

< Progress of the Year 2014 03-2 > 脱髄性疾患の新たな切り口

## 視神経脊髄炎と多発性硬化症の新たな治療標的： high mobility group box 1 (HMGB1)

森 雅裕<sup>1)</sup>

要旨：HMGB1は本来、核内タンパクであるが、壊死細胞からの受動的遊離に加え、活性化したモノサイト/マクロファージ系細胞、神経細胞、血管内皮細胞などからの分泌により遊離し、敗血症や脳梗塞などに関与することが知られている。われわれはこれまでに急性期髄液中 HMGB1 濃度は視神経脊髄炎(NMO)、多発性硬化症(MS)でその他の神経疾患に比して有意に上昇し、とくに NMO で著増していること、MOG で免疫した実験的自己免疫性脳脊髄炎が抗 HMGB1 抗体投与により改善することを報告した。これらの結果から HMGB1 は NMO, MS のとくに NMO において、その中枢神経内の病態に深く関与し、その治療標的分子となりえると考えている。

(臨床神経 2014;54:975-977)

Key words : high-mobility group box 1 (HMGB1), 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, advanced glycation end-products (AGE), receptor for AGE (RAGE)

AGE (advanced glycation end-products) は非酵素的糖化反応「グリケーション」によって生じた最終糖化反応生成物であり、その AGE の細胞表面受容体としてみいだされた一回膜貫通型の膜タンパク質が RAGE (Receptor of AGE) である。RAGE は、AGE 以外にも様々なリガンドが結合するマルチリガンドレセプターであり、advanced oxidation protein products,  $\beta$ -amyloid, lipopolysaccharides, heat shock proteins, そして今日話題にする high mobility group box 1 (HMGB1) などがそのリガンドと知られている。また RAGE には膜結合型 RAGE と分泌型 RAGE が存在することが知られており、分泌型 RAGE は細胞外で AGE などリガンドを捕捉し、膜型への結合を阻害する働きが考えられている。さらに AGE-RAGE 系は細胞内において MAP キナーゼなどを介し NF- $\kappa$ B など転写因子をリン酸化することによって、各種サイトカイン (IL-6 や TNF- $\alpha$  など)、ケモカイン (MCP-1 など)、細胞接着因子 (ICAM-1 など)、マトリックスメタロプロテアーゼを産生、炎症性疾患、糖尿病合併症、腫瘍増殖などに関与すると考えられている。

一方、HMGB1 は本来、DNA の立体構造の維持に重要な役割を果たす核内タンパクであるが、その HMGB1 は壊死細胞からの受動的な遊離、あるいは活性化したモノサイト/マクロファージ系細胞、神経細胞、血管内皮細胞などからの分泌により遊離することにより、様々な生体現象に関与することが知られてきている。まず、LPS 誘導性敗血症性ショックモデルにおいて遅発性の致死性のメディエーターであることが判明したことで HMGB1 に関する研究が大きく進展する端緒となった<sup>1)</sup>。梗塞に関しても MCA 閉塞-再灌流ラットモデルに対する抗 HMGB1 抗体投与で脳虚血が改善し、抗体治療が有

望視されている<sup>2)</sup>。また、脳梗塞モデルへの有効性の一因として抗 HMGB1 抗体投与によって脳血液関門の機能が改善することが示されている<sup>3)</sup>。さらに HMGB1 はアテローム性動脈硬化、神経因性疼痛、悪性腫瘍の転移、筋萎縮性側索硬化症などでもその関与が報告されている。

われわれはこの HMGB1 と視神経脊髄炎 (NMO)、多発性硬化症 (MS) の関連についてこれまでに二つの報告をしている。一つ目は髄液 HMGB1 に関する報告で、NMO 42 例 (うち 9 例は抗 AQP4 抗体陽性 NMO 関連疾患)、再発寛解型 MS 30 例、その他の非炎症性神経疾患 (ONNDs) 30 例を対象に、患者髄液・血清中の HMGB1 濃度を測定した<sup>4)</sup>。その結果、急性期髄液中 HMGB1 濃度は NMO, MS で ONNDs に比して有意に上昇し、とくに NMO でその上昇は顕著であった。また NMO での再発時の上昇は治療後に低下していた。急性期血清中 HMGB1 濃度は MS でのみ統計学的に有意な上昇がみられた。また、NMO において髄液中 HMGB1 濃度は髄液細胞数、タンパク量、Qalb, IL-6, GFAP (glial fibrillary acidic protein) と有意に相関していることがみいだされた。

二つ目は MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) で免疫した実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE) に対し、抗 HMGB1 抗体治療をおこなった報告である<sup>5)</sup>。実際には 1 頭 1 日あたり 20  $\mu$ g/日、抗 HMGB1 モノクローナル抗体を EAE の day 11-15 に抗 HMGB1 などを腹腔内注射した。結果、抗 HMGB1 抗体投与群で有意な EAE スコアの低下がみとめられた。通常の EAE でみられる急性期の IL-6, IL-17 の上昇が、抗 HMGB1 抗体治療では IL-6 上昇はみられたが IL-17 の上昇は明らかではなかった。病理

<sup>1)</sup> 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 [〒 260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1] (受付日：2014 年 5 月 23 日)

所見においても抗体治療群でEAE病理所見が改善し、炎症のインデックスも改善。HMGB1は本来正常のマウスで核内に広範にみとめられるが、EAEではそのHMGB1が消失し、抗体治療では一部の細胞の核内にHMGB1がみとめられ、EAEで核内から放出されてみとめられなくなるHMGB1が抗体治療により一部温存されたものと考えられる結果であった。

以上、二つの実験より、HMGB1はNMO、MSのとくにNMOにおいて、その中枢神経内の炎症反応を中心とした病態に深く関与していると同時に、その治療標的分子となりえることを示す結果と考えた。

MS・EAEに関する既報をしらべると、RAGEに関してはMS患者脊髄でRAGEの発現が亢進し、RAGE拮抗薬でミエリン塩基性タンパク免疫・養子EAEが軽症化するなどの報告がある。また、HMGB1に関してはEAEやMSの活動性病変では、マクロファージやミクログリアの細胞質にHMGB1が高発現し、MS患者髄液中単核球でHMGB1とその受容体のmRNAが高発現していることが報告されている。さらに最近、EAEでは血清HMGB1が上昇していること、Chronic EAE、Relapsing-remitting EAEの両方で、発症前・発症後のいずれの抗HMGB1抗体投与でも症状を改善することが報告されている。

NMOに関してはわれわれはIL-6、IL-8、MIP-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ などがNMO髄液で上昇していることを報告しているがこれらのサイトカインはRAGE-HMGB-1系で発現が上昇するとされているサイトカインである。また、われわれはNMO髄液、血清中でのICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) の上昇がみられることを報告しているが、これもRAGE-HMGB-1系で発現が上昇するとされている。これらの結果も踏まえ、NMO、MSにおいて抗HMGB1抗体投与によりIL-6などのサイトカインを抑制しTh17介在性病態を抑制、NMOでは形質芽細胞からの抗aquaporin-4抗体産生抑制、さらに細胞接着因

子の抑制により脳血液関門保護に働くことで有効性を示す可能性があると思定した。

まとめると抗HMGB1抗体投与などHMGB1を抑制する治療法が、MSおよびNMOにおける新たな治療選択の候補に挙げられうると考えた。本治療は安全性の確保など課題は多いものの、逆に他の炎症性神経疾患への応用など大きな可能性を秘めている。すでに経口RAGE拮抗薬はアルツハイマー病に対する第II相臨床試験が終了しており、MS、NMOにRAGE-AGE系の薬剤が臨床応用される日はそう遠くないのかもしれない。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Wang H, Ward MF, Sama AE. Targeting HMGB1 in the treatment of sepsis. *Expert Opin Ther Targets* 2014;18:257-268.
- 2) Liu K, Mori S, Takahashi HK, et al. Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody ameliorates brain infarction induced by transient ischemia in rats. *FASEB J* 2007;21:3904-3916.
- 3) Zhang J, Takahashi HK, Liu K, et al. Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody protects the blood-brain barrier from ischemia-induced disruption in rats. *Stroke* 2011;42:1420-1408.
- 4) Uzawa A, Mori M, Masuda S, et al. CSF high-mobility group box 1 is associated with intrathecal inflammation and astrocytic damage in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:517-522.
- 5) Uzawa A, Mori M, Taniguchi J, et al. Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol* 2013;172:37-43.

**Abstract****A novel therapeutic target in neuromyelitis optica and multiple sclerosis:  
high mobility group box 1 (HMGB1)**Masahiro Mori, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

High mobility group box 1 (HMGB1) is a nuclear protein, and released from necrotic cells. Recently, It has been known that HMGB1 is released from monocyte/macrophage, neurons, and endothelial cells, and that HMGB1 is involved in sepsis, brain infarction, etc. We have reported that HMGB1 concentrations were elevated in cerebrospinal fluid (CSF) from patients with neuromyelitis optica (NMO) and multiple sclerosis (MS) and that the elevation was significant in CSF from NMO patients. Moreover, we have also reported that experimental autoimmune encephalitis (EAE) induced in C57BL/6 mice by immunization with myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide (35-55) showed decrease of clinical and pathological severity by treatment with monoclonal anti-HMGB1 antibody. Thus, we think that HMGB1 is associated with pathophysiology in central nervous system in NMO and MS (especially in NMO), and that HMGB1 can be a target molecule for NMO and MS.

(Clin Neurol 2014;54:975-977)

**Key words:** high-mobility group box 1 (HMGB1), multiple sclerosis, neuromyelitis optica, advanced glycation end-products (AGE), receptor for AGE (RAGE)

---