



変形性関節症による疼痛の動物モデル

Victoria Chapman, BSc, PhD

(佐藤純 訳)

動物モデルは、変形性関節症（OA）の痛みのメカニズム研究を可能にし、新しい治療法の開発に役立つ。しかしながら、OAモデルは、これまで主にOA組織学的病変を反映させるために開発されてきており、ごく最近になって人のOA疼痛のモデルとしてその妥当性が詳細に調べられている。OA疼痛モデルごとの違いは、OA患者ごとの痛みの違いを表しているのかもしれない。

自然にOAを発症する動物がある - 例えば、ダンキン・ハートリーモルモット、STR/ort マウス、イヌ、ウマである。しかしながら、この場合のOA病態の進行は予測不可能であり、適切なコントロールは難しい。外科的モデル（例えば、半月板および/または十字靭帯離断、または関節の不安定化）と薬剤誘発モデル（例えば、モノヨード酢酸の関節内注射）は、OAの病態と痛みのメカニズムを調べるために開発されてきた。これらのOAモデルの初期の病因は人のOAとは異なるが、病変後期には完成されたヒトのOAの特徴（骨棘、軟骨損傷、軟骨下骨リモデリング、疼痛行動）を示す。

OAは慢性疾患なので、急性炎症性疼痛モデル（例えば、カラゲニンの足底内または関節内注射）は、ヒトのOAモデルとして妥当なものとは言いがたい。単関節炎モデル（フロイント完全アジュバント（CFA）またはメチル化ウシ血清アルブミンの関節内注射で感作）または多関節



© Copyright 2016 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

IASP brings together scientists, clinicians, health-care providers, and policymakers to stimulate and support the study of pain and translate that knowledge into improved pain relief worldwide.

炎モデル（例えば、FCA またはコラーゲンの全身投与による関節炎モデル）のような慢性炎症性疼痛モデルは関節痛のメカニズムを研究するために使用され OA 疼痛の研究ツールとしても妥当であると思われる。

膝 OA のマウスとラットモデルは非対称の体重負荷体位を示すが、これはヒトが OA 肢に体重をかけないようにする様に似ている。また、これらのモデルは後肢足底の機械刺激に対する逃避閾値が低下するが、それは膝 OA 患者において炎症関節と離れた部位で機械的疼痛閾値の低下がみられることに似ている。

後肢の握力の低下、生得的な行動の変化（例えば穴掘りなど）、炎症関節への圧刺激やねじり刺激に対して鳴き声を上げることは、ラットモデルでは痛み行動だと解釈されている。イヌや他の大型動物の関節炎の疼痛については、定量的な感覚検査が徐々に利用されてきているが、これまではおもに歩行分析によって評価されてきた。これらの行動変化は OA 疼痛の指標と解釈されるが、たとえば歩行の変化は関節の不安定性や関節固有感覚の変化などによっても影響を受けることを忘れてはならない。

OA 疼痛モデルは、関節から脳に至る痛覚伝導路における機能、細胞および生化学的な変化を探求するために利用されてきた。これらのモデルでは末梢と脊髄において感作現象があることが、電気生理学的に実証されている。サイトカイン、神経成長因子などの炎症促進性メディエーターの増加で駆動される関節炎は、感覚性（求心性）神経の感作を引き起こし、関節からの侵害受容性出力を増強させる。感覚線維の細胞体における遺伝子発現の変化、神経修飾因子の放出の変化、脊髄のミクログリアとアストロサイトの神経免疫相互作用は OA の疼痛行動と関連している。OA 疼痛モデルは、現在は OA に伴う脊髄の興奮性を調節する下降性促進や抑制のメカニズムを明らかにするために使われている。

OA 動物モデルの疾患モデルとしての有用性と、さらにヒトに使用できる新規鎮痛薬の開発は、まだ確立されていない。ランダム化比較試験で OA 患者に有効性を示す鎮痛剤が OA 動物モデルの疼痛行動も抑制するという事実は、これらのモデルの有用性を支持する。さらに、神経成長因子のブロッカーのように臨床で開発された新規鎮痛薬が、動物モデルの疼痛行動を抑制する。しかしながら、モデルとしての有用性はまだ限定的であり、動物モデルでは効果を示すいくつかの薬物がヒトの疼痛を有意に改善できない。ある特定の OA 動物モデルはどの臨床表現型

のモデルなのかをよく理解するだけでなく、動物モデルとその評価法をさらに改善することで、OA 動物モデルのモデルとしての有用性が将来さらに向上してゆくものと考えられる。

文献

1. Malfait AM, Little CB, McDougall JJ(2013) A commentary on modelling osteoarthritis pain in small animals. *Osteoarthritis Cartilage* 21(9):1316-26. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.003.
2. Sagar DR, Suokas AK, Kelly S, Walsh DA and Chapman V. (2014) Mechanisms of Nociception in Models of Osteoarthritic Pain. In *Musculoskeletal Pain: Basic Mechanisms and Implications* Edited by Thomas Graven-Nielsen and Lars Arendt-Nielsen. 2014 IASP Press, Washington D.C.
3. Suokas AK, Sagar DR, Mapp PI, Chapman V, Walsh DA. (2014) Design, study quality and evidence of analgesic efficacy in studies of drugs in models of OA pain: a systematic review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 22(9):1207-23. doi: 10.1016/j.joca.2014.06.015.

About the International Association for the Study of Pain®

IASP is the leading professional forum for science, practice, and education in the field of pain. [Membership is open to all professionals](#) involved in research, diagnosis, or treatment of pain. IASP has more than 7,000 members in 133 countries, 90 national chapters, and 20 Special Interest Groups.

Plan to join your colleagues at the [16th World Congress on Pain](#), September 26-30, 2016, in Yokohama, Japan.

As part of the Global Year Against Pain in the Joints, IASP offers a series of 20 Fact Sheets that cover specific topics related to joint pain. These documents have been translated into multiple languages and are available for free download. Visit www.iasp-pain.org/globalyear for more information.



© Copyright 2016 International Association for the Study of Pain. All rights reserved.

IASP brings together scientists, clinicians, health-care providers, and policymakers to stimulate and support the study of pain and translate that knowledge into improved pain relief worldwide.