

# 犬のがんに対する免疫チェックポイント分子阻害抗体医薬(抗 PD-1 犬化抗体)の開発とその効果 ～犬の悪性腫瘍に対する獣医師主導パイロット臨床試験の成果～

国立大学法人山口大学

## 【発表のポイント】

- ◆ 犬のがんに対する治療薬として市販されている免疫チェックポイント分子阻害抗体はありませんが、山口大学共同獣医学部では、日本全薬工業株式会社とともに、世界初となる抗犬 PD-1 犬化抗体医薬を開発しました。
- ◆ 山口大学共同獣医学部動物医療センターでは、世界に先駆けてこの抗犬 PD-1 犬化抗体医薬を用いた獣医師主導臨床試験を実施し、進行期の犬の悪性腫瘍の一部の症例に対して効果が認められることを確認しました。
- ◆ 本臨床試験により、抗犬 PD-1 犬化抗体医薬は、既存の治療法の効果が認められなくなった悪性腫瘍の犬の新しい治療オプションとして期待されます。

## 【概要】

山口大学共同獣医学部の水野拓也教授・伊賀瀬雅也助教の研究グループは、日本全薬工業株式会社と共同で、犬の悪性腫瘍に対する抗犬 PD-1 犬化抗体医薬を開発しました。本抗体医薬は、*in vitro*において犬の PD-1 と PD-L1 の結合を阻害するだけではなく、犬化により免疫原性を低くすることで長期的な投与を可能にしました。動物医療センターに来院した進行期の悪性腫瘍の犬合計 30 例に投与したところ、肺転移の認められたステージ 4 の口腔内悪性黒色腫 15 例中 4 例(26.7%)に奏効がみられました。またそれ以外の腫瘍についても一部効果が認められた犬も存在しました。このことは本治療法が、犬の悪性腫瘍の新たな治療法として有用であることを示唆しており、今後幅広い症例を用いた臨床試験における効果検討が期待されるものです。

本研究成果は、2020 年 10 月 27 日(英国時間 10 時、日本時間 10 月 27 日 19 時)に、米国科学誌 Scientific Reports に掲載されます。本研究は、文部科学省の科学研究費助成事業によって支援されました。

## 【研究内容】

犬のがんは高齢犬の死因でもっとも多く、通常 3 大療法とよばれる外科手術、放射線、抗がん剤などで治療が行われます。しかし進行した例やこうした治療に抵抗性の場合、有効な手立てはありません。ヒトでは免疫チェックポイント分子に対する抗体医薬<sup>1)</sup>を用いた免疫チェックポイント分子阻害療法<sup>2)</sup>が開発され、さまざまな悪性腫瘍の治療薬として使用されるようになり、これまで治療法がなかったような患者さんの予後の改善が認められるようになりました。したがってこのような治療法は、がんの犬に対しても画期的な治療法になる可能性があります。残念ながら、市販されている犬の免疫チェックポイント分子阻害抗体は世界的にも存在していません。

本研究において水野拓也教授・伊賀瀬雅也助教のグループは、まず以前に同研究室で開発した犬 PD-1 分子に特異的なモノクローナル抗体をもとに、遺伝子組換え技術によりそれらを犬に対して投与できるようにし、抗犬 PD-1 犬化抗体 (ca-4F12-E6) を作製しました (図 1)。この抗体は、*in vitro* において、PD-1 と PD-L1 分子を阻害し、リンパ球の機能を増強することを確認しました。さらに健常ビーグル犬に対してこの抗体を投与し、安全性について問題がないことを確認しました。

次に山口大学共同獣医学部附属動物医療センターに来院した進行期のさまざまながん罹患した犬 30 例に対して獣医師主導臨床試験を実施しました。このうち臨床試験を完遂できかつ腫瘍の大きさを正確に評価できた 24 例について、腫瘍の大きさの変化を図 2 に示しています。24 例の内訳は、口腔内悪性黒色腫<sup>3)</sup> 17 例 (ステージ<sup>4)</sup> 3 が 2 例、ステージ 4 が 15 例) とその他の悪性腫瘍 7 例となっています。このうちステージ 4 の口腔内悪性黒色腫 15 例中 4 例 (26.7%) には奏効<sup>5)</sup>がみられました (図 3, 4)。またその他の腫瘍においても一部疾患制御<sup>6)</sup>が認められました。

また本治療を用いたステージ 4 の口腔内悪性黒色腫の 16 例の生存期間の中央値は 166 日であるのに対して、当動物医療センターにおいて過去に別の治療法を用いた 23 例では 55 日であり、本治療により有意に生存期間の延長が認められることがわかりました (図 5)。

本臨床試験により、抗犬 PD-1 犬化抗体を用いた治療法が犬の悪性腫瘍の治療に対して有効であることが示唆されました。本試験では、口腔内悪性黒色腫ステージ 4 の症例が多数を占めていることから、他の腫瘍における有効性や適応など不明な点はたくさん存在します。しかしこれまで治療を諦めざるを得なかった進行期の犬の悪性腫瘍に対する新たな治療オプションとしての可能性を示すものであり、今後の臨床試験の結果が期待されます。

山口大学共同獣医学部動物医療センターでは、引き続き様々な腫瘍に対して本臨床試験を継続しておりますし、また国内の複数の二次診療施設においても臨床試験を実施しております。

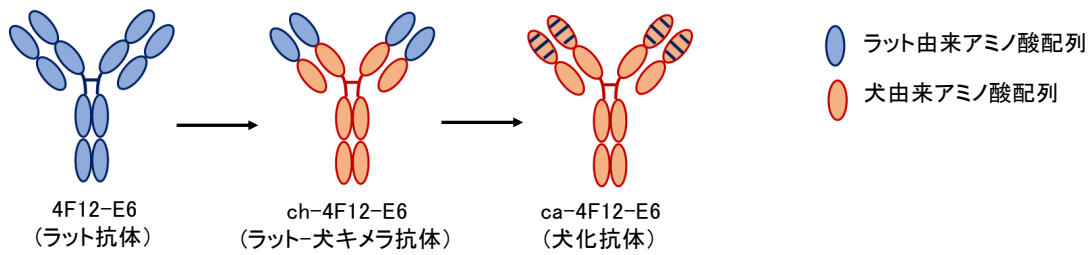


図1 抗犬 PD-1 犬化抗体の作製

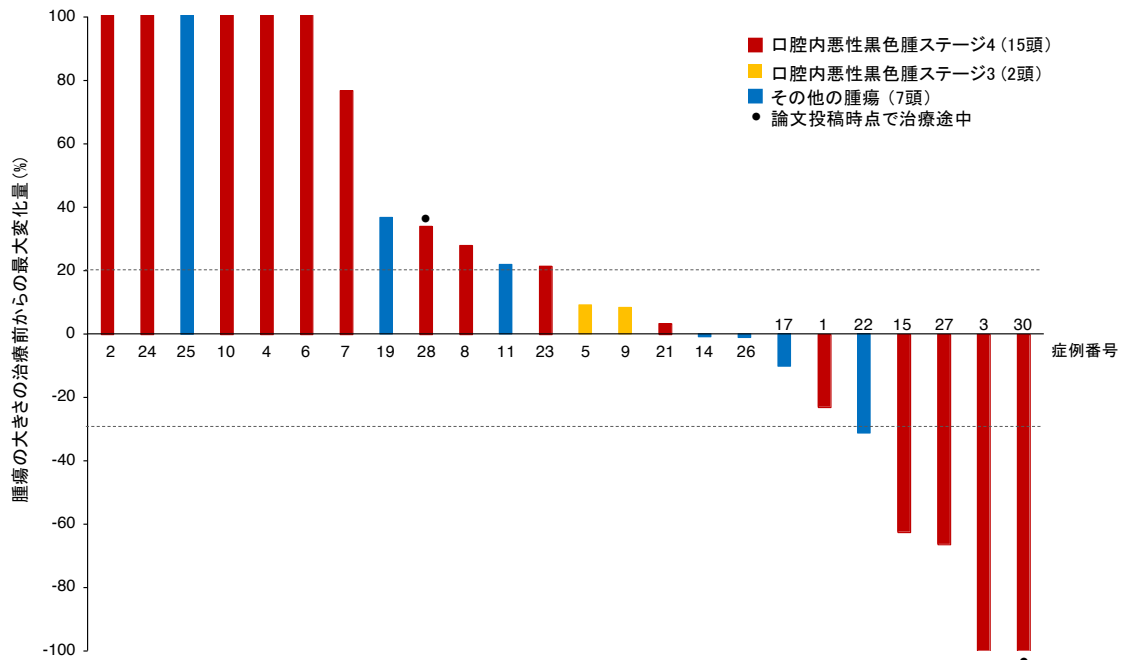


図2 抗犬 PD-1 抗体を投与した犬 24 頭における腫瘍の大きさの最大変化量 X 軸の番号は症例の番号を表す (No.28 は論文投稿以降さらに腫瘍が縮小し、現在では完全に腫瘍が消失している)

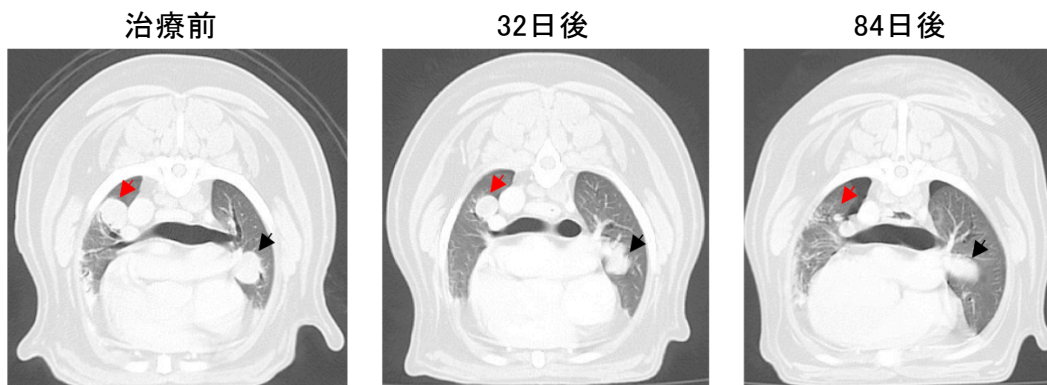


図3 症例3(口腔内悪性黒色腫ステージ4)の肺転移のCT像 治療前と比較して治療開始84日後には、赤矢印の肺転移が著しく縮小しているのに対し、黒矢印は大きくは変化していない

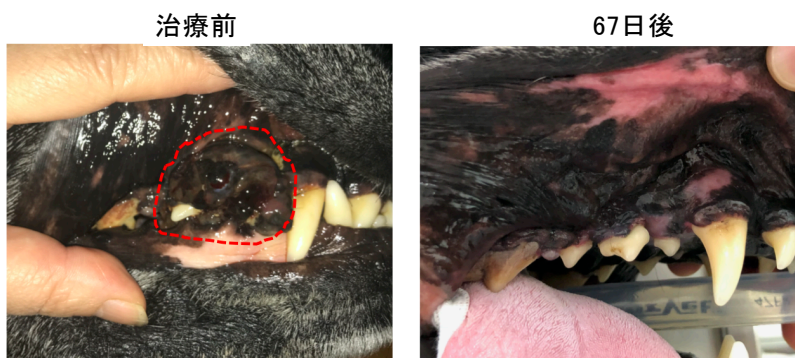


図4 症例30(口腔内悪性黒色腫ステージ4)の口腔内原発病変の肉眼像  
治療前に認められた巨大な腫瘍(赤点線内)は、治療開始67日後には完全に消失している

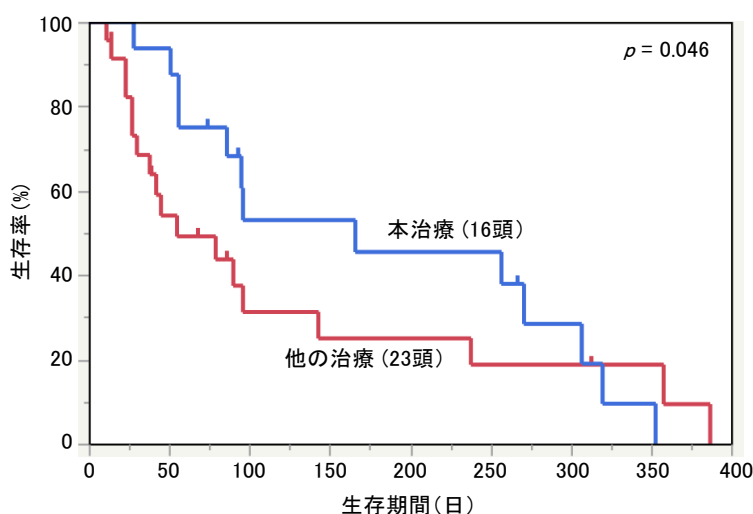


図5 本治療と他の治療(当院のヒストリカルコントロール)をうけた口腔内悪性黒色腫ステージ4の犬の生存期間の比較  
本治療を行った16頭は、図2の15頭に加えて正確な腫瘍測定はできていないが生存期間の確認ができた1頭をさらに含んでいる

## 【用語解説】

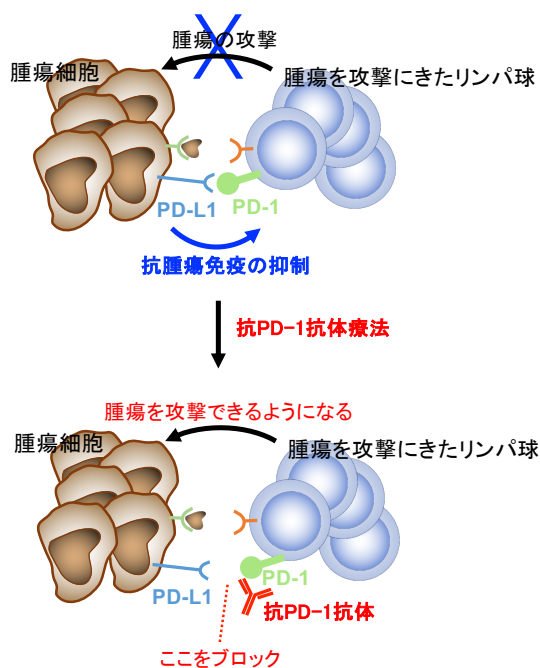
### 1) 抗体医薬

抗体医薬は、分子標的治療の一つであり、ターゲットとなる分子に対して特異的な抗体をもとにした治療法です。医療においては、悪性腫瘍だけではなく、炎症性疾患やアレルギー性疾患などさまざまな病気に対して50種類以上の抗体医薬が治療に使用されています。抗体医薬は生物学的製剤に分類され、原則として、ヒトに対して作られた抗体医薬は、副作用の問題や効果の面などから動物に用いることはできません。ペットの医療においては、世界的にみても抗体医薬で承認販売されているものは、抗犬IL-31抗体医薬(サイトポイント®)しか存在せず、とくに悪性腫瘍に対する

市販されている抗体医薬は皆無です。本抗体は、ペットの悪性腫瘍に対する抗体医薬として世界的にも期待されるものです。

## 2) 免疫チェックポイント分子とその阻害療法

免疫チェックポイント分子とは、免疫系を調節する分子群の総称で、腫瘍を攻撃するリンパ球上に存在する PD-1 分子や腫瘍細胞や免疫細胞などに存在する PD-L1 分子などを代表に多くの分子が知られている。2018 年にノーベル医学生理学賞を受賞した京都大学の本庶佑先生が発見されたのがこれら分子である。このうち PD-1 分子と PD-L1 分子の結合は、腫瘍細胞がリンパ球からの攻撃を免れる一つの機序であり、この結合のために腫瘍に集まってきたリンパ球は腫瘍を攻撃できなくなっている。したがって、この PD-1 と PD-L1 分子の結合を妨げるような抗体医薬を投与することで、腫瘍を攻撃するリンパ球を再度働くことができるようにする方法が免疫チェックポイント分子阻害療法である。この治療法に用いられる抗体医薬としては、抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体などが知られている。



## 3) 犬の口腔内悪性黒色腫

犬の悪性黒色腫は、犬で好発する悪性度の高い腫瘍であり、口腔、皮膚、眼などさまざまな場所に発生する。なかでも口腔内に発生する悪性黒色腫は、非常に悪性度が高く、高侵襲性であり、一般的に生存期間は短い。

## 4) ステージ

WHO の分類では犬の悪性黒色腫のステージは、ステージ 1 から 4 に分類され、ステージ 4 が最も進行している。ステージ 3 は、腫瘍の大きさが 4cm 以上もしくはリンパ節転移がある場合、ステージ 4 は、肺を含め遠隔転移を起こしている場合をさす。ステージ 4 の場合、生存期間の中央値は、3 ヶ月以下であると考えられている。

## 5) 奏効

完全奏効(腫瘍病変が全く認められない状態)と部分奏効(腫瘍病変が 30%以上縮小した状態)をあわせたもの。

## 6) 疾患制御(病勢コントロール)

奏効に維持病変(病変の縮小が 30%未満または病変の増大が 20%未満の状態)も加えたもの

## 研究論文

タイトル: “A pilot clinical study of the therapeutic antibody against canine PD-1 for advanced spontaneous cancers in dogs”

著者名: Masaya Igase, Yuki Nemoto, Kazuhito Itamoto, Kenji Tani, Munekazu Nakaichi, Masashi Sakurai, Yusuke Sakai, Shunsuke Noguchi, Masahiro Kato, Toshihiro Tsukui, Takuya Mizuno

公表雑誌: Scientific Reports

公表日: 2020 年 10 月 27 日 (オンライン公開)

## お問い合わせ先

<論文の内容および獣医師主導臨床試験に関するお問い合わせ>

山口大学共同獣医学部臨床病理学分野

教授 水野 拓也(みずの たくや)

〒753-8515 山口市吉田 1677-1

TEL : 083-933-5894

E-mail : mizutaku@yamaguchi-u.ac.jp

関連 URL : [www.mizutakuvet.com](http://www.mizutakuvet.com)