

記者会見 開催のお知らせ

「免疫賦活化効果を高めた核酸を用いたワクチンの開発」

1. 発表者

- 内田 智士（東京大学大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻
特任助教、ナノ医療イノベーションセンター 客員研究員）
位高 啓史（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、ナノ医療イノベーションセンター 主幹研究員）
片岡 一則（ナノ医療イノベーションセンター センター長、
東京大学政策ビジョン研究センター 特任教授）

2. 発表のポイント

- ◆核酸ワクチンにおいて、その核酸が持つ免疫賦活化効果を高めることによって、副反応を引き起こすことなく、ワクチン効果を飛躍的に向上させました。
- ◆ワクチンが効果を示すには免疫を賦活化させる必要があります。核酸ワクチンに適した免疫賦活化方法はこれまでありませんでしたが、今回、その方法を新たに見つけました。
- ◆今回開発した技術は、ジカ熱などの新興感染症の大流行に対する予防ワクチンや、がん個別化治療のための治療ワクチンなどに応用できます。

3. 発表概要

タンパク質を作り出すメッセンジャーRNA(mRNA)を用いた mRNA ワクチン(注1)は、新興(再興)感染症(注2)の予防や、がんの個別化免疫治療において期待されており、すでに第III相臨床試験(注3)に進んでいる例もあります。ワクチンが効果を示すには免疫を賦活化させる必要があるのですが、そのためにアジュバント(注4)と呼ばれる免疫賦活化物質が合わせて投与されます。しかし、これまで mRNA ワクチンに適したアジュバントはありませんでした。そこで、ナノ医療イノベーションセンターの内田智士客員研究員、位高啓史主幹研究員、片岡一則センター長らは、mRNA に免疫賦活化作用が強い2本鎖RNA構造(注5)を組み込むことで、アジュバント機能を一体化させた mRNA ワクチンを開発しました(図1)。これは、様々な観点で mRNA ワクチンの特性を踏まえた設計になっており、実際に、この技術によりマウスにおいて mRNA ワクチンの効果が飛躍的に向上しました。また、ヒト由来の免疫細胞に対しても、強い免疫賦活化作用が得られました。mRNA ワクチンは、皮下注射、静脈内注射、経口投与といった様々な経路で、様々な添加物とともに投与されますが、今回の技術は、そのほぼ全ての場面に応用できます。今後、感染症予防やがん免疫治療に大きく貢献できることが期待されます。

4. 発表内容

これまで、ワクチンには病原性をなくした細菌やウイルスなどの病原体や毒素が用いられてきました。mRNA ワクチンは、以下のように従来のワクチンと比べ様々な利点があり、近年注目されています。まず、病原体や毒素を用いていないので安全性が

高いのですが、ワクチンは、病気の人だけでなく健常人へも投与されることを考えると、この点は重要です。また、mRNA ワクチンでは、標的とする抗原(注 6)を自由に作り変えることができるため、従来のワクチンでは出来なかったような、治療や予防が可能となります。例えば、新型インフルエンザ、ジカ熱など新興(再興)感染症が最近問題となっています。このような場合、感染の拡大を予防するために、すぐにワクチンを設計し大量に製造する必要がありますが、mRNA ワクチンではそれが容易にできます。また、がん免疫治療において、がんだけに発現している抗原を標的としたがんワクチン治療が期待されています。この場合、その標的抗原は患者ごとに異なるので、個別化治療が必要となりますが、mRNA ワクチンでは患者ごとに抗原を変えて設計することも可能です。さらに、この mRNA がんワクチンは、日本発でノーベル賞候補にもなっている技術である抗 PD-1 抗体(注 7)などの免疫治療と併用し、その効果を高めることも考えられています。

一方で、mRNA ワクチンはまだ歴史が浅く、広く実用化されるためにはさらなる技術開発が必要となります。例えば、ワクチンには免疫賦活化のためのアジュバントが必要ですが、mRNA ワクチンは従来の病原体や毒素由来のワクチンと異なった特性を持つので、それを踏まえたアジュバント設計が求められます。mRNA ワクチンは、病原体より免疫賦活化作用が弱いので、より強力なアジュバントの開発が望まれます。また、mRNA は体内で速やかに分解されてしまうので、多くの場合、それを防ぐために送達キャリア(注 8)に搭載して投与されます。ここでアジュバントは、送達キャリアの機能に影響することなく、mRNA と一緒にキャリアに搭載できることが必要となります。

これに対して、mRNA に免疫賦活化作用が強い 2 本鎖 RNA 構造を組み込むことで、アジュバント機能を一体化させた mRNA ワクチンを開発しました。様々な設計を検討した結果、mRNA のポリアデニン配列(注 9)の部分に対して、その相補鎖であるポリウラシルを結合させることで、mRNA からの抗原タンパク質の翻訳活性を保ったまま、強い免疫賦活化作用が得られることを発見しました(図 1)。実際に、マウスに投与したところ、リンパ節で樹状細胞というワクチン効果に重要な免疫担当細胞の増殖を促すことができました(図 2)。さらに、がんに対する免疫に必要とされる細胞性免疫(注 10)や、感染症に対する免疫に必要とされる液性免疫(注 11)を、従来の mRNA ワクチンと比べてより効果的に誘導できることがわかりました。さらに、ヒト由来の免疫細胞に対しても、強い免疫賦活化作用が得られることが確認され、将来の臨床応用も有望と考えられます。

このシステムでは、上述のように強い免疫賦活化作用が得られるほか、mRNA とアジュバント機能が一体化されているので、様々な送達キャリアに簡単に搭載でき、汎用性に優れます。また、RNA 分子だけを構成成分としており、そのため投与して数日以内に体の中で分解されるので、安全です。さらに、RNA はもともと体の中にある物質なので、臨床応用にも適しています。

mRNA ワクチンは皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射、経口投与といった様々な経路で、様々な送達キャリアを用いて投与されますが、今回の技術は、そのほぼ全ての場面に応用できます。したがって、mRNA ワクチンの開発と治療応用の全体を強力に後押しするものとなり、mRNA ワクチンを用いた様々な疾患の予防や治療に大きな波及効果が期待されます。上述のように、感染症予防やがん免疫治療は mRNA ワクチンの重要な標的であり、今回の技術はこれらの分野に大きく貢献できます。今後、実際

の疾患の予防や治療にこのシステムを用いることで、その臨床応用に向けて研究、開発を進めていく予定です。

なお、本研究は、文部科学省の科学研究費助成事業、日本学術振興会（JSPS）の最先端研究開発支援(FIRST)プログラム、研究拠点形成事業、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の研究成果展開事業「センター・オブ・イノベーション（COI）プログラム」、上原記念生命科学財団、武田科学振興財団の支援によって行われました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Biomaterials」（オンライン版：10月11日）

論文タイトル：Designing immunostimulatory double stranded messenger RNA with maintained translational activity through hybridization with poly a sequences for effective vaccination

著者：Satoshi Uchida*, Naoto Yoshinaga, Kayoko Yanagihara, Eiji Yuba, Kazunori Kataoka, Keiji Itaka*

DOI 番号：10.1016/j.biomaterials.2017.09.033

アブストラクト URL：<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014296121730618X>

6. 問い合わせ先：

【研究内容に関する事項】

東京大学 大学院工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻
特任助教 内田 智士（うちだ さとし）

【mRNA 医薬品全般について】

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（いたか けいじ）

【核酸医薬全般について】

公益財団法人 川崎市産業振興財団 ナノ医療イノベーションセンター
センター長 片岡 一則（かたおか かずのり）

【その他に関する事項】

公益財団法人 川崎市産業振興財団 COINS 支援事務局
松枝 温子（まつえだ あつこ）

7. 用語解説：

(注1) mRNA ワクチン： 病原体由来のワクチンでは、そこに含まれるタンパク質などの物質に対して、免疫反応が生じます。これに対して、mRNA ワクチンは、そのタンパク質を作り出す mRNA を投与します。体内で mRNA からタンパク質が翻訳され、それに対して免疫反応が生じます。

(注2) 新興(再興)感染症： 新たな感染症(新興感染症)や、一度、流行がほぼ根絶されたにもかかわらず再度流行した感染症(再興感染症)のことです。例として、新型イン

フルエンザ、エボラ出血熱、ジカ熱が挙げられます。これらの感染症に対して、免疫を持っている人は少ないため、世界的に大流行する(パンデミック)恐れがあります。

(注3) 第III相臨床試験： 大規模な臨床試験で、対照群と比較することで治療の有効性、安全性を検証します。通常、この試験で良い結果が得られたものが、認可に至ります。

(注4) アジュバント： ワクチンとともに投与される免疫賦活物質のことです。現在はアルミニウム塩などが用いられています。アジュバントは、ワクチンの副反応の原因にもなるので、慎重な設計が必要となります。

(注5) 2本鎖RNA構造： 2本鎖RNA構造を持つウイルスが多数存在します。従って、生体は2本鎖RNA構造に暴露された時に、強い免疫応答を示します。

(注6) 抗原： ワクチンは、タンパク質など特定の物質に対して、免疫を得るためのものです。その免疫の対象となる物質のことを抗原と呼びます。

(注7) 抗PD-1抗体： がんに対する免疫を担っている免疫細胞が疲弊することで、がんに対する免疫応答が減弱することが知られています。PD-1はその疲弊に関わる分子で、その抗体を用いることで疲弊を軽減することができます。

(注8) 送達キャリア： mRNAは体内で速やかに分解されてしまうので、多くの場合、それを防ぐために数十から数百ナノメートル程度の大きさを持つナノ粒子などの送達キャリアに搭載して投与されます。

(注9) ポリアデニン配列： 哺乳類のmRNAは、アデニン塩基が200個程度繋がった構造を持ちます。この配列は、mRNAの細胞内での代謝や、翻訳過程に関わるとされています。

(注10) 細胞性免疫： 病原体に感染した細胞や、がん細胞などを攻撃して、排除する免疫のことです。

(注11) 液性免疫： 病原体に対する抗体を産生することで、病原体を排除する免疫のことです。

8. 添付資料：

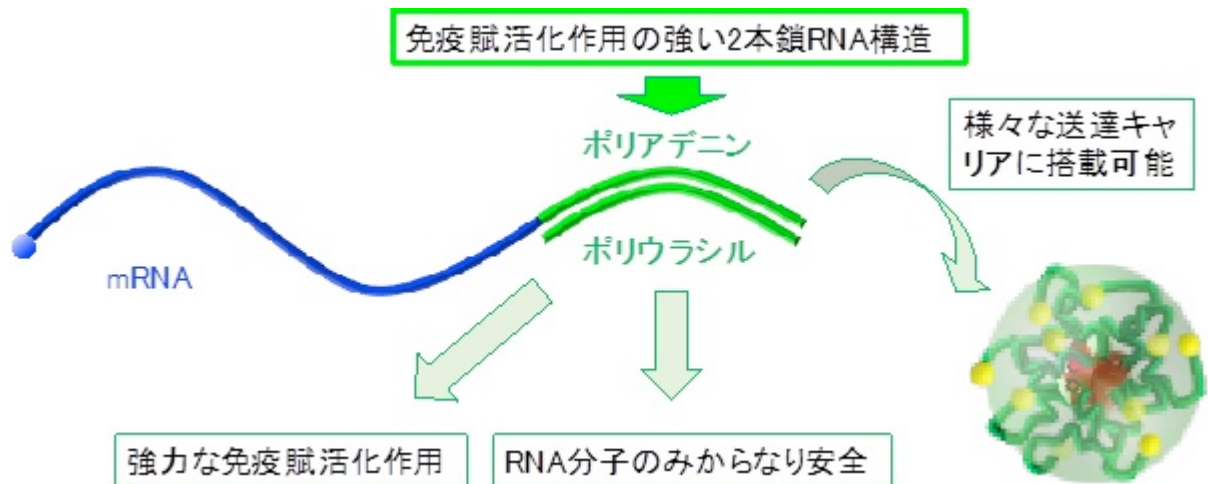


図1 免疫賦活化効果を高めたメッセージRNA (mRNA)

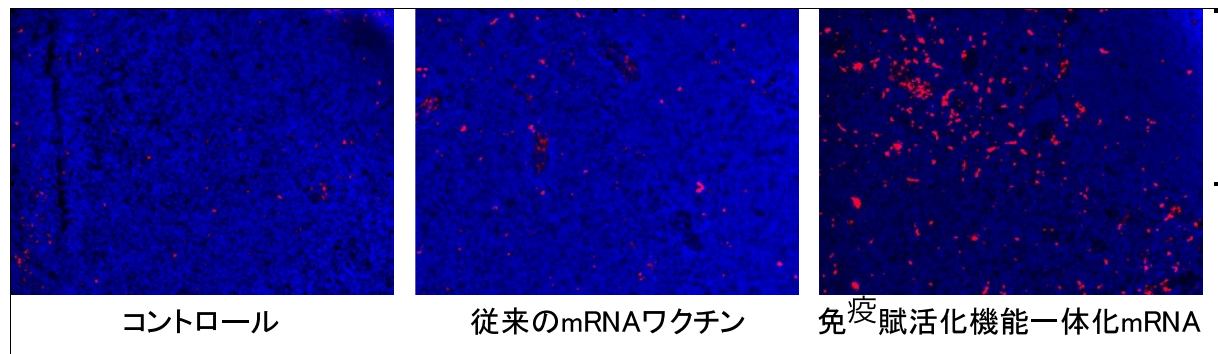


図2 体内の免疫担当細胞の増殖：ワクチンを投与した後のリンパ節で、ワクチンの効果に重要な役割を果たす免疫担当細胞である樹状細胞(赤)を観察しました。今回開発した免疫賦活化機能一体化 mRNA を投与した場合に、樹状細胞が増殖していることから、強い免疫賦活化作用を持つことが確認されました。