



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 4 年 9 月 27 日

岡 山 大 学

ヒト化抗 HMGB1 抗体を用いて脳出血治療の新しいターゲットを発見

◆発表のポイント

- ・ 治療薬開発を目指して、ヒト化抗 HMGB1 単クローン抗体を作製した。
- ・ ヒト化抗 HMGB1 抗体は、実験動物の霊長類マーモセットの脳出血による脳障害と神経症状を軽減した。
- ・ 抗体治療は脳内炎症を抑制するだけでなく、脳出血によるヘモグロビン処理を促進し、鉄沈着を抑制することで効果を発揮した。

脳出血は、重篤な後遺症状を残す可能性の高い脳血管疾患です。特に、脳出血の結果赤血球から放出されるヘモグロビンとその代謝物は、生体に対し毒性を発揮するので、脳血管疾患の中でも治療がより困難であると考えられています。

岡山大学学術研究院医歯薬学域創薬研究推進室の西堀正洋特任・特命教授らの研究グループは、株式会社イーベック元会長の高田賢蔵氏（研究開始時は会長）との共同研究で、ヒト治療に応用可能なヒト化抗 HMGB1 抗体の作製に成功し、ヒトに近い実験動物である霊長類マーモセットの脳出血モデルを用いて、抗体による脳組織の保護効果と神経症状の改善効果を明らかにしました。また、今回の研究で、脳障害によって神経細胞から細胞外へ放出されるタンパク質・High mobility group box-1 (HMGB1)⁽¹⁾ が、赤血球から放出されるヘモグロビン⁽²⁾ の処理に与るハプトグロビンの機能を阻害し、ヘモグロビンの代謝物である鉄化合物を神経組織内に沈着させる可能性を見出しました。抗 HMGB1 抗体が脳血管のバリアー機能を護り、脳内炎症を抑制することはラットを用いた研究でこれまで明らかにしていましたが、今回よりヒトに近いマーモセットモデルで、新たにヘモグロビンの処理促進を介した効果が示されたこととなります。

ヒト化抗 HMGB1 抗体を用いた脳血管障害治療開発が、さらに加速することが強く期待されます。本研究成果は、2022 年 9 月 23 日に国際学術誌 *Cells* に掲載されました。

◆研究者からのひとこと

脳卒中の中でも脳出血は一般的に後遺症状が重篤です。脳出血後に神経組織が受けるダメージを防ぐ薬物治療法は、これまで殆どなかったもので、今回のサルモデルを用いた良好な実験結果をもとに、ヒト化抗 HMGB1 抗体による治療法の開発がさらに前進することを願っています。



西堀特任・特命教授



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

脳出血は、高血圧症や脳血管の動脈硬化症を基盤として発生する脳血管疾患であり、脳梗塞やクモ膜下出血と並んで脳卒中のグループに属します。

脳出血では、血管壁の破たん・断裂部位から血液が脳実質に流れ出すことによって出血部位に血腫（血の塊）が形成されます（図1）。血腫による脳内圧の上昇や脳組織の圧迫とともに、血液に含まれる種々の成分、特に赤血球が持つヘモグロビンとその分解代謝産物であるヘムや Fe^{2+} が、強い細胞障害を引き起こし、脳内炎症が進行すると考えられています（図2）。その結果、出血部位に固有の脳機能が損なわれるだけでなく、広範囲の出血や脳幹部の出血では急性死亡の原因にもなります。

外科的に血腫が除去できる場合は、手術の適応となりますが、それ以外の場合は、脳内圧上昇を抑えたり、血圧を適正に管理するなどの保存的な治療が行われます。しかし、脳出血後に出現する脳内炎症や血液-脳関門（BBB）⁽³⁾と呼ばれる脳組織に特徴的な毛細血管の構造破綻を防ぐ方法はこれまで見つかっていませんでした。

<研究成果の内容>

西堀正洋特任・特命教授らの研究グループは、BBBの構造破綻を招き、脳内炎症を増幅する因子であるHMGB1に早くから注目し、抗HMGB1抗体によるHMGB1活性の中和法による治療法の開発を進めてきました。

脳出血部位の赤血球から赤血球外へ放出されたヘモグロビンとその分解産物には、毒性が存在しますが、これらを効率よく処理する仕組みが生体には備わっています。その処理の仕組みとは、血液中の血漿タンパクの一つであるハプトグロビンと呼ばれる因子が、ヘモグロビンと結合し、処理することで、その毒性を解消することが知られています。今回の研究で、HMGB1はハプトグロビンによるヘモグロビンの処理を抑制し、遅延化させることを明らかにしました（図1）。さらに、これまでラットを使用した研究で、脳内炎症を抗HMGB1抗体が抑制することが明らかになっていましたが、ヒトに近い実験動物である霊長類マーモセットの脳出血モデルを使用して、ヘモグロビンの処理促進を介した効果を明らかにすることに成功しました。つまり、抗HMGB1抗体を投与することで、HMGB1による阻害作用を取り除くことが、血液-脳関門の保護や脳内炎症の抑制と並んで抗体の治療効果につながっていることが分かったこととなります。

<社会的な意義>

脳出血の新たなターゲットとしてのヘモグロビンとその分解産物の処理促進に働く薬物開発という視点が提供されました。今後、臨床研究を経て、治療の難しいヒトの脳出血に効果のある薬物が開発されることが期待されます。

PRESS RELEASE

図1 マーモセット(小型サル)脳出血モデル

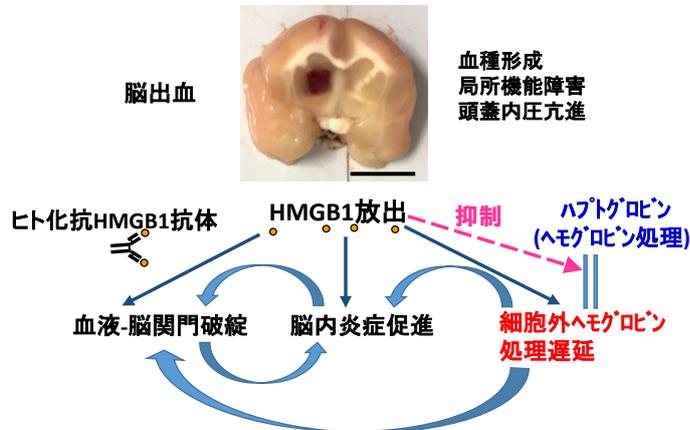


図 1 : 新たに見つかった抗 HMGB1 抗体の予想される作用機序

図2

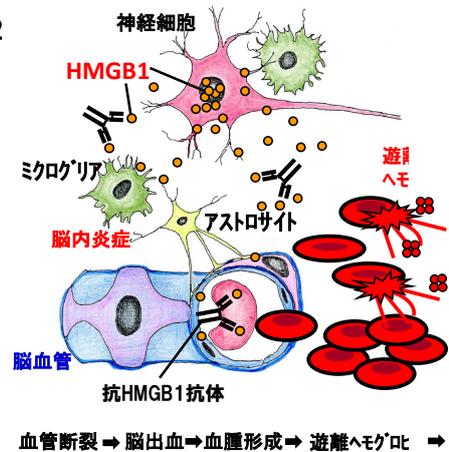


図 2 : 脳障害時に放出される HMGB1 の多様な機能

■論文情報

論文名 : Treatment of marmoset intracerebral hemorrhage with humanized anti-HMGB1 mAb.

掲載紙 : Cells, 11(19): 2970, 2022.

著者 : Wang D, Ousaka D, Qiao H, Wang Z, Gao S, Liu K, Teshigawara K, Takada K, Nishibori M.

DOI : <https://doi.org/10.3390/cells11192970>

URL : <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/19/2970>

COI: 著者の西堀正洋は、株式会社イーベックと特許（特許第 6247646 号, 米国 US9550825, 欧州 EP2949675, 中国 ZL201380071400.5, Humanized anti-HMGB1 antibody or antigen-binding fragment thereof）を共同出願し取得している。著者の高田賢蔵は、株式会社イーベックに属していた。

■研究資金

本研究は、日本学術振興会科学研究費（20K17930; 19H03408）の支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

(1) High mobility group box-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、多様な炎症惹起作用を発揮すると考えられている。



PRESS RELEASE

(2) ヘモグロビン：

赤血球中の主要なタンパクで強い酸素結合能を持ち、酸素運搬体として機能している重要なタンパクである。赤血球は、ヘモグロビンによる酸素結合により肺胞から酸素を取り込み、組織循環で各組織に酸素を供給している。一方、赤血球外へ溶血などによって放出された遊離ヘモグロビンとその分解物は、毒性を発揮すると考えられている。

(3) 血液—脳関門（Blood-brain Barrier: BBB）：

脳の毛細血管には、血液側から脳内への種々の物質透過を制限する仕組みが解剖学および機能的に備わっている。これを血液—脳関門と呼ぶ。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域
特任・特命教授 西堀 正洋
(電話番号) 086-235-7393



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。