

脂肪組織、軟骨組織で高発現している新規な FGF の
生理的役割の解明
(課題番号 12470495)

平成 12 年度～平成 13 年度科学研究費補助金 (基盤研究(B) (2))
研究成果報告書



平成 14 年 3 月

研究代表者 伊藤信行
(京都大学薬学研究科教授)

科研

2001

194

研究員 伊藤 信行 (東京大学理学部教授)

研究員 小西 守則 (東京大学理学部教授)

FGF (Fibroblast Growth Factor) は線維芽細胞を初めとする様々な細胞に活性を示す増殖因子であり、現在 23 種類のメンバーから成るファミリーを形成することが知られている。そのうち、FGF-10 は成体ラットにおいて脂肪組織に高発現しており、また初代培養前駆脂肪細胞に対し増殖活性を持つことが明らかになっていた。我々が作成した FGF-10 遺伝子欠損マウスは、四肢と肺の形成不全を示し生後すぐに死亡したが、更に脂肪組織の形成不全が認められた。

頭蓋縫合早期癒合症である Pfeiffer 症候群、Crouzon 症候群や四肢の短縮が起こる軟骨無形成症、軟骨低形成症などの遺伝性骨形成疾患の原因が FGFR (FGF receptor) 遺伝子の構成的活性化型変異であることが明らかになり、FGF シグナルの骨・軟骨形成における役割が注目されている。

FGF-18 は特に予定骨領域における間葉系細胞凝集領域に高発現していた。長管骨の骨形成過程は内軟骨性骨化と呼ばれ、間葉系細胞が凝集し、軟骨細胞に分化し、その後の軟骨細胞死に続き血管侵入にともなう骨膜組織からの骨芽細胞の侵入・沈着、骨基質分泌という過程を経て骨化する。間葉系細胞凝集領域には未分化な軟骨細胞や骨芽細胞が存在している。また予定骨領域での発現が報告されている三種類の FGF receptor (FGFR-1c, -2c, -3c) のうち FGFR-2c および-3c に対して FGF-18 が高い親和性を示すことも明らかにしていた。一方で、FGF-18 ノックアウト (KO) マウスでは長管骨の短縮などの骨・軟骨形成異常が見られ、FGF-18 が長管骨形成に必須であることが示された。

Abstract 128, 5109-5117 (2002)

T. I. Shigenaga, T. Ogasawara, T. Miyamoto, H. Kuroki, H. Kuroki, N. Ishii, and H. Kuroki

Regulation of mesenchymal chondrogenesis by fibroblast growth factor (FGF)-18 in comparison with FGF-2 and FGF-10
Cell Growth (2002) in press

N. Udagawa, M. Shibayama, Y. Kuroki, M. Imamura, T. I. Shigenaga, and T. Ogasawara

Fgf18 is required for osteogenesis and chondrogenesis in mice
Cell Growth (2002) in press

研究組織

研究代表者：伊藤信行（京都大学薬学研究科教授）

研究分担者：小西守周（京都大学薬学研究科助手）

交付決定額（配分額）（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 12 年度	7, 100	0	7, 100
平成 13 年度	6, 400	0	6, 400
総計	13, 500	0	13, 500

研究発表

1. M. Konishi, T. Mikami, M. Yamasaki, A. Miyake and N. Itoh
Fibroblast growth factor-16 is a growth factor for embryonic brown adipocytes
J. Biol. Chem. 275, 12119-12122 (2000)
2. H. Ohuchi, S. Kimura, M. Watanabe and N. Itoh
Involvement of FGF18-FGF8 signaling in specification of left-right symmetry and brain and limb development of the chick embryo
Mech. Dev. 95, 55-66 (2000)
3. H. Ohuchi, Y. Ori, M. Yamazaki, H. Harada, K. Sekine, and N. Itoh
FGF10 acts as a major ligand of FGF receptor 2 IIIb in mouse multi-organ development
Biochem. Biophys. Res. Commun. 277, 643-649 (2000)
4. D.M. Ornitz and N. Itoh
Fibroblast growth factors (review)
Genome Biology 2, 3005.1-3005.12 (2001)
5. A. Maillenux, D. Tefft, D. Ndiaye, N. Itoh, J. Thiery, D. Wrburton, and S. Bellusci
Evidence that SPROUTY2 acts as an inducible negative modulator of Fibroblast Growth Factor 10 during mouse embryonic lung growth and morphogenesis
Mech. Dev. 102, 81-94 (2001)
6. A. Bhushan, N. Itoh, S. Kato, J.P. Thiery, P. Czernichow, S. Bellusci, R. Scharfmann
Fgf10 is essential for maintaining the proliferative capacity of epithelial progenitor cells during early pancreatic organogenesis
Development 128, 5109-5117 (2001)
7. T. Shimoaka, T. Ogasawara, A. Yonamine, D. Chikazu, H. Kawano, K. Nakamura, N. Itoh, and H. Kawaguchi.
Regulation of osteoblast, chondrocyte, and osteoclast functions by fibroblast growth factor (FGF)-18 in comparison with FGF-2 and FGF-10.
J. Biol. Chem. (2002) in press
8. N. Ohbayashi, M. Shibayama, Y. Kurotaki, M. Imanishi, T. Fujimori, N. Itoh, and Takada
Fgf18 is required for osteogenesis and chondrogenesis in mice.
Gen. Dev. (2002) in press