

令和元年6月4日現在

機関番号：32409

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15777

研究課題名(和文) 口腔内細菌が産生する炎症物質の脳血液関門・神経疾患への影響

研究課題名(英文) Effects of inflammatory mediators produced by oral bacteria on blood-brain barrier and neurological diseases

研究代表者

鈴木 正彦 (Suzuki, Masahiko)

埼玉医科大学・保健医療学部・教授

研究者番号：40105888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：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。多発性硬化症の実験動物モデルであるcuprizone誘導脱髄モデルマウスにS. mutans、P. gingivalisの菌体を尾静脈投与し、5週間飼育後のミエリン量を評価した。S. mutans菌体投与は脱髄レベルに影響しなかったが、P. gingivalis菌体は脱髄を抑制した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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。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。本研究により、P. gingivalisの血中内投与が神経疾患である多発性硬化症の病態を軽くする実験結果が得られた。P. gingivalis菌体外に多発性硬化症の治療候補成分が含まれている可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the influence of Streptococcus mutans, a causative agent of dental caries, and Porphyromonas gingivalis, a causative agent of periodontitis, on neuronal disease. The cells of S. mutans and P. gingivalis were administered to cuprizone-induced demyelination model mice, which are experimental animal models of multiple sclerosis, and the myelin contents after 5 weeks were evaluated. Administration of S. mutans did not affect demyelination levels, but P. gingivalis suppressed demyelination.

研究分野：薬理学

キーワード：口腔内細菌 神経疾患

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。*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。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する。神経疾患実験モデルとして、多発性硬化症動物実験モデルを用いて菌の影響が脳血液関門において遮断されるかどうかを検討する。 Cuprizone 誘導脱髄モデルは、神経軸索を取り巻くミエリンが破壊されるが脳血液関門は崩壊せず保たれる実験モデルである。

### 2. 研究の目的

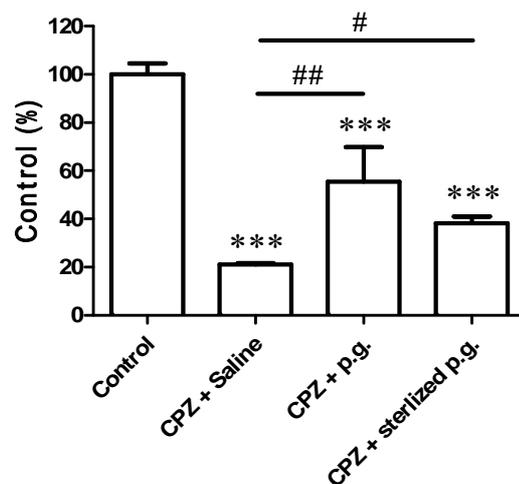
近年口腔内細菌が心血管疾患など、全身性疾患に関わることが知られている。本研究は *S. mutans* と *P. gingivalis* が神経疾患に与える影響、ならびに口腔内細菌と脳血液関門の間の未知なる関係の解明に挑戦することを目的とした。本研究の進展により口腔内細菌の神経疾患に与える影響を解明することが期待される。

### 3. 研究の方法

多発性硬化症の実験動物モデルである Cuprizone 誘導脱髄モデルを用いた。 Cuprizone 誘導脱髄モデルマウスに *P. gingivalis* が産生する毒素である pg-LPS、また *S. mutans*、*P. gingivalis* の菌体を尾静脈投与した。5 週間マウスを飼育した後に、マウスを灌流固定、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

pg-LPS は Cuprizone マウスの脱髄を増悪化した。*S. mutans* 菌体投与は脱髄レベルに影響しなかったが、*P. gingivalis* 菌体は脱髄を抑制した(右図)。また紫外線で殺菌した *P. gingivalis* 菌体についても脱髄を抑制する効果が見られた(右図)。



### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 9 件)

Shimizu Y, Ishikawa M, Gotoh M, Fukasawa K, Yamamoto S, Iwasa K, Yoshikawa K, Murakami-Murofushi K.

Quantitative determination of cyclic phosphatidic acid and its carba analog in mouse organs and plasma using LC-MS/MS.

*Journal of Chromatography B*. 査読有. 1076. 15-21 (2018)

Tsukahara R, Yamamoto S, Yoshikawa K, Gotoh M, Tsukahara T, Neyama H, Ishii S, Akahoshi N, Yanagida K, Sumida H, Araki M, Araki K, Yamamura K, Murakami-Murofushi K, Ueda H.

LPA5 Signaling is Involved in Multiple Sclerosis-mediated Neuropathic Pain in the Cuprizone Mouse Model.

*Journal of Pharmacological Sciences*. 査読有. 136(2). 93-96 (2018)

Hashimoto M, Yamamoto S, Iwasa K, Yamashina K, Ishikawa M, Maruyama K, Bosetti F, Yoshikawa K.

The flavonoid Baicalein attenuates cuprizone-induced demyelination via suppression of neuroinflammation.

**Brain Research Bulletin.** 査読有. 135. 47-52 (2017)

Yamamoto S, Yamashina K, Ishikawa M, Gotoh M, Iwasa K, Yagishita S, Maruyama K, Murakami-Murofushi K, Yoshikawa K.

Protective and therapeutic role of 2-carba-cyclic phosphatidic acid in demyelinating disease.

**Journal of Neuroinflammation.** 査読有. 14:142 (2017).

Iwasa K, Yamamoto S, Yagishita S, Maruyama K, Yoshikawa K. Excitotoxicity-induced immediate prostaglandin D<sub>2</sub> production induces sustained microglial activation and delayed neuronal death in the hippocampus.

**Journal of Lipid Research.** 査読有. 58. 649-655 (2017)

Yagishita S, Suzuki S, Yoshikawa K., Iida K, Hirata A, Suzuki M., Takashima A, Maruyama K, Hirasawa A, Awaji T.

Treatment of intermittent hypoxia increases phosphorylated tau in the hippocampus via biological processes common to aging.

**Molecular Brain** 査読有. 10: 2 (2017)

吉川圭介

生活習慣病から発達障害への世代間伝達の可能性解明

ストレス科学研究 32. 98-99. (2017)

岩佐健介、吉川圭介

興奮毒性誘発 PGD<sub>2</sub> 産生が持続的ミクログリア活性化と遅発性神経細胞死を引き起こす  
脂質生化学研究 *JCBL* Vol 59,195-199 (2017)

山本梓司、清水嘉文、後藤真里、橋本真歩、山科孝太、岩佐健介、丸山敬、室伏きみ子、吉川圭介

多発性硬化症の新規治療薬候補・環状ホスファチジン誘導體

脂質生化学研究 *JCBL* Vol 58,55-58 (2016)

[学会発表](計 18件)

岩佐健介、鈴木正彦、丸山敬、平澤明、吉川圭介

食事性肥満が神経炎症、海馬発達に及ぼす影響

第28回神経行動薬理若手の集い (口頭発表) 2019年3月13日 西宮

曾我健斗、山本梓司、鈴木正彦、後藤真里、室伏きみ子、吉川圭介

環状ホスファチジン酸のミエリン再生促進メカニズム解析

第28回神経行動薬理若手の集い (口頭発表) 2019年3月13日 西宮

小杉山捷、鈴木正彦、吉川圭介、柳下 姜楠

自然発症アルツハイマー病モデル・デグーの疾患関連遺伝子解析

第28回神経行動薬理若手の集い (口頭発表) 2019年3月13日 西宮

K Yoshikawa, S Yamamoto, K Iwasa, M Gotoh, K Maruyama, K. Murakami-Murofushi

Protective and therapeutic role of 2-carba-cyclic phosphatidic acid in Multiple Sclerosis mouse models

The 11<sup>th</sup> Pan-Asian Committees on Treatment and Research in Multiple Sclerosis 2018 年 11 月 1 ~ 3 日 Sydney, Australia

T. Nakao, K. Iwasa, M. Ishikawa, S. Yamamoto, T. Adachi, K. Yoshikawa

Experimental trial to evaluate the preventive effect of aerobic exercise on the neuronal disease

The 23rd annual conference of East Asian sport and exercise science society. 2018 年 8 月 7-9 日 Fukuoka Japan

原田美海、柳下楠、山本梓司、鈴木正彦、丸山敬、吉川圭介

高度な社会性を有する齧歯類 *Octodon degus* における自閉症関連遺伝子の発現解析

第 27 回神経行動薬理若手の集い (口頭発表) 2018 年 6 月 30 日 岡崎

松下加奈江、玉根強志、村松佑哉、山本梓司、鈴木正彦、小野寺洋子、吉川圭介

乳酸菌生産物質によるメラニン生成抑制効果

第 27 回神経行動薬理若手の集い (口頭発表) 2018 年 6 月 30 日 岡崎

前田和希、山本梓司、鈴木正彦、後藤真里、室伏きみ子、吉川圭介

環状ホスファチジン酸による多発性硬化症治療薬開発

第 27 回神経行動薬理若手の集い (口頭発表) 2018 年 6 月 30 日 岡崎

M. Igarashi, K. Iwasa, K. Yoshikawa, D. Piomelli

Disruption of satiety factor OEA production in the gut by imbalanced nutrition of fat and carbohydrate. The 13th Congress of The International Society For The Study Of Fatty Acids And Lipids (ISSFAL) 2018 年 5 月 27-31 Las Vegas, NV, USA

橋本真歩、山本梓司、石川将己、岩佐健介、丸山敬、Francesca Bosetti、吉川圭介

フラボノイド類のバイカレインは神経炎症の抑制を介して脱髄を抑制する

第 136 回日本薬理学会関東支部会 (口頭発表) 2017 年 10 月 28 日 東京

K. Iwasa and K. Yoshikawa

Excitotoxicity-induced immediate prostaglandin D2 production induces sustained microglial activation and delayed neuronal death in the hippocampus

58<sup>th</sup> International conference on the Bioscience of Lipids 2017 年 9 月 10 ~ 14 日 Zurich, Switzerland

岩佐健介、丸山敬、吉川圭介

興奮毒性誘発 PGD2 産生が持続的ミクログリア活性化と遅発性神経細胞死を引き起こす

第 136 回日本薬理学会関東支部会 (口頭発表) 2017 年 7 月 8 日 東京

岩佐健介、吉川圭介

興奮毒性誘発 PGD2 産生が持続的ミクログリア活性化と遅発性神経細胞死を引き起こす

第 59 回日本脂質生化学会 (口頭発表) 2017 年 6 月 16 日 京都

K. Yoshikawa, S. Yamamoto, M Yamashina, M. K Iwasa, Gotoh, T, M. Suzuki, K. Maruyama, K. Murakami-Murofushi

Cyclic phosphatidic acid derivative is a novel drug candidate for multiple sclerosis

第 90 回日本薬理学会年会 (ポスター発表) 2017 年 3 月 16 日 長崎

吉川圭介、江口寧々、岩佐健介、山本梓司、丸山敬、平澤明

食事性肥満の世代間伝達が認知機能に及ぼす影響

第 26 回神経行動薬理若手研究者の集い(口頭発表)2017 年 3 月 14 日 福岡市

柳下聡介、鈴木星也、吉川圭介、飯田桂子、平田理子、鈴木正彦、高島明彦、丸山敬、平澤明、淡路健雄

内在性リン酸化タウ増加モデルのマイクロアレイ解析

第 35 回日本認知症学会 ,東京国際フォーラム(東京) ,2016 年 12 月 1 日～3 日 ,ポスター ,  
258 , 発表日 12 月 2 日

K. Yoshikawa, S. Yamamoto, M. Gotoh, T. Shimizu, M. Hashimoto, K. Yamashina, M. Suzuki, K.  
Maruyama, K. Murakami-Murofushi

Cyclic phosphatidic acid derivative is a novel drug candidate for multiple sclerosis 14th Meeting  
of The Asian-pacific society for Neurochemistry 2016 年 8 月 28 日 Kuala Lumpur, Malaysia,  
2016 (シンポジウム口頭発表 Novel Therapy for Brain Disease)

山本梓司、清水嘉文、後藤真里、橋本真歩、山科孝太、岩佐健介、丸山敬、室伏きみ子、  
吉川圭介

多発性硬化症の新規治療薬候補・環状ホスファチジン誘導體

第 58 回日本脂質生化学会 (口頭発表) 2016 年 6 月 9 日 秋田市

〔その他〕

アウトリーチ活動

日本多発性硬化症患者会 相談会レクチャー 2016 年 8 月 東京都

日本多発性硬化症協会 相談会レクチャー 2016 年 8 月 埼玉県川越市

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：吉川 圭介

ローマ字氏名：(YOSHIKAWA keisuke)

所属研究機関名：埼玉医科大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号 (8 桁) : 10435860

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：野村 良太

ローマ字氏名：(NOMURA ryota)

研究協力者氏名：山本 梓司

ローマ字氏名：(YAMAMOTO shinji)

研究協力者氏名：岩佐 健介

ローマ字氏名：(IWASA kensuke)

研究協力者氏名：春田 明日香

ローマ字氏名：(HARUTA asuka)

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。