

イヌのがんに抗 CTLA-4 抗体治療が有効であることを初めて報告

～イヌのがんへの免疫療法の適用拡大に期待～

ポイント

- ・イヌの免疫チェックポイント分子（CTLA-4）を阻害する抗体薬の開発に成功。
- ・北海道大学動物医療センターにおける臨床研究において、その腫瘍退縮効果を実証。
- ・イヌのがんに対する免疫チェックポイント阻害療法（免疫療法）の実現に期待。

概要

北海道大学大学院獣医学研究院の前川直也特任助教及び今内 覚教授、大阪公立大学大学院工学研究科の中西 猛准教授及び立花太郎教授、東北大学大学院医学系研究科の加藤幸成教授らの研究グループは、免疫チェックポイント分子（免疫抑制分子）の一つである CTLA-4 を阻害する抗体薬を開発し、北海道大学動物医療センターにおける臨床研究を行い、進行したイヌの悪性腫瘍に対して抗腫瘍効果が得られることを世界で初めて報告しました。

イヌのがん（悪性腫瘍）は外科切除、放射線療法、化学療法（抗がん剤治療）によって治療されることが一般的ですが、これらの治療では完治に至らないケースも多く、免疫療法などの新しい治療法の確立が急務です。研究グループではこれまでに、別の免疫チェックポイント分子である PD-L1 に対する阻害抗体（抗 PD-L1 抗体）をイヌのがん治療に応用し、一部のイヌで腫瘍の退縮をもたらすことを世界に先駆けて報告してきました。一方で、抗 PD-L1 抗体治療単独での効果は限定的であり、治療効果を高めるための併用療法の開発が求められています。

そこで本研究では、抗 PD-L1 抗体治療に併用する免疫療法薬として、イヌ CTLA-4 に対する阻害抗体（抗 CTLA-4 抗体）を新たに開発しました。その安全性と有効性を調べるために、北海道大学動物医療センターに来院した悪性腫瘍のイヌ 12 頭に対して、抗 PD-L1 抗体との併用として抗 CTLA-4 抗体を投与する臨床研究を行いました。なお、治療を受けた 12 頭はすべて抗 PD-L1 抗体単独治療をすでに受け、腫瘍の進行が認められたイヌでした。併用治療を受けたイヌのうち、一部では治療に関連した有害事象が認められましたが、悪性腫瘍に対する治療薬として許容可能な範囲と考えられました。また、抗腫瘍効果の評価が可能だった 6 頭のうち、1 頭で腫瘍の退縮が認められました。

本研究成果は、抗 PD-L1 抗体単独治療に耐性となったイヌにおいても、抗 CTLA-4 抗体との併用治療による免疫療法が有効となる可能性を示しており、イヌ腫瘍に対する新たな免疫療法の実現につながる重要な知見となります。

なお、本研究成果は、2025 年 5 月 20 日（火）公開の *Frontiers in Immunology* 誌にオンライン掲載されました。

【背景】

近年の獣医療技術の発達により、ペット（イヌ・ネコ）の寿命は延長傾向にあります。一方で高齢化に伴ってがん（悪性腫瘍）などの病気が増えています。腫瘍はイヌの死因のおよそ3割を占めるとされており、一般に外科手術、放射線療法、化学療法（抗がん剤治療）が行われますが、完治に至らない場合も多く新たな治療法の開発が求められています。ヒト医療では、これらに加えて免疫療法の適用が拡大しており、特に抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体、抗 CTLA-4 抗体などの免疫チェックポイント阻害剤^{*1}を使った免疫療法は、様々ながんで広く使用されています（図 1）。

研究グループは、これまでに抗 PD-L1 抗体を用いたイヌのがんに対する免疫療法を世界で初めて開発し、その安全性と有効性を北海道大学動物医療センター等における臨床研究で明らかにしてきました。抗 PD-L1 抗体による免疫療法は、進行した悪性腫瘍に対しても効果を示す一方で、腫瘍の退縮が見られるイヌは一部にとどまることから、別の作用機序を有する他の薬剤との併用など、治療効果を高める工夫が必要と考えられました。

【研究手法】

本研究では、イヌの CTLA-4 に結合しその免疫抑制作用を阻害する抗 CTLA-4 抗体を新たに作出し、その免疫活性化効果をイヌ免疫細胞の培養系を用いて検討しました。さらに、北海道大学動物医療センターにおいて、抗 PD-L1 抗体治療を受けたものの腫瘍の進行が認められた（抗 PD-L1 単独治療に耐性となった）イヌ 12 頭を対象に、抗 PD-L1 抗体と併用して抗 CTLA-4 抗体を投与する臨床試験を行い、その安全性を検討しました。また、試験に参加した 12 頭のうち、6 頭では抗腫瘍効果の評価が可能であったため、併せて抗腫瘍効果（有効性）の検討を行いました。

【研究成果】

作出した抗 CTLA-4 抗体は、イヌ免疫細胞の培養系において、単独でもサイトカイン^{*2}産生を亢進させ、免疫活性化効果を有することが示唆されました。また、抗 PD-L1 抗体との併用では、それぞれの抗体単独よりも高い免疫活性化効果が示唆されました。北海道大学動物医療センターにおける臨床研究では、併用治療を受けた 12 頭のうち 4 頭（33%）で何らかの治療関連有害事象^{*3}が認められ、うち 3 頭（25%）ではグレード 3（重症）に分類される有害事象を認めました。今回報告のあった治療関連有害事象は、抗 PD-L1 抗体単独のイヌ臨床研究及びヒト免疫チェックポイント阻害剤の臨床研究における報告と類似するものであり、悪性腫瘍の治療薬として許容可能な範囲であると考えられました。治療効果の判定を行った 6 頭のうち、5 頭では腫瘍の進行が認められましたが、1 頭では腫瘍の退縮が認められ、「部分奏効^{*4} (Partial response; PR)」と判断されました（悪性黒色腫^{*5}、図 2）。

【今後への期待】

本研究により、抗 CTLA-4 抗体がイヌの悪性腫瘍に対する免疫療法薬として利用可能であることが強く示唆されました。今回の臨床研究の対象は、抗 PD-L1 抗体単独治療に耐性となった進行性の悪性腫瘍のイヌであり、抗 PD-L1 抗体治療が奏効しない場合の救援療法^{*6}としての利用が期待されます。一方で、免疫療法を受けていないイヌにおける抗 PD-L1 抗体／抗 CTLA-4 抗体の併用療法や、他の薬剤との併用における安全性や有効性を検討することで、抗 CTLA-4 抗体がより有効となる使い方の検討を今後行っていく予定です。

【謝辞】

なお、本研究の一部は文部科学省科学研究費助成事業（21K14983; 23K23768）、及び国立研究開発法人日本医療研究開発機構（事業名：ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業、研開発課題名：ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 北海道シナジーキャンパス（北海道大学ワクチン研究開発拠点）、JP243fa627005; JP24ama121008）の支援を受け、行われました。

【関連するプレスリリース】

プレスリリース①：

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～（2017年8月25日（金））

URL https://lab-inf.vetmed.hokudai.ac.jp/content/files/Research/2017.8.25_jyu.pdf

プレスリリース②：

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～（2021年2月15日（月））

URL https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/210215_pr.pdf

プレスリリース③：

イヌ悪性黒色腫に対して放射線治療との併用で抗 PD-L1 抗体の効果が高まることをはじめて報告～イヌ用免疫チェックポイント阻害薬のより良い使用法の実現に期待～（2023年6月2日（金））

URL https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/230602_pr.pdf

プレスリリース④：

イヌの鼻腔内腺癌や骨肉腫に免疫チェックポイント阻害剤が有効であることを初めて報告～イヌ用抗 PD-L1 抗体による免疫療法の適用拡大に期待～（2023年10月5日（木））

URL https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/231005_pr.pdf

論文情報

論文名 Development of caninized anti-CTLA-4 antibody as salvage combination therapy for anti-PD-L1 refractory tumors in dogs (抗 PD-L1 療法に耐性となったイヌ腫瘍における救援併用療法としてのイヌ化抗 CTLA-4 抗体の開発)

著者名 前川直也^{1, 2}、今内 覚^{1, 2, 3, 4, 5}、渡 慧³、竹内寛人³、中西 猛⁶、立花太郎⁶、細谷謙次^{2, 7}、金 尚昊^{2, 7}、木之下怜平^{2, 7}、大脇 稜⁷、横川まどか⁷、賀川由美子⁸、高木 哲⁹、出口辰弥¹⁰、大田 寛¹⁰、加藤幸成¹¹、山本知史^{1, 12}、山本啓一^{1, 12}、鈴木定彦^{1, 4, 13, 14}、岡川朋弘¹、村田史郎^{1, 3, 5}、大橋和彦^{1, 3, 5, 15} (1北海道大学大学院獣医学研究院先端創薬分野、²北海道大学 One Health リサーチセンター腫瘍ユニット、³北海道大学大学院獣医学研究院病原制御学分野、⁴北海道大学ワクチン研究開発拠点、⁵北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所獣医学研究ユニット、⁶大阪公立大学大学院工学研究科物質化学生命系専攻、⁷北海道大学大学院獣医学研究院附属動物病院 (北海道大学動物医療センター)、⁸病理組織検査ノースラボ、⁹麻布大学獣医学部小動物外科学研究室、¹⁰酪農学園大学獣医学群獣医学類伴侶動物内科学、¹¹東北大学大学院医学系研究科抗体創薬学分野、¹²扶桑薬品工業株式会社、¹³北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所バイオリソース部門、¹⁴北海道大学国際連携研究教育局 (GI-CoRE) 人獣共通感染症グローバルステーション、¹⁵北海道大学大学院獣医学研究院国際連携推進室)

雑誌名 Frontiers in Immunology (免疫学の専門誌)

DOI 10.3389/fimmu.2025.1570717

公表日 2025年5月20日(火)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院獣医学研究院 教授 今内 覚 (こんないさとる)

T E L 011-706-5216 F A X 011-706-5217 メール konnai@vetmed.hokudai.ac.jp

U R L <https://lab-inf.vetmed.hokudai.ac.jp/>

※北海道大学動物医療センターでの抗PD-L1抗体による腫瘍免疫療法についてはこちら

メール huvcr@vetmed.hokudai.ac.jp

大阪公立大学大学院工学研究科 准教授 中西 猛 (なかにしたけし)

T E L 06-6605-2783 F A X 06-6605-2783 メール nakanishi@omu.ac.jp

東北大学大学院医学系研究科 教授 加藤幸成 (かとうゆきなり)

T E L 022-717-8207 F A X 022-717-8207 メール yukinari.kato.e6@tohoku.ac.jp

扶桑薬品工業株式会社研究開発センター臨床開発部臨床開発課 金澤成記 (かなざわしげき)

T E L 06-6969-3131 F A X 06-6964-2706 メール s-kanazawa@fuso-pharm.co.jp

株式会社ノースベッツ ノースラボ 賀川由美子 (かがわゆみこ)

T E L 011-827-7407 F A X 011-827-7406 メール northlab@me.com

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

大阪公立大学 本部事務機構企画部広報課 (〒536-0025 大阪市城東区森之宮一丁目6番85号)

T E L 06-6967-1834 メール koho-list@ml.omu.ac.jp

東北大学医学部広報室（〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2-1）

TEL 022-717-8032 FAX 022-717-8931 メール press.med@grp.tohoku.ac.jp

扶桑薬品工業株式会社経営企画部広報室（〒536-8523 大阪市城東区森之宮 2-3-11）

TEL 06-6969-1131 FAX 06-6969-2850 メール kouhou@fuso-pharm.co.jp

株式会社ノースベッツ 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 メール info@northlab.net

【参考図】

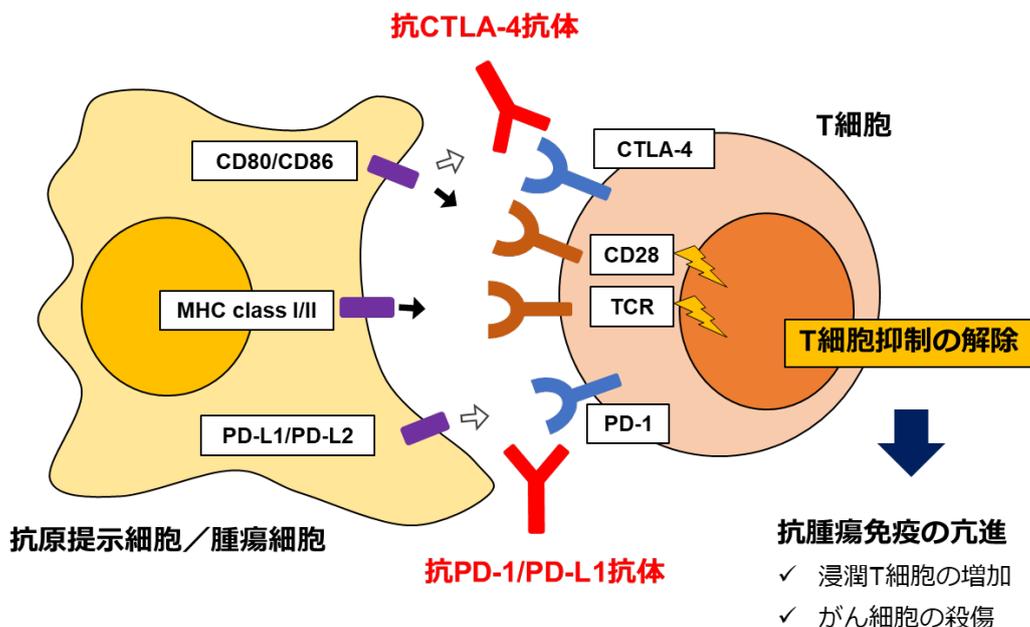


図 1. 免疫チェックポイント分子による腫瘍の免疫抑制メカニズムとその阻害剤による治療。

PD-1 及び CTLA-4 は T 細胞（免疫細胞）における抑制性受容体（免疫チェックポイント分子）であり、抗腫瘍免疫を低下させる。抗 PD-1/PD-L1 抗体及び抗 CTLA-4 抗体は免疫チェックポイント分子の機能を阻害することで抗腫瘍免疫を活性化させる。



図 2. 抗 CTLA-4 抗体と抗 PD-L1 抗体の併用治療における腫瘍退縮効果。

口腔内に発生した悪性黒色腫に対して抗 PD-L1 抗体治療を行ったが、治療中に進行が認められた（併用治療前）。抗 CTLA-4 抗体を抗 PD-L1 抗体と併用して治療を行ったところ、10 週時点で病変-1 には壊死巣（白色部）が形成され、病変-2 は消失した（部分奏効）。

【用語解説】

- *1 免疫チェックポイント阻害剤 … がん細胞は通常、免疫応答による排除を受けるが、一部のがんは免疫を回避（抑制）する機構を獲得することがある。例えば、免疫細胞（T 細胞）にある PD-1 というタンパク質（受容体）と、がん細胞の PD-L1 というタンパク質（リガンド）が結合すると、免疫細胞はがん細胞に対する攻撃をやめてしまう。一方で、抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体は PD-1 と PD-L1 の結合を阻害することで抗腫瘍免疫を活性化することができる（免疫療法）。PD-1 や PD-L1 などは免疫応答の調節に重要な役割を担うことから免疫チェックポイント分子と呼ばれ、それらを標的とした薬剤は免疫チェックポイント阻害剤と総称されている。
- *2 サイトカイン … 生理活性を持つタンパク質で、細胞から分泌される。T 細胞（免疫細胞）が分泌するサイトカインを測定することで、活性化の指標とすることができる。
- *3 有害事象 … 観察期間中に生じた好ましくない全ての医療上の事柄を有害事象と呼び、臨床研究において安全性の指標としてその種類や重症度、発生数などが記録される。
- *4 部分奏効 … 腫瘍の径が 30%以上減少したが、完全には無くなっていない場合の判定。
- *5 悪性黒色腫 … 皮膚や粘膜などに発生する、色素細胞（メラノサイト）に由来する悪性腫瘍のこと。メラノーマとも呼ばれる。
- *6 救援療法 … 治療によって十分な効果が得られなかった場合や、腫瘍が再発した際に行う治療のこと。