

## 最近の心筋梗塞診断の進歩

—モノクローナル抗体の応用—

矢崎 義雄\* 磯部 光章\* 山沖 和秀\* 高久 史磨\*

## はじめに

急性心筋梗塞の際に、虚血により障害された心筋細胞から血中に逸脱した心筋蛋白を測定して生化学的に診断する方法が、簡便でしかも感度に優れていることから臨床で広く用いられている。従来診断法の指標とされている蛋白は、細胞質中に存在する CPK を中心とした心筋酵素である。ところが、構造蛋白である心筋ミオシン軽鎖を測定することにより、今迄の方法では得られなかった多くの新しい有用な情報が捉えられるようになり注目された。

一方、最近進展の著しい心臓核医学の分野で、心筋梗塞のイメージ法が広く導入されるようになったが、心筋ミオシン重鎖に対する抗体による画像診断法が、梗塞部心筋のみを画像化し、特異性と定量性に優れた心筋梗塞のイメージの描出が可能になるものとして期待されている。

われわれは、免疫学の領域で確立されたモノクローナル抗体の特性を応用して、このような心筋ミオシンを指標とした新しい観点に立った心筋梗塞の診断法を開発し、その臨床的有用性を検討したので、従来の報告とあわせて紹介し、その臨床的意義と将来の展望について述べる。

## I 心筋ミオシンの重鎖と軽鎖の特性

われわれが心筋梗塞診断法の指標物質として注目した心筋ミオシンは、筋原線維の太いフィラメントを構成し、収縮機序の中心的な役割を担っている構造蛋白である(図1)。心筋細胞にはこの筋原線維が密に分布し、容積の1/3以上を占め、

主な細胞構築を形成している。ミオシンはさらに分子量の大きな重鎖と小さな軽鎖のサブユニットから構成されている。分子量の小さな軽鎖は重鎖の頭部に非共有結合により緩やかについているために、虚血による障害により容易にミオシン分子から解離し、細胞膜の透過が亢進すると、細胞質中に存在する CPK とともに細胞外に逸脱して血中に流出する。またミオシン軽鎖は SH 基の含有が少なく生化学的に安定であり、血液中で分解され難い特性を有する。一方、重鎖はその尾部が収束して筋原線維のフィラメントを構成しているために、虚血による障害時においても逸脱する

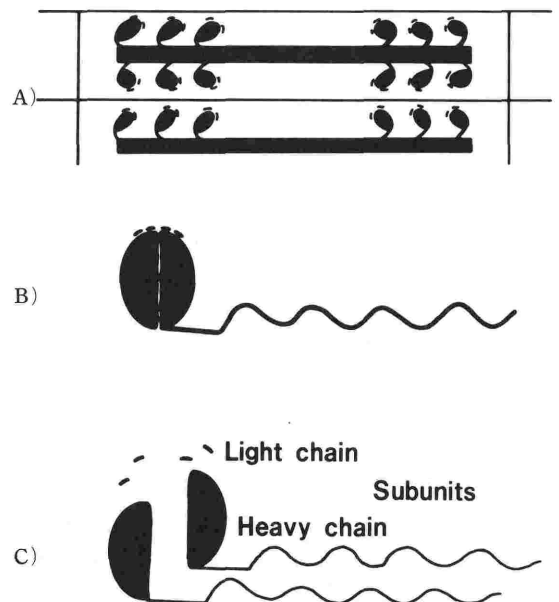


図1 筋原線維とミオシン分子構造の模式図  
A：筋原線維，B：ミオシンの分子構造，C：ミオシン分子のサブユニット，重鎖と軽鎖

\*東京大学医学部第三内科

ことはなく、そのまま細胞内にとどまり、蛋白分解酵素の作用により徐々に分離されてゆく。また、心筋ミオシンのサブユニットは、アミノ酸配列を含めた一次分子構造が対応する骨格筋ミオシンのサブユニットと異なり、心筋に特異的であることも重要な特徴である。

そこでわれわれは、このような心筋ミオシンの重鎖と軽鎖の心筋障害時に示す異なった特性に注目して、それぞれに特異的に結合するモノクローナル抗体を作成し、これを用いて心筋梗塞の新しい診断法の開発を試みた。すなわち、虚血による障害により心筋細胞から逸脱してくる心筋ミオシンの軽鎖に特異的に結合するモノクローナル抗体を用いて、その血中濃度を感度よく測定し、心筋梗塞を生化学的に診断する方法の確立を行い、一方、フィラメントを構成するミオシン重鎖に対するモノクローナル抗体が、梗塞部心筋細胞の筋原線維に結合して集積することを用いた特異性と定量性に優れた心筋梗塞の新しいシンチグラム法を開発して検討を行った。

## II モノクローナル抗体を応用する利点

モノクローナル抗体はひとつの免疫細胞が産生する抗体で、ただひとつの抗原決定基を認識するために、結合特異性の高い抗体を選択することが可能である。しかも免疫細胞と骨髄腫細胞とを融合させたハイブリドーマを用いて産生させており、培養系により均一な性質を有する抗体を大量に産生することができる<sup>1)</sup>。モノクローナル抗体の有するこのような特性は、類似した構造を有する蛋白の中から特定のものを識別することに応用され、免疫学の領域ばかりでなく、医学、生物学の広い分野で数多くの新しい知見をもたらしている。

われわれは、ヒトの心筋ミオシンを抽出純化してマウスに免疫し、十分に抗体価が上昇した時点で脾臓を摘出して免疫細胞を分離し、骨髄腫細胞 ( $P_3U_1$  株) と融合させてハイブリドーマを作り、最も結合特異性が高く、また結合親和性も高い抗体を産生するハイブリドーマを ELISA 法で選択してクローン化した (図2)。ミオシンのサブユニットである重鎖と軽鎖のそれぞれに対する抗体を産生して、心筋梗塞の診断法の開発に以下のように用いた。

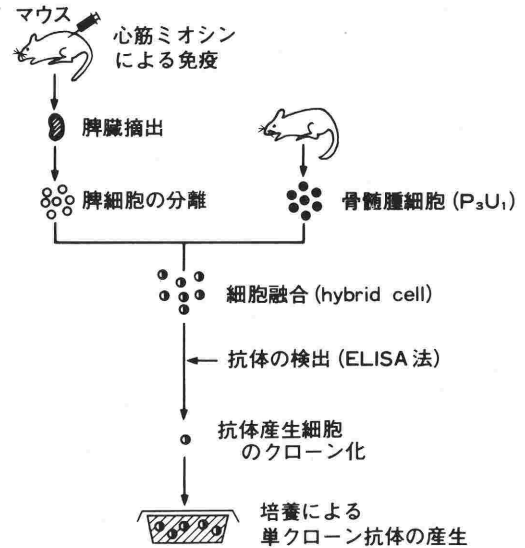


図2 細胞融合によるモノクローナル(単クローン)抗体の産生

## III 急性心筋梗塞症における血中心筋ミオシン軽鎖の測定とその臨床的意義

ミオシン軽鎖が虚血による心筋障害時に、心筋細胞から逸脱しやすく、しかも安定な蛋白であることに注目して、ラジオイムノアッセイ法による血中の微量測定法を開発し、急性心筋梗塞症例において血中軽鎖値を測定し、その変動パターンと病態との関連を検討した。

### 1) ミオシン軽鎖のラジオイムノアッセイ法とイムノラジオメトリックアッセイ法

われわれは、まずヒト心筋ミオシンによりモルモットを免疫して抗体を作成して、ラジオイムノアッセイ法を確立した<sup>2,3)</sup>。抗体が軽鎖 I (分子量 2万7千) に対応することから、軽鎖 I をクロラミンT法により <sup>125</sup>I で標識し、B/F 分離は二抗体法を用いて行った。測定感度は 1 ng/ml で骨格筋ミオシン軽鎖との交叉反応は10.2%であった。成人健康者20名の血中軽鎖値は 3.1±0.6 mg/ml であった。

ラジオイムノアッセイ法は、このように十分感度よく血中軽鎖値を測定することが可能であったが、次のような問題点があつて広く臨床で用いられるに至らなかった。それは、1) 抗体と標準蛋白であるヒトの心筋ミオシン軽鎖 I には量的な制



間後の早期に血中濃度が有意の上昇をはじめ、その後徐々に上昇して、2日ないし5日後に最高値に達し、再び漸減するが、多くの場合2週間以上も高値を保つ特徴あるパターンを呈した。

イヌにおける実験的心筋梗塞作成後の血中軽鎖の動態の検討により軽鎖の血中からの消失率が極めて速いこと(半減期約4.5時間)が確認されており、したがって血中軽鎖値が長期間高値を保つ理由として、一度流出した軽鎖が血中にとどまるためではなく、長期にわたって梗塞部心筋より軽鎖が流出し続けることによるものと考えられる。経時的に病理組織をイヌの実験的心筋梗塞において検討しても、梗塞部心筋の細胞構築は1週間以上の比較的長期にわたって徐々に崩壊することが示され、血中の軽鎖値の変動パターンは、筋原線維崩壊の過程を直接反映している<sup>5)</sup>。したがって、血中軽鎖値より梗塞部心筋の細胞崩壊と修復過程を逆に臨床的に推測することも可能となった。このような心筋梗塞の亜急性期における病態に関しては、従来の指標では得られなかった新しい情報であり、患者のリハビリテーションプログラムの選定を中心とした、発作後の管理に極めて有用な指針を与えることが期待される。

### 3) 血中軽鎖値と梗塞サイズ

心筋梗塞の大きさを定量的に推定することは、急性心筋梗塞患者の予後の判定や治療効果の評価に重要である。梗塞サイズを推定する非侵襲的な方法として、従来から虚血により障害された心筋から血中に流出する蛋白の濃度を経時的に測定し、その流出した総量を算出する生化学的な方法が臨床で広く使われている。その中でCPKが心筋細胞より迅速に流出し、しかも血中からの消失速度が血行動態の変動などにより影響を受け難いこと、個々の症例において血中CPK値の変動曲線終末部を単一指数関数とみなして消失率の計算が可能なことなどにより、その算出した流出量または最高値が梗塞心筋量を的確に反映するものとして最も広く用いられている<sup>6,7)</sup>。しかし、CPKが生化学的に不安定な蛋白であり、梗塞部心筋ないしはリンパ液中で容易にその活性が失われることから、大きな梗塞では実際に血中に流出している比率が減少し、流出量からみると梗塞量が過小評価される可能性があること<sup>5)</sup>、また血中変動パターンが急峻なために、少なくとも4~5時間お

きに採血して測定することが、正確に流出量ないしは血中最高値を捉えるのに必要である。

一方、ミオシン軽鎖が安定な蛋白で分解され難いこと、血中に持続して流出するために流出率が冠血流の早期における変化を受けないこと、さらに血中変動パターンが緩やかであるために、個々の症例でCPKのように消失率を算出することはできないが、1日1回の採血で最高値を正確に捉えられることなど、梗塞の大きさを推定する指標として適した特性を有している<sup>5,8)</sup>。すでにわれわれは、イヌにおける実験的心筋梗塞において、ミオシン軽鎖の流出量および最高値が、病理組織学的に測定した実際の梗塞の大きさとよく相関することを報告した<sup>5)</sup>。

表1に、臨床例における梗塞の大きさと、CPKおよびそのアイソザイムCPK・MBと血中軽鎖値との相関を示した<sup>9)</sup>。梗塞の大きさは臨床例で直接測定することが不可能なため、発作後4週間経過した時点で施行した左室造影により得られた左室駆出率あるいは左室壁運動スコアで示したが、CPK、CPK・MBおよび軽鎖値がこれらとよい相関を認めた。特に注目されるのは、発作後24時間値より7日までの軽鎖値が梗塞の大きさを示す指標と有意の相関を示したことである。すなわち、発作後数日を経過した症例においても血中軽鎖値を測定することにより、梗塞の大きさを推定することが可能となった。

さらに、心室瘤形成などの機械的合併症をともなった症例では、血中軽鎖値の上昇が大きく、また長期にわたる流出を認め、細胞構築崩壊の進展が著しいことが示され、梗塞部心筋の病態の把握にも有用な指標であることがわかる。このように、

表1 臨床的にとらえた梗塞サイズ(左室駆出率または左室壁運動スコアの逆数)とCPK、CPK・MBおよび軽鎖値(LCI)の相関

	EF	LV score
peak CPK	-0.463*	-0.679**
peak CPK・MB	-0.368	-0.150
peak LCI	-0.731***	-0.754**
LCI 24 hr	-0.516*	-0.640*
48 hr	-0.636**	-0.702**
3 day	-0.617**	-0.654*
5 day	-0.560*	-0.736**
7 day	-0.425	-0.353

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

血中軽鎖を測定することにより亜急性期の患者管理に重要な、従来の方法では得られなかった多くの新しい情報もたらされるようになった。

4) 冠動脈血栓溶解療法における血中軽鎖値測定の意義

心筋梗塞の積極的な治療法として、梗塞発症時に冠動脈内に形成された血栓を溶解して冠血流を再開し、虚血に陥った心筋を救出して梗塞サイズを縮小し、患者の予後を改善しようとする試みが広く行われるようになった。ところが、梗塞量の定量的な指標とされてきた CPK は、心筋細胞質中に存在する蛋白のために、冠再灌流により洗い出され (wash-out 効果)、その流出量が著しく増加することが知られている<sup>10,11)</sup>。われわれの検討でも、図6に示すように、同じ梗塞の大きさでも、

再灌流の得られた群では CPK 値が高くなり、再灌流の得られない群との間で相関係数は異なってくる。その結果、再灌流の得られる程度により CPK 値と梗塞の大きさとの相関が崩れ、梗塞量を定量的に推定することが困難となり、血栓溶解療法の梗塞サイズ縮小効果を評価する指標とはならず、wash-out の効果を受けない指標の開発が緊急の課題となっていた。

一方、心筋ミオシンは筋原線維を構成する構造蛋白であることから、その細胞外への逸脱は緩徐となり、そのため CPK などの細胞質中に存在する酵素におけるような再灌流による wash-out の影響は少ないものと考えられる。実際にわれわれが測定した結果においても、CPK の最高値の出現時間が再灌流を行った群では著明に短縮していたのに比べると、軽鎖最高値の出現は再灌流群

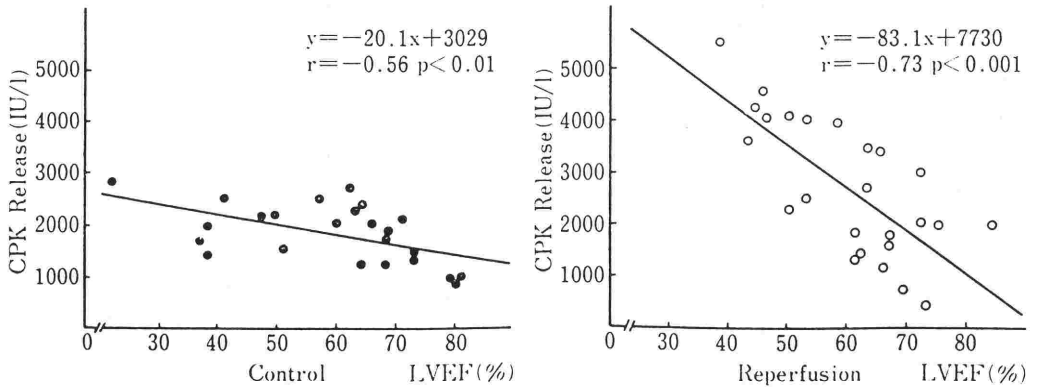


図6 急性心筋梗塞後の左室駆出率 (LVEF) と CPK 流出量との関係  
左：通常治療群，右：冠血栓溶解療法成功群，両群間に回帰直線に著しい傾きの差を認める。

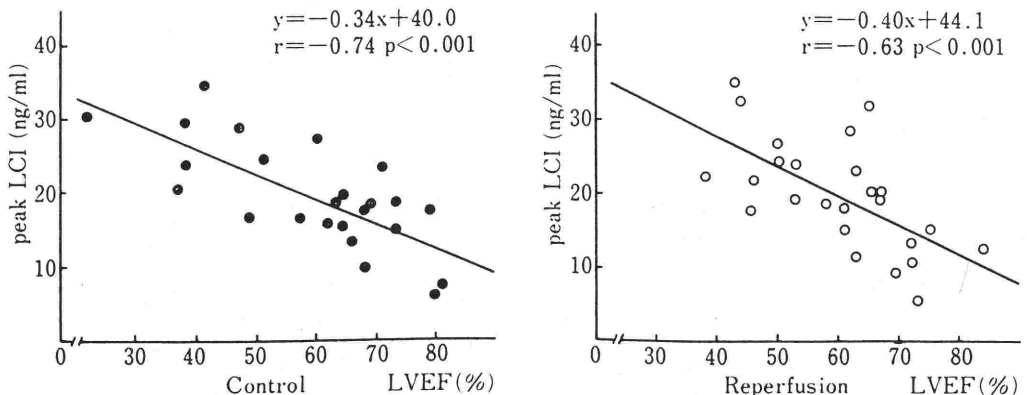


図7 急性心筋梗塞後の左室駆出率 (LVEF) と軽鎖最高値との関係  
左：通常治療群，右：冠血栓溶解療法成功群，両群間に回帰直線の差を認めない。

で $3.8 \pm 1.4$ 日, 非再灌流群で $3.9 \pm 1.2$ 日と変化を認めなかった<sup>8,12)</sup>. また図7に示すように, 軽鎖最高値と左心機能との相関も, 両群で有意の相違はみられなかった. このように, 軽鎖は再灌流の影響を受けずに梗塞の大きさを直接反映する唯一の指標であり, 冠動脈血栓溶解療法の評価判定にきわめて有用な基準となることがわかる.

血中軽鎖測定法が, ラジオイムノアッセイ法から, モノクローナル抗体を用いたイムノラジオメトリックアッセイ法に変換されてキット化されたことにより, 多施設でこのような臨床的有用性が検討され確認されるものと期待される.

**IV 抗心筋ミオシン重鎖モノクローナル抗体を用いた画像診断法**

最近心臓核医学における知見には著しい進展がみられ, 特に SPECT 法 (single photon emission computed tomography) の導入により, 心筋シンチグラム断層図が得られるようになり, 梗塞部心筋を鮮明な画像として捉えられるようになった. しかし, 現在指標となるアイソトープに<sup>99m</sup>Tc や<sup>201</sup>Tl などが用いられているが, これらは通常電解質と同様の代謝上の動きを示すため, 梗塞部心筋に特異的に集積したり, あるいは欠損するものではなく, 心筋梗塞診断の特異性や定量性にはまだ問題が残されていた. 例えば<sup>99m</sup>Tc ピロリン酸は, 梗塞部ばかりでなく周辺部に強い集積を認めることにより, シンチグラムでは梗塞部を過大評価する傾向にある. また<sup>201</sup>Tl は, 心尖部および心基部後壁には正常でも集積が弱いために欠損像として描出されることがあり, その部位の梗塞の診断には困難を感じることも多い. さらに<sup>99m</sup>Tc の場合には, 梗塞部心筋の描出が発症後数日以内の急性期に限られ, わが国のように放射線管理上 CCU においてシンチグラムの施行ができない状態では, 実際の症例での検査は不可能なことが多かった. そこでわれわれは, 梗塞部心筋の筋原線維に抗心筋ミオシン重鎖抗体が結合して集積することを応用して, 新しい観点に立つ特異性と定量性に優れた, しかも亜急性期でも描出可能な心筋梗塞の画像診断法の開発を試みたので紹介する.

**1) 抗ミオシン抗体を用いた梗塞部心筋描出の原理**

梗塞部の虚血による代謝障害を受けた心筋では, 細胞膜が崩壊されて細胞内の構造である筋原線維が細胞外に露出するようになる. その際に, 血中に心筋ミオシンに対する抗体が存在し, これが梗塞部心筋に到達できれば, 筋原線維を構成しているミオシンと結合して集積する (図8). 正常な心筋組織では, 細胞膜の存在によって抗体のような大きな蛋白分子は細胞内に侵入し得ず, 筋原線維と結合することはない. そこで結合親和性の高い心筋ミオシンに対する抗体をアイソトープで標識して静注すれば, 梗塞部心筋のみに放射能が集積して, 鮮明な画像がシンチカメラにより捉えられる可能性がある. このような目的には, 筋

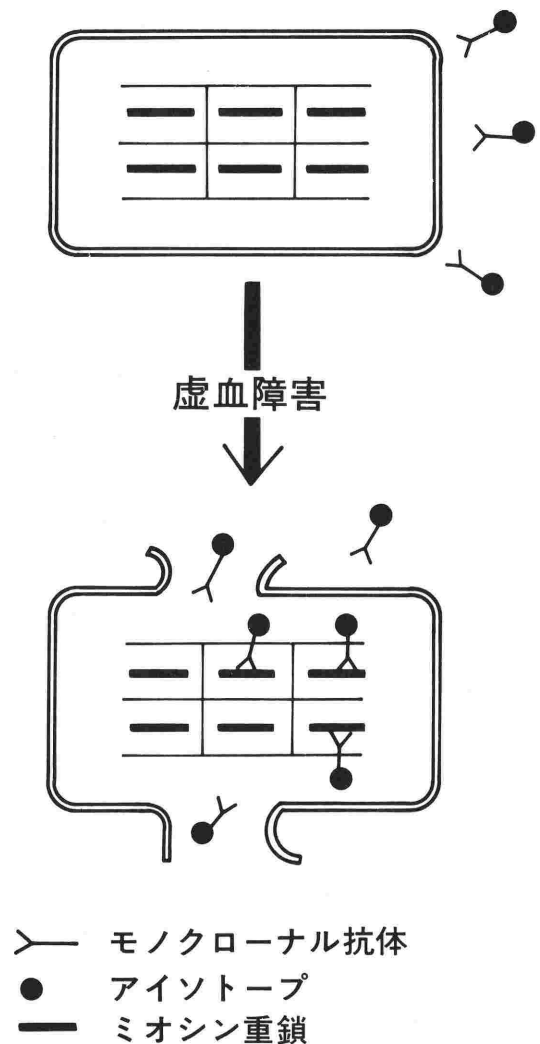


図8 抗ミオシン重鎖モノクローナル抗体による心筋梗塞シンチグラムの原理

原線維のフィラメントを構成し、心筋細胞障害時に逸脱せずに細胞内にとどまっているミオシン重鎖に対する抗体が適しているといえよう。

一方、本来血流が途絶えている梗塞部心筋に静注した抗体が到達しうかが問題となるが、イヌの冠動脈を結紮した実験的検討によれば、その末梢の灌流域における心筋血流量は、心内膜側でも結紮前の10%内外は認められ、心外膜側では25%近くも保持されるという<sup>13)</sup>。ヒトの場合にはイヌと比べて側副血行の存在は少ないとされているが、動脈硬化性病変を基礎に発症することが多い臨床例では、長期間存在した冠動脈の狭窄による側副血行の形成が促進されている可能性が大きい。実際にも、血流に依存して集積する <sup>99m</sup>Tc ピロリン酸が、静注しても梗塞部によく集積することから、抗体も十分に梗塞部心筋に到達するものと考えられる。本法はすでに、Khaw らが以前より検討しており、最近では臨床への応用を試みている<sup>14, 15)</sup>。

## 2) モノクローナル抗体導入の利点

抗体を用いたシンチグラムにより、特異性に優れた明瞭な梗塞部の画像を描出するには、結合特異性と親和性の高い抗体を開発することが必要である。さらに臨床応用にあたっては、抗体の結合特性がいつでも一定で、しかも大量に生産することができなければならない。このような条件には、従来から用いられている血清抗体（ポリクローナル抗体）では適さない。

一方、モノクローナル抗体はひとつの免疫細胞の産生する抗体であるから、ひとつの抗原決定基のみを認識するものであり、したがって結合特異性と親和性の高い抗体を選択して産生することが可能である。しかも免疫細胞と骨髄腫細胞を融合させたハイブリドーマをクローン化して抗体を産生させることから、均一な結合特性を有する抗体を無血清培地を用いることにより、大量にしかも無菌的に作成することができる(図2)<sup>1)</sup>。したがって、抗体を用いた心筋梗塞のシンチグラムの臨床応用は、このようなモノクローナル抗体の導入によりはじめて可能となる。

## 3) 心筋梗塞シンチグラムに適した抗体とその標識法

心筋梗塞シンチグラムを撮影するにあたり、標識した抗体を静注することが必要であることか

ら、臨床例では抗体はヒトのγグロブリンであることが望ましく、またベットサイドで抗体蛋白にアイソトープを無菌的に標識することができなければならない。しかし、心筋ミオシンは生理的に存在する構造蛋白であることから、ヒトの免疫細胞により抗体を作成することは極めて困難であり、現状ではマウスを免疫して得たハイブリドーマを用いざるをえず、得られた抗体もマウスγグロブリンであり、投与された際には異種蛋白としてのアレルギー反応が問題となる。

そこで、抗体自体の有する抗原性を低下させるために、補体結合部位の Fc 部分を除去した Fab 部位を用いる方が、副作用は少い。しかも小分子となるために、血中からのクリアランスも促進され、抗体産生能が低下するとともに、早期にコントラストのよい心筋シンチグラムが撮影できることが期待される。しかし、多くのモノクローナル抗体は加水分解により Fab 部分にすると、その高い結合親和性が失われてしまう。われわれは数多くのモノクローナル抗体の中より、Fab 部位にしても高い結合親和性を保持する抗体 HMC 50 を産生するクローンを選別し、培養系を用いて大量に生産した。

抗体を標識するアイソトープとしては、半減期が短かく、放射能エネルギーがγシンチカメラに捉えやすかことが必要である。またベットサイドで無菌的な処理法で抗体の蛋白と結合できるものでなければならない。そこでわれわれは、このような条件に適合するアイソトープとして、半減期が67.4時間の <sup>111</sup>In を選択した。そして抗体蛋白への標識は2官能基キレート剤 (DTPA: diethylene triamine penta-acetic acid) を用いて、注射アンプル内で99%以上結合させる方法を確立した<sup>16)</sup>。Khaw らは、さらに半減期の短い <sup>99m</sup>Tc の標識を試みているが、抗体が梗塞部に集積するまでに減弱してしまう可能性がある<sup>15)</sup>。

われわれの開発した抗心筋ミオシン重鎖抗体 HMC 50 は、Fab 部位に分解し、DTPA を介して <sup>111</sup>In を標識しても、心筋ミオシン重鎖に対する結合親和定数は  $1.2 \times 10^8 M^{-1}$  と高い結合親和性は損われずによく保持されていた。そこでわれわれはこの抗体を用いてイヌに実験的心筋梗塞を作成して検討を行った。

## 4) モノクローナル抗体を用いた心筋梗塞シン

チグラム法の評価

われわれは、イヌの冠動脈を結紮して心筋梗塞を作成し、HMC 50-Fab-DTPA-<sup>111</sup>In を静注して心筋シンチグラムを撮影し、実験的に画像診断法を検討した<sup>16,17</sup>。そこで Khaw らが報告した成績と比較しながら、抗体を用いた心筋梗塞シンチグラム法の利点と問題点について解説する。

i) 梗塞部心筋描出の感度と特異性

抗体は、細胞膜が崩壊され壊死に陥った心筋細胞のみに集積するため、梗塞部心筋に限られた、きわめて特異性の高い画像が得られる。従来の

<sup>99m</sup>Tc ピロリン酸は、必ずしも壊死心筋のみに集積するものではなく、血流が比較的保持されている境界領域に最も強く集積することから、障害心筋検出の感度は高いが、シンチグラムから算出した梗塞の大きさは過大評価される傾向にある。

抗体法によっても、われわれの検討では、0.6 g の梗塞心筋量があればシンチグラムにより検出が可能であり、十分な感度を有していることがわかる。また逆に、抗体の集積を示す <sup>111</sup>In の放射能が捉えられれば、壊死に陥った心筋が必ず存在しているといえよう。さらに、臨床的に診断が困難である心内膜下梗塞や右室梗塞の場合でも明瞭な梗塞像を捉えることができた<sup>18</sup>。図9は、左前下行枝を結紮して作成した前壁梗塞のシンチグラムである。SPECT 法による長軸断層図を示す。健全な心筋に集積する <sup>201</sup>Tl の放射能が欠損した部位に対応して、梗塞部心筋に一致した抗体の集積を示す <sup>111</sup>In の放射能が認められた。このように、境界鮮明な断層図が得られることにより、梗塞の部位の判定ばかりでなく、梗塞サイズも定量的に計測することが可能となった。

ii) 梗塞シンチグラムの定量性

われわれは、イヌに実験的に心筋梗塞を作成して、シンチグラムでとらえられた梗塞サイズと、

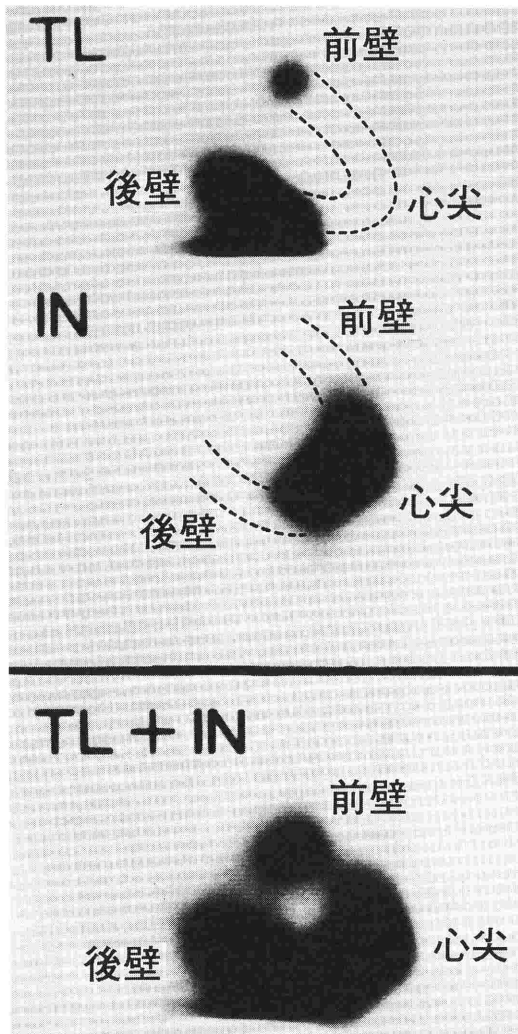


図9 心筋梗塞のシンチグラム (SPECT 像)  
TL:<sup>201</sup>Tl 心筋シンチグラム, IN:<sup>111</sup>In 抗体シンチグラム, TL+IN:<sup>201</sup>Tl の欠損部に <sup>111</sup>In の集積を認める。

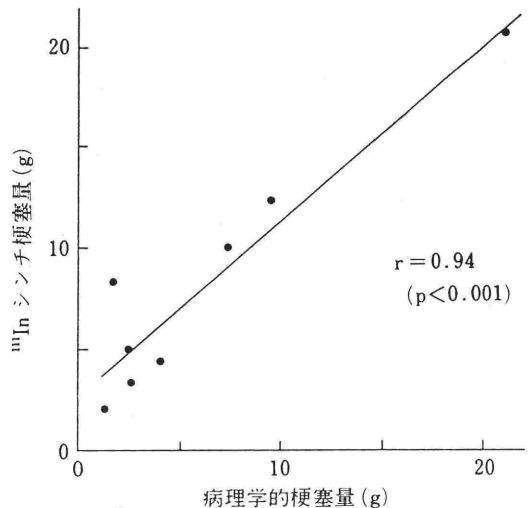


図10 心筋シンチグラムによる左室梗塞の評価  
抗ミオシン重鎖モノクローナル抗体によるシンチグラムより算出した梗塞量が、病理組織学的に計測した実際の梗塞量とよく一致している。



1週間後に屠殺して病理組織学的に計測した実際の梗塞量とを比較したところ、非常に高い相関が得られた(図10)。Khawらは臨床例を用い、梗塞の大きさに対応する左室壁異常運動領域との関連を検討しているが、同様に高い相関を認めている<sup>15)</sup>。なお<sup>99m</sup>Tcピロリン酸によって得られたシンチグラムとの比較を行っているが、梗塞サイズが2倍近く抗体法より大きく描出されることを述べている。これは<sup>99m</sup>Tcピロリン酸の集積が血流依存であるため、血流が比較的保たれる梗塞周辺部に強く集積することによる。したがって、大きな梗塞の場合には、中心部の血流が途絶えて組織の崩壊が著しい部位には集積できないために、ドーナツ状に描出されることがある。しかしモノクローナル抗体法の場合には、組織崩壊の著しい部位ほど筋原線維が露出されるところとなって集積が強くおこる。実際に大きな梗塞の場合にも、梗塞中心部に抗体による<sup>111</sup>Inの集積が強くおこり、ドーナツ状の画像を呈することはなく、放射能が心筋組織の障害程度をよく反映することも示された。

### iii) 長期間梗塞の描出が可能

<sup>99m</sup>Tcピロリン酸による心筋梗塞シンチグラムは、発症後時間の経過とともに放射能の集積は減少し、その範囲も縮小する。そして1週間以上経過した場合には検出も困難になることが多く、CCUでアイソトープを扱うことができないわが国では、心筋梗塞症におけるシンチグラムの影響は実際的には不可能に近い。

ところが、モノクローナル抗体法によれば2週間以上経過した梗塞部心筋も描出可能となり、その時点の梗塞の大きさをよく反映していた。これは梗塞部心筋の筋原線維が1週間以上の経過で徐々に崩壊され、抗体と結合しうるミオシン重鎖が長期間細胞内にとどまっているためである。したがって、モノクローナル抗体法の臨床の導入により、CCUから離脱可能になった患者でもシンチグラムを行って梗塞像をとらえることができるようになり、わが国における臨床での適応が著しく拡がるものと期待される。

### おわりに

最近医学生物学の領域で広く応用されているモノクローナル抗体の特性に注目し、心筋に特異的

な構造蛋白のミオシンを指標にして、新しい観念に立った急性心筋梗塞の診断法の開発を試みた。虚血による障害時に血中に流出してくるミオシン軽鎖を測定する生化学的な診断法と、細胞内にとどまっているミオシン重鎖と結合する抗体を用いた生体内画像診断法とに分けて、その臨床的有用性を中心に検討した。軽鎖測定法はすでにキット化にも成功し、その臨床的有用性はほぼ確立したものとなり、従来の生化学的指標では得られなかった情報をもたらすものと期待され、間もなく臨床で広く測定されるものと思われる。画像診断は、マウスIgGを静注しなければならない問題が残されており、欧米では臨床治療がすでに開始されているが、わが国で認可にはまだ時間を要する可能性があり、将来の臨床導入にむけて基礎的なデータを十分に蓄積してゆく必要がある。

### 文 献

- 1) Köhler, G. and Milstein, C.: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256:495-497, 1973.
- 2) Nagai, R., Ueda, S. and Yazaki, Y.: Radioimmunoassay of cardiac myosin light chain II in the serum following experimental myocardial infarction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 86:683-688, 1979.
- 3) 永井良三, 矢崎義雄, 小坂樹徳: ラジオイムノアッセイによる血中ヒト心筋ミオシン軽鎖Iの測定および急性心筋梗塞症におけるその臨床的意義. *日本内科学会誌* 70:16-22, 1981.
- 4) 矢崎義雄, 高久史磨: モノクローナル抗体を用いた心筋梗塞の診断. *日本医師会雑誌* 95:255-262, 1986.
- 5) Nagai, R., Chiu, C., Yamaoki, K., et al.: Evaluation of methods for estimating infarct size by myosin LC2: comparison with cardiac enzymes. *Am. J. Physiol.* 245:H413-H419, 1983.
- 6) Shell, W. E., Kjekshus, J. K. and Sobel, B. E.: Quantitative assessment of the extent of myocardial infarction in the conscious dog by means of serial changes in serum creatine phosphokinase activity. *J. Clin. Invest.* 50:2614-2625, 1971.
- 7) Roe, C. R., Cobb, F. R. and Starmer, C. F.: The relationship between enzymatic and histologic estimates of the extent of myocardial infarction in conscious dogs permanent coronary occlusion. *Circulation* 55:438-449, 1977.
- 8) 矢崎義雄, 磯部光章, 永井良三, 他: ミオシン軽鎖, *日本臨床* 43:134-140, 1985.
- 9) 磯部光章, 矢崎義雄: 心筋虚血の生化学的診断法, *総合臨床* 35:49-54, 1986.
- 10) Vartner, S., Baig, H., Manders, T., et al.: Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J. Clin.*

- Invest. 61:1048-1056, 1978.
- 11) Horie, M., Yasue, H., Omote, S., et al.: The effects of reperfusion of infarct-related coronary artery on serum creatine phosphokinase and left ventricular function. *Jpn. Circ. J.* 48:539-545, 1984.
  - 12) Isobe, M., Yazaki, Y., Nagai, R., et al.: Quantitative relationship between serum cardiac myosin light chain I levels and left ventricular function after acute myocardial infarction 70:II-153, 1984.
  - 13) Hirzel, H. O., Sonnenblick, E. H., et al.: Absence of a lateral border zone of intermediate creatine phosphokinase depletion surrounding a central infarct 24 hours after acute coronary occlusion in the dog. *Circ. Res.* 41:673-683, 1977.
  - 14) Khaw, B., Mattis, J. A., Mellincoff, G., et al.: Monoclonal antibody to cardiac myosin: imaging of experimental myocardial infarction. *Hybridoma* 3:11-23, 1984.
  - 15) Khaw, B., Gold, H. K., Yasuda, T., et al.: Scintigraphic quantification of myocardial necrosis in patients after intravenous injection of myosin-specific antibody. *Circulation* 74:501-508, 1986.
  - 16) Yazaki, Y., Isobe, M., Tsuchimochi, H., et al.: A new method of myocardial infarct sizing by single photon emission tomography using labeled monoclonal antibody specific for ventricular myosin heavy chain. *Circulation* 70:II-9, 1984.
  - 17) 山沖和秀, 矢崎義雄: ミオシンモノクローナル抗体による画像診断. *総合臨床* 36: 585-592, 1987.
  - 18) Yamaoki, K., Isobe, M., Tsuchimochi, H., et al.: Imaging for right ventricular infarction by single photon emission tomography with labeled cardiac monoclonal antibody in dogs. *Circulation* 74:II-297, 1986.