

**【目的】** 小児骨端線損傷は小児骨折における 30%を占め、そのうち 10%が四肢の短縮、変形をきたすため社会的に重要な問題である。長管骨の長軸方向の成長は、成長板での軟骨細胞肥大化に引き続く血管侵入による骨組織への置換（内軟骨性骨化）により主に制御される。成長板軟骨損傷は損傷軟骨の部分的な骨化により成長障害を来し、若年者に大きな負担を与えるがその詳細な機序は未だ明らかにされていない。一方、ケモカイン **Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) / pre-B cell growth-stimulating factor** (以下 SDF-1) は、さまざまな組織の修復過程において重要な役割を担うことが知られている。我々はこれまでケモカイン SDF-1 が骨髄間葉系幹細胞を損傷部に誘導し、軟骨修復を促進することを明らかにした。さらに、生体内に広く分布する細胞膜貫通型ヘパラン硫酸プロテオグリカンであるシンデカン4が、骨髄間葉系幹細胞の遊走に重要な役割を担う SDF-1 と分子相互作用を有することに着目し、シンデカン4欠損が自己免疫性疾患における関節軟骨の恒常性維持に促進的役割を担うことを明らかにした。そこで、関節軟骨の恒常性維持に重要な役割を担うシンデカン4欠損は、成長板修復過程においても損傷軟骨細胞に対して促進的作用を及ぼす可能性があるとして着想し、成長板軟骨修復機構の更なる解明を目指す。

**【方法】** 本研究の最終到達目標は、小児骨端線損傷による骨成長障害に対する非侵襲的新規治療法を開発することである。本研究期間内の到達目標はシンデカン4が成長板軟骨損傷の修復過程において果たしている役割を明らかにすることである。シンデカン4が果たす役割を明らかにするために、3週齢の野生型マウスに成長板損傷モデルを作製しその表現型を解析した。*In vitro*の実験系としては、野生型マウス、シンデカン4ノックアウトマウス (KOマウス) より回収した間葉系幹細胞を用いて、増殖試験・遊走能試験を行った。

**【結果】** 3週齢の野生型マウスの修復過程を調査した。全身麻酔下に実体顕微鏡で観察を行い、膝関節に5mmの皮膚切開により脛骨近位成長板を明らかにし、脛骨外側より内側に向かって25-G針で直径500 $\mu$ mの成長板軟骨損傷を作製した。術後経時的に検体を回収し、成長板軟骨損傷が脛骨長を測定したところ損傷を受けた脛骨の全長は骨橋を形成し、健側と比較して短縮していた。本モデルを用いてKOマウスの表現型を評価したところ、術後3週においてKOマウスの脛骨全長はWTと比較して成長障害が促進される傾向を示した。また、マウスより回収した骨髄間葉系幹細胞において増殖能試験ではKOマウスと野生型マウスに差はなかったが、遊走能試験ではKOマウスにおいて野生型マウスよりも有意に増加していた。

本研究計画の治療戦略

