

はたらく細胞

さいぼう

mRNAワクチンの開発

[ご監修]

岡山大学 副理事、薬学部長、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とおして、mRNAワクチンの基本をおさらいします。

今回のテーマは、

「mRNAワクチンがどのように開発されてきたのか」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。



赤血球、
今日はmRNAワクチンの
開発について紹介するぞ。

白血球
(好中球)

mRNAワクチンが
どうやって開発されたのか
気になっていたんです。
よろしくお願いします。

赤血球



©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

mRNAワクチンに寄与した研究の歴史



白血球(好中球)

突然だが、mRNAワクチンはどのくらいの期間をかけて研究されてきたと思う？



赤血球

そうですね…。耳にするようになったのはここ数年ですし、技術的にも新しそうに思えます。



新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の流行で実用化が進んだこともあって、そう思われるのも少なくないが、実は研究の歴史は古いんだ。



mRNAの1962年の発見を含めてmRNA医薬の実用化を直接目指した研究から、偶然活用できた成果までが、mRNAワクチンの実用化に役立てられている。mRNA技術を開発しmRNAワクチンを実用化に導いたカタリン・カリコ氏らが、2023年のノーベル生理学・医学賞を受賞したことも記憶に新しいな。



そうだったんですね。てっきり研究が始まってからすぐに実用化されたものかと思っていましたが、長年の研究をもとに開発してきたものなんですね。

さまざまな分野の研究の寄与



mRNAワクチンを作るために、どんな技術が必要だと思う？



前回教えてもらった話によると、mRNAワクチンが接種されると、細胞内でmRNAワクチンのmRNAを基に微生物やウイルスなどのタンパク質を合成して、それを抗原として免疫細胞が活性化されるんですね。ということは、まずは、抗原となるタンパク質を合成させるmRNAを用意する技術が必要ではないでしょうか。



そのとおりだ。微生物やウイルスなどの遺伝情報を読み解いて、体の外の人工的な環境(*in vitro*)でmRNAを作る技術は、主に分子生物学の研究の発展の賜物だ。そして、抗原となるタンパク質を決定する上で、ウイルスの構造や感染機序を明らかにしてきた微生物学やウイルス学の研究による成果もなくてはならないものだ。



なるほど。あとは、前回mRNAワクチンの構造として、mRNAが脂質ナノ粒子(LNP)によって取り囲まれていることも教えてもらいましたが、その脂質ナノ粒子に関する技術も必要でしょうか？



そのとおりだ。脂質ナノ粒子(LNP)には、体外や体内にあるRNA分解酵素(RNase)による分解からmRNAを守りながら細胞膜を通過して細胞質まで送り届ける役割や、mRNAの細胞質への取り込みを助ける役割、ワクチンの作用発現に必要不可欠な免疫応答の活性化を助ける役割があるが、その開発は脂質に関する理学、工学、薬学などの幅広い分野の成果が組み合わさったことによるものだ。また、体の中にmRNAワクチンが投与された後の俺たち細胞のはたらきも、免疫学などによって明らかにされてきたんだ。



さまざまな分野の基礎研究が、mRNAワクチンの実用化に寄与しているんですね。

「さっとおさらい」参照

「もっとくわしく①」参照

開発における改良の例



mRNA医薬は、このようにmRNAが細胞に届く前にRNaseによって分解されてしまわないようになしたり、mRNAを効率よく細胞内に届けられるようにしたりと、改良が重ねられて課題を解消してきたんだ。その他にも、mRNAワクチンやmRNA医薬の実用化に大きく貢献した研究の例を挙げると、自然免疫応答からの回避がある。俺たち白血球のように免疫細胞と呼ばれる細胞は、外部から侵入してきたウイルスや細胞などの異物を日々排除しているんだ。



体内の平和を守るために必要な仕事ですよね。



実は、mRNAは、そのまま体の中に入投与されると、微生物やウイルスと同様に異物が侵入してきたと認識され、微生物やウイルスを排除するような免疫応答が働いてしまい、結果としてこのmRNAは細胞に入って働きず、抗原が作られるに至らないんだ。



そうなんですか!?すると細胞に抗原タンパク質を合成してもらうことができなくなってしまうということでしょうか?



そうだ。俺たちの頑張りが裏目に出るということだ……。



(なんということでしょう……。)



でも安心してくれ! 実用化されているmRNAワクチンは、下図のようなさまざまな研究の成果をもとに、異物として認知されにくいよう改良されているんだ。



(ホッ)

「もっとくわしく②」参照



白血球さんのおかげで、mRNAワクチンが長年にわたる数多くの基礎研究をもとに実用化に至ったことが理解できました。今後もきっと、mRNAワクチンに関する研究がたくさん重ねられていくのでしょうね。



そうだろう。今は、mRNAをワクチンだけでなく、疾患の治療を目的とした医薬品としても応用する研究も進められているそうだ。次回は、mRNAワクチンを含めたmRNA医薬の展望について紹介する。

図 mRNAワクチンに対する自然免疫応答の回避に貢献した研究の例

mRNA合成に修飾RNA(1-メチルシードウリジン)を用いることでToll-like Receptor(TLR)を介した免疫反応を回避できることの発見^{*1}

自然免疫応答の活性化の原因となる二本鎖RNAを低減するin vitro転写反応条件の検討^{*2}

in vitro転写反応に用いるバクテリオファージT7 RNAポリメラーゼの改良^{*3}

もっとくわしく 1

免疫応答の活性化と副反応

mRNAワクチンや他の種類のワクチンによって免疫を獲得するためには、体内でワクチンに対する免疫応答が起こる必要があります。そのため、ワクチンではアジュvantと呼ばれる、免疫応答の活性化を助けてワクチンの働きを高める作用を持つ物質を共に投与する方法が一般的です。mRNAワクチンでは、mRNAや脂質ナノ粒子がアジュvant作用を持つとされています^{4,5)}。

このようにワクチンの作用に不可欠な免疫応答ですが、望ましいのは反応の程度を「ちょうどよくする」とあるものの、個々人によってその程度は全く同じというわけではないのが難しいところです。たとえば、接種部位の疼痛や腫脹、発赤、あるいは発熱や疲労といった副反応は、mRNAワクチンだけでなく、他の種類のワクチンを接種した時にも見られることがあります。その原因の多くはワクチンによって免疫を獲得する過程で生じた免疫応答の一部と考えられています。

また、COVID-19 mRNAワクチンでは頻度はまれであるものの、重大な副反応として心筋炎・心膜炎が報告されています。正確な発生メカニズムはまだよくわかっていないません。考えられている仕組みとしては、SARS-CoV-2スパイクタンパク質に対して免疫系が作った抗体が心筋タンパク質にも反応してしまうという可能性、あるいは、行き過ぎた免疫反応が引き起こされてしまった可能性なども考えられています⁶⁾。このため、ワクチン接種後の免疫応答のコントロールはワクチンの有効性と安全性の両方にかかるポイントであり、両者のバランスの取れたワクチンの研究・開発が日々行われております。

*1: Karikó K, et al. Immunity. 2005;23(2):165-75.

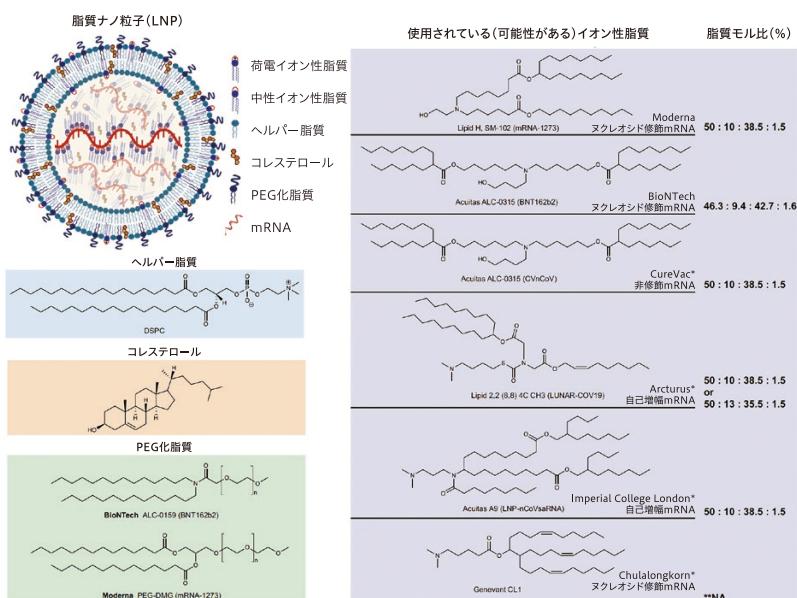
*2: Nelson J, et al. Sci Adv. 2020;6(26):eaaz6893.

*3: Dousis A, et al. Nat Biotechnol. 2023;41(4):560-568.

さとおさらい

脂質ナノ粒子(LNP)とは

mRNAワクチンやmRNA医薬では、標的とする細胞質への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、図のように「イオン性脂質」、「ヘルパー脂質」、「コレステロール」、「PEG化脂質」の4つの脂質成分で構成されています。それぞれの主な役割として、「イオン性脂質」はmRNAの封入と細胞内でのエンドソーム脱出、「コレステロール」は脂質二重層構造の形成、「ヘルパー脂質」は脂質二重層構造の形成サポートやエンドソーム膜との融合促進、「PEG化脂質」は凝集や非特異的取り込みの軽減などがあります^{1,2)}。mRNAワクチンやmRNA医薬では、開発者によって「イオン性脂質」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「イオン性脂質」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³⁾。



* 本邦未承認

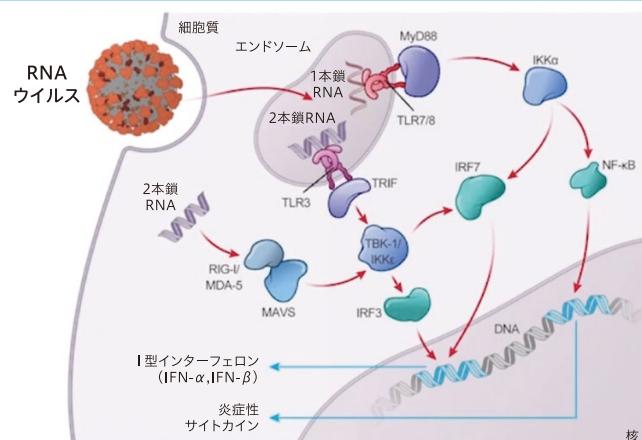
E Fang, et al, Signal Transduct Target Ther. 2022 Mar 23;7(1):94.
doi: 10.1038/s41392-022-00950-y.

もっとくわしく 2

修飾塩基(1-メチルシュードウリジン)による自然免疫反応の回避

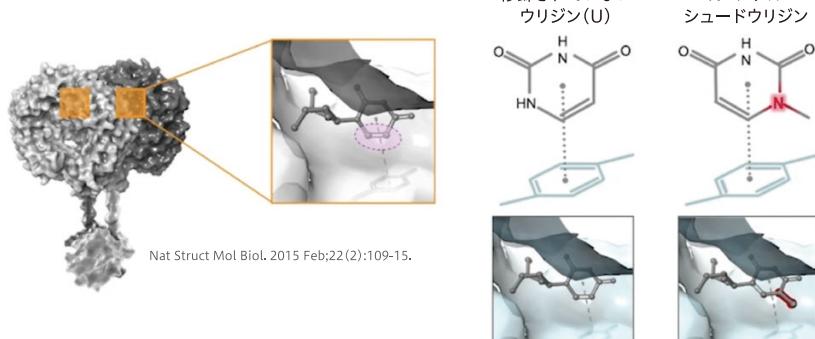
ウイルスや細菌の外来核酸や、人工的に合成されたDNAやRNAなどの核酸(人工核酸)は、体内に侵入すると非自己核酸と識別されて自然免疫応答を惹起します。このとき、細胞膜に存在するToll様受容体(TLR)や細胞質内に存在するRIG-I-like receptorなどが自己・非自己の識別センサーとしてはたらき、非自己核酸と認識するとI型インターフェロンなどの炎症に関わるサイトカインが産生されます⁷⁾。

RNAウイルス(外来核酸)による自然免疫反応の惹起



この事象は、mRNAワクチンの実用化における課題のひとつでした。mRNAワクチンに含まれるmRNAが自然免疫受容体によって認識されると、目的とするタンパク質の翻訳が抑制されてしまうためです。しかし、2005年にKarikó氏およびWeissman氏は、RNAのウリジンを1-メチルシュードウリジン等の修飾塩基に置き換えることで、この自然免疫センサーを回避できることを明らかにしました⁸⁾。この発見は、mRNAワクチンの実用化に大きく貢献しました。

ウリジンとN¹-メチルシュードウリジン



(引用)

- 1) Fang E, et al. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):94.
- 2) 豊野 純一 (ほか), 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス. 2023;54(4):295-299.
- 3) Hassett KJ, et al. Mol Ther Nucleic Acids. 2019;15:1-11.
- 4) Xu S, et al. Int J Mol Sci. 2020;21(18):6582.
- 5) Ndeupen S, et al. iScience. 2021 Dec 17;24(12):103479.
- 6) Heymans S, et al. Nat Rev Cardiol. 2023;20(8):575.
- 7) Dabo S, et al. Viruses. 2012;4(11):2598-635.
- 8) Karikó K, et al. Immunity. 2005;23(2):165-75.

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-2300467,02

2024年4月作成