Histopathological Findings of Age-Related Kidney Lesions in Inbred Strain Fischer-344/Yit Rats

Kazumi UCHIDA, Masaharu ONOUE, Tokutaro TAKAHASHI,
Nobuo KUSANO and Masahiko MUTAI

*Yakult Institute for Microbiological Research,
1796, Yaho, Kunitachi, Tokyo 186, Japan*

(Received for publication : May 7, 1979)

Age-related kidney lesions were studied in male and female inbred strain Fischer-344/Yit rats of 4, 9, 25, 52 (male rats only) and 71 weeks of age. The lesions that represent probably early stage of chronic nephropathy were observed in 9-week-old rats, and also hyaline casts characteristic of chronic nephropathy occurred for the first time in 52-week-old male rats.

In males, degeneration of convoluted tubular epithelial cells, occurrence of hyaline droplets and eosinophilic bodies in proximal convoluted tubular epithelium were already observed at 9 weeks. At 25 weeks, these lesions were most pronounced, with yellowish-brown epithelial cells in the proximal convoluted tubulus, and erythrocyte-like structure were observed occasionally in the lumen, in the epithelial cells or in the Bowman's spaces. Some of the eosinophilic bodies were positive with hemoglobin staining. In glomerulus, increase of mesangial cells and thickening of basement membrane were recognized. At 52 weeks, glomerular lesions were attended with mild fibrosis, and the hyaline casts were found in dilated tubulus of corticomedullary area. Hemosiderin deposits and appearance of brown pigment were seen in the proximal convoluted tubular epithelium. At 71 weeks, glomerular lesions, hyaline casts, hemosiderin deposits and increase of interstitial connective tissue became more severe, and also slight infiltration of lymphocytes were observed in the interstitial tissue.

Above-mentioned lesions found in male animals were also seen in females but the changes were very mild in females with the exception of the occurrence of brown pigment. In females, calcified casts were found in tubulus of corticomedullary area at 71 weeks.

Fischer-344/Yit ラットの加齢にともなう

腎病変の組織病理学的所見

内田 和美・尾上 正治・高橋徳太郎

草野 信男・務台 方彦

株式会社ヤクルト本社研究所

近年ラットを用いた長期飼育実験が、多く行なわれるようになってきている。その際に認められる非腫瘍性自然発生病変の中で、特に種々の名で報告されている腎病

変〔2, 4, 6, 8, 10, 13, 15, 18, 19, 21-24〕が、ラットの死因とも関係が深いことから大きな問題となっている。しかし、ラットの自然発生病変に認められる病変の性質および

程度の診断基準については、明確なものが示されていないため、研究者によりその発生時期および発生率はまちまちに報告されてきた。また、ラットの系統に関しては SD ラットおよび Wistar ラットの自然発生腎病変に関する報告に比べて、Fischer ラットに関する報告が少ない様に思われる。そこで著者等は、Fischer ラットについて、加齢と共に認められる腎病変を観察し、SD ラット [2, 17, 21, 23], Wistar ラット [1, 22] で報告されている病変と同様の变化を認め、合わせてラット慢性腎症の経時的推移について検討したので報告する。

材料および方法

ヤクルト研究所において20代以上兄妹交配した Charles River 由来の Fischer-344 (Fischer-344/Yit として登録予定、以下 F-344/Yit と略記) ラット雄48例と雌20例を実験に使用した。

動物は金網製ケージ (370×260×180mm) に5例づつ收容し、室温24±1°C、湿度55±5%の普通の環境下で、滅菌 NMF 飼料 (オリエンタル酵母工業株式会社) と水道水を自由に摂取させて飼育した。

組織病理学的検査

雄ラットは4, 9, 25, 52 および71週齢、雌ラットは4, 9, 25および71週齢で、それぞれ断頭放血により屠殺した。摘出した腎臓は10%中性ホルマリン液で固定した後、パラフィン包埋し、厚さ 3～5μ の組織切片を作成し、Hematoxylin-Eosin (H-E) 染色、Mallory 染色、Periodic acid-Schiff (PAS) 染色および1部のものに鉄染色 (Prussian blue), hemoglobin 染色 (Ralph 法, Putt 法) を行なって観察した。

成 績

各週齢時における諸変化は以下に述べる如くである。

雄の腎臓に認められる組織病理学的所見

4 週齢

特徴的な変化は認められなかった。

9 週齢

主部尿管上皮細胞は高さが不揃いとなり細胞質内に eosin に濃染する硝子滴 (hyaline droplet) を認めた (Fig. 1)。この変化の進んだところでは、上皮細胞の刷子縁が脱落し、細胞質内に H-E 染色で eosin に染まる物質 (eosinophilic body) を認め (Fig. 2)、その周辺の上皮細胞に hyaline droplet が多数認められた。

上皮の変化がさらに進んだところでは、管腔に上皮細胞の脱落が認められた (Fig. 3)。上皮の変性の程度は、1つの尿管の断面においても一様でなく、変性の強いところと弱いところが混在していた。hyaline droplet は円形で、大きさは微細顆粒状のものから上皮細胞核よりやや小さめなものまであり、PAS 染色に陽性で細胞内に多数存在した。このような硝子滴を含む細胞は1つの尿管の断面に散在していた。また、上皮細胞の変性がみられない尿管においても、hyaline droplet は認められることがあった。eosinophilic body は不整形で、大きさは上皮細胞核よりやや小さめなものから核の倍程度のものまであり、PAS 染色に陰性で1細胞内に1つ認められ、細胞質との間に空隙を認めることが多く、時には管腔に遊離してみられる像もあった。多くの場合1つの尿管の断面に eosinophilic body は1～2個認められた。上皮細胞に変化のみられる尿管腔内には、蛋白性の物質の凝塊と考えられる eosin に染まる網目状の構造がときおり認められ (Fig. 4 A)、同様の構造は糸球体囊間腔内にも認められた (Fig. 4 B)。前述の尿管に認められる変性上皮、hyaline droplet および eosinophilic body は Mallory 染色でオレンジ色から赤色に染まり、ネフロン単位に散在していた。糸球体には著明な変化が認められなかった。

25週齢

9週齢で観察されたと同じような尿管病変がより多くの尿管にみられ病変の程度も重度であった。尿管上皮の変性が強いところでは、H-E 染色で黄褐色調をおびる上皮細胞 (Fig. 5) (鉄反応陰性) が認められた。また、尿管腔、尿管上皮細胞内または糸球体囊間腔内に、赤血球様の小体を認めた (Fig. 6)。この小体と1部の eosinophilic body は hemoglobin 染色陽性であった。糸球体では、メサンジウム細胞の増加と基底膜の肥厚がわずかに認められた (Fig. 7)。

52週齢

皮髄境界部の数箇所の尿管内に、ラット慢性腎症に特徴的な hyaline cast の貯留が認められた (Fig. 8)。尿管上皮では hyaline droplet や eosinophilic body の出現は25週齢に比べて軽度であったが、黄褐色調をおびる上皮細胞は多く認められるようになった。また、上皮細胞内にヘモジリン沈着 (Fig. 9) と、大小不同の褐色の小体 (Fig. 10) (鉄反応陰性、PAS 陰性) が認められた。糸球体では、25週齢で認められたメサンジウム細胞の増加と基底膜の肥厚が強くなる傾向を示し、線維化の認められるものもあった。また、1部の糸球体で

Table 1. Histopathological findings in kidney of F-344/Yit male rats at different ages.

Age (weeks)	4	9				25				52				71			
No. of rats examined	10	10				10				6				12			
Grading	—	—	±	+	+	—	±	+	+	—	±	+	+	—	±	+	+
Histopathological findings																	
Tubulus																	
Degeneration of epithelial cells	10			8	2			8	2			6		7	4	1	
Hyaline droplet	10			1	7	2			6	4		6			8	4	
Eosinophilic body	10			1	6	3			3	7		3	3		8	4	
Yellowish-brown epithelial cells	10	10						2	8			3	3		10	2	
Hyaline cast	10	10				10				1	3	2			10	2	
Hemosiderine deposit	10	10				10				2	2	2			3	9	
Brown substance	10	10				10				3	3			2	5	5	
Calcified cast	10	10				10				6				12			
Glomerulus																	
Increase of mesangial cells	10	10				1	7	2				6		1	11		
Fibrosis	10	10				10						6		2	3	7	
Interstitial tissue																	
Increase of connective tissue	10	10				10						6		1	4	7	
Hemosiderin deposit	10	10				10						6		1	7	4	
Infiltration of lymphocytes	10	10				10						6		10	2		

Remarks: —; No lesions, ±; Slight lesions in local areas, +; Moderate lesions over a wide area, ++; More severe lesions than +.

ボウマン嚢との癒着が認められた (Fig. 11)。間質では、軽度の結合組織の増生とヘモジデリン沈着が認められた。

71週齢

hyaline droplet, 黄褐色調をおびる上皮細胞および褐色の小体の出現などは、52週齢と同程度であったが eosinophilic body の出現は52週齢のものより軽度であった。他の変化については52週齢に比べて強くなっていく傾向が認められた。また、2例の間質にごく軽度のリンパ球を主体とする細胞浸潤が認められた。

雌の腎臓に認められる組織病理学的所見

4週齢

特徴的な変化は認められなかった。

9週齢

尿細管上皮の変性の程度が雄に比べてきわめて軽度であった他、eosinophilic body が1例のごく少数の尿細管上皮細胞に認められた。

25週齢

上皮の変性の程度は9週齢のものとはほとんど変わらず、hyaline droplet や eosinophilic body も認められなかった。しかし、尿細管上皮細胞に52週齢の雄と同様の

褐色の小体が認められた。糸球体ではメサンジウム細胞の増加が認められ、その程度は雄の同週齢のものより軽度であった。

71週齢

上皮の変性は25週齢に比べて強くなる傾向を示し、その程度は雄の9週齢および25週齢と同程度であった。しかし、hyaline droplet や eosinophilic body はわずかに認められたにすぎなかった。また、皮髄境界部近くの数箇所の尿細管内に、52週齢の雄と同程度の hyaline cast の貯留が認められ、2例のものに石灰化した cast (Fig. 12) が認められた。糸球体ではメサンジウム細胞の増加と基底膜の肥厚が認められたが、52週齢の雄に比べて軽度なものであった。間質ではリンパ球を主体とする小範囲の細胞浸潤と結合組織の増生が軽度に認められた。

考 察

今回の実験で F-344/Yit ラットでは自然発生腎病変は9週齢より認められた。尿細管腔に認められた網目状の構造は蛋白性物質の凝塊であると考えられるが、糸球

Table 2. Histopathological findings in kidney of F-344/Yit female rats at different ages.

Age (weeks)	4	9			25			71			
No. of rats examined	5	5			5			5			
Grading	—	—	±	+	—	±	+	—	±	+	‡
Histopathological findings											
Tubulus											
Degeneration of epithelial cells	5		4	1	1	3	1	4		4	1
Hyaline droplet	5	5			5			4	1		
Eosinophilic body	5	4	1		5			2	1	2	
Yellowish-brown epithelial cells	5	5			5			4	1		
Hyaline cast	5	5			5				4	1	
Hemosiderin deposit	*	*			*			*			
Brown substance	5	5					5				5
Calcified cast	5	5			5			3	2		
Glomerulus											
Increase of mesangial cells	5	5			4	1				5	
Fibrosis	5	5			5			5			
Interstitial tissue											
Increase of connective tissue	5	5			5			4	1		
Hemosiderin deposit	*	*			*			*			
Infiltration of lymphocytes	5	5			5			4	1		

Remarks: —; No lesions, ±; Slight lesions in local areas, +; Moderate lesions over a wide area, ‡; More severe lesions than +, *; Not observed.

体囊間腔内にも認められることから、おそらく糸球体基底膜の透過性の増加と関係しているものと思われる。Couser 等 [7] はラット慢性腎症において、加齢と共に糸球体基底膜の透過性が増加することを報告している。著者等は SD ラットでは尿蛋白が34日齢で認められ、その後増加する傾向のあることをすでに報告した [17]。また、Perry [18] および Weaver [24] 等は、尿蛋白の主要分画がアルブミンであることを報告している。主部尿細管上皮の変化は25週齢で最も著明となり、これを境に減退して行く傾向がみられた。これらの変化はラット慢性腎症と同様に雄に著明でネフロン単位に発生し、また、hyaline cast は皮髄境界部の尿細管に発生していた。このようなことから推測すると、eosin に染まる網目状の構造物や変性脱落した上皮などが皮髄境界部の尿細管腔に停滞貯留し、それらが一旦貯留し始めると、その後は初期に認められた病変とは無関係に進行し、次でhyaline cast の貯留、糸球体の線維化および間質結合組織の増生などの諸変化に進展して行くものと考えられる。しかし、上述の初期変化の原因発生については不明である。hyaline droplet や eosinophilic body は、雌で9週齢の1例と71週齢にわずかに認められたにすぎ

ず、雌雄差が著明に認められた。hyaline droplet は小林 [13]、Gray [10,11] 等の言う吸収された蛋白滴と同一のものである。eosinophilic body は二木 [16] が Wistar ラットの雄で報告しているもので、わずかな数ではあるが雌にも認められた事は興味深い。この小体を著者等は、82日齢の雄ラット (JCL-SD) にも認めている [17]。今回 hemoglobin を染めるベンチジン反応 (Ralph 法, Putt 法) を試みたところ、eosinophilic body の1部に陽性を示すものが認められ、また、尿細管腔、上皮細胞または糸球体囊間腔内にときおり hemoglobin 染色陽性の赤血球様の小体を認めた。その発生機序は不明であるがこれらの小体は赤血球と何らかの関係があるものと思われる。尿細管上皮細胞における褐色の小体の出現は、雄に比べて雌に早期に認められ、その程度も強く、また、加齢と共に増強の傾向を示した。Coleman 等 [6] の報告によれば、F344 雄ラットでは150日齢で尿細管上皮の細胞質に lipochrome pigment が認められ、その後加齢と共に増加して、重度なものではヘモジデリン顆粒を附随するとし又、Snell [22] は F344 および ACI ラットで Prussian blue と PAS 陰性の yellowish-brown lipochrome gra-

nules を報告している。われわれの観察した褐色の小体は彼らの報告と同様の物質ではないかと考えられる。ヘモジデリン沈着は52週齢の尿細管上皮細胞と間質細胞に認め、加齢と共に増加する傾向を認めた。ヘモジデリン沈着について Gray [11] は基底膜の肥厚により萎縮した近位尿細管上皮細胞内にときおり確認されるとし、Snell [22] は老齢ラットで少量のヘモジデリンが近位尿細管上皮細胞に認められると報告している。

ラット慢性腎症の特徴的病変である hyaline cast の貯留は、雄で52週齢から、雌では71週齢に皮髄境界部の尿細管腔に認められた。この変化は、Coleman 等 [6] の grade 2 に対応するもので、彼らの F344 および Snell [22] の F344 の成績と類似していた。また、先駆者等の報告 [2, 4, 5, 15, 17, 22, 23] と同様に加齢と共に増加していく傾向が認められた。cast の発生時期については、他系統である SD ラット [2, 17, 21, 23] および Wistar ラット [1, 22] の報告と比較するといくらか遅く、系統差があるように思われ、また、性差も認められた。

糸球体病変について、Gray [11] は小さな cast が集合管に認められる時期には尿細管および糸球体に変化が認められないとし、村岡等 [15] は軽度なものに糸球体の変化はないと報告している。また、田中等 [23] は軽度の尿細管変化のみの腎では、糸球体の変化は乏しいとしている。これに対し、Bras [14], Couser [7] および Hirokawa [12] 等は早期の病変として、糸球体に注目し、Andrew [1], Simms [21], Foley [9], Berg [2] および Hirokawa [12] 等は、糸球体病変が尿細管病変に先行することを指摘している。今回の観察で F-344/Yit ラットでは雌雄共に、25週齢からメサンジウム細胞と糸球体基底膜の肥厚などの糸球体病変が cast に先行して認められることから、慢性腎症の発生には糸球体病変が関与しているものと思われる。

今回の実験では、end stage と思われる cyst の形成や、重度な糸球体の線維化と間質結合組織の増生および広範囲な細胞浸潤などは認められなかった。Coleman 等 [6] の報告では、end stage は 18~24 ケ月齢に 1 例 (2.5%) だけ認められ、その後増加する傾向があるとしている。今回の実験では、観察を71週齢までしか行っていないため、end stage の像が認められなかったものと思われる。加齢と共に進行していく上述の病変は、chronic nephrosis and glomerulonephritis [21], progressive glomerulonephrosis [4], nephrosis [2, 23], nephropathy [15, 18], chronic nephritis

[19, 22], glomerulosclerosis [8], glomerulonephrosis [13], chronic progressive nephrosis [24], focal glomerular sclerosis [7] および chronic nephropathy [6] などの名で報告されている腎病変と同じ性格のものであると考えられる。

71週齢の雌ラットでは2例の皮髄境界部尿細管に石灰化 cast が認められたが、雄ラットにはこのような像は認められなかった。この種の変化は SD [9, 13, 15], Wistar [22] および Donryu [20] などの系統でも雌にだけ認められていることから、慢性腎症とは関係のない変化であると考えられる。

要 約

ヤクルト研究所で維持している Fischer-344/Yit ラットの自然発生腎病変を4, 9, 25, 52 および71週齢 (52週齢は雄のみを使用) の各時期に観察し、9週齢でラット慢性腎症の初期病変に相当すると考えられる変化を認め、52週齢の雄でラット慢性腎症の特徴的所見とされる cast を最初に認めた。すなわち、雄においては、9週齢で主部尿細管上皮細胞に変性性変化が現われ、hyaline droplet や eosinophilic body が認められた。これらの変化は25週齢が最も著明で、1部の上皮細胞に黄褐色調をおびるものがあった。また、H-E 染色により尿細管内、上皮細胞内または糸球体囊間腔内に、ときおり赤血球様の小体を認めた。この小体と1部の eosinophilic body は hemoglobin 染色陽性であった。糸球体ではメサンジウム細胞の増加と基底膜の肥厚がわずかに認められた。52週齢で糸球体は軽度な線維化を伴い、皮髄境界部の尿細管内に hyaline cast 形成、主部尿細管上皮のヘモジデリン沈着と褐色の小体の出現および間質に結合組織の軽度な増生とヘモジデリン沈着が認められる様になった。71週齢では、糸球体病変、hyaline cast ヘモジデリン沈着および間質結合組織の増生が強くなる傾向を示し、間質にリンパ球のわずかな浸潤が認められた。雌では、尿細管上皮における褐色の小体の出現が雄に比べて強く認められたが、他の病変の程度はきわめて軽度であった。また、71週齢の皮髄境界部の尿細管内に石灰化した cast が認められた。

稿を終るに臨み、試薬を分与していただいた、東京慈恵会医科大学病理学教室田中寿子先生に深甚の謝意を表します。

文 献

[1] Andrew, W. and Pruett, D. (1957). Senile changes

- in the kidney of Wistar Institute rats. *Am. J. Anat.*, **100**, 51-69.
- [2] Berg, B. N. (1965). Spontaneous nephrosis, with proteinuria, hyperglobulinemia, and hypercholesterolemia in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **119**, 417-420.
- [3] Boorman, G. A. and Hollander, C. F. (1973). Spontaneous lesions in the female WAG/Rij (Wistar) rat. *J. Gerontol.*, **28**, 152-159.
- [4] Bras, G. and Ross, M. H. (1964). Kidney disease and nutritions in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **6**, 247-262.
- [5] Bullock, B. C., Banks, K. L. and Manning, P. J. (1968). Common lesions in the aged rat. *In* The Laboratory Animal in Gerontological Research, National Academy of Sciences, Washington, 62-82.
- [6] Coleman, G. L., Barthold, S. W., Osbaldiston, G. W., Foster, S. J. and Jonas, A. M. (1977). Pathological changes during aging in barrier-reared Fischer 344 male rats. *J. Gerontol.*, **32**, 258-278.
- [7] Couser, W. A. and Stilmant, M. M. (1975). Mesangial lesions and focal glomerular sclerosis in the aging rat. *Lab. Inv.*, **33**, 491-501.
- [8] Elema, J. D., Koudstaal, J., Lamberts, H. B. and Arends, A. (1971). Spontaneous glomerulosclerosis in the rat. *Arch. Path.*, **91**, 418-425.
- [9] Foley, W. A., Jones, D. C. L., Osborn, G. K. and Kimeldorf, D. J. (1964). A renal lesion associated with diuresis in the aging Sprague-Dawley rat. *Lab. Inv.*, **13**, 439-450.
- [10] Gray, J. E., Weaver, R. N. and Purmalis, A. (1974). Ultrastructural observation of chronic progressive nephrosis in the Sprague-Dawley rat. *Vet. Path.*, **11**, 153-164.
- [11] Gray, J. E. (1977). Chronic progressive nephrosis in the albino rat. *In* CRC Critical Reviews in Toxicology, 115-144.
- [12] Hirokawa, K. (1975). Characterization of age-associated kidney disease in Wistar rats. *Mechanisms of aging and Development*, **4**, 301-316.
- [13] 小林孝好・坂口弘 (1973). 老齢 SD-JCL ラットにみられる腎炎様変化について. *日腎誌*, **15**, 221
- [14] Lesser, G. T., Deutsch, S. and Markofsky, J. (1973). Aging in the rat: Longitudinal and cross-sectional studies of body compositions. *Am. J. Physiol.*, **225**, 1472-1478.
- [15] 村岡義博・伊藤真喜子・前田スミノ・林裕造 (1977). SD-JCL ラット 諸造器の加齢による組織学的変化について. *実験動物*, **26**, 1-12.
- [16] 二本力夫・菊地セイ子・高橋信子・高垣義男 (1974). ラット腎尿管上皮にみられた異常所見について. *実験動物*, **23**, 204.
- [17] 尾上正治・内田和美・高橋徳太郎・草野信男・務台方彦 (1978). 加齢にともなうラットの腎の病理組織学的変化と腎機能検査値の関係. *実験動物*, **27**, 405-412.
- [18] Perry, S. W. (1965). Proteinuria in the Wistar rat. *J. Path. Bact.*, **89**, 729-733.
- [19] Rapp, J. P. (1973). Age-related pathologic changes, hypertension, and 18-hydroxycorticosterone in rats selectively bred for high or low juxtaglomerularity. *Lab. Invest.*, **28**, 343-351.
- [20] 佐藤博 (1973). 飼料差による Wistar, SD, Donryu および Fischer ラットへの影響 (3)・病理所見について. *実験動物*, **25**, 110-113.
- [21] Simms, H. S. and Berg, B. N. (1957). Longevity and onset of lesions in male rats. *J. Gerontol.*, **12**, 244-252.
- [22] Snell, K. C. (1967). Renal disease of the rat. *In* Pathology of Laboratory Rats and Mice. Cotchin, E. and Roe, F. J. C., editors, Blackwell sci. Pub., Oxford, 105-147.
- [23] 田中寿子・飯塚 壮 (1974). 長期飼育 SD-JCL および Donryu-JCL ラットの病理組織学的検索. *実験動物*, **23**, 204.
- [24] Weaver, R. N., Gray, J. E. and Schultz, J. R. (1975). Urinary proteins in Sprague-Dawley rats with chronic progressive nephrosis. *Lab. Ani. Sci.*, **25**, 705-710.

Explanation of Figures

- Fig. 1. Cellular irregularity and hyaline droplets in proximal convoluted tubular epithelium found in 9-week-old male rat. (H-E, $\times 720$)
- Fig. 2. Eosinophilic bodies in proximal convoluted tubular epithelium found in 9-week-old male rat. (H-E, $\times 360$)
- Fig. 3. More severe degeneration of epithelial cells than Fig. 1 in 9-week-old male rat. (H-E, $\times 720$)
- Fig. 4. Reticulate substances in the affected tubulus (A) and in the Bowman's spaces (B) found in 9-week-old male rat. (H-E, $\times 720$)
- Fig. 5. Yellowish-brown epithelial cell (arrow) in proximal convoluted tubular epithelium found in 25-week-old male rat. (H-E, $\times 1800$)
- Fig. 6. Erythrocyte-like substance in the lumen (A), in the epithelial cell (B) or in the Bowman's space (C) found in 25-week-old male rat. (H-E, $\times 1800$)
- Fig. 7. Increase of mesangial cells and thickening of Bowman's capsule in glomerulus found in 25-week-old male rat. (H-E, $\times 700$)
- Fig. 8. Hyaline casts in some dilated tubulus of corticomedullary area in 52-week-old male rat. (H-E, $\times 70$)
- Fig. 9. Hemosiderin granules in proximal convoluted tubular epithelium found in 52-week-old male rat. (Prussian blue, $\times 700$)
- Fig. 10. Brown substances in proximal convoluted tubular epithelium found in 52-week-old male rat. (H-E, $\times 700$)
- Fig. 11. (A) Fibrosis of glomerulus and proximal convoluted tubulus with thickening of basement membranes in 52-week-old male rat. (PAS, $\times 700$) (B) Adhesion of glomerular tufts and Bowman's capsule found in 52-week-old male rat. (PAS, $\times 700$)
- Fig. 12. Calcified casts in tubulus of corticomedullary area found in 71-week-old female rat. (H-E, $\times 350$)