



アテローム性動脈硬化症にも有効な抗体医薬

<概要>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科薬理学分野の西堀正洋と就実大学薬学部森秀治らの研究グループは、オーストラリアベーカー研究所（Baker IDI Heart and Diabetes Institute, Melbourne）のアレキサンダー・ボビック教授の研究グループとの共同研究で、生活習慣病で問題となる「アテローム性動脈硬化症」に対し、抗 HMGB1 抗体を使った抗炎症治療法が有効であることをマウスの実験モデルで証明しました。血中 LDL-コレステロールを下げる現在の治療薬（スタチン）とは異なる作用機序の新薬となる可能性があります。

<本 文>

先進国における死因の上位を占める虚血性心疾患や脳血管障害は、アテローム性動脈硬化症を基盤として発症することが多く、その予防と治療は医学・医療における大きな課題です。アテローム性動脈硬化症では、太い動脈血管の内膜層に血液中に存在する白血球の一種である単球細胞が侵入し、同部位で酸化変性した LDL-コレステロールを貪食します。このような細胞は泡沫細胞と呼ばれる典型的な形態的特徴を持ちますが、このような細胞の集積と遊離コレステロールが、アテロームプラークと呼ばれる血管壁内隆起構造を作ります。プラークは長い時間をかけて成長し血液の流れにくくしてしまったり、突然プラークが破れて血管内で血栓が生じたり、動脈の内腔を塞ぐ場合、あるいは血栓が飛んでさらに細い動脈に詰まることで、血流が遮断され重要臓器への酸素や栄養成分の輸送に障害を来すことがあります。アテローム性動脈硬化症は、高血圧症、糖尿病、高脂血症で促進されることがわかっており、メタボリックシンドロームの考え方は、これら一連の病態で無症状に進行する動脈硬化の発生予防にあると言っても過言ではありません。

アテロームプラークの形成過程は、現在では血管内膜層における慢性炎症との捉え方がされるようになってきました。従って、血中 LDL-コレステロールを下げる現在の治療法に加え、新規の治療法として抗炎症戦略が考えられるわけです。私たちは、アテローム性動脈硬化症のモデルマウスを用いて、動脈硬化プラークに集積している単球細胞は炎症の原因物質となりうる HMGB1 タンパクを過剰に発現していることを見出しました。そこで、HMGB1 タンパクの作用を中和する抗体に有用な効果が期待できるのではと考えたわけです。



PRESS RELEASE

実際の動物実験は、ApoE ノックアウトマウスに高脂肪食を摂らせてアテローム性動脈硬化症を作成しました。高脂肪食を開始すると同時に抗体の静脈注射を開始しました。抗体投与は、一週間に2回でこれを8週間続けました。その結果、対照抗体を投与したマウスでは、顕著なアテロームプラークが形成されましたが、抗 HMGB1 抗体投与マウスでは、形成が約60%抑制されました。局所に浸潤した単球細胞数、血管内皮細胞の活性化や単球遊走因子の発現量といったプラーク形成の指標は、平行してすべて抑制されました。以上の結果は、抗 HMGB1 抗体の投与が、動脈硬化巣の炎症局所における HMGB1 を中和することによって、炎症の進行に対し強い抑制作用を発揮することを示しています。

今回の研究内容は、11月18日に米国心臓学会（フロリダ州、オーランド）で発表しました。目下のところ、動物実験のレベルでの効果の確認ですが、今後臨床現場における応用を目指して研究開発に取り組んでいきたいと思っております。皆様のご協力、よろしくお願い申し上げます。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・
西堀 正洋

（電話・FAX番号）086-235-7140

（E-mail: mbori@md.okayama-u.ac.jp）

アテローム性動脈硬化巣形成における HMGB1 の多段階的関与

