

原 著

Basic fibroblast growth factor (bFGF) による
遊離骨移植に対する効果村田洋一郎
(指導: 河合伸也教授)

山口大学医学部高次統御系・整形外科講座 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), 腸骨移植, コラーゲン

緒 言

遊離骨移植は骨折手術や人工関節置換術, 脊椎固定術など整形外科手術の際骨欠損部を補うため頻繁に行われる簡便な手段である。しかしながら問題点としては移植骨の骨癒合が獲得するまで長期間の安静, 固定, 免荷が強いられることであり, そのため早期運動や早期荷重が制限され, 関節拘縮や筋萎縮をきたすことがある。

近年成長因子やサイトカインの研究が進むにつれ, それらの骨・軟骨組織に対する作用が徐々に解明されつつある。その中でも Basic fibroblast growth factor (bFGF) は特に整形外科領域において臨床応用が期待されている。FGFの存在は1974年 Gospodarowiczにより新しい細胞増殖因子として下垂体で確認され¹⁾, その後, FGF1, bFGFが単離, 同定され^{2, 3)}, 現在ではFGFファミリーとして23のサブタイプが報告されている⁴⁾。bFGFは, ヘパリン親和性を有する蛋白であり, 様々な細胞に対しその分化・増殖を制御している。個体レベルでは器官形成や血管新生誘導^{5, 6)}, 創傷治癒^{7, 8)}などに関与しているとされており, その作用は多岐に及んでいる。bFGFは骨・軟骨においても同様な作用を有し, *in vivo*においてbFGFは骨芽細胞, 軟骨細胞, 骨膜細胞に対しその分化・増殖を制御している⁹⁻¹⁴⁾。 *in vitro*において, bFGFはラットに移植された脱灰骨

基質や海綿骨の内部および周囲への骨誘導を促進することが報告されている¹⁵⁾。骨折モデルにおいても, 骨折部にbFGFを投与することにより早期に血管新生, 骨芽細胞の増殖を促し短期に骨癒合を完成させたことを報告している^{16, 17)}。しかしながら, 実際の臨床で行うような遊離骨移植のモデルを用いた報告はなく, もしbFGFを使用することにより早期に骨癒合が得られれば, 臨床応用上非常に有用であると考えられる。そこで本研究では, 日本白色野兎を用いた遊離腸骨移植モデルを作成しその治癒過程に対するbFGFの効果について検討を行った。

方 法

1) コラーゲンゲルの作成

コラーゲンゲルは, 脇谷らの方法¹⁸⁾に準じて作成した。bFGF (科研製薬) を HamF-12 (GIBUCO) 2倍濃度溶液 (pH7.4) に溶解し, 0.5% I型酸性コラーゲン溶液 (KORIN) と 0℃にて体積比 1:1 で混和した後, 1 ml注射器 (内径φ 5 mm) に入れ, インキュベータにて 37℃で 15分間加湿し, ゲル化させた。

2) 腸骨移植モデルの作成

手術時平均体重 2.5 から 3.0 kg に統一した日本白色家兎 60 兎を用いた。耳介静脈からネンブタール (5% ペントバルビタール塩注射液) 0.5 ml/kgw (25 mg/kgw) を注射して麻酔をかけ背側の両側腸骨部の剃毛を行った後, イソジン (明治製薬) にて

平成16年2月3日受理

十分に消毒した。背側より進入し両腸骨より10mm×8mmの大きさの骨片を摘出し、それを再び同部に移植骨として還納し、キルシュナーワイヤーにて固定した。200 μ lのコラーゲンゲルにそれぞれbFGF10, 100, 500, 1000ngを混入し、右側の移植骨内に注射針にて注入した。左側はコントロールとしてゲルのみを注入した。術後はゲージ内にて自由に運動させた。術後1, 2, 4週で投与した濃度別に屠殺し母床と移植骨を一塊として摘出した後、軟エックス線(ソフテックス)写真を撮影し、組織学的に検討した。

なお、この実験は、山口大学動物実験委員会の審査を受け、「山口大学医学部動物実験指針」、「動物の保護及び保管に関する法律」(法律第105号)及び「実験動物の飼育及び保管に関する基準」(総理府告示第6号)の規則に基づいて行われた。

3) 組織学的検討

摘出した標本は10%ホルマリン液にて固定した後、1%蟻酸にて脱灰し、パラフィン包埋切片を作成した。標本はヘマトキシリン・エオジン染色(HE染色)、マッソントリクロム染色またはトルイジンブルー染色を行い、組織学的に観察した。

4) 骨形態学的検討

HE染色組織標本を使用し顕微鏡視下にて標本上、最も骨梁の増殖している部位を選択し3×3mmの

正円で囲み、その正円を中心に両側に接するように同円で骨梁部を囲んだ。分析は、マッキントッシュコンピュータ上で、パブリックドメインソフトのNIH imageを用い円内部の骨梁の占拠率をbFGF濃度別と週別に計測し3視野での平均値を算出し比較した。又、有意差検定はstatviewを用いスチューデントt検定で統計解析を行った。

結 果

1) ソフテックスX線像

術後1週では、bFGF10から1000ng群までいずれの濃度でも特に変化を認めなかった(図1)。術後2週目では、control群で、移植骨と母床との境界部を中心に、仮骨形成を示す硬化像が認められた。bFGF10ng群の硬化の程度はcontrol群とほぼ同様であった。術後2週ではcontrolと10ng群では移植骨と母床の境界線がまだ確認できたが100ng以上ではやや不明瞭となっていた。またbFGF100ng群及び500ng群では、著明な骨硬化を認めたがbFGF1000ng群では骨硬化の程度はやや低下していた(図2)。術後4週ではbFGF投与群、control群ともにすべて移植骨と母床の間の境界線は消失し、良好な骨癒合が得られていた。また、骨硬化もさらに進行していたが1000ng群は他の群と比べ骨硬化

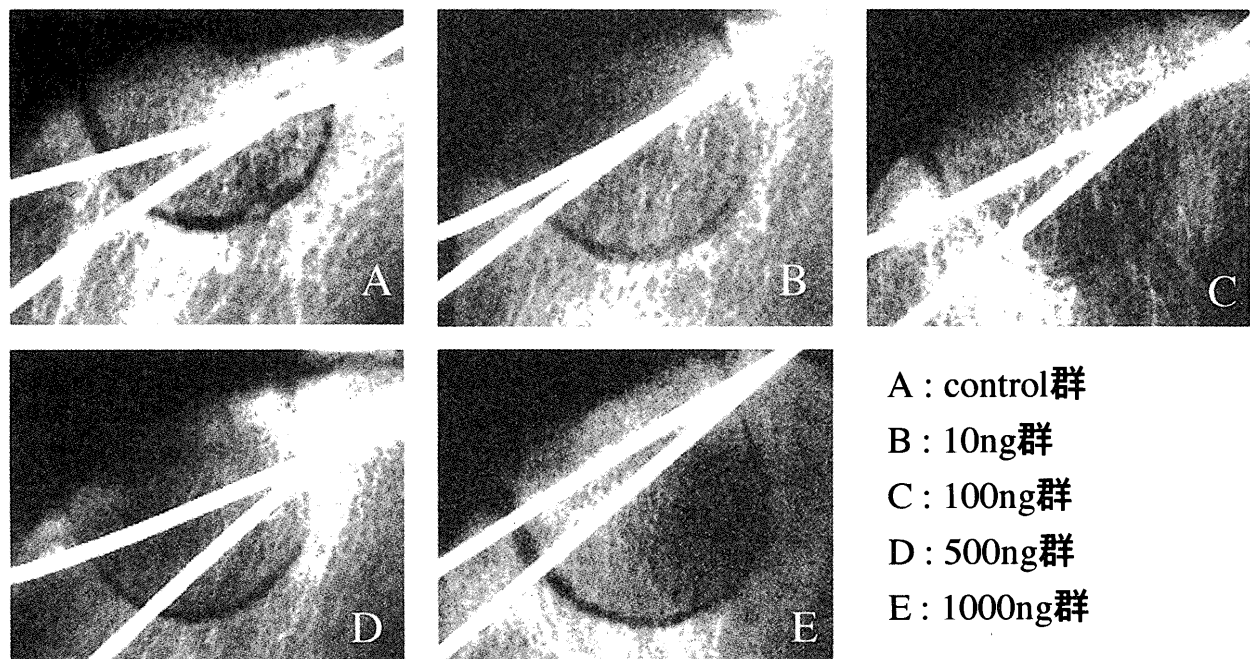
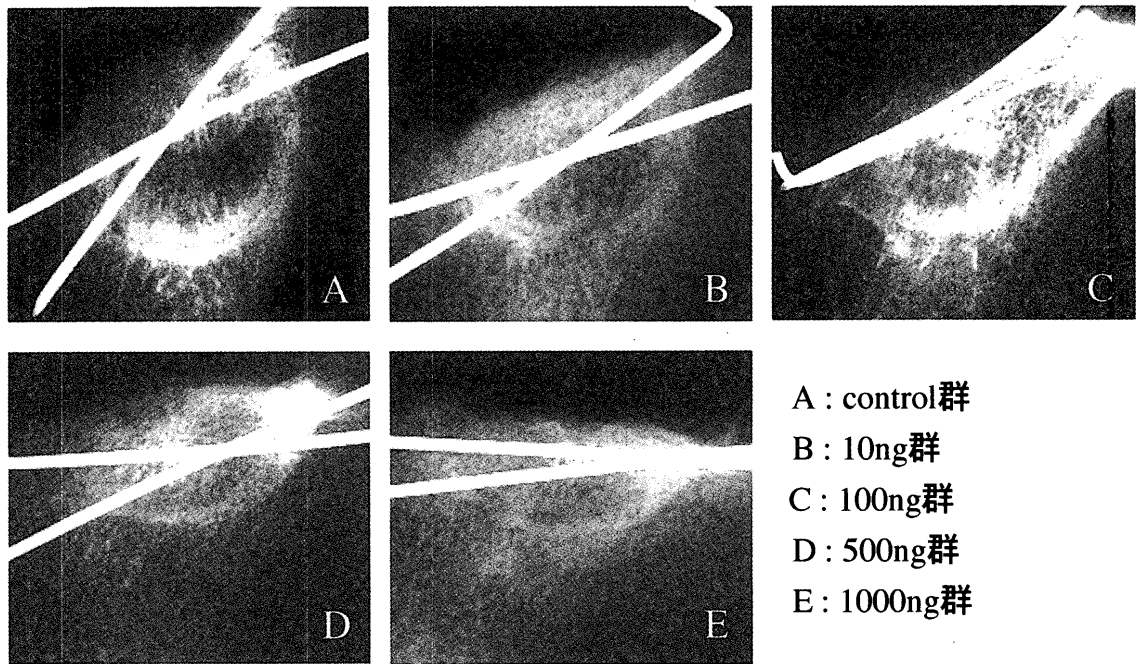
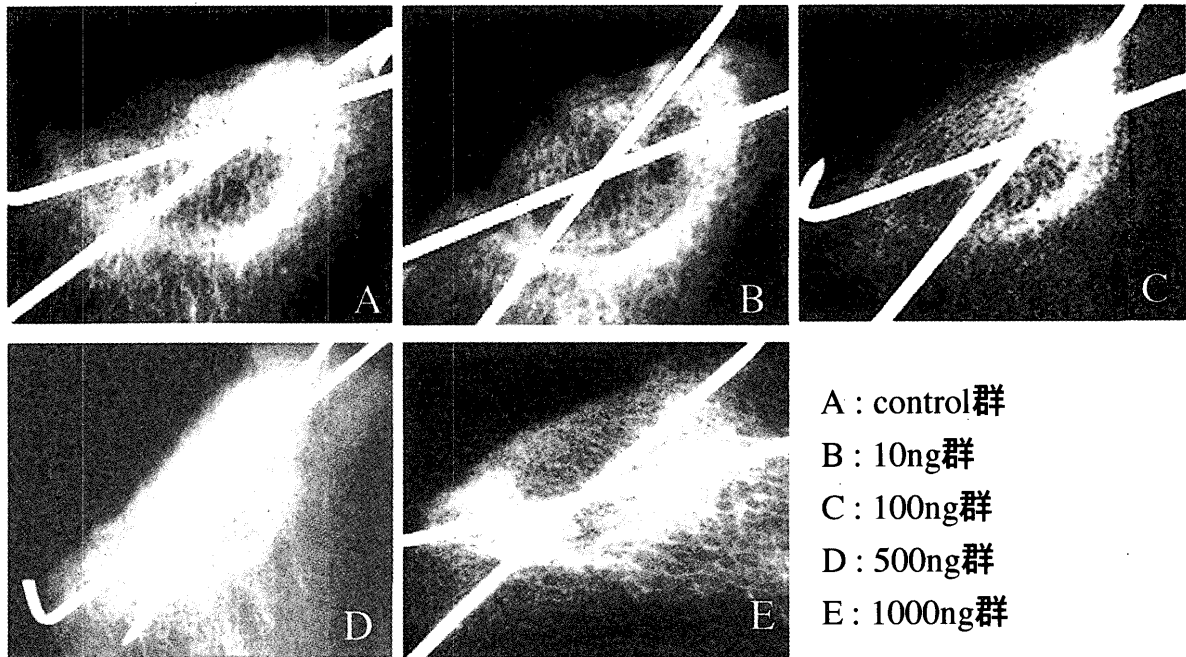


図1 X線学的所見(術後1週)



A : control群
 B : 10ng群
 C : 100ng群
 D : 500ng群
 E : 1000ng群

図2 X線学的所見 (術後2週)



A : control群
 B : 10ng群
 C : 100ng群
 D : 500ng群
 E : 1000ng群

図3 X線学的所見 (術後4週)

の程度はやや低下していた。(図3)。

2) 組織学的検討

術後1週(図4) : control群では移植骨と母床間の接触面に炎症細胞を伴った肉芽組織の浸潤を認めるも明らかな骨梁の出現はなかった。bFGF10から1000ng群では移植骨内に残存する壊死骨梁の上に

骨形成がみられた。この添加骨形成量は100ng群で最も強くみられたが1000ng群ではやや低下し逆に線維組織の増生が一部みられた。

術後2週(図5) : control群では移植骨周辺部において肉芽組織の進入と共に添加骨形成が進行していた。bFGF投与群では添加骨形成はさらに進行し

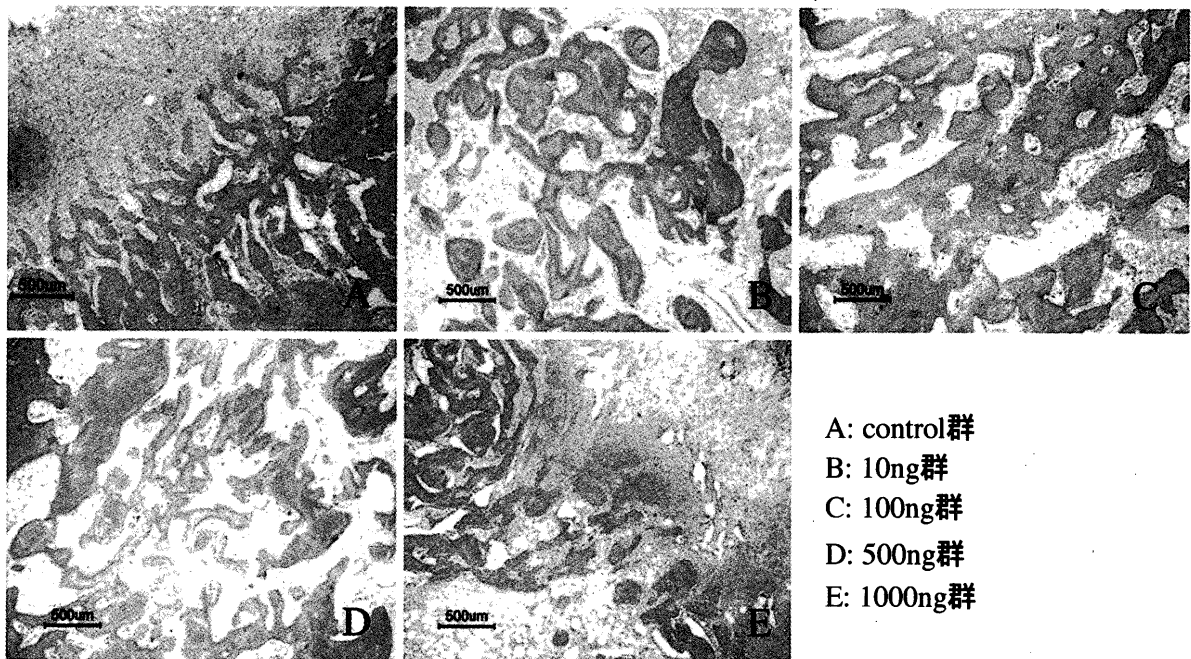


図4 組織学的所見 (術後1週)

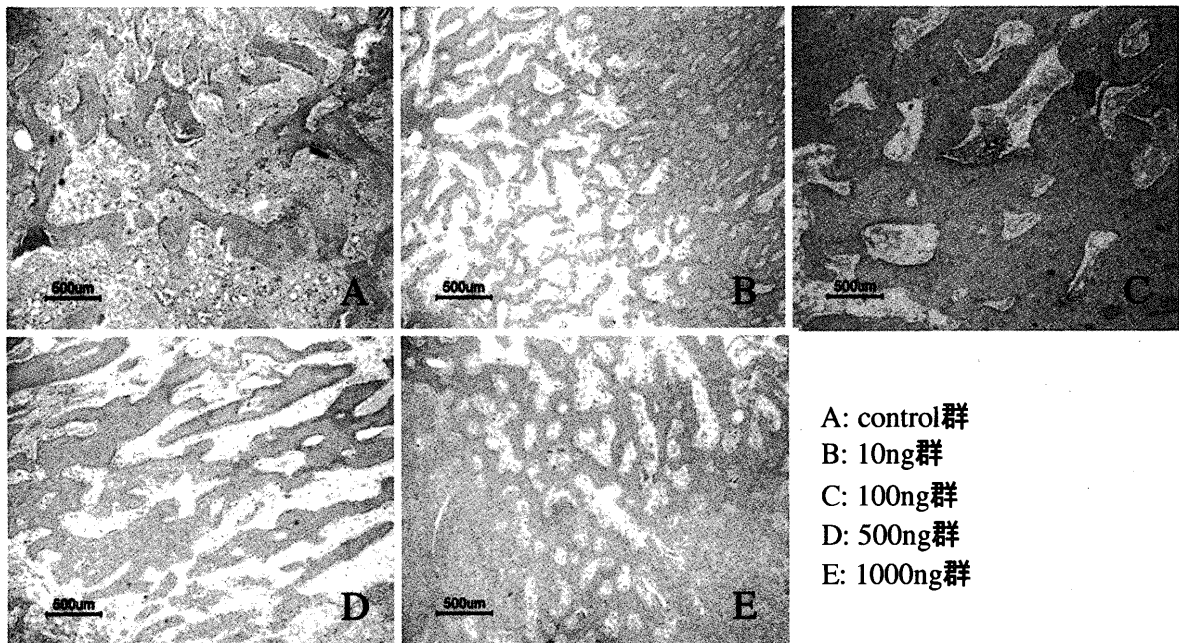


図5 組織学的所見 (術後2週)

ていた。移植骨辺縁部の壊死骨は新生骨に置換されており移植骨と母床との骨梁連続性がみられた。これらの所見は100ng群が最も顕著であった。500ng群では母床からの肉芽組織内に類円形の細胞が多数出現しており、その部位をトルイジンブルー染色したところメタクロマジーを示し軟骨細胞であること

が確認できた(図6)。1000ng群では添加骨形成はやや少なく線維組織の増生がやや多い傾向にあった。

術後4週(図7): control群では添加骨形成及びリモデリングも進行していたが大部分がwoven boneであり移植骨母床境界部で骨梁が連結してい

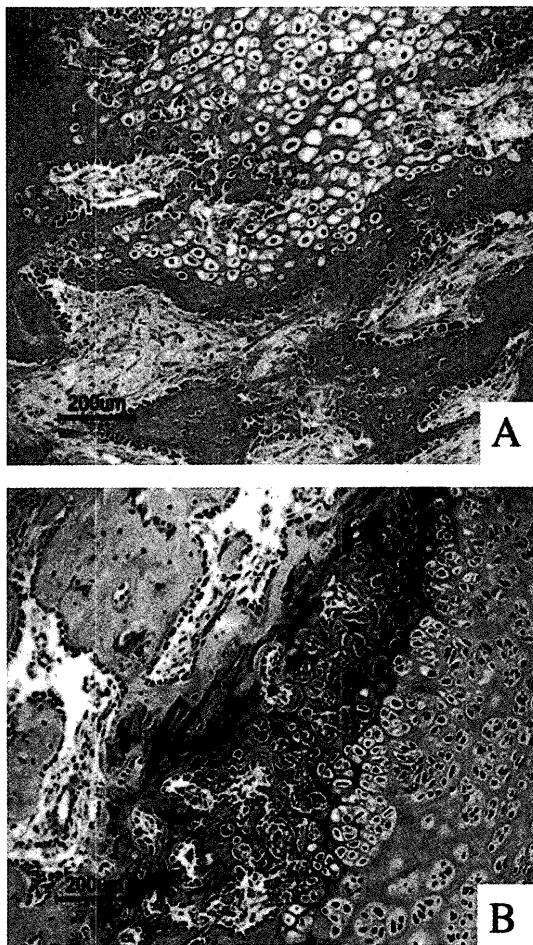


図6 組織学的所見500ng群(術後2週)
A:ヘマトキシリン・エオジン染色
B:トルイジンブルー染色

ない部分も存在していた。bFGF投与群では新生骨への置換が進行しており特に100ng群ではほぼ完了していた状態であった。500ng群では一部軟骨細胞が残存していたが内軟骨性骨化が進行していた。1000ng群では線維性組織が骨梁間に残存しておりマッソントリクロム染色で膠原線維であることが確認できた。(図8)

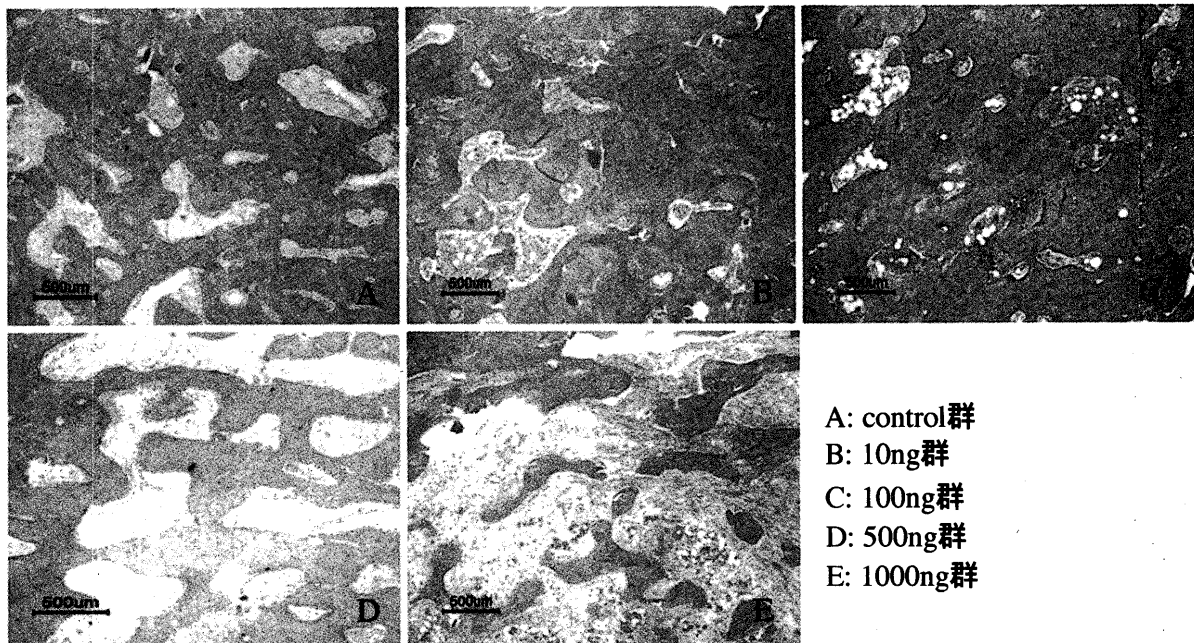
3) 骨形態学的評価

術後1週ではcontrol群と比べてbFGF10, 100, 500ng群で骨量の有意な増加がみられた。術後4週でもbFGF投与群すべての群でコントロール群と比べて有意な増加を認め特にbFGF100ng群が最も増加していた。

また経時的にみると、コントロール群は術後1週から4週にかけて経時的に増加する傾向にあった。bFGF投与群では術後1週が最も骨量の増加傾向にあったが、術後2週では術後1週にくらべやや低下傾向になり術後4週では再び増加傾向を示した(図9)。

考 察

移植骨の治癒過程は骨折の治癒過程とほぼ同様であり、移植骨と母床との接触面で炎症期、修復期、さらにリモデリングが起こる骨改変期へと進行する^{19, 20)}。



A: control群
B: 10ng群
C: 100ng群
D: 500ng群
E: 1000ng群

図7 組織学的所見(術後4週)

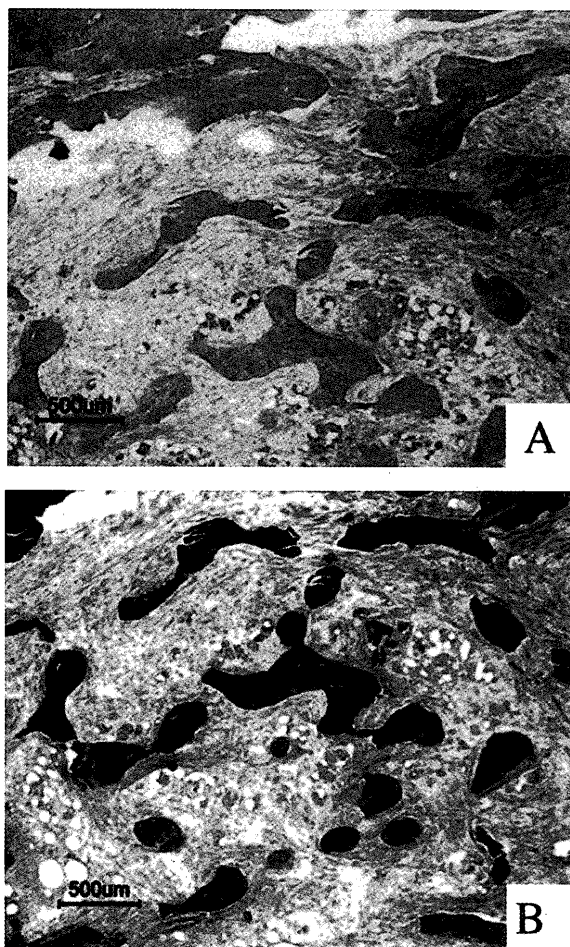


図8 組織学的所見1000ng群 (術後4週)
A:ヘマトキシリン・エオジン染色
B:マッソントリクロム染色

炎症期においては、未分化間葉系細胞が動員され、これに内因性のbFGF, BMP²¹⁾, PDGF²²⁾, IGF, HGF²³⁾, TGF-B^{24, 25)}などの成長因子が直接作用することにより骨芽細胞の増殖を促進し、骨形成を刺激する。またこれらの成長因子は、血管内皮細胞の分裂・増殖を刺激し、血管を進入させ、移植骨の骨改変を促進する。即ち、移植骨の治療過程において重要な役割を演じている成長因子を補充することにより、この治療過程を促進させる可能性が考えられ、本研究では最も臨床応用に近い因子と言われているbFGFを使用した。bFGFはすでに皮膚科領域では創傷治療促進剤として臨床応用されている^{7, 8)}。整形外科領域でもin vivo実験系において、骨折や軟骨欠損に対してbFGFの有用性を示す多くの報告が散見される^{16, 17, 26, 27)}。またbFGFは骨誘導促進作用があることも報告されており自家骨、同種骨移植においてもその作用の効果が認められている^{19, 20)}。

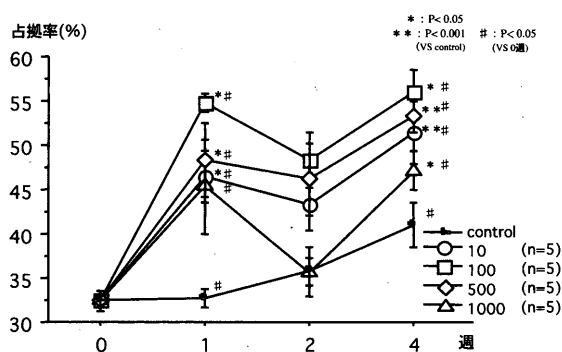


図9 bFGFによる骨量の経時的変化

本実験の結果、bFGFを自家骨移植モデルに投与することにより、術後1週間ですでに未分化間葉系細胞の増生および血管新生を伴った肉芽組織の母床から移植骨への進入がみられ、4週間ではほぼ骨癒合が得られ、また移植骨内の壊死骨のリモデリングも進行していた。bFGFはこれまでに骨折モデル^{16, 17)}、骨欠損モデル²⁸⁾、骨髄損傷モデル²⁹⁾、自家骨、同種骨移植モデル^{19, 20)}などのin vivo実験系においてその効果が認められているが、今回の結果により、実際臨床で行うような遊離骨移植モデルにおいてもその有効性が確認できた。今回の結果でみられた旺盛な添加骨形成は、in vitroで確認されているbFGFの骨芽細胞や骨髄間質細胞に対する増殖促進効果によるものと推測される。また、bFGFを投与した群では壊死骨の吸収およびリモデリングも亢進していた。bFGFは血管内皮細胞に対する増殖促進効果もあり、血管新生を刺激するが^{5, 6)}、これは組織改変には重要な作用である。一般的に骨形成と骨吸収はカップリングしており、bFGFによる骨芽細胞に対する促進作用は、破骨細胞に対して間接的に刺激すると推測される。また最近bFGFは骨芽細胞に対してだけではなく、破骨細胞に対する形成促進作用も有することが報告されており^{30, 31)}、今回の結果を支持する事実であると考えられる。又、今回の結果ではbFGF500ng群では一部軟骨細胞の出現がみられ内軟骨性骨化の所見がみられた。これよりbFGFは軟骨細胞に対してbFGF500ngの高濃度では軟骨細胞の分化を促進することが推測された。また、bFGF投与群では術後1週が最も骨量の増加が大きかったが、術後2週では術後1週に比べやや低下しており術後4週では再び増加していた。この結果と病理所見の結果を合わせると、術後1週ではbFGFにより

旺盛な添加骨形成が促進されるが、術後2週では移植骨内の残存した壊死骨の吸収が進行したために全体の骨量が低下したと推測される。さらに術後4週では吸収された壊死骨が再び新生骨に置換されたため骨量が増加したものと思われる。成長因子の生体内での効果を見る場合、成長因子の局所における残留時間は重要な因子である。Kawaguchiらは、bFGFの骨折治癒促進作用は初期に作用が強く、骨折4日目以降ではその作用は減弱すると報告しており¹⁶⁾、これはbFGFが初期においては骨芽細胞の増殖を促進するが、その後は細胞分化を抑制するという作用が考えられる。つまりbFGFの効果を最大限に発起させるためには、治癒の初期段階、特に炎症期に同一局所に残留させ有効量を維持することが必要である。そこでbFGFとある程度の親和性を持ち、局所に一定期間保持できるような担体(キャリアー)が必要である。さらに担体には、毒性や抗原性がなく、生体親和性であり、細胞の遊走を阻害することなく足場となりうることが要求される。本実験ではbFGFの担体としてコラーゲンゲルを使用した。bFGFは生理食塩水とともに投与しても効果は得られなかったが³²⁾、コラーゲンと混和することにより、一部はかなり長期にわたって存在すると報告されている³³⁾。以上の事実よりコラーゲンゲルは移植骨内へ未分化間葉系細胞の遊走や血管進入の足場としての役割だけではなく、またbFGFを一定期間保持できる基質になりうる事が考えられる^{34, 35)}。

本実験において、bFGF100ng群で最も骨形成が良好であったが、それより高用量になると効果は減弱し、1000ng群においては骨形成はほとんどなく多くは線維組織に置換されていた。bFGFの効果は、多くは濃度依存性であるが、二相性の場合もみられ、濃度により異なった作用を示すという報告もみられる^{32, 36)}。bFGFは骨芽細胞の増殖や骨形成を促進させる反面、骨芽細胞の分化を抑制し骨吸収を亢進させる作用があるため、bFGFの濃度により後者が優位となり骨形成量が低下することが考えられる。さらにbFGFはbFGFレセプターの発現を低下させるため、bFGFが高用量になると、レセプターを介する作用を減弱させる可能性がある。bFGFの至適濃度は使用する動物の種やモデルにより変化するため、十分な検討が必要である。

遊離移植骨の治癒過程において移植骨の強度が減

弱することが指摘されている¹⁹⁾。また通常の皮質骨移植において移植後2から6週までは移植骨の有孔率が増加し、またブロックの皮質骨移植では正常骨より40から50%強度が減弱するといわれており³⁷⁾、荷重部にブロック状の骨移植を行った場合、早期荷重は不可能と考えられる。移植骨の強度は新生骨進入の距離や骨改変の程度に比例していると考えられている³⁸⁾。本研究でみられたように、自家骨移植にbFGFを使用することにより、移植骨が短期間に癒合し、骨形成が増加し、さらに骨改変も促進されれば、移植骨の強度が増加すると推測され、人工関節置換術などのように荷重部に骨移植を行う場合早期荷重が可能となり、臨床上非常に有用である。

bFGFはすでに皮膚科領域では創傷治癒促進剤として臨床応用されており、安全性においても特に問題ないと思われるが^{6, 7)}、整形外科領域における骨軟骨に対しての臨床応用への安全性の報告はなく今後の検討が必要と思われる。よって実際使用する場合、bFGFの効率的なキャリアーやヒトに対する至適濃度など解決すべき問題が残されている。さらに骨芽細胞や破骨細胞には、様々な成長因子・サイトカインの効果がみられることが報告されており²¹⁻²⁵⁾、この自家骨移植モデルに関しても複雑な成長因子・サイトカインネットワークにより調節されていると考えられる。よって本実験でみられたbFGFの効果は、bFGFだけではなく、bFGFによって惹起された成長因子・サイトカインも複雑に関与したトータルの結果であると推測され、これらの因子との比較や相加・相乗効果に関する検討も今後の課題である。

結 語

1. ウサギ遊離骨移植モデルにおけるbFGFの効果について検討した。
2. 術後1週で肉芽組織の移植骨への進入がみられ、4週でほぼ骨癒合が得られ、移植骨のリモデリングも進行していた。
3. bFGF100ng群が最も効果がみられ、1000ng以上では作用が低下していた。
4. 遊離骨移植にbFGFを使用することにより、移植骨の強度を増す可能性があり、臨床応用の際、有用であると考えられる。

稿を終わるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師河合伸也教授に深甚なる謝意を表します。また、終始直接御指導、御教示頂きました田中浩講師に心より感謝いたします。

文 献

- 1) Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerw L, Neufeld G. Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. *Endocrin Rev* 1987 ; 8 : 95.
- 2) Maciag T, Cerundolo J, Ilesley S, Kelley R, Forand R. An endothelial cell growth factor from bovine hypothalamus identification and partial characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979 ; 76 : 56-74.
- 3) Thomas KA, Rios-Candelore A, Fitzpatrick A. Purification and Characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 357.
- 4) David M, Ornitz and Nobuyuki Itoh. Fibroblast growth factors. *Genome Biol* 2001 ; 2 : 1-12.
- 5) Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic Factors. *Science* 1987 ; 235 : 442-447.
- 6) Javerzat S, Auguste P, Bikfalvi A. Related Articles, Links. The role of fibroblast growth factors in vascular development. *Trends Mol Med* 2002 ; 8 : 483-489.
- 7) Fourtiner A. Y. Eye-derived growth factor isolated from bovine retina and used for epidermal wound healing in vivo. *Dermatol* 1986 ; 87 : 76-80.
- 8) Rifkin DB, Moscatelli D. Recent development in the cell biology of basic fibroblast growth factor. *J Cell Biol* 1989 ; 109 : 1-6.
- 9) Sah RL, Chen AC, Grodzinsky AJ, Trippel SB. Differential effects of bFGF and IGF-I on matrix metabolism in calf and adult bovine cartilage explants. *Arch Biochem Biophys* 1994 ; 308 : 137-147.
- 10) Froger-Gaillard B, Charrier AM, Thenet S, Ronot X, Adolphe M. Growth-promoting effects of acidic and basic fibroblast growth factor on rabbit articular chondrocytes aging in culuture. *Exp Cell Res* 1989 ; 183 : 388.
- 11) Sachs BL, Goldberg VM, Moskowitz RW, Malemud CJ. Response of articular chondrocytes to pituitary fibroblast growth factor (FGF). *J Cell Physiol* 1982 ; 112 : 51-59.
- 12) Pitaru S, Kotev-Emeth S, Noff D, Kaffuler S, Savion N. Effect of basic fibroblast growth factor on the growth and differentiation of adult stromal marrow cells. *J Bone Miner Res* 1993 ; 8 : 919-929.
- 13) Canalis E, Centrella M, McCarthy TL. Effects of basic fibroblast growth factor on bone formation in vitro. *J Clin Invest* 1988 ; 81 : 1572-1577.
- 14) Tanaka H, Ogasa H, Barnes J, Liang CT. Actions of bFGF on mitogenic activity and lineage expressin in rat osteo-progenitor cells. *Mol Cell Endocrinol* 1999 ; 150 : 1-10.
- 15) Aspenberg P, Lohmander Ls. Fibroblast growth factor stimulates bone formation. *Acta Orthop Scand* 1989 ; 60 : 473-476.
- 16) Kawaguchi H, Kurokawa T. Stimulation of fracture repair by recombinant human basic fibroblast growth factor in normal and streptozo-tocin-diabetic rats. *Endocrinology* 1994 ; 135 : 774-781.
- 17) Gong ZY, Zhou SX, Gu XM, Li DC, Sun ML. Effect of recombinant human basic fibroblast growth factor on angiogenesis during mandible fracture healing in rabbits. *Chin J Traumatol* 2003 ; 6 : 242-244.
- 18) Wakitani S, Kimura T. Repair of rabbit articular surfaces with allograft chondrocytes embedded in collagen gel. *J Bone Joint Surg Br* 1989 ; 71 : 74-80.
- 19) Jian Sheng Wang. Basic fibroblast growth factor increases allograft incorporation. *Acta Orthop Scand* 1994 ; 65 : 27-31.
- 20) Barry L, Eppley DMD. Enhancement of angiogenesis by bFGF in mandibular bone graft healing in the rabbit. *J Oral Maxillofac*

- Surg* 1988 ; **46** : 391-398.
- 21) Nakase T, Nomura S, Yoshikawa H. Transient and localized expression of bone morphogenetic protein 4 messenger RNA during fracture healing. *J Bone Miner Res* 1994 ; **9** : 651-659.
 - 22) Cochran DL, Rouse CA, Lynch SE. Effects of platelet-derived growth factor isoforms on calcium release from neonatal mouse calvariae. *Bone* 1993 ; **14** : 53-58.
 - 23) Wakitani S, Imoto K, Kimura T, Ochi T. Hepatocyte growth factor facilitates cartilage repair. *Acta Orthop Scand* 1997 ; **68** (5) : 474-480.
 - 24) Noda M, Camillier JJ. In vivo stimulation of bone formation by transforming growth factor- β . *Endocrinology* 1989 ; **124** : 2991-2994.
 - 25) Massague J. TGF- β signaling ; receptors, transducers, and mad proteins. *Cell* 1996 ; **85** : 947-950.
 - 26) Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1993 ; **75** : 532-553.
 - 27) Bennett GA, Bauer W, Maddock SJ. A study of the repair of articular cartilage and the reaction of normal joints of adult dogs to surgically created defects of articular cartilage. "Joint mice" and patellar displacement. *Am J Pathol* 1932 ; **8** : 499-523.
 - 28) Kato T, Kawaguchi H, Kurokawa T, Nakamura K. Single local injection of recombinant fibroblast growth factor-2 stimulates healing of segmental bone defects in rabbits. *J Orthop Res* 1998 ; **16** : 654-659.
 - 29) Tanaka H, Wakisaka A, Ogasa H, Kawai S, C. Tony Liang. Effects of basic fibroblast growth factor on osteoblast-related gene expression in the process of medullary bone formation induced in rat femur. *J Bone Miner Metab* 2003 ; **21** : 74-79.
 - 30) Nakagawa N, Yasuda H, Yano K. Basic fibroblast growth factor induces osteoclast formation by reciprocally regulating the production of osteoclast differentiation factor and osteoclastogenesis inhibitory factor in mouse osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; **265** : 158.
 - 31) Collin-Osdoby P, Rothe L, Anderson F. Basic fibroblast growth factor stimulates osteoclast recruitment, development, and bone pit resorption in association with angiogenesis in vivo on the chick chorioallantoic membrane and activates isolated avian osteoclast resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 2002 ; **17** : 1859-1871.
 - 32) Aspenberg P, Thorngren KG, Lohmander LS. Dose dependent stimulation of bone induction by basic fibroblast growth factor in rats. *Acta Orthop Scand* 1991 ; **62** : 481-484.
 - 33) Desgranges P, Caruelle J. P, Carpentier G, Barritault D, Tardieu M. Beneficial use of fibroblast growth factor 2 and RGTA a new family of heparan mimics for endothelialization of PET prostheses. *J Biomed Mater Res* 2001 ; **58** : 1.
 - 34) Nishi N, Matsuoka O, Yuube K, Miyataka H, Okube A. Collagen-binding growth factors : Production and characterization of functional fusion proteins having a collagen-binding domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; **95** : 7018-7023.
 - 35) Taipale J, Keski-oja J. Growth factors in the extracellular matrix. *FASEB J* 1997 ; **11** : 51-59.
 - 36) Zellin G, Linde A. Effects of recombinant human fibroblast growth factor-2 on osteogenic cell populations during orthopocostogenesis in vivo. *Bone* 2000 ; **26** : 161-168.
 - 37) Jeffrey H, Colonel, U. S. Army, DDS, PhD. Factors for Osseous repair and Delivery Part 1. The journal of craniofacial surgery vol 4, number 1993 ; **2** : 102-108.
 - 38) Thoren K, Aspenberg P. Effects of basic

fibroblast growth factor on bone allografts. A study using bone harvest chambers in rabbits. *Ann Chir Gynaecpl Suppl* 1993 ; 207 : 129-135.

Effects of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) on the Bone Grafting

Yoichiro MURATA
(Director : Prof. Shinya KAWAI)

*Dept of Orthopedics. and. Human Science,
Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1 Minami kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

SUMMARY

Bone is the most frequently transplanted tissue in humans. Bone grafting is a common procedure to fill bone defects, such as when a fracture does not heal properly, or to replace bone lost to tumor surgery or trauma. The grafted bone is resorbed and replaced by new tissue moving from host bone, however, the incorporation through slow remodeling may initially weaken the graft. The purpose of this study was to investigate the effect of basic fibroblast growth factor (bFGF) on the incorporation of a bone graft. bFGF (0, 10, 100, 500, or 1,000ng) was mixed with a collagen gel and implanted into bone grafts taken from rabbit iliums. The bone grafts were put back in the iliums as they were and harvested at 1, 2, and 4 weeks after surgery. X-ray radiographs of the bone grafts were taken using SOFTEX. Histological examination and histomorphometric analysis were performed on bone samples. Treatment with bFGF had greatly stimulated osteogenesis in the bone grafts both radiologically and histologically in comparison with untreated grafts (those filled with plain collagen gel). Of a total of 4 dose-groups, the 100ng group exhibited the best result, but the osteogenesis was poorer in the higher-dose groups. These effects were evident as long as 4 weeks postoperatively. These findings suggest that bFGF may be a practical and important candidate for use in bone grafting procedures.