



## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ加盟各社  
文部科学記者会  
科学記者会

御中

平成 29 年 4 月 7 日  
岡 山 大 学

報道解禁：平成 29 年 4 月 10 日（月）午後 6 時（新聞は 11 日朝刊より）

### 薬物治療がなかった急性期の脳内出血に治療薬の可能性 脳卒中の 3 タイプ全てにタンパク質 HMGB1 の関与を解明

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の西堀正洋教授（薬理学）の研究グループは、脳内出血による脳組織の障害メカニズムに、血腫によって神経細胞から放出されるタンパク質 High Mobility Group Box-1 (HMGB1)\* が関与することを明らかにしました。本研究成果は 4 月 10 日英国時間午前 10 時（日本時間午後 6 時）、英国の科学雑誌「*Scientific Reports*」に掲載されます。

脳卒中には 3 つのタイプとして、脳梗塞、クモ膜下出血と脳内出血があります。本研究グループは、ラットで作製された脳内出血モデルで、HMGB1 の働きに注目。神経細胞から放出される細胞核内タンパク質 HMGB1 が、血液脳関門\*の破綻と炎症性サイトカイン\* 産生の誘導に働くことを明らかにしました。また、HMGB1 の働きを中和する抗 HMGB1 抗体は、HMGB1 の放出を抑制するとともに抗炎症作用を発揮し、その結果、神経細胞死と麻痺症状を抑えることがわかりました。さらに、抗 HMGB1 抗体の治療開始を脳内出血後 3 時間で開始しても一定の効果があることも確認されました。

脳内出血は、脳卒中の中でも死亡率が高く、後遺症も重篤です。これまで、脳内出血による神経障害を抑制する薬物は開発されておらず、抗 HMGB1 抗体による治療法は実用化に向けた研究が期待されます。

#### <背 景>

脳卒中には 3 つのタイプ、つまり脳梗塞、クモ膜下出血と脳内出血があります。このうち、脳内出血は、主に高血圧症や動脈硬化症が原因となり脳動脈血管の壁の破綻によって引き起こされます。脳出血部位では血腫が形成され、そのため周囲脳部位に物理的圧迫が加わり、さらに血腫由来のヘモグロビンやヘム鉄をはじめとする種々の化学的成分が脳障害に働きます。また、大きな血腫の場合には、頭蓋内圧の亢進を引き起こし、脳低酸素症が生じます。脳外科的には血腫除去手術が可能ですが、いったん障害された脳組織を完全に回復させることは困難です。従って、出血部位に固有の脳機能障害が後遺症状として問題になります。現在、急性期における薬物治療法に特別なものはなく、脳浮腫の改善と全身状態の管理維持に努めるのが通例です。

西堀教授らの研究グループは、これまでの研究で他の 2 つのタイプの脳卒中に対し、抗 HMGB1 抗体治療が有効であることを動物実験で証明してきました（2007 年、2016 年）。今回の研究では、ラットの脳内出血モデルを用いて、内因性 HMGB1 が脳内出血時にどのような動きをするかについて調査し、抗 HMGB1 抗体の治療効果を検討しました。



## PRESS RELEASE

### <業績>

ラットの脳内出血モデルは、コラゲナーゼと呼ばれる酵素を線条体という脳部位に注入し、血管壁を消化することで作製しました。コラゲナーゼの注入部位には血腫が形成され、同時に脳血管の透過性亢進と血腫周囲脳部位に強い炎症反応が認められました。脳出血 1 日後には、血腫の中心部位の神経細胞から、HMGB1 が消失し、HMGB1 が細胞外へ放出されたことが示唆されました。HMGB1 活性を中和する抗 HMGB1 抗体の投与によって、血腫周囲脳部位での HMGB1 の細胞外への放出反応、脳血管透過性亢進、アストログリアやミクログリアの活性化に代表される脳内炎症、神経細胞死のいずれもが抑制されました。特に、強い脳内炎症を惹起すると考えられるサイトカイン IL-1 $\beta$ \*の発現を強く抑制したことが注目されます。それら効果の結果として、運動麻痺症状が改善しました。また、抗 HMGB1 抗体の投与は、脳内出血の 3 時間後に開始した場合でも有効でしたので、臨床治療薬としての開発が期待されます。

### <見込まれる成果>

3 種類の脳卒中は、成因並びに脳障害の機序がそれぞれ異なっていますが、いずれの障害プロセスにも HMGB1 が共通して深く関わっており、抗 HMGB1 抗体治療は脳卒中全般に対する有望な急性期治療法となることが期待されます。

### <論文情報等>

タイトル : Anti-high mobility group box-1 (HMGB1) antibody inhibits hemorrhage-induced brain injury and improved neurological deficits in rats.

著者 : Wang, D., Liu, K., Wake, H., Teshigawara, K., Mori, S., and Nishibori, M.

掲載誌 : *Scientific Reports, in press.*

### <研究資金>

平成 27 年度医療研究開発推進事業補助金（橋渡し研究加速ネットワークプログラム）

研究代表者：西堀 正洋

セコム科学技術振興財団（平成 27～29 年度）

研究代表者：西堀 正洋

科学研究費助成事業・基盤研究（C）（平成 28～30 年度）

研究代表者：劉 克約



## PRESS RELEASE

### <特許>

#### 「ヒト化抗 HMGB1 抗体もしくはその抗原結合性断片」

出願人 : 株式会社イーベック、岡山大学  
国内出願 : 2014-558456 (基礎出願 : 2013-013602)  
国際出願 : PCT/JP2013/82860 WO/2014/115430  
米国登録 : US9550825 (2017/1/24)

#### 「脳梗塞抑制剤」

出願人 : 岡山大学、愛媛大学  
日本登録 : 特許第 3876325 号 (2006/11/10)  
欧州登録 : EP1946774 (2013/12/4)  
独国登録 : DE602006039534.5 (2013/12/4)  
英国登録 : GB1946774 (2013/12/4)

#### 「脳血管攣縮抑制剤」

出願人 : 岡山大学  
日本登録 : 特許第 3882090 号 (2006/11/24)  
欧州登録 : EP2020241 (2010/9/8) (DE, FR, CH, GB)  
米国登録 : US8071098 (B2) (2011/12/6)

#### 「外傷性神経障害治療剤」

出願人 : 岡山大学、医療法人創和会  
国内出願 : 2012-546930 (基礎出願 : 2010-270133)  
国際出願 : PCT/JP2011/077782 WO2012/074043

### <お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (医)  
薬理学 教授 西堀 正洋  
(電話番号) 086-235-7140  
(FAX番号) 086-235-7140



## PRESS RELEASE

### <補足・用語説明>

#### 1) HMGB1

High mobility group box-1 (HMGB1) は、細胞の核内にある染色体 DNA と結合して存在するタンパク質で、DNA の構造維持、遺伝子の転写調節や DNA の修復等で重要な役割を果たす。一方、細胞・組織障害に応じて細胞外に放出された HMGB1 は、多様に炎症惹起作用を発揮すると考えられている。

#### 2) 血液脳関門

脳の毛細血管は末梢組織の毛細血管にくらべ、物質透過性が強く制限されており、それを担う特殊な細胞構築が存在する。この機能的、構造的物質流入制限のことを、血液-脳関門(Blood-brain barrier)と呼ぶ。

#### 3) サイトカイン

元々は免疫応答や炎症応答に介在するタンパク質因子の総称として名付けられたが、その後の研究で、広範囲の生体機能の調節因子であることが明らかになってきた。脳内の複雑な機能の調節にも働いている。

#### 4) IL-1 $\beta$

代表的な炎症惹起作用のあるサイトカインである。炎症時における発熱や肝臓における急性期タンパク質の産生誘導への関与をはじめとし、リンパ球、単球及び顆粒球などの免疫系細胞の増殖促進、あるいは血管内皮細胞活性化による白血球接着促進作用などがある。