

論文審査の要旨

報告番号	総研第 7-1 号	学位申請者	下野 謙慎
審査委員	主査	橋口 照人	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	郡山 千早	副査 家入 里志
	副査	松永 明	副査 堀内 正久

Damage-associated molecular patterns and fibrinolysis perturbation
are associated with lethal outcomes in traumatic injury

(外傷患者において DAMPs と線溶系の変動は予後と関連している)

外傷などで細胞が障害を受けた際に、Damage-associated molecular patterns (DAMPs) が細胞外に放出され、炎症反応と凝固反応を引き起こすことは動物実験においては知られている。しかし、臨床においては、外傷後の DAMPs の動態や、DAMP と外傷関連凝固障害との関連性はまだ十分に明らかにされていない。さらに、外傷関連凝固障害自体もまだ、凝固線溶系の動態など未解明である。

そこで学位申請者らは、外傷関連凝固障害と DAMPs に関連があるとの仮説をたて、さらに詳細な凝固線溶系の動態の解明を目的として、重症外傷患者を対象に単施設の前向き観察研究を行なった。

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

1) 受傷直後から凝固活性化マーカーである Thrombin-antithrombin complex (TAT) が上昇し、ほぼ同時に線溶活性化マーカー Plasmin-alpha2-plasmin inhibitor complex (PIC) も上昇していた。さらに DAMPs であるヒストン H3 や High mobility group box 1(HMGB1)も上昇を認めた。一方で、線溶抑制因子とされる Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)はやや遅れての上昇であった。

2) DAMPs である血清ヒストン H3 レベルは外傷直後に上昇し、その後の PAI-1 の上昇と正の相関を示した。

3) 搬入時の採血での $\alpha 2$ Plasmin inhibitor ($\alpha 2$ -PI) の減少は輸血量の増大と負の相関を示した。

4) 線溶系の変動と DAMPs レベルの上昇は死亡退院との相関を認めた。

本研究では、外傷症例において受傷直後から経時的に採血を行うことで、凝固線溶系がダイナミックに変化していることを明らかにした。また、外傷直後に DAMPs であるヒストン H3 と HMGB1 が顕著に増加し、外傷性凝固障害の発症に寄与する可能性があると考えられた。さらに、DAMPs であるヒストン H3 はその後の PAI-1 の上昇との関連も認められ、血栓形成や虚血などによる臓器障害につながる可能性も示唆された。今回重症で予後不良症例を 11 例認めたが、凝固線溶系のなかでも線溶系の変動と DAMPs の上昇が予後との関連を認めた。

本研究は、外傷患者における凝固線溶系の動態を明らかにし、外傷患者において DAMPs が受傷直後から血中に放出され、さらに線溶系と関連があることを初めて示した非常に興味深い研究である。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。