The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Inhibitory Effects of Tumor Necrosis Factor Alpha on Fracture Healing in Rats
Author(s)	橋本, 淳
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37215
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【52】

氏名・(本籍)	橋本　淳（はしもと　じゅん）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第　9703　号
学位授与の日付	平成3年3月26日
学位授与の要件	医学研究科　外科系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Inhibitory Effects of Tumor Necrosis Factor Alpha on Fracture Healing in Rats (骨折治癒過程に対するTumor Necrosis Factor－αの効果)
論文審査委員	(主査) 教授　小野　啓郎 (副査) 教授　杉本　侃　　教授　平野　俊文

論文内容の要旨

（目　的）

骨折治癒は細胞の遊走，増殖，骨軟骨細胞への分化，誘導，軟骨性仮骨形成，骨化，骨改変といった一連の段階を経て行われる。この過程に種々の局所因子が影響すると考えられている。しかし，それらの因子がin vivoでどのように作用しているかを示す実験的事実は少ない。一方Tumor Necrosis Factor－α（TNF－α）はmacrophageによって産生分泌される局所因子の一つであり，ある種の腫瘍細胞の壊死を惹起する抗腫瘍サイトカインとして報告された。しかし近年種々の正常組織においてもなんらかの調節的役割を果たしている可能性が示唆され，in vitroの系を用いてTNF－αの骨組織への作用も報告されるようになった。しかしin vivoでの骨形成にこの因子がどのように作用するかは明かではない。そこで骨折治癒過程にTNF－αがどのような変化をもたらすかを検討した。

（方　法）

Winter系4週齢雌ラット（80g）45匹を用いた。エーテル麻酔下に両側肋骨を棘突起より10mm外側にて切断し，肋骨骨折をつくった。固定は行わなかった。各群15匹の3群に分け，TNF投与群には骨折形成翌日よりrecombinant human TNF－α（PT－050，2.9×10^{6}U／mg protein，大日本製薬）を40μg／kg体重（low dose TNF群），400μg／kg体重（high dose TNF群）の用量で連日腹腔内投与した。対照群には生理的食塩水のみを投与した。骨折形成術後10日，20日にそれぞれ各群の6匹，9匹ずつ屠殺し，骨折肋骨を回収した。軟X線像にて骨折部の皮質骨，骨梁の連続性が得られているものを骨折治癒と判定し，さらにヘマトキシリン－エオジン染色，トルイジン－ブルー染色で組織学的観察を行った。また同時に回収した脛骨，椎体の軟X線，組織学的観察を行った。

（成　　績）

いずれの群も骨折形成10日後の骨折治癒は見られなかった。20日後の骨折治癒率は対照群，low dose ＴＮＦ群，high dose ＴＮＦ群につきそれぞれ14／18（78％），15／18（83％），４／18（22％）とhigh dose ＴＮＦ群で有意に減少した（χ^2検定，Ｐ＜0.001）。組織学的観察で，10日後対照群では骨折間部に軟骨が架橋するように形成されていたのに対し，high dose ＴＮＦ群では，骨折端骨膜下に軟骨形成が認められたが骨折間部には軟骨は形成されず，線維組織の介在が認められた。20日後対照群では骨折部は新しく形成された骨により，皮質骨，海綿骨とも連続すると共に骨改変期に達していたのに対し，high dose ＴＮＦ群では骨折端骨膜下にわずかに島状軟骨形成が認められたが，骨折間部には線維組織が介在したまま骨癒合が認められないものが多かった。脛骨，椎体の軟Ｘ線像，組織像には各群とも差はなくＴＮＦ－αによる成長軟骨や既存骨の変化は見られなかった。また骨折20日後の体重は，対照群，loe dose ＴＮＦ群，high dose ＴＮＦ群でそれぞれ109.7±5.4，108.8±5.6，103.3±5.6ｇで各群間に有為差は認められなかった。

（総　　括）

ＴＮＦ－αは骨折治癒過程で，骨折間部の軟骨形成を抑制し，骨折治癒を障害することが明らかとなった。この際骨折端骨膜下の軟骨形成は観察されたことより，骨膜下の osteoprogenitor cell の増殖は抑制されず，未分化間葉系細胞から軟骨細胞への新たな分化が特異的に抑制されていると考えられた。ＴＮＦ－αは活性化された単球より分泌され，単球は骨折治癒の炎症期に多く出現することが知られている。従って骨折治癒の場で，局所に分泌されたＴＮＦ－αが軟骨性仮骨形成を抑制的に制御したり，あるいは病的状態における局所での過剰な分泌が偽関節形成に関与する可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

骨折治癒の課程には種々のサイトカインの投与が推察されながら，実際に in vivo でこれらのサイトカインが骨折治癒過程にどのような作用を及ぼすかについては明らかにされていない。本論文はＴＮＦ－αを全身投与することにより，全身への carabolic な作用を惹起しないで dose で，骨折治癒過程初期の軟骨形成を抑制して骨折治癒を阻害することを明らかにした。これはＴＮＦ－αの骨折治癒に対する in vivo での作用に関する新しい重要な知見であり，骨折治癒の機構の解明だけでなく偽関節の成因についての研究に大きな示唆を与えるものであり，学位論文に値する。