

論文内容の要旨

Delayed expression of circulating TGF- β 1 and BMP-2 levels in human nonunion long bone fracture healing

(訳) ヒト長管骨癒合不全における血中 TGF- β 1 と BMP-2 の発現遅延について

日本医科大学大学院医学研究科 救急医学分野

研究生 原 義明

Journal of Nippon Medical School 第 84 卷 1 号 (2017) 掲載予定

背景：骨折後の治癒過程には様々なサイトカイン、成長因子などが関与している。特にトランスフォーミンググロースファクター ベータファミリー、(Transforming growth factor be-ta family 以下 TGF- β ファミリー) と呼ばれる多機能サイトカイン群は重要な役割を担っているといわれている。TGF- β ファミリーの中でも TGF- β 1 と BMP-2 は骨癒合の様々な過程で重要な働きをする。TGF- β 1 は動物実験を通して、骨代謝の強化や軟骨化骨形成の促進という形で骨癒合過程に関与していることが知られている。また、骨折治癒過程では TGF- β 1 の血中濃度が上昇しており、その低値は正常骨癒合や骨癒合不全に関与しているとの報告もある。一方、BMP-2 も骨折時は軟骨形成、骨形成、血管新生、骨代謝促進などのトリガーとして重要な役割を果たしており、特に軟骨分化・成熟に深く関わっていると考えられており、遺伝子組み換え BMP-2 や BMP-7 は臨床的に骨癒合遷延の治療に応用されている。骨癒合不全や癒合遷延などの合併症は全骨折の 5-30% に発生するといわれており、早期診断・治療が可能となれば経済にも有利である。近年はこれらのサイトカインを、ごく微量まで測定できる技術が開発され、循環血液からも測定が可能となっている。そこで今回私達は、骨折患者の血漿中のサイトカイン濃度（以下、血中濃度）を経時的に測定し、長管骨骨折の治癒過程との関連を調査し、骨折治癒過程での各サイトカインの働きの違いや、骨癒合マーカーとしての可能性を探った。

研究材料と方法：調査は 2010 年 1 月から 2012 年 12 月末までの 3 年間に当施設に搬送された四肢長管骨の骨折患者で、研究に同意してもらった症例 136 例に対し行った。採血は、受傷時、受傷後 1 週間、2、3、4、6、8、12 週間(8point)で行い、直ちに遠心分離(3000g \times 10min)後、血漿を凍結保存 (-80 $^{\circ}$ C) した。そして受傷後 24 週の時点で、それぞれの症例は画像診断から骨癒合の成否を判定し、正常骨癒合群 (union group 以下 U 群) と骨癒合不全群 (non union group 以下 N 群) に分類した。対象症例では患者の年齢、性別、喫煙歴、糖尿病合併、骨折型、解剖学的重症度、骨癒合期間などを記録した。データの漏れや、追跡不能例、2 カ所以上の骨折症例、病的骨折症例、高度な開放骨折症例 (Gustilo 分類 III)、18 歳以下の症例などを除外し、手術的治療を要する下肢骨折のみを選択した。期間中、骨癒合不全と判断した症例は 10 例認められた (N 群) ので、これらの群と正常骨癒合群を比較するためにマッチングを行い、10 例を抽出し (U 群)、各群 10 例、計 20 例を対象とし分析を行った。凍結血漿は後日、測定キット (Quantikine ELISA KIT) を用いて ELISA 法で測定した。

結果：各群間の年齢、男女比、解剖学的重症度、喫煙率、糖尿病履歴、開放骨折率に有意差は認めなかった (表 1)。患者の追跡期間は平均 26.1 ヶ月 (\pm 9.54) であり、骨癒合期間の平均値は U 群で 2.7 ヶ月 (\pm 0.67)、N 群で 13.2 ヶ月 (\pm 7.45) であった。TGF- β 1 は受傷と共に上昇を続け、3 週間でピークを迎えほぼ低下する事なく高値を維持した。また 2 群を比較すると U 群では 2 週間でピークを迎えたのに対して、N 群では 3 週間を要した。一方、BMP-2 では受傷 1 週間で一度ピークを迎え、受傷 6 週間で再度小さなピークが見られた。BMP-2 での 2 群間比較では TGF- β 1 と同様に N 群のピークが U 群より 1 週間遅れる傾向がみられた。

考察：これまでヒトの骨折治癒過程の経時的な TGF- β 1 や BMP-2 の血中濃度変化を調査した報告は稀である。TGF- β 1 における血清中/血腫の濃度では、正常骨癒合群と

癒合不全群に有意差はないとの報告がある一方、血中濃度の低値が骨癒合不全と関連しているとの報告もある。BMP-2 においても正常骨癒合群と骨癒合不全群には差が無いとの報告や、正常骨癒合群での血清中濃度の低値が認められたとの報告が存在する。今回は BMP-2 の U 群において、N 群より血中濃度が高い傾向が見られた。TGF- β 1 が BMP-2 を抑制するという報告もあり、BMP-2 の発現遅延は TGF- β 1 の BMP 抑制効果を示すものである可能性がある。また、2 群間の血中濃度のピーク値のずれ（U 群が N 群より早期にピークが訪れる）は骨癒合不全を早期から予見できる指標となり得る。

結語：骨癒合不全患者においては、骨癒合に重要な役割を担っている血中の TGF- β 1 と BMP-2 の発現が遅延しており、早期の骨癒合マーカーになる。