

mRNA ワクチン開発への先駆的研究

カタリン・カリコー 博士

1955年1月17日生まれ(67歳)
 ビオンテック 上級副社長 ペンシルベニア大学脳神経外科 特任教授 セゲド大学 教授

ドリュー・ワイスマン 博士

1959年9月7日生まれ(62歳)
 ペンシルベニア大学医学大学院 教授 ペンシルベニアRNAイノベーション研究所 所長

タンパク質合成におけるmRNAの役割

ワクチンは、ウイルスや細菌などの外部の病原体に対する免疫(抵抗力)を獲得するために、弱めた病原体や病原体特有のタンパク質を免疫系に攻撃するように覚えさせる医薬品です。

新型コロナウイルスはヒトの細胞に感染する際に、スパイクタンパク質(図1の新型コロナウイルス表面にある赤い突起)を足場にします。過去のコロナウイルス研究によって、このスパイクタンパク質の断片が抗原として働き、抗体が産生されることが知られています。

スパイクタンパク質をワクチンとして使うには、これをどのようにして体内に入れるかが問題です。従来のワクチンのようにタンパク質を直接体内に投与することも考えられますが、mRNA ワクチンでは、スパイクタンパク質を細胞が合成するための設計図であるmRNAを人工的に合成して体内に投与します。

生体がどのようなタンパク質をつくるかは、設計図である遺伝子(DNA)に書かれています。DNAのタンパク質の合成に必要な部分の情報はmRNAに写し取られ、それを細胞小器官のリボソームが読み取ってタンパク質を合成します。この生体の機能を利用して、スパイクタンパク質を体内で効率よく産生するのです。

新型コロナウイルスワクチンの作用

新型コロナウイルスワクチンが、ウイルスの感染や病状の重症化を防ぐメカニズムは、どうなっているのでしょうか。

まず、ワクチン接種によって、スパイクタンパク質のmRNAが体内に入ります。mRNAは体内のタンパク質合成機能を利用して、スパイクタンパク質を合成します。このタンパク質は非自己と認識されるので、免疫系が活性化して抗体が産生されます(図2左)。実際に新型コロナウイルスが体内に侵入した際に、産生された抗体はスパイクタンパク質に結合し、感染を防ぎます(図2右)。また、免疫系がスパイクタンパク質を一度記憶すると、ウイルスの侵入の際に、免疫系が活性化し、重症化を防ぐと考えられています。

従来のワクチンは、病原性を弱めた病原体や、病原体の一部が用いられていたため、病気を発症しないという安全性の保証や、実際に免疫を獲得するという有効性の確認のために、時間を要しました。一方、スパイクタンパク質を体内でつくらせるという方法は、実際のウイルスを使わないので感染の心配がない上に、スパイクタンパク質を抗原として効率よく提示できるため、高い有効性を得ることができます。

これは、mRNAを用いる新型コロナウイルスワクチンが働く基本的なメカニズムです。

図1：タンパク質合成におけるmRNAの役割

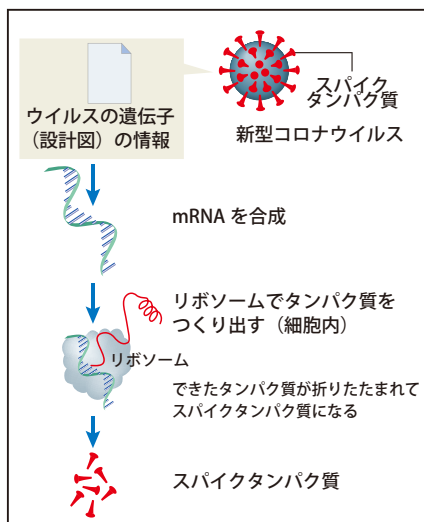


図2：新型コロナウイルスワクチンの作用の模式図

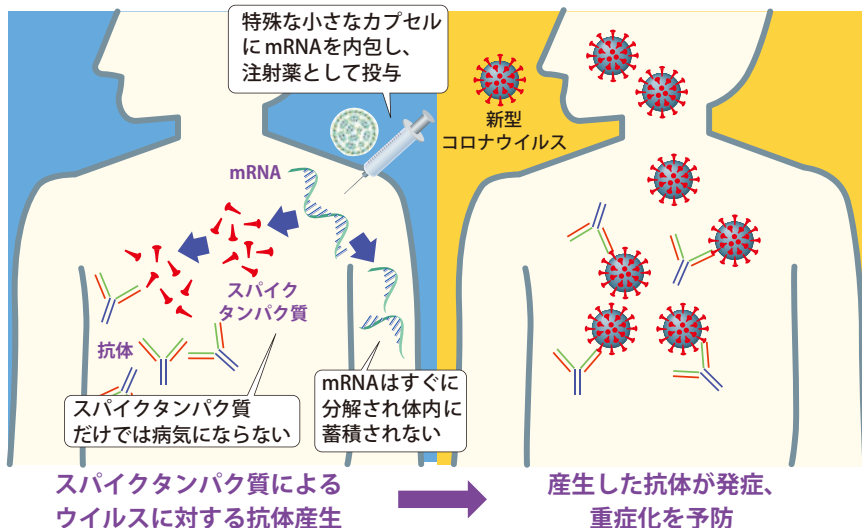
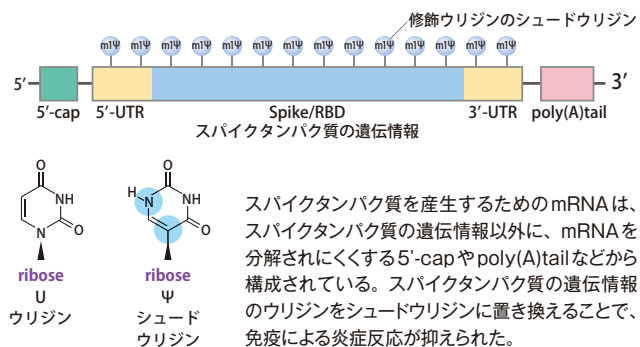


図3：mRNA医薬品の道を拓いたシュードウリジン



mRNA 医薬品利用への道を拓く

これまで mRNA が医薬品として利用されなかったのは、体内に入ると分解されやすい上に、特に体外から取り込まれると生体によって異常な mRNA と認識されて、免疫による炎症反応が起きてしまうからでした。その結果、mRNA を導入された細胞が免疫獲得に必要な量のタンパク質をつくる前に死滅してしまったり、体内で高熱が出るといった問題が起きました。

カリコー博士とワイスマン博士は、ペンシルベニア大学医学部の同僚であった1998年、mRNA の医薬品利用の可能性を拓きたいという思いから共同研究を開始。2005年、mRNA を1つの物質と捉え、その構成要素であるウリジンを修飾ウリジンであるシュードウリジンに置換し、望まれない免疫反応が抑えられることを発見しました(図3)。

当時、体外から取り込まれた mRNA が、細胞膜に存在する Toll 様受容体に結合して、免疫反応を起こすことは知られていましたが、それがウリジンを介して結合することはわかっていませんでした。両博士は実験を積み重ねて、シュードウリジン化した mRNA では、この受容体への結合が起こらなくなることも発見したことになります。

長年の mRNA 研究と周辺技術開発によって誕生したワクチン

突然登場したように思われがちな mRNA ワクチンですが、最初に mRNA の医療への応用が考えられたのは30年も前のことでした。以来、医薬品の開発には至らなかったものの、研究は続けられてきました。そして2020年、新型コロナウイルスのパンデミックに後押しされる形で、mRNA ワクチンが実用化されました(図4)。

短期間で行われた mRNA ワクチンの開発の裏には、これまでの分子生物学研究の蓄積がありました。特に2005年のカリコー博士とワイスマン博士による修飾ウリジン置換の

発見は、体外から mRNA を投与することを可能にした点が重要です。さらに両博士は、2008年には修飾ウリジンの mRNA が生体内で効率よくタンパク質をつくることを示し、2012年には実際にマウスの体内での高効率のタンパク質産生に成功しています。これらの基盤となる重要な知見は、すべて2人の博士の共同研究の成果です。

mRNA の最大の特長は、人工的に設計するので、細胞に思い通りのタンパク質をつくらせることができる点です。この特長を利用すると、他の感染症のワクチンのほか、がん治療に有効な抗体タンパク質を産生させる「がん治療薬」や、心不全などの再生医療への応用が可能となり、すでに臨床段階に入っています。

両博士の研究成果をもとに mRNA を利用した新しい医薬品の開発・製造が加速化し拡大しており、医療分野に大きな変革をもたらそうとしています。

図4：mRNA ワクチンの開発の経緯

年	事項
1960 年代	1961 mRNA の発見
	1969 生体から単離した mRNA による実験室でのタンパク質合成
1970 年代	1971 リボソームによる薬物運搬
1980 年代	1984 合成 mRNA
	1989 カチオニックリボソーム中の mRNA をヒト細胞やカエル胚芽へ投与
1990 年代	1990 マウスの筋肉に mRNA を注射し、タンパク質合成 (Wolff ら)
	1992 mRNA の遺伝病治療薬としての試行 (ラット)
	1995 mRNA のがん治療薬としての試行 (マウス)
	1998 カリコー博士、ワイスマン博士共同研究を開始
2000 年代	2004 mRNA 投与による炎症反応が TLR によるものであることを見いだす
	2005 修飾 mRNA が望まない TLR による免疫反応を抑えることを発見 ^{*1}
	2008 修飾 mRNA がタンパク質の発現効率を上げることを発見 ^{*2}
2010 年代	2011 mRNA の精製法の開発 (Kariko ら)
	2012 修飾 mRNA による生体内タンパク質生産 (マウス) ^{*3}
	2012 自己増幅 mRNA ワクチン
	2017 修飾 mRNA による Zika ウイルスワクチン (マウスと霊長類) の臨床試験開始。修飾 mRNA による HIV-1 用ワクチンの開発 (マウス)
2020 年代	2020 修飾 mRNA 新型コロナウイルスワクチン (BioNTech/Pfizer, Moderna)

●青字：カリコー博士、ワイスマン博士の業績

①1990年代に mRNA 医療応用の研究があるも、mRNA の不安定性や炎症反応などから困難とされる

②mRNA 運搬用の脂質ナノ粒子の基本モデル

③mRNA ワクチン研究のリバイバル

文献：Molecular Therapy, 27(4) (2019) (特集号)；E. Dolgen, Nature, 597,318(2021)

*1 Karikó, Katalin; Buckstein, Michael; Ni, Houping; Weissman, Drew; "Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA". Immunity, 23(2), 165-175 (2005).

*2 Karikó, Katalin; Muramatsu, Hiromi; Welsh, Frank A.; Ludwig, János; Kato, Hiroki; Akira, Shizuo; Weissman, Drew (November 2008). "Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability". Molecular Therapy, 16 (11): 1833-1840.

*3 Karikó, Katalin; Muramatsu, Hiromi; Keller, Jason M.; Weissman, Drew; "Increased Erythropoiesis in Mice Injected With Submicrogram Quantities of Pseudouridine-containing mRNA Encoding Erythropoietin". Molecular Therapy, 20(5), 948-953(2012)