

## 〈研究の名称〉

背景の異なる慢性疼痛患者の血中 HMGB1 動態の  
探索的研究

## 研究実施計画書

## 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

## 【研究責任者】

所属	職種	氏名
岡山大学 学術研究院医歯薬学域 麻酔・蘇生学	教授	森松 博史

## 【研究分担者】

所属	職種	氏名
岡山大学病院 集中治療部	助教	松岡 義和
岡山大学病院 麻酔科蘇生科	助教	荒川 恭佑
岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科	大学院生	妹尾 悠祐
岡山大学学術研究院 医歯薬学域	特命教授	西堀 正洋

## 【研究協力者】

所属	職種	氏名
岡山大学病院 麻酔科蘇生科	技術職員	山下 香織
岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科	技術職員	中村 美香
岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科	臨床研究コーディネーター	安田 寛子

【外部解析もしくは測定機関】

外部検査機関などへ試料解析を委託する。

機関名:株式会社LSIメディエンス 小峯 賢

所 属:臨床検査事業本部 営業統括部 中四国営業部 岡山営業所

連絡先:電話 086-246-3488

作成日 2022年10月28日

計画書案 第3.0版作成

研究計画書様式 2021年6月版

## 1. 研究の目的及び意義

### (1) 研究の背景及び目的

がん性疼痛や神経障害性疼痛では、持続的激痛から自殺念慮が生じることも稀ではない。このような痛みの状態では、仕事や学業を継続することが困難になるだけでなく、最低限の社会生活を営むことすら難しくなる。これまで世界的に、痛み知覚に関与する分子群を解析し、それに基づく治療薬開発が実施され、またリポジショニング薬が登場してきたが、著効する薬物は存在せず、また痛みの軽減を評価するための簡便な客観的評価法は確立されていない。

西堀正洋特命教授は、生体における炎症反応の研究を 20 年以上継続し、急性・慢性炎症が痛み知覚の増幅系として働く機序について多くの知見を報告してきた<sup>(1,2)</sup>。特に、神経やその周囲組織に由来する核内タンパク HMGB1 の組織損傷に伴う挙動と、細胞外に放出された HMGB1 の痛み知覚の増幅現象に関し、分子レベルから個体レベルの認知機能までを対象として解析してきた。一連の研究で、西堀特命教授らが作製した抗 HMGB1 単クローン抗体が、HMGB1 の働きを効率的に中和し、炎症増幅と侵害受容増幅の双方に作用した結果、極めて高い鎮痛効果を発揮することを動物の疼痛モデルで見出した<sup>(3~9)</sup>。その鎮痛作用は、急性期のみでなく慢性期にも及び<sup>(10)</sup>、この時、炎症や神経組織損傷に応じて、血中 HMGB1 値が上昇することも観察した。以上の発見は、世界的な独創性を有している。既に抗 HMGB1 単クローン抗体治療の実用化に向け、抗体の国際的特許<sup>(11)</sup>を取得済みで、治療用ヒト化抗体も独自に作製済みである。

本臨床研究は、上記の背景のもとに、「血中 HMGB1 レベルが疾患横断的な慢性疼痛患者の簡便な客観的評価法になる」との仮説を実証することを目的として実施する。臨床におけるそれぞれ基礎疾患の異なる慢性疼痛患者の血中 HMGB1 レベルの測定により、臨床症状との連関に関する情報を集積・解析し、客観性と有用性を備えた評価法となり得るか否かを判定する。

具体的には、岡山大学病院麻酔科蘇生科ペインセンター外来を受診する慢性疼痛患者 200 名を対象とし、痛みの病態別に 5 群に分類の上、各患者の痛み強度・心理的評価・血液検査(血中 HMGB1 値)を実施し、解析する。慢性疼痛の定義は 3 ヶ月以上続く痛みとする。また、対照は健常成人 30 名とする。

### (2) 予想される医学上の貢献及び意義

本臨床研究における観察の結果、血中 HMGB1 の上昇と痛みの程度ならびにその変動に関する相関が証明されれば、『疾患横断的な慢性疼痛患者の簡便な客観的評価法』が確立する。現象論のレベルでヒトの疼痛知覚と血中 HMGB1 値の関係が示されたこととなり、痛みの客観的評価法を臨床現場に提示することにつながる。将来的な診療ガイドライン作成への貢献を果たすことができる。

## 2. 研究の方法及び期間

### (1) 研究方法の概要

岡山大学病院麻酔科蘇生科ペインセンター外来を新たに受診する慢性疼痛患者 200 名を対象とし、痛みの病態別に 5 群に分類の上、各患者の痛み強度・心理的評価・血液検査(血中 HMGB1 値)を実施し、解析する。

### (2) 研究のデザイン

岡山大学単独・前向き観察研究(症例対照研究)

### (3) 研究対象者の選定方針

以下の選択基準の全てを満たし、除外基準のいずれにも該当しない者に対し、後述(項4「インフォームド・コンセントを受ける手続き」に示す)の方法にてインフォームド・コンセントを実施し、同意を得られた者とする。

## 1) 選択基準(患者)

- ① 倫理委員会承認後から 2024 年 3 月 31 日の間に岡山大学病院麻酔科蘇生科ペインセンター外来を新たに受診する慢性疼痛患者。慢性疼痛の定義は 3 ヶ月以上続く痛みとする。
- ② 自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得可能な患者。
- ③ 同意取得時の年齢が 20 歳以上 90 歳未満の患者。

## 2) 除外基準(患者)

- ① 妊娠中または妊娠の可能性のある女性
- ② がん性疼痛
- ③ 急性脳梗塞、急性心筋梗塞、脳出血
- ④ その他、研究責任者、研究分担者が研究対象者として不適当と判断した患者、研究参加が研究対象者の最大の利益とならない場合、臨床研究実施計画書特有の評価を妨げる、制限する、混同させると判断される場合、実施医療機関の被雇用者、研究責任者、研究分担者の家族等。

## 3) 選択基準(健常者)

- ① 3 ヶ月以上続く痛みがない者。
- ② 自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得可能な者。
- ③ 同意取得時の年齢が 20 歳以上 90 歳未満の者。

## 4) 除外基準(健常者)

- ① 2) 除外基準(患者)項目と同じ。

## (4) 予定する研究対象者数

慢性疼痛の患者 200 人(病態の内訳は下表参照、それぞれの人数は定めない)と健常者 30 人

	病態別分類	代表的疾患名
①	末梢神経障害性疼痛	帯状疱疹後神経痛 糖尿病性神経障害 三叉神経痛など
②	中枢性神経障害性疼痛	脊髄障害性疼痛 脳卒中後疼痛など
③	変形性脊椎疾患	腰部・頸部脊柱管狭窄症 腰椎・頸椎椎間板ヘルニア 変形性腰椎・頸椎症など
④	術後遷延痛	開胸術後疼痛症候群 乳房切除後疼痛症候群 脊椎手術後疼痛症候群など
⑤	要因不明の難治性疼痛	線維筋痛症 会陰部痛など

## (5) 対象者数の設定根拠

当院ペインセンターへは、年間 200 名以上の新患が紹介受診されている。同意いただけないなど登録に至らない症例があったとしても、研究期間内での実施が可能であると判断した。

## (6) 評価の項目及び方法

### 1) 主要評価項目／主要エンドポイント／主要アウトカム

血中 HMGB1 値と痛みの強度 (VAS/BPI) の評価

### 2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

- ①オキシトシン
- ②コルチゾール
- ③シスタチン C
- ④心理的評価 (HADS/PCS)
- ⑤EQ-5D (QOL アンケート)

## (7) 統計解析方法

単純集計では一元配置分散分析やカイ 2 乗検定、多変量解析では共分散分析やロジスティック回帰分析を用いて、血中 HMGB1 値と痛みの強度 (VAS/BPI)、副次評価項目 (オキシトシン、コルチゾール、シスタチン C、心理的評価、EQ-5D)、慢性疼痛の病態分類、および患者特性との関連を検討する。解析には統計ソフト STATA を用いる。

中止・脱落例は、対象者からの同意撤回書の提出があった場合を中止とし撤回書の中でデータの取り扱いについて本人に同意を得る。脱落<sup>\*1</sup>の場合は、脱落者の消息確認を行いながら脱落前までの計測値はデータとして用いる。欠測<sup>\*2</sup>は解析に加えられないもしくは未測定結果として扱い、計測したデータは解析に用いる。

\*1 脱落: 追跡途中の検査において主要評価項目や副次的評価項目を評価できなくなった状態。研究対象者が死亡・消息確認不可・長期不在となった場合などを想定している。

\*2 欠測: 断続的な計測の際の計測しなかった状態

## (8) 観察の対象となる治療方法

該当なし

## (9) 観察および検査項目 (用いる試料・情報) とその実施方法

以下の項目について、観察および検査を実施し、またアンケートへの回答を依頼し、そのデータを本研究に利用する。

- 1) 患者基本情報: 年齢、性別、身長、体重、既往歴、診断名、神経ブロックなど他の治療法、常用薬・頓用薬の使用状況 (ステロイドは必ず)、血液検査のデータ  
健常者基本情報: 年齢、性別、身長、体重、血液検査のデータ

### 2) 血液検査: HMGB1、オキシトシン、コルチゾール、シスタチン C

〈患者〉

- 1 回目・2 回目・3 回目: 通常診療の採血に 7ml を増量しての採取  
または研究目的のみで 7ml 採取

〈健常者〉

- 1 回 : 研究目的で 7ml 採取

### 3) アンケート: VAS / BPI、HADS / PCS、EQ-5D

アンケート用紙は別紙参照

○実施日・検査日(通常診療) ●実施日・検査日(本研究のために実施)

〈患者〉

日程	研究開始日	1ヶ月目	3ヶ月目
同意取得	●		
VAS / BPI	○	●	○
PCS	○		○
HADS	○		
EQ-5D	○		○
血液検査 ・HMGB1 ・オキシトシン ・コルチゾール ・シスタチン C	●	●	●

〈健常者〉

日程	研究開始日
同意取得	●
VAS / BPI	●
HADS / PCS	●
EQ-5D	●
血液検査 ・HMGB1 ・オキシトシン ・コルチゾール ・シスタチン C	●

血液検査は1回7mlの採血とする。溶血に注意し、遠心後血漿を最大6分割して測定時まで凍結保存する。測定時には、保存血漿を溶解し、Elisa kit (Shino-test) と自家製 Elisa で、HMGB1 の測定を実施する。測定に先立ち、両者の方法による測定値が相関・近似することを確認する。オキシトシンは測定キットで測定する。コルチゾールとシスタチン C は株式会社LSIメディエンスに送付し測定する。

成人健常者と患者グループの血中 HMGB1 値についての比較を実施する。各患者の痛みスコアの変動と血中 HMGB1 値の変動について解析する。

#### (10) 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者は同意後、約3ヶ月間(3ヶ月後の VAS/BPI、HADS/PCS、EQ-5D、血液検査まで)の観察期間に参加する。

#### (11) 研究参加者に対する研究終了(観察期間終了)後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

#### (12) 研究参加の中止基準

##### 1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。

その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

## 2) 中止基準

- ① 研究対象者から同意の撤回があった場合
- ② 研究対象者の全身状態が著しく悪化し、採血やアンケートへの回答が困難と判断された場合
- ③ 下記(13)により本研究全体が中止された場合
- ④ その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

## (13) 研究の変更、中断・中止、終了

### 1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書等の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ臨床研究審査専門委員会の承認を得る。

### 2) 研究の中断・中止

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ① 研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ② 委員会により、研究実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。研究責任者は、委員会により停止又は中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

また、研究の中断または中止を決定した時は、遅滞なく倫理委員会および研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

### 3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は遅滞なく研究終了報告書を倫理委員会および研究機関の長に提出する。

## (14) 研究実施期間

倫理審査委員会承認後～2025年3月31日

## (15) 他機関との試料・情報の授受(各機関における個人情報の管理方法を含む)

本研究で収集した試料および情報は、個人を特定できる情報を削除して岡山大学で保管する。一部の試料は、株式会社LSIメディエンスの中央総合ラボラトリー（東京）でコルチゾールとシスタチンCを測定する。その際は、専用の保冷BOXを使用し検体毎に適切な温度管理を行ったうえで、車・飛行機を用いて搬送する。測定後の試料は、株式会社LSIメディエンス規定の一定期間保管した後、感染性廃棄物として破棄する。また、本研究収集した試料および情報は、研究対象者の同意を得て、岡大バイオバンクへ登録する可能性がある。

## 3. 研究の科学的合理性の根拠

本研究の目的は、仮設『血中 HMGB1 レベルが疾患横断的な慢性疼痛患者の簡便な客観的評価法になる』を検証するものであり、これまでに臨床データが存在しない。通常の診療時に7mlの追加採血(HMGB1、オキシトシン、コルチゾール、シスタチンC)とVAS/BPI, HADS/PCS 検査およびEQ-5D(QOL アンケート)による前向き観察研究を実施することは、研究目的と合致し妥当であると考えられる。

当院ペインセンターへは、年間200名以上の新患が紹介受診されている。同意いただけないなど

登録に至らない症例があったとしても、研究期間内での実施が可能であると判断した。

## 4. インフォームド・コンセントに関する手続き

### (1) 手続き方法

文書を用いて説明・同意を取得する

### (2) 同意取得の具体的方法

本研究は、人体から採取された試料・情報を用い、その採取に軽微な侵襲性を有するため、倫理指針に則り、以下の手順により同意を取得する。

研究責任者または研究分担者は、委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。研究責任者は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような研究実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

(説明同意文書・同意書・同意撤回書は、別紙参照。)

また、岡大バイオバンクへ試料・情報を保管することについて、岡大バイオバンクの同意説明文書を用いて十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。

## 5. 個人情報等の取扱いと匿名化の方法

### (1) 個人情報の取扱い

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、研究独自の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。試料・情報を研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、研究対象者の氏名、生年月日などの情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、氏名、生年月日などの研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料・情報を使用しない。

### (2) 匿名化の方法

研究対象者には研究用 ID を割振り、氏名と研究用 ID との対応表を作成する。元データからは、氏名を削除して研究に用いる。対応表ファイルはパスワードをかけ、漏洩しないように厳重に保管する。

対応表を作成する理由: 研究対象者が同意取得後に研究への参加を拒否した際に、拒否した研究参加者の試料・情報を特定できるようにするため。また研究終了後も論文作成やデータ確認を行うことが想定されるため。

## 6. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

### (1) 研究対象者に生じる負担

本研究は日常診療による観察研究であるが、HMGB1、オキシトシン、コルチゾール、シスタチン C を測定するために、1回あたり約7ml の採血を健常者は1回、患者は3回行うという負担が生じる。またアンケートへの回答のために健常者は1回、患者は3回、毎回5分程度の時間が必要である。

### (2) 予測されるリスク

本研究は日常診療による観察研究であるが、HMGB1、オキシトシン、コルチゾール、シスタチン C



の測定は研究目的で実施する。そのため健常者は研究目的の採血が1回生じ、1回あたりの採血量7mlが発生する。患者は採血回数が最大で3回増加し、1回あたりの採血量7mlが1増加する。しかし、これらは研究対象者の症状や治療経過に影響を与えないものと考えられる。採血時には血管迷走神経反射のリスクがあるが、頻度は低い。またアンケートへの回答のために健常者は1回、患者は3回、毎回5分程度の時間が必要であるため、通常診療より在院時間が長くなる可能性がある。

### (3) 予測される利益

本研究は日常診療による観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

### (4) 総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

研究対象者への負担・リスクは採血時のみである。採血時には、研究対象者の体調をよく確認し、不調であれば、採血を中止する。また、過去に血管迷走神経反射を起こしたことがある研究対象者は、臥位で採血する。

## 7. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

### (1) 本研究で得られた試料・情報

本研究で収集した試料・情報(対応表を含む)は、研究の中止または研究終了後5年が経過した日までの間、施錠可能な場所(岡山大学 麻酔・蘇生学教室)で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管している試料・情報を他の研究に用いる場合は、倫理委員会にて承認を得る。保管期間終了後は試料・情報を廃棄する。

保管が必要な理由: 研究終了後も論文作成やデータ確認を行う事が想定されるため。

その後は、個人情報に十分注意して、情報はコンピュータから専用ソフトを用いて完全抹消し、紙媒体(資料)はシュレッダーにて裁断し廃棄する。試料は感染性廃棄物として廃棄する。

岡大バイオバンクに登録して保管した試料・情報は、匿名化された状態で研究中止または終了後も半永久的に保管し、将来的に本学以外の施設へ提供される可能性がある。その際の手続きは、岡大バイオバンクの規定に則り進められる。

### (2) 研究に用いられる情報に係る資料

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書(申請書類の控え、倫理委員会および研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、その他、データ修正履歴、実験ノートなど研究に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等)を、研究の中止または研究終了後5年が経過した日までの間施錠可能な場所で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。

## 8. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は以下について文書により倫理委員会および研究機関の長に報告する。なお、①については、年1回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告するものとする。

- ① 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- ② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えようと考えられるものを得た場合
- ③ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ④ 研究が終了(停止・中止)した場合
- ⑤ 重篤な有害事象が発生した場合
- ⑥ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上

の観点から重大な懸念が生じた場合

## 9. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は、西堀正洋特命教授が代表を務める厚生労働科学研究費補助金(慢性の痛み政策研究事業、2022-24年度)内で実施する。また、利益相反はなく、その点を利益相反マネジメント委員会に申告する。

## 10. 公的データベースへの登録

UMINに登録した。  
ID: UMIN000049112

## 11. 研究結果の発表・公開

日本疼痛学会、国際疼痛学会、日本ペインクリニック学会などで発表するほか、論文発表、ホームページでの公開を予定している。

## 12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応(遺伝カウンセリングを含む)の体制及び相談窓口

本研究に関しての問い合わせ窓口は下記とし、患者同意説明文書にも記載を行う。研究対象者またはその関係者からの相談、問い合わせ、苦情に対しては適切かつ迅速に対応する。

所属: 学術研究院医歯薬学域 麻酔・蘇生学

職名: 教授

氏名: 森松 博史

連絡先: 麻酔科医局 086-235-7330(平日 9:00~17:00)

## 13. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

未成年者または認知機能に障害のある者は研究対象者に含めないため、該当なし

## 14. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

該当なし

## 15. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることについて判断する方法

該当なし

## 16. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究で実施する検査等の中で、HMGB1 とオキシトシンとコルチゾールとシスタチン C は厚生労働科学研究費補助金で賄う。それ以外は通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。

## 17. 重篤な有害事象が発生した際の対応

「岡山大学医療系部局における重篤な有害事象及び不具合発生時の標準業務手順書」に従って、重篤な有害事象への対応を行う。

## 18. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は観察研究であり、日常診療及び研究用の採血とアンケートを行って研究対象者の試料・情報を利用するものである。その際、試料・情報の採取に侵襲性を有するため、研究対象者に健康被害が発生する可能性がある。その際は、研究責任者は誠意を持って対処し、適切な医療を提供する。その費用は研究対象者の保険診療で行い、本研究による特別の補償は行わない。以上の点をあらかじめ研究対象者に説明し、同意を得ることとする。

## 19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

研究対象者への研究実施後においては、通常の保険診療を実施する。

## 20. 研究により得られた結果等の取扱い(研究結果の説明の方針、説明の方法等)

本研究で行なう検査や解析はあくまでも研究として行い、臨床検査としての意義や精度が保証されているものではない。そのため原則、本研究に参加した患者本人に検査や解析の結果は説明しないこととする。研究参加の同意取得の際に「説明しない」旨を説明し、同意を得ておく。

## 21. 委託業務内容及び委託先の監督方法

株式会社LSIメディエンスに試料の測定解析を委託する。委託時には個人を特定できる情報を削除して、個人情報保護に努める。

## 22. 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた試料・情報を将来新たな研究に用いる際は、改めて倫理委員会の承認を得る。岡大バイオバンクに登録・保管している試料・情報を新たな研究に用いる場合は、バイオバンクの規定に則って申請を行う。以上の点をあらかじめ研究対象者に説明の上、同意を得る。

## 23. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

該当なし

## 24. 参考資料・文献リスト

### 《論文》

1. Nishibori M, Mori S, Takahashi H. Anti-HMGB1 monoclonal antibody therapy for a wide range of CNS and PNS diseases. *J Pharmacol Sci.*, 140(1):94-101, 2019.
2. Wang D, Liu K, Fukuyasu Y, Teshigawara K, Fu L, Wake H, Ohtsuka A, Nishibori M. HMGB1 translocation in neurons after ischemic insult: subcellular localization in mitochondria and peroxisomes. *Cells*, 9(3): 643, 2020.
3. Zhang FF, Morioka N, Harano S, Nakamura Y, Liu K, Nishibori M, Hisaoka-Nakashima K, Nakata Y. Perineural expression of high-mobility group box-1 contributes to long-lasting mechanical hypersensitivity via matrix metalloproteinase-9 up-regulation in mice with painful peripheral neuropathy. *J Neurochem.*, 136(4): 837-850, 2016.
4. Morioka N, Miyauchi K, Miyashita K, Kochi T, Zhang FF, Nakamura Y, Liu K, Wake H, Hisaoka-Nakashima K, Nishibori M, Nakata Y. Spinal high-mobility group box-1 induces long-lasting mechanical hypersensitivity through the toll-like receptor 4 and upregulation of interleukin-1 $\beta$  in activated astrocytes. *J Neurochem.*, 150(6): 738-758, 2019.

5. Sekiguchi F, Domoto R, Nakashima K, Yamasoba D, Yamanishi H, Tsubota M, Wake H, Nishibori M, Kawabata A. Paclitaxel-induced HMGB1 release from macrophages and its implication for peripheral neuropathy in mice: Evidence for a neuroimmune crosstalk. **Neuropharmacology**,141: 201-213, 2018.
6. Tsubota M, Fukuda R, Hayashi Y, Miyazaki T, Ueda S, Yamashita R, Koike N, Sekiguchi F, Wake H, Wakatsuki S, Ujiie Y, Araki T, Nishibori M, Kawabata A. Role of non-macrophage cell-derived HMGB1 in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and its prevention by the thrombin/thrombomodulin system in rodents: negative impact of anticoagulants. **J Neuroinflammation.**, 16(1): 199, 2019.
7. Nakamura Y, Fukuta A, Miyashita K, Zhang FF, Wang D, Liu K, Wake H, Hisaoka-Nakashima K, Nishibori M, Morioka N. Perineural high-mobility group box 1 induces mechanical hypersensitivity through activation of spinal microglia: involvement of glutamate-NMDA receptor dependent mechanism in spinal dorsal horn. **Biochem Pharmacol.**, 186, 114496, 2021.
8. Hu TT, Yu J, Liu K, Du Y, Qu FH, Guo F, Yu LN, Nishibori M, Chen Z, Zhang SH. A crucial role of HMGB1 in orofacial and widespread pain sensitization following partial infraorbital nerve transection. **Brian Behav Immun.**, 88: 114-124, 2020.
9. Kochi T, Nakamura Y, Ma S, Hisaoka-Nakashima K, Wang D, Liu K, Wake H, Nishibori M, Irifune M, Morioka N. Pretreatment with high mobility group box-1 monoclonal antibody prevents the onset of trigeminal neuropathy in mice with a distal infraorbital nerve chronic constriction injury. **Molecules**, 26(7): 2035, 2021.
10. Sato F, Nakamura Y, Ma S, Kochi T, Hisaoka-Nakashima K, Wang D, Liu K, Wake H, Nishibori M, Morioka N. Central high mobility group box-1 induces mechanical hypersensitivity with spinal microglial activation in a mouse model of hemi-Parkinson's disease. **Biomed Pharmacother.**, 145: 112479, 2022.

#### 《特許》

11. 国内出願番号:特願 2013-013602  
発明者:高田賢蔵、寅嶋崇、西堀正洋  
発明の名称:ヒト化抗 HMGB1 抗体もしくはその抗原結合性断片  
出願人:株式会社イーベック、岡山大学  
国内出願日:2013/01/28  
国内登録:特許第 6247646 号(2017/11/24)  
国際出願:PCT/JP2013/82860(2013/12/06)  
米国登録:US9550825(2017/01/24)  
中国登録:CN104955846(2018/12/04)  
欧州登録:EP2949675(2021/03/31)