

讓身體自己變藥物製造工廠—

從創史上最大生技IPO紀錄看mRNA療法之潛力

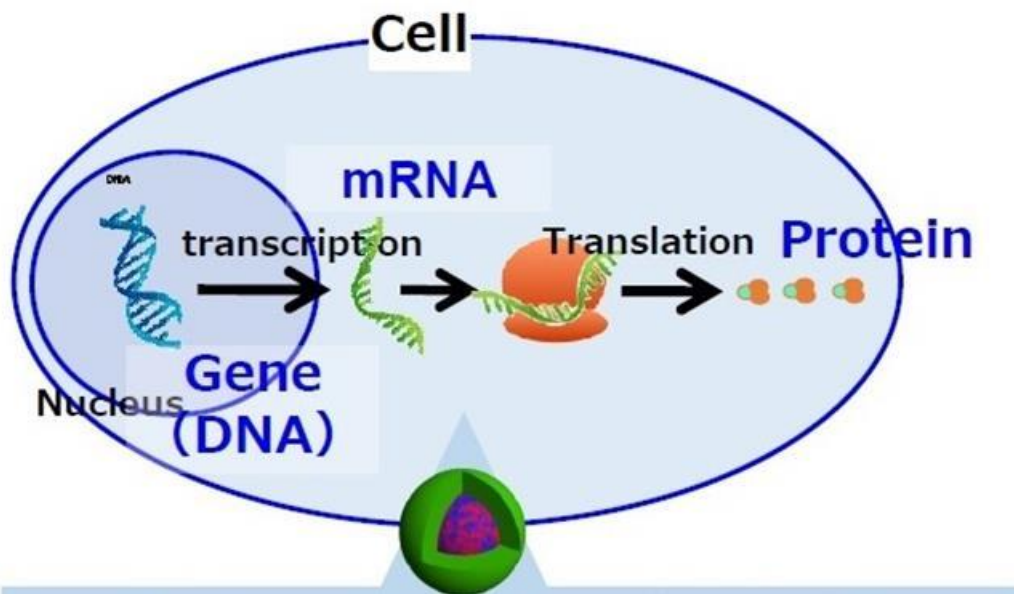
台灣亞太產業分析專業協進會 106 年認證產業顧問 賴瓊雅

毫無疑問地，2018 年是 RNA 療法之年，繼 2018 年 8 月美國食品暨藥物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准全球第一個 RNA interference (RNAi) 藥物 Onpattro (patisiran) 上市後，專注於開發 mRNA (messenger RNA) 療法的 Moderna Therapeutics 在 2018 年 12 月 7 日於美國 NASDAQ 掛牌上市，籌資金額超過 6 億美元，創下史上最大的生技 IPO 紀錄，資本市場對於 Moderna Therapeutics 的大力支持，代表著新興的 mRNA 療法在未來醫療上的巨大潛力備受矚目。

一、mRNA 療法原理

DNA 經由轉錄作用生成 RNA，再經轉譯作用生成蛋白質，是分子生物學上眾所周知的中心法則 (Central Dogma)，其中 DNA 為攜帶遺傳訊息的主要分子，蛋白質則是提供生理機能與生命活動的重要分子，而中間的 RNA 角色，主要是由 DNA 轉錄而成的 mRNA (messenger RNA) 被視為人體遺傳密碼的抄錄本 (Transcript)，再經由人體蛋白質工廠的核糖體及 tRNA (transfer RNA) 將 mRNA 轉譯成蛋白質。

然而對於主導人體遺傳組成的 DNA，以及負責生理機能的蛋白質之重要性而言，已在研究藥物治療上產生重大突破，包括以 DNA 為修復對象的基因治療，已在近來成為矚目焦點，或是直接以蛋白質作為治療藥物的蛋白質藥品更是在過去二十年來成為藥品市場的主流。然而，面對以 DNA 為作用標的之基因治療可長久改變基因，卻也存在較高風險，而蛋白質藥品則是有生產流程複雜且成本高昂等限制，若能以 mRNA 作為治療產品，便可依不同基因序列合成 mRNA，以製成所需之蛋白質，具潛力成為醫療上的另一種選擇。



資料來源：Miyuki Baba *et al.*

圖 1 分子生物學之中心法則

二、mRNA 療法的優勢

早在 1990 年時期，賓州大學 Katalin Karikó 博士即提出因為 mRNA 療法以及以 DNA 改造為基礎的基因療法皆可產生治療性蛋白質，雖然基因療法的 DNA 修改作用為永久性，可達一勞永逸之效，然而修改人體的 DNA 存在安全性的風險，而 mRNA 的作用為暫時性修復，為了緩解基因療法的長久以來的安全性疑慮，他提出以 mRNA 療法替代基因療法。而 mRNA 療法受到青睞，主要因 mRNA 具有以下幾項優勢：

1. 較蛋白質藥品容易製備且便宜

以目前藥品開發主流的蛋白質藥品相比，mRNA 的製造相對便利及簡單，可大幅降低生產成本，因此，未來可望取代價格高昂的蛋白質藥品，成為可負擔得起的新興生物藥品，以符合目前降低醫療支出之需求潮流。

2. 給藥途徑較不受限制

由於蛋白質藥品目前只能透過血液系統給藥，往往難以直接作用於患處，因為作用效率不高，且隨著循環代謝，需要持續施打，因此造成成本居高不下，mRNA

由於分子相對小，只要掌握傳輸系統技術，可利用如吸入給藥、患部標靶給藥等，使只有標的組織才能表達蛋白質，比將蛋白質藥品需注入血液給藥，因此循環於人體，達到作用處的效能受到限制，因此 mRNA 較具優勢。

3. 較基因療法安全

相較於基因療法透過 DNA 結構改變，其影響層面較大，對人體安全性的疑慮較大，mRNA 因不會影響人體基因體原本的 DNA 結構，且隨時間會被細胞分解，較能控制副作用。

4. 易於開發個人化治療

與細胞治療相比，mRNA 療法的製造時間、成本低非常多，因此，更易實現個人化治療。

5. 可快速因應傳染病預防或治療需求

在傳染病疫情爆發之前，一旦在快速掌握相關病原 DNA 序列下，mRNA 疫苗可在 10 天內製造，相較於目前常用之流感疫苗技術探雞胚生產疫苗，多需耗時 6 個月來比，mRNA 疫苗可快速產製，達到盡速控制疫情的目的。

6. 可產生較好的免疫反應

由於 mRNA 可透過 MHC I 和 II 呈現於宿主細胞上，因此誘導 CD4⁺（體液）和 CD8⁺（細胞）之免疫反應，因此，可引發較好的免疫力。

7. 應用廣泛

由於依不同作用標的，可依其編碼設計其 mRNA，因此，若技術能夠突破目前 mRNA 的限制，最終可以利用 mRNA 來表達任何蛋白質，也許幾乎可以治療任何疾病。目前 mRNA 療法技術的應用可分為三大方向：

- (1)傳染病預防性疫苗:相較於傳統利用重組蛋白質及佐劑結合之預防性疫苗，mRNA 可提供更好的免疫反應。

(2) 癌症疫苗：透過 mRNA 使人體免疫細胞表達癌症抗原，透過癌症免疫學的方式達到癌症個人化治療的可能性。

(3) 治療藥物用途：透過 mRNA 使人體細胞能表達因疾病而缺乏的功能性蛋白質，進而達到治療疾病的目的，等同於施打 mRNA 製造出治療性蛋白質，即是人體藥物工廠的概念。

三、mRNA 療法面臨許多待克服的難題

由於 mRNA 具備成本及時間效益，並且未來的應用相當廣泛，被期待為實現個人化醫療成為可能，才會即使目前所開發之產品仍在臨床早期研發，即受到投資者的青睞。雖然 mRNA 療法具強大的治療潛力與優點，然而 mRNA 療法仍有其限制待突破，因此，技術的早期開發者遇到了以下幾項難題：

1. mRNA 很容易降解

由於 RNA 先天分子的特性，容易對熱敏感，亦容易被空氣中、皮膚上等普遍存在的 RNA 酶（RNase）降解，使得要維持 mRNA 的穩定性及保存相當不易。

2. 毒性

人體免疫系統對體外合成（如動物來源）之 mRNA 分子會識別成外來物，從而產生強烈的免疫反應；或是傳輸 mRNA 的載體被人體免疫系統識別為外來物而產生免疫反應；也由於其免疫原性，難以進行多劑量的治療。

3. 無法製造足夠治療作用的蛋白質

目前技術所使用的 mRNA 載體通常不在標的細胞內進行複製，因此，蛋白質表達受到時間限制下，可能無法產出足以達到治療作用的蛋白質。

4. 仍難以精準傳輸與定位

目前的給藥技術若透過注射，僅能達到器官的標的作用，如何透過技術突破能精準地將 mRNA 藥物導入至特定組織部位，甚至是達到特定的標的細胞以發揮作用，是目前最大的技術挑戰。

現在已有多家生技公司開發不同的 mRNA 技術平台，包括劑型平台及傳輸平台以克服這些問題。目前在技術及產品布局較領先的 mRNA 開發者有德國的 CureVac 和 BioNTech，比利時的 eTheRNA 和美國的 Translate Bio，以及前述史上最大生技 IPO 募資規模的 Moderna Therapeutics。其中，又以 Moderna Therapeutics 的技術布局最受投資者看好。

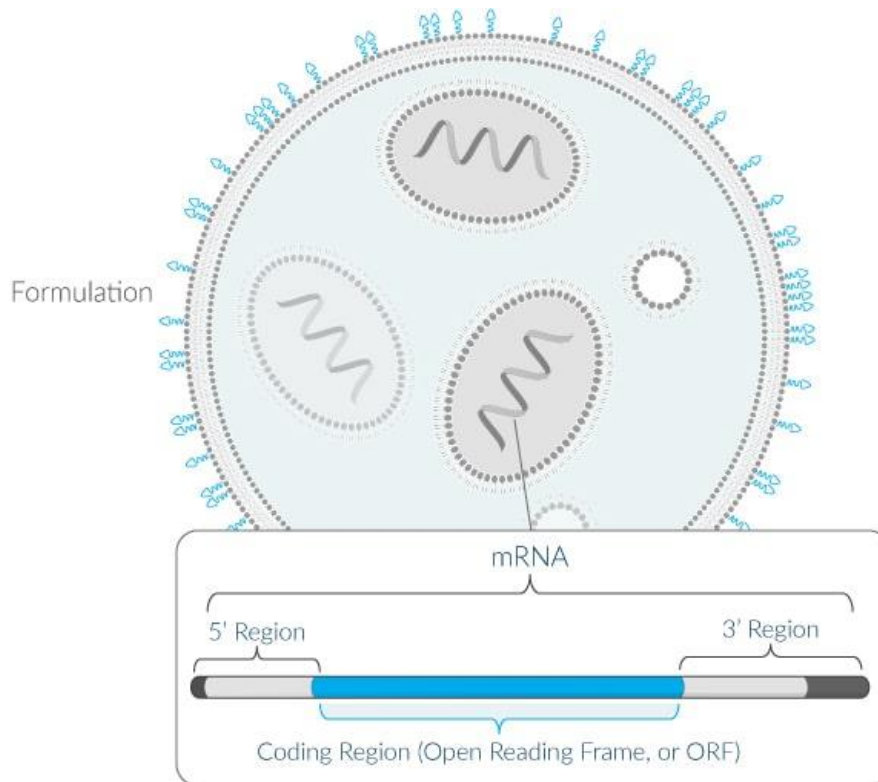
四、Moderna Therapeutics 是 mRNA 療法的先驅者

Moderna Therapeutics 成立於 2010 年，總部位於美國馬薩諸塞州劍橋市，目前公司規模超過 650 人，其中大多數是科學家，並在過去五年已花費了超過 4.5 億美元資金研究如何製造和改進 mRNA 療法，其技術來源為哈佛大學教授 Derrick Rossi，在他成功地使用修改過之 mRNA 轉染至人體細胞，並使其轉化為幹細胞後，因而尋求創業投資，開始了早期的 mRNA 療法技術之實驗驗證。

儘管公司創立至今，產品開發仍在早期，但已透過合作夥伴關係和投資募集，未公開發行股票即已籌資超過 26 億美元，市值達到 70 億美元以上，至美國 NASDAQ 掛牌上市，以每股 23 美元的價格出售了約 2,630 萬股股票。最初 Moderna Therapeutics 申請籌資 5 億美元，最後以超過原先目標的 6 億美元完成上市籌資，締造了史上最大生技股 IPO 的紀錄。

Moderna Therapeutics 能順利募得如此龐大的資金，主要是 mRNA 療法的未來潛力受到投資者青睞，不但因為 mRNA 療法被視為可能取代目前主流的蛋白質藥品之破壞性創新，Moderna Therapeutics 在 mRNA 療法之技術布局亦居於領先地位，已針對 mRNA 療法投入龐大資源進行專利布局，包括美國、歐盟及日本等地超過 80 多件專利獲證，仍有 200 多件仍在申請審核中。

由於人體細胞所有的生理功能皆是透過基因轉錄為 mRNA，再經轉譯成蛋白質執行其生理功能，因此，開發 mRNA 療法即是運用製造合成特定之 mRNA，再注射至患者體內，使其體內的細胞自行產生具治療功能之蛋白質，以達到治療疾病之目標。因此理論上 mRNA 療法能讓細胞自行預防或對抗如癌症、茲卡病毒或心臟病等重大疾病。



註：Coding Region（編碼區）

資料來源：Moderna Therapeutics 公司官網

圖 2 Moderna Therapeutics 之 mRNA 藥物技術平台

Moderna Therapeutics 稱其 mRNA 技術平台為「生命的軟體(Software of Life)」，即是將製造蛋白質藥品的工廠放入患者體內，只要其 mRNA 技術平台置換具特異性編碼的 mRNA(圖 2)，即可利用細胞本身的核糖體表達出 mRNA 編碼的蛋白質，因此，可依治療疾病之需求開發不同的 mRNA，因此可表達的蛋白質十分多樣化，可治療的疾病範圍亦將非常廣泛。Moderna Therapeutics 被視為 mRNA 療法時代的 Genentech 公司。

五、Moderna Therapeutics 所開發之 mRNA 療法產品應用廣泛

目前 Moderna Therapeutics 開發出不同的 mRNA 技術平台應用模式，依據其 mRNA 技術、藥物傳輸技術、製造、治療流程，可分為六大治療模式，分別為(1)預防性疫苗 (Prophylactic Vaccines)；(2)癌症疫苗 (Cancer Vaccines)；(3)腫瘤

內癌症免疫療法 (Intratumoral immuno-oncology); (4) 局部再生療法 (Localized Regenerative Therapeutics); (5) 全身性分泌治療 (Systemic secreted therapeutics); (6) 全身性細胞內治療 (Systemic intracellular therapeutics)。

Moderna Therapeutics 依六大治療模式所開發之研發產品線共有 21 項產品，治療領域涵蓋傳染病、癌症、心血管疾病和罕見遺傳性疾病等，並以預防性疫苗治療模式之產品為最多，共有 9 項。目前已有 11 項正在進行臨床試驗，其中與 AstraZeneca 合作開發之 AZD8601 (VEGF-A mRNA) 的進展最快，已到歐洲臨床 II 期，主要針對進行心外膜注射後接受冠狀動脈繞道 (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) 手術，且心臟收縮功能中度受損的患者之安全性和耐受性研究，若順利推展至臨床 III 期，預估將於 2022 年取得上市資格。

由於 Moderna Therapeutics 之 mRNA 療法技術平台具未來發展潛力，其合作對象包括國際藥廠、政府、研發機構及比爾蓋茲基金會，其中國際藥廠合作主要有 AstraZeneca 及 Merck，AstraZeneca 最早即於 2013 年 3 月以 4.2 億美元的規模與 Moderna Therapeutics 簽訂授權合作協議，用於治療嚴重心血管，代謝和腎臟疾病以及癌症的 mRNA 療法合作開發，目前 Moderna Therapeutics 產品線中共有 3 項產品與之合作；Merck 與 Moderna Therapeutics 合作開發的產品則已有 4 項，主要應用領域在預防性疫苗、癌症疫苗和抗病毒藥物治療。

六、未來展望

可以想像有一天可以我們向身體發出生產治療自己疾病的藥物的指令之可能嗎？mRNA 療法的發展潛力讓這個願望成為可以實現的目標，由於是使用生物本身來製造治療性蛋白質，或是引發人體自然的免疫反應，並非外來添加化合物或生物藥品，使得 mRNA 療法領域的前景備受矚目，被視為是下一波超越蛋白質藥品的破壞性創新。

誰才是 mRNA 療法時代的 Genentech 呢？Moderna Therapeutics 創下史上最大的生技 IPO 紀錄，似乎讓人看到了希望，然而，對照單株抗體藥品的發展歷程，從 1975 年單株抗體融合瘤技術問世，至克服抗體藥品鼠源的免疫原性問題，再成功發展出人源化抗體 (1997 年) 及全人源抗體 (2006 年) 上市，足足經歷了二十年以上，面對大眾對 mRNA 療法的未來期待，mRNA 能否取代蛋白質藥品成為個

人化醫療的典範轉移？仍有相當長的一段路程需經歷，目前產品已至臨床 II 期驗證其療效，未來必需一一克服目前 mRNA 的發展限制，其未來發展性值得拭目以待。

(本文作者為生技中心執行產業技術基磐研究與知識服務計畫產業分析師)

原文出處：ITIS 智網 <http://www.itis.org.tw/>