医療関係者用

はたらく細胞

mRNAワクチンとは

［ご監修］
岡山大学 副理事、副学長、学術研究院 ヘルスシステム統合科学学域 教授
狩野 光伸 先生

本シリーズでは、『はたらく細胞』の登場キャラクターの会話を通して、
mRNAワクチンの基本をおさらいします。
今回のテーマは、そもそもmRNAワクチンとは何かについてです。
mRNAワクチンを1から知りたい方にも
気軽にお読みいただける内容となっておりますので、
診療の合間に、ぜひお楽しみください。

©清水茜／講談社

スパイクバックス®筋注に関する情報は、最新の電子添文をご確認ください。

moderna モデルナ・ジャパン株式会社　田辺三菱製薬株式会社

mRNAワクチンとは

白血球（好中球）

赤血球、ワクチンにはさまざまな種類があるのは知っているか？

赤血球

はい、生ワクチンやトキソイド、組み換えタンパクワクチンがあると聞いたことがあります。

よく知っているな。今日紹介するmRNAワクチンは、COVID-19ワクチンとして実用化が進んだことで、図1のようにワクチンの種類として加わったんだ。

つまり、これまであったワクチンとは異なる造りやはたらき方のワクチンということですね！mRNAワクチンはどのようなワクチンなんでしょうか？

一言で言えば、体の外で準備したウイルスのタンパク質を抗原として使うのではなくて、人間の体の細胞がもともと持っている、タンパク質を作る仕組みで抗原を作るワクチンだ。まずはCOVID-19 mRNAワクチンを例に、mRNAワクチンの仕組みを見てみよう。

「さっとおさらい」参照

図1 主なワクチンの種類

病原性を低くした病原体を、ヒトの体に投与して感染させ、免疫反応をもたらす方法

生ワクチン

病原性のない抗原をヒトに投与して、免疫反応をもたらす方法

1. 不活化ワクチン・トキソイド＝体外で抗原を準備し投与
   - ウイルス成分の一部をそのまま投与
   - ヒト体外で、遺伝子配列から抗原を作らせ、この産物をヒトに投与（組み換えワクチン）など
2. mRNAワクチン＝mRNAを体外から投与し、ヒトの体細胞で一時的に抗原を作らせて、免疫反応を起こす

なお、ワクチンの成分として下記が含まれる
・抗原そのもの（mRNAワクチンでは、これをヒト自身の体細胞が作る）
・免疫反応を強めるための成分（アジュバントなど：mRNAワクチンではLNPがこの役目もする）
・製造工程や安定保存のために、取り除けないもの（mRNAワクチンでは酢酸やTris）

山岸 義晃.（https://www.hosp.ncgm.go.jp/isc/080/FY2018/03_201903.pdf、2023年10月18日アクセス）

さっとおさらい

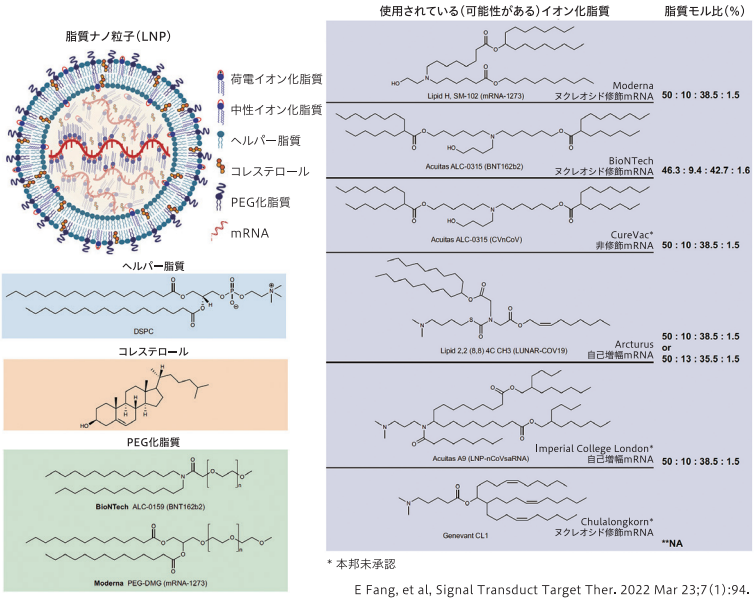
セントラルドグマとmRNA

生物の細胞において、遺伝情報が保存されたDNAから生命活動の維持に不可欠なタンパク質を合成するまでの一連の流れは、セントラルドグマと呼ばれています。DNAの遺伝情報のコピーであるメッセンジャーRNA（mRNA）は、その塩基配列をもってタンパク質のアミノ酸配列の情報を伝える役割を担っています。

もっとくわしく 1

脂質ナノ粒子（LNP、lipid nanoparticle）とは

mRNAワクチンやmRNA医薬では、標的とする細胞質へ送り届けるシステム（DDS, Drug Delivery system, 薬剤送達システム）として脂質ナノ粒子が多く使われています。脂質ナノ粒子は、右図のようにイオン化脂質（RNAを結合し、細胞内でRNAを放出できるようにする）、ヘルパー脂質（細胞結合を促進する）、コレステロール（膜融合を促進し、エンドソーム脱出を促進して有効性を改善する）、PEG化脂質（体内での安定性を高める）の4つの脂質成分で構成されており[2,3,4]、開発者によってイオン化脂質や各脂質成分の分子比率を変えることでmRNAの送達効率や安定性などの異なるバリエーションが登場しています。モデルナでは、30種類のイオン化脂質を用いた検討によって、mRNAワクチンを筋肉内投与した際に標的タンパク質の発現と免疫応答の活性化のバランスが最適となる条件を報告しています[5]。



* 本邦未承認

E Fang, et al, Signal Transduct Target Ther. 2022 Mar 23;7(1):94. doi: 10.1038/s41392-022-00950-y.

mRNAワクチンの構造

図2が、COVID-19 mRNAワクチンの造りを説明した模式図だ。リボンのようなものは、体外で合成したmRNAで、SARS-CoV-2のウイルス粒子の表面にあって抗原となる部分（スパイクタンパク質）だけをコードしている。

そのmRNAを取り囲んでいるものは何でしょうか？

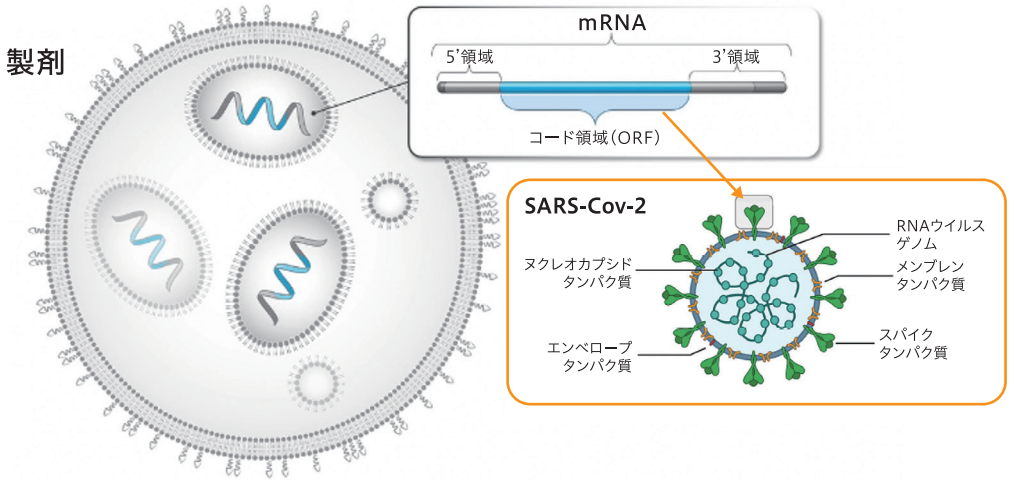
mRNAを体内で細胞まで無事送り届けるためのナノカプセルだ。脂質ナノ粒子（LNP）という。材料は体の細胞の壁と同じ脂質の二重膜だ。

mRNAはこのカプセルに入っていないと体の中では分解されてしまう。このカプセルはそれだけではなく、免疫系の抗原からの学び具合も調節しているんだ[1]。

脂質ナノ粒子は、mRNAワクチンの作用発現に欠かせない存在なんですね。

「もっとくわしく①」参照

図2 COVID-19 mRNAワクチンの構造



Mistry P, et al. Front Immunol. 2022;12:809244.

もっとくわしく 2

mRNAワクチンの誘導する免疫応答[7,8,9,10]

mRNAワクチンが筋肉注射により投与されると、筋肉細胞や線維芽細胞、局在する免疫細胞にmRNAが取り込まれて標的タンパク質（抗原）が合成されます。標的タンパク質は細胞表面に発現したり細胞外に分泌されます。

また、接種部位で炎症反応が起こり、好中球、マクロファージ・単球や樹状細胞などの自然免疫系の免疫細胞が接種部位に誘導され、mRNAワクチンや分泌された標的タンパク質を取り込みます。

標的タンパク質やmRNAワクチンを取り込んだ抗原提示細胞（マクロファージや樹状細胞など）は主に接種部位の近位リンパ節に輸送されます。細胞外に分泌された標的タンパク質やmRNAワクチンもまた、近位リンパ節に輸送され、抗原提示細胞に取り込まれます。

抗原提示細胞は、細胞内で標的タンパク質を分解して、その断片を主要組織適合遺伝子複合体（MHC）［ヒトではヒト白血球抗原（HLA）］に乗せてT細胞に提示し、提示されている抗原の断片を認識するヘルパーT細胞やキラーT細胞の活性化と増殖を促します。この抗原の提示によるT細胞の活性化・増殖はリンパ節を含むリンパ組織で行われます。

* キラーT細胞は、ウイルス感染細胞に提示されたウイルス由来抗原を認識し、感染細胞を直接破壊することでウイルスを駆除します（細胞性免疫）。
* ヘルパーT細胞は抗原を認識すると、サイトカインなどの液性因子を放出することで周囲のマクロファージの貪食やキラーT細胞の活性化を促します（細胞性免疫）。

また、標的タンパク質に結合できる抗体を発現しているB細胞は、リンパ節などで標的タンパク質を貪食し、分解します。そして、その断片を抗原提示細胞と同様にMHC分子の上に提示し、胚中心においてT細胞のヘルプを待ちます。胚中心にて標的タンパク質の断片を認識するヘルパーT細胞（その中でも濾胞性ヘルパーT細胞）に出会うとそのT細胞を活性化します。そうして活性化されたヘルパーT細胞によってB細胞自身も活性化され、形質細胞に分化して抗体を大量に産生します（液性免疫）。

mRNAワクチンは液性免疫の誘導はもちろん、キラーT細胞やマクロファージなどによる細胞性免疫も強く活性化すると考えられていて[11]、mRNAワクチンの細胞性免疫への作用は、重症化の予防において重要な役割を持つ可能性があるとも言われています[12]。

このように、mRNAによって標的抗原に対するT細胞免疫応答（細胞性免疫）やB細胞による抗体産生（液性免疫）を誘導しておくことで感染症の予防ができると考えられています。

mRNAワクチンの作用機序

mRNAが細胞質まで送り届けられると、どうなるんでしょうか？

ここで細胞がもともと持っている、タンパク質を合成する仕組み（セントラルドグマ）が使われる。
図3のように細胞質には、体内にあるmRNAを読み取ってタンパク質を合成しているリボソームがある。mRNAワクチンが投与され、細胞内にmRNAが届けられると、普段と同じようにそれを読み取ってタンパク質を合成する。COVID-19 mRNAワクチンではSARS-CoV-2のスパイクタンパク質が合成されることになるんだ。

なるほど。mRNAワクチンが投与されると、細胞内でmRNAワクチンのmRNAを基にタンパク質が合成されるんですね。そして、その作られたタンパク質を基に免疫細胞が活性化されて、感染に備えられるようになるというわけですね[6]。

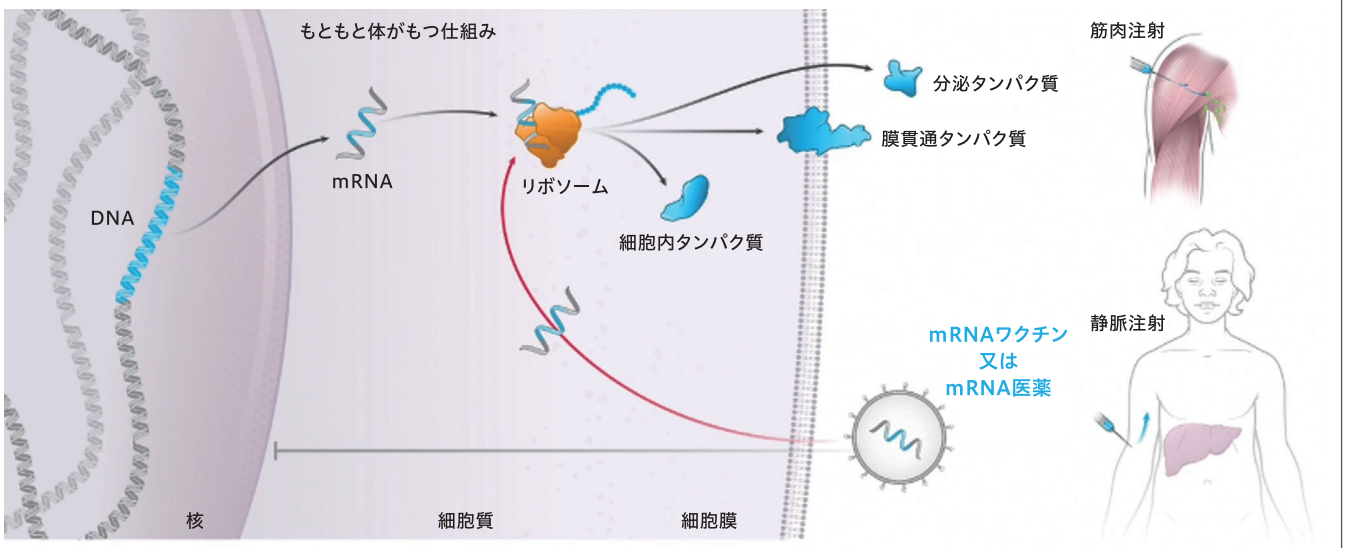
そうだ。生ワクチンや不活化ワクチンといったこれまでのワクチンでは、外部で作ったウイルスタンパク質をそのまま抗原として投与することで、免疫細胞が活性化される。一方、mRNAワクチンでは、そのウイルスの標的タンパク質を体内で作り、抗原として免疫細胞を活性化する点がポイントのひとつと言える。だが、作るのはウイルスの一部だけだから、そのウイルス自体が増えたりすることはない。それもポイントだ。

「もっとくわしく②」参照

なるほど。おかげさまでmRNAワクチンのことがよく理解できました。しかし、こんな方法が開発されていたなんて驚きました。

実はmRNAワクチンの開発はかなり前から行われてきたんだ。次回は、そのmRNAワクチンの開発について紹介するぞ！

図3 もともと体が持つ仕組みを利用したmRNAワクチン・mRNA医薬の機序



Bettini E et al. Vaccines(Basel). 2021; 9(2): 147より作図

〈引用〉
1) 内田智士. Drug Delivery System. 2022;37(1):25-34.
2) Buschman MD, et al. Vaccines (Basel). 2021 Jan 19;9(1):65.
3) Tenchov, R, et al. ACS Nano. 2021 Nov 23;15(11):16982-17015.
4) Guevara ML, et al. Front Chem. 2020 Oct 23:8:589959.
5) Hassett KJ, et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2019;15:1-11.
6) Xu S, et al. Int J Mol Sci. 2020;21(18):6582.
7) Trougakos IP, et al. Trends Mol Med. 2022;28(7):542-554.
8) Fang E, et al. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):94.
9) Park JW, et al. Int J Biol Sci. 2021;17(6):1446-1460.
10) Verbeke R, et al. Immunity. 2022;55(11):1993-2005.
11) 中神啓徳 他.日老医誌. 2022;59:34-38.
12) Wherry EJ, et al. Science. 2022;377(6608):821-822.

モデルナ・ジャパン株式会社　製品情報センター
〒105-6923　東京都港区虎ノ門四丁目1番1号　フリーダイヤル 0120-793-056
受付時間　9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く）

JP-COV-2300466.03　2024年9月改訂
MSX-329A- /(審)24IX154