

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670800

研究課題名(和文) 赤色素オルニチンラムノリピドによる口腔常在細菌のニッチ拡大機構の解析

研究課題名(英文) Analysis of ornithine rhamnolipid-like pigment from oral bacteria

## 研究代表者

川端 重忠 (Kawabata, Shigetada)

大阪大学・歯学研究科(研究院)・教授

研究者番号：50273694

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：近年、様々な色素産生病原性細菌において、色素は病原性に関与することが報告されてきた。本研究では、口腔常在細菌である*P. acnes* が産生するGNAT (GCN5-related N-acetyltransferase) が本菌のオルニチンラムノリピド様色素産生に重要であることを明らかにした。また、*P. acnes*の溶血活性は色素産生に起因することを証明した。近年、*P. acnes*はサルコイドーシスの起因菌であることが報告されている。今後、*P. acnes*による毒素性赤色素とサルコイドーシスの関連性が明らかになれば、色素を標的としたサルコイドーシスの新たな治療法の確立に繋がると考える。

研究成果の概要(英文)：Pigments are produced from numerous bacterial species. Although several pigments possess hemolytic and cytotoxic properties, their roles in virulence of bacterial pathogens is not fully appreciated. In this study, we found that GNAT (GCN5-related N-acetyltransferase) is related to ornithine rhamnolipid-like pigment synthesis of *Propionibacterium acnes*. Moreover, we demonstrated that the pigmentation is responsible for their hemolytic activity. *P. acnes* is known to be associated with sarcoidosis. Our results suggest that targeting of *P. acnes* pigment could serve as a novel strategy to treatment for sarcoidosis.

研究分野：細菌学

キーワード：口腔細菌 細菌由来色素

## 1. 研究開始当初の背景

1932年にドイツ人医師である Gerhard Domagk により赤色アゾ色素 (プロントジル) に抗菌性が見いだされて以来、合成色素のみならず多数の生物由来色素が同定され、医薬品や工業分野で応用されている。これまで細菌由来色素の抗菌性が主に脚光を浴びてきたが、近年、様々な色素産生病原性細菌において、色素は病原性に関与することが報告されてきた。B 群レンサ球菌は、ポリエン系赤色色素であるグラナダエン(オルニチンラムノリピド)を細胞毒として分泌し、感染局所から深部組織へと伝播する (Whidbey *et al.*, 2013. *J Exp Med*, 210: 1265-1281)。オルニチンラムノリピドの構成脂質であるラムノリピド分子は、 $\beta$ -ディフェンシン2の産生を抑制し、多形核白血球にネクローシスを誘導する (Dössel *et al.*, 2012. *Cell Microbiol*, 14: 1364-1375; Jensen *et al.*, 2007. *Microbiology*, 153: 1329-1338)。興味深いことに、オルニチンラムノリピド生合成を担うと推定される遺伝子群が一部の口腔常在細菌のゲノム上に存在することを認めた。したがって、口腔フローラ形成細菌によるオルニチンラムノリピド産生が内因性感染症の発症に関与する可能性が示唆された。

## 2. 研究の目的

基礎心疾患を持つ患者が観血的歯科処置を受ける際、感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドラインに従い、細菌性心内膜炎の発症を予防する目的で抗菌薬が投与される。しかしながら、常在細菌の代謝物が種々の口腔細菌の深部組織や血流への伝播を促進させるのであれば、免疫能低下・基礎疾患が認められる患者や高齢者を対象とした新たな予防法を講ずる必要性が生じる。本研究では、口腔細菌が産生する毒素性色素に着目し、全身疾患に関与する口腔細菌の新たなリスクファクターもしくは治療標的としてのオルニチン

ラムノリピドの可能性を検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 使用菌株

*Actinomyces viscosus* NY1, NY295, F10, L5, AN6, ATCC15987, ATCC 15988, A1231, A1353, W1053 (計 10 株) および *Propionibacterium acnes* 86a, 89a, 90a, 91a, 93a, 94a, 95a, 98, 101a (計 10 株) を使用した。*A. viscosus* 株は Brain Heart Infusion (BHI) 培地 (Becton, Dickinson and company) で *P. acnes* 株は GAM 培地 (日水製薬) で培養した。なお、*P. acnes* 臨床分離株は、東京薬科大学 薬学部 病原微生物学教室 野口雅久 教授から分与を受けた。

### (2) GNAT をコードする遺伝子の確認

*A. viscosus* と *P. acnes* からゲノム DNA を抽出した。このゲノム DNA を鋳型として、オルニチンラムノリピド産生を担うと推定される *cylE* 遺伝子に特異的なプライマーを用いて、遺伝子を増幅した。PCR 産物はアガロースゲル電気泳動で確認した。

### (3) オルニチンラムノリピド色素産生能の評価

*A. viscosus* と *P. acnes* をグラナダエン (オルニチンラムノリピド) の産生を促すグラナダ寒天培地 (2.5% Proteose peptone, 2% デンプン, 1.1% MOPS hemisodium salt, 0.25% Glucose, 0.01% Sodium pyruvate, 0.002%  $MgSO_4$ , 10% ウマ血清, 1.5% 寒天: pH 7.8) (Manuel *et al.*, 1992. *J Clin Microbiol*, 30: 1019-1021) 上で培養し、生育したコロニーの色調から、色素産生能を評価した。なお、色素産生の陽性コントロールとして B 群レンサ球菌を用いた。

### (4) オルニチンラムノリピド色素が溶血活性に及ぼす影響

*A. viscosus* と *P. acnes* は 5% 羊脱繊維血液

(日本バイオテスト研究所) を含む BHI 寒天培地もしくは GAM 寒天培地上に播種し、37 で培養した。3 日間培養後、生育したコロニー周囲に形成した溶血環を観察し、各株の溶血能を評価した。

#### 4. 研究成果

(1) 口腔細菌はオルニチンラムノリピド産生を担うと推定される GNAT を有する

グラナダエン (オルニチンラムノリピド) は B 群レンサ球菌が産生する色素であり、本菌の溶血および毒素活性はオルニチンラムノリピド色素に起因することが報告されている (Whidbey *et al.*, 2013. *J Exp Med*, 210: 1265-1281)。また、B 群レンサ球菌が産生する色素の生合成には *cyl* オペロンが重要であり、*cyl* オペロンのオルソログはヒトや昆虫に対する病原体に存在する。ゲノムデータベースを用いた解析から、顎放線菌症と亜急性細菌性心内膜炎の病巣から分離される口腔常在細菌である *Actinomyces viscosus* と *Propionibacterium acnes* において、脂肪酸およびオルニチン生合成に関与する *cyl* オペロン遺伝子が保存されていることを確認した。そこで、B 群レンサ球菌の溶血活性に必須である GNAT (GCN5-related *N*-acetyltransferase) をコードする *cylE* 遺伝子の有無を PCR 法で確認した。その結果、供試した全ての *A. viscosus* 株および *P. acnes* 株において、*cylE* 遺伝子を検出した。

(2) *P. acnes* はオルニチンラムノリピド様色素を産生する

オルニチンラムノリピドは B 群レンサ球菌が産生する赤色ポリエン系色素であり、色素産生を促すグラナダ培地は B 群レンサ球菌のスクリーニング用選択培地として使用されている。そこで *A. viscosus* および *P. acnes* をグラナダ寒天培地上に播種し、形成したコロニーの色調から各株の色素産生能を評価し

た。その結果、陽性コントロールである B 群レンサ球菌は鮮やかな赤色色素を産生したが *A. viscosus* 株では色素産生性は認められなかった。一方、*P. acnes* 株では、B 群レンサ球菌ほど鮮明ではないが、全ての臨床分離株で色素産生性が観察され、特に、93a 株では比較的高い色素産生能を認めた。これらの結果から、*A. viscosus* については、*cylE* 遺伝子の発現とオルニチンラムノリピド色素産生性に直接的な相関関係が認められない、もしくは、色素産生能が不活化されている可能性が示唆された。

(3) *P. acnes* の溶血活性にはオルニチンラムノリピド様色素産生が関与する

B 群レンサ球菌の色素産生能と溶血活性には相関関係があることが報告されている。そこで、*P. acnes* 株の溶血活性を測定し、色素産生能との関連性を検討した。その結果、高い色素産生能が認められた *P. acnes* 93a 株は他の株と比較して、高い溶血活性を示すことが証明された。

本研究において、*P. acnes* が産生する GNAT が本菌のオルニチンラムノリピド様色素産生に重要であること、また、本菌の溶血活性は色素産生に起因することが明らかになった。*P. acnes* は一般的にニキビの起因菌として知られているが、近年、サルコイドーシスの原因であることが報告された (Negi *et al.*, 2012. *Mod Pathol*, 25: 1284-1297)。サルコイドーシスに対しては、副作用の強いステロイドを中心とする免疫抑制剤の投与以外に有効な治療法が確立していない。したがって、*P. acnes* による毒素性赤色色素とサルコイドーシスの関連性が明らかになれば、色素の生合成を標的としたサルコイドーシスの新たな治療法の確立に繋がると考える。

## 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 11 件)

1. Okahashi N, Nakata M, Kuwata H, and Kawabata S. 2016. *Streptococcus oralis* induces lysosomal impairment of macrophages via bacterial hydrogen peroxide. *Infect Immun. in press*. 査読有.
2. Hirose Y, Yamaguchi M, Kawabata S, Murakami M, Nakashima M, Gotoh M, and Yamamoto T. 2016. Effects of extracellular pH on Dental Pulp Cells in Vitro. *J Endod.* 42(5): 735-741. 査読有.  
doi: 10.1016/j.joen.2016.01.019.
3. Sumitomo T, Nakata M, Higashino M, Yamaguchi M, and Kawabata S. 2016. Group A *Streptococcus* exploits human plasminogen for bacterial translocation across epithelial barrier via tricellular tight junctions. *Sci Rep*, 29(7): 20069. 査読有.  
doi: 10.1038/srep20069.
4. Hamada S, Kawabata S, and Nakagawa I. 2015. Molecular and genomic characterization of pathogenic traits of group A *Streptococcus pyogenes*. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 91(10): 539-559. 査読有.  
doi: 10.2183/pjab.91.539.
5. Sumitomo T. 2015. Group A *Streptococcus* translocates across an epithelial barrier via degradation of intercellular junctions. *J Oral Biosci*, 57: 135-138. 査読有.
6. Yamamoto T, Misako N, Funahashi Y, Matsukawa Y, Yamaguchi M, Kawabata S, Gotoh M, and Hirose Y. 2015. Injection of Dental Pulp Stem Cells Promotes Healing of Damaged Bladder Tissue in a Rat Model of Chemically Induced Cystitis. *Cell Transplant*. 25(3): 425-436. 査読有.  
doi: 10.3727/096368915X689523.
7. Morita C, Sumioka R, Nakata M, Okahashi N, Wada S, Yamashiro T, Hayashi M, Hamada S, Sumitomo T, and Kawabata S. 2014. Cell wall-anchored nuclease of *Streptococcus sanguinis* contributes to escape from neutrophil extracellular trap-mediated bacteriocidal activity. *PLoS One* 9(8): e103125. 査読有.  
doi: 10.1371/journal.pone.0103125.
8. Okahashi N, Sumitomo T, Nakata M, Sakurai A, Kuwata H, and Kawabata S. 2014. Hydrogen peroxide contributes to the epithelial cell death induced by the oral mitis group of streptococci. *PLoS One* 9(1): e88136. 査読有. doi: 10.1371/journal.pone.0088136.
9. Beulin DS, Yamaguchi M, Kawabata S, and Ponnuraj K. 2014. Crystal structure of PfbA, a

surface adhesion of *Streptococcus pneumoniae*, provides hints into its interaction with fibronectin. *Int J Biol Macromol* 64: 168-173. 査読有. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.11.035.

10. 住友倫子, 川端重忠. 2015. インフルエンザに関連する細菌性肺炎. 日本歯科医師会雑誌. 68(7): 16-17. 査読無.
11. 中田匡宣, 川端重忠. 2015. 肺炎球菌と現行ワクチン. 日本歯科医師会雑誌. 68(4): 16-17. 査読無.

[学会発表](計 28 件)

1. Honda M, Sumitomo T, Mori Y, Yamaguchi M, Nakata M, Kawabata S. Involvement of Group A streptococcal endopeptide O in evasion from complement-mediated bacteriolysis via binding to complement C1q. The 13<sup>th</sup> Korea-Japan International Symposium on Microbiology. May 12-13, 2016. The-K Hotel, Gyeongju, Korea.
2. 山口雅也, 広瀬雄二郎, 中田匡宣, 後藤花奈, 住友倫子, 川端重忠. 分子進化解析を利用したB群レンサ球菌のシアル酸分解酵素が病原性に果たす役割の解明. 第63回日本生化学会, 2016年5月21日, 神戸市東灘区・神戸薬科大学.
3. 中田匡宣, 住友倫子, 山口雅也, 川端重忠. 培養温度の変化が肺炎球菌の血中での生存に及ぼす影響. 第89回日本細菌学会総会, 2016年3月23~25日, 大阪市天王寺区・大阪国際交流センター.
4. 住友倫子, 中田匡宣, 山口雅也, 川端重忠. インフルエンザウイルス感染に伴うGp96の局在と化膿レンサ球菌感染症の関連性. 第89回日本細菌学会総会, 2016年3月23~25日, 大阪市天王寺区・大阪国際交流センター.
5. 本多真理子, 住友倫子, 毛利泰士, 山口雅也, 中田匡宣, 川端重忠. A群レンサ球菌のendopeptidaseOによる補体C1qを介した補体免疫回避機構. 第89回日本細菌学会総会, 2016年3月23~25日, 大阪市天王寺区・大阪国際交流センター.
6. 毛利泰士, 住友倫子, 本多真理子, 山口雅也, 寺尾豊, 中田匡宣, 川端重忠. *Streptococcus pyogenes*の分泌型ス테인プロテアーゼSpeBによるデスマグレイン分解が皮膚感染症の発症に及ぼす影響. 第89回日本細菌学会総会, 2016年3月23~25日, 大阪市天王寺区・大阪国際交流センター.
7. 山口雅也, 広瀬雄二郎, 後藤花奈, 住友倫子, 川端重忠. B群レンサ球菌におけるシアル酸分解酵素NonAの進化的な不活性化. 第90回日本感染症学会総会, 2016年4月15, 16日, 仙台市青葉区・仙台国際

- センター。
8. 広瀬雄二郎, 山口雅也, 後藤花奈, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠. *Streptococcus pneumoniae* の形質転換誘導性タンパク Ccs4 は病原因子として働く. 第 89 回日本細菌学会総会, 2016 年 3 月 23~25 日, 大阪市天王寺区・大阪国際交流センター。
  9. 山口雅也, 広瀬雄二郎, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠. 肺炎球菌の菌体表層タンパク PfbA による自然免疫回避機構の解析. 第 89 回日本細菌学会総会, 2016 年 3 月 23 日~25 日, 大阪市天王寺区・大阪国際交流センター。
  10. 住岡龍一, 中田匡宣, 和田聖史, 岡橋暢夫, 住友倫子, 山口雅也, 林美加子, 川端重忠. *Streptococcus sanguinis* 由来の過酸化水素は好中球に NETs を誘導する. 第 89 回日本細菌学会総会, 2016 年 3 月 23 日~25 日, 大阪市天王寺区・大阪国際交流センター。
  11. 毛利泰士, 住友倫子, 本多真理子, 山口雅也, 寺尾豊, 中田匡宣, 川端重忠. A 群レンサ球菌が産生する分泌型プロテアーゼによるデスマグレイン分解と皮膚病態発症の関連. 第 68 回日本細菌学会関西支部総会, 2015 年 11 月 28 日, 京都市山科・京都薬科大学。
  12. 山口雅也, 中田匡宣, 広瀬雄二郎, 後藤花奈, 住友倫子, 川端重忠. *Streptococcus agalactiae* のシアル酸分解酵素に着目した分子進化解析 (Molecular evolutionary analysis on inactive sialidase of *Streptococcus agalactiae*) 第 57 回歯科基礎医学会学術大会, 2015 年 9 月 11 日~13 日, 新潟市中央区・朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター。
  13. 土門久哲, 坂上雄樹, 小田真隆, 山口雅也, 川端重忠, 寺尾豊. 肺炎球菌による宿主細胞の細胞死誘導能の解析 (Analysis of pneumococcus-induced cell death). 第 57 回歯科基礎医学会学術大会, 2015 年 9 月 11 日~13 日, 新潟市中央区・朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター。
  14. 毛利泰士, 住友倫子, 山口雅也, 中田匡宣, 寺尾豊, 川端重忠. *Streptococcus pyogenes* に起因する皮膚感染症の発症における SpeB の関与. 第 57 回歯科基礎医学会学術大会, 2015 年 9 月 11 日~13 日, 新潟市中央区・朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター。
  15. 山口雅也, 中田匡宣, 広瀬雄二郎, 後藤花奈, 住友倫子, 川端重忠. B 群レンサ球菌のシアル酸分解酵素の分子系統解析と病原性に果たす役割の解析. 日本進化学会第 17 回大会, 2015 年 8 月 20 日~23 日, 東京都文京区・中央大学後楽園キャンパス。
  16. 住友倫子, 中田匡宣, 山口雅也, 川端重忠. トリセルラータイトジャンクションを介した化膿レンサ球菌の上皮バリア突破機構の解析. 第 47 回レンサ球菌研究会, 2015 年 7 月 3~4 日, 宮崎市瀬頭・宮崎県市町村職員共済組合 ひまわり荘。
  17. 山口雅也, 住友倫子, 中田匡宣, 川端重忠. 肺炎球菌の菌体表層タンパクが血中における菌の生存に果たす役割の解明. 近畿腸管微生物研究会総会, 2015 年 6 月 13 日, 大阪。
  18. Sumitomo T, Nakata M, Yamaguchi M, and Kawabata S. Group A *Streptococcus* penetrates across an epithelial barrier via tricellular tight junctions. 115th General Meeting of American Society for Microbiology. May 30-June 2, 2015. New Orleans, LA, USA.
  19. 中田匡宣, 住友倫子, 寺尾豊, 川端重忠. M6 型 A 群レンサ球菌が産生する FCT1 型線毛遺伝子の転写調節 (Transcriptional regulation of FCT type 1 pili in serotype M6 *Streptococcus pyogenes*). 第 88 回日本細菌学会総会, 2015 年 3 月 26~28 日, 岐阜市・長良川国際会議場。
  20. 住友倫子, 中田匡宣, 山口雅也, 川端重忠. Plasminogen promotes group A streptococcal epithelial translocation via tricellular tight junctions. 第 88 回日本細菌学会総会, 2015 年 3 月 26~28 日, 岐阜市・長良川国際会議場。
  21. 山口雅也, 中田匡宣, 住友倫子, 川端重忠. M4 型 *Streptococcus pyogenes* のヒアルロン酸分解酵素が宿主細胞内生存に果たす役割 (Role of hyaluronidase in intracellular survival of M4 *Streptococcus pyogenes*). 第 88 回日本細菌学会総会, 2015 年 3 月 26~28 日, 岐阜市・長良川国際会議場。
  22. 小川真理子, 小川泰治, 住友倫子, 川端重忠. Function of deoxyribonuclease Sda 1 in group A *Streptococcus* transformation. 第 88 回日本細菌学会総会, 2015 年 3 月 26~28 日, 岐阜市・長良川国際会議場。
  23. 住岡龍一, 山口雅也, 中田匡宣, 明田幸宏, 野村由一郎, 和田聖史, 住友倫子, 川端重忠. *Streptococcus pneumoniae* ZmpC は血液脳関門の突破を抑制する. 第 67 回日本細菌学会関西支部総会, 2014 年 11 月 22 日, 西宮市・兵庫医科大学。
  24. Yamaguchi M, Yamaguchi Y, Nakata M, Henningham A, Olson J, Dahesh S, Cole J, Kawabata S, Varki A, and Nizet V. Enzymatically active extracellular hyaluronidase (HylA) of group A *Streptococcus* promotes intracellular survival and virulence. SFG and JSCR2014 Joint Annual Meeting. November 16-19, 2014. Honolulu, HI, USA.
  25. Morita C, Nakata M, Sumioka R, Okahashi N,

- Hamada S, Sumitomo T, and Kawabata S. Role of *Streptococcus sanguinis* cell wall-anchored nuclease. XIX Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Disease. November 9-12, 2014. Buenos Aires, Argentina.
26. 住岡龍一, 中田匡宣, 野杓由一郎, 川端重忠, 林美加子. *Streptococcus sanguinis* が産生する過酸化水素は好中球の細胞死を誘導する (Hydrogen peroxide produced by *Streptococcus sanguinis* induces neutrophil cell death). 第 114 回日本歯科保存学会 2014 年度秋期学術大会, 2014 年 10 月 30 ~ 31 日, 山形市・山形テルサ.
  27. 山口雅也, 中田匡宣, 住友倫子, 川端重忠. A 群レンサ球菌のヒアルロン酸分解酵素が病原性に果たす役割 (Role of hyaluronidase in group A *Streptococcus* pathogenesis). 第 56 回歯科基礎医学会学術大会, 2014 年 9 月 25 ~ 27 日, 福岡市・福岡国際会議場.
  28. 小川真理子, 住友倫子, 川端重忠. 溶血性レンサ球菌の DNA 分解酵素 Sda1 阻害による形質転換効率の向上 (Enhancing genetic transformation efficiency of *Streptococcus pyogenes* by inhibition of deoxyribonuclease Sda1). 第 56 回歯科基礎医学会学術大会, 2014 年 9 月 25 ~ 27 日, 福岡市・福岡国際会議場.

〔図書〕(計 10 件)

1. Yamaguchi M, Kawabata S. 2016. Multiple Roles of Streptococcal Enolase for Bacterial Survival, Moonlighting proteins . Novel virulence factors in bacterial infection (Brian Henderson). Wiley Science. River Street Hoboken, NJ, in press.
2. 川端重忠 .2016 . 微生物の歴史と発展, 2-6 頁. 口腔微生物学・免疫学 第 4 版, 川端重忠, 小松澤均, 大原直也, 寺尾豊, 浜田茂幸編. 医歯薬出版株式会社.
3. 川端重忠 .2016 . 微生物の基礎, 7-9 頁. 口腔微生物学・免疫学 第 4 版, 川端重忠, 小松澤均, 大原直也, 寺尾豊, 浜田茂幸編. 医歯薬出版株式会社.
4. 中田匡宣, 川端重忠 .2016 . 微生物の遺伝学, 32-38 頁. 口腔微生物学・免疫学 第 4 版, 川端重忠, 小松澤均, 大原直也, 寺尾豊, 浜田茂幸編. 医歯薬出版株式会社.
5. 中田匡宣, 川端重忠 .2016 . 微生物遺伝子の変化, 39-45 頁. 口腔微生物学・免疫学 第 4 版, 川端重忠, 小松澤均, 大原直也, 寺尾豊, 浜田茂幸編. 医歯薬出版株式会社.

6. 中田匡宣, 川端重忠 .2016 . 微生物遺伝子の応用, 46-48 頁. 口腔微生物学・免疫学 第 4 版, 川端重忠, 小松澤均, 大原直也, 寺尾豊, 浜田茂幸編. 医歯薬出版株式会社.
7. 川端重忠 .2016 . 粘膜免疫, 103-107 頁. 口腔微生物学・免疫学 第 4 版, 川端重忠, 小松澤均, 大原直也, 寺尾豊, 浜田茂幸編. 医歯薬出版株式会社.
8. 川端重忠 .2016 . グラム陽性球菌と感染症, 124-131 頁. 口腔微生物学・免疫学 第 4 版, 川端重忠, 小松澤均, 大原直也, 寺尾豊, 浜田茂幸編. 医歯薬出版株式会社.
9. 川端重忠 .2014 . 口腔内細菌, 130-134 頁. 病原微生物学 - 基礎と臨床 - . 荒川宜親, 神谷茂, 柳雄介編, 東京化学同人.
10. 川端重忠 .2014 . 滅菌と消毒, 316-336 頁. ブラック微生物学 第 3 版 原書 8 版, 神谷茂, 高橋秀実, 林英生, 俣野哲朗監訳, 丸善出版.

〔その他〕ホームページ等

<http://web.dent.osaka-u.ac.jp/~mcrbio/index.html>

## 6 . 研究組織

### (1) 研究代表者

川端 重忠 (KAWABATA, Shigetada)  
大阪大学・大学院歯学研究科・教授  
研究者番号：50273694

### (2) 研究分担者

中田 匡宣 (NAKATA, Masanobu)  
大阪大学・大学院歯学研究科・准教授  
研究者番号：90444497

住友 倫子 (SUMITOMO, Tomoko)  
大阪大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号：50423421

山口 雅也 (YAMAGUCHI, Masaya)  
大阪大学・大学院歯学研究科・助教  
研究者番号：00714536