

令和元年6月20日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05848

研究課題名(和文) 口腔健康と認知機能の相関に関するチベット族中高年者を対象とした日中合同疫学調査

研究課題名(英文) Japan-China Joint Epidemiological Survey of Tibetan Elderly on Correlation between Oral Health and Cognitive Functions

研究代表者

武 洲 (Take, Hiro)

九州大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：10420598

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：重度歯周病は認知症の増悪因子と注目される。本研究はチベット族を対象に歯周病と認知機能との関連性に関する調査研究を行った。歯周病の罹患しないチベット族の高齢者に比較して重度歯周病を有する高齢者における認知機能(MMSEスコア)が有意に低下した。また歯周病の罹患しない軽度認知障害(MCI)並びにアルツハイマー型(AD)患者に比較して重度歯周病を罹患したMCIならびにAD患者のMMSEスコアが有意に低下し、MMSEスコアは全身炎症レベルと負相関することが明らかになった。さらに抗炎症作用のあるプロポリスの摂取(24ヶ月以上)により高齢者の全身性炎症を低下させるとともに認知低下を防ぐことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症には根本的な治療法が確立されていないため、その予防法の開発が地球規模に求められている。欧米では重度歯周病は認知症の増悪因子と注目されている中、本研究は、日本人と遺伝的に近縁な関係にあるチベット族中高年者において重度歯周病と認知機能との正相関、認知機能と全身炎症レベルとの負相関、さらに全身性炎症を低下させるとともに認知低下を防ぐことを明らかにした。本研究により日本国民に認知症対策としての歯科医療への関心を持たせるとともに、日本から世界へ発信し、日本から世界長寿健康社会づくりへの貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Severe periodontal disease is noted as an aggravating factor for dementia, this study conducted a research on the relationship between periodontal disease and cognitive function in Tibetan. The MMSE score, which is an evaluation index of cognitive function in elderly people with severe periodontal disease, was significantly reduced compared to Tibet elderly people without periodontal disease. In addition, compared with mild cognitive impairment (MCI) patients suffering from periodontal disease and Alzheimer's disease (AD) patients, MMSE scores of MCI patients suffering from severe periodontal disease and AD patients are significantly reduced, and MMSE scores are It was found to be negatively correlated with the level of systemic inflammation. Furthermore, it has been shown that intake of anti-inflammatory propolis (more than 24 months) reduces systemic inflammation and prevents cognitive decline in the elderly.

研究分野：医歯薬学B

キーワード：歯周病 認知機能 全身炎症

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

欧米人を対象とした研究により、重度歯周病の罹患と認知機能低下と正相関することや死亡したアルツハイマー型認知症患者（AD）の脳に歯周病菌が検出されたことから、重度歯周病が認知症の増悪因子となることが注目されているが、アジア人を対象とした研究はほとんど無いのが現状であった。

2. 研究の目的

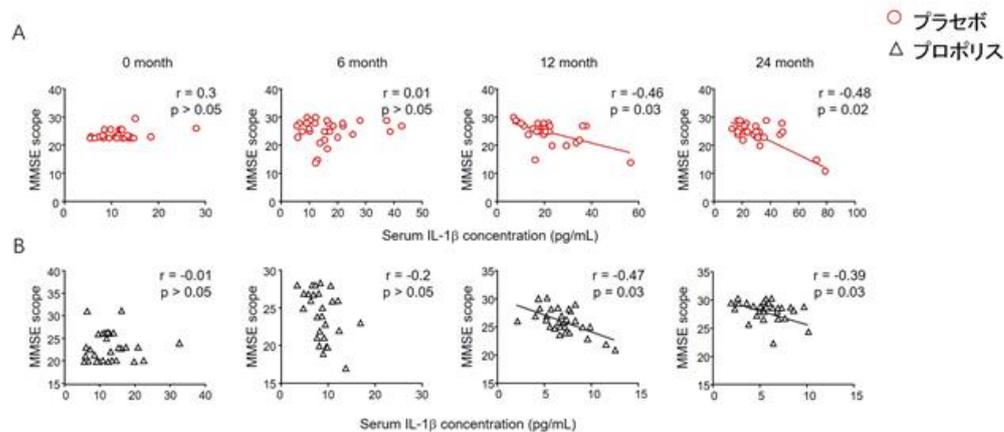
本研究は認知機能が著しく低下する低酸素環境の中国チベット高原に在住する日本人と遺伝子D系統を持つチベット族の中高年を対象とした歯周病と認知機能との関連性に関する調査研究を行う。

3. 研究の方法

臨床検査による調査対象基準を定め、基準に満たしたチベット高原に移民した漢民族の高齢者270人（平均年齢69.5歳）ならびにチベットの高齢者160人（平均年齢64.06歳）を対象とした調査を行った。認知機能評価は国際的に広く使用されているMMSE（Mini Mental State Examination）を用いて行った。さらに、高齢者の60人（平均年齢72.8歳）を対象にプロポリスの認知機能ならびに全身性炎症への効果の検証を行った。

4. 研究成果

歯周病の罹患しない高齢者に比較して、重度歯周病患者のMMSEスコアが有意に低下した。また歯周病の罹患しない軽度認知障害（MCI）ならびにAD患者に比較して、重度歯周病を罹患したMCIならびにAD患者のMMSEスコアが有意に低下し、MMSEスコアは全身炎症レベルと負相関することが明らかになった。本研究により、アジア系高齢者における重度歯周病は認知機能低下と正相関することが明らかになった。さらに重度歯周病はMCIならびにAD患者の病態悪化を促す可能性も示唆された。日本人とチベット族は世界でも稀な遺伝子D系統を持つ遺伝子的に極めて近縁な関係にあるから、本研究成果は我国における認知症の戦略策定に貴重な資料となりうる。さらに、60名の参加者（平均72.8歳）をプロポリス（0.83g、n=30）とプラセボ（n=30）2群を分け（経口投与）、MMSEを用いて認識機能を血清中のIL-1 β やTGF β 1など因子を用いて全身性炎症を評価した。プラセボを服用した高齢者では24ヶ月で認識機能低下し、血清中IL-1 β およびIL-6の量は有意に上昇し、TGF β 1の量は有意に低下した。一方、プラセボ群と比較して、プロポリス投与群ではMMSEスコアを有意に改善し、血清中IL-1 β およびIL-6量は有意に低下し、TGF β 1の量は有意に上昇した。さらにMMSEスコアはIL-1 β の減少（図1）および血清中のTGF β 1の増加と相関した。本研究により（1）高齢者における全身性炎症の悪化に伴い認識機能が低下すること、（2）プロポリス（12ヶ月以上）の摂取は全身性炎症を低下させるとともに認知低下を防ぐことを明らかにした。



(図1) 高齢者における認知機能と血中 IL-1β量の相関性

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 15 件)

- Meng, J., Wu, Z., Ni, J., Hayashi, Y., Nian, W., Wu, S., Nakanishi, H. & Zhu, A. (2018) Ratanasampil Suppresses the Hypoxia-related Inflammatory Responses by Inhibiting Oxidative Stress and NF-κB Activation in Microglia, *Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonism*. 8(5): 451. (国際共著)
- Meng J, Ni J, Wu Z., Jiang M, Zhu A, Qing H, and Nakanishi H. (2018): The Critical Role of IL-10 in the Antineuroinflammatory and Antioxidative Effects of Rheum tanguticum on Activated Microglia. *Oxid Med Cell Longev*. 2018: 1083596. (国際共著)
- Zhu A, Wu Z., Zhong X, Ni J, Li Y, Meng J, Du C, Zhao X, Nakanishi H., Wu S. (2018): Brazilian Green Propolis Prevents Cognitive Decline into Mild Cognitive Impairment in Elderly People Living at High Altitude. *J. Alzheimer's Dis*. 63(2), 551-560. (国際共著)
- Wu Z., Ni J, Liu Y, Teeling J, Takayama F, Collcutt A, Paul I, Nakanishi H. (2017): Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Behav. Brain Immun.*, 65:350-361. (国際共著)
- Takayama F, Zhang X, Hayashi Y, Wu Z., Nakanishi H. (2017): Dysfunction in diurnal synaptic responses and social behavior abnormalities in cathepsin S-deficient mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 490(3), 447-452.
- Dekita M, Wu Z., Ni J, Zhang X, Liu Y, Yan X, Nakanishi H., Takahashi I. (2017): Cathepsin S Is Involved in Th17 Differentiation Through the Upregulation of IL-6 by Activating PAR-2 after Systemic Exposure to Lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis*. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 470. (国際共著)
- Zhang X, Wu Z., Liu Y, Ni J, Deng C, Zhao B, Nakanishi H., He J, Yan X. (2017): Boi-ogi-to (TJ-20), a Kampo Formula, Suppresses the Inflammatory Bone Destruction and the Expression of Cytokines in the Synovia of Ankle Joints of Adjuvant Arthritic Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017: 3679295. (国際共著)
- Liu Y, Wu Z., Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F, Zhou Y, Kadawaki T, Nakanishi H. (2017): Infection of microglia with *Porphyromonas gingivalis* promotes cell migration and an inflammatory response through the gingipain-mediated activation of protease-activated receptor-2 in mice. *Sci Rep*. 2017; 7: 11759.

9. Ni J, Wu Z, Meng J, Zhu A, Zhong X, Wu S, Nakanishi H. (2017): The Neuroprotective Effects of Brazilian Green Propolis on Neurodegenerative Damage in Human Neuronal SH-SY5Y Cells Oxid Med Cell Longev. 2017: 7984327. (国際共著)
10. Li X, Wu Z, Ni J, Liu Y, Meng J, Yu W, Nakanishi H, Zhou Y. (2016): Cathepsin B Regulates Collagen Expression by Fibroblasts via Prolonging TLR2/NFκB activation. Oxid Med Cell Longev. 2016: 7894247. (国際共著)
11. Takayama F, Hayashi Y, Wu Z, Liu Y, Nakanishi H. (2016): Diurnal dynamic behavior of microglia in response to infected bacteria through the UDP-P2Y₆ receptor system. Sci Rep. 6:30006.
12. 武 洲、中西 博 (2018): 歯周病のアルツハイマー病における関与メカニズム. 細胞 50 (10): 45-49. (総説)
13. 武 洲、中西 博 (2017) 古くて新しいアルツハイマー病の脳炎症仮説と感染症仮説: 鍵を握るミクログリアの老化と慢性的脳炎症. 日本薬理誌 150、P1-7. (総説)
14. 武 洲、中西 博 (2017) 歯周病のアルツハイマー病における関与メカニズム: 慢性全身性炎症からミクログリア活性化脳炎症へ. BIO Clinica 32 (8): 75-80. (総説)
15. Wu Z, Yu J, Zhu A, Nakanishi H (2016): Nutrients, Microglia Aging, and Brain Aging. Oxid Med Cell Longev. 2016:7498528. (総説) (国際共著)

[学会発表] (計 18 件)

1. 武 洲: 「ジンジバリス菌とアルツハイマー病」 2018年「Hindgut Club Japan」シンポジウム 2018年12月、東京 (招待講演)
2. 武 洲: 「ジンジバリス菌とアルツハイマー病」第60回歯科基礎医学会学術大会・メインシンポジウム, オーガナイザー・講演. 2018年9月、福岡
3. Jie Meng, Junjun Ni, Yoshinori Hayashi, Hiroshi Nakanishi, Aiqin Zhu and Zhou Wu
チベット薬 Ratanasampil は、低酸素によるミクログリアにおける酸化ストレスならびに NF-κB 活性化に依存した炎症反応を抑制する 第60回歯科基礎医学会学術大会 ポスター発表 2018年9月、福岡
4. Zhu A, Ni J, Meng J, Nakanishi H, Wu Z ブラジル産グリーンプロポリスは、チベット高原に住む高齢者の全身炎症を軽減して認知機能の低下を防ぐ 第60回歯科基礎医学会学術大会ポスター発表 2018年9月、福岡
5. Ran Nie, Junjun Ni, Yoshinori Hayashi, Zhou Wu, Yanmin Zhou: 「慢性全身性 *Porphyromonas gingivalis* 感染に伴う全身性アミロイドβ代謝におけるマクロファージの関与」 第60回歯科基礎医学会学術大会 ポスター発表 2018年9月、福岡
6. Yebo Gu, Junjun Ni, Zhou Wu, Ichiro Takahashi: 「*Porphyromonas gingivalis* 由来 LPS の慢性投与は中年マウスにおける骨量低下ならびに記憶低下を誘発する」 第60回歯科基礎医学会学術大会 ポスター発表 2018年9月、福岡
7. 中西 悠梨香 (九州大学 歯学部5年生) 「*Porphyromonas gingivalis* 菌慢性末梢感染により老齡 female マウスミクログリアにおける抗炎症能が低下する」 第60回歯科基礎医学会学術大会 学部学生ポスター発表 2018年9月、福岡
8. Wu Z: The contribution of oral health to aging society. National Dental professorial training program, 2017年4月、深圳 (中国) (国際発表、招待講演)

9. Zhou Wu: Microglia-mediated neuroinflammation in cognitive decline: Evidence, Mechanism and Prevention by natural productions. Neuro Talk- 2017. Symposium 「Alzheimer's Disease and Demetria」 Speaker, Co-chair, 2017年5月、 Barcelona, Spain. (国際発表)
10. Zhou Wu, Junjun Ni, Yicong Liu, Hiroshi Nakanishi Critical roles of cathepsin B in Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* ISN-ESN 2017. 2017年 8月 Paris, France. (国際発表)
11. Zhou Wu, Aiqin Zhu, Xin Zhong, Junjun Ni, Yicong Liu, Jie Meng, Shizheng Wu and Hiroshi Nakanishi. Brazilian green propolis improves cognitive functions and modulates systemic cytokines in elderly people living at high altitude. XXIII World Congress of Neurology. 2017年 9月 京都 (国際発表、国際発表)
12. 武 洲：「ミクログリアによる脳炎症を主軸とする歯周病のアリツハイマー病増悪メカニズムの解明」第90回日本薬理学会年会・年会企画シンポジウム「口腔ブレインサイエンスに学ぶ健康長寿」2017年3月、長崎
13. Zhou Wu; Cathepsin B, novel therapeutic target for microglia-mediated neuroinflammation. Special invited lecture in University of Southampton, 2017年2月、 Southampton, UK (招待講演)
14. 武 洲：「歯周病菌感染による脳内アリツハイマー様病態の誘発メカニズム」第58回歯科基礎医学会学術大会・サテライトシンポジウム「健康長寿社会実現を目指す口腔ブレインサイエンスの最前線」2016年8月、札幌
15. Zhou Wu: Cathepsin B, novel therapeutic target for microglia-aging. XVth Symposium on Proteases, inhibitors and Biological Control. 2016年7月 Portoroz, Slovenia (国際発表、招待講演)
16. 出来田雅人 武洲 中西博 高橋一郎：リソソーム酵素カテプシンS は*Porphyromonas gingivalis* 由来LPSによるTh17細胞の分化を促進する。第75回日本矯正歯科学会、2016年11月、徳島
17. 武 洲、倪 軍軍、高山 扶美子、中西 博. *Porphyromonas gingivalis*由来LPSの慢性的末梢投与によって誘発されるAD様フェノタイプにおけるカテプシンBの役割。第89回薬理学会・年会、2016年3月、横浜
18. Wu Zhou : Internationalization of the actuality and prospect of dental medicine education 中国吉林大学 教育講演 (国際発表、招待講演)

〔図書〕(計 1 件)

1. 武 洲 (2018)：歯周病によるアリツハイマー病の関与メカニズム 《アリツハイマー病—発症メカニズムと新規診断法・創薬・治療開発》(研修者 新井平伊) pp. 40-44. エヌ・ティーエス株式会社、東京、日本

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年：
 国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

新聞掲載：日本歯科新聞（2017年7月4日）、科学新聞（2017年7月4日）、西日本新聞（2017年7月4日、2018年6月18日）、朝日新聞（2018年4月4日）。テレビ出演：朝日放送「名医とつながる！たけしの家庭の医学（2018年1月23日）。市民講演会：宗像市（2018年年6月24日、福岡市（2018年8月4日）

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：中西 博

ローマ字氏名： Nakanishi Hiroshi

所属研究機関名： 安田女子大学

部局名： 薬学部

職名： 教授

研究者番号（8桁）：20155774

研究分担者氏名： 西村 英紀

ローマ字氏名： Nishimura Fusanori

所属研究機関名： 九州大学

部局名： 歯学研究院

職名： 教授

研究者番号（8桁）：80208222

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。