

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20944

研究課題名（和文）変形性関節症におけるC10orf10/DEPPの機能解析と治療応用

研究課題名（英文）Functional analysis and therapeutic application of C10orf10/DEPP in the pathogenesis osteoarthritis

研究代表者

桑原 正成（Kawahara, Masanari）

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：50965241

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、C10orf10/Decidual protein induced by progesterone(DEPP)の分子メカニズムを明らかにし、変形性関節症（OA）に対する疾患修飾治療薬の開発を目指すことを目的とした。C10orf10/DEPPはOA病期特異的な発現は確認されなかった。C10orf10/DEPPを誘導する化合物の選定をおこない、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるセルトラリンが候補として挙げられた。ヒト軟骨細胞へ1-10 μM セルトラリンを24時間刺激すると、コントロールと比較し、C10orf10/DEPP遺伝子発現量が2倍以上亢進することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性関節症（OA）は、進行性の軟骨変性により関節機能を著しく障害する筋骨格系領域における代表的な加齢性疾患であり、要介護の原因疾患の第5位で高齢社会における我々の健康寿命に大きな悪影響を与えている。末期症例に対しては金属製の人工関節置換術が良好な成績を上げているが、初期および進行期OAに対する疾患修飾治療薬は未だに存在しない。今回の成果によって、セルトラリンが候補薬として選定された。セルトラリンは精神科領域で臨床使用されている薬剤であり、OAに対する治療効果を認めれば、ドラッグ・リポジショニングにより臨床応用しやすい利点がある。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to elucidate the molecular mechanism of C10orf10/decidual protein induced by progesterone (DEPP) and to develop disease-modifying therapies for osteoarthritis (OA).

C10orf10/DEPP was not found to be expressed specifically in the OA stage. We selected compounds that induce C10orf10/DEPP, and sertraline, a selective serotonin re-uptake inhibitor, was selected as a candidate. Stimulation of human chondrocytes with 1-10 μM sertraline for 24 hours resulted in a more than 2-fold increase in C10orf10/DEPP gene expression compared to controls.

研究分野：変形性関節症

キーワード：変形性関節症 C10orf10/DEPP オートファジー ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景と目的

変形性関節症 Osteoarthritis (OA) は、進行性の軟骨変性により関節機能を著しく障害する筋骨格系領域における代表的な加齢性疾患であり、要介護の原因疾患の第5位で高齢社会における我々の健康寿命に大きな悪影響を与えている。しかし、末期症例に対しては金属製の人工関節置換術が良好な成績を上げているが、初期および進行期 OA に対する疾患修飾治療薬は未だに存在しない。そのため、OA 病期進行を抑制する試みが世界的に盛んに行われているが、副作用などの問題で臨床応用には至っていない。

オートファジーは、損傷した細胞小器官や異常タンパクを分解、再利用することで、細胞の恒常性維持に働く分子機構で、細胞老化や細胞死を抑制する。オートファジー機能低下は、さまざまな加齢性疾患に関与していることが報告されているが、近年、OA 軟骨細胞においても、その機能低下が報告され、OA 病態に深く関与している。そのため、軟骨細胞のオートファジー機能維持は、OA に対する有望な治療アプローチであると考えられている。

申請者は、OA 研究領域において学術的に高いインパクトがあり、臨床現場におけるアンメットニーズを同時に満たすことを念頭に、病態に即した新規 OA 治療ターゲットを探索した。まず、ヒト正常および OA 膝軟骨サンプルの RNA シーケンス解析によって、遺伝子発現を網羅的に比較し、OA 軟骨で発現が低下、かつオートファジーとの関連が報告されていた C10orf10/DEPP に注目した。先行研究にてヒト軟骨細胞および C10orf10/DEPP ノックアウト (KO) マウスを用いて機能解析をおこなった結果、C10orf10/DEPP はミトコンドリアの選択的オートファジーであるマイトファジーを活性化し、軟骨細胞の生存維持と軟骨変性抑制に働く OA 病態にクリティカルに関与する因子であることが明らかとなった。さらに、ミトコンドリア機能不全もまた、OA を含む加齢性疾患の発症に深く関わっているため、C10orf10/DEPP は、オートファジーとミトコンドリア機能をつなぐ興味深い新規 OA 関連因子であると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、有望な OA 治療標的候補である C10orf10/DEPP を見出した申請者による先行研究をもとに、その詳細な分子メカニズムを解明し、さらには病期を考慮するという臨床に即した概念を加えることで、これまでになかった新規 OA 疾患修飾薬の創出を目指す。

3. 研究の方法

OA 誘導した早期～晩期の野生型マウスの軟骨組織や、様々な OA grade のヒト軟骨組織切片を用い、C10orf10/DEPP の発現を免疫染色で比較解析することで、OA の病態形成における C10orf10/DEPP の関わる病期を同定する。

OA 誘導した野生型マウスと C10orf10/DEPP KO マウスの2群より採取した軟骨組織を用いて、トランスクリプトーム解析とプロテオーム解析にて遺伝子およびタンパク発現・相互関係を網羅解析し、有意な変化がある因子やシグナル系を抽出する。

の結果より得られた因子やシグナル系と、C10orf10/DEPP の相互メカニズムをヒト軟骨細胞で確認する。

C10orf10/DEPP をターゲットとした低分子化合物を選定し、動物モデルに関節内投与し、治療効果を検証する。

4. 研究成果

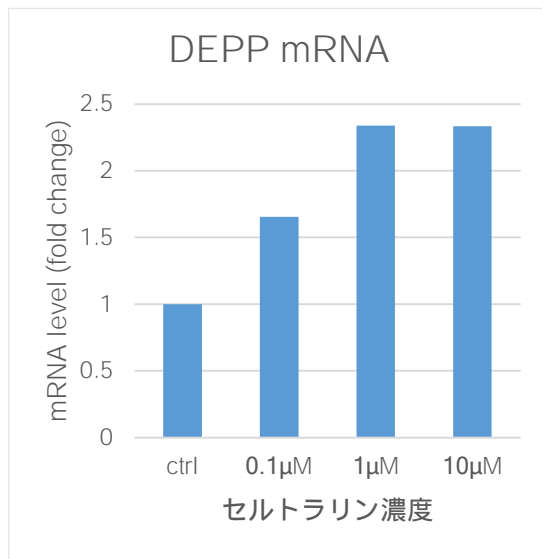
様々な変形性関節症病期のヒトおよびマウス軟骨組織を用いて、C10orf10/DEPP の免疫染色を行ったが、病期特異的な発現結果は得られなかった。先行研究にて C10orf10/DEPP は、飢餓や酸化ストレス、低酸素刺激にて一過性に発現し、オートファジーを誘導する結果が得られており、この挙動が組織免疫染色で一定の結果が得られなかった原因と考えられた。

成熟マウスからの軟骨組織の採取に難渋し、残念ながら、検証することはできなかった。

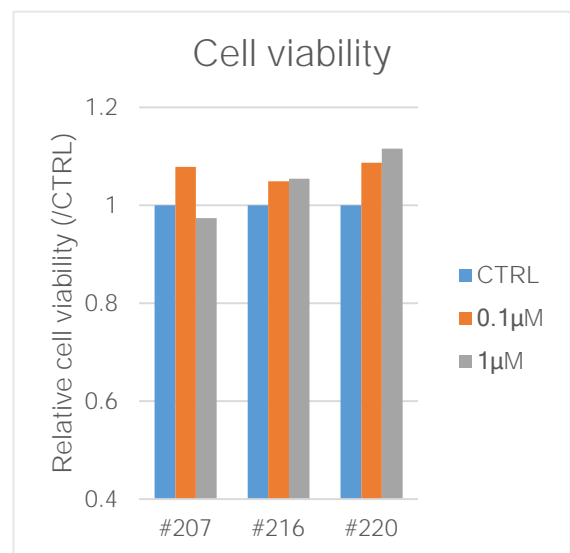
の結果を受け、C10orf10/DEPP と関係のある因子およびシグナル系を同定できなかったため、検証に至らなかった。

治療応用を進めていくために、C10orf10/DEPP を誘導する化合物検索をおこなった。文献より、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるセルトラリンが候補として挙げられた。ヒト軟骨細胞へ 1-10 μ M セルトラリンを 24 時間刺激すると、コントロールと比較し、C10orf10/DEPP 遺伝子発現量が 2 倍以上亢進することが明らかとなった(図 1)。また、24 時間刺激で 1 μ M までであれば、ヒト軟骨細胞に対して薬剤による細胞毒性は認めなかった(図 2、3 サンプル)。現在はセルトラリンが OA 疾患修飾治療薬になりうるか、マウス OA モデルに関節注射を行い、その治療効果を検証している。

(図 1)



(図 2)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 桑原正成、赤崎幸穂、倉員市郎、居石卓也、遠矢政和、内田泰輔、筒井知明、廣瀬良太、津嶋秀俊、中島康晴 |
| 2. 発表標題 C10orf10/decidual protein induced by progesteroneの軟骨細胞における機能解析と変形性関節症の病態への関与 |
| 3. 学会等名 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 廣瀬良太、赤崎幸穂、桑原正成、内田泰輔、兵藤裕貴、津嶋秀俊、中島康晴 |
| 2. 発表標題 I B kinase (IKK)およびTANK-binding kinase 1 (TBK1)の半月板変性に対する関与およびIKK /TBK1阻害薬の治療効果についての検討 |
| 3. 学会等名 第38回日本整形外科学会基礎学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|