

学位授与番号	医博甲第953号
学位授与年月日	平成2年3月25日
氏名	絹谷清剛
学位論文題目	In-111標識モノクローナル抗体の肝摂取およびその低減に関する実験的研究

論文審査委員	主査	久田欣一
		廣根孝衛
		小林健一

### 内容の要旨および審査の結果の要旨

In-111標識モノクローナル抗体 (In-111 MoAb) は、特異的な癌の局在診断法である放射免疫シンチグラフィへの応用が期待されている。一方、In-111 MoAbは非特異的な肝摂取が高いため、肝内および肝周囲病巣の診断に限界がある。In-111 MoAbの肝集積要因解明と肝集積低減法開発を目的として、正常ラット及び2種類のヒト癌細胞株移植ヌードマウスと2種類のIn-111 MoAbを用いた検討の結果、以下の結論を得た。

(1) 正常肝細胞のホモジネートを、多段階遠心法により分画したところ、In-111は体内投与後肝細胞内リソゾーム分画へ経時的に取り込まれ、排泄されずに長時間留まることが判明した。従って、肝放射能集積持続を細胞レベルで規定する要因は肝細胞リソゾーム内放射能貯留であることが、初めて明かとなった。

(2) In-111 MoAbとIn-114mイオンとの2核種同時投与実験の結果、In-114mの肝細胞内放射能分布は、In-111 MoAbとほぼ同一の経時的变化を示した。

(3) 正常肝細胞上清分画のゲル濾過高速液体クロマトグラフィによる解析の結果、MoAbに結合したIn-111は、IgG分画からより小分子量分画へと経時的に移行する現象が観察された。従って、肝細胞内では、MoAbとIn-111の結合が必ずしも安定した状態を保ち得ないことが見出された。

(4) 同一のMoAbをI-125で標識してIn-111 MoAbでの結果と比較した場合、生体内ではMoAbとI-125の結合は一層不安定であった。また両トレーサの生体内分布、肝細胞内分布、肝内代謝過程は著しく異なることが判明した。

(5) 腫瘍細胞と正常肝細胞とは、細胞内放射能分布の経時的な変化が大きく異なり、従って、腫瘍細胞におけるIn-111 MoAbの放射能貯留は、正常肝細胞の場合と異なる機序に基づくと考えられた。

(6) In-111 MoAb投与前に予めFeを投与することにより、In-111 MoAbの肝摂取を低減させる方法を独自に開発した。このFe前投与方法により、In-111 MoAbの腫瘍集積性を低下させることなく、In-111の肝内(リソゾーム分画)貯留のみを低減することに成功した。

(7) Fe前投与の至適な投与時期は、MoAb投与の少なくとも48時間前であると判明した。また小動物でのFe投与量からヒトへの投与量を算定した結果、臨床応用が充分可能であると推察された。

以上、本論文はIn-111 MoAbによる放射免疫シンチグラフィの大きな問題点である高い肝放射能摂取の要因を初めて解明し、肝摂取を低減する方策を提唱した点で、腫瘍免疫核医学に貢献する所大きい労作と認められる。