

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 川島 至

論 文 題 目

Activated FGFR3 suppresses bone regeneration and bone mineralization in an ovariectomized mouse model

(卵巣摘出後マウスにおいて FGFR3 の恒常的活性化は骨新生と骨石灰化能を低下させる)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 岡島 徹也
名古屋大学教授

委員 亀井 讓
名古屋大学教授

委員 有馬 寛
名古屋大学教授

指導教授 今釜 史郎

論文審査の結果の要旨

今回、Fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) の恒常的活性化されたマウス (Fgfr3 マウス) を使用して、卵巣摘出術(ovariectomy : OVX)した骨延長マウスモデルを作成することにより、閉経後の骨新生能に対する FGFR3 シグナルの影響を検討した。その結果、OVX 後のマウスでは骨延長後の骨新生能は低下し、FGFR3 シグナルの亢進により骨新生能と骨密度はさらに低下した。さらに、各マウスの骨髄由来間葉系幹細胞 (bone marrow-derived stem cell : BMSC) の骨芽細胞分化能を ALP 染色で、また骨石灰化能をアリザリンレッド染色で評価した結果、OVX により骨芽細胞分化能と骨石灰化能のいずれも低下したが、FGFR3 シグナルが活性化するとさらに骨芽細胞分化能と骨石灰化能が低下した。この骨石灰化能は FGFR3 インヒビターであるメクロジンにより改善することも認めた。これらの結果から、FGFR3 シグナルは閉経後骨粗鬆症の治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

1. 本研究では *Col2a1* プロモーター下に FGFR3 の恒常的活性化型変異が導入されたマウスを用いた。*Col2a1* は軟骨細胞と共に幼弱な骨芽細胞にも発現しており、本研究では FGFR3 が過剰活性化した幼弱な骨芽細胞を通して骨石灰化能の低下を呈したと考えられる。なお、*Col2a1* プロモーター下に FGFR3 の恒常的活性化型変異が導入されたマウスは全身に FGFR3 の恒常的活性化型変異が導入されたマウスと同様に四肢短縮型低身長となることが知られており、前者は後者と同様に FGFR3 シグナルの検討を行う研究に数多く用いられている。
2. 骨延長手術は過去の報告と同様にイソフルランによる全身麻酔下で縦皮切を行い鋭的に展開し進入した後に脛骨と腓骨の骨切りを行い創外固定器の設置を行った後、骨膜を縫合せず皮膚のみ縫合し閉創する工程で実施した。手術後 5 日間の待機後、新生骨が破綻しないように緩徐に骨延長すべく、24 時間毎に 0.2mm の延長を 9 日間行った。
3. 閉経後骨粗鬆症は骨折のリスクが高く、骨新生能も低下し骨折の治癒が遅延する。実際に骨欠損を伴う重症外傷のために閉経後骨粗鬆症を有する中高年者に対して骨延長手術を行うことは臨床上経験する事であり、この治療への影響を検討する事は臨床的に意義深い。そこに加えて、骨延長は創外固定器を用いて骨切り部を緩徐に延長することにより新生骨を誘導する手術手技であり新生骨量を評価することが可能であり、同手法により閉経後骨粗鬆症モデルにおける骨新生能を目指すうえで定量評価を可能となると考え臨床に応用できる。

本研究は、骨粗鬆症治療における新たな治療ターゲットを確立する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	川島 至
試験担当者	主査 岡島 徹也		副査 ₁ 亀井 譲	
	副査 ₂ 有馬 寛		指導教授 今釜 史郎	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 用いたマウスのFgfr3シグナルの過剰発現部位と細胞への影響について2. 脛骨及び腓骨の骨膜の処理を含めた骨延長の実施方法について3. 閉経後骨粗鬆症動物モデルに対して骨延長を行う臨床的意義について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				