

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390061

研究課題名(和文) HMGB1 を標的分子とする脳外傷・脊髄損傷の治療法開発

研究課題名(英文) Drug development for brain and spinal cord trauma targeting HMGB1

研究代表者

西堀 正洋 (NISHIBORI, Masahiro)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：50135943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000 円

研究成果の概要(和文)：ラット脳硬膜上から加えた液体衝撃により作製した脳外傷では、大脳半球の広範な領域に脳血管の透過性亢進を生じ、脳浮腫が惹起された。受傷局所では神経細胞の核内に局在しているHMGB1が細胞質領域から細胞外に放出された。同領域では、血液脳関門の構造破綻とミクログリア細胞の活性化像ならびに細胞数の増加が認められ、炎症性サイトカインの発現が上昇していた。以上の外傷誘発性の炎症応答は、抗HMGB1抗体の受傷後投与により85%抑制された。HMGB1と結合する生薬甘草中活性成分グリチルリチンは、抗体と類似的作用を示した。同様に、マウスの脊髄損傷モデルで抗HMGB1抗体は運動麻痺症状を著明に改善することができた。

研究成果の概要(英文)：Fluid-percussion-induced injury on the brain was produced in rats. The increase in blood-brain barrier permeability and resulting brain edema was detected in the penumbra area. The HMGB1 translocation from nuclei to extracellular space was observed in neurons in injured region. BBB disruption, activation of microglia, and the increase in the expression of inflammatory cytokines were observed in the same region. The treatment with anti-HMGB1 mAb inhibited the inflammatory response induced by injury by 85%, associated with the improvement of neurological symptoms. Glycyrrhizin, an active constituent of licorice that binds to HMGB1, produced a similar activity to anti-HMGB1 mAb. The inhibitory effects of glycyrrhizin on traumatic brain injury was not observed in RAGE knockout mice, suggesting the involvement of RAGE in the action of HMGB1 released from neurons. Similarly, anti-HMGB1 mAb improved the paralysis of hind limb dramatically due to the prevention of blood-spinal cord barrier.

研究分野：医学(薬理学)

キーワード：HMGB1 脳外傷 グリチルリチン 脊髄損傷 血液脳関門 ミクログリア

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳外傷は、交通事故や転落事故による受傷でしばしば経験される病態である。脳外傷の急性期には脳血管の透過性亢進による脳腫脹を生じ、頭蓋内圧亢進を起こす。その結果、小脳テントヘルニアの状態となると脳幹部に強い圧迫が加わり、死の転帰をとることも稀ではない。また、一命を取り留めた場合でも、高次脳機能障害、知覚運動障害、人格障害、外傷後てんかんなどの重度神経後遺症を生じることが多く、アルツハイマー病やパーキンソン病の発症リスクも上昇する。従って、急性期から亜急性期治療において如何に脳腫脹を制御し、神経損傷を最小化するかが治療上重要な課題となる。

(2) ICUにおける呼吸ならびに循環系を中心とする全身管理が進歩した今日でも、上述の脳腫脹を適切に制御する治療法は見出されていない。その第一の理由は、血液脳関門の構造的ならびに機能的破綻の分子機序が解明されていないことと、それを起点とする脳内炎症の発生機序が不明な点にあると思われる。

2. 研究の目的

(1) 申請者はこれまでの研究で、脳虚血に伴う脳の障害に虚血急性期に神経細胞核から放出される High mobility group box-1 (HMGB1) が重要な役割を果たすことを明らかにしてきた (FASEB J, 2007; Stroke, 2011; Nature Med, 2012)。これらの研究では、虚血後直ちに神経細胞核内に存在する HMGB1 が細胞質分画に移動し、さらに細胞外へと放出されるという劇的なトランスポレーションが明らかにされた。細胞外へ放出された HMGB1 は直接血管内皮細胞と周皮細胞に作用し、収縮性の反応を惹起する。その結果、内皮細胞の tight junction が緩み血管透過性の亢進が生じる。申請者が作製した抗 HMGB1 抗体は、虚血による血液脳関門の機能的ならびに構造的破綻に極めて有効に働き、血液脳関門を保護することがわかった。このような知見に基づき、同じく血液脳関門の破綻をきたす代表的病態である脳外傷における HMGB1 の動態と抗 HMGB1 抗体の治療効果を評価することは極めて重要であると認識されるに至った。

(2) 東南アジア地域における生薬資源は、現在でも西洋医学では対応困難な疾患に対する治療手段として活用される貴重な遺産である。それらの処方薬の中には、近代的西洋医学観点からも注目できる活性物質を含んでいる可能性がある。その具体例として、甘草中の代表的活性物質であるグリチルリチンの抗炎活性がある。グリチルリチンは、ウイルス性肝炎による肝障害とアレルギー炎症が保健適応症となっているが、種々の動物実験モデルではそれらを越えて広い範囲

の炎症性疾患に対する有効性が示されている。しかし、その作用機序は必ずしも明らかではない。申請者は、グリチルリチンが HMGB1 と結合することを確認したのを契機に、リガンド HMGB1 の受容体 RAGE に対する結合をグリチルリチンが阻害するかどうかを検討することとした。さらに、グリチルリチンが脳外傷による神経損傷に有効に働くかどうかを評価した。

(3) 脳外傷の延長上に脊髄損傷を考慮することができる。脊髄損傷では、四肢の高度運動麻痺症状を呈することが多く、後遺症状が重大である。従って、治療法開発のためにマウスの脊髄損傷モデルにおいて、ラット脳外傷と同様の HMGB1 依存性の血液脊髄関門の破綻と脊髄浮腫が生じるのかどうか、抗 HMGB1 抗体治療が有効であるかどうかを調査することは、極めて重要な課題である。

3. 研究の方法

(1) ラット脳外傷モデルの作製、病態解析と抗 HMGB1 抗体効果の解析

ラットの脳硬膜上から液体衝撃を加え脳外傷モデルを作製した。受傷後の脳血管透過性亢進をエバンスブルー漏出で、脳腫脹を T2 強調 MRI で、BBB 構造破綻を透過電子顕微鏡観察で、炎症関連因子発現をリアルタイム PCR で、運動障害をロータロッドと左右前肢の壁着きでそれぞれ評価した。抗 HMGB1 抗体は、受傷直後とその 6 時間後に二回静脈内投与した。

(2) リガンド HMGB1 と受容体 RAGE の試験管内結合に対するグリチルリチンの効果の解析とグリチルリチンのラット脳外傷モデルに対する効果の解析

ピアコアチップに HMGB1 を固相化し、液相にグリチルリチンをアプライすることで、両者の直接の結合性について検討する。次いで試験管内で構築した HMGB1-sRAGE 結合に対するグリチルリチンの効果を調査した。グリチルリチンのラット脳外傷に対する効果は、2.5、5.0、10 mg/kg, i.v. 投与後の効果を調べた。評価項目は、(1)で調べた各項目とした。

(3) マウス脊髄損傷モデルにおける抗 HMGB1 抗体投与効果の解析

全身麻酔下に、NOD-Scid マウスの第 10 胸椎の背面から椎弓を除去し、圧挫傷による脊髄障害を惹起した。手術創を縫合後、1 回目の抗 HMGB1 抗体を静注で投与し、さらに 6 時間後に 2 回目の投与を実施した。運動神経の麻痺症状は、後肢ポジション、動き、歩行の仕方のスコアリングで評価した。障害部位の血管透過性は、エバンスブルーの静注と血清アルブミンの免疫染色で評価した。反応性アストロサイトとミクログリアはそれぞれ GFAP と Iba1 の免疫染色で観察した。

4. 研究成果

(1) ラットの脳外傷モデルでは、障害後3時間の時点ですでに受傷局所に脳浮腫を生じ、観察した24時間後まで持続していることがT2強調MRIで確認された。エバンスブルーの漏出で測定された脳血管の透過性亢進も、受傷後6時間で著明に亢進していることが明らかにされた。受傷局所の神経細胞では、これらの時間帯においてすでにHMGB1のトランスロケーションは進行していた。大脳皮質面から直角方向に入った陥入性の障害部位では、HMGB1免疫陽性構造が楔状に欠失していた。障害部位領域では、Iba1陽性のミクログリアの活性化が認められた。透過型電子顕微鏡で局所血管を観察すると、毛細血管のレベルでアストロサイト終足の著明な腫脹が認められた。上述のモデルラットで認められたすべての変化は、抗HMGB1抗体の投与で抑制された。特に、脳血管の透過性亢進は、85%以上抑制された。また、HMGB1のトランスロケーションそのものが抑制されたのは、脳虚血時の抗HMGB1抗体効果と類似しており、物理的な1次障害に引き続いて生じる2次障害にトランスロケーションにより放出されるHMGB1が大きく関与する可能性が示唆された。抗HMGB1抗体投与はまた、炎症関連分子のmRNA発現を著明に抑制した。HMGB1の作用に関与する受容体の種類を同定する目的で、RAGE^{-/-}、TLR-4^{-/-}、TLR-2^{-/-}マウスと野生型マウスにおける抗HMGB1抗体効果を比較した。その結果、RAGE^{-/-}がもっとも重要な働きをしていることがわかった。

(2) グリチルリチンは直接HMGB1と結合することが表面プラズモン共鳴法で確認された。一方、グリチルリチンはsRAGEとは殆ど結合しなかった。HMGB1とsRAGEの試験管内結合に対し、グリチルリチンはマイクロモラー以上の濃度で濃度依存的な結合阻害活性を発揮した。以上の事実を確認後、上述のラット脳外傷モデルに対するグリチルリチンの末梢投与(静脈内)効果を調べた。その結果、グリチルリチンは用量依存的な障害抑制効果を発揮することが明らかとなった。その作用機序として、グリチルリチンは抗HMGB1抗体と同様のHMGB1トランスロケーションの抑制、脳血管透過性亢進の抑制、脳浮腫の抑制、脳内炎症の抑制を惹起することがわかった。以上の結果から、グリチルリチンは、脳外傷によって一次的に神経細胞核から放出されるHMGB1に結合し、それによってRAGE刺激を抑制すると推定された。HMGB1の作用を阻害することで、グリチルリチンは、二次的に進行するHMGB1のトランスロケーションとBBB破綻、脳内炎症のカスケードを抑制したと推定された。グリチルリチンは、現在日常治療に使用されている薬物であり、これを用いることによって現在治療困難な脳浮腫の制御が可能に

なるかもしれない。脳浮腫は、理解されている以上に生物学的応答によって惹起されている部分が多いと考えられる。

(3) マウスの脊髄損傷モデルでは、抗HMGB1抗体の投与によって、運動麻痺症状が有意に改善した。障害部位の血管透過性亢進と局所ミクログリア数、反応性アストロサイト数はいずれも抗体投与によって抑制された。現在脊髄損傷に対する有効な治療法は殆どないが、本研究は抗HMGB1抗体による脊髄損傷の治療が脳外傷とともに有望であることを強く示唆している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

Niwa A, Nishibori M, Hamasaki S, Kobori T, Liu K, Wake H, Mori S, Yoshino T, Takahashi H.

Voluntary exercise induces neurogenesis in the hypothalamus and ependymal lining of the third ventricle.

Brain Struct Funct, 査読有, in press. [Epub ahead of print]

DOI:10.1007/s00429-015-0995-x

Hanakawa H, Orita Y, Sato Y, Takeuchi M, Takao S, Ohno K, Kohno T, Iwaki N, Marunaka H, Tamamura R, Nishibori M, Nagatsuka H, Nishizaki K, Yoshino T.

Does HMGB1 predict occult neck lymph node metastasis in early tongue carcinoma? A case-control study of 26 patients.

J Laryngol Otol, 査読有, 128:926-31, 2014. DOI:10.1017/S0022215114001819.

Oozawa S, Sano S, Nishibori M.

Usefulness of high mobility group box 1 protein as a plasma biomarker in patient with peripheral artery disease.

Acta Med Okayama, 査読有, 68(3): 157-62, 2014.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Usefulness+of+high+mobility+group+box+1+protein+as+a+plasma+biomarker+in+patient+with+peripheral+artery+disease>.

Okuma Y, Liu K, Wake H, Liu R, Nishimura Y, Zhong H, Teshigawara K, Haruma J, Yamamoto Y, Yamamoto H, Date I, Takahashi HK, Mori S, Nishibori M.

Glycyrrhizin inhibits traumatic brain injury by reducing HMGB1-RAGE interaction.

Neuropharmacology, 査読有, 85: 18-26, 2014.

DOI:10.1016/j.neuropharm.2014.05.007.

大熊 佑, 伊達 勲, 西堀 正洋
抗 HMGB1 抗体治療の可能性
外傷性脳障害と神経因性疼痛に対する抗
HMGB1 抗体治療
日薬理誌, 査読無, 143(1):5-9, 2014.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/fpj/143/1/143_5/_article/-char/ja/

Okuma Y, Wang F, Toyoshima A, Kameda M, Hishikawa T, Tokunaga K, Sugi K, Liu K, Haruma J, Nishibori M, Yasuhara T, Date I. Mannitol enhances therapeutic effects of intra-arterial transplantation of mesenchymal stem cells into the brain after traumatic brain injury.
Neurosci Lett, 査読有, 554:156-61, 2013.
DOI:10.1016/j.neulet.2013.08.058.

Takahashi H, Sadamori H, Teshigawara K, Niwa A, Liu K, Wake H, Mori S, Yoshino T, Nishibori M.
Histamine inhibits high mobility group box 1-induced adhesion molecule expression on human monocytes.
Eur J Pharmacol, 査読有, 718:305-13, 2013.
DOI:10.1016/j.ejphar.2013.08.017.

Nakamura Y, Morioka N, Abe H, Zhang FF, Nakashima KH, Liu K, Nishibori M, Nakata Y.
Neuropathic pain in rats with a partial sciatic nerve ligation is alleviated by intravenous injection of monoclonal antibody to high mobility group box-1.
PLoS ONE, 査読有, 8(8):e73640, 2013.
DOI:10.1371/journal.pone.0073640.

Takahashi HK, Sadamori H, Liu K, Wake H, Mori S, Yoshino T, Yamamoto Y, Yamamoto H, Nishibori M.
Role of cell-cell interactions in high mobility group box 1 cytokine activity in human peripheral blood mononuclear cells and mouse splenocytes.
Eur J Pharmacol, 査読有, 701:194-202, 2013.
DOI:10.1016/j.ejphar.2012.11.058.

西堀 正洋
DAMPs:HMGB1 の脳神経障害作用
Thrombosis Medicine, 査読有, 3(4):5-11, 2013.
http://www.sentan.com/cgi-bin/db_n.cgi?mode=view_backno&no=1005

Shichita T, Hasegawa E, Kimura A, Morita R, Sakaguchi R, Takada I, Sekiya T, Ooboshi H, Kitazono T, Yanagawa T, Ishii T, Takahashi

HK, Mori S, Nishibori M, Kuroda K, Akira S, Miyake K, Yoshimura A.
Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain.
Nature Med, 査読有, 18(6): 911-7, 2012.
DOI:10.1038/nm.2749.

Okuma Y, Liu K, Wake H, Zhang J, Maruo T, Date I, Yoshino T, Ohtsuka A, Otani N, Tomura S, Shima K, Yamamoto Y, Yamamoto H, Takahashi HK, Mori S, Nishibori M.
Anti-high mobility group box-1 antibody therapy for traumatic brain injury.
Ann Neurol, 査読有, 72(3):373-84, 2012.
DOI:10.1002/ana.23602.

[学会発表](計45件)

富 麗, 劉 克約, 和氣 秀徳, 西堀 正洋
ピロカルピン誘発性てんかんモデルマウスにおける抗 HMGB-1 抗体の効果
第 88 回日本薬理学会年会
2015 年 3 月 18 日
名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

王 登莉, 劉 克約, 西堀 正洋
抗 HMGB1 抗体による脳内出血とクモ膜下出血後の脳血管攣縮治療
第 88 回日本薬理学会年会 シンポジウム
2015 年 3 月 18 日
名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

Kawabata A, Kawaishi Y, Nishida T, Yamanishi H, Kamitani N, Tsubota M, Sekiguchi F, Ishikura H, Nishibori M.
High mobility group box 1 as a target for prevention and therapeutic treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain.
Pharmacology 2014
Dec. 16-18, 2014. London (Britain)

Nishibori M, Liu K, Takahashi HK, Mori S.
Anti-HMGB1 Antibody Therapy for Brain Ischemia, Brain Injury and Neuropathic Pain.
International Drug Development Science & Technology 2014
Nov. 18-20, 2014. Suzhou (China).

西堀 正洋
脳神経傷害と high mobility group box-1 (HMGB1)
第 61 回日本麻酔科学会学術集会
平成 26 年 5 月 17 日
パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

劉 克約, 王 登莉, 和氣 秀徳,
勅使川原 匡, 高橋 英夫, 森 秀治,
西堀 正洋
コラゲナーゼで誘発脳内出血モデルにお

ける抗 HMGB1 単クローン抗体の効果
第 87 回日本薬理学会年会
2014 年 3 月 20 日
仙台国際センター（宮城県仙台市）

Zhang J, Jaitpal S, Stopa EG, Vannucci SJ,
Nishibori M, Stonestreet BS.
Massive HMGB1 Release after Hypoxic-
Ischemic Brain Injury in Neonatal Rats.
2014 PAS/ASPR Joint Meeting
Mar. 3-6, 2014. Vancouver (Canada)

大熊 佑、劉 克約、春間 純、高橋 英夫、
森 秀治、西野 繁樹、西堀 正洋、伊達 勲
頭部外傷モデルを用いた Glycyrrhizin の神
経保護効果の検討
日本脳神経外科学会第 72 回学術総会
2013 年 10 月 14 日
パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

Nishibori M, Okuma Y, Liu K, Wake H,
Maruo T, Teshigawara K, Yamamoto Y,
Yamamoto H, Ohtsuka A, Yoshino T, Otani N,
Tomura S, Shima K, Takahashi H, Date I,
Mori S.
Anti-HMGB1 Monoclonal Antibody Therapy
for Traumatic Brain Injury in Rats.
Merinoff World Congress 2013 : HMGB1
Oct. 9, 2013. New York (USA)

大熊 佑、劉 克約、春間 純、高橋 英夫、
森 秀治、西野 繁樹、伊達 勲、西堀 正洋
DAMP としての HMGB1 : 脳外傷と肺障害
第 24 回日本急性血液浄化学会学術集会
2013 年 9 月 14 日
京王プラザホテル札幌（北海道札幌市）

Nishibori M, Liu K, Okuma Y, Wake H,
Teshigawara K, Takahashi H, Date I, Mori S.
Protection of BBB disruption in ischemic and
traumatic injuries by anti-HMGB1
monoclonal antibody.
Signalling in the Blood-Brain Barriers.
Sep. 12-14, 2013. Sümeg (Hungary)

春間 純、大熊 佑、劉 克約、和氣 秀徳、
衷 輝、勅使川原 匡、伊達 勲、西堀 正洋
グリチルリチンは HMGB1 に結合し脳外
傷を抑制する
第 123 回日本薬理学会近畿部会
2013 年 7 月 12 日
ウインク愛知（愛知県名古屋市）

大熊 佑、伊達 勲、西堀 正洋
外傷性脳傷害に対する抗 High Mobility
Group Box-1(HMGB-1)抗体治療
日本薬学会第 133 年会
2013 年 3 月 28 日
パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

大熊 佑、伊達 勲、西堀 正洋
外傷性脳傷害に対する抗 HMGB1 抗体治
療
第 86 回日本薬理学会年会
2013 年 3 月 23 日
福岡国際会議場（福岡県福岡市）

劉 克約、富 麗、和氣 秀徳、勅使川原 匡、
西堀 正洋
ピルカルピンで誘発癲癇モデルにおける
抗 HMGB1 単クローン抗体の効果
第 86 回日本薬理学会年会
2013 年 3 月 22 日
福岡国際会議場（福岡県福岡市）

中村 庸輝、森岡 徳光、張 芳芳、
安部 裕美、中島（久岡）一恵、劉 克約、
西堀 正洋、仲田義啓
ラット坐骨神経部分結紮によって骨髄後
角で増加する High mobility group box 1 は
神経因性疼痛を維持させる
第 86 回日本薬理学会年会
2013 年 3 月 21 日
福岡国際会議場（福岡県福岡市）

Okuma Y, Liu K, Wake H, Teshigawara K,
Haruma J, Date I, Nishibori M.
Glycyrrhizin therapy for traumatic brain
injury.
Shanghai BRAIN 2013.
Mar. 20-23, 2013. Shanghai (China)

大熊 佑、劉 克約、和氣 秀徳、春間 純、
丸尾 智子、戸村 哲、大谷 直樹、島 克司、
高橋 英夫、森 秀治、西堀 正洋、伊達 勲
外傷性脳傷害に対する抗 high mobility
group box-1 (HMGB-1)抗体治療
第 36 回日本脳神経外傷学会
2013 年 3 月 8 日
ウインクあいち（愛知県名古屋市）

西堀 正洋
抗 HMGB1 抗体による脳外傷の治療
第 40 回日本集中治療医学会学術集会
第 3 回 HMGB1 シンポジウム
平成 25 年 2 月 28 日
松本文化会館（長野県松本市）

大熊 佑、劉 克約、春間 純、戸村 哲、
大谷 直樹、島 克司、高橋 英夫、森 秀治、
西堀 正洋、伊達 勲
抗 high mobility group box-1 (HMGB1)抗体
の頭部外傷モデルにおける神経保護効果
の可能性
第 18 回日本脳神経外科救急学会
2013 年 2 月 9 日、ベストウエスタンホテ
ルニューシティ弘前（青森県弘前市）

21 Okuma Y, Liu K, Wake H, Maruo T,
Teshigawara K, Tomura S, Otani N, Shima K,

Yamamoto Y, Yamamoto H, Takahashi H,
Mori S, Date I, Nishibori M.
Anti-high mobility group box-1 antibody
therapy for traumatic brain injury.
Neuroscience 2012.
Oct. 13-17, 2012. New Orleans (USA)

- 22 大熊 佑, 劉 克約, 和氣 秀徳, 丸尾 智子,
大谷 直樹, 戸村 哲, 島 克司, 高橋 英夫,
森 秀治, 西堀 正洋, 伊達 勲
頭部外傷モデルを用いた抗 High Mobiliyt
Group Box-1(HMGB1)抗体の神経保護効果
の検討
第 13 回日本分子脳神経外科学会
2012 年 9 月 21 日
熊本市国際交流会館 (熊本県熊本市)
- 23 大熊 佑, 劉 克約, 和氣 秀徳, 丸尾 智子,
伊達 勲, 吉野 正, 大塚 愛二, 大谷 直樹,
戸村 哲, 島 克司, 山本 靖彦, 山本 博,
高橋 英夫, 森 秀治, 西堀 正洋
抗 HMGB1 単クローン抗体によるラット
頭部外傷モデルの治療
第 35 回日本神経科学大会
2012 年 9 月 18 日
名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)
- 24 西堀 正洋
HMGB1 を標的とする脳血管疾患の抗体
治療法開発
第 22 回脳血管シンポジウム
平成 24 年 9 月 8 日、千里ライフサイエ
スセンター (大阪府豊中市)
- 25 西堀 正洋
抗 High Mobility Group Box-1 抗体による
脳梗塞、脳外傷、脳血管攣縮治療
生体機能と創薬シンポジウム 2012
平成 24 年 8 月 30 日、神戸学院大学薬学部
ポートアイランドキャンパス(兵庫県神戸
市)
- 26 大熊 佑, 劉 克約, 和氣 秀徳, 勅使川原 匡,
高橋 英夫, 森 秀治, 伊達 勲, 西堀 正洋
頭部外傷モデルを用いた抗 HMGB1 抗体
の神経保護効果の検討
第 121 回日本薬理学会近畿部会
2012 年 6 月 29 日
あわぎんホール (徳島県徳島市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

名称：インフルエンザ治療剤
発明者：西堀正洋、劉克約、塚原宏一、
森島恒雄、八代将登、野坂宜之
権利者：岡山大学
種類：特許

番号：特願 2014-265514 号
出願年月日：平成 26 年 1 2 月 2 6 日
国内外の別：国内

名称：ヒト化抗 HMGB1 抗体もしくはその抗
原結合性断片
発明者：高田賢蔵、寅嶋崇、西堀正洋
権利者：株式会社イーベック、岡山大学
種類：特許
番号：特願 2013-013602 号
出願年月日：平成 25 年 1 月 2 8 日
国内外の別：国内
番号：PCT/JP2013/82860
出願年月日：平成 25 年 1 2 月 6 日
国内外の別：国外

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等 該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西堀 正洋 (NISHIBORI, Masahiro)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
教授
研究者番号：5 0 1 3 5 9 4 3

(2) 研究分担者

伊達 勲 (DATE, Isao)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
教授
研究者番号：7 0 2 3 6 7 8 5

高橋 英夫 (TAKAHASHI, Hideo)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号：6 0 3 3 5 6 2 7
(H24~25)

劉 克約 (Ryu, Katsuyaku)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
助教
研究者番号：4 0 4 3 2 6 3 7

和氣 秀徳 (WAKE, Hidenori)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
助教
研究者番号：6 0 5 7 0 5 2 0

勅使川原 匡 (TESHIGAWARA, Kiyoshi)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・
助教
研究者番号：4 0 4 0 3 7 3 7

(3) 連携研究者

該当なし