



山口大学



東北大学

# 猫の難治性がん治療を目的とした 免疫チェックポイント分子 PD-1 に対する 新規抗体医薬の開発

令和 5 年 4 月 25 日

国立大学法人山口大学  
国立大学法人東北大学

## 【発表のポイント】

- ◆ 山口大学共同獣医学部では、猫のリンパ球の疲弊化を解除する抗猫 PD-1 モノクローナル抗体 1A1-2 を開発し、猫の免疫チェックポイント分子をターゲットとしたがん治療へ応用できる可能性について世界で初めて報告しました。
- ◆ 本研究において東北大学大学院医学系研究科とともに開発した抗猫 PD-1 キメラ抗体は、猫の難治性がんに対するあらたな免疫療法となる可能性が期待されます。

## 【概要】

山口大学共同獣医学部の西堀翔真(研究当時:学部6年、現:同大学大学院共同獣医学研究科博士課程1年)と水野拓也教授の研究グループは、猫のリンパ球の機能を回復させる抗猫 PD-1 モノクローナル抗体クローン 1A1-2 を開発しました。抗猫 PD-1 モノクローナル抗体は、世界的にもこれまでに全く報告がありません。また抗体医薬として猫に安全に投与するために、それをもとに抗猫 PD-1 キメラ抗体を東北大学大学院医学系研究科の加藤幸成教授と共同で作製し、猫のリンパ球の機能を回復させることを確認しました。ヒトや犬の PD-1 に対する抗体医薬が画期的ながん治療として用いられていることから考えると、抗猫 PD-1 キメラ抗体は、近い将来猫のがんに対する新たながん治療となる可能性が期待されるものです。

本研究成果は、2023 年 4 月 24 日(英国時間 10 時、日本時間 4 月 24 日 18 時)に、米国科学誌 Scientific Reports に掲載されました。

## 【研究内容】

悪性腫瘍は、猫において一般的に認められる疾患であり、2 番目に多い死因です。悪性腫瘍になった猫は、外科手術、放射線治療、抗がん剤治療などによって治療されますが、その効果は十分ではなく、とくにこれらの治療法以外は、ヒトや犬の悪性腫瘍に対する治療法の開発と比較すると遅れているのが現状です。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、がんの猫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、猫の免疫チェックポイント分子阻害抗体に関する報告は世界的にもありません。本研究において水野拓也教授・学部学生(研究当時) 西堀翔真のグループは、まず猫の免疫チェックポイント分子である PD-1 に対するモノクローナル抗体クローンを作製しました。そのなかから猫 PD-1 と猫 PD-L1 の結合を阻害できるクローン 1A1-2 を得ました。またこのクローンをを用いて、活性化した猫のリンパ球に PD-1 分子が発現すること、さらにはこのクローンがリンパ球の機能を回復させることができることを明らかにしました。またこのクローン 1A1-2 をもとにして、猫へ安全に投与可能な形にするために、遺伝子組換え技術により抗猫 PD-1 キメラ抗体を作製しました(図 1)。この抗体は *in vitro* において、クローン 1A1-2 と同様に猫の PD-1 と PD-L1 分子の結合を阻害し、リンパ球の機能を増強することを確認しました(図 2)。

上記の結果をもとに、今後は健常猫においてこの抗体医薬が安全に投与可能なことを確認した上で、実際のがんの猫に対して投与した場合に抗腫瘍効果があるかを明らかにする臨床試験をする予定です。

本研究は、国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)の生命科学・創薬研究支援基盤事業(BINDS)の支援を受けました。

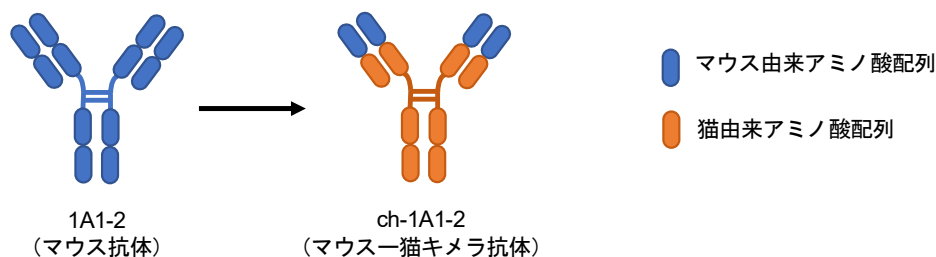
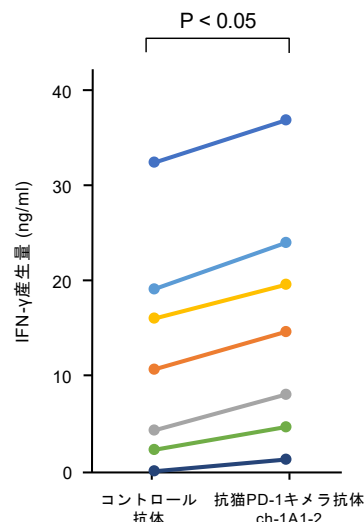


図 1 抗猫 PD-1 キメラ抗体の作製

本研究において作製した抗猫 PD-1 モノクローナル抗体クローン 1A1-2 をもとに、遺伝子組換え技術により抗猫 PD-1 キメラ抗体 ch-1A1-2 を作製

## 図2 抗猫 PD-1 キメラ抗体によるリンパ球の機能の回復

抗猫 PD-1 キメラ抗体 ch-1A1-2 をリンパ球に添加したところ、リンパ球の IFN- $\gamma$  産生量の増加、すなわち機能回復が明らかとなった。



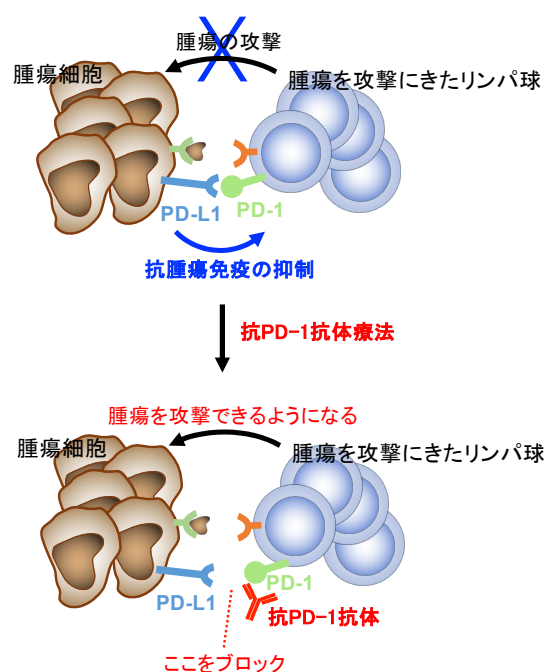
### 【用語解説】

#### <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。

#### <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な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、犬の抗 PD-1 抗体については本研究室で以前に開発し、がんの犬を対象に臨床試験を実施中です。

#### 研究論文の概要

- タイトル: “Development of anti-feline PD-1 antibody and its functional analysis”
- 著者名: Shoma Nishibori, Mika K. Kaneko, Takayuki Nakagawa, Kazuo Nishigaki, Yukinari Kato, Masaya Igase, Takuya Mizuno.
- 掲載紙: Scientific Reports
- 公表日: 2023 年 4 月 24 日 (オンライン公開)
- DOI: 10.1038/s41598-023-31543-6

#### 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/>

東北大学大学院医学系研究科分子薬理学分野

教授 加藤 幸成(かとう ゆきなり)

E-mail : yukinari.kato.e6@tohoku.ac.jp

関連 URL : <http://www.med-tohoku-antibody.com/index.htm>

<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

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

E-mail : pr-office@med.tohoku.ac.jp