



論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏名	Jiahao Yang	
学位論文名	Highly-purified mesenchymal stem cells, RECs, are superior for functional-mitochondrial transfer		
学位論文審査委員	主査	金崎 啓造	  印 印
	副査	管野 貴浩	
	副査	桑子 賢一郎	

論文審査の結果の要旨

ミトコンドリア関連疾患はミトコンドリアの成分をコードするミトコンドリアDNAまたは核DNAの変異によって引き起こされることが多く、これらのミトコンドリア障害は、エネルギー産生障害だけでなく、酸化ストレスやカルシウム調節、細胞死の制御、糖・脂肪酸・アミノ酸の各種代謝などのさまざまなミトコンドリア機能に影響を与えているが、有効な治療法がない。間葉系幹細胞（MSC）は、損傷部位に移動し、ミトコンドリアを移入することが報告されている。従来の培養法で製造したMSCは、不均一な細胞特性を示す一方、シングルセルソーティングにより分離されたMSCである、REC（Rapid Expansion Clone）は、均一なMSCの機能を有する。そこで、ミトコンドリア移入の有効性を評価するために、RECとMSCの違いを検討した。臭化エチジウムを用いて樹立したミトコンドリア欠損細胞株（ $\rho 0$ 細胞株）を用いて、RECあるいはMSCから $\rho 0$ 細胞へのミトコンドリア移入効率およびさまざまなミトコンドリア機能を調べた。 $\rho 0$ 細胞をMSCまたはRECと共培養することで、mtDNA量は回復した。RECはMSCと比較して、より多くのミトコンドリアを $\rho 0$ 細胞へ移入させることが明らかとなった。また、RECと共培養した $\rho 0$ 細胞のATP産生能、ミトコンドリア酸素消費能、ミトコンドリア膜電位などのミトコンドリア機能の回復は、MSCと共培養した細胞に比べて優れていた。さらに、ミトコンドリアが移入する経路に関して、RECはエンドサイトーシスによりミトコンドリアを最も多く移入させていた。以上の結果から、RECは正常なミトコンドリアを提供することで、ミトコンドリア機能障害に原因の疾患の治療として利用できる可能性が示唆された。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者らは、ミトコンドリア障害を有する細胞に対するREC由来ミトコンドリアの効率良いtransfer機構とtransfer後のミトコンドリア機能を詳細に解析した。ミトコンドリア不全疾患に対する新規治療戦略の可能性を示すもので、背景知識も豊富であり博士の学位に値する  
（主査：金崎啓造）

申請者らは、ミトコンドリア欠損細胞株を作製し、ミトコンドリア移入に関してMSCとRECによる移入効率と各種ミトコンドリア代謝機能の回復に関して、RECがより優れていることを明らかとした。その移入経路に関してもその機構を明らかとした。質疑応答も的確で、学位授与に値する（副査：管野貴浩）

本研究は、ミトコンドリア病に対する治療ソースとして期待されるRECについて、MSCと比較してミトコンドリア移入におけるその優位性を示し、さらに移送機構にも踏み込んだ重要な成果といえる。また、申請者は関連知識も豊富であることから学位授与に値する。  
（副査：桑子賢一郎）

（備考）要旨は、それぞれ400字程度とする。