

厚生労働省指定難病ベーチェット病の病態解明

-ミトコンドリア DNA 内包エクソソームを標的とした新規治療法の可能性-

キーワード：ベーチェット病、ミトコンドリア DNA、エクソソーム、パイロトーシス、インフラマソーム

【研究成果のポイント】

- ベーチェット病^{*1}患者の血清中にミトコンドリア DNA (mtDNA) ^{*2}が多く存在しており、それらはエクソソーム^{*3}と呼ばれる膜小胞中に存在していた。
- mtDNA はカスパーゼ1の活性化によりエクソソームに包まれて細胞外に放出され、実際にベーチェット病患者の単球系細胞ではカスパーゼ1が活性化していた。
- カスパーゼ1やエクソソーム産生阻害剤で mtDNA の細胞外放出を阻害すると、ベーチェット病に特徴的な関節炎や、免疫細胞の浸潤、ぶどう膜炎が軽減することをマウスモデルにて明らかにした。
- mtDNA のエクソソームを介した細胞外放出の制御は、ベーチェット病の新規治療標的となる可能性がある。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科 大学院生の小中八郎さん(博士後期課程)、高松漂太元講師(現 大阪大学大学院医学系研究科 招へい教授/国立病院機構大阪南医療センター臨床研究部室長)、熊ノ郷淳教授(呼吸器・免疫内科/IFReC 感染病態)らの研究グループは、厚生労働省指定難病であるベーチェット病において、エクソソームに含まれた mtDNA が炎症病態の形成に重要な役割を担うことを明らかにしました。

これまで、自然免疫応答の異常がベーチェット病の病態の一端を担うものと示唆されてきましたが、その詳細なメカニズムは明らかではありませんでした。

今回、研究グループは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ました。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阻害することで、ベーチェット病に特徴的な関節炎やぶどう膜炎が抑制できることもマウスを用いて明らかにしました。これらの研究成果により、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ます。

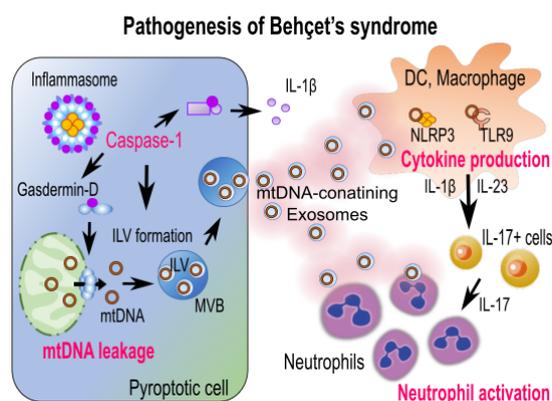


図1 ベーチェット病の病態
mtDNA 内包エクソソームによる炎症誘導

❖ 研究の背景

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す。これまでの研究から、自然免疫応答異常と獲得免疫応答異常の両側面が病態に関与すると考えられていますが、その詳細なメカニズムは不明でした。また現在の治療薬では効果不十分な場合も多く、病態の詳細な解明と、それに基づく分子標的治療薬の開発が望まれています。

❖ 研究の内容

研究グループでは、ミトコンドリアに含まれる mtDNA が自然免疫応答に関与することに着目し、ベーチェット病患者血清中の mtDNA 量を測定したところ、健常者やその他の自己免疫性疾患患者と比べて非常に多く存在していることを見出しました。そして mtDNA は、エクソソームと呼ばれる微小膜小胞中に存在していることが分かりました。ヒト単球細胞株を用いた実験により、細胞にパイロトーシス^{*4}を誘導してカ

スパーゼ1と下流分子のガスダーミン D が活性化すると、mtDNA はミトコンドリアから細胞質内に漏れ出し、細胞質内の mtDNA はエクソソームに取り込まれて細胞外に放出されることが分かりました。また患者血球を調べたところ、健常者血球に比べて感染刺激に対してカスパーゼ1が強く活性化し、エクソソームを介した mtDNA の放出が亢進していることが分かりました。

臨床データの解析から、細胞外 mtDNA の量は症状が悪化している時に増加する傾向があり、病態との関連が示唆されました。そこで mtDNA を内包したエクソソームをヒト血球やマウスに投与すると、ヒト血球からの炎症性サイトカイン産生の亢進、マウスの関節炎や炎症性細胞浸潤の誘導、ベーチェット病の病変を模したブドウ膜炎モデルマウスのぶどう膜炎を悪化させることが明らかとなりました。さらにカスパーゼ1やエクソソーム産生阻害剤にて、mtDNA のエクソソームを介した細胞外放出過程を阻害したところ、マウスの関節炎を軽減させることを見出し、ベーチェット病の新規治療ターゲットを同定しました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果により、これまで不明であったベーチェット病の自然免疫応答異常のメカニズムの一端が明らかになりました。今後、同病態をターゲットとした分子標的治療薬の開発へと進展する可能性が期待されます。

❖ 掲載情報

Journal: The EMBO Journal (Sep. 4, 2023)

Title: "Secretion of mitochondrial DNA via exosomes promotes inflammation in Behçet's syndrome"

Authors: 小中八郎 1,2,3、加藤保弘 1,2,4、平野享 1,5、辻本孝平 1,2,4、朴正薫 1,6、木庭太郎 1、青木航 7、松崎友星 7、多喜正泰 8、小山正平 1,2、糸田川英里 1,2、徐立恒 1,2、平山健寛 1,2、河合太郎 9、石井健 10、植田充美 7、山口茂弘 8、審良静男 11、森田貴義 1,2、前田悠一 1、西出真之 1,2、西田純幸 1、嶋良仁 1,12、檜崎雅司 1,4、高松漂太 1,2,13#、熊ノ郷淳 1,2,14,15# (# 責任著者)

所属:

1. 大阪大学 大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学
2. 大阪大学 免疫フロンティア研究センター(IFReC) 感染病態分野
3. 日本生命済生会 日本生命病院 呼吸器・免疫内科
4. 大阪大学 大学院医学系研究科 先端免疫臨床応用学
5. 西宮市立中央病院 リウマチ・膠原病内科
6. 第二大阪警察病院 膠原病・リウマチ科
7. 京都大学大学院農学研究科 応用生命科学専攻 生体高分子科学分野
8. 名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM)
9. 奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域
10. 東京大学医科学研究所 感染・免疫部門 ワクチン科学分野
11. 大阪大学 免疫フロンティア研究センター(IFReC) 自然免疫学
12. 大阪大学 大学院医学系研究科 血管作動温熱治療学
13. 国立病院機構 (NHO) 大阪南医療センター臨床研究部
14. 大阪大学先導的学際研究機構(OTRI)生命医科学融合フロンティア研究部門
15. 大阪大学感染症総合教育研究拠点(CiDER)

DOI:<https://doi.org/10.15252/emj.2022112573>

❖ 用語説明

※1 ベーチェット病

ベーチェット病は、口腔粘膜のアфта様潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状、眼症状の4つの主症状とする慢性再発性の自己免疫性疾患で、厚労省が認定する指定難病です。トルコのイスタンブール大学皮膚科 Hulusi Bechet 教授が初めて報告し、この病名が付けられています。日本をはじめ、韓国、中国、中近東、地中海沿岸諸国によく見られるためシルクロード病とも言われています。治療には、好中球の遊走を阻害し痛風で用いられるコルヒチンやステロイド剤を含む免疫抑制剤が用いられます。また、治療で十分な効果を得られないと失明などの重篤な合併症を認める事もあるため、重症例には TNF- α 阻害薬を用います。

※2 ミトコンドリア DNA(mtDNA)

ミトコンドリアに含まれる DNA で、ミトコンドリアを構成するタンパクなどの情報がコードされています。ミトコンドリア内膜の内側であるマトリックスに存在し、感染症などによる刺激を受けると、ミトコンドリア内部から細胞質へ漏出します。漏出した mtDNA は細胞内の mtDNA センサーに認識されて様々なサイトカイン産生を誘導し、炎症を強く誘導ことが知られています。

※3 エクソソーム

エクソソームはあらゆる細胞から分泌される直径 50-150nm の細胞外膜小胞です。その表面は脂質二重膜で囲まれていて、内部には mRNA やマイクロ RNA などの核酸、タンパク質、脂質などが含まれています。細胞から分泌されたエクソソームは、血液、組織液、尿などの体液に存在し、細胞間・組織間情報伝達に関与します。近年、リキッドバイオプシーとしてエクソソームから疾患特異的バイオマーカーの探索や、エクソソームを用いた薬剤輸送や遺伝子治療など、幅広い臨床応用が期待されています。

※4 パイロトーシス

細菌、ウイルス、真菌、現生成物の細胞内感染時に誘導されるプログラムされた細胞死の一種です。

細胞内感染や病原体成分 (PAMPs) 等に細胞が暴露されると、インフラマソームと呼ばれるタンパク質の集合体が形成され、タンパク切断酵素であるカスパーゼ1が活性化されます。活性化したカスパーゼ1は、下流分子であるガスダーミンDを活性化しそれにより細胞膜に穴が開けられ、細胞は膨化して細胞死に至ります。その際に様々な細胞内物質 (DAMPs) を放出し強い炎症を誘導することからパイロトーシスと命名されています。

【筆頭著者 小中八郎さん(博士後期課程)のコメント】

ベーチェット病は、従来の治療では十分な効果を得られず、失明など日常生活に大きな支障をきたす患者さんも少なくありません。今回の我々の研究成果により明らかとなった病態のメカニズムが新規治療薬の開発につながり、ベーチェット病で苦しむ患者さんの一助になれば、研究に携わる医師としてこれ以上の喜びはありません。