

世界トップクラスの核酸導入能と安全性を両立させた新規脂質

イオン化脂質

CL4H6

世界トップクラスの核酸導入能と安全性を両立させた新規脂質

イオン化脂質 CL4H6

JSR株式会社は、北海道大学 原島秀吉教授、佐藤悠介助教との共同研究により、同グループで開発されたイオン化脂質 CL4H6 の製造技術を開発致しました。

イオン化脂質 CL4H6 について試験研究用途ライセンスの下、これを製造販売致します。

CL4H6 を用いた 脂質ナノ粒子(LNP) 製剤は、がん治療や遺伝子編集などの用途での利用が期待されます。

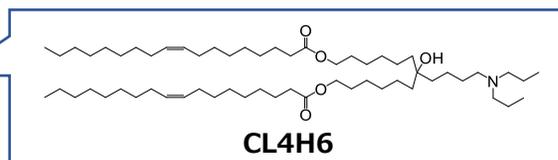
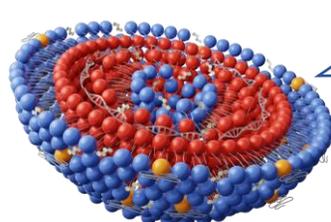
- ※ 北海道大学による特許登録済
- ※ ご購入頂く際には、JSR株式会社とMTAの締結が必要です。
- ※ 医薬品用途での使用には同大学とのライセンス契約が必要です

イオン化脂質 CL4H6

イオン化脂質は、DNA、mRNAおよびsiRNAなどの核酸を保護し、標的部位へ送達するための脂質ナノ粒子(LNP)に使用されます。

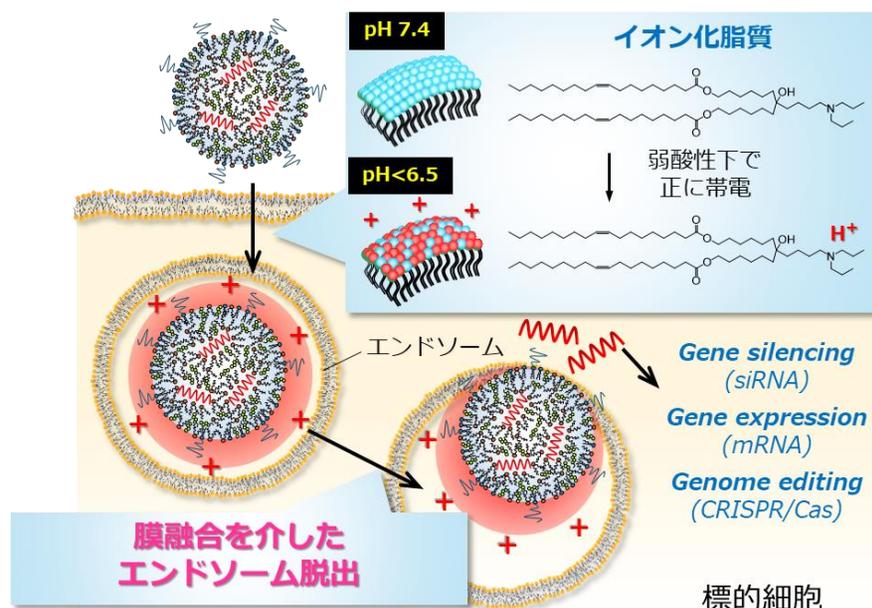
LNP内に内封された核酸は、酵素分解から保護されて標的細胞へと効率的に送達されます。導入された送達物は細胞内に放出され、機能を発揮します。LNPは、核酸をベースとした革新的な治療法への多大な可能性を秘めていることから、大きな注目を集めています。

北海道大学大学院 原島秀吉教授、佐藤悠介助教らが開発した脂質CL4H6を用いた脂質ナノ粒子は、mRNAワクチン・医薬品、核酸医薬、ゲノム編集等様々な用途で優れた性能を発揮することが、論文等で報告されています。



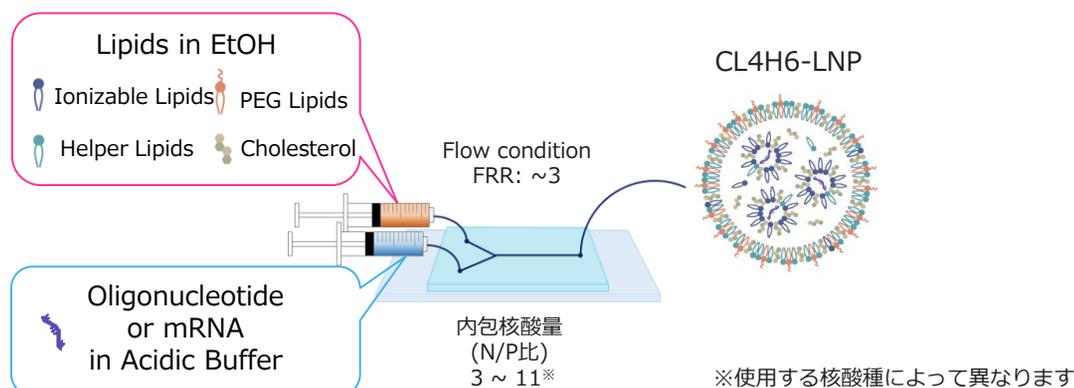
- PEG Lipids
- Helper Lipids
- Ionizable Lipids
- Cholesterol
- Oligonucleotide or mRNA

- ・組成式：C₅₉H₁₁₃O₅N
- ・分子量：916.55
- ・性状：液体
- ・色：無色または淡黄色透明
- ・容量：50 mg, 100 mg, 1 g



CL4H6を用いた脂質ナノ粒子 (LNP) 製剤の作製条件例

各脂質(CL4H6、リン脂質、PEG脂質、コレステロール)のエタノール溶液と、核酸水溶液を用意します。適当な機器(マイクロ流路デバイス、ミキサー等)によって脂質溶液と核酸水溶液を混合します。透析を行いエタノールを除去します。必要な場合は、フィルター等でサイズ選別を行います。



核酸溶液のバッファー例

バッファー種	Conc.	pH
酢酸	25 mM	4
クエン酸	10 mM	3

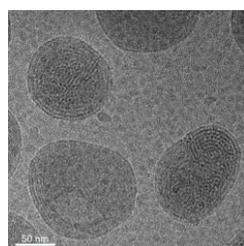
参考/ 北海道大学 薬剤分子設計学研究室 Sato Y. Harashima H. et al., *J. Control. Release*, **325**, 235-248 (2020)

CL4H6を用いた脂質ナノ粒子 (LNP) 製剤の基本性能

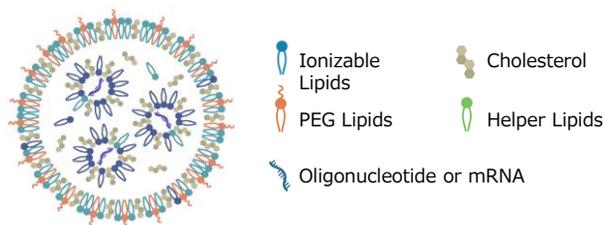
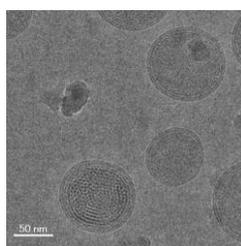
各種核酸を内包したLNPを作成し、Cryo-TEM観察や核酸内包率、粒径の長期安定性を評価しました。Cryo-TEM像より、siRNAやmRNAを内包したLNPの形成を確認するとともに、鎖長の異なるmRNAに対しても高い核酸内包率を達成しました。また、siRNAを内包したLNPでは粒形の長期安定性が確認されました。

■ CL4H6-LNPのCryo-TEM像

FLuc mRNA-LNP (1929nt)



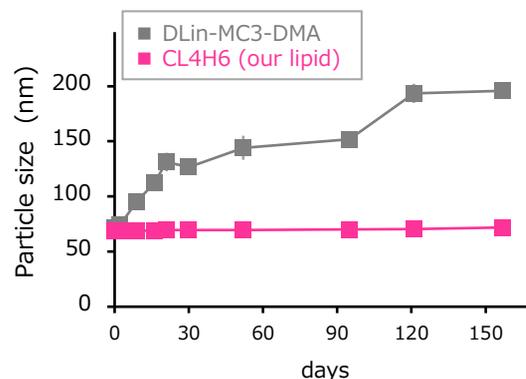
FVII siRNA-LNP



■ CL4H6-LNPの各鎖長のmRNA内包率

mRNA	EGFP (996nt)	FLuc (1929nt)	Cas9 (4521nt)
核酸内包率	93%	90%	86%
粒径	84 nm	85 nm	80 nm

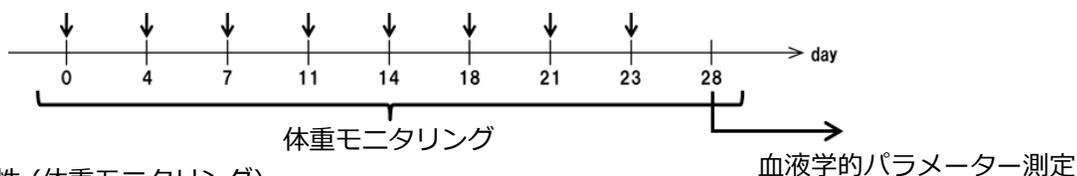
■ siRNAを内包したLNPの粒径の経時変化 (4℃)



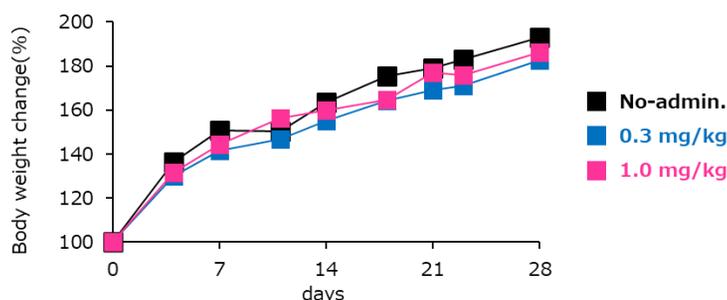
CL4H6を用いた脂質ナノ粒子 (LNP) 製剤の毒性評価

CL4H6-LNPをマウスに投与し、体重モニタリングおよび血液学的パラメーターを測定しました。全身毒性、肝毒性共に、異常が認められないことを確認しました。

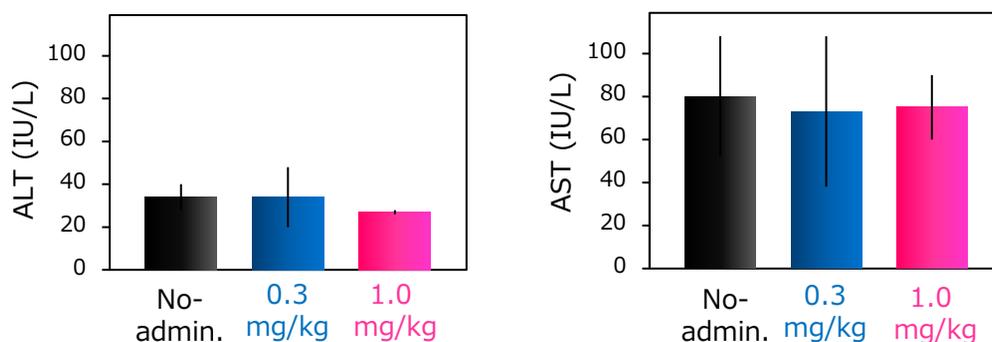
CL4H6-LNP i.v. injections (0.3 or 1.0 mg siRNA/kg/dose) ※CL4H6-LNPのED₅₀に対し120-400倍



■ 全身毒性 (体重モニタリング)



■ 肝毒性 (血液学的パラメーター測定)

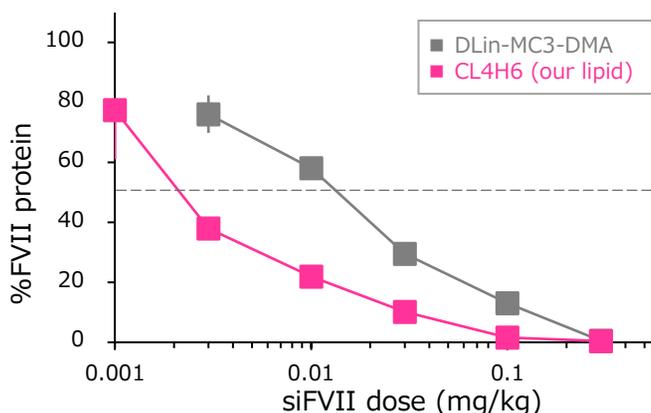


出典/ 北海道大学 薬剤分子設計学研究室 Sato Y. Harashima H. et al., *J. Control. Release*, **295**, 140-152 (2019)

期待される用途

DLin-MC3-DMA (Cas RN® 1224606-06-7) および CL4H6のFVIIノックダウン効率を比較しました。従来技術より優れたノックダウン効率を確認しました (ED₅₀ 0.0025 mg/kg)。また、がん免疫療法や遺伝子編集への応用が期待される研究結果も得られています。

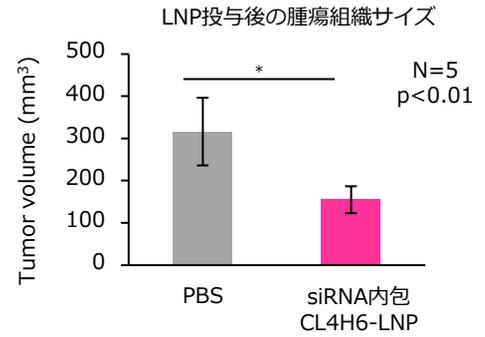
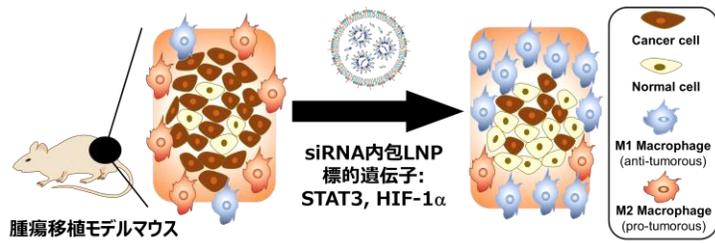
■ CL4H6-LNPを用いたFVII ノックダウン効率



出典/ 北海道大学 薬剤分子設計学研究室 Sato Y. Harashima H. et al., *J. Control. Release*, **295**, 140-152 (2019)

■ CL4H6を用いたsiRNA内包脂質ナノ粒子(LNP)製剤によるがん免疫療法

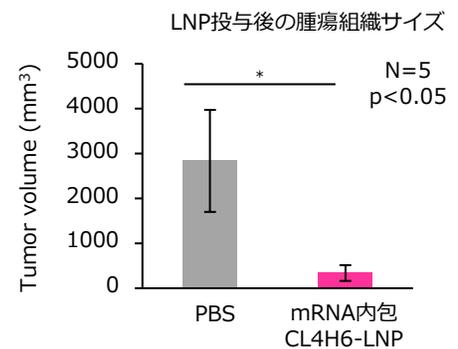
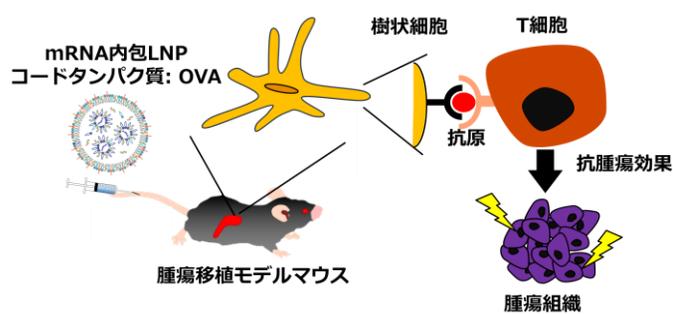
腫瘍組織の縮小を確認しました。



出典/ 北海道大学 薬剤分子設計学研究室 Sato Y. Harashima H. et al., *J. Control. Release*, **325**, 235-248 (2020)

■ CL4H6を用いたmRNA内包脂質ナノ粒子(LNP)製剤によるがん免疫療法

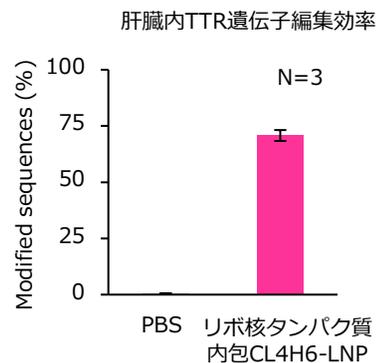
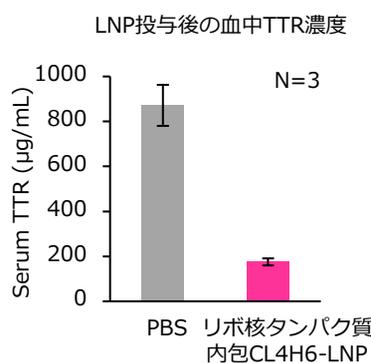
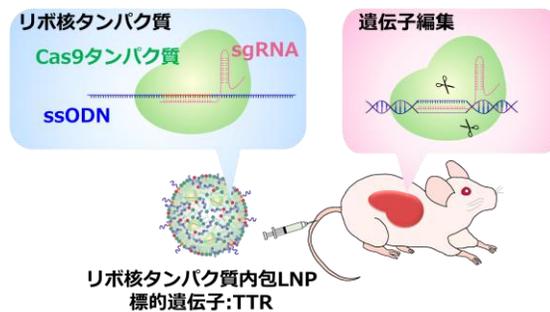
腫瘍細胞の縮小を確認しました。



出典/ 北海道大学 薬剤分子設計学研究室 Sato Y. Harashima H. et al., *Pharmaceutics*, **14**, 1572 (2022)

■ CL4H6を用いたリボ核タンパク質内包脂質ナノ粒子(LNP)製剤による遺伝子編集

血中TTR濃度 80%減少と、高い編集効率 (70%) を確認しました。



出典/ 北海道大学 薬剤分子設計学研究室 Sato Y. Harashima H. et al., *J. Control. Release*, **355**, 406-416 (2023)

本カタログに記載の内容は、本脂質の特許を保有する北海道大学から発表された内容*を紹介したものです。

- * Sato Y. Harashima H. *et al.*, *J. Control. Release*, **325**, 235-248 (2020)
- Sato Y. Harashima H. *et al.* *J. Control. Release*, **295**, 140-152 (2019)
- Sato Y. Harashima H. *et al.*, *Pharmaceutics*, **14**, 1572 (2022)
- Sato Y. Harashima H. *et al.*, *J. Control. Release*, **355**, 406-416 (2023)

- 本製品をLNP等の製剤の組成の一部として使用する場合、その用途や組成に関して、第三者が特許権等の知的財産権を保有している可能性があります。
- 弊社では、本製品をLNP等の他の構成成分と組合せて使用することに関して、第三者の知的財産権の非侵害を保証しておりません。
- 本製品の使用に当たっては、貴社の用途及び組成に関する第三者の知的財産権について、貴社において十分な調査により確認の上ご使用下さい。



JSR株式会社

東京都港区東新橋1-9-2
汐留住友ビル 〒105-8640
e-mail : jsr_dds@jsr.co.jp
<https://www.jsr.co.jp/>