

腫瘍最前線レポート - 第 34 回

～筆者から一言～

今回は、犬の脳腫瘍に対してです。脳腫瘍は獣医学領域では確定診断に至ることは（特にプライベートの2時診療施設では）まれであり、MRIおよびCTの画像診断をもとに放射線治療や抗がん剤治療を行います。腫瘍サイズの評価がMRIおよびCT以外には、臨床症状の評価しかないこともあり、抗がん剤での治療による効果に関するデータは獣医学領域においては限られています。近年、ヒトの脳腫瘍患者への新薬開発の前段階として、犬の脳腫瘍症例を用いた新薬の臨床治験に関する報告がいくつか発表されました。いずれの薬も犬の脳腫瘍に対してある程度効果が認められたため、さらなる研究により抗腫瘍効果が証明されるとともに、獣医学領域においてもこれらの薬剤が入手可能となることを願います。

プロカスパーゼ 3 活性化剤とテモゾロマイドの相乗および標的治療は神経膠腫のマウスモデルの生存期間を延長し、犬悪性神経膠腫症例の治療に有効である

Oncotarget. 2017 Jul 7;8(46):80124-80138. doi: 10.18632/oncotarget.19085.

Synergistic and targeted therapy with a procaspase-3 activator and temozolomide extends survival in glioma rodent models and is feasible for the treatment of canine malignant glioma patients.

Joshi AD, Botham RC, Schlein LJ, Roth HS, Mangraviti A, Borodovsky A, Tyler B, Joslyn S, Looper JS, Podell M, Fan TM, Hergenrother PJ, Riggins GJ.

PURPOSE:

人の膠芽腫 (glioblastoma) は死亡率が高い脳腫瘍であり、生存期間の中央値は 15 ヶ月である。電離放射線と DNA アルキル化剤であるテモゾロマイド (TMZ) が現在治療のスタンダードである。低分子プロカスパーゼ 3 活性化剤である PAC-1 は血液脳関門を通過し、アポトーシスを促進する化学療法剤との併用による相乗効果が報告されている。我々は自然発症の犬悪性神経膠腫 (malignant glioma) 症例を用い、PAC-1 が TMZ の効果を促進するかどうか、そして PAC-1 をスタンダードの治療に追加することが適切かどうかを検討した。

研究デザイン:

培養細胞とオンラインの遺伝子発現データをもとに、多くの膠芽腫に対してプロカスパーゼ 3 が分子ターゲットとなることを突き止めた。PAC-1 単独および PAC-1 と TMZ 併用の膠芽腫に対する抗腫瘍効果を、培養の膠芽腫細胞と同所移植の膠芽腫マウスモデルを用いて検討した。自然発生の犬神経膠腫 3 例に対しヒト膠芽腫で用いられる治療プロトコールと PAC-1 を併用し治療をおこなった。

結果:

プロカスパーゼ 3 は神経膠腫で発現が確認され、遺伝子発現の高さは腫瘍グレードの高さと予後の悪さと相関していた。PAC-1 は膠芽腫細胞および膠芽腫マウスモデルにおいて抗腫瘍効果が示した。PAC-1 と TMZ の併用は培養細胞においてアポトーシス関連の死を促し、マウスモデルの生存期間を有意に延長させた。TMZ と放射線治療に加え PAC-1 を併用する治療を受けた自然発症の神経膠腫の犬 3 例は、治療に対し良い耐容性を示し、部分および完全寛解に至った。

結論:

プロカスパーゼ 3 は膠芽腫の治療ターゲットとして有効である。マウスモデルにおける PAC-1 と TMZ 併用による相乗効果と、犬に対する併用療法の有効性から、PAC-1 は神経膠腫に対する治療薬としての効果が期待できる。

Glioblastoma is a deadly brain cancer with a median survival time of ~15 months. Ionizing radiation plus the DNA alkylator temozolomide (TMZ) is the current standard therapy. PAC-1, a procaspase-3 activating small molecule, is blood-brain barrier penetrant and has previously demonstrated ability to synergize with diverse pro-apoptotic chemotherapeutics. We studied if PAC-1 could enhance the activity of TMZ, and whether addition of PAC-1 to standard treatment would be feasible in spontaneous canine malignant gliomas.

EXPERIMENTAL DESIGN:

Using cell lines and online gene expression data, we identified procaspase-3 as a potential molecular target for most glioblastomas. We investigated PAC-1 as a single agent and in combination with TMZ against glioma cells in culture and in orthotopic rodent models of glioma. Three dogs with spontaneous gliomas were treated with an analogous human glioblastoma treatment protocol, with concurrent PAC-1.

RESULTS:

Procaspase-3 is expressed in gliomas, with higher gene expression correlating with increased tumor grade and decreased prognosis. PAC-1 is cytotoxic to glioma cells in culture

and active in orthotopic rodent glioma models. PAC-1 added to TMZ treatments in cell culture increases apoptotic death, and the combination significantly increases survival in orthotopic glioma models. Addition of PAC-1 to TMZ and radiation was well-tolerated in 3 out of 3 pet dogs with spontaneous glioma, and partial to complete tumor reductions were observed.

CONCLUSIONS:

Procaspase-3 is a clinically relevant target for treatment of glioblastoma. Synergistic activity of PAC-1/TMZ in rodent models and the demonstration of feasibility of the combined regime in canine patients suggest potential for PAC-1 in the treatment of glioblastoma.

ミニセルを介した脳腫瘍に対するドキシソルビシンの標的伝達 — 犬の脳腫瘍自然発生症例を用いた原理の証明

PLoS One. 2016 Apr 6;11(4):e0151832. doi: 10.1371/journal.pone.0151832.

Targeted Doxorubicin Delivery to Brain Tumors via Minicells: Proof of Principle Using Dogs with Spontaneously Occurring Tumors as a Model.

MacDiarmid JA, Langova V, Bailey D, Pattison ST, Pattison SL, Christensen N, Armstrong LR, Brahmhatt VN, Smolarczyk K, Harrison MT, Costa M, Mugridge NB, Sedliarou I, Grimes NA, Kiss DL, Stillman B, Hann CL, Gallia GL, Graham RM, Brahmhatt H.

背景：

細胞毒性化学療法はガンの治療に非常に有効であるが、正常組織への毒性のため患者の薬への耐容性に限度があり、また長期の副作用をもたらす。この研究の目的は、上皮成長因子受容体 (EGFR) を標的に、不活化され、変成された細菌由来のミニセルを介して強力な化学療法剤であるドキシソルビシンを伝達する前臨床的開発を行うことである。具体的には、人の脳腫瘍症例の比較モデルとして自然発症の犬の脳腫瘍症例 17 例を用い、EGFR を標的にしたドキシソルビシンを含んだミニセル (EGFRminicellsDox) の安全性と有効性を検討することである。

方法と主な結果：

EGFRminicellsDox は末期の脳腫瘍症例 17 例に対し、毎週静脈投与された。体内分布は、単一光子放射型コンピュータ断層撮影 (SPECT) と MRI により評価した。抗腫瘍効果は MRI により評価を行い、血液サンプルにより血液学および血液性化学的毒性と炎症マーカーの分析を行った。EGFR をターゲットにしたドキシソルビシンを含むミニセルは脳腫瘍の中心部に急速に局在した。腫瘍の完全寛解もしくは劇的な腫瘍サイズ縮小 (腫瘍体積の >90% 減少) がコホートの 23.53% で認められ、2 年以上完全寛解が認められた 3 例に特徴付けられるように抗腫瘍効果が長い期間持続した。全生存期間の中央値は 264 日 (49-973 日) であった。

EGFRminicellsDox の繰り返し投与による臨床的、血液学的、および血液生化学的異常は認められなかった (17 例中 10 例に 30-98 回投与された)。

結論と臨床学的意義：

ドキシソルビシンを含んだ標的ミニセルは末期の脳腫瘍症例の犬に対し、安全に投与可能であり、臨床効果が認められた。これらの結果は、今回用いた標的ミニセルが脳腫瘍患者に対して有効な治療法となりうることを強く示唆するものである。これらをもとに、我々はドキシソルビシンを含んだ標的ミニセルのヒトの膠芽腫の再発症例に対する有効な治療法として、フェーズ 1 の臨床試験をデザインした。

BACKGROUND:

Cytotoxic chemotherapy can be very effective for the treatment of cancer but toxicity on normal tissues often limits patient tolerance and often causes long-term adverse effects. The objective of this study was to assist in the preclinical development of using modified, non-living bacterially-derived minicells to deliver the potent chemotherapeutic doxorubicin via epidermal growth factor receptor (EGFR) targeting. Specifically, this study sought to evaluate the safety and efficacy of EGFR targeted, doxorubicin loaded minicells (designated EGFRminicellsDox) to

deliver doxorubicin to spontaneous brain tumors in 17 companion dogs; a comparative oncology model of human brain cancers.

METHODOLOGY/PRINCIPLE FINDINGS:

EGFRminicellsDox were administered weekly via intravenous injection to 17 dogs with late-stage brain cancers. Biodistribution was assessed using single-photon emission computed tomography (SPECT) and magnetic resonance imaging (MRI). Anti-tumor response was determined using MRI, and blood samples were subject to toxicology (hematology, biochemistry) and inflammatory marker analysis. Targeted, doxorubicin-loaded minicells rapidly localized to the core of brain tumors. Complete resolution or marked tumor regression (>90% reduction in tumor volume) were observed in 23.53% of the cohort, with lasting anti-tumor responses characterized by remission in three dogs for more than two years. The median overall survival was 264 days (range 49 to 973). No adverse clinical, hematological or biochemical effects were observed with repeated administration of EGFRminicellsDox (30 to 98 doses administered in 10 of the 17 dogs).

CONCLUSIONS/SIGNIFICANCE:

Targeted minicells loaded with doxorubicin were safely administered to dogs with late stage brain cancer and clinical activity was observed. These findings demonstrate the strong potential for clinical applications of targeted, doxorubicin-loaded minicells for the effective treatment of patients with brain cancer. On this basis, we have designed a Phase 1 clinical study of EGFR-targeted, doxorubicin-loaded minicells for effective treatment of human patients with recurrent glioblastoma.