

【総説】

がん免疫療法に関する最新知見

星野 有希

北海道大学大学院獣医学研究科附属動物病院
 (〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目)

はじめに

2011年12月、Nature誌に以下のタイトルのレビューが掲載された。「Cancer immunotherapy comes of age」^[1]、訳して「がん免疫療法の時代が到達」。このレビューでは数種類の免疫療法が近年めざましい進歩を遂げたことが述べられており、特に抗CTLA-4抗体であるipilimumabが従来の治療法が無効であった転移性悪性黒色腫患者の生存期間を延長させたことに着目している。

(ipilimumabは2011年3月にアメリカにて切除不能または転移性悪性黒色腫の適応で承認されており、現在世界40カ国以上において承認されている。日本でも2015年7月に承認を取得。)さらに2013年5月頃にipilimumab(抗CTLA-4抗体薬)とnivolumab(抗PD-1抗体薬)の併用療法により、進行性悪性黒色腫患者の約半数で長期間の腫瘍縮小効果が得られたという論文^[2]がThe New England Journal of Medicine誌に掲載された。またScience誌はこの抗体医薬の研究をがん免疫療法における大きな進歩であると位置づけ、2013年のBreakthrough of the yearをがん免疫療法とした。

がんに対する免疫療法は従来から賛否両論ある治療で、獣医療においても実際まゆつばものの治療も横行している。しかしヒト医学ではその効果が再評価されていることから、獣医師の皆さんの認識を少し変えていただければと思います、近年のがんの免疫療法を紹介させていただくこととした。

1. がんと免疫

がんの遺伝子研究により、複数個の遺伝子の異常が積み重なり、臨床的な「がん」となることが示されている。

しかし、これらの遺伝子が同定される以前から、がんの発生初期には正常細胞とは異なった性質をもつ細胞が日々体内に多数産生されていると推定されていた。その割にはがんの発生が少ない原因として、免疫系がこれらを排除しているからではないか、と考えられるようになり、Burnetらはこれらをまとめ、1950年代の後半に免疫監視機構(immunosurveillance)という仮説を提唱した^[3]。本仮説を支持する臨床知見としては、①きわめてまれであるが、がんの自然退縮が見られること^[4]、②先天性の免疫異常の子ども、免疫抑制剤の長期使用患者、エイズ患者などには、種々のがんの発生頻度が高いこと、などがあげられる。

免疫ががんの発生を阻止する際には、自然免疫から獲得免疫に至るまでの複数の段階で正常細胞とがん細胞の違いを認識している可能性が考えられるが、種々の免疫不全マウスを用いた実験により本仮説を支持する報告が多く発表された。Schreiberらは、これらの報告をもとにがん発生から免疫逃避(immunoescape)までの過程でみられるがん側の変化と免疫系の相互作用に注目し、解析することにより免疫編集(immunoediting)という概念を2000年代初頭に提唱している^[5]。

2. がん免疫編集機構

がん免疫編集機構は排除相(従来のがん免疫監視機構)、平衡相、逃避相の3つの相で構成される(図1)。

1) 排除相(がん免疫監視機構)

正常細胞のもつ遺伝子に損傷が起こったとき、その細胞がもつ内因性のがん抑制が何らかの理由で機能しない場合、細胞はがん化し様々な危険シグナルやがん抗原などを発現するようになる。そして外因性のがん抑制とし

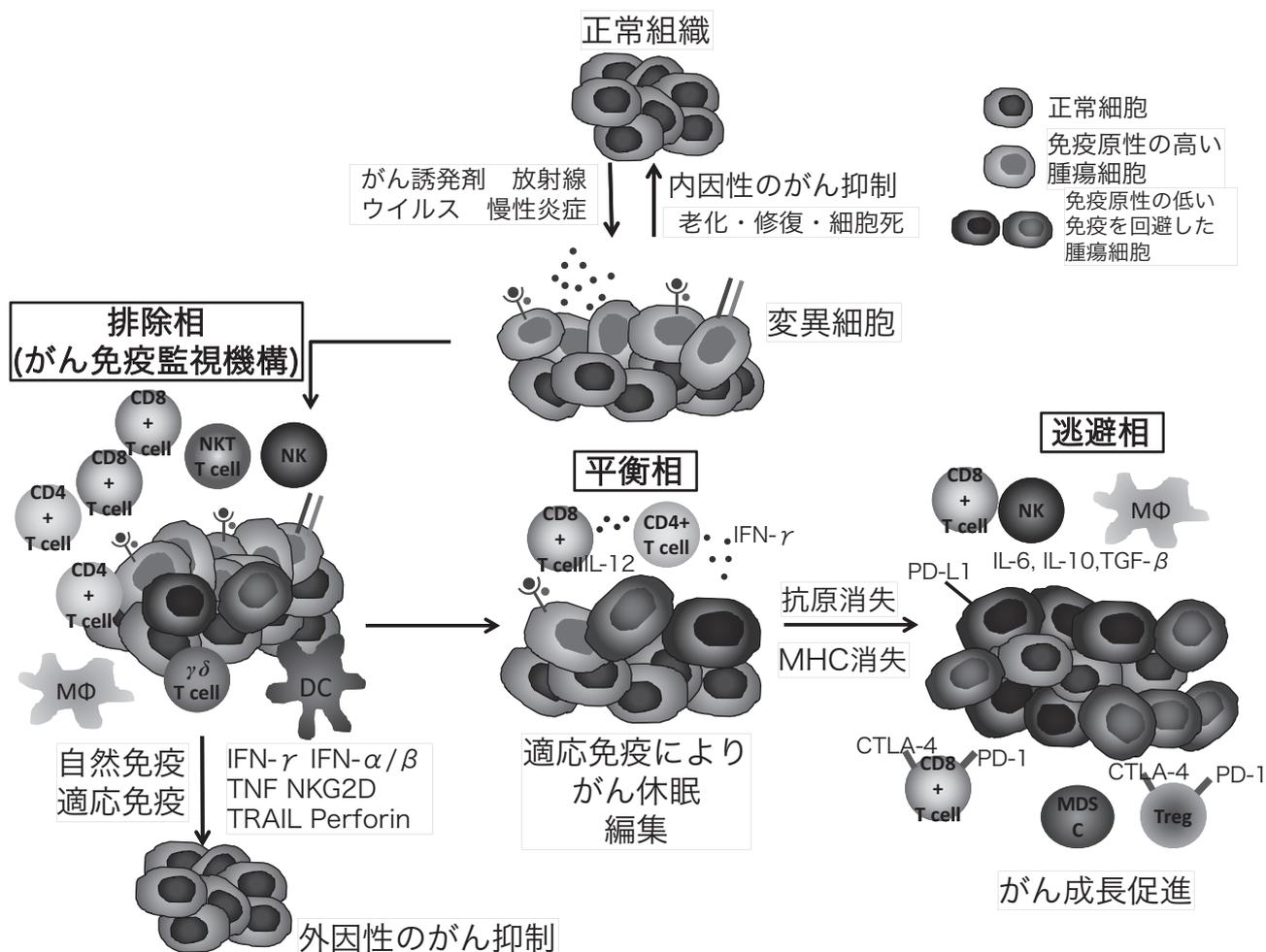


図1. がん免疫編集機構

正常細胞は放射線や発がん物質などにより遺伝子の損傷が起きても直ちにがん化するわけではなく、修復機能により正常に戻るか、または老化やアポトーシスを誘導することで異常な細胞が増殖しないようにコントロールされている。これらは細胞が持つ内因性のがん抑制である。しかし、これが機能しない場合、細胞はがん化し様々な危険シグナルやがん抗原などを発現するようになり、外因性のがん抑制として働く免疫系に認識されるようになる。排除相では自然免疫系と適応免疫系の両方が働きがんを排除する。この過程が不完全に終わり、生存した異常細胞が存在すると平衡相に入り、適応免疫系によって維持される。ここまでは免疫の制御下にある。しかし、最終的に免疫系の制御を離れ無制限に増殖を始めたがん細胞は逃避相に入る。臨床で見られるがんはこの逃避相の状態である。(文献5より改変して転載)

て働く免疫系に認識される。排除相では自然免疫系と獲得免疫系の両方の免疫系が関与しがん細胞を排除する。がん化した細胞に対して最初には自然免疫系のNK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞である。これらの細胞はがん細胞からの危険シグナルなどにより活性化しIFN- γ を産生する。IFN- γ はがん細胞に対し抗増殖効果(腫瘍細胞の細胞周期停止)を示す。そして、この相でがん細胞が全て排除されてしまえば臨床で発見されることもないが、いくつかのがん細胞が生き残った場合その細胞亜集団は次の平衡相に入る。

2) 平衡相

平衡相では、遺伝子の不安定性で生じた不均一ながん細胞集団が免疫選択を受けながら、排除もされないが増大もしないといった状態が続く。マウスモデルによる実

験結果から、排除相とは異なり、獲得免疫系のみががんの平衡状態の維持に関与しており自然免疫系は関わっていないことが判明した。この平衡相を乗り越え自然に増殖してきたがんの免疫原性は低下していることがわかっている。次の逃避相に移行する直前で編集を受け免疫原性が低下すると考えられる。

3) 逃避相

排除相と平衡相における免疫系の制御が不可能になり、その環境で生存により有利ながん細胞が無制限に増殖を始める。免疫からのエスケープ(逃避)である。臨床で発見されるがんはこの逃避相の状態にある。がんの免疫系からの逃避は、がん特有の生物学的特徴の一つと考えられている。

・がん細胞レベルの変化（免疫原性の低下）

免疫逃避のメカニズムの一つとして、がん抗原の消失やMHC分子の消失など、がん細胞レベルで変化が起こり免疫系から認識されずにがんが増殖する。がん細胞が増殖するのは、強いがん抗原を発現していた細胞亜集団がT細胞により排除され、その他のがん抗原を発現しない細胞亜集団が免疫選択された結果起こる場合と、均一に発現しているがん抗原がエピジェネティックな変化により抑えられるため起こる場合などいくつかあると考えられる。

・がん関連微少環境

がんが誘導する免疫抑制性の環境によりがんの進展が促進される。局所では、抑制性に働く制御性T細胞（Treg）や骨髄由来抑制細胞（MDSC）といった細胞の浸潤が見られ、IL-10、TGF- β といった抑制性サイトカインやT細胞を負に制御する分子CTLA-4、PD-1などの発現が強くなっており、抗腫瘍活性を有するエフェクター細胞は抑制されている。

このがん免疫編集の概念は、がん免疫療法における新しい考え方を提示すると共に、その治療上の諸々の課題と限界を我々に突き付けているようにも思える。しかし一方で、例えば免疫抑制状態の解除といった免疫学的処置によって、がん免疫編集が再度編集されることが、幾つかの臨床的知見から明らかにされている^[6]。このことは、がん免疫編集に重要な役割を担うがん関連微小環境やがん抗原の発現、がんの免疫抑制機序等に対する理解が統合的に進めば、免疫システムから一旦逃避したがんを再び長期間の休眠状態に戻し、更には免疫的排除に導くことも可能であることを示唆するものであり、がん免疫療法の治療効果を格段に高めることを期待させる。

3. がん免疫療法

1900年頃に細菌を用いたColeyワクチンに始まったがん免疫療法は、その後、BCGやOK-432などの非特異的免疫賦活剤、IFNやIL-2などのサイトカイン、HER-2やCD20などに対する抗腫瘍モノクローナル抗体、がん抗原ワクチン、抗腫瘍T細胞や樹状細胞などの培養免疫細胞を用いた治療、免疫調節性抗体や薬剤など、それぞれ開発順に主に単独で投与されて治療効果が検討されてきた。そして多くの免疫療法が第Ⅲ相臨床試験で十分な有意差が得られず、細胞療法などはコストの問題もあり第Ⅲ相臨床試験すらできないものも多かった。しかし抗腫瘍モノクローナル抗体や同種造血幹細胞移植は標準治療

として確立され、さらに最近複数の臨床試験で抗腫瘍T細胞応答を利用した免疫療法の治療効果が明確に得られることが判明してきた。

がん免疫療法の臨床効果のさらなる改善のためには、免疫抑制的ながん微少環境による免疫エスケープを克服する必要がある。最近、T細胞の免疫抑制状態を解除する目的で、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体などが開発され、悪性黒色腫などで予後の延長などの臨床効果を認めている^[1,2]。また、CD8+T細胞のがん組織内浸潤の有無が、大腸癌など様々ながんで予後や化学療法の奏効率と相関していると報告されている^[7,8]。このように、がん組織の免疫環境が、免疫療法の効果のみならずその他の治療効果や予後に影響を与えていることが示され、それを改善することの重要性が認識されている。これらをふまえ、ここ数年の進歩のめざましいがん免疫療法を以下に記載する。

・免疫チェックポイント阻害療法

がん細胞と免疫システムの相互作用のメカニズム解析が進むにつれて、がん組織が抑制性共シグナルを伝達する免疫チェックポイント分子を巧みに利用して免疫抑制環境を誘導し、がんに対する免疫監視機構から逃避している特性が明らかとなってきた。そのような機序を標的とした治療法が免疫チェックポイント阻害療法^[9]であり、CTLA-4やPD-1/PD-L1分子に対する抗体が開発されている。これは、がん免疫学の基礎的研究成果が承認薬剤にまで発展した特筆すべき例である。

がん抗原に対する免疫応答の主役であるT細胞の活性化や抗原応答性は刺激性および抑制性共シグナルのバランスや相互作用により決定される。抑制性共シグナル分子は自己に対する免疫寛容の維持や免疫反応の終止に必要であり、免疫応答の恒常性を監視する機能を有することから、免疫チェックポイント分子とも呼ばれる。前述のようにがん細胞は免疫チェックポイント分子の機能を巧妙に利用することで抗腫瘍免疫反応を抑制しており、すなわち免疫チェックポイント阻害療法とはがん細胞が免疫監視から逃避する過程における排除相から逃避相という流れを遮断し、逃避相から排除相へと逆転させることをめざした治療法といえる^[9]。

CTLA-4とPD-1は、いずれもT細胞表面上にある重要な抑制性の免疫チェックポイント分子であり、受容体であるCTLA-4やPD-1、結合するリガンドであるPD-L1（がん細胞に発現している）に対する抗体に

よりこれらの機能を阻害し、T細胞の抑制を解除して活性化し抗腫瘍効果を発揮する。抗CTLA-4抗体は抗原提示細胞によるT細胞の活性化を誘導し^[10]、抗PD-1抗体はすでに活性化されたT細胞の抑制を解放するものである^[11]。抑制された免疫反応のどの部分を活性化できるのかという機能の違いが、抗腫瘍効果だけでなく毒性にも関連していると考えられている。

◇抗CTLA-4抗体：ipilimumab

転移を有する悪性黒色腫患者に対する第Ⅲ相臨床試験において、ipilimumab単独、腫瘍抗原であるgp100ペプチドワクチン単独、もしくはipilimumabとgp100ペプチドワクチン併用の3群によるランダム化比較試験が実施され、ipilimumab単独、あるいはgp100との併用群ではipilimumab非投与群に比べ全生存期間が3.7カ月延長することが示された^[12]。さらに、ipilimumab投与群の1年生存率は45%、2年生存率は24%であり、他の治療法に比べ有意に高かった。転移を有する悪性黒色腫の患者において生存率を高める治療法はこれまで確立しておらず、これらのデータはipilimumabの優れた臨床効果を示すものといえよう。これらの結果を受けて、FDAは2011年にipilimumabを切除不可能なステージⅢおよびⅣの悪性黒色腫の治療法として承認した。CTLA-4分子がヘルパーT細胞やTregの制御を介して免疫寛容の維持を担っていることなどから、副作用が危惧された。約25~30%の患者で腸炎、下垂体炎などの自己免疫反応が誘発されたが多くの症例ではステロイドやTNF阻害剤に反応した。

◇抗PD-1抗体

複数の製薬会社から臨床開発が進められているが、そのうちの一つであるnivolumabの第Ⅱ相臨床試験の結果、悪性黒色腫に対して28%、非小細胞肺癌に対して18%、腎細胞癌に対して27%の奏効率という優れた臨床結果が得られている^[13]。さらに、これらの奏効例では抗PD-1抗体の投与終了後も1~3年以上寛解が維持しており、誘導された抗腫瘍免疫が長期間効果を維持できることが示唆されている。nivolumabは2014年、日本で承認され根治切除不可能な悪性黒色腫患者に用いることができるようになった。治療に伴う副作用は肺炎や皮膚症状などが認められたが、重篤なものは10%程度であり、抗CTLA-4抗体治療に伴う発生率に比べ明らかに低いことが示された。また、2013年American Society of Clinical Oncologyの発表にて、切除不能、ステージⅢ/Ⅳの転移性悪性黒色腫患者に

対してipilimumabとnivolumabの併用投与が行われた結果、53%の奏効率、17%の完全寛解率、1年生存率82%を示した^[2]。

・従来の化学療法剤を用いたがん免疫応答の増強

多くの抗がん剤は免疫抑制作用があり、免疫療法の組合せとしては好ましくないと考えられているが、投与方法によっては免疫増強、免疫抑制解除を目的として使用できる。抗がん剤は、がん細胞および免疫細胞に対して以下の7つの機序で作用し、抗腫瘍免疫応答の増強に働くことが考えられている。①がん細胞量減少による直接的な免疫抑制状態解除、②がん細胞のアポトーシス、ネクローシスによるがん抗原の放出、③ICD (immunogenic cell death) の誘導によるがん細胞の免疫原性の増大、④TregやMDSCなどの免疫抑制性細胞に対する阻害作用、⑤がん細胞の免疫抑制分子産生に対する阻害作用、⑥がん細胞上のHLAの発現上昇、⑦がん抗原の発現上昇。このような観点から免疫抑制作用のあまり強くない抗がん剤を適当な用量、タイミングで使い、担がん患者の抗腫瘍免疫応答を増強させる報告が、近年増えている。

アルキル化剤であるcyclophosphamide、アントラサイクリン系薬剤のdoxorubicinやmitoxantrone、白金製剤のoxaliplatinではがん細胞にICDを誘導する^[14]。その他の抗がん剤にもICDを誘導するものはあるが、現時点では、ICD誘導能を薬剤の構造から推測することは難しく、ICDを誘導する薬剤のスクリーニングは容易なことではない。

cyclophosphamideには腫瘍細胞にHLAクラスI分子の発現を上昇させる作用や、低用量で用いられた場合にはTregやMDSCの抑制効果、T細胞およびNK細胞の機能回復、Th17分化促進などを介して、抗腫瘍免疫増強に働く^[15]。doxorubicinは所属リンパ節における腫瘍抗原特異的なCD8+T細胞の増殖やIL-17産生 $\gamma\delta$ T細胞の腫瘍浸潤を亢進させる。gemcitabineは免疫抑制作用がない化学療法剤として、がん抗原免疫療法に併用され、がん抗原特異的T細胞の誘導増強の可能性が報告されている。

・T細胞輸注療法

1980年代初め、アメリカ国立がん研究所のRosenbergらのグループが、がん患者からの大量のリンパ球を取り出し、大量のIL-2で数日間刺激した後、IL-2と共に点滴で戻す方法が免疫細胞療法始まりであるLymphokine-activated killer cell療法である。しかし、期待されたほどの効果もなく、IL-2の副作用が強く、

患者から大量のリンパ球の採取は身体的負担が大きかったことから数年で衰退した。その後、同様の方法でより高いがん治療効果を期待して様々な養子免疫療法が開発されている。しかし前述の免疫逃避機構により、従来の養子免疫療法では期待された臨床効果は得られていない。

それに対し、近年米国から免疫逃避機構に打ち勝つための遺伝子操作が加えられたT細胞を用いた養子免疫療法の臨床試験が報告されている。T細胞表面にあるT細胞受容体(TCR)を、特定のがん抗原を認識できるように人工的に遺伝子改変して増殖させてから体内に戻す方法である。現在臨床試験中の方法としては、特定のがん抗原を認識することが分かっている細胞傷害性T細胞(CTL)から分離したTCRを患者のT細胞に導入するTCR遺伝子導入T細胞療法(TCR療法)^[16]と、がん表面分子を認識するよう人工的にデザインしたTCRであるキメラ抗原受容体(CAR)を組み込むCAR遺伝子導入T細胞療法(CAR療法)^[17]である。TCR療法で用いるT細胞が標的のがん細胞を認識するには、がん抗原がHLAと結合している必要があるため、元になったCTLと患者のHLA型が一致していないと効果を期待できない。一方のCAR療法では、がん細胞表面のタンパク質を直接認識可能であるため、患者のHLA型に関係なく用いることができる。またがん細胞のHLA分子の発現低下によるがんの免疫逃避機構の影響を受けずに抗腫瘍効果が発揮されると考えられている。TCR療法は悪性黒色腫においてMART-1、大腸癌においてCEA、滑膜肉腫においてNY-ESO-1、食道癌においてMAGE-A4などがそれぞれがん抗原として用いられている^[18]。CAR療法では、リンパ腫に対してCD20が、慢性リンパ球性白血病に対してCD19が用いられている^[19,20]。

4. 小動物領域における近年のがん免疫療法

ヒト医学からはだいぶ遅れてはいるが、小動物に対するがん免疫療法も着実に進歩している。口腔内悪性黒色腫に対するDNAワクチンは、2009年にアメリカで承認された。ヒトのチロシナーゼをコードするDNAワクチンであり、ヒトチロシナーゼに対する免疫応答により生成される抗体が黒色腫細胞を攻撃するとされている。2011年の報告^[21]では、ステージⅡおよびⅢの58症例犬の予後を有意に改善したとされたが、2013年の回顧的研究^[22]ではワクチンを投与された犬の予後は改善されなかったということから、効果に疑問が持たれている。現

在日本でも多施設で治験が行われており、その結果が待たれるところである。

2014年のAmerican College of Veterinary Internal Medicine ForumでADXS-cHER2(小児の骨肉腫に対する治療薬)の犬骨肉腫症例に対して第Ⅰ相臨床試験の結果が発表され、標準治療の後、微少残存病変を有する骨肉腫の犬に対して転移を防止、あるいは進行を遅らせることが可能であった。投与期間中、特に大きな副作用は認められなかった。コントロールの生存期間中央値は316日だったが、発表の時点では80%の犬が生存(そのうち30%は500日以上生存)していたため生存期間中央値には達しなかった。ADXS-cHER2はがん遺伝子であるHER-2/neuを発現(骨肉腫では40%が発現、転移巣では100%発現)する遺伝子組換えリステリア菌を含むワクチンであり、さらにHER-2はリステリオリシンとキメラ抗原化されているためがん特異的T細胞の誘導のみならずリステリオリシンのサイトカイン産生能も併せ持つとされている。ADXS-cHER2の免疫反応を評価するために免疫学的分析が実施され、ADXS-cHER2はHER-2に対する免疫寛容を打ち破り、HER-2特異的T細胞応答を誘導することが証明され、ADXS-cHER2を接種した犬の50%は、治療の4カ月以内にHER-2に対する免疫応答を生成したと報告された。現在、断脚せず放射線療法を実施した後におけるワクチンの効果についての臨床試験が実施されている。

悪性黒色腫以外でも、リンパ腫、血管肉腫、乳腺腫瘍、髄膜腫に対するワクチンの研究も進行中である^[23]。2012年、O'ConnorらはB細胞性リンパ腫ステージⅣ、Ⅴの8匹の犬に対して、19週のCHOP療法の後培養自己リンパ球を2週間おきに3回投与した結果、非投与群と比較してTumor-free-survivalとOverall survivalの有意な改善が認められたと報告している^[24]。この研究では症例犬のリンパ節に投与されたT細胞が浸潤していることが確認されており、T細胞が局所で抗腫瘍効果を発揮している可能性が示唆されている。

5. 免疫療法の効果判定法

免疫療法が発展していくにつれ、その効果を判定するための方法が議論となっている。免疫療法は、初期の抗腫瘍効果はそれほどでもないが、数カ月後に腫瘍が退縮、あるいは治療後の予後が大変良い症例が存在することなど、抗癌剤と異なる治療反応を示すことがある。そのため、その効果判定には従来の抗がん剤などの評価方法であるRESISTとは異なるImmune-related response cri-

teria ; irRC^[25]やimmune-related response evaluation criteria in solid tumors : irRECIST^[26]が提唱されている。

また、治療に反応する患者群は一部に留まっており、各症例において免疫病態の個人差が大きいことが考えられ、免疫療法の有効性に関するバイオマーカーの同定が望まれる。すなわち、免疫療法を何にでも効く魔法の弾丸ととらえるのではなく、治療効果が期待できる症例を選択することが重要であると考えられている。

おわりに

以上、簡単ではあるががんの免疫療法についてまとめた。「効果があるかわからないが副作用がないのでやってみよう」という考えが中心である獣医療における免疫療法が、意味のある免疫療法へと変わっていくことを願って稿を終えさせていただく。

引用文献

- [1] Mellman I, Coukos G, Dranoff G : Cancer immunotherapy comes of age, *Nature*, 480, 480-489 (2011)
- [2] Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow MA, Rizvi NA, Lesokhin AM, Sznol M : Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma, *N Engl J Med*, 369, 122-133 (2013)
- [3] Burnet M : The concept of immunological surveillance, *Prog Exp Tumor Res*, 13, 1-27 (1970)
- [4] Everson TC, Cole WH : Spontaneous regression of cancer : Preliminary report, 144, 366-380, *Annals Surg.* (1956)
- [5] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ : Cancer immunoeediting : integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion, *Science*, 331, 1565-1570 (2011)
- [6] Page DB, Yuan J, Wolchok, JD : Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 in immunotherapies for melanoma and other cancers, *Immunotherapy*, 2, 367-379 (2010)
- [7] Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molidor R, Galon J : Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer, *N Engl J Med*, 353, 2654-2666 (2005)
- [8] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, Pagès F : Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome, *Science*, 313, 1960-1964 (2006)
- [9] Pardoll DM : The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy, *Nat Rev Cancer*, 12 252-264(2012)
- [10] Rudd CE, Taylor A, Schneider H : CD28 and CTLA-4 coreceptor expression and signal transduction, *Immunol Rev*, 229, 12-26 (2009)
- [11] Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, Ahmed R : Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection, *Nature*, 439, 682-687 (2006)
- [12] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Urbaniak WJ : Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma, *N Engl J Med*, 363, 711-723 (2010).
- [13] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, Sznol M : Safety, activity, and immune correlates of anti_PD-1 antibody in cancer, *N Engl J Med*, 366, 2443-2454 (2012)
- [14] Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G : Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens, *Nat Rev Clin Oncol*, 8, 151-160 (2011)
- [15] Galluzzi L, Senovilla L, Zitvogel L, Kroemer G : The secret ally : immunostimulation by anticancer drugs, *Nat Rev Drug Discov*, 11, 215-233 (2012)
- [16] Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, Rosenberg SA : Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes, *Science*, 314, 126-129 (2006)
- [17] Sadelain M, Brentjens R, Rivière I : The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors, *Curr Opin Immunol*, 21, 215-223 (2009)
- [18] Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME, Rosenberg SA : Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1, *J Clin Oncol*, 29, 917-924 (2011)
- [19] Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH : Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia, *N Engl J Med*, 365, 725-733 (2011)
- [20] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH,

- Somerville RP, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, Rosenberg SA : Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor, *J Clin Oncol*, 33, 540-550 (2015)
- [21] Grosenbaugh DA, Leard AT, Bergman PJ, Klein MK, Meleo K, Susaneck S, Wolchok JD : Safety and efficacy of a xenogeneic DNA vaccine encoding for human tyrosinase as adjunctive treatment for oral malignant melanoma in dogs following surgical excision of the primary tumor, *Am J Vet Res*, 72, 1631-1638 (2011)
- [22] Ottnod JM, Smedley RC, Walshaw R, Hauptman JG, Kiupel M, Obradovich JE : A retrospective analysis of the efficacy of Oncept vaccine for the adjunct treatment of canine oral malignant melanoma, *Vet Comp Oncol*, 11, 219-229 (2013)
- [23] O'Connor CM, Wilson-Robles H : Developing T cell cancer immunotherapy in the dog with lymphoma, *ILAR J*, 55, 169-181 (2014)
- [24] O'Connor CM, Sheppard S, Hartline CA, Huls H, Johnson M, Palla SL, Cooper LJ : Adoptive T-cell therapy improves treatment of canine non-Hodgkin lymphoma post chemotherapy, *Sci Rep*, 2, 249, (2012)
- [25] Wolchok, JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Hodi FS : Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors : immune-related response criteria, *Clin Cancer Res*, 15, 7412-7420 (2009)
- [26] Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K : Adaptation of the immune related response criteria : irRECIST, *Ann Oncol* 25 (Supple 4), iv361-372 (2014)
- * 本論文は、平成28年3月に投稿されたものです