

Special Contribution
特別寄稿

2018年度ノーベル生理学・医学賞解説

免疫チェックポイント阻害剤の作用機序と開発過程

河本 宏 Hiroshi Kawamoto

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生免疫学分野 教授

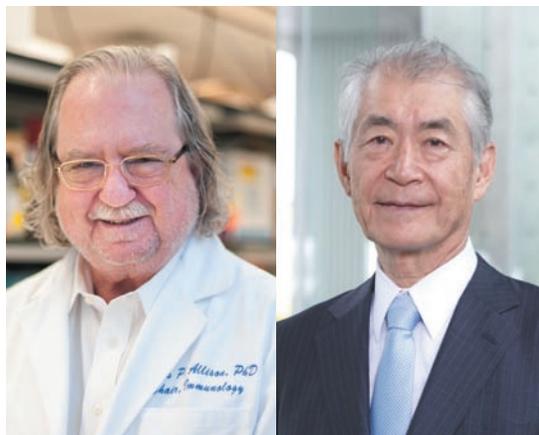
樹状細胞と丸いリンパ球がリンパ節の中で結合している様子

がんの免疫療法は長い間標準治療に昇格できずにいた。しかし、2010年に画期的な論文が発表された。免疫チェックポイント阻害剤である抗CTLA-4抗体が転移性悪性黒色腫に有効であることが示されたのである。翌年、抗CTLA-4抗体は米国で承認された。2012年には抗PD-1抗体も臨床試験で効果が示され、2014年に承認された。その後抗PD-1抗体の方がいろいろながん種に有効であることが判明し、多くの種類のがんに対して承認されている。CTLA-4やPD-1は免疫反応を抑制する分子であり、これらの分子に対する阻害抗体を投与することでその抑制のメカニズムを解除することができる。これによって、体に本来備わっていたがんに対する免疫反応が増強されて、がん細胞を殺傷できるようになる。2018年、この治療法の原理を発見したという貢献を讃えて、ジェームズ・アリソン（James Allison）テキサス州立大学MDアンダーソンがんセンター執行役員と本庶佑（ほんじょ たすく）京都大学名誉教授・高等研究院副研究院長・特別教授にノーベル生理学・医学賞が授与された。本項では免疫チェックポイント阻害剤の作用機序、開発の経緯、現状と課題について解説する。

がん免疫療法の歴史

転移のない初発のがんであれば、外科的切除、放射線照射、抗がん剤などで、根治も望める。しかし、転移巣のあるがん患者や、再発したがん患者に対しては、上記の3大療法は、ほぼ無力である。唯一、免疫療法だけは、転移や再発の有無を問題にしない。がんを免疫療法で治すことは人類の悲願である。

がん免疫療法の歴史は古い。W. Coleyは、20世



ジェームズ・アリソン（James Allison）テキサス州立大学MDアンダーソンがんセンター執行役員（左）と本庶佑（ほんじょ たすく）京都大学名誉教授・高等研究院副研究院長・特別教授

（写真提供：The University of Texas MD Anderson Cancer Center, 京都大学）

注) ノーベル生理学・医学賞など平和賞を除く5部門の授賞式は、2018年12月10日、ストックホルム（スウェーデン）のコンサートホールで執り行われた。

紀初めごろに、細菌由来の成分で免疫を活性化するという試みをおこなった。しかし、標準治療になるほどの効果はなかった。1960年代後半にT細胞とB細胞が、1970年代初めにナチュラルキラー (Natural Killer: NK) 細胞が発見された。S. Rosenbergは、1980年代からサイトカインの一種であるIL-2を用いて患者のT細胞やNK細胞を体外で培養して患者に戻すという治療法を患者に施行してきた¹⁾。このような治療法を、「養子免疫療法」という。養子免疫療法では一定の成果が得られており、彼のグループはその後もずっと改良を重ねて、取り組みを続けてきている²⁾。しかし、それらの治療も、標準治療として承認を受けるには至らなかった。90年代以後、がん細胞だけが出している抗原を標的としたワクチンの試みも数多くなされたが、どれも標準治療にはならなかった。

養子免疫療法はきちんと施行すれば一定の効果があると思われる。市中病院の中には養子免疫療法を提供しているところが少なからずあるが、標準的なプロトコルが確立されているわけではないので、玉石混合の状態といえる。そのせいで、がん免疫療法といえ、^{まゆつば}眉唾物という扱いをする向きもあった。

T細胞が活性化される仕組み

免疫反応は病原体に対して備わった生体防御の仕組みである。まずは免疫系が正の方向に働く仕組みを解説しよう。

樹状細胞という食細胞が重要な役割を果たす。樹状細胞が病原体を捕食する際に病原体センサー分子でそれが「異物であること」を感知し、活性化される(図1)。活性化された樹状細胞は、取り込んだ抗原をMHCという分子に乗せて細胞表面に提示する。病原体に由来する抗原に反応できるT細胞がこの樹状細胞に出会うと、T細胞レセプターがMHCと抗原のセットに結合して、シグナルを受け取る。これがT細胞活性化の基本型であ

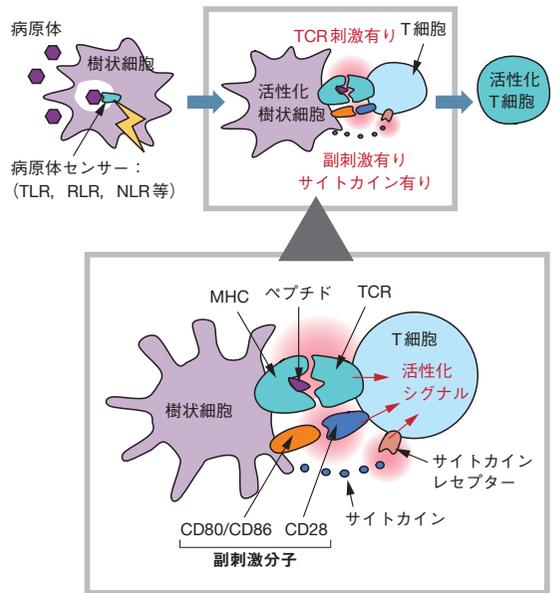


図1 T細胞の活性化

病原体を感知して活性化した樹状細胞が、T細胞に抗原提示するとともに、副刺激分子やサイトカインを介した刺激も入ることによって、T細胞は活性化される。

る。ただし、実はこの抗原による刺激だけでは不十分である。T細胞が容易に活性化されると危険なので、他のシグナルも必要とする仕掛けになっている。

他のシグナルを伝えるのが、副刺激分子とサイトカインである。本稿ではこの副刺激分子がキモになる。T細胞はCD28という分子、樹状細胞はCD80/86という副刺激分子を細胞表面に出しており、CD28がレセプターとして、CD80/86がリガンドとして働いている。これらが結合すると、T細胞に強いシグナルが入り、T細胞は活性化される。

T細胞を抑制するさまざまな仕組み

一方で、免疫系が働きすぎないように、抑制性の仕組みが幾重にも張り巡らされている。自己の成分に対して反応をしないことを自己寛容という。T細胞における自己寛容は、胸腺でT細胞が作ら

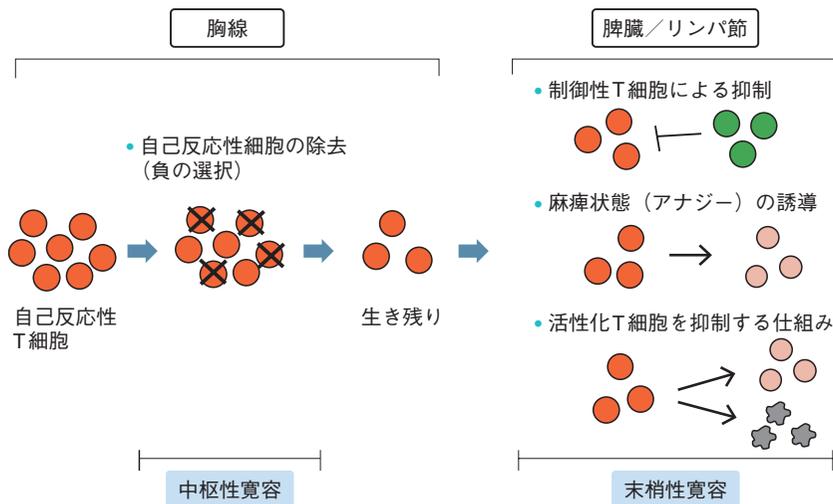


図2 自己寛容を成立させるためのメカニズムの全体像

T細胞の自己寛容の仕組みには、胸腺で起こる「負の選択」と、末梢で起こる「制御性T細胞による抑制」、「アナジー誘導」、「活性化T細胞の抑制」などがある。

れるときにも起こるし、末梢に出てからも起こる(図2)。胸腺で自己反応性のT細胞が除去される過程は「負の選択」とよばれ、自己寛容の成立のために第一義的に重要なメカニズムであるが、本稿ではあまり関係しないので、詳述は避ける。以後、末梢で起こる免疫寛容に関して述べる。末梢性免疫寛容には、「制御性T細胞」、「アナジー」、「活性化T細胞を抑制する仕組み」の三つがある。

(1) 制御性T細胞

制御性T細胞は、坂口志文が発見した抑制性のT細胞である。制御性T細胞は、樹状細胞を介した間接的な抑制をするのが基本形である。制御性T細胞には自己に反応する細胞が多く含まれる。自己抗原を提示している樹状細胞に結合して占拠し、他の自己反応性T細胞が樹状細胞と反応しにくいような状況を作り出す[図3(a)]。このときに、制御性T細胞が出しているCTLA-4という分子が大事な役割を果たす³⁾。CTLA-4は、樹状細胞が出しているCD80/86にCD28よりも強力に結合できる。さらに、単に占有するだけでなく、樹状細胞からCD80/86分子を引っこ抜いて取り去

てしまう⁴⁾。そのため、他のT細胞に副刺激シグナルが入りにくくなる。なお、CTLA-4は基本的には抑制性シグナルを伝える分子であるが、この結合が起こっても、制御性T細胞は働き続けることができる。

(2) アナジー

図1で解説したように、活性化の起点となるのは、樹状細胞が病原体であることを感知して活性化されることであった。しかし、樹状細胞が自己細胞の死骸などを貪食したときには、病原体センサー分子が働かないので、樹状細胞は活性化されない[図3(b)]。活性化されなくても、抗原提示はする。副刺激分子やサイトカインがない状態でT細胞レセプターからのシグナルだけを受け取ると、T細胞は麻痺して働けない状態(アナジー)になる。自己抗原に反応するT細胞を無力化できる巧妙な仕組みである。

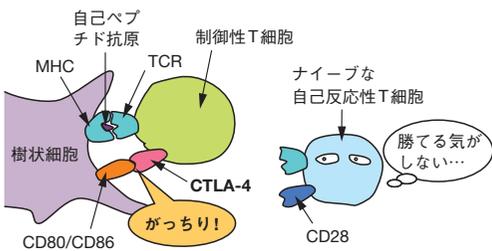
(3) 活性化T細胞を抑制する仕組み

上記の二つが自己寛容を誘導するメジャーなメカニズムであるが、それ以外にも免疫系を抑制す

る仕組みは沢山存在する。そのうちで重要な仕組みを紹介する。活性化したT細胞は働かないといけませんが、働きすぎるのはよくない。働きすぎないように、T細胞は、自らを抑制したり、細胞死を起こしたりするようなレセプターを発現するようになる。

T細胞が出す抑制性レセプターの代表例が、本稿の主役である分子、CTLA-4とPD-1である。

(a) 制御性T細胞による抑制

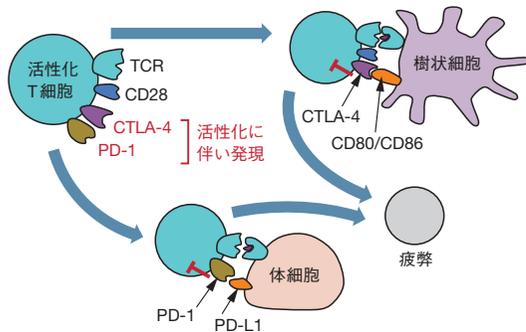


(b) アナジー誘導

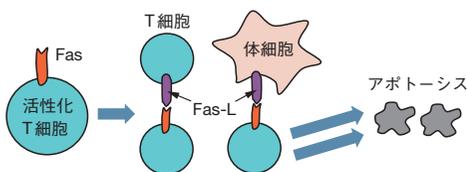


(c) 活性化T細胞を抑制する仕組み

c-1 抑制性レセプターによる制御



c-2 FASによる活性化誘導細胞死



CTLA-4は先ほど制御性T細胞の項目で出てきたが、ここでも活躍する。活性化したT細胞は、CTLA-4とPD-1を発現するようになる[図3(c-1)]。CTLA-4とPD-1は、働く場所が少し違う。活性化したT細胞が、再びCD80/86を出している樹状細胞と出会うと、CTLA-4を介して抑制性のシグナルを受けて、働けなくなる。一方、PD-1の主なリガンドであるPD-L1は、樹状細胞も発現しているが、より重要な点として、体中の組織の細胞が発現している。したがって、T細胞が体細胞と出会うと抑制される、という仕組みになっている。

このほかに活性化T細胞がFASという細胞死を誘導するレセプターを発現するようになるという仕組みもある[図3(c-2)]。FASのリガンドであるFAS-Lは、T細胞自身や、体のさまざまな組織の細胞が発現しており、FASシグナルを受け取ったT細胞はアポトーシスとよばれる細胞死の過程を辿って死ぬ。この一連のできごとは活性化誘導細胞死(Activation-induced cell death: AICD)とよばれる。

CTLA-4, PD-1, FASの中でどれが抑制系の仕組みとしてメジャーであるかということ、KOマウスの表現型で考えてみよう。CTLA-4を欠損したマウスは、激しい自己免疫疾患で生後早期に死亡する⁵⁾。FASやFAS-Lを欠損したマウスは、致死的ではないものの、リンパ節や脾臓が腫大す

図3 末梢で起こる自己寛容の仕組み

- (a) 制御性T細胞による抑制
制御性T細胞が発現するCTLA-4は樹状細胞上に出ているCD80/86分子を取り去ることにより、他のT細胞が樹状細胞によって活性化されるのを阻害する。
- (b) アナジー誘導
自己抗原を取り込んだ樹状細胞は、活性化されていない状態でT細胞に抗原を提示する。その結果、T細胞はアナジー(機能的に麻痺した状態)に陥る。
- (c) 活性化T細胞の抑制

(c-1) 活性化したT細胞は色々な抑制性レセプターを発現する。その中にCTLA-4やPD-1が含まれる。CTLA-4は樹状細胞が出しているCD80/86から、PD-1は体細胞が出しているPD-L1から抑制性シグナルを受け取る。

(c-2) 活性化したT細胞はFASというレセプターを発現し、周囲の細胞が出しているFAS-Lからシグナルを受け取ると、アポトーシスに陥る。

特別
寄稿



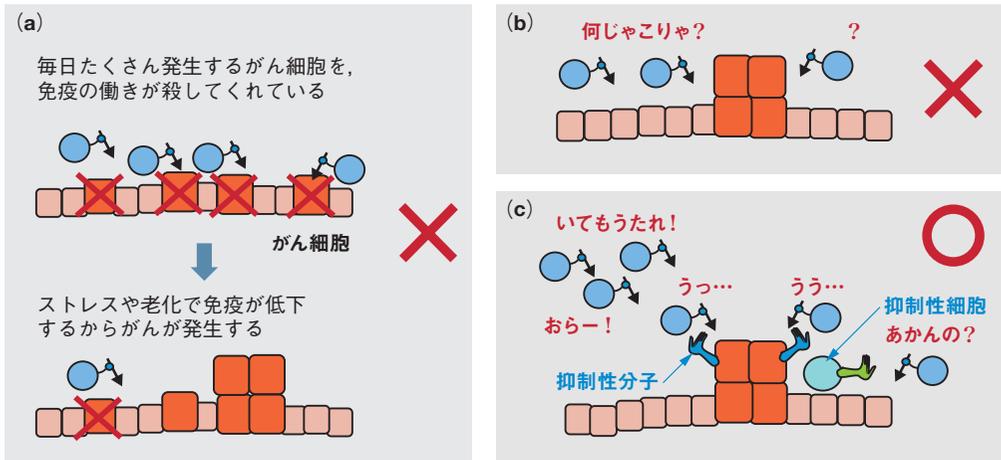


図4 がん患者の免疫系では何が起きているか

- (a) 多くの人が信じているモデル
「がんが毎日何千個も発生しているが、免疫系が殺傷してくれている。加齢やストレスで免疫機能が落ちると、がんが発症する」というモデル。こんなことは実際には起こっていない。
- (b) 免疫系はがんに対まったく反応できないというモデル
一部のがんに対してはほとんど免疫反応が起こっていないということはありえる。しかし、多くの場合、多かれ少なかれ、がんに対して免疫反応が起こっていると考えられる。
- (c) 多くのがん患者で起きていると考えられる免疫状態のモデル
がんに対免疫反応は起きているが、さまざまな自己寛容誘導機構により抑制されて発揮できていない。

るなどの激しい自己免疫反応が見られる⁶⁾。PD-1欠損マウスでもさまざまな自己免疫反応が見られるが、ずっとマイルドである⁷⁾。したがって、抑制シグナルの強さという意味では順にCTLA-4, FAS, PD-1ということになる。ただし、CTLA-4は活性化T細胞を抑制するシグナルとしてだけでなく、前述のように制御性T細胞の機能分子として働いており、むしろそちらの働きの方がメインと考えられている。

がんに対する免疫反応は抑制されている

この項では、まずそもそも「免疫は普段がん細胞を殺傷しているか？」という点を論じる。免疫は元来は病原体を排除するための仕組みであるが、がんに対して免疫系が働くことを特別に「免疫監視機構」(Immune surveillance) という。たとえばキラーT細胞やNK細胞は、がん細胞を殺傷す

る能力を持っている。しかし、能力を持っているということと、生体中でちゃんと機能しているかということは別問題である。この問題に関しては、実は「免疫監視機構は存在するが、大したことはしていない」という理解が正しい。多くの人が「毎日何千個も発生するがん細胞を免疫細胞が殺してくれている」という話 [図4(a)] を信じているが、そんなことは実際には起こっていない。この話は「加齢やストレスで免疫が低下すると、がんが育ってしまう」という言説につながるのであるが、若い人にがんが少ないのは、免疫細胞が日々がん細胞を殺してくれているからではなく、若い人ではそもそもがんがほとんど発生していないからである。

1970年代にO. Stutmanらが、胸腺が欠如したマウス(ヌードマウス)において自然発がんや化学的に誘発したがんが正常マウスに比べて多くないことを示した⁸⁾⁹⁾。ヌードマウスには胸腺がないので、獲得免疫系の主役であるT細胞は、ほぼ存在しない。この知見はがんに対して獲得免疫

は働いていないということ、言い換えればがんは日常的には発生していないことを示している。

しかし、2001年にR. Schreiberらが、より重度の免疫不全マウス(T細胞とB細胞を欠如するRag欠損マウス)では自然発がんや化学的誘発がんの頻度が多いことを示して¹⁰⁾、それ以後学会の通説が「免疫監視機構はある」という論調に変わった。確かに、Stutmanらが用いたヌードマウスでは、T細胞が欠如しているわけではなく、少数の胸腺外分化T細胞が存在しており、さらにNK細胞の活性がむしろ亢進しているという話もある。それで、「ヌードマウスを用いた研究は不完全だった」という議論になったのである。Schreiberらは、同論文でさらに「がん免疫編集」という現象を示した。Rag欠損マウスで化学的に誘発されたがんを正常マウスに移植したら、拒絶されたという知見である。免疫不全マウスで発生したがんは免疫の攻撃から逃れる必要がないので免疫原性が高い(それゆえ正常マウスには拒絶される)という現象である。免疫系ががんに作用しているという証拠とされた。

しかし、ここは慎重に議論する必要がある。ヌードマウスは十分重度な複合免疫不全症の状態であり、それで発がん率にまったく差がないのなら、「免疫系は大したことをしていない」という理解の方が説得力がある。先ほどSchreiberらの論文で「RAG欠損マウスに発生したがんが正常マウスに拒絶された」と述べたが、拒絶された率は40%程度である。つまり、免疫不全マウスで発生したがんでも必ずしも免疫原性は高くないということ、言い換えれば免疫編集はがんの発生過程において必ず起こるようなものではないことを示している。そもそも、がん免疫編集に関するデータは、免疫ががんの発症頻度を下げていることを示すものではない。免疫が発生したがんの生育をいくらか阻んでいるのだとしても、いったん発生したがんが最終的に勝つのであれば、実質的には免疫監視の役割を果たしていないことになる。

少し話がそれたが、がん患者の免疫系で何が起

こっているかを考えよう。免疫監視機構はほとんど働いていないという話はしたが、「免疫系はがんに対して何も反応していない」[図4(b)], というのも正しくない。がんは、他の正常組織に出ないタンパク質を出しており、これらは免疫系の標的になりうる。したがって、「がんに対して免疫反応は少し起こっている。しかし、さまざまな抑制性の仕組みによって、免疫反応が起こらなくなっている」という理解が正しい[図4(c)]。この抑制には、前項で解説した末梢レベルで起こる自己寛容誘導メカニズムが働いている。また、本項ではあまり触れないが、がん細胞が、免疫抑制的な環境を周囲に作り出して、免疫系の攻撃を逃れているという要素もある。

免疫チェックポイント阻害剤の作用機序

前項では自己寛容のメカニズムを概説したが、その中でCTLA-4とPD-1が主に働いていると考えられている作用点と、抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体が何をしているのかを図にまとめた(図5)。がん細胞に対して、がん抗原を取り込んだ樹状細胞がキラーT細胞を活性化し、活性化されたキラーT細胞が攻撃を加える[図5(a)]。しかし、制御性T細胞は樹状細胞の働きを抑制する[図5(b)]。このとき、前述[図3(a)]のように制御性T細胞が発現するCTLA-4が重要な働きをしている。一方、がん細胞はPD-L1を発現して、キラーT細胞が出しているPD-1に抑制性シグナルを送り、キラーT細胞の活動を抑制する[図5(b)]。ここに抗CTLA-4抗体あるいは抗PD-1抗体を加えると、これらの抑制性のメカニズムをキャンセルすることができる[図5(c)]ので、キラーT細胞ががんを攻撃できるようになる[図5(d)]。CTLA-4やPD-1の抑制性分子を免疫チェックポイント分子とよび、その阻害抗体製剤を、免疫チェックポイント阻害剤(immune checkpoint blockade)とよぶ。



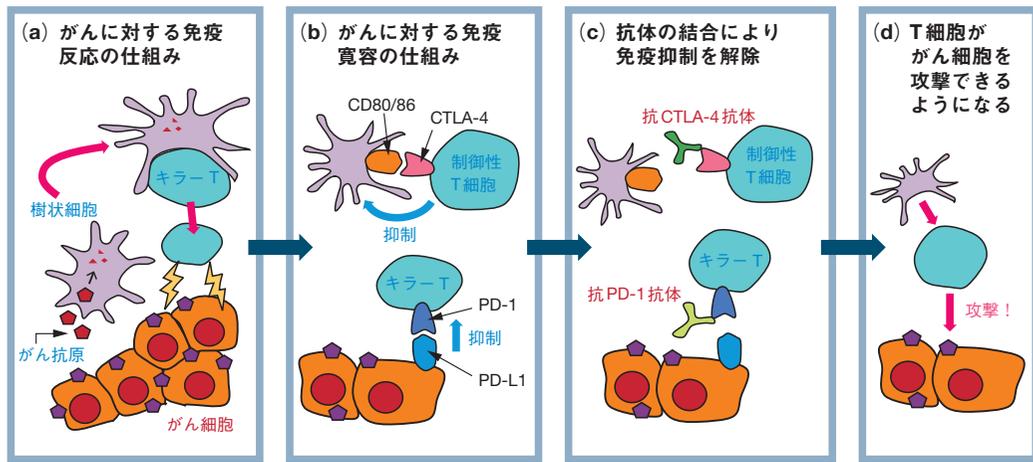


図5 免疫チェックポイント阻害剤の作用機序

- (a) がん抗原を取り込んだ樹状細胞がキラーT細胞を活性化し、活性化されたキラーT細胞が攻撃を加える。
- (b) しかし、制御性T細胞は樹状細胞の働きを阻害する。がん細胞はPD-L1を発現して、キラーT細胞の活動を阻害する。
- (c) 抗CTLA-4抗体あるいは抗PD-1抗体を加えると、これらの抑制性のメカニズムをキャンセルすることができる。
- (d) キラーT細胞ががんを攻撃できるようになる。

特別
寄稿

さてここでは両者の作用点が違うということが重要なポイントである。単独でも効果があるが、併用すると相乗効果が望めるからである。なお、ここではごく単純化したモデルを書いたが、実際の作用点に関して未解明な部分も多いと考えられている。

免疫チェックポイント阻害剤の開発過程

開発過程を時系列に沿って見ていこう。CTLA-4は1987年にフランスのGolsteinのグループによって、活性化したT細胞に発現する新規の分子としてクローニングされた¹¹⁾(表1)。この時点では、機能は不明であった。1995年に、CTLA-4は抑制的な機能を持つことが、Allisonのグループや他のグループによって示された⁵⁾¹²⁾。そしてAllisonは1996年に抗CTLA-4抗体ががんの増大を抑えることができることをマウスのモデルで示し、*Science*誌に発表した¹³⁾。これは免疫チェックポイントの阻害ががんの効果があることを示す

表1 抗CTLA-4抗体と抗PD-1抗体の開発過程の年表

抗CTLA-4抗体	Medarex社	抗PD-1抗体
1987 CTLA-4クローニング Golstein	1987 Medarex社創業	1992 PD-1クローニング 本席
1995 CTLA-4機能 解明 Allison		1999 PD-1機能解明 本席
1996 抗CTLA-4抗体 Allison マウス腫瘍に効果		
2000 イビ臨床試験 開始		2002 小野PD-1特許出願
	2005 Medarex社 小野にコンタクト	2002 抗PD-L1抗体 本席/湊 マウス腫瘍に効果
	2009 BMSがMedarex社 買収 24億米ドル	2005 抗PD-1抗体 本席 マウス腫瘍に効果
		2006 ニボ臨床試験開始
2010 イビ臨床試験報告		
2011 イビ承認		2012 ニボ臨床試験報告
		2014 ニボ承認

記念碑的な論文であった。

臨床応用に向けての抗CTLA-4抗体の開発は、1987年に創業したベンチャー会社Medarex社が手掛け、2000年には悪性黒色腫(メラノーマ)を

対象としてヒト型抗CTLA-4抗体「イピリブマブ」の臨床試験が始められた。臨床試験では効果の判定基準の設定に苦労したようである。これまでの抗がん剤の場合、投与後一定期間後の腫瘍の大きさで効果を判定されていた。しかし、イピリブマブでは、効果がある症例で、むしろT細胞の浸潤によって炎症が起こって一見増悪しているように見えるという現象が起こっていた。したがって、臨床試験を継続するためには、判定基準を見直す必要があったのである。

2010年に切除不能の悪性黒色腫患者の長期予後の改善という形で効果が示された¹⁴⁾。論文の中で示された生存率を表す曲線を見ると、生存曲線が下がってはくるが、4年以上経っても、基線にまでは落ちていないのがわかる(図6)。すなわち、長期生存する患者が出てきたということである。その割合はせいぜい20%程度ではあったが、これは「元々体に備わっている免疫を増強するだけでがんが治るケースがある」という明確な証拠であり、画期的であった。そしてイピリブマブは2011年に米国で悪性黒色腫に対して承認された。

一方のPD-1は、本庶らのグループにより1992年にクローニングされた¹⁵⁾(表1)。当初は機能が不明であったが、1999年に免疫系の負の調節因子であることが示された⁷⁾。2002年に、本庶と同じ京都大学の湊長博のグループとの共同研究により、PD-1のリガンドであるPD-L1に対する抗体ががんの効果があることがマウスモデルで示された¹⁶⁾。この論文が発表される少し前に、本庶と共同研究を進めていた小野薬品は抗PD-1抗体の特許を本庶と共同で出願している。本庶グループは引き続き2005年に抗PD-1抗体のマウスモデルにおける抗腫瘍効果を報告した¹⁷⁾。Medarex社は当時抗CTLA-4抗体に引き続き抗PD-1抗体(ニボルマブ)も作製しており、2005年に小野薬品に特許の使用許諾を求めてコンタクトをとった。そして2006年には小野薬品の許諾のもとにブリストルマイヤースクイブ(BMS)社主導で海外でニボルマブの臨床試験が始められた。

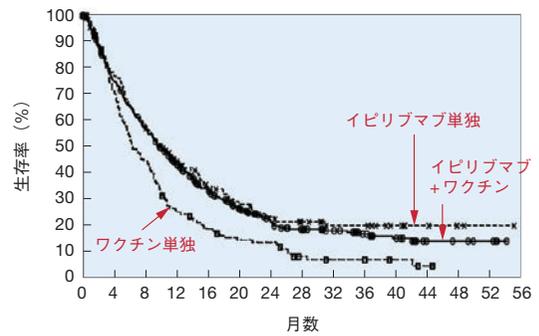


図6 イピリブマブが臨床試験で有効であったことを示すデータ

転移性メラノーマを対象としたgp100というメラノーマ抗原に対するワクチンとイピリブマブ(抗CTLA-4抗体)の比較試験。イピリブマブ投与群では、20%くらい長期生存例が見られている。ただしワクチンとの相乗効果は見られていない。[文献14)より改変]

2008年には小野薬品も参画して日本での臨床試験が始まった。BMS社は2009年に24億米ドルでMedarex社を買収した。2012年にニボルマブの臨床試験における有効性が報告され¹⁸⁾、2014年にまず日本で悪性黒色腫に対して承認された。世界的にはBMS社がニボルマブの開発と販売を主導しているが、小野薬品は、日本、韓国、台湾ではBMS社と共同で開発/販売する権利を得ている。

このように、抗CTLA-4抗体の開発の方が抗PD-1抗体よりもずっと先行している。その分、臨床試験でも抗CTLA-4抗体陣営は開拓者としての苦労を重ねてきており、抗PD-1抗体は、抗CTLA-4抗体が切り開いてきた道を通ることによって、かなり効率よく開発が進められてきたといえよう。総じて見て、Allisonは免疫チェックポイント阻害剤の原理を見つけ、創業につなげた、まさに免疫チェックポイント阻害剤の創始者といっていいいであろう。結果的には、抗CTLA-4抗体よりも抗PD-1抗体の方がより多くのがん種に対して効果があることが明らかになり、より広く使用が承認されている。たとえば日本では、2018年11月時点で、あれこれと条件付きではあるが、7種類のがんに承認されている(悪性黒色腫、非小細胞肺癌、腎細胞癌、頭頸部癌、胃癌、古典的ホジキンリンパ腫、悪性胸膜中皮腫)。



ノーベル賞受賞決定の記者会見 (2018年10月1日) での
本席特別教授 (写真提供: 京都大学)

課題と展望

さて、ノーベル賞も授与され、ブレイクスルーとして大いに注目されている免疫チェックポイント阻害剤であるが、課題はある。抗CTLA-4抗体も、抗PD-1抗体も、実は特効薬というにはほど遠い。いろいろな種類のがんに対して承認されているが、奏成功率はせいぜい20~30%くらいである。また、自己免疫反応が50~80%、重度のケースが10~20%と、高率に免疫関連副作用が出現する。さらに、長期的に見た場合の予後(完治なのか最終的には再発するのか)がわかるのもこれからである。

それでも、これらの免疫チェックポイント阻害剤が「免疫療法ががんの効果がある」ということを示した功績は、計り知れない。何らかのバイオマーカーであらかじめ患者を選別できれば、有効性をあげられるかもしれない。また、これまで有効性が示せなかった治療法も、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせれば、相乗効果が得られるようになるかもしれない。ワクチンや養子免疫療法などががん免疫療法との併用だけでなく、抗がん剤との組み合わせも、あれこれと試されている。これからの数年間で、がん治療が大きく変わると期待できる。

[文献]

- 1) Rosenberg, S. A., Packard, B. S., Aebersold, P. M., Solomon, D., Topalian, S. L. *et al. N Engl J Med.* **319**, 1676-1680 (1988).
- 2) Rosenberg, S. A. *Nat Rev Clin Oncol.* **8**, 577-585 (2011).
- 3) Wing, K., Onishi, Y., Prieto-Martin, P., Yamaguchi, T., Miyara, M. *et al. Science*, **322**, 271-275 (2008).
- 4) Qureshi, O. S., Zheng, Y., Nakamura, K., Attridge, K., Manzotti, C. *et al. Science*, **332**, 600-603 (2011).
- 5) Tivol, E. A., Borriello, F., Schweitzer, A. N., Lynch, W. P., Bluestone, J. A. *et al. Immunity*, **3**, 541-547 (1995).
- 6) Takahashi, T., Tanaka, M., Brannan, C. I., Jenkins, N. A., Copeland, N. G. *et al. Cell*, **76**, 969-976 (1994).
- 7) Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N. & Honjo, T. *Immunity*, **11**, 141-151 (1999).
- 8) Stutman, O. *Science*, **183**, 534-536 (1974).
- 9) Stutman, O. *J Natl Cancer Inst.* **62**, 353-358 (1979).
- 10) Shankaran, V., Ikeda, H., Bruce, A. T., White, J. M., Swanson, P. E. *et al. Nature*, **410**, 1107-1111 (2001).
- 11) Brunet, J. F., Denizot, F., Luciani, M. F., Roux-Dosseto, M., Suzan, M. *et al. Nature*, **328**, 267-270 (1987).
- 12) Krummel, M. F. & Allison, J. P. *J Exp Med.* **182**, 459-465 (1995).
- 13) Leach, D. R., Krummel, M. F. & Allison, J. P. *Science*, **271**, 1734-1736 (1996).
- 14) Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A. *et al. N Engl J Med.* **363**, 711-723 (2010).
- 15) Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K. & Honjo, T. *EMBO J.* **11**, 3887-3895 (1992).
- 16) Iwai, Y., Ishida, M., Tanaka, Y., Okazaki, T., Honjo, T. *et al. Proc Natl Acad Sci U. S. A.* **99**, 12293-12297 (2002).
- 17) Iwai, Y., Terawaki, S. & Honjo, T. *Int Immunol.* **17**, 133-144 (2005).
- 18) Topalian, S. L., Hodi, F. S., Brahmer, J. R., Gettinger, S. N., Smith, D. C. *et al. N Engl J Med.* **366**, 2443-2454 (2012).



河本 宏 Hiroshi Kawamoto

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所
再生免疫学分野 教授

1986年、京都大学医学部卒。内科研修後、1989年、京都大学病院第一内科(現・血液・腫瘍内科)大学院。1994年、京都大学胸部疾患研究所(現・再生医科学研究所)で造血過程の研究を開始。2001年、京都大学医学部助手。2002年、理化学研究所免疫センターチームリーダー。2012年より現職。最近は再生免疫療法の開発研究にも力を入れている。趣味は絵やマンガを描くこと、バンド演奏。専門分野は、免疫学、血液学。日本免疫学会賞(2010年)を受賞。主な著書に、もっとよくわかる免疫学(羊土社, 2011)、マンガでわかる免疫学(オーム社, 2014)、がん免疫療法の誕生(監訳, メディカル・サイエンス・インターナショナル社, 2018)。