



配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

報道の解禁日(日本時間)

(テレビ, ラジオ, インターネット) : 2024 年 10 月 17 日(木) 午前 9 時 01 分

(新聞) : 2024 年 10 月 17 日(木) 付夕刊

2024 年 10 月 15 日

報道機関 各位

安全・安心な高純度 mRNA の高効率な合成法を確立 ～がんワクチン、遺伝性疾患向け国産医薬の開発研究を加速～

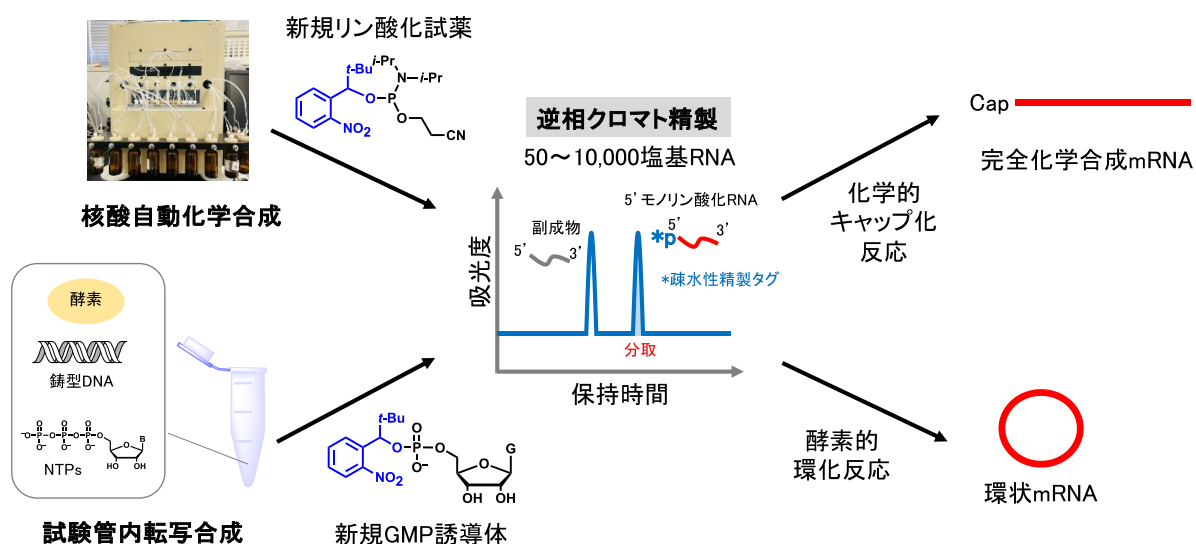
【本研究のポイント】

- ・数十塩基から数千塩基の 5'モノリン酸化 RNA^{注1)}の高純度合成技術を開発。
- ・本技術を活用することにより、完全化学合成 mRNA^{注2)}や環状 mRNA^{注3)}の高効率合成が実現。
- ・超高純度の次世代mRNA により、効果の持続性が高く副作用が少ない医薬品の開発に寄与。

【研究概要】

名古屋大学大学院理学研究科の阿部 洋教授(糖鎖生命コア研究所 統合生命医科学糖鎖研究センター分子生理・動態部門 教授)、乙竹 真美博士後期課程学生、稲垣 雅仁特任助教らの研究グループは、既存の mRNA 医薬の効果を上回る次世代型の完全化学合成 mRNA および環状 mRNA の高効率な合成法を開発しました。mRNA は、コロナワクチンなどの感染症予防や、さまざまな遺伝性疾患の治療に利用されることが期待されています。しかし、現行の mRNA は体内で不安定で効果の持続性が低いことや、製造過程で副生成物が生じ、純度が低いために炎症などの副作用が問題となっていました。これらの問題を解決する手段として、高純度かつ生体内で安定性の高い次世代型の完全化学合成 mRNA および環状 mRNA の開発が求められていました。しかし、これまでこれらの mRNA の製造がボトルネックとなり、医療応用研究が進展していませんでした。今回、製造過程で重要な中間体である 5'モノリン酸化 RNA を高純度で合成する方法を開発し、完全化学合成 mRNA および環状 mRNA の高効率な製造法を確立しました。

この成果は、完全化学合成 mRNA および環状 mRNA をはじめとする、従来の mRNA よりも優れた次世代 mRNA 医薬の開発に向けた RNA 創薬研究の加速に貢献し医療応用が推進されます。本研究成果は、2024 年 10 月 17 日午前 9 時 01 分(日本時間)付オックスフォード大学出版局が発行する雑誌『Nucleic Acids Research』に掲載されます。



【研究背景と内容】

mRNA 医薬は新型コロナウイルス感染症の拡大に伴い、感染症ワクチンへの応用に加え、がんワクチンや遺伝性疾患の治療を目的としたタンパク質補充療法など幅広い応用が期待されています。mRNA 医薬は、多段階の酵素反応と精製工程が必要であり、その製造面での課題が指摘されています。さらには、一般的な mRNA は生体内に存在する核酸分解酵素によって容易に分解されるため、その薬効が持続しないという課題も指摘されています。これらの課題の克服のため、完全化学合成 mRNA や環状 mRNA といった新たな mRNA の開発が進められています。

完全化学合成 mRNA は、酵素反応を介さずに化学反応のみにより合成されるため、一般的な酵素反応に基づく mRNA 合成よりも短工程であり、迅速に合成が完了します。完全化学合成 mRNA の合成の鍵となるステップは、固相合成により化学合成した 5'モノリン酸化 RNA に対する化学的キャップ化反応です。この時に原料となる 5'モノリン酸化 RNA には、固相合成において生じた副成物(不完全長 RNA)が含まれることになります。既存の技術では、不完全長 RNA を完全には除去できず、純度の高い完全化学合成 mRNA の合成は困難でした。本研究では、疎水性精製タグとして機能するニトロベンジル基を導入した新規リン酸化試薬を開発し、完全長の 5'モノリン酸化 RNA を精製できる技術を開発しました。これにより、不完全長 RNA が除去でき、純度の高い完全化学合成 mRNA の製造が実現しました(図 1)。一般的な製造法である転写合成では、長さには大きな分布があり、多数の非目的物が含まれた低純度な生成物であるのに対して、完全化学合成 mRNA は長さには分布がなく目的物のみの超高純度生成物であることがわかりました。

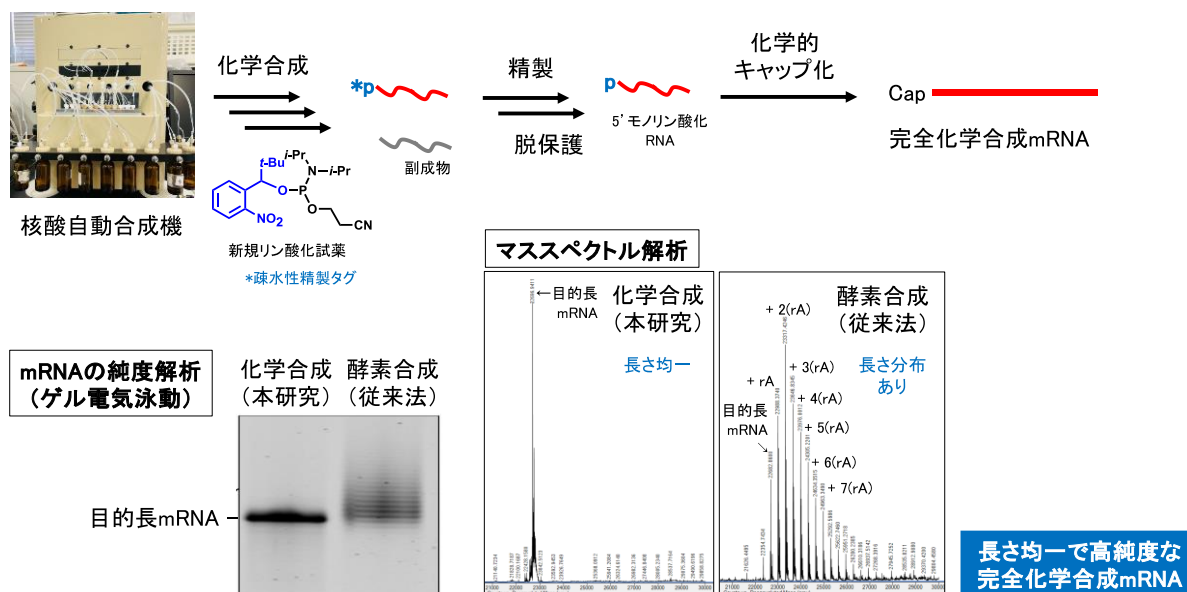
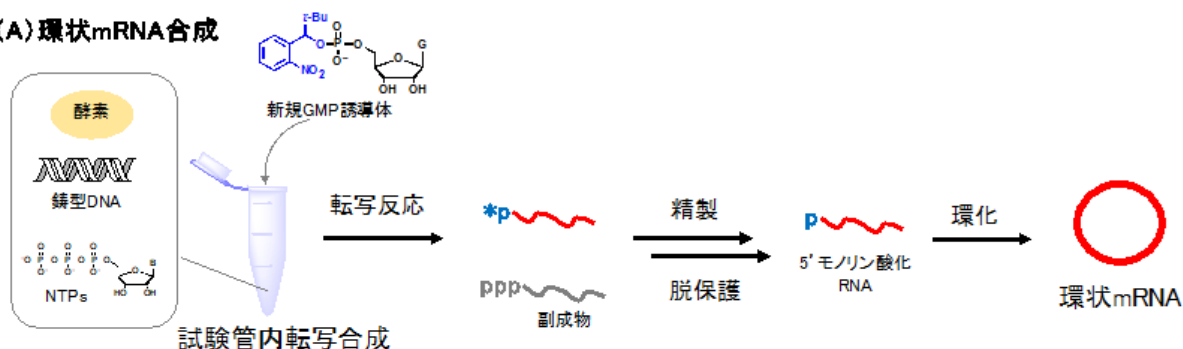


図 1. 完全化学合成 mRNA の高純度合成

環状 mRNA は、末端構造を持たないため核酸分解酵素に対する分解耐性を示し持続的な薬効発現が期待されます。環状 mRNA の合成は、5'モノリン酸化 RNA の RNA リガーゼによる環化反応により達成されます。この時、原料となる 5'モノリン酸化 RNA は、グアノシン 5'-モノリン酸(GMP)を一定割合で加えた試験管内転写反応(4 種類のヌクレオシド 5'トリリン酸(NTPs)を含む)により合成されます。この時、生成物は 5'トリリン酸体と 5'モノリン酸体の混合物となります。5'トリリン酸体は RNA リガーゼによる環化反応の基質にならないため、純度の高い 5'モノリン酸化 RNA の合成が重要です。本研究では、疎水性精製タグを有する新規 GMP 酸誘導体を開発し、本誘導体を用いた試験管内転写反応とつづく逆相高速液体クロマトグラフィーにより 5'モノリン酸化 RNA を単離精製できることを示しました。これにより、純度の高い 5'モノリン酸化 RNA を用いた環化反応が実現しました(図 2A)。合成した環状 mRNA のタンパク質発現能は、マウスモデルを用いて評価しました。インターナルリボソームエントリーサイト(IRES)と呼ばれるリボソーム結合配列を導入することによりタンパク質発現が誘導され、mRNA 医薬としての有用性が示されました(図 2B)。

(A) 環状mRNA合成



(B) タンパク質発現量の評価

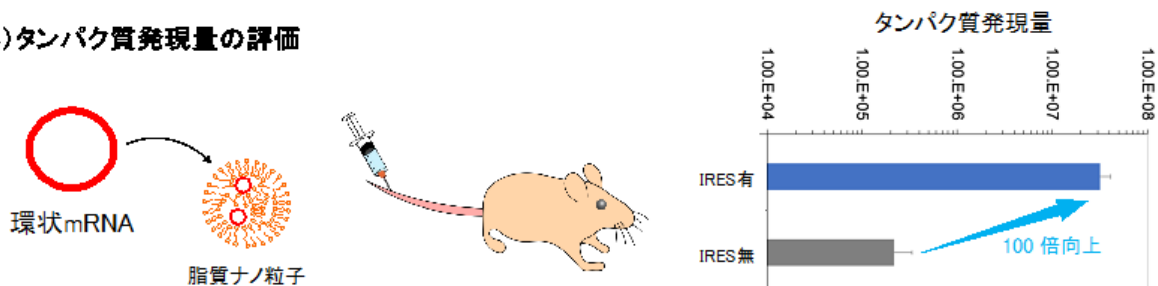


図 2. 環状 mRNA 合成への応用

【成果の意義】

本研究で開発した新規 5'モノリン酸化 RNA 精製技術を用いることで、完全化学合成 mRNA や環状 mRNA の高効率合成を可能にしました。この研究成果は、既存の mRNA よりも活性の高い mRNA 医薬の開発へ向けた有力なツールとなり、RNA 創薬研究の加速が期待されます。今後 2 年を目処に、がん抗原ペプチドを発現する mRNA ワクチンや遺伝性疾患に対する mRNA 医薬の製造へと応用し、国産 mRNA 医薬としての展開を目指していきます。

本研究は、JST CREST、JSPS 科研費、および AMED LEAP の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注 1) 5'モノリン酸化 RNA:

RNA 鎖には 5'末端ヒドロキシル基と 3'末端ヒドロキシル基が存在し、5'ヒドロキシル基上にリン酸基が付加された RNA を意味する。

注 2) 完全化学合成 mRNA:

酵素反応を介さずに全工程が化学反応により製造される mRNA である。合成できる長さに制限があるが、位置特異的な化学修飾の導入により活性向上が期待できる。

注 3) 環状 mRNA:

末端構造を持たない輪っかのような形を持つ mRNA である。核酸分解酵素や免疫受容体に認識されにくいといった特徴を持つため、その医薬応用が期待されている。

【論文情報】

雑誌名: Nucleic Acids Research

論文タイトル: Development of hydrophobic tag purifying monophosphorylated RNA for chemical synthesis of capped mRNA and enzymatic synthesis of circular mRNA

著者: 乙竹真美(名古屋大学), 稲垣雅仁(名古屋大学), 木村誠悟(名古屋大学), 恩田馨(名古屋大学), 川口大輔(名古屋大学), 村瀬裕貴(名古屋大学), 多田瑞紀(名古屋大学), 福地康佑(名古屋大学), Gao Yinuo(名古屋大学), 小久保建吾(名古屋大学), Acharyya Susit(名古屋大学), Meng Zheyu(名古屋大学), 石田竜真(名古屋大学), 河崎泰林(名古屋大学), 阿部奈保子(名古屋大学), 橋谷文貴(名古屋大学), 木村康明(名古屋大学), 阿部洋(名古屋大学)* (*は責任著者)

DOI: 10.1093/nar/gkae847

URL: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkae847>



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。



東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>