

C10orf10/DEPP activates mitochondrial autophagy and maintains chondrocyte viability in the pathogenesis of osteoarthritis

桑原, 正成

<https://hdl.handle.net/2324/4784522>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏名： 桑原 正成

論文名： C10orf10/DEPP activates mitochondrial autophagy and maintains chondrocyte viability in the pathogenesis of osteoarthritis

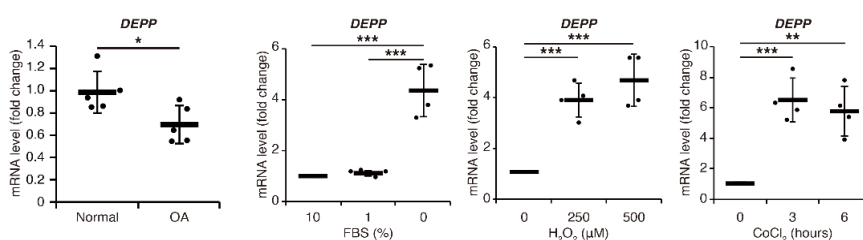
(変形性関節症において、C10orf10/DEPPはミトコンドリアオートファジーを活性化し、軟骨細胞の生存を維持する)

区分： 甲

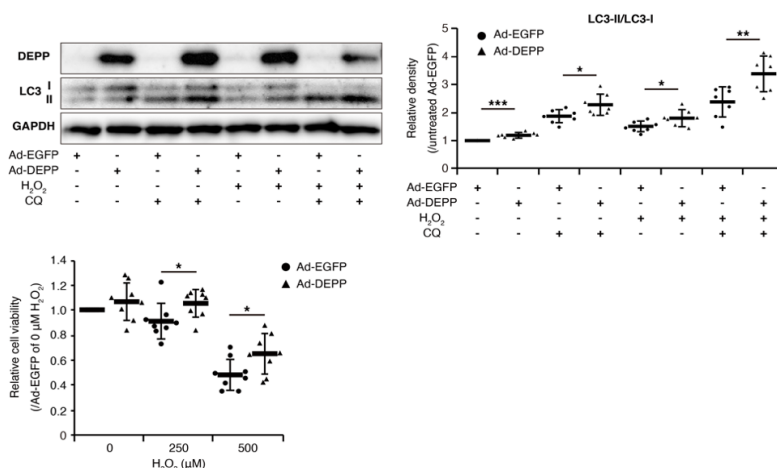
論文内容の要旨

変形性関節症 (OA) は、最も有病率が高い関節疾患であり、進行性の軟骨変性を特徴とする。リソソーム分解経路であるオートファジーは、細胞恒常性維持に必須であり、軟骨細胞におけるオートファジー機能不全はOA病態の特徴である。しかしながら、その原因については未だ十分に解明されていない。近年、C10orf10/Decidual protein induced by progesterone (DEPP) が、オートファジー活性化に重要であると報告されたことを背景に、本研究では、DEPPが軟骨細胞のミトコンドリアオートファジーを正に制御し、OA病態に深く関与していることを明らかにした。

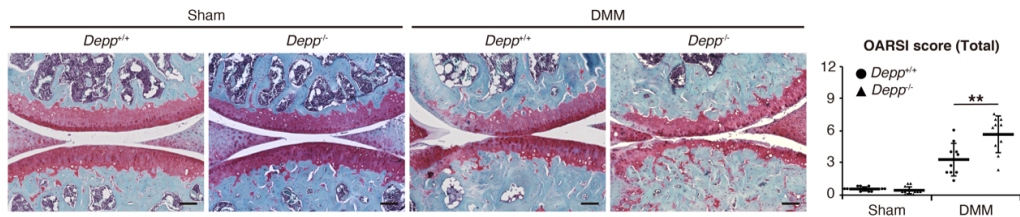
ヒトOA軟骨細胞では、炎症性サイトカインの有無に関わらずDEPPの発現が低下し、飢餓や活性酸素種 (H_2O_2)、低酸素 (塩化コバルト) によりDEPPの発現が誘導された (図1)。



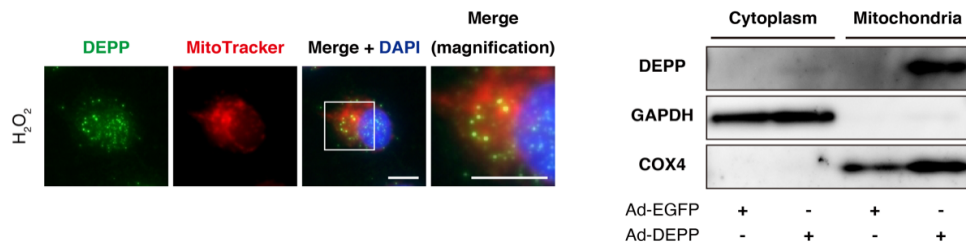
機能面では、DEPPノックダウンにより H_2O_2 によって誘導されるオートファジーフラックスが減少した。一方で、DEPP過剰発現によりオートファジーフラックスが増加し、 H_2O_2 条件下の細胞生存率が維持された (図2)。また、DEPPは、forkhead box class 0 (FOXO) 転写因子のノックダウンにより、その発現が低下し、FOXO3により制御されるオートファジー機能を調節した。



内側半月板不安定化によるOAモデルにおいて、DEPPノックアウトマウスでは軟骨変性増悪とTUNEL陽性細胞の増加を認めた（図3）。また、ノックアウトマウスから分離した軟骨細胞からは、オートファジーフラックスの低下と、 H_2O_2 下での細胞死が増加した。



さらに、細胞分画解析では、DEPPはミトコンドリアに局在し（図4）、BCL2 interacting protein 3 (BNIP3) を介して、ミトコンドリアオートファジーを活性化していることを明らかにした。



以上の結果より、DEPPは軟骨細胞におけるミトコンドリアオートファジーの活性化に關与する主要なストレス誘導性遺伝子であり、OA病態における軟骨細胞の生存を維持すると結論づけた。DEPPはOA患者のオートファジーを促進するための治療標的となりうる可能性がある。