

異所性核酸を起点とした生体応答研究と創薬

Biological response to, and therapeutic regulation by, ectopic nucleic acids

石井 健
Ken Ishii東京大学・医科学研究所・感染免疫部門・ワクチン科学分野
The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

30 年以上前に端を発し、2020 年コロナ禍にて突然世界から注目を集めた DNA ワクチン、mRNA ワクチンは、DNA や RNA を「設計図」として、また設計図以外の生物活性を目的とする「異所性核酸」として、実際の医療に使われるようになった。特に、SARS-CoV2 の Spike 抗原の遺伝子をコードし、脂質にくるまれた、ウイルスと見まがうほどの 100 ナノメートルの LNP-mRNA というワクチン開発研究の破壊的イノベーションは、サイエンスのカンブリア紀ともいえる変革を引き起こしている。「異所性核酸」を起点とした生体応答の研究は、今後多くの研究者を巻き込み、多くのノーベル賞を生んだ研究領域、RNA 干渉、自然免疫、DNA ダメージ、細胞死、エピジェネティクスといった分野を融合し、新しい研究の「種」を生み出すのでは、個人的には期待している。

核酸、すなわち塩基配列の設計図としての使命を持つ「DNA」、「RNA」だが、その実像は非常に多様性に富んでいる。病原体の DNA、RNA そしてその代謝産物だけでなく、宿主細胞由来の DNA、RNA も細胞死によって放出される核酸の量、質ともに異なる。ウイルス感染などによるプログラム細胞死としての Necroptosis や細菌やウイルス、そしてアジュバントなどによっても起こる好中球などの能動的なゲノム DNA の放出を伴う細胞死である NETosis は異所性核酸による生体応答を起こすことが詳細に明らかになりつつある。加えて感染が伴わず、細胞死に至らない場合でも、前がん病態や老化が進む細胞では、DNA ダメージやその他のストレスによるミトコンドリア DNA 由来の核酸が細胞質に異所性核酸として漏出したり、mRNA の翻訳の異常によって同様に異所性核酸によって引き起こされる生体応答シグナルが知られるようになり、その後の病態形成や増悪に深くかかわることが明らかになってきた。我々はこれらの異所性核酸を含有する微粒子を生体内で定量、定性できる技術を開発すべく研究を進めている。

(https://www.jst.go.jp/kisoken/crest/project/1111095/1111095_2018.html)

加えて、今回のパンデミックほど「ワクチン」が世界の人々にとって「自分事」になったことは今までなかったことであり、感染症や免疫だけでなく、あらゆる分野も巻き込む基礎研究、臨床研究分野にも新しい潮流が生まれてきており、異分野融合が進むことが期待されている。一方、世界を見渡すと、ワクチン忌避や、ワクチン接種が進んでいない国も多くある現実があり、日本はもっと安全で良く効くワクチンを世界に提供し Global health coverage に貢献することが期待されています。本講義では「100 Days Mission to Respond to Future Pandemic Threats」やポストコロナのワクチン開発研究の新展開を議論できれば幸いです。

<https://vdesc.ims.u-tokyo.ac.jp/>