



Title	Presence of Neutrophil Extracellular Traps and Citrullinated Histone H3 in the Bloodstream of Critically Ill Patients
Author(s)	廣瀬, 智也
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/55773
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	廣瀬 智也
論文題名 Title	Presence of Neutrophil Extracellular Traps and Citrullinated Histone H3 in the Bloodstream of Critically Ill Patients (重症患者における血液中のNETs(Neutrophil Extracellular Traps)とシトルリン化ヒストンH3)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕	
NETsとは、感染により活性化された好中球が自らのDNAやgranule proteinを含む網目状の構造物を能動的に放出する現象であり、Brinkmannらにより初めて報告された。NETsの放出により細菌を捕獲しながら能動的に細胞死を起こす現象は、apoptosisやnecrosisとは異なる細胞死の機序としてNETosisと呼ばれ、感染に対する生体防御として重要な役割を担っている。これらの発見はin vitroや動物実験モデルでなされてきたが、ヒトにおけるNETsの動態を評価した研究は皆無であった。 今回我々は、免疫組織学的手法を用いて重症病態患者における血液中のNETs発現とNETs形成過程の一つとされているヒストンH3のシトルリン化(Cit-H3)の発現を評価し、その発現に関与する誘導因子を調べることを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
対象は2011年4月から6月に大阪大学医学部附属病院高度救命救急センターに搬送され、入院時に挿管された重症患者を対象とした。入院時血液を用いてスマアーを作成し、NETsはDAPIとanti-Histone H3抗体を用いた免疫蛍光2重染色にて、ヒストンH3のシトルリン化はCit-H3抗体を用いた免疫蛍光染色にてそれぞれその発現を同定すると共に、「誤嚥」(本研究では挿管時に採取した喀痰グラム染色における菌の存在と定義)、SIRS (systemic inflammatory response syndrome)、入院時診断、WBC、IL-8、TNFα、cf-DNA、乳酸、HMGB-1との関連を評価した。 患者数は49人(年齢中央値66.0歳[IQR 42.5-76.0])であった。入院時診断は外傷7人(14.3%)、感染14人(28.6%)、心肺停止蘇生後8人(16.3%)、急性中毒4人(8.1%)、心疾患4人(8.1%)、脳卒中8人(16.3%)、熱中症2人(4.1%)、その他2人(4.1%)であった。NETsを5人、Cit-H3を11人で認めた。NETs and/or Cit-H3の発現は誤嚥を認める患者で有意に多く(11/22人[50%] vs 4/27人[14.8%], $p<0.01$)、SIRS患者で多い傾向(14/38人[36.8%] vs 1/11人[9.1%], $p<0.079$)にあった。ロジスティック回帰分析により、NETs and/or Cit-H3発現の関連因子として選択されたのは「誤嚥」だけであった(オッズ比 5.750)。 「入院時診断感染 and/or 「誤嚥」あり」を説明変数としてロジスティック回帰分析を行うと、NETs and/or Cit-H3発現のオッズ比は7.312であった。 重症患者の入院時の採血においてはNETs発現よりも、シトルリン化ヒストンH3の発現患者が多く認められた。感染もしくは感染の潜在的リスクがある患者でそれらの発現は多く認められた。	
〔総 括(Conclusion)〕	
NETs及びその前段階であるCit-H3の発現は重症患者の血液中において免疫組織学的に認められた。誤嚥はNETs出現に関する一つの重要な因子と推測される。NETsは感染もしくは感染の潜在的リスクがある患者の血流において生体防御に関わる役割を果たしている可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 廣瀬 智也			
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	奥 村 明 之 進
論文審査の結果の要旨			
NETs (Neutrophil Extracellular Traps) とは、感染により活性化された好中球が網目状の構造物を能動的に放出する現象であり、生体の防御機構の 1 つとして in vitro や動物実験モデルで研究されてきたが、重症病態患者において血液中の NETs 発現と NETs 形成過程の一つとされているヒストン H3 のシトルリン化 (Cit-H3) の発現を評価した報告はない。本論文は、入院時に挿管された重症患者を対象とし、NETs 及びその前段階である Cit-H3 の発現を重症患者の血液中において免疫組織学的に証明し、NETs は感染もしくは感染の潜在的リスクがある患者の血流において生体防御に関わる役割を果たしている可能性を示した。 重症患者における血液中の NETs 及び Cit-H3 の存在と生体防御に関わる可能性を示した本研究は、今後、敗血症診断や感染症治療への発展が期待され、学位の授与に値すると考えられる。			