

[受賞者] カタリン・カリコー (Katalin Karikó) 氏 (アメリカ)  
ドリュー・ワイスマン (Drew Weissman) 氏 (アメリカ)

## 「新型コロナウイルスの mRNA ワクチン につながる技術の開発」について

東京理科大学 研究推進機構 生命医科学研究所 教授 久保 允人

### ■2023年ノーベル生理学・医学賞の受賞のテーマ

2023年のノーベル生理学・医学賞は、バイオ医薬大手モデルナ社上級副社長 カタリン・カリコー (Katalin Karikó) 博士、ペンシルベニア大学のドリュー・ワイスマン (Drew Weissman) 博士に授与されました。受賞理由は「新型コロナウイルスの mRNA (メッセンジャー・リボ核酸) ワクチンにつながる技術の開発」です。

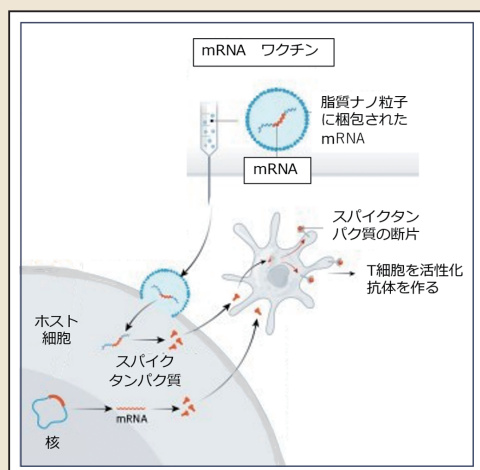
### ■長年にわたる mRNA 研究と関連技術開発の 末に mRNA ワクチンが生まれた

COVID-19 のパンデミックの中で、メッセンジャー RNA (mRNA) ワクチンの普及は、今までに無かった革新的ワクチンとして、感染拡大の抑制に大きく貢献することになりました。この mRNA ワクチンは突然現れたように見えるかもしれませんが、医療への応用が検討され始めたのは 30 年以上も前に遡ります。mRNA をワクチンとして用いる試みは、医薬品開発には至らなかったものの、長い間研究は続けられていました。特に大きなブレークスルーとなったのは、カリコー博士とワイスマン博士が 2005 年に発見した、ウリジンをシュードウリジンに置き換えることで、強い異物に対する免疫反応を起こすことなく外部からの mRNA 投与が可能になったことです<sup>1)</sup>。さらに彼らは 2008 年、試験管内でシュードウリジンに置換した mRNA を効率的につくれる技術を確認しました<sup>2)</sup>。本来、mRNA はとても不安定で、そのまま体内に投与すると分解されてしまいます。そこで、脂質ナノ粒子 (Lipid nanoparticle: LNP) で包み込むことで安定化させ、マウスの体内で高い効率でタンパク質を産生させ

ることに成功しました<sup>3)</sup>。この一連の技術開発により、COVID-19 のパンデミックに対して、mRNA ワクチンが敏速に開発され、全世界的に使われるようになったことで医学に大きく貢献しました。

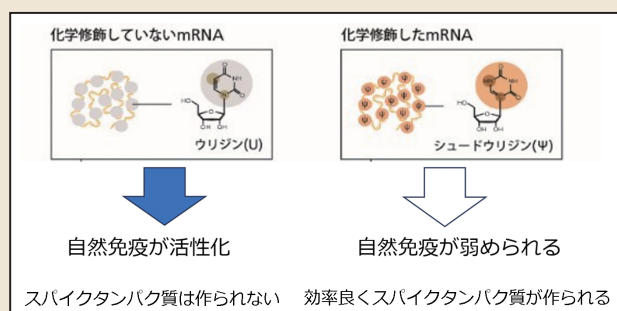
従来ワクチンは、特定の病原体に対する免疫 (抵抗力) を獲得するために、免疫系に目的の病原体タンパク質を攻撃するように仕向ける薬です。ウイルスや細菌などの外部病原体に対する免疫 (すなわち抵抗力) を獲得するために、免疫系に特定の病原体に特異的なタンパク質を攻撃するよう思い出させることが必要です。COVID-19 はスパイクタンパク質を使ってヒトの細胞に感染します。そこで、このスパイクタンパク質を標的として攻撃するため、免疫系を活性化して武器 (抗体) を作りだします。

mRNA をワクチンとして体内に導入すると、スパイクタンパク質をコードした mRNA が体内に導入されます。その mRNA は体内のタンパク質合成能力を利用してスパイクタンパク質を産生します。これらのタンパク質は体外から来た「非自己」のタンパク質として認識され、免疫系が活性化して抗体を産生します。一度、免疫系でスパイクタンパク質に対する免疫反応の記憶が作り上げられると、本物のウイルスが体内に侵入した場合、迅速な免疫反応が誘導され、ウイルスの感染が拡大することを防いでくれるわけです。mRNA は細胞がスパイクタンパク質を合成するための設計図となり、投与前に人工的に合成することができます。私たちの体は、遺伝子の設計図、つまり DNA を使って、どのタンパク質を作るべきかを知っています。タンパク質合成に必要な DNA の情報を、mRNA により解読、リボソームの組み立てとプロセシング、そして翻訳され、タンパク質が作られます【図 1】。



【図1】メッセンジャー RNA (mRNA) ワクチン  
スパイクタンパク質をコードした mRNA が体内に導入されると、ホスト細胞の中でのタンパク質合成がされる。

通常 mRNA は 4 つの塩基配列から構成されます。しかしながら、この mRNA は、体内では異物として捉えられ、自然免疫反応により強い炎症を起こして副反応を起こす原因になります。当時から、体外から導入された mRNA は細胞膜上の Toll 様受容体（病原体などのパターンを認識する受容体）で感知され、炎症反応が起こることが分かっていました。しかし、これがウリジンを介して起こることは知られていませんでした。カリコー博士とワイスマン博士は実験を繰り返した結果、ウリジンをシュードウリジンに置き換えた mRNA は受容体に感知されにくいことを発見しました【図2】。



【図2】ウリジンとシュードウリジンの違い

シュードウリジンは、リボース環とウラシルの間のグリコシド結合の N-C 結合が C-C 結合に置き換わっているウリジンの異性体です。転写やその後の合成過程の後、RNA は化学的に異なる 100 以上の修飾を受けます。シュードウリジン化もそうした修飾過程の 1 つで、この修飾により C5- グリコシド結合型異性体であるシュードウリジンへ変換されます。ウリジンには一般的なリボースの C1 位とウラシルの N1 位の間 C-N 結合が存在するのに対し、シュードウリジン

ではリボースの C1 位とウラシルの C5 位が大きな回転自由度と立体配座の柔軟性を与える C-C 結合を形成しています。シュードウリジンは、RNA に対する修飾塩基として最も一般的で、RNA の構成要素として普遍的に存在しています。リボソーム RNA (rRNA) やトランスファー RNA (tRNA) 中のシュードウリジンの修飾酵素は、局所的な構造を微調整して安定化することで、mRNA の解読、リボソームの組み立てとプロセッシング、そして翻訳に関する機能の維持を助けることが分かったわけです。そのため、シュードウリジンに置き換えた mRNA は過度の炎症を抑え、目的とするタンパク質が体内で合成されることを可能にし、適度な免疫活性を誘導するワクチンとして使えるようになったわけです。

## ■ おわりに

カリコー博士とワイスマン博士が共同研究で開発した mRNA ワクチン技術の最も重要な特徴は、安定的に生体内の細胞に遺伝子情報を届け、特定のタンパク質を作らせるように人工的に設計できることにあります。この特徴を利用することで、他のウイルス感染症に使用するワクチンの作製が可能になるだけでなく、がん治療に有効な抗体タンパク質を産生するがん治療法や、心不全や様々なその他の疾患を治療するための医療に活用することが可能になります。このような応用のための臨床試験がすでに進行中で、mRNA を利用した新薬の開発・製造が加速・拡大していくことが期待されています。

## 参考文献

- 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; Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior non-immunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Molecular Therapy*, 16(11), 1833-1840. (2008)
- 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)