

## ヒト滑膜線維芽細胞における TRPC1/C4 ヘテロマーチャネルの機能発現と炎症刺激による変化

棚橋大介、伊藤友哉、村田優紀、波多野紀行、鈴木裕可、村木由起子、村木克彦

愛知学院大学 薬学部 薬効解析学講座

### 【概要】

2018年6月30日、金城学院大学で開催された「第64回日本薬学会東海支部大会」に参加し、以下の研究内容を発表した。

### 【目的】

関節リウマチ (RA) は慢性の関節炎 (滑膜炎) を伴う関節疾患である。RA では、自己免疫反応の過剰な増強により関節周囲を取り囲む滑膜組織に炎症が発症する。滑膜線維芽細胞 (SFC) は滑膜炎の発症進展に関わる細胞であり、滑膜炎の増悪で SFC はパンナスと呼ばれる肉芽組織を形成し、軟骨・骨の破壊を誘導する。本研究では、ヒト SFC において、TRPC1/TRPC4 ヘテロマーチャネル (TRPC1/C4) が機能的に発現していることを明らかにし、炎症時の TRPC1/C4 発現やその機能を明らかにする。

【方法および結果】 ヒト SFC に、TRPC1/C4 活性化薬 englerin A (EA) を添加すると細胞内  $Ca^{2+}$  濃度が上昇した。この EA 誘発細胞内  $Ca^{2+}$  濃度上昇は、細胞外  $Ca^{2+}$  の除去および TRPC1/C4 阻害薬 Pico145 の添加でほぼ完全に消失した。定量的 RT-PCR の結果から、ヒト SFC では TRPC1 mRNA の発現量が最多であり、次いで TRPC4 mRNA の発現量が高かったが、TRPC5 mRNA 発現量は低かった。SFC は炎症性サイトカインに曝露されると、その細胞機能が変化することが知られている。そこで、ヒト SFC を炎症性サイトカインである  $TNF\alpha$  で処置し、TRPC1/C4 の機能変化について検討した。その結果、 $TNF\alpha$  処置により EA 誘発細胞内  $Ca^{2+}$  濃度上昇は減少し、EA に反応する細胞数も減少することが明らかになった。また、RA 患者由来のヒト SFC でも同様な

TRPC1/C4 の機能変化が観察された。

### 【考察】

本研究の結果から、ヒト SFC では TRPC1/C4 が機能発現するが、炎症時には、その機能が減弱することが明らかとなった。炎症時における TRPC1/C4 の機能減弱がヒト SFC の細胞機能を制御することで、炎症反応に影響する可能性が高い。

### 【感想】

日本薬学会東海支部大会に参加させていただきにあたって、指導して下さった薬効解析学講座の村木克彦教授、波多野紀行講師、鈴木裕可講師、並びに研究室在籍者に感謝いたします。学会での発表は貴重な経験となりました。また、他の学生の発表を聞くことで普段の研究分野と異なる分野の研究を学ぶことができ、非常に勉強になりました。