

## 《シンポジウム II》

## モノクローナル抗体の臨床応用の進歩

佐々木 康 人 (東京大学医学部放射線科)

遠 藤 啓 吾 (群馬大学医学部核医学科)

## 1. RI 標識モノクローナル抗体の臨床応用：わが国の現状について

遠 藤 啓 吾 (群馬大学医学部核医学科)

優れた特異性，均一性，経済性を生かして，モノクローナル抗体は免疫組織染色やイムノアッセイなどのインビトロ検査のみならず，画像診断や治療などにも臨床応用されている。すでに臓器移植に伴う拒絶反応の緩和や，敗血症ショックの治療薬としてもモノクローナル抗体が用いられている。RI 標識モノクローナル抗体は抗原・抗体反応に基づいて，対応する抗原と特異的に結合するため，抗体の分布を通じて抗原の体内分布を画像化することができる。簡便で安全，実用的な手技で，疾患特異性の高い診断法として注目されている。RI 標識モノクローナル抗体を用いた画像診断は，わが国でもすでに悪性黒色腫，大腸癌などの悪性腫瘍や心筋梗塞，血栓症の診断に応用されており，その臨床的有用性，問題点も明らかにな

りつつある。

モノクローナル抗体として IgG あるいは F(ab')<sub>2</sub>, Fab 分画が，抗体標識用 RI としては <sup>111</sup>In, <sup>131</sup>I, <sup>99m</sup>Tc が主として用いられた。モノクローナル抗体はマウスに由来する生物製剤で，モノクローナル抗体を投与した患者の血中に，抗マウス抗体 (Human anti-mouse antibody; HAMA と呼ばれる) が検出されることがある。

モノクローナル抗体の臨床応用は，欧米に比べ著しく遅れていたが，最近わが国でも「医学研究施設内で作られた RI 標識モノクローナル抗体の臨床利用に関する指針」がまとまった。モノクローナル抗体の原理を分かりやすく説明するとともに，わが国の現状，問題点について述べる。

## 2. イムノシンチグラフィにおける RI の正常組織集積低減の工夫

木 村 良 子 (愛媛大学医学部放射線科)

<sup>111</sup>In イムノシンチグラフィにおいては，肝臓への高い RI の集積がみられる。RI は主として肝実質細胞に取り込まれていることが報告されている。RI の集積は肝細胞による取り込みと放出の速度に依存するが，肝細胞自身の取り込みの機

序としては，①<sup>111</sup>In は抗体と結合したまま肝細胞に取り込まれる，②血液中，末梢組織等で抗体が部分代謝され，<sup>111</sup>In は代謝産物に結合した状態で肝細胞に取り込まれる，③血液中で抗体より遊離した <sup>111</sup>In がトランスフェリンなどのキャリ

ア蛋白と結合し、肝細胞に能動的に取り込まれる、などが考えられる。①、②においては、レセプターを介した能動的な取り込みと、肝細胞の活発な pinocytosis による受動的な取り込みが存在すると考えられる。これらの機序を修飾することによる、肝臓への RI 集積の低減の試みを紹介し、われわれの成績もあわせて報告する。

[1] DTPA 投与による血液中遊離  $^{111}\text{In}$  除去の試み：DTPA は金属イオンを効率よく結合し速やかに腎臓から排泄され、国外では、プルトニウム汚染時の治療薬としても用いられている。遊離ラット肝細胞による  $^{111}\text{In}$ -抗体摂取率は、DTPA

添加により有意に抑制され、担癌マウスにおいても、標識抗体投与後、連日 DTPA を投与することにより肝臓、腎臓への集積低減が可能であった。

[2] レセプターを介した肝細胞の糖蛋白取り込み抑制の試み：肝細胞の能動的な蛋白の取り込みとしては gal-receptor を介した asialo-糖蛋白の取り込みが知られている。そこで、gal-human serum albumin (GSA) による抑制がかかるかを単離ラット肝細胞および担癌マウスを用いて検討を行った。GSA 投与により正常組織への RI 集積は低減した。

### 3. 腎移植後の急性拒絶反応への抗リンパ球 モノクローナル抗体の臨床応用

高 橋 公 太 (東京女子医科大学腎臓病総合医療センター泌尿器科)

臓器移植にとって免疫抑制剤は欠くことのできない治療薬であり、免疫抑制法の善し悪しによって患者の予後が決定してしまうといって過言ではない。

急性拒絶反応の治療には従来から methyl-prednisolone の pulse therapy が主流を占め、ときに抗リンパ球グロブリン (ALG) が使用されてきた。しかしわずか 2 剤では不十分であるのみならず、これらの薬剤は副作用が強いため何回も使用できない。このため新たな薬剤の登場が渴望されてきた。最近臨床応用された muromonab CD3 (OKT3) は拒絶反応の担当細胞である T リンパ球

を選択的に抑制する新しい免疫抑制剤の一つである。

OKT3 は、米国 ORTHO 社の Goldstein, Kung らが細胞融合法により作成したヒトリンパ球の細胞表面抗原に対するマウス (murine) 由来の IgG<sub>2a</sub> に属するモノクローナル抗体 (monoclonal antibody) で、ヒト T リンパ球の CD3 抗原認識複合体 (CD3 antigen recognition complex) に特異的に結合し、T リンパ球の機能を不活化する働きがある。

今回は、本薬剤を紹介し、併せて腎移植後の急性拒絶反応に対する効果について自験例を中心に検討を加えたい。