



# 岡山大学 ナノバイオ標的医療の 融合的創出拠点の形成

ICONT (Innovation Center Okayama for Nanobio-targeted Therapy)

岡  
大  
医学・医療の最前線  
29  
発

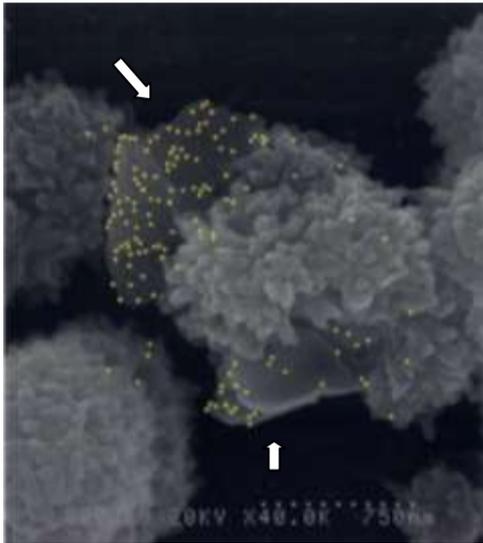
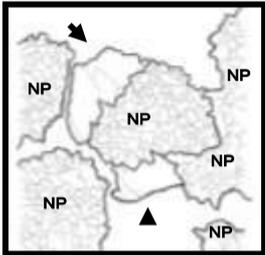
## 石灰化小球に特殊な脂質

革新的標的医療の創造を中心に医学・医療の最前線についてシリーズで解説しています。前々回は、動脈硬化に対する標的医療への展開について、発端となった「謎の微生物(ナノバクテリア)」の研究についてお話ししています。



公文 裕巳 (岡山大学ナノバイオ標的医療イノベーションセンター長 泌尿器神経学分野教授)

### ナノ石灰化小球の成長



石灰化小球の成長過程を示す電子顕微鏡写真。4万倍の拡大で撮影されており、種々の大きさのナノサイズの小球(NP)が観察される。ウニのような表面には多数の突起がある。中央部の小球は成長の過程にあり、矢印で示される突起の無い部分があり、そこには過酸化脂質の存在を示す、多数の金コロイド粒子が観察される。

革新的標的医療の創造を中心に医学・医療の最前線についてシリーズで解説しています。前々回は、動脈硬化に対する標的医療への展開について、発端となった「謎の微生物(ナノバクテリア)」の研究についてお話ししています。

立航空宇宙局への訪問をはじめ、謎の微生物に関連する研究の進展に一喜一憂したものの、最終的には、ナノバクテリアは微生物ではなく、特殊なバイオミネラリーゼーションとして作られる化合物(ナノ石灰化小球)であると断定しました。

均一な化合物の成長は、氷のような無機物の結晶やたんぱく質などの有機物の結晶がある条件下で自然に作られることを考えて、なぜ動脈硬化に対する標的医療の創出につながるのでしょうか？

写真にはウニ状の突起物を持つ複数の石灰化小球が見られますが、突起は主にアパタイト(リン酸カルシウム)の結晶が層状に沈着して作られています。

中央の小球の左上方と中央部下方に突起物がない翼のような板状の構造(矢印)があり、この部位にだけ白い斑点の超微粒子が観察されます。この斑

点には、金コロイド標識法による特定の抗原の存在を示す金の粒子であり、この部位に対応する物質(抗原)が存在することを意味しています。

当初、我われわれもナノバクテリア様粒子が新しい微生物であると考え、固有の遺伝子の検索とともに、固有のたんぱく質を探索するため種々のモノクローナル抗体を作成して使いました。使用する培養液の中に血清(通常は牛胎児血清)を使うので、その中に存在する核酸(DNAやRNA)の断片や種々のたんぱく質がこの粒子に非特異的に吸着している、固有のものとして、固くないものとの区別が困難でした。

結局、固有の核酸やたんぱく質は存在しないことが分かりましたが、作成したIgM型のモノクローナル抗体(たんぱく質に対する抗体は通常IgG型)に正常の血清中には存在しない特殊な脂質を認識するものがありました。その脂質を解析した結果、特殊な過酸化脂質であることが判明しました。

つまり、板状の部位に存在する過酸化脂質にアパタイトが層状に沈着し、ウニ状の突起構造を示す石灰化小球として成

長していくことが判明しました。

過酸化脂質はコレステロールや中性脂肪などの脂質が、いわゆる酸化ストレスの結果として活性酸素によって酸化されたものの総称です。

主に不飽和脂肪酸が酸化されて過酸化脂質になっています。一方、動脈硬化は、血管内膜と中膜の間に蓄積したLDL(低比重リポタンパク質)コレステロール(俗に言う悪玉コレステロール)の一部が酸化されてできた過酸化脂質が、内膜に作用してマクロファージなどを誘引してアテローム性動脈硬化へと進展することが分かっています。

興味深いことに、ナノ石灰化小球に固有の過酸化脂質に対するモノクローナル抗体は、この動脈硬化巣で生じる酸化LDLなどの特殊な過酸化脂質を特異的に認識します。つまり、心筋梗塞(こうそく)や脳梗塞の原因となる危険性の高い動脈硬化巣が、この抗体を使用することで選択的にイメージング(画像化)可能であり、そこだけを優しく治す標的医療に応用できることが明らかになりました。