

歯の喪失がアルツハイマー病の原因であるタンパク質へ与える影響が明らかになりました。

【研究論文の概要】

代表的な認知症であるアルツハイマー病の原因の一つとして、タウというタンパク質の塊が脳内に蓄積することが知られています。また、高齢者では自分の歯がどのくらい残っているかなど、口腔内の環境が認知症と関りがあることも示されていますが、その詳細は不明でした。

研究チームは、歯が抜けて根元の神経が損傷されると、脳の深部の脳幹という所にある神経のおもとが死んでしまうことに着目しました。その理由は、加齢に伴って脳幹からタウの塊が蓄積し始めることでした。陽電子放出断層撮影法（PET）という画像検査により、アルツハイマー病患者のタウ蓄積を調べたところ、残っている歯の本数が少ない人ほど脳幹のタウ蓄積が多いことが判明しました。

さらに脳幹のタウ蓄積が多い人ほど、記憶の出し入れに関わる海馬という脳領域のタウ蓄積も多いことが明らかになり、歯を失うことがアルツハイマー病のタウ蓄積を加速して、発症や進行に関わる可能性が示されました。

研究の結論として、口腔内をケアして歯の喪失を防ぐことは、アルツハイマー病の発症や進行を食い止めることにつながる証拠を、病態の観点から得ることができました。

本成果は2023年11月21日付で、ジャーナル誌『Journal of Alzheimer's Disease』に研究論文として掲載されました掲載(<http://www.j-alz.com>)

【研究の背景と経緯】

認知症患者は世界的に増加しており、2050年には世界中で1億5300万人に増加すると試算されています。認知症の原因として最も多いのはアルツハイマー病で、アルツハイマー型認知症は認知症の70%近くを占めています。アルツハイマー病は、脳内にアミロイドβやタウといった異常タンパク質が蓄積する病気で、これらの異常タンパク質が神経細胞死と関連し、物忘れなどの認知機能障害が出現します。近年、アミロイドβを標的にしたアデュカヌマブやレカネマブといったアルツハイマー病治療薬が開発されましたが、薬価が高額なことや適応が初期に限られるなど課題は残っており、いまだに発症や重症化の予防は重要な課題となっています。

アルツハイマー病モデルマウスを用いた複数の研究で、歯の喪失や歯周病がアルツ

ハイマー病発症や認知機能低下に関与することが報告されています。また、いくつかの疫学研究においても同様に、アルツハイマー病などの認知症への関与が指摘されています。しかし、ヒト生体脳においてアルツハイマー病の関与についての検討はほとんど行われていませんでした。

我々研究チームは、アルツハイマー病モデルマウスを用いた前臨床研究において、歯の喪失が三叉神経中脳路核の神経細胞死を誘発し、その近傍に位置する青斑核、さらにその投射先である海馬へと神経変性が伝播する可能性を示すことができました (Goto T, *et al.*, *J. Alzheimers Dis*, 2020)。青斑核は脳幹に存在する神経核で、海馬や大脳皮質など脳の様々な部位へノルアドレナリンを放出し、覚醒レベルや認知機能、ストレスの制御などに脳の重要な機能に関与しています。

本研究では、歯の喪失や歯周病が脳へのアミロイド β やタウ蓄積と関係するという仮説を立て、ヒトの身体の中の生体分子の分布や動きを“生きたままの状態”で外から見ることのできる画像検査法である陽電子放出断層撮影法 (Positron Emission Tomography: PET) を用い、脳内のアミロイド β やタウ蓄積を評価、歯の喪失や歯周病の重症度との関係を検討してまいりました。

【研究成果に関するご報告】

残存歯数と歯周病の評価 (biofilm-gingival interface) およびアミロイド PET (^{11}C -PiB)、タウ PET (^{18}F -PM-PBB3/florzolotau) を撮影した 65 歳以上のアルツハイマー型認知症 (軽度認知障害を含む) 患者および健常高齢者のうち、アミロイド β の蓄積が認められたアルツハイマー型認知症患者 24 名とアミロイド β が蓄積していない健常高齢者 19 名を対象に解析を行いました (図 a)。

まず、脳全体で残存歯数および歯周病の重症度とタウおよびアミロイド β 蓄積量が相関を示す部位についての検討を、それぞれの群に対して行いました。その結果、アルツハイマー型認知症患者群において、青斑核を含む脳幹部および前頭葉領域へのタウ蓄積は残存歯数と有意な負の相関を示しました。

続いて、相関の認められた脳幹部領域に含まれる青斑核、前頭葉領域の中前頭回を関心領域に設定し、残存歯数と関心領域内へのタウ蓄積量との相関について検討しました。その結果、青斑核へのタウ蓄積量は残存歯数と有意な負の相関を示していました (図 b)。

最後に、青斑核へ蓄積したタウが他の脳領域へ伝播する可能性について検討しました。その結果、記憶に関わる海馬の一部の領域と有意な正の相関を示していることが明らかになりました (図 c)。

以上のヒトでの研究結果とアルツハイマー病モデルマウスでの前臨床研究の結果を合わせて考えると、アルツハイマー病患者の歯の喪失は青斑核へのタウ蓄積を引き起こし、さらに海馬へタウが伝播する可能性が示唆されました。口腔衛生状態を良好に保ち、歯の喪失を防ぐことはアルツハイマー病進行の予防に有効である可能性があります。

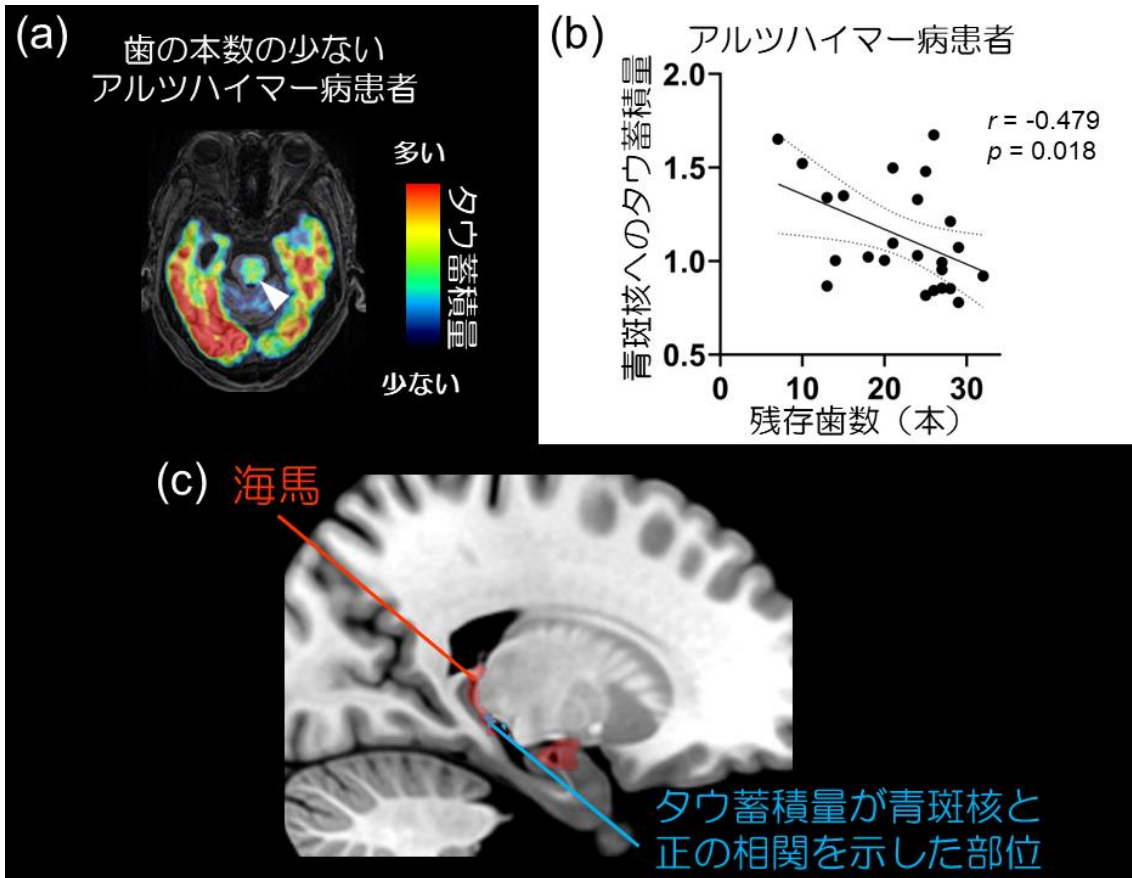


図 (a) 歯の本数の少ないアルツハイマー病患者の水平断のタウ PET 画像。脳幹部（白矢頭）に多量のタウ蓄積を認める。
 (b) アルツハイマー病患者の残存歯数と青斑核へのタウ蓄積の相関。
 (c) タウ蓄積量が青斑核と正の相関を示す部位。海馬（赤）の一部の領域（水色）のタウ蓄積量は青斑核のタウ蓄積量と正の相関を示した。

【現時点での課題と今後の更なる研究へ取り組みについて】

もともとアルツハイマー病は Aβ、タウが蓄積することが病態の中核ではあるのですが、それ以外の環境要因・生活要因を改善させることで、アルツハイマー病発症の 4 割程度はコントロールできるのではないかとされています。今回の研究における重要な点は、環境要因的な部分、コントロールできると考えられる部分が、実は Aβ やタウの病態に影響を及ぼしている、つまり「コントロール可能な要因」と「中核病態」には、実は“インタラクション”があるということが生体脳で示されているという点です。その“インタラクション”の解明は、アルツハイマー病を正確に理解する上で今後非常に重要なキーファクターであると考えられます。

今後の研究課題として、研究参加者の人数を増やししながら、より多くのデータをベー

スにした結果を検証し、現在世界的に提唱されている「認知症の12のリスク」に、初めて、「歯」が加えられるよう研究結果の提唱を行っていきたいと考えております。

【共同研究チーム】

東京歯科大学歯科放射線学講座 後藤多津子主任教授・松元秀樹助教
量子科学技術研究開発機構 樋口真人部長・互健二研究員
鹿児島大学 後藤哲哉教授

【論文情報】

論文タイトル：Association of tooth loss with Alzheimer's disease tau pathologies assessed by positron emission tomography

著者：Hideki Matsumoto, Kenji Tagai, Hironobu Endo, Kiwamu Matsuoka, Yuhei Takado, Naomi Kokubo, Hitoshi Shimada, Tetsuya Goto, Tazuko K. Goto, and Makoto Higuchi

雑誌名：Journal of Alzheimer's Disease, vol. 96, no. 3, pp. 1253-1265, 2023.

DOI 10.3233/JAD-230581

【研究者プロフィール】

氏名：後藤 多津子（ごとう たづこ） Goto Tazuko
所属・職名：東京歯科大学 歯科放射線学講座・教授

氏名：松元 秀樹（まつもと ひでき） Matsumoto Hideki
所属・職名：東京歯科大学 歯科放射線学講座・助教

【お問い合わせ先】

所属：東京歯科大学 歯科放射線学講座

職名・氏名：教授・後藤多津子

電話：03-6380-9229

メール：tkgoto@tdc.ac.jp