

#### 4. イムノシンチグラフィの理論背景

藤 森 研 司 (北海道大学医学部核医学科)

核医学における *in vivo* でのモノクローナル抗体の利用に際して、標識抗体の生体内分布にかかる因子を理解することは重要である。静注後の腫瘍内部の抗体分布はしばしば不均一で、血管壁周囲や小結節の表面のみに分布することが報告されているが、腫瘍への集積にかかる主たる因子 (global pharmacokinetics, 腫瘍血管壁の通過性、間質内の移動、細胞膜表面上の抗原抗体反応、代謝など) を統合した数学モデルによって抗体の腫瘍内分布を推定した。またこのモデルの利用の一つとして、抗体分布から放射線吸収線量を推定し、不均一な抗体分布が線量分布に与える影響も検討した。

このモデルで想定した腫瘍は小結節状で抗体は表面から中心部に向けて移動するものとし、結節内の抗体濃度を時間と距離の関数として計算した。標識核種は I-131 とし、抗体の親和性を変化させ、腫瘍内の分布および吸収線量に与える影響を検討した。

低親和性抗体では、結節表面の抗体濃度は低いが内部への透過は良く、中心部の濃度も高いことが示された。一方、高親和性抗体では表面の濃度は高いが内部への透過性は低く、軸方向の分布は著しく不均一であった。これは高親和性抗体では、その高い親和性のゆえに移動しうる抗体が少ないためと推測された。高い親和性は抗体の移動を妨げ分布の不均一性をもたらし、腫瘍内の総抗体集積量に対する寄与は大きくないことが推測された。

高親和性抗体では結節表面で抗体濃度が高く、放射線吸収線量も大きいことが示された。また、内部の濃度はゼロであるにもかかわらず中心部の吸収線量も大きいが、線量分布はより不均一であった。これは小さい腫瘍でより顕著であった。

このモデルは汎用であり適当なパラメータ値が得られれば、他の標識化合物の腫瘍内分布の推定や他のベータ線核種による吸収線量の推定にも用いることができる。

#### 5. 癌の治療と画像診断へのモノクローナル抗体の応用

山 口 俊 晴 高 橋 俊 雄 (京都府立医科大学第一外科)

A7はヒト大腸癌を抗原として作製されたマウスモノクローナル抗体で、種々の消化器癌と反応し、実験的にも高い腫瘍集積性が示されている。今回、A7と制癌剤ネオカルチノスタチン (NCS) との複合体 A7-NCS による癌のミサイル療法の臨床経験と、<sup>131</sup>I 標識 A7 を用いた癌のイメージングについて報告する。

A7 と NCS は架橋剤 SPDP を用いて、両者の活性を損うことなく結合した。A7-NCS は実験的に大腸癌に NCS 単独より優れた効果を示したの

で、臨床応用した。大腸癌肝転移15例、大腸癌原発巣57例、大腸癌肺転移2例、大腸癌腹膜転移1例の合計75例を対象とした。肺転移例は静注、腹膜転移例は腹腔内投与したが、その他の例では病巣の支配動脈から動注投与した。重篤な副作用は認められなかつたが、検索した全例で HAMA (Human Anti-Mouse Antibody) の產生が認められた。肝転移例のうち4例では CT で腫瘍の縮小などの効果が認められた。原発巣に動注後切除した症例では、ステージの進んだ症例で A7-NCS

投与群の遠隔成績が良好な傾向が認められた。 $^{131}\text{I}$  標識 A7 による癌のイメージングは大腸癌 6 例、肺癌 2 例を対象とした。経時的にシンチレーションカメラおよび SPECT にて撮影した。また、抗体のファーマコキネティクスを検討した。その結果 8 症例のうち 4 例において病巣が HOT に描出された。また、重篤な副作用は全く認めら

れなかった。抗体の血中クリアランスは 2 相性で、その半減期は early phase が 6.5 時間、late phase が 40.2 時間であった。

このように、モノクローナル抗体 A7 を用いた消化器癌のミサイル癌化学療法と画像診断は、将来有望な方法のひとつになり得ると考えられた。

## 6. モノクローナル抗体の投与による抗マウス抗体 (HAMA) の產生およびその解決

阪 原 晴 海 (京都大学医学部放射線部)

モノクローナル抗体がマウス由来のものである限り、モノクローナル抗体を投与された患者に抗マウス抗体 (human anti-mouse antibody, HAMA) が出現することは避けられない。マウスモノクローナル抗体を IgG の形で投与すると、1 回の投与でも 70-100% の患者で HAMA が陽性となる。HAMA が出現すると 2 回目以降のマウス抗体の投与に不都合を生じる。すなわち一つにはアナフィラキシーなどの副作用を起こす可能性があること、もう一つは投与されたモノクローナル抗体が血中の HAMA と抗原抗体複合体を形成し血中からすみやかに消失するため、標的病巣への集積性が低下することである。モノクローナル抗体による画像診断、治療が一般的なものとなるには、HAMA の產生を抑え、抗体が繰り返して投与できるようにならなければならない。

ではどのようにすれば HAMA の產生を抑える

ことができるか。免疫原性の強い Fc 部分を取り除いた Fab や  $F(ab')_2$  分画を用いれば HAMA の出現率を低下することができる。さらに、遺伝子組み換えの技術を用いて可変領域がマウスの遺伝子、定常領域がヒトの遺伝子から作製されるキメラ抗体はもとのマウス抗体と同一の抗原結合能を有し、しかもヒトへの免疫原性はきわめて低いことになる。臨床応用に適したヒト型モノクローナル抗体の入手が困難な現状では、キメラ抗体は HAMA の產生を抑えるための有望で現実的な解決法と言えよう。

最近ではキメラ抗体よりさらに進んで抗原を認識するごく一部のアミノ酸配列のみがマウス由来で他はヒト型抗体で置き換えられた抗体も開発されつつあり、遺伝子工学の手法を用いることにより、いずれ近い将来 HAMA の問題は解決されるものと思われる。