

別紙 1 - 1

## 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 大澤 郁介

## 論 文 題 目

Activated FGFR3 promotes bone formation via  
 accelerating endochondral ossification in mouse model  
 of distraction osteogenesis

(FGFR3 の恒常的活性化により骨延長における骨形成は  
 促進される)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主査 委員

日比英晴



名古屋大学教授

委員

中村英男



名古屋大学教授

委員

岡島徹也



名古屋大学准教授

指導教員

西田俊司



別紙 1-2

## 論文審査の結果の要旨

今回、FGFR3 の恒常的活性化を呈する軟骨無形症 (Fgfr3ach) マウスの骨延長モデルを作成して、Wild マウスとの骨新生の比較及びその機序についての検討を行った。本研究の結果、延長終了 7、14 日目のレントゲン及びマイクロ CT では Wild マウスと比較して Fgfr3ach マウスでは有意に延長部分の旺盛な骨新生を認めた。組織学的検討では Fgfr3ach マウスにおける骨形成能の亢進に加え、新生骨周辺に骨芽細胞および破骨細胞の増加が認められた。さらに延長終了直後においてはいずれのマウス群においても延長部の広範囲に軟骨組織が認められたのに対し、延長終了 7 日目には Fgfr3ach マウスにおいて有意に軟骨組織は減少した。本研究の結果、Fgfr3ach マウスの骨延長モデルにおいて、内軟骨性骨化が加速し骨形成が促進し、FGFR3 は骨延長における骨形成を促進することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

### 1. 軟骨無形症の全身への発現及び臨床上の問題点について

FGFR3 シグナルが恒常的に活性化されることにより、軟骨細胞の分化が促進され内軟骨性骨化の異常を来し全身の骨成長に異常が生じると考えられている。出生時から四肢短縮をみとめる。臨床上で問題になるのは、大孔狭窄および頭蓋底の低形成による水頭症などの症状である。その他には中枢性と鼻咽頭狭窄による閉塞性の要因から生じる呼吸障害や中耳炎などが挙げられる。また胸郭の低形成が高度な場合、拘束性肺疾患や呼吸器感染症の反復、重症化を来す。

### 2. FGFR3 の活性化が軟骨に与える影響について

FGFR3 は IHH シグナルを抑制し、結果的に骨芽細胞の分化の必須の因子である RUNX2 シグナルの発現を抑制することが明らかとなっている。RUNX2 シグナルによって軟骨細胞が肥大軟骨細胞へと分化が変形性関節症への進行に関わることが過去の研究から明らかとなっており、FGFR3 シグナルの恒常的活性化は IHH シグナルを介して RUNX2 シグナルを抑制することにより、軟骨における関節症への進行に抑制的に働くと考えられる。

### 3. 本研究を踏まえた臨床応用への展望について

本研究の結果から FGFR3 の活性化により骨延長における骨新生が亢進することが示唆された。そして本疾患以外でも他の低身長を呈する疾患や外傷治療においても骨延長が必要となることは少なくない。今後の臨床応用への展望としてはドラッグリポジショニングにより FGFR3 を活性化する薬剤を同定し、その薬剤の全身投与または延長組織中への局所投与をすることを検討している。

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。

## 別紙2

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第 号	氏名 大澤 郁介
試験担当者	主査 日比野晴 指導教員 西田 佐弓	大澤 郁介 岡島 徹也

## (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. 軟骨無形症の全身への発現及び臨床上の問題点について
2. FGFR3の活性化が軟骨に与える影響について
3. 本研究を踏まえた臨床応用への展望について

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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。