

第 131 回 技術懇談会講演記録

1. 日時・場所

令和 4 年 2 月 5 日 (土) 13:00-15:30

オンライン (zoom) により実施 参加人数 53 名

2. 講演テーマ及び講演記録

1. 「ICT/IoT 技術と設備管理」

講師 林 和弘 氏 SCE・Net 会員、元三菱化学(株)フェロー

概要

設備管理とは設備の維持と向上を図るマネジメントであり、社会の要求に応じた最適化と PDCA により向上させるマネジメントである。寿命を延長させ安定させることがミッションであり、故障低減には再発防止型活動が有効だが、未然防止やヒューマンエラー防止も必要で、現在は部品レベルでの設備管理が求められている。設備管理技術の変遷で、科学的取り組みの信頼性工学、部品レベルでの信頼性中心保全、リスクを基にした保全などの向上のエポックがあり、部品レベル・リスクが現在の動向で化学産業ではリスクを基本にした設備管理が適切である。産業インフラが 50 年超の経年を迎え事故防止の観点からも重要性が一層増している。飛躍的な ICT/IoT の個別技術が注目されており、特に IoT による新規データの採取や運転/検査・工事記録のテキストを含むビッグデータ解析への AI 適用によるモデル化など、行政のリードも化学プラントの ICT 化を推進している。設備管理への ICT 適用では個別技術の「設備診断」と PDCA の「マネジメント」への適用が考えられ、多数の設備診断への適用に比較しマネジメント分野にはまだまだの感がある。特に生産性の向上に大きく寄与すると思われる工事の実施における適用に可能性があり、その事例として工事管理の生産性向上の案が示された。さらに向上に繋がる効果解析への適用についての提案がなされ、最後に各市場への適用技術と IT 化への考慮が示された。

(林和弘 記)

2. 「メッセンジャーRNA (mRNA) を用いた新しい創薬・遺伝子治療」

講師 位高 啓史 氏 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生体材料機能医学分野 教授

概要

1. m-RNA 医薬、ワクチンとは何か、その開発経緯

通常の遺伝子発現メカニズム (セントラルドグマ) が、DNA → (転写) → mRNA → (翻訳) → タンパク質であるのに対して、mRNA 医薬・ワクチンでは、人工的に合成した mRNA を投与して、これを鋳型にして翻訳し細胞内にワクチンや疾患治療に用いるタンパク質を作らせることで、治療を行う。

その特徴は、

- ・ mRNA 自体は情報伝達物質であり、情報を投与して体内でクスリを生産させる、新しいタイプの医薬品。
- ・ 4 種類の核酸の並べ方は自在に設計できるので、どのようなタンパク質でも産生が可能。
- ・ 一定時間タンパク質翻訳を行った後、mRNA は自然に分解し、ゲノムへの挿入リスクもないので、安全性が高い。

では、なぜこれまで mRNA は使われなかったのか？

体内投与を困難にする 2 つの問題点が存在したため、その実用化には技術開発が必要であった。

- (1) mRNA は強い免疫反応を引き起こす (自然免疫機構が関与する免疫原性)
⇒ mRNA 分子設計・製造技術の進歩
- (2) 生体内環境で mRNA は極めて不安定で、細胞外では急速に分解される
⇒ mRNA を生体内の標的部位に運ぶ技術 (DDS) の開発

mRNA をクスリとして用いるために必要な技術 (mRNA 分子設計、製造技術)

mRNA の調製は、鋳型 DNA の作成 (目的タンパク質をコード化)、RNA の作成 (鋳型 DNA から In vitro 転写)、タンパク質翻訳可能な mRNA の作成 (RNA から Processing)、の 3 ステップで行われる。

二つのブレイクスルー技術

- ・効率よくタンパク質産生する mRNA を作成するブレイクスルー技術として、ARCA 法（CAP 構造の改良；逆向き mRNA の生成を抑制）が生まれ、更に改良された種々の mRNA 作成法が実用化されている（ARCA 法は画期的な発明だが、一人の発明ではなく小さな発明の積み重ね故に、ノーベル賞受賞者は出ていない）。
- ・また、mRNA の免疫原性について、修飾核酸を用いた mRNA が炎症を起こしにくいことが発見され（2005 年、Kariko 先生 et al. ; シュードウリジン）、免疫反応を回避する修飾 mRNA 作成法が考案された。この技術が出来たおかげで、開発の機運が高まり、BIONTECH(2008 年)、moderna(2010 年)も、この時期に設立された。その後も、mRNA の翻訳効率、持続性、免疫原性制御に向けた改良や、用途に応じた最適化が進められている。mRNA 自体は、生体内に存在するもので物質特許にはならないため、機能と結び付けて特許化を図るため、これらの最適化は、特許戦略とも密接に関連している。

ここで少し、ご自身の研究の一端を紹介

古い方法だと、Poly(A)は、ポリメラーゼによって重合させて作って行くが、鎖長分布がどうしても出来てしまい、薬として使うには困る。そこで対策として、予め鋳型になる DNA の段階で Poly(A)も組み込んでしまう。つまり、DNA の段階で Poly(A)を別に作ってガチャンと DNA に挿入するのだが、A だけをつなげて作るのは難しく、150 ぐらいの鎖長までしかできない。実際には制限酵素の挿入などで 120 前後が限界である。

これに対して生体内の実際の mRNA の Poly(A)は 200~300 のものが多い。そこで演者の研究室では、120 のものを連結して、倍数の 240、360 と作る工夫をしてみた。これらのタンパク質産生をみると、120 よりも 240 の方がいいが 360 はだめで、丁度良い長さがあり、長すぎる Poly(A)は疎外的になるという事がわかった。ただ、これを DNA ベクターに組み込んで大腸菌を培養してみると、ベクターが壊れてしまうという安定性の問題がある事がわかり、そのままの特許化は断念して、現在は単に鎖長を伸ばすだけでなく、色々な構造制御を合わせた研究を進めている。

実際、ファイザーの mRNA ワクチンの Poly(A)は、30 個の A に、訳の分からない変な配列が 10 個挟まって更に 70 個の A が並び、トータルで A が 100 個の構成となっている。これは、推測だが、急ぎワクチンの大量生産を求められる中、ベクターの安定性を重視したためではないかと思う。

取組みをもう一つ紹介すると、次の世代の mRNA 創薬につながる研究にも取り組んでいる。mRNA はどこでもタンパク質産生をする。ただ、更に薬として用いる場合には、必要な部位でのみタンパク質産生を行う必要があるため、その細胞に特異的なタンパク質を検知して、その有無で mRNA のタンパク質への翻訳を ON/OFF することにより、制御する仕組みを考えている。

このようなことをやっている研究者はほとんどいないが、当研究室でうまく行った例を紹介する。どうやって、この検知対象タンパク質を検知するかですが、「CaVT」と呼ばれる翻訳制御因子（遺伝子）を二つの断片に分割して、検知対象タンパク質が存在する場合にのみ、これらの断片が翻訳制御活性を持つ完全な CaVT へと再構成されるようにすることで、検知対象タンパク質の有無に応じた翻訳制御を実現した。

分割した 2 つの断片には、それぞれ、2 種類のタンパク質（片側には検知対象タンパク質に結合する機能を持つタンパク質（nanobody：ラクダの抗体）、もう片側には 2 つの断片が近付いた時に結合して完全な CaVT へと再構成する機能を持つタンパク質）を融合させておく。この 2 つの断片と、この翻訳制御遺伝子に制御される合成 mRNA を投与しておくことで、合成 mRNA からタンパク質への翻訳の ON/OFF を制御するというもので、どのタンパク質を検知対象とするかも、翻訳制御因子の設計を変えることで、柔軟に変更が可能。この目的は、mRNA の投与後、細胞が性質を変えて行く（例えば分化が進むと活性が落ちてくるような）場合など、身体の中の細胞の状態に応じて、薬の効き方を変えて行くことにつながると思う。今後動物実験などを行って効果を調べていく計画である（論文投稿中、特許申請中）。

ドラッグデリバリーシステム DDS

DDS は、mRNA に比べると研究は古く 1990 年代から化学サイドからの取り組みが行われてきた。もともとは DNA を送達する目的で研究されていたが、それをベースに改良して mRNA 向けにも改良することから発展してきた。DDS に求められる機能は、安定に保持して標的細胞のしかるべき場所に送り

届ける事と共に細胞質内で効率よく mRNA を放出する機能である。

現在使われている代表的なものは、脂質ナノ粒子 (LNP) というもので、細胞膜の成分と同じ脂質を主材料として、これに色々なものがまぶされている。コロナのワクチンはすべてこれであるが、ポイントの一つは、アジュバント能 (免疫を誘導、活性化する機能) が盛り込まれている点。発熱とか副反応の原因は、mRNA 自体よりも LNP の場合がほとんどである。各社それぞれ異なるので、ファイザーのワクチンとモデルナのワクチンで、副作用の出方が違うのもこのため。

なお、DDS については、各社、ほとんど非開示なので、学術的な議論が出来ない状況にある。その他、最近ではポリマー粒子 (ミセル型キャリアなど) があるが、これについては後述する。

2. mRNA が、薬としてのどのように使われているか

感染症のための各社の mRNA ワクチンの特徴を見てみると、

- ・ BioNTech/ファイザー： 液性免疫だけでなく細胞性免疫誘導にも有効と、エビデンスを示して一番明確に言っている (mRNA の重要なポイント)。-70°C と低温保存が必要。
(BioNTech はモデルナのように資金を集められずファイザーと組んだ)
- ・ モデルナ： -20°C と言っているが大きくは変わらない。お金持ちの会社で、世界各国で自販体制を作ろうとしている。
- ・ キュアバックス： 冷蔵保存。治験結果が今一つで、改良版を治験実施中。

以上 3 社がベンチャーとして競い合っているが、その他の企業も含めいずれの企業もそれぞれ独自の工夫をした開発を進めている。

液性免疫と細胞性免疫について

従来のワクチンでは、ウイルスの体の一部 (抗原タンパク) を投与する。mRNA ワクチンの場合は、まず免疫細胞に mRNA を投与して、抗原タンパクを免疫細胞自体が作る。更にこれが分泌されて、認識されて抗体を作る。これが、いわゆる液性免疫というもので、従来のワクチンと同じメカニズム。

もうひとつ、免疫細胞が自分で抗原タンパクを作るから、これがウイルスの表面に呈示されて、これが敵だぞと免疫細胞が触れて回る役割をして最終的にはこのタンパクを持っている細胞を殺してしまう。そういう免疫の仕組みが働く、これが細胞性免疫というもので、がんのワクチンの場合に極めて重要なもの。細胞性免疫があるからこそ、がんのワクチンになる。

ワクチンビジネス

ビジネスの観点では、1980 以降の新しい感染症の流行は 80 件以上あったが、このうち実際のワクチン開発に繋がったのはたった 3 例しかない。これは、ワクチンの薬価が比較的安く、患者数も限られているため、製薬メーカーにとってはペイしないビジネスだから。

ところが、mRNA を使うと、どんなタンパク質もすぐに作れるし、その設計は簡単。mRNA のフォーマットさえ出来ていれば、核酸の配列の部分だけを変えて作ればすぐにできてしまうので時間はかからない。しかも一つ一つのマーケットは小さくとも、まとまってくると非常に大きなマーケットになる。明らかに、モデルナはこの領域を本気で狙って準備を進めている。

がんのワクチン

がんは遺伝子によりがん細胞に変化して起きる病気だが、この時、がん細胞の表面にはネオ抗原が出て来る (敵の顔が変わる) ので、これを調べてネオ抗原となりうる場所を特定して、これに対するワクチンを患者一人一人に設計する。これが出来るのは mRNA ワクチンだけ。

mRNA ワクチンとしては、コロナウイルス流行前までは、がんワクチンの方が重要視されていた (BioNTech は、既に Phase 3 まで進んでいるパイプラインがあって、早ければ 2021、22 年には市場に出てくると言われていた)。この間にコロナが勃発して、すべてのリソースをコロナウイルスに集中せざるを得なかったが、コロナが落ち着くにつれて、今年から来年には出て来るものと期待される。いずれは、オプジーボなどの免疫チェックポイント阻害剤との併用によるがんの個別化医療が進むと期待されている。その場合の最初の適用は、メラノーマになると予想されている。

BioNTech やモデルナはベンチャーだが、Nature など論文もすごいもので、大した会社である。

先生の研究テーマ (mRNA の様々な医薬への活用)

ナノミセル型ナノキャリアを用いた DDS の研究から、mRNA を薬にする事にフォーカスして研究を進めて来た。これまで進めてきた mRNA 医薬研究は、脳虚血性疾患、嗅覚神経障害、アルツハイマー病、脊髄損傷、椎間板疾患、劇症肝炎、膵臓がん、変形性関節炎など、頭の先から足の先までであるが、本日は、そのうちの2つ、変形性関節炎と脳虚血性疾患についてお話する。

変形性関節症：

軟骨がすり減ってしまう病気ですが、軟骨そのものを治す薬はありません。更に軟骨は複雑な構造をしていて、細胞移植などでは再生できない。軟骨の中にある細胞たちに直接働きかけて自ら軟骨を作り直すような治療をトライしないとダメだろうという事で、そこに mRNA を使った。その時に使った DDS が、ナノミセル型キャリア（PEG とポリアミンを連結したブロック共重合体をベースに会合したミセルに mRNA を内包する 2 層構造）で、さまざまな薬剤や遺伝子を内包できる。また、30~100 ナノメートル程度の球形で組織浸透性が高く、細胞内の環境応答性が高いという特徴がある。

現在は、ポリアミン鎖としてはポリアスパラギン酸の主鎖にジエチレントリアミン側鎖が連結されたポリマーを用いているが、このトリアミン側鎖の3つのアミド基のプロトン化状態（と、これに伴うゴーシュ構造／アンタイ構造の変化）が、ある pH 環境で明確に変化する事で細胞膜との相互作用が大きく異なり、酸性環境で特に細胞膜透過性が増加することでエンドソーム（pH5.5）に取り込まれ、続いて急速に細胞質（pH7.2）に放出される。

この DDS を用いて、関節の中に mRNA を投与する事により、軟骨組織の内部にまで広くこの mRNA と届けることが出来て、軟骨の状態を維持することが出来ることが確認された。この結果に基づき、昨年4月にAMEDから資金を得て、東京医科歯科大と東大でプロジェクト化し、2023年開始を目標に、臨床試験を始める。うまく行けば、mRNA を用いた再生医療の世界初の成果になると期待している。

脳虚血性疾患：

急性壊死部分の周辺部の虚血耐性が低い神経細胞の存在（選択的脆弱性）による拡大（遅発性壊死）については、神経保護療法が必要であるが、まだ実用化されている薬剤はない。脳虚血疾患のラットモデルの海馬神経細胞に着目して、BDNF（脳由来神経栄養因子）を発現する mRNA を脳室内に投与したところ、直後投与ではなく虚血後2日後の投与の方が、細胞死抑制効果が得られた。これは、まだ推定だが、mRNA が神経細胞そのものではなく周りの細胞（神経支持細胞：アストロサイト）に多く吸収されていることから、アストロサイトに吸収された mRNA から BDNF が大量に放出されていると考えられる。BDNF mRNA を投与した脳虚血性疾患のモデルラットで、神経細胞死抑制と記憶力改善の治療に成功したが、この結果は、mRNA 医薬を用いた、従来と異なる新しいメカニズムオブアクションに基づくユニークな治療法実現の可能性を示したものと思う。

つい先日、アクセリードと東京医科歯科大で、具体的にこの技術を使った創薬の共同研究を開始する外発を行った（アクセリードは武田からのスピンアウトだが、アメリカの mRNA 創薬ベンチャーのアークトウルスと連携している）。

3. 今後の展望

mRNA 創薬を今後発展させるために重要なことは、

① mRNA をきっちり作る：

企業レベルで作っているサプライヤーは、一択でトライリングのみ。

日本でも、富士フィルム、宝バイオ、アルカリスなど、核酸原薬の CDMO の設立が相次いでいる。ユニークなのは、シュードリシンのトップシェアを持つヤマサ醤油。モデルナもシュードリシンはヤマサ醤油から購入している。今後、日本企業が存在感を出せる領域として、期待される。もう一つの重要な問題は、mRNA の大量合成技術。これはまだまだで、ビオンテックでやっている量産も実験室の延長レベルで、今後の技術革新が期待される。

② DDS：

課題山積で、副作用の抑制（アジュバント能が強すぎる）が必要。特に、疾患治療の医薬品を目的とする場合は、投与の都度、副作用を生じるなどは許容されない。LNP を使うのが本当にいいのか。mRNA ワクチンに比べて mRNA 治療薬の開発が遅いのは、LNP の副作用の問題が大きいのではないかとと思う。また、保存安定性を高める事も重要である。その他、様々な要素があり、今後も DDS は個別に

最適化が進んで行くと思われる。

③ 何のタンパクを投与して何の疾患を治すか（知恵の部分）：

タンパク質を投与する代わりに mRNA を投与している訳ではない。分泌タンパクはタンパク質の直接投与とは、効き方が違う。この点を踏まえた mRNA 創薬が必要である。自分の細胞からたんぱく質を発現させることは、色々な作用が違う。例えば、中和抗体ができる反応を抑えられるのではないか、などが期待されている。また、細胞内のシグナル、膜のたんぱく質は、そもそもタンパク質として投与は出来ない。

mRNA 医薬の進展には、評価技術も重要である。当研究室でも、ラマン分光で、見た目ではわからない軟骨内の変化レベルを観察することができた。将来的には、内視鏡化して診断に活用できないかを考えている。

4. まとめ（mRNA 創薬の可能性）

You could ultimately use mRNA to express any protein and perhaps treat almost any disease.

- Stephen Hoge, president, Moderna Therapeutics

（文責：八馬 進）