



Title	マウスモノクローナル抗体ONS-M21の生体内分布とそのヒト型化抗体の画像診断への応用
Author(s)	大川, 元久
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3128964
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	大川 元久
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第13063号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	(マウスモノクローナル抗体ONS-M21の生体内分布とそのヒト型化抗体の画像診断への応用)
論文審査委員	(主査) 教授 早川 徹
	(副査) 教授 西村 恒彦 教授 岡野 栄之

論文内容の要旨

【目的】

髓芽腫は小児悪性脳腫瘍の中で神経膠腫について頻度の高い腫瘍であり、外科的手術に加え放射線療法、化学療法および免疫療法等で最近の治療成績は向上している。マウスモノクローナル抗体(ONS-M21)はヒト髓芽腫細胞株ONS-76をマウスに免疫して作製され、in vitroで他の髓芽腫や神経膠腫等の脳腫瘍細胞に特異性を有することが報告されている。私たちのグループでは、この抗体のヒト型化にも成功している。臨床において悪性脳腫瘍の腫瘍摘出後、残存腫瘍の正確な範囲を画像診断することは、以後の治療方針を決定する上で重要である。また、悪性脳腫瘍に特異的な本モノクローナル抗体の応用により新しい治療手段が開発できる可能性がある。本研究では、この悪性脳腫瘍に特異的なONS-M21抗体の生体内分布と画像診断への応用の可能性について検討した。

【方法】

Iodogen法を用いて、ONS-M21抗体をNa-¹²⁵Iで標識した。まず最初に、BALB/c nu/nuヌードマウスに¹²⁵I標識ONS-M21抗体を静脈内投与し、その生体内分布を調べた。ついでONS-76細胞を用いた皮下移植モデルに¹²⁵I標識ONS-M21抗体を静脈内投与し、全身オートラジオグラフを作製した。また、F344/NJcl-rnuヌードラットの脳内にONS-76細胞を移植し、腫瘍細胞の脳内生着像をHE染色で検索した。さらにMRIで脳腫瘍の形成を確認した後、¹²⁵I標識ヒト型化抗体を静脈内投与しオートラジオグラフを作製した。

【結果】

¹²⁵I標識ONS-M21抗体のヌードマウス血液中における半減期は4~6時間であった。本モノクローナル抗体の腫瘍への取り込みは、抗体投与24時間後に血液以外の他臓器より高くなり、72時間後には生体内の各組織のうちで最高値を示した。ヌードマウスの皮下腫瘍モデルに¹²⁵I標識ONS-M21抗体を静脈内投与したところ、投与6時間後のオートラジオグラフで皮下腫瘍に一致した部位に放射活性の集積を認めた。同様の結果は、ヌードラットの皮下腫瘍でも認められた。

ヌードラットの前頭部に 5×10^5 個のONS-76細胞を移植したところ、3週間後のガドリニウム造影T1強調MRIで明らかに腫瘍が描出された。その腫瘍のHE染色では、濃染する核を有する細胞質の乏しい細胞を認めた。ヌードラット脳腫瘍モデルのオートラジオグラフでは、MRIで示された腫瘍部位に放射活性の高集積を認めた。また、MRIで腫瘍形成を同定できない時期でもオートラジオグラフで診断できる症例があった。

【総括】

^{125}I 標識 ONS - M21抗体の静脈内投与後における生体内分布は、ONS - M21抗体が他臓器や血中よりも皮下腫瘍に長時間集積することを示し、オートラジオグラフでも実証できた。同様の所見はヒト型化抗体でも認められた。以上の結果より、ONS - M21抗体およびそのヒト型化抗体は、髄芽腫に特異的に親和性を有し、正常組織への取り込みが極めて少ないことが確認された。また、ヒト型化抗体を用いたオートラジオグラフでは、MRIで同定できない脳腫瘍でも描出可能であった。このことよりヒト型化抗体の特異性が高いことも確認された。これらの結果より、すでに試作段階にある単鎖抗体を含め、本ヒト型化抗体を用いた画像診断の臨床応用への可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、大阪大学医学部脳神経外科教室で樹立されたマウスモノクローナル抗体 ONS - M21とそのヒト型化抗体の生体内分布を検索するとともに、その画像診断への応用の可能性を検討したものである。

ヒト髄芽腫細胞株 ONS - 76で作成したヌードマウスの皮下腫瘍モデルに ^{125}I 標識 ONS - M21抗体を静脈内投与すると、その体内組織および腫瘍の γ - count で24~72時間後に腫瘍血液比が1.0を超え、他の正常臓器よりも長時間集積することが明らかとなった。ONS - 76細胞で作成した脳腫瘍モデルでは、腫瘍病巣が autoradiograph (ARG) で描出できることが証明された。脳内腫瘍病変は MRI で描出されたが、MRI では腫瘍を明らかに描出できない症例でも ^{125}I 標識ヒト型化抗体を用いた ARG では腫瘍病変を描出できる症例もあった。

本研究の結果は、本モノクローナル抗体やそのヒト型化抗体の生体内における特異的分布を明らかにすると共に、ヒト型化抗体によるヒト悪性脳腫瘍の画像診断への応用の可能性を示したものであり、学位の授与に十分値するものと考えられる。