

## 腫瘍最前線レポート - 第 66 回

～筆者から一言～

今回は、犬の骨肉腫の免疫療法に関してです。犬骨肉腫は断脚と化学療法を組み合わせる治療アプローチがゴールドスタンダードであり、通常断脚後カルボプラチンもしくはドキソルビシンによる化学療法を行います。高弱毒化遺伝子組換えリステリアワクチンを用いた犬骨肉腫に対する免疫療法の有効性に関する報告が 2016 年に発表され、アメリカで大規模な臨床試験が行われてきましたが、いくつかの症例でリステリア菌感染が培養で確認されました。リステリアは人獣共通伝染病であるため、人への影響を考えこの骨肉腫ワクチンの臨床治験は残念ながら中止となりました。現在骨肉腫の免疫療法のうち、アメリカの 2 次診療施設で受けることができる治療は患者自身の腫瘍細胞を用いた自家腫瘍ワクチンで、最近の報告では症例数が少ないものの有効性が示され、今後さらなる研究を期待しています。

生リストeriaベクターを用いた犬骨肉腫ワクチンの安全性評価について

Vet Comp Oncol. 2020 Jul 30. doi: 10.1111/vco.12642. Online ahead of print.

## **Safety evaluation of the canine osteosarcoma vaccine, live *Listeria* vector**

Margaret L Musser, Erika P Berger, Chelsea D Tripp, Craig A Clifford, Philip J Bergman, Chad M Johannes

犬の骨肉腫 (OSA) は悪性度の高い腫瘍である。スタンダードな治療法を行った際の生存期間は比較的短く、生存期間の延長につながる別の治療法が望まれる。OSA は免疫原性が高い事が示されたため、免疫調節療法が治療効果を高める可能性が示唆されている。凍結保存されたリステリアベースの OSA ワクチンが最近開発され、初期の治療結果ではスタンダードの治療法に加えワクチン投与を受けた症例の生存期間延長が認められた。この観察研究の目的は、骨肉腫と診断された犬に対する凍結乾燥製剤であるこのワクチン (生リストeriaベクターを用いた犬 OSA ワクチン [COV-LLV]) の安全性を報告することにある。49 例の犬が COV-LLV の投与を受け、この研究に含まれた。ワクチン投与前後の有害事象 (AEs) が記録された。報告された AEs のほとんどがマイルドで自己限定的で、吐き気、倦怠感、そして発熱が最も頻繁に認められた。4 例 (8%) でリステリアの細菌培養が陽性であり (3 例で断脚部位の膿瘍、肘関節の細菌性関節炎、そして細菌性膀胱炎が認められ、残り 1 例で COV-LLV 投与 24 時間後に剖検でリステリア陽性が肺組織の培養で認められた)。COV-LLV 投与後にリステリア陽性の肺膿瘍が認められた症例は、過去にも報告されている。まれではあるものの、生リストeriaワクチンを用いた治療により、この臨床的に重要な AE が起こる可能性があることを認識することは大切である。リステリアは人獣共通伝染病であるため、ワクチン投与を受けている症例だけではなく、ワクチン投与を行う医療従事者や症例の世話をする家族も注意が必要である。

Canine osteosarcoma (OSA) is an aggressive bone tumour in dogs. Standard-of-care treatment typically results in relatively short survival times; thus, alternative treatments are needed to confer a survival advantage. It has been shown that OSA is an immunogenic tumour, suggesting that immune modulation may result in superior outcomes. A cryopreserved, *Listeria*-based OSA vaccine was recently developed and an initial study in dogs reported prolonged survival for patients receiving the vaccine in conjunction with standard-of-care. The goal of the current observational study was to report on the safety of the lyophilized formulation of this vaccine (the canine OSA vaccine, live *Listeria* vector [COV-LLV]) in a group of dogs previously diagnosed with OSA. Forty-nine (49) dogs received the COV-LLV and were included for analysis. Adverse events (AEs) noted during and after vaccinations were recorded. The AEs observed were typically mild and self-limiting, with nausea, lethargy and fever being most common. Four dogs (8%) cultured positive for *Listeria* (three infections including an amputation site abscess, septic stifle joint and bacterial cystitis; and one dog whose lungs cultured *Listeria*-positive on necropsy within 24 hours of COV-LLV administration). These cases join the previously reported *Listeria*-positive thoracic abscess that developed in a canine following use of COV-LLV. Although uncommon, it is important to

realize this clinically significant AE is possible in patients treated with live therapeutic *Listeria* vaccines. As *Listeria* is zoonotic, caution is required not only for the patient receiving the vaccine, but also for the health care workers and family caring for the patient.

**Keywords:** *Listeria monocytogenes*; cancer vaccines; dogs; immunotherapy; listeriosis.

骨肉腫の犬において、自家腫瘍細胞ワクチン、T細胞ベースの養子免疫療法、およびインターロイキン2の投与により長期生存が可能である

J Vet Intern Med. 2020 Jul 10;34(5):2056-2067. doi: 10.1111/jvim.15852.

## **Autologous cancer cell vaccination, adoptive T-cell transfer, and interleukin-2 administration results in long-term survival for companion dogs with osteosarcoma**

Brian K Flesner, Gary W Wood, Pamela Gayheart-Walsten, F Lynn Sonderegger, Carolyn J Henry, Deborah J Tate, Sandra M Bechtel, Lindsay L Donnelly, Gayle C Johnson, Dae Young Kim, Tammie A Wahaus, Jeffrey N Bryan, Noe Reyes

背景：犬の骨肉腫（OSA）は化学療法の失敗が頻繁におこる悪性度の高い腫瘍であり、ヒトの骨肉腫の動物モデルとしての価値もある。

仮説／目的：体外で活性化され、自家腫瘍細胞ワクチンにより生成したT細胞とインターロイキン2（IL-2）による支持療法を行なったOSAの犬は、断脚のみを行なった犬とくらべて生存期間が2倍に延長すると仮説を立てた。

症例：断脚前に完全なステージングを行なった骨肉腫症例（n=14）が、シングルアーム試験に登録された。健康な犬4例も、安全試験のため治療に参加した。

方法：自家腫瘍細胞ワクチンは皮内に投与し、さらに白血球除去輸血を行なった。単核細胞産物は、体外でT細胞活性化剤により活性化された。活性化された細胞は輸血され、IL-2は5回に渡って48時間おきに皮下投与された。転移は3ヶ月おきに胸部レントゲンを行うことによりモニターした。

結果：自家腫瘍細胞ワクチンと活性化細胞療法（ACT）産物は無事作り出すことができた。ACT治療を行う際に前投薬を投与することにより、副作用を最小限に抑えることができた。前投薬を行ったことにより、副作用がいずれもグレードIかIIであった。全ての犬における無病生存期間の中央値は213日であった。1例で皮膚転移が認められたが、自発的な完全寛解に至った。すべての犬の生存期間中央値は415日であった。5例が730日以上生存した。

結論と臨床意義：

抗癌剤を行わず、免疫療法のための治療法は安全で忍容性が高かった。過去の断脚を行なった症例の生存期間と比べると、今回の症例群の生存期間は著しく長かった。抗腫瘍性免疫のメカニズムの解明、またOSAの治療効果と生存期間を高めるため、さらなる前向き試験が必要である。

**Background:** Osteosarcoma (OSA) in dogs is an aggressive bone tumor with frequent chemotherapy failure and translational relevance for human health.

**Hypothesis/objectives:** We hypothesized that dogs with OSA could be treated safely by ex vivo activated T-cells that were generated by autologous cancer vaccination and

supported by interleukin-2 (IL-2) treatment with survival more than twice that reported for amputation alone.

**Animals:** Osteosarcoma-bearing dogs (n = 14) were enrolled in a single-arm prospective trial after complete staging before amputation. Four healthy dogs also were treated in a safety study.

**Methods:** Autologous cancer cell vaccinations were administered intradermally and dogs underwent leukapheresis. Mononuclear cell products were stimulated ex vivo with a T-cell-activating agent. Activated product was transfused and 5 SC IL-2 injections were administered q48h. Dogs were monitored for metastasis by thoracic radiography every 3 months.

**Results:** Autologous cancer cell vaccine and activated cellular therapy (ACT) products were successfully generated. Toxicity was minimal after premedicants were instituted before ACT. With premedication, all toxicities were grade I/II. Median disease-free interval for all dogs was 213 days. One dog developed cutaneous metastasis but then experienced spontaneous complete remission. Median survival time for all dogs was 415 days. Five dogs survived >730 days.

**Conclusions and clinical importance:** This immunotherapy protocol without cytotoxic chemotherapy is safe and tolerable. Compared to historical amputation reports, survival was notably prolonged in this group of patients. Additional prospective studies are warranted to elucidate active immunologic mechanisms and further improve disease response and survival.