



名古屋大学
NAGOYA UNIVERSITY



理化学研究所

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): 2025 年 2 月 19 日(水) 19 時

(新聞): 2025 年 2 月 20 日(木) 付朝刊

2025 年 2 月 18 日

報道機関 各位

環状 mRNA にキャップ構造を導入しタンパク質合成を高効率化 “ICIT”機構発見で、抗体療法など医薬利用に期待

【本研究のポイント】

- ・鎖の内部にキャップ構造^{注1)}をもつ環状 mRNA を設計・合成した。
- ・独自の分子構造が高い安定性と高い翻訳^{注2)}能を兼ね備えることを証明。
- ・キャップ構造を持つ RNA 鎖と環状 mRNA ^{注3)}が相互作用することで、環状 mRNA の翻訳反応を促進する、新たな翻訳促進メカニズムを発見。
- ・がん細胞などの病気の細胞でのみ翻訳を起こすことができる翻訳スイッチを開発。

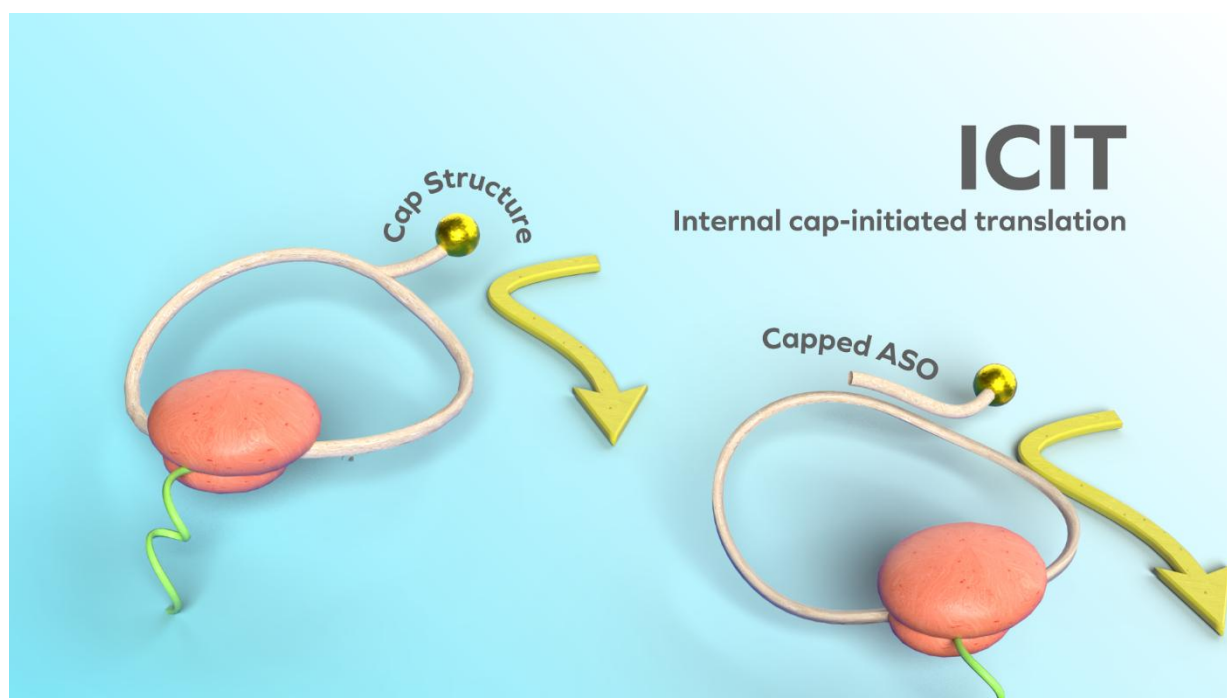
【研究概要】

名古屋大学大学院理学研究科の阿部 洋 教授、福地 康佑 博士後期課程学生、中嶋 裕子 研究員、阿部 奈保子 特任准教授の研究グループは、理化学研究所開拓研究本部の岩崎 信太郎 主任研究員、七野 悠一 研究員、東京科学大学 内田 智士 教授との共同研究で、キャップ構造を環状 mRNA に結合させることで翻訳を開始できることを見出し、新しい翻訳機構として internal cap-initiated translation (ICIT) と命名しました。ICIT 機構を用いることで、環状 mRNA からの高効率な翻訳や、疾患特異的な翻訳制御が可能になりました。

環状 mRNA は直鎖 mRNA と比較し、安定性が高く、炎症作用が低いことから、次世代の分子設計として期待されていました。しかしながら、これまでの環状 mRNA の設計では、タンパク質合成量が少ないため実用化が困難でした。

今回発見した ICIT 機構を用いることで、環状 mRNA からの高効率なタンパク質合成が可能になりました。さらに ICIT 機構を利用し、がんをはじめとした病気の細胞や目的組織でのみタンパク質合成が起こるような翻訳反応スイッチを開発し、mRNA の副作用を下げるために有用な技術を開発しました。ICIT は生体内で翻訳反応を制御する機構として使われる可能性があり、重要な課題として研究が進むことが期待されます。

本研究成果は、2025 年 2 月 19 日 19 時(日本時間)付 Nature 誌が発行する雑誌『Nature Biotechnology』に掲載されます。



【研究背景と内容】

新型コロナウイルス感染症に対して使われたmRNA ワクチンの分子構造は、生体中に存在する mRNA 分子と同じく、5' 末端にキャップ構造を有する直鎖状mRNA でした。直鎖状 mRNA においては、キャップ構造が翻訳開始を引き起こす役割を持つため、必要不可欠な構造です。一方で最近になり、環状構造の mRNA が次世代mRNA 医薬として使えるのではないかと期待されるようになりました。実際に米国では、環状 mRNA を用いた医薬品を開発するベンチャー企業が複数起業しています。

環状mRNA は末端構造がないため、生体内酵素に分解されやすく、翻訳持続性が高いことと副反応である炎症作用が低いことがわかってきました。環状mRNA から翻訳を起こすためには、内部リボソーム進入部位 (internal ribosome entry site, IRES) と呼ばれる 600 塩基^{注4)}以上の長い配列を導入する必要があります(図1A)。環状 mRNA の研究者は、この IRES 配列を最適化することで、翻訳能の向上を目指すことが一般的でした。しかし、IRES を有する環状 mRNA からの翻訳能は、キャップ構造を有する直鎖状 mRNA の翻訳能を超えることはなく、長い配列が必要となることから製造における困難さが大きな問題となっていました。

一方、本研究では末端のない環状 mRNA にキャップ構造を導入してはどうかと考えました。一般的に、キャップ構造は mRNA 末端でのみ、翻訳開始を促進できると考えられており、mRNA 鎖の内部にキャップ構造を導入する試みは非常識的でありながら革新的な着想でした。本研究では、この着想を internal cap-initiated translation (ICIT)として命名し提唱しました。

ICIT を実現するために、キャップ構造を環状 mRNA に提示するための2つの分子設計を考えました。図1Bには、環状mRNAに分岐構造を作ることで、キャップ構造を共有結合的に導入したキャップ化環状mRNA(Cap-circRNA)を示します。図1Cには、環状 mRNAにキャップ構造を有するアンチセンスオリゴ核酸をハイブリダイゼーションするこ

とで、キャップ構造を非共有結合的に導入したキャップ化環状mRNA (CapAsRNA) を示します。

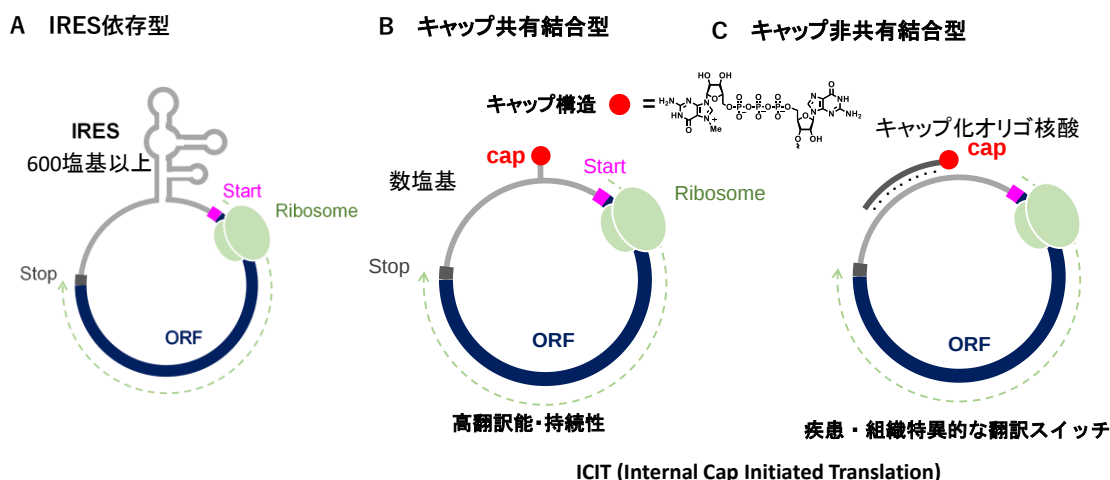


図 1. 環状 mRNA の翻訳能を向上させる IRES 機構と ICIT 機構の概要

初期の実験において、Cap-circRNA は、RNA 鎖内部に導入したキャップ構造が翻訳システムを呼び込むことで、環状mRNA がコードするタンパク質を高効率で合成したことから、キャップ構造が内部にあっても翻訳を誘起することができる ICIT 現象が起こることが確認されました。さらに、Cap-circRNA は、環状構造由来の高い安定性、翻訳能、及び翻訳持続性を示すことが明らかになりました。マウスを用いた発光タンパクの合成量を評価する実験において、Cap-circRNA は、一般的に用いられている IRES 配列を導入した環状 mRNA と比較し200倍以上のタンパク合成量を示すことが示されました(図 2A)。さらに、タンパク合成量の時間変化を解析する実験を行ったところ、一般的な直鎖状のmRNA 構造が時間とともに減衰するのに対して、Cap-circRNA は、安定性ゆえにむしろ上昇傾向を示し、50時間後において10倍以上のタンパク合成量を示しました(図 2B)。以上のように、キャップ構造を共有結合的に導入した環状mRNA は、これまでに用いられてきた直鎖状のmRNA や IRES 導入環状mRNA より、高い安定性、翻訳能、及び翻訳持続性を有することが明らかとなり、今後、抗体療法、ゲノム編集、タンパク質補充療法などの mRNA 医薬への利用が期待されます。

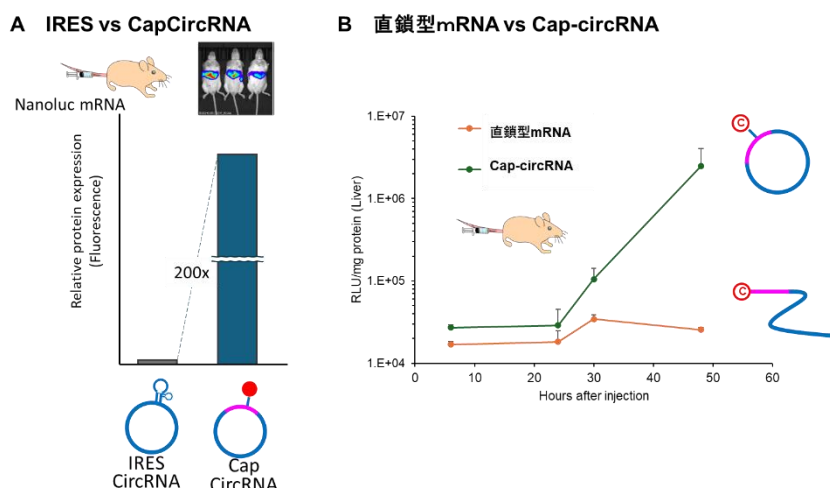


図 2 キャップ共有結合型環状mRNA を用いた高効率で持続的なタンパク質合成

次に、図1Cに示したキャップ構造を有する化学合成オリゴ核酸を環状mRNAにハイブリダイゼーションさせてキャップ構造を環状 mRNA に提示した CapAsRNA の翻訳活性を培養細胞で解析しました。キャップ化化学合成オリゴ核酸には、炭素リンカー、2' OMeRNA、LNA などの非天然核酸を導入することで、環状mRNAに対して強く結合をできることや生体内安定性を高めることができます(図3A)。人工キャップ化オリゴ核酸をもちいることで、環状 mRNA 単体と比較し、最大50倍以上の翻訳活性向上を確認出来ました。環状RNAは、生体内に多数存在していることが報告されています。人工キャップ化オリゴ核酸による本手法を用いることで内因性環状mRNAの翻訳量向上を起こすことが可能であり、医薬としての利用が期待されます。

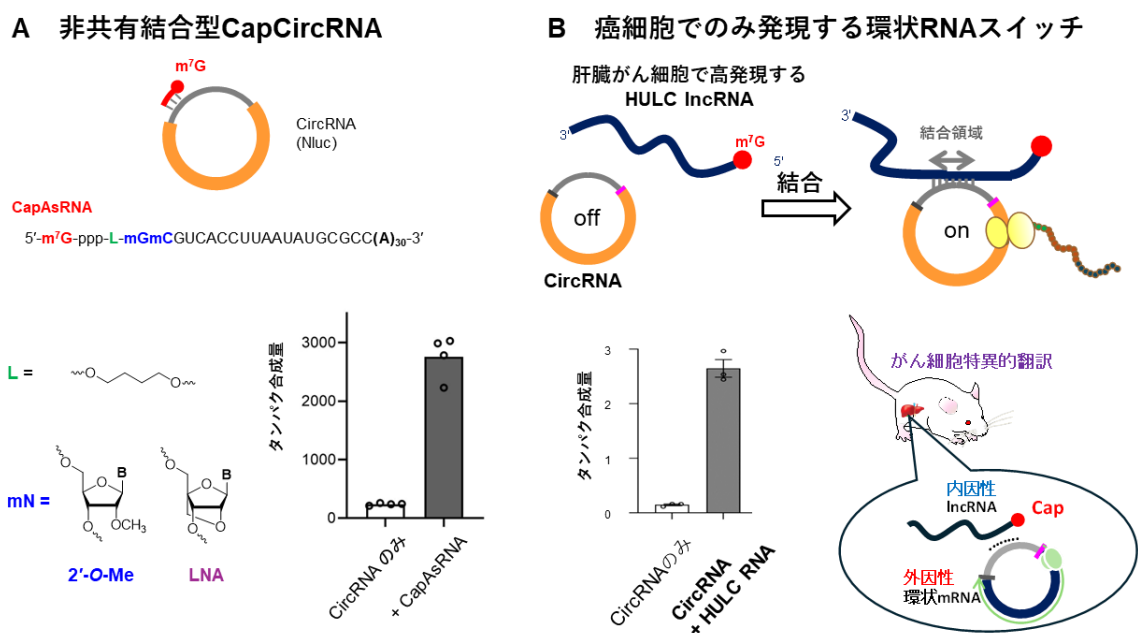


図 3 キャップ非共有結合型環状mRNA を用いたがん選択的翻訳スイッチ

ICIT 機構を使うことで、生体内に発現している RNA マーカーに応答して組織・疾患部位特異的に翻訳反応を誘起できる翻訳制御スイッチの設計が可能になります。mRNA や long noncoding RNA(lncRNA)は、脳、肺、すい臓などの組織や癌などの疾患細胞特異的に高発現することが知られており、その共通構造として5'末端にキャップ構造を有しています。これら RNA マーカーに配列特異的に結合する環状 mRNA を設計することで、生体内でキャップ構造が提示された環状mRNAが生じて、RNAマーカー依存的に翻訳が起こることがICIT原理上可能になります。研究グループは、肝臓がん細胞で高発現している HULC lncRNA を標的に、環状RNAを設計したところ、HULC lncRNAの存在下において、タンパク合成量が50倍以上向上することが明らかとなりました。(図3B)。ICIT を利用することで、一細胞レベルで癌細胞と正常細胞を見分けて治療用タンパク質を疾患細胞のみで作り出すことが可能になり、副作用のない革新的な mRNA 医薬品を設計することが可能になります。

【成果の意義】

本研究では ICIT 現象を発見することで、環状mRNA に様々な機能を持たせることができるようになりました(図4①～③)。ICIT を利用した①共有結合型キャップ化環状mRNA を用いたタンパク質補充をはじめとしたmRNA 医薬の開発、②人工キャップ化mRNA による内因性mRNA のタンパク合成量の向上法、③一細胞レベルでの癌や組織疾患高選択な翻訳制御技術による副作用のない精密医薬の開発の展開が期待されます。さらに、図4④にあるように、ICIT は内因性 lncRNA と内因性mRNA が相互作用による翻訳制御機構として、生体内で実際に起こっている可能性があります。実際に、lncRNA と内因性mRNA が生体内で相互作用することは多数の論文で報告されています。このような翻訳制御機構を明らかにできれば、生命現象・疾患の理解につながり、新しい医薬開発につながることを期待されます。

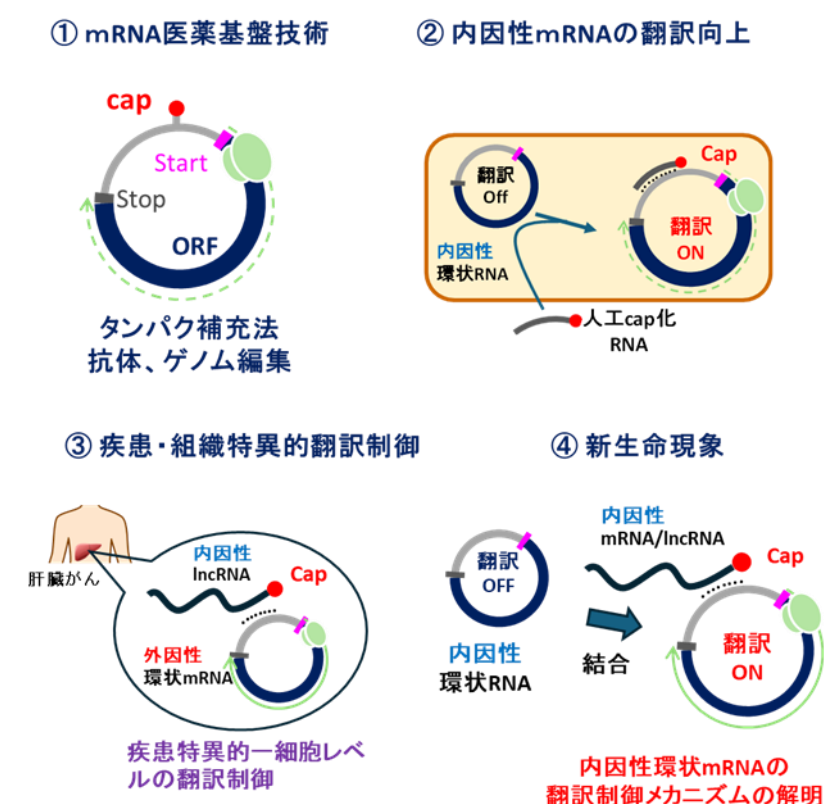


図4 ICITに基づく新たな翻訳制御技術の開発と新たな生命現象

本研究は、2021 年度から始まった日本医療研究開発機構(AMED)の 革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ(LEAP)事業「化学を基盤とした mRNA の分子設計・製造法の革新とワクチンへの展開」の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注1)キャップ構造

mRNA の 5' 末端に存在する修飾構造であり、mRNA の翻訳促進や安定性向上など、必要不可欠な構造。

注2)翻訳

mRNA からタンパク質が合成される過程。翻訳能を向上させることが mRNA 医薬の発展に重要。

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。

注4)塩基

RNA の長さの単位。リボヌクレオシド 1 分子を 1 塩基として数える。

【論文情報】

雑誌名: Nature Biotechnology

論文タイトル: Internal cap-initiated translation for efficient protein production from circular mRNA

著者: 福地康佑(名古屋大学)、中嶋裕子(名古屋大学)、阿部奈保子(名古屋大学)、木村誠悟(名古屋大学)、橋谷文貴(名古屋大学)、七野悠一(理化学研究所)、Yiwei LIU(名古屋大学)、荻巣亮子(名古屋大学)、杉山里美(名古屋大学)、川口大輔(名古屋大学)、稲垣雅仁(名古屋大学)、Zheyu MENG(名古屋大学)、梶原司琉(名古屋大学)、多田瑞紀(名古屋大学)、内田智士(東京科学大学)、Ting-Ting LI(名古屋大学)、Ramkrishna MAITY(名古屋大学)、河崎泰林(名古屋大学)、木村康明(名古屋大学)、岩崎信太郎(理化学研究所)、阿部洋*(名古屋大学) (*は責任著者)

DOI: 10.1038/s41587-025-02561-8

URL: <https://www.nature.com/articles/s41587-025-02561-8>