

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 大倉 俊昭

論 文 題 目

Activated FGFR3 Prevents Subchondral Bone Sclerosis During the Development of Osteoarthritis in Transgenic Mice With Achondroplasia

(軟骨無形性症モデルマウスにおいて FGFR3 の恒常的活性化は変形性関節症における軟骨下骨の骨硬化を抑制する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

平 田 仁 

名古屋大学教授

委員

濱 嶋 信 之 


名古屋大学教授

委員

秋 山 真 志 

名古屋大学准教授

指導教員

西 田 佳 弘 

論文審査の結果の要旨

今回、fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)の恒常的活性化を示す軟骨無形成症モデルマウス(*Fgfr3^{ach}*)を用い、FGFR3が変形性関節症(OA)の進行に伴う関節軟骨および軟骨下骨の変化に与える影響を、特に軟骨下骨の形態学的変化に焦点を当てて評価した。自然経過に伴うOAモデル(agingモデル)および外科的OAモデル(destabilization of the medial meniscus; DMMモデル)を用い、wild-typeマウスと*Fgfr3^{ach}*マウスにおけるOAの進行に伴う膝関節の関節軟骨および軟骨下骨の変化を組織学的、形態学的に比較検討したところ、*Fgfr3^{ach}*マウスではOAに伴う軟骨下骨の骨硬化およびそれに引き続く軟骨変性が抑制されることが確認された。本研究結果から関節軟骨におけるFGFR3シグナルの過剰発現は、軟骨下骨の骨硬化を阻害することによりOAの進行を抑制する可能性が示唆され、関節軟骨におけるFGFR3シグナルの活性化はOAの治療ターゲットとなりうることを示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 軟骨下骨の骨硬化は関節軟骨の変性より先に生じること、また関節軟骨の変性は軟骨下骨の骨硬化が生じている場所で特に進行を認めることが過去に報告されており、軟骨下骨の骨硬化はOAの発生および進行と密接に関与していると考えられている。
2. FGFR3の恒常的活性化により骨形成と骨吸収がともに活性化され、高回転型の骨代謝により骨幹端部の海綿骨量が低下することが報告されている。過去の研究においてOAの進行に伴い骨代謝は低下すること、特に骨吸収が骨形成よりも低下することで相対的に骨形成が優位となり骨硬化を生じることが示唆されている。*Fgfr3^{ach}*マウスでは高回転型の骨代謝により骨吸収が低下することなく維持され、軟骨下骨の骨硬化が抑制された可能性がある。
3. 現時点では関節軟骨においてFGFR3シグナルを亢進する手法や薬剤等は確立されていない。過去の報告では既存薬から別の作用機序や薬効を発見するドラッグリポジショニングの手法を用いて軟骨細胞においてFGFR3シグナルを抑制する薬剤が同定されており、同手法によりFGFR3シグナルを亢進する薬剤を同定できる可能性がある。
4. FGFR3の活性化により関節軟骨でIndian hedgehog (IHH)シグナルが抑制され、さらに下流に位置するrunt-related transcription factor 2 (Runx2)やX型コラーゲン(Col10a1)、matrix metalloproteinase 13 (MMP13)の発現が抑制されることが報告されている。

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	大倉 俊昭
試験担当者	主査		平田 仁	濱嶋 信之
			秋山 真志	
指導教員		西田 佳子		

(試験の結果の要旨)

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。

1. 軟骨下骨の骨硬化がOAの進行に与える影響について
2. FGFR3が骨代謝に与える影響について
3. 関節軟骨においてFGFR3シグナルを亢進させる手段について
4. FGFR3の活性化による下流経路の変化について

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。