

# ヒト型モノクローナル抗体A33を用いた 胃癌治療の臨床研究

坂本 純一\*<sup>1</sup> 織内 昇\*<sup>2</sup> 持木 彫人\*<sup>3</sup>  
浅尾 高行\*<sup>3</sup> 松井 隆則\*<sup>4</sup> 桑野 博行\*<sup>3</sup> 遠藤 啓吾\*<sup>2</sup>

## はじめに

KöhlerとMilsteinによってハイブリドーマ技術が確立されたことから、モノクローナル抗体による腫瘍免疫療法の臨床応用に大きな期待がかけられた。一時期は先を争うようにして腫瘍抗原と反応するさまざまな抗体が開発され、それらを用いた臨床試験が多くのお癌種に対して試みられた。しかしごく一部の有効例の報告を除くと、全体での成果は目覚ましいものではない。

ただし、それらのうちでも白血病やリンパ腫に対するモノクローナル抗体を用いた免疫療法についてだけは、有用性がほぼ確立されつつある。

造血器系腫瘍における優れた成果と比較すると、固型腫瘍に対する抗体の臨床応用は、現時点では十分な成果を挙げているとは言い難い。細胞傷害性の効果を期待して行われた抗体単独投与試験では、メラノーマに対する抗GD3抗体で約20%の効果が報告された以外は、肺癌・乳癌などでの有用性はほとんど認められていない。固型癌全体でのCRは2%で、かつ有効期間も短い。さらに、化学療法剤や細胞毒性物質を結合させたモノクローナル抗体を投与した場合でもほぼ同様の結果しか得られておらず、固型癌でのCRはやはり2%程

度である。

ただし、放射性アイソトープを用いて抗体の標識を行った場合、固型癌に対してもかなりの効果がみられることが明らかにされてきている。乳癌に対してヨード131で標識したキメラ抗体L6を複数回投与した研究では、mild response (MR) を含めると60%の症例において効果が認められている。またヨード131を4種の抗体カクテルで標識して卵巣癌に使用した試験では、単回投与にもかかわらず50%の症例でCRが得られたとの報告がなされている。

これらの結果からみると、固型癌におけるモノクローナル抗体の臨床応用には、造血器系腫瘍に対して用いる場合に比べていくつかの解決しなければならぬ余分なハードルがあるものと思われる。

我々はこの問題を解決するために、ルードウィヒ癌研究所との協同研究により腫瘍抗原探索の原点に立ち戻って消化器癌に対する数々のモノクローナル抗体を作成し、その認識する抗原およびその抗原決定基の詳細な検討を行ってきた。

数多くの抗体スクリーニングを行った結果、消化管関連抗原A33に対するモノクローナル抗体が診断治療にかなり有用であるとの示唆が得られたので、進行大腸癌に対してアイソトープラベルをしたA33抗体を投与するPhase I、II試験を行い、その有用性を示唆する結果を得ている。

胃癌はわが国における癌死亡の上位を占める疾

\* 1 京都大学大学院 医学研究科疫学研究情報管理学講座  
\* 2 群馬大学 医学部核医学講座  
\* 3 群馬大学 医学部第一外科  
\* 4 県立愛知病院外科・臨床研究検査部

患であり、その治療成績の向上をはかるため様々な治療が試みられているが、標準治療として確立されているのは外科手術のみである。殊に進行・再発や腹膜転移をきたした症例の予後はきわめて不良で、腸閉塞によるイレウスや、腹水による腹部膨満などによるQOLの低下も深刻な問題となっている。A33抗体はこのような腹膜転移をきたすことが多い低分化型腺癌ともよく反応するため、漿膜侵潤のある胃低分化腺癌症例に対する治療、さらには治癒切除胃癌における補助療法としても有効な modality となりうる可能性がある。このA33抗体の有用性と安全性を確認するため、遺伝子工学にて humanize した huA33 モノクローナル抗体を用いた Phase I 研究を開始した。

## 対象と方法

ヒト型モノクローナル抗体 huA33 をクロラミン T 法により  $3\text{mCi}$  の  $^{131}\text{I}$  にラベルし、100ml の生理食塩水に溶解し、進行胃癌症例の点滴静注する。A33 の抗体量は第 1 Cohort で 1 mg、第 2 Cohort では 2 mg、第 3 Cohort では 5 mg、第 4 Cohort では 10mg とし、各 Cohort 3 例、計 12 例の症例に投与を行う。投与に先立って十分なインフォームドコンセントを書面にて得ることを臨床試験登録の必須条件とする。抗体投与直後、1 日目、3 日目、6 日目のガンマカメラによりイメージングおよび血清中抗体の dosimetry を行い、7～14 日目に手術を施行、胃を切除する。切除胃について摘出標本の Computed Radiography を行い、また癌部、正常部、他臓器の % Injected Dose、腫瘍：正常比、また腫瘍：血液比を測定してモノクローナル抗体の胃癌に対する特異的集積を確認した。

## 結果

現在までに 5 例の症例が登録された (表 1)。男性 3 名、女性 2 名であり年齢の中央値は 58 歳であった。中分化腺癌が 1 例、低分化腺癌が 2 例、印

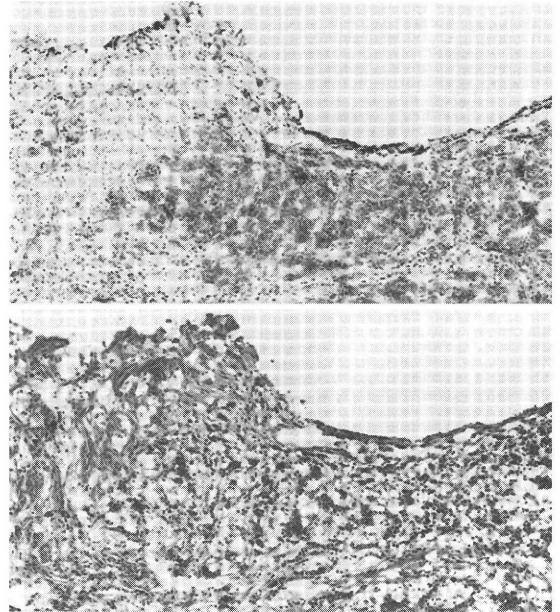


図 1 生検標本による A33 抗原の局在 (上：H-E、下：抗 A33 免疫染色)

表 1 ヒト型モノクローナル抗体 huA33 登録症例

症例 No.	年齢	性別	組織型	ステージ			投与抗体量
				T	N	M	
1.	46	女	por-sig	3	2	0	1mg
2.	65	女	por	3	2	0	1mg
3.	49	男	sig	3	2	0	1mg
4.	61	男	sig	3	2	0	1mg
5.	58	男	tub2	3	2	0	2mg

表 2 生検標本および摘出標本の乳癌組織染色とガンマカメラ、Computed Tomography の画像

症例 No.	生検組織	癌	腸上皮化成	正常部	ガンマカメラ	Computed
					イメージング	Tomography
1.	+++	+++	-	-	+	+
2.	++	+++	-	-	-	+
3.	-(腸上皮+)	+++	-	-	-	NT
4.	+(腸上皮?)	-	+++	-	-	-(腸上皮+)
5.	+-	-	-	-	-	-

表 3 ドーシメトリーの結果と腫瘍/血液比、腫瘍/非腫瘍比

症例 No.	%ID/g ( $\times 10^{-3}$ )	腫瘍/血液比	腫瘍/非腫瘍比
1.	6.94	2.32	5.10
2.	2.91	1.94	3.91
3.	NT	NT	NT
4.	NT	NT	NT
5.	2.25	0.35	2.05

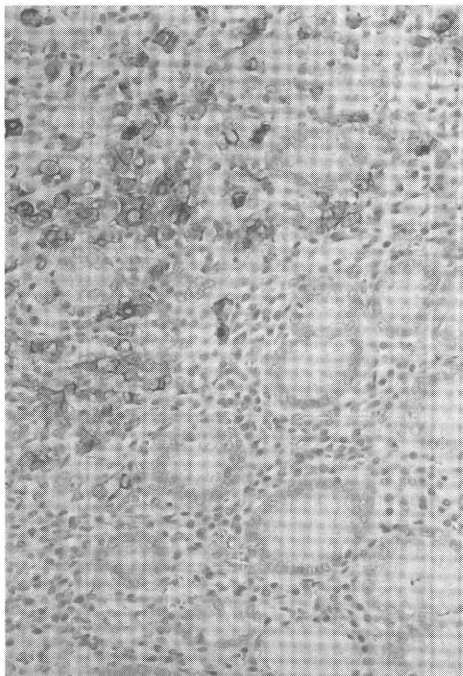


図2 摘出標本による癌部A33抗原の局在

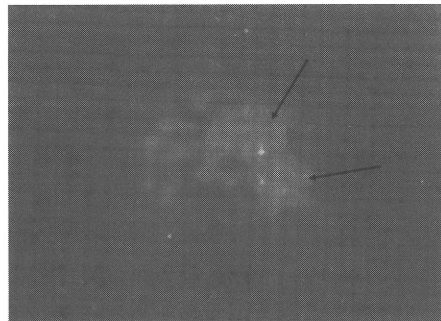


図3 SPECTによるガンマカメラ腫瘍画像

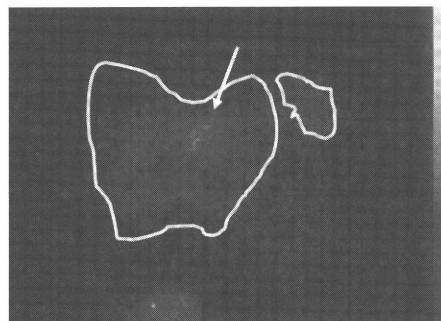


図4 Computerd Radiographyによる摘出標本のex-vivo-scan (左下はreference)

環細胞癌が2例ですべてstage III bの進行癌症例である。全症例において術前に生検を行い(図1)、摘出標本とともに免疫組織染色により、A33抗原の局在を検討し(図2)、3例において抗原陽性を確認した。ガンマカメラ(SPECT)画像は1例において確認された(図3)。また、Computed Tomographyによるex-vivo scanでは、A33陽性3例全例において腫瘍画像が摘出された(表2、図4)。

さらにドーシメトリーにおいても抗原陽性症例では、比較的高い%ID値と1.0以上の腫瘍/血液比、腫瘍/非腫瘍比が確認された(表3)。また、ラベル抗体投与による副作用は1例も認められなかった。

### 考察

ヒト型A33抗体を研究者主導型のInvestigational New Drugとして用いる試みは、わが国では初の

試みであり、試験の遂行にあたっては、IRBにおける十分な審査と患者に対する正確なInformed Consent、また医師による緻密かつ細心の管理が必要である。今回のPhase I研究では、抗体投与後、1、3、5時間、またその後12時間ごとにVital Signの変化をチェックし、副作用のないことを確認している。

わが国における<sup>131</sup>Iの使用可能量に限界があるため、ガンマカメラにおける鮮明な画像を直接得ることは困難であったが、免疫組織染色による抗体の局在とex-vivo scanによる腫瘍画像、さらにドーシメトリーの結果はきわめて整合性の高いものであり、ヒト型モノクローナル抗体huA33が乳癌に対するHerceptinと同様に胃癌の質的診断と治療に有用である可能性が示唆された。今後はさらに、抗体量を増量し、コホートを上げてPhase I研究を完了し、次のPhase II研究へのstepを検討する必要があるものと思われる。