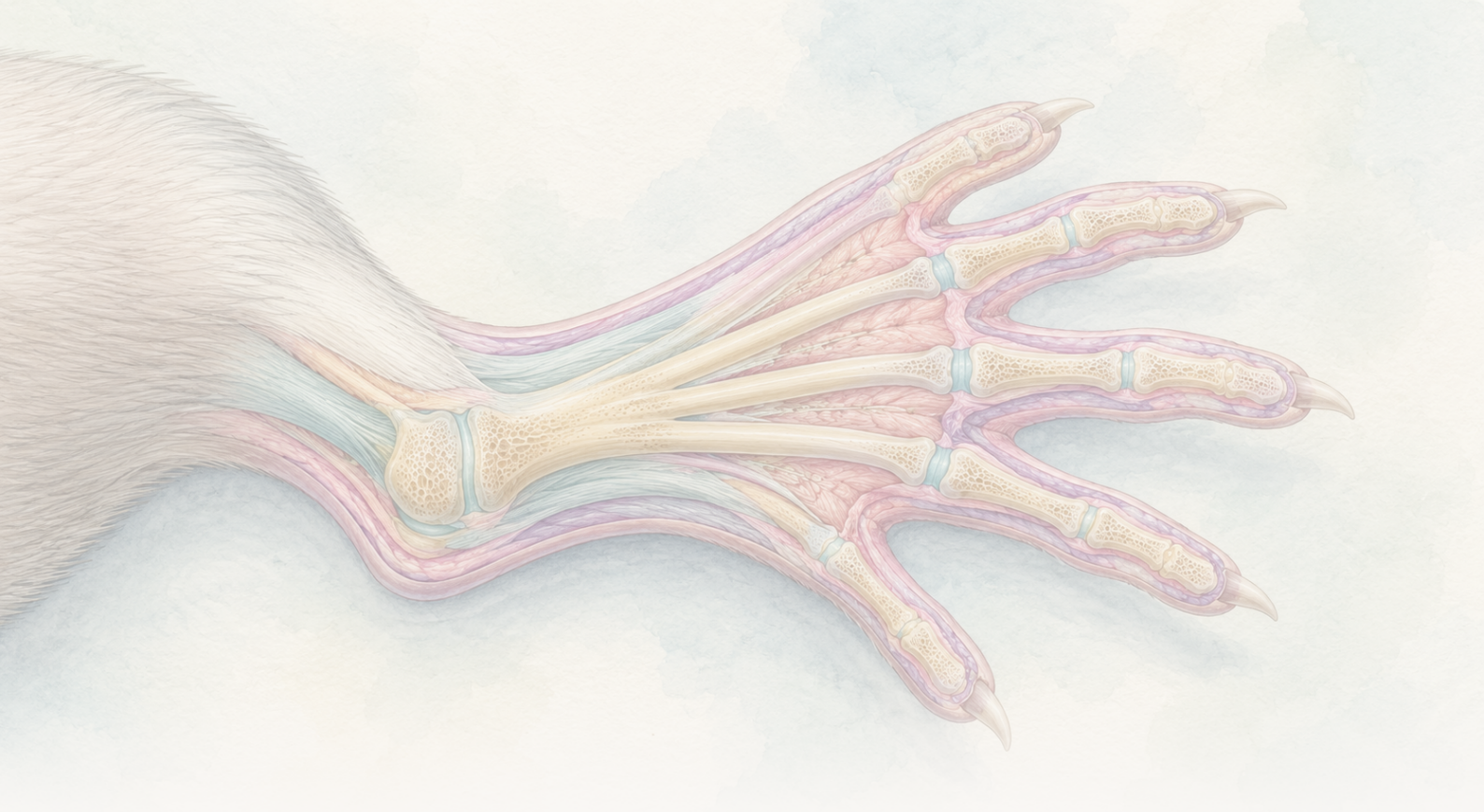


The Clean Paper

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

ในหนู การให้ growth factor สองขั้นทำให้กระดูกปลายนิ้วที่ถูกตัดงอกกลับ — แต่ไม่สมบูรณ์

ที่ตำแหน่งตัดนิ้วหนูซึ่งปกติสมานด้วยแผลเป็น การฝัง FGF2 แล้วตามด้วย BMP2 ทำให้เกิด blastema และงอก phalanx ที่หายกับข้อเล็กกลับมา — คล้ายของเดิมแต่ไม่เหมือน และห่างไกลจากแขนขาทั้งข้าง ผลบอกว่าเซลล์และสัญญาณสำหรับ regeneration อาจมีอยู่แม้ตรงที่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมปกติล้มเหลว: เป็น proof of principle ในหนู ไม่ใช่การรักษามนุษย์

Written by Lucio Vaglio · Cross-checked by Laura Nesso · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Digit regeneration in mice is stimulated by sequential treatment with FGF2 and BMP2*, Ling Yu et al.; Ken Muneoka (corresponding author), Nature Communications 17, 5346 (2026) · DOI: 10.1038/s41467-026-72066-8

คำถามของ Aristotle เมื่อมาถามกับนิ้วเท้าหนู

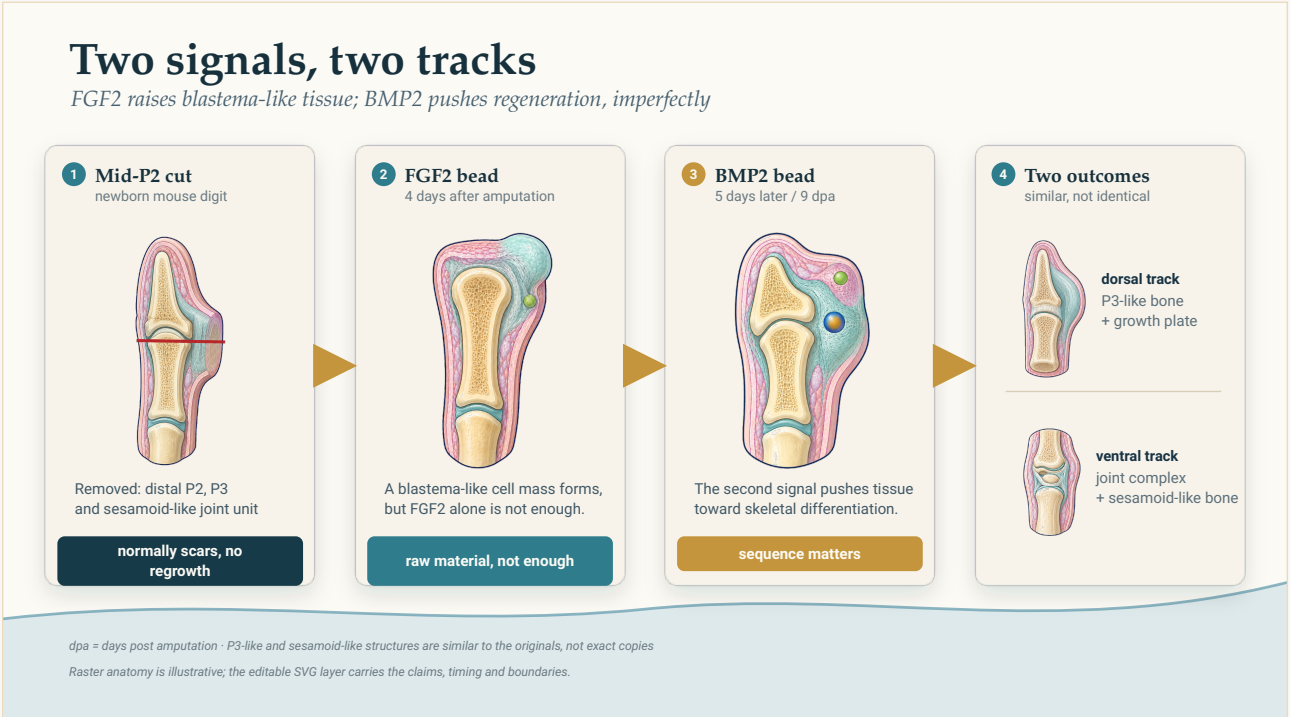
ทำไม salamander จึงงอกขาที่ถูกตัดทั้งขากลับมาได้ — กระดูก กล้ามเนื้อ เส้นประสาท ผิวหนัง ทุกอย่าง — ขณะที่หนูหรือมนุษย์เพียงปิดแผลที่ปลายตอแล้วหยุด? คำถามนี้เก่ามาก งานวิจัยระบุว่าย้อนถึง Aristotle กว่าสองพันปีก่อน สัตว์ที่ทำได้สร้างส่วนที่หายจากกองเซลล์เล็ก ๆ ที่ยังไม่จำเพาะเรียกว่า *blastema* ซึ่งรวมตัวที่บาดแผลและสร้างสิ่งที่สูญไปใหม่ สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมส่วนใหญ่แทบไม่สร้างมัน เราปิดบาดแผลด้วยพังผืดและแผลเป็น

ดังนั้นบทความชื่อ “digit regeneration in mice” จึงลงตรงกลางหนึ่งในคำถามเปิดเก่าแก่ที่สุดของชีววิทยา — และช่วงหลังยังลงกลางเสียงรบกวนจำนวนมากด้วย ถ้าถามอินเทอร์เน็ตว่ามันพูดอะไร คุณอาจได้ยินว่ามนุษย์กำลังจะงอกนิ้วหรือแขนขาที่หายกลับมา งานจริงพูดสิ่งที่แคบกว่า แปลกกว่า และน่าสนใจกว่า: ใน **หนู** ที่ตำแหน่งตัดนิ้วซึ่งปกติสมานเป็นแผลเป็น growth factor สองชนิดที่ให้ตามลำดับถูกต้อง — FGF2 ก่อน แล้ว BMP2 — ทำให้ตอสร้างกระดูกที่เสียไปกลับมา ไม่ใช่แขนขาทั้งข้าง ไม่ใช่มนุษย์ และไม่สมบูรณ์แบบ แต่บาดแผลที่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมปกติปิดด้วย fibrosis ถูกผลักให้เกิด regeneration ได้ และนี่คือผลที่ควรทำความเข้าใจ

ผู้วิจัยทำอะไร

ปลายนิ้วของหนูเป็นหนึ่งในไม่กี่บริเวณที่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมงอกกลับได้บางอย่าง ถ้าตัดที่ปลายนิ้วสุด มันงอกกลับ; ถ้าตัดต่ำลง — ผ่านกระดูกชิ้นที่สองของนิ้ว หรือ P2 phalanx — มันไม่งอก ตอจะปิดด้วยเนื้อเยื่อแผลเป็นแล้วหยุด ผู้เขียนเลือกใช้การตัด P2 ที่ไม่งอกนี้ในหนูแรกเกิดโดยตั้งใจ: เป็นแผลที่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม *ล้มเหลว* ในการ regeneration อย่างสม่ำเสมอ

พวกเขาให้โปรตีนส่งสัญญาณสองชนิดต่อเนื่องกัน ไม่กี่วันหลังตัด เมื่อตำแหน่งแผลปิดแล้ว ฝังเม็ดเล็ก ๆ ที่ปล่อย **FGF2** (fibroblast growth factor) ห้าวันต่อมาฝังเม็ดที่สองซึ่งปล่อย **BMP2** (bone morphogenetic protein) จากนั้นติดตามนิ้วหลายสัปดาห์ด้วย micro-CT และการย้อมเนื้อเยื่อ ทำ sequencing เซลล์จากแผลทีละเซลล์ และใช้ genetic labelling เพื่อติดตามว่าเซลล์บาดแผลแต่ละกลุ่มลงเอยไปเป็นอะไร



สองสัญญาณ สองเส้นทาง: FGF2 สร้างเนื้อเยื่อคล้าย blastema; BMP2 ผลักให้เกิด regeneration แต่ส่วนที่งอกกลับคล้ายของเดิม ไม่ได้เหมือนทุกประการ

Original hybrid diagram — The Clean Paper CC BY 4.0

พวกเขาพบอะไร

FGF2 เพียงอย่างเดียวสร้างวัตถุดิบ แต่แทบไม่สร้างผลลัพธ์สุดท้าย มันผลักบาดแผลให้สะสมกลุ่มเซลล์แบ่งตัวคล้าย *blastema* — กลุ่มเซลล์ที่ขับ regeneration จริงในสัตว์อย่าง salamander — และเปิดยีนที่ blastema ใช้ แต่เมื่อให้เพียง FGF2 ส่วนใหญ่หยุดอยู่ตรงนั้น: ราว 70% ของนิ้วที่รักษาไม่มีกระดูกใหม่ และเพียงประมาณ 30% สร้างกระดูกใหม่ชิ้นเดียวที่อยู่ผิดตำแหน่ง

FGF2 *แล้วตามด้วย* BMP2 ทำงานจนจบ — แต่ไม่สมบูรณ์แบบ เมื่อเม็ด BMP2 ตามหลังเม็ด FGF2 นิ้วที่รักษาทุกนิ้วสร้างกระดูกใหม่ ส่วนใหญ่งอก distal phalanx (P3) ที่เสียไปกลับมาเป็นกระดูกจำแนกได้ พร้อม *growth plate* ที่ฐาน — โครงสร้างเดียวกับที่กระดูกนิ้วใช้ระหว่างพัฒนา — และหลายตัวสร้างข้อเล็ก ๆ กลับมาด้วย: กระดูกคล้าย sesamoid พร้อมเอ็นและ ligament เชื่อมกลับไปยังตอ เมื่อวัดอย่างละเอียด ส่วนที่งอกกลับ *คล้าย* ของเดิมแต่ไม่เหมือน และกระดูกตอแม้จะยาวขึ้นก็ไม่กลับถึงขนาดปกติ ผู้เขียนเรียกผลว่า “นิ้วที่ครบถ้วนแต่ไม่สมบูรณ์” — ครบถ้วนในความหมายว่าโครงสร้างทุกอย่างที่ถูกตัดมีสิ่งที่เทียบได้งอกกลับมา ไม่สมบูรณ์ในความหมายว่าไม่มีชิ้นไหนเป็นสำเนาเป๊ะ

เซลล์บาดแผลถูก reprogram จริง Single-cell sequencing แสดงว่า FGF2 ปรับ fibroblast ในแผลภายในหนึ่งวัน เปิดยีน (*Hmga1*, *Hmga2*) ที่สัมพันธ์กับการกลับไปสู่สถานะเชิงพัฒนาการคล้ายตัวอ่อนมากขึ้น จากนั้น genetic labelling แสดงว่าเซลล์ธรรมดาจากตอถูก *re-specified* — เปลี่ยนบทบาทให้สร้างโครงสร้างที่อยู่ปลายไกลกว่าตำแหน่งต้นกำเนิดของมัน — และมีส่วนทั้งใน phalanx ที่งอกใหม่ กับเนื้อเยื่อ synovial และ connective ของข้อใหม่ (ส่วนกระดูกเล็กคล้าย sesamoid เกิดจากเซลล์อื่นเป็นหลัก)

ผลนี้น่าจะหมายความว่าอะไร

ผู้เขียนตีความสองอย่าง โดยพูดอย่างระมัดระวัง

อย่างแรก: เหตุผลที่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมไม่งอกกลับตรงนี้ **ไม่ใช่** เพราะเซลล์ที่เหมาะสมหายไป เซลล์ที่มีศักยภาพ regeneration มีอยู่ในบาดแผล; สิ่งที่หายคือ *สัญญาณ* ที่เปิดมัน ให้สัญญาณ FGF และ BMP ตามลำดับถูกต้อง แล้วแผลที่ปกติสร้างแผลเป็นกลับ regenerate แทน ในภาษาของผู้เขียน สัญญาณชุดนี้ *เพียงพอ* ที่จะกระตุ้นผล regenerative ในแผลที่ปกติสมานด้วย fibrosis

อย่างที่สอง regeneration ที่ถูกเหนี่ยวนำทำงานสองราง — ราง **blastema-dependent** ที่สร้าง phalanx ใหม่โดยรันพัฒนาการแบบตัวอ่อนอีกครั้ง (จึงมี growth plate) และราง **blastema-independent** ที่สร้าง complex ของข้อใหม่ เมื่อนำกัน ทั้งสองแทนสิ่งที่การตัดเอาออกไปได้โดยคร่าว ๆ

สิ่งที่ผลนี้ *ไม่ได้* พิสูจน์

- นี่ **อยู่ในหนู** — นิ้วของหนูแรกเกิด ในโมเดลที่เลือก *เพราะ* ปกติมันไม่ regenerate ไม่มีสิ่งใดในงานนี้ทำในมนุษย์

- นี่คือ **กระดูกนิ้ว ไม่ใช่แขนขาทั้งข้าง** การตัดเอาปลายของนิ้วเทียบเท่าออก (distal P2, P3 และกระดูก sesamoid เล็กหนึ่งชิ้น); ผลคือการงอกกลับของส่วนเล็กเหล่านั้น "งอกแขนขา" ไม่อยู่ในงานนี้
- มัน **ไม่สมบูรณ์แบบ** กระดูกที่งอกใหม่คล้ายแต่ไม่เหมือนเดิม กระดูกตอไม่กลับเต็มขนาด และ FGF2 เพียงอย่างเดียวล้มเหลวส่วนใหญ่
- มันคือ **เม็ด growth factor สองเม็ดตามลำดับ** — ไม่ใช่ยา serum ครีม หรือการรักษาครั้งเดียว timing สำคัญ: FGF2 ก่อน BMP2 ห้าวันถัดมา
- มัน **ไม่ได้** แสดงว่าวิธีนี้ใช้ได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมโตเต็มวัยหรือสัตว์ขนาดใหญ่ หรือว่าปลอดภัย นี่คือหนูแรกเกิดในการทดลองควบคุมแน่น

หลักฐานแข็งแรงแค่ไหน?

ภายในขอบเขตของตัวเอง ผลหลักแข็งแรง ทุกนิ้วที่ได้ FGF2→BMP2 สร้างกระดูกใหม่ ขณะที่ control ไม่มี และหลักฐานอิสระห้าชนิด — ภาพกระดูก 3D การย้อมเนื้อเยื่อ สถิติรูปร่าง single-cell sequencing และ lineage tracing — ชี้ทิศเดียวกัน

ข้อจำกัดชื่อสัตย์อยู่ที่ *ขอบเขต* ไม่ใช่ความ sound ของผล การตอบสนองแปรผันและไม่สมบูรณ์; อยู่ในหนูแรกเกิด; และคำแรงอย่าง "sufficient" ใช้กับ *แผลโมเดลนี้* ไม่ใช่คน งานแสดงว่าความล้มเหลวด้าน regeneration ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสามารถข้ามได้ด้วยการให้สัญญาณที่ถูกในนิ้วหนู ไม่ได้แสดงเส้นทางไปสู่การงอกแขนขา — หรือแม้แต่นิ้ว — ของมนุษย์

ทำไมจึงสำคัญ

นานมาแล้วคำถามเปิดคือ สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม *ไม่มี* เซลล์สำหรับ regeneration หรือเพียงแต่ *ไม่ใช้* เซลล์ที่มี งานนี้เป็นคะแนนเสียงเชิงรูปธรรมให้ข้อหลัง: เซลล์ที่พร้อมมีอยู่ในบาดแผล และสัญญาณที่ถูกต้อง ตามลำดับที่ถูกต้อง สามารถปลุกมันได้ นี่เป็นความคิดที่ให้ความหวังจริง — และเป็นความหวังระยะยาวมาก การเปลี่ยน "เพียงพอในนิ้วหนูแรกเกิด" ให้เป็นสิ่งที่มนุษย์สังเกตเห็นได้ยังเป็นถนนยาว และบทความไม่ได้แกล้งทำว่าไม่ใช่ คุณค่าอยู่ที่ proof of principle ไม่ใช่คำสัญญา

สรุป

ในหนูแรกเกิด การตัดผ่านกระดูกนิ้วชิ้นที่สอง (P2) ปกติสมานด้วยแผลเป็นและไม่งอกกลับ การฝังเม็ด FGF2 แล้วห้าวันต่อมาฝังเม็ด BMP2 เปลี่ยนผลนั้น: FGF2 สร้างมวลเซลล์แบ่งตัวคล้าย blastema, BMP2 ทำให้มัน differentiate และนิ้วงอก phalanx ที่หายกลับมา — พร้อม growth plate เชิงพัฒนาการ — และบ่อยครั้งมีข้อเล็ก เอ็น ligament และกระดูก sesamoid ร่วมด้วย ส่วนที่งอกคล้ายแต่ไม่เหมือนของเดิม และผลไม่สมบูรณ์ Lineage tracing แสดงว่าเซลล์บาดแผลธรรมดาถูก reprogram และ re-specify ให้สร้างโครงสร้างที่หาย ข้อสรุป: ในโมเดลนี้ ความล้มเหลวของ regeneration ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเป็นปัญหาของ *สัญญาณที่หาย* ไม่ใช่ *เซลล์ที่หาย* และสัญญาณ FGF + BMP เพียงพอที่จะข้ามมันได้ นี่คือ proof of principle ในหนู — ไม่ใช่การรักษามนุษย์ และไม่ใช่ "งอกแขนขาใหม่"

ประเมินแบบไม่เกินจริง

งานวิจัยแสดงอะไร: ในหนูแรกเกิด การรักษาการตัดนิ้วระดับ P2 ซึ่งปกติไม่งอก ด้วย FGF2 แล้วตามด้วย BMP2 เหนี่ยวนำให้ distal phalanx ที่ถูกตัดงอกกลับ (ผ่าน blastema ที่สร้าง growth plate) และบ่อยครั้งมี complex ของข้อร่วมด้วย (กระดูกคล้าย sesamoid เอ็น ligament) หลักฐานห้าสาย — micro-CT, histology, shape morphometrics, single-cell sequencing และ lineage tracing — สนับสนุนผล โครงสร้างที่เหนี่ยวนำให้เกิดคล้ายของเดิมแต่ไม่เหมือนทุกประการ

อะไรที่เป็นไปได้แต่ยังไม่พิสูจน์: ว่า FGF2 เพียงอย่างเดียวด้วย timing หรือ dose ต่างออกไปอาจทำ regeneration ให้ครบ; และ developmental programme ที่แน่นอนซึ่งเซลล์ที่ re-specify เดินตาม

งานวิจัยไม่ได้แสดงอะไร: ไม่มีผลในมนุษย์ หรือสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมโตเต็มวัย/ขนาดใหญ่; ไม่มีการงอกแขนขาหรือนิ้วทั้งนิ้ว; ไม่ใช่ยา serum หรือการรักษาขั้นเดียว; ไม่มีข้อมูลความปลอดภัย; และไม่ได้แสดงว่าผลสมบูรณ์หรือเกิดครบอย่างเชื่อถือได้

ข้อจำกัดหลัก: หนูแรกเกิด; โมเดลกระดูกนิ้ว ไม่ใช่แขนขา; การตอบสนองไม่สมบูรณ์และแปรผัน (FGF2 เดี่ยวล้มเหลวส่วนใหญ่); “sufficient” ใช้กับแผลโมเดลนี้ ไม่ใช่คน; ไม่มีข้อมูลมนุษย์หรือสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมโตเต็มวัย

ผู้อ่านทั่วไปควรมั่นใจแค่ไหน? สูงว่าในโมเดลหนูนี้ FGF2→BMP2 เหนี่ยวนำ partial digit regeneration จริง และเซลล์ที่มีความสามารถอยู่แล้วแต่ขาดสัญญาณ สูงเช่นกันว่านี่ **ไม่ใช่** การงอกแขนขามนุษย์และ **ไม่ใช่** การรักษา ต่ำถึงปานกลางว่าแนวคิดจะถ่ายทอดไปไกลแค่ไหน ท่าทีที่เหมาะสม: proof of principle ที่จริงและสง่างามเกี่ยวกับ *เหตุผล* ที่สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมไม่ regenerate — และยังห่างจากพาดหัวมาก

แหล่งข้อมูล

Nature Communications 17, 5346 (2026), open access
https://doi.org/10.1038/s41467-026-72066-8