

## 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)

(別紙様式2)

氏名	桑原 正成
論文名	C10orf10/DEPP activates mitochondrial autophagy and maintains chondrocyte viability in the pathogenesis of osteoarthritis
論文調査委員	主査 九州大学 教授 池田 史代 副査 九州大学 教授 康 東天 副査 九州大学 教授 小野 悦郎

## 論文審査の結果の要旨

変形性関節症（以下、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（以下、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（以下、 $H_2O_2$ ）、低酸素（塩化コバルト）によりDEPPの発現が誘導された。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。また、DEPPは、forkhead box class 0（以下、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。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、BCL2 interacting protein 3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関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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。