

- 原著 -

FGFR2 シグナリング活性化が胎仔頭蓋底の軟骨分化におよぼす影響と
分子機構の検討

関 雪 絵, 永 田 昌 毅, 小 玉 直 樹, 高 木 律 男

Molecular mechanisms of abnormal chondrocyte differentiation in the fetal cranial
base caused by the effect of activated FGFR2 signaling

Yukie Seki, Masaki Nagata, Naoki Kodama and Ritsuo Takagi

新潟大学 医歯学系 顎顔面口腔外科学分野 (主任: 高木律男教授)

Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Oral Health Science,
Course for Oral Life Science, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

平成 18 年 4 月 21 日受付 6 月 7 日受理

Key words : fibroblast growth factor receptor type 2 (FGFR2), Apert syndrome, 頭蓋底, 軟骨分化, 軟骨縫合

Abstract : Apert syndrome exhibits the specific clinical features including abnormal premature fusion of calvarial sutures and syndactyly, which are known to be caused by miss sense mutations of Ser252Trp or Pro253Arg on *Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2)* gene responsible for abnormal activation of the tyrosin kinase and osteoblast differentiation. On the other hand, premature bony fusion of cranial base synchondroses are another major skeletal abnormalities, however the mutant FGFR2 signaling in the cranial cartilage is still remain to be elucidated. Purpose of this study is to clarify molecular mechanism of the craniofacial endochondral growth affected by abnormal FGFR2 signaling.

Transgenic mice bearing the Apert type mutant *Fgfr2* gene (*Fgfr2* ^{C^{P253R}}) driven by promoter/enhancer of *Col2a1* gene were used to analyze the effect of cartilage specific expression. Elevated expression level of *Runx2/Cbfa1*, *Indian hedgehog (Ihh)* and *Matrix metalloproteinase 13 (Mmp-13)* suggested accelerated chondrocytes differentiation with the exogenous *Fgfr2* ^{C^{P253R}} gene expression in cranial base cartilage. Taken together with histological findings showing reduced size of cranial base cartilage and accelerated bone formations, activated FGFR2 signaling negatively regulate the growth of cranial base through modulating the endochondral growth process.

抄録 : Apert 症候群は頭蓋冠縫合早期異常癒合や合指症など特徴的な病態を呈し, *Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2)* 遺伝子のセリン 252 トリプトファンあるいはプロリン 253 アルギニンなどのレセプター活性化型ミスセンスが頭蓋冠縫合部の骨芽細胞の分化を亢進することが原因とされている。一方で Apert 症候群において軟骨縫合の早期異常閉鎖がもう一つの主要な骨格異常であるにも関わらず, 軟骨内における変異型 FGFR 2 シグナリングの役割は定義されていない。この研究では, FGFR2 の活性化が頭蓋顔面の軟骨性成長におよぼす影響について分子機構の一端を解明することを目的とした。

実験動物には Apert 症候群型変異 *Fgfr2* 遺伝子 (*Fgfr2* ^{C^{P253R}}) を 2 型コラーゲンのプロモーターによって軟骨組織特異的に発現するトランスジェニックマウス (Tg マウス) を用いた。変異 *Fgfr2* ^{C^{P253R}} 遺伝子導入に伴い *Runx2/Cbfa1*, *Indian hedgehog (Ihh)*, *Matrix metalloproteinase 13 (Mmp-13)* 遺伝子の検出レベル上昇が軟骨組織に観察され, FGFR2 シグナリング活性化が軟骨分化に変化をもたらしたことが示唆された。組織所見における頭蓋底軟骨縫合の縮小と骨化亢進を考え合わせると, FGFR2 シグナリングが軟骨性成長の抑制を通じて頭蓋底の成長を抑制的に調節すると考えられた。総じて, FGFR2 シグナリングは骨芽細胞系と軟骨細胞系の細胞分化に対する統合的な調節作用を通じて頭蓋顔面の形態形成と発育に重要な役割を果たすことが示唆された。