

ガン特異的ヒト型モノクローナル抗体の取得

河原 岳志

信州大学大学院農学研究科 機能性食料開発学専攻 食料機能開発学講座

要約 抗体は、その抗原への特異的結合能力の高さから、物質の定量や疾病の診断をはじめとした様々な分野での利用がなされている。ヒト体内へ抗体を投与し、ガン病巣へ効率的に治療物質を集積させて除去しようとする考え方は古くからあるものの、免疫に使用した動物とヒトとの種特異性の壁に阻まれていた。ヒト型モノクローナル抗体の取得は、この問題を克服するだけでなく、医用目的を中心とした抗体利用の可能性をさらに広げるものである。この総説では、筆者が試みたガン特異的ヒト型モノクローナル抗体の取得について紹介するとともに、期待が高まっているヒト型抗体取得技術によるガン治療の可能性について論じる。

キーワード：ヒト型モノクローナル抗体，ハイブリドーマ，抗体療法，ガン

1. はじめに

厚生労働省の「人口動態統計」によると、ガン（悪性新生物）は1981年に国民の主要死因別にみた死亡原因の首位になって以降、その勢いは高齢化の社会情勢を反映してますます増加する傾向にある。医療の発達が生高に謳われる現在においても、毎年多くの方がガンで亡くなっていることから、その克服が非常に困難を極めることは一般に広く認知されている。

ガンの治療手段としては、外科手術による腫瘍塊の摘出に代表される外科療法、抗ガン剤の投与による化学療法、X線やγ線の病巣照射による放射線療法が主流であり、患者の病態に応じてこれらの療法が単独または併用という形で行われる。これらの療法にはそれぞれ長所・短所があり、外科療法は早期の固形ガンには非常に有効な手段であるが、転移性のガンと相性が悪く、それを考慮して病巣とともに周囲のリンパ節を除去することは患者にとって大きな負担となる。化学療法は様々な抗ガン剤の中から最も効果のある薬剤を選べるため、転移性のガンにも効果が期待できるが、本質的に細胞毒性を持つ物質の身体への投与は副作用を避けて通れない。放射線療法は、治療そのものはあまり患者の負担にはならないが、精度の高い照射技術が要求され、転移性のガンに対しての照射は困難である。加えて、病巣周辺の正常組織への照射は副作用の原因となる

だけでなく、DNAを損傷することにより新たなガンを誘発する危険性も抱えている。現在の医療現場においては、患者の生活の質（QOL: Quality of Life）が重要視される時代背景から、上述した治療技術の進歩は目覚ましいものがあるが、依然負担の少ない技術が求められている。

ガンの免疫療法は、正常細胞とガン細胞の抗原上の違いを抗体に認識させ、免疫の異物排除作用によりガンの除去を目指す治療法を指す。免疫療法にはBCGのように生体内の免疫系（特に細胞性免疫系）を非特異的に活性化する生体応答調節剤（BRM: Biological Response Modifiers）療法も含まれるが、本論文では抗体の特異性を利用してガンの特異的除去を試みる抗体療法について述べたい。ガンという自己から生まれた変異細胞に対して生体の免疫系が作用することは、同系動物内の腫瘍移植実験において腫瘍が拒絶されることから示されている。抗体療法を含む免疫療法の特徴としては、生体が本来持つ全身の防御機構を利用することにより、克服が難しいとされる転移性のガンや他の手段では除去できない部位にある腫瘍であっても効果が期待できること、反応特異性の高さから周りの正常細胞への障害作用を最小限にすることができること等が挙げられる。このような特性は先ほど述べたガン患者のQOLを考えるうえで有用であり、今後発展が期待される治療分野である。

2. 免疫療法の要となる抗体

抗体は、我々ヒトを含めた高等動物が外部より体

受理日 11月30日

採択日 12月8日

内に侵入してきた異物（抗原）に対して生産する機能分子を指す。その実体は免疫グロブリン（Ig: immunoglobulin）と呼ばれる分子量約15万のタンパク質であり、多様な構造により抗原との特異的結合に関与する領域（可変領域）と、動物種に依存した一定の構造により抗原に対するエフェクター作用を決定する領域（定常領域）から構成されている。この定常領域の構造の違いにより免疫グロブリンは血液中の主要抗体であるIgG、腸管に代表される粘膜組織の主要抗体であるIgA、感染等に対する初期免疫応答に重要な役割を果たすIgM、寄生虫に対する感染防御分子であるが現在ではアレルギー反応の原因分子として認識されているIgE、役割が明らかでないIgDの5つのクラスに分類される。抗体の抗原に対する結合力は非常に特異的かつ強固であり、この特性を人為的に他の分野へ応用が期待されたのも必然的なことであろう。

抗体は、何種類もの抗体が混在している状態のポリクローナル抗体と、1種類の抗体だけの状態のモノクローナル抗体に分けられる。ポリクローナル抗体は人為的に免疫した動物の血清から分離され、モノクローナル抗体はハイブリドーマと呼ばれる不死化した単一の抗体産生細胞（クローン）より得られる。ハイブリドーマは、目的とする抗原に特異的な抗体産生能を持つ細胞と無限増殖能を持つ不死化パートナー細胞を融合することによって得られ、1975年にKöhlerとMilsteinによって報告¹⁾されて以来、モノクローナル抗体を得る手段として確たる地位を築いている。モノクローナル抗体を得るまでには、(1)試験動物への抗原の接種による免疫応答の誘導、(2)試験動物からの抗体産生細胞の取得、(3)抗体産生細胞と不死化パートナー細胞との融合、(4)目的抗原に対する抗体産生能を指標にしたスクリーニングおよびクローニングという段階があり、現在市販されている各種動物由来のモノクローナル抗体も、基本的にはこの手順によるものである。この流れから想像できるように、ハイブリドーマ取得技術はこれまで人為的に免疫することが許される動物からの抗体取得を目的に発達してきた経緯がある。

3. ヒト型モノクローナル抗体の重要性

抗体には、由来する動物種に依存したアミノ酸配列が存在し、この部分は他種の動物にとって異物と認識される。そのため、前述した動物より得られるモノクローナル抗体は、ヒトの体内において抗体と

しての機能が十分に果たされないだけでなく、度重なる投与はアナフィラキシーショックのような急性アレルギー症状の原因となる可能性がある。過去に行われたガン特異的マウス由来モノクローナル抗体を用いたガン治療の多くは、この種特異性の壁に阻まれて期待された効果を発揮できなかった。ヒトに由来するヒト型モノクローナル抗体は、それ自身がヒトにとって異物と見なされないことから、ヒトへの体内投与を前提とした応用が期待できる。そのため、これまで主に遺伝子組み換え技術によって、マウスモノクローナル抗体取得法をベースにしたヒト型抗体の取得が試みられてきた。具体的にはマウス由来抗体の可変領域をそのままに、定常領域だけをヒト由来の配列に置き換えた「キメラ抗体 (chimeric antibody)」²⁾をはじめ、ヒト抗体の可変領域中の抗原結合部位である相補性決定領域 (CDR: complementarity determining region) のみをマウス由来の配列に組み換えた「ヒト化抗体 (humanized antibody)」等が挙げられる³⁾。これらの試みにより、ヒト体内における抗原性の低下や半減期の延長が認められたとする報告がなされている⁴⁾。しかし一方で、再構成の結果生じる抗体活性の低下やヒト型抗体とのわずかな抗原性の違いに起因すると思われる免疫応答等の問題が指摘され⁵⁾、抗体の持つ特異性の高さが逆に抗体療法の妨げになるという皮肉な結果をもたらしているのも事実である。そのため、完全なヒト型抗体を得る手段としてのヒト型抗体産生ハイブリドーマの作製は重要な位置を占めると考えられる。

4. ヒト型抗体取得における問題点

これまで、ヒト型抗体産生ハイブリドーマ技術が進展しなかった背景には2つの大きな理由がある。一つは、人に対して目的の抗原を免疫するという行為に対する倫理的な問題、もう一つは、従来の細胞融合法におけるヒト細胞の融合効率の低さという問題である。ヒトに代表される高等動物は、抗原の最初の侵入で、それに対応する抗体産生細胞（B細胞）の活性化と増殖の誘導に基づく免疫記憶が形成され、再度の侵入ではそれらを効率的に排除する適応免疫系を備えている。そのため、効率的に抗体産生細胞を得るためには、あらかじめ目的抗原を複数回投与し、免疫記憶の特性を十分に働かせることが重要である。しかし、ヒトに対して（多くの場合有害な）抗原物質を投与するという行為は許されるも

のではない。また、細胞融合法における融合効率は不死化パートナー細胞の性質に大きく依存するが、ヒト由来のパートナー細胞の融合効率がマウス由来の細胞と比較して低いことが知られ、ヒト型抗体の取得という課題をより一層困難なものにしている。ヒト抗体産生ハイブリドーマの取得のため、ヒト抗体産生細胞とマウス由来パートナー細胞との融合によるヒト-マウスハイブリドーマの作製の試みもあるが、異種細胞の融合後で得られたハイブリドーマの染色体は不安定であり、肝心の抗体産生能が失われやすくなるという欠点が残る。また、高い融合効率を持つとされる純粋なヒト由来パートナー細胞の報告もあるが^{6,7)}、それらの細胞でもマウス由来細胞のそれには及ばないこと、またB細胞に由来するパートナー細胞の場合、これらの細胞自身の抗体合成は完全に停止しているわけではなく、融合後に得られるハイブリドーマの産生する抗体のクラスやその抗原特異性に影響を及ぼすことが知られている。

5. ガン特異的ヒト型抗体産生ハイブリドーマの取得

筆者らは、ウイルス性の成人T細胞白血病(ATL: Adult T cell leukemia)患者より得られたB細胞株であるTM-1細胞の産生する抗体が、組織切片を用いた解析において腫瘍部位に特異的な反応性を示す点に着目し(Fig. 1)、この細胞の抗体産生能を安定化するためにヒトハイブリドーマの取得を試みた。成人T細胞白血病は、その原因ウイル

スであるヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-I: Human T cell leukemia virus type I)が、主に適応免疫反応の司令塔であるCD4⁺ヘルパーT細胞に選択的に感染してこれを腫瘍化し、通常の抗原特異的な活性化とは異なる無秩序な免疫の活性化を誘発する⁸⁾。しかしながら、ATLで見られる免疫系の活性化は、特異性を欠くことから結果的に患者は免疫不全に陥ることが知られている⁹⁾。TM-1細胞が腫瘍化に至った経緯は不明であるが、TM-1細胞がB細胞腫瘍化ウイルスであるEpstein Barrウイルス(EBV)の抗原として報告されているEBV特異的核内抗原(EBNA: EB virus-determined nuclear antigen)¹⁰⁾およびEBV感染後期膜タンパク質(LMP: latent membrane protein)¹¹⁾陽性であることから、TM-1細胞は患者の免疫力低下の結果誘発されたEBVの日和見感染症により腫瘍化し、体内に生じたガン細胞への感作が成立したものと考えられる(Fig. 2)。

ハイブリドーマ作製にあたり、不死化パートナー細胞としてマウスとヒト両者のミエローマ(骨髄腫)細胞の融合細胞であるRF-S1を用いた。RF-S1はそれ自身が抗体産生能を持たないハイブリドーマであり¹²⁾、このようなヒト型抗体取得における3種類の細胞の融合によるマウス-ヒト-ヒトハイブリドーマ(トリオーマ)作製の有用性は報告がある¹³⁾。このときの融合効率は10⁵個の親細胞あたり12.6細胞であり、同様の条件下でのマウス細胞の平均的な融合効率(10⁵個の親細胞あたり数細胞程度)と比較しても遜色ないものであった。また、各ハイ

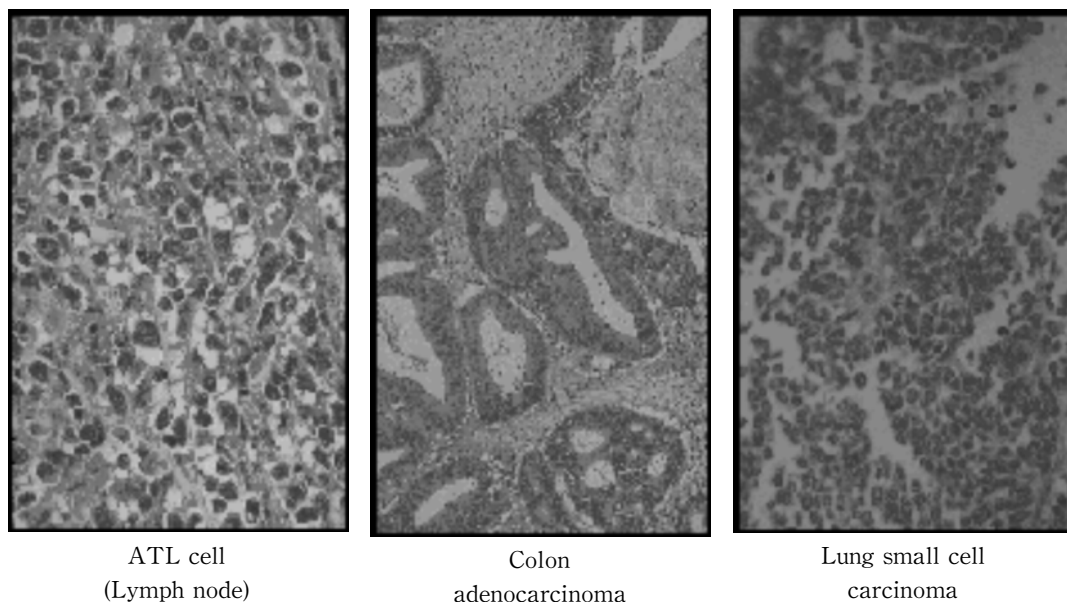


Fig. 1. Immunohistochemical staining of tumor tissues with TM-1-derived antibody

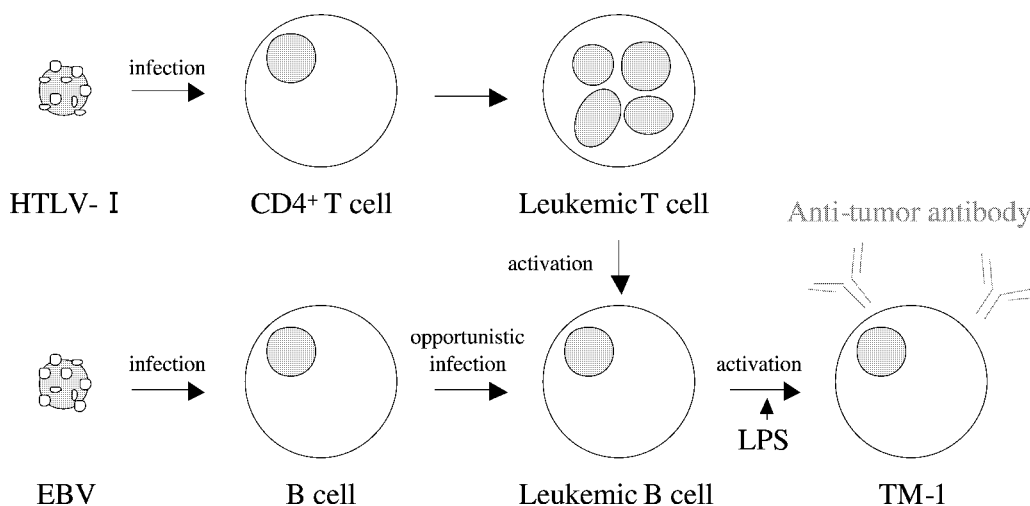


Fig. 2. B cell line TM-1 from a patient with ATL

ブリードーマが産生する抗体量とそのクラスについて、培養上清を採取し ELISA 法で検討を行ったところ、10.6%の細胞に抗体産生が確認され、抗体のクラスはいずれも IgM であることが明らかとなった^{14,15)}。そこで、大腸腺ガンのパラフィン包埋組織切片での免疫染色法によりスクリーニングを試みたところ、いくらかのハイブリドーマの培養上清にガン組織特異的な染色が観察され、該当するハイブリドーマの限界希釈法によるクローニングにより、安定に抗体

を産生する 2E12, 3E9, 3E10 と名づけた株を得ることができた (Fig. 3)。

6. 抗体の反応性についての解析

得られた 3 株のハイブリドーマが産生する抗体の、肺腺ガン細胞株 A549, 肺正常繊維芽細胞株 TIG-1, T細胞白血病株 Jurkat および健康人由来ヒト末梢血リンパ球 (PBMC) への反応性について、各細

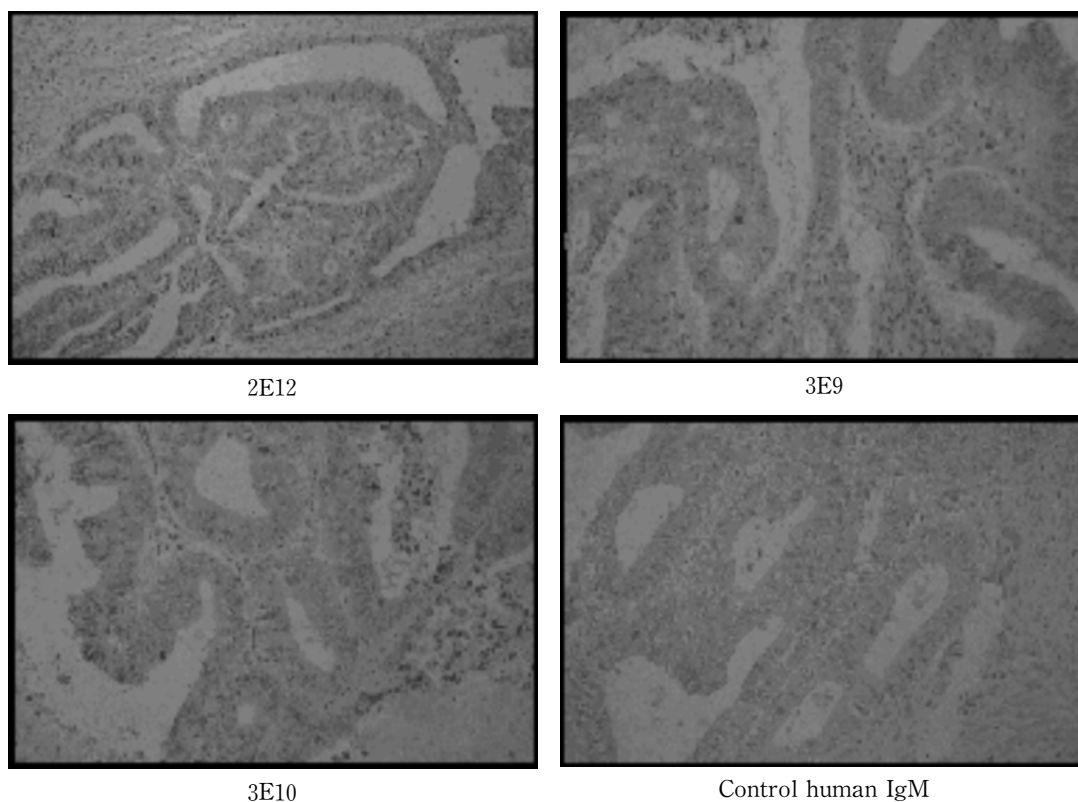


Fig. 3. Immunohistochemical staining of colon adenocarcinoma tissue with hybridoma-derived antibody

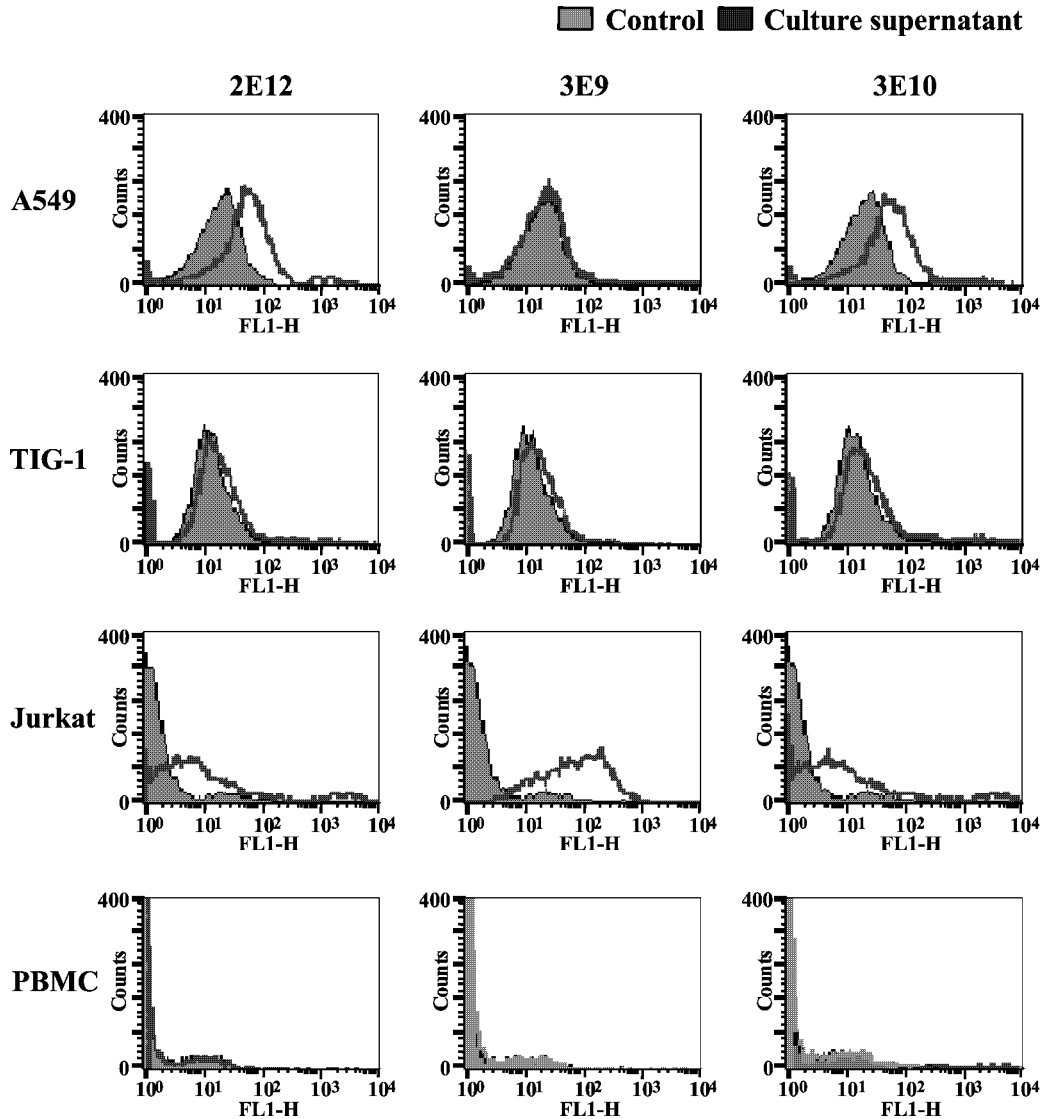


Fig. 4. Reactivity of hybridoma-derived antibody to several cell lines and PBMC

胞株培養上清を用いた免疫染色後にフローサイトメトリーを用いて解析を行った。結果は Fig. 4 に示す。3 株のハイブリドマ培養上清のうち、2E12 と 3E10 の上清は A549 の細胞表面に対する結合が観察された。3E9 の培養上清にもわずかながら反応性は見られたが、その程度は他の 2 株と比較すると低いものであった。また、これらの 3 株の細胞株の培養上清は正常細胞である TIG-1 には反応しなかった。一方、Jurkat を用いた解析では 3E9 より得られた培養上清に強い反応性が観察され、2E9 および 3E10 ではほとんど結合はみられなかった。末梢血リンパ球に対する反応性では、3 株のハイブリドマクローン全ての上清に反応性は観察されなかった。抗体は体液性免疫の主体であるという特性上、細胞に対して作用を及ぼすためにはその表面抗原に作用

することが重要となる。今回得られた 3 株の産生する抗体は、細胞株を用いた検討において、細胞表面に対する反応性を持つことが示唆された。この抗体の反応性がガン特異的であるかという点について判断を行うことは難しいが、3E9 の培養上清はヒト好塩基球様細胞株 KU812、ヒト単球系細胞株 U937 に対しても反応性が確認される一方で、他のヒト T 細胞株への結合は観察されなかった（データは示していない）。これらの細胞は、いずれも特定の刺激により複数種の細胞への分化能が報告されている細胞株である^{16,17}。ガン細胞の多くはその由来する細胞の分化状態から脱し（脱分化）、未分化な状態の細胞の抗原を発現するという現象はよく知られており、3E9 の産生する抗体もこのような未分化抗原を認識している可能性が考えられる。

また本実験では、組織切片でのスクリーニングの段階でこれら3株のハイブリドーマの培養上清の染色像に明確な違いは観察されなかったが、フローサイトメトリー解析により肺腺ガンに反応性を持つ2E12, 3E10とリンパ球系のガン細胞に反応性を持つ3E9の少なくとも2パターンの反応特異性が確認された。親細胞であるTM-1細胞はEBV感染により自己増殖を続ける細胞であると考えられるが、このような経緯で株化した細胞は各細胞間で産生されるなんらかの成長因子が増殖に重要な役割を果たしていることが多く、1細胞からの完全なクローニングを行うことは困難である。このことから、TM-1細胞は樹立した当初から厳密にモノクローナルな細胞株ではなく、複数の抗原特異性を持つ抗体産生細胞株の集団であった可能性が高い。今回行ったクローニング操作によりこれらが分離され、個々の抗体の反応性が明らかとなったと推察される。

7. ヒト型抗体を用いたガン治療の可能性

ヒト型抗体を得る技術は、近年大きく進歩するとともに多様化し、その倫理的な問題も克服されつつある。Abgenix社のXenoMouse™やMedarex社とキリンの共同開発で作出されたTranschromo Mouse (TCマウス™)、KM mouse™に代表されるヒト抗体遺伝子を組み込んだヒト型抗体産生トランスジェニックマウスは、従来のマウスに対する抗原感作の手法が応用でき、目的抗原への特異性を持つヒト型抗体取得への道を大きく開いた^{18,19)}。また、抗体遺伝子をバクテリオファージのゲノムに組み込み、表層タンパク質との融合タンパク質の形で発現させるファージディスプレイ法は、多数の特異性を持つ抗体のスクリーニング効率を飛躍的に高めた²⁰⁾。では、これらのヒト型抗体作製技術により得られる抗体は、現時点においてガンを克服しうる有力な手段になりえるのであろうか。

現在、ヒト型抗体産生マウスの技術を応用し、ガンに特異的であるという抗原「ガン関連抗原」に特異的なヒト型抗体の臨床試験が試みられている^{21,22)}。ターゲットとなっているガン関連抗原は、これまで主に臨床の場で生体内の腫瘍存在の指標とされ、「腫瘍マーカー」とも呼ばれてきた分子群である²³⁾。これらのマーカーは、ガンの病状進行に伴い血中などで濃度が上昇するが、実際のガンにおける存在状態（分泌される形でなくガン細胞の表層に特異的に発現しているか）やその機能（細胞のガン化に深く

関わっているのか）が不明である分子も多く、これらの分子を攻撃のターゲットとすることの有効性は未知な部分が多い。また、ターゲット分子が変異する等の理由で一度免疫系の攻撃から逃れたガンは、必然的にその抗体治療に対して耐性を獲得し、場合によっては悪性化する可能性も視野に入れておかなければならない。ガンの発生に関して多段階発生 (multistep carcinogenesis) 説が提唱され、それによるならば、ガンの抗原性にもある程度の多様性を認めざるを得ない。これは、抗原への特異的結合によって成り立っているガンの抗体治療にとって問題となる。ガン特異的ヒト型抗体という有効な武器の十分な活用には、なお高いハードルが存在している。ガン関連抗原のガンにおける機能の解明とそれに基づいた抗体の取捨選択が不可欠であると考えられる。

8. おわりに

近年の目覚ましいヒト型抗体取得技術の発達は、医用目的のヒト体内投与という抗体の大きな可能性を開いた。体内のガンを抗体の特異性を利用して排除するという治療は、長年にわたり先人が積み上げてきた知見をもとに実現しようとしている。しかしながら、ガン特異抗体とガンとの関係は、現在問題となっている抗生物質とその耐性菌の出現に似た先の見えない戦いの図式に発展していくのではないかと懸念もある。抗生物質が厳格かつ計画的に使用されている現状から考えると、ガン特異抗体の使用にも同様な対応を意識しなければならない。ガン特異的抗体製剤の臨床試験においては、その期待の大きさから単独での効果の有無だけが注目の的となるが、むしろ複数の特異性を持つ抗体の組み合わせの検討や抗原分子の機能に基づく段階的使用等を前提とした応用に結びつける視点こそが求められている。

参考文献

- 1) Köhler, G. and Milstein, C., Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, **256**, 495-497, 1975.
- 2) Morrison, S.L., Johnson, M.J., Herzenberg, L.A., and Oi, V.T., Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **81**, 6851-6855, 1984.
- 3) Neuberger, M.S., Williams, G.T., and Fox, R.O.,

- Recombinant antibodies possessing novel effector functions. *Nature*, **312**, 604-608, 1984.
- 4) LoBuglio, A.F., Wheeler, R.H., Trang, J., Haynes, A., Rogers, K., Harvey, E.B., Sun, L., Ghayeb, J., and Khazaeli, M.B., Mouse/human chimeric monoclonal antibody in man: kinetics and immune response. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **86**, 4220-4224, 1989.
 - 5) Sands, H., Radiolabeled monoclonal antibodies for cancer therapy and diagnosis: is it really a chimera? *J. Nucl. Med.*, **33**, 29-32, 1992.
 - 6) Murakami, H., Hashizume, S., Ohashi, H., Shinohara, K., Yasumoto, K., Nomoto, K., and Omura, H., Human-human hybridomas secreting antibodies specific to human lung carcinoma. *In Vitro Cell Dev. Biol.*, **21**, 593-596, 1985.
 - 7) Kawahara H., Yamada K., Shirahata S., and Murakami H., A new human fusion partner, HK-128, for making human-human hybridomas producing monoclonal IgG antibodies. *Cytotechnology*, **4**, 139-143, 1990.
 - 8) Takamoto, T., Makino, M., Azuma, M., Kanzaki, T., Baba, M., and Sonoda, S., HTLV-I-infected T cells activate autologous CD4+ T cells susceptible to HTLV-I infection in a costimulatory molecule-dependent fashion. *Eur. J. Immunol.*, **27**, 1427-1432, 1997.
 - 9) Taguchi, H. and Miyoshi, I., Immune suppression in HTLV-I carriers: a predictive sign of adult T-cell leukemia. *Acta. Med. Okayama.*, **43**, 317-21, 1989.
 - 10) Miller, G. and Coope, D., Epstein-Barr viral nuclear antigen (EBNA) in tumor cell imprints of experimental lymphoma of marmosets. *Trans. Assoc. Am. Physicians.*, **87**, 205-218, 1974.
 - 11) Liebowitz, D., Wang, D., and Kieff, E., Orientation and patching of the latent infection membrane protein encoded by Epstein-Barr virus. *J. Virol.*, **58**, 233-237, 1986.
 - 12) Tsukazaki, K., Kuroda, K., Mochizuki, K., Kubushiro, K., Fukuchi, T., Kato, M., Hashizume, S., and Nozawa, S., A human monoclonal antibody to carbohydrate moiety of carcinoembryonic antigen. *Hum. Antibodies Hybridomas*, **6**, 145-152, 1995.
 - 13) Hirata, Y. and Sugawara, I., Characterization of mouse-human hybridoma as a useful fusion partner for the establishment of mouse-human-human hybridoma secreting anti-tetanus toxoid human monoclonal antibody of IgM or IgG class. *Microbiol. Immunol.*, **31**, 231-245, 1987.
 - 14) Kawahara, T., Ichikawa, A., Katakura, Y., Teruya, K., Yoshida, T., Kikuchi, M., Hashizume, S., and Shirahata, S., Characterization of cancer specific human monoclonal IgM antibodies produced by hybridomas derived from a patient with adult T-cell leukemia. *Anim. Cell Technol.: Basic & Applied Aspects* (ed. by Shirahata, S., Teruya, K. and Katakura, Y.), Kluwer Academic Publishers, the Netherland, **12**, 219-223, 2001.
 - 15) Kawahara, T., Ichikawa, A., Katakura, Y., Teruya, K., Yoshida, T., Kikuchi, M., Hashizume, S., and Shirahata, S., Establishment of hybridomas producing cancer specific human antibodies from B cell line derived from PBL of a patient with adult T cell leukemia. *Cytotechnology*, **36**, 171-177, 2001.
 - 16) Fukuda, T., Kishi, K., Ohnishi, Y., and Shibata, A., Bipotential cell differentiation of KU-812: evidence of a hybrid cell line that differentiates into basophils and macrophage-like cells. *Blood*, **70**, 612-619, 1987.
 - 17) Champelovier, P., Seigneurin, D., Leroux, D., Micouin, C., and Kolodie, L. Establishment and characterization of a granulocytic subclone (UM 384) from the monoblastic cell line U 937. *Exp Hematol.*, **17**, 779-784, 1989.
 - 18) Green, L.L., Hardy, M.C., Maynard-Currie, C.E., Tsuda, H., Louie, D.M., Mendez, M.J., and Abderahim, H. Noguchi, M., Smith, D.H., Zeng, Y., David, N.E., Sasai, H., Garza, D., Brenner, D.G., Hales, J.F., McGuinness, R.P., Capon, D.J., Klapholz, S., and Jakobovits, A., Antigen-specific human monoclonal antibodies from mice engineered with human Ig heavy and light chain YACs. *Nat. Genet.*, **7**, 13-21, 1994.
 - 19) Ishida, I., Tomizuka, K., Yoshida, H., and Kuroiwa, Y., TransChromo Mouse. *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.*, **19**, 73-82, 2002.
 - 20) Marks, J.D., Hoogenboom, H.R., Bonnert, T.P., McCafferty, J., Griffiths, A.D., and Winter, G., Bypassing immunization. Human antibodies from V-gene libraries displayed on phage. *J. Mol. Biol.*, **222**, 581-597, 1991.
 - 21) Garambois, V., Glaussel, F., Foulquier, E., Ychou, M., Pugniere, M., Luo, R.X., Bezabeh, B., and Pelegrin, A., Fully human IgG and IgM antibodies directed against the carcinoembryonic antigen (CEA) Gold 4 epitope and designed for radioimmunotherapy (RIT) of colorectal cancers. *BMC Cancer*, **15**, 75, 2004.
 - 22) Imakiire, T., Kuroki, M., Shibaguchi, H., Abe, H., Yamauchi, Y., Ueno, A., Hirose, Y., Yamada, H., Yamashita, Y., Shirakusa, T., Ishida, I., and

- Kuroki, M. Generation, immunologic characterization and antitumor effects of human monoclonal antibodies for carcinoembryonic antigen. *Int. J. Cancer*, **108**, 564-570, 2004.
- 23) Carmignani, C.P., Hampton, R., Sugarbaker, C. E., Chang, D., and Sugarbaker, P.H., Utility of CEA and CA 19-9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix. *J. Surg. Oncol.*, **87**, 162-166, 2004.
-

Acquisition of Tumor-Specific Human Monoclonal Antibody

Takeshi KAWAHARA

Division of Science of Development in Food Functions, Advanced Course of Sciences of Functional Foods, Graduate School of Agriculture, Shinshu University

Summary

Antibodies have widely been utilized in many fields including an immunological quantitative determination and a diagnosis of illness due to its highly specific avidity of antigen recognition. In past years, administration of tumor-specific antibody to a human body was attempted with a view to eliminate the tumor lesion by accumulating antibody-linked curative reagents and, however, resulted in little success because of the species-specific reaction to immunized animal-derived antibody. Human monoclonal antibody would solve this problem and spread mainly the medical application of antibody. This review introduces the acquisition of human monoclonal antibodies specific to tumor and discusses the expected cancer therapy with a common tumor-specific human antibody.

Key word : human monoclonal antibody, hybridoma, antibody therapy, cancer