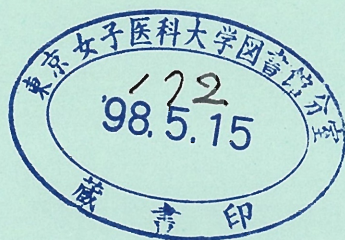


画像診断用に開発、改良されたヒト単クローン
抗肺癌抗体のインビボにおける基礎的検討

(08671056)

平成8年度～平成⁹10年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）

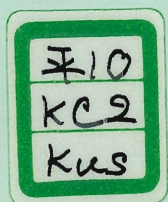
研究成果報告書



平成10年3月

研究代表者 日下部きよ子

(東京女子医科大学医学部教授)



研究組織

研究代表者：日下部きよ子（東京女子医科大学医学部放射線医学教室教授）

研究分担者：相羽元彦（東京女子医科大学医学部病院病理科教室教授）

研究経費

平成8年度	1,100千円
平成9年度	1,100千円
計	2,200千円

研究発表

（1）学会雑誌

- 1) 日下部きよ子、牧正子；非密封RIによる内照射療法－褐色細胞腫を中心に－. 新医療 3, 90-93 (1996)
- 2) 日下部きよ子；消化管ホルモン産生腫瘍の画像診断. 内分泌・糖尿病科 2, 458-465 (1996)
- 3) 日下部きよ子；非密封RIによる内照射療法. 新医療 3, 90-93 (1996)
- 4) 日下部きよ子；アイソトープ療法. 臨床と研究 74, 1704-1708 (1997)
- 5) 日下部きよ子；口腔領域における最新の核医学診断－基礎と臨床－. Dental Diamond 22, 146-151 (1997)
- 6) 日下部きよ子；アイソトープ治療. 臨床と研究 74, 56-60 (1997)
- 7) 日下部きよ子；甲状腺疾患の放射線治療. MEDICO 28, 13-16 (1997)

（2）口頭発表

- 1) K. Mochizuki ; Radioimmunoimaging of lung cancer xenograft and biodistribution of radioactivity in nude mice with I-125 labeled recombinant light chain of human monoclonal antibody HB4C5. 第6回アジア・オセアニア核医学会総会 1996年9月
- 2) 西村栄作；組換えヒト軽鎖抗体による肺癌組織染色とヌードマウス移植肺癌への集積
第1回基盤的免疫研究会総会シンポジウム 1997年7月

研 究 要 旨

肺癌患者のリンパ節転移より得たヒトモノクローナル抗肺癌抗体 (HB4C5) の糖鎖を処理したdHB4C5 (deglycosylated HB4C5) は、これまでの¹²⁵I標識dHB4C5を投与した肺癌移植マウスのin vivo の実験で、高い腫瘍集積性と特異性を示すことが確認されている。このdHB4C5を肺癌の画像診断薬として応用する前段階として、イメージングに適した放射性核種、¹¹¹In-DTPAによる標識を試みたが、¹¹¹In-DTPA標識 dHB4C5はコントロールとしたヒトIgMに比し、マウスの移植腫瘍に高い集積を呈し、¹¹¹In標識抗体の活性も保たれていた。しかし体内分布は正常の肝臓、腎臓、そして脾臓でかなり高く、臨床応用する上で読影範囲が制限され限界があると考えられた。またdHB4C5の標識法についてはコントロールのヒトIgM抗体と共に種々の報告を含めて検討し改良を試みたが、IgM抗体ではIgGに比し¹¹¹In-DTPAとの標識率が低く臨床的にイメージングを行うに十分な収率を得ることは困難と判断された。そこで遺伝子組み換えの技術を導入し、IgMのFc部分を操作してC5-L鎖型抗体(C5λ鎖)を作成し、¹¹¹In-DTPAによる標識を試みた。免疫組織学的には抗体活性は保たれていたが、肺癌移植マウスを用いて調べた¹²⁵In 標識C5λ鎖の結果に比し、腫瘍集積性はやや劣っていた。そして肝臓、脾臓他の正常臓器への集積が高く、¹¹¹In-DTPA標識のC5λ鎖は画像診断用としては限界があると考えた。そこで我々は半減期も6時間と短く臨床用核種として広く用いられている放射性テクネチウム、^{99m}Tcによる本抗体の標識を試みた。SH基導入Lysozymeを用いた実験結果から、^{99m}Tc標識にはC5λ鎖-SHが適しており、動物実験においても^{99m}Tc標識C5λ鎖-SH投与後27時間のイメージで、移植肺癌への集積像が確認された。^{99m}Tc標識ヒト抗肺癌抗体(C5λ鎖)は肺癌の画像診断に適した放射性薬剤となることが示唆され、さらに安定した簡便な標識法を検討している

研 究 成 果

1. 研究目的

ヒトのリンパ節転移から採取したリンパ球で作成したモノクローナルヒト抗腫瘍抗体は、ヒトに投与する上でマウス由来の抗体に比して安全性が高く、がんの放射免疫画像診断法や放射免疫治療への応用に適している。我々はこれまでに、肺癌患者のリンパ節転移から得たB細胞と、パーキットリンパ腫細胞を融合して得たモノクローナル抗肺癌抗体 (HB4C5) が、肺癌のイメージに適した薬剤になり得ることを確認してきた。さらにこの抗体の糖鎖を処理 (deglycosylation ; dHB4C5) することにより、肺癌腫瘍への集積が高まる (増強効果) ことを肺癌移植マウスを用いた in vivo 実験で確認し報告してきた。

そこでこの糖鎖を処理したヒト抗体、dHB4C5、を画像診断用薬剤として臨床応用する前段階として、抗体の標識に適した放射性核種について検討を加えた。画像診断用RIとしては¹¹¹Inが放射線の種類とエネルギー、そして患者被曝の面からも適しており、IgG抗体の標識には広く用いられている。しかしこれまでの実験で、ヒト由来の抗体で多く生産されるIgM抗体との標識では、標識効率が低くまた肝臓、腎臓、脾臓等の正常組織への集積が高いために画像診断に応用する上で限界があ

ると考えられた。そこで本研究では遺伝子組み換えの技術を導入し、本抗体（dHB4C5）のIgMのFc部分を操作してIgG分画のC5-L鎖型抗体（C5λ鎖）を作成して免疫活性を確認した。そしてコントロールのヒトIgGのC5λ鎖と共に¹²⁵I標識によるin vivoでの基礎的検討を加えた。さらに画像診断用薬剤としての評価を行うために、¹¹¹In-DTPAの他半減期が6時間と短く最も臨床的に汎用されている放射性核種、放射性テクネチウム（^{99m}Tc）による標識を試みた。

2、研究方法

1) C5λ鎖の免疫活性の評価 - in vitro test -

肺癌組織の免疫化学染色にはホルマリン固定した腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌のヒト肺癌より得た切片を用い、それぞれRI標識されたC5λ鎖およびコントロールのヒトIgGのC5λ鎖を加えて免疫染色して抗体活性を調べた。

2) C5λ鎖の肺癌移植マウスにおける評価 - in vivo test -

BALB/cヌードマウスにヒト肺扁平上皮癌（LC6）細胞 5×10^8 個を移植して6週間後の、移植腫瘍が1グラム前後になった時点で各RIを標識した抗体を投与し実験を行った。体内分布の画像による評価はRI標識抗体をマウスの腹腔内に投与し、1週間内に経時的に何回か全身のシンチグラフィを撮り観察した。尚、装置はシーメンス社製シンチカメラ（ZLC 7500 DIGITRAC）を使用した。体内分布の定量評価は各RI標識した抗体を投与した後、マウスを経時的にネブタール麻酔下に心穿刺にて脱血し、続いて主要臓器および移植腫瘍を摘出した。摘出された組織の重量当りの放射能を測定して摂取率を算出した。摂取率の測定は各臓器および腫瘍の重量当りの放射能の投与量に対する割合（%ID/g組織）を計測し算出した。また腫瘍の摂取率の測定にあたっては、注射用のシリンジ針にて摘出腫瘍の中心部の穿刺吸引を行い、壊死部と充実部を分離した計測も加えた。尚、¹²⁵I標識抗体による基礎的検討のコントロールとしてはヒトIgGより精製したλ鎖を用い、平行して同じ手法で測定した。原則として、各々の実験には4匹の担癌マウスを用いた。

3) ¹²⁵I標識抗体による基礎的検討

放射性ヨウ素の標識はヨードジェン法にて行い、¹²⁵IにC5λ鎖およびヒトのIgGλ鎖等の抗体を標識し標識率を確認した後、標識抗体を抽出して担癌マウスの腹腔内に投与した。体内分布のイメージングによる観察には100 μCiの¹²⁵I標識抗体を投与し、定量評価には20 μCiを投与した。

4) ¹¹¹In-DTPA標識抗体C5λ鎖の作成と画像診断薬としての評価

C5λ鎖の¹¹¹In-DTPAとの至適標識条件を検討し、標識された¹¹¹In-DTPA標識C5λの免疫活性を肺癌組織切片を用いて確認した。体内分布はヒト肺癌（LC6）移植マウスに各3.7MBqの¹¹¹In-DTPA標識C5λ鎖を投与して1～7日後にシンチカメラにて全身像を撮像して観察した。定量評価はヒト肺癌（LC6）移植マウスに¹¹¹In-DTPA標識C5λ鎖を投与し、1～7日後に主要臓器及び移植腫瘍を摘出して¹¹¹In-DTPA標識C5λ鎖の重量あたりの摂取率を測定した。

5) ^{99m}Tc-標識C5λ鎖の作成と画像診断薬としての評価

^{99m}Tcとの至適標識条件を検討し、標識された^{99m}Tc-標識C5λ鎖の免疫活性を調べた。

肺癌腫瘍の組織標本にそれぞれ^{99m}Tc-DTPA標識されたC5λ鎖およびコントロールのヒトIgGλ鎖を加えて免疫染色し抗体活性を評価した。尚ペーパークロマトグラフィによる標識率および体内分布の確認には^{99m}Tc-リン酸化合物をコントロールとして用いた。^{99m}Tc-DTPA標識C5λ鎖によるイメージはヒト肺癌（LC6）移植マウスに各3.7MBqを投与し、3～28時間後に

シンチカメラにて全身像を撮像して観察した。体内分布の定量評価はヒト肺癌（LC6）移植マウスに ^{99m}Tc -標識 C5 λ 鎖を投与し、3～28時間後に主要臓器及び移植腫瘍を摘出して ^{99m}Tc -標識C5 λ 鎖の重量あたりの摂取率を測定した。

3、研究結果

1) C5 λ 鎖の免疫活性の評価 - in vitro test -

免疫化学的には肺癌組織に対する免疫染色性は高く、腫瘍の懐死巣および実質組織共に高い染色を呈した。肺癌組織の免疫化学染色ではRI標識されたC5 λ 鎖は腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌に結合し高い染色を呈したが、小細胞癌では染色が見られなかった。コントロールのヒトIgG から精製した λ 鎖軽鎖では全く染色が見られなかった。

2) ^{125}I 標識抗体 (表1、2、3、4、図1、2、3、4、5、6)の体内分布

RI標識抗体を投与後1、3、5日のコントロールのIgG λ 鎖の体内分布の定量結果を表1、2、図1、2に、そしてC5 λ 鎖の結果を表3、4、図3、4に示した。コントロールのIgG λ 鎖、C5 λ 鎖共に血中からのクリアランスはほぼ同じパターンを呈したが、投与後6日の血中レベルは各々0.04%ID/g、0.01%ID/gとコントロールIgG λ 鎖に比しC5 λ 鎖で低い値を示した。コントロールIgG λ 鎖の摂取率は5日後では血液と腎が0.04%ID/gと比較的高い値を示し、腫瘍は0.06%ID/gと血液の1.22倍の低い集積であった。腫瘍内の分布は懐死巣が摂取率0.06%ID/g、血液比1.54とやや高い値を示した。これに比し肺癌抗体のC5 λ 鎖では投与6日後には腫瘍で0.05%ID/gとなり、血液比も3.85と高い値を示した。腎の0.06%ID/gを除くと、肝臓、脾臓、血液他の主要臓器では0.03%ID/g以下の値であった。腫瘍への分布は懐死巣、充実部ともほぼ同じ摂取率を示した。 ^{125}I 標識C5 λ 鎖のマウスの全身イメージ(図5)では、3日後の画像で腫瘍への集積像がみられ、6日後には腫瘍部の集積がより明瞭になった。これに比しコントロールのIgG λ 鎖のイメージでは、腫瘍への集積はバックグランドとほぼ同程度であった(図6)。尚、今回の実験にあたっては、ヨード剤による甲状腺ブロックの前処置を行っていないため、標識の外れた放射性ヨウ素(^{125}I)の頸部の甲状腺への取り込みが著明であった。

3) ^{111}In -DTPA標識抗体(表5、6、図7、8、9)作成と体内分布

^{111}In 標識に使用されたキレート剤、DTPAはPH6の条件下において、C5 λ 鎖1分子に対して約1分子を標識することができ、この条件下では抗体活性も保持されていることが確認された。そして ^{111}In 導入については、DTPA標識C5 λ 1分子当り、約0.3～0.4個の ^{111}In が導入されることが明かになった。DTPAによるC5 λ 鎖抗体の標識については、DMSOにDTPA anhydrideを溶解することにより、再現性良く標識できることが確認された。さらに ^{111}In 導入についてはDTPA標識C5 λ 鎖1分子当り約0.3～0.4個の ^{111}In が導入されることが判明した。この様にして標識した ^{111}In -C5 λ 鎖の体内分布(表5、6、図7、8)は投与後経時的に低下するものの、肝臓、腎臓、脾臓で高い集積を呈し、3日後には各々7.68%ID/g、7.67%ID/g、14.31%ID/gとなり、血液比は各々43.5、43.4、81.7に達した。腫瘍の摂取率は0.57%ID/g、血液比は2.85となった。 ^{111}In -DTPA標識C5 λ 鎖によるマウスの全身シンチグラフィでは、3日のイメージで腫瘍の集積像が見られたものの、肝臓、脾臓、腎臓の集積が高く、腫瘍の検出範囲が制限されることが示唆された(図9)。

4) ^{99m}Tc 標識抗体C5 λ 鎖(表7、8、図10、11、12)の標識と体内分布

^{99m}Tc 標識の至適条件を決定するにあたり、SH基導入Lysozymeによる実験を行い、 ^{99m}Tc 標識には

C5λ鎖-SHが適していることを予め確認した。^{99m}TcはC5λ鎖-SHと至適条件下で90.2%の標識率が得られた。蛋白の^{99m}Tc標識には燐酸化合物であるMDPキットを用いた還元法が広く応用されており、本抗体IgGにSH基を導入して標識したところ、67%の標識率が得られた。更に高い標識率を得る試みとして、C5λ鎖-SHの量を13倍増やしたところ、90.2%の標識率となり、フリーの^{99m}Tcは減らせた。^{99m}Tc標識MDPをコントロールとして体内分布を測定したところ、投与後22時間では血液比の平均値は肝臓、脾臓、腎臓で各々1.36、0.55、4.76となり、腫瘍では1.09と低かった(表7、8、図10、11)。肺癌抗体C5λ鎖の分布は腫瘍で2.68の血液比を示し、また肝臓、脾臓、腎臓でも7.63、4.83、9.75と高値を示した。マウスの全身シンチグラフィでは投与後27時間のイメージで肝臓、腎臓等への集積は見られるものの、腫瘍への集積像も見られた(図12)。

考 察

糖鎖を処理したヒトモノクローナル抗肺癌抗体、dHB4C5(deglycosylated HB4C5)は高い腫瘍集積性と特異性を有する抗体であることが、これまでの肺癌移植マウスを用いたin vivoの実験で確認されている。これを画像診断薬として応用する目的で¹¹¹In-DTPAによる標識を試みたが、¹¹¹In-DTPA標識dHB4C5そしてコントロールとして用いたヒトIgM共に、マウスの移植腫瘍に高い集積を呈するものの、正常の肝臓、腎臓、そして脾臓でかなり高い集積を呈し、臨床応用上で読影範囲が制限され限界があると推定された。標識率が低い原因の一つとして本抗体がM900,000のIgMクラスであることに起因すると考えられ、遺伝子組み換えの技術を導入し、IgMのFc部分を操作してC5-L鎖型抗体(C5λ鎖他)を作成した。その結果、C5λ鎖の腫瘍集積性は従来の抗体の結果よりやや劣るものの、腎臓への集積が少なく、抗体活性も保たれていることが判明した。そこでこの遺伝子組み換えしたC5λ鎖を臨床応用上で、現在画像診断用に最も親しまれてによる放射性インジウム、¹¹¹In-DTPA、そして放射性テクネチウム、^{99m}Tcによる本抗体の標識を試みた。キレート剤であるDTPAを介して¹¹¹In-を標識したC5λ鎖は本来のC5λ鎖に比し活性が低下する傾向がみられた。また担癌マウスを用いた実験でも肝臓、脾臓他の正常臓器への集積が目立ち、¹¹¹In-DTPA標識のC5λ鎖は画像診断用として限界があることが示唆された。¹¹¹In-DTPAの蛋白への標識においては、血中の¹¹¹In-DTPAのトランスフェリンとの結合による肝臓、脾臓等の臓器への高い集積が常に問題となってきた。IgM抗体のみならず今回IgGに組み換えた抗体においても程度の差はあれ、やはり同様の傾向が見られた。臨床に応用する上で読影範囲が限定される上、小さな病巣を読み落す可能性が高く無視できない問題と考えられた。放射性テクネチウムではインジウムに比較して半減期が短く、またγ線エネルギーも検出に適しており投与量も多く使用出来る。そこで断層画像を撮るなどの工夫を加えることにより、技術的にこれらの諸問題を解決する途がある。^{99m}Tcの標識法としては、MDPキットを用いて還元したIgG抗体にSH基を介して標識する方法が開発され普及している。我々は同様の方法で、さらにC5λ鎖-SHの量を増やすことにより、^{99m}Tcの90%以上の標識率でC5λ鎖に標識できた。そしてこの^{99m}Tc標識C5λ鎖を投与して27時間後のイメージにおいて、肺癌移植マウスの移植腫瘍への集積像が確認された。^{99m}Tc標識ヒト抗肺癌抗体(C5λ鎖)は肺癌の画像診断に適した放射性薬剤となることが

示唆され、さらに安定した簡便な標識法を検討している。

参考文献

- 1) Hashizume S, Sato S, Matsuyama M, et al. Accumulation of ^{125}I -labeled human monoclonal antibody (HB4C5), specific to lung cancer, into transplanted human cancer in nude mouse. In: Murakami H, ed. Proceedings of the Second Annual Meeting of Japanese Association for Animal Cell Technology. Tokyo: Kodansha; 1990:167-172
- 2) Kiyoko K, Kanaya K, Sato S et al. Accumulation Enhancement of Human Monoclonal Antibody HB4C5 to Lung Tumor Xenografts by N-Deglycosylation. J Nucl Med 1994 ;35:289-295
- 3) Yano T, Yasumoto K, Nagashima A, Murakami H, Hashizume S, Nomoto K. Immunohistological characterization of human monoclonal antibody against lung cancer. J Surg Oncol 1988; 39:108-113.
- 4) Kato M, Mochizuki K, Kuroda K, et al. Histone H2B as an antigen recognized by lung cancer-specific human monoclonal antibody HB4C5. Hum Antibod Hybridomas 1992;2:94-101.
- 5) Hashizume S, Mochizuki K, Murakami H, Yano T, Yasumoto K, Nomoto k. Serodiagnosis of cancer, using porcine antigen recognized by human monoclonal antibody, HB4C5. Biotherapy 1989;1:109-115.
- 6) Hashizume S, Kamei M, Mochizuki K, et al. Serodiagnosis of cancer by using Candida cytochrome c recognized by human monoclonal antibody, HB4C5. Hum Antibod Hybridomas 1991;2:142-147.
- 7) Mochizuki K, Kato M, Sato S, Hashizume S, Murakami H, Nomoto K. Characterization of a lung cancer-associated human monoclonal antibody HB4C5. Hum Antibod Hybridomas 1991;2:116-123.
- 8) K, Kato Mochizuki M, Hashizume S, Tachibana H, Shirahata S, Murakami H.. Activity enhancement of a lung cancer-associated human monoclonal antibody HB4C5 by N-deglycosylation.. Hum Antibod Hybridomas 1993;4:9-14.
- 9) McCafferty J, Griffiths AD, Winter G, Chiswell DJ. Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains. Nature 1990; 348:552-554
- 10) Fraker PJ, Speck JJ. Protein and cell membrane iodination with a sparingly soluble chloramide, 1,3,4,6-tetrachloro-3 α , 6 α -di-phenylglycoluril. Biochem Biophys Res Commun 1978;80:849-857

表 1. I-125標識λ (IgG)の生体内分布（血液比）

	1日目 (n=4)	3日目 (n=4)	5日目 (n=4)
Blood	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
Total Tumor	0.69±0.07	1.15±0.12	1.22±0.28
Necrosis	0.66±0.22	1.14±0.19	1.54±0.31
Solid	0.69±0.06	1.15±0.12	1.16±0.30
Liver	0.53±0.08	2.88±4.73	0.79±0.06
Spleen	0.46±0.06	0.53±0.10	0.71±0.09
Kidney	1.25±0.12	0.96±0.13	0.83±0.02
Lung	0.67±0.05	0.67±0.07	0.72±0.03
Myocardium	0.44±0.08	0.45±0.06	0.41±0.04
Muscle	0.25±0.11	0.19±0.03	0.27±0.08

表 2. I-125標識λ (IgG)の生体内分布（%/ID/g）

	1日目 (n=4)	3日目 (n=4)	5日目 (n=4)
Blood	0.16±0.01	0.08±0.01	0.04±0.00
Total Tumor	0.11±0.02	0.09±0.01	0.06±0.01
Necrosis	0.11±0.05	0.09±0.01	0.07±0.01
Solid	0.11±0.01	0.09±0.01	0.05±0.01
Liver	0.09±0.02	0.24±0.39	0.03±0.00
Spleen	0.08±0.01	0.04±0.01	0.03±0.00
Kidney	0.21±0.03	0.08±0.01	0.04±0.01
Lung	0.11±0.02	0.05±0.01	0.03±0.00
Myocardium	0.07±0.02	0.03±0.00	0.02±0.00
Muscle	0.04±0.01	0.02±0.01	0.01±0.00

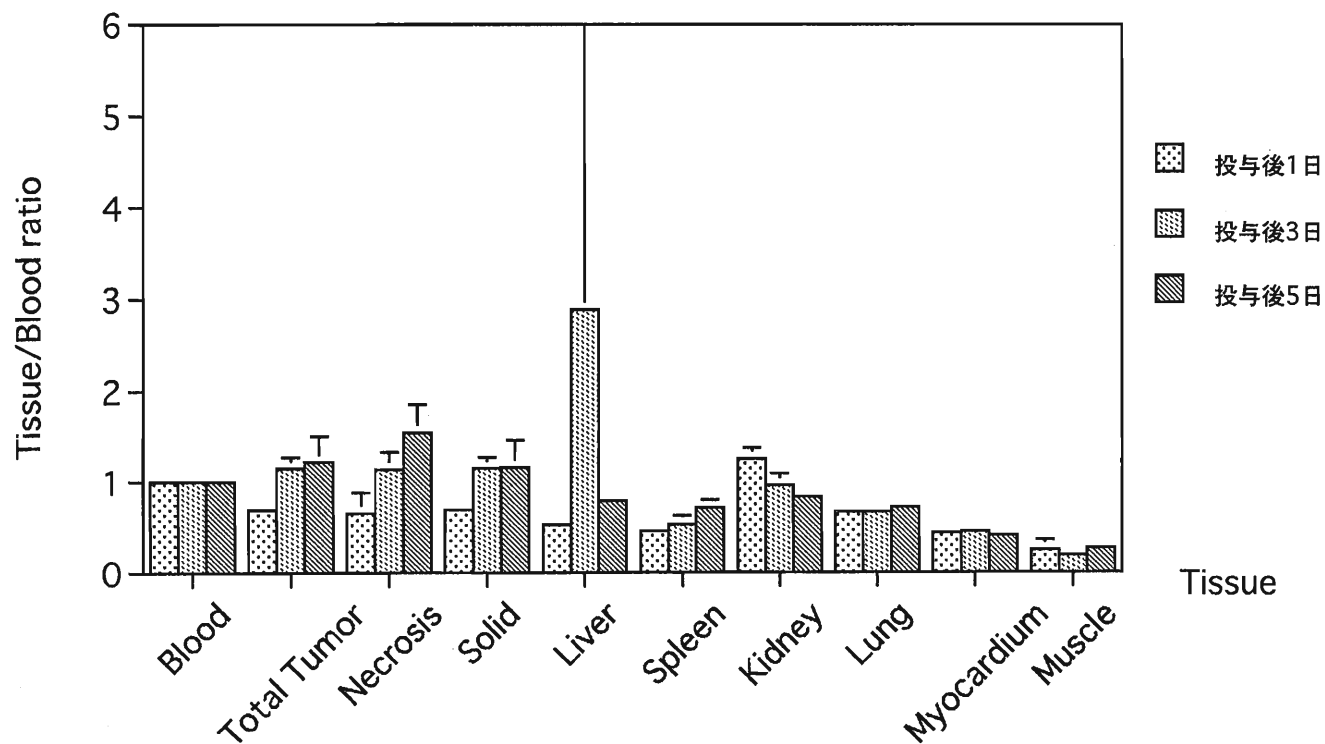


図1. ^{125}I 標識 λ (IgG)の生体内分布 (血液比)

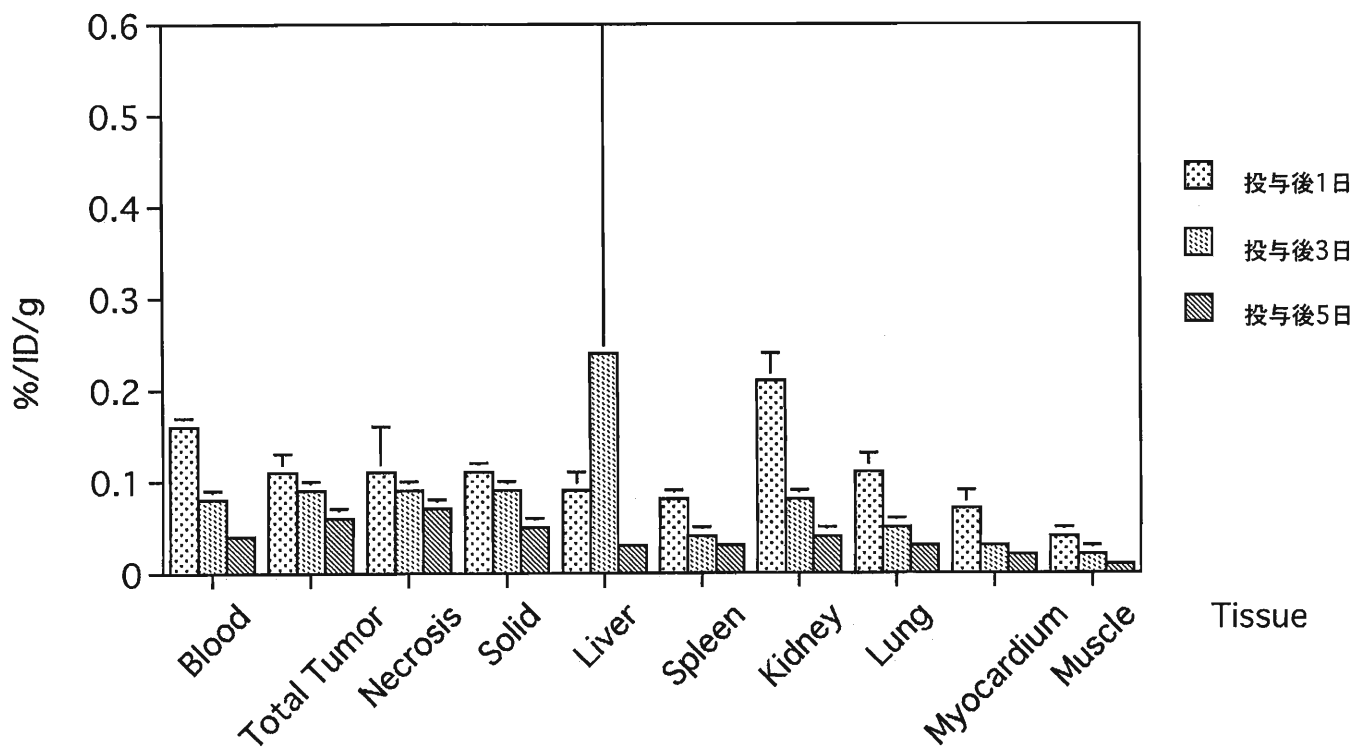


図2. ^{125}I 標識 λ (IgG)の生体内分布 (%/ID/g)

表 3. I-125標識C5λの生体内分布（血液比）

	1日目 (n=4)	3日目 (n=4)	6日目 (n=4)
Blood	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
Total Tumor	1.06±0.83	1.25±0.25	3.85±1.58
Necrosis	1.09±0.75	1.35±0.23	3.85±1.71
Solid	1.08±0.84	1.24±0.27	3.85±1.61
Liver	0.74±0.41	0.74±0.20	1.79±0.36
Spleen	0.50±0.07	1.68±1.48	2.32±0.55
Kidney	1.39±0.20	2.65±0.31	4.82±0.74
Lung	0.75±0.30	0.72±0.12	1.85±0.71
Myocardium	0.39±0.13	0.44±0.08	0.61±0.09
Muscle	0.47±0.25	0.32±0.16	0.50±0.05

表 4. I-125標識C5λの生体内分布（%/ID/g）

	1日目 (n=4)	3日目 (n=4)	6日目 (n=4)
Blood	0.18±0.18	0.07±0.01	0.01±0.00
Total Tumor	0.10±0.08	0.08±0.01	0.05±0.02
Necrosis	0.10±0.08	0.08±0.01	0.05±0.02
Solid	0.10±0.08	0.08±0.02	0.05±0.02
Liver	0.08±0.06	0.05±0.01	0.02±0.00
Spleen	0.08±0.08	0.09±0.06	0.03±0.01
Kidney	0.27±0.28	0.17±0.04	0.06±0.01
Lung	0.09±0.08	0.05±0.01	0.02±0.01
Myocardium	0.05±0.05	0.03±0.01	0.01±0.00
Muscle	0.05±0.05	0.02±0.01	0.01±0.00

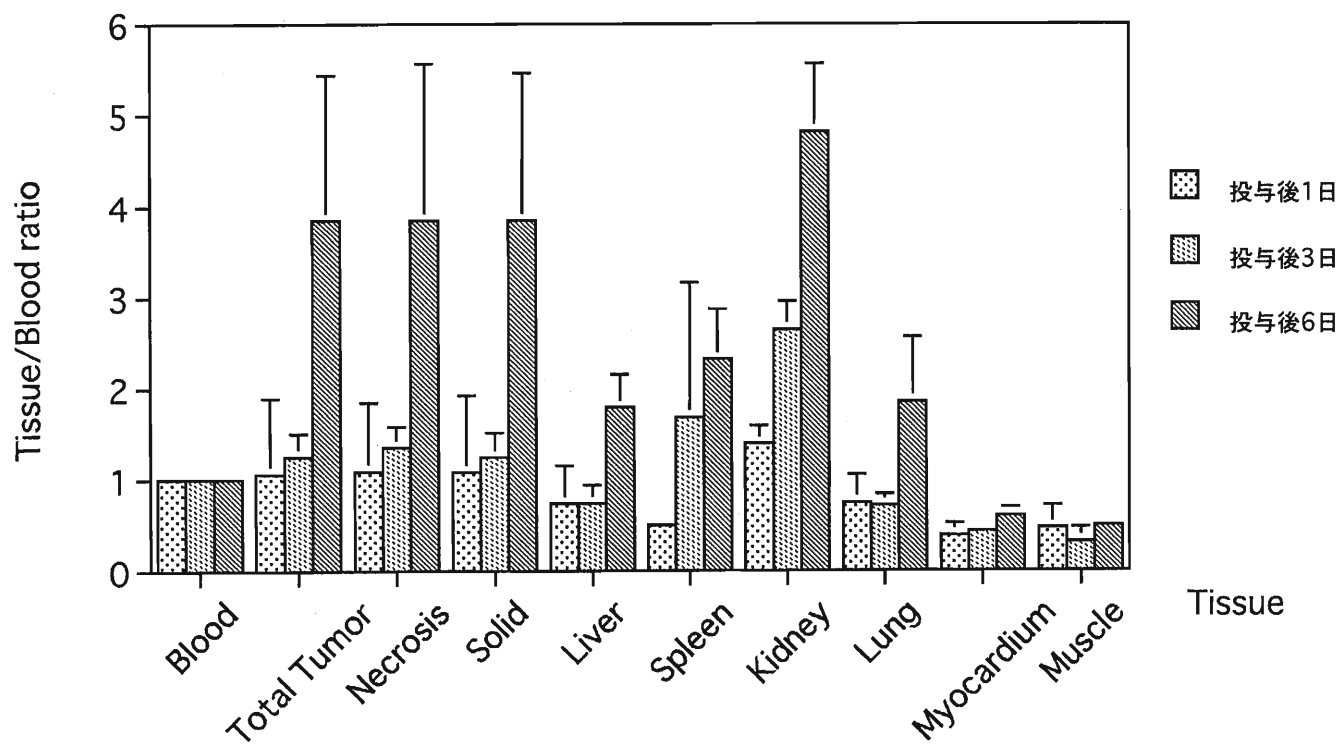


図3. I-125標識 C5λ の生体内分布（血液比）

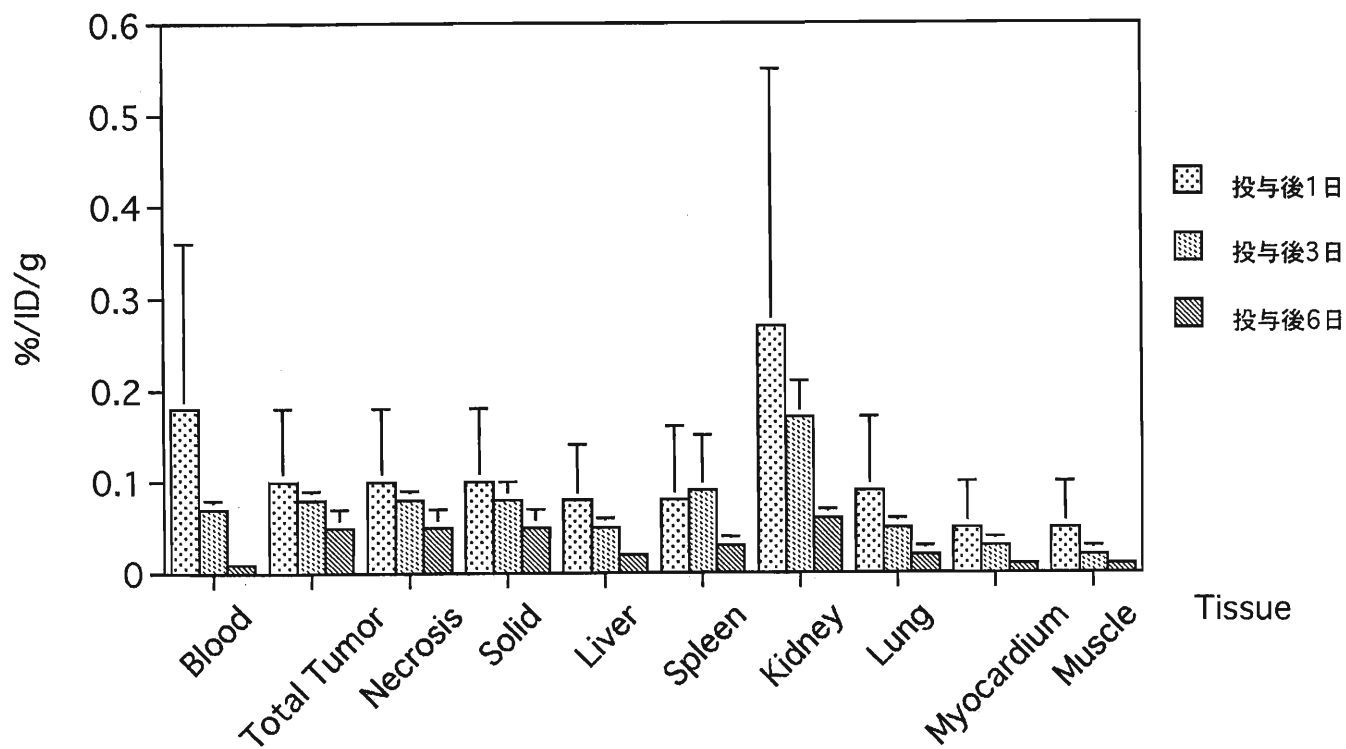
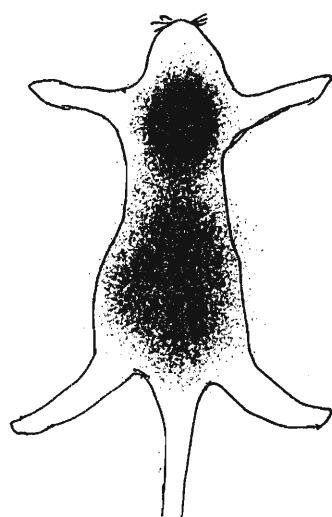
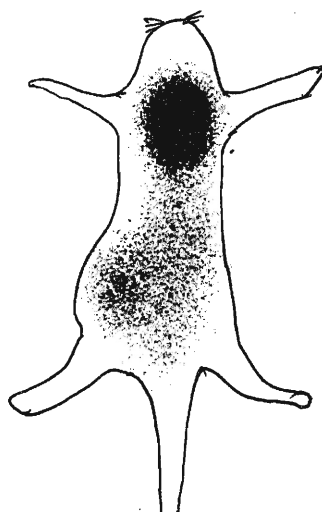


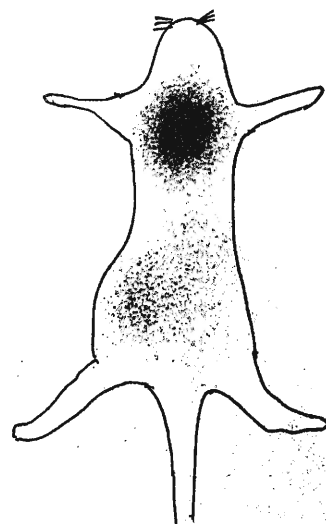
図4. I-125標識C5λ の生体内分布（%/ID/g）



1日目

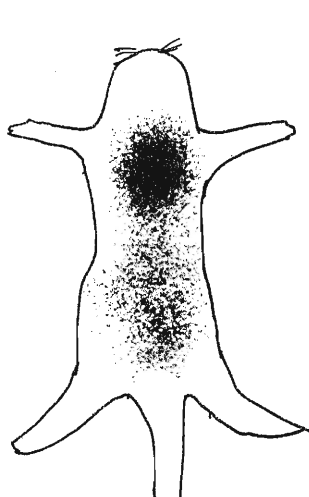


3日目

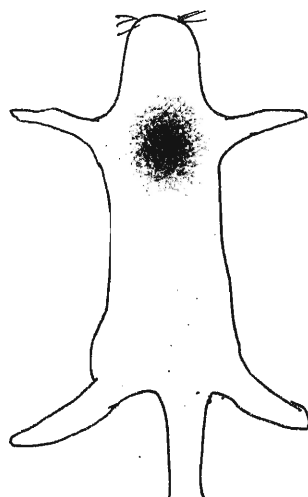


6日目

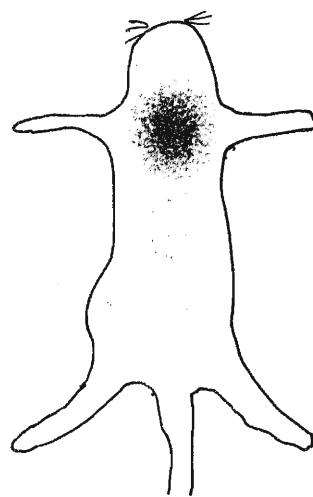
図 5. I-125標識C5λのイメージ



1日目



3日目



5日目

図 6. I-125標識 λ のイメージ

表 5. In-111 標識 C5 λ の生体内分布（血液比）

	1日目 (n=4)	2日目 (n=4)	3日目 (n=4)
Blood	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
Total Tumor	0.90±0.24	1.61±0.47	2.85±1.27
Necrosis	0.35±0.07	0.73±0.21	1.51±0.16
Solid	0.97±0.28	1.73±0.54	2.84±0.47
Liver	18.56±3.45	35.00±12.43	43.46±5.05
Spleen	14.54±1.68	25.69±7.54	43.35±4.51
Kidney	48.31±3.17	70.55±22.52	81.66±16.26
Lung	4.02±2.91	3.99±1.07	6.63±4.54
Myocardium	1.26±0.20	2.67±0.80	4.45±3.26
Muscle	1.34±0.68	2.11±0.65	1.57±0.44

表 6. In-111 標識 C5 λ の生体内分布（%/ID/g）

	1日目 (n=4)	2日目 (n=4)	3日目 (n=4)
Blood	0.70±0.06	0.35±0.09	0.18±0.02
Total Tumor	0.61±0.12	0.53±0.07	0.51±0.24
Necrosis	0.24±0.05	0.24±0.04	0.27±0.02
Solid	0.66±0.14	0.57±0.09	0.50±0.02
Liver	12.77±1.35	11.39±1.56	7.68±0.16
Spleen	10.07±0.94	8.49±0.90	7.67±0.44
Kidney	33.47±1.37	23.11±1.93	14.31±0.90
Lung	2.72±1.87	1.40±0.63	1.20±0.82
Myocardium	0.87±0.07	0.89±0.19	0.75±0.43
Muscle	0.91±0.39	0.71±0.17	0.27±0.05

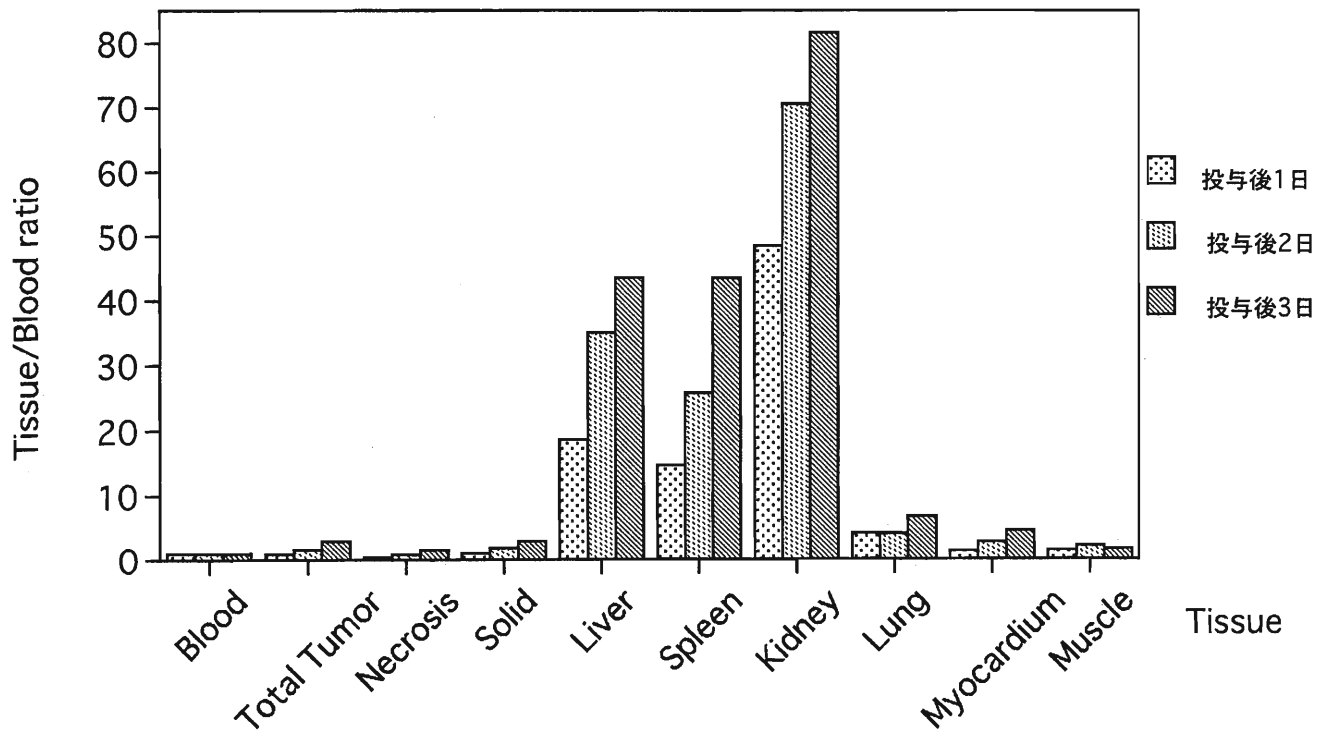


図7. In-111標識 C5λの生体内分布（血液比）

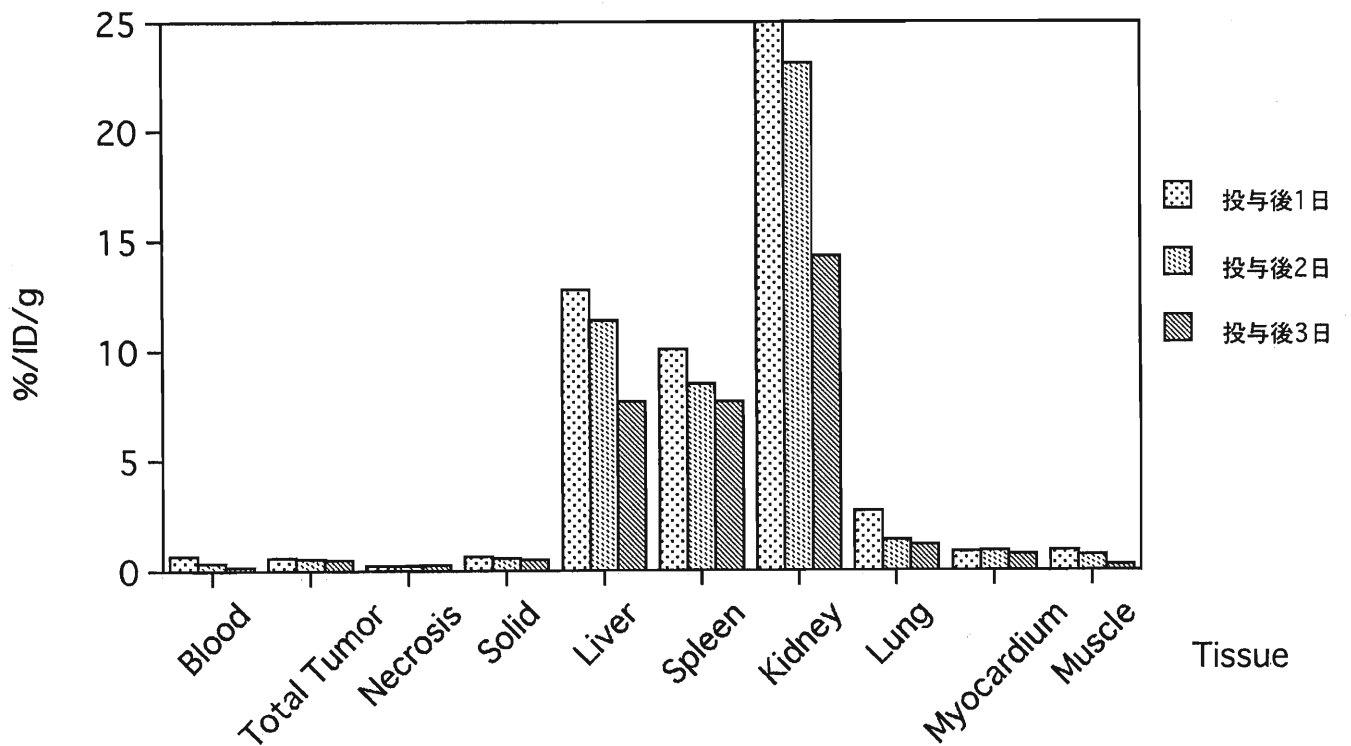


図8. In-111標識 C5λの生体内分布（%/ID/g）

表 7. Tc-99m標識C5λの生体内分布（血液比・%/ID/g）

	27時間 (n=4)	
	血液比	%/ID/g
Blood	1.00±0.00	0.25±0.04
Total Tumor	2.68±0.27	0.68±0.14
Necrosis	2.50±0.49	0.62±0.14
Solid	2.69±0.27	0.68±0.14
Liver	7.93±1.30	2.00±0.52
Spleen	4.83±1.10	1.21±0.36
Kidney	9.75±0.97	2.45±0.45
Lung	1.22±0.19	0.31±0.07
Myocardium	0.92±0.12	0.23±0.04
Muscle	0.72±0.16	0.18±0.05

表 8. Tc-99m標識MDPの生体内分布（血液比・%/ID/g）

	22時間 (n=4)	
	血液比	%/ID/g
Blood	1.00±0.00	0.47±0.32
Total Tumor	1.09±0.97	0.31±0.05
Necrosis	0.48±0.17	0.19±0.08
Solid	1.10±0.98	0.31±0.04
Liver	1.36±1.26	0.39±0.05
Spleen	0.55±0.34	0.19±0.06
Kidney	4.76±5.43	1.11±0.36
Lung	0.67±0.36	0.24±0.08
Myocardium	0.46±0.30	0.16±0.07
Muscle	0.32±0.33	0.09±0.01

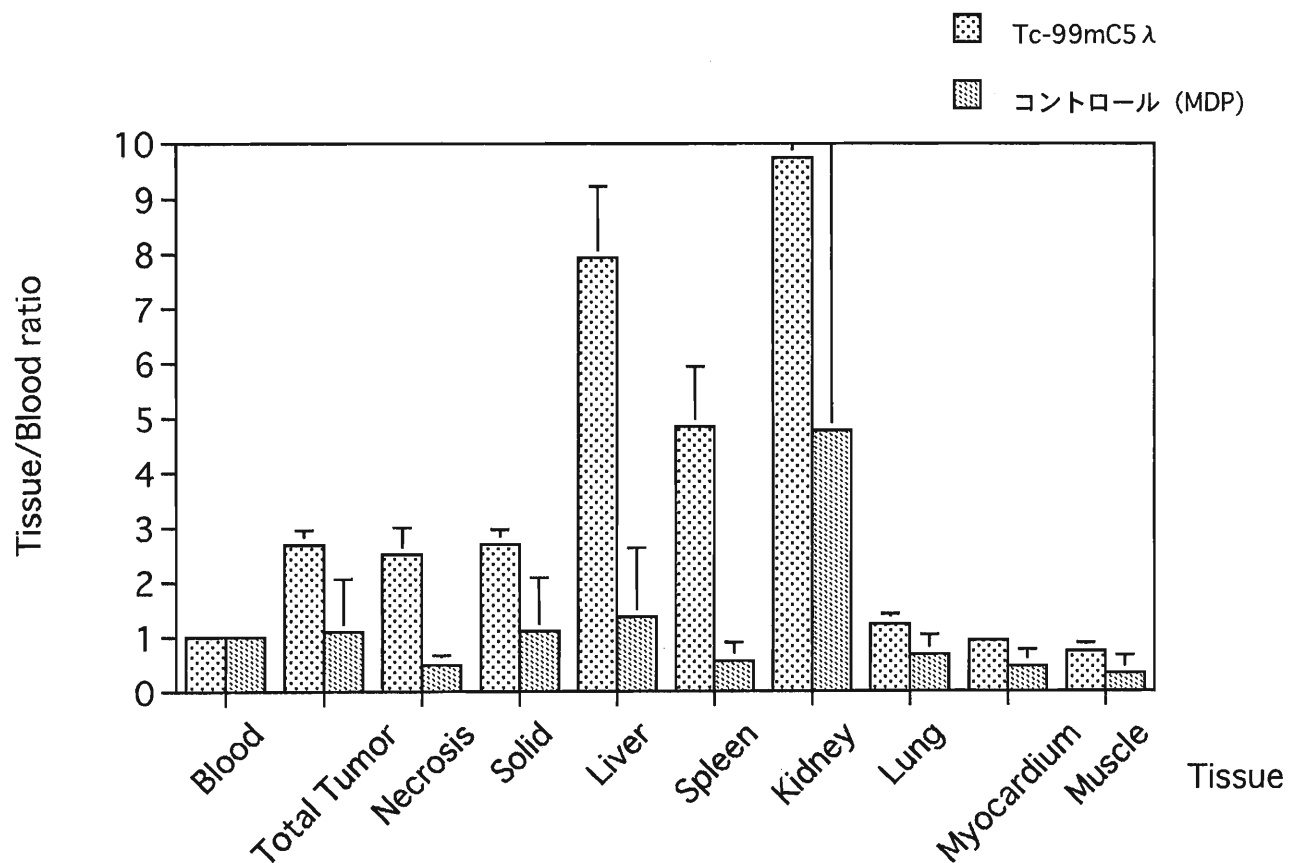


図10. Tc-99m標識C5λとコントロールの生体内分布（血液比）

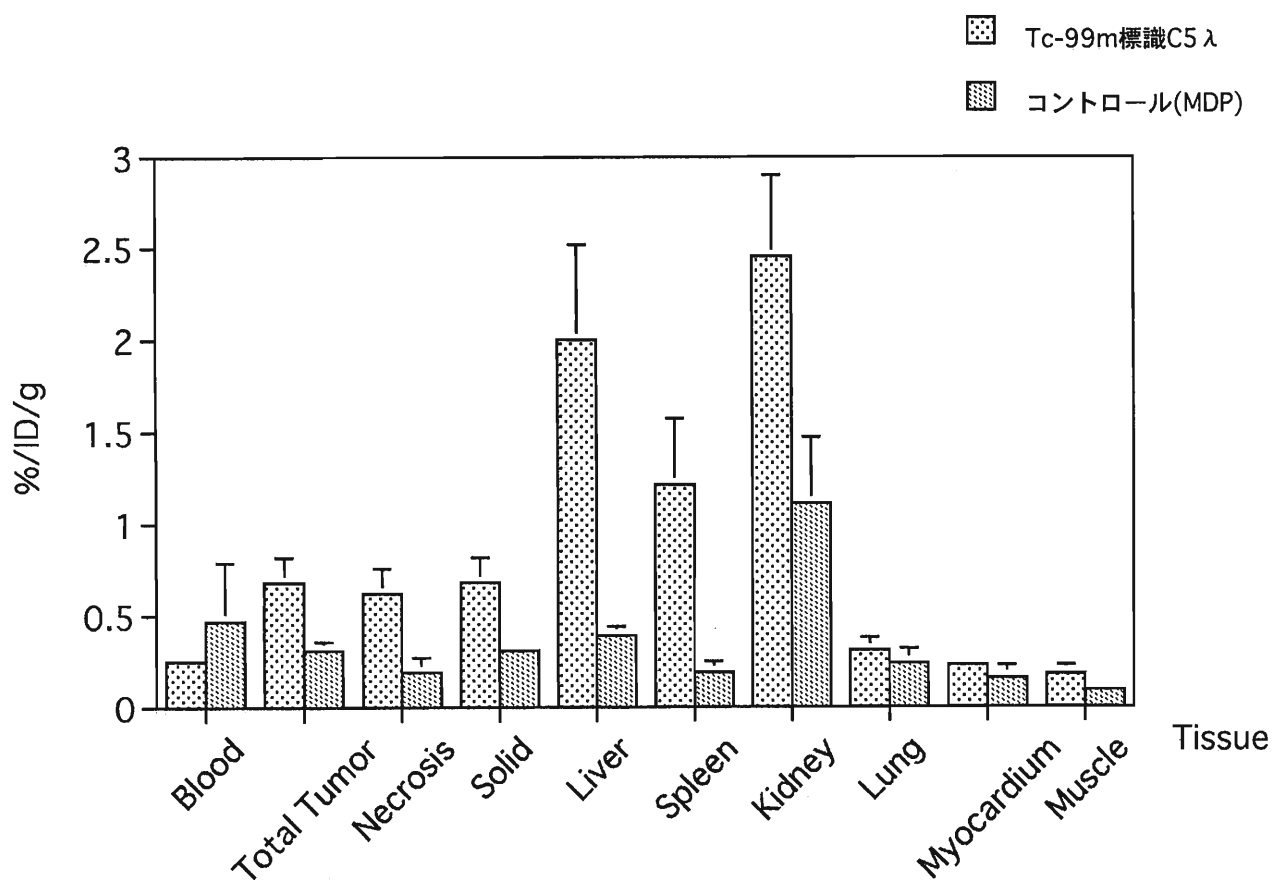
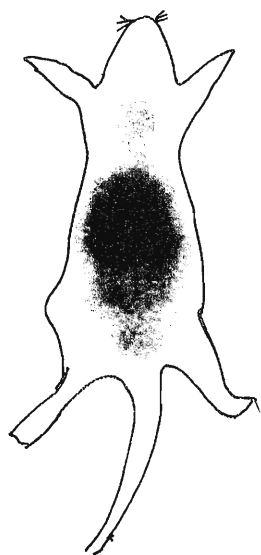
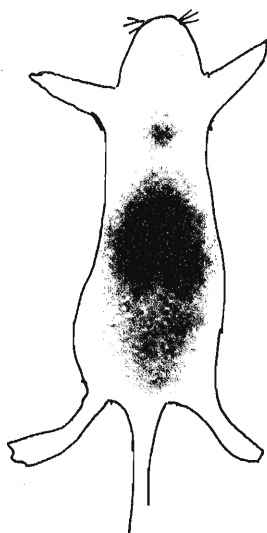


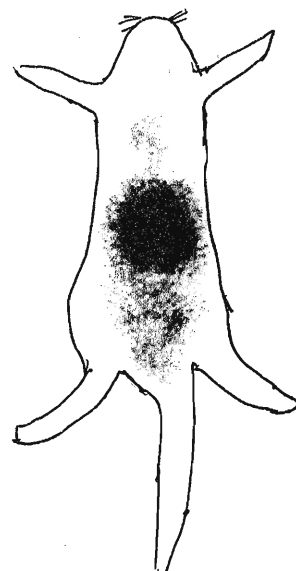
図11. Tc-99m標識C5λとコントロールの生体内分布（%/ID/g）



1日目

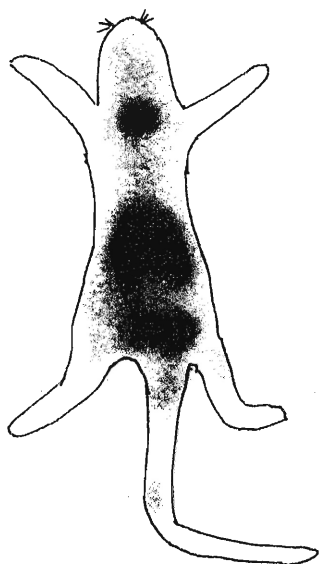


2日目

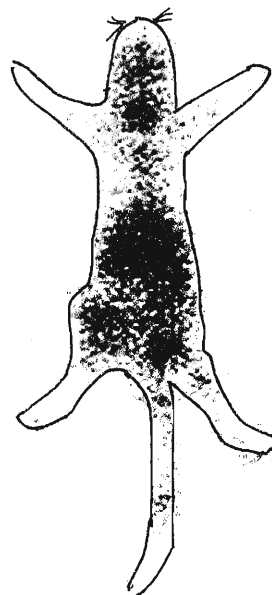


3日目

図 9. In-111DTPA 標識C5λのイメージ



3時間後



27時間後

図 12. Tc-99m 標識 C5λのイメージ