

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16651

研究課題名（和文）大腿骨壊死に対するFGFR3シグナル活性化による骨形成の検討

研究課題名（英文）Evaluation of bone formation by FGFR3 signal activation in osteonecrosis of the femoral head

研究代表者

大澤 郁介（Osawa, Yusuke）

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40822812

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：FGFR3シグナルが異常に亢進したAchマウスにおける骨延長後の骨形成が良好であるというデータを基に、FGFR3シグナルの活性化は大腿骨頭壊死において一旦壊死に陥った組織の骨形成に有効ではないかという仮説を立てた。本研究では、野生型マウスと比較してAchマウスモデルにおいては骨壊死部の良好なリモデリングを認め、骨形成能が確認された。FGFR3シグナルが活性化したマウスモデルにおいて骨壊死における骨形成能亢進が実証され、FGFR3シグナルが大腿骨頭壊死症の治療ターゲットとなりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

定難治性疾患である大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭の一部が血流の低下により壊死が起こることで大腿骨頭の圧潰を来し、疼痛により日常生活に大きな支障をきたす。若年者の大腿骨頭壊死症やベルテス病に対しては低侵襲で早期に社会復帰が可能となる治療法を確立することが必要と考えられる。本研究の結果からFGFR3シグナルが活性化したマウスモデルにおいて骨壊死における骨形成能亢進が実証され、FGFR3シグナルが大腿骨頭壊死症の治療ターゲットとなりうる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Based on the data showing that bone formation after distraction osteogenesis was favorable in Ach mice with enhanced FGFR3 signaling, we hypothesized that activation of FGFR3 signaling may be effective in bone formation in tissues that have become osteonecrosis of the femoral head. In this study, we observed favorable remodeling of the necrotic area in the Ach mouse model compared to wild-type mice, and confirmed the bone formation ability. We demonstrated enhanced bone formation in osteonecrosis in a mouse model with activated FGFR3 signaling, suggesting that FGFR3 signaling may be a therapeutic target for osteonecrosis of the femoral head.

研究分野：整形外科

キーワード：大腿骨頭壊死

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

軟骨無形成症 (Achondroplasia; ACH) は fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) の恒常的活性化により長管骨の長軸方向への成長が障害され、四肢短縮型低身長を呈する難病である。申請者らは、ACH マウスモデル (Ach マウス) と野生型マウスを用いて創外固定器を脛骨に設置した骨延長手術モデルを作成し、Ach マウスの骨延長における骨形成能は亢進していることを報告した。骨延長終了後、経時的にレントゲン撮影を行うと、Ach マウスは野生型マウスと比較して延長化骨形成は促進されていた。また、骨延長部の組織学的検討を行うと、Ach マウスは野生型マウスと比較して骨延長部の軟骨はより早期に骨組織に置換された。以上により、FGFR3 シグナルの活性化により内軟骨骨化が加速され骨形成が亢進することが示唆された。

指定難治性疾患である大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭の一部が血流の低下により壊死が起こることで大腿骨頭の圧潰を来し、疼痛により日常生活に大きな支障をきたす。代表的な治療方法は人工股関節置換術であるが、長期的な耐用性の問題から若年者には推奨されていない。若年者に対しては大腿骨骨切り術等の関節温存手術が挙げられるが、壊死の範囲が大きい場合や二時的に人工関節置換術を行った場合では長期成績が不良である。また、ペルテス病は小児に発症する大腿骨頭壊死であるが、治療期間は長期間におよび活動制限を余儀なくされる。よって、若年者の大腿骨頭壊死症やペルテス病に対しては低侵襲で早期に社会復帰が可能となる治療法を確立することが必要と考えられる。本研究により、FGFR3 シグナルが活性化したマウスモデルにおいて骨壊死における骨形成能亢進が実証されれば、FGFR3 シグナルが大腿骨頭壊死症やペルテス病の治療ターゲットとなりうる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、Ach マウスの大腿骨頭部壊死モデルを作成し骨壊死における骨形成能を検討し、FGFR3 シグナルが大腿骨頭壊死症やペルテス病の治療ターゲットになる可能性を探るための基盤となる研究を行うことである。近年、大腿骨頭壊死に対しては、骨髄血移植や FGF2 を用いた治験が行われているが標準的な治療法として確立されていない一方、大腿骨頭壊死の発生数は増加傾向である。また、ペルテス病は小児期に長期療養期間を有するのが問題である。FGFR3 シグナルが大腿骨頭壊死症やペルテス病の治療ターゲットになれば、低侵襲な治療法開発だけでなく治療期間の短縮にもつながる可能性がある。

## 3. 研究の方法

- ・大腿骨頭部壊死モデルは Kamiya らの手法を用いて、大腿骨頭部周囲の栄養血管を焼却処置することで作成した。
- ・術後一定期間後にマイクロ CT 撮影し Ach マウスと野生型マウスと比較することで一旦

壊死に陥った骨端の骨形成能を評価する。圧潰や壊死の範囲の計測に加え、骨量、骨梁幅、骨梁数など骨構造パラメータを算出し、野生型マウスと比較する。

- ・組織学的検討として TUNEL 染色や VEGF 免疫染色を行うことで壊死組織の系時的变化と血管新生のタイミングを評価する。
- ・TRAP 染色で骨吸収パラメータ（骨吸収面、破骨細胞数）を計測し、FGFR3 シグナルによる骨新生能を評価する。
- ・血管新生を示す VEGF による免疫染色を評価することで壊死組織における血管新生の程度を Ach マウスと野生型マウスで比較する。
- ・壊死組織の mRNA を採取し、野生型マウスと Ach マウスで血管新生や骨形成の指標となるシグナル（VEGF、BMP2、Rancl）について評価する。

#### 4 . 研究成果

- ・マイクロ CT 撮影による顆部の圧潰評価では大腿骨手術後 4 週及び 6 週における Ach マウスでは野生型マウスと比較して有意に壊死部の圧潰が小さかった。
- ・組織学的評価では壊死組織の破骨細胞数は手術後 4 週及び 6 週において Ach マウスでは野生型マウスと比較して有意に多かった。
- ・細胞壊死を示す Tunel 陽性細胞は手術後 2 週、4 週及び 6 週で Ach マウスでは野生型マウスと比較して有意に少なかった。
- ・血管新生を表す VEGF による免疫染色では手術後 2 週、4 週で Ach マウスでは野生型マウスと比較して VEGF 陽性領域が有意に大きかった。
- ・壊死組織の mRNA の解析においても VEGF、BMP2、Rancl が手術後 2 週、4 週で Ach マウスでは野生型マウスと比較して有意に大きかった。

結論：FGFR3 シグナルが活性化したマウスモデルにおいて骨壊死における骨形成能亢進が実証され、FGFR3 シグナルが大腿骨頭壊死症の治療ターゲットとなりうる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------