

PICsome: 次世代型中空ナノカプセル

PICsomes: The Next-generation Hollow Capsules

- 調製が極めて容易
- 大きさ・構造・特性、製造条件、核酸封入量等の制御が容易
- 幅広い種類の物資を封入可能
- カプセルを構成する膜内にsiRNAも組み込み可能
- 長期の血中滞留性あり
- 腫瘍集積性あり

【技術の概要】

核酸に代表されるバイオ医薬品候補は、多くの難治性疾患の治療に適用できる優れたポテンシャルを有している。しかしながら、生体内での安定性は十分とはいえず、また標的とする細胞に取り込まれにくいなどの課題を抱えている。本技術は、これらの課題を解決するためのドラッグデリバリーシステム (DDS) 等に関する。本技術は、簡便な製法を用いており、特性設計・製造上の条件制御・核酸封入量の制御が極めて容易である。また、カプセルを構成する膜の中にsiRNAを組み込むこと、酵素を封入したカプセルを実験動物に投与することで生体内に存在する基質がカプセル内に透過し酵素反応を起こすことも可能である。その他の水溶性・疎水性の分子の封入も可能であるため、医薬品以外の様々な用途にも応用可能である。

注) 本技術の詳細については右記URLをご参照ください

<http://www.jst.go.jp/chizai/news/biojapan2017.html>

PICsomeとは

PICsome: Polyion Complex Vesicle

Self-assembly via Electrostatic Interaction

Advantages...

- Simple Preparation in Aqueous Media
- No Limitation on Water-soluble Guests
- Encapsulation & Protection of Proteins
- Semi-permeable Membrane
- Environment-sensitivity (pH, Temp, etc...)
- Controllable Size & Structure
- Biocompatibility; Long Blood Circulation

Promising for Novel Nano-medicine, Nanoreactors, Artificial Organelles, Artificial Cells etc....

従来技術と比較し多くの強みを保有
⇒ 次世代型中空ナノカプセル

薬物動態に関する試験例

BALB/c nude Female, 6weeks, n=3

After 1, 3, 6, 24, 48, 120 h

Centrifugation 2000g, 10 min, 4 °C

Fluorescence measurement at Ex/Em = 650/670 nm

C-26 Tumor-bearing mice (i.v. administration)

Blood → Plasma

Biodistribution *各臓器の重さを計量

In Vivo Imaging System (IVIS)

Lung Liver Spleen Kidney Tumor

<腫瘍への蓄積>

After 10 days

Avg. Radiance per organ (p/s/cm²/g)

Time (h)

●: 38.0 nm
●: 102 nm
●: 158 nm

Sample Name	Size (nm)	T ₅₀ (h)	MRT (h)	Tumor Accumulation	Area Under the Curve
PIC micelle	38.0	4.7	36.2	○ Quickly	2.2 × 10 ⁸
	102	16.6	51.2	○ Slowly	2.1 × 10 ⁸
Nano-PICsome	158	23.3	69.2	△ Slowly and Slightly	0.6 × 10 ⁸
	197	19.6	71	* Negligible	< 0.1 × 10 ⁸

<血漿中の濃度推移>

●: 35.3 nm (micelles)
●: 102 nm
●: 158 nm
●: 197 nm
●: 256 nm
●: 298 nm

PICsome 粒径

Plasma Clearance (%)

Time (h)

血中滞留性・腫瘍蓄積性をPICsomeの粒径により調整可能

Y. Anraku, et al., Chem Commun, 2011, 47, 6054.

PICsome膜に組み込み、内部に封入可能なもの(例)

Drugs

siRNA

Dendrimers

Inorganic Nano-particles

Enzymes

Self-assembly

Biocompatible Block Copolymers

Nanoparticles for Bioimaging

Dendrimers

Drugs

Enzymes

様々なものを組み込み、封入可能

siRNAsome

Rather flexible PEG-P(Asp-AP) (Charge: Positive)

Rigid & Rod-shaped siRNAs (Charge: Negative)

Electrostatic Interaction

siRNAsomes (~100 nm)

PEG layer

PIC layer

PEG layer

Thickness

Normalized VEGF mRNA level (%)

siVEGF siScram

Vascular endothelial growth factor (VEGF) Silencing

VEGF is overexpressed in various cancer cells and stimulates the angiogenesis and tumor growth.

Ferrara, N. Oncology 2005, 69, 11-16.

Quantitative real-time reverse transcription (qRT)-PCR evaluation: A549 cells, 48 h (N = 4; **p < 0.01) [siRNA] 100 nM

siRNAsome自身がRNA干渉、内包物で差別化可能

水溶性低分子の内包

Surface modification with sulfonate (s)

Mesoporous Silica Nano-particle (MSN)

Gemcitabine (GEM)

GEM concentration: 5 mg/kg; 200 μL at Day 1,8,15 by iv injection

A549 subcutaneous model mice

Administration

Relative Tumor Volume

Days after the first administration

PBS; GEM/MSN

GEM alone

GEM/S-MSN @PICsome

* p < 0.05

既存の抗がん剤の効果を増強

A. Goto, et al., ACS Biomater. Sci. Eng. 2017, 3, 807.

Before injection

QD: CdTe (ナノ化カドミウム) (d = 4.2 nm)

QD@PICsome: 148 nm in diameter

Tumor: C26

Detected by IVIS (Ex/Em 520/700 nm)

QD

QD@PICsomes

TEM

100 nm

1 h

12 h

24 h

96 h

QD@PICsomes shows prolonged circulation.

QD@PICsomes can distribute into micro-circulation.

PICsomes are useful for improvement of pharmacokinetics.

その他の試験例

PBS

PS alone

PICsome

PS: Photosensitizer

PS (AIPcS2a) was successfully loaded into PICsomes and delivered to the tumor (A549) tissue.

Day 5

Substrate

Enzyme@PIC some

Permeation of substrate through PIC membrane

Product

Enzymatic Reaction

4 days after i.v.

IVIS Image (2 h after administration of substrate)

Useful for Enzyme Prodrug Therapy

βGal@Cy5-PICsome

βGal

HMDER-βGal alone

Y. Anraku, et al., Angew.Chem. Int. Ed., 2016, 55, 560.

【想定される用途】

- ドラッグデリバリーシステム、タンパク質ナノキャリア、バイオナノリアクター

【ライセンス可能な特許】

- 物質内包ベシクル及びその製造方法 (WO2011145745)
- 物質内包ベシクル及びその製造方法 (WO2014133172)

代表発明者:

岸村 顕広
九州大学大学院工学研究院応用化学部門
大学院システム生命科学府 生命工学 准教授

連絡先 : JST知的財産マネジメント推進部

ライセンス担当

phone: +81-3-5214-8486

e-mail: license@jst.go.jp