



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

Neutrophil extracellular traps (NETs) の感染症における役割

濱口重人, 朝野和典*



濱口重人

The role of neutrophil extracellular traps (NETs) on infectious diseases

Shigeto HAMAGUCHI, Kazunori TOMONO

要約: 好中球の neutrophil extracellular traps (NETs) は, 2004 年に, LPS やサイトカインなどの刺激に応じて, 自己の核内の DNA を能動的に周辺に網目のように拡散し, 細菌やウイルスなどの病原微生物をトラップすると同時に, DNA に付着する抗菌蛋白やヒストンで殺菌的に処理することで感染防御に働く自然免疫の新しい機構として発見された. その後の研究の進展によって, 局所の感染症のみならず血栓形成や DIC との関連や, 自己免疫疾患との関連など, 当初の予想をはるかに超えた多彩な作用を持ち, 種々の疾患の進展に関与していることが明らかになってきている. 現在これまでの断片的な病態の理解をある程度集約化できる概念として登場してきており, NETs 研究の動向は新たなステージを迎えていると言える.

2001年 自治医科大学医学部卒業
2001年 群馬大学医学部附属病院第二内科 研修医
2005年~2008年 上野村へき地診療所
2014年 大阪大学大学院博士課程 修了
2014年 大阪大学医学部附属病院感染制御部
2015年7月~ 米国ニューヨーク大学細菌学教室留学

Key words: neutrophil extracellular traps (NETs), infectious diseases, innate immunity, immunothrombosis

1. はじめに

病原体に対する生体反応としての免疫機構は, 大きく分けて自然免疫系と獲得免疫系とが知られている. B 細胞, T 細胞を中心とした獲得免疫系の機能解明についてはこれまでも詳細に研究がなされているが, より原始的な免疫系と考えられている自然免疫系は, 詳細なメカニズムについて解明されていない部分が多い. 自然免疫系の中心を占める好中球はヒト白血球細胞のうち約半数を占め, 貪食能に代表される免疫機構最前線の細胞の一つとして知られている. 2004 年に Brinkmann らは, 全く新しい好中球の自然免疫機能として, 能動的に自らの DNA を放出

する機構を報告した¹⁾. Neutrophil extracellular traps (NETs) と命名されたこの構造物は, DNA, ヒストン, 好中球エラスターゼなどの細胞内抗菌蛋白を含む網目状構造物で, 物理的に病原体を捕獲し, 抗菌蛋白によって微生物を殺菌する新たな防御機構として報告された. さらに最近の精力的な研究により徐々に明らかになってきたものとして, 血小板, 血栓形成との関与が挙げられ, 新たな immunothrombosis という概念が提唱されている. 自然免疫系のなかの新しい概念 NETs について, 本項では主に感染症に関連してこれまでに明らかになった点を機構, 刺激因子などを含め概説する.

2. Neutrophil extracellular traps とは

NETs は, 細菌や phorbol myristate acetate (PMA), リポポリサッカライド (LPS), インターロイキン-8 (IL-8) などの刺激により活性化した好中球が, 自ら

*責任者連絡先:
大阪大学医学部感染制御学
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15
Tel: 06-6879-5093, Fax: 06-6879-5094
E-mail: tomono@hp-infect.med.osaka-u.ac.jp

のクロマチンと抗菌蛋白を能動的に放出する機構として 2004 年に初めて報告された¹⁾。これまで生体防御機構として知られていた好中球機能は、大きく分けて病原体の貪食能(phagocytosis)と、好中球顆粒の放出(degranulation)の二つであった。新たに、第三の生体防御機構として注目されている好中球の機能である NETs は、様々な病態との関連が徐々に明らかになってきている。

NETs は、好中球自らの核内に存在した DNA とヒストン、また細胞質および好中球顆粒中に存在する好中球エラスターゼ、ミエロペルオキシダーゼなどの抗菌蛋白が結合した構造物である。それらの結合した構造物が細胞膜の破たんにより細胞外に放出され、線維状の構造を形成する。様々なサイトカインや細菌、真菌、さらにはウイルスなどの刺激により細胞外に放出された NETs は、病原体を付着させトラップすることが可能である。その略称の通り、網目のように張り巡らされた DNA 線維により病原体を捕捉し、NETs 上に高濃度に共存する抗菌蛋白により効率的に殺菌するきわめて合目的な機構であることが明らかになっている²⁾。NETs を産生した好中球は細胞膜の破たんと核内 DNA の放出により細胞死を来す。necrosis や apoptosis とは本質的に異なるこの能動的細胞死は、第 3 の細胞死として NETosis と命名されている³⁾。また、マクロファージや好酸球にも同様の核酸放出機構が報告されており、これらの macrophage extracellular traps, eosinophil extracellular traps も含めて ETosis の総称で呼ばれることもある⁴⁾。

3. NETs の放出機構

現在のところ知られている NETs 産生に関わる形態学的特徴としては、細菌などの非自己の認識刺激により、まず好中球の核内でクロマチンが脱凝集(decondensation)を起こす。核は、分葉の形態が崩れて次第に丸くなり、核膜の破たんに伴って核内クロマチンが細胞質内に流入し、顆粒中の抗菌蛋白とともに NETs を形成する。最終的には細胞膜の破綻を来し、NETs が細胞外に放出される³⁾。

この NETs 産生の各ステップで必要な細胞内シグナルのうち、いくつかのキー分子がこれまでも報

告されている。NADPH oxidase を介した活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)は NETs 産生に大きく関わっており、NADPH oxidase や ROS の阻害により NETs の産生が障害される^{3, 5)}。NADPH oxidase の先天的欠損症である慢性肉芽腫症(chronic granulomatous disease: CGD)の患者から採取された好中球からは、NETs 産生が見られないことから、NADPH oxidase は NETs 産生に必須であると考えられている³⁾。また、PMA 刺激で放出される NETs の形成には、オートファジーおよび ROS の双方が必要であると報告されている⁶⁾。

また、その他のキー分子として、クロマチン脱凝集における必須因子として好中球エラスターゼ、ミエロペルオキシダーゼ、peptidylarginine deiminase 4 (PAD4)がある。

好中球エラスターゼ、ミエロペルオキシダーゼは、NETs の主な構成蛋白としても知られているが、これらに対する特異的阻害剤を使用することにより、NETs 産生の抑制がみられることが報告されている⁷⁾。また、ミエロペルオキシダーゼ単独欠損症の患者から分離した好中球は、NETs 産生能が低下している⁸⁾。

PAD4 は、Ca²⁺ イオン存在下でタンパク質中の陽性電荷であるアルギニン残基を中性電荷であるシトルリン残基に変換する酵素である。NETs 産生に必要なクロマチンの脱凝集では、PAD4 によるヒストン H3, H4 のシトルリン化が必須であることが報告されている⁹⁾。ヒストン中の電荷の変化により、クロマチン構造の変化を来し凝縮(compaction)から脱凝集へと形態がダイナミックに変化するきっかけとなると考えられている。また、PAD4 欠損マウスでは細菌の感染によって NETs 産生がみられないことから、NETs の産生には PAD4 が不可欠であることがわかる¹⁰⁾。NETs の放出にかかわる因子は現在のところ以上のように考えられている(図 1)。

また、NETs は核内 DNA から形成されるとされる報告が多いが、*Staphylococcus aureus* の培養上清を刺激に用いると、ごく短時間で好中球自体は細胞死に陥らずにミトコンドリア DNA を主成分とした NETs と同様の構造物を放出するとして報告もある¹¹⁾。

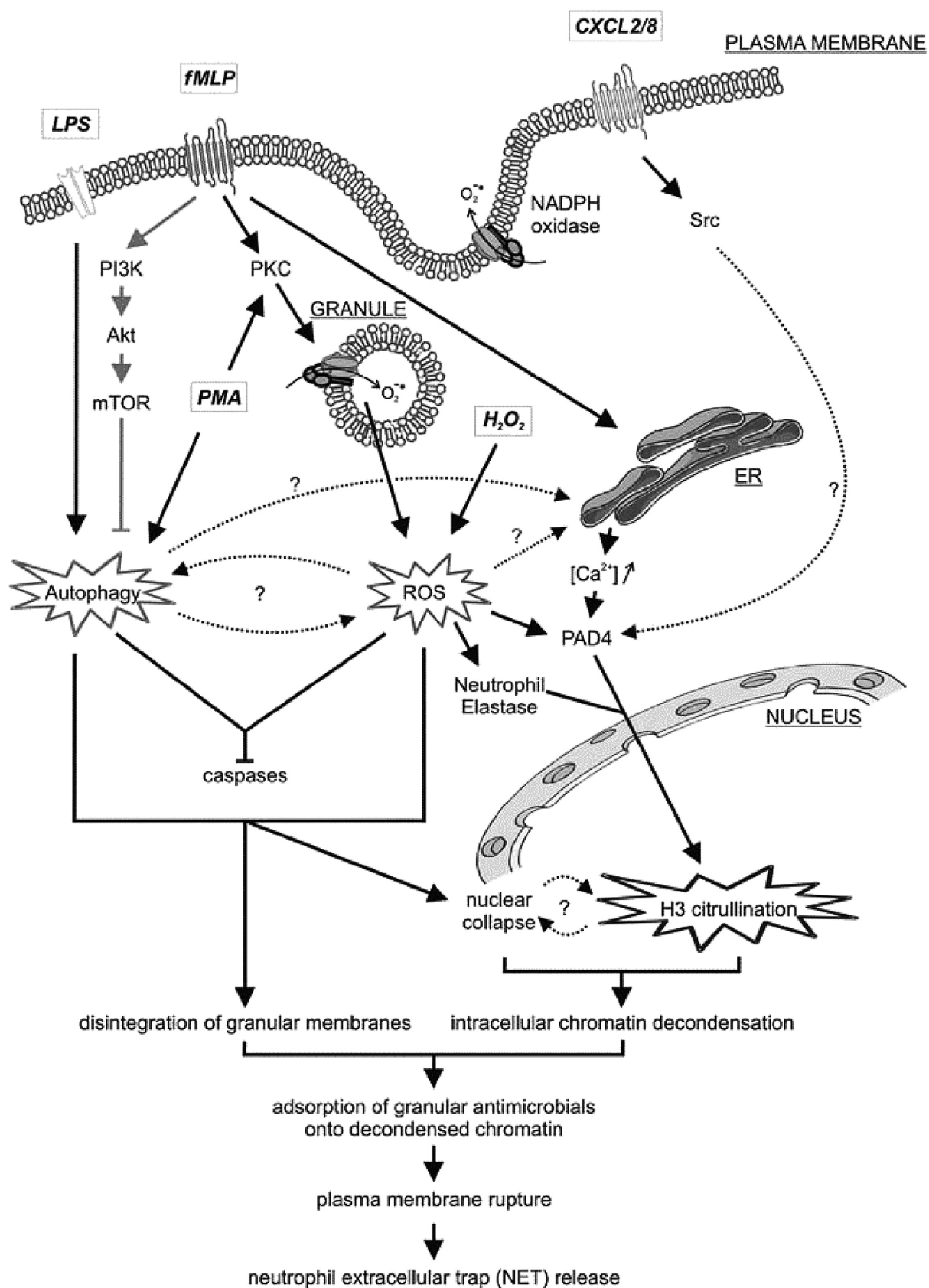


図1 NETsの放出にかかわる因子(文献4から引用)

4. 感染症との関与

NETs は、発見当初には細菌の捕獲殺菌機構として報告された。NETs の捕獲機構はクロマチンの陰性電荷による細菌の付着が中心となっていると考えられ、殺菌機構については主に NETs 中に高濃度に存在する各種抗菌タンパクがその役割を担っていると考えられている。NETs に結合する抗菌タンパクは、ヒストン、エラスターゼ、ミエロペルオキシダーゼ、カルプロテクチン、カテリシジン LL-37、ディフェンシン、bacterial permeability-increasing protein (BPI)、ラクトフェリン、プロテインース 3 など好中球に関連する多くの抗菌タンパクが挙げられる¹²⁾。これらは、少なくとも遊離単体ではいずれも抗菌活性を持つことが知られており、全てが一体となって NETs の抗菌作用を発揮していると考えられている。

また、NETs の主要な構成要素であるヒストンは、遊離単体自体が高い細胞障害性を有しており、ヒストンをマウスに経静脈投与した際、肺への好中球集積を来し微小血栓の形成を伴って致死することが報告されている。また、ヒストン分解能を有する activated protein C (APC) 投与により、これらマウスの生命予後が改善された¹³⁾。APC は ARDS 治療薬として海外では臨床応用されたこともある。臨床上の効果は残念ながら見られなかったが、この報告からもヒストン自体も NETs の抗菌作用への関与が示唆される。

NETs の産生を誘導する細胞外の刺激因子としては、PMA、LPS、IL-8、グラム陽性菌、グラム陰性菌などの細菌、ウイルス、真菌、原虫などの様々な微生物がこれまで報告されている^{4, 14)}。これらの微生物の多くは放出された NETs により捕獲、殺菌されるが、一部の細菌は巧妙に NETs の捕獲を回避し、宿主体内での生育環境を広げていることが明らかになっている。重症肺炎の原因菌として知られる *Streptococcus pneumoniae* のマウス肺炎モデルでは、炎症部位に肺内での高濃度のクロマチンが好中球とともに検出されており、NETs が肺炎病態の増悪に関与している可能性が指摘されている¹⁵⁾。*Streptococcus pneumoniae*、group A *Streptococcus*、*Staphylococcus aureus* は endonuclease を産生することが以前から知られていた。これらの細菌は DNase を用いて NETs

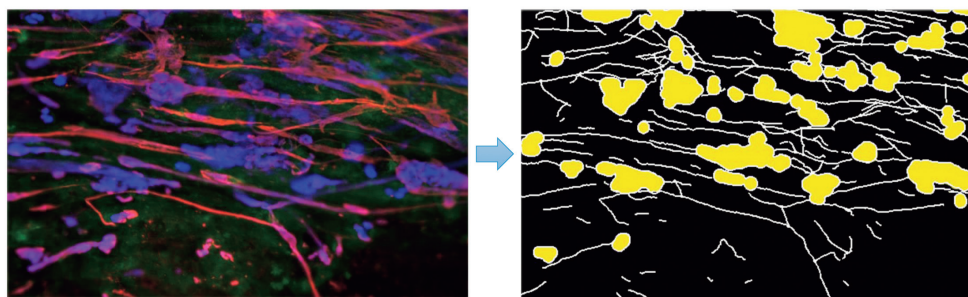
の構造を効率的に分解、除去し、host の捕獲から逃れることを可能にしている^{15, 16)}。group A *Streptococcus* については DNase 高産生変異株が NETs をより多く分解し、host への侵襲性がより高いことが示されており¹⁷⁾、ホストと病原体の攻防が明らかになっている。

これまで、ヒトの検体を用いて NETs と細菌感染症との直接的な関連性を示した報告はほとんどない。このような解析を困難としている一因として、NETs の定量的解析方法が確立していないことがあげられる。われわれは、ICU 入室中挿管患者の気管内吸引痰を使用して NETs の蛍光顕微鏡画像による画像解析を用いた半定量解析を行った(図 2, 3)。その結果、呼吸器感染の増悪、改善と並行して痰中 NETs が増減することを報告し、ヒトの急性呼吸器感染症にも NETs が関与していることを明らかにした¹⁸⁾。また、この気道内への NETs 放出量と関連のあるパラメーターとして、末梢血中白血球数、CXCL-2、IL-8 などとともに末梢血中血小板数が挙げられているのも、NETs と血小板の関与を示唆するものである¹⁹⁾。今後、臨床検体を用いた感染症と NETs の関与を明確するため、さらなる解析手法の開発が急務である。

どのような好中球が NETs を放出するかについてはこれまでわかっていなかったが、2015 年 Nature に、血中をしばらく流れていた高齢の好中球(aged neutrophil)は、骨髓から出てきたばかりの若い好中球に比べ NETs を放出しやすいとの報告がなされた。さらに驚くことに、腸内細菌叢をなくすことで血中の高齢好中球の減少が見られ、血管内を流れている好中球の寿命は腸内細菌により規定されるとも報告された²⁰⁾。これまで、腸管内に細菌叢があっても好中球は遊走せず感染を惹起しないと認識されているが、実は血中の好中球寿命に影響を及ぼしているとしたこの報告は非常に興味深い。

細菌以外でもウイルスに関して、マウス好中球における *Human immunodeficiency virus-1* での NETs 産生の報告がなされている²¹⁾。また、直接的な関連を証明するものではないが、動物モデルにおいて *Feline leukemia virus* や *Influenza A virus* による NETs の関与も示されている¹⁴⁾。

また、真菌は現在までに *Candida albicans*、*Aspergillus nidulans*、*Aspergillus fumigatus*、*Cryptococcus*



NETsの顕微鏡画像

Neurolucida®での解析結果

細胞成分:黄色, NETs:白色

図2 吸引痰中の NETs の定量的評価方法(文献 19 から引用)

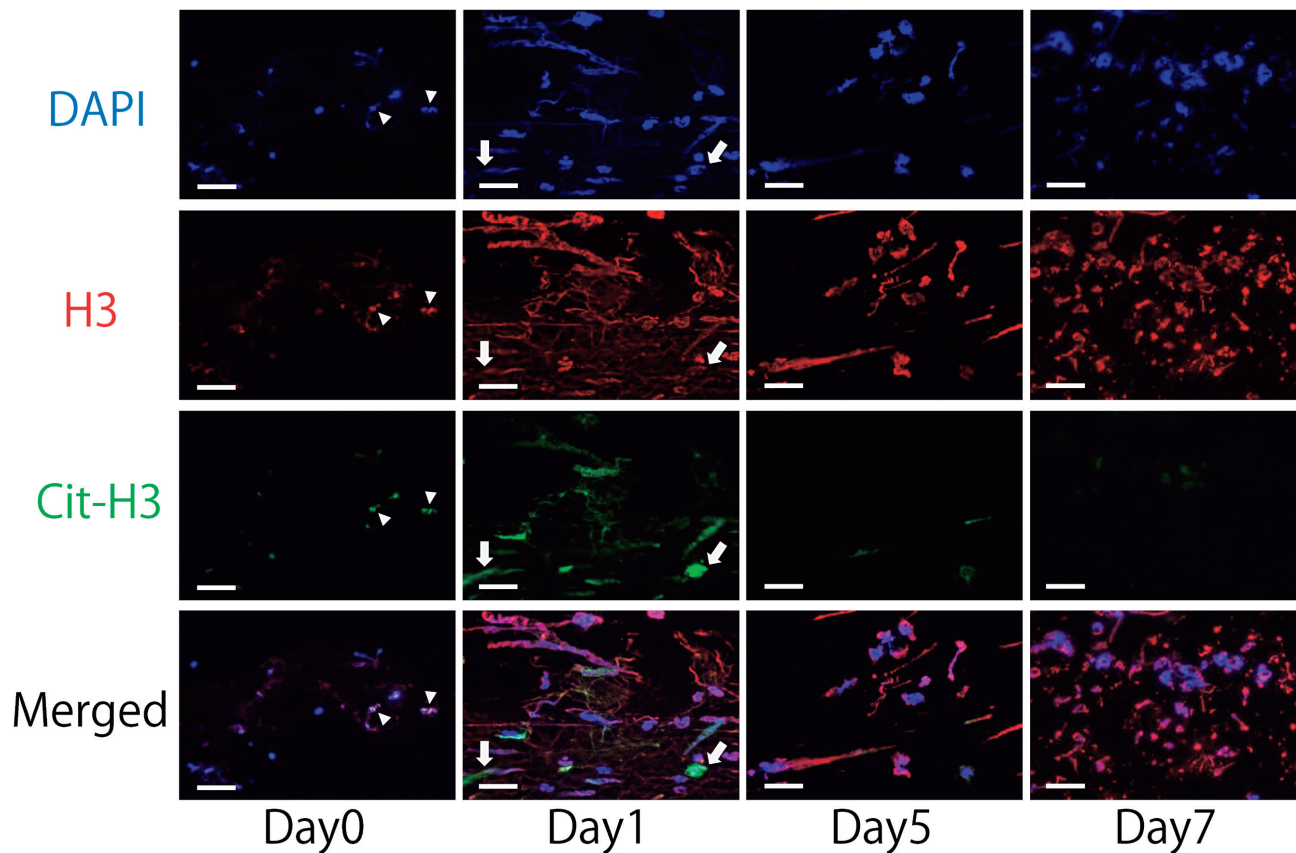


図3 痰中 NETs の経時変化(×400)

上段から, DNA, ヒストン, シトルリン化ヒストンに対する免疫染色像, 下段はそれらの合成像. Day 0 で炎症反応上昇, Day 1 で NETs の長さが最長となり, その後炎症の改善につれて, NETs の長さが短くなる傾向が観察される. (文献 20 から引用)

neoformans, *Cryptococcus gattii* などの刺激により NETs 産生をきたし真菌の捕獲殺菌を行うことが知られている¹⁴⁾。真菌の菌体は、細菌と比較すると非常に大きく長いため、貪食細胞により菌体全体を貪食することが困難である。このような場合に NETs のような全く異なる捕獲殺菌能の存在は、極めてリーズナブルであると言える。

原虫に関しても、*Leishmania amazonensis*, *Leishmania donovani*, *Plasmodium falciparum* でヒト好中球から NETs が誘導されることが示されている^{14, 22)}。

5. DIC への関与

NETs は生体側の感染防御機構として当初報告されたが、近年感染症そのものにとどまらない多彩な病態への関与が示唆されるようになってきた。過剰な NETs 産生によりむしろ病態を悪化させることや、自己免疫疾患発症の一因となっている可能性も報告されている。

NETs は微生物を捕捉してそれ以上の病原微生物の波及を防ぎ、さらに NETs 上に存在する高濃度の各種抗菌蛋白による、直接的で効率的な殺菌作用を発揮している。

細菌感染に伴う敗血症(sepsis)は生命体の危機的病態であり、現在でも有効な治療法が確立していない。敗血症に伴い播種性血管内凝固症候群(DIC)を発症することが ICU ではよく経験されることであるが、この DIC 発症にも NETs の関与が徐々に明らかになってきている。

敗血症性 DIC の発症要因には諸説あるが、血管内で凝固能が亢進するという宿主にとっての異常事態は、血中に侵入した病原体をそれ以上全身に拡散させないために局所で凝固させてトラップしてしまうという「肉を切らせて骨を断つ」生体側の防御レスポンスであり、そのコントロールが効かなくなり必要以上に進行してしまった状態が DIC と呼ばれる病態であると考えられるようになってきた²³⁾。患者の血管内では、細菌の捕捉のため毛細血管内皮で好中球血小板複合体が形成され、毛細血管中の過剰な血栓形成は末梢循環不全を引き起こし臓器障害の原因となるが、host 側は innate immunity の一つとしての適度な血栓形成により病原体の限局化を図ってい

ると考えられる。この血栓形成には血小板のほか、好中球およびその生成産物である NETs そのものも重要な役割を果たしていることが明らかになっており、マウスの活性化血小板の細胞壁に表出した P-selectin または遊離した P-selectin により NETs が産生されることが報告されている²⁴⁾。また、血小板自体の感染症に対する重要性も、マウスを用いた血小板減少時の易感染性として報告がある²⁵⁾。この innate immunity としての血栓形成機構全体が immunothrombosis という新たな概念として提唱されている²⁶⁾。

6. その他の疾患との関与

詳細は述べないが、自己免疫疾患における NETs の関与に関しても数多くの報告がある。

自己免疫性疾患の一つである全身性エリテマトーデス(SLE)では、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 PCNA 抗体や抗ヌクレオソーム抗体など、DNA やヒストンに対する自己抗体の産生が発病に関与している。これらはいずれも NETs の構成要素であり、SLE 患者では健常人の血漿中に存在する DNA 分解酵素である DNase1 の活性が低下しており²⁷⁾、NETs クリアランスに支障をきたしているとされている²⁸⁾。

RA 患者では PAD4 に対する自己抗体が重症度に応じて高値となることが知られている²⁹⁾。さらに、RA 亜型の一つで好中球減少と脾腫を伴う Felty 症候群においても、抗シトルリン化ヒストン抗体の存在が報告されている³⁰⁾。

近年、炎症性疾患の一つとして認識されてきている動脈硬化症に関しても、非常に興味深い報告がある。血管内皮の無菌性炎症部位に遊走した好中球は、NETs の放出によりマクロファージを活性化し、動脈硬化部位のプラークにさらに多くの炎症性細胞を遊走させるきっかけになっているというもので、動脈硬化症の進行にかかわっていることが明らかになった。現在日本人の主な死因のうち、2 位と 3 位を心疾患と脳血管障害が占めるが、これらはいずれも主として動脈硬化による疾患であり、NETs のコントロールはこれらの致死的疾患の治療、予防にも応用可能な可能性がある³¹⁾。

7. おわりに

NETs について主に感染症の観点から概説した。好中球の自然免疫機構と報告された NETosis は、当初の予想をはるかに超えた多彩な作用を持つことが明らかになってきている。局所の感染症のみならず sepsis や DIC などの重症病態への中心的な関与も示唆されており、これらは *in vitro* や動物実験の段階から、少しずつではあるが臨床研究を絡めた報告も出てきている。また immunothrombosis といったキーワードが、これまでの断片的な病態の理解をある程度集約できる概念として登場してきており、NETs 研究の動向は新たなステージを迎えていると言える。今後、NETs と血小板の相互作用による微小血栓形成つまり immunothrombosis は、抗凝固薬などとは全く異なったアプローチで出血傾向の副作用を伴わない新たな DIC の治療ターゲットとして脚光を浴びると思われる。

著者全員の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A: Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* **303**: 1532–1535, 2004.
- Papayannopoulos V, Zychlinsky A: NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol* **30**: 513–521, 2009.
- Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V, Weinrauch Y, Brinkmann V, Zychlinsky A: Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* **176**: 231–241, 2007.
- Remijsen Q, Kuijpers TW, Wirawan E, Lippens S, Vandenaabeele P, Vanden Berghe T: Dying for a cause: NETosis, mechanisms behind an antimicrobial cell death modality. *Cell Death Differ* **18**: 581–588, 2011.
- Lim MB, Kuiper JW, Katchky A, Goldberg H, Glogauer M: Rac2 is required for the formation of neutrophil extracellular traps. *J Leukoc Biol* **90**: 771–776, 2011.
- Remijsen Q, Vanden Berghe T, Wirawan E, Asselbergh B, Parthoens E, De Rycke R, Noppen S, Delforge M, Willems J, Vandenabeele P: Neutrophil extracellular trap cell death requires both autophagy and superoxide generation. *Cell Res* **21**: 290–304, 2011.
- Papayannopoulos V, Metzler KD, Hakkim A, Zychlinsky A: Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* **191**: 677–691, 2010.
- Metzler KD, Fuchs TA, Nauseef WM, Reumaux D, Roesler J, Schulze I, Wahn V, Papayannopoulos V, Zychlinsky A: Myeloperoxidase is required for neutrophil extracellular trap formation: implications for innate immunity. *Blood* **117**: 953–959, 2011.
- Neeli I, Khan SN, Radic M: Histone deimination as a response to inflammatory stimuli in neutrophils. *J Immunol* **180**: 1895–1902, 2008.
- Li P, Li M, Lindberg MR, Kennett MJ, Xiong N, Wang Y: PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* **207**: 1853–1862, 2010.
- Pilszczek FH, Salina D, Poon KK, Fahey C, Yipp BG, Sibley CD, Robbins SM, Green FH, Surette MG, Sugai M, Bowden MG, Hussain M, Zhang K, Kubes P: A novel mechanism of rapid nuclear neutrophil extracellular trap formation in response to *Staphylococcus aureus*. *J Immunol* **185**: 7413–7425, 2010.
- Borregaard N: Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity* **33**: 657–670, 2010.
- Xu J, Zhang X, Pelayo R, Monestier M, Ammollo CT, Semeraro F, Taylor FB, Esmon NL, Lupu F, Esmon CT: Extracellular histones are major mediators of death in sepsis. *Nat Med* **15**: 1318–1321, 2009.
- Guimarães-Costa AB, Nascimento MT, Wardini AB, Pinto-da-Silva LH, Saraiva EM: ETosis: A microbicidal mechanism beyond cell death. *J Parasitol Res* 929743, 2012.
- Beiter K, Wartha F, Albiger B, Normark S, Zychlinsky A, Henriques-Normark B: An endonuclease allows *Streptococcus pneumoniae* to escape from neutrophil extracellular traps. *Curr Biol* **16**: 401–407, 2006.
- Berends ET, Horswill AR, Haste NM, Monestier M, Nizet V, von Kockritz-Blickwede M: Nuclease expression by *Staphylococcus aureus* facilitates escape from neutrophil extracellular traps. *J Innate Immun* **2**: 576–586, 2010.
- Walker MJ, Hollands A, Sanderson-Smith ML, Cole JN, Kirk JK, Henningham A, McArthur JD, Dinkla K, Aziz RK, Kansal RG, Simpson AJ, Buchanan JT, Chhatwal GS, Kotb M, Nizet V: DNase Sda1 provides selection pressure for a switch to invasive group A streptococcal infection. *Nat Med* **13**: 981–985, 2007.
- Hirose T, Hamaguchi S, Matsumoto N, Irisawa T, Seki M, Tasaki O, Hosotsubo H, Tomono K, Shimazu T: Dynamic changes in the expression of neutrophil extracellular traps in acute respiratory infections. *Am J Respir Crit Care Med* **185**: 1130–1131, 2012.
- Hamaguchi S, Hirose T, Matsumoto N, Akeda Y, Irisawa T, Seki M, Hosotsubo H, Yamamoto K, Tasaki O, Oishi K, Shimazu T, Tomono K: Neutrophil extracellular traps in bronchial aspirates: a quantitative analysis. *Eur Respir J* **43**: 1709–1718, 2014.
- Zhang D, Chen G, Manwani D, Mortha A, Xu C, Faith JJ, Burk RD, Kunisaki Y, Jang JE, Scheiermann C, Merad M, Frenette PS: Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature* **525**: 528–532, 2015.
- Saitoh T, Komano J, Saitoh Y, Misawa T, Takahama M, Kozaki

- T, Uehata T, Iwasaki H, Omori H, Yamaoka S, Yamamoto N, Akira S: Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1. *Cell Host Microbe* **12**: 109–116, 2012.
- 22) Baker VS, Imade GE, Molta NB, Tawde P, Pam SD, Obadofin MO, Sagay SA, Egah DZ, Iya D, Afolabi BB, Baker M, Ford K, Ford R, Roux KH, Keller TC: Cytokine-associated neutrophil extracellular traps and antinuclear antibodies in *Plasmodium falciparum* infected children under six years of age. *Malar J* **7**: 41, 2008.
 - 23) Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, Schatzberg D, Monestier M, Myers DD, Wroblewski SK, Wakefield TW, Hartwig JH, Wagner DD: Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl Acad Sci USA* **107**: 15880–15885, 2010.
 - 24) Etulain J, Martinod K, Wong SL, Cifuni SM, Schattner M, Wagner DD: P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice. *Blood* **9**: 242–246, 2015.
 - 25) McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, Jenne CN, Kubes P: Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe* **12**: 324–333, 2012.
 - 26) Engelmann B, Massberg S: Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* **13**: 34–45, 2013.
 - 27) Frese S, Diamond B: Structural modification of DNA—a therapeutic option in SLE? *Nat Rev Rheumatol* **7**: 733–738, 2011.
 - 28) Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, Herrmann M, Voll RE, Zychlinsky A: Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci USA* **107**: 9813–9818, 2010.
 - 29) Pollmann S, Stensland M, Halvorsen EH, Sollid LM, Kvien TK, Fleckenstein B, Molberg O: Anti-PAD4 autoantibodies in rheumatoid arthritis: levels in serum over time and impact on PAD4 activity as measured with a small synthetic substrate. *Rheumatol Int* **32**: 1271–1276, 2012.
 - 30) Dwivedi N, Upadhyay J, Neeli I, Khan S, Pattanaik D, Myers L, Kirou KA, Hellmich B, Knuckley B, Thompson PR, Crow MK, Mikuls TR, Csernok E, Radic M: Felty's syndrome autoantibodies bind to deiminated histones and neutrophil extracellular chromatin traps. *Arthritis Rheum* **64**: 982–992, 2012.
 - 31) Warnatsch A, Ioannou M, Wang Q, Papayannopoulos V: Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. *Science* **349**: 316–320, 2015.