

TABLE I
PATIENTS' DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS*

Patient number	Sex	Age [†] (years)	TNM	Primary site [‡]	Follow up (years)	Outcome	Interval** (months)
1	F	29	T ₁ N ₀ M ₀	LE	7	A	—
2	F	32	T ₂ N ₀ M ₀	LE	8	A	—
3	F	37	T ₁ N ₀ M ₀	RE	5	A	—
4	F	51	T ₂ N ₀ M ₀	LE	6	A	—
5	M	59	T ₁ N ₀ M ₀	LE	5	A	—
6	M	59	T ₁ N ₀ M ₀	LE	5	A	—
7	F	69	T ₁ N ₀ M ₀	LE	7	A	—
8	M	72	T ₁ N ₀ M ₀	LE	6	A	—
9	M	74	T ₁ N ₀ M ₀	RE	5	A	—
10	M	75	T ₂ N ₀ M ₀	LE	6	A	—
11	F	75	T ₁ N ₀ M ₀	LE	5	A	—
12	M	76	T ₁ N ₀ M ₀	RE	5	A	—
13	M	76	T ₁ N ₀ M ₀	LE	5	A	—
14	F	78	T ₁ N ₀ M ₀	LE	5	A	—
15	F	83	T ₂ N ₀ M ₀	LE	5	A	—
16	F	87	T ₂ N ₀ M ₀	LE	5	A	—
17	F	36	T ₂ N ₀ M ₀	LE	1	A	3
18	M	47	T ₁ N ₀ M ₀	RE	4	A	5
19	M	51	T ₁ N ₀ M ₀	RE	2	A	15
20	M	52	T ₁ N ₀ M ₀	RE	12	D	18
21	M	55	T ₂ N ₀ M ₀	LE	8	A	10
22	M	66	T ₂ N ₀ M ₀	RE	7	A	8
23	F	69	T ₂ N ₀ M ₀	RE	3	A	3
24	M	69	T ₁ N ₀ M ₀	LE	1	D	8
25	M	73	T ₂ N ₀ M ₀	RE	4	A	5
26	M	74	T ₁ N ₀ M ₀	ND	6	A	10

*For 26 patients with early tongue squamous cell carcinoma treated at Okayama University Hospital, Japan. [†]At time of initial surgery. [‡]Site of primary tongue carcinoma. **Interval between surgery for primary tongue carcinoma and presentation of neck metastases. TNM = tumour–node–metastasis classification (according to the Union for International Cancer Control criteria) at presentation; F = female; LE = left edge of tongue; A = alive; RE = right edge of tongue; M = male; D = died of tongue carcinoma; ND = no data

relationship between HMGB1 expression and late neck metastasis in early tongue SCC.

HMGB1 and RAGE have been identified as a ligand–receptor pair that play an important role in regulating the invasiveness of tumour cells.¹⁰ In addition, HMGB1 is considered to be a general regulator of cell migration.⁹ HMGB1 is known to be a metastasis-associated gene. The administration of anti-HMGB1 antibodies was shown to suppress metastasis formation

by Lewis lung tumour cells implanted subcutaneously in recipient mice.⁹ Recently, HMGB1 overexpression has also been reported in several kinds of cancers in the head and neck region. Expression levels of HMGB1 were higher in a metastatic oral SCC cell line than those in a non-metastatic oral SCC cell line.¹⁵ HMGB1 expression significantly affects the prognosis of patients with oesophageal SCC by regulating the expression of vascular endothelial growth factor

TABLE II
CRUDE ASSOCIATIONS BETWEEN DEMOGRAPHIC OR CLINICAL FACTORS AND LATE NECK METASTASIS*

Characteristic	<i>n</i>	Cases [†] (<i>n</i>)	Controls [‡] (<i>n</i>)	Crude OR	95% CI
Sex					
– Male	15	8	7	5.14	0.82–32.30
– Female	11	2	9	1.00	
Age (years)					
– ≤63	11	5	6	1.67	0.34–8.26
– >63	15	5	10	1.00	
Tumour (T) classification**					
– T ₁	16	5	11	1.00	
– T ₂	10	5	5	2.00	0.43–11.22
Pathology					
– Well differentiated	15	5	10	1.00	
– Moderately to poorly differentiated	11	5	6	1.67	0.34–8.26
HMGB1 score					
– 0–4	16	4	12	1.00	
– 5–7	10	6	4	4.50	0.82–24.6

*For 26 patients with early tongue squamous cell carcinoma treated at Okayama University Hospital, Japan. [†]Late neck metastasis cases; *n* = 10. [‡]Patients with no metastasis; *n* = 16. **Determined according to Union for International Cancer Control criteria. OR = odds ratio; CI = confidence interval

TABLE III
POTENTIAL PROGNOSTIC FACTORS FOR LATE NECK
METASTASIS*

Prognostic factor	Adjusted OR	95% CI	p
HMGB1 score (5–7 vs 0–4)	3.82	0.55–26.50	0.18
Sex (male vs female)	9.28	0.82–105.13	0.072
Tumour (T) classification (T ₂ vs T ₁)	5.97	0.53–64.92	0.15

*For 26 patients with early tongue squamous cell carcinoma treated at Okayama University Hospital, Japan. OR = odds ratio; CI = confidence interval

C to promote lymphangiogenesis and lymph node metastasis.¹⁴ HMGB1 overexpression has been associated with tumour classification, node classification, distant metastasis and clinical stage in nasopharyngeal carcinoma.¹² Liu *et al.* concluded that HMGB1 protein may contribute to the malignant progression of head and neck SCC, and may provide a novel prognostic marker and potential therapeutic target for patients with head and neck SCC.¹³

Although male sex is sometimes mentioned as a factor associated with a high risk of occult metastasis in oral cancers,¹⁶ sex generally does not influence prognosis in patients with tongue cancer.¹⁷ The association seen in the present study may reflect not only sex itself, but sex differences in smoking prevalence.¹⁸ In other words, sex partly explains the residual confounding as we did not directly adjust for smoking status.

- Overexpression of HMGB1 has been reported in a variety of human cancers
- Few studies have investigated the relationship between HMGB1 expression and head and neck cancer prognosis
- This study examined whether late neck metastasis in early tongue squamous cell carcinoma (SCC) can be predicted by evaluating primary lesion HMGB1 expression
- HMGB1 expression may not be a strong predictor for late metastasis of early tongue SCC

Risks of occult metastases and local recurrence have been reported as higher in patients with pathologically staged T₂ tumours than in those with pathologically staged T₁ tumours.⁴ However, in the present study, status in terms of T₁ or T₂ did not appear to be an important factor for predicting late neck metastasis in crude analysis (odds ratio = 2.00). One possible explanation for this discrepancy may be our strict choice of patients (we only included those who underwent partial glossectomy as an initial treatment). Alternatively, as already discussed, HMGB1 may mask true strong relationships between tumour

classification and neck metastasis. The association would then become clearer after adjusting for HMGB1.

As overexpression of HMGB1 is not always seen in all types of cancer, individual studies of HMGB1 levels in specific cancer types are needed.¹⁹ More work is necessary to clarify whether HMGB1 is involved in the development and metastasis of tongue SCC.

Conclusion

No significant difference in HMGB1 expression level was identified between early tongue SCC patients with late neck metastasis and those without. More work will be necessary to clarify the relationship between HMGB1 expression and late neck metastasis in early tongue SCC.

Acknowledgement

This work was supported by a grant from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan (No. 25462684, awarded to YO).

References

- Okamoto M, Nishimine M, Kishi M, Kirita T, Sugimura M, Nakamura M *et al.* Prediction of delayed neck metastasis in patients with stage I/II squamous cell carcinoma of the tongue. *J Oral Pathol Med* 2002;**31**:227–33
- Preis M, Hadar T, Soudry E, Shpitzer T, Strenov Y, Hod R *et al.* Early tongue carcinoma: analysis of failure. *Head Neck* 2012;**34**: 418–21
- Yoshimoto S, Hasegawa Y, Matsuzuka T, Shiotani A, Takahashi K, Kohno N *et al.* Sentinel node biopsy for oral and laryngopharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study of 177 patients in Japan. *Auris Nasus Larynx* 2012; **39**:65–70
- Iype EM, Sebastian P, Mathew A, Balagopal PG, Varghese BT, Thomas S. The role of selective neck dissection (I–III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer. *Oral Oncol* 2008;**44**:1134–8
- Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, Nakamura S. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck* 1007;**19**:205–10
- Spiro RH, Huvo AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *Am J Surg* 1986; **152**:345–50
- Keski-Säntti H, Atula T, Tikka J, Hollmen J, Mäkitie AA, Leivo I. Predictive value of histopathologic parameters in early squamous cell carcinoma of oral tongue. *Oral Oncol* 2007;**43**: 1007–13
- Goerkem M, Braun J, Stoeckli SJ. Evaluation of clinical and histomorphological parameters as potential predictors of occult metastases in sentinel lymph nodes of early squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Ann Surg Oncol* 2010;**17**: 527–35
- Fages C, Nolo R, Huttunen HJ, Eskelinen E, Rauvala H. Regulation of cell migration by amphotericin. *J Cell Sci* 2000; **113**:611–20
- Taguchi A, Blood DC, del Toro G, Canet A, Lee DC, Qu W *et al.* Blockade of RAGE-amphotericin signaling suppresses tumour growth and metastases. *Nature* 2000;**405**:354–60
- Terada C, Yoshida A, Nasu Y, Mori S, Tomono Y, Tanaka M *et al.* Gene expression and localization of high-mobility group box chromosomal protein-1 (HMGB-1) in human osteoarthritic cartilage. *Acta Med Okayama* 2011;**65**:369–77
- Wu D, Ding Y, Wang S, Zhang Q, Liu L. Increased expression of high mobility group box 1 (HMGB1) is associated with progression and poor prognosis in human nasopharyngeal carcinoma. *J Pathol* 2008;**216**:167–75
- Liu Y, Xie C, Zhang X, Huang D, Zhou X, Tan P *et al.* Elevated expression of HMGB1 in squamous-cell carcinoma of the head

- and neck and its clinical significance. *Eur J Cancer* 2010;**46**: 3007–15
- 14 Chuangui C, Peng T, Zhentao Y. The expression of high mobility group box 1 is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2012;**18**:1021–7
- 15 Sasahira T, Kirita T, Oue N, Bhawal UK, Yamamoto K, Fujii K *et al*. High mobility group box-1-inducible melanoma inhibitory activity is associated with nodal metastasis and lymphangiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2008;**99**: 1806–12
- 16 Maddox WA, Urist MM. Histopathological prognostic factors of certain primary oral cavity cancers. *Oncology* 1990;**4**:39–42
- 17 Garavello W, Spreafico R, Somigliana E, Gaini L, Pignataro L, Gaini RM. Prognostic influence of gender in patients with oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; **138**:768–71
- 18 El-Husseiny G, Kandil A, Jamshed A, Khafaga Y, Saleem M, Allam A *et al*. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;**38**:193–9
- 19 Chung HW, Lee SG, Kim H, Hong DJ, Chung JB, Stroncek D *et al*. Serum high mobility group box-1 (HMGB1) is closely associated with the clinical and pathologic features of gastric cancer. *J Transl Med* 2009;**7**:38

Address for correspondence:
Dr Yori-hisa Orita,
Department of Otolaryngology,
Head and Neck Surgery,
Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences,
2-5-1 Shikata-Cho, Kita-Ku,
700-8558 Okayama, Japan

Fax: (+81)-86-235-7308
E-mail: y.orita@live.jp

Dr Y Orita takes responsibility for the integrity of the
content of the paper
Competing interests: None declared

日本臨床 72 巻 増刊号 5 (2014 年 7 月 20 日発行) 別刷

最新臨床脳卒中学 上

—最新の診断と治療—

VIII. 治療戦略を目指した研究

基礎研究

HMGB1 を標的とした治療

西堀 正洋

VIII 治療戦略を目指した研究

基礎研究

HMGB1 を標的とした治療

The therapy for stroke targeting HMGB1

西堀正洋

Key words : HMGB1, 脳梗塞, 単クローン抗体, 血液脳関門, 脳内炎症

はじめに

炎症反応は、生体に種々の侵襲が加わり障害性となったときに生じる生体反応であり、本来的には損傷を受けた組織の修復・再生を誘導するための初期応答である。侵襲が病原性微生物による場合には、その構成成分の検出により自然炎症がスタートする。病原体侵入の検出は、病原性微生物由来分子のパターン認識によっており、検出受容体としてToll-like receptors (TLRs)が重要な役割を果たす。また、炎症惹起作用を有する分子群をpathogen-associated molecular patterns(PAMPs)と呼ぶ。一方、生体組織・細胞由来の種々の分子も生体警告信号として機能することが明らかになってきた。これらは、damage-associated molecular patterns (DAMPs)と総称される。DAMPsの代表的な分子を表1に示す。

1999年米国のTraceyらの研究グループ¹⁾は、high mobility group box-1(HMGB1)がマウス敗血症時にマクロファージから放出される致死性メディエータであると報告した。HMGB1は核内に局在するクロマチンDNA結合タンパク質であり、転写制御やDNAの構造維持などの核内機能がそれまで知られていた。その後の研究で、HMGB1はマクロファージのみならず種

表1 DAMP 候補分子

HMGB1
histone
heat shock proteins
ATP
ミトコンドリア DNA
尿酸
peroxiredoxins
cold stress-inducible
RNA binding protein
S100 タンパクファミリー
β アミロイドペプチド

々の細胞から放出され、TLR-4/2やRAGEなど複数の受容体刺激を介し炎症惹起作用を発揮することが示された。また細胞外に放出されたHMGB1は多くの疾患病態に関与することが示唆されるようになった。現在では、HMGB1はDAMPsの代表であると認識されている²⁾。中枢神経系とHMGB1の関係は、ラット初代神経培養系を用いた新生ラット脳の神経突起伸展因子同定の研究から開始された³⁾。同定された因子は正負の荷電性の強い性質から当初amphotericineと呼ばれたが、HMGB1と同一のタンパクであることがわかった。

VIII

治療戦略を目指した研究

Masahiro Nishibori: Department of Pharmacology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻生体薬物制御学講座 薬理学分野

1 脳虚血と HMGB1

脳の虚血障害と HMGB1 の関連性は、ペナンブラ領域において発現上昇する遺伝子の一つとして HMGB1 が同定されたことからスタートした⁴⁾。Kim ら⁴⁾は、HMGB1 の RNAi を設計し、これをラット虚血脳部位に局所注入した。その結果、ペナンブラ領域の HMGB1 タンパク発現誘導抑制と局所ミクログリアの活性化抑制ならびに TNF- α 遺伝子発現の抑制が極めて相関することを明らかにした。彼らは、ミクログリアの活性化の抑制によって神経細胞死の抑制がもたらされると考えた。

Liu ら⁵⁾は、脳虚血あるいは虚血-再灌流急性期に種々の DAMPs が障害脳組織から放出され、脳内炎症を惹起すると考えた。HMGB1 を含む複数の DAMPs に対するラット単クローン抗体が作製された。3種類の抗 HMGB1 抗体が得られたが、HMGB1 に特異的(HMGB1 の C 末端配列認識)で最も親和性の高い単クローン抗体が治療抗体として選択された。ラット中大脳動脈閉塞(MCAO)2時間-再灌流による脳梗塞モデルで、選ばれた治療抗体の尾静脈投与は、虚血後の投与でも強力な脳梗塞サイズの縮小効果を示した(図1)。つまり、再灌流24および48時間後の triphenyltetrazolium chloride (TTC) を用いた染色で、対照動物では虚血側半球のかかなりの範囲に広がる梗塞巣が形成されるのに対し、抗 HMGB1 抗体投与群ではそれぞれ90%および75%抑制された。このとき同時に著明な運動麻痺の抑制効果が観察された。再灌流後24時間まで測定した Rota-rod 上での歩行時間を指標にした運動麻痺機能の評価で、著明な運動機能改善効果が証明されたのである。以上の結果から、治療用に選択された抗 HMGB1 単クローン抗体は、卒中発作後の投与によっても脳梗塞サイズの縮小と運動麻痺症状の軽減化を図れる治療法であることが示唆された。

2 脳虚血時の HMGB1 動態と抗 HMGB1 抗体の効果

虚血脳における HMGB1 の局在が検討された結果、虚血コア領域ではほとんどの細胞核が HMGB1 陰性に変化していることがわかった⁵⁾。この知見は、HMGB1 が虚血部位細胞の核内から細胞外へ放出されることを想像させる。また、抗 HMGB1 抗体の投与が形態的に観察された HMGB1 の消失現象を抑制したことは、細胞外に放出された HMGB1 による細胞内 HMGB1 放出促進(ポジティブフィードバック)の機構が存在することを強く示唆している。その結果、抗 HMGB1 抗体投与は、ウェスタンブロットで定量された虚血局所における HMGB1 レベルの低下を抑制した。

Liu ら⁵⁾の観察では MCAO 2時間-再灌流モデルで、エバンスブルーを用いた脳血管の透過性の測定において再灌流3時間の時点で明らかな透過性の亢進が認められた。また Zhang ら⁶⁾は、同時点で脳を固定し脳血管を透過型電子顕微鏡で観察した。その結果、エバンスブルー(アルブミン)の漏出をきたした脳部位では、血液脳関門(BBB)を構成するアストログリア細胞のエンドフィートの腫脹が著明であり、またエンドフィートの細胞形質膜が内皮細胞基底膜から遊離した像がしばしば観察された。このように、脳虚血後の脳血管特に BBB を構成する血管内皮細胞レベルでの著明な変化は、再灌流モデルでは再灌流3時間以内で既に発生していると推測された。ラットモデルにおいて、BBB の構造的ならびに機能的破綻が再灌流3時間後に顕著に認められることは、臨床における t-PA の有効治療時間帯が卒中発作後3時間であることとも一致する。この時間帯を越えると t-PA の脳内移行が増加し、有害作用につながるが十分予想される。抗 HMGB1 抗体による治療では、この最初期応答としての脳血管透過性亢進を抑制することができるかもしれない。同様に、抗体投与は虚血領域のミクログリアの活性化、MMP-9 タンパク発現、TNF- α および iNOS 発現など脳内炎症の進行を促す種々の要因を抑制

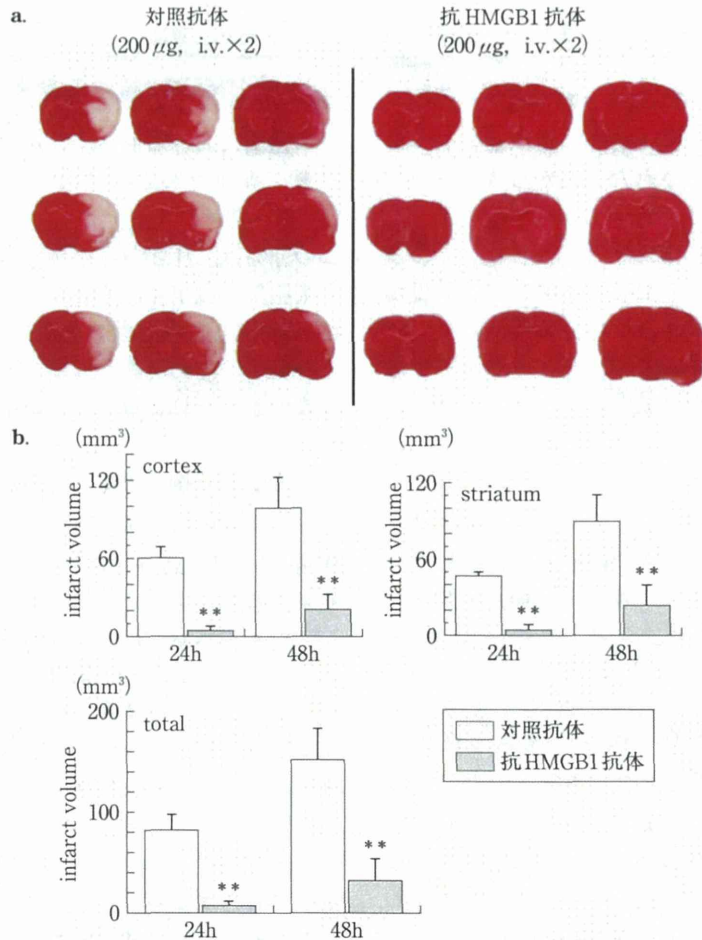


図1 抗HMGB1抗体のラットMCAO脳梗塞に対する効果
(文献⁹⁾より改変)

a. ハロタン麻酔下に、シリコンコーティングを施したナイロン縫合糸を塞栓子として、中大脳動脈(MCA)起始部を2時間閉塞し、その後再灌流した。抗体は再灌流直後とその6時間後の2回、尾静脈より各200 μ gを投与した。再灌流24時間後、前頭断面の2mm厚脳スライスにtriphenyltetrazolium chlorideによる染色を施し、脳梗塞部位を白色領域として同定した。各群、3個体のデータを示す。

b. 再灌流24および48時間後の脳梗塞領域の体積を、大脳皮質と線条体部位について定量化した。** $p<0.01$.

した⁶⁾が、これらの観察は、再灌流後6-12時間後の時点で行われている。再灌流後3時間以内に発生するBBBの破綻現象は、文献的報告を含めて最初期応答の一つととらえることができる。Zhangら⁶⁾は更に*in vitro* BBB再構成系を用いて、組換え体HMGB1が、血管内皮細胞と周皮細胞に直接作用し収縮性変化を起こしたと報

告した。つまり、神経細胞核から細胞質を経由して細胞外へ放出されたHMGB1は、BBB構成細胞成分のうち血管内皮細胞と血管周皮細胞に働き、機能的ならびに構造的にBBBを破綻させることが示唆された。Zhangらの観察⁶⁾によると、HMGB1の細胞内トランスロケーションは中大脳動脈閉塞2時間で既にスタートしてお

表 2 HMGB1 を標的とする脳梗塞治療法

治療薬	実験モデル	推定作用機序	文献
RNAi	ラット MCAO 1h	HMGB1 の発現抑制	4, 10
抗 HMGB1 抗体	ラット MCAO 2h	HMGB1 の中和	5, 6
minocycline	マウス MCAO 4h	HMGB1 発現ミクログリア抑制	8
cannabidiol	マウス MCAO 4h	HMGB1 発現貪食細胞抑制	7
edaravone	ラット MCAO 1.5h	HMGB1 遊離の抑制	9
atorvastatin	ラット MCAO permanent	HMGB1 と受容体発現抑制	11
glycyrrhizic acid	ラット MCAO 1h	HMGB1 のリン酸化と分泌抑制	12
cynandione A	ラット MCAO 2h	HMGB1 の上昇抑制	13
HMGB1-binding peptide	ラット MCAO 1h	HMGB1 の中和	14

り、その一部は細胞外へ放出されているようにみえる。このように、細胞核内にかなりの量が構成的に発現している HMGB1 は、虚血シグナルのセンシングによって極めて早期に動員される ready made メディエータの可能性がある。

3 HMGB1 の抑制に働く可能性のある低分子化合物

RNAi や特異抗体を用いた研究から、脳虚血性障害や脳梗塞の治療標的として HMGB1 が極めて優れていることがわかってきた。つまり、HMGB1 を標的とする虚血脳障害治療のターゲットバリデーションがこれらの研究を通じてなされたと考えることができる。更に多くの低分子治療薬の作用解析の研究から、それらの作用薬の中には HMGB1 の抑制を介して作用している可能性をもつものが報告されてきた。表 2 にそれらについてまとめた。

Hayakawa ら⁷⁾は、マリワナ成分である cannabidiol がマウスの脳梗塞モデルで用量依存的な抑制効果を発揮することを示し、cannabidiol が MPO 活性陽性で HMGB1 を高発現する貪食細胞を抑制することを作用機序として示唆した。また別の研究で Hayakawa ら⁸⁾は、同じマウスモデルで抗生物質の minocycline が HMGB1 を高発現する Iba1 陽性ミクログリアを抑制することを見いだした。Kikuchi ら⁹⁾は、我が国でラジカルスカベンジャーとして用いられている edaravone のラット脳梗塞に対する効果を検討し、

虚血部位神経細胞内の HMGB1 トランスロケーションが edaravone で抑制されることを示した。Wang ら¹¹⁾は、高コレステロール血症治療薬で、抗炎症作用があるといわれている atorvastatin が、ラットの MCAO 永久閉塞モデルで HMGB1 とその受容体である RAGE ならびに TLR-4 発現を抑制することを示した。Kim ら¹²⁾は、甘草中の主要活性成分である抗アレルギー薬の glycyrrhizin が、HMGB1 のリン酸化と細胞外分泌を抑制することによりラットの脳梗塞を縮小すると報告した。Yue ら¹³⁾は、同じく生薬中の活性成分である cynandione A が *in vitro* でグルタミン酸毒性を軽減すること、更に *in vivo* で虚血脳部位の HMGB1 の上昇抑制と梗塞サイズの縮小効果をもたらすことを示した。Kim ら¹⁴⁾は、HMGB1 結合活性を有する 7 アミノ酸残基長の人工ペプチドをスクリーニング合成し、その *in vivo* での効果を脳虚血ラットへの経鼻投与で評価した。その結果、虚血前 1 時間前投与で、脳梗塞の抑制効果があることを観察した。以上の報告から、脳内炎症や脳の虚血性障害の抑制に働く薬物は、HMGB1 の発現、トランスロケーションならびに HMGB1 受容体の発現に対し抑制的に作用することが強く示唆される。このことから、虚血脳障害における HMGB1 の重要性をうかがい知ることができる。

おわりに

図 2 に、脳虚血時にみられる神経細胞内の HMGB1 トランスロケーションを概念的に示し

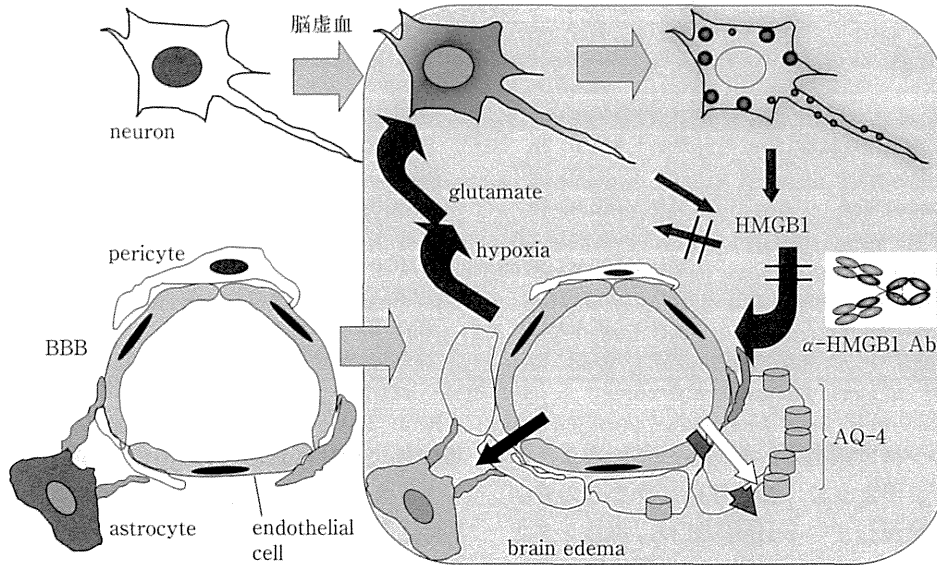


図2 神経細胞からのHMGB1遊離と血液脳関門の破綻

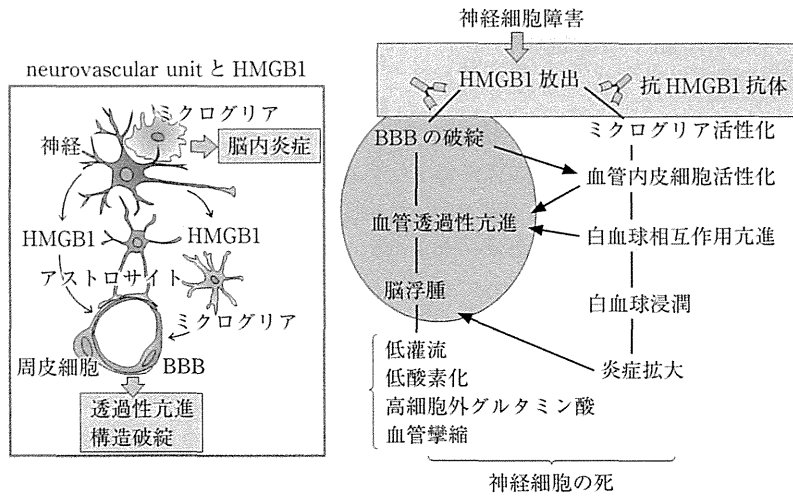


図3 脳虚血時の神経障害カスケードとHMGB1

た. 図3には, 脳神経障害カスケードにおける初期応答としてのHMGB1放出の意義を, neurovascular unitの概念と対応させて描いた.

BBBの破綻と脳内炎症の理解にHMGB1は不可欠の因子であり, 今後の創薬において更に注目されるであろう.

文献

- 1) Wang H, et al: HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* **285**: 248-251, 1999.
- 2) Andersson U, Tracey KJ: HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* **29**: 139-162, 2011.
- 3) Rauvala H, Pihlaskari R: Isolation and some characteristics of an adhesive factor of brain that enhances neurite outgrowth in central neurons. *J Biol Chem* **262**: 16625-16635, 1987.
- 4) Kim JB, et al: HMGB1, a novel cytokine-like mediator linking acute neuronal death and delayed neuroinflammation in the postischemic brain. *J Neurosci* **26**: 6413-6421, 2006.
- 5) Liu K, et al: Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody ameliorates brain infarction induced by transient ischemia in rats. *FASEB J* **21**: 3904-3916, 2007.
- 6) Zhang J, et al: Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody protects the blood-brain barrier from ischemia-induced disruption in rats. *Stroke* **42**: 1420-1428, 2011.
- 7) Hayakawa K, et al: Cannabidiol prevents a post-ischemic injury progressively induced by cerebral ischemia via a high-mobility group box1-inhibiting mechanism. *Neuropharmacology* **55**: 1280-1286, 2008.
- 8) Hayakawa K, et al: Delayed treatment with minocycline ameliorates neurologic impairment through activated microglia expressing a high-mobility group box1-inhibiting mechanism. *Stroke* **39**: 951-958, 2008.
- 9) Kikuchi K, et al: The free radical scavenger edaravone rescues rats from cerebral infarction by attenuating the release of high-mobility group box-1 in neuronal cells. *J Pharmacol Exp Ther* **329**: 865-874, 2009.
- 10) Kim ID, et al: Neuroprotection by biodegradable PAMAM ester(e-PAM-R)-mediated HMGB1 siRNA delivery in primary cortical cultures and in the postischemic brain. *J Control Release* **142**: 422-430, 2010.
- 11) Wang L, et al: Atrovastatin protects rat brains against permanent focal ischemia and downregulates HMGB1, HMGB1 receptors (RAGE and TLR4), NK-kB expression. *Neurosci Lett* **471**: 152-156, 2010.
- 12) Kim SW, et al: Glycyrrhizic acid affords robust neuroprotection in the postischemic brain via anti-inflammatory effect by inhibiting HMGB1 phosphorylation and secretion. *Neurobiol Dis* **46**: 147-156, 2012.
- 13) Yue, et al: Cynandione A mitigates ischemic injuries in rats with cerebral ischemia. *J Neurochem* **121**: 451-464, 2012.
- 14) Kim ID, et al: Intranasal delivery of HMGB1-binding heptamer peptide confers a robust neuroprotection in the postischemic brain. *Neurosci Lett* **525**: 179-183, 2012.