

Ⅱ. 分担研究報告

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

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

総合研究報告書：病的(未)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

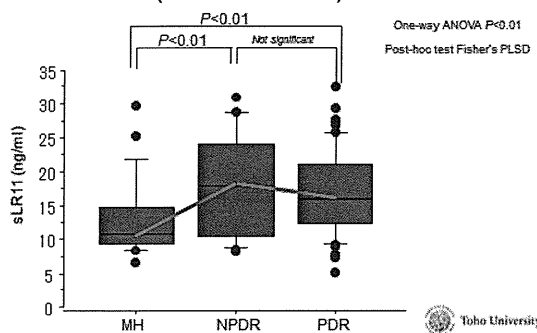
作成年月日 2012 年 12 月 6 日

分担研究者：東邦大学医療センター血管機能学講座 白井厚治

研究協力者：東邦大学医療センター佐倉病院 眼科 柴友明 循環器センター 高橋真生

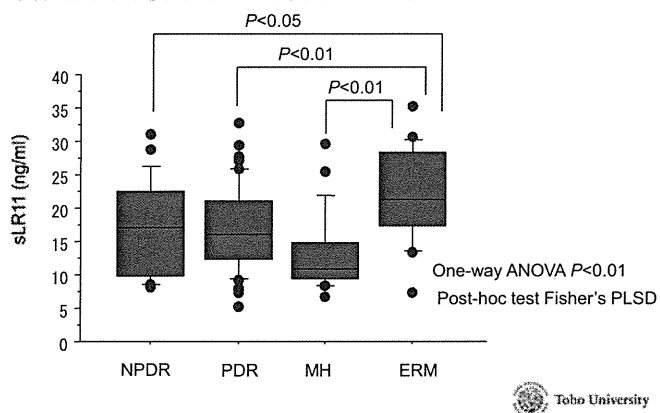
1. 疾患名：増殖糖尿病網膜症(Proliferative diabetic retinopathy: PDR)、非増殖糖尿病網膜症(non-PDR:NPDR)、黄斑前増殖症(Epi retinal membrane: ERM)、非増殖性疾患
コントロール群として黄斑円孔 (Macular hole : MH)
2. 評価項目：病期・合併症
3. 測定検体：血清・組織
4. 試験方法：横断試験：
5. 試験内容：対象：人数 200 例、期間 2011 年～2012 年、単一施設、眼科領域における線維血管増殖性疾患(PDR、NPDR)、線維増殖性疾患(ERM)における組織・硝子体液・血清解析。硝子体手術時に増殖組織、硝子体サンプルを採取、硝子体液における可溶型 LR11 濃度、増殖組織における LR11 の発現を検討した。あわせて血清サンプルにおける可溶型 LR11 濃度を解析した。硝子体においては対照群として MH の硝子体を解析した。
6. 血清 LR11 濃度は NPDR で 10.0ng/ml、PDR で 12.3ng/ml と既報通り有意に重症例の PDR で高値であった。硝子体解析においてコントロール群である MH が 12.3ng/ml であったのに対し、NPDR で 17.4ng/ml、PDR で 17.8ng/ml で有意に PDR、NPDR で高値であった。ERM における硝子体濃度は 20.1ng/ml で最も高値であった。
免疫染色にて PDR、ERM における増殖組織に LR11 の発現を確認した。
7. コントロール群硝子体、非増殖糖尿病網膜症 (NPDR)、増殖糖尿病網膜症 (PDR) における可溶型 LR11 濃度。NPDR の段階からコントロールと比較して有意に LR11 が高値を示した。

Result NPDR vs. PDR vs. MH
(硝子体データ)

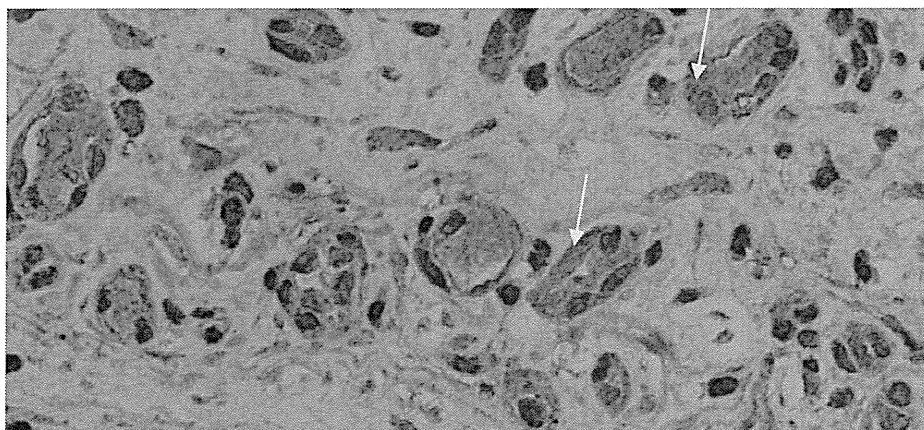


PDR、NPDR、ERM、コントロール群（MH）における硝子体可溶型 LR11 濃度の比較
驚くべきことに、ERM で最も高値であった。

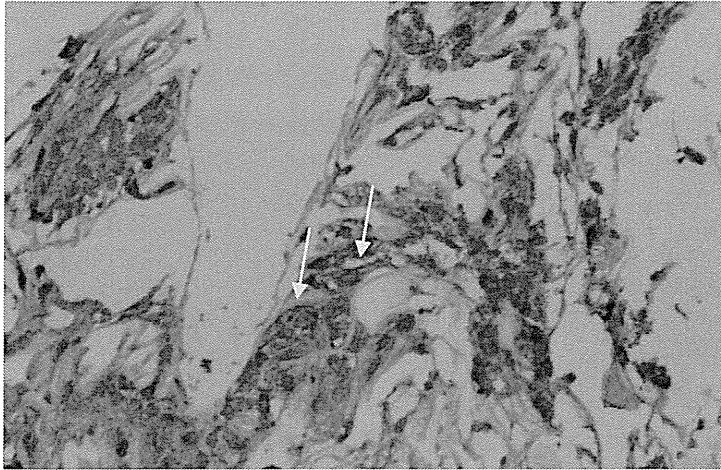
NPDR vs. PDR vs. MH vs. ERM



PDR、線維血管増殖組織、血管内皮細胞に LR11 の発現を認めた。



ERM、線維増殖組織、線維芽細胞に LR11 の発現を認めた。



8. 血清診断における可溶性 LR11 は重症網膜症である PDR で高値であった。また線維血管増殖組織 (PDR)、線維性増殖組織 (ERM) で LR11 の局所発現を確認できた。
9. 眼科領域における増殖性疾患および正常組織の繊維化に対する新たな標的物質になり得る可能性がある。また血清診断においては糖尿病患者における増殖糖尿病網膜症のスクリーニングおよび進行を予知するバイオマーカーになり得る可能性がある。
10. ①硝子体液診断による糖尿病網膜症進行の早期のバイオマーカーになり得る可能性がある。
②LR11 抗体治療を導入することで現状の手術治療との併用、または単独治療で新しい治療が展開できると考える。
11. 今回すべて臨床研究の結果で *in vivo*, *in vitro* での基礎実験系が行われていない。今後培養細胞、マウス等での解析を進めていきたい。
12. 現在投稿中論文

Vitreous Fluid and Circulating Levels of Soluble LR11, a Novel Marker for Progression of Diabetic Retinopathy

Journal: RETINA The Journal of Retinal and Vitreous Diseases

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」

総合研究報告書：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

作成年月日：2012年 12 月 31 日

分担研究者名：白井 厚治

研究協力者名：高橋 真生

「冠動脈硬化病変と増殖性網膜症の活動性と血清 LR11 値の関係解明」

1. 病的未（脱）分化細胞疾患対象疾患名：冠動脈疾患、増殖糖尿病網膜症、睡眠時無呼吸症候群
2. 評価項目：診断・病期・合併症・治療反応性・予後・機序・その他：診断・病期・合併症
3. 測定検体：血清・血しょう・尿・組織・細胞
4. 試験方法：後ろ向き試験・横断試験・前向き試験・介入試験・基礎解析・モデル解析・その他：横断試験
5. 試験内容（対象・人数・期間・単一または多施設・モデル内容・モデル条件など）：
冠動脈疾患：対象 東邦大学佐倉病院受診者、心臓カテーテル検査施行300名・
期間 2006年4月－2012年3月・単一施設。
増殖糖尿病網膜症：対象 東邦大学佐倉病院受診者、増殖糖尿病網膜症手術症例・単一施設。
期間 2006年4月－2012年3月・単一施設。
睡眠時無呼吸症候群：対象 東邦大学佐倉病院受診者、睡眠呼吸検査施行250名、単一施設。
動脈硬化進行度との関連：期間 2006年4月－2012年3月・単一施設。
6. 試験結果（抄録程度で4－5行に）：
冠動脈疾患：冠動脈疾患患者のLR11値は正常者に比し有意に高い。糖尿病の病態と関連している。
増殖糖尿病網膜症：増殖糖尿病網膜症患者においては、LR11値は他のリスク因子と独立して高い。
増殖糖尿病網膜症のスクリーニングとして有用。
睡眠時無呼吸症候群：横断、前向き試験においてLR11濃度と血圧上昇および頸動脈肥厚進展は有意に関連。
7. 代表的図表と簡易説明：

Table 2. Multivariate Assessment of the effect of sLR11 and other Risk Factors on OCS

	OR (95% CI)	p values
Model 1		
BMI, per 0.1 kg/m ² increase	1.00 (0.99 - 1.02)	0.65
Diabetes	7.98 (2.29 - 27.77)	< 0.01
Dyslipidemia	4.03 (1.61 - 10.05)	< 0.01
Male	1.48 (0.54 - 4.07)	0.44
Hypertension	1.55 (0.67 - 3.45)	0.31
Smoking	2.14 (0.88 - 5.21)	0.09
sLR11, per 0.1 U increase	1.05 (1.00 - 1.05)	< 0.01
Age, per 10 y increase	1.15 (0.72 - 1.82)	0.95
Model 2		
BMI, per 0.1 kg/m ² increase	1.04 (0.91 - 1.15)	0.57
Diabetes	6.36 (1.97 - 20.51)	< 0.01
Dyslipidemia	4.55 (1.86 - 11.61)	< 0.01
sLR11, per 0.1 U increase	1.02 (1.00 - 1.04)	< 0.05

Table 1. 冠動脈疾患におけるLR11の増加

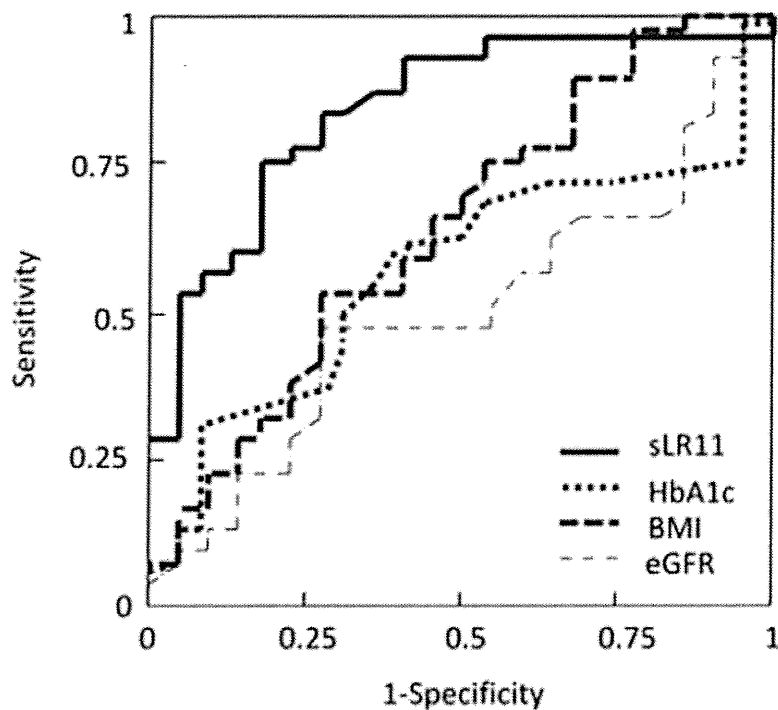


FIGURE 1. LR11は増殖糖尿病網膜症の存在に対する鋭敏な診断指標

	r	P value
Δ Max IMT(mm)	0.23	*p<0.05
Δ sBP(mmHg)	0.33	*p<0.01
Δ dBp(mmHg)	0.26	*p<0.01
Δ CAVI	0.16	0.14

(N=48)

IMT: Intima-media thickness, sBP: Systolic blood pressure, dBp: Diastolic blood pressure, CAVI: cardio-ankle vascular index, Pearson's correlation coefficient.

FIGURE 2. LR11 値と各動脈硬化指標の変動との単相関 (2years)

8. まとめ (1-2文):

LR11は、冠動脈疾患、増殖糖尿病網膜症、睡眠時無呼吸症候群患者において病期進展に対する鋭敏な指標であることが示された。また、糖尿病の病態が関与している可能性が示唆された。

9. 臨床的有用性:

冠動脈疾患: LR11高値より、二次イベント発症予知マーカーの可能性

増殖糖尿病網膜症: スクリーニング検査として有用

睡眠時無呼吸症候群: LR11は繰り返す低酸素血症により増加し、睡眠時無呼吸による動脈硬化進展を予測

10. 臨床的問題点 (今後解析すべき調査等も含めて):

- ・心血管2次イベント
- ・糖尿病合併症 (目、腎臓)。存在様式。
- ・血管機能
- ・睡眠時無呼吸の診断治療
- ・脂肪心
- ・薬剤
- ・食事療法、運動療法の影響

11. 現時点の診断または治療・予後における基準案もしくは発症や病態への機序案：

治療・予後における基準案：

一次予防（案）：健常群の平均より ± 2 SD以上。

二次予防（案）：冠動脈疾患と増殖糖尿病網膜症の横断研究でのCut Off値は同じ

(4.2 U (12ng/dl) 以上、5ng/ml以下?)

睡眠時無呼吸頸動脈肥厚進展 (≥ 0.04 mm/年 ± 2 SD以上)

または、CAVI増加 (男性： ≥ 0.053 /年 ± 2 SD以上、女性： ≥ 0.049 /年 ± 2 SD以上)。

発症や病態への機序案：

LR11はリンパ球の内皮浸潤と中膜平滑筋細胞の脱分化をきたし、血管機能悪化により血管病進展を引き起こす。

12. 学会発表・雑誌 (投稿中含めて)

学会発表：血中可溶性LR11濃度は冠動脈疾患で増加する (2007年第39回日本動脈硬化学会総会 大阪)

LR11は糖尿病網膜症で増加する (2010年第64回日本臨床眼科学会 神戸)

雑誌：1、Enhanced circulating soluble LR11 in patients with diabetic retinopathy. Takahashi M, Bujo H, Shiba T, Jiang M, Maeno

T, Shirai K. Am J Ophthalmol. 2012 Jul;154(1):187-92.

2、Enhanced circulating soluble LR11 in patients with coronary organic stenosis. Takahashi M, Bujo H, Jiang M, Noike H, Saito Y,

Shirai K. Atherosclerosis. 2010 Jun;210(2):581-4.

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」

総合研究報告書：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

作成年月日：2012年12月4日

分担研究者名：代田浩之

研究協力者名：荻田学、小西博広、宮内克己ほか

1. 病的未（脱）分化細胞疾患対象疾患名：急性冠症候群
2. 評価項目：診断・病期・合併症・治療反応性・予後・機序・その他：
3. 測定検体：血清・血しょう・尿・髄液・組織・細胞・その他：
4. 試験方法：後ろ向き試験・横断試験・前向き試験・介入試験・基礎解析・モデル解析・その他：
5. 試験内容（対象・人数・期間・単一または多施設・モデル内容・モデル条件など）：
単施設横断研究、急性冠症候群(ACS) 50 例、コントロールとして安定狭心症患者(SAP) 50 例の計 100 例を用いた年齢・性別をマッチングしたケースコントロールスタディ
6. 試験結果（抄録程度で4-5行に）：
急性冠症候群(ACS)患者では安定狭心症(SAP)患者に比し、血清可溶性 LR11 濃度が有意に高く、特に ST 上昇型急性心筋梗塞で高値を示した。また他のバイオマーカーとの相関を検討すると、高感度 CRP(hsCRP)、白血球数、入院時血糖と有意な相関関係を認めた。多変量解析においても血清可溶性 LR11 濃度は急性冠症候群の独立した関連因子であった。
7. 代表的図表と簡易説明：

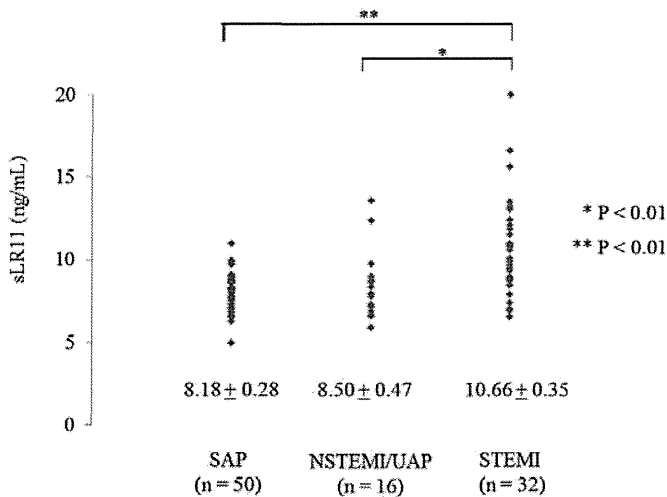


Fig1 安定型狭心症と急性冠症候群における血清可溶性濃度の比較

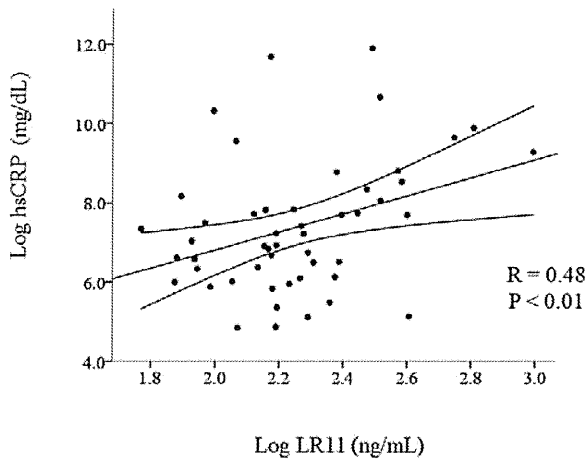


Fig 2. 血清可溶型 LR11 と高感度 CRP の相関

8. まとめ (1-2文) :

急性冠症候群において可溶型 LR11 濃度は有意に高値であり、炎症性バイオマーカーとの相関を認めた。

9. 臨床的有用性 :

急性冠症候群で血清可溶型 LR11 濃度が上昇し、その病態解明や診断に有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆される。

10. 臨床的問題点 (今後解析すべき調査等も含めて) :

急性冠症候群における急性期の可溶型 LR11 の経時的変化の検討および重症度・予後との関連性の検討
血管内超音波 (IVUS) を用いた不安定プラークと可溶型 LR11 の相関の検証

11. 現時点の診断または治療・予後における基準案もしくは発症や病態への機序案 :

血清可溶型 LR11 が 10ng/mL 以上であることは急性冠症候群が疑われる症例では診断の補助となりうる。

12. 学会発表・雑誌 (投稿中含めて)

Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Tsuboi S, Miyazaki S, Yokoyama T, Yokoyama K, Shimada S, Kurata T, Jiang M, Bujo H, Daida H. Increased circulating soluble LR11 in patients with acute coronary syndrome. 第76回日本循環器学会にて発表 (2012年3月福岡)

Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Tsuboi S, Miyazaki S, Yokoyama T, Yokoyama K, Shimada S, Kurata T, Jiang M, Bujo H, Daida H. Increased circulating soluble LR11 in patients with acute coronary syndrome. *Clinica Chimica Acta 2012 in press.*

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」

総合研究報告書：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

作成年月日：2012年12月4日

分担研究者名：代田浩之

研究協力者名：荻田学、小西博広、宮内克己ほか

1. 病的未（脱）分化細胞疾患対象疾患名：糖尿病冠動脈疾患
2. 評価項目：診断・病期・合併症・治療反応性・予後・機序・その他：
3. 測定検体：血清・血しょう・尿・髄液・組織・細胞・その他：
4. 試験方法：後ろ向き試験・横断試験・前向き試験・介入試験・基礎解析・モデル解析・その他：
5. 試験内容（対象・人数・期間・単一または多施設・モデル内容・モデル条件など）：

2009年8月－2010年3月に順天堂医院にて初回の冠動脈ステント留置術を施行した連続109例を対象にステント留置前後の血清可溶性 LR11 の経時的変化を検討し、血管造影所見や再狭窄の有無との関連性を検討した。

また

マウスカフ傷害モデルを用いた動物実験の結果と比較した。

6. 試験結果（抄録程度で4-5行に）：

冠動脈ステント留置後2週、8週の血清可溶性 LR11 は baseline に比べて有意に高値で(10.53 ± 2.94 vs. 12.90 ± 3.62 vs. 12.77 ± 4.10, p < 0.001)、追跡血管造影時(32週)では baseline と同等のレベルまで低下した。この結果はマウスカフ傷害モデルにおける血清可溶性 LR11 値の経時的変化と一致した。各血管造影プロフィールと血清可溶性 LR11 値には有意な相関は認められなかった。

7. 代表的図表と簡易説明：

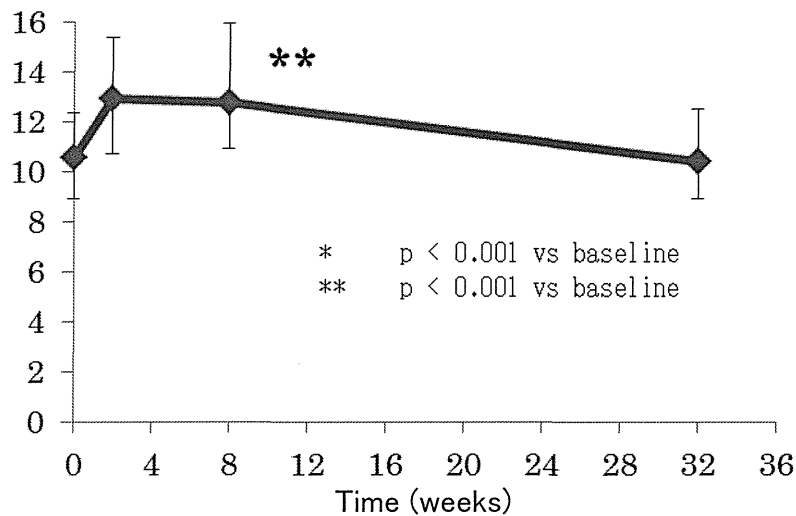


Fig 1. 冠動脈ステント留置後の血清可溶性 LR11 の経時的変化

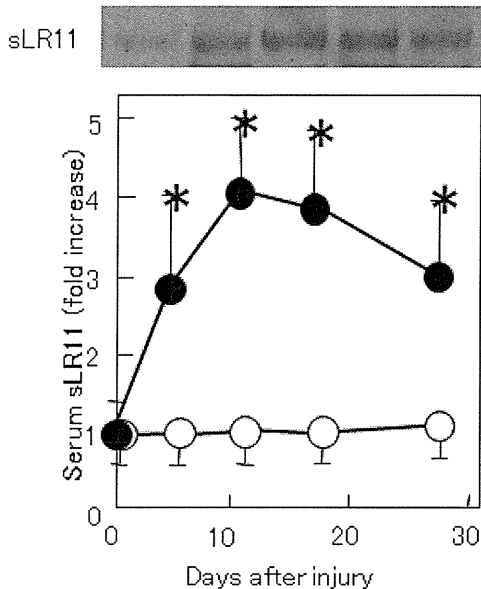


Figure 2. マウスカフ傷害モデルにおける血清可溶性 LR11 の経時的変化

8. まとめ (1-2文) :

血清可溶性 LR11 が動物実験の結果と一致して、冠動脈ステント留置後に有意に上昇した。

9. 臨床的有用性 :

血清可溶性 LR11 が冠動脈ステント留置後の血管傷害のバイオマーカーとなりうる可能性が示唆される。

10. 臨床的問題点 (今後解析すべき調査等も含めて) :

薬剤溶出性ステント使用例ではその新生内膜増殖抑制効果が強いため、血清可溶性 LR11 が再狭窄の予測因子の可能

性については血管内超音波による新生内膜増殖と血清可溶性 LR11 の関連性など、今後の更なる検討が必要である。

11. 現時点の診断または治療・予後における基準案もしくは発症や病態への機序案 :

血管傷害後の反応として血管平滑筋の増殖性を血清可溶性 LR11 が反映していると考えられる。

12. 学会発表・雑誌 (投稿中含めて)

Ogita M, Miyauchi K, Jiang M, Tsuboi S, Naito R, Konishi H, Dohi T, Takatoshi K, Bujo H, Daida H. Enhanced Circulating Soluble LR11 After Coronary Stenting, a Novel Marker of Smooth Muscle Cell Migration in Response to Vascular Injury. 米国心臓学会議に演題投稿中 (2013年3月サンフランシスコ)

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」

総合研究報告書：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

作成年月日：2012年12月4日

分担研究者名：代田浩之

研究協力者名：荻田学、小西博広、宮内克己ほか

1. 病的未（脱）分化細胞疾患対象疾患名：糖尿病冠動脈疾患
2. 評価項目：診断・病期・合併症・治療反応性・予後・機序・その他：
3. 測定検体：血清・血しょう・尿・髄液・組織・細胞・その他：
4. 試験方法：後ろ向き試験・横断試験・前向き試験・介入試験・基礎解析・モデル解析・その他：
5. 試験内容（対象・人数・期間・単一または多施設・モデル内容・モデル条件など）：

2003年2月～2004年8月に順天堂医院にて冠インターベンションを施行した糖尿病冠動脈疾患219例を対象に総死亡・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単施設後ろ向き観察研究

6. 試験結果（抄録程度で4～5行に）：

本研究は後ろ向き観察研究で2003年2月から2004年8月までに冠インターベンションを施行した糖尿病連続219例を対象とした。観察期間の中央値は1641日で、ベースラインの血清可溶性LR11値の4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、長期予後を比較検討した。 Kaplan-Meier 曲線を用いた4群間の長期予後の比較はLR11が高い群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はLR11が有意な予後関連因子であった。

7. 代表的図表と簡易説明：

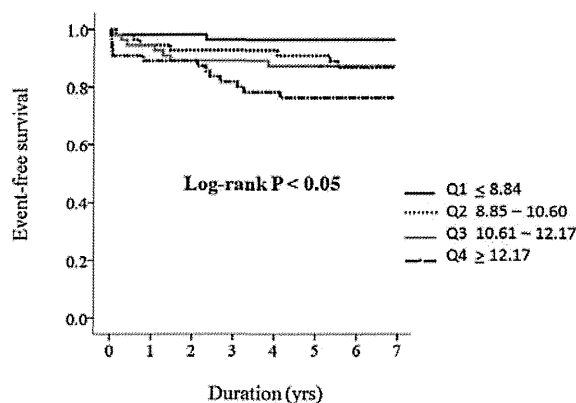


Fig 1. Kaplan-Meier 曲線を用いた血清可溶性 LR11 四分位による 4 群間の長期予後比較

	単変量コックス比例ハザードモデル			多変量コックス比例ハザードモデル		
	ハザード比	95%信頼区間	P 値	ハザード比	95%信頼区間	P 値
sLR11	1.74	1.20-2.53	< 0.01	1.60	1.07-2.38	< 0.05

Table 1. 総死亡および非致死的心筋梗塞を含むイベントに対する LR11 の多変量コックス比例ハザードモデル
共変量として年齢、BMI、多枝病変の有無、急性冠症候群、空腹時血糖、CRP で調整

8. まとめ (1-2文) :

糖尿病の冠動脈疾患患者において血清可溶型 LR11 が冠インターベンション後の長期予後と関連する。

9. 臨床的有用性 :

予後不良の糖尿病冠動脈疾患の集団において、血清可溶型 LR11 がその長期予後の予測因子となりうる可能性が示唆される。

10. 臨床的問題点 (今後解析すべき調査等も含めて) :

非糖尿病患者における血清可溶型 LR11 と長期予後の関連性の検証および糖尿病患者との比較
耐糖能異常・メタボリック症候群の集団における検討

11. 現時点の診断または治療・予後における基準案もしくは発症や病態への機序案 :

糖尿病冠動脈疾患患者において血清可溶型 LR11 が高値であることはその長期予後が不良であることが予測され、より増殖性の高い病態であることが推測される。

12. 学会発表・雑誌 (投稿中含めて)

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. 欧州心臓病学会にて発表 (2012年8月ミュンヘン)

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」

総合研究報告書：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

作成年月日：2012年12月4日

分担研究者名：代田浩之

研究協力者名：小西 博彦 荻田学、宮内克己ほか

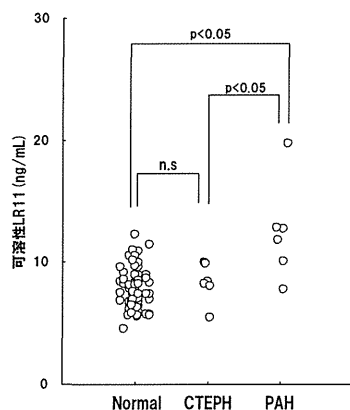
1. 病的未（脱）分化細胞疾患対象疾患名：肺高血圧症
2. 評価項目：診断・病期・合併症・治療反応性・予後・機序・その他：
3. 測定検体：血清・血しょう・尿・髄液・組織・細胞・その他：
4. 試験方法：後ろ向き試験・横断試験・前向き試験・介入試験・基礎解析・モデル解析・その他：
5. 試験内容（対象・人数・期間・単一または多施設・モデル内容・モデル条件など）：

2010年5月～2012年6月に順天堂医院にて右心カテーテル検査で肺動脈性肺高血圧症（ダナポイント分類1群）および慢性血栓性肺高血圧症（ダナポイント分類4群）と診断した12症例（各群6例）の血清可溶性LR11濃度を測定し、両群間の差を検討した。

重症僧帽弁閉鎖不全症患者において右心カテーテル検査で肺高血圧の有無で、2群に分け血清可溶性LR11濃度の差を検討した。（ダナポイント分類2群）

6. 試験結果

PAH患者及びCTEPH患者の血清中の可溶性LR11濃度は、それぞれ 12.5 ± 4.0 ng/mL、 8.3 ± 1.6 ng/mLであり、PAH患者群はCTEPH患者群と比較して、有意に（ $p < 0.05$ ）に高値だった。又、健常者ボランティアの血清中の可溶性LR11濃度は 7.8 ± 1.6 ng/mLであり、CTEPH患者の場合は、有意差は認めないが、PAH患者の場合は、健常者ボランティアより、有意に（ $p < 0.05$ ）血液中のLR11濃度が上昇していることが判明した。



肺高血圧症を合併している患者及び合併していない患者の血清中の可溶性LR11濃度は、それぞれ 12.0 ± 3.4 ng/mL、 7.2 ± 2.6 ng/mLであり、肺高血圧症合併群は非合併症患者群と比較して、

有意に ($p < 0.01$) に高値だった。

7. まとめ (1-2文) :

血清可溶性 LR11 が肺動脈性肺高血圧症と慢性血栓閉塞性肺高血圧症の鑑別診断に有用な可能性がある。

左心不全に伴う肺高血圧 (ダナポイント分類 2 群) でも、肺高血圧群で、有意に高値であった。

8. 臨床的有用性 :

血清可溶性 LR11 が肺高血圧症のバイオマーカーとなりうる可能性が示唆される。

9. 臨床的問題点 (今後解析すべき調査等も含めて) :

肺高血圧症の診断の指標になるか、肺高血圧症の治療の効果判定になるか前向き試験による検証。

10. 現時点の診断または治療・予後における基準案もしくは発症や病態への機序案 :

肺動脈の血管リモデリングとして血管平滑筋の増殖性を血清可溶性 LR11 が反映していると考えられる。

11. 学会発表・雑誌 (投稿中含めて)

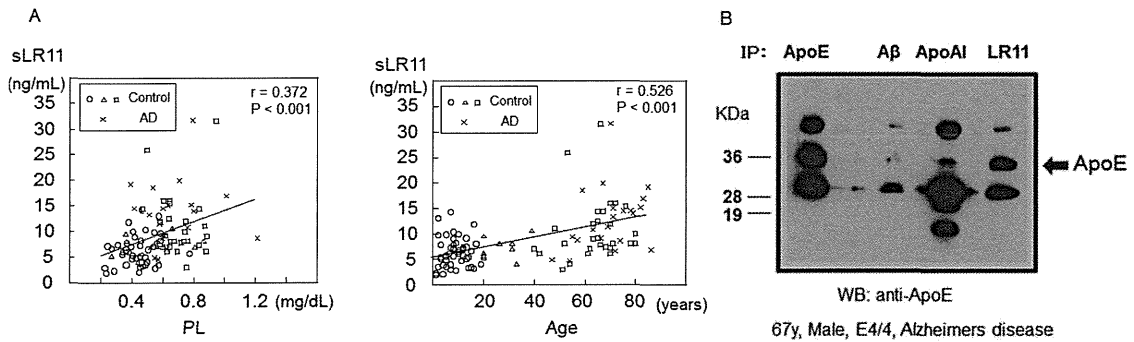
なし

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」
総合研究報告書：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

作成年月日：2012年12月4日
分担研究者名：三井田 孝
研究協力者名：平山 哲

- 病的未（脱）分化細胞疾患対象疾患名：アルツハイマー病
- 評価項目：診断・病期・合併症・治療反応性・予後・機序・**その他**（ ）
- 測定検体：血清・血しょう・尿・**髄液**・組織・細胞・その他（ ）
- 試験方法：後ろ向き試験・横断試験・前向き試験・介入試験・**基礎解析**・モデル解析・その他（ ）
- 試験内容（対象・人数・期間・単一または多施設・モデル内容・モデル条件など）：
アルツハイマー病（AD）16名、正常対照85名
新潟大学医学部附属病院および関連病院、順天堂大学による多施設共同研究
- 試験結果（抄録程度で4-5行に）：

髄液中の可溶性 LR11 濃度および脂質組成（PL およびアポ E 濃度）を測定した。髄液中可溶性 LR11 濃度は、AD 群 13.0 ± 4.7 、正常対照 7.9 ± 3.1 ng/ml ($P < 0.001$)と AD 群で有意に高値を呈した。また、髄液中可溶性 LR11 濃度は、PL 濃度および年齢と有意な正相関を示した ($P < 0.001$)。髄液を用いた免疫沈降法において、可溶性 LR11、アミロイド β 、アポ A-I は、アポ E と結合した。



7. 代表的図と簡易説明：

- 図A 髄液中可溶性 LR11 濃度と髄液 PL 濃度および年齢の相関
図B 髄液中可溶性 LR11, アミロイド β , アポ A-I とアポ E の蛋白間結合

8. まとめ（1-2文）：

髄液中可溶性 LR11 濃度は、髄液 PL 濃度および年齢と相関する。また、可溶性 LR11 は髄液中でアポ E rich-HDL と結合する。

9. 臨床的有用性：

髄液中可溶性 LR11 とアポ E rich-HDL の結合は、髄液 HDL を介するアミロイド β のクリアランスに関連する可能性がある。

10. 現時点の診断または治療・予後における基準案もしくは発症や病態への機序案：

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により、アミロイド β のクリアランスを抑制する。その結果、アミロイド β の脳内沈着を促進することによって、アルツハイマー病の発症に関わる可能性がある。

11. 臨床的問題点（今後解析すべき調査等も含めて）：

非変性 2 次元電気泳動法を用いた髄液における LR11 分布の同定。可溶性 LR11 の蛋白間結合に及ぼすアポ E 表現型の影響。

12. 学会発表・雑誌（投稿中含めて）

- Takeshi Ikeuchi, Satoshi Hirayama, Takashi Miida, Isamu Fukamachi, Takayoshi Tokutake, Kensaku Kasuga, Hideaki Bujo, Yasushi Saito, Masatoyo Nishizawa: Increased levels of soluble LR11 in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* Vol. 30 No. 1: 28-32, 2010

- 2) 平山哲:ワークショップ1・各種疾患と膜トランスポーター・受容体・関連蛋白 アルツハイマー病と可溶性 LR11. 第 50 回日本臨床化学会年次学術集会, 山梨(9/23-25), 臨床化学 第 39 巻 Suppl. 1: 71-72, 2010
- 3) 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 (11/5-7), Dementia Japan 第 4 巻 3 号: 311, 2010
- 4) 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, 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. 臨床神経学 51 巻 12 号: 1397, 2011
- 5) 三井田孝, 平山 哲:【認知症と臨床検査】アルツハイマー病型認知症と脂質代謝. 臨床検査 56 巻 1 号: 70-74, 2012
- 6) Takeshi Ikeuchi, Satoshi Hirayama, Takashi Miida, Isamu Fukamachi, Takayoshi Tokutake, Kensaku Kasuga, Hideaki Bujo, Yasushi Saito, Masatoyo Nishizawa Quantification of soluble LR11/SorLA in CSF and plasma of patients with Alzheimer disease. Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology (2/26-3/2), 2012

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」
総合研究報告書：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

作成年月日：2012年 月 日
分担研究者名：田丸淳一
研究協力者名：東 守洋

- 病的未（脱）分化細胞疾患対象疾患名：悪性リンパ腫
- 評価項目：診断・病期・合併症・治療反応性・予後・機序・その他（ ）
- 測定検体：血清・血しょう・尿・髄液・組織・細胞・その他（ ）
- 試験方法：後ろ向き試験・横断試験・前向き試験・介入試験・基礎解析・モデル解析・その他（ ）
- 試験内容（対象・人数・期間・単一または多施設・モデル内容・モデル条件など）：
悪性リンパ腫 543 例・1992-2008 年・単一施設（埼玉医科大学総合医療センター）

- 試験結果（抄録程度で4-5行に）：
543 例の悪性リンパ腫症例における LR11 蛋白の発現を免疫組織学的に検索した。B 細胞リンパ腫において 36%(142/394 例)で高い発現がみられた。一方 T 細胞リンパ腫(3.2%;2/62 例)、ホジキンリンパ腫(0%;0/25 例)では発現が低かった。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、特に胚中心由来の性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、CHOP 療法下で高発現例では予後がよいことが示された。

- 代表的図表と簡易説明：
表、悪性リンパ腫における組織亜型別の LR11 発現
図、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫における LR11 の発現別の生存曲線。

LR11 expressin in malignant lymphoma

Lymphoma subtype	LR11 Positive Cases	
	# of cases	%
B-cell lymphoma		
Precursor B-lymphoblastic	2/10	20.0
Follicular lymphoma	19/67	28.3
G1	4/18	22.2
G2	4/21	19.0
G3	11/28	39.2
Diffuse large B-cell lymphoma	112/183	61.2
Burkitt lymphoma	4/22	18.1
Extranodal marginal zone lymphoma	4/23	17.4
Mantle cell lymphoma	0/21	0
Plasma cell neoplasm		
Plasma cell myeloma/plasmacytoma	1/16	6.3
B-cell neoplasm total	142/394	36.0
T-cell lymphoma		
Precursor T-lymphoblastic	0/2	0
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	0/13	0
Peripheral T-cell lymphoma	0/2	0
Anaplastic large cell lymphoma	1/18	5.6
Extranodal NK/T cell lymphoma	0/20	0
Adult T-cell leukemia/lymphoma	1/7	14.3
T-cell neoplasm total	2/62	3.2
Hodgkin lymphoma	0/25	0
Total	144/543	

- まとめ（1-2文）：
LR11 の発現が濾胞性リンパ腫と GCB type のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫において発現が高い。

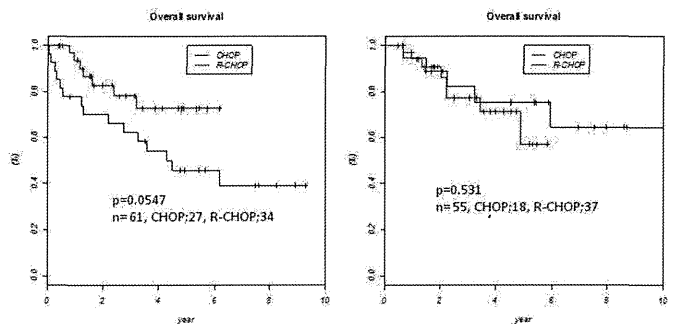
- 臨床的有用性：
びまん性大細胞型悪性リンパ腫の予後因子となる可能性がある。また治療反応性をあらわす因子となる可能性がある。

- 現時点の診断または治療・予後における基準案もしくは発症や病態への機序案：

濾胞性リンパ腫と GCB type のびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫に LR11 の発現がみられることから、腫瘍起源を示すマーカーである可能性がある。

- 臨床的問題点（今後解析すべき調査等も含めて）：

Overall survival curves of patients with/without rituximab treatment according to LR11 expression.



LR11 Low

LR11 High

治療内容を含めた臨床情報との詳細な検討が必要と考える。また濾胞性リンパ腫からびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫へ進展した症例の解析も必要と考える

1 2. 学会発表・雑誌（投稿中含めて）

Morihiro Higashi M, Tokuhira M, Kawaguchi T, Takeuchi M, Ohwada C, Nakaseko C, Watanabe T, Bujo H, Kizaki M, Tmaru J. LR11 Expression in Malignant Lymphoma. 第 73 回日本血液学会, 名古屋, 2011.10

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

Higashi M, Tokuhira M, Kawaguchi T, Takeuchi M, Ohwada C, Nakaseko C, Watanabe T, Bujo H, Kizaki M, Tmaru J. LR11 Expression in Malignant Lymphoma. The 3rd JSH International Symposium in Kawagoe, Kawagoe, Japan, 2012.5

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