

■ 総 説

癌免疫細胞療法：樹状細胞ワクチン及び活性化リンパ球療法

谷川 啓司

要 旨

がん免疫療法は、チェックポイント阻害剤などの新しい治療法によって重要な進展を遂げていますが、依然としてがんに対する免疫応答が十分でないという課題が残されています。本総説では、樹状細胞ワクチンと活性化リンパ球療法に焦点を当て、がんに対する免疫応答をどのように強化できるかを論じます。樹状細胞ワクチンは、抗原提示能を持つ樹状細胞を用いて患者の免疫系を活性化し、特にT細胞にがんに対する免疫記憶を形成させることが主な目的です。これに伴い、より効果的な抗原の探索が進められており、近年では遺伝子解析技術の進展により、がん関連抗原や変異遺伝子に由来するネオアンチゲンの利用が進んでいます。一方、活性化リンパ球療法では、患者自身のリンパ球を増殖させて活性化し、がん細胞に対する強力な免疫反応を引き起こすことを目的としています。これらの治療法は、がん細胞の排除を促進する有望な手段とされています。今後、がん治療全体の枠組みの中で、免疫療法のさらなる発展が期待され、患者個々の状態に合わせた治療戦略がますます重要になるでしょう。

Key words 樹状細胞ワクチン, 癌抗原, 活性化Tリンパ球, 免疫細胞療法, 癌予防治療

■ Review

Cancer Immunotherapy: Dendritic Cell Vaccines and Activated Lymphocyte Therapy

Keishi Tanigawa

Abstract

Cancer immunotherapy has made significant progress, particularly with immune checkpoint inhibitors; however, the challenge of eliciting a strong immune response against cancer persists. This review focuses on dendritic cell vaccines and activated lymphocyte therapy, discussing how these approaches can enhance immune responses to cancer. Dendritic cell vaccines aim to activate the patient's immune system by utilizing antigen-presenting dendritic cells, primarily to generate long-lasting T-cell memory against cancer. Research has increasingly focused on identifying more effective antigens, with advancements in genetic analysis now enabling the use of cancer-associated antigens derived from highly expressed genes related to proliferation, as well as neoantigens produced by mutated genes during tumorigenesis. On the other hand, activated lymphocyte therapy involves expanding and activating the patient's own lymphocytes to trigger a potent immune response against cancer cells. These therapies hold promise in promoting the elimination of cancer cells. As cancer treatment evolves, further development of immunotherapy within the broader framework of cancer treatment is anticipated, with a growing need for personalized therapeutic strategies tailored to each patient.

(WAARM Journal, 2024; 6: 12–19)

はじめに

癌に対する免疫反応は、これまで腫瘍免疫の研究
者以外の臨床医の間ではあまり注目されていません
でした。しかし、2018年に本庶佑先生とJames P

Allsion 先生がノーベル生理学・医学賞を受賞した
ことを契機に、臨床現場でも関心が急速に高まりま
した。免疫チェックポイントを阻害することにより、
免疫細胞が腫瘍細胞を攻撃する新たな癌治療戦略が
確立され、癌免疫の重要性が認識されるようになり

ました。しかし、腫瘍免疫に精通していない臨床医の中には、チェックポイント阻害薬と従来の抗癌剤との根本的な違いを理解していない場合もあり、癌に対する免疫反応という観点よりも、単に新たな抗腫瘍効果をもつ薬剤として捉えられることも多いように思われます。従来の癌治療は、主に癌細胞や癌組織に直接働きかけるものでしたが、免疫療法では癌に対する不十分な免疫反応に働きかけて強化させているという点で大きく異なります（図1）。腫瘍免疫の研究では、癌に対する免疫反応がなぜ弱いのか、そしてそれをどのように強化するかが長らく議論されてきました。一つは、免疫チェックポイントなどによる、癌に対して体内で形成された免疫反応に対する免疫抑制が存在し、それを解除する方法です。そしてもう一つは、異物としての特徴が弱い癌に対する免疫反応をいかに増強させるかという課題です。本稿では免疫療法の中でも、後者、すなわち抗原性の弱さに対する対策としての樹状細胞ワクチンや活性化リンパ球療法について、その抗原性の認識と免疫細胞の攻撃力を強化する治療法として解説し、さらにその将来的な応用性についても考察します。

1. 癌の生物学的特性と従来の癌治療戦略

癌は、細胞分裂時に生じた遺伝子変異が蓄積し、その誤った遺伝情報が作用した結果、無限増殖や転移能といった不可逆的な変化を引き起こします。癌化した細胞は絶えず増殖を続け、腫瘍を形成し、原発巣や転移巣で増大します。これにより、腫瘍が増大した臓器の機能が損なわれ、機能障害や症状を引き起こし、最終的には生命維持機能の低下に至ります。そのため、癌治療の究極的な目標は、増殖し続ける癌細胞や腫瘍を除去または縮小させ、増大を制御することで、機能障害や症状を抑制し、生命機能維持を図ることにあります¹⁾。

従来の癌治療は、癌と診断された腫瘍が確認できる部位を除去する手術療法や放射線療法（局所治療）、および体内の癌細胞数を減少させるために薬剤を投与する化学療法（全身治療）の3大治療に基づいており、この基本的な構図は現在も変わっていません。近年、局所治療では正確かつ効果的に治療が可能のように技術革新が進み、治療後の合併症対策や安全性も向上しています。さらに、化学療法においては、癌細胞の増殖に関わるシグナル伝達経路を標的とした分子標的薬などの新規抗癌剤の開発が飛躍的に進み、治療の内容や効果に大きな進展が見られました²⁾。これらの3大治療は、癌に対する免疫反応との直接的な関係性がほとんど示されておらず、そのため、多くの臨床医が癌に対する免疫反応に関心を持たなかった可能性があります。

2. 癌細胞の抗原性と低い免疫反応の弱さ

癌細胞では、増殖や分化に関与する多くの遺伝子に変異が生じ、その結果として無制限な増殖能力を獲得します。また、癌細胞では、これらの変異した遺伝情報に基づき、正常細胞には発現していないタンパク質などが作られ、それが異物としての特徴を持つようになります。癌細胞で作られた異常なタンパク質は分解され、その一部が癌細胞の表面に提示されます（癌の抗原性）。これにより、免疫系はそれを非自己（異物）として認識し、免疫反応で排除を試みます³⁾（図2）。この排除の強さは、異物の免疫原性に依存します。免疫原性が強ければ免疫反応も強く、弱ければ免疫反応も弱くなります。癌細胞は、変異した遺伝情報に基づく異常なタンパク質により抗原性を示しますが、大部分の遺伝子は正常な状態を保っているため、細菌やウイルスのような完全な異物に比べると、明らかにその免疫原性は低く、その結果、免疫反応も弱くなります⁴⁾。もし癌

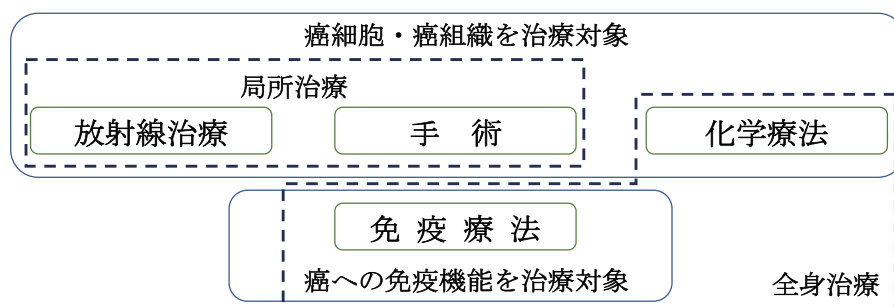


図1 癌の三大治療と免疫療法の立ち位置

癌の三大治療は手術、放射線（局所治療）、及び化学療法（全身治療）で構成され、免疫療法は全身治療に分類される。三大治療の働きは癌そのものを対象にし、免疫療法は正常な免疫機能を対象とする。

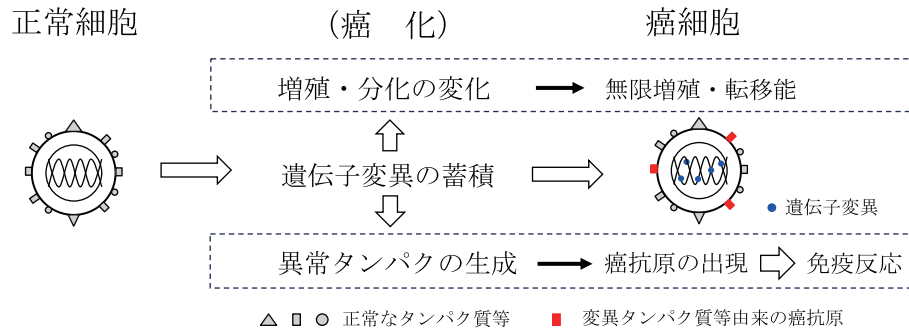


図2 癌化における病理的性格と免疫反応

癌細胞は変異遺伝子により無限増殖と転移能を獲得するが、同時に正常細胞にはないタンパク質を作ることによって抗原性を得て、免疫反応を引き起こす。

細胞が非常に強い免疫原性を持つ場合、発癌の初期段階で強い免疫応答が引き起こされ、癌と診断される前に排除される可能性が高くなります。癌の診断は、発癌から一定の時間が経過し、腫瘍として確認された後に行われるため、癌が診断される時点では、それまでの免疫応答が弱く不十分であったことを示しています。

3. 癌の免疫反応と免疫療法の関係

以上のことから、癌細胞は弱い免疫源性のため、その増殖能力に対して免疫による排除が常に劣勢となり、結果として癌細胞は増殖し続けます。この関係は、癌細胞の抗原性や患者の免疫機能が変わらない限り、基本的には変わりません。

たとえ手術により腫瘍が除去され、放射線治療で消失したとしても、治療後に肉眼や画像検査で確認できない微小な癌細胞が体内に残存していれば、再び増殖を開始します。この場合、癌細胞の増殖速度と免疫による排除速度の差が、再発が確認されるまでの期間に大きく影響します。また、化学療法の効果により癌細胞の増殖速度が抑制され、その結果、

免疫による排除速度が増殖速度を上回る場合、癌細胞の数は著しく減少します（図3）。

このように、癌に対する免疫反応は、癌患体内での癌細胞数の見かけ上の増殖速度に常に関与しており、局所治療や全身治療においても重要な要素です。この免疫反応を強化することを目的とするのが、癌免疫療法です。

4. 免疫システムの基本構造：

自然免疫と獲得免疫による非自己の認識と排除

免疫反応は、非自己（異物）の認識と排除を基本とします。免疫原性の強い異物が体内に侵入し存在が確認されると、まず自然免疫が働き、原始的な免疫細胞が異物を攻撃して排除しようとします。しかし、自然免疫だけでは不十分な場合が多く、獲得免疫が連動してより効果的な免疫反応を引き起こします。自然免疫の細胞により攻撃されて死滅した異物は、食細胞によって組織内で貪食されます。貪食細胞でもある抗原提示細胞が異物の抗原情報を認識すると、組織からリンパ節に移動し、抗原をリンパ球に提示します。これにより獲得免疫が誘導され、抗

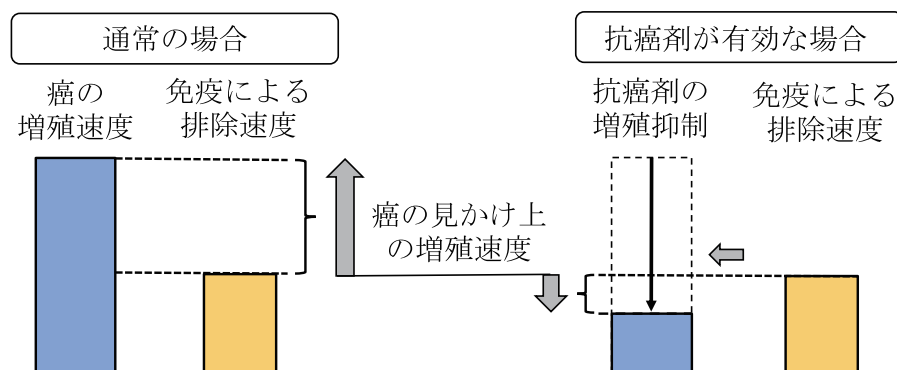


図3 癌の増殖速度と免疫反応との関係及び化学療法の効果

癌の増殖速度と免疫の排除速度の差が、癌の見かけ上の増殖速度となる。抗癌剤により増殖速度が抑制されれば、排除速度より下回る場合に著しい癌細胞の減少につながる。

原に対する記憶も形成されます。獲得免疫として主要な役割を果たすのはTリンパ球とBリンパ球があり、これらの細胞は抗原情報を記憶することで、異物の再侵入した際に迅速かつ強力に反応します。

抗原を認識して活性化されたBリンパ球は形質細胞へと分化し、大量の抗体を産生して異物に対応します。Tリンパ球の一部は細胞障害性Tリンパ球（キラーT細胞）となり、抗原を持つ細胞を直接攻撃します。その他にも一部はヘルパーT細胞となり、免疫反応全体を調整し、他の免疫細胞の活動を助けることで効率的な異物排除を促進します。

5. ウイルス感染と癌に対する免疫反応の違いと共通点

主要な感染症の要因であるウイルスは、我々の細胞に比べて非常に小さく、侵入直後に異物として認識するのは難しい場合があります。しかし、ウイルスが細胞に感染すると、インターフェロン（IFN）の産生、トール様受容体（TLR）の発現などが引き起こされる事で非特異的な抗原性が出現し、またウイルスの遺伝情報が細胞内に送り込まれることでウイルス由来の様々なタンパク質を作り出されます。これらのタンパク質が感染細胞の表面に現れることで、異物として認識され、自然免疫が反応します。ただし、感染細胞は大量のウイルスを排出し、次々と新たな細胞に感染を広げるため、自然免疫だけでは十分に対処するのは困難です。しかし、感染細胞の一部が自然免疫により処理されると、獲得免疫が連動して活性化されます。細胞死を起こした感染細胞は抗原提示細胞の働きにより貪食され、その抗原情報はリンパ球に伝えられます。Bリンパ球はウイルスに対する中和抗体を生成し、細胞障害性Tリンパ球は感染細胞を特異的に攻撃することで、ウイルスとその感染細胞を同時に効率的に排除します⁵⁾

（図4）。

一方、癌細胞はウイルス感染細胞とは異なりますが、両者には正常細胞内の遺伝情報に異常が生じるという共通点があります。また、どちらも異常な遺伝子に基づいて作られるタンパク質などによって抗原性を示します。しかし、免疫原性の強さには大きな違いがあります。ウイルス感染の場合、ウイルスの遺伝情報そのものが感染細胞に組み込まれ、感染細胞の遺伝情報に大きな変化を引き起こします。しかし癌細胞では発癌時に生じた、遺伝子内のごく一部に塩基の置換や欠失といった小さな変化にとどまります。そのため、癌細胞の抗原性はウイルス感染細胞に比べて明らかに弱く、自然免疫による影響は大きくないと考えられます。獲得免疫では、癌細胞の抗原情報がリンパ球に提示されますが、Bリンパ球が作る抗体はウイルスに対する中和抗体とは異なり、癌細胞の表面に付着する程度で大きな影響はありません。そのため、癌に対する獲得免疫の中心は癌細胞に特異的に反応する細胞障害性Tリンパ球が担っています（図5）。

6. 癌細胞に対する免疫応答の課題とその改善策

癌細胞に正常細胞と区別できる抗原（癌抗原）が存在すれば、免疫原性が弱くても免疫反応が起こり、これを増強させることを目的に、免疫療法が行われます。しかし、弱い抗原性そのもの自体を変えることは難しいため、その免疫応答を増強するアプローチが取られます。弱い抗原性では、自然免疫の反応が起こりにくく、抗原提示細胞からTリンパ球への抗原提示も不十分になります。また、抗原に特異的に反応する細胞障害性Tリンパ球が存在しても、その活性化が不十分であることも問題です。これらの問題を改善するために、様々な免疫療法が

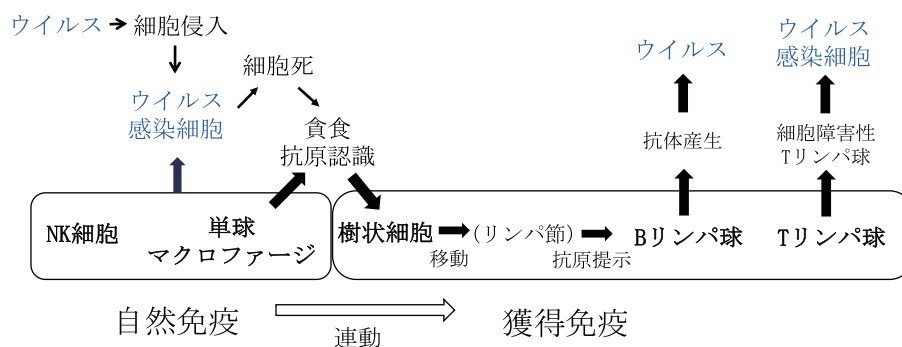


図4 ウイルス感染に対する免疫反応

ウイルス感染時には感染細胞が自然免疫の標的となり、細胞死した感染細胞が貪食されて抗原が認識され、樹状細胞を介してリンパ球に情報が伝えられる。

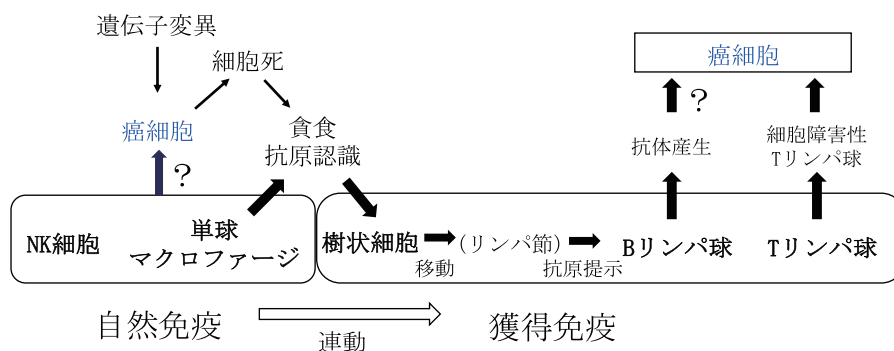


図5 癌細胞に対する免疫反応

抗原性の低い癌細胞に自然免疫は働き難いが、細胞死した癌細胞から癌抗原情報が樹状細胞を介してリンパ球に伝えられるが、その中心は細胞障害性Tリンパ球が担う。

試みられています⁶⁾。

○弱い抗原性とTリンパ球への抗原提示

癌細胞を特異的に排除する免疫細胞の中心は細胞障害性Tリンパ球です。このTリンパ球は、抗原提示を受ける前には存在せず、細胞死した癌細胞を貪食し、抗原を認識した抗原提示細胞から、T細胞受容体を介して誘導されます。この反応は発癌から比較的早期に行われるはずですが、抗原性が弱い場合には、Tリンパ球への十分な抗原提示が行われていない可能性があります。そのため、人工的に作製した癌抗原を用意し、患者の抗原提示細胞を介して細胞障害性Tリンパ球を誘導し、免疫を活性化させることが期待されています。樹状細胞は代表的な抗原提示細胞であり、血液中の単球を培養することで成熟した樹状細胞へと分化させることが可能です。この成熟樹状細胞に人工的に作製した癌抗原を感作させ、抗原を提示させたものを患者に投与し、

癌抗原特異的な細胞障害性Tリンパ球を誘導する治療法が「樹状細胞ワクチン療法」です⁷⁾。

○細胞障害性Tリンパ球の活性化とその役割

抗原を認識し記憶した細胞障害性Tリンパ球は、抗原を持つ異物が確認されると活性化され、細胞障害活性を持つエフェクター細胞となります。癌細胞表面のHLAタンパク質上の癌抗原とTリンパ球のT細胞受容体が特異的に結合することで、細胞障害がおこります。しかし、癌細胞の抗原性が弱い場合、細胞障害性Tリンパ球が存在しても、その活性化が十分に行われないことがあります。これまでに、Tリンパ球の活性化を人工的に促進する方法が様々な開発されています⁸⁾。患者の血液からリンパ球を採取・分離し、細胞培養で活性化された細胞障害性Tリンパ球を増加させて患者に投与する方法が「活性化リンパ球療法」です⁹⁾ (図6)。

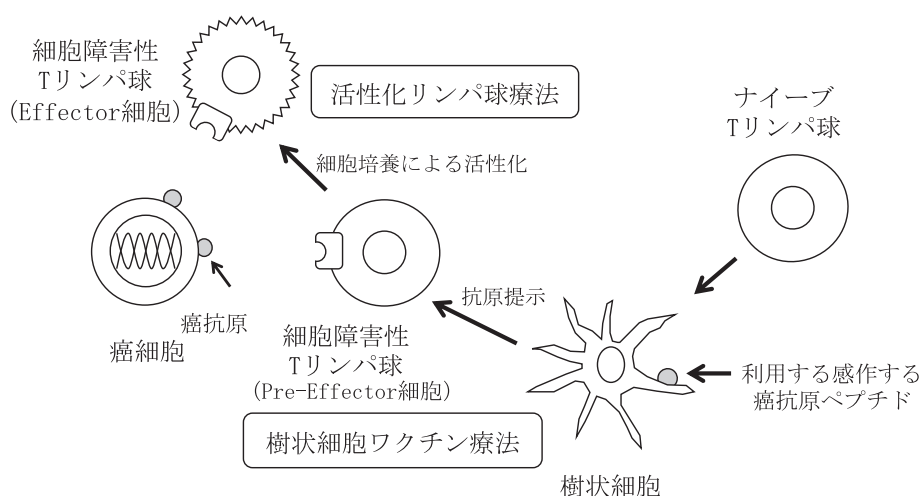


図6 樹状細胞ワクチンと活性化リンパ球

樹状細胞ワクチンでは人工癌抗原ペプチドを患者樹状細胞を介して抗原提示させ、癌特異的な細胞障害性Tリンパ球を誘導する。活性化リンパ球では採取したリンパ球を非特異的に活性化・増殖させることでEffector細胞を作る。

7. 樹状細胞ワクチンにおける癌抗原の選択と分類

癌抗原は癌細胞表面の HLA タンパク質に結合して抗原性を発揮します。ワクチンとして利用する樹状細胞表面も癌細胞と同じ HLA タンパク質を持っているため、癌抗原が樹状細胞に結合し、T リンパ球への抗原提示が可能になります。そのため、樹状細胞ワクチンに利用する癌抗原は、HLA タンパク質への高い結合能力を持ち、T リンパ球への抗原提示を促す免疫反応性が求められます。癌抗原は一般的にオンコアンチゲン（Onco-Antigen）と呼ばれますが、当院では主に2つの系統に分類して使用しています。①正常遺伝子由来のタンパク質でありながら、癌細胞で強く発現する「癌関連抗原」、②変異した遺伝子に由来し、その癌細胞に固有なタンパク由来の抗原です。当院では、前者をオンコアンチゲン、後者をネオアンチゲンとして区別して利用しています（表1）。

○オンコアンチゲン：特定の組織や細胞の増殖・分化段階で発現する遺伝子が、通常の成熟細胞ではほとんど利用されないにもかかわらず、癌細胞で高発現することがあります。この遺伝子の働きで過剰に作りだすタンパク質が細胞内で処理され、HLA タンパク質上に提示されることで、オンコアンチゲンとなります。多くの癌種で発現するため、共通抗原とも言われます¹⁰⁾。

○ネオアンチゲン：発癌時に生じた変異遺伝子が作り出すタンパク質が処理され、その変異箇所を含む部分が HLA タンパク質に結合することで生じる抗原です。これにより、その癌細胞特異的な抗原として機能します¹¹⁾。

両癌抗原はともに HLA タンパク質に結合するペプチドとして存在します。そのアミノ酸配列が特定されると、人工的に合成され、樹状細胞ワクチンの癌抗原として利用されます。オンコアンチゲンにおいては、既にいくつかのペプチドが特定の HLA タ

ンパク質型に結合するものとして合成されており、これらのペプチドが利用できるかどうかは患者の HLA 遺伝子型に依存します。一方で、ネオアンチゲンは癌細胞から抽出した DNA の遺伝子解析によって HLA タンパク質に結合するペプチドを選定し、合成するため、HLA 遺伝子型による制限を受けません。しかし、ネオアンチゲンは新たにペプチドを合成する必要があるため、遺伝子解析の結果を受けてからペプチドを合成するため、治療開始までに時間がかかります。

8. 癌免疫療法におけるオンコアンチゲンとネオアンチゲンの役割

オンコアンチゲンペプチドは正常遺伝子に由来するため、すべての人に共通して存在し、同じ HLA 遺伝子型を持つ患者間で共通して使用することが可能です。このため、人工的に作製されたオンコアンチゲンペプチドは広く臨床研究で用いられ、各オンコアンチゲンペプチドの免疫原性が検討されています¹²⁾。樹状細胞ワクチンでオンコアンチゲンを利用する場合には、その抗原が実際に癌細胞に発現しているかどうかを免疫染色法や遺伝子発現解析によって確認し、その後に選定することが理想的です。

一方、ネオアンチゲンは変異遺伝子に由来し、個々の患者の癌細胞に特異的に存在します。ネオアンチゲンペプチドの選定には、患者の癌細胞の遺伝子を解析し、その結果生成される異常タンパク質構造を元に、HLA タンパク質への結合性が高いペプチドを選定します¹³⁾。しかし、オアンチゲンペプチドの免疫反応を治療前に予測することは難しく、今後の研究結果が期待されます。

さらに、樹状細胞ワクチンの効果は、患者の細胞の質や身体状況に依存するため、治療効果の一貫性が課題となります。オンコアンチゲンとネオアンチゲンをを用いた治療法の比較も難しく、それぞれの治療法の有効性評価するためには、さらなる研究が必要です。

9. 樹状細胞ワクチンの投与戦略

抗原提示細胞は、自然免疫が働く炎症部位で抗原を取り込み、リンパ管を介して主に所属リンパ節へ移動します。通常、抗原提示は炎症局所周辺で行われますが、抗原提示機能自体は、条件が整えば遠隔のリンパ節や体外でもリンパ球に対して行うことが可能です。樹状細胞ワクチンは、特定の癌抗原ペプチドに対する抗原特異的な T リンパ球の誘導を目

表1

	オンコアンチゲン	ネオアンチゲン
抗原の由来	正常遺伝子	変異遺伝子
癌特異性	無し（共通抗原）	有り（固有抗原）
HLA 型制限	有り（一部無し）	無し
選択選定	免疫染色 癌腫の統計データ	遺伝子解析 (全エクソン解析)
抗原準備期間	2週間	2カ月

的としています。その効果を高めるためには、抗原を認識した樹状細胞が、例えば鼠径部や腋窩にある大きな正常リンパ節に到達し、多くのリンパ球に抗原提示されることが望まれます。したがって、樹状細胞ワクチンは通常、これらのリンパ節の近くの皮内に投与し、リンパ管を通じてリンパ節に到達させる方法が一般的です。ただし、抗原性の弱い癌抗原を用いたワクチンであるため、樹状細胞を使用しても十分な免疫記憶が簡単に形成されとは限らず、複数回の投与が必要で、当院では通常8回の定期的で連続した投与を基本としています。また、その後もメモリーT細胞の維持のための追加治療が必要となることが考えられています。

10. 共通癌抗原をターゲットとした 予防的免疫療法のアプローチ

オンコアンチゲンは、特定の癌腫に限定されず、複数の癌腫に共通して発現している可能性があります。各オンコアンチゲンに関しては、癌腫ごとの発現率を調査したデータが存在するため、組織採取が困難な場合、既存のデータベースに基づいて癌抗原の選定が行われます。また、この考えを発展させると、多くの種類の癌に共通して発現するオンコアンチゲンは、現在は診断されていない場合でも、将来的に発生する癌で発現する可能性が高いと考えられます。

樹状細胞ワクチンは、癌抗原に対する特異的なTリンパ球を誘導して、その記憶を維持することが可能です。多くの癌に共通する癌抗原を、発癌前や診断前の段階で免疫システムに記憶させることができれば、癌に対する特異的な免疫反応が生じ、予防的な効果が得られる可能性があります。例えば、WT-1¹⁴⁾やMUC1¹⁵⁾のような共通性の高い癌抗原や、前癌病変があり、顕在化された時には強く発現すると予測される癌抗原をターゲットにした樹状細胞ワクチン接種を行うことで、癌の予防が期待されます。このような戦略は、今後の予防医学において有用である可能性が示唆されています。

おわりに

近年、癌治療において免疫反応を考慮した治療法への期待が高まっています。チェックポイント阻害剤をはじめ、抗体や細胞を利用した免疫療法の開発が進む一方で、これまでの治療では経験しなかった副作用や合併症が新たな課題として浮上しています。また癌ワクチンとしては、子宮頸癌ワクチンが

世界保健機構（WHO）での安全性が指摘されているにも関わらず、本邦ではその安全性に対する疑念が大きな社会問題になり、副反応に対する不安も未だ払拭されていないように思えます。子宮頸癌ワクチンは、発癌の主な原因となるヒトパピローマウイルス（HPV）感染を予防するためのワクチンで、感染を防ぐことで発現リスクを低減することを目的としています。それに対して、樹状細胞ワクチンや活性化リンパ球療法といった免疫細胞療法は、癌化した細胞に対する免疫反応性を高めることを目的として開発されました。これらの療法は1990年代後半から臨床試験を経て民間医療にも導入され、国が規定する再生医療の枠組みの中で、安全性を重視した治療として発展してきました¹⁶⁾。ここでのワクチンの目的は、実際に癌を保有している人が持つ、ペプチドに対する反応性を増強させる目的でのワクチンであり、存在しない異物に対するワクチンではありません。私の施設においても、2001年以降、10,000回以上の治療経験がありますが、樹状細胞ワクチン療法と活性化リンパ球療法において、これに起因する重篤な有害事象は経験ありません。この点で、治療の安全性は問題ないと考えます。癌治療における背景の底上げといった観点から、その治療効果が著しく高いわけではありませんが、標準治療が終了してしまったり、副作用に苦しみ継続が困難になったり、他の治療と併用しても効果を高めたい考える患者にとって、身体的負担の少ない治療を提供することを目指しています。

癌は依然として難治性疾患であり、医学の進歩にもかかわらず、癌による死亡者数は依然として高いことから、さらなる研究と治療法の発展が求められています。癌治療において最も重要なのは、患者が可能な限り平常な生活を維持し、本来の寿命に近づけることです。患者のQOLを重視しつつ治療の有効性を高めるために、安全に免疫反応を強化する免疫療法は、今後の治療選択肢として重要な役割を果たすと考えられます¹⁷⁾。

参考文献

- 1) Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000; 100(1): 57-70.
- 2) 服部裕一. 分子標的治療薬の現状の課題と将来展望. *Toyama Medical Journal*. 2020; 30(1): 1-9
- 3) Gale RP. Tumor Antigens. *MSD Manual* (2024).
- 4) Zhu S, Zhang T, Zheng L, et al. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy. *J. Hemat & Oncol*. 2021; 14: 156.

- 5) 田邊太志. 細菌・ウイルスに対する生体防御. 家畜感染症学会誌, 2014; 3(1): 1-8.
- 6) 奥野清隆. 「がん免疫療法の歴史」がんペプチドワクチン療法 中山書店 2009 p.13-20
- 7) Timmerman JM, Levy R. Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy. *Annu Rev Med.* 1999; 50(1): 507-29.
- 8) Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol.* 2012; 12(4): 269-281.
- 9) 有賀淳, 谷川啓司, 清水公一, 須藤俊美, 高崎健. 転移性肺癌に対する免疫的細胞治療. 日本臨牀. 2002; 60(5): 621-24.
- 10) Hareuveni M, Gautier C, MP Kieny, et al. Vaccination Against Tumor Cells Expressing Breast Cancer Epithelial Tumor Antigen. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87(23): 9498-502.
- 11) Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science.* 2015; 348(6230): 69-74.
- 12) 河上裕. がん免疫療法の個別化を支える新・腫瘍免疫学 羊土社 (2019)
- 13) 清谷一馬, 豊島雄二郎. ネオ抗原を標的とした新規 T 細胞療法の開発. *Precision Medicine (北隆館)* 2020; 3(14): 1299-1302.
- 14) Sugiyama H. WT1 (Wilms' Tumor Gene 1): Biology and Cancer Immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2010; 40(5): 377-87.
- 15) Price MR. High molecular weight epithelial mucins as markers in breast cancer. *Euro J Cancer Clin Oncol.* 1988; 24(12): 1799-804.
- 16) Sprooten J, Ceusters J, Coosemans A, et al. Trial watch: dendritic cell vaccination for cancer immunotherapy. *Oncoimmunology.* 2019; 8(11): e1638212.
- 17) 谷川啓司, 奥山隆二, 小林泰信, バレンチナ・オスタペンコ, 大野智, 清水公一, 有賀淳, 高崎健. 民間医療機関としての癌治療に対する総合的アプローチ, *Biotherapy* 2009; 23(4): 310-316.