

第8回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

大田原 正 幸

杏林大学医学部救急医学教室

この度は栄えある杏林医学会研究奨励賞に選出頂いたことを感謝申し上げますとともに、ご選考頂きました諸先生方および杏林医学会事務局の皆様、またご指導いただきました山口芳裕教授ならびにご支援・ご助力いただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

重症熱傷において、受傷後に末梢循環不全を引き起こし、二次的臓器損傷や創傷治癒遅延が惹起され予後に悪影響を及ぼすことは長年の問題点でした。血液凝固障害だけでは説明がつかないこの病態に対して、近年循環血液中に存在するDNA、特に好中球から核chromatinが放出される現象である好中球細胞外トラップ (Neutrophil Extracellular Traps; NETs) が注目されています¹⁾。重症熱傷をはじめとした高度侵襲によって、DAMPs (Damage-associated molecular patterns) と呼ばれる高炎症状態でありながら感染を伴っていない病態において、これまで感染の際に出現すると言われてきたNETsの動態については議論が分かれるところでした²⁾。また血液中DNA (cell free DNA; cf-DNA) の定量化において、既存の方法では毛細血管閉塞を起こしうる長鎖DNA (chromatin) と、毛細血管網を通過できる短鎖DNA (oligonucleotide) を選別し測定することはこれまで困難でした。

本賞受賞論文³⁾では、毛細血管閉塞を起こしうる長鎖cf-DNAのみを機械的に捕捉するマイクロ流路デバイスを用いて、その分離・定量化に成功いたしました。血中NETs (circulating Neutrophil Extracellular Traps; cNETs) にも着目し、ラットの熱傷モデルを用いて免疫染色と無顆粒球症モデルを試験することで、熱傷と二次的

敗血症後に認めるcf-DNAの由来がcNETsである事を示しました。また重症熱傷後および盲腸結紮穿孔による二次的敗血症後の長鎖cf-DNA量の経時の変化を評価した結果、重症熱傷受傷後、長鎖cNETs量は第1病日に有意に増加し、その後数日かけて減少し、盲腸結紮穿孔による二次的敗血症群では、穿孔後において有意な再上昇を認めました。

これらの結果から、重症熱傷後にcNETsをモニターし熱傷受傷後cNETsが急増する時期に、期間限定的に治療介入し制御することで末梢循環不全を予防し、二次的臓器障害や熱傷創拡大の抑制に活かせる可能性が示唆されました。これらの結果は、これまで救うことができなかった、より重症の熱傷患者の救命に繋がると確信しています。

今回の杏林医学会研究奨励賞受賞を励みにし、今後も更なる研究の進展に邁進していく所存です。

文献

- 1) Boneschansker L, Inoue Y, Oklu R, Irimia D. Capillary plexuses are vulnerable to neutrophil extracellular traps. *Integr Biol.* 2016; 8 (2): 149-55
- 2) Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol.* 2012; 15: 189 (6): 2689-95
- 3) Otawara M, Roushan M, Wang X, Ellett F, Yu YM, Irimia D. Microfluidic Assay Measures Increased Neutrophil Extracellular Traps Circulating in Blood after Burn Injuries. *Sci Rep.* 2018; 19: 8 (1): 16983