

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 498 号		学位申請者	横山 弥生
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学・歯学・学術)
	副査	堀内 正久	副査	石塚 賢治
	副査	宮田 篤郎	副査	松永 明

### Circulating histone H3 levels in septic patients are associated with coagulopathy, multiple organ failure, and death: a single-center observational study

(敗血症患者の循環ヒストンレベルは、凝固障害、多臓器不全および死亡と関連している：単一施設観察研究)

敗血症は、感染に対する制御不能な宿主反応により引き起こされる生命を脅かす臓器不全と定義される。その詳細は明らかになっていないが、炎症応答の関与が示唆されている。最近の研究で、細胞外ヒストンが敗血症における主要なメディエータである可能性が示唆されている。核タンパクヒストンは細胞外に放出され、敗血症動物における凝固障害および遠隔臓器不全の主要なメディエータとして働く。しかしながら、敗血症患者における血中ヒストン濃度は、定量化されていない。そこで学位申請者は、血中ヒストン濃度測定用の酵素結合免疫吸着アッセイ (ELISA) を用いて、敗血症患者の血清ヒストン H3 濃度を定量化し、病態との関連を見出すことを目的とした。感染症もしくはその疑いで入室した 85 症例を対象とし、残余血清試料を用い、解析した。血清ヒストン H3 濃度の測定にはシノテスト社と共同開発した ELISA を用い、血清 cell-free DNA 濃度の測定には Sytox Green 試薬を用いた。末梢白血球数、血清 C-反応性タンパク質 (CRP) 濃度、播種性血管内凝固症候群 (DIC) スコア、全身炎症反応症候群 (SIRS) スコア、Acute physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) スコア、Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアは診療録より収集し、DIC の診断には急性期 DIC 診断基準を用いた。SOFA スコアの各項目 3 点以上を臓器不全と定義した。乳酸値が 2 mmol/L を超え、かつ、SOFA の心血管スコアが 2 点以上の場合をショックと定義した。血清ヒストン H3 濃度と臓器不全、凝固障害および死亡との関連を評価した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 患者背景において、非生存群で重症度スコアの SOFA スコアが生存群と比し、有意に高値であった。
- 2) 臓器不全の患者の血清ヒストン H3 濃度は、不全臓器数が増加するに伴い、上昇を示した。
- 3) 血清ヒストン H3 濃度は DIC 有り群で有意に高値を示し、DIC スコア 6 点以上でさらに高値を示した。
- 4) 生存群と非生存群の血清ヒストン H3 濃度を比較すると、非生存群が有意に高値を示した。
- 5) 血清ヒストン H3 濃度は死亡転帰とも関連し、ROC 分析では、血清ヒストン H3 濃度の ROC 曲線下面積 (AUC) : 0.73 であり、予後予測能は、白血球数、CRP、および cell-free DNA などの従来の炎症マーカーより高かった。

血清ヒストン H3 濃度が、敗血症患者における凝固障害、多臓器不全および死亡に関連し、敗血症の重症度を評価するための有用なマーカーであり得ることが示された。細胞外に放出されたヒストンは、血管内皮細胞および心筋細胞を傷害し、微小血管血栓症および心筋機能障害を引き起こすことが報告されている。また、ヒストンに対する中和抗体が、敗血症マウスの生存率を改善しうることも報告している。これらの知見は、臓器不全の結果として血清ヒストン濃度が高まるだけでなく、血清ヒストン濃度が高いことで臓器障害が悪化してしまう可能性をも示唆している。ヒストンは、敗血症の重症度評価のみならず、治療標的になりうる可能性がある。

本研究は、敗血症においてヒストンと凝固障害や多臓器不全、死亡との関連を検討したものである。その結果、血清ヒストン濃度が敗血症の重症度と相関していることを示し、さらにヒストンの治療標的としての可能性を示唆しており、非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。