



山口大学

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)の適応拡大が期待 ～犬の扁平上皮癌と未分化肉腫に治療が奏効した初報告～

令和 6 年 1 月 26 日

国立大学法人山口大学

【発表のポイント】

- ◆ 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抗犬 PD-1 モノクローナル抗体 ca-4F12-E6 を開発し、犬のさまざまな腫瘍に対して獣医師主導臨床試験を実施中であり、今回、口腔内メラノーマ以外の腫瘍に対する治療効果を世界で初めて報告しました。
- ◆ 本臨床試験により、扁平上皮癌と未分化肉腫の症例において治療効果が認められました。また、肺癌や尿路上皮癌の症例においても免疫チェックポイント阻害薬に特徴的な治療効果が認められており、これらの腫瘍は新たに抗犬 PD-1 モノクローナル抗体の治療対象になることが期待されます。

【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 犬化抗体薬 ca-4F12-E6 を開発し、2020 年 10 月に犬の口腔内メラノーマ症例に対する有効性を示す臨床試験結果を米国科学誌 Scientific Reports に報告しました (<https://www.yamaguchi-u.ac.jp/weekly/20091/index.html>)。しかし、そのほかの腫瘍に対する治療効果は不明であったため、今回組入れ腫瘍種を拡大し、動物医療センターにて臨床試験を実施しました。本臨床試験には、ほかの治療法が適応にならないほど進行した悪性腫瘍に罹患した犬 38 例が組み入れられ、そのうち安全性と治療効果が評価可能であった 37 例について解析を実施しました。その結果、扁平上皮癌と未分化肉腫の犬それぞれ 1 例で完全奏効が認められました。また、肺癌の症例においても一部の腫瘍の縮小効果が認められており、口腔内メラノーマ以外の犬の腫瘍においても本抗体が新たな治療オプションとなることが期待されます。

本研究成果は、2024年1月11日に、韓国獣医学雑誌 Journal of Veterinary Science に早期公開されました。

【研究内容】

悪性腫瘍は、高齢犬のおよそ 1/3 の死亡原因であり、外科手術、放射線、抗がん剤の 3 大治療法と呼ばれる治療が選択されますが、進行した腫瘍や治療抵抗性を示す場合には十分な効果を発揮しません。医療においては、免疫チェックポイント分子に対する抗体医薬¹⁾を用いた免疫チェックポイント分子阻害療法²⁾が開発されており、皮膚メラノーマや肺癌だけでなく、さまざまな悪性腫瘍に対する治療薬として使用され、多くの患者の予後を改善しています。一方で、本治療法の効果が認められる腫瘍と認められない腫瘍があるため、犬においても同様に、どういった種類の腫瘍に対して免疫チェックポイント分子阻害療法が効果を示すのか調査する必要があります。

これまでに水野拓也教授・伊賀瀬雅也助教の研究グループは、犬の口腔内メラノーマの症例に対して抗犬 PD-1 犬化抗体医薬 ca-4F12-E6 を投与し、一定の治療効果が認められることを報告しました。しかしながら、そのほかの腫瘍に対する治療効果は不明であったため、今回、世界で初めて組入れ腫瘍の種類を拡大し、本学附属動物医療センターにて抗犬 PD-1 抗体の獣医師主導臨床試験を実施しました。組み入れた症例は全 38 例で、そのうち 37 例が安全性と治療効果の評価が可能でした。症例の腫瘍の内訳は、扁平上皮癌 6 例、尿路上皮癌 5 例、未分化肉腫 5 例、鼻腔腺癌 3 例、乳腺腫瘍 3 例、軟部組織肉腫 3 例、肺癌 2 例、心基底部腫瘍 2 例、肝細胞癌 2 例、骨肉腫 2 例、皮膚メラノーマ 2 例、由来不明腺癌 1 例、直腸腺癌 1 例でした。有害事象は、全体の 35.1% の症例で認められましたが、重篤な有害事象はありませんでした。有害事象の発生率は、過去の犬の報告よりも低い結果でした。また、今回の報告では、犬においてはじめて明らかな人の免疫関連有害事象(irAE)と似た症状を示す有害事象が 3 例において認められました。

治療効果の評価できた 30 例のうち、投与後の腫瘍の実測値を出せた犬は 18 例であり(図 1)、扁平上皮癌と未分化肉腫の症例で完全奏効が認められました(図 2)。肺癌や尿路上皮癌、鼻腔腺癌などの腫瘍においては、大きさの安定・不変が確認されました。そのため、奏効率³⁾は、6.9%、臨床的有用率³⁾は 27.6%でした。また、肺癌や尿路上皮癌などの 4 例において、免疫チェックポイント分子阻害療法に特徴的な混合反応が認められました。

【今後の展望】

本報告では、世界に先駆けて、口腔内メラノーマ以外の犬の腫瘍においても抗犬 PD-1 抗体の治療効果が示され、さらに安全性高く治療できることも明らかとなりました。そのため、獣医学領域における抗犬 PD-1 抗体薬の開発に重要な知見となると思われます。一方で、奏効率に対しては課題が残りますが、各腫瘍種における登録症例数が少ないことや非常に進行した症例を数多く組み入れていることが問題と考えられます。そこで扁平上皮癌や未分化肉腫、肺癌などの腫瘍のうち、どのくらいの症例で奏効するのか今後大規模臨床試験を実施することで調査していく必要があります。しかし本報告は、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。

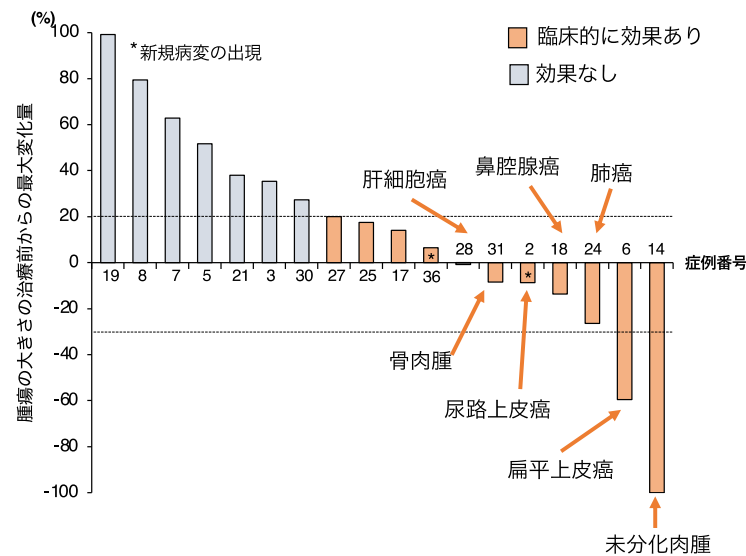


図 1 抗犬 PD-1 抗体を投与した犬 18 例における腫瘍の大きさの最大変化量
X 軸の番号は症例番号を表す

症例 6（鼻の再発した扁平上皮癌）



症例 14（肺転移した未分化肉腫）

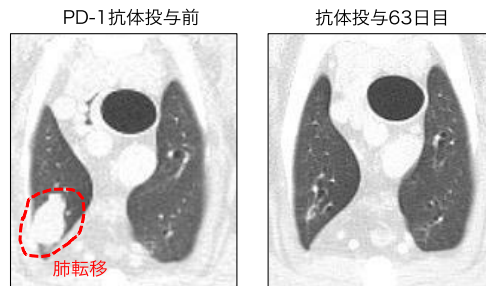


図 2 治療効果の代表症例

治療前と比較して治療開始後に症例 6 および症例 14 のどちらも腫瘍が退縮した。

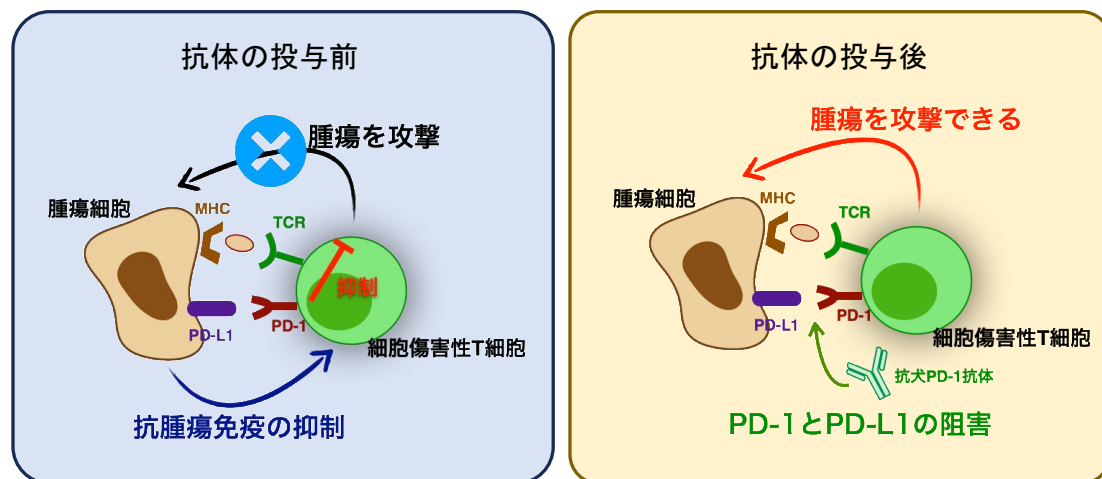
【用語解説】

1) <抗体医薬について>

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する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るため、原則として、副作用の問題、効果がないことなどから医薬品を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®)、抗犬 NGF 抗体医薬(リブレラ®)、抗猫 NGF 抗体医薬(ソレンシア®)しか存在せず、とくに悪性腫瘍に対する抗体医薬は皆無です。本犬 PD-1 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について>

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ます。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の分子です。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ます。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す。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おり、本研究グループで開発した抗犬 PD-1 抗体も同様の機序で作用します。



3) <奏効率、臨床的有用率>

腫瘍反応性を評価した全症例のうち、「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)」をあわせた割合のこと。上述した奏効に「安定・不変(腫瘍病変の縮小が 30%未満または増大が 20%以下の状態)」をあわせた割合のことを臨床的有用率という。

研究論文の概要

- タイトル：“Proof-of-concept study of the caninized anti-canine programmed death 1 antibody in dogs with advanced non-oral malignant melanoma solid tumors”
- 著者名：Masaya Igase, Sakuya Inanaga, Shoma Nishibori, Kazuhito Itamoto, Hiroshi Sunahara, Yuki Nemoto, Kenji Tani, Hiro Horikirizono, Munekazu Nakaichi, Kenji Baba, Satoshi Kambayashi, Masaru Okuda, Yusuke Sakai, Masashi Sakurai, Masahiro Kato, Toshihiro Tsukui, Takuya Mizuno.
- 掲載紙：Journal of Veterinary Science
- 公表日：2024年1月11日（オンライン公開）
- DOI: doi.org/10.4142/jvs.23144

お問い合わせ先

<論文の内容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

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

関連 URL : <https://mizutakuvet.com/>

<報道関係のお問い合わせ>

国立大学法人 山口大学 総務企画部総務課広報室

〒753-8515 山口県山口市吉田 1677-1

TEL : 083-933-5007

E-mail : sh011@yamaguchi-u.ac.jp