

～ 新見賞 ～



張 継勇

略 歴

昭和53年2月15日生
平成15年6月 河南中医学院中薬学科卒業
平成18年6月 河南中医学院 薬理学科修士課程 修了
平成22年9月 岡山大学大学院医歯薬総合研究科博士課程 修了
平成22年12月 Brown大学Women & Infants Hospital Postdoctoral Fellow
現在に至る

研究論文内容要旨

High Mobility Group Box-1 (HMGB1) は、自然免疫系の反応をスタートさせるDamage-associated Molecular Pattern (DAMP) の代表的因子として、近年益々注目されるようになってきた。受賞者の研究室では、炎症性疾患病態におけるHMGB1の関与について強い関心を持ち研究を進めてきている。

まず、抗HMGB1単クローン抗体を作製し、抗原特異的で高親和性結合をする単クローン抗体を、治療用抗体として選択した。脳虚血条件化には、脳内炎症の進行程度が最終像としての脳梗塞巣の大きさに影響するとの仮説のもとに、抗HMGB1単クローン抗体の効果を評価するところから研究が開始された。ラットの中大脳動脈2時間閉塞・再灌流モデルにおいて、同抗体は著明な脳梗塞抑制作用を発揮することを先行研究において報告した。受賞研究の中では、その作用機序の詳細を明らかにするために、1) 虚血脳におけるHMGB1のトランスロケーションと抗体効果、2) 電子顕微鏡レベルにおける血液-脳関門の破綻と抗体による保護効果、3) MRIによる経時的脳浮腫の観察と抗体効果、4) 試験管内血液-脳関門培養系(ラット脳血管内皮細胞、血管周皮細胞、アストログリア細胞の共培養系)における、ヒト組換え体HMGB1の血管透過性亢進作用と抗体効果の直接的証明、を中心に解析を試みた。

その結果、脳虚血早期からすでに神経細胞核から細胞外へのHMGB1のトランスロケーションが生じ、細胞外へ放出されたHMGB1は脳脊髄液や血中に移行することが証明された。抗HMGB1抗体による治療は、このようなトランスロケーション自体を抑制する効果を持っていた。再灌流3時間の時点で電顕観察をおこなうと、血液-脳関門の形態的破綻がすでに著明であることがわかったが、抗HMGB1抗体治療は、虚血により齎される形態変化を著明に抑制した。ヒト組換え体HMGB1は、試験管内血液-脳関門培養系において、血管内皮細胞と周皮細胞の形態変化を伴う血管透過性亢進を齎したが、抗HMGB1抗体の添加はこれを抑制することができた。以上の結果から、抗HMGB1抗体治療は、虚血早期に動員されるHMGB1のトランスロケーションを抑え、さらにHMGB1によって齎される血液-脳関門の構造的ならびに機能的破綻を抑制できることがわかった。これまでの脳梗塞治療薬とは作用機序の全く異なる抗HMGB1抗体は、新規治療薬として臨床応用が強く期待される。