

**【目的】** ミトコンドリアは多彩な機能を有した細胞内小器官であり、その機能異常によって様々な症状を呈するミトコンドリア病を発症する。2019年に「タウリン」がミトコンドリア病に対する治療薬として保険適用され、有効な治療法が確立されていない本疾患の治療方針として非常に明るい話題となっている。一方で、薬物療法に用いられる薬物は、疾患細胞への細胞導入能が乏しく、ミトコンドリア移行性が無いため、継続的に大量投与する対症療法が主流である。研究代表者らはミトコンドリア膜との膜融合を介して内封物質を送達する MITO-Porter を開発し、培養細胞ミトコンドリアへの機能性分子送達に成功している。研究代表者は、MITO-Porter システムに疾患細胞への細胞導入能を付加した「疾患細胞ミトコンドリアを標的とした Drug Delivery System (DDS) を構築」することで、ミトコンドリア病の革新的治療が可能になると考え、本研究を提案した。本研究では、「疾患細胞標的型 MITO-Porter の構築」、「疾患細胞を用いた細胞内動態の最適化および治療効果の検証」、「動物を用いた毒性試験」に関する研究を進めた。

**【方法】** 1. 疾患細胞標的型 MITO-Porter の構築：疾患細胞標的型 MITO-Porter (RP/KALA-MITO-Porter) の調製、マイクロ流体デバイスを利用したコエンザイム Q<sub>10</sub> (CoQ) などの候補薬剤の封入検討を行った。調製した DDS の粒子物性（粒子径、均一性、表面電位）を測定し最適化を図った。2. 疾患細胞を用いた細胞内動態の最適化および治療効果の検証：患者由来疾患細胞を用いた実験を行うため、自主臨床研究の整備を進めた。疾患細胞の細胞内動態観察、ミトコンドリア機能評価を行い DDS の治療効果を検証した。3. 動物を用いた毒性試験：DDS 投与後に、血液・生化学検査を行い、臓器毒性などを評価した。

**【結果】** 1. RP/KALA-MITO-Porter の構築に成功した。また、マイクロ流路デバイスを利用して CoQ を封入する方法を確立した。2. 自主臨床研究を整備し、3 種のミトコンドリア疾患細胞を用いた実験をする環境を整えた。また、調製した MITO-Porter が疾患細胞ミトコンドリアにアクセス可能であることを示した。3. RP/KALA-MITO-Porter を静脈内投与した際に肝臓、腎臓、脾臓に対する毒性を示さなかった。

MITO-Porter を用いたミトコンドリアへの分子送達戦略

