

分子標的治療 1

単クローン抗体を使った分子標的治療

Target therapy using monoclonal antibodies.

こ ばやし ゆき お
小 林 幸 夫
Yukio KOBAYASHI

要 約

CD20 を標的とする治療は、臨床の場で広く使用されているが作用機序はいまだ解明されていない。最近の話題は IL-10 を介する apoptosis の誘導と細胞膜での再配分による CDC 活性の誘導である。

キーワード

CD20, apoptosis, CDC ADCC

はじめに

造血器腫瘍の分野では、腫瘍細胞表面マーカーの解析が詳細になされていることもあり、特に B 細胞性腫瘍に対する抗体の臨床応用が盛んに行われている。本稿では、すでに実用化されている、B 細胞表面抗原 CD20 に対する抗体である rituximab による殺細胞効果につき他の抗体療法との差異を含めて概説する。

I. CD20 抗原

CD20 抗原は、B 細胞表面に存在し、成熟 B 細胞、B 細胞性リンパ腫の大部分、慢性リンパ性白血病細胞で発現が認められている。また、造血器系細胞以外には全く発現が認められていない。もし、この抗原を有する細胞に対する抗体治療が可能であれば、造血器以外の正常組織に対して組織障害を引き起こさないことが予想される。

この遺伝子は第 11 番染色体長腕 q13 の部位に存在し、mast cell の $Fc\epsilon RI\beta$ 遺伝子座や bcl-1 領域の近傍に存在する。細胞膜を 4 回貫通し、297 個のアミノ酸からなる II 型リンタンパクであり、細胞膜内に埋没した非グリシン化リンタンパク質で広範な 3 つの疎水基を持つ。4 量体を作りチャンネル構造を形成する¹⁾ (図 1)。

機能的には B 細胞の活性化と細胞回転の進行に関与する Ca イオンチャンネル部と想像される。B 細胞の活性化で CD20 の発現は増加し、リン酸化される。他のタンパクとともに信号伝達複合体を構成していると推定される²⁾。

このタンパクに対する抗体はさまざまなものが作成されたが、その 1 つの 1F5 は、休止期 B 細胞を活性化し、増殖させ、B 細胞内の Ca 濃度が上昇し、protein kinase C, casein kinase II, calcium/calmodulin dependent protein kinase II が活性化し、CD20 の細胞内にある 15 残基のセリンおよび 10 残基のスレオニンのリン酸化が起こる。

B 細胞が刺激されると CD20 は高度にリン酸化され、細胞内 Ca の濃度上昇を引き起こすことが知られている。さらに CD20 が活性化すると B 細胞が

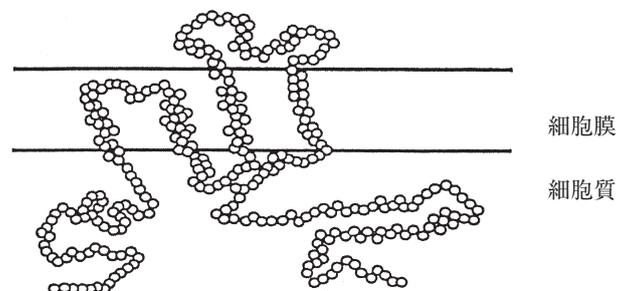


図 1 CD20 抗原

らの免疫グロブリン産生は低下し、表面 IgM の発現は減少し、抗原レセプターからの刺激伝達系は抑制される³⁾。

II. マウス型抗体からキメラ抗体へ

CD20 分子の生体での役割から抗 CD20 抗体は、刺激増殖・抑制双方に働く可能性があるが、抗体治療が最初に試みられたのは、マウス細胞で作成された抗体そのものをヒトに投与することであった。Press らは先述のマウスで作成された 1F5 を 4 例の再発 B 細胞性悪性リンパ腫に使用した。当時すでにマウス抗体を投与すると一時的なアレルギー症状が出現することが判明していたので持続点滴が行われた。1 例の minor response と 1 例の partial response を認めた⁴⁾。しかしながら、これらの効果は一時的であったので反復投与が必要と考えられたが、マウス由来の異種タンパクであるためこの抗体に対する抗体 (Human Anti-Mouse Antibody : HAMA) の出現が必発であり不可能であった。

そこで抗原認識部位である可変部領域がマウス由来、それ以外の部分である定常部領域がヒト由来の抗体であるキメラ型抗体が作成された。この IDEC 社によって作成された IDEC-C2B8, rituximab は、予想どおりヒト抗マウス抗体の出現頻度が低く、ヒトの抗体と同様の血中半減期を有する点が認められた。

第 1 相試験⁵⁾では、単回投与で行われ、用量を漸増されて、計 15 例の再発した低悪性度リンパ腫の患者に静脈投与された。発熱、悪心などの一過性の薬物有害反応が認められた。この出現は用量依存性ではなく、むしろ末梢血液の腫瘍細胞の量に依存していた。通常、第 1 相試験では用量規制因子と推奨用量を決定するのであるが、この薬剤では用量依存性に毒性が出現せず、そもそも用量規制因子が出現する以前に 15 例中 6 例で部分寛解以上の有効性が得られたため、以降の複数回投与での検討へと引き続けられた。

その後の臨床開発はめざましく、単剤複数回投与、抗がん剤との併用試験が行われ、低悪性度だけでなく、中高悪性度リンパ腫に対しても、寛解導入、維持療法として有効性が確立したことは周知のことである。

III. 作用機序の解明

これだけ確実な効果があることが知られていながら、実際生体内でいかなる事象が生じているのかは、実ははっきりしていない。(1) 細胞内刺激伝達による apoptosis, (2) 抗体依存性細胞障害 (Antibody Dependent-Cell mediated Cytotoxicity : ADCC), (3) 補体結合細胞障害 (Complement dependent cytotoxicity : CDC) の 3 つの機序が考えられているが、決着をみていない。以下にそれぞれの要点を述べる。

III-(1). apoptosis を介する機序

Alas らは、rituximab が抗腫瘍剤に対して増感作用を有することが bcl-2 の発現低下を伴うことを報告した⁶⁾。この機序として autocrine/paracrine loop を形成する IL-10 が抑制されることを仮説として提唱している⁷⁾ (図 2)。すなわち、rituximab により、IL-10 の低下が引き起こし、STAT3 が低下することを bcl-2 陽性細胞で示した。事実、抗 IL-10 抗体を培養液中に加えることによっても、STAT3 が低下し、bcl-2 の抑制を認めている。bcl-2 の抑制は、抗腫瘍剤に対する感受性を増強させると考えられるので、併用療法が相乗的である可能性がある。

IL-10 を介する機序は、び慢性大細胞型での予後因子となり得るとの最近の報告に照らし合わせても興味深い。すなわち、Lech-Maranda らは、IL-10 の promoter 領域の polymorphism が標準療法に対する治療反応を規定すると報告した⁸⁾。当然、IL-10 の発現量に関係していることが予想されるからである。

さらに Rituximab は CHOP に組み合わせることにより、予後不良である bcl-2 陽性例でことに生存率を引き上げると、フランスの大規模試験の結果は示しており⁹⁾、この機序が働いている間接的証拠と考えられる。

III-(2). ADCC を介する効果

生体内での免疫反応 ADCC を介する場合はあることはマウスの系では明らかである。Clynes らは抗体結合受容体である Fc γ R を欠損させたマウスで抗

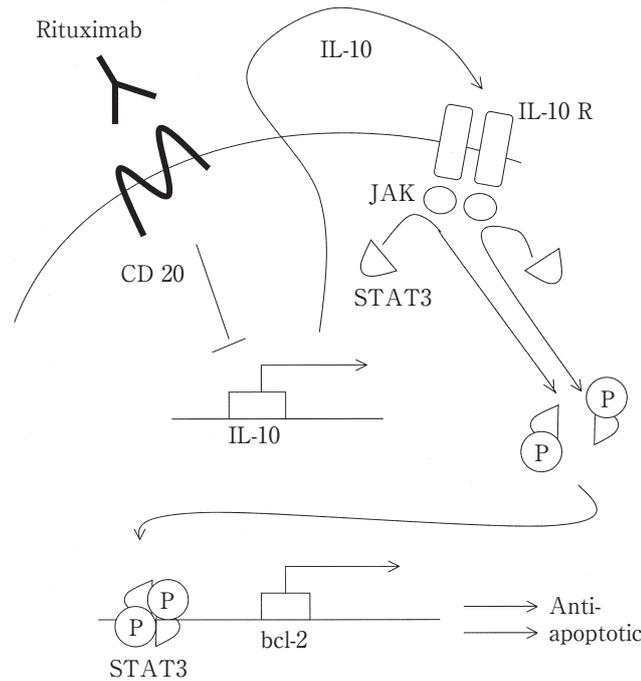


図2 抗 CD20 抗体が bcl-2 遺伝子を抑制する機序 (仮説) Rituximab は IL-10, STAT3, bcl-2 の発現 loop を抑えることにより apoptotic に働く。

体療法の効果を調べた。マクロファージ上にある Fc γ RIIIa を欠損させると抗腫瘍効果は減弱し、別の好中球上に存在する抑制性の受容体である Fc γ RIIB を欠損させたマウスでは増強したと報告した¹⁰⁾。Fc γ RIIIa の影響は実際の臨症例でも、Fc γ RIIIa の高アフィニティを有する場合にはそうでない場合に比べて有意に抗腫瘍効果が高かったと報告された¹¹⁾。Fc γ RIIIa はマクロファージ、NK 細胞に存在し、抗体の Fc 部分と結合することにより細胞障害を惹起する。ヒトでもこの Fc γ RIIIa の 158 番目のアミノ酸分子には polymorphism が知られているが valine のホモである場合には通常の phenylalanine である場合に比べて IgG₁ のヒンジ部分とより結合しやすいことが知られている。Rituximab を投与された症例でこの polymorphism の有無と臨床効果の相関をみると最大抗腫瘍効果、12 カ月時点での効果ともに valine のホモの個体は有意に優れていた。自治医科大学の Oshima らによる立体構造解析の結果も、valine の場合には、IgG₁ とより強固に結合可能である¹²⁾。

III-(3). CDC を介する効果

補体が関係した CDC が関与していることを示す

最も端的な証拠は、ヒト型 IgG のクラスを変更すると殺効果が変わることである。すなわち、Rituximab で採用された IgG₁ の代わりに IgG₄ を用いると効果が消滅してしまう。このサブクラスの差は IgG₁ にはあって IgG₄ にはない補体結合能の有無であると考えられていた¹³⁾。事実 rituximab 治療中の補体消費が観察されており¹⁴⁾、長期の rituximab 治療後に補体抵抗性を有する CD59 陽性細胞のみが残存していたとの報告もある¹⁵⁾。

しかし、機序はもっと複雑であり、近年になり、補体結合能の差だけが、抗腫瘍活性の差になるわけではないことが示されている。Cragg らは、さまざまな epitope を認識する抗 CD20 抗体を腫瘍細胞に作用させ、その抗腫瘍効果と関連するのは、CD20 を lipid raft (脂質筏) へ動かす能力が重要であり、lipid raft に集積させることによって補体の作用を受けやすくするとの仮説を提唱した¹⁶⁾。Lipid raft はコレステロールと glyco-sphingolipid 濃度が高い部分であり、Triton X 不可溶分画として測定できる。この部分はあたかも細胞膜上を漂流する筏のようにタンパクを載せたり、はずしたりすることにより、刺激伝達、膜輸送、膜-細胞骨格相互作用を行うとされる。この lipid raft への分配が強く行える抗体が隣接する抗原を crosslink し CDC 活性を導き殺

細胞効果を発揮することが示されている。Cragg らは可移植系のマウスモデルを用いて rituxumab をはじめとする一連の CD20 抗体を作用させた場合に lipid raft に CD20 が移行すると同時に補体成分 C1q, C3b も蓄積していることを見いだした。この現象はコブラ毒により補体を消費させると生じなかった¹⁷⁾。

この一連の実験で判明した予想外の事実は別の抗 CD20 抗体である B1 抗体では全く CD20 の lipid raft への移行が認められず、殺細胞効果として rituximab と異なる作用機序を考えざるを得なかった点である。B1 では補体結合を生じ得ない Fab 部分のみでも殺細胞効果を認めており、B1 における抗腫瘍効果は rituximab とは異なる機序を想定している。ちなみに apoptosis は rituximab よりはるかに強力に生じていた。これらの抗体は作用点、機序が異なっていると考えられており、併用療法でより強い効果が得られるかの旺盛がある。

VI. その他の抗原—(1) CD52

CD52 抗原は 12 個のアミノ酸とオリゴサッカライドとで構成されており、lipid raft の上に存在する。リンパ球、単球、マクロファージ上に存在し、

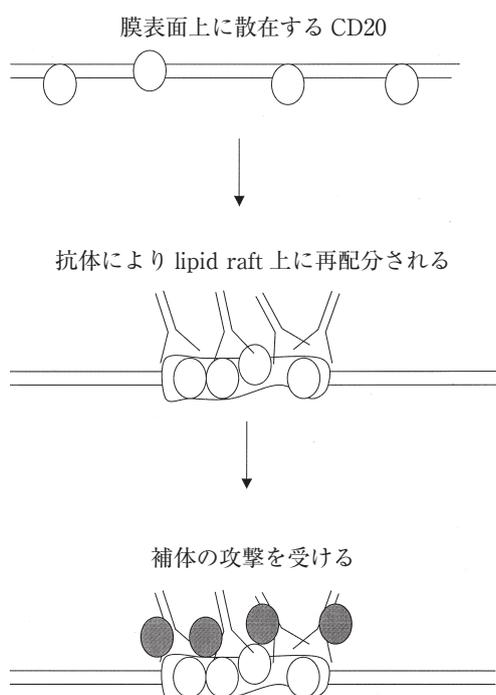


図 3 CD20 の再配分 (仮説) 抗 CD20 抗体が lipid raft へ CD20 を再配分し、補体の作用を受ける。

赤血球、造血幹細胞には存在しない。この抗原に対するヒト型抗体が alemtumab (Campath-1H) である¹⁸⁾。T 細胞, B 細胞, NK 細胞がいずれも殺されるが、米国では慢性リンパ性白血病と移植での GVHD 予防とに使用されている。

Rituximab ほどの補体依存性がなく、また、ADCC 活性が生じるための必要量は CDC 活性が生じるための 1/1000 とされており、この理由は細胞表面との空間的な位置関係でないかと推察されている。

VI. その他の抗原—(2) ErbB2

単剤のままで実用化された今 1 つの抗体は ErbB2 に対する抗体である trastumab (Herceptin[®]) である。この抗体も乳がんで過剰発現している ErbB2 遺伝子の細胞外ドメインに対して認識し、当初、CDC 活性, ADCC 活性で腫瘍細胞が崩壊すると考えられていた。しかしながら、それほど単純でないと考えられている¹⁹⁾。

すなわち、trastumab は ErbB2 が過剰産生していない乳がん細胞腫では受容体後のリン酸化が認められており、増殖シグナルを伝達していると考えられるからである。ErbB (EGF) 遺伝子 family には 4 つの遺伝子があり、それらのうち、ErbB2 以外の遺伝子はそれぞれの homodimer あるいは、ErbB2 との heterodimer を形成することが知られている (図 4)。Trastumab を ErbB2 の過剰発現している細胞に作用させると受容体そのものの down-modulation を生じる。その結果、ErbB2 以外の ErbB 遺伝子と heterodimer を構成する erbB2 遺伝子は枯渇してしまい、他の ErbB 受容体を介した刺激伝達が阻害されることが考えられる。trastumab は ErbB2 遺伝子が他の ErbB 遺伝子と heterodimer を構成するのは妨げない。そのため、他の ErbB 遺伝子が autocrine あるいは paracrine 的に働いている場合には腫瘍細胞は escape する。この機序は耐性が生じている腫瘍細胞でも生じており、低発現細胞の ErbB2 では down-modulation が生じないため、他の ErbB 遺伝子受容体が刺激伝達をバイパスしてしまい、無効であると考えられる。

この薬剤は単剤では乳がんの 1/3 の症例で有効であり先述のように過剰に ErbB2 遺伝子が発現して

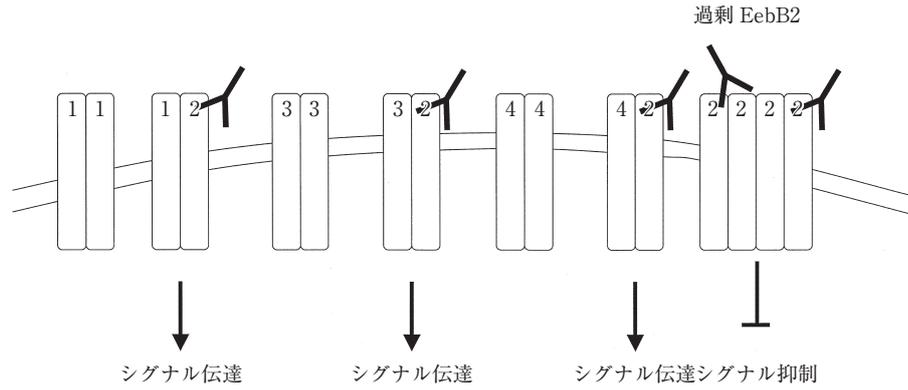


図4 ErbB2抗体によるシグナル抑制. 過剰発現するErbB2遺伝子に対しては刺激抑制が生じるが, heterodimer部分への結合は抑制できない.

表1 実用化された腫瘍に対する抗体

抗原	CD20	CD20	CD20	CD52	ErbB2	CD33
薬剤名	Rituximab	⁹⁰ Y-IT	¹³¹ I-T	Aletuzumab	Tositumab	Gemtuzumab Ozogacin
抗体	キメラ抗体	マウス抗体	マウス抗体	ヒト型抗体	ヒト型抗体	抗がん剤結合ヒト型抗体
対象疾患	B細胞リンパ腫	B細胞リンパ腫	B細胞リンパ腫	慢性白血病	乳がん	急性骨髄性白血病

IT: ibritumomab tiuxetan. T: tositumomab

いる場合に使用されている。

VI. その他の抗原—(3) CD33

急性骨髄性白血病での抗体療法も広範に研究されてきた。その代表はCD33を利用した治療である。この抗原は多能性造血幹細胞上には存在しないが、骨髄系細胞への初期段階の細胞および大多数の急性骨髄性白血病の細胞膜表面上に存在する²⁰⁾。

発現調節は完全には解明されていないが, in vitroでは, G-CSF, GM-CSF, IFN- α , IL-3, IL-6の作用下で発現が高進すると報告されている²¹⁾。ただし, そうでないとする報告もあり, 白血病細胞株であるAML-193ではGM-CSF, IFN- γ では変化を受けなかった²²⁾。

この抗原は糖タンパクで免疫グロブリンファミリーの属する。細胞膜内には immunoreceptor tyrosine motifs (ITIMs) と呼ばれるリン酸化を受けるチロシン残基があり, リン酸化された場合チロシンリン酸化酵素である SHP-1, SHP-2のSH2ドメインとの結合する部分となる²³⁾。CD33が活性化され, SHP-1と結合すると抑制性のシグナルを周囲の膜受容体へ送っている可能性がある。CD33刺激で影響を受ける下流の遺伝子には, Syk, c-Cbl, Vav,

ZAP-70があり, 実際このCD33に対する抗体を作用させることによっても, 影響を及ぼしているかどうかは不明である²⁴⁾。

この抗原に対するヒト型化抗体はScheinbergによって開発されたCD33抗原に対するヒト型抗体HuM195であるが単剤での効果はあることはあるものの, 完全寛解に導くほどのものではなかった²⁵⁾。また, 第II相試験の結果では35例の再発, 難治性急性骨髄性白血病に対しては2例の完全寛解が得られている。用量は12~36mg/m²/dayであり, 1~4日, および15~18日目に治療が行われた。この用量は十分であったことは半減期が1週間以上であり, CD33が4週間にわたって飽和されていたことから確認されており, 十分量であると考えられた²⁶⁾。

ADCC活性は, 腫瘍量が多いと限界があると考えられるため, 寛解後の残存腫瘍細胞が少ない状態でCD33量が多いことが判明している急性前骨髄性白血病を対象に検討もされた。融合遺伝子をマーカーとして, 消失の早さが抗体を使用するときとそうでないときとで比較がされた。27例のうちでPCRでも陰性となったのは2例にとどまった²⁷⁾。

以上の効果は限られているといわざるをえない。そのため, その後の開発は, 抗腫瘍剤とリンカーを

介して結合させる方向で開発されている。CD33には internalization の作用があり、薬剤が細胞質内へ取り込むキャリアとして利用することができるのである。この薬剤として選ばれたのは calicheamicin と呼ばれる抗腫瘍性抗生物質である。この薬剤は米国では Gemtuzumab ozogamicin, Mylotarg[®] であり、米国では 2000 年に高齢者急性骨髄性白血病に対して認可され、本邦でも 2005 年秋に承認される予定である²⁸⁾。

この抗体は、単体ではむしろ無効であったといっ
てよかろう。この差は単純に、白血病と悪性リンパ腫の細胞の増殖力の差といったものだけではないようであり、腫瘍細胞上に存在する抗体を作用させれば効くというわけでもないことを如実に物語っている。

V. CD20 抗体の担体としての利用

CD20 抗体は、他の抗腫瘍剤とは毒性のスペクトラムが重ならないのでその十分量を使用することができる。すなわち CHOP 療法などの代表的な抗がん剤治療スケジュールを全く変更しないで組み合わせることができる。しかし、一方ではこの抗体をキャリアとして別の抗腫瘍剤として実用化もされた²⁹⁾。

CD20 は抗体が結合しても internalization は生じないので、放射性同位元素を結合させることによって、腫瘍細胞を標的として治療するものである。結合させた放射性同位元素としては、⁹⁰Y と ¹³¹I とがあり、それぞれ、⁹⁰Y-iburimumab tiuxetan (Zevalin[®])、¹³¹I-tositumomab (Bexxar[®]) と命名されている。前者の核種である ⁹⁰Y は β 線を放出し、後者は β 線および γ 線を放射する。あらかじめ、照射分布をシンチグラムとして計測しておくことで腫瘍への照射線量が予測できるので骨髄への集積がある場合な

表 2 米国で使用されている放射性同位元素結合抗体

	⁹⁰ Y-IT	¹³¹ I-T
抗体	マウス	マウス
同位元素	⁹⁰ Y	¹³¹ I
結合	キレート化	ヨード化
放射線	β	β, γ
飛程	5.3mm	0.8mm
アイソトープの半減期	64 時間	8 日

ど異常がある場合には実際の投与を止めることができる (dosimetry)。なお、⁹⁰Y は γ 線が放出されないため ¹¹¹In を用いて計測される。頻回投与がされるわけではないので抗体はマウスであり、それぞれ epitope は rituxumab, B1 の認識部位である (表 2)。

米国では両者ともに FDA 承認されており、いずれの薬剤も、遷延性の骨髄抑制が問題であり、ことに骨髄中に腫瘍細胞が浸潤していると高頻度に生じる点が rituximab と大きく異なっている。治療体系中での使用場面が模索されている。

おわりに

抗体療法は抗体というタンパクとタンパクあるいは脂質である標的分子との相互作用の結果生じていると考えるべきで、たんに抗原抗体反応のみが殺細胞を導き出しているわけではない。確実な有効性が示された抗体の作用機序の解明は、より優れた抗体治療を生み出す可能性がある。また、作用機序の異なる抗体同士あるいは抗がん剤との併用はあらたな治療開発につながることを期待したい。

文 献

- 1) Tedder, T.F., et al.: Structure of the gene encoding the human B lymphocyte differentiation antigen CD 20 (B1). *J Immunol* **142**: 2560, 1989.
- 2) Tedder, T.F., et al.: Phosphorylation of the B1 (CD20) molecule by normal and malignant human B cells. *J Biol Chem* **263**: 10009, 1988.
- 3) Bourget, I., et al.: CD 20 monoclonal antibodies down regulate IgM at the surface of B cells. *Eur J Immunol* **23**: 768, 1993.
- 4) Press, O.W., et al.: Monoclonal antibody 1F5 (anti-CD20) serotherapy of human B cell lymphomas. *Blood* **69**: 584, 1987.
- 5) Maloney, D.G., et al.: Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood* **84**: 2457, 1994.
- 6) Alas S., et al.: Inhibition of interleukin 10 by Rituximab results in down-regulation of bcl-2 and sensitization of B-cell non-Hodgkin's lymphoma to apoptosis. *Clin Cancer Res* **7**: 709, 2001.
- 7) Alas S., et al.: Rituximab inactivate signal transfer and activation of transcription 3 (STAT3) activity in B-non-Hodgkin's lymphoma through inhibition of the interleukin 10 autocrine/paracrine loop and results in down-regulation

- of bcl-2 and sensitization to cytotoxic drugs. *Cancer Res* **61**: 5137, 2001.
- 8) Lech-Maranda E., et al.: Interleukin-10 gene promoter polymorphisms influence the clinical outcome of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* **103**:3520, 2004.
 - 9) Mounier N., et al.: Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*. **101**:4279-4284, 2003.
 - 10) Clynes R.A., et al.: Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med* **6** : 443, 2000.
 - 11) Cartron G., et al.: Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FCγRIIIa gene. *Blood* **99**: 754, 2002.
 - 12) Oshima Y., et al.: Implication for how the single nucleotide polymorphism (SNP) of Fc receptor, FCγRIIIa alters the interaction with anti-CD20 monoclonal antibody. *Blood* **99**:4649, 2002.
 - 13) Anderson D., et al.: Targeted anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8) in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Biochem Soc Trans* **25**: 705, 1997.
 - 14) van der Kolk L., et al.: Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *Brit J Haematol* **115**: 807, 2001.
 - 15) Bannerji R., et al.: Cell surface complement inhibitors CD55 and CD59 may mediate chronic lymphocytic leukemia (CLL) resistance to rituximab therapy. *Blood* **96**: 164a, 2000.
 - 16) Cragg M.S., et al.: Complement-mediated lysis by anti-CD20 mAb correlated with segregation into lipid rafts. *Blood* **101**:1045, 2003.
 - 17) Cragg M.S., et al.: Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood* **103**: 2738, 2004.
 - 18) Moreson P., et al.: Alemtumab therapy in B-cell lymphoproliferative disorders. *Semin Oncol* **30**:493-501, 2003.
 - 19) Hynes N.E., et al.: ErbB receptors and cancer: The complexity of targeted inhibitors. *Nature Rev Cancer* **5**: 341-354, 2005.
 - 20) Griffin J.D., et al.: Monoclonal antibody reactive with normal and leukemic human myeloid progenitor cells. *Leuk Res* **8**: 521-534, 1984.
 - 21) Sivaraman S., et al.: G-CSF and other cytokines modulate expression of CD33 antigen on the surface of myeloid cells. *Blood* **100**:554a, 2002.
 - 22) Jedema I., et al. Internalization and cell cycle-dependent killing of leukemic cells by Gemuzumab Ozogamicin: rationale for efficacy in CD33-negative malignancies with endocytic capacity. *Leukemia* **18**:316-325, 2004.
 - 23) Paul S.P., et al.: Myeloid specific human CD33 is an inhibitory receptor with differential ITIM function in recruiting the phosphatases SHP-1 and SHP-2. *Blood* **96**:483-490, 2000.
 - 24) Balaian L., et al.: The inhibitory effect of anti-CD33 monoclonal antibodies on AML cell growth correlates with Syk and/or ZAP-70 expression. *Exp Hematol* **31**:363-371, 2003.
 - 25) Caron P.C., et al.: Supersaturating infusional humanized anti-CD33 monoclonal antibody HuM195 in myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* **4**:1421-1428, 1998.
 - 26) Feldman E., et al.: Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia with humanized anti-CD33 monoclonal antibody HuM195. *Leukemia* **17**:314-318, 2003.
 - 27) Jurcic J.G., et al.: Molecular remission induction with retinoic acid and anti-CD33 monoclonal antibody HuM195 in acute promyelocytic leukemia. *Clin Cancer Res* **6**:372-380, 2000.
 - 28) Tomblyn M.R., et al.: New developments in antibody therapy for acute myeloid leukemia *Semin Oncol* **30**: 502-508, 2003.
 - 29) Emmanouilides C. et al.: Radioimmunotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* **30**: 531-544, 2003.