

ミトコンドリア標的型 DDS、MITO-Porter を用いたオリゴ核酸送達の試み
○河村 恵理子¹, 山田 勇磨¹, 原島 秀吉¹(¹北大院薬)

【目的】近年、ミトコンドリア (Mt) と様々な疾患との関連が明らかとなっており、本オルガネラを標的とした薬物治療が注目されている。これらの疾患の原因として、mtDNA の変異・欠損によって誘発される Mt 機能異常が報告されており、mtDNA を標的とする遺伝子治療が期待されている。これらの疾患治療を実現するためには、mtDNA の存在する Mt 最内部、Mt マトリクスまでの分子送達が必要となる。我々はこれまでに、Mt 標的型 DDS として『膜融合を介して Mt への分子送達を可能とするリポソーム』、MITO-Porter の開発に成功している (Y. Yamada et al, *Biochimica et Biophysica Acta* **1778**: 423-432 (2008))。我々は、本システムが Mt マトリクス送達を可能とすることも報告しており (Y. Yasuzaki et al, *Biochem Biophys Res Commun* **397**: 181-186 (2010))、MITO-Porter は mtDNA を標的とする DDS として有用であると考えられる。本研究では、mtDNA の治療分子モデル、オリゴ核酸を内封した MITO-Porter を構築し、その細胞内動態観察を行い、本システムのオリゴ核酸キャリアとしての有用性を検証した。

【方法】オリゴ核酸のナノ粒子を調製し、Mt 高融合性脂質膜でパッケージングしたオリゴ核酸内封 MITO-Porter を調製し、その粒子径および表面電位を測定した。また、HeLa 細胞に MITO-Porter を添加し、その細胞内動態を共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。

【結果・考察】最適なナノ粒子と脂質膜を組み合わせる事で、150 nm 程度のオリゴ核酸封入 MITO-Porter を構築する事に成功した。また、共焦点レーザー顕微鏡観察結果より、MITO-Porter はオリゴ核酸を Mt へ送達する事が確認された。これらの結果より、本システムはオリゴ核酸を用いた mtDNA を標的とする疾患治療の送達デバイスとして大きく貢献する事が期待される。