



# 北海道大学動物医療センターにおける 臨床研究のご案内

続報・肺転移のあるイヌ悪性黒色腫に  
抗PD-L1抗体が有効であることをはじめて実証  
～イヌ用免疫チェックポイント阻害薬の実現に大きく前進～

北海道大学大学院獣医学研究院先端創薬分野 分野長・准教授 今内 覚  
北海道大学大学院獣医学研究院先端創薬分野 特任助教 前川 直也

# 研究活動紹介

## ➤ イヌ免疫チェックポイント阻害剤

2021年プレスリリース (*NPJ Precis Oncol.* 2021)

2017年プレスリリース (*Sci Rep.* 2017)

他



## ➤ 動物横断的(ウシやウマなど)チェックポイント阻害剤

2018年プレスリリース (*Infect Immunol.* 2018)

2017年プレスリリース (*Front Immunol.* 2017)

他

## ➤ チェックポイント阻害剤効果を増強する併用法の研究開発

2020年プレスリリース (*Immunohorizons* 2020)

2019年プレスリリース (*J Immunol.* 2019)

\* 2019年農業技術10大ニュース(5位)選出



## ➤ マダニ媒介性病原体の伝播機序の解明

2021年プレスリリース (*Sci Rep.* 2021)

他

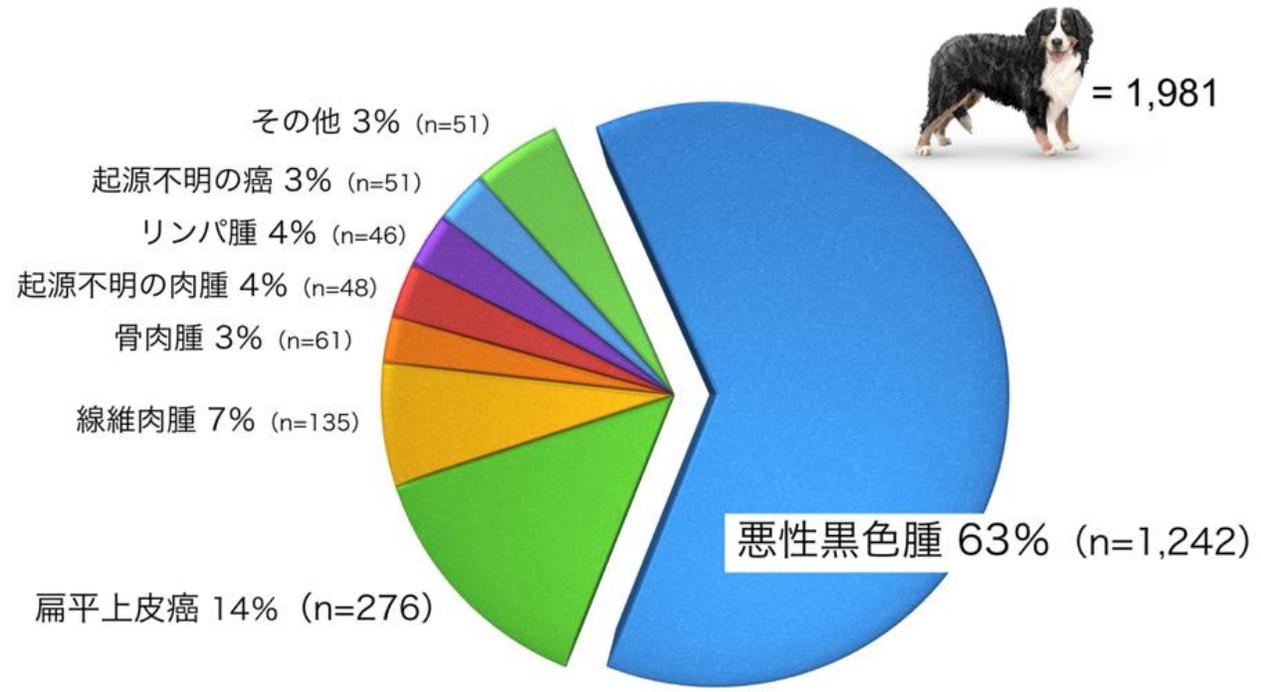
## ➤ 脱抗生剤に向けたプロバイオティクス研究 (牛用ヨーグルトによる子牛の腸炎防御効果)

2021年プレスリリース (*Vet Microbiol.* 2021)

# 1. 背景 (イヌのがん: 悪性黒色腫)

- ✓ **悪性黒色腫**は口腔内に最も多く発生するがんです。
- ✓ **肺に転移**をすると予後が非常に悪いことが知られており、罹患したイヌの半数がおよそ**2か月**で亡くなってしまいます。

## 口腔内に発生する悪性腫瘍ランキング



口腔内に発生する悪性黒色腫

Veterinary Oncology Vol.11, Interzoo, 2016



免疫チェックポイントを標的とした免疫活性化  
(抗体医薬オプジーボ・ヤーボイを開発)



2018年ノーベル賞受賞

排除

腫瘍細胞



(小野薬品 HPより)

抗体医薬

抑制性シグナル解除

再活性化T細胞

PD-1抗体

PD-L1抗体

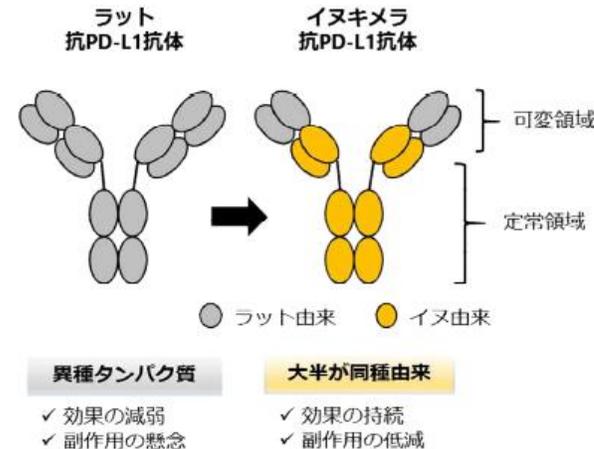
PD-L1

PD-1

攻撃

- ✓ ヒト医療では、外科療法・放射線療法・化学療法に加え、免疫療法の応用が進んでおり、特に抗PD-1抗体や抗PD-L1抗体といった免疫チェックポイント阻害薬は、悪性黒色腫や肺がんなどの多くのがん種に対して良好な治療成績が報告されています。

PRESS RELEASE (2017/8/25)



北海道大学総務企画部広報課  
〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目  
TEL: 011-706-2610 FAX: 011-706-2092  
E-mail: kouhou@jimu.hokudai.ac.jp  
URL: http://www.hokudai.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科・医学部 広報室  
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1  
TEL: 022-717-7891 FAX: 022-717-8187  
E-mail: pr-office@med.tohoku.ac.jp

扶桑薬品工業株式会社・研究開発センター・知的財産室  
〒536-8523 大阪府大阪市城東区森之宮二丁目3番30号  
TEL: 06-6969-3131 FAX: 06-6969-0918  
E-mail: k-yamamoto@fuso-pharm.co.jp

病理組織検査・ノースラボ  
〒003-0027 札幌市白石区本通2丁目北8-35  
TEL: 011-827-7407 FAX: 011-827-7406  
E-mail: northlab@me.com

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 経営企画部企画・広報グループ  
〒100-0004 東京都千代田区大手町1丁目7番1号  
TEL: 03-6870-2245 E-mail: contact@amed.go.jp

イヌのがん治療に有効な免疫チェックポイント阻害薬

(抗 PD-L1 抗体) の開発にはじめて成功

～北海道大学動物医療センターにおける臨床研究成果～

研究成果のポイント

- ・イヌに複数回投与できる免疫チェックポイント阻害薬\*1 (イヌキメラ抗 PD-L1 抗体) を開発。開発した抗体は PD-1 と PD-L1 の結合を阻害し、リンパ球による腫瘍への攻撃を活性化。
- ・イヌの悪性黒色腫\*2 と未分化肉腫\*3 において、腫瘍上の PD-L1 の発現を病理組織学的に確認。また、開発した抗体を悪性黒色腫と未分化肉腫に罹ったイヌに投与したところ、腫瘍の退縮を確認。
- ・悪性黒色腫では、肺に転移した後の生存期間を延長する効果を示唆。
- ・イヌの悪性腫瘍に対する新たな治療法として期待。

# 1. 背景 (これまでの研究成果)

✓ 我々は、これまでにイヌの悪性腫瘍においても **PD-1/PD-L1 経路による免疫抑制** が起きていることを **初めて報告**。

Maekawa et al., PLOS ONE, 2014.

Maekawa et al., PLOS ONE, 2016.

✓ また **世界初のイヌ用免疫チェックポイント阻害薬** である **イヌキメラ抗 PD-L1 抗体 (c4G12)** が、一部のイヌにおいて腫瘍の退縮をもたらすことを北海道大学動物医療センターにおける臨床研究によって明らかにしてきました。

Maekawa et al., Sci Rep, 2017.

右は2017年のプレスリリース

北海道大学での臨床研究  
(2016年3月11日～)

免疫チェックポイントを標的としたイヌ免疫療法の試み  
**口腔内悪性黒色腫に対する腫瘍退縮効果**  
(ミニチュアダックスフンド, ♂, 11歳, 悪性黒色腫(ステージII))

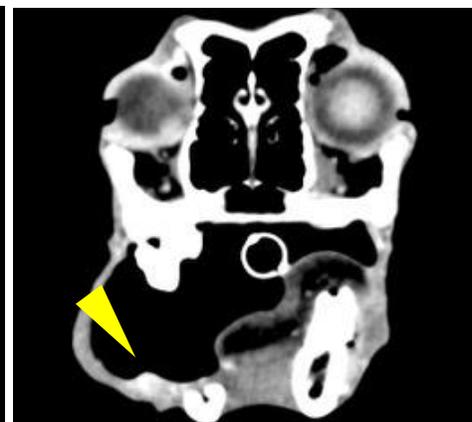
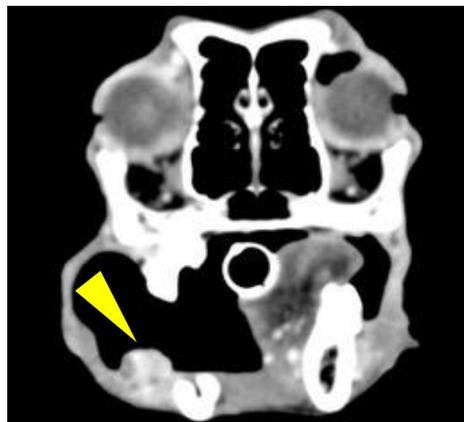
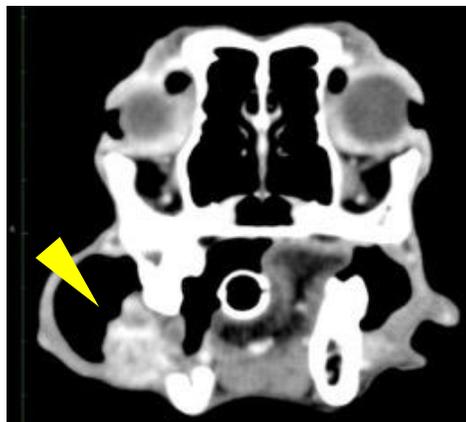
イヌキメラ抗PD-L1抗体  
(c4G12)



治療前

10週時点

34週時点



➤ **PD-L1抗体治療により、腫瘍の長径が80%以上減少!**

(Maekawa et al., Scientific Reports, 2017)

## 1. 背景 (残されていた課題)

- ✓ どのような腫瘍でPD-L1が発現しており、治療の標的となるのか？
- ✓ 抗PD-L1抗体の治療効果や安全性は？

本研究で  
明らかにしたこと

- イヌPD-L1を特異的に検出する**免疫組織化学染色法(診断法)**を樹立。
- 同診断を基盤に、**肺に転移した悪性黒色腫を罹患するイヌ29頭**に対し、抗PD-L1抗体による**試験的治療**を行いました。



完治した患者さんと (2017年)



## 2. 臨床研究の実施

✓ 北海道大学動物医療センターにおいて、  
**口腔内に原発し肺転移を有する悪性黒色腫**  
**(ステージIV)**に罹患したイヌ29頭に対し、  
**イヌキメラ抗PD-L1抗体c4G12(治療用抗体)**  
を投与する臨床研究を実施し、その安全性と  
治療効果を検討しました。



動物医療センターにて  
抗体投与中の患者さん。

シリンジポンプを用いて  
時間をかけて投与します。

- \* ステージⅠ : 原発巣 2センチ以下、転移無し
- ステージⅡ : 2-4センチ、転移無し**
- ステージⅢ : 4センチ以上またはリンパ節転移あり
- ステージⅣ : 肺転移を含む遠隔転移あり**

\* 悪性黒色腫は**肺に転移**をすると予後が非常に悪く、  
罹患したイヌの半数がおよそ2か月で亡くなってしまいます。



### 3. 臨床研究の実施症例

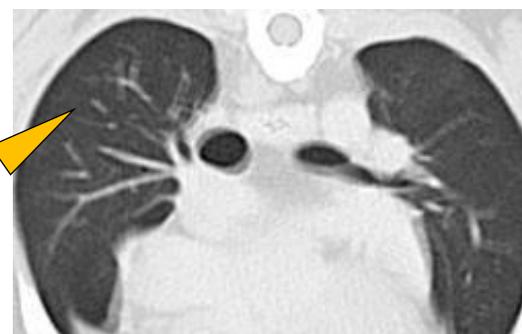
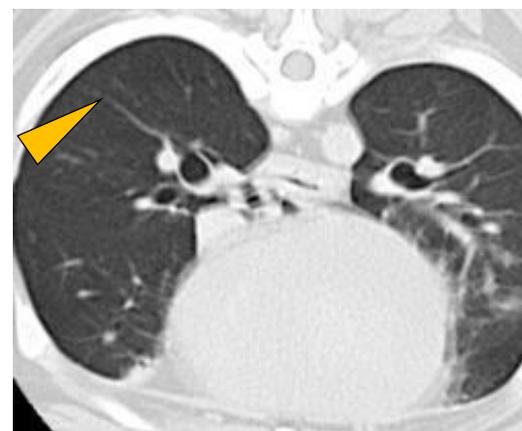
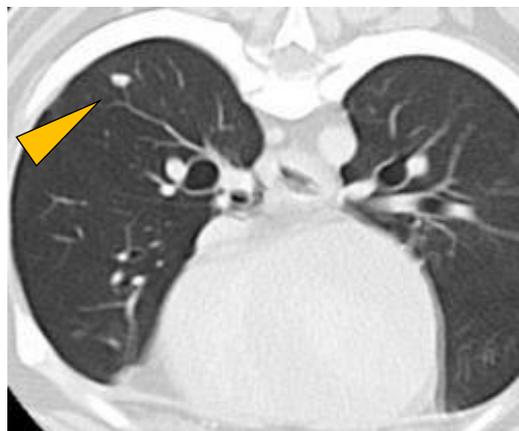


品種：ペキニーズ  
性別：♂(去勢)  
年齢：8歳  
症例：悪性黒色腫  
口腔内原発  
肺転移(ステージIV)

免疫チェックポイントを標的としたイヌ免疫療法の試み  
悪性黒色腫における肺転移巣の退縮効果  
(ステージIV)

4週時点

12週時点



➤ PD-L1抗体治療により肺転移巣が消失した。

(Maekawa et al., NPJ Precis Oncol. 2021)

### 3. 臨床研究の実施症例



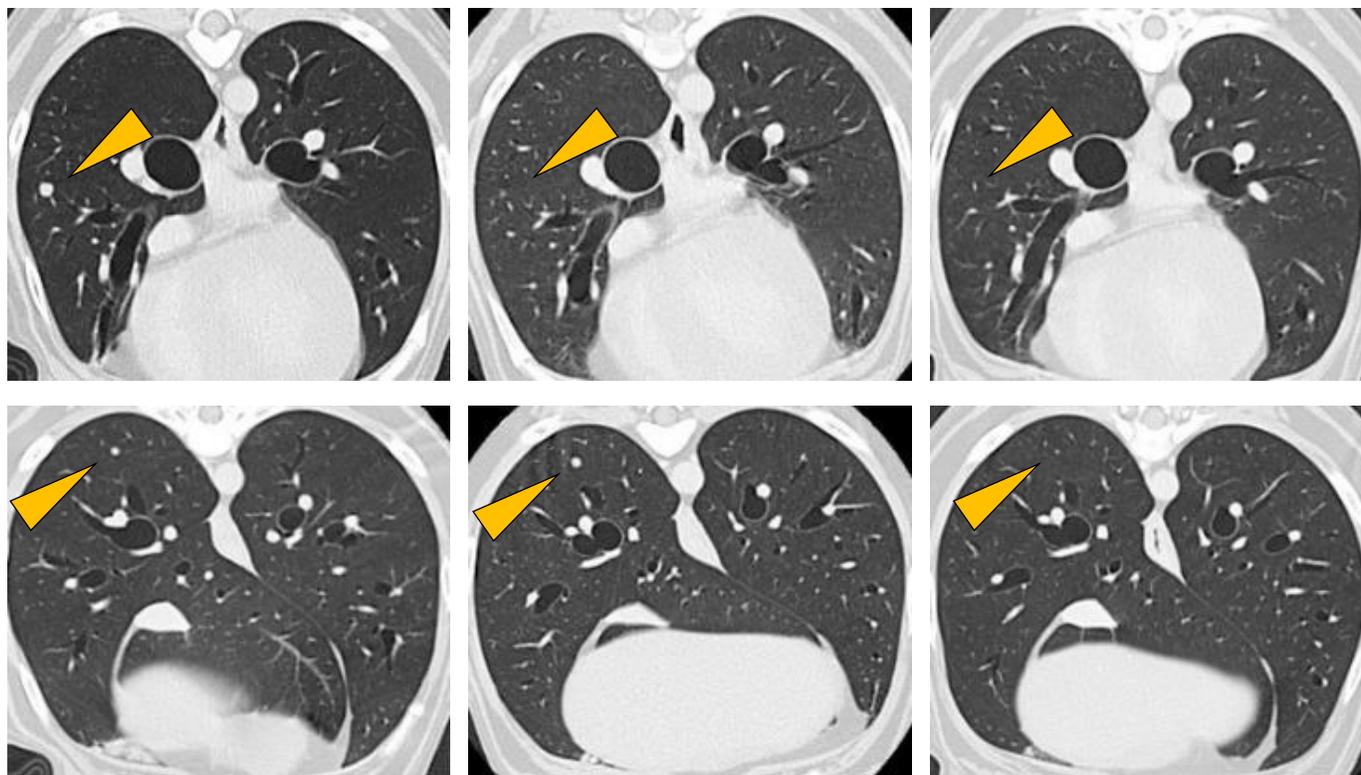
品種：ビーグル  
性別：♀ (避妊)  
年齢：11歳  
症例：悪性黒色腫  
口腔内原発  
肺転移(ステージIV)

免疫チェックポイントを標的としたイヌ免疫療法の試み  
悪性黒色腫における肺転移巣の退縮効果  
(ステージIV)

治療前

6週時点

18週時点



➤ PD-L1抗体治療により肺転移巣が消失した。

(Maekawa et al., NPJ Precis Oncol. 2021)

### 3. 臨床研究の実施症例

免疫チェックポイントを標的としたイヌ免疫療法の試み

## 悪性黒色腫の術後再発部・肺転移巣の消失



品種：ポメラニアン

性別：♂

年齢：12歳

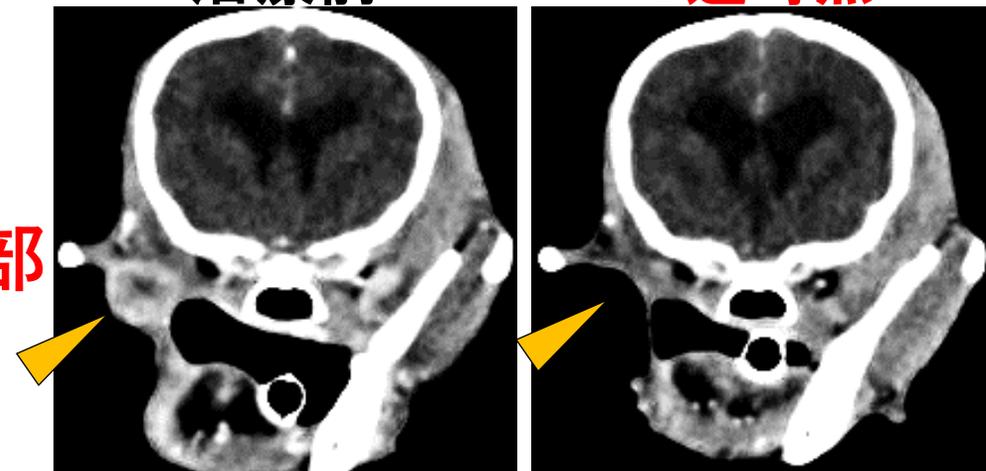
症例：悪性黒色腫

口腔内原発・術後再発  
肺転移(ステージIV)

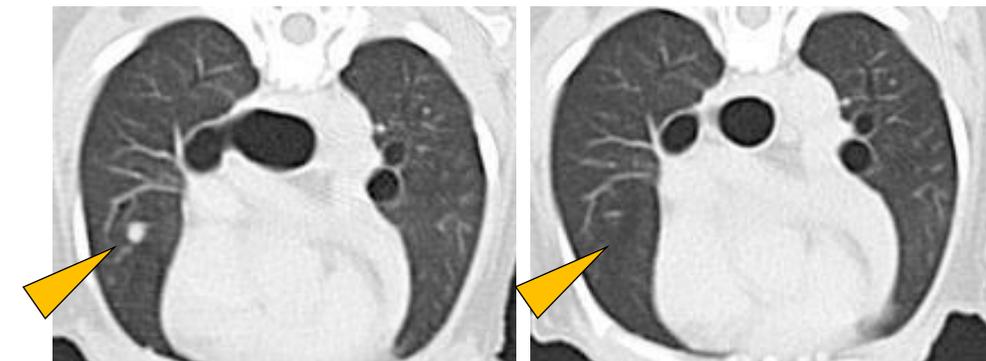
治療前

7週時点

術後再発部



肺転移巣



➤ PD-L1抗体治療により再発・肺転移巣が消失

(Maekawa et al., NPJ Precis Oncol. 2021)

### 3. 臨床研究のまとめ

✓ 抗PD-L1抗体を用いた臨床研究では、グレード3の治療関連有害事象が治療した29頭のうち4頭(13.8%)に認められましたが、ヒト用抗PD-L1抗体薬における報告と同様であり**安全性に大きな問題はない**と考えられました。

- \* グレード1:軽度、治療が必要ない程度
- グレード2:中等度、軽い治療が必要
- グレード3:重度、入院治療が必要
- グレード4:命にかかわる
- グレード5:死亡

\* 肺炎の1例を除く3件は血液検査値の異常のみで、臨床症状はなく入院や治療も必要ではありませんでした。

治療に関連した有害事象	すべてのグレード	グレード3	治療の中断
すべての種類	15 (51.7)	4 (13.8)	1 (3.4)
食欲不振	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	4 (13.8)	0 (0)	0 (0)
下痢	3 (10.8)	0 (0)	0 (0)
血小板減少	2 (6.9)	0 (0)	0 (0)
アルブミン値の減少	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)
ALT値の上昇	8 (27.6)	1 (3.4)	0 (0)
AST値の上昇	3 (10.3)	1 (3.4)	0 (0)
アルカリフォスファターゼ値の上昇	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)
リパーゼ値の上昇	3 (10.3)	1 (3.4)	0 (0)
CPK値の上昇	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)
結膜炎	1 (3.4)	0 (0)	0 (0)
肺炎	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)

治療群全29頭における数 (%) を示す。

(Maekawa et al., NPJ Precis Oncol. 2021)

### 3. 臨床研究のまとめ

✓ 治療した29頭のうち5頭(17.2%)において画像上で腫瘍の縮小が認められ、測定可能病変を持つ13頭のうち1頭(7.7%)では完全奏効と判断されました。

最良総合効果	
完全奏効	1 (7.7)
部分奏功	0 (0)
安定	0 (0)
進行	10 (76.9)
評価不能	2 (15.4)
客観的奏効率—% (95%信頼区間)	7.7 (0.2–36.0)

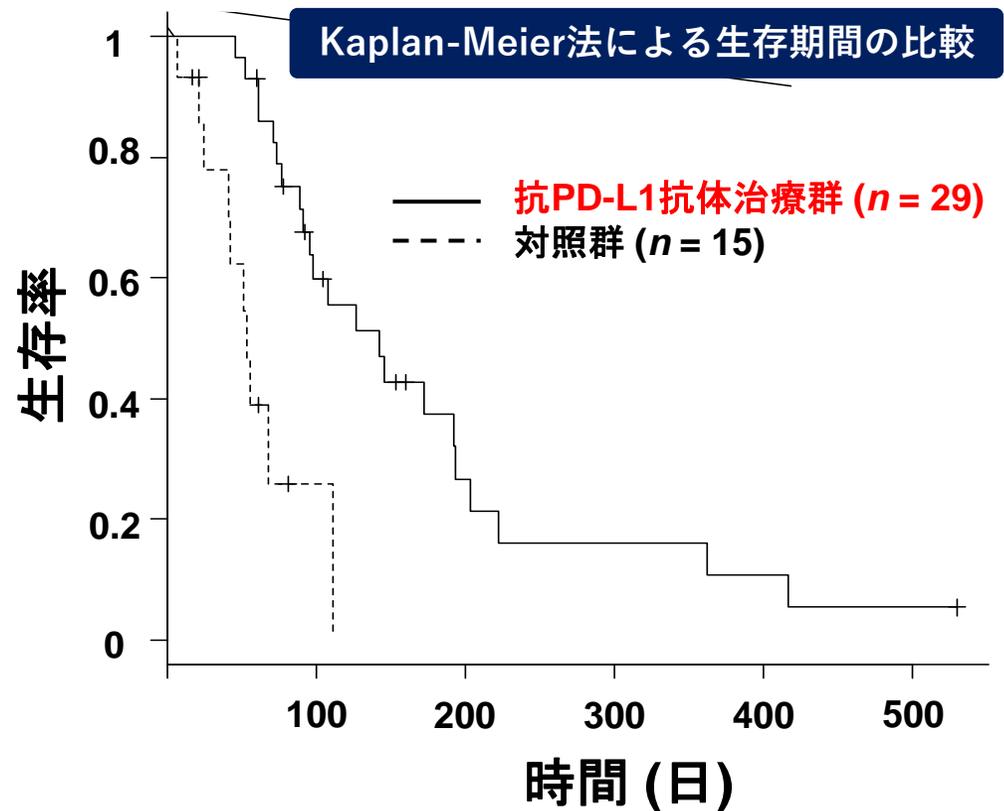
測定可能病変を持つ13頭における数 (%) を示す。

\* 測定可能病変

腫瘍の退縮を客観的に評価するためのガイドライン(Response evaluation criteria for solid tumors in dogs)において測定可能と定義された病変のこと。例えば、CTスキャン画像において10mm以上であることなどが必要である。

### 3. 臨床研究のまとめ

✓ 北海道大学動物医療センターにおいて過去(2013-2016年)に治療した肺転移を有する悪性黒色腫に罹患したイヌ(歴史的対照群15頭、中央生存期間54日)と比較して、抗PD-L1抗体治療を受けたイヌでは肺転移を認めてからの生存期間が有意に長く(29頭、中央生存期間143日)、抗体治療による生存期間の延長効果が示唆されました。



	症例数	中央生存期間
治療群	29	143日
対照群	15	54日

統計検定 : Log-rank test  $p = 0.00006$

\* 歴史的対照群

既存の臨床試験や、病院のカルテ情報などから抽出した過去の同様の症例を集めた対照データのこと。ヒストリカルコントロール群とも呼ばれる。

(Maekawa et al., NPJ Precis Oncol. 2021)

## 【抗PD-L1抗体による腫瘍免疫療法について(臨床研究)】

北海道動物医療センターでは、北海道大学獣医学研究院にて開発した抗体医薬「**抗PD-L1抗体**」によるイヌの腫瘍疾患の試験的治療(臨床研究)を行っており、研究へ参加していただける患者さんを募集しています。

本治療薬は免疫チェックポイント阻害剤と呼ばれる新しい免疫療法薬であり、ヒト医療における「オプジーボ(ニボルマブ、抗PD-1抗体)」と同様の作用機序を持ちます。

本試験では、主に口腔内に原発した悪性黒色腫を対象としています。動物の状態などについて制限がありますが、まずは一度ご相談ください。特に、悪性黒色腫が疑われる時点で本院にご相談いただけますと外科切除や放射線治療等も組み合わせた最適な治療をご提案いたします(治療中や治療後の症例も試験への参加は可能です)。本センターに定期的に通院していただく必要があることにご留意ください。



電話診療予約

011-706-5239 平日 8:30~17:00

夜間休日診療専用 011-706-9592 平日夜間・土・日・祝

## 臨床研究情報

### 抗PD-L1抗体による腫瘍免疫療法について（臨床研究）

本院では、北海道大学獣医学研究院にて開発した抗体医薬「抗PD-L1抗体」によるイヌの腫瘍疾患の試験的治療（臨床研究）を行っており、研究へ参加していただける患者さんを募集しています。

本治療薬は免疫チェックポイント阻害剤と呼ばれる新しい免疫療法薬であり、ヒト医療における「オプジーボ（ニボルマブ、抗PD-1抗体）」と同様の作用機序を持ちます。

本試験では、現在主に口腔内に原発した悪性黒色腫を対象としています。動物の状態などについて制限がありますが、まずは一度ご相談ください。特に、悪性黒色腫が疑われる時点で本院にご相談いただけますと外科切除や放射線治療等も組み合わせた最適な治療をご提案いたします（治療中や治療後の症例も試験への参加は可能です）。本院に定期的に通院していただく必要があることにご留意ください。

詳細は、臨床研究担当者（獣医学研究院 今内 寛 准教授）までメールにてお問い合わせください。

→ [huvcr@vetmed.hokudai.ac.jp](mailto:huvcr@vetmed.hokudai.ac.jp)（@を@に換えて送信してください）

**北海道大学動物医療センターでは、今後も伴侶動物医療の向上を目指した応用研究を展開していく予定です。**

プレスリリース（2017年8月25日）

イヌのがん治療に有効な免疫チェックポイント阻害薬（抗PD-L1 抗体）の開発にはじめて成功

～北海道大学動物医療センターにおける臨床研究成果～

→ [詳細はこちら](#)

## 【お問い合わせ先】

北海道大学 大学院獣医学研究院 先端創薬分野  
今内 覚

＜研究に関して＞

メール: [konnai@vetmed.hokudai.ac.jp](mailto:konnai@vetmed.hokudai.ac.jp)

＜臨床研究参加に関して＞

メール: [huvcr@vetmed.hokudai.ac.jp](mailto:huvcr@vetmed.hokudai.ac.jp)

