

別紙 1-1

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 長野 文彦

論 文 題 目

Expression of a Crry/p65 is reduced in acute lung injury induced by extracellular histones

(Crry/p65 発現は細胞外ヒストン誘発性急性肺障害時に減少する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 室原 豊明  
名古屋大学教授

委員 清井 仁  
名古屋大学教授

委員 秋山 真志  
名古屋大学教授

指導教授 丸山 彰一

## 論文審査の結果の要旨

急性肺障害は肺浮腫や呼吸不全を呈する予後不良疾患であり、細胞外に放出されたヒストンの関与が報告されている。急性肺障害における抗補体療法の有用性が報告されているが詳細は解明されていない。今回、マウスに未分画ヒストンを投与することで、急性肺障害モデルを作製し、本病態における補体制御因子 Crry/p65 の役割が検討された。組織学的評価および細胞実験の結果、ヒストンの用量依存的に内皮細胞障害および肺障害は増悪し、Crry/p65 は低下した。Crry/p65 低下に相関して肺障害の増悪および補体 C3a の増加が認められ、C3a 受容体拮抗剤前投与により肺障害が抑制された。この結果、ヒストンによる血管内皮障害を介して補体制御因子が低下し、活性化された補体系によって肺障害を呈したことが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ヒストンは炎症時に死細胞が放出するダメージ関連分子パターン (DAMPs) や、感染時の好中球細胞死 (NETosis) の際に放出される NETs の一部として細胞外へ放出される。細胞外へ放出されたヒストンは、様々な細胞の Toll-like Receptor を介して作用し、血管内皮障害や血小板凝集を引き起こすことが報告されている。血中ヒストン濃度の上昇が報告されている疾患として播種性血管内凝固症候群や外傷、COVID-19 等が挙げられる。
2. 血小板減少の要因として、ヒストンが Toll-like Receptor を介する血小板への直接的な作用 (血小板凝集)、および内皮障害時の血管透過性維持 (止血機構) による間接的な作用の双方が関与すると考えられる。双方予備実験にて検討されており、前者は血小板を含む血漿にヒストンを添加することで急速な血小板凝集体を確認している。後者は内皮-血小板結合に関与する GP II b/III a 受容体阻害薬 Eptifibatide を急性肺障害モデルマウスに投与したところ、組織学的評価にて肺出血が増悪したことを確認している。
3. Crry/p65 は細胞膜表面に発現するタンパク質であり、細胞死および細胞障害に伴い発現低下することが報告されている。本実験結果の生細胞率と Crry/p65 発現の相関関係より、本研究では細胞死によって Crry/p65 が減少したと考えられる。Crry/p65 低下に伴い補体 C3 の活性化が示唆されたが、血管内皮に発現する他の補体制御因子の関与は否定できない。予備実験では補体制御因子の 1 種である CD55 においてもヒストンによる内皮細胞障害に伴い発現が低下したことを確認している。

本研究は、急性肺障害における補体制御因子 Crry/p65 の役割を明らかにする上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	長野 文彦
試験担当者	主査 室原 豊明		副査 <sub>1</sub> 清井 仁	
	副査 <sub>2</sub> 秋山 真志		指導教授 丸山 彰一	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 核内タンパク質であるヒストンが細胞外へ放出される機序について</li><li>2. 本病態における血小板減少について</li><li>3. ヒストン投与後のCrry/p65減少のメカニズムについて</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				