

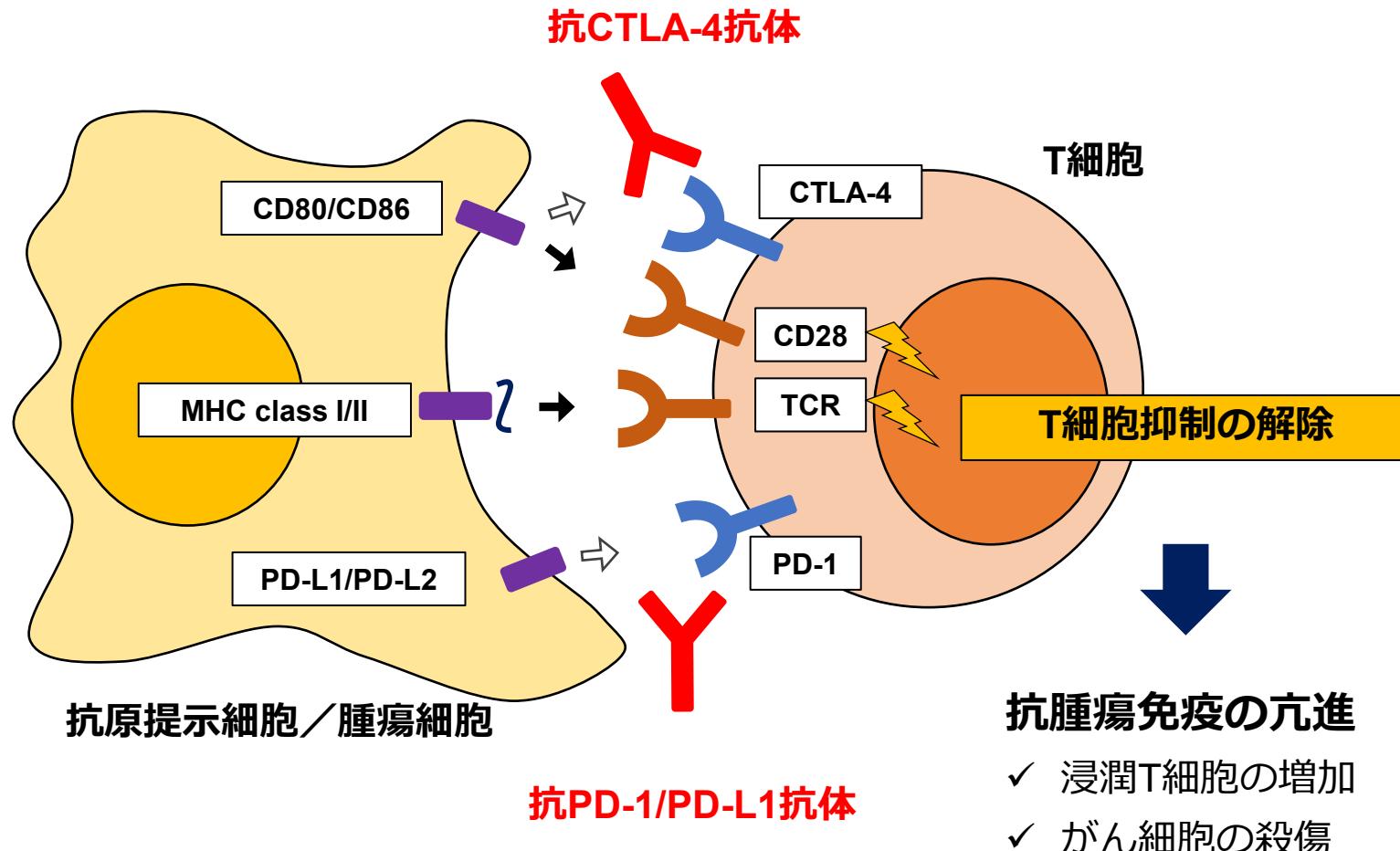
# 動物の免疫チェックポイント阻害



○前川直也

北海道大学大学院獣医学研究院 病原制御学分野 感染症学教室

# 抗体薬による免疫チェックポイント阻害



# 肺転移のある口腔内悪性黒色腫に対する臨床研究

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

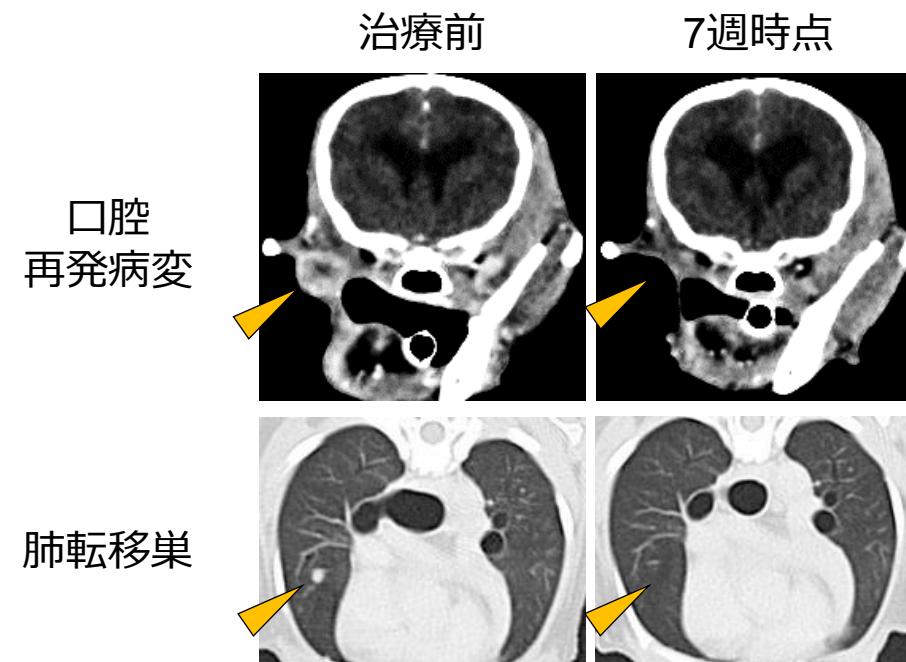
npj Precision Oncology



ARTICLE OPEN

PD-L1 immunohistochemistry for canine cancers and clinical benefit of anti-PD-L1 antibody in dogs with pulmonary metastatic oral malignant melanoma

12歳、雄、ポメラニアン：口腔再発+肺転移



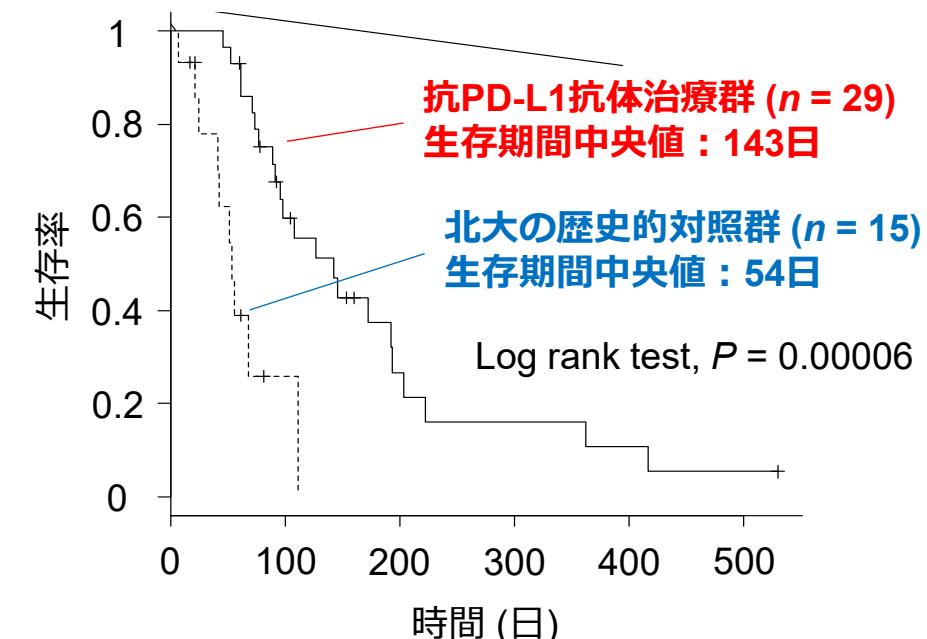
## 対象動物

肺転移を有する口腔内悪性黒色腫 ( $n = 29$ )

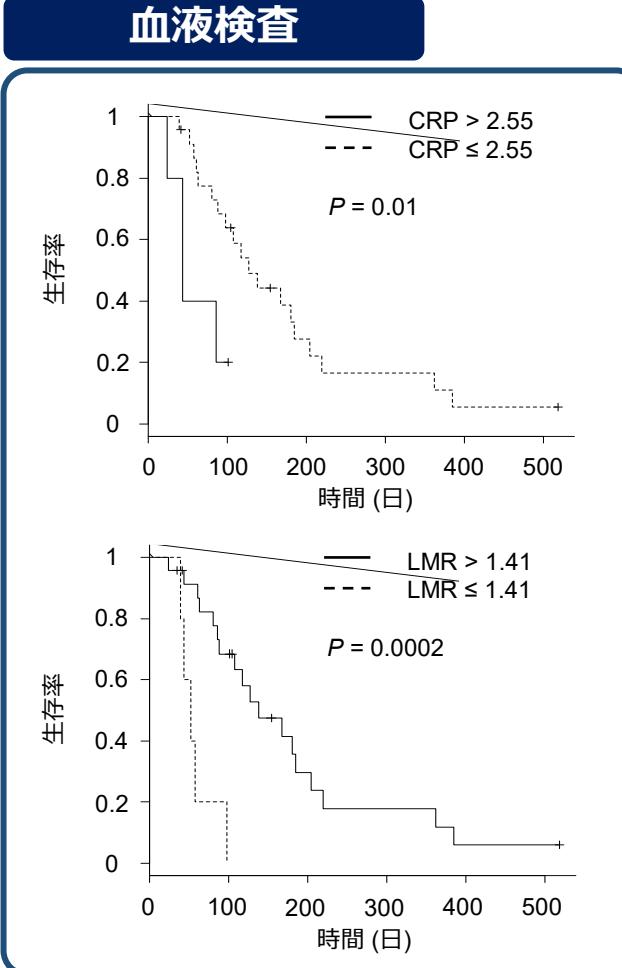
## 治療効果の評価

抗腫瘍効果、生存期間、有害事象

## 肺転移が確認されてからの生存期間の比較



# 治療予後を予測するバイオマーカーの探索



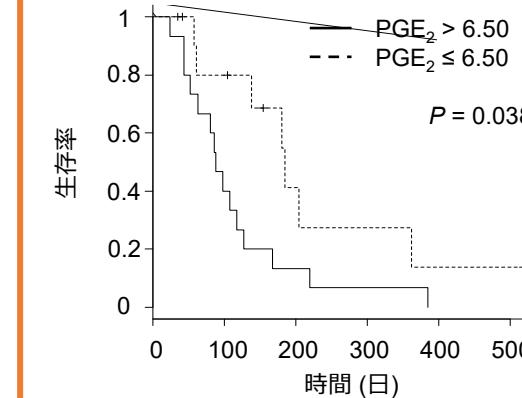
scientific reports

(Maekawa et al., Sci Rep, 2022)

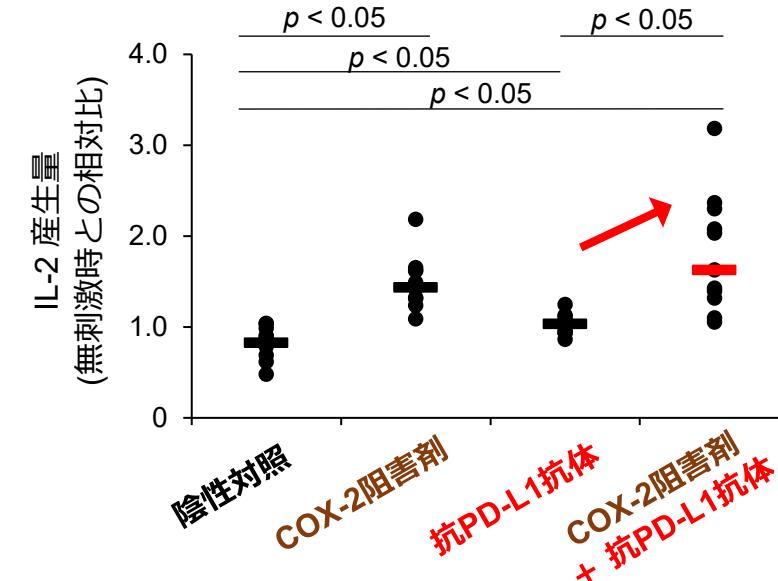
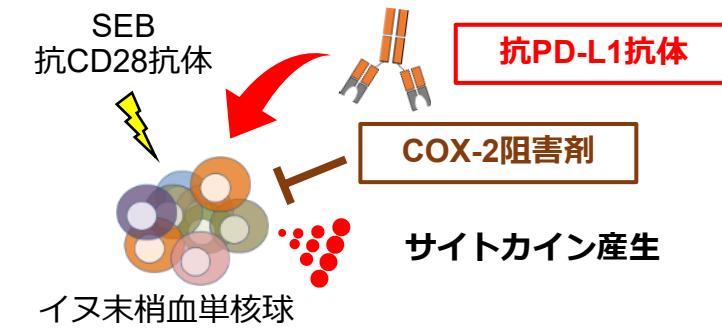
OPEN

**Exploration of serum biomarkers in dogs with malignant melanoma receiving anti-PD-L1 therapy and potential of COX-2 inhibition for combination therapy**

### 血清中の免疫関連因子



### COX-2阻害剤の併用による免疫活性化



✓ 12種類の免疫関連因子を測定、生存期間との相関を解析

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

# 放射線療法との併用による効果増強の可能性

- ✓ 肺転移を持つ口腔内悪性黒色腫に罹患したイヌ ( $n = 39$ ) において抗PD-L1抗体の治療効果を回顧的に解析

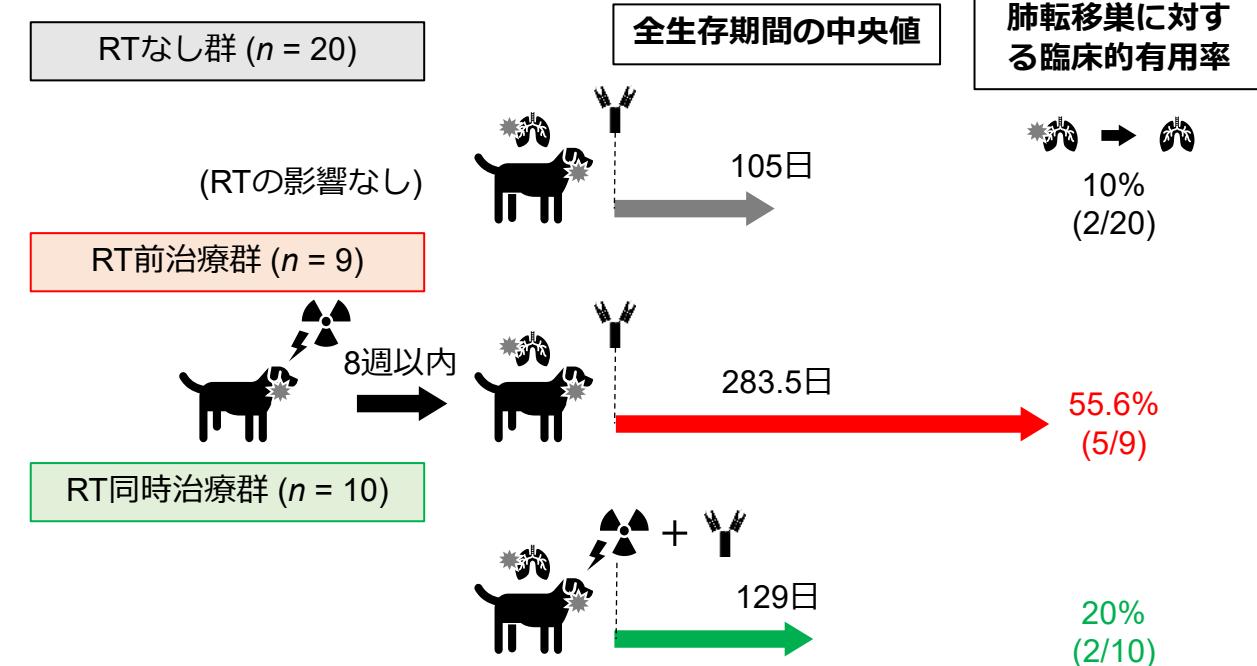
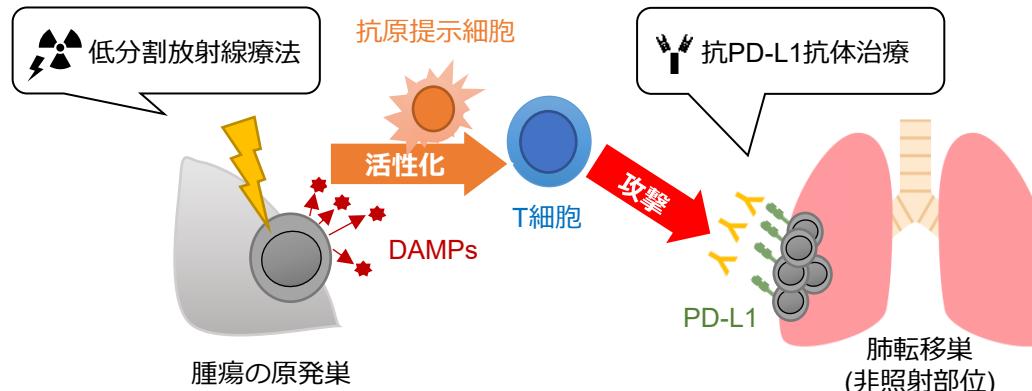


(Deguchi et al., Cancers, 2023)



Article

## Enhanced Systemic Antitumour Immunity by Hypofractionated Radiotherapy and Anti-PD-L1 Therapy in Dogs with Pulmonary Metastatic Oral Malignant Melanoma



- ✓ 併用治療において安全性の変化なし
- ✓ 抗PD-L1治療の開始前に放射線治療を行うことで免疫療法の効果が増す可能性
- ✓ 回顧的研究 (Retrospective study) なので前向き研究による裏付けが必要

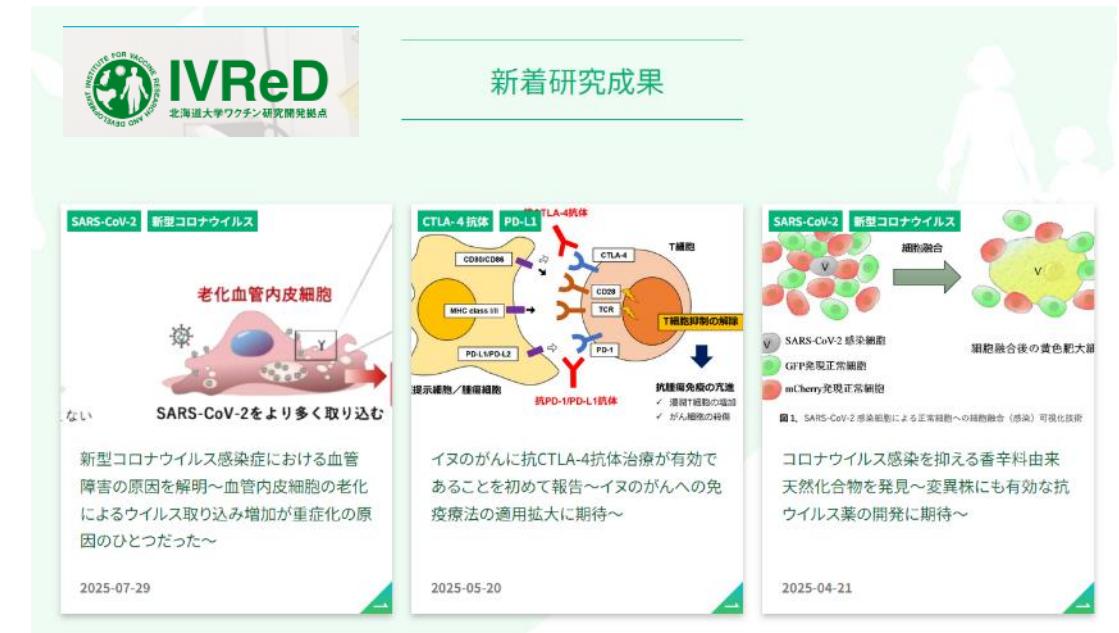
# 抗CTLA-4抗体による抗PD-1/PD-L1抗体治療効果の増強

- ✓ イヌ化抗CTLA-4抗体を作製
- ✓ 抗PD-L1治療に抵抗性のがんに対する抗CTLA-4抗体の併用（救援療法）

## 抗PD-L1抗体治療中に増悪した口腔内悪性黒色腫



 frontiers | Frontiers in Immunology (Maekawa et al., *Front Immunol*, 2025)  
Development of caninized anti-CTLA-4 antibody as salvage combination therapy for anti-PD-L1 refractory tumors in dogs



- ✓ 測定可能な腫瘍（標的病変）を有する 6頭のうち、**1頭（16.7%）**で客観的奏効
- ✓ 治療の**中止につながった治療関連有害事象**は、12頭のうち**3頭（25.0%）**

# 感染症ワクチン研究と免疫チェックポイント – 1/2

## ✓ 免疫チェックポイント阻害によるワクチン効果の増強（ウシ）

**IVReD**  
INSTITUTE FOR VACCINE RESEARCH  
北海道大学ワクチン研究開発拠点

PD-L1の阻害により既存のワクチン効果を増強～  
子牛のワクチンプログラムへの応用に期待～

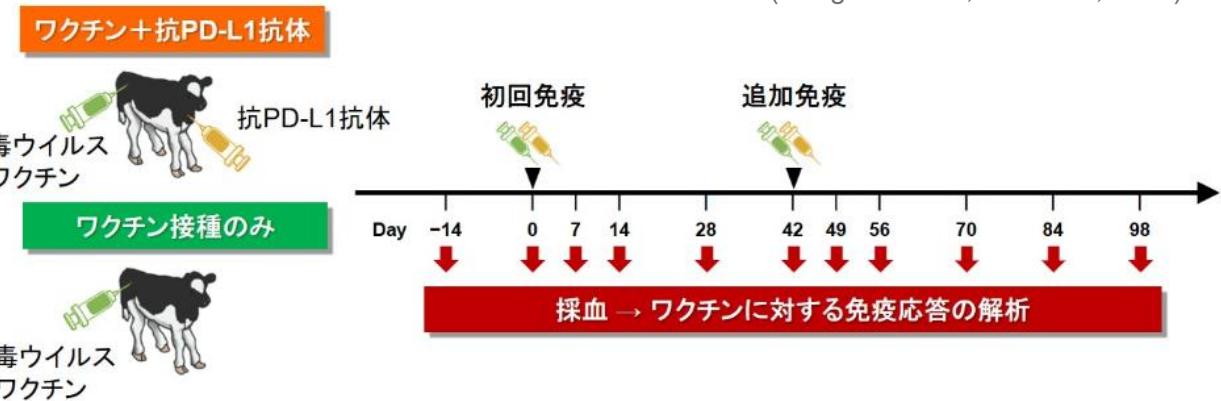
2023-03-20 PD-L1

**ワクチン接種時のT細胞の疲弊化**  
疲弊化T細胞 抗原提示細胞  
TCR MHC  
PD-1 PD-L1 ワクチン 抗原

**PD-L1阻害によるT細胞の活性化**  
活性化T細胞 抗原提示細胞  
免疫記憶↑ サイトカイン↑ 結合阻害

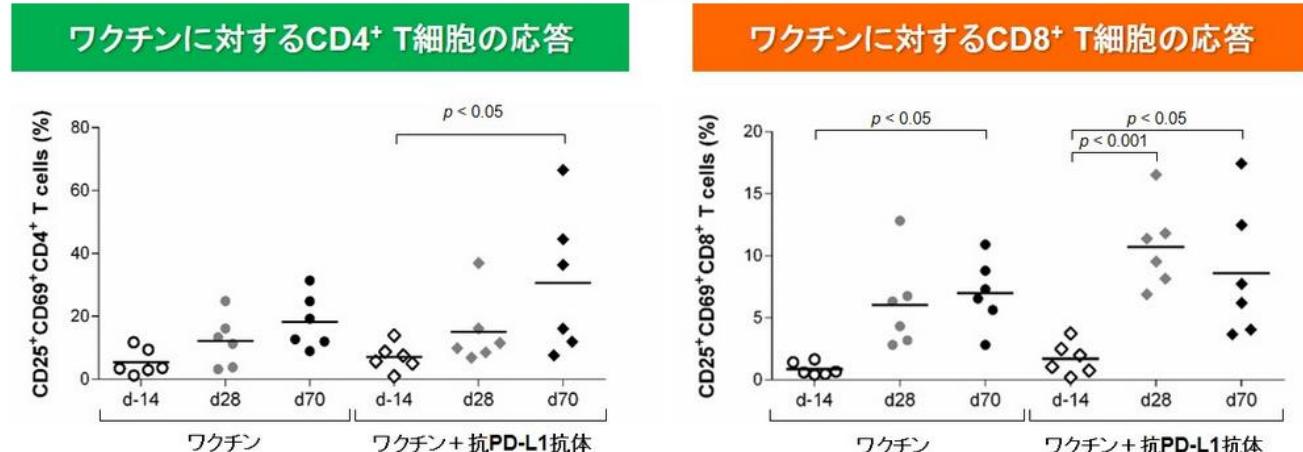
当拠点の兼務教員 今内 覚 教授（北海道大学大学院獣医学研究院）、研究支援部門長 鈴木 定彦 教授（北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所）が参加する研究グループは、免疫チェックポイント阻害剤が牛のワクチンに対する免疫応答を増強することを解明しました。  
詳しくは以下のページをご覧ください。

【図1】子牛におけるワクチンと抗PD-L1抗体の併用投与試験の概要



(Okagawa et al., Vaccines, 2023)

【図2】PD-L1阻害によるワクチンに対するT細胞応答の増強（解析結果）



# 感染症ワクチン研究と免疫チェックポイント – 2/2

- ✓ 免疫チェックポイントの発現がワクチン効果の減弱に関与？（ヒト）

## News Release



2023年1月13日  
京都大学iPS細胞研究所(CiRA)

### 高齢者のT細胞応答は立ち上がりが遅く収束は早い

#### ～新型コロナワクチン接種機会を活用した免疫応答の個人差・年齢差の解明～

##### ポイント

本研究では新型コロナウイルスワクチンに対する免疫応答の個人差・年齢差について検討し、特に加齢の影響を受けやすいとされるT細胞に着目した解析を行い、以下のことを明らかにしました。

- 高齢者では、ワクチン接種後のT細胞応答の立ち上がりが遅く、収束は早い傾向があった。
- ヘルパーT細胞<sup>注1)</sup>応答の立ち上がりが遅い人では、抗体価、キラーT細胞<sup>注2)</sup>の活性化、および副反応の頻度も低い傾向があった。
- 高齢者のヘルパーT細胞はPD-1<sup>注3)</sup>を高レベルで発現し、キラーT細胞の誘導と負の相関を示したことから、免疫反応にブレーキがかかりやすくなっている可能性が示唆された。
- ワクチン接種後の免疫応答は、年齢差だけでなく個人差が顕著であった。

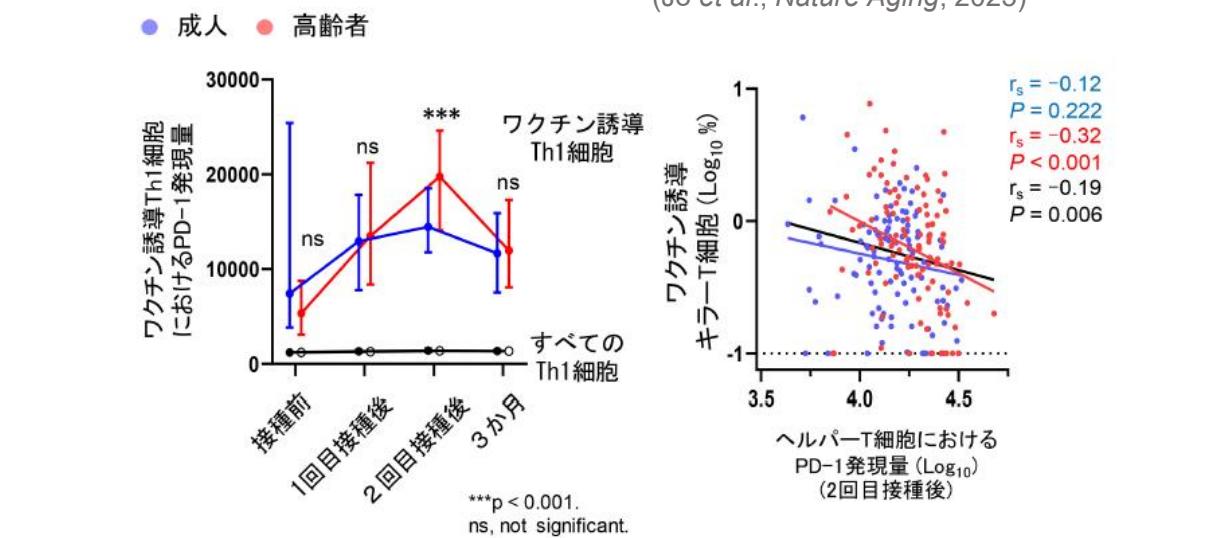


図 5 ワクチン接種後のヘルパーT細胞におけるPD-1の発現量の変化とキラーT細胞誘導との関係



- ✓ より効果の高いワクチンプログラム
- ✓ すべての人に対応するワクチン