

FGFR3 シグナルはマウスモデルにおいて骨壊死の修復を促進する

加藤大策、関泰輔、竹上靖彦、大澤郁介（名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科）

FGFR3 シグナルは骨形成に促進的に作用することが示されている。本研究の目的は FGFR3 シグナルが亢進した *Fgfr3ach* マウスの骨壊死後の骨形成能を検討することである。*Fgfr3ach* マウスの大腿骨遠位骨端を栄養する血管を焼灼し、骨壊死マウスモデルを作成した。骨壊死させた骨端部の micro-CT 撮影、各種染色などを行った。*Fgfr3ach* マウスで、骨形態が保たれ、empty lacunae や TUNEL 陽性細胞は減少した。FGFR3 シグナルは、骨壊死の治療ターゲットとなりうる、と考えられた。

1. 研究目的

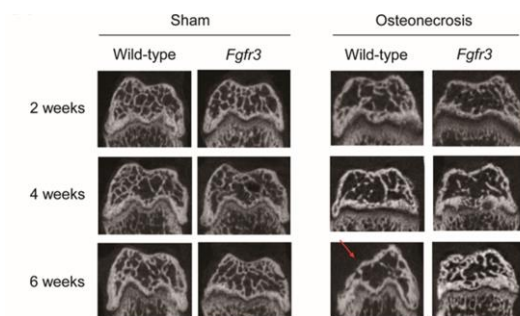
FGFR3 シグナルの活性化は、小児虚血性壊死後の骨修復過程の期間を短縮し、骨端の変形を最小限に抑えるという仮説を立てた。現在、骨壊死における FGFR3 シグナルの役割はほとんど分かっていないため、本研究では、*Fgfr3* マウスモデルを用いて、外科手術により誘発された骨壊死に伴う骨修復における FGFR3 の役割を検討することを目的とした。

2. 研究方法

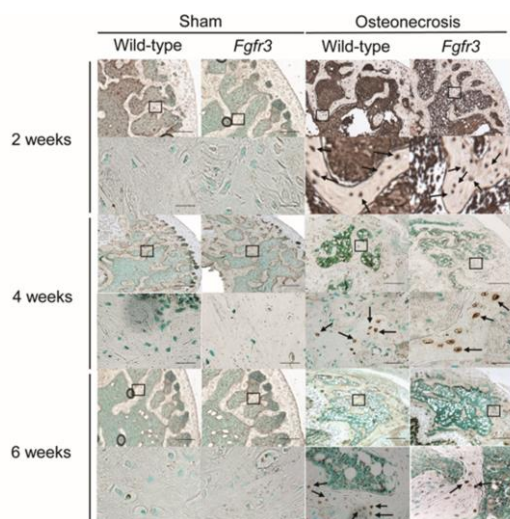
FGFR3 シグナルが亢進したトランスジェニックマウスである *Fgfr3ach* マウスを使用した。*Fgfr3ach* マウスと Wild-type マウス、それぞれに対して、骨壊死作成手術を5週齢にて施行した。そして、術後2週、4週、6週のタイミングで骨壊死部の変化を評価した。

3. 研究結果

マイクロCTの結果、阻血性壊死後、WTマウスでは大腿骨遠位骨端部の圧潰がすすんでいくのに対し、*Fgfr3ach* マウスにおいては、その圧潰の程度は少なくなっていた。



蛍光色素を用いた骨代謝の評価において、*Fgfr3ach* マウスの阻血性壊死後4週において、あきらかに骨への色素の取り込みが多く、骨代謝が亢進していることが示唆された。TRAP 染色の結果、*Fgfr3ach* マウスの阻血性壊死後において、有意に TRAP 陽性細胞の数が多くなっていた。HE 染色では、阻血性壊死後 2 週の時点で、両群において、多くの empty lacunae が確認できた。その後、その数は減少し、4 週、6 週と *Fgfr3ach* マウスにおいて WT マウスより有意に減少していた。TUNEL 染色において、阻血性壊死後 2 週の時点で多くの TUNEL 陽性細胞を認めた。その後、両群ともに TUNEL 陽性細胞が減少し、*Fgfr3ach* のほうが WT マウスと比較して、4 週以降有意に減少していた。



VEGF染色の結果、Fgfr3achの阻血性壊死後において、有意にVEGF陽性部分が多くなっていた。RT-PCRにおいて、BMP2、VEGF、RANKL、OPG、いずれも、阻血性壊死後4週でFgfr3achマウスのほうがWTマウスよりも高値となっていた。

4. 考察

FGFR3のリガンドであるFGF2の局所注射は、骨壊死の家兎モデルにおいて骨形成を促進したことが示されており、FGF2注射による大腿骨頭の骨壊死(ONFH)の治療のために臨床試験も実施されている。骨壊死の治療にFGFR3シグナル増強が有効である可能性が示唆されているが、家兎モデル、臨床試験ともに成人の大腿骨頭壊死をターゲットにしており、FGFR3亢進によって小児虚血性壊死の修復を促進するかどうかについては報告されていない。本研究によりFGFR3シグナルは、成人の大腿骨頭壊死に加え、小児虚血性骨壊死の治療標的になり得る、と考えられた。

5. 結論

Fgfr3achマウスの骨壊死モデルで骨修復が促進された。FGFR3シグナルは、小児虚血性骨壊死の治療標的になり得る、と考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Catterall A, Pringle J, Byers PD, Fulford GE, Kemp HB, Dolman CL, Bell HM, et al. (1982) A review of the morphology of Perthes' disease. *J. Bone Joint Surg Br.* 64: 269-398 275.
- 2) Kamiya N, Yamaguchi R, Aruwajoye O, Naga Suresh Adapala NS, Kim HW, et al. (2015) Development of a mouse model of ischemic osteonecrosis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 473(4): 1486-1498.
- 3) Osawa Y, Matsushita M, Hasegawa S, Esaki R, Fujio M, Ohkawara B, Ishiguro N, et al. (2017) Activated FGFR3 promotes bone formation via accelerating endochondral ossification in mouse model of distraction osteogenesis. *Bone* 105: 42-49.
- 4) Yamaguchi R, Kamiya N, Kuroyanagi G, Ren Y, Kim HK. (2021) Development of a murine model of ischemic osteonecrosis to study the effects of aging on bone repair. *J Orthop Res.* 39: 2663-2670.
- 5) Kuroda Y, Ito-Ihara T, Abe H, Nankaku M, Okuzu Y, Kawai T, Goto K et al. (2020) Recombinant human FGF-2 therapy for osteonecrosis of the femoral head: 5-year follow-up. *Regen. Med.* 15(11): 2261-2271.