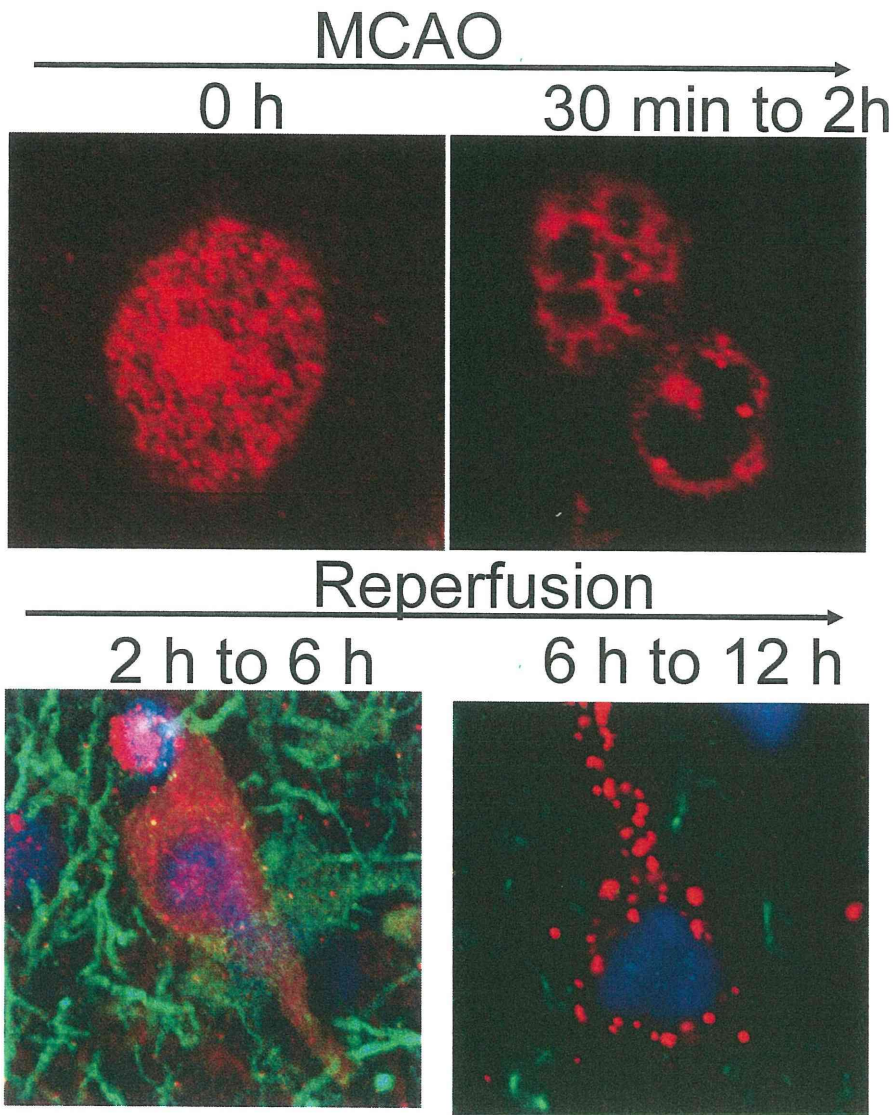
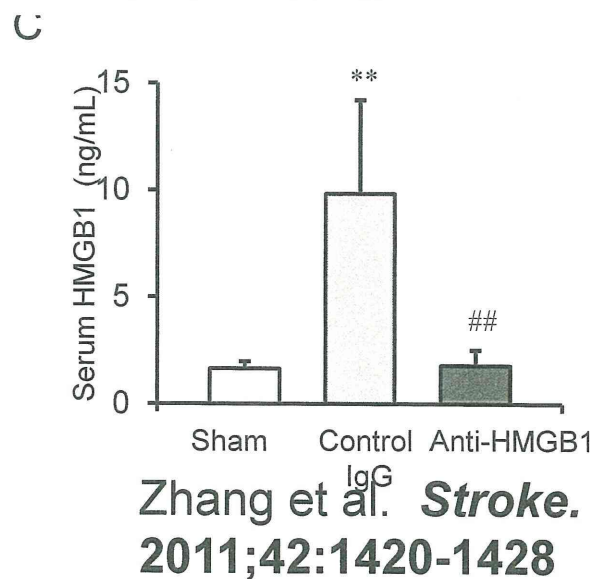
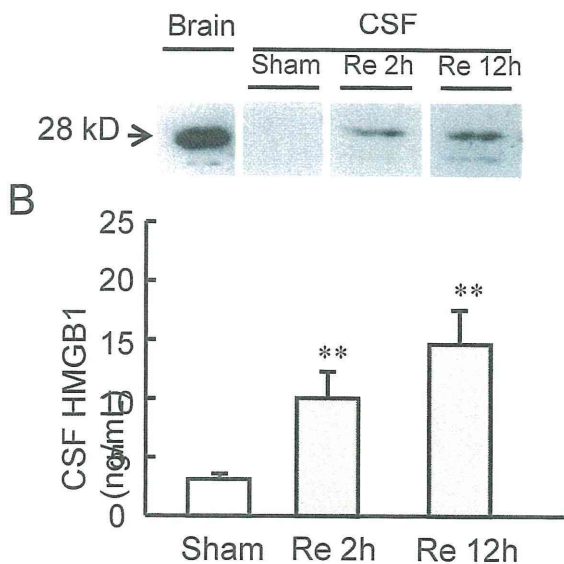


虚血脳HMGB1 のトランスロケーション



Detection of HMGB1 in CSF and in serum

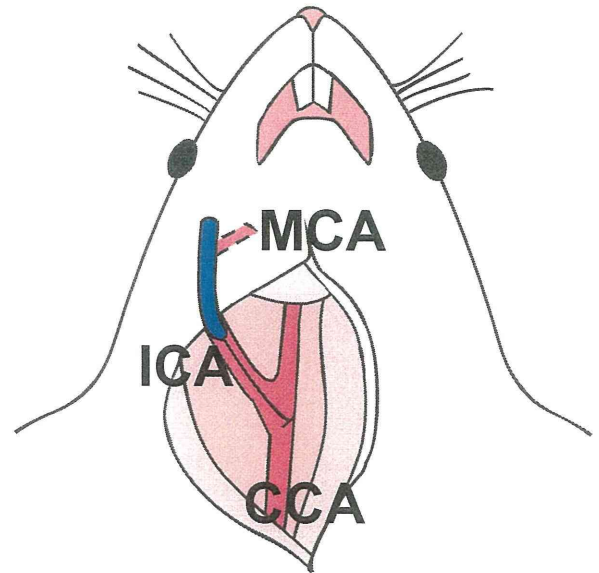


Materials and Methods

- Wistar rat
- Male
- 250-300g

2 h MCAO

12 h Reperfusion



Fluorescent immunostaining Immunolectron microscopy

ANTIBODIES USED

α -Catalase (peroxisome marker)

α -MTCO1 (mitochondrial marker)

α -LAMP1 (lysosome marker)

α -LC3 A/B (autophagosome marker)

α -Rab5 (early endosome marker)

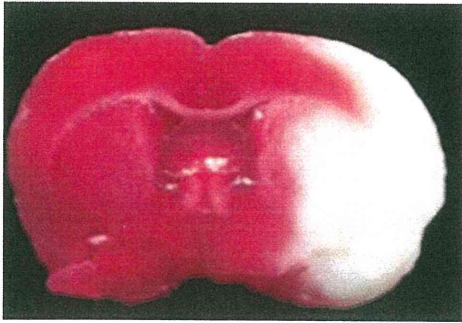
α -Rab7 (late endosome marker)

α -KDEL (endoplasmic reticulum marker)

α -PSD95 (postsynaptic marker)

α -SYP (presynaptic marker)

Peroxisomes and HMGB1



HMGB1

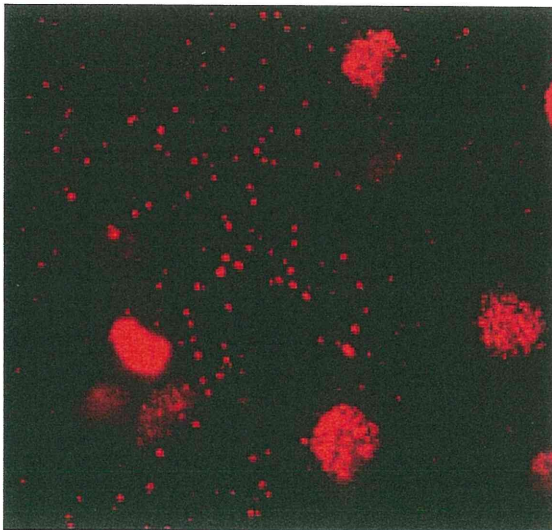
Catalase(Peroxisome)

DAPI

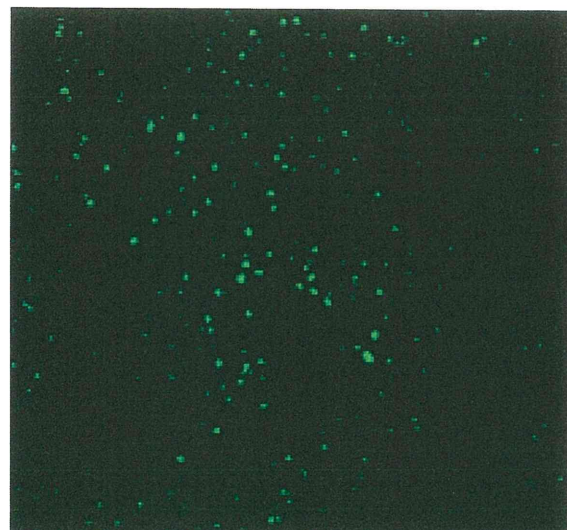
Cortex

×630

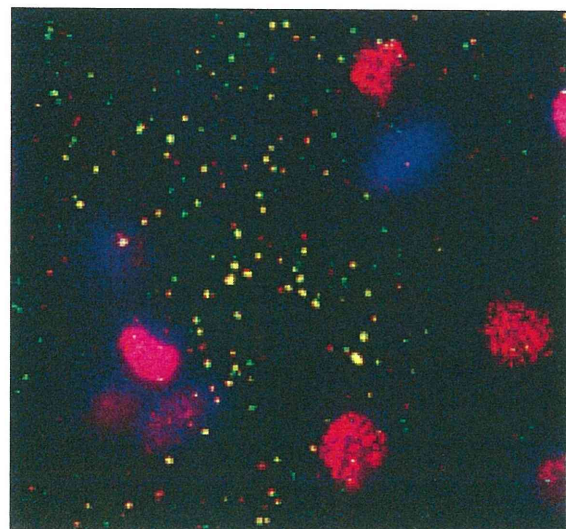
HMGB1



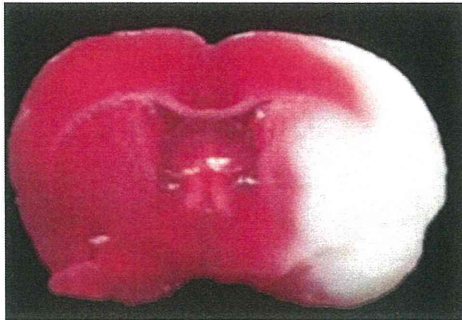
Catalase



Merged



Peroxisomes and HMGB1



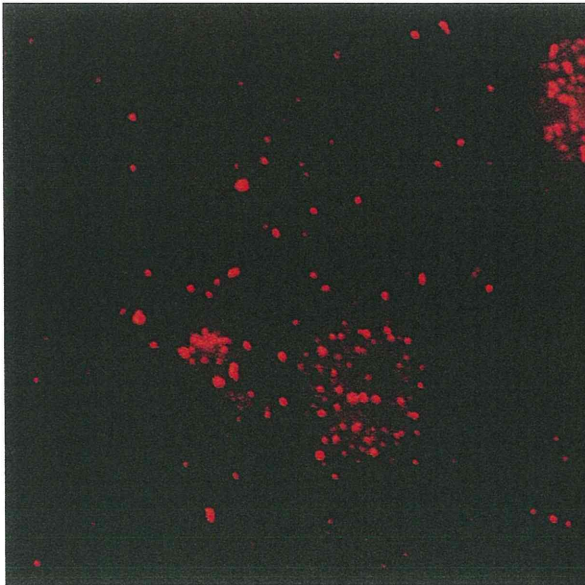
HMGB1

Catalase (Peroxisome)

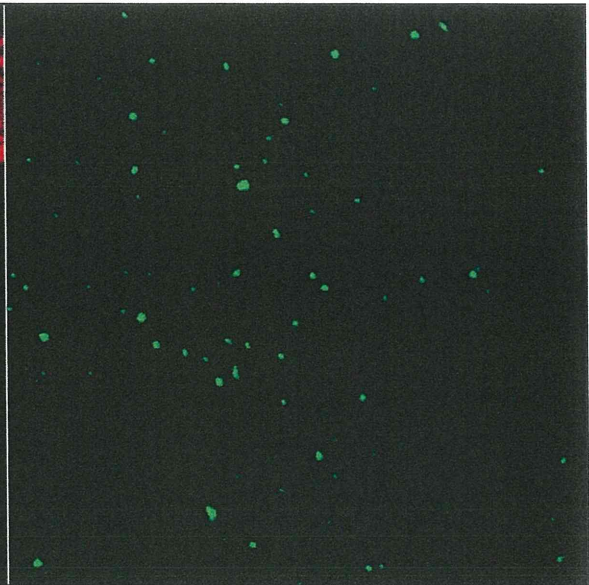
× 630

Cortex

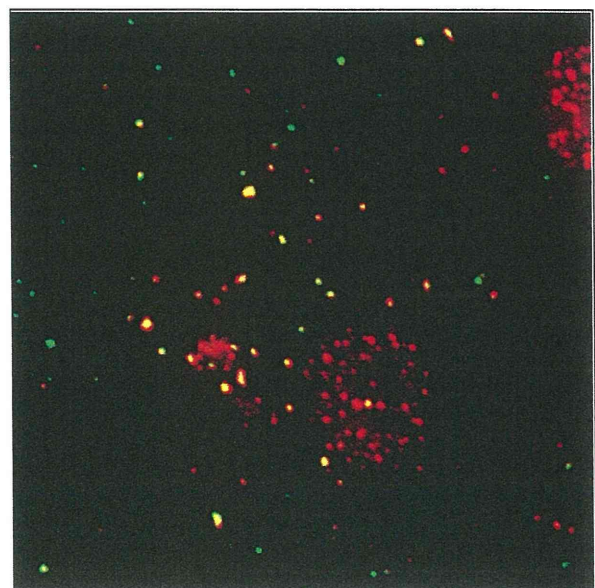
HMGB1



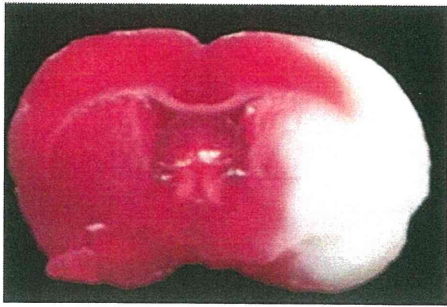
Catalase



Merged



Mitochondria and HMGB1



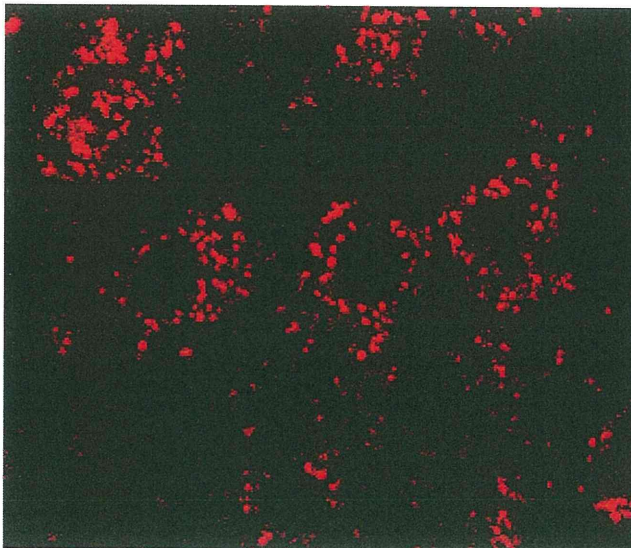
MTCO1 (Mitochondrially encoded cytochrome c oxidase I)

HMGB1

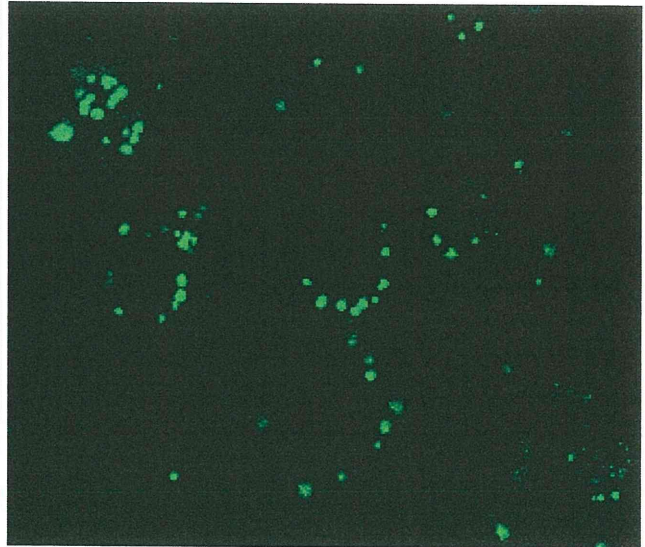
× 630

Cortex

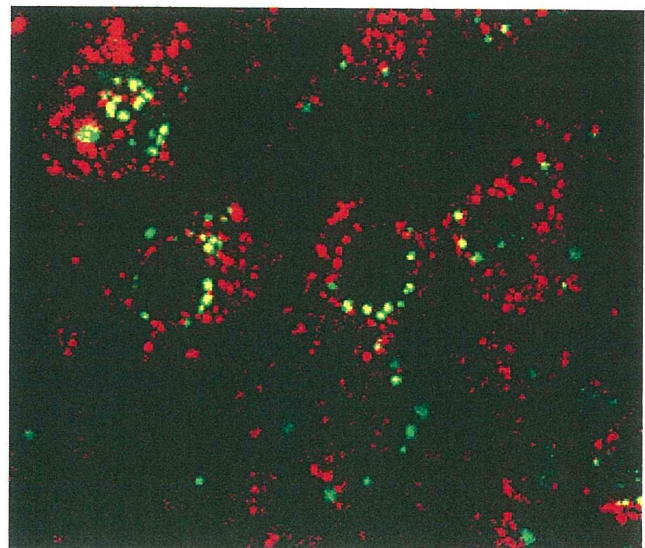
MTCO1



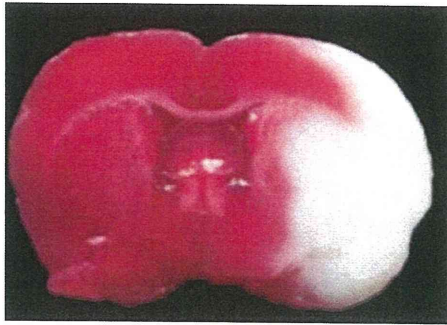
HMGB1



Merged



Mitochondria and HMGB1

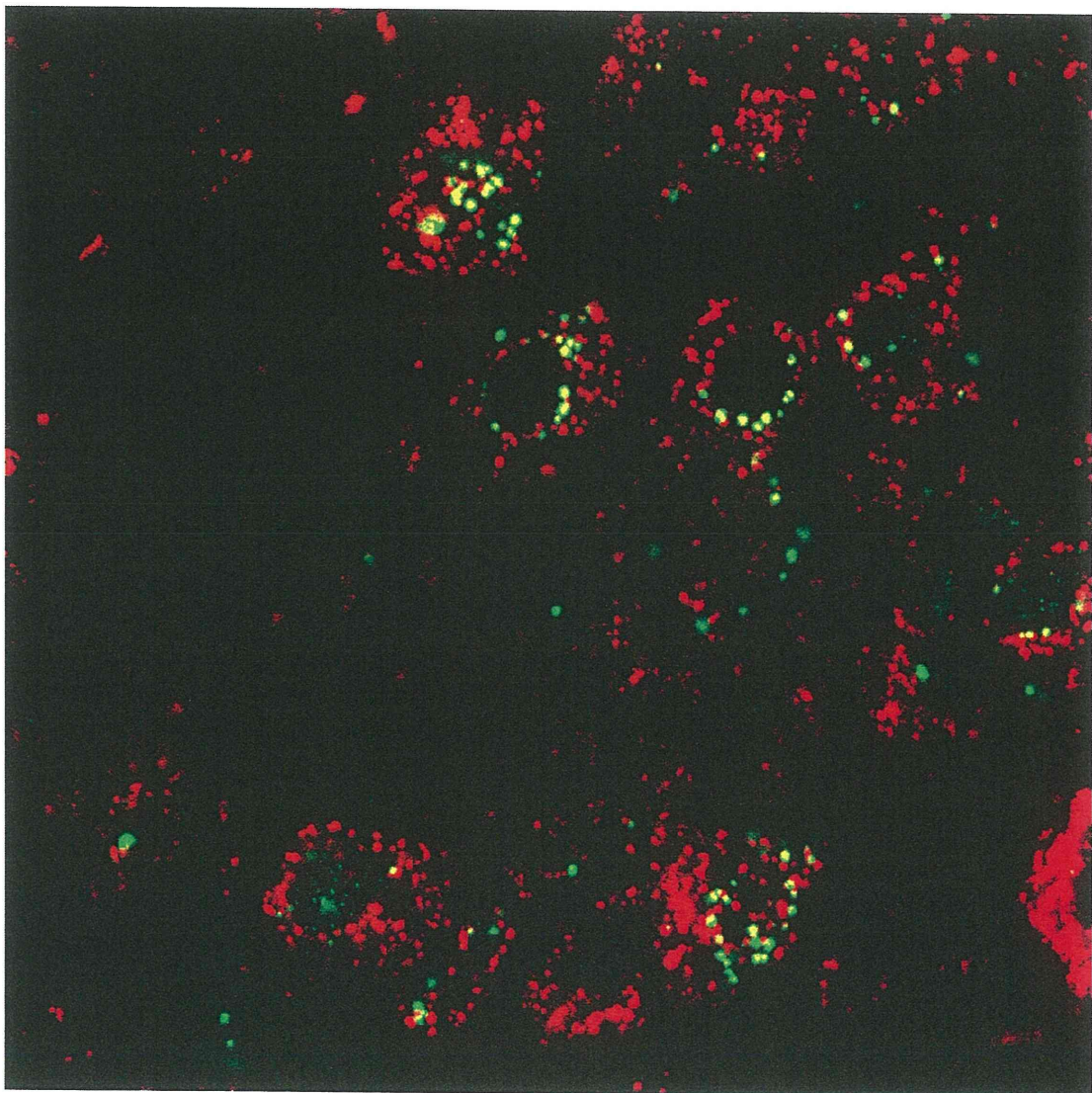


MTCO1

HMGB1

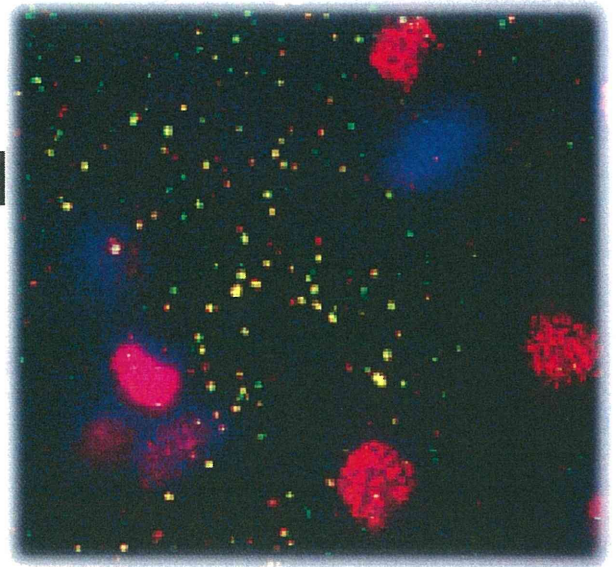
× 630

Cortex

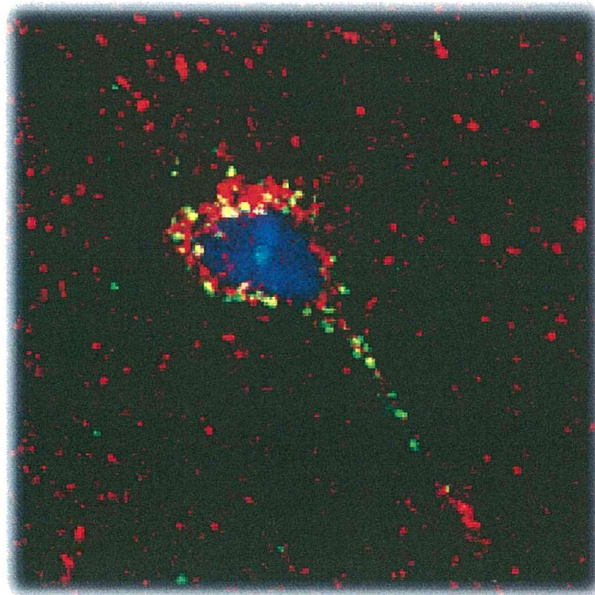


Summary

HMGB1 was colocalized with **Catalase** (Peroxisomes).



HMGB1 was colocalized with **MTCO1 (Mitochondria)**.



MTCO1-immunoreactivities showed partial colocalization with HMGB1

動脈硬化症に関する研究

研究分担者 榎野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
伊達 勲 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
大塚 愛二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
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

ヒト末梢動脈疾患(Peripheral arterial disease, PAD) 患者の血中 HMGB1 を測定し、疾患重篤度の評価マーカーとしての可能性を検討した。81 名の患者について測定を実施し、血中 HMGB1 が、フィブリノーゲン、ABI などの疾患重篤度の指標と相関することを明らかにした。以上の結果から、血中 HMGB1 が新規の末梢動脈疾患のマーカーとなり得ることが明らかにされた。

A. 研究目的

平成 22 年度までの研究において、ApoE ノックアウトマウスに高脂肪食負荷して作製したアテローム動脈硬化巣の形成に対し、抗 HMGB1 抗体の投与が硬化巣の縮小をもたらし、硬化巣における炎症応答を抑制することを明らかにし得た。また、ヒト動脈硬化巣局所では、HMGB1 蛋白質が高発現していることを見出した。これらの結果を受けて平成 23 年度の研究においては、動脈硬化性のヒト末梢動脈疾患 (Peripheral arterial disease, PAD) 患者の血中 HMGB1 レベルを測定し、臨床重篤度や血中フィブリノーゲンレベルとの相関について検討し、血中 HMGB1 が新規の末梢動脈疾患のマーカーとなり得るかどうかを明らかにする。

B. 研究方法

1. 研究対象となったのは、Fontain 分類で

層化された Peripheral Artery Disease

(PAD)患者である。患者の末梢血液を肘静脈より採血した。血球と血漿を分離後、血漿中の HMGB1 と他の因子の測定を行った。

2. 個別の患者において、血圧、ABI、喫煙歴、高血圧病治療歴、糖尿病治療歴、高脂血症治療歴、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、活性化トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン、CRP と HMGB1 の問診あるいは測定を実施した。HMGB1 の測定は、Sino test の Elisa を用い、製造者の指示するプロトコールに従って実施した。

C. 研究結果

測定された健常人の血中 HMGB1 レベル (平均値 4.6ng/ml) に対し、Fontain I / II (平均値 8.9ng/ml) あるいは Fontain III/IV (平均値 19.5ng/ml) の患者グループでは、有意

に高いレベルを示した。また、Fontain I / II グループと Fontain III/IV グループ間にも有意差が認められ、臨床重症度と血中 HMGB1 レベルに相関があることが明らかとなった。測定された他の因子群との相関性解析の結果、血中 HMGB1 は APTT や CRP とは相関しなかったが、フィブリノーゲンと相関することが明らかとなった。

D. 考察

これまで、フィブリノーゲンは PAD の重症度と相関することが報告されている因子である。本研究により、フィブリノーゲンに加えて、血中 HMGB1 も PAD の重症度を反映するよい臨床マーカーとなりうることが証明された。

動脈硬化症が脂質代謝異常にのみ基づく病態ではなく、血管内膜層を中心におこる慢性炎症であることが世界的に明らかにされてきた。このようなパラダイムの中で、本研究で証明された臨床重症度に依存した血中 HMGB1 レベルの上昇は、二つの可能性を持っている。一つは、ApoE ノットアウトマウスに高脂肪食を負荷し作成された動脈硬化症で観察されたように、動脈硬化症局所に HMGB1 が高発現し、それが血中に逸脱している可能性である。この場合、血管炎症局所での HMGB1 産生が疑われる。第二の可能性は、動脈硬化巣における HMGB1 陽性像は、血中 HMGB1 を取り込んで形成されている可能性である。いずれの場合でも局所炎症の形成に HMGB1 が重要な役割を果たすことが、さらに強く示唆された。

E. 結論

血中 HMGB1 はヒト PAD の重症度を反映するよい臨床マーカーとなりうることが明らかにされた。ヒト PAD において、血中

HMGB1 が病因としての意義を有しているのか否かについてはさらに検討が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Shichida T., Hasegawa E., Kimura A., Morita R., Sakaguchi R., Takada I., Sekiya T., Ooboshi H., Kitazono T., Yanagawa T., Ishii T., Takahashi H., Mori S., Nishibori M., Kuroda K., Miyake K., Akira S., Yoshimura A., Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain. *Nature Medicine*, in press.
- ② Okuma Y., Liu K., Wake H., Zhang J., Maruo T., Date I., Yoshio T., Ohtsuka A., Otani N., Tomura S., Shima K., Yamamoto Y., Yamamoto H., Takahashi H., Mori S., Nishibori M., Anti-High Mobility Group Box-1 Antibody Therapy for Traumatic Brain Injury. *Annals of Neurology*, in press.
- ③ Yang H, Hirooka K, Liu Y, Fujita T, Fukuda K, Nakamutra T, Itano T, Zhang J, Nishibori M, Shiraga F. Deleterious Role of Anti-high Mobility Group Box 1 Monoclonal Antibody in Retinal Ischemia-reperfusion Injury. *Current Eye Research*, 36(11), 1037-1046, 2011.
- ④ Zhang J, Takahashi HK, Liu K, Wake K, Liu R, Maruo T, Date I, Yoshino T, Ohtsuka A, Mori S, Nishibori M. Anti-high Mobility Group Box-1 Monoclonal Antibody Protects the Blood-Brain Barrier from Ischemia-Induced Disruption in Rats. *Stroke*. 42(5): 1420-1428, 2011.
- ⑤ Kanellakis P, Agrotis A, Kyaw TS, Koulis C, Ahrens I, Mori S, Takahashi HK, Liu K, Peter K, Nishibori M, Bobik A. High-Mobility Group Box Protein 1 Neutralization Reduces Development of Diet-Induced Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice.

Arterioscler Thromb Vasc Biol, 31(2): 313-9,2011.

- ⑥ Ozawa et al., Increased plasma levels of high mobility group box 1 protein in patient with peripheral artery disease (submitted).

2. 学会発表

1) 国際学会

- ① Hideo Kohka Takahashi, Shuji Mori, Atsuko Niwa, Masaki Tabuchi, Kyoko Nakamura, Kana Ohshima, Masahiro Nishibori, AGE-2 and AGE-3 induce monocyte activation. 第19回国際マクロファージ分子細胞生物学シンポジウム合同開催国際会議・第76回日本インターフェロン・サイトカイン学会. 大阪. 2011.5.27.

2) 国内学会

- ① 西堀正洋. 抗体医薬による血管疾患治療と創薬プラットフォーム. 岡山脳研究セミナー, 講演. 岡山, 2011.6.25.
- ② 劉克約, 張 継勇, 和氣秀徳, 大塚愛二, 森 秀治, 高橋英夫, 西堀正洋. 抗 HMGB1 抗体は脳虚血誘発性の血液-脳関門破綻を防ぐ. 第 119 回日本薬理学会近畿部会, 愛知, 2011.7.8.
- ③ 西堀正洋, 劉克約, 張継勇, 和氣秀徳, 大塚愛二, 吉野正, 伊達勲, 高橋英夫, 森秀治. HMGB1 単クローン抗体によるラット MCAO 誘発脳梗塞の治療. 第 47 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 札幌, 2011.9.6.
- ④ 西堀正洋, 張継勇, 劉克約, 和氣秀徳, 高橋英夫, 森秀治, 大塚愛二. 抗 HMGB1 単クローン抗体はラット脳虚血による血液-脳関門の破綻を制御する. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011.9.17.
- ⑤ 和氣秀徳, 森秀治, 劉克約, 高橋英夫, 西堀正洋. 高ヒスチジン糖タンパク質は HMGB1-ヘパリン複合体誘導血管新生を抑制する. 第 84 回日本生化学会大会, 京都, 2011.9.23.
- ⑥ 西堀正洋. 抗 HMGB1 単クローン抗体による虚血性脳障害の治療. 第12回日本分子脳神経外科学会・日本脳神経外科学会第70回学術総会合同シンポジウム, 招

待講演. 横浜, 2011.10.14.

- ⑦ 和氣秀徳, 森秀治, 高橋英夫, 西堀正洋, HRG の HMGB1-ヘパリン複合体誘導性血管新生調節機構, 第 120 回日本薬理学会近畿部会, 京都, 2011.11.11.
- ⑧ 西堀正洋. 炎症性サイトカイン HMGB1 をターゲットにした新規脳梗塞治療抗体-抗体治療の展開. 平成 23 年度バイオビジネスアワード JAPAN, 講演. 大阪, 2012.2.17.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

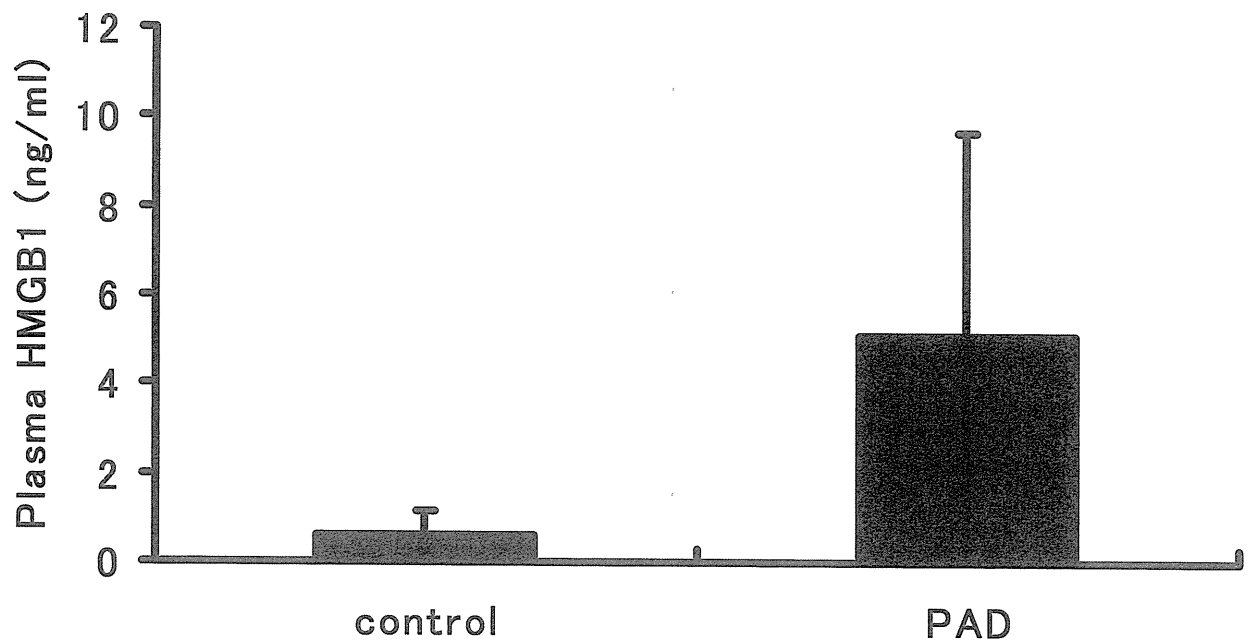
該当なし

2. 実用新案登録

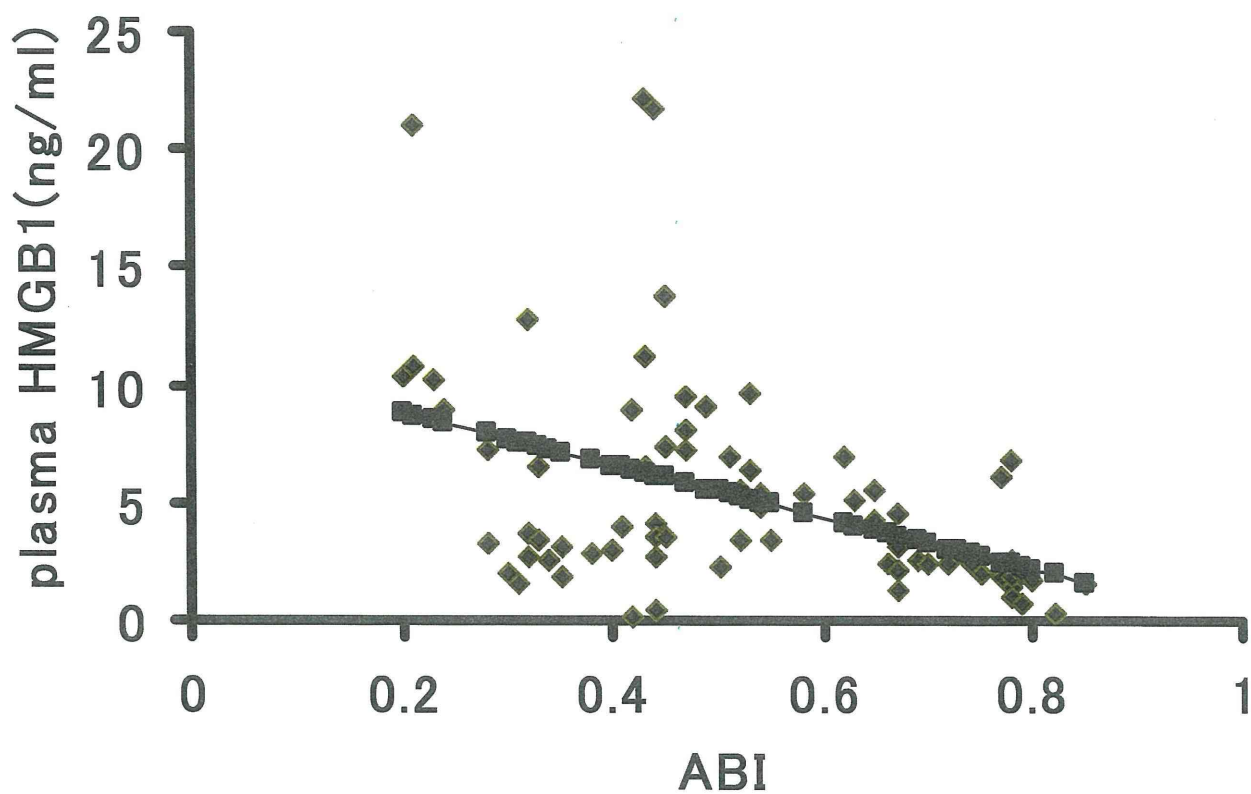
該当なし

3. その他

PAD患者における血漿HMGB1の上昇



PAD患者における血漿HMGB1とABIの負の相関



PAD患者の検査データ

Table1. Characteristics in PAD Patients

<i>Variables</i>	<i>PAD Patients</i>	<i>PAD Patients</i> <i>(n=81)</i>
ABI		0.53 ± 0.18
<i>Laboratory values</i>		
WBC, × 10 ⁴ /mm ²		8050 ± 2818
Hb, mg/dl		12.5 ± 2.3
Hct, %		40.3 ± 5.6
Plt, × 10 ⁴ /mm ²		27.8 ± 13.2
APTT, sec		39.0 ± 12.7
Fibrinogen, mg/dl		483 ± 194
CRP, mg/dl		3.34 ± 5.40
HMGB1, ng/ml		5.06 ± 4.52

Data are expressed as mean ± SD or number.

PAD; peripheral artery disease

ABI; ankle brakial pressure index, WBC; white blood cell number

Hb; hemoglobin, Hct; hematocrit, Plt; platelet number

PT; prothorombin time, APTT; active partial thromboplastin time

CRP; C-reactive protein

Table2. Comparison of Baseline Characteristics According- Fontaine in PAD Patients

<i>PAD Patients</i>	<i>Fontaine I · II · III</i>		<i>Fontaine IV</i>		<i>p value</i>
<i>Variables</i>	<i>(n=52)</i>		<i>(n=29)</i>		
ABI	0.63 ±	0.13	0.33 ±	0.07	<0.01
<i>Laboratory values</i>					
WBC, × 10 ⁴ /mm ²	7775 ±	2756	8555 ±	2956	0.237
Hb, mg/dl	13.6 ±	1.7	10.6 ±	1.8	<0.01
Plt, × 10 ⁴ /mm ²	23.8 ±	8.8	34.9 ±	16.8	<0.01
APTT, sec	36.5 ±	8.7	44.1 ±	17.5	0.010
Fibrinogen, mg/dl	416 ±	137	607 ±	226	<0.01
CRP, mg/dl	1.17 ±	2.10	8.77 ±	11.26	<0.01
HMGB1, ng/ml	5.11 ±	4.55	4.99 ±	4.68	0.915

Data are expressed as mean ± SD or number (percentage).

PAD; peripheral artery disease

ABI; ankle brakial pressure index, WBC; white blood cell number, Hb; hemoglobin, Hct; hematocrit

Plt; platelet number, PT; prothorombin time, APTT; active partial thromboplastin time

CRP; C-reactive protein

Table3. Correlation coefficients for ABI in PAD patients

<i>Variables</i>	<i>Correlation coefficients</i>	<i>p value</i>
WBC	-0.298	<0.001
Hematocrit	0.449	<0.001
Platelet number	-0.279	0.013
Fibrinogen	-0.414	<0.001
CRP	-0.413	<0.001
HMGB1	-0.453	<0.001

PAD; peripheral artery disease, ABI; ankle brachial pressure index
WBC; white blood cell number, CRP; C-reactive protein

Table4. Correlation coefficients for HMGB1 in all PAD patients

<i>Variables</i>	<i>(1) All PAD patients</i>		<i>(2) PAD patients without ulcer</i>		<i>(3) PAD patients with ulcer</i>	
	<i>Correlation coefficients</i>	<i>p value</i>	<i>Correlation coefficients</i>	<i>p value</i>	<i>Correlation coefficients</i>	<i>p value</i>
ABI	-0.453	<0.001	-0.501	<0.001	-0.703	<0.001
WBC	0.193	0.084	0.141	0.244	-0.304	0.030
Hematocrit	0.035	0.759	0.125	0.268	-0.440	0.757
Platelet number	-0.131	0.244	-0.025	0.824	0.118	0.410
Fibrinogen	0.060	0.610	0.091	0.436	-0.218	0.132
CRP	0.255	0.028	-0.059	0.615	-0.032	0.832

PAD; peripheral artery disease, ABI; ankle brachial pressure index

WBC; white blood cell number, CRP; C-reactive protein

脳外傷モデルに関する研究

研究分担者 伊達 勲 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
大塚 愛二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授
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

ラット脳への Fluid percussion による脳外傷モデルを確立した。受傷局所の神経細胞内における細胞核から細胞質、細胞外への HMGB1 の移行を明らかにした。抗 HMGB1 単クローン抗体の投与が、脳血管の透過性亢進、炎症関連分子の発現、BBB の構造破綻を何れも抑制することを明らかにした。抗 HMGB1 単クローン抗体は、運動麻痺を中心とする神経症状も強く抑制した。抗体投与の効果は用量依存的で、受傷後 3 時間の時点での投与で有意の効果が得られた。脳外傷は抗 HMGB1 抗体のよい適応症になると予想できる。

A. 研究目的

脳虚血後の脳血管透過性の亢進メカニズムに血液脳関門の構造破綻が関与することが平成 21 年度に明らかにされた。平成 22 年度の研究では、血管内皮細胞、周皮細胞、アストロサイトからなる *in vitro* BBB 系を用いて、組換え体 HMGB1 の人工 BBB に対する直接作用を機能および形態的に評価し、抗 HMGB1 抗体の作用機序がこれまでの治療薬とは全く異なることを明らかにした。

血液脳関門の破綻は、脳外傷後にも認められることから、脳虚血時と同様の HMGB1 トランスロケーションが脳外傷後に生じるかどうか、もし生じていた場合には、脳外傷後の急性脳腫脹に対し抗 HMGB1 抗体治療が有効であるかどうかを調べるのが非常に重要な課題になる。なぜなら、21 世紀の今日まで脳外傷後の急性脳腫脹に有効な薬物治療はいまだ開発されていないからである。

平成 23 年度の研究において、ラット脳への Fluid percussion による脳外傷モデルを確立し、受傷後局所での神経細胞内 HMGB1 トランスロケーションの有無を明らかにし、抗 HMGB1 単クローン抗体治療が脳外傷急性期の治療法として有効であるかどうかを評価した。

B. 研究方法

1. 9-11 週齢、250-300g の Wistar 系雄性ラットを用い、GOI 全身麻酔下に Lateral Fluid-Percussion Injury の手法で頭部外傷モデルを作成した。受傷後 5 分後、6 時間後に、抗 HMGB1 抗体、対照抗体をそれぞれ尾静脈から投与した。

2. 受傷後 3 時間後、6 時間後、24 時間後に、rotarod test、シリンダーテストにて行動学的評価を行った。また、3 時間後、6 時間後、24 時間後にラットを還流固定の上、脳パラ

フィン切片を作製し、hematoxylin-eosin (H.E.) 染色、Nissl 染色、抗 HMGB1 抗体・抗 MAP2 抗体を用いた 2 重免疫染色を行った。

3. 尾静脈より 2% Evans blue (EB) を投与の上、EB の漏出から Blood-brain barrier (BBB) permeability を検討した。また、血清 HMGB1 濃度を ELISA 法により検討した。更に、受傷側・対側の大脳半球から蛋白、mRNA をそれぞれ抽出し、HMGB1 量を Western blotting 法で、Matrix metalloproteinase を Zymography 法で、炎症関連分子の mRNA 量を real time PCR 法で、それぞれ測定した。

C. 研究結果

露出したラット脳硬膜上からの 2.2~2.6 気圧の液体噴射によって中等度の麻痺症状を誘導できる脳外傷モデルを作製した。本モデルラットの受傷局所の HMGB1 動態を免疫組織化学的に観察したところ、局所の神経細胞では神経核から細胞質領域 HMGB1 の移行が認められた。さらに、一定時間後には、血漿 HMGB1 レベルが上昇することがわかった。アストログリア細胞やミクログリア細胞内の HMGB1 トランスロケーションは著明ではなかった。以上の結果から脳外傷時の HMGB1 トランスロケーションは、脳虚血時のものと極めて似通っていることが明らかにされた。

受傷後 5 分と 6 時間後の 2 回、抗 HMGB1 抗体投与群において、ロタロッドテストとシリンダーテストで有意な行動学的改善を認めた。また、脳実質内へのエバンスブルー漏出量が有意に少なかった。Nissl 染色、H.E. 染色では、有意な necrotic cell の減少を、免疫染色では、HMGB1 の細胞外移動の抑制を

それぞれ認めた。

更に、Western blotting と ELISA による HMGB1 の測定では、抗 HMGB1 抗体投与による HMGB1 の細胞内から細胞外、血液中への移動の抑制を認めた。Zymography 法による MMP-2/9 の活性測定では、対照動物の傷害側に強い活性誘導を観察したが、抗 HMGB1 抗体投与によって著明に抑制された。定量的 PCR 法では、約 15 種類の炎症関連分子の発現について検討した。抗 HMGB1 抗体は特に、TNF- α , iNOS, PAI-1, IL-8R の発現誘導を抑制した。

D. 考察

TBI モデルにおいて、抗 HMGB1 抗体投与により、HMGB1 の細胞外移動を抑制することが示唆された。またそのことが、炎症性反応の惹起を抑え、BBB の構造・機能維持や神経細胞死への誘導を抑え、機能予後を改善させることが示唆された。今後も前臨床研究や HMGB1 の頭部外傷に関与するメカニズムを含めた更なる検討は必要であるが、抗 HMGB1 抗体は頭部外傷に対する新しい治療法として極めて有望な治療法である。

E. 結論

抗 HMGB1 抗体は、BBB の維持と炎症関連分子の発現抑制に働くことによって脳の外傷性障害ならびに脳後遺症への進展を防止できる新規機序の治療薬となる可能性が高い。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Shichida T., Hasegawa E., Kimura A., Morita R., Sakaguchi R., Takada I., Sekiya T., Ooboshi H., Kitazono T., Yanagawa T., Ishii T., Takahashi H., Mori S., Nishibori M., Kuroda K., Miyake K., Akira S., Yoshimura A., Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain. **Nature Medicine**, in press.
- ② Okuma Y., Liu K., Wake H., Zhang J., Maruo T., Date I., Yoshio T., Ohtsuka A., Otani N., Tomura S., Shima K., Yamamoto Y., Yamamoto H., Takahashi H., Mori S., Nishibori M., Anti-High Mobility Group Box-1 Antibody Therapy for Traumatic Brain Injury. **Annals of Neurology**, in press.
- ③ Yang H., Hirooka K., Liu Y., Fujita T., Fukuda K., Nakamutra T., Itano T., Zhang J., Nishibori M., Shiraga F. Deleterious Role of Anti-high Mobility Group Box 1 Monoclonal Antibody in Retinal Ischemia- reperfusion Injury. **Current Eye Research**, 36(11), 1037-1046, 2011.
- ④ Zhang J, Takahashi HK, Liu K, Wake K, Liu R, Maruo T, Date I, Yoshino T, Ohtsuka A, Mori S, Nishibori M. Anti-high Mobility Group Box-1 Monoclonal Antibody Protects the Blood-Brain Barrier from Ischemia-Induced Disruption in Rats. **Stroke**. 42(5): 1420-1428, 2011.
- ⑤ Kanellakis P, Agrotis A, Kyaw TS, Koulis C, Ahrens I, Mori S, Takahashi HK, Liu K, Peter K, Nishibori M, Bobik A. High-Mobility Group Box Protein 1 Neutralization Reduces Development of Diet-Induced Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 31(2): 313-9, 2011.
- ⑥ Adachi N, Liu K, Ninomiya K, Matsuoka E, Motoki A, Irisawa Y, Nishibori M. Reduction of the infarct size by simultaneous administration of l-histidine and diphenhydramine in ischaemic rat brains. **Resuscitation**, 82(2): 219-21, 2011.
2. 学会発表
- 1) 国際学会
- ① Hideo Kohka Takahashi, Shuji Mori, Atsuko Niwa, Masaki Tabuchi, Kyoko Nakamura, Kana Ohshima, Masahiro Nishibori, AGE-2 and AGE-3 induce monocyte activation. 第 19 回国際マクロファージ分子細胞生物学シンポジウム合同開催国際会議・第 76 回日本インターフェロン・サイトカイン学会. 大阪. 2011.5.27.
- 2) 国内学会
- ① 西堀正洋. 抗体医薬による血管疾患治療と創薬プラットフォーム. 岡山脳研究セミナー, 講演. 岡山, 2011.6.25.
- ② 劉克約, 張 継勇, 和氣秀徳, 大塚愛二, 森 秀治, 高橋英夫, 西堀正洋. 抗 HMGB1 抗体は脳虚血誘発性の血液-脳関門破綻を防ぐ. 第 119 回日本薬理学会近畿部会, 愛知, 2011.7.8.
- ③ 西堀正洋, 劉克約, 張継勇, 和氣秀徳, 大塚愛二, 吉野正, 伊達勲, 高橋英夫, 森秀治. HMGB1 単クローン抗体によるラット MCAO 誘発脳梗塞の治療. 第 47 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会, 札幌, 2011.9.6.
- ④ 西堀正洋, 張継勇, 劉克約, 和氣秀徳, 高橋英夫, 森秀治, 大塚愛二. 抗 HMGB1 単クローン抗体はラット脳虚血による血液-脳関門の破綻を制御する. 第 34 回日本神経科学大会, 横浜, 2011.9.17.
- ⑤ 和氣秀徳, 森秀治, 劉克約, 高橋英夫, 西堀正洋. 高ヒスチジン糖タンパク質は HMGB1-ヘパリン複合体誘導血管新生を抑制する. 第 84 回日本生化学会大会, 京都, 2011.9.23.
- ⑥ 西堀正洋. 抗 HMGB1 単クローン抗体による虚血性脳障害の治療. 第 12 回日本分子脳神経外科学会・日本脳神経外科学会第 70 回学術総会合同シンポジウム, 招待講演. 横浜, 2011.10.14.
- ⑦ 和氣秀徳, 森秀治, 高橋英夫, 西堀正洋, HRG の HMGB1-ヘパリン複合体誘導性血管新生調節機構, 第 120 回日本薬理学会近畿部会, 京都, 2011.11.11.
- ⑧ 西堀正洋. 炎症性サイトカイン HMGB1 をターゲットにした新規脳梗塞治療抗体-抗体治療の展開. 平成 23 年度バイオビジネスアワード JAPAN, 講演. 大阪, 2012.2.17.
- ⑨ 福安悠介, 劉克約, 和氣秀徳, 西村義人,

勅使川原匡, 西堀正洋. 虚血時脳神経細胞内 HMGB1 は、核からペルオキシソーム/ミトコンドリアに移動する. 第 85 回日本薬理学会年会, 京都, 2012.3.14.

⑩ 劉克約, 張継勇, 和氣秀徳, 勅使川原匡, 高橋英夫, 森秀治, 西堀正洋. 虚血時の BBB 透過性亢進を濾出した Evans blue/Albumin の追跡検討. 第 85 回日本薬理学会年会, 京都, 2012.3.14.

⑪ 和氣秀徳, 森秀治, 高橋英夫, 劉克約, 勅使川原匡, 西堀正洋. 高ヒスチジン糖タンパク質は HMGB1-ヘパリン複合体誘導血管新生を抑制する. 第85回日本薬理学会年会, 京都, 2012.3.15.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他