

新たな癌免疫療法：制御性T細胞制御療法

大西，秀哉
九州大学大学院医学研究院先端医療医学部門腫瘍制御学分野

鈴木，宏往
九州大学大学院医学研究院先端医療医学部門腫瘍制御学分野

近沢，信人
九州大学大学院医学研究院先端医療医学部門腫瘍制御学分野

森崎，隆
福岡がん総合クリニック

他

<https://doi.org/10.15017/18980>

出版情報：福岡醫學雑誌. 101 (10), pp.207-214, 2010-10-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



総 説

新たな癌免疫療法：制御性 T 細胞制御療法

¹⁾九州大学大学院医学研究院 先端医療医学部門 腫瘍制御学分野

²⁾福岡がん総合クリニック

大西 秀哉¹⁾, 鈴木 宏往¹⁾, 近沢 信人¹⁾, 森崎 隆²⁾, 片野 光男¹⁾

はじめに

制御性 T 細胞 (Treg 細胞) は, 基本的には自己抗原に対する免疫寛容, すなわち自己反応性リンパ球の活性化および増殖を抑制する機能を有する特殊な CD4⁺ T cell の一群である. 従って, 癌抗原の多くが自己抗原であることを考慮すると, Treg 細胞は抗腫瘍免疫を抑制し, 結果として腫瘍の増殖を促進すると考えられている. つまり, Treg 細胞は癌細胞に対する細胞障害性 T リンパ球 (CTL) 誘導を抑制していると考えられる. したがって, 癌免疫療法の効果を高めるためには, Treg 細胞数あるいは機能を抑制する必要がある. 本稿では, Treg 細胞制御療法に焦点を当てた新しい癌免疫療法について述べたい.

1. Treg 細胞の基本的な情報

前述の通り, Treg 細胞は自己反応性リンパ球の活性化および増殖を抑制する機能を有する T cell であるが, 研究開発型医療としての最新の癌免疫療法を理解するためには Treg 細胞に関する次に示す 2 つの基本的な情報を理解しておく必要がある.

(1) Treg 細胞には nTreg 細胞と iTreg 細胞の 2 種類が存在する

Treg 細胞には, 胸腺において CD4⁺CD8⁺ T 細胞から分化した naturally occurring Treg (nTreg) 細胞と, naïve CD4⁺ T (Tn) 細胞から, 癌により分泌される TGF- β などのサイトカインにより末梢で分化, 誘導される inducible Treg (iTreg) 細胞の 2 種類が存在し, 両者を識別することは困難である. さらに CD4⁺Foxp3⁺ T 細胞に加えて, 制御性機能をもつ CD4⁺Foxp3⁻ T 細胞 (別名 Tr1, Th3) も iTreg と分類できる. nTreg や iTreg の分化・誘導機序に関しては未だ不明な点が多く残されているが, 本稿では Foxp3⁺Treg 細胞の知見にフォーカスをあてて解説する. 代表的なモデルの一つを紹介する (図 1)¹⁾²⁾. 腫瘍免疫抑制には iTreg 細胞の関与が大きいと考えられ, 最近注目されるようになってきた.

(2) Treg 細胞による免疫抑制機序

Treg 細胞による免疫抑制機序として, 次の 4 つが考えられている. ① Treg 細胞の産生する TGF- β をはじめとする抑制性サイトカインを介した effector T 細胞機構の抑制, ② Treg 細胞の分泌する granzyme B などの傷害性分子を介した effector T 細胞の apoptosis, ③ CD25 を高発現する Treg 細胞による, 微小環境に存在する IL-2 の横どりによる effector T 細胞の機能低下や apoptosis, および④ Treg 細胞による樹状細胞 (DC) の形質変化を介した二次的な effector T 細胞機能の抑制などが考えられる³⁾.

Hideya ONISHI¹⁾, Hiroyuki SUZUKI¹⁾, Nobuhito CHIKAZAWA¹⁾, Takashi MORISAKI²⁾ and Mitsuo KATANO¹⁾

¹⁾Cancer Therapy and Research, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

²⁾Fukuoka Cancer General Clinic

New Immunotherapy Against Cancer : A Therapy to Control Regulatory T Cell

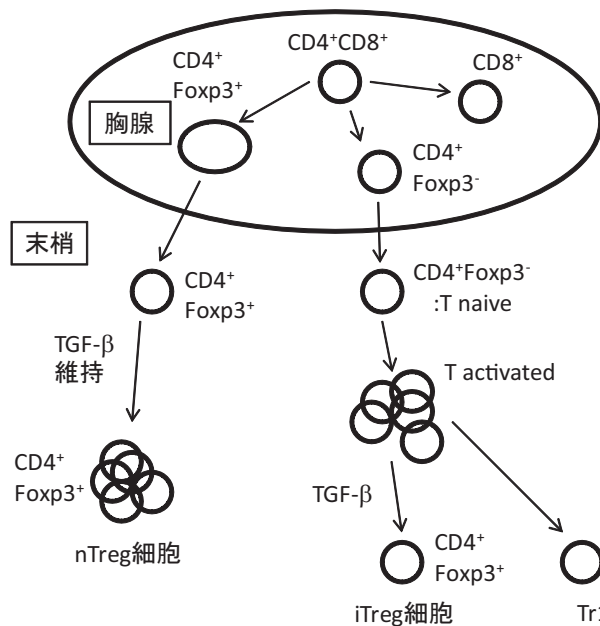


図1 nTreg細胞とiTreg細胞の分化・維持(文献1)より改編).

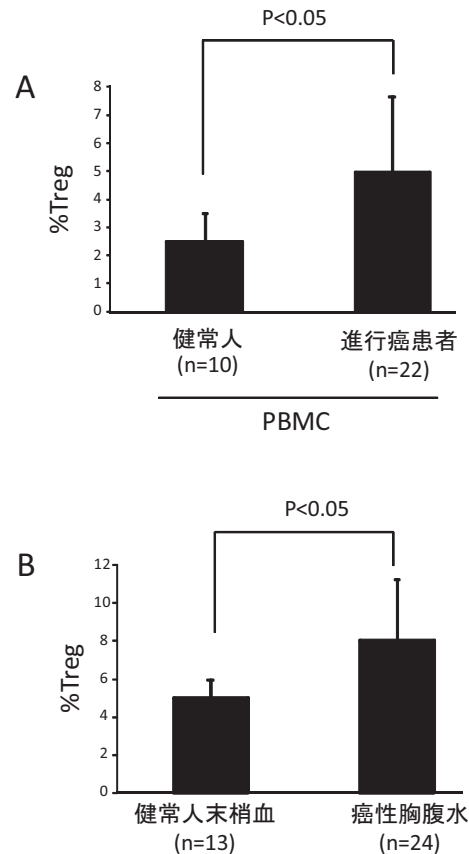
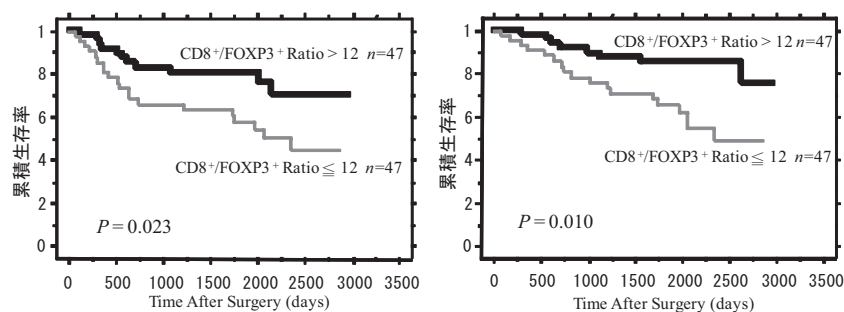


図2 癌患者末梢血, 癌性胸腹水におけるTreg細胞の増加. 平均±標準偏差. (文献¹³⁾¹⁴⁾より改編).



Disease free survival

Overall survival

図3 大腸癌においてCD8⁺T細胞に対し, FOXP3⁺細胞比率が高い症例では予後不良である. (文献¹⁵⁾より改編).

2. 癌におけるTreg細胞の増加

Treg細胞は, 末梢血中のCD4⁺T細胞の5-10%を占め, 通常の状態ではリンパ節を主体とするリンパ臓器に存在している^{4)~7)}. 一方, 健康成人に比べ非小細胞肺癌や卵巣癌患者末梢血中のTreg細胞増加が報告され⁸⁾, その後, 乳癌, 大腸癌, 食道癌, 胃癌, 肝細胞癌, 白血病, 肺癌, 膵癌, リンパ腫, 悪性黒色腫などで同様のことが報告された^{9)~11)}. さらには, 癌性胸腹水中でのTreg細胞の増加の可能性も報告された⁸⁾¹²⁾. われわれも, 健康者末梢血に比べて, 進行癌患者末梢血および癌性胸腹水においてTreg細胞が増加していること(図2)¹³⁾¹⁴⁾, 大腸癌局所に浸潤するTreg細胞とCD8⁺T細胞を調べたとき, CD8⁺T細胞に対しFOXP3陽性細胞比率が高い症例では予後不良であること(図3)¹⁵⁾を確認している. 癌患者および癌局所でのTreg細胞の増加の理由としては, リンパ臓器からの癌局所へのTreg細胞の集積, 癌

局所での iTreg の誘導,あるいは Treg 細胞分裂増殖などの可能性が報告されているが,未だ一定の見解は得られていない。

3. 現在までに報告された Treg 細胞制御に関する臨床試験の概要

上記の理論的背景に基づいて, Treg 細胞の減少および除去を目的として臨床試験レベルで実施されている治療のうちの2つについて概要を紹介する。

(1) CD25 分子に対する抗体を用いた治療法

Treg 細胞が CD25 分子を高発現していることから, CD25 に対する抗体を用いた治療法が試みられている。しかし, ヒト化した抗 CD25 抗体 (basiliximab) が開発されたが, 臨床レベルで抗腫瘍効果を得たという報告は未だ見当たらず, 酵素処理した diphtheria toxin と IL-2 を融合させた denileukin diftitox (Ontak) の臨床試験が注目されている。Ontak は IL-2 を介して Treg 細胞上の CD25 に結合し, エンドサイトーシスにより取り込まれ, diphtheria toxin の蛋白合成阻害により Treg 細胞にアポトーシスを誘導する¹⁶⁾。少数例の検討ではあるが, Ontak 投与による末梢血 Treg 細胞の減少, T 細胞活性化増強および臨床効果が得られたという報告¹⁷⁾や, Ontak 投与に続いて実施された DC ワクチン効果を増強したという報告がある¹⁸⁾。

(2) Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4 : CTLA-4 に対する抗体を用いた治療法

CTLA-4 は Treg 細胞に発現しており, Treg 細胞の抑制機能を担っていると考えられている。CTLA-4 を介した抑制機序は3つ想定されている。1つ目は, CTLA-4 からのシグナルが Treg 細胞の抑制機能を作動させる機序であり, 2つ目は CTLA-4 が effector T 細胞上の CD80 (あるいは CD86) に結合し, 直接 negative signal を送る可能性, 3つ目は Antigen-presenting cells (APCs) にトリプトファン分解酵素である Indoleamine 2, 3-dioxygenase ; IDO を誘導し間接的に effector T 細胞機能を抑制する機序である¹⁹⁾。つまり, CTLA-4 からのシグナルは抗腫瘍免疫を負に制御しており, 免疫療法の効果を制限していると思われる。いくつかの臨床試験により, 転移性悪性黒色腫, 卵巣癌, B cell リンパ腫に対して一定の腫瘍抑制効果が得られている^{20)~22)}。

4. Treg 細胞制御に関する最近の知見

最近, 癌の免疫療法を考える上で考慮すべき様々な基礎的な情報が報告されてきた。ここでは, 順不動に最新の報告を列挙し紹介する。

(1) Glucocorticoid-induced TNF-receptor : GITR 抗体を用いた治療法が試みられている。

Treg 細胞の抑制機能に関与している GITR に対する抗 GITR 抗体が in vitro および in vivo において Treg 細胞の抑制機能を消失させることを示唆する報告がある²³⁾²⁴⁾。しかし, GITR は Treg 細胞だけではなく, CD25⁺T 細胞や樹状細胞 (DC) などにも発現しており, DC は同時に GITR ligand (GITRL) も発現している²⁵⁾。GITR は GITRL と結合し GITRL からのシグナルが DC の機能を抑制する可能性も指摘されており²⁶⁾, 抗 GITR 抗体が生体免疫系に対しどのように作用するかは混沌としている。

(2) 薬剤を用いた Treg の抑制作用についても, 近年報告されてきた。シクロホスファミドは Treg 細胞数の減少あるいは機能の減弱によって抗腫瘍効果を増大させると考えられており, ペプチドワクチン療法など癌に対する細胞療法への応用が試みられている。また, Treg 細胞の増殖や機能に必須の IL-2 の産生や IL-2 シグナルを抑制することで cyclosporin A (CsA) や tacrolimus (FK506) にも Treg 細胞の数や機能を低下させる作用があり²⁷⁾²⁸⁾, 臨床応用も検討されている。その他, Treg 細胞がパクリタキセルに高感受性であること²⁹⁾, イマチニブが Treg 細胞のマスター遺伝子である FOXP3 発現を抑制すること³⁰⁾, ダサチニブは G0/G1 arrest により Treg 細胞の増殖抑制および FOXP3 発現減弱による機能抑制を誘導すること³¹⁾が報告された。

(3) 最近, 低酸素環境が hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) の発現を通して Treg 細胞の FOXP3 発

- 現亢進を誘導することで, Treg 細胞数の増加および抑制機能の亢進に関与している可能性が報告された³²⁾. HIF-1 α は vascular endothelial growth factor (VEGF) の転写因子である. われわれは, VEGF が癌性腹水中の Treg 細胞誘導に関与し, 抗 VEGF 抗体 (アバスタチン) が Treg 細胞の増加を抑制する可能性を報告している¹³⁾.
- (4) CD4⁺ T 細胞には CD4 発現の弱いサブセット CD4^{low} T 細胞 (CD4^{low}) が存在するが³³⁾, CD4^{low} は CD25 および FOXP3 発現が高く, CD4^{low}CD25^{high} T 細胞は新たな Treg 細胞分画であるという報告がある³⁴⁾.
- (5) 発癌や癌の進展に関与している形態形成シグナル系の 1 つである Notch シグナルが, FOXP3 プロモーター制御を通して FOXP3 発現をコントロールしている可能性が新たに示された³⁵⁾. すなわち, 癌進展および抗腫瘍免疫の両面から Notch シグナルが治療標的となる可能性がある.
- (6) 通常の CD4⁺ T 細胞に比べ, Treg 細胞では p38MAP 経路が著明に活性化されており, p38MAP キナーゼ経路の阻害は TGF- β による CD4⁺ T 細胞の Treg 細胞への変換を抑制する可能性が示された³⁶⁾. TGF- β が Treg 細胞の誘導, 維持に中心的役割を果たしていることおよび TGF- β が Smad 非依存性に p38MAP キナーゼ経路を活性化させる経路も報告されていること³⁷⁾を考慮すると, p38MAP キナーゼ経路は抗腫瘍免疫増強のための標的となる可能性がある.
- (7) STAT3 阻害剤である WP1066 は, 悪性グリオーマ患者の免疫寛容を回復させることが示唆されている³⁸⁾. 最近, この機序の 1 つとして, WP1066 が iTreg 細胞の誘導を抑制する可能性が報告された³⁹⁾.
- (8) 腎癌組織における Treg 細胞数と腫瘍の cyclooxygenase-2 (COX-2) 発現の相関解析の結果から, Treg 細胞集積における COX-2 の関与も示唆されている⁴⁰⁾.
- (9) FOXP3 遺伝子導入樹状細胞によるワクチン療法により, FOXP3⁺細胞に対する CTL を誘導し, Treg 細胞を特異的に除去しようというユニークな試みがマウスのレベルで行われている⁴¹⁾.
- (10) IL-21 遺伝子導入腫瘍細胞を移植したマウスモデルにおいて, 腫瘍局所で産生される IL-21 が effector T 細胞の腫瘍内浸潤を高め, Treg 細胞の浸潤を抑制することで抗腫瘍免疫を亢進させる可能性が報告された⁴²⁾.
- (11) マウスにおいて TGF- β R 遺伝子を導入した癌細胞と DC との融合細胞によるワクチン療法が提唱された⁴³⁾. 融合細胞は TGF- β R を発現し, 二次リンパ器官での TGF- β による Treg 細胞誘導を抑制し, ワクチン効果を増強することが報告されている.
- (12) その他, 担癌モデルレベルでは, iTreg 細胞を誘導する TGF- β や IL-10 に対する中和抗体の可能性⁴⁴⁾, granzyme B 阻害剤の可能性⁴⁵⁾, FasL に対するブロック抗体の可能性⁴⁶⁾, および FasL 蛋白の移入⁴⁷⁾, などが提唱されている.

5. Treg 細胞制御療法の新たな展開

更なる Treg 細胞制御療法開発のため, 現在われわれが行っている代表的な 2 つの研究について紹介する.

(1) 癌性胸腹水中の exosome あるいは exosome 上に発現する TGF- β 1 を標的とする方法

Exosomes (Ex) とは, 多胞エンドソームが, 細胞膜と融合することによって細胞外に放出される細胞内部の小胞であり, 大きさは 50-100 nm であり (図 4)⁴⁸⁾. 免疫細胞の生物学的な特徴である MHC class I, 腫瘍抗原, FasL などの分子を発現していると考えられている⁴⁹⁾. われわれは, 癌性胸腹水由来の exosome が, Treg 細胞生存延長に関与し, Treg 細胞生存延長の効果は, exosome 表面に発現している TGF- β 1 を阻害することにより, 有意に低下することを報告した¹⁴⁾. 従って, exosome あるいは exosome 上の TGF- β 1 の制御が免疫療法における新たな治療戦略となる可能性があると考えている.

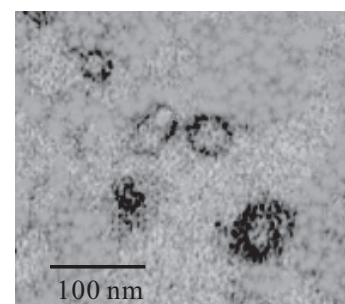


図 4 エキソゾームの代表的な電子顕微鏡像. (文献¹⁴⁾より改編).

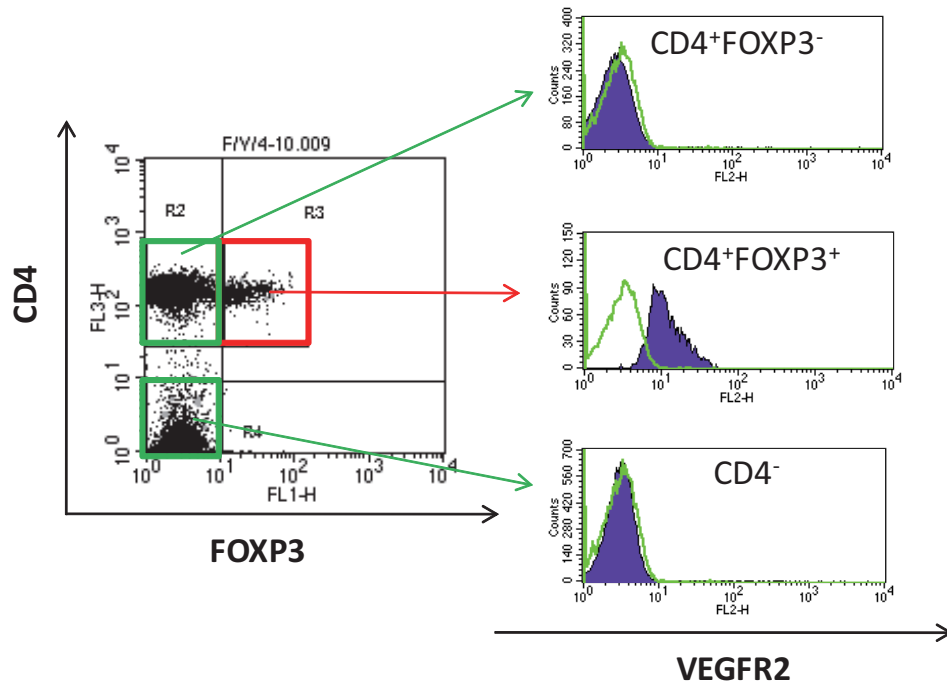


図5 VEGFR2 は CD4 + FOXP3 + 細胞のみに発現する. (文献⁵⁰⁾より改編).

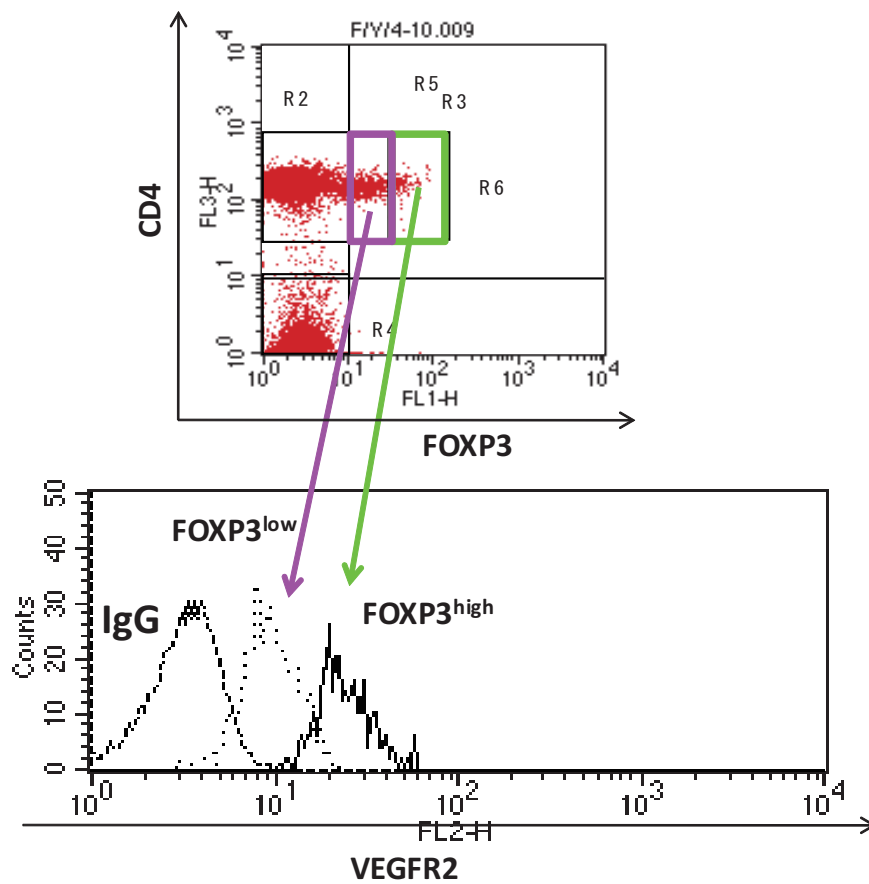


図6 VEGFR2 は CD4 + FOXP3^{high} 細胞に選択的に発現する. (文献⁵⁰⁾より改編).

(2) Treg に発現する vascular endothelial growth factor receptor2 (VEGFR2) を標的とする方法

われわれは、最近 Treg 細胞表面に発現する標的分子として VEGFR2 を発見した (図5)⁵⁰⁾。VEGFR2 は CD4⁺FOXP3^{high}細胞に選択的に発現している (図6)。Treg 細胞を標的とする上で、細胞表面に発現し、また FOXP3 発現の高い分画のみを標的にできる点で非常に有益であると考えられる。最近、癌細胞の新生血管を標的とした VEGFR2 ペプチドワクチンが開発されてきているが、これにより Treg 細胞も標的となっている可能性を著者らは考えている。

おわりに

本稿で紹介したように、Treg 細胞の研究は患者治療を視野に入れた臨床応用の段階へと発展しつつある。今後はさらに、cytotoxic T lymphocyte (CTL) が実際に働く場である癌局所での Treg 細胞制御のために、Treg 細胞の分化、誘導に必要な IL-2, TGF- β , VEGF などの腫瘍局所での制御や、Treg 細胞が発現する遊走因子に対するレセプター制御による Treg 細胞の癌局所集積の制御などの開発が必要と考えられる。

参 考 文 献

- 1) Sundrud MS and Rao A : New twists of T cell fate: control of T cell activation and tolerance by TGF- β and NFAT. *Curr Opin Immunol.* 19 : 287-293, 2007.
- 2) Liston A and Rudensky AY : Thymic development and peripheral homeostasis of regulatory T cells. *Curr Opin Immunol.* 19 : 176-185, 2007.
- 3) Vignali DAA, Collison LW and Workman CJ : How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol.* 8 : 523-532, 2008.
- 4) Shevach EM : CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells : more questions than answers. *Nat Rev Immunol.* 2 : 389-400, 2002.
- 5) Wood KJ and Sakaguchi S : Regulatory T cells in transplantation tolerance. *Nat Rev Immunol.* 3 : 199-210, 2003.
- 6) von Herrath MG and Harrison LC : Antigen-induced regulatory T cells in autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 3 : 223-232, 2003.
- 7) Bach JF : Regulatory T cells under scrutiny. *Nat Rev Immunol.* 3 : 189-198, 2003.
- 8) Woo EY, Chu CS, Goletz TJ, Schlienger K, Yeh H, Coukos G, Rubin SC, Kaiser LR and June CH. Regulatory CD4⁺CD25⁺ T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. *Cancer Res.* 61 : 4766-4772, 2001.
- 9) Liyanage UK, Moore TT, Joo HG, Tanaka Y, Herrmann V, Doherty G, Drebin JA, Strasberg SM, Eberlein TJ, Goedegebuure PS and Linehan DC : Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma. *J Immunol.* 169 : 2756-2761, 2002.
- 10) Wolf AM, Wolf D, Steurer M, Gastl G, Gunsilius E and Grubeck-Loebenstien B : Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients. *Clin Cancer Res.* 9 : 606-612, 2003.
- 11) Sasada T, Kimura M, Yoshida Y, Kanai M and Takabayashi A : CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in patients with gastro-intestinal malignancies : possible involvement of regulatory T cells in disease progression. *Cancer* 98 : 1089-1099, 2003.
- 12) Woo EY, Yeh H, Chu CS, Schlienger K, Carroll RG, Riley JL, Kaiser LR and June CH : Cutting edge : regulatory T cells from lung cancer patients directly inhibit autologous T cell proliferation. *J Immunol.* 168 : 4272-4276, 2002.
- 13) Wada J, Yamasaki A, Nagai S, Yanai K, Fuchino K, Kameda C, Tanaka H, Koga K, Nakashima H, Nakamura M, Tanaka M, Katano M and Morisaki T : Regulatory T-cells are possible effect prediction markers of immunotherapy for cancer patients. *Anticancer Res.* 28 : 2401-2408, 2008.
- 14) Wada J, Onishi H, Suzuki H, Yamasaki A, Nagai S, Morisaki T and Katano M : Surface-bound TGF- β 1 on effusion-derived exosomes participates in maintenance of number and suppressive function of regulatory T-cells in malignant effusions. *Anticancer Res.* 30 : 3747-3757, 2010.
- 15) Suzuki H, Chikazawa N, Tasaka T, Wada J, Yamasaki A, Kitauro Y, Sozaki M, Tanaka M, Onishi H, Morisaki T and Katano M : Intratumoral CD8(+) T/FOXP3 (+) cell ratio is a predictive marker for survival in patients

- with colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 59 : 653–661, 2010.
- 16) Zou W : Immunosuppressive networks in the tumor environment and their therapeutic relevance. *Nat Rev Cancer* : 5 : 263–274, 2005.
 - 17) Barnett B, Kryczek I, Cheng P, Zou W and Curiel TJ : Regulatory T cells in ovarian cancer : biology and therapeutic potential. *Am J Reprod Immunol.* 54 : 369–377, 2005.
 - 18) Dannull J, Su Z, Rizzieri D, Yang BK, Coleman D, Yancey D, Zhang A, Dahm P, Chao N, Gilboa E and Vieweg J : Enhancement of vaccine-mediated antitumor immunity in cancer patients after depletion of regulatory T cells. *J Clin Invest.* 115 : 3623–3633, 2005.
 - 19) Mellor AL and Munn DH : IDO expression by dendritic cells : tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol.* 4 : 762–774, 2004.
 - 20) Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, Haluska FG, Butler M, Seiden MV, Davis T, Henry-Spires R, MacRae S, Willman A, Padera R, Jaklitsch MT, Shankar S, Chen TC, Korman A, Allison JP and Dranoff G : Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 100 : 4712–4717, 2003.
 - 21) Weber JS, O'Day S, Urba W, Powderly J, Nichol G, Yellin M, Snively J and Hersh E : Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 26 : 5950–5956, 2008.
 - 22) Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, LaPlant BR, Kabat BF, Fernando D, Habermann TM, Inwards DJ, Verma M, Yamada R, Erlichman C, Lowy I and Timmerman JM : Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 15 : 6446–6453, 2009.
 - 23) McHugh RS, Whitters MJ, Piccirillo CA, Young DA, Shevach EM, Collins M and Byrne MC : CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells : gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Immunity* 16 : 311–323, 2002.
 - 24) Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T, Ishida Y and Sakaguchi S : Stimulation of CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nat Immunol.* 3 : 135–142, 2002.
 - 25) Nocentini G and Riccardi C : GITR : a multifaceted regulator of immunity belonging to the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Eur J Immunol.* 35 : 1016–1022, 2005.
 - 26) Nocentini G, Ronchetti S, Cuzzocrea S and Riccardi C : GITR/GITRL : more than effector T cell co-stimulatory system. *Eur J Immunol.* 37 : 1165–1169, 2007.
 - 27) Shibutani S, Inoue F, Aramaki O, Akiyama Y, Matsumoto K, Shimazu M, Kitajima M, Ikeda Y, Shirasugi N and Niimi M : Effects of immunosuppressants on induction of regulatory cells after intratracheal delivery of alloantigen. *Transplantation.* 79 : 904–913, 2005.
 - 28) Kawai M, Kitade H, Mathieu C, Waer M and Pirenne J : Inhibitory and stimulatory effects of cyclosporine A on the development of regulatory T cells in vivo. *Transplantation.* 79 : 1073–1077, 2005.
 - 29) Zhang L, Dermawan K, Jin M, Liu R, Zheng H, Xu L, Zhang Y, Cai Y, Chu Y and Xiong S : Differential impairment of regulatory T cells rather than effector T cells by paclitaxel-based chemotherapy. *Clin Immunol.* 129 : 219–229, 2008.
 - 30) Larmonier N, Janikashvili N, LaCasse CJ, Larmonier CB, Cantrell J, Situ E, Lundeen T, Bonnotte B and Katsanis E : Imatinib mesylate inhibits CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell activity and enhances active immunotherapy against BCR-ABL⁺ tumors. *J Immunol.* 181 : 6955–6963, 2008.
 - 31)** Yamazaki S, Dudziak D, Heidkamp GF, Fiorese C, Bonito AJ, Inaba K, Nussenzweig MC and Steinman RM : CD8⁺CD205⁺ splenic dendritic cells are specialized to induce Foxp3⁺ regulatory T cells. *J Immunol.* 181 : 6923–6933, 2008.
 - 32) Ben-Shoshan J, Maysel-Auslender S, Mor A, Keren G and George J : Hypoxia controls CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell homeostasis via hypoxia-inducible factor-1 α . *Eur J Immunol.* 38 : 2412–2418, 2008.
 - 33) Bryl E, Gazda M, Foerster J and Witkowski JM : Age-related increase of frequency of a new, phenotypically distinct subpopulation of human peripheral blood T cells expressing lowered levels of CD4. *Blood.* 98 : 1100–1107, 2001.
 - 34) Bryl E, Daca A, Jozwik A and Witkowski JM : Human CD4^{low}CD25^{high} regulatory T cells indiscriminately kill autologous activated T cells. *Immunology.* 128 : e287–295, 2008.
 - 35) Ou-Yang HF, Zhang HW, Wu CG, Zhang P, Zhang J, Li JC, Hou LH, He F, Ti XY, Song LQ, Zhang SZ, Feng L, Qi HW and Han H : Notch signaling regulates the FOXP3 promoter through RBP-J⁻ and Hes1-dependent mechanisms. *Mol Cell Biochem.* 320 : 109–114, 2009.

- 36) Huber S, Schrader J, Fritz G, Presser K, Schmitt S, Waisman A, Lüth S, Blessing M, Herkel J and Schramm C : P38 MAP kinase signaling is required for the conversion of CD4⁺CD25⁻ T cells into iTreg. PLOS ONE. 3 : e3302, 2008.
- 37) Yu L, Hebert MC and Zhang YE. TGF- β receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF- β responses. EMBO J. 21 : 3749-3759, 2002.
- 38) Hussain SF, Kong LY, Jordan J, Conrad C, Madden T, Fokt I, Priebe W and Heimberger AB : A novel small molecule inhibitor of signal transducers and activators of transcription 3 reverses immune tolerance in malignant glioma patients. Cancer Res. 67 : 9630-9636, 2007.
- 39) Kong LY, Wei J, Sharma AK, Barr J, Abou-Ghazal MK, Fokt I, Weinberg J, Rao G, Grimm E, Priebe W and Heimberger AB : A novel phosphorylated STAT3 inhibitor enhances T cell cytotoxicity against melanoma through inhibition of regulatory T cells. Cancer Immunol Immunother. 58 : 1023-1032, 2008.
- 40) Li JF, Chu YW, Wang GM, Zhu TY, Rong RM, Hou J and Xu M : The prognostic value of peritumoral regulatory T cells and its correlation with intratumoral cyclooxygenase-2 expression in clear cell renal cell carcinoma. BJU Int. 103 : 399-405, 2009.
- 41) Nair S, Boczkowski D, Fassnacht M, Pisetsky D and Gilboa E : Vaccination against the forkhead family transcription factor Foxp3 enhances tumor immunity. Cancer Res. 67 : 371-380, 2007.
- 42) Kim-Schulze S, Kim HS, Fan Q, Kim DW and Kaufman HL : Local IL-21 promotes the therapeutic activity of effector T cells by decreasing regulatory T cells within the tumor microenvironment. Mol Ther. 17 : 380-388, 2009.
- 43) Zhang M, Berndt BE, Chen JJ and Kao JY : Expression of a soluble TGF- β receptor by tumor cells enhances dendritic cell/tumor fusion vaccine efficacy. J Immunol. 181 : 3690-3697, 2008.
- 44) Strauss L, Bergmann C, Gooding W, Johnson JT and Whiteside TL : The frequency and suppressor function of CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ T cells in the circulation of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. Clin Cancer Res. 13 : 6301-6311, 2007.
- 45) Gondek DC, Lu LF, Quezada SA, Sakaguchi S and Noelle RJ : Cutting edge : contact-mediated suppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism. J Immunol. 174 : 1783-1786, 2005.
- 46) Janssens W, Carlier V, Wu B, VanderElst L, Jacquemin MG and Saint-Remy JM : CD4⁺CD25⁺ T cells lyse antigen-presenting B cells by Fas-Fas ligand interaction in an epitope-specific manner. J Immunol. 171 : 4604-4612, 2003.
- 47) Chen A, Liu S, Park D, Kang Y and Zheng G : Depleting intratumoral CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells via FasL protein transfer enhances the therapeutic efficacy of adoptive T cell transfer. Cancer Res. 67 : 1291-1298, 2007.
- 48) Mignot G, Roux S, Thery C, Segura E and Zitvogel L : Prospects for exosomes in immunotherapy of cancer. J Cell Mol Med. 10 : 376-388, 2006.
- 49) Andre F, Scharzt NE, Movassagh M, Flament C, Pautier P, Morice P, Pomel C, Lhomme C, Escudier B, Le Chevalier T, Tursz T, Amigorena S, Raposo G, Angevin E and Zitvogel L : Malignant effusions and immunogenic tumor-derived exosomes. Lancet 360 : 295-305, 2002.
- 50) Suzuki H, Onishi H, Wada J, Yamasaki A, Tanaka H, Nakano K, Morisaki T and Katano M : VEGFR2 is selectively expressed by FOXP3^{high}CD4⁺ Treg. Eur J Immunol. 40 : 197-203, 2010.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)

プロフィール

大西 秀哉 (おおにし ひでや)

九州大学准教授 (大学院医学研究院 先端医療医学部門 腫瘍制御学分野)。医博。

◆**略歴** : 1968 年静岡県裾野市に生まれる。1994 年九州大学医学部卒業。2003 年同大学院医学系学府臓器機能医学専攻博士課程 早期修了。2006 年 NIH 研究員 (小児腫瘍学部門)。2009 年九州大学大学院医学研究院先端医療医学部門腫瘍制御学分野 助教。2010 年 4 月同講師。2010 年 11 月より現職。

◆**研究テーマ** : 活性化リンパ球および樹状細胞を用いた免疫細胞療法を改良・開発し、標準治療を終え、他に治療法のない進行癌患者さんに少しでも希望を与えてあげたい。

◆**趣味** : 将棋 (羽生マジックを解明すること)、地図を見る (収集する) こと