

## ～新見賞～



劉 克約

## 略 歴

昭和27年1月8日生  
昭和51年 中国中山医科大学卒業  
昭和51年10月 北京医学科学院がんセンター麻酔科 医師  
昭和55年8月 北京医学科学院形成外科病院麻酔科 医師  
平成10年3月 医学博士（愛媛大学医学部）  
平成15年4月 愛媛大学医学部麻酔・蘇生学講座 技術補佐員  
平成16年5月 岡山大学大学院医歯学総合研究科薬理学 助手  
平成19年4月 岡山大学大学院医歯学総合研究科薬理学 助教  
現在に至る

## 研究論文内容要旨

脳梗塞の急性期治療として、組換え体t-PAやラジカルスカベンジャーのエダラボンが臨床応用されているが、有効治療時間帯の制限や脳内出血あるいは種々の副作用等の問題があり、真に有効な治療法開発が望まれて久しい。

HMGB1は、クロマチン結合核内タンパクとして見出された因子であるが、ネクロシスを起こした細胞からは細胞外への放出がおこる。細胞外では、HMGB1が起炎性のサイトカインとして機能するので、虚血後の炎症反応を更に増幅し、細胞の壊死を進行させる可能性がある。我々の研究は、ラットの中大脳動脈2時間虚血再環流モデルを用いて、再環流直後と6時間後に単クローン抗HMGB1抗体を200  $\mu$ g、2回静脈内投与によって、虚血脳障害を著明に改善することを示したものである。

実験結果では、抗HMGB1抗体投与により梗塞巣の体積は90%抑制され、神経麻痺症状も劇的に改善した。抗HMGB1抗体投与は、虚血による血液脳関門の透過性の増加、ミクログリアの活性化、TNF- $\alpha$ とiNOSの発現誘導、さらにMMP-9の活性発現を抑制した。一方、HMGB1を脳室内投与すると、脳梗塞の病態を増悪することが示された。免疫組織化学的検討から、虚血コアを含む領域の細胞核内HMGB1の免疫反応が明らかに減少していることがわかり、HMGB1が細胞外に放出されたことが示唆された。これらの結果は、HMGB1が虚血領域での複数の障害性応答に関与し、脳梗塞の進行において重要な役割を演じることを物語る。

本研究は、脳梗塞病態形成において極めて重要な働きをする標的分子を見出したことを意味しており、抗HMGB1抗体自身が非常に優れた抗体医薬となり得る可能性を強く示唆している。