

北野滋久 先生
がん研究会有明病院先端医療開発センター
がん免疫治療開発部部長



司会

西川博嘉 先生

国立がん研究センター 研究所 腫瘍免疫研究分野
先端医療開発センター 免疫トランスレーショナル
リサーチ(TOR)分野 分野長
名古屋大学大学院 医学系研究科 微生物・
免疫学講座 分子細胞免疫学 教授



免疫ノチェック

第5号
座談会

ROUND TABLE DISCUSSION

2019年9月2日(月)
於：ストリングスホテル東京インターコンチネンタル

免疫抑制機構におけるPD-1の 特徴的役割と抗体薬

プライミング、エフェクター両相かつ体内の
幅広い細胞や組織で作用

西川 がん免疫療法は抗CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) 抗体から始まり、抗PD-1 (programmed cell death 1)/PD-L1 (PD-ligand 1) 抗体へと次々と免疫チェックポイント阻害薬の臨床応用が進んでいます。特に肺癌は重要なターゲットとして位置づけられており、PD-L1発現に基づく一次治療の臨床導入、さらには併用療法の開発と進歩を遂げています。一方、PD-1、CTLA-4以外にもT細胞上には抑制シグナルを伝達するブレーキ役の共抑制分子 (co-inhibitor) および活性化シグナルを伝達しアクセルの働きを担う共刺激分子 (co-stimulator)、いわゆる免疫補助分子が数多く発現しています。本日は、これらの分子に焦点を当てながら免疫チェックポイント阻害薬の併用療法や新規治療薬の可能性などについて、基礎的・臨床的な立場からディスカッションをしていきたいと思ひます。

最初に、臨床応用が最も進んでいるPD-1、PD-L1/L2を介した免疫抑制機構について横須賀先生にご解説をいただきます。

横須賀 PD-L1の発現は抗PD-1/PD-L1抗体の抗腫瘍効果と関連するという考えが主流となっていますが、PD-L1/L2については、がん細胞や抗原提示細胞などでどのように発現しているかが重要であると考えられます。例えば所属リンパ節の抗原提示細胞であっても発現の仕方は一様ではなく、場合によってはダイナミックに変化していることも考えられるため、一筋縄ではいきません。

以前、抗PD-1/PD-L1抗体は、エフェクター相 (CD8⁺ 傷害性T細胞 [cytotoxic T lymphocyte : CTL] ががん細胞上のがん抗原を認識してがん細胞を殺傷する段階) に作用し、抗CTLA-4抗体はプライミング相 (樹状細胞からがん抗原を提示されたCD8⁺ T細胞が活性化される段階) に作用すると言われていました。しかし、PD-1の発現を調べた実験の結果から、抗PD-1抗体もプライミング相にも作用していると考えられます^{1,3)}。さらに、PD-1とPD-L1の相互作用により制御性T細胞 (regulatory T cell : Treg) が分化されることから、抗PD-1/PD-L1抗体はヘルパーT細胞の分化を含めたさまざまな時相で効果を発揮しており、PD-1を介した免疫抑制機構はより複雑化しています。リガンドであるCD80/86の発現が抗原提示細胞に特化しているCTLA-4と比較して、PD-L1はより広範囲の組織で発現しているため、抗PD-1/PD-L1抗体はその分効果がみられる可能性が考えられます。



京都大学大学院医学研究科免疫ゲノム医学准教授
茶本健司 先生



東京医科大学免疫学分野主任教授
横須賀忠 先生

クポイントと共刺激分子

西川 ありがとうございます。抗PD-1/PD-L1抗体はプライミング、エフェクターの両相、かつ体内の広範な領域で作用するということですね。それでは次に北野先生に臨床面から、肺癌における抗PD-1/PD-L1抗体の使用についてご解説をお願いします。

北野 免疫チェックポイント阻害薬の使用方法を化学療法との併用に限ってみると、非小細胞肺癌、小細胞肺癌では、1次治療に免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-1抗体もしくは抗PD-L1抗体)に化学療法(プラチナ製剤+他の薬剤)との併用療法が、トリプルネガティブ乳癌などでは、免疫チェックポイント阻害薬(抗PD-L1抗体)に化学療法の併用療法が承認されています。特定の分子標的薬の標的となるdriver変異を認めない患者さんでは初回治療から免疫チェックポイント阻害薬が投与される時代になりました。

2017年にマウスの*in vivo*実験からPD-1がプライミング相で働いている可能性について報告されています¹⁾。また、リガンドの発現が基本的に抗原提示細胞に限定されるCTLA-4に対して、最近では、腫瘍間質の線維芽細胞、内皮細胞、分化したリンパ球でもPD-L1もしくはPD-L2が発現しているという報告も散見されます²⁾。このように、PD-1に対応するリガンド分子はより広範に発現しています。

抗PD-1抗体および抗PD-L1抗体による介入のタイミング

ですが、どちらの薬剤をより早い時期に投与することが良いのか、臨床的には明らかにされていません。現在、私は進行がん患者の骨髄系細胞などでPD-L1の発現が誘導されることに注目しており³⁾、抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体が抗腫瘍免疫応答に及ぼす影響の違いについて今後検証していく必要があると考えております。また、CTLA-4は免疫抑制活性を有するエフェクター Treg (eTreg) 上に発現しており、悪性黒色腫では抗PD-1/PD-L1抗体を軸として抗CTLA-4抗体を併用する戦略も期待できると考えています。

免疫側のバイオマーカーも重要

西川 茶本先生は多くの検体をトランスレーショナルリサーチ(translational research: TR)で解析されていますが、バイオマーカーの面から抗PD-1/L1抗体についてお考えを聞かせて下さい。

茶本 がん免疫は「がん」と「免疫」の両方から考えることが重要で、がん側のバイオマーカーとしてはPD-L1発現が使われており、腫瘍遺伝子変異量(tumor mutation burden: TMB)も有望視されています。臨床応用できる免疫側のバイオマーカーはまだ確立していませんが、CTLなど、T細胞の疲弊(exhaustion)がどの程度進んでいるかを示すバイオマーカーが重要です。T細胞のPD-1発現量によっても疲弊



の進行具合が異なることから⁶⁾、PD-1発現の有無だけではなく、その発現量とCTL機能が可逆性なのか不可逆性なのかを解析することにより、免疫側バイオマーカーの発見につながると期待されます。

西川 PD-1発現の強弱が免疫細胞側のバイオマーカーの1つとして可能性があるとする、臨床でそれをどのように解析するかが次の問題となりますね。

茶本 その点は重要で、fluorescence-activated cell sorting (FACS)解析は免疫染色の人的作業や機器の違いにより、標準となるカットオフ値を決めることができない状況です。機械間格差をなくすために、自動機器の導入が今後の早急な課題です。

リガンドPD-L1/L2発現のみでは予後予測に限界

西川 臨床試験では腫瘍細胞側のみ、あるいは免疫細胞側も含めてリガンドを測定していますが、それらの現状について北野先生、ご解説をお願い致します。

北野 抗PD-1抗体のコンパニオン診断薬ではPD-L1の発現を一般に単染色法を用いて観察するため、形態学的に腫瘍細胞と免疫細胞、あるいは他の細胞と厳密な区別ができていないことが問題です。多重染色法はバリデーションの問題があり、すぐには応用できない現状において、腫瘍浸潤免疫細胞 (tumor-infiltrating immune cell : TIIC)として総括する方法もありますが、TIIC中のPD-L1発現細胞には抗原提示能の有無など機能の異なる細胞が混在しているため限界があります。また、臨床試験の解析でもPD-L1発現のみでは生命予後を完全には予測できないことから、PD-L2を含め、われわれが分かっているながら見えていないものがあると認識しています。

PD/PD-L1とCD28/CD80の相互作用

注目されるシス様式の相互作用

西川 PD-1は最初、T細胞受容体(T cell receptor : TCR)シグナル経路の下流を負に制御すると考えられていましたが、最近、共刺激分子であるCD28のシグナル経路の下流も抑制することがわかってきました。横須賀先生、これについては、

どのようにお考えでしょうか。

横須賀 T細胞が抗原提示される際には、TCRとCD28へ同時に適度な刺激が加わり、下流へシグナル伝達されるため、CD28単独のシグナルを調べることは難しいと考えられていました。そこで2017年にHuiらは、人工単層小胞体 (large unilamellar vesicle) の膜表面にLckキナーゼとPD-1の細胞質ドメインを結合させた生化学的再構成系で*in vitro*実験を行い、PD-1シグナルの作用を調べた結果、PD-1を介したT細胞機能の抑制は主としてCD28シグナルの抑制によると報告しています⁷⁾。これにより、CD28の細胞質内ドメインは、TCRのそれと比較して、PD-1でリクルートされたShp2ホスファターゼによって脱リン酸化されやすいということがわかりました。ただし、リガンドが存在しない定常状態のリン酸化に関する知見であり、リガンドがある場合もPD-1による抑制はCD28シグナルがメインなのかどうかはまだ解明されていません。

西川 今後の検討課題ということですね。最近、PD-L1/L2に関してCD28のリガンドであるCD80といった他の分子との相互作用も*in vitro*の実験から報告されています⁷⁾。リガンド同士の結合、その様式はどのように理解すればよいでしょうか。

横須賀 B7ファミリー分子のCD80はPD-L1と相互作用することは以前からわかっていましたが、異なる細胞間の分子が認識するトランス (trans) という様式で双方向性に抑制すると推察されていました。しかし2019年、徳島大学の岡崎拓先生のグループは、マウス由来細胞を用いた*in vitro*実験ならびにCD80変異ノックインマウスおよびPD-L1変異ノックインマウスを用いた*in vivo*実験を行い、抗原提示細胞上でCD80は同じ細胞上のPD-L1とシスという様式で相互作用することにより、PD-1の共抑制シグナルを抑制するという論文を発表しました⁸⁾。同じスーパーファミリー同士は結合しやすい特性があることから、トランス、シスともに抑制の可能性があると考えられます。

西川 ありがとうございます。PD-L1も複雑な機構で免疫抑制シグナルを与えており、基礎的な研究からは、抗PD-1抗体と抗PD-L1抗体のターゲットが異なる可能性があるということですね。

北野先生、横須賀先生が紹介された基礎的な知見を踏まえ、臨床では今後どのような展開が予想されますか。

北野 今後は、医師主導のバイオマーカーを用いた臨床試験を行い、真の適応を見つける努力が必要ではないかと考えております。

西川 同じ遺伝子変異あるいはバイオマーカーを有するさまざまな起源の腫瘍を対象とした、バスケット型の臨床試験が進められる可能性もあるのでしょうか。

北野 それも1つの方法ですね。もし体内でもPD-L1がB7ファミリー分子と結合しやすく相互作用しているのであれば、

PD-L1 発現のみから抗PD-1/PD-L1抗体の適応を決めるのは難しいでしょう。

茶本 例えばPD-L1高発現(PD-L1 \geq 50%)の非小細胞肺癌患者集団においても抗PD-1/PD-L1抗体の奏効率は50%未満と報告されていますが^{9,10)}、それはがん側しかみていないからではないかと思えます。免疫側の個人差によってもがん免疫反応は違うはずです。

西川 では、横須賀先生が紹介されたCD28とPD-1の関係についてはいかがでしょうか。

茶本 最近、ミトコンドリアは疲弊したT細胞の復活を左右すること、そしてCD28シグナルはミトコンドリアを活性化することがマウス由来細胞を用いた*in vitro*実験、マウスを用いた*in vivo*実験から報告されています¹¹⁾。例えば、CD28はそのリガンドであるCD80/86と結合しますが、もしPD-1がCD28を脱リン酸化してしまうと、ミトコンドリアの活性化が起こらなくなると考えています。疲弊T細胞では解糖系と酸化リン酸化機構、どちらのエネルギー産生も低下している状態です。したがって、それを回復させるにはPD-1を阻害するだけでなく、共刺激分子も組み合わせたアプローチがTRにおいて選択肢の1つになるでしょう。

西川 ありがとうございます。全体を把握することは難しい状況において、細胞の代謝も含めて今後の基礎研究、TR、臨床研究が密接に連携して取り組んでいくことの必要性を強く認識しました。

CTLA-4による免疫抑制機序

西川 次に、すでに臨床応用されている免疫チェックポイント分子のCTLA-4について、横須賀先生からご説明をお願いします。

横須賀 CTLA-4には免疫受容体抑制性チロシンモチーフ(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif: ITIM)様領域が存在し、当初、このITIMにリクルートしたホスファターゼを介してCTLA-4はT細胞に抑制的に働くと考えられていましたが、現在は否定的な見解が主流です。むしろ、CD28のリガンドであるCD80/86と強く相互作用することから、その競合がCTLA-4による抑制機序と考えられています。その競合の様式の1つは単純にCD28との結合を妨げることです。もう1つは、細胞からリガンドを奪い取ることで、特にTreg上のCTLA-4は抗原提示細胞上からCD80/86を奪い取ってエンドサイトーシス(トロゴサイトーシス)で細胞内に取り込み、抗原提示能を低下させると言われています。したがって、競合も含めて奪い取ることがCTLA-4の主要な機序であると思えます。

西川 ありがとうございます。抗CTLA-4抗体によるがん治療の機序は、エフェクター細胞に発現しているCTLA-4をブロックすることだと言われていましたが、現在はTregを減少(depletion)させる作用も重要であろうと議論されていま

す。この点についてはどのようにお考えですか。

横須賀 そのとおりだと思います。PD-1/PD-L1と違う点は、CTLA-4のターゲットは抗原提示細胞であることです。抗CTLA-4抗体はプライミング相に作用していると考えられ、Tregの減少によってがん免疫の抑制が解除されることは複数の論文から支持されています^{12,14)}。

西川 そうですね。実際にTregの減少がマウスなどを用いた*in vivo*動物実験でどの程度効果に寄与しているのかは今後明らかにする必要はありますが、やはり、抗CTLA-4抗体の主要な作用機序の1つだと思います。

茶本先生、実際に抗CTLA-4抗体を投与した患者さんでTregを解析したことはありますか。

茶本 残念ながらまだ2~3症例しかなく、解析が不十分のため結論は出ていません。

CD28シグナルに基づく抗CTLA-4抗体の使いどころ

横須賀 CTLA-4またはPD-1をノックアウトしたマウスの表現型では、CTLA-4ノックアウトマウスでは5週間で死に至っています¹⁵⁾。

西川 CTLA-4のほうが免疫学的な表現型は強く、抗CTLA-4抗体が自己免疫を起こしやすいことを裏付けるデータは多くあります。では、免疫学的な表現型が強いCTLA-4による免疫抑制を解除すれば、がん免疫も強く発現すると考えられますが、抗CTLA-4抗体薬はどういった患者に効果的なのでしょうか。

横須賀 PD-1が抑制するのはTCRシグナル、CTLA-4はCD28シグナルがメインであると考えた場合、どちらを抑制したいかが重要です。細胞内の代謝に関してはCD28シグナル下流のPI3K(ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ)/Akt経路とNF- κ B経路が重要であることがわかっており、そこをブロックしたいのであれば抗CTLA-4抗体でCD28シグナルを抑制するという使い方が考えられます。

北野 抗CTLA-4抗体薬使用の難しさの一番の要因は、CD28の発現がナイーブT細胞またはセントラルメモリーT細胞で強く認められ、CD28を発現しているT細胞の抗原特





異性が裏付けられていないことです。これまでのデータからも、エフェクターメモリーやエフェクター相のT細胞においてもCTLA-4を発現している細胞はごく一部に限られ、体内の各種T細胞におけるCD28の発現もさまざまなパターンが存在します¹⁶⁾。これらを踏まえ、西川先生がご指摘のように抗CTLA-4抗体の作用は抗原非特異的な免疫応答、言い換えれば全体的な抗腫瘍免疫応答のかさ上げという意味合いが強いのかもかもしれません。悪性黒色腫では、抗PD-1抗体と抗CTLA-4抗体の併用療法が奏効する患者さんもいますし、併用療法の適応を見極めるためには、CD28、CTLA-4を発現する各種T細胞のバランスや両分子の発現パターンを個々の患者さんレベルで明らかにしていく必要があると考えております。

茶本 CTLA-4を阻害する、つまりCD28シグナルを増大させることは免疫機能のベースラインを上げるのに対し、PD-1はがん反応したT細胞に発現されるので、PD-1の阻害はがん特異的なT細胞の免疫抑制を解除できるところが違いとして挙げられると考えられます。

西川 免疫応答がエフェクター相で抑制されている人には抗PD-1抗体単独でも効果がみられる可能性はあるけれど、新たな抗原に対する反応も含めて底上げが必要な場合に抗CTLA-4抗体を使用するメリットがあるということですね。

免疫関連有害事象と効果の関係

茶本 臨床では副作用としての自己免疫疾患のリスクと抗腫瘍効果のバランスをどのように考慮して、抗CTLA-4抗体投与の対象を決めているのでしょうか。

西川 北野先生、いかがですか。

北野 現状ではその適応を判断するための基準はなく、自己免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) が強く発現するかどうかは予測できません。そのため、万一irAEが起きても耐えられる良好な全身状態 (performance status : PS) の方が対象となります。

茶本 irAEとがん免疫療法の効果は切り離して考えるのが難しいですね。

西川 それは移植における移植片対宿主病 (graft versus host disease : GVHD) でも同様ですね。

北野 後方視的な解析ですが、肺癌などでは治療開始後早期に何らかのirAEを認めた患者さんのほうがirAEを認めなかった患者と比較して、奏効率が63.6% vs. 7.4%、PFSが中央値：未達 vs. 49日であったと報告されています¹⁷⁾。

新規標的候補LAG-3, TIM-3, OX40, 4-1BBへの期待

西川 PD-1やCTLA-4に続くがん免疫療法の新たな標的として、共抑制性受容体であるLAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3)、TIM-3 (T cell immunoglobulin-3)、共刺激分子側ではOX40や4-1BBなどさまざまな免疫チェックポイント分子が注目されています。それらについて横須賀先生から簡単にご紹介ください。

横須賀 LAG-3は活性化されたCD4⁺、CD8⁺T細胞やナチュラルキラー細胞で発現亢進する分子として25年前に発見され、その構造的な類似性からCD4共受容体との競合が考えられます⁹⁾。実際にどのような機序で免疫抑制に関与しているのか十分解決されていません。ただ、マウスを用いた*in vitro*実験では、抗体でLAG-3をブロックし、抗PD-1抗体を併用した場合に抗腫瘍効果が得られたことから¹⁸⁾、今後の検討が待たれます。

TIM-3は13年前に、Th1細胞およびTc1細胞で選択的に発現している細胞表面分子として同定されました。TIM-3が結合する分子として自然免疫にかかわるHMGB1 (high mobility group box-1 protein) が知られており、TIM-3はHMGB1と結合して自然免疫反応の活性化を抑制する可能性はあります (図1)¹⁹⁾。しかし、TIM-3のブロックが免疫抑制の解除につながるのかどうかは不明です。さらに、TIM-3はTCR下流のチロシンキナーゼZAP-70 (Zeta-chain associated protein kinase) やアダプター蛋白SLP-76、およびPI3Kなど活性化分子もリクルートすることから、リガンドとの結合の影響も含めて、阻害した場合の効果についてはこれからの課題です。

西川 共刺激分子側はいかがでしょうか。

横須賀 エフェクター側の候補の1つとして、CD28が挙げられます。しかし、そのスーパーアゴニスト抗体を用いた海外治験で致死的な症例が報告された²⁰⁾ことを考慮すると、抗CD28抗体の開発は難しいかもしれませんが、親和性を調節できれば可能性は残っています。

OX40はTCR刺激後のCD4⁺、CD8⁺T細胞で誘導的に発現し、Tregでも発現が認められています²¹⁾。OX40シグナル伝達経路では特に脂質ラフトを介したNF-κBの活性化やPI3K/Aktのリクルートメントが知られています^{22,23)}。CD28は恒常的に発現しているのと対照的に、エフェクター

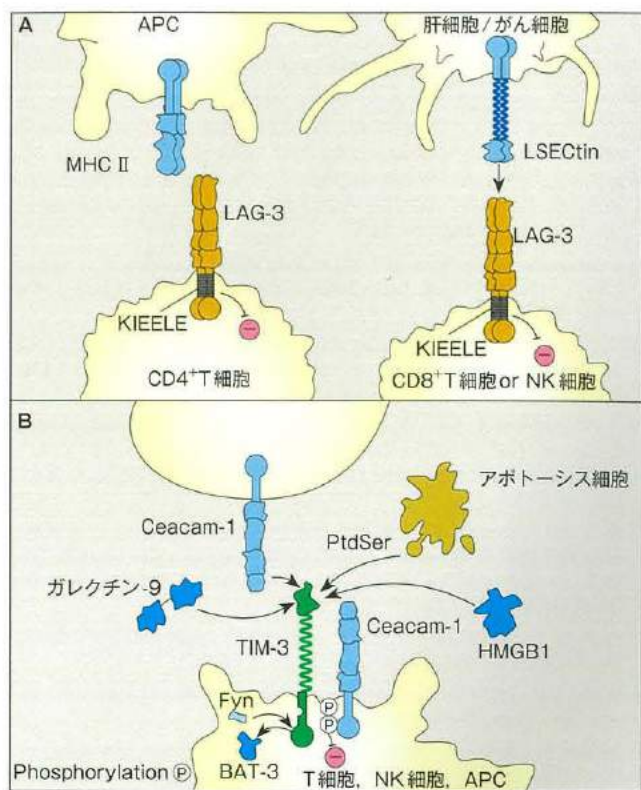


図1 共抑制性受容体経路イメージ図

(A) LAG-3経路：左側：LAG-3はCD4⁺T細胞上に発現し、抗原提示細胞（APC）上のMHCクラスIIに結合する。右側：LAG-3はCD8⁺T細胞上およびNK細胞上に発現し、腫瘍細胞または肝細胞上のL-SECtin（C型レクチン受容体）に結合する。LAG-3の細胞質尾部にはLAG-3の抑制性機能に不可欠な固有のKIEELEモチーフが存在する。

(B) TIM-3経路：TIM-3はT細胞、NK細胞、一部のAPC上に発現する。TIM-3リガンドには水溶性リガンド（ガレクチン-9とHMGB1）および細胞表面リガンド（Ceacam-1とホスファチジルセリン[PtdSer]）が存在する。BAT-3とFynはTIM-3細胞質尾部上の同じ領域に結合する。リガンドとの結合によりTIM-3細胞質尾部からBAT-3が解離され、その結果、FynはTIM-3に結合できるようになりTIM-3の抑制性機能が促進される。（文献19より引用）

相で発現するOX40のほうが特異性は高いかもしれませんが、4-1BBもOX40と同じスーパーファミリーTNFRSF（tumor necrosis factor receptor superfamily）に属し、発現パターンやシグナル伝達にOX40との共通性がみられます^{23,25）}。

西川 OX40は活性化T細胞のマーカーとしても使用されており、特異性は高いかもしれませんね。

茶本 4-1BBはCD28と同様、ミトコンドリア内のシグナル伝達に重要である可能性も示唆されています。4-1BBはT細胞の代謝に作用し、ミトコンドリア内膜のATP産生に重要なクリステ構造のひだが増加すると言われてます^{26）}。免疫応答を増強させるアクセラとしてどの分子を選ぶかは、メモリーT細胞の分化やT細胞の生存などの点も含めて、よく考える必要があると思います。

西川 北野先生、新たな免疫チェックポイント分子の標的と

HMGB1マーカーなどについて今後どのような展開が予想されますか。

北野 これまでに多くの補助刺激分子が同定されていますが、こうした補助刺激分子を標的とした抗体薬については現在開発中で、臨床上の有用性は確立されていません。またHMGB1マーカーについては、私の方では直接研究をさせていただいておりません。

横須賀 PD-1がメインに作用しているTCRシグナルに対する抑制を解除しない限り、やはり4-1BBやCD28のみで刺激を与えても効果は得られないでしょう。

西川 総括しますと、アゴニスト作用をもつ薬剤をがん免疫療法に用いる場合の問題点として、作用が強すぎると致死的な副作用を引き起こすリスクがあり、理想的な強さに調節することの難しさが挙げられました。また、阻害薬にしてもアゴニストにしても、作用する場所がリンパ節なのか腫瘍局所なのか、リガンドや受容体の相互作用がシスなのかトランスなのか、発現のタイミングも重要であること、さらに、疲弊したT細胞の機能が可逆性なのか不可逆性なのか、代謝も含めた解析が今後の課題として浮き彫りになりました。

基礎と臨床、それをつなぐTRにとって課題は山積していますが、これらの解決に向かって先生方の研究の一層の進展を期待しております。今日は、貴重なご意見ならびに活発な議論を頂戴しありがとうございました。

References

- 1) Goldberg MV, Maris CH, Hipkiss EL, et al. Role of PD-1 and its ligand, B7-H1, in early fate decisions of CD8 T cells. *Blood*. 2007; **110**: 186-92.
- 2) LaFleur MW, Muroyama Y, Drake CG, et al. Inhibitors of the PD-1 Pathway in Tumor Therapy. *J Immunol*. 2018; **200**: 375-83. [この研究を支援した Evergrande Center for Immunological Diseases (A.H.S.) と Prostate Cancer Foundation (C.G.D.) に F・ホフマン・ラ・ロッシュ社とジェネンテック社よりコンサルタント料を提供]
- 3) Vanella V, Festino L, Strudel M, et al. PD-L1 inhibitors in the pipeline: Promise and progress. *Oncoimmunology*. 2017; **7**: e1365209.
- 4) O'Malley G, Treacy O, Lynch K, et al. Stromal Cell PD-L1 Inhibits CD8⁺ T-cell Antitumor Immune Responses and Promotes Colon Cancer. *Cancer Immunol Res*. 2018; **6**: 1426-41.
- 5) Lu C, Redd PS, Lee JR, et al. The expression profiles and regulation of PD-L1 in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. *Oncoimmunology*. 2016; **5**: e1247135.

- 6) Hatae R, Chamoto K, Kim YH, et al. Combination of host immune metabolic biomarkers for the PD-1 blockade cancer immunotherapy. *JCI Insight*. 2020 ; **5** : e133501
- 7) Hui E, Cheung J, Zhu J, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science*. 2017 ; **355** : 1428-33.
- 8) Sugiura D, Maruhashi T, Okazaki IM, et al. Restriction of PD-1 function by cis-PD-L1/CD80 interactions is required for optimal T cell responses. *Science*. 2019 ; **364** : 558-66.
- 9) Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK) : a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 ; **389** : 255-65. [F・ホフマン・ラ・ロシュ社とジェネンテック社より資金提供]
- 10) Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 ; **372** : 2018-28.
- 11) Klein Geltink RI, O'Sullivan D, Corrado M, et al. Mitochondrial Priming by CD28. *Cell*. 2017 ; **171** : 385-97.
- 12) Simpson TR, Li F, Montalvo-Ortiz W, et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med*. 2013 ; **210** : 1695-710.
- 13) Selby MJ, Engelhardt JJ, Quigley M, et al : Anti-CTLA-4 Antibodies of IgG2a Isotype Enhance Antitumor Activity Through Reduction of Intratumoral Regulatory T Cells. *Cancer Immunol Res*. 2013 ; **1** : 32-42.
- 14) Bulliard Y, Jolicœur R, Windman M, et al. Activating Fc γ receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies. *J Exp Med*. 2013 ; **210** : 1685-93.
- 15) Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, et al. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity*. 1995 ; **3** : 541-7.
- 16) Kagamu H, Kitano S, Kobayashi K, et al. CD4⁺ T-cell Immunity in the Peripheral Blood Correlates with Response to Anti-PD-1 Therapy. *Cancer Immunol Res*. 2020 ; **8**(3) : 334-44. [共同研究者の一部に中外製薬株式会社より講師謝礼を受領]
- 17) Sato K, Akamatsu H, Murakami E, et al. Correlation between immune-related adverse events and efficacy in non-small cell lung cancer treated with nivolumab. *Lung Cancer*. 2018 ; **115** : 71-4.
- 18) Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res*. 2012 ; **72** : 917-27.
- 19) Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. LAG-3, TIM-3, and TIGIT : Co-inhibitory Receptors with Specialized Functions in Immune Regulation. *Immunity*. 2016 ; **44** : 989-1004.
- 20) Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006 ; **355** : 1018-28.
- 21) Sarah L. Buchan, Anne Rogel, et al. The immunobiology of CD27 and OX40 and their potential as targets for cancer immunotherapy. *Blood*. 2018 ; **131** : 39-48.
- 22) So T, Soroosh P, Eun SY, et al. Antigen-independent signalosome of CARMA1, PKC θ , and TNF receptor-associated factor 2 (TRAF2) determines NF- κ B signaling in T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 ; **108** : 2903-8.
- 23) Arch RH, Thompson CB, 4-1BB and OX40 are members of a tumor necrosis factor (TNF)-nerve growth factor receptor subfamily that bind TNF receptor-associated factors and activate nuclear factor kappaB. *Mol Cell Biol*. 1998 ; **18** : 558-65.
- 24) Croft M. Co-stimulatory members of the TNFR family : keys to effective T-cell immunity? *Nat Rev Immunol*. 2003 ; **3** : 609-20.
- 25) Watts TH. TNF/TNFR family members in costimulation of T cell responses. *Annu Rev Immunol*. 2005 ; **23** : 23-68.
- 26) Teixeira A, Labiano S, Garasa S, et al. Mitochondrial Morphological and Functional Reprogramming Following CD137 (4-1BB) Costimulation. *Cancer Immunol Res*. 2018 ; **6** : 798-811. [F・ホフマン・ラ・ロシュ社とジェネンテック社より資金提供]