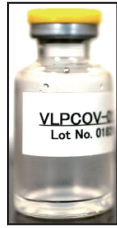


新しいワクチンが次から次に -レプリコンワクチン-

はじめに

私たちは生ワクチンや不活化ワクチン、トキシドと言ったなじみのワクチンをこれまでの感染症の予防に使用してきました。しかし新型コロナウイルス感染症ではファイザー社やモデルナ社のmRNAワクチンが登場、日本でも今年の2月から使用されています。この従来のワクチンとは異なるmRNAワクチンは、始めこそ疑心暗鬼で迎えられたものの、現在では新型コロナウイルス感染症の感染対策の手段としてもはや主流になっています。

そんな中、日本の創薬ベンチャー「VLPセラピューティクス・ジャパン」が日本政府のバックアップの下、大学との共同研究によって新しいワクチン「レプリコンワクチン」を開発、現在治験の段階に入っており、来年には実用化の見込みであることが発表されました。



レプリコンワクチン

レプリコンワクチンとはなにか

レプリコンとはレプリカから派生した言葉で、複製という意味があり、このワクチンが生体内に入ると、自らのRNAを複製してコピーを作り、自己増殖します。

新型コロナウイルスはヒトの細胞(肺のII型細胞の受容体)に接触し、感染するスパイクと呼ばれる突起構造が存在します。ファイザー社やモデルナ社のmRNAワクチンは、この新型コロナウイルスのスパイク構造のRNAに似せた遺伝情報を含んだRNAをリン脂質構造に封じ込め体内に注入し、ヒトの生体内でスパイク構造を作り、この構造物に対する免疫反応で新型コロナウイルスと戦う抗体を作っています。

一方、レプリコンワクチンは、基本的にはファイザー社のワクチンと同様にmRNAを用いて抗体形成を行うのですが、スパイク構造の遺伝情報が生体内で自己増殖し、少量のmRNAの生体への投与でも抗体形成が増加する仕組みです。なおこの自己増殖は10日間前後で終了するため、安全性には問題がありません。

少量投与は副反応を小さく抑える効果が

ワクチン接種時にヒトの身体に起こる予期せぬ反応を副反応と言います。副反応はワクチンに含まれるmRNAの量や添加物に依存します。ワクチンに含まれるmRNAの量はファイザー社が30 μ gで、モデルナ社は100 μ gですが、自己増殖するmRNAは少量で済み、これら2社の10分の1もしくは100分の1で済むのではないかと想定されています。副反応には添加物も関与しますが、含有RNA量が少ないことは副反応発現には有効に働くものと思われます。

mRNAワクチンの作成には核酸を合成するために人工的な核酸成分が必要ですが、含有mRNAが少ないレプリコンワクチンは原料も少なく、また、作成に要する時間の短縮も図ることが出来るという利点があります。

レプリコンワクチン理解のために「リボザイム」を知る

リボザイム(ribozyme)という言葉があります。リボザイムとは触媒としてはたらくリボ核酸(RNA)のことで、リボ酵素とも呼ばれています。リボザイムはトーマス・チェック、シドニー・アルトマンによって発見され、彼らはこの功績により1989年にノーベル化学賞を受賞しています。

彼らの発見より前は、生体内で起こる様々な反応はすべてタンパク質でできている酵素が反応物質に触媒として働き、生体内の反応を制御していると考えられていました。しかし、生体内の一部の反応はタンパク質でできた酵素ではなく、RNAが制御していることが見出され、これをRNAと酵素(Enzyme)に因んでリボザイムと命名されました。

リボザイムはテトラヒメナの研究中发现された核酸成分です。リボザイムは特定の配列を有するRNA鎖であり、リボザイム単体でRNA自身を切断したり、貼り付けたり、挿入したり、移動したりする活性・能力(自己スプライシング機能)を持つ優れたもので、つまりRNAがポリメラーゼなどの存在なしに自分で自分を編集することを可能にしている、と言えます。

また、リボザイムはそれまでのタンパク質合成の概念を大きく変化させ、RNAの翻訳産物であるタンパク質の多様化と機能発現に非常に貢献していると考えられるようになりました。

わくわくするRNAワールド仮説

リボザイムの発見は、RNAが遺伝情報と生体内の反応の両方を扱うことができることを証明し、生命の起源時はRNAが重要な役割を果たしていたとするRNAワールド仮説(注1)を生み出すきっかけになりました。またヒト免疫不全ウイルス(HIV)治療の新たな戦略になる可能性を提供し、現在幅広く研究が行われています。

(注1)RNAワールド仮説

RNAワールドとは原始地球上に存在したと仮定される、RNAからなる自己複製系のことをいいます。また、これがかつての原始時代に存在し、現生生物へと進化したという仮説をRNAワールド仮説と呼んでいます。RNAワールドという学名は1986年、ウォルター・ギルバートによって提唱された生命の起源説の一つです。

一方、逆に、核酸より先にアミノ酸が重合してポリペプチド・タンパク質が生まれ、これが触媒として働いて新たな核酸を生み出し生命の起源になったとする仮説をプロテインワールド仮説といえます。

現在の生物は、タンパク質でできた酵素が触媒としてDNAやRNAといった核酸を合成し、核酸の配列を基に酵素を合成しています。このタンパク質でできた酵素とDNAやRNAどちらが本来の起源なのかは長らくの生命科学の疑問でした。しかし、今回紹介したタンパク質でできた酵素ではなく核酸であるRNAでありながら自己スプライシング機能を持つリボザイムやRNAを基にDNAを合成する逆転写酵素が発見されたことで、RNAが酵素(ポリペプチド)と遺伝情報(DNA)両方の起源となりうるということが証明され、RNAワールド仮説が提唱されるようになったのです。

RNAワールドからDNAワールドへのその後の発展は、RNAからタンパク質に生化学反応の触媒が移行し、RNAはタンパク質の配列を示す遺伝暗号としての機能を持つようになったこと、核酸のRNAが不安定な分子なので、RNAからDNAがその機能を担うようになり、変化したと考えられています。

しかし、RNAワールド仮説を生命の起源説として主張するにあたってはいくつかの問題点が指摘されています。その主要な問題点とは、「様々な核酸類似体の存在下で、これらがRNA特有の結合様式をとった根拠が無い」、「RNAはDNA等と比べ不安定な分子であり分解されやすい」、「現時点では自己複製能力をもつRNA分子そのものが見つからない」などがあります。

終わりに

RNAの自己増殖と自己複製という問題は生命の起源にまで挑戦する課題です。しかも、その主体をRNAが担っているかもしれないというワクワクした話題でした。

私たちは新型コロナウイルス感染症の流行によりさまざまな困難な状況に直面しているものの、一方では多くのこともまた学んでいるのです。