

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390428

研究課題名(和文) HACEK群口腔細菌による心臓・血管疾患発症病因機序の解明と予防方策への展開

研究課題名(英文) Study on the elucidation and prevention for cardiovascular disorder by HACEK group oral bacteria

研究代表者

苔口 進 (Kokeguchi, Susumu)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授

研究者番号：10144776

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円、(間接経費) 4,470,000円

研究成果の概要(和文)：細菌学的また疫学的研究から口腔細菌は糖尿病をはじめ全身健康、呼吸器や心臓血管疾患との関連が明らかになった。中でもHACEK群細菌は感染性心内膜炎の病因菌として指摘されている。本研究では*A. actinomycetemcomitans*(Aa)や口腔内メタン生成Archaeaにおける病原因子候補を調べ、また実際の心内膜炎患者の臨床的、細菌学的な特徴についても調べた。Aaの表層エノラーゼやRNAシャペロン蛋白HfqまたArchaeaのgroup IIシャペロニンについて検討した。さらにアミノペプチダーゼ阻害剤やビタミンK誘導体は新しい治療薬としての可能性を探るためにその抗菌活性について調べた。

研究成果の概要(英文)：Several microbiologic and epidemiologic studies have suggested an association between oral bacteria and systemic health such as diabetes, respiratory diseases and cardiovascular diseases. The HACEK organisms (*Haemophilus* species, *Aggregatibacter* species, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, and *Kingella* species) among oral bacteria are noted as the pathogens of infective endocarditis. The aim of this study is to determine the possible pathogenic factors of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and oral methanogenic Archaea on infective endocarditis, and to analyze clinical and microbiological characteristics of the patients with infective endocarditis. Cell surface enolase and RNA chaperone protein, Hfq in *A. actinomycetemcomitans* and group II chaperonin of oral methanogenic Archaea were further characterized. The antimicrobial activity of inhibitor for methionine aminopeptidase and vitamin K analogues were also examined as a candidate of new therapeutic agents.

研究分野：歯学

科研費の分科・細目：病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：感染症 歯周病細菌 HACEK群細菌 心臓・血管疾患

1. 研究開始当初の背景

歯周病は口腔局所の炎症に留まらず、糖尿病や心臓疾患など生活習慣病との関連性が明らかにされ、現在、口腔の健康維持は全身的な健康を左右する重要な課題であるとされ、注目されている。なかでも心臓・血管疾患は日本における3大死亡原因の1つに挙げられる。特に心臓・血管疾患の中で、心臓の弁膜や内膜に細菌が感染し、それらが傷害されて発症する感染性心内膜炎 (Infective Endocarditis) が臨床的、問題となっている。感染性心内膜炎からは、HACEK 群細菌種 (*Haemophilus* species, *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* および *Kingella kingae*) と称される特定の口腔内グラム陰性細菌種が病因菌として同定されているが、その病態や発症機序などについては未だ解明されていない。

2. 研究の目的

口腔細菌に起因する歯性感染症の中で重篤な症状となる感染性心内膜炎、心臓弁膜症、冠動脈疾患などの心臓・血管疾患の病態は未だ不明である。口腔内感染巣と感染性心内膜炎の関連は昔から論じられているが、American Heart Association のガイドラインをはじめ、歯科処置による菌血症と心内膜炎との関連も指摘している。心内膜炎の原因菌として口腔内常在菌種が検出されることが多いが、なかでも HACEK 群細菌種が心臓・血管疾患に密接に関連すると言われている。本研究では、心臓・血管疾患に密接に関連する HACEK 群細菌種の中で *A. actinomycetemcomitans* を取り上げ、1) 心臓・血管細胞への付着や障害に関わる病原因子の特定、さらに慢性細菌感染症における免疫反応様態の解析、2) 細菌増殖やバイオフィルム形成の新規阻害化合物の探索、3) 実際の心臓・血管疾患を有する患者特に心内膜炎発症患者を対象してその原因菌の分子遺伝学的分析、を目的に研究を行った。

3. 研究の方法

1) 病原因子の探索研究

HACEK 群細菌種の中で *A. actinomycetemcomitans* および近年歯周病との関わりが指摘されている口腔内メタン生成古細菌 *Methanobrevibacter oralis* の病原因子について分子生物学的に解析した。特に *A. actinomycetemcomitans* については表層蛋白のエノラーゼや RNA シャペロン Hfq を中心にまた *M. oralis* についてはヒトのグループ II シャペロニン (Cpn) と同性的の高い分子である CCT について調べた。さらに慢性細菌感染症として歯周病と並び称される *Helicobacter pylori* 感染と免

疫応答についても検討した。

2) 新規抗菌化合物の探索

A. actinomycetemcomitans の必須遺伝子であるメチオニンアミノペプチダーゼ (MetAP) をターゲットとしてそれに対する阻害化合物やビタミン K 誘導体について新しい治療薬としての可能性を探るためにその抗菌活性を調べた。また MetAP の酵素活性測定は、L-methionine-4-methylcoumaryl-7-amide (Met-MCA) から遊離される 7-amino-4-methylcoumarin (AMC) の蛍光 (λ_{ex} 360 nm, λ_{em} 460 nm) を経時的に測定した。

3) 心臓・血管疾患を有する患者からの分離細菌の分析

HACEK 群細菌種を含め口腔細菌が心臓・血管疾患の発症や増悪に関わることは知られているが、実際の心内膜炎や心臓弁膜症の患者からの検査試料 (血液培養) について、16S リボソーム遺伝子を指標として病原細菌を分析・同定した。また口腔内と病巣 (血液培養) の細菌種の同一性については random amplification of polymorphic DNA (RAPD) 法を用いて解析した。

4. 研究成果

1) 病原因子の探索研究

Hfq は non-coding RNA と共に mRNA に作用し、病原性に関連する蛋白質の発現を調節する細菌種に保存されている RNA シャペロンである。そこで、*A. actinomycetemcomitans* の *hfq* 欠損株を作成し、Hfq の蛋白質発現制御と病原性への関与について調べた。*hfq* 欠損株の蛋白質プロファイルを解析した結果、親株と比較して、複数の蛋白質発現に差を認められた。また、上皮侵入試験において、細胞侵入した細菌数を算出した結果、*hfq* 欠損株では有意にその数が減少していた。*A. actinomycetemcomitans* の Hfq は蛋白質の発現制御に関与し、特に上皮侵入に関連した遺伝子の発現調節に関与し、病原性にも関わる事が示唆された。

重度の歯周炎局所で検出率の高い古細菌である *M. oralis* のシャペロニン (Cpn) とヒトのグループ II Cpn である CCT が同性的の高い分子である。そこで、*M. oralis* の Cpn が自己免疫応答を誘導している可能性を歯周病患者、自己免疫疾患患者および健常者の血清を用いて *M. oralis* の Cpn ならびにヒト CCT サブユニットに対する免疫応答性を解析した。CCT3、CCT4、CCT8 に対して健常者群よりも患者群で血清反応性が高いため、同サブユニットが自己抗体の標的となっていることが示唆された。一方、HSP60 に対してはどの患者群も血清反応性が非常に弱かったことから、

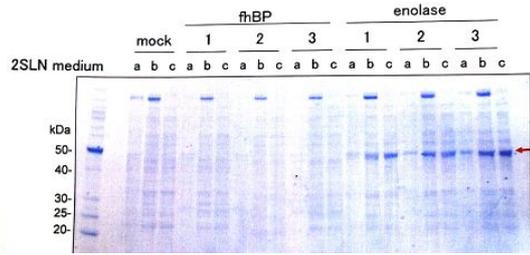
CCTの方が自己免疫応答を誘導しやすいことが示唆された。*M. oralis*のCpnに対しては健常者を含む全ての被験者群で強い血清反応を示すものが多く、これは全身に生息する古細菌のCpnとの交差反応によるものであろう。

慢性細菌感染症として歯周病と並び称される*H. pylori*の胃粘膜感染について比較検討するために、動脈硬化への関わりについて調べた。*H. pylori*は、胃の粘膜という局所に慢性感染することにより、免疫応答を惹起させIgG抗体価の上昇を認める。そこで、LDL受容体やApoEの遺伝子をヘテロにノックアウトしたC57/B16マウス(*ldlr*+/-、*apoE*+/-)に高脂肪食を与え、さらに*H. pylori*を経口感染させ、動脈硬化発症の有無や免疫反応を解析した。*H. pylori*の胃への感染により誘導されたHSP60を認識するTリンパ球が、血管内皮細胞上に出現しているヒトのHSP60に交叉反応して活性化され、Th1優位の反応を起こし、動脈硬化を発症することが推察された。また、患者血清を用い、菌体抗原、菌およびヒトのHSP60に対する抗体価を測定したところ、とくにヒトのHSP60に対する抗体の上昇は、動脈硬化発症と有意に関連することが明らかとなった。歯周病細菌のHSP、また*M. oralis*のCpnの心臓血管疾患への関わりについて調べる足掛かりとなる知見を得た。

さらに患者活性中の活性酸素種の中でもヒドロキシルラジカルとスーパーオキシドを特異的に消去する抗酸化力を、ESR法にて測定した。従来の血清中の酸化ストレス度(ヒドロペルオキシド濃度の測定)と抗酸化力(HCIOの減少量の測定)や、歯周病原性細菌(*Porphyromonas gingivalis*、*Prevotella intermedia*、*A. actinomycetemcomitans*、*Eikenella corrodens*)に対する血清抗体価も併せて測定した。その結果、歯周病の状態が悪い患者者ほど、ヒドロキシルラジカルやスーパーオキシドの消去能が高かった。さらに、歯周病の状態が悪い者ほど、酸化ストレス度と*P. gingivalis*に対する抗体価が高かった。また、酸化ストレス度と*P. gingivalis*、*P. intermedia*、*E. corrodens*の血清抗体価とは正の相関関係があることも認められた。以上のことから、酸化ストレスの増加が歯周病に有害であり、心臓・血管疾患を含めて全身健康にも影響を及ぼす可能性が示された。

また、*A. actinomycetemcomitans*の新規病原因子として、髄膜炎菌で補体系を攪乱するとされるh因子結合蛋白(fhBP)と細菌表面にあって細菌の付着また免疫反応に関連するエノラーゼを特定した。リンコンピナント蛋白発現系として*Brevibacillus*

*choshinensis*発現ベクターを用いて構築した。エノラーゼでは蛋白発現が認められたが、fhBPについては発現できなかった(下図)。これら細菌蛋白についても患者血清反応を調べ、病原性の解明に役立てたい。



2) 新規抗菌化合物の探索

2,3-dichloro-1,4-naphthoquinoneおよび各種vitamin Kやnaphthoquinone誘導体についてディスク拡散法で*A. actinomycetemcomitans*の増殖阻害活性を調べた。その結果、結核菌MetAP酵素活性阻害や増殖阻害活性が認められた2,3-dichloro-1,4-naphthoquinoneは*A. actinomycetemcomitans*に対しても若干の増殖阻害活性が認められた。一方vitamin Kの中でも、menadione(vitamin K3)やvitamin K5さらにはplumbaginがより*A. actinomycetemcomitans*の増殖を阻害することが判った(表1)。一方、調べたいずれの化合物も大腸菌に対してはその阻害活性は弱かった(表1)。

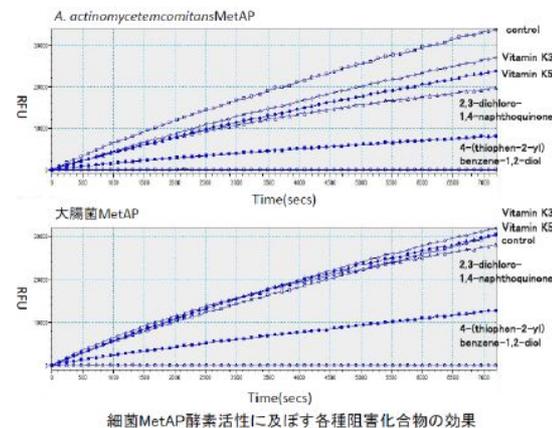
表1. ディスク拡散試験法による各種化合物の*A. actinomycetemcomitans*に対する抗菌活性

| 化合物 | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 9) | 10) | 11) | 12) |
|------------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|
| <i>E. coli</i> NIH JC-2 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 9 | 8 | 12 | 13 | 10 | 9 | 15 |
| <i>S. aureus</i> FDA 209P | 8 | 10 | 9 | 8 | 8 | 25 | 8 | 30 | 36 | 16 | 9 | 31 |
| <i>A. actinomycetemcomitans</i> Y4 | 8 | 15 | 9 | 8 | 8 | 45 | 8 | 42 | 45 | 11 | 8 | 25 |
| <i>S. mutans</i> NCTC10449 | 8 | 10 | 10 | 8 | 8 | 60 | 8 | 44 | 58 | 9 | 9 | 23 |

阻止円の直径(mm); ディスクの直径8mm) 化合物はDMSOに溶解してディスクに1mgを塗布した。

- 1) DMSO, 2) 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone, 3) 2,3-dibromo-1,4-naphthoquinone, 4) 2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone (Phylloquinone; vitamin K1), 5) 2-methyl-3-farnesyl-farnesyl-1,4-naphthoquinone (Menadiquinone; vitamin K2), 6) 2-methyl-1,4-naphthoquinone (Menadiolone; vitamin K3), 7) 1,4-Diacetoxy-2-methylnaphthalene (Menadiol diacetate; vitamin K4), 8) 2-Methyl-4-amino-1-naphthol (vitamin K5), 9) 5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone (Plumbagin), 10) 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone), 11) 5,8-Dihydroxy-2-[[1-(beta,beta-dimethylacryloyloxy)-4-methyl-3-pentenyl]-1,4-naphthalenedione ((beta,beta-Dimethylacryl)shikoronin), 12) 4-(thiophen-2-yl)benzene-1,2-diol

大腸菌MetAP阻害化合物のひとつとして知られる4-(thiophen-2-yl)benzene-1,2-diolが*A. actinomycetemcomitans*および大腸菌のMetAPに対して最も強い阻害活性を示した(下図)。結核菌MetAPの阻害化合物として見出された2,3-dichloro-1,

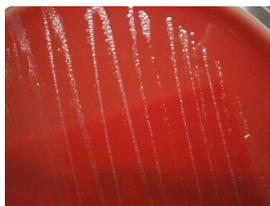


細菌MetAP酵素活性に及ぼす各種阻害化合物の効果

4-naphthoquinone は大腸菌 MetAP に対して阻害活性は弱く、また構造が類似した vitamin K3 や vitamin K5 もディスク拡散試験法での抗菌活性と同様に大腸菌 MetAP に対する阻害活性は弱かった。一方、*A. actinomycetemcomitans* MetAP に対しては、抗菌活性が認められた vitamin K3 や vitamin K5 は 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone と同程度の阻害活性を示した。また plumbagin や juglone にも *A. actinomycetemcomitans* MetAP に対して同様な阻害活性が認められた。naphthoquinone 誘導体は生薬や天然物などに含まれることから、今後の新規阻害化合物探索また開発において候補化合物のひとつとして興味深い。

3) 心臓・血管疾患を有する患者からの分離細菌の分析

心臓・血管疾患の密接に関連する HACEK 群細菌種の中で特に珍しい *Cardiobacterium valvarum* を術後弓部大動脈グラフト感染症から見出した。本菌は HACEK 群細菌種に属し、2004 年に初めて報告された後、これまで世界的に 10 例の報告があるのみである。患者は 6 年前に胸部大動脈瘤に対して弓部大動脈置換術を施行、術直後より中等度の動脈弁逆流症、歯肉増殖症を認め、3 年ほど前には抜歯に伴う歯肉炎に対する治療歴を有する 53 歳男性。持続する全身倦怠感、食欲不振、体重減少および夜間盗汗を主訴に大学病院に来院した。受診時、著明な歯肉増殖があり、感染性心内膜炎が疑われ、CT、PET-CT にて弓部大動脈のグラフト周囲に炎症所見を認め、血液培養を行ったが、増殖が遅く約 60 時間の培養を要した(右図)。コロニーからグラム陰性桿菌を認めた。



生化学的性状に基づく自動細菌同定機器では菌種同定には至らず、最終的に細菌 16S rRNA 解析によってようやく *C. valvarum* と同定できた。患者は 3 年ほど前には抜歯に伴う歯肉炎に対する治療歴を有しており、口腔疾患との関わりが疑われたが、本菌の感染経路や心臓・血管疾患への病原性などの解明には至らず、今後の課題となった。本菌 *C. valvarum* および HACEK 群細菌種はおもに感染性心内膜炎を起こすが、症状に乏しく潜行性に進行するため診断時には巨大疣贅を形成していることが多く、弁置換術を要する症例が多い。特にこれらの菌種同定は困難であり、16S rRNA 配列解析などの遺伝子学的分析や最新の質量分析機器による分析が心臓・血管疾患における微生物学的診断には特

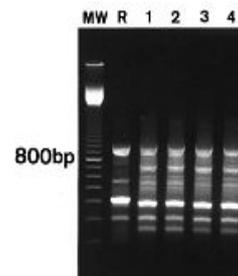
に有用である。

抗生剤治療にもかかわらず 4 か月間増悪、寛解を繰り返す発熱のため大学病院循環器内科を受診した 67 才、男性。心エコー検査で大動脈弁に疣贅があり、血液培養検査でグラム陽性球菌を検出した(下図)ことから、当初 *Streptococcus* による心内膜炎が疑われ、口腔内の精査を実施した。独立した 3 回の血液培養検査の最終結果、自動細菌同定機器では



いずれも *Glanulicatella elegans* が疑われたが、16S rRNA 配列解析によって *Enterococcus faecalis* と確定でき、本菌が原因の感染性心内膜炎と診断された。口腔内所見でのブランクコントロールは非常に良好であった。全顎的に PPD は 3mm 以下であり、BOP は 0% であった。レントゲン写真からも感染病巣を疑う像はなかった。心内膜炎の原因菌と口腔内との関連を調べるため、口腔粘膜上の細菌を採取・分離し、さらに中央検査部から血液培養検出菌の供与を受け、両菌を遺伝子レベルで比較した。血液培養および口腔内から分離培養した *E. faecalis*

菌株について、RAPD 法で同一性を確認したところ、遺伝子レベルでも一致が認められた(右図)。心内膜炎の原因菌が口腔粘膜上にも存在することを示した結果は、口腔が心内膜炎の感染経路となり得ることを示唆する。口腔内には 700 菌種を超える多くの細菌種が生息している。HACEK 群細菌種以外の細菌種についても心臓・血管疾患の病因菌として、血液培養を含め今後精査する必要がある。



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 8 件)

Sako S, Kariyama R, Mitsuhashi R, Yamamoto M, Wada K, Ishii A, Uehara S, Koikeguchi S, Kusano N, Kumon H. Molecular epidemiology and clinical implications of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urine. Acta Medica Okayama, 2014;68(2):89-99. (<http://escholarship.lib.okayama-u.ac.jp/amo/vol68/iss2/4>)(査読有り)

Amgalanbaatar A, Shimomura H, Hosoda K, Hayashi S, Yokota K, Hirai Y. Antibacterial activity of a novel synthetic progesterone species carrying a linoleic acid molecule against *Helicobacter pylori* and the hormonal effect of its steroid on a murine macrophage-like cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 ;140:17-25. (doi:10.1016/j.jsbmb.2013.10.023) 査読有り)

Hagiya H, Onishi N, Ebara H, Hanayama Y, Kokeguchi S, Nose M, Kusano N, Otsuka. Disseminated gonococcal infection in an elderly Japanese man. *Internal Medicine*, 2013;52(23):2669-2673. (https://www.jstage.jst.go.jp/article/intermedicine/52/23/52_52.1033/_pdf) (査読有り)

Maeda H, Hirai K, Mineshiba J, Yamamoto T, Kokeguchi S, Takashiba S. Medical microbiological approach to Archaea in oral infectious diseases. *Japanese Dental Science Review*, 2013;49(2):72-78. (<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdsr.2013.01.002>) (査読有り)

Hirai K, Maeda H, Omori K, Yamamoto T, Kokeguchi S, Takashiba S. Serum antibody response to group II chaperonin from *Methanobrevibacter oralis* and human chaperonin CCT. *Pathogens and Disease*, 2013; 68(1):12-19. (<http://dx.doi.org/10.1111/2049-632X.12041>) (査読有り)

狩山玲子, 公文裕巳, 特集: 抗菌薬多剤併用療法の理論と実践「バイオフィルム感染症に対する抗菌薬併用療法」、化学療法の領域, 2012, 28(9), 57-64. (https://www.iyaku-j.com/iyakuj/system/M2-1/summary_viewer.php?trgid=25418) (査読有り)

小熊恵二, 横田憲治, 松浦栄次, 申蓮花, Dwi Fatmawat, 西田奈々, 江藤真由美, 草地省蔵, 中村一文, 喜多雅英, 武進. [*Helicobacter pylori* 感染と生活習慣病 2012] *Helicobacter pylori* 感染と動脈硬化 (解説 / 特集). *Helicobacter Research*, 2012;16(1), 32-39. (http://www.sentan.com/cgi-bin/db_n.cgi?mode=view_backno&no=847) (査読有り)

Soga Y, Maeda Y, Ishimaru F, Tanimoto M, Maeda H, Nishimura F, Takashiba S. Bacterial substitution of coagulase-negative staphylococci for streptococci on the oral mucosa after hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer*, 2011;19(7):995-1000. (doi:

10.1007/s00520-010-0923-9) (査読有り)

(学会発表) (計 17 件)

横田憲治, 鈴木綾, 美間健彦, 鈴木智典, 山本由弥子, 松下治, 小熊恵二, 林俊治, 平井義一, ピロリ菌抗体陰性早期胃癌患者における抗体価の検討, 第 87 回日本細菌学会総会, 2014 年 3 月 26-28 日, 東京都江戸川区

狩山玲子, 堀賢司, 村上圭史, 光畑律子, 和田耕一郎, 石井亜矢乃, 渡辺豊彦, 三宅洋一郎, 公文裕巳, 新規マウス薬効評価系の構築に向けた緑膿菌性尿路バイオフィルム感染症モデルの作製, 第 48 回緑膿菌感染症研究会, 2014 年 1 月 24-25 日, 長崎県長崎市

萩谷英大, 小川弘子, 寺坂友博, 木村耕介, 早稲田公一, 花山宜久, 大塚文男, 荻口進, 三好亨, 草野展周, *Cardiobacterium valvarum* による術後弓部大動脈グラフト感染症の初報告例, 第 109 回日本内科学会中国地方会, 2013 年 11 月 23 日, 岡山県岡山市

Tamaki N, Yoshino F, Fukui M, Hayashida H, Yoshida A, Kitamura M, Kawasaki, Nakazato M, Maeda T, Kokeguchi S, Lee MC, Saito T, Ito H-O, Salivary antioxidant activity, cytokines and periodontitis: The Nagasaki island study. 2nd IADR-APR (asia pacific region), 2013 年 8 月 21-23 日, Bangkok, Thailand

李海, 村上純, 大原直也, 中山真彰, 荻口進, 玉村亮, 辻極秀次, 長塚仁, 此内浩信, 柳文修, 畝坪輝寿, 久富美紀, 浅海淳一, 口腔癌細胞株に対する 5-FU・BCG 生菌併用療法の検討, 第 22 回硬組織再生生物学会学術大会・総会, 2013 年 8 月 22 日, 神奈川県横浜市

狩山玲子, 堀賢司, 光畑律子, 村上圭史, 和田耕一郎, 石井亜矢乃, 渡辺豊彦, 三宅洋一郎, 公文裕巳, マウスを用いた緑膿菌性尿路バイオフィルム感染症モデルの作製, 第 27 回 Bacterial Adherence & Biofilm 学術集会, 2013 年 7 月 13 日, 東京都文京区

平井公人, 前田博史, 山城圭介, 大森一弘, 峯柴淳二, 山本直史, 荻口進, 高柴 正悟, *Methanobrevibacter oralis* およびヒトのグループ II シャペロニンに対する免疫応答の解析, 第 56 回 春季日本歯周病学会学術大会, 2013 年 5 月 30 日 - 6 月 1 日, 東京都江戸川区

Watanabe A, Satoh N, Tamaki N, Kokeguchi S, Infection control awareness among

American and Japanese dental hygienist students. 91th General Session & Exhibition of the IADR, 2013年3月20 - 23日, Seattle, USA

狩山玲子、シンポジウム3「バイオフィルム制御に向けての挑戦的アプローチ」「医学領域におけるバイオフィルムとその制御法の開発」第86回日本細菌学会総会、2013年3月18-20日、千葉県千葉市

大西信彦、江原弘貴、金森達也、神崎資子、筑木隆雄、花山宜久、草野展周、大塚文男、豊岡伸一、蒼口進、播種性淋菌感染症の1例、第107回日本内科学会中国地方会、2012年11月24日、広島県広島市

奥井明美、曾我賢彦、山中玲子、森田学、蒼口進、口腔粘膜上細菌と心内膜炎原因菌の同一性を遺伝子レベルで検討した一症例、日本歯科保存学会2012年度秋季学術大会、2012年11月22-23日、広島県広島市

佐古真一、狩山玲子、山本満寿美、石井亜矢乃、和田耕一郎、上原慎也、渡辺豊彦、公文裕巳、光畑律子、蒼口進、尿路由来メタロ-ラクタマーゼ産生緑膿菌のバイオフィルム形成能および分子疫学的検討、第60回日本化学療法学会西日本支部総会、第55回日本感染症学会中日本地方会学術会議、第82回日本感染症学会西日本地方会学術集会、2012年11月5-7日、福岡県福岡市

田口裕子、前田博史、峯柴史、平井公人、山部こころ、蒼口進、高柴正悟、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* におけるRNAシャペロン(Hfq)の蛋白質発現制御と病原性への関与、第55回春季日本歯周病学会学術大会、2012年5月17-19日、北海道札幌市

横田憲治、西田奈々、山本幸子、新井俊晃、小熊恵二、ピロリ菌感染診断用ELISA抗原の検討、第58回日本臨床検査医学会学術集会、2011年11月17-20日、岡山県岡山市

田口裕子、前田博史、峯柴史、平井公人、山部こころ、蒼口進、高柴正悟、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* におけるRNAシャペロン(Hfq)の蛋白質発現制御と病原性への関与、第32回岡山歯学会総会・学術集会、2011年11月13日、岡山県岡山市

蒼口進、歯科診療における汚染状況の把握とその対策について、第20回日本口腔感染症学会総会・学術集会、2011年11月13日、神奈川県横浜市

Watanabe A, Satoh N, Tamaki N, Koikeguchi S, Evaluation of contamination on dental PPE using an ATP-bioluminescence method. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress(IUMS2011), 2011年9月6-10日、北海道札幌市

〔図書〕(計 0件)
該当なし

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)
該当なし

取得状況(計 0件)
該当なし

〔その他〕
ホームページ等
岡山大学歯学部
<http://www.okayama-u.ac.jp/user/dent/>
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
<http://www.hsc.okayama-u.ac.jp/mdps/>
医歯学系総合研究業績
http://www.okayama-u.ac.jp/user/med/Gyoseki/Gyoseki_md/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

蒼口進 (KOKEGUCHI SUSUMU)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号：10144776

(2) 研究分担者

前田博史 (MAEDA HIROSHI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号：00274001

村上純 (MURAKAMI JUN)
岡山大学・大学病院・助教
研究者番号：40362983

狩山玲子 (KARIYAMA REIKO)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：40112148

横田憲治 (YOKOTA KENJI)
岡山大学・大学院保健学研究科・准教授
研究者番号：00243460

(3) 連携研究者

西村英紀 (NISHIMURA FUSANORI)
広島大学・医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：80208222