

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：平成 17 年度 ～ 平成 20 年度  
 課題番号：17591925  
 研究課題名（和文）もう一つのヒト歯原因菌で遅れている遺伝子機能解明への一つのアプローチ  
 研究課題名（英文）An approach to elucidate molecular mechanisms for cariogenicity of another human pathogen, *Streptococcus sobrinus* in which molecular technology is less applied.  
 研究代表者 佐藤 裕  
 東京歯科大学・歯学部・准教授  
 研究者番号：70085827

研究成果の概要：標題の「もう一つのヒト歯原因菌」とはレンサ球菌類のソブリヌス菌（Ss 菌）である。ミュータンス菌（Sm 菌）でこの 30 年間に明らかにされた病原遺伝子の多くは、Ss 菌では分かっていない。そんな遺伝子の 1 つであったグルカン結合タンパク質 C 遺伝子（*gbpC*）とよく似た遺伝子を Ss 菌で同定した。*gbpC* 遺伝子は、Sm 菌のグルカン依存性凝集という現象に関与する唯一の遺伝子であり、この菌の病原性に関わるが、Ss では同様な遺伝子が予想外にも 4 つ存在し、それらがそれぞれ異なった役割で Ss 菌のグルカン依存性凝集に関与していたことを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
17 年度	1,200,000	0	1,200,000
18 年度	700,000	0	700,000
19 年度	800,000	240,000	1,040,000
20 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	3,400,000	450,000	3,850,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学 形態系基礎歯科学

キーワード：(1) mutans streptococci (2) グルカン依存性凝集 (3) 細胞壁アンカータンパク (4) *gbpC1*, *gbpC2* 遺伝子 (5) グルカン結合タンパク質 (6) *Streptococcus sobrinus* (7) *dblA*, *dblB* 遺伝子 (8) IS1548

## 1. 研究開始当初の背景

*Streptococcus mutans* (Sm 菌) と *Streptococcus sobrinus* (Ss 菌) はヒトの主要な歯原因菌である。Ss 菌は Sm 菌と異なり形質転換が出来ないため、遺伝子特異的な変異の導入が出来ない。これが Ss 菌の遺伝子解析が遅れている最も大きな理由であり、これが解決されない限り Ss 菌の遺伝子解析が将来も進まない可能性が大きく、大きな問題である。

一方、ハムスターから分離された歯原因菌 *Streptococcus criceti* (Sc 菌) は、Ss 菌とよく似た表現形質を持つことおよび、16S リボソーム遺伝子塩基配列の系統解析から、Ss 菌に遺伝系統上近い関係にある。尚且つ、1981 年の論文 (Infect Immun 32:1295) では Sc 菌 HS6 株は形質転換が出来る株として報告されている。そこで Ss 菌で同定された病原因子の遺伝子を Ss 菌の代わりに Sc 菌で失活したり、導入することにより、Sc 菌をモ

デル細菌として、Ss 菌の遺伝子解析が出来る  
と考えられた。

## 2. 研究の目的

Sm 菌で明らかにされた病原遺伝子で、Ss 菌  
では分かっていなかった遺伝子として、グル  
カン結合タンパク質 C 遺伝子 (*gbpC*) をター  
ゲットとした。その理由はこれ以前の研究から  
Ss 菌 Sc 菌共にこの *gbpC* 遺伝子ホモログ  
を保有していることを示唆する結果を得て  
いたからである。また、*gbpC* 遺伝子が関与す  
るグルカン依存性凝集という現象は当初  
(1970 年代後半) Ss 菌に顕著に認められる  
現象であり Sm 菌では認められない現象とさ  
れていた。しかし我々は、Sm 菌でも Ss 菌ほ  
ど顕著ではないが認められることおよびそ  
の関与遺伝子が唯一 *gbpC* 遺伝子であること  
を報告している (Infect Immun 65:668)。  
そこで、1) この *gbpC* 遺伝子ホモログを Ss  
菌 Sc 菌で同定することから着手した。また  
この研究と並行して、2) Sc 菌の形質転換実  
験を行うことにした。

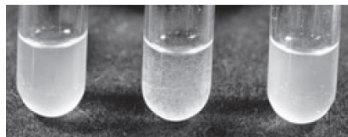
## 3. 研究の方法

1) Sm 菌の *gbpC* 遺伝子は同菌種の株間で 1 塩  
基多型の存在と同時に 200 塩基程の連続した  
保存された領域が認められた。この保存領域  
に *gbpC* 遺伝子ホモログの PCR 増幅における  
プライマーを設計した。更にゲノムウォー  
キングにより遺伝子全領域を同定した。2) 形  
質転換法は既報の通り行った。

## 4. 研究成果

### 1) Ss 菌 Sc 菌における *gbpC* 遺伝子ホモログ の同定-その 1

*gbpC* 遺伝子をプローブとしたミュータンス  
レンサ球菌 (7 菌種) の染色体 DNA のサザン  
ハイブリダイゼーション分析では、Sm 菌を除  
く 6 菌種のうち、シグナルが得られたのは、  
サルより分離された *Streptococcus*  
*macacae* (Sma 菌) のみであったという当時の  
実験結果から、Sm 菌の塩基配列のみを参考  
にして設計したプライマーでは Ss 菌の同ホ  
モログを増幅することは不可能と思われた



ので、シ  
グナルの  
得られた  
Sma 菌で  
まず同ホ  
モログの  
増幅を試  
みた。そ  
の結果、1854 塩基対の Sma 菌の *gbpC* 遺伝子  
ホモログが検出され、それをグルカン依存性  
凝集陰性 Sm 菌 (Z1 株) に導入したところ、同  
凝集 ((QV) Z1 株) を認めた。

そして Sma 菌の *gbpC* 遺伝子ホモログをプロ

ーブにし、サザン分析を行ったところ、全て  
のミュータンスレンサ球菌 (7 菌種) で陽性  
のバンドが認められ、*gbpC* 遺伝子ホモログ  
を保持している可能性が示唆された。

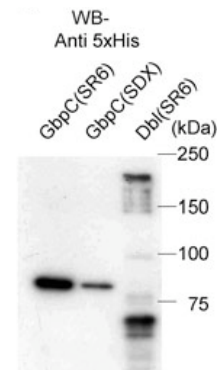
そこで Ss 菌 Sc 菌で *gbpC* 遺伝子遺伝子ホモ  
ログ同定に着手した。

最初は Ss 菌をターゲットとして *gbpC* ホモロ  
グの増幅を試みた。すると予想外にも Sma 菌  
の増幅に用いたプライマーセットのうちの  
1 組で、0.3kb と 0.7kb の 2 つの増幅産物を認  
めた。この 2 つのホモログの全遺伝子領域を  
ゲノムウォーキングにより増幅後、それぞ  
れの塩基配列を決定してアミノ酸コード領  
域を同定した。それぞれを *gbpC*、*dbl* 遺伝子  
と命名した。そして両遺伝子のコードする  
タンパクがグルカン結合活性を持つか否かを、  
両遺伝子を過剰発現させグルカン結合活  
性を調べた結果、GbpC タンパクにはなく、  
Db1 タンパクにのみ同活性が認められた。また  
グルカン依存性を示さない、Ss 菌 OMZ176 株  
では、*gbpC* 遺伝子はインタクトだったの  
に対して *dbl* 遺伝子には 1 塩基の挿入が  
みとめられ、フレームシフト変異を起  
こし Db1 タンパクが発現しないため凝  
集性を欠失したと考えられた。また Ss 菌  
の OMZ176 株の培養上清にはグルカン依  
存性凝集に関与すると報告された GBP2  
タンパクが、凝集を示す株と同程度存在  
することを確認した。以上の結果から、  
新規遺伝子である *dbl* が Ss 菌におい  
てグルカン依存性凝集に関与している  
可能性が強く示唆された。

その根拠のひとつは、リコンビナント GbpC  
タンパクが  $\alpha 1, 6$  グルカンに結合活性が  
ないことであった。このことから、GbpC  
タンパクは Ss 菌の不溶性グルカンを構成  
する  $\alpha 1, 3$  グルカンへの結合性を持つ  
ことも考えられ、その結合活性を調べた  
が認められなかった。一方、GbpC、Db1  
両タンパクそれぞれに対する抗血清を調  
製し、Ss 菌の細胞壁と培養上清におい  
て上記タンパクの検出を行ったところ、  
Ss 菌の保存菌株である 6715 株の派生株

である K1R 株の培養上清から、セフ  
アデックスに結合し、抗 GbpC 血清に  
反応するタンパクが強く検出された。  
そしてリコンビナント GbpC タンパク  
がセフアデックスに結合し精製する  
ことが出来ることを確認した (右図  
GbpC (SDX))。即ち

GbpC タンパクは  $\alpha 1, 6$  グルカン架橋レ  
ジンであるセフアデックスに結合する  
が水溶性の



α 1,6 グルカンには結合能がないという一見矛盾したような結果であったが、このことは、GbpC タンパクは分枝を持った α 1,6 グルカンにのみ結合するのかもしれないことを示唆している。また、上記 K1R 株は 6715 株と異なり凝集を示さない。そこでこの株の *gbpC* および *dbl* 遺伝子の塩基配列を 6715 株と共に決定したが、両遺伝子の塩基配列は 6715 株のものと同様であった。K1R 株は別の遺伝子の変異のためグルカン依存性凝集能を欠失したと考えられ、その最も有力な候補遺伝子であるソルターゼ遺伝子の塩基配列を解析したところその 5' 側 1/3 の部位にフレームシフト変異が検出された。K1R 株はソルターゼ活性の欠失のため Db1 タンパクを細胞壁に繋ぎとめることが出来ずグルカン依存性凝集を示さなくなったと考えられた。

## 2) Sc 菌の形質転換

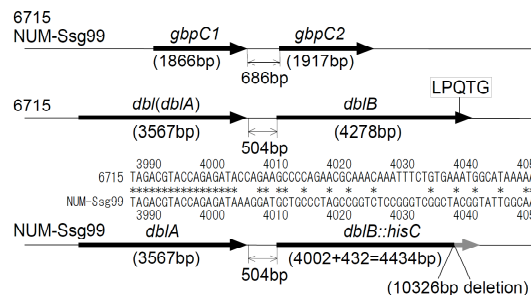
上記のように Ss 菌で予想外に 2 つのホモログが存在することが分り、Sc 菌でこれらの遺伝子の失活を試みるため、Sc 菌で同ホモログを検出した。そしてその失活を試みるための DNA フラグメントを、エリスロマイシン耐性遺伝子カセットを用いてプラスミド上に構築して、通報通り形質転換を行った。供試した Sc 菌 3 株のうち 2 株はエリスロマイシン添加培地上に全面に発育してしまい、これらは元からエリスロマイシン耐性のようであった。そこでエリスロマイシン耐性遺伝子カセットをカナマイシン耐性遺伝子カセットで置き換えたプラスミドを再構築して、形質転換を行ったところ数十の形質転換体と思われるコロニーを検出できた。それらから 4 つのコロニーを選び液体培養後、抽出した染色体 DNA の PCR による解析を行ったところ、これらは確かに形質転換体であることを確認した。この形質転換法は条件を検索した訳ではなく、Sm 菌で行われている通法であり、一夜培養基を馬血清添加の Todd-Hewit 培地に接種した後形質転換用 DNA を加えるという方法である。今まで、Ss 菌で出来ない或いは非常に難しいとされていたのは、エリスロマイシン耐性遺伝子を用いていたからで、カナマイシン耐性遺伝子を使えばこうも簡単に形質転換が可能だったのかと思ってしまった。しかし、その後同じことを何度も試みたが、二度と形質転換に成功することがなかった。従って、今もって何故あの時だけ出来たのかいまだに分からない状況である。しかし、一度は成功しているのは間違いのない事実なので、まだ我々が知り得ない形質転換のメカニズムがあるのかもしれない。Ss 菌で形質転換に成功した他の研究者の経験をたまたま訊ねる機会があり、状況をお訊きしたところ状況は同じようであった。このような上手くいかなかった例、いわゆる Negative data は、

論文にはならないので公にならないのは仕方ないこととは思うが、WWW やウェブログなど何らかの形で公にしておけると良いのではないかと思った。

## 3) Ss 菌 Sc 菌における *gbpC* 遺伝子ホモログの同定-その 2

ヒトウ蝕に重要な Ss 菌で *gbpC* 遺伝子ホモログが予想外にも 2 つ (*gbpC*, *dbl*) 存在することを既に報告していたが、The Institute of Genomic Research (TIGR) において当時公開されていた *S. sobrinus* のゲノムデータベース検索で高いホモロジーを示す領域をもつ複数の Contig が検出されること、そして、100-4 株において細胞壁画分に検出された Db1 タンパク質が 6715 株では同画分に検出されないことなどから、更に別のホモログの存在が推定された。そこで両遺伝子の上下流を PCR ベースのゲノムウォーキングしたところ、更に 2 つの *gbpC* 遺伝子ホモログが検出され、それぞれを *gbpC2*, *dblB* と名付け、既報の *gbpC*, *dbl* 遺伝子を *gbpC1*, *dblA* とリネームした。これら 4 つの大腸菌リコンビナントタンパク質は GbpC1 以外全てグルカン結合活性を有していた。また全く凝集を示さない OMZ176 株は *gbpC2*, *dblA*, *dblB* の全てでフレームシフト変異が検出された。又、日大松戸歯学部

の免疫微生物学研究室で以前にアルキル化剤による変異誘発を 6715 株について行いグルカン依存性凝集をおこさない株 (NUM-Ssg99) を分離していたが、この株において 4 つの遺伝子の塩基配列を解析したところ、この株の *gbpC1*, *gbpC2*, *dblA* 遺伝子の塩基配列は親株 6715 と 100% 同一であったが、*dblB* 遺伝子に変異が認められた。しかしその変異は、化学的変異誘発剤により起こると予想される塩基置換ではなく、*dblB* 遺伝子 3' 端に近い部位から 10kb にも及ぶ欠失変



異であった。この変異により *dblB* 遺伝子が下流の遺伝子と融合して、その結果細胞壁アンカリング配列 (LPXTG) を欠失し、Db1B タンパク質が培養上清に移行してしまったため凝集をおこさなくなったと考えられた。従って、Ss 菌 6715 株では *dblB* 遺伝子がグルカン依存性凝集に関与していると結論づけた。そしてその結論に至るまでに調べられた変



異株における4つの遺伝子の変異の有無と表現形質及びアクセション番号を下表にまとめてある。

一方、Sc菌においても *gbpC* 遺伝子ホモログを検索し、*gbpC2*, *dblA*, *dblB* 遺伝子の存在

Table 1. Summary of intactness of the genes, accession numbers, and aggregation phenotypes (ddag) in several *S. sobrinus* strains.

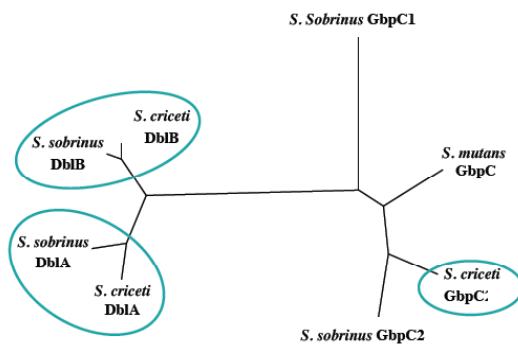
strain	<i>gbpC1</i>	<i>gbpC2</i>	<i>dblA</i>	<i>dblB</i>	<i>srtA</i>	ddag
6715	AB294108	AB294108	AB294109	AB294109	AB281282	+++
K1R	AB281279	AB453912	AB281281	AB453913	<u>AB281283</u>	-
NUM-Ssg99	AB453914	AB453915	AB302322	<u>AB302322</u>	AB453916	(+)
OMZ176	AB241126 <sup>a</sup>	<u>AB368854</u>	<u>AB237535</u>	<u>AB453917</u>	AB105865	-
B-13N	ND	ND	AB465738	<u>AB465738</u>	ND	(+)
100-4	AB237533 <sup>a</sup>	ND	AB237534 <sup>a</sup>	AB237534	ND	+++

Underlined Acc. #'s represent the gene with mutation. The other Acc. #'s contain the intact genes.

<sup>a</sup>; in ref. (14), the other Acc#'s were registered or updated with this study.

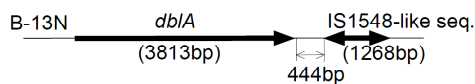
ND; not determined.

が明らかになったが、*gbpC1* 遺伝子は *gbpC2* 遺伝子の近傍には存在しなかった。Ss菌、Sc菌およびSm菌の *gbpC* 遺伝子ホモログは遺伝系統解析からオーソログな遺伝子、即ち上記3菌種の種分化以前に遺伝子重複がおこったと推定された。それらの関係を表す系統樹を以下に示す。



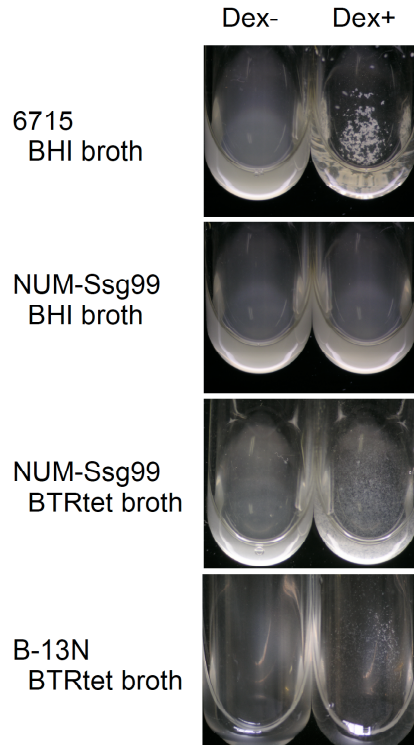
#### 4) Ss菌 B13N株における *dblB* 遺伝子領域の解析

Ss菌 B13N株はグルカン依存性凝集を示さない株であったので、これら4つの遺伝子の解析を行ったところ、*dblB* 遺伝子を欠失してお



り、その部位に *IS1548* 様配列が認められた。この表現形質はアルキル化剤による変異誘発株 (NUM-Ssg99) のそれとよく似ていた。即ち、ブレインハートインフュージョン培地では Ss菌に特有な強いグルカン依存性凝集を全く示さないが、我々が処方した BTR培地でのストレス条件下 (亜致死濃度のテトラサ

イクリン添加) では僅かなグルカン依存性凝集凝集が認められた。従って、前記の Ss菌に特有な強いグルカン依存性凝集には、*dblB* 遺伝子が関与しており、後者の僅かな凝集には *gbpC2* 又は *dblA* 遺伝子或いはその両者が関与していると考えられた。



また、この *IS1548* 様配列のこの菌種内での分布を、本学の Ss菌分離保存株 18株 (日本株) およびニューヨーク大学 Caufieldより分与された9株 (中国、アメリカ、スウェーデンで分離された各3株ずつ) の染色体 DNA について、PCR およびサザン分析で調べた。その結果、日本株 18株中 17株、アメリカ株 3株中 3株、スウェーデン株 3株中 2株で同配列陽性であったが、中国株 3株からは検出されなかった。

また、日本株 17株ではサザン分析の結果からコピー数および挿入部位にかなりバリエーションがあるように推定された。B13株の *dblB* 領域に検出された *IS1548* 様配列の両端には挿入の結果生じる Direct Repeat 配列が認められなかった。このことは、*IS1548* 様配列は転移しない配列とされているが、Ss菌では *IS1548* 様配列の転移やそれに伴う染色体 DNA の再配列がおこった可能性が示唆された。

#### おわりに

1970年代後半初めて報告されて以来、依然として未知であった Ss菌および Sc菌で認められる強いグルカン依存性凝集に関与する遺伝子が、今回の研究を通して同定できたと考える。しかし、この両菌種においては現在の

ところ形質転換ないしそれに準じる方法が未だ確立されていない。この点はこれらの菌種の研究における大きな障害となっているので、この障害を取り除くべく研究を続けて行きたい。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- 1) Sato Y, Okamoto-Shibayama K, Kagami A, Yamamoto Y, Kizaki H., Single nucleotide polymorphisms (SNPs) detected in the *gbpC* gene coding region of *Streptococcus mutans*., J Oral Biosci, 2005; 47(2):171-174.
- 2) Okamoto-Shibayama K, Sato Y, Yamamoto Y, Ohta K, Kizaki H., Identification of a glucan-binding protein C gene homologue in *Streptococcus macacae*. Oral Microbiol Immunol. 2006; 21(1):32-41.
- 3) Kagami A, Okamoto-Shibayama K, Yamamoto Y, Sato Y, Kizaki H., One of two *gbpC* gene homologues is involved in dextran-dependent aggregation of *Streptococcus sobrinus*., Oral Microbiol Immunol. 2007; 22(4):240-247.
- 4) Sato Y, Ishikawa A, Okamoto-Shibayama K, Takada K, Hirasawa M., Four *gbpC* Gene Homologues in *Streptococcus sobrinus*., J Oral Biosci, 2007; 49(4):303-308.
- 5) Sato Y, Okamoto-Shibayama K, Takada K, Igarashi T, Hirasawa M., Genes responsible for dextran-dependent aggregation of *Streptococcus sobrinus* strain 6715., Oral Microbiol Immunol. 2009; 24(3):224-230.

[学会発表] (計 21 件)

- 1) 岡本-柴山和子, 鏡明祥, 佐藤裕, 木崎治俊: 口腔細菌等への遺伝子導入を目的としたDNAフラグメントのin vitro構築, 歯科学報105(3), 248, 2005. (第279回東京歯科大学学会例会, 千葉市)
- 2) 佐藤裕, 鏡明祥, 岡本-柴山和子, 山本康人, 木崎治俊: *gbpC* gene homologues detected among mutans Streptococci, 生化学77(8), 1064, 2005. (第78回日本生化学会大会, 神戸市)
- 3) 佐藤裕: 齧蝕関連細菌の分子生物学: In vitro random mutagenesis と *S. mutans* のコラーゲンアドヘシン遺伝子の同定 2005. 9. 28第47回歯科基礎医学会学術大会サテライトシンポジウム 仙台市

- 4) 岡本-柴山和子, 鏡明祥, 山本康人, 佐藤裕, 木崎治俊: *S. macacae* *gbpC*ホモログの *S. mutans* における細胞壁ソーティングした発現, J Oral Biosci 47(Suppl), 138, 2005. (第47回歯科基礎医学会学術大会, 仙台市)
- 5) 山本康人, 鏡明祥, 佐藤裕, 木崎治俊: *Streptococcus mutans* における *cnm* (コラーゲンアドヘシン遺伝子) の分布頻度, J Oral Biosci 47(Suppl), 139, 2005. (第47回歯科基礎医学会学術大会, 仙台市)
- 6) Luengpailin, S., Sato Y, Justus, D. E., Doyle, R. J., Cowan, M. M. : Effects of Manganese on Expression of GbpC of *Streptococcus mutans*, 2005. (The 45th Annual Meeting of Australian/New Zealand Division of the International Association for Dental Research, Queenstown, Australia), on-line, available from ([http://iadr.confex.com/iadr/anz05/techprogram/abstract\\_71722.htm](http://iadr.confex.com/iadr/anz05/techprogram/abstract_71722.htm))
- 7) 鏡明祥, 山本康人, 岡本-柴山和子, 佐藤裕, 木崎治俊: *S. sobrinus* のグルカン依存性凝集に関与する遺伝子の検索, 歯科学報105(5), 525, 2005. (第280回東京歯科大学学会総会, 千葉市)
- 8) 佐藤裕, 岡本-柴山和子, 鏡明祥, 山本康人: *Streptococcus macacae* (サルミュータンス菌) はヒト口腔に存在しうるだろうか?, 平成17年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショッププログラムおよび抄録集, 42~43, 2006. (平成17年度東京歯科大学口腔科学研究センターワークショップ, 千葉市)
- 9) Sato Y, Kagami, A., Okamoto-Shibayama, K., Yamamoto, Y., Kizaki, H. : Proteins involved in dextran-dependent aggregation of *S. sobrinus*, 2006. (The 35th Annual Meeting & Exhibition of the American Association for Dental Research, Orlando, Florida, USA), on-line, available from ([http://iadr.confex.com/iadr/2006Orld/techprogram/abstract\\_73059.htm](http://iadr.confex.com/iadr/2006Orld/techprogram/abstract_73059.htm))
- 10) Kagami, A., Sato Y, Okamoto-Shibayama, K., Yamamoto, Y., Kizaki, H. : Identification of *gbpC* gene homologues in *S. sobrinus* strain 100-4, 2006. (The 35th Annual Meeting & Exhibition of the American Association for Dental Research, Orlando, Florida, USA), on-line, available from ([http://iadr.confex.com/iadr/2006Orld/techprogram/abstract\\_73468.htm](http://iadr.confex.com/iadr/2006Orld/techprogram/abstract_73468.htm))
- 11) 山本康人, 佐藤裕, 木崎治俊: *Streptococcus rattii* からの *cnm* ホモログ

- の同定, J Oral Biosci 48(Suppl), 208, 2006. (第48回歯科基礎医学会学術大会, 横浜市)
- 12) Sato Y, Okamoto-Shibayama K, Igarashi T, Kizaki, H., Sortase gene mutation detected in *S. sobrinus* dtag-negative strain K1R, (The 85th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, New Orleans, AB, USA, March 21-24, 2007), Abs#0634.
- 13) 岡本-柴山和子、佐藤 裕, *Candida albicans* Ssa 蛋白の病原性解析, J Oral Biosci 49(Suppl), 124, 2007. (第49回歯科基礎医学会学術大会, 札幌市)
- 14) 佐藤 裕、柴山和子、高田和子、平澤正知, *S. sobrinus* 6715株に検出された4つの *gbpC* 遺伝子ホモログ, J Oral Biosci 49(Suppl), 93, 2007. (第49回歯科基礎医学会学術大会, 札幌市)
- 15) 村松 敬、片倉 朗、柴山 和子、佐藤 裕、吉成正雄、井上 孝, 唾液を検体としたエイジングマーカーの検出, 歯科学報 108, 2008 (第285回東京歯科大学学会(例会)、千葉市)
- 16) 岡本-柴山 和子、佐藤 裕、東 俊文、井上 孝, 新規な抗菌活性物質の検索 -レスベラトロールの抗真菌作用の検討-, J Oral Biosci 50(Suppl), 153, 2008. (第50回歯科基礎医学会学術大会, 東京都)
- 17) 村松 敬、柴山 和子、佐藤 裕、安彦 善裕、橋本 貞充、下野 正基, 唾液を検体としたエイジングマーカーの検出, J Oral Biosci 50(Suppl), 130, 2008. (第50回歯科基礎医学会学術大会, 東京都)
- 18) 佐藤 裕、柴山和子、高田和子、平澤正知, *S. sobrinus* 6715株のグルカン依存性凝集に關与する *gbpC* 遺伝子ホモログ, J Oral Biosci 50(Suppl), 212, 2008. (第50回歯科基礎医学会学術大会, 東京都)
- 19) HIGUCHI H, OKAMOTO-SHIBAYAMA K, SATO Y, OHTA K., Stress-adaptive enzyme and ion channels in xerostomia model mouse, (The 86th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, Tronto, Canada, July 2-5, 2008).  
[http://iadr.confex.com/iadr/2008Toronto/techprogram/abstract\\_103689.htm](http://iadr.confex.com/iadr/2008Toronto/techprogram/abstract_103689.htm).
- 20) OKAMOTO-SHIBAYAMA K, SATO Y., *dbl* gene repertoire variation among *S. sobrinus* strains, (The 86th General Session & Exhibition of the International Association for Dental Research, Tronto, Canada, July 2-5, 2008).  
[http://iadr.confex.com/iadr/2008Toronto/techprogram/abstract\\_103703.htm](http://iadr.confex.com/iadr/2008Toronto/techprogram/abstract_103703.htm)

8).

- 21) Kojima Y, Sato Y., Phylogenetic analysis of the *gbpC* and *dbl* genes among mutants streptococci., Program and Abstract of Paper p79 (The 56th Annual Meeting of the Japanese Association for Dental Research, Nagoya Japan November 29-30, 2008).

[図書] (計 0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0件)

○取得状況 (計 0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 裕

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし