



コロナウイルスの mRNA ワクチン

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

2021.5



Marylin Kozak, PhD



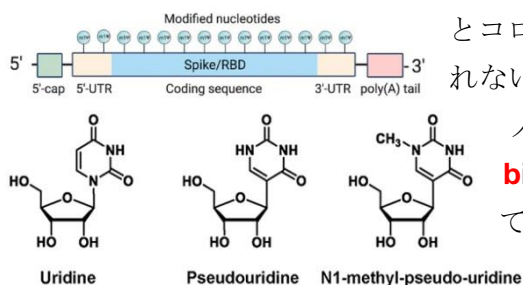
Katalin Kariko, PhD

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^{*1}（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^{*2}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^{*3}。 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 ψ (m1 ψ) 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^{*4}（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）。 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）。

^{*1}Marylin Kozak ^{*2}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。 ^{*3} 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。 ^{*4} 阪大、審良静男、ペンシルバニア大 Weissman と共同研究。