

第41回 The 41st 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

テーマ

毒性病理学の
奥深さを楽しむ

会期

2025 1/30 木 ▶ 1/31 金

会場

三島市民文化会館 ゆうゆうホール（静岡県三島市）

年会長

古川 賢（日産化学株式会社）

副年会長

柿本 恒知（株式会社ボゾリサーチセンター）



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

第41回日本毒性病理学会総会及び学術集会

目 次

開催概要	3
年会長挨拶	5
会場へのアクセス	6
会場案内	7
ポスター会場配置図	10
商業展示会場配置図	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	26
シンポジウム	26
対話型シンポジウム	27
パネルディスカッション	27
IATP Maronpot Guest Lecture	28
ワークショップ	28
ポスター発表	29
講演要旨	
特別講演	43
シンポジウム	45
対話型シンポジウム	48
パネルディスカッション	52
IATP Maronpot Guest Lecture	57
ワークショップ	58
ポスター発表	63
発表者索引	205

第41回日本毒性病理学会総会及び学術集会

The 41st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

1. 会 期 2025年（令和7年）1月30日（木）～31日（金）
2. 会 場 三島市民文化会館 ゆうゆうホール
〒411-0036 静岡県三島市一番町20番5号
3. テーマ 毒性病理学の奥深さを楽しむ
4. 年会長 古川 賢 （日産化学株式会社）
副年会長 柿本 恒知 （株式会社ボゾリサーチセンター）
5. プログラム委員会
委員長 藤原 利久（株式会社新日本科学）
委 員 井澤 武史（大阪公立大学）
今岡 尚子（第一三共株式会社）
加藤 祐樹（塩野義製薬株式会社）
河内 眞美（住友ファーマ株式会社）
齋藤 翼 （株式会社ボゾリサーチセンター）
佐野 智弥（武田薬品工業株式会社）
鈴木 周五（大阪公立大学）
内木 綾 （名古屋市立大学）
西村 次平（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
松尾沙織里（中外製薬株式会社）
事務局 島尻 剛 （株式会社ボゾリサーチセンター）
黒田 雄介（日産化学株式会社）

（50音順）
6. 事務局 株式会社ボゾリサーチセンター
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど1284
Tel: 0550-82-9914 Fax: 0550-82-9915
E-mail: jstp41p@cfmeeting.com
事務局長：柿本 恒知
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
E-mail: jstp41@cfmeeting.com
担当：大川 忠司
8. ホームページ <https://cfmeeting.com/jstp41/>

年会長挨拶

この度、第41回日本毒性病理学会総会及び学術集会の年会長を拝命いたしました。開催にあたり謹んでご挨拶申し上げます。

本学会総会及び学術集会は、2025年1月30日（木）及び31日（金）の2日間、静岡県三島市の三島市民文化会館 ゆうゆうホールにて日産化学株式会社と株式会社ボゾリサーチセンターの共同で開催させていただくことになりました。また、前日の1月29日（水）には、第5回日中合同教育セミナー、第37回スライドカンファレンス並びに毒性病理学専門家認定試験の試験問題解説が開催されます。

本学術集会では、「毒性病理学の奥深さを楽しむ」をテーマとして掲げました。毒性病理学は医薬品、農薬、環境化学物質などのヒトに対するリスクについて、長年培われてきた学問体系に基づく形態学的観察による評価を基本とする学問です。近年、毒性病理学を基盤としたリスク評価の重要性が高まる一方、AIによる診断、画像デジタル化、新規モダリティ評価など、新たな領域での発展も求められており、毒性病理学はその奥深さを増しております。古来より「之を知る者は之を好むものに如かず。之を好む者は之を楽しむ者に如かず」と申しますが、参加される皆様におかれましては、本学術集会が新たな知見を得る場となるばかりでなく、毒性病理学のサイエンスとしての奥深さを楽しんでいただけるひと時となることを願っております。

そこで、本集会では毒性病理学におけるAIの展望について議論する対話型シンポジウム、実際の開発剤で認められた病理組織変化について議論するパネルディスカッション、動物福祉を踏まえた中での毒性病理学について考えるシンポジウムを設けました。また、若手研究者の演者を主体としたワークショップや幅広い研究者によるポスター発表では、皆様から日頃の研究成果を積極的に発表していただき、活発な意見交換を行う場としても活用していただけるよう、スタッフ一同努めてまいります。

最後に、年会のプログラム委員長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、心から御礼を申し上げますとともに、皆様の積極的なご参加とご協力により、本学術集会が実り多いものとなることを願っております。

第41回日本毒性病理学会総会及び学術集会

年会長 古川 賢

日産化学株式会社 企画本部 常務理事

会場へのアクセス

●三島市民文化会館 ゆうゆうホール

静岡県三島市一番町 20-5

TEL : 055-976-4455

●電車でお越しの方

【JR 東海道線】 三島駅南口より徒歩3分

東海道新幹線（ひかり）で、東京より45分、名古屋より1時間20分、新大阪より2時間15分

【伊豆箱根鉄道】

伊豆箱根鉄道駿豆線 三島駅南口より徒歩3分

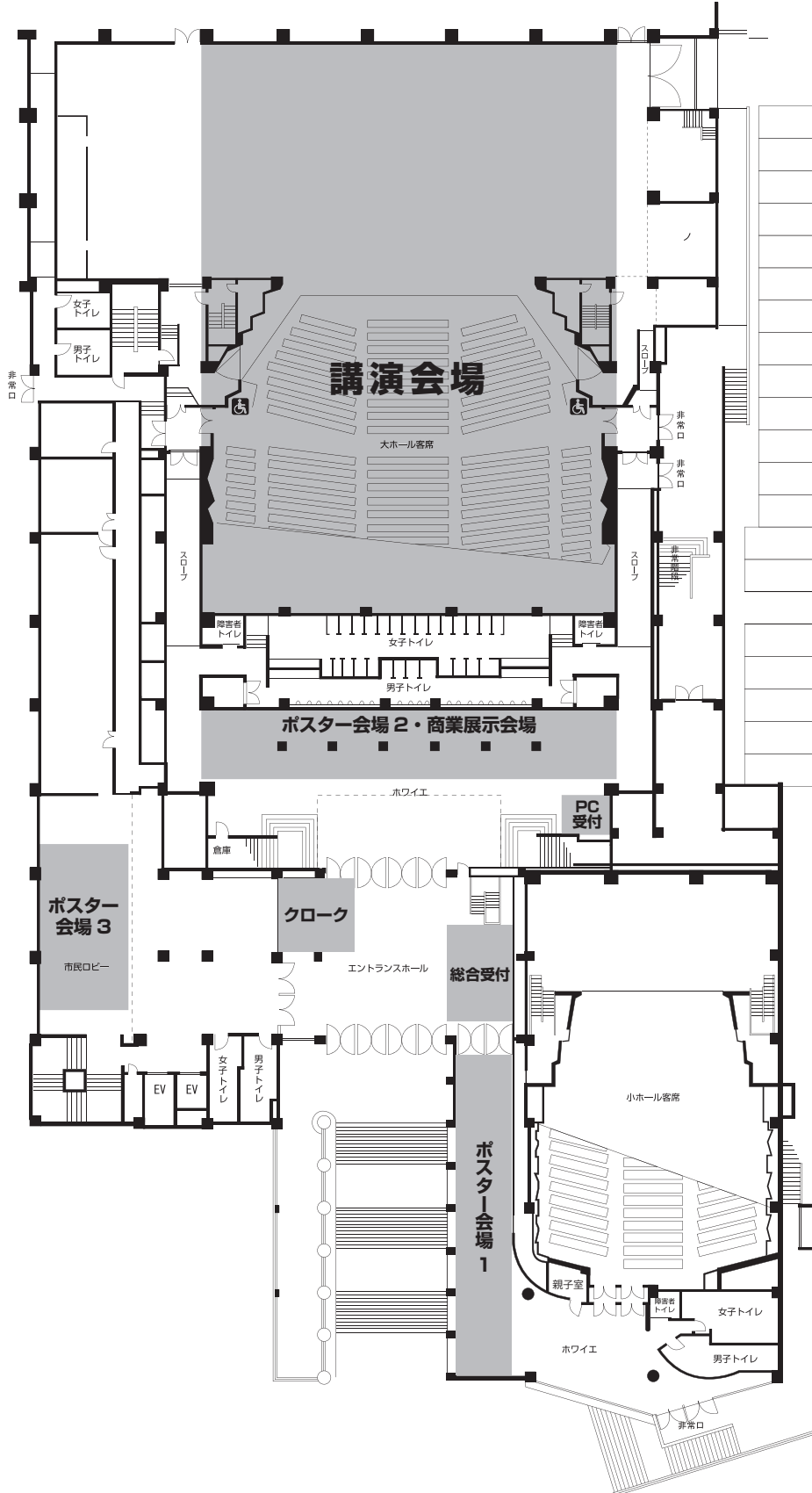
●会場周辺図・情報交換会会場案内図

情報交換会会場の「みしまプラザホテル」は、学術集会会場の三島市民文化会館から南に徒歩10分くらいのところにあります。



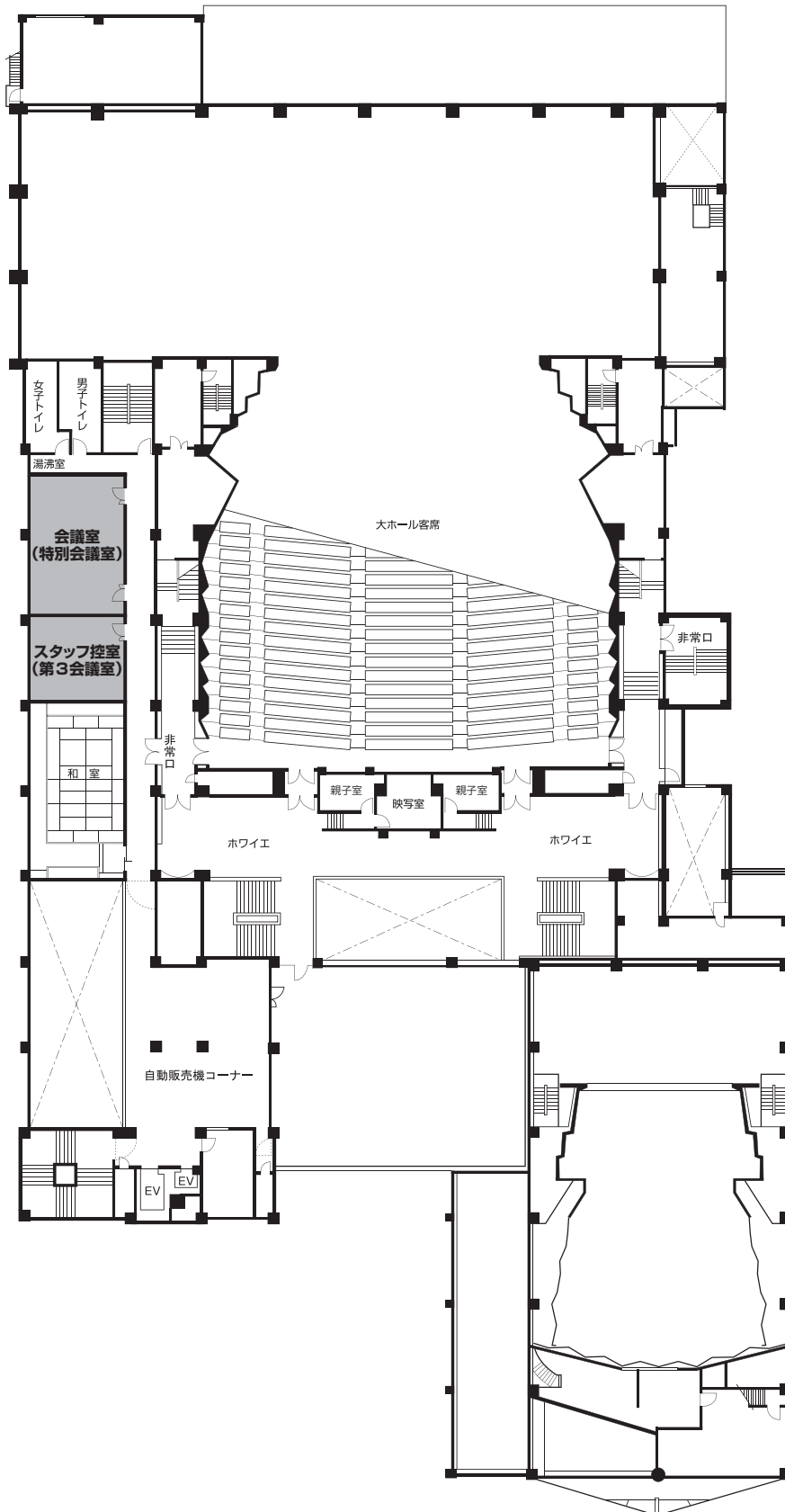
会場案内

1 階



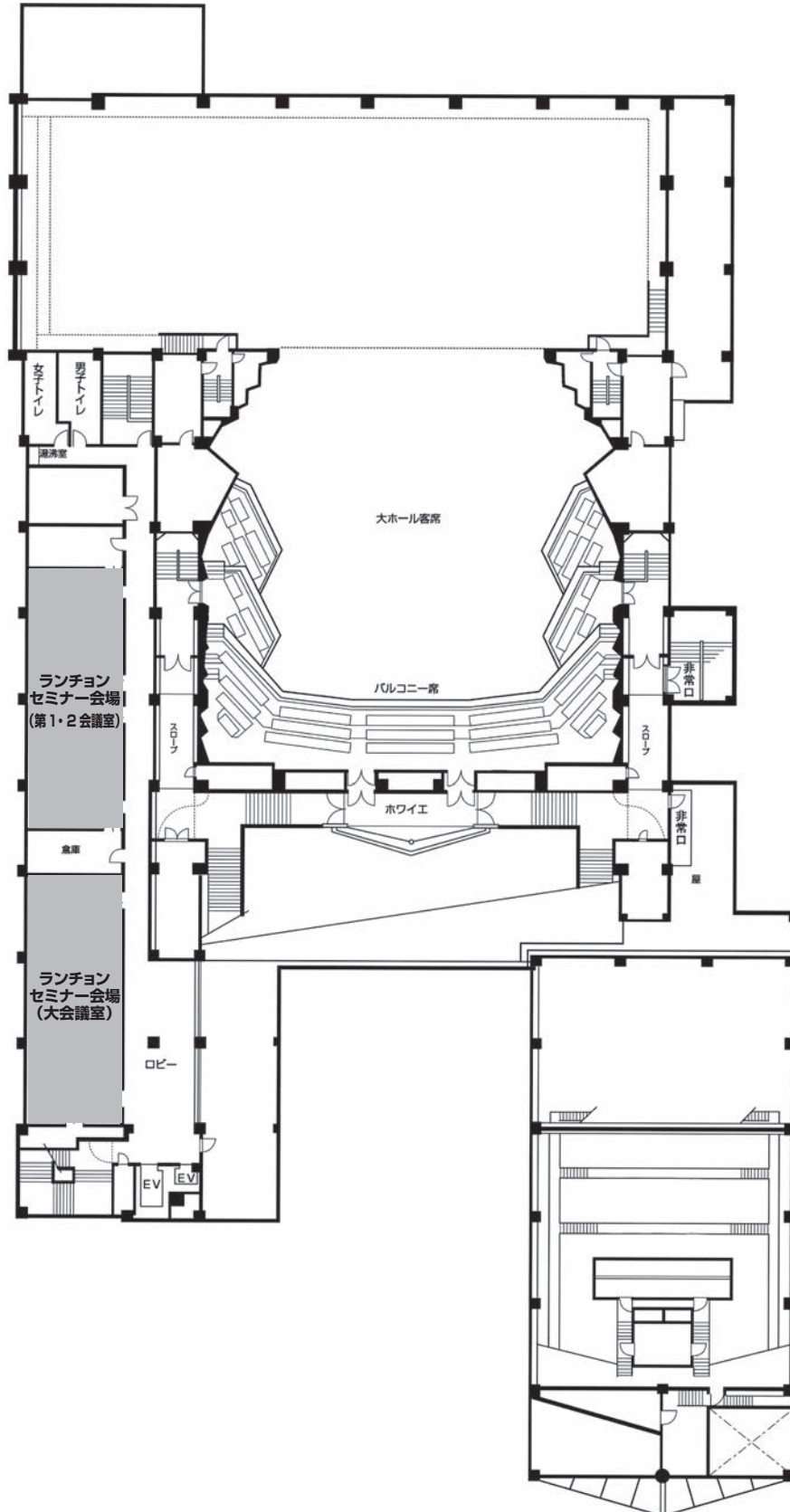
会場案内

2階

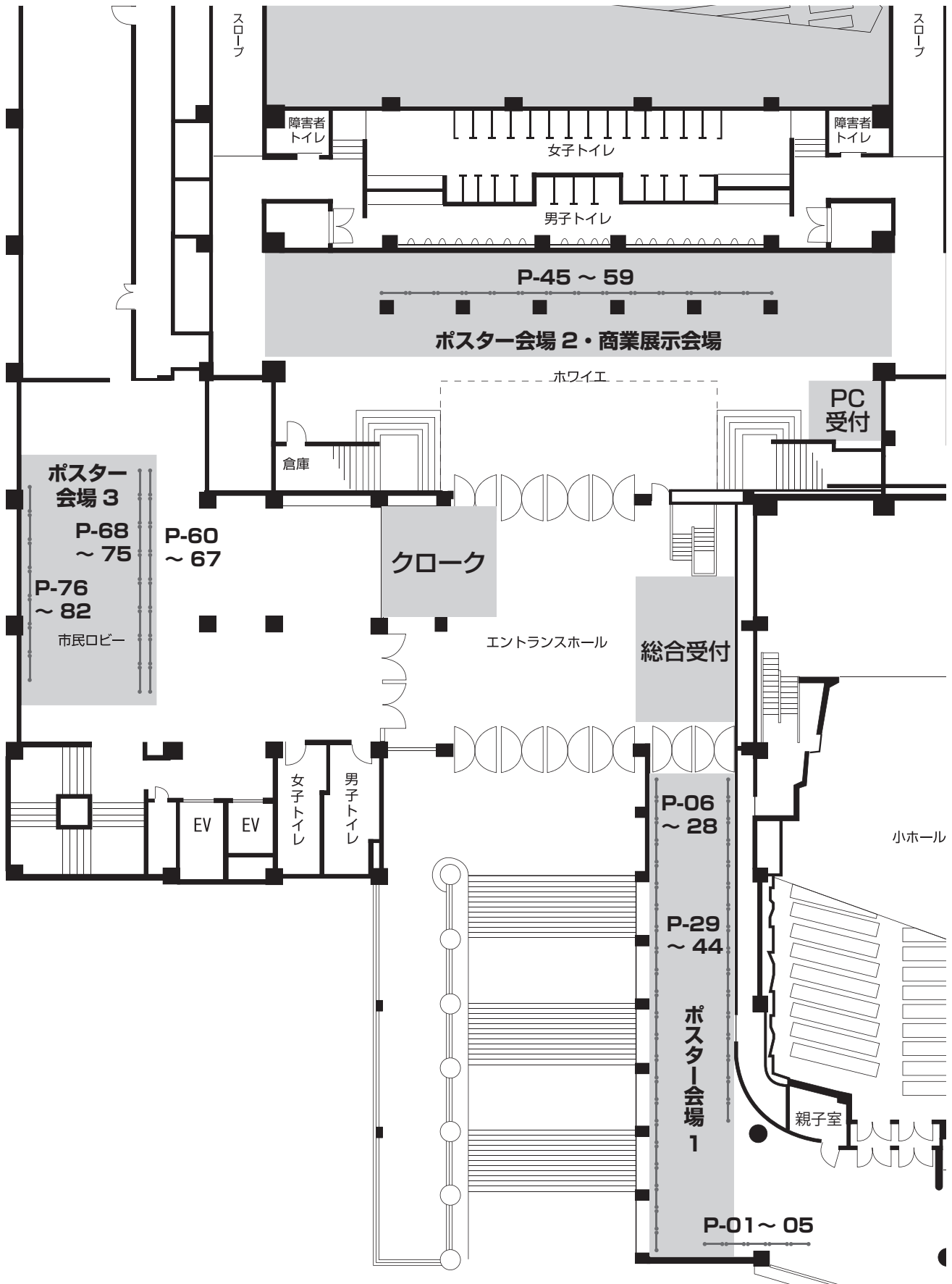


会場案内

3 階

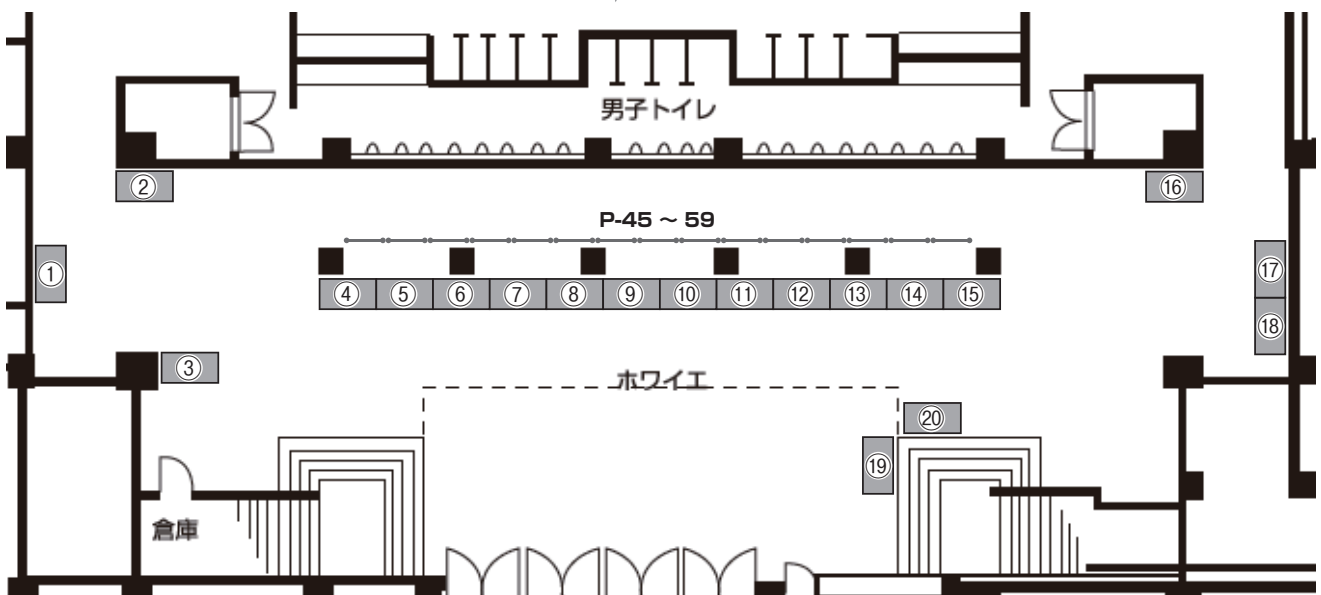
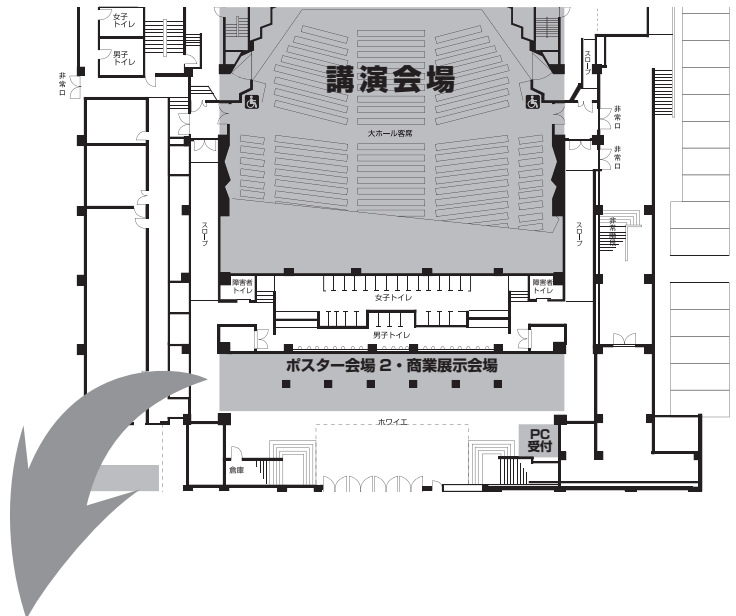


ポスター会場配置図



商業展示会場配置図

ブース番号	企業名	ブース番号	企業名
1	マーシャル・バイオリソース・ジャパン株式会社	11	日本エスエルシー株式会社
2	キコーテック株式会社	12	AIRA Matrix Private Limited
3	インディカ・ラボ	13	実験病理組織技術研究会
4・5	Deciphex	14	PHC株式会社
6	DSA SCIENTIFIC 合同会社	15	内閣府食品安全委員会
7	株式会社ルナパス 毒性病理研究所	16	株式会社大日本精機
8	Instem	17	株式会社トランスジェニック
9	株式会社新日本科学	18	BioMed Linkage Tech Co., Limited
10	サクラファインテックジャパン株式会社	19	株式会社ボゾリサーチセンター
		20	富士通株式会社



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1階エントランスホールにて行います。受付時間は下記のとおりです。

1月30日（木）8：45～18：00

1月31日（金）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：11,000円

功労会員：11,000円

学生会員：7,000円

協賛学会会員：11,000円

非会員：11,000円

※講演要旨集代を含む

4. 事前登録者には、講演要旨集を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. 3階の第2会議室は、ランチョンセミナーの準備・開催時間以外は、休憩室としてご利用いただけます。また、無線LANによるインターネット接続をご提供いた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1階エントランスホールにございます。
受付時間は下記のとおりです。

1月30日(木) 8:45～18:15

1月31日(金) 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30日(木) 18:30からみしまプラザホテルにて開催いたします。
2. 事前登録制ですが、1階総合受付にて情報交換会費11,000円(学生会員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(L1～4)、イブニングセミナー(EV1)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23日(木)頃に「Zoom <no-reply@zoom.us>」より下記タイトルのE-mailにてご連絡いたしますので、必ず受信の有無をご確認ください。
「1月30日(木)第41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31日(金)第41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」

ランチョンセミナー、イブニングセミナーについては、下記の件名でお送りします。

「1月29日(水)第41回JSTPイブニングセミナーEV1Zoom参加用URLご案内」

「1月XX日(X)第41回JSTPランチョンセミナーLXZoom参加用URLご案内」

※1月24日(金)12:00頃になってもメールが届かない場合は、参加登録担当にご連絡ください。

2. 質疑応答は、原則的にZoomのQ&Aに質問内容をご入力ください。質問や発言の採択は座長に一任させていただきます。
Q&Aへの入力がない場合は、座長の先生方から質問の募集の声掛けがあります。質問を希望する場合は、Zoomの「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ございますので、回線状況等にはくれぐれもご留意ください。

●総会のご案内

日本毒性病理学会 会員各位

拝啓

新春の候 ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、第41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 鈴木 雅実

日 時：2025年1月31日（金）16：00～17：30

会 場：講演会場（1階 大ホール）

主な議題：
・2024年度事業報告及び決算の承認
・2025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
・2027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29日(水)の試験問題解説の後、18:15(17:30開場)から3階大会議室、第1・2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30日(木)・31日(金)両日共に、3階大会議室、第1・2会議室でランチョンセミナー(ライブ配信あり)を行います。

現地参加のチケットは、1階 総合受付の前にて下記時間に配布します。

1月30日(木) 8:45～

1月31日(金) 8:40～

イブニングセミナー EV1 現地+ライブ配信

1月29日(水) 18:15 - 19:45 (17:30開場)

会場: 3階 大会議室

テーマ: AIRA Matrix 社が提供するデジタル病理学関連ソリューションサービスのご紹介

タイトル1: デジタル画像の自動解析並びに管理のための統合型プラットフォームの紹介

演者: Dr. Uttara Joshi, Nitin Singhal (AIRA Matrix Private Limited)

タイトル2: AI 自動画像診断システム (AIRATox) の製薬企業での使用例

演者: 島崎 大志 (日本たばこ産業 医薬総合研究所 安全性研究所)

座長: 正田 俊之 (日本たばこ産業株式会社)

共催: AIRA Matrix Private Limited / 日本エスエルシー株式会社

ランチョンセミナー L1 現地+ライブ配信

1月30日(木) 12:20 - 13:10

会場: 3階 大会議室

タイトル: 欧州 CRO におけるミニプタ毒性病理学研究の最新知見

演者: Nanna Grand, DVM, Pathologist (Scantox)

座長: 安齋 享征 (昭和大学医学部)

共催: 株式会社ルナパス毒性病理研究所

ランチョンセミナー L2 現地+ライブ配信

1月30日(木) 12:20 - 13:10

会場: 3階 第1・2会議室

タイトル: Overview on spontaneous proliferative lesions and induced lesions in the nervous system of laboratory animals

演者: Klaus Weber, Kristel Kegler (AnaPath Services GmbH)

座長: 鰐淵 英機 (大阪公立大学大学院 医学研究科 環境リスク評価学)

共催: AnaPath Services GmbH / AnaPath Research S.A.U.

ランチョンセミナー L3 **現地+ライブ配信**

1月31日（金） 12:30 - 13:20

会 場：3階 大会議室

タイトル：How the spleen works: Illustrated anatomical basis for filtration, surveillance, and antigen response

演 者：シンディ・ウィラードマック（ラボコープ・アーリーディベロップメント・ラボラトリーズ）

座 長：福田 美智子（ラボコープ・ラボラトリーズ・ジャパン合同会社）

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 L4 **現地+ライブ配信**

1月31日（金） 12:30 - 13:20

会 場：3階 第1・2会議室

タイトル：毒性病理学における Microphysiological Systems（MPS）の役割

演 者：諏訪 喜昭（株式会社新日本科学 安全性研究所）

座 長：小林 欣滋（株式会社新日本科学 安全性研究所病理研究部）

共 催：株式会社新日本科学

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、1階エントランスホール総合受付の座長・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. 今回は、演題番号により会場が分かれています。
P-01～44 ポスター会場1（小ホール）
P-45～59 ポスター会場2（大ホール）
P-60～82 ポスター会場3（市民ロビー）
ご担当セッションの遅くとも10分前までには、各ポスター会場にお越しください。指示棒をお渡しします。
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 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 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) Funded research / Collaborative research: (〇〇Company) 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、1階大ホールホワイエのPC受付にお越しいただき、発表データ(USBメモリ)を提出してください。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、変換コネクター等をご準備ください。また、セッション開始の15分前までに会場左前方のPCオペレーターまでパソコンをお持ちください。
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。

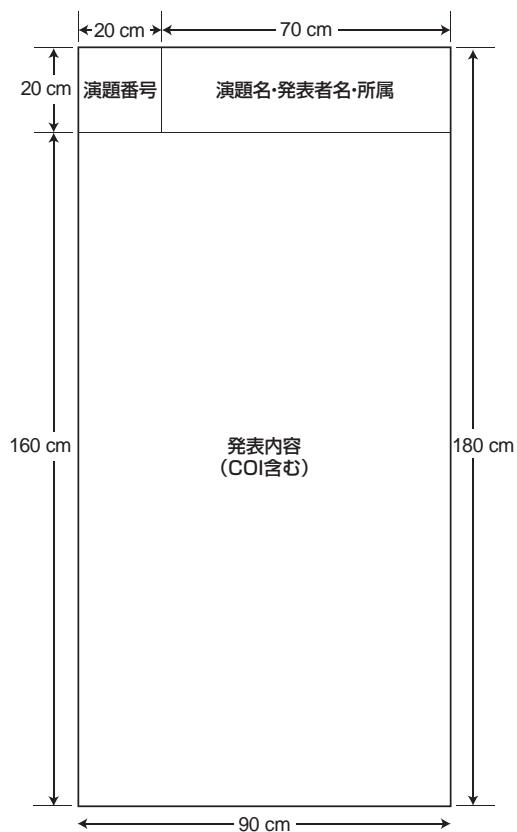
発表スライド作成時の注意

- 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、ご留意ください。
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 / 2023 / Microsoft 365
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. 今回は、演題番号により会場が分かれていますのでご注意ください。
P-01 ~ 44 ポスター会場1 (小ホール)
P-45 ~ 59 ポスター会場2 (大ホール)
P-60 ~ 82 ポスター会場3 (市民ロビー)
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30日(木) 9:00 ~ 9:30
 - ポスター討論1 1月30日(木) 11:10 ~ 12:10
 - ポスター討論2 1月31日(金) 14:45 ~ 15:45
 - ポスター撤去 1月31日(金) 15:45 ~ 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180cm×横90cm(フレームを除いた版面は縦176×横86cm)です。
演題番号(20×20cm)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・所属の表題を次ページ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、「演題名・発表者氏名・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両面シール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41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41回日本毒性病理学会総会及び学術集会

年会長 古川 賢

■ 後援

静岡県東部地域コンベンションビューロー

■ 協賛

実験病理組織技術研究会

■ 寄付

旭化成ファーマ株式会社
石原産業株式会社
エーザイ株式会社
小野薬品工業株式会社
杏林製薬株式会社 わたらせ創薬センター
クミアイ化学工業株式会社
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
株式会社神鋼環境ソリューション
合同会社スカイパソ
住友化学株式会社
ゼリア新薬工業株式会社
第一三共株式会社
大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
日本香料工業会
株式会社ボゾリサーチセンター
(匿名希望：1社)

■ ランチョンセミナー

AnaPath Services GmbH
ラボコープ・ラボトリーズ・ジャパン合同会社
株式会社新日本科学
株式会社ルナパス毒性病理研究所

■ イブニングセミナー

AIRA Matrix Private Limited /
日本エスエルシー株式会社

■ 商業展示

AIRA Matrix Private Limited
Instem
インディカ・ラボ
キコーテック株式会社
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
株式会社新日本科学
株式会社大日本精機
DSA SCIENTIFIC 合同会社
Deciphex
株式会社トランスジェニック
内閣府食品安全委員会
日本エスエルシー株式会社
BioMed Linkage Tech Co., Limited
PHC 株式会社
富士通株式会社
マーシャル・バイオリソース・ジャパン株式会社
株式会社ボゾリサーチセンター
株式会社ルナパス毒性病理研究所

■ 広告

AIRA Matrix Private Limited
クロップライフジャパン
三栄源エフ・エフ・アイ株式会社
公益社団法人実中研
株式会社新日本科学
東京化成工業株式会社
株式会社西村書店
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
株式会社バイオ病理研究所

■ スクリーン動画広告

株式会社ルナパス毒性病理研究所

■ バナー広告

日本クレア株式会社
ユーロフィンアグロサイエンスサービスジャパン

(50音順)

日本毒性病理学会のあゆみ

回	開催地	会 長 (所 属)	会 期	特別講演	シンポジウム ワークショップ その他	一般 演題
1	東 京	西山 保一 (北里学園)	1985. 3. 25	2	0	0
2	東 京	藤原 公策 (東京大学)	1986. 2. 7-8	1	5	29
3	名古屋	伊東 信行 (名古屋市立大学)	1987. 2. 6-7	1	8	47
4	浜 松	榎本 眞 (安評センター)	1988. 2. 5-6	1	7	55
5	横 浜	蟹澤 成好 (横浜市立大学)	1989. 1. 27-28	1	6	53
6	札 幌	板倉 智敏 (北海道大学)	1990. 2. 13-14	1	6	80
7	東 京	林 裕造 (国立衛生試験所)	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	鰐淵 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	80
41	三 島*4	古川 賢 (日産化学(株))	2025. 1. 30-31	2	17	82

*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29日 (水曜日)		1月30日 (木曜日)		
講演会場 (1階大ホール)	セミナー会場 (3階大会議室、 第1・2会議室)	講演会場 (1階大ホール)	ポスター・商業展示会場 (大・小ホールホワイエ・ 市民ロビー)	ランチョンセミナー (3階大会議室、 第1・2会議室)
8:30				
9:00	準備	8:45- 受付開始 9:10-開会式	9:00-9:30 ポスター貼付	
9:30				
10:00	準備	9:20-11:00 ワークショップ	9:30-11:10 ポスター閲覧/ 商業展示	
10:30	9:30-11:30 第5回 日中合同教育セミナー (大会議室)			
11:00				
11:30			11:10-12:10 ポスター (一般演題) 討論1	
12:00				
12:30				12:20-13:10 ランチョンセミナー L1~2
13:00				
13:30				
14:00	12:30-16:30 第37回 スライド カンファランス	13:20-15:40 対話型シンポジウム 「毒性病理学者は AI自動診断モデルを どのように認識 すべきか？」	12:10-18:00 ポスター閲覧/ 商業展示	
14:30				
15:00				
15:30				
16:00				
16:30		15:50-16:50 特別講演1		
17:00				
17:30	17:00-18:00 試験問題解説	17:00-18:00 IATP Maronpot Guest Lecture		
18:00				
18:30				
19:00	18:15-19:45 イブニングセミナー (大会議室)	18:30- 情報交換会 みしまプラザホテル		
19:30				
20:00				

日程表

1月31日(金曜日)			
講演会場 (1階大ホール)	ポスター・商業展示会場 (大・小ホールホワイエ・ 市民ロビー)	ランチョンセミナー (3階大会議室、 第1・2会議室)	
8:30			
8:40			
8:40 受付開始			
9:00	9:00-15:45 ポスター閲覧/ 商業展示		
9:30			
10:00			
10:30			
11:00			
11:30			
12:00			
12:30			
13:00			12:30-13:20 ランチョンセミナー L3~4
13:30			
14:00			
14:30			
15:00	14:45-15:45 ポスター(一般演題) 討論2		
15:30			
16:00	15:45-16:30 ポスター撤去		
16:30			
16:00-17:30 社員総会及び表彰式 閉会式			
17:00			
17:30			
18:00			
18:30			
19:00			
19:30			
20:00			

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30日(木) 15:50-16:50		内木 綾(名古屋市立大学) 柿本 恒知(株式会社ボゾリサーチセンター)	講演会場(1階大ホール)
特別講演2	1月31日(金) 13:35-14:35		古川 賢(日産化学株式会社) 藤原 利久(株式会社新日本科学)	
シンポジウム	1月31日(金) 8:50-10:25		鈴木 周五(大阪公立大学) 井澤 武史(大阪公立大学)	
対話型 シンポジウム	1月30日(木) 13:20-15:40		今岡 尚子(第一三共株式会社) 松尾 沙織里(中外製薬株式会社)	
パネル ディスカッション	1月31日(金) 10:35-12:15		加藤 祐樹(塩野義製薬株式会社) 佐野 智弥(武田薬品工業株式会社)	
IATP Maronpot Guest Lecture	1月30日(木) 17:00-18:00		田中 浩二(株式会社ボゾリサーチセンター) 義澤 克彦(武庫川女子大学)	
ワークショップ	1月30日(木) 9:20-11:00		河内 眞美(住友ファーマ株式会社) 杉山 晶彦(岡山理科大学)	
ポスター発表1	1月30日(木) 11:10-12:10	P-01 ~ 05	鈴木 智(大鵬薬品工業株式会社) 村井 厚子(中外製薬株式会社)	ポスター会場1(小ホール)
ポスター発表2	1月31日(金) 14:45-15:45	P-06 ~ 11	横平 政直(香川大学) 山野 荘太郎(独立行政法人労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター)	
ポスター発表3	1月30日(木) 11:10-12:10	P-12 ~ 17	能登 貴久(参天製薬株式会社) 豊田 薫(日本たばこ産業株式会社)	
ポスター発表4	1月31日(金) 14:45-15:45	P-18 ~ 23	山岡 牧子(杏林製薬株式会社) 関 由妃(エーザイ株式会社)	
ポスター発表5	1月30日(木) 11:10-12:10	P-24 ~ 28	美谷島 克宏(東京農業大学) 西川 智美(田辺三菱製薬株式会社)	
ポスター発表6	1月31日(金) 14:45-15:45	P-29 ~ 33	加藤 寛之(名古屋市立大学) 藤島 純子(株式会社新日本科学)	
ポスター発表7	1月30日(木) 11:10-12:10	P-34 ~ 39	永池 美香(石原産業株式会社) 中澤 朋美(株式会社ボゾリサーチセンター)	
ポスター発表8	1月31日(金) 14:45-15:45	P-40 ~ 44	平田 暁大(岐阜大学) 吉田 しおり(日本農薬株式会社)	

セッション名	日時	演題番号	司会・座長(所属)	会場
ポスター発表9	1月30日(木) 11:10-12:10	P-45 ~ 49	村上 雄一(株式会社新日本科学イナリサーチセンター) 緒方 敬子(住友化学株式会社)	ポスター会場 (大ホール) 2
ポスター発表10	1月31日(金) 14:45-15:45	P-50 ~ 54	土居 卓也(メディフォード株式会社) 内田 圭祐(旭化成ファーマ株式会社)	
ポスター発表11	1月30日(木) 11:10-12:10	P-55 ~ 59	豊田 武士(国立医薬品食品衛生研究所) 諸木 孝泰(大塚製薬株式会社)	
ポスター発表12	1月31日(金) 14:45-15:45	P-60 ~ 64	木ノ本 寿子(ゼリア新薬工業株式会社) 町田 雪乃(日本獣医生命科学大学)	ポスター会場 3 (市民ロビー)
ポスター発表13	1月30日(木) 11:10-12:10	P-65 ~ 70	高橋 美和(アステラス製薬株式会社) 山田 直明(日本メジフィジックス株式会社)	
ポスター発表14	1月31日(金) 14:45-15:45	P-71 ~ 76	日比 大介(小野薬品工業株式会社) 栃谷 智秋(住友ファーマ株式会社)	
ポスター発表15	1月30日(木) 11:10-12:10	P-77 ~ 82	井上 薫(国立医薬品食品衛生研究所) 藤澤 可恵(塩野義製薬株式会社)	

プログラム

特別講演1

第1日目 1月30日(木) 15:50 - 16:50

講演会場(1階 大ホール)

座長：内木 綾(名古屋市立大学)
柿本 恒知(株式会社ボゾリサーチセンター)

SL-1 デザイナーエクソソームによる免疫制御とその品質管理

○華山 力成^{1,2)}

¹⁾金沢大学 ナノ生命科学研究所、²⁾金沢大学 医学系 免疫学

特別講演2

第2日目 1月31日(金) 13:35 - 14:35

講演会場(1階 大ホール)

座長：古川 賢(日産化学株式会社)
藤原 利久(株式会社新日本科学)

SL-2 ナノテクノロジーが拓く未来医療：体内で薬を運び、作り、操る分子技術の開発

○片岡 一則

(公財)川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター

シンポジウム 動物実験の現在から毒性病理学の未来を考える

第2日目 1月31日(金) 08:50 - 10:25

講演会場(1階 大ホール)

座長：鈴木 周五(大阪公立大学)
井澤 武史(大阪公立大学)

S-1 動物実験の現在地

○高井 了

中外製薬株式会社

S-2 規制当局から見た動物実験

○西村 次平

(独)医薬品医療機器総合機構

S-3 毒性病理学と *in vitro* 研究のインターフェイスと将来

○篠澤 忠紘

武田薬品工業株式会社

対話型シンポジウム 毒性病理学者はAI自動診断モデルをどのように認識すべきか？

第1日目 1月30日(木) 13:20 - 15:40

講演会場(1階 大ホール)

座長：今岡 尚子(第一三共株式会社)
松尾 沙織里(中外製薬株式会社)

IS 毒性病理学者はAI自動診断モデルをどのように認識すべきか？

- 今岡 尚子¹⁾、松尾 沙織里²⁾
¹⁾ 第一三共株式会社、²⁾ 中外製薬株式会社

IS-1 AI病理モデルの応用と限界

- 白井 真人、今岡 尚子、土屋 由美
第一三共株式会社

IS-2 ヨーロッパにおける非臨床病理学デジタル化の進展

- 寒川 祐見¹⁾、Brian Knight²⁾、Robin Stierkat³⁾、Sarah Kirschner-Kitz³⁾、Gabriele Pohlmeier-Esch³⁾
¹⁾ 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、²⁾ Boehringer Ingelheim, Ridgefield, USA、
³⁾ Boehringer Ingelheim, Biberach, Germany

IS-3 病理診断支援AIの手引き(日本病理学会)の概要と今後の課題

- 白石 泰三
桑名市総合医療センター

ディスカッション

パネラー：白井 真人(第一三共株式会社)、寒川 祐見(日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)、白石 泰三(桑名市総合医療センター)、猪又 晃(富士フィルム)、太田 恵津子(エーザイ)、斎藤 翼(ボゾリサーチセンター)、西村 次平(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

パネルディスカッション 病理所見から紐解く毒性メカニズム

第2日目 1月31日(金) 10:35 - 12:15

講演会場(1階 大ホール)

座長：加藤 祐樹(塩野義製薬株式会社)
佐野 智弥(武田薬品工業株式会社)

PD 病理所見から紐解く毒性メカニズム

- 佐野 智弥¹⁾、加藤 祐樹²⁾
¹⁾ 武田薬品工業株式会社、²⁾ 塩野義製薬株式会社

PD-1 免疫調節薬による免疫系組織の病理組織変化及びその発生機序

- 坂入 鉄也
田辺三菱製薬株式会社

PD-2 膀胱の毒性所見に関する病態発生機序及びヒトへの外挿性の検討

- 小山 憲司
塩野義製薬株式会社

PD-3 農業で認められたラット眼球角膜毒性の種差

- 黒田 雄介
日産化学株式会社

PD-4 核酸化合物で認められた毒性所見の機序検討

○高井 有一

武田薬品工業株式会社

IATP Maronpot Guest Lecture

第1日目 1月30日(木) 17:00 - 18:00

講演会場(1階 大ホール)

座長：田中 浩二(株式会社ボゾリサーチセンター)
義澤 克彦(武庫川女子大学)

IATP Thymus findings induced by a ROR γ t antagonist

○Thomas Nolte

Boehringer Ingelheim, Germany

ワークショップ

第1日目 1月30日(木) 09:20 - 11:00

講演会場(1階 大ホール)

座長：河内 眞美(住友ファーマ株式会社)
杉山 晶彦(岡山理科大学)

W-1* アセトアミド誘発の大型小核による chromothripsis の発生機構

○山上 洋平^{1,2}、石井 雄二¹、高須 伸二¹、相馬 明玲¹、笠松 建吾^{1,3}、豊田 武士¹、
村上 智亮²、小川 久美子¹

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

³東京農工大学大学院 獣医病理学研究室

W-2* A novel support vector machine-based one-day, single-dose prediction model of genotoxic hepatocarcinogenicity in rats

○Guiyu Qiu¹, Min Gi¹, Shugo Suzuki², Masaki Fujioka², Anna Kakehashi²,
Arpamas Vachiraarunwong¹, Ikue Noura², Runjie Guo¹, Hideki Wanibuchi¹

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

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

W-3* ALDH2 遺伝子多型は Western diet 誘発 MASLD を脂肪肝炎に進展しうる

○藤原 咲春、中村 純、高見 優生、桑村 充、井澤 武史

大阪公立大学 獣医病理学教室

W-4* 脾炎マウスモデルにおけるプロテオーム解析を通じた Actinin-4 発現の検討

○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

W-5* 新規の Apc 遺伝子変異導入マウス (Apc^{Δ155/+} マウス) の作製と表現型解析：Apc 遺伝子変異の位置は腫瘍発生数と発生部位に影響する

○廣田 照了^{1,2}、酒井 洋樹^{1,2,3}、平田 暁大^{1,2,3}

¹岐阜大学大学院 共同獣医学研究科、

²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、

³岐阜大学 高等研究院 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター (COMIT)

W-6* Carbon nano-horns (CNH) and carbon nano-brushes (CNB) do not induce lung cancer or pleural mesothelioma in the rat lung

○Omnia Hosny^{1,2,3}, Dina Saleh⁴, David Alexander¹, William Alexander¹, Hiroshi Takase⁵, Akihiko Hirose⁶, Jun Kanno⁷, Aya Naiki-Ito², Satoru Takahashi², Masako Yudasaka⁸, Ryota Yuge⁹, Hiroyuki Tsuda¹

¹Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City University,
²Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University,
³Department of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Aswan University,
⁴Department of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Assuit University,
⁵Core Laboratory, Nagoya City University, ⁶Chemicals Evaluation and Research Institute (CERI),
⁷National Institute Hygienic Sciences (NIHS), ⁸Meijo University,
⁹Secure System Platform Research Laboratories, NEC Corporation

ポスター発表1 神経系
第1日目 1月30日(木) 11:10 - 12:10 **ポスター会場1 (小ホール)**

座長：鈴木 智(大鵬薬品工業株式会社)
 村井 厚子(中外製薬株式会社)

P-01* Maternal imidacloprid exposure immunocompromises developing cerebellum to cause progressive neuronal cell loss in rats

○Xinyu Zou^{1,2}, Yuri Ebizuka¹, Makoto Shibutani^{1,2}
¹Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology,
²Cooperative Division of Veterinary Sciences, Graduate School of Agriculture,
 Tokyo University of Agriculture and Technology

P-02 A case report of brain tissue lesions of stem cell products toxicity tests

○Yanjun Cui¹, Xv Zhu¹, Yi Zhou¹, Yanchuan Li², Yu Xiang², Yihao Li², Jianjun Lyu^{1,2}, Lei Zhao³, Yichao Tian¹, Wenyu Wu⁴
¹Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch, ²Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.,
³JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ⁴Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-03* 高齢RccHan:WISTラットの頭蓋内に発生した悪性髄膜腫の病理組織学的検討

○馬場 雄大¹、岡田 亜季子¹、池田 瑛人¹、本郷 直子¹、曾川 真梨奈²、乾 公正³、永池 美香¹
¹石原産業株式会社 中央研究所 安全科学研究室、
²石原産業株式会社 ヘルスケア事業本部 研究開発部、³石原産業株式会社 コンサルタント

P-04 A spontaneous malignant trigeminal schwannoma in a Sprague-Dawley rat

○Ke Chen¹, Haoan Wang¹, Chunyan Hu¹, Bin Liu¹, Xiaobo Cen², Shuang Qiu¹
¹Westchina-Frontier Pharma Tech Co., Ltd.,
²National Chengdu Center for Safety Evaluation of Drugs, State Key Laboratory of Biotherapy and Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University

P-05 Cri:CD (SD) ラットの視神経で認められた紡錘形細胞集簇の病理学的特徴

○佐藤 弘昌¹、村上 雄一¹、野口 ちひろ¹、皆合 美月¹、齋藤 那美香¹、小泉 治子¹、梶村 哲世¹、井澤 武史²、岩田 聖³、畠山 洋文¹
¹株式会社新日本科学イナリサーチセンター、²大阪公立大学 獣医病理学教室、
³株式会社ルナバス毒性病理研究所

ポスター発表2 呼吸器系

第2日目 1月31日(金) 14:45 - 15:45

ポスター会場1(小ホール)

座長: 横平 政直(香川大学)

山野 荘太郎(独立行政法人労働者健康安全機構 日本バイオアッセイ研究センター)

P-06 多層および単層カーボンナノチューブの肺・胸膜発がん性の比較

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

¹⁾名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学、

²⁾大阪公立大学 大学院 医学研究科 分子病理学、³⁾名古屋市立大学 津田特任教授研究室

P-07 The impact of two disinfection methods of peracetic acid on the respiratory system tissue structure of SD rats

Renhua Gai¹⁾, Jian Ma¹⁾, Ai Lv¹⁾, ○Lei Zhao²⁾, Yajun Qi¹⁾, Xiangyu Xu¹⁾, Wenyu Wu³⁾

¹⁾Center for Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang University, ²⁾JOINN Laboratories (Beijing) Co., Ltd.,

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

P-08 肺大細胞神経内分泌癌における brain abundant membrane attached signal protein 1 (BASP1) の役割

○野浦 郁恵¹⁾、鈴木 周五¹⁾、井上 健²⁾、梯 アンナ¹⁾、鰐淵 英機^{1,3)}

¹⁾大阪公立大学 大学院 医学研究科 分子病理学教室、²⁾大阪市立総合医療センター 病理診断科、

³⁾大阪公立大学大学院 医学研究科 環境リスク評価学

P-09 吸入による毒劇物の判定における経気管肺内噴霧投与 (TIPS) 法の有用性の検討

○赤根 弘敏¹⁾、高須 伸二¹⁾、魏 民²⁾、藤岡 正喜³⁾、豊田 武士¹⁾、石井 雄二¹⁾、畝山 瑞穂¹⁾、森川 朋美¹⁾、津田 洋幸⁴⁾、小川 久美子¹⁾

¹⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾大阪公立大学大学院 医学研究科 環境リスク評価学、

³⁾大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学、

⁴⁾名古屋市立大学 津田特任教授研究室

P-10 経気管肺内噴霧投与 (TIPS) 法による急性毒性試験における投与液量および投与濃度の影響

○高須 伸二¹⁾、赤根 弘敏¹⁾、石井 雄二¹⁾、豊田 武士¹⁾、津田 洋幸²⁾、小川 久美子¹⁾

¹⁾国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾名古屋市立大学 津田特任教授研究室

P-11 *Mycobacterium caprae* infection in laboratory cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*): a distinctive granulomatous inflammation

○Kristel Kegler¹⁾, Francisco Mayoral²⁾, Jiahui Zhu^{3,4)}, Carla Vallejo²⁾, Raúl Sánchez²⁾, Marjo Haanpera⁵⁾, Silja Mentula⁵⁾, Fathiah Zakham³⁾, Paula Ortega¹⁾, Raquel Vallejo¹⁾, Tarja Sironen^{3,4)}, Ravi Kant^{3,4)}, Ricardo de Miguel¹⁾, Klaus Weber¹⁾

¹⁾AnaPath Services GmbH, Switzerland, ²⁾AnaPath Research S.A.U, Spain,

³⁾Department of Virology, University of Helsinki, Finland,

⁴⁾Department of Basic Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Finland,

⁵⁾Department of Health Security, Finnish Institute for Health and Welfare, Finland

ポスター発表3 消化器系1

第1日目 1月30日(木) 11:10 - 12:10

ポスター会場1(小ホール)

座長：能登 貴久(参天製薬株式会社)

豊田 薫(日本たばこ産業株式会社)

P-12* Effects of polysaccharide from *Rehmannia glutinosa* on the immune system and gut microbiota in immunosuppressed mice

○Siming Zhang¹, Yunxiang Chen¹, Lili Zhang¹, Tingli Bian¹, Fang Liu¹, Wenyu Wu², Lei Zhao³, Hao Chen¹, Li Wang⁴

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

²Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., ³JOINN Laboratories (CHINA) Co., Ltd.,

⁴Henan Agricultural University

P-13 F344 ラットへの反復経口投与によりパイエル板に沈着した二酸化チタン粒子による生体影響の検討

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

P-14* デキストラン硫酸ナトリウム負荷が肥満2型糖尿病モデルマウスの病態進展に及ぼす影響の解析

○中田 悠介¹、宇野 絹子¹、笹瀬 智彦¹、上原 ひかり¹、関川 諒子¹、森 優輝菜¹、土居 良信²、篠原 雅巳²、杉本 実紀¹、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日本クレア(株)

P-15* イヌの遺伝性小腸腫瘍由来細胞株の異種移植モデル(CDXモデル)の作製と病理組織学的特徴の解析

○小林 真琴

岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 獣医病理学研究室

P-16* 犬の直腸-肛門部に発生した上皮性腫瘍の病理組織学的検討

○石川 健人、チェンバーズ ジェームズ、内田 和幸

東京大学 獣医病理学研究室

P-17* Poorly differentiated carcinoma of the parotid gland in a young SD rat

○Xi Li¹, Jun Ma¹, Tiantian Cui², Qiqi Wang¹, Zhuang Qian¹, Yaqun Zhang¹, Toko Ohira²

¹Pathology Department of InnoStar BioTech Nantong Co., Ltd.,

²Pathology Department of Shanghai InnoStar BioTech Co., Ltd.

ポスター発表4 消化器系2(肝臓)

第2日目 1月31日(金) 14:45 - 15:45

ポスター会場1(小ホール)

座長：山岡 牧子(杏林製薬株式会社)

関 由妃(エーザイ株式会社)

P-18* Liver fibrosis model by bile duct ligation

○Wenyu Wu¹, Lei Zhao², Siming Zhang³, Yanjun Cui⁴, Xu Zhu⁴, Renhua Gai⁵, Mu Du², Yanan He², Beibei Wang², Rui Zhang², Bowen Dong², Jin Guo⁶, Wei Qi⁷, Xin Sun²

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

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

⁴Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., ⁵Center for Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang University,

⁶Crown Bioscience (Taicang), Inc., ⁷Suzhou Frontage New Drug Development Co., Ltd.

P-19* マウス肝線維化病態と血中 Galectin-3 (Gal-3) 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

P-20* Angiotensin II receptor blocker attenuates liver fibrosis and carcinogenesis 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.

P-21 B6J.Cg-Slc22a5^{ivs}/Sepat の野生型マウスは高脂肪食誘発性の脂肪肝炎 (MASH) を発症しやすい系統である

○尾崎 清和、小島 (稲永) 美乃里、松浦 哲郎

摂南大学 薬学部 病理学研究室

P-22* ヒト肝細胞キメラマウス由来の肝スライスを用いた肝毒性種差に関する検討

○藤原 千夏¹⁾、加藤 あずさ¹⁾、高橋 尚史¹⁾、伊藤 強¹⁾、小山 彩¹⁾、志賀 敦史¹⁾、
明間 聡史¹⁾、大塚 亮一¹⁾、山口 悟¹⁾、武田 眞記夫¹⁾、原田 孝則¹⁾、山尾 美香留²⁾、
石田 雄二²⁾、立野 知世²⁾

¹⁾(一財) 残留農薬研究所、²⁾(株) フェニックスバイオ

P-23* 発がん機序に基づく免疫染色を用いたラット肝発がん物質の早期検出法の検討

○畝山 瑞穂、豊田 武士、赤木 純一、赤根 弘敏、森川 朋美、小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

ポスター発表5 消化器系3 (肝臓)

第1日目 1月30日(木) 11:10 - 12:10

ポスター会場1 (小ホール)

座長：美谷島 克宏 (東京農業大学)

西川 智美 (田辺三菱製薬株式会社)

P-24* p53 標的遺伝子 PAD7 はがん微小環境の脂質代謝を変化させ肝がんを抑制する

○中野 愛里^{1,2)}、田端 祐子¹⁾、奥平 昌輝^{1,3)}、三ツ井 友里^{1,3)}、滝川 雅大^{1,4)}、岡部 篤史^{5,6)}、
若林 雄一⁷⁾、大谷 直子⁸⁾、市 育代⁹⁾、金田 篤志^{5,6)}、荒木 喜美¹⁰⁾、石合 正道^{2,11)}

¹⁾国立がん研究センター研究所 基礎腫瘍学ユニット、²⁾長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科、

³⁾東京バイオテクノロジー専門学校、⁴⁾東京理科大学 創域理工学部、

⁵⁾千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学、⁶⁾千葉大学健康疾患オミクスセンター、

⁷⁾千葉県がんセンター研究所 実験動物研究部、⁸⁾大阪公立大学大学院医学研究科 病態生理学、

⁹⁾お茶の水女子大学 基幹研究院、¹⁰⁾熊本大学 生命資源研究・支援センター 疾患モデル分野、

¹¹⁾国立がん研究センター研究所 RI 実験施設

P-25* Lack of carcinogenicity of diphenylarsinic acid in F1 rats following maternal exposure from pre-mating to Lactation

○Masaki Fujioka¹⁾、Min Gi²⁾、Shugo Suzuki¹⁾、Arpamas Vachiraarunwong²⁾、Runjie Guo²⁾、Guiyu Giu²⁾、
Yuji Oishi¹⁾、Hideki Wanibuchi²⁾

¹⁾Dept. Mol. Pathol., Osaka Metro. Univ. Grad. Sch. Med.,

²⁾Dept. Env. Risk Assess., Osaka Metro. Univ. Grad. Sch. Med.

P-26 低分子アミド化合物によるラット肝細胞質内封入体形成の検討

○石井 雄二¹⁾、相馬 明玲¹⁾、山上 洋平^{1,2)}、笠松 建吾^{1,3)}、高須 伸二¹⁾、豊田 武士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⁾東京農工大学大学院 獣医病理学研究室

P-27* アルデヒド脱水素酵素2型遺伝子多型ノックインマウスへのアリルアルコール投与はフェロトーシスを誘発する

○高見 優生、中村 純、田中 美有、桑村 充、井澤 武史
大阪公立大学 獣医病理学教室

P-28* ラット化合物誘発肝障害に対するオートファジー誘導/阻害の影響

○藤原 奨、井澤 武史、森(齊藤) 陸貴、桑村 充
大阪公立大学 獣医病理学教室

ポスター発表6 消化器系4(肝臓)

第2日目 1月31日(金) 14:45 - 15:45

ポスター会場1(小ホール)

座長：加藤 寛之(名古屋市立大学)
藤島 純子(株式会社新日本科学)

P-29* Hepatotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances on immortalized human hepatocytes

○Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Masaki Fujioka²⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Runjie Guo¹⁾, Shugo Suzuki²⁾,
Ikue Noura²⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾, Min Gi¹⁾

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-30* クマリンの反復投与毒性試験におけるマウス肝臓の病態解析

○大橋 清佳¹⁾、田中 あかり²⁾、竹田 結菜²⁾、神野 涼平¹⁾、煙山 紀子²⁾、笹瀬 智彦³⁾、
前川 竜也²⁾、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

P-31* Crl:CD (SD) ラットの肝臓に認められた腸嚢胞の1例

○菖蒲谷 桃香、安井 雄三、中村(穴川) 明子、島寄 大志、山崎 凌、豊田 薫、
高橋 明美、正田 俊之

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

P-32* ラットにおける薬物誘発性肝病変(肝細胞の好塩基性構造物の沈着)の病理学的解析

○増田 凌也、上野 友也、大保 奈々恵、滝谷 優、青戸 俊介、太田 世志雄、諸江 寛子、
小泉 圭司

日本曹達株式会社 研究開発本部 リサーチ&イノベーションセンター 安全性研究部

P-33* Wistar ラットに発生した脾臓腫瘍による総胆管狭窄に起因した肝臓病変の病理学的特徴

○岡田 亜季子¹⁾、馬場 雄大¹⁾、本郷 直子¹⁾、池田 瑛人¹⁾、曾川 真梨奈²⁾、乾 公正³⁾、
永池 美香¹⁾

¹⁾石原産業株式会社 中央研究所 安全科学研究室、
²⁾石原産業株式会社 ヘルスケア事業本部 研究開発部、³⁾石原産業株式会社 コンサルタント

ポスター発表7 消化器系(膵臓)および内分泌系

第1日目 1月30日(木) 11:10 - 12:10

ポスター会場1(小ホール)

座長: 永池 美香(石原産業株式会社)

中澤 朋美(株式会社ボゾリサーチセンター)

- P-34 ヒト浸潤性膵管癌における新規マーカーとしてのPRDX3の解析及び発がん機序解明**
○梯 アンナ、鈴木 周五、西土井 悠作、邱 桂鈺、Arpamas Vachiraarunwong、藤岡 正喜、
魏 民、鰐淵 英機
大阪公立大学 大学院医学研究科 分子病理学
- P-35* ヒト膵がん細胞株由来CDXモデルの病理組織学的解析**
○杉山 淳一、田中 英樹、吉田 翔太、田中 咲帆、鈴木 崇将、鈴木 智
大鵬薬品工業株式会社 前臨床基礎研究所
- P-36* カニクイザルで自然発生性に認められた斑状分布を呈する膵臓腺房細胞の水腫変性**
○瀧本 憲史¹⁾、石上 紀明²⁾、大塚 成己¹⁾、尾城 椋太¹⁾、日比 大介¹⁾、栗林 正伯¹⁾
¹⁾小野薬品工業株式会社 安全性研究部、²⁾小野薬品工業株式会社 研究プロジェクト統括部
- P-37 ラット及びマウス松果体の自然発生性病変の背景データと免疫組織化学的特徴**
○畠山 洋文¹⁾、井上 聡士²⁾、政次 美紀²⁾、伊藤 理子²⁾、大野 晃治²⁾、前原 都有子²⁾、
佐藤 洋²⁾
¹⁾(株)新日本科学イナリサーチセンター、²⁾岩手大学 農学部 共同獣医学科 比較薬理毒性学研究室
- P-38* CD(SD)ラットに認められた甲状腺の異所性皮脂腺**
○藤川 諒子、袴田 志野婦、今岡 尚子、土屋 由美
第一三共株式会社 安全性研究所
- P-39* エストロゲン投与ラットの下垂体における遺伝子発現はラット系統により異なる**
○井上 聡士、畠山 洋文、政次 美紀、伊藤 理子、大野 晃治、前原 都有子、佐藤 洋
岩手大学大学院 獣医学研究科 比較薬理毒性学研究室

ポスター発表8 泌尿器系および生殖器系 1

第2日目 1月31日(金) 14:45 - 15:45

ポスター会場1(小ホール)

座長: 平田 暁大(岐阜大学)

吉田 しおり(日本農薬株式会社)

- P-40 コリスチン誘発腎毒性のメカニズム解明**
○松下 幸平、豊田 武士、赤木 純一、水田 保子、小川 久美子
国立医薬品食品衛生研究所 病理部
- P-41* アデニン誘発慢性腎臓病モデルマウスを用いた腎線維化機構におけるpEMTの関与について**
○戸祭 麻衣¹⁾、丹野 優汰²⁾、笹瀬 智彦³⁾、煙山 紀子²⁾、前川 竜也²⁾、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
- P-42 Mycophenolate mofetil ameliorates kidney injury on rats with immune complexes nephritis**
○Lili Zhang, Zhang Siming, Liu Fang, Bian Tingli, Chen Yunxiang, Chen Hao
Key Laboratory of Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang Province,
Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College

P-43 Pkd1 conditional KO マウスの腎嚢胞の病理組織学的特徴

○村井 厚子¹⁾、市田 康弘²⁾、保井 由佳里²⁾、堀場 直²⁾、加藤 淳彦¹⁾

¹⁾ 中外製薬株式会社 TR本部 安全性バイオサイエンス研究部、

²⁾ 中外製薬株式会社 研究本部 創薬薬理第一研究部

P-44* 薬剤投与により4週間で作出した慢性腎臓病モデルラットの比較

○氏家 直毅、清水 紗織、山田 直明

日本メジフィジックス株式会社 創薬研究所

ポスター発表9 泌尿器系および生殖器系2

第1日目 1月30日(木) 11:10 - 12:10

ポスター会場2(大ホール)

座長：村上 雄一(株式会社新日本科学イナリサーチセンター)

緒方 敬子(住友化学株式会社)

P-45* A case of hyaline droplets accumulation in renal tubules of beagle dogs given a neuroprotective drug

Yanchuan Li¹⁾, ○Yanjun Cui²⁾, Ling Li¹⁾, Yu Xiang¹⁾, Yihao Li¹⁾, Xu Zhu²⁾, Yi Zhou^{1,2)}, Xinrui Guan¹⁾, Yaping Lei¹⁾, Chunya Wang¹⁾, Haolin Zhang¹⁾, Aijun Tian¹⁾, Jianjun Lyu¹⁾

¹⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd., ²⁾Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch

P-46* Oncomodulin is a novel early marker of urinary bladder carcinogenesis in rats

○Runjie Guo¹⁾, Min Gi¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Shugo Suzuki²⁾, Masaki Fujioka²⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾

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

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

P-47* ラットの摘出精巣組織を用いた雄性ホルモン分泌への影響に対する *ex vivo* 評価法の検討

○衣斐 彼方^{1,2)}、水口 恵理¹⁾、安間 太一¹⁾、平田 暁大²⁾、村上 麻美²⁾、酒井 洋樹²⁾

¹⁾ 科研製薬株式会社 薬物動態・安全性部、²⁾ 岐阜大学 共同獣医学科 獣医病理学研究室

P-48* 前立腺癌に対するルテオリン誘導miRNAの役割

○村上 明寛、内木 綾、加藤 寛之、高橋 智

名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学

P-49* ウサギの子宮腺癌の免疫組織化学的検索

○町田 雪乃¹⁾、原島 小百合¹⁾、Viviana Gonzalez Astudillo²⁾、道下 正貴¹⁾

¹⁾ 日獣大・獣医病理、²⁾ クイーンズランド大学・獣医学部

ポスター発表10 その他区分1

第2日目 1月31日(金) 14:45 - 15:45

ポスター会場2(大ホール)

座長：土居 卓也(メディフォード株式会社)
内田 圭祐(旭化成ファーマ株式会社)

P-50 野生型C57BL/6マウスにおけるMWCNTの中皮腫誘発性に対する感受性

○北條 幹¹⁾、前野 愛¹⁾、坂本 義光¹⁾、菅野 純²⁾、高橋 祐次²⁾、生嶋 清美¹⁾、
五十嵐 海¹⁾、長澤 明道¹⁾、宮尾 佳伸¹⁾、河合 礼果¹⁾、平松 恭子¹⁾、山本 行男¹⁾、
広瀬 明彦³⁾、猪又 明子¹⁾、中江 大⁴⁾

¹⁾東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部、
²⁾国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター、
³⁾(一財)化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所、
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

P-51* ラットにおける多層カーボンナノチューブ誘発性の胸膜中皮腫の初発部位の推定

○前野 愛^{1,4)}、北條 幹¹⁾、坂本 義光¹⁾、五十嵐 海¹⁾、横田 理²⁾、高橋 祐次²⁾、広瀬 明彦³⁾、
相原 尚之⁴⁾、上家 潤一⁴⁾、猪又 明子¹⁾、中江 大⁵⁾

¹⁾東京都健康安全研究センター、²⁾国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター、
³⁾(一財)化学物質評価研究機構、⁴⁾麻布大学、⁵⁾帝京平成大学

P-52* Cri:CD (SD) ラットの後頭部皮下に自然発生した腫瘍の病理組織学的検討

○遠藤 太伯郎、山口 裕子、橋口 収、青木 萌子、佐藤 伸昭、山下 鉄平、斎藤 翼
株式会社ボゾリサーチセンター

P-53* SDラットにおける自然発生性の肉芽腫形成を伴う皮膚原発の組織球性肉腫の1例

○長谷川 大、下間 由佳子、高井 順子、江口 あゆみ、緒方 敬子、串田 昌彦、福永 賢輝、
浅野 敬之
住友化学株式会社 生物環境科学研究所

P-54 Wistar Hannover ラットの肺に自然発生した骨形成病変の1例

○永池 美香¹⁾、馬場 雄大¹⁾、岡田 亜希子¹⁾、池田 瑛人¹⁾、本郷 直子¹⁾、曾川 真梨菜²⁾、
乾 公正³⁾

¹⁾石原産業株式会社 中央研究所 安全性研究室、
²⁾石原産業株式会社 ヘルスケア事業本部 研究開発部、³⁾石原産業株式会社 コンサルタント

ポスター発表11 その他区分2

第1日目 1月30日(木) 11:10 - 12:10

ポスター会場2(大ホール)

座長：豊田 武士(国立医薬品食品衛生研究所)
諸木 孝泰(大塚製薬株式会社)

P-55* Cutaneous lesions in the rat following administration of an EGFR kinase inhibitor

○Lei Zhao¹⁾, Yanan He¹⁾, Beibei Wang¹⁾, Yanjun Cui²⁾, Rui Zhang¹⁾, Wenyu Wu³⁾, Siming Zhang⁴⁾,
Xv Zhu²⁾, Jing Hu¹⁾, Xin Sun¹⁾, Yu Xiang⁵⁾, Guoqing Zhang¹⁾

¹⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ²⁾Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch,
³⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.,
⁴⁾Key Laboratory of Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang Province,
Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College,
⁵⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.

- P-56* Palmitoyl piperidinopiperidine inhibits HT29 human colon carcinoma cell growth by blocking STAT3 dimerization**
 ○Dipankar Chandra Roy¹⁾, Hiroki Yoshioka²⁾, Nahida Sultana¹⁾, Katsumi Fukamachi¹⁾, Hideaki Kurachi¹⁾, Kenji Ono¹⁾, Masumi Suzui¹⁾
¹⁾Department of Neurotoxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,
²⁾Department of Pharmacy, Gifu University of Medical Science
- P-57 Pathological changes in N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA drugs**
 ○Shuang Qiu, Min Xie, Chunyan Hu, Xiaobo Cen, Ke Chen
 Histopathology Department, WestChina-Frontier PharmaTech Co., Ltd.
- P-58 Histology of juvenile cynomolgus monkeys: immune system**
 ○Junko Fujishima, Hiroko Kokoshima, Rio Ushiroda, Kinji Kobayashi, Akihiro Arima
 Drug Safety Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.
- P-59* 幼若カニクイザルを用いた免疫器官の発達と形質細胞様樹状細胞 (pDC) の分布に関する病理組織学的研究**
 ○鈴木 翔子¹⁾、水川 真緒¹⁾、檜村 茜¹⁾、藤島 純子²⁾、爰島 洋子²⁾、坂入 鉄也¹⁾
¹⁾田辺三菱製薬(株) 安全性研究所、²⁾(株)新日本科学 安全性研究所

ポスター発表12 その他区分3

第2日目 1月31日(金) 14:45 - 15:45

ポスター会場3(市民ロビー)

座長：木ノ本 寿子(ゼリア新薬工業株式会社)

町田 雪乃(日本獣医生命科学大学)

- P-60* 酸化ストレスを介した急性肝・腎障害モデルにおける Tribbles pseudokinase 3 (Trib3) の発現**
 下間 由佳子、井澤 武史、○桑村 充
 大阪公立大学 獣医病理学教室
- P-61* ICRマウスで高頻度に見られる自然発生性 amyloidosis の種類の同定および、SAA1,2のコピーナンバーバリエーション(CNVs)の解析**
 ○水川 真緒^{1,2)}、田中 恒平³⁾、檜村 茜¹⁾、西川 智美¹⁾、内田 悠²⁾、相原 尚之²⁾、志賀 崇徳²⁾、上家 潤一²⁾
¹⁾田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 安全性研究所、²⁾麻布大学 獣医学部 獣医学科 病理学研究室、
³⁾田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 薬物動態研究所
- P-62 Effect of paternal pre-conceptual exposure to chronic low dose-rate gamma-rays on the F1 progeny of C57BL/6J mice**
 ○Ignacia Tanaka, Satoshi Tanaka, Rei Nakahira, Jun-ichiro Komura
 Institute for Environmental Sciences
- P-63* db/dbマウスにおける表皮内神経線維の微細変化について：3次元定量解析および2次元定量解析の比較**
 ○小島 美乃里、貝谷 恵里奈、松浦 哲郎、尾崎 清和
 摂南大学 薬学部 病理学研究室
- P-64* ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける定量解析法の検討**
 ○河嶋 将司¹⁾、金森 正和²⁾、加藤 淳彦¹⁾
¹⁾中外製薬(株) 安全性バイオサイエンス研究部、²⁾中外製薬(株) 創薬薬理第一研究部

ポスター発表13 その他区分4

第1日目 1月30日(木) 11:10 - 12:10

ポスター会場3(市民ロビー)

座長：高橋 美和(アステラス製薬株式会社)

山田 直明(日本メジフィジックス株式会社)

P-65 ブチルアルデヒドのラットとrasH2遺伝子改変マウスを用いた吸入発がん原性試験の腫瘍発生

○高信 健司、妹尾 英樹、齋藤 美佐江、古川 佑介、山野 莊太郎、梅田 ゆみ

(独)労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所

P-66* rasH2マウスにみられる血管病変の形態学的特徴

○佐藤 伸昭、山口 裕子、橋口 収、青木 萌子、遠藤 太伯郎、山下 鉄平、斎藤 翼

株式会社ボゾリサーチセンター

P-67* rasH2マウス由来食道オルガノイドを用いる4-NQOのex vivo発がん性解析

○明吉 愛実、西銘 千代子、望月 美沙、川井 健司、鈴木 雅実、今井 俊夫

公益財団法人実中研

P-68 rasH2マウス由来の肺、前胃、肝臓オルガノイドの形態学および免疫組織化学的特性

○今井 俊夫、明吉 愛実、望月 美沙、佐藤 人美、井上 亮、西銘 千代子、川井 健司、鈴木 雅実

公益財団法人実中研

P-69 マウス肝臓オルガノイドを用いた毒性評価系の開発に向けた検討

○煙山 紀子¹⁾、畠中 理園¹⁾、佐野 心優¹⁾、大橋 清佳¹⁾、前川 竜也¹⁾、中江 大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

P-70* 腎臓オルガノイドの培養方法の違いにおける病理形態学的特徴

○伊藤 優子¹⁾、山城 知佳²⁾、栗崎 奈緒子¹⁾、丹波 茂郎²⁾、上川路 翔悟²⁾、山崎 雅輝¹⁾、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 バイオロジー基盤研究部

ポスター発表14 その他区分5

第2日目 1月31日(金) 14:45 - 15:45

ポスター会場3(市民ロビー)

座長：日比 大介(小野薬品工業株式会社)

栃谷 智秋(住友ファーマ株式会社)

P-71* Deep learning-based image analysis model for detecting unlearned findings in rat liver

○鳥壽 大志¹⁾、安井 雄三¹⁾、山田 直人¹⁾、Aman Shrivastava²⁾、Raghav Amaravadi²⁾、Geetank Raipuria²⁾、Tijo Thomas²⁾、Nitin Singhal²⁾、正田 俊之¹⁾

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

²⁾AIRA Matrix Private Limited

P-72 Artificial intelligenceを用いたラット腎臓における糸球体および尿細管の病理組織学的病変の安全性評価

○甲斐 清徳¹⁾、石田 留美子¹⁾、本室 美貴子²⁾、河合 宏紀²⁾、今岡 尚子¹⁾、土屋 由美¹⁾

¹⁾第一三共 安全性研究所、²⁾エルピクセル株式会社

P-73* Time and motion study: patholytix foresight as an AI decision support tool for toxicologic pathology

Hope Williams¹, Jogile Kukyte¹, Laoise Lord Bissett¹, Eoghan Keany¹, Kalpit Gupta¹, Lise Bertrand²,
○Juliana Fujita¹, Pierre Moulin¹
¹Deciphex, ²Charles River Laboratories

P-74* HALO AI™を用いた腫瘍組織への免疫細胞浸潤の各種定量解析法の比較

○今井松 健也¹、栗崎 奈緒子¹、篠塚 淳子¹、三上 紘史²、東 由美子²、山崎 雅輝¹、
加藤 淳彦¹
¹中外製薬(株) トランスレーショナルリサーチ本部、²中外製薬(株) 研究本部

P-75* 抗悪性腫瘍薬による腫瘍中血管新生阻害評価への病理組織画像解析の適用

○吉田 翔太¹、杉山 淳一¹、田中 英樹¹、田中 咲帆¹、鈴木 崇将¹、矢野 稚子²、
村岡 弘美²、加藤 正徳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大鵬薬品工業株式会社 トランスレーショナル研究所

P-76 幼若CrI:CD(SD)ラットの大腿骨及び脛骨の背景データ：病理組織学的評価及び組織形態計測

○野口 ちひろ¹、佐藤 弘昌¹、皆合 美月¹、齋藤 那美香¹、村上 雄一¹、小泉 治子¹、
梶村 哲世¹、岩田 聖²、畠山 洋文¹
¹株式会社新日本科学イナリサーチセンター、²株式会社ルナパス毒性病理研究所

ポスター発表15 その他区分6

第1日目 1月30日(木) 11:10 - 12:10

ポスター会場3(市民ロビー)

座長：井上 薫(国立医薬品食品衛生研究所)
藤澤 可恵(塩野義製薬株式会社)

P-77* Case study of multi-organ vacuolation induced by a non-amphiphilic cationic compound drug

○Xv Zhu¹, Yanjun Cui¹, Yi Zhou¹, Yichao Tian¹, Jianjun Lyu², Wenyu Wu³, Lei Zhao⁴, Yu Xiang²,
Yihao Li², Yanchuan Li²
¹Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch, ²Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.,
³Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., ⁴JOINN Laboratories (China) Co., Ltd.

P-78 INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions

○Shim-mo Hayashi^{1,2}, Ute Bach³, Alys E. Bradley⁴, Mark Cesta⁵, Stacey Fossey⁶, Takanori Harada⁷,
Matt Jacobsen⁸, Rupert Kellner⁹, Victoria Laast¹⁰, Emily K Meseck¹¹, Thomas Nolte¹²,
Susanne Rittinghausen⁹, Junko Sato¹³, John L. 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-79 亜急性全身毒性試験におけるCrI:CD(SD)系ラットの組織学的背景データ

○安彦 由喜恵
株式会社化合物安全性研究所

P-80 イヌ一般毒性試験常用所見集：JSTP国際委員会・国際用語担当によるCommon Finding Listの公表

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

¹⁾メディフォード(株)、²⁾(株)新日本科学、³⁾University of Wisconsin-Madison、⁴⁾国立医薬品食品衛生研究所、

⁵⁾Axcelead Drug Discovery Partners、⁶⁾Altasciences Preclinical Seattle、⁷⁾(株)新日本科学イナリサーチセンター、

⁸⁾ルナパス毒性病理研究所

P-81 2024年毒性病理学会主催スライドカンファランス講演における能動的学修導入についての検証

○横平 政直

香川大学 医学部 医学教育学講座

P-82* 病理組織所見のSEND化の課題と検討—SENDIG v4.0へ向けた準備—

○齋藤 那美香、植松 敦史、堀川 真一、飯野 好美、畠山 洋文

株式会社新日本科学イナリサーチセンター

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

対話型シンポジウム

パネルディスカッション

IATP Maronpot Guest Lecture

ワークショップ

SL-1

デザイナーエクソソームによる免疫制御とその品質管理

○華山 力成^{1,2)}¹⁾ 金沢大学 ナノ生命科学研究所、²⁾ 金沢大学 医学系 免疫学

エクソソームはほとんどの細胞が分泌する直径30-150 nm前後の細胞外小胞で、分泌細胞由来のタンパク質や脂質・RNAなどを運ぶことで、様々な機能を制御する新たな細胞間情報伝達媒体として注目されている。近年、エクソソーム上に発現しているマーカー分子であるテトラスパニン(CD9、CD63、CD81など)とのキメラ分子を作製することで、目的のタンパク質を自在にエクソソーム上に発現させることが可能となっており、私たちは、この技術を応用してエクソソーム上に「複数の免疫制御分子を同時に発現」させる技術を開発することで、個々の単純な併用では実現することのできない「革新的な免疫制御法の実現」を目指している。私たちは、このように免疫制御機能を高めたデザイナーエクソソームの開発を進めることで、これまでの技術では不可能であった「がん細胞のみを特異的に攻撃する免疫細胞」や「自己免疫疾患・アレルギーのみを特異的に抑制する免疫細胞」などを、デザイナーエクソソームを用いて患者の体内に効率的に作り出す新規免疫制御法の開発を行っている。本講演では更に、このようなエクソソーム創薬を実現する上で課題となっている品質管理についても、私たちが開発したエクソソームの高純度精製技術・高感度定量技術を活用した方法を紹介する。

略歴

華山 力成 (はなやま りきなり)
金沢大学 ナノ生命科学研究所 教授

略歴

- ・1993-1999 大阪大学医学部医学科
- ・1999-2000 大阪大学医学部附属病院 研修医
- ・2000-2004 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程
- ・2004-2005 大阪大学医学系研究科遺伝学 助手
- ・2005-2008 ハーバード大学医学部 HFSP フェロー
- ・2008-2011 京都大学医学研究科医化学 助教
- ・2011-2015 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 独立准教授
- ・2015- 金沢大学医学系免疫学 教授 (17年より併任)
- ・2017- 金沢大学ナノ生命科学研究所 教授

学会活動

- ・日本生化学会 評議員
- ・日本免疫学会 評議員
- ・日本 DDS 学会
- ・日本細胞外小胞学会
- ・国際細胞外小胞学会

受賞

- ・1999 山村賞 (大阪大学医学部)
- ・2004 山村賞 (大阪大学大学院医学系研究科)
- ・2006 GE & サイエンス誌・若手科学者賞
- ・2009 文部科学大臣表彰・若手科学者賞
- ・2011 HFSP キャリア開発賞
- ・2012 アステラス病態代謝研究会・最優秀理事長賞
- ・2014 大阪大学総長顕彰
- ・2019 金沢大学功労表彰
- ・2021 日本生化学会 JB 審査員賞

資格

- ・医師免許

SL-2

ナノテクノロジーが拓く未来医療：体内で薬を運び、作り、操る分子技術の開発

○片岡 一則

(公財)川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター

ナノテクノロジーを活用したドラッグデリバリーシステム(ナノDDS)は、がんなど難治性疾患の治療や診断において注目を集めている。精密設計された分子の自己組織化に基づいて構築されるウイルスサイズのナノDDSは、低分子薬物のデリバリーにとどまらず、核酸医薬やたんぱく質などの新しいモダリティのデリバリーや画像診断のための造影剤への応用などとして重要性が増している。本講演では、この様なナノDDSの中でも特に10~100 nmスケールの高分子ミセル型DDS (PM-DDS)について、その現状と将来の動向に焦点を当てて解説する。PM-DDSは、ブロック共重合体のプログラムされた自己組織化に基づいて調製され、薬物を内包するコアと生体親和性を担うシェルからなる構造を有する事が特徴である。ここでは、低分子医薬に加えて、核酸ベースの薬物(siRNA、ASO、mRNAなど)のデリバリーのために我々が開発して来たPM-DDSに焦点を当て、特に臨床段階に進んだものについて紹介する。

略歴

片岡 一則 (かたおか かずのり)
 (公財)川崎市産業振興財団副理事長・ナノ医療イノベーションセンター長
 東京大学名誉教授

略歴

- ・ 1979 東京大学大学院工学系研究科合成化学専攻博士課程修了 工学博士
- ・ 1979-1989 東京女子医科大学医用工学研究施設 助手 (~ 86)・講師 (~ 88)・助教授 (~ 89)
- ・ 1989-1998 東京理科大学基礎工学部材料工学科 助教授 (~ 94)・教授 (~ 98)
- ・ 1998-2016 東京大学大学院工学系研究科材料科学専攻 (02年にマテリアル工学専攻に改組) 教授
- ・ 2004-2016 東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター 教授 (併任)
- ・ 2015- (公財)川崎市産業振興財団ナノ医療イノベーションセンター センター長 (至現在)
- ・ 2016 東京大学名誉教授
- ・ 2016-2021 東京大学未来ビジョン研究センター 特任教授
- ・ 2016- (公財)川崎市産業振興財団副理事長 (至現在)
- ・ 2023- 福島国際研究教育機構 (F-REI) 第4分野長

学会活動

- ・ 日本学術会議会員 (2014-2020)・連携会員 (2020- 現在)
- ・ 日本工学アカデミー会員
- ・ 米国工学アカデミー (United States National Academy of Engineering) 国際会員
- ・ 米国発明家アカデミー (United States National Academy of Inventors) フェロー
- ・ 高分子学会名誉会員
- ・ 日本 DDS 学会名誉理事

受賞 / その他

- ・ 2005 Clemson Award, Society for Biomaterials, USA
- ・ 2008 Founder's Award, Controlled Release Society
- ・ 2009 NIMS Award
- ・ 2010 文部科学大臣表彰科学技術賞
- ・ 2012 フンボルト賞
- ・ 2012 江崎玲於奈賞
- ・ 2017 高松宮妃癌研究基金学術賞
- ・ 2023 Biomaterials Global Impact Award
- ・ 2023 クラリベイト引用栄誉賞

S-1

動物実験の現在地

○高井 了

中外製薬株式会社

近年、動物実験における動物福祉の重要性は益々高まってきております。動物福祉の達成は一般社会からの信用を得ることはもとより、科学的な信頼性を担保し実験結果の精度や再現性を高めるといった側面からもその重要性が明らかとなってきています。しかしながら、その本質が理解され、広く認知される状況とは言い難い状況です。今回、動物実験が置かれている社会的状況や実験動物を用いた研究結果を論文化する際の福祉的視点での注意事項について具体的な事例を交えながら紹介すると共に、一例ではありますが弊社での動物福祉向上に向けての取り組みをいくつか紹介します。

■ 略歴

高井 了 (たかい りょう)
中外製薬株式会社 研究業務推進部 動物福祉推進グループ

略歴

- ・ 1989-1995 酪農学園大学 酪農学部 獣医学科
- ・ 1995-2014 中外製薬株式会社 安全性研究部
- ・ 2014- 中外製薬株式会社 研究業務推進部

学会活動

- ・ 日本獣医学会・評議員
- ・ 日本実験動物医学専門医協会
- ・ 日本実験動物学会
- ・ 日本毒性学会

資格

- ・ 獣医師
- ・ 日本実験動物学会・動物実験に関する外部検証事業 専門員
- ・ 日本実験動物医学専門医 (DJCLAM)
- ・ 認定トキシコロジスト
- ・ 帝京科学大学非常勤講師

S-2

規制当局から見た動物実験

○西村 次平

(独) 医薬品医療機器総合機構

医薬品開発に関わる医薬品規制調和国際会議(ICH)の様々なガイドラインに、3Rs(代替法の利用、使用動物数の削減、動物の苦痛の軽減)の観点からヒトへの安全性に資さない動物試験の実施を避けつつ、試験動物及びその他の資源の使用を削減し、安全かつ倫理的な医薬品開発の推進に寄与するものとなるように、3Rsの思想が反映されている。例えば、非臨床安全性試験に係るガイドラインでは、臨床試験の開発相、被験者、投与期間等に応じた必要な動物試験の基準(種類・期間・実施時期)を規定したICH M3 (R2)において、3Rsの原則に加え、安全性評価のための新しい*in vitro*代替法の利用を考慮すべきである旨が明記されている。マイクロサンプリング手法の利用に関する質疑応答集であるICH S3A Q&Aには、近年の測定機器の分析感度の向上に基づくマイクロサンプリング技術を用いることで、TKサテライト動物数を減らす、或いは無くすことによる3Rsへの寄与について述べられている。また、幼若動物試験に関するICH S11やラット2年間がん原性試験の免除に関するICH S1B (R1)では、既存の成績や情報に基づくWeight of Evidenceアプローチにより、それら試験の実施意義を検討可能な新たな評価プロセスが導入されている。さらに、生殖発生毒性に関するICH S5 (R3)では、胚・胎児発生に対する潜在的ハザードを検出するための代替法を推奨することや代替法に求められる指標についての記載がガイドライン中に盛り込まれている。本講演では、非臨床安全性評価に係るICHガイドラインと3Rsの関係性等を概説した上で、規制当局の立場から、医薬品開発における動物実験について述べたい。

■ 略歴

西村 次平 (にしむら じへい)
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

- ・ 1993-1997 神戸大学農学部応用動物学科
- ・ 1997-1999 神戸大学大学院自然科学研究科修士課程
- ・ 1999-2015 興和株式会社 富士研究所 安全性研究部
- ・ 2006-2009 岐阜大学大学院連合獣医学研究科博士課程
- ・ 2015-

学会活動

- ・ 日本毒性学会：評議員
- ・ 日本毒性病理学会：評議員

資格

- ・ 獣医学博士
- ・ 日本毒性学会認定トキシコロジスト
- ・ 日本毒性病理学会認定毒性病理専門家

S-3

毒性病理学と *in vitro* 研究のインターフェイスと将来

○篠澤 忠紘

武田薬品工業株式会社

近年、医薬品開発の効率化と成功確率向上を目指す多様な取り組みが進行している。特に *in vitro* 評価系の進展は顕著である。従来、新規化合物選択のための安全性評価ツールとして用いられてきたのは、単層培養系や単一の細胞株であった。しかし、これらの手法から得られる Readout は ATP 量やアポトーシス関連因子など比較的単純であり、ヒトへの外挿性が乏しく、主に初期の化合物選択に利用されている。そこで、最近では iPS 細胞技術や Microphysiological system といった、よりヒト生体に類似した機能を持つ先進的な *in vitro* モデルの開発と応用が進められている。例えば、サンドイッチ培養したヒト初代肝細胞やヒト iPS 細胞由来肝オルガノイドは、胆汁排泄に類似した機能を持ち、形態学的に毛細胆管に近い構造を持つことから、薬剤性ヒト胆汁うっ滞評価系としての応用が期待されている。このような先進的 *in vitro* モデルは、臨床における薬剤安全性の予測精度を向上させ、ついには動物試験の代替として用いられる可能性が囁かれ始めている。しかし、その実現性についてはさまざまな意見が存在し、特に、前臨床医薬品評価において、重要なエンドポイントである毒性病理学的な観点から *in vitro* モデルの応用性を考慮するケースは極めて少ない。今回、先進的 *in vitro* モデルと毒性病理研究の関連について、具体的な事例を示しつつ、今後の展望と課題について議論を行う。

略歴

篠澤 忠紘 (しのざわ ただひろ)
武田薬品工業株式会社

略歴

- ・ 2005 東北大学 大学院農学研究科
- ・ 2005-2013 武田薬品工業株式会社 薬剤安全性研究所
- ・ 2013-2017 武田薬品工業株式会社 薬剤安全性研究所 主任研究員
- ・ 2016-2017 Cincinnati Children's Hospital Visiting scholar
- ・ 2017- 019 武田薬品工業株式会社 再生医療ユニット 主席研究員
- ・ 2017-2021 武田薬品工業株式会社 薬剤安全性研究所 主席研究員
- ・ 2021- 武田薬品工業株式会社 薬剤安全性研究所 リサーチマネージャー

学会活動

- ・ 日本毒性学会

受賞 / その他

- ・ 2005 東北大学研究科長賞
- ・ 2021 UJA Outstanding Research Award

IS

毒性病理学者はAI自動診断モデルをどのように認識すべきか？

○今岡 尚子¹⁾、松尾 沙織里²⁾

¹⁾ 第一三共株式会社、²⁾ 中外製薬株式会社

Whole slide image システムの汎用化や、深層学習・ニューラルネットワークの技術発展は近年めざましく、病理組織のAI自動診断モデル(AIモデル)についても多くの検討が報告されている。それらの報告では、鏡検にかかる人的リソース、及び診断の属人的側面(診断する病理専門家個人、あるいは専門家間にある診断クライテリアのブレ)の削減、を大きなモチベーションとしている。AIモデル構築に際して最も重要なのは高度なプログラミングスキルではなく、「適切な画像を適切な数だけ学習させる」ことであり、これは病理専門家の育成にも通ずる。ある程度の数の標本を適切に経験、学習させるためには相応の時間、そして教育する側(加えて、専門家育成の場では教育される側)の努力と忍耐が必須である。臓器や病変ごとに適切な画像を収集するのは機関単独では難しく、これが多くの臓器で学習モデルを作るにあたってのハードルとなっている。この問題に取り組むため、EUでは多くの企業及び行政が一体となり、big pictureという大規模プロジェクトを6年がかりで進行中である。一方、日本でも製薬協のAI病理に関するタスクフォースが2年目を迎え、モデル実装に向けた提言発信を目標としている。そこでこの機に、本分野に対する立ち位置、考え方について広く議論したいと考えた。本パネルディスカッションでは、日本並びにEUにおける病理自動診断モデルの研究概況と課題、医学領域での病理AIの現在地をご講演頂く。また、自動診断が実装されると仮定した場合に考えておくべき点や起こりうる変化、それに伴って「毒性病理学専門家の持つべき専門性」は変化するのか否か、などについてフロアの参加者と共に議論を行い、会員の意識を高める機会としたい。

IS-1

AI病理モデルの応用と限界

○白井 真人、今岡 尚子、土屋 由美

第一三共株式会社

Whole slide image (WSI) と深層学習ベースのアルゴリズム (AI病理) を使用した病理組織学的検査の自動化は、開発候補化合物の毒性検出の効率化に有用であると考えられ、自動診断モデルに関する研究も多数報告されている。モデル構築に際して最も重要なのは高度なプログラミングスキルではなく、適切な画像を適切な数だけ学習させること、すなわち多くの画像を準備し、適切にアノテートすることであると考えられる。また、業務への実装を考える際、予測対象となる所見数が多い場合や、標本作製場所の違いなどによりヘマトキシリン・エオジン (HE) 標本の染色性にばらつきがある場合も含めて高精度に予測できるモデルが望ましい。さらに、一般的にAI病理はWSIを切り出して作製した小サイズの画像単位ごとに予測をするのに対し、毒性病理学者による病理組織学的検査ではスライド単位で包括的に診断を下していることから、AI病理が毒性病理学者の鏡検方法に一致した判断基準で診断を下せるか否かは重要なポイントと考えられる。以上のことから、ラット肝臓を例にとり、1) 十分な予測精度を出すためにはどの程度の枚数を学習させるのが適切か、2) 多施設で作製され染色性にばらつきのあるHE標本のWSIにおいて、AI病理による病理組織学的検査の自動化がどの程度可能か、について検討を行った。また、自動診断以外のAI病理の応用例として、入力した病理組織画像と形態学的に類似した病理組織画像を検索する検討も実施した。本会では、検討を通じて見えてきたAI病理の可能性、及び現時点での限界について考察する。

略歴

白井 真人 (しらい まこと)
第一三共株式会社

略歴

- ・1998-2005 東京大学農学部 獣医学専修
- ・2005-2006 三共株式会社 安全性研究所
- ・2007- 第一三共株式会社 (会社合併) 安全性研究所
- ・2016 東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医学博士号取得

学会活動

- ・日本毒性病理学会
- ・日本毒性学会
- ・日本獣医病理学専門家協会

受賞 / その他

- ・2014 日本毒性病理学会 JTP 学術賞 JTP 優秀論文賞
- ・2019 日本毒性学会 奨励賞

資格

- ・獣医師
- ・日本毒性病理専門家
- ・日本獣医病理学専門家
- ・日本毒性学会 認定トキシコロジスト

IS-2

ヨーロッパにおける非臨床病理学デジタル化の進展

○寒川 祐見¹⁾, Brian Knight²⁾, Robin Stierkat³⁾, Sarah Kirschner-Kitz³⁾, Gabriele Pohlmeier-Esch³⁾

¹⁾ 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、²⁾ Boehringer Ingelheim, Ridgefield, USA、³⁾ Boehringer Ingelheim, Biberach, Germany

デジタルテクノロジーの進歩により、デジタル画像(WSI、whole slide images)を用いた病理評価が可能となった。人工知能(AI)と組み合わせることで「AI支援デジタル病理学」が加速され、創薬から臨床診断まで幅広い応用が期待される。今回、ヨーロッパの“BIGPICTURE”プロジェクトと、ベーリンガーインゲルハイムにおけるGLP試験のデジタル化推進の実例について紹介する。

[BIGPICTUREプロジェクト]病理学領域におけるAIの迅速な開発を可能にするために2021年に設立された。このプロジェクトは、官民パートナーシップであるInnovative Medicines Initiative (IMI) コンソーシアム、EU及び欧州製薬団体連合会(EFPIA)の共同事業であり、臨床及び非臨床のWSIとAIアルゴリズムを共有するプラットフォームの構築に取り組んでいる。本プロジェクトの重要な目的の1つに、非臨床安全性試験及び臨床でのWSIとAIアルゴリズムの最適な使用のための法的/倫理的枠組みの整備も含まれる。本プロジェクトは、非臨床及び臨床病理学者、研究者、AI開発者、患者、業界、規制当局を結びつける初めての取り組みであり、持続可能で包括的に開発されている。

[GLP試験デジタル化の取り組み]ベーリンガーインゲルハイムは、グローバルに画期的な医薬品や治療法の開発に取り組むドイツの製薬会社である。鏡検業務にWSIを用いることにより、国や地域を超えたパソロジスト間のタイムリーな議論が可能になる。さらなる研究開発の加速のために、GLP適用毒性試験におけるデジタル鏡検の実装に取り組んでいる。

略歴

寒川 祐見 (かながわ ゆみ)
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

略歴

- ・ 2010 帯広畜産大学畜産学部獣医学科卒業
- ・ 2017 岐阜大学大学院連合獣医学研究科獣医学博士号
- ・ 2010-2018 科研製薬株式会社 薬物動態安全性部
- ・ 2018- 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 薬物動態安全性研究部

学会活動

- ・ 日本毒性病理学会
- ・ 日本獣医学会
- ・ 日本獣医病理学専門家協会
- ・ 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学専門家
- ・ 日本獣医病理学専門家協会会員
- ・ 日本毒性学会認定トキシコロジスト

IS-3

病理診断支援AIの手引き(日本病理学会)の概要と今後の課題

○白石 泰三

桑名市総合医療センター

平成28年度(2016年)に日本医療開発機構(AMED)の研究開発事業として、臨床研究等ICT基盤構築研究事業が始まった。6学会(日本病理学会、日本消化器内視鏡学会、医学放射線学会、眼科学会、皮膚科学会、超音波学会)が参画し、各学会で医用画像(病理学会なら病理組織画像)を収集し、学会横断的・領域横断的なデータベースの構築が図られた。この一環として日本病理学会ではJapan Pathology Artificial Intelligence Diagnostics Project (JP-AID)が2017年に始まった。病理デジタル画像の収集、病理診断支援AIの共同開発、同AIの実証実験、が事業の主体であるが、2019年からAI開発者および利用者に必要な情報を提供するガイドラインの策定が始められた。病理診断支援AI開発過程で施設間較差が問題となり、標準化のニーズが高まったことと、さまざまな技術レベルのAIが出現し、カオス状態の到来が危惧されていたという社会的背景がある。JP-AIDは2021年に終了し、10万症例を超えるデータベースの蓄積、病理診断支援AIの開発と実証実験、上記の「病理診断支援AIの手引き」(タイトルがガイドラインから「手引き」へと変更された)発刊を行った。同手引きはA4サイズ200頁超と膨大で、大きく、1)開発者向け記述、2)利用者向け、3)ELSI(倫理的・法的・社会的問題)に分けられる。特に3)は全体の3/4を占めており、本手引きの特徴の一つとなっている。

発表では本手引きの内容を紹介するとともに、作成過程で明らかにされた諸問題を提示する。これらには精度や信頼性など技術的側面だけでなく、診断責任、製造者責任などELSIに関連する事項も多い。毒性病理領域の病理AIとヒトの病変を対象とした病理診断支援AIには相違点も多いが、技術面だけでなく、ELSIの面でも参考になる事項があると思われる。

略歴

白石 泰三(しらいし たいぞう)
桑名市総合医療センター 理事長

略歴

- ・1974-1979 三重大学 医学部
- ・1979-1984 三重大学 博士課程
- ・1983-1986 三重大学医学部病理学講座 助手
- ・1986-1990 福井医科大学医学部病理学講座 助教授
- ・1990-1999 三重大学医学部病理学講座 助教授
- ・1999-2016 三重大学医学部病理学講座 教授
- ・2016-2024 桑名市総合医療センター 副理事長
- ・2024- 桑名市総合医療センター 理事長

学会活動

- ・日本病理学会：名誉会員
- ・日本臨床検査医学会：功労会員
- ・日本臨床細胞学会：元理事
- ・日本デジタルパソロジー研究会：元会長

受賞/その他

- ・2015-2020 日本病理精度保証機構、理事長
- ・2017 国際病理アカデミー日本支部、Silverberg 病理診断教育賞

資格

- ・医師
- ・病理専門医
- ・検査専門医
- ・細胞診専門医

PD

病理所見から紐解く毒性メカニズム

○佐野 智弥¹⁾、加藤 祐樹²⁾

¹⁾ 武田薬品工業株式会社、²⁾ 塩野義製薬株式会社

各種非臨床安全性試験では、様々な投薬起因の病理所見に遭遇し、それら所見の毒性学的な意義や機序検討において、毒性病理学専門家は重要な役割を担っている。しかしながら、毒性機序検討事例あるいはその中での毒性病理学専門家の関わり方については、必ずしも対外的に公表されるわけではない。本パネルディスカッションでは、病理所見を基に毒性機序検討を行った事例を紹介し、投票形式の意見集約あるいは討議を行うことで、毒性機序検討を疑似的に体験いただき、病理評価の難しさ、面白さを再認識するとともに、毒性病理学の奥深さを楽しむ機会としたい。

PD-1

免疫調節薬による免疫系組織の病理組織変化及びその発生機序

○坂入 鉄也

田辺三菱製薬株式会社

本演題では、免疫調節作用を有する低分子化合物Xをラットに4週間反復強制経口投与した後の免疫系組織の変化について取り上げる。免疫調整薬による免疫系組織の病理変化は、毒性所見として一般的ではあるが、創薬標的の多様化に伴い、造血細胞又はリンパ球への傷害作用によるものとは異なる変化にしばしば遭遇する。本発表では、特定の作用機序を有する化合物Xに起因した免疫系組織の病理組織像の一部を供覧し、その特徴や推定発生機序について掘り下げたい。

PD-2

膀胱の毒性所見に関する病態発生機序及びヒトへの外挿性の検討

○小山 憲司

塩野義製薬株式会社

本演題では、ある低分子化合物Xをラットに2週間反復強制経口投与した際に認められた膀胱の毒性所見について取り上げる。本試験では、膀胱にとある病理組織学的所見が用量依存性に、特に雄で発現頻度及び病変の程度が高く認められた。本病変の病理学的特徴を基に毒性機序研究を進めた結果、病態発生機序を特定することができた。また、この検討とイヌを用いた毒性試験の結果を総合的に解釈し、ヒトへの外挿性についても考察したため、これらについても報告する。

PD-3

農薬で認められたラット眼球角膜毒性の種差

○黒田 雄介

日産化学株式会社

本演題では、とある農薬のラット発がん性試験において認められた眼球角膜病変について発表する。眼球病変の発生機序に関する *in vivo* 及び *in vitro* の機序解明試験や文献報告を示し、その作用の動物種差及びヒト外挿性について考察する。

PD-4

核酸化合物で認められた毒性所見の機序検討

○高井 有一

武田薬品工業株式会社

本演題では、核酸化合物Xを用いたマウス単回静脈内投与毒性試験で得られた毒性所見について取り上げる。毒性所見は主に脳に認められ、同病変の発生機序を病理学的所見に加え、血液学的検査所見、*in vivo*イメージング及び*in vitro*試験を用いて検討した。本検討結果を踏まえた、核酸化合物の開発初期における安全性評価戦略についても考察する。

Thymus findings induced by a ROR γ t antagonist

○ Thomas Nolte

Boehringer Ingelheim, Germany

The retinoid-related orphan receptor γ t (ROR γ t) is a nuclear receptor and transcription factor that is important for regular development of lymphoid organs. Specifically, it is essential for the maturation of double positive thymocytes into single positive thymocytes and IL-17 producing T helper 17 (T_H17) cells. Several IL-17 directed therapies are effective in treating autoimmune disease conditions like psoriasis and rheumatoid arthritis. As T_H17 cells express other inflammatory mediators in addition to IL-17, their inhibition by targeting ROR γ t gained attractiveness as a new therapeutic concept with the potential of therapeutic superiority over solely inhibiting IL-17.

However, ROR γ t^{-/-} mice die early by thymic lymphomas, which may be causally related to a reduced expression of the anti-apoptotic factor Bcl-x_L and a marked increase in the expression of the cyclin-dependent kinase 2 (CDK2). The tumors are preceded by an increase in the size of the thymic cortex, associated with increased apoptosis and increased frequency of thymocytes in the S/G2/M cell cycle phase, in addition to a reduction in double positive thymocytes and an increase in CD8⁺ single positive cells. Recent publications indicated that small molecule ROR γ inhibitors induced thymic lesions in rats that resembled those preceding thymic lymphomas in ROR γ t^{-/-} mice. Furthermore, a small molecule ROR γ t inverse agonist induced thymic lymphomas and thymic lymphoid hyperplasia in mice.

We tested the small molecule ROR γ t antagonist (compound X) in repeat-dose toxicity studies with up to 26 weeks duration in rats as well as in a 2-year carcinogenicity study in rats and a 6-month carcinogenicity study in rasH2 Tg mice. In repeat dose toxicity studies, compound X demonstrated distinctly different effects on the thymus and thymocyte subpopulations when compared to published results with other ROR γ t antagonists or ROR γ t^{-/-} mice: shifts in thymocyte subpopulations and increases in proliferation did not progress over time, and there was no increase in the thymic cortex to medulla ratio. This was interpreted as evidence that compound X may have a lower risk of the induction of T-cell lymphomas. Indeed, in the carcinogenicity studies, compound X induced no thymic lymphomas but thymomas in both rats and mice. Well-differentiated thymomas were lymphocyte rich and showed a gradual transition to atypical lymphoid hyperplasia. Lymphoid hyperplasia originated from an enlarged cortex, while the medulla appeared unaffected or depleted from lymphocytes. Thymomas progressed to malignancy by an increase of the epithelial component with epithelial cells attaining cellular and nuclear atypia. Retrospective immunostaining of thymi from repeat-dose toxicity studies confirmed the absence of atypical hyperplasia as preneoplasia. While it seems not straight forward that thymomas developed from atypical hyperplasia, we hypothesize that the inhibition of the maturation of thymic CD4⁺ lymphocytes may have triggered a regenerative response, an effect known to involve not only lymphoid but also epithelial cells. The sequel of events resulting in thymomas is indicative of a ROR γ t-mediated effect.

■ Biography

Dr. Nolte received his veterinary medical degree and doctorate in veterinary medicine from the University of Veterinary Medicine of Hannover, Germany and a MSc in Applied Toxicology from the University of Surrey, Guildford, UK. He worked as Principal Pathologist at the Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research in Hannover, and as Senior Pathologist and Director Pathology at ASTA Medica AG. He is Board Certified in Veterinary Pathology and Toxicologic Pathology and fellow of the IATP. He currently serves as Highly Distinguished Research Fellow at Boehringer Ingelheim Germany. A major task of his role is giving scientific advice to carcinogenicity testing of all Boehringer Development projects and the assessment of toxicity mechanisms.

Dr. Nolte is organizer of the annual seminar "Classic Examples in Toxicologic Pathology". He is appointed member of the ICH S1B(R1) Implementation Working Group and former chair of the industry-sponsored RITA project for generation and maintenance of a historical database for rodent tumor data. He is also member of the INHAND Steering Committee. His main scientific interest is on carcinogenicity risk assessment and toxicity mechanisms. He has published more than 50 original articles, reviews, position papers, book chapters and meeting papers.

W-1*

アセトアミド誘発の大型小核による chromothripsis の発生機構

○山上 洋平^{1,2)}、石井 雄二¹⁾、高須 伸二¹⁾、相馬 明玲¹⁾、笠松 建吾^{1,3)}、豊田 武士¹⁾、村上 智亮²⁾、小川 久美子¹⁾

¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾ 東京農工大学大学院 獣医毒理学研究室、³⁾ 東京農工大学大学院 獣医病理学研究室

【目的】ラット肝発がん物質であるアセトアミド(AA)は、病理組織学的に肝細胞質内封入体として観察される大型の小核を誘発する。この大型小核では核膜崩壊や染色体粉砕が生じており、AA誘発肝腫瘍では特徴的なコピー数変異も認められたことから、我々はその肝発がん過程に chromothripsis と呼ばれる小核由来の「染色体粉砕と再構成」が寄与することを報告してきた。本研究では、これまで未確認であった大型小核の染色体が主核に取り込まれる機構を病理組織学的手法により解析した。さらに、*in vitro* 試験による本機構の検証を試みた。

【方法】雄性6週齢のF344ラットにAAを2.5%の濃度で4又は8週間混餌投与し、病理組織学的及び免疫組織学的に検索した。*In vitro* 試験では、AAを2.5%の濃度で2週間混餌投与したF344ラットから初代培養肝細胞を調製し、ライブセルイメージングにより大型小核含有肝細胞(LMNHEP)を観察した。

【結果】病理組織学的検索では、核の異型や大小不同に加え、LMNHEPsが高頻度に認められ、その一部に大型小核と主核の融合を示唆する像を認めた。これら肝細胞では大型小核の接合部で主核のlamin B1の消失と、大型小核に見られた抗 γ H2AX抗体陽性領域の主核への浸潤が観察された。また、核の一部が抗 γ H2AX抗体陽性の単核肝細胞も散見された。ライブセルイメージングでは、LMNHEPsの14%で大型小核と主核の融合が認められた。

【考察】Chromothripsisでは細胞分裂を経て小核由来の染色体が主核に取り込まれることが知られている。一方、本研究ではLMNHEPsの分子病理学的変化と、*in vitro*におけるライブセルイメージングから、大型小核の染色体は主核との融合によって取り込まれることが新たに確認された。従って、AAの肝発がん過程では新たな機序で chromothripsis が生じることが明らかになった。

W-2*

A novel support vector machine-based one-day, single-dose prediction model of genotoxic hepatocarcinogenicity in rats

○Guiyu Qiu¹⁾, Min Gi¹⁾, Shugo Suzuki²⁾, Masaki Fujioka²⁾, Anna Kakehashi²⁾, Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Ikue Noura²⁾, Runjie Guo¹⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾

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

This study aims to develop a one-day, single-dose model for identifying genotoxic hepatocarcinogens (GHCs) in rats. Microarray gene expression data from the livers of rats administered a single dose of 58 compounds, including 5 GHCs, was obtained from the Open TG-GATEs database and used for the identification of marker genes and the construction of a predictive classifier to identify GHCs in rats. We identified 10 gene markers commonly responsive to all 5 GHCs and used them to construct a support vector machine-based predictive classifier. In the silico validation using the expression data of the Open TG-GATEs database indicates that this classifier distinguishes GHCs from other compounds with high accuracy. To further assess the model's effectiveness and reliability, we conducted one-day single oral administration studies on rats and examined 64 compounds, including 23 GHCs, with gene expression data of the marker genes obtained via quantitative PCR 24 hours after a single oral administration. Our results show that the GHC predictive model achieved high accuracy and reliability, with a sensitivity of 91% (21/23) and a specificity of 93% (38/41) across multiple validation studies. In conclusion, the present one-day single oral administration model proves to be a reliable and highly sensitive tool for identifying GHCs and is anticipated to be a valuable tool in identifying and screening potential GHCs.

W-3*

ALDH2 遺伝子多型は Western diet 誘発 MASLD を脂肪肝炎に進展しうる

○藤原 咲春、中村 純、高見 優生、桑村 充、井澤 武史

大阪公立大学 獣医病理学教室

【背景】近年、脂肪肝の分類が再考され、メタボリックシンドロームに関連する脂肪肝として代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (MASLD) が提唱されている。アルデヒド脱水素酵素2型 (ALDH2) は飲酒で発生するアセトアルデヒドの解毒酵素であり、日本人の約半数がその活性低下型遺伝子多型 (ALDH2*2) を保有する。疫学研究から、ALDH2*2 と MASLD との関連が示唆されるが、その詳細は不明である。本研究では、ヒト ALDH2*2 と同じアミノ酸置換を導入した *Aldh2*2* ノックインマウスを用いて、遺伝子多型による MASLD 病態への影響を検討した。

【材料と方法】6週齢雄の C57BL/6N 野生型 (*Aldh2*1/1*)、*Aldh2*2* ヘテロ型 (*Aldh2*1/2*) およびホモ型 (*Aldh2*2/2*) マウスに高脂肪+高炭水化物食 (Western diet; WD) を20週間給餌した後に採材して病理組織学的解析を行った。対照群として野生型マウスに正常食を20週間給餌して解析した。

【結果】対照群に比べて、WD 給餌群ではいずれも体重が増加し、肉眼的に肝臓の腫大と褪色が認められ、組織学的には高度のびまん性肝細胞脂肪化と炎症巣の増加がみられたが、群単位では遺伝子型による明らかな差はみられなかった。しかし、ヘテロ型の1/6例とホモ型の1/5例において、類洞周囲の線維化を伴う顕著な炎症がみられ、同一群内の他個体と比較して肝組織の Iba-1 陽性面積および Ki67 陽性肝細胞数が増加していた。

【まとめ】発生頻度は高くないものの、WD を給餌した *Aldh2*2* ホモ型およびヘテロ型マウスで顕著な脂肪性肝炎を呈する個体が出現することから、*Aldh2*2* は MASLD から脂肪肝炎への進展因子になり得ることが示された。この脂肪性肝炎の進展機序を解明するために、現在は脂肪肝炎発症個体と非発症個体を比較するトランスクリプトーム解析を実施中である。

W-4*

膵炎マウスモデルにおけるプロテオーム解析を通じた Actinin-4 発現の検討

○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】慢性膵炎は膵癌のリスク因子として重要であり、組織学的には化生変化の 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リン酸化/Whole プロテオーム解析を行い、その因子について検討した。

【方法】*Pdx1-Cre;LSL-Kras^{G12D/+}* (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時間で屠殺した群と4週間繰り返した後に屠殺した慢性期群のマウスを用いた。組織学的な解析を行うとともに、凍結膵検体から TiO₂ で濃縮したリン酸化タンパクと Whole タンパクを抽出して LC-MS/MS で解析を行った。

【結果】膵組織では CL 投与により ADM が、*Kras* 変異により PanIN が誘導され、KC+CL 群では全例に ADM、PanIN が広く観察され、慢性期 KC+CL 群には残存する正常膵はほとんどみられなかった。リン酸化/Whole プロテオームの Cluster 解析の結果、いずれにおいても組織と同様の変化を認める Cluster には細胞接着・細胞骨格関連タンパクが多く含まれていた。その中でも Actinin4 (*Actn4*) と phospho-*Actn4* (S160) (p*Actn4*) が膵炎の進行とともに上昇していた。また、*Actn4* の免疫染色ではマウス・ヒト膵炎組織いずれにおいても腺房細胞と比較して ADM、PanIN で発現が上昇していた。

【結論】リン酸化/Whole プロテオーム解析により、慢性膵炎の進行に伴って細胞骨格関連タンパク発現が変化し、その中でも *Actn4* や p*Actn4* の発現が ADM や PanIN で上昇していることを明らかにした。現在、*ACTN4*・*ACTN4* (S160D)・*ACTN4* (S160A) の強制発現系を作成し、その役割について検討中である。

W-5*

新規の *Apc* 遺伝子変異導入マウス (*Apc*^{Δ155/+} マウス) の作製と表現型解析: *Apc* 遺伝子変異の位置は腫瘍発生数と発生部位に影響する○廣田 照了^{1,2)}、酒井 洋樹^{1,2,3)}、平田 暁大^{1,2,3)}¹⁾ 岐阜大学大学院 共同獣医学研究科、²⁾ 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、³⁾ 岐阜大学 高等研究院 One Medicine トランスレーショナルリサーチセンター (COMIT)

【背景】家族性大腸腺腫症 (FAP) は *APC* 遺伝子の生殖細胞系列変異に起因する遺伝性疾患であり、大腸に腺腫性ポリープが多発する。FAP 患者は家系ごとに異なる *APC* 遺伝子変異を有しており、遺伝子内の変異の位置とポリープ数が関連することが知られている。我々は、*APC* 遺伝子の 5' 末端側のコドン 154 と 155 に跨る 2 塩基置換 (c.[462_463delinsTT]) を原因とし、消化管腫瘍の発生を特徴とする犬の新たな遺伝性疾患 (遺伝性消化管ポリポーシス) を同定した。本疾患は FAP の類似疾患と考えられるが、FAP と比較して腫瘍の発生数は少ない。また、腫瘍の分布も異なっており、犬では大腸と同程度に胃にも腫瘍が発生する。本研究では、CRISPR-Cas9 法によって犬と同一の遺伝子変異を有する *Apc*^{Δ155/+} マウスを作製し、表現型を解析した。

【方法】C57BL/6N 系統の受精卵に Cas9、gRNA および変異型配列を含むドナー DNA をエレクトロポレーション法により導入して *Apc*^{Δ155/+} マウスを作製し、12、16、20 週齢で解析した。

【結果】いずれの週齢の *Apc*^{Δ155/+} マウスにおいても、消化管全域に腫瘍が認められた。特に胃と小腸近位の発生率が高く、週齢が進むにつれてその数も有意に増加した。一方、大腸の腫瘍発生率は胃や小腸よりも低く、週齢を経てもその数に有意な差はなかった。

【考察】*Apc* 遺伝子のコドン 850 に変異を有する *Apc*^{Min/+} マウスのデータと比較すると、*Apc*^{Δ155/+} マウスでは小腸及び大腸腫瘍の数は少なく、消化管腫瘍の合計数も少なかったが、胃腫瘍の数は明らかに多かった。以上より、*Apc* 遺伝子変異の位置は腫瘍の発生数のみならず、発生部位にも影響することが明らかとなった。

【結論】*Apc*^{Δ155/+} マウスの表現型は犬の表現型と類似しており、*Apc* 遺伝子の 5' 末端側の変異は胃を含む消化管の近位側に腫瘍を誘導することが示された。

W-6*

Carbon nano-horns (CNH) and carbon nano-brushes (CNB) do not induce lung cancer or pleural mesothelioma in the rat lung

○Omnia Hosny^{1,2,3)}、Dina Saleh⁴⁾、David Alexander¹⁾、William Alexander¹⁾、Hiroshi Takase⁵⁾、Akihiko Hirose⁶⁾、Jun Kanno⁷⁾、Aya Naiki-Ito²⁾、Satoru Takahashi²⁾、Masako Yudasaka⁸⁾、Ryota Yuge⁹⁾、Hiroyuki Tsuda¹⁾¹⁾ Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City University,²⁾ Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University,³⁾ Department of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Aswan University,⁴⁾ Department of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Assuit University,⁵⁾ Core Laboratory, Nagoya City University,⁶⁾ Chemicals Evaluation and Research Institute (CERI), ⁷⁾ National Institute Hygienic Sciences (NIHS),⁸⁾ Meijo University, ⁹⁾ Secure System Platform Research Laboratories, NEC Corporation

[Background] We have previously investigated the toxicity and carcinogenicity of 5 multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) with different wall structures using the intra-Tracheal Intra-Pulmonary Spraying (TIPS) method developed in our laboratory. In the present study, we investigated the pulmonary and pleural toxicity and carcinogenicity of CNH and CNB (0.5 mg/rat and 1 mg/rat) administered to rats using TIPS. Five rats from each group were killed at week 6 to study the early effects of these compounds, and the rest were left without further treatment for 2 years.

[Results] MWCNT-7, a known carcinogen, induced marked pulmonary and pleural inflammation and fibrosis. In contrast, CNH and CNB, while bio-persistent in the lung for the 2-year study period, did not induce inflammation or fibrosis. No bronchio-alveolar carcinomas or malignant mesotheliomas developed in rats treated with CNH and CNB. Rats treated with MWCNT-7 developed visceral and parietal mesotheliomas. RNA expression of inflammatory cytokines was significantly increased in rats treated with MWCNT-7, but not in rats treated with CNH or CNB.

[Conclusion] Our results demonstrate that CNH and CNB are not carcinogenic to the lung and pleura of rats. This is the first 2-year study to show non-carcinogenicity of a CNT administered to the rat lung. The absence of toxic, inflammatory, and neoplastic effects of CNH and CNB illustrate the character of a safe and non-carcinogenic CNT.

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-82

P-01*

Maternal imidacloprid exposure immunocompromises developing cerebellum to cause progressive neuronal cell loss in rats

○ Xinyu Zou^{1,2)}, Yuri Ebizuka¹⁾, 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

[Aim] This study investigated toxicity risk of imidacloprid (IMI), a widely used neonicotinoid insecticide, on cerebellar development and its potential mechanisms by examining antioxidant effects of α -glycosyl isoquercitrin (AGIQ) in rats.

[Methods] Experiment I: Dams were exposed to IMI (83, 250, and 750 ppm in diet) from gestation day 6 until weaning. Experiment II: Dams received 750 ppm IMI in diet and 0.3% AGIQ in drinking water from gestation until weaning, and offspring received AGIQ thereafter until adulthood.

[Results] In Experiment I, IMI progressively impaired motor coordination and reduced Purkinje cells (PCs; ≥ 83 ppm) and granule cells (GCs; ≥ 250 ppm) until adulthood by suppressing proliferation and increasing apoptosis of GCs until weaning. In Experiment II, AGIQ ameliorated IMI-induced neuronal cell loss by promoting GC proliferation through restoring cell cycle function and by suppressing GC apoptosis through counteracting IMI-induced suppression of antioxidant capacity and reactivating BDNF-TrkB-BCL2L1 signaling. AGIQ also ameliorated IMI-induced immunocompromised state by recovering inflammatory cytokine expression, and improving acetylcholinesterase activity to prevent overactivation of nicotinic acetylcholine receptors.

[Conclusion] Maternal IMI exposure induces immunosuppression and increased susceptibility to oxidative stress in developing cerebellum, causing progressive neuronal cell loss and motor deficits by suppressing BDNF-TrkB-BCL2L1 signaling.

P-02

A case report of brain tissue lesions of stem cell products toxicity tests

○ Yanjun Cui¹⁾, Xv Zhu¹⁾, Yi Zhou¹⁾, Yanchuan Li²⁾, Yu Xiang²⁾, Yihao Li²⁾, Jianjun Lyu^{1,2)}, Lei Zhao³⁾, Yichao Tian¹⁾, Wenyu Wu⁴⁾

¹⁾Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch, ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.,

³⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ⁴⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

Induced pluripotent stem cells (iPSC), a class of pluripotent stem cells generated by reprogramming artificial somatic cells and reverse-differentiation, can differentiate into a variety of functional cells under certain conditions. iPSC in medical fields such as scientific research and cell therapy is gradually highlighted, and it has become an emerging track for new drug research and development. In our toxicity tests, iPSCs were injected into the cerebral striatum of SD rats and cynomolgus monkey once, observed for 26 weeks or 36 weeks in which the tests results showed well tolerance and safety. During the test, one rat in the high-dose group, died on the late stage of the study. The significant gross finding was swollen left brain and a large number of cells infiltrated diffuse cerebral cortex, corpus callosum, striatum and thalamus, mild edema and neuronal degeneration by histopathological examination. A few antibodies were used to distinguish the origin of increased cells. The results showed that the brain lesions were mainly inflammatory reactions, which might be accidental lesions caused by mechanical injection stimulation and individual differences of animals. The potential tumorigenic risk of undifferentiated iPSCs has been one of the major obstacles to iPSCs cell replacement therapy. In the safety evaluation of such products, it is necessary to pay more attention to the product characteristics and possible potential risks.

P-03*

高齢RccHan:WISTラットの頭蓋内に発生した悪性髄膜腫の病理組織学的検討

○馬場 雄大¹⁾、岡田 亜季子¹⁾、池田 瑛人¹⁾、本郷 直子¹⁾、曾川 真梨奈²⁾、乾 公正³⁾、永池 美香¹⁾

¹⁾石原産業株式会社 中央研究所 安全科学研究室、²⁾石原産業株式会社 ヘルスケア事業本部 研究開発部、

³⁾石原産業株式会社 コンサルタント

本症例はRccHan:WISTラットを用いた発がん性試験に供された雄動物で、94週齢時に急激な体重減少及び自発運動の低下により切迫殺された。剖検時、大脳左側を圧排する直径10 mmの乳白色腫瘤が認められた。腫瘤は周囲の頭蓋骨や筋組織とはやや剥離困難であり、大脳頭側表面を尾側まで覆う髄膜様の膜状構造へと連続していた。腫瘤は切り出し時に硬結感があり、内部は充実性領域及び大小の嚢胞から構成されていた。

病理組織学的検査において、腫瘤は紡錘形細胞の錯綜配列から構成され、細胞は好酸性の豊富な細胞質、類円形核、1～数個の核小体を有し、核分裂像も散見された。発生部位及び組織像から髄膜間質細胞由来の腫瘍性病変と判断した。腫瘍細胞は頭蓋骨や骨外を覆う横紋筋組織に浸潤していた。

特殊染色では、PAS反応、渡辺式鍍銀染色、マッソントリクローム染色により腫瘍細胞間に繊細な線維が確認された。免疫染色で腫瘍細胞はビメンチン陽性で、Ki-67に対し高い陽性率が示された。一方、サイトケラチンとS-100に対しては陰性であった。

以上から、本症例はラットの悪性髄膜腫、線維型と考えられた。

P-04

A spontaneous malignant trigeminal schwannoma in a Sprague-Dawley rat

○Ke Chen¹⁾, Haoan Wang¹⁾, Chunyan Hu¹⁾, Bin Liu¹⁾, Xiaobo Cen²⁾, Shuang Qiu¹⁾

¹⁾Westchina-Frontier Pharma Tech Co., Ltd.,

²⁾National Chengdu Center for Safety Evaluation of Drugs, State Key Laboratory of Biotherapy and Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University

[Background] Pituitary tumors are very common noticed in the rat cranial cavity in the 2-year carcinogenicity study, while intracranial malignant trigeminal schwannoma is extremely rare and only limited cases were reported. Therefore, attention should be paid to correct diagnosis of pituitary mass.

[Aim] We report a spontaneous case of malignant trigeminal schwannoma invaded the pituitary gland, brain and trigeminal ganglion in a Sprague-Dawley rat.

[Materials and Methods] A male Sprague-Dawley rat in the 2-year carcinogenicity study was found moribund at Day 707. The pituitary gland and brain were performed histological examination on H&E slides.

[Results] Severe decreased activities were noted during in-life behavior observation. Pituitary gland was identified increased in size at necropsy. Microscopically, characteristic Antoni A pattern was noted: sheets of small fusiform cells with rod-shaped nuclei, some tumor cells were arranged in roughly parallel arrays with nuclear palisades or in a whirling pattern. Besides, group of neurons and cluster of pituitary cell scattered in the tumor. The expansive, unencapsulated tumor had invaded medulla oblongata and compressed cerebrum and diencephalon.

[Conclusion] Base on the histopathological features and anatomy locations, we conclude the tumor probably originated from the trigeminal nerve fibers located in the base of the cranial cavity, and invaded the pituitary gland, brain, and trigeminal ganglion.

P-05

CrI:CD(SD)ラットの視神経で認められた紡錘形細胞集簇巢の病理学的特徴

○佐藤 弘昌¹⁾、村上 雄一¹⁾、野口 ちひろ¹⁾、皆合 美月¹⁾、齋藤 那美香¹⁾、小泉 治子¹⁾、梶村 哲世¹⁾、井澤 武史²⁾、岩田 聖³⁾、島山 洋文¹⁾

¹⁾ 株式会社新日本科学イナリサーチセンター、²⁾ 大阪公立大学 獣医病理学教室、³⁾ 株式会社ルナパス毒性病理研究所

【目的】視神経において紡錘形細胞の集簇巢が認められた場合、その細胞候補として星状膠細胞が最も考えられる。今回、我々は視神経乳頭部から視神経において星状膠細胞のマーカーであるGFAPに陰性を示す紡錘形細胞の集簇巢が認められたので、その病理学的特徴を報告する。

【方法】本症例は背景データ収集用に実施したがん原性試験に用いられたCrI:CD(SD)雄ラットの1例で、110週齢時に計画屠殺した。剖検後、眼及び視神経はリン酸緩衝1%ホルムアルデヒド・2.5%グルタルアルデヒド液固定、10%中性緩衝ホルマリン後固定を実施し、HE染色、ルクソールファーストブルー・HE(LFB-HE)染色、マッソン・トリクローム(MT)染色、抗Sox10抗体、抗GFAP抗体、抗Sox9抗体、抗S-100抗体、抗Iba-1抗体、抗Ki-67抗体、抗 α -SMA抗体、抗Neurofilament抗体による病理組織学的評価及び免疫組織化学を実施した。

【結果】剖検時、左右の眼及び視神経、脳に異常はなかった。病理検査の結果、左眼の視神経乳頭部から視神経に紡錘形細胞の集簇巢が認められた。病変は強膜筋板より網膜側にあり、細胞密度に富む部分や視神経様の構造を含む疎な部分があり、間質には空隙や神経線維様の好酸性の線維性組織が認められた。LFB-HE染色及びMT染色の結果、病変では髄鞘形成や線維増生は明らかではなく、免疫組織化学では大部分の紡錘形細胞はSox10のみに陽性を示した。

【まとめ】Sox10は希突起膠細胞及びその前駆細胞のマーカーであるが、細胞形態より希突起膠細胞の可能性は低いと考えられた。希突起膠細胞の前駆細胞の可能性を確認すべく抗PDGFR α 抗体、抗NG2抗体等による免疫組織化学の追加検討を加え報告する。

P-06

多層および単層カーボンナノチューブの肺・胸膜発がん性の比較

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

¹⁾ 名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学、²⁾ 大阪公立大学 大学院 医学研究科 分子病理学、

³⁾ 名古屋市立大学 津田特任教授研究室

【背景】多層カーボンナノチューブ(MWCNT)は難分解性で、体内蓄積による持続的生体反応により肺胞上皮や中皮に毒性および発がん性を誘発する。本研究では、肺胞上皮や中皮に対する有害性および発がん性が未知である単層カーボンナノチューブ(SWCNT)による肺発がん性を検討した。

【目的・方法】10週齢雄性F344ラットに対し、被検物質であるSWCNTあるいは発がん陽性対照であるMWCNT-7、MWCNT-NをそれぞれPFポリマー分散液に懸濁し、合計投与量が0.1あるいは0.5 mg/ラットとなるように週2回の頻度で、計8回経気管内噴霧(TIPS)投与した。対照群として、無処置およびPFポリマー液投与(対照)群を設け、投与後4、104週後の肺の急性病変、発がん性について病理組織学的および生化学的に解析した。

【結果】投与後4週では、対照群と比較してSWCNT、MWCNT-7、MWCNT-N投与により肺重量の有意な増加、肺胞マクロファージ浸潤の増加、炎症性ケモカイン(Ccl2、Ccl3、Ccl9) mRNA発現レベルの上昇を認めた。肺胞上皮の増殖活性(Ki-67)と酸化的DNA損傷(8-OHdG)陽性細胞数も、SWCNTとMWCNTs投与群で有意に増加した。投与後104週では、SWCNTとMWCNT-N投与群において、肺胞上皮腺癌の発生頻度が有意に上昇した。一方、胸膜悪性中皮腫の発生率は、MWCNT-7、MWCNT-N投与群で有意に増加したが、SWCNTによる増加はみられなかった。

【結論】2年間ラット発がん性試験により、SWCNTの肺発がん性が新たに明らかとなった。増殖活性、酸化的DNA損傷やケモカイン発現など、発がん性と一致して投与後早期に観察されたCNT毒性所見は、発がんメカニズムへの関与と、発がん性短期予測指標として応用できる可能性が示唆された。

P-07

The impact of two disinfection methods of peracetic acid on the respiratory system tissue structure of SD rats

Renhua Gai¹⁾, Jian Ma¹⁾, Ai Lv¹⁾, ○Lei Zhao²⁾, Yajun Qi¹⁾, Xiangyu Xu¹⁾, Wenyu Wu³⁾¹⁾Center for Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang University, ²⁾JOINN Laboratories (Beijing) Co., Ltd.,³⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

[Background] Peracetic acid (PAA) is widely utilized as a potent disinfectant particularly in high-containment laboratory environments, including rodent barrier facilities.

[Aim] This study aimed to compare the effects of two common PAA disinfection methods-spraying and wiping-on the respiratory tissue structure of SD rats.

[Methods] A total of 40 SPF-grade SD rats (20 male, 20 female) were divided into two groups, each subjected to one of the disinfection methods. Both groups were housed in separate rooms. Disinfection was performed once daily for seven consecutive days using 0.1% PAA solution, with either an electric sprayer or manual wiping for surface decontamination. On the eighth day, the rats were humanely euthanized, and histological samples from the nasal cavity, trachea, and lungs were prepared using formalin fixation and HE staining.

[Results] The results revealed mild degeneration, necrosis, and inflammation of the olfactory epithelium of the nasal cavities in the spray disinfection group, with no significant sex-based differences. In contrast, the wipe disinfection group showed intact olfactory epithelium with no apparent lesions. Both groups exhibited no significant abnormalities in tracheal and pulmonary tissues.

[Conclusion] For routine PAA disinfection in animal rooms, wiping surfaces is recommended over spraying to minimize respiratory tissue damage and ensure the welfare of laboratory animals.

P-08

肺大細胞神経内分泌癌における brain abundant membrane attached signal protein 1 (BASP1) の役割

○野浦 郁恵¹⁾, 鈴木 周五¹⁾, 井上 健²⁾, 梯 アンナ¹⁾, 鰐淵 英機^{1,3)}¹⁾大阪公立大学 大学院医学研究科 分子病理学教室、²⁾大阪市立総合医療センター 病理診断科、³⁾大阪公立大学大学院 医学研究科 環境リスク評価学

【目的】肺癌は日本で2番目に多い癌種であり、予後が悪く、死亡率は最も高い。大細胞神経内分泌癌(LCNEC)は肺癌に占める割合は少ないものの、他の組織型よりも予後が悪いことが知られている。LCNECの予後予測または治療標的となる新しいバイオマーカーとして brain abundant membrane attached signal protein 1 (BASP1) の発現と機能を検討した。

【材料と方法】免疫組織化学染色を用いて、LCNEC症例と診断されたFFPE肺標本におけるBASP1の発現を評価した。臨床情報とBASP1発現の関連を検討した。またNCI-H460細胞株を用いてBASP1のノックダウンを行い、細胞増殖アッセイおよび細胞浸潤アッセイを実施した。

【結果】BASP1発現と全生存率の間に相関は見られなかったが、BASP1発現と臨床病期との間には弱い負の相関が見られた。年齢や性別といった他の臨床情報との関連は認められなかった。またNCI-H460ではBASP1の発現が低下すると細胞増殖能の低下と細胞浸潤能の増加を認めた。

【結論】BASP1発現はLCNECの進行と関連している。

P-09

吸入による毒劇物の判定における経気管肺内噴霧投与(TIPS)法の有用性の検討

○赤根 弘敏¹⁾、高須 伸二¹⁾、魏 民²⁾、藤岡 正喜³⁾、豊田 武士¹⁾、石井 雄二¹⁾、畝山 瑞穂¹⁾、森川 朋美¹⁾、津田 洋幸⁴⁾、小川 久美子¹⁾

¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 病理部、²⁾ 大阪公立大学大学院 医学研究科 環境リスク評価学、

³⁾ 大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学、⁴⁾ 名古屋市立大学 津田特任教授研究室

【背景】ヒトへの吸入暴露が想定される化学物質の毒劇物判定、並びに化学品の分類及び表示に関する世界調和システム(GHS)分類に際しては、動物を用いた急性吸入毒性試験による評価が必要である。しかし、大規模な暴露装置を用いた吸入暴露試験を実施可能な施設はわずかであり、毒性情報は限定的である。本研究では、吸入による毒劇物判定に利用可能な*in vivo*試験代替法の確立を目指し、経気管肺内噴霧投与(TIPS)法による急性毒性試験を実施し、得られたLD₅₀に基づいたGHS分類を行い、吸入暴露試験に基づく既存の分類と比較した。

【方法】12週齢のF344または8週齢のSDラット(雄6匹/群)に19種の化学物質を1時間間隔で4回気管内投与し、投与後14日間観察して剖検した。媒体は生理食塩水を用い、2 mL/kgで投与した。

【結果】TIPS法によるGHS区分を既報と比較した結果、13/19物質は有害性の区分が概ね一致し、6/19物質は全身吸入法と比較してLD₅₀が低値となりより強い有害性区分に分類された。区分が一致した物質の投与群では、病理組織学的検査において気管及び肺に軽度な呼吸上皮壊死が観察され、さらに中枢神経系や血液系に対する影響が認められた物質もあった。一方、強い区分に分類された物質の投与群では、気管及び肺に重度の壊死が認められた。

【考察】TIPS法においてより強い有害性区分に分類された物質の多くは細胞毒性が強い物質であり、呼吸器系の傷害が顕著であったことから、TIPS法におけるLD₅₀値の低下には被験物質の短時間高濃度暴露による直接的な細胞傷害性が要因になった可能性が示唆された。また、TIPS法と全身吸入法で有害性の区分が概ね一致した物質の一部では、呼吸器系以外の臓器への影響も観察され、本法により呼吸器系だけでなく他臓器に対する影響も評価可能であることが示唆された。

P-10

経気管肺内噴霧投与(TIPS)法による急性毒性試験における投与液量および投与濃度の影響

○高須 伸二¹⁾、赤根 弘敏¹⁾、石井 雄二¹⁾、豊田 武士¹⁾、津田 洋幸²⁾、小川 久美子¹⁾

¹⁾ 国立医薬品食品衛生研究所・病理部、²⁾ 名古屋市立大学 津田特任教授研究室

【背景】吸入暴露が想定される化学物質の毒劇物の判定には、動物を用いた吸入毒性試験による急性毒性の評価が必要である。これまでに我々は、大掛かりな施設を必要とせずに実施できる急性吸入毒性試験法の確立を目指し、経気管肺内噴霧投与(TIPS)法による急性毒性試験の有用性を検討してきた。本法では被験物質を生理食塩水に溶解し2 mL/kgで投与しているが、肺への負担を考慮すると、より少容量での投与が適切である可能性がある。そこで本研究では、本法における被験物質の投与液量および投与濃度の影響を検討した。

【方法】12週齢の雄性F344ラット(1群6匹)に2 mL/kg投与では死亡例のない最大用量であった75 mg/kgの2-dimethylaminoethanolを0.05、0.2、0.5、1.0または1.5 mL/kgの容量で、1時間間隔で4回に分けて気管内投与した。投与後14日間の状態観察の後に剖検し、肺及び気管支の病理組織学的検索を実施した。

【結果】1.5 mL/kg投与群のラットは全例生存したが、1.0 mL/kg投与群では4例、0.5 mL/kg以下の投与群では全例が死亡した。病理組織学的検査の結果、死亡例では気管から肺胞上皮の壊死がみられ、0.05及び0.2 mL/kg群では肺門部に出血を伴う重度の気管支上皮の壊死が認められた。一方、終末細気管支/肺胞上皮の壊死は0.5 mL/kg投与群で最も顕著であった。

【考察】1.0 mL/kg以下の群では死亡が認められ、少容量/高濃度投与群ほど上部気道に重度の壊死が認められた。一方、肺末梢の傷害は軽度であったことから、少容量の投与では被験物質が肺の末梢まで分散せず、投与局所での組織傷害が高度になったと考えられた。1.0 mL/kg以下の少容量/高濃度投与では2 mL/kg投与時よりも結果としてLD₅₀が低値になることから、全身暴露のLD₅₀に近い結果が求められた1.5-2 mL/kgの投与条件が適切と考えられた。

P-11

Mycobacterium caprae infection in laboratory cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*): a distinctive granulomatous inflammation

○ Kristel Kegler¹⁾, Francisco Mayoral²⁾, Jiahui Zhu^{3,4)}, Carla Vallejo²⁾, Raúl Sánchez²⁾, Marjo Haanpera⁵⁾, Silja Mentula⁵⁾, Fathiah Zakhm³⁾, Paula Ortega¹⁾, Raquel Vallejo¹⁾, Tarja Sironen^{3,4)}, Ravi Kant^{3,4)}, Ricardo de Miguel¹⁾, Klaus Weber¹⁾

¹⁾AnaPath Services GmbH, Switzerland, ²⁾AnaPath Research S.A.U, Spain, ³⁾Department of Virology, University of Helsinki, Finland,

⁴⁾Department of Basic Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Finland,

⁵⁾Department of Health Security, Finnish Institute for Health and Welfare, Finland

[Background] Emerging mycobacterial species causing tuberculosis (TB) are a major challenge for diagnosis and surveillance in laboratory non-human primates.

[Aim/Objective] To describe the gross and histologic lesions caused by *Mycobacterium caprae* in imported cynomolgus macaques during a natural outbreak.

[Materials and methods] Ten naturally infected cynomolgus macaques showing gross lesions compatible with TB during necropsy were sampled for histopathology (affected organs), culture, PCR, spoligotyping, whole genome sequencing and metagenomics. Histologic slides were processed for hematoxylin and eosin, Ziehl-Neelsen, Masson Trichrome, immunohistochemistry (CD3, CD20, Iba-1, desmin and SMA).

[Results] TB caused by *M. caprae* (spoligotype SB1622) was confirmed in all 10 animals. Eight animals had chronic-active disseminated disease and 2 had pulmonary disease. Granulomas were single, multiple, or confluent, 1mm to 4 cm, solid, creamy or caseous. Histologically, granulomas were characterized by lack of capsule, rupturing into airways, and presence of a specific population of spindle cells forming glomeruloid-like structures at the periphery. Based on histology and IHC, granulomas were classified in five broad developmental stages (Stage I - V). Metagenomics to identify possible co-infection with bacteria or viruses failed to demonstrate any concomitant microorganism.

[Conclusions] *M. caprae* elicits a distinctive type of granuloma that can be histologically differentiated from other mycobacterial species.

P-12*

Effects of polysaccharide from *Rehmannia glutinosa* on the immune system and gut microbiota in immunosuppressed mice

○ Siming Zhang¹⁾, Yunxiang Chen¹⁾, Lili Zhang¹⁾, Tingli Bian¹⁾, Fang Liu¹⁾, Wenyu Wu²⁾, Lei Zhao³⁾, Hao Chen¹⁾, Li Wang⁴⁾

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

²⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., ³⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ⁴⁾Henan Agricultural University

[Background] Cyclophosphamide (CTX) is one of the most commonly used immunosuppressive and anticancer medications. However, it also has significant negative effects, including destroying normal immune cells, causing intestinal homeostasis imbalances, and causing intestinal barrier damage.

[Aim] The immunomodulatory effects of polysaccharide obtained by hot-compressed steaming of *Rehmannia glutinosa* Libosch (HRP) were investigated *in vitro* and *in vivo*.

[Materials and Methods] Total protein, TNF- α , IL-1 β and IL-6 were determination and livers, spleens, and intestines were collected from treated animals and observed.

[Results] Effects of polysaccharide from hot-compressed steamed *Rehmannia glutinosa* on the immune system and gut microbiota in an immunosuppressed mice model. HRP promoted the expression of key proteins in the TLR4/NF- κ B and autophagy pathways in intestinal tissues, thereby enhancing intestinal immune function.

[Conclusion] The results showed that HRP increased the viability of RAW264.7 cells and induced the cells to release TNF- α , IL-1 β and IL-6, thus stimulating the immune system. The findings suggest that the modulation of macrophage immune responses by HRP is mainly due to its interaction with the TLR4 receptor. In CTX-treated mice, HRP improved the intestinal barrier by restoring relative abundance of intestinal microbial population

P-13

F344ラットへの反復経口投与によりパイエル板に沈着した二酸化チタン粒子による生体影響の検討

○赤木 純一、水田 保子、畝山 瑞穂、赤根 弘敏、松下 幸平、豊田 武士、小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【背景】さまざまな結晶子径の二酸化チタン(TiO_2)を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ところ、毒性影響は見られなかったが、病理組織学的検査においていずれの粒子径の TiO_2 投与群でもパイエル板に TiO_2 凝集体の沈着が見られた。

【目的】さまざまな結晶子径の TiO_2 の反復経口投与により誘発された、パイエル板への TiO_2 凝集体蓄積による生体影響を検討する。

【材料と方法】アナターゼ型 TiO_2 (結晶子径6、30、および180 nm)を100 mg/mLの濃度で0.2%リン酸水素二ナトリウムに分散させ、透過電子顕微鏡により粒度分布を解析した。FFPE標本からパイエル板をレーザーマイクロダイセクションにより切り出し、脱パラフィン処理後RNAを抽出し、SMART-Seq Stranded Kitによりライブラリを調製し、RNAシーケンス解析を行った。

【結果】結晶子径6 nm、30 nm、および180 nmの TiO_2 の二次粒子メジアン径はそれぞれ178.4、362.1、252.3 nmであり、結晶子径との相関は見られなかった。いずれの TiO_2 製品も短径100 nm以下のナノ粒子を含んでおり、ナノ粒子率はそれぞれ27.2、11.5、13.2%であった。これらの TiO_2 粒子を90日間反復経口投与したラットのパイエル板ではマクロファージによる TiO_2 凝集体の貪食像が見られたが、炎症や組織障害などの生体反応は見られなかった。RNAシーケンス解析では少数の遺伝子発現変動が見られたが、サイトカインなどの免疫関連遺伝子に意義のある変動は見られなかった。

【結論】パイエル板に蓄積した TiO_2 は病理組織学的に炎症などの生体反応を誘導せず、免疫応答に関連する遺伝子発現において粒子径間に共通した変化も見られなかったことから、 TiO_2 の経口投与は結晶子径に関わらず免疫系への影響を含めて毒性影響を示さないと考えられた。

P-14*

デキストラン硫酸ナトリウム負荷が肥満2型糖尿病モデルマウスの病態進展に及ぼす影響の解析

○中田 悠介¹⁾、宇野 絹子¹⁾、笹瀬 智彦¹⁾、上原 ひかり¹⁾、関川 諒子¹⁾、森 優輝菜¹⁾、土居 良信²⁾、篠原 雅巳²⁾、杉本 実紀¹⁾、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⁾ 日本クレア (株)

【背景】近年、炎症性腸疾患患者の一部が糖尿病を発症することが報告されているが、潰瘍性大腸炎と糖尿病との関連の詳細な機序は不明である。本実験では、肥満2型糖尿病モデルマウス2系統に潰瘍性大腸炎を誘発し、潰瘍性大腸炎が糖尿病の発症・進展に及ぼす影響を検討した。

【材料と方法】C57BL/6Jマウス、肥満2型糖尿病db/dbマウスおよびKK-Ayマウスにそれぞれ水またはDSS水溶液を投与した。1) 1% DSS水溶液を5週齢から9週齢まで2週間の間欠投与、2) 3% DSS水溶液を7週齢から8週齢まで1週間の連続投与の2試験を行った。動物にはCE-2を与えた。腸管はそれぞれ9週齢と8週齢で採取した。

【結果】いずれの試験においても、C57BL/6Jおよびdb/dbマウスではDSS投与後に大腸炎が高頻度に観察された。一方、KK-AyマウスのDSS投与群では体重減少および結腸長減少が軽微であり、結腸の病理組織学的解析では他の2系統と比較して炎症の程度も軽度であった。

【結論】本研究において、肥満2型糖尿病モデルマウスにおけるDSS誘発潰瘍性大腸炎の発症には系統差があることが示唆された。特に、db/dbマウスとKK-Ayマウスの病態感受性における明らかな差異は、肥満・糖尿病と潰瘍性大腸炎の関係を解明する手がかりとなる可能性がある。

P-15*

イヌの遺伝性小腸腫瘍由来細胞株の異種移植モデル(CDXモデル)の作製と病理組織学的特徴の解析

○小林 真琴

岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科 獣医病理学研究室

【背景】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である。我々は、APC 遺伝子の生殖細胞変異 (c.[462463 delinsTT]) 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ジス)を同定した。さらに、罹患犬の腫瘍から細胞株を樹立し、昨年度の本学会で報告した。

【目的】本研究では、イヌの遺伝性消化管腫瘍由来の細胞株から異種移植モデルを作製し、樹立元腫瘍の組織学的および免疫組織化学的特徴を維持するか評価した。

【材料と方法】遺伝性消化管ポリポージス罹患犬の小腸腺癌の肝臓(LiF)、肺(PuF)、リンパ節(PLF)転移巣から樹立した細胞株をSCIDマウスに皮下移植することでCDX (cell-line derived xenograft) モデルを作製した。細胞株に対して免疫細胞化学染色、樹立元腫瘍およびCDXモデルに対して病理組織学的解析と免疫組織化学染色を実施した。

【結果】LiF、PuF、PLFは、それぞれ移植後1、16、2週間で皮下に腫瘤を形成した。いずれのモデルも樹立元腫瘍の組織学的特徴と類似して、卵円形核と好酸性細胞質を有する腫瘍細胞が様々な程度に小型の腺房構造を形成しつつ増殖していた。細胞株とCDXモデル、樹立元腫瘍ではCK20に弱陽性、SOX2に陽性、CDX2、p53に陰性で、 β -cateninの細胞質及び核内への蓄積を認めた。細胞株と樹立元腫瘍はCK7に陰性、CDXモデルは様々な割合で陽性であった。

【結論】イヌの遺伝性小腸腫瘍の細胞株からCDXモデルを作製し、樹立元腫瘍の組織学的特徴を維持し、さらに細胞株と同様に免疫表現型が維持されていることを明らかにした。これらの細胞株とCDXモデルは消化管腫瘍の分子生物学的解析や治療法確立に役立つと考えられる。

P-16*

犬の直腸-肛門部に発生した上皮性腫瘍の病理組織学的検討

○石川 健人、チェンバース ジェームズ、内田 和幸

東京大学 獣医病理学研究室

【背景・目的】犬の消化管上皮性腫瘍は直腸に好発し、その多くは腺腫である。直腸-肛門部では腸粘膜の他に肛門腺を認め、ヒトでは肛門腺を由来とする上皮性腫瘍が発生するが、犬での発生は知られていない。本研究では、犬の正常な肛門上皮の免疫表現型を確認した上で、犬の直腸-肛門部に発生した上皮性腫瘍の病理組織学的特徴を明らかにした。

【材料・方法】犬の直腸-肛門部(肛門から5 cm以内)に発生した上皮性腫瘍36例(腺腫25例、腺房腺癌7例、粘液腺癌4例)について、HE染色および免疫染色を実施し、犬の正常な肛門上皮と比較した。

【結果】犬の肛門上皮は直腸粘膜と肛門管上皮(重層扁平上皮)で構成され、両者の境界部に肛門腺が開口していた。免疫染色で直腸粘膜はCDX2⁺SOX2⁻、肛門腺はCDX2⁺SOX2⁺を示した。腺腫の19/25例および粘液腺癌の3/4例は肛門付近(2 cm以内)に発生していた。HE染色にて、腺腫の17/25例および粘液腺癌の3/4例の腫瘍組織は直腸粘膜と肛門管上皮の境界部に形成されていた。腺房腺癌では1例を除き肛門管上皮との連続性はみられなかった。免疫染色で腺腫の18/25例および粘液腺癌の3/4例はCDX2⁺SOX2⁺であった。一方、腺腫の7/25例、粘液腺癌の1/4例、および腺房腺癌の全7例はCDX2⁺SOX2⁻であった。

【考察】犬の直腸-肛門部に発生した腺腫と粘液腺癌の多くは肛門付近に発生し、腫瘍組織の多くが直腸粘膜と肛門管上皮の境界部に形成される事が明らかになった。また、腫瘍組織は肛門腺に類似した免疫表現型を示した。以上より、犬の直腸-肛門部に発生した腺腫や粘液腺癌の多くは肛門腺に由来する可能性が示唆された。一方、腺房腺癌の多くは直腸粘膜に由来すると推察された。

P-17*

Poorly differentiated carcinoma of the parotid gland in a young SD rat

○Xi Li¹⁾, Jun Ma¹⁾, Tiantian Cui²⁾, Qiqi Wang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Yaqun Zhang¹⁾, Toko Ohira²⁾

¹⁾Pathology Department of InnoStar BioTech Nantong Co., Ltd., ²⁾Pathology Department of Shanghai InnoStar BioTech Co., Ltd.

[Background and Objective] Parotid gland tumors are rare in young rats. This study reported a spontaneous poorly differentiated carcinoma of the parotid gland in a young SD rat, which was described in histopathological characteristics.

[Materials and Methods] At necropsy, a subcutaneous soft white mass of about 1.2 × 0.7 × 0.5 cm was observed in the cervical area of a 15-week-old female SD rat. The slides of the mass were prepared and stained with H&E. Immunohistochemical (IHC) staining was performed with antibodies against pan-keratin (PCK), vimentin, α -smooth muscle actin (SMA), S100 protein, glial fibrillary acidic protein (GFAP), chromogranin A (CGA), and proliferating nuclear cell antigen (PCNA).

[Results] Microscopically, the mass with a fibrous capsule showed compression of the residual parotid gland and partial invasion into connective tissues. The tumor mainly comprised a diffuse sheet of poorly differentiated cells, which had eosinophilic cytoplasm, large round to oval nuclei, and prominent nucleoli. A few basophilic tumor cells were arranged in acinar or ductal structures. Mitotic figures were observed. Immunohistochemically, tumor cells were positive for PCK and PCNA but negative for vimentin, SMA, S100, GFAP, and CGA, suggesting the tumor was of epithelial origin and the cell proliferation activity was high.

[Conclusion] Based on the histopathological characteristics and IHC results, we diagnosed the tumor as poorly differentiated carcinoma of the parotid gland in a young SD rat.

P-18*

Liver fibrosis model by bile duct ligation

○Wenyu Wu¹⁾, Lei Zhao²⁾, Siming Zhang³⁾, Yanjun Cui⁴⁾, Xu Zhu⁴⁾, Renhua Gai⁵⁾, Mu Du²⁾, Yanan He²⁾, Beibei Wang²⁾, Rui Zhang²⁾, Bowen Dong²⁾, Jin Guo⁶⁾, Wei Qi⁷⁾, Xin Sun²⁾

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

³⁾Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College, ⁴⁾Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd.,

⁵⁾Center for Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang University, ⁶⁾Crown Bioscience (Taicang), Inc.,

⁷⁾Suzhou Frontage New Drug Development Co., Ltd.

[Background and Objective] Bile duct ligation causes extrahepatic biliary obstruction, which leads to bile duct dilatation and bile stasis. When the pressure in the bile duct increases further, the intrahepatic bile ducts dilate and rupture, the intrahepatic blood vessels are compressed by both the dilated bile ducts and the extravasated bile, the hepatocytes become ischaemic and necrotic, and fibrous tissue proliferates, surrounding the liver lobules and spreading around the hepatocytes, which can eventually lead to cirrhosis.

[Materials and Methods] In the bile duct ligation liver fibrosis model, male C57BL/6 mice underwent bile duct ligation at 9 weeks of age for 4 weeks.

[Results] All animals in the model and control group were euthanized on schedule. Compared with animals in the normal group, animals in the model group showed a significant liver fibrosis-related changed microscopically, like liver fibrosis and F4/80 positive, as well as body weight, blood glucose and blood biochemistry change.

[Conclusion] Our aim was to provide a brief overview of animal models in bile duct ligation mice and establish corresponding model evaluation systems to find appropriate test methods for evaluating the efficacy of liver fibrosis-related drugs.

P-19*

マウス肝線維化病態と血中 Galectin-3 (Gal-3) 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】 Galectin-3 (Gal-3) はレクチンファミリーに属する糖結合タンパク質であり、細胞の増殖や分化など様々な生物学的プロセスに関係している。Mac-2bp との相互作用を介して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おり、線維症やがんなどのバイオマーカーとしても期待されている。既に Gal-3 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。本研究では、食餌性誘発マウス肝 NASH モデルの病態と血中 Gal-3 濃度の関連性を検討した。

【材料及び方法】 6週齢雄性 C57BL/6J 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) 食を自由摂取させた。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、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 Gal-3 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 週間から炎症並びに線維化が、52 週ではその程度が増悪し結節性の腫瘍が認められた。肝臓の Gal-3 の免疫組織化学染色 (IHC)、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 Gal-3 濃度の推移と一致していた。また、IHC にて M2 マクロファージマーカーである CD206 陽性細胞数は、いずれの給餌期間においても control 群に対し増加していた。

【結論】 血清中 Gal-3 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有用なバイオマーカーであることが示唆された。

P-20*

Angiotensin II receptor blocker attenuates liver fibrosis and carcinogenesis 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), associated with metabolic syndromes, causes fibrosis and cirrhosis, leading to hepatocellular carcinoma. Angiotensin II type 1 receptor (AT1R), expressed in hepatic stellate cells (HSCs) known to promote cell proliferation and collagen production. Our study explored the chemopreventive effect of the AT1R blocker (ARB) in a rat NASH model with fibrosis and carcinogenesis and the modulatory effect *in vitro* using rat HSCs.

[Methods] Connexin 32 dominant-negative transgenic rats received a high-fat diet (HFD) or HFD with ARB (candesartan, 1 or 2 mg/kg/day) in drinking water and injected dimethylnitrosamine.

[Results] ARB decreased leptin levels and alleviated insulin resistance, improving steatohepatitis and fibrosis with decreased α -SMA positive activated HSCs, reduced ROS production, as well as the inflammatory cytokine mRNAs expression, and inhibited NF- κ B signaling. Concerning hepatic carcinogenesis, ARB reduced the Ki-67 labeling index in hepatic preneoplastic glutathione S-transferase placental form positive foci. *In vitro*, ARB directly inhibited HSC activation and expression of α -SMA and Col1a1. Additionally, the protein expression of phospho-PKD1 and PKC δ , the upstream regulator of the NF- κ B signaling pathway, were decreased with ARB treatment.

[Conclusion] ARB may prevent NASH progression with fibrosis and carcinogenesis via suppression of HSC function associated with inhibiting the PKC/PKD-NF- κ B signaling pathway.

P-21

B6J.Cg-Slc22a5^{flvs}/Sepatの野生型マウスは高脂肪食誘発性の脂肪肝炎(MASH)を発症しやすい系統である

○尾崎 清和、小島(稻永) 美乃里、松浦 哲郎

摂南大学 薬学部 病理学研究室

【背景】 B6J.Cg-Slc22a5^{flvs}/Sepat (B6J-jvs)系マウスはホモ型(jvs/jvs)はカルニチン欠乏により脂肪肝を発症し、生後数日で死亡する。我々は、B6J-jvs系統のヘテロ型(jvs/+)あるいはアロキサン(AL)を投与して耐糖能異常を誘発した野生型(+/+)の雄に、高脂肪食を負荷することで、ヒトのMASHと類似する食餌性MASHモデルの開発に成功した。B6J-jvsは、C3H系統のjvs遺伝子をC57BL/6JmsSlcへ戻し交配して育成したコンジェニック系統であり、コンジェニック育成後は長年、本学にて兄妹交配により維持されてきた。そのため、B6J-jvsは遺伝的浮動により、背景系統のC57BL/6から変化し、疾病に対する遺伝的素因も異なっている可能性が考えられる。そこで、今回、広く用いられているJackson社のB6JおよびB6N系統を用い、同一手法でMASHモデルを作製し、B6J-jvsのMASH病変との差を比較検討した。

【方法】 B6J-jvs(+/+)ならびにJackson社のC57BL/6NおよびC57BL/6Jの雄マウスを用いた。ALを生後3日齢に皮下投与し、耐糖能異常を誘発した後、3週齢から40週齢まで高脂肪飼料(HFD-60)を摂取させ、40週齢で剖検した。

【結果】 3系統ともに、肥満、耐糖能異常、高インスリン血症、インスリン抵抗性ならびに脂質および肝機能異常を示し、肝臓の肥大、肝細胞の脂肪化の程度にも系統間の差は無かった。しかし、B6J-jvs(+/+)の小葉内炎症、線維化および腫瘍発生率はB6JおよびB6Nと比較し有意な高値を示した。

【結論】 B6J-jvsの野生型マウスはB6JおよびB6Nと比較しMASHへ進行しやすい系統である。

P-22*

ヒト肝細胞キメラマウス由来の肝スライスを用いた肝毒性種差に関する検討

○藤原 千夏¹⁾、加藤 あずさ¹⁾、高橋 尚史¹⁾、伊藤 強¹⁾、小山 彩¹⁾、志賀 敦史¹⁾、明間 聡史¹⁾、大塚 亮一¹⁾、山口 悟¹⁾、武田 眞記夫¹⁾、原田 孝則¹⁾、山尾 美香留²⁾、石田 雄二²⁾、立野 知世²⁾¹⁾(一財) 残留農薬研究所、²⁾(株) フェニックスバイオ

【背景】 実験動物を用いて化学物質の毒性評価を行う際に、ヒトへの外挿性は極めて重要であるが、その生理学的差異から正確にヒトへの影響を評価するには限界がある。本研究では、我々がこれまでにラットおよびマウスで確立してきた肝スライス培養法を用い、肝臓の70%以上がヒト肝細胞に置換されたキメラマウス(PXBマウス)から作製した肝スライスに、肝毒性物質[Phenobarbital (PB)、Acetaminophen (APAP)]を曝露することで、毒性影響の種差を検討した。

【材料と方法】 PXBマウスの肝臓からKrumdieck slicerを使用して肝スライスを作製し、対照群、PB群(0.5、1 mM)、APAP群(2.5、5、10、20 mM)を設定して24または48時間培養した。培養後、採材したスライス片にてmRNA定量解析、病理組織学的検査、PCNAによる細胞増殖活性の検索を行い、過去に実施したWistarラットおよびICRマウスの実験結果と比較した。

【結果】 PB群ではラットやICRマウス同様、Cyp2bの発現量が増加したが、ラットやICRマウスと異なり、PXBマウスのヒト肝細胞領域における増殖活性に増加はみられなかった。APAP群では10 mM以上で肝細胞の変性壊死がみられた。ラットでは5 mM以上、ICRマウスでは2.5 mM以上の群で同様の変化を認め、APAPに対する感受性には種差がみられた。Cyp2e1の発現量を調べた結果、その増加の割合は感受性の高い種でより高く、毒性の強い代謝物により種差が生じた可能性が示唆された。

【結論】 本研究では肝スライス培養法にて肝毒性物質による毒性影響の種差を捉えることに成功した。PXBマウス由来の肝スライスはヒトの肝毒性評価、種差検討に有用である可能性が示唆された。

P-23*

発がん機序に基づく免疫染色を用いたラット肝発がん物質の早期検出法の検討

○畝山 瑞穂、豊田 武士、赤木 純一、赤根 弘敏、森川 朋美、小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【背景と目的】肝臓は化学発がんの主要な標的臓器であり、肝発がん物質の早期検出および発がん機序の予測は化学物質の安全性評価において重要である。今回我々は肝発がん機序としてAhR活性化経路とDNA損傷に着目し、AhR活性化マーカーであるCYP1AとALDH3A1、DNA損傷マーカーである γ -H2AXについて、肝発がん物質早期検出における有用性を評価した。

【方法】被験物質50種(肝発がん物質31種、非肝発がん物質19種)を28日間投与した雄F344またはSDラットの肝臓を用い、CYP1A、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】CYP1AとALDH3A1はともに対照群で陰性を示した。CYP1Aは20/50物質で陽性であり、これらは2種を除いて全て芳香族化合物であった。ALDH3A1は21/50物質で陽性であり、このうち14種が芳香族化合物であった。CYP1AとALDH3A1のどちらか一方に陽性であった肝発がん物質は23/31種(感度74.2%)、非肝発がん物質は4/19種(特異度78.9%)であった。 γ -H2AXは肝発がん物質19/31種(感度61.3%)、非肝発がん物質3/19種(特異度84.2%)において陽性細胞数の有意な増加を認めた。 γ -H2AXによる肝発がん物質の検出感度において、遺伝毒性の有無による差は認められなかった(遺伝毒性:62.5%(15/24種)、非遺伝毒性:57.1%(4/7種)}。3種のマーカーを併用した場合の肝発がん物質検出感度は87.1%(27/31種)、特異度は73.7%(5/19種)であった。

【考察】多くの肝発がん物質がAhRを活性化させることが示唆された。また、ALDH3A1は一部の非芳香族化合物においても発現が認められ、AhR活性化を介さない発現誘導機序が示唆された。CYP1A・ALDH3A1・ γ -H2AXの組合せにより感度の向上が認められ、肝発がん物質の早期検出には、異なる発がん機序マーカーの併用が有用だと考えられた。

P-24*

p53標的遺伝子PAD7はがん微小環境の脂質代謝を変化させ肝がんを抑制する

○中野 愛里^{1,2)}、田端 祐子¹⁾、奥平 昌輝^{1,3)}、三ツ井 友里^{1,3)}、滝川 雅大^{1,4)}、岡部 篤史^{5,6)}、若林 雄一⁷⁾、大谷 直子⁸⁾、市 育代⁹⁾、金田 篤志^{5,6)}、荒木 喜美¹⁰⁾、石合 正道^{2,11)}

¹⁾ 国立がん研究センター研究所 基礎腫瘍学ユニット、²⁾ 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科、

³⁾ 東京バイオテクノロジー専門学校、⁴⁾ 東京理科大学 創域理工学部、⁵⁾ 千葉大学大学院医学研究院 分子腫瘍学、

⁶⁾ 千葉大学健康疾患オミクスセンター、⁷⁾ 千葉県がんセンター研究所 実験動物研究部、

⁸⁾ 大阪公立大学大学院医学研究科 病態生理学、⁹⁾ お茶の水女子大学 基幹研究院、

¹⁰⁾ 熊本大学 生命資源研究・支援センター 疾患モデル分野、¹¹⁾ 国立がん研究センター研究所RI実験施設

【背景】p53標的遺伝子の1つであるPAD7は、多くのがんで発現が低下しており、がん抑制遺伝子として機能することが示唆される。我々は、PAD7タンパク質が細胞外に分泌されることから、PAD7ががん微小環境を介してがんを抑制するのではないかと考えた。

【目的】代謝異常性脂肪性肝炎(MASH)を介した肝がんでは、肥満に起因するがん微小環境での持続的な炎症や、微小環境に存在する間質細胞の脂肪・筋線維芽細胞のバランスの破綻ががんを促進することが知られている。そこで、本研究では、MASH由来の肝がんにおいてPAD7ががん微小環境に存在する間質細胞に働きかけることでがんを抑制するか解析した。

【材料と方法】野生型とPAD7欠損マウス胎児からMEFを樹立し、脂肪細胞への分化誘導を行った。加えて、発がん物質DMBAを4-5dppのマウスの背中皮膚に塗布し、高脂肪食と30%スクロース溶液を投与することで、MASHに由来する肝がんを誘導し、40週齢で解剖した。肝臓は非腫瘍部位と腫瘍部位に分けて回収し、解析を行った。

【結果】RNA-seqの解析から、PAD7は脂肪分化や脂肪酸合成に関わる遺伝子の発現を抑制することが示された。また、PAD7欠損MEFでは有意に脂肪分化が促進され、さらに脂肪酸合成が盛んになった。また、PAD7は肝がん発症マウスの肝臓の非腫瘍部位で脂肪酸合成や脂肪分化に関わる遺伝子の発現を抑制すること、PAD7欠損マウスでは40週齢において肝がんの発生個数が増加することが示された。これらの結果から、MASH由来の肝がんでは、がん周囲の間質細胞から分泌されたPAD7が脂肪細胞への分化や脂肪酸合成を抑制し、がん抑制的な微小環境を作り出すことでがんを抑制すると考えられた。

P-25*

Lack of carcinogenicity of diphenylarsinic acid in F1 rats following maternal exposure from pre-mating to lactation

○Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi²⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Runjie Guo²⁾, Guiyu Giu²⁾, Yuji Oishi¹⁾, Hideki Wanibuchi²⁾

¹⁾Dept. Mol. Pathol., Osaka Metro. Univ. Grad. Sch. Med., ²⁾Dept. Env. Risk Assess., Osaka Metro. Univ. Grad. Sch. Med.

[Background] Diphenylarsinic acid (DPAA), a neurotoxic organic arsenic compound. Our previous studies, DPAA has lack of carcinogenic effects in adult rodents. However, transplacental exposure increased liver tumor incidence in F1 mice, suggesting potential carcinogenic risk during early-life exposure.

[Objective] To evaluate the carcinogenic potential of DPAA in F1 rats following maternal exposure from the pre-mating to lactation period.

[Materials and Methods] Ten-week-old male and female F344 rats were administered DPAA at 0, 1.25, 5.0, or 20 ppm in their drinking water from 14 days before mating until the end of a 22-day lactation period. A total of 444 male and female offspring were produced: 112 in the 0 ppm group (56 males and 56 females), 103 in the 1.25 ppm group (56 males and 47 females), 109 in the 5 ppm group (53 males and 56 females), and 120 in the 20 ppm group (61 males and 59 females). Of these, 404 offspring (approximately 50 males and 50 females per group) were selected for the carcinogenicity study. The F1 offspring were given tap water without DPAA and monitored until the study's termination at 110 weeks of age.

[Results] Histopathological analysis revealed no increase in tumor incidence in any organs or tissues, including the liver, across all groups compared to controls.

[Conclusion] These findings demonstrate that DPAA does not exhibit carcinogenicity in F1 rats when maternal exposure occurs during the pre-mating, gestation, and lactation periods.

P-26

低分子アミド化合物によるラット肝細胞質内封入体形成の検討

○石井 雄二¹⁾、相馬 明玲¹⁾、山上 洋平^{1,2)}、笠松 建吾^{1,3)}、高須 伸二¹⁾、豊田 武士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⁾ 東京農工大学大学院 獣医病理学研究室

【背景】アセトアミド(AA)及びメチルカルバメートはラット肝臓に発がん性を有する。我々はこれまでにこれらの化合物がラット肝臓において肝細胞質内封入体として観察される大型の小核を誘発することを明らかにし、大型小核で生じるchromothripsis様の染色体粉砕が発がんに寄与することを報告してきた。本研究では、AAと構造が類似した低分子アミド化合物についてラット肝臓における細胞質内封入体形成能を評価し、封入体形成にかかわる化学構造の特徴について検討した。

【方法】雄性6週齢のF344ラットにAA及び構造類似物質であるプロピオンアミド(PA)、グリコールアミド(GA)、N-メチルアセトアミド(N-MA)、N-ヒドロキシアセトアミド(N-HA)を2,000 mg/kgを最大としてそれぞれの最大耐量で2週間強制経口投与し、肝臓の病理組織学的検索及び肝臓小核試験を実施した。

【結果】AA、PA、N-MA及びN-HA投与群では、投与1週目から体重増加抑制が認められ、最終体重は対照群に比して有意な低値を示した。病理組織学的検索の結果、AA及びPA投与群では、肝細胞の単細胞壊死、有糸分裂像の増加、空胞変性、カリオメガリー及び細胞質内封入体が認められた。肝臓小核試験の結果、AA及びPA投与群では通常の小核に加え、大型小核を有する肝細胞の頻度が増加した。

【考察】PAを投与したラット肝臓ではAAと同様の病理組織学的変化が見られ、細胞質内封入体の形成は低分子アルキルアミド化合物に共通した毒性変化であることが示唆された。一方、GA、N-MA及びN-HAを投与したラット肝臓ではこれらの変化が見られなかったことから、水酸基の導入ならびにアミノ基の修飾により封入体形成能は消失すると考えられた。現在、アルキル基が延長したブチルアミド及びイソブチルアミドについても同様の検討を進めている。

P-27*

アルデヒド脱水素酵素2型遺伝子多型ノックインマウスへのアリルアルコール投与はフェロトーシスを誘発する

○高見 優生、中村 純、田中 美有、桑村 充、井澤 武史

大阪公立大学 獣医病理学教室

【背景と目的】フェロトーシスは、鉄イオンに依存した脂質過酸化物の蓄積により引き起こされる細胞死である。本研究では、ヒトのアルデヒド脱水素酵素2型(ALDH2)の活性低下型アレルALDH2*2と同じアミノ酸置換を有するノックインマウス(*Aldh2**2マウス)において、アリルアルコール(AA)誘発肝毒性の増悪にフェロトーシスが関与することを明らかにした。

【材料と方法】*Aldh2**2ホモ型および野生型C57BL/6NJclマウスにAA(75 mg/kg IP)を単回投与後10、30、60、120分、24時間に肝臓を採材し、病理組織評価、脂質過酸化物の免疫染色、ベルリンブルー染色、グルタチオン(抗酸化物質)およびフェリチン(鉄貯蔵蛋白)の測定を行った。

【結果】野生型と比較し、*Aldh2**2マウスではAA投与後120分から肝細胞の変性・壊死が強くみられるが、この傷害肝細胞はTUNEL法で細胞質が陽性に染まり、4-ヒドロキシ-2-ノネナール(脂質過酸化物)の蓄積と鉄の蓄積を伴うことから、フェロトーシスが誘導されていると考えられた。また、*Aldh2**2マウスでは投与後10分に肝グルタチオンが枯渇し、野生型よりもグルタチオン量の回復が遅かった。投与後のGPX4(過酸化脂質解毒酵素)、GCLC(グルタチオン合成酵素)およびフェリチン(鉄貯蔵蛋白)の肝発現量は野生型と同程度であった。

【結論】*Aldh2**2マウスのAA誘発肝細胞壊死は、グルタチオン減少による脂質過酸化物の蓄積と鉄沈着を伴うことから、フェロトーシスによるものと考えられた。グルタチオンの回復遅延は、グルタチオン合成酵素の発現量に変化がないことからAAの解毒に多く消費されているためと考えられる。フェロトーシスの分子機序を追究するため、細胞の鉄取り込みを制御する1型トランスフェリン受容体などのフェロトーシス制御経路についてさらに解析を進めている。

P-28*

ラット化合物誘発肝障害に対するオートファジー誘導/阻害の影響

○藤原 奨、井澤 武史、森(齊藤) 睦貴、桑村 充

大阪公立大学 獣医病理学教室

【背景】オートファジーは細胞内の不要な細胞質蛋白や傷害細胞小器官を除去し、分解産物の再利用を行う細胞保護機構である。本研究では化合物誘発性肝障害に対するオートファジーの影響を評価することを目的に、四塩化炭素(CCl₄)あるいはアリルアルコール(AA)誘発急性肝障害モデルにおけるオートファジー誘導剤 Rapamycinと阻害剤 Chloroquineの前処置による影響を評価した。

【材料と方法】10~11週齢のF344/DuCrjCrlj雄ラットにRapamycin(8 mg/kg, i.p.)を3日間連続投与あるいはChloroquine(50 mg/kg, i.p.)を単回投与し、その6時間後にCCl₄(0.75 mL/kg, p.o.)あるいはAA(35 mg/kg, i.p.)を単回投与した。その18時間後に血液及び肝臓を採材し、Western blottingによるオートファジー関連蛋白の肝発現量、血液生化学的検査、病理組織学的検査による病態評価を実施した。

【結果】Rapamycin前処置によるオートファジー関連蛋白の有意な変化はみられなかった。Rapamycin前処置+CCl₄投与群でASTとALTの有意な低下が認められた。Chloroquine前処置ではLC3及びp62肝発現量の有意な上昇がみられ、オートファジー阻害が示唆された。Chloroquine前処置+CCl₄投与群でASTとALTの有意な低下がみられ、病理組織学的に小葉中心部の肝細胞壊死/変性の軽減がみられた。AA投与群では病態評価においてRapamycinまたはChloroquine前処置による変化はみられなかった。

【考察】Rapamycin前処置によるCCl₄誘発肝障害の軽減では、オートファジー関連蛋白の変化がみられなかったことから、活性酸素抑制などオートファジー以外の関与の可能性が考えられた。Chloroquine前処置ではオートファジー阻害が示唆された一方でCCl₄誘発肝障害の軽減もみられ、オートファジー阻害によっても肝障害の軽減が起こる可能性が示唆された。

P-29*

Hepatotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances on immortalized human hepatocytes

○ Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Masaki Fujioka²⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Runjie Guo¹⁾, Shugo Suzuki²⁾, Ikue Noura²⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾, Min Gi¹⁾

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] Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) are persistent environmental pollutants and potentially cause hepatotoxicity. There is limited information regarding their effect on metabolic processes and toxicological mechanisms in the human liver.

[Aim] To investigate the cytotoxicity and toxicological mechanisms of various PFASs using immortalized human hepatocytes (HepaMN).

[Materials and Methods] The cytotoxicity of PFASs, including sulfonate PFASs: perfluorooctane sulfonic acid (PFOS, C8) and perfluorohexanesulfonic acid (PFHxS, C6), as well as carboxylate PFASs: perfluorooctanoic acid (PFOA, C8), perfluorohexanoic acid (PFHxA, C6), and undecafluoro-2-methyl-3-oxahexanoic acid (GenX, C6) on HepaMN was examined using WST-8 assay. PFASs-induced alterations in gene expression were analyzed by microarray.

[Results] PFOS exhibited the strongest cytotoxicity on HepaMN, followed by PFHxS, PFOA, PFHxA, and GenX. The LC₅₀ values of PFOS (C8), PFHxS (C6), and PFOA (C8) were found at micromolar levels, whereas PFHxA (C6) and GenX (C6) were found at millimolar level. The effects of PFASs on metabolic processes and gene expression alteration in HepaMN are under investigation.

[Conclusion] Hepatotoxicity of PFASs depends on their structure, with sulfonate PFASs (C6 and C8) and long-chain carboxylate PFASs (C8) exhibiting greater toxicity in HepaMN cells than short-chain carboxylate PFASs (C6).

P-30*

クマリンの反復投与毒性試験におけるマウス肝臓の病態解析

○大橋 清佳¹⁾、田中 あかり²⁾、竹田 結菜²⁾、神野 涼平¹⁾、煙山 紀子²⁾、笹瀬 智彦³⁾、前川 竜也²⁾、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

【目的】クマリンはシナモンなど多くの植物に含まれる芳香物質であるが、過剰摂取により肝障害を引き起こすとの報告がある。本研究では、マウスにクマリンを短期間反復投与することにより生じる肝臓への影響について解析した。

【材料と方法】5週齢の雄性C57BL/6J系マウスに、クマリンを5,000 ppmで4週間、2,500 ppm並びに5,000 ppmで13週間混餌投与した。対照群には基礎食としてCE-2を与えた。給餌期間終了後に解剖し、採血並びに臓器の採取を行った。肝臓については病理組織学的解析並びに遺伝子発現解析を行った。

【結果】体重は対照群に対し4及び13週間群ともに減少傾向にあった。肝臓重量は、対照群に対し13週間5,000 ppm群で増加傾向にあった。肝臓の病理組織学的検査では、4週間投与による明らかな変化は見られなかったが、13週間5,000 ppm群で、小葉周辺性の肝細胞肥大、巣状壊死及び炎症性細胞浸潤が認められた。血液生化学的検査では、対照群に対し5,000 ppm群でALT活性が増加ないし増加傾向にあった。FABP2の免疫組織化学染色では、全クマリン投与群でより広範囲に陽性肝細胞が確認された。遺伝子発現解析では、肝細胞分化の指標となる因子であるHptr、Alb、CYP3A11、Krt19、Hnf4aは4週間5,000 ppm群で減少傾向を示し、Sox9は4及び13週間5,000 ppm群で増加傾向を示した。

【結論】クマリンは本実験条件において、4週間投与では明らかな組織学的変化は見られなかったが、肝細胞への分化の指標となる遺伝子発現に影響が見られた。一方、13週間投与では組織学的に明らかな肝障害が認められたが、Sox9を除き上記の遺伝子発現に明らかな変化は見られなかった。

P-31*

CrI:CD(SD)ラットの肝臓に認められた腸嚢胞の1例

○菖蒲谷 桃香、安井 雄三、中村(穴川) 明子、島崎 大志、山崎 凌、豊田 薫、高橋 明美、正田 俊之

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

【背景と目的】ラットの肝臓横隔膜面に生じた腸嚢胞の症例は過去にも報告があるが、その報告数は非常に少ない。今回、若齢雄ラットにおいて、肝臓の自然発生性の腸嚢胞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週間反復経口投与毒性試験の低用量群として試験に供されたCrI:CD(SD)雄ラットの1例である。一般状態観察において所見は認められず、8週齢で定期解剖に供された。剖検では肝臓中間葉横隔膜面に3×2mm大の白色結節が孤在性に認められ、組織学的に境界明瞭な嚢胞様構造を示したため、特殊染色を実施した。

【結果】組織学的に、嚢胞様構造は腸上皮に類似した組織で内張りされており、絨毛様構造と陰窩様構造が認められた。内張りする上皮は単層円柱上皮とアルシアンブルー (pH 2.5及びpH 1.0) 陽性の酸性ムコ多糖類を内包した杯細胞様細胞で構成され、陰窩様構造内では細胞質内に好酸性顆粒を含むパネート細胞様細胞が認められた。嚢胞様構造の内腔には多量の酸性ムコ多糖粘液と、脱落した上皮の細胞残渣が貯留していた。また、リンタンゲステン酸ヘマトキシリン染色(PTAH染色)の結果から、嚢胞様構造の外周には膠原線維が確認された。

【結論】病理組織学的検索の結果、これらの組織はいずれも小腸の構造を示しており、腫瘍性の増殖像や周囲組織への圧排及び浸潤像は認められなかった。本症例は先天性病変が疑われ、化合物投与の影響である可能性はないと考えられることから、ラットの肝臓における自然発生性の腸嚢胞と診断した。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-32*

ラットにおける薬物誘発性肝病変(肝細胞の好塩基性構造物の沈着)の病理学的解析

○増田 凌也、上野 友也、大保 奈々恵、滝谷 優、青戸 俊介、太田 世志雄、諸江 寛子、小泉 圭司

日本曹達株式会社 研究開発本部 リサーチ&イノベーションセンター 安全性研究部

【背景】薬物誘発性肝障害は、化学物質により肝臓が機能的或いは器質的に異常をきたした状態を意味し、細胞質変化として、好酸性変化、すり硝子様変化、好塩基性変化又は両染色性変化が発生することが知られている。ある薬物のラットを用いた急性経口毒性試験の病理組織学的検査で、肝細胞の好塩基性構造物の沈着が認められた。本所見を精査するため、病理学的解析を実施した。

【材料・方法】約8週齢のCrI:CD(SD)ラット(雌性)を用いて、ある化合物の急性経口毒性試験を50、300及び2,000 mg/kgの投与量で実施した。剖検時、肝臓の退色が認められたため、HE染色標本を作製し、病理組織検査を行った。更に、肝臓の病変部については、透過型電子顕微鏡による観察を行った。

【結果】病理組織検査の結果、肝細胞水腫変性、小葉中心性壊死、出血、空胞変性及び好塩基性構造物の沈着が認められた。電顕検索の結果、好塩基性構造物は、限界膜に囲まれた小胞体様の小管が、渦巻き状或いは層板状に堆積する像であることが確認できた。

【考察】好塩基性構造物の沈着はHE染色標本で好塩基性を示すことから、粗面小胞体である可能性を考えているが、電顕検索で小胞体様の小管表面のリボソームは明瞭ではなかった。特殊染色及び免疫組織化学的染色の追加検討を予定しており、これらの染色結果も含めて報告する。

P-33*

Wistar ラットに発生した膵島腫瘍による総胆管狭窄に起因した肝臓病変の病理学的特徴

○岡田 亜季子¹⁾、馬場 雄大¹⁾、本郷 直子¹⁾、池田 瑛人¹⁾、曾川 真梨奈²⁾、乾 公正³⁾、永池 美香¹⁾

¹⁾石原産業株式会社 中央研究所 安全科学研究室、²⁾石原産業株式会社 ヘルスケア事業本部 研究開発部、
³⁾石原産業株式会社 コンサルタント

Wistar Hannover ラットを用いた長期混餌投与試験において、膵島腫瘍による総胆管狭窄に起因した肝臓病変を確認したので報告する。

本症例はある化合物の長期混餌投与試験における投与群の1例であった。93 週齢時より飼育トレーに濃色尿が認められ、その後、98 週齢時に死後発見された。剖検では、腹腔内に総胆管拡張および肝臓の退色・腫大が認められた。肝臓中間葉横隔面に直径1 cmの赤色腫瘍が認められた。拡張した総胆管の末梢側は徐々に細くなり、総胆管が十二指腸に開口する手前の部分に直径3 mmの白色瘤が認められた。

全身臓器および腫瘍は10%中性緩衝ホルマリンで固定され、HE染色標本が作製された。さらに肝臓、総胆管および腫瘍については特殊染色および免疫組織学的染色が施行された。

病理組織学的検査の結果、肝臓実質の大部分を占めるびまん性胆管過形成が観察され、肝臓腫瘍は再生性肝細胞過形成であった。総胆管に位置する腫瘍は膵島腫瘍であった。総胆管拡張は、この総胆管腫瘍によって狭窄したものと考えられた。その結果、肝臓内で胆汁がうっ滞し、胆道系および肝臓実質に傷害が生じたものと推察される。

P-34

ヒト浸潤性膵管癌における新規マーカーとしてのPRDX3の解析及び発がん機序解明

○梯 アンナ、鈴木 周五、西土井 悠作、邱 桂鈺、Arpamas Vachiraarunwong、藤岡 正喜、魏 民、
鰐淵 英機

大阪公立大学 大学院医学研究科 分子病理学

本研究では、トランスレーショナルリサーチ、*in vivo* および *in vitro* 解析を用いて、ヒト浸潤性膵管癌(PDAC)の早期発見または予後予測に有用な新規マーカー候補の探索を目的とした。PDACにおけるプロテオームおよびIPA解析の結果から、peroxiredoxin 3 (PRDX3)が潜在的候補として選択された。*In vitro* 解析では、ヒトPRDX3が膵臓癌細胞から分泌されることが認められた。また、Balb/cヌードマウスモデルにおける腫瘍から血中のエクソソームPRDX3 mRNAの分泌が見られて、PDAC患者の血中に有意な上昇が認められた。さらに、PRDX3の免疫組織染色結果により、PRDX3はPDAC腫瘍細胞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。さらに、PRDX3上昇と浸潤INFcとの有意な相関が観察された。IPAおよび免疫組織化学分析を使用して、PRDX3と癌幹細胞マーカーCD44v9、Nrf2およびFoxo3aの活性化との関連が認められた。以上より、PRDX3はPDACの早期診断および予後マーカーとして機能することが期待される。酸化ストレス抵抗性機構は膵臓癌の発生に強く関与していると思われる。

P-35*

ヒト膵がん細胞株由来CDXモデルの病理組織学的解析

○杉山 淳一、田中 英樹、吉田 翔太、田中 咲帆、鈴木 崇将、鈴木 智

大鵬薬品工業株式会社 前臨床基礎研究所

【背景・目的】ヒト腫瘍細胞株由来の異種移植モデル(CDXモデル)は、がん創薬研究において汎用されている一方で、その病理組織学的特徴がヒト臨床におけるがん組織の特徴と大きく乖離することがしばしば課題となり、創薬標的によっては、適切なモデル選択ができなければ薬効評価の妥当性に疑義が生じる可能性がある。本演題ではアンメットニーズの高い癌腫の一つである膵癌に焦点を当て、弊社におけるヒト膵癌CDXモデルの形態学的特徴付けの取り組みを紹介する。

【材料と方法】薬効試験で用いられるヒト膵癌細胞株8種をマウスの腹部皮下に移植して作出したCDXモデルより腫瘍を採取後、常法に従ってFFPEブロックを作出し、HE染色に供し形態学的評価を行った。その後、FFPEブロックから生検トレパンを用いて腫瘍組織をくり抜き、組織マイクロアレイ(TMA)を作出し、各種組織化学(MT染色、PAS染色など)、免疫染色(aSMA、Cytokeratinなど)を実施し、各ヒト膵癌細胞株の更なる特徴付けを行った。

【結果・考察】CDXモデルでも比較的分化度が高い腺管構造を形成する細胞株や、ヒトの膵管腺癌で特徴的な間質成分に富んだ組織形態を示す細胞株を様々なレベルで認めた。この事から腫瘍の分化度と創薬標的の発現が相関する場合の薬効検証や、間質成分の多寡による薬剤到達の差の比較検証等に、膵がんCDXモデルが活用可能であり、実験の再現性や妥当性を担保する上でも病理学的アプローチは有効であると考えた。

P-36*

カニクイザルで自然発生性に認められた斑状分布を呈する膵臓腺房細胞の水腫変性

○瀧本 憲史¹⁾、石上 紀明²⁾、大塚 成己¹⁾、尾城 椋太¹⁾、日比 大介¹⁾、栗林 正伯¹⁾¹⁾小野薬品工業株式会社 安全性研究部、²⁾小野薬品工業株式会社 研究プロジェクト統括部

【背景と目的】サルにおける膵臓の水腫変性の報告は極めて稀である。今回、毒性試験に供されたカニクイザルで自然発生性と考えられる斑状分布を呈する膵臓腺房細胞の水腫変性を認めため、詳細な検討結果と併せて報告する。

【方法】4歳雄性カニクイザル1例の膵臓について、HE染色、特殊染色(PAS染色、コロイド鉄染色、鍍銀染色)、免疫染色(Trypsin、Lipase、Amylase、Insulin、CK19、Ki-67)及び10%中性緩衝ホルマリン固定後の湿標本からの戻し電顕による検討を行った。

【結果】HE染色では、外分泌腺領域に好酸性細胞が斑状に分布していた。細胞質には弱好酸性の均質無構造物を容れた大小さまざまな空胞が散見され、一部ではチモーゲン顆粒を類推させる好酸性顆粒が認められた。空胞は、PAS染色及びコロイド鉄染色に陰性を示した。鍍銀染色では、好酸性細胞は基底膜によって隔てられた腺房構造を呈しており、免疫染色では、好酸性細胞はTrypsin、Lipase及びAmylaseに対して陽性、Insulin、CK19及びKi-67に対して陰性を示した。電顕では、好酸性細胞に粗面小胞体の拡張が認められ、内部に電子密度の低い物質が貯留していた。粗面小胞体内には膜輸送経路の異常を示唆する槽内顆粒も散見された。上記の検討結果から、本症例を「膵臓の腺房細胞の水腫変性、斑状」と診断した。

【考察】好酸性細胞は粗面小胞体が拡張した腺房細胞であり、粗面小胞体の拡張がエルガストプラズムの減少に結びつく変化と考えられた。また、光顕で観察された空胞は高度に拡張した粗面小胞体であることが示唆された。本変化は外分泌腺領域に斑状に認められたが、血管や導管の分布との関連性は明らかでなく、その病理発生は不明であった。

P-37

ラット及びマウス松果体の自然発生性病変の背景データと免疫組織化学的特徴

○畠山 洋文¹⁾、井上 聡士²⁾、政次 美紀²⁾、伊藤 理子²⁾、大野 晃治²⁾、前原 都有子²⁾、佐藤 洋²⁾

¹⁾株式会社新日本科学イナリサーチセンター、²⁾岩手大学 農学部 共同獣医学科 比較薬理毒性学研究室

哺乳類の松果体は、神経系、感覚器系及び内分泌系の複雑な性質を持つ神経内分泌器官であり、光刺激を受けて日周リズムを生み出し、メラトニンの合成や分泌を行う重要な役割を担っている。しかし、毒性試験では通常の観察対象器官・組織になっておらず背景データが極めて乏しいのが現状である。今回我々は、2年間飼育したラット及びマウスの松果体について病理組織学的及び免疫組織化学的検索を行った。CrI:CD(SD)ラット(102、104週齢、雄102雌94匹)及びCrI:CD1(ICR)マウス(104週齢、雄28雌45匹)の松果体を摘出し、常法に従いHE染色、免疫組織化学的染色[Neuron Specific Enolase (NSE)、synaptophysin (SP)、tyrosine hydroxylase (TH)、Glial fibrillary acidic protein (GFAP)、Neurofilament-H (NF-H)]を実施した。ラットでは雌雄ともに鉍質沈着(雄61.7%、雌48.9%。以降雄、雌の順)、線維化(25.4%、24.4%)、空胞化(7.8%、21.2%)、単核細胞浸潤(2.9%、2.1%)、横紋筋繊維の出現(0.9%、1.0%)、炎症細胞浸潤(0.9%、0%)、マウスでは単核細胞浸潤(3.5%、4.4%)、鉍質沈着(3.5%、0%)、空胞化(0%、2.2%)が観察された。免疫染色において、NSE、SP、THではラット20例、マウス10例全例で陽性像が得られたが、GFAPでは両動物の組織の一部に陽性像が確認され、NF-Hでは両動物の全例で陰性を示した。上記結果から、2年間飼育したラット及びマウスの松果体における病理組織学的及び免疫組織化学的背景データを取得した。また、高齢動物の松果体では神経内分泌器官としての機能と形態を維持していると考えられた。

P-38*

CD(SD)ラットに認められた甲状腺の異所性皮脂腺

○藤川 諒子、袴田 志野婦、今岡 尚子、土屋 由美

第一三共株式会社 安全性研究所

【目的】毒性試験の病理組織学的検査において、ラットの甲状腺組織内に皮脂腺構造を認めたため、その発生頻度及び病理組織学的形態について精査した。

【材料と方法】CrI:CD(SD)ラット、7～13週齢、222例(雄214例、雌8例)。甲状腺は気管に付けたまま冠状断で切り出し、常法に従ってパラフィン包埋及びHE染色を施した。

【結果】3/222例(雄3例、雌0例)の甲状腺尾側において、類円形核と泡沫状細胞質を有するよく分化した脂腺細胞の腺房構造が認められた。腺房は楕円形核を有する好塩基性小型細胞で囲まれていた。脂腺細胞が崩壊し、重層扁平上皮に内張された導管様構造に開口する全分泌の像もみられた。通常その組織が存在しないはずの部位における正常組織の存在は異所性組織と定義されることから、本病変を甲状腺の異所性皮脂腺と診断した。

【考察】異所性皮脂腺はラットの歯肉やヒトの口腔及び食道粘膜で報告されているが、いずれの種にも甲状腺での報告はなく貴重な症例と考えられた。げっ歯類の甲状腺は、甲状腺を気管に付けたまま横断するか、甲状腺を気管から分離して冠状断で切り出すのが一般的である。組織を気管に付けたまま冠状断で切り出すことで、従来観察されてこなかった部位の病変が発見されたものと考えられた。ヒトの症例報告では、異所性と診断された場合でも発生機序に化生の関与を示唆する考察が多く、両者の鑑別は必ずしも明確でない。本症例でも、脂腺細胞を囲む細胞の一部が立方状を呈し、周囲間質の大型細胞との移行像が見られたことから、同じ外胚葉由来の傍濾胞細胞から皮脂腺への化生が起こった可能性も考えられた。しかし、刺激に対する組織の適応現象という化生の定義を考慮すると、異所性皮脂腺と診断することが適切と考えられた。

P-39*

エストロゲン投与ラットの下垂体における遺伝子発現はラット系統により異なる

○井上 聡士、畠山 洋文、政次 美紀、伊藤 理子、大野 晃治、前原 都有子、佐藤 洋

岩手大学大学院 獣医学研究科 比較薬理毒性学研究室

【背景・目的】ラットではエストロゲン投与によりプロラクチン分泌性下垂体腫瘍が誘発される。しかし、エストロゲン投与により誘発される下垂体腫瘍には、ラット系統間で感受性に差がみられる。高感受性系統におけるエストロゲン誘導性下垂体腫瘍は数多く研究されているが、低感受性系統に関する研究はほとんどなく、感受性を規定する因子の解明により、下垂体腫瘍の治療あるいは予防につながる可能性が期待される。本研究では、エストロゲン誘導性下垂体腫瘍に低感受性なラット系統に着目し、感受性の異なる2系統のラットにエストラジオール(ED)を投与し、ED投与による下垂体のRNA発現およびタンパク質発現を評価した。

【材料と方法】エストロゲン誘導性下垂体腫瘍の低感受性系統としてBN系統ラット、高感受性系統としてF344系統ラット(5週齢、雄)を用いた。動物にはED 20 mg/kgを単回もしくは9週(2週間に1度)背部皮下投与した。単回投与後もしくは9週投与後に動物を剖検し、下垂体における遺伝子発現をRNA-seqにより解析した。また、BN系統で特異的に発現変動していた遺伝子のうち11の遺伝子がコードするタンパク質について、下垂体における発現を免疫組織化学染色により評価した。

【結果】BN系統のみでRNA発現が変動していた遺伝子は27遺伝子であった。また、免疫組織化学染色で評価した11のタンパク質のうち、10のタンパク質で下垂体における発現が認められ、ED9週投与動物では、7のタンパク質において系統間で異なる発現変動が認められた。

【考察】本研究では、ラット系統間でED投与による下垂体での遺伝子発現変動に差が認められ、発現変動の認められたこれらの因子がエストロゲン誘導性下垂体腫瘍の感受性に関与することが疑われる。

P-40

コリスチン誘発腎毒性のメカニズム解明

○松下 幸平、豊田 武士、赤木 純一、水田 保子、小川 久美子

国立医薬品食品衛生研究所 病理部

【背景】環状ポリペプチド系抗生物質であるコリスチンは、既存の抗生物質では対応できない多剤耐性菌感染症の最終救済薬であるが、重篤な腎毒性のため臨床での使用が制限されている。コリスチンは近位尿細管を直接的に障害することが報告されているが、その腎毒性の詳細なメカニズムは不明である。そこで本研究では、コリスチン投与ラットを用い、その腎毒性メカニズムを明らかにすることを目的とした。

【方法】6週齢雄性SDラットを各群5匹の3群に配し、生理食塩水を媒体として0.15及び30 mg/kgのコリスチンを28日間反復皮下投与した。最終投与日の翌日にイソフルラン深麻酔下で採血した後に腎臓を採取し、各種解析を行った。

【結果】血清生化学的検査では、血液尿素窒素および血清クレアチニン値が15及び30 mg/kg群で有意に上昇していた。病理検査において15及び30 mg/kg群ともに近位尿細管上皮の空胞化がみられ、空胞化した尿細管の一部では再生反応が認められた。またそれらの尿細管周囲の間質にはCD68に陽性を示すマクロファージが浸潤していた。30 mg/kg群の空胞化/再生尿細管をレーザーマイクロダイセクションにより回収してマイクロアレイおよびパスウェイ解析を行った。その結果、空胞化/再生尿細管ではIL-34等のサイトカインを含むマクロファージの遊走や活性化に関わるパスウェイが活性化していた。また*in situ* hybridization法において空胞化/再生尿細管におけるIL-34のmRNA発現の亢進を認めた。

【考察】空胞化/再生尿細管から分泌されたサイトカインによりマクロファージが活性化し、腎障害の増悪化に寄与する可能性が示された。コリスチン誘発腎毒性には直接的な近位尿細管への障害に加え、障害を受けた尿細管によるサイトカイン産生を介した二次的な障害メカニズムが関与すると考えられた。

P-41*

アデニン誘発慢性腎臓病モデルマウスを用いた腎線維化機構におけるpEMTの関与について

○戸祭 麻衣¹⁾、丹野 優汰²⁾、笹瀬 智彦³⁾、煙山 紀子²⁾、前川 竜也²⁾、美谷島 克宏^{1,2)}

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

【背景】慢性腎臓病では間質の線維化と腎機能に負の相関があることが知られている。近年、腎線維化機構に部分的上皮間葉転換(pEMT)の関与が示されているが、腎臓病モデルマウスにおける関与は明らかではない。

【目的】アデニン誘発慢性腎臓病モデルマウスの腎線維化に関して尿細管上皮におけるpEMTの関与を明らかにするため、近位尿細管マーカーのAquaporin-1 (AQP-1)並びに間葉細胞系マーカーのVimentinの発現を指標に解析を行った。

【材料と方法】6週齢の雄性C57BL/6Jマウスに2,000 ppmのアデニンを2,4及び6週間混餌投与した。給餌期間終了後に採血、剖検並びに臓器採取を行い、血液生化学的検査、病理組織学的解析及び遺伝子発現解析を実施した。

【結果】アデニン投与により血清中クレアチニン及び尿素窒素値が上昇した。病理組織学的解析において、2週間給餌から尿細管の変性と間質の線維化が観察された。免疫組織化学的染色においてF4/80及び α SMAの陽性細胞も2週間給餌から尿細管間質で認められ、経時的に増加した。免疫組織化学的染色(蛍光二重染色)及び遺伝子発現解析において、AQP-1の経時的な減少並びにVimentinの経時的な増加が認められ、さらに二重染色により尿細管にAQP-1とVimentinの共発現が確認された。また、Vimentin陽性の尿細管周囲には基底膜の肥厚が観察され、さらにpEMTへの関与が報告されているCD44の陽性尿細管も認められた。

【結論】以上の結果から、尿細管上皮細胞としての機能が消失並びに間葉系細胞としての機能を獲得していると推察され、本病態モデルの尿細管上皮においてpEMTが誘導されていることが示唆された。

P-42

Mycophenolate mofetil ameliorates kidney injury on rats with immune complexes nephritis

○Lili Zhang, Zhang Siming, Liu Fang, Bian Tingli, Chen Yunxiang, Chen Hao

Key Laboratory of Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang Province, Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College

[Background] Mycophenolate mofetil (MMF) is an immunosuppressant that inhibits immune responses to reduce kidney damage caused by immune complexes.

[Objective] To investigate the preventive effects of MMF on rats with immune complexes nephritis.

[Materials and Methods] Thirty SD rats were divided into three groups (n=10 per group), the control group (water), the model group (induced by C-BSA) and the MMF (60 mg/kg/day for 8 weeks by oral) group. Body weight, 24 hours urinary protein, blood chemistry, kidney histopathology, and Immunofluorescence of IgG and C3 were analyzed.

[Results] In the MMF group, body weight, 24 hours urinary protein, CHO, and BUN levels decreased ($P<0.01$ or $P<0.05$), while Alb increased ($P<0.05$) compared to the model group. MMF can significantly improve the pathological changes of immune complex nephritis, including glomerular capillary basement membrane thickening, mesangial cell and matrix proliferation, renal tubule vacuolar degeneration and protein tubule type. Additionally, the deposition of IgG and C3 was reduced in the MMF group compared to the model group.

[Conclusion] MMF has a protective effect on immune complex nephritis in rats, likely by inhibiting mesangial cell and matrix proliferation.

P-43

Pkd1 conditional KOマウスの腎嚢胞の病理組織学的特徴

○村井 厚子¹⁾、市田 康弘²⁾、保井 由佳里²⁾、堀場 直²⁾、加藤 淳彦¹⁾

¹⁾ 中外製薬株式会社 TR本部 安全性バイオサイエンス研究部、²⁾ 中外製薬株式会社 研究本部 創薬薬理第一研究部

【背景と目的】常染色体優性多発性嚢胞腎は腎臓に嚢胞が形成される遺伝的疾患で、大部分の患者はPKD1遺伝子の変異が認められる。Pkd1 conditional KOマウス(Pkd1 cKOマウス)も腎臓に嚢胞が形成されるが、Pkd1をKOする時期により、嚢胞の発達が異なるとされている。本研究では、この違いを病理組織学的に詳細に評価した。

【材料と方法】Pkd1 cKOマウスを用い、以下の異なる週齢のマウスにタモキシフェン(Tam)を投与した。HE標本を作製して病理組織学的に評価した。1. Adultマウス:3週齢の雄に3 mg/headのTamを3日間投与し、22週齢で剖検した。2. Youngマウス:10日齢の雌雄に3、6、9 mg/kgのTamを3日間投与し、5週齢で剖検した。

【結果】1. 尿細管拡張が主な変化で、大型のCystは認められなかった。2. 6、9 mg/kg Tam投与マウスで嚢胞の形成が認められた。HALO AI™(Indica labs Inc.)を用いた画像解析で、Tamの用量に応じ嚢胞の数及び総面積が増加した。

【まとめ】Adultマウスは明らかな嚢胞は認められなかったが、Youngマウスでは嚢胞が認められた。嚢胞の由来について、現在尿細管Segmentマーカーの免疫染色を実施しており、当日はその結果も報告したい。

P-44*

薬剤投与により4週間で作出した慢性腎臓病モデルラットの比較

○氏家 直毅、清水 紗織、山田 直明

日本メジフィジックス株式会社 創薬研究所

【背景・目的】慢性腎臓病(CKD)のモデル動物はいくつか報告されているが、作出期間4週間時点での機能的・形態学的報告は少ない。そこで、本研究ではシスプラチン(CDDP)、アデニン(Ade)、シクロスポリンA(CyA)を用いてCKDモデルを作出し、4週経過後の各モデルの腎臓について、その形態や機能を比較した。

【方法】動物は6週齢雄性ラット(Crlj:WI、各群3匹)を用いた。CDDPモデルではCDDPを6 mg/kg腹腔内単回投与した。Adeモデルでは、Adeを0.5%混餌で28日間投与した。CyAモデルではCyA投与1週間前から解剖時まで低Na食を摂取させた。15 mg/kgまたは30 mg/kgの2用量を設定し、5日間連続投与+2日間休薬の間隔で28日間間歇皮下投与した。いずれのモデルも初回投与から29日目に解剖した。解剖前日~解剖日に尿を採取し、尿検査のほか、クレアチンクリアランス(Ccr)を測定した。また、血液学的検査、血液生化学的検査、解剖学的検査、病理組織学的検査を定法に従って実施した。

【結果及び考察】いずれのモデルでも対照群と比較してCcrが低下し、血中尿素窒素及びクレアチンが増加したことから、腎機能の低下はモデルとして十分であった。病理組織学的検査では各モデルで既報通りの変化が認められ、その変化の主体は尿細管間質病変であり、間質の線維化は軽度であった。CyAモデルでは傍糸球体細胞の肥大が認められたことから糸球体への負荷も示唆された。いずれのモデルも、腎障害としては重急性期に相当すると考えられ、形態学的な慢性病変を作出するには観察期間をより長くする必要があると考えられた。

P-45*

A case of hyaline droplets accumulation in renal tubules of beagle dogs given a neuroprotective drug

Yanchuan Li¹⁾, ○Yanjun Cui²⁾, Ling Li¹⁾, Yu Xiang¹⁾, Yihao Li¹⁾, Xu Zhu²⁾, Yi Zhou^{1,2)}, Xinrui Guan¹⁾, Yaping Lei¹⁾, Chunya Wang¹⁾, Haolin Zhang¹⁾, Aijun Tian¹⁾, Jianjun Lyu¹⁾

¹⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd., ²⁾Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch

[Purpose] To observe the potential toxic reactions caused by a neuroprotective drug which is intravenously administrated in Beagle dogs once weekly for 2 consecutive weeks, 3 times in total, followed with a 4-week recovery period.

[Materials and Methods] All routine tissues/organs were collected for histopathological examination. Immunohistochemical (IHC) staining of antidrug antibody and transmission electron microscopy (TEM) were performed.

[Results] At the end of the dosing period, compared with self-control, decreases (about 15~17%) in concentration of K⁺ were noted in both males and females of the high dose group. Microscopically, hyaline droplets were noted in the proximal renal tubules of only the high dose group males and females. The IHC results showed positive of the proximal tubular epithelium, confirming the hyaline droplets were drug components. TEM results showed increased pinocytotic vesicles in the cytoplasm and brush border of proximal tubules, with dissolved and sparse cytoplasm. At the end of the recovery period, all the above-mentioned findings recovered.

[Conclusions] The TEM results indicate tubular early reversible injuries. So combined with the K⁺ levels, histopathology and IHC results, we consider that the hyaline droplets accumulation is the primary cause of the decreases in K⁺ levels, possibly due to affected reabsorption of K⁺/HCO₃⁻ in the proximal renal tubules. Therefore, high dose was considered the Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL).

P-46*

Oncomodulin is a novel early marker of urinary bladder carcinogenesis in rats

○Runjie Guo¹⁾, Min Gi¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Shugo Suzuki²⁾, Masaki Fujioka²⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾

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

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

Exposure to chemical carcinogens is a major risk factor for bladder cancer. However, the traditional 2-year carcinogenicity bioassay is costly and time-consuming, making it impractical for evaluating the increasing number of new chemicals. This study aimed to identify early markers for predicting urinary bladder carcinogenicity. We identified 20 genes commonly altered in bladder cancers induced by the mutagenic carcinogen N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) and the non-mutagenic carcinogen dimethylarsinic acid. Among these, 12 genes showed consistent overexpression in the urothelium as early as 4 weeks post-BBN exposure, suggesting their potential as early detection markers. Notably, Oncomodulin (OCM) was the only gene consistently overexpressed in the bladder epithelium following exposure to all seven bladder carcinogens, but not with the three non-bladder carcinogens. To explore OCM's function, we generated OCM homozygous-deficient (OCM^{-/-}) rats and observed significantly reduced cell proliferation compared to wild-type rats in a 4-week BBN-induced bladder carcinogenesis model. Microarray analysis confirmed that OCM plays a critical role in early bladder carcinogenesis by regulating cell proliferation and DNA repair. Our findings identify OCM as a novel early marker of urinary bladder carcinogenesis, offering insights into its role in bladder cancer development.

P-47*

ラットの摘出精巣組織を用いた雄性ホルモン分泌への影響に対する *ex vivo* 評価法の検討

○衣斐 彼方^{1,2)}、水口 恵理¹⁾、安間 太一¹⁾、平田 暁大²⁾、村上 麻美²⁾、酒井 洋樹²⁾

¹⁾ 科研製薬株式会社 薬物動態・安全性部、²⁾ 岐阜大学 共同獣医学科 獣医病理学研究室

【背景・目的】毒性試験にて雄性生殖器に関連する変化が認められた場合、被験物質による雄性ホルモン分泌への影響を疑う。雄性ホルモン分泌の評価系として、生体 (*in vivo*) 又は初代培養ライディッヒ細胞 (*in vitro*) が使用されるが、前者は時間を要する、後者は技術的難易度が高い。これらの課題を解決すべく、摘出したラット精巣切片を用いた評価法 (*ex vivo*) を検討した。【材料と方法】成熟SDラットの精巣を摘出し、実質を約50 mgに細切し培地に浸漬した。ホルモン産生を亢進するヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) の非添加/添加 (hCG -/+) の条件で37℃ /3時間/175 rpmで振盪培養し、培地中のPregnenolone/Progesterone (PRO) /17-OH progesterone (17-OH) /Androstenedione (AND) /Testosterone (TS) 濃度をELISAで測定した。その後、*in vivo* で雄性ホルモン分泌への影響が報告されているケトコナゾールを溶解した培地 [0 (対照群)、0.1、1、10、100 μM] を用い、雄性ホルモン分泌への影響を同様に評価した。更に、培養精巣に対しHE染色、電子顕微鏡検査及び免疫染色 (各ホルモン代謝酵素) を実施した。

【結果と考察】hCG-群に対しhCG+群で全ホルモン濃度が上昇し、精巣切片のhCGへの反応性が確認された。また、hCG+下のケトコナゾール群で*in vivo* で報告されたPROの上昇、17-OH/AND/TSの低下が認められた。細胞形態は対照群 (hCG-) に対し対照群 (hCG+) 及びケトコナゾール100 μM群でライディッヒ細胞の染色性変化、電子顕微鏡評価でミトコンドリア及び小胞体の肥大を認めた。免疫染色で代謝酵素の発現量に変化は認められず、雄性ホルモン産生量の変動が細胞小器官に影響した可能性が示唆された。本評価法は被験物質の雄性ホルモン分泌への影響を*in vivo* と同様かつ短時間で評価でき、毒性機序解明にも有用と考える。

P-48*

前立腺癌に対するルテオリン誘導 miRNA の役割

○村上 明寛、内木 綾、加藤 寛之、高橋 智

名古屋市立大学大学院 医学研究科 実験病態病理学

【背景】私たちはこれまでに、ルテオリンが前立腺発がんや去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer : CRPC) に対して抑制効果を示すことを動物モデルで報告している。本研究では、ルテオリンにより発現が誘導される microRNA (miRNA) の前立腺癌における役割について検討した。

【方法】[1] ルテオリンをホルモン感受性ヒト前立腺癌細胞株 LNCaP とヒト CRPC 細胞株 22Rv1 に投与し、miRNA の発現を解析した。マイクロアレイを用いて、22Rv1 においてルテオリンにより発現が誘導され、アンドロゲン受容体 (AR) や IGF-1R を標的遺伝子に持つ miRNA を抽出した。抽出した miRNA を前立腺癌細胞株に導入し、細胞増殖や遺伝子発現への影響を調べた。[2] 低-中リスク前立腺癌で PSA 監視療法を行っている患者 5 名に 1 日 50 mg のルテオリンを 6 か月投与した。投与前後生検による癌病巣の変化と血清中 miRNA 発現を解析した。

【結果】[1] ルテオリンによって発現が誘導される miRNA の中で、AR や IGF-1R を標的遺伝子に持つ miR-29 を見出した。MiR-29 の導入により、細胞増殖の抑制と AR、IGF-1R の発現低下傾向が見られた。[2] ルテオリン投与後、2 名の患者で癌が消失、1 名が変化無し、2 名は癌が進行していた。癌が消失した患者では前立腺組織における AR 発現低下と miR-29 発現の増加傾向が見られた。

【結論】前立腺癌細胞株と患者検体の解析から、MiR-29 は AR や IGF-1R の発現低下により前立腺癌の増殖を抑制することが示唆された。

P-49*

ウサギの子宮腺癌の免疫組織化学的検索

○町田 雪乃¹⁾、原島 小百合¹⁾、Viviana Gonzalez Astudillo²⁾、道下 正貴¹⁾

¹⁾日獣大・獣医病理、²⁾クイーンズランド大学・獣医学部

【背景】雌のウサギでは子宮腺癌の発生が多くみられる。ヒトの子宮体癌の発症には、癌抑制遺伝子PTEN、TP53 ミスマッチ修復遺伝子ARID1A、MSH6、泌尿生殖器分化関与転写因子PAX2、PAX8の発現異常が関与する。本研究では、ウサギの子宮腺癌におけるエストロゲンレセプター (ER) および発癌関連分子の発現を免疫組織化学的に検索した。

【材料】1998年から2023年に外科切除されたウサギの子宮腺癌(56例)および対照子宮(8例)を用いた。HE標本による「乳頭状型」、「管状/充実型」の組織型分類およびER、PAX2、PAX8、ARID1A、MSH6、PTEN、TP53に対する各抗体を用いた免疫染色を実施し、子宮腺癌細胞、子宮粘膜上皮および子宮腺上皮細胞における陽性面積をスコア評価し、各抗体間における関連性を評価した。

【結果】組織型分類は22/56例(39%)が「管状/充実型」、34/56例(61%)が「乳頭状型」に分類された。対照子宮粘膜上皮細胞および腺上皮細胞では、ER、PAX2、PAX8、ARID1A、MSH6、PTENは陽性、TP53は陰性であった。子宮腺癌では、ER陽性が70%、TP53陽性は7%、ARID1A陽性が68%、MSH6陽性が48%、PAX2陽性が54%、PAX8陽性が73%であった。ヒートマップ解析では4つのクラスターに分類された。PAX2とERの発現が負の相関を示し、PAX2陽性症例は、管状/充実型よりも乳頭状型で多くみられた。

【考察】ウサギの子宮腺癌は免疫組織学的にヒトの類内膜癌と類似していた。ヒトの類内膜癌は長期間のエストロゲン暴露がリスク因子となることが、ウサギの通年発情による長期エストロゲン暴露と共通すると考えられる。

P-50

野生型C57BL/6マウスにおけるMWCNTの中皮腫誘発性に対する感受性

○北條 幹¹⁾、前野 愛¹⁾、坂本 義光¹⁾、菅野 純²⁾、高橋 祐次²⁾、生嶋 清美¹⁾、五十嵐 海¹⁾、長澤 明道¹⁾、宮尾 佳伸¹⁾、河合 礼果¹⁾、平松 恭子¹⁾、山本 行男¹⁾、広瀬 明彦³⁾、猪又 明子¹⁾、中江 大⁴⁾

¹⁾東京都健康安全研究センター 薬事環境科学部、²⁾国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター、

³⁾(一財)化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所、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

【背景】多層カーボンナノチューブ(MWCNT)の発がん性は、齧歯類を中心とした動物実験により評価されてきた。マウスを用いることはがんゲノムや腫瘍免疫等の評価を行う上で特に有効と考えられるが、これまで、マウスによるMWCNTの中皮腫誘発性については、p53^{+/+}マウスを除いて報告されていない。本研究では野生型マウスのMWCNTの中皮腫誘発性に対する感受性を検討した。

【方法】9週齢の野生型C57BL/6N雄性マウスに、投与媒体のみ(N=25)、あるいは凝集体除去(Taquann処理)後のMWCNT-7を10 μg/マウスの用量で(0.4 mg/kg体重)(N=50)単回腹腔内投与した。投与後2年間まで観察し、途中解剖および最終解剖の動物を病理組織検索に供した。

【結果・考察】両群とも、投与1年後頃から、組織球肉腫や潰瘍性皮膚炎等の自然発生病変が多数発生し、最終解剖時の生存率は低かった。投与群においては投与8から20か月後までに腹膜中皮腫が観察され、その発生率は媒体群が0%に対して45%(22/49)であり、投与による有意な増加を認めた(Fisher's exact test)。組織学的に、腹膜中皮腫の多くは肉腫型であり、特に骨化を伴う分化傾向が強く、部分的な場合も含め、骨への変化を示す症例は、全中皮腫のうち82%を占めた。以上より、本研究の条件において、野生型マウスもMWCNTの中皮腫誘発性に対して感受性を有することが示された。(本研究は、厚生労働科学研究費補助金H30-化学-指定-004および21KD2004による支援を受けた。)

P-51*

ラットにおける多層カーボンナノチューブ誘発性の胸膜中皮腫の初発部位の推定

○前野 愛^{1,4)}、北條 幹¹⁾、坂本 義光¹⁾、五十嵐 海¹⁾、横田 理²⁾、高橋 祐次²⁾、広瀬 明彦³⁾、相原 尚之⁴⁾、上家 潤一⁴⁾、猪又 明子¹⁾、中江 大⁵⁾

¹⁾ 東京都健康安全研究センター、²⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター、³⁾ (一財) 化学物質評価研究機構、⁴⁾ 麻布大学、⁵⁾ 帝京平成大学

【背景】多層カーボンナノチューブ(MWCNT)を反復気管内投与したラットにおいては胸膜中皮腫が発生する。肺から胸腔に移行した繊維状物質は、その形状のために胸腔内から除去されにくく、胸膜上に長期間滞留することで中皮腫を発生させるという説が提唱されているが、それを裏付ける動物実験の報告は少なく、中皮腫の好発部位に関する報告も少ない。本研究では2年試験で得られたラットの中皮腫及び胸膜の試料を元に、胸膜中皮腫の初発部位を推定した。

【方法】10週齢の雄性F344ラットに、MWNT-7を1週間に1度、13回気管内投与し(4用量設定で最高用量は1.5 mg/rat、各群N=40)、2年間観察した。このうち、胸膜中皮腫を発症した個体(26匹)について、胸腔内における結節の分布を、頭側・中央・尾側の3部位に分けて評価した。また、途中解剖及び最終解剖の個体の一部(各群約20匹)から採取した縦隔胸膜について、同様に3部位を対象として組織学的に解析した。

【結果・考察】中皮腫発症個体では3部位の全てで結節が認められたが、最も頻度が高く、大きな腫瘍塊が存在した部位は尾側であった。縦隔胸膜の観察では、頭側・中央に著変を認めなかったが横隔膜側において中皮組織あるいは脂肪組織周辺にリンパ球、マクロファージ及びマスト細胞を主体とした炎症巣を認めた。炎症部位にはMWCNT繊維の存在も確認され、一部の動物では中皮細胞の肥大や過形成も観察された。以上より、本研究では縦隔後部から中皮腫が発生することが示唆され、これは胸腔内のMWCNT繊維が、おそらくリンパ液の流動やドレイン部位の局在に従って集積し、慢性炎症を引き起こすためと考えられる。(本研究は、厚生労働科学研究費補助金21KD2004による支援を受けた。)

P-52*

Crl:CD (SD) ラットの後頭部皮下に自然発生した腫瘍の病理組織学的検討

○遠藤 太伯郎、山口 裕子、橋口 収、青木 萌子、佐藤 伸昭、山下 鉄平、斎藤 翼

株式会社ボゾリサーチセンター

【背景と目的】唾液腺における筋上皮細胞由来の腫瘍は、Crl:CD (SD) ラットにおいてはほとんど報告がない。本報告ではCrl:CD (SD) ラットに筋上皮細胞由来を疑う腫瘍の発生がみられたため、その病理組織学的特徴について発表する。

【材料および方法】本症例は背景データ収集用試験に供されていた雌Crl:CD (SD) ラットの1例で、105週齢で瀕死期剖検に供された。剖検では、左後頭部皮下に耳介を巻き込む30×30×30 mm大の結節が認められた。また、胸腔、腎臓、肺の結節および左頸部リンパ節の大型化が観察された。これらの病変についてHE染色及び免疫組織学的染色を実施した。

【結果】HE染色では、後頭部の深部皮下組織から表皮にかけて境界不明瞭な腫瘍性病変がみられた。同組織は腫瘍細胞が密に充実に増殖する部分と、豊富な好塩基性粘液様基質を背景に束状に増殖する部分が認められた。腫瘍細胞は、細胞境界不明瞭な好酸性紡錘形細胞質、クロマチンに濃染する小型～中型の楕円形核を有していた。一部領域では立方状の腺管構造が認められた。有糸分裂像は高倍率1視野あたり0個から3個みられた。腫瘍深部には広範な壊死巣を伴っていた。なお、頸部リンパ節、胸腔、腎臓、肺の病変は同様の組織形態を示していた。免疫組織学的染色では、紡錘形腫瘍細胞はvimentinに陽性を示し、腺管構造を構成する腫瘍細胞はpan-cytokeratinに陽性を示した。一部の紡錘形細胞はp63に弱陽性を示した。

【考察】以上の組織学的特徴から、悪性筋上皮腫が疑われた。現在実施中の他の免疫組織学的染色結果及び特殊染色結果についても併せて報告する。

P-53*

SDラットにおける自然発生性の肉芽腫形成を伴う皮膚原発の組織球性肉腫の1例

○長谷川 大、下間 由佳子、高井 順子、江口 あゆみ、緒方 敬子、串田 昌彦、福永 賢輝、浅野 敬之

住友化学株式会社 生物環境科学研究所

【背景】今回我々はSDラットの無処置動物の皮膚において、多発性肉芽腫形成を伴う組織球性肉腫を経験したため、その病理学的特徴について報告する。

【症例】本症例は、無処置動物の112週齢の雄性Crlj:CD (SD)ラットの1例である。剖検で腰部皮膚に40×25×5 mm大の乳白色腫瘍が認められたため、HE染色および免疫染色を実施した。

【結果】皮膚腫瘍のHE標本では、表皮から真皮にかけて腫瘍細胞がびまん性に増殖し、深部の脂肪組織を超えて浸潤していた。また、同領域に多数の肉芽腫形成が認められた。腫瘍細胞は卵円形から紡錘形で、豊富な好酸性あるいは泡沫状の細胞質および時折くびれた核を持ち、異型性がみられた。また赤血球貪食像や多核巨細胞の出現も認められた。同様の腫瘍細胞は各種臓器(胃、脾臓、腸間膜リンパ節、盲腸、膀胱等)の主に漿膜または被膜側に認められ、皮膚腫瘍からの転移巣と考えられた。HE組織像から本腫瘍は組織球性肉腫であることが疑われたが、他の血球系腫瘍との鑑別のため免疫染色を実施した。その結果、腫瘍細胞はIba-1に陽性、その他の血球系マーカー (CD138、PAX5、CD3)に陰性であった。

【考察】上記の特徴から、本症例を組織球性肉腫と診断した。ラットの組織球肉腫は一般的に造血系器官を中心に分布することが多いが、本症例は、皮膚で腫瘍を形成しており皮膚が原発と考えられた。また、増殖巣の内部に大型の壊死巣を中心とした肉芽腫が多数混在している点が特徴的であった。成書において、組織球性肉腫では中心部がしばしば壊死し、それを取り囲むように腫瘍細胞が配列するという報告があるが、本症例の肉芽腫はその記載のイメージとは異なり、壊死組織に対する炎症反応として肉芽腫が形成されたと推察した。

P-54

Wistar Hannoverラットの肺に自然発生した骨形成病変の1例

○永池 美香¹⁾、馬場 雄大¹⁾、岡田 亜希子¹⁾、池田 瑛人¹⁾、本郷 直子¹⁾、曾川 真梨菜²⁾、乾 公正³⁾

¹⁾石原産業株式会社 中央研究所 安全性研究室、²⁾石原産業株式会社 ヘルスケア事業本部 研究開発部、

³⁾石原産業株式会社 コンサルタント

本症例は2年間混餌投与発がん試験に供試された雌のRccHan:WISTラットで、一般状態の悪化により89週齢時に切迫殺された。剖検時、右前葉背側に直径5 mmの硬結感のある白色結節が認められ、食道拡張症を伴っていた。病理組織学的に結節は骨単位のない未熟な線維状骨から構成されていた。類骨を覆う骨膜は肺胞壁の結合組織とほぼ連続しており、境界部は肺胞上皮で覆われていた。病変深部では骨小窩の中に成熟した骨細胞が見られ、石灰化部も散見されたが、ハバース管や骨層板、骨髓様組織は認められなかった。臓側胸膜に接する部位では病巣は中皮細胞に覆われており、胸腔への浸潤は認められなかった。免疫化学的検査の結果、骨芽細胞はIba-1に陽性を呈したが、Ki-67による増殖活性亢進は認められなかった。その他、肺胞内には褐色色素を充満した肺胞マクロファージ集簇が散見された。本症例の主な死因は食道拡張症による誤嚥と推定しており、病変の病理発生に慢性炎症の関与があったと考えられる。また、全身諸組織の検査より、骨組織由来の腫瘍性病変は認められなかった。以上のことから、本症例は肺の骨形成性過誤腫と診断した。

P-55*

Cutaneous lesions in the rat following administration of an EGFR kinase inhibitor

○Lei Zhao¹⁾, Yanan He¹⁾, Beibei Wang¹⁾, Yanjun Cui²⁾, Rui Zhang¹⁾, Wenyu Wu³⁾, Siming Zhang⁴⁾, Xv Zhu²⁾, Jing Hu¹⁾, Xin Sun¹⁾, Yu Xiang⁵⁾, Guoqing Zhang¹⁾

¹⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ²⁾Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch,

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

⁴⁾Key Laboratory of Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang Province, Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College, ⁵⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.

PLBX is an EGFR kinase inhibitor intended for tumor development by the sponsor. Various inhibitors of the EGFR have reported to cause cutaneous toxicity in humans as a common adverse event. In this chronic toxicity study in rats, PLBX can cause cutaneous toxicity in rats. Male and female SD rats (20/sex/group) were administered PLBX for 26 weeks at 2.5, 5, or 12 mg/kg/day, respectively by oral gavage, excipient control animals (20/sex) received excipient alone. Drug-related toxicity was observed in the skin at doses \geq 2.5 mg/kg/day in a dose-related manner, and the major gross lesions were sparse hair on the local/systemic skin and perioral skin flushing. Microscopic changes could be described as 3 patterns. Pattern 1 was epidermal changes characterized by epidermal hyperplasia, crusts and erosion. Pattern 2 is a superficial dermal change characterized by chronic inflammation and abscess formation, which is associated with flushing of the skin. Pattern 3 consisted of abnormally oriented hair follicles and malformed hair shafts within the deep dermis, and was characterized by granulomatous inflammation and atrophy of hair follicles, hair shaft degeneration/ necrosis, and perifollicular chronic inflammation, which correlated with sparse hair on the skin. In conclusion, PLBX produced cutaneous lesions involving the epidermis, dermis and hair follicle.

P-56*

Palmitoyl piperidinopiperidine inhibits HT29 human colon carcinoma cell growth by blocking STAT3 dimerization

○Dipankar Chandra Roy¹⁾, Hiroki Yoshioka²⁾, Nahida Sultana¹⁾, Katsumi Fukamachi¹⁾, Hideaki Kurachi¹⁾, Kenji Ono¹⁾, Masumi Suzui¹⁾

¹⁾Department of Neurotoxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,

²⁾Department of Pharmacy, Gifu University of Medical Science

We invented a novel anticancer agent, palmitoyl piperidinopiperidine (PPI, Japan Patent No. 5597427). *In silico* docking analysis exhibits that PPI can bind to SH2 domain of the transcription factor STAT3, indicating that this drug blocks dimerization of STAT3, thereby inactivating its function (Ando *et al.* Int J Oncol 58: 251, 2021). This STAT3-dependent action of PPI eventually contributes to the growth inhibitory effects. In view of our findings, we hypothesized that PPI's anticancer activity may be canceled if the STAT3 knockout (KO) cells were treated with PPI, and we then performed cell proliferation assays by using the KO cells generated by CRISPR/Cas9 system. The HT29 human colon carcinoma cell line was used. A total of four KO clones (clone ㊟, ㊠, ㊡ and ㊢) were chosen to screen for their KO results using western blot analysis. Of these, clone ㊟, ㊠ and ㊢ were very low or none in band intensity, presumably indicating STAT3 KO clones. Clone ㊡ showed a very faint band. We then performed colony formation assays of the clone ㊡, and found that the IC₅₀ values was higher (0.38 μ M) when compared to that (0.28 μ M) of the original HT29 cell line. The IC₅₀ values of the clone ㊠, ㊡ and ㊢ were 0.21, 0.29 and 0.23, respectively. The difference between these two values (KO clones versus the original cell line) was marginal and this aspect warrants further investigation to confirm the KO results of other clones.

P-57

Pathological changes in N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA drugs

○ Shuang Qiu, Min Xie, Chunyan Hu, Xiaobo Cen, Ke Chen

Histopathology Department, WestChina-Frontier PharmaTech Co., Ltd.

[Introduction] GalNAc-siRNAs, a nucleic acid drug bound to N-acetylgalactosamine (GalNAc), facilitates specific gene silencing via RNA interference (RNAi). This novel approach holds promise for transforming treatments of metabolic, cardiovascular, and infectious diseases.

[Methods] The study involved 110 rhesus and cynomolgus monkeys, 572 SD rats, and 300 ICR mice, each receiving local subcutaneous injections of GalNAc-siRNA drugs.

[Results] Macroscopically, both rats and mice exhibited yellowish-gray discoloration and enlargement of liver, dark red swelling at injection sites. Microscopically, all species showed basophilic granular deposits in hepatocytes or Kupffer cells and renal tubular epithelial cells. At higher doses, increased mitotic figures, multinucleated hepatocytes, hepatocyte hypertrophy/hyperplasia, oval cell/bile duct hyperplasia, and inflammatory cell infiltration were evident. Basophilic granules in the liver and kidney were considered non-adverse due to the drug and its metabolites resisting nuclease degradation and accumulating in lysosomes. Vacuolated macrophages were common in lymph nodes and injection sites, particularly in monkeys, while basophilic granules were minimal and occasionally in macrophages.

[Conclusion] The toxicological profile of GalNAc-siRNAs varies with nucleotide sequence, mechanism of action, and chemical modifications. Understanding these differences is crucial for improving the safety and therapeutic efficacy of GalNAc-siRNAs.

P-58

Histology of juvenile cynomolgus monkeys: immune system

○ Junko Fujishima, Hiroko Kokoshima, Rio Ushiroda, Kinji Kobayashi, Akihiro Arima

Drug Safety Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

[Introduction] The normal histology of individual organs and tissues of juvenile monkeys is little reported. Therefore, we histologically characterized immune system organs in juvenile cynomolgus monkeys.

[Materials and Methods] Immune system organs (spleen, thymus, and lymph nodes) from 48 juvenile monkeys (aged 3 months [3M] and 6 months [6M]) were examined microscopically and compared with those from 4 young adult (YA) monkeys (3 years old) and 6 mature (MA) monkeys (89 years old) using specimens stained with HE or immunostaining (CD3 and CD20).

[Results] At 3M, a trend toward small sized lymph follicle and periarterial lymphatic sheath (PALS) in the spleen was noted when compared with the other age animals. However, no morphological differences were noted in the thymus or lymph node at any age. At 3M, there were fewer CD3(+) and CD20(-) cells (mature T cells) in the thymus, splenic PALS and lymph nodes paracortices compared with the other age animals, while there was no difference in the distribution or population in CD3(-) and CD20(+) cells (B cells).

[Conclusion] Fewer mature T-cells were present at 3M than in monkeys of other ages in all immune system organs examined. These results did not accord with the results in the immunophenotyping background data available at SNBL. However, the present result may be related to the previously reported weaker IgM reaction in T cell-dependent antibody response at 3M, suggesting that T cell-dependent immunity is immature at this age.

P-59*

幼若カニクイザルを用いた免疫器官の発達と形質細胞様樹状細胞(pDC)の分布に関する病理組織学的研究

○鈴木 翔子¹⁾、水川 真緒¹⁾、樫村 茜¹⁾、藤島 純子²⁾、爰島 洋子²⁾、坂入 鉄也¹⁾

¹⁾ 田辺三菱製薬(株) 安全性研究所、²⁾ (株) 新日本科学 安全性研究所

【背景・目的】免疫器官の生後発達は、幼若期の生体の感染防御において重要な役割を果たしているが、非ヒト霊長類の免疫発達に関する病理組織学的検索の報告は少ない。本研究では、6か月齢の幼若カニクイザルの脾臓、胸腺、リンパ節の主に抗原提示細胞について他齢と比較することで、免疫器官の組織学的特徴を明らかにする。

【材料と方法】約3、6か月齢、3歳および9歳の雄のカニクイザルの免疫器官(胸腺、脾臓、リンパ節)を採材し、ホルマリン固定パラフィン標本を作製した。これらの標本について、HE染色および免疫組織化学的検索(IHC)を実施した。IHCでは抗IgM、CD11c(標準型樹状細胞、cDC)、HLA-DR、CLEC4C(形質細胞様樹状細胞、pDC)、CD68、CD138抗体を使用した。

【結果】胸腺、脾臓およびリンパ節では、いずれの年齢においても概ね同等の組織構造が観察された。IHCではいずれの抗体についても陽性細胞の局在に明らかな差は認められず、CD68は3か月齢のリンパ節において粗に分布していた。CD11c、HLA-DR、CD68、CD138では陽性細胞の頻度に差は認められなかったが、9歳と比較してIgMは3および6か月齢で陽性細胞の頻度が低く、CLEC4Cは3か月齢から3歳のリンパ節において陽性細胞の頻度が高かった。

【考察】幼若サル免疫器官における樹状細胞を主とする抗原提示細胞の組織分布が明らかとなった。3か月齢から3歳では、約9歳と比較してIgMの産生能は低いものの、I型インターフェロン産生能を有するpDCが多く分布することで、幼若期の免疫機能維持に寄与している可能性が示唆された。

P-60*

酸化ストレスを介した急性肝・腎障害モデルにおけるTribbles pseudokinase 3 (Trib3)の発現

下間 由佳子、井澤 武史、○桑村 充

大阪公立大学 獣医病理学教室

【背景】Trib3は不活性プロテインキナーゼで、様々なストレスに応答して発現が増加する。我々はミトコンドリアのMg²⁺チャンネル形成遺伝子Mrs2に変異をもつdmyラットにおいて、Trib3が酸化ストレスや小胞体ストレスにより誘発されるミエリン崩壊の病理発生に関与することを示した。本研究では、チオアセトアミド(TAA)あるいはシスプラチン(CDDP)投与により急性肝障害および急性腎障害モデルを作製し、dmyラットにおけるTrib3発現動態との比較を行った。

【方法】雄のF344ラットにTAA(300 mg/kg)あるいはCDDP(6 mg/kg)を単回腹腔内投与した。TAA投与後1、2、3および5日後に肝臓を、CDDP投与後1、3、5、7、9、12、15、20、25、35日後に腎臓を採材し、Trib3のReal-time PCRおよび免疫染色を実施した。

【結果】Real-time PCRの結果、Trib3のmRNA発現は両モデルにおいて組織障害のみられる時期に増加し、修復期には減少した。免疫染色の結果、Trib3は組織障害の激しい時期に障害部位に一致して染色性が増強し、mRNA発現が低下する修復期においても陽性像が認められた。

【結論】Trib3のmRNA発現は、dmyラットでは病態の進行とともに上昇するが、TAAおよびCDDPによる急性障害モデルでは一過性の上昇を示した。この差異はdmyラットの病態が進行性であるのに対して、急性障害モデルでは単回投与後、再生と修復が起こることに起因すると考えられた。また免疫染色では、両モデルの障害部位においてTrib3染色性の増強がしたことから、Trib3は酸化ストレスにより障害を受けた部位に発現し、組織障害の指標となる可能性が示唆された。

P-61*

ICR マウスで高頻度に見られる自然発生性 amyloidosis の種類の同定および、SAA1,2 のコピーナンバーバリエーション(CNVs)の解析

○水川 真緒^{1,2)}、田中 恒平³⁾、櫻村 茜¹⁾、西川 智美¹⁾、内田 悠²⁾、相原 尚之²⁾、志賀 崇徳²⁾、上家 潤一²⁾

¹⁾ 田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 安全性研究所、²⁾ 麻布大学 獣医学部 獣医学科 病理学研究室、

³⁾ 田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 薬物動態研究所

【背景・目的】ICR マウスでは、長期毒性試験において amyloidosis が自然発生することが知られ、その発生頻度は B6C3F1 マウスよりも高いと報告されている。しかし毒性試験において ICR マウス amyloidosis の種類は精査されていない。そこで ICR マウスの amyloidosis の種類を同定し、病態機序の解明、およびマウス間での発症頻度の差の要因を検索した。

【材料と方法】HE 染色で amyloidosis と診断された ICR マウス [CrI;CD-1 (ICR)、CrIj;CD-1 (ICR)] のホルマリン固定パラフィン標本を使用した。DFS 染色と超微形態学的観察により amyloid の確認、および免疫染色と質量分析によるアミロイド前駆蛋白の同定を行った。また Real time PCR により前駆蛋白のゲノム DNA 上の CNVs を解析し、コピー数と amyloidosis 発症との関連性検討、他系統との比較を実施した。

【結果】ICR マウスでみられた細胞外沈着物は、DFS 染色に陽性、超微形態学的に幅約 10 nm の細線維であったため amyloid と確認できた。amyloid 前駆蛋白は、免疫染色と質量分析による解析の結果、SAA (血清アミロイド A) 2 または 1 であった。前駆蛋白の SAA2、1 のゲノム DNA 上の CNV の解析では、ICR マウスの amyloid 発症個体と、非発症個体、C3H/He (B6C3F1 の親系統) との間で、SAA1 または 2 のコピー数に違いが認められた。

【結論】ICR マウスで見られる amyloidosis は血清 SAA2 と 1 を前駆蛋白とする AA amyloidosis であった。ICR マウスではアミロイドーシスの発症にコピー数の違いが関与している可能性が示唆された。

P-62

Effect of paternal pre-conceptual exposure to chronic low dose-rate gamma-rays on the F1 progeny of C57BL/6J mice

○Ignacia Tanaka, Satoshi Tanaka, Rei Nakahira, Jun-ichiro Komura

Institute for Environmental Sciences

The present work investigates the effects of paternal pre-conceptual exposure to acute high dose rate and chronic low dose-rate gamma-rays in C56BL/6J mice. Male C57BL/6J (F0 sires) mice were exposed to 137Cs gamma-rays at acute high dose-rate (HDR) of 770 mGy/min to a total accumulated dose of 3,000 mGy, or at chronic low dose-rate (LDR) of 20 mGy/day for 150 or 300 days to total accumulated doses of 3,000 mGy or 6,000 mGy, respectively. Upon completion of radiation exposure, the F0 male mice were immediately bred to non-irradiated 8-week-old C57BL/6J females (F0 dams) to produce the first generation, F1 mice. All the mice, except the F0 dams, were subjected to pathological examination upon natural death. The reproductive parameters, lifespan and neoplasm incidences were used to evaluate the biological effects of high and low dose-rate radiation exposure. Significant increases in body weight, histiocytic sarcoma incidence, and frequency of multiple primary neoplasms in male offspring of mice exposed to the high dose rate (770 mGy/min) were observed. A significant increase in the incidence of follicular cell adenoma of the thyroid gland was observed in female offspring of mice exposed to the high dose rate (770 mGy/min). No significant change was observed in pups born from male mice exposed to low dose-rate (20 mGy/day) radiation for 150 or 300 days. This study was performed under contract with the Aomori Prefectural Government, Japan.

P-63*

db/db マウスにおける表皮内神経線維の微細変化について：3次元定量解析および2次元定量解析の比較

○小島 美乃里、貝谷 恵里奈、松浦 哲郎、尾崎 清和

摂南大学 薬学部 病理学研究室

【背景】実験動物における小径神経優位の末梢神経障害の形態評価には、2次元で表皮基底膜を貫通する神経線維を数え半定量化する表皮内神経線維密度 (IENFD) が一般的に用いられる。しかし、本法では神経の微細な変化を十分に捉えられないという課題がある。我々はマウスの正常皮膚における表皮内神経線維を立体的に解析できる3次元定量解析法を確立している。本研究では、2型糖尿病モデルマウスを用い、高血糖による皮膚神経線維の変化を3次元と2次元で比較解析し、その評価精度の違いを検討した。

【方法】雄の db/db および対照の db/+ マウスを、それぞれ40週齢で解剖後、足底部皮膚を採取した。固定後、凍結切片ならびに透明化標本を作製し、それぞれPGP9.5と β 3tubulinによる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て神経線維の立体構造を構築後、従来の2次元解析と画像解析ソフトImarisによる3次元定量解析を実施した。

【結果】3次元および2次元解析法によるそれぞれのIENFDは非常に高い相関を示したが($r=0.867$)、2次元解析では3次元解析に比べ過剰にカウントされる傾向がみられた。いずれの解析法でも、db/dbのIENFDは対照群と比較し有意に減少し、さらに3次元解析では、神経終末に連続する真皮内神経叢の線維長は両系統間で差がない一方で、db/dbの表皮内神経終末の平均線維長は対照群よりも有意に短縮することが明らかとなった。

【結論】3次元解析により、db/dbマウスにおけるIENFDの減少に加え、神経終末の短縮という糖尿病性末梢神経障害の特徴である「dying-back型変性」の微細な形態変化を捉えられ、実験動物の末梢神経障害のより精密な評価が可能となることが示唆された。

P-64*

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける定量解析法の検討

○河嶋 将司¹⁾、金森 正和²⁾、加藤 淳彦¹⁾¹⁾中外製薬(株) 安全性バイオサイエンス研究部、²⁾中外製薬(株) 創薬薬理第一研究部

【背景・目的】特発性肺線維症は予後不良の進行性線維化性間質性肺炎であるが、完全な病態解明には至っておらず、より有効な治療薬の開発が待たれている疾患である。特発性肺線維症の病態解析や抗線維化薬の薬効評価に使用する動物モデルとしては、ブレオマイシン誘発肺線維症モデルが汎用されているが、肺線維化の病理組織評価には時間を要し、非病理学者には病理組織グレードによる結果の記載が理解しづらいことがある。そこで、病理組織評価期間の短縮と結果の客観性向上のため、画像解析による自動化を試みた。

【材料・方法】マウスにブレオマイシンを投与して肺線維化を誘発した後、肺を採取し、ホルマリン固定・パラフィン包埋ブロックからHE染色標本作製した。画像解析にはHALO AI™のClassifiers機能を使用した。肺胞領域に見られる病変は、肺線維化の評価方法として知られるAshcroft scaleをベースに分類を実施した。

【結果】肺は肺胞領域と気管支/血管領域を良好に分類することができ、肺胞領域はさらに正常領域、軽度な傷害を受けた領域、および重度な傷害に進行した領域(線維化巣の形成部位)に細分類することが可能であった。また、それぞれの病変が肺胞領域全体に占める割合と、鏡検者によるグレーディングは一定の相関を示した。一方で、ホルマリン注入固定等の標本状態によっては、正常領域が病変部と誤認される場合もあった。

【結論】ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおいて、HE染色標本を定量解析できる可能性が示された。しかし、本評価法は肺の標本状態によって大きく影響を受ける可能性があるため、一定の品質で標本作製を行うことが評価において重要である。

P-65

ブチルアルデヒドのラットとrasH2遺伝子改変マウスを用いた吸入発がん原性試験の腫瘍発生

○高信 健司、妹尾 英樹、齋藤 美佐江、古川 佑介、山野 荘太郎、梅田 ゆみ

(独) 労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所

【背景】 Butyraldehyde (BTA) は、焼き菓子、清涼飲料、肉製品などの加工食品の風味向上に食品添加物として使用されている。ヒトでは粘膜や上部気道に極めて有害といわれており、変異原性は染色体を用いた試験で陽性を示す。動物実験では、げっ歯類の吸入試験で気管支の浮腫や肺胞水腫が認められるが、発がん性に関しては明確な知見が得られていない。今回、ラットを用いた2年間の吸入発がん性試験とrasH2遺伝子改変マウス(rasH2マウス)を用いた26週吸入中期発がん性試験を行った結果を報告する。

【材料・方法】 試験は日本バイオアッセイ研究センターで行われた。動物は、ラット試験では、F344/DuCrIjラット、雌雄各50匹/群(6週齢)を用い、マウス試験では、rasH2マウス、雌雄各25匹/群(8週齢)を用いた。暴露濃度はラット/マウスとも、0(空気のみ)、300、1,000および3,000 ppmを設定した。暴露スケジュールは、ラット/マウスともに、6時間/日、5日/週でラットは2年間、マウスでは26週間、それぞれ全身吸入暴露を行った。暴露終了後、常法に従い病理学的検査を行った。

【結果・まとめ】 ラットでは、鼻腔での扁平上皮癌やそれを含めた全鼻腔腫瘍の発生増加が、雌雄とも3,000 ppmで、統計学的有意に認められた。rasH2マウスでは、細気管支-肺胞上皮腺腫/癌が雌雄肺にみられ、特に雄では全暴露群で認められた。肺の腫瘍発生は、雌雄とも統計学的有意差は認められなかったが、雄では300および3,000 ppmで背景データ範囲を越えていた。

以上より、BTA全身吸入暴露により雌雄ラットへは明らかな発がん性を示し、rasH2マウスでは、雄で不確実な発がん性を示したと結論した。

(厚労省受託GLP試験、利益相反なし)

P-66*

rasH2マウスにみられる血管病変の形態学的特徴

○佐藤 伸昭、山口 裕子、橋口 収、青木 萌子、遠藤 太伯郎、山下 鉄平、斎藤 翼

株式会社ボゾリサーチセンター

【背景・目的】 医薬品などを対象とした毒性試験ではINHANDに従った組織診断が推奨されている。しかしながら、rasH2マウスの一部の病変は、特殊な組織形態を呈しており、INHANDで提唱されている診断基準に必ずしも合致していないことがある。特にrasH2マウスでは自然発生病変として血管肉腫などの血管病変の発生が知られており、改めてその形態学的特徴に着目したい。

【材料・方法】 社内で行われた26週rasH2マウス試験(雌雄計600匹)でみられた血管病変を検索した。比較のため、他系統であるICRマウス(雌雄計300匹)およびB6C3F1(雌雄計100匹)の104週がん原性背景取得試験の血管病変を検索した。

【結果】 rasH2では、血管肉腫の好発部位は脾臓(4.3%)で最も頻度が高く、肝臓での発生はなかった。好発部位に雌雄差はみられなかった。脾臓に見られたrasH2の血管肉腫は肉眼的に白色の結節性病変として認められた。一方、他の2系統では肝臓(ICR:2.7%、B6C3F1:6%)に次いで脾臓(ICR:0.7%、B6C3F1:5%)で頻度が高かった。組織学的精査の結果、rasH2の血管肉腫には血管腔の形成は目立たず、多量の線維性間質を含む例が観察された。線維性間質を多く含む腫瘍は特に脾臓に多発し、17/28例で同様の形態を呈した。一方でICRやB6C3F1に発生した血管肉腫は異型性を示す多孔性血管内皮細胞が増殖して多層化する、あるいは内腔への突出組織塊を形成するといった形態を特徴とし、間質の線維成分はrasH2マウスの血管肉腫に比較すると少量であった。このICRとB6C3F1に生じた血管肉腫の組織学的特徴は、INHANDの記載と合致している。

【結論】 rasH2の血管肉腫は線維性間質を多量に含むという形態学的特徴を有しており、61%の症例で本特徴が確認できたことから、従来の診断基準にこの所見を追加することが推奨される。

P-67*

rasH2 マウス由来食道オルガノイドを用いる 4-NQO の *ex vivo* 発がん性解析

○明吉 愛実、西銘 千代子、望月 美沙、川井 健司、鈴木 雅実、今井 俊夫

公益財団法人実中研

【背景と目的】 4-ニトロキノリン 1-オキシド(4-NQO)の飲水投与による舌、食道発がんに対し、rasH2 マウスは高感受性を示すことが報告されている。今回、rasH2 マウス由来食道オルガノイドを用いる *ex vivo* 発がんモデルにおける 4-NQO の発がん性の再現性を検証するとともに、4-NQO の体内動態に因らない細胞レベルでの発がん機序の考察を試みた。

【材料と方法】 rasH2 マウス(雄、56 週齢)の食道からオルガノイドを培養した。4-NQO 処置すると S9 mix 添加の有無により、S9 (+)では 2 μ M、S9 (-)では 0.4 μ M で細胞生存数が低下した。そこで、食道オルガノイドに S9 (+)あるいは(-)の条件下で 4-NQO を 0.082 μ M の濃度にて 24 時間、3 回処置した後、ヌードマウスと NOG マウスの皮下に接種し、発がん性を評価した。

【結果】 4-NQO 処置オルガノイドを接種後 7 週目におけるヌードマウスの皮下結節体積は、S9 (+) -0、0.4、2 μ M 群で、 28.7 ± 1.1 、 22.9 ± 8.9 、 30.1 ± 4.1 mm³、S9 (-) -0、0.08、0.4 μ M 群で 19.6 ± 5.4 、 27.7 ± 4.5 、 38.8 ± 11.1 mm³ ($p = 0.069$) となり、NOG マウスでは S9 (-) -0 μ M 群の平均が 20.51 mm³ に比べ、0.4 μ M 群では 42.28 mm³ と大型化し表面粗造な結節を形成した。

【結論】 rasH2 マウス由来食道オルガノイドを用いる *ex vivo* 発がんモデルの S9 (-) 群において、4-NQO の発がん性を示唆する結果となった。また、4-NQO が上皮細胞内で 4-HAQO に代謝され、付加体形成や酸化ストレスを介し発がん作用を示すとの既報に矛盾しない結果が得られた。

P-68

rasH2 マウス由来の肺、前胃、肝臓オルガノイドの形態学および免疫組織化学的特性

○今井 俊夫、明吉 愛実、望月 美沙、佐藤 人美、井上 亮、西銘 千代子、川井 健司、鈴木 雅実

公益財団法人実中研

【背景】 rasH2 マウス由来のオルガノイドを用いる *ex vivo* 発がんモデルの確立を目的とし、各臓器のオルガノイド培養法を検討している。個体レベルでの rasH2 マウスを用いる化学物質の短期発がん性試験における主な標的臓器として、肺、前胃および肝臓が挙げられることから、今回、肺、前胃および肝臓オルガノイドの形態学的、免疫組織化学的特性について報告する。

【材料と方法】 rasH2 マウス(5~6 週齢)の各臓器を酵素処理して細胞を単離後、マトリゲルと各臓器に適した培地を用いて 3 次元培養した。5 日~2 週間毎に継代しつつ、オルガノイドを 10% 緩衝ホルマリンで固定、アルギン酸処理した後、パラフィン包埋切片を作製した。

【結果】 肺オルガノイドは単層上皮からなる直径 100~300 μ m の嚢胞状で、一部の上皮細胞には線毛がみられた。肝臓オルガノイドは単層上皮からなる直径 50~200 μ m の嚢胞状であった。食道、前胃オルガノイドは上皮細胞が重層した直径 20~120 μ m の球状構造を呈し、一部のオルガノイドの中心部には角化物がみられた。構造(細胞骨格)タンパク質であるサイトケラチン(CK)の免疫組織化学では、前胃オルガノイドの外層で CK14 に、全層で CK13 に陽性など、マウス組織レベルでの染色結果を反映していた。一方、機能タンパク質については、肺オルガノイドで SFPC が陽性を示さないなど、マウス組織レベルでの染色結果と一部異なっていた。

【結論】 継続的に継代できる rasH2 マウス由来肺、前胃、肝臓オルガノイドが得られ、各オルガノイドは、形態学的に各臓器での構造特性を保持していた。一方、臓器固有の機能タンパク質の発現が免疫染色で確認できない場合があり、各オルガノイドの特性を理解した上での利用が必要と考えられた。

P-69

マウス肝臓オルガノイドを用いた毒性評価系の開発に向けた検討

○煙山 紀子¹⁾、畠中 理園¹⁾、佐野 心優¹⁾、大橋 清佳¹⁾、前川 竜也¹⁾、中江 大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】近年、動物福祉の観点や病態メカニズム解析の新しい毒性評価系のソースとして、生体に近い三次元培養系が着目されている。本研究は、マウス肝臓由来オルガノイド培養を用い、これまでに得られている*in vivo*のデータと比較することで、毒性および線維化指標を開発することを目的とした。

【方法】実験は、5週齢のC57BL/6J系雄性マウスから肝臓を単離し、オルガノイドを樹立した。複数回継代し得られたオルガノイドに対して、TGF β 1 (6 ng/mL, 30 ng/mL) で24時間刺激を行った後、肝線維化関連因子について形態学的観察および遺伝子発現解析を行った。また、肝線維化モデルマウスの病理組織像および遺伝子発現との比較検討を行った。

【結果および考察】マウス肝臓オルガノイドでは、TGF β 1の刺激によって、細胞質の微細な空胞および、核の変性壊死像が管腔内に認められた。遺伝子発現解析では α SMAの陽性、Collagen type1、Fibronectinの著明な発現増加に加え、SOX9やCD44の発現上昇が確認された。一方、マウス肝線維化モデルの肝臓において、 α SMA、Collagen type1の発現増加とともに、SOX9、CD44発現が増加した。さらに、重度の同モデルでは胆管線維症が観察され、SOX9が陽性であったことから、線維化の進展に細胆管反応の増加とSOX9、CD44の関与が示唆された。以上のことから、本研究における肝臓オルガノイドへのTGF β 1の刺激は、筋線維芽細胞への形質転換と細胆管反応関連因子の発現増加の点で動物モデルとの相関性を認め、*in vitro*線維化指標の開発に寄与し得るものと考えられた。

P-70*

腎臓オルガノイドの培養方法の違いにおける病理形態学的特徴

○伊藤 優子¹⁾、山城 知佳²⁾、栗崎 奈緒子¹⁾、丹波 茂郎²⁾、上川路 翔悟²⁾、山崎 雅輝¹⁾、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 バイオロジー基盤研究部

【背景と目的】3次元構造体であるオルガノイドは、形態的及び機能的に生体を模倣しているため、創薬研究への応用が期待されている。今回我々は、ヒトの腎臓オルガノイドである森實法及び高里法の病理形態学的評価を行い、各培養方法の特徴を比較した。

【材料と方法】森實法は96-well丸底プレート27日間培養し、高里法はTranswell上に28日及び56日間培養したオルガノイドのHE、PAS染色標本作製し、病理形態学的評価を行った。

【結果】森實法及び高里法ともに、腎小体が主な構成成分であったが、糸球体内に足細胞が乳頭状に増殖し、毛細血管による網目状構造は認められなかった。森實法では一部で未熟な尿細管がみられたが、PAS陽性を示す近位尿細管の刷子縁は明らかではなかった。一方、高里法(28日間)では腎小体から近位尿細管への移行像がみられ、近位尿細管はPAS陽性の刷子縁を有しており、また、遠位尿細管及び集合管が認められた。高里法は培養期間を56日間に延長するとオルガノイドのサイズが大型化し、腎臓構成成分は軟骨様構造に置換されていた。

【結論】森實法及び高里法ともに腎小体は未熟であったが、高里法(28日間)の近位尿細管から集合管は、森實法に比べて形態的な構造は成熟していた。今後、より厳密な培養条件の最適化検討が必要かもしれないが、培養方法の特徴を把握した使い分けが必要であると考えられた。

P-71*

Deep learning-based image analysis model for detecting unlearned findings in rat liver

○島崎 大志¹⁾、安井 雄三¹⁾、山田 直人¹⁾、Aman Shrivastava²⁾、Raghav Amaravadi²⁾、Geetank Raipuria²⁾、Tijo Thomas²⁾、Nitin Singhal²⁾、正田 俊之¹⁾

¹⁾ 日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬総合研究所 横浜リサーチセンター 安全性研究所、²⁾ AIRA Matrix Private Limited

【背景と目的】以前我々が構築した深層学習を利用した教師あり学習の病理画像解析モデルは、高い精度で学習済み所見を検出することができるが、未学習の所見の検出頻度の低さが課題であった。今回我々は既存の肝臓画像解析モデルに教師なし学習モデルを組み込み、ラット肝臓における種々の毒性所見の検出精度について評価した。

【材料と方法】肝臓の病理所見を含む8～10週齢の雄性SDラット由来のWSI(教師データあり)について深層学習を用いて学習した後、病理所見を含まない無処置ラットのWSI(教師データなし、100枚)を学習させた。その後、学習済みの所見または未学習の所見を含む肝臓のWSIを解析し、JSTP有資格パソロジスト達が診断した病理組織学的診断と比較した。

【結果】本モデルによる未学習所見を含む肝臓所見の検出精度は、既存の教師あり学習のみのモデルより良好であり、パソロジスト達が診断した病理組織学的診断と概ね相関した。

【結論】本画像解析モデルは、未学習の所見についてもラットの肝臓における種々の組織学的異常を検出することができた。さらに既存の教師ありモデルで見落とししていた学習済み所見についてもより高精度で検出することができた。本モデルによる肝臓所見の検出機能は、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肝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-72

Artificial intelligence を用いたラット腎臓における糸球体および尿細管の病理組織学的病変の安全性評価

○甲斐 清徳¹⁾、石田 留美子¹⁾、本室 美貴子²⁾、河合 宏紀²⁾、今岡 尚子¹⁾、土屋 由美¹⁾

¹⁾ 第一三共 安全性研究所、²⁾ エルピクセル株式会社

我々は、創薬分野の医薬・医療関係機関が所属するコンソーシアムであるLife Intelligence Consortiumにおいて、開発候補化合物選抜前のスクリーニング段階における非臨床安全性試験の病理標本を用いて、artificial intelligence (AI) を活用した腎尿細管の非腫瘍病変(正常と異常)の判別並びに病変部位の可視化を試み、病変がみられない低リスク臓器の判定が可能なモデルについて本学会に発表している。近年、毒性病理分野ではAIによる非腫瘍性病変の解析例が多く報告されているが、そのほとんどは既知病変を教師データとして学習させたAIモデルであり、学習させていない未知の病変については、所謂“見落とし”が生じる可能性がある。創薬モダリティーの多様化により、毒性試験ではこれまで経験してこなかった病変に遭遇する機会が増えているため、これらのAIモデルでは探索試験での実運用に制限がかかると考えられる。この課題を克服するために、実際のpathologistの視点に立って、様々なバリエーションを持つ正常組織を教師データとして学習させ、そこからの逸脱を検出できるAIモデルの検討を行った。全身諸臓器・組織の中でその組織構造が最も複雑である腎臓を取り上げ、尿管病変に加え糸球体病変の異常検出及び正常組織からの逸脱度合いを可視化できるAIモデル構築を試みたので、本会にて報告する。

P-73*

Time and motion study: patholytix foresight as an AI decision support tool for toxicologic pathology

Hope Williams¹⁾, Jogile Kukyte¹⁾, Laoise Lord Bissett¹⁾, Eoghan Keany¹⁾, Kalpit Gupta¹⁾, Lise Bertrand²⁾,
○Juliana Fujita¹⁾, Pierre Moulin¹⁾

¹⁾Deciphex, ²⁾Charles River Laboratories

[Introduction] This study evaluated the impact of the Patholytix Foresight AI decision support tool (AI-DST) on the efficiency of pathologists when interpreting preclinical toxicology studies. This study aimed to identify both the efficiency by measuring the time taken to complete the review of the study, and the quality of the review estimated when reporting with and without the aid of the Foresight AI-DST.

[Methods] Six pathologists were provided with a pseudo-study containing all seven organs covered in Foresight, with 1 control group and 2 dose groups for each organ. The pathologists were required to read the study, and record findings with gradings for each organ. Findings were recorded using Provantis, and a time tracking software. The washout period was two months long, after which, the pathologists repeated the same study read with the AI-DST available for them to use. The timing, findings and severities were summarised and compared to assess intra and inter pathologist variation.

[Results] The results found that the use of AI-DST reduced the time taken to read the study on the Patholytix Study Browser by 21%. Regardless of some pathologists' concerns of missing the lesion that are not covered by the AI-DST, there was no reported impact on the quality of the assessment.

[Conclusion] Patholytix Foresight was found to effectively enhance speed, with no negative impact on the accuracy, quality, or other aspects of performance and variability when performing a primary study read.

P-74*

HALO AI™を用いた腫瘍組織への免疫細胞浸潤の各種定量解析法の比較

○今井松 健也¹⁾、栗崎 奈緒子¹⁾、篠塚 淳子¹⁾、三上 紘史²⁾、東 由美子²⁾、山崎 雅輝¹⁾、加藤 淳彦¹⁾

¹⁾中外製薬(株) トランスレーショナルリサーチ本部、²⁾中外製薬(株) 研究本部

【背景・目的】がん免疫療法評価のための非臨床薬効試験では、Xenograft腫瘍組織への免疫細胞浸潤の病理組織学的評価が重要な薬効指標の1つとなる。病理組織学的評価では定性的評価に加え、腫瘍組織と免疫細胞の関係を適切に反映する定量解析が期待される。適用できる定量法は複数想定されるが、定量法の違いによって得られる情報に違いが生じると考えられる。そこで、画像解析ソフトHALO AI™ (Indica Labs)を用いて、3種類の定量解析(腫瘍組織全体での免疫細胞の密度解析、等高線による浸潤解析、腫瘍細胞—免疫細胞間の最近傍探索)を行い、結果と各解析の特徴を比較した。

【材料と方法】vehicle、T cell engagerを投与したマウス移植ヒト肺癌組織を用いた(各n=5)。二重免疫染色によりT細胞(CD3)と腫瘍細胞(pCK)を標識し、HALO AI™を用いて各解析を行った。

【結果・考察】密度解析では投薬群で腫瘍内T細胞数と密度の増加傾向がみられたが有意差は認められず、浸潤解析では投薬群で腫瘍辺縁のT細胞密度の増加傾向が捉えられたが、平均密度での有意差は認められなかった。最近傍探索では、最近傍T細胞への平均距離、腫瘍細胞数/最近傍となるT細胞数で有意な減少(T細胞浸潤の増加)がみられた。以上より、いずれの解析でも投薬群でT細胞浸潤の増加が示唆されたが、最近傍探索では有意な差として検出できることがわかった。この結果は、最近傍探索が腫瘍面積ではなく腫瘍細胞を用いて、免疫細胞との関係を直接的に定量することに起因すると考えられた。本発表では、さらに、簡易的なシミュレーション結果とも併せて各解析法の利点と欠点をまとめ、免疫細胞浸潤の定量解析を理解する一助としたい。

P-75*

抗悪性腫瘍薬による腫瘍中血管新生阻害評価への病理組織画像解析の適用

○吉田 翔太¹⁾、杉山 淳一¹⁾、田中 英樹¹⁾、田中 咲帆¹⁾、鈴木 崇将¹⁾、矢野 稚子²⁾、村岡 弘美²⁾、加藤 正徳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⁾大鵬薬品工業株式会社 トランスレーショナル研究所

【背景と目的】血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)阻害薬は固形癌に栄養供給する血管新生の阻害作用によって抗腫瘍効果を発揮する。腫瘍内のVEGFRは血管に限局的に発現しているため発現量が少なく、ウェスタンブロットティングではVEGFR阻害効果の評価は困難である。そこで我々は、薬剤の血管新生阻害作用を定量的に評価するため、病理組織画像解析による腫瘍中の血管断面数カウントを実施した。

【材料と方法】ヒト骨肉腫細胞株MNNG/HOS Cl #5及びKHOS/NPのヌードマウス皮下移植モデルにTAS-115 (VEGFR等のマルチキナーゼ阻害剤)を連日経口投与し、経日的に腫瘍組織を採取した。そのホルマリン固定パラフィン包埋切片について血管内皮マーカーであるCD31に対する免疫組織化学染色を施し、画像解析ソフトウェアHALOのObject Colocalizationを用いてCD31陽性血管断面数をカウントした。5例のMNNG/HOS Cl #5腫瘍から各2領域を無作為に選択し、パソロジストがカウントした血管断面数に対するHALOのカウント結果の差が20%以内であれば主解析に進むこととした。

【結果】TAS-115はいずれの細胞株にも抗腫瘍効果を示した。HALOとパソロジストのカウント差は20%以内であったため、HALOを用いて主解析を進めた結果、KHOS/NPではVehicle投与群に比べてTAS-115投与群で単位面積あたりの血管断面数の減少が示された。一方、MNNG/HOS Cl #5では単位面積あたりの血管断面数の減少は認められなかった(考察は集會にて報告)。

【結論】病理組織画像解析を適用することで高い確度で効率良く、薬剤の血管新生阻害作用を定量的に評価することができた。

P-76

幼若Crl:CD(SD)ラットの大腿骨及び脛骨の背景データ：病理組織学的評価及び組織形態計測

○野口 ちひろ¹⁾、佐藤 弘昌¹⁾、皆合 美月¹⁾、齋藤 那美香¹⁾、村上 雄一¹⁾、小泉 治子¹⁾、梶村 哲世¹⁾、岩田 聖²⁾、畠山 洋文¹⁾

¹⁾株式会社新日本科学イナリサーチセンター、²⁾株式会社ルナパス毒性病理研究所

【目的】近年、医薬品開発における幼若動物試験や農薬開発の繁殖毒性試験において、幼若ラットを評価する機会が増加している。骨は、幼若動物試験実施期間中にダイナミックに組織構造が変化する器官であるが、病理組織学的背景所見及び組織形態計測結果の詳細な報告は認められない。したがって我々は、幼若ラットの大腿骨及び脛骨における背景データ収集を目的とし、病理組織学的評価及び組織形態計測を行った。

【方法】生後4、7、14、21、28、35及び42日齢の雄雌各2～5匹のCrl:CD(SD)ラットを用いた。大腿骨遠位部及び脛骨近位部は10 vol%中性緩衝ホルマリン固定及びギ酸脱灰の後、HE及びサフラニンO染色標本を作製し、病理組織学的評価及び組織形態計測(関節軟骨幅、成長板幅)を実施した。

【結果】病理組織学的評価にて、膝関節軟骨におけるCartilage canalの発現が、大腿骨側で7～35日齢、脛骨側で14～21及び42日齢で認められ、既報と比較し長期間発現することが明らかとなった。Cartilage canalは発達過程で消失することから、幼若ラットを用いた毒性試験で評価上、発達の指標となる重要な組織構造と考えられた。組織形態計測の結果、関節軟骨の最表層幅は14～28日齢、関節軟骨の中間層から深層の幅は14日齢、成長板の増殖帯幅は14～21日齢、肥大帯幅は21～28日齢で増加傾向を示し、その後は減少傾向となった。

【結論】Cartilage canalの発現状況を含む本結果は、幼若ラットを用いた毒性試験の大腿骨及び脛骨における背景データとして有用であり、被験物質投与群で観察された所見が被験物質投与の影響か、発達遅延による影響か、背景値範囲内の変動なのかを判断する際の参考になると考えられた。

P-77*

Case study of multi-organ vacuolation induced by a non-amphiphilic cationic compound drug

○Xv Zhu¹⁾, Yanjun Cui¹⁾, Yi Zhou¹⁾, Yichao Tian¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Wenyu Wu³⁾, Lei Zhao⁴⁾, Yu Xiang²⁾, Yihao Li²⁾, Yanchuan Li²⁾

¹⁾Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch, ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.,

³⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., ⁴⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd.

Phospholipid deposition disorder (PLD) is a lipid storage disorder in which excessive lipids accumulate in lysosomes formation of an acid phosphatase positive intracytoplasmic inclusion body encapsulated in the cell membrane, lamellar or crystal-like. Rodents given amphiphilic cationic drugs which cause lysosomal polar phospholipid storage in various organs, show various types of vacuolation changes which could be confirmed by electron microscopy with a typical vortex-like lamellar membrane structure. Repeated test of short-term administration of a new antitumor drug in SD rats undertaken by our center also found multiple tissue vacuolation, which were further demonstrated by CD68 and LAMP2 immunohistochemical staining, CD68 positive in thymus, spleen, lymph nodes, reproductive system, adrenal gland, and administrated subcutaneous tissue were located in macrophages. Besides, vacuolar lesions of renal tubular epithelial cells were also observed. LAMP2 staining showed that the positive sites were mainly in liver kuffer's cells and subcutaneous macrophages, while no obvious positive staining was found in vacuoles at other sites. The tested substance is not an amphiphilic cationic compound, but a polyanion. In addition, pulmonary tissue, where phospholipid deposition is most common, also did not show vacuolation in this test. Therefore, whether the vacuolation of multiple organs in this experiment is phospholipid deposition disease remains to be explored in further experiments.

P-78

INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions

○Shim-mo Hayashi^{1,2)}, Ute Bach³⁾, Alys E. Bradley⁴⁾, Mark Cesta⁵⁾, Stacey Fossey⁶⁾, Takanori Harada⁷⁾, Matt Jacobsen⁸⁾, Rupert Kellner⁹⁾, Victoria Laast¹⁰⁾, Emily K Meseck¹¹⁾, Thomas Nolte¹²⁾, Susanne Rittinghausen⁹⁾, Junko Sato¹³⁾, John L. 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 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. All rodent organ systems have been published; Respiratory, Hepatobiliary, Urinary, Nervous Systems, Male Reproductive and Mammary, Zymbals, Clitoral and Preputial Glands and Hematolymphoid System in Toxicologic Pathology and the Integument and Soft Tissue, Female Reproductive System, Digestive System, Cardiovascular System, Skeletal System, Special Senses and Endocrine System in the Journal of Toxicologic Pathology as supplements and on a web site: www.goReni.org. Mini-pig and Dog have been published in Toxicologic Pathology in 2021 and Non-human primate and Rabbit have been published in the Journal of Toxicologic Pathology in 2021. Non-rodent ocular toxicity manuscript will be published by Toxicologic Pathology as the last issue of 2024 and the Fish INHAND manuscript is targeted for publication in early 2025. INHAND guides offer terminology, diagnostic criteria, differential diagnoses, images, and guidelines for recording lesions in toxicity and carcinogenicity studies. Interest in INHAND nomenclature, based on input from industry and government scientists, is encouraging wide acceptance of this nomenclature.

P-79

亜急性全身毒性試験におけるCrI:CD(SD)系ラットの組織学的背景データ

○安彦 由喜恵

株式会社化合物安全性研究所

【背景】2018年から2024年までの約5年間に株式会社化合物安全性研究所において行われた亜急性全身毒性試験の組織学的背景データを集約し、28日間反復経口投与毒性試験のデータと比較し、投与方法の違いによる組織反応の相違について検討した。

【方法】亜急性全身毒性試験は、ISO 10993-11に基づいて行い、週齢6週齢のCrI:CD(SD)系ラットの尾静脈から生理食塩液を1日1回、2 mL/minの速度で14日間静脈内投与した。摘出した器官・組織について、常法に従いHE染色標本を作製し、光学顕微鏡で病理組織学的検査を行った。

【結果】亜急性全身毒性試験に特徴的な所見のうち主な所見として、雄の動物では、肺に塞栓(軽微6例/171例:3.5%)、異物性肉芽腫(軽微1例:0.58%)および血管周囲の炎症性細胞浸潤(軽微4例:2.3%)が認められた。雌の動物では、肺の血管周囲の炎症性細胞浸潤(軽微3例/171例:1.7%)が認められた。

【結論】雌雄の動物共に、投与方法に起因する所見が主に肺に認められた。静脈投与による微小な皮膚片の混入や組織学的反応は、雌の動物より雄での頻度が高かった。一方で、投与方法に起因すると考えられる組織反応は、その他の器官には認められず、28日間反復経口投与毒性試験の組織学的背景データと比較して顕著な差は認められなかった。

P-80

イヌ一般毒性試験常用所見集：JSTP国際委員会・国際用語担当によるCommon Finding Listの公表

○佐藤 順子¹⁾、藤原 利久²⁾、飯田 麻里³⁾、小川 久美子⁴⁾、神鳥 仁志⁵⁾、仲辻 俊二⁶⁾、畠山 洋文⁷⁾、岩田 聖⁸⁾¹⁾ メディフォード(株)、²⁾ (株)新日本科学、³⁾ University of Wisconsin-Madison、⁴⁾ 国立医薬品食品衛生研究所、⁵⁾ Axcelead Drug Discovery Partners、⁶⁾ Altasciences Preclinical Seattle、⁷⁾ (株)新日本科学イナリサーチセンター、⁸⁾ ルナパス毒性病理研究所

2021年、JSTP国際用語委員会は、毒性所見の施設間やパソロジスト間での不統一の解消や、INHANDやSEND(Controlled Terminology)に極力合致した適切な用語の選択の一助とすべく、INHAND・SEND・新毒性病理組織学の用語を基にして、通常のラット毒性試験/発がん性試験で使用する頻度の高い用語を常用所見リスト(Common Finding List)をまとめHPにアップロードした。今回、げっ歯類常用所見集に続き、イヌを用いた一般毒性試験で使用する頻度の高い用語を常用所見リストとしてまとめた。1) 常用所見はFinding(所見)とModifier(修飾語)に分けて記載した。2) Finding(所見)はSEND・INHAND共通用語は紫、SEND用語は緑、INHAND用語は黄色、新毒性病理組織学及び委員会提案用語は黒色で記載した。この色分けはSEND用語への変換や所見の選択の際に役立つと委員会では考えている。3) Modifier(修飾語)はよく使われる部位名や形容詞の代表例を挙げている。国際委員会ではこの常用所見リストを学会Webサイトに掲載しJSTP会員に広く利用してもらいたいと考えている。今後はサル一般毒性試験の常用所見集をまとめていきたい。

P-81

2024年毒性病理学会主催スライドカンファランス講演における能動的学修導入についての検証

○横平 政直

香川大学 医学部 医学教育学講座

毒性病理学会のスライドカンファランスは、「基本的に経験の浅い会員を対象としており、解剖・生理の基礎知識や、基本的な病変について解説する機会」とされている。演者は2024年に「肺：解剖・生理・非増殖性病変」の講師を担当する機会を得た。最近の医学教育では、効率的な学修が可能とされる「能動的学修」が重視されており、この手法の導入を試みた。

90分講演について、内容を3分割し、次の時間計画で実施した：イントロダクション(10分)、単元A、B、C(25分×3)、振り返り(5分)。1単元(25分)の計画として、ハンドアウト自習(5分)、小テスト(5分)、解説(15分)とした。小テストは参加者がスマホ等を用いてweb回答(Microsoft Forms)した。回答集計は直後の解説時に提示した。

事後アンケート(Forms、回答者数87名)の結果、項目ごとの肯定的な回答割合は、自習:92%、小テスト:97%、解説:98%、全体的満足:97%、今後の継続:87%であった。自由記述としては、「自分で考える時間があり理解が深まった」「記憶に残りやすい」「眠くならず集中できた」「講演時間があっという間に過ぎた」「ヒトとの関連の話が良かった」と肯定的意見が多い一方で、「難易度を高くしてほしい」「自習時間がもったいない」「小テストが簡単すぎる」という指摘があった。

今回の試みは、多くの参加者にとって有意義と感じられたようであり、毒性病理研究者にとっても能動的学修を意識した教育講演は重視されるべきであると感じた。一方で、自習時間を事前学習に変更して解説時間を増やすなど、方略の改善点が明らかとなった。また、初中級レベルを対象とした今回の内容は、上級者にとって満足度が低く、難易度設定が難しいと感じた。

P-82*

病理組織所見のSEND化の課題と検討—SENDIG v4.0へ向けた準備—

○齋藤 那美香、植松 敦史、堀川 真一、飯野 好美、畠山 洋文

株式会社新日本科学イナリサーチセンター

米国FDAが非臨床試験データをSEND (Standard for Exchange of Nonclinical Data) フォーマットとして提出することを2016年に義務化してから、多くの施設でSENDデータセットの作成が進められている。SENDデータセットの作成は、SENDIG (SEND Implementation Guide) に準拠する必要がある、現在有効なバージョンからSENDIG v4.0へ更新作業(現在の情報では、2026年に最終化が予定されている)が進められている。病理組織所見を格納するMI (Microscopic Findings) ドメインもSENDIG v4.0による変化が予測されているため、パソロジストは準備が必要である。更新されるIGへスムーズに移行するポイントは、パソロジストがSENDデータセットへの格納方法を理解して、3つの課題に取り組むことが重要と考える。1. 試験施設の病理組織所見用語集の作成と維持、2. 病理組織所見をMIドメインの各変数に割り当てるための詳細な手順の策定、3. 基礎所見をSEND CT (Controlled Terminology) に登録された統制用語より選択。当社パソロジストは、現在まで病理組織所見をSENDデータセットに格納するためにSEND作成部門と連携してきた。その過程で、1の課題に対しては、試験施設の病理組織所見用語集をSENDに利用できるよう編集し維持している。また、2の課題に対しては、変数への割り当てが難しい所見を蓄積し、3の課題も同様に、統制用語が適用できない場合に定義した基礎所見の拡張用語を蓄積し検討を進めてきた。本発表では、SENDIG v4.0への移行をスムーズに行うための情報を報告する。

The 41st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Table of Contents

General Information ...	107
Greetings	109
Access to the Conference Venue ...	110
Floor Plan	111
To the Participants ...	114
To the Chairpersons	119
To the Presenters ...	120
Timetable ...	122
Program	
Special Lecture	124
Symposium	124
Interactive Symposium ...	125
Panel Discussion ...	125
IATP Maronpot Guest Lecture ...	126
Workshop	126
Poster Presentation ...	127
Abstracts	
Special Lecture	143
Symposium	145
Interactive Symposium ...	148
Panel Discussion ...	152
IATP Maronpot Guest Lecture ...	157
Workshop	158
Poster Presentation ...	163
Authors' Index ...	205

The 41st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

1. Date **Thursday, January 30 - Friday, January 31, 2025**
2. Venue **Mishima Citizens Cultural Center “Yu Yu Hall”**
20-5 Ichibancho, Mishima City, Shizuoka 411-0036, Japan
3. Theme **Delight in the Depth of Toxicologic Pathology**
4. President **Satoshi Furukawa** (Nissan Chemical Corporation)
Vice President **Kochi Kakimoto** (BoZo Research Center Inc.)

5. Program Committee

Chairman:	Toshihisa Fujiwara	(Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)
Members:	Takeshi Izawa	(Osaka Metropolitan University)
	Naoko Imaoka	(Daiichi Sankyo Co. Ltd.)
	Hiroki Kato	(Shionogi & Co., Ltd.)
	Mami Kouchi	(Sumitomo Pharma Co., Ltd.)
	Saori Matsuo	(Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)
	Jihe Nishimura	(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)
	Tsubasa Saito	(BoZo Research Center Inc.)
	Tomoya Sano	(Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.)
	Shugo Suzuki	(Osaka Metropolitan University)
Secretariat:	Aya Uchiki	(Nagoya City University)
	Yusuke Kuroda	(Nissan Chemical Corporation)
	Tsuyoshi Shimajiri	(BoZo Research Center Inc.)

Unordered

6. Secretariat BoZo Research Center Inc.
1284 Kamado, Gotemba-shi, Shizuoka 412-0039, Japan
Phone: +81-550-82-9914 Fax: +81-550-82-9915
E-mail: jstp41p@cfmeeting.com
Chief Secretariat: Kochi Kakimoto

7. Registration and Equipment

Convention Assist, Co., Ltd.
7-8-31 Nobitome, Niiza-shi, Saitama 352-0011, Japan
E-mail: jstp41@cfmeeting.com
Attn: Tadashi Okawa

8. Website **<https://cfmeeting.com/jstp41/>**

Greetings

Welcome Message

It is my pleasure to announce that the 41st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology will be held on January 30 (Thursday) and 31 (Friday), 2025 at the Mishima Citizens Cultural Hall, Yu Yu Hall, in Mishima City, Shizuoka Prefecture. This meeting will be jointly hosted by Nissan Chemical Corporation and BoZo Research Center Inc. In addition, the 5th Japan-China Joint Educational Seminar, the 37th Slide Conference, and the briefing session for the Certification Examination of Toxicologic Pathologists will be held on January 29 (Wednesday),

The theme of the annual meeting is “Delight in the Depth of Toxicologic Pathology.” Through morphological observations based on a well-established academic frameworks, toxicologic pathology is a discipline that evaluates the risks posed to humans by pharmaceuticals, pesticides, environmental chemicals, etc. In recent years, risk assessments based on toxicologic pathology has become increasingly important, while also necessitating the development of new fields such as AI-assisted diagnostics, digital imaging, and the evaluation of novel modalities, thus deepening the field of toxicologic pathology. As an old Japanese saying goes, “Knowing it is not as good as loving it, and loving it is not as good as enjoying it,” we hope that this annual meeting will not only be a place for participants to gain new knowledge, but also to enjoy the profound science of toxicologic pathology.

In this annual meeting, we have organized an interactive symposium to discuss the prospects of AI in toxicologic pathology, a panel discussion to debate the pathological changes observed in actual development compounds, and a symposium to consider toxicologic pathology in the context of animal welfare. Additionally, we will make every effort to ensure that the workshops, primarily featuring young researchers as presenters and poster presentations with a wide range of researchers, will serve as platforms for actively presenting your daily research findings and for vibrant exchange of opinions.

Lastly, we would like to express our sincere gratitude to the Program Committee of this annual meeting, the committee members of the related sessions, as well as all the related companies and organizations for their cooperation. We look forward to your active participation and cooperation, ensuring that this annual meeting will be a fruitful event. We look forward to meeting you in Mishima.

Annual Meeting President

The 41st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Satoshi Furukawa, D.V.M., Ph.D

Managing Associate Officer, Planning & Development Division
Nissan Chemical Corporation

Access to the Conference Venue

Mishima Citizens Cultural Center “Yu Yu Hall”

20-5 Ichibancho, Mishima City, Shizuoka Prefecture

Phone: +81-55-976-4455

By train

[JR Tokaido Line] 3 minutes walk from South Exit of Mishima Sta.

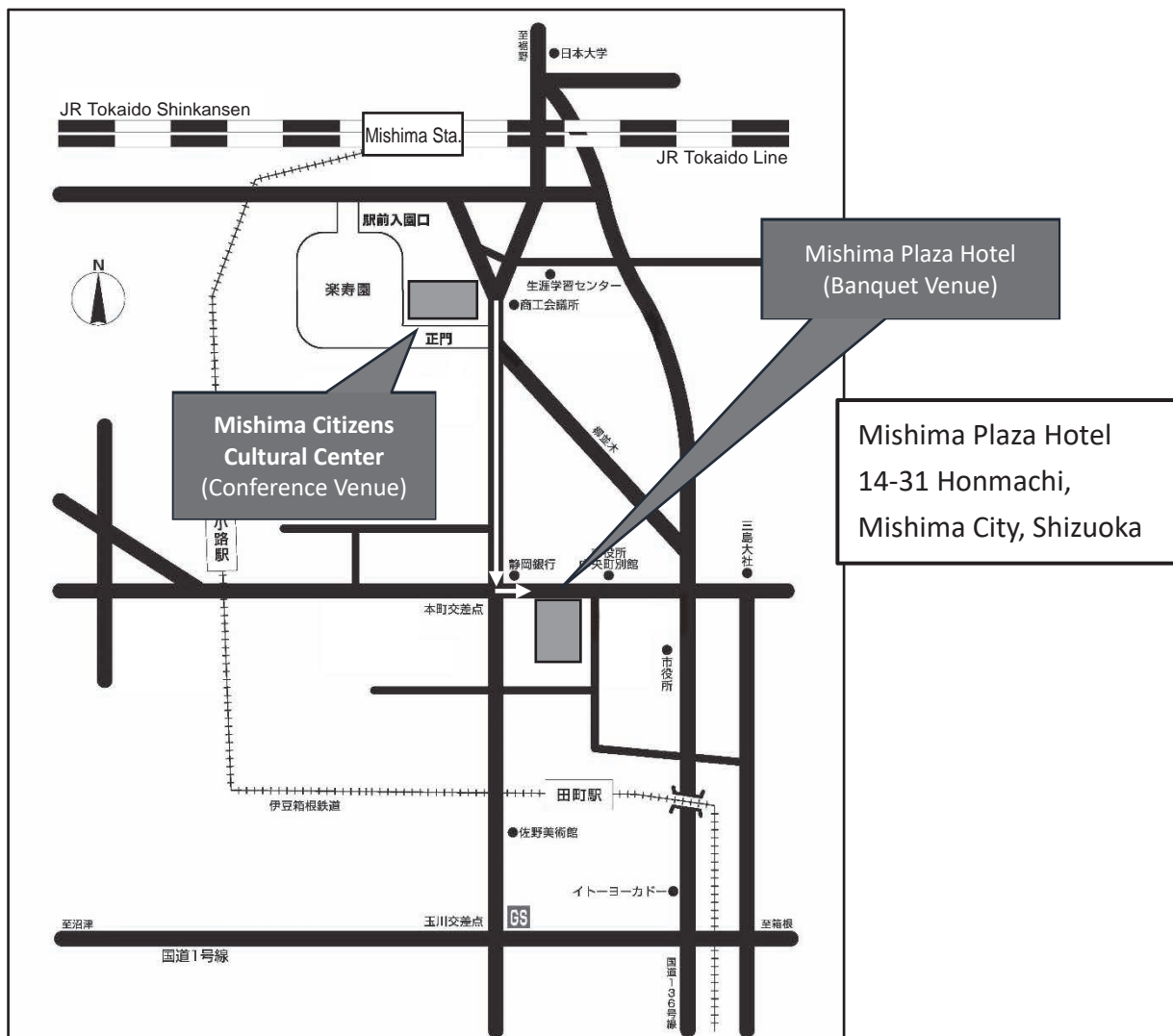
45 minutes from Tokyo, 1 hour and 20 minutes from Nagoya, 2 hours and 15 minutes from Shin-Osaka by Tokaido Shinkansen (Hikari)

[Izu Hakone Railway]

3 minutes walk from South Exit of Mishima Station on Sunzu Line of Izu Hakone Railway

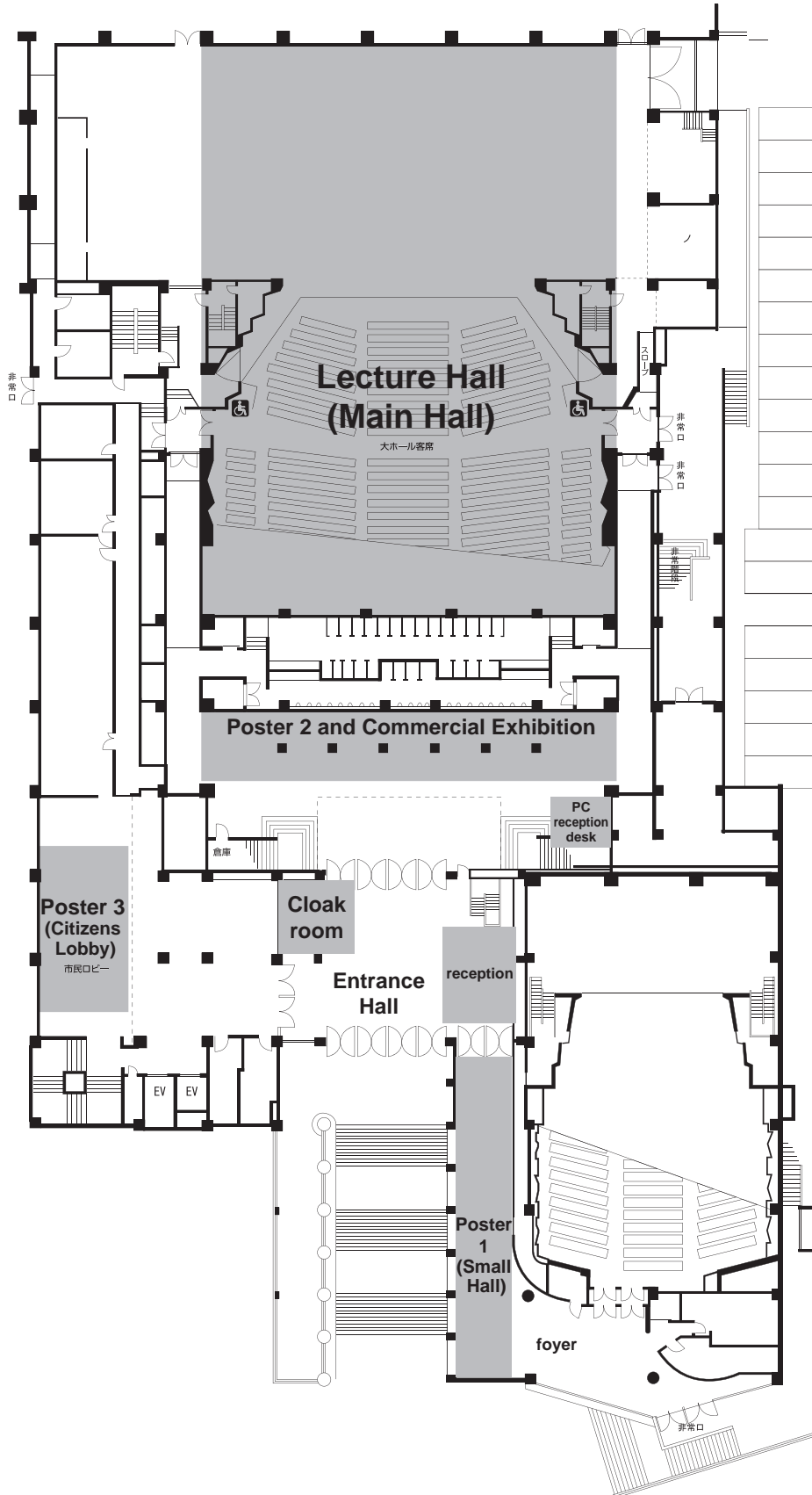
Map of the area around the conference venue and map of the Banquet venue

The Banquet venue, Mishima Plaza Hotel, is about a 10-minute walk south of the conference venue, Mishima Citizens Cultural Center “Yu Yu Hall”.



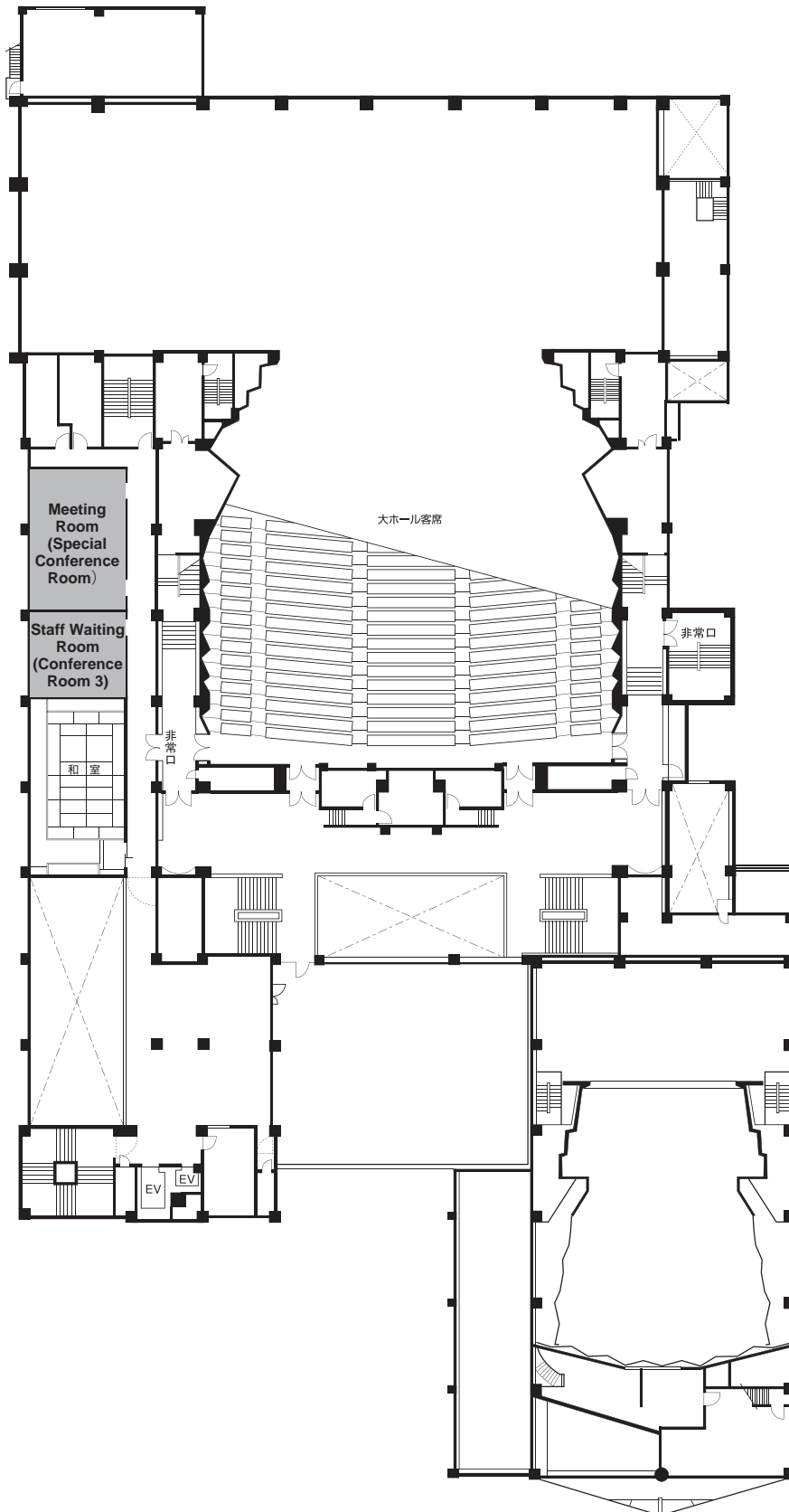
Floor Plan

1st floor



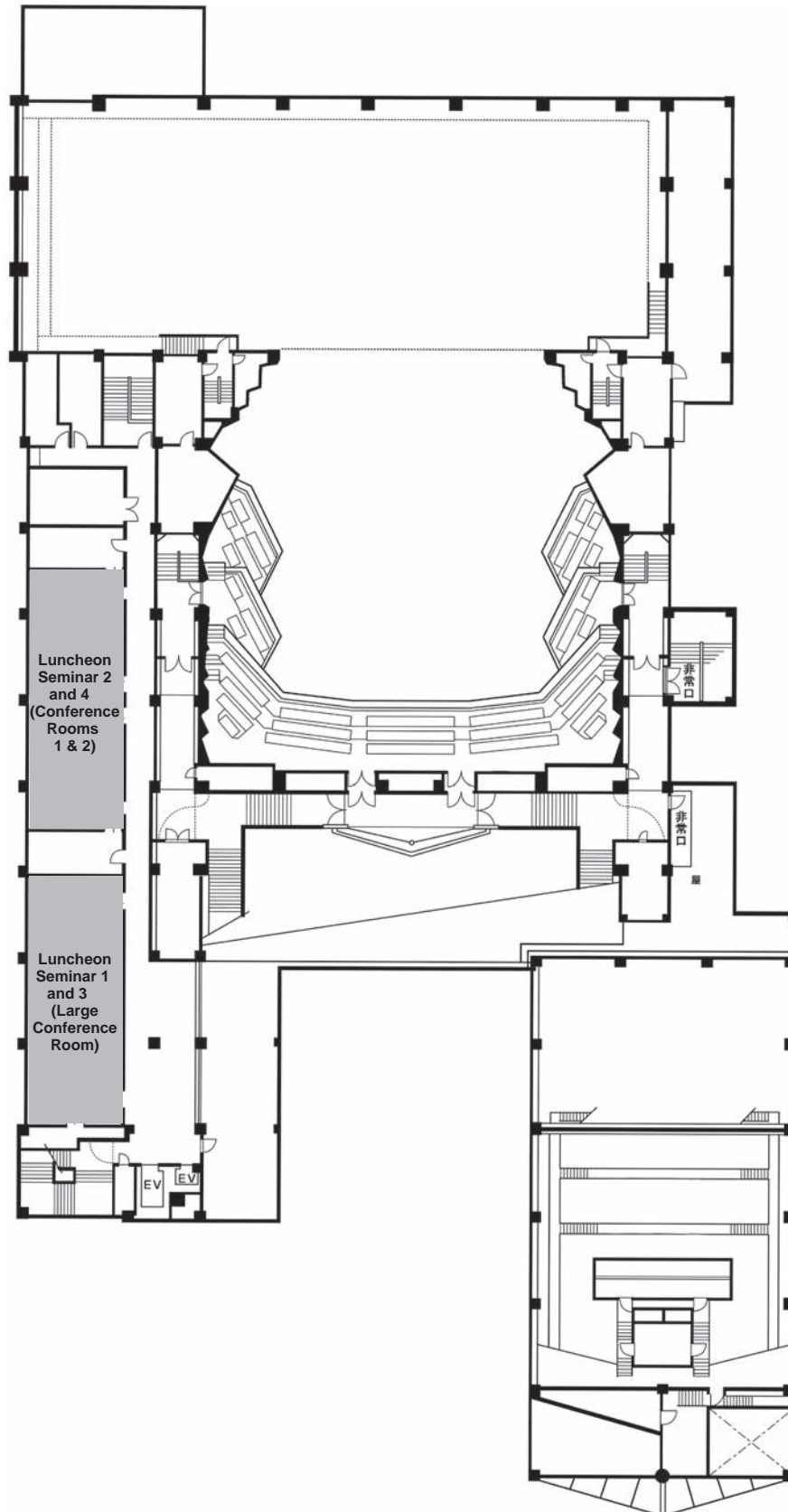
Floor Plan

2nd floor



Floor Plan

3rd 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 Entrance Hall on the 1st floor and reception hours are as follows.

January 30 (Thu) 8:45-18:00

January 31 (Fri) 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 : 11,000 JPY

Student members : 7,000 JPY

Non-members : 11,000 JPY

3. The abstract book will be mailed to the pre-registrants and 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. Conference Room 2 on the 3rd floor can be used as a break room except during the preparation and holding of luncheon seminars. Free Wi-Fi service will be also available.
8. Lunch boxes will be provided at luncheon seminars (limited number available). Restaurants near the venue are also available.

9. Cloakroom

Place: The Entrance Hall on the 1st floor

January 30 (Thu) 8:45-18:15

January 31 (Fri) 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 30 (Thu), a social gathering banquet will be held at the Mishima Plaza Hotel.
2. Pre-registration is required, but you can register at the general reception on the 1st floor on the day of the conference (11,000 JPY for JSTP members and non-members or 7,000 JPY for student members).
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 (L1–L4) and an evening seminar (EV1) 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 23 (Thu) via e-mail with the following title, so please be sure to check your inbox.

“The 41st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology on January 30 (Thu) _ URL information for participation in Zoom”

“The 41st Annual Meeting of the Japanese Society of Toxicologic Pathology on January 31 (Fri) _ URL information for participation in Zoom”

Luncheon Seminars and Evening Seminar will be sent with the following subject line.

“The 41st JSTP Evening Seminar EV1 on January 29 (Wed.) _Zoom_Participation URL”

“The 41st JSTP Luncheon Seminar LX on January xx (xxx.) _Zoom_Participation URL”

If you have not received the e-mail by 12:00 p.m. on January 24 (Fri), please contact the registration desk (jstp41@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.

Masami Suzuki, President, the Japanese Society of Toxicologic Pathology

Place: Main Hall, the 1st floor
Date and Time: 16:00–17:30 January 31 (Fri), 2025
Agenda: Performance and annual review in 2024
Budget and planning for annual performance in 2025
Approval of Honorary and Meritorious members
Election of president for 2027 annual meeting

Luncheon Seminar and Evening Seminar

[Evening Seminar EV1] On-site and live-streaming

Date and Time: January 29th (Wed) 18:15 - 19:45 (Open from 17:30)

Venue: 3F Large Conference Room

Thema: AIRA Matrix Digital Pathology Solutions and Services

Title1: Integrated platform for image management and image analysis

Speaker: Dr. Uttara Joshi, Nitin Singhal (AIRA Matrix Private Limited)

Title2: Case Study on AIRATox

Speaker: Taishi Shimazaki (Japan Tobacco Inc.)

Chairperson: Toshiyuki Shoda (Japan Tobacco Inc.)

Co-Sponsor: AIRA Matrix Private Limited / Japan SLC, Inc

[Luncheon Seminar L1] On-site and live-streaming

Date and Time: January 30th (Thu) 12:20 - 13:10

Venue: 3F Large Conference Room

Title: Pathology in the Göttingen minipig used in preclinical safety studies

Speaker: Nanna Grand, DVM, Pathologist (Scantox)

Chairperson: Takayuki Anzai (Showa University School of Medicine)

Co-Sponsor: LunaPath Institute of Toxicologic Pathology Co., Ltd.

[Luncheon Seminar L2] On-site and live-streaming

Date and Time: January 30th (Thu) 12:20 - 13:10

Venue: 3F Conference Room 1 & 2

Title: Overview on spontaneous proliferative lesions and induced lesions in the nervous system of laboratory animals

Speaker: Klaus Weber, Kristel Kegler (AnaPath Services GmbH)

Chairperson: Hideki Wanibuchi (Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine)

Co-Sponsor: AnaPath Services GmbH / AnaPath Research S.A.U.

[Luncheon Seminar L3] On-site and live-streaming

Date and Time: January 31st (Fri) 12:30 - 13:20

Venue: 3F Large Conference Room

Title: How the spleen works: Illustrated anatomical basis for filtration, surveillance, and antigen response

Speaker: Cynthia Willard-Mack (Labcorp Early Development Laboratories, Inc.)

Chairperson: Michiko Fukuda (Labcorp Laboratories Japan G.K.)

Co-Sponsor: Labcorp Laboratories Japan G.K

[Luncheon Seminar L4] On-site and live-streaming

Date and Time: January 31st (Fri) 12:30 - 13:20

Venue: 3F Conference Room 1 & 2

Title: The role of microphysiological systems (MPS) in toxicological pathology

Speaker: Yoshiaki Suwa (Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)

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

Co-Sponsor: Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

To the Chairpersons

To the chairpersons of the lectures

1. Please come to the Chairperson/Speaker registration desk at the Entrance Hall on the 1st 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 venue (P-01–44, Small Hall; P-45–59, Main Hall; P-60–82, Citizens Lobby) at least 10 min prior to the start of your session. Please receive an instruction stick from the staff.
2. Please facilitate a lively discussion.
3. Each presenter will have 4 minutes for presentation and 3 minutes for Q&A session. Please cooperate to finish in time.
4. 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

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

Sample2

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

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 1st 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, 2021, 2023 and Microsoft 365 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.

P-01–44 : Small Hall

P-45–59 : Main Hall

P-60–82 : Citizens Lobby

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 30 (Thu) 9:00–9:30

Poster discussion 1 : January 30 (Thu) 11:10–12:10

Poster discussion 2 : January 31 (Fri) 14:45–15:45

Poster removal : January 31 (Fri) 15:45–16:30

*Posters not removed by the time will be disposed of by the secretariat.

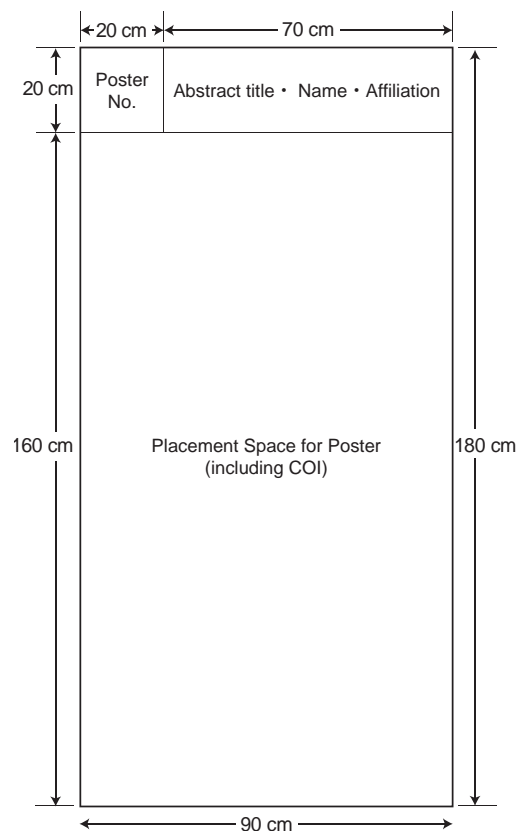
2. Poster panel size: Height 180 cm and Width 90 cm.
(the size without panel frame is height 176 cm and width 86 cm)

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. Double-sided tape 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

	January 29 (Wed)		January 30 (Thu)		
	Lecture Hall (1F Main Hall)	Seminar (3F Large Conference Room and Conference Room 1 & 2)	Lecture Hall (1F Main Hall)	Poster and Exhibition (1F Main Hall and Small Hall and Citizens Lobby)	Seminar (3F Large Conference Room and Conference Room 1 & 2)
8:30					
9:00			8:45– Reception Starts	9:00–9:30	
9:30			9:10– Opening Remarks	Poster Installation	
10:00		9:30–11:30 The 5th Japan-China Joint Education Seminar	9:20–11:00 Workshop	9:30–11:10 Poster Viewing/ Commercial Exhibition	
10:30					
11:00					
11:30				11:10–12:10 Poster Presentation 1	
12:00					
12:30					12:20–13:10 Luncheon Seminar L1 & 2
13:00					
13:30					
14:00	12:30–16:30 The 37th Slide Conference		13:20–15:40 Interactive Symposium	12:10–18:00 Poster Viewing/ Commercial Exhibition	
14:30					
15:00					
15:30					
16:00			15:50–16:50 Special Lecture 1		
16:30					
17:00	17:00–18:00 Explanation of Examination Questions		17:00–18:00 IATP Maronpot Guest Lecture		
17:30					
18:00					
18:30		18:15–19:45 Evening Seminar	18:30– Banquet (Mishima Plaza Hotel)		
19:00					
19:30					
20:00					

Timetable

January 31 (Fri)				
	Lecture Hall (1F Main Hall)	Poster and Exhibition (1F Main Hall and Small Hall and Citizens Lobby)	Seminar (3F Large Conference Room and Conference Room 1 & 2)	
8:30				
	8:40– Reception Starts			
9:00	8:50–10:25 Symposium	9:00–15:45 Poster Viewing/ Commercial Exhibition		
9:30				
10:00				
10:30				
11:00	10:35–12:15 Panel Discussion			
11:30				
12:00				
12:30				12:30–13:20 Luncheon Seminar L3 & 4
13:00				
13:30	13:35–14:35 Special Lecture 2			
14:00				
14:30				
15:00		14:45–15:45 Poster Presentation 2		
15:30				
16:00	16:00–17:30 General Meeting of Members and Awards Ceremony Closing Remarks	15:45–16:30 Poster Removal		
16:30				
17:00				
17:30				
18:00				
18:30				
19:00				
19:30				
20:00				

Program

Special Lecture 1

Day1 January 30th (Thu)

15:50 - 16:50

Lecture Hall (1F Main Hall)

Chair: Aya Naiki-Ito (Nagoya City University)
Kochi Kakimoto (BoZo Research Center Inc.)

SL-1 Immunoregulation by designer exosomes and its quality control

○Rikinari Hanayama^{1,2)}

¹⁾WPI Nano Life Science Institute, Kanazawa University,

²⁾Department of Immunology, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University

Special Lecture 2

Day2 January 31st (Fri)

13:35 - 14:35

Lecture Hall (1F Main Hall)

Chair: Satoshi Furukawa (Nissan Chemical Corporation)
Toshihisa Fujiwara (Shin Nippon Biomedical Laboratories Ltd.)

SL-2 Nanotechnology for future medicine

○Kazunori Kataoka

Innovation Center of NanoMedicine, Kawasaki Institute of Industrial Promotion

Symposium Considering the future of toxicological pathology from the current status of animal experiments.

Day2 January 31st (Fri)

08:50 - 10:25

Lecture Hall (1F Main Hall)

Chair: Shugo Suzuki (Osaka Metropolitan University)
Takeshi Izawa (Osaka Metropolitan University)

S-1 Current status of animal experiments

○Ryo Takai

Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

S-2 Animal experiments from the perspective of regulatory authorities

○Jihei Nishimura

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

S-3 Interface between toxicologic pathology and *in vitro*, and its future

○Tadahiro Shinozawa

Takeda Pharmaceutical Company Limited

Interactive Symposium How Should Toxicologic Pathologists Recognize AI Automated Diagnostic Models?

Day1 January 30th (Thu)

13:20 - 15:40

Lecture Hall (1F Main Hall)

Chair: Masako Imaoka (Daiichi Sankyo Co., Ltd.)

Saori Matsuo (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)

IS How should toxicologic pathologists recognize AI automated diagnostic models?

○ Masako Imaoka¹, Saori Matsuo²

¹Daiichi Sankyo Co., Ltd.,

²Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

IS-1 The application and limitations of AI pathology models

○ Makoto Shirai, Masako Imaoka, Yoshimi Tsuchiya

Daiichi Sankyo Co., Ltd.

IS-2 Progress of digitalization in nonclinical pathology in Europe

○ Yumi Kangawa¹, Brian Knight², Robin Stierkat³, Sarah Kirschner-Kitz³, Gabriele Pohlmeier-Esch³

¹Nippon Boehringer Ingelheim, Japan, ²Boehringer Ingelheim, USA,

³Boehringer Ingelheim, Germany

IS-3 The guideline for pathology AI by JSP, summary and issues

○ Taizo Shiraishi

Kuwana Medical Center

Discussion

Panelists: Makoto Shirai (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), Yumi Kangawa (Nippon Boehringer Ingelheim), Taizo Shiraishi (Kuwana Medical Center), Akira Inomata (FUJIFILM Corporation), Etsuko Ohta (Eisai Co., Ltd.), Tsubasa Saito (BoZo Research Center Inc.), Jihei Nishimura (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)

Panel Discussion Commencing the investigation of toxicity mechanisms from pathological findings

Day2 January 31st (Fri)

10:35 - 12:15

Lecture Hall (1F Main Hall)

Chair: Yuki Kato (Shionogi & Co., Ltd.)

Tomoya Sano (Takeda Pharmaceutical Company Limited)

PD Commencing the investigation of toxicity mechanisms from pathological findings

○ Tomoya Sano¹, Yuki Kato²

¹Takeda Pharmaceutical Company Limited, ²Shionogi & Co., Ltd.

PD-1 Histopathological changes in the immune system induced by an immunomodulatory drug and their mechanism of action

○ Tetsuya Sakairi

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

PD-2 Investigation of the mode of action and human relevance of adverse findings in the urinary bladder

○ Kenji Koyama

Shionogi & Co., Ltd.

PD-3 Species differences of the corneal toxicity induced by a certain pesticide in rats

- Yusuke Kuroda
Nissan Chemical Corporation

PD-4 Mechanistic investigation of oligonucleotide-induced toxicity

- Yuichi Takai
Takeda Pharmaceutical Company Limited

IATP Maronpot Guest Lecture

Day1 January 30th (Thu)

17:00 - 18:00

Lecture Hall (1F Main Hall)

Chair: Kouji Tanake (BoZo Research Center Inc.)
Katsuhiko Yoshizawa (Mukogawa Women's University)

IATP Thymus findings induced by a ROR γ t antagonist

- Thomas Nolte
Boehringer Ingelheim, Germany

Workshop

Day1 January 30th (Thu)

09:20 - 11:00

Lecture Hall (1F Main Hall)

Chair: Mami Kouchi (Sumitomo Pharma Co., Ltd.)
Akihiko Sugiyama (Okayama University of Science)

W-1* Mechanism of chromothripsis via acetamide-induced large micronuclei

- Yohei Yamagami^{1,2}, Yuji Ishii¹, Shinji Takasu¹, Meili Soma¹, Kengo Kasamatsu^{1,3},
Takeshi Toyoda¹, Tomoaki Murakami², Kumiko Ogawa¹
¹Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,
²Laboratory of Veterinary Toxicology, Tokyo University of Agriculture and Technology,
³Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

W-2* A novel support vector machine-based one-day, single-dose prediction model of genotoxic hepatocarcinogenicity in rats

- Guiyu Qiu¹, Min Gi¹, Shugo Suzuki², Masaki Fujioka², Anna Kakehashi²,
Arpamas Vachiraarunwong¹, Ikue Noura², Runjie Guo¹, Hideki Wanibuchi¹
¹Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,
²Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

W-3* ALDH2 gene polymorphism can progress western diet-induced MASLD to steatohepatitis

- Sakura Fujiwara, Jun Nakamura, Yuki Takami, Mitsuru Kuwamura, Takeshi Izawa
Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

W-4* Investigation of actinin-4 expression through proteome analysis in a mouse model of pancreatitis

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

W-5* Phenotype analysis of a genome-edited mouse with a germline variant in the 5' region of the *Apc* gene (*Apc*^{Δ155/+} mice)

○Teruaki Hirota^{1,2)}, Hiroki Sakai^{1,2,3)}, Akihiro Hirata^{1,2,3)}

¹⁾Joint Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Joint Department of Veterinary Medicine,

Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University,

³⁾Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT), Gifu University

W-6* Carbon nano-horns (CNH) and carbon nano-brushes (CNB) do not induce lung cancer or pleural mesothelioma in the rat lung

○Omnia Hosny^{1,2,3)}, Dina Saleh⁴⁾, David Alexander¹⁾, William Alexander¹⁾, Hiroshi Takase⁵⁾, Akihiko Hirose⁶⁾, Jun Kanno⁷⁾, Aya Naiki-Ito²⁾, Satoru Takahashi²⁾, Masako Yudasaka⁸⁾, Ryota Yuge⁹⁾, Hiroyuki Tsuda¹⁾

¹⁾Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City University,

²⁾Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University,

³⁾Department of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Aswan University,

⁴⁾Department of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Assuit University,

⁵⁾Core Laboratory, Nagoya City University,

⁶⁾Chemicals Evaluation and Research Institute (CERI),

⁷⁾National Institute Hygienic Sciences (NIHS), ⁸⁾Meijo University,

⁹⁾Secure System Platform Research Laboratories, NEC Corporation

Poster Presentation 1 Nervous System

Day1 January 30th (Thu)

11:10 - 12:10

Poster 1 (Small Hall)

Chair: Satoshi Suzuki (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.)
Atsuko Murai (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.)

P-01* Maternal imidacloprid exposure immunocompromises developing cerebellum to cause progressive neuronal cell loss in rats

○Xinyu Zou^{1,2)}, Yuri Ebizuka¹⁾, 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-02 A case report of brain tissue lesions of stem cell products toxicity tests

○Yanjun Cui¹⁾, Xv Zhu¹⁾, Yi Zhou¹⁾, Yanchuan Li²⁾, Yu Xiang²⁾, Yihao Li²⁾, Jianjun Lyu^{1,2)}, Lei Zhao³⁾, Yichao Tian¹⁾, Wenyu Wu⁴⁾

¹⁾Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch, ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.,

³⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ⁴⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-03* Case report: Histopathological characters of the intracranial malignant meningioma observed in an aged RccHan:WIST rat

○Yuta Baba¹⁾, Akiko Okada¹⁾, Eito Ikeda¹⁾, Naoko Hongo¹⁾, Marina Sogawa²⁾, Kosei Inui³⁾, Mika Nagaike¹⁾

¹⁾Safety Science Research Laboratory, Central Research Institute, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

²⁾Research and Development Division, Healthcare Business Headquarters, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

³⁾Consultant, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

P-04 A spontaneous malignant trigeminal schwannoma in a Sprague-Dawley rat

○Ke Chen¹⁾, Haoan Wang¹⁾, Chunyan Hu¹⁾, Bin Liu¹⁾, Xiaobo Cen²⁾, Shuang Qiu¹⁾

¹⁾Westchina-Frontier Pharma Tech Co., Ltd.,

²⁾National Chengdu Center for Safety Evaluation of Drugs, State Key Laboratory of Biotherapy and Cancer Center,
West China Hospital, Sichuan University

P-05 Histopathological characteristics of aggregation of spindle-shaped cells in optic nerve in rat

○Hiroaki Sato¹, Yuichi Murakami¹, Chihiro Noguchi¹, Mitsuki Minaai¹, Namika Saito¹, Haruko Koizumi¹, Tetsuyo Kajimura¹, Takeshi Izawa², Hijiri Iwata³, Hirofumi Hatakeyama¹

¹SNBL INA Ltd., ²Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University,

³LunaPath Institute of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

Poster Presentation 2 Respiratory System

Day2 January 31st (Fri)

14:45 - 15:45

Poster 1 (Small Hall)

Chair: Masanao Yokohira (Kagawa University Faculty of Medicine)

Shotaro Yamano (National Institute of Occupational Safety and Health, Japan Organization of Occupational Health and Safety)

P-06 Comparison of lung and mesothelial carcinogenicity of single-walled and multi-walled carbon nanotubes

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

¹Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University,

²Dept. Mol. Pathol., Osaka Metropolitan Univ. Grad. Sch. Med., ³Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City Univ.

P-07 The impact of two disinfection methods of peracetic acid on the respiratory system tissue structure of SD rats

Renhua Gai¹, Jian Ma¹, Ai Lv¹, ○Lei Zhao², Yajun Qi¹, Xiangyu Xu¹, Wenyu Wu³

¹Center for Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang University,

²JOINN Laboratories (Beijing) Co., Ltd., ³Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

P-08 Role of brain abundant membrane attached signal protein 1 (BASP1) in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung

○Ikue Noura¹, Shugo Suzuki¹, Takeshi Inoue², Anna Kakehashi¹, Hideki Wanibuchi^{1,3}

¹Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

²Department of Pathology, Osaka City General Hospital,

³Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

P-09 Usefulness of intra-tracheal intrapulmonary spraying (TIPS) for classification of poisonous and deleterious substances

○Hirotohi Akane¹, Shinji Takasu¹, Min Gi², Masaki Fujioka³, Takeshi Toyoda¹, Yuji Ishii¹, Mizuho Uneyama¹, Tomomi Morikawa¹, Hiroyuki Tsuda⁴, Kumiko Ogawa¹

¹Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

³Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

⁴Nanotoxicology Project, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

P-10 Effects of volume and concentration on acute toxicity tests using intra-tracheal intrapulmonary spraying (TIPS) method

○Shinji Takasu¹, Hirotohi Akane¹, Yuji Ishii¹, Takeshi Toyoda¹, Hiroyuki Tsuda², Kumiko Ogawa¹

¹Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²Nanotoxicology Project, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

P-11 *Mycobacterium caprae* infection in laboratory cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*): a distinctive granulomatous inflammation

○ Kristel Kegler¹, Francisco Mayoral², Jiahui Zhu^{3,4}, Carla Vallejo², Raúl Sánchez², Marjo Haanpera⁵, Silja Mentula⁵, Fathiah Zakham³, Paula Ortega¹, Raquel Vallejo¹, Tarja Sironen^{3,4}, Ravi Kant^{3,4}, Ricardo de Miguel¹, Klaus Weber¹

¹AnaPath Services GmbH, Switzerland, ²AnaPath Research S.A.U, Spain,

³Department of Virology, University of Helsinki, Finland,

⁴Department of Basic Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Finland,

⁵Department of Health Security, Finnish Institute for Health and Welfare, Finland

Poster Presentation 3 Digestive System 1

Day1 January 30th (Thu)

11:10 - 12:10

Poster 1 (Small Hall)

Chair: Takahisa Noto (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.)

Kaoru Toyoda (Japan Tobacco Inc.)

P-12* Effects of polysaccharide from *Rehmannia glutinosa* on the immune system and gut microbiota in immunosuppressed mice

○ Siming Zhang¹, Yunxiang Chen¹, Lili Zhang¹, Tingli Bian¹, Fang Liu¹, Wenyu Wu², Lei Zhao³, Hao Chen¹, Li Wang⁴

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

²Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., ³JOINN Laboratories (China) Co., Ltd.,

⁴Henan Agricultural University

P-13 Study of the biological effects of titanium dioxide deposited in Peyer's patches after repeated oral gavage to F344 rats

○ Jun-ichi Akagi, Yasuko Mizuta, Mizuho Uneyama, Hirotoshi Akane, Kohei Matsushita, Takeshi Toyoda, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

P-14* Analysis of the effect of dextran sodium sulfate loading on the pathological development of type 2 diabetic model mice

○ Yusuke Nakata¹, Kinuko Uno¹, Tomohiko Sasase¹, Hikari Uehara¹, Ryoko Sekikawa¹, Yukina Mori¹, Yoshinobu Doi², Masami Shinohra², Miki Sugimoto¹, Takeshi Ohta¹

¹Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Division of Applied Biosciences,

Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

²CLEA Japan Inc.

P-15* Establishment and characterization of xenotransplantation models derived from canine hereditary intestinal cancer

○ Makoto Kobayashi

Laboratory of Veterinary Pathology, Department of Joint Veterinary Medicine, Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University,

P-16* Histopathological study of canine rectal-anal region epithelial tumors

○ Kento Ishikawa, James Chambers, Kazuyuki Uchida

Laboratory of Veterinary Pathology, The University of Tokyo

P-17* Poorly differentiated carcinoma of the parotid gland in a young SD rat

○ Xi Li¹, Jun Ma¹, Tiantian Cui², Qiqi Wang¹, Zhuang Qian¹, Yaqun Zhang¹, Toko Ohira²

¹Pathology Department of InnoStar BioTech Nantong Co., Ltd.,

²Pathology Department of Shanghai InnoStar BioTech Co., Ltd.

Poster Presentation 4 Digestive System 2 (Liver)

Day2 January 31st (Fri)

14:45 - 15:45

Poster 1 (Small Hall)

Chair: Makiko Yamaoka (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.)
Yui Seki (Eisai Co., Ltd.)

P-18* Liver fibrosis model by bile duct ligation

○Wenyu Wu¹, Lei Zhao², Siming Zhang³, Yanjun Cui⁴, Xu Zhu⁴, Renhua Gai⁵, Mu Du²,
Yanan He², Beibei Wang², Rui Zhang², Bowen Dong², Jin Guo⁶, Wei Qi⁷, Xin Sun²

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

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

⁴Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd.,

⁵Center for Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang University,

⁶Crown Bioscience (Taicang), Inc., ⁷Suzhou Frontage New Drug Development Co., Ltd.

P-19* Analysis of the relationship between blood levels of Galectin-3 (Gal-3) 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}

¹Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,

²Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences,

Tokyo University of Agriculture,

³Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

⁴Department of Medical Sports, Faculty of Health Care and Medical Sports, Teikyo Heisei University

P-20* Angiotensin II receptor blocker attenuates liver fibrosis and carcinogenesis 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.

P-21 Wild type of B6J.Cg-Slc22a5^{ivs}/Sepat mouse is a strain susceptible to high-fat diet-induced steatohepatitis (MASH)

○Kiyokazu Ozaki, Minori Kojima-Inanaga, Tetsuro Matsuura

Lab Pathology, Setsunan University

P-22* Investigation of species differences in hepatotoxicity using precision-cut liver slice from humanized liver mouse

○Chinatsu Fujiwara¹, Azusa Katoh¹, Naofumi Takahashi¹, Tsuyoshi Ito¹, Aya Koyama¹,
Atsushi Shiga¹, Satoshi Akema¹, Ryoichi Ohtsuka¹, Satoru Yamaguchi¹, Makio Takeda¹,
Takanori Harada¹, Mikaru Yamao², Yuji Ishida², Chise Tateno²

¹The Institute of Environmental Toxicology, ²PhoenixBio Co., Ltd.

P-23* Early detection of hepatocarcinogens in rats by mechanism-based immunohistochemistry

○Mizuho Uneyama, Takeshi Toyoda, Jun-ichi Akagi, Hirotohi Akane, Tomomi Morikawa,
Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

Poster Presentation 5 Digestive System 3 (Liver)

Day1 January 30th (Thu)

11:10 - 12:10

Poster 1 (Small Hall)

Chair: Katsuhiro Miyajima (Tokyo University of Agriculture)
Satomi Nishikawa (Mitsubishi Tanabe Pharma Co.)

P-24* p53 target gene PAD7 alters lipid metabolism in the tumor microenvironment and suppresses liver cancer

○Airi Nakano^{1,2)}, Yuko Tabata¹⁾, Masaki Okudaira^{1,3)}, Yuri Mitsui^{1,3)}, Masahiro Takikawa^{1,4)},
Atsushi Okabe^{5,6)}, Yuichi Wakabayashi⁷⁾, Naoko Ohtani⁸⁾, Ikuyo Ichi⁹⁾, Atsushi Kaneda^{5,6)},
Kimi Araki¹⁰⁾, Masamichi Ishiai^{2,11)}

¹⁾Laboratory of Fundamental Oncology, National Cancer Center Research Institute,

²⁾Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, ³⁾Tokyo College of Biotechnology,

⁴⁾Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science,

⁵⁾Department of Molecular Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University,

⁶⁾Health and Disease Omics Center, Chiba University,

⁷⁾Division of Experimental Animal Research, Cancer Genome Center, Chiba Cancer Center Research Institute,

⁸⁾Department of Pathophysiology, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University,

⁹⁾Faculty of Core Research, Ochanomizu University,

¹⁰⁾Division of Developmental Genetics, Institute of Resource Development and Analysis, Kumamoto University,

¹¹⁾Central Radioisotope Division, National Cancer Center Research Institute

P-25* Lack of carcinogenicity of diphenylarsinic acid in F1 rats following maternal exposure from pre-mating to lactation

○Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi²⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Runjie Guo²⁾, Guiyu Giu²⁾,
Yuji Oishi¹⁾, Hideki Wanibuchi²⁾

¹⁾Dept. Mol. Pathol., Osaka Metro. Univ. Grad. Sch. Med.,

²⁾Dept. Env. Risk Assess., Osaka Metro. Univ. Grad. Sch. Med.

P-26 Formation of cytoplasmic inclusions in rat hepatocytes induced by low molecular amide compounds

○Yuji Ishii¹⁾, Meili Soma¹⁾, Yohei Yamagami^{1,2)}, Kengo Kasamatsu^{1,3)}, Shinji Takasu¹⁾,
Takeshi Toyoda¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Laboratory of Veterinary Toxicology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

³⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

P-27* Allyl alcohol exposure results in extensive hepatic ferroptosis in *Aldh2*² knock-in mice

○Yuki Takami, Jun Nakamura, Miyuu Tanaka, Mitsuru Kuwamura, Takeshi Izawa

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

P-28* Influence of autophagy induction/inhibition on chemically-induced liver injury in rats

○Sho Fujiwara, Takeshi Izawa, Mutsuki Mori (Saito), Mitsuru Kuwamura

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

Poster Presentation 6 Digestive System 4 (Liver)

Day2 January 31st (Fri)

14:45 - 15:45

Poster 1 (Small Hall)

Chair: Hiroyuki Kato (Nagoya City University)

Junko Fujishima (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.)

P-29* Hepatotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances on immortalized human hepatocytes

○ Arpamas Vachiraarunwong¹, Masaki Fujioka², Guiyu Qiu¹, Runjie Guo¹, Shugo Suzuki²,
Ikue Noura², Anna Kakehashi², Hideki Wanibuchi¹, Min Gi¹

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

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

P-30* Pathological analysis of the mouse liver in a repeated dose toxicity study of coumarin

○ Sayaka Ohashi¹, Akari Tanaka², Yuina Takeda², Ryohei Kamino¹, Noriko Kemuriyama²,
Tomohiko Sasase³, Tatsuya Maekawa², Katsuhiko Miyajima^{1,2}

¹Department of Food and Nutritional Science, Graduate School of Agriculture, Tokyo University of Agriculture,

²Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Bioscience,

Tokyo University of Agriculture,

³Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University

P-31* Case report: Intestinal cyst of the liver in a Sprague-Dawley rat

○ Momoka Shobudani, Yuzo Yasui, Akiko Anagawa-Nakamura, Taishi Shimazaki, Ryo Yamazaki,
Kaoru Toyoda, Akemi Takahashi, Toshiyuki Shoda

Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute,
Japan Tobacco Inc.

P-32* Pathological analysis of drug induced liver lesions (deposit of basophilic structures in hepatocytes) in rats

○ Ryoya Mashida, Tomoya Ueno, Nanae Ohbo, Yu Takiya, Shunsuke Aoto, Yoshio Ota, Hiroko Moroe,
Keiji Koizumi

Department of Safety Research, Research & Innovation Center, Research & Development Div.,

Nippon Soda Co., Ltd.

P-33* Pathological features of liver lesions caused by common bile duct stenosis due to an islet cell tumor in Wistar rats

○ Akiko Okada¹, Yuta Baba¹, Naoko Hongo¹, Eito Ikeda¹, Marina Sogawa², Kosei Inui³,
Mika Nagaike¹

¹Safety Science Research Laboratory, Central Research Institute, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

²Research and Development Division, Healthcare Business Headquarters, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

³Consultant, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

Poster Presentation 7 Digestive System (Pancreas) and Endocrine System

Day1 January 30th (Thu)

11:10 - 12:10

Poster 1 (Small Hall)

Chair: Mika Nagaike (Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.)

Tomomi Nakazawa (BoZo Research Center Inc.)

P-34 PRDX3 as a novel marker in human invasive pancreatic ductal carcinoma and elucidation of carcinogenic mechanisms

○ Anna Kakehashi, Shugo Suzuki, Yusaku Nishidoi, Guiyu Qiu, Arpamas Vachiraarunwong,
Masaki Fujioka, Min Gi, Hideki Wanibuchi

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

P-35* Histopathological characterization of human pancreatic cancer CDX models

○Junichi Sugiyama, Hideki Tanaka, Shota Yoshida, Sakiho Tanaka, Takamasa Suzuki, Satoshi Suzuki
Preclinical Basic Research, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

P-36* Spontaneous hydropic degeneration of pancreatic acinar cells exhibiting patchy distribution in a cynomolgus monkey

○Norifumi Takimoto¹⁾, Noriaki Ishigami²⁾, Narumi Otsuka¹⁾, Ryota Ojiro¹⁾, Daisuke Hibi¹⁾,
Masanori Kuribayashi¹⁾
¹⁾Safety Research, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.,
²⁾Research Project Management Division, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

P-37 Background data and immunohistochemical features of spontaneous lesions in the pineal gland of rats and mice

○Hirofumi Hatakeyama¹⁾, Satoshi Inoue²⁾, Miki Masatsugu²⁾, Riko Ito²⁾, Kouji Oono²⁾, Toko Maehara²⁾,
Hiroshi Satoh²⁾
¹⁾SNBL INA Ltd.,
²⁾Veterinary Pharmacology and Toxicology Laboratory, Graduate School of Veterinary Sciences, Iwate University

P-38* Ectopic sebaceous gland in the thyroid gland of CD(SD) rat

○Ryoko Fujikawa, Shinobu Hakamata, Masako Imaoka, Yoshimi Tsuchiya
Medicinal Safety Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

P-39* Different gene expression of the pituitary in estrogen-treated two different rat strains

○Satoshi Inoue, Hirofumi Hatakeyama, Miki Masatsugu, Riko Ito, Koji Ono, Toko Maehara,
Hiroshi Satoh
Graduate School of Veterinary Sciences, Iwate University

Poster Presentation 8 Urinary System and Reproductive System 1

Day2 January 31st (Fri)

14:45 - 15:45

Poster 1 (Small Hall)

Chair: Akihiro Hirata (Gifu University)

Shiori Yoshida (Nihon Nohyaku Co., Ltd.)

P-40 Mechanisms for colistin-induced nephrotoxicity

○Kohei Matsushita, Takeshi Toyoda, Jun-ichi Akagi, Yasuko Mizuta, Kumiko Ogawa
Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

P-41* Involvement of pEMT in the mechanism of renal fibrosis using a mouse model of adenine-induced chronic kidney disease

○Mai Tomatsuri¹⁾, Yuta Tanno²⁾, Tomohiko Sasase³⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Tatsuya Maekawa²⁾,
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

P-42 Mycophenolate mofetil ameliorates kidney injury on rats with immune complexes nephritis

○Lili Zhang, Zhang Siming, Liu Fang, Bian Tingli, Chen Yunxiang, Chen Hao
Key Laboratory of Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang Province,
Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College

P-43 Hisotopathological characteristics of renal cysts in *Pkd1* conditional knockout mice

○Atsuko Murai¹, Yasuhiro Ichida², Yukari Yasui², Naoshi Horiba², Atsuhiko Kato¹

¹Translational Research Division, Safety and Bioscience Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

²Research Division, Discovery Pharmacology 1 Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

P-44* Comparison of chronic kidney disease model rats prepared for 4 weeks by drug administration

○Naoki Ujike, Saori Shimizu, Naoaki Yamada

Research Centre, Nihon Medi-Physics Co., Ltd.

Poster Presentation 9 Urinary System and Reproductive System 2

Day1 January 30th (Thu)

11:10 - 12:10

Poster 2 (Main Hall)

Chair: Yuichi Murakami (Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ina Research Center, Ltd.)

Keiko Ogata (Sumitomo Chemical Co., Ltd.)

P-45* A case of hyaline droplets accumulation in renal tubules of beagle dogs given a neuroprotective drug

Yanchuan Li¹, ○Yanjun Cui², Ling Li¹, Yu Xiang¹, Yihao Li¹, Xu Zhu², Yi Zhou^{1,2}, Xinrui Guan¹,
Yaping Lei¹, Chunya Wang¹, Haolin Zhang¹, Aijun Tian¹, Jianjun Lyu¹

¹Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd., ²Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch

P-46* Oncomodulin is a novel early marker of urinary bladder carcinogenesis in rats

○Runjie Guo¹, Min Gi¹, Arpamas Vachiraarunwong¹, Shugo Suzuki², Masaki Fujioka², Guiyu Qiu¹,
Anna Kakehashi², Hideki Wanibuchi¹

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

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

P-47* An ex vivo method evaluating the effects on androgen secretion using extracted rat testis

○Kanata Ibi^{1,2}, Eri Mizuguchi¹, Taichi Yasuma¹, Akihiro Hirata², Mami Murakami², Hiroki Sakai²

¹Pharmacokinetics and Safety Department, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.,

²Laboratory of Veterinary Pathology, Joint Department of Veterinary Medicine, Gifu University

P-48* The roles of microRNAs induced by luteolin on prostate cancer

○Akihiro Murakami, Aya Naiki-Ito, Hiroyuki Kato, Satoru Takahashi

Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University

P-49* Immunohistochemical characterization of rabbit uterine adenocarcinoma

○Yukino Machida¹, Sayuri Harashima¹, Viviana Gonzalez Astudillo², Masaki Michishita¹

¹Department of Veterinary Pathology, Nippon Veterinary and Life Science University,

²School of Veterinary Science, The University of Queensland

Poster Presentation 10 Others 1

Day2 January 31st (Fri)

14:45 - 15:45

Poster 2 (Main Hall)

Chair: Takuya Doi (Mediford Co.)

Keisuke Uchida (Asahi Kasei Pharma Co., Ltd.)

P-50 Susceptibility of wild type C57BL/6 mice to the inducibility of mesothelioma of multi-walled carbon nanotube

○Motoki Hojo¹, Ai Maeno¹, Yoshimitsu Sakamoto¹, Jun Kanno², Yuhji Taquahashi²,
Kiyomi Ikushima¹, Kai Igarashi¹, Akemichi Nagasawa¹, Yoshinobu Miyao¹, Ayaka Kawai¹,
Kyoko Hiramatsu¹, Yukio Yamamoto¹, Akihiko Hirose³, Akiko Inomata¹, Dai Nakae⁴

¹Department of Pharmaceutical and Environmental Sciences, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,

²Center for Biological Safety and Research, National Institute of Health Sciences,

³Chemicals Assessment and Research Center, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan,

⁴Department of Medical Sports, Faculty of Health Care and Medical Sports, Teikyo Heisei University

P-51* Estimation of the initial site of development of pleural mesothelioma induced by multi-walled carbon nanotube in rats

○Ai Maeno^{1,4}, Motoki Hojo¹, Yoshimitsu Sakamoto¹, Kai Igarashi¹, Satoshi Yokota²,
Yuhji Taquahashi², Akihiko Hirose³, Naoyuki Aihara⁴, Junichi Kamiie⁴, Akiko Inomata¹
Dai Nakae⁵

¹Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,

²Center for Biological Safety and Research, National Institute of Health Sciences,

³Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan, ⁴Azabu University, ⁵Teikyo Heisei University

P-52* Histopathological features of a subcutaneous mass observed in the occipital region of an aged Crl:CD (SD) rat

○Takuro Endo, Yuko Yamaguchi, Osamu Hashiguchi, Moeko Aoki, Nobuaki Sato, Teppei Yamashita,
Tsubasa Saito
BoZo Research Center Inc.

P-53* Case report: Spontaneous histiocytic sarcoma with granuloma formation originated in the skin in a SD rat

○Dai Hasegawa, Yukako Shimotsuma, Junko Takai, Ayumi Eguchi, Keiko Ogata, Masahiko Kushida,
Satoki Fukunaga, Hiroyuki Asano
Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.

P-54 A case of spontaneous pulmonary ossification in a Wistar Hannover rat

○Mika Nagaike¹, Yuta Baba¹, Akiko Okada¹, Eito Ikeda¹, Naoko Hongo¹, Marina Sogawa²,
Kosei Inui³

¹Safety Science Research Laboratory, Central Research Institute, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

²Research and Development Division, Healthcare Business Headquarters, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

³Consultant, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

Poster Presentation 11 Others 2

Day1 January 30th (Thu)

11:10 - 12:10

Poster 2 (Main Hall)

Chair: Takeshi Toyoda (National Institute of Health Sciences)
Takayasu Moroki (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.)

P-55* Cutaneous lesions in the rat following administration of an EGFR kinase inhibitor

○Lei Zhao¹, Yanan He¹, Beibei Wang¹, Yanjun Cui², Rui Zhang¹, Wenyu Wu³, Siming Zhang⁴,
Xv Zhu², Jing Hu¹, Xin Sun¹, Yu Xiang⁵, Guoqing Zhang¹

¹JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ²Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch,

³Biocytogen pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.,

⁴Key Laboratory of Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang Province,
Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College,

⁵Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.

P-56* Palmitoyl piperidinopiperidine inhibits HT29 human colon carcinoma cell growth by blocking STAT3 dimerization

○Dipankar Chandra Roy¹, Hiroki Yoshioka², Nahida Sultana¹, Katsumi Fukamachi¹,
Hideaki Kurachi¹, Kenji Ono¹, Masumi Suzui¹

¹Department of Neurotoxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,

²Department of Pharmacy, Gifu University of Medical Science

P-57 Pathological changes in N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA drugs

○Shuang Qiu, Min Xie, Chunyan Hu, Xiaobo Cen, Ke Chen

Histopathology Department, WestChina-Frontier PharmaTech Co., Ltd.

P-58 Histology of juvenile cynomolgus monkeys: immune system

○Junko Fujishima, Hiroko Kokoshima, Rio Ushiroda, Kinji Kobayashi, Akihiro Arima

Drug Safety Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

P-59* Histopathological evaluation of the neonatal immune development and pDC distribution in juvenile cynomolgus monkeys

○Shoko Suzuki¹, Mao Mizukawa¹, Akane Kashimura¹, Junko Fujishima², Hiroko Kokoshima²,
Tetsuya Sakairi¹

¹Safety Research Laboratories, Mitsubishi Tanabe Pharma Corp.,

²Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

Poster Presentation 12 Others 3

Day2 January 31st (Fri)

14:45 - 15:45

Poster 3 (Citizens Lobby)

Chair: Hisako Kinomoto (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.)
Yukino Machida (Nippon Veterinary and Life Science University)

P-60* Expression of Tribbles pseudokinase 3 (Trib3) in oxidative stress-mediated acute liver and kidney injury models

Yukako Shimotsuma, Takeshi Izawa, Mitsuru Kuwamura

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

P-61* Identification of spontaneous amyloidosis in ICR mice and examination of SAA1 and 2 copy number variations (CNVs)

○Mao Mizukawa^{1,2)}, Kohei Tanaka³⁾, Akane Kashimura¹⁾, Satomi Nisihikawa¹⁾, Yu Uchida²⁾, Naoyuki Aihara²⁾, Takanori Shiga²⁾, Junichi Kamiie²⁾

¹⁾Safety Research Laboratories, Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, School of Veterinary Medicine, Azabu University,

³⁾DMPK Research Laboratories, Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

P-62 Effect of paternal pre-conceptual exposure to chronic low dose-rate gamma-rays on the F1 progeny of C57BL/6J mice

○Ignacia Tanaka, Satoshi Tanaka, Rei Nakahira, Jun-ichiro Komura
Institute for Environmental Sciences

P-63* A subtle change of intraepidermal nerve fibers in diabetic *db/db* mice: a comparison of 3D and 2D quantitative analysis

○Minoru Kojima, Erina Kaitani, Tetsuro Matsuura, Kiyokazu Ozaki
Laboratory of Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

P-64* Evaluation of quantitative image analysis for the bleomycin-induced pulmonary fibrosis model

○Masashi Kawashima¹⁾, Masakazu Kanamori²⁾, Atsuhiko Kato¹⁾
¹⁾Safety and Bioscience Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,
²⁾Discovery Pharmacology 1 Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Poster Presentation 13 Others 4

Day1 January 30th (Thu)

11:10 - 12:10

Poster 3 (Citizens Lobby)

Chair: Miwa Takahashi (Astellas Pharma Inc.)

Naoaki Yamada (Nihon Medi-Physics Co., Ltd.)

P-65 Tumor occurrence of inhalation carcinogenicity test using butyraldehyde in rats and *rash2* transgenic mice

○Kenji Takanobu, Hideki Senoh, Misae Saito, Yusuke Furukawa, Shotaro Yamano, Yumi Umeda
National Institute of Occupational Safety and Health Japan, Organization of Occupational Health and Safety

P-66* Morphological characteristics of vascular lesions in *rash2* mice

○Nobuaki Sato, Yuko Yamaguchi, Osamu Hashiguchi, Moeko Aoki, Takuro Endo, Teppei Yamashita, Tsubasa Saito
BoZo Research Center Inc.

P-67* An *ex-vivo* carcinogenicity analysis of 4-NQO using *rash2* mouse-derived esophageal organoids

○Manami Akeyoshi, Chiyoko Nishime, Misa Mochizuki, Kenji Kawai, Masami Suzuki, Toshio Imai
Central Institute for Experimental Medicine and Life Science

P-68 Morphological and immunohistochemical properties of lung, forestomach and liver organoids derived from *rash2* mice

○Toshio Imai, Manami Akeyoshi, Misa Mochizuki, Hitomi Sato, Ryo Inoue, Chiyoko Nishime, Kenji Kawai, Masami Suzuki
Central Institute for Experimental Medicine and Life Science,

P-69 Investigation for the development of a toxicity evaluation system using mouse liver-derived organoids

○Noriko Kemuriyama¹⁾, Rion Hatanaka¹⁾, Miyu Sano¹⁾, Sayaka Ohashi¹⁾, Tatsuya Mekawa¹⁾,
Dai Nakae²⁾, Katsuhiko Miyajima¹⁾

¹⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences,
Tokyo University of Agriculture,

²⁾Department of Medical Sports, Faculty of Health Care and Medical Sports, Teikyo Heisei University

P-70* Histopathological characteristics of kidney organoids cultured by different protocols

○Yuko Ito¹⁾, Chika Yamashiro²⁾, Naoko Awasaki¹⁾, Shigero Tanba²⁾, Shogo Kamikawaji²⁾,
Masaki Yamazaki¹⁾, Atsuhiko Kato¹⁾

¹⁾Safety and Bioscience Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

²⁾Biological Technology Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Poster Presentation 14 Others 5

Day2 January 31st (Fri)

14:45 - 15:45

Poster 3 (Citizens Lobby)

Chair: Daisuke Hibi (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)

Tomoaki Tochtani (Sumitomo Pharma Co., Ltd.)

P-71* Deep learning-based image analysis model for detecting unlearned findings in rat liver

○Taishi Shimazaki¹⁾, Yuzo Yasui¹⁾, Naohito Yamada¹⁾, Aman Shrivastava²⁾, Raghav Amaravadi²⁾,
Geetank Raipuria²⁾, Tijo Thomas²⁾, Nitin Singhal²⁾, Toshiyuki Shoda¹⁾

¹⁾Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute,
Japan Tobacco Inc.,

²⁾AIRA Matrix Private Limited

P-72 Safety assessment of glomerular and tubular histopathological lesion of the kidney in rats using artificial intelligence

○Kiyonori Kai¹⁾, Rumiko Ishida¹⁾, Mikiko Motomuro²⁾, Hiroki Kawai²⁾, Masako Imaoka¹⁾,
Yoshimi Tsuchiya¹⁾

¹⁾Medicinal Safety Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd., ²⁾LPIXEL Inc.

P-73* Time and motion study: pathology foresight as an ai decision support tool for toxicologic pathology

Hope Williams¹⁾, Jogile Kукyte¹⁾, Laoise Lord Bissett¹⁾, Eoghan Keany¹⁾, Kalpit Gupta¹⁾, Lise Bertrand²⁾,

○Juliana Fujita¹⁾, Pierre Moulin¹⁾

¹⁾Deciphex, ²⁾Charles River Laboratories

P-74* The comparison of quantitative methods to evaluate the immune cell infiltration into xenograft tumors using HALO AI™

○Kenya Imaimatsu¹⁾, Naoko Awasaki¹⁾, Junko Shinozuka¹⁾, Hirofumi Mikami²⁾, Yumiko Azuma²⁾,
Masaki Yamazaki¹⁾, Atsuhiko Kato¹⁾

¹⁾Translational Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

²⁾Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

P-75* Application of pathological image analysis for evaluating anti-angiogenic effects of an anti-cancer drug in tumors

○Shota Yoshida¹⁾, Jun-ichi Sugiyama¹⁾, Hideki Tanaka¹⁾, Sakiho Tanaka¹⁾, Takamasa Suzuki¹⁾,
Wakako Yano²⁾, Hiromi Muraoka²⁾, Masanori Kato²⁾, Satoshi Suzuki¹⁾

¹⁾Preclinical Basic Research, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.,

²⁾Translational Research, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

P-76 Background data for histopathology and histomorphometry of femur and tibia in juvenile Sprague-Dawley rat

○ Chihiro Noguchi¹⁾, Hiroaki Sato¹⁾, Mitsuki Minaai¹⁾, Namika Saito¹⁾, Yuichi Murakami¹⁾, Haruko Koizumi¹⁾, Tetsuyo Kajimura¹⁾, Hijiri Iwata²⁾, Hirofumi Hatakeyama¹⁾

¹⁾SNBL INA Ltd., ²⁾LunaPath Institute of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

Poster Presentation 15 Others 6

Day1 January 30th (Thu)

11:10 - 12:10

Poster 3 (Citizens Lobby)

Chair: Kaoru Inoue (National Institute of Health Sciences)
Kae Fujisawa (Shionogi & Co., Ltd.)

P-77* Case study of multi-organ vacuolation induced by a non-amphiphilic cationic compound drug

○ Xv Zhu¹⁾, Yanjun Cui¹⁾, Yi Zhou¹⁾, Yichao Tian¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Wenyu Wu³⁾, Lei Zhao⁴⁾, Yu Xiang²⁾, Yihao Li²⁾, Yanchuan Li²⁾

¹⁾Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch, ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd., ³⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., ⁴⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd.

P-78 INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions

○ Shim-mo Hayashi^{1,2)}, Ute Bach³⁾, Alys E. Bradley⁴⁾, Mark Cesta⁵⁾, Stacey Fossey⁶⁾, Takanori Harada⁷⁾, Matt Jacobsen⁸⁾, Rupert Kellner⁹⁾, Victoria Laast¹⁰⁾, Emily K Meseck¹¹⁾, Thomas Nolte¹²⁾, Susanne Rittinghausen⁹⁾, Junko Sato¹³⁾, John L. 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-79 Histological background data of Crl:CD(SD) rats in subacute systemic toxicity tests

○ Yukie Abiko

Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

P-80 Introducing the toxic pathology common finding list for dogs by the JSTP international committee

○ Junko Sato¹⁾, Toshihisa Fujiwara²⁾, Mari Iida³⁾, Kumiko Ogawa⁴⁾, Hitoshi Kandori⁵⁾, Shunji Nakatsuji⁶⁾, Hirofumi Hatakeyama⁷⁾, Hijiri Iwata⁸⁾

¹⁾Mediford, ²⁾Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., ³⁾University of Wisconsin-Madison,

⁴⁾National Institute of Health Sciences, ⁵⁾Axcelad Drug Discovery Partners, ⁶⁾Altasciences Preclinical Seattle,

⁷⁾SNBL INA Ltd., ⁸⁾LunaPath Institute of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

P-81 Verification of the active learning in the slide conference presentations hosted by the 2024 JSTP meeting

○ Masanao Yokohira

Department of Medical Education, Faculty of Medicine, Kagawa University

P-82* Challenges and considerations on representing histopathology findings into SEND format — preparation for SENDIG v4.0 —

○ Namika Saito, Atsushi Uematsu, Shin-ichi Horikawa, Konomi Iino, Hirofumi Hatakeyama

SNBL INA Ltd.

Abstracts

※ Presentations with an asterisk (*) in the abstract number are candidates for the President's Award whose first speaker is under 40 years old.

Special Lecture

Symposium

Interactive Symposium

Panel Discussion

IATP Maronpot Guest Lecture

Workshop

SL-1

Immunoregulation by designer exosomes and its quality control

○ Rikinari Hanayama^{1,2)}¹⁾WPI Nano Life Science Institute, Kanazawa University,²⁾Department of Immunology, Graduate School of Medical Sciences, Kanazawa University

Exosomes are a type of extracellular vesicles with a diameter of approximately 30-50 nm, secreted by most cells. They have gained attention as a novel medium for intercellular communication, controlling various functions by transporting proteins, lipids, RNA, and other substances from the secreting cells. Recently, it has become possible to freely express target proteins on exosomes by creating chimeric molecules with tetraspanins (CD9, CD63, CD81, etc.), which are marker molecules expressed on exosomes. Utilizing this technology, we aim to develop an innovative immune regulation method that cannot be achieved through simple combination approaches, by simultaneously expressing multiple immune regulatory molecules on exosomes. By developing designer exosomes with enhanced immune regulatory functions, we are working on a novel immune regulation method that can efficiently generate immune cells within the patient's body that specifically attack cancer cells or selectively suppress immune cells responsible for autoimmune diseases and allergies; something that was previously unattainable with conventional techniques. In this presentation, I will also introduce our methods for addressing the challenges of quality control in the development of exosome-based drugs, utilizing our high-purity exosome purification technology and high-sensitivity quantification techniques.

Biography

Rikinari Hanayama

Professor, WPI Nano Life Science Institute, Kanazawa University

School Education

- 1993-1999 Faculty of Medicine, Osaka University (MD)
- 2000-2004 Graduate School of Medicine, Osaka University (PhD)

Employment History

- 1999-2000 Intern in Medicine, Osaka University Hospital
- 2004-2005 Instructor, Department of Genetics, Graduate School of Medicine, Osaka University
- 2005-2008 HFSP Fellow, Harvard Medical School
- 2008-2011 Assistant Professor, Department of Medical Chemistry, Graduate School of Medicine, Kyoto University
- 2011-2015 Associate Professor, WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University
- 2015- Professor, Department of Immunology, Graduate School of Medicine, Kanazawa University
- 2017- Professor, WPI Nano Life Science Institute, Kanazawa University

Memberships

- Japanese Biochemical Society (Councilor)
- Japanese Society for Immunology (Councilor)
- Japanese Society of Drug Delivery System
- Japanese Society of Extracellular Vesicles
- International Society of Extracellular Vesicles

Awards/Others

- 1999 Yamamura Award (Faculty of Medicine, Osaka University)
- 2004 Yamamura Award (Graduate School of Medicine, Osaka University)
- 2006 GE & Science Prize for Young Life Scientists (Science/AAAS)
- 2009 MEXT Young Scientist's Prize
- 2011 HFSP Career Development Award
- 2012 Astella Biomedical Award
- 2014 Osaka University Presidential Award, Japanese Biochemical Society
- 2019 Kanazawa University Merit Award
- 2021 JB Reviewer Award, Japanese Biochemical Society

SL-2

Nanotechnology for future medicine

○ Kazunori Kataoka

Innovation Center of NanoMedicine, Kawasaki Institute of Industrial Promotion

The development of virus-sized NanoDDS constructed based on the self-organization of precisely designed molecules is expected not only to facilitate the delivery of small molecule drugs but also to expand to targeting new modalities such as nucleic acid drugs and proteins, as well as to the development of contrast agents for imaging diagnostics. This lecture will focus on polymer micelle-type DDS (PM-DDS) among NanoDDS, explaining their current status and future trends. Based on the self-organization of block copolymers, PM-DDS has a particle size scale of 10400 nm, comparable to viruses, and features a two-phase structure consisting of a core containing drugs and a shell responsible for biocompatibility. We will highlight our development of PM-DDS for delivering nucleic acid-based drugs (siRNA, ASO, mRNA, etc.), particularly those that have progressed to the clinical stage.

Biography

Kazunori Kataoka, Ph.D., Dr.h.c.
 Vice Chairperson and Center Director, The Innovation Center of NanoMedicine (iCONM), Kawasaki Institute of Industrial Promotion, Kawasaki, Japan
 Professor Emeritus, The University of Tokyo, Japan

School Education

- 1974 B.Eng. (Organic Chemistry), Department of Synthetic Chemistry, The University of Tokyo
- 1976 M.Eng. (Polymer Chemistry), Department of Synthetic Chemistry, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo
- 1979 Ph.D. (Polymer Chemistry), Department of Synthetic Chemistry, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo

Employment History

- 1979-1986 Assistant Professor at the Institute of Biomedical Engineering, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan
- 1986-1989 Associate Professor at the Institute of Biomedical Engineering, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan
- 1989-1994 Associate Professor at the Department of Materials Engineering, Tokyo University of Science, Chiba, Japan
- 1994-1998 Full Professor at the Department of Materials Engineering, Tokyo University of Science, Chiba, Japan
- 1998-2016 Full Professor at the Department of Materials Engineering, Graduate School of Engineering, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- 2004-2016 Full Professor at the Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- 2016-2018 Project Professor at the Policy Alternatives Research Institute, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- 2019-2021 Project Professor at the Institute for Future Initiatives, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
- 2015- Center Director at the Innovation Center of NanoMedicine (iCONM), Kawasaki Institute of Industrial Promotion, Kawasaki, Japan
- 2016- Vice Chairperson, Kawasaki Institute of Industrial Promotion, Kawasaki, Japan

Memberships

- 1999 Fellow, American Institute for Medical and Biological Engineering (AIMBE)
- 2007 Fellow, International Union of Societies for Biomaterials Science and Engineering (IUSBSE)]
- 2008 Founding Fellow, the College of Fellows, Controlled Release Society
- 2011 Member, the Engineering Academy of Japan
- 2017 International Member, the United States National Academy of Engineering (NAE)
- 2017 Fellow, the United States National Academy of Inventors (NAI)

Selected Awards/Others

- 1993 Society Award, Japanese Society for Biomaterials
- 2000 Society Award, Society of Polymer Science, Japan
- 2004 Clemson Award in Basic Research, Society for Biomaterials, USA
- 2006 Founder's Award, Controlled Release Society
- 2009 NIMS Award, National Institute of Materials Science, Japan
- 2010 The Prize for Science and Technology (Research Category), The Commendation for Science and Technology by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT), Japan
- 2011 Humboldt Research Award, Alexander von Humboldt Foundation, Germany
- 2012 Leo Esaki Prize, The Science and Technology Promotion Foundation of Ibaraki, Japan
- 2015 Gutenberg Research Award, Johannes Gutenberg University Mainz, Germany
- 2017 Princess Takamatsu Cancer Research Fund Prize, Japan
- 2018 Honorary Doctorate (Dr. rer. nat. h. c.), Johannes Gutenberg University Mainz, Germany
- 2023 Biomaterials Global Impact Award
- 2023 Mukai Award, Tokyo Ohka Foundation for The Promotion of Science and Technology
- 2023 Clarivate Citation Laureates in Chemistry, Clarivate Analytics

S-1

Current status of animal experiments

○ Ryo Takai

Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

In recent years, the importance of animal welfare in animal experiments has increased. The importance of achieving animal welfare is becoming clearer, not only in terms of gaining public trust, but also in ensuring scientific credibility and improving the accuracy and reproducibility of experimental results. However, it is difficult to say that the importance of animal welfare is understood or widely recognized. I will introduce specific examples of the social circumstances of animal experiments and precautions to be taken from a welfare perspective when publishing research results using laboratory animals. As an example, I would like to introduce some of Chugai efforts to improve animal welfare.

■ Biography

Ryo Takai

D.V.M., DJCLAM, DJSOT, IACUC Chair, Group Manager, Animal welfare Promotion Group, Research Support Dept.,
Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

School Education

- 1989-1995 Department of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University

Employment History

- 1995-2014 Safety Assessment Research Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
- 2014- Research Support Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Memberships

- The Japanese Society of Veterinary Science (Councilor)
- Japanese College of Laboratory Animal Medicine
- Japanese Association for Laboratory Animal Science
- The Japanese Society of Toxicology

Awards/Others

- Senior Specialist, Assessment and Verification Program for Care and Use of Laboratory Animals, JALAS
- Lecturer (part-time), Teikyo University of Science

S-2

Animal experiments from the perspective of regulatory authorities

○ Jihei Nishimura

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Various ICH guidelines related to drug development reflect the philosophy of reducing the use of test animals and other resources while avoiding the implementation of tests that do not add much value to human safety from the perspective of the 3Rs and contributing to the promotion of safe and ethical drug development. In the ICH M3 (R2), it is clearly stated that in addition to the 3Rs principle, the use of new *in vitro* alternative methods for safety evaluation should be considered. In the ICH S3A Q&A, the contribution to the 3Rs by reducing or eliminating the number of TK satellite animals by using micro-sampling techniques is described. In addition, ICH S11 and ICH S1B (R1) introduce a new evaluation process that judges the significance of conducting such studies to be considered using a Weight of Evidence approach based on existing results and information. In addition, ICH S5 (R3) includes recommendations for alternative methods to detect potential hazards to embryo-fetal development and describes the indicators required for these alternative methods. This presentation will discuss the relationship between the ICH guidelines for nonclinical safety evaluation and the 3Rs, and will discuss animal experiments in drug development from the perspective of regulatory authorities.

Biography

Jihei Nishimura
Pharmaceutical and Medical Devices Agency

School Education

- 1993-1997 Laboratory of Applied Physiology, Faculty of Agriculture, Kobe University
- 1997-1999 Graduate School of Science and Technology, Kobe University
- 2006-2009 Pathogenetic Veterinary Science, United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

Employment History

- 1999-2015 Toxicology Department, Fuji Research Laboratories, Kowa Company, Ltd.
- 2015– Pharmaceutical and Medical Devices Agency

Memberships

- The Japanese Society of Toxicology (Councilor)
- The Japanese Society of Toxicological Pathology (Councilor)

Qualifications

- Doctor of Philosophy in Veterinary Science
- Diplomate of the Japanese Society of Toxicology
- Diplomate of Japanese Society of Toxicologic Pathology

S-3

Interface between toxicologic pathology and *in vitro*, and its future

○ Tadahiro Shinozawa

Takeda Pharmaceutical Company Limited

Improvement of the efficiency and success rates in drug development have been progressing through various initiatives. Notably, the application of advanced *in vitro* models has been attractive in the field. As conventional models, monolayer culture systems or cell lines were used for selecting safer compounds, but the readouts, such as ATP levels, are relatively simplistic and have poor extrapolation to humans, thus only being utilized for very early-stage screening. Recently, the development and application of advanced *in vitro* models recapitulating human functions, such as iPS cell technology and Microphysiological systems, have been activated. For example, sandwich-cultured human primary hepatocytes and human iPS cell-derived liver organoids exhibited bile transport activity and possessed structures morphologically similar to bile canaliculi, showing potential for evaluating drug-induced cholestasis. Such advanced *in vitro* models have increased the prediction accuracy of clinical drug safety, suggesting their possible replacement of animal testing. However, it is still controversial concerning their feasibility, and particularly in preclinical drug safety evaluation, discussions from the field of toxicologic pathology, which is an important endpoint, are rare. In this talk, the relationship between advanced *in vitro* models and toxicological pathology research will be discussed with internal examples, aiming to draw future prospects and challenges.

Biography

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

School Education

- 2005 Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University

Employment History

- 2005-2013 Scientist, Drug Safety Research and Evaluation, Takeda Pharmaceutical Company Limited
- 2013-2017 Principal Scientist, Drug Safety Research and Evaluation, Takeda Pharmaceutical Company Limited
- 2016-2017 Visiting Scholar, Cincinnati Children's Hospital Medical Center
- 2017-2019 Associate Director, Regenerative Medicine Unit, Takeda Pharmaceutical Company Limited
- 2017-2021 Associate Director, Drug Safety Research and Evaluation, Takeda Pharmaceutical Company Limited
- 2021- Director, Drug Safety Research and Evaluation, Takeda Pharmaceutical Company Limited

Memberships

- The Japanese Society of Toxicology (Councilor)

Awards/Others

- 2005 Tohoku University Dean's Award for Graduate School of Agriculture
- 2021 UJA Outstanding Research Award

IS

How should toxicologic pathologists recognize ai automated diagnostic models?

○ Masako Imaoka¹⁾, Saori Matsuo²⁾

¹⁾Daiichi Sankyo Co., Ltd.,

²⁾Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

Recent advancements in whole slide imaging systems and deep learning technologies have led to many studies on artificial intelligence-based automated pathological diagnostic models (AI models). They aim to reduce the human resources needed for microscopic examination and address the variability in diagnostic criteria in one/among pathologists. A key factor in building effective AI models is to train appropriate images in sufficient quantities. This is very similar with the way of training of pathologists, which requires considerable time and effort to ensure an adequate leaning with substantial number of samples. Collecting suitable images poses challenges for individual companies/institutions, being a barrier for developing AI models. EU is currently implementing a large-scale project, Big Picture, involving collaboration among various companies/governments over six years. In Japan, the AI-taskforce in Japan Pharmaceutical Manufacturers Association has entered its second year, focusing on recommendations for AI model implementation. Consequently, it is important to clarify our stance and perspectives on this field. In this session, speakers will introduce the EU and Japanese research landscape and challenges of establishing AI models, and the current status of AI pathology in human pathology field. We will discuss potential changes to be anticipated with the implementation of automated diagnostics and whether the expertise required of toxicological pathologists will evolve.

IS-1

The application and limitations of AI pathology models

○ Makoto Shirai, Masako Imaoka, Yoshimi Tsuchiya

Daiichi Sankyo Co., Ltd.

The automation of histopathology using Whole Slide Images (WSI) and deep learning-based algorithms (AI pathology) is considered beneficial for toxicity studies. The most important factor in model construction is training the model with an appropriate number of suitable images. Additionally, a model capable of making accurate predictions is desirable, especially when there are numerous findings to predict or when there is variability in the staining of Hematoxylin and Eosin (HE) specimens. Furthermore, whether AI pathology can provide diagnoses on a slide basis, similar to those made by pathologists, is an important consideration. Based on the above, we examined the following questions using rat liver as an example: 1) What is the appropriate number of images needed for training to achieve sufficient prediction accuracy? 2) To what extent is it possible to automate pathological examinations using AI pathology for WSI of HE specimens with staining variability produced across multiple facilities? Additionally, as an application of AI pathology beyond automated diagnosis, we conducted a study to search for pathological images that are morphologically similar to the input pathological tissue images. In this meeting, we will discuss the potential of AI pathology revealed through our investigations, as well as its current limitations.

■ Biography

Makoto Shirai
Daiichi Sankyo Co., Ltd.

School Education

- 1998-2005 Veterinary Medical Sciences, Faculty of Agriculture, The University of Tokyo
- 2016 Ph.D. in Veterinary Science, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

Employment History

- 2019-2021 Visiting Scientist, National Institute of Environmental Health Sciences, USA
- 2005-2006 Medicinal Safety Research Laboratory, Sankyo Co., Ltd.
- 2007– Medicinal Safety Research Laboratory, Daiichi Sankyo Co., Ltd. (following company merger)

Memberships

- Japanese Society of Toxicologic Pathology
- Japanese Society of Toxicology
- Japanese Association of Veterinary Pathology Experts

Awards / Additional Distinctions

- 2014 JTP Excellent-Paper-of-the-Year Award, Japanese Society of Toxicologic Pathology
- 2019 Encouragement Award, Japanese Society of Toxicology

Certifications

- Doctor of Veterinary Medicine
- Diplomate of Japanese Society of Toxicologic Pathology
- Diplomate of Japanese College of Veterinary Pathologists
- Certified Toxicologist of Japanese Society of Toxicology

IS-2

Progress of digitalization in nonclinical pathology in Europe

○ Yumi Kangawa¹⁾, Brian Knight²⁾, Robin Stierkat³⁾, Sarah Kirschner-Kitz³⁾, Gabriele Pohlmeier-Esch³⁾

¹⁾Nippon Boehringer Ingelheim, Japan, ²⁾Boehringer Ingelheim, USA, ³⁾Boehringer Ingelheim, Germany

The combination of whole slide images (WSI) technology and artificial intelligence (AI) technology has accelerated the development of 'AI-assisted digital pathology', which is expected to have a wide range of applications from drug discovery to clinical diagnosis. In our presentation, we will introduce the European BIGPICTURE project to create a large-scale database of WSI and efforts at Boehringer Ingelheim to implement digital pathology in GLP studies. [BIGPICTURE] This project was established in 2021 to foster rapid development of AI in pathology. This project is a European public-private partnership co-funded by the IMI consortium, a joint undertaking between the EU and the EFPIA. Its goal is to build a large-scale platform for sharing clinical and non-clinical WSI and AI algorithms. This project is the first European initiative to connect veterinary (toxicologic) and clinical pathologists, researchers, AI developers, patients, industry, and regulatory authorities. It is being developed in a sustainable and comprehensive manner. [Digital Evaluation] Boehringer Ingelheim is a German pharmaceutical company dedicated to the global development of innovative medicines and treatments. Through the digitalization of toxicological pathology, timely scientific discussions between pathologists across countries and regions have become possible. Therefore, we are working towards the implementation of digital pathology to accelerate the research and development of new drugs.

Biography

Yumi Kangawa
Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.
DVM, PhD, JCVF, JSTP, JSOT

School Education

- 2010 Bachelor of Veterinary Medicine, Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine
- 2017 PhD. Veterinary Medicine, The United Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University

Employment History

- 2010-2018 Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.
- 2018– Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.

Memberships

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

IS-3

The guideline for pathology AI by JSP, summary and issues

○ Taizo Shiraishi

Kuwana Medical Center

AMED has started a project to develop ICT infrastructure for medical data analysis in 2016. JSP (Japanese Society of Pathology), and other 5 medical societies dealing with medical images including endoscopic, radiographic, ophthalmologic, dermatologic and ultrasonic images to establish cross-sectional databases. JSP started JP-AID (Japan Pathology Artificial Intelligence Diagnostics Project) in 2017, which consist of collection of pathological digital images, development of pathology AI, and its verification. Besides these main projects, editing of a guideline for both developer and user of pathology AI was also initiated. Recognition of an inter-operator variations of diagnostic accuracy and chaotic situation of proposed pathology AIs raised a needs for guideline for standardization. When JP-AID was finished in 2021, the guideline for pathology AI has completed, which was more than 200 pages, and have chapters for developers, those for users, and those about ELSI (ethical, legal, and social issue). The latest part occupies about three fourth of the whole guideline. I will introduce it and present several issues appeared at editing process. The latter includes technical matters such as accuracy and reliability of AI, and also concerning ELSIs. Although toxicity pathology for experimental animals may different from one for human in many aspects, pathology AI for human share common problems with that for toxicity pathology AI even in aspects of ELSIs.

■ Biography

Taizo Shiraishi
Chief Director, Kuwana Medical Center

School Education

- 1974-1979 School of Medicine, Mie University
- 1979-1984 Graduate School of Medicine, Mie University

Employment History

- 1984-1986 Assistant, Department of Pathology, School of Medicine, Mie University
- 1986-1990 Associate Professor, Fukui Medical University
- 1990-1999 Associate Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Mie University
- 1999-2016 Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Mie University
- 2016-2024 Vice Director, Kuwana Medical Center
- 2024- Chief Director, Kuwana Medical Center

Memberships

- Japanese Society of Pathology (ex. Councilor)
- Japanese Society of Clinical Pathology
- Japanese Society of Clinical Cytology (ex. Councilor)
- Japanese Society of Digital Pathology

Awards/Others

- 2017 Siverberg Award, Japanese Division, International Academy of Pathology

PD

Commencing the investigation of toxicity mechanisms from pathological findings

○ Tomoya Sano¹⁾, Yuki Kato²⁾

¹⁾Takeda Pharmaceutical Company Limited, ²⁾Shionogi & Co., Ltd.

In the non-clinical toxicity studies, we encounter a variety of test article-related pathological findings, and toxicologic pathologists play a crucial role in assessing their toxicological significance and mechanisms. Therefore, we would like to emphasize how toxicologic pathologists are involved in the investigative studies. This panel discussion aims to introduce cases of toxicity mechanism investigations based on pathological findings, and by exchanging the opinion using voting system. We would also like to provide an opportunity for participants to re-recognize the challenges and fascination in pathological evaluation, and to delight in the depth of toxicologic pathology.

PD-1**Histopathological changes in the immune system induced by an immunomodulatory drug and their mechanism of action**

○ Tetsuya Sakairi

Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

This case is an immune system alteration after repeated oral dose of Compound X, a small molecule with immunomodulatory activity, to rats for 4 weeks. Immune system alteration induced by immunomodulatory drugs is common in the toxicologic pathology area; however, due to diversification of therapeutic targets, untypical changes different from those by cytotoxicity on hematopoietic and lymphoid cells are often found. In this presentation, I will demonstrate some histopathological images of the immune systems in rats treated with Compound X and consider their characteristics and possible mechanisms.

PD-2**Investigation of the mode of action and human relevance of adverse findings in the urinary bladder**

○ Kenji Koyama

Shionogi & Co., Ltd.

In this presentation, we will discuss the adverse findings of the urinary bladder observed in rats after repeated oral administration of a low molecular weight compound X for two weeks. In this study, certain histopathological findings were observed in the urinary bladder in a dose-dependent manner, and the incidence and severity of this lesion was particularly high in males. We investigated the mode of action based on the pathological features of these lesions. We also comprehensively interpreted the results of this study and toxicity studies in dogs and considered the human relevance of these findings.

PD-3**Species differences of the corneal toxicity induced by a certain pesticide in rats**

○ Yusuke Kuroda

Nissan Chemical Corporation

The pathological findings discussed in this presentation are the corneal lesion observed in rat eyes in a carcinogenic study of a certain pesticide. I will introduce *in vivo* and *in vitro* studies and literature reports on the mechanism of corneal lesion development, and consider the species differences and human relevance.

PD-4**Mechanistic investigation of oligonucleotide-induced toxicity**

○ Yuichi Takai

Drug Safety Research and Evaluation, Preclinical & Translational Science, Research, Takeda Pharmaceutical Company Limited

In this study, we discuss the toxicity findings observed in a single intravenous dose toxicity study in mice using oligonucleotide compound X. The main toxicity finding was observed in the brain. In addition to pathological evaluation, detailed hematological examination, *in vivo* imaging and *in vitro* experiments were conducted for mechanistic investigation. Based on the results of the mechanistic investigation, the safety evaluation strategy of oligonucleotide compounds during the early development stages will be discussed.

Thymus findings induced by a ROR γ t antagonist

○ Thomas Nolte

Boehringer Ingelheim, Germany

The retinoid-related orphan receptor γ t (ROR γ t) is a nuclear receptor and transcription factor that is important for regular development of lymphoid organs. Specifically, it is essential for the maturation of double positive thymocytes into single positive thymocytes and IL-17 producing T helper 17 (T_h17) cells. Several IL-17 directed therapies are effective in treating autoimmune disease conditions like psoriasis and rheumatoid arthritis. As T_h17 cells express other inflammatory mediators in addition to IL-17, their inhibition by targeting ROR γ t gained attractiveness as a new therapeutic concept with the potential of therapeutic superiority over solely inhibiting IL-17.

However, ROR γ t^{-/-} mice die early by thymic lymphomas, which may be causally related to a reduced expression of the anti-apoptotic factor Bcl-x_L and a marked increase in the expression of the cyclin-dependent kinase 2 (CDK2). The tumors are preceded by an increase in the size of the thymic cortex, associated with increased apoptosis and increased frequency of thymocytes in the S/G2/M cell cycle phase, in addition to a reduction in double positive thymocytes and an increase in CD8⁺ single positive cells. Recent publications indicated that small molecule ROR γ inhibitors induced thymic lesions in rats that resembled those preceding thymic lymphomas in ROR γ t^{-/-} mice. Furthermore, a small molecule ROR γ t inverse agonist induced thymic lymphomas and thymic lymphoid hyperplasia in mice.

We tested the small molecule ROR γ t antagonist (compound X) in repeat-dose toxicity studies with up to 26 weeks duration in rats as well as in a 2-year carcinogenicity study in rats and a 6-month carcinogenicity study in rasH2 Tg mice. In repeat dose toxicity studies, compound X demonstrated distinctly different effects on the thymus and thymocyte subpopulations when compared to published results with other ROR γ t antagonists or ROR γ t^{-/-} mice: shifts in thymocyte subpopulations and increases in proliferation did not progress over time, and there was no increase in the thymic cortex to medulla ratio. This was interpreted as evidence that compound X may have a lower risk of the induction of T-cell lymphomas. Indeed, in the carcinogenicity studies, compound X induced no thymic lymphomas but thymomas in both rats and mice. Well-differentiated thymomas were lymphocyte rich and showed a gradual transition to atypical lymphoid hyperplasia. Lymphoid hyperplasia originated from an enlarged cortex, while the medulla appeared unaffected or depleted from lymphocytes. Thymomas progressed to malignancy by an increase of the epithelial component with epithelial cells attaining cellular and nuclear atypia. Retrospective immunostaining of thymi from repeat-dose toxicity studies confirmed the absence of atypical hyperplasia as preneoplasia. While it seems not straight forward that thymomas developed from atypical hyperplasia, we hypothesize that the inhibition of the maturation of thymic CD4⁺ lymphocytes may have triggered a regenerative response, an effect known to involve not only lymphoid but also epithelial cells. The sequel of events resulting in thymomas is indicative of a ROR γ t-mediated effect.

Biography

Dr. Nolte received his veterinary medical degree and doctorate in veterinary medicine from the University of Veterinary Medicine of Hannover, Germany and a MSc in Applied Toxicology from the University of Surrey, Guildford, UK. He worked as Principal Pathologist at the Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research in Hannover, and as Senior Pathologist and Director Pathology at ASTA Medica AG. He is Board Certified in Veterinary Pathology and Toxicologic Pathology and fellow of the IATP. He currently serves as Highly Distinguished Research Fellow at Boehringer Ingelheim Germany. A major task of his role is giving scientific advice to carcinogenicity testing of all Boehringer Development projects and the assessment of toxicity mechanisms.

Dr. Nolte is organizer of the annual seminar "Classic Examples in Toxicologic Pathology". He is appointed member of the ICH S1B(R1) Implementation Working Group and former chair of the industry-sponsored RITA project for generation and maintenance of a historical database for rodent tumor data. He is also member of the INHAND Steering Committee. His main scientific interest is on carcinogenicity risk assessment and toxicity mechanisms. He has published more than 50 original articles, reviews, position papers, book chapters and meeting papers.

W-1*

Mechanism of chromothripsis via acetamide-induced large micronuclei

○ Yohei Yamagami^{1,2}, Yuji Ishii¹, Shinji Takasu¹, Meili Soma¹, Kengo Kasamatsu^{1,3}, Takeshi Toyoda¹, Tomoaki Murakami², Kumiko Ogawa¹

¹Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²Laboratory of Veterinary Toxicology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

³Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

[Purpose] Acetamide (AA), a rat hepatocarcinogen, induces large micronuclei (LMN) in hepatocyte, detected histopathologically as cytoplasmic inclusions. Since nuclear envelope disruption and chromosome shattering occurred in LMN, and characteristic copy number alterations were observed in AA-induced liver tumor, we suggested LMN-mediated chromothripsis is involved in AA hepatocarcinogenesis. In this study, we histopathologically examined the mechanism of LMN chromosome incorporation into primary nuclei (PN), and verified it by *in vitro* studies.

[Methods] Livers of male F344 rats fed a diet containing 2.5% AA for 48 weeks were subjected to histopathological examinations. Primary hepatocytes with LMN (LMNHEPs) prepared from F344 rats fed a diet containing 2.5 % AA for 2 weeks were analyzed by live cell imaging.

[Results] Histopathologically, LMN were observed in hepatocytes along with nuclear atypia and anisonucleosis, and some of them were appeared to fuse with PN. In addition, the PN lost lamin B1 at the junction with the LMN, and infiltration of γ H2AX-positive region of LMN into the PN was observed. Live cell imaging clearly showed LMN-PN fusion in 14 % of LMNHEPs.

[Discussion] Chromosomes in MN are known to be incorporated into PN during cell division in chromothripsis. Whereas, the histopathological changes in LMNHEPs and the live cell imaging that chromosomes are incorporated via nuclear fusion, suggesting a novel chromothripsis mechanism in AA hepatocarcinogenesis.

W-2*

A novel support vector machine-based one-day, single-dose prediction model of genotoxic hepatocarcinogenicity in rats

○ Guiyu Qiu¹, Min Gi¹, Shugo Suzuki², Masaki Fujioka², Anna Kakehashi², Arpamas Vachiraarunwong¹, Ikue Noura², Runjie Guo¹, Hideki Wanibuchi¹

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

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

This study aims to develop a one-day, single-dose model for identifying genotoxic hepatocarcinogens (GHCs) in rats. Microarray gene expression data from the livers of rats administered a single dose of 58 compounds, including 5 GHCs, was obtained from the Open TG-GATEs database and used for the identification of marker genes and the construction of a predictive classifier to identify GHCs in rats. We identified 10 gene markers commonly responsive to all 5 GHCs and used them to construct a support vector machine-based predictive classifier. In the silico validation using the expression data of the Open TG-GATEs database indicates that this classifier distinguishes GHCs from other compounds with high accuracy. To further assess the model's effectiveness and reliability, we conducted one-day single oral administration studies on rats and examined 64 compounds, including 23 GHCs, with gene expression data of the marker genes obtained via quantitative PCR 24 hours after a single oral administration. Our results show that the GHC predictive model achieved high accuracy and reliability, with a sensitivity of 91% (21/23) and a specificity of 93% (38/41) across multiple validation studies. In conclusion, the present one-day single oral administration model proves to be a reliable and highly sensitive tool for identifying GHCs and is anticipated to be a valuable tool in identifying and screening potential GHCs.

W-3*

ALDH2 gene polymorphism can progress western diet-induced MASLD to steatohepatitis

○ Sakura Fujiwara, Jun Nakamura, Yuki Takami, Mitsuru Kuwamura, Takeshi Izawa

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

[Background and Objective] Recently, the new terminology of metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD) has been proposed instead of nonalcoholic fatty liver disease. About half of Japanese have the polymorphism of ALDH2 gene (ALDH2*2) that encodes the enzyme detoxifies acetaldehyde generated by alcohol consumption. Epidemiological studies have indicated that ALDH2*2 is associated with MASLD. Here we investigated the influence of the ALDH2*2 on the pathology of MASLD using *Aldh2**2 knock-in mice.

[Materials and Methods] Six-week-old male wild-type C57BL/6N (*Aldh2**1/1), heterozygous (*Aldh2**1/2), and homozygous mice (*Aldh2**2/2) were fed high-fat & high-carbohydrate diet (Western diet: WD) for 20 weeks and were sampled. As a control group, wild-type mice were fed normal diet for 20 weeks and analyzed in the same manner.

[Results] WD-fed groups showed increased body weight with enlargement and pale discoloration of the liver, compared with control group. Histologically, diffuse steatosis and increased inflammatory foci were observed; however, no differences were noted between genotypes. One fifth in the homozygous and one sixth in the heterozygous WD group showed remarkable inflammation with fibrosis.

[Discussion] Although the incidence is not high, some of the WD-fed *Aldh2**2 homozygous and heterozygous mice developed remarkable steatohepatitis. Transcriptome analysis is in progress to investigate the mechanism of the steatohepatitis progression in our model.

W-4*

Investigation of actinin-4 expression through proteome analysis in a mouse model of pancreatitis

○ Hiroyuki Kato, Aya Niki-Ito, Masayuki Komura, Satoru Takahashi

Dep. Exp. Pathol. Tumor Biol., Nagoya City Univ., Grad Sch Med Sci

[Background] At last year's conference, we reported that using a pancreatitis model in which *Pdx1-Cre;Kras^{G12D/+}* (KC) mice were administered caerulein (CL; 50 μ g/kg, 8 times/day for 2 days), the mice exhibited tissue changes similar to chronic pancreatitis, such as fibrosis, acinar-ductal metaplasia (ADM), and PanIN. Proteomic analysis of the pancreas showed that cytoskeletal protein expression increased as pancreatitis progressed. In this study, we further investigated phosphoproteome analysis and focused on the role of actinin-4 (*Actn4*).

[Methods and Results] Phosphoproteome analysis showed increased proteins involved in cell adhesion, the cytoskeleton, and MAPK pathways. Focusing on *Actn4* as a cytoskeletal-related protein, we found that both p-*Actn4*(S160) and *Actn4* expression levels increased as pancreatitis progressed. Furthermore, immunostaining revealed that *Actn4* expression was higher in ADM and PanIN compared to acinar cells. Additionally, analysis of the human pancreatic cancer (PDAC) tissue array showed that patients with low ACTN4 had a significantly longer postoperative disease-free survival compared to those with high ACTN4.

[Conclusion] Proteome analysis revealed that cytoskeletal-related protein including *Actn4* and p-*Actn4*(S160) expression changes on the progression of chronic pancreatitis. Moreover, ACTN4 expression in PDACs may be important for prognosis. Now, we are investigating the role of *Actn4* by overexpressing it in human PDAC and rat acinar cells.

W-5*

Phenotype analysis of a genome-edited mouse with a germline variant in the 5' region of the *Apc* gene (*Apc*^{Δ155/+} mice)

○ Teruaki Hirota^{1,2)}, Hiroki Sakai^{1,2,3)}, Akihiro Hirata^{1,2,3)}

¹⁾Joint Graduate School of Veterinary Sciences, Gifu University,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Joint Department of Veterinary Medicine, Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University,

³⁾Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT), Gifu University

[Background] Germline *APC* variants cause familial adenomatous polyposis (FAP), an autosomal dominant disorder characterized by numerous adenomatous polyps in the large bowel. In FAP patients, the location of the germline variant in the *APC* gene is correlated with the number of polyps. Recently, we identified a canine counterpart of FAP, which is caused by a germline *APC* variant at codons 154 and 155 (c.[462463de linsTT]). Compared to typical FAP patients, the affected dog developed a much smaller number of tumors, but more frequently developed gastric tumors.

[Methods] We generated a novel mouse model harboring the same *Apc* variant as the affected dogs, *Apc*^{Δ155/+} mice, using the CRISPR-Cas9 system and analyzed the phenotypes at 12, 16, and 20 weeks of age.

[Results] *Apc*^{Δ155/+} mice developed tumors more frequently in the stomach and proximal small bowel than in the colorectum and the number of tumors increased significantly with age.

[Discussion] Compared with *Apc*^{Min/+} mice harboring the germline *Apc* variant at codon 850, the incidence and number of gastric tumors in *Apc*^{Δ155/+} mice were significantly higher, whereas fewer tumors developed in the intestine, indicating that the location of the germline *Apc* variant affects not only the number of tumors but also their distribution.

[Conclusion] The germline variant in the 5' region of the *Apc* gene results in the development of tumors in the gastrointestinal tract, with a predilection in the stomach and the upper small bowel.

W-6*

Carbon nano-horns (CNH) and carbon nano-brushes (CNB) do not induce lung cancer or pleural mesothelioma in the rat lung

○ Omnia Hosny^{1,2,3)}, Dina Saleh⁴⁾, David Alexander¹⁾, William Alexander¹⁾, Hiroshi Takase⁵⁾, Akihiko Hirose⁶⁾, Jun Kanno⁷⁾, Aya Naiki-Ito²⁾, Satoru Takahashi²⁾, Masako Yudasaka⁸⁾, Ryota Yuge⁹⁾, Hiroyuki Tsuda¹⁾

¹⁾Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City University,

²⁾Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University,

³⁾Department of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Aswan University,

⁴⁾Department of Forensic Medicine and Clinical Toxicology, Assuit University,

⁵⁾Core Laboratory, Nagoya City University, ⁶⁾Chemicals Evaluation and Research Institute (CERI),

⁷⁾National Institute Hygienic Sciences (NIHS), ⁸⁾Meijo University,

⁹⁾Secure System Platform Research Laboratories, NEC Corporation

[Background] We have previously investigated the toxicity and carcinogenicity of 5 multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) with different wall structures using the intra-Tracheal Intra-Pulmonary Spraying (TIPS) method developed in our laboratory. In the present study, we investigated the pulmonary and pleural toxicity and carcinogenicity of CNH and CNB (0.5 mg/rat and 1 mg/rat) administered to rats using TIPS. Five rats from each group were killed at week 6 to study the early effects of these compounds, and the rest were left without further treatment for 2 years.

[Results] MWCNT-7, a known carcinogen, induced marked pulmonary and pleural inflammation and fibrosis. In contrast, CNH and CNB, while bio-persistent in the lung for the 2-year study period, did not induce inflammation or fibrosis. No bronchio-alveolar carcinomas or malignant mesotheliomas developed in rats treated with CNH and CNB. Rats treated with MWCNT-7 developed visceral and parietal mesotheliomas. RNA expression of inflammatory cytokines was significantly increased in rats treated with MWCNT-7, but not in rats treated with CNH or CNB.

[Conclusion] Our results demonstrate that CNH and CNB are not carcinogenic to the lung and pleura of rats. This is the first 2-year study to show non-carcinogenicity of a CNT administered to the rat lung. The absence of toxic, inflammatory, and neoplastic effects of CNH and CNB illustrate the character of a safe and non-carcinogenic CNT.

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-82

P-01*

Maternal imidacloprid exposure immunocompromises developing cerebellum to cause progressive neuronal cell loss in rats

○ Xinyu Zou^{1,2}, Yuri Ebizuka¹, Makoto Shibutani^{1,2}

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

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

[Aim] This study investigated toxicity risk of imidacloprid (IMI), a widely used neonicotinoid insecticide, on cerebellar development and its potential mechanisms by examining antioxidant effects of α -glycosyl isoquercitrin (AGIQ) in rats.

[Methods] Experiment I: Dams were exposed to IMI (83, 250, and 750 ppm in diet) from gestation day 6 until weaning. Experiment II: Dams received 750 ppm IMI in diet and 0.3% AGIQ in drinking water from gestation until weaning, and offspring received AGIQ thereafter until adulthood.

[Results] In Experiment I, IMI progressively impaired motor coordination and reduced Purkinje cells (PCs; ≥ 83 ppm) and granule cells (GCs; ≥ 250 ppm) until adulthood by suppressing proliferation and increasing apoptosis of GCs until weaning. In Experiment II, AGIQ ameliorated IMI-induced neuronal cell loss by promoting GC proliferation through restoring cell cycle function and by suppressing GC apoptosis through counteracting IMI-induced suppression of antioxidant capacity and reactivating BDNF-TrkB-BCL2L1 signaling. AGIQ also ameliorated IMI-induced immunocompromised state by recovering inflammatory cytokine expression, and improving acetylcholinesterase activity to prevent overactivation of nicotinic acetylcholine receptors.

[Conclusion] Maternal IMI exposure induces immunosuppression and increased susceptibility to oxidative stress in developing cerebellum, causing progressive neuronal cell loss and motor deficits by suppressing BDNF-TrkB-BCL2L1 signaling.

P-02

A case report of brain tissue lesions of stem cell products toxicity tests

○ Yanjun Cui¹, Xv Zhu¹, Yi Zhou¹, Yanchuan Li², Yu Xiang², Yihao Li², Jianjun Lyu^{1,2}, Lei Zhao³, Yichao Tian¹, Wenyu Wu⁴

¹Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch, ²Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.,

³JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ⁴Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

Induced pluripotent stem cells (iPSC), a class of pluripotent stem cells generated by reprogramming artificial somatic cells and reverse-differentiation, can differentiate into a variety of functional cells under certain conditions. iPSC in medical fields such as scientific research and cell therapy is gradually highlighted, and it has become an emerging track for new drug research and development. In our toxicity tests, iPSCs were injected into the cerebral striatum of SD rats and cynomolgus monkey once, observed for 26 weeks or 36 weeks in which the tests results showed well tolerance and safety. During the test, one rat in the high-dose group, died on the late stage of the study. The significant gross finding was swollen left brain and a large number of cells infiltrated diffuse cerebral cortex, corpus callosum, striatum and thalamus, mild edema and neuronal degeneration by histopathological examination. A few antibodies were used to distinguish the origin of increased cells. The results showed that the brain lesions were mainly inflammatory reactions, which might be accidental lesions caused by mechanical injection stimulation and individual differences of animals. The potential tumorigenic risk of undifferentiated iPSCs has been one of the major obstacles to iPSCs cell replacement therapy. In the safety evaluation of such products, it is necessary to pay more attention to the product characteristics and possible potential risks.

P-03*

Case report: Histopathological characters of the intracranial malignant meningioma observed in an aged RccHan:WIST rat

○ Yuta Baba¹⁾, Akiko Okada¹⁾, Eito Ikeda¹⁾, Naoko Hongo¹⁾, Marina Sogawa²⁾, Kosei Inui³⁾, Mika Nagaïke¹⁾

¹⁾Safety Science Research Laboratory, Central Research Institute, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

²⁾Research and Development Division, Healthcare Business Headquarters, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

³⁾Consultant, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

The present case appeared in a male 94-week-old RccHan:WIST rat subjected to a carcinogenicity study. The animal was euthanized due to marked weight loss and reduced locomotive activity. At necropsy, a milky-white mass of 10 mm in diameter was found compressing the left hemisphere of the cerebrum. The mass was difficult to be separated from surrounding cranium and skeletal muscle. It was extended continuously into a membranous, meninges-like structure covering the dorsal surface of the cerebrum. The cut surface was white and solid containing variety sized cysts.

Histopathologically, the mass showed fascicular pattern of spindle cells. The cells had abundant eosinophilic cytoplasm, round-to-oval nuclei, and several nucleoli. Mitotic figures were occasionally observed. Based on the location and histological features, the mass was suggested as neoplastic lesion derived from the meningeal stromal cell. The tumor cells invaded into the cranial and striated muscular tissues.

PAS reaction, silver impregnation, and MTC stain revealed fine fibers around the tumor cells. Immunohistochemistry, the tumor cells revealed positive for vimentin and strongly positive for Ki-67, but negative for pan-CK and S-100.

Therefore, we diagnosed the case as meningioma, malignant, fibrous type.

P-04

A spontaneous malignant trigeminal schwannoma in a Sprague-Dawley rat

○ Ke Chen¹⁾, Haoan Wang¹⁾, Chunyan Hu¹⁾, Bin Liu¹⁾, Xiaobo Cen²⁾, Shuang Qiu¹⁾

¹⁾Westchina-Frontier Pharma Tech Co., Ltd.,

²⁾National Chengdu Center for Safety Evaluation of Drugs, State Key Laboratory of Biotherapy and Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University

[Background] Pituitary tumors are very common noticed in the rat cranial cavity in the 2-year carcinogenicity study, while intracranial malignant trigeminal schwannoma is extremely rare and only limited cases were reported. Therefore, attention should be paid to correct diagnosis of pituitary mass.

[Aim] We report a spontaneous case of malignant trigeminal schwannoma invaded the pituitary gland, brain and trigeminal ganglion in a Sprague-Dawley rat.

[Materials and Methods] A male Sprague-Dawley rat in the 2-year carcinogenicity study was found moribund at Day 707. The pituitary gland and brain were performed histological examination on H&E slides.

[Results] Severe decreased activities were noted during in-life behavior observation. Pituitary gland was identified increased in size at necropsy. Microscopically, characteristic Antoni A pattern was noted: sheets of small fusiform cells with rod-shaped nuclei, some tumor cells were arranged in roughly parallel arrays with nuclear palisades or in a whirling pattern. Besides, group of neurons and cluster of pituitary cell scattered in the tumor. The expansive, unencapsulated tumor had invaded medulla oblongata and compressed cerebrum and diencephalon.

[Conclusion] Base on the histopathological features and anatomy locations, we conclude the tumor probably originated from the trigeminal nerve fibers located in the base of the cranial cavity, and invaded the pituitary gland, brain, and trigeminal ganglion.

P-05

Histopathological characteristics of aggregation of spindle-shaped cells in optic nerve in rat

○ Hiroaki Sato¹, Yuichi Murakami¹, Chihiro Noguchi¹, Mitsuki Minaai¹, Namika Saito¹, Haruko Koizumi¹, Tetsuyo Kajimura¹, Takeshi Izawa², Hijiri Iwata³, Hirofumi Hatakeyama¹

¹SNBL INA Ltd., ²Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University,

³LunaPath Institute of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

[Objective] We report the histopathological characteristics of aggregation of spindle-shaped cells that are negative for GFAP, an astrocyte marker, in the optic nerve head in the rat.

[Methods] A male Crl:CD (SD)rat was necropsied at 110 weeks. Eyes with optic nerves were prefixed in 1% formaldehyde-2.5% glutaraldehyde in phosphate buffer and postfixed in 10% neutral buffered formalin. Sections were subjected to HE stain, Luxol Fast Blue-HE stain, Masson's trichrome stain, and immunohistochemistry (IHC) using antibodies (Sox10, GFAP, Sox9, S-100, Iba-1, Ki-67, α -SMA, Neurofilament), and examined histopathologically.

[Results] No gross pathological lesions were observed in bilateral eyes with optic nerves and brain. Histopathologically, the aggregation of spindle-shaped cells was observed in the optic nerve from the optic nerve head of the left eye. This lesion contained dense cellularity and sparse areas accompanied by optic nerve-like structures, with voids and neurofibrillary-like acidophilic fibrous tissue in the interstitium. No myelination and fibrosis were observed. The spindle-shaped cells were positive for only Sox10 in IHC.

[Conclusion] Sox10 is a marker of oligodendrocyte and its precursor cells. However, oligodendrocyte was ruled out due to cell shape. The final diagnosis will be reported after a further investigation using some cell markers (PDGFR α and NG2 etc.).

P-06

Comparison of lung and mesothelial carcinogenicity of single-walled and multi-walled carbon nanotubes

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

¹Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University,

²Dept. Mol. Pathol., Osaka Metropolitan Univ. Grad. Sch. Med., ³Nanotoxicology Lab Project, Nagoya City Univ.

[Background] Multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) are persistent and induce toxicity and carcinogenicity in the alveolar epithelium and mesothelium. In this study, we investigated the lung or mesothelial carcinogenicity of single-walled CNT (SWCNT) compared with MWCNTs, MWCNT-7, or MWCNT-N.

[Methods] Ten-week-old F344 rats were administered 0.1 or 0.5 mg of SWCNT or MWCNTs (as positive carcinogenic controls) by intratracheal spraying twice a week for 4 weeks. The acute lung lesions and carcinogenicity were analyzed 4 and 104 weeks after administration.

[Results] At 4 weeks, SWCNT, MWCNT-7 and MWCNT-N significantly increased lung weights, infiltration of alveolar macrophages, and up-regulated inflammatory chemokines, Ccl2, Ccl3 and Ccl9. The number of Ki-67 (cell proliferation) and 8-OHdG (oxidative DNA damage)-positive cells in the alveolar epithelium was also significantly increased by SWCNT and MWCNTs. At 104 weeks, the incidence of alveolar adenocarcinoma was significantly increased in the SWCNT and MWCNT-N groups. In contrast, the incidence of malignant mesothelioma was significantly increased both MWCNT-7 and MWCNT-N, but did not affect by SWCNT.

[Conclusion] The newly identified pulmonary carcinogenicity of SWCNTs and toxic findings induced by CNTs, such as cell proliferation, oxidative DNA damage and chemokine expressions, suggesting their involvement in the carcinogenic mechanism and potential application as short-term predictive indicators of carcinogenicity.

P-07**The impact of two disinfection methods of peracetic acid on the respiratory system tissue structure of SD rats**Renhua Gai¹, Jian Ma¹, Ai Lv¹, ○Lei Zhao², Yajun Qi¹, Xiangyu Xu¹, Wenyu Wu³¹Center for Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang University, ²JOINN Laboratories (Beijing) Co., Ltd.,³Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd.

[Background] Peracetic acid (PAA) is widely utilized as a potent disinfectant particularly in high-containment laboratory environments, including rodent barrier facilities.

[Aim] This study aimed to compare the effects of two common PAA disinfection methods-spraying and wiping-on the respiratory tissue structure of SD rats.

[Methods] A total of 40 SPF-grade SD rats (20 male, 20 female) were divided into two groups, each subjected to one of the disinfection methods. Both groups were housed in separate rooms. Disinfection was performed once daily for seven consecutive days using 0.1% PAA solution, with either an electric sprayer or manual wiping for surface decontamination. On the eighth day, the rats were humanely euthanized, and histological samples from the nasal cavity, trachea, and lungs were prepared using formalin fixation and HE staining.

[Results] The results revealed mild degeneration, necrosis, and inflammation of the olfactory epithelium of the nasal cavities in the spray disinfection group, with no significant sex-based differences. In contrast, the wipe disinfection group showed intact olfactory epithelium with no apparent lesions. Both groups exhibited no significant abnormalities in tracheal and pulmonary tissues.

[Conclusion] For routine PAA disinfection in animal rooms, wiping surfaces is recommended over spraying to minimize respiratory tissue damage and ensure the welfare of laboratory animals.

P-08**Role of brain abundant membrane attached signal protein 1 (BASP1) in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung**○Ikue Noura¹, Shugo Suzuki¹, Takeshi Inoue², Anna Kakehashi¹, Hideki Wanibuchi^{1,3}¹Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,²Department of Pathology, Osaka City General Hospital,³Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine

[Purpose] Lung cancer is the second most common type of cancer in Japan, with a poor prognosis and the highest mortality rate. Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) accounts for a small proportion of lung cancer but is known to have a worse prognosis than other histological types. We investigated the expression and functions of brain abundant membrane attached signal protein 1 (BASP1) as a new biomarker for prognosis and/or therapeutic targets of LCNEC.

[Materials and Methods] BASP1 expression was analyzed by immunostaining with FFPE in LCNEC cases. The relationship between BASP1 expression and clinicopathological information was examined. The effects of BASP1 down-regulation on cell proliferation and invasion were investigated on the NCI-H460 cell line.

[Results] No correlation was found between BASP1 expression and overall survival, but a weak negative correlation was found between BASP1 expression and clinical stage. No association was found with other clinical information such as age or gender. Furthermore, the down-regulation of BASP1 expression resulted in a reduction in cell proliferation and an induction of invasion in NCI-H460 cells.

[Conclusion] The expression of BASP1 is associated with the progression of LCNEC.

P-09**Usefulness of intra-tracheal intrapulmonary spraying (TIPS) for classification of poisonous and deleterious substances**

○ Hirotohi Akane¹⁾, Shinji Takasu¹⁾, Min Gi²⁾, Masaki Fujioka³⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Yuji Ishii¹⁾, Mizuho Uneyama¹⁾, Tomomi Morikawa¹⁾, Hiroyuki Tsuda⁴⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Department of Environmental Risk Assessment, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

³⁾Department of Molecular Pathology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

⁴⁾Nanotoxicology Project, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

For chemicals with potential for inhalation exposure to humans, classification of poisonous/deleterious substances and the Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (GHS) are determined based on acute inhalation toxicity tests using animals. Since few facilities are able to perform systemic inhalation studies, information on acute inhalation toxicity is limited. To establish a simple *in vivo* method that can be used for classifying poisonous/deleterious substances, acute toxicity tests using intra-tracheal intrapulmonary spraying (TIPS) method were conducted. We intratracheally administered 19 chemicals to 12-week-old F344 or 8-week-old SD rats (6 males/group) at 2 mL/kg four times at 1-hour intervals. For 13 chemicals, classification ranges determined by TIPS were generally consistent with those by inhalation method. These chemicals caused mild epithelial necrosis in the trachea and lungs, and some chemicals also had effects on the central nervous system and blood system. Thus, TIPS could be used to evaluate the effects on other organs in addition to the respiratory tract. In contrast, 6 chemicals were classified into more hazardous category by TIPS than inhalation. Many of these chemicals showed potent cytotoxicity accompanied by severe epithelial necrosis in histopathological examination, indicating that this enhanced toxicity might be associated with direct cytotoxicity to the respiratory epithelium upon short-term, high-concentration exposure.

P-10**Effects of volume and concentration on acute toxicity tests using intra-tracheal intrapulmonary spraying (TIPS) method**

○ Shinji Takasu¹⁾, Hirotohi Akane¹⁾, Yuji Ishii¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Hiroyuki Tsuda²⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Nanotoxicology Project, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

To establish an acute inhalation toxicity test for the classification of chemicals as poisonous/deleterious, without large facility, we have investigated acute toxicity test using intra-tracheal intrapulmonary spraying (TIPS) method. Test chemicals have been dissolved in saline and administered at 2 mL/kg, however, considering the burden on the lungs, administration of smaller volumes may be appropriate. In this study, we investigated the effects of volume and concentration on acute toxicity test using TIPS. Twelve-week-old male F344 rats (6/group) were intratracheally administered 75 mg/kg 2-dimethylaminoethanol, the maximum dose at which no deaths occurred at 2 mL/kg, at 0.05, 0.2, 0.5, 1.0 or 1.5 mL/kg 4 times at 1-hour intervals. All rats in the 1.5 mL/kg group survived, while 4 in the 1.0 mL/kg group and all in the 0.5 mL/kg or less group died. Necrosis in the trachea to alveolar epithelium, especially severe bronchial necrosis with hemorrhage at the hilum of lung, was observed in the 0.05 and 0.2 mL/kg groups. In contrast, necrosis of bronchi/alveolar epithelium was prominent in the 0.5 mL/kg group. It was considered that administration of a small volume of test chemicals did not distribute to the peripheral lungs, causing severe tissue damage at the administration site. The dosing a small volume of 1.0 mL/kg or less resulted in a lower LD₅₀, suggesting that dosing volume of 1.52 mL/kg is appropriate for this method, as the LD₅₀ closer to that of systemic exposure.

P-11

***Mycobacterium caprae* infection in laboratory cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*): a distinctive granulomatous inflammation**

○ Kristel Keglér¹, Francisco Mayoral², Jiahui Zhu^{3,4}, Carla Vallejo², Raúl Sánchez², Marjo Haanpera⁵, Silja Mentula⁵, Fathiah Zakhm³, Paula Ortega¹, Raquel Vallejo¹, Tarja Sironen^{3,4}, Ravi Kant^{3,4}, Ricardo de Miguel¹, Klaus Weber¹

¹AnaPath Services GmbH, Switzerland, ²AnaPath Research S.A.U, Spain, ³Department of Virology, University of Helsinki, Finland,

⁴Department of Basic Veterinary Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Helsinki, Finland,

⁵Department of Health Security, Finnish Institute for Health and Welfare, Finland

[Background] Emerging mycobacterial species causing tuberculosis (TB) are a major challenge for diagnosis and surveillance in laboratory non-human primates.

[Aim/Objective] To describe the gross and histologic lesions caused by *Mycobacterium caprae* in imported cynomolgus macaques during a natural outbreak.

[Materials and methods] Ten naturally infected cynomolgus macaques showing gross lesions compatible with TB during necropsy were sampled for histopathology (affected organs), culture, PCR, spoligotyping, whole genome sequencing and metagenomics. Histologic slides were processed for hematoxylin and eosin, Ziehl-Neelsen, Masson Trichrome, immunohistochemistry (CD3, CD20, Iba-1, desmin and SMA).

[Results] TB caused by *M. caprae* (spoligotype SB1622) was confirmed in all 10 animals. Eight animals had chronic-active disseminated disease and 2 had pulmonary disease. Granulomas were single, multiple, or confluent, 1mm to 4 cm, solid, creamy or caseous. Histologically, granulomas were characterized by lack of capsule, rupturing into airways, and presence of a specific population of spindle cells forming glomeruloid-like structures at the periphery. Based on histology and IHC, granulomas were classified in five broad developmental stages (Stage I - V). Metagenomics to identify possible co-infection with bacteria or viruses failed to demonstrate any concomitant microorganism.

[Conclusions] *M. caprae* elicits a distinctive type of granuloma that can be histologically differentiated from other mycobacterial species.

P-12*

Effects of polysaccharide from *Rehmannia glutinosa* on the immune system and gut microbiota in immunosuppressed mice

○ Siming Zhang¹, Yunxiang Chen¹, Lili Zhang¹, Tingli Bian¹, Fang Liu¹, Wenyu Wu², Lei Zhao³, Hao Chen¹, Li Wang⁴

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

²Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., ³JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ⁴Henan Agricultural University

[Background] Cyclophosphamide (CTX) is one of the most commonly used immunosuppressive and anticancer medications. However, it also has significant negative effects, including destroying normal immune cells, causing intestinal homeostasis imbalances, and causing intestinal barrier damage.

[Aim] The immunomodulatory effects of polysaccharide obtained by hot-compressed steaming of *Rehmannia glutinosa* Libosch (HRP) were investigated *in vitro* and *in vivo*.

[Materials and Methods] Total protein, TNF- α , IL-1 β and IL-6 were determination and livers, spleens, and intestines were collected from treated animals and observed.

[Results] Effects of polysaccharide from hot-compressed steamed *Rehmannia glutinosa* on the immune system and gut microbiota in an immunosuppressed mice model. HRP promoted the expression of key proteins in the TLR4/NF- κ B and autophagy pathways in intestinal tissues, thereby enhancing intestinal immune function.

[Conclusion] The results showed that HRP increased the viability of RAW264.7 cells and induced the cells to release TNF- α , IL-1 β and IL-6, thus stimulating the immune system. The findings suggest that the modulation of macrophage immune responses by HRP is mainly due to its interaction with the TLR4 receptor. In CTX-treated mice, HRP improved the intestinal barrier by restoring relative abundance of intestinal microbial population

P-13

Study of the biological effects of titanium dioxide deposited in Peyer's patches after repeated oral gavage to F344 rats

○ Jun-ichi Akagi, Yasuko Mizuta, Mizuho Uneyama, Hirotohi Akane, Kohei Matsushita, Takeshi Toyoda, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

[Background] Ninety-day repeated oral administration of titanium dioxide (TiO₂) with different crystallite sizes to 6-week-old male F344/DuCrjCrj rats at 1000 mg/kg bw/day did not induce any toxic effects; however, TiO₂ agglomerates were observed in Peyer's patches (PP).

[Objective] To assess the physiological effects of TiO₂ agglomerates of different crystallite sizes in PP.

[Methods] Anatase TiO₂ (6, 30, and 180 nm crystallite sizes) was dispersed in 0.2% disodium hydrogen phosphate at a concentration of 100 mg/mL, and the particle size distribution was analyzed using transmission electron microscopy. PPs were laser microdissected from FFPE sections, deparaffinized, and RNA was extracted. Libraries for RNA sequencing were prepared using the SMART-Seq Stranded Kit.

[Results] Median particle sizes for the 6, 30, and 180 nm crystallites were 178.4, 362.1, and 252.3 nm, with nanoparticle (less than 100 nm in shortest diameter) ratios of 27.2, 11.5, and 13.2%, respectively. While phagocytosis of TiO₂ agglomerates by macrophages was observed in PP, no inflammation or tissue damage occurred. RNA sequencing revealed few changes in expression of immune-related genes, such as cytokines.

[Conclusion] Accumulation of TiO₂ in PP did not cause inflammation or notable changes in immune-response gene expression, indicating the absence of toxic effects from repeated oral administration of TiO₂, regardless of crystallite size.

P-14*

Analysis of the effect of dextran sodium sulfate loading on the pathological development of type 2 diabetic model mice

○ Yusuke Nakata¹, Kinuko Uno¹, Tomohiko Sasase¹, Hikari Uehara¹, Ryoko Sekikawa¹, Yukina Mori¹, Yoshinobu Doi², Masami Shinohra², Miki Sugimoto¹, Takeshi Ohta¹

¹Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Division of Applied Biosciences, Graduate School of Agriculture, Kyoto University,

²CLEA Japan Inc.

[Background] Recently, it has been reported that some patients with inflammatory bowel disease develop diabetes mellitus, but the detailed mechanism of the association between ulcerative colitis and diabetes mellitus is unknown. In this experiment, we induced ulcerative colitis in two obese type 2 diabetes model mice and investigated the effect of ulcerative colitis on the pathogenesis and progression of diabetes.

[Materials and Methods] C57BL/6J mice, obese type 2 diabetic *db/db* mice and KK-Ay mice were treated with water or DSS solution, respectively: 1) 1% DSS solution was administered intermittently for 4 weeks from 5 to 9 weeks of age, 2) 3% DSS solution was administered continuously for 1 week from 7 to 8 weeks of age. Animals were fed CE-2. Intestinal tracts were collected at 9 and 8 weeks of age, respectively.

[Results] In both studies, colitis was frequently observed in C57BL/6J and *db/db* mice after DSS administration. In contrast, KK-Ay mice showed slower weight loss and colon length loss in the DSS-treated group, and colon histopathology showed milder inflammation than in the other two strains.

[Conclusion] This study demonstrates the possibility of strain differences in the development of DSS-induced ulcerative colitis in obese type 2 diabetic mouse models. In particular, the significant difference in pathogenetic susceptibility between *db/db* mice and KK-Ay mice may provide clues to elucidate the relationship between obesity/diabetes and ulcerative colitis.

P-15*

Establishment and characterization of xenotransplantation models derived from canine hereditary intestinal cancer

○ Makoto Kobayashi

Laboratory of Veterinary Pathology, Department of Joint Veterinary Medicine, Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu University

[Background] Hereditary gastrointestinal polyposis (HGIP) is a newly discovered canine inherited disease caused by a heterozygous germline APC variant (c.[462463de linsTT]) and is characterized by the development of GI epithelial tumors. We have established cell lines from the small intestinal cancer of a dog with HGIP.

[Aim] This study aims to establish and characterize xenograft models derived from the canine hereditary intestinal cancer cell lines.

[Materials and Methods] Each cell line was subcutaneously injected into SCID mice. The cell lines were analyzed by immunocytochemistry. CDX models were histopathologically and immunohistochemically examined.

[Results] After cell inoculation, cell lines derived from the liver (LiF), lung (PuF), and lymph node (PLF) formed subcutaneous masses at 1, 16, and 2 weeks, respectively. Similar to the original tumor, the masses comprised cells with oval nuclei and eosinophilic cytoplasm that proliferated in small acinar structures of varying degrees. The cell lines, CDX models, and the original tumor were all weakly positive for CK20, positive for SOX2, and negative for CDX2 and p53. Furthermore, cytoplasmic and nuclear β -catenin accumulation was observed. The cell lines and original tumors were negative for CK7, but the CDX models were positive in various proportions.

[Conclusion] We established CDX models of canine hereditary intestinal cancer with histopathological and immunohistochemical features similar to those of the original tumor.

P-16*

Histopathological study of canine rectal-anal region epithelial tumors

○ Kento Ishikawa, James Chambers, Kazuyuki Uchida

Laboratory of Veterinary Pathology, The University of Tokyo

[Background and Aim] Canine intestinal epithelial tumors are frequently found in the rectum, and most are usually adenomas. The epithelial tissues of the rectal-anal canal junction consist of rectal mucosa, anal canal epithelium, and anal glands. The anal gland tumors occur in humans but have not been reported in dogs. This study aimed to characterize the histopathological features of canine rectal-anal region epithelial tumors.

[Materials and Methods] HE stains, and immunohistochemistry were performed on the normal rectal-anal canal epithelium and 36 epithelial tumors of the rectal-anal region (within 5 cm of the anus) in dogs: 25 adenomas, 7 acinar adenocarcinomas (ACIs), and 4 mucinous adenocarcinomas (MUCs).

[Results] The anal glands opened at the rectal-anal canal junction. Immunohistochemically, the rectal mucosa was CDX2⁺SOX2⁻ and anal gland was CDX2⁻SOX2⁺. In the epithelial tumors, 19/25 adenomas and 3/4 MUCs occurred within 2 cm of the anus. Histologically, the tumors were located between the rectal mucosa and anal canal epithelium in 17/25 adenomas, 3/4 MUCs and 1/7 ACIs. Immunohistochemically, 18/25 adenomas and 3/4 MUCs were CDX2⁻SOX2⁺. On the other hand, 7/25 adenomas, 1/4 MUCs, and 7/7 ACIs were CDX2⁺SOX2⁻.

[Discussion] The histopathological examination and immunohistochemical results suggest that most adenomas and MUCs arising from the rectal-anal region may derive from the anal glands. Besides, most of the ACIs may derive from the rectal mucosa.

P-17*

Poorly differentiated carcinoma of the parotid gland in a young SD rat

○ Xi Li¹⁾, Jun Ma¹⁾, Tiantian Cui²⁾, Qiqi Wang¹⁾, Zhuang Qian¹⁾, Yaquin Zhang¹⁾, Toko Ohira²⁾

¹⁾Pathology Department of InnoStar BioTech Nantong Co., Ltd., ²⁾Pathology Department of Shanghai InnoStar BioTech Co., Ltd.

[Background and Objective] Parotid gland tumors are rare in young rats. This study reported a spontaneous poorly differentiated carcinoma of the parotid gland in a young SD rat, which was described in histopathological characteristics.

[Materials and Methods] At necropsy, a subcutaneous soft white mass of about 1.2 × 0.7 × 0.5 cm was observed in the cervical area of a 15-week-old female SD rat. The slides of the mass were prepared and stained with H&E. Immunohistochemical (IHC) staining was performed with antibodies against pan-keratin (PCK), vimentin, α -smooth muscle actin (SMA), S100 protein, glial fibrillary acidic protein (GFAP), chromogranin A (CGA), and proliferating nuclear cell antigen (PCNA).

[Results] Microscopically, the mass with a fibrous capsule showed compression of the residual parotid gland and partial invasion into connective tissues. The tumor mainly comprised a diffuse sheet of poorly differentiated cells, which had eosinophilic cytoplasm, large round to oval nuclei, and prominent nucleoli. A few basophilic tumor cells were arranged in acinar or ductal structures. Mitotic figures were observed. Immunohistochemically, tumor cells were positive for PCK and PCNA but negative for vimentin, SMA, S100, GFAP, and CGA, suggesting the tumor was of epithelial origin and the cell proliferation activity was high.

[Conclusion] Based on the histopathological characteristics and IHC results, we diagnosed the tumor as poorly differentiated carcinoma of the parotid gland in a young SD rat.

P-18*

Liver fibrosis model by bile duct ligation

○ Wenyu Wu¹⁾, Lei Zhao²⁾, Siming Zhang³⁾, Yanjun Cui⁴⁾, Xu Zhu⁴⁾, Renhua Gai⁵⁾, Mu Du²⁾, Yanan He²⁾, Beibei Wang²⁾, Rui Zhang²⁾, Bowen Dong²⁾, Jin Guo⁶⁾, Wei Qi⁷⁾, Xin Sun²⁾

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

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

⁴⁾Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., ⁵⁾Center for Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang University,

⁶⁾Crown Bioscience (Taicang), Inc., ⁷⁾Suzhou Frontage New Drug Development Co., Ltd.

[Background and Objective] Bile duct ligation causes extrahepatic biliary obstruction, which leads to bile duct dilatation and bile stasis. When the pressure in the bile duct increases further, the intrahepatic bile ducts dilate and rupture, the intrahepatic blood vessels are compressed by both the dilated bile ducts and the extravasated bile, the hepatocytes become ischaemic and necrotic, and fibrous tissue proliferates, surrounding the liver lobules and spreading around the hepatocytes, which can eventually lead to cirrhosis.

[Materials and Methods] In the bile duct ligation liver fibrosis model, male C57BL/6 mice underwent bile duct ligation at 9 weeks of age for 4 weeks.

[Results] All animals in the model and control group were euthanized on schedule. Compared with animals in the normal group, animals in the model group showed a significant liver fibrosis-related changed microscopically, like liver fibrosis and F4/80 positive, as well as body weight, blood glucose and blood biochemistry change.

[Conclusion] Our aim was to provide a brief overview of animal models in bile duct ligation mice and establish corresponding model evaluation systems to find appropriate test methods for evaluating the efficacy of liver fibrosis-related drugs.

P-19*

Analysis of the relationship between blood levels of Galectin-3 (Gal-3) 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

Galectin-3 (Gal-3) is a well-known sugar-binding protein belonging to the lectin family, and the association between blood levels of Gal-3 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 Gal-3 using a diet-induced mouse liver NASH model. Six-week-old male C57BL/6J mice were fed a basal diet or a CDAHFD diet ad libitum for 2, 8, and 52 weeks. At the end of each period, blood and liver samples were collected for various analyses. Serum Gal-3 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 lesions were also observed at 52 weeks. In addition to these histological findings, immunohistochemical staining for Mac-2bp, imaging analysis of fibrosis by Sirius Red staining, and expression analysis of fibrosis-related genes increased with the feeding duration, consistent with changes in serum Gal-3 concentration. Based on these results, serum Gal-3 could be used as a biomarker of liver fibrosis to identify pathological conditions and to investigate therapeutic methods.

P-20*

Angiotensin II receptor blocker attenuates liver fibrosis and carcinogenesis 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), associated with metabolic syndromes, causes fibrosis and cirrhosis, leading to hepatocellular carcinoma. Angiotensin II type 1 receptor (AT1R), expressed in hepatic stellate cells (HSCs) known to promote cell proliferation and collagen production. Our study explored the chemopreventive effect of the AT1R blocker (ARB) in a rat NASH model with fibrosis and carcinogenesis and the modulatory effect *in vitro* using rat HSCs.

[Methods] Connexin 32 dominant-negative transgenic rats received a high-fat diet (HFD) or HFD with ARB (candesartan, 1 or 2 mg/kg/day) in drinking water and injected dimethylnitrosamine.

[Results] ARB decreased leptin levels and alleviated insulin resistance, improving steatohepatitis and fibrosis with decreased α -SMA positive activated HSCs, reduced ROS production, as well as the inflammatory cytokine mRNAs expression, and inhibited NF- κ B signaling. Concerning hepatic carcinogenesis, ARB reduced the Ki-67 labeling index in hepatic preneoplastic glutathione S-transferase placental form positive foci. *In vitro*, ARB directly inhibited HSC activation and expression of α -SMA and Col1a1. Additionally, the protein expression of phospho-PKD1 and PKC δ , the upstream regulator of the NF- κ B signaling pathway, were decreased with ARB treatment.

[Conclusion] ARB may prevent NASH progression with fibrosis and carcinogenesis via suppression of HSC function associated with inhibiting the PKC/PKD-NF- κ B signaling pathway.

P-21

Wild type of B6J.Cg-*Slc22a5*^{jvs}/Sepat mouse is a strain susceptible to high-fat diet-induced steatohepatitis (MASH)

○ Kiyokazu Ozaki, Minori Kojima-Inanaga, Tetsuro Matsuura

Lab Pathology, Setsunan University

Homo-type (*jvs/jvs*) mice of B6J.Cg-*Slc22a5*^{jvs}/Sepat (B6J-*jvs*) strain develop fatty liver due to carnitine deficiency and die at a young age. We have succeeded in establishment of a novel murine high-fat diet (HFD)-induced MASH model similar to human using heterozygous (*jvs/+*) mice with low carnitine and wild-type (+/+) mice with neonatal alloxan treatment. However, due to genetic drift, it is possible that B6J-*jvs* may have changed from the background strain C57BL/6 and may have a different genetic predisposition to disease. Thus, using the same method, the MASH expressed in Jackson's B6J and B6N strains, the most widely used, were compared with B6J-*jvs*(+/+). Male B6J-*jvs*(+/+), and male B6N and B6J mice from Jackson Laboratories were used. All mice were treated with alloxan, followed by HFD from 3 weeks of age, and necropsied at 40 weeks of age. All strains exhibited obesity, impaired glucose tolerance, hyperinsulinemia, insulin resistance, dyslipidemia and hepatic dysfunction. In addition, there was no difference in the degree of liver enlargement and steatosis among the 3 strains. However, the incidence of lobular inflammation, fibrosis and tumour was significantly higher in B6J-*jvs*(+/+) than in B6J and B6N. Based on these findings, B6J-*jvs*(+/+) is the strain most likely to progress to MASH compared to B6J and B6N.

P-22*

Investigation of species differences in hepatotoxicity using precision-cut liver slice from humanized liver mouse

○ Chinatsu Fujiwara¹, Azusa Katoh¹, Naofumi Takahashi¹, Tsuyoshi Ito¹, Aya Koyama¹, Atsushi Shiga¹, Satoshi Akema¹, Ryoichi Ohtsuka¹, Satoru Yamaguchi¹, Makio Takeda¹, Takanori Harada¹, Mikaru Yamao², Yuji Ishida², Chise Tateno²

¹The Institute of Environmental Toxicology, ²PhoenixBio Co., Ltd.

[Background] Assessing the toxicity of chemicals in animal is challenging in accurately predicting human effects due to physiological differences. This study investigates species differences in toxic effects by exposing hepatotoxicants [Phenobarbital (PB) and Acetaminophen (APAP)] to liver slices from chimeric mice (PXB mice) with over 70% of their liver replaced by human hepatocytes.

[Materials and Methods] Liver slices were prepared from PXB mice using a Krumdieck slicer and cultured for 24 or 48 hours in control, PB (0.5, 1 mM), and APAP (2.5, 5, 10, 20 mM) groups. After sampling, we performed quantitative mRNA analysis, histopathology, and examination of cell proliferation activity, and compared the results to those in Wistar rats and ICR mice from previous studies.

[Results] In the PB group, *Cyp2b* expression increased as in rats and ICR mice, but there was no increase in cell proliferative activity in the human hepatocyte regions of the PXB mice. In the APAP group, degenerative necrosis of hepatocytes was observed at ≥ 10 mM. Similar changes were seen in rats at ≥ 5 mM and in ICR mice at ≥ 2.5 mM, which indicates species differences to susceptibility of APAP. The increase in *Cyp2e1* expression was noticeable in the more susceptible species, suggesting the toxic metabolite may contribute to species differences.

[Conclusion] These results suggest that PXB mouse liver slices could serve as a valuable model for evaluating human hepatotoxicity and understanding species differences.

P-23*

Early detection of hepatocarcinogens in rats by mechanism-based immunohistochemistry

○ Mizuho Uneyama, Takeshi Toyoda, Jun-ichi Akagi, Hirotohi Akane, Tomomi Morikawa, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

[Background] Early detection and mechanism elucidation of liver carcinogenicity are important for risk assessment of chemicals. Here, we examined effectiveness of AhR activation markers CYP1A and ALDH3A1, and DNA damage marker γ -H2AX in the early detection of hepatocarcinogens (HCs) in rats.

[Methods] Immunostaining for CYP1A, ALDH3A1, and γ -H2AX was performed using livers of male F344 or SD rats treated with 50 chemicals including 31 HCs for 28 days.

[Results] CYP1A and ALDH3A1 expression was hardly detectable in control rats. CYP1A expression was induced in 20/50 chemicals, and all but 2 of them were aromatic compounds. ALDH3A1 expression was induced in 21/50 chemicals including 14 aromatic compounds. Twenty-three of 31 HCs (sensitivity=74.2%) and 4/19 non-HCs (specificity=78.9%) induced CYP1A and/or ALDH3A1 expression. For γ -H2AX staining, significant increase in positive cell was detected in 19/31 HCs (sensitivity=61.3%) and 3/19 non-HCs (specificity=84.2%). The sensitivity of γ -H2AX was independent of genotoxicity [genotoxic HCs: 62.5% (15/24), non-genotoxic HCs: 57.1% (4/7)]. Together with CYP1A, ALDH3A1, and γ -H2AX, the sensitivity and specificity were 87.1% (27/31) and 73.7% (5/19), respectively.

[Discussion] Many HCs activated AhR, whereas ALDH3A1 was also expressed in some non-aromatic compounds, suggesting a signaling pathway not mediated by AhR. Our results suggest that the combination of different carcinogenic markers is useful for detecting HCs.

P-24*

p53 target gene PAD7 alters lipid metabolism in the tumor microenvironment and suppresses liver cancer

○ Airi Nakano^{1,2}, Yuko Tabata¹, Masaki Okudaira^{1,3}, Yuri Mitsui^{1,3}, Masahiro Takikawa^{1,4}, Atsushi Okabe^{5,6}, Yuichi Wakabayashi⁷, Naoko Ohtani⁸, Ikuyo Ichi⁹, Atsushi Kaneda^{5,6}, Kimi Araki¹⁰, Masamichi Ishiai^{2,11}

¹Laboratory of Fundamental Oncology, National Cancer Center Research Institute,

²Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, ³Tokyo College of Biotechnology,

⁴Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science,

⁵Department of Molecular Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University,

⁶Health and Disease Omics Center, Chiba University,

⁷Division of Experimental Animal Research, Cancer Genome Center, Chiba Cancer Center Research Institute,

⁸Department of Pathophysiology, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University,

⁹Faculty of Core Research, Ochanomizu University,

¹⁰Division of Developmental Genetics, Institute of Resource Development and Analysis, Kumamoto University,

¹¹Central Radioisotope Division, National Cancer Center Research Institute

[Background] PAD7, one of the p53 target genes, is downregulated in many cancers and is thought to function as a tumor suppressor. Since PAD7 protein is secreted extracellularly, we hypothesized that PAD7 suppresses cancer by modulating the tumor microenvironment.

[Objective] In liver cancer derived from metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), it is known that persistent inflammation caused by obesity and the imbalance of stromal cells promote cancer progression. Therefore, we aimed to investigate whether PAD7 suppresses cancer by acting on stromal cells in MASH-derived liver cancer.

[Materials and Methods] WT and PAD7 KO MEFs were established and their differentiation into adipocytes was induced. Furthermore, MASH-derived liver cancer was induced by applying the carcinogen DMBA, followed by feeding a high-fat diet and 30% sucrose solution. These mice were sacrificed at 40 weeks of age.

[Results] RNA-seq analysis revealed that PAD7 suppresses the expression of genes involved in adipogenesis and fatty acid synthesis. In PAD7 KO MEFs, adipogenesis and fatty acid synthesis were significantly promoted. Moreover, in the non-tumor regions of the livers, PAD7 was shown to suppress fatty acid synthesis and adipogenesis. In PAD7 KO mice, the number of liver cancers increased. These results suggest that in MASH-derived liver cancer, PAD7 secreted from stromal cells suppresses adipogenesis and fatty acid synthesis, creating a tumor-suppressive microenvironment.

P-25***Lack of carcinogenicity of diphenylarsinic acid in F1 rats following maternal exposure from pre-mating to lactation**

○ Masaki Fujioka¹⁾, Min Gi²⁾, Shugo Suzuki¹⁾, Arpamas Vachiraarunwong²⁾, Runjie Guo²⁾, Guiyu Giu²⁾, Yuji Oishi¹⁾, Hideki Wanibuchi²⁾

¹⁾Dept. Mol. Pathol., Osaka Metro. Univ. Grad. Sch. Med., ²⁾Dept. Env. Risk Assess., Osaka Metro. Univ. Grad. Sch. Med.

[Background] Diphenylarsinic acid (DPAA), a neurotoxic organic arsenic compound. Our previous studies, DPAA has lack of carcinogenic effects in adult rodents. However, transplacental exposure increased liver tumor incidence in F1 mice, suggesting potential carcinogenic risk during early-life exposure.

[Objective] To evaluate the carcinogenic potential of DPAA in F1 rats following maternal exposure from the pre-mating to lactation period.

[Materials and Methods] Ten-week-old male and female F344 rats were administered DPAA at 0, 1.25, 5.0, or 20 ppm in their drinking water from 14 days before mating until the end of a 22-day lactation period. A total of 444 male and female offspring were produced: 112 in the 0 ppm group (56 males and 56 females), 103 in the 1.25 ppm group (56 males and 47 females), 109 in the 5 ppm group (53 males and 56 females), and 120 in the 20 ppm group (61 males and 59 females). Of these, 404 offspring (approximately 50 males and 50 females per group) were selected for the carcinogenicity study. The F1 offspring were given tap water without DPAA and monitored until the study's termination at 110 weeks of age.

[Results] Histopathological analysis revealed no increase in tumor incidence in any organs or tissues, including the liver, across all groups compared to controls.

[Conclusion] These findings demonstrate that DPAA does not exhibit carcinogenicity in F1 rats when maternal exposure occurs during the pre-mating, gestation, and lactation periods.

P-26**Formation of cytoplasmic inclusions in rat hepatocytes induced by low molecular amide compounds**

○ Yuji Ishii¹⁾, Meili Soma¹⁾, Yohei Yamagami^{1,2)}, Kengo Kasamatsu^{1,3)}, Shinji Takasu¹⁾, Takeshi Toyoda¹⁾, Kumiko Ogawa¹⁾

¹⁾Division of Pathology, National Institute of Health Sciences,

²⁾Laboratory of Veterinary Toxicology, Tokyo University of Agriculture and Technology,

³⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Tokyo University of Agriculture and Technology

[Aim] Acetamide (AA) and methylcarbamate are carcinogenic in the liver of rat. We have shown that these compounds induce large micronuclei detected as cytoplasmic inclusions histopathologically, and suggested the involvement of chromothripsis in hepatocarcinogenesis. In this study, to understand the chemical structural features, we examined the ability of AA analogues to form cytoplasmic inclusions in rats.

[Methods] AA and structurally related substances, propionamide (PA), glycolamide (GA), N-methylacetamide (N-MA) and N-hydroxyacetamide (N-HA), were orally administered to 6-week-old male F344 rats at the maximum tolerated doses for 2 weeks, histopathological examination of the livers and liver micronucleus test were performed.

[Results] Histopathologically, single cell necrosis, increased mitotic cells, vacuolar degeneration, karyomegaly and cytoplasmic inclusions were observed in hepatocytes in the AA and PA groups. Liver micronucleus test showed increases in the frequency of large micronucleated hepatocytes in the AA and PA groups.

[Discussion] The livers of PA-treated rats showed similar histopathological changes to those of AA-treated rats, suggesting that the ability to form cytoplasmic inclusions is common to low molecular weight alkyl amide compounds. The fact that no changes were observed in the livers of GA-, N-MA-, or N-HA-treated rats indicates a loss of the ability due to the introduction of hydroxyl groups or modification of amino groups.

P-27***Allyl alcohol exposure results in extensive hepatic ferroptosis in *Aldh2**2 knock-in mice**

○ Yuki Takami, Jun Nakamura, Miyuu Tanaka, Mitsuru Kuwamura, Takeshi Izawa

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

[Background] Ferroptosis is a form of cell death driven by iron-dependent lipid peroxidation. Here we investigated that ferroptosis is involved in the exacerbation of allyl alcohol (AA) hepatotoxicity in mice with aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene polymorphism *ALDH2**2 that results in its decreased enzyme activity.

[Materials and Methods] Six-week-old male C57BL/6NJcl (wild-type: WT) mice and *Aldh2**2 knock-in homozygous mice with the same amino acid replacement as human *ALDH2**2, were injected with AA (75 mg/kg, IP). The liver was collected at 10, 30, 60, 120 min and 24 h post-injection for histological examination and biochemical analyses.

[Results] Vacuolar degeneration and necrosis of hepatocytes were observed from 120 min, which were more severe in *Aldh2**2 than in WT mice. In *Aldh2**2 mice, necrotic hepatocytes had a cytoplasmic TUNEL labeling with accumulation of intracellular iron with Prussian blue and accumulation of 4-hydroxy-2-nonenal (lipid peroxide), suggesting a histopathologic characteristic of ferroptosis. *Aldh2**2 mice showed depletion of hepatic glutathione at 10 min with its delayed recovery compared with WT mice.

[Conclusion] AA exposure induced oxidative stress susceptibility initiated by hepatic glutathione depletion, resulting in extensive hepatic ferroptosis in *Aldh2**2 mice. To further investigate the mechanism, detailed analysis on the ferroptosis pathway such as transferrin receptor 1 involved in cellular iron uptake, is in progress.

P-28***Influence of autophagy induction/inhibition on chemically-induced liver injury in rats**

○ Sho Fujiwara, Takeshi Izawa, Mutsuki Mori (Saito), Mitsuru Kuwamura

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

[Background] Autophagy is a cytoprotective mechanism that remove unnecessary cytoplasmic proteins and damaged organelles. In this study, we evaluated the effects of pretreatment with an autophagy inducer rapamycin, or inhibitor chloroquine, in carbon tetrachloride (CCl₄) or allyl alcohol (AA)-induced acute liver injury.

[Materials and Methods] Ten to eleven weeks-old male F344/DuCrIcrIj rats were administrated with rapamycin (8 mg/kg, i.p.) for 3 consecutive days, or chloroquine (50 mg/kg, i.p.) once. Six hours after pretreatment, rats were administrated with CCl₄ (0.75 mL/kg, p.o.) or AA (35 mg/kg, i.p.), and the blood and liver were sampled 18 hours after the administration of hepatotoxicants.

[Results] Rapamycin pretreatment did not change hepatic expression of autophagy-related proteins. AST and ALT were significantly decreased in the rapamycin+CCl₄ group. Chloroquine pretreatment significantly increased the hepatic expression of LC3 and p62, suggesting that autophagy was inhibited. In the chloroquine+CCl₄ group, AST and ALT were significantly decreased in correlation with the histopathological attenuation. No obvious changes were observed in the AA groups.

[Discussion] Our results suggest that the attenuation of CCl₄-induced liver injury by rapamycin may involve other effect of rapamycin than autophagy promotion. Chloroquine pretreatment also attenuates CCl₄-induced liver injury, suggesting that liver injury may be attenuated even when autophagy is inhibited.

P-29*

Hepatotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances on immortalized human hepatocytes

○ Arpamas Vachiraarunwong¹⁾, Masaki Fujioka²⁾, Guiyu Qiu¹⁾, Runjie Guo¹⁾, Shugo Suzuki²⁾, Ikue Noura²⁾, Anna Kakehashi²⁾, Hideki Wanibuchi¹⁾, Min Gi¹⁾

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] Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) are persistent environmental pollutants and potentially cause hepatotoxicity. There is limited information regarding their effect on metabolic processes and toxicological mechanisms in the human liver.

[Aim] To investigate the cytotoxicity and toxicological mechanisms of various PFASs using immortalized human hepatocytes (HepaMN).

[Materials and Methods] The cytotoxicity of PFASs, including sulfonate PFASs: perfluorooctane sulfonic acid (PFOS, C8) and perfluorohexanesulfonic acid (PFHxS, C6), as well as carboxylate PFASs: perfluorooctanoic acid (PFOA, C8), perfluorohexanoic acid (PFHxA, C6), and undecafluoro-2-methyl-3-oxahexanoic acid (GenX, C6) on HepaMN was examined using WST-8 assay. PFASs-induced alterations in gene expression were analyzed by microarray.

[Results] PFOS exhibited the strongest cytotoxicity on HepaMN, followed by PFHxS, PFOA, PFHxA, and GenX. The LC₅₀ values of PFOS (C8), PFHxS (C6), and PFOA (C8) were found at micromolar levels, whereas PFHxA (C6) and GenX (C6) were found at millimolar level. The effects of PFASs on metabolic processes and gene expression alteration in HepaMN are under investigation.

[Conclusion] Hepatotoxicity of PFASs depends on their structure, with sulfonate PFASs (C6 and C8) and long-chain carboxylate PFASs (C8) exhibiting greater toxicity in HepaMN cells than short-chain carboxylate PFASs (C6).

P-30*

Pathological analysis of the mouse liver in a repeated dose toxicity study of coumarin

○ Sayaka Ohashi¹⁾, Akari Tanaka²⁾, Yuina Takeda²⁾, Ryohei Kamino¹⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Tomohiko Sasase³⁾, Tatsuya Maekawa²⁾, 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 Bioscience, Tokyo University of Agriculture,

³⁾Laboratory of Animal Physiology and Functional Anatomy, Graduate School of Agriculture, Kyoto University

[Purpose] Coumarin is an aromatic substance found in cinnamon that has been reported to cause liver damage when ingested in excess. We investigated the toxicological effects on the liver caused by repeated short-term administration of coumarin to mice.

[Materials and Methods] Five-week-old male C57BL/6J mice were fed coumarin at 5,000 ppm for 4 weeks, 2,500 and 5,000 ppm for 13 weeks in a mixed diet. Necropsy, blood biochemistry tests, histopathological analysis, and gene expression analysis of the liver were then performed.

[Results] Liver weight tended to increase in the 13-week 5,000 ppm group compared to the control group. Histopathological examination of the liver showed no obvious changes after 4 weeks of administration, but focal necrosis and inflammatory cell infiltration were observed in the 13-week 5,000 ppm group. Gene expression analysis showed that Hptr, Alb, CYP3A11, Krt19, and Hnf4a, factors that are indicators of hepatocyte differentiation, showed a decreasing trend in the 5,000-ppm group for 4 weeks, while Sox9 showed an increasing trend in the 5,000-ppm group for 4 and 13 weeks.

[Conclusion] Coumarin had no obvious histological findings in the 4-week treatment under the conditions of this experiment, but it affected the expression of genes involved in hepatocyte differentiation. On the other hand, 13-week treatment showed histologically evident liver damage, but no obvious changes in the expression of the above-mentioned genes except for Sox9.

P-31***Case report: Intestinal cyst of the liver in a Sprague-Dawley rat**

○ Momoka Shobudani, Yuzo Yasui, Akiko Anagawa-Nakamura, Taishi Shimazaki, Ryo Yamazaki, Kaoru Toyoda, Akemi Takahashi, Toshiyuki Shoda

Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.

[Background and Aim] The occurrence of intestinal cysts arising on the diaphragmatic surface of the liver in rats is extremely rare. In this report, we present a case of spontaneous intestinal cyst of the liver in a Sprague-Dawley rat.

[Materials and Methods] This case was of a male CrI:CD(SD) rat used in the low-dose group of a 2-week repeated oral toxicity study. At necropsy, a solitary white nodule 3 × 2 mm in size was found on the diaphragmatic surface of the middle lobe in the liver. Serial sections of the lesion site were stained with HE and special stains.

[Results] Histologically, cyst-like structures were lined by tissue similar to the intestinal epithelium, with villi-like and crypt-like structures. The lining epithelium consisted of a monolayer of columnar epitheliums and goblet cell-like cells containing alcian blue positive acidic mucopolysaccharides. In addition, Paneth cell-like cells with eosinophilic granules in the cytoplasm were found in the crypt-like structures. The lumen in the cyst-like structure was filled with a large amount of acidic mucopolysaccharide mucus and cell debris exfoliated from villi-like structures. PTAH staining revealed collagen fibers around the margin of the cyst-like structures.

[Conclusion] Based on the results of the histopathological examinations, this case was diagnosed as an intestinal cyst in the liver. We plan to perform additional IHC stains.

P-32***Pathological analysis of drug induced liver lesions (deposit of basophilic structures in hepatocytes) in rats**

○ Ryoya Mashida, Tomoya Ueno, Nanae Ohbo, Yu Takiya, Shunsuke Aoto, Yoshio Ota, Hiroko Moroe, Keiji Koizumi

Department of Safety Research, Research & Innovation Center, Research & Development Div., Nippon Soda Co., Ltd.

[Background] Drug induced hepatic disorders are functional or structural abnormalities in the liver caused by chemical substances, and are known to cause various cytoplasmic alterations in hepatocytes. In histopathological examination of acute oral toxicity study in rats with a novel chemical, deposit of basophilic structures in hepatocytes were observed. To clarify this finding, pathological analysis was conducted.

[Materials and Methods] The acute oral toxicity study of a novel chemical was conducted using female CD(SD) rats at the dose levels of 50, 300, and 2,000 mg/kg. Since pale liver was observed at the necropsy, we conducted histopathological examination. Moreover, ultrastructural study was conducted.

[Results] In the histopathological examination, hydropic degeneration of hepatocytes, centrilobular necrosis, hemorrhage, vacuolar degeneration of hepatocytes, and deposition of basophilic structures were observed. Ultrastructural study revealed that the basophilic structures consisted of endoplasmic reticulum-like tubules surrounded by limiting membrane displaying whorl or lamellar structures.

[Discussion] Since the deposition of basophilic structures display basophilic on HE-stained specimens, we consider it might be rough surfaced endoplasmic reticulum. However, ribosomes on the surface of the endoplasmic reticulum-like tubules were not confirmed clearly in the ultrastructural study. We will report the results including additional examinations.

P-33*

Pathological features of liver lesions caused by common bile duct stenosis due to an islet cell tumor in Wistar rats

○ Akiko Okada¹⁾, Yuta Baba¹⁾, Naoko Hongo¹⁾, Eito Ikeda¹⁾, Marina Sogawa²⁾, Kosei Inui³⁾, Mika Nagaïke¹⁾

¹⁾Safety Science Research Laboratory, Central Research Institute, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

²⁾Research and Development Division, Healthcare Business Headquarters, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

³⁾Consultant, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

We report a case of liver lesions caused by common bile duct stenosis due to an islet cell tumor in a long-term feeding study using Wistar Hannover rats. This case was one of treatment group in a long-term feeding study. From 93-week old, the present case revealed dark-colored urine on the tray and was found dead at 98-week old. At necropsy, common bile duct dilatation, discoloration, and enlargement of the liver were observed. A red mass of 1 cm in diameter was found on the diaphragmatic surface of the middle lobe in the liver. The distal portion of the dilated common bile duct gradually became narrowed and a white mass of 3 mm in diameter was noticed just before the common bile duct opening into the duodenum. The systemic organs and masses were fixed in 10% neutral buffered formalin, processed by routine methods. Additionally, the liver, the common bile duct, and masses were subjected to special stains and immunohistochemistry. Histopathologically, the lesions occupying most of the hepatic parenchyma and the mass in the liver were diagnosed as “hyperplasia, bile duct, diffuse” and “hyperplasia, hepatocyte, regenerative”, respectively. And the mass located at the common bile duct was diagnosed as “tumor, islet cell”. The common bile duct dilatation was thought to be caused by common bile duct stenosis due to the islet cell tumor. As a result, cholestasis occurred within the liver, leading to damage in both the biliary system and parenchyma.

P-34

PRDX3 as a novel marker in human invasive pancreatic ductal carcinoma and elucidation of carcinogenic mechanisms

○ Anna Kakehashi, Shugo Suzuki, Yusaku Nishidoi, Guiyu Qiu, Arpamas Vachiraarunwong, Masaki Fujioka, 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 biomarkers of human invasive pancreatic ductal carcinoma (PDAC) using the translational research, *in vivo* and *in vitro* analyses. Based on the results of a proteome and IPA analyses in PDAC tumors, peroxiredoxin 3 (PRDX3) was selected as a potential candidate. Human PRDX3 was found secreted from pancreatic cancer cells *in vitro* and its exosomal mRNA was significantly elevated in the blood of Balb/c nude mice in xenograft model. Furthermore, immunohistochemistry for PRDX3 was performed on PDAC and PanIN-like lesions, as well as analysis of PRDX3 protein and/or its exosomal mRNA levels in the blood of IPMN and PDAC patients, demonstrated significant increase in PDAC tissues and blood serum of PDAC patients. The overall survival rates were significantly decreased in PRDX3-positive tumor patients up to 1 year, and up to 8 years after surgery in those PRDX3-positive with high serum SPan-1 levels. A significant correlation of PRDX3 elevation with the invasive growth mode INFc was further observed. Using IPA and immunohistochemical analyses, the association of PRDX3 with cancer stem cell marker CD44v9, activation of Nrf2 and Foxo3a was found. From the above, PRDX3 is expected to serve as early diagnostic and prognostic marker of PDAC. Oxidative stress resistance mechanisms appeared to be strongly involved in pancreatic carcinogenesis.

P-35*

Histopathological characterization of human pancreatic cancer CDX models

○Junichi Sugiyama, Hideki Tanaka, Shota Yoshida, Sakiho Tanaka, Takamasa Suzuki, Satoshi Suzuki

Preclinical Basic Research, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background and Objective] CDX models are widely used in cancer drug discovery. However, their histopathological features often differ significantly from those of human clinical cancer tissues. Therefore, characterizing the histopathological features of CDX models is important for selecting an appropriate model according to the objectives of the drug discovery process. In this study, we introduce our efforts in the histopathological characterization of human pancreatic cancer CDX models.

[Materials and Methods] Eight human pancreatic cancer cell lines were implanted subcutaneously in the abdomens of mice to create CDX models. Tumors were collected and FFPE blocks were prepared. These blocks were then subjected to HE staining for morphological evaluation. Subsequently, we created TMAs from these FFPE blocks, and various staining were performed to characterize each cell line in more detail.

[Results and Discussion] Even in the CDX models, some cell lines formed well-differentiated ductal structures and abundant stroma at various levels, resembling human PDAC. This suggests that pancreatic cancer CDX models can be utilized for drug efficacy verification in cases where the degree of tumor differentiation correlates with therapeutic target expression and for comparative studies on differences in drug delivery due to the abundance of stromal components. Histopathological characterization of CDX models is effective for ensuring the reproducibility and validity of experiments.

P-36*

Spontaneous hydropic degeneration of pancreatic acinar cells exhibiting patchy distribution in a cynomolgus monkey

○Norifumi Takimoto¹⁾, Noriaki Ishigami²⁾, Narumi Otsuka¹⁾, Ryota Ojiro¹⁾, Daisuke Hibi¹⁾, Masanori Kuribayashi¹⁾

¹⁾Safety Research, Ono Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Research Project Management Division, Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background] Spontaneous pancreatic hydropic degeneration is rare in monkeys. In this report, we present a case of spontaneous hydropic degeneration of pancreatic acinar cells exhibiting patchy distribution in a cynomolgus monkey.

[Methods] The pancreas of a 4-year-old male cynomolgus monkey was examined for HE staining, special staining, immunohistochemical staining, and electron microscopy.

[Results] Histologically, the eosinophilic cells were distributed in a patchy pattern in the exocrine gland region. Variably sized eosinophilic vacuoles were observed in these cells. These vacuoles were negative for PAS staining and colloidal iron staining. Silver impregnation staining revealed that the eosinophilic cells formed acinar structures. Immunohistochemical staining showed that the eosinophilic cells were positive for trypsin, lipase, and amylase, but negative for insulin, CK19, and Ki-67. Electron microscopy revealed dilatation of the rough endoplasmic reticulum in the eosinophilic cells. Based on these findings, the case was diagnosed as “hydropic degeneration of pancreatic acinar cells, patchy.”

[Discussion] The eosinophilic cells were identified as acinar cells with dilated rough endoplasmic reticulum. The cytoplasmic vacuoles were suggested to represent highly dilated rough endoplasmic reticulum. Although this lesion was characterized by its patchy distribution, there was no correlation with the distribution of blood vessels or ducts, and its pathogenesis remained unclear.

P-37

Background data and immunohistochemical features of spontaneous lesions in the pineal gland of rats and mice

○ Hirofumi Hatakeyama¹), Satoshi Inoue²), Miki Masatsugu²), Riko Ito²), Kouji Oono²), Toko Maehara²), Hiroshi Satoh²)

¹)SNBL INA Ltd., ²)Veterinary Pharmacology and Toxicology Laboratory, Graduate School of Veterinary Sciences, Iwate University

The pineal gland of mammals is a neuroendocrine organ and plays an important role in producing circadian rhythms and synthesizing and secreting melatonin. However, it is not usually observed in toxicity studies, and there is very little background data on it. In this study, we conducted histopathological and immunohistochemical examinations of the pineal glands of rats and mice that had been reared for two years. The pineal glands of CrI:CD(SD) rats (102 and 104 weeks old) and CrI:CD1(ICR) mice (104 weeks old) were excised and then subjected to HE staining and immunohistochemical staining [NSE, synaptophysin (SP), tyrosine hydroxylase (TH), GFAP, NF-H] using standard methods. In rats, both males and females exhibited mineralization (61.7% of males, 48.9% of females; values listed in this order hereafter), fibrosis (25.4%, 24.4%), vacuolation (7.8%, 21.2%), mononuclear cell infiltration (2.9%, 2.1%), striated muscle fibers (0.9%, 1.0%), and inflammatory cell infiltration (0.9%, 0%). In mice, mononuclear cell infiltration (3.5%, 4.4%), mineralization (3.5%, 0%), and vacuolation (0%, 2.2%) were observed. In immunostaining, positive reactions were observed for NSE, SP, and TH in all 20 rats and 10 mice, but positive reactions were confirmed in some of the tissues of both animals for GFAP, and all cases of both animals were negative for NF-H. This investigation characterized the histopathological and immunohistochemical background data of the pineal glands of aged rats and mice.

P-38*

Ectopic sebaceous gland in the thyroid gland of CD(SD) rat

○ Ryoko Fujikawa, Shinobu Hakamata, Masako Imaoka, Yoshimi Tsuchiya

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

[Objectives] We encountered sebaceous gland in the thyroid of CD(SD) rats. The incidence and histopathological characteristics were explored.

[Materials and Methods] CrI:CD(SD) rats aged 7-13 weeks (N=222, 214 males/8 females) were used. The thyroid gland was trimmed coronally without removing from the trachea.

[Results] Well-differentiated sebaceous gland acini with rounded nuclei and foamy cytoplasm were observed in the caudal region of the thyroids in 3/222 animals (3 males). The acini were surrounded by small basophilic cells with oval nuclei. Horocrine secretion of sebocytes into duct-like structures lined by stratified squamous epithelium was noted. It was diagnosed as an ectopic sebaceous gland in the thyroid.

[Discussion] Although ectopic sebaceous gland has been reported in the gingiva of rats and oral and esophageal mucosa of humans, no reports are available in the thyroid. In rodents, it is common to trim the thyroid transversely with the trachea or coronally after removing it from the trachea. The present trimming direction revealed this lesion in previously unobserved area. While continuous feature was observed with cuboidal cells at the periphery of the acini and interstitial large cells in the present cases and sebaceous metaplasia of ectodermal parafollicular cell is speculated, it was considered appropriate to diagnose it as an ectopic sebaceous gland considering the definition of metaplasia as a tissue adaptation to stimulation.

P-39***Different gene expression of the pituitary in estrogen-treated two different rat strains**

○ Satoshi Inoue, Hirofumi Hatakeyama, Miki Masatsugu, Riko Ito, Koji Ono, Toko Maehara, Hiroshi Satoh

Graduate School of Veterinary Sciences, Iwate University

[Background and Purpose] Sensitivities to estrogen-induced prolactin-secreting pituitary tumors are different among rat strains. In this study, two different strains of rats with different sensitivities were treated with estradiol (ED), and we evaluated RNA and protein expressions in the pituitaries, especially focusing on the low-sensitive strain.

[Materials and Methods] Brown-Norway (BN) rats (5-week-old, male) were used as the low-sensitive strain and Fisher-344 (F344) rats were used as the high-sensitive strain. The animals were subcutaneously treated 20 mg/kg of ED for a single or 9 weeks. Gene expressions in the pituitaries were analyzed by RNA-sequencing. protein expressions in the pituitaries were evaluated by Immunohistochemistry.

[Results] Twenty-seven genes were differentially expressed in the BN rats only. Eleven proteins encoded by differentially expressed genes in the BN rats only, were evaluated by immunohistochemistry. Ten proteins were expressed in the pituitaries of both strain rats. In the ED 9-week-treated animals, seven proteins, including proteins that related to G protein-coupled receptor signaling or induced by estrogen stimulation were expressed differentially in between the BN rats and the F344 rats.

[Discussion] In this study, the pituitary gene expressions and protein expressions differed between rat strains treated with ED. The differentially expressed proteins are suspected to be responsible for the sensitivity to estrogen-induced pituitary tumors.

P-40**Mechanisms for colistin-induced nephrotoxicity**

○ Kohei Matsushita, Takeshi Toyoda, Jun-ichi Akagi, Yasuko Mizuta, Kumiko Ogawa

Division of Pathology, National Institute of Health Sciences

[Aim] Colistin, cyclic polypeptide antibiotic, is a last-resort drug for multi-drug resistant infections that are resistant to common antibiotics. However, the clinical use of colistin is limited due to its severe nephrotoxicity. Although previous reports showed direct injury of colistin to proximal renal tubule, the detailed mechanisms remain unclear. The aim of this study is to clarify the mechanisms of colistin-induced nephrotoxicity using rats.

[Methods] Six-week-old male SD rats were subcutaneously treated with colistin at a dose of 0, 15, and 30 mg/kg for 28 days.

[Results] Histopathological examination revealed vacuolated proximal renal tubules with regeneration in 15 and 30 mg/kg groups. CD68-positive macrophages were infiltrated into interstitium around these tubules. Vacuolated/regenerative tubules of 30 mg/kg group were collected by laser microdissection followed by microarray. Pathway analysis demonstrated activation of pathways related migration or activation of macrophages including IL-34. *in situ* hybridization clarified an increase in IL-34 mRNA expression in vacuolated/regenerative tubules.

[Discussion] Cytokines were produced from vacuolated/regenerative tubules activate macrophages, which may contribute to exacerbation of renal injury. In addition to direct injury to renal tubule, secondary injury via production of cytokines from injured renal tubules could be involved in mechanisms of colistin-induced nephrotoxicity.

P-41*

Involvement of pEMT in the mechanism of renal fibrosis using a mouse model of adenine-induced chronic kidney disease

○Mai Tomatsuri¹⁾, Yuta Tanno²⁾, Tomohiko Sasase³⁾, Noriko Kemuriyama²⁾, Tatsuya Maekawa²⁾, 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

[Background] Recently, partial epithelial-mesenchymal transition (pEMT) has been implicated in renal fibrosis mechanisms, but its role in mouse models of CKD remains unclear.

[Aim] To elucidate the involvement of pEMT in tubular epithelial cells in renal fibrosis of adenine-induced CKD model mice, we analyzed the expression of the proximal tubular marker aquaporin-1 (AQP-1) and the mesenchymal marker vimentin.

[Materials and Methods] Six-week-old male C57BL/6J mice were fed a 2,000 ppm adenine diet for 2, 4, and 6 weeks. Necropsy, blood biochemistry tests, histopathological analysis, and gene expression analysis were then performed.

[Results] Serum creatinine and blood urea nitrogen levels increased with adenine feeding. After 2 weeks, tubular degeneration and interstitial fibrosis were observed, along with a time-dependent increase in F4/80 and α SMA-positive cells in the tubular interstitium. Immunohistochemical staining and gene expression analysis showed a time-dependent decrease in AQP-1 and an increase in vimentin. AQP-1 and vimentin were co-expressed in the tubular epithelium. In addition, thickened basement membranes were observed around vimentin-positive tubules, and CD44 positivity, which has been reported to be involved in pEMT, was also observed.

[Conclusion] These results suggest loss of tubular epithelial cell function and acquisition of mesenchymal cell function in the fibrotic areas, with pEMT induced in the tubular epithelium of this pathological model.

P-42

Mycophenolate mofetil ameliorates kidney injury on rats with immune complexes nephritis

○Lili Zhang, Zhang Siming, Liu Fang, Bian Tingli, Chen Yunxiang, Chen Hao

Key Laboratory of Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang Province, Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College

[Background] Mycophenolate mofetil (MMF) is an immunosuppressant that inhibits immune responses to reduce kidney damage caused by immune complexes.

[Objective] To investigate the preventive effects of MMF on rats with immune complexes nephritis.

[Materials and Methods] Thirty SD rats were divided into three groups (n=10 per group), the control group (water), the model group (induced by C B SA) and the MMF (60 mg/kg/day for 8 weeks by oral) group. Body weight, 24 hours urinary protein, blood chemistry, kidney histopathology, and Immunofluorescence of IgG and C3 were analyzed.

[Results] In the MMF group, body weight, 24 hours urinary protein, CHO, and BUN levels decreased ($P<0.01$ or $P<0.05$), while Alb increased ($P<0.05$) compared to the model group. MMF can significantly improve the pathological changes of immune complex nephritis, including glomerular capillary basement membrane thickening, mesangial cell and matrix proliferation, renal tubule vacuolar degeneration and protein tubule type. Additionally, the deposition of IgG and C3 was reduced in the MMF group compared to the model group.

[Conclusion] MMF has a protective effect on immune complex nephritis in rats, likely by inhibiting mesangial cell and matrix proliferation.

P-43**Hisotopathological characteristics of renal cysts in *Pkd1* conditional knockout mice**

○ Atsuko Murai¹⁾, Yasuhiro Ichida²⁾, Yukari Yasui²⁾, 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 Object] Autosomal dominant polycystic kidney, characterized by multiple cyst formation in the kidney, is caused by the *PKD1* mutation. *Pkd1* conditional KO mice (*Pkd1* cKO mice) develop cysts in the kidney as well, but the cyst development is different depending on the timing of *Pkd1* KO. In this study, we evaluate the differences histopathologically.

[Materials and Methods] *Pkd1* cKO mice at different ages were administrated with tamoxifen as follows; In adult mice, male cKO mice at 3 weeks of age were administrated with tamoxifen at 3 mg/head for 3 days and sacrificed at 22 weeks of age. In young mice, female and male cKO mice at 10 days of age were administrated with tamoxifen at 3, 6, or 9 mg/kg for 3 days and sacrificed at 5 weeks of age.

[Results] Tubular dilatation was a major finding in adult mice. Cyst formation was observed in cKO mice administrated with tamoxifen at 6 or 9 mg/kg. From HALO AI™ (Indica labs Inc.) analysis, the number and total area of the cysts increased with tamoxifen dose.

[Summary] Whereas no apparent cysts were in adult mice, cyst developed in young mice. We perform immunohistochemistry for tubular segment markers and show the results at the meeting.

P-44***Comparison of chronic kidney disease model rats prepared for 4 weeks by drug administration**

○ Naoki Ujike, Saori Shimizu, Naoaki Yamada

Research Centre, Nihon Medi-Physics Co., Ltd.

[Background] Although several animal models of chronic kidney disease (CKD) have been reported, there are not enough functional and morphological information at 4 weeks after the start of CKD model development.

[Methods] Male rats aged 6 weeks were used (CrIj:WI, n = 3/group). In the cisplatin model, cisplatin was administered intraperitoneally at a single dose of 6 mg/kg. In the adenine model, adenine was administered in a 0.5% diet for 28 days. In the cyclosporine A (CyA) model, rats were fed a low-sodium diet from 1 week before CyA administration until the time of necropsy. Either 15 and 30 mg/kg was administered subcutaneously intermittently for 28 days with an interval of 5 consecutive days and 2 rest days. In all models were euthanized 29 days after the first administration.

[Results and Discussion] In all models, creatinine clearance decreased and blood urea nitrogen and creatinine increased in comparison with the control group. These results suggest that renal dysfunction is sufficient as a model of CKD. Microscopic findings were as previously reported, mainly tubulointerstitial lesions. Interstitial fibroses were slight. The load to the glomerulus was indicated in the CyA model because of hypertrophy of juxtaglomerular cells. However, it seemed to correspond to the subacute stage as a renal disturbance in all models, and it need to make the observation period longer in order to produce the morphological chronic lesion.

P-45***A case of hyaline droplets accumulation in renal tubules of beagle dogs given a neuroprotective drug**

Yanchuan Li¹), ○ Yanjun Cui²), Ling Li¹), Yu Xiang¹), Yihao Li¹), Xu Zhu²), Yi Zhou^{1,2}), Xinrui Guan¹), Yaping Lei¹), Chunya Wang¹), Haolin Zhang¹), Aijun Tian¹), Jianjun Lyu¹)

¹Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd., ²Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch

[Purpose] To observe the potential toxic reactions caused by a neuroprotective drug which is intravenously administrated in Beagle dogs once weekly for 2 consecutive weeks, 3 times in total, followed with a 4-week recovery period.

[Materials and Methods] All routine tissues/organs were collected for histopathological examination. Immunohistochemical (IHC) staining of antidrug antibody and transmission electron microscopy (TEM) were performed.

[Results] At the end of the dosing period, compared with self-control, decreases (about 15~17%) in concentration of K⁺ were noted in both males and females of the high dose group. Microscopically, hyaline droplets were noted in the proximal renal tubules of only the high dose group males and females. The IHC results showed positive of the proximal tubular epithelium, confirming the hyaline droplets were drug components. TEM results showed increased pinocytotic vesicles in the cytoplasm and brush border of proximal tubules, with dissolved and sparse cytoplasm. At the end of the recovery period, all the above-mentioned findings recovered.

[Conclusions] The TEM results indicate tubular early reversible injuries. So combined with the K⁺ levels, histopathology and IHC results, we consider that the hyaline droplets accumulation is the primary cause of the decreases in K⁺ levels, possibly due to affected reabsorption of K⁺/HCO₃⁻ in the proximal renal tubules. Therefore, high dose was considered the Lowest Observed Adverse Effect Level (LOAEL).

P-46***Oncomodulin is a novel early marker of urinary bladder carcinogenesis in rats**

○ Runjie Guo¹), Min Gi¹), Arpamas Vachiraarunwong¹), Shugo Suzuki²), Masaki Fujioka²), Guiyu Qiu¹), Anna Kakehashi²), Hideki Wanibuchi¹)

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

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

Exposure to chemical carcinogens is a major risk factor for bladder cancer. However, the traditional 2-year carcinogenicity bioassay is costly and time-consuming, making it impractical for evaluating the increasing number of new chemicals. This study aimed to identify early markers for predicting urinary bladder carcinogenicity. We identified 20 genes commonly altered in bladder cancers induced by the mutagenic carcinogen N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) and the non-mutagenic carcinogen dimethylarsinic acid. Among these, 12 genes showed consistent overexpression in the urothelium as early as 4 weeks post-BBN exposure, suggesting their potential as early detection markers. Notably, Oncomodulin (OCM) was the only gene consistently overexpressed in the bladder epithelium following exposure to all seven bladder carcinogens, but not with the three non-bladder carcinogens. To explore OCM's function, we generated OCM homozygous-deficient (OCM^{-/-}) rats and observed significantly reduced cell proliferation compared to wild-type rats in a 4-week BBN-induced bladder carcinogenesis model. Microarray analysis confirmed that OCM plays a critical role in early bladder carcinogenesis by regulating cell proliferation and DNA repair. Our findings identify OCM as a novel early marker of urinary bladder carcinogenesis, offering insights into its role in bladder cancer development.

P-47*

An *ex vivo* method evaluating the effects on androgen secretion using extracted rat testis

○ Kanata Ibi^{1,2)}, Eri Mizuguchi¹⁾, Taichi Yasuma¹⁾, Akihiro Hirata²⁾, Mami Murakami²⁾, Hiroki Sakai²⁾

¹⁾Pharmacokinetics and Safety Department, Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, Joint Department of Veterinary Medicine, Gifu University

[Background/Aim] Changes of male reproductive organs suggest effect on androgen secretion. There are some evaluation methods using living body (*in vivo*) or primary cultured Leydig cell (*in vitro*), but there are time or technical problems. So, we investigated an *ex vivo* method using isolated rat testicular slice.

[Materials/Methods] Testes from mature SD rats were cut into 50 mg pieces and cultured(37°C/3 hours/175 rpm) with/without hCG (hCG +/-) enhancing androgen production. Pregnenolone, progesterone (PRO), 17-OH progesterone (17-OH), androstenedione (AND), and testosterone (TS) in medium were measured by ELISA. After that, ketoconazole [0 (control group), 0.1, 1, 10, 100 μ M] affecting androgen secretion *in vivo* was evaluated as same. Furthermore, HE, electron microscopy, and immunostaining (hormone metabolic enzyme) were performed for slices.

[Results/Discussion] Compared to hCG-, all hormone increased in hCG+ and reactivity to hCG was confirmed. In addition, *in vivo* known results, increase PRO and decrease 17-OH/AND/TS, were confirmed in ketoconazole (hCG+). The color of Leydig cells changed and mitochondria/endoplasmic reticulum showed hypertrophy in control (hCG+) and ketoconazole 100 μ M in compared to control (hCG-). The expression level of metabolic enzymes showed no changes, suggesting androgen production changes may affect organelles. This method can evaluate the effects on androgen secretion as well as *in vivo* in a short time and is useful to clarify toxicity mechanisms.

P-48*

The roles of microRNAs induced by luteolin on prostate cancer

○ Akihiro Murakami, Aya Naiki-Ito, Hiroyuki Kato, Satoru Takahashi

Department of Experimental Pathology and Tumor Biology, Nagoya City University

[Background] We previously reported that luteolin (lut) can suppress prostate carcinogenesis and castration-resistant prostate cancer (CRPC) in animal models. In this study, we examined the effects of microRNA (miRNA) up-regulated by lut on prostate cancer.

[Methods] [1] Lut was treated to the human hormone-sensitive prostate cancer cell line LNCaP and the human CRPC cell line 22Rv1, respectively. Microarrays were used to select miRNAs that are up-regulated by Lut and target androgen receptor (AR) and IGF-1R in 22Rv1. Candidate miRNAs were introduced into prostate cancer cells and their effects on cell growth and gene expression were examined. [2] Five patients with low-intermediate risk prostate cancer and under active surveillance were administered with 50 mg of lut orally. All patients underwent a protocol biopsy, and the serum expression of candidate miRNAs were analyzed.

[Results] [1] Among the miRNAs up-regulated by Lut, miR-29 was selected as the miRNAs targeting AR and IGF-1R. Transfection of miR-29 suppressed cell proliferation and decreased the expression of AR and IGF-1R in LNCaP and 22Rv1. [2] After administration of lut, two patients showed a complete response, one had stable disease, and two had disease progression. The serum expression of miR-29 tended to be up-regulated and AR expression in normal prostate glands tended to be decreased in patients with complete response.

[Conclusion] MiR-29 suppressed prostate cancer by down-regulation of AR and IGF-1R.

P-49*

Immunohistochemical characterization of rabbit uterine adenocarcinoma

○ Yukino Machida¹⁾, Sayuri Harashima¹⁾, Viviana Gonzalez Astudillo²⁾, Masaki Michishita¹⁾

¹⁾Department of Veterinary Pathology, Nippon Veterinary and Life Science University,

²⁾School of Veterinary Science, The University of Queensland

[Background] The development of human uterine cancer is a complex process involving the abnormal expression of tumor suppressor genes such as PTEN, ARID1A, and TP53, mismatch repair protein MSH6, and transcription factors such as PAX2 and PAX8. The functional changes that lead to uterine adenocarcinoma in pet rabbits are not fully understood despite the frequent occurrence of this condition in the species. Thus, an immunohistochemical analysis was performed to visualize these molecules in rabbit uterine tissues.

[Materials and Methods] Surgical tissues resected from 56 uterine adenocarcinoma and 8 uterus without significant lesion in pet rabbits were used in this study.

[Results] In rabbit uterine adenocarcinoma, 70% were positive for ER, 7% for TP53, and decreased expression was observed for 68% for ARID1A, 48% for MSH6, 54% for PAX2, or 73% for PAX8. In contrast, ER, ARID1A, MSH6, PAX2, and PAX8 were expressed in rabbit control uterine epithelium, and TP53 expression was not observed. Heat map analysis classified samples into 4 clusters. The expression of ER and PAX2 showed a negative correlation. And the results suggested that PAX2 expression is involved in histological subtype.

[Conclusion] This study demonstrated that the immunohistochemical phenotype of rabbit uterine adenocarcinoma is comparable to that of human endometrial carcinomas, elucidating similar oncogenic mechanisms that might prove useful for translational medicine research.

P-50

Susceptibility of wild type C57BL/6 mice to the inducibility of mesothelioma of multi-walled carbon nanotube

○ Motoki Hojo¹⁾, Ai Maeno¹⁾, Yoshimitsu Sakamoto¹⁾, Jun Kanno²⁾, Yuhji Taquahashi²⁾, Kiyomi Ikushima¹⁾, Kai Igarashi¹⁾, Akemichi Nagasawa¹⁾, Yoshinobu Miyao¹⁾, Ayaka Kawai¹⁾, Kyoko Hiramatsu¹⁾, Yukio Yamamoto¹⁾, Akihiko Hirose³⁾, Akiko Inomata¹⁾, Dai Nakae⁴⁾

¹⁾Department of Pharmaceutical and Environmental Sciences, Tokyo Metropolitan Institute of Public Health,

²⁾Center for Biological Safety and Research, National Institute of Health Sciences,

³⁾Chemicals Assessment and Research Center, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan,

⁴⁾Department of Medical Sports, Faculty of Health Care and Medical Sports, Teikyo Heisei University

[Backgrounds] Carcinogenicity of multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) has been studied mainly in rodent experiments. Although mice are advantageous in genetic and immunological analyses, the induction of mesothelioma by MWCNT has been evident not in wild type but only p53^{+/-} mice. In this context, we evaluated a susceptibility of wild type mice to the inducibility of mesothelioma of MWCNT.

[Methods] Nine-week-old male C57BL/6N mice were intraperitoneally administered with vehicle (N=25) or a single dose of well dispersed MWNT-7 at 10 µg/head (N=50) and histopathologically examined after a 2-year observation period.

[Results and Discussion] Peritoneal mesotheliomas were found from 8 to 20 months after the injection in MWNT-7-treated group. Most mesothelioma-free animals were necropsied due to spontaneous diseases such as histiocytic sarcoma and ulcerative dermatitis before the termination. The incidence of mesotheliomas was significantly higher in MWNT-7-treated group (45%) than in the vehicle group (0%). The induced mesotheliomas exhibit a tendency to differentiate into sarcomatoid type with osseous feature, which accounts for 82% of all the cases. Our data demonstrated the susceptibility of wild type mice to the inducibility of mesothelioma of MWCNT. This study was supported by Health and Labour Sciences Research Grants (H30-Kagaku-Shitei-004 and 21KD2004) from the MHLW, Japan.

P-51*

Estimation of the initial site of development of pleural mesothelioma induced by multi-walled carbon nanotube in rats

○ Ai Maeno^{1,4)}, Motoki Hojo¹⁾, Yoshimitsu Sakamoto¹⁾, Kai Igarashi¹⁾, Satoshi Yokota²⁾, Yuhji Taquahashi²⁾, Akihiko Hirose³⁾, Naoyuki Aihara⁴⁾, Junichi Kamiie⁴⁾, Akiko Inomata¹⁾ Dai Nakae⁵⁾,

¹⁾Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, ²⁾Center for Biological Safety and Research, National Institute of Health Sciences,

³⁾Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan,

⁴⁾Azabu University, ⁵⁾Teikyo Heisei University

[Backgrounds] Intratracheal instillation studies have shown that multiwalled carbon nanotubes (MWCNTs) induces pleural mesothelioma in rats. It has been hypothesized that fibrous materials which translocate from the lung to the pleural cavity persist in the parietal pleura over the long term and induce mesothelioma. Only limited evidences, however, available to support this hypothesis. We thus aimed to identify the initial site of MWCNT-caused pleural mesothelioma using samples sourced from our carcinogenicity test.

[Methods] Male F344 rats, assigned to 4 dose groups (N=40), were exposed MWNT-7 intratracheally once a week for 13 weeks and sacrificed after a 2-year observation period. The distributions of tumors in the pleural cavity of mesothelioma-bearing rats were evaluated along the AP axis: anterior, middle, or posterior area. Inflammatory and proliferative lesions of the mediastinal pleura collected from other animals were examined using the same positional criteria.

[Results and Discussion] Tumor nodules were found in all three areas with a tendency to locate at the posterior one. As for histological analysis in the tumor-free mediastinal pleura, inflammatory lesions associated with MWNT-7 engulfing macrophages and mesothelial hyperplasia were seen only in the posterior area. Our results suggest that mesotheliomas may initially develop at the posterior mediastinum, which probably because the fibers migrate to there by the lymphatic flow and cause chronic inflammation.

P-52*

Histopathological features of a subcutaneous mass observed in the occipital region of an aged CrI:CD (SD) rat

○ Takuro Endo, Yuko Yamaguchi, Osamu Hashiguchi, Moeko Aoki, Nobuaki Sato, Teppei Yamashita, Tsubasa Saito

BoZo Research Center Inc.

[Background] Myoepithelial tumors have rarely been reported in CrI:CD (SD) rat. This report details the histopathological features of a suspected myoepithelial tumor in a CrI:CD (SD) rat.

[Materials and Methods] This case was a female CrI:CD (SD) rat, sacrificed for moribund at 105 weeks of age. At necropsy, a subcutaneous mass measuring 30 × 30 × 30 mm was found in the occipital lesion. Enlarged cervical lymph nodes and multiple masses in the kidney, lung and thoracic cavity were also noted. Histopathological examination using H&E and immunohistochemical staining (IHC) was conducted.

[Results] H&E staining showed a neoplastic lesion with indistinct borders from the deep subcutaneous tissue to the epidermis in the occipital region. The lesion showed areas of dense tumor cell growth and areas of bundled growth in abundant basophilic mucus-like stroma. The tumor cells had acidophilic spindle-shaped cytoplasm and small to medium-sized oval nuclei. Cuboidal ductal structures were observed in some areas. Mitotic figures ranged from 0 to 3 per field of view at high magnification. Extensive necrosis was noted in the deep part of the tumor. IHC showed spindle cells were positive for vimentin and partly weakly positive for p63. The cells consisting of duct-like structure were positive for pan-cytokeratin.

[Discussion] Based on these features, malignant myoepithelioma was suspected. IHC using other markers, as well as special staining, is currently underway.

P-53***Case report: Spontaneous histiocytic sarcoma with granuloma formation originated in the skin in a SD rat**

○ Dai Hasegawa, Yukako Shimotsuma, Junko Takai, Ayumi Eguchi, Keiko Ogata, Masahiko Kushida, Satoki Fukunaga, Hiroyuki Asano

Environmental Health Science Laboratory, Sumitomo Chemical Co., Ltd.

[Background] In this study, we report the pathological characteristics of spontaneous histiocytic sarcoma with multiple granuloma formation in a SD rat.

[Case] At necropsy, a whitish mass was observed on the lumbar skin in an untreated 112-week-old male Crlj:CD(SD) rat. To examine histopathology, H&E stain and immunohistochemistry (IHC) were performed.

[Results] In the skin mass, from epidermis to dermis, the tumor cells were diffusely proliferating and infiltrating beyond the adipose tissue. Multifocal granulomas were also observed in the same area. The tumor cells were oval to spindle-shaped, with some cells exhibiting constricted nuclei, and had abundant eosinophilic or foamy cytoplasm, with atypia. Erythrophagocytosis was sometimes observed. Tumor cells were also observed in other organs (stomach, pancreas etc.). IHC revealed that the tumor cells were positive for Iba-1 and negative for other hematopoietic markers (CD138, PAX5, CD3).

[Discussion] Based on above, this case was diagnosed as histiocytic sarcoma. Although histiocytic sarcoma is commonly observed in hematopoietic tissues, the primary site in this case was considered to be the skin based on its mass formation in the skin. Additionally, while it has been reported that histiocytic sarcoma often exhibits necrosis in the central area, the granulomas in this case differed from that description. It was inferred that the granulomas were formed as an inflammatory response to the necrotic tissue.

P-54**A case of spontaneous pulmonary ossification in a Wistar Hannover rat**

○ Mika Nagaike¹⁾, Yuta Baba¹⁾, Akiko Okada¹⁾, Eito Ikeda¹⁾, Naoko Hongo¹⁾, Marina Sogawa²⁾, Kosei Inui³⁾

¹⁾Safety Science Research Laboratory, Central Research Institute, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

²⁾Research and Development Division, Healthcare Business Headquarters, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

³⁾Consultant, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.

The present case was a female RccHan:WIST rat subjected to a two-year feeding carcinogenicity study and was euthanized at the age of 89 weeks due to a significant decline in general condition. At necropsy, a solid white nodule of 5 mm in diameter located on the dorsal surface of the right anterior lobe, accompanied by esophagectasis. Histopathological examination showed that the nodule composed immature fibrous bone lacking osteons. The periosteum enveloping the osteoid structure was continuous with the connective tissue of the alveolar wall and was covered by alveolar epithelium in the transitional region. Within the lesion, mature osteocytes were observed in the bone lacunae, alongside calcified areas; however, Haversian canals, bone lamellae, and bone marrow were absent. The lesion's surface was covered by mesothelial cells, with no evidence of invasion into the pleural cavity. Immunohistochemical analysis revealed that osteoblasts were positive for Iba-1 but nearly negative for Ki-67. Additionally, alveolar macrophages containing brown pigment were found within the alveoli. The primary cause of death was likely due to aspiration of food resulting from esophagectasis, suggesting that chronic inflammation may have played a role in the pathogenesis. Furthermore, examination of various tissues throughout the body showed no neoplastic lesions originating from osseous tissue. Based on these findings, the case was diagnosed as a pulmonary osteoplastic hamartoma.

P-55*

Cutaneous lesions in the rat following administration of an EGFR kinase inhibitor

○Lei Zhao¹, Yanan He¹, Beibei Wang¹, Yanjun Cui², Rui Zhang¹, Wenyu Wu³, Siming Zhang⁴, Xv Zhu², Jing Hu¹, Xin Sun¹, Yu Xiang⁵, Guoqing Zhang¹

¹JOINN Laboratories (China) Co., Ltd., ²Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch,

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

⁴Key Laboratory of Drug Safety Evaluation and Research of Zhejiang Province, Center of Safety Evaluation and Research, Hangzhou Medical College,

⁵Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.

PLBX is an EGFR kinase inhibitor intended for tumor development by the sponsor. Various inhibitors of the EGFR have reported to cause cutaneous toxicity in humans as a common adverse event. In this chronic toxicity study in rats, PLBX can cause cutaneous toxicity in rats. Male and female SD rats (20/sex/group) were administered PLBX for 26 weeks at 2.5, 5, or 12 mg/kg/day, respectively by oral gavage, excipient control animals (20/sex) received excipient alone. Drug-related toxicity was observed in the skin at doses ≥ 2.5 mg/kg/day in a dose-related manner, and the major gross lesions were sparse hair on the local/systemic skin and perioral skin flushing. Microscopic changes could be described as 3 patterns. Pattern 1 was epidermal changes characterized by epidermal hyperplasia, crusts and erosion. Pattern 2 is a superficial dermal change characterized by chronic inflammation and abscess formation, which is associated with flushing of the skin. Pattern 3 consisted of abnormally oriented hair follicles and malformed hair shafts within the deep dermis, and was characterized by granulomatous inflammation and atrophy of hair follicles, hair shaft degeneration/ necrosis, and perifollicular chronic inflammation, which correlated with sparse hair on the skin. In conclusion, PLBX produced cutaneous lesions involving the epidermis, dermis and hair follicle.

P-56*

Palmitoyl piperidinopiperidine inhibits HT29 human colon carcinoma cell growth by blocking STAT3 dimerization

○Dipankar Chandra Roy¹, Hiroki Yoshioka², Nahida Sultana¹, Katsumi Fukamachi¹, Hideaki Kurachi¹, Kenji Ono¹, Masumi Suzui¹

¹Department of Neurotoxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,

²Department of Pharmacy, Gifu University of Medical Science

We invented a novel anticancer agent, palmitoyl piperidinopiperidine (PPI, Japan Patent No. 5597427). *In silico* docking analysis exhibits that PPI can bind to SH2 domain of the transcription factor STAT3, indicating that this drug blocks dimerization of STAT3, thereby inactivating its function (Ando *et al.* Int J Oncol 58: 251, 2021). This STAT3-dependent action of PPI eventually contributes to the growth inhibitory effects. In view of our findings, we hypothesized that PPI's anticancer activity may be canceled if the STAT3 knockout (KO) cells were treated with PPI, and we then performed cell proliferation assays by using the KO cells generated by CRISPR/Cas9 system. The HT29 human colon carcinoma cell line was used. A total of four KO clones (clone ㉔, ㉕, ㉖ and ㉗) were chosen to screen for their KO results using western blot analysis. Of these, clone ㉔, ㉕ and ㉗ were very low or none in band intensity, presumably indicating STAT3 KO clones. Clone ㉖ showed a very faint band. We then performed colony formation assays of the clone ㉔, and found that the IC₅₀ values was higher (0.38 μ M) when compared to that (0.28 μ M) of the original HT29 cell line. The IC₅₀ values of the clone ㉕, ㉖ and ㉗ were 0.21, 0.29 and 0.23, respectively. The difference between these two values (KO clones versus the original cell line) was marginal and this aspect warrants further investigation to confirm the KO results of other clones.

P-57

Pathological changes in N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA drugs

○ Shuang Qiu, Min Xie, Chunyan Hu, Xiaobo Cen, Ke Chen

Histopathology Department, WestChina-Frontier PharmaTech Co., Ltd.

[Introduction] GalNAc-siRNAs, a nucleic acid drug bound to N-acetylgalactosamine (GalNAc), facilitates specific gene silencing via RNA interference (RNAi). This novel approach holds promise for transforming treatments of metabolic, cardiovascular, and infectious diseases.

[Methods] The study involved 110 rhesus and cynomolgus monkeys, 572 SD rats, and 300 ICR mice, each receiving local subcutaneous injections of GalNAc-siRNA drugs.

[Results] Macroscopically, both rats and mice exhibited yellowish-gray discoloration and enlargement of liver, dark red swelling at injection sites. Microscopically, all species showed basophilic granular deposits in hepatocytes or Kupffer cells and renal tubular epithelial cells. At higher doses, increased mitotic figures, multinucleated hepatocytes, hepatocyte hypertrophy/hyperplasia, oval cell/bile duct hyperplasia, and inflammatory cell infiltration were evident. Basophilic granules in the liver and kidney were considered non-adverse due to the drug and its metabolites resisting nuclease degradation and accumulating in lysosomes. Vacuolated macrophages were common in lymph nodes and injection sites, particularly in monkeys, while basophilic granules were minimal and occasionally in macrophages.

[Conclusion] The toxicological profile of GalNAc-siRNAs varies with nucleotide sequence, mechanism of action, and chemical modifications. Understanding these differences is crucial for improving the safety and therapeutic efficacy of GalNAc-siRNAs.

P-58

Histology of juvenile cynomolgus monkeys: immune system

○ Junko Fujishima, Hiroko Kokoshima, Rio Ushiroda, Kinji Kobayashi, Akihiro Arima

Drug Safety Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

[Introduction] The normal histology of individual organs and tissues of juvenile monkeys is little reported. Therefore, we histologically characterized immune system organs in juvenile cynomolgus monkeys.

[Materials and Methods] Immune system organs (spleen, thymus, and lymph nodes) from 48 juvenile monkeys (aged 3 months [3M] and 6 months [6M]) were examined microscopically and compared with those from 4 young adult (YA) monkeys (3 years old) and 6 mature (MA) monkeys (89 years old) using specimens stained with HE or immunostaining (CD3 and CD20).

[Results] At 3M, a trend toward small sized lymph follicle and periarterial lymphatic sheath (PALS) in the spleen was noted when compared with the other age animals. However, no morphological differences were noted in the thymus or lymph node at any age. At 3M, there were fewer CD3(+) and CD20(-) cells (mature T cells) in the thymus, splenic PALS and lymph nodes paracortices compared with the other age animals, while there was no difference in the distribution or population in CD3(-) and CD20(+) cells (B cells).

[Conclusion] Fewer mature T-cells were present at 3M than in monkeys of other ages in all immune system organs examined. These results did not accord with the results in the immunophenotyping background data available at SNBL. However, the present result may be related to the previously reported weaker IgM reaction in T cell-dependent antibody response at 3M, suggesting that T cell-dependent immunity is immature at this age.

P-59*

Histopathological evaluation of the neonatal immune development and pDC distribution in juvenile cynomolgus monkeys

○ Shoko Suzuki¹⁾, Mao Mizukawa¹⁾, Akane Kashimura¹⁾, Junko Fujishima²⁾, Hiroko Kokoshima²⁾, Tetsuya Sakairi¹⁾

¹⁾Safety Research Laboratories, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation,

²⁾Drug Safety Research Laboratories, Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd.

[Background/Objective] Neonatal immune development is important for protection against infection in juvenile mammal; however, few studies have been reported on the histopathology of the immune organ in juvenile monkeys. Here, we evaluated the histopathological features and distribution of mainly antigen-presenting cells in the immune organ of cynomolgus monkeys of various ages.

[Materials and Methods] The thymus, spleen, and lymph nodes from cynomolgus monkeys at about 3, 6 months, 3, and 9 years of age were fixed in 10% neutral-buffered formalin, and examined by H&E stain with immunohistochemistry (IHC) for IgM, CD11c, HLA-DR, CLEC4C, CD68, and CD138.

[Results] Microscopically, the thymus, spleen, and lymph nodes showed almost mature structure at the ages of 3 years or more. The distribution of IHC positive cells was comparable at any age, while CD68-positive cells in the lymph nodes were more scattered at 3 months than at 6 months or more. The rate of positive cells for CD11c, HLA-DR, CD68, and CD138 were almost the same in all organs; however, compared to the other ages, IgM positive cells were less at 3 to 6 months, and CLEC4C positive cells, indicating pDC, in the lymph node was more numerous at 3 to 6 months, and 3 years.

[Discussion] The present study revealed the juvenile cynomolgus monkeys at 3 to 6 months had few IgM positive cells and many pDCs in the lymph nodes, suggesting pDC might contribute significantly to juvenile immune function by type 1 interferon production.

P-60*

Expression of tribbles pseudokinase 3 (Trib3) in oxidative stress-mediated acute liver and kidney injury models

Yukako Shimotsuma, Takeshi Izawa, ○ Mitsuru Kuwamura

Laboratory of Veterinary Pathology, Osaka Metropolitan University

[Background] Trib3 is an inactive protein kinase whose expression increases in response to various stresses. Previously we showed that Trib3 is involved in myelin destruction induced by oxidative and endoplasmic reticulum stress in dmy rats with mutations in Mrs2 encoding a mitochondrial Mg²⁺ channel. We examined the Trib3 expression using acute liver and kidney injury models induced by thioacetamide (TAA) or cisplatin (CDDP) respectively.

[Methods] Male F344 rats were treated with a single intraperitoneal dose of TAA (300 mg/kg) or CDDP (6 mg/kg); livers were collected at 1, 2, 3, and 5 days after TAA administration, and kidneys were collected at 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 20, 25 and 35 days after CDDP administration. Real-time PCR and immunohistochemical analysis were performed.

[Results] Trib3 mRNA expression increased during the tissue damage phase and decreased during the repair phase. Immunohistochemically, Trib3 staining was enhanced consistent with the site of injury during a period of severe tissue damage and positivity was continued even during the repair phase.

[Conclusion] The increase of Trib3 mRNA was progressive in dmy rats but transient in acute injury models. This difference may be due to the progressive damage in dmy rats, whereas regeneration and repair occur in acute injury models. Immunostaining showed enhanced Trib3 staining at injury area, suggesting that Trib3 is expressed at the damaged area due to oxidative stress and may be an indicator of tissue damage.

P-61***Identification of spontaneous amyloidosis in ICR mice and examination of SAA1 and 2 copy number variations (CNVs)**

○Mao Mizukawa^{1,2)}, Kohei Tanaka³⁾, Akane Kashimura¹⁾, Satomi Nisihikawa¹⁾, Yu Uchida²⁾, Naoyuki Aihara²⁾, Takanori Shiga²⁾, Junichi Kamiie²⁾

¹⁾Safety Research Laboratories, Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation,

²⁾Laboratory of Veterinary Pathology, School of Veterinary Medicine, Azabu University,

³⁾DMPK Research Laboratories, Research Division, Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation

[Background/Objective] In long-term toxicity studies, spontaneous amyloidosis is known to occur in ICR mice, with a higher incidence reported in ICR mice compared to B6C3F1 mice. However, the types and precursor proteins of amyloidosis in ICR mice in these studies remain unclear. Therefore, the objective of this study was to identify the types of amyloidosis in ICR mice. Additionally, we examined the copy number variations (CNVs) of ICR mice with and without amyloidosis, as well as other murine species, to understand the pathogenesis of amyloidosis.

[Materials and Methods] We used Formalin-Fixed Paraffin-Embedded (FFPE) tissue blocks from ICR mice (Crl;CD-1 (ICR), Crlj;CD-1(ICR)) diagnosed with amyloidosis. Histopathological, ultrastructural, immunohistochemical examinations, and proteomic analyses were conducted. Real-time PCR assays were performed to calculate the copy number of precursor proteins of amyloidosis in genomic DNA.

[Results] Immunohistochemistry and proteomic analysis revealed that the amyloidosis observed in ICR mice was AA amyloidosis, which precursor protein of which is Serum amyloid A (SAA) 1 and 2. CNVs of SAA1 and 2 gene were observed in ICR mice. CNVs assays demonstrated higher copy numbers for SAA1 and SAA2 in ICR mice with amyloidosis compared to C3H/He mice (the parent strains of B6C3F1 mice), which had lower copy numbers of these genes.

[Conclusion] CNVs SAA1 and SAA2 might contribute to the high incidence of AA amyloidosis in ICR mice.

P-62**Effect of paternal pre-conceptual exposure to chronic low dose-rate gamma-rays on the F1 progeny of C57BL/6J mice**

○Ignacia Tanaka, Satoshi Tanaka, Rei Nakahira, Jun-ichiro Komura

Institute for Environmental Sciences

The present work investigates the effects of paternal pre-conceptual exposure to acute high dose rate and chronic low dose-rate gamma-rays in C56BL/6J mice. Male C57BL/6J (F0 sires) mice were exposed to ¹³⁷Cs gamma-rays at acute high dose-rate (HDR) of 770 mGy/min to a total accumulated dose of 3,000 mGy, or at chronic low dose-rate (LDR) of 20 mGy/day for 150 or 300 days to total accumulated doses of 3,000 mGy or 6,000 mGy, respectively. Upon completion of radiation exposure, the F0 male mice were immediately bred to non-irradiated 8-week-old C57BL/6J females (F0 dams) to produce the first generation, F1 mice. All the mice, except the F0 dams, were subjected to pathological examination upon natural death. The reproductive parameters, lifespan and neoplasm incidences were used to evaluate the biological effects of high and low dose-rate radiation exposure. Significant increases in body weight, histiocytic sarcoma incidence, and frequency of multiple primary neoplasms in male offspring of mice exposed to the high dose rate (770 mGy/min) were observed. A significant increase in the incidence of follicular cell adenoma of the thyroid gland was observed in female offspring of mice exposed to the high dose rate (770 mGy/min). No significant change was observed in pups born from male mice exposed to low dose-rate (20 mGy/day) radiation for 150 or 300 days. This study was performed under contract with the Aomori Prefectural Government, Japan.

P-63*

A subtle change of intraepidermal nerve fibers in diabetic *db/db* mice: a comparison of 3D and 2D quantitative analysis

○ Minoru Kojima, Erina Kaitani, Tetsuro Matsuura, Kiyokazu Ozaki

Laboratory of Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Setsunan University

[Background] Intraepidermal nerve fiber density (IENFD) is commonly used to assess small fiber sensory neuropathy in laboratory animals using a 2D analysis. However, this semiquantitative method is not suitable for precise assessments. We have established a 3D quantitative analysis for IENF in normal mouse skin. This study aims to more accurately analyze cutaneous nerve fibers changes in a diabetic mouse model, addressing the limitations of 2D analysis.

[Methods] Male *db/db* mice with type 2 diabetes and control male *db/+* mice were sacrificed at 40 weeks of age. The plantar skin was collected, fixed, and prepared as frozen sections and transparent tissues. Nerve fibers were visualized using fluorescent immunostaining with PGP9.5 and β 3-tubulin. Imaging was performed using confocal microscopy, followed by 3D analysis with Imaris software in comparison with 2D method.

[Results] A significant correlation was observed between 3D and 2D IENFD values ($r=0.867$), however, 2D method overestimated nerve fiber counts compared to 3D method. In both analyses, IENFD was significantly lower in the *db/db* than in the *db/+*. In addition, 3D analysis showed that epidermal nerve terminals was shorter in *db/db* compared to *db/+*, while no difference was observed in the dermal nerve plexus.

[Conclusion] The 3D analysis detects subtle “dying-back” degeneration of epidermal nerve terminals as well as a reduction in IENFD in *db/db*, providing a more precise evaluation of peripheral neuropathy.

P-64*

Evaluation of quantitative image analysis for the bleomycin-induced pulmonary fibrosis model

○ Masashi Kawashima¹, Masakazu Kanamori², Atsuhiko Kato¹

¹Safety and Bioscience Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.,

²Discovery Pharmacology 1 Department, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background and Aim] Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive lung disease with a poor prognosis. Its pathogenesis is not fully understood, and more effective treatments are needed. The bleomycin-induced pulmonary fibrosis model is widely used for IPF research and drug testing. However, pathological evaluation of lung fibrosis is time-consuming, and non-pathologists may find it difficult to interpret the grading results. We aimed to automate the process using image analysis for faster and more objective evaluation.

[Materials and Methods] Pulmonary fibrosis was induced in mice by bleomycin administration, and lung tissues were processed for histological analysis. H&E-stained sections were analyzed using the HALO AI™ Classifier function. Lesions in the alveolar area were classified based on the Ashcroft scale for pulmonary fibrosis evaluation.

[Results] The lungs could be classified into alveolar and bronchial/vascular areas. The alveolar area was further subdivided into normal, mild injury, and severe injury progressing to fibrotic foci. The proportions of these lesions correlated with observer grading. However, in some cases, normal areas were misidentified as lesions, depending on the specimen condition.

[Conclusion] Quantitative H&E-stained section evaluation in the bleomycin model is possible. However, this method may be greatly influenced by the lung specimen condition. Consistent specimen quality is crucial for accurate evaluation.

P-65

Tumor occurrence of inhalation carcinogenicity test using butyraldehyde in rats and rasH2 transgenic mice

○ Kenji Takanobu, Hideki Senoh, Misae Saito, Yusuke Furukawa, Shotaro Yamano, Yumi Umeda

National Institute of Occupational Safety and Health Japan, Organization of Occupational Health and Safety

[Background] Butyraldehyde (BTA) is used as a food additive to improve the flavor of various processed foods. Here, we report the results of a 2-year inhalation carcinogenicity study using rats and a 26-week inhalation carcinogenicity study using Tg rasH2 mice (tg mice).

[Methods] F344 rats, 50 animals of each sexes/group, were used, and rasH2 mice, 25 animals of each sexes/group, were used. The exposure concentrations for both rats and tg mice were set at 0, 300, 1,000, and 3,000 ppm. Whole-body inhalation exposure was performed for both rats and tg mice, 6 hours/day, 5 days/week, for 2 years in rats and 26 weeks in tg mice. After exposure, pathological examinations were performed according to conventional methods.

[Results and Conclusions] In rats, incidences of squamous cell carcinoma and total tumor of the nasal cavity, were statistically increased in both sexes of the 3,000 ppm group. In tg mice, bronchiolo-alveolar adenoma/carcinoma were found in each sex. No statistical difference was observed in the incidence of lung tumors in both sexes at a dose-dependent manner, but in male groups, tumor incidences were exceeding in the background data range. It was concluded that whole-body inhalation exposure to BTA was clear evidence of carcinogenic activity to rat in both sexes, and that in rasH2 mice, equivocal evidence of carcinogenic activity was observed in males. These GLP studies were contracted by Ministry of Health Labour and Welfare of Japan.

P-66*

Morphological characteristics of vascular lesions in rasH2 mice

○ Nobuaki Sato, Yuko Yamaguchi, Osamu Hashiguchi, Moeko Aoki, Takuro Endo, Teppei Yamashita, Tsubasa Saito

BoZo Research Center Inc.

[Background] Histological diagnosis according to INHAND is recommended in toxicity studies for pharmaceuticals products. However, some lesions in rasH2 mice do not always conform to the diagnostic criteria proposed by INHAND. In particular, since rasH2 mice are known to develop vascular lesions such as hemangiosarcoma as spontaneous lesions, we would like to focus once again on their morphological characteristics.

[Materials] We searched 26-week rasH2 mouse study (600 mice). For comparison, we searched 104-week carcinogenic studies of ICR mice (300 mice) and B6C3F1 (100 mice).

[Results] In rasH2, the most frequent site of hemangiosarcoma was the spleen (4.3%). There was no sex difference in the preferred site of hemangiosarcoma. In contrast, in the other two strains, the frequency was higher in the liver followed by the spleen. Histopathological examination revealed that hemangiosarcoma of rasH2 were observed to contain large amounts of fibrous stroma without conspicuous formation of vascular lumen. The histology was often seen in the spleen, with 17/28 cases showing similar morphology. Hemangiosarcoma that developed in ICR and B6C3F1 were consistent with INHAND's description, with little fibrous stroma compared to those in rasH2 mice.

[Conclusion] Hemangiosarcoma of rasH2 has the morphologic feature of containing large amounts of fibrous stroma, and since this feature was confirmed in 61% of cases, it is recommended that this finding be added to the conventional diagnostic criteria.

P-67***An *ex-vivo* carcinogenicity analysis of 4-NQO using rasH2 mouse-derived esophageal organoids**

○Manami Akeyoshi, Chiyoko Nishime, Misa Mochizuki, Kenji Kawai, Masami Suzuki, Toshio Imai

Central Institute for Experimental Medicine and Life Science

[Objectives] It was reported that 4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO) showed highly susceptible to tongue and esophageal carcinogenesis in rasH2 mice. In this study, we examined carcinogenic potentials of 4-NQO in an *ex vivo* model using rasH2 mouse-derived esophageal organoids for consideration of carcinogenic mechanisms at the cellular level.

[Methods] In a cell viability study of the organoids treated with 4-NQO under the conditions with and without S9 mix, inhibiting effects were observed at 2 μM for S9 (+) and 0.4 μM for S9 (-). In a carcinogenicity study, esophageal organoids were treated with 4-NQO at 0.082 μM for 24 hours x 3 times under the conditions of S9 (+) and (-), followed by subcutaneous injection to nude mice and NOG mice.

[Results] The subcutaneous nodule volumes at 7 weeks after injection to nude mice were 28.7 and 30.1 mm^3 on average at 0 and 2 μM , respectively in S9 (+) groups, and 19.6 and 38.8 mm^3 at 0 and 0.4 μM , respectively in S9 (-) groups; those in NOG mice were 14.8 and 23.1 mm^3 on average at 0 and 2 μM , respectively in S9 (+) groups, and 20.5 and 42.3 mm^3 at 0 and 0.4 μM -S9 (-) groups, respectively.

[Conclusions] An *ex vivo* carcinogenic model using esophageal organoids derived from rasH2 mice suggested the carcinogenicity of 4-NQO in S9 (-) groups, and the obtained results were consistent with previous reports, in which direct oxidative stress in addition to the metabolic activation of 4-NQO was introduced to involve its carcinogenesis.

P-68**Morphological and immunohistochemical properties of lung, forestomach and liver organoids derived from rasH2 mice**

○Toshio Imai, Manami Akeyoshi, Misa Mochizuki, Hitomi Sato, Ryo Inoue, Chiyoko Nishime, Kenji Kawai, Masami Suzuki

Central Institute for Experimental Medicine and Life Science

[Background] For establishment of an *ex vivo* carcinogenesis model using rasH2 mouse-derived organoids, we are preparing rasH2 mouse-derived lung, forestomach and liver organoids. In the present presentation, histological and immunohistochemical properties of the organoids will be introduced.

[Materials and Methods] The organs dissected from rasH2 mice were treated with enzymes for cell isolation, followed by 3D-culturing using Matrigel and culture media optimized for each organ. The obtained organoids were passaged every 5 days-2 weeks, and processed to FFPE sections.

[Results] The lung organoids formed cystic structures with single-layered epithelia, which partly had cilia. The liver organoids formed cystic structure with single-layered epithelia. The forestomach organoids formed round structures with multi-layered epithelia, in which cornified materials were occasionally found. In immunohistochemistry for cytokeratins (CKs) as structural proteins, CK14 were positive in outer layers and CK13 were positive in whole layers of forestomach organoids, corresponding to the reactions in the mouse tissues. On the contrary, positivity for functional proteins, e.g., SFPC in the lung organoids was not necessarily coincident with those in the mouse tissues.

[Conclusion] Protein expression properties of the lung, forestomach and liver organoids derived from rasH2 mice, particularly functional ones, should be considered in their application to an *ex vivo* carcinogenesis model.

P-69

Investigation for the development of a toxicity evaluation system using mouse liver-derived organoids

○ Noriko Kemuriyama¹⁾, Rion Hatanaka¹⁾, Miyu Sano¹⁾, Sayaka Ohashi¹⁾, Tatsuya Mekawa¹⁾, Dai Nakae²⁾, Katsuhiro Miyajima¹⁾

¹⁾Department of Nutritional Science and Food Safety, Faculty of Applied Biosciences, Tokyo University of Agriculture,

²⁾Department of Medical Sports, Faculty of Health Care and Medical Sports, Teikyo Heisei University

[Purpose] The aim of this study was to develop a method for evaluating toxicity and fibrosis by using organoids derived from liver in mice, and the results were compared with the previous data from *in vivo* mouse study.

[Methods] Liver organoids were generated from 5-week-old C57BL/6J male mice. Morphological observations and gene expression analysis for the factors related to liver fibrosis were performed on organoids obtained in multiple passages after stimulation with TGF β 1 (6 ng/mL and 30 ng/mL) for 24 hours. The results obtained from organoids were also compared with a liver fibrosis induced in the mice model.

[Results and Discussion] In organoids, microvacuoles in the cytoplasm, exfoliated cells with nuclear degeneration were observed with TGF β 1 stimulation. Gene expression analysis showed a significant increase in the expression of SOX9 and CD44 as well as α SMA, Collagen type1, and Fibronectin. These factors were also increased in the mouse liver fibrosis. In the severe case, biliary fibrosis was induced and SOX9 showed a positive reaction, suggesting that the progression of fibrosis was associated with an increased bile duct response and involved the expression of SOX9 and CD44. These results suggest that TGF β 1 stimulation to liver organoids correlates with animal models in that it induces transformation to myofibroblast-like cells and enhances the bile duct response, which may contribute to the establishment of *in vitro* liver fibrosis assessment.

P-70*

Histopathological characteristics of kidney organoids cultured by different protocols

○ Yuko Ito¹⁾, Chika Yamashiro²⁾, Naoko Awasaki¹⁾, Shigero Tanba²⁾, Shogo Kamikawaji²⁾, Masaki Yamazaki¹⁾, Atsuhiko Kato¹⁾

¹⁾Safety and Bioscience Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Biological Technology Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background and Objective] Organoids, three-dimensional structures that mimic tissue morphology and function, hold promise for drug discovery research. In this study, we histopathologically evaluated human kidney organoids cultured using the Morizane and Takasato protocols and compared their characteristics.

[Materials and Methods] Organoids were cultured for 27 days in 96-well plates using the Morizane protocol and for 28 days on Transwells using the Takasato protocol. The organoids were stained with HE and PAS, followed by pathological evaluations.

[Results] Renal corpuscles were the main components of both protocols. In the Morizane protocol, immature renal tubules were partially observed, but no PAS-positive brush border was detected in the proximal tubules. In contrast, in the Takasato protocol, proximal tubules had a PAS-positive brush border, and distal tubules and collecting ducts were also observed.

[Conclusion] Although renal corpuscles were immature in organoids from both protocols, the Takasato protocol produced more morphologically mature proximal tubules, distal tubules, and collecting ducts compared to the Morizane protocol. While it may be necessary to further optimize the culture conditions, our findings on the characteristics of each culture protocol can contribute to their effective application in research.

P-71*

Deep learning-based image analysis model for detecting unlearned findings in rat liver

○ Taishi Shimazaki¹⁾, Yuzo Yasui¹⁾, Naohito Yamada¹⁾, Aman Shrivastava²⁾, Raghav Amaravadi²⁾, Geetank Raipuria²⁾, Tijo Thomas²⁾, Nitin Singhal²⁾, Toshiyuki Shoda¹⁾

¹⁾Toxicology Research Laboratories, Yokohama Research Center, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.,

²⁾AIRA Matrix Private Limited

[Introduction] We previously developed supervised models capable of accurately detecting known abnormalities in Whole Slide Images (WSIs) of the liver, kidney, testis, epididymis, and brain. However, the models developed based on supervised approaches were unable to identify unlearned findings with sufficient accuracy. We developed the models using unsupervised development approaches into the current image analysis framework for rat liver and assessed its performance in identifying various toxicity findings.

[Materials and Methods] Vehicle control liver WSIs (100 images) from 8- to 10-week-old male Sprague-Dawley rats were utilized to build an unsupervised learning model. WSIs of livers showing both learnt or unlearned features were analyzed, and the results were compared with histopathological diagnoses provided by JSTP-certified pathologists.

[Results] The algorithm's ability to identify liver findings, including unlearned findings, was superior to that of the previous supervised learning models. Additionally, the algorithm's accuracy was generally consistent with the histopathological diagnosis made by the pathologists. Moreover, the findings overlooked by the previous supervised model could be identified with greater precision.

[Conclusion] The models' capacity to identify liver abnormalities was considered highly beneficial as a supplementary tool to histological assessment by pathologists, primarily for screening liver toxicity in non-GLP early toxicity investigations.

P-72

Safety assessment of glomerular and tubular histopathological lesion of the kidney in rats using artificial intelligence

○ Kiyonori Kai¹⁾, Rumiko Ishida¹⁾, Mikiko Motomuro²⁾, Hiroki Kawai²⁾, Masako Imaoka¹⁾, Yoshimi Tsuchiya¹⁾

¹⁾Medicinal Safety Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd., ²⁾LPIXEL Inc.

We have attempted to distinguish renal tubular non-neoplastic lesions (normal/abnormal) by using pathological specimens and artificial intelligence (AI) in Life Intelligence Consortium, in which affiliated with pharmaceutical and medical institutions in the drug discovery field, and reported it at the previous JSTP annual meeting. Recently, AI models to assess non-neoplastic lesions have been reported in the toxicologic pathology field, but most of models are produced by training data using labeled images of known histopathological lesion. Due to the diversification of drug modalities, these AI models are speculated to have limitations in their actual operation due to the increase of unknown histopathological lesions. So-called "oversight" may arise for the detection of such unknown lesions. To overcome this issue, we have selected the kidney as the organ which has complicated histopathological structure and normal tissues with various variations were used as training data to produce AI model to detect the abnormality of the glomerulus and tubular lesion. In addition, visualization of the deviation degree from the normal tissue has been conducted, and it will be reported in this meeting.

P-73*

Time and motion study: patholytix foresight as an AI decision support tool for toxicologic pathology

Hope Williams¹, Jogile Kukyte¹, Laoise Lord Bissett¹, Eoghan Keany¹, Kalpit Gupta¹, Lise Bertrand², ○Juliana Fujjita¹, Pierre Moulin¹

¹Deciphex, ²Charles River Laboratories

[Introduction] This study evaluated the impact of the Patholytix Foresight AI decision support tool (AI-DST) on the efficiency of pathologists when interpreting preclinical toxicology studies. This study aimed to identify both the efficiency by measuring the time taken to complete the review of the study, and the quality of the review estimated when reporting with and without the aid of the Foresight AI-DST.

[Methods] Six pathologists were provided with a pseudo-study containing all seven organs covered in Foresight, with 1 control group and 2 dose groups for each organ. The pathologists were required to read the study, and record findings with gradings for each organ. Findings were recorded using Provantis, and a time tracking software. The washout period was two months long, after which, the pathologists repeated the same study read with the AI-DST available for them to use. The timing, findings and severities were summarised and compared to assess intra and inter pathologist variation.

[Results] The results found that the use of AI-DST reduced the time taken to read the study on the Patholytix Study Browser by 21%. Regardless of some pathologists' concerns of missing the lesion that are not covered by the AI-DST, there was no reported impact on the quality of the assessment.

[Conclusion] Patholytix Foresight was found to effectively enhance speed, with no negative impact on the accuracy, quality, or other aspects of performance and variability when performing a primary study read.

P-74*

The comparison of quantitative methods to evaluate the immune cell infiltration into xenograft tumors using HALO AI™

○Kenya Imaimatsu¹, Naoko Awasaki¹, Junko Shinozuka¹, Hirofumi Mikami², Yumiko Azuma², Masaki Yamazaki¹, Atsuhiko Kato¹

¹Translational Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., ²Research Division, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background and Aim] Histopathological evaluation of immune cell infiltration into xenograft tumors is one of the critical indices in nonclinical efficacy studies of cancer immunotherapy drugs. The evaluation should be both qualitative and quantitative, but quantitative results are method-dependent. Therefore, we compared three quantification methods—intratumoral immune cell density, contour-based infiltration analysis, and nearest neighbor (NN) analysis—using image analyzing software HALO AI™ (Indica Labs).

[Materials and Methods] Lung carcinoma xenografted mice were treated with vehicle or T-cell engager (n=5 each). After immunostaining of T cells (CD3) and tumor cells (pCK), tumor tissues were quantitatively analyzed using HALO AI™.

[Results and Discussion] Intratumoral T cell count and density tended to increase in the drug-treated group. Infiltration analysis showed a trend of increasing T cell density, particularly near the tumor interface. However, neither analysis showed statistical significance. NN analysis indicated a significant decrease in both the mean NN distance and the ratio of tumor cells to NN T cells in the drug-treated group. These results may reflect the features of NN analysis, which quantifies the distance from tumor cells to immune cells rather than tumor area. In this presentation, we will also discuss the pros and cons of these analyses with additional simple simulations.

P-75*

Application of pathological image analysis for evaluating anti-angiogenic effects of an anti-cancer drug in tumors

○ Shota Yoshida¹⁾, Jun-ichi Sugiyama¹⁾, Hideki Tanaka¹⁾, Sakiho Tanaka¹⁾, Takamasa Suzuki¹⁾, Wakako Yano²⁾, Hiromi Muraoka²⁾, Masanori Kato²⁾, Satoshi Suzuki¹⁾

¹⁾Preclinical Basic Research, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd., ²⁾Translational Research, Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

[Background and Objective] VEGFR expression within the tumor is limited to blood vessels and is minimal. Thus, evaluating VEGFR inhibitory effects of VEGFR inhibitors using western blotting is challenging. Therefore, to quantitatively assess the anti-angiogenic effects of a drug, we performed counts of vascular within tumors using image analysis.

[Materials and Methods] In a xenograft model of human osteosarcoma cell lines MNNG/HOS Cl #5 and KHOS/NP in nude mice, TAS-115 (a multi-kinase inhibitor of VEGFR, among others) was administered daily by oral gavage. Tumor tissues were collected periodically. FFPE sections were stained with an anti-CD31 antibody. The number of CD31-positive vascular was counted using the image analysis software HALO. From five MNNG/HOS Cl# tumor samples, two regions were randomly selected, and if the difference in vascular counts between pathologists and HALO was within 20%, the primary analysis proceeded.

[Results] TAS-115 demonstrated antitumor effects in both cell lines. As the count difference between HALO and pathologists was within 20%, the primary analysis using HALO was conducted. In KHOS/NP, the number of vascular/area decreased in the TAS-115 treated group compared to the vehicle group. In MNNG/HOS Cl#, a decrease in the number of vascular/area was not observed.

[Conclusion] Applying image analysis allowed for a highly accurate and efficient quantitative evaluation of the anti-angiogenic effects of the drug.

P-76

Background data for histopathology and histomorphometry of femur and tibia in juvenile Sprague-Dawley rat

○ Chihiro Noguchi¹⁾, Hiroaki Sato¹⁾, Mitsuki Minaai¹⁾, Namika Saito¹⁾, Yuichi Murakami¹⁾, Haruko Koizumi¹⁾, Tetsuyo Kajimura¹⁾, Hijiri Iwata²⁾, Hirofumi Hatakeyama¹⁾

¹⁾SNBL INA Ltd., ²⁾LunaPath Institute of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

[Objective] The number of examinations using juvenile rats increased over the past few years in new drug and agrochemical development. Bone changes dynamically in postnatal development; however, a few have been reported in detail. Thus, we evaluated femur and tibia in juvenile rat histopathology and histomorphometry to collect the background data.

[Methods] Male and female CrI:CD (SD) rats of postnatal day (PND) 4, 7, 14, 21, 28, 35, and 42 were examined (n=25 per group). The femur and tibia were fixed in 10% neutral buffered formalin and decalcified using formic acid. Hematoxylin and eosin-stained, and Safranin O-fast green-stained specimens were prepared and subjected to histopathology and histomorphometry.

[Results] Histopathologically, cartilage canal in the articular cartilage was observed in the femur (PND 7 to 35) and tibia (PND 14 to 21, and 42); thus, it was suggested to be an important development indicator. Histomorphometrically, the articular cartilage widths increased from PND 14 to 28 in the superficial zone and at PND 14 in the med to deep zone. The growth plate widths increased from PND 14 to 21 in the proliferative zone, and PND 21 to 28 in the hypertrophic zone, with a decreasing trend after that.

[Conclusion] These results will be useful as background data to determine whether the effects observed in the juvenile rats were attributable to a direct effect of test articles, an effect caused by developmental delay, or a change in the background.

P-77*

Case study of multi-organ vacuolation induced by a non-amphiphilic cationic compound drug

○ Xv Zhu¹⁾, Yanjun Cui¹⁾, Yi Zhou¹⁾, Yichao Tian¹⁾, Jianjun Lyu²⁾, Wenyu Wu³⁾, Lei Zhao⁴⁾, Yu Xiang²⁾, Yihao Li²⁾, Yanchuan Li²⁾

¹⁾Hubei Topgene Biotechnology Co., Ltd., Wuhan Branch, ²⁾Hubei Topgene Xinsheng Biotechnology Co., Ltd.,

³⁾Biocytogen Pharmaceuticals (Beijing) Co., Ltd., ⁴⁾JOINN Laboratories (China) Co., Ltd.

Phospholipid deposition disorder (PLD) is a lipid storage disorder in which excessive lipids accumulate in lysosomes formation of an acid phosphatase positive intracytoplasmic inclusion body encapsulated in the cell membrane, lamellar or crystal-like. Rodents given amphiphilic cationic drugs which cause lysosomal polar phospholipid storage in various organs, show various types of vacuolation changes which could be confirmed by electron microscopy with a typical vortex-like lamellar membrane structure. Repeated test of short-term administration of a new antitumor drug in SD rats undertaken by our center also found multiple tissue vacuolation, which were further demonstrated by CD68 and LAMP2 immunohistochemical staining, CD68 positive in thymus, spleen, lymph nodes, reproductive system, adrenal gland, and administrated subcutaneous tissue were located in macrophages. Besides, vacuolar lesions of renal tubular epithelial cells were also observed. LAMP2 staining showed that the positive sites were mainly in liver kuffer's cells and subcutaneous macrophages, while no obvious positive staining was found in vacuoles at other sites. The tested substance is not an amphiphilic cationic compound, but a polyanion. In addition, pulmonary tissue, where phospholipid deposition is most common, also did not show vacuolation in this test. Therefore, whether the vacuolation of multiple organs in this experiment is phospholipid deposition disease remains to be explored in further experiments.

P-78

INHAND: International Harmonization of Nomenclature and Diagnostic Criteria for Lesions

○ Shim-mo Hayashi^{1,2)}, Ute Bach³⁾, Alys E. Bradley⁴⁾, Mark Cesta⁵⁾, Stacey Fossey⁶⁾, Takanori Harada⁷⁾, Matt Jacobsen⁸⁾, Rupert Kellner⁹⁾, Victoria Laast¹⁰⁾, Emily K Meseck¹¹⁾, Thomas Nolte¹²⁾, Susanne Rittinghausen⁹⁾, Junko Sato¹³⁾, John L. 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 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. All rodent organ systems have been published; Respiratory, Hepatobiliary, Urinary, Nervous Systems, Male Reproductive and Mammary, Zymbals, Clitoral and Preputial Glands and Hematolymphoid System in Toxicologic Pathology and the Integument and Soft Tissue, Female Reproductive System, Digestive System, Cardiovascular System, Skeletal System, Special Senses and Endocrine System in the Journal of Toxicologic Pathology as supplements and on a web site: www.goReni.org. Mini-pig and Dog have been published in Toxicologic Pathology in 2021 and Non-human primate and Rabbit have been published in the Journal of Toxicologic Pathology in 2021. Non-rodent ocular toxicity manuscript will be published by Toxicologic Pathology as the last issue of 2024 and the Fish INHAND manuscript is targeted for publication in early 2025. INHAND guides offer terminology, diagnostic criteria, differential diagnoses, images, and guidelines for recording lesions in toxicity and carcinogenicity studies. Interest in INHAND nomenclature, based on input from industry and government scientists, is encouraging wide acceptance of this nomenclature.

P-79

Histological background data of CrI:CD(SD) rats in subacute systemic toxicity tests

○ Yukie Abiko

Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd.

[Background] We reviewed histological background data of subacute systemic toxicity tests conducted at Safety Research Institute for Chemical Compounds Co., Ltd. from 2018 to 2024. We also compared the data with those from a 28-day repeated oral dose toxicity test to examine differences in tissue reactions due to differences in administration methods.

[Method] Subacute systemic toxicity tests were conducted according to ISO 10993-11, and saline was administered intravenously through the tail vein of 6-week-old CrI:CD(SD) rats once a day for 14 days. HE-stained specimens of the excised organs were prepared, and histopathological examinations were performed with an light microscope.

[Results] In male, the findings specific to the subacute systemic toxicity study were pulmonary embolism (slight, 6/171: 3.5%), foreign body granuloma (slight, 1: 0.58%), perivascular inflammatory cell infiltration (slight, 4: 2.3%). In female, perivascular inflammatory cell infiltration in the lungs (slight, 3/171: 1.7%) was observed.

[Conclusion] In both male and female animals, findings caused by administration method were mainly observed in the lungs. The frequency of these findings was higher in males than in females. In other organs, no tissue reactions caused by the administration method were observed, and no significant differences were observed compared with the histological background data from the 28-day repeated oral dose toxicity study.

P-80

Introducing the toxic pathology common finding list for dogs by the JSTP international committee

○ Junko Sato¹⁾, Toshihisa Fujiwara²⁾, Mari Iida³⁾, Kumiko Ogawa⁴⁾, Hitoshi Kandori⁵⁾, Shunji Nakatsuji⁶⁾, Hirofumi Hatakeyama⁷⁾, Hijiri Iwata⁸⁾

¹⁾Mediford, ²⁾Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., ³⁾University of Wisconsin-Madison, ⁴⁾National Institute of Health Sciences,

⁵⁾Axcelead Drug Discovery Partners, ⁶⁾Altasciences Preclinical Seattle, ⁷⁾SNBL INA Ltd.,

⁸⁾LunaPath Institute of Toxicologic Pathology, Co., Ltd.

In 2021, the JSTP International Terminology Committee compiled the common finding list for rodents (for toxicity and carcinogenicity studies) based on INHAND, SEND CT, and the Japanese New Toxicologic Histopathology textbook. This will minimize inconsistencies in toxicity findings between facilities and pathologists and to help select appropriate terminology that is as consistent as possible with INHAND and SEND (Controlled Terminology). Following the rodent common finding list, we have compiled a list of common findings of terms frequently used in general toxicity studies for dogs. The features of the common finding list for dogs are: 1) a searchable Excel file, and you can find terms in the columns of Finding(s) and Modifier(s) for each organ, 2) each term in Finding(s) column is highlighted with colors according to the sources. This highlighting scheme could be helpful for pathologists during the preparation of SEND reports or routine work, 3) the Modifier(s) column includes the common regions or typical adjectives. The final revision of the list will be available on our society website. Our goal is to streamline, clarify, publish, and keep updating the list for our members and the public. We aim to compile a common finding list for monkeys next year.

P-81

Verification of the active learning in the slide conference presentations hosted by the 2024 JSTP meeting

○ Masanao Yokohira

Department of Medical Education, Faculty of Medicine, Kagawa University

The JSTP's slide conference is aimed at primarily inexperienced members, providing an opportunity to explain basic knowledge of anatomy and physiology, as well as basic pathologies. I had the opportunity to be a lecturer on "Lungs: Anatomy, Physiology, and Nonproliferative Lesions". In recent medical education, emphasis has been placed on "active learning", and this method was adopted. The lecture was scheduled as follows (total 90 minutes): introduction (10 minutes), units A, B, and C (25 minutes × 3), and review (5 minutes). The plan for one unit (25 minutes) was handout self-study (5 minutes), quiz (5 minutes), and explanation (15 minutes). The results of the post-event survey (87 respondents) showed that the percentage of positive responses for each item was as follows: self-study: 92%, quiz: 97%, explanation: 98%, overall satisfaction: 97%, and will continue in the future: 87%. In the free comments, there were many positive opinions but there were also some comments such as "I wish it was more difficult" and "It was a waste of self-study time". This attempt seemed to be meaningful to many participants, and educational lectures with active learning should be emphasized even for toxicological pathology researchers. On the other hand, improvement in the strategy were revealed, such as increasing the explanation time. In addition, the content was not very satisfying for advanced participants, and that it was difficult to set the difficulty level.

P-82*

Challenges and considerations on representing histopathology findings into SEND format — preparation for SENDIG v4.0 —

○ Namika Saito, Atsushi Uematsu, Shin-ichi Horikawa, Konomi Iino, Hirofumi Hatakeyama

SNBL INA Ltd.

Submission of nonclinical study data to the U.S. FDA in Standard for Exchange of Nonclinical Data (SEND) format became mandatory in 2016, and many facilities have been creating SEND datasets since then. SEND datasets must be created in conformance to the SEND Implementation Guide (SENDIG). Existing supported SENDIG versions will be updated to v4.0, which is being developed toward its finalization in 2026 according to the latest information. Pathologists need to prepare for this version update since changes are expected to be made in the Microscopic Findings (MI) domain where histopathology data are allocated. We consider that the key to a seamless transition to v4.0 is pathologists' understanding on how to populate study data into SEND datasets and addressing 3 challenges: 1) creation and maintenance of in-house histopathology glossaries; 2) development of detailed procedures to appropriately sort histopathology findings into variables of the MI domain; and 3) mapping base findings to SEND Controlled Terminology (CT). In the process of collaboration with the SEND department for creation of appropriate SEND datasets, we modify and maintain our glossaries specifically for SEND to address the above challenges. We also keep discussing while accumulating findings difficult to sort into variables and the extended terms defined when no appropriate CTs were found for base findings. In this presentation, we introduce our approaches for a seamless transition to SENDIG v4.0.

発表者索引

- A**
- 安彦 由喜恵 P-79
 相原 尚之 P-51*, P-61*
 赤木 純一 P-13, P-23*, P-40
 赤根 弘敏 P-09, P-10, P-13, P-23*
 明間 聡史 P-22*
 明吉 愛実 P-67*, P-68
 Alexander, David W-6*
 Alexander, William W-6*
 Amaravadi, Raghav P-71*
 中村(穴川) 明子 P-31*
 青木 萌子 P-52*, P-66*
 青戸 俊介 P-32*
 荒木 喜美 P-24*
 Arima, Akihiro P-58
 浅野 敬之 P-53*
 Astudillo, Viviana Gonzalez P-49*
 栗崎 奈緒子 P-70*, P-74*
 東 由美子 P-74*
- B**
- 馬場 雄大 P-03*, P-33*, P-54
 Bach, Ute P-78
 Bertrand, Lise P-73*
 Bian, Tingli P-12*
 Bradley, Alys E. P-78
- C**
- Cen, Xiaobo P-04, P-57
 Cesta, Mark P-78
 チェンバーズ ジェームズ P-16*
 Chen, Hao P-12*
 Chen, Ke P-04, P-57
 Chen, Yunxiang P-12*
 Cui, Tiantian P-17*
 Cui, Yanjun P-02, P-18*, P-45*, P-55*, P-77*
- D**
- 土居 良信 P-14*
 Dong, Bowen P-18*
 Du, Mu P-18*
- E**
- Ebizuka, Yuri P-01*
 江口 あゆみ P-53*
 遠藤 太伯郎 P-52*, P-66*
- F**
- Fang, Liu P-42
 Fossey, Stacey P-78
 Fujita, Juliana P-73*
 藤川 諒子 P-38*
 藤岡 正喜 W-2*, P-09, P-25*, P-29*, P-34, P-46*
 藤島 純子 P-58, P-59*
 藤原 千夏 P-22*
 藤原 咲春 W-3*
 藤原 奨 P-28*
 藤原 利久 P-80
 Fukamachi, Katsumi P-56*
 福永 賢輝 P-53*
 古川 佑介 P-65
- G**
- Gai, Renhua P-07, P-18*
 魏 民 W-2*, P-09, P-25*, P-29*, P-34, P-46*
 Giu, Guiyu P-25*
 Guan, Xinrui P-45*
 Guo, Jin P-18*
 Guo, Runjie W-2*, P-25*, P-29*, P-46*
 Gupta, Kalpit P-73*
- H**
- Haanpera, Marjo P-11
 袴田 志野婦 P-38*
 華山 力成 SL-1
 Hao, Chen P-42
 原田 孝則 P-22*, P-78
 原島 小百合 P-49*
 長谷川 大 P-53*
 橋口 収 P-52*, P-66*
 畠山 洋文 P-05, P-37, P-39*, P-76, P-80, P-82*
 畠中 理園 P-69
- Hayashi, Shim-mo P-78
 He, Yanan P-18*, P-55*
 日比 大介 P-36*
 平松 恭子 P-50
 平田 暁大 W-5*, P-47*
 広瀬 明彦 W-6*, P-50, P-51*
 廣田 照了 W-5*
 北條 幹 P-50, P-51*
 本郷 直子 P-03*, P-33*, P-54
 堀場 直 P-43
 堀川 真一 P-82*
 Hosny, Omnia W-6*
 Hu, Chunyan P-04, P-57
 Hu, Jing P-55*
- I**
- 衣斐 彼方 P-47*
 市 育代 P-24*
 市田 康弘 P-43
 五十嵐 海 P-50, P-51*
 飯田 麻里 P-80
 飯野 好美 P-82*
 池田 瑛人 P-03*, P-33*, P-54
 生嶋 清美 P-50
 今井 俊夫 P-67*, P-68
 今井松 健也 P-74*
 今岡 尚子 IS, IS-1, P-38*, P-72
 猪又 明子 P-50, P-51*
 井上 亮 P-68
 井上 聡士 P-37, P-39*
 井上 健 P-08
 乾 公正 P-03*, P-33*, P-54
 石合 正道 P-24*
 石田 留美子 P-72
 石田 雄二 P-22*
 石上 紀明 P-36*
 石井 雄二 W-1*, P-09, P-10, P-26
 石川 健人 P-16*
 伊藤 理子 P-37, P-39*
 伊藤 強 P-22*
 伊藤 優子 P-70*
 岩田 聖 P-05, P-76, P-80
 井澤 武史 W-3*, P-05, P-27*, P-28*, P-60*

J

Jacobsen, Matt P-78

K

甲斐 清徳 P-72

貝谷 恵里奈 P-63*

梶村 哲世 P-05, P-76

梯 アンナ W-2*, P-06, P-08,
P-29*, P-34, P-46*

上家 潤一 P-51*, P-61*

上川路 翔悟 P-70*

神野 涼平 P-19*, P-30*

金森 正和 P-64*

神鳥 仁志 P-80

金田 篤志 P-24*

寒川 祐見 IS-2

Kanno, Jun W-6*

菅野 純 P-50

Kant, Ravi P-11

笠松 建吾 W-1*, P-26

櫻村 茜 P-59*, P-61*

片岡 一則 SL-2

加藤 淳彦 P-43, P-64*, P-70*,
P-74*加藤 寛之 W-4*, P-06, P-20*,
P-48*

加藤 正徳 P-75*

加藤 祐樹 PD

加藤 あずさ P-22*

河合 礼果 P-50

河合 宏紀 P-72

川井 健司 P-67*, P-68

河嶋 将司 P-64*

Keany, Eoghan P-73*

Keglar, Kristel P-11

Kellner, Rupert P-78

煙山 紀子 P-19*, P-30*, P-41*,
P-69

Kirschner-Kitz, Sarah IS-2

Knight, Brian IS-2

Kobayashi, Kinji P-58

小林 真琴 P-15*

小泉 治子 P-05, P-76

小泉 圭司 P-32*

小島 美乃里 P-63*

小島(稲永) 美乃里 P-21

爰島 洋子 P-58, P-59*

Komura, Jun-ichiro P-62

小村 理行 W-4*, P-20*

小山 彩 P-22*

小山 憲司 PD-2

Kuang, Xiaochen P-20*

Kukyte, Jogile P-73*

Kurachi, Hideaki P-56*

栗林 正伯 P-36*

黒田 雄介 PD-3

串田 昌彦 P-53*

桑村 充 W-3*, P-27*, P-28*,
P-60***L**

Laast, Victoria P-78

Lei, Yaping P-45*

Li, Ling P-45*

Li, Xi P-17*

Li, Yanchuan P-02, P-45*, P-77*

Li, Yihao P-02, P-45*, P-77*

Liu, Bin P-04

Liu, Fang P-12*

Lord Bissett, Laoise P-73*

Lv, Ai P-07

Lyu, Jianjun P-02, P-45*, P-77*

M

Ma, Jian P-07

Ma, Jun P-17*

町田 雪乃 P-49*

前原 都有子 P-37, P-39*

前川 竜也 P-19*, P-30*, P-41*,
P-69

前野 愛 P-50, P-51*

政次 美紀 P-37, P-39*

増田 凌也 P-32*

松尾 沙織里 IS

松下 幸平 P-13, P-40

松浦 哲郎 P-21, P-63*

Mayoral, Francisco P-11

Mentula, Silja P-11

Meseck, Emily K P-78

道下 正貴 P-49*

Miguel, Ricardo de P-11

三上 紘史 P-74*

皆合 美月 P-05, P-76

三ッ井 友里 P-24*

美谷島 克宏 P-19*, P-30*, P-41*,
P-69

宮尾 佳伸 P-50

水口 恵理 P-47*

水川 真緒 P-59*, P-61*

水田 保子 P-13, P-40

望月 美沙 P-67*, P-68

森 優輝菜 P-14*

森(齊藤) 睦貴 P-28*

森川 朋美 P-09, P-23*

諸江 寛子 P-32*

本室 美貴子 P-72

Moulin, Pierre P-73*

村井 厚子 P-43

村上 明寛 P-48*

村上 麻美 P-47*

村上 智亮 W-1*

村上 雄一 P-05, P-76

村岡 弘美 P-75*

N

永池 美香 P-03*, P-33*, P-54

長澤 明道 P-50

Naiki-Ito, Aya W-6*, P-20*

内木 綾 W-4*, P-06, P-48*

中江 大 P-19*, P-50, P-51*, P-69

Nakahira, Rei P-62

中村 純 W-3*, P-27*

中野 愛里 P-24*

中田 悠介 P-14*

仲辻 俊二 P-80

西土井 悠作 P-34

西銘 千代子 P-67*, P-68

西村 次平 S-2

西川 智美 P-61*

野口 ちひろ P-05, P-76

Nolte, Thomas IATP, P-78

野浦 郁恵 W-2*, P-08, P-29*

O

緒方 敬子 P-53*

小川 久美子 W-1*, P-09, P-10,
P-13, P-23*, P-26,
P-40, P-80

大橋 清佳 P-30*, P-69

大保 奈々恵 P-32*

Ohira, Toko P-17*

太田 毅 P-14*

大谷 直子 P-24*

大塚 亮一 P-22*

Oishi, Yuji P-25*
 尾城 椋太 P-36*
 岡部 篤史 P-24*
 岡田 亜季子 P-03*, P-33*, P-54
 奥平 昌輝 P-24*
 Ono, Kenji P-56*
 大野 晃治 P-37, P-39*
 Ortega, Paula P-11
 太田 世志雄 P-32*
 大塚 成己 P-36*
 尾崎 清和 P-21, P-63*

P

Pohlmeyer-Esch, Gabriele IS-2

Q

Qi, Wei P-18*
 Qi, Yajun P-07
 Qian, Zhuang P-17*
 Qiu, Guiyu W-2*, P-29*, P-46*
 邱 桂鈺 P-34
 Qiu, Shuang P-04, P-57

R

Raipuria, Geetank P-71*
 Rittinghausen, Susanne P-78
 Roy, Dipankar Chandra P-56*

S

齋藤 美佐江 P-65
 齋藤 那美香 P-05, P-76, P-82*
 斎藤 翼 P-52*, P-66*
 酒井 洋樹 W-5*, P-47*
 坂入 鉄也 PD-1, P-59*
 坂本 義光 P-50, P-51*
 Saleh, Dina W-6*
 Sánchez, Raúl P-11
 佐野 心優 P-69
 佐野 智弥 PD
 笹瀬 智彦 P-14*, P-19*, P-30*,
 P-41*
 佐藤 弘昌 P-05, P-76
 佐藤 人美 P-68
 佐藤 順子 P-78, P-80
 佐藤 伸昭 P-52*, P-66*
 佐藤 洋 P-37, P-39*
 関川 諒子 P-14*

妹尾 英樹 P-65
 Shibutani, Makoto P-01*
 志賀 敦史 P-22*
 志賀 崇徳 P-61*
 島崎 大志 P-31*, P-71*
 清水 紗織 P-44*
 下間 由佳子 P-53*, P-60*
 篠原 雅巳 P-14*
 篠澤 忠紘 S-3
 篠塚 淳子 P-74*
 白井 真人 IS-1
 白石 泰三 IS-3
 菖蒲谷 桃香 P-31*
 正田 俊之 P-31*, P-71*
 Shrivastava, Aman P-71*
 Siming, Zhang P-42
 Singhal, Nitin P-71*
 Sironen, Tarja P-11
 曾川 真梨奈 P-03*, P-33*, P-54
 相馬 明玲 W-1*, P-26
 Stierkat, Robin IS-2
 杉本 実紀 P-14*
 杉山 淳一 P-35*, P-75*
 Sultana, Nahida P-56*
 Sun, Xin P-18*, P-55*
 Suzui, Masumi P-56*
 鈴木 雅実 P-67*, P-68
 鈴木 智 P-35*, P-75*
 鈴木 翔子 P-59*
 鈴木 周五 W-2*, P-08, P-25*,
 P-29*, P-34, P-46*
 鈴木 崇将 P-35*, P-75*

T

田端 祐子 P-24*
 高橋 明美 P-31*
 高橋 尚史 P-22*
 高橋 智 W-4*, W-6*, P-06, P-20*,
 P-48*
 高井 順子 P-53*
 高井 了 S-1
 高井 有一 PD-4
 高見 優生 W-3*, P-27*
 高信 健司 P-65
 Takase, Hiroshi W-6*
 高須 伸二 W-1*, P-09, P-10, P-26
 武田 眞記夫 P-22*
 竹田 結菜 P-30*

滝川 雅大 P-24*
 瀧本 憲史 P-36*
 滝谷 優 P-32*
 田中 あかり P-30*
 田中 英樹 P-35*, P-75*
 Tanaka, Ignacia P-62
 田中 恒平 P-61*
 田中 美有 P-27*
 田中 咲帆 P-35*, P-75*
 Tanaka, Satoshi P-62
 丹波 茂郎 P-70*
 丹野 優汰 P-41*
 高橋 祐次 P-50, P-51*
 立野 知世 P-22*
 Thomas, Tijo P-71*
 Tian, Aijun P-45*
 Tian, Yichao P-02, P-77*
 Tingli, Bian P-42
 当摩 茉莉花 P-19*
 戸祭 麻衣 P-41*
 豊田 薫 P-31*
 豊田 武士 W-1*, P-09, P-10, P-13,
 P-23*, P-26, P-40
 土屋 由美 IS-1, P-38*, P-72
 津田 洋幸 W-6*, P-06, P-09, P-10

U

内田 和幸 P-16*
 内田 悠 P-61*
 上地 哲平 P-19*
 上原 ひかり P-14*
 植松 敦史 P-82*
 上野 友也 P-32*
 氏家 直毅 P-44*
 梅田 ゆみ P-65
 畝山 瑞穂 P-09, P-13, P-23*
 宇野 絹子 P-14*
 Ushiroda, Rio P-58

V

Vachiraarunwong, Arpamas W-2*,
 P-25*, P-29*, P-34, P-46*
 Vahle, John L. P-78
 Vallejo, Carla P-11
 Vallejo, Raquel P-11

W

若林 雄一 P-24*

Wang, Beibei P-18*, P-55*
 Wang, Chunya P-45*
 Wang, Haoan P-04
 Wang, Li P-12*
 Wang, Qiqi P-17*
 鰐淵 英機 W-2*, P-08, P-25*,
 P-29*, P-34, P-46*
 Weber, Klaus P-11
 Williams, Hope P-73*
 Wu, Wenyu P-02, P-07, P-12*,
 P-18*, P-55*, P-77*

X

Xiang, Yu P-02, P-45*, P-55*, P-77*
 Xie, Min P-57
 Xu, Xiangyu P-07

Y

山田 直明 P-44*
 山田 直人 P-71*

山上 洋平 W-1*, P-26
 山口 悟 P-22*
 山口 裕子 P-52*, P-66*
 山本 行男 P-50
 山野 莊太郎 P-65
 山尾 美香留 P-22*
 山城 知佳 P-70*
 山下 鉄平 P-52*, P-66*
 山崎 雅輝 P-70*, P-74*
 山崎 凌 P-31*
 矢野 稚子 P-75*
 保井 由佳里 P-43
 安井 雄三 P-31*, P-71*
 安間 太一 P-47*
 横平 政直 P-81
 横田 理 P-51*
 吉田 翔太 P-35*, P-75*
 Yoshioka, Hiroki P-56*
 Yoshizawa, Katsuhiko P-78
 Yudasaka, Masako W-6*

Yuge, Ryota W-6*
 Yunxiang, Chen P-42

Z

Zakham, Fathiah P-11
 Zhang, Guoqing P-55*
 Zhang, Haolin P-45*
 Zhang, Lili P-12*, P-42
 Zhang, Rui P-18*, P-55*
 Zhang, Siming P-12*, P-18*, P-55*
 Zhang, Yaqun P-17*
 Zhao, Lei P-02, P-07, P-12*, P-18*,
 P-55*, P-77*
 Zhou, Yi P-02, P-45*, P-77*
 Zhu, Jiahui P-11
 Zhu, Xu P-18*, P-45*
 Zhu, Xv P-02, P-55*, P-77*
 Zou, Xinyu P-01*

第41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41回日本毒性病理学会総会及び学術集会事務局
株式会社ボゾリサーチセンター
〒412-0039 静岡県御殿場市かまど 1284
責任者 古川 賢

印刷・製本 株式会社コンベンションアシスト



SNBL



環境、生命、人材 を大切にしている会社であり続ける



1957年創業

日本初の非臨床試験受託機関



霊長類の安全性研究で世界最大級の施設

自家繁殖機能を拡大、安定供給を実現



国内No.1の試験実績で

世界水準の技術力を世に提供



株式会社新日本科学

Web: <https://www.snbl.co.jp/> Email: info@snbl.com



2024年4月1日 「公益財団法人 実験動物中央研究所」は
「公益財団法人 実中研」に法人名を変更しました

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

あらゆる食の課題に ソリューションを

私たちは、「色、香り、味、食感、機能・健康」食をつかさどる5つの要素を組み合わせ、あらゆる食にソリューションを提供します。おいしさはもちろん、食に関わる社会課題の解決に取り組むことで、すべてのひとに健やかなくらしと食の喜びを届けます。



人を想う 食を支える

三栄源エフ・エフ・アイ

本社 〒561-8588 大阪府豊中市三和町1-1-11 TEL.(06)6333-0521 FAX.(06)6333-1219
東京 (03)3241-2241 仙台 (022)214-2241 名古屋 (052)202-1621 広島 (082)241-0521 福岡 (092)411-9137

www.saneigenffi.co.jp

JCPA農薬工業会は、 クロップライフジャパンに名称変更しました。

NEW VISION

将来のありたい姿 = 目標

1. 日本と世界の食料安全保障、持続可能な農業に貢献します
2. 環境にやさしいイノベーションを推進します
3. 安全の先にある安心な食生活を楽しめる社会を目指します



VISION動画

日本と世界の食と農業のために

食料・農業・農村を取り巻く環境は大きく変化し、食料安全保障等の課題へ対応していくというグローバルな潮流にそって、名称を変更しました。あわせて、2024年5月にNEW VISIONを公表しました。改正食料・農業・農村基本法にある食料安全保障の確保等の方針も踏まえ、NEW VISIONに沿って「将来のありたい姿」の実現に向けて取り組みます。



VISION詳細

CropLife 
JAPAN

クロップライフジャパン

〒103-0025 東京都中央区日本橋茅場町2-3-6 茅場町偕成ビル4F
TEL 03-5649-7191(代表) FAX 03-5649-7245
E-mail: cljapan@croplifejapan.org <https://www.jcpa.or.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14 機関、賛助会員 1 機関

【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、本年度第7版を発刊予定）
- ・ 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: ankenyou.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]

ATP-Luciferase Cell Viability Assay Solution (1.0mL×10) 1set 13,000円 [A3495]

ATP-Luciferase Cell Viability Assay Solution 10mL 11,500円 [A3519]

Resazurin (Ready-to-use solution) [for Cell proliferation assay] 25mL 12,000円 [R0195]

MTT Solution [for Cell proliferation assay] (1mL×5) 1set 8,800円 [M3353]

細胞増殖 / 細胞毒性アッセイ試薬の詳細な使用法はTCIウェブサイトでは

<https://bit.ly/40vAAA2> あるいは



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](https://www.facebook.com/tci.jp)

www.TCIchemicals.com

twitter.com/TCI_J

実務に役立つデータを豊富に収載!

新 毒性病理組織学

[編] 日本毒性病理学会 ●A4判・824頁 ◆定価30,800円

実験動物にみられる種々の毒性変化や腫瘍性病変を、豊富なカラー組織像とともに詳細に解説! (写真総数 1250点)

- ▶日本毒性病理学会が長期間かけて編纂した、毒性病理学に関する網羅的な研究書。2000年に刊行され好評を博した日本毒性病理学会編『毒性病理組織学』の全面改訂版。
- ▶フルカラー化、図表の拡充、図表をテキストのそばに配した見やすいレイアウト、引用文献や索引の充実など、使いやすさを重視。



認知症やパーキンソン病の
治療薬につながる!

認知症予防

日本人発見の

不思議たんぱく

最新刊!!



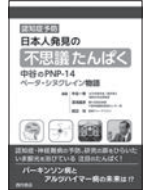
中谷のPNP-14 ベータ・シヌクレイン物語

[編著] 中谷一泰/湯浅龍彦/田辺 功

●四六判・90頁 ◆定価2,750円

世界初! 夢のタンパク発見。

認知症予防研究に役立つベータ・シヌクレインを発見した日本人の研究者、中谷一泰昭和大学名誉教授の研究に医療ジャーナリスト、研究者がスポットライトを当てる!



◆世界的に好評の神経科学テキスト、10年ぶりの大改訂!!

カラー版 ベアー コノーズ パラディーソ

好評!

神経科学 脳の探求 改訂版

[監訳] 藤井 聡 [訳] 山崎良彦/後藤 薫/加藤宏司

●B5判・オールカラー788頁 ◆定価8,690円

胸躍る新しい知見!

- ▶素晴らしいフルカラーイラストを随所に配し、内容を効果的に説明。最新の分子レベルの知識から高次脳機能までを網羅。
- ▶ノーベル賞受賞者など、26人の世界トップクラスの科学者が、コラム「発見への道」を執筆。



◆コロナ禍が与えた心理的影響も。AFP通信の写真集!

カラー パンデミックの記録

コロナに立ち向かう人類の挑戦

永久保存版!

[編] ウード [日本語版監修] 青柳正規

●B5判ヨコ・上製・228頁 ◆3,850円

- ▶61の国と地域、165の都市や町、481点の写真。
- ▶世界はいかに闘ってきたか、闘っているか。
- ▶未来への道しるべとなる地球の記録。
- ▶世界の著名人が寄せたエッセイ、5本掲載。



西村書店

〒102-0071 東京都千代田区富士見2-4-6 ☎ 03-3239-7671 Fax.03-3239-7622
www.nishimurashoten.co.jp ※価格は税込

小社ホームページ▶





開業35年

GLP施設として、新たな気持ちで精進して参ります。



病理組織標本作製および検査 株式会社バイオ病理研究所

 Biopathology Institute Co.,Ltd
〒873-0511

大分県国東市国東町小原1200-2

TEL:0978-72-0454 FAX:0978-72-2320

メール: mail@biopathology.jp

ホームページ: <https://bio-patho.com>



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.