

【要約】

Intra-articular injection of mono-iodoacetate

induces osteoarthritis of the hip in rats

(ラット股関節へのモノヨード酢酸投与による
変形性股関節症モデルの確立)

千葉大学大学院医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：高橋和久教授)

宮本 周一

【目的】

臨床において変形性股関節症（OA）は壮年期から高齢者の ADL を低下させる代表的な関節変性疾患であるが、その詳細な疼痛機序についての基礎研究は稀である。本研究の目的は、軟骨細胞死を惹起させ OA 変化を促進する monoiodoacetate（MIA）を用いてラット股関節 OA モデルを確立し股関節の組織学的、X 線学的評価及び支配感覚神経の特性と歩行解析による行動学的評価について検討することである。

【方法】

6 週齢雄性 SD ラットの右股関節に後方アプローチで外旋筋群を切離した後、関節包を温存し、MIA 群は MIA2mg+生食 25 μ l を対照群は生食 25 μ l を関節内に注射した。関節内投与の手技について pyoktanin blue を注射して関節内の染色を評価した（n=5）。MIA 投与後 1、2、4、6、8 週（n=60）での股関節局所の組織学的検討と Mankin score を用いて変性を定量化し、また In-Vivo Imager を用いて X 線学的評価を行った。この OA モデルに MIA と同時に逆行性神経トレーサー（FG）を併せて股関節内に注入し、同数週における

L1-5 における後根神経節 (DRG) での変化を免疫組織化学的に評価した (n=60)。DRG では FG により標識される DRG 細胞の内、炎症性疼痛に関連する CGRP 陽性細胞の割合及び神経因性疼痛に関与する ATF3 陽性細胞の割合を経時的に比較検討した。疼痛行動評価は CatWalk™ を使用し歩行に関連した 21 個の parameter の内、歩行周期、ストライド、患肢設置圧に関する 6 parameter を解析し、患側である右後肢を左後肢で除した後肢患健比について同週数で比較検討した。

【結果・考察】

関節包を切開すると関節内は全周性に pyoktanin blue で染色されておていることを確認し手技を確立することができた。組織学的及び X 線学的検討ではともに経時的に類似した所見を呈し、対照群と比較し MIA 群では 2 週後より進行する軟骨の減少と変性の所見を認め、Mankin score も同様に 2 週後より有意に変性が進行した。FG 陽性細胞は他高位と比較し主に L4 で有意に多く発現し、CGRP 陽性細胞の割合は 2 週を peak とし 1~6 週で有意に増加していたほか、ATF3 陽性細胞の割合は経時的に増加し 6.8 週で有意に多く発現して

いた。

疼痛行動評価は1～8週で歩行周期中の立脚時間を示す Stands と立脚時間の割合を示す Duty cycle、ストライド長を遊脚時間で除した遊脚期の患肢の速度を示す Swing Speed、設置面積, 設置圧を示す Print area、Max contact area、Max intensity といった6 parameter とも有意に低下した。股関節への MIA 投与により、組織学的及び X 線学的に軟骨変性や破壊を有する環境を再現できた。DRG における検討から支配高位は主に L4 高位であり、初期に炎症性疼痛が出現し、経時的な神経因性疼痛の関与が示唆された。行動学的には患肢立脚時間の短縮 遊脚期における患肢の速度の低下、最大設置圧、面積の低下を認め疼痛逃避行動を呈した。変形性股関節症の疼痛機序の複雑性が示唆された。

【結論】 ラット股関節 OA 動物モデルと手技を確立し、変形性股関節症の環境を再現することができた。変形性股関節症の疼痛機序について初期に炎症性疼痛が関与し、経時的な神経因性疼痛の関与が示唆された。