

がん治療における免疫チェックポイント阻害薬

高橋 正知

はじめに

がんの治療は、健常あるいはがん細胞を問わず、細胞回転に入っている細胞を障害する従来の抗がん薬から、がん細胞のみを標的とする分子標的治療薬が用いられるようになりつつある。抗がん薬による二次性発癌の発生という観点から、ある種のがんでは抗がん薬を用いない治療が行われている。例えば、慢性骨髄性白血病の bcr-abl 遺伝子を標的とした分子標的治療薬であるイマチニブによる劇的な治療効果（平均生存期間約3年前後から約30年、あるいは治癒）により、いろいろな固形腫瘍で分子標的治療薬が投与され、その効果を挙げつつある。

一方、がん細胞の特性についての分子学的研究が進み、増殖様式や細胞死への抵抗、がんにおける血管新生の機序、T細胞やNK細胞などががんの浸潤・伸展との関連などが少しずつ解明されてきている。さらに、免疫からの回避のメカニズムが明らかにされて、免疫チェックポイント受容体によるがんの増殖・転移への関わりが解明されつつあり、その受容体を抑制することによりがんの進展を抑える薬剤が開発・承認され、臨床で用いられるようになった。

本稿では、がん治療における、いわゆるがん免疫療法と免疫チェックポイント阻害薬との関連と、これまでの研究の経緯とともに臨床での状況や開発中の免疫チェックポイント阻害薬について述べることにする。

1. がん治療の種類

「がん」または「ガン」の表記は、胃や肺の悪性腫瘍、筋肉や骨などの肉腫および白血

病やリンパ腫の悪性腫瘍など、すべての悪性腫瘍を表す場合に用いられる。一方、「癌」と表記するのは胃、肺や膀胱、子宮など上皮細胞を有する臓器の悪性腫瘍で用いられ、胃癌、膀胱癌などと表される。がんの治療は局所療法と全身療法に大別され、がんの病巣が限られている場合には、手術療法（外科的切除）、放射線照射療法およびレーザーによる光線照射療法のいずれかが選択され、病変が複数あるいは転移している場合には、抗がん薬を使用する化学療法や免疫療法などの全身療法が行われる。体内に侵入した細菌やウイルス、がん細胞などの異物（抗原）に対し、抗原抗体反応を利用した治療法を総称して免疫療法と言い、風疹、はしかおよびインフルエンザウイルスなどに対するワクチン接種、花粉症や気管支喘息などのアレルギーなどでの減感作療法、自己免疫疾患に対する免疫抑制薬の投与も免疫療法に含まれる。主にごがん細胞に対して体内の免疫を強めたり、免疫の活性を持続したりすることによる治療をがん免疫療法と呼び、外科治療、化学療法および放射線治療に続く第4の治療法として実施され、また、さらなる治療効果を得るための臨床研究が進行中である。

(1) 免疫の意味

ヒトは自分のものではない物質、例えば細菌およびウイルスなどの異物（これを抗原という）が体内に入ったとき、それに対する抗体や感作リンパ球を作るといった性質がある。これらの抗原に対する抗体を作り、抗原抗体反応により抗原の作用を打ち消して体を守るのが免疫という現象である。その抗体は免疫

グロブリンであり、通常は自分自身の細胞に対して抗体をつくることはないが、膠原病や臓器移植後に自分に対する抗体（自己抗体）を作ってしまうことがある。また、がんは自分の組織・臓器から発生するものでウイルスなどの外的要因がその発症に関与しているとは言え、自己の細胞から起こるので単純に非自己と言う認識だけの免疫反応と捉えにくい。

一方、アレルギーや臓器移植後の拒絶反応は非自己という認識で免疫反応を捉えられる。免疫には、生まれながらにして有する自然免疫と、抗原にさらされて初めて獲得する獲得免疫とがある。これらには、おもにリンパ球が関与する細胞性免疫とB細胞が産生する抗体分子が関与する体液性（液性）免疫に分類される。

免疫に関連する細胞群には、リンパ球系細胞、形質細胞、網内系細胞および骨髄系細胞がある。さらに、リンパ球系細胞にはT細胞、B細胞およびNK細胞があり、T細胞はさらにサブレッサーT細胞、ヘルパーT細胞、およびキラー細胞が含まれる（表1）。外来抗原が体内に侵入すると、抗原提示細胞であるマクロファージによって抗原が貪食され、ポリペプチドとなる。これとMHC (Major histocompatibility Complex : 主要組織適合遺伝子複合体) クラスII分子とが結合し、さらにヘルパーT細胞上にあるT細胞受容体と結合し、抗原認識が完了する。一方、細胞内に残った抗原ペプチド（内在性抗原ペプチド）は小胞体に運ばれて細胞内処理を受けてMHCクラスI分子と結合し、細胞表面に出されてキラーT細胞に認識される。生体はある抗原に対し免疫反応をおこすが、遺伝的支配を受けており、免疫応答遺伝子が存在する。また、免疫反応には強弱があり、免疫過剰の場合はアレルギー反応となり、低あるいは無免疫反応のときは免疫不全となる。

日常生活で何かの食べ物やサプリメントあるいは乳酸菌など、免疫を高めるとよく言わ

れているが、免疫力とは先に挙げたこれらの細胞が複雑に関連した結果得られると考えられるので、具体的な数値でその力を表すことが難しい。一般的には白血球、とくに好中球が低値であると感染しやすい、免疫力が低下していると言われているが、その他NK

(natural killer) 活性が低い、高いことで免疫力の判定がなされることがあるが、これらだけで免疫力の有無やアップダウンを判定できるわけではない。

(2) 免疫バランス

免疫のバランスは免疫の活性化の経路と、抑制的に作用する経路の組合せによって維持されていることが知られている^{1), 2)}。抑制的に作用する経路は、免疫応答を遮断するためのスイッチの働きがあり、活性化シグナルを制限することが可能となる。これらの経路はお互いに協働することによって、細胞障害性T細胞やNK細胞などのエフェクター細胞活性をコントロールする。

(3) がん細胞が獲得する特性

がんの原因は遺伝子の異常（遺伝子に傷がつく）が関与していることが明らかにされているが、その進展においてがん細胞が獲得する特性が存在すると考えられている。つまり図1に示した持続的な増殖シグナル、組織へ浸潤・転移する能力、増殖抑制の回避、細胞死への抵抗性、免疫逃避、継続的な血管新生、無制限な複製能およびエネルギー代謝異常である^{3), 4)}。

A 持続的な増殖シグナル

正常細胞は、細胞の増殖および分裂サイクルを通して増殖促進シグナルの産生と放出をコントロールすることによって、細胞数や構造を保っているが、がん細胞はこの制御から逸脱し無制限に増殖する。この増殖促進シグナルは、大部分、細胞内チロシンキナーゼド

メインを有する細胞表面レセプターと結合する増殖因子によって引き起こされているが、正常細胞での詳細な機序はまだ十分に分かっていない、

一方、がん細胞は、増殖促進シグナルを正常細胞とは異なる別な経路で獲得することが明らかにされている。つまり、がん細胞は体細胞変異によって、増殖因子受容体のシグナルサイクルを活性化することが明らかにされており⁵⁾、メラノーマの40%はB-Raf蛋白の構造に影響する変異を持ち、この結果、Raf蛋白からMAP (mitogen activated protein) キナーゼ活性化へのシグナルが伝わると言われている。同じようなことがPI3 (phosphoinositol 3)キナーゼでも起こることが知られている。また、RAS、MYCやRAFなどのがん遺伝子は細胞の老化やアポトーシスを抑えることがColadoら⁶⁾により報告されている。

B 増殖抑制の回避

がん細胞はその増殖のために、増殖刺激シグナルを維持する一方、細胞増殖に抑制的な作用に打ち勝つことが必要となる。RB (retinoblastoma-associated) とTP53蛋白をコードするがん抑制遺伝子が良く知られているが、RB蛋白は細胞が増殖するか成熟分化に関わっているため、これを欠如しているがん細胞は増殖しにくくなる。また、TP53遺伝子は細胞外で作用するRB遺伝子と異なり、細胞内においてストレスや異常なセンサーを受けとることで作用を発揮している。これらRB遺伝子とTP53遺伝子は細胞増殖だけでなく、細胞の機能を抑える働きも有している。例えば、RB遺伝子が欠如しているキメラマウスでは、細胞の増殖を抑えるほか、細胞回転に入れて細胞分化を促すことにより腫瘍化するのを抑えていることが示されている⁷⁾。

がん細胞が増殖抑制を回避するメカニズムについては、細胞と細胞の接触が関与していることが分かっているが、いまだ不明の点がある。

多い。最近の研究でNF2遺伝子の関与が示されている。NF2遺伝子の欠如によりヒトでneurofibromatosisが起こると言われているが、この遺伝子の産物であるMertinは、E-cadherinのような細胞表面接着分子とEGF受容体のような膜貫通性チロシンキナーゼ受容体を対にして、これらの接触によって起こる抑制を統合している。もう1つの接触抑制の機序として、細胞上皮構造を維持し細胞の整合性を保つ働きを有するLKB-1 (liver kinase B-1) 蛋白の関与がある。LKB-1の発現が低下すると上皮の整合性が損なわれるので、LKB-1蛋白が、がん抑制遺伝子であることが判明した⁸⁾。ヒトのがんで、これらの2つの機序がどのくらいの頻度で関与しているかについてはまだ研究の余地が残されている。

C 細胞死への抵抗

プログラムされた細胞死、いわゆるアポトーシスは、がん発生に対するもともと備わったバリアーであることが知られている。Fasリガンド/受容体に代表される細胞外でのアポトーシスと、細胞内でおこるアポトーシスの2つの経路があるが、最近の研究では、がんの病因に対するバリアーとして細胞内アポトーシスの関与が強いことが示されている。制御タンパクとしてのBcl-2 (B-cell lymphoma 2) ファミリーのうち、アポトーシス促進群と抗アポトーシス群との相互作用のコントロールによりアポトーシスが生じるが、Bcl-2とそれに関連するBcl-x_l、Bcl-w、Mcl-1、A1は、接着することによってアポトーシス促進トリガー蛋白を抑制している。BaxとBakは蛋白と蛋白の相互作用を共有するBH-3モチーフと言われており、Bcl-2蛋白の抗アポトーシス作用を傷害するか、あるいは直接アポトーシスを促進するかのいずれかを引き起こす⁹⁾。

このほか、TP53がん抑制遺伝子を介したDNA損傷による細胞死や、MYCのようながん蛋白の過剰なシグナルによる細胞死がある。

また、栄養欠如による自己融解も細胞死に関連があり、Beclin-1 蛋白が自己融解に関与していることが明らかになった¹⁰⁾。さらに細胞壊死はアポトーシスや自己融解とは異なり、壊死した細胞から周辺の細胞に炎症や腫瘍増殖を促す因子が放出されることが報告されている¹¹⁾。

D 細胞複製の不滅化

細胞増殖には細胞の複製能が欠かせないが、それには telomere が関与している。正常細胞は telomere が短縮することにより老化し、究極的には死に至る。一方、がん細胞は telomere の短縮を抑え、複製能を維持し増殖し続けるという特性を有している。最近の研究から、telomere DNA 末端に telomere の繰り返し部位を加える働きがある telomerase には、さらに細胞増殖作用¹²⁾ と抗アポトーシス作用¹¹⁾ もあることが報告されている。

E 血管新生の誘導

正常な状態、例えば創傷の治癒や女性の性周期においては、血管新生が起こるとは言え一過性で、かつ収束する方向に進むが、腫瘍が形成される過程ではこの血管新生のスイッチがオンの状態で持続している。血管新生の制御には、促進作用のある vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) と抑制作用のある thrombospondin-1 (TSP-1) があるが、VEGF 遺伝子の発現は低酸素やがん遺伝子のシグナルにより高まると言われている。腫瘍が増殖する過程で血管新生のスイッチが種々の程度で起こっているが、がん細胞と間質の微小環境の両方が関与してそれをコントロールしているという報告がある^{13),14)}。また、TSP-1 とプラスミンの変性物 (angiostatin) およびタイプ 18 コラーゲン (endostatin) は、内因性の血管新生抑制作用を有していることも知られている^{15),16),17)}。周皮細胞 (pericyte) は、Rouget 細胞とも呼ばれ中胚葉性の細胞で

毛細血管壁を取り巻くように存在し、細胞全体は基底膜に包まれており、腫瘍の新生血管形成に重要な働きを有している。さらに、骨髄のマクロファージ、好中球、肥満細胞および骨髄前駆細胞は腫瘍細胞の周りに移動し、その増殖や血管新生に関与していることが明らかになってきている。

F 浸潤と転移の活性化

がんの浸潤、転移には E-cadherin や N-cadherin など、細胞と細胞を接着させる因子の関与が示されている。EMT (epithelial-mesenchymal transition) プログラムは、変異した上皮細胞が浸潤やアポトーシスへの抵抗および移動する能力を得ることである¹⁸⁾。この EMT プログラムは腫瘍の種類によりさまざまであることが分かっているが、詳細な機序についてはまだ不明のままである。しかし、Snail、Slug、Twist や Zeb1/2 などの転写因子が EMT と共同して腫瘍発生での移動プロセスを調整することが分かっている。

一方、がん細胞とその周囲の間質細胞とのクロストークが浸潤や転移に関与していることが明らかになってきた。例えば腫瘍細胞の間質に存在する mesenchymal stem cell (MSC) は CCL5/RANTES (CC Chemokine Ligand-5) を放出し、その CCL5 ががん細胞の浸潤を刺激することが報告された¹⁸⁾。また、がん細胞から放出される IL-4 により浸潤を活性化する作用を持つマクロファージが存在することも報告されている¹⁹⁾。

G 免疫監視機構からの回避

がん細胞が免疫監視機構による認識、排除から逃れることが、腫瘍の増殖や進展、遠隔転移などに繋がっている。これについて、以下の2つのメカニズムが挙げられている。1つはがん細胞の遺伝子異常を起点としたもの、2つ目は抗腫瘍 T 細胞の関与する免疫抑制で

ある。がん細胞の遺伝子異常が TGF- β 、MDSC (myeloid derived suppressor cell ; 骨髄由来免疫抑制細胞)、および制御性T細胞 (Treg) などの免疫抑制サイトカインや免疫を抑制する細胞の誘導、ケモカイン分泌の低下により、CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte Antigen-4:細胞障害性 T リンパ球抗原 4) 経路を使って樹状細胞やT細胞を抑制する(図2)。T細胞が腫瘍組織に浸潤している場合、このT細胞が分泌するインターフェロン- γ をはじめとするサイトカインは、がん細胞や腫瘍浸潤マクロファージにPD-L1 (PD-1 : programmed cell death-1 受容体のリガンド)を発現させ、それと結合することにより、またトリプトファン代謝酵素IDO (インドールアミン酸素添加酵素) を発現させて、T細胞を抑制している(図3)。これにより、がん細胞は免疫系の過剰な発現から逃れ、増殖・浸潤・遠隔転移を引き起こすことになる。

2. 免疫チェックポイント受容体

チェックポイント受容体は抑制シグナルの1つで、CTLA-4、PD-1、およびLAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3)、がある。CTLA-4はT細胞の表面に発現する免疫チェックポイント受容体で、抗原への暴露でT細胞の活性化が開始されるが、それだけでプロセスが進行するわけではなく、活性化を維持するCD28とともに免疫応答を開始する。

CTLA-4はCD28と結合して活性化を抑え、免疫系が過剰に活性化しないようにバランスを保っている。CTLA-4はTregの表面にも存在し、T細胞の活性化を抑える因子となっている²⁰⁾。メモリーT細胞は長期的な免疫獲得に関連しており、腫瘍抗原をすぐ認識し、免疫応答を開始する。しかし、がん細胞はこのCTLA-4経路を利用し免疫応答の進行を抑制し、かつメモリーT細胞になる能力を低下させて増殖する。

PD-1は細胞障害性T細胞の表面にある免疫チェックポイント受容体の1つで、プログラム細胞死リガンド-1 (PD-L1) とプログラム細胞死リガンド-2 (PD-L2) の2種類がある^{21), 22)}。PD-1受容体のアップレギュレーション (応答能の増大) は、T細胞の不活化の抑制に関与し、また、自然免疫を回避するための正常な免疫応答において重要な働きを有している。

LAG-3は、活性化した細胞障害性T細胞、Tregの表面に発現する免疫チェックポイント受容体である。抗原-MHC複合体と結合し、T細胞に抗原を認識させ、T細胞の増殖とメモリーT細胞の発生に抑制的に作用する。PD-1と同様に、腫瘍抗原に繰り返し暴露されるとLAG-3の発現、活性が増加し、これによりT細胞のがん細胞殺傷能力を低下させる。この免疫チェックポイント受容体をターゲットにその作用を抑制し、がん細胞の増殖を抑える薬剤が免疫チェックポイント阻害(治療)薬であり、分子標的治療薬の1つと考えられている。

3. 免疫チェックポイント阻害薬

(1) 承認された免疫チェックポイント阻害薬

表2に昨年10月までに国内で承認された免疫チェックポイント阻害薬を示した。オプジーボ®は、2014年7月に世界に先駆けて、悪性黒色腫に対して承認された薬で、2015年12月には非小細胞肺癌も適応となった。その後、固形腫瘍のほか、血液疾患(悪性リンパ腫)にも投与され、その効果が報告されている。表に示したこれらの薬剤は、診療ガイドラインに推奨されているものと、まだ検討中のものがある。公的保険診療が適応されるか否かについては、がんの種類ごとに特定の医学状況に従って決められており、また、体の状態や治療の進み具合によっては使えないこともある。

一方、ある重要なタンパク質の血液検査をすると、免疫チェックポイント阻害薬が奏効する可能性が高いがん患者を判定できるとの報告がある。その一つは血管形成に関与するタンパク質、アンジオポエチン-2 (ANGPT2) の血中濃度が、転移性メラノーマ患者がどの程度免疫チェックポイント阻害薬に反応するかを判断する基準になることが示された²³⁾。今後、治療への反応をあらかじめ予測できるANGPT2以外のマーカーが見つければ、臨床的に有用となる可能性がある。

現時点では、免疫チェックポイント阻害薬はある種のがんに効果があることが分かってきており、いわゆる寛解（種々の症状や検査値異常がほぼ消失する状態）まで到達する可能性がある。しかし、病気が治った状態となる治癒を得るまでには更なる検討が必要と考えられる。そのため、単剤での効果のみならず、他の免疫チェックポイント薬や分子標的治療薬との併用による効果について研究が進行中である。

(2) 新しい免疫チェックポイント治療薬

がんの生物学的特性についての研究が進行し、その結果に基づいた新しい薬剤が開発されつつある。表3、表4および表5に、臨床研究フェーズI、IIが進行中の免疫チェックポイント治療薬を示した²⁴⁾。これらの薬剤には、単剤の他に gemcitabin、paclitaxel、nivolumab、および rituximab との組合せ、さらには放射線療法を併用した臨床研究も検討されている。

免疫チェックポイント療法は、これまでのがん治療を大きく進展させているが、同時にそれに伴う有害事象（免疫関連有害事象）がある。また治療抵抗性が出現することや、この治療の対象となる患者がまだ少数であることなどが問題である。免疫関連有害事象には、自己免疫様の反応があり、全身倦怠、発熱、発疹、腸炎、間質性肺炎、および副腎や甲状

腺の機能低下など全身に出現する。これらの有害事象は、薬剤の中止により消失するが、短期間のステロイド薬などが必要となる場合もある。

おわりに

京都大学の本庶博士がオブジーボの開発でノーベル賞を受賞されて以来、がん免疫療法がこれまでの抗がん薬によるがん治療に変わり得る治療として認識されるようになった。がん免疫に対する新しい知見が得られ、そのデータから新しい薬物が出現してきているとはいうものの、実臨床での効果がまだ満足できるものではない。がんの治療に抗がん薬を用いると、最初のがんが改善したとしても、抗がん薬の投与により、頻度は少ないが、二次発がんが起こる可能性がある。その意味では免疫療法は、がん細胞のみを標的としてがん細胞の増殖と進展を抑制をしているため、二次発がんが発生する可能性は少ないと思われる。いずれにしても、免疫チェックポイント療法の今後の研究の進展が期待される。

参考文献

- 1) Leung J, Sun WC., The CD28-87 family in Anti-Tumor Immunity; Emerging Concepts in Cancer Immunotherapy. *Immune Netw.* 2014 ; 14(6):265-276.
- 2) Long BO., Kim, HS ., Liu D., Peterson, ME., Rajagopaian S., Controlling Natural Killer Cell Responses ; Integration of Signals for Activation and Inhibition. *Ann Rev Immunolo.* 2013; 31:227-258.
- 3) Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of cancer : The Next Generation. *Cell.* 2011; 144: 646-674.
- 4) Hanahan D, Weinberg R. The Hallmarks of cancer. *Cell.* 2000; 100:57-70.

- 5) Dabies MA., and Samuels Y. Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. *Oncogene* 2010; 29: 5545-5555.
- 6) Collado, M., and Serrano, M. Senescence in tumors: evidence from mice and humans. *Nat. Rev.Cancer* 2010; 10:51-57.
- 7) Lipinski MM., and Jacks T. The retinoblastoma gene family in differentiation and development. *Oncogene* 1999; 18:7873-7882.
- 8) Shaw, R.J. Tumor suppressor by LKB-1: SIK-ness prevents metastasis. *Sci. Signal.* 2. Pe55, 2009.
- 9) Adams, J. M., and Cory, S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene* 2007; 26: 1324-1337.
- 10) Levine B. and Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell* 2008; 141:1117-1134.
- 11) Grivennicov SI., Greten, FR., and Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899.
- 12) Cong Y., and Shay JW. Actions of human telomerase beyond telomeres. *Cell Res.* 2008; 18: 724-732.
- 13) kang HJ., Choi YS., Hong, SB., Kim KW., Woo RS., Won SJ., Kim EJ., Jeon HK., Jo SY., Kim TK., et al. Ectopic expression of the catalytic subunit of telomerase protects against brain injury resulting from ischemia and NMDA-induced neurotoxicity. *J Neurosci.* 2004; 24:1280-1287.
- 14) Baeriswyl V., and Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin. Cancer Biol.* 2009; 19: 329-337
- 15) Bergers G., and Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic Switch. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3: 401-410.
- 16) Kazerounian S., Yee KO., and Lawler AK. Thrombospondins in cancer. *Cell. Med. Life Sci.* 2008; 65:700-712.
- 17) Folkman, J. Angiogenesis. *Annu. Rev. Med.* 2006; 57: 1-18.
- 18) Karnoub AE., Dash AB., Vo AP., Sullivan A., Brooks MW., Bell GW., Richardson A L., Polyak K., Tubo R. and Weinberg, RA. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007; 449 : 557-524.
- 19) Gocheva V., Wang HW., Gadea BB., Shree T., Hunter KE., Garfall, A L., Berman T, and Joyce J A. Il-4 induces cathepsin protease activity in tumor-associated macrophages to promote cancer growth and invasion. *Gene Dev.* 2010. 24, 241-255.
- 20) Wing K, Ohnishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 Control over Foxp-3 + regulatory T cell function. *Science.* 2008; 322(5889):271-275.
- 21) Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et. Al. Engagement of the PD-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. *J Exp Med.* 2000; 192 (7): 1027-1034.
- 22) Latchman Y, Wood CR, Chernova T, et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cells activation. *Nat Immunol.* 2001; 2 (3):261-268.
- 23) Angiopoietin-2 as a Biomarker and Target for Immune Checkpoint Therapy. Xinqi W, Anita G-H, Xiaoyun L, Courtney C, Erin MC, Jingjing Li, Michael P M, Donald L, David M, Mariano S, Jun Z, Evisa G, Ana L, Mikel L, Christine JP, Sara A, Scott R and F. Stephen H.

- Cancer Immuno Reserch. 2017; 5 (1):17-28.
- 24) Marin-Acevedo JA., Dhlaria B., Soyano AE., Knuston K L., Chumsri S., and Lou Y. Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. J Hematolo Oncol. 2018; 11: 39

執筆者紹介 (所属)

八戸学院大学健康医療学部看護学科 教授