参考文献

1. Takeshita F, *et al.* Efficient delivery of small interfering RNA to bone-metastatic tumors by using atelocollagen in vivo. (2005) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102(34):12177-12182.
2. Ogawa S, *et al.* Influence of systemic administration of atelocollagen on mouse livers: an ideal biomaterial for systemic drug delivery. (2011) *J Toxicol Sci.* 36(6):751-762.
3. Imamura T, *et al.* Depleted tumor suppressor miR-107 in plasma relates to tumor progression and is a novel therapeutic target in pancreatic cancer. (2017) *Scientific reports.* 7(1):5708.
4. Kono M, *et al.* RasGRP4 is Aberrantly Expressed in the Fibroblast-like Synoviocytes of Patients with Rheumatoid Arthritis and Controls their Proliferation. (2015) *Arthritis Rheumatol.* 67(2):396-407.
5. Makino K, *et al.* The Downregulation of microRNA let-7a Contributes to the Excessive Expression of Type I Collagen in Systemic and Localized Scleroderma. (2013) *J Immunol.* 190(8):3905-3915.
6. Suzuki K *et al.* Pivotal Role of Carbohydrate Sulfotransferase 15 in Fibrosis and Mucosal Healing in Mouse Colitis. (2016) *PLoS One.* 11(7):e0158967.

アテロコラーゲンを用いたDDS関連の報告一覧（疾患モデルごとに複数の投与例を統合）

紫：局所投与＋全身投与
青：局所投与
赤：全身投与

部位	siRNA/shRNA	miRNA/miRNA インヒビター	プラスミドDNA・アンチセンスODN※1・デコイ・アプタマー等
頭頸部、眼、口腔	口腔扁平上皮がん、脈絡膜血管新生、頭頸部がん 唾液腺腫、ドライアイ、歯槽骨欠損	口腔扁平上皮がん、喉頭がん 頭頸部がん、未分化大細胞型リンパ腫、緑内障	角膜障害
脳、神経、脊髄	進行性多巣性白質脳症、神経膠腫、神経芽細胞腫 末梢神経障害、海馬機能、脊髄損傷、多発性硬化症 てんかん発作重積	坐骨神経痛、神経膠腫	家族性アミロイドポリニューロパチー、神経膠腫
呼吸器	非小胞性肺がん、喘息、中皮腫、肺腺がん、肺がん 肺気腫	中皮腫、肺線維症	
循環器	腹部大動脈瘤、血管内膜肥厚、プラーク内出血 下肢虚血、高血圧、血管収縮、虚血再潅流傷害	血管炎症性疾患、心肥大 アテローム性動脈硬化、心筋梗塞 低アディポネクチン血症	胸部大動脈瘤、血管内皮障害
消化器	胃がん、肝細胞がん、結腸がん、膵臓がん 胆管がん、大腸がん、食道扁平上皮がん、胆嚢がん 薬物・化学物質誘導性肝障害、アルコール性肝炎 急性/慢性大腸炎	胃がん、大腸がん、膵臓がん 結腸がん、食道扁平上皮がん 脂肪肝	消化器がん、胃がん、直腸がん 黒色腫
生殖器、泌尿器	前立腺がん、子宮頸がん、子宮体がん、精巣がん 尿路上皮がん、膀胱がん、卵巣過剰刺激症候群 卵巣がん、腎結石、腎細胞がん、糖尿病性腎症	前立腺がん、子宮内膜がん 膀胱がん、過活動膀胱	前立腺がん、精巣がん
運動器	筋委縮症、関節炎、骨折、骨分化、骨肉腫、ユーイング肉腫、筋損傷（筋再生）、骨再生、骨代謝 グルコース恒常性、肢体型筋ジストロフィー	関節炎、難治性骨折、前十字靭帯損傷、半月板損傷、内側側副靭帯損傷、アキレス腱損傷、筋損傷（筋再生）、骨肉腫、横紋筋肉腫、筋損傷	横紋筋肉腫、骨粗鬆症、骨肉腫
皮膚	黒色腫、ニッケルアレルギー、線維症、類表皮がん 強皮症、接触性過敏症、褥瘡	強皮症、皮膚恒常性/毛周期	接触性過敏症
免疫、代謝、その他	肥満、乳がん、骨髄腫、神経内分泌腫瘍 自己免疫性糖尿病、老化、炎症性疾患、敗血症	乳がん、脂肪蓄積、肥満 肥満誘発糖尿病	敗血症

※1　ODN: Oligodeoxynucleotide

AteloGene® 製品の比較表

製品番号	製品名	核酸との複合体形成	投与方法	ゲル形成時間	核酸濃度の目安	投与間隔	包装
#1490	AteloGene® Local Use “Quick Gelation”	有	局所	約10分	0.5-1.0 nmol/ 投与	1週間前後	1キット（15回投与※2）
#1391	AteloGene® Systemic Use	有	尾静脈 腹腔内	ゲル化せず	2.0-4.0 nmol/ 投与	3日前後	1キット（10回投与※2）

#1390 Local Use従来品は販売終了しました。

※2　200µl/ 回で算出しているため、対象組織によっては表示回数分以上投与可能な場合もあり。

本製品は研究用試薬です。人体には使用しないで下さい。 AteloGene®は株式会社高研の登録商標です。本資料の記載内容は、現時点で入手できた資料および実験データに基づいて作成しておりますが、記載内容はいかなる保証をなすものではございません。
本キット及びコラーゲンを用いて核酸成分を導入する技術に関しては、独立行政法人国立がん研究センター、住友ファーマ株式会社および株式会社高研が共同研究を基に開発しました。（日本国特許 第4081436号/米国特許 第8742091号）。本キット及びコラーゲンを用いて薬剤を徐放する技術に関しては、株式会社高研が日本にて特許を保有しています（特許第 6186572 号）。使用方法は試験研究に限り、それ以外の使用については抵触の危険性がありますのでご注意ください。

・取扱説明書・カタログ　参考文献リスト　よくあるお問い合わせ　解説動画

Webサイトから全ての情報をあなたの手元に。

atelocollagen.com

© 2009-2026 KOKEN CO., LTD.　C-1-818-1-1-05-01

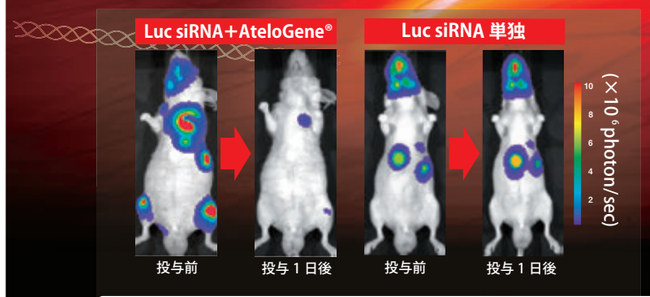
お問合わせ先
KOKEN 株式会社 高研　〒112-0004　東京都文京区後楽1-4-14　TEL 03-3816-3525　FAX 03-3816-3570
https://www.kokenmpc.co.jp　E-Mail support@atelocollagen.jp

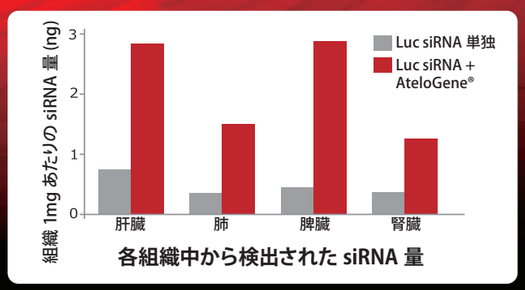
KOKEN

in vivo siRNA/miRNA 導入キット

AteloGene®

局所投与用/全身投与用





各組織中から検出された siRNA 量

AteloGene®は核酸を各臓器に効率よくデリバリーします

Luciferase siRNA投与によるルシフェラーゼ発現抑制

AteloGene® 全身投与事例

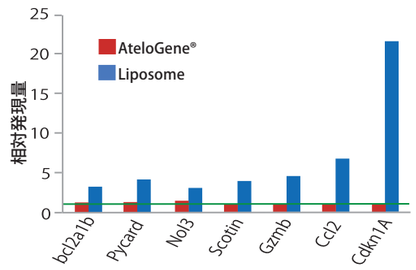
ルシフェラーゼを安定発現する前立腺がん細胞の全身転移モデルへLuciferase siRNA (Luc siRNA)＋AteloGene®を尾静脈投与し、1日後にイメージング装置（IVIS）を用いて、siRNAのデリバリー効果を確認した。また、各組織中のsiRNA量を測定したところ、AteloGene® 使用群ではsiRNA単独投与と比較してsiRNAが各臓器に効率よくデリバリーされることが確認された。

（データ提供：国立がんセンター 竹下文隆部門長、東京医科大学 落谷孝広教授・参考文献 1 参照）

AteloGene®は毒性による遺伝子発現変動が少なく、核酸導入効果が明確です

マイクロアレイを用いた肝毒性比較

AteloGene® 全身投与事例



主要なアポトーシス関連遺伝子の発現量

AteloGene®またはLiposomeをマウス尾静脈投与した後、24時間後に肝臓における各種遺伝子発現量の変動をマイクロアレイにて解析した。

AteloGene®投与群：Liposome投与群に比べて発現量が変動している遺伝子数やその変動幅は明らかに少なく、*in vivo* 核酸導入に適していることが示された。

Liposome投与群：Cdkn1A やCcl2 などのアポトーシス関連遺伝子や、生体刺激反応／防御反応／ウイルス応答／ストレス応答／免疫応答／創傷反応などに関連する遺伝子の発現量が変動し、高毒性が示唆された。

（社内データ・参考文献 2 参照）

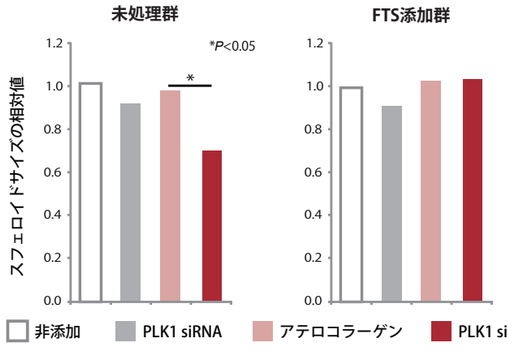
in vivo siRNA/miRNA 導入キット AteloGene® 局所投与用 / 全身投与用

AteloGene®の特徴

- **核酸と複合体を形成し、核酸を分解から保護**
- **二本鎖RNAに対する免疫応答を抑制**
- **毒性による遺伝子発現変動が少なく、核酸導入効果が明確**
- **ゲルから核酸を徐放する「Local Use “Quick Gelation”」、ゲルを作らず全身に送達する「Systemic Use」を選択可**

AteloGene® の主成分であるアテロコラーゲンは、核酸と適切な濃度や割合で混合することにより、生体内への導入に適した複合体を形成します。複合化により核酸分解酵素による核酸の分解を抑え、*in vivo* で効率よく組織の細胞内に導入されます。
局所投与用の AteloGene® Local Use “Quick Gelation”（QG）は、生体内でゲル化する性質を持っているため、核酸が投与部位に留まり徐放効果が得られます。一方、全身投与用のAteloGene® Systemic Use は、ゲルを形成しないように調整されているため、尾静脈投与により血流にのせて全身に効率よく核酸をデリバリーします。

アテロコラーゲンによる核酸導入の機序

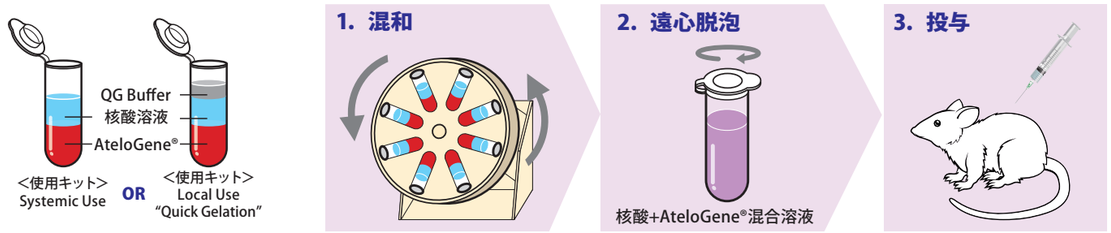


*In vitro*モデル系として、非小細胞肺がん（H1299）細胞をスフェロイド培養した後、PLK1 siRNA 添加をする増殖抑制試験系を作製した。各種エンドサイトーシスの阻害剤で前処理する実験の結果、左記のマクロピノサイトーシスの阻害剤 Farnesyl thiosalicylic acid（FTS）添加群では、未処理群と比べて PLK1 siRNA の効果が抑制された。このことから、アテロコラーゲンと核酸の複合体はマクロピノサイトーシスを介して細胞に取り込まれていると示唆された。

（社内データ）

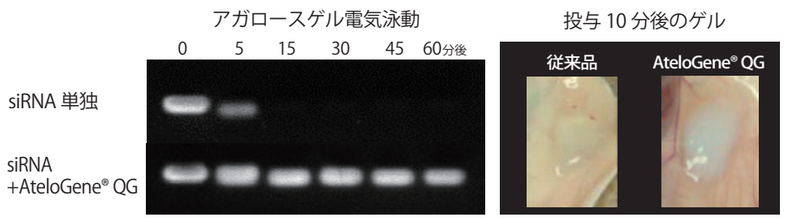
使用方法

AteloGene® の調製方法はとても簡単です。核酸溶液を1投与あたり、局所投与では0.5-1.0nmol、全身投与では2.0-4.0 nmolとなるようにAteloGene® 溶液と穏やかに混合するだけで、すぐに投与が可能です。



AteloGene® は核酸を保護し、局所投与用はすばやくゲル化し核酸を徐放します

核酸分解酵素からの保護効果およびマウス皮下でのゲル形成



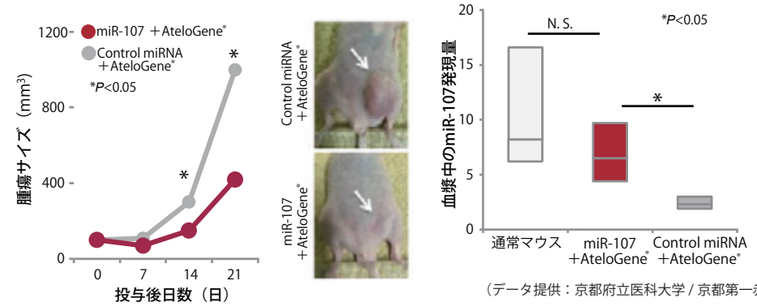
siRNA 単独群と siRNA+AteloGene® QG群にそれぞれRNaseを添加後、37℃下で経時的に核酸分解度を確認した。その結果、AteloGene® QG 混合群では RNase による分解が顕著に抑制された（左図）。また、AteloGene® QG は、従来品に比べてマウス皮下投与後すみやかにゲルを形成した。（右図）

（社内データ）

AteloGene®はがん研究にも広く使用されています

miR-107 局所投与による腫瘍増殖抑制

AteloGene® 局所投与事例



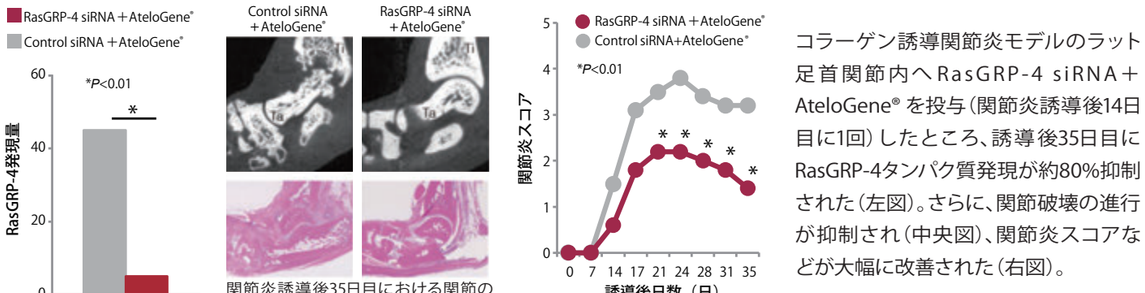
膵臓がんモデルの皮下腫瘍周囲へmiR-107+AteloGene® を 投 与（週1回×合計4回）したところ、投与後14、21日目に約60%の腫瘍増殖抑制が認められた（左図）。さらに、膵臓がん患者やマウスでは発現が抑制されているmiR-107が、通常マウスと同程度の発現量に上昇した（右図）。

（データ提供：京都府立医科大学 / 京都第一赤十字病院 小松周平准教授，今村泰輔先生・参考文献 3 参照）

AteloGene®は関節への核酸導入にも適しています

RasGRP-4 siRNA 局所投与による関節炎の改善

AteloGene® 局所投与事例



関節炎誘導後35日目における関節のμCT画像（上図）、HE染色像（下図）

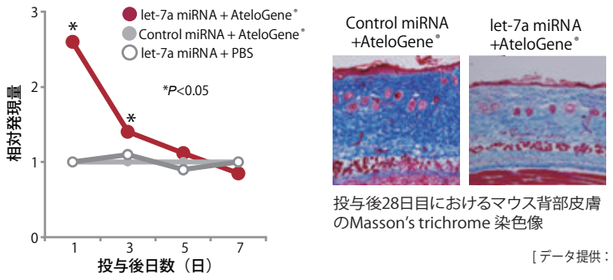
コラーゲン誘導関節炎モデルのラット足首関節内へ RasGRP-4 siRNA＋AteloGene® を投与（関節炎誘導後14日目に1回）したところ、誘導後35日目にRasGRP-4タンパク質発現が約80%抑制された（左図）。さらに、関節破壊の進行が抑制され（中央図）、関節炎スコアなどが大幅に改善された（右図）。

（データ提供：北海道大学　河野 通仁助教・参考文献 4 参照）

AteloGene®は皮膚への核酸導入にも有効です

let-7a miRNA腹腔内投与によるブレオマイシン誘導皮膚線維化の抑制

AteloGene® 全身投与事例



投与後28日目におけるマウス背部皮膚のMasson’s trichrome 染色像

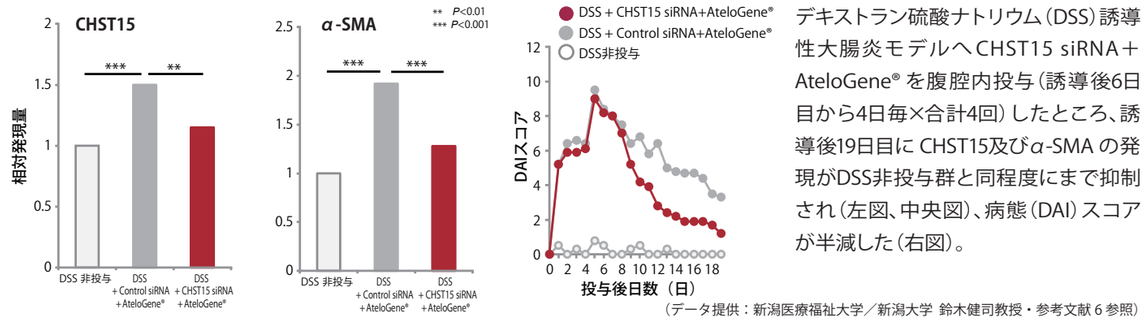
let-7a miRNA+AteloGene® をマウス腹腔内へ投与したところ、3日後まで背部皮膚でのlet-7a miRNAの発現量が有意に増加した。また、ブレオマイシン誘導性強皮症モデルのマウス腹腔内へlet-7a miRNA+AteloGene®を投与（週1回×合計4回）したところ、投与後28日目に皮膚の肥厚とコラーゲン線維の増生が抑制され（右図）、高い核酸導入効果が示された。

[データ提供：熊本大学 牧野雄成特任准教授、神人正寿准教授（現 和歌山県立医科大学教授）・参考文献 5 参照]

AteloGene®は消化器への核酸導入にも有用です

CHST15 siRNA腹腔内投与による大腸炎の改善

AteloGene® 全身投与事例



デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘導性大腸炎モデルへCHST15 siRNA＋AteloGene® を腹腔内投与（誘導後6日目から4日毎×合計4回）したところ、誘導後19日目に CHST15及びα-SMA の発現がDSS非投与群と同程度にまで抑制され（左図、中央図）、病態（DAI）スコアが半減した（右図）。

（データ提供：新潟医療福祉大学／新潟大学 鈴木健司教授・参考文献 6 参照）