

学位授与番号 甲第 1940 号
学位授与年月日 平成 20 年 3 月 22 日
氏 名 松原 秀憲
学位論文題目 Percutaneous non-viral delivery of hepatocyte growth factor to fracture gap promotes bone repair in rabbits
(ウサギ骨折モデルに対する肝細胞増殖因子を用いた骨折の遺伝子治療)

論文審査委員 主 査 教 授 松本 邦夫
副 査 教 授 金子 周一
中沼 安二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

【緒言】骨折は多くの場合固定により治癒にいたるが、長い治療期間とそれによる社会復帰の遅れが問題となっており、修復促進による治療期間の短縮が早期の社会復帰につながる有用な治療と考えられている。肝細胞増殖因子(Hepatocyte Growth Factor: HGF)は当初肝細胞の増殖・再生を促進する増殖因子として発見され、様々な組織において再生促進作用をもつことが報告されているが、骨折に対する作用については報告されていない。本研究では骨折の再生・治癒促進を目的として、ヒト HGF (hHGF) 遺伝子を導入・発現させることで骨折治癒を促進できるか検討を行った。【対象と方法】日本白色家兎を用いて脛骨に 3 mm の骨欠損を作製し骨折モデルとした。術後 2 週に hHGF 遺伝子 50 µg (HGF 群) と control vector 50 µg (コントロール群) を hemagglutinating virus of Japan-envelope (HVJ-E) vector に封入し骨折部に経皮的に投与した。hHGF の発現を RT-PCR ならびに免疫染色で評価する一方、骨折の修復をレントゲン、pQCT、力学試験、病理組織解析によって評価した。【結果と考察】術後 3 週に採取した骨折部組織で HGF 群においてのみ、RT-PCR により hHGF mRNA の発現が認められるとともに、免疫染色により複数の hHGF 陽性細胞が確認された。また術後 8 週でも hHGF 陽性細胞が認められ、その発現は 3 週後に比べると減弱しているものの、6 週間以上の発現期間の継続が確認された。一方、周囲の筋組織では hHGF の発現は認められなかった。したがって hHGF 遺伝子は注入局所において細胞に取り込まれ mRNA に転写され hHGF 蛋白質の発現に至ったことが確認された。次に骨折の修復をレントゲン解析により調べた結果、術後 4 週以降、HGF 群で骨折治癒が促進されていた。pQCT においては HGF 群で皮質化がすすんでおり、mineral content、mineralized callus area は HGF 群で有意に高かった。力学試験においても HGF 群で有意に強度が高かった。さらに組織学的検討ではコントロール群において皮質化、髓腔構造の形成が不十分であったのに対して HGF 群はほぼ元の骨にリモデリングされていた。以上より hHGF/HVJ-E を投与することにより骨折治癒が促進されたことが確認された。【結語】HGF が骨形成を促進させ骨折治癒を早めることが初めて示唆された。今後、骨折治療を早める方法の一つとして、HGF 遺伝子を用いた治療の可能性が期待される。

本研究は骨折の再生治療に HGF が有効であることを初めて明らかにした研究であり、学位に値すると評価された。