

総 説

アルツハイマー病の背景と発症

— ヒトマイクロバイオーーム（細菌叢）との関連の視点から —

藤井 祐介^{a,b}・森田 英利^a

(応用動物科学コース)

Alzheimer's disease

— Relationship between the Alzheimer's disease and human microbiome —

Yusuke Fujii^{a,b} and Hidetoshi Morita^a

(Course of Applied Animal Science)

Alzheimer's disease (AD) is a progressive, neurodegenerative disease characterized by memory and language disorder. The accumulation of senile plaques called β -amyloid and neurofibrillary tangles involving protein tau in the brains of AD patients have been considered as two hallmarks of AD. In AD, it is reported that accumulation of β -amyloid may be observed 25 years before onset, supporting early diagnosis and treatment by brain image analysis, because several techniques have recently been developed to detect β -amyloid and tau protein in brains of persons diagnosed with AD. AD patients are usually suffering from other diseases such as diabetes or periodontal disease, and there is accumulating data to show that these diseases associate with the human microbiome, such as gut and oral microbiota. In this report, the relationship between AD and the human microbiome is reviewed.

Key words : Alzheimer's disease, β -amyloid, human microbiome

はじめに

我が国における認知症患者は2012年には約462万人であり、2025年には700万人に達すると予想されている。この認知症の原因疾患として、その60%以上を占めるのがアルツハイマー病である。アルツハイマー病は進行性の神経変性疾患で、世界で最も罹患患者数の多い神経疾患として知られているが、その有効な治療法は確立されていない。アルツハイマー病の原因として、遺伝、生活習慣、食事などが指摘されているがその詳細は未解明な点が多く、本稿では、アルツハイマー病の原因や治療法、臨床における判断基準、最新の診断技術、アルツハイマー病と関与が報告されている疾病や腸内細菌叢の観点から報告されている内容について概説する。

1. アルツハイマー病について

1906年にドイツの Alois Alzheimer 医師によって、深刻な記憶喪失であった女性患者の死後に剖検の結果、脳神経細胞の中および周囲に脳の収縮やタンパクの異常沈着がみられたことから、この疾病はアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease : AD) と命名された¹⁾。その後、アルツハイマー病は1910年のクレペリンの著述による精神医学の教科書に記載されたことから広く知られるよう

になった²⁾。アルツハイマー病の初期には、脳における老人斑の主成分であるアミロイド β ($A\beta$) の沈着が起こることが明らかになっている。アミロイド β にはそのアミノ酸数の違いから、 $A\beta 40$ と $A\beta 42$ が存在し、 $A\beta 42$ はその凝集性の高さから $A\beta 40$ より病原性が高いとされている³⁾。アミロイド β の蓄積ののち、タウタンパクの異常リン酸化が起こり、神経原線維変化 (Neurofibrillary Tangle, NFT) が生じる。その一連の流れはアミロイドカスケード仮説⁴⁾と呼ばれ認知症発症の最も有力な仮説とされているが、アミロイド β を対照とした治療薬・治療法であるアミロイド β 産生に関与する2つの酵素 (β セクレターゼおよび γ セクレターゼ) 阻害薬、アミロイド β の重合抑制剤、アミロイド β 免疫療法などは、現段階では認知症に対し、明らかな改善効果はみられていない。

アルツハイマー病の原因として知られるアミロイド β の脳への沈着は、アルツハイマー病発症の25年前から始まっているという報告がある⁵⁾。この報告から、認知症の予防・治療には、発症を早い段階で予測し、神経細胞へのダメージが少ない初期の段階から治療を開始するこ

Received October 4, 2017

a) 岡山大学大学院 環境生命科学研究所

b) オハヨー乳業株式会社 基礎研究室

とが重要だと考えられる。そのために、アルツハイマー病の初期段階での脳の状態を把握し、速やかに治療を開始することが望ましい。近年、これらの診断方法として核磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging : MRI) や単一光子放射断層撮影 (Single Photon Emission Computed Tomography : SPECT), ポジトロン断層撮影 (Positron Emission Tomography : PET) などの画像診断技術が注目を集めており、これらの技術進歩により早期診断が可能となってきた。

これらの技術を応用してアミロイドβの状態を確認することによりアルツハイマー病の病変が把握できるようになり、2011年にNational Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) から、認知症を発症していないが脳内にアミロイドβの蓄積が認められている健常高齢者の新たな診断基準が発表された⁶⁾。認知機能が正常でありながらアミロイドPET陽性の状態をプレクリニカル・アルツハイマー病 (Preclinical AD) とし、以下の3つのステージに分類した。ステージ1：無症状でありながら脳内アミロイドβの蓄積がみられる状態、ステージ2：神経変性が始まっている状態、ステージ3：ステージ2に軽度の認知機能障害がみられる状態である。また、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI) とは生活に支障のない範囲での認知機能の低下があり、AD病変が確認できた状態を“MCI due to AD”と定義し、日常生活に支障をきたす認知機能低下を示す状態になれば“Dementia due to AD”と定義した。(Fig. 1, 文献6より一部改変)

さらに、アミロイドPETイメージング技術の進歩によって認知機能の正常な高齢者でもアミロイドβの蓄積がみられることが明らかとなったが、一方で、PETで確認できるアミロイドβは、MCIの段階で飽和に近い状態に達し、それ以上に認知機能の低下が進行しても蓄積が増加しないこと⁷⁾が明らかとなっていることは興味深い。一部の研究チームでは、MCIの段階で飽和に近い状態になるアミロイドβに着目するよりも、神経変性に関与し

ているタウに焦点を当てた治療法の開発にシフトしていく方向性もみられるようである。

2. 睡眠や食事による認知症予防について

アミロイドβの脳への沈着は、先に述べた通りアルツハイマー病発症の25年前から始まっている⁵⁾との報告もあり、アミロイドβの蓄積は、アミロイドβの産生および分解・排出のバランスによる。アミロイドβの産生は、アミロイドβ前駆物質 (Amyloid β Precursor Protein : APP) に対するβセクレターゼおよびγセクレターゼの作用により行われ、一方の分解は、ネプリライシンなどの酵素により行われる⁸⁾。このAPPの分解促進は、アルツハイマー病の予防・治療に大きな役割を果たす重要な要因であると考えられている。さらに近年の研究において、睡眠が脳からのアミロイドβの排出に大きくかかわっていることが明らかとなってきた⁹⁾。健康な成人男性26名を、通常の睡眠群と睡眠不足群 (24時間覚醒) の2群に分け、Aβ42の濃度を測定したところ、通常の睡眠ではAβ42の濃度が6%減少したのに対し、睡眠不足群はその減少がみられなかった。本試験は、わずか1日のみの試験であるが、このように明らかな差が現れたことから、慢性的な睡眠不足では、さらにAβ42の生理学的な減少を妨げ、アルツハイマー病のリスクを上昇させることが推察される。

認知症予防に運動と食生活の改善が効果を示すといった報告が多数存在しているが、その研究内容を紹介する。2015年から始まった機能性表示食品制度において、2017年9月現在で「認知」をキーワード検索すると72件の届け出があり、その関与成分のほとんどが「DHAとEPA」「イチョウ葉フラボノイド配糖体、イチョウ葉テルペンラクトン」であった。例えば、DHAとEPAを強化した魚肉ソーセージを、57歳以上の健常者に1年間摂取した結果、プラセボ群と比較してMini-Mental State Examination (MMSE) 試験スコアの有意な改善効果の報告がある¹⁰⁾。また、イチョウ葉フラボノイド配糖体、イチョウ葉テルペンラクトンの19人の健康な中年 (50~61歳) の男性に対する14日間の投与試験において、作業記憶が有意に高くなったことが報告されている¹¹⁾。さらに、地中海食と呼ばれる魚介類、果物、野菜、乳製品、少量のワインを含む食品が認知症のリスクを低減するとう報告¹²⁾や、認知症ではない60歳以上を対象にした (N = 1,081) 17年間追跡によるコホート研究において、牛乳および乳製品の摂取量が多いほどアルツハイマー病型認知症および血管性認知症 (Vascular Dementia : VaD) 認知症の発症率が低くなるとう報告¹³⁾もあることから、これらの食品を摂取することで認知機能改善や予防に効果を示すものと考えられる。

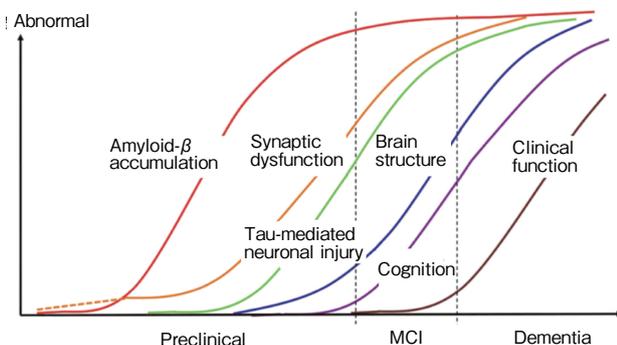


Fig. 1 Time dependent model of pathological conditions in Alzheimer's disease.⁶⁾

3. アルツハイマー病と他の疾病との関連

アルツハイマー型認知症は、遺伝的要因および環境的要因がかかわっていると考えられている。環境的要因には睡眠や食生活があり、ほかにも運動や教育歴なども関係しているといわれている。認知症の発症を予防するには、この環境的要因の管理が重要であり、これらを管理することは他の生活習慣病の予防にもつながる。一方、アルツハイマー病は“3型糖尿病”との説¹⁴⁾もできるようになり、糖尿病との関係性が指摘されだしたことから、食生活の改善や適度な運動による予防効果を期待したい。

1) アルツハイマー病と糖尿病

糖尿病とアルツハイマー型認知症との関係についていくつかの報告があり、Ottら¹⁵⁾は高齢者6,370人のコホート研究において、約2年間の追跡調査の結果、糖尿病はアルツハイマー病のリスクをほぼ倍にすることを報告している。また、日本での研究において、死後のヒトの脳における遺伝子発現プロファイル調べたところ、糖尿病と同様にアルツハイマー病患者にもインスリン関連の遺伝子機能低下がみられたこと¹⁶⁾が報告されており、糖尿病治療薬によるアルツハイマー病への効果についていくつかの報告例があるのも興味深い。

Craftら¹⁷⁾は、MCIから中程度のアルツハイマー病患者104名をプラセボ群(n=30)と20IUのインスリン投与群(n=36)および40IUのインスリン投与群(n=38)に分け、鼻腔内インスリン投与を4ヶ月間行い、一定の認知機能の改善を報告している。Claxtonら¹⁸⁾は、インスリンデテミルなどの持続性インスリン類似体を、軽度から中程度のアルツハイマー病患者60名をプラセボ群(n=20)20IUのインスリンデテミル投与群(n=21)および40IUのインスリンデテミル投与群(n=19)に21日間の鼻内投与を実施し、アルツハイマー病のリスク遺伝子ApoE ϵ 4をもつ患者にのみ記憶改善効果がみられたことを報告している。アルツハイマー病は糖尿病との関連が示唆されていることから、アルツハイマー病の治療に糖尿病に効果みられる薬を利用していく視点も考慮できる。

2) アルツハイマー病と歯周病

アルツハイマー病と慢性全身炎症の関係は以前より報告されており、全身で生じた炎症性メディエーターによりミクログリアが活性化し、脳炎症を誘発してアルツハイマー病発病リスクを高めていることが示唆されている^{19,20)}。歯周病もこれらの慢性全身炎症を引き起こすことから、アルツハイマー病との関係について研究が行われている。Ideら²¹⁾は、軽度から中程度のアルツハイマー病患者60名を対象に6か月間のコホート研究を実施し、歯周病と診断されたアルツハイマー病患者は、歯周病を

併発していないアルツハイマー病患者に比べて、観察当初より認知機能低下率が6倍に達することを報告している。また、Liuら²²⁾は、口内細菌の*Porphyromonas gingivalis*由来のリポ多糖(Lipopolysaccharide:LPS)によりミクログリアが活性化し、脳炎症を引き起こすことを報告しており、さらにWuら²³⁾によって、この活性化されたミクログリアによりアミロイド β の産生・蓄積および認知機能障害を引き起こすことが報告されている。アルツハイマー病の口内細菌叢の血清IgG抗体を使用し、65歳以上の219名(AD群:110名,コントロール群:109名)を対象としたコホート研究により、一般的な歯周病菌に対する血清IgGレベルは、アルツハイマー病を発症するリスクと相関していた²⁴⁾。以上のことから、口内細菌叢や腸内細菌叢の異常を原因とする疾病や炎症および慢性の全身炎症は、アルツハイマー病の重要なリスクの可能性があり、炎症の要因となる疾病や細菌の増加はアルツハイマー病の進行を促進している可能性が示唆される。

4. 腸内細菌の脳に与える影響

1) 脳へのアミロイド β の沈着への腸内細菌叢の影響

アルツハイマー病の原因として最も有力視されているアミロイドカスケード仮説は、まずアミロイド β の沈着が起これ、アミロイド斑(老人斑)とよばれる凝集体を形成することは明らかとなっている。このアミロイド β の沈着と腸内細菌叢との関連については以下のいくつかの報告がある。Hrachら²⁸⁾は、SPF環境下での飼育により、脳にアミロイド β の沈着が確認されているトランスジェニックマウス(APPPS1マウス)において、腸内細菌叢のいない状態(無菌化)すると脳へのアミロイド β の沈着量が有意に減少することを報告している(Fig.2,文献28より一部改変)。また、腸内細菌により生成されたアミロイドは血液脳関門を通過できるといった報告がある。Deaneら²⁹⁾は動物試験においてRAGE(Receptor for Advanced Glycation End products)がアミロイド β の輸送と血液脳関門の通過に関与することを報告している。

そのほかにも、腸管上皮および血液脳関門は小さな分子の透過性が高く、細菌由来のサイトカインや小さな炎症促進性分子を介してアミロイドの沈着を促進しているという説も提唱されていることから、腸内細菌由来の代謝産物や、生成した生理活性物質が脳内のアミロイド β 蓄積に関与しており、それらが認知症発症の“引き金(トリガー)”となることの見方もなされている。

2) 腸内細菌と行動との関わり

上述のとおり、全身炎症はアルツハイマー病をはじめとするさまざまな疾病に関与している可能性があるが、妊娠中の母体内で起こる炎症は、生まれた子供の精神発

達障害や自閉症スペクトラム障害などの精神疾患を誘発する³⁰⁾。Kimら³¹⁾は、妊娠中のマウスへの炎症（ウイルス感染様症状を示す合成二本鎖RNAであるポリイノシン：ポリシチジル酸，ポリ（I：C））と腸内細菌の暴露が、出生後の子マウスの行動に影響を及ぼすことを報告している。すなわち，Fig.3（文献31より一部改変）に示したとおり，17型ヘルパーT（TH17）細胞の誘導が確認されているヒト腸管由来20株を投与した群において，ポリ（I：C）投与後に出生した子は，ポリ（I：C）のみの投与群と比べ，超音音発声（UltraSonic Vocalization：USV）の増加（Fig.3 a），marble buryingテストでの反復行動の強化（Fig.3 b），オープンフィールドアリーナの中心部での時間短縮（Fig.3 c）などの不安行動が有意に増加し，社会的コミュニケーション（Fig.3 d）においても異常がみられた。一方で，これらの不安行動は，TH17細胞より分泌されるサイトカインIL-17aを遮断（Fig.3 e）することで解消されたことから，母親の腸内細菌により誘導されたTH17細胞のIL-17a産生が，子供の不安行動に関与していることが明らかとなった。すなわち，母親マウスの腸内細菌叢が，子マウスの行動にまで関与していることが明らかにされた。

まとめ

アルツハイマー病は，その発症の25年前からアミロイド β の蓄積が始まることが報告されていることから，早期診断や早期治療が重要であると考えられている。近年，これらの診断方法として画像診断技術が注目を集めており，核磁気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imaging：

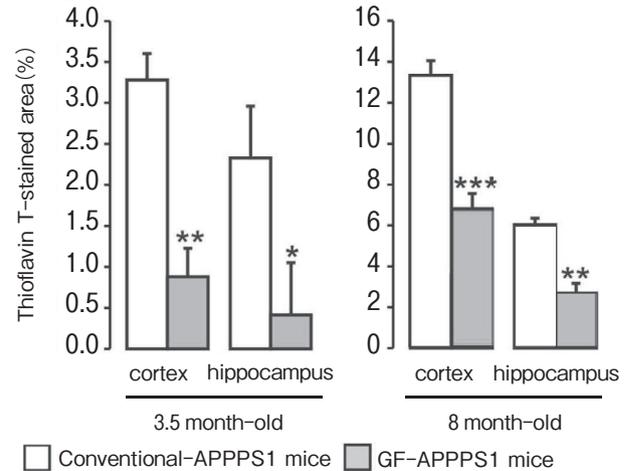


Fig. 2 Reduction of amyloid β in GF-APPPS1 transgenic mice²⁸⁾

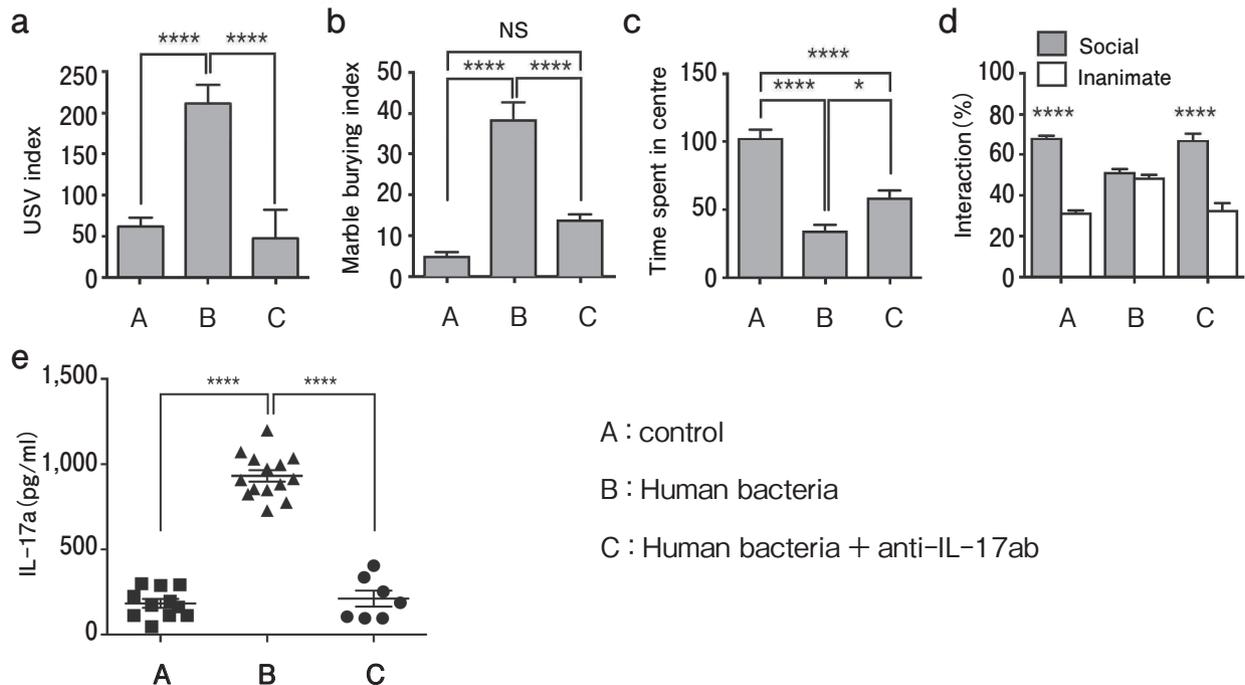


Fig. 3 Human commensal bacteria inducing gut TH17 cells promote abnormal behavioral phenotypes in maternal immune activation offspring.³¹⁾

- a : Ultra Sonic Vocalization (USV) test.
- b : Marble burying test.
- c : Time spent at the center in open field test.
- d : Social interaction test.
- e : Maternal plasma concentrations of IL-17a.

MRI) や単一光子放射断層撮影 (Single Photon Emission Computed Tomography : SPECT), ポジトロン断層撮影 (Positron Emission Tomography : PET) などの技術進歩によりアルツハイマー病の早期診断が可能となってきた。

アルツハイマー病の原因としては、生活習慣、睡眠、食事が強く示唆され、魚介類、野菜類、乳製品を中心とした食事が推奨されている。一方で、乱れた食生活による糖尿病や歯周病もアルツハイマー病と関係していることが報告されていることから、その予防には規則正しい生活が重要であると考えられる。さらに、歯周病の原因である口腔内細菌や、さまざまな疾病への関与が明らかにされている腸内細菌 (叢) も、生成された炎症メディエーターやさまざまな生理活性物質を介してアルツハイマー病の原因に成り得るようである。“脳腸相関 (脳-腸-細菌叢相関)” という言葉が示すとおり、脳と腸は生理活性物質を介して関連し合い、腸管に棲む腸内細菌 (叢) は宿主の行動や疾病に影響することが確認されていることから、アルツハイマー病の発症およびその症状である認知行動の低下や無意味な徘徊行動とヒトマイクロバイオーーム (口腔内細菌叢や腸内細菌叢など) の関係が明らかにされてくるのではないだろうか。

引用文献

- Reddy PH : A critical assessment of research on neurotransmitters in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, **57** : 969-974 (2017).
- Kraepelin E : *Psychiatrie, Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. II. Band, Klinische Psychiatrie.* Verlag Johann Ambrosius Barth, Leipzig (1910).
- Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT : The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation : implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry*, **32** : 4693-4697 (1993).
- Hardy JA, Higgins GA : Alzheimer's disease : the amyloid cascade hypothesis. *Science*, **256** : 184-185 (1992).
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM, Holtzman DM, Santacruz A, Buckles V, Oliver A, Moulder K, Aisen PS, Ghetti B, Klunk WE, McDade E, Martins RN, Masters CL, Mayeux R, Ringman JM, Rossor MN, Schofield PR, Sperling RA, Salloway S, Morris JC : Dominantly inherited Alzheimer network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, **367** : 795-804 (2012).
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement*, **7** : 280-292 (2011).
- Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, Szoek C, Macaulay SL, Martins R, Maruff P, Ames D, Rowe CC, Masters CL : Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease : a prospective cohort study. *Lancet Neurol*, **12** : 357-367 (2013).
- Iwata N, Higuchi M, Saido TC : Metabolism of amyloid-beta peptide and Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther*, **108** : 129-148 (2005).
- Ooms S, Overeem S, Besse K, Rikkert MO, Verbeek M, Claassen JA : Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid β -amyloid 42 in healthy middle-aged men. *JAMA Neurol*, **71** : 971-977 (2014).
- Hashimoto M, Yamashita K, Kato S, Tamai T, Tanabe Y, Mitarai M, Matsumoto I, Ohno M : Beneficial effects of daily dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on age-related cognitive decline in elderly Japanese with very mild dementia : a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Aging Res Clin Practice*, **1** : 193-201 (2012).
- Silberstein RB, Pipingas A, Song J, Camfield DA, Nathan PJ, Stough C : Examining brain-cognition effects of ginkgo biloba extract : brain activation in the left temporal and left prefrontal cortex in an object working memory task. *Evid Based Complement Alternat Med*, **2011** : 164139 (2011).
- Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ : Mediterranean diet, cognitive function, and dementia : a systematic review. *Epidemiology*, **24** : 479-489 (2013).
- Ozawa M, Ohara T, Ninomiya T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y : Milk and dairy consumption and risk of dementia in an elderly Japanese population : the Hisayama study. *J Am Geriatr Soc*, **62** : 1224-1230 (2014).
- Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM : Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease-is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis*, **7** : 63-80 (2005).
- Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM : Diabetes mellitus and the risk of dementia : The Rotterdam Study. *Neurology*, **53** : 1937-1942 (1999).
- Hokama M, Oka S, Leon J, Ninomiya T, Honda H, Sasaki K, Iwaki T, Ohara T, Sasaki T, LaFerla FM, Kiyohara Y, Nakabeppu Y : Altered expression of diabetes-related genes in Alzheimer's disease brains : the Hisayama study. *Cereb Cortex*, **24** : 2476-2488 (2014).
- Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, Arbuckle M, Callaghan M, Tsai E, Plymate SR, Green PS, Leverenz J, Cross D, Gerton B : Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment : a pilot clinical trial. *Arch Neurol*, **69** : 29-38 (2012).
- Claxton A, Baker LD, Hanson A, Trittschuh EH, Cholerton B, Morgan A, Callaghan M, Arbuckle M, Behl C, Craft S : Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis*, **44** : 897-906 (2015).
- Holmes C : Review : systemic inflammation and Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*, **39** : 51-68 (2013).
- McGeer EG, McGeer PL : Neuroinflammation in Alzheimer's

- disease and mild cognitive impairment : a field in its infancy. *J Alzheimers Dis*, **19** : 355-361 (2010).
- 21) Ide M, Harris M, Stevens A, Sussams R, Hopkins V, Culliford D, Fuller J, Ibbett P, Raybould R, Thomas R, Puenter U, Teeling J, Perry VH, Holmes C : Periodontitis and cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*, **11** : e0151081 (2016).
- 22) Liu Y, Wu Z, Zhang X, Ni J, Yu W, Zhou Y, Nakanishi H : Leptomeningeal cells transduce peripheral macrophages inflammatory signal to microglia in response to *Porphyromonas gingivalis* LPS. *Mediators Inflamm*, **2013** : 407562 (2013).
- 23) Wu Z, Ni J, Liu Y, Teeling JL, Takayama F, Collcutt A, Ibbett P, Nakanishi H : Cathepsin B plays a critical role in inducing Alzheimer's disease-like phenotypes following chronic systemic exposure to lipopolysaccharide from *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Brain Behav Immun*, **65** : 350-361 (2017).
- 24) Noble JM, Scarneas N, Celenti RS, Elkind MS, Wright CB, Schupf N, Papapanou PN : Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease. *PLoS One*, **9** : e114959 (2014).
- 25) Chapman MR, Robinson LS, Pinkner JS, Roth R, Heuser J, Hammar M, Normark S, Hultgren SJ : Role of *Escherichia coli* curli operons in directing amyloid fiber formation. *Science*, **295** : 851-855 (2002).
- 26) Syed AK, Boles BR : Fold modulating function : bacterial toxins to functional amyloids. *Front Microbiol*, **5** : 401 (2014).
- 27) Zhao Y, Lukiw WJ : Microbiome-generated amyloid and potential impact on amyloidogenesis in Alzheimer's disease (AD). *J Nat Sci*, **1** : e138 (2015).
- 28) Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, Cheatham V, Mc Coy KD, Frisoni G, Neher JJ, Fåk F, Jucker M, Lasser T, Bolmont T : Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Sci Rep*, **7** : 41802 (2017).
- 29) Deane R I, Du Yan S, Subramanian RK, LaRue B, Jovanovic S, Hogg E, Welch D, Manness L, Lin C, Yu J, Zhu H, Ghiso J, Frangione B, Stern A, Schmidt AM, Armstrong DL, Arnold B, Liliensiek B, Nawroth P, Hofman F, Kindy M, Stern D, Zlokovic B : RAGE mediates amyloid-beta peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain. *Nat Med*, **9** : 907-913 (2003).
- 30) Goeden N, Velasquez J, Arnold KA, Chan Y, Lund BT, Anderson GM, Bonnin A : Maternal Inflammation Disrupts Fetal Neurodevelopment via Increased Placental Output of Serotonin to the Fetal Brain. *J Neurosci*, **36** : 6041-6049. (2016).
- 31) Kim S, Kim H, Yim YS, Ha S, Atarashi K, Tan TG, Longman RS, Honda K, Littman DR, Choi GB, Huh JR : Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring. *Nature*, **nature23910** (2017).