

## RBPSファミリーによる軟骨恒常性維持機構の解明およびOA病態形成における役割

学籍番号 4124059

氏名 宮脇 一樹

### 【目的】

変形性関節症 (osteoarthritis: OA) は、関節軟骨の変性と慢性炎症を特徴とする進行性疾患であり、高齢化社会において患者数が増加している重要な運動器疾患である。OAでは、炎症性サイトカインや軟骨分解酵素の持続的発現が病態進行に深く関与しているが、その発現を長期間維持する分子基盤は十分に解明されていない。本研究では、RNA結合タンパク質RBPSファミリー (RBPS1、RBPS2、RBPS3) に着目し、OAにおける炎症および軟骨異化因子の転写後制御機構への関与を明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

DMM手術により誘導したマウスOAモデルを用いて、RBPSファミリー遺伝子の単独および複数メンバー同時抑制がOA病態に与える影響を解析した。さらに、ヒトOA膝関節軟骨RNA-seq公共データを再解析し、OAに伴う差次的発現遺伝子の同定およびそれら遺伝子の3' 非翻訳領域 (3' UTR) に着目したモチーフ解析を行った。

### 【結果】

マウスOAモデルにおいて、RBPSファミリー遺伝子の単独抑制によるOA抑制効果は限定的であったが、複数メンバーの同時抑制では炎症性サイトカインおよび軟骨分解酵素の発現低下が認められ、冗長的機能が示唆された。ヒトOA軟骨RNA-seqデータの再解析では、OA群において炎症・免疫応答および軟骨分解関連遺伝子の発現上昇が認められた。一方で、炎症性サイトカインmRNAの分解に関与するRNA結合タンパク質ZFP36は有意に低下していた。また、発現上昇遺伝子の3' UTRにはAU-rich配列を含むRNA結合モチーフが高頻度に認められ、転写後制御の関与が示唆された。

### 【結論】

以上より、OA病態では転写後制御ネットワークの破綻が炎症性および軟骨異化因子の恒常性維持不全に寄与しており、RBPSファミリーが病態形成において中心的役割を果たす可能性が示された。

## **Elucidation of the mechanisms by which the RBPS family maintains cartilage homeostasis and their role in the pathogenesis of osteoarthritis**

Student ID Number: 4124059

Name: MIYAWAKI, Kazuki

### **[Purpose]**

Osteoarthritis (OA) is a progressive musculoskeletal disease characterized by articular cartilage degeneration and chronic inflammation, with increasing prevalence in aging societies. Sustained expression of inflammatory cytokines and cartilage-degrading enzymes is critical for OA progression. However, the molecular mechanisms that maintain such long-term expressions remain poorly understood. In this study, we aimed to elucidate the role of the RNA-binding protein (RBP) family RBPS in the post-transcriptional regulation of inflammatory and catabolic factors in OA.

### **[Methods]**

Using a destabilization of the medial meniscus -induced OA mouse model, we examined how single and combined RBPS family gene (RBPS1, RBPS2, and RBPS3) suppression effects on OA pathology. Publicly available RNA-seq datasets of human OA knee cartilage were reanalyzed to identify differentially expressed genes, followed by motif analysis focusing on their 3' untranslated regions (3'UTRs).

### **[Results]**

In the mouse model, individual RBPS gene suppression exerted limited protective effects, whereas the simultaneous suppression of multiple RBPS members significantly reduced inflammatory cytokine and cartilage-degrading enzyme expressions, indicating functional redundancy within the RBPS family. Reanalysis of human OA cartilage RNA-seq data revealed inflammation, immune response, and cartilage degradation related gene upregulation. In contrast, the expression of ZFP36, an RNA-binding protein involved in cytokine mRNA degradation, significantly decreased. AU-rich RNA-binding motifs were frequently identified within the 3'UTRs of the upregulated genes, supporting widespread post-transcriptional regulation in OA.

### **[Conclusion]**

The results of this study indicate that post-transcriptional regulatory network disruption contributes to the sustained expression of inflammatory and catabolic factors in OA, and that RBPS family proteins function as key regulators in OA pathogenesis.