

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 21 日現在

機関番号：32661

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15198

研究課題名(和文) 可溶性レセプターLR11により診断する病的トランジション幼弱細胞の同定

研究課題名(英文) Identification of the pathologically-transited immature cells diagnosed by soluble LR11

研究代表者

武城 英明 (BUJO, Hideaki)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：80291300

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：可溶性レセプターLR11により診断する幼弱細胞の病的トランジションを同定する。高LR11血症3病態の細胞変化における可溶性LR11の役割と意義を探索した。血液病がん細胞トランジションはリンパ腫患者DLBCLにおける検査診断に有用であることが明らかになった。肺高血圧症における病的平滑筋細胞のマーカーとして重要であることが示された。アルツハイマー病早期診断における意義についてさらに組織検体解析を進展させる見込みを得た。以上より、可溶性LR11は、多様な病気の病的細胞へのトランジションのキーレギュレーターであり、また検査マーカーとなることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：This study was aimed to identify pathological transition of the immature cells diagnosed by soluble LR11 (sLR11). The role and significance of sLR11 was investigated in three types of diseases with increased circulating sLR11 levels. The malignant transition of hematological cells was detected in the diagnosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma. sLR11 was also important as a marker of pathological smooth muscle cells in pulmonary hypertension. The significance of sLR11 for the early diagnosis of Alzheimer's disease will be further investigated by analysis using the patients' samples. Thus, sLR11 was identified as a key regulator and a biomarker for the transition to pathological cells in heterogeneous diseases.

研究分野：検査医学

キーワード：可溶性 LR11 病的細胞 検査マーカー リンパ腫 肺高血圧症 アルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

病気の発症にともなう細胞変化に、成熟分化細胞の高度な機能が失われること、新たな機能を獲得する病的細胞が出現することがあげられ、ともに周辺環境や個体の恒常性を破綻させる。このような細胞変化は動脈硬化症で観察でき血管平滑筋細胞は内膜肥厚巣へ移動するとともに収縮能を喪失する。一方、増殖能やサイトカイン、プロテアーゼ産生能を獲得する。いわゆる『平滑筋のフェノタイプトランジション』は古典的な生理学課題である。研究代表者は高分化した平滑筋細胞は発現せず病的な幼弱細胞へと脱分化することで転写を開始する遺伝子を探索し、新規 LDL レセプターファミリーLR11 を発見した。LR11 はプロテアーゼにより分断され可溶性レセプターとして血中に放出される。2011年、研究用測定試薬を市場化し、放出された可溶性 LR11 は ELISA により測定することが可能である。平滑筋細胞のトランジションをあらゆる病態として冠動脈疾患血管構築術後の患者を対象にその予後(再狭窄)と血中 LR11 値を解析し、高 LR11 血症患者のリスクが高いことが明らかになった。神経細胞における検討は、米国ワシントン大学より今年度、米国 ADNI 研究剖検検体脳組織切片が送られることとなり免疫染色解析の条件検討が行われた。また、血液病では、悪性リンパ腫患者の高 LR11 血症と病態と予後を検討し、両者が密接に関連することが示唆された。このようにして、国内外の診療領域で血中濃度が測定されたことで、平滑筋細胞のみならず血液病や糖尿病、神経病の病的細胞トランジションを検出できる可能性が明らかになった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、代謝血管病における脂肪細胞のフェノタイプトランジションを反映するのか、アルツハイマー病の髄液と組織発現 LR11 は病態を反映するのか、血液病で血中 LR11 値はがん細胞の病態を反映するのかを明らかにすることと新規検査マーカー可溶性レセプターLR11 により診断する幼弱細胞の病的トランジションを同定し分子基盤を解明することである。高 LR11 血症が細胞病態をとらえる可能性が論文発表された病態の病的細胞の同定にチャレンジし、細胞機能変化における可溶性 LR11 の役割と意義を、おもに患者検体の病理組織学および細胞生物学的アプローチにより明らかにする。これらの幼弱な病的細胞に共通・独立した可溶性 LR11 分子基盤を同定し検査学的意義を提示する。

3. 研究の方法

高可溶性LR11血症の血液病、代謝血管病、神経病患者臨床検体、モデル培養細胞系を用い、下記の3病態における病的トランジションした幼弱細胞を細胞生物学的、病理組織学的に

同定する技術を確立し、これらの幼弱な病的細胞に共通した、一方で多様性の原点となる可溶性LR11の分子基盤を解析する。

- 1) 血液病がん細胞の多能性獲得トランジション(悪性リンパ腫)
- 2) 代謝血管病細胞の脱分化誘導トランジション(肺高血圧症)
- 3) 神経病変性細胞の細胞内転送異常トランジションにおける役割(アルツハイマー病早期診断)

4. 研究成果

高LR11血症が細胞病態をとらえる可能性が明らかになった3病態の病的細胞の同定にチャレンジし、細胞機能変化における可溶性LR11の役割と意義を、おもに患者検体の病理組織学および細胞生物学的アプローチにより探索した。血液病がん細胞の多能性獲得トランジションにおける役割について、新規に診断したリンパ腫患者DLBCL(diffuse large B-cell lymphoma)においてその診断学的有用性を明らかにした。代謝血管病細胞の脱分化誘導トランジションにおける役割について、モデルマウスとヒト検体を用いた解析から肺高血圧症における病的平滑筋細胞のマーカーとして重要であることを明らかにした。神経病変性細胞の細胞内転送異常トランジションにおける役割を、米国ワシントン大学と共同でアルツハイマー病早期診断について検討し病理検体解析を中心に一層発展させる見込みを得た。さらに、LR11は眼科領域の増殖性疾患である黄斑前膜の病態にも関わることがわかり、さまざまな病的細胞へのトランジションのキーレギュレータであり、また検査マーカーとなることが明らかになった。以上より、可溶性LR11は幼弱な病的細胞に共通した分子基盤を担うことが推測された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1. Hashimoto R, Jiang M, Shiba T, Hiruta N, Takahashi M, Higashi M, Hori Y, Bujo H, Maeno T. Soluble form of LR11 is highly increased in the vitreous fluids of patients with idiopathic epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 255:885-891, 2017(査読有)
doi: 10.1007/s00417-017-3585-1.
2. Sugita Y, Ohwada C, Kawaguchi T, Muto T, Tsukamoto S, Takeda Y, Mimura N, Takeuchi M, Sakaida E, Shimizu N, Tanaka H, Abe D, Fukazawa M, Sugawara T, Aotsuka N, Nishiwaki K, Shono K, Ebinuma H, Fujimura K, Bujo H, Yokote K, Nakaseko C.
Prognostic impact of serum soluble LR11 in newly diagnosed diffuse large B-cell

- Lymphoma: A multicenter prospective analysis. *Clin Chim Acta*.463:47-52,2016 (査読有)
doi: 10.1016/j.cca.2016.10.008.
3. Jiang L, Konishi H, Nurwidya F, Satoh K, Takahashi F, Ebinuma H, Fujimura K, Takasu K, Jiang M, Shimokawa H, Bujo H, Daida H. Deletion of LR11 Attenuates Hypoxia-Induced Pulmonary Arterial Smooth Muscle Cell Proliferation With Medial Thickening in Mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 36:1972-9,2016 (査読有)
doi: 10.1161/ATVBAHA.116.307900.
 4. Terai K, Jiang M, Tokuyama W, Murano T, Takada N, Fujimura K, Ebinuma H, Kishimoto T, Hiruta N, Schneider WJ, Bujo H. Levels of soluble LR11/SorLA are highly increased in the bile of patients with biliary tract and pancreas cancers. *Clin Chim Acta* 457:130-6, 2016(査読有)
doi: 10.1016/j.cca.2016.04.010
 5. Ogita M, Miyauchi K, Kasai T, Tsuboi S, Wada H, Naito R, Konishi H, Dohi T, Tamura H, Okazaki S, Yanagisawa N, Shimada K, Suwa S, Jiang M, Bujo H, Daida H. Prognostic impact of circulating soluble LR11 on long-term clinical outcomes in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 244:216-21, 2016(査読有)
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.004.
 6. Watanabe K, Suzuki H, Jiang M, Haniu H, Numano F, Hoshina S, Saitoh A, Uchiyama M, Bujo H. Soluble LR11 is a novel biomarker for vascular lesions late after Kawasaki disease. *Atherosclerosis*. 29;246:94-97, 2015(査読有)
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.035.
 7. Whittle AJ*, Jiang M*, Peirce V, Relat J, Virtue S, Ebinuma H, Fukamachi I, Yamaguchi T, Takahashi M, Murano T, Tatsuno I, Takeuchi M, Nakaseko C, Jin W, Jin Z, Campbell M, Schneider WJ, Vidal-Puig A, Bujo H. Soluble LR11/SorLA represses thermogenesis in adipose tissue and correlates with BMI in humans. *Nature Commun*. 20;6:8951, 2015(*equally contributed)(査読有)
doi: 10.1038/ncomms9951.
 8. Vongpromek R, Bujo H, Hoekstra M, Schneider WJ, van der Zee L, Schinkel AF, Korpelaar SJ, Dik WA, Ebinuma H, Jiang M, Verhoeven AJ, Sijbrands EJ, Mulder MT. LR11/SorLA links triglyceride-rich lipoproteins to risk of developing cardiovascular disease in FH patients. *Atherosclerosis*.243(2):429-37,2015(査読有)
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.009.
 9. Ohwada C, Yamazaki A, Kawaguchi T, Sugita Y, Takeuchi M, Shimizu N, Sakaida E, Takeda Y, Tsukamoto S, Muto T, Jiang M, Higashi M, Yokote K, Tamaru JI, Bujo H, Nakaseko C: Serum soluble LR11, a novel tumor derived biomarker associated with the outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* 11:1-4, 2014(査読有)
doi: 10.3109/10428194.2015.1016930.
 10. Rodriguez SN, Jiang M, Bujo H, Allen PM: Self-pMHCII complexes are variably expressed in the thymus and periphery independent of mRNA, expression but dependent on the recent immune status, *Mol Immunol* 63(5):428-436, 2014(査読有)
doi: 10.1016/j.molimm.2014.09.016.
 11. Ogita M, Miyauchi K, Jiang M, Kasai T, Tsuboi S, Naito R, Konishi H, Dohi T, Takayuki Y, Okazaki S, Shimada K, Bujo H, Daida H: Circulating soluble LR11, a novel marker of smooth muscle cell proliferation, is enhanced after coronary stenting in response to vascular injury, *Atherosclerosis* 237(1):374-378, 2014 (査読有)
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.044.
 12. Shimizu N, Nakaseko C, Jiang M, Nishii K, Yokote K, Iseki T, Higashi M, Tamaru J, Schneider WJ, Bujo H: G-CSF induces the release of the soluble form of LR11, a regulator of myeloid cell mobilization in bone marrow. *Ann Hematol* 93(7):1111-22, 2014.(査読有)
doi: 10.1007/s00277-014-2033-0.
- [学会発表](計 0 件)
- [図書](計 0 件)
- [産業財産権]
- 出願状況(計 0 件)
- 名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:

出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武城 英明 (BUJO, Hideaki)
東邦大学・医学部・教授
研究者番号：80291300

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

姜 美子 (JIANG, Meizi)
東邦大学・医学部・非常勤研究生
研究者番号：00624066

清水 直美 (SHIMIZU, Naomi)
東邦大学・医学部・講師
研究者番号：30375802

蛭田 啓之 (HIRUTA, Nobuyuki)
東邦大学・医学部・准教授
研究者番号：50201736

長尾 建樹 (NAGAO, Tateki)
東邦大学・医学部・教授
研究者番号：20167555

(4) 研究協力者

中世古 知昭 (NAKASEKO, Chiaki)
千葉大学・医学部・准教授
研究者番号：30323398

池内 健 (IKEUCHI, Takeshi)
新潟大学・医学部・教授
研究者番号：20372469