

平成 22 年 6 月 16 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2007 ～ 2009
 課題番号：19390539
 研究課題名（和文）口腔バイオフィルムのメタボローム解析とその口腔健康指標として応用
 研究課題名（英文）Metabolome analysis of oral biofilm using CE-TOFMS and its application possibility as an oral health indicator

研究代表者

高橋 信博（TAKAHASHI NOBUHIRO）
 東北大学・大学院歯学研究科・教授
 研究者番号：60183852

研究成果の概要（和文）：

代表的プラーク細菌およびヒト・プラークを対象とした、キャピラリー電気泳動－飛行時間型質量分析計を用いたメタボローム解析法を確立した。本手法によって、プラーク細菌において、解糖系に加え、これまで不明であったクエン酸回路およびペントースリン酸回路に関する知見を得たほか、少量の口腔バイオフィルムでもメタボローム解析が可能であったことから、口腔バイオフィルムメタボローム解析結果を口腔健康指標に応用できる可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：

Metabolome analysis for the representative plaque bacteria and human oral biofilm using a capillary electrophoresis equipped with a time-of-flight mass spectrometer was established. By this method, a new finding was obtained about the pentose-phosphate pathway and the Krebs's tricarboxylic acid cycle, as well as the Embden-Meyerhof-Parnas pathway. In addition, the metabolome analysis was applicable to a very small amount of oral biofilm. These results suggest that the metabolome data can be used as an indicator of oral health status.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,200,000	2,160,000	9,360,000
2008 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2009 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
年度			
年度			
総計	11,900,000	3,570,000	15,470,000

研究分野：口腔生化学

科研費の分科・細目：歯学・社会系歯学

キーワード：歯学、バイオフィルム、メタボローム、微生物

1. 研究開始当初の背景

長年にわたる口腔バイオフィルム構成微生物叢の解析により、現在では 500 種以上の微生物が確認されるまでになった。この結果は、健全から疾患にわたる口腔バイオフィルム微生物叢の多様性、すなわち「何がいるのか？」に対する答えを私達に提示する。しか

し、齲蝕、歯周炎、口臭という口腔疾患は、微生物の数と種類だけで発症や病状が決まるのではなく、例えば、齲蝕では細菌の糖代謝による有機酸産生というように、その微生物の生物活性、とりわけ代謝活性が伴って始めて発症する。すなわち、口腔バイオフィルムを理解し、疾患リスク評価や病原性コン

トロールを行うためには、微生物の数と種類だけではなく、微生物叢がバイオフィームという環境で、実際にどのような代謝を行い、どのような病原因子や代謝産物を産生しているのか、換言すれば「何をしているのか？」を知ることが不可欠である。そこで本研究では、口腔バイオフィームのメタボローム解析によって「何をしているのか？」を *in vivo* で明らかにし、その結果を齲蝕、歯周炎、口臭という口腔バイオフィーム性疾患のリスク指標、すなわち口腔健康指標として応用することを目的とした。

2. 研究の目的

- (1) キャピラリー電気泳動システムを用いて、口腔バイオフィーム微生物の代謝中間体、代謝産物（終末代謝産物及び情報伝達系代謝産物）の網羅的微量定量法を確立する。
- (2) 歯肉縁上プラーク、歯肉縁下プラーク等の代表的口腔バイオフィームのメタボローム解析を行い、*in vivo* での生物活性と病原性を明らかにする。
- (3) 各種メタボローム解析プロファイルを口腔健康状態と比較することで、新規バイオマーカーの検索を含め、口腔健康指標となる可能性について検討する。

3. 研究の方法

- (1) キャピラリー電気泳動 (CE) – 飛行時間型質量分析計 (TOFMS) を用いた測定法の確立

当初 CE のみによる分析を予定していたが、TOFMS を連結することにより、測定精度と網羅度が格段に上がることから、以下、CE-TOFMS を用いた方法を確立することとした。

CE-TOFMS は Agilent Technologies 社 (Waldbronn, Germany) の機器を、測定に要する泳動用 buffer、シース液、キャピラリーカラムなどは Human Metabolome Technologies (HMT) 社 (鶴岡) のものを用いた。

- (2) 代表的プラーク細菌を用いたメタボローム解析試料の調整

① 培養

代表的プラーク細菌である *Streptococcus mutans* NCTC 10449、*Streptococcus sanguinis* ATCC 10556、*Actinomyces oris* WVU 627、*Actinomyces naeslundii* ATCC 12014 の4菌種を用いた。これらを嫌気グローブボックス内 (N₂:80%, H₂:10%, CO₂:10%) にて 0.5% グルコースを含む複合培地で培養し、対数増殖期に集菌・洗菌を行った。各細菌は、菌懸濁液 (pH 7.0) に調整した。

② グルコース代謝

菌懸濁液を 10 分間予備温浴 (37°C) した後、

10 mM グルコースを加え、経時的に菌懸濁液を回収した。

- iii) メタボローム解析試料の調整

フィルタを用いて菌体のみを回収した後、氷冷 milliQ 水にて洗菌、直ちに氷冷メタノール中に浸漬し、超音波処理を行い、菌体内成分を抽出した。

次いでクロロホルムと milliQ 水を加えて混合した後、遠心によってリン脂質などの分析阻害物質を除去した。水層を限外ろ過フィルターに移し一晩遠心し、さらにろ液は真空遠心機で乾燥後、少量の milliQ 水で再溶解し、これを試料とした。

- (3) ヒト・口腔バイオフィームを用いたメタボローム解析試料の準備

① 口腔バイオフィームの採取

被験者 5 名より、10% グルコース溶液による 1 分間の洗口前と洗口 10 分後に、歯表面に付着した口腔バイオフィーム (歯肉縁上プラーク) を、それぞれ約 10 mg 採取した。

被験者には前日より歯面清掃の停止によるプラーク蓄積を依頼した。また、採取前 2 時間は、飲食を控えてもらった。

② メタボローム解析試料の調整

採取した口腔バイオフィームを計量後、直ちに、氷冷メタノールを加え、超音波処理を行い、菌体内成分を抽出した。以下、代表的口腔細菌と同様。

- (4) メタボローム解析

糖代謝経路すなわち、解糖系、クエン酸回路およびペントースリン酸回路の各代謝中間体を対象とした。これらの代謝中間体の標準物質をコントロールとして定量した。

4. 研究成果

- (1) CE – TOFMS を用いた測定手法の確立

上記手法で調整した代表的プラーク細菌、ヒト・口腔バイオフィーム試料は、ともに 5 μ L という少量で、解糖系、クエン酸回路、ペントースリン酸回路の代謝中間体を網羅的に定量できることが明らかになった。

TOFMS によって決定された各種代謝中間体の m/Z (質量/電荷) を、標準物質の m/Z データベースと比較することで、各種代謝中間体を同定することができた。また、ピーク検出強度より、それぞれの物質の定量も可能であった。さらに、構造異性体のように同じ m/Z を持つ物質があったとしても、そのイオン半径がわずかに異なることから、CE における retention time が異なり、それぞれ別の物質として同定することが可能であった。

以上のことから、CE-TOFMS を用いた本メタボローム解析法により、試料中に含まれる代

謝中間体を網羅的に同定・定量することが可能であることが示された。

(2) CE-TOFMS を用いたメタボローム解析

① 代表的プラーク細菌のメタボローム解析

解糖系に加え、クエン酸回路、ペントースリン酸回路の代謝中間体が検出された。これまでクエン酸回路やペントースリン酸回路に関しての知見はほとんどなかったため、本研究の結果は、口腔細菌がグルコース代謝とともにこれらの回路を実際に利用している可能性を初めて示したものと見える。

グルコース代謝における代謝中間体の変動について、菌種間で類似点および特徴的な点が観察され、同じ酸産生菌でも糖代謝パターンは様々であることが示された。

また、解糖系代謝中間体の結果は、過去の代謝研究の結果と一致する部分が多く見られ、本解析法の信頼性の高さを示しているものと考えられた。

② ヒト・口腔バイオフィルムのメタボローム解析

これまで、試料量が少ないヒト・プラークのメタボローム解析は不可能であったが、本手法を用いた結果、少量の歯肉縁上プラーク(10 mg 前後)でも、解糖系、クエン酸回路及びペントースリン酸回路に属する各種中間体の同定・定量が可能であることが示された。

プラークによる糖代謝動態は、前述の細菌に類似しており、実際のプラーク中でも、これらの細菌によって同様の糖代謝や糖代謝調節が行われていることが示唆された。

また、プラークのメタボローム解析結果(メタボロームプロファイル)には個人差が見られたことから、メタボローム解析が個人の口腔微生物叢の代謝活性の指標、さらには口腔健康の指標となる可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 55 件)

- 1) Takahashi N(3 名中筆頭): Metabolomics of supragingival plaque and oral bacteria. *J Dent Res* 2010 (印刷中). 査読有
- 2) Sato T(4 名中 2 番目), Takahashi N(同 4 番目): Profiling of subgingival plaque biofilm microflora from periodontally healthy subjects and from subjects with periodontitis using quantitative real-time PCR. *J Periodontal Res* 45(3):389-395, 2010. 査読有
- 3) Hanada N(9 名中 8 番目): Tooth loss and intakes of nutrients and foods: a nationwide survey of Japanese dentists. *Community Dent Oral Epidemiol* 38(1):43-49, 2010. 査読有
- 4) Hanada N(9 名中 7 番目), Senpuku H(9 名中 9 番目): Unique functions of hydroxyapatite with mutans streptococci adherence. *Quintessence Int*

41(1):e11-e19, 2010. 査読有

5) Sakamoto M(3 名中筆頭): Hsp60 and 16S rRNA gene sequence relationships among species of the genus *Bacteroides* with the finding that *Bacteroides suis* and *Bacteroides tectus* are heterotypic synonyms of *Bacteroides pyogenes*. *Int J Syst Evol Microbiol*, in press, 2010. 査読有

6) Sakamoto M(5 名中 3 番目): *Slackia equolifaciens* sp. nov., a human intestinal bacterium capable of producing equol. *Int J Syst Evol Microbiol*, in press, 2010. 査読有

7) Sakamoto M(3 名中筆頭): *Prevotella aurantiaca* sp. nov., isolated from the human oral cavity. *Int J Syst Evol Microbiol* 60(3):500-503, 2010. 査読有

8) Sakamoto M(3 名中 2 番目): *Lactobacillus similis* sp. nov., isolated from fermented cane molasses. *Int J Syst Evol Microbiol* 60(1):187-190, 2010. 査読有

9) Takahashi N(4 名中 4 番目): Transient acid-impairment of growth ability of oral *Streptococcus*, *Actinomyces*, and *Lactobacillus*: a possible ecological determinant in dental plaque. *Oral Microbiol Immunol* 24(4): 319-324, 2009. 査読有

10) Takahashi N(6 名中 6 番目): Fluoride released from glass-ionomer cement is responsible to inhibit the acid production of caries-related oral streptococci. *Dent Mater* 25(6): 703-708, 2009. 査読有

11) Takahashi N(7 名中 7 番目): Effects of alpha-amylase and its inhibitors on acid production from cooked starch by oral streptococci. *Caries Res* 43(1): 17-24, 2009. 査読有

12) 高橋信博(単独筆頭): 口腔バイオフィルム細菌叢生態系から見た齲蝕と歯周炎—予防のための「パラダイムシフト」—, In:「特集 未来歯科医学に向けて」, 歯界展望 114(3): 564-568, 2009. 査読無

13) Hanada N(4 名中 3 番目): 3.A longitudinal study of the relationship between diet intake and dental caries and periodontal disease in elderly Japanese subjects. *Gerodontology* 26(2):130-136, 2009. 査読有

14) Hanada N(8 名中 8 番目): Construction of a dental caries prediction model by data mining. *J Oral Sci* 51(1):61-68, 2009. 査読有

15) Hanada N(8 名中 7 番目): Longitudinal evaluation of multi-phasic, odontological and nutritional associations in dentists (LEMONADE Study): study design and profile of nationwide cohort participants at baseline. *J Epidemiol* 19(2):72-80, 2009. 査読有

16) Hanada N(9 名中 7 番目): Relationship between root caries and alveolar bone loss in the first wet-rice agriculturalists of the Yayoi period

in Japan. Arch Oral Biol 54(2):192-200, 2009. 査読有

17) Senpuku H(12名中12番目): E2F-1-deficient NOD/SCID mice developed showing decreased saliva production. Exp Biol Med (Maywood) 234(12):1525-1536, 2009. 査読有

18) Senpuku H(7名中7番目): Inhibiting effects of *Enterococcus faecium* non-biofilm strain on *Streptococcus mutans* biofilm formation. J Microbiol Immunol Infect 42(3):188-196, 2009. 査読有

19) Senpuku H(10名中10番目): Effects of IgY against *Candida albicans* and *Candida* spp. adherence and biofilm formation. Jpn J Infect Dis 62(5):337-342, 2009. 査読有

20) Senpuku H(5名中5番目): The role of anti-PAc (361-386) peptide SIgA antibody in professional oral hygiene of the elderly. Gerodontology 26(4):259-267, 2009. 査読有

21) Senpuku H(5名中5番目): Role of lysine in interaction between surface protein peptides of *Streptococcus gordonii* and agglutinin peptide. Oral Microbiol Immunol 24(2):162-169, 2009. 査読有

22) Senpuku H(8名中8番目): Inhibiting effects of *Streptococcus salivarius* on competence-stimulating peptide-dependent biofilm formation by *Streptococcus mutans*. Oral Microbiol Immunol 24(2):152-161, 2009. 査読有

23) Senpuku H(6名中5番目): E2F1-deficient NOD/SCID mice are an experimental model for dry mouth. J Med Invest 56 Suppl:260-261, 2009. 査読有

24) Sakamoto M(7名中筆頭): Parabacteroides gordonii sp. nov., isolated from human blood cultures. Int J Syst Evol Microbiol 59(Pt 11):2843-2847, 2009. 査読有

25) Sakamoto M(6名中筆頭): *Butyricimonas synergistica* gen. nov., sp. nov. and *Butyricimonas virosa* sp. nov., butyric acid-producing bacteria in the family 'Porphyromonadaceae' isolated from rat faeces. Int J Syst Evol Microbiol 59(7):1748-1753, 2009. 査読有

26) Sakamoto M(4名中筆頭): Diversity of spirochetes in endodontic infections. J Clin Microbiol 47(5):1352-1357, 2009. 査読有

27) Sakamoto M(7名中筆頭): *Prevotella falsenii* sp. nov., a *Prevotella intermedia*-like organism isolated from monkey dental plaque. Int J Syst Evol Microbiol 59(2):319-322, 2009. 査読有

28) Takahashi N(2名中筆頭): Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. Caries Res 42(6): 409-418, 2008. 査読有

29) Takahashi N(3名中3番目):

Chairside-evaluation of pH-lowering activity and lactic acid production of dental plaque:

Correlation with caries-experience and incidence in preschool children. Quintessence Int 39(2): 151-158, 2008. 査読有

30) Takahashi N(6名中4番目): Mutual induction of noncollagenous bone proteins at the interface between epithelial cells and fibroblasts from human periodontal ligament. J Periodontal Res 43(1): 64-75, 2008. 査読有

31) 高橋信博(単独筆頭): 歯の健康力, う蝕予防ツールとしてのトクホ食品—これまでとこれから—, Food Style 21, pp. 26-29, 2008年12月号, 査読無

32) Hanada N(6名中5番目): Longitudinal study on the relationship between serum albumin and periodontal disease. J Clin Periodontol 35(4):291-296, 2008. 査読有

33) Koseki T(8名中7番目): Heparin inhibits osteoclastic differentiation and function. J Cell Biochem 103(6):1707-1717, 2008. 査読有

34) Senpuku H(5名中5番目): Role of activated natural killer cells in oral diseases. Jpn J Infect Dis 61(6):469-474, 2008. 査読有

35) Senpuku H(8名中8番目): Differential expression of the Smb bacteriocin in *Streptococcus mutans* isolates. Antimicrob Agents Chemother 52(8):2742-2749, 2008. 査読有

36) Senpuku H(10名中4番目): Opr86 is essential for viability and is a potential candidate for a protective antigen against biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. J Bacteriol 190(11):3969-3978, 2008. 査読有

37) Senpuku H(5名中2番目): Impact of routine oral care on opportunistic pathogens in the institutionalized elderly. J Med Dent Sci 55(1):7-13, 2008. 査読有

38) Senpuku H(8名中8番目): Glycosylation of the OMP85 homolog of *Porphyromonas gingivalis* and its involvement in biofilm formation. Biochem Biophys Res Commun 365(4):784-789, 2008. 査読有

39) Sakamoto M(4名中筆頭): Molecular analysis of the root canal microbiota associated with endodontic treatment failures. Oral Microbiol Immunol 23(4):275-281, 2008. 査読有

40) Takahashi N(7名中4番目): *In vitro* differentiation of epithelial cells cultured from human periodontal ligament. J Periodontal Res 42(5): 456-465, 2007. 査読有

41) Sato T(5名中2番目), Takahashi N(同5番目): Profiling of bacterial flora in crevices around titanium orthodontic anchor plates. Clin Oral Implants Res 18(1): 21-26, 2007. 査読有

42) Sato T(6名中筆頭), Takahashi N(同6番目):

Nested PCR for the sensitive detection of cariogenic bacteria. *Cariology Today* 3-4: 17-20, 2007. 査読有

43) Hanada N(7名中5番目): Surface properties of resin composite materials relative to biofilm formation. *Dent Mater J* 26(5):613-622, 2007. 査読有

44) Hanada N(4名中3番目): Renal function and periodontal disease in elderly Japanese. *J Periodontol* 78(7):1241-1248, 2007. 査読有

45) Senpuku H(7名中5番目): Effects of oral care on development of oral mucositis and microorganisms in patients with esophageal cancer. *Jpn J Infect Dis* 60(1):23-28, 2007. 査読有

46) Koseki T(6名中5番目): A new portable sulfide monitor with a zinc-oxide semiconductor sensor for daily use and field study. *J Dent* 35(7):552-7, 2007. 査読有

47) Koseki T(8名中6番目): Potential role of high molecular weight hyaluronan in the anti-Candida activity of human oral epithelial cells. *Med Mycol* 45(1):73-79, 2007. 査読有

48) Senpuku H(6名中6番目): Role of salivary tumour necrosis factor alpha in HIV-positive patients with oral manifestations. *Int J STD AIDS* 18(8):565-569, 2007. 査読有

49) Senpuku H(7名中5番目): Effects of oral care on development of oral mucositis and microorganisms in patients with esophageal cancer. *Jpn J Infect Dis* 60(1):23-28, 2007. 査読有

50) Senpuku H(7名中筆頭): Relationships of anti-PAc (361-386) peptide salivary IgA antibody, eosinophils and basophils with periodontal status in the elderly. *FEMS Immunol Med Microbiol* 49(1):84-90, 2007. 査読有

51) Sakamoto M(6名中筆頭): *Prevotella pleuritidis* sp. nov., isolated from pleural fluid. *Int J Syst Evol Microbiol* 57(8):1725-1728, 2007. 査読有

52) Sakamoto M(6名中4番目): *Bacteroides coprophilus* sp. nov., isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol* 57(6):1323-1326, 2007. 査読有

53) Sakamoto M(5名中3番目): *Prevotella copri* sp. nov. and *Prevotella stercorea* sp. nov., isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol* 57(5):941-946, 2007. 査読有

54) Sakamoto M(3名中筆頭): *Barnesiella viscericola* gen. nov., sp. nov., a novel member of the family *Porphyromonadaceae* isolated from chicken caecum. *Int J Syst Evol Microbiol* 57(2):342-346, 2007. 査読有

55) Sakamoto M(3名中筆頭): *Parabacteroides johnsonii* sp. nov., isolated from human faeces. *Int J Syst Evol Microbiol* 57(2):293-296, 2007.

査読有

56) Sakamoto M (4名中筆頭): Bacterial reduction and persistence after endodontic treatment procedures. *Oral Microbiol Immunol* 22(1):19-23, 2007. 査読有

[学会発表] (計 92 件)

1) 鷺尾純平, 高橋信博(3名中3番目): う蝕関連口腔細菌の糖代謝メタボローム解析: 糖代謝機能の類似と相違, 第82回日本生化学大会, 2009年10月22-24日, 神戸

2) 鷺尾純平, 高橋信博(2名中2番目): CE-TOFMSを用いたプラークバイオフィルムの糖代謝メタボローム解析, 第58回日本口腔衛生学会・総会, 2009年10月10日, 岐阜

3) 鷺尾純平, 高橋信博(3名中3番目): CE-TOFMSを用いた *Streptococcus mutans* および *Actinomyces naeslundii* の糖代謝メタボローム解析, 第51回歯科基礎医学学会学術大会, 2009年9月10日, 新潟

4) 鷺尾純平, 高橋信博(3名中3番目): 口腔バイオフィルムのメタボローム解析の試み ~何があるかから、何をしているかへ~, 第51回歯科基礎医学学会学術大会サテライトシンポジウム, 2009年9月9日, 新潟

5) Takahashi N(6名中筆頭), Nakajo K, Asanoumi T, Shibata A, Yagishita Y, Washio J: Short-term inhibition of plaque acidogenicity by NaF-mouthrinse and fluoride retention within dental plaque. ORCA 2009, 1-4 July, 2009, Budapest, Hungary

6) Takahashi N(単独筆頭): Metabolic activity of oral microbial ecosystem in health and disease. The 1st Tohoku-Forsyth Symposium, 10 March, 2009, Boston, USA

7) Takahashi N(単独筆頭): Ecological dynamics of caries-associated oral biofilm: involvement of mutans streptococci and non-mutans bacteria, Symposium 1 "Oral Biofilm Today", The 56th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, 29 November, 2008, Nagoya

8) Takahashi N(単独筆頭): Plaque pH telemetry method of tooth friendly international and Japanese dental FOSHU, Workshop on Oral Health, 2008年11月10日, 北京, 中国

9) 小関健由(8名中筆頭), 高橋信博(同3番目), : 東北地方の地域歯科保健推進に向けた東北大学の取り組み—東北大学地域歯科保健推進室の設置—, 第19回日本口腔衛生学会・東北地方会, 2007年5月26日, 仙台

10) 鷺尾純平, 佐藤拓一(4名中2番目), 高橋信博(同4番目): 舌苔と口臭—舌苔常在細菌の口臭産生への関与—, 第49回歯科基礎医学学会学術大会サテライトシンポジウム, 2007年8月29日, 札幌

11) 鷺尾純平, 高橋信博(2名中2番目): 舌苔構成細菌と口臭—舌苔常在菌による口臭の産生

一、口鼻臭臨床研究会 第2回学術集会シンポジウム, 2007年6月24日, 名古屋

[図書] (計 23 件)

- 1) Takahashi N (5 名中 3 番目): Experimental Ti-Ag alloys inhibit biofilm adhesion. In: T. Sasano and O. Suzuki (eds.) Interface Oral Health Science 2009, Springer, New York, 283-285, 2010.
- 2) Takahashi N (6 名中 6 番目): Short-term effect of fluoride on acid production by *Streptococcus mutans*. In: T. Sasano and O. Suzuki (eds.) Interface Oral Health Science 2009, Springer, New York, 269-270, 2010.
- 3) Takahashi N (6 名中 6 番目): Short-term effect of single NaF-mouthrinse on glucose-induced pH fall in dental plaque. In: T. Sasano and O. Suzuki (eds.) Interface Oral Health Science 2009, Springer, New York, 267-268, 2010.
- 4) Takahashi N (4 名中 4 番目): Hydrogen-sulfide production from various substrates by oral *Veillonella* and effects of lactate on the production. In: T. Sasano and O. Suzuki (eds.) Interface Oral Health Science 2009, Springer, New York, 250-251, 2010.
- 5) Takahashi N (5 名中 5 番目): New quantitative fluorometry for evaluating oral bacteria adhesion to biomaterials. In: T. Sasano and O. Suzuki (eds.) Interface Oral Health Science 2009, Springer, New York, 215-216, 2010.
- 6) 高橋信博 (単独筆頭): 第5章う蝕とミュータンスレンサ球菌 (1. ミュータンスレンサ球菌の自然史/2. ミュータンスレンサ球菌のう蝕病原性/3. 生態学的視点から見た、う蝕とミュータンスレンサ球菌), In: う蝕学—チェアサイドの予防と回復のプログラム—, 田上順次, 花田信弘, 桃井保子 (編), 永末書店, p. 207-212, 2008年3月
- 7) 高橋信博 (単独筆頭): 硬組織 (1. 骨 2. 歯と歯周組織) in 器官の生化学, In: シンプル生化学改訂第5版, 林典夫, 廣野治子 (編), 南江堂, p.305-307, 2008年2月20日
- 8) Takahashi N (3 名中 3 番目): Gelatinase activity in human saliva and its fluctuation in the oral cavity. In: M. Watanabe and O. Okuno (eds.) Interface Oral Health Science 2007, Springer, Tokyo, pp. 291-292, 2007.
- 9) Takahashi N (5 名中 5 番目): Fluoride released from glass-ionomer cement is responsible to inhibit the acid production of caries-related oral streptococci. In: M. Watanabe and O. Okuno (eds.) Interface Oral Health Science 2007, Springer, Tokyo, pp. 263-264, 2007.
- 10) Takahashi N (5 名中 5 番目): The effect of amylase and its inhibitors on acid production from starch by *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis*. In: M. Watanabe and O. Okuno (eds.) Interface Oral Health Science 2007,

Springer, Tokyo, pp. 261-262, 2007.

- 11) Takahashi N (4 名中 4 番目): Inhibitory effects of maltotriitol on the growth and the adhesion of mutans streptococci. In: M. Watanabe and O. Okuno (eds.) Interface Oral Health Science 2007, Springer, Tokyo, 257-258, 2007.
- 12) Takahashi N (6 名中 6 番目): The hydrogen sulfide production by oral *Veillonella*: effects of substrate and environmental pH. In: M. Watanabe and O. Okuno (eds.) Interface Oral Health Science 2007, Springer, Tokyo, pp. 219-224, 2007.
- 13) Sato T (4 名中 2 番目), Takahashi N (同 4 番目): Profiling of subgingival plaque biofilm microflora of healthy and periodontitis subjects by real-time PCR. In: M. Watanabe and O. Okuno (eds.) Interface Oral Health Science 2007, Springer, Tokyo, pp. 213-218, 2007.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: バイオフィルム抑制型抗菌性チタン合金
発明者・権利者: 高橋正敏, 中條和子, 奥野攻,
高橋信博, 菊地聖史, 高田雄京, 佐々木啓一
種類: 特許権、番号: 特願 2008-294012
出願年月日: 2008年11月18日、国内

[その他] ホームページ等 無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 信博 (TAKAHASHI NOBUHIRO)
東北大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号: 60183852

(2) 研究分担者

花田 信弘 (HANADA NOBUHIRO)
鶴見大学・歯学部・教授
研究者番号: 70180916

小関 健由 (KOSEKI TAKEYOSHI)
東北大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号: 80291128

泉福 英信 (SENPUKU HIDENOBU)
国立感染症研究所・細菌第一部・室長
研究者番号: 20250186

佐藤 拓一 (SATO TAKUICHI)
東北大学・大学院歯学研究科・講師
研究者番号: 10303132

坂本 光央 (SAKAMOTO MITSUO)
独立行政法人理化学研究所・微生物材料
開発室・協力研究員
研究者番号: 50321766