

2019年7月31日(水)

Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors

Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J.

Sci Adv 5(1):eaau3333, 2019

歯周病原細菌 *Porphyromonas gingivalis* が分泌するジンジパインがアルツハイマー病を誘発する可能性およびジンジパインに対する低分子阻害剤の有効性の探索

*Porphyromonas gingivalis*は慢性歯周炎のキーストーン細菌として知られ、アルツハイマー病患者の脳において存在が確認されている。そして、*P. gingivalis*の病原因子でプロテアーゼであるジンジパインもアルツハイマー病患者の脳に認められ、タウタンパク質とユビキチン化されたタンパク質の量との相関性が認められた。マウスの口腔から*P. gingivalis*を感染させると脳に菌が蓄積し、アミロイドβタンパク質Aβ₁₋₄₂の産生も増加した。ジンジパインはin vivoもしくはin vitroにて神経細胞に毒性があり、タウタンパク質にも有害な影響を与えた。そこで我々は、この神経毒性を阻害するためにジンジパイン(Kgp)をターゲットとした低分子阻害剤をデザイン、合成した。ジンジパインを阻害すると、脳に認められる*P. gingivalis*の数が減少し、アミロイドβタンパク質Aβ₁₋₄₂の産生も抑制し、海馬における神経の変性をも阻害した。これらの結果は、アルツハイマー病予防において、ジンジパイン低分子阻害剤は*P. gingivalis*の脳沈着と神経細胞の変性を抑え有用な効果を期待できる可能性を示す。