

	研究代表者	名古屋大学・理学研究科・教授 阿部 洋 (あべ ひろし)	研究者番号：80415067
	研究課題情報	課題番号：25H00427 キーワード：環状mRNA、キャップ構造、ICIT機構、mRNA医薬	研究期間：2025年度～2029年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

生物の体内では、DNAから作られるmRNAが、細胞内の“タンパク質工場”であるリボソームに読み取られてタンパク質が合成される。近年、新型コロナウイルス感染症ワクチンで使われたmRNA医薬が注目を集めているが、従来のmRNAは直鎖状であり、細胞内の酵素に分解されやすいという課題があった。

一方、輪っかの形をした「環状mRNA」は、分解されにくく長持ちすることから、次世代のmRNA医薬として期待されている。しかし、環状mRNAは、タンパク質を作る効率が低いことが問題であった。これまでは、IRESと呼ばれる配列の導入が必要だったが、未だ翻訳活性は直鎖状mRNAより低い上に、長い配列が必要であった（図1A）。一方で本研究では、環状mRNAの内部に「キャップ構造」と呼ばれる目印を付ける新しい方法（ICIT機構）を開発し、環状mRNAの高効率なタンパク質合成と病気の細胞だけで働く“翻訳スイッチ”の実現を目指した。我々はICIT機構として2つの分子設計を考案した。1つ目は、環状mRNAに分岐構造を導入することで共有結合的にキャップ構造を導入する手法（Cap-circRNA）で（図1B）、2つ目は、環状mRNAにキャップ構造を持つオリゴRNAをハイブリダイゼーションする手法（Cap-ASO RNA）である（図1C）。

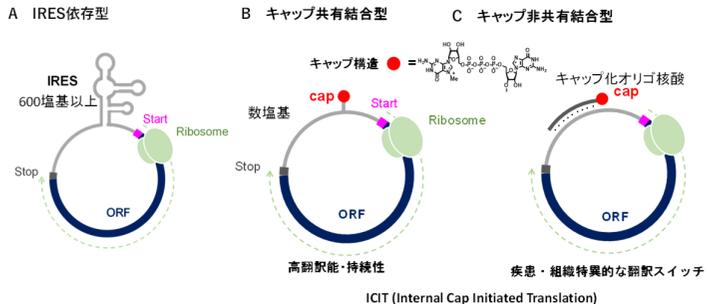


図1 環状mRNAの翻訳能を向上させるIRES機構とICIT機構の概要

●共有結合型ICIT

マウスを用いて発光タンパク合成量を評価する実験において、共有結合型ICIT環状mRNAは、IRES配列を導入した環状mRNAと比較し200倍以上のタンパク合成量を示した（図2A）。

さらに、タンパク合成量の時間変化を評価したところ、直鎖状mRNAと比較してICIT環状mRNAは、安定性ゆえに上昇傾向を示し、50時間後において10倍以上のタンパク合成量となった（図2B）。以上のように、共有結合型ICIT環状mRNAは、今後、抗体療法、ゲノム編集、タンパク質補充療法といったmRNA医薬への利用が期待出来る。

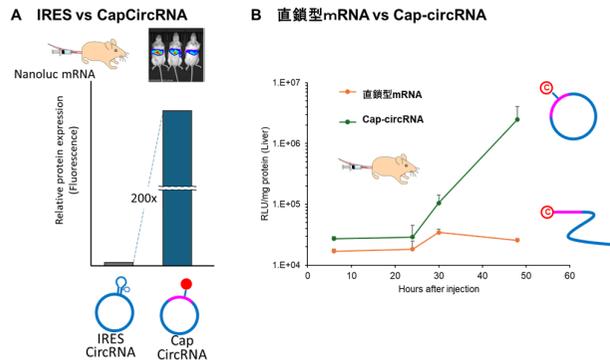


図2 共有結合型ICIT環状mRNAを用いた高効率で持続的なタンパク質合成

●非共有結合型ICIT

キャップ構造を有するオリゴRNAを環状mRNAにハイブリダイゼーションさせて、翻訳活性を評価した結果、オリゴRNAへの非天然核酸導入が、生体内安定性を高めることが分かった（図3A）。

さらに非共有結合型ICITをlong noncoding RNAに応用可能であり、配列特異的に結合する環状mRNAを設計することで、RNAマーカ-依存的に翻訳が起こると考えた。肝臓がん細胞で高発現しているHULC RNAを標的にしたところ、タンパク合成量が50倍以上向上した（図3B）。このように非共有結合型ICITを利用することで、治療用タンパク質を疾患細胞のみで作り出すことが可能となり、副作用のない革新的なmRNA医薬品を設計することが可能になると期待される。

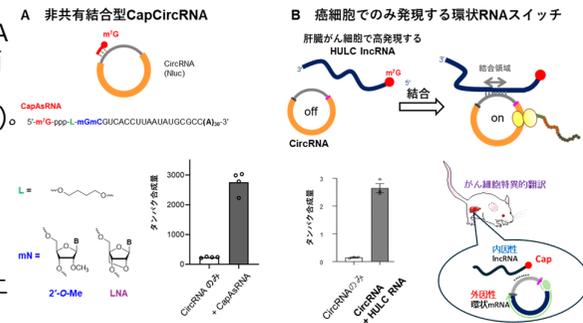


図3 キャップ非共有結合型環状mRNAを用いたがん選択的翻訳スイッチ

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●図4に示すように、本研究では、ICIT機構を基盤とした新たな翻訳制御技術を開発し、これが生体内でもどのように働くのかを明らかにする。具体的には以下の四つの柱に分けて研究を進める。

1. 高効率mRNA医薬の開発

共有結合型キャップ構造を導入した環状mRNAを用い、従来よりも高い安定性と翻訳効率を両立するmRNA医薬を実現する。

2. 内因性mRNAの翻訳効率向上

人工キャップオリゴ核酸を利用し、生体内に多数存在する環状mRNAやmRNAの翻訳効率を人為的に高める技術を開発する。

3. 疾患・組織特異的翻訳制御の確立

がん細胞など特定の細胞でのみ翻訳を起こす“翻訳スイッチ”を設計し、副作用を抑えながら疾患治療に活用する方法を検証する。

4. 新たな翻訳機構の解明

内因性のlncRNAとmRNAが相互作用する仕組みが実際に生体内で機能している可能性を探り、生命現象や疾患メカニズムの理解につなげる。

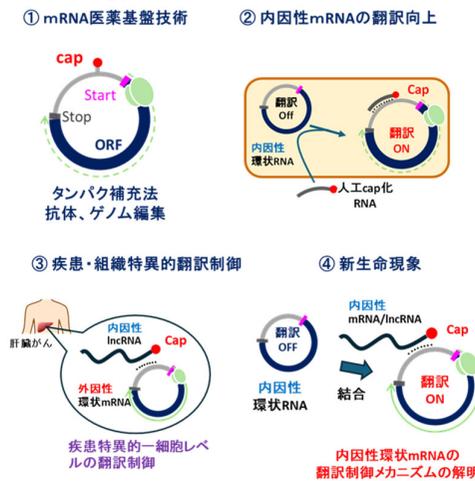


図4 ICITに基づく新たな翻訳制御技術の開発と新たな生命現象