黒屋奨学賞受賞論文

Streptococcus mutans の生態学的 並びに病因論的研究

浜 田 茂 幸

国立予防衛生研究所 歯科衛生部
東京都品川区上大崎 2-10-35 (〒 141)
〔受付：2月10日，1981年〕

はじめに

1. *S. mutans* の分離と同定の方法
2. 臨床分離株の型別
3. 臨床分離株のう蝕原性
4. *S. mutans* のビルレンス因子
5. *S. mutans* の抗原性物質

おわりに

はじめに

う蝕 (dental caries) は、歯学がかかえる特有の疾患である。細菌の関与なくして本疾患は発生しえないとの無菌動物を用いての実験結果から、う蝕は感染症とみなされている。う蝕は歯表面に付着した細菌の侵襲により、歯の硬組織（エナメル質は人体中でもつとも硬い組織である）が、まず脱灰され、ついで不可逆的に破壊される疾患であり、通常、慢性の経過をとる。食習慣、特にシュクロースの頻回摂取がう蝕誘発の要因となり、文明国ほど患者数・罹患率ともに増加の傾向がみられる。

う蝕の病因探究の歴史は極めて古いものであるが、今日の水準からみて科学的批判に耐える研究がみられるようになったのはここ20年くらいで、意外に新しい。しかし、この間の研究の進展は、国の内外を問わず極めて著しいものがあり、その結果 *Streptococcus mutans* と総称される菌種がう蝕のもつとも重要な病原因子であることが明らかにされてきた。本小論の性格上、詳細な文献的考察は別の総説¹⁾に譲り、筆者らの研究結果を軸にして、う蝕発生における *S. mutans* の関与、および *S. mutans* のビルレンス因子についての最近の知見の一端を述べる。

1. *S. mutans* の分離と同定の方法

口腔は複雑な細菌叢を有する器官であるが、構成細菌の種類は解剖学的部位、たとえば歯面、舌背、歯肉溝、あるいは唾液などで著しい差異が認められる。う蝕の発生に際してもつとも重要なのは、歯面の付着構造物であるプラーク (dental plaque; 歯垢あるいは歯苔とも訳す) の細菌叢の動向であろう。プラークは本質的に細菌の凝集物であり、1 mg (湿重量) あたり $>10^8$ の細菌を含む。歯肉縁上に位置するプラークの構成細菌の大部分はグラム陽性菌で、中でもレンサ球菌が全培養可能菌数の1/3近くを占める。

口腔内の各部位から分離されるレンサ球菌は、*S. sanguis*, *S. mitior* (mitis), *S. salivarius*, *S. milleri* および *S. mutans* が代表的な菌種で、分離株の大部分はこれらの菌種のいずれかに属する。プラークでは、*S. sanguis* と *S. mitior* が全レンサ球菌の数10%をしめ、その比率が極めて高いのに対し、*S. salivarius* のそれは1%以下と極めて低い。一方、*S. mutans* の分離比率は被験サンプルごとに大きな幅があり、う蝕の活動度を反映して増加する。

S. mutans を含めて、口腔レンサ球菌の分離には、

図 1. Mitis salivarius 寒天培地上での口腔レンサ球菌の集落形態

1: *S. salivarius*, 2: *S. mitior*
3: *S. sanguis*, 4: *S. mutans*

Mitis salivarius 寒天 (MS) 培地がもつとも適している²⁾。口腔から採取した検体(たとえばプラーク、軟化象牙質など)をまず Vortex ミキサー、ついで超音波発生装置で均等に分散後、段階希釈し、一定量を MS 平板培地に接種し、95% N₂, 5% CO₂ 存在下で嫌氣的に 37C で、1~2 日間培養し、さらに大気中で 1 夜室温で放置する。図 1 に 1 例を示したように、各菌種はそれぞれ特徴的な集落形態を呈するので、ルーペ、ないしは低倍率の実体顕微鏡下で鑑別可能である。最終的な同定は表 1 に列挙したいくつかの糖の発酵能や分解能、その他いくつかの生物学的性状を調べた上で下す。

S. mutans は一般的にマンニット・ソルビットを分解し、シュクロースより非水溶性かつ粘着性のグルカンを

産生する。このような性状を兼ね備えた菌種は *S. mutans* 以外にはない。MS 平板培地上での *S. mutans* の集落は、辺縁が不規則で、淡青色を呈し、凸状の隆起の中にスリガラス様の光沢を有する涙滴様粘液物質を生じるものと、辺縁が比較的スムーズで丸く、集落外へ粘液物質があふれ出ているものの大きく 2 種類に分類される。一方、*S. mutans* は細胞壁多糖の免疫特異性に基づいて a から g までの 7 つの血清型に分別されるが、c/e/f 型菌は前者の、d/g 型菌は後者の集落形態をとる。後にみるように a, b 型菌はヒトからはほとんど分離されることがない。

d/g 型菌はヒツジ血液寒天培地上で α 溶血を示し、好気培養を行うと過酸化物を産生する。これに対して c/e/f 型菌は血液寒天培地で非溶血性 (γ 溶血) で、過酸化物の産生もみられない。これら 2 つのグループの違いは、高分子デキストランによる菌体凝集反応についてもみられる。すなわち、d/g 型菌は微量のデキストランの存在により短時間で顕著に凝集するのに対して、c/e/f 型菌は凝集しない。

S. mutans は a 型株を除き、パシトラシンに対する感受性が低く、これを添加した MSB 培地を使用することにより *S. mutans* の選択性が非常に高まる²⁾。

S. mutans の多くの菌株はバクテリオシン (mutacin) を産生する。各種のレンサ球菌の 10 株を指示菌としたとき、臨床分離株の 70% 以上が穿刺培養法により、これら指示菌のいずれかに対して抗菌帯を生じた。しかし、培養上清中に遊離の形で mutacin 活性が証明されるのは、極めて少数の産生菌株に限られている^{4,5)}。

表 1 口腔レンサ球菌同定の鍵性状¹⁾

菌 種	発 酵						加水分解		シュクロースか らの多糖産生	過酸化 物産生	溶血能 (羊血液)
	マ ニ ット	ソ ル ビ ット	メ リ ビ オ ース	ラ フ イ ノ ース	エ ス ク リ ン	イ ヌ リ ン	ア ル ギ ニ ン	エ ス ク リ ン			
<i>S. mutans</i>											
a*	+	+	+	+	+	+	-	+	Glucan ≫ fructan	+	α
b	+	+	+	+	+	+	+	+	Glucan ≫ fructan	-	γ
c/e/f	+	+	+	+	+	+	-	+	Glucan ≫ fructan	-	γ
d/g	+	±	-	-	-	+	-	+	Glucan ≫ fructan	+	α
<i>S. sanguis</i>											
A**	-	-	-	+	+	+	+	+	Glucan	+	α
B	-	-	-	-	-	-	-	-	Glucan	+	α
<i>S. mitior</i>	-	-	-	±	±	-	-	-	±	+	α
<i>S. salivarius</i>	-	-	-	+	+	±	-	-	Fructan ≫ glucan	-	γ
<i>S. milleri</i>	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	α/γ

* 血清型 (serotype)

** 生物型 (biotype)

2. 臨床分離株の型別

1924 年, 英国の J. K. Clarke はヒトのう蝕病巣から, 彼が *S. mutans* と命名した新種のレンサ球菌を分離した。しかしその後 40 年近くの間, *S. mutans* の存在自体が事実上無視されてきた。本菌種が再浮上してきたのは齧歯類の実験う蝕に関する研究が契機になつており, 今日ではヒトのう蝕においてももつとも重要な役割を演じていることが直接・間接に示唆されている。ただし, このことは必ずしも *S. mutans* 以外の細菌の関与を排除するものではない。

蛍光抗体法を用いて *S. mutans* の存否や, 血清型の分布を調べた研究は欧米の研究者により約 10 数年前から手がけられている。当初, ヒトでも *a, b* 型 (特に 後者) の *S. mutans* が高比率で証明されたという報告があつたが, われわれが日本人小児のう蝕病巣から採取した検体について調べた結果は, これらの所見と大きな違いがあつた。すなわち 2~9 才の活動性う蝕病変を有する小児 83 名から計 193 の新鮮株を分離し, 血清型別を行つたところ, 80% が *c* 型, 7% が *d* 型であつた。このさい, *a, b* 型菌はまったく分離されなかつた⁶⁾。その後さらに多数の臨床分離株について調べた結果, *e, f, g* 型株は日本人に分布していることが確認されたが, *a, b* 型菌を見い出すには至つていない^{7,8)}。*a, b* 型菌は, 本来それぞれハムスターやラットに由来する標準菌株であり, ヒト口腔での存在は, あるとしても極めてまれであろうと考えざるをえない。

S. mutans は未処置の活動性う蝕病巣からはほとんど例外なく分離され, しかも培養可能全レンサ球菌に対する *S. mutans* の比率はわれわれの実験例では平均 82% と極めて高い⁸⁾。これに対して, 健全な歯面からえたプラーク中の *S. mutans* の比率は被験サンプルごとのばらつきが極めて大きく, 平均 18.4% と一般に低い (表 2)。ところで *S. mutans* は歯一口腔に限らず, 糞便中にも相当の頻度で分離される。たとえば, 活動性う蝕に罹患している 4~9 才の小児 29 名中, 糞便に *S. mutans* が検出された 10 名の被験者の糞便中の *S. mutans* 対全レンサ球菌比は 18.2% であつた。しかし, 被験者によつては *S. mutans* の分離頻度が非常に高く数 10% に及ぶものがある (表 2)。このような事実は, 口腔内の *S. mutans* が受動的に嚥下され排泄された結果とは考えにくく, 腸管内においても *S. mutans* が定着し, かつ増殖をつづけていることを示唆している。

上述の研究において 10 名の被験者から合計 1,047 株の *S. mutans* を分離したが, 検体の由来にかかわらず, *c* 型菌が 687 株と最も多く, 以下 *d* 型 (21 株), *e* 型 (133 株), *f* 型 (177 株), *g* 型 (29 株) の分布を示し, *a, b* 型菌は 0 であつた⁸⁾。さらに注目すべきは, 同じ被験者で歯面および糞便の双方から *f, g* 型菌が分離されたことである。この被験者の姉弟, および母親からも同じく *f, g* 型菌が分離され, *S. mutans* の家族内感染があることを強く印象づけた。

さらにわれわれは, 30 ヶ月にわたつて 22 人の幼児について *S. mutans* の出現とう蝕の発生との関連を疫学

表 2. 小児の口腔・糞便中の *S. mutans* の分布と分離株の血清型⁸⁾

被験者*	年齢	う蝕の 現症**	% <i>S. mutans</i> ***			分離株の血清型: 菌株数		
			プラーク	う窩	糞便	プラーク	う窩	糞便
A	7	3/5	94.0	83.8	16.8	<i>c</i> :46, <i>d</i> :1, <i>e</i> :1	<i>c</i> :36, <i>d</i> :7	<i>c</i> :33, <i>d</i> :1
B	9	2/24	22.1	30.6	14.7	<i>c</i> :49	<i>c</i> :36, <i>d</i> :3	<i>c</i> :27
C	4	14/20	5.9	76.3	1.7	<i>d</i> :19, <i>c</i> :3	<i>e</i> :38,	<i>e</i> :5
D	5	13/20	10.2	98.2	72.5	<i>c</i> :31	<i>c</i> :37	<i>c</i> :46
E	8	12/24	14.4	57.6	8.7	<i>f</i> :42, <i>g</i> :26	<i>f</i> :91, <i>g</i> :1	<i>f</i> :44, <i>g</i> :2
F	7	11/24	0	89.8	3.7	—	<i>e</i> :37	<i>e</i> :14
G	4	9/20	0	92.3	1.1	—	<i>c</i> :33, <i>e</i> :10, <i>d</i> :2	<i>c</i> :31, <i>e</i> :8
H	5	10/20	6.0	96.7	12.0	<i>c</i> :20	<i>c</i> :45	<i>c</i> :12
I	4	13/20	0	94.4	37.7	—	<i>c</i> :44	<i>c</i> :36, <i>d</i> :7
J	4	19/20	31.2	96.0	13.4	<i>c</i> :50	<i>c</i> :48	<i>c</i> :24

* 29 名の被験者中, 表記の 10 名が糞便中に *S. mutans* を保有

** う歯数/全生歯数

*** *S. mutans*/全レンサ球菌数 (Mitis salivarius 寒天平板培地を使用)

表 3. 各種レンサ球菌・乳酸桿菌の SPF ラットに対するう蝕原性

う蝕原性の程度	菌 種・菌 株 名
強	<i>S. mutans</i> MT 6 R (c)*, MT 116 R (c), MT 118 R (c) MT 168 R (c), MT 615 R (d), MT 703 R (e), MT 557 R (f), MT 7102 R (c), MT 7038 R (d), MT 8148 (c), MT 3791 (g)
弱	<i>S. mutans</i> BHT (b), FA1 (b) <i>S. sanguis</i> ST 7R
な し	<i>S. sanguis</i> ST 3R, ST 102 R, ST 168 R, ST 183 R <i>L. fermentum</i> YIT 82, <i>L. acidophilus</i> ATCC 4357, <i>L. casei</i> YIT 130, <i>L. helveticus</i> YIT 100

* 血清型

図 2. ラット (SPF Sprague-Dawley 系) の実験う蝕
S. mutans MT 703 R (e 型) [上], および MT 615 R (d 型) [下] で感染後, う蝕誘発食 #2000 で約 3 ヶ月間飼育した。

的に追究した⁷⁾。その結果, う蝕を生じた子供の歯面では必ず *S. mutans* を検出したが, 同一部位を長期間調べると, 分離される *S. mutans* の血清型は必ずしも同じではなく, ある場合には同じ部位から複数の血清型の

S. mutans が証明されたり, また別の場合には異なつた血清型の *S. mutans* が検出されることを明らかにした。

3. 臨床分離株のう蝕原性

われわれが *S. mutans* に関する研究を開始した当初は, 少数の標準菌株のう蝕誘発能がラットやハムスターを用いて確かめられているにすぎなかつた。しかも, 実験条件が各研究者で著しく異なり, 各菌種・菌株間の病原性を比較することには相当の無理があつた。さらに *S. mutans* が上述のように, 生物学的ないし血清学的特異性の点で比較的異質の菌株を包含するという点を考慮に入れ, 同一の実験条件下で可及的多数の臨床分離株のう蝕原性を SPF Sprague-Dawley 系ラットを用いて調べた⁹⁾。

SPF ラットは, 単にう蝕誘発性高シュクロース食を 3 ヶ月間以上にもわたつて無制限に摂取させてもう蝕を誘発しない。しかし表 3 に列举したような *S. mutans* の菌株 (定着の有無を追跡する便宜上ストレプトマイシン (SM) 耐性マーカーを付した菌株が多い) を生後 3 週目から数回接種し, 3 ヶ月後に調べるといずれも明確なう蝕を生じた (図 2)。これに対して, *S. sanguis* や *S. salivarius*, あるいは乳酸桿菌ではう蝕原性はほとんど認められない^{10,11)}。注目すべきは, ヒト由来の *S. mutans* は, 血清型のいかにを問わずラットなどの実験動物に対してう蝕原性を示すが, d/g 型菌株の誘発するう蝕は平滑面に原発するものが多く観察されることである。この所見は, 小児における平滑面う蝕誘発と d/g 型菌株の歯面への定着との間に関係があるとする疫学的観察⁷⁾ とよく符合する。さらに c 型の 1 菌株を接種して調べたとこ

ろ、ラットのみならず、ハムスターやマウスについてもう蝕誘発能が証明され、宿主特異性は特に認められなかったことを指摘しておきたい^{9,12)}。

4. *S. mutans* のビルレンス因子

S. mutans に特有のう蝕誘発能が、本菌種の有するいかなる生物化学的現象と関連しているかを解明することは、ヒトや動物における *in vivo* での研究と並んで、極めて重要である。この問題はまた歯学の立場を離れて、純科学的見地からも多くの研究者の興味を集めている。

S. mutans は各種の糖を利用して、歯の脱灰に必須と考えられる酸を産生するが、この性質は特に本菌種に限定されるものではなく、他の多くの口腔内細菌もまた同様の活性を有する。従つて *S. mutans* 固有の病原性を説明できない。

さて、ヒトのう蝕の発生には経験的に、あるいは推計学的にシュクロースの消費量と強い正の相関関係が認められる。*in vitro* における研究においても、シュクロースの存在は *S. mutans* に多彩な行動様式をとらせる(図3)¹³⁾。第1に本菌はインペルターゼを産生し、シュクロースはこの酵素の作用によりグルコースとフルクトースに分解され、エネルギー源となる。第2に *S. mutans* はグルコシルトランスフェラーゼ (以下 GTase) を構成的に産生し、本酵素の作用によりシュクロースから非水溶性で、粘着性のグルカンを合成する。このグルカンは最初 α (1→6) グルコシド結合のデキストランに酷似するものと考えられた。しかしデキストランのような直鎖分子ではなく α (1→3) グルコシド結合などを含む複雑な分岐構造を有するグルカンであることが判明した。なお、グルカンの非水溶性は、 α (1→3) 結合の比率の増加と密接に関係することが示唆されている。

図 3. *S. mutans* によるシュクロースの利用と病原性発現のメカニズム¹³⁾

表 4. デキストラナーゼによるハムスターの実験う蝕の抑制^{18)*}

実験群	動物数	<i>S. mutans</i> 接種	デキストラナーゼ投与	う蝕スコア (平均±標準偏差)
1	9	—	—	6.8± 7.2
2	11	+	—	164 ±51.6
3	9	+	+	25.6±16.8

* 1, 2 群はそれぞれ陰性、陽性対照。3 群は実験群で、112 日の実験期間中食餌と飲料水に *Spicaria violacea* IFO 6120 株の産生するデキストラナーゼ AD 17 を添加し、自由に摂取させた。

S. mutans をシュクロース含有培地で生育させると、培養器壁をはじめとするさまざまな固表面 (solid surface) に強固に付着して、もつとも単純化された形でのプラークを形成する。この付着性状は上述の非水溶性グルカンに起因する^{14,15)}。ろ過滅菌したデキストラナーゼを培養系に添加すると付着がほぼ完全に抑制されることから、 α (1→6) グルコシド結合の存在は菌体の表面への付着に必須である¹⁶⁾。事実デキストラナーゼ存在下においても不溶性グルカンの合成は継続する。ただし産生グルカンの絶対量は減少する。また、動物の実験う蝕系を用いてデキストラナーゼの効果を調べた^{17,18)}ところ、本酵素を高シュクロース食、および飲料水に添加すると表 4¹⁸⁾に示したように、著しいう蝕抑制効果が認められた。

以上の *in vitro* および *in vivo* での実験結果は、*S. mutans* の付着能が病原性の発現に極めて重要な因子であることを強く示唆する。この仮説は、*S. sanguis* が *S. mutans* と同様にシュクロースから GTase の作用によりグルカンを大量に産生するが、*S. sanguis* のグルカンは *S. mutans* のそれと異なつて一般に付着能が弱く、動物における実験う蝕誘発能を欠くという所見とも矛盾しない^{10,19)}。

S. mutans の付着機序についてはさらに詳細な研究が行われている¹⁵⁾。*S. mutans* を含む各種の細菌を Todd-Hewitt あるいは Trypticase Soy ブロースなどで生育させ、洗濯後、凍結乾燥する。ついで一定重量の菌体の懸濁液をつくり、これにグルコース部分を [¹⁴C] でラベルした [¹⁴C] シュクロースを加えると、*S. mutans* のみが菌体結合 [¹⁴C] グルカンを大量に生成した(表5)。他の菌種は、少数の例外を除いて、この活性が弱かつた。さらにまた部分精製した *S. mutans* B13 株 (d 型) の GTase を添加しても、この GTase が菌体の表面に結合

表5. 菌体結合 GTase による $[^{14}\text{C}]$ 不溶性グルカンの生成²⁰⁾

菌 種	菌 株	菌体結合 $[^{14}\text{C}]$ グルカン (dpm)			
		加熱処理菌体		非加熱菌体	
		GTase 添加		GTase 添加	
		なし	あり	なし	あり
<i>S. mutans</i>	HS 6 (a)	260	3,803	46,837	49,741
	HS 1 (a)	128	2,711	20,675	22,748
	FA 1 (b)	63	227	233	625
	Ingbritt (c)	116	3,537	5,083	10,130
	B 13 (d)	105	2,466	6,321	8,009
	MT 703 (e)	90	5,418	4,531	8,760
	MT 557 (f)	61	1,931	1,606	5,818
	OMZ 65 (g)	48	3,380	20,519	20,959
<i>S. sanguis</i>	OMZ 9	318	541	2,350	3,100
<i>S. mitis</i>	ATCC 903	437	704	650	560
<i>S. bovis</i>	8177	94	197	67	316
<i>Streptococcus</i> group E	K 129	97	290	260	480
<i>L. plantarum</i>	ATCC 8014	511	838	330	580
<i>A. viscosus</i>	OMZ 105	243	572	420	2,640
<i>A. naeslundii</i>	ATCC 12164	111	200	1,320	1,890
<i>E. coli</i>	E 16	239	2,286	280	530
	OMZ 116	95	250	970	780
<i>S. marcescens</i>	OMZ 144	269	1,130	380	560

ないし吸着するのは多くの場合 *S. mutans* に限定されていた^{20,21)}。

GTase の結合は, *S. mutans* 菌体を加熱 (100 C, 10 分) して既存の GTase 活性を破壊したあとにもみられるが、デキストラーゼ処理により GTase 結合能は消失する。また抗グルカン抗体で菌体を前処理しても GTase 結合能が著しく減じるところから、細胞表層の菌体結合グルカンが GTase の受容体であると考えてもつとも合理的に説明できる²²⁾。部分精製した GTase とシュクロースから調製した非水溶性グルカンを加熱処理後、超音波で分散させて懸濁液とした後、GTase を添加しても同酵素がグルカンに吸着結合し、新たにシュクロースを加えると平滑面にこれらのグルカンが付着するという実験事実も上の推論を支持する²²⁾。しかし、デンプンやセルロースのような他の不溶性グルカンにはこのような性質は認められなかった²³⁾。

逆に *S. mutans* といえども、増菌培地にシュクロースをまったく含有しない合成培地ないし半合成培地を用いると、産生される GTase はほとんど菌体外へ遊離され、菌体結合 GTase 活性は検出されなくなる。従つて、こ

れらの菌体を洗滌後、シュクロースを加えてもグルカンの産生は生じないし、当然また平滑面への付着作用もみられなくなる^{22,24)}。

突然変異誘発剤を用いて誘導した *S. mutans* の突然変異株がいくつか報告されている。う蝕原性を喪失した突然変異株は多くの場合、野生株からえた GTase の結合能が著しく低下している²⁰⁾。その反面、一時注目された高分子デキストランによる菌体凝集反応はう蝕原性を喪失した突然変異株にも残存しており、これらの現象はいずれも付着能こそが *S. mutans* の病原性を担うもつとも重要な因子であることを強く示唆している¹⁵⁾。

5. *S. mutans* の抗原性物質

S. mutans の菌体、あるいは培養上清中には多様な抗原性物質の存在が証明されている。細胞壁には *S. mutans* に特有の多糖が存在し、型特異性を担っている²⁵⁾。c/e/f 型菌の型特異多糖はグルコースとラムノースの重合物であり、一方 d/g 型のそれはガラクトースとグルコースよりなる。これらの抗原性多糖の精製は比較的容易で、菌体を 0.9 %食塩水でオートクレーブ加熱

(120 C, 30分) 抽出したあと、透析により低分子物質を除き、ゲルろ過やイオン交換クロマトグラフィーを行うことによつて達成できる^{26,27)}。なお、*S. mutans* の精製 *g* 型特異多糖抗原はB細胞分裂促進因子 (B cell mitogen) として機能することを最近確めている²⁸⁾。

S. mutans には他の多くのグラム陽性菌と同様に好異種性 (heterophile) のリポタイコ酸 (LTA) が存在する。LTA の免疫化学的特異性はポリグリセリン酸 (PGP) より成る骨格構造に担われており、脂質部分を介して赤血球に自発的に吸着する。従つて、このように感作された赤血球に、PGP 抗体を加えると血球が凝集するので、この性質を利用して PGP 抗体の定量が可能となる。LTA は元来内毒素 (LPS) の抽出方法として発表された Westphal らの石炭酸—水法により容易に菌体から抽出することができるが、培養上清を50%硫酸沈殿した画分にも高濃度で回収できる。この事実は、LTA が当初考えられていたように必ずしも細胞膜に結合した状態にあるのではなく、菌の生育につれて培養上清中にも能動的に遊離されている可能性があることを示している^{29,30)}。

オートクレーブや TCA 抽出により得た菌体抗原には LTA 活性は認められないが、LTA から脂質部分が離脱した PGP 抗原の形で存在しており、もし抗血清が PGP 抗体を保有していると、菌種・菌株のいかなを問わず沈降反応が陽性に出る危険性がある。しかし、抗原抽出溶液にたとえば DEAE Sephadex 粉末を適量添加すれば PGP はイオン結合により吸着され、上に述べた可能性は排除できる³¹⁾。

Todd-Hewitt あるいは Trypticase Soy ブロースで生育させた *S. mutans* の全菌を免疫原として家兎を免疫すると、デキストラン T 2000 と反応する抗デキストラン抗体が免疫拡散法、毛細管沈降法、ELISA 法などにより証明される (未発表)。このことは、これらの培地に含有されている微量のシュクロースを基質として、菌体表層に結合グルカンが形成されていることの別の証拠ともなろう (前節参照)。

培養上清中に遊離される GTase はタンパク質であるから、当然抗原性を有する。*e* 型 *S. mutans* の GTase を Freund の不完全アジュバントとともに家兎にくり返し注射して抗 GTase 血清を調製し、各血清型の GTase に対する影響をしらべた。その結果、同種の *e* 型 GTase のみならず、*c, f* 型のそれも *e* 型と同様にほぼ完全に GTase 活性が阻害された。反対に *d, g* 型のそれはまったく阻害を受けなかつた^{32,33)}。この意味から

も、*c/e/f* 型と *d/g* 型 *S. mutans* は極めて明瞭に区分でき、ヒト由来の *S. mutans* は分類学的に大きく2つのグループにわけられることが明らかとなつた。

最近、う蝕を免疫学的方法により予防しようとする実験がいくつかの研究室で精力的に行われている。そのさい、上に述べた抗原のあるものは有力なワクチンとなり得る可能性を有する。実際、抗う蝕効果が動物実験で確認されているものもある¹³⁾。この種の研究は、公衆衛生学的観点からも純学問的観点からも、歯学に課せられた重要な課題であり、今後わが国でも強力に推進されねばならない。

おわりに

S. mutans という蝕のかかわりあいをめぐる *in vivo* および *in vitro* での研究についていくつかの問題を概観しようとした。筆者ら自身が行つた研究テーマに限つて述べたので、構成の上でも、あるいは論理的にも無理がありはしないかと恐れる。また誌面の制約上、重要な知見についても、いちいち原著論文を引用できなかつたことをお断わりしたい。

最後に、本小論の拠り所とした研究結果の多くは、大阪大学歯学部小児歯科学教室の増田典男・大嶋隆両博士、同歯科保存学教室の鳥居光男博士、阪南中央病院歯科の水野純博士、Alabama 大学歯学部の Jerry R. McGhee 博士、Northwestern 大学医学部の Hutton D. Slade 博士らとの共同研究によるものである。また筆者が阪大大学院入学以来ご指導いただいた小谷尚三教授、加藤慶二郎助教授 (現岡山大学歯学部教授)、杉中秀寿講師はじめ、阪大歯学部口腔細菌学教室の諸兄のご協力とご寛容に対して厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Hamada, S., and Slade, H. D. (1980): Microbiol. Rev., **44**, 331-384.
- 2) 浜田茂幸, 増田典男, 鳥居光男 (1977): 日本歯科評論, **415**, 125-136.
- 3) Hamada, S., Masuda, N., and Shimamoto, T. (1979): Arch. Oral Biol. **24**, 627-631.
- 4) Hamada, S., and Ooshima, T. (1975): J. Dent. Res. **54**, 140-145.
- 5) Hamada, S., and Ooshima, T. (1975): Arch. Oral Biol. **20**, 641-648.
- 6) Hamada, S., Masuda, N., Ooshima, T., Sobue, S., and Kotani, S. (1976): Jap. J. Microbiol., **20**, 33-44.
- 7) Masuda, N., Tsutsumi, N., Sobue, S., and Hamada, S. (1979): J. Clin. Microbiol., **10**,

- 497-502.
- 8) Hamada, S., Masuda, N., and Kotani, S. (1980) : *J. Clin. Microbiol.*, **11**, 314-318.
 - 9) Hamada, S., Ooshima, T., Torii, M., Imanishi, H., Masuda, N., Sobue, S., and Kotani, S. (1978) : *Microbiol. Immunol.* **22**, 301-314.
 - 10) Hamada, S., Torii, M., Tsuchitani, Y., and Kotani, S. (1980) : *J. Clin. Microbiol.*, **12**, 243-249.
 - 11) Ooshima, T., Imanishi, H., and Hamada, S. (1980) : *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt.* **A247**, 431-439.
 - 12) Ooshima, T., Sobue, S., Hamada, S., and Kotani, S. (1981) : *J. Dent. Res.*, **60**, 855-859.
 - 13) 浜田茂幸 (1980) : *歯界展望*, **56**, 25-35.
 - 14) Hamada, S. (1977) : *Microbios Lett.*, **5**, 141-146.
 - 15) Hamada, S., and Slade, H. D. (1980) : In *Bacterial Adherence*, Edited by Beachey, E. H., p. 105-135, London, Chapman and Hall.
 - 16) Hamada, S., Mizuno, J., Murayama, Y., Ooshima, T., Masuda, N., and Sobue, S. (1975) : *Infect. Immun.*, **12**, 1415-1425.
 - 17) Hamada, S., Ooshima, T., Masuda, N., Mizuno, J., and Sobue, S. (1976) : *Jap. J. Microbiol.*, **20**, 321-330.
 - 18) Hamada, S., Ooshima, T., Masuda, N., and Sobue, S. (1976) : *J. Dent. Res.*, **55**, 552.
 - 19) Hamada, S., Torii, M., Kotani, S., and Tsuchitani, Y. (1981) : *Infect. Immun.*, **32**, 364-372.
 - 20) Hamada, S., Tai, S., and Slade, H. D. (1978) : *Infect. Immun.*, **21**, 213-220.
 - 21) Hamada, S., Kobayashi, Y., and Slade, H. D. (1978) : *Microbiol. Immunol.*, **22**, 279-282.
 - 22) Hamada, S., and Torii, M. (1978) : *Infect. Immun.*, **20**, 592-599.
 - 23) Hamada, S., and Torii, M. (1980) : *J. Gen. Microbiol.*, **116**, 51-59.
 - 24) Hamada, S., and Slade, H. D. (1979) : *Arch. Oral Biol.*, **24**, 399-402.
 - 25) Hamada, S., Gill, K., and Slade, H. D. (1977) : *Infect. Immun.*, **18**, 708-716.
 - 26) Hamada, S., and Slade, H. D. (1976) : *Infect. Immun.*, **14**, 68-76.
 - 27) Hamada, S., Gill, K., and Slade, H. D. (1976) : *Infect. Immun.*, **14**, 203-211.
 - 28) Hamada, S., McGhee, J. R., Kiyono, H., Torii, M., and Michalek, S. M. (1981) : *J. Immunol.*, In press.
 - 29) Hamada, S., Mizuno, J., and Kotani, S. (1979) : *Microbios*, **25**, 155-166.
 - 30) Hamada, S., Mizuno, J., Kotani, S., and Torii, M. (1980) : *FEMS Microbiol. Lett.*, **8**, 93-96.
 - 31) Hamada, S., Tai, S., and Slade, H. D. (1976) : *Infect. Immun.*, **14**, 903-910.
 - 32) Hamada, S., Tai, S., and Slade, H. D. (1979) : *Microbiol. Immunol.*, **23**, 61-70.
 - 33) Hamada, S., and Mizuno, J. (1979) : *FEMS Microbiol. Lett.*, **6**, 1-4.