

新型コロナウイルスが照らし出すことを学ぶ

伊藤維昭

京都産業大学からいただいていた「シニアリサーチフェロー」の立場も 2020 年 4 月で終了となりました。ちょうど新型コロナウイルスの世界的流行が差し迫った状況と重なり、料理と散歩を日常としつつ、時にオンライン飲み会のお誘いを受けたり、セミナーをオンライン聴講するのが「社会との接点」という生活を続けています。とは言っても、自宅でも自由に論文を検索して読むことができる時代の恩恵を受けて、科学との接点も最小限持ち続けようとはしています。いわゆる SNS という交流の道具もあり、適度に利用すると、思わぬ情報に接したり、人々の考えがわかり助かります。時には自分からも、たわいもない日常の情景を発信したり、時には世の中の動きに対する意見を述べたり、自分の理解できる科学の話を紹介したりすることも責務かと思ひ、時々実行しています。

新型コロナウイルス（以下、コロナウイルスと省略します）は、科学を身近なものにしてくれています。細胞に備った仕組みを巧みに利用して自分の遺伝子を増やすウイルスは、遺伝子、タンパク質、そして細胞の働きの中から「例題」をハイライトして突きつけてきます。ウイルスを巡る報道や出版物を介して、一般の方も学術用語に触れる機会が増えました。このような時、分子生物学の起源はウイルス（バクテリオファージ）の研究にあったことを思い出します。そして、科学者ではない一般の方にも、できるだけ基本となる考え方を提示してしまう方がよいと思う今日この頃です。科学者は呪文の様な難しい事を言っていると思われる、逆に神秘思想に繋がりがかねないように思います。・・・実は科学の内容も結構簡単だったりするという事実をわかってもらう努力も必要と思ひ時々文章を投稿しています。動態研年報に寄稿の機会をいただきましたので、いくつかコロナウイルスを巡る、一般向けにはあまり議論されていない周辺的なことを抜き書きしてみました。

膜融合

コロナウイルスも、細胞と同様、生体膜で包まれています。感染には「膜の融合」を使います。「生体膜」には細胞を取り囲んで外部と区別する細胞膜、細胞内を区切って細胞内小器官を形づくるオルガネラ膜などがあります。生体膜の基本的な構造は脂質二重層です（図 1）。脂質は水と混じり合わないため水溶液を仕切るのは得意です。生体膜はシート状に二次元に広がりますが、端がない・・・シャボン玉をイメージするとよいかもかもしれません。生物が生きていくため、時には異なる膜が融合するという、ダイナミックなイベントも必要になります（図 2）。この時二つのシャ

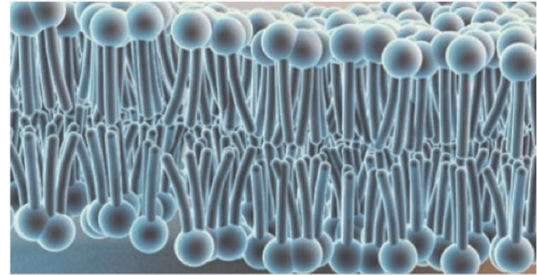


図 1 脂質二重層の模式図。Rizo, J., Jaczynska, K., and Stepien, K. P. (2021) Elife. 10.7554 / eLife. 70298 より

ボン玉が融合して一つになります。その結果、仕切りとしての脂質部分が繋がります。大きな「細胞シャボン玉」と遙かに小さな「ウイルスシャボン玉」が融合するのが、コロナウイルス感染の始まりです。ウイルスと細胞の膜がどのような仕組で融合するのかが重要な点です。膜融合を阻害することで感染を起りにくくする治療薬も開発中らしいです。

生体膜にはタンパク質（膜タンパク質）が組み込まれています。膜タンパク質は膜を越えた物質や情報のやりとりを媒介します。コロナウイルスの膜にはスパイクタンパク質が組み込まれています。このスパイクは、感染の標的となる細胞の細胞膜に存在するアンジオテンシン変換酵素 2（ACE2）と言う膜タンパク質に結合します。すると、ウイルスと細胞膜が近づき、「膜融合」が起こり、感染が成立します。コロナウイルスが ACE2 を受容体として利用するようになったのは、偶然かもしれませんが、ACE2 をよく発現している細胞に感染する性質が定着したのは、結果としてウイルスが増殖しやすいためと考えられます。その結果、病原性が発揮されるのでしょう。

「膜融合」を持ち出したのは、師であり友人である William Wickner 博士の論文を目にしたからです。この「ビルさんの論文」は、ウイルスとは直接の関係は無く、細胞の内部でおこる膜の融合を実行する「マシン」について述べています（図 2）。

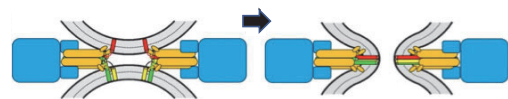


図 2 膜融合の模式図。Rizo, J., Jaczynska, K., and Stepien, K. P. (2021) Elife. 10.7554/eLife.70298 より

ワクチンを巡って

リアルタイムで経験している科学の歴史上の画期的出来事

今回の伝令 RNA (messenger RNA, mRNA)を用いるワクチンの開発は、これまでの科学研究の蓄積が急激に花開いたもので、

我々は科学の進歩が突然の人類の危機に対応する歴史的な場面にリアルタイムに臨場しているのだという感慨を持ちます。日本人の基礎研究(古くは、三浦、古市博士による mRNA の末端にある CAP 構造発見)も大いに貢献しています。ただ、強靱なストラテジーをもって総合し、実行する事は全面的に外国に任せてしまいました。科学に国境はないとは言え、複雑な気持ちにはなりません。

タンパク質動態とワクチン

mRNA ワクチンの RNA は、抗原として設定した特定のタンパク質(今回の場合、ウイルスのスパイクタンパク質)の合成を細胞の中で直接指令します。スパイクタンパク質は二つの立体構造を取ります。一つは、閉じた構造で、そのままでは細胞の受容体(ACE2)に結合できません。もう一つは受容体に結合し易いオープン構造です。感染にはオープン構造への構造変化が必要になります。抗体はオープン構造を認識するものが感染阻止効果が高いだろうと言われています。タンパク質の立体構造はアミノ酸の配列順序により決まりますが、閉構造を取りやすいか開構造を取りやすいかもアミノ酸配列により影響されます。そこで、mRNA ワクチンでは、開構造を取りやすいアミノ酸配列を指令する様に一部 RNA の塩基配列が改変されています。現在世界的に問題になっているウイルスの変異株はスパイクタンパク質のアミノ酸が一部置換しているため受容体に結合し易くなっていたりするわけですが、ワクチン自体、オープン構造に対する抗体ができやすいように工夫されていることも、もっと知られてもよいのではないかと思います。タンパク質動態研究の重要性を多くの人に知っていただくためにも。なお、最初に述べた膜融合を起こすためには、スパイクタンパク質は受容体に結合してから、特定の場所に切れ目が入って膜に突き刺さるような振る舞いをする様です。スパイクに切れ目を入れるのは細胞に存在する少なくとも2種類のプロテアーゼ(タンパク質分解酵素)です。こんなところでもウイルスはちゃんと細胞の道具を利用してスパイクタンパク質に曲芸を演じさせています。

ワクチン RNA とウイルス RNA: 無意識的「認知の偏り」について

mRNA ワクチンは、「遺伝子組み換え」とは無関係で、我々の遺伝子に作用するわけではありません。それでも、RNA を注射することは、これまで人類が体験しなかったことであり、不安を感じる人がいるようです。ワクチンの RNA が細胞の核に取り込まれてゲノム(遺伝子の集合である染色体)に組み込まれる可能性に対する心配です。もちろん、RNA がそのまま DNA ゲノムに組み込まれる事はあり得ませんが、なんらかのやり方で、DNA に「逆転写」された配列が組み込まれる可能性です。様々な理由から、そのようなことは非常に起こりにくいと考えられています。しかし、可能性がゼロかと問われれば、ゼロという断定は科学的にはできません。長期的に予測不能な悪影響が絶対にないと断言

もできないでしょう。

純粹にこのことだけを考えた場合、ワクチン接種をしないことが安全です。しかし、そんな純粹思考をしている状況ではありません。以下、(1)と(2)の比較になります。

(1) ワクチンを打つと、ワクチンの RNA がその人のゲノムに組み込まれる可能性がゼロとは言えず、長期的に何らかの悪影響があることを全否定はできない。

(2) ワクチンを打たないで、新型コロナウイルスに感染した場合は何が起るだろうか?細胞の中にウイルス RNA が入ってどんどん複製し、1個の細胞あたり何千コピーも存在することになる。このウイルスの全長 RNA には、25 種類ほどの遺伝子が乗っていて、ワクチン RNA (遺伝子1個のみ)に比べて長さが10倍ほどある(図3)。

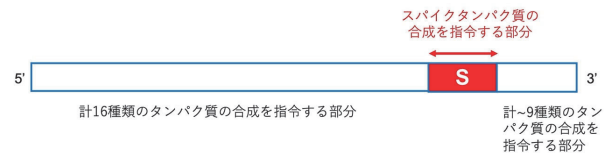


図3 新型コロナウイルスのRNAの模式図。長方形は5'末端から3'末端まで、約3,000個の塩基が連なったRNAの鎖を表す。

希に起こるかも知れないゲノムへの組込みを心配するのなら、ワクチン接種(1)よりウイルス感染(2)の方が遙かに心配です。大量のウイルスRNAを抱え込むことになるからです。上記は、RNAの挙動のみに特化した議論です。本来、ワクチンの目的はウイルスのRNAが細胞の中・身体の中に蔓延することを防ぎ、感染・発病・重症化の可能性を減らすことです。一般的な意味でのワクチンの副反応の議論も他に譲りますが、RNA由来配列がゲノムに組み込まれるかもしれないというわずかな心配を考える場合でも、感染と比べればワクチン接種の方が心配が少ないはずだということを書いたかったのです。

ここで話を混ぜ返すようですが、良きにつけ、悪きにつけ、生きものはウイルスと付き合いってきました。哺乳動物の胎盤は、源を質せばウイルス由来であるという話は有名です。ウイルス由来の配列の一部が宿主の染色体に入り込むという出来事は、生物進化の悠久のタイムスケールでは、むしろ当たり前だったのではないのでしょうか? そのようなスケール観で見た場合でも、ワクチンRNAの薄片を特別視する根拠はないのではないのでしょうか? 「RNAを注射する」という言葉から発する「認知の偏り」に気づくべきだと思います。

加えて、mRNA ワクチンを注射した場合、リンパ節などに優先的に取り込まれて、主として免疫担当細胞に入ってスパイクタンパク質を合成する(従って効率よい免疫反応が誘起される)と言われています。従って、普通の細胞にワクチンのRNAが入る

こと自体、余り起こらないと理解するのが妥当です。このことも、ウイルスに感染した場合との比較では、考慮に入れるのがよいと思います。ワクチンの mRNA が注射後に辿る経路については、科学者でも免疫学分野でない人にはあまり理解されていないようなので、以下で取りあげます。

mRNA ワクチンが浮き彫りにする、科学分野間の分断

mRNA ワクチンでは、脂質ナノ粒子に包み込んだ mRNA を注射します。その後何が起こるのでしょうか？

【考え方 1】まず、mRNA が注射部位近くの細胞（筋肉注射なら筋肉細胞）に取り込まれる（脂質ナノ粒子はその取り込みを促進する）、そして、スパイクタンパク質の合成を指令する。次に、免疫システムが細胞外に放出されたスパイクタンパク質断片、あるいはスパイクの一部を表面に持つ細胞を非自己と認識し、抗体産生や細胞性免疫のステップを発動する。

分子生物学・生化学分野で仕事をしてきた私にとって「mRNA」は馴染み深いため、mRNA ワクチンも分かったつもりになって、この【考え方 1】しか考えていませんでした。この単純な理解は私だけではなく、例えば日本 RNA 学会の記事でも、「mRNA を脂質ナノ粒子 (LNP) で包み、筋肉注射を行う。すると mRNA は筋肉細胞内に入り、細胞質で直ちにタンパク質が作られる」との説明になっています。

(<https://www.rnaj.org/component/k2/item/855-iizasa-2>)

しかし、おそらく、実際の免疫反応の起こり難さや、安全性の問題などから、細胞一般に mRNA を無差別に入れるという戦略はもともと採られていなかったようなのです。

【考え方 2】ワクチンはまず免疫系細胞に配送され、捕捉されて、免疫系の細胞に mRNA が取り込まれる。免疫担当細胞自体の内部でスパイクタンパク質の合成が起こる。そのことによって、効率よい免疫応答が誘導される。脂質ナノ粒子が如何に免疫担当細胞を標的とし、免疫系によって処理されるのかが問題の本質の一つである。

実際に、10 年以上前から mRNA ワクチンの基礎研究がなされ、膨大な論文が存在します。mRNA を免疫担当細胞に配送して、抗原提示細胞自体の内部で抗原タンパク質を発現させ、効率よい免疫応答を誘起するという戦略が取られてきたのです。リン

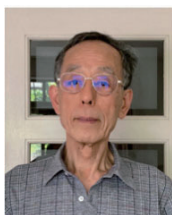
パ節・樹状細胞・食細胞へ優先的に送り込むのに最適なナノ粒子が開発されてきたようです。【考え方 2】は免疫の専門家の先生に思い切って質問したことがきっかけになって知りました。

「mRNA ワクチンが驚異的な有効性を発揮している一番の理由は、この剤型がリンパ管に入ってリンパ節に運ばれやすく、しかも食細胞に入って抗原提示をするため」というのが免疫学者から得た説明です。

【考え方 1】と【考え方 2】は、お互いに交叉していないようで、【考え方 1】による解説記事も多くみられます。科学の世界にあって珍しい状況かも知れませんが、分子生物学者の多くは、mRNA という分子生物学の「セントラルドグマ」の中心に存在する分かりやすい分子に目を奪われて、免疫学の知識と研究の歴史を学ぼうとせず、自分なりの理解の範囲（【考え方 1】）で済ませてしまっているのではないかと思います（自分自身がそうでした）。一方で、免疫学者の想定【考え方 2】がどこまで当たっているのかという事もあるのかも知れませんが？ いずれにせよ、二つの考え方が併存して交わらないのは、大げさに言えば、科学史における一大問題なのかも知れませんが。新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチンと言う社会的に重要な問題の出現によって、学問の「division」が露わになったのでしょうか？ 最後に、新型コロナウイルスに対する mRNA ワクチンを詳しく説明した総説を一つ挙げておきます。

Verbeke, R., Lentacker, I., De Smedt, S. C., and Dewitte, H. (2021) The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case. *J. Control. Release.* **333**, 511-520.

以上とりとめもなく記しました。私たちが感じることは往々にして、何らかの先入観によって無意識的に先導されていることがあります。なにかのきっかけで、あれっ、それでいいの？と思うことがあり、あれこれ調べたり考えたりすると、何らかの「新しい」（自分にとって）ことに辿り着くことがあります。このような喜びは研究室に行かなくても経験できることを、コロナウイルスが教えてくれました。しかし、オンライン交流や文章の投稿というかたちであっても、人との交流がなければそのような時も訪れないでしょう。今後とも、タンパク質動態研究の仲間の片隅に置いてくださいますようお願いいたします。



著者：伊藤維昭

京都大学名誉教授。元京都産業大学タンパク質動態研究所シニアリサーチフェロー・生命科学部教授。1943 年静岡県出身。京都大学理学部化学科卒業、同大学院理学系研究科博士課程修了。京都大学助手、同教授を歴任。