

最近のトピックス

Monoclonal 抗体 (単クローン性抗体)

新潟大学歯学部口腔細菌学教室
桶谷修三

Monoclonal 抗体 (MCA) とは“ただ一つの抗原決定基に対し特異的に反応する抗体”のことである。生体の免疫系は自己以外の物質を抗原として認識し、これと特異的に反応するリンパ球を備えているが、これら幾多の抗原決定基に一对一の対応をする夫々の免疫細胞をクローンと呼んでおり、生体には推定 $10^6 \sim 10^8$ ケのリンパ球クローンが存在するものと考えられている。一般に動物を免疫する場合、通常の抗原は同一分子上に複数の抗原決定基を所有しているため、一種の抗原でも数多くのクローンを刺戟し、産生される抗血清は夫々の抗原決定基に対する MCA の集合、即ち polyclonal 抗体と云うことになる。このように普通の抗体は目的以外の決定基に対する多くの抗体を含んでおり、吸収操作で単一決定基に対する完全な特異抗血清を作ることは技術的に容易なことではない。また、目的とする抗原物質の“抗原性が極めて弱い”場合や“微量にしか存在しない”場合には、解析用に耐える抗血清を作ることは殆んど不可能であった。これは特に同種抗体作成時によく見られる問題である。更に同じ抗原と免疫法を用いても、抗体の特異性および力価の等しい抗血清を再度作ることは不可能である。

これらの問題に解決の緒を与えたのが Köhler と Milstein (1975) で、彼等はマウスの系で抗体産生細胞と骨髄腫細胞 (Myeloma cell) を HVJ (= sendai ウイルス) を利用して、MCA を産生し乍ら永久に増殖し続ける融合細胞 (hybridoma と呼ぶ) の作成に成功した。それ以来、同一の hybridoma を用いる限り、つねに均一で抗体活性の高い MCA 標品を用いることが出来るようになり、これは細胞表面抗原の解析等に特に威力を発揮している。

現在 MCA の応用分野としては A) 抗原の精製並びにその物理化学的な性状の決定。B) 各種疾患の診断及び治療への応用の 2 つに大別される。まず A) に関しては最も威力を発揮しているものは先述の細胞表面抗原の解析であろう。組織適合性抗原のチェックや typing, HLA の type と疾患との相関の問題、Tリンパ球サブセットと疾患との関連、自己免疫疾患の解析、Tリンパ球由来白血病の分類、特殊な血液型の typing、また細胞表層レセプター分子に対する MCA により、重症筋無力症に抗アセチルコリン抗体の関与を証明、以降この方面からも

自己免疫疾患等の発病機序の解明に MCA が活用されている。一方 Koprowski (1978) 等がヒト melanoma に対する MCA を作製して以来、種々の臓器由来腫瘍関連抗原が検出されたが、その多くは糖蛋白であり、一部糖脂質も認められている。その他生体内活性を示す“微量物質”、即ちインターフェロン、ホルモン、各種酵素、補体成分等の測定や単離精製、さらに細胞内オルガネラの構造解析にも MCA が利用されている。次に B) に就いては、腫瘍関連抗原に特異的で親和性が強く抗体価の高い MCA が得られるようになり、癌に対する免疫療法や免疫診断法が再び見直されるようになった。現在腫瘍関連抗原の比較的解明の進んでいる melanoma、悪性リンパ腫、白血病、大腸癌、乳癌などに対する MCA が作られている。MCA を用いた免疫療法としては 1) MCA を単独で用いる方法と、2) MCA をキャリアーとしてアイソトープ、制癌剤、または細胞毒を結合させ選択的に癌細胞を攻撃する方法が検討されている。前者では白血病に対しマウス MCA による治療が試みられているが、抗腫瘍効果に限界が認められ、後者では、ジフテリー毒素やヒマ毒素 (ricin) 等から蛋白合成阻害を示すポリペプチド鎖 (A鎖) 部分を分離し、MCA に結合させるか、制癌剤を溶かし込んだ人工脂質小胞 (リポソーム) を MCA に結合させたものが実験動物で試みられ成果が認められている。またアイソトープ、酵素抗体法、蛍光抗体法等の組合せによる癌の早期診断への試みもある。以上癌治療に関し、今後ヒト系 MCA 産生 hybridoma や腫瘍細胞障害 T細胞 hybridoma の確立が望まれている。次に感染症に関しても MCA は大いに活用されており、細菌抗原の分析や、インフルエンザ A 型ウイルス変異株の血球凝集素 HA 抗原の分布や分析、更に感染メカニズムの研究が行なわれ、また EB ウイルス、HB ウイルス、狂犬病ウイルス等の微細な抗原構造を分離解析し、感染防禦能が高く病原性のないワクチンの開発が試みられている。また世界に 2 億人の患者が存在すると云われるマラリアの原虫抗原を分離しワクチンの開発に希望を与えている。

以上 MCA の応用範囲を主に紹介したが、hybridoma の作製方法等については以下の文献を参照願いたい。

文 献

- 1) Köhler and Milstein: Nature, **256**: 495, 1975.
- 2) Koprowski, Steplewski and Herlyn et al.: Proc. Natl. Acad. Sci., **75**: 3405, 1978.
- 3) 益子, 橋本: 医学のあゆみ, **124**(11): 949, 1983.
- 4) 大原: Immunohaematol. **5**(1): 83, 1983.