



平成 25 年 12 月 18 日

謎の極小微生物『ナノバクテリア』に関する論争に終止符 自己増殖メカニズムと病原的意義を解明

概要：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学分野の公文裕巳教授らの研究グループは、石灰化しつつ自己増殖する新種の生命体として長く論争が続いている「ナノバクテリア（NB）」の正体を世界で初めて突き止めました。

本研究成果は、2013年9月9日、国際医学系雑誌『Nanomedicine』電子版に公開されました。

本微生物様粒子がカルシウムを特異的に結合する酸化脂質を足場として成長する炭酸アパタイトの結晶そのものであること、ならびにあたかも生物のように自己増殖して成長するメカニズムが初めて解明されました。

本研究成果により、生物として論争されていたNBがそうでないことが確定したことで今後、当領域の研究・治療のパラダイムシフトが大きく変わり、尿路結石や動脈硬化などの新たな病態解明、早期診断と治療法の開発への応用が期待されます。

<業績>

ナノバクテリア（NB）は、アパタイトの殻を形成しながら増殖する新規の極小細菌（通常細菌の1/100）として、1997年にフィンランドの研究グループから初めて報告されました。その後、細菌である可能性は否定されましたが、未だに、NBが新種の生命体であり、石灰化を伴う種々の生活習慣病や乳がんなどの悪性腫瘍の原因微生物であるとする論文などの研究発表が公表され、論争が続いています。事実、本学においても2001年より尿路結石からの分離を試み、2004年までにNB様粒子（NLP）10株を取得しました。浮遊系と付着系での2相性の増殖様式を示すことは判明していましたが、自己増殖のメカニズムは長く不明でした。

今回、改めて、NLPに対するモノクローナル抗体群の中で特定の酸化脂質を認識するIgM抗体を用いて、免疫電顕、分析電顕等を駆使して解析した結果、培養系での自己増殖メカニズムとともに、動脈硬化モデルマウスでの石灰化病変に同酸化脂質が局在することが解明されました。これにより、NBは極小細菌などの生物ではなく、酸化脂質が関与する炭酸アパタイトの結晶であることが、世界で初めて明らかとなりました。



PRESS RELEASE

<見込まれる成果>

培養系におけるNLPの自己増殖は、酸化脂質とカルシウムで形成されるラメラ構造（液晶構造）を足場にアパタイトの結晶化が連続的に進展する現象であることが判明しました。皮肉にも、その酸化脂質の由来はフィランドの研究グループが他の微生物の混入による実験室内汚染を避けるために推奨した、培養液に添加するウシ胎児血清への γ 線照射（照射による脂質過酸化）が主たる要因となっていました。

同様に、感染性で細胞毒性を示すNBが石灰化を伴う生活習慣病の局所病変を惹起するのではなく、むしろ炎症性局所病変での酸化ストレスによりNLP形成の足場となる酸化脂質が産生されるものと考えられます。つまり、NLPは病気の原因ではなく、病気の副産物として生じるものであると言えます。

本研究成果のひとつである石灰化に関与する酸化脂質に対する抗体は、尿路結石や動脈硬化をはじめとする生活習慣病の病態解析、ならびに診断と治療法への応用が期待されます。現在、診断と治療を同時に実現する新規の標的医療の創出を目指して研究開発が進展しています。

<補 足>

- ・参考文献: Kumon H, Matsumoto A, Uehara S, Abarzua F, Araki M, Tsutsui K, Tomochika K. Detection and isolation of nanobacteria-like particles from urinary stones: long-withheld data. *Int J Urol*. 2011 Jun;18(6):458-65.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21488976>
- ・補足資料の解説: 岡山大学では、2004年4月までに尿路結石よりNLP10株を分離、当時は謎の微生物として学会、報道発表（①、②）。しかし、生物である確かな証拠が得られず、論文発表せず。自己増殖のメカニズムの概要が判明した時点で、長く棚晒しになっていたデータとして2011年に発表（上記の参考論文）。今回、有機物の関与する炭酸アパタイトの結晶（バイオミネラリゼーション）として、あたかも生物のように自己増殖する仕組みを解明（③、④）。桿状の基本正体も球形成熟粒子の同一の結晶であることとラメラ構造が明瞭に捉えられている（⑤）。
- ・本研究の一部は、文部科学省先端融合領域イノベーション創出拠点の形成事業（平成18～21年）での助成を受け実施しました。

発表論文はこちらからご確認いただけます

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24028895>



岡山大学
OKAYAMA UNIV.

PRESS RELEASE

発表論文 : Kumon H, Matsuura E, Nagaoka N, Yamamoto T, Uehara S, Araki M, Matsunami Y, Kobayashi K, Matsumoto A. Ectopic calcification: importance of common nanoparticle scaffolds containing oxidized acidic lipids. *Nanomedicine*. 2013 Sep 9. (doi: 10.1016/j.nano.2013.08.010)



公文 裕巳 教授

<お問い合わせ先>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

泌尿器病態学分野 教授

(氏名) 公文 裕巳

(電話番号) 086-235-7284

(FAX番号) 086-231-3986

(URL) <http://www.uro.jp/okayama/index.html>