

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2007～2010

課題番号：19209063

研究課題名（和文）う蝕原性細菌における循環器疾患に対する病原因子の解析

研究課題名（英文）Analysis of virulence factors of cariogenic bacteria for cardiovascular diseases

研究代表者

大嶋 隆（OOSHIMA TAKASHI）

大阪大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：80116003

研究代表者の専門分野：小児歯科学

科研費の分科・細目：矯正・小児系歯学

キーワード：う蝕，全身疾患，循環器疾患

1. 研究計画の概要

- (1)心臓血管外科手術時に摘出された検体と同患者からのデンタルプラーク検体における口腔細菌の存在の分析
- (2) *In vitro* 実験系における口腔細菌の心臓血管系への病原性の解析
- (3)動物モデルにおける口腔細菌の心臓血管系への病原性の解析
- (4)心臓血管疾患に対する高リスク菌種・菌株保有者の簡易同定法の確立
- (5) *S. mutans* 血清型 *k* 型株のゲノム解析

2. 研究の進捗状況

- (1)現在まで、約300症例の心臓血管外科手術時に摘出された心臓弁および大動脈瘤検体から細菌DNAを採取し、PCR法によって口腔細菌の存在を分析してきた。その結果、う蝕原性細菌である *S. mutans* が高頻度に検出されたため、その血清型を決定すると、口腔内に高頻度に存在する *c* 型以外の血清型が多く検出された。
- (2)感染性心内膜炎患者および抜歯後菌血症を生じた患者の血液より分離された *S. mutans* 菌株を用いて、様々な分析を *in vitro* 実験系および動物実験系を用いて検討を行った。その結果、それらの株に共通して、表層タンパク抗原が変異していることや、その結果貪食作用を逃れやすいことが明らかになった。また、これらの株では、口腔に存在する *S. mutans* の大部分では存在していないコラーゲン結合タンパクを保有している株が多いことが明らかになった。
- (3)約50株において、コラーゲン結合タンパクをコードする遺伝子の全配列を明らかにし、それらに共通する性状を見いだした。そ

の配列を利用して、唾液やデンタルプラーク検体中にコラーゲン結合タンパクを有する *S. mutans* が存在するかどうかを検出できる方法を確立した。

(4) これまでに特定した *S. mutans* NN2025 株における約200万塩基におよぶ配列における情報をもとに、*S. mutans* LJ23 株 (*k* 型) における全遺伝子配列の決定作業がほぼ終了している。現在、既知のデータとの比較検討から、血液中において病原性が高いと考えられる *k* 型株の遺伝子学的性状の分析に取り組んでいる。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

本研究課題は、う蝕原性細菌における循環器疾患に対する病原因子の解析を4年間にわたり遂行する計画であった。これまでの3年間の研究活動から、予定していたほとんどの項目の検討が終了しているか、もしくは終了間際である。現時点では、確立した心臓血管疾患に対する高リスク菌種・菌株保有者の簡易同定法を、大規模試験で検討することが残されている。また、ゲノム解析もほとんど終了しており、既知のデータとの比較検討を残すのみとなっている。

4. 今後の研究の推進方策

- (1)確立した高リスク菌種・菌株保有者の簡易同定法の大規模試験における検討
- (2)決定した *S. mutans* 血清型 *k* 型株の全遺伝子配列と既知の株におけるデータとの比較検討

5. 代表的な研究成果
(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14件)

1. Nakano K, Nomura R, Taniguchi N, Lapidattanakul J, Kojima A, Naka S, Senawongse P, Srisatjaluk R, Grönroos L, Alaluusua S, Matsumoto M, Ooshima T. Molecular characterization of *Streptococcus mutans* clinical strains with gene encoding collagen-binding adhesin. *Arch Oral Biol* 55, 34-39, 2010. (査読有)
2. Nakano K, Ooshima T. Serotype classification of *Streptococcus mutans* and its detection outside the oral cavity. *Future Microbiol* 4, 891-902, 2009. (査読有)
3. Nakano K, Nemoto H, Nomura R, Inaba H, Yoshioka H, Taniguchi K, Amano A, Ooshima T. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol Immunol* 24, 64-68, 2009. (査読有)
4. Nakano K, Nomura R, Nemoto H, Lapidattanakul J, Taniguchi N, Grönroos L, Alaluusua S, Ooshima T. Protein antigen in serotype *k* *Streptococcus mutans* clinical isolates. *J Dent Res* 87, 964-968, 2008. (査読有)
5. Nakano K, Lapidattanakul J, Nomura R, Nemoto H, Alaluusua S, Grönroos L, Vaara M, Hamada S, Ooshima T, Nakagawa I. *Streptococcus mutans* exhibits clonal variation as revealed by multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol* 45, 2616-2625, 2007. (査読有)

[学会発表] (計23件)

1. Lapidattanakul J, Nakano K, Senawongse P, Leelataweewud P, Srisatjaluk R, Ooshima T. Genes concerning adhesion to extracellular matrix in *Streptococcus mutans* from Thai subjects. 5th International Dental Collaboration of the Mekong River Region Congress, 2009.10.14, Hanoi, Vietnam.
2. Nomura R, Nakano K, Taniguchi N, Kojima A, Naka S, Ooshima T. Molecular analyses of *Streptococcus mutans* strains with collagen-binding properties. 56th ORCA congress, 2009.7.1, Budapest, Hungary.

3. Nakano K, Taniguchi N, Kojima A, Nomura R, Wada K, Ooshima T. Serotype *k* strains of *Streptococcus mutans* are potential risk factor to cause cerebral hemorrhage. 56th ORCA congress, 2009.7.1, Budapest, Hungary.
4. Nomura R, Nakano K, Taniguchi N, Lapidattanakul J, Nemoto H, Ooshima T. Clinical analysis of gene encoding collagen-binding adhesin of *Streptococcus mutans*. 86th Conference of International Association of Dental Research, 2008.7.3, Toronto, Canada.
5. Nakano K, Nomura R, Nemoto H, Ooshima T. Characterization of surface protein antigen in serotype *k* *Streptococcus mutans* clinical isolates. 54th ORCA Congress, 2007.7.4, Helsingor, Denmark

[図書] (計1件)

1. Nakano K, Taniguchi K, Ooshima T. Oral bacteria detected in the hearts of patients with valvular diseases. In : Bennington EH editor. Horizons in World Cardiovascular Research. Vol. 2, Nova Science Publishers, 2010 (in press)