

## レクチャー

# 歯周病関連細菌とアルツハイマー病

松下健二

Periodontitis-related bacteria and Alzheimer's disease

Kenji Matsushita

## 抄 録

アルツハイマー病 (Alzheimer's Disease: AD) は世界中で数百万人が罹患している進行性の神経変性疾患であるが、その病因はいまだに不明な点が多く、その発症や進行を制御できる方法は確立されていない。認知症の危険因子を特定し、それらに対する有効な対策を講ずることができれば、認知症を予防し、健康寿命の延伸に寄与する可能性がある。アミロイドβタンパク質 (Aβ) の沈着とタウタンパク質のリン酸化亢進などがADの原因として考えられているが、それらが脳内に侵入した微生物によって誘発されるとする説がある。近年、口腔内細菌に起因する感染症とADの関連性が指摘され、特に歯周病や歯周病関連菌の一種である *Porphyromonas gingivalis* とADの関連性が注目されている。*P. gingivalis* とその病原因子であるLPSやgingipainは血液脳関門 (BBB) を突破して脳内へ移行する。その後、Aβの産生やタウタンパク質のリン酸化を亢進し、神経細胞死を誘発する。加えて、それらはAβと協働してミクログリアを活性化し炎症反応を惹起して、ADの病態を悪化させる可能性がある。口腔細菌や歯周病とADの因果関係を解明することは、いまだ不治の病であるこの疾患の治療法の開発に役立つと考えられる。

## キーワード

*Porphyromonas gingivalis*, gingipain, 菌血症, アミロイドβ, 脳炎症

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that affects millions of people worldwide, but its etiology remains largely unknown, and methods to control its onset and progression have not been established. If risk factors for dementia can be identified and effective countermeasures are taken against them, they may contribute to the prevention of dementia and extension of healthy life expectancy. Deposition of amyloid-β protein (Aβ) and hyperphosphorylation of tau protein are thought to be causes of AD, and there is a theory that those phenomena are induced by microorganisms invading the brain. In recent years, the association between infections caused by oral bacteria and AD has been pointed out, and the association between AD and *Porphyromonas gingivalis*, a type of periodontal disease-associated bacteria, has attracted attention. *P. gingivalis* and its virulence factors LPS and gingipain penetrate the blood-brain barrier (BBB) and enter the brain. They then enhance Aβ production and tau protein phosphorylation, leading to neuronal cell death. In addition, they may cooperate with Aβ to activate microglia and induce inflammatory reactions, which may exacerbate the pathogenesis of AD. Elucidation of the causal relationship between oral bacteria and AD may help in the development of treatments for this still incurable disease.

## Key words:

*Porphyromonas gingivalis*, Gingipain, Bacteremia/amyloid-β, Brain inflammation

## I. はじめに

アルツハイマー病 (AD) は進行性の神経変性特徴とする疾患であり、認知症患者の 60 ~ 80 % を占めている。AD の発症には、栄養状態やメタボリックシンドロームなどさまざまな生活習慣に関連した危険因子が関与していると考えられている<sup>1,3)</sup>。歯周病は、口腔清掃習慣や食習慣に関連する生活習慣病の一種であり、糖尿病や虚血性心疾患などの生活習慣病との関連も示されている。近年、歯周病と認知機能・認知症との関係が明らかになりつつある。また、歯周病関連菌を含む口腔内細菌と認知機能・認知症との間に強い相関関係があることも明らかになっている<sup>4)</sup>。本稿では、歯周病および歯周病関連細菌が AD の発症・病態にどのように関与しているかについて述べる。

### 1. 口腔微生物とアルツハイマー病

AD 患者は、健常者に比べ口腔疾患を多く発症している<sup>5,6)</sup>。AD 患者は、口腔機能の低下 (舌および口唇の動きの低下、咀嚼・嚥下機能の低下) がみられるとともに、自身で口腔ケアを行うことが困難になっているケースがあるため、歯周病や齲蝕のリスクが高まる。加えて、AD 患者では健常者と比べて唾液の分泌量が低下している<sup>7)</sup>。このような口腔機能の低下は、齲蝕や歯周病の原因となる口腔細菌の増加を招ききっかけとなる。

口腔を含む消化管粘膜には多種多様な細菌が棲み着き、微生物叢を形成している。これらの微生物はビタミンの供給や免疫系の発達・調節に不可欠な働きを担っている。一方、微生物叢の変化はさまざまな精神・神経疾患 (不安、うつ病、自閉症、多発性硬化症、パーキンソン病、AD など) の病態に関与することが示唆されている<sup>8)</sup>。AD 患者では、健常者に比べて糞便中の微生物の多様性が低下している<sup>9,10)</sup>。Saji らは、非認知症患者と認知症患者の腸内細菌叢を解析した結果、非認知症患者に比べて認知症患者で Bacteroidetes 門の細菌が減少していることを明らかにした<sup>11)</sup>。さらに、AD 患者の腸内細菌叢を無菌マウスに移植することで、同マウスの認知機能が著しく低下することが報告されている<sup>12)</sup>。口腔内には 700 種類以上の細菌が生息し細菌叢を形成しているが、この中のいくつかの細菌やその他の微生物と AD との関連が指摘されている。歯周ポケット内に形成される dysbiotic microbiome は全身性の炎症反応を誘発し、それが AD における疾病関連因子の生成に影響を及ぼす可能性がある。歯周病関連

細菌である *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens* などの歯周病菌が、AD のような遠隔臓器の発症に関与することが示唆されている<sup>13)</sup>。AD 患者の脳組織から *Treponema* 属の細菌が分離されること、またそれが A $\beta$  の生成に寄与している可能性が示されている<sup>14)</sup>。また、*Treponema* は AD 患者 495 名の血液および脳サンプルの 91 % から検出されたが、非 AD の 185 人の被験者からは検出されなかった。さらに、AD 患者の剖検脳組織から *T. denticola* のゲノムが高頻度に検出されることから、*T. denticola* が AD の危険因子である可能性が指摘されている<sup>15)</sup>。また、AD 患者では、健常者に比べて口腔内の *F. nucleatum* 数が有意に多い<sup>16,17)</sup>。マウスの実験では、*F. nucleatum* 感染による歯周炎が AD の病理学的特徴を悪化させることが示されている<sup>18)</sup>。さらに、AD 患者では、健常者と比較して *A. actinomycetemcomitans* に対する抗体が高いことが観察されている<sup>19,20)</sup>。グラム陰性桿菌の細胞壁外膜成分であるリポ多糖 (LPS) が、AD 患者の脳皮質に集積している<sup>21)</sup>。また、単純ヘルペスウイルスが AD 患者の脳組織から検出されており、アミロイド  $\beta$  タンパク質 (A $\beta$ ) の蓄積や Tau タンパク質のリン酸化を亢進することで、AD の病態形成に関与する可能性が指摘されている<sup>22)</sup>。さらに、口腔内に常在する真菌が AD 患者の脳で検出されている<sup>23)</sup>。これらの微生物が脳内へ侵入することによりミクログリアの活性化され神経炎症が惹起されることで、AD の病態が増悪すると考えられる<sup>24)</sup>。一方、AD 患者の脳で増加する A $\beta$  は脳内に侵入した細菌を封じ込め、脳を保護するように働いているとする仮説も提唱されている<sup>25)</sup>。

### 2. 歯周病、*P. gingivalis* とアルツハイマー病

近年、歯周病の有無と認知機能や AD との相関関係が多数報告されている<sup>4, 26-28)</sup>。歯周病の病態と認知症との関連性を示した論文データのメタ解析の結果、認知症と歯周病のさまざまな臨床パラメータ (歯周ポケットの深さ (PPD)、プロービング時の出血 (BOP)、歯肉出血指数 (GBI)、臨床的アタッチメントレベル (CAL)、プラーク指数 (PI)) との間には有意な相関関係があることが示されている<sup>27)</sup>。27,963 名の地域住民を対象にした 10 年間の後ろ向きコホート調査を実施した結果、歯周病を有する被験者は有しない被験者に比べて AD 発症リスクが 1.7 倍高いことが示された<sup>4)</sup>。また、歯周病患者は健康な人に比べて認知機能

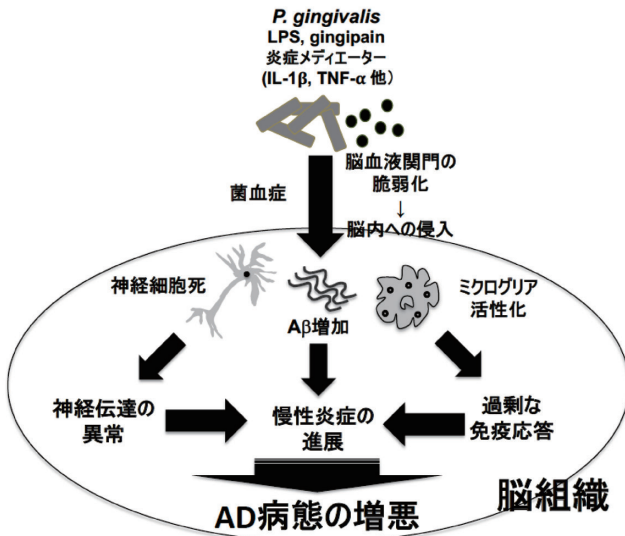


図1 *P. gingivalis* 感染によるアルツハイマー病病態の増悪仮説

歯周組織で産生される炎症メディエーターおよび *P. gingivalis* は、血行性に脳内に到達する。ついで、それらにより脳血管が傷害され血液脳関門の透過性が亢進することで、それらの脳実質へ侵入が促進される。そして、それらの因子がミクログリアを活性化、Aβの産生・沈着増加、神経細胞障害を誘導することで、ADの病態を増悪する可能性がある。

の低下スピードが早いことが報告されている<sup>28)</sup>。歯周炎患者では、IL-1β、IL-6、TNF-αなどの炎症性サイトカインが末梢血中に上昇しており、これらの炎症性メディエーターがADにおける脳炎症を悪化させる可能性が考えられている。C57BL/6Jマウスの上顎左側第二大臼歯の歯頸部を長期結紮し慢性歯周炎を惹起することで、認知機能の低下とともに海馬および大脳皮質における神経細胞の喪失やミクログリアの活性化が観察されている<sup>29)</sup>。

### 3. *P. gingivalis* とアルツハイマー病

近年、*P. gingivalis* とADとの関連が注目されており、同菌はADで死亡した患者の剖検脳組織から高頻度に検出されるが、正常なヒトの脳組織からは検出されなかった<sup>30)</sup>。加えて、同細菌が産生するトリプシン様システインプロテアーゼであるgingipainがAD患者の脳内で高頻度に検出されることが報告されており、このプロテアーゼがADの病態形成に関与する可能性をマウスモデルで検証している<sup>31)</sup>。我々は、加齢によりADを発症するマウス（変異APP-Tgマウス）の口腔内に *P. gingivalis* を投与して実験的に歯周炎を発症させた後、*P. gingivalis* 投与群と非投与群の認知機能を評価した。その結果、*P. gingivalis* 投与群の認知機

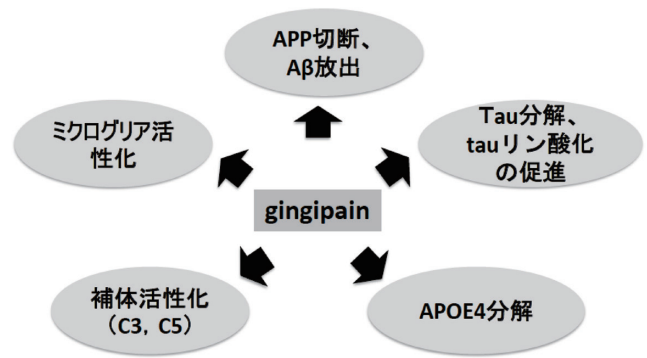


図2 AD病態に関与する可能性があるgingipainの活性

gingipainは、APPを切断し神経細胞からのAβ放出を促進する。また、tauを分解することで、神経原線維変化に関与する。APOE4を分解することで、シナプスや免疫機能影響を及ぼす。補体系を活性化することで、神経細胞を傷害するとともに、神経炎症を増悪する。PAR2の活性化を介してミクログリアを活性化し、神経炎症を増悪する。

能は、非投与群に比べて有意に低下していた。また、非投与群と比較して、*P. gingivalis* 投与群では海馬におけるAβ沈着の増加、脳内TNF-αおよびIL-1βの増加、および脳内LPS濃度の上昇を認めた。*P. gingivalis* LPSは神経細胞におけるAβの産生を誘導した。さらに、LPSとAβの共存はミクログリアにおけるTNF-αおよびIL-1βの産生を促進した<sup>32)</sup>。以上の結果は、*P. gingivalis* の感染とその結果として生じる炎症がADの病態を悪化させることを示唆している。ADの増悪機序として以下のことが推察される(図1)。口腔内の *P. gingivalis* とその毒素LPSは血流や腸管を介して脳に移行する。健康な脳血管であれば、それらは血液脳関門(BBB)を通過しないと考えられる。しかし、血液中の炎症性メディエーターの増加や脳血管の老化、細菌の毒素がBBBに直接作用することで、血管の炎症や血栓を誘発し、その結果脳血流が低下する。さらに、BBBの透過性が亢進することで細菌やLPSが脳内に侵入する。脳実質に侵入した *P. gingivalis* とLPSは、Aβの産生を亢進させるとともに、Aβと協働してミクログリアを活性化する。その結果、脳内の自然免疫反応が誘発され、最終的に神経細胞が傷害される。このような脳炎症と神経細胞の変性がADの病態を悪化させる可能性がある。一方、gingipainが、AD病態を増悪する機序として以下のことが考えられている(図2)<sup>33)</sup>。GingipainはAPPを切断する活性を有し、また神経細胞からのAβ放出を促進する。また、tauを分解することで、神経原線維変化(NFT)に関与する。



LPS と協働して GSK-3 $\beta$  などのキナーゼを活性化し、tau のリン酸化を促進する。また、APOE4 を分解することで、シナプスの維持や免疫制御の低下を引き起こす可能性がある。さらに、補体系の活性化が AD の病態に関わるが<sup>24)</sup>、gingipain は C3 や C5 を強力に活性化して<sup>34)</sup>、神経細胞の障害や神経炎症の増悪に関わる可能性がある。加えて、gingipain は PAR2 の活性化を介して、ミクログリアを直接活性化する<sup>35)</sup>。以上のことから、gingipain は *P. gingivalis* が関与する AD 病態形成の重要な因子と考えられている。米国の創薬企業は AD 患者に対する gingipain 阻害剤 Atuzaginstat の効果を検証する第 II/III 相臨床試験を米国および欧州で実施し、2021 年 11 月にその成果が公開された。米国と欧州の計 643 人の軽度および中等度のアルツハイマー型認知症患者を対象に、Atuzaginstat を 48 週間経口投与した結果、被験者全体で比較検討した場合、投与群とプラセボ群との間に認知機能の明確な改善効果は認められなかった。一方、口腔内に *P. gingivalis* の感染が見られた患者や *P. gingivalis* 抗体価が高い患者に絞って解析したところ、Atuzaginstat 投与群はプラセボ群に比べて、口腔内の *P. gingivalis* が減少するとともに、認知機能低下の速度が 30 ～ 50% 減弱していた。本結果は、*P. gingivalis* がアルツハイマー病の増悪因子であることが臨床的に確認され、アルツハイマー病の治療のための新しいターゲットなり得ることを示している<sup>36)</sup>。一方、また、*P. gingivalis* が産生するホスホグリセロールジヒドロセラミドがヒト神経細胞におけるタウ蛋白のリン酸化を亢進することが示されている<sup>37)</sup>。また、*P. gingivalis* によって引き起こされる AD 様病態形成において、同菌の莢膜多糖が自然免疫と炎症の活性化に中心的な役割を果たしていることが報告されている<sup>38)</sup>。この様に、*P. gingivalis* は AD 病態の形成につながるさまざまな病原因子を有する重要な AD リスク因子となりえる。

#### 4. *P. gingivalis* による脳小血管疾患の誘発の可能性

脳血管病変は AD の重要な危険因子であることが報告されている<sup>39)</sup>。剖検に基づく病理組織学的解析から、AD と診断された患者の 80% 程度に脳小血管病 (SVD)、頭蓋内動脈硬化症、脳アミロイド血管症 (CAA) による皮質梗塞、ラクナ梗塞、脳微小血小板症、多発性微小梗塞が認められている<sup>40)</sup>。これらの疾患は、脳血流の低下と BBB 透過性の増加をもたらし、認知機能障害を悪化させる可能性がある。*P. gingivalis* が AD を悪化させるメカニズムの一つは、それらの脳小血管疾患の誘発や悪化であるかもしれない。歯周病

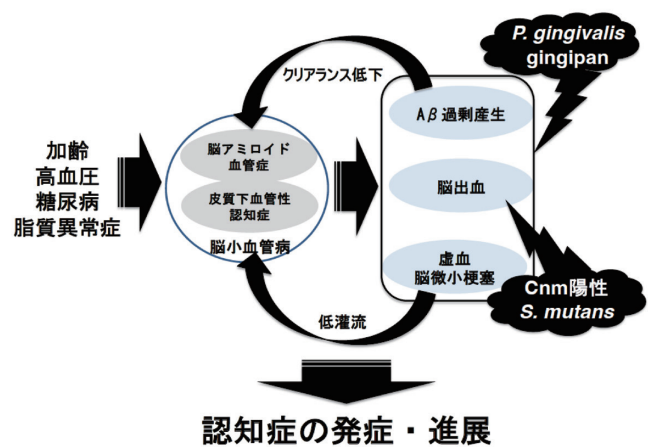


図3 *P. gingivalis* gingipain による脳小血管病の誘発と認知症への影響

脳血管病変は認知症の重要な危険因子であるが、*P. gingivalis* とそのプロテアーゼ gingipain や Cnm 陽性 *S. mutans* は、脳小血管病の発症に関与する可能性がある。そして、それは AD 病態形成の一因となりえる。

は脳卒中の独立した危険因子であることが報告されている<sup>41)</sup>。*P. gingivalis* に対する抗体価の増加と脳卒中の発症との間に正の相関関係があることが報告されている<sup>42)</sup>。また、*P. gingivalis* は炎症のある血管に付着する傾向がある。*P. gingivalis* は Burger 病患者の末梢動脈で頻繁に検出される<sup>43)</sup>。また、虚血性心疾患患者の冠動脈や大腿動脈から 100% の確率で *P. gingivalis* が検出されることが示されている<sup>44)</sup>。*P. gingivalis* は、その外膜タンパク質の一種である pgm6/7 を介して血管内皮表面の E-selectin に付着する<sup>45)</sup>。また、炎症を起こした血管内皮細胞に侵入する。*P. gingivalis* の gingipain は、血管病変の病態形成にも関与していると考えられる。すなわち、gingipain は血液凝固系を活性化するとともに血管内皮細胞に発現する抗凝固因子トロンボモジュリンを分解するため、血管内に血栓が形成されやすくなる。また、gingipain は内皮細胞を直接障害する。このような gingipain の作用は、AD に随伴する脳小血管病の病態形成に関与する可能性がある。一方、齲蝕の原因菌として知られる *Streptococcus mutans* の中にコラーゲン結合タンパク質を有する菌株が存在し、微小脳出血がみられる患者はこの菌株を保有する割合が多い<sup>46)</sup>。この Cnm 陽性 *S. mutans* は、血管が損傷を受けコラーゲンがむき出しになっている部位に結合し、血小板による止血を阻害することで出血を誘発することが考えられている<sup>47)</sup>。このように、口腔内に常在するこれらの細菌は、脳血管障害を誘発して認知症の病態形成に寄与する可能性がある (図3)。

## II. おわりに

口腔細菌や歯周病と AD の密接な関係を示す研究が散見されるようになってきた。 *P. gingivalis* を始めとする口腔細菌やその病原因子が全身の感染や炎症の源となって血行性に全身へ拡がり、神経炎症を引き起こし AD を増悪する可能性がある。しかし、両者の因果関係を証明するデータはまだ不十分である。AD の予防や進行を遅らせるための画期的な方法を確認するためには、特にヒトにおける解析が不可欠である。今後は、歯学研究者が脳神経科学者や医師と連携し共同研究を遂行することが重要と思われる。それにより、両者の因果関係が明確になることで口腔から始まる新しい認知症ケアの扉が開かれるであろう。

## 文 献

- 1) Nisbet RM, Polanco JC, Ittner LM, Gotz J. Tau aggregation and its interplay with amyloid-beta. *Acta Neuropathol* 2015; 129: 207-20.
- 2) Hou Y, Song H, Croteau DL, Akbari M, Bohr VA. Genome instability in Alzheimer disease. *Mech Ageing Dev* 2017; 161(Pt A): 83-94.
- 3) Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Backman L, Havulinna S et al. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: The FINGER trial. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 263-70.
- 4) Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 56.
- 5) Watanabe Y, Arai H, Hirano H, Morishita S, Ohara Y, Edaheiro A et al. Oral function as an indexing parameter for mild cognitive impairment in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2018; 18: 790-8.
- 6) Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SJ, Cho HJ et al. Association of chronic periodontitis on Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67: 1234-9.
- 7) Ship JA, DeCarli C, Friedland RP, Baum BJ. Diminished submandibular salivary flow in dementia of the Alzheimer type. *J Gerontol* 1990; 45: M61-6.
- 8) Cox LM, Weiner HL. Microbiota signaling pathways that influence neurologic disease. *Neurotherapeutics* 2018; 15: 135-45.
- 9) Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017; 7: 13537.
- 10) Liu P, Wu L, Peng G, Han Y, Tang R, Ge J et al. Altered microbiomes distinguish Alzheimer's disease from amnesic mild cognitive impairment and health in a Chinese cohort. *Brain Behav Immun* 2019; 80: 633-43.
- 11) Saji N, Niida S, Murotani K, Hisada T, Tsuduki T, Sugimoto T et al. Analysis of the relationship between the gut microbiome and dementia: a cross-sectional study conducted in Japan. *Sci Rep* 2019; 9: 1008.
- 12) Fujii Y, Nguyen TTT, Fujimura Y, Kameya N, Nakamura S, Arakawa K et al. Fecal metabolite of a gnotobiotic mouse transplanted with gut microbiota from a patient with Alzheimer's disease. *Biosci Biotechnol Biochem* 2019; 83: 2144-52.
- 13) Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP, Brys M, Glodzik-Sobanska L, de Leon MJ. Inflammation and Alzheimer's disease: possible role of periodontal diseases. *Alzheimers Dement* 2008; 4: 242-50.
- 14) Pisani F, Pisani V, Arcangeli F, Harding A, Singhrao SK. The mechanistic pathways of periodontal pathogens entering the brain: The potential role of treponema denticola in tracing Alzheimer's disease pathology. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 9386.
- 15) Tang Z, Cheng X, Su X, Wu L, Cai Q, Wu H. Treponema denticola Induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation by activating hippocampal neuroinflammation in mice. *J Dent Res* 2022; 101: 992-1001.
- 16) Panzarella V, Mauceri R, Baschi R, Maniscalco L, Campisi G, Monastero R. Oral health status in subjects with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Data from the zabut aging project. *J Alzheimers Dis* 2022; 87: 173-83.
- 17) Taati Moghadam M, Amirmozafari N, Mojtahedi A, Bakhshayesh B, Shariati A, Masjedian Jazi F. Association of perturbation of oral bacterial with incident of Alzheimer's disease: A pilot study. *J Clin Lab Anal* 2022; 36: e24483.
- 18) Yan C, Diao Q, Zhao Y, Zhang C, He X, Huang R et al. *Fusobacterium nucleatum* infection-induced neurodegeneration and abnormal gut microbiota composition in Alzheimer's disease-like rats. *Front Neurosci* 2022; 16: 884543.
- 19) Kamer AR, Craig RG, Pirraglia E, Dasanayake AP, Norman RG, Boylan RJ et al. TNF-alpha and antibodies to periodontal bacteria discriminate between Alzheimer's disease patients and normal subjects. *J Neuroimmunol* 2009; 216: 92-7.
- 20) Riviere GR, Riviere KH, Smith KS. Molecular and immunological evidence of oral Treponema in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiol Immunol* 2002; 17: 113-8.
- 21) Zhao Y, Cong L, Lukiw WJ. Lipopolysaccharide (LPS) accumulates in neocortical neurons of Alzheimer's disease (AD) brain and impairs transcription in human neuronal-glia primary co-cultures. *Front Aging Neurosci* 2017; 9: 407.
- 22) Harris SA, Harris EA. Molecular mechanisms for herpes simplex virus type 1 pathogenesis in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 48.
- 23) Alonso R, Pisa D, Marina AI, Morato E, Rabano A, Carrasco L. Fungal infection in patients with

- Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2014; 41: 301-11.
- 24) Hansen DV, Hanson JE, Sheng M. Microglia in Alzheimer's disease. J Cell Biol 2018; 217: 459-72.
  - 25) Kumar DK, Eimer WA, Tanzi RE, Moir RD. Alzheimer's disease: the potential therapeutic role of the natural antibiotic amyloid-beta peptide. Neurodegener Dis Manag 2016; 6: 345-8.
  - 26) Fang WL, Jiang MJ, Gu BB, Wei YM, Fan SN, Liao W et al. Tooth loss as a risk factor for dementia: systematic review and meta-analysis of 21 observational studies. BMC Psychiatry 2018; 18: 345.
  - 27) Maldonado A, Laugisch O, Burgin W, Sculean A, Eick S. Clinical periodontal variables in patients with and without dementia-a systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig 2018; 22: 2463-74.
  - 28) Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D et al. Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. PLoS One 2016; 11: e0151081.
  - 29) Xue L, Zou X, Yang XQ, Peng F, Yu DK, Du JR. Chronic periodontitis induces microbiota-gut-brain axis disorders and cognitive impairment in mice. Exp Neurol 2020; 326: 113176.
  - 30) Poole S, Singhrao SK, Kesavalu L, Curtis MA, Crean S. Determining the presence of periodontopathic virulence factors in short-term postmortem Alzheimer's disease brain tissue. J Alzheimers Dis 2013; 36: 665-77.
  - 31) Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. Sci Adv 2019; 5: eaau3333.
  - 32) Ishida N, Ishihara Y, Ishida K, Tada H, Funaki-Kato Y, Hagiwara M et al. Periodontitis induced by bacterial infection exacerbates features of Alzheimer's disease in transgenic mice. NPJ Aging Mech Dis 2017; 3: 15.
  - 33) Kanagasingam S, Chukkapalli SS, Welbury R, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* is a strong risk factor for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis Rep 2020; 4: 501-11.
  - 34) Wingrove JA, DiScipio RG, Chen Z, Potempa J, Travis J, Hugli TE. Activation of complement components C3 and C5 by a cysteine proteinase (gingipain-1) from *Porphyromonas (Bacteroides) gingivalis*. J Biol Chem 1992; 267: 18902-7.
  - 35) Liu Y, Wu Z, Nakanishi Y, Ni J, Hayashi Y, Takayama F et al. 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.
  - 36) Ryder MI. *Porphyromonas gingivalis* and Alzheimer disease: Recent findings and potential therapies. J Periodontol 2020; 91 Suppl 1: S45-S9.
  - 37) Yamada C, Akkaoui J, Ho A, Duarte C, Deth R, Kawai T et al. Potential role of phosphoglycerol dihydroceramide produced by periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Front Immunol 2020; 11: 591571.
  - 38) Diaz-Zuniga J, More J, Melgar-Rodriguez S, Jimenez-Union M, Villalobos-Orchard F, Munoz-Manriquez C et al. Alzheimer's disease-like pathology triggered by *Porphyromonas gingivalis* in wild type rats is serotype dependent. Front Immunol 2020; 11: 588036.
  - 39) Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. Lancet Neurol 2016; 15: 934-43.
  - 40) Toledo JB, Arnold SE, Raible K, Brettschneider J, Xie SX, Grossman M et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. Brain 2013; 136: 2697-706.
  - 41) Grau AJ, Becher H, Ziegler CM, Lichy C, Buggle F, Kaiser C et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. Stroke 2004; 35: 496-501.
  - 42) Pussinen PJ, Alfthan G, Jousilahti P, Paju S, Tuomilehto J. Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke. Atherosclerosis 2007; 193: 222-8.
  - 43) Iwai T, Inoue Y, Umeda M, Huang Y, Kurihara N, Koike M et al. Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. J Vasc Surg 2005; 42: 107-15.
  - 44) Mougeot JC, Stevens CB, Paster BJ, Brennan MT, Lockhart PB, Mougeot FK. *Porphyromonas gingivalis* is the most abundant species detected in coronary and femoral arteries. J Oral Microbiol 2017; 9: 1281562.
  - 45) Komatsu T, Nagano K, Sugiura S, Hagiwara M, Tanigawa N, Abiko Y et al. E-selectin mediates *Porphyromonas gingivalis* adherence to human endothelial cells. Infect Immun 2012; 80: 2570-6.
  - 46) Hosoki S, Saito S, Tonomura S, Ishiyama H, Yoshimoto T, Ikeda S et al. Oral carriage of *Streptococcus mutans* harboring the *cnm* gene relates to an increased incidence of cerebral microbleeds. Stroke 2020; 51: 3632-9.
  - 47) Nakano K, Hokamura K, Taniguchi N, Wada K, Kudo C, Nomura R et al. The collagen-binding protein of *Streptococcus mutans* is involved in haemorrhagic stroke. Nat Commun 2011; 2: 485.

---

著者連絡先：松下 健二

〒503-8554 岐阜県大垣市西之川町1丁目  
109番地 大垣女子短期大学・歯科衛生学科  
Tel: 0584-81-6811 (代表)  
FAX: 0584-81-6818  
E-mail: kmatsu30@gmail.com