

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03149

研究課題名(和文) う蝕原性細菌が誘発する全身疾患の制御に向けた新たな病原メカニズムの解明

研究課題名(英文) Novel pathogenic mechanisms for the control of systemic diseases induced by cariogenic bacteria

研究代表者

仲野 和彦 (Nakano, Kazuhiko)

大阪大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：00379083

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：Streptococcus mutansのうち120 kDaのコラーゲン結合タンパク(Collagen-binding protein; CBP)を有する菌株が、脳血管疾患である急性脳出血と脳動脈瘤および腎疾患であるIgA腎症とIgA血管炎に関連することが示唆された。また、カイコの幼虫を用いてCBP陽性S. mutansの全身における病原性を評価した結果、生菌だけでなく抗菌薬で死菌処理したCBP陽性S. mutansもカイコの生存率を低下させることを示した。さらに、菌体表層構造の詳細な分析から、CBPはS. mutansの細胞表面に存在して菌体表層構造の変化に関わっている可能性を明らかにした。

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S. mutansがある種の脳血管疾患や腎疾患の増悪化に関わることが明らかとなった。このことから、口腔衛生状態を良好に保ちCBP陽性のS. mutansの減少に努めることが、全身疾患の予防において重要であることを示すことができた。また、本研究で示したCBP陽性S. mutansに特異的な菌体表層構造は、今後の病原メカニズムの解明や治療法の開発において活用できるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Streptococcus mutans expressing a 120 kDa collagen-binding protein (CBP) is associated with the pathology of cerebrovascular diseases such as acute cerebral hemorrhage and cerebral aneurysm, and kidney diseases such as IgA nephropathy and IgA vasculitis. When evaluating the systemic pathogenicity of CBP-positive S. mutans using silkworm larvae, not only live bacteria but also killed bacteria treated with antibiotics reduced the survival rate of silkworms. From the detailed analysis of the cell surface structure of CBP-positive S. mutans, CBP may be involved in changes in the cell surface properties of the bacteria.

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 急性脳出血 脳動脈瘤 IgA腎症
カイコモデル 菌体表層構造

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

う蝕の主要な原因細菌である *Streptococcus mutans* は、感染性心内膜炎 (Infective endocarditis; IE) の起炎菌としても知られており、約 10~20% の頻度で菌体表層に 120 kDa のコラーゲン結合タンパク (Collagen-binding protein; CBP) を発現している。CBP をコードする遺伝子は、IE だけでなく脳血管疾患や腎疾患等に罹患した患者の口腔内から高頻度で検出されることが近年明らかになってきているものの、その詳細なメカニズムは不明である。本研究では、脳血管疾患のうち急性脳出血と脳動脈瘤に着目し、患者の口腔内における CBP 陽性 *S. mutans* の分布と MRI 画像により得られた脳の病変部の所見との関連性について分析を行った。また、腎疾患のうち IgA 腎症と IgA 血管炎に着目し、患者の口腔内における CBP 陽性 *S. mutans* の分布と腎臓の病理組織学的所見との関連性についても分析を行うことにした。さらに、CBP 陽性菌株の全身における病原性について、ヒトに近い体内動態を有するカイコの幼虫を用いて分析を行うことに加え、CBP 陽性 *S. mutans* の菌体表層構造および CBP タンパクのコラーゲン結合ドメインの構造を明らかにすることにした。

2. 研究の目的

本研究では、以下の 5 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* と脳血管疾患との関連性の解明

急性脳出血および脳動脈瘤に罹患した患者から口腔検体を採取し、CBP 陽性 *S. mutans* の検出を試みた。脳の MRI 画像を用いて、急性脳出血については脳微小出血の数と脳微小出血に関わるとされる拡散強調画像 (DWI) 高信号の有無について分析し、脳動脈瘤については、動脈瘤の大きさを測定することにした。CBP 陽性 *S. mutans* の有無と各脳血管疾患の所見との関連性について明らかにすることを目的とした。

(2) CBP 陽性 *S. mutans* と腎疾患との関連性の解明

近年、IgA 腎症患者の糸球体においてガラクトースを欠損した IgA1 (Gd-IgA1) が増加することが分かってきている。この点に着目して、IgA 腎症もしくは IgA 血管炎に罹患した患者における CBP 陽性 *S. mutans* の有無と糸球体の Gd-IgA1 の関連性について明らかにすることを目的とした。

(3) カイコモデルを用いた検討

哺乳類に近い体内動態を有するカイコの幼虫に *S. mutans* を投与して、CBP 陽性 *S. mutans* の全身病原性の評価を行うことを目的とした。特に、これまでの研究から、生菌だけでなく死菌も病原性に関与している可能性が考えられたため、死菌処理した CBP 陽性 *S. mutans* の病原性について評価を行うこととした。

(4) コラーゲン結合ドメインの構造解析

CBP の構造のうちコラーゲン結合ドメインがコラーゲン結合能を担うことは明らかにされているものの、その立体構造は不明であった。そこで、エックス線結晶構造解析を用いて、CBP 陽性 *S. mutans* のコラーゲン結合ドメインの構造を明らかにすることを目的とした。

(5) CBP 陽性 *S. mutans* の菌体表層構造とバイオフィーム形成能の分析

CBP 陽性 *S. mutans* に特異的な菌体表層構造と遺伝子発現およびそれらの役割について明らかにすることを目的とした。また、CBP 陽性 *S. mutans* により形成されたバイオフィームの性状について、共焦点レーザー顕微鏡を用いて解析することにした。

3. 研究の方法

(1) CBP 陽性 *S. mutans* と脳血管疾患との関連性の解明

①急性脳出血患者を対象とした分析

急性脳出血を発症して入院している患者 197 名を対象に、入院後 4 日以内に滅菌スワブを用いてデンタルプラークを採取した。このデンタルプラークを滅菌リン酸緩衝生理食塩水に懸濁して Mitis-Salivarius-Bacitracin (MSB) 寒天培地に播種して 37°C で 48 時間培養し、*S. mutans* を分離した。次に、*S. mutans* からゲノム DNA を抽出し、PCR 法を用いて CBP をコードする遺伝子の検出を行った。また、入院後約 2 週間後に撮影した MRI 画像を解析して、脳内の DWI 高信号の有無と脳微小出血の数を評価した。

②脳動脈瘤患者を対象とした分析

最大直径 3 ミリ以上の脳動脈瘤を有する患者 901 名 (破裂脳動脈瘤患者 431 名、未破裂脳動脈瘤患者 470 名) から唾液検体を採取した。唾液検体を MSB 寒天培地に播種して 37°C で 48 時間培養し、*S. mutans* を分離した。次に、*S. mutans* からゲノム DNA を抽出し、PCR 法を用いて CBP をコードする遺伝子の検出を行った。また、患者の MRI 画像を用いて脳動脈瘤の最大直径を測定した。

(2) CBP 陽性 *S. mutans* と腎疾患との関連性の解明

IgA 腎症もしくは IgA 血管炎に罹患した患者 74 名から唾液検体を採取して、*S. mutans* を分離した。次に、*S. mutans* からゲノム DNA を抽出し、PCR 法を用いて CBP をコードする遺伝子の検出を行った。また、腎生検時に採取された病理組織標本を使用し、抗ヒト IgA ポリクローナル

抗体および Gd-IgA1 に対するモノクローナル抗体である KM55 抗体を用いた免疫染色をそれぞれ行った。その後、糸球体における IgA1 と Gd-IgA1 の免疫蛍光強度を 0～3 の 4 段階でスコア化した。

(3) カイコモデルを用いた検討

CBP 陽性 *S. mutans* を Brain Heart Infusion 液体培地で培養後に滅菌リン酸緩衝生理食塩水に置換し、感染性心内膜炎予防の第一選択薬であるアモキシシリンおよび唾液中の主要な抗菌物質であるリゾチムをそれぞれ添加することで死菌を準備した。死菌処理した CBP 陽性 *S. mutans* を用いて、I 型コラーゲンに対する結合能の測定を行った。また、カイコの幼虫の背部に CBP 陽性 *S. mutans* を投与して、12 時間ごとにカイコの生死を評価した。カイコは菌を投与して 72 時間後に安楽死させてホルマリン固定し、組織切片を作製した。この組織切片を使用してグラム染色およびヘマトキシリン・エオジン染色を行い、カイコの体内における細菌感染について病理組織学的に評価した。

(4) コラーゲン結合ドメインの構造解析

CBP 発現用プラスミドはタンパク発現用ベクターである pET28-a に挿入して作製し、大腸菌 BL21 (DE3) を用いて CBP を大量発現させた。その後、GST の基質であるグルタチオンをエポキシ結合を介して結合させた担体を用いたアフィニティークロマトグラフィーにより、GST 融合 CBP を回収した。その後、精製・濃縮した CBP を結晶化して、エックス線結晶構造解析を行なった。また、CBP と I 型コラーゲンを反応させて、CBP の I 型コラーゲンに対する結合活性を ELISA 法により評価した。

(5) CBP 陽性 *S. mutans* の菌体表層構造とバイオフィーム形成能の分析

CBP 陽性 *S. mutans* を抗 CBP ポリクローナル抗体およびヤギ抗ラット IgG 抗体と結合した金コロイドと作用させ、透過型電子顕微鏡を用いて菌体表層構造の観察を行った。また、CBP 陽性 *S. mutans* を培養後に RNA 抽出を行い、次世代シーケンサーを用いて RNA シーケンシス解析を行った。さらに、0.1% スクロースを含む Todd-Hewitt 液体培地に CBP 陽性 *S. mutans* を添加して 96 well プレートを用いて 37°C で 48 時間培養することによりバイオフィームを形成させた。形成されたバイオフィームはクリスタルバイオレットで染色し、マイクロプレートリーダーを用いて吸光度を求めることで数値化した。また、バイオフィームをヘキシジウムイオダイドで染色して、共焦点レーザー顕微鏡を用いた解析を行った。

4. 研究成果

(1) CBP 陽性 *S. mutans* と脳血管疾患との関連性の解明

① 急性脳出血患者を対象とした分析

急性脳出血の患者 197 名のうち、CBP 陽性 *S. mutans* を有する患者は 30 名 (15.2%) 存在した。一方、DWI 高信号は 56 人の患者 (28.4%) で観察された。CBP 陽性 *S. mutans* が検出された患者では 50% の割合で DWI 高信号を認め、CBP 陽性 *S. mutans* が検出されなかった患者における DWI 高信号の頻度 (24.6%) よりも有意に高かった ($P < 0.01$)。また、CBP 陽性 *S. mutans* が検出された患者の脳微小出血の数は平均 5.5 個であり、CBP 陽性 *S. mutans* が検出されなかった患者の脳微小出血の数 (平均 1.5 個) よりも有意に多かった ($P < 0.001$)。これらの結果から、急性脳出血における CBP 陽性 *S. mutans* の存在は、急性脳出血に生じる脳微小出血の発生に関連することが明らかとなった。

② 脳動脈瘤患者を対象とした分析

CBP 陽性 *S. mutans* の陽性率は、破裂脳動脈瘤患者で 17.2%、未破裂脳動脈瘤患者では 19.4% であった。CBP 陽性 *S. mutans* の陽性率は、直径 10 mm 以上の脳動脈瘤よりも 5 mm 未満の脳動脈瘤で有意に高かった ($P < 0.05$)。これらの結果から、CBP 陽性 *S. mutans* の検出率は脳動脈瘤の大きさに比例するのではなく、大きくなる前に破裂する脆弱な脳動脈瘤の形成に関わっている可能性が示唆された。

(2) CBP 陽性 *S. mutans* と腎疾患との関連性の解明

腎生検により IgA または IgA 血管炎と診断された 74 名のうち、唾液から CBP 陽性 *S. mutans* が検出された患者は 15 名 (20.3%) だった。これらの患者の糸球体組織における IgA の免疫蛍光強度の内訳は、スコア 0 が 4 名、スコア 1 が 46 名、スコア 2 が 12 名、スコア 3 が 12 名であった。また、Gd-IgA1 の免疫蛍光強度の内訳は、スコア 0 が 4 名、スコア 1 が 35 名、スコア 2 が 23 名、スコア 3 が 12 名だった。唾液中の CBP 陽性 *S. mutans* の陽性率は、IgA および Gd-IgA1 の免疫蛍光強度の両方で有意な相関を認めた ($P < 0.05$)。また、IgA および Gd-IgA1 の免疫蛍光強度のスコアが 3 の患者の割合は、CBP 陽性 *S. mutans* が陽性の患者において陰性の患者よりも有意に高かった ($P < 0.05$)。これらの結果から、口腔内の CBP 陽性 *S. mutans* は、IgA 腎症患者もしくは IgA 血管炎患者の糸球体におけるガラクトース欠損 IgA1 の増加に関連している可能性が示唆された。

(3) カイコモデルを用いた検討

S. mutans の生菌に関して、CBP 陽性 S. mutans は高いコラーゲン結合能を有していたが、CBP 陰性 S. mutans はコラーゲン結合能を示さなかった。死菌処理した CBP 陽性 S. mutans については、アモキシシリンで処理した死菌はコラーゲン結合能を有していたのに対して、リゾチーム処理した死菌はコラーゲン結合能を有さなかった。また、CBP 陽性 S. mutans 株をカイコに投与すると、生菌およびアモキシシリン処理した死菌をそれぞれ投与した場合には、菌非感染時と比較してカイコの生存率が有意に低下した ($P < 0.001$)。一方で、リゾチーム処理した死菌を投与したカイコでは、菌非感染時と比較して生存率の低下を認めなかった。病理組織学的分析の結果、生菌およびアモキシシリン処理した死菌をそれぞれ投与したカイコでは、腸管・脂肪組織・筋肉・間質組織において菌の存在が確認されたが、リゾチーム処理した死菌を投与したカイコではいずれの臓器においても菌は確認されなかった。これらの結果から、アモキシシリンで死滅させた CBP 陽性 S. mutans はコラーゲン結合能とカイコモデルにおける高い病原性を有しており、全身疾患における病原性に関わる可能性があることが示唆された。一方で、リゾチーム処理した CBP 陽性 S. mutans ではこれらの病原性が失われたことから、リゾチームが CBP 陽性 S. mutans が関与する全身疾患の予防に有効である可能性が示唆された。

(4) コラーゲン結合ドメインの構造解析

エクソ線結晶構造解析から、CBP 内のコラーゲン結合ドメインは、N1、Linker、N2、Latch の4つのドメインから構成されることが明らかとなった。N1、Linker、および N2 は、コラーゲン分子を包み込むリング構造を形成し、Latch は N1 と相互作用してリングを留める構造を形成していた。コラーゲン結合ドメインの各ドメインのコラーゲン結合能を ELISA 法により分析したところ、N1、Linker、N2 のいずれかを欠失させることでコラーゲン結合能が失われたことから、これらの構造がコラーゲン結合能に必須であることが明らかとなった。

(5) CBP 陽性 S. mutans の菌体表層構造とバイオフィーム形成能の分析

CBP 陽性 S. mutans の菌体表層構造を電子顕微鏡で観察したところ、CBP はこの菌株に特異的な突出した表層構造と連続する形で細胞表面に局在していた。また、CBP 陽性 S. mutans の遺伝子発現変化について RNA シークエンスを用いて分析した結果、CBP 陽性 S. mutans では ABC トランスポーターや細胞表面タンパク質に関連する多くの遺伝子の発現が低下していることが明らかになった。さらに、CBP を遺伝子操作によって欠失させた S. mutans によって形成されるバイオフィームの量は、親株である CBP 陽性 S. mutans や CBP 相補株と比較して増加したが、グルカン合成酵素をコードする遺伝子の発現上昇によって細胞外多糖の生成も増加し、結果としてバイオフィームの構造は菲薄となった。これらの結果から、CBP は S. mutans の細胞表面に位置して表面性状の変化を引き起こし、膜透過性に関連するいくつかの生物学的特性と関連していることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16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 12件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Shiga Y, Aoki S, Hosomi N, Nomura R, Nakamori M, Nezu T, Tachiyama K, Kamimura T, Kinoshita N, Shimomura R, Hayashi Y, Matsushima H, Imamura E, Ueno H, Wakabayashi S, Nakano K, Kohriyama T, Maruyama H. | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Cnm-positive Streptococcus mutans and diffusion-weighted imaging hyperintensities in acute intracerebral hemorrhage | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Neurology | 6. 最初と最後の頁 1581-1589 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.14725. | 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, Ohata J, Otsugu M, Okawa R, Naka S, Matsumoto-Nakano M, Nakano K. | 4. 巻 124 |
| 2. 論文標題 Inhibitory effects of flavedo, albedo, fruits, and leaves of Citrus unshiu extracts on Streptococcus mutans | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Archives of Oral Biology | 6. 最初と最後の頁 105056 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archoralbio.2021.105056. | 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, Kitamura T, Matayoshi M, Ohata J, Suehiro Y, Iwashita N, Okawa R, Nakano K. | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Inhibitory effect of a gel paste containing surface pre-reacted glass-ionomer (S- PRG) filler on the cariogenicity of Streptococcus mutans. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 23495 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-02924-6. | 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 Oliveira LT, Alves LA, Harth-Chu EN, Nomura R, Nakano K, Mattos-Graner RO. | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 VicRK and CovR polymorphisms in Streptococcus mutans strains associated with cardiovascular infections | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Medical Microbiology | 6. 最初と最後の頁 12 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1099/jmm.0.001457. | 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 Suehiro Y, Nomura R, Matayoshi S, Otsugu M, Iwashita N, Nakano K. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Evaluation of the collagen-binding properties and virulence of killed Streptococcus mutans in a silkworm model. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 2800 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-06345-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 Naka S, Matsuoka D, Goto K, Misaki T, Nagasawa Y, Ito S, Nomura R, Nakano K, Matsumoto-Nakano M. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Cnm of Streptococcus mutans is important for cell surface structure and membrane permeability | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Cell Infection Microbiology | 6. 最初と最後の頁 994014 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcimb.2022.994014. | 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 Otsugu M, Mikasa Y, Kitamura T, Suehiro Y, Matayoshi S, Nomura R, Nakano K. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Clinical characteristics of children and guardians possessing CBP-positive Streptococcus mutans strains: a cross-sectional study | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 17510 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-22378-8. | 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 Misaki T, Naka S, Nagasawa Y, Matsuoka D, Ito S, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Nakano K. | 4. 巻 147 |
| 2. 論文標題 Simultaneous presence of Campylobacter rectus and cnm-positive Streptococcus mutans in the oral cavity is associated with renal dysfunction in IgA nephropathy patients: 5-year follow-up analysis | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Nephron | 6. 最初と最後の頁 134-143 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000525511. | 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, Suzuki H, Lee M, Aoki R, Nagasawa Y, Matsuoka D, Ito S, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Suzuki Y, Nakano K. | 4. 巻 18(3) |
| 2. 論文標題 cnm-positive Streptococcus mutans is associated with galactose-deficient IgA in patients with IgA nephropathy | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 PLoS One | 6. 最初と最後の頁 e0282367 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0282367. | 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 Imazato S, Nakatsuka T, Kitagawa H, Sasaki J, Yamaguchi S, Ito S, Takeuchi H, Nomura R, Nakano K. | 4. 巻 14(4) |
| 2. 論文標題 Multiple-ion releasing bioactive surface pre-reacted glass-ionomer (S-PRG) filler: Innovative technology for dental treatment and care | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Functional Biomaterials | 6. 最初と最後の頁 236 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jfb14040236. | 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 Ikeda S, Saito S, Hosoki S, Tonomura S, Yamamoto Y, Ikenouchi H, Ishiyama H, Tanaka T, Hattori Y, Friedland RP, Carare RO, Kuriyama N, Yakushiji Y, Hara H, Koga M, Toyoda K, Nomura R, Takegami M, Nakano K, Ihara M. | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Harboring Cnm-expressing Streptococcus mutans in the oral cavity relates to both deep and lobar cerebral microbleeds | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 European Journal of Neurology | 6. 最初と最後の頁 3487-3496 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ene.15720. | 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 Huang H, Okamoto M, Watanabe M, Matsumoto S, Moriyama K, Komichi S, Ali M, Matayoshi S, Nomura R, Nakano K, Takahashi Y, Hayashi M. | 4. 巻 102(5) |
| 2. 論文標題 Development of rat caries-induced pulpitis model for vital pulp therapy | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Dental Research | 6. 最初と最後の頁 574-582 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/00220345221150383. | 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 Usuda M, Kametani M, Hamada M, Suehiro Y, Matayoshi S, Okawa R, Naka S, Matsumoto-Nakano M, Akitomo T, Mitsuata C, Koumoto K, Kawauchi K, Nishikata T, Yagi M, Mizoguchi T, Fujikawa K, Taniguchi T, Nakano K, Nomura R. | 4. 巻 24(14) |
| 2. 論文標題 Inhibitory effect of adsorption of Streptococcus mutans onto scallop-derived hydroxyapatite | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 11371 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms241411371. | 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 Nishi A, Matsui H, Hirata A, Mukaiyama A, Tanaka S, Yoshizawa T, Matsumura H, Nomura R, Nakano K, Takano K. | 4. 巻 5(3) |
| 2. 論文標題 Structure, stability and binding properties of collagen-binding domains from Streptococcus mutans | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Chemistry | 6. 最初と最後の頁 1911-1920 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/chemistry5030130. | 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, Suehiro Y, Tojo F, Matayoshi S, Okawa R, Hamada M, Naka S, Matsumoto-Nakano M, Unesaki R, Koumoto K, Kawauchi K, Nishikata T, Akitomo T, Mitsuata C, Yagi M, Mizoguchi T, Fujikawa K, Taniguchi T, Nakano K. | 4. 巻 25(2) |
| 2. 論文標題 Inhibitory effects of shikonin dispersion, an extract of Lithospermum erythrorhizon encapsulated in α -1,3-1,6 glucan, on Streptococcus mutans and non-mutans Streptococci | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 1075 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25021075. | 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 Nakatogawa H, Hokamura K, Nomura R, Nakano K, Umemura K, Morita A, Homma Y, Tanaka T. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Is oral Streptococcus mutans with collagen-binding protein a risk factor for intracranial aneurysm rupture or formation? | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Cerebrovascular Diseases | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000536203. | 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 - |

〔学会発表〕 計31件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 14件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nomura R, Kitamura T, Matayoshi S, Nakano K. |
| 2. 発表標題 Inhibitory effects of S-PRG filler-containing gel paste on Streptococcus mutans |
| 3. 学会等名 68th ORCA (European Organization of Caries Research) Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Suehiro Y, Matayoshi S, Otsugu M, Nomura R, Nakano K. |
| 2. 発表標題 Collagen-binding properties of Streptococcus mutans killed by amoxicillin |
| 3. 学会等名 69th Conference of Japanese Association of Dental Research (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kitamura T, Matayoshi S, Ohata J, Suehiro Y, Nomura R, Nakano K. |
| 2. 発表標題 S-PRG eluate inhibits acid and glucan synthesis by Streptococcus mutans |
| 3. 学会等名 69th Conference of Japanese Association of Dental Research (国際学会) |
| 4. 発表年 2021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の感染性心内膜炎に対する病原性の評価 |
| 3. 学会等名 第59回日本小児歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2021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 S-PRGフィラー含有歯面研磨用ペーストのStreptococcus mutansにおける齲蝕病原性に対する抑制効果の検討 |
| 3. 学会等名 第40回日本小児歯科学会大会近畿地方会大会 |
| 4. 発表年 2021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の感染性心内膜炎に対する病原性の評価 |
| 3. 学会等名 第40回日本小児歯科学会大会近畿地方会大会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 三崎太郎、長澤康行、仲周平、松岡大貴、和唐薫子、伊藤誓悟、野村良太、仲野道代、仲野和彦 |
| 2. 発表標題 口腔内のcnm遺伝子陽性S. mutansとC. rectusの存在はIgA腎症患者の5年後の腎機能の増悪に影響する |
| 3. 学会等名 第44回IgA腎症研究会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 仲 周平、松岡大貴、和唐薫子、三崎太郎、後藤花奈、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 う蝕原性細菌Streptococcus mutansの菌体表層に発現するコラーゲン結合タンパク (Cnm) がIgA腎症様腎炎発症に関連する可能性 |
| 3. 学会等名 第44回IgA腎症研究会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 末廣雄登、又吉紗綾、大継將寿、野村良太、仲野和彦 |
| 2. 発表標題 抗菌薬により死菌処理したStreptococcus mutansのコラーゲン結合能の分析 |
| 3. 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 松岡大貴、仲 周平、後藤花奈、野村良太、仲野和彦、仲野道代 |
| 2. 発表標題 Streptococcus mutansコラーゲン結合タンパクCnmの病原性に関する検討 |
| 3. 学会等名 第60回日本小児歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 白田桃子、亀谷茉莉子、秋友達哉、末廣雄登、又吉紗綾、中野将志、光畑智恵子、仲 周平、仲野道代、仲野和彦、野村良太 |
| 2. 発表標題 ホタテ貝由来アパタイトのStreptococcus mutansに対する齲蝕原性抑制効果の検討 |
| 3. 学会等名 第41回日本小児歯科学会近畿地方会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 末廣雄登、又吉紗綾、野村良太、仲野和彦 |
| 2. 発表標題 シコニンの齲蝕原性細菌および口腔レンサ球菌に対する抗菌効果の検討 |
| 3. 学会等名 第41回日本小児歯科学会近畿地方会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 亀谷茉莉子、白田桃子、秋友達哉、中野将志、末廣雄登、又吉紗綾、光畑智恵子、仲野和彦、野村良太 |
| 2. 発表標題 スクロース存在下におけるS-PRGフィラー溶出液のStreptococcus mutansに対する抑制効果の検討 |
| 3. 学会等名 第41回日本小児歯科学会中四国地方会大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Okuda M, Ohata J, Matayoshi S, Nomura R, Nakano K. |
| 2. 発表標題 Interaction of essential oils in Citrus unshiu to cause inhibition of Streptococcus mutans bacterial growth |
| 3. 学会等名 Korean Academy of Pediatric Dentistry 2023 Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Suehiro Y, Matayoshi S, Otsugu M, Nomura R, Nakano K. |
| 2. 発表標題 Contributions of Streptococcus mutans to dental caries and infective endocarditis |
| 3. 学会等名 Korean Academy of Pediatric Dentistry 2023 Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Matsuoka D, Suehara K, Naka S, Misaki T, Nagasawa Y, Ito S, Nomura R, Nakano K. |
| 2. 発表標題 IgA adherence to Streptococcus mutans Cnm for IgA nephropathy onset |
| 3. 学会等名 101st General Session & Exhibition of the IADR (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Suehiro Y, Matayoshi S, Otsugu M, Nomura R, Nakano K. |
| 2. 発表標題 Serum agglutinating ability of Streptococcus mutans killed by antibiotic |
| 3. 学会等名 101st General Session & Exhibition of the IADR (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Usuda M, Kametani M, Akitomo T, Nakano M, Suehiro Y, Matayoshi S, Mitsuata C, Nakano K, Nomura R. |
| 2. 発表標題 Inhibitory effects of S-PRG filler eluate on acid tolerance of Streptococcus mutans |
| 3. 学会等名 29th IAPD Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Matsuoka D, Naka S, Goto K, Nomura R, Nakano K, Matsumoto-Nakano M. |
| 2. 発表標題 Pathogenicity of collagen-binding protein in Streptococcus mutans |
| 3. 学会等名 29th IAPD Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Suehiro Y, Matayoshi S, Otsugu M, Nomura R, Nakano K. |
| 2. 発表標題 Cariology and systemic disorder collagen-binding properties of killed Streptococcus mutans strains |
| 3. 学会等名 29th IAPD Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Mikasa Y, Suehiro Y, Matayoshi S, Otsugu M, Nomura R, Nakano K. |
| 2. 発表標題 Evaluation of killed Streptococcus mutans strains by fluorescence microscopy |
| 3. 学会等名 32nd Annual Conference of the Taiwan Academy of Pediatric Dentistry (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Misaki T, Naka S, Nagasawa Y, Matsuoka D, Matayoshi S, Ito S, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Nakano K. |
| 2. 発表標題 Possible mediation of tonsils to IgA nephropathy caused by cnm-positive Streptococcus mutans, a major pathogen of dental caries |
| 3. 学会等名 17th International symposium on IgA nephropathy (IIgAN) (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Misaki T, Naka S, Nagasawa Y, Matsuoka D, Matayoshi S, Ito S, Nomura R, Matsumoto-Nakano M, Nakano K. |
| 2. 発表標題 cnm-positive Streptococcus mutans, a major pathogen of dental caries may cause IgA nephropathy via tonsils |
| 3. 学会等名 The Kidney Week 2023 (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Suehara K, Matsuoka D, Naka S, Misaki T, Nagasawa Y, Ito S, Nomura R, Nakano K, Matsumoto-Nakano M. |
| 2. 発表標題 Collagen-binding protein pathogenicity in rat model of IgA nephropathy |
| 3. 学会等名 Japanese Association for Dental Research (JADR) (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Usuda M, Kametani M, Akitomo T, Nakano M, Suehiro Y, Matayoshi S, Mitsuata C, Nakano K, Nomura R. |
| 2. 発表標題 Inhibitory mechanisms of S-PRG filler eluate on Streptococcus mutans in the presence of sucrose |
| 3. 学会等名 第61回日本小児歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 末廣雄登、又吉紗綾、大継將寿、野村良太、仲野和彦 |
| 2. 発表標題 死菌処理によるStreptococcus mutansのコラーゲン結合能への影響 |
| 3. 学会等名 第61回日本小児歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 松岡大貴、仲 周平、後藤花奈、野村良太、仲野和彦、仲野道代 |
| 2. 発表標題 コラーゲン結合タンパクCnmとヒトIgAの結合に関する分子生物学的検討 |
| 3. 学会等名 第61回日本小児歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 奥田真琴、又吉紗綾、東條文和、仲 周平、仲野道代、野村良太、仲野和彦 |
| 2. 発表標題 小児におけるコラーゲン結合タンパク陽性Streptococcus mutans株の分布と齲蝕罹患との関係 |
| 3. 学会等名 第61回日本小児歯科学会大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 三崎 太郎、仲 周平、鈴木 仁、李 明峰、青木 良輔、長澤 康行、松岡 大貴、伊藤 誓悟、野村 良太、仲野 道代、鈴木 祐介、仲野 和彦 |
| 2. 発表標題 口腔内のcnm遺伝子陽性S. mutansとIgA腎症患者の糖鎖異常IgA沈着の関連性 |
| 3. 学会等名 第 66 回日本腎臓学会学術総会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 金木亜美、小川将史、白田桃子、亀谷茉莉子、秋友達哉、末廣雄登、又吉紗綾、仲 周平、大川玲奈、光畑智恵子、仲野道代、仲野和彦、野村良太 |
| 2. 発表標題 廃棄される貝殻から生成したハイドロキシアパタイトの Streptococcus mutans に対する抑制効果メカニズムの検討 |
| 3. 学会等名 第42回日本小児歯科学会中四国地方会大会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 日下 知、秋友達哉、白田桃子、亀谷茉莉子、光畑智恵子、仲野和彦、野村良太 |
| 2. 発表標題 柑橘果皮エキスの Streptococcus mutans に対する抗菌効果の検討 |
| 3. 学会等名 第42回日本小児歯科学会中四国地方会大会 |
| 4. 発表年 2023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 | 大継 將寿 (Otsugu Masatoshi) (40803086) | 大阪大学・大学院歯学研究科・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 | 野村 良太 (Nomura Ryota) (90437385) | 広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (15401) | |

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 |
|---------|---------|
| | |