

がんの核酸医薬のデリバリーに適したDDSの開発

24-SI-09

大阪大学医学研究科

教授：山本 浩文



ビジョン

- 難治性癌に対して核酸医薬が開発されているが、患部に効率よく核酸を送達し、更に癌細胞内にも十分な核酸を行き渡らせることのできるDDS (drug delivery system) はなく、未だ癌の核酸医薬は皆無である。
- リン酸カルシウム法をベースとした独自のDDSは、腫瘍特異的に集積し、エンドソーム脱出が可能であり、多くの動物モデルで癌の治療に成功してきた。
- 橋渡し研究によってリン酸カルシウムベースのDDSの大量製造法の開発に成功した。このDDSで癌の核酸治療の問題は解決でき、世界供給も可能となった。

市場性

- 2028年には核酸医薬の世界市場は2兆円に達すると見込まれている（うち日本は10%）。市場拡大に寄与する要素技術としてDDSが鍵となることが指摘されている。
- 癌に対して核酸医薬を効果的に働かせるDDSを提供することで、市場は大きく拡大する。
- 癌以外でも炎症性腸疾患や、感染症ワクチンのアジュバントなど、利用範囲は多岐に渡る。

新規性・優位性

- ✓ 細胞内エンドソームからの脱出を100%達成。（他のDDSは1%未満）
- ✓ 多くのDDSは核酸の肝臓への集積がみられる。本シーズで開発するDDSは肝臓をはじめとする正常臓器への集積がないために、細胞死誘導型の核酸による肝毒性がない。
- ✓ 製造費が安価である。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業、CDMO

【連携に期待する事】

DDSの製造

核酸医薬を有するアカデミア、製薬企業へのDDSの提供

研究概要

Key Words: # DDS, #siRNA, #microRNA, #cancer

- Liposome に比べて新型DDSではマウスへの静注後にマウス皮下腫瘍細胞への核酸の取り込みが圧倒的に多く、肝臓では少ない（図1）。
- 肝毒性のあるLncRNAを静注すると、liposomeでは肝細胞のmassiveなアポトーシスが誘導され肝不全でマウスが死亡したが、新型のDDSでは肝障害はみられない（図2）。
- 静注後の経時的観察でも肝臓をはじめとする正常臓器への集積はみられない（図3）。
- 大量拡大生産系の確立に成功

Fig. 1 Comparison with Liposome

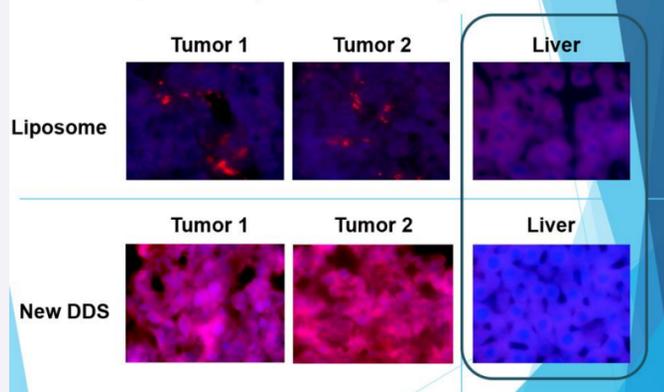


Fig. 2 Damage of LncRNA to liver

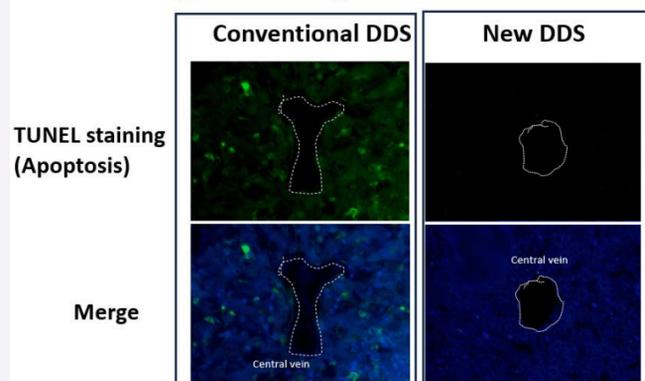
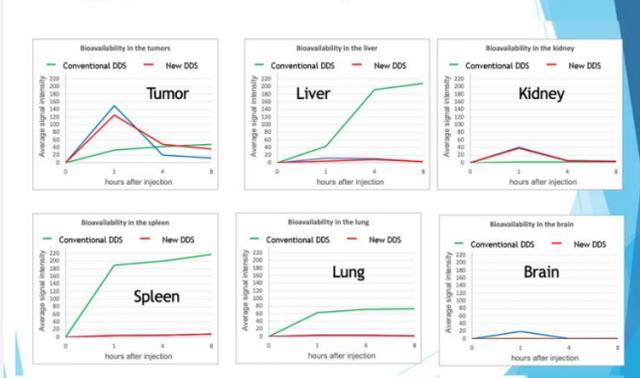


Fig. 3 Bioavailability of fluorescent siRNA in tumors and normal organs after i.v. injection into mice harboring HT29 colon cancer xenograft



References（静注投与のみ）

Wu Xin, et al. (2015) PlosOne 10: e0116022.
 Takahashi H, et al. (2015) Mol Cancer Ther 14:1705-16. Takeyama H, et al. (2015) Mol Cancer Ther 13:976-85.
 Ogawa H, et al. (2015) PlosOne 10, e0127119. Hiraki M, et al. (2015) Mol Therapy NA 4, e231.
 Inoue A, et al. (2018) Mol Cancer Ther 17:977-987. Fukata T, et al. (2018) Mol Therapy NA 12:658-671.
 Takahashi H, et al. (2018) Frontiers in Immunology 9:783. Tamai K et al. (2018) Mol Cancer Ther 17: 1613-1622.
 Morimoto Y, et al. (2020) Br J Cancer 122:1037-1049. Wu X, et al. (2021) J Pers Med 11: 1160.
 Wang J, et al. (2022) Int J Oncol 60:13. Tsujimura N, et al. (2023) Pharmaceuticals 16: 618.