

## 《原 著》

# モノクローナル抗体 NCC-ST-439, NCC-ST-433 による大腸癌 (CO-4), 胃癌 (H-111) シンチグラフィの基礎的検討

中村佳代子\* 塚谷 泰司\* 西口 郁\* 久保 敦司\*  
 橋本 省三\* 大石 崇\*\* 渡辺 昌彦\*\* 小平 進\*\*  
 阿部 令彦\*\* 広橋 説雄\*\*\* 下里 幸雄\*\*\*

**要旨** ヌードマウスに植えつけたヒトの胃癌 (St-4) を免疫原として得られたモノクローナル抗体 (MoAb, IgM), NCC-ST-439 と NCC-ST-433 を  $^{125}\text{I}$  にて標識し, おののを大腸癌 (CO-4), 胃癌 (H-111) を植えつけたヌードマウスに投与して腫瘍シンチグラフィ, および, 各抗体の生体内動態を検討した. NCC-ST-439 (五量体) を投与後 5 日目に CO-4 の腫瘍像を得ることができた. 抗体を単量体になると鮮明な腫瘍像が 3 日目に得られたが, 腫瘍に取り込まれた抗体の量は 30% 低下していた. また, いずれの抗体を投与しても, 肝, 脾臓への非特異的分布が顕著であった. これに対して, NCC-ST-433 は胃癌 H-111 に速やかに蓄積し, 投与後 3 日目に非常に明瞭な腫瘍像が得られた. 7 日目の腫瘍と血液との取り込み量の比は 7.8 にも達し, 他の組織への非特異的分布も低かった. また, H-111 が大きくなるにつれて NCC-ST-433 の取り込み量が増加した. NCC-ST-433 は胃癌の腫瘍シンチグラフィに有望な MoAb と言える.

## I. 序 論

モノクローナル抗体 (以下 MoAb と略) NCC-ST-439 と NCC-ST-433 はいずれもヌードマウスに植えつけたヒトの胃癌 (St-4) (国立がんセンターの胃癌患者より分離されたもの) を免疫原にして得られた抗体 (IgM) である<sup>1)</sup>. NCC-ST-439 によって認識される抗原, ST-439 の構造はまだ十分に確立されてはいないが, セファロース CL6B の分画の結果やこの抗原にシリダーゼ処理を行った結果などから, 本抗原は分子量  $1 \times 10^6$  以上の高分子蛋白質で, その抗原決定基はシアル酸を有する糖鎖であると考えられている<sup>2)</sup>. 免疫組織

学的には ST-439 は気管支腺と頸下腺, 尿細管上皮, 肝細胞, 脾ラ氏島細胞に弱く認められている. また, 癌組織では各種の消化器癌, 肺腺癌, 乳癌に高率に検出されている. そこで, 酵素抗体法による ST-439 の測定系を開発し, 患者の血中抗原を測定したところ, 脾癌, 胆管癌, 肝癌, 大腸癌, 胃癌などで高い陽性率を得た<sup>3)</sup>. このように, NCC-ST-439 は本邦で開発された多くの MoAb の中で, 腫瘍マーカーの測定に応用できるものとして最も期待されているものの一つである.

一方, 抗原 ST-433 は免疫組織学的に大腸癌, 胃癌, 肺小細胞癌, 正常の胃底腺, 近位大腸, 脘胱上皮などに存在していることが報告されている<sup>1)</sup>. これらの結果と, 糖脂質との免疫反応などから NCC-ST-433 は Y-ハプテンを抗原決定基として認識していると考えられている. さらに, NCC-ST-433 は胃癌, 大腸癌, 肺小細胞癌由来の癌細胞に対して補体依存性の細胞障害性を示す性質も報告されている<sup>4)</sup>.

本研究では, この二つの MoAb の免疫学的性

\* 慶應義塾大学医学部放射線科

\*\* 同 外科

\*\*\* 国立がんセンター病理部

受付: 62年2月24日

最終稿受付: 62年4月14日

別刷請求先: 東京都新宿区信濃町35 (〒160)

慶應義塾大学医学部放射線科

中 村 佳代子

質を踏まえ、おののの生体内動態を検討し、腫瘍、特に、消化器癌の画像診断に用いる可能性を追究した。対象とした腫瘍は個々の抗体と免疫組織学的に最も陽性反応の強かった組織を選択し、NCC-ST-439にはCO-4(低分化型大腸癌)、NCC-ST-433にはH-111(高分化型胃癌)を組み合わせた。

## II. 実験方法

### 1. MoAb の $^{125}\text{I}$ 標識

抗体 [NCC-ST-439(五量体(polymer: p), 単量体(monomer: m))とNCC-ST-433(すべてpolymer)]は日本化薬(株)より提供を受け、正常マウスのIgM抗体はCalbiochem社の製品]の $^{125}\text{I}$ 標識はエンザイモビーズ(グルコースオキシダーゼとラクトペルオキシダーゼを固定化したイムノビーズ、Bio-Rad社製)使用説明書に従って以下のように行った。エンザイモビーズに500  $\mu\text{l}$ の0.2Mリン酸緩衝液(pH 7.2)を添加して4°Cにて1時間以上放置して膨潤させる。これに100  $\mu\text{l}$ の0.2Mリン酸緩衝液、50  $\mu\text{l}$ のMoAb(2 mg/ml PBS(リン酸緩衝液+生理食塩水))、10  $\mu\text{l}$ のNa $^{125}\text{I}$ 、25  $\mu\text{l}$ の1% $\beta$ -D-グルコース溶液を順に加え、室温にて30分間放置する。10  $\mu\text{l}$ の0.5mMピロ亜硫酸ナトリウム溶液を添加して反応を止めた後、1%BSA(牛血清アルブミン)/PBSであらかじめ平衡化したBio-Gel PD-10(ファルマシア製)にてゲルろ過し、未反応の $^{125}\text{I}$ を除いた。本法による抗体の標識率は40~60%であり、比放射活性は7~10 mCi(260~370 MBq)/mg抗体であった。また、標識抗体の免疫活性はWatanabeらが報告した酵素抗体法にて検討し<sup>1)</sup>、80%以上の活性が保たれていることを確認した。

### 2. 腫瘍イメージングと抗体の生体内分布

$^{125}\text{I}$ 標識をしたNCC-ST-439、または正常マウスのIgM抗体は大腸癌CO-4を大腿部に移植したヌードマウスに、 $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-433、 $^{125}\text{I}$ -正常マウスIgM抗体は胃癌H-111を移植したヌードマウスに尾静脈より投与した(投与抗体量7  $\mu\text{g}$ )。経目的にピンホールコリメータを装着したガンマ

カメラ(東芝GCA 10A)にてマウスの撮像を行った。撮影時にマウスにエーテル麻酔を行い、各イメージングに15 Kカウントを得、減算シンチグラムは行わなかった。抗体の組織分布については $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-439(7  $\mu\text{g}$ )を投与したCO-4、または、Lu-24(ST-439, ST-433を產生しない肺癌)担癌ヌードマウス、 $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-433(7  $\mu\text{g}$ )を投与したH-111、または、Lu-24担癌ヌードマウス、 $^{125}\text{I}$ -正常マウスIgM抗体(7  $\mu\text{g}$ )を投与したCO-4、または、H-111担癌ヌードマウスのおのの(各群、3~4匹)を経目的にエーテル麻酔後脱血により殺して、各組織、および、血液を秤量後、ウェル型シンチレーションカウンターにて $^{125}\text{I}$ 活性を測定した。腫瘍の大きさと抗体の取り込みとの関連については、腫瘍を移植した後実験に供するまでの日数を変え、異なる大きさの腫瘍を用いて検討した。 $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-439(polymer, monomer)および、 $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-433を投与し、7日後の腫瘍への取り込み量を測定した。

## III. 結 果

### 1) シンチグラフィ

標識抗体 $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-439、 $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-433、または、 $^{125}\text{I}$ -正常マウスIgM抗体を投与した担癌ヌードマウスのシンチグラムをFigs. 1, 2に示す。NCC-ST-439の五量体(NCC-ST-439(p))を用いた場合には投与後5日に腫瘍CO-4への集積を認めたが、鮮明な腫瘍像を得るために投与後8日を要した。一方、この抗体の単量体(NCC-ST-439(m))を投与した場合には投与後3日にして鮮明な腫瘍像が得られた。しかし、いずれの場合にも、肝、脾臓への $^{125}\text{I}$ 分布が高く、しかも、この分布は投与後日を追うにつれ上昇する傾向があった。 $^{125}\text{I}$ 標識をした正常マウスIgM抗体を投与した場合はFig. 1cに示すようにCO-4の腫瘍像は得られなかった。

$^{125}\text{I}$ -NCC-ST-433を投与したH-111担癌ヌードマウスではFig. 2に示すように投与3日後に非常に鮮明な腫瘍像が得られた。さらに、6目にはこの腫瘍シンチグラムは一層明瞭となった。腫

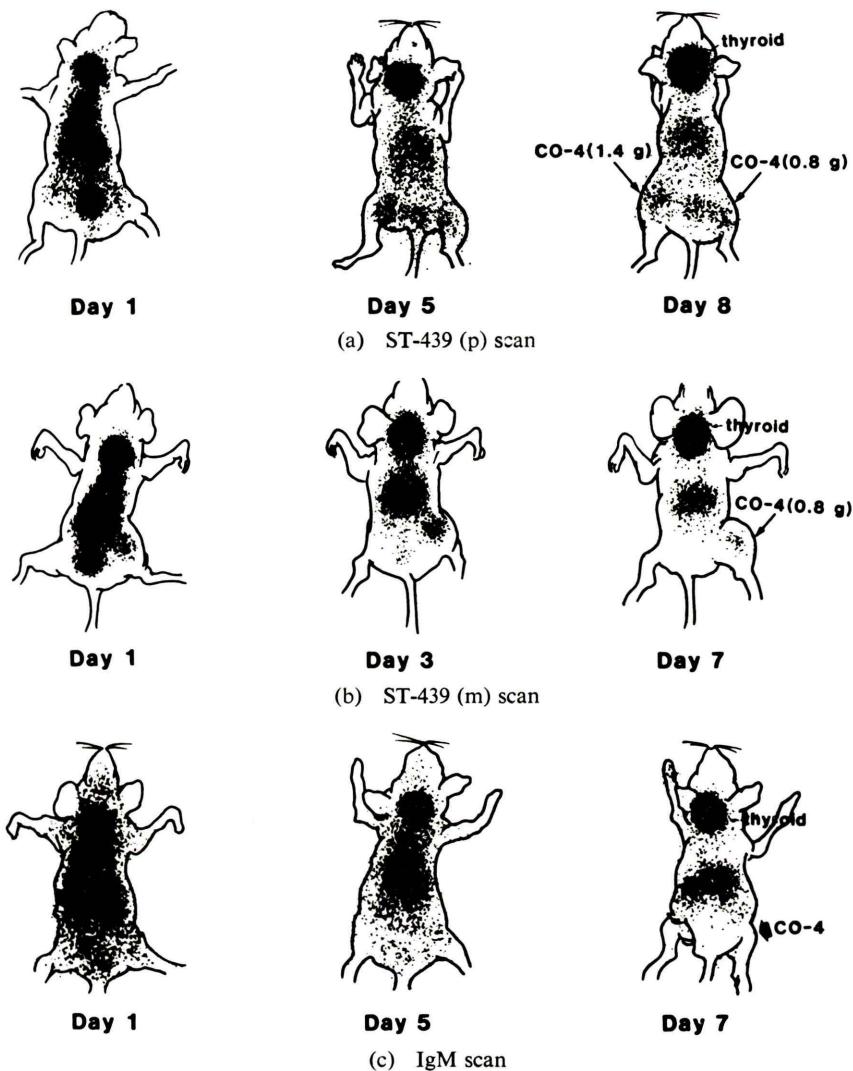


Fig. 1 Radioimmunoimaging of CO-4 xenografts in nude mice injected.  
(a)  $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-439 (p), (b)  $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-439 (m), (c)  $^{125}\text{I}$ -control IgM

瘍以外の組織への  $^{125}\text{I}$  分布も、甲状腺を除いて、比較的低い傾向が認められた。 $^{125}\text{I}$ -正常マウス IgM 抗体はマウス全身に均等に分布しており、特に腫瘍にのみ集積しているとはみなされなかつた (Fig. 2b)。

## 2) 抗体の臓器分布

標識抗体を投与して 7 日目の生体内分布 (投与量に対する臓器 1 g 当たりの取り込み量の割合 = %ID/g) を Figs. 3, 4 に示す。

大腸癌 CO-4 内の放射活性は ST-439 を產生していない肺癌 Lu-24 のそれと比較して明らかに高かった。NCC-ST-439 (m) を投与した場合には CO-4 の放射活性は五量体の場合と比較して約 30% 低下していた ( $0.077 \pm 0.003\% \text{ID/g}$  から  $0.057 \pm 0.002\% \text{ID/g}$  ~)。一方、肝、脾臓の  $^{125}\text{I}$  活性はシンチグラムでも示されたように非常に高く、特に単量体を投与した場合には、腫瘍の放射活性の約 3.9 倍にも達した。 $^{125}\text{I}$ -正常マウス IgM

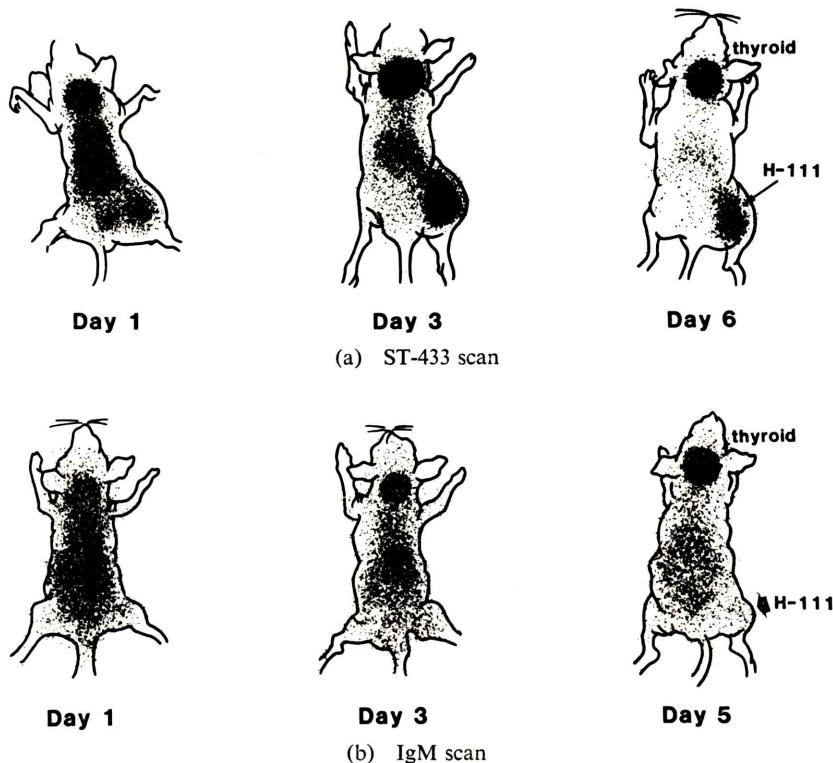


Fig. 2 Radioimmunoimaging of H-111 xenografts in nude mice injected.  
 (a)  $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-433, (b)  $^{125}\text{I}$ -control IgM

抗体を投与した場合にも CO-4 の放射活性は高かったが、肺、肝、脾、腎、血液中のそれにも同様に高く、腫瘍への特異性は認められなかった。

NCC-ST-433 を投与した場合、胃癌 H-111 の放射活性は  $0.21 \pm 0.07\% \text{ID/g}$  であり、これと比較し、ST-433 を産生していない肺癌 Lu-24 の  $^{125}\text{I}$  活性は低値 ( $0.01\% \text{ID/g}$ ) を示した (Fig. 4)。肝、脾臓への分布は NCC-ST-439 と CO-4 との組み合わせよりも明らかに低く、前述したシンチグラムの結果を裏づけていた。 $^{125}\text{I}$ -正常マウス IgM 抗体は H-111 への取り込みが  $0.06 \pm 0.01\% \text{ID/g}$  であり、肺、肝、脾、腎、血液にも広く分布した。以上の結果は NCC-ST-433 が胃癌 H-111 に特異的に集積することを示唆していた。

これらの臓器 (Tissue: T) 内の放射活性と血液 (Blood: B) 中のそれとの比 (T/B) を Figs. 5, 6 に示す。NCC-ST-439 を投与した時の CO-4 の T/B

値は正常マウス IgM 抗体と比較して著しく高く、本抗体が特異的に腫瘍に取り込まれていることが明らかになっている。NCC-ST-439 (m) を投与した場合の肝、脾臓の T/B 値はいずれも五量体投与の場合よりも約 2 倍ほど高かった。

一方、NCC-ST-433 は腫瘍 H-111 に  $T/B = 7.8 \pm 1.9$  の比で取り込まれていた (Fig. 6)。正常マウス IgM 抗体を投与した時はいずれの組織についても T/B 値は低く、NCC-ST-433 が特異的に H-111 に取り込まれていることを示していた。

### 3) 標識抗体の生体内動態

標識抗体投与後の血中クリアランスを Figs. 7, 8 に示す。いずれの MoAb も血中クリアランスは非常に速く、投与後 1 日目ですでにいずれの抗体も血液中の放射活性は  $5\% \text{ID/g}$  以下であった。その後の 2 日間で NCC-ST-439 (p), NCC-ST-439 (m), NCC-ST-433 はそれぞれ 1 日目の 6, 10, 6%

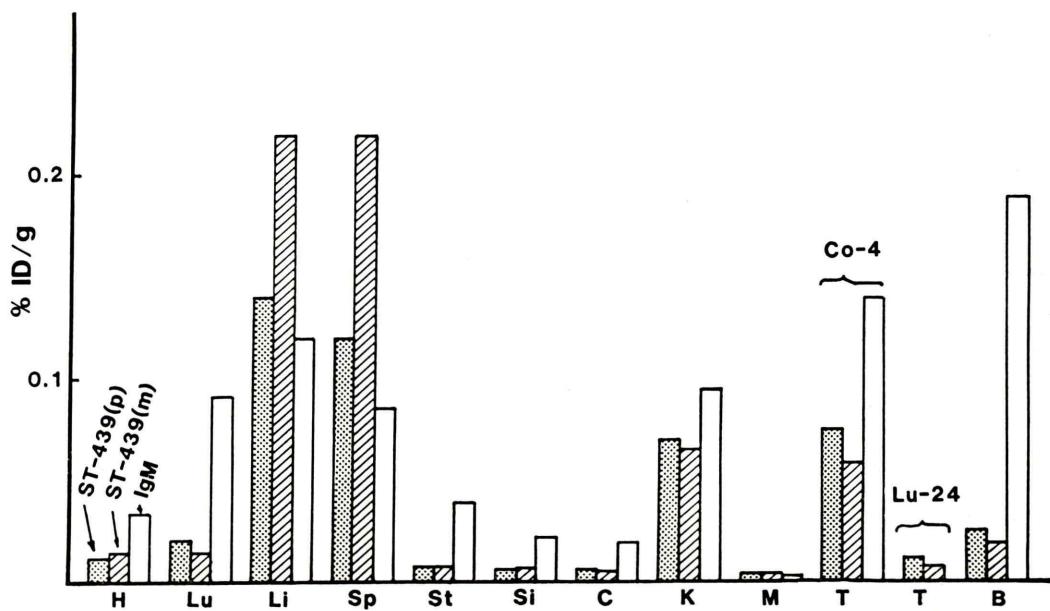


Fig. 3 Tissue distribution of  $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-439 (p, m) and  $^{125}\text{I}$ -control IgM 7 days after the injection (mean, three to four mice).

H: heart, L: lungs, Li: liver, Sp: spleen, St: stomach, Si: small intestine, C: colon, K: kidneys, M: muscle, T: tumors, B: blood

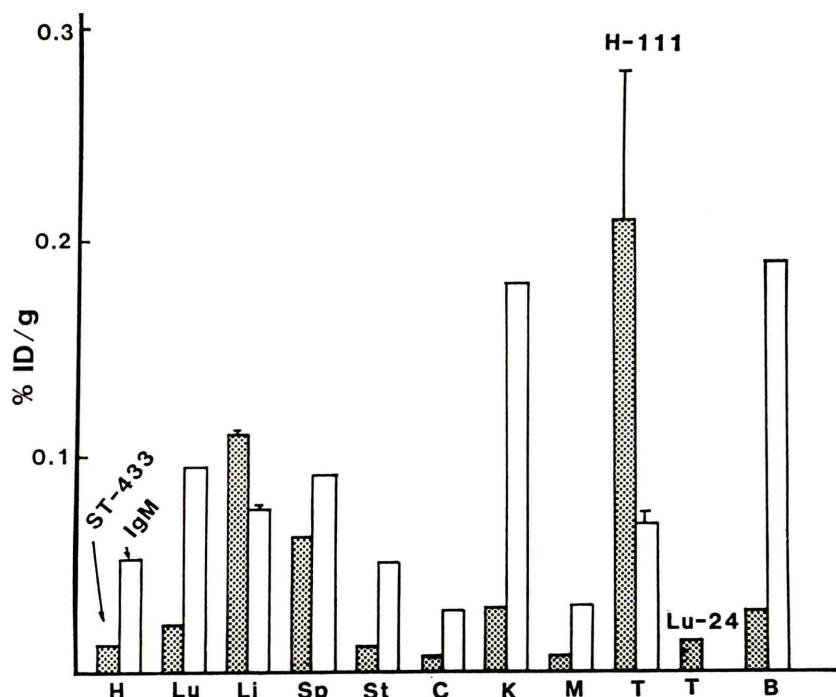


Fig. 4 Tissue distribution of  $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-433 and  $^{125}\text{I}$ -control IgM 7 days after the injection (mean, three to four mice).  
(cf. Fig. 3 for abbreviations)

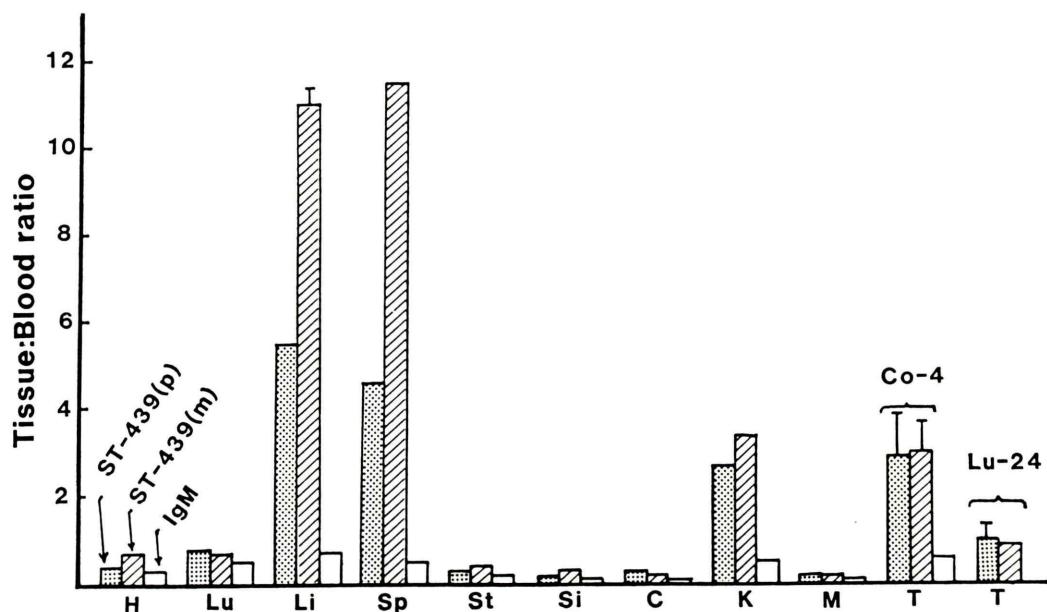


Fig. 5 Tissue distribution of <sup>125</sup>I-NCC-ST-439 (p, m) and <sup>125</sup>I-control IgM 7 days after the injection (mean, three to four mice). As Fig. 3, but tissue level of radioactivity expressed in relation to blood level as a tissue-to-blood ratio.  
(cf. Fig. 3 for abbreviations)

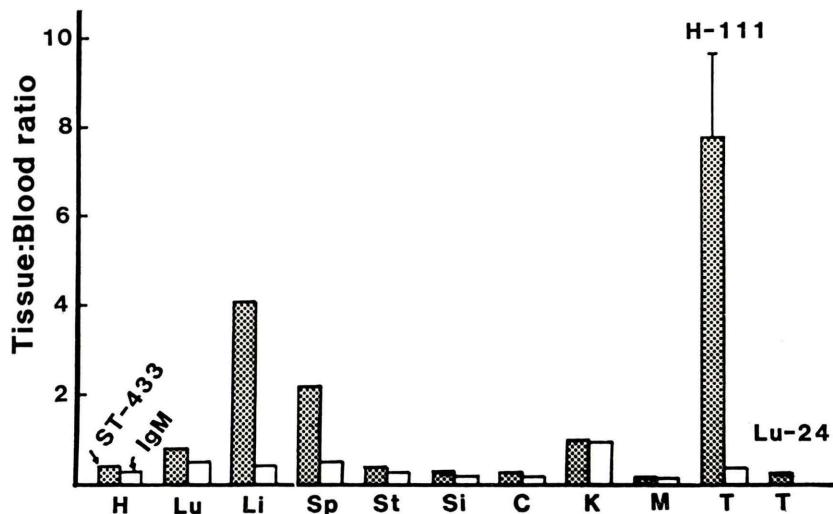


Fig. 6 Tissue distribution of <sup>125</sup>I-NCC-ST-433 and <sup>125</sup>I-control IgM 7 days after the injection (mean, three to four mice). As Fig. 4, but tissue level of radioactivity expressed in relation to blood level as a tissue-to-blood ratio.  
(cf. Fig. 3 for abbreviations)

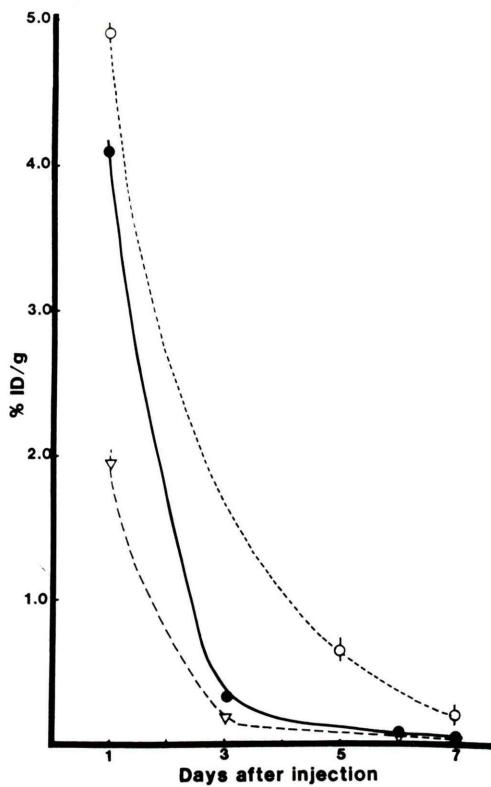


Fig. 7 Blood level of  $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-439 (p, m) and  $^{125}\text{I}$ -control IgM in mice with CO-4 xenografts.  
●: NCC-ST-439 (p), ▽: NCC-ST-439 (m), ○: control IgM

に低下し、投与 3 日目以降にはゆっくりと血液から消失した。これらの MoAb と比較し、正常マウス IgM 抗体は比較的ゆるやかな消失を示した。

このような血中での  $^{125}\text{I}$  の動態も反映し腫瘍、肝臓の T/B 値は、Figs. 9, 10 のように変化した。NCC-ST-439 を投与した場合には常に肝臓の T/B 値が腫瘍 CO-4 のそれよりも高い値を示した。特に NCC-ST-439 の単量体を投与した場合の肝臓への取り込みは日を追うにつれ著しく増加した。これに比べ、NCC-ST-439 の腫瘍への取り込みの経過はゆるやかであり、T/B 値が 1 以上に達したのは五量体では静注後 4 日、単量体では 3 日を経てからであった。一方、H-111 の担癌ヌードマウスの場合は、NCC-ST-433 の腫瘍への取り込みは

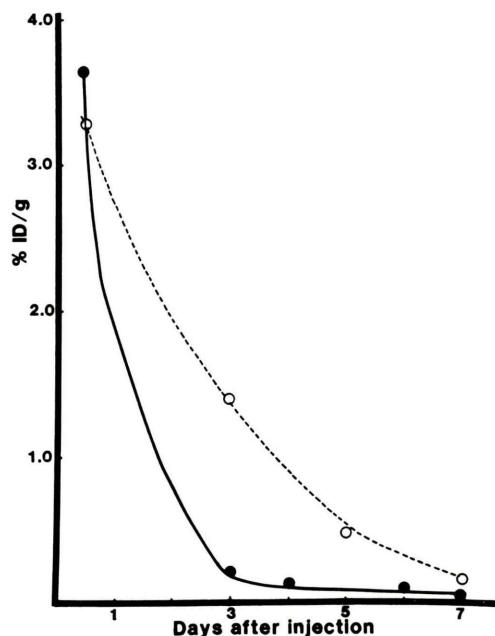


Fig. 8 Blood level of  $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-433 and  $^{125}\text{I}$ -control IgM in mice with H-111 xenografts.  
●: NCC-ST-433, ○: control IgM

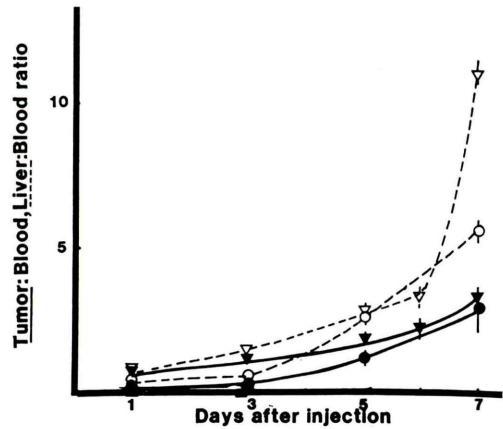


Fig. 9 Tumor and liver level of  $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-439 (p, m) in mice with CO-4 xenografts.  
●: tumor injected NCC-ST-439 (p),  
▼: tumor injected NCC-ST-439 (m),  
○: liver injected NCC-ST-439 (p),  
▽: liver injected NCC-ST-439 (m)

投与後 3 日目ですでに  $\text{T/B} = 3.2$  に達していた。肝臓への取り込みは認められはしたが、T/B 値が腫瘍のそれより高くなることはなかった。腫瘍、

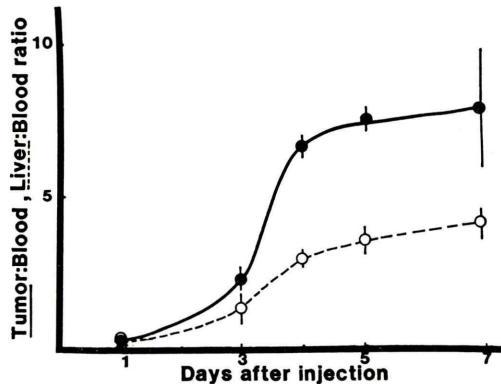


Fig. 10 Tumor and liver level of  $^{125}\text{I}$ -NCC-ST-433 in mice with H-111 xenografts.  
●: tumor, ○: liver

肝臓への取り込みは静注後4日以降にはT/B値がほぼ一定になった。

#### 4) 腫瘍の大きさと抗体の取り込み

0.25–2.2 gの腫瘍CO-4, H-111について各抗体の取り込み量(%ID/g)をFig. 11に示す。NCC-ST-433とH-111との組み合わせのみ正の相関が認められ、腫瘍が増大するにつれて抗体の取り込みも增加了。H-111の大きさが0.5 g以上の時にT/B値が1.0以上となった。

## VI. 考 察

### 1) IgM抗体について

IgM抗体は一般に免疫感作の初期に現れることが多く、その消失も速い。IgM抗体を多量に生産することは、おそらくはあまり安定でないこともあり、容易ではなく、特に腫瘍シンチグラフィなどに多量の抗体を必要とする場合にはIgM抗体の利用を疑問視することもあった<sup>5)</sup>。しかし、後で述べるIgM抗体の特徴のほか、最近報告されているヒト–ヒトのMoAbにIgM抗体が多いこともあり<sup>5,6)</sup>、腫瘍シンチグラフィにおけるIgM抗体の有効性を検討することは必須と思われる。

抗体の安定性は放射線核種で標識する際にも問われる問題である。M.V. Pimmらは1985年に $^{125}\text{I}$ 標識した大腸癌の抗体C/14(IgM)を用いて腫瘍(HCT-8、または、HRT-18大腸癌)のシンチ

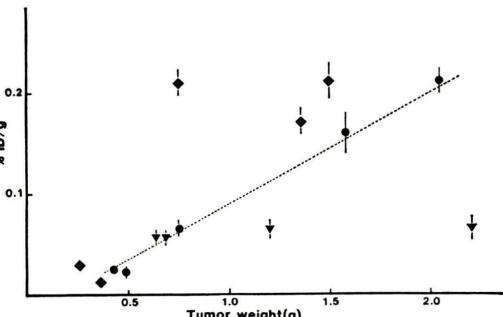


Fig. 11 Correlation between tumor weights and level of MoAbs.  
◆: NCC-ST-439 (p), ▼: NCC-ST-439 (m),  
●: NCC-ST-433

グラフィを試み、集積を認めなかった例を報告しており<sup>5)</sup>、ここではヨード標識によりIgM抗体が変性しやすいことを述べている。われわれの実験においても当初IgM抗体をクロラミンT法にて $^{125}\text{I}$ 標識したところ、抗体の免疫活性はほとんど失われ、これを担癌マウスに投与しても腫瘍への集積は全く認められなかった。今回、用いた酵素法による $^{125}\text{I}$ の標識では標識率は高くはないが、抗体の免疫活性は十分に保たれており、これを重視し本標識法を用いることとした。一般にIgM抗体はヨード標識に対して不安定である傾向がある。免疫活性を失うことなく標識した $^{125}\text{I}$ も生体内での脱ヨード化現象が示すように(後述)、抗体とはゆるやかに結合しているものと思われた。

IgM抗体を腫瘍シンチグラフィに用いる特徴の一つはその血中クリアランスがIgG抗体のそれと比較して速いことにある。ScheinbergらはIgM抗体の血中半減期(17時間)がIgG抗体が5日であるのに対し著しく短いことを指摘している<sup>7)</sup>。また、ManoらもPAPに対するMoAb(IgM)による腎癌のイメージングにおいてIgM抗体の特性について言及している<sup>8)</sup>。われわれの使用した抗体NCC-ST-439、NCC-ST-433のいずれもその血中クリアランスは速く、特にNCC-ST-433のこの特徴は腫瘍を早期にイメージングするに際し、大きな利点となった。しかし、大腸癌CO-4とNCC-ST-439との組み合わせについ

ては肝, 脾臓の放射能が非常に高い欠点があった。本抗体, NCC-ST-439 は脾臓とは交叉性がないことは証明されている<sup>1)</sup>。しかし, 正常マウス IgM 抗体を投与した場合の方が肝, 脾臓への放射能が低いことから, この非特異的分布が NCC-ST-439 と肝組織との交叉性に基づく可能性は否めない。一方, ST-433 を血液中に分泌しない胃癌, H-111 と <sup>125</sup>I-NCC-ST-433 との組み合わせでは肝, 脾臓への取り込みがきわめて低かった結果と比較すると, <sup>125</sup>I-NCC-ST-439 を投与した場合の肝, 脾臓への非特異的分布には CO-4 から血中に分泌された抗原と投与抗体との結合体も寄与していると考えている。

### 2) 五量体と単量体との比較

一方, IgM 抗体を単量体にすることで腫瘍への集積は速やかにはなったが, 肝, 脾臓への非特異的分布は五量体を投与した場合よりも著しく増加した。投与直後から甲状腺に <sup>125</sup>I の蓄積が認められること, 投与後 1 日目の血中の <sup>125</sup>I 活性は五量体投与の場合よりも低いことなどを考え合わせると, 単量体にすると標識抗体の生体内での安定性がさらに弱まり, 活性の失われた抗体が非特異的に分布したものと思われる。

IgM 抗体の他の特徴は五量体であるために, 抗原との結合力価が 5 倍になるという点である。NCC-ST-439 の五量体と単量体とのおのおのの投与において腫瘍への取り込み量に差が認められたが, 一部にはこの力価の相違に基づくものと考えられる。

### 3) 抗体の集積, 画像の増強について

しかし, 総じて本抗体の腫瘍への滞留率は比較的低いことが示された。この原因の一つは從来言われているように, 生体内の脱ハロゲン化現象にあると考えられる。本実験では生体内の脱ヨード化を見るために, あえてヌードマウスの甲状腺のヨードブロックを行わなかったが, 投与後 1 日目にすでに甲状腺に <sup>125</sup>I の蓄積が認められた(全身の放射活性の約 35% が甲状腺に局在していた)。投与した標識抗体に含まれていた遊離の <sup>125</sup>I イオンは 1% 以下であること, マウス血清と本標識抗

体とを 37°C にて 1 時間 in vitro にてインキュベーションした後に抗体から遊離した <sup>125</sup>I は僅か 2% であったことなどから, 甲状腺に蓄積した <sup>125</sup>I は生体の代謝作用により抗体から離れたものと推定される。さらに, 腫瘍に集積する前からすでに甲状腺への蓄積が始まっていることからこの脱ヨード化現象は標識 IgM 抗体が血中を循環している間に起こったものと考えられる。前述したように抗体を標識した <sup>125</sup>I は生体に入ると比較的はげやすいたとされる。Gomibuchi らが述べているように IgM 抗体独自のヨード標識法や, 他の核種(<sup>111</sup>In など)による抗体標識を検討する必要があろう<sup>9)</sup>。

### 4) 腫瘍の大きさと取り込み量との関係

腫瘍の大きさと抗体の取り込みについては多くの要因が論じられている<sup>10,11)</sup>。胃癌 H-111 は抗原をほとんど血中に分泌しないために, 腫瘍中の抗原濃度と腫瘍の大きさとの間に正の相関が成り立ったものと思われる。特に H-111 では壊死の部分が少なく, 腫瘍が大きくなるにつれ抗原濃度が増し, 抗体がそれに対応して取り込まれていくのではないかと考えられた。これに対し, CO-4 については壊死の部分が多いこと, 血中に抗原 ST-439 を分泌することなどから腫瘍の大きさと取り込み量との関係を論じることはかなり複雑と思われる。いずれの腫瘍についても抗原濃度を測定し, 今後,さらに検討を続ける必要がある。

以上, 同一の免疫原から得られた二つの抗体はおのおのの特性を生かし個々の腫瘍に特異的に集積することが示された。特に NCC-ST-433 は胃癌 H-111 に高い T/B 値を以って速やかに集積し, 肝, 脾臓への非特異的分布も少なく, 鮮明な腫瘍イメージングを得ることができ, 胃癌の特異的イメージング抗体として有望であることが示された。これまでの抗体による腫瘍シンチグラフィに関する多くの報告の中で胃癌についての報告例はほとんど見当たらず, NCC-ST-433 は期待すべき抗体と言える。ST-439 は大腸癌を初めとし, 多くの消化器系癌の腫瘍マーカーとして有望であり, 血清診断の開発が進められている。しかし, それが

ために、NCC-ST-439 は血中抗原との結合、それに伴う肝、脾臓への非特異的分布などの問題があり、ST-439 の血清診断と併せて本抗体を腫瘍シンチグラフィ、さらには、放射線療法と組み合わせて用いる場合にはこれらの問題を解決する必要がある。一方、この二種の抗体を汎用し、NCC-ST-439 による血清診断、それに続く NCC-ST-433 による腫瘍シンチグラフィという連携システムも現在検討中である。

抗体を提供して下さいました日本化薬㈱に謝意を表す。  
腫瘍シンチグラムの撮影にご尽力頂いた慶應義塾大学病院技師室の桜田潤二氏、清水正三氏を始めとする技師諸兄に心より感謝の意を表す。なお、本文の要旨は第26回日本核医学会総会(昭和61年10月、千葉)において発表した。また、本研究の一部は文部省科学研究費(課題番号 61770805)、ならびに、財団法人岩城留学生奨学会(理事長: 岩城謙太郎)と財団法人資生会研究所(理事長: 大島武雄博士)よりの研究助成金を受けて行った。記して謝意を表する。

#### 文献

- 1) Watanabe M, Hirohashi S, Shimosato Y, et al: Carbohydrate antigen defined by a monoclonal antibody raised against a gastric cancer xenograft. *Jpn J Cancer Res* **76**: 43-52, 1985
- 2) Hirohashi S, Watanabe M, Shimosato Y, et al: Monoclonal antibody reactive with the sialyl-sugar residue of a high molecular weight glycoprotein in sera of cancer patients. *Jpn J Cancer Res* **75**: 485-488, 1984
- 3) 沢武紀雄、竹森康弘、里村吉威、他: 血清診断へのモノクローナル抗体の応用——(2) 糖鎖抗原——. *臨床科学* **22**: 788-796, 1986
- 4) 渡辺昌彦、広橋説雄、下里幸雄、他: Y-hapten と反応するモノクローナル抗体の補体依存性細胞障害. 第45回日本癌学会総会記事 157, 1986
- 5) Pimm MV, Baldwin RW: Distribution of IgM monoclonal antibody in mice with human tumor xenografts: Lack of tumor localization. *Eur J Cancer Clin Oncol* **21**: 765-768, 1985
- 6) Burnett KG, Birdwell C, Bartholmew RM, et al: Studies of In-111 labelled human IgM monoclonal antibodies in mice and humans. *Cancer Drug Delivery* **2**: 215, 1985
- 7) Scheinberg DA, Strand M: Kinetics and catabolic considerations of monoclonal antibody targeting in erythroleukemic mice. *Cancer Res* **43**: 265-272, 1983
- 8) Mano H, Furuhashi Y, Hattori S, et al: Radioimmunodetection of human choriocarcinoma xenografts by monoclonal antibody to placental alkaline phosphatase. *Jpn J Cancer Res* **77**: 160-167, 1986
- 9) Gomibuchi M, Saxton RE, Lake RP, et al: Radioimmunodetection of human melanoma tumor xenografts with human monoclonal antibodies. *Nucl Med Biol* **13**: 13-19, 1986
- 10) Hagan PL, Halpern SE, Dillman RO: Tumor size: effect of monoclonal antibody uptake in tumor models. *J Nucl Med* **27**: 422-427, 1986
- 11) Mann BD, Cohen MB, Saxton RE, et al: Imaging of human tumor xenografts in nude mice with radiolabelled monoclonal antibodies. *Cancer* **54**: 1318-1327, 1984

### Summary

#### Radioimmunoimaging of Human Colon and Gastric Cancers Xenografts by NCC-ST-439 and NCC-ST-433 Monoclonal Antibodies

Kayoko NAKAMURA\*, Yasushi TSUKATANI\*, Iku NISHIGUCHI\*, Atsushi KUBO\*,  
Shozo HASHIMOTO\*, Takashi OHISHI\*\*, Masahiko WATANABE\*\*,  
Susumu KODAIRA\*\*, Osahiko ABE\*\*, Setsuo HIROHASHI\*\*\*  
and Yukio SHIMOSATO\*\*\*

\*Department of Radiology, School of Medicine, Keio University

\*\*Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

\*\*\*Pathology Division, National Cancer Center Research Institute

Both NCC-ST-439 and NCC-ST-433 are monoclonal antibodies raised against human gastric cancer (St-4) xenografts in nude mice. Imaging and localization experiments were performed by injecting I-125 labeled antibodies into nude mice bearing CO-4 (colon carcinoma) and H-111 (gastric carcinoma). There was uptake of NCC-ST-439 (polymer) into the CO-4, though it was not clearly visualized until 5 days post injection. By injecting NCC-ST-439 (monomer), CO-4 was better seen at day 3, while average accumulation into the tumors decreased compared with NCC-ST-439 (polymer). High radioactivities were observed in

the liver and spleen, which was probably due to the immunocomplex with the antigen in the blood. NCC-ST-433 was selectively accumulated into the H-111 with tumor to blood ratio 7.8 at day 7, without significant uptake into the liver and spleen. Significant correlation was also found between the tumor uptake level of NCC-ST-433 and size of tumors. Excellent images of H-111 were obtained 3 days after the injection. NCC-ST-433 holds promise for the radioimmunodetection of gastric cancers.

**Key words:** Monoclonal antibody, NCC-ST-439, NCC-ST-433, Radioimmunodetection.