

30E17-am04S

ボンクレキシン酸搭載 MITO-Porter の構築およびミトコンドリア送達・抗アポトーシス効果の検証

○中村 宏平¹, 山田 勇磨¹, 古川 亮¹, 河村 恵理子¹, 奥田 勝博², 新藤 充², 原島 秀吉¹ (¹北大院薬, ²九大先導研)

【目的】近年、ミトコンドリア(Mt)と様々な疾患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。これらの疾患には、骨格筋における筋細胞萎縮などの Mt 介在性アポトーシスが原因とされている例が多数報告されている。ボンクレキシン酸(BKA)は、Mt 内膜上のアデニンヌクレオチド輸送担体に結合して Mt からのシトクロム c の放出を阻害する、Mt 介在性アポトーシス抑制分子として注目されている。そのため、BKA を選択的に Mt へ送達し、効率的にアポトーシスを抑制する戦略は、Mt 介在性アポトーシスに関連する疾患の新たな治療アプローチとして大きな可能性を秘めている。我々はこれまでに Mt 標的型ドラッグデリバリーシステムとして「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))。本研究では BKA を封入した MITO-Porter (BKA-MITO-Porter)を構築し、その抗アポトーシス効果を検証した。

【方法】BKA を MITO-Porter に封入し、その粒子径及び電位を測定した。また、HeLa 細胞を用いて BKA-MITO-Porter の抗アポトーシス効果を検証した。本実験では、エトポシドによりアポトーシスを誘導させ、カスパーゼ 3/7 活性を測定しアポトーシス誘導の抑制効果を評価した。

【結果・考察】BKA の MITO-Porter への含有比を最適化することで、粒子が凝集しない BKA-MITO-Porter を構築することに成功した。また BKA-MITO-Porter は BKA 単独投与と比較して非常に低い投与量でカスパーゼ 3/7 活性を減少させることに成功した。これらの結果より、本システムは Mt 介在性アポトーシスが原因となる疾患治療に大きく貢献することが期待される。