

1-3-1 単位操作の例として追加

次に最新バイオプロセスの例として mRNA ワクチン生産プロセスについて単位操作の視点にたって説明する。

コロナワクチンとして一般に知られている mRNA ワクチンの場合は、Covid 19 の予防や治療のためにほとんどの国民が数回接種を受けており、多くの命を救ったとして有名である。さらに将来、癌等ほかの疾患にも有効な mRNA ワクチンが開発されてくるのではないかと期待されている。

まず簡単に mRNA ワクチンについて説明する。Covid-19 と称されるコロナ感染症はコロナウィルスによってもたらされるが、そのコロナウィルスは人の細胞に感染するためにコロナウィルス表面に特異的なスパイク蛋白を有している。さらにこのスパイク蛋白のアミノ酸配列をコードする遺伝子をコロナウィルスは有している。したがって mRNA ワクチンはその中核となる mRNA 配列内にそのスパイク蛋白の遺伝子を含んでいるのである。図 1 に示すごとく mRNA ワクチンが人体内の筋肉細胞等に取り込まれると、リボソームなどの働きでスパイク蛋白が形成される。そのスパイク蛋白が出来ると、体内ではそれを異物ととらえる免疫システムが働き、抗体が産生される。その抗体が存在することにより、コロナウィルスが人体に入っても、コロナウイ

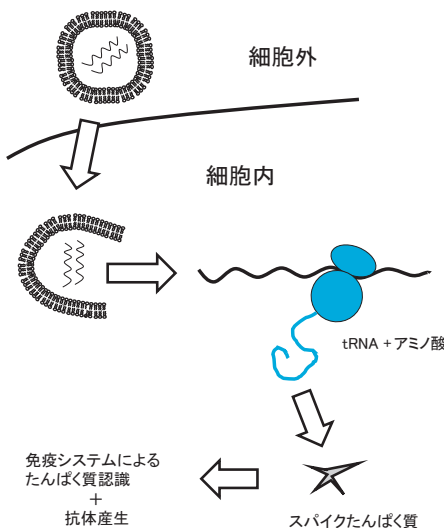


図 1 コロナワクチンと免疫の仕組み

ルスがもつスパイクたんぱく質と抗体が結合することにより細胞内に進入できなくなる。さらに抗体と結合したウィルスも貪食細胞などの働きにより消滅する。抗体を産生する免疫応答の詳しい機構は参考文献やネット等に記載されているので興味のある方はご参照頂きたい。

mRNA ワクチン生産プロセスの概要を図2に示す。mRNA ワクチン製造プロセスは主として図のごとく6段階の工程からなっている。まず mRNA 遺伝子配列を code したプラスミドを有する大腸菌を培養して、鋳型 pDNA を大量取得する。この工程はワクチン製造会社が自ら行うのではなくて、外注によって鋳型 pDNA を取得することが現在は主流である。さらに鋳型 pDNA は酵素反応で直鎖状 DNA に改変され、高純度にまで精製されてから、転写反応工程に送られる。転写反応工程では、RNA ポリメラーゼによる酵素反応で直鎖状 DNA を鋳型として mRNA が生成される。mRNA は RNase による分解を非常に受けやすいので RNase の混入には細心の注意が必要である。えられた mRNA は精製工程で不純物が取り除かれ高純度まで精製される。それをバッファーに懸濁させたのちカプセル化する。カプセル化プロセスでは特殊な装置でマイクロ混合を行い、mRNA を内包した脂質ナノ粒子カプセルを作成するのである。これから不純物等を除いて精製し、注射用アンプルに封入される。

概略は以上のようなものであるが、個々のプロセスは複数の単位操作からなっている。例

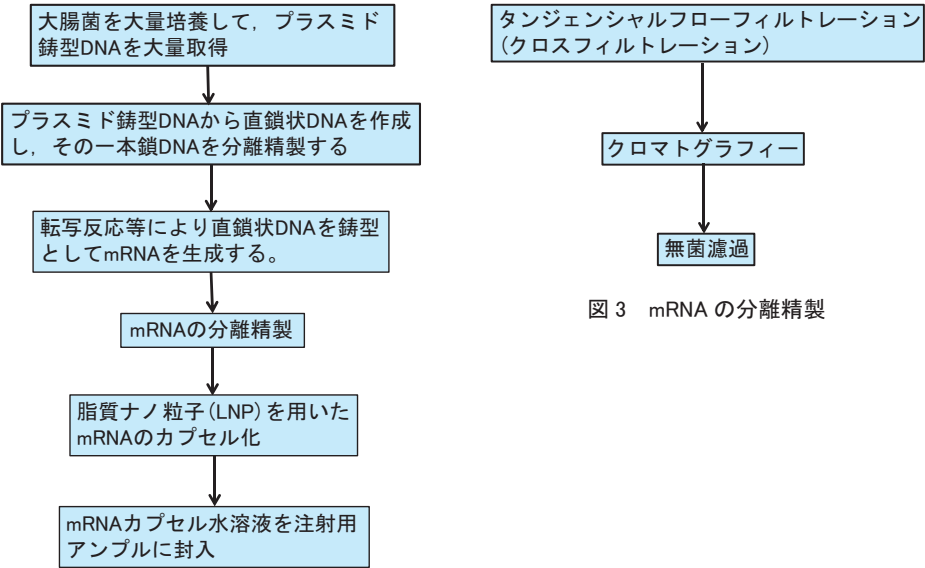


図3 mRNA の分離精製

図2 mRNA ワクチン生産プロセス

例えば mRNA の分離精製は図 3 に示す如く、少なくともタンジェンシャルフィルトレーション（クロスフィルトレーション）、クロマトグラフィー、無菌ろ過などがふくまれ、クロマトグラフィーとしても、疎水クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィーなどのうち、一つ、ないしは複数個組み合わせられて使われる。

mRNA ワクチンは人の体内に直接注入されるのであるから、高度の安全性が要求される。もっとも困難なのは RNase の混入対策であるが、雑菌汚染、固形分の混入対策も重要である。さらに GMP（医薬品の製造管理及び品質管理の基準）が省令として定められており、それに準拠する生産プロセスでなければならない。これらの要求を充足するためにもワクチン生産プロセスを単位操作の集合体としてとらえ、各工程、単位操作ごとに点検し、安全性・品質等を検証することが必要である。

mRNA 生産プロセスはプロセスとしては最新であるが、単位操作として個別に見ていくと、大半は従来からの技術が取り入れられている。特に新しい技術は、転写反応プロセスの段階と、mRNA のカプセル化の部分とである。図 4 には転写反応に用いる反応器の例として Wave 型バイオリアクターの概念図を示した。図 5 には mRNA

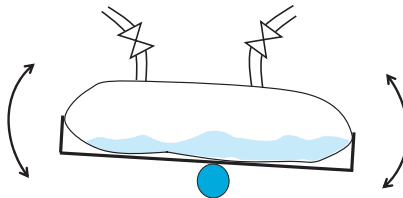


図 4 Wave 型バイオリアクター

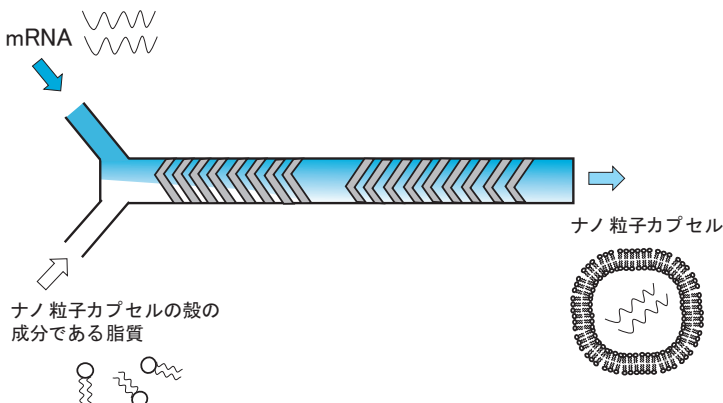


図 5 カプセル化に用いられるマイクロミキサーの例

分子を内包するカプセルを作成するためのマイクロミキサーを示す。左上からは mRNA を含む水溶性緩衝液，左下からはカプセルの外殻の形成成分である脂質が溶解している溶媒（エタノールなど）がマイクロミキサー内に入り，ミキシング過程を経ることにより mRNA を内包するナノ粒子カプセルが形成されるのである。このようにプロセス開発においても，新技術を必要とする単位操作の特定や，各操作の安全性・経済性を検討する際は，単位操作的思考が必要となる。

参考文献

1. Labarta, Irene; Hoffman, Sarabeth; and Simpkins, Alison, “Manufacturing Strategy for the Production of 200 million Sterile Doses of an mRNA Vaccine for COVID-19”(2021). Senior Design Report (CBE). 132, Department of Chemical & Biomolecular Engineering in University of Pennsylvania.
2. Jill Whitley, et al., “Development of mRNA manufacturing for vaccines and therapeutics: mRNA platform requirements and development of a scalable production process to support early phase clinical trials” *Translational Research* **42**, 38-552 (2022).