



大阪大学医学研究科
教授：山本 浩文

DDS製造法の開発

C POT #22-A-20

ビジョン

- 難治性癌に対して多くの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するDDS(drug delivery system)がないことが問題となっている。
- 私達はこれまでに多くの動物モデルで核酸を効果的に患部に届け、癌をはじめとする疾患モデルの治療に成功してきた。
- 本シーズでは、正常臓器への集積がなく、短期間の集中治療で転移性癌を根治することを目的として、そのためのDDSの製造開発を目指す。

新規性・優位性

- ✓ 既存の多くのDDSは核酸の肝臓への集積がみられ、細胞死誘導性の核酸医薬は肝障害を引き起こすため利用できない。
- ✓ 本シーズで開発するDDSは肝臓への集積がないために、細胞死誘導型の核酸による副作用がない。
- ✓ 無修飾（天然型）の核酸でも高い抗腫瘍効果を発揮する。
- ✓ 製造費が安価なため連日の投与が可能
- ✓ 転移性癌の根治を目指せる。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

- 製薬企業
- 医療/検査（機関）
- CMO/CDMO/CRO/SMO

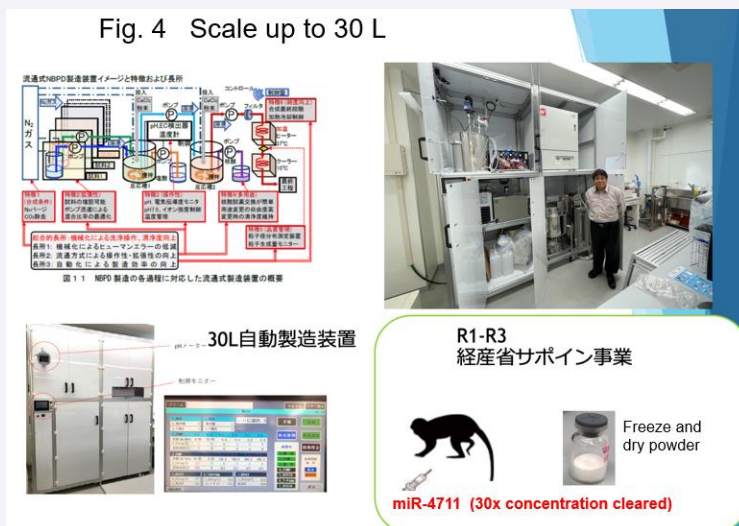
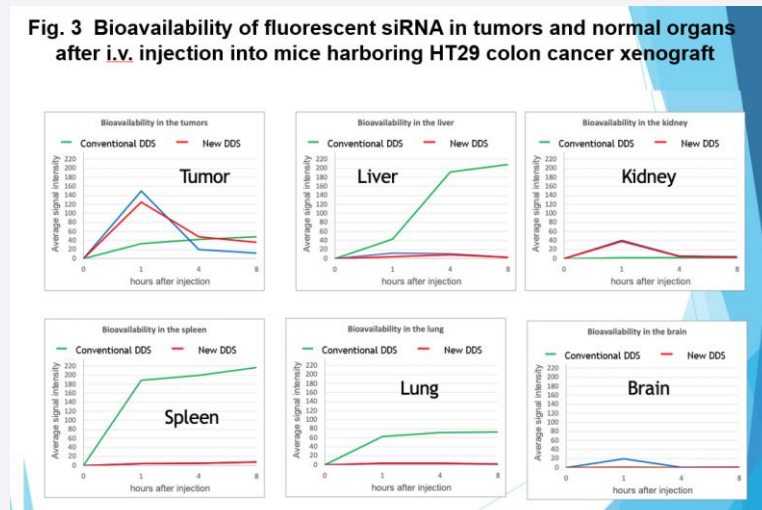
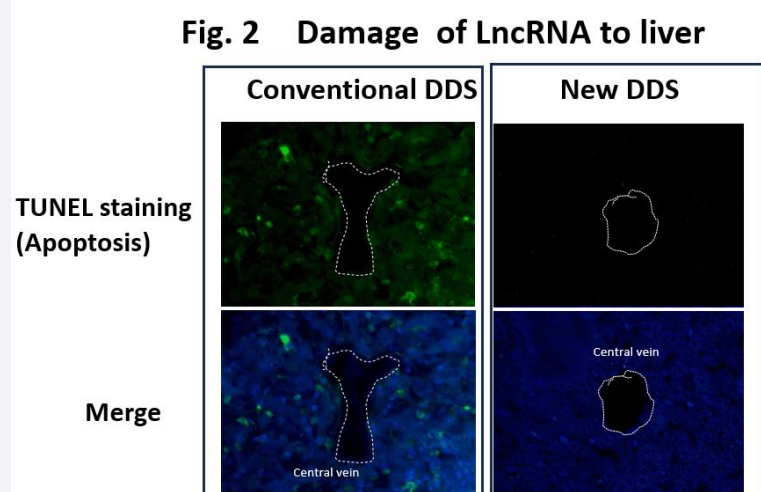
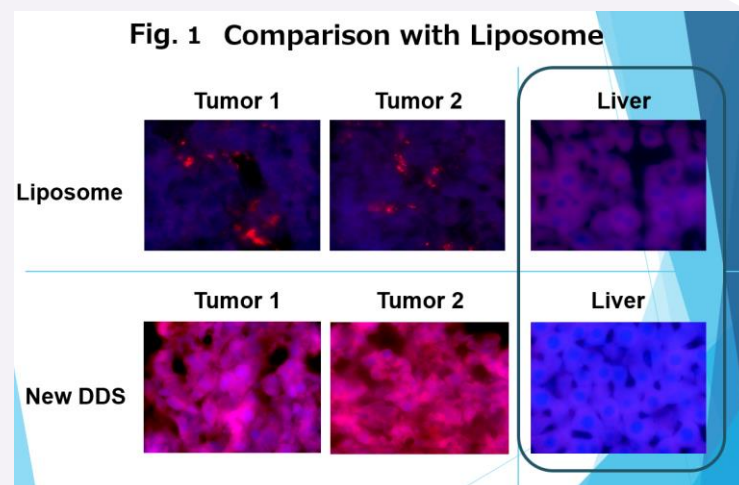
【連携に期待する事】

- 治験薬製造、臨床試験の実施、マウス実験用試薬の世界供給、ペット産業への進出

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、従来型のDDSでは肝不全でマウスが死亡するが新型の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）。
- サポイン事業で30Lのスケールアップを達成（図4）。



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.

Development of DDS for nucleic medicine

CPOT #22-A-20

Hirofumi YAMAMOTO, MD. Ph.D.
Professor, Osaka University



Vision

- Many nucleic acid (NA) medicines such as antisense oligo and siRNA have been developed, but problem is lack of useful drug delivery system (DDS) which carries NA to the target lesions.
- We have shown successful therapeutic efficacy by various NAs loaded on our DDS in mouse disease models.
- In this project, we produce and provide a novel DDS indispensable to cure metastatic tumors by repeat treatments in a short period (2 weeks to one month).

Innovation

- ✓ At present many DDSs carry NA (nucleic acid) not only to tumors but also to liver. Thus, cytotoxic NA cannot be used due to liver damage.
- ✓ Our DDS deliver NA to tumors but not to normal organs including liver, so cytotoxic NA is available to use.
- ✓ With our DDS, natural (non-modified) NA exerts a potent anti-tumor efficacy.
- ✓ This DDS is cheap in cost and safe, thus consecutive administration is possible.
- ✓ We can aim to cure metastatic stage IV diseases with this system.

Partnering

【Expected partners】

- Pharmaceuticals
- Medical institute
- IT, Electronics/Digital
- CMO/CDMO/CRO/SMO

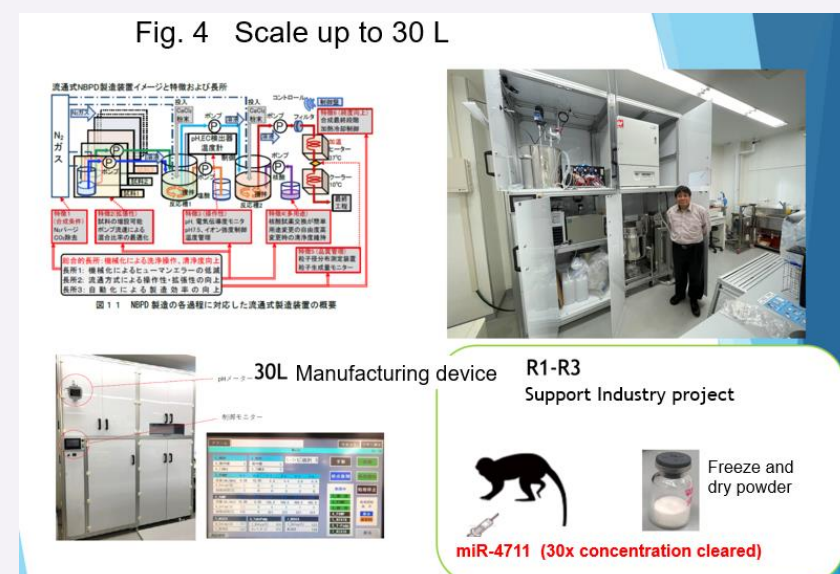
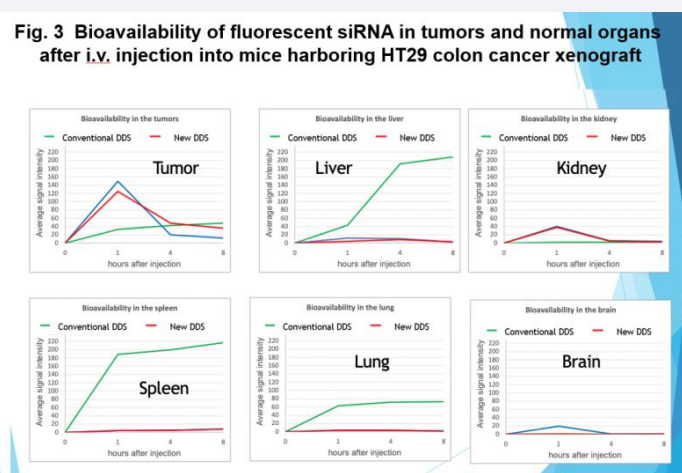
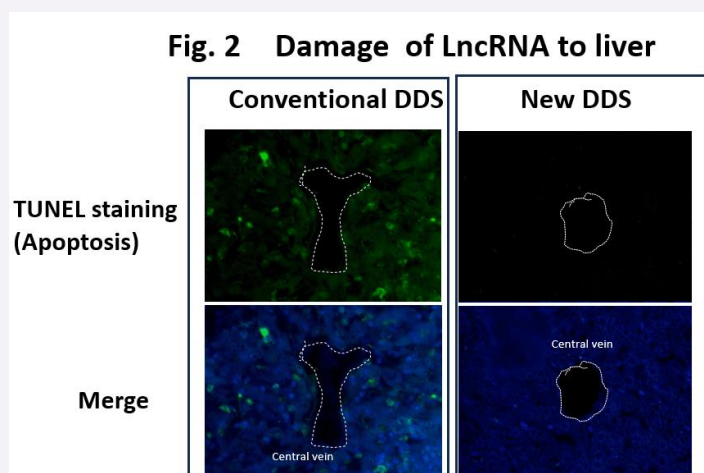
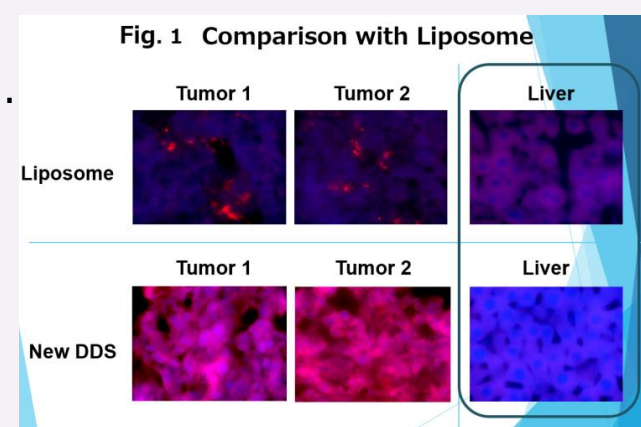
【Expectation】

- drug manufacture, clinical trial, business with experimental material, business in pet diseases

Research Outline

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

- Our DDS delivers massive NA to tumors in mice compared with liposome (Fig. 1)
- Injection of apoptosis-inducing NA on conventional DDS killed mice due to liver failure. With our DDS mice were healthy and no damage was noted in liver (Fig. 2).
- In contrast to conventional DDS, our DDS is devoid of accumulation of NA in normal organs(see red line, Fig. 3).
- Through support industry project we accomplished 30L-sized scale up of DDS (Fig. 4). 30x safety test was successful in monkeys.



References (intravenous administration only)

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.