

はじめは、だれも見向きもしなかったのに…mRNA ワクチンのカギは「自然免疫を活性化しすぎず」しかも「壊れない」

12/11(月)現代ビジネス 吉村 昭彦慶應義塾大学医学部微生物学・免疫学教室教授

1985年、30歳の1人の女性化学者がハンガリーから追われるようにアメリカのフィラデルフィアに渡ってきました。彼女は娘のテディベアに全財産の1000ドルを忍ばせていたそうです。

彼女の名前はカタリン・カリコ。メッセンジャーRNA (mRNA) ワクチンの生みの親として、今では広く知られている人です。カリコ博士は2023年、アメリカ・ペンシルベニア大学で共に研究していたドリュー・ワイスマン博士とノーベル生理学・医学賞を受賞しました。

今回は、2人が開発に携わった「mRNA ワクチン」は、それまでのワクチンとは違う、まったく新しいタイプのものと言われています。いったい、mRNA ワクチンの何が新しいのか、mRNA ワクチンについての解説をお届けします

mRNA ワクチンへの苦難の道のり

カリコ博士は、mRNA を医薬品として使えるようにしようと研究を行っていました。しかし mRNA そのものを細胞に注入すると、細胞はそれを異物と認識して強い炎症反応を起こします。ウイルスが侵入してきたのと同じ状況です。

カリコ博士は、この炎症反応を回避する方法を開発したのですが、最初は誰もその重要性を理解してくれませんでした。研究費も削減され、またも研究員としての職を失いそうになりました。そんなとき、mRNA をがん治療に応用しようとしていたドイツのベンチャー企業、ビオンテックから誘いを受け、ドイツに渡って副社長として研究を続けることになりました。

これまでは、弱毒化した病原体や、不活化した病原体、あるいは精製した抗原タンパク質にアジュバントを加えたものが、ワクチンとして使われてきました。

新型コロナウイルスに対して、ファイザー社とビオンテック社が共同開発したワクチン、またモデルナ社が開発したワクチンは、「mRNA ワクチン」というまったく新しいタイプのものです。これを解説するとなるとそれだけで1冊の書物になるので、本書ではそのさわりだけを紹介します。

mRNA ワクチン「基本の仕組み」

原体の mRNA は、通常は病原体の DNA から転写されてつくられ、細胞質内でタンパク質に翻訳されます。DNA とタンパク質をつなぐメッセンジャーとして働くのです。

そこで抗原タンパク質をコードする mRNA を細胞内に送り込めば、その情報をもとに抗原タンパク質がつけられて免疫が誘導されます。RNA 型ウイルスに対するワクチンの場合、ウイルスの RNA の代わりに人工的につくった mRNA を細胞に送り込めばいいので、原理は単純です。

しかし、それを実現するには、多くの困難を乗り越える必要がありました。

1つは、mRNA は生体内では酵素によってすぐに壊されてしまい非常に不安定であることです。

もう1つは、投与した mRNA がトル様受容体 (TLR) や RIG-I といった細胞の RNA センサーに感知され、アジュバント (自然免疫を活性化する物質) 効果が強く現れて自然免疫が激

しく活性化され過ぎ、サイトカインストームを起こしてしまうことです。

サイトカインストームを解決した物質とは

これらの問題をカリコ博士は、mRNA の構成成分の一つであるウリジンという物質を、修飾されたウリジン（シュードウリジン）に置換することで解決しました。修飾されたウリジンを含む mRNA は、RNA センサーに認識されにくかったのです。

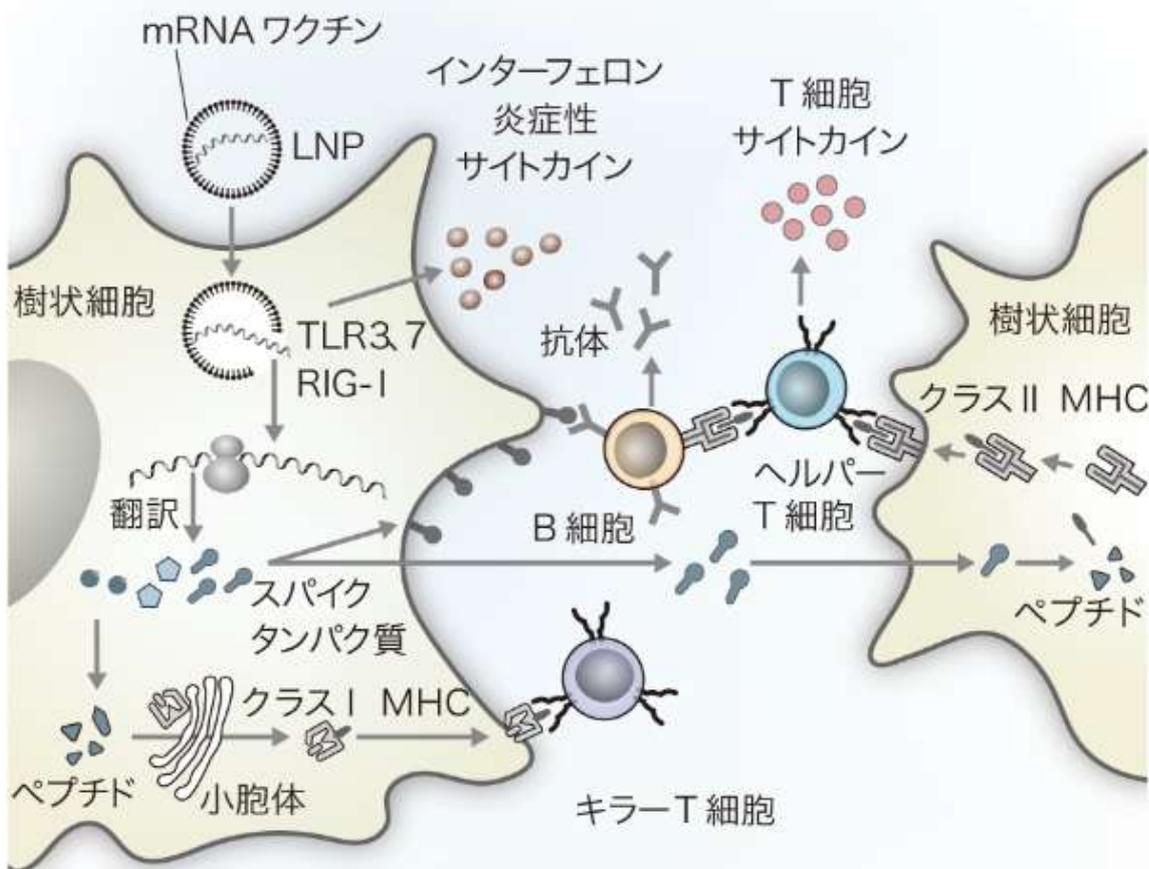
ただし、まったく認識されないわけではなく、強い獲得免疫を引き出すだけのアジュバント活性はあります。一方で、ほかのワクチンに加えられているアジュバントよりも強いので、副反応も強いと考えられます。

しかし、修飾されたウリジンに置換しただけでは、mRNA は体内で酵素によってすぐに壊されてしまいます。mRNA が細胞に取り込まれてタンパク質に翻訳されないと、ワクチンとしての価値がありません。

置換した mRNA を送り届ける

これを可能にしたのが、mRNA を包み込む脂質ナノ粒子（lipid nanoparticle : LNP）です。mRNA が爆弾ならば、LNP はそれを運ぶロケットのようなものです。

LNP は想像以上の効果をもたらしました。mRNA は体内で分解されることなく細胞内にまで入り、タンパク質がつくられました（図「mRNA ワクチンによる免疫活性化」）。そのタンパク質から切り出された抗原ペプチドは、樹状細胞によって抗原提示が行われ、T 細胞性免疫を強く活性化したのです。

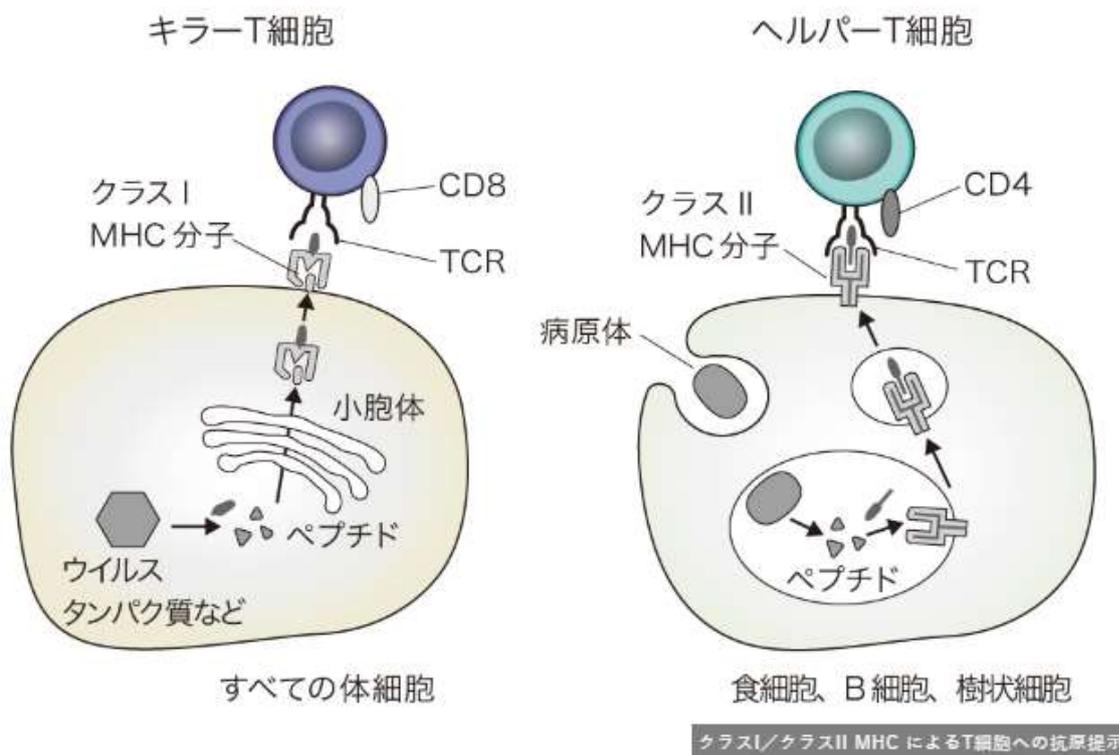


LNP にもアジュバント活性があり、mRNA とともに自然免疫も活性化します。このために抗体のみならず、強力なヘルパーT細胞とキラーT細胞を誘導することができました。

これまでのコンポーネントワクチンとの違い

この点が、**病原体のタンパク質の一部を投与するコンポーネントワクチンとの大きな違い**です。

コンポーネントワクチンの場合、投与された病原体のタンパク質の一部は、細胞に取り込まれてペプチドにされた後、クラス II MHC に結合して細胞表面へ運ばれます。クラス II MHC が抗原提示を行う相手は、ヘルパーT 細胞です（図「クラス I/クラス II MHC による T 細胞への抗原提示」）。キラーT 細胞に対して抗原提示を行うのはクラス I MHC なので、コンポーネントワクチンはキラーT 細胞を活性化する能力が低いと考えられています。



mRNA ワクチンの場合は、細胞内で mRNA からタンパク質がつくられます。そのタンパク質はペプチドにされた後、クラス I MHC に結合して細胞表面へ運ばれ、キラーT 細胞を活性化できるのです。

mRNA ワクチン以外のワクチン

新型コロナウイルス感染症のワクチンには、mRNA ワクチン以外のものもあります。ジョンソン・エンド・ジョンソン社やアストラゼネカ社が開発したもの、ロシア製のスプートニク V は、mRNA ワクチンではなく、アデノウイルスベクター型です。

アデノウイルスという DNA 型ウイルスに目的のタンパク質の情報を持つ DNA を組み込み、接種します。アデノウイルスは細胞に感染し、細胞の中で目的のタンパク質がつくられません。アデノウイルスベクターは、実験室ではマウスなどの動物にタンパク質を大量に発現させるために、古くからよく使われてきたものです。

アデノウイルスベクターの良い点は、細胞への DNA 導入効率が極めて高いことと、タンパク質の発現量が極めて多いことです。

またワクチンとして使用されるアデノウイルスは細胞内で複製できないようにされているので、体の中で広がることはありません。もともとがウイルスということもあって、強い自然免疫と獲得免疫を誘導することも期待されています。

しかし現実には、血液中に含まれる抗体の量を示す抗体価や、感染を阻止する効果などが、mRNA ワクチンよりもやや劣るようです。また血栓などの副作用も懸念されています。

ワクチンによる免疫記憶の維持

一般的な感染症では、免疫記憶はどの程度維持されるのでしょうか。これについては完全にはわかっていません。抗原（病原体やワクチン）によっても異なり、短いもので半年、長いものだと麻疹のように生涯続くといわれるものもあります。

最近の報告では、適切に抗原刺激を繰り返せば、記憶 T 細胞はほぼ無限に、いつまでも維持できるといわれています。

長期間維持できるワクチンの場合、ワクチン接種後、無症状で気が付かないような感染を繰り返しているか、あるいはヘルペスウイルスのように体のどこかにウイルスが潜み維持されていて、記憶細胞は常に刺激を受けリブート（再起動）を繰り返しているのかもしれませんが。

では、新型コロナウイルスの mRNA ワクチンによる免疫記憶はどうでしょうか？ 免疫の効果の維持は、接種頻度にも関係してきます。新型コロナウイルスの mRNA ワクチンによる免疫記憶について、いくつかのデータが出ていますので、それらを参考にして、考察してみましょう。