

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 T 101 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 と腺癌 PAN-5-JCK との系である。どの系においてもそれぞれの  $^{125}\text{I}$ -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： $^{125}\text{I}$ -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 細胞を植えたヌードマウスに  $^{125}\text{I}$ -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、 $^{125}\text{I}$ -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。 $^{125}\text{I}$ -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 1 g あたりの抗原量は腫瘍が小さいほど高く、その結果、抗体  $^{125}\text{I}$ -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、 $^{125}\text{I}$ -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。

$^{125}\text{I}$ -NCC-ST-433(IgM) を H-69 担癌マウスに投与したとき、その血中クリアランスの半減期は 0.18 日であった。また、胃癌 H-111 は  $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-433 を投与して 3 日目に明瞭な腫瘍像を得ることができた。しかし、CO-4 と NCC-ST-439 との系では、抗体を単量体とした方が五量体の場合よりも腫瘍に速やかに到達した。さらに、総じて IgM の  $^{125}\text{I}$  標識は穏やかな条件を必要とし、しかも、投与後 1 日目には抗体から遊離した  $^{125}\text{I}$  が

甲状腺に蓄積していた。

投与された標識抗体の動態は血液中の抗原や生体内代謝に左右され、*in vitro* の結果が必ずしも immunoscintigraphy に反映されるとは限らない。腫瘍の性質を考慮し、標識抗体が腫瘍に到達するまでは安定で、その後は速やかに消失するほどの不安定な抗体、および、標識法を選択することが肝要と思われる。

### 3. イムノシンチグラフィに用いるアイソトープ

遠 藤 啓 吾  
京都大学核医学科

イムノシンチグラフィ (以下 IS) に用いるアイソトープは、他の核医学検査に用いるアイソトープと同じ基準で選ばれる。現在 IS には主として I-131 と In-111 が用いられているが、モノクローナル抗体の I-131 標識方法、In-111 標識方法ともすでにいくつかの手法が報告され、それぞれ抗原活性を損うことなく、高い比放射能で標識することができる。しかし、I-131、In-111 標識抗体にはそれぞれ一長一短がある。

腫瘍への取り込み (% dose/g tissue) は In-111 の方が高く、腫瘍/血液比も高い。腫瘍中の脱ヨード酵素の働きにより、抗体から I-131 が遊離するためと考えられている。In-111 では肝臓、骨髄、腸への取り込みが高いため診断の支障になり、I-131 では遊離した I-131 が、甲状腺や胃に集積するため、検査前にヨード剤の服用が必要である。得られるイメージは In-111 の方が美しく、放射線被曝も少ない。また、DTPA-抗体結合物を作っておけば、キット化が可能で、塩化インジウムと混和するのみで、簡便に IS を行うことができる。I-131 の欠

点は I-123 を用いることによりある程度克服されるため、なおしばらくの間、放射性ヨードと In-111 標識抗体が臨床的に併用されるものと考えられる。

すでに Tc-99m 標識抗体の臨床応用も欧米で試みられており、われわれも安定した Tc-99m 標識抗体の作製に成功した。Tc-99m の半減期が 6 時間と IS の撮影には短すぎること、抗体の標識に適当なキレート剤が少ないことなどの問題点があるものの、核医学的に Tc-99m は理想的な核種であり、今後さらに Tc-99m 標識抗体の研究開発が進められるものと思われる。

IS の最終目標は、抗体の特異性を利用した副作用の少ないがん治療法の開発である。甲状腺がんの肺・骨への転移に対する I-131 アイソトープ治療と同じように、欧米では I-131 標識抗体を用いる治療が試みられている。イットリウムやレニウムなども核医学的に秀れているが、残念ながら日本では入手できない。

骨肉腫に対するモノクローナル抗体をモデルとして、IS に用いるアイソトープについて述べる。