



2021年9月2日放送

## mRNA 医薬・mRNA ワクチンとは何か

東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生体材料機能医学分野  
教授 位高 啓史

今日は、現在新型コロナウイルスワクチンとして注目されているメッセンジャーRNA,略して mRNA についてお話ししたいと思います。

### mRNA とは何か

まず mRNA とは何か、ということからお話しします。mRNA は本来身体の中、正確には細胞の中に必ず存在する物質です。細胞内の核には、遺伝子をコードするゲノム DNA が折り畳まれた状態で存在しますが、その遺伝子を細胞が使いたいと思ったとき、これを遺伝子発現という言い方をしますが、その遺伝子をコードする部分の DNA を取り出して、その情報を mRNA に写し取ります。この DNA から mRNA が写し取られるプロセスを転写と呼びます。続いて、その mRNA が核の外、細胞質へ移動し、今度は mRNA を鋳型としてタンパク質が産生されます。このステップは翻訳と呼ばれます。以上の DNA から mRNA、そしてタンパク質が作られるプロセスは、セントラルドグマとも呼ばれて、あらゆる生命現象の基本と言うべきものです。

mRNA 医薬や mRNA ワクチンは、この mRNA を人工的に合成して、これを細胞に投与して、クスリやワクチンとして働くタンパク質を産生させるものです。言わばクスリの情報を投与して、身体にクスリを作らせるという、従来とは全く異なった新しいタイプの医薬品であると言えます。

### mRNA の特徴

mRNA の特徴として、まず mRNA は原理的にはどのようなタンパク質でも作ることが出来ます。これが今回新型コロナウイルスワクチンとしてこれほどの迅速な開発、実用化が可能となった理由の 1 つです。ワクチンは、ウイルスを形作るタンパク質の一部を身体に

投与して、そのタンパク質に対する免疫を誘導するものですが、今回コロナ禍が発生したあと、ウィルスゲノム情報を解析して、ワクチンに必要なタンパク質を決めて、そしてそれを翻訳する mRNA を設計するというプロセスは非常に迅速に進められました。現在問題となっている変異型のウイルスに対しても同様で、このスピードが従来のワクチンとは大きく異なるポイントのひとつになります。

さらに迅速なワクチン開発が可能となった背景として、この mRNA 医薬・ワクチンのこれまでの開発の歴史、経緯について少しお話します。先にも触れたように、mRNA 自体は常に細胞の中に存在するもので、これを外から投与して目的の新しいタンパク質を作らせるという発想自体は、約 30 年前に提案されていました。しかし、実際に mRNA をクスリとして用いるのが難しかった理由として、大きく 2 つの問題がありました。1 つは mRNA が非常に不安定な、壊れやすい物質であるということ、もうひとつは mRNA が細胞の外では強い炎症を起こしてしまう物質であるということです。

ここで皆さんは不思議に思われませんか。mRNA は身体に入るとすぐ炎症を起こしたり壊されたりする訳ですが、一方最初に申し上げたように、mRNA は常に身体の中にあって、タンパク質翻訳に関わる重要な役割を果たしている、ではどのようにして身体の中にある mRNA と外から入ろうとする mRNA は区別されているのでしょうか？実はこれらを区別するメカニズムがあるわけではなく、おそらく身体の中、特に細胞の中での mRNA の存在する場所が鍵であると考えられています。すなわち、mRNA が本来存在すべき場所以外のあらぬ場所をうろうろしていると、身体の防御機構によって排除されるということになります。このメカニズムは、生命が外敵から身を守るための進化の過程とも関係しているのですが、逆に言えば、人工合成した mRNA であっても、細胞内の然るべき場所に安全かつ安定に送り届けることができれば、立派にクスリとして使えるということになります。

従って、mRNA 医薬・ワクチンを実現するための技術として、mRNA になるべく炎症を起こさないように設計を工夫する、また mRNA を目的の組織や臓器に運ぶための送達システム、ドラッグデリバリーシステムのふたつが重要ということになります。前者について代表的な研究が、最近新聞やテレビなどでもお名前を聞くようになった Katalin Kariko 先生のお仕事で、シュードウリジンという、天然の mRNA と少し違った成分を用いて、mRNA が炎症を起こしにくくするという技術です。一方、デリバリーシステムについても多くの研究があり、現在は細胞膜の成分と同じ脂質で mRNA をくるんだ、脂質ナノ粒子、LNP と呼ばれるものが主に使われています。

先に触れた、何故これほど mRNA ワクチンは迅速に開発されたのか、という理由について、実はこれまでお話したような研究が特にこの 10 年来着実に進んでいて、言わば機は熟

していたというのがその答えです。おそらく今回のパンデミックが無くても、おそらく 2021 年や 22 年、すなわち今年か来年くらいには mRNA ワクチンが実用化されていたと思います。結果的に、コロナウイルスワクチンが第一号になりましたが、これは先ほどもお話したように、mRNA はどのようなタンパク質を産生する形にもすぐ作り替えることができるという特徴が最大限生かされた結果であると言えます。

今日は mRNA 医薬・ワクチンのことをご紹介します。目的なので、コロナウイルスのこと自体にはあまり触れません。ただ先ほどもお話したように、変異型ウイルスに対する対応という点でも mRNA は迅速に対応が可能で、今後もコロナウイルスに対するワクチンとして重要な役割を果たすものと期待されます。一点現在の最も悩ましい問題は、mRNA の大量生産です。mRNA がクスリになるというのはこのコロナワクチンが初めてですから、それを大量に作るなどという経験は当然誰も持っていません。先ほどお話したがんワクチンであれば、それほど大量のワクチンを一気に作ることはなりません。今回コロナ禍のために、何億人、何十億人というワクチンが急ぎ必要となっています。これほどの mRNA の大量生産技術というのは当然確立しておらず、現在は各社ともいわば力仕事で mRNA を作っているというのが実情です。ワクチン供給の遅れが各国で問題となっていますが、こればかりはやむを得ない事情もあるということで理解していただければと思います。

## mRNA の応用

最後に少し私自身の仕事も含めて、コロナウイルスワクチン以外の mRNA の応用について少しご紹介させていただきます。ワクチンといえば感染症というイメージが一般的ですが、実は mRNA は、がんのワクチンとしても有望です。がんは細胞に異常を生ずる病気ですが、その目印が細胞表面に現れる場合があり、その目印を抗原タンパク質として、mRNA の形でワクチンとして投与するものです。一昨年に京大の本庶先生がノーベル賞受賞されたオブジーボなどのクスリと併用して、がんの免疫療法に応用されます。がん細胞の異常は一人一人異なることが知られていますが、mRNA を使えば、これら一人一人異なるワクチンを自在に作ることができ、いわゆる個別化医療が実現します。既に BioNTech などを中心に臨床試験でもよい結果が得られていて、もし今回のパンデミックが無ければ、mRNA ワクチンが実用化される第一号はこのがんワクチンの方であったと思います。

また病気を治すクスリとしての応用も考えられています。繰り返しになりますが、mRNA はどのようなタンパク質でも産生することができますから、いろいろな治療への応用が考えられます。現在臨床試験としては、アストラゼネカとモデルナによって進められる、VEGF という血管を作るタンパク質を mRNA から作って心臓の病気を治そうとするものがほぼ唯一です。一方、私たちの研究で、関節の軟骨、および脳の病気に対する mRNA 医薬の応用を検討しています。軟骨に対しては、転写因子という細胞の機能を高める因子を軟骨細胞に

導入する研究を行っており、変形性関節症のモデル動物に対して非常によい効果が出ています。現在臨床試験を目指した準備を進めており、うまく行けば世界で初めての mRNA 医薬を用いた再生医療になるものと期待しています。また脳に対しては、脳梗塞や脳出血などの虚血性脳疾患に対する mRNA 投与の研究を進めていて、例えば脳梗塞を生じて 2 日後に投与しても有効な神経保護効果が得られるといった、従来のクスリは大きく違った効果を持つクスリとなる可能性を見出しています。このような成果の詳しい内容は、東京医科歯科大学の私の研究室 HP などにもご紹介していますので、お時間あればご覧いただければ幸いです。

mRNA 医薬、ワクチンはまだ発展途上の新しい医薬品モダリティです。今回はコロナウイルスワクチンとして実用化されましたが、その応用の可能性はがん個別化医療、感染症、そして多くの疾患治療など非常に幅広く、まだ誰も思いついていないような新しい応用もあるかもしれません。是非今後の研究開発進展にご期待いただきたいと共に、多くの研究者・医師の方が mRNA に関心をもっていただくことを願っています。