

第2回 IQB Public Lecture
2021年10月1日

mRNAワクチンってどんなもの?

東京大学 定量生命科学研究所

泊 幸秀 (とまり ゆきひで)

無断転載禁止

自己紹介

定量生命科学研究所 副所長・RNA機能研究分野 教授
新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 教授

1975年 和歌山県生まれ
工学系研究科 化学生命工学専攻 博士(工学)

専門分野: 生化学・分子生物学
「RNA (特にノンコーディングRNA) はどのように
はたらいているのか」

RNA Society Director
日本RNA学会 評議員

新型コロナウイルスの予防・診断・治療をビジネスとする
いかなる企業・団体とも金銭関係はありません

無断転載禁止

生命：精巧で複雑なシステム



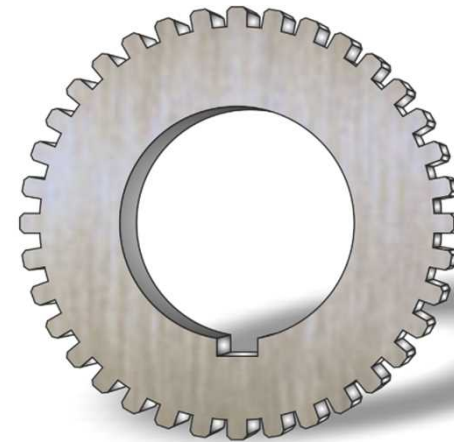
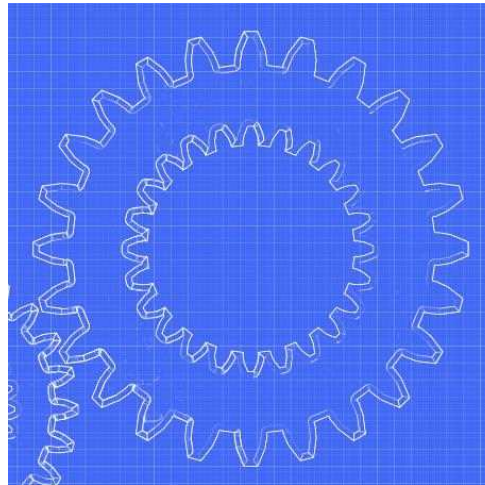
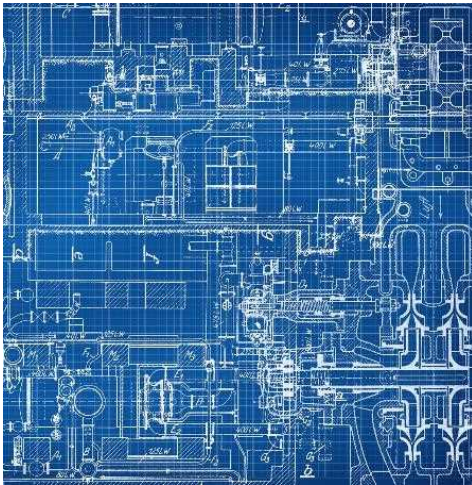
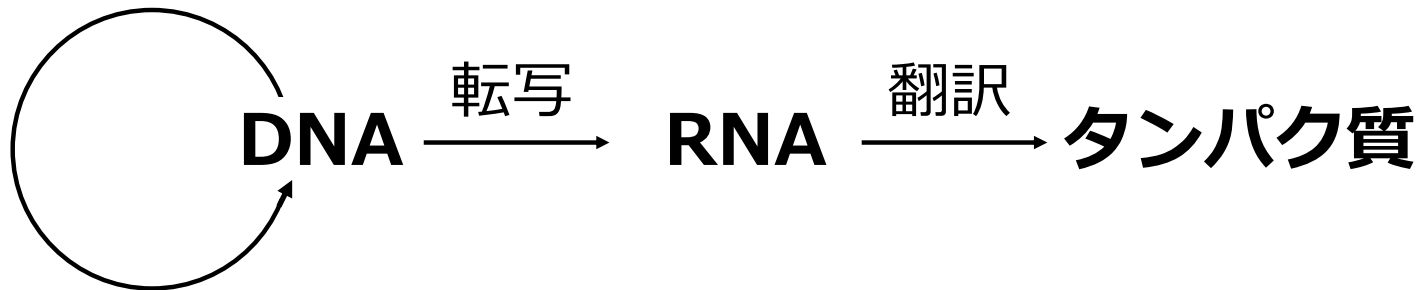
無断転載禁止

生命の「部品」=タンパク質



無断転載禁止

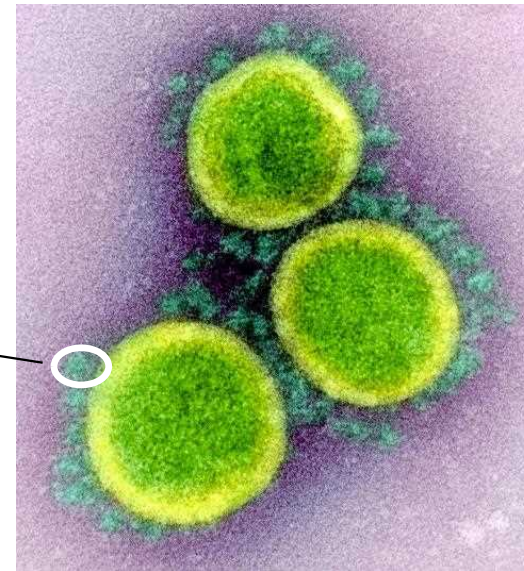
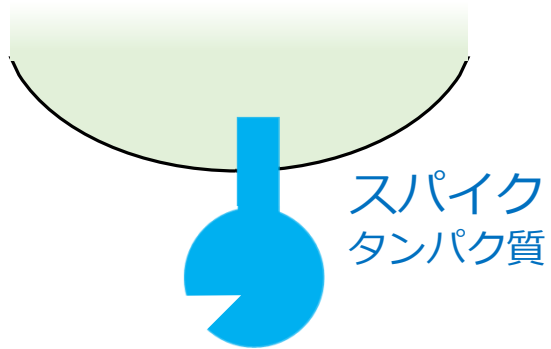
セントラルドグマ



無断転載禁止

コロナウイルスを抑える鍵 ＝スパイクタンパク質

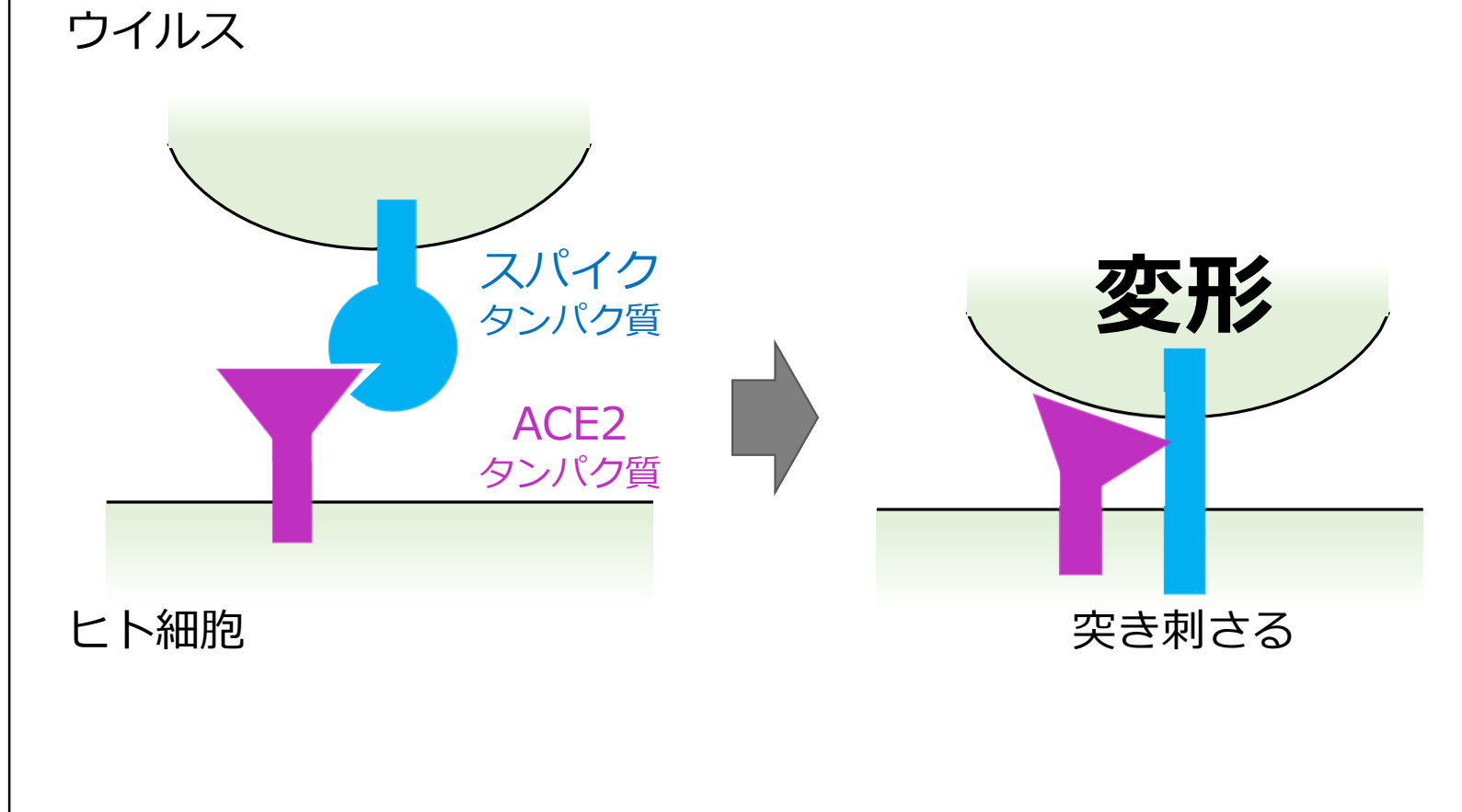
ウイルス



"Novel Coronavirus SARS-CoV-2" by National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) licensed CC BY.

無断転載禁止

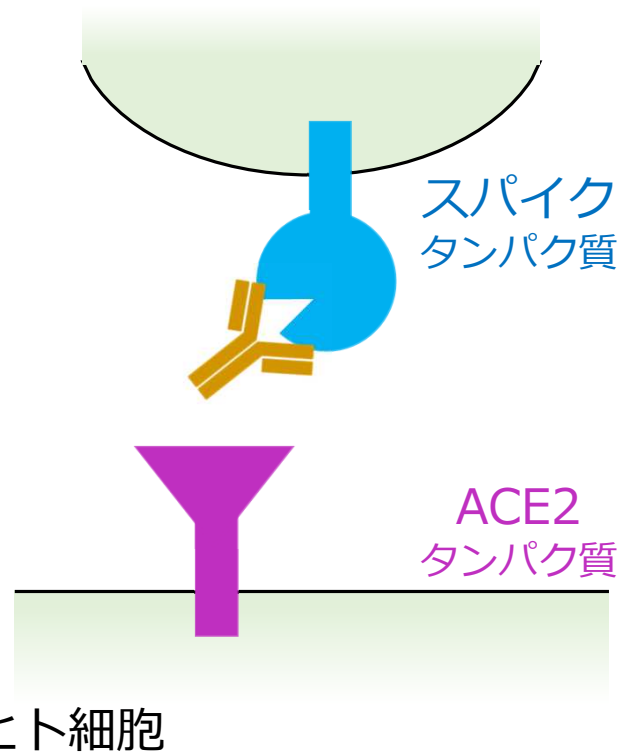
コロナウイルスはスパイクタンパク質を変形させてヒト細胞に侵入する



無断転載禁止

スパイクタンパク質に対する免疫が 感染や重症化を防ぐ

ウイルス



無断転載禁止

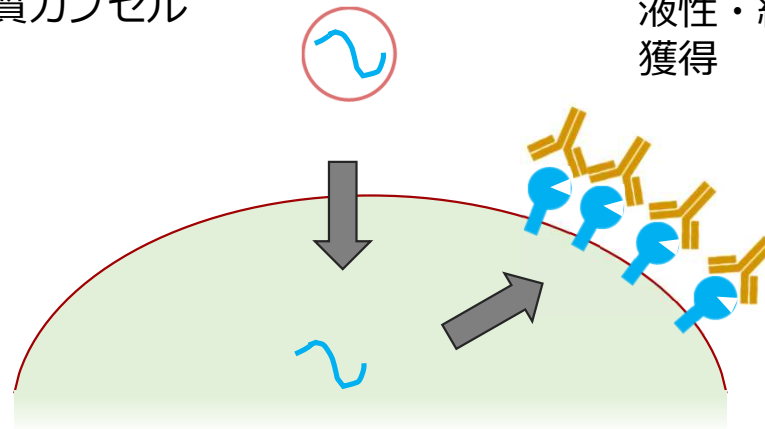
抗体を作って ウイルスと戦う		感染した細胞を 攻撃して排除する		ワクチンの種類	
種類	液性 免疫	細胞性 免疫	一般的な特徴	実用例	
生ワクチン	○	○	- 安全性の担保が難しい - 開発に時間がかかる	麻疹 風疹 ポリオ 結核	
不活化ワクチン	○	×	- 安全性が高い - 開発に時間がかかる	インフルエンザ 日本脳炎 新型コロナ (シノバック)	
組換えタンパク質 ワクチン	○	×	- 効果を高めるアジュバ ント(添加剤)が必要 - 開発に時間が掛かる	B型肝炎 百日咳 新型コロナ (ノババックス)	
ウイルスベクター ワクチン	○	○	- 理論的には 安全性が高い - 開発が迅速	新型コロナ (アストラゼネカ)	
mRNAワクチン	○	○	- 安全性が高い - 開発が迅速 - 温度管理が厳密	新型コロナ (ファイザー・ モデルナ)	

無断転載禁止

mRNAワクチンのしくみ

(1) スパイクタンパク質の設計図
(mRNA)入り脂質カプセル

(3) スパイクタンパク質に対する
液性・細胞性両方の免疫を
獲得



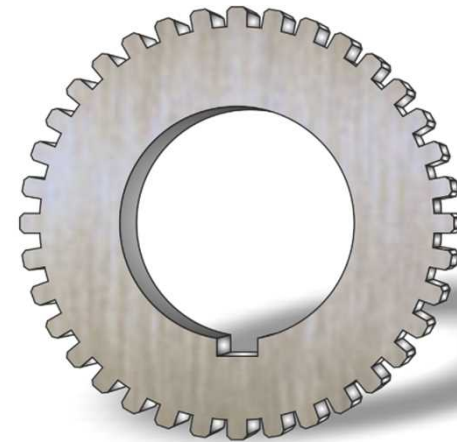
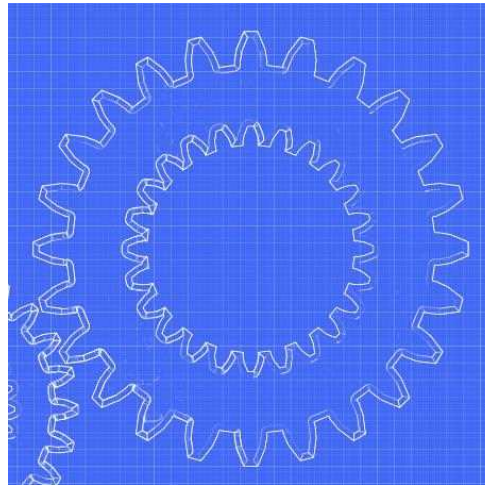
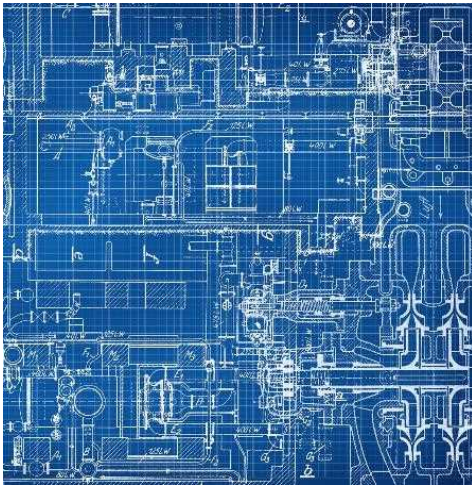
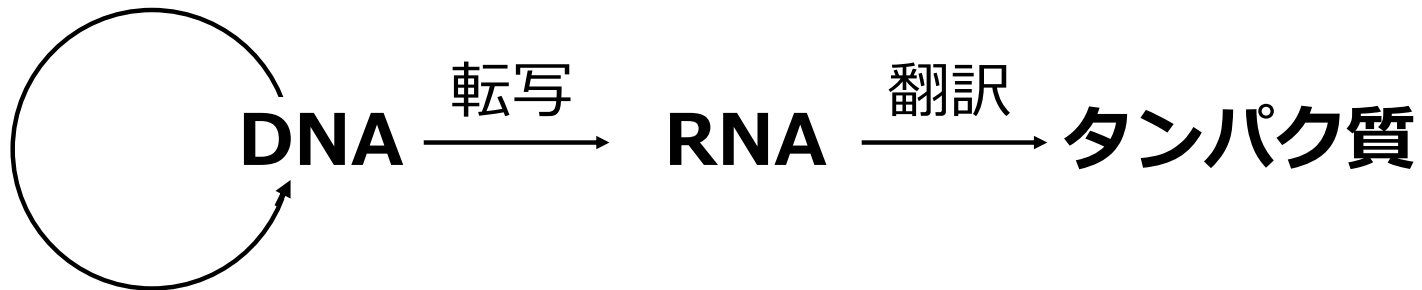
(2) 細胞内でスパイクタンパク質が合成

- ✓ 病原性がない : 体内でつくられるのはウイルスの一部だけ
- ✓ すぐに元通り : mRNAは数時間～数日で分解されてなくなる
- ✓ 不純物を含まない : mRNA、脂質(PEGを含む)、塩、ショ糖

→高い安全性

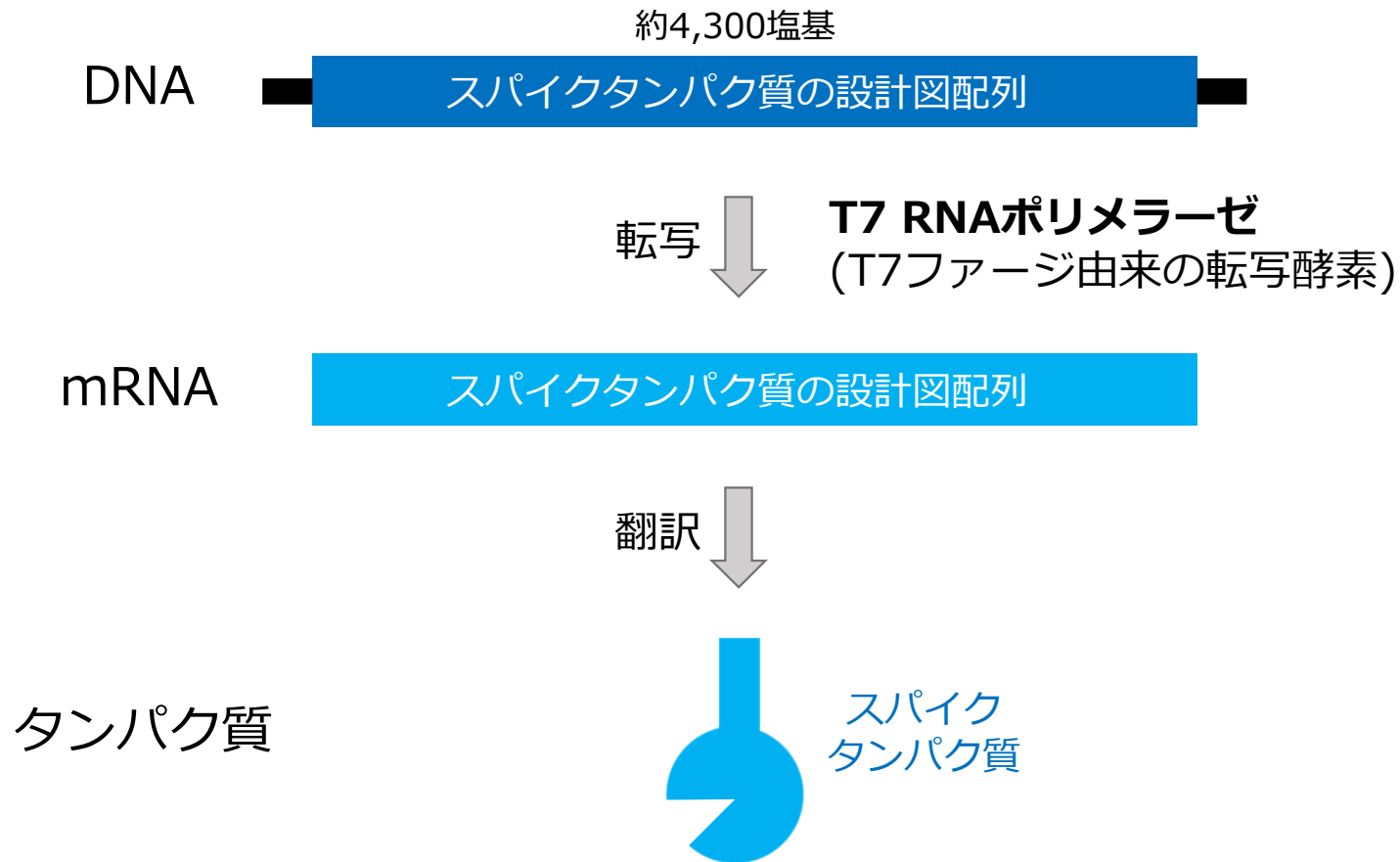
無断転載禁止

セントラルドグマ



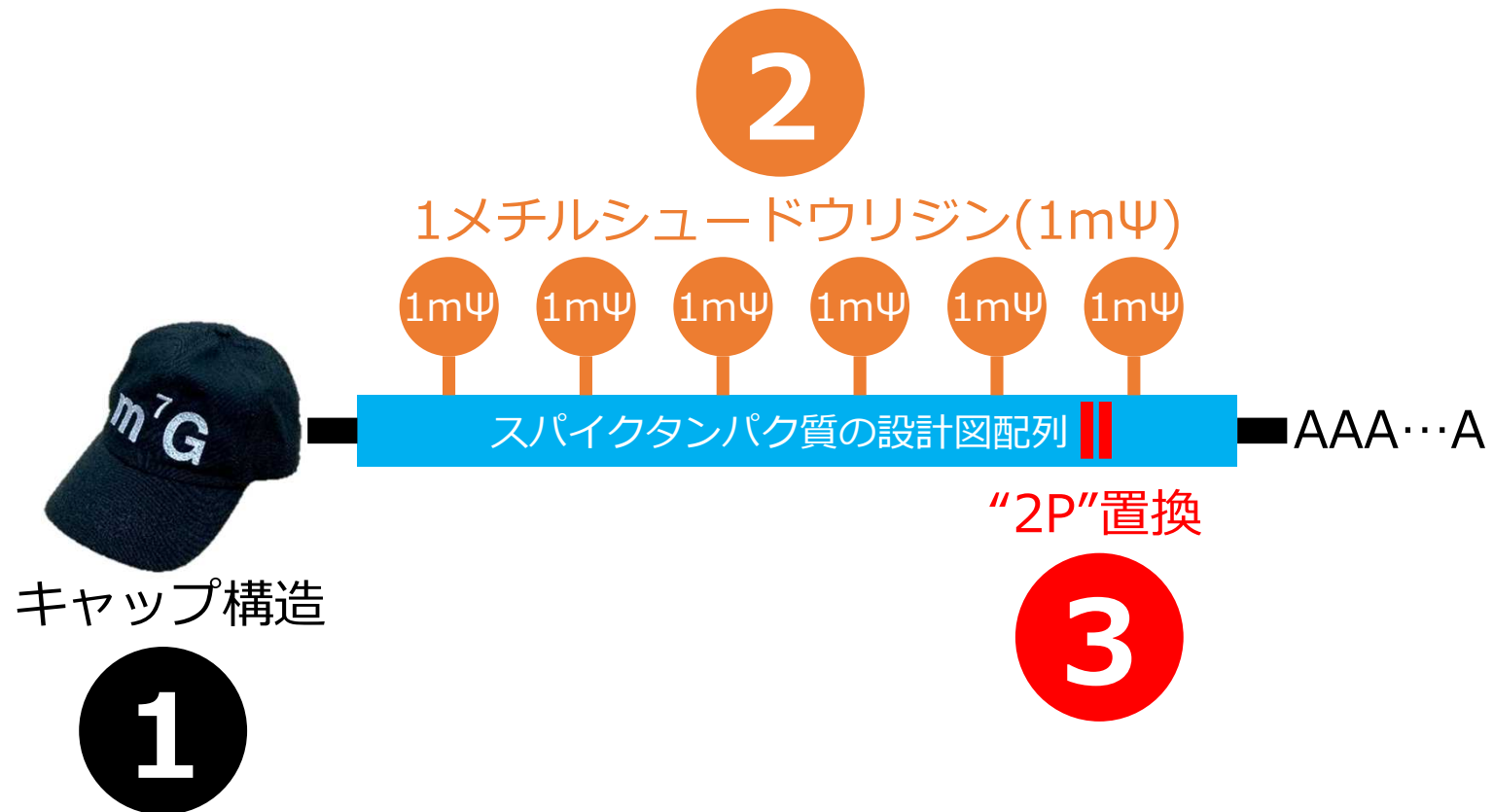
無断転載禁止

設計図さえあれば目的のタンパク質は作れる？



無断転載禁止

mRNAワクチンに搭載されている数々の「秘策」



無断転載禁止

秘策① Cap構造

1975年 古市 泰宏 博士と三浦 謹一郎 博士がCap構造を発見

「CPV(カイクに感染するウイルス)の頭(5'末端)にブロックされた奇妙な構造がある」

A blocked structure at the 5' terminus of mRNA from cytoplasmic polyhedrosis virus.

Furuichi Y, Miura K.

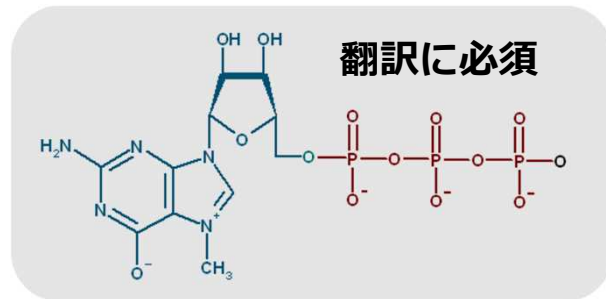
Nature. 1975 Jan 31;253(5490):374-5.



スパイクタンパク質の設計図配列

AAA...A

キャップ構造



古市 泰宏 博士

泊

無断転載禁止

秘策① Cap構造



キャップ構造

スパイクタンパク質の設計図配列

AAA...A

- ヒトを含むすべての真核生物のmRNAにある
- この構造があると翻訳効率が著しく向上する
- mRNAの安定性も大きく向上する



目的タンパク質の産生量が大きく向上する

無断転載禁止

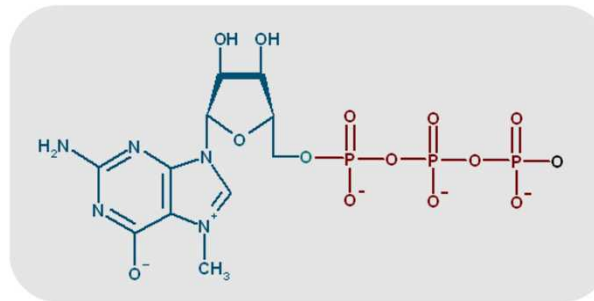
秘策① Cap構造



キャップ構造

スパイクタンパク質の設計図配列

AAA...A



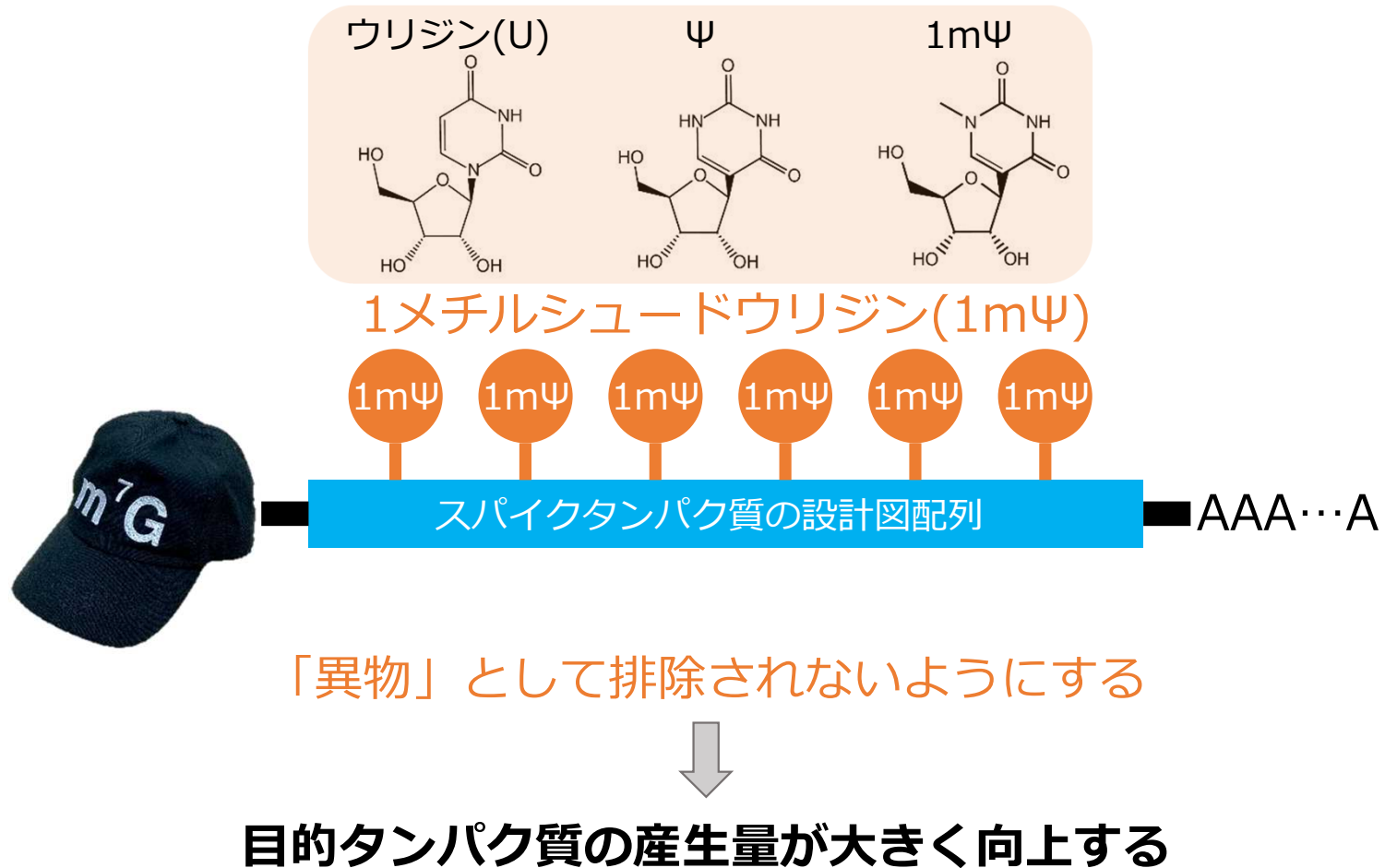
- ・ ファイザー：化学合成したCap類似物を転写と同時に加えている
- ・ モデルナ：転写後に複数の酵素を使ってCapを付けている



手順(そしておそらくコスト)は違うが、どちらも機能的に差は無い
(mRNAの量や、それを包んでいる脂質などの違いの方が大きいと思われる)

無断転載禁止

秘策② シュードウリジン修飾



無断転載禁止

秘策② シュードウリジン修飾



- ヒトのmRNAは通常の状態ではΨなど様々な修飾を受けている
- ウイルス由来のRNAが急速に増えると修飾反応が追いつかなくなる
- 未修飾のmRNAを「異物」と認識し、排除する機構(自然免疫)が働く

無断転載禁止

秘策② シュードウリジン修飾



2008年 Katalin Karikó博士らがΨ修飾の重要性を発見

「Ψ修飾があるとmRNAが異物として認識されなくなり翻訳効率や安定性が上昇する」

Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability.

Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, Weissman D.

Mol Ther. 2008 Nov;16(11):1833-40.

2022 Breakthrough Prize in Life Sciences

第26回 慶應医学賞 2021 ラスカー賞

無断転載禁止

秘策② シュードウリジン修飾



2008年 Katalin Karikó博士らがΨ修飾の重要性を発見

「Ψ修飾があるとmRNAが異物として認識されなくなり翻訳効率や安定性が上昇する」

Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability.

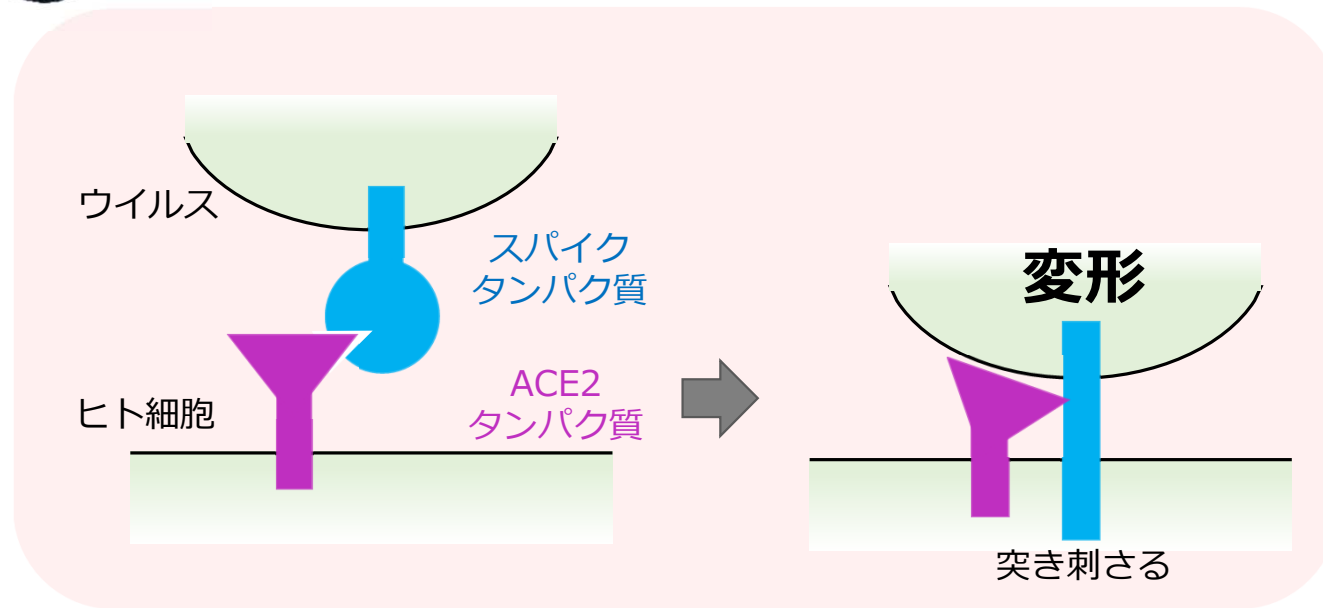
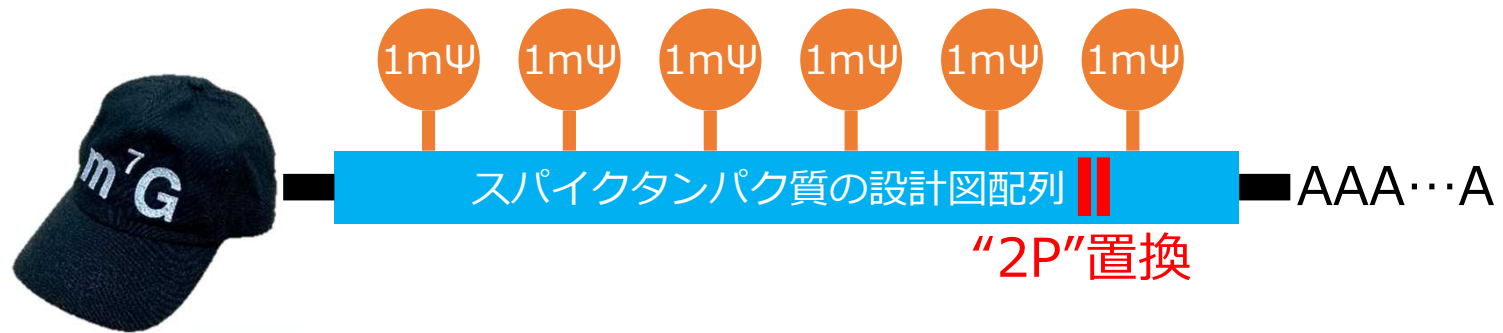
Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, Weissman D.

Mol Ther. 2008 Nov;16(11):1833-40.

大阪大学 審良 静男 博士
(免疫学の世界的権威)

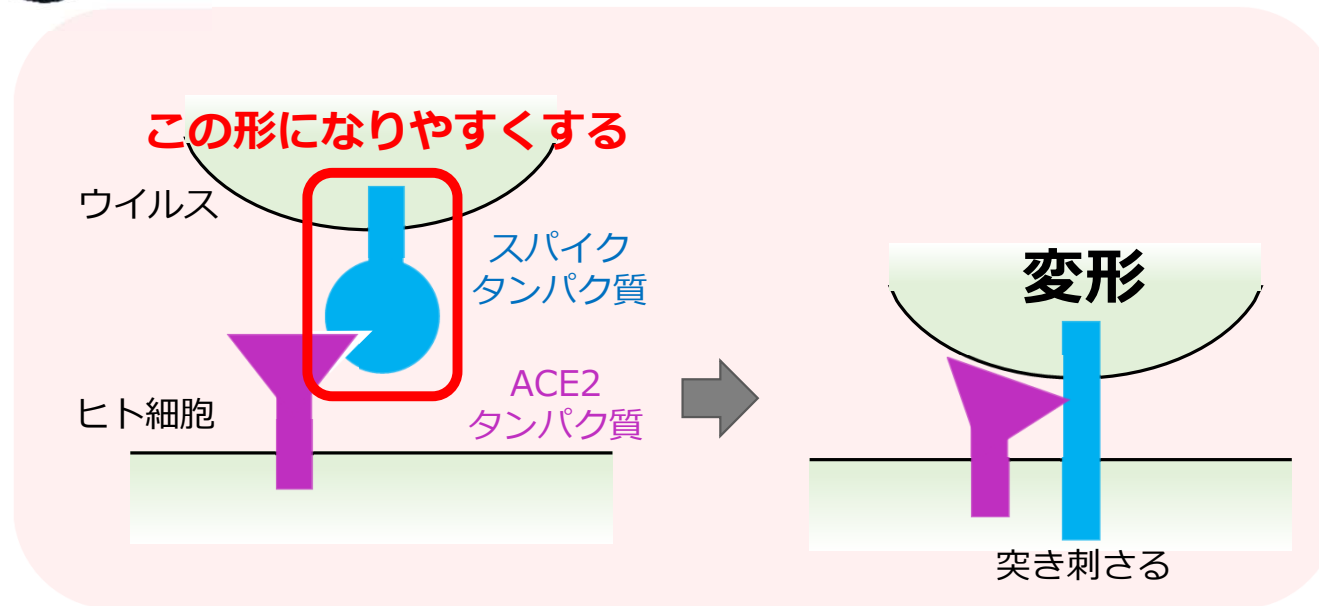
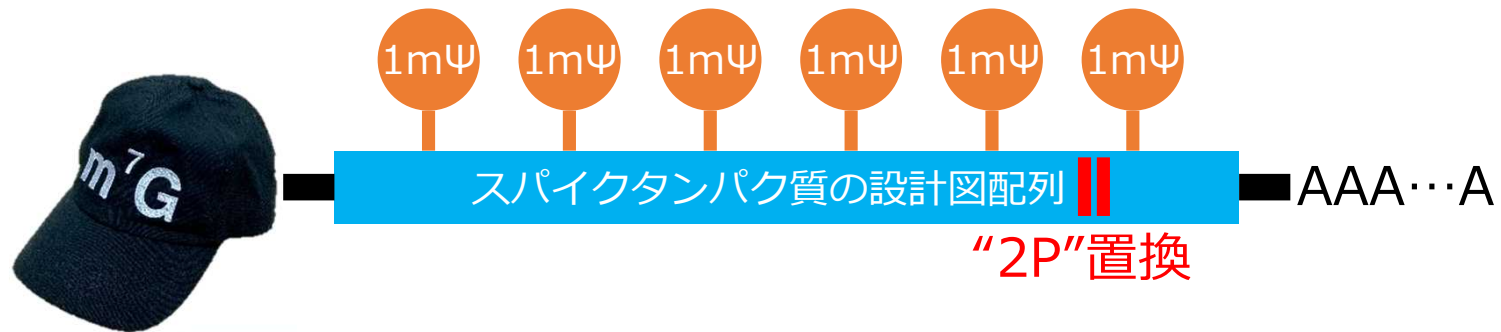
無断転載禁止

秘策③ 2P(プロリン)置換



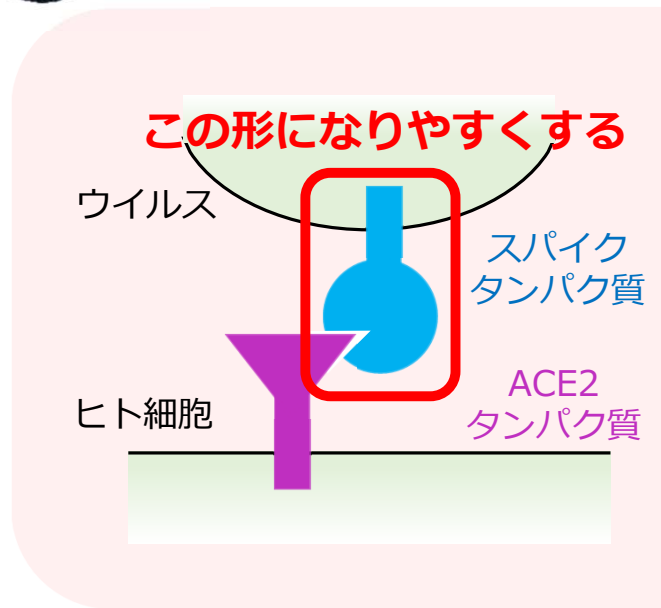
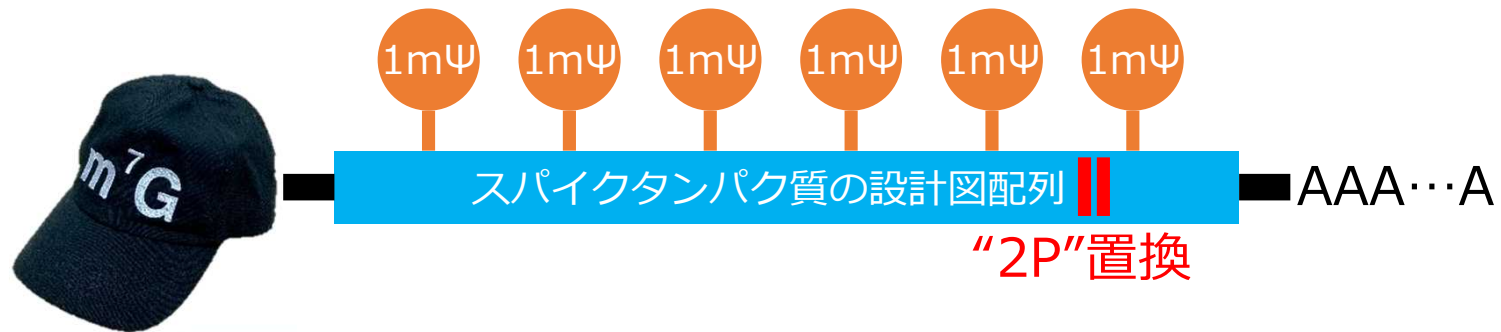
無断転載禁止

秘策③ 2P(プロリン)置換



無断転載禁止

秘策③ 2P(プロリン)置換



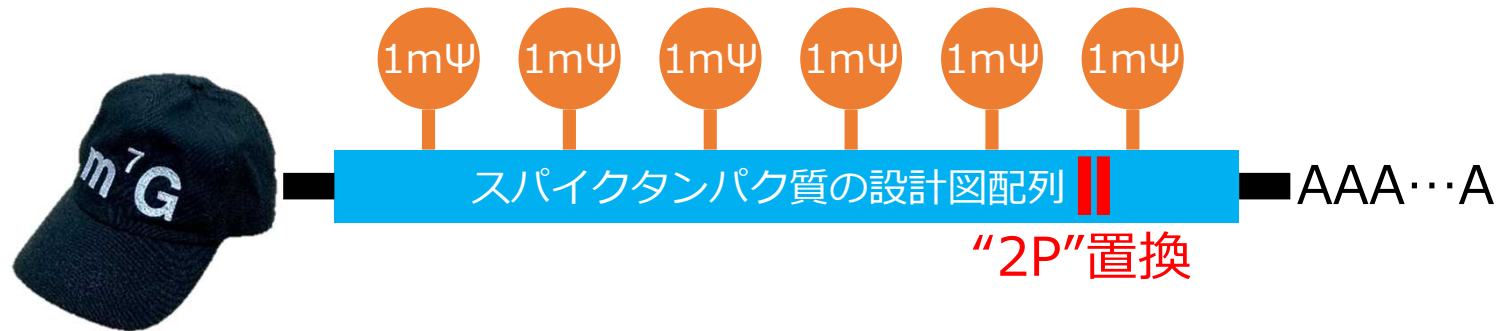
一般に、コロナウイルスのスパイクタンパク質は不安定で、そのまま作るとすぐに変形してしまう



変形前 = 「ウイルスが感染する時の形」に対する抗体を作らせることがワクチンには重要

無断転載禁止

秘策③ 2P(プロリン)置換



2017年 Jason McLellan博士らが2P(プロリン)置換法を開発

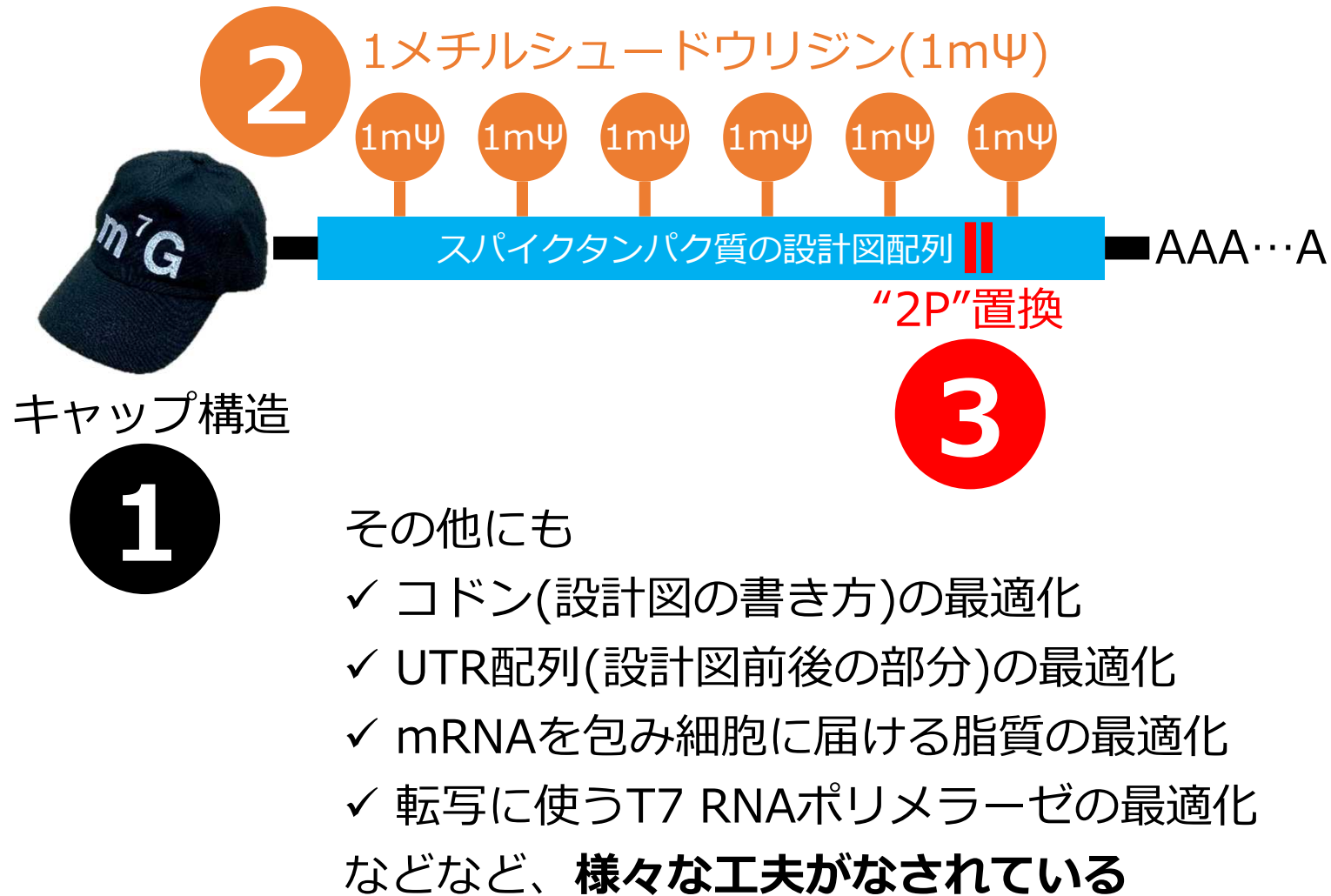
「**MERS**スパイクタンパク質の2カ所をPに置換すると変形前の形をとりやすい」

Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen.
 Pallesen J, Wang N, Corbett KS, Wrapp D, Kirchdoerfer RN, Turner HL, Cottrell CA, Becker MM,
 Wang L, Shi W, Kong WP, Andres EL, Kettenbach AN, Denison MR, Chappell JD, Graham BS,
 Ward AB, McLellan JS.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Aug 29;114(35):E7348-E7357.

無断転載禁止

mRNAワクチンに搭載されている数々の「秘策」



無断転載禁止

このように数多くの「秘策」が盛り込まれた
mRNAワクチンの**設計**に
かかった時間は?

たったの2日!
(モデルナ社の場合)

アカデミアでの長年にわたる地道な基礎研究の積み重ね
+
mRNAワクチンを使ったがん治療を目指した研究開発を
ファイザーやモデルナはずっと前から進めていた

→ **すぐに新型コロナワクチンの開発をスタートできた**

無断転載禁止

2日で設計できたmRNAワクチンが
実際に実用化されるまでの
開発にかかった時間は?

約11ヶ月
(異例の早さ)

- ✓ 全世界に供給するための大規模生産体制の確立
- ✓ 厳しい品質管理
- ✓ 治験による安全性と効果の確認

**実用化のためのハードルを超えるのは極めて大変だが
ファイザーやモデルナは見事それを成し遂げた**

無断転載禁止

mRNAワクチンは
40年以上にわたる
人類の英知と
科学の力の
結晶です



Science will win

(ファイザー社のスローガン)

無断転載禁止

ワクチンには副反応(免疫の活性化)がともなう

- 痛み・発熱・疲労・頭痛など
(ほとんどの場合は数日以内に自然に消える)
- アナフィラキシー (ごくまれ 0.0005%)
- 心筋炎・心膜炎 (ごくまれ 0.0004%)

しかし感染時のリスクに比べればはるかに小さい

- **中等症** (肺炎が広がり人生で一番苦しい) 40～50代で約**1割**
- **重症** (集中治療しないと助からない) **1.6%**
- **死亡 1.0%**
- 味覚嗅覚異常・倦怠感・睡眠障害・呼吸困難・脱毛・頭痛
記憶障害など**長引く後遺症が高頻度(10～60%)でみられる**
- **周囲の人々を同じ危険にさらすおそれがある**

無断転載禁止

デルタ株蔓延下の状況

厚生労働省 第48・49回 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボードの資料

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000820150.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000823684.pdf>

8月10日～12日におけるワクチン接種歴別の人口当たりの新規陽性者数（10万人対）

期間	年齢	未接種		1回接種のみ		2回接種
8/10-8/12	全年齢	67.6		22.7		4.0
	65歳未満	69.7	➡	24.6	➡	7.4
	65歳以上	31.1		9.8		2.3

8月18日～20日におけるワクチン接種歴別の人口当たりの新規陽性者数（10万人対）

期間	年齢	未接種		1回接種のみ		2回接種
8/18-8/20	全年齢	88.8		25.2		5.4
	65歳未満	91.4	➡	26.4	➡	8.5
	65歳以上	42.9		12.5		3.5

約3分の1

約10～15分の1

**自分自身だけではなく自分の大切な人々を守るために
ワクチンの接種を強くおすすめします**

(地域接種だけではなく大規模接種や職域接種などを積極的に活用して下さい)

無断転載禁止

デルタ株蔓延下の状況

厚生労働省 第48・49回 新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボードの資料

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000820150.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000823684.pdf>

8月10日～12日におけるワクチン接種歴別の人口当たりの新規陽性者数（10万人対）

期間	年齢	未接種		1回接種のみ		2回接種
8/10-8/12	全年齢	67.6		22.7		4.0
	65歳未満	69.7	➡	24.6	➡	7.4
	65歳以上	31.1		9.8		2.3

8月18日～20日におけるワクチン接種歴別の人口当たりの新規陽性者数（10万人対）

期間	年齢	未接種		1回接種のみ		2回接種
8/18-8/20	全年齢	88.8		25.2		5.4
	65歳未満	91.4	➡	26.4	➡	8.5
	65歳以上	42.9		12.5		3.5

約3分の1

約10～15分の1

100%感染を防ぐことはできない

（ブレイクスルー感染：ほとんどが軽症だが感染させる能力はある可能性）

接種した後もマスクなど基本的な対策の継続を！

無断転載禁止

謝辞

東京大学定量生命科学研究so 研究倫理推進室

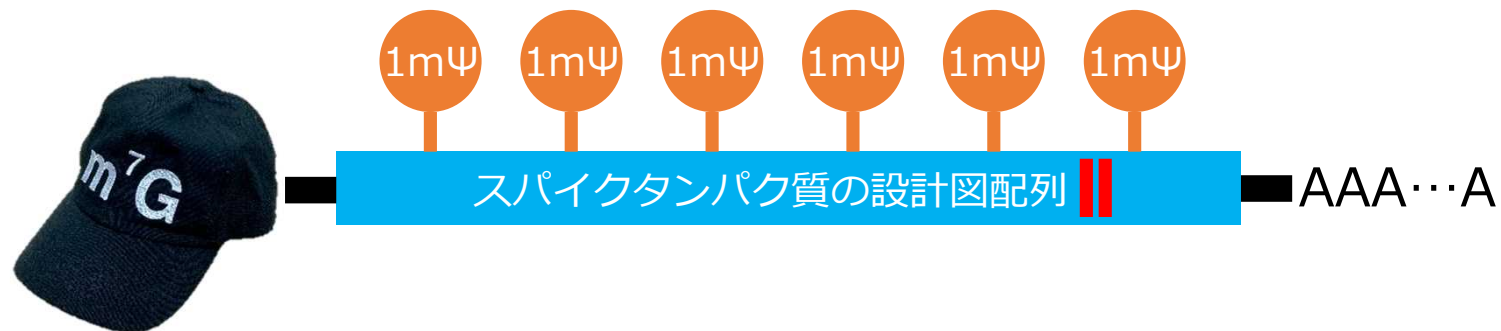
東京大学定量生命科学研究so **須谷 尚史** 准教授

国際医療福祉大学 **西垣 昌和** 教授

東京都立駒込病院感染症病床(非常勤) **畑中 玲** 医師

米国10x Genomics **佐々木 浩** 博士

ジーンケア研究所・GF Mille **古市 泰宏** 博士



無断転載禁止

相互確認によって
科学的な正しさを保証

- 公的機関・専門家集団が発信する信頼できる情報を参考にしましょう(複数だとなお良い)

- 厚生労働省

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000164708_00001.html
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/vaccine_00184.html
<https://v-sys.mhlw.go.jp/>

- 「新型コロナワクチン公共情報タスクフォース」

<https://medicalnote.jp/covid19-vaccine>

- 「コロナ専門家有志の会」

<https://note.stopcovid19.jp/>

- 「こびナビ」

<https://covnavi.jp>

- 「コロワくんサポーターズ」

<https://corowakun-supporters.studio.site/>

- アメリカ疾病予防管理センター (CDC)

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>

- 世界保健機関 (WHO)

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

- むやみに不安を煽る情報からは距離をとりましょう

無断転載禁止