



Title	画像診断におけるモノクローナル抗体
Author(s)	遠藤, 啓吾
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(8), p. 901-909
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20021
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

《特別講演》

画像診断におけるモノクローナル抗体

京都大学医学部核医学科

遠 藤 啓 吾

（平成2年5月22日受付）

Use of Radiolabeled Monoclonal Antibodies for Diagnostic Imaging

Keigo Endo

Kyoto University Hospital

Research Code No. : 733

Key Words : Monoclonal antibody, Indium-111,
Malignant melanoma, Colorectal cancer

Monoclonal antibodies (MoAbs) are expected to carry radionuclides selectively to target tissues and to offer antigen-specific diagnosis. Indium (In)-111 has many favorable nuclear properties and is efficiently labeled with MoAbs using DTPA as a bifunctional chelating agent. In-111 labeled MoAbs are clinically employed for the diagnosis of malignant melanoma, colorectal cancer and acute myocardial infarction in Japan.

Although non-specific deposit of In-111 was seen in liver and bone-marrow, scintigraphy using In-111 labeled MoAbs was encouraging, since it detected about 80% of tumors, tumors missed by conventional diagnostic methods such as CT, and tumors in patients with normal serum CEA values, and acute myocarditis as well as acute myocardial infarction was positive with In-111 labeled Fab fraction of anti-myosin Ab.

Acute or subacute toxicity was not observed. Human anti-murine antibody (HAMA) was detected in 53 of 64 (82.8%) patients who were intravenously administered with 20 to 42 mg of anti-melanoma or anti-CEA MoAbs (whole IgG). In contrast, only 5 of 406 (1.2%) patients had detectable levels of HAMA in their serum after receiving 0.5 mg of Fab fraction of MoAb. Recently mouse-human chimeric Ab has been produced by recombinant DNA techniques, which localized well in xenografted tumors and seems to be promising for clinical use. Investigations are under way to increase the tumor to non-tumor ratio by modifying chelating agents for coupling MoAbs with radionuclides.

I. はじめに

抗原・抗体反応を利用した免疫反応は、古くから病気の予防、診断、治療に利用されており、最近のモノクローナル抗体の技術の確立は免疫学の研究を大きく前進させた。一方、放射性同位元素（RI）を用いる核医学検査は最も感度の優れた画像診断法で、しかも一度に全身をスキャンできる。

この2つを組み合わせた、RIで標識したモノクローナル抗体を用いる核医学診断は、反応する抗原の全身の体内分布を画像化できる夢のような画像診断になると期待されている。そこでこの機会にモノクローナル抗体を用いる画像診断の我が国の現状および将来の展望について述べる。

Table 1 Immunoscintigraphy and human anti-murine antibody (HAMA) response after receiving radiolabeled monoclonal antibodies in Japanese patients

Patients	Radionuclides	Antigen/Antibody	Form/Dose	HAMA
Mal. melanoma	In-111	HMWA/ZME-018	IgG/20mg	18/26
	In-111	p97/96.5	IgG/20mg	14/17
Colorectal cancer	In-111	CEA/ZCE-025	IgG/42mg	21/21
	I-131	CEA, CA19-9/IMACIS-1	F(ab') ₂ /2mg	1/7*
Acute myocardial infarction	In-111	Myosin/R11D10	Fab/0.5mg	5/406

*Patients of Kyoto University Hospital

II. モノクローナル抗体を用いる画像診断

動物から得られる抗血清（いわゆるポリクローナル抗体）に比べて、モノクローナル抗体は、その特異性、均一性、経済性で格段に進歩した。理論的には抗原と特異的に反応する抗体のみからなるため、RI 標識したモノクローナル抗体はトレーサーとしても優れており、イムノアッセイなどのインビトロ検査には幅広く利用されている。これまで胃癌、大腸癌、肝臓癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、卵巣癌、悪性黒色腫（メラノーマ）など、多くの腫瘍に対するモノクローナル抗体が、無数と言ってよいくらい数多く作られた。特に膵臓癌の腫瘍マーカー CA19-9 と卵巣癌の腫瘍マーカー CA125 の有用性に刺激され、癌に対する新しいモノクローナル抗体が次々と発表されることとなった¹⁾²⁾。

モノクローナル抗体は抗原・抗体反応に基づいて、抗原を発現した細胞と特異的に強く結合するのに対し、抗原のない正常細胞には結合しない。このような性質をもつモノクローナル抗体に標識した RI の体内分布を通じて、癌や心筋梗塞の画像診断が行われる訳である。さらに大量の細胞障害性の RI で標識したモノクローナル抗体を投与すれば、正常組織に障害を与えずに癌細胞のみを破壊する理想的な放射線治療に発展すると期待されよう。

我が国でもこれまで悪性黒色腫、大腸癌などの悪性腫瘍と心筋梗塞を主な対象として、ヨード(I)-131あるいはインディウム(In)-111標識モノクローナル抗体を用いる画像診断が行われた(Table 1)。

モノクローナル抗体の標識に用いられる RI も、これまでの核医学診断に用いる RI とまった

く同じ基準で選ばれ、ヨード(I)-131、ヨード(I)-123などの放射性ヨードやインディウム(In)-111、テクネチウム(Tc)-99mなどの放射性金属核種が用いられている。このうち最もよく研究され、臨床的に広く用いられているのはヨード(I)-131とインディウム(In)-111の2つである。インディウム(In)-111はDTPAというキレート剤と強く結合することを利用して、簡便に抗体の標識を行うことができる利点がある。しかも得られるイメージが美しく、患者への放射線被曝は少ない。

III. インディウム(In)-111標識モノクローナル抗体(whole IgG)による悪性黒色腫、大腸癌の画像診断

・悪性黒色腫（メラノーマ）

DTPA を結合させた ZME-018 と呼ばれる悪性黒色腫に対するモノクローナル抗体(1mg)に、111 MBq (3mCi) のインディウム(In)-111を加えると、DTPA を介して抗体のインディウム(In)-111標識を行うことができる。さらに非標識 ZME-018抗体19mgを加えて、抗体量を合計20mgとし、1時間かけて点滴静注。投与1, 3, 6日目にシンチグラフィを撮像した。これまでの臨床検討で、投与する抗体量が1mgの場合よりも、抗体量が20mgの方が腫瘍の陽性率が高くなるため、抗体量を多くして投与している。

症例1: 22歳、男性 (Fig. 1)。

後頭部に親指の頭大の皮下腫瘍に気づき、近医で切除したところ、まもなく同部に腫瘍が再発、急速に増大してきたため来院。抗体投与1日、3日、6日目のシンチグラフィいずれにも後頭部の腫瘍にモノクローナル抗体の集積が強く認められ

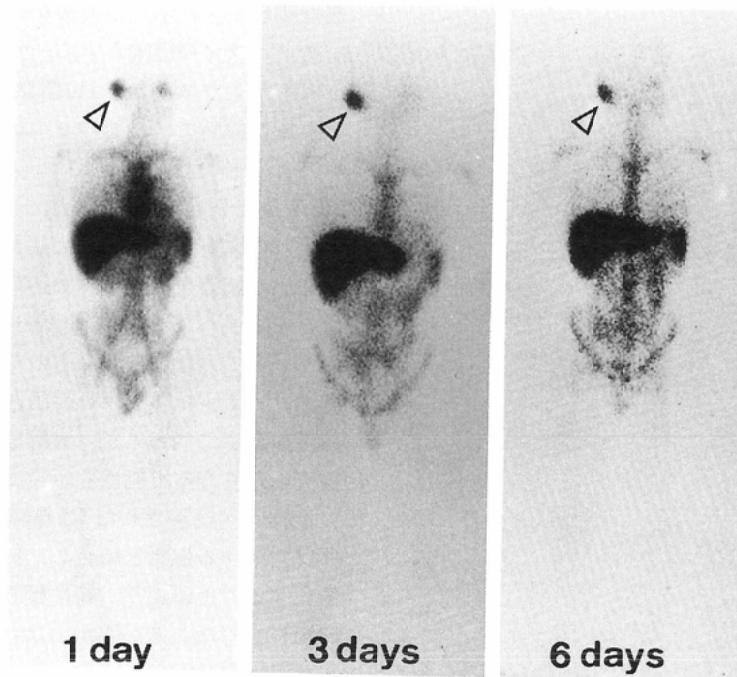


Fig. 1 A 22-year-old man with malignant melanoma. Series of whole body scans were obtained at 1, 3 and 6 days after receiving In-111 labeled ZME-018 antibody. Antibody uptake in the subcutaneous tumor of his head (arrow head) was apparent. However, deposits in the liver and bone-marrow were also high.

た、腫瘍以外にも、インディウム(In)-111の生理的な沈着が心臓、肝臓、脾臓、骨髄にも見られ、画像診断、治療の妨げとなっており、後に述べるごとく、これを減少させる研究が急がれる³⁾⁴⁾。

我が国における共同研究では悪性黒色腫44症例のうち、32症例、72.7%が陽性を呈した。病変数では20mm以下の小さな腫瘍での陽性率は27.8%なのに対し、腫瘍の大きさが20mmを越えると陽性率が79.7%と高くなり、陽性率は腫瘍の大きさ、病変の部位、病期により著しく左右される⁵⁾。

本法により新しい病変が見つかるなど、モノクローナル抗体を用いた悪性黒色腫の画像診断は興味あるものの、進行した悪性黒色腫に対しては有効な治療法がなく、今なお予後不良である。従って、悪性黒色腫では画像診断の臨床的意義も総合的に検討されねばならない。

・大腸癌

悪性黒色腫に比べて、大腸癌は頻度が高く、

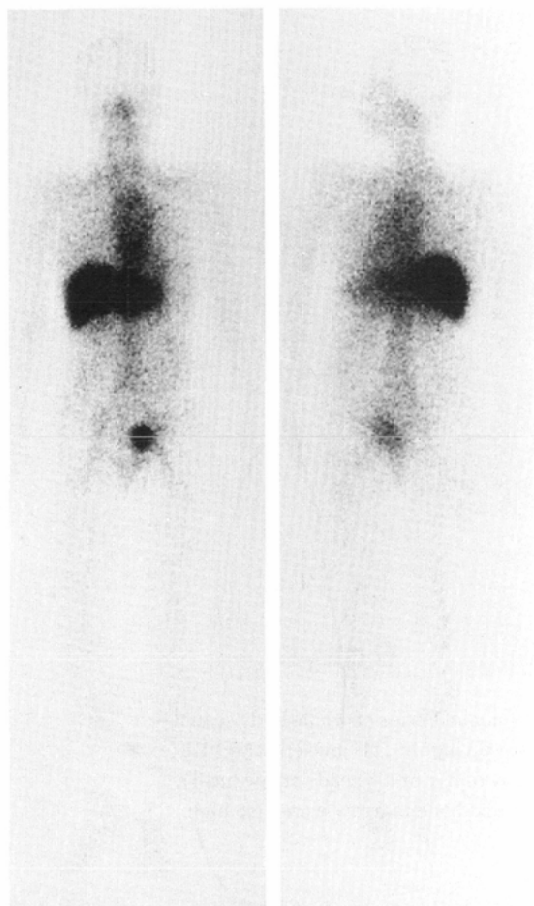
CEAやCA19-9などの腫瘍マーカーの研究も古くから行われており、ZCE-025と呼ばれる抗体もCEAを免疫して得られたものである。

症例2：55歳、女性 (Fig. 2)。

便秘を主訴として来院。インディウム(In)-111標識 ZCE-025抗体 (111MBq/42mg IgG) 投与3日後のシンチグラフィで、直径5cmのS状結腸癌が強く陽性描画された。これ以外の肝臓や骨髄へのRIの取り込みは、正常の分布である。

症例3：61歳、男性 (Fig. 3)。

3年前に直腸癌で手術したが、会陰部痛出現し、本院に紹介された。インディウム(In)-111標識 ZCE-025抗体投与3日後の骨盤部スポット像からは、直腸癌の局所再発およびその左仙腸関節周辺へのリンパ節転移と診断された。X線CTでは前仙骨部の再発腫瘍とともに、当初は見落とされていた左総腸骨動脈周辺のリンパ節腫大が疑われたが、手術により直腸癌の局所再発、および左総

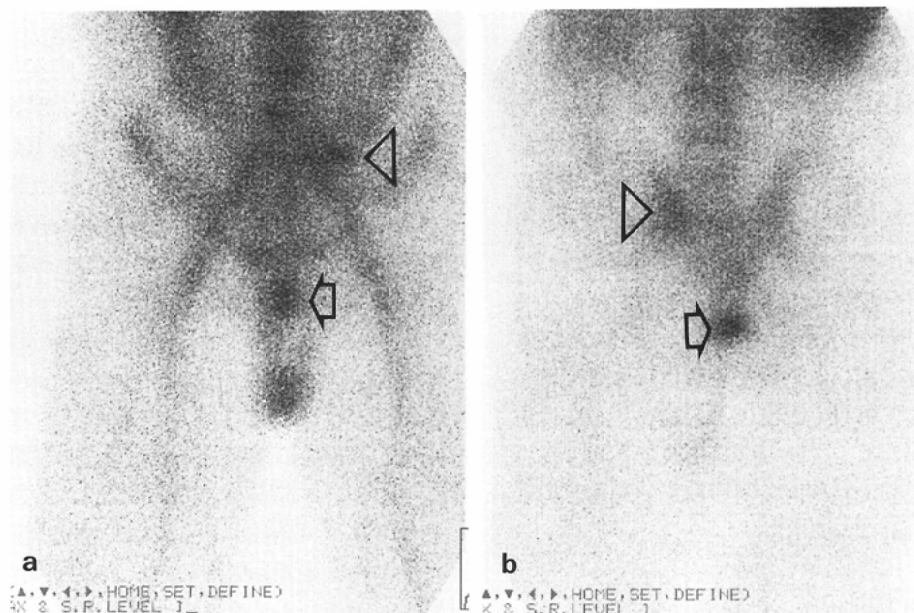


腸骨動脈リンパ節への転移が確かめられ、抗体シンチグラフィの結果とよく一致した。

インディウム (In)-111標識 ZCE-025抗体を用いた画像診断では、他検査で診断の困難だったリンパ節転移も陽性描画されるのみならず、血中 CEA 濃度が正常の 3 例を含めて、大腸癌患者 5 例いずれの腫瘍も検出された。CEA に対するモノクローナル抗体を用いる画像診断の高い陽性率は、ほとんどすべての大腸癌組織中には CEA が含まれていることを反映したものである。従って、モノクローナル抗体を用いた画像診断が、血中 CEA 濃度の測定に代わって、大腸癌のスクリーニング検査になりうる可能性を示唆する。

生体内へ投与された RI 標識モノクローナル抗体は対応する抗原と結合し、抗原の体内分布を画像化することにより、特に腹部、骨盤部の腫瘍の診断に有用なことが明かとなった。またこのよう

Fig. 2 A 55-year-old female with cancer of sigmoid colon. Anterior (Left) and posterior (Right) whole body scans were obtained at 3 days after infusion of In-111 labeled ZCE-025 antibody. In spite of normal serum CEA levels, immunoscintigraphy clearly demonstrated the tumor in her left pelvis. Liver uptake was also high.



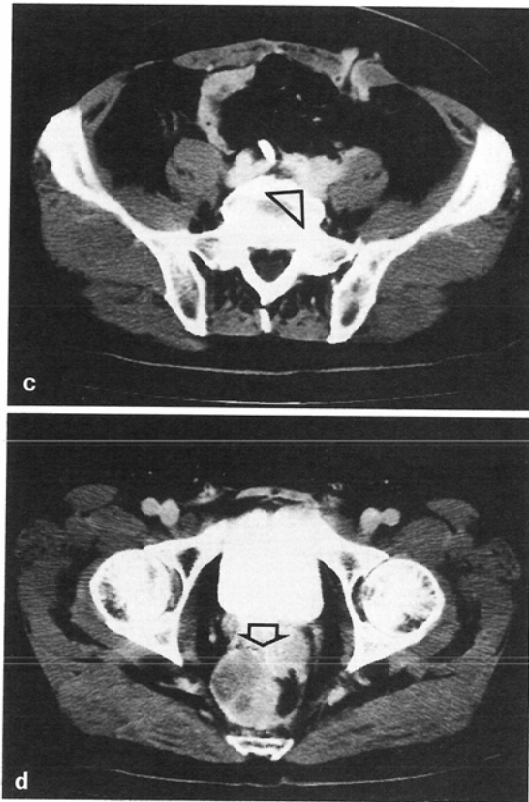


Fig. 3 A 61-year-old male with recurrent rectal cancer. a, b. Anterior and posterior pelvic images at 3 days after infusion of In-111 labeled ZCE-025 antibody, c, d. CT after contrast enhancement. Immunoscintigraphy revealed the antibody uptake not only in the lower pelvis (arrow) but also in the left iliosacral joint (b) (arrow head). CT demonstrated the recurrent presacral tumor (d) (arrow), and the enlargement of left common iliac lymphnodes was retrospectively suspected (c) (arrow head). This was confirmed by surgery and successfully operated on. His serum CEA levels were also normal.

な画像診断および抗体の体内分布の検討は、モノクローナル抗体を用いる癌治療の基礎研究には欠かせないものである。

IV. 抗マウス抗体 (HAMA) の産生および遺伝子工学の進歩

・抗マウス抗体 (HAMA)

現在使われているモノクローナル抗体はマウスで作られたもので、ヒトにとっては異種蛋白である。しかしこれまでの我が国での臨床検討でもアナフィラキシーのような重篤な副作用や、投与後の生化学検査の異常所見は認められていない。ただマウスに対する抗体、抗マウス抗体 (Human

anti-murine antibody: HAMA)が、産生される場合がある。モノクローナル抗体 (whole IgG) 20 mg から42mg を投与された悪性黒色腫、大腸癌患者64例中53例 (82.8%) の血中に抗マウス抗体が検出された。

それではRI標識モノクローナル抗体を同じ患者に繰り返し投与すれば、どうなるのだろうか。血中の高力価の抗マウス抗体は、投与したモノクローナル抗体と結合し、血中からのRIの消失速度が速くなるため、病巣へのモノクローナル抗体の集積が低下する。診断の目的で1, 2度のモノクローナル抗体の投与では問題ないが、さらに抗

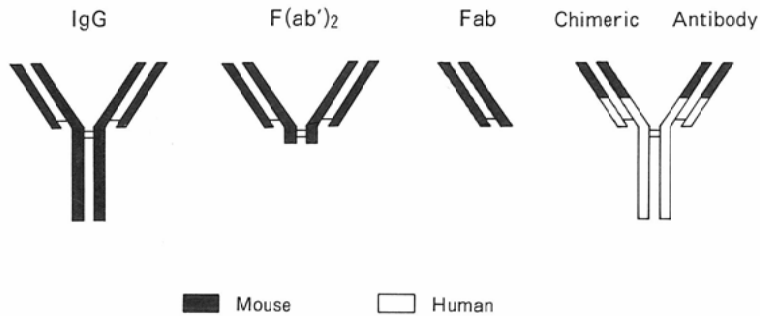


Fig. 4 Schematic representation of various forms of monoclonal antibody.

体を繰り返し投与すると、アナフィラキシーなどの副作用を生じる可能性は否定できない。このような抗体の繰り返し投与に伴う問題点は、ジフテリアや破傷風に対する動物血清を用いる「血清療法」でも古くからすでに指摘されていたことでもある。

・F(ab')₂, Fab 分画の利用

Y字型をした抗体IgGは、Y字型の先端の可変領域と呼ばれる部分で抗原と結合する。酵素で抗体を処理すると、Fab, F(ab')₂分画とFc分画に分けることができるが、Fab分画, F(ab')₂分画のみを用いても、抗原との結合部位が残っているため、抗体としての機能、抗原との結合能は損なわれない (Fig. 4)⁹⁾¹⁰⁾。

心筋梗塞で心筋細胞が壊死に陥ると、細胞膜が破壊され、内部のミオシンが露出するため、心筋梗塞の部位は投与したミオシンに対するモノクローナル抗体と結合する。インディウム(In)-111標識抗ミオシン抗体 Fab 分画は、心筋梗塞のみならず、心筋炎にも集積するなど優れた臨床結果が得られた⁷⁾⁸⁾。

IgG に比べて、Fab 分画を用いると、抗マウス抗体の産生は著しく少なく、406例中5例(1.2%)に抗マウス抗体が検出されるのみだった。しかも9例の患者には抗体を2回繰り返し投与したが、血中には抗マウス抗体が検出されないなど、優れた安全性が確かめられた。

モノクローナル抗体投与後の抗マウス抗体の産生を防ぐには、理論的にはヒト型モノクローナル抗体を用いればよいが、ヒト型モノクローナル抗

体を安定して産生するのは予想外に難しく、実用可能なヒト型モノクローナル抗体は、現在もなおほとんど作られていない。

・遺伝子工学の進歩

最近のバイオテクノロジーの進歩は目覚ましく、モノクローナル抗体も遺伝子工学の手法を用いて作製されるようになった。Y字型の先端の抗原との結合部位を残し、その他の大部分をヒト型にする、マウスとヒトのキメラ型抗体を作ることができる。このキメラ型抗体は大部分をヒト由来の抗体に置換しているため、Fab 分画を用いるよりもさらに抗マウス抗体の産生は少ないと期待される。これまでの検討でマウス/ヒトキメラ型抗体は、元のマウス型抗体とほぼ同じ免疫活性、病巣集積性を有していることが明かとなった (Fig. 5)⁹⁾¹⁰⁾。

キメラ型抗体の投与による抗マウス抗体の産生は極めて低く、またすでに血中に抗マウス抗体が陽性となった患者にもキメラ型抗体を投与できる、など利点が多い。さらに遺伝子工学の進歩で、自由にデザインしたヒト型モノクローナル抗体を作ることが可能になりつつあり、RI 標識モノクローナル抗体の医学への応用は、今後さらに進歩すると思われる。

V. 抗体の RI 標識方法に関する研究

・これからの研究

モノクローナル抗体を用いる画像診断の最終的な目標は、RI 標識モノクローナル抗体を用いる癌の特異的な治療である。しかしこれまで完全寛解 (CR) が得られたのは、悪性リンパ腫など放射性感

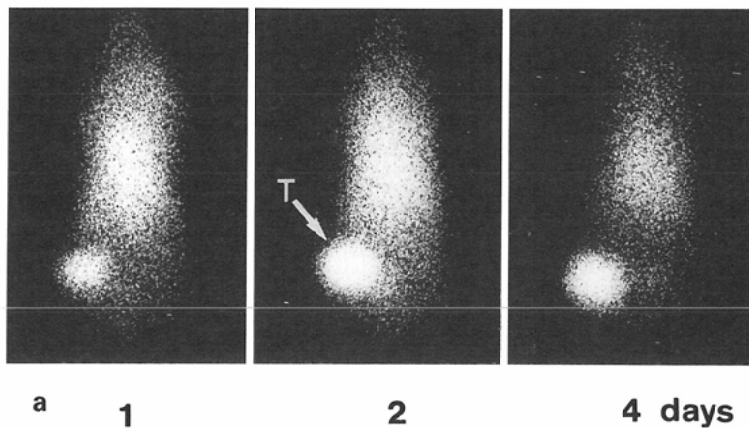
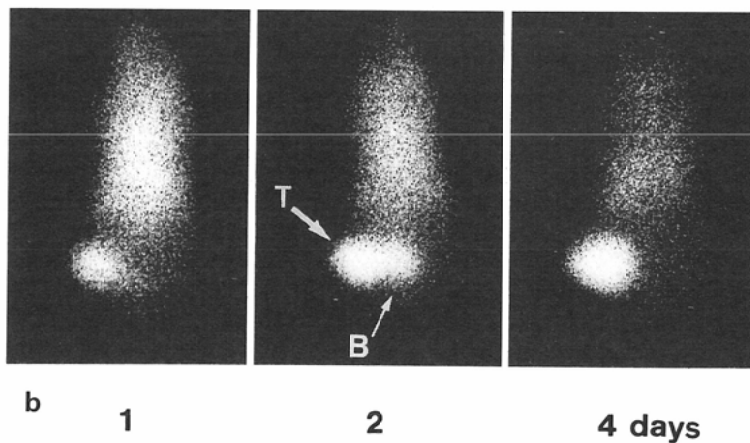
I-131 LABELED E-2-7**LS 180****I-131 LABELED CHIMERIC MoAb****LS 180**

Fig. 5 Scintigraphies of nude mice bearing LS180 human colorectal cancer. a, Images of a mouse at 1, 2 and 4 days after injection of I-131 labeled parental mouse antibody to CEA. b, Those of mouse-human chimeric antibody. The mouse-human chimeric antibody localized well in transplanted tumor (T), as was seen with parental mouse antibody. B: bladder.

受性の良い腫瘍のみで、他の多くの固型癌では、成功していない。RI 標識モノクローナル抗体を用いても、悪性腫瘍患者では抗体の腫瘍への集積率、腫瘍/正常組織比が高くないため、腫瘍に十分な放射線吸収線量が得られないことによる。

RI 標識モノクローナル抗体を用いる画像診断、治療はモノクローナル抗体の体内分布のみを反映するものではなく、抗体に標識した RI の分布を画像化するものである。従って、たとえ同じモノクローナル抗体を用いても、標識に用いる RI、標

識方法を研究すれば異なった画像，治療効果を得ることができる¹¹⁾。

・新しいキレート剤の開発

インディウム (In)-111, テクネチウム (Tc)-99m, ガリウム (Ga)-67などの放射性金属核種は，DTPA などのキレート剤を介してモノクローナル抗体に標識される。抗体の標識に用いる新しいキレート剤を開発することにより，より優れた画像が得られることが明かとなった。

RI と抗体の間のキレート剤にエステル結合を導入すれば，肝臓に豊富にある酵素エステラーゼの作用で，正常組織ではエステル結合が切断されるのに対し，腫瘍には酵素エステラーゼがないため，抗体に結合した RI は腫瘍にとどまる。エステル基を導入した RI 標識モノクローナル抗体では，肝臓に沈着した抗体から RI が遊離し，速やかに腎臓より排泄されたため，結果的に高い腫瘍/正常組織比が得られた。画像診断，治療にそれぞれ適した RI の開発，抗体の標識方法を改善することにより，その腫瘍集積性，腫瘍/正常組織比，線量分布が良くなるため¹²⁾，さらにより優れた RI 標識方法の研究が欠かせない。

VI. おわりに

モノクローナル抗体を用いる画像診断は，腫瘍特異的な夢のような診断法になるのではないかとの強い期待に反し，その進歩はゆっくりしたものである。が，臨床応用に向けて着実に進歩している。これまで作られた数百万個以上のモノクローナル抗体のうち，画像診断，治療の目的で臨床応用されたのはわずか数十個に過ぎない。我が国におけるモノクローナル抗体の臨床応用を進めるべく，標識抗体医学利用専門委員会が作られ，RI 標識モノクローナル抗体の臨床応用の基準づくりを進めている。

これまでの研究で RI 標識モノクローナル抗体を用いる画像診断，治療が systemic で，selective なものであることは確かめられた。今後さらに本法が臨床的に有用なものかどうか，臨床の有用性の詳細な検討が私達に課せられた重要な課題である。遺伝子工学の進歩は目覚ましいものがあり，それに伴って RI 標識モノクローナル抗体を用い

る画像診断，治療の臨床的有用性，安全性は一層向上すると期待される。

本論文は第49回日本医学放射線学会総会において特別講演として発表したもので，これまでの研究をまとめたものです。発表の機会を与えて下さった小塚 隆弘会長，および研究に協力して下さい以下の多くの先生方に謝意を表します。この研究の一部は文部省がん特別研究 II，厚生省がん研究助成金（久田班）によるものです。

京都大学核医学科：姚 正生(中国，西安医科大学)，阪原晴海，小泉 満(米国，マサチューセッツ総合病院)，渡辺祐司(同上)，佐賀恒夫，中井敏晴，細野 真，太田仁八(和歌山赤十字病院)，小西淳二，同皮膚科：今村貞夫，同外科：戸部隆吉，同内科：河合忠一，同薬学部：荒野 泰，横山 陽，福井医科大学：河村孝泰，中島鉄夫，鳥塚莞爾，北里大学皮膚科：西山茂夫，同放射線科：石井勝巳，国立がんセンター外科：北条慶一，癌研究会附属病院：小山田日吉丸，東京大学放射線科：佐々木康人，金沢大学核医学科：久田欣一，慶応義塾大学放射線科：橋本省三，九州大学生体防御医学研究所：渡邊 武，福岡大学生化学：松岡雄治

文 献

- 1) Sakahara H, Endo K, Nakjima K, et al: Serum CA19-9 concentrations and computed tomography findings in patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 57: 1324-1326, 1986
- 2) Matsuoka Y, Nakashima T, Endo K, et al: Recognition of ovarian cancer antigen, CA125, by murine monoclonal antibody produced by the immunization of lung cancer cells. *Cancer Res* 47: 6335-6340, 1987
- 3) Sakahara H, Endo K, Nakashima T, et al: Localization of human osteogenic sarcoma xenografts in nude mice by a monoclonal antibody labeled with radioiodine and indium-111. *J Nucl Med* 28: 342-348, 1987
- 4) Koizumi M, Endo K, Watanabe Y, et al: Pharmacokinetics of internally labeled antibodies as a gold standard: Comparison of biodistribution of ⁷⁵Se, ¹¹¹In and ¹²⁵I-labeled monoclonal antibodies in osteogenic sarcoma xenografts in nude mice. *Cancer Res* 49: 1752-1757, 1989
- 5) Koizumi M, Endo K, Watanabe Y, et al: Immunoscintigraphy and pharmacokinetics of indium-111 labeled ZME 018 monoclonal antibody in patients with malignant melanoma. *Jpn J Cancer Res* 79: 973-981, 1988
- 6) Watanabe Y, Endo K, Koizumi M, et al: Effect of tumor mass and antigenic nature on

- the biodistribution of labeled monoclonal antibodies in mice. *Cancer Res* 49: 2884—2889, 1989
- 7) Matsumori A, Ohkusa T, Matoba Y, et al: Myocardial uptake of antimyosin monoclonal antibody in murine model of viral myocarditis. *Circulation* 79: 400—405, 1989
- 8) Tamaki N, Yamada T, Matsumori A, et al: Indium-111-antimyosin antibody imaging for detecting different stages of myocardial infarction: Comparison with technetium-99m-pyrophosphate imaging. *J Nucl Med* 31: 136—142, 1990
- 9) Koga H, Kanda H, Nakashima M, et al: Mouse-human chimeric monoclonal antibody to carcinoembryonic antigen (CEA): In vitro and in vivo activities. *Hybridoma* 9: 43—56, 1990
- 10) Saga T, Endo K, Koizumi M, et al: In vitro and in vivo properties of human/mouse chimeric monoclonal antibody specific for common acute lymphocytic leukemia antigen. *J Nucl Med* 31: 1077—1083, 1990
- 11) Endo K, Sakahara H, Nakashima T, et al: Preparation and properties of antitumor monoclonal antibodies labeled with metallic radionuclides: Indium-111, gallium-67 and technetium-99m. *NCI Monogr* 3: 135—140, 1987
- 12) Koizumi M, Endo K, Kunimatsu M, et al: ⁶⁷Ga-labeled antibodies for immunoscintigraphy and evaluation of tumor targeting of drug antibody conjugates in mice. *Cancer Res* 48: 1189—1194, 1988
-