

# The 21<sup>st</sup> Century Encouragement of Invention Prize

## Invention of antibody drug for the treatment of brain infarction

(PAT. No. 3876325)

Inventors : Masahiro Nishibori      Yasuko Tomono  
                   Shuji Mori                      Naoto Adachi  
                   Hideo Takahashi              Keyue Liu

President : Kyoza Chiba

OKAYAMA UNIVERSITY

President : Yasunobu Yanagisawa

EHIME UNIVERSITY

Brain infarction is one of the major causes of death in advanced countries including Japan. In ischemic stroke, interruption of blood flow by thrombus or embolus induces neuronal death in the ischemic core as a result of the inability to maintain membrane ion gradients in neurons, excitotoxicity due to elevated glutamate levels and disruption of the blood-brain barrier. The penumbra, surrounding the core, receives a relatively low blood supply and develops time-dependent inflammatory responses that can be deleterious to the surviving neurons. Therefore, it is thought that this region can be reversibly rescued and thus could be a target for drug treatment. A diversity of neuroprotective candidate drugs targeting varieties of factors associated with ischemic insult have been subjected to preclinical and clinical studies. Despite these extensive efforts, an effective therapy has not yet been successfully established.

The high mobility group box-1 (HMGB1), originally identified as an architectural nuclear protein, exhibits an inflammatory cytokine-like activity in the extracellular space. HMGB1 was reported to be released from necrotic cells. Therefore, we hypothesized that this factor may be released from plural types of cells in the brain during ischemic insult leading to facilitation of inflammatory response and that the regulation of the activity of HMGB1 may produce a beneficial effect on brain tissue. We

obtained three rat monoclonal antibodies (mAb) against bovine HMGB1 and characterized one clone (#10-22) that recognized C-terminal sequence of HMGB1 protein.

Treatment with this neutralizing mAb (200 µg, twice, i.v.) remarkably ameliorated brain infarction induced by 2-h occlusion of the middle cerebral artery in rats, even when the mAb was administered after the start of reperfusion. Consistent with 90 % reduction in infarct size, the accompanying neurological deficits in locomotor function were significantly improved. Anti-HMGB1 mAb inhibited the increased permeability of the blood-brain barrier, the activation of microglia, the expression of TNF- $\alpha$  and iNOS, and suppressed the activity of MMP-9, whereas it had little effect on blood flow. Immunohistochemical study revealed that HMGB1 immunoreactivity in the cell nuclei decreased or disappeared in the affected areas, suggesting the release of HMGB1 into extracellular space. These results strongly indicated that HMGB1 plays a critical role in the development of brain infarction through the amplification of plural inflammatory responses in the ischemic region and could be an outstandingly suitable target for the treatment. The present invention of neutralizing anti-HMGB1 mAb provides a novel therapeutic strategy for ischemic stroke.

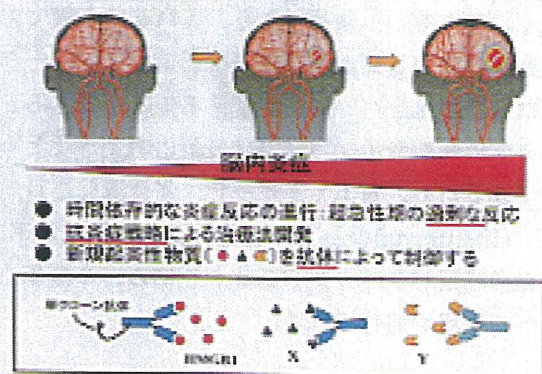


図1 脳梗塞の形成過程と抗体医薬によるその制御

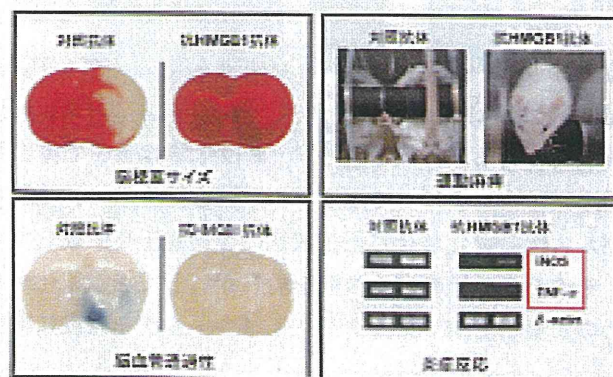


図2 ラットの中大脳動脈2時間閉塞による脳梗塞モデルにおける抗HMGB1抗体の効果

岡山大学医学部の挑戦は続いています!

# 現代の魔法の弾丸 「分子標的治療」

- 脳梗塞（抗体医薬）
- 脳腫瘍（中性子捕捉）
- 消化器癌（テロメラーゼ）

厚生労働省大型研究費  
研究成果報告

im Speyer-Haus  
Dienstag  
d. 16 August  
Frankfurt/

## ご挨拶

本日は、岡山大学医学部医学科のオープンキャンパスにおいていただきありがとうございます。本パンフレットの表紙写真は、我々岡山大学医学部の前身である旧制第三高等学校医学部出身の秦佐八郎博士とドイツ留学時代の師、エールリッヒ教授のツーショットです。

二人は、当時怖れていた梅毒の治療薬を独自の考えで開発しました。その考えとは、病原体に強く結合できる化合物の中に治療効果をもたらす「薬」の候補が存在するというものです。サルバルサン 606 号と命名された化学療法薬の開発は、当時「魔法の弾丸」と呼ばれました。それは今日の、特定の生体内分子に狙いを定めて治療する「標的治療」の先駆けとなりました。化学療法薬サルバルサン 606 号はその後の多くの薬物開発に道筋をつけるものとなったのです。

岡山大学医学部の研究者は、偉大な先輩に続くべく、日々研究に取り組んでいます。癌あるいは生活習慣病といった現代の医学上の課題に対し、新しい「魔法の弾丸」の観点から幾つかの成果を挙げることができました。それらの中から、本日、厚生労働省より大型の研究費補助を得て達成された4つの研究内容を、高校生の皆さんにわかりやすく紹介したいと思います。

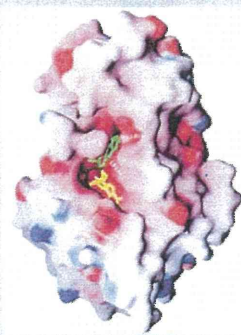
患者さんの診療と治療は、日々臨床の医師によって担われていますが、そこで用いられる治療法は、地道ではありますが挑戦的な研究に支えられていることをこの機会にぜひ知っていただけたらと思います。そして将来、皆さんの中から新しい発想と熱意を持った研究者が生まれることを強く期待しています。

平成 23 年 8 月 5 日

西堀 正洋

松井 秀樹

藤原 俊義



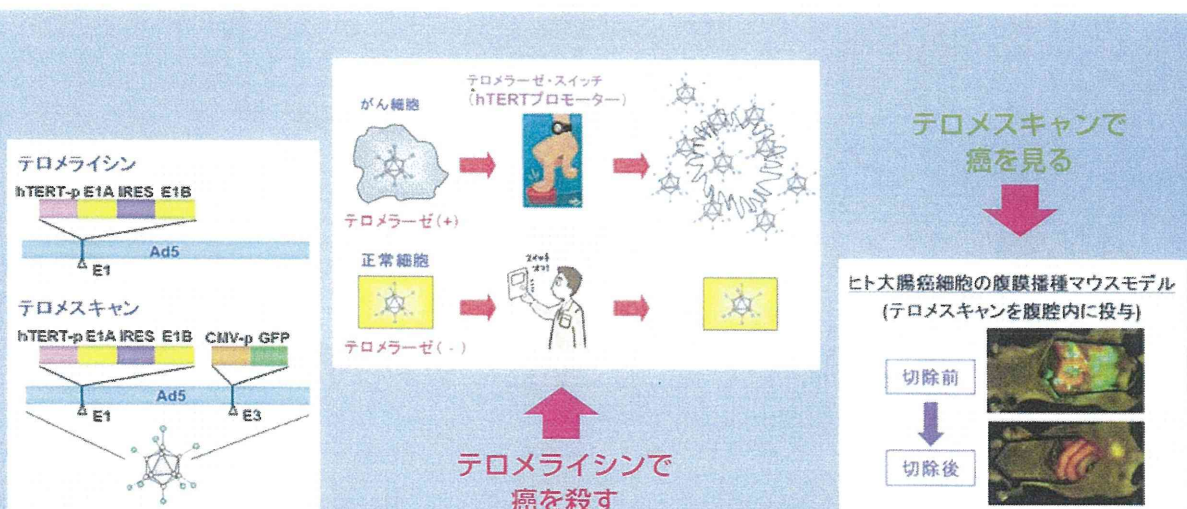
# ウイルスで癌を見て治す！

研究代表者 藤原 俊義

癌による死亡は年々増加傾向にあり、1986 年以降は日本人の主な死亡原因の第 1 位を占めています。その克服のために新しい技術開発が進んでいますが、私たちはウイルスを使って癌を診断したり、治療したりしようと試んでいます。

ウイルスは細胞に感染すると増殖して細胞を殺します。私たちは、遺伝子操作によって、癌細胞でのみ増えるスイッチがオンとなるウイルスを作成しました。この**テロメライシン**というウイルスは癌細胞では増えて細胞を殺しますが、正常細胞では増えないため安全性が保たれます。また、このウイルスにノーベル賞を受賞した下村博士が発見した GFP という蛍光遺伝子を組み込んだテロメスキャンというウイルスも作成しました。**テロメスキャン**は癌細胞でだけ緑色の蛍光を発するので、ナビゲーションのようにその部分を見ながら必要最小限の手術をすることができるようになります。

テロメライシンはすでにアメリカで患者さんに投与されたことがあり、さらに特殊な光で癌細胞を殺す工夫をしています。テロメスキャンも光学企業と共同で、臨床応用を目指しています。その実際を本日は紹介させていただきます。



■ 研究者プロフィール

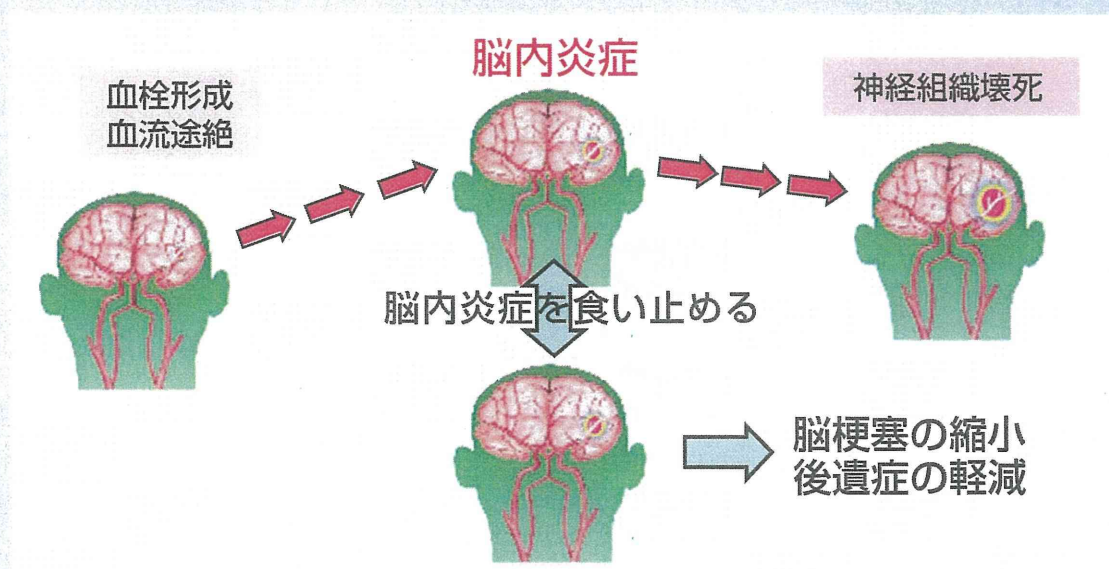
1985 年 岡山大学医学部卒業  
1991-1993 年 米国テキサス大学  
MD アンダーソン癌センター留学  
2003 年 岡山大学遺伝子・細胞治療センター 准教授  
2010 年 岡山大学医学部 消化器外科学 教授

# 脳梗塞を抗体医薬で治療する！

研究代表者 西堀 正洋

野球の日本代表監督であった長嶋茂雄氏やサッカーのイビチャ・オシム氏が脳梗塞で倒られたことは、皆さんの記憶にも新しいことと思います。脳梗塞は、脳血管内で血栓が形成され、血栓部位より先に血液が流れない状態が続くことで、血流の途絶した脳組織が壊死するという病気です。脳梗塞を始めとする脳血管障害は日本人の死因の第3位を占めていますし、運動麻痺のような神経後遺症が患者さんご本人と家族にとって重大な問題になります。

私たちは、血流が停止してから脳組織が壊死に陥るまでには一定の時間を要することに注目し、この間に「脳内炎症」が進行するとの仮説を立てました。さらに、「脳内炎症」を惹き起こす因子として「HMGB1」と呼ばれる蛋白質に着目しました。つまり、この因子の働きを抑えることで、脳梗塞の大きさをうんと小さくできないかと考えたわけです。その方法と結果についてご紹介します。



## ■研究者プロフィール

1980年 岡山大学医学部卒業  
1990-1992年 カナダマニトバ大学  
細胞生物研究所  
2001年 岡山大学医学部教授 薬理学  
趣味： 散歩 座右の銘： 牛の如く

# 夢の粒子線治療を実現する！

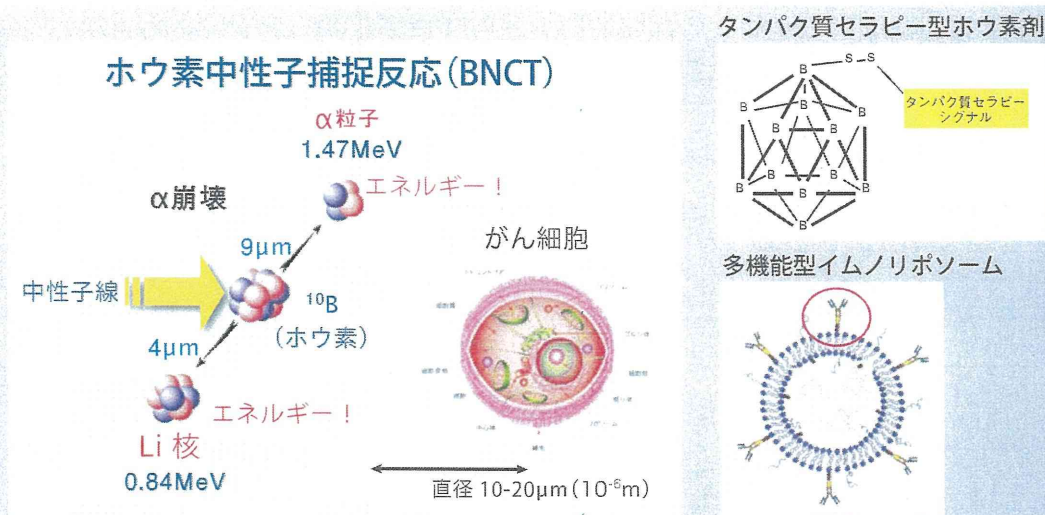
研究代表者 松井 秀樹

今でも日本人の死因の1位は「がん」です。3人に1人はがんで亡くなっています。ちなみに第2位は心疾患、第3位は脳血管疾患です。一方で、医学の進歩により治療可能な「がん」も増えています。効果的な手術、抗がん剤、抗体医薬、放射線治療などが開発され、特に早期発見・早期治療で完治するものは多くなりました。

しかしながら、少しも治療成績が向上していないがんも多数あります。特に悪性度が強く、転移しやすいもの、正常な組織に浸潤するがん、例えば脳腫瘍などについてはお手上げの状態です。

私たちは「中性子捕捉療法 (BNCT)」と呼ばれる全く新しい二段階方式の粒子線治療法により、周りの正常組織を傷つけることなく、がん細胞だけを一気に叩く、夢の治療法を開発しようとしています。この治療法の成功には私たちが作った「タンパク質セラピー法」そして「多機能型イムノリポソーム」という技術が必須です。これらの原理や開発の状況についてお話しします。

東日本大震災のあとの原子力発電所の事故で、放射能や放射線という言葉に不安を感じる人も多いと思います。しかし、私たちが「がん」と戦うためには、それらがとても重要な武器であり有用な技術であることも、あわせて理解していただければ幸いです。



## ■研究者プロフィール

- 1978年 岡山大学医学部卒業
- 1982-1984年 カナダ・カルガリー大学 医学部・医化学留学
- 1995年 - 岡山大学医学部・生理学 教授
- 2006-2008年 岡山大学 医学部長
- 2008年 - 岡山大学 医歯科学専攻長



岡山大学

岡山大学は、医学・医療を志し次世代を担うあなたを待っています。



## 岡山大学医学部医学科

〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

岡山大学医歯薬学総合研究科等学務課

教務グループ医学科担当

TEL: (086)235-7020.7021

<http://www.okayama-u.ac.jp/index.html>

### アクセス

- JR 岡山駅東口から南へ 1.5 km、徒歩圏内
- JR 岡山駅東口から岡電バス「労災病院」行き、「当新田・大東」行き、「東山」行き、または「岡南営業所」行きに乗車、「大学病院前」下車
- JR 岡山駅東口からタクシー7～10分

