

〈新技術特集〉

炎症性腸疾患の新規バイオマーカー LRG

石井 葵

New biomarker LRG for inflammatory bowel disease

Aoi Ishii

Summary Inflammatory bowel disease (IBD) is an intractable disease of unknown cause that causes chronic and recurrent inflammation of the intestinal tract represented by ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). The number of patients in Japan, mostly young people, is increasing rapidly, but in recent years, the emergence of new therapeutic agents has dramatically improved the treatment of IBD. However, a radical cure has not yet been established, and long-term continuous treatment is required. In daily practice, disease activity is assessed based on clinical symptoms and serum C-reactive protein (CRP). However, these often deviate from the golden standard of colonoscopy. On the other hand, endoscopy is expensive and invasive to patients, so it cannot be performed frequently. In the medical care of IBD, establishment of a simple, non-invasive and accurate biomarker was necessary. Focusing on the inflammatory marker leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG), we launched the in-vitro diagnostic "Nanopia LRG" to support in determining the active phase of IBD. The clinical results are reported here.

Key words: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, leucine-rich alpha-2 glycoprotein

I. はじめに

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease: IBD) は、腸管に炎症を引き起こす原因不明の難治性疾患であり、潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis: UC) とクローン病 (Crohn's disease: CD) に大別される。若年者に好発し、本邦における患者数はUC約22万人、CD約7万人と推計されている¹⁾。

寛解と再燃を繰り返す病態で、IBDの薬物治

療はいかに寛解期を維持できるかが重要視される。具体的には、5-アミノサリチル酸 (5-Aminosalicylic Acid: 5-ASA) 製剤、ステロイド薬、免疫調節薬、免疫抑制薬、生物学的製剤 (TNF α 阻害薬、IL-12/23阻害薬、 α 4 β 7インテグリン阻害薬)、JAK阻害薬が用いられ、特に、TNF α 阻害薬の登場以降は、治療に難渋する症例の寛解導入や内視鏡学的粘膜治癒を目指すことが可能になった。しかしその一方で、未だIBDの根治療法が確立されてないため、定期的

積水メディカル株式会社 検査事業部
カスタマーサポートセンター 学術企画グループ
〒532-0003 大阪府大阪市淀川区宮原3-3-31
Tel: +81-6-6350-6581
E-mail: aoi.ishii@sekisui.com

Scientific Services Planning Group, Customer Support
Center, Diagnostics Division, SEKISUI MEDICAL
CO., LTD.
3-31, Miyahara 3-Chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-
0003 Japan

に疾患活動性をコントロールし、長期にわたる寛解維持療法が必要となる。

薬効評価の到達目標は、内視鏡的粘膜治癒、組織学的治癒であるが、内視鏡的粘膜治癒に到達するためには、日常診療において、下痢、血便、体重減少などの臨床症状や血清C反応性蛋白 (C-reactive protein: CRP) などの臨床検査値に基づいて定期的な疾患活動性の管理を行い、低活動性を維持する必要がある。しかし、血清CRPに代表される既存の血清マーカーは、ゴールドスタンダードである内視鏡で腸管に炎症が確認されていても臨床症状が軽微である症例や、血清CRP値が基準範囲内で疾患活動性の評価が困難な症例が存在し、内視鏡的に疾患活動性が認められる症例を拾い上げる「感度面」に課題があるとされている。

これら臨床的課題を解決するために、仲 哲治らは、積水メディカル株式会社と共同で、ロイシンリッチ $\alpha 2$ グリコプロテイン (leucine rich alpha 2 glycoprotein: LRG) のIBD領域における実用化を目指し、IBDの疾患活動性を評価する上で有用性が認められ、2018年8月21日に体外診断用医薬品として製造販売承認を取得、2020年6月1日に新規保険収載となった。

以下に、ラテックス免疫比濁法を測定原理とする体外診断用医薬品「ナノピアLRG」(製造販売元:積水メディカル株式会社) について、LRGの物質特性や臨床成績を中心に詳述する。

II. LRGの物質特性

仲 哲治らは、炎症の病態形成に関与する新たなタンパク質を同定する目的で、抗TNF- α 抗体製剤治療前後の関節リウマチ (RA) 患者血清を用いた蛋白半定量解析法 (Isobaric Tag for Relative and Absolute Quantitation法: iTRAQ法) による解析の結果から、新たな急性期タンパク質LRGを同定した²⁾。

LRGは、ロイシンリッチリピート (leucin-rich repeat) と呼ばれるドメインを8つ含む約50kDaの糖蛋白質で、肝臓以外の炎症局所 (Fig. 1) や好中球等から産生される。リポポリサッカライド (Lipopolysaccharide: LPS) やデキストラン硫酸ナトリウム (dextran sulfate sodium: DSS) の刺激による炎症において、TNF- α やIL-6等の

炎症性サイトカインが誘導されるが、LRGは、IL-6ノックアウトマウスにおいても、LPSやDSSにより誘導されたサイトカインの刺激により産生することが確認されている (Fig. 2)。すなわち、LRGは、IL-6非依存的に産生される物質であり、IL-6依存的に肝臓で産生されるCRPとは異なるアプローチで炎症を捉えるバイオマーカーである³⁾。LRGの発現を調節するプロモーター領域にはSTAT3やNF κ Bの結合領域が存在し、IL-6、IL-22、TNF- α 、IL-1 β 等の炎症性サイトカインが作用することで、LRGの発現が誘導される。DSS誘導性腸炎モデルマウスにおいて、LRGはDSS腸炎による炎症の程度と一致して変動 (Fig. 3) し、血管新生促進作用についても報告⁴⁾ されていることから、IBDの病態 (炎症) に関与している可能性も考えられる。

III. LRGの臨床成績

IBD患者において、LRGは炎症を正しく捉えることは可能なのか、製造販売承認時に取得したデータを紹介する。

はじめにUC患者における成績を紹介する。厚生労働省の難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班の診断基準 (以下、診断基準) により診断されたUC患者169例についてMayo内視鏡

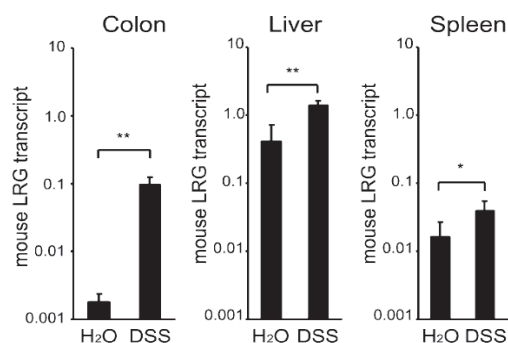


Fig. 1 LRGの産生臓器³⁾

LRGの産生臓器を確認するため、DSS処置前と処置9日後に結腸、肝臓、脾臓におけるLRGの遺伝子発現をPCRで分析。

LRGの発現は結腸、肝臓、脾臓で有意に増加した。

(平均 \pm SD: n=5, *P<0.05, **P<0.005 Student's t-test.)

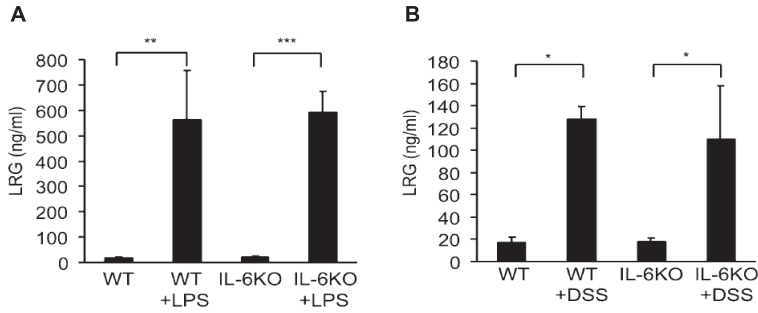


Fig. 2 IL-6ノックアウトマウスにおける炎症刺激とLRGの産生³⁾

IL-6非依存性経路によるLRGの発現を確認するため、WTマウス及びIL-6ノックアウトマウスを対象として、LPS刺激による急性炎症およびDSS誘発性大腸炎を発生させ、血清LRGを比較。

A：LPSを腹腔内投与し、24時間後に血清LRGを測定。

LPS刺激により、IL-6ノックアウトマウスのLRGは、WTマウスと同様に誘導された。(平均±SEM、**P<0.005、***P<0.0001 one-way ANOVA followed by Scheffe's post-hoc test.)

B：DSS誘発性大腸炎を発生させ、DSS投与9日後の活動期に、血清LRGを測定。

DSS誘発性大腸炎により、IL-6ノックアウトマウスのLRGは、WTマウスと同様に誘導された。

(平均±SEM、*P<0.05 one-way ANOVA followed by Scheffe's post-hoc test.)

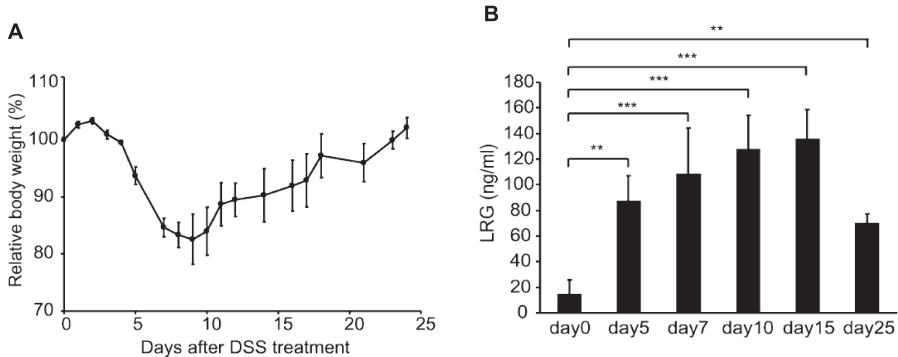


Fig. 3 DSS誘発大腸炎マウスにおける腸炎の程度とLRGの変化³⁾

A：DSS誘発大腸炎マウスにおける相対体重の変化。(平均±SEM：n=4)

WTマウスをDSSで5日間処置することにより大腸炎を誘発させ、相対体重の変化を測定。体重は5日目に減少し始め、9日目に最大の減少を示し、DSS処置後18日で回復した。

B：DSS誘発大腸炎マウスにおけるLRGの変動。

DSS治療前と5日、7日、10日、15日および25日後の血清LRGを測定。

体重減少と一致して、血清LRGはDSS処置後5日で有意に上昇した。

(**P<0.005、***P<0.0001 one-way ANOVA followed by Dunnett's post-hoc test.)

サブスコア (Table 1) とLRG値の関連性を検証した。寛解期群66例 (Mayo 内視鏡サブスコア 0,1群) と活動期群103例 (Mayo 内視鏡サブスコア 2,3群) に分けてTukey HSDより評価した結果、活動期群において有意に高値化することが

確認された (Fig. 4)。

次に、カットオフ値の検証を行った。なお、通常カットオフ値とは「病態を識別するための値」、「特定の疾患に罹患した患者と罹患していない患者を分ける境界値」であるが、ナノピア

Table 1 Mayo内視鏡サブスコア

粘膜所見(S状結腸まで)	スコア
正常または非活動性所見	0
軽症(発赤、血管透見像の減少、軽度脆弱)	1
中等症(著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん)	2
重症(自然出血、潰瘍)	3

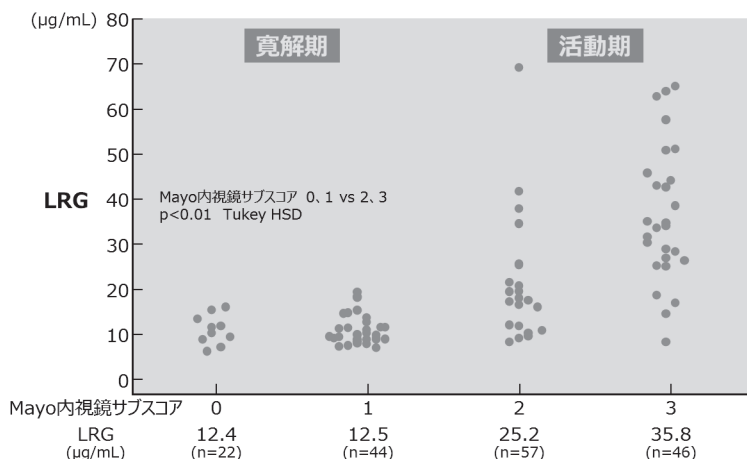


Fig. 4 潰瘍性大腸炎におけるLRGとMayo内視鏡サブスコアの関係(社内データより)
 UC患者169例のMayo内視鏡サブスコア別にLRGの測定値を確認した。
 また、寛解期群(Mayo内視鏡サブスコア0,1)、活動期群(Mayo内視鏡サブスコア2,3)
 に分けたとき、LRG値とMayo内視鏡サブスコアの関連をTukey HSDにて評価した。
 結果、寛解期群と活動期群間にはLRG値に有意差を認めた。(p<0.01)

LRGにおけるカットオフ値とは「寛解期と活動期を識別する値」である点をご留意いただきたい。さて、前述と同一患者検体について、ROC解析を行い、LRGとCRPを比較した。ROC解析の結果、LRGはカットオフ値16.0 µg/mLとしたとき、LRGの感度、特異度、診断効率、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ、83.5%、87.9%、85.2%、91.5%、77.3%と感度、診断効率においてCRPのカットオフ値を0.3 mg/dLとしたときと比較して良好な結果となった (Fig. 5)。

さらに、日常診療で用いられる臨床指標 (clinical activity index: CAI) (Table 2) とCRPに、CRPと同じく血清を使用できるLRGを追加した際の有用性の比較検証を行った。対象には、診断基準により診断されたUC患者160例を用いた。寛解期群62例 (Mayo内視鏡サブスコア0,1群) と活動期群98例 (Mayo内視鏡サブスコア2,3群) に分け、組み合わせにより感度、特異度、

診断効率、陽性的中率、陰性的中率がそれぞれどのように変化するかを検証した。結果の詳細は、Table 3を参照されたい。CAI単独では、52.0%であった感度が、CRPを追加することで74.5%、さらにLRGを加えることにより89.8%まで改善され、より早期に活動期を検出することが可能と考えられた。

また、経過観察時において、LRGが病態を反映するか、診断基準により診断されたUC患者において病態に変化のあった18例と寛解を維持した11例について、その挙動をCRPとともに比較した。活動期から寛解期に移行した改善群13例、寛解期から活動期に移行した悪化群5例、寛解維持群11例のLRG値との関係をWilcoxon検定により検討した。改善群において、LRGは全例において低下していた (p=0.001) が、CRPは13例中、0.3 mg/dL未満であった症例が7例あった (Fig. 6)。また悪化群においても寛解期と活動期の間で有意な変動が認められ (p=0.043)、

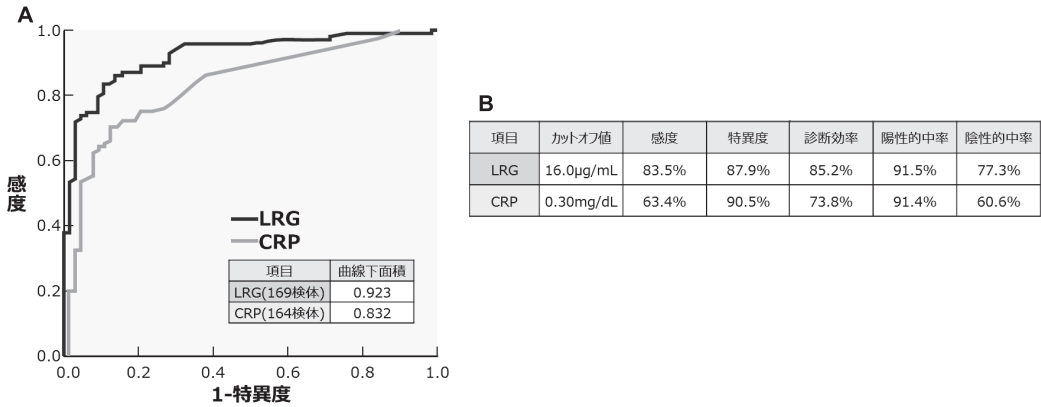


Fig. 5 潰瘍性大腸炎におけるROC分析、参考基準値(カットオフ値)、LRGの比較(社内データより)
UC患者169例を寛解期群(Mayo内視鏡サブスコア0,1)、活動期群(Mayo内視鏡サブスコア2,3)に分類し検討した。カットオフはそれぞれ、CRP 0.3 mg/dL、LRG 16.0 μ g/mLとした。

A: ROC分析の結果

B: LRGとCRPの比較

Table 2 Clinical Activity Index (CAI)

1. 1週間の排便回数	スコア	4. 腹痛/腹痙攣	スコア
<18	0	なし	0
18-35	1	軽度	1
36-60	2	中等度	2
>60	3	高度	3
2. 血便(1週間の平均に基づく)	スコア	5. 大腸炎に起因する体温上昇(°C)	スコア
なし	0	37~38	0
少量	2	>38	3
多量	4	6. 腸管外合併症	スコア
3. 評価者による症状に対する一般状態	スコア	虹彩炎、結節性紅斑、関節炎(各々3点とする)	
良好	0	7. 臨床検査所見	スコア
普通	1	赤沈>50mm(1時間)	1
不良	2	赤沈>100mm(1時間)	2
かなり不良	3	ヘモグロビン<100g/L	4

Table 3 臨床指標(CAI)、CAIとCRP、CAIとCRPとLRG組合せ測定比較(社内データより)

項目	感度	特異度	診断効率	陽性適中率	陰性適中率
CAI	52.0% (51/98)	90.3% (56/62)	66.9% (107/160)	89.5% (51/57)	54.4% (56/103)
CAI+CRP	74.5% (73/98)	80.6% (50/62)	76.9% (123/160)	85.9% (73/85)	66.7% (50/75)
CAI+CRP+LRG	89.8% (88/98)	75.8% (47/62)	84.4% (135/160)	85.4% (88/103)	82.5% (47/57)

活動期のカットオフ値として、CAI 4以上、CRP 0.3 mg/dL、LRG 16 μ g/mLを用いた。感度は、活動期のUC患者においていずれかの項目が陽性となった割合、特異度は寛解期のUC患者においてすべての項目が陰性となる割合を示す。

寛解維持群では有意な変動が認められなかった。

続いて、CD患者における臨床成績を紹介する。診断基準により診断されたCD患者155例のうち、臨床指標 (crohn's disease activity index: CDAI) (Table 4) 及び内視鏡指標 (simple endoscopic score for crohn's disease: SES-CD) (Table 5) が一致しているCD患者71例のカットオフ値をROC分析により行った。ここで、寛解期群はCDAI 150未満、かつSES-CD 4未満であった26例、活動期群はCDAI 150以上かつSES-CD 4以上の45例に分類した。LRGのカットオフ値を16.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ としたときの感度、特異度、診断効率、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ91.0%、69.2%、83.1%、83.7%、81.8%であり、CRPのカットオフ値を0.3 mg/dL とすると、感度、診断効率、陽性的中率、陰性的中率はLRGが、特異度はCRPが良好な結果となった (Fig. 7)。

次に、CDにおいても、UC同様に、臨床指標やCRPの組み合わせ測定による有用性を比較した。診断基準により診断されたCD患者155例のうち、SES-CD 4以上の活動期CD患者87例について、CDAI単独、CDAI・CRPの2項目、CDAI・

CRP・LRGの3項目における感度を比較した。なおSES-CDでは上部消化管病変を伴う症例の存在は否定できないため、感度のみの評価を行った。結果、CDAI単独では51.7%、CRPの追加では74.7%、さらにLRGを追加すると86.2%ま

Table 4 Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

1. 過去1週間の軟便または下痢の回数	X2=Y1
2. 過去1週間の腹痛 (下記スコアで腹痛状態を毎日評価し7日間を合計) 0=なし、1=軽度、2=中等度、3=高度	X5=Y2
3. 過去1週間の主観的な一般状態 (下記スコアで一般状態を毎日評価し7日間を合計) 0=良好、1=軽度不良、2=不良、3=重症、4=激症	X7=Y3
4. クロウン病に起因すると推定される症状又は所見 1)関節炎/関節痛 2)虹彩炎/ブドウ膜炎 3)結節性紅斑/壊疽性膿皮症/アフタ性口内炎 4)裂肛、痔瘻または肛門周囲腫瘍 5)その他の瘻孔 6)過去1週間の37.8°C以上の発熱 1)から6)の1項目につき1点を加算し、その合計	X20=Y4
5. 下痢に対してロペミンまたはオピオートの服用 (0. なし、1. あり)	X30=Y5
6. 腹部腫瘍 (0=なし、2=疑い、5=確実にあり)	X10=Y6
7. ヘマトクリット(Ht)【男(47-Ht)、女(42-Ht)】	X6=Y7
8. 体重【100×(1-体重/標準体重)】	X1=Y8
CDAI = $\sum_{i=1}^8 Y_i$	

150 ~ 220: 軽症、220 ~ 450: 中等症、450以上: 重症と診断される。

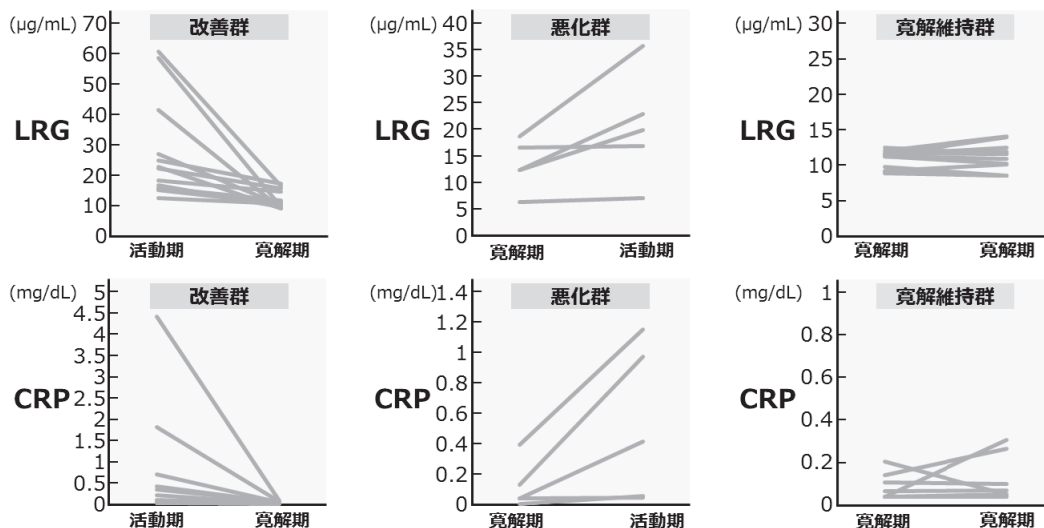


Fig. 6 経過観察時における病態の変化(改善群、悪化群、寛解維持群)との関係 (社内データより)

UC患者において病態変化のあった18例 (改善群: 左、悪化群: 中央) と寛解を維持した11例 (寛解維持群: 右) のLRGとCRPのそれぞれの測定値を示す。

Wilcoxon検定により、改善群は全例低下を認め ($p=0.001$)、悪化群では有意な変動を認めた ($p=0.043$)。一方寛解維持群においては有意な変動は認められなかった。

Table 5 Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD)

評価項目	0	1	2	3
潰瘍の大きさ	なし	アフタ様潰瘍 (0.1-0.5cm)	潰瘍 (0.5-2cm)	大潰瘍 (>2cm)
潰瘍面積	なし	<10%	10-30%	>30%
病変面積	なし	<50%	50-75%	>75%
狭窄の有無	なし	1箇所、通過可能	多発、通過可能	通過不能

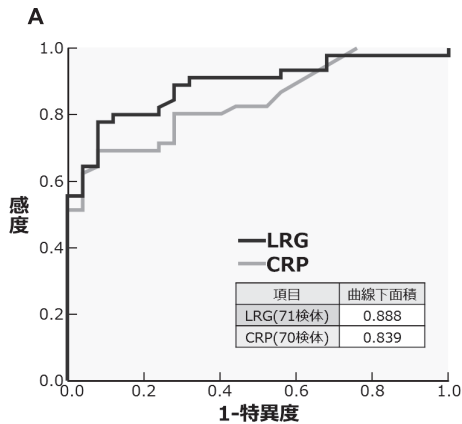
[部位] 1. 回腸 2. 右結腸 3. 横行結腸 4. 左結腸
5. 直腸
各部位の点数を合計し、SES-CDスコアを算出する。

で感度が改善された (Table 6)。

これらの結果から、LRGはUC、CDそれぞれの患者様の活動期の判定に有用であることが示唆された。しかしながら、保険収載されて約1年というまだまだ幼いマーカーであり、今後さらなる臨床データが報告されエビデンスが蓄積されていくことを期待するものである。

IV. LRG の適正使用情報

LRGは、炎症局所における炎症性サイトカインの作用によって発現が誘導されることから、感染症⁵⁾、活動性を有する関節リウマチ⁶⁾、膵臓癌⁷⁾ や上皮性卵巣癌⁸⁾ 等の一部の悪性腫瘍で血



B

項目	カットオフ値	感度	特異度	診断効率	陽性的中率	陰性的中率
LRG	16.0μg/mL	91.0%	69.2%	83.1%	83.7%	81.8%
CRP	0.30mg/dL	75.6%	72.0%	74.3%	82.9%	62.1%

Fig. 7 クロウン病におけるROC分析、参考基準値(カットオフ値)、LRGの比較 (社内データより)

CD患者155例のうち、臨床指標 (CDAI) 及び内視鏡指標(SES-CD)が一致している71例を用い、寛解期群 (CDAI 150 未満かつSES-CD 4 未満)、活動期群 (CDAI 150 以上かつSES-CD 4 以上) に分類し検討した。カットオフはそれぞれ、CRP 0.3 mg/dL、LRG 16.0 μg/mLとした。

A: ROC分析の結果、B: LRGとCRPの比較

Table 6 臨床指標(CDAI)、CAIとCRP、CAIとCRPとLRG組合せ測定比較 (社内データより)

項目	感度
CDAI	51.7% (45/87)
CDAI+CRP	74.7% (65/87)
CDAI+CRP+LRG	86.2% (75/87)

活動期のカットオフ値として、CDAI 150以上、CRP 0.3 mg/dL、LRG 16 μg/mLを用いた。

感度は、活動期のCD患者においていずれかの項目が陽性となった割合を示す。

SES-CDで評価される消化管病変は、上部消化管病変を伴う症例の存在を否定できないため、感度のみでの評価を行った。

清LRG値が上昇することが報告されている。IBDの疾患活動性以外に起因して、LRG値の上昇が認められることに注意を要する。

LRGの保険適用については、使用目的が、「血清中のロイシンリッチ α 2グリコプロテイン (LRG) の測定 (炎症性腸疾患の活動期の判定の補助)」として、実施料276点 (判断料: 生化学 I (144 点)) を算定できる。保険適用上の留意事項として、「血清を検体として、ロイシンリッチ α 2グリコプロテイン (LRG) を潰瘍性大腸炎又はクローン病の病態把握を目的として測定する場合は、3月に1回を限度として算定できる。ただし、医学的な必要性から、本検査を1月に1回行う場合には、その詳細な理由及び検査結果を診療録及び診療報酬明細書の摘要欄に記載する。」とされており、潰瘍性大腸炎又はクローン病の病態把握を目的として、カルプロテクチン (糞便) 又は大腸内視鏡検査を同一月中に併せて行った場合は、主たるもののみ算定するという制限がある。

V. ナノピアLRG

ナノピアLRGはラテックス免疫比濁法を測定原理とする。試薬の基礎性能については、既報があるのでそちらを参照されたい⁹⁾。現在、汎用包装、及びラボスペクト用包装を用意しており、検査室の様々な生化学自動分析装置への搭載が可能、診療前検査にお役に立てる準備は整っていることを記載しておく。

VI. おわりに

IBDはまだ国内の罹患率は低く、認知度は低い。しかしながら、この疾患は発症年齢が低く、また著しくQOLが低いいため、働き盛りの世代が満足に活動できていない現状があることは知っていただきたい。ただでさえQOLが低い疾患であることに加え、検査も手軽さに欠けるため、普段の生活でも定期的な診察においても一度罹患すると負担が多い。今回紹介したLRGは血清で測定できることから、患者様にとっても、臨床検査技師、臨床医にとっても客観視できる簡単なツールとして、今後診療に役立つてもらえれば幸いである。

「ナノピア」および「Nanopia」は積水メディカル株式会社の日本における登録商標です。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

文献

- 1) Murakami Y, Nishiwaki Y, Oba M, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, Suzuki Y and Nakamura Y: Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: an analysis of a nationwide survey. *J Gastroenterol*, 54: 1070-1077, 2019.
- 2) Serada S, Fujimoto M, Ogata A, Terabe F, Hirano T, Iijima H, Shinzaki S, Nishikawa T, Ohkawara T, Iwahori K, Ohguro N, Kishimoto T and Naka T: iTRAQ-based proteomic identification of leucine-rich α -2 glycoprotein as a novel inflammatory biomarker in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*, 69: 770-774, 2009.
- 3) Serada S, Fujimoto M, Terabe F, Iijima H, Shinzaki S, Matsuzaki S, Ohkawara T, Nezu R, Nakajima S, Kobayashi T, Scott EP, Takehara T and Naka T: Serum Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein Is a Disease Activity Biomarker in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 18: 2169-2179, 2012.
- 4) Wang X, Abraham S, McKenzie JA, Jeffs N, Swire M, Tripathi VB, Luhmann UF, Lange CA, Zhai Z, Arthur HM, Bainbridge J, Moss SE and Greenwood J: LRG1 promotes angiogenesis by modulating endothelial TGF β signaling. *Nature*, 499(7458): 1-21, 2013.
- 5) 仲 哲治, 世良田聡, 藤本 稔: 新たな炎症マーカー LRGの臨床応用. *日本臨床免疫学会会誌*, 36:305, 2013.
- 6) Fujimoto M, Serada S, Suzuki K, Nishikawa A, Ogata A, Nanki T, Hattori K, Kohsaka H, Miyasaka N, Takeuchi T and Naka T: Leucine-rich α 2-Glycoprotein as a potential biomarker for joint inflammation during anti-interleukin-6 biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*, 67: 2056-2060, 2015.
- 7) Furukawa K, Kawamoto K, Eguchi H, Tanemura M, Tanida T, Tomimaru Y, Akita H, Hama N, Wada H, Kobayashi S, Nonaka Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Kumada T, Satomura S, Ito T, Serata S, Naka T, Mori M, Doki Y, Miyoshi E and Nagano H: Clinicopathological Significance of Leucine-Rich α 2-Glycoprotein-1 in Sera of Patients With Pancreatic Cancer. *Pancreas*, 44: 93-98, 2015.
- 8) Wu J, Yin H, Zhu J, Buckanovich RJ, Thorpe JD, Dai J, Urban N and Lubman DM: Validation of LRG1 as

a Potential Biomarker for Detection of Epithelial Ovarian Cancer by a Blinded Study. PLOS ONE, 10: 1-11,2015.

9) 高山茂雄、荒井紀光、関野哲男: ロイシンリッチ

α 2グリコプロテイン測定試薬「ナノピアLRG」の開発と性能検討.医学と薬学, 76: 1769-1780, 2019.