



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | Production of three monoclonal antibodies specifically reactive respectively with the ductal , acinar and islet cells of the human pancreas.   |
| Author(s)    | 柴田, 邦隆   |
| Citation     | 大阪大学, 1991, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/37669">https://hdl.handle.net/11094/37669</a>  |
| rights       |  |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|         |   |      |           |   |
|---------|---|------|-----------|---|
| 氏名・(本籍) | 柴   | 田    | 邦         | 隆 |
| 学位の種類   | 医   | 学    | 博         | 士 |
| 学位記番号   | 第   | 9821 | 号         |   |
| 学位授与の日付 | 平成3年6月3日  |      |           |   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当  |      |           |   |
| 学位論文名   | Production of three monoclonal antibodies specifically reactive respectively with the ductal, acinar and islet cells of the human pancreas.<br>(ヒト胎児膵細胞に対するモノクローナル抗体の作製とその解析) |      |           |   |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教 授 森 武貞  |      |           |   |
|         | (副査)<br>教 授 鎌田 武信   |      | 教 授 谷口 直之 |   |

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

最近の画像診断の目覚ましい進歩にも関わらず、依然として手術後長期生存が期待できる小膵癌の診断は難しく、また膵癌と腫瘍形成性膵炎との鑑別もまた困難なのが現状である。そこで膵癌のスクリーニングに用いる膵腫瘍マーカーの開発が切に望まれる。一方モノクローナル抗体を用いた細胞表面抗原の検索、解析が種々報告されている。またCEA、 $\alpha$ -fetoproteinなどの胎児性抗原も癌関連物質の一つとして広く認められている。このような点をふまえて、本研究はヒト胎児膵細胞に対するモノクローナル抗体を作製し、正常および癌組織におけるその標的抗原の免疫組織学的検索および生化学的性状を解析することにより、主に膵癌診断への応用を試みることを目的とした。

#### 〔方法ならびに成績〕

- 1) 16-22週齢のヒト胎児膵生細胞をBALB/cマウスに免疫しその脾細胞とマウスミエローマNS-1細胞とを細胞融合して得たハイブリドーマを、免疫組織学的方法を用いてスクリーニングし、それぞれ胎児膵の導管細胞、腺房細胞、島細胞と反応する3つのモノクローナル抗体、FP-1、FP-2、FP-3を作製した。
- 2) 3つのモノクローナル抗体FP-1、FP-2、FP-3を用いて酵素抗体法にて正常及び癌組織を染色し、その標的抗原の組織学的分布を調べた。その結果正常組織においてFP-1は膵の導管細胞ならびに胃、十二指腸、小腸、大腸、胆のうの各上皮細胞と反応した。FP-2は膵の腺房細胞と十二指腸のブルンナー腺細胞に反応した。FP-3は膵島細胞、甲状腺C細胞、副腎髓質細胞と反

応した。更に癌組織においてFP-1は膵、胃、大腸、胆のうの各癌細胞と高率に反応した。FP-2は膵導管細胞癌の一部の細胞と弱く反応したが、腺房細胞癌とは反応しなかった。FP-3は膵島細胞癌、甲状腺髓様癌、褐色細胞腫、消化管カルチノイドと反応した。

- 3) FP-3と既知の22種類のペプタイドホルモンおよび糖蛋白物質との関連について、正常膵組織切片を用いて酵素抗体法にて免疫組織学的に比較染色を行ったところ、その染色パターンは全て異なった。FP-3の標的抗原物質はAPUDoma細胞に発現する新しい腫瘍マーカーになる可能性が示唆された。
- 4) 硫安塩析、Sephadex G-200を用いて精製した正常膵抽出物とFP-1、FP-3各モノクローナル抗体の反応性をドットブロッティング法で測定しその標的抗原の分子量を推定した。各モノクローナル抗体の標的抗原の分子量は、FP-1が100万ダルトン、FP-3が50-100万ダルトンと推定された。
- 5) ドットブロッティング法によりFP-2は膵液と反応した。膵液を硫安塩析しSDS-PAGE・ウエスタンブロッティング法にて展開しFP-2の標的抗原の分子量は約5万ダルトンと推定された。
- 6) 各種膵、大腸、乳癌細胞株を抗原としたTRAY ASSAYを用いて、トリプシン、過ヨウ素酸をそれぞれ前処置し、FP-1、FP-3各モノクローナル抗体の反応性を調べた結果、FP-1はペプタイド鎖、FP-3は糖鎖を認識していた。

また正常膵組織切片をトリプシン、過ヨウ素酸でそれぞれ前処置し、免疫組織学的にFP-1、FP-3の反応性を調べた結果、同様の結果を得た。

#### 〔総括〕

ヒト胎児膵のそれぞれ導管細胞、腺房細胞、島細胞に対する3つのモノクローナル抗体を作製した。うちFP-1は膵癌と高率に反応しFP-3はAPUD系腫瘍と反応し、癌診断への有用性が示唆された。またその標的抗原物質の分子量および生化学的解析を行い、胎児性癌関連抗原物質の分子構造ないし抗原構造について解析した。

#### 論文審査の結果の要旨

本研究は、ヒト胎児膵を免疫原として膵の導管細胞、腺房細胞、島細胞を選択的に認識する三種類のモノクローナル抗体(FP-1, FP-2, FP-3)を作製し、正常および癌組織におけるその標的抗原物質の免疫組織学検索および生化学的性状の解析を行なったものである。

その結果、FP-1は膵癌細胞、FP-3はAPUD系腫瘍細胞と高率に反応し、腫瘍診断への応用が示唆された。また、その標的抗原物質の分子量、エピトープの生化学性状を明らかにしている。

以上の成果は、膵の構成細胞およびそれに由来する腫瘍細胞を選別する道を開いたものとして評価され、学位に値する。