

## 28.ASIC3 ブロッカーは変形性膝関節症モデルの疼痛と関節破壊進行を抑制する

泉 仁<sup>1)</sup>、池内昌彦<sup>1)</sup>、 Ji Qinghui<sup>1)</sup>、谷俊一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 高知大学医学部整形外科

【研究の背景と目的】我々はこれまでに、膝関節炎モデルにおいて膝局所の痛みだけでなく、膝から離れた部位での痛覚過敏（二次痛覚過敏）が存在すること、二次痛覚過敏の発生機序に末梢神経の酸感受性イオンチャンネル ASIC3 が関連していることを報告した。その後、変性疾患である変形性膝関節症（OA）モデルにおいても、ASIC3 が痛みに関して重要な役割を持つと仮説をたて、研究をすすめている。今回、OA モデルにおける ASIC3 の選択的ブロッカー（APETx2）投与の効果を検討したので報告する。【方法】8 週齢雄 SD ラットの左膝に Mono-Iodoacetate (MIA) 3mg を関節内注射して OA モデルを作成した。MIA 注射後 1~7 日目に APETx2 (2.2  $\mu$ M) を連日関節内注射した早期投与群（E 群）、7~13 日目に注射した後期投与群（L 群）、生理食塩水を 1~7 日目まで関節内注射したコントロール群（C 群）を設定した。8 日目に各群共に逆行性神経トレーサー Fast Blue を左膝に関節内注射した。行動学的評価は、0,1,3,7,14 日目に行い、Incapacitance tester による荷重分布と、Von frey filament 足底刺激による足ひっこめ反射回数を測定した。14 日目に DRG (L3,4,5) の免疫組織化学的検討および膝の組織学的検討を行った。統計処理は  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

【結果】患肢への荷重分布は、E 群が C 群よりも多く、3 日目には有意差を認めた。足ひっこめ反射回数は 3,7,14 日目で E 群が、14 日目で L 群が C 群よりも有意に少なかった。Fast Blue で標識される DRG 細胞（膝支配神経）の ASIC3 陽性率は、E 群 20%、L 群 19%、C 群 46%であり、E 群、L 群が C 群よりも低かった。膝の組織では E 群において関節軟骨保護作用を認めたが、L 群では認めなかった。

【まとめ】OA モデルにおける疼痛行動は、APETx2 の関節内投与により抑制され、特に二次痛覚過敏に関して顕著であった。OA によって末梢神経の ASIC3 発現増加が生じ、APETx2 の早期、後期投与ともにこれを抑制した。早期投与では、関節破壊抑制作用も認められ、APETx2 は OA の新たな治療薬として有用である可能性が示唆された。