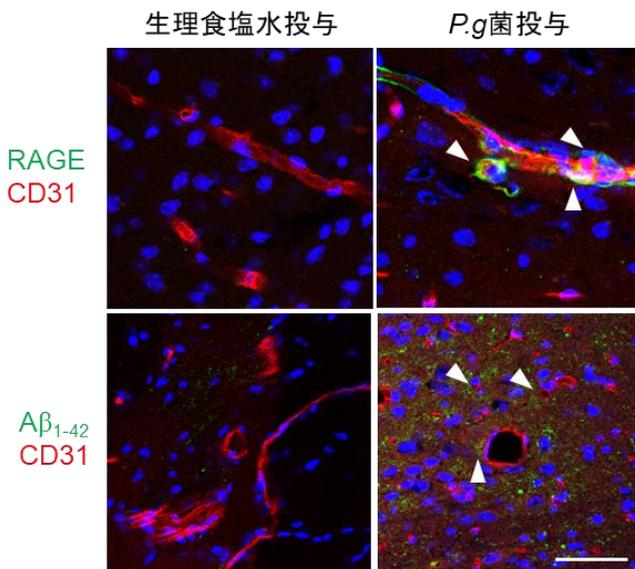




## 歯周病菌感染は全身の脳老人斑成分を脳内輸入させる ～歯周病によるアルツハイマー型認知症関与を解明する新しい発見～

九州大学大学院歯学研究院の武 洲准教授と大学院歯学府博士課程4年生の曾凡（ソ ハン、日本政府奨学金留学生）の研究グループは、中国北京理工大学生命学院の倪軍軍（ニイ ジュンジュン）准教授（元九州大学助教）らとの共同研究により、歯周病原菌であるジンジバリス菌（*Pg* 菌）（※1）を全身に慢性投与することにより、正常な中年マウスの脳外で産生される脳老人斑成分であるアミロイドβ（ $A\beta$ ）（※2）が脳内に取り込まれることを初めて発見しました。*Pg* 菌を3週間連続で投与すると、中年マウスの血液脳関門を構成する脳血管内皮細胞周囲の脳実質において、 $A\beta$  が増加し、記憶障害が誘発されることを突き止めました（参考図1）。今回の発見は *Pg* 菌の全身投与が中年マウスの肝臓において  $A\beta$  産生を誘発することを明らかにした同研究グループの報告（2019/11/14 九大プレスリリース [https://www.kyushu-u.ac.jp/f/37543/19\\_11\\_14\\_01.pdf](https://www.kyushu-u.ac.jp/f/37543/19_11_14_01.pdf)）を発展的に実証したものであり、*Pg* 菌が全身に感染することによって末梢炎症組織で  $A\beta$  を誘発するとともに  $A\beta$  が脳内に取り込まれることを示した初めての成果です。この研究は歯周病によるアルツハイマー病の新たな関与メカニズムを示しており、歯周病の予防ならびに治療によって、アルツハイマー病の発症と進行を遅らせることが大いに期待されます。

本研究は日本学術振興会科学研究費（JP16K11478、JP16H05848、JP17K17093）および九州大学 OBT 研究センタープロジェクト経費の支援を受け、研究成果は2020年6月16日（火）（日本時間）に、Wiley 社国際学術誌の「Journal of Neurochemistry」にオンライン公開されました。なお、用語解説は別紙をご参照ください。



**研究者からひとこと：**歯周病菌感染は歯茎など炎症組織で脳内老人斑成分を誘導すると同時にその成分の脳内への輸入を促すことに大変驚きました。アルツハイマー型認知症の予防に口腔ケアはとても重要です。



（参考図1）全身への *Pg* 菌の投与によるマウスの脳血管内の RAGE の発生と脳血管周囲の脳実質内に  $A\beta_{1-42}$  が局所的に増加した様子。図の赤は血管内皮細胞を、緑は RAGE と  $A\beta_{1-42}$  を、青は細胞核を示す。

曾凡（ソ ハン） 大学院生  
（写真左）と武 洲准教授（写真右）

【お問い合わせ】 大学院歯学研究院 准教授 武 洲  
電話：092-642-6414 FAX：092-642-6414  
Mail：zhouw@dent.kyushu-u.ac.jp

## ■背景

認知症の7割を占めるアルツハイマー型認知症には根本的な治療法が確立されていないため、その予防と発症を遅らせる対策が求められています。武洲准教授らの研究グループは歯周病のアルツハイマー病への関与メカニズム解明に取り組み、これまで世界に先駆けて、*Pg*菌とその成分が全身に曝露することにより、中年マウスの脳内に $A\beta$ が蓄積すること、ならびに全身のマクロファージに $A\beta$ が産生することを明らかにしてきました

(2017/6/22 九大プレスリリース [https://www.kyushu-u.ac.jp/f/30874/17\\_06\\_22.pdf](https://www.kyushu-u.ac.jp/f/30874/17_06_22.pdf))

(2019/11/18 九大プレスリリース [https://www.kyushu-u.ac.jp/f/37543/19\\_11\\_14\\_01.pdf](https://www.kyushu-u.ac.jp/f/37543/19_11_14_01.pdf))。

アルツハイマー型認知症の80%以上は脳血管内とその周辺に、脳アミロイド血管症と呼ばれる $A\beta$ の蓄積が存在することから、研究グループは*Pg*菌感染により全身で産生される $A\beta$ が脳内に輸入され、脳内の $A\beta$ の蓄積が促進されるのではないかと予測に至りました。

## ■内容

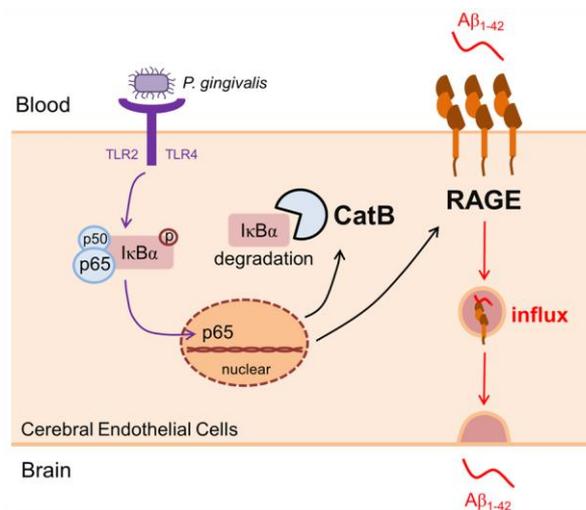
生理食塩水を投与した正常な中年マウスに比べて、*Pg*菌を3週間腹腔内に投与したマウスでは、血液に直接接触する脳血管内皮細胞に、 $A\beta$ と結合し $A\beta$ の脳内輸送を担う受容体であるRAGE(※3)が2倍増加すると共に、その周囲の脳実質内に $A\beta_{1-42}$ (※4)が10倍増加し、(参考図1)記憶障害が誘発されました。

メカニズムを解明するために、ヒト血液脳関門の機能モデルとして汎用されるhCMEC/D3細胞を用いて、未感染細胞と比較したところ、*Pg*菌に感染したhCMEC/D3では、増大するカテプシンB(※5)によって、NF $\kappa$ B(※6)活性化が持続し、RAGE発現を増大させることが判明しました。また、蛍光標識をした $A\beta_{1-42}$ を用いて、*Pg*菌による $A\beta_{1-42}$ の血液脳関門の通過の様子を調べたところ、未感染細胞と比較して、*Pg*菌に感染したhCMEC/D3を通過した $A\beta_{1-42}$ の量は16倍増加しました。また、その16倍に増加した $A\beta_{1-42}$ の通過量は、RAGE特異的阻害剤FPS-ZM1により、60%まで減少することがわかりました。従って、*Pg*菌は脳血管内皮細胞において、カテプシンB/NF $\kappa$ Bに依存したRAGE発現を増加させ、 $A\beta_{1-42}$ の血液脳関門の通過を促進することが示されました(参考図2)。

これまでの研究成果を踏まえて考えると、*Pg*菌感染による全身のマクロファージにカテプシンBに依存して産生される $A\beta$ が血液に乗って脳血管内皮細胞に接触すると、脳血管内皮細胞にカテプシンBに依存したRAGEを介して脳内に輸入され、脳内への $A\beta$ の蓄積を促進させると考えられます。

## ■効果・今後の展開

アルツハイマー型認知症は、20数年をかけて脳内に $A\beta$ が蓄積される老人斑を特徴とし、長いスパンで進行する病気です。根本的な治療法は開発されていないなかで、政府は「認知症対策の新大綱」に発症や進行を遅らせる「予防」に重点を置き「70代での発症を10年間で1歳遅らせる」という数値目標を掲げました。今回の成果を含めた一連の研究成果はアルツハイマー型認知症の発症を遅らせる「先制医療」に貢献する成果と言えます。カテプシンBが歯周病から脳と全身に関与していることから、経口投与可能なカテプシンB特異的阻害剤の開発が期待されます。今後、*Pg*菌とその成分による全身と脳との相互制御について、追究していく予定です。



(参考図2) *Pg*菌感染によるカテプシンBを介した血管内皮細胞におけるRAGE発現と $A\beta$ の脳内輸入に関する様子

<用語解説>

- (※1) ジンジバリス菌 (*Pg* 菌) : *Porphyromonas gingivalis*、グラム陰性嫌気性細菌で、歯周病の代表的な原因細菌。
- (※2) アミロイド  $\beta$  ( $A\beta$ ) : アルツハイマー病型認知症患者の脳内老人斑の主成分。アミロイド前駆体タンパク質 (amyloid precursor protein, APP) に由来し、 $\beta$ -セクレターゼによる切断によって産生される。 $A\beta$  の脳内蓄積はアルツハイマー型認知症原因の1つと考えられている。
- (※3) RAGE : (Receptor for Advanced Glycation End Products) 終末糖化産物受容体であるが、 $A\beta$  と結合し、その脳内輸送を担う。
- (※4)  $A\beta_{1-42}$  : 1-42 アミノ酸からなるペプチド、凝集性が高く、脳内老人斑の主成分。
- (※5) カテプシンB : リソソーム性プロテアーゼの一種。 $\beta$ -セクレターゼとして $A\beta$  の産生に関与し、NF $\kappa$ B (※6) の活性化や炎症因子の産生にも関与する。
- (※6) NF $\kappa$ B : DNAの転写、サイトカイン産生および細胞生存を制御するタンパク質複合体で、炎症応答の中核で機能する転写因子。