Impaired NFKBIE Gene Function decreases Cellular Uptake of Methotrexate by Down-regulating SLC19A1 Expression in a Human Rheumatoid Arthritis Cell Line.

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2016-11-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 今村, 仁 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/31548

主 論 文 の 要 旨

Impaired NFKBIE Gene Function decreases Cellular Uptake of Methotrexate by Down-regulating SLC19A1 Expression in a Human Rheumatoid Arthritis Cell Line.
（ヒト関節リウマチ滑膜細胞株において、NFKBIE 遺伝子機能の抑制によりSLC19A1遺伝子の発現がダウンレギュレートすることでMethotrexateの細胞内取り込みが減少する。）

東京女子医科大学大学院
機能学系専攻生理学(第二)分野
（指導：三谷昌平教授）
今村　仁

Modern Rheumatology 受理済み

【要　旨】

NFKBIE遺伝子における非同義SNP(一塩基多型)であるrs2233434(Val194Ala)は、日本人関節リウマチ(RA)患者における疾患感受性遺伝子の一つとして知られる一方、転写因子 NF-κB の活性と密接に関連している。また、RA による炎症により、RA 治療のキードラッグである Methotrexate(MTX)代謝経路内の酵素の発現量が変化する可能性も指摘されている。我々は、NFKBIE 遺伝子が MTX の作用機序に影響を及ぼすかどうかを検討した。関節リウマチ滑膜細胞株(MH7A)を用いて、NFKBIE 遺伝子ノックダウンそして NFKBIE 野生型(WT)と NFKBIE 変異体(Val194Ala)の過剰発現を行った。トランスフェクションされた MH7A を、MTX や炎症性サイトカインの存在下で培養し、MTX 代謝酵素群の発現量をそれぞれ測定した。さらに、NFKBIE をノックダウンした環境下で、MTX 誘導体の細胞内取り込みと排出についてそれぞれ測定した。本実験では、NFKBIE 遺伝子の機能が抑制されることで SLC19A1 発現が減少し、その結果 MTX 誘導体の細胞内取り込みが阻害された。これらの結果から、NFKBIE 遺伝子の機能抑制が存在すると、SLC19A1 の発現低下が起こり MTX の細胞内取り込みが減少し、その結果 MTX 抵抗性を示す可能性がある。こうした結果を日本人 RA 患者における疾患感受性遺伝子で認めたことは重要である。今後さらなる in vivo での検討が必要である。