



Title	Secretion of mitochondrial DNA via exosomes promotes inflammation in Behçet' s syndrome
Author(s)	小中, 八郎
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/95922
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏名 Name	小中 八郎
論文題名 Title	Secretion of mitochondrial DNA via exosomes promotes inflammation in Behçet's syndrome (エキソソームを介したミトコンドリア DNA の分泌はベーチェット症候群の病態に関わる)
論文内容の要旨 Mitochondrial DNA (mtDNA) leakage can occur when cells are exposed to noxious stimuli. Specific sensors recognize the leaked cytoplasmic mtDNA to promote cytokine production, and extracellular mtDNA released due to extensive cell damage induces sterile inflammation. However, the mode of secretion of mtDNA out of the cells upon noxious stimuli and its relevance to human disease remain unclear. Here, we showed that pyroptotic cells secrete mtDNA encapsulated within exosomes. Activation of caspase-1 induced mtDNA leakage from the mitochondria into the cytoplasm via gasdermin-D. Caspase-1 also induced intraluminal membrane vesicle formation, allowing leaked mtDNA to be taken up and secreted as exosomes. Encapsulation of mtDNA within exosomes promoted a strong inflammatory response, and exosome biosynthesis inhibition ameliorated the inflammasome-mediated inflammation <i>in vivo</i> . We further showed that monocytes derived from Behçet's syndrome (BS) patients exhibited caspase-1 overactivation, leading to excessive mtDNA secretion via exosomes, causing the pathophysiology of BS. Collectively, mtDNA-containing exosome-mediated inflammation provides new insights into the propagation and exacerbation of inflammation in human inflammatory diseases.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 小中 八郎			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	熊ノ御淳
	副 査	大阪大学教授	藤 井 子
	副 査	大阪大学教授	竹 田 潔
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>ベーチェット病は、口腔粘膜のアフタ様潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状、眼症状を主症状とする慢性再発性の厚生労働省が認定する指定難病であり、その詳細な病態メカニズムは不明であったが、自然免疫応答に深く関わるmtDNAがベーチェット患者血中で細胞外膜小胞であるエクソソームに包まれて存在し、関節炎やぶどう膜炎などベーチェット病特有の炎症を誘導していることを見出した。mtDNAがエクソソームに取り込まれ細胞外へ放出される一連のプロセスを解明し、さらにそのプロセス阻害することで、ベーチェット病に特徴的な関節炎やブドウ膜炎が抑制できることもマウスを用いて明らかにした。これらの報告は病態をターゲットとしたベーチェット病に対する分子標的治療法の開発の端緒となるものと期待される。以上より学位論文に値すると考える。</p>			