



Title	ミトコンドリア活性化ヒト心筋前駆細胞を用いた細胞移植療法の確立 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	白石, 真大
Description	配架番号 : 2831
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15897号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/92095">https://hdl.handle.net/2115/92095</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	SHIRAIISHI_Masahiro_review.pdf, 審査の要旨



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称      博士（医学）      氏名      白石 真大

主査      教授      安 齊 俊 久  
審査担当者      副査      教授      森 本 裕 二  
副査      教授      大 場 雄 介

### 学 位 論 文 題 名

ミトコンドリア活性化ヒト心筋前駆細胞を用いた細胞移植療法の確立  
(Human cardiosphere-derived cells with activated mitochondria for better myocardial regenerative therapy)

申請者は、ミトコンドリアドラッグデリバリーシステム (drug delivery system, DDS) の一つである MITO-Porter を用いて、ヒト由来心筋前駆細胞のミトコンドリアにコエンザイム Q<sub>10</sub> を送達し、その機能を強化したミトコンドリア活性化心筋前駆細胞 (MITO cell) を樹立した。in vitro の実験により、MITO cell は酸化ストレスに耐性があることを証明した。さらに、虚血再灌流モデルラットにおいて、MITO cell の治療効果を検証した。MITO cell は心筋投与だけでなく静脈投与でも治療効果を認め、細胞移植治療の臨床応用実現について言及した。

審査にあたり、まず副査の大場雄介教授より、心機能の改善が得られたが、ejection fraction で 5% の改善というのは臨床的に見ると効果として十分なのか、という質問が出された。申請者は、MITO cell の投与は未処理の心筋前駆細胞に比べ ejection fraction は有意に改善したが、実臨床で考えると効果としてはまだ不十分であると回答した。続いて、メタボローム解析の結果について、MITO cell の心筋投与ではラット心筋に代謝変化が生じたが MITO cell の静脈投与ではラット心筋に代謝変化が生じなかったのはなぜか、という旨の質問が出された。申請者は、MITO cell は心筋投与、静脈投与共に心機能の改善は認めているため、心筋投与では細胞からのパラクライン効果以外の作用が生じていると考えられ、その一つとしてミトコンドリアトランスファーという現象が生じた可能性があると回答した。

次に副査の森本裕二教授より、ヒトの心筋前駆細胞をラットに投与しているため免疫拒絶の影響でほとんど生着しないのではないかと指摘があった。申請者は、学位論文内にも本研究の limitation として免疫拒絶の影響について記載しており、ヌードや SCID など

のモデル動物の使用や免疫抑制剤の投与の検討が必要である、と回答した。続いて、今回用いた心筋前駆細胞は細胞採取に侵襲的処置を要するため、今後は iPS 細胞等を用いる予定があるのかとの質問が出された。申請者は、汎用性を考え現在は羊膜由来の間葉系幹細胞を用いて MITO cell の調製が可能かどうかの検討が進んでいる、と回答した。

最後に主査の安斉俊久教授より、MITO-Porter を直接心筋に投与する方が効率的ではないかと指摘があった。申請者は、MITO-Porter を心筋に投与するのではなく、単離したミトコンドリアを心筋細胞に取り込まれやすい様に表面加工を加える研究を進めており、ミトコンドリアそのものを心筋に投与する治療法について検討をしている、と回答した。続いて、MITO cell の静脈投与ではラット心筋に代謝変化が生じなかった理由としてミトコンドリアトランスファーが起こらなかった以外の機序は想定されるかとの質問が出された。申請者は、心筋投与では MITO cell からのパラクライン効果が障害心筋の近くで起きることで治療効果を増強させた可能性がある、と回答した。また、MITO cell の作用機序解明のためにもパラクライン効果として実際に重要となっている液性因子の解明が重要である、とも回答した。この点に関して副査の大場雄介教授より、液性因子を検討するのであれば MITO cell 培養液のプロテオーム解析を行うのが良いのではないかと指摘された。申請者は、今後検討していきたい、と回答した。

この論文は、ミトコンドリアへの DDS である MITO-Porter を使用してヒト由来心筋前駆細胞から MITO cell を樹立し、虚血再灌流モデルラットに対する細胞移植の治療効果を向上させた。DDS 分野においても基礎医学、ヒト検体を用いた臨床医学研究としても大きな成果であると考えら、今後の動物実験やヒトに対する臨床研究への応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。