

# 28U-am03

ミトコンドリア標的型 DDS、MITO-Porter を用いた機能性核酸送達および機能評価  
○河村 恵理子<sup>1</sup>, 山田 勇磨<sup>1</sup>, 古川 亮<sup>1</sup>, 原島 秀吉<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北大院薬)

【目的】ミトコンドリア (Mt) は多彩な機能をもつオルガネラであり、疾患治療、老化、ライフサイエンスなど様々な分野に大きく関連している。Mt マトリクスには独自のゲノム、mtDNA が存在し Mt 内部の遺伝子発現が制御されている。近年、mtDNA の変異・欠損によりミトコンドリア脳筋症、神経変性疾患、癌など様々な疾患が誘発されることが報告されており、本オルガネラを標的とした薬物治療が期待されている。これらの疾患を標的とした Mt 遺伝子治療を実現させるためには 2 枚膜構造を有する Mt の最内部、マトリクスに治療分子を送達することが必要不可欠となる。当研究室では、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。本研究では、MITO-Porter による Mt マトリクスへの核酸送達能を評価するため、アンチセンス RNA を用いた検討を進め、Mt 遺伝子発現機構を標的とした新しい治療戦略の有用性を検証した。

【方法】Mt mRNA を標的とするアンチセンス RNA を内封した MITO-Porter を構築し、HeLa 細胞における Mt 送達を共焦点レーザー走査型顕微鏡を用いた観察により評価した。標的 Mt mRNA の発現変動を qRT-PCR により評価し、さらに Mt 膜電位の低下を JC-1 を用いた FACS 解析により検証した。

【結果・考察】アンチセンス RNA をポリカチオンによりナノ粒子化し、MITO-Porter に内封したキャリアを構築した。細胞にキャリアを添加後、標的 Mt mRNA の発現量、Mt 機能の低下を確認し、これらの影響について詳細な解析を進めた。本研究により、MITO-Porter が Mt 内部への核酸送達に有用であることが示唆され、Mt 遺伝子治療の実現に大きく貢献することが期待される。