



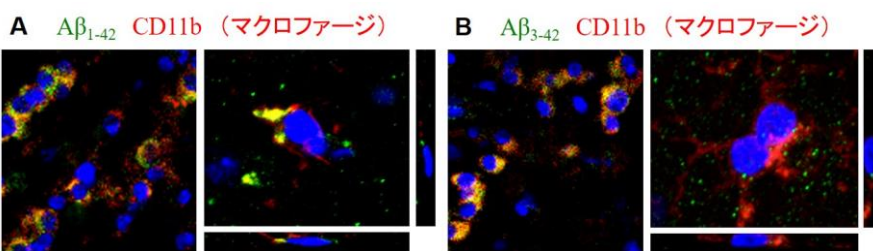
世界初ヒト歯周病の歯茎で脳内老人斑成分が産生されていることが判明 ～歯周病によるアルツハイマー型認知症への関与解明の新展開～

九州大学大学院歯学研究院の武 洲准教授と倪 軍軍（ニイ ジュンジュン）助教の研究グループは、中国吉林大学（九州大学との協定校）口腔医学院の周延民（シュウ エンミン）教授、同大学の聂 然（ニー ラン）大学院生（交換留学生）らの研究グループとの共同研究において、ヒトの歯周病の歯茎および歯周病原菌であるジンジバリス菌（*Pg* 菌）（※1）を全身に慢性投与したマウスの肝臓に、脳内老人斑成分であるアミロイドβ（ $A\beta$ ）（※2）が産生されていることを初めて発見しました。

臨床研究により重度歯周病の罹患と認知機能低下が正相関することが報告され、*Pg* 菌成分がアルツハイマー型認知症患者の脳内に検出されたことから、歯周病によるアルツハイマー型認知症への関与が注目を集めています。研究グループは、ヒトの慢性歯周病の歯周組織におけるマクロファージおよび *Pg* 菌を全身投与した中年マウスの肝臓におけるマクロファージ（※3）に、 $A\beta_{1-42}$ （※4）と $A\beta_{3-42}$ （※5）の産生を発見しました（参考図1）。さらに *Pg* 菌による炎症性マクロファージにおいて、カテプシン B（※6）に依存して $A\beta_{1-42}$ と $A\beta_{3-42}$ 産生が誘導されていることを突き止めました。

これまでアルツハイマー型認知症の特異的な脳内病態である $A\beta$ 老人斑は、脳内で産生・蓄積すると考えられてきました。今回の研究では、*Pg* 菌により惹起された炎症組織におけるマクロファージが脳内 $A\beta$ 老人斑のリソースとなりうることを示しました。カテプシン B は *Pg* 菌感染したマウス肝臓におけるマクロファージにおいて炎症誘発および $A\beta$ 産生に関与することから、その制御により歯周病によるアルツハイマー型認知症の発症と進行を遅らせることが期待されます。

本研究成果は、日本学術振興会 科学研究費助成事業（JP16K11478、JP16H05848、JP17K17093）および中華人民共和国国家自然科学基金の支援を受け、2019年11月12（火）に国際学術誌のオンラインジャーナル「Journal of Alzheimer's Disease」に掲載されました。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：
ヒト歯周病の歯茎からアルツハイマー型認知症の脳内老人斑成分が産生される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とても重要です。

（参考図1）ヒト歯周病の歯茎におけるマクロファージにおいて $A\beta$ が発現している様子。図の赤はマクロファージを示しており、青は細胞核を示す。黄色は（A） $A\beta_{1-42}$ （緑）と（B） $A\beta_{3-42}$ （緑）がマクロファージ細胞（赤）に局在することを示す。

聂 然（ニー ラン）大学院生（写真右）と
武 洲准教授（写真左）



【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

我が国では高齢化が進むに伴い認知症患者数が急増しています。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ないため、社会や財政にとって大きな負担となっています。アルツハイマー型認知症の脳内病態においては、ミクログリア活性化に伴う脳内炎症と蓄積したアミロイドβ (Aβ) 老人斑との相互作用で脳神経細胞が傷害され、認知機能が低下すると考えられています。一方、慢性全身炎症は年齢依存した脳内炎症を誘発し、認知機能低下を促進することが示されています。

欧米での臨床研究により歯周病の罹患と認知機能低下との正相関および *Pg* 菌成分のアルツハイマー型認知症患者の脳での検出が報告され、アルツハイマー型認知症への歯周病の関与メカニズム解明が注目を集めています。私たちは長年積み上げてきた全身炎症と認知機能に関する知見を活かし、世界に先駆けて *Pg* 菌成分 LPS を全身投与した中年マウスがカテプシン B 依存した脳内炎症、Aβ 産生・蓄積ならびに学習・記憶能低下というアルツハイマー型認知症様脳内病態を引き起こすことを2年前に報告しました。

歯周病は口腔慢性炎症として糖尿病などの全身炎症を引き起こすため、私たちは歯周病により惹起された全身炎症が脳内病態の Aβ 蓄積にも寄与するのではないかと考えました。また、肝臓は代謝をはじめとした生命を維持する上で必須の機能を数多く担う体内最大の臓器であり、脳内で産生された Aβ は脳血液脳関門を介して血液に運搬され肝臓で代謝されることが知られています。そこで私たちは歯周病患者の歯周組織および *Pg* 菌を全身投与した中年マウス肝臓を用いて、歯周病により惹起されるそれぞれの炎症組織における Aβ 発現について解析を行いました。

■内容

ヒト歯周組織を用いた解析を行ったところ、驚いたことにアルツハイマー型認知症における脳内特異的な病態の老人斑主成分である Aβ (Aβ₁₋₄₂ と Aβ₃₋₄₂) が歯周病患者の歯周組織におけるマクロファージに局在していました。また、中年マウスを用いた解析では、*Pg* 菌を3週間腹腔内投与した中年マウスの肝臓において IL-1β (※7) を発現したマクロファージに Aβ (Aβ₁₋₄₂ と Aβ₃₋₄₂) の誘発が認められました。さらに、肝臓における Aβ 代謝について解析したところ、興味深いことに *Pg* 菌の3週間腹腔内投与は中年マウス肝臓における Aβ 代謝酵素 (Neprilysin, Insulin-degrading enzyme and Angiotensin-converting enzyme) には影響を与えず、Aβ 産生酵素 (カテプシン B) を著しく増大させることが認められました。このことから、*Pg* 菌感染したマウス肝臓における炎症性マクロファージから Aβ が産生される可能性が示唆されました。その可能性をもとに、さらに培養マクロファージを用いて解析を行った結果、*Pg* 菌感染したマクロファージにおいて、IL-1β ならびに Aβ (Aβ₁₋₄₂ と Aβ₃₋₄₂) 産生が誘導され、Aβ の貪食能力が著しく低下していました。一方、カテプシン B 特異的阻害剤は、*Pg* 菌感染により増加した IL-1β および Aβ 産生を有意に抑制し、低下した Aβ 貪食能力を大幅に改善しました。

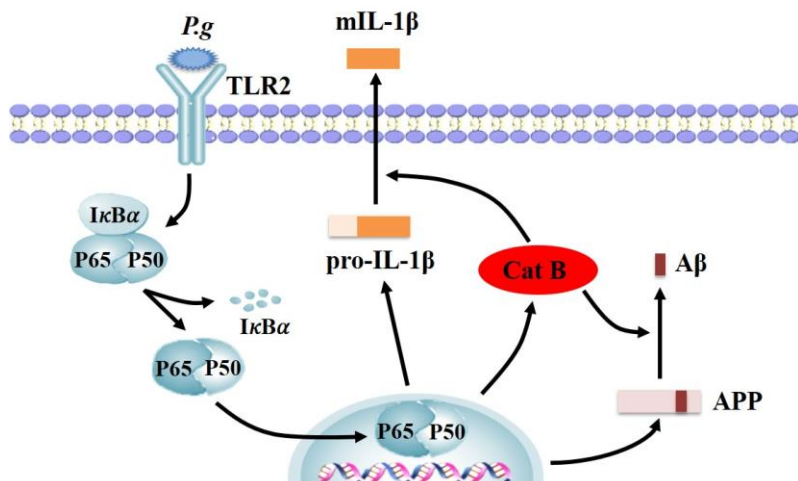
これらの発見は非常に重要で、慢性 *Pg* 菌感染した歯周組織をはじめ、全身炎症を起こしたマクロファージはカテプシン B に依存した Aβ リソースとなり、アルツハイマー型認知症の脳内病態に寄与することが示唆されました。先行研究により明らかになった *Pg* 菌 LPS がカテプシン B 依存したアルツハイマー型認知症のような脳内病態を引き起こすことと合わせて、今回の発見によりカテプシン B は歯周病によるアルツハイマー型認知症の誘発ならびに病態進行を遅らせる新しい治療標的になる可能性が考えられます。

今回の研究により (1) ヒト歯周病患者の歯茎に脳内老人斑成分 Aβ が発現されること、(2) 歯周病菌により肝臓における炎症を起こしたマクロファージが Aβ を産生すること、さらに (3) カテプシン B が歯周病菌による惹起された炎症マクロファージにおける Aβ 産生の原因酵素となることを初めて明らかにしました。

■効果・今後の展開

アルツハイマー型認知症は長いスパンで進行する病気です。発症する25年前から Aβ が蓄積され、15年前から海馬の体積は減少し始めます。発症5年前にはさらに海馬の体積減少が進み、「物忘れ」が始まり、発症してから5年以内には要介護となります。発症時では海馬など脳実質の萎縮が進んでしまったため、現在根本的な治療法は開発されていません。今年の6月に政府が決定した「認知症対策の新たな大綱」に従来の「共生」に加え、発症や進行を遅らせる「予防」に初めて重点を置き「70代での発症を10年間で1歳遅らせる」という初めての数値目標を挙げました。このような背景でアルツハイマー型認知症の発症を遅らせる「先制医療」としての歯科医学アプローチは大きな意義があると考えています。今回の研究により歯周病菌感染が全身の炎症組織における Aβ 産生を誘発することが明らかとなり

(参考図2)、現在全身で産生された Aβ の脳内への輸送可能性についての解析に取り込んでいます。カテプシン B が歯周病と関連した脳と全身における炎症および Aβ 産生・蓄積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。



(参考図2) Pg 菌感染によるカテプシン B を介したマクロファージにおける IL-1β および Aβ 産生 (カテプシン B が歯周病と関連した全身での炎症・Aβ 産生に関与する様子)

<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 β (Aβ) : アルツハイマー病型認知症患者の脳内老人斑の主成分である。アミロイド前駆体タンパク質 (amyloid precursor protein, APP) に由来し、β-セクレターゼによる切断によって産生される。Aβ 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) マクロファージ : 体内に組織 (脳と脊髄以外) に存在する炎症・免疫機能を担う細胞の一種

(※4) Aβ₁₋₄₂ : 1-42 アミノ酸からなるペプチド、凝集性が高い

(※5) Aβ₃₋₄₂ : 3-42 アミノ酸からなるペプチド、Aβ₁₋₄₂ より細胞に対する毒性が強い

(※6) カテプシン B : リソソーム性プロテアーゼの一種で、IL-1β 産生ならびに β-セクレターゼとして Aβ の産生に関与する

(※7) IL-1β : 炎症反応に深く関与する起炎性物質