



# コロナウイルスの mRNA ワクチン

<https://l-hospitalier.github.io>

2021.5



Marylin Kozak, PhD



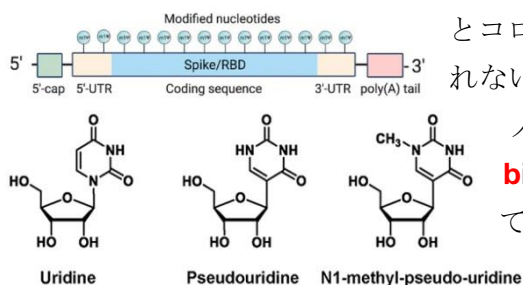
Katalin Kariko, PhD

## 感染対策の基礎知識

#287

大部分の真核細胞と真核細胞に感染するウイルスの mRNA は【モノシストロン性 mRNA】で mRNA の塩基配列と蛋白のアミノ酸配列コードが 1 対 1 に対応。 mRNA の読み取り方（起点と終点、読み取り枠 open reading frame）が一意（unique）。原核生物（細菌）やファージ（細菌に感染するウイルス）は【ポリシストロン性 mRNA】で開始点と終止点が複数ある。 1 つの塩基配列の読み取り開始点と終止点（open reading frame）をずらして機能的に複数のアミノ酸配列に対応する場合も。 原核生物では開始コドン（AUG）のさらに数塩基上流にシャイン・ダルガノ（SD）配列（AGGAGGU の 7 塩基）を持ち、これにリボゾームが結合（#164 参照）。 真核生物では AUG の開始コドンを含むコザック共通配列<sup>\*1</sup>（Kozak's consensus sequence: 5'-RNNAUGG-3'）が翻訳開始点（Kozak 共通配列はリボゾーム結合部位ではなく翻訳開始点。 tRNA は三浦、古市が発見した 5'-CAP 構造<sup>\*2</sup>と真核開始因子（eukaryotic initiation factor）に結合。 【mRNA ワクチン】ワクチンは病原体のエピトープを抽出、病原性をなくす処理をして宿主に投与、抗体を作らせる。 通常は遺伝子組み換え大腸菌に病原体の一部を作らせた①蛋白ワクチン（例：B 型肝炎ワクチン）を使う。 他にヒトに無害なウイルス（猿のアデノウィルス）の遺伝子を改変、ベクターとしてヒト感染させて細胞内に送り込み、宿主のリボゾームに病原体蛋白を産生させる②ウイルスベクター・ワクチン。 病原体の mRNA を膜に包み込んで宿主体内に入れ、宿主リボゾームに病原体蛋白を産生させる③mRNA ワクチンの 3 種類<sup>\*3</sup>。 ウイルスベクター・ワクチンはトラブルが多かったが 2019 年、単純ヘルペスを使ったエボラウイルス用ワクチン（rVSV-ZEBOV）が欧米で承認。 COVID-19 用はファイザー・ビオンテック（Pfizer・BioNtech）やモデルナは③mRNA ワクチン。 アストラゼネカ、ジョンソン&ジョンソンは②ウイルス・ベクター。 シノバック（中国）やスプートニク V（ロシア）、塩野義は遺伝子組み換えで作成した（アジュバントを加えた？）①従来型蛋白。 古市による

とコロナ用 mRNA ワクチンの構造は左図。 5'-CAP、蛋白に翻訳さ



れない 5'-UTR、Spike/RDB（ウイルス表面のスパイク蛋白のアミノ酸配列でコロナの ACE2 レセプターと結合する領域 receptor binding domain がある）などから構成。 従来 mRNA を投与しても自然免疫系により PAMPS として排除されるので、mRNA ワクチンは成立しないと考えられていたが、ハンガリーの

カリコー・カタリン（Katalin Kariko）は渡米後ウリジンを 1-メチル・シュードウリジン  $\psi$  (m1 $\psi$ ) で置換した modified-mRNA は実験動物の自然免疫で排除されず細胞内に入り、ウリジンとして読まれてアデニンと対になり水素結合を形成、有効な蛋白合成能があるのを発見<sup>\*4</sup>（2008）。 これによりコロナ mRNA ワクチンが成立（彼女は現在 BioNtech の副 CEO）。 この mRNA を脂肪微粒子（LNP:lipid nano particle）で包み、宿主体内に入れると mRNA は細胞内でスパイク蛋白を合成。 このスパイクが細胞表面に配置されて抗原提示細胞になり、リンパ節でナイーブ T 細胞を活性化（#283 参照）。

<sup>\*1</sup>Marylin Kozak <sup>\*2</sup>mRNA の 5' に結合する CAP 構造（7 メチルグアニル酸）はミトコンドリアの mRNA にはない。 CAP は mRNA をエキソヌクレアーゼ分解から保護。 1975 年東大の古市泰弘と三浦謹一郎。 <sup>\*3</sup> 日本感染症学会ワクチン委員会「COVID-19 ワクチンに関する提言」2021/2/26。 <sup>\*4</sup> 阪大、審良静男、ペンシルバニア大 Weissman と共同研究。