

Institutional animal care and use committee statement

All procedures involving animals were reviewed and approved by the Institutional Animal Care and Use Committee of Aichi Medical University (AMU protocol number 2008-55)

Manuscript title; Glucagon-like peptide-1 analogue prevents nonalcoholic steatohepatitis in non-obese mice



Yukiomi Nakade , MD, PhD

Lecturer

Division of Hepatology and Pancreatology, Department of Internal Medicine

Aichi Medical University

1 - 1 ■ karimata yazako Nagakute,

Aichi 480-1195 Japan

Tel; +81-561-62-3311

平成 20 年 6 月 20 日

愛知医科大学長 殿

動物実験計画書


愛知医科大学動物実験規程第 6 条の規定に基づき、下記のとおり提出いたします。


受付年月日 : 20 年 6 月 20 日 受付番号 684

☒新規 ☐年度更新 ☐変更 (選択項目をレ点、以下同様)

研 究 課 題	非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)に対する Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)の投与効果
---------	---

研 究 目 的	非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の進展抑制に Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)が有効か否か動物実験を用いて検討する。
---------	---

講 座 等 の 長	氏名 米田 政志 
-----------	--

	氏 名	登録番号	所 属 名	職 名	動物実験の経験等
動物実験責任者名	米田 政志 	372	消化器内科 連絡先 TEL :	教授	動物実験の経験 19 年 教育訓練受講の <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
動物実験実施者名	中出 幸臣	381	消化器内科 連絡先 TEL : 7880	助教	動物実験の経験 10 年 教育訓練受講の <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
	大橋 知彦	271	消化器内科 連絡先 TEL :	医員助教	動物実験の経験 1 年 教育訓練受講の <input checked="" type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
			連絡先 TEL :		動物実験の経験 ____ 年 教育訓練受講の <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
			連絡先 TEL :		動物実験の経験 ____ 年 教育訓練受講の <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無
			連絡先 TEL :		動物実験の経験 ____ 年 教育訓練受講の <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無

実験実施期間	承認後～20(10)年 4 月末 (// か月間)	
飼養保管施設及び実験室	飼 養 保 管 施 設	実 験 室 等
	<input type="checkbox"/> 大動物 <input type="checkbox"/> 小動物コンベ <input type="checkbox"/> 小動物 BS <input checked="" type="checkbox"/> 分室コンベ <input type="checkbox"/> 分室感染	名称 : 実験室設置承認番号 :

動物実験センター記入欄

前年度承認番号 : —

様式 3

使 用 動 物	動物種	品種・系統	性別	匹数	系統維持の有無	微生物学的品質 (SPF, Clean, Conv., 等)	入手先 (導入機関名)
	マウス	Diabetic db/db	雄	36	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	SPF	SLC
					<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
					<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
					<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
					<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
					<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
					<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		
					<input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 無		

研究計画と方法	<p>研究概要 (研究計画と方法について、その概要を記入する。)</p> <p>非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)はその罹患患者が増加している肝臓病として注目されている。その病態には酸化ストレスやインスリン抵抗性が関与しているといわれている。近年 Glucagon like peptide-1(GLP-1)はインスリン抵抗性を有する2型糖尿病患者に対する有効性が確認され、本邦でも最終治験段階にある。しかし NASH 患者に対する投与効果はほとんど報告がない。そこで NASH 実験動物モデルを用いて GLP-1 投与を行い、肝脂肪化および肝線維化が軽減するかどうかを検討する。</p>
	<p>実験方法 (動物に加える処置、使用動物数の根拠を具体的に記入し、「想定される苦痛のカテゴリ」や「動物の苦痛軽減・排除方法」等と整合性をもたせる。)</p> <p>6 週齢雄性 diabetic db/db mice に MCD(methionine-choline deficiency diet)を 4 および 8 週間摂取させる。Glucagon like peptide-1(GLP-1) Agonist 一つである、Exendin-4 を 10 および 20 μg/kg 投与した群と対照群の 3 群にわけて、MCD 食摂取開始後 4 および 8 週の時点で安楽死させ肝および血液を採取し、Oil RedO 染色にて肝の脂肪化を評価する。また免疫組織学的に肝の線維化を評価するため α-SMA 抗体を用いて肝組織に沈着している繊維をコンピュータイメージ分析装置を用いて定量する。</p>

動物実験の種類	<input checked="" type="checkbox"/> 1 試験・研究 <input type="checkbox"/> 2 教育・訓練 <input type="checkbox"/> 3 その他 ()
動物実験を必要とする理由	<input checked="" type="checkbox"/> 1 検討したが、動物実験に替わる手段がなかった。 <input type="checkbox"/> 2 検討した代替手段の精度が不十分だった。 <input type="checkbox"/> 3 その他 ()
特殊実験区分	<input type="checkbox"/> 1 感染実験 微生物名： 安全度分類： <input type="checkbox"/> Class 1 <input type="checkbox"/> Class2 <input type="checkbox"/> Class 3 汚染防除、消毒法等： <input type="checkbox"/> 2 遺伝子組換え動物使用実験 組換え DNA 実験安全委員会承認番号： 区分： <input type="checkbox"/> P1A <input type="checkbox"/> P2A <input type="checkbox"/> P3A <input type="checkbox"/> 3 放射性同位元素・放射線使用実験 <input type="checkbox"/> 4 化学発癌・重金属実験 薬品名： 薬品の特性： <input type="checkbox"/> 5 その他：()

想定される 苦痛の категория	<input type="checkbox"/> A 無脊椎動物を用いた実験。 <input type="checkbox"/> B 脊椎動物を用い、動物に対してほとんど或いはまったく不快感を与えないと思われる実験。 <input checked="" type="checkbox"/> C 脊椎動物を用い、動物に対して軽度のストレスまたは痛み（短時間持続するもの）を伴うと思われる実験。 <input type="checkbox"/> D 脊椎動物を用い、回避できない重度のストレスまたは痛み（長時間持続するもの）を伴うと思われる実験。 <input type="checkbox"/> E 無麻酔下の脊椎動物に、耐えうる限界に近いまたはそれ以上の痛みを与えると思われる実験。
動物の苦痛軽減、 排除の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 1 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。 <input type="checkbox"/> 2 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。 <input type="checkbox"/> 3 麻酔薬・鎮痛薬等を使用する。 薬剤名： 投与量： 投与経路： <input type="checkbox"/> 4 動物が耐えがたい痛みを伴う場合、適切な時期に安楽死措置をとるなどの人道的エンドポイントを考慮する。 <input type="checkbox"/> 5 その他 具体的に記入：
安 楽 死 の 方 法	<input type="checkbox"/> 1 麻酔薬等の使用 薬剤名： 投与量： 投与経路： <input checked="" type="checkbox"/> 2 炭酸ガス <input type="checkbox"/> 3 中枢破壊 具体的に記入： 法 <input type="checkbox"/> 4 安楽死させない その理由を記入：
動物死体の処理方法	<input checked="" type="checkbox"/> 1 動物実験センターに委託 <input type="checkbox"/> 2 その他 具体的に記入：
その他必要または参考事項	学内の関連委員会への申請状況、施設・機器・薬品等取扱いに関する登録状況などを記入する。

委員会記入欄	審査終了： 20 (08) 年 7 月 9 日
	修正意見等
	<p>肝炎モデルラットは、人道的エンドポイントを考慮して実験に用いること。</p>
審査結果	<input checked="" type="checkbox"/> 本実験計画は、愛知医科大学における動物実験規程に適合する。 <input type="checkbox"/> 本実験計画は、愛知医科大学における動物実験規程に適合しない。

学 長 承 認 欄	承認： 20 (08) 年 7 月 14 日
	本実験を承認します。 承認番号： 第 2008-55 号

愛知医科大学長