

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20609

研究課題名（和文）犬膀胱癌に対するID01阻害療法の確立を目指した臨床研究

研究課題名（英文）Clinical study to evaluate the ID01 inhibitor therapy in canine bladder cancer

研究代表者

池田 凡子（Ikeda, Namiko）

東京大学・大学院農学生命科学研究科（農学部）・特任研究員

研究者番号：60967339

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：犬の膀胱癌は下部の尿路に好発する悪性腫瘍である。手術や内科療法を行っても、ほとんどの症例が局所再発や遠隔転移により、発症後1-2年で死に至る予後の悪い悪性腫瘍であり、新たな全身療法の開発が求められている。本研究では、採択者が犬膀胱癌の新たな治療標的として発見したアミノ酸代謝酵素であるID01（インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ）に対する阻害療法の臨床試験を東京大学 附属動物医療センター 外科系診療科にて実施し、ID01阻害療法が犬膀胱癌において有効であり、新たな全身療法となることを実証することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

犬膀胱癌は予後が悪く、新たな全身療法の確立が求められている。本研究では少数例であるが臨床試験を実施し、犬膀胱癌に対するID01阻害療法の臨床的な有効性の実証に成功し、ID01阻害療法が犬膀胱癌の予後を改善する新たな全身療法となる可能性を実証した。

さらに、ID01は犬膀胱癌以外の犬悪性腫瘍においても発現しており、また各種ヒト悪性腫瘍においても発現していることから、本研究成果は獣医学領域および医学領域における発展性を有し、その価値は大きい。

研究成果の概要（英文）：Canine bladder cancer is a malignant tumor at the lower urinary tract. Even after surgery and medical therapy, most cases cause local recurrence or distant metastasis, leading to death within 1-2 years of tumor onset.

In this study, a clinical trial of an inhibitory against indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (ID01), an amino acid metabolising enzyme discovered by the principal investigator of this grant as a new therapeutic target for canine bladder cancer, was conducted at the Department of Surgery, University of Tokyo, Veterinary Medical Centre, and succeeded in demonstrating that the ID01 inhibitor therapy is effective in canine bladder cancer and has potential as a new systemic therapy.

研究分野：腫瘍免疫療法

キーワード：犬膀胱癌 ID01 アミノ酸代謝 トリプトファン代謝 腫瘍免疫学 キヌレニン 腫瘍 がん免疫療法

1. 研究開始当初の背景

- (1) 犬の膀胱癌は、血尿や尿路閉塞を主訴に、高齢犬において高い頻度で診断される悪性腫瘍である。
- (2) 手術による切除を行っても、骨やリンパ節、肺への遠隔転移が必発し、抗癌剤や分子標的薬の治療効果も乏しいため、全例が発症後 1-2 年以内に死に至る。したがって、犬膀胱癌に対する新たな全身療法の確立が求められている。
- (3) 採択者はこれまでに犬の膀胱癌において、インドールアミン 2,3 ジオキシゲナーゼ 1 (IDO1)と呼ばれるトリプトファン代謝酵素が、高発現していることを発見してきた。
- (4) さらに、*in vitro* 実験にて、IDO1 の基質であるトリプトファンが枯渇することで抗腫瘍 T 細胞の増殖が抑制されること、および代謝産物であるキヌレニンの蓄積により抑制性の免疫細胞である制御性 T 細胞(Treg)が誘導され、犬膀胱癌に対する抗腫瘍免疫応答が抑制されることを発見した。
- (5) また、犬膀胱癌細胞株を移植したマウスモデルに IDO1 阻害薬を投与したところ、有意な腫瘍縮小が認められた。

2. 研究の目的

採択者が発見した犬膀胱癌の新規標的 IDO1 に対する阻害薬を犬臨床例に投与し、IDO1 阻害療法の有効性と安全性の検証を目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 人における IDO1 阻害薬の投与量を参考にして、実験犬に IDO1 阻害薬を 2.5 mg/kg 2 回/日、5 mg/kg 2 回/日、10 mg/kg 2 回/日の投与量で、経口投与を行い、2 週間ずつ投与量を漸増し、その間の一般身体検査および血液・尿検査により、IDO1 阻害薬の安全性の検証を行なった。
- (2) 犬膀胱癌症例に対する IDO1 阻害薬の有効性と安全性の検証のための臨床試験を計画し、作成した臨床試験計画書を東京大学附属動物医療センター 臨床試験委員会へ申請した。
- (3) 臨床試験への参加を希望された犬膀胱癌症例に対して IDO1 阻害薬の投与を行い、その間の臨床効果と安全性を一般身体検査、血液検査、画像検査により評価した。有害事象は VCOG-CTCAE (Version 2)に従い、臨床効果は RECIST in Dogs (Version 1.0)に従い評価した。
- (4) RECIST in Dogs (Version 1.0)基準に基づく臨床効果および生存期間、無増悪生存期間、有害事象(VCOG-CTCAE (Version 2))について、既存の標準治療である非ステロイド性消炎剤(NSAIDs)療法および近年報告された分子標的薬治療(EGFR/HER2 阻害療法、CCR4 阻害

療法、BRAF 阻害療法)と比較検証を行なった。

4. 研究成果

(1) 実験犬にIDO1 阻害薬を2.5 mg/kg 2回/日、5 mg/kg 2回/日、10 mg/kg 2回/日の投与量で投与を行ったがいずれの用量でも、一般身体検査および血液・尿検査において有害事象は認められず、これら用量での犬への投与が可能である可能性が示された。今回は、人における投与量を参考に、5 mg/kg 2回/日 経口投与を検証用量と設定した。

(2) 臨床試験計画では、臨床試験への参加を希望する犬膀胱癌に対して、5 mg/kg 2回/日 経口投与の用量にて、投与を行い、1、3、5、7週目、その後1ヶ月おきに、一般身体検査、血液検査、画像検査により、有効性と安全性を評価する試験計画を立案し、臨床試験委員会の承認を得た。

(3) 臨床試験には、6頭の犬膀胱癌症例が組み入れられ、3例が部分奏功、3例が維持病変であった。有害事象は軽度の消化器症状や血液検査数値の上昇が認められたが、併用薬による有害事象の可能性が高いと考えられた。

(4) 既存の標準治療であるNSAIDs療法と比較し、IDO阻害療法は有意に臨床効果が高かった。近年報告された分子標的薬治療(EGFR/HER2阻害療法、CCR4阻害療法、BRAF阻害療法)と比較し、IDO阻害療法の臨床効果の有意な差はなかった。近年報告された分子標的薬治療(EGFR/HER2阻害療法、BRAF阻害療法)と比較し、IDO阻害療法の有害事象は一部項目で有意に低かった。その他、既存の標準治療であるNSAIDs療法や近年報告された分子標的薬治療(CCR4阻害療法)と比較し、IDO阻害療法の有害事象に有意な差はなかった。

(5) まとめ

本研究では、採択者が犬膀胱癌の新たな治療標的として発見したアミノ酸代謝酵素であるIDO1に対する阻害療法の臨床試験を実施し、IDO1阻害療法が犬膀胱癌において有効であり、新たな全身療法となることを実証した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 池田凡子
2. 発表標題 犬自然発がんモデルにおけるmicroRNA網羅解析の臨床応用とトランスレーショナル研究
3. 学会等名 第4回 ヒトと伴侶動物の比較医学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takaaki Iguchi, Namiko Ikeda, Daiki Kato, Susumu Aoki, Qin Shiyu, Ryosuke Ohata, Shoma Koseki, Hayato Shibahara, Takahiro Kako, Yuko Hashimoto, Yousuke Takahashi, Naohiro Takahashi, James Chambers, Kazuyuki Uchida, Ryohei Nishimura, Takayuki Nakagawa
2. 発表標題 Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor showed tumor reduction in dogs with urothelial carcinoma
3. 学会等名 The 11th SaSSOH, 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takaaki Iguchi, Namiko Ikeda, Daiki Kato, Susumu Aoki, Shiyu Qin, Ryosuke Ohata, Shoma Koseki, Hayato Shibahara, Takahiro Kako, Yuko Hashimoto, Yosuke Takahashi, Naohiro Takahashi, James Chambers, Kazuyuki Uchida, Ryohei Nishimura, Takayuki Nakagawa
2. 発表標題 Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor demonstrated clinical efficacy in dogs with urothelial carcinoma
3. 学会等名 World Veterinary Cancer Congress 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Ryosuke Ota, Daiki Kato, Namiko Ikeda, Susumu Aoki, Takaaki Iguchi, Shiyu Qin, Shoma Koseki, Hayato Shibahara, Takahiro Kako, Naoya Maekawa, Tomohiro Okagawa, Satoru Konnai, Ryohei Nishimura, Takayuki Nakagawa
2. 発表標題 Evaluation of the synergistic effect of anti-PD-L1 antibody and IDO1 inhibitor in canine urothelial carcinoma cell lines
3. 学会等名 World Veterinary Cancer Congress 2024 (国際学会)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 池田凡子, 落谷孝広, 伊藤博	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ファームプレス	5. 総ページ数 6
3. 書名 犬のがん早期診断のためのリキッドバイオプシー いまとこれから (JONCOL; Japanese Journal of Clinical Oncology)	

1. 著者名 加藤大貴, 池田凡子, 西村亮平, 中川貴之	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ファームプレス	5. 総ページ数 6
3. 書名 獣医複合免疫療法の未来 (JONCOL; Japanese Journal of Clinical Oncology)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医外科学研究室ホームページ http://www.v.m.a.u-tokyo.ac.jp/geka/

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------