

人工設計ミトコンドリア「e-MITO」を開発

～細胞機能を制御するオルガネラ製剤技術～

ポイント

- ・人工設計ミトコンドリア「e-MITO」を開発し、細胞内への効率的な導入に成功。
- ・PEG 表面工学と細胞膜透過ペプチド修飾により、細胞導入能の向上を確認。
- ・細胞内ミトコンドリア呼吸活性の上昇を確認し、「オルガネラ製剤」技術の可能性を提示。

概要

北海道大学大学院薬学研究院の山田勇磨教授らの研究グループは、同大学大学院工学研究院、同大学大学院医学研究院生殖・発達医学分野小児科学教室、同大学総合イノベーション創発機構ワクチン研究開発拠点との連携のもと、ルカ・サイエンス株式会社との共同研究により、人工的に設計・加工したミトコンドリア「e-MITO^{*1} (Enhanced Artificially Designed Mitochondria)」を開発し、細胞機能を制御する新しいオルガネラ製剤技術を提示しました。

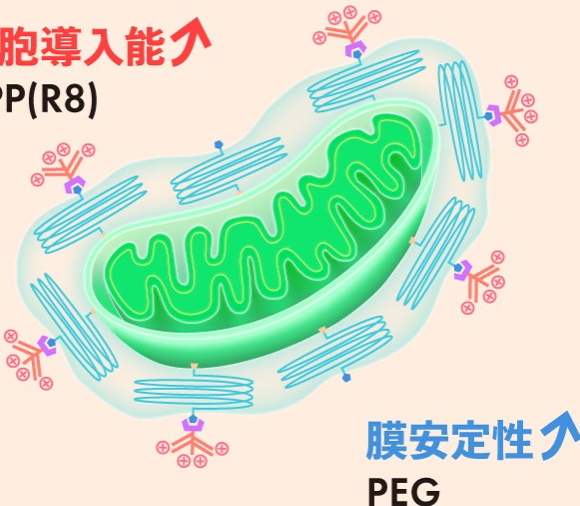
ミトコンドリアは、細胞内でエネルギー産生を担う重要な細胞内小器官であり、その機能低下は老化やミトコンドリア病、神経疾患、心疾患など様々な疾患との関連が報告されています。近年では、正常なミトコンドリアを細胞へ導入する「ミトコンドリア移植」が注目されていますが、単離ミトコンドリアの不安定性や細胞導入効率の低さなどが課題となっていました。

本研究では、単離ミトコンドリア表面へポリエチレングリコール (PEG^{*2}) 脂質を導入し、その末端に、細胞膜透過ペプチド (CPP^{*3}) を提示する「ミトコンドリア表面工学」を用いることで、人工設計ミトコンドリア「e-MITO」を構築しました。さらに、e-MITO が細胞内へ効率的に取り込まれることを確認しました。また、e-MITO を導入した細胞では、ミトコンドリア呼吸活性や ATP 産生能の上昇が確認されました。これらの結果は、「ミトコンドリアへ薬を届ける」という従来の発想に加え、「ミトコンドリアそのものを機能性材料として利用する」という新しい概念を示すものです。本研究成果は、人工的に設計したミトコンドリアを利用して細胞機能を制御する新しい基盤技術として、将来的には細胞治療、再生医療、ミトコンドリア疾患研究などへの応用が期待されます。

なお、本研究成果は、2026年7月1日（水）公開の Advanced Materials Interfaces 誌にオンライン掲載されました。

CPP-PEG-modified Mitochondria

細胞導入能↑
CPP(R8)



膜安定性↑
PEG

e-MITO (Enhanced Artificially Designed Mitochondria) の概念図

【背景】

ミトコンドリアは細胞内でエネルギー産生を担う重要な細胞内小器官であり、細胞機能の維持や代謝制御に深く関与しています。近年では、ミトコンドリア機能の低下が、老化、ミトコンドリア病、神経変性疾患、心疾患など様々な疾患と関連することが報告されています。こうした背景から、正常なミトコンドリアを組織へ導入する「ミトコンドリア移植」が新しい治療技術として注目されています。実際に、心疾患などを対象とした研究では、移植したミトコンドリアによる細胞機能改善が報告されています。一方で、単離したミトコンドリアは不安定であり、保存や輸送が難しいことに加え、細胞への導入効率が低いことなどが課題となっていました。さらに、天然のミトコンドリアをそのまま利用するだけでは、細胞導入性や機能を自在に制御することは困難でした。

山田教授らの研究グループはこれまで、ミトコンドリアへ薬剤や核酸を送達するミトコンドリア標的型ナノカプセル「MITO-Porter^{*4}」の開発を進めてきました。これまでに、抗酸化分子 Coenzyme Q₁₀ や核酸などをミトコンドリアへ送達することで、ミトコンドリア機能制御やミトコンドリア疾患研究への応用可能性を示してきました (Yamada, Y *et al*, *Adv Drug Deliv Rev* 154-155: 187-209 (2020))。

本研究では、「ミトコンドリアへ薬を届ける」という従来の発想をさらに発展させ、「ミトコンドリアそのものを人工的に設計し、機能性材料として利用する」という新しい概念に基づき、人工設計ミトコンドリア「e-MITO (Enhanced Artificially Designed Mitochondria)」の開発に挑戦しました。e-MITO は、人工的に表面設計したミトコンドリアを細胞内へ導入し、宿主ミトコンドリアとの相互作用を介して細胞機能を制御する、新しい「オルガネラ製剤」技術として期待されます (図 1)。

【研究手法】

本研究では、ルカ・サイエンス株式会社 (<https://ja.luca-science.com/>) が有する独自技術により単離・調製したミトコンドリア材料「MRC-Q^{*5}」を用い、その表面へポリエチレングリコール (PEG) 脂質を導入し、さらに PEG 末端へ細胞膜透過ペプチド (CPP) を提示する「ミトコンドリア表面工学」により、人工設計ミトコンドリア「e-MITO」を構築しました。まず、MRC-Q 表面へ PEG 脂質を導入することで、ミトコンドリア表面に保護層を形成しました。さらに、PEG 末端へ CPP を導入することで、細胞内へ効率的に取り込まれるよう設計しました。構築した e-MITO については、粒子径や表面電位などの物性評価に加え、蛍光顕微鏡観察やフローサイトメトリー解析^{*6} を用いて細胞内取り込みを評価しました。さらに、細胞外フラックスアナライザーを用いてミトコンドリア呼吸活性 (酸素消費速度)^{*7} を解析することで、e-MITO による細胞機能への影響を評価しました。

【研究成果】

構築した e-MITO を細胞へ添加したところ、未修飾ミトコンドリアと比較して、細胞内への取り込み効率の向上が確認されました。蛍光顕微鏡観察及びフローサイトメトリー解析の結果、PEG 表面工学と CPP 修飾を組み合わせることで、細胞内へ効率的に導入されることが示されました (図 2(左))。さらに、e-MITO を導入した細胞では、ミトコンドリア呼吸活性 (酸素消費速度) の上昇が確認されました。特に、細胞内エネルギー産生に関連するミトコンドリア呼吸能の上昇が認められ (図 2(右))、人工的に設計したミトコンドリアが細胞機能へ影響を与える可能性が示されました。また、本研究では、ミトコンドリア表面へ直接細胞膜透過ペプチドを導入するのではなく、PEG 保護層を介して提示する設計を採用しました。これにより、ミトコンドリア構造への影響を抑えながら、細胞導入性を向上できる可能性が示されました。これらの結果は、「ミトコンドリアへ薬を届ける」という従来の DDS

技術をさらに発展させ、「人工的に設計したミトコンドリアそのものを機能性材料として利用する」という新しいオルガネラ製剤技術の可能性を示すものです。

【今後への期待】

本研究で開発した人工設計ミトコンドリア「e-MITO」は、ミトコンドリアを人工的に設計・加工し、細胞機能を制御する新しい「オルガネラ製剤」技術として期待されます。今後、ミトコンドリアを機能性材料として利用し、表面修飾や機能改変を組み合わせた様々な人工設計ミトコンドリアへ展開できる可能性があります。さらに、本研究成果は、ミトコンドリア移植技術の高度化に加え、細胞治療、再生医療、ミトコンドリア疾患研究などへの応用も期待されます。また、人工的に設計したオルガネラを利用して細胞機能を制御する「オルガネラ製剤学」という新しい研究領域の発展にもつながることが期待されます。

【謝辞】

本研究は、科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業（JPMJFR203X）、日本医療研究開発機構（AMED）SCARDA ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業「ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠群 北海道シナジーキャンパス（北海道大学総合イノベーション創発機構ワクチン研究開発拠点）」、AMED（JP25ym012684）、LUCA Science 株式会社の支援を受けて実施されました。

論文情報

論文名	CPP-PEG-Guided Surface Engineering of Mitochondria Enables Efficient Cellular Uptake and Respiratory Modulation (人工設計ミトコンドリア「e-MITO」による細胞導入と呼吸機能制御)
著者名	白石真大 ¹ 、村松ゆかり ² 、中谷彰洋 ² 、丸尾優爾 ¹ 、Rick C Tsai ³ 、菅沼正司 ^{3,4,5} 、太田尚 ^{3,4,5} 、武田充人 ¹ 、原島秀吉 ^{2,4,5,6} 、山田勇磨 ^{2,4,5,6} (1北海道大学大学院医学研究院生殖・発達医学分野小児科学教室、2北海道大学大学院薬学研究院、3ルカ・サイエンス株式会社、4北海道大学バイオ DDS 実用化分野、5北海道大学細胞・オルガネラ製剤学分野、6北海道大学総合イノベーション創発機構ワクチン研究開発拠点)
雑誌名	Advanced Materials Interfaces (バイオマテリアル分野の専門誌)
DOI	10.1002/admi.70583
公表日	2026年7月1日(水)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 山田勇磨（やまだゆうま）

T E L 011-706-3919 F A X 011-706-3734 メール u-ma@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakusetu/>

<https://www.pharm.hokudai.ac.jp/inps/>

<https://www.facebook.com/yuma.yamada.73/>

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目）

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

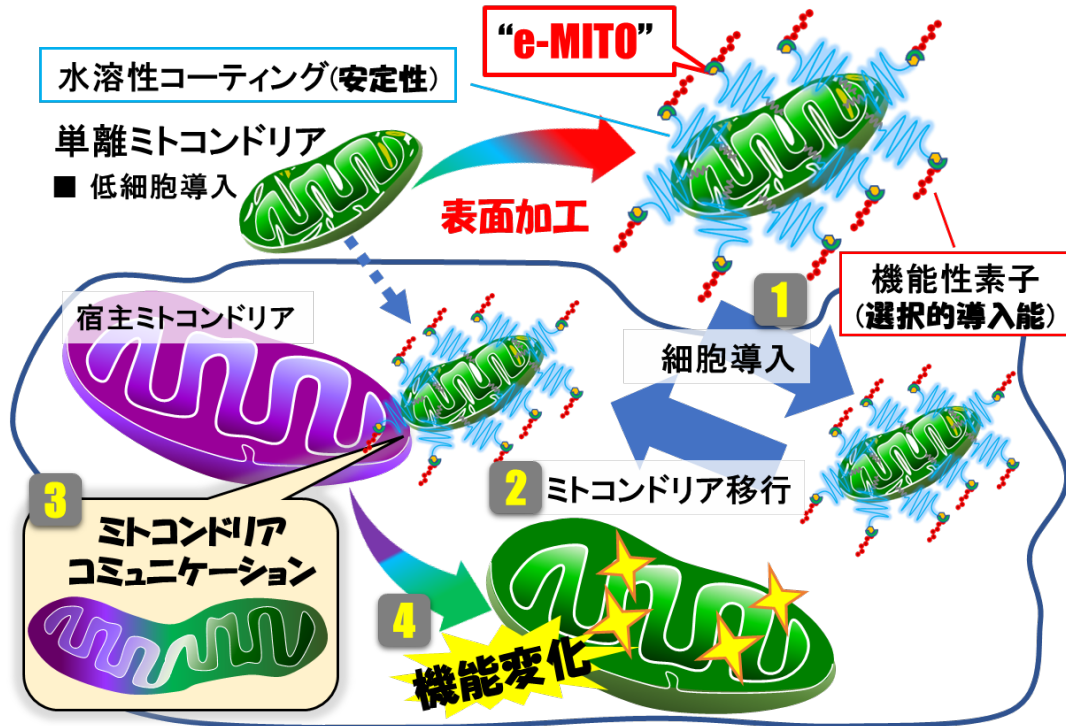
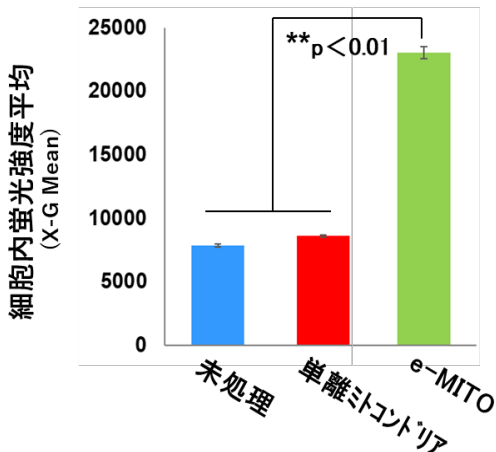
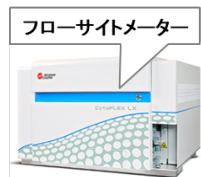


図 1. 人工設計ミトコンドリア「e-MITO」による細胞機能制御の概念図。e-MITO は、①機能性素子による細胞導入、②細胞内ミトコンドリアへの移行、③宿主ミトコンドリアとの相互作用、④ミトコンドリア機能変化、を介して細胞機能を制御することが期待される。

細胞導入能評価

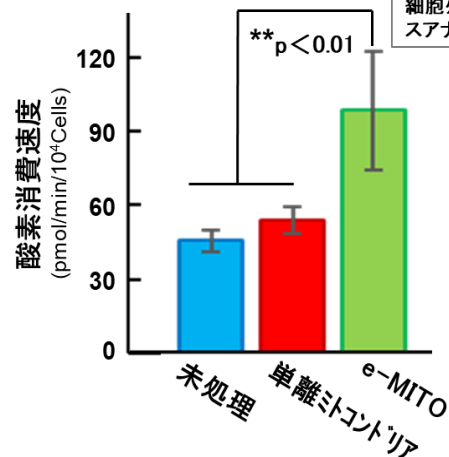
蛍光標識を施したの e-MITO を細胞に添加し、細胞導入能をフローサイトメーターにて測定した。



e-MITOは有意な細胞導入能を示した。

ミトコンドリア機能評価

e-MITOを細胞に添加しミトコンドリア呼吸能（酸素消費速度）を測定した。



e-MITOはミトコンドリア呼吸能を有意に上昇させた。

図 2. 細胞導入能評価（左）と、ミトコンドリア機能評価（右）。

【用語説明】

- * 1 e-MITO … Enhanced Artificially Designed Mitochondria の略。本研究で開発した、人工的に設計・加工したミトコンドリア。
- * 2 PEG … ポリエチレングリコール (Polyethylene Glycol) の略。ナノ粒子や細胞表面を保護し、安定性を高めるために広く用いられる高分子。
- * 3 CPP … 細胞膜透過ペプチド (Cell-Penetrating Peptide) の略。細胞内へ物質を効率的に導入するために用いられるペプチド。
- * 4 MITO-Porter … 膜融合を利用してミトコンドリア内へ分子を送達するミトコンドリア標的型ナノカプセル (特許第 5067733 号、Yamada Y et al., Biochim Biophys Acta 1778: 423-432 (2008))。
- * 5 MRC-Q … ルカ・サイエンス株式会社独自技術により単離・調製されたミトコンドリア材料。
- * 6 フローサイトメトリー解析 … 細胞を一つ一つ高速で測定し、蛍光強度などの特徴を解析する手法。
- * 7 ミトコンドリア呼吸活性 (酸素消費速度) … ミトコンドリアが酸素を利用してエネルギーを産生する能力を示す指標。細胞のエネルギー代謝状態を評価するために用いられる。