

陽性アストログリアや Iba1 陽性ミクログリア細胞では変化は微小であった。以上の結果から、虚血早期から神経細胞内の HMGB1 の局在変化が劇的に生じることが明らかとなった。脳虚血コアの脳領域からは、1 2 時間以降 HMGB1 免疫陽性構造が消失していくので、神経細胞における HMGB1 のトランスロケーションは最終的には細胞外放出とその後の処理によって終わるものと推測された。

脳脊髄液中の HMGB1 濃度は時間依存的に上昇した。また、血清中 HMGB1 も再灌流後著明に上昇していたが、抗 HMGB1 抗体の投与によって偽手術群のレベルにまで低下した。

#### 考察と結論：

脳虚血急性期、特に再灌流 3 時間以内に広範な血液—脳関門の構造的破綻が生じていることが、電子顕微鏡観察で明らかにされた。血液—脳関門の破綻部位では血管透過性の亢進が招来される。その結果脳浮腫が形成され、脳内圧の上昇から脳神経組織は障害の悪循環に陥ると想像される。このような血液—脳関門の構造的破綻をトリガーとする脳浮腫の進行が、虚血超急性期に起こるとすると、治療的介入はこの時まで開始される必要があるし、この構造破綻に有効である必要がある。抗 HMGB1 抗体治療は、再灌流直後に投与されると、アストログリア細胞の終足腫脹を著明に抑制し、血管内皮細胞のタイトジャンクションの構造を保つ働きをした。さらに、抗 HMGB1 抗体はマイクロスロンブスの形成を抑制した。T2 強調 MRI によって経時的に脳浮腫を観察すると、線条体領域では再灌流 3 時間で浮腫像が観察され、電子顕微鏡による解析結果と一致した。T2 強調 MRI 画像上も、抗 HMGB1 抗体投与の効果は明らかに観察された。

虚血中においてもすでに神経細胞核内の HMGB1 はトランスロケーションを起こしていることが示された。その後、細胞質さらに細胞外へと移行することが経時的観察から明らかにされた。トランスロケーションの主体となっているのは神経細胞であり、脳部位における時間パターンには差が認められた。

抗 HMGB1 抗体治療は、脳内 HMGB1 トランスロケーションを防ぎうる治療法であることが示された。血中 HMGB1 の解析から、薬物として投与された抗 HMGB1 抗体は、血中 HMGB1 と複合体を形成し、その後複合体が取り込み細胞で処理される可能性が強く示唆された。つまり、本実験で使用された抗

HMGB1 抗体は、血中 HMGB1 クリアランス促進に働く抗体であると結論される。

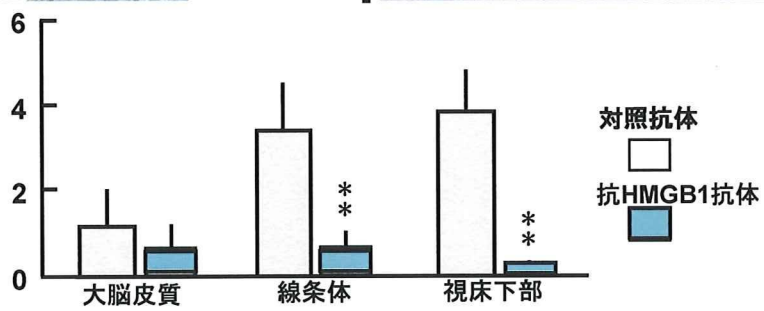
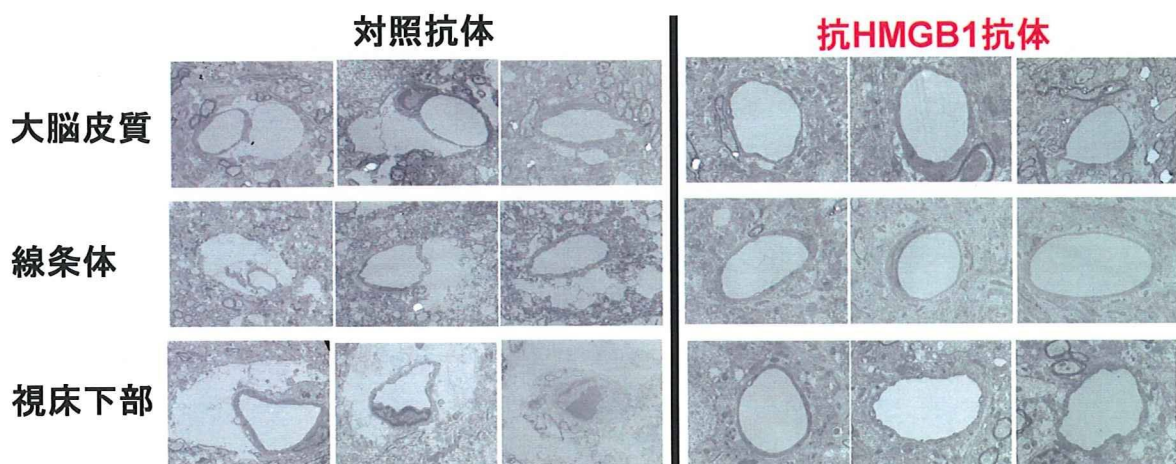


Figure 2

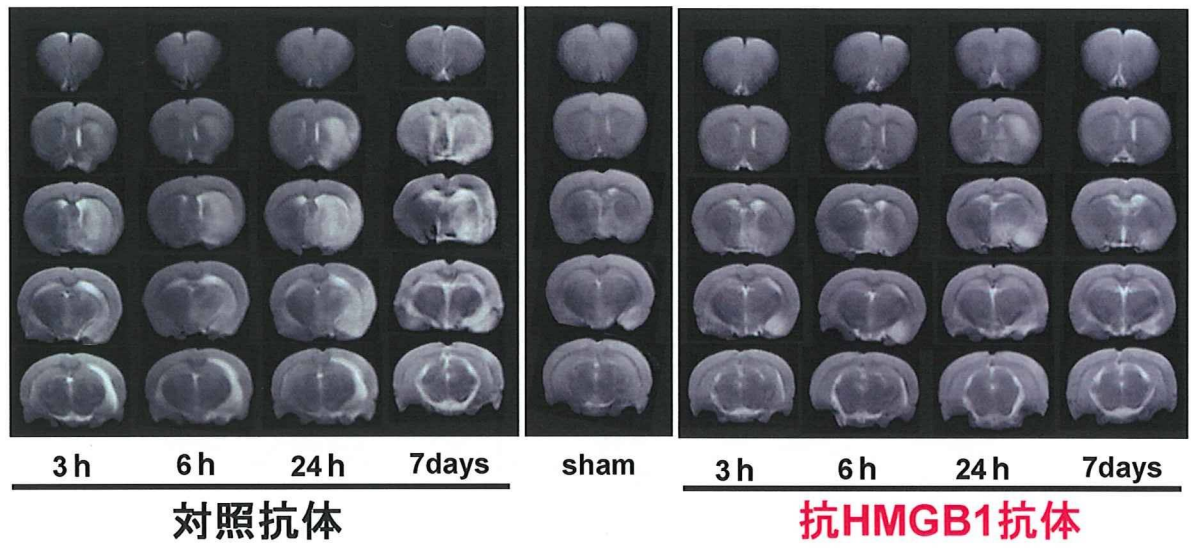
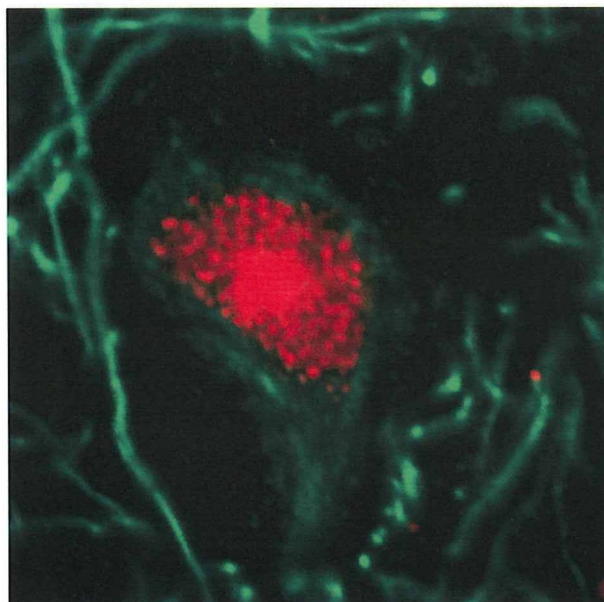


Figure 3

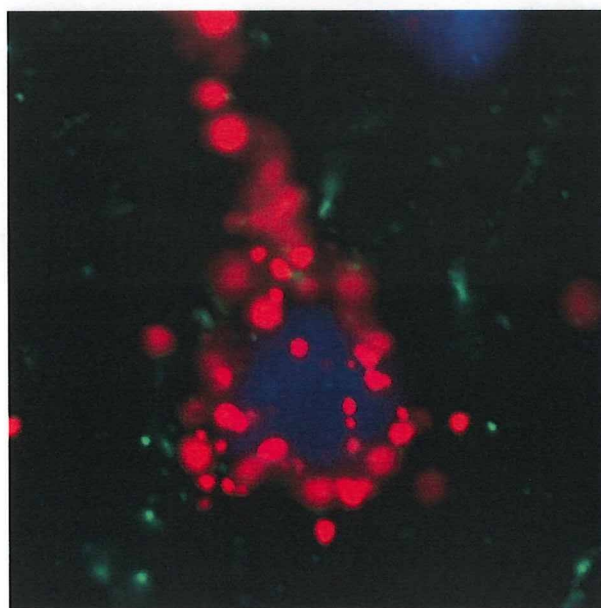
## 正常神経細胞



HMGB1 (赤) が核に局在

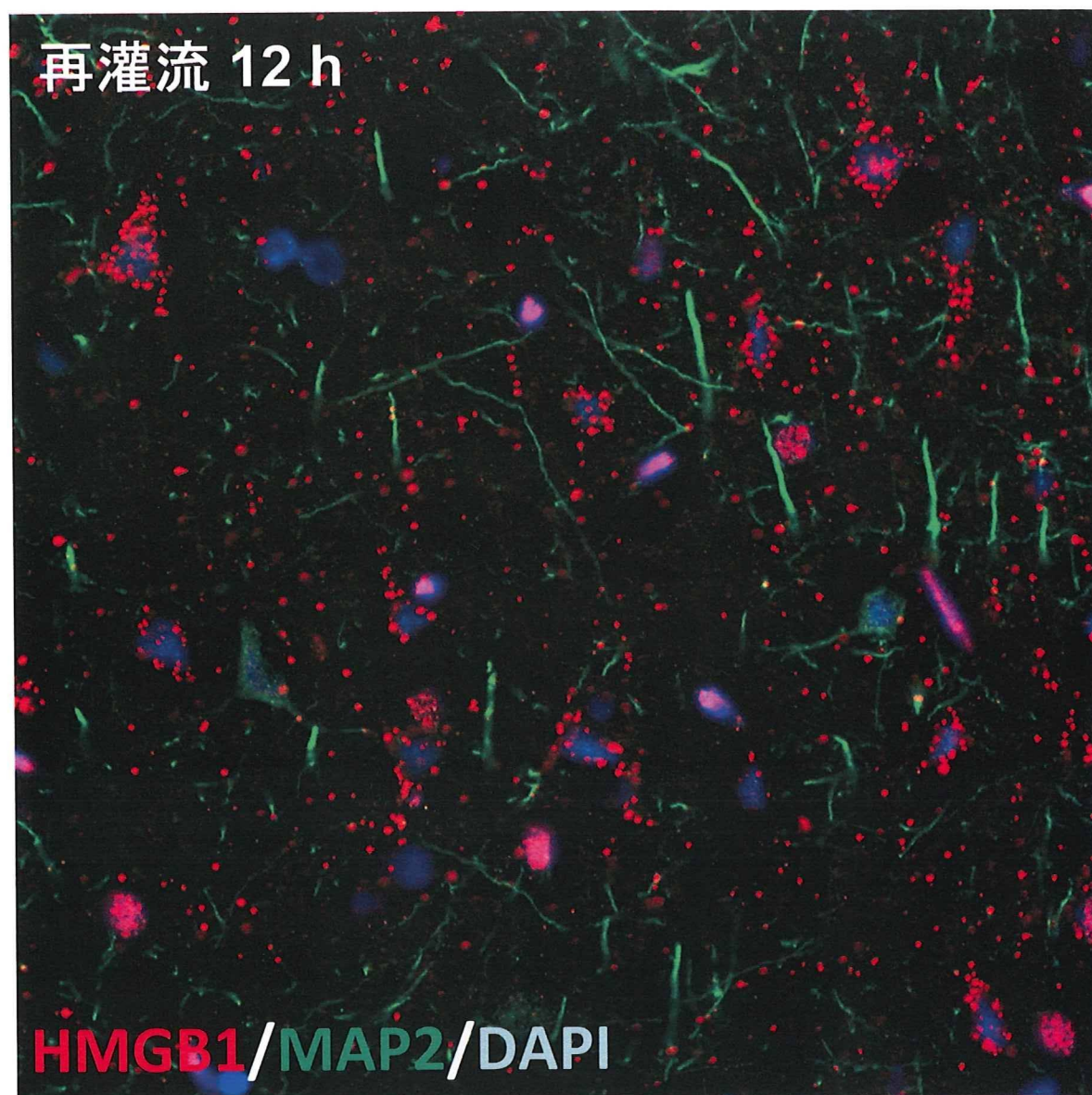


## 虚血時の神経細胞



HMGB1 (赤) が細胞質  
へ顆粒状形態で移動

Figure 4



厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

生活習慣病増悪フェーズの鍵分子「HMGB1」に対する分子標的抗体薬の臨床応用研究

研究分担者 吉野 正 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨：抗 HMGB1 抗体（#10-22）のラットへの急性単回投与、並びに反復投与後の急性毒性試験を実施し、抗体の安全性についての評価を行った。一般行動、組織病理のレベルで抗体の毒性は観察されず、実用化に向けて重要な情報が得られた。

研究分担者氏名

省略

A. 研究目的

抗体医薬を治療薬として開発するには、有効性の確立とならんで通常の低分子薬物と同様の薬物の安全性に関する試験が重要である。そこでラットの脳梗塞モデル実験で使用された抗 HMGB1 抗体用量の5倍量の単回投与による急性毒性試験と、異なった投与用量の6日間反復投与による毒性試験を実施する。

これらの試験によって、ヒト治療薬としての開発に向けての基本情報を得る。

B. 研究方法

SD系雄性を2群に分け、ラットの尾静脈から10 mg/kg体重の用量で抗 HMGB1 単クローン抗体と、対照抗体として抗 *Keyhole limpet hemocyanin* (KLH) 抗体を単回投与する。投与3日後ペントバルビタールナトリウムによる深麻酔下に心臓よりホルマリン灌流し、全身臓器を固定する。パラフィン包埋ブロックを作製した後、薄切切片とし、ヘマトキシリン-エオジン染色を施し、脳、心臓、肺、肝臓、胃、小腸、大腸、腎臓、脾臓などの主要臓器について光学顕微鏡下に病理所見を検索する。

反復投与毒性試験では、抗 HMGB1 単クローン抗体を0.75, 1.5, 3.0 mg/kg体重の各用量、毎日1回、6日間尾静脈投与する。

対照群は、抗 *Keyhole limpet*

*hemocyanin* 抗体を3.0 mg/kg体重の用量で投与することとする。屠殺時に採血し、血球一般検査ならびに生化学一般検査を実施する。単回投与時と同様に、経心臓的にホルマリン灌流し、全身臓器を固定して病理学的検索を行う。6日間の投与期間中、行動学的異常にについての観察を実施する。

（倫理面への配慮）

動物実験は岡山大学動物実験委員会の許可を受けた後、指針に基づき実施した。

C. 研究結果

抗 HMGB1 ラット単クローン抗体（#10-22）を10 mg/kgの用量でSD系雄性ラットに単回投与した。対照動物には、抗 KLH 抗体を同量投与した。投与後7日目に、ホルマリン灌流固定し重要臓器の病理学的所見が検討された。試験期間を通して、死亡例の発生はなかった。抗 HMGB1 抗体投与群で、投与日および観察期間の一般状態に変化は認められず、体重も比較対照群とほぼ同様の推移を示し、明らかな変化は認められなかった。病理学的検査においても、肉眼的異常器官および組織は認められなかった。

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

生活習慣病増悪フェーズの鍵分子「HMGB1」に対する分子標的抗体薬の臨床応用研究

研究分担者 吉野 正 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨

省略

研究分担者氏名

省略

さらに、脳（大脳皮質、線条体、海馬）、心臓、肺、肝臓、胃、小腸、大腸、腎臓の各臓器では、ヘマトキシリン-エオジンによる組織染色切片の顕微鏡観察で、対照群と抗 HMGB1 抗体投与群の間に差は認められず、病的変化もなかった。抗 HMGB1 抗体の 0.75, 1.5, 3.0 mg/kg、6 日間連続投与は、抗 KLH 抗体 3.0 mg/kg の連続投与と同様に、死亡例を生じることにはなかった。抗 HMGB1 抗体投与群で、一般状態に変化は認められず、体重も比較対照群とほぼ同様の推移を示した。6 日間、反復投与後の血液細胞検査、血液生化学検査、病理学的検査は、現在データ解析中である。

D. 考察

ラットの中大脳動脈 2 時間閉塞—再灌流モデルでは、2 回の抗体投与で計 400 µg の抗体（約 2 mg/kg）を投与して、よい治療成績を上げることができた。この投与量は、脳虚血時に循環血中に放出されてくる HMGB1 を中和ならびに処理するのに十分な量であることを、別の実験で確認しているため、ラットを用いた単回投与毒性試験では、その投与量の 5 倍量をひとまず目安として用いた。抗 HMGB1 抗体のラットへの急性単回投与試験の結果、抗 HMGB1 抗体に起因した一般状態の変化や、組織レベルにおける毒性変

化は認められなかった。同様に、0.75, 1.5, 3.0 mg/kg、6 日間連続投与によっても、一般状態の変化はなかったが、血液細胞検査、血液生化学検査、病理学的検査は、現在データ解析中であり、それらの結果をまっけて反復投与後の毒性については判定される予定である。

E. 結論

ラット薬用量の 5 倍量の抗 HMGB1 抗体単回投与では、一般状態、行動変化、顕微鏡を用いた病理学的検査のいずれにおいても対照群と差がなく、本治療薬がこの投与量の範囲では安全性について問題がないことを示すことができた。反復投与による毒性試験はすでに終了し、同じく一般状態では著変はないことが確認されたが、血液細胞検査、血液生化学検査、病理学的検査は、現在データ解析中であり、それらの結果をまっけて反復投与後の毒性については判定される。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi HK et.al. Prostaglandins E2 inhibits advanced glycation end products-induced adhesion molecule expression, cytokine production and lymphocyte proliferation in human peripheral blood mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 331:656-670, 2009.



厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

生活習慣病増悪フェーズの鍵分子「HMGB1」に対する分子標的抗体薬の臨床応用研究

研究分担者 吉野 正 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨

省略

研究分担者氏名

省略

2. Wake H et. al. Histamine inhibits advanced glycation end products-induced adhesion molecule expression on human monocytes.  
*J Pharmacol Exp Ther*, 330:826-33, 2009.

3. Takahashi HK et. al.  
Advanced glycation end products subspecies-selectively induce adhesion molecule expression and cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells.  
*J Pharmacol Exp Ther*, 330:89-98, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当無し

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

生活習慣病増悪フェーズの鍵分子「HMGB1」に対する分子標的抗体薬の臨床応用研究

研究分担者 松川 昭博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨：抗 HMGB1 抗体（#10-22）のラットへの急性単回投与、並びに反復投与後の急性毒性試験を実施し、抗体の安全性についての評価を行った。一般行動、組織病理のレベルで抗体の毒性は観察されず、実用化に向けて重要な情報が得られた。

研究分担者氏名

省略

A. 研究目的

抗体医薬を治療薬として開発するには、有効性の確立とならんで通常の低分子薬物と同様の薬物の安全性に関する試験が重要である。そこでラットの脳梗塞モデル実験で使用された抗 HMGB1 抗体用量の5倍量の単回投与による急性毒性試験と、異なった投与用量の6日間反復投与による毒性試験を実施する。

これらの試験によって、ヒト治療薬としての開発に向けての基本情報を得る。

B. 研究方法

SD系雄性を2群に分け、ラットの尾静脈から10 mg/kg体重の用量で抗 HMGB1 単クローン抗体と、対照抗体として抗 *Keyhole limpet hemocyanin* (KLH) 抗体を単回投与する。投与3日後ペントバルビタールナトリウムによる深麻酔下に心臓よりホルマリン灌流し、全身臓器を固定する。パラフィン包埋ブロックを作製した後、薄切切片とし、ヘマトキシリン-エオジン染色を施し、脳、心臓、肺、肝臓、胃、小腸、大腸、腎臓、脾臓などの主要臓器について光学顕微鏡下に病理所見を検索する。反復投与毒性試験では、抗 HMGB1 単クローン抗体を0.75, 1.5, 3.0 mg/kg体重の各用量、毎日1回、6日間尾静脈投与する。

対照群は、抗 *Keyhole limpet*

*hemocyanin* 抗体を3.0 mg/kg体重の用量で投与することとする。屠殺時に採血し、血球一般検査ならびに生化学一般検査を実施する。単回投与時と同様に、経心臓的にホルマリン灌流し、全身臓器を固定して病理学的検索を行う。6日間の投与期間中、行動学的異常についての観察を実施する。

（倫理面への配慮）

動物実験は岡山大学動物実験委員会の許可を受けた後、指針に基づき実施した。

C. 研究結果

抗 HMGB1 ラット単クローン抗体（#10-22）を10 mg/kgの用量でSD系雄性ラットに単回投与した。対照動物には、抗 KLH 抗体を同量投与した。投与後7日目に、ホルマリン灌流固定し重要臓器の病理学的所見が検討された。試験期間を通して、死亡例の発生はなかった。抗 HMGB1 抗体投与群で、投与日および観察期間の一般状態に変化は認められず、体重も比較対照群とほぼ同様の推移を示し、明らかな変化は認められなかった。病理学的検査においても、肉眼的異常器官および組織は認められなかった。さらに、脳（大脳皮質、線条体、海馬）、心臓、肺、肝臓、胃、小腸、大腸、腎臓の各臓器では、ヘマトキシリン-エオジンによる組織染色切片の顕微鏡観察で、対照群と抗 HMGB1 抗体投与群の間に差は認められず、病的変化もなかった。抗 HMGB1 抗体の0.75, 1.5, 3.0 mg/kg、6日間連続投与は、抗 KLH 抗体3.0 mg/kg、6日間連続投与は、抗 KLH 抗体3.0 mg/kgの連続投与と同様に、

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）  
分担研究報告書

生活習慣病増悪フェーズの鍵分子「HMGB1」に対する分子標的抗体薬の臨床応用研究

研究分担者 松川 昭博 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨

省略

研究分担者氏名

省略

死亡例を生じることにはなかった。抗HMGB1抗体投与群で、一般状態に変化は認められず、体重も比較対照群とほぼ同様の推移を示した。6日間、反復投与後の血液細胞検査、血液生化学検査、病理学的検査は、現在データ解析中である。

D. 考察

ラットの中大脳動脈2時間閉塞—再灌流モデルでは、2回の抗体投与で計400 µgの抗体（約2 mg/kg）を投与して、よい治療成績を上げることができた。この投与量は、脳虚血時に循環血中に放出されてくるHMGB1を中和ならびに処理するのに十分な量であることを、別の実験で確認しているため、ラットを用いた単回投与毒性試験では、その投与量の5倍量をひとまず目安として用いた。抗HMGB1抗体のラットへの急性単回投与試験の結果、抗HMGB1抗体に起因した一般状態の変化や、組織レベルにおける毒性変化は認められなかった。

同様に、0.75, 1.5, 3.0 mg/kg、6日間連続投与によっても、一般状態の変化はなかったが、血液細胞検査、血液生化学検査、病理学的検査は、現在データ解析中であり、それらの結果をまっして反復投与後の毒性については判定される予定である。

E. 結論

ラット薬用量の5倍量の抗HMGB1抗体単回投与では、一般状態、行動変化、顕微鏡を用いた病理学的検索のいずれにおいても対照群と差がなく、本治療薬がこの投与量の範囲では安全性について問題がないことを示すことができた。反復投与による毒性試験はすでに終了し、同じく一般状態では著変はないことが確認されたが、血液細胞検査、血液生化学検査、病理学的検査は、現在データ解析中であり、それらの結果をまっして反復投与後の毒性については判定される。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表  
該当無し
2. 学会発表  
該当無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

## 抗 HMGB1 抗体の毒性試験に関する研究

吉野 正  
松川 昭博

### 1. 抗 HMGB1 単クローン抗体のラットにおける単回静脈内投与毒性試験

#### 目的：

抗 HMGB1 単クローン抗体の安全性に関する非臨床試験の一環として、抗 HMGB1 単クローン抗体をラットに 1 回静脈内投与し、その急性期の毒性徴候について検討した。

#### 方法：

抗 HMGB1 単クローンの安全性に関する非臨床試験の一環として、抗 HMGB1 抗体を 10 mg/kg の用量で雄 5 匹の Crl:CD(SD)ラットに単回静脈内投与し、その毒性について検討した。投与容量は 5 mL/kg とした。また、比較対照として、雄 5 匹に抗 KLH 抗体（投与量：10 mg/kg）を 5 mL/kg の投与容量で投与した。ラット静注用保定器に保定したラットの尾静脈にディスプレイブル注射筒（テルモ社株式会社）および翼付静注針（27G，テルモ社株式会社）を用いて投与した。投与速度は、1 mL/min とした。投与は基礎研究の投与回数に準じ、1 日 2 回投与とした。投与量は、抗 HMGB1 抗体および抗 KLH 抗体とも 10 mg/kg とした。1 回当たりの投与量は 5 mg/kg とし、投与容量は 5 mL/kg とした。投与液量は投与日の体重を基に算出した。なお、試験経過日数は投与日を投与 1 日（Day 1）と起算した。1 回目の投与を 9:17～9:33 の時間帯に行い、その 6 時間後（15:17～15:33）に 2 回目の投与を行った。検査項目として、一般状態観察、体重測定、剖検および病理学的検討を設定した。

注射用抗体液の調整は以下の如く行なった。各抗 HMGB1 抗体を融解してポリプロピレン製容器（滅菌済み）1 本にまとめ、転倒混和した。メスシリンダーを用いて融解した抗 HMGB1 抗体を 10 mL 秤量し、媒体を加え、18 mL（1.0 mg/mL）にメスアップした。転倒混和し、2 本の褐色ガラスバイアルに分注した。調製後の残余の抗 HMGB1 抗体については、容器に分注（2 本）して、機器室の超低温フリーザーに冷凍（実測値：-82.0～-74.0°C，許容範囲：-90～

-65°C), 気密, 遮光保存した。各抗 KLH 抗体についても同様に調整した。注射液の調整は、投与直前に行なった。次に群構成を示す。

#### 群構成

試験群	投与量 (mg/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	性別	使用 動物数	動物番号
抗 KLH 抗体投与群	10	1	雄	5	1~5
抗 HMGB1 抗体投与群	10	1	雄	5	11~15

一般状態観察期間は投与後 7 日間とし、投与日 (Day 1) は 1 回目投与の投与前、投与直後、投与後 0.5, 1 および 2 時間、2 回目投与の投与直前、投与直後、投与後 0.5, 1 および 2 時間に一般状態の観察および生死の確認を行った。投与翌日 (Day 2) から投与後 7 日 (Day 8) までは毎日午前中に 1 回一般状態の観察および生死の確認を行った。

#### 結果：

一般状態の観察結果を Table 1 に示す。投与日および観察期間に死亡の発生はなかった。また、抗 KLH 抗体投与群および抗 HMGB1 抗体投与群とも投与日および観察期間に一般状態の変化は認められなかった。

体重の推移を Figure 1 および Table 2 に示した。抗 HMGB1 抗体投与群で抗 KLH 抗体投与群とほぼ同様の体重推移を示し、抗 HMGB1 抗体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。病理学的に検討された脳、心臓、肺、胃、小腸、大腸、腎臓の各組織のヘマトキシリン-エオジン染色組織像を Figure 2 に示す。いずれの臓器組織においても、抗 HMGB1 抗体投与群で抗 KLH 抗体投与群との間に差はなく、何れの群においても病理学的所見はない。

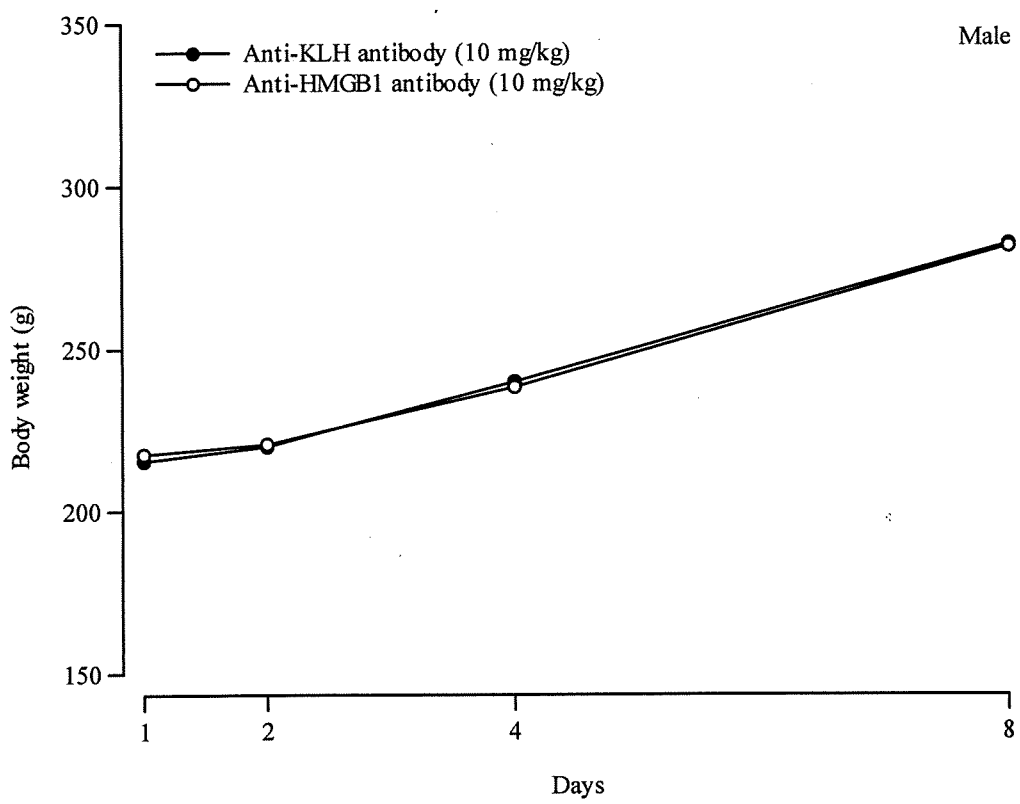


Figure 1 Body weight changes

Table 1 Clinical signs

Sex	Group and dose	Animal No.	Day												
			1st PRE	1st JUS	1st 0.5hr	1st 1hr	1st 2hr	2nd PRE	2nd JUS	2nd 0.5hr	2nd 1hr	2nd 2hr			
Male	Anti-KLH antibody 10 mg/kg	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Anti-HMGB1 antibody 10 mg/kg	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Clinical sign: -, No abnormality.  
 1st: first administration.  
 2nd: second administration.  
 PRE: before administration.  
 JUS: just after administration.

Table 1 - continued Clinical signs

Sex	Group and dose	Animal No.	Days							
			2 AM	3 AM	4 AM	5 AM	6 AM	7 AM	8 AM	
Male	Anti-KLH antibody 10 mg/kg	1	-	-	-	-	-	-	-	
		2	-	-	-	-	-	-	-	
		3	-	-	-	-	-	-	-	
		4	-	-	-	-	-	-	-	
		5	-	-	-	-	-	-	-	
	Anti-HMGB1 antibody 10 mg/kg	11	-	-	-	-	-	-	-	
		12	-	-	-	-	-	-	-	
		13	-	-	-	-	-	-	-	
		14	-	-	-	-	-	-	-	
		15	-	-	-	-	-	-	-	

Clinical sign: -, No abnormality.



Table 2 Body weights

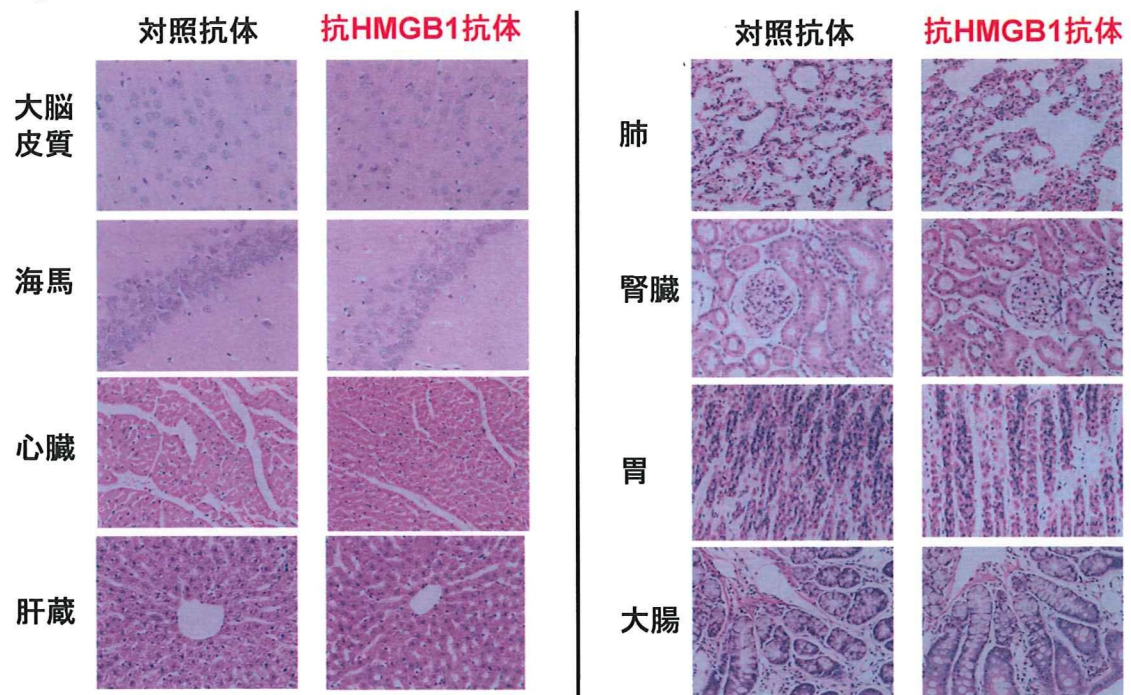
Sex	Group and dose	Animal No.	Body weight (g) on day				
			1	2	4	8	
Male	Anti-KLH antibody 10 mg/kg	1	213.5	221.8	240.4	282.7	
		2	218.9	222.1	241.2	283.4	
		3	208.4	211.5	228.6	265.7	
		4	221.4	228.2	248.0	286.7	
		5	215.2	216.6	241.4	291.4	
		Mean	215.5	220.0	239.9	282.0	
		S.D.	±5.0	±6.3	±7.0	±9.7	
	Anti-HMGB1 antibody 10 mg/kg	11	215.1	215.4	233.0	268.6	
		12	216.8	217.4	239.7	286.6	
		13	211.6	218.7	231.5	276.3	
		14	228.3	233.4	253.2	303.0	
		15	216.4	218.8	234.0	272.4	
		Mean	217.6	220.7	238.3	281.4	
		S.D.	±6.3	±7.2	±8.9	±13.8	

Table 3 Necropsy findings  
Day 8

Organs and findings	Sex		Male															
	Group and dose		Anti-KLH antibody 10 mg/kg					Anti-HMGB1 antibody 10 mg/kg										
Animal No.			1	2	3	4	5	11	12	13	14	15						
All organs and tissues			NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

NR: no remarkable changes.

Figure2



## 2. 抗 HMGB1 単クローン抗体のラットにおける 1 週間 反復静脈内投与毒性試験

### 目的：

抗 HMGB1 単クローン抗体の安全性に関する非臨床試験の一環として、抗 HMGB1 単クローン抗体をラットに 1 週間反復静脈内投与し、その毒性徴候について検討した。

### 方法：

抗 HMGB1 単クローンの安全性に関する非臨床試験の一環として、抗 HMGB1 抗体を 0.75, 1.5 および 3.0 mg/kg の投与量で 1 群各 6 匹の雄性 Cr1:CD(SD) ラットに 1 週間反復静脈内投与し、その毒性について検討した。投与容量は 5 mL/kg とした。また、比較対照として、雄 6 匹に抗 KLH 抗体(投与量:3 mg/kg)を 5 mL/kg の投与容量で投与した。1 日 1 回、週 7 日、1 週間投与とした。投与開始日を投与 1 日 (Day 1) とし、投与開始週を投与 1 週 (Week 1) と起算した。静脈内投与は、ラット静注用保定器に保定したラットの尾静脈にディスプレイ注射筒 (2.5 mL テルモ社株式会社) および翼付静注針 (27G, テルモ社株式会社) を用いて投与した。投与速度は、1 mL/min とした。投与は 9:20~11:58 の時間帯に行った。

注射用抗体液の調整は以下の如く行なった。抗 HMGB1 抗体を融解してポリプロピレン製容器 (滅菌済み) 1 本にまとめ、転倒混和した。メスシリンダーを用いて融解した抗 HMGB1 抗体を秤量し、媒体 (0.01M Sodium phosphate-buffered saline) を加え、所定の濃度になるようにメスアップした。転倒混和し、7 本の褐色ガラスバイアルに分注した (全量を使用した)。各抗 KLH 抗体についても同様に調整した。

検査項目として、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定および病理組織学的検査を設定した。群構成は下記の如くである。

試験群	投与量 (mg/kg)	投与液濃度 (mg/mL)	性別	使用 動物数	動物番号
抗 KLH 抗体投与群	3	0.6	雄	6	251~256
	0.75	0.15	雄	6	257~262
抗 HMGB1 抗体投与群	1.5	0.3	雄	6	263~268
	3.0	0.6	雄	6	269~274