

山口大学共同獣医学部の研究グループは、犬のがんの抗体医薬「免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-1犬化抗体)」を開発しました。犬のがん治療の新たな方法として期待され、同大学動物医療センターの臨床試験では悪性黒色腫(メラノーマ)が消失するケースが確認でき、症例を重ねて国の許可が必要な治験、そして薬事承認＝市販へとステップアップを目指しています。研究グループを率いる水野拓也教授(獣医内科学)に犬のがんと抗体医薬開発、臨床試験への参加方法などについて伺いました。

ペットといつまでも

犬のがん治療 抗体医薬 「免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-1犬化抗体)」を開発

国立大学法人 山口大学 共同獣医学部獣医学科 水野 拓也 氏に伺う



水野 拓也
臨床病理学分野
教授・獣医学博士・獣医師

1997年 東京大学農学部獣医学科卒業
2001年 東京大学農学生命科学研究科 博士課程修了 博士(獣医学)
2001年～2003年 ボストン大学医学部 免疫生物学部 博士研究員
2004年～2005年 東京理科大学生命科学研究所 分子生物学部門 博士研究員
2005年～2011年 山口大学農学部獣医学科助教授
2011年5月～ 山口大学共同獣医学部教授

“高齢化で増えている 犬の腫瘍

望まれる新たな治療戦略

私たちが共に暮らすペットの犬は、国内で約850万頭が飼育され、大切な“家族”です。近年は、栄養バランスの良いペットフードや病気などについての研究が進み、その寿命はここ20～30年で格段に伸び、人間でいうと80～90歳という長寿犬も珍しくなくなって人と同様に高齢化が進んでいます。

一方、高齢化に伴ってがんになる犬も増え、高齢犬の2頭のうち1頭はがん罹患し、高齢犬の死因の約3割は悪性腫瘍(がん)とされています。

犬のがん治療は現在、手術でがんを取り除く外科療法、放射線ががんを死滅させる放射線療法、抗がん剤などの化学療法の3大療法が主に行われていますが、犬の体への負担や副作用、がんの種類や進行度によっては治療が困難なこともあって、命を落としてしまうケースもあります。

近年、人の医療ではニボルマブ(商品名オプジーボ:抗PD-1抗体)に代表される免疫チェックポイント阻害薬が開発されました。悪性黒色腫をはじめ、多くのがん種で著効が示され、この新しい免疫療法が第4の治療法として確立しつつあります。しかし、これらは、動

物には使えないため、犬のがんについても、3大療法に加えて新たな治療戦略の開発が望まれています。

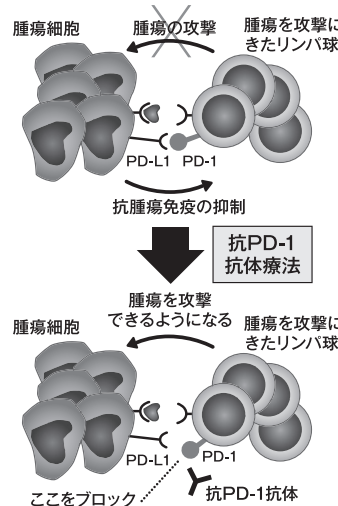
“「犬PD-1抗体薬」は 山口大が初めて開発

世界で開発競争

このような中で、山口大学共同獣医学部の水野拓也教授・伊賀瀬雅也助教授の研究グループは、日本全薬工業株式会社(福島県郡山市)と共同で、犬の悪性腫瘍に対する抗PD-1犬化抗体薬を開発。山口大学動物医療センターにおいて実施した獣医師主導の臨床試験によって効果を確認し、研究成果は国際科学誌「Scientific Reports」に掲載(2020年10月)されました。

人を含む動物には、病原体などの外から入ってきた異物を認識し、排除して体を守る仕組み「免疫反応」が備わっています。がん細胞は、生物にとっては異物であり、通常であれば免疫の攻撃対象となります。しかし、がん細胞は免疫による攻撃を回避する仕組みを有しており、腫瘍を攻撃してきたリンパ球(免疫細胞=T細胞)の分子「PD-1」という突起と、がん細胞の分子「PD-L1」(免疫チェックポイント)という突起が結びつくと、免疫細胞にはブレーキがかかってがん細胞に対する攻撃を止めてしまいます。

免疫チェックポイント阻害薬は、この結合を阻害して本来の免疫力を再活性化する薬で、PD-1側にキャップをしてPD-L1との結合を阻害する薬が抗PD-1抗体、PD-L1側にキャップをする薬が抗PD-L1抗体です。このように免疫を調整するがん治療を、免疫療法と言いますが、効果に対する疑問が指摘されている免疫療法も数多くある中で、免疫チェックポイント阻害薬は、これまでの免疫療法とは作用機序が異なる新しい治療方法です。



山口大学の研究グループは、以前より開発していた犬PD-1分子に特異的に結合する抗体を基に、遺伝子組換え技術によって抗PD-1犬化抗体を作製し、これは犬PD-1抗体としては世界で初めての成功です。抗PD-L1抗体については、国内では北海道大学のグループが研究を進めていますが、犬のがんに対する免疫チェックポイント阻害薬はまだ世界中どこでも市販されておらず、薬事承認に向けて世界で開発競争が展開されています。

“難治性がんを対象に 獣医師主導臨床試験

薬事承認に向けた早期治験開始を

獣医師主導の臨床試験は、製薬会社が新しい薬を販売する前に農林水産省に届け出

た実施計画書に基づいて実施する治験に対して、それに先立って行う効果検証のための臨床研究で、新薬を作製または調整した獣医師が自分の病院で診察する動物に自ら使ってしまうよう制限されています。

水野教授らは、免疫反応を調整して長期的な投与を可能にした抗PD-1犬化抗体薬を、山口大学動物医療センターに来院した進行期のがんの犬合計30例に使ったところ、肺転移を認めたステージ4の口腔内悪性黒色腫15例中4例(26.7%)に奏効がみられ、既存の治療法では手の施しようがなくなった腫瘍が完全に消失するケースも確認できました。

この研究成果により、犬の悪性腫瘍の治療法としての抗PD-1犬化抗体薬の有用性が示され、今後幅広い症例を用いた臨床試験における効果検証が期待されます。

現在の獣医師主導臨床試験の症例が増えるほど、農水省主導の治験を早く開始できる可能性があるため、実際の承認＝市販も早くなる可能性があります。

山口大学で行っている臨床試験は、手術や放射線治療、抗がん剤では効果がなかった犬の難治性がんを対象で、検査などは有料ですが試験薬自体は無料です。

水野教授は「早く新しい治療薬の承認をとって、がんで苦しむ多くの犬たちに使用できる体制を整えたい」と話し、臨床試験に参加を希望する飼い主の方は、臨床試験の目的を理解の上、相談(mizutaku@yamaguchi-u.ac.jp)してほしいと呼びかけています。



関連Webサイト
●水野拓也教授「みずたくブログ」 <https://mizutakuvet.com/blog/>
●山口大学動物医療センター <https://ds22v.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~yuamecl/>