《シンポジウム IV》

抗体シンチグラフィー

司会 小山田 日吉丸
国立がんセンター
放射線診断部 RI 診断
佐々木 康人
群馬大学核医学科

1. イントロダクション

小山田 日吉丸
国立がんセンター放射線診断部 RI 診断

モノクローナル抗体 (MoAb) を RI で標識した，いわゆる radioimmunoconjugates を用いて癌の診断や治療を行おうとする試みは，今や世界的規模の大きな流れとなっている．これは癌細胞のもつ特定の抗原を探し出し，それに照準を合わせようとしたものであり，未だ特定の癌細胞にのみ反応する抗体はみつかっていないものの，最近のこの分野における進歩は目覚ましいものがある．そして，今やわれわれの究極の目的である癌の治療に希望の灯がともされつつあるようにも思われる．

しかし，治療前の段階では RI 標識 MoAb による正確な画像診断が必要なことは言うまでもない．この点に関しては先人達の努力の積み重ねもあって，最近 1～2 年間の進歩にはみるべきものがある．はじめの内いろいろといわれていた欠点，例えば RI 標識 MoAb の腫瘍への集積に時間がかかり，かつバックグラウンドのぬけが遅いとか，腫瘍への集積が十分でなく，対決定臓器集積比が低いとか，免疫原性があるなどは一部の人達を悲観的な考えに追いやっていた．

たしかに，whole antibody の投与量をふやすと血中の残留時間を延長させ (病巣の描出能は向上するが)，逆に至適イメージを得るのに時間がかかり，また標識核種の選び方によっては正常の臓器にもかなりの集積をみる場合がある．それは対決定臓器集積比にも悪い影響を与える結果となる．また，whole antibody の場合にはかなり高率に HAMA (Human Anti-Mouse Antibody) titer が上昇する傾向にある．

しかし，最近の進歩はこれらの問題点を徐々に解決してきており，たとえば intact IgG のかわりに fragment を用いることにより，血中からのクリアランスを早くして腫瘍対正常組織の比を効果的にあげることも行われている．このことは RI イメージングのひとつの理想の形である“短半減期核種を用いての早期イメージング”への道をひらくものである．そしてすでにいろいろな fragment が，^{123}I で標識されて試みられているし，化学的に複雑な ^{99m}Tc さえも安定した形で標識することに成功したという報告もみられる．また，IgG だけではなく IgM も検討されているが，これもクリアランスの面から興味をひいている．

そのほか，抗体自体の特性をかえる試み，すなわち $F(ab')_2$ の一方の腕で腫瘍を認識し，他方の腕で EDTA のような hapten を認識する，いわゆる bifunctional antibody も検討されているし，先日のトロント市での第 34 回米国核医学会で Goodwin は Avidin-Biotin chelate system を発表していた (JNM, 28: 722, 1987)．これらの方法はいずれも RI を投与してからイメージングまでの時間を短縮させ，かつバックグラウンドのぬけを早める作用があり，大いに期待されている．

また，MoAb につきまとう免疫原性の問題は厄介ではあるものの，fragment を用いることによってかなり改善される傾向にある．

このように，はじめはいろいろと問題にされていた点も技術的な面での新しい手法の出現と相俟って徐々に解

Presented by Medical*Online

決されつつあるといえよう．そして究極的には癌の治療を目指す訳であるが，すでにT-cell lymphomaやB-cell lymphomaに対してRIで標識したT101やLym 1などのMoAbを用いての治療が試みられており，そのほかの固型癌に対してもいろいろなMoAbが試みられている．

このradioimmunoconjugatesによる癌の診断および治療が成功するには，より特異性のある抗体の開発や，標識法の開発，さらにはすぐれたイメージング技術の開発が必要である．しかしながら，われわれはそれらをひとつひとつ解決し，核医学の立場から癌制圧の一つの手段として，このモノクローナル抗体の手法を役立てていきたいと考えるものである．

2. Immunoscintigraphyに用いるモノクローナル抗体

中　村　佳代子
慶應義塾大学放射線科

1972年にGoldenbergがCEA抗体による大腸癌のimmunoscintigraphyを報告し，さらに1975年にKohlerとMilsteinとがモノクローナル抗体(MoAb)の産生法を確立して以来，RI-MoAbによるimmunoscintigraphyがこれまでに数多く報告されている．しかし，どのようなMoAbが腫瘍のimmunoscintigraphyに適しているか明確な答えはいまだ得られていない．ここでは，われわれのこれまでの経験をもとに，RI-MoAbによる腫瘍のimmunoscintigraphyに与えるいくつかのファクターについて論じてみたい．

研究に用いたMoAbとヒトの腫瘍はAFPに対するMoAb, 19F12と肝細胞癌NUEとの系，ヒトの胃癌ST-4を免疫源にして得られたMoAb, NCC-ST-439と大腸癌CO-4, NCC-ST-433と胃癌H-111, または肺小細胞癌H-69との系，Metzgarらによって見いだされたMoAb, DU-PAN-2と膵癌PAN-5-JCKとの系である．どの系においてもそれぞれの^{125}I-MoAbはおのおのの腫瘍に取り込まれ(Tumor/Blood＝2以上)，抗原を持たない腫瘍には集積せず，さらに，正常のマウスのIgGやIgMは各腫瘍に特異的には取り込まれていないことを確認している．

(1) *in vitro*の結果との比較：^{125}I-19F12とAFPを産生するNUE, PLC肝癌細胞とを*in vitro*にてインキュベーションすると抗体はいずれの細胞にも60％以上取り込まれた．しかし，NUE, PLC細胞を植えつけたヌードマウスに^{125}I-19F12を投与するとNUE腫瘍にのみRIの集積が認められ，*in vitro*での細胞への取り込みは必ずしもimmunoscintigraphyの結果とは一致しなかった．

(2) 血中抗原の量：NUE担癌マウスでは血液中にAFPがほとんど分泌されておらず，^{125}I-19F12を投与すると非常に鮮明な腫瘍のシンチグラムが得られた．しかし，多量のAFPを血液中に分泌するPLC担癌マウスでは19F12投与後，血液中のRI活性が長い間高く，明瞭な腫瘍像は得られなかった．一方，DU-PAN-2の抗原を血液中に分泌するPAN-5-JCK担癌マウスにおいても血中抗原量が高いとバックグラウンドが上昇する傾向を得た．^{125}I-DU-PAN-2を投与したPAN-5-JCK担癌マウスの血清をゲルクロマトグラフィにかけると，投与された抗体が血液中の抗原によって変性し，腫瘍に到達しにくくなっていることが示唆された．

(3) 腫瘍の大きさ：血中抗原の量が腫瘍の大きさと相関がある場合，この抗原は腫瘍マーカーとしても評価することができる．PAN-5-JCKは腫瘍が大きくなるにつれて血中に抗原＝腫瘍マーカーを多く分泌し，腫瘍内の抗原絶対量は一定に保たれていた．したがって，腫瘍1gあたりの抗原量は腫瘍が小さいほど高く，その結果，抗体^{125}I-DU-PAN-2の取り込みも増加した．一方，血中に抗原を分泌しないH-111は壊死を生じにくく，腫瘍の増殖とともに抗原量が増し，^{125}I-NCC-ST-433の集積量も増加した．

(4) 抗体の構造：MoAbの集積や腫瘍像の鮮明度には抗体の構造(IgGか，IgMか)も影響した．IgMの血中クリアランスはIgGのそれより早いと言われている．

Presented by Medical*Online