

平成 27 年 4 月 28 日現在

機関番号：32409

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670781

研究課題名(和文)口腔内細菌の多発性硬化症および脳血液関門への影響

研究課題名(英文)Effectsof oral bacteria on multiple sclerosis and blood brain barrier

研究代表者

田中 求(Tanaka, Motomu)

埼玉医科大学・医学部・客員講師

研究者番号：70197482

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：口腔内細菌が心血管疾患など、全身性疾患に関わることが知られている。本研究はう蝕の原因菌Streptococcus mutansと歯周病の原因菌Porphyromonas gingivalisが口腔内を超えて脳神経疾患に与える影響を明らかとすることを目的とした。研究の結果、Porphyromonas gingivalis由来の内毒素が脳内の神経保護物質であるミエリンの減少を加速した。歯周病が脳疾患である多発性硬化症のリスクを増加する可能性があることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Oral bacteria are related to not only oral disease but also systemic disorder. We investigated the effect of Streptococcus mutans and Porphyromonas gingivalis, pathogenic bacteria of dental caries and periodontitis, respectively, on neuronal disease. We found that endotoxin derived from Porphyromonas gingivalis exacerbated myelin decrease. These data suggest that periodontitis are risk factor for Multiple sclerosis, neuronal disease characterized by myelin decrease.

研究分野：神経薬理学

キーワード：口腔内細菌 多発性硬化症

### 1. 研究開始当初の背景

口腔内の二大感染症がう蝕と歯周病であり、それぞれの主な原因菌として *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) と *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) が有名である。近年それらと心血管疾患との関連性が報告されている。*S. mutans* は歯科治療中の出血により、*P. gingivalis* は慢性的な歯周炎により血液中に侵入すると考えられている。

多発性硬化症は神経軸索を取り巻くミエリンが破壊される脱髄を特徴とした慢性炎症性脱髄疾患であり、運動麻痺、視力障害、感覚障害などの神経症状が再発と寛解を繰り返す指定難病である。近年我が国において急激な増加傾向を示している。

### 2. 研究の目的

近年口腔内細菌が心血管疾患など、全身性疾患に関わることが知られている。本研究は *S. mutans* と *P. gingivalis* が口腔内を超えて脳神経疾患に与える影響を明らかにすることを目的とした。本研究の進展により口腔内細菌の神経疾患に与える影響を解明することが期待される。

### 3. 研究の方法

多発性硬化症の実験動物モデルであるクプリゾン誘導脱髄モデルを用いた。クプリゾン誘導脱髄モデルマウスに *S. mutans* の菌体、*P. gingivalis* 由来の内毒素である p.g.-LPS をそれぞれ投与した。マウスを灌流固定後、病理切片を作製、脳梁部位をミエリン特異的染色である Black Gold 染色を行いミエリン量を評価した。

### 4. 研究成果

p.g.-LPS 投与されたマウスはミエリンレベルのさらなる減少がみられ、クプリゾン誘導脱髄を増悪化させることが示された(図1)。

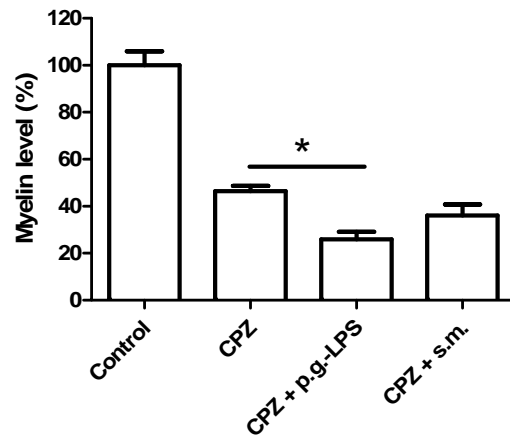


図1 0.2% クプリゾン (CPZ) 飼料で5週間飼育したマウスの脳梁におけるミエリンレベル

さらにミエリン回復期の検討においても p.g.-LPS 投与されたマウスはミエリンの回復レベルが少なく、再ミエリン化が阻害されていた(図2)。

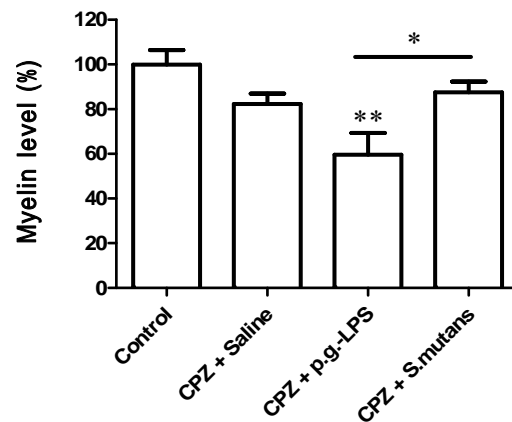


図2 0.2% CPZ 飼料で6週間飼育(ミエリン回復期)したマウスの脳梁におけるミエリンレベル

本研究により口腔内細菌、特に歯周病菌が多発性硬化症病態を増悪化させる可能性があることが明らかとなった。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計3件)

Iwasa K, Yamamoto S, Takahashi M, Suzuki S, Yagishita S, Awaji T, Maruyama K, Yoshikawa K Prostaglandin F<sub>2α</sub> FP receptor inhibitor reduces demyelination and motor dysfunction in a cuprizone-induced multiple sclerosis mouse model.

*Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 91. 175-182 (2014)

Yamamoto S, Gotoh M, Kawamura Y, Yamashina K, Yagishita S, Awaji T, Tanaka M, Maruyama K, Murakami-Murofushi K, Yoshikawa K, Cyclic phosphatidic acid treatment suppress cuprizone-induced demyelination and motor dysfunction in mice.

*European Journal of Pharmacology* 741. 17-24 (2014)

Yoshikawa K, Kita Y, Furukawa A, Kawamura N, Hasegawa-Ishii S, Chiba Y, Takei S, Maruyama K, Shimizu T, Shimada A. Excitotoxicity-induced immediate surge in hippocampal prostanoid production has latent effects that promote chronic progressive neuronal death *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 88 373-381(2013)

〔学会発表〕(計9件)

Iwasa K, Yamamoto S, Takahashi M, Suzuki S, Yagishita S, Awaji T, Maruyama K, Yoshikawa K Prostaglandin F<sub>2α</sub> FP receptor inhibitor reduce demyelination and motor dysfunction in a cuprizone-induced multiple sclerosis

mouse model. PLM2015

(Phospholipase and other lipid mediators) 京王プラザホテル、Tokyo, Japan, 2015 (ポスター発表)

Yamamoto S, Gotoh M, Kawamura Y, Yamashina K, Yagishita S, Awaji T, Tanaka M, Maruyama K, Murakami-Murofushi K, Yoshikawa K. Cyclic phosphatidic acid treatment suppress

cuprizone-induced demyelination and motor dysfunction. PLM2015

(Phospholipase and other lipid mediators) 京王プラザホテル、Tokyo, Japan, 2015 (ポスター発表)

岩佐健介、山本梓司、高橋茉莉香、鈴木星也、柳下聡介、淡路健雄、丸山敬、吉川圭介 Prostaglandin F<sub>2α</sub> FP

receptor inhibitor reduces demyelination and motor dysfunction in a cuprizone-induced multiple sclerosis mouse model 第88回日本薬理学会年会 名古屋国際会議場(名古屋市)2015年(口頭発表)

Yoshikawa K, Iwasa K, Yamamoto S, Maruyama K. Prostaglandin F<sub>2α</sub> FP receptor inhibitor suppress demyelination and motor dysfunction in a cuprizone-induced multiple sclerosis mouse model.

NEUROSCIENCE Washington DC, USA, 2014 (ポスター発表)

山本梓司、川村勇樹、後藤真里、吉川圭介、室伏きみ子、丸山敬 環状ホスファチジン酸による中枢性脱髄抑制効果 第87回日本薬理学会年会 仙台国際センター(仙台市)2014年(口頭発表)

岩佐健介、譚慧、緑川沙也華、根本みく、水嶋麻未、吉川圭介、清水邦義、

丸山敬 Effect of extract X for working memory performance and amyloid- protein in mice 第 87 回日本薬理学会年会 仙台国際センター (仙台市) 2014 年 (ポスター発表)  
山本 梓司、後藤 真里、川村 勇樹、岩佐 健介、丸山 敬、室伏 きみ子、吉川 圭介 環状ホスファチジン酸は多発性硬化症モデルマウスの神経脱髄と運動障害を改善する 第 56 回日本脂質生化学会 近畿大学 (大阪府東大阪市) 2014 年 (口頭発表)  
山本梓司、吉川圭介、Sara Palumbo、高橋茉莉香、丸山敬、Francesca Bosetti 脱髄疾患におけるアラキドン酸カスケードの寄与 平成 25 年度日本生化学会関東支部例会山梨大学 (山梨県甲府市) 2013 年 (口頭発表)  
山本梓司、吉川圭介、川村勇樹、後藤真里、室伏きみ子、丸山敬 環状ホスファチジン酸による中枢性脱髄抑制効果 第 129 回日本薬理学会関東部会 順天堂大学 (東京都文京区) 2013 年 (口頭発表)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 2 件)

名称: 脱髄疾患治療薬

発明者: 室伏きみ子, 後藤真里, 丸山敬,  
吉川圭介, 山本梓司

権利者: 国立大学法人お茶の水女子大学  
学校法人埼玉医科大学

種類: 特許

番号: 特願 2013 - 012859

出願年月日: 2013 年 1 月 28 日

国内外の別: 国内、国際

名称: タウタンパク質のリン酸化が亢進さ

れた非ヒトモデル動物の製造方法  
発明者: 柳下聡介, 鈴木正彦, 淡路健雄,  
吉川圭介, 丸山敬, 鈴木星也  
権利者: 学校法人埼玉医科大学  
種類: 特許  
番号: 特願 2013-130358  
出願年月日: 2013 年 5 月 10 日  
国内外の別: 国内

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田中 求 (TANAKA, Motomu)  
埼玉医科大学・医学部・客員講師  
研究者番号: 70197482

### (2) 研究分担者

吉川 圭介 (YOSHIKAWA, Keisuke)  
埼玉医科大学・医学部・助教  
研究者番号: 10435860

### (3) 連携研究者

清水 孝雄 (SHIMIZU, Takao)  
東京大学・医学系研究科・特任教授  
研究者番号: 80127092

北 芳博 (KITA, Yoshihiro)  
東京大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号: 20401028

野村 良太 (NOMURA, Ryota)  
大阪大学・歯学系研究科・講師  
研究者番号: 90437385

### (4) 研究協力者

高橋 茉莉香 (TAKAHASHI, Marika)  
山本 梓司 (YAMAMOTO, Shinji)  
岩佐 健介 (IWASA, Kensuke)