

## 審査論文要旨 (日本文)

論文提出者氏名： 關 雅之

### 審査論文

題名： Functional analysis of choline transporters in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts  
(関節リウマチの滑膜線維芽細胞におけるコリントランスポーターの機能解析)

著者： Masayuki Seki , Yuiko Kawai , Chikanao Ishii , Tsuyoshi Yamanaka , Masato Odawara ,  
Masato Inazu

掲載誌： Modern Rheumatology (in press, 2017)

(審査論文要旨：日本語論文の場合 1,000 字以内・英語論文の場合 500 words)

#### 【背景と目的】

関節リウマチは滑膜の増殖による骨および軟骨破壊が特徴な疾患である。関節リウマチの滑膜線維芽細胞(RASFs)は炎症性サイトカインの産生や軟骨破壊に関わる酵素の産生も担っており、関節リウマチの病態形成に重要な役割を果たしている。

コリンは、コリントランスポーターによって細胞内に取り込まれ、アセチルコリンとしての神経伝達物質としての働きや、細胞膜の構成、蛋白質の構造安定化などに利用される。RASFs の増殖におけるコリンの取り込み機序については不明な点が多い。

本研究では RASFs のコリントランスポーターの同定、および機能解析について検討した。

#### 【対象および方法】

コリントランスポーターの発現はリアルタイム PCR、western blot、免疫細胞染色を用いた。コリンの取り込みは<sup>3</sup>Hコリンを用い測定し、Na 濃度や pH を変化させた環境での測定も行った。Hemicholinium-3(HC-3)やカチオン系薬剤を投与した場合の<sup>3</sup>Hコリンの取り込み、細胞生存性、caspase-3/7 活性についても測定を行った。

#### 【結果】

RASFs では Choline transporter-like protein 1(CTL1)および CTL2 の mRNA および蛋白が細胞膜上に高度に発現していた。<sup>3</sup>Hコリンの取り込みは Na 非依存性・pH 依存性で、高親和性、低親和性の 2 つのコリン取り込みの機能を有していた。HC-3 やカチオン系薬剤の存在下では<sup>3</sup>Hコリンの取り込み、細胞生存性は抑制され、caspase-3/7 活性が上昇した。RASFs の<sup>3</sup>Hコリンの取り込みは変形性関節症の滑膜線維芽細胞(OASFs)と比べて有意に上昇していた。RASFs と OASFs では遺伝子レベルでの発現の差はなかった。

#### 【結論・考察】

RASFs では高親和性の CTL-1 と低親和性の CTL-2 が高度に発現し、コリンと H<sup>+</sup>の対向輸送を行っていること示唆された。本研究による RASFs における CTL-1 と CTL-2 によりコリン取り込みの解析により、コリントランスポーターが新たな関節リウマチの治療ターゲットになりうると考えられた。