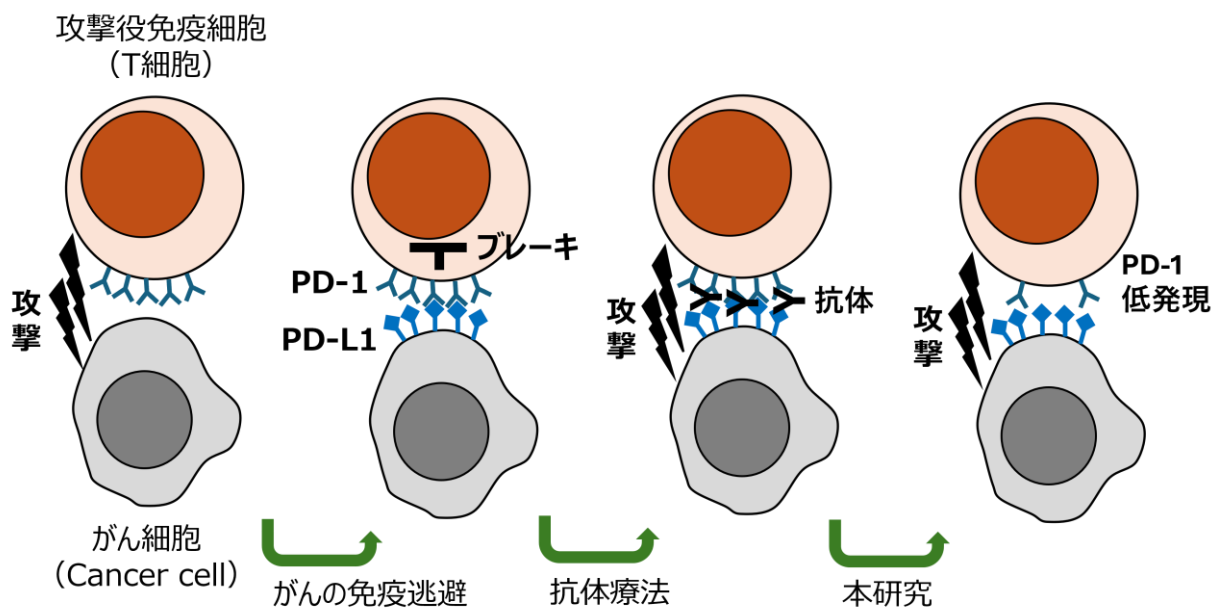


PD-1 の適度な調節でがんを強力に抑制

●概要：私たちの体にある免疫細胞はがんを攻撃しますが、がん細胞はT細胞の表面にある「PD-1」という分子（ブレーキ役）を利用して、その攻撃から逃れてしまいます。現在の治療法はこのブレーキを外すものですが、効果が限定的な場合もあり、PD-1 が作られる仕組みの根本的な解明が求められていました。このたび、セオ ウセオク (SEO Wooseok) 医学研究科准教授、西川博嘉教授らの研究グループは、PD-1 を作る遺伝子の働きを調節する「上流エンハンサー」というスイッチに着目しました。ゲノム編集技術を用いてこのスイッチを壊したマウスを作製したところ、がん組織内においてT細胞のPD-1 の発現が減少することが分かりました。その結果、攻撃役のT細胞が活性化し、がんの増殖が顕著に抑えられました。一方で、過剰な免疫反応を抑える「制御性T細胞」の機能は維持されており、副作用である自己免疫疾患のような症状も見られませんでした。本研究は、PD-1 を完全になくすのではなく、スイッチの操作で「適度に調整」することが、安全で効果的ながん治療につながる可能性を、マウスモデルを用いて示しました。今後は、次世代の免疫療法の開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2026年3月27日に、国際学術誌「*Immunology Letters*」にオンライン掲載されました。



従来の抗体療法は外からブレーキを阻害しますが、本研究は遺伝子操作でPD-1を低発現に保ち、がん細胞の免疫逃避を防いで攻撃力を高める新しいアプローチへの基礎研究です。(図作成：SEO Wooseok)

1. 背景

私たちの体には、がん細胞を攻撃する「T細胞」という免疫細胞が備わっています。しかし、がん細胞はT細胞の表面にある「PD-1」という分子（ブレーキ役）を利用して、免疫の攻撃にブレーキをかけて生き延びようとします。現在、このブレーキを外してがんを攻撃する治療法（免疫チェックポイント阻害薬）が普及していますが、効果が十分でない患者さんも多く、またブレーキを完全に外すことで自分自身の体を攻撃してしまう「自己免疫疾患」のような副作用が出ることも課題となっていました。そのため、PD-1の働きを「完全になくす」のではなく「ちょうど良く調整する」新しい方法が求められていました。

2. 研究手法・成果

セオ ウセオク（SEO Wooseok）医学研究科准教授、西川博嘉教授らの研究グループは、PD-1を作る遺伝子のスイッチのような役割を果たす「上流エンハンサー」という領域に注目しました。ゲノム編集技術（CRISPR-Cas9）を用いてこのスイッチを壊したマウスを作製したところ、以下の成果が得られました。

- **がんの増殖を抑制：** がん組織の中で、攻撃役のT細胞（CD8陽性T細胞や $\gamma\delta$ T細胞）のPD-1が適度に減少し、がんを攻撃する能力が高まることで、がんの増殖が顕著に抑えられました。
- **安全性の維持：** 免疫の暴走を抑える「制御性T細胞」の機能は保たれており、PD-1を完全に欠損させた場合に起こるような自己免疫疾患の症状は見られませんでした。
- **広範な制御：** このスイッチは、特定のT細胞だけでなく、多様なT細胞においてPD-1の量を調節する共通の仕組みであることが明らかになりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、PD-1を単にブロックするのではなく、遺伝子のスイッチを操作して「発現量を最適化」することが、がん治療において極めて有効であることを示しました。今後は、このエンハンサーを標的とした新しい創薬や、副作用を抑えた次世代の免疫療法の開発につながることを期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、JST 創発的研究支援事業（JPMJFR224U）の支援を受け、同事業において開発された「PD-1領域の領域特異的免疫沈降技術」を活用して進められました。本技術を用いることで、PD-1遺伝子の制御メカニズムをより精密に解析することが可能となりました。また、日本学術振興会 科学研究費助成事業（17H06162, 22H00455, JP23K06581）や、堀科学芸術振興財団などの支援を受けて実施されました。

<用語解説>

- PD-1： T細胞の表面にあり、免疫反応を抑えるブレーキの役割をする分子。
- エンハンサー： 遺伝子のスイッチのように働き、タンパク質が作られる量を調節するDNA上の領域。
- CRISPR-Cas9（クリスパー・キャスナイン）： 狙った遺伝子を正確に書き換えることができるゲノム編集技術。
- $\gamma\delta$ （ガンマ・デルタ）T細胞： ウイルス感染やがんに対して素早く反応する、特殊なT細胞の一種。

<研究者のコメント>

PD-1 を完全に壊すのではなく、スイッチ（エンハンサー）を操作して『適度に弱める』ことで、安全かつ強力ががんを攻撃できることを証明しました。この『調節』という新しい考え方が、将来の免疫療法をより進化させる鍵になると考えています。

免疫チェックポイント分子 PD-1 を単に『阻害』するのではなく、遺伝子のスイッチ（エンハンサー）を操作することでその発現を『適度に調節』するという新しいアプローチを提示しました。この手法が、副作用を抑えつつ治療効果を最大化する、次世代のがん免疫療法の基盤となることを期待しています。（SEO Wooseok）

<論文タイトルと著者>

タイトル：Genetic disruption of *Pdcd-1* upstream enhancer boosts T cell function and antitumor responses
(*Pdcd-1* 上流エンハンサーの遺伝子欠損は T 細胞機能と抗腫瘍応答を強化する)

著者：Chandsultana Jerin, Wooseok Seo, Hiroyoshi Nishikawa

掲載誌：*Immunology Letters* DOI：[10.1016/j.imlet.2026.107171](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2026.107171)

<研究者情報>

医学研究科・准教授・SEO Wooseok

医学研究科・教授・西川博嘉