



FACT SHEETS

Animal Models for Translational Pain Research

疼痛の橋渡し研究における動物モデル

2022 痛み of 知識を実践に生かす

GLOBAL YEAR

はじめに

前臨床研究における痛み of 病因と病態生理学を解明するの に動物が用いられるが、シグナル伝達経路を解明し、新しい標的分子と領域を特定および評価し、治療戦略を開発し、それら of 有効性を分析するために使用される。動物実験は、急性疼痛に関連する要因と慢性疼痛 of 発症と維持に関連する要因を体系的に調査して、ヒトではしばしば不可能な因果関係を見つけることができるという利点がある。動物実験 of 例には、病的な疼痛 of 状態について of 遺伝的、分子的、および細胞レベルでの機序の研究がある[5]。研究者はまた、慢性疼痛 of 感覚的および心理的な複雑さを評価するために前臨床動物モデルを開発および使用している[1;7](図1)。

痛み of プロセスと潜在的な治療法を調査するために、傷害と疾患 of 動物モデルが開発された。

痛みは多面的な経験であり、疾患や傷害 of 種類、および罹患する身体部分に基づいて、患者ごとに大きく異なる可能性がある。多くの急性および慢性 of 痛み of 状態を模倣するいくつか of 動物モデルが開発されている。さまざまな種 of 動物、性

別、年齢が使用され、他の多くの重要な橋渡し要因が研究の設計として考慮される。齧歯動物は主に、高度な神経系と人間との遺伝的類似性を示すために使用される(例:Zheng-Bradley et al. [11])。幅広いモデルが利用可能であり、これらは臨床的必要性に応じて絶えず拡張および変更されている[1; 4; 7]。モデルは、神経障害性疼痛の基盤となる機序や関節炎などの痛みを伴う状態における炎症の役割の解析を可能にし、線維筋痛症や腰痛などの複雑な症候群の研究さえも可能にした。行動評価は、実験結果の評価として使用される。それらは、反射、非反射的、自由選択テスト、または非誘発の自発的行動に分類され、痛みのさまざまな感覚的および感情的経験の評価に関連している[8; 9]。反射についての評価は、機械刺激、熱刺激、または低温刺激に対する感度を測定する。非反射的な行動評価では、痛みと相関する可能性のある自発運動などの身体機能を評価する。自由選択の評価では、痛みを報酬課程と関連付けて使用される。動物飼育箱内での行動や、回転車内での走行などの自発的な動機付けタスクの実行を調査することで、動物の健やかさについての洞察を得ることができる。

動物モデルがヒトの罹患状態の一面をどれだけ類似できているかが重要である。

動物モデルが患者の臨床経験と異なることがあり、動物実験からの発見の橋渡しが制限されることがある。第一には、痛みは若く健康で遺伝的に類似した雄の動物でしばしば研究されるが、併存症、多剤併用、および不均一な遺伝的背景を持つ中年または高齢の女性患者で痛みが発生する臨床状況とは対照的である。第二に動物モデルは、複雑な心理的要素、社会的パラメーター、教育レベル、および環境要因の影響を受ける臨床での疼痛患者の多角的性質を効率的に類似できない。第三に動物モデルは、ほとんどの研究室での実験の場合のように、数週間ではなく数年にわたって進行するヒトの慢性疾患の退行性を欠いている。最後に、痛みは動物モデルで直接測定することはできない。研究者は代替の行動に頼らなければならないが、一方、患者の痛みは自己申告によって測定されている[10]。

動物実験は、倫理的ガイドラインに従って実施する必要がある。

実験が独立した機関の審査委員会によって正当性が示されるかどうかの意思決定においては、動物が経験する可能性のある痛みと苦痛は最小限に抑えられ、潜在的な科学的利益と比較検討される。3R フレームワーク(削減 reduction、改良 refinement、代替 replacement)は、研究で使用される動物への害を最小限に抑えるために評価および実践で検討される[6]。代替とは、実験での動物の使用を代替または回避する技術を指す。削減とは、科学的目的を損なうことなく、実

験で使用される動物の数を最小限に抑える方法を指す。改良とは、苦しみを最小限に抑える方法を指す。これらは動物飼育箱から科学的手順まで、動物の使用のすべての状況において適用される。

動物実験により、いくつかの痛みの病態に対する橋渡し研究と薬剤開発が近年可能になった。

動物実験からのエビデンスに基づいて、近年、いくつかの新薬が導入されている。たとえば、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)は 1982 年に発見された [2]。その後の動物実験から、片頭痛の基盤としての三叉神経血管反射における役割が解明された。並行して、ヒトでの研究では、片頭痛発作中の頸静脈叢への CGRP の放出が示された。2018 年以降、片頭痛の予防治療のために抗 CGRP 抗体と CGRP 受容体阻害薬が承認されている。その他の例は、重度の炎症に関連する痛みを治療するためのアイソザイム特異的シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤である [3]。1990 年代に脳組織の Cox-2 の発現と炎症に反応して Cox-2 がアップレギュレーションされることを特定するのに動物モデルが役立った。その結果、セレコキシブ(COX-2 阻害剤)が炎症性疼痛治療薬として広く承認されている。

動物実験で有望な結果を示したが、種の違いのために臨床では失敗したいくつかの薬もあった。これは、報告書「前臨床試験におけるヒトの細胞と組織：後根神経節」で取り上げられている。

研究者は、動物モデルの精度と信頼性の向上に継続的に取り組んでいる。



図 1 疼痛研究に用いられる動物モデル(BioRender.com より参照して作成)

前臨床モデルを用いた疼痛研究者にとっての課題は、患者の疼痛体験の複雑さを十分に動物でモデル化して、根本的な機序の理解を解明および進歩させることである。痛みのプロセスの理解を深めるために、いくつかの技術的進歩が採用されている。たとえば、単一細胞の調査や高解像度の生体内イメージングなどである。研究者は、発症基盤となる疾患と痛みの臨床症状をより厳密に再現するために、動物モデルの開発と改良を続けている。開発候補となる治療法は、痛みによる感覚的および心理社会的変化を含む、より広い範囲の行動評価実験を使用して検証される。さらに、動物実験の系統的レビューとメタアナリシスは、研究の妥当性と有用性の包括的な見解を得るのに役立つ。将来の目標は橋渡し時のギャップを埋めることであり、動物実験で効果的な開発候補治療法が患者にも有効であることである。

REFERENCES

[1] Burma NE, Leduc-Pessah H, Fan CY, Trang T. Animal models of chronic pain: Advances and challenges for clinical translation. *Journal of Neuroscience Research* 2017;95(6):1242-1256.

[2] Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K, Krause DN. CGRP as the target of new migraine therapies – successful translation from bench to clinic. *Nat Rev Neurol* 2018;14(6):338-350.

[3] Flower RJ. The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(3):179-191.

[4] Henze DA, Urban MO. Large Animal Models for Pain Therapeutic Development. In: L Kruger, AR Light, editors. *Translational Pain Research: From Mouse to Man*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis

Copyright © 2010 by Taylor and Francis Group, LLC., 2010.

[5] Lacroix-Fralish ML, Mogil JS. Progress in genetic studies of pain and analgesia. *Annual review of pharmacology and toxicology* 2009;49:97-121.

[6] NC3Rs, BBSRC, Defra, MRC, NERC, Society R, Trust W. Responsibility in the use of animals in bioscience research: expectations of the major research councils and charitable funding bodies. 2019.

[7] Sadler KE, Mogil JS, Stucky CL. Innovations and advances in modelling and measuring pain in animals. *Nature reviews Neuroscience* 2021.

[8] Tappe-Theodor A, King T, Morgan MM. Pros and Cons of Clinically Relevant Methods to Assess Pain in Rodents. *Neurosci Biobehav Rev* 2019;100:335-343.

[9] Tappe-Theodor A, Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents—challenges and opportunities. *Eur J Neurosci* 2014;39(11):1881-1890.

[10] Vierck CJ, Hansson PT, Yeziarski RP. Clinical and pre-clinical pain assessment: are we measuring the same thing? *Pain* 2008;135(1-2):7-10.

[11] Zheng-Bradley X, Rung J, Parkinson H, Brazma A. Large scale comparison of global gene expression patterns in human and mouse. *Genome Biology* 2010;11(12):R124.

AUTHORS

Anke Tappe-Theodor, Emily S. Sena, Heike L. Rittner, MD, and Nadia Soliman

Translation

Mizuho Sumitani, MD

Department of Pain and Palliative Medicine, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

Masahiko Sumitani, MD, PhD

Department of Pain and Palliative Medicine, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

Department of Pain and Palliative Medical Sciences, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

