

平成 30 年 5 月 14 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26463154

研究課題名(和文)メタボロミクスで紐解く歯周病関連細菌の病原活性；リアルタイム代謝活性測定法の確立

研究課題名(英文) The elucidation of the pathogenic activity of periodontal disease-related bacteria by metabolomics approaches; The establishment of new method to monitor their metabolic activity in real-time

研究代表者

鷲尾 純平 (Washio, Jumpei)

東北大学・歯学研究科・講師

研究者番号：20400260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：歯周疾患関連細菌の「代謝」は、歯周疾患の病原性に強く関連することが示唆されてきた。しかし、それらの代謝については、技術的制約などから十分な研究がなされておらず、不明な点が多かった。そこで本研究課題では、歯周疾患関連細菌の代謝活性をリアルタイムにモニターする方法及びその代謝機構を明らかにするメタボローム解析技術を合わせて確立し、歯周疾患関連細菌の代謝の全容を明らかにするための技術向上に努めた。その結果、実際に環境因子や薬剤によりその代謝が大きな影響を受けることが明らかとなり、歯周疾患発症機序の解明や新たな治療・予防方法の模索に、大きく寄与しうる知見を得た。

研究成果の概要(英文)：It has been suggested that the periodontal disease-related bacterial "metabolism" was strongly related to the pathogenicity of periodontal disease. However, they were still unclear because the study about their metabolism was not done enough by technical limitation. Therefore, in this KAKENHI project, I established the new method to monitor their metabolic activity easily in real-time and improved the technical method for the metabolome analysis of periodontal disease-related bacteria. The results in this study suggested that their metabolism was affected greatly by the environmental factors and drugs in actual. These new methods and knowledges could contribute to elucidate the onset mechanism of periodontal diseases and the development of new strategy for their treatment and prevention.

研究分野：口腔生化学、予防歯科学

キーワード：メタボローム 代謝活性 歯周疾患 口腔細菌

1. 研究開始当初の背景

歯周疾患は、主に口腔プラーク中の細菌が病原となり引き起こされる。これまでその病原性について、細菌叢の検索をはじめとした数多くの研究がなされてきた。しかし、プラーク中に特定の微生物が存在するかどうかだけでなく、実際に彼らがどのように機能するか、すなわち、彼らのもつ「代謝」および「代謝活性」こそが、その病原性に強く関与する。しかし、歯周疾患関連細菌の「代謝」「代謝活性」については、いまだ十分な知見がなく、不明な点が多い。

実際に、歯周疾患関連細菌が「何を基質に」、「どんな代謝を行い」、「どんな代謝物質を産生するのか」、また、口腔内の環境変化や多菌種間の相互作用などにより、その代謝活性が影響をうけるのか、といった、「代謝の全容」が明らかになれば、歯周疾患発症機序の解明や新たな治療・予防方法の模索に、大きく寄与する知見となることが期待できる。

これまでの口腔内細菌の代謝研究は、う蝕原細菌を用いた研究が主であり、特に糖代謝時の解糖系について、その詳細が明らかにされてきた。しかし、糖以外の代謝や、解糖系以外の代謝経路については、技術的制約から十分な研究がなされず、その全体像については不明であった。近年、我々は CE-TOFMS(キャピラリー電気泳動 - 飛行時間測定型質量分析計)を用いた微量試料中の代謝産物の網羅的な解析(メタボローム解析)技術を確立し、口腔プラークおよび *Streptococcus* 属や *Actinomyces* 属などのう蝕関連細菌のより詳細な糖代謝機構について、報告した(Takahashi et al., J Dent Res, 2010)。

一方、歯周疾患関連細菌については、*Porphyromonas gingivalis* などの数種の細菌について、アミノ酸やペプチドの代謝機構について報告されている(Takahashi et al., J Bacteriol, 2000 等)が、同様に、より詳細な検討は難しかった。

そこで、我々がこれまでに確立したメタボローム解析技術を応用し、歯周疾患関連細菌のより詳細な代謝機構を解明したいと考えた。

また、代謝機構の解明に加え、それらの反応速度など、すなわち代謝活性についても検討することが、実際の疾患発生機序を検討するうえでは重要だと考えた。しかし、う蝕関連細菌においては pHstat システムなどを用いた酸産生活性のリアルタイムモニターにより、その活性についての検討が可能であるのに対し、歯周疾患関連細菌については、そのようなリアルタイムに活性を計測する方法がまだない。

そこで、本研究では、これまでに確立したメタボローム解析技術を応用して、歯周疾患関連細菌の詳細な代謝機構を明らかにするとともに、リアルタイムの活性測定システム

を確立し、その代謝活性を合わせて計測することで、歯周疾患発生機序の解明に有用な新たな知見を得ることが必要と考えた。

2. 研究の目的

歯周疾患は、主に口腔内細菌が病原となるが、特定の細菌種がプラーク内に存在するだけでなく、実際にそれらの細菌の機能、すなわち「代謝」こそが、その病原性に強く関連すると思われる。しかし、歯周疾患関連細菌の「代謝」については、これまで技術的制約などから十分な研究が行われておらず、不明な点が多い。また、実際にそれらの「代謝活性」をリアルタイムに簡便にモニターする方法が、歯周疾患関連細菌においては存在していない。

そこで本研究では、我々が近年確立したメタボローム解析技術を応用し、歯周疾患関連細菌の詳細な代謝の機構を明らかにするとともに、歯周疾患関連細菌のリアルタイム代謝活性測定システムの確立を目指す。また、併せて環境条件や薬剤等による影響を、本研究で確立した手法で詳細に検証し、歯周疾患発症機序の解明や新たな治療・予防方法の模索に、大きく寄与する知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 歯周疾患関連細菌を用いたメタボローム解析

代表的な歯周疾患関連細菌である *Porphyromonas gingivalis* を培養し、これらの細菌に、アミノ酸やペプチド、タンパク質、などの基質を加え、代謝中間体および代謝産物量の経時的な変化を解析した。

具体的には、細菌に各基質を代謝させ、経時的にその細菌の含有代謝産物をメタノール抽出し、通法で前処理を行った。次いで CE-TOFMS を用いてメタボローム解析を行った。これまで、主に糖代謝解析に主体を置いてきた解析対象物質に、新たにアミノ酸代謝に関連した代謝中間体等も含めて検討することとした。また、これらの物質の同定・定量のためには、検出対象物質の標準試薬を用いて、各々の CE による検出時間ならびに TOFMS による精密質量(m/Z)を入力したライブラリーデータが必要となるため、その整備も同時に行った。なお、CE-TOFMS での検出が難しい低分子量物質(アンモニアなど)は他法を用いた測定を行った。

また、歯周疾患関連細菌の多くは、嫌気性菌と考えられているが、歯肉縁上プラークからも検出されており、実際には酸素濃度の変動に耐え、代謝が変化していることも予測される。そのため、当研究室の嫌気実験システ

ムを組み合わせ、嫌気・好気での違いなど、環境因子の影響による代謝機構の変化についても検討した。

得られたデータは、分析用ソフトウェアを用いて、基質代謝前後で変化の大きかった物質について、未知物質も含めた網羅的な検索を行い、その結果より、歯周疾患関連細菌が諸基質を代謝する際に機能した代謝経路や代謝酵素を推定し、代謝機構の全容解明を試みた。

(2) 歯周疾患関連細菌のリアルタイム代謝活性測定システムの確立(蛍光色素 alamarBlue を用いた、リアルタイム代謝活性測定システムの構築)

これまでに我々が確立した蛍光色素 alamarBlue を使用した微量細菌定量方法を、歯周疾患関連細菌のリアルタイム代謝活性測定システムへ応用することを試みた。対象とする歯周疾患関連細菌と alamarBlue 試薬を反応させ、その蛍光強度の変化を経時的に蛍光分光光度計(マイクロプレートリーダー)で測定することで、活性を評価できるか検討した。

この際、環境因子や薬剤の影響なども評価できるか検討した。薬剤については、これまで殺菌性や増殖能抑制が評価されていたり、その効果すらはっきりしていないものも多いため、現在一般に使用されている様々な薬剤の真の有効性(代謝への影響)についても、このシステムで再検証できるか検討した。

4. 研究成果

(1) 歯周疾患関連細菌を用いたメタボローム解析結果

代表的な歯周病関連細菌である *Porphyromonas gingivalis* を用いて、菌体内の代謝中間体を実際に検出できることを確認した。その代謝 pathway の検討のため、糖代謝関連の代謝中間体に加え、アミノ酸代謝関連の代謝中間体の同定・定量のための各物質のキャピラリー電気泳動装置による検出時間、及び TOMFS(質量分析計)による精密質量を入力した解析用ライブラリーの充実化をはかった。

その結果、これまでに *Porphyromonas gingivalis* が利用することが示唆されてきたグルタミン酸、アスパラギン酸、およびそれら含むペプチドなどを代謝させた際の最終代謝産物および代謝中間体を検出・解析したところ、これまでに予測されてきた代謝経路上の代謝中間体が実際に検出されたことに加え、これまでは報告されていない他物質の挙動についても、動きがあることが確認された。これまで予測されてきた代謝経路が、実際に *Porphyromonas gingivalis* 内で働いて

いることが示唆された。

そこで、これらの代謝が、pH、好気、嫌気などの代謝環境因子の変動により、変動するかを確認したところ、これらの代謝中間体量に変動が確認できたことから、環境因子が、*Porphyromonas gingivalis* の代謝に大きく影響することが示された。

また、偏性嫌気性菌とされているこの菌種が、酸素存在下でも一定の代謝を行っている可能性も示唆されたため、増殖能と代謝能では違いがあることが考えられた。

さらに、このような変動による代謝全体の変化を明らかにするため、それぞれの pathway 解析を視野に入れていたが、当該期間内に十分に明らかにすることができなかったため今後の課題となっている。

(2) 歯周疾患関連細菌のリアルタイム代謝活性測定システムの確立

これまでにう蝕関連細菌の代謝活性測定手法を蛍光色素 alamarBLUE を用いて確立してきたが、糖代謝活性を対象とした手法であったため、本研究では、その方法を応用した歯周病関連細菌によるアミノ酸代謝活性の測定も可能な手法の構築を目指した。

Porphyromonas gingivalis などの細菌を使用し、グルタミン酸、アスパラギン酸などのアミノ酸やペプチドを基質とした際の代謝活性について測定を試みた。その結果、これらの代謝時に、還元力の産生が経時的に確認され、これらを基質とする代謝が行われていることをリアルタイムにモニタリングすることが可能となった。

また、フッ化物やクロルヘキシジンなどの薬物を代謝環境に加え、その代謝活性の変化を確認したところ、いずれも代謝の抑制が確認され、これらの薬剤が菌に対し死滅的な影響を及ぼすだけではなく、代謝抑制的な働きをもつことが示唆された。

本研究で得られた結果は、臨床的に局所の環境因子をコントロールすることができれば、歯周疾患発症関連物質の産生を抑え、疾病のリスクを減らせる可能性があることが示している。また、薬剤による代謝の影響についても、これまでの細菌の死滅を目指すという視点ではなく、代謝のみを抑えればよいという別視点での研究展開を本研究手法を用いて行うことで、より低濃度で効果を得られる可能性も考えられ、生体に優しい新たな薬剤使用方法の提案に、本手法が寄与できる可能性があると考えている。

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)

Morishima H, Washio J, Kitamura J, Shinohara Y, Takahashi T, Takahashi N: Real-time monitoring system for evaluating the acid-producing activity of oral squamous cell carcinoma cells at different environmental pH. *Sci Rep*. 7(1):10092. 2017 査読有

Mayanagi G, Igarashi K, Washio J, Takahashi N: pH Response and Tooth Surface Solubility at the Tooth/Bacteria Interface. *Caries Res*. 51(2):160-166, 2017 doi: 10.1159/000454781. 査読有

Yamamoto Y, Washio J, Shimizu K, Igarashi K, Takahashi N: Inhibitory Effects of Nitrite on Acid Production in Dental Plaque in Children. *Oral Health Prev Dent*, 2017 Mar 20. doi: 10.3290/j.ohpd.a37926. 査読有

Washio J, Ogawa T, Suzuki K, Tsukiboshi Y, Watanabe M, Takahashi N: Amino acid composition and amino acid-metabolic network in supragingival plaque. *Biomed Res*. 37(4):251-7. 2016. doi:10.2220/biomedres.37.251. 査読有

Washio J, Takahashi N: Metabolomic studies of oral biofilm, oral cancer, and beyond. *Int J Mol Sci*. 2016 Jun 2;17(6). pii: E870. doi: 10.3390/ijms17060870. 査読有

Tian L, Sato T, Niwa K, Kawase M, Mayanagi G, Washio J, Takahashi N: PCR-dipstick DNA chromatography for profiling of a subgroup of caries-associated bacterial species in plaque from healthy coronal surfaces and periodontal pockets. *Biomed Res (Tokyo)* 37(1): 29-36, 2016. February https://www.jstage.jst.go.jp/browse/biomedres/37/1/_contents 査読有

Ishiguro K, Washio J, Sasaki K, Takahashi N., Real-time monitoring of the metabolic activity of periodontopathic bacteria., *J Microbiol Methods*. 2015 May 15; 115:22-26. doi:10.1016/j.mimet.2015.05.015. 査読有

Tanda N, Hinokio Y, Washio J, Takahashi N, Koseki T., Analysis of ketone bodies in exhaled breath and blood of ten healthy Japanese at OGTT using a portable gas chromatograph., *J Breath Res*. 2014 Nov 24;8(4):046008. doi: 10.1088/1752-7155/8/4/046008. 査読有

Washio J, Shimada Y, Yamada M, Sakamaki R, Takahashi N.: Effects of pH and Lactate on Hydrogen Sulfide Production by Oral Veillonella spp. *Appl Environ Microbiol*. 2014 Jul 15;80(14):4184-8. 査読有

Ogawa T, Washio J, Takahashi T, Echigo S, Takahashi N.: Glucose and glutamine metabolism in oral squamous cell carcinoma: insight from a quantitative metabolomic approach. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Aug;118(2):218-25.doi:10.1016/j.oooo.2014.04.003. 査読有

Mayanagi G, Igarashi K, Washio J, Domon-Tawaraya H, Takahashi N.: Effect of fluoride-releasing restorative materials on bacteria-induced pH fall at the bacteria-material interface: an in vitro model study., *J Dent*. 2014 Jan;42(1):15-20. 査読有

[学会発表](計41件)

(1)国際学会・シンポジウム

Washio J, Takahashi N : Science of Oral Biofilm- From a metabolic view-, Japan-Mongolia dental forum in Sendai, Jan 16,2018, Sendai, Japan

Abiko Y, Kameda M, Nagai K, Sugahara A, Murakami K, Kawashima J, Washio J, Takahashi N.:Carbohydrate metabolism related to cariogenicity of oral Bifidobacterium. International Symposium for Multimodal research and Education in IOHS-Liaison 2018. 13-14 January, 2018, Sendai, Japan.

Kameda M, Abiko M, Washio J, Takahashi N: Acid production and its fluoride tolerance of a novel caries-associated bacterium *Scardovia wiggsiae*. 以下に同じ

Domon H, Washio J, Takahashi N.: Fluoride inhibition on the growth and metabolism of *Porphyromonas gingivalis*. 以下に同じ

Dimas Prasetianto Wicaksono, Washio J, Takahashi N.: Effect of environmental nitrate on the nitrite-producing activity of oral *Veillonella*. 以下に同じ

Washio J, Suzuki Y, Dimas Prasetianto Wicaksono, Ishiguro K, Nishino M, Otake T, Sasaki S, Tadokoro S, Takahashi S, Takahashi N.: A novel method to screen and isolate nitrate-producing bacteria from the oral cavity. 以下に同じ

Sano H, Aida A, Vidanapathirana G.U., Wakui A, Takenaka Y, Kawachi M, Aihara H, Washio J, Abiko Y, Mayanagi G, Ishiguro K, Yamaki K, Takahashi N, Sato T. Microbiota Profiling at the Mouth of Plastic Bottles after Drinking Straight from Bottles. 以下に同じ

Domon H, Washio J, Takahashi N: Fluoride

inhibits the growth of Porphyromonas gingivalis
The 65 th Annual meeting of Japanese
Association for Dental Research
18-19 November, 2017, Tokyo, Japan

Aida A, Sano H, Wakui A, Hirabuki Y,
Takeyama Y, Kawachi M, Vidanapathirana G,
Washio J, Sato T.: A microbiological study on
bacteria in the PET Bottles after Drinking.
以下 に同じ

Mayanagi G, Igarashi K, Washio J, Takahashi
N: pH response and tooth surface solubility at
the tooth/bacteria interface
The 2nd International Symposium on Biomedical
Engineering
9-10, November, 2017, Ookayama Campus,
Tokyo Institute of Technology

Morishima H, Kitamura J, Washio J,
Takahashi T, Takahashi N: Glucose, glutamine
and glutamate metabolism of OSCC cells and
pH.,
The 95h IADR General Session & Exhibition,
22-25 March, 2017, San Francisco, USA,

Kitamura J, Washio J, Morishima H, Takahashi
T, Takahashi N: 2-deoxy-D-glucose and
dichloroacetate affect the glucose metabolic
system of OSCC., 以下 に同じ

Manome A, Abiko Y, Kawashima J, Fukumoto
S, Takahashi N: Lactose and glucose
metabolism of oral Bifidobacterium and its
fluoride-inhibition., 以下 に同じ

Mayanagi G, Igarashi K, Washio J, Nakajo K,
Domon H, Takahashi N: Evaluation of pH
using an ISFET at the bacteria/restorative
materials interface International Symposium on
Biomedical Engineering 10-11, November,
2016, Tokyo

Kitamura J, Washio J, Morishima H, Ogawa T,
Takahashi T, Takahashi N: Inhibitory effects of
2-deoxy-D-glucose on the glucose metabolism of
oral squamous cell carcinoma cells. Innovative
Research for Biosis-Abiosis Intelligent Interface
Symposium: The 6th International Symposium for
Interface Oral Health Science 18-19 January,
2016, Sendai

Morishima H, Washio J, Kitamura J, Ogawa
T, Takahashi T, Takahashi N: Effects of pH on
the glucose metabolism of oral squamous cell
carcinoma cells. 以下 に同じ

Tian L, Sato T, Niwa K, Kawase M, Mayanagi
G, Abiko Y, Washio J, Takahashi N: PCR-dipstick
DNA chromatography for multiplex and

semi-quantitative analysis of plaque biofilm
microbiota. 以下 に同じ

Washio J, Ishiguro K, Irie D, Uchiyama A,
Takahashi N: A high sensitive
fluorescence-mediated assessment of plaque
metabolic activity. 以下 に同じ

Morishima H, Washio J, Kitamura J, Ogawa T,
Kawai T, Takahashi T, Takahashi N: Effects of
pH on the glucose metabolism of cancer cells.
The 63rd Annual Meeting of the Japanese
Association for Dental Research (Fukuoka), 31
October, 2015

Washio J, Yamamoto Y, Takahashi N: Nitrite
inhibition on streptococcal acid-production and
its biochemical mechanism. The 93rd IADR
General Session & Exhibition, 12 March, 2015,
Boston, USA

②Ishiguro K, Washio J, Sasaki K, Takahashi N:
A novel method for real-time monitoring of
bacterial metabolic activity. 以下 に同じ

(2) 国内学会・シンポジウム

河内美帆, 佐野拓人, 涌井杏奈, 平吹有香,
曾田彩花, 竹中佑太, 米田茜音, 中畑那奈,
相原 瞳, Vidanapathirana GU, 佐藤拓一, 鷺尾
純平, 安彦友希, 石黒和子, 真柳 弦, 高橋
信博: ペットボトルの口の部分に付着する細
菌および飲料物中の細菌の量および構成の
解析 (第 2 報)
第 7 回口腔保健用機能性食品研究会、2018 年
1 月 21 日、柏原

真柳弦、五十嵐公英、鷺尾純平、土門ひと
美、高橋信博、柳田保子、伊藤浩之、石原昇、
益一哉: スマートデバイスを用いた口腔微小
環境マルチイオン測定、東工大未来研 - 東北
大歯学研究科 包括的研究協力協定 第 5 回
研究会、2017 年 10 月 23 日、東京工業大学す
ずかけ台キャンパス

鷺尾純平、真柳弦、高橋信博、柳田保子:
非破壊的超高感度細胞内 ATP 及び NADH 計
測マイクロデバイスの開発: 第 5 回東北大
歯学研究科 - 東工大未来研連携シンポジウ
ム 以下 に同じ。

Kameda M, Abiko Y, Washio J, Takahashi N:
Carbohydrate metabolism of a novel
caries-associated bacterium Scardovia
wiggisiae—A possible role of acetic acid bacteria
in the dental caries etiology—
第 59 回歯科基礎医学会学術大会アップデー
トシンポジウム、2017 年 9 月 16-18 日、塩
尻

北郡秀晃, 鷺尾純平, 互野亮, 高橋信博

口腔バイオフィルム細菌の増殖・代謝抑制作用を有する天然植物抽出物の探索
第 59 回歯科基礎医学会学術大会、2017 年 9 月 16-18 日、塩尻

Dimas Prasetyanto Wicaksono, 鷺尾純平、高橋信博；乳酸濃度および pH の変動が *Veillonella atypica* の亜硝酸産生能に及ぼす影響 (Effect of lactate and pH on nitrite producing activity of *Veillonella atypica*)
以下 に同じ

佐野 拓人, 平吹 有香, 涌井 杏奈, 曾田 彩花, 安彦 友希, 八巻 恵子, 真柳 弦, 鷺尾純平, 高橋 信博, 佐藤 拓二: 飲料物の飲み口に付着する細菌の量および構成の解析
以下 に同じ

山本祐慈, 五十嵐公英, 清水弘一、鷺尾純平、高橋信博：グルコース添加によるプラークの硝酸還元活性の増加と酸産生活性の抑制
第 66 回日本口腔衛生学会・総会 2017 年 6 月 2 日, 山形

真柳弦、五十嵐公英、鷺尾純平、中條和子、土門ひと美、高橋信博：スマート ISFET を用いた口腔微小環境マルチイオン測定、東北大学歯学研究科 - 東工大未来研学術連携シンポジウム, 2017 年 3 月 9 日, 東北大学大学院歯学研究科, 仙台【シンポジウム講演】

馬目歩実、安彦友希、川嶋順子、福本敏、高橋信博：口腔 *Bifidobacterium* 属のグルコースおよびラクトース代謝とフッ化物による抑制効果, 第 6 回 口腔保健用機能性食品研究会・総会, 2017 年 1 月 29 日, 横浜

曾田彩花、佐藤拓二、石黒和子、安彦友希、真柳 弦、鷺尾純平、高橋信博：ペットボトルの口の部分に付着する細菌の量および構成 (A pilot study), 以下 に同じ

北村淳、鷺尾純平、森島浩允、高橋哲、高橋信博：Inhibitory effects of sodium dichloroacetate and 2-Deoxy-D-glucose on the acid producing activity of oral squamous cell carcinoma. 第 61 回 公益社団法人 日本口腔外科学会総会・学術大会 2016 年 11 月 25-27 日, 幕張

鷺尾 純平, 石黒 和子, 入江 大貴, 内山 愛理, 高橋 信博: 蛍光色素を用いた口腔プラークバイオフィルム代謝活性の高感度測定法. 第 58 回歯科基礎医学会学術大会, 2016 年 8 月 24-26 日, 札幌

北村 淳, 鷺尾 純平, 森島 浩允, 高橋 哲, 高橋 信博: 口腔扁平上皮癌のグルコース代謝に対するジクロロ酢酸ナトリウム及び 2-

デオキシ-D-グルコースの抑制効果.
以下 に同じ

互野 亮, 末永 華子, 鷺尾 純平, 佐々木 啓一, 高橋 信博: 長期使用義歯からの細菌由来揮発性代謝産物の検出、以下 に同じ

森島 浩允, 鷺尾 純平, 北村 淳, 高橋 哲, 高橋 信博: 代謝モニタリング・システムを用いた癌細胞の糖・アミノ酸代謝活性測定と代謝活性に対する環境 pH の影響. 以下 に同じ

鷺尾純平, 山本祐慈, 高橋信博：亜硝酸塩による口腔内細菌に対する酸産生抑制機構, 第 5 回 口腔保健用機能性食品研究会・総会, 2016 年 1 月 24 日, 仙台

鷺尾純平, 小川珠生, 北村 淳, 森島浩允, 田 玲錫, 石黒和子, 真柳 弦, 安彦友希, 佐藤拓二, 高橋信博：メタボローム解析：口腔疾患の発生機序解明への新たなアプローチ
第 68 回東北大学歯学会 インターフェイス 口腔健康科学研究紹介 2015 年 12 月 11 日, 仙台

鷺尾純平, 山本祐慈, 高橋信博：亜硝酸塩の *Streptococcus mutans* 酸産生抑制機構をメタボロミクスで解明する, 第 56 回歯科基礎医学会学術大会, 2014 年 9 月 27 日, 福岡

石黒和子, 鷺尾純平, 佐々木啓一, 高橋信博：蛍光色素を用いた細菌の代謝活性リアルタイム・モニター法の確立, 以下 に同じ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鷺尾 純平 (WASHIO Jumpei)
東北大学・大学院歯学研究科・講師
研究者番号：20400260

(2) 研究分担者

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

佐藤 拓一 (SATO Takuichi)
新潟大学・医歯学系研究科保健学科・教授
研究者番号：10303132

石黒 和子 (ISHIGURO Kazuko)
東北大学・大学院歯学研究科・非常勤講師
研究者番号：00755829

小川 珠生 (OGAWA Tamaki)
東北大学・大学院歯学研究科・非常勤講師
研究者番号：40733407