論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

(甲)・乙	氏　名	LIU LU
学　位　論　文　名	MELAS-Derived Neurons Functionally Improve by Mitochondrial Transfer from Highly Purified Mesenchymal Stem Cells (REC)	
学位論文審査委員	主　査	松本　健一　　印
	副　査	宮城　聡　　印
	副　査	桑子　賢一郎　　印

論文審査の結果の要旨

ミトコンドリアDNAの遺伝子変異により発症するミトコンドリア脳筋症(MELAS) は、発達の遅れやけいれん、脳卒中様症状などの中枢神経症状をメインに引き起こす疾患である。細胞ごとに正常なミトコンドリアと異常なミトコンドリアが混在しており（ヘテロプラスミー）、正常なミトコンドリア機能を高める薬剤は存在するが、進行すると異常なミトコンドリアの割合が増えるため、治療法はない。私たちの先攻研究において、高純度間葉系幹細胞（REC）からミトコンドリアがミトコンドリア欠失細胞に移入してトコンドリア機能を回復させることに成功した。そこで、MELAS患者由来iPSC細胞から分化させた神経細胞において、RECからのミトコンドリア移入の有効性を検討した。MELAS由来神経細胞とRECおよび通常の培養方法で樹立した間葉系幹細胞（MSC）とを共培養した結果、MELAS由来神経細胞にRECあるいはMSC由来のミトコンドリアが移入することを証明した。その移入経路を検討したところ、 主な伝達ルートとしてミトコンドリアを含んだ細胞外小胞を経由してミトコンドリアが移入することが明らかになった。次に、移入したミトコンドリアがMELAS神経細胞で機能するか調べた。ミトコンドリア膜電位、ATPおよびROSの産生、細胞内カルシウム貯蔵、酸素消費速度などの検討したミトコンドリア機能すべてにおいて、有意な改善が認められ、いずれの機能もMSCに比較してRECが優れていた。また、実臨床で用いられているバイオマーカーであるGDF-15もミトコンドリア移入前よりも低下していた。さらに、これらのミトコンドリアの機能は少なくとも 3 週間維持されることが実証できた。したがって、REC から移入したミトコンドリアは、MELAS における中枢神経症状を改善させるための治療法となりう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

申請者は、MELAS由来神経細胞への、細胞外小胞伝達経路を主とするREC細胞からのミトコンドリア移入は、MELAS由来神経細胞のミトコンドリア機能の改善を引き起こした。この成果はMELASの新規治療法にも繋がる極めて重要なものであり、関連知識も豊富であることから学位授与に十分値すると判断した。（主査　松本健一）

申請者は、ミトコンドリア病(MELAS)患者由来のiPS細胞から作成したニューロンのミトコンドリア機能異常が、RECからのミトコンドリアトランスファーにより改善されることを示した。この研究は、ミトコンドリア病の細胞治療の可能性を示すのみでなく、学問的価値も高い。よって、学位授与に値すると判断した。　（副査　宮城聡）

申請者は、ミトコンドリア病MELAS患者由来IPSCをニューロン分化させて、RECによるミトコンドリア移入の有効性とその移送機構を明らかにした。本研究成果は、ミトコンドリア病に対する新規治療戦略の可能性を示す重要な知見であり、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。