

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03408

研究課題名(和文) バイオセンサー分子としてのHMGB1の動態と多機能性解析

研究課題名(英文) Analysis dynamics of HMGB1 as a biosensor molecule and its multiple functions

研究代表者

西堀 正洋(Nishibori, Masahiro)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・特命教授

研究者番号：50135943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)： 組織傷害関連分子群(DAMPs)の代表である核内因子HMGB1の刺激依存的な動態を培養血管内皮細胞EA.hy926を用いて明らかにした。

ヒスタミンは、血管内皮細胞上のH1-受容体に働き、HMGB1のトランスロケーションと分泌を誘導した。H1-選択的アゴニストはヒスタミンの作用を模倣することができた。肥満細胞の刺激薬compound 48/80で誘導されたラットアナフィラキシーショックは、抗HMGB1抗体による治療で軽減された。LPSならびにTNF- 刺激は同様にHMGB1トランスロケーションと細胞外分泌を生じさせたが、抗HMGB1抗体の添加でサイトカイン産生とともに顕著に抑制された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管内皮細胞は、種々の疾患病態形成において非常に重要な働きを担っていると考えられている。血管内皮細胞が、起炎性物質であり代表的DAMPであるHMGB1を広範囲の刺激に応じて細胞外へ放出することを明らかにした。本研究は、疾患病態の理解に新しい視点をもたらすものである。

さらに、アナフィラキシー反応のメディエーターとしてこれまで注目されることのなかったHMGB1が、この反応にも寄与する可能性があることが示され、社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)： Dynamics of a representative DAMP, HMGB1, was examined using vascular endothelial cells (EA.hy926). Histamine concentration-dependently induced the translocation and release of HMGB1 from vascular endothelial cells by the stimulation of H1-receptor subtype, which was mimicked by selective H1- receptor agonist, 2-pyridyl-ethylamine. Mast cell stimulator, compound 48/80, induced an anaphylactic hypotensive shock in rats, associated with the elevation of plasma HMGB1. The treatment with anti-HMGB1 mAb (#10-22) significantly facilitated the recovery from hypotensive shock.

LPS and TNF- induced a similar HMGB1 release from vascular endothelial cells, associated with the secretion of IL-6 and IL-8. All these responses were inhibited by anti-HMGB1 mAb (#10-22). Taken together, it was concluded that HMGB1 in vascular endothelial cells may respond to many stimulants.

研究分野：薬理学

キーワード：HMGB1 トランスロケーション 血管内皮細胞 サイトカイン類 抗HMGB1抗体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

組織損傷関連分子群 (Damage-associated molecular patterns; DAMPs) の代表である核内因子 High mobility group box-1 (HMGB1) は、起炎性刺激によって細胞外へ放出される。一方、研究代表者の西堀は、HMGB1 が生理的活性物質によっても、血管内皮細胞から分泌されることを明らかにし、生理機能調節に關与するバイオセンサーとしての機能に注目するに至った。

2. 研究の目的

本研究では、血管内皮細胞をモデル細胞として用いることにより、刺激依存的な HMGB1 の分泌現象を観察し、一連のサイトカイン産生における増幅機能、内皮細胞ホメオステシスにおける意義、遊離 HMGB1 の病態生理学的意義を明らかにする。HMGB1 のバイオセンサーとしての特性を解明する本研究は、研究代表者・西堀のこれまでの研究の展開として遂行される極めて独自性の高い研究である。

3. 研究の方法

(1) HMGB1 トランスロケーションを誘発する刺激の同定

ヒスタミン誘導性の HMGB1 トランスロケーションの基本的特性の解析

予備的研究において明らかになったヒスタミンによる濃度依存的な HMGB1 のトランスロケーションに關与する受容体サブタイプを、サブタイプ特異的アゴニスト、アンタゴニストを用いて明らかにする。關与する G タンパクの種類も阻害薬を用いて同定する。LPS と TNF- α 誘導性の HMGB1 トランスロケーションは、抗 HMGB1 抗体のメディウムへの添加で完全に抑制されることを確認しているため、ヒスタミン誘発性トランスロケーションも、同様の感受性を有するかどうか明らかにする。ヒスタミン受容体刺激の細胞内シグナルは、カルシウムイオンあるいは cAMP の素早い反応によって担われている。一方、ヒスタミン誘導性の HMGB1 トランスロケーションは、数時間単位の反応である。短時間ヒスタミン暴露によるトランスロケーションについて検討し、細胞内シグナル発生との関連性を明らかにする。

トロンピン誘導性の HMGB1 トランスロケーションの基本的特性の解析

トロンピンは PAR-1 GPCR 受容体刺激を介して多彩な効果を發揮する。血管内皮細胞培養系でも、トロンピン誘発性の HMGB1 トランスロケーションが觀察された。血管内皮細胞には PAR-1 が発現しているため、そのアゴニストペプチドでも同様のトランスロケーションを誘導できるかどうかを明らかにする。トロンピンのプロテアーゼ活性阻害薬アルガトロバン、セルピタンパク、アンチトロンピンの添加効果を明らかにする。

(2) HMGB1 トランスロケーションを制御する受容体系ならびにシグナルトランスダクションの同定

研究代表者の西堀は、LPS と TNF- α による HMGB1 トランスロケーションを強力に抑制する物質として、血漿タンパク Histidine-rich glycoprotein (HRG) を見出している。この制御系の実態を明らかにするため、血管内皮細胞の HRG とのインキュベーションによって生じる細胞内タンパクリン酸化の変化を網羅的に解析する。

(3) ヒスタミンによる血管透過性亢進作用並びにアナフィラキシー性血管反応における細胞外放出 HMGB1 の關与

ポイデンチェンバーを用いて、血管内皮細胞分泌性の HMGB1 が血管透過性亢進に關与するかどうかを予備実験で検討した。特異的抗 HMGB1 抗体の添加は、血管透過性亢進を抑制したことから、細胞外に分泌された HMGB1 が血管透過性亢進にも關与する可能性が強く示唆された。そこで、まず肥満細胞を活性化し、顆粒 (ヒスタミン) 分泌を惹起できる Compound48/80 のラットへの投与を試み、抗 HMGB1 抗体の前処理効果を評価する。次いで、*in vivo* 条件下にヒスタミンと抗原-IgE 依存性に誘発された低血圧ならびに血管透過性亢進の抗 HMGB1 抗体前処理効果を検討し、情報を得る。抗体効果が陽性に出れば、アナフィラキシーショックの治療に、抗 HMGB1 抗体が適應できる可能性がある。

4. 研究成果

(1) HMGB1 トランスロケーションを誘発する刺激の同定

トロンピン刺激あるいはヒスタミン刺激によって、培養ヒト血管内皮細胞 (EA.hy926) の細胞核から細胞質を経由して細胞外へ HMGB1 が分泌されることを明らかにした。ヒスタミン刺激による HMGB1 の分泌は、ヒスタミンの濃度依存的に生じ、ヒスタミン添加後時間依存的に進行した。4 種類のヒスタミン受容体アンタゴニストの内、H1-選択的なアンタゴニストである d-クロールフェニラミンのみがヒスタミン刺激による HMGB1 分泌を抑制し、また H1-受容体アゴニストの 2-ピリジリエチルアミンがヒスタミンの作用を模倣したことから、HMGB1 トランスロケーションに關与する受容体は H1-受容体であると結論された。

(2) HMGB1 トランスロケーションを制御する受容体系ならびにシグナルトランスダクションの同定

研究代表者は、LPS と TNF- α による HMGB1 トランスロケーションを強力に抑制する物質として、血漿タンパク Histidine-rich glycoprotein (HRG) を見出ししている。この制御系の実態を明らかにするため、血管内皮細胞の HRG とのインキュベーションによって生じる細胞内シグナルについて解析し、LPS 刺激で生じる p38 と Erk1/2 のリン酸化が HRG 添加によって著明に抑制されることを明らかにした。さらに活性化型の Rho タンパクを低下させることも見出した。LPS 刺激により、内皮細胞における HMGB1 mRNA 発現は低下したが、HRG はその低下を抑制した。HRG 単独では HMGB1 mRNA 発現に有意な効果をもたらさなかった。

(3) ヒスタミンによる血管透過性亢進作用並びにアナフィラキシー性血管反応における細胞外放出 HMGB1 の関与

これまでに、ポイデンチェンバーを用いて、血管内皮細胞分泌性の HMGB1 が血管透過性亢進に関与するかどうかを予備実験で検討した。特異的抗 HMGB1 抗体の添加は、血管透過性亢進を抑制したことから、細胞外に分泌された HMGB1 が血管透過性亢進にも関与する可能性が強く示唆された。そこで、まず肥満細胞を活性化し、顆粒(ヒスタミン)分泌を惹起できる Compound48/80 のラットへの投与を試みた。Compound48/80 を静脈内投与すると、予想された急激な血圧の低下が観察され、その後徐々に血圧低下からの回復が観察された。抗 HMGB1 抗体をラットに前処理し、その効果を評価した。その結果、抗 HMGB1 抗体による前処理は、Compound48/80 による初期の急激な血圧低下を軽度抑制し、さらに持続する低血圧状態からの回復を促進した(図1)。

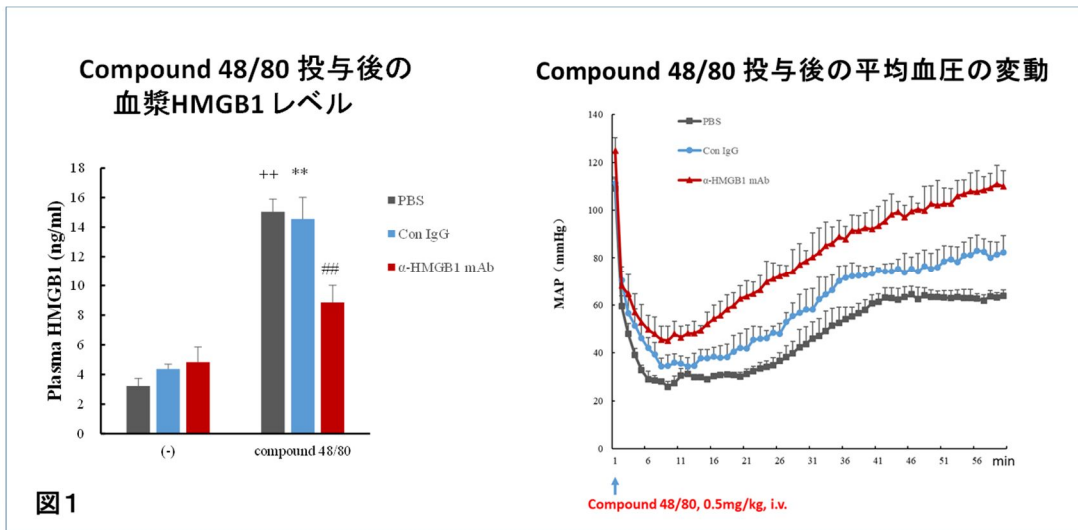


図1

(4) 抗 HMGB1 抗体添加による HMGB1 トランスロケーションの抑制

培養血管内皮細胞 EA.hy926 を用いて、LPS-あるいは TNF- α 誘発性の細胞核 HMGB1 の細胞外分泌の実験系を確立した。これらの刺激により、時間依存的な HMGB1 の細胞外分泌と、IL-6, IL-8, IL-1 β の産生分泌が観察された。抗 HMGB1 抗体 (#10-22) を上清中に 10 μ g/ml の濃度で添加すると、HMGB1 のトランスロケーションがほとんど完全に抑制され、同時に 3 種類のサイトカイン分泌が 85%抑制された。以上の結果は、細胞外へ放出される HMGB1 によって、正のポジティブフィードバックが発動し、さらなる HMGB1 トランスロケーションとサイトカイン産生につながる機構が存在することを強く示唆しており、抗 HMGB1 抗体の添加によって、正のポジティブフィードバックが効率よく遮断されると推察された。

(5) ハプトグロビン-ヘモグロビン複合体のマクロファージへの取り込みと HMGB1 の効果

試験管内実験で THP-1 マクロファージによる CD163 依存的なハプトグロビン-ヘモグロビン複合体の取り込み実験系を確立した。ハプトグロビンと直接結合することが示されている HMGB1 を高濃度添加すると、ハプトグロビン-ヘモグロビン複合体のマクロファージへの取り込みは、濃度依存的に抑制された。以上の結果は、脳出血などの病態において、free ヘモグロビンと HMGB1 が共存するような場合、ハプトグロビンによる CD163 依存的なヘモグロビン処理と細胞内取り込みは、HMGB1 の存在によって遅延する可能性があることを示唆している。従って、HMGB1 は遊離ヘモグロビンによる毒性効果をより長時間維持するように働くと推察される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 18件）

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Kochi Takahiro, Nakamura Yoki, Ma Simeng, Hisaoka-Nakashima Kazue, Wang Dengli, Liu Keyue, Wake Hidenori, Nishibori Masahiro, Irifune Masahiro, Morioka Norimitsu | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Pretreatment with High Mobility Group Box-1 Monoclonal Antibody Prevents the Onset of Trigeminal Neuropathy in Mice with a Distal Infraorbital Nerve Chronic Constriction Injury | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Molecules | 6. 最初と最後の頁 2035 ~ 2035 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26072035 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Zhang Yao, Ideguchi Hidetaka, Aoyagi Hiroaki, Yamashiro Keisuke, Yamamoto Tadashi, Nishibori Masahiro, Takashiba Shogo | 4. 巻 96 |
| 2. 論文標題 Malnutrition delayed wound healing after tooth extraction by HMGB1-related prolonged inflammation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Immunopharmacology | 6. 最初と最後の頁 107772 ~ 107772 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.intimp.2021.107772 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Zhu Yicheng, Uezono Naohiro, Yasui Tetsuro, Nakajo Masahide, Nagai Tatsuya, Wang Dengli, Nishibori Masahiro, Nakashima Kinichi | 4. 巻 172 |
| 2. 論文標題 Combinatorial treatment of anti-High Mobility Group Box-1 monoclonal antibody and epothilone B improves functional recovery after spinal cord contusion injury | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Neuroscience Research | 6. 最初と最後の頁 13 ~ 25 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.04.002 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Nakata Kentaro, Okazaki Mikio, Shimizu Dai, Suzawa Ken, Shien Kazuhiko, Miyoshi Kentaroh, Otani Shinji, Yamamoto Hiromasa, Sugimoto Seiichiro, Yamane Masaomi, Ousaka Daiki, Ohara Toshiaki, Matsukawa Akihiro, Nishibori Masahiro, Toyooka Shinichi | 4. 巻 573 |
| 2. 論文標題 Protective effects of anti-HMGB1 monoclonal antibody on lung ischemia reperfusion injury in mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications | 6. 最初と最後の頁 164 ~ 170 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.08.015 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Masai Kaori, Kuroda Keita, Isooka Nami, Kikuoka Ryo, Murakami Shinki, Kamimai Sunao, Wang Dengli, Liu Keyue, Miyazaki Ikuko, Nishibori Masahiro, Asanuma Masato | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Neuroprotective Effects of Anti-high Mobility Group Box-1 Monoclonal Antibody Against Methamphetamine-Induced Dopaminergic Neurotoxicity | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Neurotoxicity Research | 6. 最初と最後の頁 1511 ~ 1523 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12640-021-00402-5 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Namba Takahiro, Tsuge Mitsuru, Yashiro Masato, Saito Yukie, Liu Keyue, Nishibori Masahiro, Morishima Tsuneo, Tsukahara Hirokazu | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody suppressed hyper-permeability and cytokine production in human pulmonary endothelial cells infected with influenza A virus | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Inflammation Research | 6. 最初と最後の頁 1101 ~ 1111 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00011-021-01496-5 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Volmari Annika, Foelsch Katharina, Zierz Elisabeth, Yan Karsten, Qi Minyue, Bartels Karlotta, Kondratowicz Stephanie, Boettcher Marius, Reimers Daniel, Nishibori Masahiro, Liu Keyue, Schwabe Robert F., Lohse Ansgar W., Huber Samuel, Mittrucker Hans Willi, Huebener Peter | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Leukocyte Derived High Mobility Group Box 1 Governs Hepatic Immune Responses to <i>Listeria monocytogenes</i> | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Hepatology Communications | 6. 最初と最後の頁 2104 ~ 2120 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep4.1777 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Tsubota Maho, Miyazaki Takaya, Ikeda Yuya, Hayashi Yusuke, Aokiba Yui, Tomita Shiori, Sekiguchi Fumiko, Wang Dengli, Nishibori Masahiro, Kawabata Atsufumi | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Caspase-Dependent HMGB1 Release from Macrophages Participates in Peripheral Neuropathy Caused by Bortezomib, a Proteasome-Inhibiting Chemotherapeutic Agent, in Mice | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cells | 6. 最初と最後の頁 2550 ~ 2550 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10102550 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 NISHIBORI Masahiro | 4. 巻 52 |
| 2. 論文標題 Anti-HMGB1 Antibody Therapy for Neural Diseases and Cancers | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics | 6. 最初と最後の頁 34 ~ 37 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3999/jscpt.52.34 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Domoto Risa, Sekiguchi Fumiko, Kamaguchi Riki, Iemura Maiko, Yamanishi Hiroki, Tsubota Maho, Wang Dengli, Nishibori Masahiro, Kawabata Atsufumi | 4. 巻 148 |
| 2. 論文標題 Role of neuron-derived ATP in paclitaxel-induced HMGB1 release from macrophages and peripheral neuropathy | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences | 6. 最初と最後の頁 156 ~ 161 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2021.11.003 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Sato Fumiaki, Nakamura Yoki, Ma Simeng, Kochi Takahiro, Hisaoka-Nakashima Kazue, Wang Dengli, Liu Keyue, Wake Hidenori, Nishibori Masahiro, Morioka Norimitsu | 4. 巻 145 |
| 2. 論文標題 Central high mobility group box-1 induces mechanical hypersensitivity with spinal microglial activation in a mouse model of hemi-Parkinson's disease | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy | 6. 最初と最後の頁 112479 ~ 112479 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.112479 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Hisaoka-Nakashima Kazue, Azuma Honami, Ishikawa Fumina, Nakamura Yoki, Wang Dengli, Liu Keyue, Wake Hidenori, Nishibori Masahiro, Nakata Yoshihiro, Morioka Norimitsu | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Corticosterone Induces HMGB1 Release in Primary Cultured Rat Cortical Astrocytes: Involvement of Pannexin-1 and P2X7 Receptor-Dependent Mechanisms | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cells | 6. 最初と最後の頁 1068 ~ 1068 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9051068 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Hu Ting-Ting, Yu Jie, Liu Keyue, Du Yu, Qu Feng-Hui, Guo Fang, Yu Li-Na, Nishibori Masahiro, Chen Zhong, Zhang Shi-Hong | 4. 巻 88 |
| 2. 論文標題 A crucial role of HMGB1 in orofacial and widespread pain sensitization following partial infraorbital nerve transection | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity | 6. 最初と最後の頁 114 ~ 124 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2020.05.020 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Gao Shangze, Wake Hidenori, Sakaguchi Masakiyo, Wang Dengli, Takahashi Youhei, Teshigawara Kiyoshi, Zhong Hui, Mori Shuji, Liu Keyue, Takahashi Hideo, Nishibori Masahiro | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Histidine-Rich Glycoprotein Inhibits High-Mobility Group Box-1-Mediated Pathways in Vascular Endothelial Cells through CLEC-1A | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 iScience | 6. 最初と最後の頁 101180 ~ 101180 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101180 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Hiramoto Shiori, Tsubota Maho, Yamaguchi Kaoru, Okazaki Kyoko, Sakaegi Aya, Toriyama Yuki, Tanaka Junichi, Sekiguchi Fumiko, Ishikura Hiroyasu, Wake Hidenori, Nishibori Masahiro, Nguyen Huy Du, Okada Takuya, Toyooka Naoki, Kawabata Atsufumi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Cystitis-Related Bladder Pain Involves ATP-Dependent HMGB1 Release from Macrophages and Its Downstream H2S/Cav3.2 Signaling in Mice | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cells | 6. 最初と最後の頁 1748 ~ 1748 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9081748 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Tomita Shiori, Sekiguchi Fumiko, Kasanami Yoshihito, Naoe Katsuki, Tsubota Maho, Wake Hidenori, Nishibori Masahiro, Kawabata Atsufumi | 4. 巻 888 |
| 2. 論文標題 Cav3.2 overexpression in L4 dorsal root ganglion neurons after L5 spinal nerve cutting involves Egr-1, USP5 and HMGB1 in rats: An emerging signaling pathway for neuropathic pain | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology | 6. 最初と最後の頁 173587 ~ 173587 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2020.173587 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Nishibori Masahiro, Wang Dengli, Ousaka Daiki, Wake Hidenori | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 High Mobility Group Box-1 and Blood-Brain Barrier Disruption | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cells | 6. 最初と最後の頁 2650 ~ 2650 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9122650 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Hatayama Kazuki, Chen Ray H., Hanson Jordan, Teshigawara Kiyoshi, Qiu Joseph, Santoso Andre, Disdier Clemence, Nakada Sakura, Chen Xiaodi, Nishibori Masahiro, Lim Yow Pin, Stonestreet Barbara S. | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 High mobility group box 1 and inter alpha inhibitor proteins: In vitro binding and co localization in cerebral cortex after hypoxic ischemic injury | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 The FASEB Journal | 6. 最初と最後の頁 e21399 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202002109RR | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Nakamura Yoki, Fukuta Ayako, Miyashita Keita, Zhang Fang Fang, Wang Dengli, Liu Keyue, Wake Hidenori, Hisaoka-Nakashima Kazue, Nishibori Masahiro, Morioka Norimitsu | 4. 巻 186 |
| 2. 論文標題 Perineural high-mobility group box 1 induces mechanical hypersensitivity through activation of spinal microglia: Involvement of glutamate-NMDA receptor dependent mechanism in spinal dorsal horn | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology | 6. 最初と最後の頁 114496 ~ 114496 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2021.114496 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Nishibori Masahiro, Stonestreet Barbara S. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Understanding of COVID-19 Pathology: Much More Attention to Plasma Proteins | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Immunology | 6. 最初と最後の頁 656099 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.656099 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Morioka Norimitsu, Miyauchi Kazuki, Miyashita Keita, Kochi Takahiro, Zhang Fang Fang, Nakamura Yoki, Liu Keyue, Wake Hidenori, Hisaoka Nakashima Kazue, Nishibori Masahiro, Nakata Yoshihiro | 4. 巻 150 |
| 2. 論文標題 Spinal high mobility group box 1 induces long lasting mechanical hypersensitivity through the toll like receptor 4 and upregulation of interleukin 1 in activated astrocytes | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry | 6. 最初と最後の頁 738 ~ 758 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14812 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Fu Li, Nishibori Masahiro | 4. 巻 73 |
| 2. 論文標題 The Role of High Mobility Group Box-1 in Epileptogenesis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Acta Medica Okayama | 6. 最初と最後の頁 383 ~ 386 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/57367 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Tsubota Maho, Fukuda Ryotaro, Hayashi Yusuke, Miyazaki Takaya, Ueda Shin, Yamashita Rika, Koike Nene, Sekiguchi Fumiko, Wake Hidenori, Wakatsuki Shuji, Ujiie Yuka, Araki Toshiyuki, Nishibori Masahiro, Kawabata Atsufumi | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Role of non-macrophage cell-derived HMGB1 in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and its prevention by the thrombin/thrombomodulin system in rodents: negative impact of anticoagulants | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation | 6. 最初と最後の頁 199 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12974-019-1581-6 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Zhao Junli, Zheng Yang, Liu Keyue, Chen Junzi, Lai Nanxi, Fei Fan, Shi Jiaying, Xu Cenglin, Wang Shuang, Nishibori Masahiro, Wang Yi, Chen Zhong | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 HMGB1 Is a Therapeutic Target and Biomarker in Diazepam-Refractory Status Epilepticus with Wide Time Window | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Neurotherapeutics | 6. 最初と最後の頁 710 ~ 721 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13311-019-00815-3 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

〔学会発表〕 計37件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 12件）

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 西堀正洋 |
| 2. 発表標題 敗血症における全身炎症とHMGB1の役割 |
| 3. 学会等名 第49回日本集中治療医学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Muraoka G, Ousaka D, Wang D, Qiao H, Liu K, Nishibori M. |
| 2. 発表標題 Anti-high mobility group box-1 (HMGB1) antibody therapy for spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits. |
| 3. 学会等名 ESVS 35th Annual Meeting（国際学会） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 王登莉、逢坂大樹、喬寒棟、王紫儀、趙坤、勅使川原匡、西堀正洋 |
| 2. 発表標題 抗HMGB1抗体による脳内出血の治療：霊長類マーマセットを用いた検討 |
| 3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 王登莉、劉克約、勅使川原匡、和氣秀徳、西堀正洋 |
| 2. 発表標題 HMGB1 Translocation in Neurons after Ischemic Insult: Subcellular Localization in Mitochondria and Peroxisomes. |
| 3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 王登莉、高尚澤、劉克約、和氣秀徳、勅使川原 匡、森秀治、西堀正洋 |
| 2. 発表標題 抗HMGB1抗体による硬膜下血腫の治療 |
| 3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 西堀正洋 |
| 2. 発表標題 抗HMGB1抗体による神経疾患とがん創薬 |
| 3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 西堀正洋、高尚澤、友信奈保子、阪口政清 |
| 2. 発表標題 血管内皮細胞におけるHMGB1の動態と修飾抗HMGB1mAbを用いたDDSがん治療 |
| 3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 村岡玄哉、劉克約、喬 寒棟、逢坂大樹、王登莉、藤井泰宏、笠原真悟、西堀正洋 |
| 2. 発表標題 脊髄虚血再灌流障害に対する抗HMGB-1抗体の有効性の検討 |
| 3. 学会等名 第94回日本薬理学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Uezono N, Nakashima K, Nishibori M, Taniguchi N. |
| 2 . 発表標題 Prior treatment with anti-HMGB1 antibody boosts human neural stem cell transplantation-mediated functional recovery after spinal cord injury. |
| 3 . 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Nakajo M, Uezono N, Nakashima H, Wake H, Nishibori M, Nakashima K, Tanagushi N. |
| 2 . 発表標題 Therapeutic time window of anti-high mobility group box-1 antibody administration in mouse model of spinal cord injury. |
| 3 . 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Kochi T, Nakamura Y, Hisaoka-Nakashima K, Liu K, Wake H, Nishibori M, Irifune M, Morioka N. |
| 2 . 発表標題 Perineural treatment with anti-HMGB1 antibody alleviates trigeminal neuropathy in mouse with chronic constriction injury of distal infraorbital nerve. |
| 3 . 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Wang D, Liu K, Wake H, Teshigawara K, Mori S, Nishibori M. |
| 2 . 発表標題 Anti-HMGB1 mAb therapy for intracerebral and subdural hemorrhage in rats. |
| 3 . 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Gao S, Wake H, Sakaguchi M, Wang D, Mori S, Liu K, Teshigawara K, Gao Y, Takahashi H, Nishibori M. |
| 2 . 発表標題 Histidine-rich glycoprotein inhibits high mobility group box 1-mediated pathway in vascular endothelial cells. |
| 3 . 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Takahashi Y, Liu K, Yamaoka Y, Nishi K, Mura S, Kidani N, Hiramatsu M, Hishikawa T, Sugiu K, Nishibori M, Date I. |
| 2 . 発表標題 Association with brain tissue/intracranial vessels and HMGB1 in rats fed a high-fat diet. |
| 3 . 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Kitaoka S, Tomohiro A, Ukeshima S, Liu K, Wake H, Teshigawara K, Nishibori M, Furuyashiki T. |
| 2 . 発表標題 Roles of innate immune molecules in repeated stress-induced neuronal and behavioral changes. |
| 3 . 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Yamashiro K, Ideguchi H, Aoyagi H, Yoshihara-Hirata C, Kawamura M, Yamasaki M, Kyoshima-Suzuki R, Yao Z, Hirai A, Wake H, Nishibori M, Yamamoto T, Takashiba A. |
| 2 . 発表標題 The role of HMGB1 in oral inflammation and regeneration. |
| 3 . 学会等名 9th International DAMPs and Alarmins Symposium (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 西堀正洋 |
| 2. 発表標題 てんかん病態におけるHMGB1動態と末梢投与抗HMGB1抗体の治療効果 |
| 3. 学会等名 NEURO2019 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中村庸輝、河内貴弘、中島一恵、劉克約、和氣秀徳、西堀正洋、入船正浩、森岡徳光 |
| 2. 発表標題 High mobility group box-1 は三叉神経障害に起因する痛覚異常の発症に寄与する |
| 3. 学会等名 生体機能と創薬シンポジウム2019 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 西堀正洋 |
| 2. 発表標題 脳障害の鍵分子としてのHMGB1:脳卒中、脳外傷からてんかんまで |
| 3. 学会等名 第49回日本神経精神薬理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Gao S, Wake H, Liu K, Wang D, Teshigawara K, Nishibori M. |
| 2. 発表標題 Histamine induced high mobility group box 1 release from vascular endothelial cells. |
| 3. 学会等名 第22回日本ヒスタミン学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 王登莉、劉克約、和氣秀徳、勅使川原匡、森秀治、西堀正洋 |
| 2. 発表標題 ラットの脳内出血および硬膜下出血に対する抗HMGB1抗体の治療効果 |
| 3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計5件

| | | |
|--|---------------------------------------|-------------------------|
| 産業財産権の名称 ANTIBODY-DRUG CONJUGATES AND USE OF ANTIBODIES FOR DRUG DELIVERY | 発明者 西堀正洋、森秀治、 高尚澤、阪口政清、 友野靖子 | 権利者 岡山大学、医療 法人創和会 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、US17/298624 | 出願年 2021年 | 国内・外国の別 外国 |

| | | |
|--|---------------------------------------|-------------------------|
| 産業財産権の名称 USE OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATES AND ANTIBODIES FOR DRUG DELIVERY | 発明者 西堀正洋、森秀治、 高尚澤、阪口政清、 友野靖子 | 権利者 岡山大学、医療 法人創和会 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、EP20891424.2 | 出願年 2021年 | 国内・外国の別 外国 |

| | | |
|--|---------------------------------------|-------------------------|
| 産業財産権の名称 USE OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATES AND ANTIBODIES FOR DRUG DELIVERY | 発明者 西堀正洋、森秀治、 高尚澤、阪口政清、 友野靖子 | 権利者 岡山大学、医療 法人創和会 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、CN202080006543.8 | 出願年 2021年 | 国内・外国の別 外国 |

| | | |
|--|---------------------------------------|-------------------------|
| 産業財産権の名称 抗体薬物コンジュゲート及び抗体の薬物送達のための使用 | 発明者 西堀正洋、森秀治、 高尚澤、阪口政清、 友野靖子 | 権利者 岡山大学、医療 法人創和会 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/047157 | 出願年 2020年 | 国内・外国の別 外国 |

| | | |
|--|---------------------------------------|-------------------------|
| 産業財産権の名称 抗体薬物コンジュゲート及び抗体の薬物送達のための使用 | 発明者 西堀正洋、森秀治、 高尚澤、阪口政清、 友野靖子 | 権利者 岡山大学、医療 法人創和会 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-228542 | 出願年 2019年 | 国内・外国の別 国内 |

〔取得〕 計1件

| | | |
|--|---------------------------------------|-------------------------|
| 産業財産権の名称 抗体薬物コンジュゲート及び抗体の薬物送達のための使用 | 発明者 西堀正洋、森秀治、 高尚澤、阪口政清、 友野靖子 | 権利者 岡山大学、医療 法人創和会 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、第6949343号 | 取得年 2021年 | 国内・外国の別 国内 |

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|---------------------------------------|---|
| 研究分担者 | 阪口 政清 (Sakaguchi Masakiyo) (70379840) | 岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301) | |
| 研究分担者 | 逢坂 大樹 (Ousaka Daiki) (70839141) | 岡山大学・医歯薬学域・助教 (15301) | |
| 研究分担者 | 王 登莉 (Wang Dengli) (40815693) | 岡山大学・医歯薬学域・助教 (15301) | |
| 研究分担者 | 和氣 秀徳 (Wake Hidenori) (60570520) | 近畿大学・医学部・講師 (34419) | 変更：2020年10月1日 (15,000) 岡山大学 (0) 近畿大学 |
| 研究分担者 | 勅使川原 匡 (Teshigawara Kiyoshi) (40403737) | 岡山大学・医学部・客員研究員 (15301) | |

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 友野 靖子 (Tomono Yasuko) | | |
| 研究協力者 | 劉 克約 (Liu Katsuyaku) | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 | | | |
|---------|------------------|--|--|--|
| 米国 | Brown University | | | |
| 中国 | 浙江大学 | | | |