

---

## 総 説

---

# メッセンジャー RNA のワクチン 及び医薬品としての応用

内 田 智 士\*

京都府立医科大学大学院医学研究科医系化学

## Vaccines and Therapeutics Using Messenger RNA

Satoshi Uchida

*Department of Medical Chemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine  
Graduate School of Medical Science*

## 抄 録

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に対して 2 種類のメッセンジャー RNA (mRNA) ワクチンが優れた予防効果を示し, 世界中で接種されている. これを契機として, 今後 mRNA 医薬の開発が盛んになり, 感染症予防ワクチンだけでなく, 他の様々な医療分野にも応用されるであろう. 既に, がん mRNA ワクチンの臨床開発が数多く進められているほか, がん免疫治療, ゲノム編集, 希少遺伝性疾患治療といった分野でも mRNA 医薬の臨床試験が始まっている. 本稿では, mRNA 医薬の基盤技術から, その治療応用, 今後の展望までを俯瞰する.

キーワード: mRNA ワクチン, mRNA 医薬, 遺伝子治療.

## Abstract

Two types of messenger RNA (mRNA) vaccines demonstrated excellent preventive effect on coronavirus disease 2019 (COVID-19), being administered to numerous people over the world. These successful examples may prompt vigorous research and development of mRNA therapeutics, including application to vaccinations and other medical fields. Numerous clinical trials have been performed especially for cancer vaccines, with some trials launched for cancer immunotherapy, genome editing, and the treatment of rare genetic disorders. This review overviews basic technologies, therapeutic applications, and future perspectives of mRNA therapeutics.

**Key Words:** mRNA vaccines, mRNA therapeutics, Gene therapy.

## はじめに

近年, 医薬品モダリティが急速に多様化している. インスリン製剤を皮切りに実用化された

タンパク質医薬は, 抗体医薬の発展に伴い, 現在, 多種多様な疾患の治療において不可欠なものとなっている. また, 最近 10 年で, ウイルスベクターを用いた遺伝子治療薬や, siRNA や

---

令和 3 年 4 月 17 日受付 令和 3 年 4 月 22 日受理

\*連絡先 内田智士 〒606-0823 京都市左京区下鴨半木町1-5

suchida@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.130.07.441

アンチセンス核酸といった核酸医薬が、相次いで承認されている。そして、COVID-19 ワクチンにおいて、mRNA が脚光を浴びた<sup>1)</sup>。mRNA 医薬の最大の特長は、生体内で治療用タンパクを産生する点であり、特定のタンパク質、遺伝子等の作用を抑制する抗体医薬、siRNA やアンチセンス核酸と一線を画する。また、タンパク質医薬のほとんどが細胞外で作用するのに対して、mRNA 医薬は、細胞内や細胞膜で機能するタンパク質を産生できる。治療用タンパク質を産生するモダリティとして、ウイルスベクターを用いた遺伝子治療が古くより検討されてきた。2012 年グリベラ\*<sup>1</sup> が欧州で承認されて以降、実用化が進み、網膜遺伝性疾患の治療やキメラ抗原受容体 T 細胞治療では優れた効果を示している。一方で、2020 年には死亡事故が報告されたほか、宿主細胞ゲノムに影響する遺伝毒性\*<sup>2</sup> の懸念も払拭されていない<sup>2)3)</sup>。さらに、ウイルスに対する中和抗体により作用が減弱するほか、高い経済的コストも大きな課題である。これらの課題を克服する戦略として、ウイルスを用いないプラスミド DNA (pDNA) や mRNA の導入が検討されている。1990 年に、pDNA や mRNA をマウス筋肉内に投与することで、タンパク質発現が得られることが報告され、概念実証となった<sup>4)</sup>。当初、調製が容易な pDNA が盛んに検討されたが、核膜が消失する細胞分裂時を除いて核移行がほとんど起こらず、非分裂細胞に対する導入活性が低い点や、低頻度ながら宿主細胞ゲノムへ挿入される点が問題となった。このような pDNA の課題の顕在化に加え、次章に述べる mRNA 医薬に関する基盤技術の発展が相まって、2010 年代以降、mRNA 医薬が急速に発展した。

### mRNA 医薬の基盤技術

mRNA は、鋳型となる DNA、ヌクレオチド、酵素を用いて *in vitro* 転写することで調製される。医薬品応用において、mRNA が Toll 様受容体 (TLR)、RIG-I 様受容体を介して自然免疫応答を惹起することや、生体内で急速に酵素分解することが課題であった。前者に対して、mRNA

塩基の化学修飾や、*in vitro* 転写の副生成物である 2 本鎖 RNA の除去により、mRNA の免疫原性を回避できることが明らかとなった<sup>5)6)</sup>。後者に対しては、ナノ粒子を用いた mRNA の保護が試みられている。特に脂質性ナノ粒子が検討され、承認したワクチンにも用いられている<sup>1)</sup>。一方で、脂質性ナノ粒子は強い免疫原性を有することが多く、ワクチン以外への応用において疾患治療過程を妨げることが懸念される。また、脂質の内因性代謝機構により肝臓へ移行するため、肝臓以外の疾患の標的化が難しい。これに対して、著者らは、表面が生体適合性のポリエチレングリコール (PEG) に覆われた高分子ミセルを用いた mRNA 送達の検討を行ってきた<sup>7)</sup>。高分子ミセルは、mRNA の酵素分解を防ぐだけでなく、mRNA の TLR 認識を抑制し、様々な組織に対して炎症反応を惹起することなく、効率的に mRNA を導入できる (図 1)<sup>8)</sup>。この高分子ミセルの特性は、mRNA 医薬のワクチン以外への応用において重要となる。実際に高分子ミセルは、劇症肝炎、脳虚血性疾患等の動物モデルへの応用において優れた効果を示している<sup>9)10)</sup>。その他に、mRNA 医薬に関連した基盤技術として、mRNA の翻訳活性向上を目的とした 5' キャップ、ポリ A の付与、非翻訳配列の最適化が挙げられるが、その詳細は、mRNA 送達技術の詳細とともに、他の総説にて詳説した<sup>11)</sup>。

### mRNA 医薬の特長

ここでは、mRNA 医薬の特長を、pDNA 医

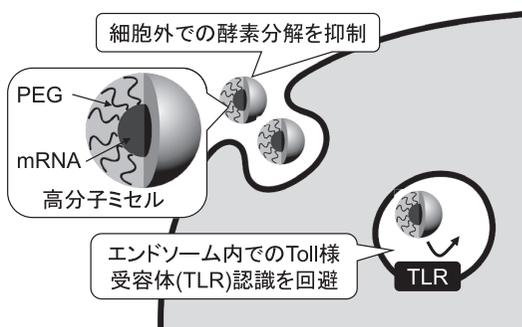


図 1 高分子ミセル

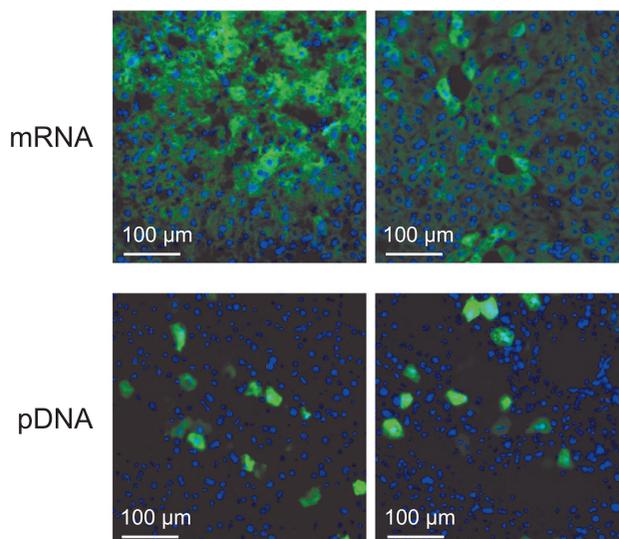


図2 GFP mRNA, pDNA のマウス肝臓における発現. GFP: 緑, 細胞核: 青. 文献9より許可を得て改変, 転載. Copyright © 2015, A. Matsui, et. al.

薬と比較することで明らかにする. 図2にマウス肝臓に GFP mRNA と pDNA を導入した際の GFP 発現分布を示すが, mRNA の場合, 均一な発現が得られる<sup>9)</sup>. 一方で, pDNA は, 核移行した細胞に強い GFP 発現を誘導する一方で, その他の細胞では発現は得られない. 治療に分泌因子を用いる場合は pDNA のような不均一な発現分布であっても効果が期待できるが, 細胞内因子を用いる場合は, mRNA を用いて均一な発現を得ることで, より多くの細胞に治療効果が得られる. 実際, 著者らは, 抗アポトーシス因子 Bcl-2 を用いた劇症肝炎治療, 細胞移植治療や, 骨分化を促進する転写因子 Runx2 を用いた骨再生において, pDNA よりも mRNA を用いた方が, より優れた効果を得られることを示している<sup>9)12)13)</sup>. 一方で, mRNA からのタンパク質発現の持続期間は, 数日程度であり, pDNA と比べて短い (図3). 実際, 内因性 mRNA の細胞内半減期は 10 時間程度である<sup>14)</sup>. この点を逆手に取ると, 長期持続発現すると危険な因子の導入は mRNA の良い適応である. 例えば, 上述の Bcl-2 は長期発現により発がんの危険性がある. また, 後述のゲノ

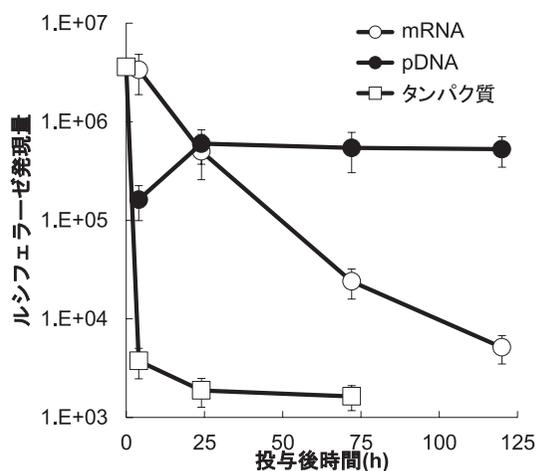


図3 分泌型ルシフェラーゼ (Luc) のラット脳脊髄液中の濃度. Luc を pDNA, mRNA, タンパク質の形で脳脊髄液に投与した. 文献8より許可を得て改変, 転載. Copyright © 2013, S. Uchida, et. al.

ム編集酵素は, 長期発現により off target 切断<sup>\*3</sup>の危険が増すため, mRNA を用いた導入が期待されている. 以下, このような mRNA 医薬の特長を踏まえて, 現在検討されている mRNA 医薬の応用例を紹介する (表1).

表1 mRNA 医薬のワクチン以外の臨床試験

実施主体	疾患	遺伝子	導入法	投与法	治験
Moderna	悪性腫瘍	OX40L, IL-23, IL-36γ	脂質性ナノ粒子	腫瘍内投与	I
	ウイルス感染症	抗チクングニアウイルス抗体	脂質性ナノ粒子	静脈内投与	I
	メチルマロン酸血症	メチルマロニルCoAムターゼ	脂質性ナノ粒子	静脈内投与	I/II
BioNTech	悪性腫瘍	Bispecific抗体 (PD-L1×4-1BB)	脂質性ナノ粒子	静脈内投与	I/IIa
	悪性腫瘍	IL-12sc, IL-15sushi, GM-CSF, IFNα	Lipopolyplex	腫瘍内投与	I
Intellia Therapeutics	トランスサイレチン アミロイドーシス	Cas9, (TTR標的ガイドRNA)	脂質性ナノ粒子	静脈内投与	I
Translate Bio	嚢胞性線維症	CFTR	脂質性ナノ粒子	吸入	I/II
AstraZeneca	心不全	VEGF-A	naked mRNA	心内投与	II
Sangamo Therapeutics	HIV	CCR5標的ZFN	ex vivo	HSPC移植	I
		CCR5標的ZFN	ex vivo	T細胞	I/II

## 感染症予防ワクチン

ワクチンは、mRNA 医薬の応用において最も盛んに検討されてきた。mRNA 及びそれを搭載する脂質性ナノ粒子が免疫原性を有し、免疫賦活化アジュバントとしての作用を併せ持つ点が、ワクチン効果を得る上で重要であった。既に、HIV、ジカ熱ウイルス、インフルエンザウイルス等を対象とした臨床試験も行われており<sup>15)</sup>、2020年、COVID-19 ワクチンにおいて、mRNA ワクチンの有用性が実証された<sup>1)</sup>。従来のウイルス由来の不活化、弱毒化ワクチンでは、ウイルス毎の設計最適化が必要であるのに対して、mRNA ワクチンをはじめとしたウイルスの遺伝情報を用いたモダリティは、迅速な開発が可能である。また、mRNA は、pDNA と比べ、分裂の遅い抗原提示細胞に効率的に導入できるほか、ウイルスベクターワクチンと異なり中和抗体の影響を受けない。さらに、ウイルスベクターや pDNA と異なり原理上、宿主細胞ゲノムに挿入される可能性がない点は、大人数を対象とし高い安全性が要求される感染症予防ワクチンにおいて重要である。また、mRNA ワクチンにて高い効果が得られた一因として、筋肉内投与した脂質性ナノ粒子が速やかにリンパ節移行し、リンパ節内抗原提示細胞に導入され

た可能性が想定されている<sup>16)</sup>。さらに、mRNA ワクチンでは、組み換えタンパク質ワクチンや、不活化ワクチンと異なり、細胞内で抗原が産生されるため、major histocompatibility complex (MHC) クラス I による抗原提示を介して、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を誘導しやすい点も特筆すべきである。COVID-19 感染者の知見から、CTL の重要性が明らかとなってきている。例えば、無ガンマグロブリン血症患者が COVID-19 から回復したことが報告されたほか、COVID-19 の重症化と細胞性免疫の相関が明らかとなっている<sup>17)</sup>。さらに、アカゲザルへの新型コロナウイルス再感染モデルにおいて、CTL を不活化させた際に防御効果が低下することから、感染予防に対する CTL の重要性も示された<sup>18)</sup>。ワクチン接種後の細胞性免疫が、どの程度、感染予防に重要であるかに関して、今後の研究が期待される。

現在、COVID-19 ワクチンでは、供給不足が問題となっており、効果を向上させ、用量を低下させる必要がある。著者らは、mRNA に免疫賦活化作用を有する 2 本鎖 RNA 構造を付与し、抗原発現能と同時にアジュバントとしての機能を担持させた (図 4)<sup>19)</sup>。この設計では、mRNA が送達された細胞にのみ免疫賦活化作用が得られ、最小限の免疫賦活化で最大限のア

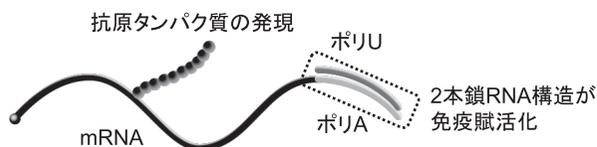


図4 部分2本鎖 mRNA. mRNA のポリ A に、ポリ U をハイブリダイズさせたところ、mRNA からのタンパク質翻訳活性は保たれ、一方で、2本鎖 RNA 部分が免疫を賦活化した。

ジュバント活性が期待されるほか、アジュバント機能を担う RNA が生体内で数日以内に分解されるため安全である。この方法で、mRNA ワクチンの効果を向上できることを見出しており、現在、COVID-19 ワクチンに向けて最適化を行っている。

### がんワクチン、がん免疫治療

mRNA ワクチンは CTL を誘導できるため、がんワクチンは優れた応用である。当初、変異を持たない腫瘍関連抗原を標的としたワクチンが開発され、臨床試験においても優れた成果が得られている<sup>20</sup>。一方で、この方法では、免疫寛容による作用の減弱が懸念され、近年では、がんの遺伝子変異に由来するネオ抗原<sup>\*4</sup>の標的化も検討されている。その際、次世代シーケンサーを用いた変異の同定と人工知能を用いたエピトープ予測に基づき、複数のネオ抗原に対する mRNA が設計される<sup>21</sup>。これらのがんワクチンは、免疫チェックポイント阻害剤の相乗的に作用できる点も重要である。ワクチンの他にも、腫瘍の免疫抑制的な微小環境の改善を意図した mRNA 医薬に関する治験が進められている。複数のサイトカイン mRNA を腫瘍内に局所投与するというものであるが、その免疫誘導により、投与した腫瘍とは離れた場所にある腫瘍巣が縮小する abscopal 効果も特筆すべきである<sup>22</sup>。

### ゲノム編集治療

mRNA からのタンパク質発現は一過的であるため、ゲノム編集への応用において、ゲノム編集酵素の持続発現による off target 切断の問

題を回避できる。また、ウイルスベクターと異なり遺伝子サイズの制限がなく、長鎖遺伝子の導入が必要になる CRISPR/Cas9 やその派生技術への展開も容易である。これまでに、HIV 感染に関わる CCR5 受容体を zinc finger nuclease (ZFN) で破壊し、感染抵抗性を付与した細胞を移植する臨床試験や、CRISPR/Cas9 において、Cas9 mRNA とガイド RNA を搭載した脂質性ナノ粒子を投与し、肝臓において疾患原因遺伝子を破壊する臨床試験が行われている。技術的な面では、CRISPR/Cas9 の導入において、Cas9 タンパク質が発現する前に、ガイド RNA が細胞内で分解されることが問題であったが、ガイド RNA の化学修飾により、この問題が回避され、ゲノム編集活性が大幅に向上した<sup>23</sup>。著者らは、Cas9 mRNA とガイド RNA を搭載した高分子ミセルを用いることで、神経細胞をはじめとした脳実質細胞において効率的なゲノム編集活性が得られることを世界に先駆けて報告した<sup>24</sup>。

### 抗体医薬の産生

mRNA を用いた生体内での抗体医薬の産生も試みられている。抗体医薬の経済的コスト軽減のほか、近年注目されている単鎖抗体<sup>\*5</sup>やアルパカ抗体<sup>\*6</sup>といった Fc 部分を持たない抗体の生体内半減期の向上、細胞内抗原の標的化といった点で、期待されている。腫瘍細胞と T 細胞を結合させる bi-specific 抗体<sup>\*7</sup>の臨床試験が既に始まっている<sup>25</sup>。著者らは、アミロイド β を標的とした単鎖抗体の mRNA の導入に取り組んでいる<sup>26</sup>。

## その他の応用

遺伝性希少疾患は、現段階で代替となる治療法がないこと、臨床試験から承認に至るまでの過程が比較的容易であると期待できることから盛んに検討され、嚢胞性線維症やメチルマロン酸血症を対象とした臨床試験が行われている<sup>27)</sup>。mRNAを用いることで、欠損タンパク質を補充する場合と比べ、低コストで持続的な作用が期待され、またウイルスベクターと比べ、中和抗体の影響を受けないため、複数回投与できることが利点とされている。しかし、mRNAからのタンパク質発現の持続期間を踏まえると、週一回程度の治療は必須と想定され、頻回投与の必要性は大きな課題である。

その他に、心筋梗塞後心不全を回避するための血管内皮増殖因子 (VEGF) mRNA 導入も臨床試験にて試みられている<sup>28)</sup>。VEGF が持続発現すると浮腫を誘発するため、mRNA を用いた一過性の発現が望まれる<sup>29)30)</sup>。

## おわりに

COVID-19 に対して mRNA ワクチンが実用化され、今後 mRNA 医薬の開発が加速するだろう。一方で、感染症ワクチン以外への応用にはまだ課題も多い。感染症ワクチンで標的としていた外来抗原と比べ、がんワクチンではより抗原性の低い分子を標的とする必要がある。また、幅広い疾患へ応用する上では、全身の様々な組織へのデリバリーも必要となる。また、mRNA からのタンパク質発現の持続期間が短

い点も対象疾患によっては問題となる。これらの課題に対して、今後も、基盤技術の開発及び治療応用の両面から包括的な研究が必要となる。

著者は、ナノキャリア株式会社より研究費を受領している。

- \*1 グリベラ：リポタンパク質リパーゼ欠損症に対して、アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いて、欠損遺伝子を補う遺伝子治療薬。
- \*2 遺伝毒性：遺伝子治療において、投与した遺伝子がホストゲノムに挿入されること。2002年に、レトロウイルスを用いた遺伝子治療において、遺伝毒性による白血病が報告された後、大きな課題となっている。近年、遺伝毒性が比較的少ない AAV が汎用されているが、AAV でも発がんの危険性が報告されている。
- \*3 Off-target 切断：ゲノム編集酵素が、標的以外の遺伝子を切断すること。
- \*4 ネオ抗原：がんの遺伝子変異に由来し、正常組織には発現していないタンパク質。ネオ抗原を標的とした免疫が誘導されると、免疫寛容が回避され、高い抗がん活性が得られる。
- \*5 単鎖抗体：抗体の抗原結合部位のみからなる断片。抗体と比べ分子量が小さく、組織浸透性に優れるほか、細胞内抗原の標的化にも期待されている。
- \*6 アルパカ抗体：アルパカは、重鎖のみからなる抗体を有している。その抗原結合部位のみを用いることで分子量を小さくでき、単鎖抗体と同様の応用が期待される。
- \*7 bi-specific 抗体：2つの異なる抗原結合部位を持つ抗体。免疫細胞とがん細胞を結合させるといった応用が検討されている。

## 文 献

- 1) Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H, The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case. *J Control Release*, 333: 511-520, 2021.
- 2) High-dose AAV gene therapy deaths. *Nat Biotechnol*, 38: 910-910, 2020.
- 3) Nguyen GN, Everett JK, Kafle S, Roche AM, Raymond HE, Leiby J, Wood C, Assenmacher CA, Merricks EP, Long CT, Kazazian HH, Nichols TC, Bushman FD, Sabatino DE, A long-term study of AAV gene therapy in dogs with hemophilia A identifies clonal expansions of transduced liver cells. *Nat Biotechnol*, 39: 47-55, 2021.
- 4) Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL, Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*, 247: 1465-1468, 1990.
- 5) Kariko K, Buckstein M, Ni H, Weissman D, Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolu-

- tionary origin of RNA. *Immunity*, 23: 165-175, 2005.
- 6) Kariko K, Muramatsu H, Ludwig J, Weissman D, Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA. *Nucleic Acids Res*, 39: e142, 2011.
  - 7) Uchida S, Kataoka K, Design concepts of polyplex micelles for in vivo therapeutic delivery of plasmid DNA and messenger RNA. *J Biomed Mater Res A*, 107: 978-990, 2019.
  - 8) Uchida S, Itaka K, Uchida H, Hayakawa K, Ogata T, Ishii T, Fukushima S, Osada K, Kataoka K, In vivo messenger RNA introduction into the central nervous system using polyplex nanomicelle. *PLoS One*, 8: e56220, 2013.
  - 9) Matsui A, Uchida S, Ishii T, Itaka K, Kataoka K, Messenger RNA-based therapeutics for the treatment of apoptosis-associated diseases. *Sci Rep*, 5: 15810, 2015.
  - 10) Fukushima Y, Uchida S, Imai H, Nakatomi H, Kataoka K, Saito N, Itaka K, Treatment of ischemic neuronal death by introducing brain-derived neurotrophic factor mRNA using polyplex nanomicelle. *Biomaterials*, 270: 120681, 2021.
  - 11) Uchida S, Perche F, Pichon C, Cabral H, Nanomedicine-Based Approaches for mRNA Delivery. *Mol Pharm*, 17: 3654-3684, 2020.
  - 12) Matsui A, Uchida S, Hayashi A, Kataoka K, Itaka K, Prolonged engraftment of transplanted hepatocytes in the liver by transient pro-survival factor supplementation using ex vivo mRNA transfection. *J Control Release*, 285: 1-11, 2018.
  - 13) Uchida S, Yanagihara K, Matsui A, Kataoka K, Itaka K, mRNA as a Tool for Gene Transfection in 3D Cell Culture for Future Regenerative Therapy. *Micro-machines*, 11: 426, 2020.
  - 14) Schwanhaussner B, Busse D, Li N, Dittmar G, Schuchhardt J, Wolf J, Chen W, Selbach M, Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature*, 473: 337-342, 2011.
  - 15) Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D, mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther*, 27: 757-772, 2019.
  - 16) Nakamura T, Harashima H, Dawn of lipid nanoparticles in lymph node targeting: Potential in cancer immunotherapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 167: 78-88, 2020.
  - 17) Sette A, Crotty S, Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184: 861-880, 2021.
  - 18) McMahan K, Yu J, Mercado NB, Loos C, Tostanoski LH, Chandrashekar A, Liu J, Peter L, Atyeo C, Zhu A, Bondzie EA, Dagotto G, Gebre MS, Jacob-Dolan C, Li Z, Nampanya F, Patel S, Pessaint L, Van Ry A, Blade K, Yalley-Ogunro J, Cabus M, Brown R, Cook A, Teow E, Andersen H, Lewis MG, Lauffenburger DA, Alter G, Barouch DH, Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*, 590: 630-634, 2021.
  - 19) Uchida S, Yoshinaga N, Yanagihara K, Yuba E, Kataoka K, Itaka K, Designing immunostimulatory double stranded messenger RNA with maintained translational activity through hybridization with poly A sequences for effective vaccination. *Biomaterials*, 150: 162-170, 2018.
  - 20) Sahin U, Oehm P, Derhovanessian E, Jabulowsky RA, Vormehr M, Gold M, Maurus D, Schwarck-Kokarakis D, Kuhn AN, Omokoko T, Kranz LM, Diken M, Kreiter S, Haas H, Attig S, Rae R, Cuk K, Kemmer-Bruck A, Breitkreuz A, Tolliver C, Caspar J, Quinkhardt J, Hebich L, Stein M, Hohberger A, Vogler I, Liebig I, Renken S, Sikorski J, Leierer M, Muller V, Mitzel-Rink H, Miederer M, Huber C, Grabbe S, Utikal J, Pinter A, Kaufmann R, Hassel JC, Loquai C, Tureci O, An RNA vaccine drives immunity in checkpoint-inhibitor-treated melanoma. *Nature*, 585: 107-112, 2020.
  - 21) Sahin U, Derhovanessian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Lower M, Bukur V, Tadmor AD, Luxemburger U, Schrors B, Omokoko T, Vormehr M, Albrecht C, Paruzynski A, Kuhn AN, Buck J, Heesch S, Schreeb KH, Muller F, Ortseifer I, Vogler I, Godehardt E, Attig S, Rae R, Breitkreuz A, Tolliver C, Suchan M, Martic G, Hohberger A, Sorn P, Diekmann J, Ciesla J, Waksman O, Bruck AK, Witt M, Zillgen M, Rothermel A, Kasemann B, Langer D, Bolte S, Diken M, Kreiter S, Nemecek R, Gebhardt C, Grabbe S, Holler C, Utikal J, Huber C, Loquai C, Tureci O, Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*, 547: 222-226, 2017.
  - 22) Hewitt SL, Bai A, Bailey D, Ichikawa K, Zielinski J, Karp R, Apte A, Arnold K, Zacharek SJ, Iliou MS, Bhatt K, Garnaas M, Musenge F, Davis A, Khatwani N, Su SV, MacLean G, Farlow SJ, Burke K, Frederick JP, Durable anticancer immunity from intratumoral administration of IL-23, IL-36gamma, and OX40L

- mRNAs. *Sci Transl Med*, 11, 2019.
- 23) Hendel A, Bak RO, Clark JT, Kennedy AB, Ryan DE, Roy S, Steinfeld I, Lunstad BD, Kaiser RJ, Wilkens AB, Bacchetta R, Tsalenko A, Dellinger D, Bruhn L, Porteus MH, Chemically modified guide RNAs enhance CRISPR-Cas genome editing in human primary cells. *Nat Biotechnol*, 33: 985-989, 2015.
- 24) Abbasi S, Uchida S, Toh K, Tockary TA, Dirisala A, Hayashi K, Fukushima S, Kataoka K, Co-encapsulation of Cas9 mRNA and guide RNA in polyplex micelles enables genome editing in mouse brain. *J Control Release*, 332: 260-268, 2021.
- 25) Stadler CR, Bahr-Mahmud H, Celik L, Hebich B, Roth AS, Roth RP, Kariko K, Tureci O, Sahin U, Elimination of large tumors in mice by mRNA-encoded bispecific antibodies. *Nat Med*, 23: 815-817, 2017.
- 26) Perche F, Uchida S, Akiba H, Lin CY, Ikegami M, Dirisala A, Nakashima T, Itaka K, Tsumoto K, Kataoka K, Improved Brain Expression of Anti-Amyloid beta scFv by Complexation of mRNA Including a Secretion Sequence with PEG-based Block Cationer. *Curr Alzheimer Res*, 14: 295-302, 2017.
- 27) Martini PGV, Guey LT, A New Era for Rare Genetic Diseases: Messenger RNA Therapy. *Hum Gene Ther*, 30: 1180-1189, 2019.
- 28) Anttila V, Saraste A, Knuuti J, Jaakkola P, Hedman M, Svedlund S, Lagerstrom-Fermer M, Kjaer M, Jeppsson A, Gan LM, Synthetic mRNA Encoding VEGF-A in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Design of a Phase 2a Clinical Trial. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 18: 464-472, 2020.
- 29) Zangi L, Lui KO, von Gise A, Ma Q, Ebina W, Ptaszek LM, Spater D, Xu H, Tabebordbar M, Gorbатов R, Sena B, Nahrendorf M, Briscoe DM, Li RA, Wagers AJ, Rossi DJ, Pu WT, Chien KR, Modified mRNA directs the fate of heart progenitor cells and induces vascular regeneration after myocardial infarction. *Nat Biotechnol*, 31: 898-907, 2013.
- 30) Gan LM, Lagerstrom-Fermer M, Carlsson LG, Arfvidsson C, Egnell AC, Rudvik A, Kjaer M, Collen A, Thompson JD, Joyal J, Chialda L, Koernicke T, Fuhr R, Chien KR, Fritsche-Danielson R, Intradermal delivery of modified mRNA encoding VEGF-A in patients with type 2 diabetes. *Nat Commun*, 10: 871, 2019.

## 著者プロフィール



## 内田 智士 Satoshi Uchida

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科医系化学・准教授

略 歴：2007年3月 東京大学 医学部 医学科 卒業

2007年4月～2009年3月 北見赤十字病院 初期臨床研修医

2013年3月 東京大学 大学院医学系研究科 内科学専攻 博士課程修了  
博士(医学)取得

2013年3月～2013年12月 東京大学 大学院医学系研究科 特任研究員

2013年12月～2016年3月 東京大学 大学院医学系研究科 特任助教

2016年4月～2020年8月 東京大学 大学院工学系研究科 特任助教

2020年9月 現職

専門分野：核酸医薬、ドラッグデリバリーシステム、バイオマテリアル、遺伝子治療

- 主な業績：1. Abbasi S, Uchida S\*, Toh K, Tockary TA, Dirisala A, Hayashi K, Fukushima S, Kataoka K\*, Co-encapsulation of Cas9 mRNA and guide RNA in polyplex micelles enables genome editing in mouse brain. *J Control Release*, **332**: 260-268, 2021.
2. Koji K, Yoshinaga N, Mochida Y, Hong T, Miyazaki T, Kataoka K, Osada K, Cabral H\*, Uchida S\*, Bundling of mRNA strands inside polyion complexes improves mRNA delivery efficiency in vitro and in vivo. *Biomaterials*, **261**: 120332, 2020.
3. Dirisala A, Uchida S†\*, Toh K, Li J, Osawa S, Tockary TA, Liu X, Abbasi S, Hayashi K, Mochida Y, Fukushima S, Kinoh H, Osada K, Kataoka K\*, Transient stealth coating of liver sinusoidal wall by anchoring two-armed PEG for retargeting nanomedicines. *Science Advances*, **6**: eabb8133, 2020.
4. Ueki R\*, Uchida S†, Kanda N, Yamada N, Ueki A, Akiyama M, Toh K, Cabral H, Sando S\*, A chemically unmodified agonistic DNA with growth factor functionality for in vivo therapeutic application. *Science Advances*, **6**: eaay2801, 2020.
5. Yoshinaga N, Cho E, Koji K, Mochida Y, Naito M, Osada K, Kataoka K, Cabral H\*, Uchida S\*, Bundling mRNA Strands to Prepare Nano-Assemblies with Enhanced Stability Towards RNase for In Vivo Delivery. *Angew Chem Int Ed*, **58**: 11360-11363, 2019.
6. Yoshinaga N, Uchida S†\*, Naito M, Osada K, Cabral H, Kataoka K\*, Induced packaging of mRNA into polyplex micelles by regulated hybridization with a small number of cholesteryl RNA oligonucleotides directed enhanced in vivo transfection. *Biomaterials*, **197**: 255-267, 2019.
7. Uchida S\*, Yoshinaga N, Yanagihara K, Yuba E, Kataoka K, Itaka K\*, Designing immunostimulatory double stranded messenger RNA with maintained translational activity through hybridization with poly A sequences for effective vaccination. *Biomaterials*, **150**: 162-170, 2018.
8. Uchida S, Hayakawa K, Ogata T, Tanaka S, Kataoka K\*, Itaka K\*, Treatment of spinal cord injury by an advanced cell transplantation technology using brain-derived neurotrophic factor-transfected mesenchymal stem cell spheroids. *Biomaterials*, **109**: 1-11, 2016.
9. Uchida S, Kinoh H, Ishii T, Matsui A, Tockary TA, Takeda KM, Uchida H, Osada K, Itaka K\*, Kataoka K\*, Systemic delivery of messenger RNA for the treatment of pancreatic cancer using polyplex nanomicelles with a cholesterol moiety. *Biomaterials*, **82**: 221-228, 2016.
10. Uchida S, Itaka K\*, Chen Q, Osada K, Ishii T, Shibata MA, Harada-Shiba M, Kataoka K\*, PEGylated Polyplex With Optimized PEG Shielding Enhances Gene Introduction in Lungs by Minimizing Inflammatory Responses. *Molecular Therapy*, **20**: 1196-1203, 2012.

†: co-first author, \*: corresponding author