝子治療製品による目的タンパク質の過剰産生はマウス心筋細胞において小胞体ストレス応答及び細胞変性を誘導する

○安野 恭平¹⁾、渡邊 諒¹⁾、石田 留美子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

【背景】 AAV ベクターを用いた遺伝子治療製品では免疫反応に起因する毒性が知られているが、その他の毒性メカニズムは報告が少ない。今回、AAV 治療製品による目的タンパク質の過剰発現に起因した心毒性について紹介する。

【材料と方法】 AAV 遺伝子治療製品である Compound A の 2.6×10^{13} vg/kg を 4 週齢の雄性 C57BL/6J マウスに単回静脈内投与し、投与 24 時間、7 日、及び 14 日後に解剖して病理学的検査及び遺伝子発現解析により心臓の詳細な解析を行った。

【結果】 投与 14 日後の病理組織学的検査で投与群に心筋細胞の変性及び間質の線維化がみられ、免疫組織学的染色では心筋細胞の多くが GRP78 に陽性、一部が CHOP 及び PERK に陽性を示した。HE 標本では所見のなかった投与 7 日後でも、一部の心筋細胞が GRP78 及び CHOP に陽性を示した。超微形態学的観察では、投与 7 日後の心筋細胞で滑面小胞体の増加及びサイトゾル領域の軽度の拡張がみられ、投与 14 日後ではゴルジ体の増加及び肥大も観察された。心臓中の目的タンパク質濃度は投与 7 日後から増加した。遺伝子発現解析では投与 7 日後より *Xbp1*、*Ddit3*、*Atf4* などの小胞体ストレス関連遺伝子の発現上昇がみられ、PERK 経路の活性化が示唆された。

【結論】 Compound A の投与により惹起された心毒性は、小胞体ストレス応答を伴う過剰な目的タンパク質の産生に起因する細胞傷害と考えられた。AAV 遺伝子治療製品では、小胞体ストレスが関与する毒性にも注意する必要があると考えられた。

P-14

演題取り下げ

P-15

演題取り下げ

P-16*

高齢 RccHan:WIST ラットにおける胃腫瘍の病理学的検討

○馬場 雄大、本郷 直子、岡田 亜季子、池田 瑛人、永池 美香、乾 公正

石原産業株式会社 中央研究所

RccHan:WIST ラットの胃粘膜にカリフラワー状の多結節性腫瘍を経験した。本症例は発がん性試験の雄動物最終計画殺例で、110週齢時に最終解剖に供せられた。飼育期間中、一般状態に異常は認められなかった。剖検時、白色カリフラワー状の多結節性腫瘍が胃内腔を占め、回腸には暗赤色内容物を認めた。血液学的検査では、好中球、単球、好酸球、有核赤血球の増加を認めた。病理組織学的検査において、肉眼的病変部は前胃粘膜に主座し、内腔に向かって乳頭状に突出していた。粘膜固有層には類円形から紡錘形の核を有す、異型性を伴う間葉系細胞が増殖し、出血ならびに好中球や好酸球の浸潤も伴っていた。一部の増殖細胞は細胞質内に好酸性物質あるいは空胞を認めた。乳頭状病変部の粘膜は主に角化亢進を伴う重層扁平上皮に被覆されるものの、一部にはびらんや基底細胞の過形成も認められた。さらに、増殖組織が粘膜筋板を越え粘膜下織に浸潤していた。免疫染色の結果、増殖細胞は Vimentin 陽性を示し、一部は α -SMA に細胞質、S-100 に核が陽性を呈したが、CD34 には陰性であった。本病変の鑑別診断として、平滑筋肉腫、GIST、あるいは肉芽腫性炎が挙げられる。細胞マーカーによる追加検討を加え報告する。

P-17

Histology of juvenile cynomolgus monkeys: Pancreas

○ Junko Fujishima, Yusei Miyazaki, Goki Tsujimoto, Hiroko Kokoshima, Michihiro Yonezawa, Hosei Kusumoto, Jotaro Hayasaki, Kinji Kobayashi, Akihiro Arima

Drug Safety Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

[Introduction] Histopathological examination of juvenile cynomolgus monkeys is performed during pediatric drug development and in reproductive and developmental toxicity studies. However, there are few reports on the normal histology of individual organs and tissues. Therefore, a histological characterization of the pancreas in juvenile cynomolgus monkeys were analyzed.

[Materials and Methods] The pancreases of 4 untreated cynomolgus monkeys per age group (3 months, 6 months, and 2 to 3 years) were fixed in formalin, prepared HE-stained and immunohistochemical specimens. The percentages of acini, A-cells, B-cells, and D-cells were measured immunohistochemically to compare juvenile and young adult (2 to 3 years age) animals.

[Results] Microscopically in juveniles, there were fewer acinar areas than in young adults, and islets were clearly noticeable. In juveniles, islet cells or islets were often observed in the periductal connective tissue. In immunohistochemical image analysis, statistically significant high percentages of B-cell and D-cell areas and a statistically significant low percentage of acinar areas were noted in the 3-month-old animals compared with the young adults.

[Conclusion] In juvenile monkeys, islet cells other than A-cells were predominant compared with young adults. These results are consistent with a previous report describing in humans a decrease in the islet rate with age due to rapid postnatal development of the exocrine acinus in infants.

P-18

Histology of juvenile cynomolgus monkeys: Mandibular glands

○ Hiroko Kokoshima, Junko Fujishima, Yusei Miyazaki, Goki Tsujimoto, Hosei Kusumoto, Kinji Kobayashi, Akihiro Arima

Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

[Introduction] Histopathological examination of juvenile cynomolgus monkeys is performed during pediatric drug development and in reproductive and developmental toxicity studies. However, there are few reports on the normal histology of individual organs and tissues. Therefore, histological changes of the mandibular glands were analyzed in fetuses and juvenile monkeys to provide better reference data for future studies.

[Materials and Methods] The mandibular glands from untreated juvenile monkeys (3 and 6 months of age) and fetuses (gestation day 147) were examined microscopically and compared with those of young adult (YA) monkeys (2 to 4 years old) using HE-stained specimens. The mandibular glands of juvenile monkeys were also examined and compared with those of the YA monkeys using AB-PAS-stained specimens.

[Results] Fetuses: Both acini and ducts were clearly immature. Acinar cells were small and contained less mucin or secretory granules than in YA monkeys. Particularly, secretory granules of serous cells were very few, and discrimination between intercalated ducts and acini was difficult. Juveniles: Acini and ducts developed with growth. Mucin or secretory granules in acinar cells increased over time, but individual differences were observed between animals.

[Conclusion] Morphologic examination showed that the mandibular glands were immature in juvenile animals, and changes over time revealed age-dependent development from the fetal period to 6 months of age.

P-19*

APC 遺伝子の生殖細胞系列変異を有するイヌの小腸腫瘍細胞株の樹立と Wnt/ β -catenin 経路の解析

○塩見 彩来¹⁾、廣田 照了¹⁾、後藤 みなみ¹⁾、米地 若菜¹⁾、吉寄 響子^{1,2)}、村上 麻美^{1,3)}、酒井 洋樹¹⁾、平田 暁大¹⁾

¹⁾ 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、²⁾ 山口大学 共同獣医学部 病態制御学講座 獣医病理学分野、

³⁾ 岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 病態解析・診断学

【背景】イヌにはヒトと類似の腫瘍が発生し、発がんの分子機構にも共通点が多いことから、イヌの腫瘍は自然発症モデルとして有用と考えられている。しかし、イヌの腫瘍の細胞株は種類、数ともに限られており、遺伝子異常が明らかにされていない細胞株も多い。我々は、APC 遺伝子の生殖細胞系列変異 (c.[462_463delinsTT]) を原因とし、消化管腫瘍の発生を特徴とするヒトの家族性大腸腺腫症に類似するイヌの新たな遺伝性疾患 (遺伝性消化管ポリポース) を同定した。

【目的】遺伝性消化管ポリポースの罹患犬の消化管腫瘍の細胞株を樹立し、細胞株における Wnt/ β -catenin 経路の異常を明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】遺伝性消化管ポリポースの罹患犬の剖検時に小腸腺癌の肝臓、肺、リンパ節転移巣を採取し、継代培養して3種類の細胞株を樹立した。各細胞株からDNAを抽出し、PCRダイレクトシーケンス法により APC 遺伝子の生殖細胞系列変異および体細胞変異を解析した。さらに、アレル特異的なプローブを用いたデジタルPCRにより野生型アレルの LOH の有無を解析した。また、 β -catenin の免疫蛍光細胞染色を実施した。

【結果】各転移巣から3種類の細胞株が樹立された。APC 遺伝子の解析では、全ての細胞株において、ヘテロ接合型の生殖細胞系列変異 (c.[462_463delinsTT]) に加えて、同一のフレームシフト変異 (c.[509_512delATAG]) が認められ、原発腫瘍は体細胞変異が加わることによって発生したことが示唆された。APC 遺伝子の LOH は認められなかった。さらに、免疫蛍光細胞染色の結果、全ての細胞株において β カテニンの細胞質及び核内への蓄積を認め、機能的な APC 蛋白の喪失が示唆された。

【結論】本研究では、Wnt/ β -catenin 経路の異常により発生したイヌの小腸腫瘍の細胞株を樹立することができた。

P-20*

デキストラン硫酸ナトリウム誘発大腸炎と食餌誘発性 NASH 病態の病態進行に寄与する相互作用

○宇野 絹子¹⁾、畑中 悠里²⁾、煙山 紀子³⁾、中江 大⁴⁾、太田 毅¹⁾、美谷島 克宏^{2,3)}

¹⁾ 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、

²⁾ 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、³⁾ 東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、

⁴⁾ 帝京平成大学 健康医療スポーツ学部 医療スポーツ学科 動物医療コース

様々な疾患において、臓器連関は病態の発症や進行に影響を与える。腸管と肝臓は吸収と代謝を担う主要な臓器であり、それらは門脈血流を介して相互に影響し、生活習慣病をはじめとする多くの疾患の発症と進行に寄与する。腸管バリア機構の破綻は LPS 等の肝臓への流入を引き起こし、肝臓病態を悪化させる要因の1つとなる。本試験はデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性大腸炎モデルマウスにおいて、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 病態を誘発し、腸肝病態に与える影響を探索することを目的とした。試験は6週齢雄性 C57BL/6j マウスを用い、1.25% DSS 水を1週間毎の間歇飲水投与を3週間実施した。食餌はコリン欠乏メチオニン低減アミノ酸-高脂肪食 (CDAA-HF 食) を与えた。解剖時には、大腸及び肝臓を採取し、遺伝子発現解析及び病理組織学的解析を実施した。DSS 投与群の大腸において、炎症関連遺伝子発現の上昇及び病理組織学的な炎症が観察され、大腸炎の誘発が確認された。さらに、同群の肝臓においても炎症関連遺伝子発現が上昇傾向を示し、大腸炎の波及が示唆された。CDAA-HF 食給餌群の肝臓において、炎症・線維化関連遺伝子発現の上昇、及び病理組織学的な肝細胞の脂肪化並びに炎症が観察され、NASH 病態の惹起が確認された。併用群では、肝臓において TLR4 を含む一部の炎症関連遺伝子発現が増強し、病理組織学的に CXCL16 陽性細胞が増加した。さらに、線維化関連遺伝子の発現増強傾向を呈した。腸管においては IL6 の遺伝子発現が増強し、病理組織学的に杯細胞と陰窩の拡張が観察された。DSS 投与によって惹起された大腸炎と、CDAA-HF 食給餌によって惹起された NASH 病態は相互に作用し、病態を増悪したものと考えられた。

P-21

カニクイザルthioacetamide誘発肝線維化モデルにおける線維成分の推移

○高橋 美和¹⁾、小野 美穂子¹⁾、梶川 悟¹⁾、見島 光²⁾、坪田 健次郎¹⁾¹⁾ アステラス製薬（株） 開発研究、²⁾ Astellas Gene Therapies, Inc.

【背景】近年、肝炎治療法の進歩から肝線維症は可逆的であることが認識されているが、進行した症例では依然として回復は難しい。線維化の過程では種々の細胞外基質のリモデリングが起こるが、硬化に関わるI型コラーゲンの沈着に加え、後期に増加する弾性線維が不可逆性の一因として考えられている。肝線維症治療薬の開発には、動物の肝線維化モデルが利用されているが、よりヒトの線維化を模倣したモデルが求められている。

【目的】カニクイザル肝線維化モデルにおいて、線維化スコアと膠原線維および弾性線維の経時的変化を明らかにし、線維化の進行および成熟度について考察した。

【材料と方法】カニクイザルにthioacetamide（TAA）を週2回（試験1）、あるいは2週に1回（試験2）皮下投与した。試験1では投与8週、16週および休薬12週、試験2では投与10週、20週および休薬12週に肝生検を実施した。マッソントリクローム染色でIshak fibrosis scoreを参考に線維化を評価した。また、Collagen（Col）I、III、IVの免疫染色およびエラスチカワンギーソン（EVG）染色を実施した。

【結果】TAA投与8週から線維化が認められ、投与期間中には一部の個体において線維性の架橋形成がみられた。休薬により線維化の程度は減弱する傾向がみられた。線維化領域では、投与期間初期にはCol IVの増加が優位であり、20週以降にはCol Iが主体となった。Col IIIについては経時的な変化はみられなかった。いずれの時点においてもEVG染色では弾性線維の形成はごくわずかであった。

【結論】本モデルの主な線維成分は初期にはCol IVが主体で、後期にCol Iに推移し、弾性線維の関与は認められなかった。

P-22*

Diphenylarsinic acid induced transplacental liver carcinogenesis via epigenetic changes in F1 mice

○Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Shugo Suzuki¹⁾, Yuji Oishi¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Kana Shibano¹⁾, 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 revealed that exposure to organic arsenic dimethylarsinic acid during prenatal stages leads to lung and liver carcinogenesis in male F1 mice, with specific histone modifications linked to lung tumors.

[Aim] We investigated the carcinogenic effects of prenatal exposure to another arsenic compound, diphenylarsinic acid (DPAA), focusing on its role in hepatocarcinogenesis.

[Materials and Methods] A Total of 481 male offspring were exposed prenatally to DPAA at doses of 0, 6.25, 12.5, and 25 ppm in drinking water provided to pregnant CD1 mice, tracking them for 84 weeks. Additionally, 6-week-old male F1 mice with prenatal DPAA exposure were assessed to delve deeper into the hepatocarcinogenesis mechanism.

[Results] Reduced Representation Bisulfite Sequencing (RRBS) identified Phosphomevalonic acid phosphate kinase (Pmvk) as a gene with altered DNA methylation in 6-week-old mice's livers exposed to DPAA. Pmvk methylation decreased notably at 6 and 84 weeks among DPAA-exposed subjects. Also, quantitative PCR showed reduced Pmvk expression in the livers of 84-week-old and 6-week-old mice exposed to DPAA.

[Conclusion] Our findings hint that changes in Pmvk expression due to DNA methylation might be pivotal in the hepatocarcinogenesis of DPAA-exposed offspring. Remarkably, the methylation changes induced by DPAA persist from fetal stages to adulthood.

P-23

結晶子径が異なる二酸化チタン粒子のラットを用いた90日間反復経口投与による毒性影響とチタン蓄積の検討

○赤木 純一、水田 保子、畝山 瑞穂、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懸念されていることから、我々は結晶子径6 nmのアナターゼ型二酸化チタン(TiO_2) ナノ粒子(二次粒子のメジアン径約200 nm)のラットを用いた90日間反復経口投与試験を実施した。その結果、投与に伴う有害影響は見られなかったが、凝集した TiO_2 粒子の沈着が小腸パイエル板に認められたことから、経口摂取された TiO_2 が消化管から生体内に取り込まれることが示唆された。

【目的】結晶子径の異なる TiO_2 粒子の生体内への取り込みと毒性影響を検討し、粒子径による生体影響の違いを明らかにすることを目的とした。

【方法】結晶子径の異なる3種類のアナターゼ型 TiO_2 (6 nm、30 nm、および180 nm)を0.2%リン酸水素二ナトリウムに懸濁して、6週齢の雄性F344/DuCrIjラットに1,000 mg/kg 体重/日の用量で90日間反復経口投与した。

【結果】 TiO_2 ナノ粒子は凝集性が極めて高いため、動的光散乱法により測定した投与液中の二次粒子径の大きさは結晶子径とは逆の順であった。投与期間中全ての群で死亡はみられず、血液学的、血清生化学的及び病理組織学的に有意な毒性変化は見られなかった。病理組織学的検査ではいずれの粒子径でもパイエル板に TiO_2 凝集体の沈着が見られた。主要臓器中のチタン濃度測定では、腎臓および脾臓ではいずれの群でも有意な変化は見られず、180 nm投与群の肝臓で有意な高値が見られたが、対照群とのチタン濃度の差はわずかに75.9 ng Ti/g 肝臓であった。

【結論】二次粒子径が小さい TiO_2 は肝臓へ取り込まれやすい可能性が示唆されたが、いずれの結晶子径の TiO_2 についても毒性影響は見られなかった。

P-24*

西洋食負荷が肥満2型糖尿病モデルSDT fatty ラットの肝臓に及ぼす病理組織学的影響

○小竹 立珠¹⁾、宇野 絹子¹⁾、杉本 実紀¹⁾、笹瀬 智彦¹⁾、鳥庭 靖文²⁾、山田 宜永²⁾、太田 毅¹⁾¹⁾ 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、²⁾ 新潟大学大学院 自然科学研究科

【背景】非アルコール性脂肪肝疾患/脂肪肝炎(NAFLD/NASH)は世界的に有病率が増加している慢性肝疾患である。病因は多因子的であり、ヒト病態を正確に模倣するモデルが存在しないことが薬剤の開発及び評価を行ううえで課題となっている。今回は肥満・2型糖尿病・脂肪毒性を背景とする肝臓の病態進行について解析を行い、SDT fatty ラットのNAFLD/NASH病態モデルとしての有用性を検討した。

【目的】肥満2型糖尿病モデルラットであるSDT fatty ラットに高コレステロール食あるいは高脂肪/高ショ糖/高コレステロール食を負荷し、肝臓における食餌の影響を解析した。

【材料・方法】4週齢の雌性SDラット(正常対照動物)及びSDT fatty ラット(肥満2型糖尿病モデル動物)に標準食:CRF-1もしくは高コレステロール食:CRF-1+2% cho、高脂肪/高ショ糖/高コレステロール食:HFSCを給餌し、水を自由摂取させた。以上の計6群を20週間飼育し、各週の体重、摂餌量及び飲水量を測定した。飼育終了後に、剖検及び臓器重量測定を行い、血液並びに肝臓を採取して血液生化学検査、肝臓の病理組織学的解析に供した。

【結果】病理組織学的解析の結果、SDT fatty ラットでは顕著な線維化がみられ、架橋が観察された。CRF-1群に比べ、CRF-1+2% cho群及びHFSC群では架橋が門脈間でより多く見られる傾向にあった。この結果は、CRF-1+2% cho群及びHFSC群では血清オステオポンチンが上昇する傾向と一致した。

【考察】SDT fatty ラットにおいて高コレステロール負荷あるいはHFSC負荷により線維化の増悪が観察され、食餌がNAFLD/NASH病態進行に影響を及ぼすことを確認できた。食餌負荷を行うことにより、SDT fatty ラットはNAFLD/NASH病態の中でも肝線維化のモデルとして利用できる可能性がある。

P-25*

チオアセトアミド誘発GSTp陽性肝細胞巢におけるNrf2系活性化機構の解析

○伊藤 ゆり¹⁾、井澤 武史¹⁾、濱田 菜々子¹⁾、田中 美有¹⁾、田口 恵子^{2,3)}、山本 雅之³⁾、桑村 充¹⁾¹⁾ 大阪公立大学 獣医病理学教室、²⁾ 東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 食糧化学研究室、³⁾ 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 分子医化学分野

【背景・目的】胎盤型グルタチオン転移酵素(GSTp)はラットの肝前がん病変マーカーとして広く用いられる。GSTpは転写因子Nrf2の標的分子の一つであり、ジエチルニトロソアミンモデルなどではGSTp陽性巢にNrf2活性化が示される。当教室の先行研究により、チオアセトアミド(TAA)誘発ラット肝硬変モデルのGSTp陽性偽小葉にNrf2標的分子(G6PD、NQO1)の共発現がみられ、Nrf2欠失によりGSTp発現が消失した。このことから、GSTp陽性巢はNrf2系により形成されと考えられるが、その機序は不明である。本研究では、TAA誘発肝前がん病巣におけるKeap1-Nrf2系の変化を解析した。

【材料・方法】6週齢のF344雄ラットにTAA(100 mg/kg, i.p.)を週2回20週間投与後、肝病変部の連続切片を作製してNrf2とその機能制御分子(Keap1、MafG、p62、リン酸化p62、LC3B)の免疫染色を実施した。また、GSTp陽性巢と陰性巢をレーザーマイクロダイセクション法で単離してゲノムDNAを抽出し、Nrf2とKeap1の各エクソン領域のシーケンス解析を実施した。

【結果・まとめ】TAA誘発GSTp陽性肝細胞巢では、Nrf2の核蓄積、核内MafG蛋白の増加、p62およびLC3Bの細胞質内陽性顆粒の増加がみられ、一部の肝細胞の細胞質内にリン酸化p62 (Ser349)陽性顆粒が認められた。GSTp陽性巢にはKeap1の明らかな発現変化はみられなかった。予備的に解析した数カ所のGSTp陽性巢において、Keap1結合領域をコードするNrf2のエクソン2に遺伝子変異は認められなかった。以上より、TAA誘発GSTp陽性前がん病巣ではNrf2系が特異的に活性化し、少なくともその一部にp62リン酸化を介した選択的オートファジーが関わる可能性が示された。現在、サンプル数を増やしてシーケンス解析を進めており、GSTp陽性巢のKeap1-Nrf2系活性化機構をさらに調べる予定である。

P-26*

アルデヒド脱水素酵素2型遺伝子多型によるアリルアルコール誘発肝毒性の増悪機序の解析

○高見 優生¹⁾、中村 純²⁾、田中 美有¹⁾、桑村 充¹⁾、岡田 利也²⁾、井澤 武史¹⁾¹⁾ 大阪公立大学 獣医病理学教室、²⁾ 大阪公立大学 実験動物学教室

【背景と目的】アルデヒド脱水素酵素2型(ALDH2)は生体内でアルデヒドの解毒を担う。日本人の約4割が保有するALDH2遺伝子の一塩基多型ALDH2*2 (E487K)では、野生型アレルと比較してALDH2酵素活性が著しく低下する。本研究ではヒトALDH2*2と同じアミノ酸置換を有するノックインマウス(*mAlldh2**2マウス)を用いて、代謝物にアルデヒドを生じるアリルアルコール(AA)の毒性感受性の変化について、ALDH2の基質である内因性アルデヒドの関与に着目して解析した。

【材料と方法】*mAlldh2**2および野生型C57BL/6NJclマウスにAA(75 mg/kg IP)を単回投与後10、30、60、120分、24時間に採材し、病理組織評価、血中および肝組織中の反応性アルデヒド測定、肝組織中のグルタチオン(抗酸化物質)の測定、アルデヒド付加体およびDNA傷害マーカー(γ H2AX)の免疫染色を行った。

【結果】AA投与24時間後に、肝細胞の空胞変性および壊死が小葉辺縁性から塊状にみられ、その程度は野生型と比較し*mAlldh2**2マウスで顕著であった。野生型マウスでは投与後10分をピークにAA代謝物のアクロレインの血中・肝組織中濃度が一過性に増加し、肝組織中ではグルタチオン量の減少を伴って内因性アルデヒドのマロンジアルデヒドやホルムアルデヒドの濃度も増加した。*mAlldh2**2マウスではアクロレインの解毒代謝が遅延し、肝臓の変性・壊死領域では γ H2AX陽性肝細胞の増加、アクロレインおよびマロンジアルデヒドの付加体の蓄積が認められた。

【結論】*mAlldh2**2マウスではAAの肝毒性が顕著に増悪され、その機序としてAA代謝物のアクロレインの解毒遅延や内因性アルデヒドの蓄積が考えられる。現在、増悪機序をさらに追究するためアルデヒド付加体の細胞内分布や過酸化脂質の蓄積に起因するフェロトーシス経路の解析を進めている。

P-27*

Histopathological observation of GLP-1/GIP receptor agonist in Cynomolgus monkeys

○ Mu Du¹⁾, Yanan He²⁾, Beibei Wang²⁾, Jun Yin²⁾, Rui Zhang¹⁾, Hui Guo¹⁾, Wenyu Wu³⁾, Yasuhiko Hirouchi¹⁾

¹⁾JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories (Beijing) Co., Ltd., ³⁾Bocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

[Background and Aim] GLP-1/GIP receptor is a regulator to maintain human blood glucose balance. Some lesions were found during evaluation of this drug and reported here.

[Materials and Methods] Forty Cynomolgus monkeys were subcutaneously injected with 0.2, 1, and 5 mg/kg for 4 weeks, and euthanized on D30 and D57. The tissues were performed HE and TUNEL staining.

[Results] No monkeys were found dead. At the terminal on Day 30, test article related findings were cellularity decreased of lymphocyte of thymus at 0.2/1/5 mg/kg, cellularity decreased of lymphocyte in the white pulp of spleen at 5 mg/kg, decreased secretion of pancreatic acinar cells at 5 mg/kg, and increased apoptosis of acinar cells at 1/5 mg/kg. The features of apoptosis were nuclear pyknosis of acinar epithelial, vacuolated cytoplasm, and TUNEL apoptosis detection was consistent with the HE staining results. No inflammation and cell necrosis were observed. After a 4-week recovery, increased apoptosis of acinar cells was partial recovery and complete recovery of other lesions.

[Conclusion] Decreased cellularity of lymphocytes of thymus and spleen, and decreased secretion of pancreatic acinar cells were considered as non-adverse. Pancreatic acinar cell apoptosis, unlike cell necrosis, is an energy-dependent process regulated by genes; minimal acinar cell apoptosis is considered to be a physiological protective mechanism to avoid cell necrosis; therefore, it is considered to be a non-adverse.

P-28

SDラット肝癌形成に対する Bear Bile Powder と Ursodeoxycholic の予防治療作用

○ 金 美蘭¹⁾、賈 貴揚²⁾、董 銳²⁾、倪 元萍²⁾、王 夢茹²⁾

¹⁾ 西南大学 実験動物センター、²⁾ 西南大学 動物医学院

【背景】 Bear Bile Powder (BBP) およびその主要成分である Ursodeoxycholic (UDCA) が肝癌形成や癌細胞に対して弱いながらも抑制作用を有していることが知られている。

【目的】 本実験では 10 mg/kg BBP と 30 mg/kg UDCA の肝癌形成に対する予防治療作用やその作用メカニズムを解析し、比較することを目的とした。

【方法】 6週齢の雄SDラット40匹を4群に分け、3、4群に実験開始から 10 mg/kg BBP または 30 mg/kg UDCA を 25週間経口投与し、第13週目から2、3、4群のラットに 200 mg/kg diethylnitrosamine (DEN) と 80 ppm N-nitrosomorpholine (NMOR) でイニシエーションとプロモーション処置を行った。実験終了後に体重、肝臓重量測定、血液生化学検査、病理組織学検査、肝臓における Ki67、GST-P免疫染色、蛋白発現レベルや網羅的遺伝子発現解析を行った。

【結果】 BBP または UDCA の処置により ALT、AST、ALP、Ki67陽性細胞率及び GST-P陽性細胞巢の面積の有意な減少がみられた。トランスクリプトーム解析において、BBP または UDCA の処理により増加または減少した薬物代謝、DNA修復、細胞増殖およびアポトーシス関連遺伝子の発現レベルは有意に減少または増加した。その他、アポトーシスに関連する *Caspase3* 及び *Caspase9* の mRNA やたんぱく発現レベルも有意に増加した。

【結論】 BBP または UDCA の予防治療はラット肝癌の発生に対して両方とも一定の抑制効果を有し、その作用機序には DNA 修復、細胞増殖抑制、アポトーシスに関連する遺伝子の発現が関与していた。

P-29*

A small interfering RNA (siRNA) against complement C5 mRNA induced liver injury in CD-1 mice

○Hongnian Guo, Mu Du, Kai Zhang, Hui Guo, Wei Qi, Rongzhen Zhao, Xueling Yu, Rui Zhang, Yasuhiko Hirouchi, Zheng Li

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

[Background and Objective] siRNAs and ASOs are the most clinically advanced oligonucleotide-based platforms. A number of GalNAc-siRNAs also referred to as RNAi therapeutics. In nonclinical studies, these molecules share similar safety signals, with histologic findings in the organ of liver, kidney, and lymph nodes. The majority of these changes are nonadverse, partially to completely reversible. [Materials and Methods] Five hundred sixty-six CD-1 mice (283/sex) were allocated into two major groups, groups 1-4 toxicological studies; groups 5-8 for toxicokinetic testing. Animals were treated with PBS and siRNA drugs, respectively. The tissues were fixed and with HE staining.

[Results] Terminal necropsy, Blood cell count showed no abnormality. Blood biochemistry showed significant increase in Tbil, significant decrease in CHO, Cytokine statistics IL-6 significantly increased, Histopathologic findings include inclusion bodies in hepatocyte, central lobular or diffuse hypertrophy in hepatocyte and Kupffer cell pigment deposition in male animals of each dose group. Recovery necropsy, hepatocyte intranuclear inclusion bodies and Kupffer cell pigment deposition were still observed.

[Conclusion] The liver lesions often caused by siRNA drugs in rodents were hepatocyte vacuolization, single cell necrosis, etc., but such lesions were rarely observed in monkey tests. Similarly, the drugs in this experiment did not observe any lesions in the liver of monkeys, so the above liver lesions were only found in CD-1 mice.

P-30

ヒト浸潤性膵管癌の新規バイオマーカー候補の検討及び発がん機序解明

○梯 アンナ、西土井 悠作、Guiyu Qiu、鈴木 周五、藤岡 正喜、Arpamas Vachiraarunwong、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)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。PRDX3は膵管癌の細胞質に良好な染色性を示し、一部の標本中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。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。また、PRDX3が癌細胞から分泌される蛋白であり、膵管癌早期発見のためのマーカーになる可能性が示された。今後PRDX3は分泌されているかどうか検索し、PDACの血液中のバイオマーカーになりうる可能性を確定する予定である。Ingenuity Pathway解析を用いて、伝達パスウェイおよび上流因子解析について検討し、PRDX3の過剰発現に関連してNrf2の活性化が見られた。また、免疫染色解析結果ではP-Nrf2、Foxo3a及びCD44v9とPRDX3の相関性が見られた。以上より、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。また、PRDX3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事が期待された。膵管癌がんには抗酸化作用を示す蛋白質が大事な役割を果たすと考えられた。

P-31

コリン欠乏メチオニン低減高脂肪アミノ酸食によるマウス NASH 合併血管肉腫の病態因子探索

○煙山 紀子¹⁾、前島 朱理¹⁾、佐藤 礼佳¹⁾、中根 牙¹⁾、阿部 有加里¹⁾、前川 竜也¹⁾、中江 大^{1,2)}、美谷島 克宏¹⁾¹⁾ 東京農業大学 応用生物科学部 食品安全健康学科、²⁾ 帝京平成大学 健康医療スポーツ学部 医療スポーツ学科

【目的】本研究では、コリン欠乏メチオニン低減高脂肪アミノ酸食(CDAA-HF-T(-))によるマウスのNASH合併血管肉腫の背景メカニズムに関与するシグナル因子の探索を行った。

【方法】実験は、6週齢のC57BL/6J系雄性マウスに普通食・CDAA-HF-T(-) (脂質45 kcal%；トランス脂肪酸非含有ショートニング、メチオニン0.1%)を63週間投与して肝臓を採取し、病理組織学的に解析すると共に、肝臓の非腫瘍部・血管肉腫部のRNA-Seqを実施した。

【結果および考察】CDAA-HF-T(-)群の肝臓においては、全例で巨大な腫瘍が多発し、肝細胞腺腫・肝細胞癌に加え、血管肉腫を含む肝腫瘍を観察した。RNA-SeqおよびIngenuity Pathways Analysis (IPA) 解析では、血管肉腫部 vs 普通食と血管肉腫部 vs 非腫瘍部の結果から、vascular endothelial growth factor (VEGF)、focal adhesion kinase (FAK) シグナルおよび心血管ペプチドホルモンであるApelinが血管肉腫部特異的に亢進していることが示唆された。ApelinおよびApelin受容体の遺伝子発現は、血管肉腫部において、普通食および非腫瘍部と比較して著明に増加した。一方で、VEGF-AおよびVEGF受容体の遺伝子発現に変化はみられなかった。また血管肉腫部でFAKリン酸化の著明な亢進が観察された。以上のことから、Apelinとその受容体およびFAKによるシグナル系は、血管肉腫発がんメカニズムに関与し、バイオマーカーや、治療・予防の標的となり得る可能性が示唆された。

P-32*

免疫組織化学染色による小核化肝細胞の検出

○笠松 建吾^{1,2)}、石井 雄二¹⁾、山上 洋平^{1,3)}、高須 伸二¹⁾、相馬 明玲¹⁾、小澤 俊介²⁾、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 獣医病理学研究室、³⁾ 東京農工大学 獣医毒性学研究室

【目的】小核は細胞分裂異常や染色体不安定性によって生じる異常な細胞内構造物であり、古くから遺伝毒性の指標として用いられてきた。近年、ラット肝臓小核試験の結果と肝発がん性に高い相関があることが報告されており、化学発がんによる染色体不安定性の寄与が示唆されている。本研究では小核を指標とした化学物質の発がん性評価法の構築を目的として、免疫組織化学染色(IHC)による肝組織切片での小核化細胞の検出を検討した。

【材料と方法】肝臓小核試験陽性のラット肝発がん物質acetamide (AA)、N-nitrosodipropylamine (NNP) 及びquinoline (QUI)を陽性対照物質とした。雄性6週齢のF344ラットにAAを1.25%の濃度で4週間混餌投与、NNPを40 mg/kg体重、QUIを120 mg/kg体重の用量で2週間強制経口投与した。肝臓について抗 γ -H2AX抗体を用いたIHCによる小核化肝細胞の検出と肝臓小核試験を実施し、その結果を比較した。

【結果】抗 γ -H2AX抗体を用いたIHCにより肝細胞に生じた小核を検出することができた。本法で検出した小核化肝細胞の頻度は、肝臓小核試験の結果と高い相関を示した。また、本法ではDNA損傷により生じる肝細胞核のドット状の染色(γ -H2AX foci)に加え、有糸分裂細胞及びアポトーシス細胞の染色体も陽性を呈した。これら陽性所見はいずれも小核化細胞頻度の上昇に伴い増加したが、その傾向は剤により異なった。

【考察】抗 γ -H2AX抗体を用いたIHCは組織切片上での小核検出法として有用であった。また、小核化細胞と同時に検出される γ -H2AX fociや有糸分裂細胞及びアポトーシス細胞は、小核形成機序や発がん機序の類推の一助になると考えられた。現在、陽性対照物質における用量依存性について検討を行っており、それらの結果についても併せて報告する。

P-33*

ラット肝発がん物質の早期検出におけるALDH3A1と γ -H2AX免疫染色の有用性評価

○畠山 瑞穂、豊田 武士、赤木 純一、赤根 弘敏、水田 保子、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】DNA損傷マーカーである γ -H2AXは膀胱および腎臓発がん物質検出における鋭敏な指標であるが、肝発がん物質の単独での検出感度はやや劣る。本研究では、 γ -H2AXを補完する指標としてがん幹細胞マーカーであるALDH3A1に着目し、ラット肝発がん物質の早期検出における有用性を評価した。

【方法】肝発がん物質21種を含む28種の被験物質を28日間投与した雄F344またはSDラットの肝臓を用い、ALDH3A1および γ -H2AXに対する免疫組織化学染色を実施した。

【結果】対照群においてALDH3A1は門脈内皮細胞に陽性を示す一方、肝細胞および胆管はすべて陰性であった。投与群では、肝発がん物質15/21種、非肝発がん物質1/7種の肝細胞にALDH3A1陽性像を認めた。ALDH3A1陰性であった肝発がん物質6種の内3種は γ -H2AX陽性肝細胞数の有意な増加を示し、併用による検出感度・特異度はともに85.7%であった。ALDH3A1発現パターンは散在性～巣状、小葉中心性～びまん性、小管状の3種類に分類され、それぞれ9種・4種・3種が該当した。この内、小管状の陽性像を示した物質は全てペルオキシソーム増殖剤であった。加えて、4種の被験物質で胆管上皮も陽性を示し、この内3種は胆管に対する発がん作用が報告されていた。

【考察】以上の結果から、ラット肝発がん物質の早期検出法として、ALDH3A1と γ -H2AX免疫染色の併用が有用であることが示唆された。さらに、ALDH3A1の発現パターンは、投与物質の発がん機序や標的細胞と関連する可能性が示唆された。加えて、ALDH3A1陽性を示した非肝発がん物質(4-chloro-o-phenyldiamine)は、ラットがん原性試験において統計学的有意差はないものの肝腫瘍を誘発し、潜在的に肝発がん性を持つ可能性がある。今後さらに被験物質を追加し、肝発がん物質早期検出法としての応用を図る。

P-34*

雌SDTラットの膵島についての病理学的解析

○各務 温花¹⁾、前川 竜也²⁾、宇野 絹子^{2,3)}、笹瀬 智彦³⁾、太田 毅³⁾、美谷島 克宏^{1,2)}

¹⁾ 東京農業大学院 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

【目的】非肥満2型糖尿病モデル動物であるSDT (Spontaneously Diabetic Torii) ラットを用いて糖尿病発症前段階における膵島の病態について解析した。

【材料・方法】通常食(CRF-1)を給餌した雌性SDTラットについて、8、16、24、32及び40週齢時に採血、剖検並びに諸臓器の採取を施し、各種の解析を実施した。

【結果】血液生化学検査において血糖値は高値を示さなかったが、血中インスリン濃度は週齢を重ねるごとに著しく増加した。これらの結果より、雌性SDTラットは顕著なインスリン抵抗性を呈する病態モデルであることを確認した。病理組織学的に、24週齢以降で膵島の不整化、大型化及び出血が認められた。膵島の不整化に伴い、グルカゴンの配列不整も認められた。インスリン及びグルカゴン陽性細胞は24週齢または16週齢以降に減少する傾向が認められた。また、24週齢以降から膵島の線維化が観察され、32並びに40週齢では全個体で高頻度に線維化が認められた。さらに線維化に関与するCD44陽性細胞が24並びに32週齢で観察され、32週齢でより多くの陽性細胞が確認されたが40週齢で同細胞は減少していた。

【考察】当研究室の先行研究では、雄SDTラットは糖尿病進行により膵島のグルカゴン陽性細胞の増加傾向を認めていたが、糖尿病発症前の雌では同様の傾向を示さなかった。膵島の線維化の進行にはCD44が関与しているものと考えられた。なお、40週齢ではCD44陽性細胞が減少していたがその時点では膵島の線維化はより顕著な病変となっていた。これらの詳細については現在解析中である。

P-35*

マウス膵炎モデルを用いたプロテオーム解析による膵発癌メカニズムの検討

○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】慢性膵炎患者における膵癌リスクは他のリスク因子と比較して突出して高いため、その機序を解明する事は重要である。慢性膵炎では化生変化の Acinar-Ductal Metaplasia (ADM)や前癌病変の PanIN が散見され、近年の研究から膵癌の起点としての ADM が注目されている。本研究では、マウス膵炎モデルを用いて ADM や PanIN の見られる膵炎由来膵発癌の各段階のマウスを作出し、それぞれの膵組織を用いて whole proteome 解析とリン酸化 proteome 解析を行い膵炎の初期変化について検討した。

【方法】Pdx1-Cre;KrasG12D/+ (KC) マウスと Wild type (Wt) マウスに Caerulein (CL; 50 μ g/kg、8回/日×2日)または生食を腹腔内投与後72時間で屠殺した。一部を組織解析用にホルマリン固定し、多くの部分を凍結保存した。凍結検体から whole タンパクと TiO₂で濃縮したリン酸化タンパクを抽出して LC-MS/MS で解析を行った。

【結果】相対膵重量は Wt 群に対して KC、KC+CL 群で有意に増加していた。Wt 群では正常膵組織が、Wt+CL 群では全例に ADM が、KC、KC+CL 群では全例に ADM、PanIN が観察され、KC+CL 群では病変がより広範囲に見られた。Whole proteome 解析の結果、CL 投与や Kras 変異によって膵炎関連タンパク (Reg, Clu) や細胞骨格タンパク (Krt8、18、19、20) 発現が上昇し、実際の組織においても Clu、Krt8/18 発現は ADM や PanIN で上昇していた。リン酸化 proteome においても細胞骨格タンパク (Krt8、18、19) のリン酸化を伴っていた。現在 CL 投与や Kras 変異によって上昇するリン酸化タンパク群のリン酸化部位から kinase を予測し、より上流について詳細な検討をしている。

【結語】マウス膵炎モデルを用いたプロテオーム解析により、膵炎で発現変動するタンパク群が明らかとなり、現在、発癌に至るメカニズムについて検討している。

P-36

非アルコール性脂肪肝炎および肝線維化に対する lactoferrin の抑制効果

○内木 綾¹⁾、加藤 寛之¹⁾、小村 理行¹⁾、津田 洋幸^{1,2)}、高橋 智¹⁾¹⁾名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学分野、²⁾名古屋市立大学 津田特任教授研究室

【背景】非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) は、脂肪蓄積と活動性の炎症や肝細胞障害を伴う慢性炎症性疾患で、近年の食生活変化に伴い発生率が増加している。NASH における炎症や線維化は、肝硬変や肝癌へ進展する危険性が指摘されている。本研究では、大腸や肝において抗炎症作用が報告されている lactoferrin (LF) による NASH 化学予防効果を検討した。

【目的・方法】7週齢雄 Connexin 32 ドミナントネガティブトランスジェニックラットに高脂肪食 (HFD) 摂餌と dimethylnitrosamine (DMN) 腹腔内投与により NASH を誘導し、対照群と LF 飲水投与群 (100、500 mg/kg/日) を設け、17週間後に剖検した。肝の組織学的解析と NASH 関連炎症性サイトカイン mRNA およびタンパク質の発現解析を行った。

【結果】HFD と DMN 投与により、Tg ラット肝において脂肪沈着、小葉の炎症、風船状腫大などの NASH の組織学的変化や、架橋を伴う線維化が誘導された。LF 投与によりいずれの病態も用量依存的に減少し、有意に改善した。対照群では炎症性サイトカイン mRNA の高発現を認め、LF 投与群において Tnf α 、Il6、Il1 β 、Il18、Tgf β 、Timp1、Timp2、Col1a1 の有意な発現低下が観察された。また NASH の進展に関わる NF- κ B および JNK シグナル経路のタンパク発現変化を検討した結果、LF によるリン酸化 NF- κ B タンパク発現の減少が確認された。また肝前癌病変 GST-P 陽性病巣の数および面積が HIF 投与により減少する傾向にあった。

【結論】LF は炎症性サイトカイン産生や NF- κ B シグナルの抑制により、NASH や肝線維化に対して抑制的に働くことが明らかとなり、NASH の新規予防法への応用の可能性が示唆された。

P-37

Acetamideのラット肝臓における代謝物と核の形態異常への関与

○石井 雄二¹⁾、山上 洋平^{1,2)}、田原 麻衣子³⁾、河上 強志³⁾、瀧本 憲史^{1,4)}、笠松 建吾^{1,4)}、高須 伸二¹⁾、相馬 明玲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 獣医毒性学研究室、³⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部、⁴⁾ 東京農工大学大学院 獣医病理学研究室

【背景】我々はこれまでにacetamide (AA) がラット肝細胞において誘発する細胞質内封入体(大型小核)が、その肝発がん性に寄与することを明らかにしてきた。さらに、大型小核の形成は二核肝細胞の核の形態異常を経て生じることを報告し、その機序にはAAの代謝物の関与が疑われている。本研究では、AAの発がん機序解明を目的に、大型小核の形成に寄与するAAの代謝物を探索した。

【方法】F344 ラットにAA又は¹⁵N-AAを3,800 mg/kg体重の用量で単回強制経口投与後、4、12及び24時間の肝臓を採取し、LC-Orbitrap MSを用いたメタボロミクス解析を行った。得られたフルスキャンデータをCompound Discoverer 3.0により解析し、AA投与に由来する代謝物を検索した。さらに、AAと検出された代謝物Xについて、AA投与後1、2、4、6、12、24及び48時間のラット肝臓の測定を実施し、病理組織学的変化と比較した。

【結果】AA投与群では、投与後12時間の肝臓において対照群に存在しない分子(代謝物X)を見出した。また、¹⁵N-AA投与群では、同じ保持時間において代謝物Xのm/zが1増加した分子が検出された。AA及び代謝物XはAA投与1時間後から検出され、その量はAAが投与4時間後に、代謝物Xが投与12時間後に最大となり減少した。大型小核の形成に関連する二核肝細胞の核の形態変化は投与6時間後から見られ、その頻度は24時間後で最大となり減少した。

【考察】AA投与群で検出された代謝物Xは、¹⁵N-AA投与群においてm/zが1増加したことから、AA由来の窒素を含む代謝物と考えられた。また、代謝物Xの生成の後に核の形態変化が見られたことから、本代謝物はAAの大型小核の形成に寄与することが示唆された。今後、代謝物Xの単離・精製と構造同定を行い、大型小核形成への関与について検討する。

P-38*

無機ヒ素に曝露したヒト化肝臓マウスにおける尿中および糞中ヒ素の定量的解析及び毒性機序の検討

○芝野 佳奈¹⁾、藤岡 正喜¹⁾、魏 民^{1,2)}、Arpamas Vachiraarunwong²⁾、邱 桂ギョク¹⁾、郭 潤傑²⁾、鈴木 周五¹⁾、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】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。

【目的】そこで本研究では、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。

【材料と方法】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。さらに肝臓からmRNAを抽出し、RNA-seqによる遺伝子発現解析を行った。

【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。網羅的遺伝子発現解析の結果、ヒト化肝臓マウス及び野生型マウスの肝臓において、iAs^{III}投与により発現が変動した遺伝子の発現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。また、無機ヒ素にばく露したヒト化肝臓マウスにおいてPTEN関連シグナルの抑制が確認された。

【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-39

ジメチルアルシン酸の経胎盤ばく露による肝発がんに関与する

○鈴木 周五¹⁾、魏 民^{1,2)}、藤岡 正喜¹⁾、Arpamas Vachiraarunwong^{1,2)}、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】無機ヒ素は疫学的にヒトに対して皮膚や肺、膀胱、肝臓などに対する発がん性が確認されており、ヒ素ばく露による発がんリスクは今なお世界的な問題である。以前の研究で、無機ヒ素の主な尿中代謝物であるジメチルアルシン酸(DMA)を経胎盤ばく露により、雄マウスにおいて肺腫瘍および肝細胞癌の発生率が上昇することを確認した。肺ではヒストンH3K9修飾が発がんに関与する結果が得られた一方で、肝発がん機序は不明である。そこで、本研究ではその肝発がん機序解明を試みた。

【材料と方法】雌CD-1マウスにDMAを妊娠8日目から18日目まで0および200 ppmで投与し、新生仔および6週齢雄マウスを屠殺した。マウス肝臓における遺伝子発現変化をマイクロアレイおよびリアルタイムPCRによって解析した。遺伝子発現変化を基にIngenuity Pathway Analysisソフトウェアを用いて肝発がん機序を検討した。また、肝臓内の脂質量をFolch法により測定した。

【結果】6週齢雄マウス肝臓の遺伝子発現変化解析により、コレステロール合成経路の抑制と、その関連遺伝子の発現低下をリアルタイムPCRにより確認した。マウス肝において、DMA投与により総コレステロール量は変化しないものの、中性脂肪量の増加を認めた。

【結論】DMA経胎盤ばく露により引き起こされる雄マウス肝発がんにおいて、脂質代謝異常が重要である可能性が示された。

P-40

pioglitazoneは高脂肪食誘発NASHモデルマウスのインスリン抵抗性・肝機能・炎症を改善し、腫瘍発生を抑制する

尾崎 清和、松浦 哲郎、○稻永 美乃里

摂南大学 薬学部 病理学研究室

【目的】インスリン抵抗性改善薬pioglitazone (PIO) は非アルコール性脂肪肝炎(NASH)の患者およびモデルマウスの肝機能・肝脂肪化・肝線維化を改善することが報告されているが、その腫瘍発生への効果は不明である。今回、我々が開発した肝腫瘍の発生頻度が増加する食餌性NASHモデルマウスを用い、NASH病変に対するPIOの有効性について検討した。

【方法】C57BL/6J由来の雄wild (+/+)型JVSマウスを用いた。耐糖能異常誘発を目的に生後3日目にアロキサンを投与した後、3週齢から40週齢まで高脂肪飼料(HFD-60)を与え、NASHを発症させた。40週齢以降、高用量(PIO-high)および低用量(PIO-low)のPIO含有HFD-60を与えた2投与群ならびにHFD-60のみを与えた対照群の計3群を設け、いずれも60週齢時に剖検した。

【結果】PIOを投与した2群ともにインスリン抵抗性は有意に改善され、PIO-high群ではTGおよびLDL-Cが有意に低下し、ASTおよびALTは低下傾向を示した。PIO投与2群の絶対/相対重量は有意に低下した。組織学的に、PIO投与2群で小葉内炎症は有意に改善された。また、風船様変性や線維化に差は認められなかったが、PIO-high群で小葉辺縁部における肝細胞の脂肪化の程度に改善傾向がみられた。さらに、PIO-high群では肝細胞腺腫の発生頻度が減少傾向を示した。

【考察】PIOは我々の食餌性NASHマウスモデルの腫瘍発生に有効である。PIO投与により、HFD-60摂取によるインスリン抵抗性、肝機能、肝小葉内炎症が改善され、脂肪化が減弱することにより、腫瘍発生が抑制されるのではないかと考えられる。

P-41*

STAM mouse model of NASH model

Wenyu Wu¹⁾, ○Mu Du²⁾, Yanan He²⁾, Rui Zhang²⁾, Beibei Wang²⁾, Siming Zhang³⁾¹⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd.,³⁾Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College

[Background and Objective] The Stelic Animal Model (STAM) mice are the first animal model of NASH-related liver carcinogenesis resembling disease development in humans. It was found HCC developed in STAM mice is equivalent to stages B or C of the BCLC staging system in humans. From a clinical perspective, animal experiments that mimic the development of human HCC will facilitate the development of new therapies directly related to human liver cancer, thus providing more successful opportunities for the prevention and treatment of HCC.

[Materials and Methods] In the STAM model, neonatal male mice were subcutaneously injected with 200 ug streptozotocin (STZ) 2 days after birth and fed with high fat diet consisting of 60% of calories from fat starting at 4 weeks of age for 4 weeks.

[Results] All animals in the model group were euthanized before the terminal sacrifice. Compared with animals in the normal group, animals in the model group showed a significant NASH-related changed microscopically, like liver fibrosis and inflammation, as well as body weight, blood glucose and blood biochemistry change.

[Conclusion] Our aim was to provide a brief overview of NASH animal models in Stelic Animal Model (STAM) mice and establish corresponding model evaluation systems to find appropriate test methods for evaluating the efficacy of NASH-related drugs.

P-42*

CSAD ameliorates lipid accumulation in high-fat diet-fed mice

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

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

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic metabolic disease manifested in hepatic steatosis, inflammation, fibrosis, etc., which affects over one-quarter of the population around the world. In the current work, we discovered via the analysis of the Gene Expression Omnibus (GEO) dataset that cysteine sulfinic acid decarboxylase (CSAD) decreased significantly in NAFLD patients, which was also confirmed in multiple NAFLD mouse models (HFD-fed C57BL/6J, db/db and HFHFrHC-fed C57BL/6J mice). Next, CSAD's function in the progression of NAFLD was explored using AAV-mediated liver-directed gene overexpression in an HFD-fed mouse model, where the overexpression of CSAD in the liver could alleviate NAFLD-associated pathologies, including body weight, liver/body weight ratio, hepatic triglyceride and total cholesterol, and the degree of steatosis. Mechanically, we found that the overexpression of CSAD could increase the expression of some genes related to fatty acid oxidation (Acad1, Ppara, and Acox1). Furthermore, we also detected that CSAD could improve mitochondrial injury *in vitro* and *in vivo*. Finally, we proposed that the effect of CSAD on lipid accumulation might be independent of the taurine pathway. In conclusion, we demonstrated that CSAD is involved in the development of NAFLD as a protective factor, which suggested that CSAD has the potential to become a new target for drug discovery in NAFLD.

P-43***Drug induced glomerular immune complex deposition of kidneys in rats and monkeys**

○Wei Qi¹⁾, Hemei Wang¹⁾, Jing Xu¹⁾, Rui Zhang²⁾, Jin Guo³⁾, Yasuhiko Hirouchi²⁾, Mu Du²⁾, Hongnian Guo²⁾, Kai Zhang²⁾, Zheng Li¹⁾

¹⁾Suzhou Frontage New Drug Development Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd., ³⁾Crown Bioscience Inc.

[Background] The drug is an antibody-type drug, which stimulates the body to produce antibodies, and binds with the drugs re-entering the body to deposit in the mesangial region, resulting in mesangial proliferative glomerulopathy.

[Materials and Methods] 6–9 weeks SD rats and 3–3.5 years old monkeys were administered with test article by once weekly intravenous at dose of 30,60,120 mg/kg for 4 weeks.

[Results] Test article related microscopic findings were observed in kidneys of rats. The major finding was mesangioproliferative glomerulopathy. In this case, mesangial cell proliferation, mesangial matrix increase, basement membrane thickening were observed in kidneys of rats and monkeys at HE staining. An increase in the number of mesangial cell protrusions in the glomerular mesangial area, some of which extended into the glomerular capillary basement membrane, the mesangial matrix increased and a small amount of electron-dense material could be seen in the localized area. PAS staining was positive for basement membrane. The above changes have not recovered after drug withdrawal, so it is considered as drug related adverse changes. Histopathologic and electron microscopy evaluation suggests these effects may be mediated by deposition of immune complexes containing the drug, endogenous immunoglobulin, and/or complement components in the affected tissues.

P-44**Amphophilic-vacuolar renal tubule adenoma in a ten-week-old female Sprague Dawley rat**

○Yong-Hoon Lee, Tae-Woo Kim, Hye-Joon Park, Young-Hyun Lee, Mu-Jin Lee, Sung-Hyuck Im, Yong-Seok Kim

ABSolution Co., Ltd.

[Background] Amphophilic-vacuolar (AV) tumors are a variant of renal tubule (RT) tumors that show morphologic characteristics distinct from that of the conventional renal tubule tumors typically seen in carcinogenicity studies.

[Aim] Limited data are available on the occurrence of AV tumors in young Sprague-Dawley (SD) rats. Therefore, we reported AV renal tubule adenoma in a ten-week-old female SD rat.

[Materials and Methods] A ten-week-old female SD rat was necropsied at the end of four-week repeated toxicity study. The kidney was fixed in 10% neutral buffered formalin, processed routinely, embedded in paraffin, sectioned, and stained with hematoxylin and eosin, and examined microscopically.

[Results] A small solid mass was observed in the cortex of right kidney. The mass was well demarcated, unencapsulated. It had lobular pattern that was separated by thin stand of fibrovascular stroma. It was composed of large, round to polyhedral cells, with amphophilic to lightly eosinophilic cytoplasm, and the cytoplasm of cells had frequently large vacuoles and small lumens. Large vesiculated nuclei had often prominent nucleoli. A part of the tumor was compressed from capsule and surrounded by lymphocytic infiltrates.

[Conclusion] Based on the histological features, the present case was diagnosed as AV renal tubule adenoma.

P-45

Identification of the renal artifacts in Sprague-Dawley (SD) rats from a toxicity study

○Xueyan Pu¹⁾, Juanjuan Jiang²⁾, Juhao Yang¹⁾, Kai Sun¹⁾, Tianyi Jiang¹⁾¹⁾Toxicology & Pathology Department, Roche R&D Center (China) Ltd., ²⁾Cali Biosciences US LLC.

[Background] Repeated toxicity study is applied for evaluating the potentiality, progress and reversibility of toxicity of a compound. But there may be artifacts interfering with the accuracy of evaluation. It is vital to identify and exclude the artifacts in tissues.

[Aim] To identify the renal artifacts in rats for the accurate evaluation in toxicity study.

[Materials and Methods] One hundred and fifty SD rats were divided randomly into vehicle, placebo, 60, 120 and 240 mg/kg test article groups, 15/sex/group, dosed by subcutaneous injection, once per 5-day for 31 days, 10 rats/sex/group were necropsied, and the other 5 rats/sex/group maintained for the recovery for 28 days. Clinical and anatomic pathology were analyzed.

[Results] There were no any clinical and gross lesions observed in all rats. Mild detachment and lysis-like changes in tubular epithelium were found in some rats of the placebo, 60 and 240 mg/kg groups both during dosing and recovery period. No changes were presented in the vehicle group. To identify whether these changes resulted from placebo/test article or artifacts, retrospective review for the whole study was conducted. The results showed 1) too much time was spent on the necropsy operation, and 2) the severity and occurrence of lesions were not dose-dependent.

[Conclusions] It is not placebo/test article but the artifacts that result in the renal lesions.

P-46*

Development of a novel 3D urinary bladder mucosa model and evaluation of assessing arsenical toxicity

○Runjie Guo¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Tohru Kiyono³⁾, Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Masaki Fujioka²⁾, Shugo Suzuki²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Tomoki Yamamoto²⁾, Anna Kakehashi²⁾, 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

Inorganic arsenic is a well-established human bladder carcinogen, with cytotoxicity playing a pivotal role in its carcinogenicity. However, a comprehensive understanding of the cytotoxic effects of arsenic on human bladder epithelium remains elusive. This study aims to develop a novel 3D urinary bladder mucosa model (3D-UBMM) and evaluate the cytotoxicity of sodium arsenite (iAs³) and its major urinary metabolite, dimethylarsenic acid (DMA⁵). Firstly, primary human bladder urothelial cells and primary bladder fibroblast cells were immortalized through the introduction of CDK4^{R24C} and TERT genes. Then, to construct the 3D-UBMM, the immortalized human bladder fibroblast cells were incorporated into the collagen raft, while immortalized human bladder urothelial cells were cultured at the air-liquid interface of the raft. This 3D-UBMM closely resembled the mucosal layer of the human bladder epithelium in terms of morphology and marker protein expression, including Uroplakin 1b, P63, and CK5. Following the supplementation of iAs³ and DMA⁵, an increase in necrotic cells was observed in the 3D-UBMM, along with a concurrent rise in γ -H2AX-positive cells and a decrease in P63-positive cells in a dose-response manner. In conclusion, our results demonstrate that the novel 3D-UBMM possesses characteristics similar to the human bladder epithelial mucosal layer and may serve as a useful model for the risk assessment of arsenic.

P-47

シクロスポリン誘発ラット腎線維化モデルにおける尿細管の形態とCD44発現

○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】障害後の尿細管に再生異常が生じた場合、不可逆的な線維化に至る。我々はこれまで種々のラット腎障害モデルを用いて、再生異常の生じた尿細管は萎縮あるいは拡張しており、CD44に陽性を示すことを報告してきた。本研究ではシクロスポリン (CyA) 誘発ラット腎線維化モデルにおける尿細管の形態及びCD44発現を解析し、さらにCD44の役割について検討した。

【方法】6週齢雄性SDラットに既報に従い低Na飼料を給餌し、1週間後から0、15及び30 mg/kg/日のCyAを4週間皮下投与した。

【結果】CyA群では線維化が認められた。線維化病変内の尿細管は萎縮、拡張あるいは肥大しており、CD44に陽性を示した。これらの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実施した。Gene ontology解析において線維化病変内の尿細管では分化及び細胞外基質 (ECM) に関連する遺伝子群の発現がそれぞれ減少及び上昇していた。パスウェイ解析ではCD44はfibronectin 1 (*Fnl*) を含む線維化関連遺伝子の上流因子として抽出された。免疫染色にて線維化病変内の尿細管は分化マーカーの発現低下及び間葉系マーカーの発現を示し、軽度肥厚した基底膜に覆われていた。*in situ* hybridizationでは*Fnl* mRNAは線維化病変内の尿細管の細胞質に認められたが、フィブロネクチンタンパクはこれらの尿細管の周囲間質に沈着していた。

【考察】線維化病変内の尿細管では分化マーカーの発現低下、間葉系マーカーの発現、基底膜への接着及びECM分泌を示唆する所見がみられたことから部分的上皮間葉転換 (pEMT) が生じていると考えられた。CD44はpEMTの生じた尿細管においてECM分泌を誘導し、腎線維化に寄与することが示唆された。また本研究でみられた肥大尿細管では萎縮/拡張尿細管と同様に再生異常が生じていると考えられた。

P-48

DBA/2-*pcy* マウスにおける腎嚢胞の由来尿細管のHALO AI™解析○村井 厚子¹⁾、市田 康弘²⁾、保井 由佳里²⁾、飯田 愛未²⁾、堀場 直²⁾、加藤 淳彦¹⁾¹⁾ 中外製薬 (株) TR本部 安全性バイオサイエンス研究部、²⁾ 中外製薬 (株) 研究本部 創薬薬理第一研究部

【背景と目的】DBA/2-*pcy* マウス (*pcy* マウス) は腎臓に嚢胞を形成し、ヒトの polycystic kidney disease に類似した組織学的病変を形成する。嚢胞は、初期は遠位尿細管から集合管から発生し、高週齢ではどの segment からも発生するとされている。一方、免疫染色で詳細に確認した報告は少ない。そのため本試験では、*pcy* マウスの嚢胞の由来を免疫染色で調べた。この際、尿細管の分布を確認しやすくするため、HALO AI™ で各尿細管 segment の標本を重ね合わせ、1枚の画像で確認できるかを検討した。

【材料と方法】正常マウスと9週齢の雄 *pcy* マウスの腎臓を用いた。HE染色及び連続切片を作製し、megalin、Ki-67、抗体X、AQP2、UMOD、AQP1の順で免疫染色を実施した。HALO AI™ で各染色の陽性色を変更した後、画像を重ね合わせた。

【結果】*pcy* マウスの腎臓は皮質と髄質外帯外層に多数の嚢胞が認められた。その他、軽度のボーマン嚢腔の拡張、basophilic tubule、線維化等が認められた。正常マウスの免疫染色で、megalinは近位尿細管、AQP1は近位尿細管～ヘンレループの細い部分、UMODはヘンレの細い部分～太い部分、AQP2は集合管に陽性だった。*pcy* マウスについて、嚢胞はUMODとAQP2に陽性だった。Ki-67陽性細胞は一部の尿細管や嚢胞で認められた。正常マウス及び *pcy* マウスとも、HALO AI™ で画像を重ね合わせることで、1枚の画像で各 segment の分布が確認できた。一方、MegalinとAQP1は両者ともに近位尿細管が染まるが、間に複数枚切片が存在したため、陽性細胞が重ならなかった。

【考察】9週齢時の *pcy* マウスの嚢胞は、ヘンレループの太い部分から集合管由来である可能性が示唆された。今後、動物数を増やして詳細に解析したい。本方法の課題として、抗体数が多いと遠い面では細胞が重ならなかった。今後新たな方法を検討したい。

P-49

シスプラチンによるラット腎線維化モデルにおける経日的バイオマーカーの検討

○甲斐 清徳、山口 崇、本多 久美、袴田 志野婦、大澤 徹也、今岡 尚子、土屋 由美

第一三共 安全性研究所

【目的】急性腎障害(AKI)のバイオマーカー (BM)は検討されてきたが、急性期から慢性期への移行期のBMに関する検討は少ない。シスプラチンで腎線維化モデルを作製し、各種BMの変動の推移を比較検討した。

【材料と方法】雄性CrI:CD (SD) ラットにシスプラチン(6又は4 mg/kg)をそれぞれDay 1及び18に腹腔内投与した。Day 5、15、21、28及び35に、慢性腎障害(CKD)で有用なBMとされている血中indoxyl sulfate (IS)、p-cresyl sulfate (p-CS)、hippuric acid及びcystatin C (Cys C)を測定するとともに、血液化学的検査、尿中BM (KIM-1、albumin、NGAL、Cys C)測定、クレアチンクリアランス (Ccr)算出を行い、最終検査日に剖検して病理組織学的検査を施した。

【結果】組織学的に尿細管拡張、尿細管上皮の再生、尿細管上皮の核大小不同、単核球浸潤、ボーマン囊の肥厚、硝子円柱が認められ、尿細管上皮のSMAD3の発現増加、拡張した尿細管周囲の α -SMA陽性細胞の出現及びマッソントリクローム染色で著しい間質の線維化が認められ、AKIからの尿細管の反応性変化及び腎線維化が確認された。観察期間を通して血中UN、CRE及びp-CSの増加、並びに尿中KIM-1、albumin、NGAL、Cys Cの増加とCcrの低下が持続的に認められた。一方、血中Cys Cについては、その増加の程度は小さいものの、観察期間後半のDay 15～35まで持続的な増加が認められた。

【結論】本モデルにおいて、血中Cys Cは腎障害が急性から慢性期へ進行するフェーズで他のBMよりばらつきが少なく、持続的に増加するBMと考えられた。

P-50

 γ -H2AX免疫染色によるラット腎発がん物質の早期検出

○豊田 武士、松下 幸平、赤根 弘敏、畝山 瑞穂、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】化学物質の発がん性は齧歯類を用いた長期がん原性試験によって評価されるが、多大なコストと3Rの観点から、より短期間で評価可能な手法の開発が強く望まれている。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、標的臓器としてより重要な腎臓への応用を目指し、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(各群5匹)に、腎発がん物質としてtris(2-chloroethyl) phosphate (TCEP)、1,2,3-trichloropropane (1,2,3-TCP)、bromodichloromethane (BDCM)、8-methoxypsoralen (8-MOP)、hydroquinone (HQ)、1,3-dichloro-2-propanol (1,3-DCP)の計6物質を28日間強制経口投与した。投与終了後に腎臓を採材し、腎皮質(COR)および髄質外帯外層(OSOM)の尿細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】6種の腎発がん物質のうち3種(1,2,3-TCP、BDCM、8-MOP)の投与群において、COR・OSOMのいずれかまたは両方で γ -H2AX陽性細胞数の有意な増加が認められた。これまでに検討した物質と併せ、腎発がん物質26種中22物質が γ -H2AX形成の増加を示した(感度84.6%)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では9種中8物質が陰性であった(特異度88.9%)。また、尿細管上皮細胞における γ -H2AX形成は投与期間に伴って経時的に増加すること、明瞭な用量相関性を示すことが確認されている。以上の結果から、 γ -H2AX免疫染色による腎発がん物質の検出は、膀胱と同様に化学物質の発がん性を短期間で評価し得る有効な手法であることが示された。

P-51

SD ラットにおける腎臓のAmphophilic Vacuolar type Tumorの施設内発生状況

○小林 俊夫、大嶋 浩、森岡 久子、山本 季美花、堀内 雅史、宮田 克己、寶珠山 五月

化学物質評価研究機構 日田事業所

【背景】ラットに発生する腎臓のAmphophilic Vacuolar (A-V) 型腫瘍は、両染色～好酸性で豊富な細胞質と多数の空胞を有する、近位尿細管由来の腫瘍細胞の小葉状増殖を特徴とする自然発生病変である。過形成から腺腫及び癌へと進行することが知られている。しかし、A-V 型腫瘍の発生頻度は低く、組織学的特性に関する報告は少ない。我々は、2019～2021年の間に若齢～成獣ラットのA-V 型腫瘍に複数例遭遇したため、これらの組織学的特性について報告する。

【症例】本機構で実施した反復経口投与試験に供したSD ラット（日本チャールス・リバー株式会社日野飼育センター）のうち、9～11週齢の雄2例及び雌3例（雌の1例は第37回学術集会で報告）に認められた。いずれも生存期間中の一般状態、血液検査又は尿検査に著変は認められなかった。2例については剖検時に片側の腎臓に乳白色変色部、2例では多発性嚢胞を認めた。1例では肉眼的に異常は認められなかった。腎臓についてヘマトキシリン・エオジン染色を施し、組織学的検査を実施した。また、一部の症例についてはその他の主要臓器の検査を実施した。

【結果】全例に共通する特徴として、大型円形で豊富な好酸性の細胞質内に空胞を有する腫瘍細胞の小葉状増殖を認めた。小葉の中心部に壊死を伴う例も認められた。また、好塩基性の細胞質を有する腫瘍細胞の管状増殖像及び拡張した尿細管と思われる嚢胞構造を伴う例も認められた。

【結論及び考察】ラットにおけるA-V 型腫瘍は、性別に関わらず発生し、特徴的な小葉状増殖像に加え、細胞増殖活性の高い好塩基性の腫瘍細胞の管状増殖像や嚢胞状に拡張した尿細管を伴う例があることが示された。

P-52

ラットにおける3癒合胎盤の病理組織学的変化

○古川 賢^{1,2)}、辻 菜穂²⁾、林 清吾³⁾、黒田 雄介³⁾、木村 真之³⁾、小島 知里³⁾、竹内 和也³⁾¹⁾ 日産化学株式会社 企画本部、²⁾ 日産化学株式会社 農業化学品事業部 企画開発部、³⁾ 日産化学株式会社 生物科学研究所

【目的】癒合胎盤はヒト、ブタ、ウシ、ウサギ、マウス、ラットなどで報告されている。ラットでの癒合胎盤は極めて稀ではないものの、3癒合胎盤の報告はない。ラットでの3癒合胎盤に遭遇したので、その病理組織学的変化について報告する。

【材料および方法】ビスフェノールA投与試験(300 mg/kg/日、妊娠6-20日に強制経口投与)に供試し、妊娠15日に剖検したHan Wistar ラットの1例である。なお、本病変はビスフェノールAとは無関係である。

【結果】肉眼的に、右側子宮角では1つの着床痕と3癒合胎盤(PL-A、PL-B、PL-Cとする)、左側子宮角では1つの正常胎盤(PL-Nとする)と1つの胎盤遺残が認められ、これらは左右共に互いに密着して着床していた。PL-Nでは1胎児、癒合胎盤では3胎児が臍帯により各々の胎盤と繋がっていた。癒合胎盤の各胎児体重はPL-Nの胎児よりも低値であり、さらにPL-BとPL-Cの胎児重量はPL-Aの胎児よりも低値であった。組織学的に、癒合胎盤の癒合部位は双方の胎盤由来の基底層の栄養膜巨細胞よりなり、境界部には結合組織は伴わず、迷路層の癒合は認められなかった。迷路層ではPL-BとPL-Cにおいて栄養膜中隔は菲薄し、母体血管洞は拡張していた。胎盤子宮部ではPL-Aは単独の脱落膜/間膜腺を有していたが、PL-BとPL-Cでは1つの脱落膜/間膜腺を共有し、らせん動脈末端が間膜腺で双方の迷路層に向かって分岐していた。

【考察】胎盤の癒合は過排卵、受精卵の過剰移植及び子宮筋収縮活性阻害によって誘発される。本症例では、着床数は少ないものの、左右子宮角ともに密着して着床していたことから、受精卵が特異的に十分な間隔を空けずに着床し、それらの着床部位の一部が癒合したものと推察した。

P-53

乳癌転移前にセンチネルリンパ節で生じるリンパ洞過形成とその作用機序

○柴田 雅朗、白岡 千夏、近藤 洋一

大阪医科薬科大学 医学部 生命科学講座 解剖学教室

【目的】癌転移の成立には転移に適した微小環境が重要で、将来転移臓器では癌細胞の生着や増殖に適した前転移ニッチが形成される。そこで、マウス乳癌転移モデルを用いて、センチネルリンパ節(SLN、腋窩リンパ節)における前転移ニッチの形成について解析した。

【方法】転移性マウス乳癌細胞株BJMC3879Luc2をBALB/cマウス雌に移植し、移植後3～7週まで経時的に屠殺剖検し、血液、腫瘍組織並びにSLNを採取し、分子生物学的・病理組織学的に解析した。また、無処置対照群も設けた。

【結果】SLN転移は移植後5週より観察され始め、移植後7週では全例にSLN転移をみた。LYVE-1免疫組織化学染色では、移植後4週以降の転移していないSLNにおいて、著明なリンパ洞過形成が観察された。移植腫瘍ではVEGF-Cの産生が確認され、血中VEGF-Cでは、対照群と比較して、転移前群で有意な増加が示された。また、転移前SLNでは*Vegfc*の著しい上昇を認めた。更に、転移前・後のSLNについて、腫瘍随伴マクロファージ(TAM、CD86⁺およびCD206⁺φ)の免疫組織化学染色を実施した結果、転移前SLNではCD206⁺φの有意な増加が見られ、それらは髄洞に局在する傾向にあった。また、TAM-VEGF-C多重免疫組織化学染色の結果、CD206⁺φがVEGF-Cを発現し、リンパ洞過形成の部位に一致して集簇していた。

【考察】本乳癌転移モデルにおいて、転移前SLNにリンパ洞過形成が形成され、癌細胞が生着しやすい環境を事前に整えており、それにはVEGF-Cを発現するCD206⁺φが関与していることが示唆された。

P-54*

CrI:CD(SD)ラットにおける自然発生性の凝固腺癌の1例

○山崎 凌、安井 雄三、中村(穴川) 明子、豊田 薫、島崎 大志、正田 俊之

日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 横浜リサーチセンター 安全性研究所

【背景と目的】げっ歯類の前立腺は前葉、背葉、腹葉、側葉の4葉に分かれており、前葉は凝固腺とも呼ばれている。ラットにおける自然発生性の前立腺腫瘍の発生は稀であり、特に凝固腺原発の腺癌はこれまでに報告がない。今回、CrI:CD(SD)ラットにおいて自然発生性の凝固腺癌を経験したので報告する。

【材料と方法】本症例はある化合物の2年間がん原性試験の中間用量群の雄性CrI:CD(SD)ラットの1例である。一般状態観察において所見は認められず、110週齢で定期解剖に供された。剖検では著変は認められなかったが、組織学的に凝固腺に微小な増殖性病変が認められたため、特殊染色及び免疫組織化学的染色を実施した。

【結果】組織学的に、凝固腺の位置において、既存の凝固腺を巻き込むように増殖する腫瘍性病変が認められた。増殖細胞は顕著な多形性と核の大小不同を示しながら、不整な腺管状あるいは巣状に増殖していた。増殖細胞は1～2個の明瞭な核小体を有する淡明な類円形核と豊富な好酸性細胞質を持ち、細胞質内に大小の空胞を形成するものも観察された。間質には豊富な線維性結合組織と線維芽細胞様の紡錘形細胞が多数認められた。増殖細胞の核分裂像はわずかに認められ、腺管の内腔には好中球を主体とする炎症性細胞浸潤が認められた。免疫組織化学的染色では、増殖細胞はpan-cytokeratinに陽性、vimentinに陰性であった。なお、その他の副生殖腺及び尿道等に腫瘍性病変は認められなかった。

【結論】病理組織学的検索の結果、本症例は悪性の上皮系腫瘍と考えられた。また、その他の副生殖腺及び尿道等に腫瘍性病変が認められず、凝固腺に限局して腫瘍が存在することから、本症例を自然発生性の凝固腺癌と診断した。現在、更に特殊染色、免疫組織化学的染色を実施中であり、これら染色結果も含めて報告する。

P-55*

幼若期ラット／CrI:CD(SD)における精巣発達過程の組織学的背景データ

○齋藤 那美香¹⁾、皆合 美月¹⁾、野口 ちひろ¹⁾、村上 雄一¹⁾、黒滝 哲郎¹⁾、小泉 治子¹⁾、梶村 哲世¹⁾、佐藤 弘昌¹⁾、
島山 洋文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】幼若動物の適切な毒性評価をするためには、各器官の正常な発達過程を理解する必要がある。そこで我々は第39回の本学術集會にて、幼若ラットの生殖細胞について各日齢の組織像の特徴を発表した。本発表では、精巣の発達過程をより深く理解するため、精子形成サイクルの開始時期や間質細胞の発達過程に注目し、PAS反応を用いて組織学的特徴を調べた。

【方法】CrI:CD(SD)系ラット、生後4、7、14、21、28、35及び42日齢の雄各2匹以上を用いた。精巣はホルマリン・ショ糖・酢酸混合液(FSA)で固定後、10 vol%中性緩衝ホルマリン後固定し、常法に従いHE染色及びPAS染色標本を作製し、組織学的に観察した。

【結果】精細管：4から14日齢では、生殖細胞の核や細胞質においてPAS反応陽性は認められなかった。21日齢において精細管内腔が形成され、内腔側には精母細胞が存在し、その細胞質にはPAS反応陽性の顆粒状の構造物がみられた。28日齢では円形精子細胞がみられ、各精子形成段階を示すアクロソームが認められた。間質：4日齢では、間質細胞が孤立散在性あるいは小集塊状に認められた。孤立散在性の細胞はPAS反応陽性を示したが、小集塊状の細胞ではPAS反応は陰性であった。7及び14日齢でも同様の像が認められたが、21日齢では小集塊の数は減少し、血管周囲ではPAS反応陰性を示すライディッヒ細胞の集簇が見られた。血管周囲へ集簇する細胞は日齢が進むごとに増加した。

【結論】PAS反応を用いることで、精子形成サイクルの開始時期や間質での細胞の発達過程が観察でき、幼若期ラットの精巣を評価する際の一助となると考えられた。

P-56

Testicular lesions cynomolgus monkey in a dose range finding test with repeated administration of an antitumor drug

○YanJun Cui

Department of Pathology, Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch

A TA-related histopathologic findings in testes of a male cynomolgus monkey in DRF test treated with TQ21023, a small molecule drug intended for human tumor metastasis (pancreatic cancer). There was no gross lesions found on testes except decreased size of thymus, increased size of adrenal gland and other changes. Histopathology results showed that multinucleated giant cells can be seen scattered in spermatogenic tubules on both sides of the testes. It can be seen that multinucleated giant cells were arranged in a relatively regular way, located between long spermatids and spermatocytes. Some spermatogenic cells were also find vacuolation degeneration and decreased layers of germ cells in some tubular. The spermatogenic epithelial with lesions was in the early stage of spermatogenic cycle by HE and PAS staining. The age of the male cynomolgus monkey in the DRF test was about 5-6 years old, and the cross-section diameter of the testis was about 2.8 cm after fixation. The animal was excluded as immature/peripubertal animal by its sex maturity. Most importantly, the lesion involved both testes, and the formation of multinuclear giant cells could be seen in each spermatogenic tubule in the early stage of spermatogenic cycle on the section and widely spread, so it was considered to be related to the test article which is a common finding in rodents treated by anti-tumor drug but rarely in monkey.

P-57***A test article targeting NK3 receptors induced delayed sexual maturation of males in Beagle Dogs**

○Zheng Li, Kai Zhang, Hui Guo, Xueling Yu, Rongzhen Zhao, Hongnian Guo, Mu Du, Wei Qi

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

[Background and Objective] The NK3 receptor antagonists could inhibit the synthesis of luteinizing hormone (LH) but not follicle-stimulating hormone (FSH). The luteinizing hormone (LH) plays an important role in the physiological processes in the reproductive system, promoting ovarian ovulation and luteogenesis in females and testosterone synthesis and release by Leydig cells in males. [Materials and Methods] Forty Beagle dogs (20/sex) were allocated into four groups, control group and different dose groups. Animals were treated with vehicle or the test article by oral gavage once daily respectively. Tissues were fixed and with HE staining. The same dose was adapted to two studies with a 4-week period and a 13-week period, respectively.

[Results] At terminal necropsy of both 4-week study and 13-week study, organ weights showed significant decrease in testes and/or epididymides. The prepubertal and/or immature testes and immature epididymides were observed by histopathologic examination. At recovery necropsy, the testes and epididymis still preserved the ability of develop and grow in the 4-week period study, and the lesions in testes and epididymides recovered partly in the 13-week period study. Based on the results of two study, the findings in male reproductive system were considered as the actual appearances of delayed sexual maturation.

[Conclusion] The lesions in male reproductive system may a secondary effect led by hormonal changes, instead of adverse changes.

P-58*

演題取り下げ

P-59

ケトコナゾール投与ラットの副腎におけるマクロファージに関する免疫組織化学的検索

○安井 雄三、中村(穴川) 明子、豊田 薫、島崎 大志、山崎 凌、正田 俊之

日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 横浜リサーチセンター 安全性研究所

【背景と目的】マクロファージは全身諸臓器に分布し、炎症反応、組織傷害、修復等に重要な役割を果たしており、機能的にM1型及びM2型マクロファージ(以下マクロファージをMacと略称)の2種類に大別される。M1型は炎症反応、組織傷害、M2型は抗炎症反応、組織修復等に関与し、例えば薬物誘発性心筋障害の際、M1型及びM2型Macがそれぞれ急性炎症、組織修復/線維化に関与することが知られている。一方、副腎において、正常時及び病態時のMacの分布や数についての報告は少ない。今回、ラット副腎皮質に脂質症を引き起こすケトコナゾールを反復経口投与し、副腎におけるMacについて免疫組織化学的に検索した。

【材料と方法】6週齢雄CrI:CD(SD)ラットにケトコナゾールを0、100及び200 mg/kg(各群5例)で2週間反復経口投与[#]した後、副腎を採取し病理組織学的検査に供した。常法に従いHE染色標本作製及びMac関連抗体を用いた免疫染色を実施した。

[#]: 200 mg/kg群は状態悪化のためDay5-6に休薬及びDay11で剖検実施

【結果】病理組織学的検査において、副腎皮質(主に束状帯)の空胞化が投与群全例で認められた。また束状帯細胞の単細胞壊死が100及び200 mg/kgでそれぞれ3/5例、単核細胞浸潤が100及び200 mg/kgでそれぞれ1/5及び3/5例に認められた。免疫染色の結果、Iba-1陽性細胞は対照群では皮質及び髄質に少量のみ見られたが、投与群では全例で皮質において増加した。CD68(M1型Mac)及びCD163(M2型Mac)の染色を行ったところ、100 mg/kg群ではCD68陽性細胞が、200 mg/kgではCD163陽性細胞がそれぞれ2/5例で増加した。

【結論】100 mg/kg群では束状帯細胞の変性処理過程にM1型Macが、200 mg/kg群では途中休薬及び投与期間短縮により炎症反応のピークが過ぎ、組織修復のためにM2型Macが関与したと推察した。

P-60

TSH産生阻害剤によるラット抗甲状腺作用の検出における病理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⁾、畝山 瑞穂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抗甲状腺物質の検出には、甲状腺ホルモン値測定が有用であるが、高いコストに加え採血・測定時の条件による変動が大きい等の懸念がある。我々は最近、甲状腺ペルオキシダーゼ阻害剤、ヨウ素取込み阻害剤、脱ヨウ素酵素阻害剤及び肝臓での甲状腺ホルモン代謝促進剤を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は血中ホルモン値測定と比較し、より鋭敏な指標であることを報告した。今回、下垂体におけるTSH産生阻害剤であるBexarotene(BEX)を用いて、同様の比較を実施した。

【方法】6週齢の雄SDラット(5匹/群)に、BEXを1、3、10 mg/kgの用量で28日間強制経口投与し、血清T3・T4・TSH測定、器官重量測定、甲状腺・下垂体の病理組織学的・免疫組織化学的検索を実施した。

【結果】血清T3減少が3 mg/kg以上、T4減少がすべての投与群で有意に認められた。血清TSH及び甲状腺・下垂体重量については、群間で有意差は認められなかった。病理組織学的検索では、甲状腺のコロイド退縮が3 mg/kg以上の投与群で散見された一方、下垂体に明らかな変化はみられなかった。免疫組織化学的検索では、下垂体前葉におけるTSH陽性面積率の有意な減少がすべての投与群で検出された。甲状腺におけるT3及びT4発現レベル及びKi67陽性細胞数には、対照群との明らかな差は認められなかった。

【考察】BEX投与群では下垂体TSH陽性面積率の有意な減少が血清T4減少と相関して認められ、TSH産生阻害剤の検出に有用な指標と考えられた。一方、これまでに検討した抗甲状腺物質とは異なり、甲状腺・下垂体における病理所見の有意な発生頻度増加はみられなかった。現在、投与群から得られた甲状腺・下垂体を用いたマイクロアレイ解析による、新規バイオマーカー探索を行っている。

P-61*

老齢F344 ラットにおける自然発生性的大腿筋神経原性筋萎縮と腓島腫瘍の関連

○内田 光俊、土居 卓也、涌生 ゆみ、中原 豊、霜山 奈津美、友成 由紀、細川 暁、佐藤 順子

メディフォード株式会社 病理研究部 鹿島病理G

【背景と目的】老齢ラットにおける大腿筋の神経原性筋萎縮は、これまで高率に自然発生する神経根神経症に関連するものと考えられていた。しかし今回、F344老齢ラットにおいて、大腿筋群萎縮のある個体に必ず腓島腫瘍があることがわかった。ラットでは実験的高インスリン状態から坐骨神経変性や神経原性骨格筋萎縮が報告されていることから、自然発生腓島腫瘍も同様に末梢神経障害ならびに筋萎縮を引き起こしていると考えた。

【材料と方法】F344ラット、82～110週齢、雄220例より、腓島腫瘍、大腿筋萎縮、坐骨神経変性、神経根神経症の有無および関連性を評価した。腓島腫瘍は最大径を測定した。さらに、腓島腫瘍全例についてInsulin、Glucagon、Somatostatinの免疫組織化学的染色を行った。

【結果】全220例の雄ラットのうち27例(12%)で腓島腫瘍(Adenoma)が認められ、そのうち6例(6/27、22%)に坐骨神経変性を伴う大腿筋群萎縮すなわち神経原性筋萎縮(NA)が認められた。腓島腫瘍を有さない個体でのNAは認められなかった。NAがある個体の腓島腫瘍はサイズが大きい傾向が認められた。なお、検査動物のうち神経根神経症の発現率は88%(187/212)と高率であったが、NAの6例中2例では神経根神経症は発現していなかった。腓島腫瘍のすべてにおいて広い領域でInsulin陽性であり、その他のホルモンの発現とNAとの関連性はなかった。

【結論】F344老齢ラットにみられるNAは、自然発生性の腓島腫瘍(インスリノーマ)によって誘発された高インスリン状態に続発した変化である可能性が示唆された。ラットの腓島腫瘍は多くが非機能性であるといわれているが、高インスリン状態でのNAの報告からも、いくつかのF344ラットの腓島腫瘍は機能性であると考えられた。機能性と考えられる腓島腫瘍は比較的大きなサイズが多かった。

P-62*

生分解性金属の生体反応の病理組織学的解析と3次元X線観察と元素マッピングによる分解挙動分析

○後藤 真由子¹⁾、布施 光輝¹⁾、田邊 由紀子¹⁾、萩原 仁美¹⁾、松田 崇斗¹⁾、安藤 大輔²⁾、須藤 祐司^{2,3)}、山岸 奎佑¹⁾、麻生 良平¹⁾、猪俣 依子¹⁾、田崎 雅子¹⁾¹⁾ テルモ株式会社、²⁾ 東北大学 大学院工学研究科 知能デバイス材料学専攻、³⁾ 東北大学 材料科学高等研究所

【背景・目的】超弾性特性を持つ生分解性金属Mg-Sc合金は、医療機器への応用展開が期待される。そこで、合金の分解挙動とそれに伴う組織反応を解析した。

【材料と方法】ウサギの脊柱旁筋肉内にロッド形状のMg-Sc合金と非分解性金属であるNiTi合金を埋植し、埋植後1、4、8、24週に病理組織学的検査を実施した。さらに、8、24週後のMg-Sc合金埋植組織の包埋ブロックを用いた3D X線顕微鏡(XRM)にて分解物の3次元形状を観察した。これらを薄切した切片を用いてエネルギー分散型X線分光法(EDS)にてMg-Sc合金およびその分解物の元素分析を実施した。

【結果】NiTi合金では、炎症および壊死は経時的に減少傾向を示し、線維化が確認された。Mg-Sc合金では、埋植物質近傍に壊死、それを取り囲むようにマクロファージを主体とする炎症が観察された。XRMによる包埋ブロックの3D形状観察の結果、Mg-Sc合金は組織内で経時的に塊状に崩壊していた。EDSによる元素マッピングの結果、Mg、Scは合金や合金崩壊片周囲の炎症領域内に検出され、埋植後8週から24週にかけて、MgはScよりも相対的に減少しており、合金と組織の界面にはOが多く検出された。その他、合金周囲の炎症領域内には、埋植後8週でPが、24週ではCaも検出された。また、ScとPは、合金周囲の炎症領域内のほぼ同一箇所に検出された。

【結論】XRMにより合金は組織内で塊状に崩壊することが分かった。さらにEDSにより合金由来の金属元素の組織内の局在を可視化でき、MgはScよりも早く消失することが分かった。合金周囲では、周囲組織と比較しOが多く検出されたことから、合金表面に酸化物が形成されていると考えられた。生分解性金属の病理組織学的解析において、理化学分析による可視化により経時的な変化を明らかにすることは、組織反応を理解する上で有用である。

P-63***To evaluate the safety of filler A in histopathology**

○Xiaoyu Xiu

PharmaLegacy Laboratories (Shanghai) Co., Ltd.

[Objective] To evaluate the safety of filler A.

[Methods] Four female rabbits were given a single subcutaneous injection to evaluate the safety of filler A. After 2 and 4 weeks of administration, the skin of the injection site (right back skin) and the skin of the control (left back skin) were collected, HE and Masson staining were performed.

[Results] After 2 weeks of administration: HE: abundant of microvacuolar accumulations inside the fillers, with inflammatory cell infiltration and degeneration/necrosis; and a large number of disordered, clumped and strongly basophilic substances were observed at the edge of the filler, accompanied aggregation of foreign body macrophages. Masson: There are irregular filamentary fibers in the filler. After 4 weeks of administration: HE: the number of microvacuoles in the fillers was decreased; mixed inflammatory cell infiltration and fibrosis between vacuoles were present. foreign body macrophage aggregation was still present. Masson: The amount of filler fiber deposition increased further. Compared with the control animals, the fibers produced by the filler were disordered and unevenly arranged.

[Conclusion] When filler A was given subcutaneously to rabbits, fiber deposition was observed after 2 weeks. After 4 weeks, the amount of fiber deposition was increased, and the fiber arrangement was uneven, but more orderly than that of 2 weeks. Inflammation and foreign body macrophages were present in both 2 and 4 weeks.

P-64**Hypopigmentation in Beagle Dogs treated with an anticarcinogen**

○Qingxi Kong

Pharmaron, China

[Background] Hypopigmentation is rarely noted in toxicity studies, so this case is worthy to be introduced.

[Aim] To introduce the feature of hypopigmentation induced by some anticarcinogen.

[Materials and Methods] Beagle dogs were orally administered this anticarcinogen twice daily for 28 days following a 28-day recovery period. At terminal sacrifice, grossly pink discoloration in the skin of nose, lips and eyelids was observed in high dose animals while compare to the black color of these normal skins in controls. After collection, these skin gross lesions were trimmed, dehydrated, cleared, infiltrated with paraffin, embedded, sectioned, mounted onto glass slides, and stained with hematoxylin and eosin stain.

[Results] Microscopically, melanin was decreased in the melanocytes and keratinocytes of these discolored skins compared to controls. By recovery sacrifice, these changes had almost completely reversed.

[Conclusion] The finding of hypopigmentation in the dark skin of nose, lips and eyelids was definitive microscopically with H&E stain and might be further confirmed ultrastructurally except for applying Masson-Fontana stain. A probable mechanism for interference in melanosome formation and/or melanization should be investigated.

[Key words] Beagle Dog, Hypopigmentation, Melanocyte

P-65

ラット椎間板損傷モデルで認められた病変は脊索腫に類似していた

○押方 孝文、友成 由紀、涌生 ゆみ、菅野 剛

メディフォード株式会社 非臨床事業部 病理研究部

【背景】ラットの脊索腫は稀な腫瘍で、脊索の遺残組織から発生するといわれている。今回、ラット椎間板損傷モデルで認められた病変が脊索腫の特徴に類似していたため、報告する。

【方法】椎間板損傷モデルは、10週齢のCrI:CD (SD) ラットの尾椎椎間板に22Gの注射針を刺入して作製した。モデル作製後60日目に尾を採材し、ホルマリン固定後、ギ酸脱灰を実施し、HE染色標本を作製した。また、PAS及びトルイジンブルー(TB)染色、抗Cytokeratin8/18 (CK8/18)、抗Vimentin、抗S-100、抗PCNA抗体を用いた免疫染色を実施した。加えて、正常な椎間板及びラット脊索腫についても同様に染色を行った。

【結果】椎間板損傷モデルの尾椎では、椎間板線維輪の断裂が認められた。線維輪の断裂部位の近くに泡沫細胞の小集簇が認められた。小集簇は膠原線維で囲まれた小葉状で、巢内の一部では、軟骨様細胞及び軟骨様基質が認められた。泡沫細胞の細胞質内にはPAS陽性顆粒が認められ、さらに細胞質はCK8/18、Vimentin、S-100に陽性を示した。PCNA陽性細胞は僅かであった。軟骨様細胞の細胞質及び軟骨様基質はTBで青色～赤紫色に染色された。免疫染色の結果は正常な髓核細胞と同様であり、PCNAの結果を除いて、ラットの脊索腫の染色性とも類似していた。

【考察】泡沫細胞は、線維輪の断裂部位の近くに認められたこと、また、正常な椎間板の髓核組織と染色性が類似していることから、椎間板から漏れ出た髓核細胞と判断した。さらに泡沫細胞と脊索腫との形態及び染色性が類似していたことから、脊索腫は髓核組織に由来している可能性が示唆された。

P-66

Development of an *in vitro* dosing assay for trans-tracheal intrapulmonary spraying administration of chemicals in rats○Min Gi¹⁾, Masaki Fujioka²⁾, Kana Shibano²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Runjie Guo¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, Shugo Suzuki²⁾, 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

The acute inhalation toxicity of chemicals is primarily determined by LD50 values obtained from acute inhalation toxicity tests using experimental animals. There has been a growing demand for evaluation methods based on *in vitro* tests and other strategies in line with the 3Rs principle (Replacement, Reduction, and Refinement). This study aimed to develop a new *in vitro* assay for dose selection for Trans-Tracheal Intrapulmonary Spraying (TIPS) administration in rats. We adapted the Neutral Red Uptake Cytotoxicity Assay (OECD GD 129), which uses mouse fibroblast 3T3 cells for toxicity evaluation. A modified Neutral Red Uptake assay was designed using the human lung adenocarcinoma cell line A549 (A549 NRU assay). The optimal conditions for the A549 NRU assay were established, and the IC50 values for six chemicals (Acetylacetone, 1,2-Dichloroethane, N,N-Dimethylacetamide, N-Dimethylformamide, Glycidol, and Polyacrylic Acid 5000) were determined, showing consistent reproducibility. Based on these findings, the A549 NRU assay appears to be a useful *in vitro* dosing test for the TIPS method.

P-67*

演題取り下げ

P-68

経皮／経口暴露によるアレルギーマウスモデルにおけるナノ銀のアジュバント作用の検討

○水田 保子¹⁾、赤木 純一¹⁾、豊田 武士¹⁾、木村 美恵²⁾、爲廣 紀正²⁾、安達 玲子²⁾、Young-Man Cho¹⁾、小川 久美子¹⁾¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 生化学部

【背景】ナノマテリアルのヒトへの暴露形態も変化していることから、免疫系を含むヒトの健康への影響が懸念されている。中でも生産量の多いナノ銀は食品・食品用容器包装用途として経口暴露されるのみならず、消臭・殺菌剤として化粧品にも含まれており、皮膚からも暴露される可能性がある。経皮／経口暴露を介した化学物質の免疫系への影響を検討するため、我々は卵白アルブミン(OVA)をアレルゲンとして皮膚及び経口からの低用量暴露による感作後、経口からの惹起でアレルギー症状を誘発させる試験系を開発してきた。

【目的】経皮／経口暴露アレルギーマウスモデルを用いてナノ銀のアジュバント作用を検討した。

【材料と方法】8週齢の雌性BALB/cマウスにOVA 2 μ g/匹のみ、あるいはOVA 2 μ g/匹と共にナノ銀(直径10 nm、49 μ g)を4週間(3日間／週)経皮間歇暴露を行い、5-6週目に30 mg/匹のOVAと共に50 μ g/匹のナノ銀を7回経口投与した。溶媒対照群(2 mM クエン酸Na)、OVA単独群及びナノ銀単独群を設け、計5群構成とした。それぞれ、処置前、経皮暴露終了時、及び経口暴露終了時にも採血を行った。その後、いずれの群にも、7週目に50 mg/匹OVAの経口による惹起を行い、60分後に深麻酔下で採血・解剖し、免疫学的及び病理組織学的検査を行った。

【結果】OVAの経皮暴露によってOVA特異抗体産生を示す感作が成立するが、経口追加免疫で特異抗体産生は増強され、さらに経口投与惹起によって下痢や直腸温低下等のアレルギー症状が誘導されたことから、本モデルは経皮／経口暴露によるアレルギー症状を検討可能な適切なモデルと考えられた。一方、ナノ銀の同時投与による感作及びアレルギー症状の増強は認められなかった。

【結論】本モデル系において、用いたナノ銀はアジュバント作用を示さないと考えられた。

P-69

SD ラットのリンパ節で自然発生性に認められた樹状細胞増生の特徴

○佐藤 弘昌¹⁾、齋藤 那美香¹⁾、皆合 美月¹⁾、野口 ちひろ¹⁾、村上 雄一¹⁾、黒滝 哲郎¹⁾、小泉 治子¹⁾、梶村 哲世¹⁾、
畠山 洋文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

【背景】樹状細胞の由来はマクロファージと近く、細胞形態も類似しているため、INHANDで分類されている「Cellularity, increased, interdigitating dendritic cell (樹状細胞増生)」と「Aggregates, increased, macrophage (マクロファージ増生)」の鑑別は難しい。今回、背景データ収集用に実施したがん原性試験においてリンパ節で組織球様細胞の増生が認められたため、樹状細胞増生とマクロファージ増生の鑑別を試みた。

【方法】Crl:CD (SD) 系ラット雌雄各100匹の顎下リンパ節、腸間膜リンパ節から組織球様細胞増生の標本を選出し、抗Fascin抗体(樹状細胞マーカー)及び抗Iba-1抗体(マクロファージマーカー)を用い免疫組織化学的に解析した。

【結果】顎下リンパ節、腸間膜リンパ節ともに傍皮質領域や被膜下洞で認められた組織球様細胞の増生はFascin、Iba-1ともに陽性を示す例、Iba-1にのみ陽性を示す例があった。樹状細胞はFascin及びIba-1に陽性となることから、Fascin、Iba-1ともに陽性を示すものが樹状細胞増生と考えられた。

【結語】リンパ節の傍皮質領域や被膜下洞で組織球様細胞が増加した場合、その細胞起源は樹状細胞の可能性がある。樹状細胞はIba-1にも陽性を示すことから、Iba-1にのみ陽性を示す細胞をマクロファージと考えるべきである。被験物質投与による影響で傍皮質領域や被膜下洞で組織球様細胞の増生がみられた場合、抗Fascin抗体による樹状細胞の鑑別が必要と考えられた。

P-70

演題取り下げ

P-71

化審法のための人健康に関する有害性評価：有害性情報が乏しい優先評価化学物質の詳細評価の課題について

○井上 薫、川島 明

国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)のための人健康に関する有害性評価では、環境経路で暴露される既存の工業用化学物質を対象に、基本的には国内外のリスク評価機関等による評価資料等に掲載された信頼性が高い有害性情報に基づき、慢性影響(一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性)を評価する。優先評価化学物質に関する詳細評価(評価2)では、毒性項目毎に疫学研究や毒性試験結果等を精査し、有害性評価値(TDIに相当)を導出するが、有害性情報の量や質が不十分な場合、毒性試験から得られた所見が毒性影響であるかを判断することが難しい。テトラメチルアンモニウム=ヒドロキシド(TMAH)に関する評価2では、一般毒性についてはラットの28日間反復経口投与試験、生殖発生毒性についてはラットのスクリーニング試験の結果しかなかった。また、当初は各毒性試験の個別データや背景値を得られなかったこともあり、28日間試験で雄の投与群のみにみられた心重量の用量相関性を伴う統計学的有意な低値や、両試験の雌雄の投与群にみられた流涎について、その発生機序(ムスカリン様作用あるいは水溶液のアルカリ性の関与の有無)や毒性学的意義の判断が困難であった。その後、TMAイオンを有する他の物質の毒性試験結果に加え、心重量の背景値や流涎の個体別の発生状況に関するデータを入手できたものの、これらの所見の毒性学的意義の考え方について専門家の意見が分かれた。本発表では、このような詳細評価を要する既存物質に有害性情報が不足しているケースの現状を示し、リソースが限られる中でどのように課題を解決していくべきかを提案する。(本発表内容は我々独自の検討結果であり、厚生労働省の行政判断に関わるものではありません。)

P-72

Do we know INHAND? International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria

○Shim-mo Hayashi^{1,2)}, Ute Bach³⁾, Alys Bradley⁴⁾, Mark Cesta⁵⁾, Stacey Fossey⁶⁾, Takanori Harada⁷⁾, Matt Jacobsen⁸⁾, Rupert Kellner⁹⁾, Victoria Laast¹⁰⁾, Emily Meseck¹¹⁾, Thomas Nolte¹²⁾, Susanne Rittinghausen⁹⁾, Junko Sato¹³⁾, John Vahle¹⁴⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹⁵⁾¹⁾National Institute of Health Sciences, ²⁾Tokyo University of Agriculture and Technology, ³⁾Bayer AG, ⁴⁾Charles River Laboratories,⁵⁾National Institute of Environmental Health Sciences, ⁶⁾AbbVie, ⁷⁾The Institute of Environmental Toxicology, ⁸⁾Astra Zeneca,⁹⁾Fraunhofer ITEM, ¹⁰⁾Labcorp Drug Development, ¹¹⁾Novartis Institute for Biomedical Research,¹²⁾Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, ¹³⁾LSI Medience, ¹⁴⁾Eli Lilly, ¹⁵⁾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) coordinates objectives of the project. Development of terminology for rodent organ systems or non-rodent species is the responsibility of Working Groups, with experts from North America, Europe, and Japan. INHAND guides offer terminology, diagnostic criteria, differential diagnoses, images, and guidelines for recording lesions in toxicity and carcinogenicity studies. INHAND GESC representatives work with representatives of FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC), and National Cancer Institute (NCI) Enterprise Vocabulary Services (EVS) to incorporate 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-73

製薬協 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース報告(1)
AI病理に関するアンケート調査

○山崎 雅輝^{1,2)}、富川 恵美^{1,3)}、岡田 味世子^{1,4)}、梶川 悟^{1,5)}、寺山 由依^{1,6)}、隈部 志野^{1,7)}、坂入 鉄也^{1,8)}、猪又 晃^{1,9)}、松本 泉美^{1,10)}、佐藤 玄^{1,11)}、鈴木 睦^{1,12)}

¹⁾ 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース、²⁾ 中外製薬株式会社、³⁾ 東レ株式会社、⁴⁾ ヤンセンファーマ株式会社、⁵⁾ アステラス製薬株式会社、⁶⁾ 大塚製薬株式会社、⁷⁾ 日本新薬株式会社、⁸⁾ 田辺三菱製薬株式会社、⁹⁾ 富士フイルム富山化学株式会社、¹⁰⁾ 住友ファーマ株式会社、¹¹⁾ エーザイ株式会社、¹²⁾ 協和キリン株式会社

近年、AI(Artificial intelligence)技術の発展により、各企業・団体においてAIを活用した病理組織学的評価(AI病理)の導入・活用が進んでいると思われる。日本製薬工業協会(製薬協)医薬品評価委員会基礎研究部会のAI病理に関するタスクフォースでは、各企業・団体における非臨床研究分野(毒性評価、薬効評価、基礎研究など)におけるAI病理の活用実態やニーズ、また病理画像データベースのニーズや課題を把握することにより、国内におけるAI病理の方向性を見極めることは肝要と捉えている。2023年10月～11月に日本毒性病理学会の協力を得て、国内の製薬協所属企業及び日本毒性病理学会所属企業・団体に対しAI病理に関するアンケートを実施している。アンケート調査項目は、(1) Whole slide imageの導入・活用実態、(2) 非臨床研究におけるAI病理の導入実態、(3) 非臨床病理分野共通の病理画像データベースのニーズ調査及び構築の可能性の3項目とした。本発表では、アンケート調査の結果を報告し、今後の非臨床研究分野におけるAI病理の活用の方向性について議論したい。

P-74*

製薬協 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース報告(2)
最近のAI病理に関する研究報告から見えてくるもの

○富川 恵美^{1,2)}、坂井 慧^{1,3)}、山際 慶典^{1,4)}、寒川 祐見^{1,5)}、香川 雄輔^{1,6)}、加藤 祐樹^{1,7)}、小島 健介^{1,8)}、猪又 晃^{1,9)}、松本 泉美^{1,10)}、佐藤 玄^{1,11)}、鈴木 睦^{1,8)}

¹⁾ 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース、²⁾ 東レ株式会社、³⁾ 旭化成ファーマ株式会社、⁴⁾ 千寿製薬株式会社、⁵⁾ 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、⁶⁾ ノバルティスファーマ株式会社、⁷⁾ 塩野義製薬株式会社、⁸⁾ 協和キリン株式会社、⁹⁾ 富士フイルム富山化学株式会社、¹⁰⁾ 住友ファーマ株式会社、¹¹⁾ エーザイ株式会社

【緒言】人工知能(AI)の進歩は様々な分野に影響を与えており、非臨床病理領域でもAIの利用が期待される。AI利用の推進には各社横断的な活動が必須であると考え、日本製薬工業協会ではAI病理に関する特別タスクフォースを立ち上げ、非臨床病理組織学的評価へのAIの利用を模索している。本発表では、非臨床病理分野におけるAI利用の最新の動向を把握し、AIとパソロジストの関わり方を見定める目的で、AI病理に関する論文報告を収集し、その内容を集約した。

【方法】実験動物の病理組織画像上の物体検出又は分類にAIが用いられた2017年以降の論文を調査し、AI利用の目的、AIシステム／アプリケーション並びに解析対象の動物種及び臓器等の情報を集約した。

【結果】44報の論文を調査した。組織像の正常／異常の判定に加え、特定の所見の有無及び／又はグレード評価にAIが用いられていた。使用されたAIシステム／アプリケーションは独自開発又は商用品であり、両者を併用した報告もあった。大部分の論文でマウス及びラットが用いられ、少数ではあるがイヌ、ミニブタ又はサルを用いた報告もあった。解析対象の臓器には肝臓、腎臓、肺が多かった。ほとんどは独自に作製／収集した組織画像を用いていたが、公開データベースを利用した報告もあった。

【考察】非臨床病理分野におけるAI利用の急速な進展と、その有用性を確認した。一方、AI病理プラットフォームの構築には、パソロジストによる解析目的に合わせたアノテーション付与や解析結果の検証が行われることが必要になることを再認識した。本発表では非臨床病理領域におけるAI病理研究の現状をもとに、病理組織学的評価にAIを利用するための課題と展望について議論を深めたい。

P-75

製薬協 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース報告(3)
AI病理に利用可能な病理組織画像DBに関する調査

○白井 真人^{1,2)}、太田 恵津子^{1,3)}、内田 悠^{1,4)}、梶川 悟^{1,5)}、岡田 味世子^{1,6)}、猪又 晃^{1,7)}、松本 泉美^{1,8)}、佐藤 玄^{1,3)}、鈴木 睦^{1,9)}

¹⁾ 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 基礎研究部会 AI病理に関するタスクフォース、²⁾ 第一三株式会社、

³⁾ エーザイ株式会社、⁴⁾ 帝人ファーマ株式会社、⁵⁾ アステラス製薬株式会社、⁶⁾ ヤンセンファーマ株式会社、

⁷⁾ 富士フイルム富山化学株式会社、⁸⁾ 住友ファーマ株式会社、⁹⁾ 協和キリン株式会社

画像認識モデルやセグメンテーションモデルなどにより whole slide image などの病理組織画像上の病変の検出や診断等をサポートする artificial intelligence (AI) 病理は、人的及び時間的コストがかかる非臨床研究分野の病理組織学的検査の効率化や省力化に資するだけでなく、経験の浅いパソロジストへの教育にも応用可能であり、今後の発展が期待される分野である。AI病理の発展にはさまざまな視点から設計された予測精度の高いAI病理モデルが必須と考えられるが、そのようなモデルを構築するためには教師データとして検出対象の病変を含む病理組織画像を動物種毎に多数準備する必要がある。しかし、発生頻度が低い病変やがん原性試験などの長期間投与試験で主にみられる病変を含む多種多様な病理組織画像を単独の企業や団体で準備することは難しい。この問題を解決する一つの方法として、教師データとして使用可能な病理組織画像を各企業や団体から集めてデータベース(DB)化し、教師データの供給源とすることが考えられる。このようなDBがあれば、ユーザーはDBから取得した病理組織画像、あるいはそれに自組織で新規に取得した病理組織画像を加えて教師データとしてモデルを構築することが可能になる。しかし、このような目的で構築されたDBは前例が極端に少ないため、日本製薬工業協会では日本毒性病理学会と協業したアンケート調査、及び参考となりうる国内外の先行事例への聞き取り調査を含む各種調査を行い、非臨床研究分野のDB構築の参考にした。発表では調査結果を報告するとともに、どのような要件を満たす病理組織画像DBが理想的と考えられるかについても提言したい。

P-76

毒性病理評価者育成におけるデジタルツールの活用と課題

○加藤 淳彦、篠塚 淳子、足立 健児、林 修次

中外製薬(株) トランスレーショナルリサーチ本部 安全性バイオサイエンス研究部

近年、病理組織画像のWSI化とそれを用いた peer review が一般化し、またそれ以前から進んでいた病理所見への統制用語使用とWSIと所見名を統合したデータベース構築も可能となった。さらに画像解析装置による病理所見の定量値化も容易になっている。このように近年急速に進展した毒性病理評価のデジタル化は、次世代の評価者育成においても効果を発揮する場面がある反面、いくつかの課題も経験している。そこで本発表では、評価者育成におけるデジタルツールの活用による効果と課題のバランスが問題となる場面をあげ、発表時には対応策やその他の課題について議論したい。1. WSIによる鏡検指導：育成中の評価者にWSIを供覧させ指導する場合、場所や時間の制約が緩和される利点がある。一方、視野移動中の焦点が不鮮明な画像になる場合、評価者が示した視野のみでしか議論ができず、それ以外の視野にある病変を見落としかねない。2. 評価プロセスのデジタル化：かつては対照群と投与群の標本を繰り返し観察し、被験物質の特性を表現する最適所見名を推敲するプロセスによって評価者は育成されていた。近年の統制用語の採用や画像解析装置による数値化は、病理所見と他の数値データとの比較解析には効果を発揮するものの、被験物質の特性を加味した病理所見の推敲プロセスが軽視されかねない。3. 画像データベースの検索性：評価者が画像データベースを照会する動機の一つは、病理像の表現や解釈に悩み、過去の類似症例からヒントを得たいことにある。しかし統制用語に基づく画像データベースでは、被験物質の特性に応じた病理所見や悩みが表現されにくく、その結果、統制用語を検索子とした場合、目的とする過去の類似症例への到達が困難となる可能性が想定される。

P-77

光超音波イメージングによるマウスモデルの非造影 *in vivo* 血管像の経時変化評価

○浅尾 恭史¹⁾、平野 龍一郎²⁾、長永 兼一¹⁾、関口 博之¹⁾、相磯 貞和¹⁾、渡邊 重明²⁾、佐藤 満里花²⁾、八木 隆行¹⁾、近藤 科江²⁾

¹⁾ 株式会社Luxonus、²⁾ 東京工業大学 生命理工学院

従来マウスモデル実験では、マウスを安楽死させたのちに解剖して顕微鏡評価したり、造影剤を投与してイメージングしたりする実験手法が広く用いられるため、マウス1匹の経時変化に関する情報量は限られている。我々は光超音波イメージングという、パルスレーザを生体に照射してヘモグロビンの光吸収に起因して発生する超音波を受信し、血管像を3D画像化する新技術を開発している。これにより非造影、非侵襲で血管像を高解像で描出が可能である。また照射するパルスレーザを2波長交互照射とすることにより、ヘモグロビン酸素飽和度の近似値(S-factor)を得ることができる。本技術を用いたイメージング装置は2022年にPMDAから薬事承認を得て、医療機器として活用が始まっている。今回は同原理の動物用理化学機器を用いてマウスモデルの撮影を行った。有毛のB6アルビノマウスを担癌マウス(乳癌細胞4T1を左右第4乳腺に移植)として用い、撮影時は腹部を除毛して撮影した。マウス生体内の血管形状およびS-factorの相対変化を観察するために、マウス腹部を移植当日から日々測定した。正常領域の血管では酸素飽和度が安定し変動が少ないことが確認された一方で、腫瘍中心部では移植後9日目以降に相対酸素飽和度が急激に低下する現象が観察された。この結果は、従来困難であった生体内の経時変化のモニタリングに関して、イメージングに基づいた生体観測に本装置が適用できることを示唆している。発表当日は腫瘍部位の日々の経時変化の画像、および酸素飽和度の相対変化グラフを供覧し議論する。こうした経時変化を非造影で観察できることは、腫瘍成長の評価のみならず、治療薬の効果評価や体内動態の評価にも応用可能であり、実験動物の削減に寄与することが期待される。

P-78

一般毒性試験及び発がん性試験の肉眼所見用語集 — JSTP 国際用語委員会より —

○佐藤 順子¹⁾、藤原 利久²⁾、飯田 麻里³⁾、小川 久美子⁴⁾、高橋 祐次⁴⁾、平林 容子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⁾ メディフォード、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⁾ ルナバス毒性病理研究所

JSTP国際用語委員会では、各研究機関で通常使用されてきた組織所見用語に十分な統一性がみられないことを勘案し、その指針を示すべく、ラット一般毒性試験及び発がん性試験の組織所見用語集を編纂し、昨年、JSTP Webサイトに掲載した(<https://onl.bz/uFvGqA3>)。今回、国際用語委員会では、肉眼所見に関しても統一した指針を提示するために、国立医薬品食品衛生研究所とコラボレーションして、同研究所のホームページに掲載されている「病理所見用語－剖検所見」の一覧表を基に、委員会のメンバーが常用する用語、病理学成書に記載の用語及びSEND統制用語(Controlled Terminology)と照らし合せて再編集を行い、以下のようにまとめた。1) 所見の種類を分類した(略語にて表記)、2) 内容が重複する所見は常用性もしくは汎用性の高いものを選択した、3) 主所見とそれに続く修飾語を分離した、4) 修飾語には色、形状、状態、分布及び数/量に加え、体の部位名及び体側名を記載した。SENDでは「Macroscopic Findings」の統制用語はないが、その他のコードリスト(Fetal Pathology Findings Result、Within Normal Limits Results、Distribution、Anatomical Location、Directionality、Laterality及びNon-Neoplastic Finding Type)の中の肉眼所見として当てはまる用語を参照し、SEND用語としてわかるように色付けをした。この肉眼所見用語集は近日中にJSTP Webサイトならびに国立医薬品食品衛生研究所のホームページに掲載しJSTP会員に広く利用して頂きたいと考えている。

P-79

SENDIG v4.0（次期SENDIG）が要求する病理関連データの追加と変更に関する検討

○畠山 洋文¹⁾、植松 敦史¹⁾、堀川 真一¹⁾、飯野 好美¹⁾、藤原 淳¹⁾、安齋 享征^{2,3)}、岩田 聖⁴⁾

¹⁾ (株) イナリサーチ、²⁾ 昭和大学 医学部、³⁾ Instem、⁴⁾ ルナパス毒性病理研究所

FDA申請におけるSENDデータの提出が義務化され6年が経過した。SENDデータ作成に際しては、SEND Implementation Guide（以降、SENDIG）に従う必要があり、現在 v3.1、v3.1.1、DART v1.1 が有効なバージョンとなっている。SENDはさらに進化を続け、CDISCによって次期SENDIG v4.0の準備が進められており、2024年中に内部及びパブリックレビューが実施され、リリースは2025年が予定されている。SENDIG v3.0からv3.1への移行の際は、非腫瘍性所見の統制用語へのマッピング、分布情報及び慢性度を新規変数へ格納する必要性が生じ、SEND作成におけるパソロジスト関与の重要性がより一層高まった。一方、v4.0へのバージョンアップにおいても、病理関連データに関する変更として新規テストコードの追加、変数の追加など大きな変化が見込まれている。現在まで、我々パソロジストはSENDを意識した病理組織所見の採取や自社のglossary作成などに注力し、精力的にSEND作成支援を実施してきたが、SENDIG v4.0に対しても早期に変更要件を把握し、適切な対応が取れるよう準備することが重要である。このため本発表では、SENDIG v4.0における現時点での病理関連データの追加・変更要求事項を把握し、所見採取時の注意点やSENDデータセット作成時の影響について考察する。

P-80

演題取り下げ

P-81*

ラット静脈内インフュージョン投与における病理組織学的背景データ

○伊藤 優子、齊藤 遼太、藤澤 希望、加藤 淳彦

中外製薬株式会社 安全性バイオサイエンス研究部

【背景と目的】ラット毒性試験において、後大静脈内インフュージョン投与をすることがあるが、化合物を適切に毒性評価するには、インフュージョンの投与手技による背景病変を理解する必要がある。そこで、ラットに生理食塩水を異なる投与条件でインフュージョン投与した際の組織学的変化について検索した。

【材料と方法】後大静脈にカテーテル埋込処置をした9週齢の雌雄のCrI:CD (SD) ラットに生理食塩水を14日間反復静脈内投与(QD試験: 0.2 mL/body/h、2.5 mL/kg/h、BID試験: 1.0 mL/kg/h、2.5 mL/kg/h)し、全身諸臓器の病理評価を行った。

【結果・結論】QD試験では、カテーテルのライン維持用量である0.2 mL/body/h群から投与部位(後大静脈)に内膜肥厚、炎症性変化、平滑筋の欠損、血栓症、肺に炎症性変化、出血、肺動脈の塞栓、肺動脈の中膜の肥厚がみられ、カテーテル埋込手術及びカテーテル留置による影響と考えられた。また、0.2 mL/body/h群に比べて、2.5 mL/kg/h群で増悪化していた。BID試験では、QD試験と同様な変化が投与部位及び肺にみられ、2.5 mL/kg/h群では、2.5 mL/kg/h QD群及び1.0 mL/kg/h群に比べて、肺の炎症性変化、出血、肺動脈の血管内皮細胞の肥大の発現例数及び程度は増加しており、投与量及び投与頻度を増加したことで増悪化したと考えられた。他の臓器にみられた変化、また、インフュージョン投与の影響を抑える対策についても報告する。

P-82

Historical control data of spontaneous tumors in Tg.rasH2 mice

○Yanan He¹⁾, Beibei Wang¹⁾, Jun Yin¹⁾, Mu Du¹⁾, Lei Zhao¹⁾, Xiaojing Liu¹⁾, Jing Hu¹⁾, Rui Zhang¹⁾, Wenyu Wu²⁾¹⁾JOINN Laboratories (China) Co., LTD., ²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

[Background and Aim] To investigate the spontaneous neoplastic lesions and their incidences in Tg.rasH2 mice, and to accumulate background data for carcinogenicity studies.

[Materials and Methods] The database was constructed based on data from Tg.rasH2 mice assigned to 13 studies conducted at our facility, following the same study design. The incidence of spontaneous tumors was collected from 325 males and 325 females receiving negative (vehicle) control for 26 weeks.

[Results] Mortality in the vehicle-treated Tg.rasH2 mouse was low (average of 4.31% in males and 3.08% in females). The most common spontaneous tumors in the Tg.rasH2 mice were hemangiosarcoma of the spleen (2.46% in males and 1.54% in females) and hemangioma of the spleen (1.54% in males and 0.62% in females). Other spontaneous tumors can also be seen, including hemangioma in kidney, bone marrow, uterus and ovary, bronchiolo-alveolar adenoma of the lung, adenoma of the Harderian glands and epididymides, thymoma of the thymus, leiomyoma of the ileum, squamous cell papilloma of the skin, hemangiosarcoma in non-glandular stomach and subcutaneous tissue, bronchiolo-alveolar adenocarcinoma of the lung, squamous cell carcinoma of the non-glandular stomach, lymphoma of the thymus, with a low incidence of 0.15–0.62%.

[Conclusion] In this study, the most common spontaneous tumors in the Tg.rasH2 mice were malignant hemangiosarcoma and benign hemangioma of the spleen. The incidence of all other tumors was generally very low.

P-83*

Acute toxicity of palmitoyl piperidinopiperidine in rats

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

Department of Neurotoxicology, Institute of Brain Science, Graduate School of Medical Sciences and Medical School, Nagoya City University

[Background and Aim] We have recently designed and synthesized a novel anticancer agent, palmitoyl piperidinopiperidine (PPI, Japan patent no. 5597427, Ando S *et al.* Int J Oncol 58: 251, 2021) against human colorectal cancer. To obtain insights into clinical trial directions, we performed preclinical acute toxicity studies in rats.

[Materials and Methods] Starting at 8 weeks of age, male and female Sprague-Dawley rats were assigned into 5 groups (5 animals each, 8 groups in total). Rats received a single gavage administration of PPI (2,000, 1,000 and 500 mg/kg) or soybean oil (negative control) and complete autopsies were performed two weeks after the start of the experiment. During experiments, clinical signs, body weight changes and moribund conditions were monitored.

[Results and Discussion] The LD50 values were estimated as 1,000 mg/kg for males and 500 mg/kg for females. Loose stool, coarse fur, soiled perineal region and sedation were noted in the 2,000 mg/kg groups. Body weight lost was seen during experiment. Dead animals exhibited abdominal distention and esophageal ulcer in histology. Fatty degeneration accompanying single cell necrosis was present in the liver of the rats that had survived. Rats in the negative control group survived without severe complications. The results provide useful information for designing clinical trials using PPI in patients with colorectal cancer.

P-84*

Pathological observation of a human dendritic cell injection administrated by subcutaneous injection to NPG mice

○Beibei Wang¹⁾, Yanan He¹⁾, Mu Du¹⁾, Xiaojing Liu¹⁾, Lei Zhao¹⁾, Jing Hu¹⁾, Jun Yin¹⁾, Rui Zhang¹⁾, Wenyu Wu²⁾

¹⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

[Background and Aim] Dendritic cells (DCs) are powerful antigen-presenting cells with two functions (immune response and immune tolerance). The objectives of this report were to evaluate the tumor formation pathologically when a dendritic cell injection was subcutaneously injected into NPG mice.

[Materials and Methods] Forty-eight NPG mice were divided into 4 groups: The Group 1 was negative control group (human embryonic lung fibroblasts), the Group 2 was positive control group (human cervical cancer cells), the Groups 3 and 4 were given a dendritic cell injection batch 1 and batch 2, respectively. All cellular products were subcutaneously injected to mice once time, observed continuously for 16 weeks. All mice were dissected, fixed in 10% neutral formalin for routine paraffin preparation, HE staining and microscopic observation. Immunohistochemical staining was performed on individual organs/tissues with suspicious cell accumulation.

[Results] Tumor was observed at the inoculation site in animals in the positive control group, cell aggregation of human origin was observed in some organs/tissues of animals given dendritic cell batch 1, and immunohistochemical staining (HLA-A) showed positive result; no tumor was observed in animals given dendritic cell batch 2.

[Conclusion] Cell aggregation (from test article) was found in animals given dendritic cell injection batch 1. Animals given dendritic cell injection batch 2 showed no tumor formation and were not tumorigenic.

P-85

SD ラットを用いた decyltrimethoxysilane の 13 週間反復投与試験

○高須 伸二¹⁾、石井 雄二¹⁾、相馬 明玲¹⁾、松本 真理子²⁾、小川 久美子¹⁾

¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 安全性予測評価部

【背景】Decyltrimethoxysilane (DTMS) は木材などの表面のコーティング剤としての使用が考慮されているケイ素化合物の 1 つであるが、反復投与による毒性情報はこれまでにない。本研究では DTMS の毒性情報の収集を目的に、ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験を実施した。

【方法】雌雄 Sprague-Dawley ラット (10 匹/群) にコーン油に混じた DTMS を 0、60、170 及び 500 mg/kg の用量で 1 日 1 回 13 週間強制経口投与し、一般毒性項目に係る検査を実施した。

【結果】雌の高用量群 1 例で異常歩行や後肢麻痺などの神経症状を示し瀕死状態に陥ったため投与 80 日に切迫殺した。生存動物では全ての投与群において一般状態、体重、摂餌量、眼科学検査、尿検査、血液学検査、凝固系検査、血液化学検査、器官重量及び剖検で投与の影響はみられなかった。病理組織学検査では、雌雄の高用量群において大脳、小脳、延髄、脊髄(胸部) 及び視神経の髄鞘内水腫、坐骨神経の神経線維の変性がみられ、変化は切迫屠殺例で強く認められた。同群では腸間膜リンパ節に濾胞の鉍質沈着、マクロファージ集簇の増加及びリンパ洞内での泡沫様マクロファージ増加がみられた。

【考察】高用量群では中枢及び末梢の神経線維に病変が認められ、その程度は神経症状を示した切迫屠殺例で重度であったことから、DTMS は中枢及び末梢神経系に対して毒性を示すことが明らかとなった。一方、マクロファージ集簇は腸間膜リンパ節でのみ認められたことから、非水溶性の DTMS を含むコーン油の処理に関連した変化と考えた。以上より、本実験条件下における DTMS の無毒性量 (NOAEL) は、雌雄ともに 170 mg/kg と考えられた。

P-86*

演題取り下げ

P-87***Cytotoxicity and antiangiogenic effects of a newly synthesized agent, dimethylaminopropyl hexadecanamide**

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

Department of Neurotoxicology, Institute of Brain Science, Graduate School of Medical Sciences and Medical School, Nagoya City University

We developed a novel compound, palmitoyl piperidinopiperidine (PPI, Japan patent no. 5597427) and found PPI's anticancer activity in human colon cancer cells (Int J Oncol 58: 251, 2021). We have recently invented an even new agent dimethylaminopropyl hexadecanamide (DPH) (Japan patent no. 6532730), which was designed by modifying the structure of PPI. We examined DPH's cytotoxicity, antiangiogenic effects and binding affinity to transcription factor STAT3. Cytotoxicity was examined by MTT assays. Chorioallantoic membrane (CAM) assays using a chicken egg were used for evaluation of antiangiogenic effects of DPH. Angiogenesis was quantified by measuring the total number of blood vessels. Binding affinity of DPH, PPI and three STAT3 specific inhibitors to the SH2 domain of the STAT3 protein was analyzed by using Discovery Studio computer program. The binding affinity was determined by the -CDOCKER_ENERGY (kcal/mol). IC50 values were 200 nM (HT29) and 100 nM (HCT116). Treatment of CAM with DPH resulted in a decrease in the total number of blood vessels compared to the negative control. *In silico* docking simulation indicated that DPH can bind to the SH2 domain of STAT3, and docking score of DPH was higher than any other test compound. DPH exerted cytotoxicity and an antiangiogenic effect and this may be due to the inhibition of dimerization of STAT3. Additional studies are in progress to see if this agent inhibits transcriptional activity of STAT3 in cancer cells.

P-88*

演題取り下げ

P-89*

Tumorigenicity of human umbilical cord mesenchymal stem cells injected intravenously/ subcutaneously in NOG mice

○Siming Zhang¹⁾, Tingli Bian¹⁾, Lili Zhang¹⁾, Fang Liu¹⁾, Hao Chen¹⁾, Lijuan Xia¹⁾, Yunxiang Chen¹⁾, Wenyu Wu²⁾, Lijiang Zhang¹⁾

¹⁾Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College, ²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

[Background] NOG mice were injected intravenously and subcutaneously with 5 generation HUCMSCs and 10 generation cells for 5 times to observe tumorigenicity for another 26 weeks after drug withdrawal.

[Methods] Two hundred SPF NOG mice were divided into five groups. On day1, 3, 8, 12 and 16, Group1 to 3 were intravenously and subcutaneously injected 0 cells/kg, 3.5×10^7 cells/kg 5 or 10 generation HUCMSCs, respectively. HeLa cells (1.0×10^7 cells/kg) were injected intravenously or subcutaneously as the Group4 or 5 on day 2. After drug withdrawal for 26 weeks, all animals were sacrificed for histological evaluation.

[Results] All animals from Group5 in were observed rhabdomyosarcoma and most of them had lung metastasis. Most animals in Group4 showed bronchioloalveolar carcinoma. In Group1 to 3 animals showed increased extramedullary hemopoiesis in spleen, subcapsular hyperplasia in adrenal glands, mild focal foamy macrophage accumulation and arterial plaque in lungs. However, compared to Group1, the incidence of focal foamy macrophage accumulation and arterial plaque in Group2 and 3 increased significantly. Some animals in Group2 and 3 exhibited thrombi in the right ventricle.

[Conclusions] No tumorigenic changes were observed macroscopic or microscopic in NOG mice by injected HUCMSCs. Both the 5 and 10 generation HUCMSCs might promote focal foamy macrophage accumulation and arterial plaque in lungs and lead to thrombi in the right ventricle in some animals.

P-90

演題取り下げ

P-91

演題取り下げ

The 40th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Table of Contents

General Information	111
Greetings	113
Access to the Site	114
Access to the Banquet Venue	115
Floor Plan	116
To the Participants	118
To the Chairpersons	123
To the Presenters	124
Timetable	126
Program	
Special Lecture	129
Symposium 1	129
Symposium 2	130
Panel Discussion	130
IATP Maronpot Guest Lecture	131
Workshop 1	131
Workshop 2	132
Poster Presentation	132
Abstracts	
Special Lecture	149
Symposium 1	151
Symposium 2	155
Panel Discussion	159
IATP Maronpot Guest Lecture	160
Workshop 1	161
Workshop 2	163
Poster Presentation	167
Authors' Index	213

The 40th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Date **January 23** (Tue) and **24** (Wed), 2024
Venue **Curian** (Shinagawa General Citizen's Hall)
5-18-1 Higashioi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-0011, Japan
Theme **Do We Know Everything Already?**
— The ever-expanding world of pathology —
President **Kumiko Ogawa, M.D., Ph.D.**
(Head, Division of Pathology, National Institute of Health Sciences)

Program Committee

Katsuhiko Yoshizawa*	(Mukogawa Women's University)	*Chair
Hisashi Anayama	(Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.)	
Toshihisa Fujiwara	(Shin Nippon Biomedical Laboratories Ltd.)	
Min Gi	(Osaka Metropolitan University)	
Seigo Hayashi	(Nissan Chemical Corporation)	
Shin-mo Hayashi	(National Institute of Health Sciences)	
Kochi Kakimoto	(BoZo Research Center Inc.)	
Atsuhiko Kato	(Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)	
Hiroko Kokoshima	(Shin Nippon Biomedical Laboratories Ltd.)	
Katsuhiko Miyajima	(Tokyo University of Agriculture)	
Aya Naiki-Ito	(Nagoya City University)	
Junko Sato	(Mediford Corporation)	
Masami Suzuki	(Central Institute for Experimental Animals)	

Office

[Congress Secretariat]

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences
3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-9501, Japan
E-mail: jstp2024@nihs.go.jp

[Managing Secretariat]

Convention Assist Co., Ltd.
7-8-31 Nobitome, Niiza, Saitama 352-0011, Japan
E-mail: jstp40@cfmeeting.com

<https://cfmeeting.com/jstp40/en/>

Greetings

Welcome Message

I am pleased to announce that the 40th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology will be held at Curian (Shinagawa-ku, Tokyo, Japan) on January 23 (Tuesday) and 24 (Wednesday), 2024. On January 22 (Monday), with the cooperation of multiple committees, the 36th slide conference, briefing session for certification exam, and the 3rd Japan-China joint education seminar will also be held.

The theme of the annual meeting is “Do We Know Everything Already? — The ever-expanding world of pathology —”. In the field of clinical pathology, the importance of pathological diagnosis is increasing as pathological diagnosis becomes indispensable to determine the indication of molecular-targeted drugs. On the other hand, in the non-clinical field, there is a movement to blindly replace *in vivo* studies with *in vitro* studies in the name of animal welfare, and it is sometimes claimed that all studies can be performed *in vitro* based on the mechanism. Of course, the 3R principle must be adhered to, but we also need to be respectful and curious about the phenomena of life, and humbly seek lessons from them. By layering detailed examinations that incorporate new technologies on top of basic pathological observations, we should be able to see the invisible in the field of toxicologic pathology, just as in the clinical pathology.

Recently, the number of airplanes departing from the Tokyo International Airport, which is located across the gentle flow of the Tama River and on the opposite bank of the National Institute of Health Sciences, has returned to pre-pandemic of the COVID-19. After a long pandemic, it is time for us to spread our new wings. At this meeting, although oral presentations, including special lectures, symposium, and workshops, will also have live-streaming, but poster presentations will be held on-site group discussion with chairpersons for the first time in four years.

We hope that not only mid-career and experienced researchers but also young researchers who have missed the opportunity to discuss their research results in the past four years will participate in this annual meeting. We will make every effort to provide opportunities to present their researches, enjoy discussion, and gain new knowledge. We would like to express our sincere gratitude to the Program Committee of this annual meeting, the committee members of related sessions, as well as all the related companies and organizations for their cooperation. We look forward to your active participation and cooperation in creating this exciting annual meeting.

The 40th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

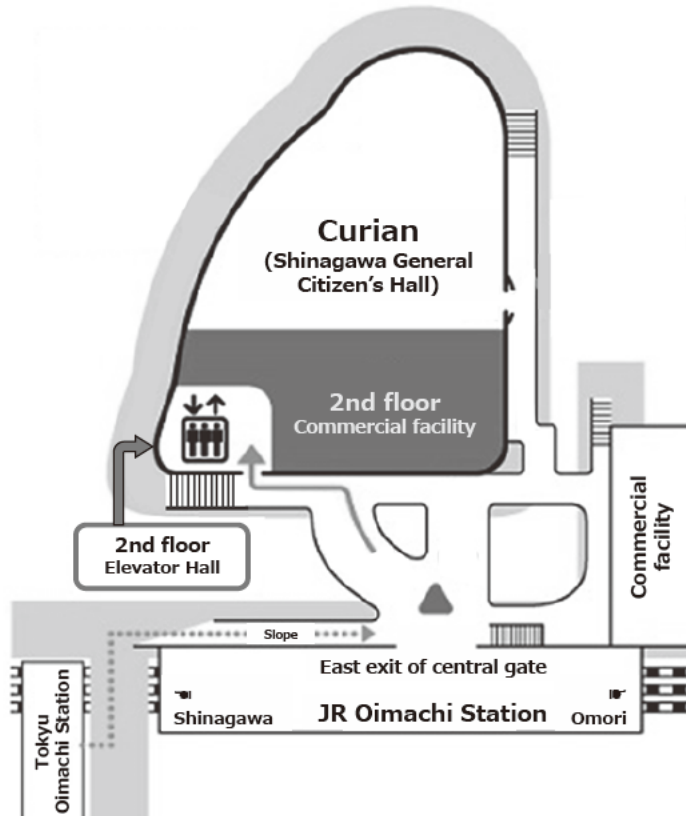
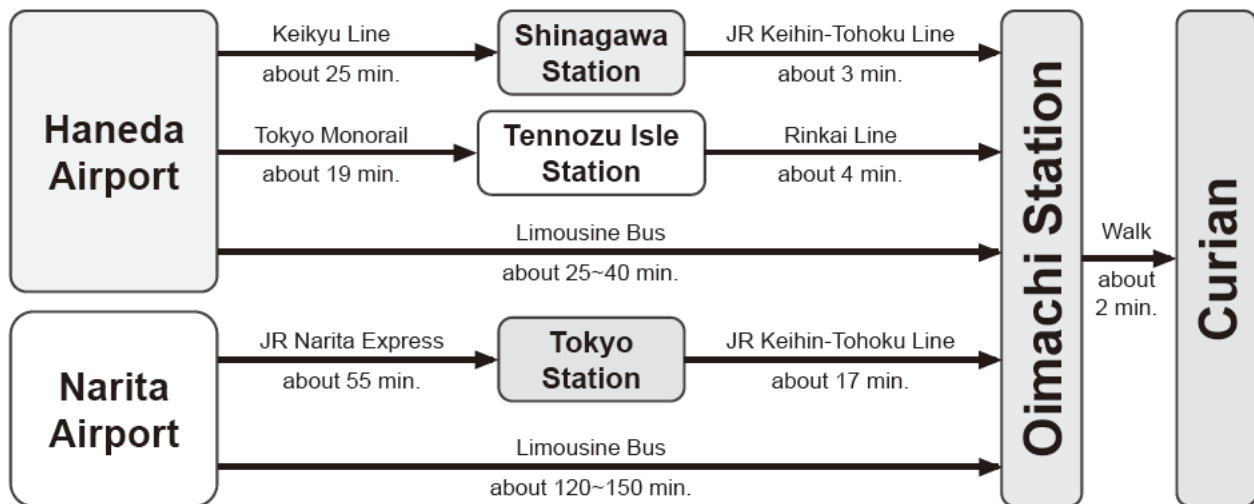
President: Kumiko Ogawa, M.D., Ph.D.

Head, Division of Pathology, Center for Biological Safety and Research,
National Institute of Health Sciences

Access to the Site

Curian (Shinagawa General Citizen's Hall)
5-18-1 Higashioi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-0011, Japan

Nearest station: Oimachi Station (JR Keihin-Tohoku Line, Tokyu Oimachi Line, and Rinkai Line)



Conference venue
(from elevator hall on the 2nd floor)

Event Hall 7th floor
Main Hall 8th floor

Two minutes walk from Oimachi Station on JR Keihin-Tohoku Line, Tokyu Oimachi Line, and Rinkai Line.

The roads around the venue are narrow and parking is not permitted.

Access to the Banquet Venue

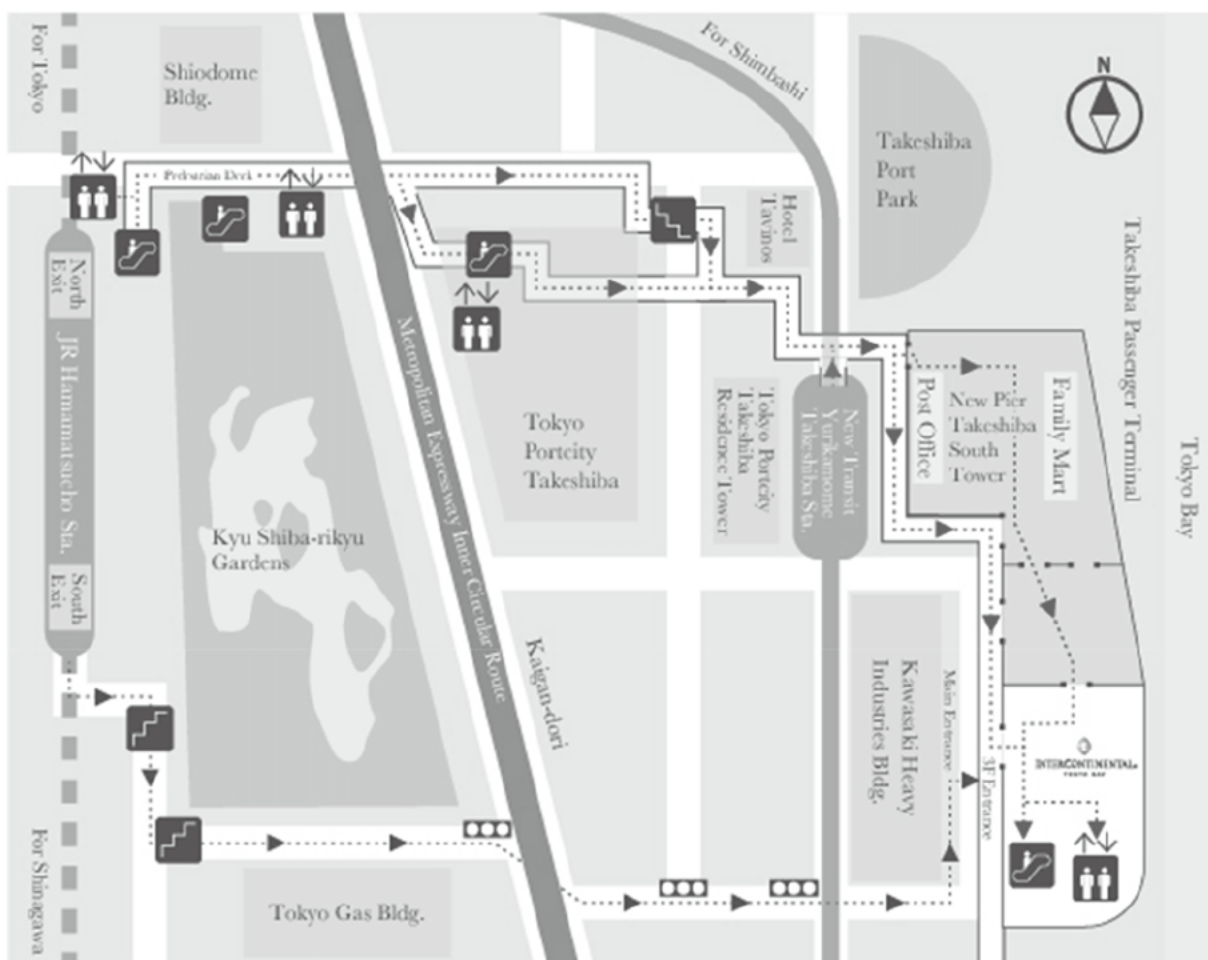
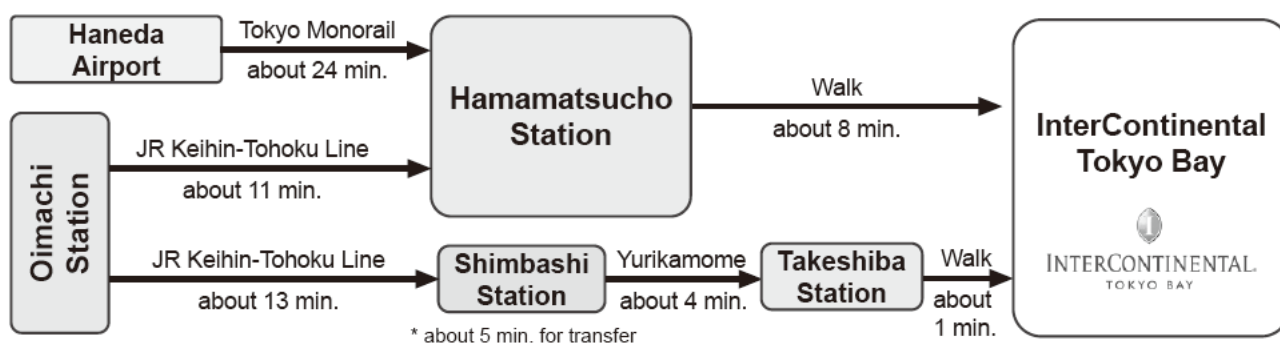
The InterContinental Tokyo Bay “Willard” on the 5th floor

1-16-2 Kaigan, Minato-Ku, Tokyo 105-8576, Japan

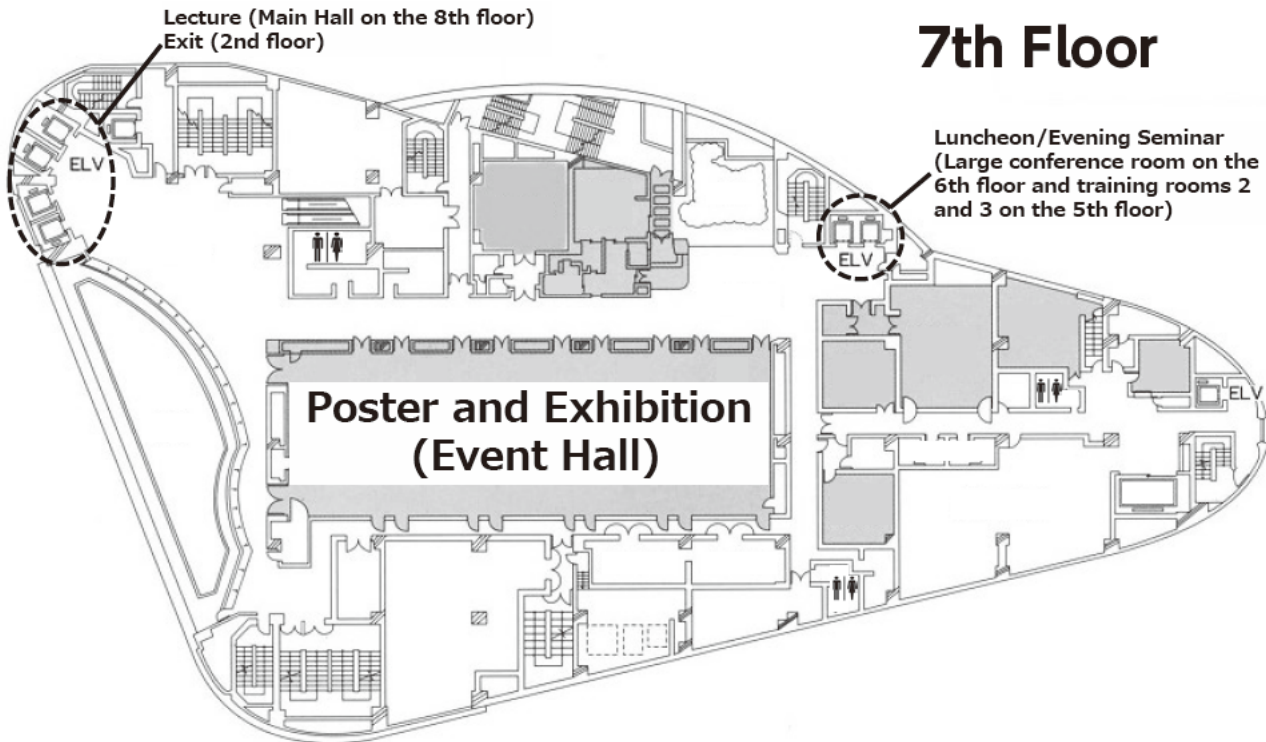
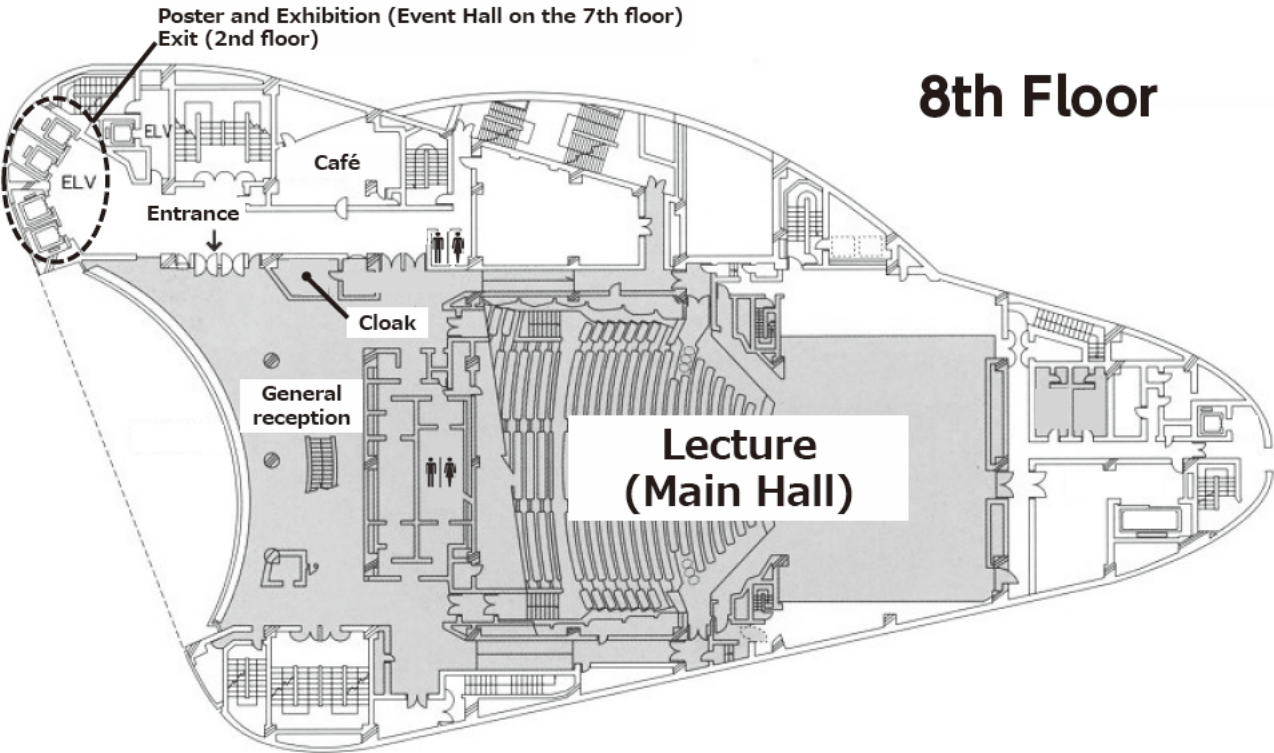
<https://www.interconti-tokyo.com/en/access/>

Nearest station: Hamamatsucho Station (JR Keihin-Tohoku Line and Yamanote Line)

or Takeshiba Station (Yurikamome)

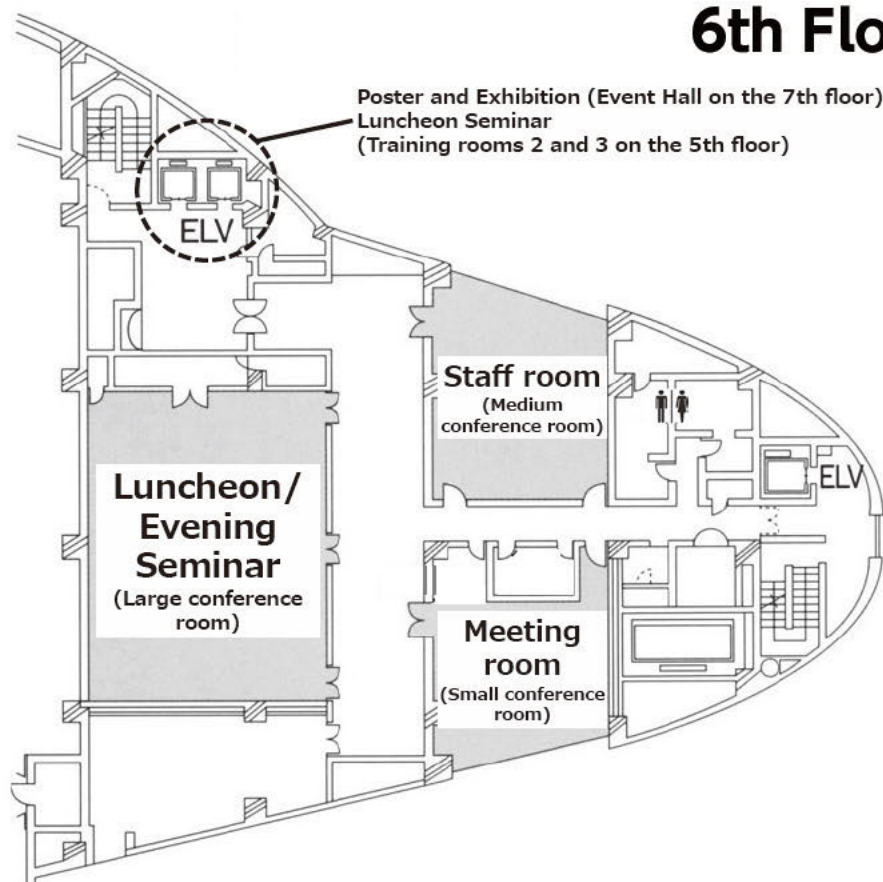


Floor Plan

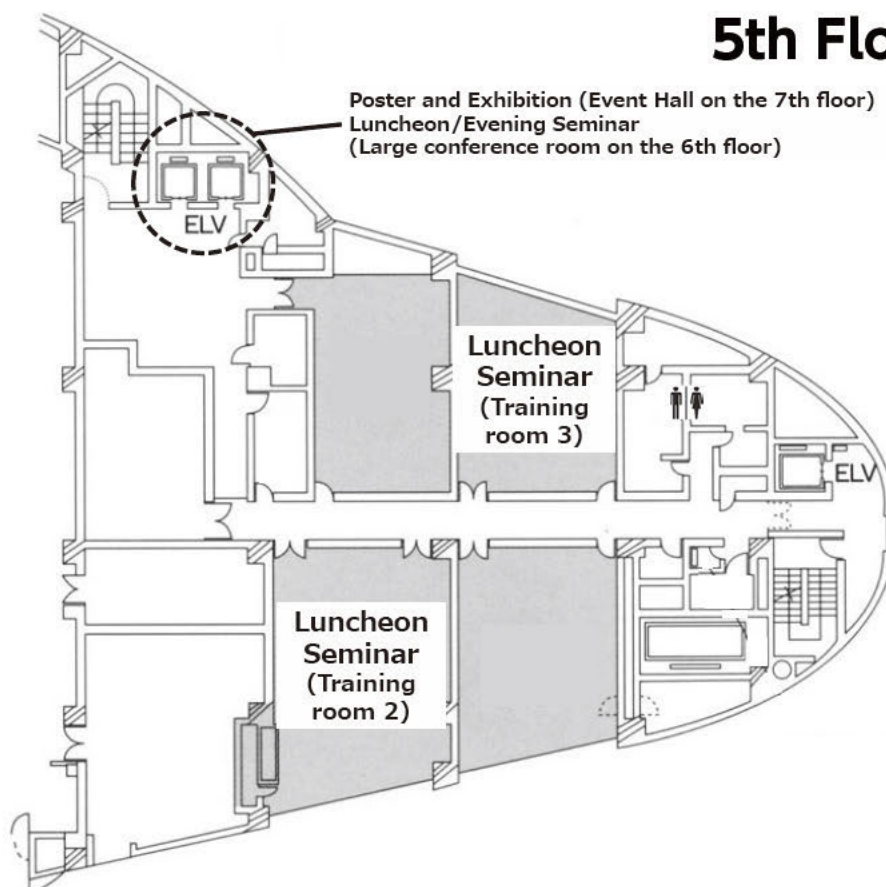


Floor Plan

6th Floor



5th Floor



To the Participants

Event format

This conference will be held in a hybrid format of on-site and live-streaming. Poster presentations will be held on-site only, and presenters are required to attend on-site. We would like to ask for your understanding and cooperation in the following format for lectures and poster presentations.

Lectures: 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 presentations only

Posters will be displayed on site, and presentations and discussions will be organized by the chairperson during designated sessions.

For on-site participants

1. General reception is located at the foyer of the Main Hall on the 8th floor and reception hours are as follows.

January 23rd (Tue) 8:40~17:45

January 24th (Wed) 8:40~15:00

2. For on-site registered participants, please fill out the on-site registration form and make the payment for registration fees at the general reception desk, and wear provided name cards throughout the congress. Students must present their student IDs.

Registration

JSTP members : 14,000 JPY

Student members : 7,000 JPY

Non-members * : 20,900 JPY

*Included abstract book fees

Social gathering banquet

JSTP members : 12,000 JPY

Student members : 7,000 JPY

Non-members : 12,000 JPY

3. The abstract book will be mailed to the members in advance, so please bring it with you on the day of the conference.

Extra copies of the abstract book will be available for 2,000 yen for JSTP members and Student members, and for 5,000 yen for Non-members per issue.

4. For questions and discussions, please follow the chairman's instructions and state your name and affiliation first by using the provided microphone.
5. Smoking is not allowed inside the venue.
6. Please turn off your cell phones or set them to be silent mode inside the venue.
7. Rest areas and Free Wi-Fi service will be available in the Poster and Exhibition hall on the 7th floor.
8. Lunch boxes will be provided at luncheon seminars (limited number available). Restaurants near the venue are also available.

9. Cloakroom
Place: The foyer of the Main Hall on the 8th floor.
January 23rd (Tue) 8:40~17:45
January 24th (Wed) 8:40~17:45
10. The announcement service will not be available in the venue.
11. Unauthorized photography, video recording, and audio recording within the venue are strictly prohibited.

Social gathering banquet

1. After the program on the first day of the conference, from 18:30 on January 23, a social gathering banquet will be held at the Hotel InterContinental Tokyo Bay, Willard on the 5th floor.
2. Pre-registration is required, but you can register at the general reception on the 8th floor on the day of the conference (12,000 JPY for JSTP members or 7,000 JPY for students).
3. Please note that the registration for the banquet will be closed when it reaches the maximum number of participants.

For remote participants

1. All lecture sessions, luncheon seminars (except L2), 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 ask questions will be sent from “Zoom <no-reply@zoom.us>” around January 17 (Wed) via e-mail with the following title, so please be sure to check your inbox.

“The 40th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology on January 23 (Tue) _ URL information for participation in Zoom”

“The 40th Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology on January 24 (Wed) _ URL information for participation in Zoom”

If you have not received the e-mail by 12:00 p.m. on January 18 (Thu), please contact the registration desk (jstp40@cfmeeting.com).
2. When asking questions, 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 8th floor of Curian (Shinagawa General Citizen's Hall)

Date and Time: 16:00–17:30 January 24 (Wed), 2024

Agenda: Performance and annual review in 2023
Budget and planning for annual performance in 2024
Recommendation of meritorious members
Election of board members and councilors
Election of president for 2026 annual meeting

Luncheon Seminar and Evening Seminar

[Evening Seminar EV1]

On-site and live-streaming

Date and Time: January 22nd (Mon) 18:00 (open)–20:15

Venue: 6F Large conference room

Title 1: Unlocking Insights: Revolutionary Pathological Imaging Tool

Speaker: Reto Aerni / Terukazu Kitahara (Instem)

Chairperson: Takayuki Anzai (Showa University School of Medicine)

Title 2: The Pathologists Guide to Utilizing Translational Safety Data

Speaker: Brenda Finney (Instem Translational Solutions)

Chairperson: Takayuki Anzai (Showa University School of Medicine)

Co-Sponsor: Instem

[Luncheon Seminar L1]

On-site and live-streaming

Date and Time: January 23rd (Tue) 12:35–13:25

Venue: 6F Large conference room

Title: INHND-Minipig Review and Toxicologic Pathology Research of Minipigs

Speaker: Hiroaki Kawaguchi (Laboratory of Veterinary Pathology, School of Veterinary Medicine, Kitasato University)

Chairperson: Kinji Kobayashi (Pathology Department, Drug Safety Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories)

Co-Sponsor: Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

[Luncheon Seminar L2]

On-site only

Date and Time: January 23rd (Tue) 12:35–13:25

Venue: 5F Training room 3

Title: Spontaneous Outbreak of Tuberculosis in Cynomolgus Monkeys at AnaPath Research S.A.U.

Speaker: Klaus Weber (AnaPath Services GmbH)

Chairperson: Yoshimasa Okazaki (AnaPath Services GmbH)

Co-Sponsor: AnaPath Services GmbH

[Luncheon Seminar L3]

On-site and live-streaming

Date and Time: January 24th (Wed) 12:10–13:00

Venue: 6F Large conference room

Title: The Role of Pathologists in Bridging the Gap between *In Vivo* Models and New Approach Methodologies (NAMs)

Speaker: Daniel Rudmann

(Senior Director, Digital Toxicologic Pathology, Safety Assessment, Charles River)

Co-Sponsor: Charles River

[Luncheon Seminar L4]

On-site and live-streaming

Date and Time: January 24th (Wed) 12:10–13:00

Venue: 5F Training room 2

Title: Pathology Findings in Direct CNS Delivery Studies

Speaker: Alok Sharma (Director, Global Anatomic Pathology, Labcorp Early Development Laboratories Inc.)

Chairperson: Hitoshi Yamamura (Sr. Business Development Dir, Labcorp)

Co-Sponsor: Labcorp Laboratories Japan G.K.

[Luncheon Seminar L5]

On-site and live-streaming

Date and Time: January 24th (Wed) 12:10–13:00

Venue: 5F Training room 3

Title: Artificial Intelligence for Preclinical Pathology—Improving Accuracy and Turnaround

Speaker: 1) Taishi Shimazaki (Japan Tobacco Inc.)

2) Uttara Joshi AIRA (Matrix Private Limited)

Chairperson: Toshiyuki Shoda (Japan Tobacco Inc.)

Co-Sponsor: AIRA Matrix Private Limited

To the Chairpersons

To the chairpersons of the lectures

1. Please come to the Chairperson/Speaker registration desk at the foyer of the Main Hall on the 8th 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 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. We ask for your cooperation to ensure that all sessions, including lectures and Q&A sessions, are completed on time.

To the chairpersons of the poster sessions

1. Please come to the poster registration desk on the 7th floor (Event Hall) at least 10 min prior to the start of your session. Please receive an instruction stick and ribbon from the staff. Please wear the ribbon during the discussion time.
2. Please facilitate a lively discussion.
3. Please return the instruction stick at the end of the discussion time.

To the Presenters

COI disclosure information

Please disclose COI (Conflict of Interest). 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

1. Data and PCs

Please bring your USB memory stick to the PC center in the foyer of the Main Hall on the 8th floor at least 30 min prior to the start of your session. For PC users, please reconfirm your presentation data at the PC center and bring it to the PC operator at the front left of the room at least 15 min before your session.

2. Available PC equipments for presenters are PC projectors only.

3. Once the prior presenters have started their presentation, please take a seat for the next presenter.

4. Slide size is 16:9 (resolution 1,920 × 1,080 pixels).

[Windows]

- 1) Please bring your own USB memory stick or your own PC. (To avoid problems due to differences in usage environments, we recommend that you bring your own personal USB memory stick or PC.)
- 2) Windows 10 based PCs with Microsoft Power Point 2016, 2019 and 2021 are available.
- 3) Please do not store any data other than your presentation in your USB memory stick.
- 4) After the meeting, the presentation data will be completely deleted 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 via HDMI is required.
- 2) Please be sure to bring your own power cable.
- 3) Please bring an extra copy of your data in case of unexpected media problems.
- 4) Please bring your PC with you when you finish your presentation.

To Poster Presenters

1. Posters will be displayed on-site.

Poster presentations will be held on-site only, and the presenter is required to attend on-site.

The schedule for poster display, presentation, and discussion is as follows.

Poster installation : January 23 (Tue) 8 : 40 – 9 : 30

Poster discussion 1 : January 23 (Tue) 16 : 45 – 17 : 45

Poster discussion 2 : January 24 (Wed) 14 : 50 – 15 : 50

Poster removal : January 24 (Wed) 15 : 50 – 16 : 30

*Posters not removed by the time will be disposed of by the secretariat.

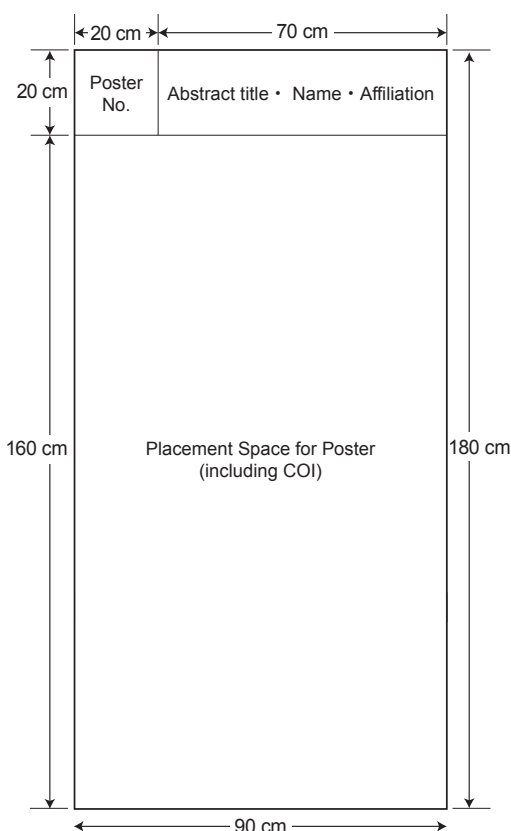
2. Poster panel size: Height 180 cm and Width 90 cm.

Poster number tags (20 cm × 20 cm) in the upper left side of the poster panel will be provided by the congress secretariat. Please indicate your abstract title, name, and affiliation in the upper area of the poster panel. The space for the poster number should be secured when you place your poster from the top edge.

3. Posters should be prepared in English.
4. Push pins and presenter ribbons are provided for each poster panel.

In addition to your name card, poster presenters must wear this ribbon during discussion.

5. Discussion will be 4 min for presentation and 3 min for Q&A session. Please follow the chairperson's instructions for summary presentation and discussion. Please strictly adhere to the presentation time.
6. Please note that if you do not display your poster on-site, the presentation will be treated as a withdrawal.



Timetable

	Jan. 22 (Mon)	Jan. 23 (Tue)		
	Lectures (8F Main Hall)	Lectures (8F Main Hall)	Poster and Exhibition (7F Event Hall)	Luncheon Seminar (6F Large conference room and 5F training rooms)
8:30				
9:00		Reception Opens 8:40 ~	Poster Installation 8:40 ~ 9:30	
9:30		Opening Remarks 9:10 ~		
10:00		Workshop 1 9:15 ~ 10:15		
10:30	The 3rd Japan-China Joint Education Seminar (6F Large conference room) 9:45 ~ 11:45			
11:00				
11:30		Symposium 1 10:25 ~ 12:25		
12:00				
12:30	The 36th Slide Conference 12:00 ~ 17:00			
13:00				
13:30				Luncheon Seminar 1~2 12:35 ~ 13:25
14:00		Special Lecture 1 13:35 ~ 14:25	Poster Viewing/ Commercial Exhibition 9:30 ~ 16:45	
14:30				
15:00		Workshop 2 14:35 ~ 15:35		
15:30				
16:00		IATP Maronpot Guest Lecture 15:45 ~ 16:35		
16:30				
17:00				
17:30			Poster Discussion 1 16:45 ~ 17:45	
18:00	Explanation of Examination Questions 17:30 ~ 18:30			
18:30				
19:00	Evening Seminar (6F Large conference room) 18:45 ~ 20:15	Banquet Hotel InterContinental Tokyo Bay "Willard" on the 5th floor 18:30 ~ 20:30		
19:30				
20:00				
20:30				

Timetable

	Jan. 24 (Wed)		
	Lectures (8F Main Hall)	Poster and Exhibition (7F Event Hall)	Luncheon Seminar (6F Large conference room and 5F training rooms)
8:30			
9:00	Reception Opens 8:40 ~	Poster Viewing/ Commercial Exhibition 8:40 ~ 14:50	
9:30	Symposium 2 9:00 ~ 11:00		
10:00			
10:30			
11:00			
11:30	Special Lecture 2 11:10 ~ 12:00		
12:00			
12:30			Luncheon Seminar 3~5 12:10 ~ 13:00
13:00			
13:30	Panel Discussion 13:10 ~ 14:40		
14:00			
14:30			
15:00		Poster Discussion 2 14:50 ~ 15:50	
15:30			
16:00	General Meeting of Members, Awards Ceremony, and Closing Remarks 16:00 ~ 17:30	Poster Removal 15:50 ~ 16:30	
16:30			
17:00			
17:30			
18:00			
18:30			
19:00			
19:30			
20:00			
20:30			

Program

Special Lecture 1

Day1. January 23rd (Tue)

13:35 - 14:25

Lecture (8F Main Hall)

Chair: Kumiko Ogawa (National Institute of Health Sciences)

SL-1 Investigation of the resistance to aging and carcinogenesis in the naked mole-rat, the longest-lived rodent

○Kyoko Miura

Department of Aging and Longevity Research, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

Special Lecture 2

Day2. January 24th (Wed)

11:10 - 12:00

Lecture (8F Main Hall)

Chair: Katsuhiko Yoshizawa (Mukogawa Women's University)

SL-2 The actual process of assessment of the effect of food on health at the Food Safety Commission

○Satoshi Asano

Food Safety Commission of Japan, Cabinet Office, Government of Japan

Symposium 1

Interpretation of Histopathological Changes Deepened by New Technologies and Insights

Day1. January 23rd (Tue)

10:25 - 12:25

Lecture (8F Main Hall)

Chair: Masami Suzuki (Central Institute for Experimental Animals)
Min Gi (Osaka Metropolitan University)

S1-1 Histopathological image analysis by Spatial Transcriptome

○Shumpei Ishikawa^{1,2)}

¹⁾Department of Preventive Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo,

²⁾Division of Pathology, EPOC, National Cancer Center

S1-2 Imaging metabolomics deciphers distinct features of metabolism between cancer and cancer stroma in solid cancer

○Makoto Suematsu^{1,2)}

¹⁾Central Institute for Experimental Medicine and Life Science, ²⁾Keio University WPI-Bio2Q Research Center

S1-3 Linear ubiquitination-mediated regulation of inflammatory and immune responses and its involvement in diseases

○Fuminori Tokunaga

Department of Medical Biochemistry, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University

S1-4 Immortalization of primary human cells and its application to cancer research

○Tohru Kiyono

Project for Prevention of HPV-related Cancer, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center

Symposium 2 Current and Future Perspectives of AI Technology in Toxicologic Pathology

Day2. January 24th (Wed)

09:00 - 11:00

Lecture (8F Main Hall)

Chair: Hisashi Anayama (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.)
Kochi Kakimoto (BoZo Research Center Inc.)

S2-1 Activities on medical bigdata research center in National Institute of Informatics

○Masaru Kitsuregawa^{1,2)}

¹⁾Inter-University Research Institute Corporation Research Organization of Information and Systems,

²⁾The University of Tokyo

S2-2 Introducing Minitox 1.0: A new decision support AI tool for the bench toxicologic pathologist

○Daniel G. Rudmann

Charles River Laboratories

S2-3 Digital pathology and artificial intelligence toward clinical practice

○Tetsuya Tsukamoto¹⁾, Yuka Kiriya^{1,2)}, Ayano Michiba¹⁾

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Fujita Health University,

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Narita Memorial Hospital

S2-4 JPMA's initiative for AI pathology

○Izumi Matsumoto^{1,2)}

¹⁾Sumitomo Pharma Co., Ltd.,

²⁾AI Pathology Task Force, Non-clinical Evaluation Expert Committee, Drug Evaluation Committee,
Japan Pharmaceuticals Manufacturers Association

Panel Discussion

Day2. January 24th (Wed)

13:10 - 14:40

Lecture (8F Main Hall)

Chair: Atsuhiko Kato (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)
Junko Sato (Mediford Corporation)

PD Do we know everything already? — The ever-troublesome world of “boundaries of proliferative lesions” —

Panelists:

Toshihisa Fujiwara (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)

Hijiri Iwata (Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath Co., Ltd.)

Takeshi Izawa (Osaka Metropolitan University)

Katsuhiko Miyajima (Tokyo University of Agriculture)

Toko Ohira (Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd.)

Etsuko Ohta (Global Drug Safety, Eisai Co., Ltd.)

Yoshimasa Okazaki (AnaPath Services GmbH)

Kiyokazu Ozaki (Setsunan University)

Yuko Yamaguchi (Bozo Research Center Inc.)

IATP Maronpot Guest Lecture

Day1. January 23rd (Tue)

15:45 - 16:35

Lecture (8F Main Hall)

Chair: Shim-mo Hayashi (National Institute of Health Sciences)

IATP Cell proliferation and carcinogenesis

○ Samuel M. Cohen

University of Nebraska Medical Center

Workshop 1

Day1. January 23rd (Tue)

09:15 - 10:15

Lecture (8F Main Hall)

Chair: Katsuhiko Miyajima (Tokyo University of Agriculture)

Hiroko Kokoshima (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)

W1-1* Evaluating hepatic metabolism and carcinogenicity of dimethylarsinic acid using humanized liver mice model

○ Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Masaki Fujioka²⁾, Shugo Suzuki²⁾, Guiyu Qiu²⁾,
Runjie Guo¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, 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

W1-2* Angiotensin II receptor blocker suppresses liver injury and fibrosis in rat non-alcoholic steatohepatitis model

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

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

W1-3* Analysis of the relationship between blood levels of Mac-2 binding protein and progression of liver fibrosis in mice

○ Ryohei Kamino¹⁾, Teppei Uechi¹⁾, Marika Tohma¹⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Tomohiko Sasase³⁾,
Tatsuya Maekawa²⁾, Dai Nakae^{2,4)}, Katsuhiko Miyajima^{1,2)}

¹⁾Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,

²⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences,
Tokyo University of Agriculture,

³⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

⁴⁾Department of Medical Sports, Faculty of Health Care and Medical Sports, Teikyo Heisei University

W1-4* Involvement of epigenetic mechanism by altered DNA methylation in early process of renal carcinogenesis by ochratoxin A

○ Shunsuke Ozawa^{1,2)}, Ryota Ojima^{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

Workshop 2

Day1. January 23rd (Tue)

14:35 - 15:35

Lecture (8F Main Hall)

Chair: Toshihisa Fujiwara (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)
Aya Naiki-Ito (Nagoya City University)

W2-1* Elucidation of 3D structure of cutaneous nerve fibers and establishment a 3D quantitative analysis method

○ Minoru Inanaga, Erina Kaitani, Ayumi Matsuda, Tetsuro Matsuura, Kiyokazu Ozaki
Laboratory of Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

W2-2* Development of deep learning-based image analysis models and its application in rat early-stage toxicity studies

○ Taishi Shimazaki¹⁾, Yuzo Yasui¹⁾, Kyotaka Muta¹⁾, Naohito Yamada¹⁾, Thomas Tijo²⁾, Joshi Uttara²⁾, Toshiyuki Shoda¹⁾
¹⁾Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.,
²⁾AIRA Matrix Private Limited

W2-3* Investigating methods for quantifying lipid content in a NAFL model using HALO[®] and HALO AI[™] image analysis

○ Ayano Hirako¹⁾, Saori Matsuo¹⁾, Masaki Yamazaki¹⁾, Yu Oikawa²⁾, Eri Joyashiki²⁾, Atsuhiko Kato¹⁾
¹⁾Safety and Bioscience Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,
²⁾Discovery Pharmacology 2 Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

W2-4* Liver lesions detection with histological representation learned by tissue images of control rats

○ Mitsuru Negishi¹⁾, Shunsuke Tominaga¹⁾, Akira Inomata²⁾
¹⁾Imaging Technology Center, FUJIFILM Corporation,
²⁾Bio Science & Engineering Laboratories, FUJIFILM Corporation

Poster Presentation 1. Nervous System and Special Sense Organs 1

Day1. January 23rd (Tue)

16:45 - 17:45

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Anna Kakehashi (Osaka Metropolitan University)
Kiyokazu Ozaki (Setsunan University)

P-01* Experimental autoimmune encephalomyelitis model induced by MOG35-55 in C57BL/6J mice

○ Hui Guo, Mu Du, Rui Zhang, Hongnian Guo, Kai Zhang, Rongzhen Zhao, Xueling Yu, Yasuhiko Hirouchi
JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

P-02* Establishment of ALS mouse model of amyotrophic lateral sclerosis

○ Rui Zhang¹⁾, Mu Du¹⁾, Yanan He²⁾, Beibei Wang²⁾, Jun Yin²⁾, Lei Zhao²⁾, Xiaojing Liu²⁾, Kai Zhang¹⁾, Wei Qi³⁾, Jin Guo⁴⁾, Wenyu Wu⁵⁾, Hui Guo¹⁾, Yasuhiko Hirouchi¹⁾, Hongnian Guo¹⁾
¹⁾JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories Co., Ltd.,
³⁾Suzhou Frontage New Drug Development Co., Ltd.,
⁴⁾Crown Bioscience Inc., ⁵⁾Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-03* Effect of α -glycosyl isoquercitrin on maternal imidacloprid exposure-induced disruptive hippocampal neurogenesis in rats

○Xinyu Zou^{1,2)}, Qian Tang^{1,2)}, Ryota Ojio^{1,2)}, Shunsuke Ozawa^{1,2)}, Momoka Shobudani¹⁾, Yuri Sakamaki¹⁾, Yuri Ebizuka¹⁾, 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-04* Pathological observation of human iPSC-derived dopamine neurons transplanted into the striatum of NOG mice

○Kai Zhang, Mu Du, Hongnian Guo, Hui Guo, Rui Zhang, Jinnan Xi, Rongzhen Zhao, Xueling Yu, Wei Qi, Yasuhiko Hirouchi, Zheng Li

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

P-05* Effect of diphenylarsinic acid on hippocampal neurogenesis in SD rats

○Guiyu Qiu¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Masaki Fujioka¹⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Anna Kakehashi¹⁾, Tomoki Yamamoto¹⁾, Ikue Noura¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Runjie Guo²⁾, 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

Poster Presentation 2. Nervous System and Special Sense Organs 2

Day2. January 24th (Wed)

14:50 - 15:50

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Keiko Ogata (Sumitomo Chemical Co., Ltd.)

Tomoaki Tochtani (Sumitomo Pharma Co., Ltd.)

P-06* Time-course pathological analysis of cuprizone containing pellet induced demyelination model

○Junichi Sugiyama^{1,2)}, Hideki Tanaka¹⁾, Shota Yoshida¹⁾, Takamasa Suzuki¹⁾, Hiroko Hitotsumachi¹⁾, Mitsuru Kuwamura²⁾, Satoshi Suzuki¹⁾

¹⁾Preclinical Basic Research, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

P-07 Validation of appropriate administration period and timing for heterotopia in modified Comparative Thyroid Assay

○Keiko Ogata¹⁾, Kenta Minami¹⁾, Hidenori Suto¹⁾, Keiko Maeda¹⁾, Masahiko Kushida¹⁾, Ayumi Eguchi¹⁾, Akira Sato²⁾, Naofumi Takahashi²⁾, Hiroaki Aoyama²⁾, Hiroyuki Asano¹⁾, Tomoya Yamada¹⁾

¹⁾Sumitomo Chemical Co., Ltd., ²⁾Institute of Environmental Toxicology

P-08* Histopathological changes in brain and motor and cognitive functions in cuprizone-induced chronic demyelination model

○Satomi Osawa¹⁾, Toshiya Mashiko²⁾, Kyohei Horie²⁾, Hiroshi Saito³⁾

¹⁾Toxicology & DMPK Reserch Department, Teijin Institute for Bio-medical Reserch, Teijin Pharma Limited,

²⁾Pharmacology Research Department, Teijin Institute for Bio-medical Research, Teijin Pharma Limited,

³⁾Medicinal Chemistry Research Laboratories, Teijin Institute for Bio-medical Research, Teijin Pharma Limited

P-09 Histopathology provides further toxicity information on the bovine corneal opacity and permeability (BCOP) test method

○Yukie Abiko

Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

P-10 Deep learning-based image analysis model for evaluation of CNS toxicity in rats

Toshiyuki Shoda¹⁾, O Taishi Shimazaki¹⁾, Kyotaka Muta¹⁾, Naohito Yamada¹⁾, Garg Rohit²⁾,
Mohanty Amogh²⁾, Samanta Pranab²⁾, Thomas Tijo²⁾, Yuzo Yasui¹⁾

¹⁾Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute,
Japan Tobacco Inc.,

²⁾AIRA Matrix Private Limited

Poster Presentation 3. Hematopoietic and Circulatory Systems

Day1. January 23rd (Tue)

16:45 - 17:45

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Akiko Anagawa-Nakamura (Japan Tobacco Inc.)
Kae Fujisawa (Shionogi & Co., Ltd.)

P-11 Withdrawn

P-12 ISH signal retrieval of miR-210 in isoproterenol (ISO) -induced rat myocardial injury

○Hideki Tanaka, Kenjiro Ito, Sakiho Tanaka, Junichi Sugiyama, Shota Yoshida, Hiroko Hitotsumachi,
Satoshi Suzuki

Preclinical Basic Research, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

P-13* Overexpression of product protein by an AAV gene therapy product in cardiomyocytes induces UPR and degeneration in mice

○Kyohei Yasuno¹⁾, Ryo Watanabe¹⁾, Rumiko Ishida¹⁾, 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-14 Withdrawn

P-15 Withdrawn

Poster Presentation 4. Digestive System

Day2. January 24th (Wed)

14:50 - 15:50

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Takayasu Moroki (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)
Tsubasa Saito (BoZo Research Center Inc.)

P-16* Case report: Histopathological characters of a stomach mass observed in an the aged Wistar Hannover rat

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

P-17 Histology of juvenile cynomolgus monkeys: Pancreas

○ Junko Fujishima, Yusei Miyazaki, Goki Tsujimoto, Hiroko Kokoshima, Michihiro Yonezawa, Hosei Kusumoto, Jotaro Hayasaki, Kinji Kobayashi, Akihiro Arima
Drug Safety Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

P-18 Histology of juvenile cynomolgus monkeys: Mandibular glands

○ Hiroko Kokoshima, Junko Fujishima, Yusei Miyazaki, Goki Tsujimoto, Hosei Kusumoto, Kinji Kobayashi, Akihiro Arima
Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

P-19* Establishment of novel cell lines derived from a small intestinal adenocarcinoma in a dog with a germline APC variant

○ Sara Shiomi¹⁾, Teruaki Hirota¹⁾, Minami Goto¹⁾, Wakana Yoneji¹⁾, Kyoko Yoshizaki^{1,2)}, Mami Murakami^{1,3)}, Hiroki Sakai¹⁾, Akihiro Hirata¹⁾
¹⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University,
²⁾Department of Veterinary Pathology, Joint Faculty of Veterinary Medicine, Yamaguchi University,
³⁾Veterinary Clinical Pathology, Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University

P-20* Interaction of dextran sodium sulfate-induced colitis and diet-induced NASH

○ Kinuko Uno¹⁾, Yuri Hatanaka²⁾, Noriko Kemuriyama³⁾, Dai Nakae⁴⁾, Takeshi Ohta¹⁾, Katsuhiko Miyajima^{2,3)}
¹⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,
²⁾Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,
³⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture,
⁴⁾Department of Medical Sports, Faculty of Health Care and Medical Sports, Teikyo Heisei University

Poster Presentation 5. Liver and Exocrine Pancreas 1

Day1. January 23rd (Tue)

16:45 - 17:45

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Miwa Takahashi (Astellas Pharma Inc.)

Norihiro Sato (Asahikasei Pharma Corporation)

P-21 Time-course changes of fibrous components in a thioacetamide-induced liver fibrosis model in cynomolgus monkeys

○ Miwa Takahashi¹⁾, Mihoko Ono¹⁾, Satoru Kajikawa¹⁾, Hikaru Mitori²⁾, Kenjiro Tsubota¹⁾
¹⁾Applied Research & Operations, Astellas Pharma Inc., ²⁾Astellas Gene Therapies, Inc.

P-22* Diphenylarsinic acid induced transplacental liver carcinogenesis via epigenetic changes in F1 mice

○ Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Shugo Suzuki¹⁾, Yuji Oishi¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Kana Shibano¹⁾, 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-23 Incorporation and toxicity of titanium dioxide with distinct crystallites following 90-day oral administration in rats

○ Jun-ichi Akagi, Yasuko Mizuta, Mizuho Uneyama, Kumiko Ogawa
Div. Pathol. Natl. Inst Health Sci.

P-24* The histopathological effects of loading Western diets on the liver in obese type 2 diabetes model SDT fatty rats

○ Tatsumi Otake¹⁾, Kinuko Uno¹⁾, Miki Sugimoto¹⁾, Tomohiko Sasase¹⁾, Yasufumi Toriniwa²⁾,
Takahisa Yamada²⁾, Takeshi Ota¹⁾

¹⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Division of Applied Biosciences,
Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

²⁾Graduate School of Science and Technology, Niigata University

P-25* Study on the activation of Nrf2 system in thioacetamide-induced GSTp-positive hepatocyte foci

○ Yuri Ito¹⁾, Takeshi Izawa¹⁾, Nanako Hamada¹⁾, Miyuu Tanaka¹⁾, Keiko Taguchi^{2,3)},
Masayuki Yamamoto³⁾, Mitsuru Kuwamura¹⁾

¹⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Prefecture University,

²⁾Laboratory of Food Chemistry, Department of Applied Biological Chemistry, Graduate School of Agricultural
and Life Sciences, The University of Tokyo,

³⁾Biochemistry & Molecular Biology, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University

P-26* Mechanism underlying the exacerbation of allyl alcohol-induced hepatotoxicity in ALDH2 gene polymorphism

○ Yuki Takami¹⁾, Jun Nakamura²⁾, Miyuu Tanaka¹⁾, Mitsuru Kuwamura¹⁾, Toshiya Okada²⁾,
Takeshi Izawa¹⁾

¹⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University,

²⁾Laboratory of Laboratory Animal Science, Osaka Metropolitan University

Poster Presentation 6. Liver and Exocrine Pancreas 2

Day2. January 24th (Wed)

14:50 - 15:50

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Toko Ohira (Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd.)

Naofumi Takahashi (The Institute of Environmental Toxicology)

P-27* Histopathological observation of GLP-1/GIP receptor agonist in Cynomolgus monkeys

○ Mu Du¹⁾, Yanan He²⁾, Beibei Wang²⁾, Jun Yin²⁾, Rui Zhang¹⁾, Hui Guo¹⁾, Wenyu Wu³⁾,
Yasuhiko Hirouchi¹⁾

¹⁾JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories (Beijing) Co., Ltd.,

³⁾Bocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-28 Preventive and therapeutic effects of Bear Bile Powder and ursodeoxycholic acid on hepatocarcinoma generation in SD rats

○ Meilan Jin¹⁾, Guiyang Jia²⁾, Rui Dong²⁾, Yuanping Ni²⁾, Mengru Wang²⁾

¹⁾Southwest University Laboratory Animal Center, ²⁾College of Veterinary Medicine, Southwest University

P-29* A small interfering RNA (siRNA) against complement C5 mRNA induced liver injury in CD-1 mice

○ Hongnian Guo, Mu Du, Kai Zhang, Hui Guo, Wei Qi, Rongzhen Zhao, Xueling Yu, Rui Zhang,
Yasuhiko Hirouchi, Zheng Li

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

P-30 Examination of novel biomarker candidates and mechanisms of human invasive pancreatic ductal carcinoma

○ Anna Kakehashi, Yusaku Nishidoi, Guiyu Qiu, Shugo Suzuki, Masaki Fujioka,
Arpamas Vachiraarunwong, Min Gi, Hideki Wanibuchi

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

P-31 Search for signal factors involved in hemangiosarcoma associated with NASH in mice fed CDAA-HF-T(-)

○Noriko Kemuriyama¹⁾, Syuri Maejima¹⁾, Ayaka Sato¹⁾, Sae Nakane¹⁾, Akari Abe¹⁾, Tatsuya Maekawa¹⁾,
Dai Nakae^{1,2)}, Katsuhiro Miyajima¹⁾

¹⁾Dept. Nutr. Sci. Food Safety, Facul. Biosci., Tokyo Univ. Agricul.,

²⁾Dept. Med Sport. Health Care Med Sport. Teikyo Heisei Univ.

Poster Presentation 7. Liver and Exocrine Pancreas 3

Day1. January 23rd (Tue)

16:45 - 17:45

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Masahiko Kushida (Sumitomo Chemical Co., Ltd.)

Hironobu Yasuno (Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.)

P-32* Detection of micronucleated cells by immunohistochemical stain

○Kengo Kasamatsu^{1,2)}, Yuji Ishii¹⁾, Yohei Yamagami^{1,3)}, Shinji Takasu¹⁾, Meili Soma¹⁾,
Shunsuke Ozawa²⁾, 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⁾Laboratory of Veterinary Toxicology, Tokyo University of Agriculture and Technology

P-33* Effectiveness of immunohistochemistry of ALDH3A1 and γ-H2AX in rats for early detection of hepatocarcinogens

○Mizuho Uneyama, Takeshi Toyoda, Jun-ichi Akagi, Hirotohi Akane, Yasuko Mizuta,
Tomomi Morikawa, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

P-34* Pathological analysis of pancreatic islets in female SDT rats

○Nodoka Kagami¹⁾, Tatsuya Maekawa²⁾, Kinuko Uno^{2,3)}, Tomohiko Sasase³⁾, Takeshi Ota³⁾,
Katsuhiro Miyajima^{1,2)}

¹⁾Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,

²⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of
Agriculture,

³⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University

P-35* Investigation of the mechanism in pancreatitis-associated carcinogenesis by proteome analysis using mouse model

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

Dep. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., Grad Sch Med Sci

P-36 Chemopreventive effect of lactoferrin on rat non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis

○Aya Naiki-Ito¹⁾, Hiroyuki Kato¹⁾, Masayuki Komura¹⁾, Hiroyuki Tsuda^{1,2)}, Satoru Takahashi¹⁾

¹⁾Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical
Sciences,

²⁾Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City University

Poster Presentation 8. Liver and Exocrine Pancreas 4

Day2. January 24th (Wed)

14:50 - 15:50

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Toshiko Kinomoto (ZERIA Pharmaceutical Co., Ltd.)
Shino Kumabe (Nippon Shinyaku Co., Ltd.)

P-37 Metabolites of acetamide in rat liver and their involvement in nuclear morphological change

○ Yuji Ishii¹⁾, Yohei Yamagami^{1,2)}, Maiko Tahara³⁾, Tsuyoshi Kawakami³⁾, Norifumi Takimoto^{1,4)},
Kengo Kasamatsu^{1,4)}, Shinji Takasu¹⁾, Meili Soma¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Laboratory of Veterinary Toxicology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

³⁾Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences,

⁴⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

P-38* Characterization of metabolism and toxicological mechanisms in humanized liver mice exposed to inorganic arsenic

○ Kana Shibano¹⁾, Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Guiyu Qiu¹⁾,
Runjie Guo²⁾, 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-39 Dimethylarsinic acid (DMA) enhanced hepatocarcinogenesis via altered lipid metabolism in a transplacental mouse model

○ Shugo Suzuki¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Masaki Fujioka¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong^{1,2)}, 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-40 Pioglitazone improves insulin resistance, liver function and inflammation, and suppresses tumorigenesis in NASH mouse

Kiyokazu Ozaki, Tetsuro Matsuura, ○ Minoru Inanaga

Laboratory of Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

P-41* STAM mouse model of NASH model

Wenyu Wu¹⁾, ○ Mu Du²⁾, Yanan He²⁾, Rui Zhang²⁾, Beibei Wang²⁾, Siming Zhang³⁾

¹⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd.,

³⁾Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College

P-42* CSAD ameliorates lipid accumulation in high-fat diet-fed mice

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

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

Poster Presentation 9. Urinary Tract 1

Day1. January 23rd (Tue)

16:45 - 17:45

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Yumi Kangawa (Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.)
Satoru Kajikawa (Astellas Pharma Inc.)

P-43* Drug induced glomerular immune complex deposition of kidneys in rats and monkeys

○ Wei Qi¹⁾, Hemei Wang¹⁾, Jing Xu¹⁾, Rui Zhang²⁾, Jin Guo³⁾, Yasuhiko Hirouchi²⁾, Mu Du²⁾,
Hongnian Guo²⁾, Kai Zhang²⁾, Zheng Li¹⁾

¹⁾Suzhou Frontage New Drug Development Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.,

³⁾Crown Bioscience Inc.

P-44 Amphiphilic-vacuolar renal tubule adenoma in a ten-week-old female Sprague Dawely rat

○ Yong-Hoon Lee, Tae-Woo Kim, Hye-Joon Park, Young-Hyun Lee, Mu-Jin Lee, Sung-Hyuck Im,
Yong-Seok Kim

ABSolution Co., Ltd.

P-45 Identification of the renal artifacts in Sprague-Dawley (SD) rats from a toxicity study

○ Xueyan Pu¹⁾, Juanjuan Jiang²⁾, Juhao Yang¹⁾, Kai Sun¹⁾, Tianyi Jiang¹⁾

¹⁾Toxicology & Pathology Department, Roche R&D Center (China) Ltd., ²⁾Cali Biosciences US LLC.

P-46* Development of a novel 3D urinary bladder mucosa model and evaluation of assessing arsenical toxicity

○ Runjie Guo¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Tohru Kiyono³⁾, Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Masaki Fujioka²⁾,
Shugo Suzuki²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Tomoki Yamamoto²⁾, Anna Takehashi²⁾, 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

Poster Presentation 10. Urinary Tract 2

Day2. January 24th (Wed)

14:50 - 15:50

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Toshio Kobayashi (Chemicals Evaluation and Research Institute)
Mitsuru Kuwamura (Osaka Metropolitan University)

P-47 Morphology and CD44 expression in renal tubules of rats with cyclosporine-induced renal fibrosis

○ Kohei Matsushita, Takeshi Toyoda, Hirotohi Akane, Tomomi Morikawa, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

P-48 HALO AI™ analysis of cyst origin in a DBA/2-psy mouse

○ Atsuko Murai¹⁾, Yasuhiro Ichida²⁾, Yukari Yasui²⁾, Manami Iida²⁾, Naoshi Horiba²⁾, Atsuhiko Kato¹⁾

¹⁾Translational Research Division, Safety and Bioscience Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

²⁾Research Division, Discovery Pharmacology 1 Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

P-49 Time-course biomarker investigation in cisplatin-induced renal fibrosis model in rats

○ Kiyonori Kai, Takashi Yamaguchi, Kumi Honda, Shinobu Hakamata, Tetsuya Osawa, Masako Imaoka,
Yoshimi Tsuchiya

Medicinal Safety Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

P-50 Early detection of renal carcinogens by γ -H2AX immunostaining in rats

○ Takeshi Toyoda, Kohei Matsushita, Hirotohi Akane, Mizuho Uneyama, Tomomi Morikawa,
Kumiko Ogawa
Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

P-51 Institutional occurrence of amphophilic vacuolar type renal tumor in SD rat

○ Toshio Kobayashi, Yutaka Oshima, Hisako Morioka, Kimika Yamamoto, Masafumi Horiuchi,
Katsumi Miyata, Satsuki Hoshuyama
Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan, CERI Hita

Poster Presentation 11. Reproductive System and Mammary Gland

Day1. January 23rd (Tue)

16:45 - 17:45

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Hiroshi Satoh (Iwate University)

Makoto Tanaka (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.)

P-52 Histopathology of fused triplet placenta in rat

○ Satoshi Furukawa^{1,2}, Naho Tsuji², Seigo Hayashi³, Yusuke Kuroda³, Masayuki Kimura³,
Chisato Kojima³, Kazuya Takeuchi³
¹Planning and Development Department, Nissan Chemical Corporation,
²Planning and Development, Agricultural Chemical Division, Nissan Chemical Corporation,
³Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation

P-53 Lymphatic sinus hyperplasia in sentinel lymph nodes prior to mouse mammary cancer metastasis and its mechanism

○ Masa-Aki Shibata, Chinatsu Shiraoka, Yoichi Kondo
Department of Anatomy and Cell Biology, Division of Life Sciences, Osaka Medical and Pharmaceutical University

P-54* Case report: Spontaneous coagulating gland adenocarcinoma in a Sprague-Dawley rat

○ Ryo Yamazaki, Yuzo Yasui, Akiko Anagawa-Nakamura, Kaoru Toyoda, Taishi Shimazaki,
Toshiyuki Shoda
Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute,
Japan Tobacco Inc.

P-55* Historical data for the histology on the process of testicular development in juvenile rats/Crl:CD (SD)

○ Namika Saito¹, Mitsuki Minaai¹, Chihiro Noguchi¹, Yuichi Murakami¹, Tetsuro Kurotaki¹,
Haruko Koizumi¹, Tetsuyo Kajimura¹, Hiroaki Sato¹, Hirofumi Hatakeyama¹, Atsushi Fujiwara¹,
Hijiri Iwata²
¹Ina Research Inc., ²LunaPath Laboratory of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

P-56 Testicular lesions cynomolgus monkey in a dose range finding test with repeated administration of an antitumor drug

○ Yanjun Cui
Department of Pathology, Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch

P-57* A test article targeting NK3 receptors induced delayed sexual maturation of males in Beagle Dogs

○ Zheng Li, Kai Zhang, Hui Guo, Xueling Yu, Rongzhen Zhao, Hongnian Guo, Mu Du, Wei Qi
JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

Poster Presentation 12. Endocrine System

Day2. January 24th (Wed)

14:50 - 15:50

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Daisuke Hibi (ONO Pharmaceutical Co., Ltd.)
Masako Imaoka (Daiichi Sankyo Co., Ltd.)

P-58* Withdrawn

P-59 Immunohistochemical evaluation for macrophage polarization in the adrenal glands of rats treated with ketoconazole

○Yuzo Yasui, Akiko Anagawa-Nakamura, Kaoru Toyoda, Taishi Shimazaki, Ryo Yamazaki,
Toshiyuki Shoda
Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute,
Japan Tobacco Inc.

P-60 Pathological analysis and hormone levels in the detection of antithyroid effects of TSH synthesis inhibitors in rats

○Hirotooshi Akane¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Kohei Matsushita¹⁾, Mizuho Uneyama¹⁾, 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-61* Association of spontaneous femoral neurogenic atrophy and islet cell tumor in aged F344 rats

○Mitsutoshi Uchida, Takuya Doi, Yumi Wako, Yutaka Nakahara, Natsumi Shimoyama, Yuki Tomonari,
Satoru Hosokawa, Junko Sato
Pathology Department, Kashima Laboratories, Mediford Corporation

Poster Presentation 13. Integumentary and Musculoskeletal Systems

Day1. January 23rd (Tue)

16:45 - 17:45

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Tomo Sasaki (Maruho Co., Ltd.)
Takahisa Noto (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.)

P-62* Combinational analysis for tissue responses to biodegradable alloy using 3D X-ray observation and elemental mapping

○Mayuko Goto¹⁾, Koki Fuse¹⁾, Yukiko Tanabe¹⁾, Hitomi Hagiwara¹⁾, Takato Matsuda¹⁾, Daisuke Ando²⁾,
Yuji Sutou^{2,3)}, Keisuke Yamagishi¹⁾, Ryohei Aso¹⁾, Yoriko Inomata¹⁾, Masako Tasaki¹⁾
¹⁾Terumo Corporation, ²⁾Materials Science, Graduate School of Engineering, Tohoku University,
³⁾WPI Advanced Institute for Materials Research, Tohoku University

P-63* To evaluate the safety of filler A in histopathology

○Xiaoyu Xiu
PharmaLegacy Laboratories (Shanghai) Co., Ltd.

P-64 Hypopigmentation in Beagle Dogs treated with an anticarcinogen

○Qingxi Kong
Pharmaron, China

P-65 Resemblance of a lesion observed in a rat intervertebral disc injury model with chordomas

○ Takafumi Oshikata, Yuki Tomonari, Yumi Wako, Takeshi Kanno

Pathology Department, Non-clinical Business Segment, Mediford Corporation

Poster Presentation 14. Respiratory Tract and Immune System

Day2. January 24th (Wed)

14:50 - 15:50

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Mika Nagaike (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.)

Satoshi Suzuki (TAIHO Pharmaceutical Co., Ltd.)

P-66 Development of an *in vitro* dosing assay for trans-tracheal intrapulmonary spraying administration of chemicals in rats

○ Min Gi¹⁾, Masaki Fujioka²⁾, Kana Shibano²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Runjie Guo¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, Shugo Suzuki²⁾, 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

P-67* Withdrawn

P-68 Adjuvant effects of AgNPs in food allergy mouse model by transdermal and intragastric sensitization

○ Yasuko Mizuta¹⁾, Jun-ichi Akagi¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Yoshie Kimura²⁾, Norimasa Tamehiro²⁾, Reiko Adachi²⁾, Young-Man Cho¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Division of Biochemistry, National Institute of Health Sciences

P-69 Characteristics of spontaneous dendritic cell hyperplasia in lymph nodes of SD rats

○ Hiroaki Sato¹⁾, Namika Saito¹⁾, Mitsuki Minaai¹⁾, Chihiro Noguchi¹⁾, Yuichi Murakami¹⁾, Tetsuro Kurotaki¹⁾, Haruko Koizumi¹⁾, Tetsuyo Kajimura¹⁾, Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Atsushi Fujiwara¹⁾, Hijiri Iwata²⁾

¹⁾Ina Research Inc., ²⁾LunaPath Laboratory of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

P-70 Withdrawn

Poster Presentation 15. Others 1

Day1. January 23rd (Tue)

16:45 - 17:45

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Kohei Matsushita (National Institute of Health Sciences)

Yukie Saegusa (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

P-71 Issues in the detailed human health hazard assessment with limited hazard information

○ Kaoru Inoue, Akira Kawashima

Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences

P-72 Do we know INHAND? International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria

○ Shim-mo Hayashi^{1,2}, Ute Bach³, Alys Bradley⁴, Mark Cesta⁵, Stacey Fossey⁶, Takanori Harada⁷, Matt Jacobsen⁸, Rupert Kellner⁹, Victoria Laast¹⁰, Emily Meseck¹¹, Thomas Nolte¹², Susanne Rittinghausen⁹, Junko Sato¹³, John Vahle¹⁴, Katsuhiko Yoshizawa¹⁵

¹National Institute of Health Sciences, ²Tokyo University of Agriculture and Technology, ³Bayer AG,

⁴Charles River Laboratories, ⁵National Institute of Environmental Health Sciences, ⁶AbbVie,

⁷The Institute of Environmental Toxicology, ⁸Astra Zeneca, ⁹Fraunhofer ITEM, ¹⁰Labcorp Drug Development,

¹¹Novartis Institute for Biomedical Research, ¹²Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,

¹³LSI Medience, ¹⁴Eli Lilly, ¹⁵Mukogawa Women's University

P-73 Report of AI Pathology Task Force, JPMA (1) Questionnaire survey on AI pathology

○ Masaki Yamazaki^{1,2}, Emi Tomikawa^{1,3}, Miyoko Okada^{1,4}, Satoru Kajikawa^{1,5}, Yui Terayama^{1,6}, Shino Kumabe^{1,7}, Tetsuya Sakairi^{1,8}, Akira Inomata^{1,9}, Izumi Matsumoto^{1,10}, Gen Sato^{1,11}, Mutsumi Suzuki^{1,12}

¹AI Pathology Task Force, Non-clinical Evaluation Expert Committee, Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceuticals Manufacturers Association (JPMA),

²Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ³Toray Industries, Inc., ⁴Janssen Pharmaceutical K.K., ⁵Astellas Pharma Inc.,

⁶Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., ⁷Nippon Shinyaku Co., Ltd., ⁸Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation,

⁹FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd., ¹⁰Sumitomo Pharma Co., Ltd., ¹¹Eisai Co., Ltd.,

¹²Kyowa Kirin Co., Ltd.

P-74* Report of AI Pathology Task Force, JPMA (2) An overview of recent publications about AI pathology

○ Emi Tomikawa^{1,2}, Satoshi Sakai^{1,3}, Yoshinori Yamagiwa^{1,4}, Yumi Kangawa^{1,5}, Yusuke Kagawa^{1,6}, Yuki Kato^{1,7}, Kensuke Kojima^{1,8}, Akira Inomata^{1,9}, Izumi Matsumoto^{1,10}, Gen Sato^{1,11}, Mutsumi Suzuki^{1,8}

¹AI Pathology Task Force, Non-clinical Evaluation Expert Committee, Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceuticals Manufacturers Association (JPMA),

²Toray Industries, Inc., ³Asahi Kasei Pharma Corporation, ⁴Senju Pharmaceutical Co., Ltd.,

⁵Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd., ⁶Novartis Pharma K.K., ⁷Shionogi & Co., Ltd.,

⁸Kyowa Kirin Co., Ltd., ⁹FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd., ¹⁰Sumitomo Pharma Co., Ltd.,

¹¹Eisai Co., Ltd.

P-75 Report of AI Pathology Task Force, JPMA (3) Survey on databases for pathological image available for AI pathology

○ Makoto Shirai^{1,2}, Etsuko Ohta^{1,3}, Yu Uchida^{1,4}, Satoru Kajikawa^{1,5}, Miyoko Okada^{1,6}, Akira Inomata^{1,7}, Izumi Matsumoto^{1,8}, Gen Sato^{1,3}, Mutsumi Suzuki^{1,9}

¹AI Pathology Task Force, Non-clinical Evaluation Expert Committee, Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceuticals Manufacturers Association (JPMA),

²Daiichi Sankyo Co., Ltd., ³Eisai Co., Ltd., ⁴Teijin Pharma Ltd., ⁵Astellas Pharma Inc.,

⁶Janssen Pharmaceutical K.K., ⁷FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd., ⁸Sumitomo Pharma Co., Ltd.,

⁹Kyowa Kirin Co., Ltd.

Poster Presentation 16. Others 2

Day2. January 24th (Wed)

14:50 - 15:50

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Yuichi Murakami (Ina Research Inc.)

Saori Matsuo (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)

P-76 Digital tool application and its hurdle for training of toxicologic pathologist

○ Atsuhiko Kato, Junko Shinozuka, Kenji Adachi, Syuji Hayashi

Safety and Bioscience Research Dept., Translational Research Div., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

P-77 Time-course evaluation of non-invasive and non-contrast vascular imaging in mouse models using photoacoustic imaging

○ Yasufumi Asao¹⁾, Ryuichiro Hirano²⁾, Kenichi Nagae¹⁾, Hiroyuki Sekiguchi¹⁾, Sadakazu Aiso¹⁾, Shigeaki Watanabe²⁾, Marika Sato²⁾, Takayuki Yagi¹⁾, Shinae Kizaka-Kondoh²⁾

¹⁾Luxonus Inc., ²⁾School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology

P-78 Introducing the macroscopic finding terminology list by the JSTP International Terminology Committee

○ Junko Sato¹⁾, Toshihisa Fujiwara²⁾, Mari Iida³⁾, Kumiko Ogawa⁴⁾, Yuhji Tagahashi⁴⁾, Yoko Hirabayashi⁴⁾, Kiyonori Kai⁵⁾, Kochi Kakimoto⁶⁾, Hitoshi Kandori⁷⁾, Shunji Nakatsuji⁸⁾, Hirofumi Hatakeyama⁹⁾, Hijiri Iwata¹⁰⁾

¹⁾Mediford Corporation, ²⁾Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., ³⁾University of Wisconsin-Madison,

⁴⁾National Institute of Health Science, ⁵⁾Daiichi Sankyo Co., Ltd., ⁶⁾BoZo Research Center Inc.,

⁷⁾Axcelead Drug Discovery Partners, ⁸⁾Altasciences Preclinical Seattle, ⁹⁾Ina Research Inc.,

¹⁰⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.

P-79 Consideration on additions and changes on histopathology-related data required by SENDIG v4.0 (the Next SENDIG version)

○ Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Atsushi Uematsu¹⁾, Shin-ichi Horikawa¹⁾, Konomi Iino¹⁾, Atsushi Fujiwara¹⁾, Takayuki Anzai^{2,3)}, Hijiri Iwata⁴⁾

¹⁾Ina Research Inc., ²⁾Showa University School of Medicine,

³⁾Instem, ⁴⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath Co., Ltd.

P-80 Withdrawn

Poster Presentation 17. Others 3

Day1. January 23rd (Tue)

16:45 - 17:45

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Yutaka Nakahara (Mediford Corporation)

Shugo Suzuki (Osaka Metropolitan University)

P-81* Histopathological background data through intravenous infusion in rats

○ Yuko Ito, Ryota Saito, Nozomi Fujisawa, Atsuhiko Kato

Safety and Bioscience Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

P-82 Historical control data of spontaneous tumors in Tg.rasH2 mice

○ Yanan He¹⁾, Beibei Wang¹⁾, Jun Yin¹⁾, Mu Du¹⁾, Lei Zhao¹⁾, Xiaojing Liu¹⁾, Jing Hu¹⁾, Rui Zhang¹⁾, Wenyu Wu²⁾

¹⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-83* Acute toxicity of palmitoyl piperidinopiperidine in rats

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

Department of Neurotoxicology, Institute of Brain Science, Graduate School of Medical Sciences and Medical
School, Nagoya City University

P-84* Pathological observation of a human dendritic cell injection administrated by subcutaneous injection to NPG mice

○Beibei Wang¹⁾, Yanan He¹⁾, Mu Du¹⁾, Xiaojing Liu¹⁾, Lei Zhao¹⁾, Jing Hu¹⁾, Jun Yin¹⁾, Rui Zhang¹⁾,
Wenyu Wu²⁾

¹⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-85 A 13-week subchronic toxicity study of decyltrimethoxysilane in SD rats

○Shinji Takasu¹⁾, Yuji Ishii¹⁾, Meili Soma¹⁾, Mariko Matsumoto²⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences

Poster Presentation 18. Others 4

Day2. January 24th (Wed)

14:50 - 15:50

Poster and Exhibition (7F Event Hall)

Chair: Yoshimasa Okazaki (AnaPath Services GmbH)

Kaoru Inoue (National Institute of Health Sciences)

P-86* Withdrawn

P-87* Cytotoxicity and antiangiogenic effects of a newly synthesized agent, dimethylaminopropyl hexadecanamide

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

Department of Neurotoxicology, Institute of Brain Science, Graduate School of Medical Sciences and Medical
School, Nagoya City University

P-88* Withdrawn

P-89* Tumorigenicity of human umbilical cord mesenchymal stem cells injected intravenously/ subcutaneously in NOG mice

○Siming Zhang¹⁾, Tingli Bian¹⁾, Lili Zhang¹⁾, Fang Liu¹⁾, Hao Chen¹⁾, Lijuan Xia¹⁾, Yunxiang Chen¹⁾,
Wenyu Wu²⁾, Lijiang Zhang¹⁾

¹⁾Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College,

²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-90 Withdrawn

P-91 Withdrawn

Abstracts

※ Presentations with an asterisk (*) in the abstract number are candidates for the President's Award whose first speaker is under 40 years old.

Special Lecture

Symposium

Panel Discussion

IATP Maronpot Guest Lecture

Workshop

SL-1

Investigation of the resistance to aging and carcinogenesis in the naked mole-rat, the longest-lived rodent

○ Kyoko Miura

Department of Aging and Longevity Research, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

The naked mole-rat (NMR) is a small rodent species with a maximum lifespan of 37 years and resistance to aging and cancer. In 2010, we established Japan's only breeding and research facility for NMRs and have advanced our studies. Recently, we focused on the dynamics of senescent cells in NMRs. When cellular senescence was induced, NMR cells gradually activated cell death through the INK4a-RB pathway activation. Further analyses revealed that an inherent vulnerability of NMR cells to hydrogen peroxide and a species-specific activation of serotonin metabolism upon cellular senescence induction collectively lead to intracellular hydrogen peroxide production and cell death induction in NMR senescent cells (Kawamura *et al.*, EMBO J. 2023). Also, we recently conducted the first chemical carcinogenesis induction in NMR individuals and found that NMRs exhibit strong resistance to carcinogens. Notably, NMRs displayed dampened inflammatory responses upon carcinogenic stimuli, linked to the suppression of cancer promotion. NMR genome harbors loss of function mutations in the RIPK3 and MLKL genes, which leads to an inability to induce necroptosis, a programmed necrotic cell death. Our data suggest that the loss of necroptosis-inducing ability may contribute to attenuated tissue inflammation and resistance to chemical carcinogenesis induction (Oka *et al.*, Commun. Biol. 2022). In this symposium, I will discuss the unique characteristics of NMRs and share our research findings to date.

■ Biography

Kyoko Miura

Professor, Department of Aging and Longevity Research, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

School Education

1989–2003	Department of Chemistry, Faculty of Science, Nara Women University
2004–2006	Master's Course Graduate School of Bioscience and Biotechnology, NAIST
2006–2010	Doctoral Course, Graduate School of Medicine, Kyoto University

Employment History

2010–2011	Assistant Professor (non-tenured), Keio University School of Medicine
2011–2012	Japan Society for the Promotion of Science, SPD (Superlative Postdoc)
2012–2014	Japan Science and Technology Agency, Sakigake Researcher
2014–2016	Assistant Professor (tenure track), Hokkaido University
2016–2017	Associate Professor, Hokkaido University (Independent)
2017–2023	Associate Professor, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University (Independent)
2023–	Professor, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

Memberships

The Molecular Biology Society of Japan (Board member)

Awards/Others

2017	Outstanding Contribution to Science and Technology 2017 (Nice Step Researchers)
2018	Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology

SL-2

The actual process of assessment of the effect of food on health at the Food Safety Commission

○ Satoshi Asano

Food Safety Commission of Japan, Cabinet Office, Government of Japan

The internationalization and broadening of food distribution, along with the emergence of new risk factors such as prions in diseases like BSE, and the development of new food technologies, are causing significant changes in the food environment. Therefore, it is imperative to assume the presence of risks at every stage, from food production to consumption, and take appropriate measures based on the latest scientific knowledge to control and mitigate these risks. In order to respond effectively to these changing circumstances, the Food Safety Basic Act was established in 2003 to incorporate internationally recognized mechanisms for food safety. Based on this act, the FSCJ was established within the Cabinet Office to develop a new framework for food safety administration. The FSCJ operates independently of regulatory and supervisory agencies. It conducts objective and impartial risk assessments for various hazards based on scientific knowledge. As of July 1, 2023, the FSC celebrates its 20th anniversary, having conducted over 3,100 food health impact assessments to date. Each panel assess risks objectively, impartially, and fairly based on scientific knowledge. To deepen the understanding of food safety and security, it is essential to further enhance risk communication, which involves the exchange of a wide range of information and opinions among stakeholders, including consumers and food-related businesses.

■ Biography

Satoshi Asano

Commissioner, Food Safety Commission of Japan, Cabinet Office, Government of Japan

School Education

1984 Bachelor of Pharmacy, Toyama Medical & Pharmaceutical University (TMPU)
 1986 Msc, Pharmaceutical Sciences, TMPU Graduate School of Pharmaceutical Sciences
 1997 Ph.D. Experimental Pathology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Employment History

1986–1995 Researcher, Pathology group, Safety Res. Dept., Teijin Ltd.
 1995–1997 Guest Researcher of Laboratory of Experimental Carcinogenesis & Mutagenesis, National Institute of Environmental Health Sciences (NC, USA)
 1997–2002 Manager of Pathology Group, Safety Res. Dept., Teijin Ltd.
 2002–2006 Manager of Pathology and Imaging Section, GlaxoSmithKline K.K., Japan
 2007–2009 Manager of Post-marketing Surveillance Department, GlaxoSmithKline K.K., Japan
 2009–2021 Professor: Toxicology and Food Hygiene, Department of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare
 2021–present Commissioner, Food Safety Commission, Cabinet Office, Government of Japan (FSCJ)

Memberships

1984– Member, The Pharmaceutical Society of Japan
 1987– Member, Councilor (2002–), Japanese Society of Toxicologic Pathology
 1995– Member, Society of Toxicology
 1995– Member, Society of Toxicologic Pathology, etc.

Committee Member History

2011–2021 Expert Committee Expert Advisor / Chair, Cabinet Office / Food Safety Committee
 2012–2021 Ministry of the Environment, Agricultural Chemical Safety Evaluation.
 2014–2021 Ministry of Economy, Trade and Industry, Chemical Substance Council. etc.

S1-1

Histopathological image analysis by Spatial Transcriptome

○ Shumpei Ishikawa^{1,2)}¹⁾Department of Preventive Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo,²⁾Division of Pathology, EPOC, National Cancer Center

In recent years, there has been substantial progress in single-cell genomics technology, unveiling comprehensive cellular atlases of organs and tissues and uncovering the diversity of cellular-level changes in disease states. However, the complexity of the spatial arrangement of the diverse cell populations is often lost, making it challenging to elucidate the complete picture of interactions, such as cancer-stroma interactions in tumors, which are crucial for their initiation and progression. Recently, spatial transcriptomics analysis techniques have significantly advanced, enabling the measurement of single-cell level transcriptome information on pathological tissue sections while preserving spatial arrangement information. In this presentation, using human gastric mucosa as an example, we will integrate single-cell and spatial transcriptomics techniques to make pathological tissues computationally accessible. We will introduce the process of identifying critical cell-cell interactions from complex and high-dimensional data.

■ Biography

Shumpei Ishikawa

Professor, Department of Preventive Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Education:

2000 Faculty of Medicine, The Univ. of Tokyo, M.D.

2004 Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The Univ. of Tokyo, Ph.D.

Representative Careers

2004–2007 Genome Science Division, Research Institute of Advanced Science and Technology, The Univ. of Tokyo

2007–2012 Department of Pathology, Graduate School of Medicine, The Univ. of Tokyo

2013–2018 Department of Genomic Pathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University (Professor)

2018–present Department of Preventive Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo (Professor)

2022–present Exploratory Oncology Research Cancer Division of Pathology, National Cancer Center Division Head cross appointment

Memberships

Japanese Cancer Association

The Japanese Society of Pathology

The Japanese Society for Hygiene

The Japanese Society for Artificial Intelligence

Awards/Others

2015 2nd Yamato Science Award

2015 34th Japanese Cancer Society Academic Encouragement Award

2015 61st Japanese Society of Pathology Academic Research Award

2021 JCA-Mauvernay Award 2021

2023 Japanese Society of Gastroenterological Carcinogenesis, Eiichi Tahara Prize 2023

S1-2

Imaging metabolomics deciphers distinct features of metabolism between cancer and cancer stroma in solid cancer

○ Makoto Suematsu^{1,2)}¹⁾Central Institute for Experimental Medicine and Life Science, ²⁾Keio University WPI-Bio2Q Research Center

[Aim] Formalin-fixed paraffin-embedded treatment of patient-derived tissue samples has been a golden standard in clinical pathology, but metabolites that include biomarker information useful for cancer diagnosis are missing. This study aims to apply imaging metabolomics to decipher differences of metabolic systems between cancer and stroma in post-operative frozen tissue samples by imaging metabolomics.

[Methods] We developed gold nanoparticle-based surface enhanced Raman scattering (AuN-SERS) imaging under infrared laser illumination that minimize artificial oxidation of metabolites (Nat Commun 2018).

[Results] AuN-SERS imaging enabled to visualize multiple molecules of reactive sulfur species including polysulfides. Examination of ovarian cancer tissues after the debulking surgery indicates that patients with poor prognosis showed greater intensities of polysulfides (480 cm^{-1}) with post-operative cisplatin chemoresistance. Mechanisms involve the action of polysulfides to react with cisplatin to inactivate its DNA-binding capacity (Redox Biol 2021). Application of SERS imaging to frozen tissues suggests that the increase in polysulfides (480 cm^{-1}) which coincides with decreases in GSH (300 cm^{-1}) and hypotaurine (978 cm^{-1}) in the cancer stroma serves as a hallmark that distinguish invasive breast cancer from ductal carcinoma *in situ* (Antioxidants 2023).

[Conclusion] SERS imaging may be useful to judge invasiveness, chemoresistance, and prognosis of solid cancer.

Biography

Makoto Suematsu
Director, Central Institute for Experimental Animal

School Education

1977–1983 Keio University School of Medicine
1984–1988 Keio University Graduate School of Medicine (Gastroenterology)

Employment History

1989–1991 Instructor, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine
1991–1992 Research Bioengineer, University of California San Diego
1992–2001 Assistant Professor, Department of Biochemistry, Keio University School of Medicine
2001–2015 Professor and Chair, Department of Biochemistry, Keio University School of Medicine
2007–2015 Dean, Keio University School of Medicine
2015–2020 Founding President, Japan Agency for Medical Research and Development (AMED)
2020–2023 Professor and Chair, Department of Biochemistry, Keio University School of Medicine
2023–present Director, Central Institute for Experimental Animal

Awards/Others

2018 Cross of Officer of the Order for Merits to Lithuania, Republic of Lithuania
2019 Chairman, Davos-Kloster Meeting, Human Enhancement and Longevity
2019 Momofuku-Ando Grand Award (Achievement for gasbiology and medicine)
2021 Fukuzawa Award (Contribution to gas biology and application to metabolomic systems medicine. The Highest Science Award of University Faculties)
2023 Nishimaru-Tsuchiya International Award in the 12th World Congress for Microcirculation in Beijing

S1-3

Linear ubiquitination-mediated regulation of inflammatory and immune responses and its involvement in diseases

○ Fuminori Tokunaga

Department of Medical Biochemistry, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University

The ubiquitin system is generated by three enzymes: ubiquitin-activating enzyme (E1), ubiquitin-conjugating enzyme (E2), and ubiquitin ligase (E3), and removed by the deubiquitinating enzyme (DUB). Ubiquitin generates polyubiquitin chains through seven Lys residues and the N-terminal Met1. Protein ubiquitination regulates cellular functions such as proteasomal degradation, DNA repair, intracellular transport, and signal transduction. We identified that LUBAC, which consists of HOIL-1L, HOIP, and SHARPIN, is the only E3 that generates linear ubiquitin chains via the N-terminal Met1 of ubiquitin and that activates the canonical NF- κ B signal pathway and regulates inflammatory responses and innate and acquired immunity. Furthermore, we showed that LUBAC suppresses TNF-induced apoptosis and necroptosis. In addition, we have developed a LUBAC-specific inhibitor (HOIPIN-8), which has a suppressive effect on activated B-like diffuse large B-cell lymphoma (ABC-DLBCL). Recently, we identified OTUD1 as a novel DUB that suppresses LUBAC-mediated NF- κ B activation. Moreover, OTUD1 regulates inflammation, immunity, and oxidative stress responses by binding to KEAP1, and *Otud1*-deficient mice were more vulnerable to DSS-induced colitis. I would like to introduce the enzymatic mechanism and pathophysiological functions of LUBAC and linear ubiquitination in this symposium.

■ Biography

Fuminori Tokunaga

Professor, Vice Dean, Department of Medical Biochemistry, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University

School Education

1987–1990 Doctor Course in Department of Molecular Biology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University (Ph.D.)

Employment History

2008–2011 Associate Professor, Department of Biophysics and Biochemistry, Graduate School of Medicine, Osaka University
 2011–2016 Professor, Laboratory of Molecular Cell Biology, Institute for Molecular and Cellular Regulation, Gunma University
 2016–2022 Professor, Department of Pathobiochemistry, Graduate School of Medicine, Osaka City University
 2022– Professor, Department of Medical Biochemistry, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University

Memberships

The Japanese Biochemical Society (Councilor)
 The Biomedical Society for Stress Response, Japan (Councilor)
 The Japanese Society for Cell Death Research (Councilor)

Awards/Others

1992 Research Encouragement Award, Inoue Foundation for Science

S1-4

Immortalization of primary human cells and its application to cancer research

○ Tohru Kiyono

Project for Prevention of HPV-related Cancer, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center

In standard cell culture methods, normal human cells undergo a limited number of divisions due to culture stress and telomere shortening, leading to cellular senescence, mirroring aging. In contrast, *in vivo*, intestinal epithelial stem cells maintain telomerase activity and high proliferation even in the elderly. Indeed, intestinal epithelial stem cells have infinite life span in organoid culture which replicate *in vivo* conditions. Aging-related mechanisms, akin to *in vitro* cellular senescence, are observed *in vivo*, including telomere shortening and p16INK4A (p16) accumulation, suggesting the same aging mechanisms of at least some stem cells *in vivo*. Conversely, cancer cells achieve immortality, maintaining telomere length through telomerase activation or alternative lengthening of telomeres (ALT) mechanisms. Additionally, in most cancer cells, the p16/RB pathway is inactivated through mutations or methylation of INK4A gene, CDK4/cyclin D1 activation or RB mutations. We've successfully immortalized various normal human cells by transduction of TERT, p16-resistant mutant of CDK4 and cyclin D1. This method preserves p53 function, avoiding chromosomal instability, even after long-term culture. These cells find applications in basic research, regenerative medicine, and cancer research. In this presentation, I'll highlight their use in multi-step carcinogenesis models.

Biography

Tohru Kiyono

Project leader of Project for Prevention of HPV-related Cancer, Exploratory Oncology Research and Clinical Trial Center, National Cancer Center

School Education

1978–1984 Nagoya University, School of Medicine

1992 Doctor of Medical Science, Nagoya University, School of Medicine

Employment History

1984–1986 Intern, Kyoritsu Hospital

1986–2002 Research Staff, Senior Research Staff and Section Head, Lab. of Viral Oncology, Aichi Cancer Center, Research Institute

1996–1998 Research Associate, Fred Hutchinson Cancer Research Center, USA

2002–2014 Chief, Division of Virology, National Cancer Center Research Institute

2015–2020 Chief, Division of Carcinogenesis and Cancer Prevention, NCCRI

2020– Current position

Memberships

Japanese Cancer Association (Councilor)

Japanese Society for Virology (Councilor)

The Molecular Biology Society of Japan

Awards/Others

1998 Sugiura Award of the Japanese Society for Virology

1999 Promoting Award of the Japanese Cancer Association

Editorial Board for Future Virology, Cancer Science, Japanese Journal of Clinical Oncology, American Journal of Cancer Research

S2-1

Activities on medical Bigdata research center in National Institute of Informatics

○ Masaru Kitsuregawa^{1,2)}¹⁾Inter-University Research Institute Corporation Research Organization of Information and Systems, ²⁾The University of Tokyo

After extensive discussions with the first President of AMED, Dr. Suematsu, the National Institute of Informatics has recognized the extreme importance of data sharing. The institute has been working on constructing a shared space for medical data, its operation, and the development of AI utilizing this data. This lecture provides an overview of these activities and the achievements obtained so far, as well as a future outlook.

■ Biography

Masaru Kitsuregawa
President, Research Organization of Information and Systems
University Professor, The University of Tokyo

School Education

1974–1978	B.Sc.in Electronics Engineering, Department of Electronics Engineering, School of Engineering, The University of Tokyo
1978–1980	M.Sc.in Electronics Engineering, Department of Electronics Engineering, School of Engineering, The University of Tokyo
1980–1983	Ph.D in Information engineering, Department of Electronics Engineering, School of Engineering, The University of Tokyo

Employment History

2013–2023	Director General, National Institute of Informatics
2021–	University Professor, The University of Tokyo
2023–	President, Research Organization of Information and Systems

Memberships

Honorary Member for Information Processing Society of Japan
Honorary Member for Institute of Electronic Information and Communication Engineers Japan
Council Member for Science Council of Japan

Awards/Others

2013	Medal with Purple Ribbon from Japanese Government
2016	Legion of Honour Chevalier, France
2020	Japan Academy Prize

S2-2

Introducing Minitox 1.0: A new decision support AI tool for the bench toxicologic pathologist

○ Daniel G. Rudmann

Charles River Laboratories

Digital pathology using whole slide images (WSI) will promote efficiency, flexibility, and innovation in the nonclinical pathology laboratory, enhancing the quality and speed of xenobiotic development decision making. We describe a Good Laboratory Practice (GLP) validated-digital microscope for WSI examination that is built for the nonclinical pathologist and augmented by Deep Learning-Artificial Intelligence (DL-AI) classifiers (Minitox 1.0). Minitox 1.0 was developed by Charles River Laboratory pathologists in partnership with an AI partner, Deciphex, using supervised training methods. The tool identifies the most common rat findings observed in dose range finding (DRF) and 1 month toxicology studies for 7 different tissues (heart, liver, lung, adrenal gland, thymus, kidney, and thyroid gland). Minitox 1.0 is tuned for sensitivity for the pathologist and designed to provide decision support during their evaluation. The types of lesions and organs is being expanded, classifiers are being transferred to non-rodents, and quantitative tools are in development for specific activities such as enumerating mitoses. We believe that the digitally enabled toxicologic pathologist will observe improvement in diagnostic consistency and quality control as well as faster cycle times, the latter by eliminating the time-consuming study overhead associated with glass slide sample use and management.

■ Biography

Dan Rudmann
Senior Director, Digital Toxicologic Pathology

School Education

1984–1988	Bachelor of Arts (BA), Biology, Kenyon College, USA
1988–1992	Doctor of Veterinary Medicine (DVM), Purdue University, USA
1992–1997	Doctor of Philosophy (PhD), Purdue University, USA

Employment History

1997–1999	DuPont Pharmaceuticals, USA
1999–2003	Pfizer
2003–2014	Eli Lilly and Co.
2014–2015	Astra Zeneca
2015–2017	Flagship Biosciences
2017–	Charles River Laboratories

Memberships

American College of Veterinary Pathologists (ACVP) (Exam Committee Chair)
Society of Toxicologic Pathology (STP) (Education Co-Chair)
International Academy of Toxicologic Pathologists (IATP) (North American Director)
Japanese Society of Toxicology (JSOT)

Honors and Prizes

1996	C.L. Davis Outstanding Pathology Resident Award
2004	Eli Lilly President's Recognition Award
2017	Best Research Poster Award, Pathology Visions

S2-3

Digital pathology and artificial intelligence toward clinical practice

○ Tetsuya Tsukamoto¹⁾, Yuka Kiriya^{1,2)}, Ayano Michiba¹⁾¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Fujita Health University, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Narita Memorial Hospital

In the field of pathological diagnosis, in addition to the COVID-19 pandemic, the digitization of pathological tissue samples and remote diagnosis have been accelerated in Western countries as well as in various Asian countries. In our country, however, the lack of medical reimbursement for digitization has made healthcare institutions reluctant to implement it. Traditionally, when considering the steps required to digitize pathological diagnoses performed under a microscope, numerous processes are involved, starting from the preparation of pathological specimens, their digitization using virtual slide scanners, storage, integration with pathological diagnostic systems, linking with clinical information, and finally viewing of virtual slides. In addition, attempts have been made to use artificial intelligence (AI) for diagnostic support. Diagnostic support by AI can be broadly classified into two categories: computer-aided detection (CADE) for lesion detection support and computer-aided diagnosis (CADx) for qualitative diagnostic support. Efforts have been reported in AI-based diagnostic support, immunostaining evaluation, prognosis prediction, and gene mutation prediction. Some have even received regulatory approval as medical devices. This presentation aims to outline the challenges of digitizing pathology specimens and provide examples of AI-assisted diagnosis. It aims to discuss the prospects of AI-based pathological diagnosis and to reflect on future challenges and directions in this field.

■ Biography

Tetsuya Tsukamoto
Professor, Department of Pathology, Fujita Health University School of Medicine

School Education:

1981–1987 Mie University School of Medicine
1987–1991 Mie University Graduate School of Medicine

Employment History

1991–1993 Researcher, Laboratory of Immunology, Aichi Cancer Center Research Institute
1993–1994 Research Associate, Division of Cancer Genetics, Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, USA
1994–1996 Postdoctoral fellow, Cancer Research Laboratory, University of California at Berkeley, USA
1997–2009 Division of Oncological Pathology, Aichi Cancer Center Research Institute (Jan/1997–Mar/1998, Researcher; Apr/1998–Mar/2004, Senior Researcher; Apr/2004–Mar/2009, Section Head)
2009–2010 Associate Professor, Department of Pathology, Fujita Health University
2010–2011 Associate Professor, Department of Pathology and Matrix Biology, Mie University Graduate School of Medicine
2011–2018 Associate Professor, Department of Diagnostic Pathology, Fujita Health University
2018–present Professor, Department of Diagnostic Pathology, Fujita Health University Graduate School of Medicine, Director of Pathology Department, Fujita Health University Hospital
2020–present Visiting Professor, Department of Pathology, Nagasaki University

Memberships

Japanese Cancer Association, Councilor
The Japanese Society of Pathology, Councilor
The Molecular Biology Society of Japan
American Association for Cancer Research (USA)
Japanese Society for Gastroenterological Carcinogenesis, Councilor
The Japanese Society of Toxicologic Pathology, Councilor
Japanese Gastric Cancer Association
Japanese Society of Clinical Cytology, Councilor
Japanese Association for Cancer Prevention, Councilor
Japanese Society of Digital Pathology, Board member
Digital Pathology Association (USA)

Awards/Others

2010 Excellent Poster Award, The 29th Annual Molecular Pathology Meeting of Japan
2013 The 2nd Eiichi Tahara Best Researcher Award, 24th Annual Meeting of the Japanese Society of Gastroenterological Carcinogenesis
2016 Excellent Scientific Research Award, 62th Annual Meeting of the Japanese Society of Pathology
2017 Best Poster Award, International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA) (coauthor)
2022 Best Presentation Award, The 36th Annual Meeting of the Tokai Branch of the Japanese Society for Medical and Biological Engineering
2023 Excellent Education Award, Teacher of the Year, 2022, Fujita Health University
2023 Awarded as the ToxSpotlight Article of Toxicological Sciences, Michiba, A., Gi, M., Yokohira, M., Sakurai, E., Teramoto, A., Kiriya, Y., Yamada, S., Wanibuchi, H., Tsukamoto, T. Early detection of genotoxic hepatocarcinogens in rats using γ H2AX and Ki-67: prediction by machine learning. *Toxicol Sci* 195: 202–212, 2023. 10.1093/toxsci/kfad073 (<https://academic.oup.com/toxsci/pages/toxspotlight>)

S2-4

JPMA's initiative for AI pathology

○ Izumi Matsumoto^{1,2)}¹⁾Sumitomo Pharma Co., Ltd.,²⁾AI Pathology Task Force, Non-clinical Evaluation Expert Committee, Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceuticals Manufacturers Association

JPMA is a voluntary association, consisting of domestic pharmaceutical companies. JPMA is engaged with various initiatives, such as solution of common issues in the pharmaceutical industry, activities to deepen understanding of pharmaceuticals and international collaboration with concerned parties. JPMA considers shortening the drug development timeline as a pressing issue. Pathological examination in non-clinical evaluation studies play an important role. However, since a great deal of time and effort is required for it, there is concern that it may become the rate-limiting factor in drug development. Additionally, since pathological examinations are qualitative evaluation, there are concerns about differences in evaluation accuracy due to the skill and experience of the pathologist, as well as variations in the terminologies and grades of the findings. In recent years, there has been remarkable progress in AI technology, and it is expected to be utilized in various aspects of drug development. Therefore, in 2023, JPMA has established a special task force on AI pathology, which has the potential to improve the efficiency of pathological examination, detailed analysis of lesions, and mechanistic studies, and began to study the implementation of AI pathology in the non-clinical research field. In this presentation, I would like to introduce the current efforts of JPMA and discuss the utilization of AI pathology to solve the issues of pathological examination.

■ Biography

Izumi Matsumoto

Preclinical Research Unit Toxicology Group 2, Sumitomo Pharma Co., Ltd.

School Education

1983–1987 Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Osaka Prefecture University

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

Employment History

1989– Safety Department, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.

2022– Preclinical Research Unit, Sumitomo Pharma Co., Ltd.

Memberships

The Japanese Society of Toxicological Pathology (Councilor)

The Japanese Society of Veterinary Science

The Japanese College of Veterinary Pathology (Councilor)

The Japanese Society of Toxicology

PD

Do we know everything already? — The ever-troublesome world of “boundaries of proliferative lesions” —

Panelists:

Toshihisa Fujiwara (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)
Hijiri Iwata (Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath Co.Ltd.)
Takeshi Izawa (Osaka Metropolitan University)
Katsuhiro Miyajima (Tokyo University of Agriculture)
Toko Ohira (Shanghai InnoStar Bio-tech Co., Ltd.)
Etsuko Ohta (Global Drug Safety, Eisai Co., Ltd.)
Yoshimasa Okazaki (AnaPath Services GmbH)
Kiyokazu Ozaki (Setsunan University)
Yuko Yamaguchi (Bozo Research Center Inc.)

[Purpose] Diagnostic criteria for spontaneous proliferative lesions in laboratory animals is described in various veterinary and laboratory animal pathology texts, INHAND, etc., and is a very useful diagnostic tool/reference for toxicologic pathologists. However, these descriptions are mainly the criteria for typical cases, and we sometimes encounter borderline lesions or experience situations where there are difficulties in the diagnosis due to lesions which do not exactly correspond to the texts or INHAND. In this panel discussion, we gathered cases of borderline lesions often encountered in our routine work, and invited pathology experts who are active in Japan and abroad, representing academia, CROs, medical industries, and consultants, to discuss the pathology basis for diagnosis. Discussion of borderline lesions will make typical case diagnosis easier, and by minimizing the differences in the diagnostic accuracy between pathologists, we hope that artificial intelligence will be able to be introduced into carcinogenicity tests in the near future.

[Cases] 1) The border between benign and malignant hepatocellular proliferative lesions (hyperplasia/adenoma/carcinoma), 2) The border between skin tumors (pilomatricoma/keratoacanthoma/squamous cell tumor, etc.), 3) The border between thyroid follicular proliferative lesions (follicular cyst/cystic follicular hyperplasia/follicular adenoma), 4) The border between benign and malignant lung tumors (adenoma/carcinoma, etc.).

Cell proliferation and carcinogenesis

○ Samuel M. Cohen

University of Nebraska Medical Center

Agents can increase cancer risk by either directly damaging DNA (genotoxic carcinogens) or increasing the number of cell replications, providing more opportunities for spontaneous mistakes in DNA replication. Increased cell proliferation can be due to cytotoxicity (necrosis, increased apoptosis) with consequent regeneration or by direct mitogenesis, and can be identified by numerous methods, including histopathology (cytotoxicity, hyperplasia), immunohistochemistry, or genomics. Nongenotoxic chemicals produce cancer by increasing cell proliferation, which can be screened for by using short-term *in vivo* and *in vitro* methods. If a signal is detected in the screen, more detailed mode of action analyses as well as dose responses can be performed, leading to a more realistic risk assessment for possible human carcinogenic risk. These evaluations can all be performed utilizing short-term *in vitro* and *in vivo* investigations. Examples of this approach will be presented for liver and urinary bladder carcinogenesis. Such an approach is being entertained by various regulatory agencies, such as for pharmaceuticals and agrochemicals, as a potential replacement for the 2-year rodent bioassay. Toxicologic pathology will be central to such evaluations.

■ Biography

Samuel Monroe Cohen, M.D., Ph.D.

Professor, Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center

Education

1963–1967 B.S. University of Wisconsin, Madison, Major: Medical Science
 1966–1972 M.D. University of Wisconsin, Madison
 1968–1972 Ph.D. University of Wisconsin, Madison, Major: Experimental Oncology

Post-Degree Training:

Internship: St. Vincent Hospital, Worcester, Massachusetts, July, 1972–June, 1973
 Residency: St. Vincent Hospital, Worcester, Massachusetts, July, 1973–October, 1975

Academic and Staff Appointments

1974–1976 Physician, Massachusetts Rehabilitation Hospital, Boston, Massachusetts
 1976–1977 Visiting Professor, First Department of Pathology, Nagoya City University Medical School, Nagoya, Japan (sponsored by the United States-Japan Co-operative Cancer Research Program)
 1977–1981 Associate Professor, Department of Pathology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts
 1981– Professor, Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska (formerly Department of Pathology, and Department of Pathology and Laboratory Medicine)
 1981–2017 Professor, Eppley Institute for Research in Cancer, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
 1981–1992 Vice Chairman (Acting Chairman during Dr. David Purtilo's absences), Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
 1992–2007 Chairman, Department of Pathology and Microbiology, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska
 2010–2019 Adjunct Professor, Program on Toxicologic Pathology, Sao Paulo State University Medical School, Botucatu, Brazil
 2017– Professor, Fred and Pamela Buffett Cancer Center, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska. etc.

Memberships and Offices in Professional Societies

Academy of Toxicological Sciences (fellow) (Board of Directors, 2014–2017), 1995–
 International Academy of Toxicologic Pathology (elected fellow), 2003–
 Society of Toxicologic Pathology, 1990–
 Society of Toxicology, 1986–
 Society of Toxicology, Carcinogenesis Specialty Section (Vice President-Elect, 2000; Vice President, 2001; President, 2002), 1998– etc.

Awards/Others

2015 Society of Toxicologic Pathology Lifetime Achievement Award
 2016 Distinguished Scientist Award, American College of Toxicology
 2017 Merit Award, Society of Toxicology etc.

W1-1*

Evaluating hepatic metabolism and carcinogenicity of dimethylarsinic acid using humanized liver mice model

○ Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Masaki Fujioka²⁾, Shugo Suzuki²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Runjie Guo¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, 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

[Background] Dimethylarsinic acid (DMA^V) is a main urinary metabolite in humans after exposure to inorganic arsenic and its carcinogenic potential in human liver remains unclear.

[Aim] To investigate metabolism and carcinogenicity of DMA^V on human liver using humanized liver mice model, which replacing mouse liver with human hepatocytes.

[Materials and Methods] Humanized liver mice were treated with 50 ppm of DMA^V in drinking water compared with wild type (WT) mice. Urinary arsenic metabolites, histopathological changes, and immunohistochemical staining of liver were performed. Hepatic gene alteration was evaluated using RNA-sequencing analysis and RNA expression was examined by Ingenuity Pathway Analysis.

[Results] The concentration of each urinary metabolite in humanized and WT mice were different. DMA^V was a major urinary metabolite in both humanized and WT mice. The proportion of DMA^V in urine of humanized mice was higher than WT mice. Gene and protein expressions of arsenic methyltransferase, main enzyme in arsenic metabolism, were significantly increased in the liver of humanized mice treated with DMA^V. Moreover, cell proliferation marker, Ki-67, was significantly increased in human hepatocytes of humanized mice after exposure to DMA^V. Gene expression analysis revealed that cyclin and cell cycle regulation pathway was activated in the liver of humanized mice treated with DMA^V.

[Conclusion] DMA^V may induce cell proliferation and promote human hepatocarcinogenesis.

W1-2*

Angiotensin II receptor blocker suppresses liver injury and fibrosis in rat non-alcoholic steatohepatitis model

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

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

[Background] Nonalcoholic steatohepatitis (NASH), a liver disease with metabolic syndromes, leads to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) expressed in hepatic stellate cells (HSCs) involves the activation of HSCs and collagen production in the liver. In this study, we investigated the chemopreventive effect of the AT1R blocker (ARB) on NASH with fibrosis in the rat NASH model and the modulatory effect of ARB *in vitro* using rat HSCs.

[Methods] 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 injection of dimethylnitrosamine. After 18 weeks, rats were sacrificed to evaluate histology, biochemical analysis, NASH-related cytokines, and cell signaling. The effect of ARB was also analyzed using a rat HSCs cell line RI-T.

[Results] ARB significantly improved steatosis, lobular inflammation, and ballooning injury. Liver fibrosis and α -SMA-positive activated HSCs were less in the ARB-treated groups. ARB also reduced the expression of inflammatory and fibrotic cytokines (*Timp1*, *Timp2*, *Ctgf*, *Tgfb1*) and NF- κ B signaling. *In vitro*, ARB decreased the expression of α -SMA and Colla1, directly inhibiting the activation of HSCs and reducing fibrosis protein.

[Conclusion] ARB may prevent the progression of NASH and fibrosis via suppression of HSC function.

W1-3*

Analysis of the relationship between blood levels of Mac-2 binding protein and progression of liver fibrosis in mice

○ Ryohei Kamino¹⁾, Teppei Uechi¹⁾, Marika Tohma¹⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Tomohiko Sasase³⁾, Tatsuya Maekawa²⁾, Dai Nakae^{2,4)}, Katsuhiro Miyajima^{1,2)}

¹⁾Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,

²⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture,

³⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

⁴⁾Department of Medical Sports, Faculty of Health Care and Medical Sports, Teikyo Heisei University

Mac-2bp is known as a ligand for Galectin-3, and the association between blood levels of Mac-2bp and chronic liver diseases, including NASH, has already been reported. However, there have been few detailed analyses focusing on the relationship with experimental liver fibrosis. Therefore, we investigated the relationship between pathological findings and blood levels of Mac-2bp using a diet-induced mouse liver NASH model. Six-week-old male C57BL/6 mice were fed *ad libitum* a basal diet or a choline-deficient methionine-reduced high-fat amino acid (CDAHFD) diet for 2, 8, and 52 weeks. At the end of each period, blood and liver samples were collected for several analyses. Serum Mac-2bp levels increased from 2 weeks in the CDAHFD group and continued to increase thereafter. Histopathological examination revealed that in the CDAHFD group, significant fatty change was observed from 2 weeks, inflammation and fibrosis from 8 weeks, and the severity of these findings worsened, and nodular lesion was also observed at 52 weeks. In addition to these histological findings, immunohistochemical staining for galectin-3, imaging analysis of fibrosis by Sirius Red staining, and expression analysis of fibrosis-related genes increased with the feeding period, consistent with changes in serum Mac-2bp concentration. From these results, serum Mac-2bp could be used as a biomarker of liver fibrosis to identify pathological conditions and to investigate therapeutic methods.

W1-4*

Involvement of epigenetic mechanism by altered DNA methylation in early process of renal carcinogenesis by ochratoxin A

○ Shunsuke Ozawa^{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

[Background and Aim] Ochratoxin A (OTA) is a renal carcinogen that induces proliferative activity, apoptosis, karyomegaly (KM) and increases deletion mutations without evidence of a direct DNA damage in rat renal proximal tubular epithelial cells (PTECs). We recently found hypermethylated and downregulated *Gen1*, and hypomethylated and upregulated *Cdkn1a* (p21), *Anxa3* and *Osm*, as well as micronuclei formation, in the PTECs of rats repeatedly treated with OTA. The present study investigated the role of these genes in the early process of OTA-induced renal carcinogenesis.

[Methods] Rats were treated with KM-inducing or non-inducing renal carcinogens/non-carcinogens for 4 or 13 weeks.

[Results] OTA alone decreased and increased the number of GEN1⁺ cells and ANXA3⁺ cells, respectively, while OSM⁺ cells unchanged the number. OTA increased the numbers of GEN1-related γH2AX⁺ cells and RAD51⁺ cells, but unchanged the KU70/80⁺ cell number. OTA upregulated ANXA3 and OSM-related *Socs3*, *Ccne1*, *Il6*, and *Myc*.

[Discussion] GEN1 downregulation suggested induction of insufficient DNA damage repair caused by induced micronuclei, while upregulation of ANXA3 and p21 suggested induction of increased cell proliferation and cell cycle arrest, respectively. OTA-induced DNA methylation dysregulation may promote karyomegaly through cell senescence, cell proliferation and mitotic dysregulation-related DNA damage in early stage of renal carcinogenesis, which in turn increases chromosome instability.

W2-1*

Elucidation of 3D structure of cutaneous nerve fibers and establishment a 3D quantitative analysis method

○ Minoru Inanaga, Erina Kaitani, Ayumi Matsuda, Tetsuro Matsuura, Kiyokazu Ozaki

Laboratory of Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

[Background] IENFD, which is the density of intraepidermal nerve fiber (IENF), has been used to assess the peripheral neuropathy in laboratory animals. However, this method is semiquantitative, and there are wide variation between reports. Thus, we aimed to clarify the three-dimensional (3D) structure of murine cutaneous nerve fibers and to establish a method for 3D quantitative analysis of IENF.

[Methods] Male C57BL/6 mice aged 8 weeks were used. Nerve fibers of the skin in the hind footpads were made transparent and visualized by fluorescent immunostaining. Using confocal microscopy, quantitative analysis of IENF was performed using 3D imaging software Imaris in comparison with conventional 2D method.

[Results] In the 2D image, dermal nerve fibers ran horizontally in the superficial dermis just below the basal layer of the epidermis and branched vertically to form free epidermal nerve endings. In the 3D image, the dermal nerve fibers in the superficial dermis formed a reticular structure, and the nerve endings in the epidermis not only stretched vertically but also extended in a complex manner. The distribution of the free epidermal nerve endings was clearly heterogeneous. Furthermore, quantitative 3D analysis has made it possible to assess the volume and length of the dermal nerve fiber plexus and free epidermal nerve endings within the epidermis.

[Conclusion] These results show that the 3D evaluation method may provide a more accurate assessment of peripheral neuropathy.

W2-2*

Development of deep learning-based image analysis models and its application in rat early-stage toxicity studies

○ Taishi Shimazaki¹⁾, Yuzo Yasui¹⁾, Kyotaka Muta¹⁾, Naohito Yamada¹⁾, Thomas Tijo²⁾, Joshi Uttara²⁾, Toshiyuki Shoda¹⁾

¹⁾Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.,

²⁾AIRA Matrix Private Limited

With the goal of speeding up early development and improving the turnaround of pathologists, we began investigating the use of AI-ML (Machine Learning) technologies to create pathological image analysis models. To date, we have developed models capable of automatically identifying and quantifying findings from Whole Slide Images (WSI) of HE specimens of liver, kidney, testis, epididymis and brain from SD rats. This was in collaboration with a company specializing in developing AI-based solutions for life sciences application. To develop the models, groups of typical histopathological findings were annotated by pathologists for the training set of WSI, and the WSI was used to train custom variants of Convolutional Neural Networks. After training, the models were iteratively re-trained and fine-tuned using feedback from the performance metrics to improve the accuracy, until a strong correlation with the histopathological diagnosis made by JSTP-certified pathologists was obtained. The finalized models were then put into operation in in-house early toxicity studies. We consider the models are useful as support tools for pathologists, mainly in early toxicity studies, as a primary WSI screening solution before histopathological evaluation by pathologists, by flagging findings on the WSI and presenting quantitative value data. In this session, I would like to present a case study of in-house operations using this model and the application of AI in pathology for rat toxicity studies.

W2-3*

Investigating methods for quantifying lipid content in a NAFL model using HALO® and HALO AI™ image analysis

○ Ayano Hirako¹⁾, Saori Matsuo¹⁾, Masaki Yamazaki¹⁾, Yu Oikawa²⁾, Eri Joyashiki²⁾, Atsuhiko Kato¹⁾

¹⁾Safety and Bioscience Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

²⁾Discovery Pharmacology 2 Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background and Aim] The nonalcoholic fatty liver model is widely used to evaluate the pharmacological effects of drugs, and image analysis is expected to improve the efficiency of evaluation and quantification. In this study, we compared methods for quantitatively evaluating lipid content in mouse fatty liver specimens stained with hematoxylin-eosin (HE), oil red O, and osmium using the image analysis software HALO® or HALO AI™ (Indica Labs).

[Materials and Methods] The livers of C57BL/6 J mice fed with CE-2 (Normal diet) or High Fat Diet 32 (HFD) for 2 months were collected and stained with HE, oil red O, and osmium. Lipid content was analyzed by HALO® or HALO AI™.

[Results and Conclusion] Lipid content could be quantified with any stain, and increases in lipid content induced by HFD feeding were detected. Osmium staining provided clear visualization of lipid droplets, allowing for more accurate image analysis. Osmium stain was optimal for quantitative evaluation. This investigation revealed several points to consider for image analysis. In oil red O and osmium staining, tissue images were easily out of focus, and the mass of staining solution in the vessels was detected as lipid, resulting in overestimation. These effects can be minimized by re-sectioning and devising a region of interest. In HE staining, it was difficult to distinguish between glycogen and microvesicular lipid droplets. Lipid staining, especially osmium, was suitable for detailed lipid quantification.

W2-4*

Liver lesions detection with histological representation learned by tissue images of control rats

○ Mitsuru Negishi¹⁾, Shunsuke Tominaga¹⁾, Akira Inomata²⁾

¹⁾Imaging Technology Center, FUJIFILM Corporation, ²⁾Bio Science & Engineering Laboratories, FUJIFILM Corporation

[Background] Histopathologic examination requires the most time and effort to find out various lesions exhaustively. In natural-image domains, machine learning models trained only on normal data are used to detect various anomalies. However, its usefulness has not been studied well in toxicologic pathology.

[Aim] Quantitative performance evaluation of liver lesions detection by an anomaly detection (AD) model trained only on normal-tissue images.

[Methods] Our AD model comprised a deep-learning-based feature extractor and a parametric density estimator that defines normal range in feature space. The former was trained on multi-organ tiled-images in whole slide images (WSIs) of control rats. The latter was fitted on liver tiled-images of control rats. The entire model output tiled-image-level anomaly scores and these were aggregated into WSI-level scores. For evaluation, several hundred liver WSIs were curated from 30 independent experiments in Open TG-GATES database and 15 types of lesions were manually annotated.

[Results] Without any training on real lesions, our model detected 10 types of lesions with F1-score>0.7. WSI-level scores were strongly correlated to grades of findings tagged by toxicologic pathologists in 20 experiments (correlation ratio>0.5) and, in some cases, increased depending on dose of test substances.

[Conclusions] AD model will contribute to workload reduction in histopathologic examination, such as detecting lesions and evaluating dose dependencies.

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-91

P-01***Experimental autoimmune encephalomyelitis model induced by MOG35–55 in C57BL/6J mice**

○ Hui Guo, Mu Du, Rui Zhang, Hongnian Guo, Kai Zhang, Rongzhen Zhao, Xueling Yu, Yasuhiko Hirouchi

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

[Background] Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) is an autoimmune encephalomyelitis mediated by T cells produced in animals by inoculation of proteins derived from the central nervous system of heterogeneous animals.

[Methods] C57BL/6J female mice were immunized with MOG35–55 peptide fragment, and were then induced by intraperitoneal injection of PTX. All animals were euthanized at Day 46. EAE clinical score and blood cell counting was conducted. The brain and spinal cord fixed in 10% neutral buffered formalin for HE and LFBstaining.

[Results] After modeling, EAE symptoms (tail and hindlimb weakness, hemiplegia or complete paralysis) began to appear at D11, reached a peak at D15, and then alleviated. Blood cell count showed no abnormality. Histopathologic findings include gliosis, perivascular cuffing by inflammatory cells, perivascular lipofuscin deposition, blood brain barrier breakdown or vessels containing proliferating endothelial cells in the cerebrum; decreased number/disarrangement of granular cells and inflammatory demyelination of medulla in the cerebellum; inflammatory demyelination of white matter in the spinal cord.

[Conclusion] It was our aim to present a brief overview about preclinical models available to study MS pathology, and to develop new therapeutic options.

P-02***Establishment of ALS mouse model of amyotrophic lateral sclerosis**

○ Rui Zhang¹⁾, Mu Du¹⁾, Yanan He²⁾, Beibei Wang²⁾, Jun Yin²⁾, Lei Zhao²⁾, Xiaojing Liu²⁾, Kai Zhang¹⁾, Wei Qi³⁾, Jin Guo⁴⁾, Wenyu Wu⁵⁾, Hui Guo¹⁾, Yasuhiko Hirouchi¹⁾, Hongnian Guo¹⁾

¹⁾JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.,

²⁾JOINN Laboratories Co., Ltd., ³⁾Suzhou Frontage New Drug Development Co., Ltd.,

⁴⁾Crown Bioscience Inc., ⁵⁾Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

[Background] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The main symptoms are degeneration and necrosis of neurons innervating muscle movement, muscle atrophy, gradual and aggravated muscle weakness, muscle atrophy, dysphagia, drinking water choking cough and slurred speech and other symptoms, and gradual loss of motor ability and self-care ability, until death.

[Materials and Methods] Twelve wild-type SOD1-G93A were used as the normal control group, and 12 SOD1-G93A mice were used as the model group. The gastrocnemius, cervical, thoracic, and lumbar spinal cords were fixed in 10% neutral formalin for HE and Nissl staining.

[Results] Compared with animals in the normal group, animals in the model group showed a significant decrease in grasping force at W12, a significant decrease in rotarod residence time from W13, neurological abnormal symptoms at W13, and the neurological function score gradually increased with the progression of the disease. Histopathological examination (HE staining) results included muscle fiber atrophy of gastrocnemius, vacuolation in gray/white matter, decreased cellularity of neurons in gray matter, neuron necrosis in gray matter and microgliosis in gray matter in the cervical, thoracic and lumbar spinal cord. The results of Nissl staining (counting of motor neuron) in spinal cord, thoracic spinal cord and lumbar spinal cord showed that the number of motor neurons in the model group was significantly less than that in the normal control group.

P-03***Effect of α -glycosyl isoquercitrin on maternal imidacloprid exposure-induced disruptive hippocampal neurogenesis in rats**

○ Xinyu Zou^{1,2)}, Qian Tang^{1,2)}, Ryota Ojio^{1,2)}, Shunsuke Ozawa^{1,2)}, Momoka Shobudani¹⁾, Yuri Sakamaki¹⁾, Yuri Ebizuka¹⁾, 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

[Purpose] Maternal exposure to imidacloprid (IMI), a neonicotinoid insecticide, permanently disrupts hippocampal neurogenesis in rats. This study investigated the chemopreventive effect of α -glycosyl isoquercitrin (AGIQ), an antioxidant, on IMI-induced disruptive neurogenesis.

[Methods] On GD 6, IMI at 750 ppm in diet was given to dams until weaning on PND 21. Dams were co-administrated with 0.3% AGIQ in drinking water until weaning, and then, their offspring were administered AGIQ similarly until adulthood on PND 77.

[Results] On weaning, IMI decreased the numbers of DCX+ cells and PCNA+ proliferating cells in the neurogenic niche, c-FOS+ or COX2+ granule cells, and increased the number of CD68+ microglia but decreased the numbers of CD163+ microglia and RELN+ interneurons in the DG hilus and upregulated Nos2. In contrast, AGIQ ameliorated the immunoreactive cellular numbers, increased the numbers of GFAP+ or TBR2+ neurogenic cells, upregulated Ntrk2, and increased the alternation rate in Y-maze test. In adulthood, IMI increased MDA level but decreased TNF- α level in the hippocampus and caused hyperactivity in open field test. However, AGIQ inversely increased the hippocampal GSH/GSSG ratio.

[Discussion] On weaning, AGIQ alleviated IMI-induced neuroinflammation and disruptive neurogenesis by promoting proliferation and differentiation of neural stem and progenitor cells through enhancing Bdnf/TrkB and reelin signaling, resulting in improvement of short memory.

P-04***Pathological observation of human iPSC-derived dopamine neurons transplanted into the striatum of NOG mice**

○ Kai Zhang, Mu Du, Hongnian Guo, Hui Guo, Rui Zhang, Jinnan Xi, Rongzhen Zhao, Xueling Yu, Wei Qi, Yasuhiko Hirouchi, Zheng Li

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

[Background] Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder associated with loss of dopaminergic (DA) neurons in the brain. One strategy for treating PD is transplantation of DA neuroblasts. In this study, we observed pathological changes at different periods after injection of human iPSC-derived DA progenitor cells into the striatum of NOG mice.

[Methods] NOG mice were fixed by brain stereotaxic and injected with human-derived DA progenitor cells (hiDPCs) or uninduced human-pluripotent stem cells (hPSCs) in the striatum with microinjection pump. Animals given with hPSCs were euthanized on Day 79, and animals given with hiDPCs were euthanized on Day 30, Day 90, Day 180, respectively, and underwent histopathological examination of the systemic organs to observe the survival and distribution of hiDPCs at different stages.

[Results] Animals given with hPSCs showed teratomas in brain. Animals given with hiDPCs showed no abnormal structure formation, hiDPCs and new neurons were present in the striatum, needle track and surrounding cortex and meninges of brain, and hiDPCs were not observed in other tissues. Only transplanted stem cells were observed on the Day 30, new neurons began to be present on the Day 90, and incompletely differentiated stem cells still existed on the Day 180.

[Conclusion] With time, hiDPCs gradually transform into neurons, but by 6 months, undifferentiated cells still exist, indicating that hiDPCs can persist for a long time in brain of NOG mice.

P-05***Effect of diphenylarsinic acid on hippocampal neurogenesis in SD rats**

○ Guiyu Qiu¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Masaki Fujioka¹⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Anna Kakehashi¹⁾, Tomoki Yamamoto¹⁾, Ikue Noura¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Runjie Guo²⁾, 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] This study aimed to assess the influence of diphenylarsinic acid (DPAA) on hippocampal neurogenesis following developmental exposure in Sprague-Dawley (SD) rats.

[Materials and Methods] Pregnant SD rats were administered DPAA at doses of 0, 5, and 20 ppm in their drinking water from gestational day 6 (GD6) through postnatal day 21 (PND21). On PND1, surplus offspring were randomly culled to maintain a standardized litter size of 4 male and 4 female pups per litter. Subsequently, the offspring were euthanized on PND22 and PND70 for neuropathological evaluation and microarray analysis.

[Results] Neurobehavioral assessments revealed no discernible differences among the experimental groups. Likewise, histopathological examinations of the hippocampus did not reveal any significant alterations between the DPAA-treated and control groups. However, microarray analyses of the hippocampus in PND21 offspring from the 20 ppm DPAA group indicated that 183 genes in males and 283 genes in females displayed differential expression compared to the control group.

[Conclusion] These findings suggest that developmental exposure to DPAA can induce alterations in gene expression within the hippocampus. However, the biological implications of these gene expression changes require further investigation.

P-06***Time-course pathological analysis of cuprizone containing pellet induced demyelination model**

○ Junichi Sugiyama^{1,2)}, Hideki Tanaka¹⁾, Shota Yoshida¹⁾, Takamasa Suzuki¹⁾, Hiroko Hitotsumachi¹⁾, Mitsuru Kuwamura²⁾, Satoshi Suzuki¹⁾

¹⁾Preclinical Basic Research, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

[Introduction] Using Cuprizone-containing pellet (CPZ-pellet) is alternative methods to induced CPZ demyelination model instead of CPZ-mixed powder diet. However, CPZ-pellet induced demyelination model has not been systematically investigated well. Therefore, we conducted a time course test to collect further data on this model.

[Methods] 0.2% CPZ-pellet was administered to 8-week-old C57BL/6NCrI mice for 3, 5, and 6 weeks to create a CPZ-pellet induced demyelination model. After perfusion fixation of the mice under anesthesia, the cerebrum and cerebellum were collected and histopathologically examined.

[Results] In the CPZ-pellet administration model for 3 weeks, a remarkable reduction in the staining intensity of KB staining was observed in the corpus callosum, accompanied with microglia infiltration. In the 5-week administration model, a similar changes were observed in the corpus callosum, but the extent of these changes was milder compared to the 3-week administration model. In the 6-week administration model, these changes became even milder.

[Summary] It is well known that demyelination induced by CPZ-mixed powder diet typically peaks after 5–6 weeks administration. However, in the CPZ-pellet model used in this study, demyelination reached its peak at 3 weeks. We are currently conducting additional investigations to further analyze the temporal changes in this model.

P-07

Validation of appropriate administration period and timing for heterotopia in modified Comparative Thyroid Assay

○ Keiko Ogata¹⁾, Kenta Minami¹⁾, Hidenori Suto¹⁾, Keiko Maeda¹⁾, Masahiko Kushida¹⁾, Ayumi Eguchi¹⁾, Akira Sato²⁾, Naofumi Takahashi²⁾, Hiroaki Aoyama²⁾, Hiroyuki Asano¹⁾, Tomoya Yamada¹⁾

¹⁾Sumitomo Chemical Co., Ltd., ²⁾Institute of Environmental Toxicology

To screen for thyroid hormone (TH)-related developmental neurotoxicity potential caused by chemicals, we are developing a modified Comparative Thyroid Assay (CTA) by adding brain TH measurement and brain histopathology in offspring and reducing animals, suggesting the possibility that heterotopia (Ht, ectopic neuronal foci), is a useful morphological biomarker in the modified CTA. To further validate the suitability of Ht evaluation in the modified CTA, optimal administration period and test timing of Ht was evaluated using 6-propylthiouracil administered to pregnant SD rats (10 rats/group) at 0, 1, 3, and 10 ppm from GD19 to PND2 (critical period for Ht formation (CPHF) [experiment 1]) or from GD19 to PND21 (CPHF plus administration to end of CTA period [experiment 2]). Ht was evaluated on PND14, 21, and 35 by step sections. In experiment 1, the incidence and/or severity of Ht were increased in PND21 pups at above 3 ppm, while TH reduction was no longer detected. In experiment 2, significant TH reduction and increased Ht were observed in PND21 pups at 10 ppm as in experiment 1, consistent with the previous CTA. 3 ppm also showed mild TH reduction and an increasing trend of Ht. Similar results were obtained in PND14 and PND35 pups. Since treatment period of the CTA covers the CPHF, the modified CTA appears able to detect even mild perinatal TH disruption in PND21 pups. Thus, the modified CTA appears useful for screening TH disrupting effects in the developing brain.

P-08*

Histopathological changes in brain and motor and cognitive functions in cuprizone-induced chronic demyelination model

○ Satomi Osawa¹⁾, Toshiya Mashiko²⁾, Kyohei Horie²⁾, Hiroshi Saito³⁾

¹⁾Toxicology & DMPK Reserch Department, Teijin Institute for Bio-medical Reserch, Teijin Pharma Limited,

²⁾Pharmacology Research Department, Teijin Institute for Bio-medical Research, Teijin Pharma Limited,

³⁾Medicinal Chemistry Research Laboratories, Teijin Institute for Bio-medical Research, Teijin Pharma Limited

[Background] While the relationship between Cuprizone (CPZ)-induced demyelination and motor function impairment has been reported, limited information is available regarding its association with cognitive dysfunction. In this study, we investigated the relationship between chronic CPZ-induced demyelination and motor and cognitive function.

[Materials and Methods] Male C57BL/6 mice, 8 weeks old, were fed a mixed diet containing 0.2% CPZ for 22 weeks, followed by 12-week recovery period using a regular diet. We conducted the Beam test and the novel object recognition test (NOR) to assess motor and cognitive functions. Necropsies were performed at week 22 of dosing and week 12 of recovery. Brain tissues were processed using standard procedures for HE and KB staining.

[Results and Discussion] In the beam test, the number of slips increased from week 18 to 22 of dosing, which recovered after drug withdrawal. In NOR, cognitive function significantly declined at week 22 and this decline persisted until week 12 of recovery. There was severe demyelination in the striatum, corpus callosum (cc), and thalamus at the end of dosing period, and there was a tendency toward recovery in the cc, cingulum (cg), striatum, and external capsule, suggesting that demyelination in these areas may have impaired motor coordination. Demyelination in cg, nucleus of the vertical limb of the diagonal band of Broca and mammillothalamic tract was also observed, indicating a potential relationship with cognitive function.

P-09

Histopathology provides further toxicity information on the bovine corneal opacity and permeability (BCOP) test method

○ Yukie Abiko

Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

[Background and Aim] The BCOP test method is used to predict the ocular irritancy potential with IVIS (*in vitro* irritancy score), but chemicals with $3 < \text{IVIS} \leq 5$ are classified as UN GHS No stand-alone prediction can be made. We are constructing a UN GHS prediction model in combination with histopathological examination with IVIS. It is important to detect histopathological findings as indicators of corneal recovery.

[Materials and Methods] Sixty-four UN GHS-classified chemicals were applied to bovine corneas. After IVIS measurements, HE stained specimens were prepared and two pathologists evaluated them in a blinded manner. We also investigated the temporal changes of untreated corneal epithelium, and compared with the results of corneas treated with the above 64 chemicals.

[Results] Total 17 histopathological findings were observed in the corneas applied with 64 chemicals. Of the 17 findings, 3 were related to tissue or cell structure, 7 to the cytoplasm, 5 to the cell nucleus, and 2 to extracellular precipitation. 'Abnormal chromatin condensation' was the most frequent finding (83.3%). Investigation of temporal changes of the corneal epithelium revealed nuclear changes such as 'abnormal chromatin condensation' and 'nuclear pyknosis', which are included in the 17 findings mentioned above.

[Conclusion] Based on the histopathology, we suggest that 'abnormal chromatin condensation' be regarded as a sensitive indicator of stress for the corneal epithelial cells.

P-10

Deep learning-based image analysis model for evaluation of CNS toxicity in rats

Toshiyuki Shoda¹⁾, ○ Taishi Shimazaki¹⁾, Kyotaka Muta¹⁾, Naohito Yamada¹⁾, Garg Rohit²⁾, Mohanty Amogh²⁾, Samanta Pranab²⁾, Thomas Tijo²⁾, Yuzo Yasui¹⁾

¹⁾Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.,

²⁾AIRA Matrix Private Limited

[Introduction] Assessment of the central nervous system (CNS) is a labor-intensive task to evaluate CNS toxicity. A deep learning-based algorithm for pathological image analysis is proposed to learn histopathological findings of CNS toxicity in 7 cross sections (levels) of rat brain in accordance with STP position paper.

[Materials and Methods] Six-week-old male SD rats were necropsied after short-term administration of vehicles or compounds inducing CNS toxicity. Formalin-fixed brains were sectioned in 7 levels and then whole slide images (WSIs) were prepared. The WSIs of each level were divided into a training set and a test set. The training set was annotated with typical histopathological findings (single cell necrosis of neuron and vacuolation of neuron/nerve fiber) and was used to train the algorithm. For training the deep learning model, we selected 1,024×1,024 size tiles at 40× magnification for the findings. After training, performance of the model was evaluated using the test set.

[Results] The model demonstrated high sensitivity and specificity values in detecting these findings, and generally correlated with the histopathological diagnosis given by JSTP-certified pathologists.

[Conclusion] This model was able to detect the CNS toxicity findings in 7 levels of rat brain. The model was considered to be very useful as an adjunctive function in pathologists' histopathological evaluation, mainly for the purpose of CNS toxicity screening in non-GLP early toxicity studies.

P-11**Withdrawn****P-12****ISH signal retrieval of miR-210 in isoproterenol (ISO) -induced rat myocardial injury**

○Hideki Tanaka, Kenjiro Ito, Sakiho Tanaka, Junichi Sugiyama, Shota Yoshida, Hiroko Hitotsumachi, Satoshi Suzuki

Preclinical Basic Research, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

[Aim] Although miR-210 does not encode a protein, it is believed to affect post-ischemic angiogenesis and tissue regeneration. We attempted to detect miR-210 in an ISO-induced rat ischemic myocardial injury model using BaseScope™, which has recently attracted attention as an *in situ* hybridization (ISH) method that can detect target genes on FFPE sections with high sensitivity.

[Materials and Methods] ISO was administered subcutaneously to rats at 0.3 mg/kg, and hearts were collected at 6 h and 1, 3, 7, and 14 days after administration and histopathologically examined. The miR-210 signals were searched using ISH (BaseScope™). Immunohistochemistry for CD68 and αSMA were performed.

[Results] Edema, degeneration/necrosis, and inflammatory cell infiltration were observed in the apical myocardium 6 hours after ISO administration, myofibroblasts increased from day 1, and obvious fibrosis occurred from day 7 after ISO administration onwards. The miR-210 signals were observed in the nuclei of macrophages/myofibroblasts from 1 day after administration. Additionally, αSMA-positive cells began to appear 1 day after administration and these cells were also CD68-positive.

[Summary] The miR-210 signals were observed in macrophages/myofibroblasts from 1 day after ISO administration, and at the same time, CD68-positive macrophages exhibited the phenotype of αSMA-positive myofibroblasts, which are involved in scarring of injured areas. It suggest that miR-210 is involved in tissue repair.

P-13***Overexpression of product protein by an AAV gene therapy product in cardiomyocytes induces UPR and degeneration in mice**

○ Kyohei Yasuno¹⁾, Ryo Watanabe¹⁾, Rumiko Ishida¹⁾, 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.

[Background] Gene therapy products using AAV vectors are known to have toxicity due to immune reactions, but other mechanisms of toxicity have not been well recognized. This study shows cardiotoxicity caused by overexpression of the product protein.

[Materials and Methods] Male C57BL/6J mice were treated with a single intravenous dosing of Compound A, an AAV gene therapy product, at 2.6×10^{13} vg/kg. Necropsies were performed 24 h, 7, and 14 days after dosing, and a detailed analysis of the heart was performed through pathology and gene expression analysis.

[Results] Histopathology of the heart revealed myocardial degeneration and fibrosis at 14 days after dosing. Immunohistochemically, some cardiomyocytes were positive for GRP78, CHOP, and PERK. Ultramicroscopy revealed an increase in endoplasmic reticulum (ER) and expansion of the cytosol area in cardiomyocytes at 7 days after dosing. At 14 days after dosing, an increase and hypertrophy of the Golgi apparatus was present. The tissue concentration of the product protein in the heart increased from 7 days after dosing. Gene expression analysis showed upregulation of ER stress-related genes such as *Xbp1*, *Ddit3*, and *Atf4* from 7 days after dosing, suggesting activation of the PERK pathway.

[Conclusion] Cardiotoxicity induced by Compound A was considered as cell damage caused by overexpression of the product protein accompanied by unfolded protein response (UPR). Marked ER stress may also cause toxicity in AAV gene therapy products.

P-14

Withdrawn

P-15**Withdrawn****P-16*****Case report: Histopathological characters of a stomach mass observed in an the aged Wistar Hannover rat**

○ Yuta Baba, Naoko Hongo, Akiko Okada, Eito Ikeda, Mika Nagaike, Kosei Inui

Central Research Institute, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

We experienced cauliflower-shaped multinodular mass in the gastric mucosa of a RccHan:WIST rat. It was noted in a male animal at 110 weeks of age subjected to the final sacrifice of a carcinogenicity study. No abnormalities were observed in the general condition in life phase. At necropsy, a white cauliflower-shaped multinodular mass occupied the stomach lumen, and dark red content was found in the ileum. Hematologically, increases in neutrophils, monocytes, eosinophils, and nucleated erythrocytes were noted. Histopathological examination revealed that the macroscopic lesion was located primarily in the mucosa and protruded into the lumen in papillary shape. In lamina propria, atypical mesenchymal cells with round to spindle-shaped nuclei proliferated, accompanied by hemorrhage and infiltration of neutrophils and eosinophils. Eosinophilic substances or vacuoles were observed in the cytoplasm of some proliferating cells. The lesion was mainly covered by stratified squamous epithelium with hyperkeratosis, but erosion and basal cell hyperplasia were also observed in some areas. Furthermore, the proliferating tissue crossed the muscularis mucosae and invaded the submucosa. Immunohistochemically, the proliferating cells revealed positive for vimentin, alpha-SMA or S-100 but negative for CD34. Differential diagnoses of this lesion are leiomyosarcoma, GIST or granulomatous inflammation. The final diagnosis will be reported after additional investigation using some cell markers.

P-17**Histology of juvenile cynomolgus monkeys: Pancreas**

○ Junko Fujishima, Yusei Miyazaki, Goki Tsujimoto, Hiroko Kokoshima, Michihiro Yonezawa, Hosei Kusumoto, Jotaro Hayasaki, Kinji Kobayashi, Akihiro Arima

Drug Safety Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

[Introduction] Histopathological examination of juvenile cynomolgus monkeys is performed during pediatric drug development and in reproductive and developmental toxicity studies. However, there are few reports on the normal histology of individual organs and tissues. Therefore, a histological characterization of the pancreas in juvenile cynomolgus monkeys were analyzed.

[Materials and Methods] The pancreases of 4 untreated cynomolgus monkeys per age group (3 months, 6 months, and 2 to 3 years) were fixed in formalin, prepared HE-stained and immunohistochemical specimens. The percentages of acini, A-cells, B-cells, and D-cells were measured immunohistochemically to compare juvenile and young adult (2 to 3 years age) animals.

[Results] Microscopically in juveniles, there were fewer acinar areas than in young adults, and islets were clearly noticeable. In juveniles, islet cells or islets were often observed in the periductal connective tissue. In immunohistochemical image analysis, statistically significant high percentages of B-cell and D-cell areas and a statistically significant low percentage of acinar areas were noted in the 3-month-old animals compared with the young adults.

[Conclusion] In juvenile monkeys, islet cells other than A-cells were predominant compared with young adults. These results are consistent with a previous report describing in humans a decrease in the islet rate with age due to rapid postnatal development of the exocrine acinus in infants.

P-18**Histology of juvenile cynomolgus monkeys: Mandibular glands**

○ Hiroko Kokoshima, Junko Fujishima, Yusei Miyazaki, Goki Tsujimoto, Hosei Kusumoto, Kinji Kobayashi, Akihiro Arima

Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

[Introduction] Histopathological examination of juvenile cynomolgus monkeys is performed during pediatric drug development and in reproductive and developmental toxicity studies. However, there are few reports on the normal histology of individual organs and tissues. Therefore, histological changes of the mandibular glands were analyzed in fetuses and juvenile monkeys to provide better reference data for future studies.

[Materials and Methods] The mandibular glands from untreated juvenile monkeys (3 and 6 months of age) and fetuses (gestation day 147) were examined microscopically and compared with those of young adult (YA) monkeys (2 to 4 years old) using HE-stained specimens. The mandibular glands of juvenile monkeys were also examined and compared with those of the YA monkeys using AB-PAS-stained specimens.

[Results] Fetuses: Both acini and ducts were clearly immature. Acinar cells were small and contained less mucin or secretory granules than in YA monkeys. Particularly, secretory granules of serous cells were very few, and discrimination between intercalated ducts and acini was difficult. Juveniles: Acini and ducts developed with growth. Mucin or secretory granules in acinar cells increased over time, but individual differences were observed between animals.

[Conclusion] Morphologic examination showed that the mandibular glands were immature in juvenile animals, and changes over time revealed age-dependent development from the fetal period to 6 months of age.

P-19***Establishment of novel cell lines derived from a small intestinal adenocarcinoma in a dog with a germline APC variant**

○ Sara Shiomi¹⁾, Teruaki Hirota¹⁾, Minami Goto¹⁾, Wakana Yoneji¹⁾, Kyoko Yoshizaki^{1,2)}, Mami Murakami^{1,3)}, Hiroki Sakai¹⁾, Akihiro Hirata¹⁾

¹⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University,

²⁾Department of Veterinary Pathology, Joint Faculty of Veterinary Medicine, Yamaguchi University,

³⁾Veterinary Clinical Pathology, Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University

[Background] Hereditary gastrointestinal (GI) polyposis (HGIP) is a newly recognized inherited disease in dogs, resulting from a heterozygous germline APC variant (c.[462_463delinsTT]), characterized by the development of GI epithelial tumors.

[Aim] This study aims to establish and characterize the features of newly developed cell lines from GI cancer in a dog with HGIP.

[Materials and Methods] Three cell lines were created from metastatic small intestinal adenocarcinoma lesions in the liver, a lung, and a pancreatic lymph node of an HGIP-affected dog. Genomic DNA was extracted from each cell line, and we conducted PCR direct sequencing and digital PCR using allele-specific probes fluorescently labeled with VIC or FAM to respectively detect germline and somatic APC gene variants and loss of heterozygosity at the APC locus. Immunocytochemistry for β -catenin was also performed to examine the functional loss of the APC protein.

[Results] Distinct cell lines were established from each metastatic lesion. Molecular analyses revealed a somatic frameshift variant (c.[509_512delATAG]) and the germline variant in the APC gene in each cell line. No loss of the wild-type allele was detected in any cell line. Immunocytochemical examination revealed cytoplasmic and nuclear β -catenin accumulation in all cell lines.

[Conclusion] We have established new cell lines for canine intestinal cancer with alterations in the Wnt/ β -catenin signaling pathway.

P-20***Interaction of dextran sodium sulfate-induced colitis and diet-induced NASH**

○ Kinuko Uno¹⁾, Yuri Hatanaka²⁾, Noriko Kemuriyama³⁾, Dai Nakae⁴⁾, Takeshi Ohta¹⁾, Katsuhiro Miyajima^{2,3)}

¹⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

²⁾Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,

³⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture,

⁴⁾Department of Medical Sports, Faculty of Health Care and Medical Sports, Teikyo Heisei University

Intestine and liver are major organs responsible for absorption and metabolism. This interaction has many implications for development and progression of lifestyle-related diseases via portal vein. Disruption of intestinal barrier function is one of the exacerbation factors of liver disease. The interaction of colitis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was investigated in combined model mice of dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis and diet-induced NASH. In this study, 6-week-old male C57BL/6j mice were 1.25% DSS water/tap water and choline-deficient, methionine-lowered, amino acid-defined, high fat diet (CDAA-HF diet)/ basal diet. At necropsy, large intestine and liver were collected for gene expression and histopathological analysis. In DSS groups, large intestine was induced colitis. In addition, inflammation-related gene expression was increased in the liver, suggested the spread of colitis. In CDAA-HF groups, the NASH lesions were confirmed in liver. In combined group, inflammation-related gene expression including TLR4 and CXCL16-positive cells were increased in the liver. The fibrosis-related gene were tended to increase such as TGF beta and alpha-SMA gene. In large intestine, IL6 gene expression was enhanced. Furthermore, the dilation of goblet cells and crypt were observed. DSS-induced colitis and CDAA-HF-induced NASH were interacted with each other, as a result, it was considered to exacerbate of NASH and colitis lesions.

P-21

Time-course changes of fibrous components in a thioacetamide-induced liver fibrosis model in cynomolgus monkeys

○ Miwa Takahashi¹⁾, Mihoko Ono¹⁾, Satoru Kajikawa¹⁾, Hikaru Mitori²⁾, Kenjiro Tsubota¹⁾

¹⁾Applied Research & Operations, Astellas Pharma Inc., ²⁾Astellas Gene Therapies, Inc.

[Background] Although liver fibrosis is recognized as reversible, recovery is still difficult in advanced cases. In addition to accumulation of collagen (col) I during ECM remodeling, deposition of elastic fibers at the late stage, suggesting one of the causes for irreversibility. For drug development targeting liver fibrosis, valuable models closely mimicking human cases are desired.

[Aim] To understand the progress of fibrosis, time-course changes of fibrosis score, collagens and elastic fibers were examined in the liver fibrosis model in cynomolgus monkey.

[Materials and Methods] Animals were administered thioacetamide (TAA, s.c.), twice a week (Exp1), and once every two weeks (Exp2). Liver biopsy was conducted at 8 and 16 (Exp1) or 10 and 20 (Exp2) weeks of administration and 12 weeks after withdrawal (Exp1 and 2). Fibrosis was evaluated with reference to the Ishak fibrosis score by Masson's trichrome staining. Immunostaining for col I, III, and IV and Elastica van Gieson staining were also performed.

[Results] Fibrosis was induced from week 8 of TAA treatment. Some showed bridging fibrosis during the administration period. After withdrawal, the fibrosis scores tended to decrease. In the fibrotic area, col IV is predominant at the early stage, then replaced by col I after 20 weeks. Col III was not changed. Deposition of elastic fibers was very limited.

[Conclusion] In this model, main collagen type sifted from IV to I, and elastic fibers did not involve.

P-22*

Diphenylarsinic acid induced transplacental liver carcinogenesis via epigenetic changes in F1 mice

○ Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Shugo Suzuki¹⁾, Yuji Oishi¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Kana Shibano¹⁾, 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 revealed that exposure to organic arsenic dimethylarsinic acid during prenatal stages leads to lung and liver carcinogenesis in male F1 mice, with specific histone modifications linked to lung tumors.

[Aim] We investigated the carcinogenic effects of prenatal exposure to another arsenic compound, diphenylarsinic acid (DPAA), focusing on its role in hepatocarcinogenesis.

[Materials and Methods] A Total of 481 male offspring were exposed prenatally to DPAA at doses of 0, 6.25, 12.5, and 25 ppm in drinking water provided to pregnant CD1 mice, tracking them for 84 weeks. Additionally, 6-week-old male F1 mice with prenatal DPAA exposure were assessed to delve deeper into the hepatocarcinogenesis mechanism.

[Results] Reduced Representation Bisulfite Sequencing (RRBS) identified Phosphomevalonic acid phosphate kinase (Pmvk) as a gene with altered DNA methylation in 6-week-old mice's livers exposed to DPAA. Pmvk methylation decreased notably at 6 and 84 weeks among DPAA-exposed subjects. Also, quantitative PCR showed reduced Pmvk expression in the livers of 84-week-old and 6-week-old mice exposed to DPAA.

[Conclusion] Our findings hint that changes in Pmvk expression due to DNA methylation might be pivotal in the hepatocarcinogenesis of DPAA-exposed offspring. Remarkably, the methylation changes induced by DPAA persist from fetal stages to adulthood.

P-23

Incorporation and toxicity of titanium dioxide with distinct crystallites following 90-day oral administration in rats

○ Jun-ichi Akagi, Yasuko Mizuta, Mizuho Uneyama, Kumiko Ogawa

Div. Pathol. Natl. Inst Health Sci.

[Background] Our 90-day repeated oral toxicity study of anatase titanium dioxide (TiO₂) with a crystallite diameter of 6 nm (median diameter of secondary particles: 200 nm) revealed no treatment-related adverse effects. However, we observed the deposition of aggregated TiO₂ in the Peyer's patches, suggesting oral exposure of TiO₂ results in incorporation into the body via the gastrointestinal tract.

[Aim] To investigate the incorporation of TiO₂ and subsequent physiological effects of TiO₂ particles with distinct crystallite diameters.

[Materials and Methods] Anatase TiO₂ with crystallite diameters of 6, 30, 180 nm suspended in 0.2% Na₂HPO₄ was orally administered to male 6-week-old F344 rats at 1,000 mg/kg bw/day for 90 days.

[Results] The secondary particle sizes were in the reverse order of crystallite diameters. No mortality or adverse effects were observed in any of the groups. Histopathological examination revealed the deposition of TiO₂ aggregates in the Peyer's patches in all the dosing groups. Regarding titanium concentration, no significant changes were noted in the kidneys and spleen in either group, and a slight increase in the titanium concentration in the liver of the 180 nm group; however, the increase was amounted to only 75.9 ng Ti/g Liver compared with the control group.

[Conclusion] TiO₂ particles with smaller secondary particle sizes may have a potential for incorporation into the liver. Nevertheless, no adverse effects were observed for TiO₂ of any crystallite size tested.

P-24*

The histopathological effects of loading Western diets on the liver in obese type 2 diabetes model SDT fatty rats

○ Tatsumi Otake¹⁾, Kinuko Uno¹⁾, Miki Sugimoto¹⁾, Tomohiko Sasase¹⁾, Yasufumi Toriniwa²⁾, Takahisa Yamada²⁾, Takeshi Ota¹⁾

¹⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Division of Applied Biosciences, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

²⁾Graduate School of Science and Technology, Niigata University

[Background] The pathoetiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH) is multifactorial, and the lack of a model that accurately reflects the human pathological mechanism has been a challenge in drug development and evaluation. We investigated the progression of liver disorder of SDT fatty rats and evaluated the usefulness as a model of NAFLD/NASH.

[Aim] The effect of high-cholesterol diet or high-fat/high sucrose/high-cholesterol diet on the liver was analyzed by using an obese type 2 diabetes animal model.

[Materials and Methods] Four-week-old female SD rats (normal controls) and SDT fatty rats (obese type 2 diabetes model animals) were fed a standard diet: CRF-1 or a high-cholesterol diet: CRF-1+2%cho or a high fat/high sucrose/high cholesterol diet: HFSC. These six groups were reared for 20 weeks. At the end of the rearing period, necropsy and measurement of organ weights were performed. Blood and liver samples were collected for blood biochemistry and liver histopathology.

[Results] SDT fatty rats showed fibrosis and bridging; bridging fibrosis between portal veins tended to be more common in the CRF-1+2%cho and HFSC groups than in the CRF-1 group. This result is consistent with the tendency of increased serum osteopontin in those groups.

[Conclusion] Exacerbation of fibrosis was observed with CRF-1+2%cho or HFSC loading in SDT fatty rats, confirming that diet influences the pathological progression of NAFLD/NASH.

P-25*

Study on the activation of Nrf2 system in thioacetamide-induced GSTp-positive hepatocyte foci

○ Yuri Ito¹⁾, Takeshi Izawa¹⁾, Nanako Hamada¹⁾, Miyuu Tanaka¹⁾, Keiko Taguchi^{2,3)}, Masayuki Yamamoto³⁾, Mitsuru Kuwamura¹⁾

¹⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Prefecture University,

²⁾Laboratory of Food Chemistry, Department of Applied Biological Chemistry, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo,

³⁾Biochemistry & Molecular Biology, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University

[Background] Placental glutathione S-transferase (GSTp) is a marker for hepatic preneoplastic lesions in rats, and is one of the target molecules of the transcription factor Nrf2. Our previous study showed co-expression of Nrf2 target molecules NQO1 and G6PD in GSTp-positive foci in a thioacetamide (TAA)-induced rat cirrhosis model. GSTp expression was absent in Nrf2-deficient rats, suggesting that Nrf2 system contributes to the formation of GSTp-positive foci. In this study, we investigated changes in the Keap1-Nrf2 system in TAA-induced hepatocellular foci.

[Materials and Methods] Six-week-old male F344 rats were given an intraperitoneal injection of TAA (100 mg/kg), twice a week for 20 weeks. Then, serial sections were immunostained for Nrf2 and its related molecules. GSTp-positive and -negative foci were isolated by laser microdissection and DNA was extracted for sequencing of all exons of *Nrf2* and *Keap1* genes.

[Results and Conclusion] GSTp-positive foci had nuclear accumulation of Nrf2 and MafG protein, and increased cytoplasmic granules positive for p62 and LC3B; some hepatocytes had Ser349-phosphorylated p62-positive granules in the cytoplasm. Mutation in the exon 2 of *Nrf2* that encodes the *Keap1* binding domain was not detected from several GSTp-positive foci. These results indicate that the Nrf2 system is specifically activated in GSTp-positive preneoplastic foci and that the activation partially involves selective autophagy via p62 phosphorylation.

P-26*

Mechanism underlying the exacerbation of allyl alcohol-induced hepatotoxicity in *ALDH2* gene polymorphism

○ Yuki Takami¹⁾, Jun Nakamura²⁾, Miyuu Tanaka¹⁾, Mitsuru Kuwamura¹⁾, Toshiya Okada²⁾, Takeshi Izawa¹⁾

¹⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University,

²⁾Laboratory of Laboratory Animal Science, Osaka Metropolitan University

[Background] Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) detoxifies aldehydes in the body. The *ALDH2*2* allele (E487K) is a well-known gene polymorphism resulting in decreased enzyme activity. Here we investigated the influence of *ALDH2*2* on allyl alcohol (AA) toxicity focusing on the involvement of endogenous aldehydes, using *mAldehyde2*2* knock-in mice with the same amino acid replacement as human *ALDH2*2*.

[Materials and Methods] Six-week-old, male C57BL/6NJcl (wild-type: WT) and *mAldehyde2*2* mice were injected with AA (75 mg/kg, IP). The liver and blood were collected at 10, 30, 60 min and 24 h post-injection for histological examination and biochemical analyses.

[Results] Periportal to massive necrosis and/or vacuolar degeneration of hepatocytes was observed at 24 h, which was more severe in *mAldehyde2*2* than in WT mice. In WT mice, plasma and hepatic levels of AA metabolite acrolein increased with a peak at 10 min. Endogenous malondialdehyde (MDA) and formaldehyde also increased in the liver with a decreased glutathione content. *mAldehyde2*2* mice showed delayed metabolism of acrolein and increased γH2AX-positive hepatocytes with an accumulation of protein adducts of acrolein and MDA in the necrotic regions.

[Conclusion] AA hepatotoxicity was exacerbated in *mAldehyde2*2* mice. The possible mechanisms include delayed metabolism of acrolein and accumulation of endogenous aldehydes. To further investigate the mechanism, studies on intracellular distribution of aldehyde adducts is in progress.

P-27***Histopathological observation of GLP-1/GIP receptor agonist in Cynomolgus monkeys**

○ Mu Du¹⁾, Yanan He²⁾, Beibei Wang²⁾, Jun Yin²⁾, Rui Zhang¹⁾, Hui Guo¹⁾, Wenyu Wu³⁾, Yasuhiko Hirouchi¹⁾

¹⁾JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories (Beijing) Co., Ltd.,

³⁾Bocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

[Background and Aim] GLP-1/GIP receptor is a regulator to maintain human blood glucose balance. Some lesions were found during evaluation of this drug and reported here.

[Materials and Methods] Forty Cynomolgus monkeys were subcutaneously injected with 0.2, 1, and 5 mg/kg for 4 weeks, and euthanized on D30 and D57. The tissues were performed HE and TUNEL staining.

[Results] No monkeys were found dead. At the terminal on Day 30, test article related findings were cellularity decreased of lymphocyte of thymus at 0.2/1/5 mg/kg, cellularity decreased of lymphocyte in the white pulp of spleen at 5 mg/kg, decreased secretion of pancreatic acinar cells at 5 mg/kg, and increased apoptosis of acinar cells at 1/5 mg/kg. The features of apoptosis were nuclear pyknosis of acinar epithelial, vacuolated cytoplasm, and TUNEL apoptosis detection was consistent with the HE staining results. No inflammation and cell necrosis were observed. After a 4-week recovery, increased apoptosis of acinar cells was partial recovery and complete recovery of other lesions.

[Conclusion] Decreased cellularity of lymphocytes of thymus and spleen, and decreased secretion of pancreatic acinar cells were considered as non-adverse. Pancreatic acinar cell apoptosis, unlike cell necrosis, is an energy-dependent process regulated by genes; minimal acinar cell apoptosis is considered to be a physiological protective mechanism to avoid cell necrosis; therefore, it is considered to be a non-adverse.

P-28**Preventive and therapeutic effects of Bear Bile Powder and ursodeoxycholic acid on hepatocarcinoma generation in SD rats**

○ Meilan Jin¹⁾, Guiyang Jia²⁾, Rui Dong²⁾, Yuanping Ni²⁾, Mengru Wang²⁾

¹⁾Southwest University Laboratory Animal Center, ²⁾College of Veterinary Medicine, Southwest University

In this experiment, to investigate the preventive and therapeutic effects of bear bile powder (BBP) and ursodeoxycholic acid (UDCA) on hepatocellular carcinoma (HCC) and its specific mechanism, male SD rats were orally administered 10 mg/kg BBP or 30 mg/kg UDCA from one month before treatment with 200 mg/kg N-diethylnitrosamine (DEN) and 80 ppm N-nitrosomorpholine (NMOR) to the end of the experiment. In the biochemical examination, the increase in ALT, AST and ALP in the DEN+NMOR group was effectively suppressed by BBP or UDCA. In addition, BBP and UDCA significantly inhibited the area of GST-P positive foci and the Ki67-positive cell ratio increased by DEN+NMOR treatment. In the transcriptomic analysis, several genes related to the metabolism, DNA repair, cell proliferation and apoptosis that were up- or downregulated in the DEN+NMOR group were down- or up-regulated by BBP or UDCA treatment. Some up- or down-regulated genes were confirmed by real-time RT-PCR analysis. On other, the mRNA or protein expression levels of *Caspase-3* and *9* were also significantly increased in the BBP or UDCA-treated groups. These results suggest that both BBP and UDCA pretreatment have suppressive effect on the hepatocarcinogenesis and DNA repair and apoptosis related genes are probably involved in its suppressive mechanisms. In addition, these results indicated that there is no significant difference between BBP and UDCA.

P-29***A small interfering RNA (siRNA) against complement C5 mRNA induced liver injury in CD-1 mice**

○ Hongnian Guo, Mu Du, Kai Zhang, Hui Guo, Wei Qi, Rongzhen Zhao, Xueling Yu, Rui Zhang, Yasuhiko Hirouchi, Zheng Li

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

[Background and Objective] siRNAs and ASOs are the most clinically advanced oligonucleotide-based platforms. A number of GalNAc-siRNAs also referred to as RNAi therapeutics. In nonclinical studies, these molecules share similar safety signals, with histologic findings in the organ of liver, kidney, and lymph nodes. The majority of these changes are nonadverse, partially to completely reversible. [Materials and Methods] Five hundred sixty-six CD-1 mice (283/sex) were allocated into two major groups, groups 1–4 toxicological studies; groups 5–8 for toxicokinetic testing. Animals were treated with PBS and siRNA drugs, respectively. The tissues were fixed and with HE staining.

[Results] Terminal necropsy, Blood cell count showed no abnormality. Blood biochemistry showed significant increase in Tbil, significant decrease in CHO, Cytokine statistics IL-6 significantly increased, Histopathologic findings include inclusion bodies in hepatocyte, central lobular or diffuse hypertrophy in hepatocyte and Kupffer cell pigment deposition in male animals of each dose group. Recovery necropsy, hepatocyte intranuclear inclusion bodies and Kupffer cell pigment deposition were still observed.

[Conclusion] The liver lesions often caused by siRNA drugs in rodents were hepatocyte vacuolization, single cell necrosis, etc., but such lesions were rarely observed in monkey tests. Similarly, the drugs in this experiment did not observe any lesions in the liver of monkeys, so the above liver lesions were only found in CD-1 mice.

P-30**Examination of novel biomarker candidates and mechanisms of human invasive pancreatic ductal carcinoma**

○ Anna Kakehashi, Yusaku Nishidoi, Guiyu Qiu, Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Arpamas Vachiraarunwong, Min Gi, Hideki Wanibuchi

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

In the present study, we aimed to search for novel biomarker candidates useful for early detection or prognosis prediction of human invasive pancreatic ductal carcinoma (PDAC). Based on the results of a comprehensive proteome analysis using FFPE specimens from 10 cases of PDAC, peroxiredoxin 3 (PRDX3) was selected as a potential candidate. Immunohistochemistry for PRDX3 was performed on 100 cases of PDAC, and the association with clinical and pathological findings was examined. PRDX3 was elevated in the cytoplasm of PDAC, and also in PanIN-like lesions. 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. Furthermore, PRDX3 was detected secreted from pancreatic cancer cells *in vitro*. Next, we plan to investigate whether it is secreted in the blood. Using IPA analysis, it was observed that Nrf2 activation was associated with PRDX3 overexpression. Furthermore, a significant correlation between P-Nrf2, Foxo3a, CD44v9, and PRDX3 protein expression was found by the immunohistochemical analysis. From the above, PRDX3 was useful as a prognostic marker under certain conditions, and is expected to serve as an early marker of invasive PDAC. PRDX3 and other proteins involved in oxidative stress resistance are considered to play an important role in pancreatic carcinogenesis.

P-31

Search for signal factors involved in hemangiosarcoma associated with NASH in mice fed CDAA-HF-T(-)

○Noriko Kemuriyama¹⁾, Syuri Maejima¹⁾, Ayaka Sato¹⁾, Sae Nakane¹⁾, Akari Abe¹⁾, Tatsuya Maekawa¹⁾, Dai Nakae^{1,2)}, Katsuhiro Miyajima¹⁾

¹⁾Dept. Nutr. Sci. Food Safety, Facul. Biosci., Tokyo Univ. Agricul.,

²⁾Dept. Med Sport. Health Care Med Sport. Teikyo Heisei Univ.

The present study searched for signal factors in the mechanism underlying our mouse model of NASH-hemangiosarcoma using a choline-deficient, methionine-lowered, high-fat, amino acid-defined diet (CDAA-HF-T(-)). In the liver of mice fed CDAA-HF-T(-) for 63 weeks, multiple large masses of histopathologically hepatocellular adenomas, carcinomas, and hemangiosarcomas were detected. In the Ingenuity Pathways Analysis of RNA expression data, vascular endothelial growth factor (VEGF) and focal adhesion kinase (FAK) signaling, as well as the cardiovascular peptide hormone apelin, were suggested to be specifically upregulated in the hemangiosarcoma. Gene expressions of apelin and apelin receptors were markedly increased in the hemangiosarcoma area compared to the normal diet group and the CDAA-HF-T(-) non-tumor areas. On the other hand, gene expressions of VEGF-A and VEGF receptors were unchanged. In immunohistochemical staining results, FAK phosphorylation was markedly enhanced in the hemangiosarcoma area. These results suggest that apelin and its receptors, and the FAK signaling play important roles in hemangiosarcoma and may serve as biomarkers and potential targets for treatment.

P-32*

Detection of micronucleated cells by immunohistochemical stain

○Kengo Kasamatsu^{1,2)}, Yuji Ishii¹⁾, Yohei Yamagami^{1,3)}, Shinji Takasu¹⁾, Meili Soma¹⁾, Shunsuke Ozawa²⁾, 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⁾Laboratory of Veterinary Toxicology, Tokyo University of Agriculture and Technology

[Aim] Micronucleus (MN) is abnormal intracellular structure caused by abnormal cell division and chromosomal instability. Recent studies showed that there is a high correlation between MN formation and chemical carcinogenicity in the liver. In this study, to establish an evaluation of chemical carcinogenicity by MN formation, we investigated the detection of micronucleated hepatocytes (MNHEPs) in liver tissue sections using immunohistochemical stain (IHC).

[Methods] Hepatocarcinogens that were positive in the liver MN assay, acetamide (AA), *N*-nitrosodipropylamine (NNP), and quinoline (QUI), were used as positive compounds. Male 6-week-old F344 rats were given NNP at 40 mg/kg bw or QUI at 120 mg/kg by gavage for 2 weeks or fed a diet containing 1.25% AA for 4 weeks. MNHEPs were detected by IHC with anti- γ -H2AX antibody and the liver MN assay, and their frequencies were compared.

[Results] MNHEPs could be detected by IHC and their frequency was correlated positively with the results of the liver MN assay. In addition, mitotic and apoptotic hepatocytes as well as γ -H2AX foci were also observed in the γ -H2AX-positive hepatocytes. These findings were observed with increasing frequencies of MNHEPs, but the trend differed between compounds.

[Discussion] IHC with anti- γ -H2AX antibody was useful for detecting MNs on tissue samples. Additional morphological observation of γ -H2AX-positive hepatocytes might help us to understand the mechanism of MN formation and carcinogenesis.

P-33***Effectiveness of immunohistochemistry of ALDH3A1 and γ -H2AX in rats for early detection of hepatocarcinogens**

○ Mizuho Uneyama, Takeshi Toyoda, Jun-ichi Akagi, Hirotoshi Akane, Yasuko Mizuta, Tomomi Morikawa, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

[Background] Although γ -H2AX is a useful marker for detecting bladder and renal carcinogens, its sensitivity alone for the liver is relatively low. Here, we examined expression of ALDH3A1, a cancer stem marker, as a complementary marker for early detection of hepatocarcinogens (HCs).

[Methods] Immunostaining for ALDH3A1 and γ -H2AX was performed in livers of male F344 or SD rats treated with 28 chemicals including 21 HCs for 28 days.

[Results] In control rats, ALDH3A1 was expressed in portal endothelial cells but negative in hepatocytes or bile ducts. Hepatocytic expression of ALDH3A1 was induced in 15/21 HCs and 1/7 non-HCs. Together with γ -H2AX, which was significantly increased in 3/6 ALDH3A1-negative HCs, both sensitivity and specificity were 85.7%. Distinct expression patterns of ALDH3A1, including sparse/focal, centrilobular/diffuse, and canalicular, were observed in 9, 4, and 3 chemicals, respectively. All 3 HCs with canalicular pattern were peroxisome proliferators. Four chemicals induced ALDH3A1 expression also in cholangiocytes, and 3 of them are known to induce bile duct tumors in rats.

[Discussion] Our results suggest that the combination of ALDH3A1 and γ -H2AX is useful for detecting HCs, and that ALDH3A1 expression pattern may be related to the mechanism and target cells of HCs. An ALDH3A1-positive non-HC (4-chloro-o-phenyldiamine) may be a potential HC because it induced hepatic nodules in previous rat carcinogenicity study, although not statistically significant.

P-34***Pathological analysis of pancreatic islets in female SDT rats**

○ Nodoka Kagami¹⁾, Tatsuya Maekawa²⁾, Kinuko Uno^{2,3)}, Tomohiko Sasase³⁾, Takeshi Ota³⁾, Katsuhiro Miyajima^{1,2)}

¹⁾Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,

²⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture,

³⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University

[Objective] To investigate the pathogenesis of islet fibrosis in SDT (Spontaneously Diabetic Torii) rats, an animal model of non-obese type 2 diabetes mellitus. We investigated the pathogenetic mechanism of islet fibrosis in female SDT rats.

[Materials and Methods] Rats were fed a basal diet (CRF-1), and blood and organs were collected for various analyses on the day of necropsy at 8, 16, 24, 32, and 40 weeks of age.

[Results] In blood biochemistry tests, blood glucose levels were not elevated, however, blood insulin levels increased markedly with age. These results indicated that female SDT rats were a pathological model of severe insulin resistance. Histopathologically, islet irregularity, enlargement and hemorrhage were observed from 24 weeks of age. Along with islet irregularity, arrangement irregularities of glucagon-positive cells were also observed. Insulin- and glucagon-positive cells tended to decrease after 24 or 16 weeks of age. Islet fibrosis was also observed from 24 weeks of age and was frequently observed in all animals at 32 and 40 weeks of age. Furthermore, CD44-positive cells, which are thought to be involved in fibrosis, were observed at 24 and 32 weeks of age, with more positive cells at 32 weeks of age.

[Discussion] In our previous study, male SDT rats showed a trend towards increased glucagon-positive cells in pancreatic islets as diabetes progressed, whereas pre-diabetic females didn't show the same trend. These details are currently being analyzed.

P-35***Investigation of the mechanism in pancreatitis-associated carcinogenesis by proteome analysis using mouse model**

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

Dep. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., Grad Sch Med Sci

[Background] Chronic pancreatitis is characterized by Acinar-Ductal Metaplasia (ADM) and PanIN, and recent research has highlighted ADM as a precursor to pancreatic cancer. In this study, we utilized mouse models at various stages of pancreatitis-associated pancreatic carcinogenesis and conducted whole and phosphorylated proteome analyses of pancreatic tissues to investigate early changes in pancreatitis.

[Methods] Pdx1-Cre; KrasG12D/+ (KC) mice and Wild type (Wt) mice were sacrificed 72 hours after administration of Caerulein (CL; 50 μ g/kg, 8 times/day for 2 days) or saline. Protein extracts from frozen samples were prepared for whole and phosphorylated protein analysis using LC-MS/MS.

[Results] The Wt+CL group showed ADM in all mice, while both ADM and PanIN were observed in all KC and KC+CL mice. The whole proteome analysis revealed an increase in pancreatitis-associated proteins (Reg, Clu) and cytoskeletal proteins (Krt8, 18, 19, 20) due to CL and Kras mutation. Immunohistochemical analysis also confirmed increased expression of Clu and CK8/18. Furthermore, the phosphorylated proteome analysis demonstrated phosphorylation of cytoskeletal proteins (Krt8, 18, 19). Currently, we are investigating in detail focused on upstream based on phosphorylation sites of proteins.

[Conclusion] Proteome analysis in mouse pancreatitis models revealed a group of proteins whose expression changes in the early stage, and we are currently investigating the mechanisms that lead to carcinogenesis.

P-36**Chemopreventive effect of lactoferrin on rat non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis**○Aya Naiki-Ito¹⁾, Hiroyuki Kato¹⁾, Masayuki Komura¹⁾, Hiroyuki Tsuda^{1,2)}, Satoru Takahashi¹⁾¹⁾Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,²⁾Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City University

[Background] Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a chronic inflammatory liver disease associated with fat accumulation, active inflammation, and recognizes risk factors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In the present study, we investigated the chemopreventive effect of lactoferrin (LF), which has been reported to have anti-inflammatory effects in the colon and liver, on NASH and fibrosis.

[Aim and Methods] Seven-week-old male Tg rats fed a high-fat diet (HFD) or HFD with 100 or 500 mg/kg/day of LF, and intraperitoneal administration of dimethylnitrosamine was started at week 5. After 17 weeks, rats were sacrificed for the histological analysis and the expression analysis of NASH-related inflammatory cytokines and proteins in the liver.

[Results] HFD and DMN induced histological changes of NASH such as fat deposition, lobular inflammation, ballooning injury, and bridging fibrosis. LF improved them in a dose-dependent manner. High expression of inflammatory cytokine mRNAs was observed in the control group, and significant downregulation of *Tnf α* , *Il6*, *Il1 β* , *Il18*, *Tgf β* , *Timp1*, *Timp2*, and *Col1a1* was observed in the LF-treated group. In addition, increased phosphorylated NF- κ B and JNK expression were observed in the HFD group, and LF significantly decreased phosphorylated NF- κ B level.

[Conclusion] Intake of LF as a dietary supplement may suppress the progression of NASH through inactivation of NF- κ B or JNK.

P-37

Metabolites of acetamide in rat liver and their involvement in nuclear morphological change

○ Yuji Ishii¹⁾, Yohei Yamagami^{1,2)}, Maiko Tahara³⁾, Tsuyoshi Kawakami³⁾, Norifumi Takimoto^{1,4)}, Kengo Kasamatsu^{1,4)}, Shinji Takasu¹⁾, Meili Soma¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

³⁾Division of Environmental Chemistry, National Institute of Health Sciences,

⁴⁾Laboratory of Veterinary Toxicology, Tokyo University of Agriculture and Technology

[Aim] Acetamide (AA) is a rat hepatocarcinogen. The AA-induced large micronuclei (LMNs) in hepatocytes can be involved in its carcinogenicity. Recently, we found that LMNs were formed from the binuclear hepatocytes via nuclear morphological change. In this study, to clarify the mechanism of AA carcinogenicity, we examined the metabolite of AA contributing to the LMN formation.

[Methods] After a single dose of AA or ¹⁵N-AA to F344 rats, livers were collected at 4, 12 and 24 h and were used for metabolomics analysis. Metabolites were searched with Compound Discoverer 3.0. In addition, the level of AA and the detected metabolite were analyzed in the rat livers after AA administration and compared with histopathological changes.

[Results] Metabolite X that was absent in the control group was found in the AA-treated group. In the ¹⁵N-AA treated group, this metabolite was detected with an increase of one mass unit in the mass-to-charge ratio. AA and metabolite X were detected from 1 h and their amount reached the maximum levels at 4 and 12 h after AA administration. Binucleated hepatocytes with the nuclear morphological changes were observed from 6h and their frequency reached the maximum level at 24 h after AA administration.

[Discussion] Metabolite X was recognized as a metabolite containing nitrogen molecule derived from AA. The fact that the nuclear morphological changes were observed after the formation of metabolite X showed its possible involvement in the formation of LMNs.

P-38*

Characterization of metabolism and toxicological mechanisms in humanized liver mice exposed to inorganic arsenic

○ Kana Shibano¹⁾, Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Runjie Guo²⁾, 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

[Background] Arsenic is epidemiologically well known to be toxic and carcinogenic to the human bladder and liver, but its detailed carcinogenic mechanism is unclear.

[Aim/Objective] We investigated the disposition and toxicity of inorganic arsenic in humanized liver mice.

[Materials and Methods] Humanized liver mice and wild-type mice were divided into two groups: no treatment group and trivalent inorganic arsenite sodium arsenite (iAs^{III}) treatment group, and administered drinking water for four weeks. Urine samples were collected at four weeks to examine the differences in arsenic metabolites between humanized liver and wild-type mice. Moreover, quantitative analysis of arsenic metabolites in urine was performed using HPLC/ICP-MS. In addition, mRNA was extracted from the liver and analyzed for gene expression by RNA-seq.

[Results] Dimethylarsinic acid (DMA^V) was predominantly found in both mouse types of urine. However, monomethylarsonous acid (MMA^V) appeared more in humanized liver mice (26.4%) than in wild-type mice (4.7%), emphasizing humans' reduced methylation capacity from MMA^V to DMA^V compared to mice. Gene expression analysis post iAs^{III} treatment showed varied gene expressions between the two mouse types. Notably, PTEN-related signaling suppression was spotted in inorganic arsenic-exposed humanized liver mice.

[Conclusions] Our results strongly suggest that the humanized liver mouse is a useful model that reflects arsenic metabolism in humans.

P-39

Dimethylarsinic acid (DMA) enhanced hepatocarcinogenesis via altered lipid metabolism in a transplacental mouse model

○ Shugo Suzuki¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Masaki Fujioka¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong^{1,2)}, 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] Inorganic arsenic is clearly a human carcinogen, causing tumors of the skin, lung, urinary bladder, and possibly liver. In our previous study, dimethylarsinic acid (DMA), a major metabolite of inorganic arsenic, increased the incidence of lung adenocarcinoma and hepatocellular carcinoma in male mice with transplacental exposure. In the lung, histone H3K9 modification was associated with carcinogenesis. In this study, we focused on the mechanisms of hepatocarcinogenesis induced by DMA transplacental treatment.

[Materials and Methods] DMA was administered to female CD-1 mice at a dose of 0 and 200 ppm from gestation day 8 to 18, and male neonatal and 6-week-old mice were sacrificed. RNA expression in the liver of neonatal and 6-week-old mice was analyzed by microarray and real-time PCR. Ingenuity Pathway Analysis software was used for pathway analysis of hepatocarcinogenesis-related genes. Liver lipids were detected by Folch's method.

[Results] Using microarray data from the liver of 6-week-old mice, the cholesterol biosynthesis pathway was downregulated. The RNA expressions of cholesterol biosynthesis-related genes in the liver were confirmed by real-time PCR. Meanwhile, total cholesterol was unchanged, but high triglyceride was detected in the liver of DMA-treated mice.

[Conclusion] Altered lipid metabolism is associated with hepatocarcinogenesis in transplacental DMA treatment of male mice.

P-40

Pioglitazone improves insulin resistance, liver function and inflammation, and suppresses tumorigenesis in NASH mouse

Kiyokazu Ozaki, Tetsuro Matsuura, ○ Minoru Inanaga

Laboratory of Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

[Background] Pioglitazone (PIO) improves liver function, hepatic steatosis and fibrosis in NASH patients and its mouse model, but the effect on tumorigenesis is unknown.

[Aim] We investigated the effect of PIO on NASH lesions using a new NASH mouse model that increases the frequency of hepatic tumorigenesis.

[Materials and Methods] Male wild-type +/-JVS mice derived from C57BL/6J were used. All mice were treated with alloxan 3 days postpartum to induce glucose intolerance, followed by a high-fat diet (HFD-60) from 3 to 40 weeks of age to develop NASH. After 40 weeks of age, mice were allocated to receive high (PIO-high) and low (PIO-low) doses of HFD-60 with PIO, and HFD-60 alone (control). All mice were necropsied at 60 weeks of age.

[Results] Insulin resistance was significantly improved in the PIO-treated groups compared with the control group, and TG and LDL-C were significantly decreased, and ALT tended to decrease in the PIO-high group. Absolute/relative liver weight was significantly lower in the PIO-treated groups. Histologically, lobular inflammation was significantly improved in the PIO-treated groups. There was no difference in ballooning degeneration or fibrosis among groups, but hepatic steatosis at the periportal hepatocyte showed a tendency to improve in the PIO-high group. The frequency of hepatocyte adenomas tended to decrease in the PIO-high group.

[Conclusion] PIO was effective against tumorigenesis in our diet-induced NASH mouse model.

P-41***STAM mouse model of NASH model**

Wenyu Wu¹⁾, ○ Mu Du²⁾, Yanan He²⁾, Rui Zhang²⁾, Beibei Wang²⁾, Siming Zhang³⁾

¹⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd.,

³⁾Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College

[Background and Objective] The Stelic Animal Model (STAM) mice are the first animal model of NASH-related liver carcinogenesis resembling disease development in humans. It was found HCC developed in STAM mice is equivalent to stages B or C of the BCLC staging system in humans. From a clinical perspective, animal experiments that mimic the development of human HCC will facilitate the development of new therapies directly related to human liver cancer, thus providing more successful opportunities for the prevention and treatment of HCC.

[Materials and Methods] In the STAM model, neonatal male mice were subcutaneously injected with 200 ug streptozotocin (STZ) 2 days after birth and fed with high fat diet consisting of 60% of calories from fat starting at 4 weeks of age for 4 weeks.

[Results] All animals in the model group were euthanized before the terminal sacrifice. Compared with animals in the normal group, animals in the model group showed a significant NASH-related changed microscopically, like liver fibrosis and inflammation, as well as body weight, blood glucose and blood biochemistry change.

[Conclusion] Our aim was to provide a brief overview of NASH animal models in Stelic Animal Model (STAM) mice and establish corresponding model evaluation systems to find appropriate test methods for evaluating the efficacy of NASH-related drugs.

P-42***CSAD ameliorates lipid accumulation in high-fat diet-fed mice**

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

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

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic metabolic disease manifested in hepatic steatosis, inflammation, fibrosis, etc., which affects over one-quarter of the population around the world. In the current work, we discovered via the analysis of the Gene Expression Omnibus (GEO) dataset that cysteine sulfinic acid decarboxylase (CSAD) decreased significantly in NAFLD patients, which was also confirmed in multiple NAFLD mouse models (HFD-fed C57BL/6J, db/db and HFHFrHC-fed C57BL/6J mice). Next, CSAD's function in the progression of NAFLD was explored using AAV-mediated liver-directed gene overexpression in an HFD-fed mouse model, where the overexpression of CSAD in the liver could alleviate NAFLD-associated pathologies, including body weight, liver/body weight ratio, hepatic triglyceride and total cholesterol, and the degree of steatosis. Mechanically, we found that the overexpression of CSAD could increase the expression of some genes related to fatty acid oxidation (Acad1, Ppara, and Acox1). Furthermore, we also detected that CSAD could improve mitochondrial injury *in vitro* and *in vivo*. Finally, we proposed that the effect of CSAD on lipid accumulation might be independent of the taurine pathway. In conclusion, we demonstrated that CSAD is involved in the development of NAFLD as a protective factor, which suggested that CSAD has the potential to become a new target for drug discovery in NAFLD.

P-43***Drug induced glomerular immune complex deposition of kidneys in rats and monkeys**

○ Wei Qi¹⁾, Hemei Wang¹⁾, Jing Xu¹⁾, Rui Zhang²⁾, Jin Guo³⁾, Yasuhiko Hirouchi²⁾, Mu Du²⁾, Hongnian Guo²⁾, Kai Zhang²⁾, Zheng Li¹⁾

¹⁾Suzhou Frontage New Drug Development Co., Ltd., ²⁾JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd., ³⁾Crown Bioscience Inc.

[Background] The drug is an antibody-type drug, which stimulates the body to produce antibodies, and binds with the drugs re-entering the body to deposit in the mesangial region, resulting in mesangial proliferative glomerulopathy.

[Materials and Methods] 6–9 weeks SD rats and 3–3.5 years old monkeys were administered with test article by once weekly intravenous at dose of 30,60,120 mg/kg for 4 weeks.

[Results] Test article related microscopic findings were observed in kidneys of rats. The major finding was mesangioproliferative glomerulopathy. In this case, mesangial cell proliferation, mesangial matrix increase, basement membrane thickening were observed in kidneys of rats and monkeys at HE staining. An increase in the number of mesangial cell protrusions in the glomerular mesangial area, some of which extended into the glomerular capillary basement membrane, the mesangial matrix increased and a small amount of electron-dense material could be seen in the localized area. PAS staining was positive for basement membrane. The above changes have not recovered after drug withdrawal, so it is considered as drug related adverse changes. Histopathologic and electron microscopy evaluation suggests these effects may be mediated by deposition of immune complexes containing the drug, endogenous immunoglobulin, and/or complement components in the affected tissues.

P-44**Amphophilic-vacuolar renal tubule adenoma in a ten-week-old female Sprague Dawley rat**

○ Yong-Hoon Lee, Tae-Woo Kim, Hye-Joon Park, Young-Hyun Lee, Mu-Jin Lee, Sung-Hyuck Im, Yong-Seok Kim

ABSolution Co., Ltd.

[Background] Amphophilic-vacuolar (AV) tumors are a variant of renal tubule (RT) tumors that show morphologic characteristics distinct from that of the conventional renal tubule tumors typically seen in carcinogenicity studies.

[Aim] Limited data are available on the occurrence of AV tumors in young Sprague-Dawley (SD) rats. Therefore, we reported AV renal tubule adenoma in a ten-week-old female SD rat.

[Materials and Methods] A ten-week-old female SD rat was necropsied at the end of four-week repeated toxicity study. The kidney was fixed in 10% neutral buffered formalin, processed routinely, embedded in paraffin, sectioned, and stained with hematoxylin and eosin, and examined microscopically.

[Results] A small solid mass was observed in the cortex of right kidney. The mass was well demarcated, unencapsulated. It had lobular pattern that was separated by thin stand of fibrovascular stroma. It was composed of large, round to polyhedral cells, with amphophilic to lightly eosinophilic cytoplasm, and the cytoplasm of cells had frequently large vacuoles and small lumens. Large vesiculated nuclei had often prominent nucleoli. A part of the tumor was compressed from capsule and surrounded by lymphocytic infiltrates.

[Conclusion] Based on the histological features, the present case was diagnosed as AV renal tubule adenoma.

P-45**Identification of the renal artifacts in Sprague-Dawley (SD) rats from a toxicity study**

○ Xueyan Pu¹⁾, Juanjuan Jiang²⁾, Juhao Yang¹⁾, Kai Sun¹⁾, Tianyi Jiang¹⁾

¹⁾Toxicology & Pathology Department, Roche R&D Center (China) Ltd., ²⁾Cali Biosciences US LLC.

[Background] Repeated toxicity study is applied for evaluating the potentiality, progress and reversibility of toxicity of a compound. But there may be artifacts interfering with the accuracy of evaluation. It is vital to identify and exclude the artifacts in tissues.

[Aim] To identify the renal artifacts in rats for the accurate evaluation in toxicity study.

[Materials and Methods] One hundred and fifty SD rats were divided randomly into vehicle, placebo, 60, 120 and 240 mg/kg test article groups, 15/sex/group, dosed by subcutaneous injection, once per 5-day for 31 days, 10 rats/sex/group were necropsied, and the other 5 rats/sex/group maintained for the recovery for 28 days. Clinical and anatomic pathology were analyzed.

[Results] There were no any clinical and gross lesions observed in all rats. Mild detachment and lysis-like changes in tubular epithelium were found in some rats of the placebo, 60 and 240 mg/kg groups both during dosing and recovery period. No changes were presented in the vehicle group. To identify whether these changes resulted from placebo/test article or artifacts, retrospective review for the whole study was conducted. The results showed 1) too much time was spent on the necropsy operation, and 2) the severity and occurrence of lesions were not dose-dependent.

[Conclusions] It is not placebo/test article but the artifacts that result in the renal lesions.

P-46***Development of a novel 3D urinary bladder mucosa model and evaluation of assessing arsenical toxicity**

○ Runjie Guo¹⁾, Min Gi^{1,2)}, Tohru Kiyono³⁾, Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Masaki Fujioka²⁾, Shugo Suzuki²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Tomoki Yamamoto²⁾, Anna Kakehashi²⁾, 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

Inorganic arsenic is a well-established human bladder carcinogen, with cytotoxicity playing a pivotal role in its carcinogenicity. However, a comprehensive understanding of the cytotoxic effects of arsenic on human bladder epithelium remains elusive. This study aims to develop a novel 3D urinary bladder mucosa model (3D-UBMM) and evaluate the cytotoxicity of sodium arsenite (iAs³) and its major urinary metabolite, dimethylarsenic acid (DMA⁵). Firstly, primary human bladder urothelial cells and primary bladder fibroblast cells were immortalized through the introduction of CDK4^{R24C} and TERT genes. Then, to construct the 3D-UBMM, the immortalized human bladder fibroblast cells were incorporated into the collagen raft, while immortalized human bladder urothelial cells were cultured at the air-liquid interface of the raft. This 3D-UBMM closely resembled the mucosal layer of the human bladder epithelium in terms of morphology and marker protein expression, including Uroplakin 1b, P63, and CK5. Following the supplementation of iAs³ and DMA⁵, an increase in necrotic cells was observed in the 3D-UBMM, along with a concurrent rise in γ -H2AX-positive cells and a decrease in P63-positive cells in a dose-response manner. In conclusion, our results demonstrate that the novel 3D-UBMM possesses characteristics similar to the human bladder epithelial mucosal layer and may serve as a useful model for the risk assessment of arsenic.

P-47

Morphology and CD44 expression in renal tubules of rats with cyclosporine-induced renal fibrosis

○ Kohei Matsushita, Takeshi Toyoda, Hirotohi Akane, Tomomi Morikawa, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

[Aim] We have shown that renal tubules (RTs) during maladaptive repair are atrophic or dilated and positive for CD44 using several types of rat renal injury model. Here, we investigated the morphology and CD44 expression in RTs in cyclosporine (CyA)-induced rat renal fibrosis model.

[Methods] Six-week-old male SD rats were fed low-Na diet. After 1 week, rats were injected CyA (0, 15, and 30 mg/kg/day, s.c.) for 4 weeks.

[Results] In CyA groups, there was fibrosis with atrophic, dilated, or hypertrophic RTs expressing CD44. Microarray was performed for RTs in fibrotic areas collected by laser microdissection. Gene ontology showed that differentiation- and extracellular matrix (ECM)-related genes were decreased or increased in RTs in fibrotic areas, respectively. Pathway analysis extracted CD44 as an upstream factor of fibrosis-related genes, including fibronectin 1 (*Fnl*). In immunohistochemistry, RTs in fibrotic areas showed decrease in differentiation marker and increase in mesenchymal marker, and were surrounded by basement membrane. *In situ* hybridization showed localization of *Fnl* mRNA in cytoplasm of RTs in fibrotic areas, while fibronectin protein was around these RTs.

[Discussion] The results of this study indicated that partial epithelial-mesenchymal transition (pEMT) occurs in RTs in fibrotic areas, and CD44 induces ECM secretion in RTs exhibiting pEMT. Hypertrophic RTs observed in this study could be in the process of maladaptive repair similar to atrophic/dilated RTs.

P-48

HALO AI™ analysis of cyst origin in a DBA/2-*pcy* mouse

○ Atsuko Murai¹⁾, Yasuhiro Ichida²⁾, Yukari Yasui²⁾, Manami Iida²⁾, Naoshi Horiba²⁾, Atsuhiko Kato¹⁾

¹⁾Translational Research Division, Safety and Bioscience Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

²⁾Research Division, Discovery Pharmacology 1 Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background and Objective] DBA/2-*pcy* mice (*pcy* mice) develop renal cysts. This study investigated the origin of renal tubules in cysts by immunohistochemistry. We also evaluated whether immunohistochemical images can be confirmed on one image by being overlaid on the HALO AI™.

[Materials and Methods] The kidneys of normal mouse and 9-week-old male *pcy* mouse were used. Serial sections were prepared and immunohistochemically stained. After changing the positive color of each staining, the images were overlaid with HALO AI™.

[Results] In the kidney of *pcy* mouse, many cysts were observed in the cortex and outer stripe of the outer medulla. Other findings included mild dilatation of Bowman's capsule's space, basophilic tubules, and fibrosis. Immunohistochemistry in *pcy* mouse revealed that cysts were positive for UMOD and AQP2. Ki-67 positive cells were observed in some renal tubules and cysts. In both normal mouse and *pcy* mouse, the distribution of each segment was confirmed in one image by overlaying the images with HALO AI™. Both megalin and AQP1 stained the proximal tubules, but the positive cells did not overlap because multiple slices were cut between them.

[Discussion] Cysts in 9-week-old *pcy* mouse were suggested to be derived from the thick ascending limb of Henle's loop to the collecting duct. A challenge of this method is that large numbers of antibodies do not overlap cells on far sides. We would like to consider a new method in the future.

P-49**Time-course biomarker investigation in cisplatin-induced renal fibrosis model in rats**

○ Kiyonori Kai, Takashi Yamaguchi, Kumi Honda, Shinobu Hakamata, Tetsuya Osawa, Masako Imaoka, Yoshimi Tsuchiya

Medicinal Safety Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

[Objective] Although biomarkers (BM) of acute kidney injury have been investigated, there is a paucity of investigations on BM during the transition from the acute to the chronic phase. The renal fibrosis model was produced by cisplatin, and the variation of BMs was compared.

[Materials and Methods] Cisplatin (6 or 4 mg/kg) was intraperitoneally administered to Day 1 and 18, respectively, to male Crl:CD(SD) rats. On the Days 5 to 35, measurement of blood indoxyl sulfate (IS), p-cresyl sulfate (p-CS), hippuric acid, and cystatin C (Cys C), blood chemistry, urinary BM (KIM-1, albumin, NGAL, Cys C), and creatine clearance (Ccr) calculation, and histopathological examination was performed on the final examination day.

[Results] Histologically, tubular dilatation, regenerate of the tubular epithelium, anisokaryosis of the tubular epithelium, mononuclear infiltrate, hypertrophy of Bowman's capsule and hyaline casts were observed. Marked interstitial fibrosis were observed with increased expression of SMAD3 of tubular epithelium and α -SMA positive cells around the dilated tubules. Increased blood UN, CRE and p-CS and increased urinary KIM-1, albumin, NGAL and decreased Ccr were observed with large variation. The blood Cys C showed a sustained increase until Days 15 to 35.

[Conclusion] In the present model, blood Cys C is considered to be a persistently increasing BM with less variability than other BM in the phase of progression of renal damage from the acute-to-chronic phase.

P-50**Early detection of renal carcinogens by γ -H2AX immunostaining in rats**

○ Takeshi Toyoda, Kohei Matsushita, Hirotoshi Akane, Mizuho Uneyama, Tomomi Morikawa, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

[Background] Although the carcinogenicity of chemicals is evaluated by long-term carcinogenicity tests using rodents, it is required to develop a method that enables evaluation in a shorter period. We recently reported an early detection method for rat bladder carcinogens by γ -H2AX immunostaining. Here, we performed immunohistochemistry for γ -H2AX in the kidney of rats treated with renal carcinogens.

[Methods] Six-week-old male F344 rats were administered tris(2-chloroethyl) phosphate, 1,2,3-trichloropropane (1,2,3-TCP), bromodichloromethane (BDCM), 8-methoxypsoralen (8-MOP), hydroquinone, and 1,3-dichloro-2-propanol by gavage for 28 days. Immunohistochemical analysis of γ -H2AX in tubular epithelial cells in the kidney was performed.

[Results and Discussion] Significant increases in the number of γ -H2AX-positive cells in either or both renal cortex and outer stripes of outer medulla were observed in groups treated with 3 of 6 chemicals (1,2,3-TCP, BDCM, 8-MOP). Together with the previous results, 22 of 26 renal carcinogens showed increases in γ -H2AX formation (sensitivity; 84.6%), whereas 8 of 9 non-renal carcinogens remained at the same level as the control group (specificity; 88.9%). In addition, γ -H2AX formation in tubular epithelial cells showed clear time and dose dependency. These results indicate that detection of renal carcinogens by γ -H2AX immunostaining is an effective method to evaluate the carcinogenicity of chemicals in a short-term study, as in the bladder.

P-51

Institutional occurrence of amphophilic vacuolar type renal tumor in SD rat

○ Toshio Kobayashi, Yutaka Oshima, Hisako Morioka, Kimika Yamamoto, Masafumi Horiuchi, Katsumi Miyata, Satsuki Hoshuyama

Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan, CERi Hita

[Background] Amphophilic Vacuolar type (A-V) tumor rarely occurs in young rats. A-V tumor is characterized by lobular proliferation of large round tumor cells with amphophilic to eosinophilic cytoplasm and vacuoles. The lesion is known to arise from proximal tubules, and represent spectrum of hyperplasia, adenoma and carcinoma. The occurrence of A-V tumor is very low although, we encountered five cases (2 males and 3 females) of 9–11 weeks old SD rats in 2019–2021. Here we report the cases focusing on the histopathological features.

[Case] SD rats were obtained from Charles River Laboratories, Hino Breeding Center. Rats were used for repeated-dose toxicity studies. In any case, no abnormal changes were noted in clinical conditions, blood examinations or urinalyses. In necropsy, 2 cases showed discolored region of the kidney, and 2 showed multiple cysts. No abnormalities were noted in the other case. Kidneys, and other organs/tissues of some cases, were examined histopathologically.

[Results] All the cases showed lobular proliferation of large round tumor cells with abundant eosinophilic cytoplasm. In some cases, smaller tumor cells with basophilic cytoplasm showed tubular growth pattern, with/without cystic formation.

[Conclusion] A-V type tumor occurs in either sex, and is characterized by lobular proliferation. Occasionally basophilic tumor cells, that show aggressive proliferative activity are present.

P-52

Histopathology of fused triplet placenta in rat

○ Satoshi Furukawa^{1,2)}, Naho Tsuji²⁾, Seigo Hayashi³⁾, Yusuke Kuroda³⁾, Masayuki Kimura³⁾, Chisato Kojima³⁾, Kazuya Takeuchi³⁾

¹⁾Planning and Development Department, Nissan Chemical Corporation,

²⁾Planning and Development, Agricultural Chemical Division, Nissan Chemical Corporation,

³⁾Biological Research Laboratories, Nissan Chemical Corporation

A fused triplet placenta was observed in a Wistar Hannover rat on gestation day 15. Macroscopically, this rat had one implantation site and one fused triplet placenta (PL-A, PL-B, and PL-C) with three fetuses in the right uterine horn, and one placental remnant and one normal placenta (PL-N) with one fetus in the left uterine horn. The fetal weights in the fused placenta were lower than that of the fetus of PL-N. These implantations were closely adjacent to each other in each area on both sides of the uterine horn. Histopathologically, thinning of the trophoblastic septa and dilatation of the maternal sinusoid in the labyrinth zone could be observed in PL-B and PL-C, but not in PL-A or PL-N. The points of placental fusion were at the junctional zone without connective tissues; the septum was composed of trophoblastic giant cells derived from each side of the placenta. Although PL-A had a solitary metrial gland, PL-B and PL-C shared one decidua basalis and metrial gland with one ductus arteriosus branched towards each labyrinth zone. Experimentally, a placental fusion is induced by superovulation, transfer of fertilized eggs, or myometrial contractile activity inhibitors. In the present case, the number of implantations was low, and the implantations were concentrated in one area each in the respective uterine horns. Thus, it is speculated that the fertilized eggs specifically implanted without sufficient embryo spacing in this dam, resulting in the fused triplet placenta.

P-53

Lymphatic sinus hyperplasia in sentinel lymph nodes prior to mouse mammary cancer metastasis and its mechanism

○Masa-Aki Shibata, Chinatsu Shiraoka, Yoichi Kondo

Department of Anatomy and Cell Biology, Division of Life Sciences, Osaka Medical and Pharmaceutical University

[Aim] A pre-metastatic niche is a suitable microenvironment for metastasis which is formed in future metastatic organs. We analyzed the formation of the pre-metastatic niche in the sentinel lymph nodes (SLN) using a mouse model of mammary cancer.

[Methods] A metastatic mammary cancer cell line was transplanted into female mice, which were necropsied from 3 to 7 wks after transplantation, and blood, tumor tissue, and SLN were collected. A un-transplanted control group was also set-up.

[Results] SLN metastasis was observed from 5 wks after transplantation, and all mice had SLN metastasis at 7 wks after transplantation. LYVE-1 immunohistochemistry (IHC) showed marked lymphatic sinus hyperplasia in the pre-metastatic SLNs. VEGF-C production was confirmed in the tumors, and serum VEGF-C showed a significant increase in the pre-metastatic group compared to the control group. In addition, a significant increase in *Vegfc* was observed in the pre-metastatic SLN. Furthermore, IHC for tumor-associated macrophages (TAM, CD86⁺ and CD206⁺ ϕ) in pre- and post-metastatic SLNs demonstrated a significant increase in the number of CD206⁺ ϕ in the pre-metastatic SLNs. In addition, multiple IHC for TAM and VEGF-C showed that CD206⁺ ϕ expressed VEGF-C and localized along with lymphatic sinus hyperplasia.

[Conclusions] Lymphatic sinus hyperplasia was formed in the pre-metastatic SLNs, where the microenvironment favored metastasis, suggesting that VEGF-C-expressing CD206⁺ ϕ was involved in this process.

P-54*

Case report: Spontaneous coagulating gland adenocarcinoma in a Sprague-Dawley rat

○Ryo Yamazaki, Yuzo Yasui, Akiko Anagawa-Nakamura, Kaoru Toyoda, Taishi Shimazaki, Toshiyuki Shoda

Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.

[Background and Aim] Spontaneous prostatic tumors are rare in rats, especially spontaneous coagulating gland (CG) adenocarcinomas for which no reports were found in the literature. In this report, we present a case of spontaneous CG adenocarcinoma in a Sprague-Dawley rat.

[Materials and Methods] This case was a male Crl:CD(SD) rat used in the mid-dose group of a carcinogenicity study. No abnormal findings were observed in the clinical signs and at routine necropsy, but there were microscopic proliferative lesions in the CG. Then, serial sections were stained with special stains and immunohistochemical staining (IHC).

[Results] Histologically, a neoplastic lesion was located in the CG, involving the entire CG. The tumor cells were arranged in an irregular glandular or nest pattern. The tumor cells had pale round nuclei with distinct nucleoli and eosinophilic cytoplasm with marked pleomorphism and anisokaryosis. There were few mitotic figures. Abundant fibrous connective tissue and fibroblast-like spindle cells were found around the tumor cells in the stroma. Neutrophil infiltration was observed in the glandular lumen. IHC showed that the tumor cells were positive for pan-cytokeratin and negative for vimentin. No neoplastic lesions were observed in the other accessory sex glands or urethra.

[Conclusion] Based on the results of the histopathological examinations, we diagnosed this case as a spontaneous CG adenocarcinoma.

P-55***Historical data for the histology on the process of testicular development in juvenile rats/
CrI:CD(SD)**

○ Namika Saito¹⁾, Mitsuki Minaai¹⁾, Chihiro Noguchi¹⁾, Yuichi Murakami¹⁾, Tetsuro Kurotaki¹⁾, Haruko Koizumi¹⁾, Tetsuyo Kajimura¹⁾, Hiroaki Sato¹⁾, Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Atsushi Fujiwara¹⁾, Hijiri Iwata²⁾

¹⁾Ina Research Inc., ²⁾LunaPath Laboratory of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

[Purpose] To properly evaluate the toxicity of juvenile animals, it is important to understand the normal developmental process of each organ. Therefore, we presented the histological characteristics of germ cells of juvenile rats in the testis previously. We focused on the initiation of spermatogenesis and the developmental process of interstitial cells and examined the histological characteristics using the PAS reaction.

[Methods] At least two male CrI:CD(SD) rats of postnatal day (PND)-4, 7, 14, 21, 28, 35, and 42 were used, respectively. After fixation with FSA, HE-stained and PAS-stained specimens were prepared for histological observation.

[Results] Seminiferous tubule: At 4 to 14 PND, no PAS-positive germ cells were found. At 21 PND, the tubular lumen was formed and PAS-positive granular structures were found in the cytoplasm of spermatocytes. At 28 PND, round spermatocytes with acrosomes of each stage were observed. Stroma: At 4 to 14 PND, solitary scattered cells which were stained PAS-positive, and small clustered cells which were negative were observed. At 21 PND, the number of small clusters decreased, and Leydig cells, which were PAS-negative, were observed around blood vessels. The number of perivascular Leydig cells increased with age.

[Conclusion] The PAS reaction will be useful for the evaluation of testes in juvenile rats because it was possible to observe the onset of spermatogenesis and the developmental process of interstitial cells.

P-56**Testicular lesions cynomolgus monkey in a dose range finding test with repeated
administration of an antitumor drug**

○ Yanjun Cui

Department of Pathology, Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch

A TA-related histopathologic findings in testes of a male cynomolgus monkey in DRF test treated with TQ21023, a small molecule drug intended for human tumor metastasis (pancreatic cancer). There was no gross lesions found on testes except decreased size of thymus, increased size of adrenal gland and other changes. Histopathology results showed that multinucleated giant cells can be seen scattered in spermatogenic tubules on both sides of the testes. It can be seen that multinucleated giant cells were arranged in a relatively regular way, located between long spermatids and spermatocytes. Some spermatogenic cells were also find vacuolation degeneration and decreased layers of germ cells in some tubular. The spermatogenic epithelial with lesions was in the early stage of spermatogenic cycle by HE and PAS staining. The age of the male cynomolgus monkey in the DRF test was about 5–6 years old, and the cross-section diameter of the testis was about 2.8 cm after fixation. The animal was excluded as immature/peripubertal animal by its sex maturity. Most importantly, the lesion involved both testes, and the formation of multinuclear giant cells could be seen in each spermatogenic tubule in the early stage of spermatogenic cycle on the section and widely spread, so it was considered to be related to the test article which is a common finding in rodents treated by anti-tumor drug but rarely in monkey.

P-57***A test article targeting NK3 receptors induced delayed sexual maturation of males in Beagle Dogs**

○ Zheng Li, Kai Zhang, Hui Guo, Xueling Yu, Rongzhen Zhao, Hongnian Guo, Mu Du, Wei Qi

JOINN Laboratories (Suzhou) Co., Ltd.

[Background and Objective] The NK3 receptor antagonists could inhibit the synthesis of luteinizing hormone (LH) but not follicle-stimulating hormone (FSH). The luteinizing hormone (LH) plays an important role in the physiological processes in the reproductive system, promoting ovarian ovulation and luteogenesis in females and testosterone synthesis and release by Leydig cells in males.

[Materials and Methods] Forty Beagle dogs (20/sex) were allocated into four groups, control group and different dose groups. Animals were treated with vehicle or the test article by oral gavage once daily respectively. Tissues were fixed and with HE staining. The same dose was adapted to two studies with a 4-week period and a 13-week period, respectively.

[Results] At terminal necropsy of both 4-week study and 13-week study, organ weights showed significant decrease in testes and/or epididymides. The prepubertal and/or immature testes and immature epididymides were observed by histopathologic examination. At recovery necropsy, the testes and epididymis still preserved the ability of develop and grow in the 4-week period study, and the lesions in testes and epididymides recovered partly in the 13-week period study. Based on the results of two study, the findings in male reproductive system were considered as the actual appearances of delayed sexual maturation.

[Conclusion] The lesions in male reproductive system may a secondary effect led by hormonal changes, instead of adverse changes.

P-58*

Withdrawn

P-59**Immunohistochemical evaluation for macrophage polarization in the adrenal glands of rats treated with ketoconazole**

○ Yuzo Yasui, Akiko Anagawa-Nakamura, Kaoru Toyoda, Taishi Shimazaki, Ryo Yamazaki, Toshiyuki Shoda

Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.

[Aim] Macrophages (hereinafter abbreviated as Macs) are distributed in various organs and play an important role in inflammatory reactions, tissue repair, etc. Macs are largely classified into two types, M1 and M2 Macs. There are few reports on Macs in the adrenal gland under normal and pathological conditions. In the present study, ketoconazole was administered orally and Mac polarization in the adrenal glands was investigated immunohistochemically.

[Materials and Methods] Six-week-old male Crl:CD(SD) rats were treated orally with ketoconazole at 0, 100, and 200 mg/kg (5 rats per group) for 2 weeks[#]. The adrenal glands were collected, processed, stained with H&E and prepared for immunohistochemistry.

[#]: The 200 mg/kg group was withdrawn on Day 5–6 and necropsied on Day 11.

[Results and Conclusions] Histopathological examination revealed vacuolation of the cortex in all treated rats. Single cell necrosis and mononuclear cell infiltration of the zona fasciculata were observed at 100 and 200 mg/kg. Immunostaining revealed Iba-1-positive cells increased in the cortex in all the treated rats compared with the control animals. CD68 (M1 Mac) and CD163 (M2 Mac) staining revealed CD68-positive cells and CD163-positive cells increased in the 100 and 200 mg/kg groups, respectively. We speculate that M1 Macs were involved in the process of cellular degeneration in the 100 mg/kg group, while in the 200 mg/kg group, M2 Macs were involved in tissue repair after the peak inflammatory response.

P-60**Pathological analysis and hormone levels in the detection of antithyroid effects of TSH synthesis inhibitors in rats**

○ Hirotohi Akane¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Kohei Matsushita¹⁾, Mizuho Uneyama¹⁾, 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 chemicals, there are several concerns, including high cost and variability depending on blood sampling and measurement conditions. We recently showed that in rats treated with thyroid peroxidase inhibitors, iodide uptake inhibitors, deiodinase inhibitors, and thyroid hormone metabolism promoters for 28 days, histopathological and immunohistochemical analyses can be more sensitive than blood hormone levels. Here, six-week-old male SD rats (5 rats/group) were treated with bexarotene, an inhibitor of TSH synthesis in the pituitary gland, at doses of 1, 3, and 10 mg/kg by gavage for 28 days. Significant decreases in serum T3 in >3 mg/kg groups and T4 in all treated groups were detected, whereas there were no significant changes in serum TSH and thyroid and pituitary weights. Although colloid depletion in the thyroid gland was found in >3 mg/kg groups, there was no statistical significance. Immunohistochemistry revealed a significant decrease in TSH+ area in the anterior pituitary gland in all treated groups, along with a decrease in serum T4, suggesting its usefulness for detection of TSH synthesis inhibitors. In contrast to results with antithyroid chemicals based on other mechanisms, there was no significant increase in the frequency of histopathological findings in the thyroid and pituitary glands. We are currently conducting microarray analysis with thyroid and pituitary glands to identify novel biomarkers.

P-61***Association of spontaneous femoral neurogenic atrophy and islet cell tumor in aged F344 rats**

○ Mitsutoshi Uchida, Takuya Doi, Yumi Wako, Yutaka Nakahara, Natsumi Shimoyama, Yuki Tomonari, Satoru Hosokawa, Junko Sato

Pathology Department, Kashima Laboratories, Mediford Corporation

[Background] Neurogenic muscular atrophy in aged rats has been considered to be caused by spontaneous radiculoneuropathy. However, we have found in aged F344 rats that all animals with group atrophy of femoral muscles had islet cell tumors (IC tumors). It was assumed that spontaneous IC tumors cause peripheral neuropathy and muscle atrophy since experimental hyperinsulinemia in rats is known to cause neurogenic skeletal muscle atrophy with sciatic nerve degeneration (NA).

[Methods] Two hundred twenty male F344 rats aged 82 to 110 weeks were evaluated for the presence and relationship of IC tumors, femoral muscle group atrophy, sciatic nerve degeneration and radiculoneuropathy. IC tumors were measured for maximum diameter and immunohistochemically stained for insulin, glucagon, and somatostatin.

[Results] Twenty-seven cases had IC tumors (Adenoma) (27/220, 12%), of which 6 (6/27, 22%) had NA. NA was not observed among rats without IC tumors. IC tumors with NA tended to be larger in size. Though the incidence of radiculoneuropathy was 88% (187/212), 2 out of 6 rats with NA did not have radiculoneuropathy. Insulin was positive in all IC tumors, and the other hormonal expression had no relationship with NA.

[Conclusion] NA in F344 rats was speculated to be induced by hyperinsulinemia from spontaneous IC tumors (insulinomas). Although most IC tumors in rats have been thought to be non-functional tumors, at least in F344 rats, some were found to be functional and relatively large.

P-62***Combinational analysis for tissue responses to biodegradable alloy using 3D X-ray observation and elemental mapping**○ Mayuko Goto¹⁾, Koki Fuse¹⁾, Yukiko Tanabe¹⁾, Hitomi Hagiwara¹⁾, Takato Matsuda¹⁾, Daisuke Ando²⁾, Yuji Sutou^{2,3)}, Keisuke Yamagishi¹⁾, Ryohei Aso¹⁾, Yoriko Inomata¹⁾, Masako Tasaki¹⁾¹⁾Terumo Corporation, ²⁾Materials Science, Graduate School of Engineering, Tohoku University,³⁾WPI Advanced Institute for Materials Research, Tohoku University

[Aim] The degradation behavior of super-elastic Mg-Sc alloy (MSa) in the tissues and the biological responses were analyzed histologically and physicochemically.

[Methods] MSa rods and non-biodegradable Ni-Ti alloy rods were implanted in the muscles of rabbits. Necropsy was performed at 1, 4, 8, and 24 weeks (w) after implantation. At 8 and 24w, the 3D structure of MSa in the tissue-embedded blocks was observed using XRM, also elemental analysis of thin-sectioned specimens was performed using EDS.

[Results] In the Ni-Ti alloy group, the scores of inflammation and necrosis were decreased time-dependently. In the MSa group, inflammation areas (IA) were observed that were predominantly comprised of macrophages that were surrounding MSa. XRM showed that MSa gradually collapsed into lumps. EDS confirmed the presence of Mg and Sc in IA. Mg decreased faster than Sc. O was frequently observed in the boundary area between MSa and tissue. P was detected at 8, 24w and Ca at 24w in IA. The distributions of Sc and P in the IA almost coincided with surroundings of MSa.

[Conclusion] EDS was able to visualize the localization of metallic elements derived from MSa, revealing that Mg disappeared faster than Sc. O was detected more frequently around MSa, and it was considered that an oxide was formed on MSa. In the histological analyses of biodegradable alloy, revealing changes in elemental distributions by physicochemical analyses is beneficial for understanding tissue responses.

P-63***To evaluate the safety of filler A in histopathology**

○ Xiaoyu Xiu

PharmaLegacy Laboratories (Shanghai) Co., Ltd.

[Objective] To evaluate the safety of filler A.

[Methods] Four female rabbits were given a single subcutaneous injection to evaluate the safety of filler A. After 2 and 4 weeks of administration, the skin of the injection site (right back skin) and the skin of the control (left back skin) were collected, HE and Masson staining were performed.

[Results] After 2 weeks of administration: HE: abundant of microvacuolar accumulations inside the fillers, with inflammatory cell infiltration and degeneration/necrosis; and a large number of disordered, clumped and strongly basophilic substances were observed at the edge of the filler, accompanied aggregation of foreign body macrophages. Masson: There are irregular filamentary fibers in the filler. After 4 weeks of administration: HE: the number of microvacuoles in the fillers was decreased; mixed inflammatory cell infiltration and fibrosis between vacuoles were present. foreign body macrophage aggregation was still present. Masson: The amount of filler fiber deposition increased further. Compared with the control animals, the fibers produced by the filler were disordered and unevenly arranged.

[Conclusion] When filler A was given subcutaneously to rabbits, fiber deposition was observed after 2 weeks. After 4 weeks, the amount of fiber deposition was increased, and the fiber arrangement was uneven, but more orderly than that of 2 weeks. Inflammation and foreign body macrophages were present in both 2 and 4 weeks.

P-64**Hypopigmentation in Beagle Dogs treated with an anticarcinogen**

○ Qingxi Kong

Pharmaron, China

[Background] Hypopigmentation is rarely noted in toxicity studies, so this case is worthy to be introduced.

[Aim] To introduce the feature of hypopigmentation induced by some anticarcinogen.

[Materials and Methods] Beagle dogs were orally administered this anticarcinogen twice daily for 28 days following a 28-day recovery period. At terminal sacrifice, grossly pink discoloration in the skin of nose, lips and eyelids was observed in high dose animals while compare to the black color of these normal skins in controls. After collection, these skin gross lesions were trimmed, dehydrated, cleared, infiltrated with paraffin, embedded, sectioned, mounted onto glass slides, and stained with hematoxylin and eosin stain.

[Results] Microscopically, melanin was decreased in the melanocytes and keratinocytes of these discolored skins compared to controls. By recovery sacrifice, these changes had almost completely reversed.

[Conclusion] The finding of hypopigmentation in the dark skin of nose, lips and eyelids was definitive microscopically with H&E stain and might be further confirmed ultrastructurally except for applying Masson-Fontana stain. A probable mechanism for interference in melanosome formation and/or melanization should be investigated.

[Key words] Beagle Dog, Hypopigmentation, Melanocyte

P-65**Resemblance of a lesion observed in a rat intervertebral disc injury model with chordomas**

○ Takafumi Oshikata, Yuki Tomonari, Yumi Wako, Takeshi Kanno

Pathology Department, Non-clinical Business Segment, Mediford Corporation

[Background] Rat chordoma is a rare tumor. In this study, we have reported on a lesion observed in a rat intervertebral disc (IVD) injury model that resembled the characteristics of chordoma.

[Methods] A 22G needle was inserted into the caudal IVD of a 10-week-old Crl:CD(SD) rat. After 60 days, the tail was collected for HE histopathological examination. PAS and toluidine blue (TB) staining, immunostaining for Cytokeratin 8/18 (CK), Vimentin, S-100, and PCNA were performed. In addition, rat normal IVD and chordoma were stained in the same manner.

[Results] Rupture of the annulus fibrosus (AF) was observed. Small clusters of foam cells were found near the ruptured area of the AF. The foci were lobulated and surrounded by collagen fibers, and cartilage-like (CL) cells and CL matrices were observed. PAS-positive granules were found in the cytoplasm of the foam cells, and the cytoplasm was positive for CK, Vimentin, and S-100. The cytoplasm and matrices of the CL cells stained blue to red-purple with TB. Immunostaining results were similar to those of normal nucleus pulposus (NP) and chordoma, except for the results of PCNA.

[Discussion] The foam cells were found near the ruptured area of the AF, and their staining results were similar to those of the normal NP, suggesting that they were NP that had leaked from the IDV. Furthermore, the similarity in morphology and staining between the foam cells and chordoma suggested that the chordoma may have originated from the NP.

P-66**Development of an *in vitro* dosing assay for trans-tracheal intrapulmonary spraying administration of chemicals in rats**

○ Min Gi¹⁾, Masaki Fujioka²⁾, Kana Shibano²⁾, Guiyu Qiu²⁾, Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Runjie Guo¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, Shugo Suzuki²⁾, 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

The acute inhalation toxicity of chemicals is primarily determined by LD50 values obtained from acute inhalation toxicity tests using experimental animals. There has been a growing demand for evaluation methods based on *in vitro* tests and other strategies in line with the 3Rs principle (Replacement, Reduction, and Refinement). This study aimed to develop a new *in vitro* assay for dose selection for Trans-Tracheal Intrapulmonary Spraying (TIPS) administration in rats. We adapted the Neutral Red Uptake Cytotoxicity Assay (OECD GD 129), which uses mouse fibroblast 3T3 cells for toxicity evaluation. A modified Neutral Red Uptake assay was designed using the human lung adenocarcinoma cell line A549 (A549 NRU assay). The optimal conditions for the A549 NRU assay were established, and the IC50 values for six chemicals (Acetylacetone, 1,2-Dichloroethane, N,N-Dimethylacetamide, N-Dimethylformamide, Glycidol, and Polyacrylic Acid 5000) were determined, showing consistent reproducibility. Based on these findings, the A549 NRU assay appears to be a useful *in vitro* dosing test for the TIPS method.

P-67***Withdrawn****P-68****Adjuvant effects of AgNPs in food allergy mouse model by transdermal and intragastric sensitization**

○ Yasuko Mizuta¹⁾, Jun-ichi Akagi¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Yoshie Kimura²⁾, Norimasa Tamehiro²⁾, Reiko Adachi²⁾, Young-Man Cho¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, ²⁾Division of Biochemistry, National Institute of Health Sciences

Nanosilver (AgNPs) is exposed orally for food and food container, and also transdermally for cosmetics. We have developed a test system using ovalbumin (OVA), to investigate the effects of chemicals on the immune system via dermal/oral exposure. The purpose of this study was to examine the adjuvant effect of AgNPs. Eight-week-old female BALB/c mice were transdermally exposed to OVA 2 μg /animal only or OVA 2 μg /animal together with AgNPs (10 nm in diameter, 49 μg) for 4 weeks (3 days/week), and at 5–6 weeks, 50 μg /animal AgNPs with 30 mg/animal OVA were orally administered 7 times. A solvent control group (2 mM sodium citrate), an OVA alone group, and AgNPs alone group were established. Blood samples were taken before treatment, at the end of dermal exposure, and at the end of oral exposure. After that, all groups were challenged orally with 50 mg/animal OVA at week 7, and blood samples were collected and dissected under deep anesthesia 60 minutes later for immunological and histopathological examinations. Although dermal exposure to OVA induced sensitization with OVA-specific antibody production, additional oral immunization enhanced the production of specific antibodies, and oral challenge induced allergic symptoms such as diarrhea and decreased rectal temperature, suggesting that this model is an appropriate model to study allergic symptoms caused by dermal/oral exposure. On the other hand, AgNPs did not enhance sensitization or allergic symptoms.

P-69**Characteristics of spontaneous dendritic cell hyperplasia in lymph nodes of SD rats**

○Hiroaki Sato¹⁾, Namika Saito¹⁾, Mitsuki Minaai¹⁾, Chihiro Noguchi¹⁾, Yuichi Murakami¹⁾, Tetsuro Kurotaki¹⁾, Haruko Koizumi¹⁾, Tetsuyo Kajimura¹⁾, Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Atsushi Fujiwara¹⁾, Hijiri Iwata²⁾

¹⁾Ina Research Inc., ²⁾LunaPath Laboratory of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

[Background] Dendritic cells are similar to macrophages in origin and cell morphology, making it difficult to distinguish between “Cellularity, increased, interdigitating dendritic cell” and “Aggregates, increased, macrophage” which are classified by INHAND. This study aims to differentiate between dendritic cell hyperplasia and macrophage hyperplasia.

[Methods] Specimens of histiocytic cell hyperplasia were selected from submandibular and mesenteric lymph nodes of 100 male and 100 female CrI:CD(SD) rats, and analyzed immunohistochemically using anti-Fascin antibody (dendritic cell marker) and anti-Iba-1 antibody (macrophage marker).

[Results] In submandibular and mesenteric lymph nodes, the histiocytic cell hyperplasia observed in the paracortex and subcapsular sinus was positive for both Fascin and Iba-1 in some cases and positive only for Iba-1 in others. Since dendritic cells are positive for both Fascin and Iba-1, those showing positivity for these antibodies were considered dendritic cell hyperplasia.

[Conclusion] When histiocytic cells increase in the paracortex and subcapsular sinus of lymph nodes, their cellular origin may be dendritic cells. Since dendritic cells are also positive for Iba-1, cells that are only positive for Iba-1 should be considered macrophages. If the test substance administration caused an increase in histiocytic cells in the paracortex and subcapsular sinus, it was considered necessary to differentiate dendritic cells with anti-Fascin antibodies.

P-70

Withdrawn

P-71

Issues in the detailed human health hazard assessment with limited hazard information

○ Kaoru Inoue, Akira Kawashima

Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences

In the Risk Assessment 2 (RA2) for the Chemical Substances Control Law, results from epidemiological and toxicity studies are assessed and hazard assessment values are calculated based on a valid point of departure. However, it is sometimes difficult to judge whether a finding in the hazard information is a toxic effect or not, especially if the hazard information is quantitatively or qualitatively insufficient. In the RA2 for tetramethylammonium hydroxide (TMAH), results of a 28-day repeated oral toxicity study and a reproduction/developmental toxicity screening test in rats were obtained. However, since individual data for these studies and historical data were unavailable at the early stage of the evaluation, it was difficult to judge the toxicological significance of decreased heart weight in treated males in the 28-day study and salivation in males and females in both studies. Additionally, consideration on the mechanisms of these findings was difficult, though tetramethylammonium is known to have muscarine-like effects and strong alkaline property. This situation led to divergent expert judgements. In this presentation, we suggest the issues in detailed health hazard assessment on chemicals with limited hazard information, showing the case of TMAH. (Please note that this presentation is based on our own considerations and is not directly related to any administrative decisions made by the Ministry of Health, Labour, and Welfare.)

P-72

Do we know INHAND? International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria

○ Shim-mo Hayashi^{1,2)}, Ute Bach³⁾, Alys Bradley⁴⁾, Mark Cesta⁵⁾, Stacey Fossey⁶⁾, Takanori Harada⁷⁾, Matt Jacobsen⁸⁾, Rupert Kellner⁹⁾, Victoria Laast¹⁰⁾, Emily Meseck¹¹⁾, Thomas Nolte¹²⁾, Susanne Rittinghausen⁹⁾, Junko Sato¹³⁾, John Vahle¹⁴⁾, Katsuhiko Yoshizawa¹⁵⁾¹⁾National Institute of Health Sciences, ²⁾Tokyo University of Agriculture and Technology, ³⁾Bayer AG, ⁴⁾Charles River Laboratories,⁵⁾National Institute of Environmental Health Sciences, ⁶⁾AbbVie, ⁷⁾The Institute of Environmental Toxicology, ⁸⁾Astra Zeneca,⁹⁾Fraunhofer ITEM, ¹⁰⁾Labcorp Drug Development, ¹¹⁾Novartis Institute for Biomedical Research,¹²⁾Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, ¹³⁾LSI Medience, ¹⁴⁾Eli Lilly, ¹⁵⁾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) coordinates objectives of the project. Development of terminology for rodent organ systems or non-rodent species is the responsibility of Working Groups, with experts from North America, Europe, and Japan. INHAND guides offer terminology, diagnostic criteria, differential diagnoses, images, and guidelines for recording lesions in toxicity and carcinogenicity studies. INHAND GESC representatives work with representatives of FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Clinical Data Interchange Standards Consortium (CDISC), and National Cancer Institute (NCI) Enterprise Vocabulary Services (EVS) to incorporate 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-73

Report of AI Pathology Task Force, JPMA (1) Questionnaire survey on AI pathology

○Masaki Yamazaki^{1,2}, Emi Tomikawa^{1,3}, Miyoko Okada^{1,4}, Satoru Kajikawa^{1,5}, Yui Terayama^{1,6}, Shino Kumabe^{1,7}, Tetsuya Sakairi^{1,8}, Akira Inomata^{1,9}, Izumi Matsumoto^{1,10}, Gen Sato^{1,11}, Mutsumi Suzuki^{1,12}

¹)AI Pathology Task Force, Non-clinical Evaluation Expert Committee, Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceuticals Manufacturers Association (JPMA),

²)Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ³)Toray Industries, Inc., ⁴)Janssen Pharmaceutical K.K., ⁵)Astellas Pharma Inc.,

⁶)Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., ⁷)Nippon Shinyaku Co., Ltd., ⁸)Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation,

⁹)FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd., ¹⁰)Sumitomo Pharma Co., Ltd., ¹¹)Eisai Co., Ltd., ¹²)Kyowa Kirin Co., Ltd.

In recent years, the development of AI (artificial intelligence) technology has led to the introduction and utilization of AI-based histopathological evaluation (AI pathology) in various companies and organizations. The AI Pathology Task Force of Non-clinical Evaluation Expert Committee of the Drug Evaluation Committee of the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) considers it essential to determine the direction of AI pathology in Japan by grasping the actual use status and needs of AI pathology in the non-clinical research field (Toxicity evaluation, drug efficacy evaluation, basic research, etc.) at each company or organization as well as the needs and issues of pathology image databases. From October to November 2023, with the cooperation of the Japanese Society of Toxicologic Pathology (JSTP), we conducted a questionnaire survey on non-clinical pathology image databases to promote AI pathology for companies affiliated with the JPMA and companies and organizations affiliated with the JSTP. The questionnaire survey consisted of 3 items: (1) The implementation and utilization status of whole slide images, (2) The implementation and utilization status of AI pathology, and (3) Survey of the need for and possibility of construction of a common pathology image database. In this presentation, we report the summary results of the questionnaire survey and discuss the future directions for utilizing AI pathology in the field of non-clinical research.

P-74*

Report of AI Pathology Task Force, JPMA (2) An overview of recent publications about AI pathology

○Emi Tomikawa^{1,2}, Satoshi Sakai^{1,3}, Yoshinori Yamagiwa^{1,4}, Yumi Kangawa^{1,5}, Yusuke Kagawa^{1,6}, Yuki Kato^{1,7}, Kensuke Kojima^{1,8}, Akira Inomata^{1,9}, Izumi Matsumoto^{1,10}, Gen Sato^{1,11}, Mutsumi Suzuki^{1,8}

¹)AI Pathology Task Force, Non-clinical Evaluation Expert Committee, Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceuticals Manufacturers Association (JPMA),

²)Toray Industries, Inc., ³)Asahi Kasei Pharma Corporation, ⁴)Senju Pharmaceutical Co., Ltd., ⁵)Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.,

⁶)Novartis Pharma K.K., ⁷)Shionogi & Co., Ltd., ⁸)Kyowa Kirin Co., Ltd., ⁹)FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.,

¹⁰)Sumitomo Pharma Co., Ltd., ¹¹)Eisai Co., Ltd.

[Aim] Use of artificial intelligence (AI) is anticipated in the non-clinical pathology field. The JPMA has launched a special task force on AI pathology to explore the promising AI application. In this presentation, we summarized AI-applied histopathology research articles to understand the latest trends of AI utilization.

[Methods] We investigated articles published after 2017 in which AI was used to detect or classify objects on histopathology images of experimental animals, and summarized information on the purpose of AI utilization, AI systems/applications, animal species, organs, etc.

[Results] This survey identified 44 articles. AI has been used to evaluate the normality/abnormality, the presence/absence and/or grading of specific findings. The applied AI systems/applications were originally constructed, commercially available, or their combination. Rats or mice were mainly used, while a few research employed dogs, miniature pigs, or monkeys. The liver, kidney and lung were frequently analyzed. Most of them used their own histopathology images, but some used open-source databases.

[Discussion] AI utilization is rapidly progressed in the non-clinical pathology field. Pathologists should be involved for the annotations adopted for the purposes of analyses and the verifications of analyzed results to construct optimal AI pathology platform. Based on this investigation, we would like to discuss the issues and prospects of applying AI to histopathological evaluation.

P-75**Report of AI Pathology Task Force, JPMA (3) Survey on databases for pathological image available for AI pathology**

○ Makoto Shirai^{1,2)}, Etsuko Ohta^{1,3)}, Yu Uchida^{1,4)}, Satoru Kajikawa^{1,5)}, Miyoko Okada^{1,6)}, Akira Inomata^{1,7)}, Izumi Matsumoto^{1,8)}, Gen Sato^{1,3)}, Mutsumi Suzuki^{1,9)}

¹⁾AI Pathology Task Force, Non-clinical Evaluation Expert Committee, Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceuticals Manufacturers Association (JPMA),

²⁾Daiichi Sankyo Co., Ltd., ³⁾Eisai Co., Ltd., ⁴⁾Teijin Pharma Ltd., ⁵⁾Astellas Pharma Inc., ⁶⁾Janssen Pharmaceutical K.K.,

⁷⁾FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd., ⁸⁾Sumitomo Pharma Co., Ltd., ⁹⁾Kyowa Kirin Co., Ltd.

Artificial intelligence (AI) pathology, which supports the detection and diagnosis of lesions on pathological images, not only contributes to the efficiency and labor-saving of histopathological examinations, but also has the potential to be applied in the education of less experienced pathologists. To advance AI pathology, highly accurate AI pathology models are considered essential. In order to construct such models, it is necessary to prepare a large number of pathological images including lesions. However, it is difficult for individual companies or organizations to prepare a variety of pathological images, including lesions primarily found in long-term administration studies or rare lesions. As one solution to this issue, it is conceivable to collect pathological images that can be used as training data from each company or organization, and create a database (DB) of the training data. With such a DB, users would be able to construct models using the training data from the DB by itself, or modified training data made by adding newly acquired pathological images. However, since there are very few precedents for the DBs constructed for this purpose, the Japan Pharmaceutical Manufacturers Association conducted various surveys, including a questionnaire survey in collaboration with the Japanese Society of Toxicologic Pathology. In the presentation, we will report the survey results, and also propose what is considered ideal DB based on those results.

P-76**Digital tool application and its hurdle for training of toxicologic pathologist**

○ Atsuhiko Kato, Junko Shinozuka, Kenji Adachi, Syuji Hayashi

Safety and Bioscience Research Dept., Translational Research Div., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

In recent years, WSI can be used for peer review, and for the image database with integration of control terms. In addition, because of the recent progress of the morphometrical devices, quantification of the findings has feasible. Although the digitization of toxicologic pathology may be effective in training the next generation of evaluators, it is also experiencing challenges. 1. On-the-job training with WSI: As a part of the training, WSI can be used for the presentation training without time and place restrictions. On the other hand, since the WSI blur focus during field transition, discussion can only take place in the field where trainee focused, and the important lesions in other field will overlooked. 2. Digitalization of evaluation processes: In the past, evaluators were trained by the process of repeated observation and refining the appropriate terms to characterize the test substance. Although recent use of control terms and quantified pathological data has advantages in performing comparative analyses with other data, the process of refinement of pathological terms can be neglected. 3. Accessibility of image databases: As a pathologist, one of the motivation to refer to an image database is to straggle the interpretation on the current assessment and to get clues from similar cases in the past. However, an image database with common control term is less likely to express specific biological responses which is important for the interpretation of the test substance.

P-77

Time-course evaluation of non-invasive and non-contrast vascular imaging in mouse models using photoacoustic imaging

○ Yasufumi Asao¹⁾, Ryuichiro Hirano²⁾, Kenichi Nagae¹⁾, Hiroyuki Sekiguchi¹⁾, Sadakazu Aiso¹⁾, Shigeaki Watanabe²⁾, Marika Sato²⁾, Takayuki Yagi¹⁾, Shinae Kizaka-Kondoh²⁾

¹⁾Luxonus Inc., ²⁾School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology

We are developing a new technology called photoacoustic imaging, in which a pulsed laser is irradiated to a living body and ultrasound waves generated by the optical absorption of hemoglobin are received by a hemispherical detector array to produce a 3D image of blood vessels. This technology enables non-contrast, non-invasive, high-resolution imaging of blood vessels. In addition, by using two wavelengths of alternating pulsed laser irradiation, an approximate value of hemoglobin oxygen saturation (S-factor) can be obtained. In our current research, we applied our dedicated animal system to an orthotopic mouse model of breast cancer. We conducted daily measurements from the day of transplantation to monitor relative changes in vascular geometry and the S-factor *in vivo*. Our observations revealed that while oxygen saturation remained consistent in normal vascular regions, there was a pronounced decrease in the tumor centers starting from the 9th day post-transplantation. These findings underscore the device's potential for real-time *in vivo* monitoring, or a task that was notably challenging with previous methodologies. It can be instrumental in evaluating tumor growth dynamics, assessing the impact of therapeutic drugs, understanding their pharmacokinetics within the body, and most importantly, it paves the way for a significant reduction in the number of animals required for experimental purposes.

P-78

Introducing the macroscopic finding terminology list by the JSTP International Terminology Committee

○ Junko Sato¹⁾, Toshihisa Fujiwara²⁾, Mari Iida³⁾, Kumiko Ogawa⁴⁾, Yuhji Taqahashi⁴⁾, Yoko Hirabayashi⁴⁾, Kiyonori Kai⁵⁾, Kochi Kakimoto⁶⁾, Hitoshi Kandori⁷⁾, Shunji Nakatsuji⁸⁾, Hirofumi Hatakeyama⁹⁾, Hijiri Iwata¹⁰⁾

¹⁾Mediford Corporation, ²⁾Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., ³⁾University of Wisconsin-Madison,

⁴⁾National Institute of Health Science, ⁵⁾Daiichi Sankyo Co., Ltd., ⁶⁾BoZo Research Center Inc., ⁷⁾Axcellead Drug Discovery Partners,

⁸⁾Altasciences Preclinical Seattle, ⁹⁾Ina Research Inc., ¹⁰⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath LLC.

The JSTP International Terminology Committee presented the common histological finding terminology list for rat toxicity and carcinogenicity studies at the 39th annual JSTP meeting last year (<https://onl.bz/uFvGqA3>). In this presentation, we introduce a list of terminology for common macroscopic findings that can be widely used in toxicology studies, with the purpose of providing unified guidance on macroscopic finding. In collaboration with the National Institute of Health Sciences (NIHS), we revisited the pathology terminology/ macroscopic findings list from the NIHS website and updated this list to incorporate terms from pathology textbooks and SEND CT, as well as commonly used terms. The features of this revised list are: 1) the types of observations are classified and denoted by abbreviations, 2) the findings with overlapping contents are combined to reflect the most popular terminology, 3) main findings followed by modifiers are separated to provide greater flexibility, and a new modifiers list was created, 4) the list of modifiers includes color, shape, state, distribution, and number/quantity, as well as the name of the body sites and body directionality. We also highlighted the sources from SEND CT in green, as no standardized terminology for macroscopic findings was identified in the SEND CT miscellaneous coding lists. The final revision of the common macroscopic finding terminology list will be available on the JSTP and NIHS websites shortly.

P-79**Consideration on additions and changes on histopathology-related data required by SENDIG v4.0 (the Next SENDIG version)**

○ Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Atsushi Uematsu¹⁾, Shin-ichi Horikawa¹⁾, Konomi Iino¹⁾, Atsushi Fujiwara¹⁾, Takayuki Anzai^{2,3)}, Hijiri Iwata⁴⁾

¹⁾Ina Research Inc., ²⁾Showa University School of Medicine, ³⁾Instem, ⁴⁾Laboratory of Toxicologic Pathology, LunaPath Co., Ltd.

It has been 6 years since the submission of SEND data to the U.S. FDA became mandatory. SEND data must comply with the SEND Implementation Guides (SENDIG), and currently SENDIG versions 3.1 or 3.1.1 or DART v1.1 are in effect. SEND has been kept evolving, and the CDISC has advanced the preparation toward release of upcoming version 4.0. Its internal and public reviews are scheduled to commence in 2024, and v4.0 is expected to be released in 2025. At the time of update from v3.0 to v3.1, pathologists' involvement was even more important since v3.1 requires mapping of non-neoplastic findings to controlled terminologies and population of the distribution and chronicity data into new variables. In the next update to v4.0, significant changes are also expected on histopathology-related data, such as the addition of new test codes and variables. We have energetically supported SEND data creation to date from the position of pathologists through efforts such as collecting findings with SEND in mind and creating in-house glossaries. For SENDIG v4.0, as is the case with the past, it is important to understand the requirement changes at an early stage and prepare to support the creation of appropriate SEND data. In this presentation, we introduce the additions and changes on requirements to histopathology-related data currently expected in SENDIG v4.0 and discuss points to consider when collecting findings as well as the potential impacts of requirement changes on SEND data creation.

P-80

Withdrawn

P-81***Histopathological background data through intravenous infusion in rats**

○ Yuko Ito, Ryota Saito, Nozomi Fujisawa, Atsuhiko Kato

Safety and Bioscience Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background and Aim] In rat toxicity studies, compounds are administrated intravenously via caudal vena cava. It is important to understand background lesions due to infusion procedure for appropriate toxicity evaluation of compounds. Therefore, we investigated histological changes after infusion of saline to rats under different administration conditions.

[Materials and Methods] Saline was intravenously administered for 14 days (QD: 0.2 mL/body, 2.5 mL/kg, BID: 1.0, 2.5 mL/kg) to 9-week-old male and female Crl:CD(SD) rats with catheters implanted in caudal vena cava for pathological evaluation of systemic organs.

[Results and Conclusion] In QD study, intimal thickening, inflammatory changes, loss of smooth muscle, thrombosis in injection site, and inflammatory changes, hemorrhage, embolus in pulmonary artery, and medial thickening of pulmonary artery in lung were observed from 0.2 mL/body group. These findings were considered to be effects of catheter implantation surgery and catheter placement. Worsening was observed in 2.5 mL/kg group compared with 0.2 mL/body group. In BID study, similar changes were observed at injection site and lung as in QD study. Moreover, in lung, the incidence and severity of inflammatory changes, hemorrhage, and hypertrophy of vascular endothelial cells in pulmonary arteries were higher in 2.5 mL/kg BID group than in 2.5 mL/kg QD group and 1.0 mL/kg group, suggesting that the changes were exacerbated by increasing dose volume and dosing frequency.

P-82**Historical control data of spontaneous tumors in Tg.rasH2 mice**○ Yanan He¹⁾, Beibei Wang¹⁾, Jun Yin¹⁾, Mu Du¹⁾, Lei Zhao¹⁾, Xiaojing Liu¹⁾, Jing Hu¹⁾, Rui Zhang¹⁾, Wenyu Wu²⁾¹⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

[Background and Aim] To investigate the spontaneous neoplastic lesions and their incidences in Tg.rasH2 mice, and to accumulate background data for carcinogenicity studies.

[Materials and Methods] The database was constructed based on data from Tg.rasH2 mice assigned to 13 studies conducted at our facility, following the same study design. The incidence of spontaneous tumors was collected from 325 males and 325 females receiving negative (vehicle) control for 26 weeks.

[Results] Mortality in the vehicle-treated Tg.rasH2 mouse was low (average of 4.31% in males and 3.08% in females). The most common spontaneous tumors in the Tg.rasH2 mice were hemangiosarcoma of the spleen (2.46% in males and 1.54% in females) and hemangioma of the spleen (1.54% in males and 0.62% in females). Other spontaneous tumors can also be seen, including hemangioma in kidney, bone marrow, uterus and ovary, bronchiolo-alveolar adenoma of the lung, adenoma of the Harderian glands and epididymides, thymoma of the thymus, leiomyoma of the ileum, squamous cell papilloma of the skin, hemangiosarcoma in non-glandular stomach and subcutaneous tissue, bronchiolo-alveolar adenocarcinoma of the lung, squamous cell carcinoma of the non-glandular stomach, lymphoma of the thymus, with a low incidence of 0.15–0.62%.

[Conclusion] In this study, the most common spontaneous tumors in the Tg.rasH2 mice were malignant hemangiosarcoma and benign hemangioma of the spleen. The incidence of all other tumors was generally very low.

P-83***Acute toxicity of palmitoyl piperidinopiperidine in rats**

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

Department of Neurotoxicology, Institute of Brain Science, Graduate School of Medical Sciences and Medical School,
Nagoya City University

[Background and Aim] We have recently designed and synthesized a novel anticancer agent, palmitoyl piperidinopiperidine (PPI, Japan patent no. 5597427, Ando S *et al.* Int J Oncol 58: 251, 2021) against human colorectal cancer. To obtain insights into clinical trial directions, we performed preclinical acute toxicity studies in rats.

[Materials and Methods] Starting at 8 weeks of age, male and female Sprague-Dawley rats were assigned into 5 groups (5 animals each, 8 groups in total). Rats received a single gavage administration of PPI (2,000, 1,000 and 500 mg/kg) or soybean oil (negative control) and complete autopsies were performed two weeks after the start of the experiment. During experiments, clinical signs, body weight changes and moribund conditions were monitored.

[Results and Discussion] The LD50 values were estimated as 1,000 mg/kg for males and 500 mg/kg for females. Loose stool, coarse fur, soiled perineal region and sedation were noted in the 2,000 mg/kg groups. Body weight lost was seen during experiment. Dead animals exhibited abdominal distention and esophageal ulcer in histology. Fatty degeneration accompanying single cell necrosis was present in the liver of the rats that had survived. Rats in the negative control group survived without severe complications. The results provide useful information for designing clinical trials using PPI in patients with colorectal cancer.

P-84***Pathological observation of a human dendritic cell injection administrated by subcutaneous injection to NPG mice**

○ Beibei Wang¹⁾, Yanan He¹⁾, Mu Du¹⁾, Xiaojing Liu¹⁾, Lei Zhao¹⁾, Jing Hu¹⁾, Jun Yin¹⁾, Rui Zhang¹⁾, Wenyu Wu²⁾

¹⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

[Background and Aim] Dendritic cells (DCs) are powerful antigen-presenting cells with two functions (immune response and immune tolerance). The objectives of this report were to evaluate the tumor formation pathologically when a dendritic cell injection was subcutaneously injected into NPG mice.

[Materials and Methods] Forty-eight NPG mice were divided into 4 groups: The Group 1 was negative control group (human embryonic lung fibroblasts), the Group 2 was positive control group (human cervical cancer cells), the Groups 3 and 4 were given a dendritic cell injection batch 1 and batch 2, respectively. All cellular products were subcutaneously injected to mice once time, observed continuously for 16 weeks. All mice were dissected, fixed in 10% neutral formalin for routine paraffin preparation, HE staining and microscopic observation. Immunohistochemical staining was performed on individual organs/tissues with suspicious cell accumulation.

[Results] Tumor was observed at the inoculation site in animals in the positive control group, cell aggregation of human origin was observed in some organs/tissues of animals given dendritic cell batch 1, and immunohistochemical staining (HLA-A) showed positive result; no tumor was observed in animals given dendritic cell batch 2.

[Conclusion] Cell aggregation (from test article) was found in animals given dendritic cell injection batch 1. Animals given dendritic cell injection batch 2 showed no tumor formation and were not tumorigenic.

P-85**A 13-week subchronic toxicity study of decyltrimethoxysilane in SD rats**

○ Shinji Takasu¹⁾, Yuji Ishii¹⁾, Meili Soma¹⁾, Mariko Matsumoto²⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences, ²⁾Division of Risk Assessment, National Institute of Health Sciences

[Introduction] Decyltrimethoxysilane (DTMS) is a silicon compound that is being considered for use as a surface coating agent for materials including lumber. However, there is no information on repeated dose toxicity of DTMS. To collect toxicological information, we conducted a 13-week repeated dose study of DTMS.

[Methods] Male and female Sprague-Dawley rats were given corn oil containing DTMS at doses of 0, 60, 170 and 500 mg/kg/day by gavage for 13 weeks. General toxicity parameters were examined.

[Results] In the high dose group, one female rat exhibited neurological symptoms such as abnormal gait and hind limb paralysis, and was subjected to moribund sacrifice. Histopathological examination showed intramedullary edema in cerebrum, cerebellum, medulla oblongata, spinal cord (thoracic) and optic nerve, and sciatic nerve fiber degeneration in the high dose group for both sexes, with being more severe in the moribund rat. Follicle mineralization, macrophage aggregates, and intrasinusoidal foamy macrophages in mesenteric lymph nodes were found in rats of these groups.

[Discussion] The degree of nerve fiber lesions observed in the high dose group was more severe in the moribund rat, suggesting that DTMS has toxic effect in central and peripheral nervous system. Macrophage aggregation found only in mesenteric lymph nodes was considered to be due to the administration of corn oil containing non-soluble DTMS. Thus, NOAEL of DTMS was determined to be 170 mg/kg/day in both sexes.

P-86*

Withdrawn

P-87***Cytotoxicity and antiangiogenic effects of a newly synthesized agent, dimethylaminopropyl hexadecanamide**

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

Department of Neurotoxicology, Institute of Brain Science, Graduate School of Medical Sciences and Medical School,
Nagoya City University

We developed a novel compound, palmitoyl piperidinopiperidine (PPI, Japan patent no. 5597427) and found PPI's anticancer activity in human colon cancer cells (Int J Oncol 58: 251, 2021). We have recently invented an even new agent dimethylaminopropyl hexadecanamide (DPH) (Japan patent no. 6532730), which was designed by modifying the structure of PPI. We examined DPH's cytotoxicity, antiangiogenic effects and binding affinity to transcription factor STAT3. Cytotoxicity was examined by MTT assays. Chorioallantoic membrane (CAM) assays using a chicken egg were used for evaluation of antiangiogenic effects of DPH. Angiogenesis was quantified by measuring the total number of blood vessels. Binding affinity of DPH, PPI and three STAT3 specific inhibitors to the SH2 domain of the STAT3 protein was analyzed by using Discovery Studio computer program. The binding affinity was determined by the -CDOCKER_ENERGY (kcal/mol). IC50 values were 200 nM (HT29) and 100 nM (HCT116). Treatment of CAM with DPH resulted in a decrease in the total number of blood vessels compared to the negative control. *In silico* docking simulation indicated that DPH can bind to the SH2 domain of STAT3, and docking score of DPH was higher than any other test compound. DPH exerted cytotoxicity and an antiangiogenic effect and this may be due to the inhibition of dimerization of STAT3. Additional studies are in progress to see if this agent inhibits transcriptional activity of STAT3 in cancer cells.

P-88***Withdrawn**

P-89***Tumorigenicity of human umbilical cord mesenchymal stem cells injected intravenously/subcutaneously in NOG mice**

○ Siming Zhang¹⁾, Tingli Bian¹⁾, Lili Zhang¹⁾, Fang Liu¹⁾, Hao Chen¹⁾, Lijuan Xia¹⁾, Yunxiang Chen¹⁾, Wenyu Wu²⁾, Lijiang Zhang¹⁾

¹⁾Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College, ²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

[Background] NOG mice were injected intravenously and subcutaneously with 5 generation HUCMSCs and 10 generation cells for 5 times to observe tumorigenicity for another 26 weeks after drug withdrawal.

[Methods] Two hundred SPF NOG mice were divided into five groups. On day1, 3, 8, 12 and 16, Group1 to 3 were intravenously and subcutaneously injected 0 cells/kg, 3.5×10^7 cells/kg 5 or 10 generation HUCMSCs, respectively. HeLa cells (1.0×10^7 cells/kg) were injected intravenously or subcutaneously as the Group4 or 5 on day 2. After drug withdrawal for 26 weeks, all animals were sacrificed for histological evaluation.

[Results] All animals from Group5 in were observed rhabdomyosarcoma and most of them had lung metastasis. Most animals in Group4 showed bronchioloalveolar carcinoma. In Group1 to 3 animals showed increased extramedullary hemopoiesis in spleen, subcapsular hyperplasia in adrenal glands, mild focal foamy macrophage accumulation and arterial plaque in lungs. However, compared to Group1, the incidence of focal foamy macrophage accumulation and arterial plaque in Group2 and 3 increased significantly. Some animals in Group2 and 3 exhibited thrombi in the right ventricle.

[Conclusions] No tumorigenic changes were observed macroscopic or microscopic in NOG mice by injected HUCMSCs. Both the 5 and 10 generation HUCMSCs might promote focal foamy macrophage accumulation and arterial plaque in lungs and lead to thrombi in the right ventricle in some animals.

P-90

Withdrawn

P-91

Withdrawn

発表者索引

A

阿部 有加里	P-31
安彦 由喜恵	P-09
足立 健児	P-76
安達 玲子	P-68
相磯 貞和	P-77
赤木 純一	P-23, P-33*, P-68
赤根 弘敏	P-33*, P-47, P-50, P-60
Amogh, Mohanty	P-10*
安藤 大輔	P-62*
Ando, Saeko	P-83*
安齋 享征	P-79
青山 博昭	P-07, P-60
Arima, Akihiro	P-17, P-18
浅野 敬之	P-07
浅野 哲	SL-2
浅尾 恭史	P-77
麻生 良平	P-62*

B

馬場 雄大	P-16*
Bach, Ute	P-72
Bian, Tingli	P-89*
Bradley, Alys	P-72

C

Cen, Xiaobo	P-15, P-70
Cesta, Mark	P-72
Chen, Hao	P-89*
Chen, Ke	P-15, P-80
Chen, Yunxiang	P-89*
Cho, Young-Man	P-68
Cohen, Samuel M.	IATP
Cui, Yanjun	P-56
Cui, Ziyue	P-42*

D

Dai, Hegen	P-67*
土居 卓也	P-61*
董 銳	P-28
Dong, Yansheng	P-91
Du, Mu	P-01*, P-02*, P-04*, P-27*, P-29*, P-41*, P-43*, P-57*, P-82, P-84*, P-88*

Duan, Yuanyuan P-67*

E

Ebizuka, Yuri	P-03*
江口 あゆみ	P-07

F

Fossey, Stacey	P-72
藤岡 正喜	W1-1*, P-05*, P-22*, P-30, P-38*, P-39, P-46*, P-66
藤澤 希望	P-81*
Fujishima, Junko	P-17, P-18
藤原 淳	P-55*, P-69, P-79
藤原 利久	PD, P-78
Fukamachi, Katsumi	P-83*, P-87*
古川 賢	P-52
布施 光輝	P-62*

G

魏 民	W1-1*, P-05*, P-22*, P-30, P-38*, P-39, P-46*, P-66
後藤 真由子	P-62*
後藤 みなみ	P-19*
Guo, Hongnian	P-01*, P-02*, P-04*, P-29*, P-43*, P-57*
Guo, Hui	P-01*, P-02*, P-04*, P-27*, P-29*, P-57*
Guo, Jin	P-02*, P-43*
Guo, Runjie	W1-1*, P-05*, P-38*, P-46*, P-66

H

萩原 仁美	P-62*
袴田 志野婦	P-49
濱田 菜々子	P-25*
Harada, Takanori	P-72
畠山 洋文	P-55*, P-69, P-78, P-79
畑中 悠里	P-20*
Hayasaki, Jotaro	P-17
林 清吾	P-52
Hayashi, Shim-mo	P-72
林 修次	P-76
He, Yanan	P-02*, P-27*, P-41*, P-82, P-84*, P-88*

He, Yang P-15, P-70

平林 容子	P-78
平光 彩乃	W2-3*
平野 龍一郎	P-77
平田 暁大	P-19*
廣田 照了	P-19*
Hirouchi, Yasuhiko	P-01*, P-02*, P-04*, P-27*, P-29*, P-43*

一ツ町 裕子	P-06*, P-12
本多 久美	P-49
本郷 直子	P-16*
堀場 直	P-48
堀江 恭平	P-08*
堀川 真一	P-79
堀内 雅史	P-51
寶珠山 五月	P-51
細川 暁	P-61*

Hu, Chunyan	P-15, P-70, P-80
Hu, Jing	P-82, P-84*, P-88*
Hu, Yinghong	P-67*
Huang, Luoyi	P-42*

I

市田 康弘	P-48
飯田 愛未	P-48
飯田 麻里	P-78
飯野 好美	P-79
池田 瑛人	P-16*
Im, Sung-Hyuck	P-44
今岡 尚子	P-13*, P-49
稲永 美乃里	W2-1*, P-40
猪又 晃	W2-4*, P-73, P-74*, P-75
猪俣 依子	P-62*
井上 薫	P-71
乾 公正	P-16*
石田 留美子	P-13*
石井 雄二	P-32*, P-37, P-85
石川 俊平	S1-1
伊東 顕二郎	P-12
伊藤 優子	P-81*
伊藤 ゆり	P-25*
岩田 聖	PD, P-55*, P-69, P-78, P-79

井澤 武史 PD, P-25*, P-26*

J

Jacobsen, Matt P-72
 Ji, Zhenying P-14
 賈 貴楊 P-28
 Jiang, Juanjuan P-45
 Jiang, Tianyi P-45
 金 美蘭 P-28
 金 毅 P-11
 Jing, Long P-14
 Jingjun, Sun P-58*
 城屋敷 枝里 W2-3*

K

各務 温花 P-34*
 香川 雄輔 P-74*
 甲斐 清徳 P-49, P-78
 貝谷 恵里奈 W2-1*
 梶川 悟 P-21, P-73, P-75
 梶村 哲世 P-55*, P-69
 梯 アンナ W1-1*, P-05*, P-22*,
 P-30, P-39, P-46*,
 P-66
 柿本 恒知 P-78
 神野 涼平 W1-3*
 神鳥 仁志 P-78
 寒川 祐見 P-74*
 菅野 剛 P-65
 笠松 建吾 P-32*, P-37
 加藤 淳彦 W2-3*, P-48,
 P-76, P-81*
 加藤 寛之 W1-2*, P-35*, P-36
 加藤 祐樹 P-74*
 河上 強志 P-37
 川島 明 P-71
 Ke, Chen P-70
 Kellner, Rupert P-72
 煙山 紀子 W1-3*, P-20*, P-31
 Kim, Tae-Woo P-44
 Kim, Yong-Seok P-44
 木村 真之 P-52
 木村 美恵 P-68
 桐山 諭和 S2-3
 喜連川 優 S2-1
 清野 透 S1-4, P-46*
 Kobayashi, Kinji P-17, P-18
 小林 俊夫 P-51

小泉 治子 P-55*, P-69
 小島 知里 P-52
 小島 健介 P-74*
 Kokoshima, Hiroko P-17, P-18
 小村 理行 W1-2*, P-35*, P-36
 近藤 洋一 P-53
 近藤 科江 P-77
 Kong, Qingxi P-64
 小坂 忠司 P-60
 Kuang, Xiaochen W1-2*
 隈部 志野 P-73
 Kurachi, Hideaki P-83*, P-87*
 黒田 雄介 P-52
 黒滝 哲郎 P-55*, P-69
 串田 昌彦 P-07
 Kusumoto, Hosei P-17, P-18
 桑村 充 P-06*, P-25*, P-26*

L

Laast, Victoria P-72
 Lee, Mu-Jin P-44
 Lee, Yong-Hoon P-44
 Lee, Young-Hyun P-44
 Li, Rongrong P-14
 Li, Zheng P-04*, P-29*,
 P-43*, P-57*
 Li, Zik P-91
 Liu, Fang P-89*
 劉 とう P-11
 Liu, Xiaojing P-02*, P-82,
 P-84*, P-88*
 Lu, Henglei P-42*

M

前田 圭子 P-07
 前島 朱理 P-31
 前川 竜也 W1-3*, P-31, P-34*
 増子 寿弥 P-08*
 松田 歩 W2-1*
 松田 崇斗 P-62*
 松本 泉美 S2-4, P-73,
 P-74*, P-75
 松本 真理子 P-85
 松尾 沙織里 W2-3*
 松下 幸平 P-47, P-50, P-60
 松浦 哲郎 W2-1*, P-40
 Meseck, Emily P-72
 道場 彩乃 S2-3

皆合 美月 P-55*, P-69
 南 健太 P-07
 見鳥 光 P-21
 三浦 恭子 SL-1
 美谷島 克宏 PD, W1-3*, P-20*,
 P-31, P-34*
 宮田 克己 P-51
 Miyazaki, Yusei P-17, P-18
 水田 保子 P-23, P-33*, P-68
 森川 朋美 P-33*, P-47,
 P-50, P-60
 森岡 久子 P-51
 村井 厚子 P-48
 村上 麻美 P-19*
 村上 雄一 P-55*, P-69
 牟田 恭亮 W2-2*, P-10*

N

長永 兼一 P-77
 永池 美香 P-16*
 内木 綾 W1-2*, P-35*, P-36
 中江 大 W1-3*, P-20*, P-31
 中原 豊 P-61*
 中村 純 P-26*
 中村(穴川) 明子 P-54*, P-59
 中根 冴 P-31
 仲辻 俊二 P-78
 根岸 充 W2-4*
 倪 元萍 P-28
 Nie, Dongyang P-67*
 西土井 悠作 P-30
 野口 ちひろ P-55*, P-69
 Nolte, Thomas P-72
 Noura, Ikue P-05*

O

小竹 立珠 P-24*
 緒方 敬子 P-07
 小川 久美子 P-23, P-32*, P-33*,
 P-37, P-47, P-50, P-60,
 P-68, P-78, P-85
 大平 東子 PD
 太田 恵津子 PD, P-75
 太田 毅 P-20*, P-24*, P-34*
 及川 優 W2-3*
 Oishi, Yuji P-22*
 尾城 椋太 W1-4*, P-03*
 岡田 亜季子 P-16*

岡田 味世子 P-73, P-75
 岡田 利也 P-26*
 岡戸 恵子 P-13*
 岡崎 欣正 PD
 小野 美穂子 P-21
 大澤 智美 P-08*
 大澤 徹也 P-49
 押方 孝文 P-65
 大嶋 浩 P-51
 尾崎 清和 PD, W2-1*, P-40
 Ozaki, Tomoya P-83*, P-87*
 小澤 俊介 W1-4*, P-03*, P-32*

P

Park, Hye-Joon P-44
 Pranab, Samanta P-10*
 Pu, Xueyan P-45

Q

Qi, Wei P-02*, P-04*, P-29*,
 P-43*, P-57*
 Qi, Yajie P-91
 Qiu, Guiyu W1-1*, P-05*, P-22*,
 P-30, P-38*, P-46*,
 P-66
 Qiu, Shuang P-15, P-70, P-80

R

Rittinghausen, Susanne P-72
 Rohit, Garg P-10*
 Roy, Dipankar Chandra P-83*,
 P-87*
 Rudmann, Daniel G S2-2

S

齋藤 博 P-08*
 齋藤 那美香 P-55*, P-69
 齊藤 遼太 P-81*
 酒井 洋樹 P-19*
 坂井 慧 P-74*
 坂入 鉄也 P-73
 Sakamaki, Yuri P-03*
 笹瀬 智彦 W1-3*, P-24*, P-34*
 佐藤 旭 P-07
 佐藤 礼佳 P-31
 佐藤 玄 P-73, P-74*, P-75
 佐藤 弘昌 P-55*, P-69
 佐藤 順子 P-61*, P-72, P-78

佐藤 満里花 P-77
 関口 博之 P-77
 芝野 佳奈 P-22*, P-38*, P-66
 柴田 雅朗 P-53
 渋谷 淳 W1-4*, P-03*, P-32*
 島崎 大志 W2-2*, P-10*,
 P-54*, P-59
 霜山 奈津美 P-61*
 篠塚 淳子 P-76
 塩見 彩来 P-19*
 白井 真人 P-75
 白岡 千夏 P-53
 Shobudani, Momoka P-03*
 正田 俊之 W2-2*, P-10*,
 P-54*, P-59

相馬 明玲 P-32*, P-37, P-85
 末松 誠 S1-2
 杉本 実紀 P-24*
 杉山 淳一 P-06*, P-12
 Sultana, Nahida P-83*, P-87*
 孫 晶超 P-11
 Sun, Kai P-45
 須藤 英典 P-07
 須藤 祐司 P-62*
 Suzui, Masumi P-83*, P-87*
 鈴木 睦 P-73, P-74*, P-75
 鈴木 智 P-06*, P-12
 鈴木 周五 W1-1*, P-05*, P-22*,
 P-30, P-38*, P-39,
 P-46*, P-66
 鈴木 崇将 P-06*

T

田口 恵子 P-25*
 田原 麻衣子 P-37
 田島 均 P-60
 高橋 美和 P-21
 高橋 尚史 P-07
 高橋 智 W1-2*, P-35*, P-36
 高橋 祐次 P-78
 高見 優生 P-26*
 高須 伸二 P-32*, P-37, P-85
 竹内 和也 P-52
 瀧本 憲史 P-37
 爲廣 紀正 P-68
 Tan, Rongrong P-42*
 田邊 由紀子 P-62*
 田中 英樹 P-06*, P-12

田中 美有 P-25*, P-26*
 田中 咲帆 P-12
 Tang, Qian W1-4*, P-03*
 田崎 雅子 P-62*
 寺山 由依 P-73
 Tijo, Thomas W2-2*, P-10*
 当摩 茉莉花 W1-3*
 徳永 文稔 S1-3
 富川 恵美 P-73, P-74*
 富永 俊弼 W2-4*
 友成 由紀 P-61*, P-65
 鳥庭 靖文 P-24*
 豊田 薫 P-54*, P-59
 豊田 武士 P-33*, P-47, P-50,
 P-60, P-68
 坪田 健次郎 P-21
 土屋 由美 P-13*, P-49
 津田 洋幸 P-36
 辻 菜穂 P-52
 Tsujimoto, Goki P-17, P-18
 塚本 徹哉 S2-3

U

内田 光俊 P-61*
 内田 悠 P-75
 上地 哲平 W1-3*
 植松 敦史 P-79
 畝山 瑞穂 P-23, P-33*,
 P-50, P-60
 宇野 絹子 P-20*, P-24*, P-34*
 Uttara, Joshi W2-2*

V

Vachiraarunwong, Arpamas
 W1-1*, P-05*, P-22*, P-30,
 P-38*, P-39, P-46*, P-66
 Vahle, John P-72

W

涌生 ゆみ P-61*, P-65
 Wang, Beibei P-02*, P-27*, P-41*,
 P-82, P-84*, P-88*
 Wang, Haoan P-15, P-70, P-80
 Wang, Hemei P-43*, P-88*
 Wang, Jinou P-90
 Wang, Lei P-14
 Wang, Li P-15, P-70
 王 夢茹 P-28

Wang, Shujing	P-42*
Wang, Shuyang	P-42*
Wang, Xihua	P-67*
鰐渕 英機	W1-1*, P-05*, P-22*, P-30, P-38*, P-39, P-46*, P-66
渡邊 諒	P-13*
渡邊 重明	P-77
Wei, Na	P-91
Wu, Wenyu	P-02*, P-27*, P-41*, P-82, P-84*, P-89*
Wu, Xiaojing	P-91

X

Xi, Jinnan	P-04*
Xia, Lijuan	P-89*
Xiang, Yu	P-88*
Xiao, Kai	P-88*
肖 瑛	P-11
Xiu, Xiaoyu	P-63*
Xu, Jing	P-43*

Y

八木 隆行	P-77
山田 直人	W2-2*, P-10*

山田 宜永	P-24*
山田 智也	P-07
山上 洋平	P-32*, P-37
山岸 奎佑	P-62*
山際 慶典	P-74*
山口 崇	P-49
山口 裕子	PD
山本 季美花	P-51
山本 雅之	P-25*
Yamamoto, Tomoki	P-05*, P-46*
山崎 雅輝	W2-3*, P-73
山崎 凌	P-54*, P-59
Yanan, Su	P-58*
Yang, Juhao	P-45
保井 由佳里	P-48
安井 雄三	W2-2*, P-10*, P-54*, P-59
安野 恭平	P-13*
Yi, Liu	P-58*
Yin, Jun	P-02*, P-27*, P-82, P-84*
米地 若菜	P-19*
Yonezawa, Michihiro	P-17
吉田 翔太	P-06*, P-12
吉田 敏則	W1-4*, P-03*
吉寄 響子	P-19*

Yoshizawa, Katsuhiko	P-72
Yu, Xueling	P-01*, P-04*, P-29*, P-57*

Z

Zhang, Kai	P-01*, P-02*, P-04*, P-29*, P-43*, P-57*
Zhang, Lijiang	P-89*
Zhang, Lili	P-89*
Zhang, Meixi	P-14
Zhang, Rui	P-01*, P-02*, P-04*, P-27*, P-29*, P-41*, P-43*, P-82, P-84*, P-88*
Zhang, Siming	P-41*, P-89*
Zhao, Lei	P-02*, P-82, P-84*, P-88*
Zhao, Rongzhen	P-01*, P-04*, P-29*, P-57*
Zhao, Xixing	P-14, P-67*
Zhou, Fei	P-67*
Zhou, Tiansheng	P-14, P-67*
周 正楊	P-11
Zhu, Lin	P-14
Zhu, Huaisen	P-86*
Zou, Xinyu	W1-4*, P-03*

第40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40回日本毒性病理学会総会及び学術集会事務局
国立医薬品食品衛生研究所 病理部
〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26
責任者 小川久美子

印刷・製本 株式会社コンベンションアシスト

広 告

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歓びを届けます。



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

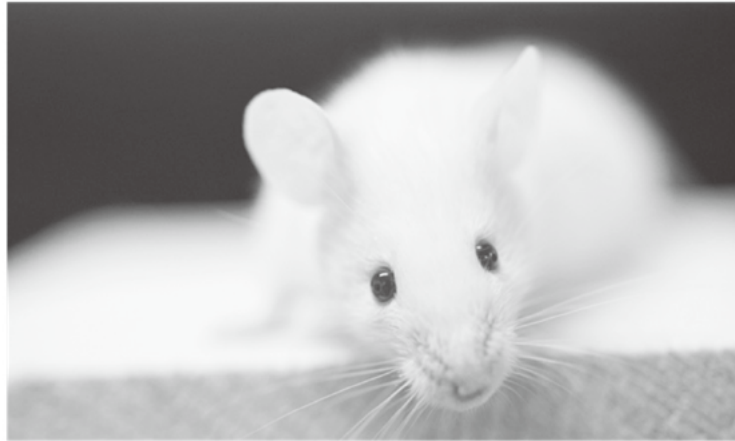
東京 (03)3241-2241 仙台 (022)214-2241 名古屋 (052)202-1621 広島 (082)241-0521 福岡 (092)411-9137

www.saneigenffi.co.jp

重度免疫不全 CIEA NOGマウス

NOD.Cg-Prkdc^{scid}Il2rg^{tm1Sug}/Jic

Widely used in Immuno-Oncology and Regenerative medicine



表現型

- TおよびB細胞欠損
- NK細胞欠損
- 樹状細胞の機能低下
- マクロファージの機能低下
- 補体活性不全
- 加齢に伴うLeakiness 現象が無い

主要研究分野

ヒト化モデル	ヒト造血幹細胞、免疫細胞、臓器等を移植したヒト化マウスを使用した研究
再生医療製品移植モデル	人工血液や臓器、神経、CAR-T等の再生医療製品の移植実験や評価研究
ヒト腫瘍担癌モデル	ヒトPDX腫瘍、血液腫瘍等担癌モデル ヒト腫瘍転移モデルを使用した研究
ヒト感染症モデル	EB, HTLV-1, HIV, 肝炎ウイルス 等の感染モデルを使用した研究
GVHDモデル	異種移植による拒絶反応モデルを使用した研究
造腫瘍性試験	再生医療製品、iPS細胞由来製品等の造腫瘍性試験など

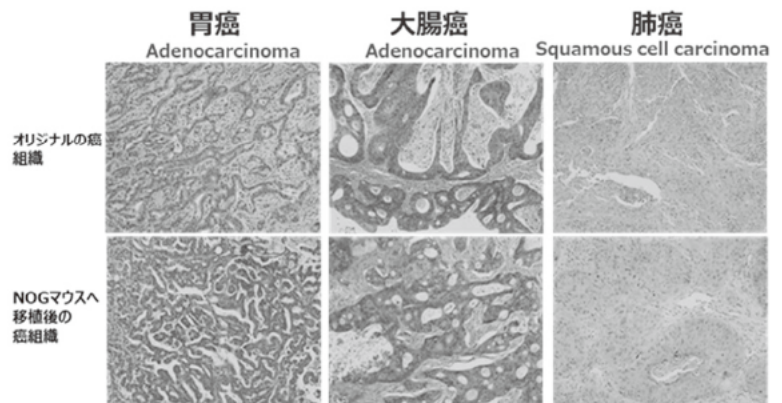
HeLa (ヒト子宮頸がん株) の生着性

Cell dose (cells/head)	Sex	Number of mice with tumors (% engraftment)*		
		BALB/cA nu/nu	NOD/Shi-scid	NOG
1x10 ²	Male	NT	0/5 (0%)	3/5 (60%)
	Female	NT	0/5 (0%)	3/5 (60%)
	Total	NT	0/10 (0%)	6/10 (60%) *
1x10 ³	Male	0/5 (0%)	0/5 (0%)	3/5 (60%)
	Female	0/5 (0%)	0/5 (0%)	3/5 (60%)
	Total	0/10 (0%)	0/10 (0%)	6/10 (60%) *
1x10 ⁴	Male	0/5 (0%)	2/5 (40%)	5/5 (100%) **
	Female	0/5 (0%)	0/5 (0%)	5/5 (100%) **
	Total	0/10 (0%)	2/10 (20%)	10/10 (100%) **
1x10 ⁵	Male	5/5 (100%)	5/5 (100%)	NT
	Female	3/5 (60%)	4/5 (80%)	NT
	Total	8/10 (80%)	9/10 (90%)	NT

NOGマウスはBALB/cA-nu マウスやNOD/Shi-scid マウスに比べ、はるかに少ない細胞数で移植が可能なのがわかる

K Machida et al. J. Toxicol. Sci. Vol. 34, No.1, 2009

NOGマウスを用いたPDX移植モデル



NOGマウスへ移植し、継代を繰り返した腫瘍の組織学的な形態、構造は、移植前の患者の腫瘍組織とほとんど変わらない。→ がん治療モデルとして有効

Etsuko Fujii et al. Pathol Int. 2008

CIEA

SINCE 1952

公益財団法人 実験動物中央研究所

Central Institute for Experimental Animals

人々の健康増進と
世界の医学・医療技術の向上に向けて

For the enhancement of human health
and improvement of medical science and
technology in the world



◆ Research

実中研では、ヒト化マウスやコモンマーモセットなどのヒト化実験動物の開発と、イメージング機器を用いた解析法を研究しています。

CIEA is developing humanized laboratory animals such as humanized mice and genetically modified common marmosets and investigating analytical methods using imaging instruments.

◆ Service

実中研は実験動物の作製、新たな動物実験の開発、さらに品質管理まで、アカデミアの研究から創薬支援をワンストップでつなぐサービスを提供しています。

CIEA is a "one-stop shop" that provides services ranging from academic research to drug discovery support, including the creation of laboratory animals, development of novel animal experiments, and quality control.

◆ Animal Welfare

実中研では動物実験における3Rsに配慮し、動物実験の適正性を自ら審査・点検しています。

CIEA pays attention to the 3Rs in animal experiments and performs self-review and self-inspection for the appropriateness of the animal experiments.

Global standard laboratory animals developed by CIEA

実験動物中央研究所は設立以来、国内外の大学、研究機関、民間企業と連携し、最先端を行く実験動物の開発を進めています。これらの研究活動の中で、世界標準となるin vivo評価系マウスとしてrasH2マウス、NOGマウス、ポリオマウスを開発し、世界の人々の健康に貢献しています。



rasH2-Tg mouse

➤ 化学物質の発がんリスク評価への貢献



NOG mouse (severe immunodeficiency mouse)

➤ 再生医療に活用するヒト細胞加工製品の造腫瘍性リスク評価、ならびに、ヒト化による免疫系研究などへの貢献



TgPVR mouse

➤ WHOポリオ撲滅プログラムでの貢献

Biotech Lab

バイオテック・ラボは、常に新しい価値を探求し、
お客様のご要望にお応えする
魅力あふれる製品とサービスを提供します。



ライフサイエンスの専門総合商社

株式会社 バイオテック・ラボ

民間営業部 専門営業課	〒130-0021 東京都墨田区緑1丁目8番9号 A&Yビル 2F TEL:03-3634-5971 FAX:03-3634-5954
アカデミア営業部	〒130-0021 東京都墨田区緑1丁目8番9号 A&Yビル 3F TEL:03-5625-2282 FAX:03-5625-2283
官公庁営業部	〒130-0021 東京都墨田区緑1丁目8番9号 A&Yビル 4F TEL:03-56385-0404 FAX:03-5638-0405
横浜営業所	〒226-0025 横浜市緑区十日市場町822番地10 グレース101号 TEL:045-981-3335 FAX:045-981-3336
大阪営業所	〒564-0062 大阪府吹田市垂水町3丁目9番9号 TEL:06-6389-2333 FAX:06-6389-2334
川崎営業所 研究支援センター 新規事業支援課	〒210-0821 川崎市川崎区藤町3丁目25番22 フイフイノベーションセンター 202 TEL:045-981-3335 FAX:045-981-3336
管理本部 企画営業	〒130-0021 東京都墨田区緑2丁目7番3号 ダイコビル5F TEL:03-3634-5977 FAX:03-3634-6674

www.biotechlab.co.jp

一般社団法人日本安全性試験受託研究機関協議会（安研協）

<https://jacl.or.jp>

当協議会は、「非臨床試験を受託研究する機関の相互協力及び連携、関連分野における情報の収集及び伝達など当業界の円滑なる発展に寄与すること」を目的として活動しています。

【会員機関数】

正会員 16 機関、賛助会員 1 機関、特別会員 1 名

【主な取り組み】

- ・関係行政機関（厚生労働省、農林水産省、PMDA）からの情報収集および提供
- ・関係団体（製薬協、日本QA研究会、医機連、JaCVAM、動物実験関係者連絡協議会等）との定期会合
- ・PMDAとの意見交換会（年2回）
- ・運営管理者意見交換会（製薬協／安研協 年1回）
- ・安全性試験の教育・研修テキストの発行（現在第6版発刊）
- ・技術者資格認定試験（年1回）

【会員募集】

当協議会では、正会員および賛助会員を募集しています。安研協の主旨にご賛同いただける会社様は、是非ご入会いただき、当協議会の事業活動に対し何卒ご支援ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

- ・正会員：日本国内に於いて化学物質等の安全性試験等の受託業務を実施する法人及び海外受託法人の日本代理店
- ・賛助会員：受託業務の協力法人（動物・飼料、試薬および機器・器材販売業者等）

連絡先 E-mail: ankenkyou.office@gmail.com 、 Tel: 0479-21-3016

ライフサイエンス試薬

動物透明化試薬 CUBIC

CUBIC trial kit (including mounting solution)

1kit 25,000円 [C3942]

細胞増殖 / 細胞毒性アッセイ試薬

WST-8 Reagent [for Cell Proliferation Assay]

1mL 5,000円 [W0023]

オルガノイド研究用試薬

N-Acetyl-L-cysteine

25g 4,900円 / 250g 27,100円 [A0905]

SB 431542

25mg 35,900円 / 100mg 98,900円 [B4003]

CHIR 99021

25mg 35,600円 / 100mg 96,000円 [C2943]

Forskolin

10mg 7,300円 / 50mg 25,400円 [F0855]

Heparin Sodium Salt from Hog intestine

100mg 3,100円 / 1g 12,300円 [H0393]

Nicotinamide

25g 1,800円 / 500g 6,100円 [N0078]

Retinoic Acid

1g 7,000円 / 5g 23,400円 [R0064]

A 83-01

25mg 41,000円 [A3324]

SB 202190

5mg 24,000円 [F0870]

rhEGF

100µg/vial 23,000円 [R0262]

rhFGF2

50µg/vial 30,000円 [R0263]

他にも多数の製品を取り揃えています。

上記以外のライフサイエンス試薬についても取り揃えています。詳細はTCIのウェブサイトへ ▶▶▶ TCI ライフサイエンス



東京化成工業株式会社

お問い合わせは 本社営業部 Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520
大阪営業部 Tel: 06-6228-1155 Fax: 06-6228-1158

facebook.com/tci.jp

www.TCIchemicals.com

twitter.com/TCI_J

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



SUSTAINABLE
DEVELOPMENT
GOALS

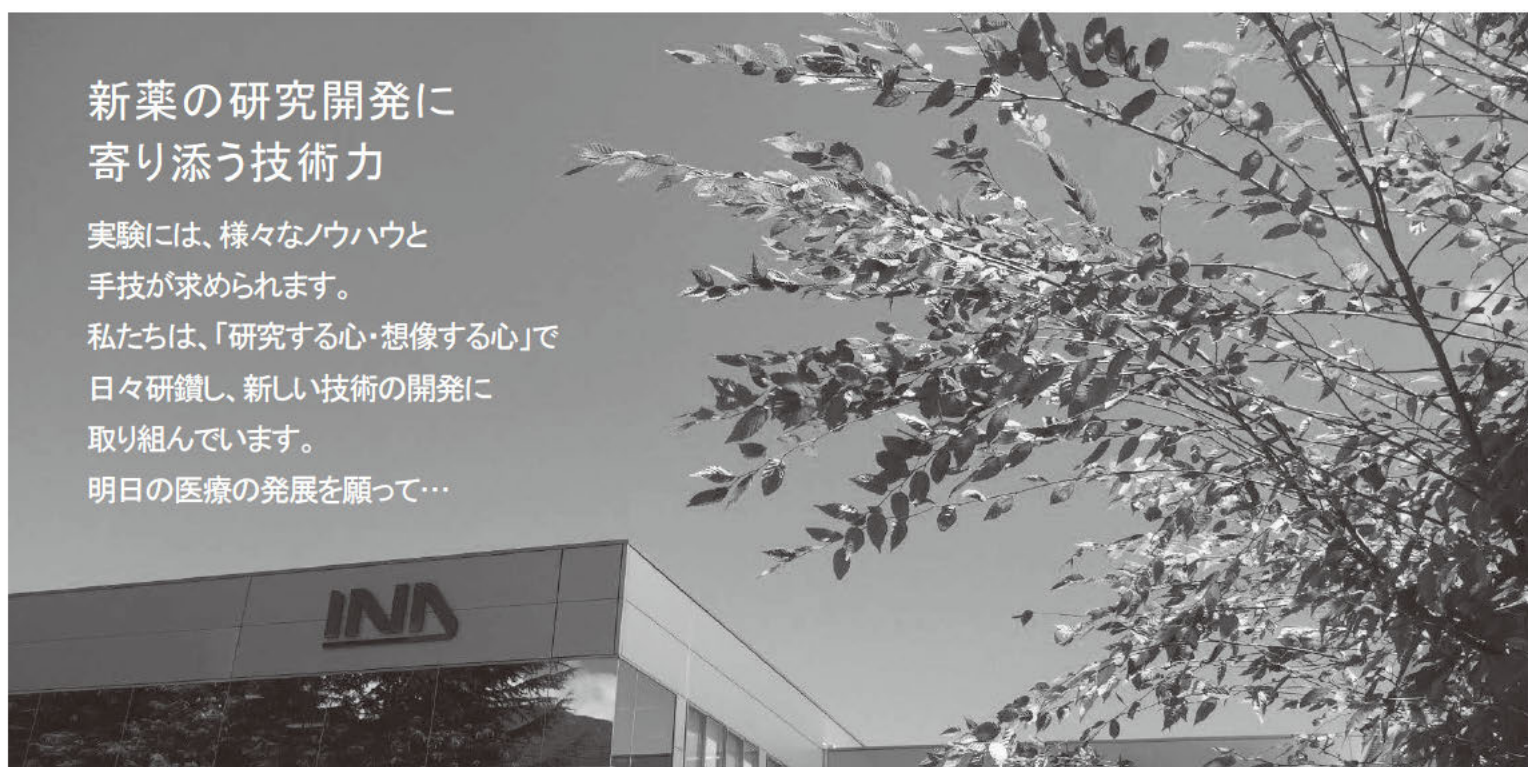


新薬の研究開発に 寄り添う技術力

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>

新しい発見を 変わらない品質で



私たち日本クレアは、生命のあらゆる可能性を探求し発展させる基盤として、
動物愛護のグローバルな視点に立った世界最高品質の実験動物を提供して参ります。



CLEA Japan, Inc.