

2026年1月13日
東京医科大学

PD-1 による CAR-T 細胞抑制機構を解明 ～CAR-T 細胞療法の免疫チェックポイント阻害療法との併用に期待～

【概要】

東京医科大学(学長:宮澤啓介／東京都新宿区)免疫学分野 横須賀忠主任教授・町山裕亮准教授、大学院医学研究科博士課程 吉田洋輔医師、腎臓内科学分野 菅野義彦主任教授を中心とする研究チームは、超解像イメージング法を用い、T 細胞の働きを減弱する免疫チェックポイント分子 PD-1 が CAR-T 細胞の抗腫瘍効果を抑制するメカニズムを、1 細胞 1 分子レベルで解明しました。さらに、抗 PD-1 抗体の添加でこの抑制が解除され、CAR-T 細胞の機能が回復することを確認しました(図 1)。

この研究は日本学術振興会科学研究費補助金等の支援の下で行われ、研究成果は国際科学誌 *Communications Biology* のオンライン版に 2026 年 1 月 8 日付で掲載されました。この成果によって、CAR-T 療法と免疫チェックポイント阻害剤の併用戦略の分子基盤を提供し、がん免疫療法の最適化に寄与することが期待されます。

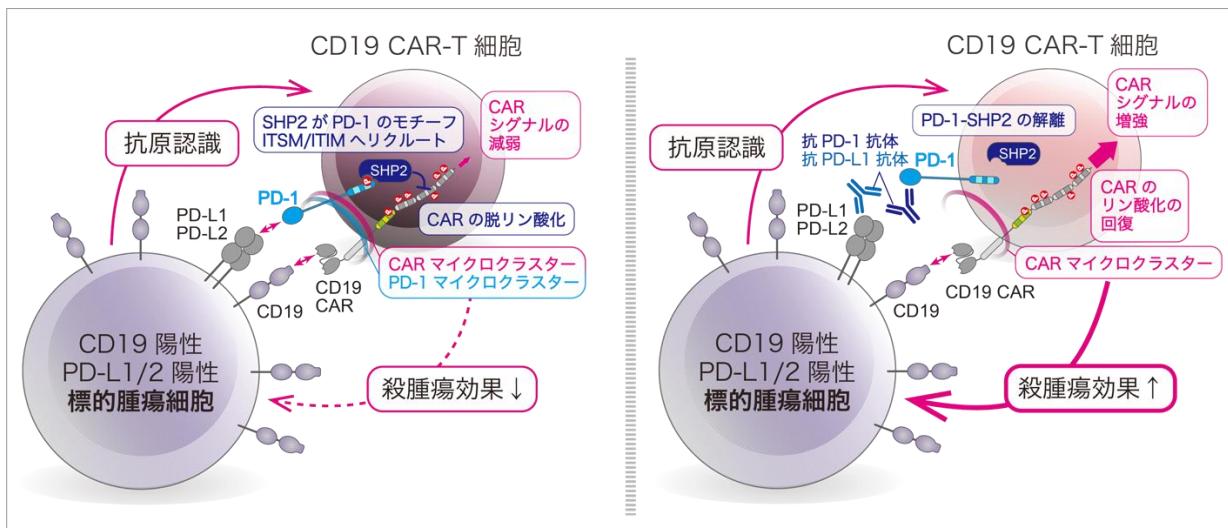


図 1 免疫チェックポイント分子 PD-1 による CAR-T 細胞機能の抑制と抗 PD-1 抗体による回復

【本研究のポイント】

- CAR-T 細胞は、シグナルユニット「CAR マイクロクラスター」を形成し殺腫瘍効果を発揮することが示されました。
- 免疫チェックポイント分子 PD-1 は、抑制性シグナルソームとして機能する「PD-1 マイクロクラスター」を構築し、CAR と共に局在することで CAR-T 細胞の活性化信号を減弱させました。
- PD-1 マイクロクラスターは脱リン酸化酵素 SHP2 をリクルートし、CAR マイクロクラスターのリン酸化を減弱させることで、CAR-T 細胞のサイトカイン産生と細胞傷害活性を抑制しました。
- 抗 PD-1 抗体の添加が、PD-1 マイクロクラスター形成を阻害し、CAR-T 細胞の機能を回復させることを、in vitro および担癌マウスモデルを用いた in vivo 実験から明らかにしました。

【研究の背景】

免疫チェックポイント阻害 (immune checkpoint blockade : ICB)療法^{1*}の登場により、これまでのがん治療の選択肢が劇的に広がりました。同時に、キメラ抗原受容体(chimeric antigen receptor : CAR)-T 細胞療法や二重特異性抗体療法など、他のがん免疫療法も飛躍的に進歩しています。どのがん免疫療法でも主役となる免疫細胞が、直接腫瘍細胞に接着して殺すことができるリンパ球:T 細胞です。その T 細胞を体外で増幅させて患者さんに戻す治療法「養子免疫療法」も多少の有効性はあるものの、T 細胞に腫瘍抗原を認識できる受容体 CAR を遺伝子導入する CAR-T 細胞療法は、その進化形といえます。CAR は、腫瘍抗原を認識する外側の抗体部分と、T 細胞の中に腫瘍の情報を伝える細胞内の部分とをつなぎ人工的な受容体であり、患者さんから採取した T 細胞に遺伝子導入することで、(養子に出され)戻された CAR-T 細胞は、患者さんの体内で腫瘍細胞を見つけ出し、直接殺すことができます。B 細胞性白血病／リンパ腫の抗原となる CD19 を標的としたチサゲンレクルユーセル(キムリア®)やタゲンシロルユーセル(イエスカルタ®)などが日本でも実用化されています。

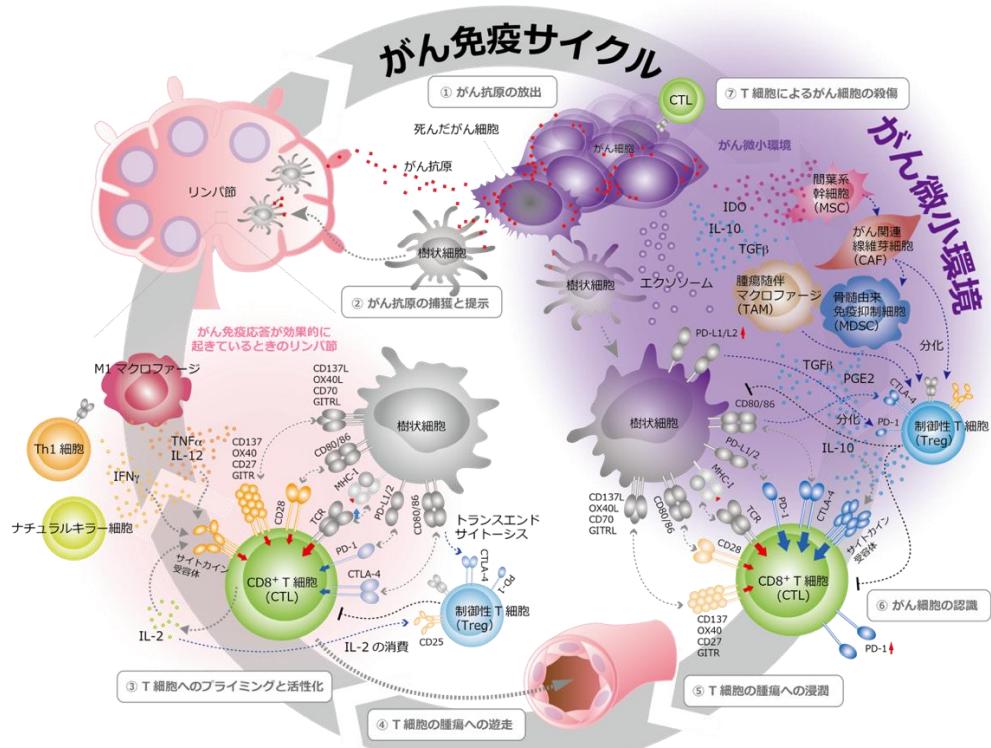


図 2 がん微小環境で起こっている PD-1 を介した T 細胞疲弊と抗腫瘍免疫応答の抑制

一方、CAR-T 細胞療法も、固形腫瘍に対しては「がん微小環境^{2*}」の免疫抑制や CAR からの継続的なシグナル活性化に伴う T 細胞の疲弊が壁となり、効果の持続と安全性の両立が大きな課題です(図 2)。この免疫抑制を中心的に誘導させる分子が PD-1 であり、腫瘍や微小環境に発現する PD-L1 と結合することで、TCR や CAR から誘導される活性化シグナルをオフにさせます。既に、ICB(抗 PD-1/抗 PD-L1 抗体)療法はこの結合を遮断することで CAR-T 細胞機能を回復させることができます。臨床的に分かっていますが、CAR-T 細胞にどのような分子レベルでの変化が起こっているのか、メカニズムの精密な理解が求められてきました。

【本研究で得られた結果・知見】

本研究は、CAR-T 細胞の活性化過程で PD-1 がどのように振る舞い、どの分子を呼び込み、どのタイミングでシグナル伝達を抑えるのか、1 細胞 1 分子レベルのライブイメージングで可視化・定量し、CAR-T 細胞療法の ICB 併用の可能性を目的とした基盤研究です。具体的には、B 細胞抗原 CD19 を提示するガラス支持脂質二重膜(Glass-supported lipid bilayer : SLB)上に CD19 標的 CAR-T 細胞を落下させ、SLB と CAR-T 細胞との接着面にできる CAR の凝集体(CAR マイクロクラスター)と PD-1 の動態を観察しました(図 3)。

T 細胞は標的とする腫瘍細胞を見つけると接着し、「免疫シナップス」と呼ばれる細胞-細胞接着面を作ります。免疫シナップスには、腫瘍抗原を認識した TCR 数十個集がまとった「TCR マイクロクラスター」が 200~300 個形成され、腫瘍抗原の認識と腫瘍細胞の殺傷を行う活性化ユニットとして機能します(Yokosuka T, et al., *Nature Immunology*, 2005)。つまり TCR マイクロクラスターが T 細胞の機能を決定しているといえます。腫瘍細胞の細胞膜を模倣した SLB を用いることで、この微小な構造の 1 細胞 1 分子レベルでの観察が可能になります。

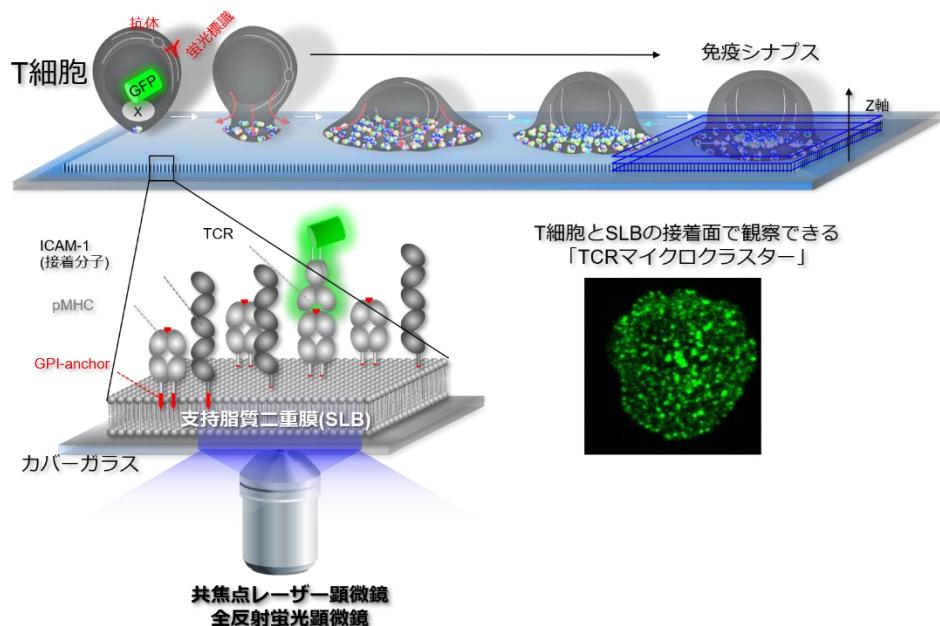


図3 支持脂質二重膜(SLB)と超解像顕微鏡を用いた 1 細胞 1 分子イメージングシステム

まず私たちはマウス CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞^{3*}に CD19 CAR と PD-1 を遺伝子導入した CD19 CAR-T 細胞を作成し、さらに CD19 と PD-1 のリガンド^{4*}PD-L1 を組み入れた SLB を準備し、その上に CD19 CAR-T 細胞をのせ、CAR と PD-1 の挙動を観察しました。CD19 CAR-T 細胞は抗原である CD19 と結合して「CAR マイクロクラスター」を形成しました(図 4A)。また、SLB 上に PD-L1 が存在すると、PD-1 と結合し「PD-1 マイクロクラスター」を形成し、CAR マイクロクラスターと共に局在することが観察されました(図 4A)。CAR-T 細胞の活性化信号の指標である CD3ζ のリン酸化は、PD-1 マイクロクラスターの形成によって減弱することが観察され(図 4B)、T 細胞の活性化を示す分子 Erk のリン酸化(pErk)を低下していることが分かりました(図 4C)。「CAR-PD-1 マイクロクラスター」を形成することにより、CAR の活性シグナルが負に制御されることになります。

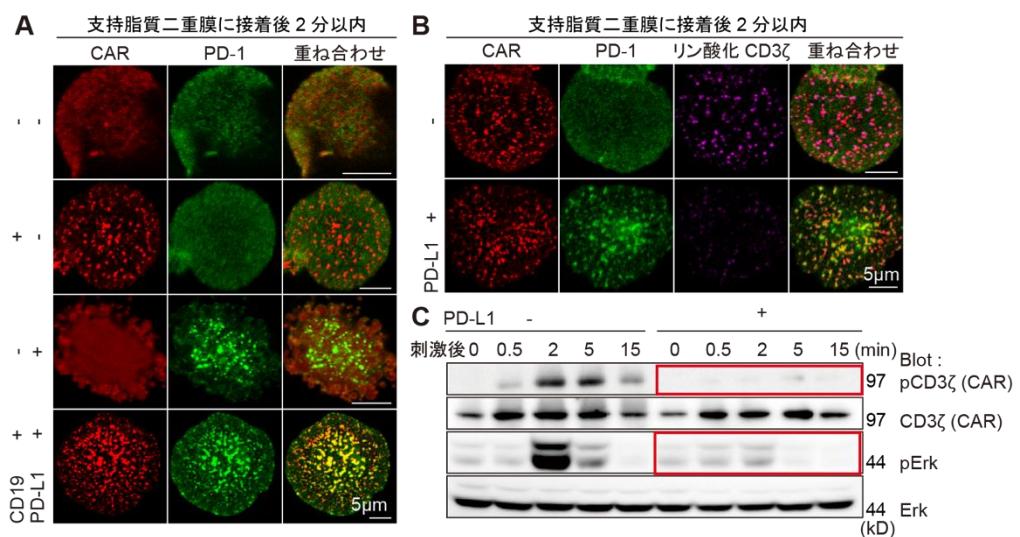


図 4 CAR-PD1 マイクロクラスターの形成と PD-1 による CAR シグナルの抑制

次に、PD-1 がどのような抑制分子をリクルートして CAR シグナルを抑制しているのかを解析しました。通常、疲弊 T 細胞^{5*}では、PD-1 は脱リン酸化酵素である SHP2 をリクルートすることで、活性化シグナルを遮断することが知られています。当研究室では PD-1-PD-L1 結合後、SHP2 が TCR-PD-1 マイクロクラスターにリクルートすることを示しました(Yokosuka T, et al., *J. Experimental Medicine*, 2012, Nishi W, et al., *Nature communications*, 2023)。本研究では、CAR-T 細胞においても、PD-1 は PD-L1 との結合に依存して SHP2 を 2 分以内と極めて短い時間に CAR-PD-1 マイクロクラスターへ集積することを明らかにしました(図 5A)。また、免疫沈降法による生化学的解析においても、PD-1 と SHP2 の物理的な相互作用が証明されました(図 5B)。これらの知見は、SHP2 が CAR-PD-1 マイクロクラスターにリクルートされることで、CAR の根幹となる CD3ζ 鎮や下流の Erk のリン酸化を直接的に解除し、強力なブレーキとして機能している可能性を強く示唆しています。

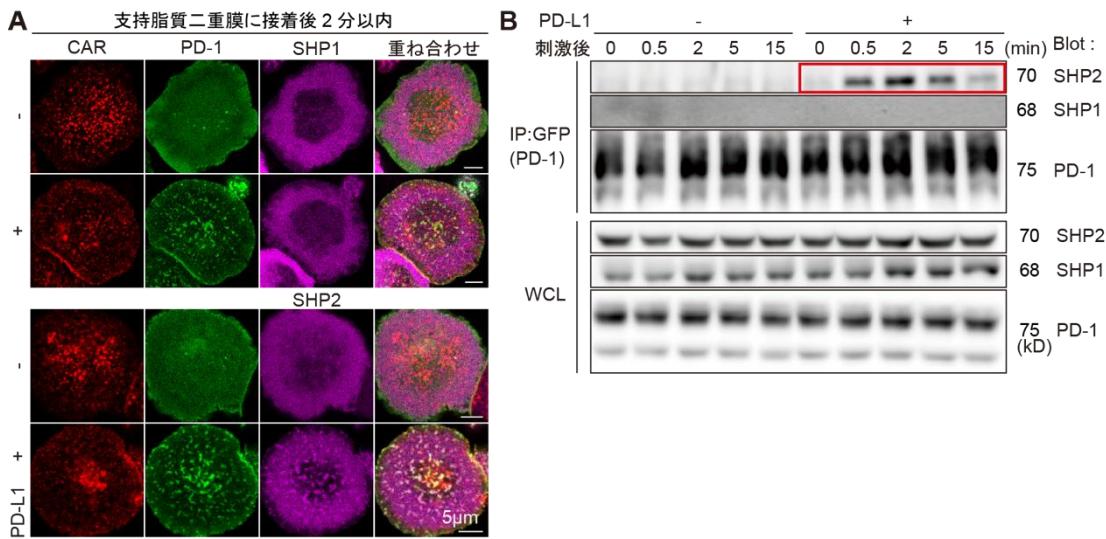


図 5 PD-1 は脱リン酸化酵素 SHP2 をリクルートすることで CAR シグナルを抑制する

続いて、このような分子レベルの抑制が、CAR-T 細胞の実際の抗腫瘍効果にどう影響するかを検証しました。PD-L1 を発現する標的腫瘍細胞と共に培養した実験では、PD-1 を介した抑制により、CAR-T 細胞からの IL-2 やインターフェロン- γ (interferon- γ ; IFN- γ) といったサイトカインの産生が大幅に低下し、がん細胞に対する細胞傷害活性も減弱することが確認されました (図 6A)。さらに、担がんマウスマodelを用いた検討においても、PD-1を発現するCAR-T細胞群は、PD-1を持たない群に比べて腫瘍の増大を抑えることができず、生存期間も著しく短縮しました (図 6B)。これにより、1 分子レベルで観察された「CAR-PD-1 マイクロクラスター」による抑制機構が、生体内においても CAR-T 細胞療法の治療効果を阻害する要因であることが実証されました。

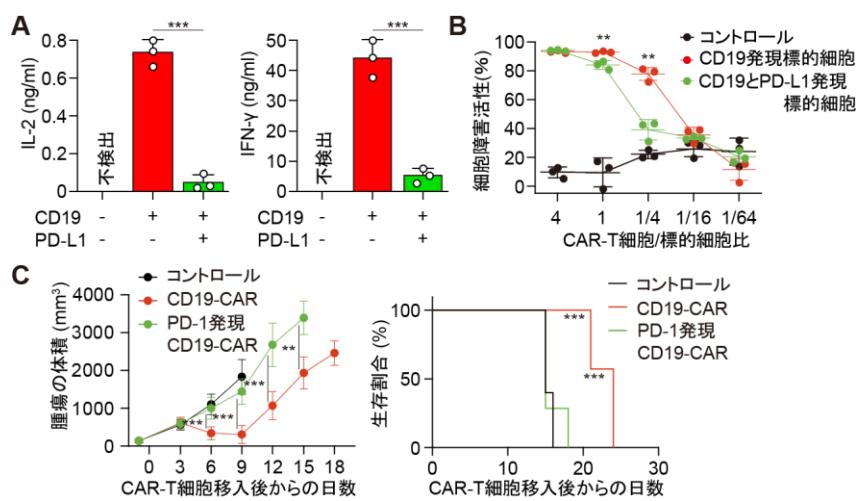


図 6 PD-1-PD-L1 結合は CAR-T 細胞のエフェクター機能を抑制する

最後に、この PD-1 による抑制を ICB によって解除できるかを検討しました。複数種類の抗 PD-1 抗体を添加したところ、抗体の濃度依存的に PD-1 マイクロクラスターの形成が阻害され (図 7A)、こ

れに相関して CAR-T 細胞のサイトカイン産生能や抗腫瘍効果が回復しました(図 7B,C)。次に担がんマウスモデルにおいても、抗 PD-L1 抗体の投与を行ったところ、生存成績の劇的な改善が確認されました(図 7D)。以上の結果は、ICB 抗体が PD-1 マイクロクラスターの形成を阻害することで CAR-T 細胞のブレーキを外し、殺腫瘍効果を増強させることを視覚的・機能的に裏付けるものです。

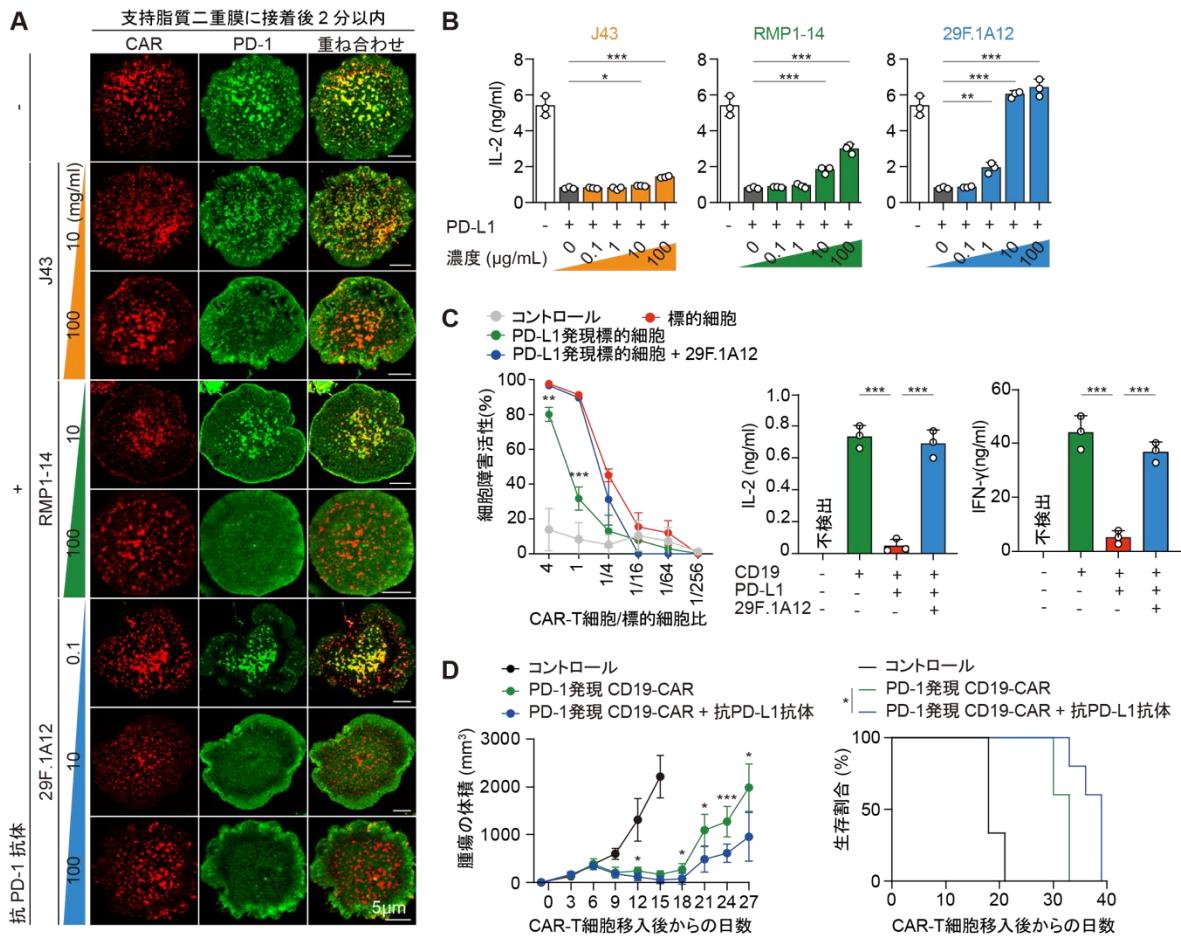


図 7 抗 PD-1/PD-L1 抗体は CAR-T 細胞の活性を回復させる

【今後の研究展開および波及効果】

本研究により、CAR-T 細胞において PD-1 が SHP2 をリクルートし抑制性マイクロクラスターを形成することで、CAR-T 細胞の機能低下と抗腫瘍免疫の破綻を誘導しているというメカニズムが初めて可視化されました。これは CAR-T 細胞の疲弊メカニズムの核心に迫る成果です。また抗 PD-1/PD-L1 抗体の添加によって、このマイクロクラスターの形成を抑制できることが示され、今回確立したイメージング解析系が、CAR-T 細胞療法と併用する ICB 抗体の種類の選定や、最適な投与量を決定するための「効果判定ツール」として応用ができる可能性も生まれました。さらに、PD-1 マイクロクラスターの形成自体を阻害するような、次世代の CAR デザインや新規薬剤の開発への使用が期待されます。

【論文情報】

タイトル: PD-1 suppresses CAR signaling by forming the inhibitory signalosome colocalizing to CAR microclusters

著 者: Yosuke Yoshida, Hiroaki Machiyama*, Ei Wakamatsu, Kensho Saito, Arata Takeuchi, Tetsushi Nishikawa, Ryohei Matsushima, Wataru Nishi, Hitoshi Nishijima, Yoshihiko Kanno, Tadashi Yokosuka* (*責任著者)

掲載誌名: Communications Biology

DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-025-09415-8>

【用語の解説】

1* 免疫チェックポイント阻害(ICB)療法

免疫チェックポイント分子は、T 細胞などの免疫細胞に発現し、過剰な免疫応答を抑制するための「ブレーキ役」を担う受容体です。代表的な分子には PD-1 (Programmed cell death-1) や CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) があり、これらは腫瘍細胞や抗原提示細胞に発現するリガンド (PD-L1、PD-L2、CD80/CD86) と結合することで、T 細胞の活性化シグナルを減弱させます。この仕組みは自己免疫疾患を防ぐために重要ですが、がん細胞はこの経路を利用して免疫回避します。免疫チェックポイント阻害療法 (ICB) は、この結合を抗体で阻害し、T 細胞の抗腫瘍活性を回復させる治療法で、悪性黒色腫や肺がんなどで臨床応用されています。抗 PD-1 抗体や抗 PD-L1 抗体などを用いてこの抑制シグナルを遮断し、T 細胞の抗腫瘍活性を回復させます。近年、悪性黒色腫や肺がんなどで劇的な効果が報告され、CAR-T 細胞療法との併用も研究されています。

2* がん微小環境

がん微小環境 (tumor microenvironment) は、腫瘍細胞を取り巻く細胞が作り出す生体環境を示し、がんの増殖・転移・治療抵抗性に深く関与します。腫瘍細胞は、IL-10 (interleukin-10、衣インターロイキン-10) や TGF β (transforming growth factor β 、トランスフォーミング増殖因子 β) など、細胞機能を低下させる抑制性サイトカインを放出し、周囲の免疫細胞 (T 細胞、マクロファージ、樹状細胞など)、線維芽細胞、血管内皮細胞、間質細胞を機能不全に陥らせ、腫瘍の身方に付けてしまいます。この機能抑制は、免疫抑制性分子 (PD-L1 など) や代謝制約 (低酸素、低栄養) を介して行われ、CAR-T 細胞療法や免疫チェックポイント阻害療法の効果を制限する要因となります。

3* CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞

T 細胞は、免疫系において中心的な役割を果たすリンパ球で、T 細胞受容体 (T cell receptor ; TCR) を介して、HLA (human leukocyte antigen ヒト白血球抗原) とその上に提示された抗原を認識して免疫応答を惹起させます。CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞の 2 種類に大分され、があります。CD4 陽性 T 細胞 (ヘルパー T 細胞) はサイトカインなどの飛び道具を出すことで、免疫応答を調整し、他の免疫細胞 (B 細胞やマクロファージなど) を活性化する一方、CD8 陽性 T 細胞 (細胞傷害性 T 細胞、cytotoxic T lymphocyte ; CTL) はウイルス感染細胞や腫瘍細胞を直接攻撃・殺傷する役割を担います。

4* リガンド

リガンド (ligand) は、生体分子に特異的に結合する分子の総称で、通常は受容体 (レセプター) に結合してシグナルを伝達します。受容体は T 細胞や CAR-T 細胞の表面にある TCR、PD-1、CD28 などを指し、TCR のリガンドは HLA、PD-1 のリガンドには PD-L1 や PD-L2 があります。

リガンドと受容体の相互作用は、免疫応答のオン・オフを決定する重要な仕組みであり、がん免疫療法やICB療法のターゲットとなっています。

5* 疲弊T細胞

疲弊T細胞(exhausted T cell)は、慢性感染症や担がん状態などで抗原刺激が長期間持続することにより、機能が低下したT細胞の状態を指します。通常、T細胞は抗原を認識すると活性化し、サイトカイン産生や細胞傷害活性を発揮しますが、慢性的な刺激下ではこれらの機能が徐々に失われ、増殖能や抗腫瘍効果が低下します。疲弊T細胞は、PD-1、LAG-3、TIM-3、TIGITなどの免疫チェックポイント分子を高発現することが特徴で、これらの分子が抑制シグナルを伝えることで免疫応答がさらに弱まります。

【主な競争的研究資金】

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金(JP18K06165, JP24K10438, JP25113725, JP15H01194, JP16H06501, JP17H03600, JP19K22545, JP20H03536, JP23K27466, JP23H04790)、AMED(25ama221450h0001)、JST さきがけ、武田科学振興財団の支援を受けています。

○研究内容に関するお問い合わせ先

責任著者 横須賀忠(よこすかただし)

東京医科大学 免疫学分野 主任教授

TEL: 03-3351-6141(内線 284)

FAX: 03-3341-2941

E-mail: yokosuka@tokyo-med.ac.jp

研究室 HP: <https://tokyo-med-imm.jimdofree.com/>

○取材に関するお問い合わせ先

学校法人東京医科大学 企画部 広報・社会連携推進室

TEL: 03-3351-6141(代表)

E-mail: d-koho@tokyo-med.ac.jp