



副反応の低減したmRNAワクチンの開発



微生物病研究所 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所 ワクチン創成グループ

特任教授（常勤）吉岡 靖雄

Researchmap <https://researchmap.jp/read0076530>

研究の概要

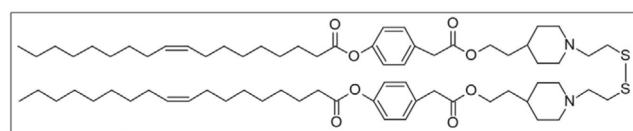
メッセンジャーRNA (mRNA) ワクチンは、発熱などの副反応を高頻度で誘発することから、副反応の低減したワクチンの開発が急務となっている。本研究では、mRNA ワクチンの主要成分である脂質ナノ粒子 (LNP) を改変することで、副反応低減型 mRNA ワクチンの開発を試みた。LNP の構成成分であるイオン性脂質に着眼しスクリーニングすることで、ssPalmO をイオン性脂質として用いた LNP (LNP_{ssPalmO}) が、既存の LNP と比較して炎症性サイトカインの産生を誘導しにくく、低起炎性であることが明らかとなった。また、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルス由来抗原の mRNA を搭載した mRNA-LNP_{ssPalmO} ワクチンは、従来型 mRNA-LNP ワクチンと同等の抗原特異的免疫応答を誘導し、ウイルス感染に対して強力な感染防御効果を示した。さらに、mRNA-LNP_{ssPalmO} ワクチンは、従来型 mRNA-LNP ワクチンと比較して発熱などの副反応を顕著に低減できることも明らかとなった。本結果はマウスにおける結果であり、今後、ヒトにおいて本 mRNA ワクチンの有用性を検証していく予定である。

研究の背景と結果

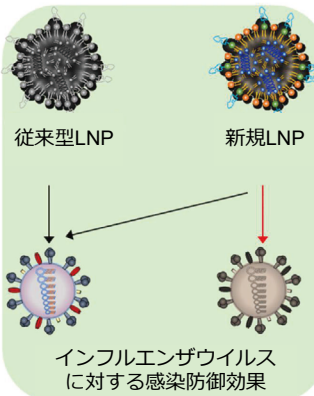
従来の生ワクチンや不活化ワクチンに加え、mRNA ワクチンは新たなワクチンモダリティとしての地位を確立しつつある。一方で、mRNA ワクチンは強力に抗原特異的免疫応答を誘導するものの、炎症性サイトカインの産生に起因する発熱、倦怠感、投与部位の腫脹などの副反応が高頻度に観察されることが報告されており、ワクチン忌避の要因となるなど課題も多い。そのため、有事のみならず平時にも広く適用可能なモダリティとしてさらに発展させるには、免疫誘導能を維持しつつ、副反応を低減する戦略が不可欠である。LNP の主要構成脂質として、イオン化脂質、リン脂質、コレステロール、PEG 脂質が用いられる。特にイオン化脂質は、mRNA の LNP 封入や細胞内送達に必須である一方、アジュバント活性を有し、炎症誘導に関与することが報告されている。そのため、汎用されているイオン化脂質を低起炎性のイオン化脂質に置換することで、低起炎性 LNP を創成できると考えられた。そこで複数のイオン化脂質を検討し ssPalmO に着目した。まず、mRNA-LNP_{ssPalmO} の副反応をマウスで検証したところ、筋肉注射後の発熱や体重減少、血管透過性亢進、血中炎症性サイトカイン産生が、従来型 LNP と比較して有意に低いことが明らかとなった。さらに、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスに対する mRNA ワクチン開発を図ったところ、mRNA-LNP_{ssPalmO} は従来型 mRNA-LNP と同程度の抗原特異的 IgG を誘導した。次に、ワクチン後に H5N1 インフルエンザウイルスを感染させ感染予防効果を評価した。その結果、PBS 群では感染後に体重が減少して全てのマウスが死亡した一方で、いずれの LNP 群においても、全く体重減少は観察されず全てのマウスが生存した。以上の結果から、マウスでの検討ではあるものの、mRNA-LNP_{ssPalmO} ワクチンは従来型 mRNA-LNP ワクチンと比較して、同等の免疫応答を誘導しつつ、副反応を低減可能であることが明らかとなった。

研究の意義と将来展望

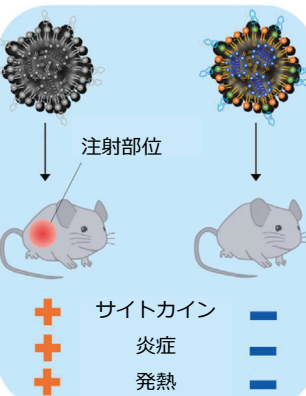
本研究成果は、副反応を誘導しにくく、安心して接種可能な mRNA ワクチンの開発に大きく貢献するものである。さらに、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスによるパンデミックへの対応を視野に入れた mRNA ワクチン開発においても、有用な知見を提供することが期待される。現在、AMED-SCARDA の支援のもと、大阪大学ワクチン開発拠点先端モダリティ・DDS 研究センターを中核に、一般財団法人阪大微生物病研究会、CDMO、国立医薬品食品衛生研究所などと連携した産学官体制の下で、非臨床試験および第 I 相医師主導治験の実施に向けた研究プロジェクトが進行中である。国民が安心して接種できる mRNA ワクチンの実現に向け、引き続き開発を推進していく所存である。

ssPalmO
自己分解性イオン化脂質

ワクチン効果



副反応



ssPalmO をイオン化脂質として用いることで低起炎性脂質ナノ粒子 (LNP_{ssPalmO}) の作製に成功した。さらに、高病原性 H5N1 鳥インフルエンザウイルスに対する mRNA ワクチンに適用し、発熱などの副反応を低減しつつ、強力に抗原特異的免疫応答、感染防御効果を誘導し得ることを見出した。

特 許 PCT/JP2024/026712

論 文 Kawai, Atsushi; Yoshioka, Yasuo et al. Low-inflammatory lipid nanoparticle-based mRNA vaccine elicits protective immunity against H5N1 high-pathogenicity avian influenza virus with reduced adverse reactions. *Molecular Therapy*. 2025, 33(2), 529-547. doi: 10.1016/j.ymthe.2024.12.032参考 URL <https://www.biken.osaka-u.ac.jp/achievement/research/2024/228>
<https://vaccine-cre.biken.osaka-u.ac.jp/>

キーワード ワクチン、感染症、副反応、高病原性鳥インフルエンザ