

1711

東京農工大学動物実験計画書

東京農工大学学長 殿

■ 新規 □ 変更・年度更新

提出年月日

2017年 8月 21日

受付年月日

2017年 8月 21日

受付番号

29-55

研究課題	マウスにおける母動物を介したジアセトキシスシルペノール曝露による児動物の発達期神経毒性試験
------	---

研究目的	かび毒の発達神経毒性リスク評価の一環として、妊娠マウスにジアセトキシスシルペノールを妊娠期・授乳期曝露し、児動物の海馬歯状回におけるニューロン新生及び分化状況と介在ニューロンへの影響、メカニズム、無毒性量の決定を目的とし、離乳時と成熟後で検討する。
------	--

動物実験責任者名 (選択項目を■)	フリガナ	シブタニ マコト	部局名	職	動物実験の経験等
	氏名	渋谷 淳	獣医病理学研究室	教授	教育訓練受講の■有□無
	e-mail	mshibuta@cc.tuat.ac.jp	連絡先TEL: 042-367-5771		
動物実験実施者名 (括弧内にフリガナ、 選択項目を■)	中島 康太 (ナカジマ コウタ)	knakaji@m2.tuat.ac.jp	獣医病理学研究室	D2	教育訓練受講の■有□無
	増淵 康哲 (マスブチ ヤスリ)	y-masubuchi@m2.tuat.ac.jp	獣医病理学研究室	D1	教育訓練受講の■有□無
	水上 さやか (ミズカミ サヤカ)	smizuka@cc.tuat.ac.jp	獣医病理学研究室	D4	教育訓練受講の■有□無
	伊藤 優子 (イウ ユウコ)	yitoh@m2.tuat.ac.jp	獣医病理学研究室	D1	教育訓練受講の■有□無

実験実施期間	承認後 ~ 20(17)年 12月	中止・終了等	20()年 月 日				
飼養保管施設 及び 実験室	飼養保管施設	4号館1階動物室	実験室				
使用動物	動物種	系統	性別	匹数	微生物学的品質	入手先(導入機関名)	備考
	マウス	ICR	雌	52	SPF	日本SLC株式会社	妊娠1日目で入荷
	マウス	ICR	児動物	520			

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>マウスを用いてかび毒であるジアセトキシスシルペノールの経胎盤・経乳的な発達期曝露を行い、児動物の脳海馬歯状回におけるニューロン新生及び分化状況と介在ニューロンへの影響を離乳時と成熟後で解析を行い、リスク評価の一助とする。</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ー」や「動物の苦痛軽減・排除方法」等と整合性をもたせる。)</p> <p>発達神経毒性試験ガイドライン(OECD TG426)に準じ、ジアセトキシスシルペノール(DAS)を妊娠6日から生後21日目までの約34日間、母マウスに混餌投与し、母動物の一般状態および産児数、児動物の発育を観察する。投与濃度は0、0.6、2.0 および6.0 ppm の4群構成とする。投与濃度の根拠として、先行して実施した予備試験(試験番号29-40)において、DASを0、8及び16 ppmの濃度で母動物に妊娠6日から生後21日目まで混餌投与した結果、16 ppmでは全例が死産で、産まれてきた児動物の多くに奇形を認めた。一方8 ppmでは、対照群と比較して児動物の体重は減少し、出生後の児動物にも吻端部の矮小化や死亡例が一部で認められた。しかし、多くの個体はおおむね良好に発育した。よって本実験では、母動物に軽微な影響が出ると予想され、出生児に対して神経毒性の適切な評価ができなくなるような過度の毒性(胎児期や新生児期の死亡または奇形)を生じさせない最大量の投与量として、6.0 ppmを高用量群とし、公比3で除した2.0 および0.6 ppmを中用量群及び低用量群として設定する。</p> <p>各群の母動物と、児動物の半数を生後21日目に、残りの半数の児動物は生後77日目で解剖し検査に供する。生後21日から77日まではDASの投与は行わない。解剖時の安楽死は、CO₂/O₂ガスによる深麻酔下で腹大動脈からの放血により行う。本実験で評価を予定している解剖部位である海馬歯状回ニューロン新生部位は、エストロジェンの影響を受けるため雌動物が解析に不向きであることから、生後4日目で間引きする。</p> <p>使用する母動物は52匹とし、1用量当たりの母動物数は発達毒性で推奨される10匹/群に不妊動物の予備を考慮して、13匹/群とする。全動物が妊娠し、かつ、各母動物から児動物が10匹産まると仮定した場合、使用動物数は母動物52匹+児動物520匹で計572匹となる。</p> <p>DASはマウスにおける胎児毒性および催奇形性を示すことが知られており、さらに各種動物において免疫毒性や遺伝毒性が報告されているが、本実験の用量および投与期間では、各諸臓器での急性および亜急性毒性が発現する可能性は低く、動物に与える苦痛やストレスはごく軽度であると推測される。なお、実験期間中に重篤な神経症状が認められた場合、人道的エンドポイント処置として当該動物をCO₂/O₂ガスによる深麻酔下で腹大動脈からの放血により安楽死させる。</p>

特殊実験区分 (該当項目をすべて■)	<input type="checkbox"/> 1. 感染実験 安全度分類: <input type="checkbox"/> BSL1 <input type="checkbox"/> BSL2 <input type="checkbox"/> BSL3 <input type="checkbox"/> 2. 遺伝子組換え動物使用実験 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		
動物実験の種類 (選択項目を■)	<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 (選択項目を■)	<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(理由:)

想定される 苦痛の 카테고리 (選択項目を■)	<input type="checkbox"/> B. 脊椎動物を用い、動物に対してほとんどある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 (該当項目をすべて■)	<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。 (具体的鎮痛剤名及びその投与量・経路を記入) <input checked="" 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 (該当項目をすべて■)	<input type="checkbox"/> 1. 麻酔薬等の使用 (具体的薬剤名及びその投与量・経路を記入:) <input 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:) <input checked="" type="checkbox"/> 5. その他(具体的に記入: CO ₂ /O ₂ ガスによる深麻酔下での放血致死)
動物死体の処理方法 (選択項目を■)	<input checked="" type="checkbox"/> 1. 外部業者に依託 <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	(過去の動物実験計画書承認実績、学内の関連委員会への申請状況、飼養保管施設・実験室の承認状況、実験動物の週齢などを記入する。) 過去の動物実験計画書の承認番号

委員会記入欄	審査終了: 20(17)年 8月 24日
	修正意見等
	審査結果 <input checked="" type="checkbox"/> 本実験計画は、東京農工大学における動物実験規程等に適合する。 (条件等 <input type="checkbox"/> 遺伝子組換え実験安全委員会の承認後、実験を開始すること。) <input type="checkbox"/> 本実験計画は、東京農工大学における動物実験規程等に適合しない。

学長承認欄	承認: 20(17)年 8月 24日
	本実験計画を承認します。 承認番号: 第 29-55 号 東京農工大学長