

論文審査の結果の要旨

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

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

Transforming growth factor (TGF) β family と呼ばれる多機能サイトカイン群は生命活動全体に多くの役割を担っているといわれている。その中で TGF- β 1 と Bone morphogenic protein(BMP)-2 は骨癒合過程で重要な働きをするとの過去の報告から、本研究では骨折患者のこれら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検討した。また、これらのサイトカインの作用の相違や骨癒合マーカーとしての可能性も検討した。対象は、2010年1月から2012年12月末までの3年間に救急搬送された四肢長管骨の骨折症例の中で、研究に同意した症例136例とし、受傷時、受傷後1週間、2、3、4、6、8、12週間で採血を行った。そして受傷後24週の時点で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、糖尿病合併の有無、骨折型、解剖学的重症度、骨癒合期間などを検討した。骨癒合不全と判断した症例は10例認められ（N 群）、これらの群と正常骨癒合群を比較するために年齢、性別、骨折部位、解剖学的重症度、開放骨折率、および治療法、既往歴、喫煙歴で統計的にマッチングを行い、10例（U 群）を抽出し、その後に TGF- β 1 と BMP-2 の血中濃度を ELISA 法で測定した。全体では 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。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。2群間の比較では U 群が TGF- β 1 が2週間でピークを迎えたのに対して、N 群では TGF- β 1 のピークは3週間を要した。また、BMP-2 は U 群が1週間でピークを迎えたのに対して、N 群では2週間にピークを有していた。TGF- β 1 は両群とも長期間に渡って高濃度が維持されていることから、骨修復過程全体に関与していることを示唆する所見であった。一方、BMP-2 はその濃度が1週、あるいは2週後にピークを迎えた後に急速に低下し、その濃度自体も TGF- β 1 に比較すると極めて低値であったことから、骨折後早期の骨癒合過程でトリガー的な役割を担っていると考えられた。今回の研究はヒトの骨折治癒過程の経時的な TGF- β 1 や BMP-2 の血中濃度変化を検討した研究で臨床的にも有益な研究であると考えられた。

二次審査では、今回の研究で TGF- β 1 と BMP-2 の測定を選択した理由と意義、重症度や病態のマッチングを行っているが、それ以外のマッチングをする必要性の有無、急性期における U 群、N 群を予測する可能性、臨床応用の可能性や今後の研究の方向性について議論され、いずれも的確な回答を得た。本論文は TGF- β 1 と BMP-2 の測定が骨癒合不全を早期から予見する可能性を示唆したもので、学位論文として価値のあるものと判定した。