

## プレスリリース

### 「裸の mRNA」からなる安全な 新型コロナウイルスワクチンの開発に成功 ～ナノ粒子製剤化していない「裸の mRNA」が全身性の副作用を 伴わず強力な免疫を誘導できることを世界で初めて実証～

- 現在使われている mRNA ワクチンは脂質性ナノ粒子(LNP)などの殻でくままれて投与されているが、その LNP が副次的有害事象を発生させている可能性が高い。
- mRNA を殻で保護しない「裸の mRNA」からなるワクチンで、SARS CoV-2 (COVID-19)ウイルス感染症を予防することに、世界で初めて成功した。(mRNA ワクチンにはナノ粒子が不可欠という常識を覆した)
- ジェットインジェクターを用いて「裸の mRNA」を皮膚組織内に投与する手法で、ワクチンの効果を飛躍的に向上できた。(筋肉組織よりも皮膚組織の方が、免疫細胞が多く存在する)
- マウスを用いた実験では、6カ月間に渡る抗原特異的抗体産生が観察された。
- 霊長類のカニクイザルを用いても、マウス実験と同等のワクチン効果が確認できた。
- 投与された「裸の mRNA」は接種部位に留まるため、全身性の副次的有害事象は観察されなかった。
- 本発表は、iCONM の内田ラボ (ラボ長：内田智士 主幹研究員/東京医科歯科大学難治疾患研究所教授) のグループを中心に、東京都医学総合研究所、東京医科歯科大学、杏林大学、NANO MRNA 株式会社らと進めた共同研究であり、4/3 午前0時 (日本時間) に国際的学術誌 *Molecular Therapy* (IF 12.4) オンライン版で論文掲載される予定。

Saed Abbasi, Miki Matsui-Masai, Fumihiko Yasui, Akimasa Hayashi, Theofilus A. Tockery, Yuki Mochida, Shiro Akinaga, Michinori Kohara, Kazunori Kataoka\*, Satoshi Uchida\*, "Career-free mRNA vaccine induces robust immunity against SARS CoV-2 in mice and non-human primates without systemic reactogenicity", *Molecular Therapy*, in press

<http://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.03.022>

報道関係者 各位

平素は大変お世話になっております。

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、所在地：川崎市川崎区、略称：iCONM）の内田ラボ（ラボ長：内田智士・主幹研究員/東京医科歯科大学難治疾患研究所教授）は、東京都医学総合研究所、東京医科歯科大学、杏林大学および NANO MRNA 株式会社と共同で、殻でくるまない mRNA（裸の mRNA）の皮内投与による SARS-CoV-2 ウイルスに対する霊長類でのワクチン効果の実証に成功しました。mRNA は大変不安定な化合物で、脂質性ナノ粒子（LNP）など殻にくるんで投与することが不可欠とされてきました。今回報告する方法は、その常識を覆し、裸の mRNA を用いて SARS-CoV-2 に有効性を示した世界初の mRNA ワクチンとなります。全身性の有害事象とも関連する可能性が高い LNP を用いていないため、何度でも繰り返し気軽に接種できる安全な mRNA ワクチンになることが期待されます。現在、臨床試験に向けた開発が進んでおります。詳細な研究成果は、日本時間で 2024 年 4 月 3 日午前 0 時に国際的医学誌 Molecular Therapy でオンライン掲載される予定です（注 1）。本論文は、オープンアクセス化しており、誰でも無料で入手できます。

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のパンデミックに対して、mRNA ワクチンが優れた有効性を示し、世界中で何十億回と接種が行われました。しかしながら、急速な開発の裏で課題も顕在化していて、特に、重篤なものを含む比較的強い副反応が大きな課題となります。この副反応は、パンデミック時の数回程度の接種であれば許容されるものの、今後の COVID-19 に対する度重なるブースター接種や、他の感染症への mRNA ワクチンの適応を考えると、生涯にわたって数十回接種できるようなより安全性の高いプラットフォームが望まれます。現在使用されている mRNA ワクチンでは、mRNA を搭載している脂質性ナノ粒子(lipid nanoparticle : LNP, 注 2)が、副反応の原因の一つとして挙げられています。LNP を構成する脂質は、免疫刺激性を持つほか、投与部位から漏出して全身に分布するため、全身性の炎症反応を惹起します。一方で、LNP ワクチンは、【機能 I】mRNA の分解を防ぎ、細胞内へ効率的に mRNA を送達する機能、【機能 II】リンパ節に移行し免疫細胞に mRNA を送達する機能、【機能 III】免疫刺激性脂質に起因する炎症反応が免疫系を刺激する機能といったワクチンの作用上重要な機能を有しています、これらの機能を、LNP を用いることなく如何に再現するかが重要となります。

今回、最もシンプルで安全な設計である「裸の mRNA」の投与を検討しました。【機能 II】に関して、現在のワクチンの接種部位である筋肉組織には免疫細胞がほとんど存在しません。そこで、免疫細胞がより豊富である皮膚組織を標的としました。さらに、【機能 I】を補うために、圧を用いて mRNA 溶液を細胞内に送達できるジェットインジェクター（注 3）を用いました。実際に、レポーター試験（注 4）では、ジェットインジェクターを用いることで、mRNA の皮膚組織内への送達効率が 100 倍以上向上しました。さらに、mRNA は投与部位に留まり、全身への漏出は確認されませんでした。一方で、mRNA 搭載 LNP は、皮内投与後、肝臓、脾臓など全身臓器へ移行し、そこで炎症反応を引き起こしました。ま

た、投与部位の炎症反応について、本法では軽微であったのに対して、LNP を投与すると、炎症細胞の浸潤や壊死が観られました。

次に、モデル抗原（注 5）を用いてワクチンとしての機能を検証しました。マウスを用いた「裸 mRNA ワクチン」による抗体産生誘導は、ジェットインジェクターを用いることで飛躍的に向上し、最大許容用量における比較で、LNP に匹敵する効果が得られました。抗体は体内に侵入したウイルスを取り囲み感染予防に寄与しますが、すでに感染してしまった細胞の駆逐には無力です。そのような病的細胞を攻撃する免疫細胞の産生を促す細胞性免疫は、重症化予防に重要であるとされています。そこで、細胞性免疫の評価を行ったところ、「裸 mRNA ワクチン」の接種により CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞といった免疫細胞が効率的に誘導されていることが確認できました。さらに、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)のスパイクタンパク質を標的とした感染防御実験を行いました。ここでは SARS-CoV-2 感受性を高めたマウスの肺に、SARS-CoV2 ウイルスを送り込み、発症する度合いを検討しました。「裸 mRNA ワクチン」を事前に投与するとワクチン未接種マウスと比べて肺のウイルス量が有意に低くなることが実証され、組織学的評価においても肺炎が有意に軽減されることが示されました。同様にカニクイザルにおいても、顕著な副反応を伴うことなくマウスに匹敵するワクチン効果が実証されました。

メカニズムの解析も行いました。【機能 II】に関連して、「裸 mRNA ワクチン」は投与した部位に留まり、リンパ節には移行しませんでした。一方で、投与部位にて mRNA を取り込んだ抗原提示細胞（注 6）がリンパ節に移行していることが観察され、これがワクチン効果に寄与したものと考えられます。実際に、「裸 mRNA ワクチン」接種後に投与部位の所属リンパ節の成熟が観察されました。また、【機能 III】に関連して、ジェットインジェクターが投与部位に限局した一過的な炎症を起因しリンパ球を呼び寄せることが分かりました。注射器で mRNA を投与した群ではこのような炎症反応は観られませんでした。ジェットインジェクターによる免疫刺激が、ワクチンの効果を高めるための「物理的アジュバント（注 7）」として機能した可能性が示唆されました。なお、この局所の炎症反応は数日以内に消失しました。

以上のように「裸 mRNA ワクチン」は、LNP で課題となっていた全身性の副反応を軽減し、感染症予防に必要な免疫を誘導できることが実証されました。これは、mRNA 単体で感染症予防に成功した世界に先駆けた成果であり、実用的には、軽微な副反応がゆえに何度も接種可能なワクチンプラットフォームとなることが期待されます。現在、2026 年中の臨床試験入りを目指し、開発中です。

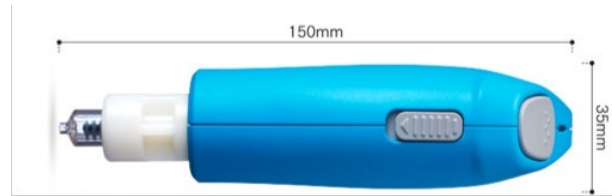
注 1 Molecular Therapy は、米国遺伝子細胞治療学会 (ASGCT)がスポンサーとなる国際的医学誌で、遺伝子導入、ベクター開発・設計、幹細胞操作、遺伝子・ペプチド・タンパク質・オリゴヌクレオチド・細胞を用いた遺伝性・後天性疾患治療薬の開発、ワクチン開発、前臨床標的検証、安全性・有効性試験、臨床試験などの分野における研究のリーディングジャーナルです。2023 年のインパクトファクター(IF)は、12.4。

<https://www.cell.com/molecular-therapy-family/home>

注 2 脂質性ナノ粒子 (LNP: Lipid Nanoparticle) は、4 種類の脂質と mRNA をマイクロ流路で混合することで形成される直径約 100 ナノメートル(1 ミリメートルの 1 万分の 1)の粒子。薬物送達のキャリアとして利用

される。これに対して、ポリエチレングリコールとポリアミノ酸をバックボーンとしたブロックポリマーの自己会合で形成されるナノ粒子を高分子ナノミセル（片岡ミセル）と呼ぶ。

注3 ジェットインジェクターは火薬の爆発を駆動力として、mRNA 溶液をジェット噴射することで、皮膚の細胞に効率的に mRNA を取り込ませる。DNA ワクチンにおいて、臨床試験が行われた実績も持つ。

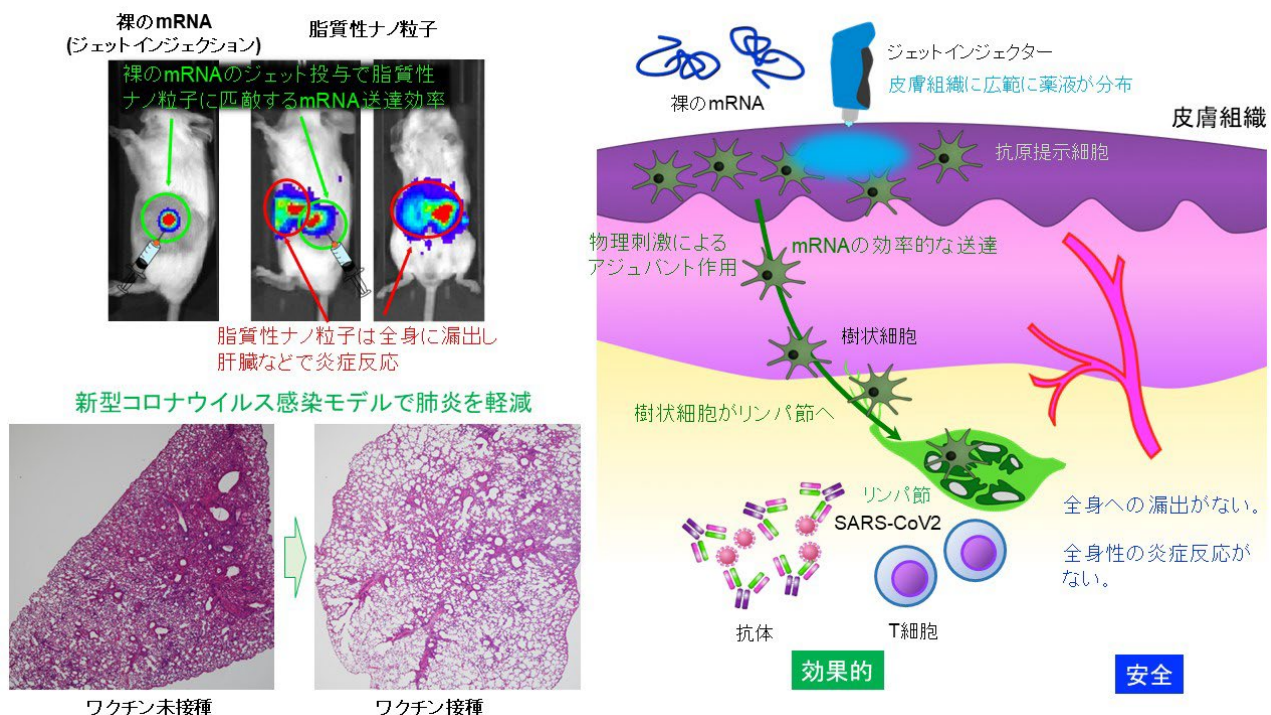


注4 レポーター試験は、発光タンパク質を産生する核酸を用いて、細胞や生体内でのタンパク質の産生を評価する生化学的評価法。今回は、発光タンパク質を産生する mRNA をマウスに投与することで、マウスへの mRNA の送達効率を評価した。

注5 モデル抗原は、本法における SARS CoV-2 スpikeタンパクのような本来の抗原を使用する前に試験的に用いる抗原のこと。卵白アルブミン(OVA)は、その代表例としてしばしば用いられる。

注6 抗原提示細胞は、体内に侵入した異物を貪食し消化して得られた抗原情報を細胞表面に提示して抗体産生を促す細胞。ジェットインジェクションでの投与部位で mRNA や Spikeタンパクを取り込み、リンパ節へ移動後、その情報を様々な免疫細胞に伝える。

注7 アジュバント：ワクチンの効果を高める補助的な物質のこと。抗原の免疫原性を増強し免疫の応答システムがより活発に作動しやすくする。本法では、物理刺激がアジュバントとして機能したことが示唆された。



左上：ワクチンの体内分布（裸 mRNA ワクチン vs. 脂質性ナノ粒子 mRNA ワクチン）



左下：マウスにおける SARS CoV-2 暴露における肺組織の比較（ワクチン未接種 vs. ワクチン接種）  
右：ジェットインジェクターを用いた「裸 mRNA ワクチン」の皮内投与から抗体産生までの模式図

### **公益財団法人川崎市産業振興財団について**

産業の空洞化と需要構造の変化に対処する目的で、川崎市の 100%出捐により昭和 63 年に設立されました。市場開拓、研究開発型企業への脱皮、それを支える技術力の養成、人材の育成、市場ニーズの把握等をより高次を実現するため、川崎市産業振興会館の機能を活用し、地域産業情報の交流促進、研究開発機構の創設による技術の高度化と企業交流、研修会等による創造性豊かな人材の育成、展示事業による販路拡大等の事業を推進し、地域経済の活性化に寄与しています。

<https://www.kawasaki-net.ne.jp/>

### **ナノ医療イノベーションセンターについて**

ナノ医療イノベーションセンター（iCONM）は、キングスカイフロントにおけるライフサイエンス分野の拠点形成の核となる先導的な施設として、川崎市の依頼により、公益財団法人川崎市産業振興財団が、事業者兼提案者として国の施策を活用し、平成 27 年 4 月より運営を開始しました。有機合成・微細加工から前臨床試験までの研究開発を一気通貫で行うことが可能な最先端の設備と実験機器を備え、産学官・医工連携によるオープンイノベーションを推進することを目的に設計された、世界でも類を見ない非常にユニークな研究施設です。

<https://iconm.kawasaki-net.ne.jp/>

### **プロジェクト CHANGE について**

文部科学省/JST による「令和 4 年度共創の場形成支援プログラム COI-NEXT」（共創分野・本格型）に川崎市産業振興財団（理事長：三浦 淳、所在地：川崎市幸区、略称：KIIP）が代表機関となり申請し、2022 年 10 月 25 日に採択が決まった COI-NEXT 川崎拠点のことをプロジェクト CHANGE と呼びます。「医工看共創が先導するレジリエント健康長寿社会」をビジョンに掲げ、少子高齢社会にあって負担が増える医療職種の中でも、これまで工学がほとんど介入してこなかった看護領域に特に着目して看護業務の負担軽減を工学の力で行うとともに、老化に抗う身体を造る術について研究開発を行い社会実装します。さらには、市民のケアコンピテンシー（ケアする力）を高め、誰もが簡単に扱えるケア製品やシステムを開発します。

<https://change.kawasaki-net.ne.jp/>

### **東京都医学総合研究所について**

東京都医学総合研究所は、2011 年 4 月に 3 つの研究所を統合し、2012 年 4 月 1 日、東京都知事より、公益財団法人として認定されました。いままで培ってきた成果を発展させ、医学に関する研究を総合的に行うことにより、医学の振興を図り、その研究成果の普及をとおして、都民の医療と福祉の向上に寄与することを目指します。

<https://www.igakuken.or.jp/>

### **東京医科歯科大学について**

東京医科歯科大学は、1928 年 10 月 12 日に官立歯科医学教育機関として設置され、学問と教育の聖地である湯島・昌平坂において、医学と歯学の融合を通じて、先進的な医療の実践に従事する日本で唯一の医療系総合大学院大学として「知と癒しの匠」を創造し、人々の健康と社会の福祉に貢献しております。

<https://www.tmd.ac.jp>

### **東京医科歯科大学難治疾患研究所先端ナノ医工学分野について**

核酸医薬、mRNA ワクチンをはじめとした次世代バイオ医薬品が次々と実用化されています。その背景には、核酸、mRNA を体内で適切に機能させるための工学から、治療応用に関する医学にわたる幅広い分野の融合があります。当研究室では、特にナノサイズの薬物送達システムに着目し、基盤技術開発から、疾患治療応用、

産学連携による社会実装までを広範に担っています。また、アカデミアの立場から、このような応用研究の中で垣間見られる面白い自然現象、生命現象を探究しています。現在は、mRNA ワクチン、医薬品の開発に注力しています。

<https://www.tmd.ac.jp/mri/anme/uchida.html>

### **杏林大学について**

1966年1月に学校法人として設置認可された、東京都三鷹市に所在する杏林学園は、医学部、付属病院をはじめ、保健学部、総合政策学部、外国語学部という医療系・人文社会科学系の学部を有する総合大学です。建学の精神「真善美の探究」を通して、優れた人格を持ち、人のために尽くすことのできる国際的な人材の育成に力を注いでいます。

<https://www.kyorin-u.ac.jp/>

### **NANO MRNA 株式会社**

新たな治療技術として注目される mRNA に特化した IP Generator 企業です。mRNA 医薬品の研究開発に国内企業に先駆けて取り組んできた経験と実績及びこれまでに築いた豊富なネットワークを生かして、効率的に複数の mRNA 医薬品の創薬及び知財獲得を進め、臨床開発ステージに入る時点までに、臨床開発を実施可能な製薬企業にライセンスアウトします。

<https://www.nanomrna.co.jp/>

2024年3月28日