

## ミトコンドリア病の新しい治療戦略

後藤 雄一

(臨床神経, 48 : 1016-1017, 2008)

Key words : ミトコンドリア病, エネルギー代謝, 活性酸素, MITO-Porter

## 1. はじめに

ミトコンドリア病の治療を考える際に、まずはミトコンドリア病の本態であるミトコンドリア異常の多様性を知ることが重要である。その上で、新しい治療戦略がみえてくる。

## 2. ミトコンドリア異常の多様性

ミトコンドリア異常は、Fig.1のように、DNA レベル、細胞レベル、組織・臓器レベル、家族・社会レベルに分けると理解しやすいが、それぞれのレベルでの異常が多様性に富んでいるために、その病態は複雑になる。

DNA レベルでは、病因として核 DNA とミトコンドリア DNA (mtDNA) がある。細胞内ミトコンドリアに存在する数百種のタンパク質は、そのほとんどは核 DNA がコードしており、わずか 13 種が mtDNA にコードされているだけである。しかし、ミトコンドリア病と診断されている多くの患者で mtDNA 変異が同定され、とくにヘテロプラスミー変異は、細胞毎にその変異率がことなることが知られている。また、同じ症状を示しながらも、mtDNA 変異が多種多様であることも判明している。

細胞レベルでは、ヘテロプラスミーのばあいには認める細胞の多様性ばかりではない。そもそもミトコンドリアの細胞における機能はエネルギー代謝だけにとどまらず、活性酸素の発生源として酸化ストレスと関係があり、アポトーシスを実行する経路の重要な場であり、またカルシウムイオン貯蔵庫としての働きもある。したがって、エネルギー産生低下だけを補正する治療方針だけで病気が良くなるかどうかは定かではない。

最近の研究で、活性酸素の病態への関与が注目されている。活性酸素除去剤の患者への投与がおこなわれているが、二重盲検などの根拠のある投与実験やミトコンドリア病における活性酸素関与の基礎研究はそれほど進んでいない。今後を期待したい。

組織・細胞レベルでは、多様な臨床症状がよく知られている。全身のほぼあらゆる細胞にミトコンドリアが存在しているわけで、その異常によっておきる症状は多彩であることは

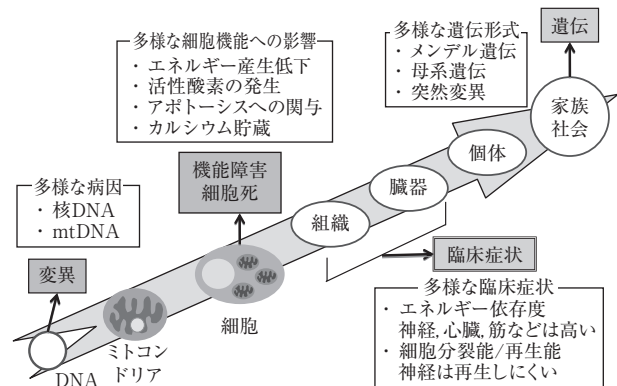


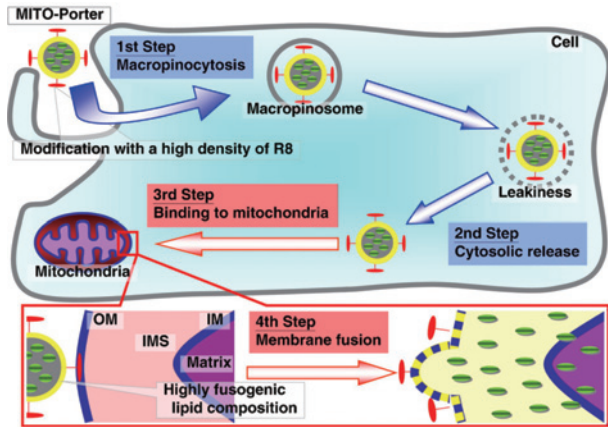
Fig. 1 ミトコンドリア異常の多様性

想像に堅くない。しかしながら、治療という観点からは、その組織のエネルギー依存度がどの程度か、細胞分裂能すなわち再生能が重要になってくる。一般的な残存細胞の維持や機能強化の治療以外に、神経や心筋などの再生が乏しい組織では再生医療と組み合わせた細胞補充療法や臓器移植などが考えられる。一方、筋、肝、血液などの再生が活発な組織では、再生能を高めたり、障害されている細胞を除去したりするなどの治療が有効である可能性がある。

さらに、家族・社会レベルでは、遺伝様式の多様性が挙げられる。核 DNA のばあいのメンデル遺伝、mtDNA のばあいの母系遺伝、両者のばあいの突然変異などである。これらの遺伝様式は、出生前診断や着床前診断の適否なども関係してくる。

## 3. ミトコンドリアへの物質導入法

ミトコンドリアへの物質の選択導入が可能になれば、種々の治療法が可能になる。正常 mtDNA、発現ベクター、オリゴヌクレオチドを導入できれば、直接的に遺伝子治療が可能になる。また、MELAS などの転移 RNA 変異による病気のばあいは、RNA を導入する方法もありえる。また、障害されている酵素の補充や基質および反応物の補充も可能になる。MELAS では、ロイシン転移 RNA 内のアンチコドンのウォプルの位置の塩基のタウリン修飾が欠損していることが知ら



Yamada Y, et al. BBA 1778 (2008) 423-432

Fig. 2 ミトコンドリアを標的とした新規薬物送達システム

れている。患者由来細胞をもちいたタウリン投与の *in vitro* での実験では、ミトコンドリア内への移行がきわめて低いことが知られているが、新しい導入法によりタウリンが有効になる可能性もある。

これまでのミトコンドリアへの物質導入法の試みはいくつかある。DNA を付着させたタングステン粒を空気銃で細胞に撃ち込む方法、ミトコンドリア移行シグナルを結合させた核酸、膜電位を利用したミトコンドリア移行性カチオン(コエンザイム Q 類似物質の Mito-Q や Mito-VitE) などが試みられ

ている。また、ミトコンドリア内酵素を異所性に核のシステムで作らせて、ミトコンドリアに移行させる方法などもある。しかし、これらは導入できる物質が限定されるとともに、その効率が悪い。そこで、より広範囲の物質を導入できるシステムの開発が望まれる。

最近、多機能性エンベロープ型ナノ構造体をもちいた新規のミトコンドリアへの物質送達システムの開発が進んでいる (Fig. 2)。細胞膜とミトコンドリア膜の両者と癒合する脂質膜を有する構造の内部に種々の物質を入れられる。MITO-Porter と命名されたこのシステムの有用性や安全性は今後の検討を要するが、大きな期待がある。

## 文 献

- 1) Tanaka M, Borgeld HJ, Zhang J, et al: Gene therapy for mitochondrial disease by delivering restriction endonuclease SmaI into mitochondria. *J Biomed Sci* 2002; 9: 534—541
- 2) Alexeyev MF, Venediktova N, Pastukh V, et al: elective elimination of mutant mitochondrial genomes as therapeutic strategy for the treatment of NARP and MILS syndromes. *Gene Ther* 2008; 15: 516—523
- 3) Yamada Y, Akita H, Kamiya H, et al: MITO-Porter: A liposome-based carrier system for delivery of macromolecules into mitochondria via membrane fusion. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778: 423—432

## Abstract

### New therapeutic strategy for mitochondrial diseases

Yu-ichi Goto

National Institute of Neuroscience, NCNP

Mitochondrial diseases have a peculiar character of variability that expands from DNA, cell and tissue/organ levels to family/society level. These kinds of variability seem an obstacle to prevent us from developing new and effective therapies for this disease. Selective delivery system to mitochondria can make us get a promising new strategy to treat and prevent the disease. MITO-Porter may be a powerful system in which we can introduce a various kind of materials including DNA, RNA, enzyme and drugs to mitochondria *in vivo*.

(*Clin Neurol*, 48: 1016—1017, 2008)

**Key words:** mitochondrial diseases, energy metabolism, reactive oxygen species, MITO-Porter