



## 歯周病菌のアルツハイマー様病態誘発に関与する原因酵素を特定 ～歯周病によるアルツハイマー病悪化メカニズムの解明に期待～

九州大学大学院歯学研究院の武 洲准教授と中西 博教授らの研究グループは、リソソーム酵素カテプシン B (※1) が歯周病原菌であるジンジバリス菌 (*Pg* 菌) (※2) の菌体成分リポ多糖 (LPS) (※3) を全身に慢性投与することにより誘発されるアルツハイマー様病態の原因酵素であることを初めて明らかにしました。

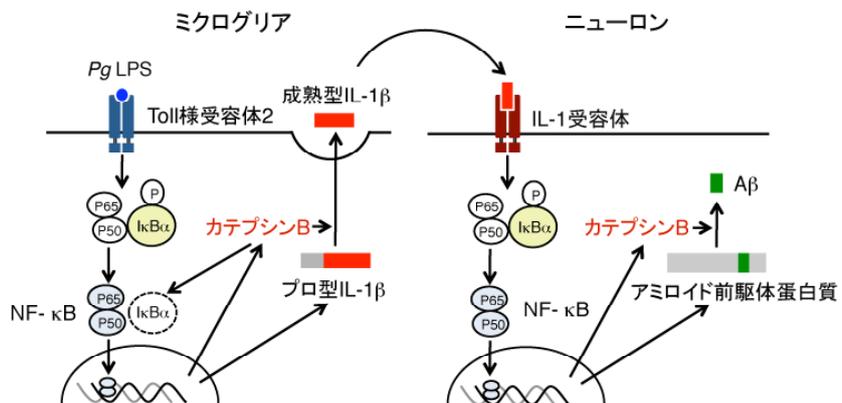
近年、重度歯周病の罹患と認知機能低下との相関性が報告され、*Pg* 菌 LPS がアルツハイマー病患者の脳内に検出されました。このため *Pg* 菌が脳炎症を引き起こし認知症の悪化を招くと考えられますが、詳細なメカニズムは不明です。研究グループは、*Pg* 菌 LPS を全身に慢性投与した中年マウスではミクログリア (※4) 活性化による脳炎症、アミロイドβ (Aβ) (※5) のニューロンにおける産生・蓄積ならびに学習・記憶能力低下などアルツハイマー様病態を発症することを明らかにしました。驚いたことに、若齢マウスはこのようなアルツハイマー様病態を示しませんでした。さらに遺伝子欠損マウスを用い、カテプシン B が *Pg* 菌 LPS の全身への慢性投与により誘発されるアルツハイマー様病態に関与する原因酵素であることを突き止めました。

今回の研究により、カテプシン B は歯周病によるアルツハイマー病の誘発と症状悪化に関与する原因酵素となることが示唆されました。このことから、カテプシン B 特異的阻害剤は歯周病によるアルツハイマー病の発症と症状悪化を阻む可能性があると考えられます。

本研究成果は、2017 年 6 月 10 日 (オランダ現地時間) に Elsevier 社の国際学術誌『Brain, Behavior, Immunity』にオンライン掲載されました。なお、用語解説は別紙を参照。



武 洲 准教授



(参考図) *Pg* 菌 LPS によるカテプシン B を介したミクログリアにおける IL-1β (※6) の産生分泌ならびにニューロンにおける Aβ 産生 (カテプシン B が歯周病から脳への炎症シグナル伝達に関与の様子)

**研究者からひとこと：**リソソーム酵素カテプシン B が歯周病から脳への炎症シグナル伝達に関与することを明らかにしました。また、中高年者では特に歯周病がアルツハイマー病の悪化因子となることが示されました。カテプシン B 阻害剤を期待するより、まずは口腔ケアが重要です。

## ■背景

近年、重度歯周病の罹患と認知機能低下との相関性が報告され、*Pg* 菌 LPS がアルツハイマー病患者の脳内に検出されました。このため *Pg* 菌が脳炎症を引き起こし認知症の悪化を招くと考えられますが、詳細なメカニズムは不明です。そこで私たちは若年ならびに中年の野性型マウスならびに炎症反応に関与することが知られているカテプシン B の欠損マウスを用い、全身投与した *Pg* 菌 LPS が学習行動や脳炎症に及ぼす影響を解析しました。

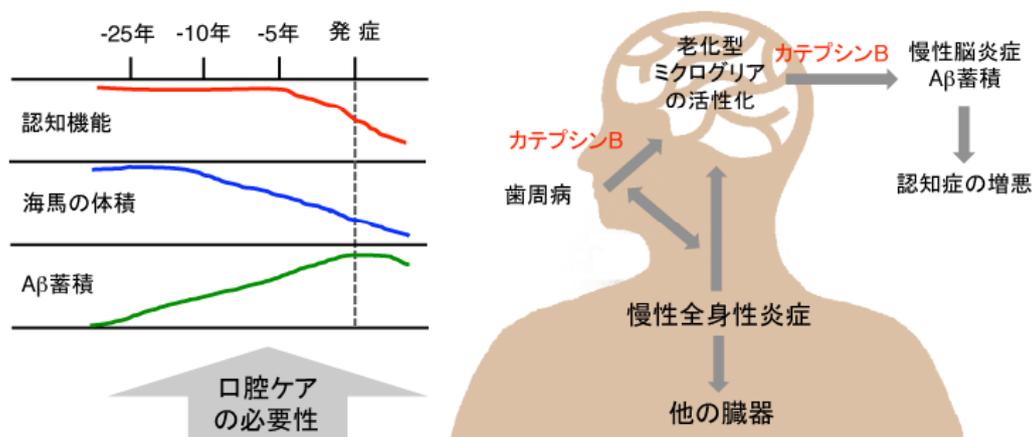
## ■内容

*Pg* 菌 LPS を全身に慢性投与した野生型の中年マウスでは学習・記憶脳低下、ミクログリア活性化による脳炎症ならびに海馬ニューロン内 A $\beta$  蓄積が認められました。一方、カテプシン B を欠損した中年マウスでは *Pg* 菌 LPS を全身に慢性投与を行ってもアルツハイマー様病態は生じませんでした。初代培養海馬ニューロンでは *Pg* 菌 LPS の直接作用は認められず、*Pg* 菌 LPS で刺激したミクログリア培養上清を添加するとカテプシン B 発現が増大し、カテプシン B に依存した A $\beta$  蓄積が認められました。また、ミクログリア培養上清の作用は抗 IL-1 $\beta$  中和抗体の添加により消失しました。私たちは以前の研究において LPS はミクログリアに発現する Toll 様受容体を介した転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化によりプロ型 IL-1 $\beta$  の産生を引き起こし、さらにカテプシン B により活性化されたカスパーゼ 1 がプロ型 IL-1 $\beta$  を成熟型に変換することを報告しています。したがって、中年マウスが *Pg* 菌 LPS を全身性に曝露されると、活性化されたミクログリアがカテプシン B 依存的に IL-1 $\beta$  を産生分泌し、ニューロンにおけるカテプシン B に依存した A $\beta$  産生・蓄積ならびに学習・記憶能低下などアルツハイマー様病態を引き起こすと考えられます。

今回の研究により (1) 歯周病菌の菌体成分により中年マウスにおいてアルツハイマー様病態が誘発されること、さらに (2) カテプシン B が歯周病菌の菌体成分により誘発されるミクログリア活性化により惹起される脳炎症、ニューロンにおける A $\beta$  産生・蓄積ならびに学習・記憶能低下などアルツハイマー様病態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

発症 25 年前から A $\beta$  蓄積が認められ、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 A $\beta$  蓄積はピークとなり、海馬の体積の減少も進み、「軽い物忘れ」が始まります (参考図-左)。認知機能の低下が進行し、発症 5 年後には要介護となります。このようにアルツハイマー病は 25 年以上の長いスパンで進行する病気で、発症時はすでに海馬の萎縮が進んでしまった段階となります。このためアルツハイマー病は一旦発症すると治療は極めて困難で、しかも根本的な治療薬は未だ開発されていません。このような背景からアルツハイマー病の発症や進行を遅らせるための歯科治療からのアプローチを確立することには大きな意義があると考えています。今回の研究によりカテプシン B は歯周病から脳への炎症シグナル伝達に大きく関与していることが明らかとなりました (参考図-右)。歯周病の予防治療に加え、カテプシン B 特異的阻害剤は歯周病によるアルツハイマー病の発症と症状悪化を阻む可能性があり、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) アルツハイマー病が発症するまでの認知機能、海馬の体積ならびに A $\beta$  蓄積の変化 (左) ならびに歯周病に伴うカテプシン B を介した炎症シグナルの増大と認知症の悪化 (右)

<用語解説>

- (※1) カテプシンB : リソソーム性プロテアーゼの一種
- (※2) 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
- (※3) リポ多糖 (LPS) : グラム陰性菌細胞壁外膜構成成分で、宿主のToll様受容体を介して多彩な生理活性を発現する
- (※4) ミクログリア : 脳・脊髄に存在し免疫機能を担うグリア細胞の一種
- (※5) アミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) : 40-42(3)アミノ酸からなるペプチドで、 $A\beta$ 蓄積はアルツハイマー病の原因の1つと考えられている
- (※6) IL-1 $\beta$  : 炎症反応に深く関与する起炎性物質

【お問い合わせ】

大学院歯学研究院  
口腔機能分子科学分野 准教授 武 洲  
Tel : 092-642-6414 Fax : 092-642-6414  
Email : zhouw@dent.kyushu-u.ac.jp