インテグリン阻害剤：“natalizumab と vedolizumab”

久富木原健二*, 中原 仁

Integrin inhibitors: “natalizumab and vedolizumab”

Kenji KUFUKIHARA, Jin NAKAHARA

要約：自己免疫疾患において、血液中のリンパ球が血管内皮に接触・接着し組織内に侵入することで炎症が引き起こされるが、接着分子阻害薬はこの接着の機序であるリンパ球表面のインテグリンと血管内皮細胞のインテグリンリガンドの相互作用を阻害することで効果を発揮する。多発性硬化症には抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体の natalizumab が高い治療効果を有し、また消化管特異的に発現しているインテグリンリガンドを標的とした抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体の vedolizumab は炎症性腸疾患に対して有用である。免疫系細胞や炎症性サイトカインの作用自体を抑制するのではなく、リンパ球の組織移行を阻害するというユニークな機序のインテグリン阻害剤について、本稿ではこれまでの知見を概説する。

Key words: natalizumab, vedolizumab, multiple sclerosis, ulcerative colitis, Crohn's disease

1. はじめに

自己免疫疾患は様々な診療科において存在し、多彩な疾患像を呈する。自己免疫疾患の治療として現在使用されている代表的な薬剤の例を挙げると、炎症性サイトカインなどのメディエーターの合成を阻害するステロイド製剤や、DNA の複製や生合成を阻害することで免疫系細胞に対して殺細胞効果を有するアザチオプリンやシクロホスファミド、T 細胞のサイトカイン産生を抑制するカルシニューリン阻害薬、炎症性サイトカインやリンパ球、補体などに対するモノクローナル抗体医薬など多岐にわたる。

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は、中枢神経に空間的・時間的に炎症性脱髄が多発する中枢神経系脱髄疾患である。その病態として 1 型ヘルパー T 細胞優位の細胞性免疫が中枢神経系に脱髄を引き起こすと考えられているが、その詳細は解明されていない。

一方、潰瘍性大腸炎は、直腸から連続性に腸管の

粘膜固有層を中心とした炎症とびらん、潰瘍を主体とする難治性炎症性腸疾患である。病因はまだ明らかになっていないが、臨床的また実験的に想定されている病因としては、IL-7 や IL-7R の発現異常に伴う T 細胞の分化異常、自然免疫を担うマクロファージや樹状細胞の異常活性化によるサイトカイン産生の亢進などの関与が考えられている¹⁾。

これらの疾患において、リンパ球の組織移行を阻害する機序を持つインテグリン阻害剤の有効性が示されており²⁾、本邦においても MS に対して 2014 年に natalizumab (NTZ) が^{3,4)}、潰瘍性大腸炎に対して 2018 年に vedolizumab (VDZ) が⁵⁾それぞれ承認された。本稿では、これらインテグリン阻害剤について概説する。

2. インテグリン阻害剤-natalizumab の開発

インテグリンは血球の細胞表面に発現する細胞接着分子であり、2 種類の膜貫通型サブユニットからなる巨大糖タンパクである。18 種類の α サブユニットと 8 種類の β サブユニットの組み合わせにより、これまで 24 種類のインテグリンが同定されている (図 1)。インテグリンは生体内において、成長や組織修復、血管新生、炎症、止血の作用などに広く関

*責任者連絡先：

慶應義塾大学医学部神経内科
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地
Tel: 03-3353-1211, Fax: 03-5360-1524
E-mail: kufukihara@keio.jp

図2 α4β1 インテグリンの作用

T細胞(T)が血液脳関門を通過する際にはまず血液脳関門を構成する血管内皮細胞(EC)に接触することから始まる。この際α4β1 インテグリン(α4β1)とVCAM-1が相互作用し、T細胞は血管内皮細胞に強固に接着し、脳実質内への侵入に至る。VCAM-1: vascular cell adhesion molecule-1

の進行リスクは42%低下した。MRIでは新規病変や病変拡大の発生率はNTZ投与群で83%低下し、炎症を示す造影病変数も92%減少した。またインターフェロンβ-1a投与中に臨床的再発を生じたRRMSの症例に対して、追加治療としてNTZまたはプラセボを投与した第3相試験⁸⁾においても、NTZ追加投与群では年間再発率が54%減少し、EDSSの進行リスクも24%低下した。さらにNTZはEDSSの改善効果や脳萎縮抑制効果も示されている^{9,10)}。

NTZの副作用として特記すべきであるのが進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)である。PMLは亜急性に進行する、ヒトポリオマウイルスであるJCウイルス(JCV)の再活性化による中枢神経系の感染症である。JCVは小児期までに不顕性に感染していることが多く、B細胞を介して腎臓、脾臓、骨髄に潜伏感染している。本邦では成人の約70%が抗JCV抗体陽性である¹¹⁾。NTZによるPML発症の多くは、同薬の作用により潜伏感染しているJCVが再活性化し中枢移行するためと考えられている。すなわちNTZの投与により中枢神経系を循環するリンパ球の挙動が制限されることでJCVの中枢移行が成立し、その結果としてオリゴデンドロサイトや神経細胞が破壊される。その進行に伴い、四肢麻痺や感覚

障害、高次脳機能障害、球麻痺症状など多岐にわたる症状が出現し、時に致死的となる。NTZによるPMLは他の原因で生じるPMLよりも生存率は高いとされているが、それでも死亡率は20%程度であり、生存者の中でも40%の症例が重篤な後遺障害を遺している¹²⁾。現在ではNTZ投与中のPML発症リスクが詳細に検討され、抗JCV抗体価、免疫抑制薬の治療歴、NTZの投与期間の3項目を用いて層別化されており(表1)¹³⁾高リスク群への投与を避けることが可能となっているが、NTZ投与中は頭部MRIおよび血清抗JCV抗体価の定期的なフォローは必須である。

PMLが生じた際に、もう一つ問題になるのが免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)である。これは、NTZ中止によりJCVを排除する機構が再構築される際に、過度な炎症が生じる状態である。IRISはNTZ中止後2~12週(平均4.2週)で起こるとされているが、血漿交換により血漿中のNTZを除去した場合にはより早期(数日~8週)に生じるとされている¹⁴⁾。IRISが生じた際にはステロイドパルス療法などで脳炎の鎮静化を図る必要がしばしばある。

また、約12%の患者ではNTZ中止後のリバウンドによって同薬開始前の状態より重症化してしまうことが報告されている¹⁵⁾。リバウンドは同薬中止後

Anti-JCV Antibody Status					
Negative Antibody Status					
0.1 / 1000 patients					
Positive Antibody Status					
Natalizumab Exposure	PML risk estimates per 1000 patients				
	Patients without prior IS use				Patients with prior IS use
	No index value	Antibody Index ≤ 0.9	Antibody Index $> 0.9 \leq 1.5$	Antibody Index > 1.5	
1-12 months	0.1	0.1	0.1	0.2	0.3
13-24 months	0.6	0.1	0.3	0.9	0.4
25-36 months	2	0.2	0.8	3	4
37-48 months	4	0.4	2	7	8
49-60 months	5	0.5	2	8	8
61-72 months	6	0.6	3	10	6

表1 Natalizumab 投与中の PML リスク表

JCV: JC virus, PML: progressive multifocal leukoencephalopathy, IS: immunosuppressant
(文献 13 より引用)

3~4 カ月で生じ、ステロイドパルスなどの適切な治療を施しても NTZ 中止前より EDSS は 1~2 程度進行してしまうとされている¹⁶⁾。

4. Vedolizumab の開発

NTZ は、消化管の自己免疫疾患である炎症性腸疾患でもその有効性が示されており^{17,18)}、米国では 2008 年に中等度ないし重症のクローン病に対して承認されている。その作用標的として腸管の血管内皮に特異的に発現する mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1) が重要な役割を担っていることがわかっている。MAdCAM-1 はパイエル板や腸間膜リンパ節、腸粘膜固有層細静脈内皮細胞内皮などの消化管組織に局限して発現しており¹⁹⁾、リンパ球に発現する $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンに対する特異的なリガンドである。この腸管に局限した発現は、MAdCAM-1 が臓器特異的なリンパ球ホーミングに関与するためと考えられている²⁰⁾。抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体である NTZ は $\alpha 4 \beta 1$ インテグリンと同時に $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンの作用も阻害すること

で炎症性腸疾患への治療効果を発揮すると考えられた。しかし前述のように NTZ はその安全性が問題視されてきたことから、炎症性腸疾患の治療標的として VCAM-1 の作用を阻害することなく MAdCAM-1 を阻害する治療法が模索された。その結果、 $\alpha 4$ と $\beta 7$ それぞれのサブユニットが存在しないと結合できない、すなわち $\alpha 4 \beta 7$ インテグリンに特異的なヒト化モノクローナル抗体である VDZ が開発された。VDZ は消化管特異的なインテグリン阻害剤として臨床試験が行われ、後述のように潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患の治療に有用であることが示されている^{5,21)}。

5. Vedolizumab の臨床効果と副作用

潰瘍性大腸炎患者における VDZ の有効性および安全性は、第 3 相試験で示されている⁵⁾。中等症から重症の患者に対して、投与開始 6 週後の臨床的改善率および寛解率は、VDZ 群とプラセボ群でそれぞれ 47.1% vs 25.5% ($p < 0.001$)、16.9% vs 5.4% ($p < 0.001$)とどちらも VDZ 群で良好な結果が得ら

図3 $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 4\beta 7$, $\alpha E\beta 7$ インテグリンの構造およびそれぞれを標的とするインテグリン阻害剤 Natalizumab (抗 $\alpha 4$ インテグリン抗体), vedolizumab (抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体) および etrolizumab (抗 $\beta 7$ インテグリン抗体) のそれぞれが標的とする二量体インテグリンおよびインテグリンリガンド。進行性多巣性白質脳症合併の可能性も表の右列に示す。AS: alternatively, MAdCAM1: mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1, PML: progressive multifocal leukoencephalopathy, VCAM1: vascular cell adhesion molecule 1 (文献2より引用)

れている。またクローン病に対しても既存治療抵抗性の中等症から重度の患者を対象として第3相試験が行われ²¹⁾、6週後の臨床的改善率および寛解率は潰瘍性大腸炎と比べるとやや劣り、VDZ群とプラセボ群でそれぞれ31.4% vs 25.7% ($p=0.23$)、14.5% vs 6.8% ($p=0.02$)であり、寛解率は有意に改善したが臨床的改善率の統計学的有意差は示されなかった。さらにVDZの8週間隔投与継続による52週寛解率は39.0%でありプラセボ群の21.6%と比べて有意に高く ($p<0.001$)、長期での有効性も示された²²⁾。

特記すべきは、VDZはそれぞれの試験を含め本稿上梓までに3,000例以上投与された中でPMLの発症を認めていないことである²³⁾。その中で24カ月以上投与された約1,000例の症例において免疫抑制剤の投与歴、抗JCV抗体価の要素を鑑みた場合に、PML発症リスクがNTZ投与下のMS患者と同等のリスクだと仮定すると6~7例のPMLが発症する計算になることから、VDZのPML発症リスクはNTZより有意に低いことが示されている。有害事象においてもVDZ群では鼻咽頭炎、感染症等の増加が指摘されたが、安全性に大きな問題はないとして、2014年に米国で潰瘍性大腸炎およびクローン病に対して承認された。

6. その他の接着分子阻害薬

$\beta 7$ インテグリンに対する完全ヒト化モノクローナル抗体の etrolizumab は $\alpha 4\beta 7$ インテグリンとともに $\alpha E\beta 7$ インテグリンの作用も阻害する。 $\alpha E\beta 7$ インテグリンは細胞表面の E-cadherin をリガンドとし、これらの相互用がリンパ球の消化管上皮細胞への局在に関連すると考えられている(図3)²⁴⁻²⁶⁾。実際、既存治療抵抗性の中等症から重度の潰瘍性大腸炎患者を対象として行われた etrolizumab の第2相試験では²⁷⁾、プラセボと比較して10週寛解率の良好な結果が得られている(21% vs 0%, $p<0.01$)。また特記すべき点として、etrolizumab 投与前に施行した大腸の生検組織での αE 遺伝子発現量および αE 陽性細胞数が etrolizumab の治療効果と相関したことが示され、すなわち αE の発現が治療効果のバイオマーカーとして有用であることが示されている。安全性については現在第3相試験(NCT02118584)が進行中であるが、E-cadherin は消化管特異的な発現ではないことから、他臓器での感染症の可能性も留意する必要がある^{28,29)}。さらに抗 $\beta 7$ 抗体が腸管の $CD103^+$ 樹状細胞に及ぼす影響が判然としておらず、消化管組織において制御性T細胞数を減らしてし

もう可能性も示唆されており^{30,31)}, etrolizumab の臨床応用には慎重な安全性の検討が求められている。

$\alpha 4$ インテグリン阻害剤として本邦で開発された経口薬の AJM300³²⁾ は NTZ より半減期が短く、休薬により PML リスクを軽減できると考えられている。Yoshimura ら³³⁾ は活動期の潰瘍性大腸炎を対象とした AJM300 の寛解導入治療の結果を報告しているが、8 週間投与時の臨床的改善率、寛解率、粘膜治癒率はそれぞれプラセボと比較して 62.7% vs 25.5%, 23.5% vs 3.9%, 58.8% vs 29.4% と高い治療効果を呈していた。現在潰瘍性大腸炎に対して行われている第 3 相試験における有効性および安全性の結果が待たれる (NCT0351892)。また MAdCAM-1 を標的とした完全ヒト化モノクローナル抗体である PF-00547659 も中等症から重症の潰瘍性大腸炎に対する第 2 相試験が行われ、寛解率を主要エンドポイントとして 7.5 mg, 22.5 mg, 75 mg, 225 mg の用量で検討したところ、7.5 mg 群, 22.5 mg 群, 75 mg 群でプラセボより有意に寛解率の改善を認め、特に 22.5 mg 群 ($p=0.0099$) と 75 mg 群 ($p=0.0119$) で顕著であった。また安全性においても特にプラセボ群と比較して変わりなく、有効性と安全性は許容範囲であると結論付けられている³⁴⁾。

7. おわりに

インテグリン阻害剤の開発により、自己免疫疾患に対して今までに存在した免疫抑制剤とは異なる機序を持つ治療法が確立された。NTZ においては当初は予想していなかった副作用の出現もあったが、抗 JCV 抗体の有無などによるリスクの層別化が実現され現在でも MS 治療の中心的薬剤として用いられている。また、臓器特異的なインテグリンリガンドを標的とすることで、NTZ の弱点を克服した VDZ が炎症性腸疾患の分野で臨床応用された。まだ比較的新しい治療標的の分野であるが、今後リアルワールドでのエビデンスの蓄積から、症例ごとでのリスクやベネフィットを見極められるバイオマーカーの確立を通じてより有効性の高いテーラーメイド治療の実現を期待したい。

著者の利益相反 (COI) の開示：

中原 仁：講演料・原稿料など (バイオジェン)、臨床研究 (治験) (ノバルティス)、研究費 (受託研究、共同研究、寄付金等) (バイオジェン、田辺三菱製薬) その他の著者の利益相反 (COI) の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) 門脇孝 永井良三：内科学，新潟，西村書店。2012，873.
- 2) Ley K, Rivera-Nieves J, Sandborn WJ, Shattil S: Integrin-based therapeutics: biological basis, clinical use and new drugs. *Nat Rev Drug Discov* **15**: 173–183, 2016.
- 3) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandroock AW; AFFIRM Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* **354**: 899–910, 2006.
- 4) ナタリズマブ (タイサブリ) 医薬品インタビューフォーム，2016 年 10 月 (第 4 版)
- 5) Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A; GEMINI 1 Study Group: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* **369**: 699–710, 2013.
- 6) Shimaoka M, Springer TA: Therapeutic antagonists and conformational regulation of integrin function. *Nat Rev Drug Discov* **2**: 703–716, 2003.
- 7) Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, Sanchez-Madrid F, Steinman L, Karin N: Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* **356**: 63–66, 1992.
- 8) Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandroock AW; SENTINEL Investigators: Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* **354**: 911–923, 2006.
- 9) Lorscheider J, Benkert P, Lienert C, Hänni P, Derfuss T, Kuhle J, Kappos L, Yaldizli Ö: Comparative analysis of natalizumab versus fingolimod as second-line treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* **24**: 777–785, 2018.
- 10) Miller DH, Soon D, Fernando KT, MacManus DG, Barker GJ, Yousry TA, Fisher E, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Kappos L, Hutchinson M, Havrdova E, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Rudick R, Lynn F, Panzara MA, Sandroock AW; AFFIRM Investigators: MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* **68**: 1390–1401, 2007.
- 11) 難病情報センター：「進行性多巣性白質脳症」。<http://www.nanbyou.or.jp/entry/278>, 2015. (2019.4.30)
- 12) Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E, Kappos L, Kieseier BC, Montalban X, Olsson T:

- Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* **18**: 143–152, 2012.
- 13) EUROPIAN MEDICINES AGENCY: Assessment for TYSA-BRI. 2016 Feb.
 - 14) Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S: Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* **76**: 1697–1704, 2011.
 - 15) Salhofer-Polanyi S, Baumgartner A, Kraus J, Maida E, Schmied M, Leutmezer F: What to expect after natalizumab cessation in a real-life setting. *Acta Neurol Scand* **130**: 97–102, 2014.
 - 16) González-Suarez I, Rodríguez de Antonio L, Orviz A, Moreno-García S, Valle-Arcos MD, Matias-Guiu JA, Valencia C, Jorquera Moya M, Oreja-Guevara C: Catastrophic outcome of patients with a rebound after Natalizumab treatment discontinuation. *Brain Behav* **7**: e00671, 2017.
 - 17) Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione R, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despaigne D, Hogge GS, Rutgeerts P; International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group; Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group: Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* **353**: 1912–1925, 2005.
 - 18) Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ; International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group: Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* **132**: 1672–1683, 2007.
 - 19) Briskin MJ, McEvoy LM, Butcher EC: MADCAM-1 has homology to immunoglobulin and mucin-like adhesion receptors and to IgA1. *Nature* **363**: 461–464, 1993.
 - 20) Picarella D, Hurlbut P, Rottman J, Shi X, Butcher E, Ringler DJ: Monoclonal antibodies specific for beta 7 integrin and mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MADCAM-1) reduce inflammation in the colon of scid mice reconstituted with CD45RBhigh CD4⁺ T cells. *J Immunol* **158**: 2099–2106, 1997.
 - 21) Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* **369**: 711–721, 2013.
 - 22) Vermeire S, Loftus EV, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, D'Haens GR, Kaser A, Panaccione R, Rubin DT, Shafraan I, McAuliffe M, Kaviya A, Sankoh S, Mody R, Abhyankar B, Smyth M: Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* **11**: 412–424, 2017.
 - 23) Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, Ben-Horin S, Xu J, Rosario M, Fox I, Parikh A, Milch C, Hanauer S: Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* **147**: 618–627.e3, 2014.
 - 24) Cepek KL, Parker CM, Madara JL, Brenner MB: Integrin alpha E beta 7 mediates adhesion of T lymphocytes to epithelial cells. *J Immunol* **150**: 3459–3470, 1993.
 - 25) Karecla PI, Bowden SJ, Green SJ, Kilshaw PJ: Recognition of E-cadherin on epithelial cells by the mucosal T cell integrin alpha M290 beta 7 (alpha E beta 7). *Eur J Immunol* **25**: 852–856, 1995.
 - 26) Schön MP, Arya A, Murphy EA, Adams CM, Strauch UG, Agace WW, Marsal J, Donohue JP, Her H, Beier DR, Olson S, Lefrançois L, Brenner MB, Grusby MJ, Parker CM: Mucosal T lymphocyte numbers are selectively reduced in integrin alpha E (CD103)-deficient mice. *J Immunol* **162**: 6641–6649, 1999.
 - 27) Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, Lamb CA, Feagan BG, Panes J, Salas A, Baumgart DC, Schreiber S, Dotan I, Sandborn WJ, Tew GW, Luca D, Tang MT, Diehl L, Eastham-Anderson J, De Hertogh G, Perrier C, Egen JG, Kirby JA, van Assche G, Rutgeerts P: Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* **384**: 309–318, 2014.
 - 28) Piet B, de Bree GJ, Smids-Dierdorp BS, van der Loos CM, Remmerswaal EB, von der Thüsen JH, van Haarst JM, Eerenberg JP, ten Brinke A, van der Bij W, Timens W, van Lier RA, Jonkers RE: CD8⁺ T cells with an intraepithelial phenotype upregulate cytotoxic function upon influenza infection in human lung. *J Clin Invest* **121**: 2254–2263, 2011.
 - 29) Masson F, Calzascia T, Di Berardino-Besson W, de Tribolet N, Dietrich PY, Walker PR: Brain microenvironment promotes the final functional maturation of tumor-specific effector CD8⁺ T cells. *J Immunol* **179**: 845–853, 2007.
 - 30) Annacker O, Coombes JL, Malmstrom V, Uhlig HH, Bourne T, Johansson-Lindbom B, Agace WW, Parker CM, Powrie F: Essential role for CD103 in the T cell-mediated regulation of experimental colitis. *J Exp Med* **202**: 1051–1061, 2005.
 - 31) Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Carcamo CV, Hall J, Sun CM, Belkaid Y, Powrie F: A functionally specialized population of mucosal CD103⁺ DCs induces Foxp3⁺ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med* **204**: 1757–1764, 2007.
 - 32) 影山俊輔: 経口 α インテグリン阻害薬 AJM300 の開発. *Bio Clinica* **30**: 1384–1389, 2015.
 - 33) Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, Tominaga K, Matsuoaka K, Iwakiri R, Watanabe K, Hibi T; AJM300 Study Group: Safety and efficacy of AJM300, an oral antagonist of α 4 integrin, in induction therapy for patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* **149**: 1775–1783.e2, 2015.
 - 34) Vermeire S, Sandborn WJ, Danese S, Hébuterne X, Salzberg BA, Klopocka M, Tarabar D, Vanasek T, Greguš M, Hellstern PA, Kim JS, Sparrow MP, Gorelick KJ, Hinz M, Ahmad A, Pradhan V, Hassan-Zahrae M, Clare R, Cataldi F, Reinisch W: Anti-MADCAM antibody (PF-00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **390**: 135–144, 2017.