

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、全身の脳老人斑成分を脳内輸入させる

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年生の曾凡の研究グループは、中国北京理工大学生命学院の倪軍軍准教授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）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 ($A\beta$) 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（図1）。

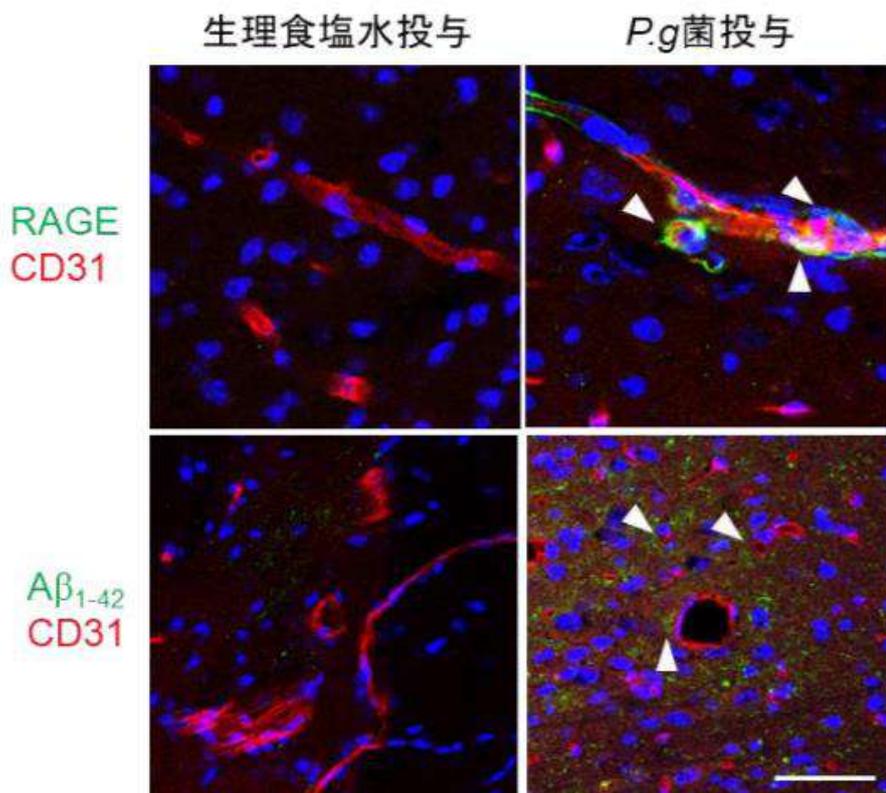


図1 全身へのPg菌の投与によるマウスの脳血管内のRAGEの発現と脳血管周囲の脳実質内に $A\beta_{1-42}$ が局所的に増加した様子。図の赤は血管内皮細胞を、緑はRAGEと $A\beta_{1-42}$ を、青は細胞核を示す。

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 β 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 β を誘発するとともに A β が脳内に取り込まれることを示した初めての成果です。

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。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。

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 β が蓄積すること、ならびに全身のマクロファージに A β 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、2019/11/18 九大プレスリリース）。

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 β 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 β が脳内に輸入され、脳内の A β 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 β と結合し A β の脳内輸送を担う受容体である RAGE が 2 倍増加すると共に、その周囲の脳実質内に A β 1-42 が 10 倍増加し、（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 によって、NF κ B 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 β 1-42 を

用いて、Pg 菌による A β 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 β 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 β 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 κ B に依存した RAGE 発現を増加させ、A β 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 (図 2)。

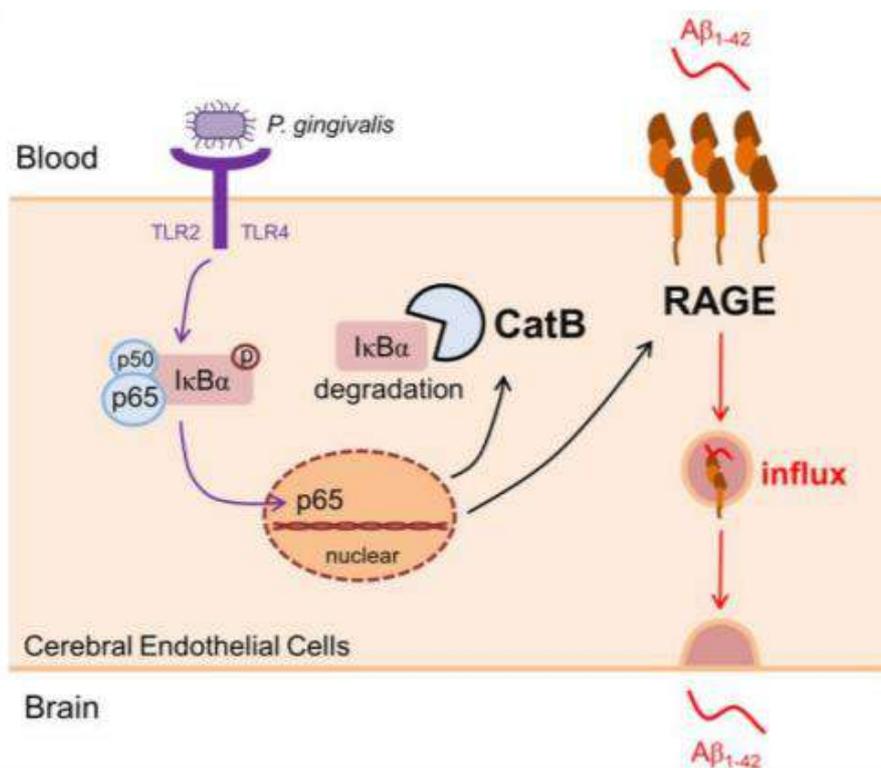


図 2 Pg 菌感染によるカテプシン B を介した血管内皮細胞における RAGE 発現と A β の脳内輸入に関する様子

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 β 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 β 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 β 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。

論文情報

タイトル Receptor for advanced glycation end products up-regulation in cerebral endothelial cells mediates cerebrovascular-related amyloid β accumulation after Porphyromonas gingivalis infection

雑誌 Journal of Neurochemistry

DOI <https://doi.org/10.1111/jnc.15096>

日本語原文

<https://www.kyushu-u.ac.jp/ja/researches/view/466>

文 JST 客観日本編集部