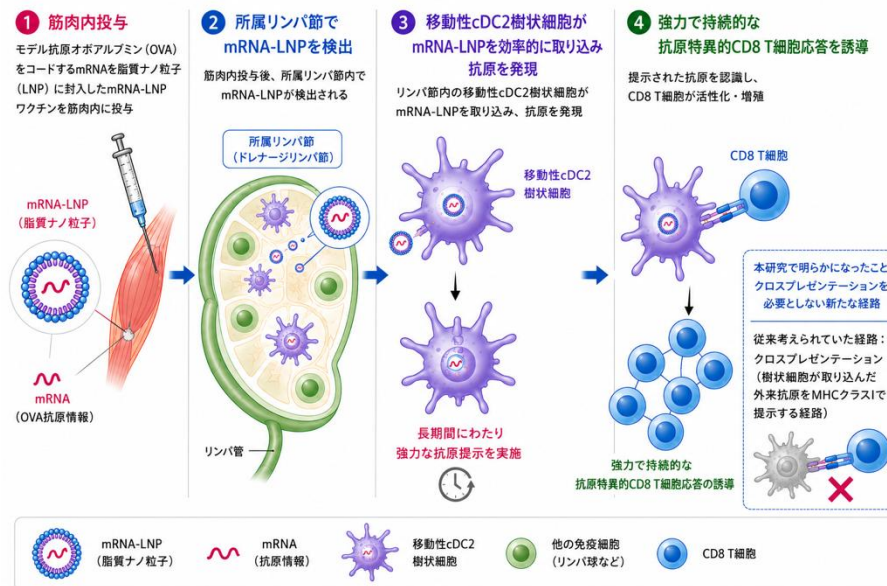


mRNA-LNP ワクチンの高い効果を支える免疫機構を解明 ——次世代ワクチン開発につながる新たな免疫機構——

発表のポイント

- ◆mRNA-脂質ナノ粒子（LNP）ワクチンは、従来のワクチンとは異なる抗原提示経路を利用して強力な CD8 T 細胞免疫を誘導することを明らかにした。
- ◆リンパ節内の移動性 cDC2 樹状細胞が mRNA-LNP を効率よく取り込み、長期間にわたり抗原提示を担うことを発見した。
- ◆従来、抗ウイルス免疫に必須と考えられていた「クロスプレゼンテーション」を必要としない新たな抗原提示機構を示し、感染症ワクチンやがんワクチン開発への応用が期待される。



概要

東京大学大学院医学系研究科免疫学の高柳広教授と、同大学医科学研究所ワクチン科学分野の石井健教授、東京理科大学生命医科学研究所分子病態学部門の新田剛教授、室龍之介助教らによる研究グループは、mRNA-LNP ワクチン（注1）が強力な T 細胞免疫を誘導する仕組みを解明しました。

新型コロナウイルス感染症の流行を契機として mRNA-LNP ワクチンは世界中で使用され、その高い有効性が実証されてきました。しかし、なぜ mRNA-LNP ワクチンが T 細胞免疫の活性化に優れているのか、その細胞レベルでの仕組みは十分に解明されていませんでした。

東京大学大学院医学系研究科の研究グループは、mRNA-LNP ワクチンが従来型ワクチン（注2）とは異なる抗原提示経路（注3）を利用し、リンパ節内の移動性 cDC2 樹状細胞（注4）による強力かつ持続的な抗原提示を介して、強力な抗原特異的 CD8 T 細胞（注5）応答を誘導することを明らかにしました。

さらに、この反応は従来の感染免疫やワクチン応答に重要と考えられていたクロスプレゼンテーション経路（注6）を必要としないことを示しました。本成果は、mRNA-LNP ワクチンの作

用機序に関する理解を大きく前進させるものであり、感染症ワクチンのみならず、がんワクチンを含む次世代免疫療法の開発に重要な基礎知識を提供することが期待されます。

本研究成果は、2026 年 7 月 17 日付で *Science Advances* に掲載されました。

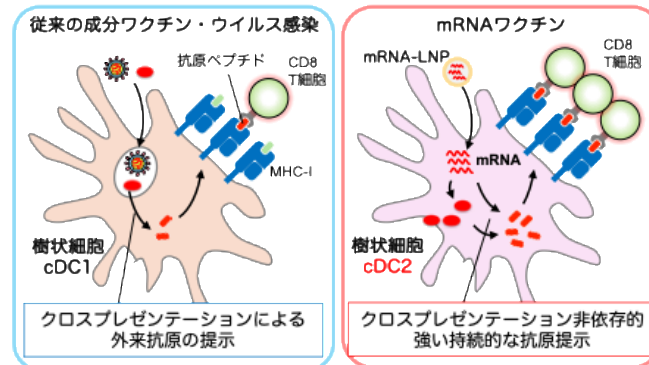


図 1 : mRNA-LNP ワクチンによる独自の抗原提示経路

発表内容

mRNA-LNP ワクチンは、感染症予防だけでなく、がん免疫療法への応用も期待されている革新的なワクチンプラットフォームです。特に、抗体産生に加えて細胞傷害性 CD8 T 細胞を強力に誘導できる点が大きな特徴です。

しかし、なぜ mRNA-LNP ワクチンがこれほど強力な T 細胞応答を誘導できるのか、その細胞学的基盤は十分に解明されていませんでした。これまで、樹状細胞によるクロスプレゼンテーションが重要と考えられてきましたが、異なる報告も存在し、統一的な理解には至っていませんでした。

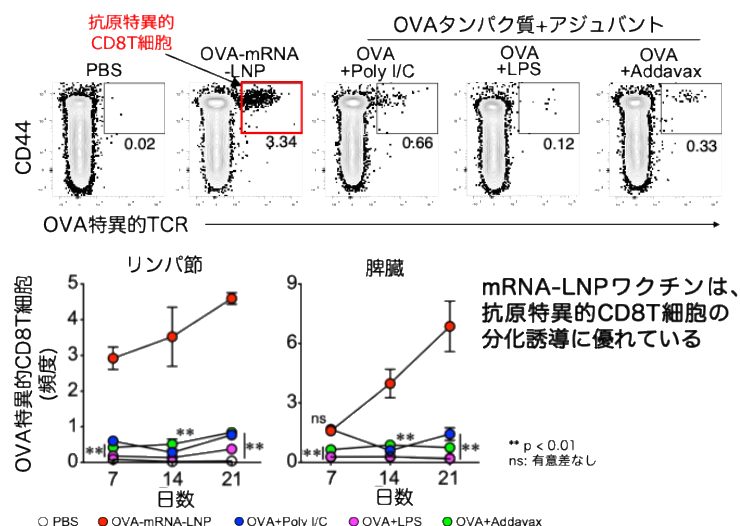


図 2 : mRNA-LNP ワクチンによる抗原特異的 CD8T 細胞の誘導 : mRNA-LNP ワクチン、従来法 (タンパク質+アジュバント) よりも効率的に抗原特異的 CD8T 細胞の増殖を促す。

研究グループは、免疫学研究で広く用いられるモデル抗原であるニワトリ卵白由来タンパク質オボアルブミン (OVA) (注 7) を発現する mRNA-LNP を用いて、従来型ワクチン (タンパク質+アジュバント) (注 8) との比較解析を行いました。その結果、mRNA-LNP は従来型と比較して 10 倍以上効率的に抗原特異的 CD8 T 細胞を誘導することを明らかにしました (図 2)。

また、蛍光タンパク質 GFP を発現する mRNA を用いた解析より、mRNA-LNP は抗原提示に重要な役割を果たす樹状細胞の中でも cDC2 樹状細胞という亜集団に取り込まれやすく、cDC2 樹状細胞に強力かつ持続的な抗原提示を誘導することが示されました。特に、mRNA-LNP による抗原提示は投与後 1 日目に最大となり、タンパク質産生のピークに先行して認められました。このことから、cDC2 樹状細胞は、新生タンパク質を速やかに分解し、抗原提示していることが示唆されました (図 3)。

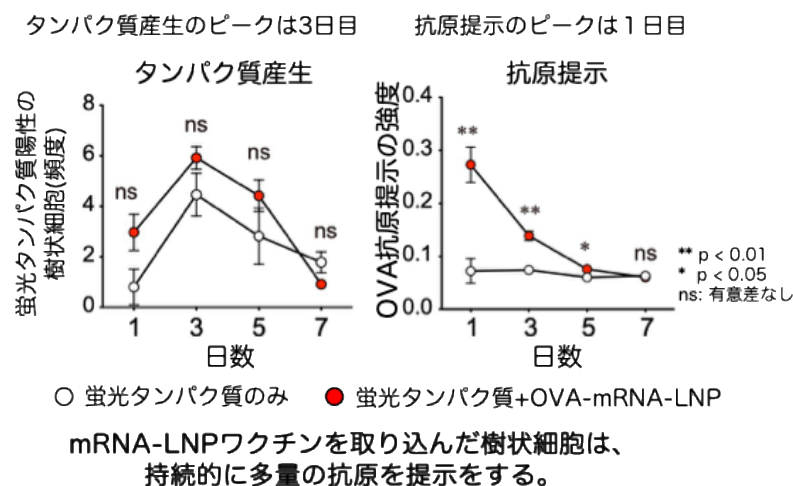


図 3 : mRNA-LNP ワクチンによる抗原提示誘導能の評価 : 蛍光タンパク質 GFP と mRNA-LNP をマウスに投与し、cDC2 樹状細胞内のタンパク質産生 (グラフ左) と抗原提示の強度 (グラフ右) を定量した。mRNA ワクチンによる抗原提示のピークはタンパク質産生のピークよりも早い。

樹状細胞は、クロスプレゼンテーションという経路を介して、抗原を生成し、CD8T 細胞を活性化・増殖させることが知られています。実際、クロスプレゼンテーションの制御因子である Wdfy4 を欠損したマウスでは、従来法による CD8T 細胞応答が低下しました。しかし、mRNA-LNP ワクチンを投与された Wdfy4 欠損マウス (注 9) では、野生型マウスと同程度に CD8T 細胞の増加が認められました (図 4)。つまり、mRNA-LNP ワクチンの効果発揮にクロスプレゼンテーション経路は不要であり、特別な抗原提示経路の関与が示唆されました。

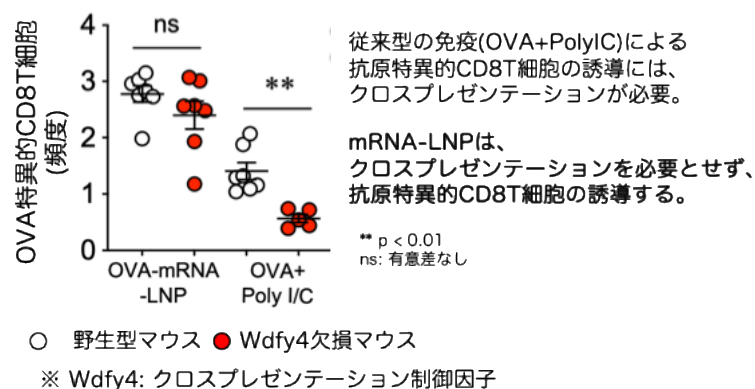


図 4 : mRNA-LNP による抗原提示はクロスプレゼンテーションを必要としない : クロスプレゼンテーション因子 Wdfy4 欠損マウスでは、従来の免疫法 (OVA タンパク質+polyIC) による CD8T 細胞の誘導効率が低い。一方、mRNA-LNP ワクチン投与による CD8 T 細胞の誘導は Wdfy4 欠損下でも正常。

以上より、mRNA-LNP ワクチンによる高効率な CD8T 細胞の活性化は、cDC2 樹状細胞によるクロスプレゼンテーションに依存しない大量かつ長期間の抗原提示によってもたらされることが明らかとなりました。

【研究成果の意義】

本研究は、mRNA-LNP ワクチンが従来のワクチンとは本質的に異なる免疫誘導機構を持つことを明らかにしました。

特に、リンパ節内の移動性 cDC2 樹状細胞が mRNA-LNP を効率的に取り込み、長期間にわたって抗原提示を行うことで、強力な CD8 T 細胞応答を誘導することを示した点は重要な成果です。さらに、これまで CD8 T 細胞応答の誘導に必須と考えられてきたクロスプレゼンテーション経路を必要としないことを明らかにし、mRNA ワクチン特有の新たな抗原提示機構を発見しました。

本成果は、感染症ワクチンだけでなく、がんワクチンや細胞性免疫を重視する次世代ワクチン開発の理論的基盤となることが期待されます。また、mRNA-LNP 製剤の有効性や安全性を理解する上でも重要な知見となります。

なお、本研究は、東京大学医学部組織換え DNA 実験安全委員会および東京大学動物実験委員会の承認のもと実施されました。関連法令および学内規則を遵守し、適切な安全管理と動物福祉への配慮のもとで研究を行いました。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科 免疫学

高柳 広 教授

王 甦琪 大学院生

医科学研究所 感染・免疫部門 ワクチン科学分野

石井 健 教授

東京理科大学

生命医科学研究所 分子病態学部門

新田 剛 教授

室 龍之介 助教

論文情報

雑誌名 : Science Advances

題 名 : A distinct antigen presentation pathway drives potent T-cell immunity in lipid nanoparticle-based mRNA vaccines

著者名 : Ryunosuke Muro*, Suqi Wang*, Taku Ito-Kureha, Hung Hiep Huynh, Kouji Kobiyama, Takuya Sugita, Kazuo Okamoto, Kenta Nakano, Tadashi Okamura, Masato Kubo, Ken J Ishii, Takeshi Nitta#, Hiroshi Takayanagi#

研究助成

本研究は AMED SCARDA ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点の形成事業（ワクチン開発のための世界トップレベル研究開発拠点群 東京フラッグシップキャンパス（東京大学新世代感染症センター））および UTOPIA 若手研究育成プログラム（課題番号：JP223fa627001）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」研究開発領域（課題番号：JP23gm1210008）、AMED-CREST「元気につながる生命現象の解明と制御」研究開発領域（課題番号：JP25gm2110004）、AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業（課題番号：JP23ek0410108）、科研費「基盤研究 S（課題番号：21H05046、26K21769）」、科研費「基盤研究 B、学術変革領域研究（A）、挑戦的研究（萌芽）（課題番号：25K02511、25H01872、24K22044、23H04770、22H02886）」、武田科学振興財団医学系研究助成（代表者：新田 剛、室龍之介）、東京理科大学研究助成（代表者：室 龍之介）、公益財団法人薬力学研究会研究助成（代表者：室 龍之介）、一般財団法人濱口生化学振興財団（代表者：室 龍之介）、公益財団法人興和生命科学振興財団 研究助成（代表者：室 龍之介）、金沢大学がん進展制御研究所共同研究助成（代表者：室 龍之介）、公益財団法人アステラス病態代謝研究会（代表者：新田 剛、呉羽 拓）、公益財団法人ノバルティス科学振興財団（代表者：呉羽 拓）などの支援を受けて実施されました。

用語解説

（注 1）mRNA-LNP ワクチン

抗原タンパク質をコードする mRNA を脂質ナノ粒子（LNP）に封入して投与し、体内の細胞で抗原タンパク質を産生させることで免疫応答を誘導するワクチン。従来の不活化ワクチンやタンパク質ワクチンとは異なり、体内で抗原を産生させる点に特徴がある。新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に対するワクチンとして世界的に実用化された。

（注 2）従来型ワクチン

不活化病原体、弱毒化病原体、またはタンパク質抗原を用いて免疫応答を誘導する従来のワクチン。

（注 3）抗原提示経路（Antigen Presentation Pathway）

抗原が樹状細胞のような抗原提示細胞によって取り込まれ、MHC 分子上に提示されて T 細胞に認識されるまでの一連の過程。

（注 4）樹状細胞（Dendritic Cell, DC）

抗原を取り込み、T 細胞へ提示することで免疫応答を開始する代表的な抗原提示細胞。主に cDC1 と cDC2 に分類される。クロスプレゼンテーションに優れ、CD8 T 細胞の活性化に重要な樹状細胞サブセットである。

（注 5）CD8 T 細胞

CD8 T 細胞は MHC クラス I（注 10）上の抗原を認識し、感染細胞や腫瘍細胞を直接傷害する細胞傷害性 T 細胞。

(注6) クロスプレゼンテーション (Cross-presentation)

細胞外から取り込んだ抗原を MHC クラス I 上に提示し、CD8 T 細胞を活性化する抗原提示機構。抗原提示細胞の中でも特殊な細胞だけがこの機能を持つ。

(注7) OVA (Ovalbumin)

ニワトリ卵白由来のタンパク質であり、免疫学研究においてモデル抗原として広く使用される。

(注8) アジュバント (Adjuvant)

ワクチンと共に投与され、抗原特異的な免疫応答を増強する物質。

(注9) Wdfy4 欠損マウス

Wdfy4 遺伝子を欠損しており、cDC1 によるクロスプレゼンテーションが著しく障害されたマウス。そのため、クロスプレゼンテーション依存的な CD8 T 細胞応答を評価するモデルとして用いられる。

(注10) MHC クラス I

MHC クラス I は、ほぼすべての有核細胞に発現し、細胞内抗原を CD8 T 細胞へ提示する分子である。

問合せ先

〈研究内容について〉

東京大学大学院医学系研究科

教授 高柳 広 (たかやなぎ ひろし)

https://osteoimmunology.com/profile_takayanagi.html

東京理科大学生命医科学研究所

教授 新田 剛 (にった たけし)

<https://www.ribs.tus.ac.jp/scientists/666/>

〈機関窓口〉

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

<https://www.m.u-tokyo.ac.jp/>

東京大学医科学研究所 プロジェクトコーディネーター室 (広報)

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

東京理科大学 経営企画部 広報課

<https://www.tus.ac.jp/>