

201215001B

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

バイオマーカー可溶型 LR11 による病的
未分化細胞疾患の新規診断と標的治療
の開発

平成 22～24 年度 総合研究報告書

主任研究者 武城 英明

平成 25 (2013) 年 3 月

目次

I. 総合研究報告

バイオマーカー可溶型 LR11 による病的未分化細胞疾患の新規診断と標的治療の開発

千葉大学

武城英明

1

II. 分担研究報告

病的未（脱）分化細胞疾患の診断ならびに治療指針案のための基礎資料

東邦大学

白井厚治

21

順天堂大学

代田浩之

28

順天堂大学

三井田 孝

36

埼玉医科大学

田丸淳一

38

新潟大学

池内 健

40

千葉大学

中世古知昭

42

新潟大学

鈴木 博

46

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

51

IV. 研究成果の刊行物・別冊

55

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総合研究報告書

バイオマーカー可溶性 LR11 による病的未分化細胞疾患の
新規診断と標的治療の開発

研究代表者 武城英明（千葉大学大学院医学研究院 教授）

本研究目的は、研究申請者が病的未（脱）分化細胞遺伝子の血中バイオマーカーとして血中濃度測定系の樹立に至った可溶性受容体 LR11 を標的にした新規抗体療法を開発し、あわせて、血管病、血液疾患、神経疾患を対象疾患とする臨床試験計画のためのエビデンス構築を行い、世界初の未（脱）分化細胞マーカー診断に基づく病的未（脱）分化細胞疾患に対する新規治療法を提示することである。本研究で成果を得て公表した主な研究成果を示す。1) 可溶性 LR11 研究用試薬を産学協同で開発し定量的測定が可能になった。2) LR11 機能修飾抗体を獲得し病態モデル解析から、LR11 標的療法の骨髄血球細胞や機能細胞の変換調節における意義が明らかになった。3) 冠動脈疾患の血中可溶性 LR11 値は高値であり HbA1c 値が寄与因子となる。4) 糖尿病合併冠動脈疾患の可溶性 LR11 濃度は経皮的冠動脈形成術後の長期予後と関連しベースライン値が高いほどイベント発生率が高い。5) 糖尿病患者で増殖網膜症を合併する患者の可溶性 LR11 値は高値となり血糖及び脂質コントロールも反映する。6) 睡眠時無呼吸症候群の可溶性 LR11 濃度は皮下脂肪蓄積および心筋拡張障害と関連する。7) 可溶性 LR11 濃度は川崎病急性期の重症度と遠隔期の血管障害を反映した。8) アルツハイマー病 (AD) 患者の髄液中可溶性 LR11 は増加しアポ E4 保因者で高値となる。9) 髄液中可溶性 LR11 は ApoE rich-HDL に結合する。10) 髄液中可溶性 LR11 は認知機能低下が出現する前の AD の病態変化を反映した。11) AD 患者の髄液中 LR11 は他の認知機能障害患者と比べて増加傾向にあるものの有意差は認めない。12) AD 患者の髄液中可溶性 LR11 はアミロイド β の前駆体タンパク APP の β 切断断片と関連する。13) LR11 遺伝子多型は軽度認知機能障害症例の髄液 LR11 濃度と関連し、AD 症例の BACE1 活性は LR11 濃度と関連する。14) 未分化白血病細胞は LR11 を細胞表面に高発現し、細胞外に可溶性を放出する。15) 急性骨髄性白血病 (AML)、急性リンパ性白血病 (ALL) 患者の診断時血清の sLR11 値は高値となる。16) AML、ALL の寛解時血清では全て sLR11 は正常域に低下する。AML 症例の LR11 高値群は低値群に比べて完全寛解率が低く 5 年全生存率も低値である。17) 可溶性 LR11 はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、ろ胞性リンパ腫で高値で、初発時高値群は予後が不良であり独立した予後因子だった。18) LR11 発現は B 細胞リンパ腫で高い発現率であり、LR11 陽性群は CHOP 療法の予後がよく、Rituximab を用いた抗体療法への反応性は悪い。これらの研究成果から作成した『病的未分化細胞疾患の診断ならびに治療指針案』を示した。今後、本研究で明らかにした病的未分化細胞疾患という新規治療概念を基盤に、バイオマーカー可溶性 LR11 による病的未分化細胞疾患の新規診断と標的治療臨床試験実施を計画する。

武城 英明（千葉大学大学院医学研究院教授）、白井 厚治（東邦大学医療センター佐倉病院教授）、代田浩之（順天堂大学医学部教授）、三井田 孝（順天堂大学医学部教授）、田丸淳一（埼玉医科大学総合医療センター教授）、池内 健（新潟大学超域研究機構准教授）中世古知昭（千葉大学大学院医学研究院講師）、鈴木 博（新潟大学大学院医歯学総合研究科助教）

A. 研究目的

本研究目的は、研究申請者が病的未（脱）分化細胞遺伝子として世界で初めてクロニングし動脈硬化の血中バイオマーカーとして産学連携で血中濃度測定系の樹立に至った病的未分化細胞や脱分化細胞に特異的に発現する可溶性受容体 LR11 を標的にした新規抗体療法を開発し、あわせて、血管病、血液疾患、神経疾患を対象疾患とする臨床試験計画のためのエビデンス構築を行い、世界初の未（脱）分化細胞マーカー診断に基づく病的未（脱）分化細胞疾患に対する新規治療法を提示することである。

LR11 は LDL 受容体ファミリー遺伝子であり動脈硬化巣の未（脱）分化平滑筋細胞に発現する。我々はこの血中（および髄液中）濃度測定 ELISA 系技術を開発し、冠動脈疾患患者、アルツハイマー病患者は血中 LR11 濃度が 3 倍、血液疾患は 50 倍となることを発見した。LR11 遺伝子発見と同年に同一遺伝子 SorLA がオランダ研究者により発表され、共同研究により LR11 がアルツハイマー病の病因遺伝子であることを発表した。

このような背景とともに、複数施設との協

力体制のもとで基礎研究ならびに臨床研究を実施し、対象疾患は主に、血中 LR11 高値の心臓病、白血病（リンパ腫）、アルツハイマー病（認知症）とし、病的未分化細胞の疾患概念を確立し臨床試験計画へと発展させるためのエビデンス構築と可溶性受容体 LR11 を標的にした新規抗体療法の可能性を探索した。

B. 研究方法

本研究は標的治療に関する基礎研究と診断・治療指針のための臨床研究からなる。

【基礎研究】

1. 可溶性 LR11 ELISA 測定キットの樹立と市場化

千葉大学と積水メディカルつくば研究所の共同研究

2. 網羅的可溶性 LR11 抗体の調整と病態および細胞モデルを用いた用量反応性試験

抗体研究は千葉大学と興和東京研究所の共同研究。病態モデル作成は千葉大学とケンブリッジ大学代謝研究センター、国際医療センター研究所の共同研究

【臨床研究 血中および髄液中 LR11 値と病的未（脱）分化細胞に関わる臨床エビデンスの構築】

1. 血管病 順天堂大学
2. 血管病 新潟大学
3. 血管病 東邦大学佐倉病院
4. 血液病 千葉大学
5. 血液病 埼玉医大
6. 血液病 ウィーン大学
7. アルツハイマー病 新潟大学
8. アルツハイマー病 順天堂大学
8. アルツハイマー病 ワシントン大学セ

ントルイス校

9. アルツハイマー病 ミュンヘン工科大学

9. アルツハイマー病 ハーバード大学

10. 血管病 ロッテルダム大学

11. 血管病 国際医療センター

(倫理面への配慮)

遺伝子解析実験は、千葉大学大学院医学研究院の規定、国で定められている組換え DNA 実験指針に従い、千葉大学で開催される各委員会で実験許可を受けて実施する。臨床研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、「臨床研究に関する倫理指針」に基づく第一種使用規程を遵守し千葉大学で開催される各委員会で実験許可を受けて実施する。臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する計画書などは、千葉大学医学部附属病院臨床研究審査委員会において審議を受け、分担研究者は、それぞれの施設で委員会の承認を得て実施する。患者の臨床研究への参加にあたっては、事前に本臨床研究に関する概要（目的、方法、利益と不利益、倫理的事項、個人情報保護など）について説明を十分に行い、本人の臨床研究への参加同意を取得する。

C&D 研究結果と考察

【基礎研究】

1. 可溶性 LR11 ELISA 測定キットの樹立と市場化

cDNA 直接免疫法により得られた複数の抗体から、M3 および R14 をもちいたサンドイッチ ELISA 法による血中および髄液中の LR11 測定法の試薬の適正化をおこない、平成 23 年度に研究試薬として市場化した。本試

薬を用いて可溶性 LR11 を測定するにあたり厳密な温度管理のもとで 2 日間わたる操作が必要であったことから、さらなる性能の向上と一連の操作の短縮化を行い、さらなる抗体スクリーニングを 3 次元構造データ（大阪大学蛋白研究所共同研究）に基づき探索し、一日で測定の終了する温度変化にも安定した測定システムを確立することに成功し、平成 24 年度に改良試薬が市場化された（積水メディカルつくば研究所産学共同研究）。

2. 網羅的可溶型 LR11 抗体の調整と病態および細胞モデルを用いた用量反応性試験

LR11 部分構造を有する抗原ペプチドを用いて LR11 特異抗体を同定した。このなかから選択された抗体を用いて、LR11 機能を中和する抗体をスクリーニングした。これらの機能抑制作用を有する抗体について、病態モデルならびに細胞モデルを用いて容量反応試験を行った（興和東京研究所産学共同研究）。LR11 発現を詳説した培養細胞および LR11 ノックアウトマウスにおける細胞機能変容を解析し、骨髄前駆体細胞の維持や成熟血球細胞の循環動員など、LR11 を標的とした新規細胞治療の意義を明らかにした（ケンブリッジ大学代謝研究センター、国際医療センター研究所共同研究）

【臨床研究 血中および髄液中 LR11 値と病的未（脱）分化細胞に関わる臨床エビデンスの構築】

1. 血管病

血管造影検査で冠動脈疾患が診断された 150 名の患者における血中可溶型 LR11 濃度の半定量的解析を行い、冠動脈疾患の有無における LR11 濃度、LR11 濃度に寄与するさまざまな因子

との関連を解析した。性別と年齢を一致させた器質的狭窄のある患者と正常冠動脈所見の患者の2群比較を行ったところ、器質的狭窄群は正常所見群に比べて有意に可溶性LR11濃度が高値だった ($4.9 \pm 2.7U$ vs $3.6 \pm 1.8U$, $p < 0.05$)。多変量解析から、可溶性LR11濃度は、器質的狭窄において、糖尿病や脂質異常症と並び独立した寄与因子として存在した。さまざまな冠動脈リスクのなかで、LR11濃度を規定する因子としてHbA1cが最も高い相関を示した ($p < 0.01$)。これらの結果から、可溶性LR11値は冠動脈器質的狭窄を反映し、高血糖状態が、内膜平滑筋細胞からのLR11発現を促進する可能性がある。血管病の発症と進展に最も予後不良集団の一つである糖尿病を合併する冠動脈疾患患者において、血清可溶性LR11濃度と長期予後の関連を、2003年2月から2004年8月に経皮的冠動脈形成術を施行した糖尿病患者連続219例を対象にした後ろ向き試験で検討した。ベースラインの血清可溶性LR11濃度を四分位で4群に分け、総死亡・非致死的心筋梗塞を評価項目とした長期予後を検討した。観察期間の中央値は1641日で、カプランマイヤー曲線を用いた4群間の長期予後の比較はベースラインの可溶性LR11濃度が高いほど有意にイベント発生率が高く、多変量コックス比例ハザードモデルを用いた多変量解析でLR11濃度が有意な予後関連因子であった(ハザード比1.60, 95%信頼区間1.07-2.38, $P < 0.05$)。これまで冠動脈疾患を対象としたLR11研究では冠動脈の有意狭窄例では正常冠動脈に比し血中可溶性LR11濃度が有意に上昇していること、急性冠症候群において血清可溶性LR11濃度が有意に高いことが横断研究で示されている。今回臨床的に非常に予後不良な集団である糖尿病冠

動脈疾患の長期予後との関連性が明らかとなり、その予後予測因子として重要なバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

日本で糖尿病網膜症は中途失明原因第二位であり今後さらに増加すると予想されている。糖尿病網膜症の発症と進展の危険因子に血糖コントロールがあげられるが、血糖コントロールされていても網膜症が進行する症例に遭遇する。故に血糖値の指標となるHbA1cの他に糖尿病網膜症進展のバイオマーカーの検索が必要である。今回、増殖糖尿病網膜症 Proliferative diabetic retinopathy (PDR) 29 症例、非増殖糖尿病網膜症 Non proliferative diabetic retinopathy (NPDR) 25 症例の血中可溶性 LR11 の発現を検索し、PDR における寄与因子となるか、また可溶性 LR11 発現に関連する患者因子を検討した。その結果、両群で血糖値、HbA1c 値、脂質データに有意差は認めなかった一方で、可溶性 LR11 は NPDR $3.7 \pm 1.2 (U)$ 、PDR $5.8 \pm 1.3 (U)$ と有意に PDR 症例で高値だった ($P < 0.0001$)。ROC 曲線解析から可溶性 LR11 は PDR の有意な寄与因子として選択された。症例全体で可溶性 LR11 に寄与する因子を検討したところ、HbA1c 値、LDL コレステロール値と有意な相関を認め、可溶性 LR11 は、血糖コントロール及び脂質コントロールも反映することが示唆された。

LR11 は冠動脈疾患や増殖糖尿病網膜症で高値を示す。高 LR11 血症は脂質異常症や糖尿病の病態を反映することが臨床、基礎的な知見から得られているが、脂肪分布や心機能との関係は明らかでない。睡眠時無呼吸症の 108 症例に対し、Computed tomography (CT) 検査と心臓超音波検査を行った結果、LR11 濃度と皮下脂肪面積との間に正の相関関係を認めた。

また、LR11 濃度が増加するとともに、心筋拡張障害の指標である e/E' は皮下脂肪の増加と独立して高値を示した ($r = 0.35$ $p < 0.01$)。この結果より、皮下脂肪が蓄積する病態で LR11 は増加し、LR11 による冠動脈血管平滑筋の脱分化が心筋変性を惹起する可能性と心機能にたいする後負荷を LR11 が調節している可能性が示唆され、新しい知見が得られた。

内膜平滑筋は、川崎病において急性期血管炎から遠隔期の狭窄病変に至るまで、その進展に重要な役割を果たす。LR11 は動脈硬化巣における内膜平滑筋を反映する活性物質であり川崎病においても病態を反映する可能性があることから、川崎病における血中可溶性 LR11 (sLR11) のバイオマーカーとしての有用性を検討した。対象は川崎病急性期患者 37 例 (γ グロブリン治療 (IVIG) 奏効群 30 例、IVIG 不応群 7 例) と川崎病遠隔期患者 88 例 (冠動脈病変 (CAL) のない no CAL 群 18 例、退縮群 12 例、CAL 群 58 例)。急性期では IVIG 前、IVIG 後、回復期の静脈採血にて、遠隔期では外来受診時あるいは心臓カテーテル検査時に検体を採取した。川崎病急性期において、不応群の IVIG 治療前 sLR11 は、対照、奏効群に比べて有意に高値であった (不応群, 19.7 ± 5.8 ng/ml; 奏効群, 11.6 ± 3.1 ng/ml, $p < 0.001$)。IVIG 不応群では回復期にも高値が持続した ($p < 0.0001$)。川崎病遠隔期において、CAL 群の sLR11 は、対照群、no CAL 群、退縮群と比べ有意に高値であった (対照群, 8.1 ± 2.1 ng/ml; no CAL 群, 8.3 ± 1.7 ng/ml; 退縮群, 8.8 ± 2.1 ng/ml; CAL 群, 10.3 ± 2.3 ng/ml)。sLR11 は川崎病急性期の重症度を反映し、 γ グロブリン不応や冠動脈瘤形成の予測マーカーとなる可能性がある。また川崎

病遠隔期の血管障害を反映するバイオマーカーとなる可能性がある

2. 神経病

アルツハイマー型認知症 (AD) は認知症の最大の原因疾患であるが標準化された診断バイオマーカーは存在しない。AD の発症機序に LR11 の関与が注目されていることから、髄液中可溶性 LR11 を測定し診断バイオマーカーとしての有用性を明らかにすることを目的に、29 名の AD 患者および 27 名のコントロール被験者から髄液を腰椎穿刺により採取し、髄液中可溶性 LR11 と APOE タイピングを解析した。AD 患者の髄液中可溶性 LR11 値は、年齢をマッチさせたコントロールと比較して有意に上昇していた。AD 患者の APOE ϵ 4 保持者では、非保持者と比較して可溶性 LR11 は有意に高値を示した。このように、AD 患者の脳脊髄液可溶性 LR11 はコントロールと比較して有意に上昇し AD 診断のバイオマーカーになることが示唆された。APOE は LR11 のリガンドとしての作用を有していることから、APOE4 が LR11 を介して AD の病態に関与している可溶性がある。

認知機能障害の重症度を clinical dementia rating (CDR) により、CDR=0 (認知機能正常)、CDR=0.5 (軽度認知障害)、CDR<1 (中等度以上の認知障害) の 3 群に分け、髄液中可溶性 LR11、アミロイド β 42 (A β 42)、総タウ、リン酸化タウを測定した。CDR=0 群において、髄液中可溶性 LR11 は、A β 42、総タウ、リン酸化タウと有意な相関を示した。CDR=0.5 群、CDR<1 群でのこれらの相関を認めなかった。このように、認知障害の重症度により 3 群に分類し可溶性 LR11 の測定を行ったところ、3 群間において可溶性 LR11 値に有

意な差は認めなかった。一方、髄液中総タウ、リン酸化タウ、 $A\beta_{42}$ は、 $CDR=0.5$ （軽度認知障害）および $CDR<1$ （中等度以上の認知障害）において、 $CDR=0$ （認知機能正常）と既報の通り有意な差を認めた。今回の結果で興味深い点は、 $CDR=0$ （認知機能正常）群で髄液中可溶性 LR11 が総タウ、リン酸化タウ、 $A\beta_{42}$ と有意な正の相関を示した点である。このような相関は、認知機能が障害され始めた $CDR=0.5$ の状態では見られなくなり、極めて病初期のアルツハイマー病の病態変化を髄液中可溶性 LR11 が捉えている可能性がある。最近の画像解析の結果から、認知障害が出現する 10 年前から脳内ではアルツハイマー病の病理が始まっていることが明らかにされ、可溶性 LR11 はその早期病態を反映しているのかもしれない。

LR11 遺伝子多型はアルツハイマー病（AD）の発症リスクと関連し髄液中 LR11 濃度は上昇する。その調節機序を解明することは、AD の新規診断法を確立するために重要である。AD 患者および健常人の髄液における可溶性 LR11 および ApoE の分布を非変性二次元電気泳動（N-2DG）法にて検討した。N-2DG 法で可溶性 LR11 は ApoE rich-HDL に分布した。可溶性 LR11 は髄液中で ApoE を介し主要なリポ蛋白である HDL と結合する。このため Amyloid β ($A\beta$) のクリアランスに関わり、 $A\beta$ の排泄障害と脳内組織蓄積に関与する可能性が考えられた。

ドイツ人76名の検体におけるAD、MCI、FTLD患者の脳脊髄液中の可溶性LR11を定量解析した。AD患者、MCI群では、FTLD群と比較して可溶性LR11は脳脊髄液中で増加傾向にあるものの有意差は認めなかった。一方、髄液中可溶性LR11は、アミロイド β の前駆体タンパクAPPの β 切断断片と相関することが明らかになっ

た。さらに、髄液中LR11濃度のAD発症における病因としての意義を明らかにする目的で、LR11遺伝子多型と髄液濃度を調べた。105名のADおよびMCI症例のLR11遺伝子多型SNP8、SNP9、SNP10およびこれらのハプロタイプがMCI症例の髄液LR11濃度と高値と相関することが明らかになった。そこで、36名のMCI患者と55名のAD患者の髄液中LR11濃度とBACE1活性を調べたところ、A症例でBACE1活性とLR11濃度に相関を認めた。以上の結果から、髄液中のLR11濃度は、遺伝的範囲により制御され、その濃度はADの病態を形成するアミロイド前駆体蛋白やその生成に重要なセクレターゼ活性と密接に関わることが明らかになった。

3. 血液病

LR11は血液細胞においては単球表面に高発現し、さらにCD34+CD38-未分化骨髄幹細胞で高発現している。これまでに種々の未分化白血病細胞株でLR11が細胞表面、細胞内に高発現し、培養上清中に可溶性LR11 (sLR11)が検出されることを見出し、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ性白血病(ALL)患者診断時血清にてsLR11値が有意に高値となることを見出した(ALL, 73.5 ± 93.5 ng/ml, AML, 26.8 ± 29.1 ng/ml, 正常コントロール, 9.2 ± 3.3 ng/ml, $p<0.001$)。AML、ALLの寛解時の血清では全てsLR11は正常域に低下した。AML症例において、sLR11高値群 (≥ 20 ng/ml) と低値群 (< 20 ng/ml) では有意に低値群が完全寛解率が高く、5年全生存率も有意に高値であった(36.8% vs 63.7%, $P = 0.04$)。さらに、悪性リンパ腫では、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、ろ胞性リンパ腫で有意に高値であり、初発時高値群では予後が有意に不良であり、独立した予後因子となることが示され

た。造血器悪性腫瘍においては、AML、ALL、悪性リンパ腫において有意に診断時 sLR11 が高値であり、末梢血細胞数が非常に多い CML や CLL では有意な上昇はみられなかった。また多発性骨髄腫でも全く上昇無く、血清 VEGF が著明高値であり、全身の血管新生が亢進する POEMS 症候群でも有意な上昇がなかった。AML では、診断時の血清 sLR11 高値症例では寛解率が有意に悪く、5年生存率も有意に不良であった。特筆すべきは、sLR11 値 20 ng/ml 未満の症例の寛解率が 96% と極めて高値であったことであり、予後にも大きく影響する因子であることである。sLR11 低値群で寛解が得られた症例はその後の再発も少ないが、寛解後の死亡例の多くは同種移植後の合併症死亡例を含んでおり、それらの症例で果たして同種移植が必要であったかどうか疑問が残る。急性白血病においては現在核型異常等が主な予後因子として認知されているが、今後診断時の血清 sLR11 も予後因子として重要となってくるであろう。以上から、LR11 は急性白血病、悪性リンパ腫細胞で高発現し、血清 sLR11 はこれらの疾患に対し新たなバイオマーカーとして働くことが示された。

このように、血液系腫瘍の血清中に可溶性 LR11 濃度が増大する。この発現が悪性リンパ腫の腫瘍細胞から産生されるものかどうか 543 例の悪性リンパ腫症例における LR11 蛋白の発現と臨床病理学的事項との関連を検討した。LR11 の発現は T 細胞リンパ腫 (3.2%; 2/62 例)、ホジキンリンパ腫 (0%; 0/25 例) ではその発現はほとんどみられなかったが B 細胞リンパ腫において 36% (142/394 例) と高い発現率であった。B 細胞リンパ腫においては濾胞性リンパ腫 (28.3%; 19/67 例)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (61.2%; 112/183 例) で発現

率が高く、特に胚中心由来の免疫形質をもつ症例で高かった。またびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫においては、1) LR11 陽性群では CHOP 療法下での予後がよいこと、2) Rituximab を用いた抗体療法への反応性が悪いことが示された。2) の結果について培養細胞を用いてこの作用機序を検討したところ、LR11 ノックダウン細胞はコントロールに比して Rituximab による補体依存性細胞障害が増強されることが見出された。これらの結果から LR11 は悪性リンパ腫において新たな分子標的治療のターゲットとなりうる可能性が示唆された。

E. 結論

3年間にわたる本研究で成果を得て公表した主な研究成果を示す。

- 1) 可溶性LR11研究用試薬を産学協同で開発し市場化したことで、血中および髄液中LR11の定量的測定が可能になった。
- 2) LR11機能修飾抗体を獲得し病態モデルでその作用を検討することで、骨髄血球細胞の環境維持や成熟分化細胞の循環動員におけるLR11標的療法の意義、さらに活性型脂肪細胞への変換調節における意義が明らかになった。
- 3) 冠動脈造影で診断された器質性狭窄病変のある疾患患者の血中可溶性LR11値は高値であり、HbA1c値が寄与因子として重要である。
- 4) 糖尿病を合併する冠動脈疾患における可溶性LR11濃度は経皮的冠動脈形成術後の長期予後と関連し、ベースライン値が高いほどイベント発生率が高い。
- 5) 糖尿病患者で増殖網膜症を合併する患者の可溶性LR11値は高値であり、血糖及び脂

質コントロールも反映した。

- 6) 睡眠時無呼吸症候群の可溶性LR11濃度は皮下脂肪蓄積および心筋拡張障害と関連した。
- 7) 可溶性LR11濃度は川崎病急性期の重症度と遠隔期の血管障害を反映した。
- 8) アルツハイマー病 (AD) 患者の髄液中可溶性LR11は増加し、ADリスクであるアポE4保因者で高値だった。
- 9) 髄液中可溶性LR11はApoE rich-HDLに結合した。
- 10) 髄液中可溶性LR11は認知機能低下が出現する以前のADの病態変化を反映した。
- 11) AD患者とMCI群、FTLD群を比較した成績から、ADの可溶性LR11は他と比べて脳脊髄液中で増加傾向にあるものの有意差は認めなかった。
- 12) AD患者の髄液中可溶性LR11は、アミロイドβの前駆体タンパクAPPのβ切断断片と関連した。
- 13) LR11遺伝子多型やハプロタイプはMCI症例の髄液LR11濃度高値と関連した。AD症例のBACE1活性はLR11濃度と関連した。髄液中のLR11濃度は遺伝的素因により制御され、その濃度はADの病態を形成するアミロイド前駆体蛋白やその生成に重要なセクレターゼ活性と密接に関わる。
- 14) 未分化白血病細胞はLR11を細胞表面、細胞内に高発現し、細胞外に可溶性LR11を放出する。
- 15) 急性骨髄性白血病 (AML)、急性リンパ性白血病 (ALL) 患者の診断時血清にてLR11値が高値となる。
- 16) AML、ALLの寛解時血清では全てsLR11は正常域に低下する。AML症例において、LR11高値群は低値群荷比べて有意に完全寛解

率が低く5年全生存率も有意に低値だった。

- 17) 可溶性LR11濃度はびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、ろ胞性リンパ腫で高値であり、初発時高値群では予後が有意に不良であり独立した予後因子だった。
- 18) LR11発現はB細胞リンパ腫で高い発現率であり、LR11陽性群はCHOP療法の予後がよいこと、Rituximabを用いた抗体療法への反応性は悪かった。

これらの主な研究成果と、各領域研究の成果を要約した基礎資料（添付）を合わせて作成した『病的未分化細胞疾患の診断ならびに治療指針案』を示す（添付）。今後、本研究で明らかにした病的未分化細胞疾患という新規治療概念を基盤に、バイオマーカー可溶性LR11による病的未分化細胞疾患の新規診断と標的治療臨床試験実施を計画する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nishii K, Nakaseko C, Jiang M, Shimizu N, Takeuchi M, Schneider WJ, Bujo H: The soluble form of LR11 is a regulator of hypoxia-induced, uPAR-mediated adhesion of immature hematological cells. J Biol Chem. 2013 in press
2. Nakata Z, Nagae M, Yasui N, Bujo H, Nogi T, Takagi J: Crystallization and preliminary crystallographic analysis of human LR11 Vps10p domain.

- Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun 67:129-132, 2011
3. Takahashi M, Bujo H, Jiang M, Noike H, Saito Y, Shirai K: Enhanced circulating soluble LR11 in patients with coronary organic stenosis. *Atherosclerosis* 210:581-584, 2010
 4. Takahashi M, Bujo H, Shiba T, Jiang M, Maeno T, Shirai K: Enhanced circulating soluble LR11 in patients with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 154: 187-192, 2012
 5. Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Tsuboi S, Miyazaki T, Yokoyama T, Yokoyama K, Shimada K, Kurata T, Jiang M, Bujo H, Daida H. Increased circulating soluble LR11 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta*. 2013 415:191-4
 6. Ikeuchi T, Hirayama S, Miida T, Fukamachi I, Tokutake T, Ebinuma H, Takubo K, Kaneko H, Kasuga K, Kakita A, Takahashi H, Bujo H, Saito Y, Nishizawa M: Increased Levels of Soluble LR11 in Cerebrospinal Fluid of Patients with Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30:28-32, 2010
 7. Alexopoulos P, Luo L-H, Tsolakidou A, Kratzer M, Grimmer T, Westerteicher C, Jiang M, Bujo H, Diehl-Schmid J, Kurz A, Pernecky R: Interrelations between CSF soluble A β PP β , amyloid- β 1-42, SORL1, and tau levels in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 28: 543-552, 2012
 8. Guo L-H, Guo, Westerteicher C, Wang X-H, Kratzer M, Tsolakidou A, Jiang M, Grimmer T, Laws SM, Alexopoulos P, Bujo H, Kurz A, Pernecky R: SORL1 genetic variants and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012 262:529-34
 9. Tsolakidou, A., Alexopoulos, P., Guo, L.H., Grimmer, T., Westerteicher, C., Kratzer, M., Jiang, M., Bujo, H., Roselli, F., Leante, M.R., Livrea, P., Kurz, A. and Pernecky R. β -Site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 activity is related to cerebrospinal fluid concentrations of sortilin-related receptor with A-type repeats, soluble amyloid precursor protein, and tau. *Alzheimers Dement*. 2013 In press.
 10. Sakai S, Nakaseko C, Takeuchi M, Ohwada C, Shimizu N, Tsukamoto S, Kawaguchi T, Jiang M, Sato Y, Ebinuma H, Yokote K, Iwama A, Fukamachi I, Schneider WJ, Saito Y, Bujo H. Circulating soluble LR11/SorLA levels are highly increased and ameliorated by chemotherapy in acute leukemias. *Clin Chim Acta*. 2012 413:1542-8
2. 学会発表等
 1. 池内 健, 平山 哲, 三井田孝, 深町 勇, 矢島隆二, 徳武孝允, 春日健作, 金子博之, 田久保耕平, 海老沼宏幸, 武城英明, 齋藤 康, 西澤正豊: アルツハイマー病患者・髄液中では可溶性 LR11

- が増加する. 第 29 回日本認知症学会学術集会, 名古屋, 2011.11
2. 清水直美, 中世古知昭, 川口岳晴, 武藤朋也, 大橋絢香, 長谷川浩子, 山本浩子, 伊藤道博, 塚本祥吉, 酒井紫緒, 阿部大二郎, 大和田千桂子, 武内正博, 堺田恵美子, 井関 徹, 姜 美子, 武城英明: 末梢血幹細胞採取における動員効率と新規バイオマーカー血清可溶性 LR11. 第 59 回日本輸血・細胞療法学会, 東京, 2011.4
 3. 池内 健, 平山 哲, 三井田孝, 深町 勇, 矢島隆二, 徳武孝允, 金子博之, 春日健作, 海老沼宏幸, 田久保耕平, 武城英明, 西澤正豊. アルツハイマー病患者・髄液中における可溶性 LR11 の増加. 第 52 回日本神経学会, 名古屋, 2011.5
 4. 渡辺 健一、鈴木 博、小澤 淳一、羽二生 尚訓、長谷川 聡、内山 聖、武城英明川崎病急性期における血管障害バイオマーカーの可能性—可溶性 LR11—. 第 47 回日本小児循環器学会. 2011.7.5
 5. Kenichi Watanabe, Hiroshi Suzuki, Hisanori Haniu, Fujito Numano, Akihiko Saitoh, Makoto Uchiyama, Hideaki Bujo. Soluble LR 11: a novel biomarker for vascular lesion development late after Kawasaki disease. The 10th International Kawasaki Disease Symposium. 2012.2.7
 6. Kawaguchi T, Ohwada C, Sakai S, Takeda Y, Shimizu N, Takeuchi M, Sakaida E, Takubo K, Ebinuma H, Fukamachi I, Higashi M, Tamaru J, Yokote K, Bujo H, Nakaseko C: Serum soluble LR11 is a promising novel biomarker for malignant lymphoma. 第 73 回日本血液学会, 名古屋, 2011.10
 7. Shimizu N, Nakaseko C, Sakai S, Tsukamoto S, Kawaguchi T, Takeda Y, Ohwada C, Takeuchi M, Sakaida E, Iseki T, Nishii K, Jiang M, Yokote K, Bujo H: Soluble LR11 is a novel chemotaxis factor and enhances G-CSF-mediated migration of HL-60 cells. 第 73 回日本血液学会, 名古屋, 2011.10
 8. Tsukamoto S, Takeuchi M, Sugita Y, Yamazaki A, Kawaguchi T, Sakai S, Takeda Y, Ohwada C, Sakaida E, Shimizu N, Nishii K, Jiang M, Yokote K, Bujo H, Nakaseko C: Soluble LR11 activates THP-1 monocytes via interaction with CD87 and CD11b complex. 第 73 回日本血液学会, 名古屋, 2011.10
 9. Shimizu N, Nakaseko C, Takeuchi M, Ohwada C, Nishii K, Jiang M, Fukamachi I, Bujo H: Soluble LR11, a modulator of G-CSF-mediated migration of HL-60 cells, is a potential circulating marker indicating the G-CSF-induced mobilization of hematopoietic stem cells. Keystone Symposia - Stem cells, cancer and metastasis- 2011, Keystone, USA, 2011.3
 10. Kawaguchi T, Ohwada C, Higashi M, Takeuchi M, Sakai S, Takeda Y, Shimizu N, Sakaida E, Takubo K, Ebinuma H, Fukamachi I, Tamaru J, Yokote K, Bujo H, Nakaseko C: Serum soluble LR11 as a novel biomarker for B cell lymphoma. The 53th American Society of

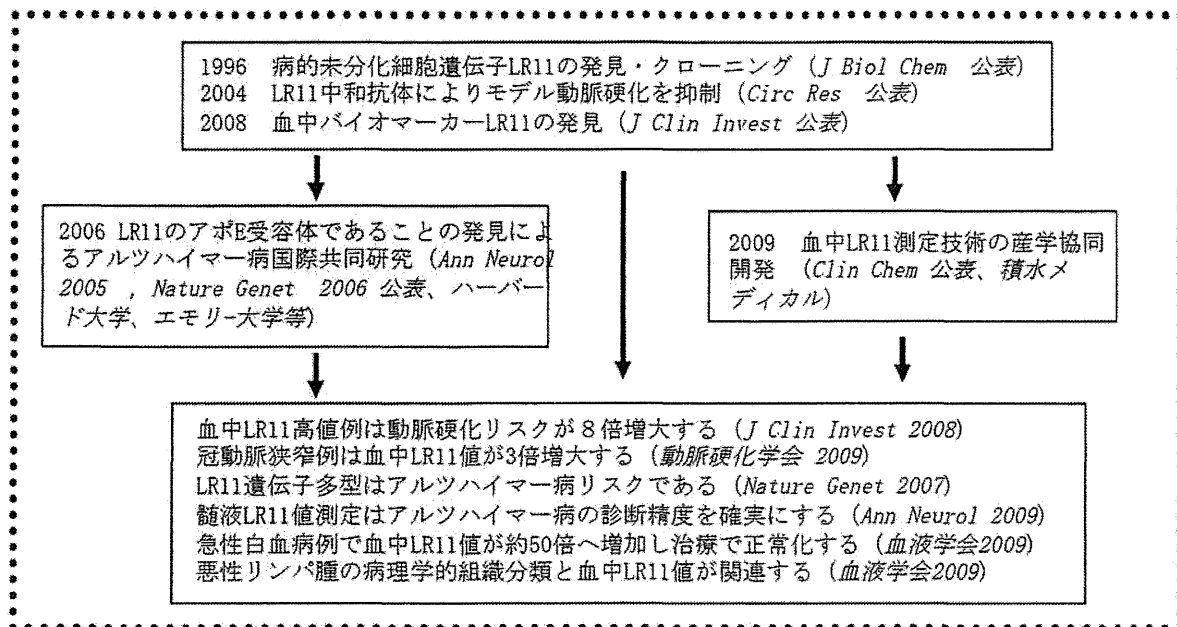
- Hematology, Poster session, San Diego, 2011.12
11. Shimizu N, Nakaseko C, Takeuchi M, Ohwada C, Tsukamoto S, Kawaguchi T, Nishii K, Jiang M, Yokote K, Fukamachi I, Bujo H: Soluble LR11/SorLA, a potential circulating marker indicating the G-CSF-induced mobilization of hematopoietic stem cells, is a modulator of G-CDF-mediated migration of HL-60 cells. The 53th American Society of Hematology, Poster session, San Diego, 2011.12
 12. Ikeuchi T, Hirayama S, Miida T, Tokutake T, Yajima R, Jiang M, Bujo H, Nishizawa M: Quantification of soluble LR11/SorLA in CSF and plasma of patients with Alzheimer disease. Keystone Symposia - ApoE, Alzheimer's, and lipoprotein biology, Keystone, USA, 2012.2.
 13. Bujo H: Circulating soluble LR11 -a novel molecule representing pathological immature cells-, Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine symposium (Special lecture), Berlin Germany, 2011.6
 14. Bujo H: Circulating soluble LR11 -a novel molecule representing pathological immature cells-, Medical University of Vienna Biocenter Symposium (Special lecture), Vienna, Austria, 2011.6
 15. Bujo H: Circulating soluble LR11 and Alzheimer's disease, Harvard Medical School Brigham and Women's Hospital Neurology Symposium (Special lecture), Boston, USA, 2011.8
 16. Bujo H: Soluble LR11 and Alzheimer's disease, Washington University in St. Louis BJC Institute of Health Symposium (Special lecture), St Louis, USA, 2011.11
 17. Bujo H: Soluble LR11 and Alzheimer's disease, University of Toronto The Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases Lecture (Special lecture), Toronto, Canada, 2011.11
 18. Bujo H: The significance of circulating soluble LR11 in Vascular diseases, 延边大学招待講演 (Special lecture), 延吉, China, 2012.2
 19. Ogita M, Miyauchi K, Miyazaki T, Tsuboi S, Okai T, Dohi T, Yokoyama K, Kurata T, Bujo H, Daida H. Impact of LR11, a novel marker of long-term clinical outcomes in diabetic patients with coronary artery disease. 欧州心臓病学会 2012.8
 20. Watanabe K, Suzuki H, Hasegawa S, Numano F, Uchiyama M, Bujo H: Soluble LR11 is a new biomarker for vascular lesions late after Kawasaki disease. 第46回日本小児循環器学会総会・学術集会, 東京, 2010.7
 21. Watanabe K, Suzuki H, Ozawa J, Haniu H, Hasegawa S, Uchiyama M, Bujo H: A novel biomarker in acute phase of Kawasaki disease: Soluble LR11. 第47回日本小児循環器学会総会・学術集会, 福岡,

2011. 7
22. Watanabe K, Suzuki H, Haniu H, Numano F, Saitoh A, Bujo H: A Novel Biomarker for Late Vascular Lesions in Patients with Kawasaki Disease: Soluble LR11. 10th International Kawasaki Disease Symposium, Kyoto, 2012. 2
 23. Watanabe K, Suzuki H, Haniu H, Numano F, Saitoh A, Bujo H: Relation between soluble LR11 and other biomarkers for atherosclerosis late after Kawasaki disease. 第 48 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 京都, 2012. 7
 24. 西野香織, 矢島隆二, 徳武孝允, 手塚敏之, 西澤正豊, 池内 健. リポタンパク受容体 LR11 によるアポリポ蛋白 E (ApoE) アイソフォーム依存性の調節機構. 分子生物学会. 2012. 12. 14. 福岡
 25. 矢島隆二, 西野香織, 徳武孝允, 手塚敏之, 西澤正豊, 池内 健. リポ蛋白受容体 LR11 による ApoE 産生代謝調節機構の解析. 第 31 回日本認知症学会 つくば市 2012. 10. 26.
 26. 矢島隆二, 池内 健, 徳武孝允, 西澤正豊. リポタンパク受容体 LR11 によるアミロイド β 代謝産物調整機構の解析. 第 53 回日本神経学会 東京 2012. 5.
 27. 矢島隆二, 池内 健, 徳武孝允, 石原智彦, 西澤正豊. アルツハイマー病の病態に関与する脳由来神経栄養因子 (BDNF) による LR11 発現調節の解析. 第 52 回日本神経学会 名古屋 2011. 5. 19
 28. 池内 健, 平山哲, 三井田孝, 深町勇, 矢島隆二, 徳武孝允, 春日健作, 金子博之, 田久保耕平, 海老沼宏幸, 武城英明, 西澤正豊. アルツハイマー病患者・髄液中では可溶性 LR11 が増加する. 第 29 回日本認知症学会学術集会 名古屋 2010. 11. 5
 29. Ohwada C, Nakaseko C, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Shimizu N, Takeuchi M, Sakaida E, Kawaguchi T, Takubo K, Rbinuma H, Fukamachi I, Yokote K, Saito Y, Iwama A, Bujo H: Prognostic Impact of a Novel Biomarker, Serum Soluble LR11 on Acute Leukemias. The 52th American Society of Hematology, Orlando, USA, 2010, 11
 30. Sakai S, Nakaseko C, Takeuchi M, Ohwada C, Shimizu N, Sakaida E, Abe D, Kawaguchi T, Takeda Y, Takubo K, Rbinuma H, Fukamachi I, Yokote K, Saito Y, Iwama A, Bujo H: Soluble LR11 is a novel biomarker for acute leukemias. 第 72 回日本血液学会, 横浜, 2010. 9
 31. Takeuchi M, Nakaseko C, Ohwada C, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Shimizu N, Sakaida E, Kawaguchi T, Takubo K, Rbinuma H, Fukamachi I, Yokote K, Saito Y, Iwama A, Bujo H: Soluble LR11 is a novel surface marker for normsl leukocytes and leukemia cells. 第 72 回日本血液学会, 横浜, 2010. 9
 32. Ohwada C, Nakaseko C, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Shimizu N, Takeuchi M, Sakaida E, Kawaguchi T, Takubo K, Rbinuma H, Fukamachi I, Yokote K, Saito Y, Iwama A, Bujo H: Soluble LR11 is a novel surface marker for normsl leukocytes and leukemia cells. 第 72 回日本血液学会, 横浜, 2010. 9
 33. Kawaguchi T, Ohwada C, Sakai S, Takeda

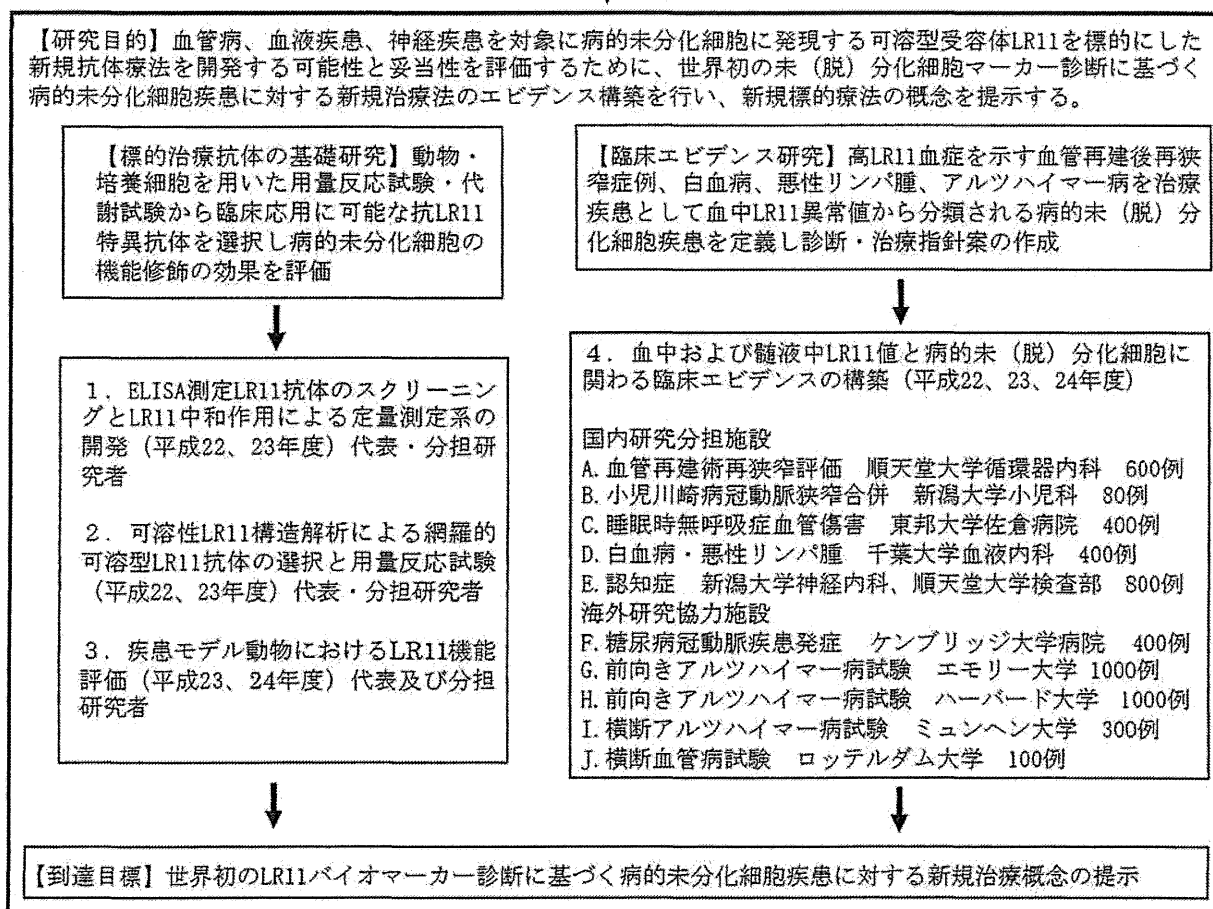
- Y, Shimizu N, Takeuchi M, Sakaida E, Takubo K, Ebinuma H, Fukamachi I, Higashi M, Tamaru J, Yokote K, Bujo H, Nakaseko C. Serum soluble LR11 is a promising novel biomarker for malignant lymphoma. The 73rd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Nagoya, Oct14-16, 2011
34. Kawaguchi T, Ohwada C, Higashi M, Takeuchi M, Sakai S, Takeda Y, Shimizu N, Sakaida E, Takubo K, Ebinuma H, Fukamachi I, Tamaru J, Yokote K, Bujo H, Nakaseko C. Serum soluble LR11 is a promising novel biomarker for B cell lymphoma. The 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, Dec 10-13, 2011
35. Kawaguchi T, Ohwada C, Shimizu N, Takeuchi M, Sakaida E, Takeda Y, Sakai S, Yamazaki A, Higashi M, Tamaru J, Yokote K, Bujo H, Nakaseko C. Serum Soluble LR11 Can Predict High FLIPI-2 Score in Follicular Lymphoma. The 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, Dec 8-11, 2012
36. Ohwada C, Kawaguchi T, Shimizu N, Takeuchi M, Sakaida E, Takeda Y, Fujikawa K, Matsue K, Higashi M, Tamaru J, Yokote K, Bujo H, Nakaseko C. Serum Soluble LR11, a Novel Biomarker for Intravascular Large B-cell Lymphoma The 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, Dec 8-11, 2012
37. 川口岳晴, 大和田千桂子, 山崎敦子, 塚本祥吉, 酒井紫緒, 竹田勇輔, 武内正博, 堺田恵美子, 清水直美, 横手幸太郎, 武城英明, 中世古知昭. 濾胞性リンパ腫における可溶性 LR11 のバイオマーカーとしての有用性 第 50 回日本臨床分子医学会学術集会 2013/4/12-14
38. Morihiro Higashi M, Tokuhira M, Kawaguchi T, Takeuchi M, Ohwada C, Nakaseko C, Watanabe T, Bujo H, Kizaki M, Tamaru J. LR11 Expression in Malignant Lymphoma. 第 73 回日本血液学会, 名古屋, 2011.10
39. 東 守洋, 得平道英, 川口岳晴, 武内正博, 大和田千佳子, 中世古知昭, 渡邊俊樹, 武城英明, 木崎昌弘, 田丸淳一. 悪性リンパ腫における LR11 発現. 101 回日本病理学会総会. 東京. 2012. 4
40. Higashi M, Tokuhira M, Kawaguchi T, Takeuchi M, Ohwada C, Nakaseko C, Watanabe T, Bujo H, Kizaki M, Tamaru J. LR11 Expression in Malignant Lymphoma. The 3rd JSH International Symposium in Kawagoe, Kawagoe, Japan, 2012.5
41. 東 守洋, 得平道英, 川口岳晴, 武内正博, 大和田千佳子, 中世古知昭, 渡邊俊樹, 武城英明, 木崎昌弘, 田丸淳一. 悪性リンパ腫における LR11 発現とその意義. 第 52 回日本リンパ網内系学会総会. 福島. 2012. 6
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許
なし
2. 実用新案登録
なし
- 3.その他
特になし

バイオマーカー可溶性LR11による病的未分化細胞疾患の新規診断と標的治療の開発

研究背景



研究概要



展開

バイオマーカー可溶性LR11による病的未分化細胞疾患の新規診断と標的治療の臨床試験実施

バイオマーカー可溶性 LR11 による病的未分化細胞疾患の診断ならびに治療指針（案）

細胞は幹細胞や前駆細胞からそれぞれの組織を構成する細胞へと分化・成熟しその機能を担う。新たな機能を担う細胞へと分化する過程が何らかの原因により障害されることで最終的な成熟細胞にいたらず未分化な状態として存在する細胞がある。成熟した状態から脱分化する細胞もある。このように未（脱）分化の状態にあることが病態に結びつく細胞に血管内膜平滑筋細胞があげられる。収縮型に分化した中膜平滑筋細胞は血管障害により脱分化し内膜に遊走しその修復に関わる。その分化過程が環境に応じて制御されないと動脈硬化を進展させることになる。中膜平滑筋細胞に発現せず内膜の動脈硬化巣にある未（脱）分化平滑筋細胞に発現する遺伝子として発見された LR11 は LDL 受容体遺伝子ファミリーであり、1 型膜蛋白として通常はおもに脳と腎臓に発現する。一方、動脈硬化を起こした血管など病態を形成した部位の病的細胞に発現する。著しく高い発現を示す血液がん細胞があるとともに、アルツハイマー病では神経細胞の発現が低下する。膜型 LR11 はプロテアーゼにより分断され細胞外へ放出される。可溶性 LR11 は血液や髄液中に存在する。膜型および可溶性 LR11 は、未（脱）分化細胞の機能を維持するために重要であり、細胞の運動能や細胞内外の物質輸送に関わる。髄液中可溶性 LR11 は、アポ E rich-HDL とアミロイド β の結合に競合することでアミロイド β のクリアランスを制御する。

動脈硬化症、川崎病、肺高血圧症で血中可溶性 LR11 は増加し、急性白血病、悪性リンパ腫では著しい高 LR11 血症をとまう症例が存在する。睡眠時無呼吸症候群の血中 LR11 やアルツハイマー病の髄液 LR11 濃度は他の病態と関連した物質や機能と関連する。LR11 は独立した病態の未分化細胞に発現し、可溶性 LR11 の動態はそれらの病的細胞の状態を反映する可能性がある。急性白血病で上昇する可溶性 LR11 値は寛解後には全例で正常化する。白血病、悪性リンパ腫や冠動脈疾患、川崎病の可溶性 LR11 値はそれぞれの症例の治療反応性および予後をあらわす。このようにして、診断時の可溶性 LR11 は未（脱）分化細胞に関わる病気を患う患者の予後リスクや治療マーカーとなり、それを用いて適切な治療を選択するための病態マーカーとなる可能性がある。病態モデルを用いた解析から、LR11 機能を修飾することで、血球前駆体細胞や代謝細胞の未（脱）分化細胞の機能と病態が変化することから、LR11 標的療法が病的未分化細胞に起因する疾患群への新たな治療となる可能性がある。

これらの基礎、モデルおよび臨床研究の成果を背景にして、『バイオマーカー可溶性 LR11 による病的未分化細胞疾患の診断ならびに治療指針案』を提示する。今後、この診断ならびに治療指針案を基礎にした統一プロトコールによる前向き試験や大規模多施設臨床試験を行い、本案を検証する必要がある。

可溶性 LR11 による未分化細胞病の診断 (案)

血管病と血液疾患の診療における診断と治療からみた血中可溶性 LR11 値

健常人	11 ng/ml 未満
未分化細胞病の疑い	11 ng/ml 以上
治療予後に関わる未分化細胞病の疑い	16 ng/ml 以上

アルツハイマー病の診療における診断と治療からみた髄液中可溶性 LR11 値

健常人	11 ng/ml 未満
未分化細胞病の疑い	11 ng/ml 以上

1. 診断的意義

- 異なる研究で測定された健常人の平均値は約 8 ng/ml であり、一般に加齢とともに上昇する。
- 急性冠症候群が疑われる症例の診断に、血清可溶性 LR11 値 10 ng/ml 以上が診断補助となる。
- 糖尿病を合併する冠動脈狭窄患者の血清可溶性 LR11 値は高くなる。糖尿病患者の網膜症の合併は血清可溶性 LR11 値 10.5 ng/mL (4.2U) で感度 78%, 特異度 77%, AUC 85%となる。
- 肺動脈性肺高血圧症の血清可溶性 LR11 値 (12.5 ng/ml) は慢性血栓閉塞性肺高血圧症 (8.3 ng/ml) に比べて高値であり鑑別に有用である。
- 急性リンパ性白血病 (73.5±93.5 ng/ml)、急性骨髄性白血病 (26.8±29.1 ng/ml) の血清可溶性 LR11 値は著しく高値となる症例がある。
- ろほう性リンパ腫の初診時血清可溶性 LR11 値は高値を示す症例が多い (19.4±17.1 ng/ml)。
- 免疫組織解析で B 細胞性リンパ腫 (36%) で発現陽性率が高く、T 細胞性 (3%)、ホジキンリンパ腫 (0%) は低い。
- 髄液中濃度はほぼ血中濃度と同範囲であり、アルツハイマー病の診断は、髄液中可溶性 LR11 値 11.3ng/mL で感度 66%, 特異度 78%, AUC 71%である。可溶性 LR11/Aβ42 の比率 1.4 で診断感度 71%、特異度 88%、AUC 79%と上昇する。

2. 予後・治療リスク

- 糖尿病冠動脈疾患の診断時血清可溶性 LR11 値 12.2 ng/ml における血管形成術イベント非発生率は 0.8 以下に低下する。
- 川崎病急性期で治療前血清可溶性 LR11 値 17.5ng/ml 以上はγグロブリン治療不応の指標となる (感度 83%、特異度 100%)。

- ・ 血清 LR11 高値をともなう急性白血病の治療で寛解にともない血清可溶性 LR11 値は 20 ng/ml 以下となる。
- ・ びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、ろほう性リンパ腫の初診時血清可溶性 LR11 値 16.7ng/ml 以上は予後不良であり、今後、治療方針を考慮する必要がある可能性がある。
- ・ 認知機能の低下が見られない症例における髄液中可溶性 LR11 と総タウ、リン酸化タウ、A β 42 の関連が、アルツハイマー病の発症と進行とともに消失する。