



Title	ミトコンドリア標的型ドラッグデリバリーシステムを用いた間葉系幹細胞のミトコンドリア機能改変
Author(s)	丸尾, 優爾
Description	配架番号 : 3003
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16910号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16910
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99755
Type	doctoral thesis
File Information	MARUO_Yuji_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 丸尾 優爾

主査	教授	大場 雄介
審査担当者	副査	教授 田中 真樹
	副査	教授 安斉 俊久

学 位 論 文 題 名

ミトコンドリア標的型ドラッグデリバリーシステムを用いた間葉系幹細胞のミトコンドリア機能改変

(Mitochondrial Activation of Mesenchymal Stem Cells Using a Mitochondria-Targeted Drug Delivery System)

申請者は、マイクロ流体デバイスを用いることで、ミトコンドリア標的型ドラッグデリバリーシステムである MITO-Porter に内包されるコエンザイム Q₁₀ (CoQ₁₀) 量を精密に制御できることを明らかにした。また、CoQ₁₀ を豊富に内包した MITO-Porter により、間葉系幹細胞 (MSC) のミトコンドリア機能を活性化できることを示した。

審査にあたり、まず副査の安斉俊久教授より、ミトコンドリア機能の向上が MSC の分化に及ぼす影響について質問がなされた。これに対し申請者は、本研究では MSC の分化への影響について直接的な検証は行っていないものの、幹細胞の分化にミトコンドリア機能に関与することは既報により示されており、ミトコンドリア機能の改変が MSC の分化に影響を及ぼす可能性があるかと回答した。続いて、MSC ミトコンドリアへの CoQ₁₀ 送達による MSC のミトコンドリア機能向上の持続性について問われ、申請者は本研究では検証に至っておらず、今後の検討課題であると回答した。さらに、MP- (3×CoQ₁₀) よりも MP- (2×CoQ₁₀) の方が高い効果を示した理由について質問がなされた。これに対し申請者は、CoQ₁₀ 供給量が MSC の処理能力を超えた結果ミトコンドリア呼吸能がプラトーに達した可能性、CoQ₁₀ の過剰供給によるミトコンドリア毒性の可能性、ならびに内包量増加に伴う粒子組成変化が CoQ₁₀ の放出特性に影響を及ぼした可能性を挙げ、これらが効果低下の要因として考えられると説明した。

次に、副査の田中真樹教授より、CoQ₁₀ 内包 MITO-Porter を直接投与した場合の影響について質問がなされた。これに対し申請者は、静脈内投与では既報においてその大部分が肝臓に集積し、目標臓器である心臓へ十分に到達しない可能性が示されていることから、本

研究では MSC を介した作用発現を目指していると説明した。続いて、同剤を心筋内に直接投与する可能性について問われ、申請者は本研究では検討に至っておらず、今後の検討課題の一つであると回答した。さらに、CoQ₁₀ 以外の物質を内包した MITO-Porter を併用するハイブリッド投与の可能性について質問がなされた。申請者は、マイクロ流体デバイスを用いた MITO-Porter の大量調製により CoQ₁₀ の内包には成功したものの、レスベラトロールなど他の物質については内包に成功していない例もあり、MITO-Porter の組成変更等を含めた新たな検証が必要であると回答した。また、他の内包物質によって MSC のミトコンドリア機能改変が可能となった場合には、複数種類の MITO-Porter を併用する手法についても検討する余地があるとの見解を示した。

最後に主査の大場雄介教授より、中間審査以降の研究進捗について質問がなされた。申請者は、羊膜由来間葉系幹細胞 (AMSC) を対象としたミトコンドリア機能改変に関する企業との共同研究に着手した。また、CoQ₁₀ 内包 MITO-Porter を用いた *in vitro* での予備的検討により、AMSC への取り込みならびにミトコンドリア呼吸能および抗酸化能の向上を示唆する結果を得ていると説明した。これに対して主査より、当該内容についても学位論文の考察等に記載し、今後の展望を議論すべきとの指摘がなされ、申請者はこれを踏まえて学位論文を修正することとなった。

本論文は、MITO-Porter システムが MSC のミトコンドリア機能を人為的に制御し得ることを示した点で学術的意義が高く、MSC 移植療法の治療効果向上に資する新たな技術基盤となる可能性を示唆するものである。また、企業との共同研究へと発展し、臨床応用を見据えた研究展開につながる点も高く評価される。今後、動物実験ならびにヒトを対象とした臨床研究への応用が期待される。

審査委員一同は、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。