

動物実験計画承認申請書 (新規 - 継続)

学長 吉岡 章 殿

奈良県立医科大学動物実験管理規程第14条に基づき、下記の通り申請致します。

平成 21 年 5 月 12 日提出

所属主任者	所属	消化器・内分泌代謝内科	職名	教授	氏名	福井 博	
実験責任者	所属	消化器・内分泌代謝内科	職名	講師	氏名	吉治 仁志	
	連絡先	TEL: 0744-22-3051 (内線 2314)		e-mail: yoshijih@naramed-u.ac.jp			
実験実施者及び飼養者	全員の氏名と()内に職名を記載し、代表氏名に○印を付ける。 吉治 仁志(講師)、池中 康英(助手)、野口 隆一(研究員) 浪崎 正(研究員)、北出 光輝(研究員)、鍛冶 孝祐(大学院生)、○白井 勇作(大学院生)						
研究課題名	肝線維化における AT-II 1 型受容体拮抗薬 (ARB) 及び鉄キレート剤の効果						
医学研究における当該実験の意義	現在までの他の研究報告との重複の有無も含めて、何をどこまで明らかにするか、動物実験の必要性と科学的・社会的意義ならびに他の方法では代替できない理由等について判り易く記載する。 現在までに肝の線維化進展に血管新生および酸化ストレスが重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。我々は今までに降圧剤として広く使用されているアンギオテンシン変換酵素阻害剤(ACE-I)がアンギオテンシン II 産生の低下を介して肝内の血管新生を抑制し、肝線維化の進展を抑制することを報告してきた。また、一方で酸化ストレスには鉄沈着が大きく関わっており、鉄キレート剤により酸化ストレスが抑えられ、肝線維化に有効である報告もなされているが詳細なメカニズムは明らかになっていない。今回我々は、ACE-I と同様の作用を有するアンギオテンシン II 受容体拮抗剤(ARB) および鉄キレート剤(Ecjad)を併用することによる肝線維化への影響についてラット線維化モデルを用いて検討する。						
動物実験の内容	動物に与える処置内容、臓器・血液等の採取等、使用匹数の算定根拠を具体的に記載し「想定される苦痛のカテゴリー」や「動物の苦痛軽減・排除」等と整合性をもたせる。 下記のラット肝線維化モデル4群とコントロールモデル4群を設定する。 ① コリン欠乏食投与 F344 ラット ② コリン欠乏食投与 F344 ラット+ロサルタン (ARB) ③ コリン欠乏食投与 F344 ラット+エクジエド ④ コリン欠乏食投与 F344 ラット+ロサルタン+エクジエド 各群 n=6 匹を設定し、エクジエド(20mg/kg/day)は粉末飼料に混ぜて経口投与する。 ロサルタン(30mg/kg/day)は飲料水にまぜて経口投与する。 コントロール群はコリン欠乏食のかわりに普通粉末飼料を与える。 それぞれ上記①~④と同様に4群にわける。(各群 n=4 匹と設定する) 線維化の確認される 16 週まで飼育し、麻酔下にて屠殺後、ラットの肝臓を採取し、線維化の程度を検討する。 また、ラットの血液を採取し、線維化マーカーやサイトカインなどを検討する。 上記の実験群に対し n=6 匹の設定は実験進行中に予期せぬ死亡などで統計学的に処理する際に問題となる数に減じる可能性や、サンプル採取に必要な数などを考慮したためです。						
動物実験を必要とする理由	該当する項目の□に×印を付けて、その理由を記載して下さい。 <input checked="" type="checkbox"/> 検討したが、動物実験に替わる手段がなかった。 <input type="checkbox"/> 検討したが、代替手段の精度が不十分だった。 理由 (肝線維化の過程を観察するため)						
実験期間	動物搬入予定日：平成 21 年 6 月 3 日			実験終了日：平成 21 年 10 月 3 日			
	実験開始日：平成 21 年 6 月 3 日			動物処分日：平成 21 年 10 月 3 日			
使用動物	動物種	系統	微生物学的品質	齢・体重	性別	頭数	入手先(導入機関名)
	ラット	F 3 4 4	S P F	5 週 齢	雄	40	日本 S L C (株)

希望飼育条件：該当する項目の□に×印を付けて下さい。

一般飼育

特殊飼育（内容： エクジェイドを粉末飼料にまぜて経口摂取を行うため。）

希望飼育方法：該当する項目の□に×印を付け、また数字を記入して下さい。

1) 飼料（給餌）： 飼育飼料 特殊飼料 その他（ ）

2) 水（給水）： 自動給水 給水瓶（理由： ロサルタンを飲料水に混ぜて経口投与するため）

3) 飼育ケージ： ブラケットケージ 床敷ケージ

4) ケージ数：20 ケージ（ケージ当り 2 匹）

5) 繁殖飼育：(1)種動物を含めた最大飼育数（ 0 匹） (2)最大使用ケージ数（ 0 ケージ）

飼育区域：希望する飼育区域の□に×印を付けて下さい。

総合研究棟地階 総合研究棟1階 総合研究棟2階 総合研究棟3階 総合研究棟4階

実験動物を動物実験施設外に移動する必要がある場合：移動先を記載し、該当する□に×印を付けて下さい。

移動先：なし

再搬入の有無： 有 無（総合研究棟3階の大学共同研究施設からの再搬入の有無）

屍体発見時の対応：

1) 連絡先：所属（ 第三内科 ） 氏名（ 白井 勇作 ）

TEL等（ 内線 2314 ）

2) 処理方法：該当する項目の□に×印を付けて下さい。

凍結保存 冷蔵保存 焼却処分

想定される苦痛のカテゴリー：「動物の苦痛の分類」を参照して、該当する項目の□に×印を付けて下さい。

B. 脊椎動物を用い、動物に対してほとんど、あるいは全く不快感を与えないと思われる実験

C. 脊椎動物を用い、動物に対して軽度のストレス又は痛み（短時間持続するもの）を伴うと思われる実験

D. 脊椎動物を用い、回避できない重度のストレスや痛み（長時間持続するもの）を伴うと思われる実験

E. 無麻酔の脊椎動物に、耐えうる限界に近い、またはそれ以上の痛みを与えるとと思われる実験

動物の苦痛軽減、排除の方法：該当する全ての項目の□に×印を付けて下さい。

短時間の保定・拘束および注射など、軽微な苦痛の範囲であり、特に処置を講ずる必要はない。

科学上の目的を損なわない苦痛軽減方法は存在せず、処置できない。

麻酔薬・鎮痛薬等を使用する（薬剤名およびその投与量・経路を記載）。

・ジエチルエーテル（5～10%、吸入）

・

・

・

動物が耐えがたい痛みを伴う場合、適切な時期に人道的エンドポイントを適用する。

その他（具体的に記載： ）

安楽死の方法 該当する全ての項目の□に×印を付けて下さい。

麻酔薬等の使用（薬剤名及びその投与量・経路を記載。なお、エーテルによる安楽死は原則禁止）

・ジエチルエーテル（5～10%、吸入）

・

・

・

炭酸ガス

中枢破壊（具体的に記載： ）

その他（具体的に記載： 吸入麻酔の上、採血による失血死）

その他必要または参考事項：

想定される苦痛のカテゴリーBの理由。

ラットにコリン欠乏食を与え、ロサルタン、エクジェイドを経口投与することで線維化の程度を比較する実験であり、非侵襲的な行為しか行わないため。

注1) 微生物を用いた動物実験の場合は、「感染動物実験室使用申請書」を添付すること。

注2) 特殊化学物質および重金属を使用する場合は、「特殊化学物質および重金属使用申請書」を添付すること。

注3) 総合研究棟4・5階で飼育を希望する場合は、「動物使用・飼育・保管・廃棄処理記録」を添付すること。

注4) 人道的エンドポイントを適用する場合、「動物実験の内容」欄あるいは「その他必要または参考事項」欄にその内容を記載すること。