

研究・調査報告書

分類番号	報告書番号	担当
B-830	22-219	元高崎健康福祉大学 八田慎一
題名(原題/訳)		
Ethanol exposure up-regulates PD-L1/PD-1 immune checkpoint pathway and promotes mammary tumor development. エタノール曝露は PD-L1/PD-1 免疫チェックポイント経路を亢進し乳腺腫瘍の発症を促進する		
執筆者		
Xu W, Wu L, Xu M, Luo J, Chen G.		
掲載誌		
Front Oncol. 2022; 12:874156. doi: 10.3389/fonc.2022.874156.		
キーワード		PMID:
アルコール、乳がん、免疫チェックポイント、T 細胞、PD-1、PD-L1		35756611
要旨		
<p>目的: 女性のアルコール消費は乳がんの罹患率を上げ、乳がんの主要原因になっている。免疫抑制による易感染性宿主免疫は、乳がんなど多くの種類のがんの発症を促進する。乳房組織の免疫細胞、特に腫瘍浸潤 CD8 細胞傷害性 T 細胞は、乳房腫瘍形成に対する宿主の抗腫瘍免疫で重要な役割を果たしている。傷害性 T 細胞は、免疫チェックポイント経路 (ICP) で制御される細胞傷害性エフェクター機能 (IFN-γ やパーフォリン (PF)、グランザイム B (GzB) などの遊離) を介して抗腫瘍免疫を実行する主要な免疫細胞である。ICP で代表的なのは PD-1/PD-L1 経路 (PD-1 受容体とそのリガンドである PD-L1) である。しかし、T 細胞抗腫瘍免疫に対するエタノール曝露の効果やエタノールによる乳房腫瘍形成での役割は分かっていない。本研究はこの点について検討した。</p> <p>方法: 雌性 (wnt1 活性化) FVB.Cg-Tg(Wnt1)1Hev/J マウス [2-3 ヶ月齢で乳腺腫瘍を自然発症する] を乳がんモデルとして使用した。エタノール処置はエタノール (6.7%) 液体飼料で 3 週間投与した。エタノール処置後、50% のマウスが乳房腫瘍を発生した時点を観察終了時点とした。マウスへの PD-L1 抗体、PD-1 抗体の処置は、エタノール投与期間中に 200 μg を 3 回投与した。腫瘍組織のタンパク質発現はフローサイトメリー法で、PD-L1 陽性細胞は免疫組織化学法で解析した。</p> <p>結果: 乳がんモデルマウスへのエタノール曝露で、早期発症型乳房腫瘍の形成が促進され、これは PD-L1 抗体や PD-1 抗体の同時処置で改善された。また、エタノールはマウスの 50% 腫瘍発生に要する期間を 22 週間から 9 週間に短縮したが、この期間は PD-L1 あるいは PD-1 抗体の投与で 16 週間まで延長された。エタノール処置は腫瘍での PD-L1⁺ 細胞の割合を増加し、PD-L1 タンパク質レベルを増加し、腫瘍細胞の PD-L1⁺/CD8⁺ T 細胞の割合と PD-1 タンパク質レベルを増加した。</p> <p>CD8 T 細胞の細胞傷害性機能を検討した結果、エタノールは腫瘍細胞で、IFN-γ 産生 CD8 T 細胞、PF⁺ CD8⁺ T 細胞、GzB⁺ CD8⁺ T 細胞の割合を減少させたが、この減少は PD-L1 あるいは PD-1 抗体の投与で回復した。</p> <p>結論: 本研究の結果は、エタノール曝露は、PD-1/PD-L1 経路の亢進 (腫瘍組織細胞での PD-L1 レベルと PD-1 発現腫瘍浸潤 CD8 T 細胞数の増加) を伴って乳房腫瘍形成を促進して T 細胞の抗腫瘍機能を阻害することを示し、PD-1/PD-L1 の阻害で T 細胞抗腫瘍エフェクター機能は回復し、エタノールによる腫瘍形成は減弱することを示している。</p>		