

令和元年5月21日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05559

研究課題名(和文) 歯周病によるアルツハイマー病病態促進の分子機構解明と治療介入による認知症進行抑止

研究課題名(英文) A study to elucidate mechanism, by which periodontitis inducing memory impairment and to determine effect of its intervention on progression of dementia.

研究代表者

道川 誠 (Michikawa, Makoto)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：40270912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：歯周病を惹起させたADモデルマウスを使った研究から、歯周病における慢性炎症が脳内に波及し、それによって脳内A $\beta$ 産生増加、サイトカインレベルの上昇を来し、AD病態悪化と認知機能障害を誘導することを明らかにした(NPJ Aging Mech Dis, 2017)。  
また、認知症患者に対して歯周病治療・口腔ケアの介入によって認知症進行を抑止するかどうかを検証する臨床研究を認知症患者40名を対象に行った(文部科学省基盤研究B-当該研究)。その結果、歯周病治療・口腔ケア介入群では、認知症の進行が予防されることを示唆するデータを得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯周病の炎症が脳内に波及し、アルツハイマー病分子病態の増悪ならびに認知機能詳細を促進させることをマウスモデルで明らかにした。また、認知症および軽度認知症の患者に対して介入試験を行い、歯周病の治療、口腔ケアによる介入によって認知症の進行が抑制されることを示唆するデータを得た。これらの成果は、歯周病の治療、口腔ケアをすることにより認知症の予防ならびに認知機能の低下を抑止できる可能性を示しており、今後の大規模な研究の基盤となる。

研究成果の概要(英文)：We found that periodontitis caused memory impairment accompanied by increased levels of Ab deposition in Alzheimer's disease mouse model. Brain inflammation demonstrated by increased levels of cytokines (IL-6, and TNF $\alpha$ ) was found in mice with periodontitis. These results indicated that oral chronic inflammation caused by periodontitis invades into brain where cytokines levels increase and leading to increase Ab generation and Ab deposition, causing memory inflammation. We also found that intervention by treatment of periodontitis attenuated progression of memory deterioration in demented patients with Alzheimer's disease.

研究分野：生化学

キーワード：歯周病 アルツハイマー病 口腔ケア 認知症予防

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

【口腔疾患とアルツハイマー病】 歯周病や歯の欠損による咀嚼機能の低下が、AD 発症に関連することが疫学研究で複数の論文により指摘されている。こうした疫学データが蓄積されているにも関わらず、科学的なアプローチによって、AD・認知症の発症機構における歯周病・歯牙欠損の意義あるいは両者の因果関係について明らかにした研究は十分になされていない。この状況を打開するために、我々は、歯の喪失あるいは咀嚼の低下と認知機能低下との間の関連を分子レベルで解明するプロジェクトを開始し、現在までに両者の間に正の相関関係があることを動物実験で確認した (Oue H et al, Behav Brain Res 252: 318-325, 2013; Okihara H et al, J Neurosci Res, 92:1010-1017, 2014; Oue H et al, Gerodontology, in press, 2015)。一方、歯周病は、全身疾患などの誘因となり、その分子基盤として歯周局所の微細慢性炎症が全身へ波及することが指摘されているが、両者の因果関係は十分には解明されていない。AD についても、歯周病の慢性炎症がその病態に関与することが示唆されているが、詳細についてはいまだに不明である。

本研究では、AD モデルマウスの口腔内に *P.g.* を感染させ実験的歯周炎を惹起した後、感染群と非感染群における認知機能および脳内の病態を比較した。また、認知症患者に歯周病治療、口腔ケアによる介入試験を実地し、認知機能の低下に対する影響を解析した。

### 2. 研究の目的

本実験の目的 1 : モデルマウスに歯周病を惹起させ、(1) AD 分子病態の増悪を招くかどうかを、A の産生・分解・除去の観点および、タウ病理の観点から解析する。(2) 口腔内炎症が脳内に波及した経路の同定、ならびに(3) それらの分子メカニズム解析を行う。これらの研究から、モデルマウスにおける歯周病とAD分子病態、認知機能障害との関連が明らかにできる。

本実験の目的 2 : 認知症の専門病院である福祉村病院の関連施設に入所・入院中の軽度認知症患者、初期のAD患者を対象に、口腔ケア、歯周病治療、ならびに咀嚼リハビリテーションによる介入試験を行う。介入開始前後および2年後まで3ヶ月ごとに定期的な認知機能検査および歯周病・口腔ケア評価を実施し、介入効果を判定する。介入試験の実施により、歯周病の治療によって、認知機能進行に対する予防効果を検証する。

### 3. 研究の方法

(1) 歯周病がADの分子病態に及ぼす影響と分子メカニズムを解明し、(2) 軽度認知障害及びAD初期の患者における認知症進行予防に、歯周病治療や口腔ケアによる介入が有効かどうかを検証する。具体的には、(1) 歯周病の炎症・歯周病原細菌の影響が脳組織へ波及する機序について、歯周病を発症させたADモデルマウスを用いて解析する。(2) 軽度認知障害およびAD初期患者に口腔ケア、歯周病治療を施し、認知機能進行への予防効果を検討する。以上から、歯周病による慢性炎症がアルツハイマー病の病態を増悪する機序の解明と、認知症における歯周病治療・口腔ケアの有効性を検証する。

### 4. 研究成果

歯周病を惹起させたADモデルマウスを使った研究から、歯周病における慢性炎症が脳内に波及し、それによって脳内 A 産生増加、サイトカインレベルの上昇を来し、AD 病態悪化と認知機能障害を誘導することを明らかにした(NPJ Aging Mech Dis, 2017)。「歯牙欠損」や「液体食」とAD分子病態についても検討し、臼歯を抜歯すると認知機能低下をきたすこと、その原因は、脳内  $A\beta$  沈着の増悪ではなく、三叉神経求心路の刺激の低下による海馬 CA1, CA3 領域の神経細胞脱落である可能性を指摘した(Gerodontology, 2015; Behav Brain Res, 2013; BMC Neurosci, 2017)。一方、液状食で飼育したマウスでも、認知機能障害、海馬 CA1, CA3 領域の神経細胞脱落ならびにBDNのシグナルカスケードの低下を見出した(J Neurosci Res, 2014; J Neurosci Res, 2018)。以上から、同じ口腔疾患であっても、その病態の違いにより認知症を起こすメカニズムには大きな違いがあることを明らかにした。

また、認知症患者に対して歯周病治療・口腔ケアの介入によって認知症進行を抑制するかどうかを検証する臨床研究を認知症患者 40 名を対象に行った(文部科学省基盤研究B-当該研究)。その結果、歯周病治療・口腔ケア介入群では、認知症の進行が予防されることを示唆するデータを得た。

### 5. 主な発表論文等

- (1) Shen X., Liu J, Fujita Y, Liu S, Maeda T, Kikuchi K, Obara T, Takebe A, Sayama R, Takahashi T, Matsue A, Sera K, Michikawa, M, Komano H., and Zou K.  
Iron treatment inhibits  $A\beta_{42}$  deposition in vivo and reduces  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  ratio.  
Biochem Biophys Res Commun, 512:653-658,2019. (査読あり)
- (2) Higaki S, Muramatsu M, Matsuda A, Matsumoto K, Satoh J, Michikawa, M, Niida S. Defensive

- effect of microRNA-200b/c against amyloid-beta peptide-induced toxicity in Alzheimer's disease models.  
PloS One, 13: (5): e0196929, 2018(査読あり)
- (3) Ogawa, T., Okihara, H., Kokai, S., Abe, Y., Karin H., Uchima K., Makiguchi, M., Kato, C., Yabushita, T., Michikawa, M., Ono, T. Nasal obstruction during adolescence induces memory/learning impairments associated with BDNF/TrkB signaling pathway hypofunction and high corticosterone level. J Neurosci Res, 96(6):1056-1065, 2018 (査読あり)
- (4) Yoshikawa, M. Soeda, Y., Michikawa, M., Almeida, O. F. X., Takashima, A.  
Tau Depletion in APP Transgenic Mice Attenuates Task-Related Hyperactivation of the Hippocampus and Differentially Influences Locomotor Activity and Spatial Memory. Front Neurosci, 12: 124, 2018. (査読あり)
- (5) Zui Zhang, Takeda-Uchimura Y., Foyeza T., Ohtake-Niimia, S., Akatsu H, Nishitsuji K, Michikawa M., Wyss-Coray T, Kadomatsu K., and Uchimura K. Deficiency of a sulfotransferase for sialic acidmodified glycans mitigates Alzheimer 's pathology. Proc Natl Acad Sci USA, 114(14): E2947-E2954, 2017(査読あり)
- (6) Yosuke Takeda, Hiroshi Oue, Shinsuke Okada, Akira Kawano, Katsunori Koretake, Makoto Michikawa, Yasumasa Akagawa and Kazuhiro Tsuga.  
Molar loss and powder diet leads to memory deficit and modifies the mRNA expression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus of adult mice  
BMC Neurosci, 17:81, 2017 (査読あり)
- (7) Ishida, N., Ishihara, Y., Ishida, K., Tada, H., Funaki-Kato, Y., Hagiwara, M., Ferdous, T., Abdullah, M., Mitani, A., Michikawa, M\*, Matsushita, K\*. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. NPJ Aging Mech Dis, 3: 15, 2017. (査読あり)  
(\* Co-corresponding authors)
- (8) Ko M, Hattori T, Abdullah M, Gong JS, Yamane T, Michikawa M. Phosphatidylcholine protects neurons from toxic effects of amyloid beta-protein in culture. Brain Res, 1642: 376-383, 2016. (査読あり)
- (10) Sano O, Tsujita M, Shimizu Y, Kato R, Kobayashi A, Kioka N, Remaley AT, Michikawa M, Ueda K, and Matsuo M. ABCG1 and ABCG4 suppress g-secretase activity and amyloid production. PLOS ONE, 11(5): e0155400, 2016. (査読あり)
- (11) Abdullah M, Takase H, Nunome M, Enomoto H, Ito J-I, Gong J-S, and Michikawa M.A reduces exosome release from astrocytes by enhancing JNK phosphorylation. J Alzhiemer Dis, 53: 1433-1441, 2016. (査読あり)
- (12) Oue, H, Miyamoto, Y, Koretake, K, Okada, S, Doi, K, Jung, C.-G, Michikawa, M. Akagawa, Y. Tooth loss might not alter molecular pathogenesis in an aged transgenic Alzheimer's disease model mouse. Gerodontology 33(3): 308-14, 2016. (査読あり)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 件)

- (1) 鄭 且均、Abdelhamid Mona、Abdullah Mohammad、週 春雨、若林 裕之、山内 恒治、阿部 文明、道川 誠.  
演題名；ラクトフェリンのアルツハイマー病の病態に対する作用：アストロサイトの ApoE 分泌に対する影響。第 8 回日本ラクトフェリン学会 2018 年 10 月 27 日、広島。
- (2) 道川 誠  
認知症の危険因子・防御因子 第 37 回日本認知症学会学術集会 2018.10.14、札幌
- (3) 鄒 鷗、沈 雪峰、藤田 融、菊地 光太、Arshad Noorani、Sadequl Islam、駒野 宏人、道川 誠 Iron-treatment enhances -secretase activity and inhibits amyloid deposition. 第 37 回日本認知症学会学術集会 2018.10、札幌
- (4) 郭 家伶、豊田 めぐみ、中矢 正、道川 誠、鈴木 利治  
細胞内アダプター分子 X11L を介した ApoE4 による細胞内情報伝達機構の解明  
第 37 回日本認知症学会学術集会 2018.10、札幌
- (5) アブドラ モハンマド、フェルドス タスリマ、キョウ建生、鄭 且均、道川 誠  
Regulation of expression and release of ApoE in cultured astrocytes  
第 37 回日本認知症学会学術集会 2018.10、札幌
- (6) Jung CG, Abdelhamid M, Abdullah M, Zhou CY, Wakabayashi H, Yamauchi K,

- Abe F, Michikawa M Effect of lactoferrin on ApoE secretion from cultured astrocytes. 第37回日本認知症学会学術集会 2018.10、札幌
- (7)Haque MD, Sheikh Abdullah、長子 晴美、堺 弘道、Azad Abul, 土屋 美加子、道川 誠、長井 篤。 Analysis of phospholipid species in AD model mouse brain by LC-MS/MS 第37回日本認知症学会学術集会 2018.10、札幌
- (8)後藤 哲哉、倉本 恵梨子、ダール アシス、松本 信英、原 博満、山中 淳之、岩井 治樹、道川 誠 歯の喪失がアルツハイマー病を誘発させるメカニズムについて 第37回日本認知症学会学術集会 2018.10、札幌
- (9)道川 誠 アルツハイマー病リスク遺伝子と脳内脂質代謝変動 シンポジウム：AD のリスク遺伝子とその分子病態、日本認知症学会 2017年11月25日、金沢
- (10)Abdullah M, Kimura N, Ferdous T, Akatsu H, Matsubara E, Michikawa M A novel diagnostic marker for Alzheimer's disease. 日本認知症学会 2017年11月25日、金沢
- (11)Jung C-G, (略) Michikawa M ATBF1 is a novel APP binding protein that affects Ab synthesis. 日本認知症学会 2017年11月24日、金沢

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計4件)

- 1) 発明の名称 「アルツハイマー病バイオマーカー」  
発明者：道川 誠、赤津裕康、アブドラモハンマド(名古屋市立大学)  
松原悦朗、木村成志(大分大学)  
権利者：名古屋市立大学、大分大学  
種類：国内出願  
番号：特願 2017-108766  
出願年：2017年  
国内外の別：国内
- 2) 発明の名称 「アルツハイマー病バイオマーカー」  
発明者：道川 誠、赤津裕康、アブドラモハンマド(名古屋市立大学)  
松原悦朗、木村成志(大分大学)  
権利者：名古屋市立大学、大分大学  
種類：外国特許出願  
番号：PCT/JP2018/018849  
出願年：2018年  
国内外の別：国外
- 3) 発明の名称 「アポリポ蛋白E産生促進用組成物」  
発明者：道川 誠、鄭 且均、アブデラチフモナ(名古屋市立大学)  
若林裕之(森永乳業(株))  
権利者：名古屋市立大学、森永乳業(株)  
種類：国内特許出願  
番号：特願 2017-251164  
出願年：2017年  
国内外の別：国内
- 4) 発明の名称 「アポリポ蛋白E産生促進用組成物」  
発明者：道川 誠(名古屋市立大学)  
湯田直樹、田中美順(森永乳業(株))  
権利者：名古屋市立大学、森永乳業(株)  
種類：国内特許出願  
番号：特願 2017-154553  
出願年：2017年  
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：佐藤 聡

ローマ字氏名：Satou Sou

所属研究機関名：日本歯科大学

部局名：新潟生命歯学部

職名：教授

研究者番号(8桁): 70235357

研究分担者氏名：両角 祐子

ローマ字氏名：Morozumi Yuko

所属研究機関名：日本歯科大学

部局名：新潟生命歯学部

職名：准教授

研究者番号(8桁): 90318551

研究分担者氏名：橋詰 良夫

ローマ字氏名：Hashizume Yoshio

所属研究機関名：医療法人さわらび会福祉村病院長寿医学研究所

部局名：神経病理研究所

職名：研究所長

研究者番号(8桁): 70106227

研究分担者氏名：赤津 裕康

ローマ字氏名：Akatsu Hiroyasu

所属研究機関名：名古屋市立大学

部局名：医学研究科

職名：特任教授

研究者番号(8桁): 00399734

(2)研究協力者

研究協力者氏名：白野 美和

ローマ字氏名：Shirono Miwa

研究協力者氏名：吉岡 裕雄

ローマ字氏名：Yoshioka Hiroo