The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	C4d Deposits on the Surface of Red Blood Cells in Trauma Patients and Interferes with their Function
Author(s)	室谷, 卓
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34304
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	室谷　卓
論文題名 Title	C4d Deposits on the Surface of Red Blood Cells in Trauma Patients and Interferes with their Function （外傷患者における赤血球表面への補体C4d沈着と赤血球機能障害）

論文内容の要旨

〔目　的〕

外傷において補体システムが活性化されることが知られており、同時に赤血球の形態異常が起こることも報告されている。自己免疫疾患で慢性的炎症疾患であるSystemic Lupus Erythematosusの患者では赤血球の形態学的異常には補体の関与が報告されているが、外傷における赤血球の形態異常と補体の関係は明らかでない。本研究では外傷において補体成分が赤血球に沈着することを確認し、その沈着が赤血球の変形能や一酸化窒素産生能に与える影響を明らかにすることを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

対象は2012年7月から2013年3月までにBeth Israel Deaconess Medical Centerの救急外来から入院となった計42人の鈍的外傷患者と募集によって集められた21人の健康成人で、患者群では来院時の血液検体を検討に用いた。担癌状態、明らかな感染症、自己免疫疾患の患者は除外した。（研究１）まず、外傷患者40名の赤血球表面の補体成分C4dをフローサイトメトリーを用いてを測定したところ17名の健康成人と比べて有意にC4d沈着が増加していた。(P<0.01)　また、血清中の補体の活性化のマーカーであるiC3bをELISA法を用いて測定し外傷患者(n=27)と健康成人(n=12)で比較したところ、外傷患者群で有意に高値であった。(P<0.01)　これら2つの結果より、外傷患者の血中では補体の活性化が見られ、その成分が赤血球上に沈着していることが明らかとなった。(研究２)次に、外傷患者の血清や補体成分が、赤血球に与える影響のメカニズムを調べるため、血液型O型Rh-の健康成人の赤血球（Universal RBC）と外傷患者の血清(n=10)を37℃下で15分間混和したところ、Universal RBC表面には健康成人の血清(n=6)と混和した場合と比較して有意にC4dの沈着が見られた。(P<0.05) 外傷患者の血清(n=6)と混和したUniversal RBCを幅5μmのスリットに通過させたところ健康成人(n=6)と比較してスリットを通過する平均時間が延長した。赤血球はスリットを通過する際に変形する必要があることから通過時間能延長はその変形能の低下によるものと考えられた。(P<0.05)　外傷患者の血清(n=10)とUniversal RBCとを37℃、15分間混和することで赤血球の変形能に影響を与える細胞表面タンパクであるband 3　のリン酸化を促すことが確認された。(vs. 8 controls, P<0.05)　また、同様にUniversal RBCと外傷患者の血清を混和したところ、赤血球細胞内にカルシウムイオンの流入が確認され(n=9)、一酸化窒素の産生(n=12)が認められた。(vs. 4 and 8 controls respectively, P<0.05)　一酸化窒素の産生は補体を不活化した血清を用いることで抑制可能であった。これらの事実より、外傷患者の血清は健康赤血球の表面に補体成分を沈着させ、赤血球の変形能を低下させ、補体を介して一酸化窒素を産生させていることが明らかとなった。

〔総　括(Conclusion)〕

今回、我々の研究で補体の活性化が外傷患者で起こっていること、また、その赤血球上に補体活性化の成分が沈着しているという新しい発見が認められた。外傷患者の血清は補体沈着を通して赤血球の変形を制限し、一酸化窒素の産生を促進している可能性がある。本研究結果をもとに今後、更なる研究を続けることで、外傷患者の補体の活性化を制御する治療につながることが期待される。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　室谷　卓

論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	嶋津岳士
	副　査	大阪大学教授	藤野裕士
	副　査	大阪大学教授	土岐祐一郎

論文審査の結果の要旨

本研究は外傷初期において、補体の活性化が赤血球の機能障害に及ぼすメカニズムを明らかにすることを目的とした。まず、外傷患者においては血中iC3b値の増加が見られ、補体成分C4dが赤血球上に沈着していることを示した。次に、健常赤血球（O型Rh-）と外傷患者あるいは健常成人の血清を混和することにより、外傷患者の血清で赤血球の変形能が有意に障害されることを明らかにした。そしてそれは赤血球表面への補体C4dの沈着、赤血球表面タンパクBand3のリン酸化、赤血球内へのカルシウムイオンの流入が関与することを示した。また、同時に外傷患者の血清が補体を介して赤血球内の一酸化窒素産生を促進することを明らかにした。

外傷における初期段階からの補体の活性化と赤血球の機能障害のメカニズムを明らかにした本研究は学位の授与に値すると考えられる。