



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 21 日
岡 山 大 学

報道解禁：平成 29 年 4 月 26 日（水）午後 6 時（新聞は 27 日朝刊より）

てんかんのメカニズムにもタンパク質 HMGB1 が関与 抗 HMGB1 抗体が新しいてんかん治療薬になる可能性

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）の西堀正洋教授（薬理学）の研究グループは、脳の興奮性異常によって発症するてんかんのメカニズムに、神経細胞から放出されるタンパク質 High Mobility Group Box-1 (HMGB1) ^{【用語 1】} が関与することを明らかにしました。

本研究グループは、マウスで作製された薬物誘発てんかんモデルで、神経細胞、特に海馬領域の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 ^{【用語 2】} の破綻と炎症性サイトカイン ^{【用語 3】} 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、脳血管の保護作用と抗炎症作用を発揮し、その結果痙攣（けいれん）発作を抑制することがわかりました。

抗 HMGB1 抗体の投与は、痙攣発作に随伴する脳血管の透過性を抑制し、同時に生じる炎症応答を抑えることが判明しました。また、特に注目されることとして、てんかん原性 ^{【用語 4】} の獲得に重要な働きをすると考えられているサイトカイン IL-1 β ^{【用語 5】} の発現を強く抑制することも判明したことから、てんかん発作の出現過程の進行を抑制する可能性があります。

てんかん症治療には、多くの種類の薬物が開発されていますが、イオンチャンネルに直接作用するものがほとんどです。一方、患者の 20～30%には効きません（難治性てんかん）。抗 HMGB1 抗体はイオンチャンネルを標的としないため、既存薬とは全く異なった作用機序で働く薬物として、今後の研究が期待されます。

本研究成果は 4 月 26 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。

<背 景>

てんかんは、脳の神経細胞ネットワークの異常興奮を原因として発症し、慢性的に繰り返す発作を特徴としています。脳炎、脳出血や脳外傷などが一次的な原因となる場合がありますが、原因不明のものも多く、臨床的な病型には異常興奮が生じる脳部位や臨床症状のパターンによってさまざまなものが存在します。

これまで開発されてきた薬物は、イオンチャンネルと呼ばれる神経細胞の興奮性を調節する機能分子に直接作用するものがほとんどでした。しかし、約 20～30%の患者は、これらの薬物を用いても発作の抑制が難しく、難治性てんかんと呼ばれています。従って、イオンチャンネルを標的としない新しい機序の抗てんかん薬開発を追求する必要があると考えられます。



PRESS RELEASE

<業績>

今回の研究では、ピロカルピンという薬物を用いてマウス脳の興奮性を生じさせ、痙攣発作を誘導しました。このモデルにおいて、脳血管の透過性が亢進（こうしん）し、同時に脳内炎症が認められましたが、そのような反応を強く示した脳部位の神経細胞からは、HMGB1 タンパク質が細胞外へ放出されている像が観察されました。HMGB1 活性を中和する抗 HMGB1 抗体の投与によって、HMGB1 の細胞外への放出反応、脳血管透過性亢進、脳内炎症のいずれもが抑制され、痙攣発作の回数も減少しました。特に、てんかん原性の獲得に重要な働きをすると考えられているサイトカイン IL-1 β の発現を強く抑制することが、注目されます。抗 HMGB1 抗体の投与は、痙攣発作に随伴する脳血管の透過性を抑制し、同時に生じる炎症応答を抑えることが分かったため、てんかん原性獲得の過程も抑制する可能性があり、新しいてんかんの治療薬として、期待されます。

<見込まれる成果>

難治性てんかんの治療薬として、抗 HMGB1 抗体治療は有望な治療法になることが期待されます。

<論文情報等>

タイトル：Therapeutic effects of anti-HMGB1 monoclonal antibody on pilocarpine-induced status epilepticus in mice.

掲載誌：Scientific Reports.

著者：Fu, L., Liu, K., Wake, H., Teshigawara, K., Yoshino, T., Takahashi, H.K., Mori, S., and Nishibori, M.

<研究資金>

日本医療研究開発機構 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) 事業

研究代表者：西堀 正洋

てんかん治療研究振興財団 研究助成金 (平成 24 年度)

研究代表者：西堀 正洋

セコム科学技術振興財団 研究助成金 (平成 27~28 年度)

研究代表者：西堀 正洋



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（2013/1/28））

国際出願：PCT/JP2013/82860（2013/12/6）WO/2014/115430

国際出願：(EP) 20130872417（2013/12/6）

(US) 201314761152（2013/12/6）ほか5カ国

<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) てんかん原性

てんかん発作が出現するのには、異常興奮性を示す神経細胞群（てんかん焦点）とそれらのネットワークの形成過程があると考えられており、この過程の進行をてんかん原性と呼ぶ。

5) IL-1 β

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。