



Title	インジウム標識モノクローナル抗体の体内分布に与えるDTPAの効果
Author(s)	藤井, 崇
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(3), p. 372-381
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15368
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

インジウム標識モノクローナル抗体の体内分布に 与える DTPA の効果

愛媛大学医学部放射線医学教室

藤 井 崇

（平成3年9月10日受付特別掲載）

（平成4年1月16日最終原稿受付）

Effect of DTPA on Biodistribution of ^{111}In -labeled Monoclonal Antibody in Tumor-Bearing Mice

Takashi Fuji

Department of Radiology, Ehime University School of Medicine

Research Code No. : 733

Key Words : ^{111}In -labeled monoclonal antibody, DTPA,
Immunoscintigraphy

To reduce the high background liver radioactivity in immunoscintigraphy using ^{111}In -labeled monoclonal antibody (In-MoAb), we investigated the effect of diethylenetriaminepentaacetic acid (DPTA) on the in vitro stability of In-MoAb in human serum and the biodistribution of In-MoAb in tumor-bearing mice.

In-MoAb was incubated for four days in human serum at 37°C (pH 7.4) in a humidified atmosphere at 5% CO₂. The serum sample was analyzed by high performance liquid chromatography every day. Indium-111 gradually transferred from the conjugate to the fraction of transferrin. When DPTA was added to the serum, radioactivity in this fraction disappeared completely and moved to the fraction of DPTA.

The daily administration of DPTA to the mice after injection of In-MoAb reduced radioactivity in the normal tissues, especially in the liver after the second day, and improved tumor to normal tissue ratios. Scintigraphic examination also revealed apparent decrease of the liver radioactivity in the mice administered DPTA.

These results indicate that ^{111}In dissociated from the conjugate is one of the causes of nonspecific accumulation in the liver and it is possible to decrease this accumulation by the daily administration of DPTA.

はじめに

腫瘍関連抗原に対するモノクローナル抗体は、CEA, CA19-9, CA125等の腫瘍マーカーの測定、免疫組織化学染色による病理組織診断など、広く臨床に応用されている。さらに放射性同位元素を標識した抗体を体内に投与し、癌の局在を示すイムノシンチグラフィや、 β 線放出核種などと抗体

との複合体を用いて癌の治療に応用しようとする試みは、約10年前より盛んに研究されている^{1)~3)}。インジウム(^{111}In)は、シンチグラフィに適したエネルギー(171keV, 245keV)をもつ γ 線放出核種で、標識の簡便性、比較的高い腫瘍への集積性などから、抗体標識核種として現在最もよく用いられている^{4)~8)}が、肝臓などへの非特異的集積が

高いという欠点があり、投与方法の検討や標識方法の改良など、肝臓への集積を減少させようとするさまざまな試みがなされている^{9)~12)}。しかしながら、この¹¹¹In の肝臓への取り込みの機序についてまだ十分に解明されていない。今回、¹¹¹In の肝臓への集積をキレート剤である DTPA が抑制するかどうかについて、(1) ¹¹¹In 標識抗体の in vitro 血清中の安定性、(2) 担癌マウスを用いて、体内分布およびシンチグラムの撮像など in vivo での検討を行った。

実験材料および方法

1. 腫瘍

非ホジキンリンパ腫 (diffuse large cell type) の患者胸水より樹立された SCC-3¹³⁾ と、ヒト肺小細胞癌の NCI-H69¹⁴⁾ を用いた。これらの腫瘍細胞をヌードマウス (約 4 週齢、雌) の左側腹部皮下に移植し、継代した。

2. モノクローナル抗体 (以下 MoAb と略す)

SCC-3 に対して我々の作製した MoAb YK-1、およびヒト肺小細胞癌に対する MoAb TFS-5¹⁵⁾¹⁶⁾ を用いた。抗体は、共にマウス IgG₁ である。それぞれのハイブリドーマを、プリスタン 0.5ml を腹腔内投与後 3 ~ 4 週の BALB/c マウスの腹腔内に 1 匹当たり 1 × 10⁷ cell 投与した。これらのマウスより採取した腹水を、10,000 × g、30 分で遠心分離した後、上清を 50% 飽和硫酸にて塩析し、プロテイン A カラム (コスマバイオ社製) にて精製した。純度の確認は、TSK gel G3000SW (トーソー社製) を装着した高速液体クロマトグラフィ (ファルマシア社製、以下 HPLC と略す) にて行った。

インジウム標識は、MoAb とサイクリック DTPA 無水物を等モルの割合で混和し、セファデックス G25 (ファルマシア社製) によるゲル濾過にて DTPA 結合抗体を分離した後、塩化インジウム (日本メジフィジックス社製) と室温で 30 分間反応させて行った¹⁷⁾。標識後、セファデックス G25 にてゲル濾過して精製した。

放射性ヨード標識はクロラミン T 法にて行った。MoAb および DTPA 結合抗体を¹²⁵I (第一ラジオアイソトープ社製) で標識し、cell binding

assay, Scatchard plot¹⁸⁾ より、結合定数 K 値を求め、DTPA 結合による抗体活性の低下の有無を検討した。

3. ¹¹¹In 標識抗体の血清中での安定性

健常人血清 2ml に標識抗体 (YK-1) 70 μg/0.1ml (50mM リン酸緩衝液、pH 7.4), DTPA 0.1, 0.5, 2.0mg/0.1ml (50mM リン酸緩衝液、pH 7.4) を加え、37°C, 5% CO₂ 下で 4 日間インキュベーションし、HPLC にて IgG, DTPA 分画等を分離した後、γ ウェルカウンターで放射能を測定し、全カウントに対するそれぞれの分画の割合を求めた。セルロースアセテート膜電気泳動法も同時に施行し、DTPA とタンパク質を分離し DTPA 分画の割合を確認した。

4. 動物実験

標識抗体を、マウス 1 匹当たり 1 μg (約 37 kBq) 尾静脈より投与した。標識抗体投与 16, 40, 64, 88 時間後に、DTPA 0.5mg, 2.0mg/0.2ml (PBS (-), pH 7.4) を各群 4 ~ 5 匹のマウスに腹腔内投与した。1 ~ 4 日後にマウスを左腋窩動脈切断により脱血死させ血液を採取した。血液および各臓器は重量を測定した後、γ ウェルカウンターで放射能を測定した。投与量に対する各臓器 1g 当りの放射能の割合を求め、20g のマウス体重に補正した (% injected dose/gram of tissue, 以下 % ID/g と略す)。

$$\% \text{ID/g} = \frac{\text{A}}{\text{T} \times \text{B}} \times 100 \times \frac{\text{C}}{20}$$

A : 臓器全体のアイソトープ量 (cpm)

B : 臓器の重量 (g)

C : マウスの体重 (g)

T : 投与したアイソトープ量 (cpm)

また腫瘍と血液および各臓器の %ID/g の比を求めた。

シンチグラムの撮像には標識抗体を 1 匹当たり 70 μg (約 2,590 kBq) 尾静脈より投与した後、同様に DTPA を腹腔内投与し、1 ~ 4 日後にネンブタール麻酔下にピンホールコリメータを装着したガンマカメラ (日立社製ガンマビュ H および島津社製シンチパック 2400) にて、10 分間データを収集した。

統計学的検討は、Welch's t test にて行い、 $p < 0.05$ 以下を有意差ありと判定した。

結 果

1. MoAb および DTPA 結合 MoAb の結合定数

YK-1, DTPA-YK-1 の SCC-3 に対する K 値は共に 1.8×10^8 で、 TFS-5, DTPA-TFS-5 の NCI-H69 に対する K 値は共に 7.0×10^7 であり、 DTPA 結合による抗体活性の低下は認められなかった。結合定数よりみた YK-1 の SCC-3 に対する親和性は TFS-5 の NCI-H69 に対する親和性より約 2.6 倍高かった。

2. ¹¹¹In 標識抗体の血清中での安定性

保持時間 15 分で IgG, 24 分で DTPA に結合した ¹¹¹In のピークがえられ、コントロール血清において経時的に増加した 17 分のピークを T 分画とした (Fig. 1)。DTPA を加えないものでは経時に IgG 分画の放射能の割合が減少し、T 分画の割合が増加した。DTPA 添加群では、いずれの量においてもほぼ同様で、経時に IgG 分画の割合の減少がみられるものの、非添加群に比べその割合

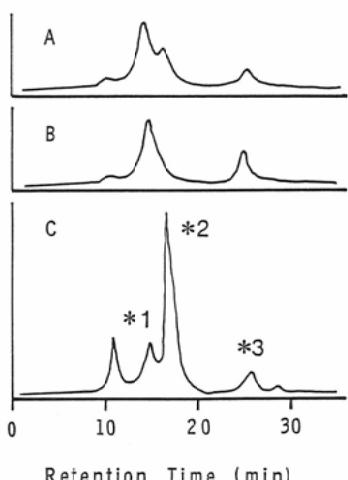


Fig. 1. Size-exclusion HPLC radiochromatograms obtained by analysis of ¹¹¹In-DTPA-YK-1 incubated in human serum (A) and in DTPA-added serum (B) after 2 days. (C) is the profile of this serum mixture demonstrated by u.v. absorbance at 280nm. *1: IgG fraction, *2: T fraction, *3: DTPA fraction.

Table 1 Stability of ¹¹¹In-labeled YK-1 in human serum

DTPA (mg)	Radioactivity(%)*		
	IgG.	T	DTPA
1day	96.1	3.5	0.4
	93.2	1.0	5.8
	92.6	0.8	6.6
	91.4	0.3	8.3
2days	92.6	6.8	0.6
	89.7	0.0	10.3
	91.8	0.0	8.1
	86.7	0.0	13.3
3days	77.7	19.7	2.6
	85.6	0.0	15.4
	82.9	0.0	18.1
	88.2	0.0	11.8
4days	55.7	40.6	3.7
	78.6	0.0	21.4
	75.8	0.0	24.2
	78.8	0.0	21.2

*Percentage of radioactivity in IgG, T and DTPA fractions obtained from HPLC. T fraction is the serum protein containing transferrin.

は少なく、T 分画には放射能はほとんど認められなかった。IgG 分画の減少した分、DTPA 分画の増加が認められた (Table 1)。

3. 体内分布実験

体内分布実験に用いた腫瘍の大きさは、SCC-3 で、 0.841 ± 0.402 g (平均値士標準偏差)，中央値 0.722 g，NCI-H69 ではそれぞれ 0.052 ± 0.054 g, 0.039 g であった。Table 2 は SCC-3, YK-1 を用いた実験の %ID/g である。血液では経時に DTPA の投与量に応じて %ID/g の低下が認められた。肝臓に関してコントロールでは 4 日後の方が高い集積を示すのに対し、DTPA 投与群ではいずれの投与量にても 2 日後より 4 日後のほうが低い集積を示し、かつ 2 mg 投与の方が有意に低い集積を示した。腫瘍でも経時に、DTPA の投与量に応じて集積の低下が認められたが、有意差は認められなかった。腫瘍/血液比 (Fig. 2A) は 2 日後 12 から 15 で、4 日後 20 から 27 といずれの群も高い値を示し、各群間に有意差は認められなかった。腫瘍/肝臓比、腫瘍/腎臓比 (Fig. 2B, C) は 2 日

Table 2 Biodistribution of ^{111}In -labeled YK-1 in mice bearing SCC-3

DTPA (mg)	Days after injection	
	2	4(days)
Blood	0	4.25±1.84 ^a (4)
	0.5	3.22±1.04 (5)
	2.0	2.79±0.59 (5)
Liver	0	8.62±1.08
	0.5	6.65±1.05 ^b
	2.0	4.74±0.92 ^{cd}
Kidney	0	20.60±3.72
	0.5	13.93±1.81 ^b
	2.0	10.88±1.96 ^{cd}
Spleen	0	7.88±1.33
	0.5	6.20±0.87
	2.0	5.20±0.69 ^b
Stomach	0	2.21±0.14
	0.5	1.97±0.56
	2.0	1.20±0.22 ^{cd}
Intestine	0	2.21±0.59
	0.5	1.90±0.45
	2.0	1.61±0.12
Lung	0	4.13±0.88
	0.5	3.01±0.56
	2.0	2.40±0.75 ^b
Heart	0	2.05±0.59
	0.5	1.86±0.30
	2.0	1.46±0.38

Muscle	0	1.17±0.26	1.18±0.20
	0.5	0.95±0.14	0.55±0.09 ^c
	2.0	0.99±0.44	0.47±0.16 ^c
Bone	0	3.22±0.64	3.80±0.89
	0.5	2.46±0.47	2.78±1.00
	2.0	1.91±0.35 ^b	2.04±1.29 ^b
Tumor	0	49.25±16.12	33.12±8.07
	0.5	46.87±12.96	b4.02±3.54
	2.0	35.14±6.63	23.77±8.05

Data are shown as % injected dose per gram of tissue.

Numbers in parentheses ; number of mice.

^a : Mean±S.D.

^b : p<0.05, ^c : p<0.01 compared with control.

^d : p<0.05, ^e : p<0.01 compared with "DTPA 0.5mg".

後有意差はみられないが、4日後ではDTPA投与群はコントロール群と比べ有意に高い値を示した。

Table 3はNCI-H69, TFS-5を用いた実験の各臓器の%ID/gであるが、SCC-3, YK-1の実験とはほぼ同じ傾向がみられた。血液では経時的、DTPAの投与量に応じて%ID/gが低下した。肝臓に関しては、コントロール群では経時に集積が増加したが、DTPA投与群では逆に経時に集積が低下し、0.5mg投与では2日目以降、2mg投与では1

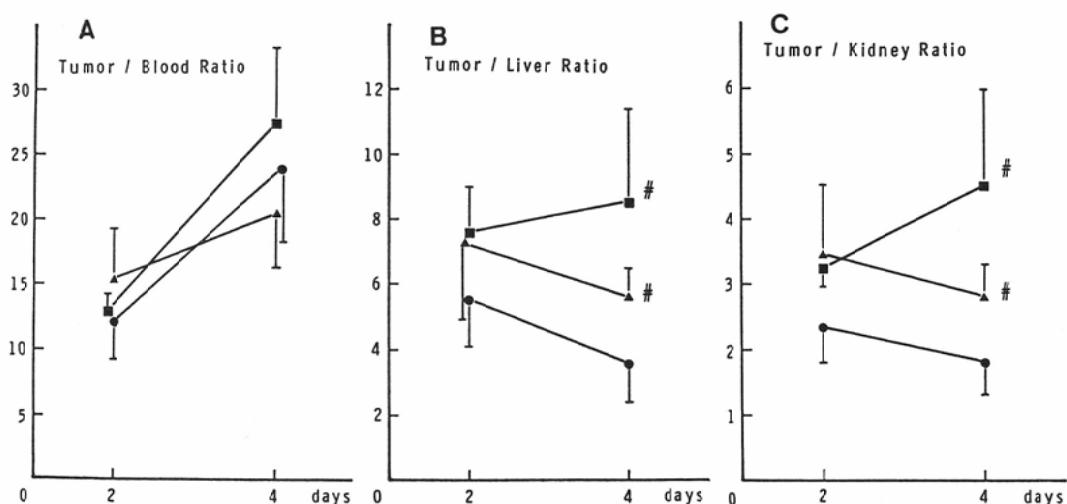


Fig. 2 Tumor to blood (A), liver (B) and kidney (C) ratios for ^{111}In -labeled YK-1 in mice bearing SCC-3. (●) ; control group. (▲) ; group injected with 0.5mg of DTPA and (■) ; group injected with 2mg of DTPA intraperitoneally every day after the injection of ^{111}In -labeled YK-1. (#) ; p<0.05 compared with control group. Vertical bars indicate SD.

Table 3 Biodistribution of ¹¹¹In-labeled TFS-5 in mice bearing NCI-H69

DTPA (mg)	Days after injection		
	1	2	4(days)
Blood	0	9.28±1.07 ^a (5)	6.67±0.77 (5)
	0.5	9.02±1.12 (5)	6.19±0.63 (5)
	2.0	7.92±0.75 (5)	6.00±0.22 ^b (4)
Liver	0	7.31±0.48	8.40±0.65
	0.5	7.91±0.74	6.73±0.38 ^c
	2.0	6.44±0.55 ^{be}	6.03±0.29 ^{cd}
Kidney	0	20.89±2.35	20.85±1.77
	0.5	21.39±1.95	18.18±2.01
	2.0	22.19±1.87	18.75±0.29
Spleen	0	7.01±1.21	8.61±1.63
	0.5	6.33±0.54	7.10±0.95
	2.0	6.04±1.07	7.30±0.89
Stomach	0	2.90±0.29	3.09±1.48
	0.5	2.64±0.29	2.40±0.23
	2.0	2.49±0.35	2.31±0.12
Intestine	0	3.88±0.23	3.61±0.32
	0.5	3.50±0.35	3.45±0.25
	2.0	3.47±0.33	2.96±0.34 ^{bd}
Lung	0	5.11±0.33	4.67±0.29
	0.5	5.17±0.79	5.38±2.70
	2.0	4.77±0.55	3.91±0.24 ^c
Heart	0	3.45±0.44	3.20±0.50
	0.5	3.15±0.27	2.54±0.27 ^b
	2.0	2.94±0.21	2.58±0.12 ^b
Muscle	0	1.79±0.21	1.58±0.36
	0.5	1.44±0.07	1.35±0.13
	2.0	1.52±0.18	1.29±0.15
Bone	0	4.41±0.39	5.46±1.61
	0.5	4.27±0.46	4.36±0.83
	2.0	4.27±0.67	4.65±0.88
Tumor	0	16.03±2.05	18.49±5.56
	0.5	13.79±3.34	16.68±5.03
	2.0	12.48±2.00 ^b	20.46±6.30

Data are shown as % injected dose per gram of tissue.

Numbers in parentheses ; number of mice.

^a : Mean±S.D.

^b : p<0.05, ^c : p<0.01 compared with control.

^d : p<0.05, ^e : p<0.01 compared with "DTPA 0.5mg".

日目よりコントロールよりも有意に低い集積を認めた。腫瘍ではいずれの群も2日後に最も高い集積がみられたが、各群間において有意差は認められなかった。腫瘍/血液比(Fig. 3A)は経時的に高くなり、4日後では約5となった。腫瘍/肝臓比(Fig. 3B)では2日後、4日後DTPA 2mg投与群

で約3.4と他の群より高い値が得られた。

4. シンチグラムの撮像

Fig. 4はSCC-3, YK-1を用いたシンチグラム像である。腫瘍重量はそれぞれ約0.5~0.7gで、2日後、4日後共に腫瘍への著明な集積を認めた。コントロールでは肝臓への集積を認めるが、DT-

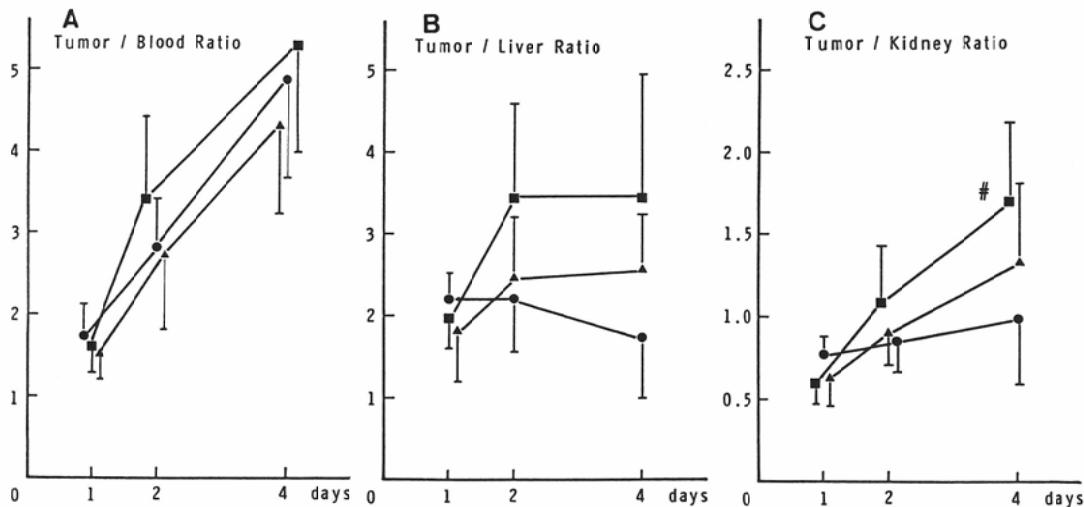


Fig. 3 Tumor to blood (A), liver (B) and kidney (C) ratios for ^{111}In -labeled TFS-5 in mice bearing NCI-H69. (●); control group. (▲); group injected with 0.5mg of DTPA and (■); group injected with 2mg of DTPA intraperitoneally every day after the injection of ^{111}In -labeled TFS-5. (#); $p < 0.05$ compared with control group. Vertical bars indicate SD.

PA を投与したものでは、いずれも腫瘍に比べ肝臓その他への集積は非常に低いものであった。

Fig. 5 は NCI-H69, TFS-5 を用いたシンチグラム像である。腫瘍重量はいずれも約 0.3g で、左側腹部に集積が認められる。コントロールでは肝臓、腎臓への集積も強く認められるが、DTPA の投与量が多いほど肝臓への集積は低くなり、4 日後では腫瘍が相対的に明瞭に描出された。2 日後の DTPA 2mg 投与では、膀胱が描出されており尿中へ ^{111}In が排泄されたものと考えられる。

考 察

^{111}In 標識抗体を用いるイムノシンチグラフィにおいて、肝臓への非特異的な集積が高く肝内および肝周囲の病巣の検出が困難であるという欠点がある^{5)~8)}が、現在様々な検討により、 ^{111}In は Kupffer 細胞などの網内系細胞ではなく、主に肝実質細胞に集積すると考えられている¹⁹⁾。この機序のひとつにサイクリック DTPA 無水物を用いて作製された ^{111}In 標識抗体が生体内では比較的不安定であることが指摘されている。Hnatowich²⁰⁾は患者血清を分析したところ、1 日に約 9% の ^{111}In がトランسفェリンに移行したと述べており、Cole ら²¹⁾は、血清を用いた *in vitro* の実験で ^{111}In

標識抗体の割合は、2 日で 88.2% になったと述べている。この肝臓への集積を低減させるため、さまざまな方法が報告されている^{9)~12)}が、キレート剤を投与したという報告は少ない。Lockshin ら²²⁾は、EDTA 投与にて腫瘍筋肉比が高くなり有用であったと述べているが、肝臓に関しては検討されていない。Ward ら²³⁾は、DTPA などのキレート剤の投与は肝臓への集積を減少させないと述べているが、投与方法が標識抗体投与後 24 時間の 1 回投与で 48 時間後ののみの検討であり、我々の方法とは異なる。我々の検討でも、DTPA 0.5mg を 1 回投与した 24 時間後の体内分布では、非投与群との間に有意差はなく、連日投与した 2, 4 日後にて肝臓への集積が有意に減少した。

DTPA はタンパク質と金属とを結合する Bi-functional chelating agent として広く用いられているが、その Ca 塩、Zn 塩は欧米では、ブルトニウムなどの放射性物質や重金属中毒の治療薬として用いられている²⁴⁾²⁵⁾。DTPA は生体内にはいると陰イオンに荷電するために細胞膜を通過できず、その作用は細胞外においてのみ認められるといわれており²⁶⁾、一度細胞内に入った ^{111}In には作用しないと考えられる。我々の検討において

も、¹¹¹Inを取り込まれた腫瘍細胞、ラット肝細胞の培養液にDTPAを加えてもそれらの細胞の放射能に変化なく、DTPAは細胞内の¹¹¹Inには作用しないことが示されている²⁷⁾。一般的に人体では、1g/日で連日静脈内投与されており²⁴⁾、マウスに換算すると約0.5mg/日となる。今回マウス1匹当たりに0.5mg、2mg連日腹腔内に投与した。

ヒト血清中での¹¹¹In標識抗体の安定性をみた実験において、経時に¹¹¹Inは抗体よりT分画への移行がみられたが、このT分画は分子量約7～9万で、血清タンパク質と推測される。前述のHnatowich²⁰⁾はこの分画を抗トランスフェリン

抗体を用いてトランスフェリンであることを確認している。動物実験において肝放射能は経時に増加することより、この集積機序のひとつに¹¹¹In-トランスフェリンが関与している可能性が我々の結果からも示唆される。血清中にDTPAを添加することにより、¹¹¹InのT分画への移行はほとんど認められず、抗体より遊離した¹¹¹InはDTPAと結合していることが示された。¹¹¹In-DTPAの形であると生体内では糸球体濾過により速やかに体外に排出される。したがって、DTPA投与にて¹¹¹In-トランスフェリンの肝臓への集積を阻害し、¹¹¹In-DTPAの形になったもの

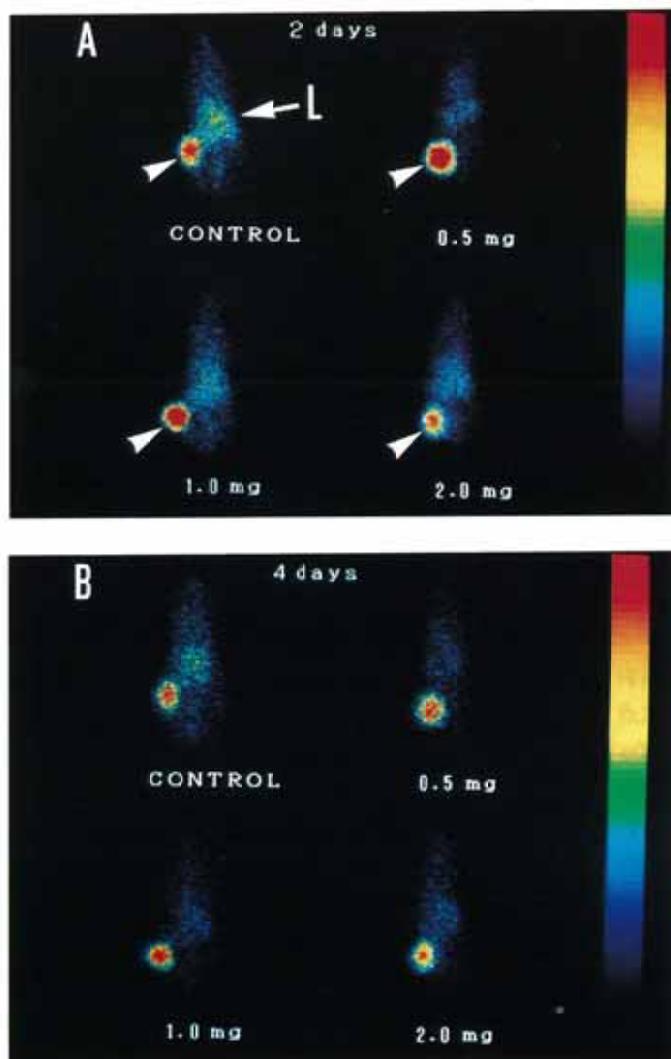


Fig. 4 Scintigrams of mice bearing SCC-3 taken at 2 days (A) and 4 days (B) after intravenous administration of ¹¹¹In-labeled YK-1. Left upper image was obtained from control mouse. Right upper, left lower and right lower images were obtained from mice injected with 0.5mg, 1mg and 2mg of DTPA intraperitoneally every day after the injection of ¹¹¹In-labeled YK-1, respectively. Tumor (arrowhead) was well defined in the left flank of every mouse. Radioactivity of the liver (L) and the kidney were decreased in the mice injected with DTPA.

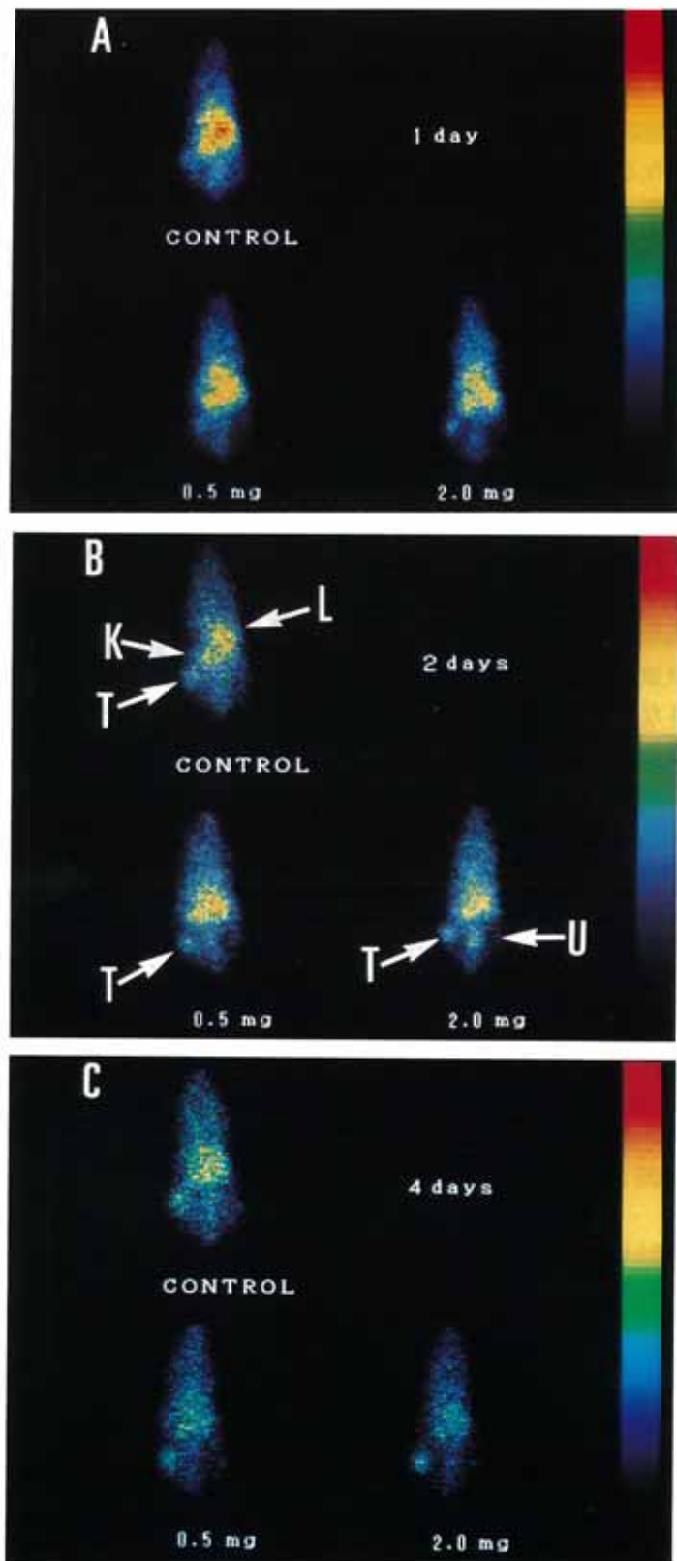


Fig. 5 Scintigrams of mice bearing NCI-H69 taken at 1 day (A), 2 days (B) and 4 days (C) after intravenous administration of ^{111}In -labeled TFS-5. Left upper image was obtained from control mouse. Left lower and right lower images were obtained from mice injected with 0.5mg and 2mg of DTPA intraperitoneally every day after the injection of ^{111}In -labeled TFS-5, respectively. Tumor (T) was visualized in the left flank of every mouse. On the image of the second day (B), indium-111 accumulated in the lower abdomen of the mouse injected with 2mg of DTPA, which was the urinary bladder (U) due to ^{111}In excreted to the urine. Radioactivity of the liver (L) and the kidney (K) were decreased in the mice injected with DTPA on the images of the fourth day (C).

が腎臓より排出されることより、血清中のクリアランスが速くなりバックグラウンドの低減が期待される。

今回、結合親和性の異なる2つのMoAb、腫瘍の系で動物実験を行った。腫瘍の大きさが異なるため、論じることは無理かも知れないが、腫瘍への1g当りの集積は、YK-1の方がTFS-5よりも約2倍高く、in vitroでの結合定数K値の差がin vivoでの集積に反映したものと考えられた。腫瘍の大きさはSCC-3の方がNCI-H69よりかなり大きく、腫瘍全体の取り込みにはかなり差があるものと考えられ、このことが血液の%ID/gがSCC-3の実験で低くなった原因と考えられた。肝臓に関してはいずれの実験においてもほぼ同様の集積があり血液中の濃度に必ずしも比例しないことが示唆されたが、その機序については現在検討中である。また、先に述べたようにDTPAが肝細胞内の¹¹¹Inに作用しないこと、DTPA投与で肝放射能が経時的に減少したこと、データは示さないが¹¹¹In標識抗体投与後9日目まで行った動物実験において肝放射能は7日目より減少がみられたことより、一度肝細胞へ取り込まれた¹¹¹Inが代謝されるなどして肝細胞外へ放出される機序が存在するものと推測される。いずれの実験においてもヒトへの一般的投与量に相当する0.5mgのDTPAの連日投与は、¹¹¹Inの腫瘍への集積を低減させることなく、肝臓、腎臓などへの集積を低減させ、有用であることが示された。さらに¹¹¹Inとよく似た体内動態をするといわれているイットリウム(⁹⁰Y)^{28)~30)}を用いるRadioimmunotherapyにおいても肝臓など正常組織への被爆線量を低減させることが期待される。

稿を終えるにあたり、終始御親切な御指導、御校閲を賜りました恩師濱本 研教授に深甚なる謝意を表します。直接御指導いただきました木村良子講師、ならびに実験に御協力いただきました越智 香助手、中田 茂技師に深い謝意を表します。また、NCI-H69、TFS-5を供与していただきました東京大学岡部哲郎博士に厚く御礼申し上げます。なお、本論文の一部は第49回日本医学放射線学会総会、第30回日本核医学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Goldenberg DM: Immunodiagnosis and im-

- munodetection of colorectal cancer. *Cancer Bull* 6: 213-218, 1978
 2) Mach JP, Buchegger F, Forni M, et al: Use of radiolabelled monoclonal anti-CEA antibodies for the detection of human carcinomas by external photoscanning and tomoscintigraphy. *Immunol Today* 2: 239-249, 1981
 3) Larson SM: Radiolabeled monoclonal anti-tumor antibodies in diagnosis and therapy. *J Nucl Med* 26: 538-545, 1985
 4) Rainsbury RM, Westwood JH, Coombes RC, et al: Location of metastatic breast carcinoma by a monoclonal antibody chelate labelled with indium-111. *Lancet* 2: 934-938, 1983
 5) Halpern SE, Hagan PL, Garver PR, et al: Stability, characterization, and kinetics of ¹¹¹In-labeled monoclonal antitumor antibodies in normal animals and nude mouse-human tumor models. *Cancer Res* 43: 5347-5355, 1983
 6) Murray JL, Rosenblum MG, Sobol RE, et al: Radioimmunoimaging in malignant melanoma with ¹¹¹In-labeled monoclonal antibody 96.5. *Cancer Res* 45: 2376-2381, 1985
 7) Abdel-Nabi HH, Schwartz AN, Higano CS, et al: Colorectal carcinoma: Detection with indium-111 anticarcinoembryonic-antigen monoclonal antibody ZCE-025. *Radiology* 164: 617-621, 1987
 8) Koizumi M, Endo K, Watanabe Y, et al: Pharmacokinetics of internally labeled monoclonal antibodies as gold standard: Comparison of biodistribution of ⁷⁵Se-, ¹¹¹In-, ¹²⁵I-labeled monoclonal antibodies in osteogenic sarcoma xenografts in nude mice. *Cancer Res* 49: 1752-1757, 1989
 9) Blend MJ, Greager JA, Atcher RW, et al: Improved sarcoma imaging and reduced hepatic activity with indium-111-SCN-Bz-DTPA linked to MoAb 19-24. *J Nucl Med* 29: 1810-1816, 1988
 10) Deshpande SV, Subramanian R, McCall MJ, et al: Metabolism of indium chelates attached to monoclonal antibody: Minimal transchelation of indium from benzyl-EDTA chelate in vivo. *J Nucl Med* 31: 218-224, 1990
 11) Kalofonos HP, Rusckowski M, Siebecker DA, et al: Imaging of tumor in patients with indium-111-labeled biotin and streptavidin-conjugated antibodies: Preliminary communication. *J Nucl Med* 31: 1791-1796, 1990
 12) Paik CH, Yokoyama K, Reynolds JC, et al: Reduction of background activities by intro-

- duction of a diester linkage between antibody and a chelate in radioimmunodetection of tumor. *J Nucl Med* 30 : 1693—1701, 1989
- 13) Kimura Y, Toki H, Okabe K, et al : Establishment and characterization of a monocytic cell line which expresses the interleukin-2 receptor. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 77 : 862—865, 1986
 - 14) Gazdar AF, Carney DN, Russell EK, et al : Establishment of continuous, clonable cultures of small-cell carcinoma of the lung which have amine precursor uptake and decarboxylation cell properties. *Cancer Res* 40 : 3502—3507, 1980
 - 15) 渡辺純一, 藤沢道夫, 岡部哲郎, 他 : 肺小細胞がん関連抗原に対する新たなモノクローナル抗体, 日胸疾会誌, 25(増刊号) : 352, 1987
 - 16) Okabe T, Kaizu T, Fujisawa M, et al : Monoclonal antibodies to surface antigens of small cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 44 : 5273—5278, 1984
 - 17) Hnatowich DJ, Childs RL, Lanteigne D, Najafi A : The preparation of DTPA-coupled antibodies radiolabeled with metallic radionuclides : An improved method. *J Immunol Meth* 65 : 147—157, 1983
 - 18) Scatchard G : The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann NY Acad Sci* 51 : 660—672, 1949
 - 19) Sands H, Jones PL : Methods for the study of the metabolism of radiolabeled monoclonal antibodies by liver and tumor. *J Nucl Med* 28 : 390—398, 1987
 - 20) Hnatowich DJ : Label stability in serum of four radionuclides on DTPA-coupled antibodies—An evaluation. *Int J Nucl Med Biol* 13 : 353—358, 1986
 - 21) Cole WA, DeNald SJ, Meares CF, et al : Serum stability of ⁶⁷Cu chelates : Comparison with ¹¹¹In and ⁵⁷Co. *Int J Nucl Med Biol* 13 : 363—368, 1986
 - 22) Lockshin A, Stehlin JS : Improved tumor localization of ¹¹¹In labeled monoclonal antibody with chelator administration to host nude mice. *Eur J Nucl Med* 12 : 573—575, 1987
 - 23) Ward MC, Roberts KR, Westwood JH, et al : The effect of chelating agents on the distribution of monoclonal antibodies in mice. *J Nucl Med* 27 : 1746—1750, 1986
 - 24) Norwood WD : Plutonium(²³⁹Pu) toxicity diagnosis and therapy. *J Occup Med* 14 : 37—44, 1972
 - 25) Lushbaugh CC, Washburn LC : FDA IND approval for Zn-DTPA, new clinical agent for decorporation therapy of actinides. *Health Phys* 36 : 472, 1979
 - 26) Herskoff C : A study of the chelating agent diethylenetriaminepentaacetic acid using selective radioiron probes of reticuloendothelial and parenchymal iron stores. *J Lab Clin Med* 85 : 913—921, 1975
 - 27) 越智 香, 藤井 崇, 木村良子, 他 : ¹¹¹In 標識モノクローナル抗体を用いた免疫シンチグラフィにおけるDTPA投与の有用性に関する基礎的検討, 核医学, 29 : 69—75, 1992
 - 28) Sharkey RM, Kaltovich F, Shih LB, et al : Radioimmunotherapy of human colonic cancer xenografts with ⁹⁰Y-labeled monoclonal antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 48 : 3270—3275, 1988
 - 29) Roselli M, Schлом J, Gansow OA, et al : Comparative biodistributions of yttrium- and indium-labeled monoclonal antibody B72.3 in athymic mice bearing human colon carcinoma xenografts. *J Nucl Med* 30 : 672—682, 1989
 - 30) Deshpande SV, DeNardo SJ, Kukis DL, et al : Yttrium-90-labeled monoclonal antibody for therapy : Labeling by a new macrocyclic bifunctional chelating agent. *J Nucl Med* 31 : 473—479, 1990