

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03010

研究課題名(和文) 口腔バリアの破綻によるう蝕病原性細菌の臓器連関ネットワークへの影響の解明

研究課題名(英文) Elucidation of effects of cariogenic bacteria on organ-linked network due to oral barrier breakdown

研究代表者

仲野 和彦 (Nakano, Kazuhiko)

大阪大学・歯学研究科・教授

研究者番号：00379083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：Streptococcus mutansの120 kDaのコラーゲン結合タンパク(Collagen-binding protein; CBP)に着目して、全身疾患に対する病原性の評価を行なった。その結果、口腔内のCBP陽性のS. mutansは、感染性心内膜炎や脳内微小出血などの循環器疾患や、指定難病であるIgA腎症の発症に関与することが示唆された。また、S. mutansの抑制に関する新たなアプローチとして、果物由来の成分が、S. mutansの増殖やバイオフィルム形成に対して抑制効果を示すことが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果から、口腔内に存在するCBP陽性のS. mutansがう蝕だけでなく様々な全身疾患の増悪化に関与することが明らかになり、口腔衛生状態を良好に保ちう蝕の予防に努めることが、全身疾患の予防にも有効である可能性を示すことができた。また、ある種の食品を応用することにより、S. mutansによるう蝕や全身疾患を低減できる可能性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the pathogenicity of 120-kDa collagen-binding proteins (CBP) of Streptococcus mutans for systemic disease development. CBP-positive S. mutans organisms in the oral cavity were found to be involved in development of cardiovascular diseases, including infective endocarditis and cerebral microbleeds, as well as IgA nephropathy, classified as a designated intractable disease. As a novel approach for inhibition of S. mutans, fruit-derived components exhibited inhibitory effects on both bacterial growth and biofilm formation activities.

研究分野：歯学

キーワード：Streptococcus mutans コラーゲン結合タンパク 感染性心内膜炎 脳出血 脳内微小出血 IgA腎症
重度う蝕 Citrus unshiu

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

う蝕と歯周病は、歯科領域における二大疾患として知られている。近年、口腔細菌が全身疾患にも影響を及ぼすことが取りざたされているが、多くは歯周病原性細菌に着目された報告であり、う蝕原性細菌を用いた検討はあまり行われていない。ヒトの口腔内には、う蝕の主要な病原細菌である *Streptococcus mutans* が常在菌として認められ、健常者のうち約 10~20%には菌体表層にコラーゲン結合タンパク (Collagen-binding protein; CBP) を発現する *S. mutans* が存在する。特に、感染性心内膜炎や脳出血に罹患した患者では、口腔内における CBP 陽性 *S. mutans* の検出率が健常者と比較して有意に高く、本菌と循環器疾患との関連性が示されてきているものの、その詳細については明らかにされていない。また、CBP 陽性 *S. mutans* の循環器疾患以外の全身疾患への影響はあまり分かっていない。

2. 研究の目的

本研究では、以下の4点について明らかにすることを目的とした。

- (1) CBP 陽性 *S. mutans* により生じた重度う蝕が、感染性心内膜炎の発症に及ぼす影響
- (2) CBP 陽性 *S. mutans* と脳出血のリスクファクターとして知られる脳内微小出血との関連性
- (3) 歯科処置や重度う蝕による口腔内からの出血時に、CBP 陽性 *S. mutans* が IgA 腎症の発症に及ぼす影響
- (4) *Citrus unshiu* (ウンシュウミカン) の *S. mutans* におけるう蝕病原性に対する抑制効果

3. 研究の方法

本研究における動物実験は、大阪大学大学院歯学研究科動物実験委員会の承認を得て行った。また、ヒトを対象とした研究は、大阪大学大学院歯学研究科および関連施設の倫理委員会の承認のもと協力者の同意を得て行なった。

(1) 感染性心内膜炎に対する病原性の解析

18日齢の Sprague-Dawley (SD) 系ラットに、 1×10^8 CFU の CBP 陽性 *S. mutans* (SA31 株) を 1日1回5日間連続して経口投与して、口腔内に菌を定着させた。重度う蝕を誘発させるために、ラットにはスクロース 56%配合う蝕誘発性飼料を常時与えて飼育した。重度う蝕を誘発させた 90日齢のラットに、全身麻酔下にて右頸動脈よりカテーテルを挿入して大動脈弁に傷害を与え、1週間後、1か月後および3か月後に屠殺した。屠殺時に摘出した顎骨検体を用いて、実体顕微鏡下にてう蝕の程度を評価した。また、心臓検体を細分し滅菌生理食塩水を加えて超音波処理した懸濁液を Mitis-Salivarius-Bacitracin 寒天培地にバシトラシン (100 unit/mL) および 15% スクロースを添加した MSB 寒天培地上に播種し、37°Cで48時間培養し *S. mutans* 株を分離した。

(2) 脳内微小出血に対する病原性の解析

脳出血のため入院している患者 111名を対象として、180日以上の間隔を空けてデンタルプラークの採取を2度行なった。デンタルプラークはミュータンスレンサ球菌の選択培地に播種し、*S. mutans* を分離することを目的として使用した。*S. mutans* を培養後ゲノム DNA を抽出し、CBP をコードする遺伝子の有無は PCR 法を用いて分析した。また、デンタルプラークの採取と同じ時期に撮影された T2 スター強調画像を用いた頭部 MRI 画像を使用して、微小出血の有無について分析した。これらのデータから、CBP 陽性 *S. mutans* の有無と観察期間中に新たに生じた脳内微小出血との関連性を解析した。

(3) IgA 腎症に対する病原性の解析

①ラット頸静脈投与モデルによる検討

4週齢の SD 系ラットの頸静脈から、全身麻酔下で 1×10^8 CFU の CBP 陽性 *S. mutans* (SN74 株) を投与した。4週齢、6週齢、8週齢、10週齢および 12週齢において、尿の採取を行い、尿タンパク値および尿クレアチニン値から尿タンパク/尿クレアチニン比を算出した。また、全身麻酔のもとで採血を行い、遠心分離を行うことによって血清を得た。この血清から、血清アルブミン値 (血清 Alb 値)、血清尿素窒素値 (BUN 値) および血清クレアチニン値 (血清 Cr 値) を測定した。また、腎臓の病理組織学的評価を行うために、摘出した腎臓組織をホルムアルデヒドで固定した後、パラフィンにて包埋し組織切片を作製した。組織切片は、Periodic Acid-Schiff (PAS) 染色を行い、光学顕微鏡にて観察して糸球体のメサンギウム細胞と基質の増殖を評価した。また、メサンギウム増殖の定量的評価として、50個の糸球体を観察して1つのメサンギウム領域の細胞数が3個以上のものや管内増殖性変化が認められた糸球体の割合を算出し、メサンギウム増殖スコアとした。さらに、腎臓の組織切片の蛍光免疫染色による観察を目的として、組織切片を脱パラフィン処理および抗原賦活化処理後に、抗 IgA 抗体もしくは抗 C3 抗体を作用させた。IgA および C3 沈着の陽性率は、蛍光顕微鏡を用いた観察により沈着が認められたものを陽性とした百分率で算出した。

②ラットう蝕モデルによる検討

18日齢のSD系ラットに 1×10^8 CFUのCBP陽性*S. mutans* (SN74株)を1日1回5日間、ピペットを用いて口腔内に直接投与することで菌を口腔内に定着させた。全てのラットに対して、スクロース56%含有う蝕誘発性飼料を与えて、34週齢まで飼育して重度のう蝕を誘発させた。34週齢の時点でラットの尿を採取して遠心分離を行い、尿を沈殿物と上清に分けた。血尿の有無を評価するために、沈殿物をスライドガラスに塗抹して固定後にギムザ希釈液で染色を行い、光学顕微鏡を用いて観察した。血尿の評価は、光学顕微鏡の1視野において赤血球が10個以上認められたものを陽性とした。また、腎臓の組織切片を作製後、PAS染色、抗IgA抗体および抗C3抗体を用いた蛍光免疫染色を行った。

(4) *C. unshiu* の *S. mutans* におけるう蝕病原性に対する抑制効果

C. unshiu は、外果皮、内果皮、果実および葉をそれぞれ凍結乾燥後に粉末にしたものを100%エタノールを用いて溶解し、100 mg/mLの濃度に調整してろ過滅菌したものを使用した。*S. mutans* 菌株は、標準菌株であるMT8148株(CBP陰性)を主に使用し、NN2025株(CBP陰性)、NN2002株(CBP陰性)、NN2117株(CBP陽性)およびTW295株(CBP陽性)の4株の*S. mutans*も分析に使用した。抗菌効果の分析として、1.0 mg/mLの各*C. unshiu*を含む滅菌リン酸緩衝生理食塩水に 1.0×10^9 CFU/mLの*S. mutans*を添加し、37°Cで12時間反応させた。反応後、菌液をMSB寒天培地に播種し、37°Cで48時間培養後にコロニー数を計測した。増殖能の分析においては、1.0 mg/mLまたは10 mg/mLの各*C. unshiu*を含むBHI液体培地に 1.0×10^3 CFU/mLの*S. mutans*を添加して、37°Cで18時間培養した。その後、菌液を段階希釈したものをMSB寒天培地に播種し培養後、コロニー数を計測した。さらに、バイオフィーム形成量の測定のために、1.0 mg/mLの各*C. unshiu*を含む0.25%スクロース含有BHI液体培地に、 1.0×10^6 CFU/mLの各*S. mutans*株を添加した。一方で、ヒト唾液を滅菌蒸留水で25%となるよう調整し、ろ過滅菌したものを96穴プレートの各ウェルに分注し、37°Cで2時間静置した。各ウェルからヒト唾液を取り除いた後、調整した菌液を分注し、37°Cで18時間培養してプレート上にバイオフィームを形成させた。その後、形成されたバイオフィームをクリスタルバイオレット水溶液で染色後、プレートリーダーを用いて各ウェルのOD₅₉₅値を測定した。

4. 研究成果

(1) 感染性心内膜炎に対する病原性の解析

顎骨検体におけるプラークインデックスは飼育期間が長期になるほど増加が認められ、大動脈弁に傷害を与えて3か月後に屠殺した群では、1週間後および1か月後に屠殺した群と比較して有意に高い値を示した($P < 0.001$)。C3以上のう蝕に罹患した歯数およびC4の歯数は、飼育期間の長さに伴って高い値を示し、大動脈弁に傷害を与えて3か月後に屠殺した群は1週間に屠殺した群と比較して有意に高い値を示した($P < 0.001$)。全てのラットを用いて、重度う蝕と心臓の病態における関連性を検討した結果、C3以上の歯数が片顎6臼歯中に5本以上存在するラットでは4本以下のラットと比較して、心臓検体から*S. mutans*が分離される割合が有意に高値を示した($P < 0.05$)。また、C4の歯数が片顎6臼歯中に3本以上存在するラットでは、2本以下しか存在しないラットと比較して、心臓検体から*S. mutans*が分離される割合が有意に高値を示した($P < 0.05$)。

(2) 脳内微小出血に対する病原性の解析

111名の脳出血患者のうち、21名(18.9%)でCBP陽性*S. mutans*が検出された。脳内微小出血は、CBP陽性*S. mutans*が検出された患者21名のうち12名(57.1%)で認められ、CBP陽性*S. mutans*が検出されなかった患者90名では38名(42.2%)で検出された。このうち、入院期間中に新たに脳内微小出血が出現した患者は、CBP陽性*S. mutans*が検出された対象では10名(47.6%)であったのに対して、検出されなかった対象では16名(17.8%)であり、CBP陽性*S. mutans*が存在することにより有意に高い脳内微小出血の出現率を示した($P < 0.01$)。特に、CBP陽性*S. mutans*が検出された患者10名(47.6%)の微小出血は全て脳の深部領域に出現していたのに対して、CBP陽性*S. mutans*が検出されなかった患者では深部に微小出血を認めたのは7名(7.8%)にとどまり、両群の間で統計学的有意差を認めた($P < 0.001$)。

(3) IgA腎症に対する病原性の解析

①ラット頸静脈投与モデルにおける検討

尿タンパク/尿クレアチニン比は、8週齢のCBP陽性*S. mutans*投与群では菌非定着群と比較して有意に高い値を示した($P < 0.001$)。また、血清の分析から得られたデータのうちBUN値については、8週齢でCBP陽性*S. mutans*投与群が菌非定着群よりも有意に高い値を示した($P < 0.05$)。血清Cr値に関しては、10週齢のCBP陽性*S. mutans*投与群が菌非定着群と比較して有意に低値を示した($P < 0.05$)。一方、血清Alb値は、実験期間を通じて両群間に有意差を認めなかった。腎臓の病理組織学的評価から、菌非定着群ではいずれの週齢においてもメサングウム細胞および基質の増殖を認めなかった。それに対して、CBP陽性*S. mutans*投与群では8週齢

および10週齢でメサングウム細胞および基質の増殖を認め、これらの週齢のメサングウム増殖スコアは菌非定着群と比較して有意に高い値を示した ($P<0.01$)。また、蛍光免疫染色を用いた観察から、菌非定着群では全ての週齢でメサングウム細胞へのIgAの沈着を認めなかった。一方、CBP陽性*S. mutans*投与群では、8週齢および10週齢でIgAの沈着が観察され、IgA沈着陽性率は10週齢のCBP陽性*S. mutans*投与群が菌非定着群より有意に高かった ($P<0.05$)。C3の沈着に関しては、菌非定着群ではどの週齢でも沈着を認めなかったのに対して、CBP陽性*S. mutans*投与群では8週齢および10週齢で沈着が観察された。C3の沈着陽性率は、10週齢のCBP陽性*S. mutans*投与群が菌非定着群と比較して有意に高い値を示した ($P<0.01$)。

②ラットう蝕モデルによる検討

34週齢時の菌非定着群の顎骨では咬耗および軽度う蝕が観察された程度であったが、CBP陽性*S. mutans*投与群では歯髄に到達する重度う蝕を認めた。菌非定着群の全てのラットにおいて血尿は認められなかったのに対して、*S. mutans*投与群では29匹中9匹で血尿を認め、菌非定着群よりも有意に高い血尿陽性率(31.0%)を示した ($P<0.001$)。菌非定着群では腎臓のメサングウム細胞および基質の増殖を認めなかったが、*S. mutans*投与群ではこれらの増殖が観察された。また、*S. mutans*投与群のメサングウム細胞では、IgAおよびC3の沈着が認められた。さらに、*S. mutans*投与群のIgA沈着陽性率は菌非定着群よりも有意に高く ($P<0.001$)、*S. mutans*投与群のC3沈着陽性率も菌非定着群と比較して有意に高い値を示した ($P<0.01$)。

(4) *C. unshiu* の *S. mutans* におけるう蝕病原性に対する抑制効果

抗菌効果に関しては、各*C. unshiu*構成物が1.0 mg/mL存在することにより、添加12時間後のMT8148株の生存率は対照群と比較して有意に低下し ($P<0.001$)、内果皮添加時で特に高い抑制効果を示した。増殖能に関しては、1.0 mg/mLの各*C. unshiu*構成物添加時に、果実が存在した場合にのみ、対照群と比較してMT8148株の増殖が有意に抑制された ($P<0.001$)。一方、各*C. unshiu*構成物の添加量を10 mg/mLに増やしたところ、いずれの構成物においても対照群と比較してMT8148株の増殖が有意に抑制された ($P<0.01$)。バイオフィルムの形成量については、1.0 mg/mLの各*C. unshiu*構成物を添加することにより対照群と比較して有意な抑制を認め ($P<0.01$)、外果皮および内果皮添加時にバイオフィルム形成が特に強く抑制された。次に、*C. unshiu*の内果皮に着目してMT8148株以外の4株の*S. mutans*に対する効果を分析したところ、1 mg/mLの内果皮が存在することにより、CBPの有無に関係なく全ての*S. mutans*において対照群と比較して有意な抗菌効果を示した ($P<0.001$)。また、全ての*S. mutans*の増殖能は10 mg/mLの内果皮が存在することにより対照群と比較して有意に抑制され、全ての*S. mutans*のバイオフィルムの形成量は1 mg/mLの内果皮が存在することにより有意に抑制された ($P<0.001$)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Nomura R, Kokomoto K, Ohara T, Nakatani S, Ooshima T, Nakano K.	4. 巻 106
2. 論文標題 Current knowledge among Japanese experienced general dentists regarding prevention of infective endocarditis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Odontology	6. 最初と最後の頁 297-305
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10266-018-0344-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kokomoto K, Nomura R, Ohara T, Nakatani S, Ooshima T, Nakano K.	4. 巻 28
2. 論文標題 Current knowledge among pediatric dentistry specialists in Japan regarding prevention of infective endocarditis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pediatric Dental Journal	6. 最初と最後の頁 110-117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Misaki T, Naka S, Wato K, Hatakeyama R, Nagasawa Y, Ito S, Inaba H, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Nakano K.	4. 巻 139
2. 論文標題 Campylobacter rectus in the oral cavity correlates with proteinuria in IgA nephropathy patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephron	6. 最初と最後の頁 143-149
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000487103.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inenaga C, Hokamura K, Nakano K, Nomura R, Naka S, Ohashi T, Ooshima T, Kuriyama N, Hamasaki T, Wada K, Umemura K, Tanaka T.	4. 巻 113
2. 論文標題 A potential new risk factor for stroke: Streptococcus mutans with collagen-binding protein.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e77-e81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.wneu.2018.01.158.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nomura R, Morita Y, Matayoshi S, Nakano K.	4. 巻 8
2. 論文標題 Inhibitory effect of surface pre-reacted glass-ionomer (S-PRG) eluate against adhesion and colonization by Streptococcus mutans.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-23354-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito S, Misaki T, Naka S, Wato K, Nagasawa Y, Nomura R, Otsugu M, Matsumoto-Nakano M, Nakano K, Kumagai H, Oshima N.	4. 巻 9
2. 論文標題 Presence of specific strains of Streptococcus mutans, a pathogen of dental caries, in the tonsils is associated with IgA nephropathy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56679-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tonomura S, Naka S, Tabata K, Hara T, Mori K, Tanaka S, Sumida Y, Kanemasa K, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Ihara M, Takahashi N, Nakano K.	4. 巻 6
2. 論文標題 Relationship between Streptococcus mutans expressing Cnm in the oral cavity and non-alcoholic steatohepatitis: A pilot study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 e000329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjgast-2019-000329.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, Izumi C, Iwanaga S, Eishi K, Okita Y, Daimon M, Kimura T, Toyoda K, Nakase H, Nakano K, Higashi M, Mitsutake K, Murakami T, Yasukochi S, Okazaki S, Sakamoto H, Tanaka H, Nakagawa I, Nomura R, Fujiu K, Miura T, Morizane T, Japanese Circulation Society Joint Working Group.	4. 巻 83
2. 論文標題 JCS 2017 guideline on prevention and treatment of infective endocarditis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 1767-1809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0549.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nomura R, Inaba H, Matayoshi S, Yoshida S, Matsumi Y, Matsumoto-Nakano M, Nakano K.	4. 巻 62
2. 論文標題 Inhibitory effect of a mouth rinse formulated chlorhexidine gluconate, ethanol and green tea extract against major oral bacterial species.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Oral Science	6. 最初と最後の頁 206-211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2334/josnusd.18-0483.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lapirattanakul J, Nomura R, Okawa R, Morimoto S, Tantivitayakul P, Maudcheingka T, Nakano K, Matsumoto-Nakano M.	4. 巻 1
2. 論文標題 Oral lactobacilli related to caries status of children with primary dentition.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Caries Research	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000506468.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nomura R, Matayoshi S, Otsugu M, Kitamura T, Teramoto N, Nakano K.	4. 巻 88
2. 論文標題 Contribution of severe dental caries induced by Streptococcus mutans to the pathogenicity of infective endocarditis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Infection and Immunity	6. 最初と最後の頁 e00897-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/IAI.00897-19.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura R, Kadota T, Ogaya Y, Matayoshi S, Iwashita N, Okawa R, Nakano K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Contribution of Streptococcus mutans to Helicobacter pylori colonization in oral cavity and gastric tissue.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-69368-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naka S, Wato K, Misaki T, Ito S, Nagasawa Y, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Nakano K.	4. 巻 24
2. 論文標題 Intravenous administration of Streptococcus mutans induces IgA nephropathy-like lesions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 1122-1131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10157-020-01961-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hosoki S, Saito S, Tonomura S, Ishiyama H, Yoshimoto T, Ikeda S, Ikenouchi H, Yamamoto Y, Hattori Y, Miwa K, Friedland RP, Carare RO, Nakahara J, Suzuki N, Koga M, Toyoda K, Nomura R, Nakano K, Takegami M, Ihara M.	4. 巻 51
2. 論文標題 Oral carriage of Streptococcus mutans harboring the cnm gene is related to an increased incidence of cerebral microbleeds.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 3632-3639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.120.029607.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura R, Otsugu M, Hamada M, Matayoshi S, Teramoto N, Iwashita N, Naka S, Matsumoto-Nakano M, Nakano K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Potential involvement of Streptococcus mutans possessing collagen binding protein Cnm in infective endocarditis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75933-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matayoshi S, Nomura R, Kitamura T, Okawa R, Nakano K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Inhibitory effect of toothbrush monofilament containing surface pre-reacted glass-ionomer (S-PRG) filler on Streptococcus mutans.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-80646-x.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 野村良太, 仲野和彦	4. 巻 47
2. 論文標題 齧蝕原性細菌による感染性心内膜炎における病原性の評価モデルの検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 人工臓器	6. 最初と最後の頁 223-226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 野村良太, 仲野和彦	4. 巻 67
2. 論文標題 齧蝕原性細菌によって引き起こされる感染性心内膜炎	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本化学療法学会雑誌	6. 最初と最後の頁 176-181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 野村良太, 仲野和彦	4. 巻 72
2. 論文標題 う蝕原性細菌に引き起こされる循環器疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 生産と技術	6. 最初と最後の頁 64-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計39件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 19件)

1. 発表者名 Nomura R, Otsugu M, Matayoshi S, Nakano K.
2. 発表標題 Evaluation of severe dental caries induced by Streptococcus mutans during development of infective endocarditis in rats.
3. 学会等名 65th ORCA (European Organization of Caries Research) Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wato K, Naka S, Misaki T, Hatakeyama R, Nagasawa Y, Ito S, Inaba H, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Nakano K.
2. 発表標題 Intravenous administration of Streptococcus mutans induces IgA nephropathy in rats.
3. 学会等名 66th Conference of Japanese Association of Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matayoshi S, Otsugu M, Nomura R, Nakano K.
2. 発表標題 Streptococcus mutans-induced infective endocarditis in severe dental caries model rats.
3. 学会等名 66th Conference of Japanese Association of Dental Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohata J, Nomura R, Nakano K.
2. 発表標題 Inhibitory effects of Citrus unshiu components on Streptococcus mutans.
3. 学会等名 8th Japan-Thailand-Korea Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 又吉紗綾、大繼將寿、野村良太、仲野和彦
2. 発表標題 重度齲蝕によって誘発されるラット感染性心内膜炎新規モデルの構築
3. 学会等名 第56回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和唐薫子, 仲周平, 畠山理那, 野村良太, 仲野道代, 仲野和彦
2. 発表標題 ラット齲蝕モデルにおける腎臓の免疫組織学的評価
3. 学会等名 第56回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大畑隼平, 野村良太, 仲野和彦
2. 発表標題 ウンシュウミカンの内果皮によるStreptococcus mutansへの抗菌作用に関する検討
3. 学会等名 第56回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 伊藤誓悟, 三崎太郎, 野村良太, 遠山真弥, 田之上桂子, 後藤洋康, 板井宏樹, 山城葵, 山形瑛, 松原秀史, 今給黎敏彦, 大島直紀, 仲周平, 和唐薫子, 畠山理那, 長澤康行, 稲葉裕明, 仲野道代, 仲野和彦, 熊谷裕生
2. 発表標題 扁桃におけるコラーゲン結合タンパク陽性Streptococcus mutansの存在はIgA腎症の発症および蛋白尿と関連する
3. 学会等名 第60回日本腎臓学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鋸屋侑布子, 大川玲奈, 仲周平, 野村良太, 仲野和彦
2. 発表標題 Contribution of the collagen-binding proteins of Streptococcus mutans to bacterial colonization in inflamed dental pulp.
3. 学会等名 大阪大学歯学会第126回例会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大畑隼平, 野村良太, 仲野和彦
2. 発表標題 ウンシュウミカンの各構成部位によるStreptococcus mutansへの抗菌作用の検討
3. 学会等名 第37回日本小児歯科学会近畿地方会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Matayoshi S, Otsugu M, Nomura R, Nakano K.
2. 発表標題 Streptococcus mutans associated with severe dental caries induces infective endocarditis.
3. 学会等名 97nd IADR (International Association of Dental Research) Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wato K, Naka S, Misaki T, Nagasawa Y, Ito S, Inaba H, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Nakano K.
2. 発表標題 Streptococcus mutans infection transiently induces IgA nephropathy-like lesions in rats.
3. 学会等名 97nd IADR (International Association of Dental Research) Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nomura R, Matayoshi S, Otsugu M, Kitamura T, Ooshima T, Nakano K.
2. 発表標題 Systemic evaluation of rat model of simultaneous dental caries and infective endocarditis.
3. 学会等名 66th ORCA (European Organization of Caries Research) Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matayoshi S, Kitamura T, Nomura R, Nakano K.
2. 発表標題 Ions adhered to cell surface of Streptococcus mutans released from surface pre-reacted glass-ionomer (S-PRG) eluate.
3. 学会等名 27nd meeting of IAPD (International Association of Pediatric Dentistry) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tonomura S, Nomura R, Nakano K, Ihara M.
2. 発表標題 A new rodent model of Cnm-positive Streptococcus mutans associated spontaneous intracerebral hemorrhage.
3. 学会等名 Asia Pacific Stroke Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tonomura S, Akinmola A, Ongeti K, Inoue M, Washida K, Nomura R, Akinyemi O, Nakano K, Ihara M, Ogeng 'o J.
2. 発表標題 The international assessment of Cnm-positive Streptococcus mutans as the risk for spontaneous intracerebral hemorrhage - A study protocol.
3. 学会等名 Asia Pacific Stroke Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohata J, Nomura R, Nakano K.
2. 発表標題 Inhibition of Streptococcus mutans growth by Citrus unshiu components.
3. 学会等名 4th Meeting of International Association of Dental Research-Asia Pacific Region (IADR-APR) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matayoshi S, Otsugu M, Kitamura T, Nomura R, Nakano K.
2. 発表標題 Infective endocarditis in caries-induced model rats with heart valve injury.
3. 学会等名 4th Meeting of International Association of Dental Research-Asia Pacific Region (IADR-APR) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naka S, Wato K, Misaki T, Nagasawa Y, Ito S, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Nakano K.
2. 発表標題 IgA nephropathy-like lesion identified in rats with severe caries.
3. 学会等名 4th Meeting of International Association of Dental Research-Asia Pacific Region (IADR-APR) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 仲 周平, 和唐薫子, 三崎太郎, 伊藤誓悟, 野村良太, 長澤康行, 仲野道代, 仲野和彦
2. 発表標題 Streptococcus mutansによる腎炎の誘導: 感染関連腎炎? or IgA腎症?
3. 学会等名 第42回IgA腎症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤誓悟, 三崎太郎, 仲周平, 和唐薫子, 長澤康行, 野村良太, 大継將寿, 山形瑛, 今給黎敏彦, 大島直紀, 仲野道代, 仲野和彦, 熊谷裕生
2. 発表標題 扁桃におけるコラーゲン結合タンパク陽性Streptococcus mutansはIgA腎症の病態に関連する
3. 学会等名 第42回IgA腎症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野村良太, 又吉紗綾, 北村崇洋, 仲野和彦
2. 発表標題 S-PRGフィラー溶出液によるStreptococcus mutans抑制メカニズムの解析
3. 学会等名 第4回S-PRGフィラー研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和唐薫子, 仲周平, 野村良太, 仲野道代, 仲野和彦
2. 発表標題 長期飼育のラット齲蝕モデルにおけるIgA腎症発症の検討
3. 学会等名 第57回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 門田珠実, 又吉紗綾, 鋸屋侑布子, 野村良太, 仲野和彦
2. 発表標題 Helicobacter pyloriの口腔内における局在と齲蝕罹患との関連性の検討
3. 学会等名 第57回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 又吉紗綾, 野村良太, 稲葉裕明, 吉田翔, 松三友紀, 仲野道代, 仲野和彦
2. 発表標題 コンクールFとその構成成分における口腔細菌種への増殖抑制効果の検討
3. 学会等名 第57回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大畑隼平, 野村良太, 仲野和彦
2. 発表標題 ウンシュウミカンの内果皮による各種口腔レンサ球菌種への抗菌効果の検討
3. 学会等名 第57回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三崎太郎, 仲周平, 和唐薫子, 清水吉貴, 小野雅史, 鈴木由美子, 長澤康行, 伊藤誓悟, 野村良太, 仲野道代, 仲野和彦
2. 発表標題 コラーゲン結合タンパク陽性Streptococcus mutans株静脈投与ラットのIgA腎症様病変の検討
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤誓悟, 三崎太郎, 仲周平, 和唐薫子, 長澤康行, 野村良太, 大継將寿, 山形瑛, 今給黎敏彦, 大島直紀, 仲野道代, 仲野和彦, 熊谷裕生
2. 発表標題 扁桃におけるコラーゲン結合タンパク陽性Streptococcus mutansは IgA腎症の病態に関連する
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和唐薫子, 野村良太, 仲野和彦, 仲周平, 仲野道代
2. 発表標題 重度齲蝕を誘発したラットにおけるIgA腎症発症の検討
3. 学会等名 第38回日本小児歯科学会近畿地方会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大畑隼平, 野村良太, 仲野和彦
2. 発表標題 ウンシュウミカンおよびパレンシアオレンジの各構成部位によるStreptococcus mutansへの増殖抑制作用の比較
3. 学会等名 第38回日本小児歯科学会近畿地方会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北村崇洋, 又吉紗綾, 野村良太, 仲野和彦
2. 発表標題 歯ブラシ用S-PRGフィラー含有ブリッスルのStreptococcus mutansへの抑制効果の検討
3. 学会等名 第38回日本小児歯科学会近畿地方会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nomura R, Kitamura T, Matayoshi S, Nakano K.
2. 発表標題 Inhibitory effects of toothbrush monofilaments containing S-PRG filler on Streptococcus mutans.
3. 学会等名 67th ORCA (European Organization of Caries Research) Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Otsugu M, Kitamura T, Nomura R, Nakano K.
2. 発表標題 Association of breastfeeding duration with mother-to-child transmission of Streptococcus mutans with collagen-binding activity.
3. 学会等名 67th ORCA (European Organization of Caries Research) Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Ohata J, Otsugu M, Nomura R, Nakano K.
2 . 発表標題 Inhibitory effects of essential oil from Citrus on Streptococcus mutans.
3 . 学会等名 68th Conference of Japanese Association of Dental Research (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Kadota T, Ogaya Y, Nomura R, Nakano K.
2 . 発表標題 Effects of Helicobacter pylori infection in caries-induced rats.
3 . 学会等名 68th Conference of Japanese Association of Dental Research (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Matayoshi S, Kitamura T, Otsugu M, Nomura R, Nakano K.
2 . 発表標題 Toothbrush monofilament with surface pre-reacted glass-ionomer (S-PRG) inhibits Streptococcus mutans.
3 . 学会等名 68th Conference of Japanese Association of Dental Research (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 Suehiro Y, Matayoshi S, Otsugu M, Nomura R, Nakano K.
2 . 発表標題 Evaluation of collagen-binding properties of sterilized Streptococcus mutans.
3 . 学会等名 68th Conference of Japanese Association of Dental Research (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1. 発表者名 仲 周平, 和唐薫子, 三崎太郎, 伊藤誓悟, 野村良太, 長澤康行, 仲野道代, 仲野和彦
2. 発表標題 ラット齲蝕モデルにおけるIgA腎症様腎炎発症に関する検討
3. 学会等名 第43回IgA腎症研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 末廣雄登, 又吉紗綾, 大繼將寿, 野村良太, 仲野和彦,
2. 発表標題 死菌処理したStreptococcus mutansのコラーゲン結合能の評価
3. 学会等名 第58回日本小児歯科学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	野村 良太 (Nomura Ryota) (90437385)	大阪大学・歯学研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	大川 玲奈 (Okawa Rena) (80437384)	大阪大学・歯学部附属病院・講師 (14401)	
研究分担者	大繼 將寿 (Otsugu Masatoshi) (40803086)	大阪大学・歯学研究科・助教 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	鋸屋 侑布子 (Ogaya Yuko) (40803078)	大阪大学・歯学研究科・助教 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関