

総 説

口腔癌と *Streptococcus anginosus* 感染

佐々木 実, 古玉 芳豊, 木村 重信

岩手医科大学微生物学講座分子微生物学分野

(主任: 木村 重信 教授)

(受付: 2013年7月30日)

(受理: 2013年8月1日)

1. はじめに

目覚ましく進歩した現代医療によっても完全に制圧することのできない病“癌”は人類最大の難敵で、日本人にとっても死亡原因のトップに居座り続けている。口腔癌は部位別死亡率からみれば癌全体の2%前後であるが、死亡者数、罹患率ともに依然増加傾向にある¹⁾。

口腔癌も他の癌と同様、DNAの傷害に加え多段階の遺伝子変化が重なって発症すると考えられることから、その発症には‘DNAの損傷に直接的につながる因子’と、未治療菌や不適な修復物・補綴物による擦過傷や外傷などの物理的要因、アルコール、たばこ、口腔粘膜に強い刺激を与える高塩濃度食品、浸透圧あるいは酸味やアルカリ分の強い飲食物などの化学的要因といった‘DNAの修復に影響を及ぼす因子’の複合的な作用が関連する。外界と直接交通している器官である口腔はこのような発癌/発癌誘発因子の暴露・影響を受けやすい環境といえる²⁾。

細菌の感染によって惹起される炎症もまた‘DNAの修復に影響を及ぼす因子’となること

から発癌/発癌誘発因子の一つと捉えることができる。それが初めて明らかにされたのは *Helicobacter pylori* であったが、その後、口腔レンサ球菌の一菌種である *Streptococcus anginosus* についても口腔を含む上部消化器の扁平上皮癌と関連することが明らかにされている。本稿では、細菌の感染と発癌の関連性について *H. pylori* と *S. anginosus* について概説し、つぎに発癌に関わる *S. anginosus* のビルレンス因子について、最新の研究成果をもとに述べる。

2. *H. pylori* 感染と胃癌発症メカニズム

1994年 *H. pylori* が胃癌の原因となることが、WHOのIARC(International Agency for Research on Cancer)ワーキンググループにより示された。*H. pylori* はこれまでも慢性胃炎、消化性潰瘍、胃粘膜関連組織(MALT)リンパ腫など多彩な胃粘膜疾患への関与が報告されている³⁻⁵⁾が、さらに胃癌発症の原因細菌としても挙げられたわけである。*H. pylori* の胃粘膜疾患に対する病原性機序の中心は、胃粘膜への *H. pylori* 感染の結果誘導されるリンパ球、好中球の慢性的な浸潤によると考えられてい

Streptococcus anginosus infection and oral cancer

Minoru SASAKI, Yoshitoyo KODAMA, Shigenobu KIMURA

Division of Molecular Microbiology, Department of Microbiology, Iwate Medical University

(chief: Shigenobu KIMURA)

2-1-1, Nishitokuta, Yahaba-cho, Shiwagun, Iwate 028-3694, Japan

る。そのため、胃粘膜への定着に関わる分子、酸性環境でも増殖を可能とさせる環境適応因子、さらには炎症反応を増悪させる種々の生理活性物質などのビルレンス因子について詳細な検討がなされてきた。その結果、定着因子として BabA, AlpA, 酸性環境適応因子としてウレアーゼ, 生理活性物質として CagA, VacA, OpiA などが明らかにされた⁶⁾。そのなかでも CagA は胃癌発症における *H. pylori* の病原性の鍵を握る分子と考えられている⁷⁾。CagA は菌体内で産生された後、タイプIV分泌因子で胃上皮細胞に注入される。細胞内に侵入した CagA は NOD-1 等の細胞内レセプターと結合し、NF- κ B 等の細胞内シグナル伝達系を活性化し、細胞内情報伝達系を攪乱して制御不能にすることで、上皮細胞、炎症性細胞からの TNF- α , IFN γ , IL-1, IL-2, IL-6 などのサイトカインや IL-8, GRO, MCP-1, RANTES などのケモカインの産生、および一酸化窒素 (NO) の産生を誘導することが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。すなわち、*H. pylori* 感染により胃粘膜で多彩なケミカルメディエーターの持続的な過剰産生が誘導されるため、最終的に胃癌発症につながる炎症のスパイラルに落ち込むものと考えられている。

3. *S. anginosus* 感染と口腔癌

S. anginosus は、条件さえ整えば膿瘍、感染性心内膜炎の起炎菌ともなる¹¹⁻¹²⁾が、通常はヒトプラーク中に常在する病原性の低い細菌であると長らく考えられてきた。しかし1995年に胃、1998年に食道の扁平上皮癌組織から *S. anginosus* のゲノム DNA が高頻度で検出されること、しかし近傍の健常組織中には *S. anginosus* の感染がみられないことが明らかにされて以来、*H. pylori* 同様、発癌に関与する原因細菌の一つとして注目されるに至っている¹³⁻¹⁴⁾。その後、我々を含めた複数の研究グループによって、*S. anginosus* 感染と口腔癌、特に口腔扁平上皮癌との関連性を強く示唆する結果が報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。表1に口腔扁平上皮癌症例における *S. anginosus* 感染について調

表1 口腔癌組織からの *S. anginosus* ゲノム DNA の検出

	サンプル数	<i>S. anginosus</i> genome DNA 検出数 (%)
扁平上皮癌	42	19 (45.2)
悪性リンパ腫	2	0 (0)
横紋筋肉腫	2	0 (0)
血小板症	3	0 (0)

表2 口腔扁平上皮癌患者における、デンタルプラークおよび唾液での *S. anginosus* の検出

癌組織	デンタルプラーク	唾液	口腔扁平上皮癌症例
+	+	+	0
+	+	-	19
+	-	+	0
+	-	-	0
-	+	+	5
-	+	-	12
-	-	+	0
-	-	-	6

べた我々の結果を示した。被験42例中19例で *S. anginosus* 感染が認められた。一方、扁平上皮癌でない口腔癌や血小板症では *S. anginosus* 感染は認められなかった。さらに *S. anginosus* 感染の認められた19例では、癌組織中の *S. anginosus* 株とプラーク中の *S. anginosus* 株の遺伝子型がすべて一致したことから、プラークからの *S. anginosus* 感染であることが強く示唆された(表2)。これらの結果からすると、口腔扁平上皮癌症例の少なくとも一部では、プラークに常在する *S. anginosus* が何らかの理由で本来のニッチではない口腔粘膜に感染し、扁平上皮癌発症に関わっている可能性が高い(*S. anginosus* 感染の認められなかった口腔扁平上皮癌症例23例中17例でプラーク中に *S. anginosus* が認められたことから、扁平上皮癌が成立した後にプラーク中の *S. anginosus* が感染した可能性は低いものと考えられる)。

4. *S. anginosus* のビルレンス因子

S. anginosus のビルレンス因子についての報告は少ないが、我々はこれまで本菌の付着因子、酸性環境適応因子、菌由来抗原等について検討を行ってきた。以下では口腔癌との関連性とい

う観点から、*S. anginosus* の各ビルレンス因子について論じる。

1) 付着因子

細菌感染の第一段階は宿主への付着で、口腔癌との関連性という観点からすれば *S. anginosus* の口腔粘膜への付着ということになる。口腔粘膜では粘膜上皮細胞そのもののほか細胞外マトリックスタンパク質が *S. anginosus* の付着の標的分子となる。特に、分子量 450 kDa の糖タンパク質であるフィブロネクチンは粘膜上皮細胞の分泌する主要なタンパク質で¹⁸⁾、粘膜上皮細胞に付着する多くの細菌の付着因子の標的分子となることが報告されている¹⁹⁻²²⁾。そこで我々はまず *S. anginosus* の実験室株および癌患者組織由来の臨床分離株を用いて株化上皮細胞および細胞外マトリックスタンパク質への付着性について検討した。その結果、癌患者組織由来の臨床分離株では他の口腔レンサ球菌に比べ、上皮細胞、フィブロネクチンのいずれに対しても高い付着性が認められることを明らかにした (図 1A, B)。つぎに、粘膜上皮細胞/フィブロネクチンに対する *S. anginosus* の付着因子について検討した。 *S.*

anginosus では報告されていないが、他のレンサ球菌種では *S. pyogenes* の SfbI および SfbII¹⁹⁾、*S. dysgalactiae* の FnBA および FnBB²³⁾、*S. gordonii* の CshA および FbpA²⁴⁾、*S. pneumoniae* の PavA²⁵⁾ が、*Staphylococcus aureus* では FnbPA²⁶⁾ がフィブロネクチン結合分子として同定されている。そこで、それらの塩基配列をもとに *S. anginosus* NCTC 10713 株のゲノム DNA を鋳型として PCR を行い、*S. anginosus* のフィブロネクチン結合タンパク質 (Fbp62) 遺伝子の部分配列を単離した。得られた配列からプライマーを設計してゲノム DNA を鋳型としてシーケンスを行い、*fbp62* の全塩基配列を決定した。その結果、Fbp62 は 549 個のアミノ酸からなる推定分子量 62,821 の分子で、同属レンサ球菌の *S. pneumoniae* の PavA、*S. gordonii* の FbpA と高い相同性が認められることが明らかとなった。さらに、Fbp62 は菌体表面に存在すること、本菌の上皮細胞に対する主要な付着機序を担う分子であることを、組換えタンパク質、特異抗体および Fbp62 欠損株を用いた実験から明らかにした^{27, 28)}。すなわち、*S. anginosus* の Fbp62 は本

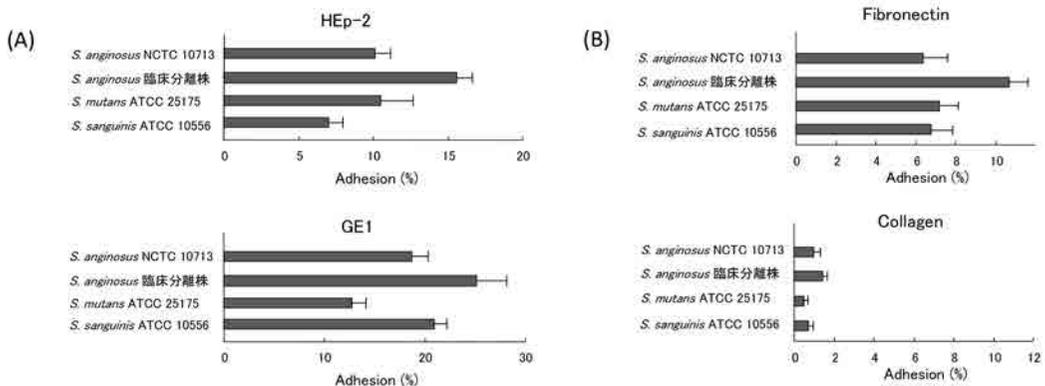


図 1 (A) HEp-2 細胞および GE1 細胞への *S. anginosus* および口腔レンサ球菌の付着能
HEp-2 細胞および GE1 細胞への [³H] 標識細菌の付着率 (Adhesion) は 1.5 時間付着反応を行った後、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。
(B) ECM タンパク質への *S. anginosus* および口腔レンサ球菌の付着能
96 穴マイクロプレートに ECM タンパク質 (フィブロネクチンおよびコラーゲン) を固相化し、 [³H] 標識細菌を添加した。付着率 (Adhesion) は 1.5 時間付着反応を行った後、液体シンチレーションカウンターを用いて測定した。

菌の主要な上皮細胞付着因子として働き、本菌の感染初期付着過程においてきわめて重要な役割を演じていることが強く示唆された (図2)。

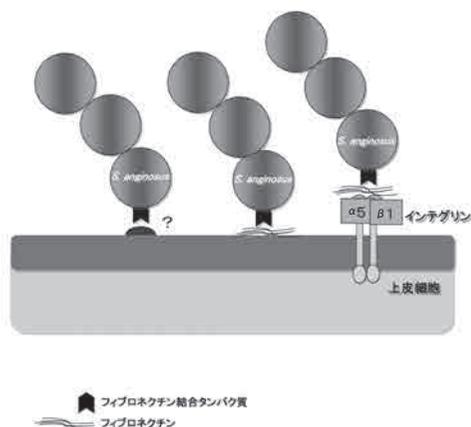


図2 フィブロネクチンを介する *S. anginosus* の上皮細胞への付着機構モデル

2) 耐酸性機構

齲蝕の病因論研究で *S. mutans* の耐酸性性状については明らかにされているが、他の口腔レンサ球菌種については必ずしも明らかにはされていない。特に *S. anginosus* についての耐酸性およびその機序については報告がない。*S. anginosus* 感染が上部消化器の癌組織にみられるという結果を勘案すれば、弱酸性から強酸性の環境下で *S. anginosus* 感染が成立しているこ

となる。そこで、*S. anginosus* の耐酸性性状およびその機構について検討した。

その結果、実験室株および臨床分離株のいずれにおいても *S. anginosus* は *S. mutans* 同様、pH 4.0 の環境下で 90 分間培養しても高い生存率を示した (図3A)。ミュータンスレンサ球菌の耐酸性を担う機序としてプロトン ATPase がある²⁹⁻³⁰⁾。そこでプロトン ATPase 活性について検討した結果、*S. anginosus* のプロトン ATPase 活性は *S. mutans* とほぼ同レベルの高い値を示すことが明らかとなった (図3B)。さらに酸性環境下での増殖という面から検討した結果、*S. anginosus* の実験室株および臨床分離株とも、pH 5.0 の酸性環境下で培養 (37°C, 12~48 時間) しても pH 7.2 と同様の増殖能を示すことが明らかとなった。一方、*S. mutans* あるいは *S. sanguinis* では pH 7.2 の場合と比較し、pH 5.0 で大幅に増殖が抑制された (図4A)。

プロトン ATPase 以外の耐酸性を担う機序として Arginine deiminase (ADI) 活性がある。ADI はアルギニン代謝に関わる一連の酵素群の一つで、最終的にアンモニアの産生につながる³¹⁻³³⁾。そこで *S. anginosus* を含む各口腔レンサ球菌の ADI 活性を検討したところ、*S. anginosus*, *S. sanguinis*, で活性が認められ、特に *S. anginosus* で顕著に強い活性が認められたが、*S. mutans* では認められなかった (図4B)。以上の成績から、*S. anginosus* はプロトン

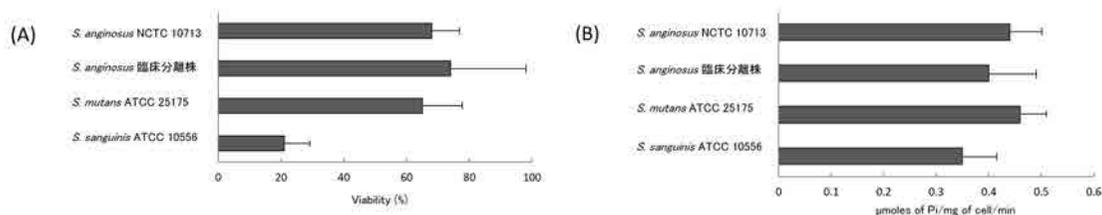


図3 *S. anginosus* の耐酸性性状 (1)

(A) 耐酸性生存率

口腔レンサ球菌を pH 4.0 の Todd Hewitt 培地で 37°C, 1.5 時間培養した後、菌液を段階希釈して Todd Hewitt 寒天培地に接種した。37°C, 24 時間培養後、培地上のコロニー数から生存率を求めた。

(B) ATPase 活性

1% トルエン処理した口腔レンサ球菌について、ATPase assay kit (Bioassay Systems, USA) を用いて測定した。

ATPase と ADI の両機序により, pH 4.0 の環境下に曝されても *S. mutans* 同様高い生存率を示すこと, また (*S. mutans* にはみられない性状として) pH 5.0 の酸性環境下においても中性環境と同等の良好な増殖能を示すことが明らかとなった.

3) 生理活性物質

グラム陽性菌の細胞壁ペプチドグリカンやグラム陰性菌の内毒素 (LPS) は, 宿主細胞に対して多彩な免疫生物学的活性を発揮する. 宿主細胞からの炎症性サイトカイン, アラキドン酸代謝物, 血小板活性化因子, 活性酸素や NO 産生誘導は, 感染局所の炎症の増悪に深く関わっている³⁴⁻³⁷⁾.

我々はこれまでに *S. anginosus* 培養上清中にマウス腹腔滲出細胞を活性化し, NO や炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1 β , IL-6) の産生およびシクロオキシゲナーゼ-2 発現を誘導する強力な免疫生物活性を有する抗原 SAA を見出し, その性状について検討してきた^{38,39)} (図 5A). SAA は NO 産生に関わる熱感受性のタ

ンパク質部分と炎症性サイトカインの産生を誘導する多糖部分からなり (図 5B,C), 分子量 45 kDa 付近のタンパク質部分は p38 および ERK1/2 の両 MAP キナーゼのリン酸化を介してマクロファージを活性化し, NO 産生を誘導する⁴⁰⁾. マクロファージの産生する NO は抗微生物活性に必須の分子である一方, その過剰産生は宿主組織障害の誘発因子となり, 生体タンパク質あるいは核酸の化学修飾による突然変異の要因となることが示唆されている⁴¹⁻⁴³⁾. 実際, ヒト前癌病変や癌組織の多くで, 一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の発現誘導が多く見られる. さらに高濃度の NO は変異を誘導するのみならず, cGMP の亢進, 血管透過性亢進, VEGF 亢進による血管新生などにより癌細胞の増殖促進にも寄与している. これらのことを勘案すると, *S. anginosus* の SAA により強力に産生誘導される NO や炎症性サイトカインは, 宿主組織に種々の傷害や変異を誘導し, 感染発癌因子として重要な役割を演じている可能性が示唆される.

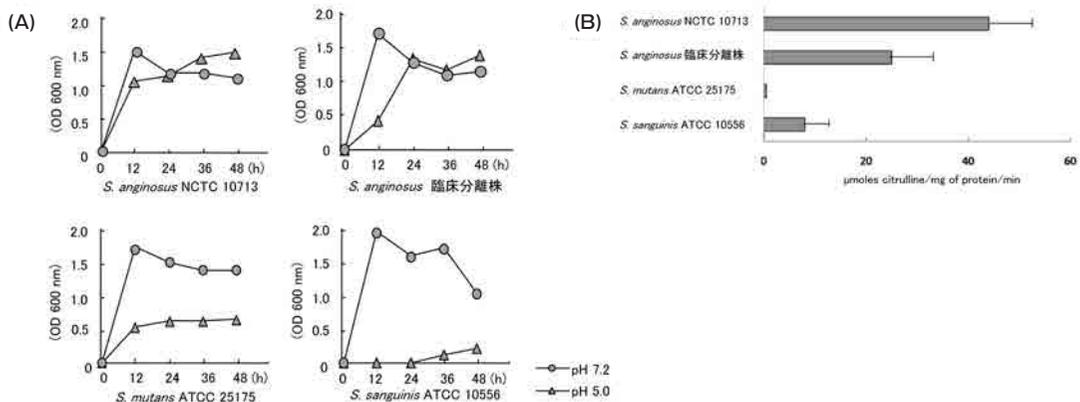


図4 *S. anginosus* の耐酸性性状 (2)

(A) 酸性環境における増殖

口腔レンサ球菌を pH 5.0 および pH 7.2 の Todd Hewitt broth で 37°C, 12 時間から 48 時間培養した. 各時間における菌の増殖を 600 nm における菌液の吸光度から求めた.

(B) ADI 活性

口腔レンサ球菌を超音波破砕機で処理し, 可溶性画分を酵素源とした. 反応液に 10 mM ATP と酵素源を加え, 37°C で 1 時間インキュベーションした後, 反応液に発色試薬を加え吸光度を測定した.

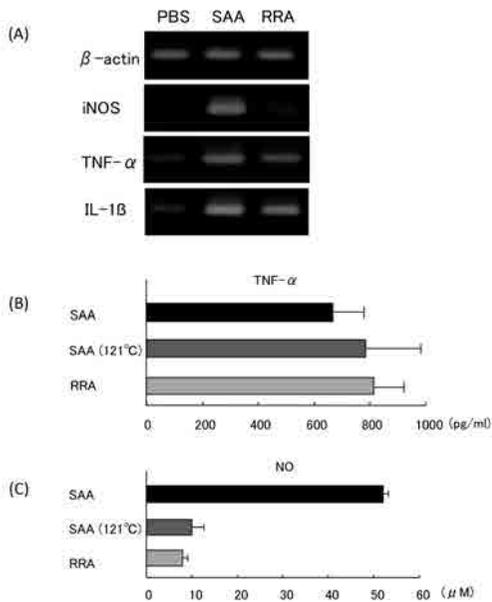


図5 *S. anginosus* 由来抗原 SAA による NO および炎症性サイトカイン産生誘導

(A) iNOS および炎症性サイトカイン mRNA 発現誘導

チオグリコレート誘導マウス腹腔滲出細胞を SAA および RRA で 37°C, 3 時間処理後 total RNA を調製し, RT-PCR を行った。

(B) TNF- α 産生誘導

チオグリコレート誘導マウス腹腔滲出細胞を SAA, 加熱処理 SAA および RRA で 37°C, 24 時間刺激後, 培養上清中の TNF- α 量を ELISA キット (R&D System) で測定した。

(C) NO 産生誘導

チオグリコレート誘導マウス腹腔滲出細胞を SAA, 加熱処理 SAA および RRA で 37°C, 24 時間刺激後, 培養上清中の NO 量を Griess 試薬で測定した。

5. 細菌感染による発癌機序の新展開

2007 年, *H. pylori* に感染したマウスの胃粘膜上皮細胞で activation-induced cytidine deaminase (AID) が異所性に過剰発現していることが報告された⁴⁴⁾。AID は抗原刺激を受けた B 細胞にのみ発現する酵素で, 無数の抗原に反応する多様な抗体を産生するために, 抗体

遺伝子の体細胞高頻度突然変異(体細胞超変異)とクラススイッチ組換えという 2 種類の DNA 改編を行う。しかし, AID はゲノム DNA に積極的に変異を導入する分子であることから, B 細胞以外の細胞での発現, すなわち異所性発現が起これば, ゲノムの不安定化や染色体の転座さらには発癌にもつながる可能性がある。実際, AID のトランスジェニックマウスでは胃癌, 肺癌, リンパ腫などを起こす頻度が高いことが明らかとなっている。それゆえ, *H. pylori* 感染による AID の異所性発現は, 炎症反応とは異なる新たな *H. pylori* 感染による胃癌発症機序として注目されている。

口腔癌における *S. anginosus* 感染で AID の異所性発現が誘導されるかについては明らかではないが, 明確な炎症反応を惹起しない *S. anginosus* のような常在細菌の感染が如何にして 'DNA の修復に影響を及ぼす発癌因子' となり得るのかという問いに対する一つの答となる可能性がある。

6. おわりに

近年の研究により, これまでに示されている放射線, 化学物質あるいはウイルス感染といった発癌/発癌誘発因子に加え, 細菌感染も発癌に結びつく可能性が明らかにされてきた。原因細菌として研究が進んでいるのが *H. pylori* と *S. anginosus* で, いずれの菌もその感染により持続的な炎症が惹起され, サイトカイン, 活性酸素や一酸化窒素といった DNA の修復に影響を及ぼす分子の産生が誘導されることにより発癌に至るとするのが主な機序と考えられている。しかし, *H. pylori* はともかく, 多くの菌種が存在する口腔という場においてなぜ *S. anginosus* のみが口腔癌と関連するのか, 特異的な *S. anginosus* のビルレンス因子は何かといった問題は依然不明なままである。さらに加えて, *S. anginosus* 感染のみられない口腔癌の問題, パピローウイルス感染を含む他の発癌/発癌誘発因子との関連性についての問題等, 未解決な問題が数多く残されている。今後多

方面からのアプローチ, より進んだ多くの研究が必要となろう。

引用文献

- 1) 有吉靖則, 島原政司, 小林健, 山本悦秀, 水城春美, 千葉博茂, 今井裕, 藤田茂之, 篠原正徳, 瀬戸皖一: 2002年度(社)日本口腔外科学会指定研修機関を受診した顎口腔領域の悪性腫瘍に関する疫学的研究. 日口外誌 52: 401-410, 2006.
- 2) 柴原孝彦: 口腔癌の制御に向けて. 歯科学報 109: 58-71, 2009.
- 3) Wotherspoon, A. C., Doglioni, C., Diss, T. C., Pan, L., Moschini, A., de Boni, M. and Isaacson, P. G.: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342: 575-577, 1993.
- 4) Yasunaga, Y., Shinomura, Y., Kanayama, S., Higashimoto, Y., Yabu, M., Miyazaki, Y., Kondo, S., Murayama, Y., Nishibayashi, H., Kitamura, S. and Matsuzawa, Y.: Increased production of interleukin 1 β and hepatocyte growth factor may contribute to foveolar hyperplasia in enlarged fold gastritis. *Gut*. 39: 787-794, 1996.
- 5) Honda, S., Fujioka, T., Tokieda, M., Satoh, R., Nishizono, A. and Nasu, M.: Development of *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res.* 58: 4255-4259, 1998.
- 6) 前田 横, 光野雄三, 平田善裕, 小俣政男: *Helicobacter pylori* の病原因子. 最新医学 56: 1014-1021, 2001.
- 7) Hatakeyama, M.: Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat. Rev. Cancer* 4: 688-694, 2004.
- 8) Peek, R. M. Jr, Miller, G. G., Tham, K. T., Perez-Perez, G. I., Zhao, X., Atherton, J. C. and Blaser, M. J.: Heightened Inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA+ *Helicobacter pylori* strains. *Lab. Invest.* 73: 760-770, 1995.
- 9) Wilson, K. T., Ramanujam, K. S., Mobley, H. L. T., Musselman, R. F., James, S. P. and Meltzer, S. J.: *Helicobacter pylori* stimulates inducible nitric oxide synthase expression and activity in a murine macrophage cell line. *Gastroenterol.* 111: 1524-1533, 1996.
- 10) Shimoyama, T., Everett, S. M., Dixon, M. F., Axon, A. T. and Crabtree, J. E. Chemokine mRNA expression in gastric mucosa is associated with *Helicobacter pylori* cagA positivity and severity of gastritis. *J. Clin Pathol.* 51: 765-70, 1998.
- 11) Willcox M.D.P.: Potential pathogenic properties of members of the "*Streptococcus milleri*" group in relation to the production of endocarditis and abscesses. *J. Med. Microbiol.* 43: 405-410, 1995.
- 12) Gossling, J.: Occurrence and pathogenicity of the *Streptococcus milleri* group. *Rev. Infect. Dis.* 10: 257-285, 1988.
- 13) Sasaki, H., Igaki, H., Ishizuka, T., Kogoma, Y., Sugimura, T. and Terada, M.: Presence of *Streptococcus* DNA sequence in surgical specimens of gastric cancer. *Jpn. J. Cancer Res.* 86: 791-794, 1995.
- 14) Sasaki, H., Ishizuka, T., Muto, M., Nezu, M., Nakanishi, Y., Inagaki, Y., Watanabe, H., Watanabe, H. and Terada, M.: Presence of *Streptococcus anginosus* DNA in esophageal cancer, dysplasia of esophagus, and gastric cancer. *Cancer Res.* 58: 2991-2995, 1998.
- 15) Tateda, M., Shiga, K., Saijo, S., Sone, M., Hori, T., Yokoyama, J., Matsuura, K., Takasaka, T. and Miyagi T.: *Streptococcus anginosus* in head and neck squamous cell carcinoma: implication in carcinogenesis. *Int. J. Mol. Med.* 6: 699-703, 2000.
- 16) Shiga, K., Tateda, M., Saijo, S., Hori, T., Sato, I., Tateno, H., Matsuura, K., Takasaka, T. and Miyagi, T.: Presence of *Streptococcus* infection in extra-oropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma and its implication in carcinogenesis. *Oncol. Rep.* 8: 245-248, 2001.
- 17) Sasaki, M., Yamaura, C., Ohara-Nemoto, Y., Tajika, S., Kodama, Y., Ohya, T., Harada, R. and Kimura, S.: *Streptococcus anginosus* infection in oral cancer and its infection route. *Oral Dis.* 11: 151-156, 2005.
- 18) Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Watson, J. D.: Molecular Biology of the Cell 3th ed., Newton Press, Tokyo, pp949-1009, 2000.
- 19) Proctor, R. A.: The staphylococcal fibronectin receptor: evidence for its importance in invasive infections. *Rev. Infect. Dis.* 9S: 335-340, 1987.
- 20) Goodfellow, A. M., Hibble, M., Talay, S. R., Kreikemeyer, B., Currie, B. J., Sriprakash, K. S. and Chhatwal, G. S.: Distribution and antigenicity of fibronectin binding proteins (SfbI and SfbII) of *Streptococcus pyogenes* clinical isolates from the northern territory, Australia. *J. Clin. Microbiol.* 38: 389-392, 2000.
- 21) Terao, Y., Kawabata, S., Kunitomo, E., Murakami, J., Nakagawa, I. and Hamada, S.: Fba, a novel fibronectin-binding protein from *Streptococcus pyogenes*, promotes bacterial entry into epithelial cells, and the fba gene is positively transcribed under the Mga regulator. *Mol. Microbiol.* 42: 75-86, 2001.
- 22) Schwarz-Linek, U., Höök, M. and Potts, J. R.: The molecular basis of fibronectin-mediated bacterial adherence to host cells. *Mol. Microbiol.* 52: 631-641, 2004.
- 23) Visai, L., De Rossi, E., Valtulina, V., Casolini, F., Rindi, S., Guglielme, P., Pietrocola, G., Bellotti, V.,

- Riccardi, G. and Speziale, P.: Identification and characterization of a new ligand-binding site in FnbB, a fibronectin-binding adhesin from *Streptococcus dysgalactiae*. *Biochim. Biophys. Acta.* 1646: 173-183, 2003.
- 24) Christie, J., McNab, R. and Jenkinson, H. F.: Expression of fibronectin-binding protein FbpA modulates adhesion in *Streptococcus gordonii*. *Microbiology* 148: 1615-1625, 2002.
- 25) Holmes, A. R., McNab, R., Millsap, K. W., Rohde, M., Hammerschmidt, S., Mawdsley, J. L. and Jenkinson, H. F.: The *pavA* gene of *Streptococcus pneumoniae* encodes a fibronectin-binding protein that is essential for virulence. *Mol. Microbiol.* 41: 1395-1408, 2001.
- 26) Bingham, R. J., Rudino-Pinera, E., Meenan, N. G. A., Schwarz-Linek, U., Turkenburg, J. P., Höök, M., Garman, E. F. and Potts, J. R.: Crystal structures of fibronectin-binding sites from *Staphylococcus aureus* FnbPA in complex with fibronectin domains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 105: 12254-12258, 2008.
- 27) 古玉芳豊: *Streptococcus anginosus* の粘膜上皮細胞への付着機構. 岩医歯誌 34: 83-96, 2009.
- 28) Sasaki, M., Kodama, Y., Shimoyama, Y., Ishikawa, T. and Kimura, S.: Fibronectin binding activity of *Streptococcus anginosus* promotes the adherence to mucosal epithelial cells. In *Interface Oral Health Science 2011* (Watanabe, M. et al., eds.), Springer Japan, Tokyo, pp204-205, 2012.
- 29) Bender, G.R., Sutton, S.V.W. and Marquis, R.E.: Acid tolerance, proton permeability, and membrane ATPases of oral streptococci. *Infect. Immun.* 53: 331-338, 1986.
- 30) Hamilton, I. R. and Buckley, N.D.: Adaptation by *Streptococcus mutans* to acid tolerance. *Oral Microbiol. Immunol.* 6: 65-71, 1991.
- 31) Takahashi, N. and Yamada, T.: Acid-induced acid tolerance and acidogenicity of non-mutans streptococci. *Oral Microbiol. Immunol.* 14: 43-48, 1999.
- 32) Dong, Y., Chen, Y.Y., Snyder, J.A. and Burne, R.A.: Isolation and molecular analysis of the gene cluster for the arginine deiminase system from *Streptococcus gordonii* DL1. *Appl. Environ. Microbiol.* 68: 5549-5553, 2002.
- 33) Winterhoff, N., Goethe, R., Gruening, P., Rohde, M., Kalisz, H., Smith, H.E. and Valentin-Weigand, P.: Identification and characterization of two temperature-induced surface-associated proteins of *Streptococcus suis* with high homologies to members of the arginine deiminase system of *Streptococcus pyogenes*. *J. Bacteriol.* 184: 6768-6776, 2002.
- 34) Kimura, S., Kiyono, H., Beagley, K. W., Torii, M., Eldridge, J. H., Hamada, S., Michalek, S. M., Koopman, W. J. and McGhee, J. R.: Streptococcal serotype carbohydrate represents a novel class of type 2 antigen which is T-independent. *J. Immunol.* 138: 4387-4394, 1987.
- 35) English, B. K., Patrick, C. C., Orlicek, S. L., McCordic, R. and Shenep, J. L.: Lipoteichoic acid from viridans streptococci induces the production of tumor necrosis factor and nitric oxide by murine macrophages. *J. Infect. Dis.* 174: 1348-1351, 1996.
- 36) Martin, V., Kleschyov, A. L., Klein, J. P. and Beretz, A.: Induction of nitric oxide production by polyosides from the cell walls of *Streptococcus mutans* OMZ 175, a gram-positive bacterium, in the rat aorta. *Infect. Immun.* 65: 2074-2079, 1997.
- 37) Murakami, J., Kawabata, S., Terao, Y., Kikuchi, K., Totsuka, K., Tamaru, A., Katsukawa, C., Moriya, K., Nakagawa, I., Morisaki, I. and Hamada, S.: Distribution of emm genotypes and superantigen genes of *Streptococcus pyogenes* isolated in Japan, 1994-9. *Epidemiol. Infect.* 128:397-404, 2002.
- 38) Sasaki, M., Ohara-Nemoto, Y., Tajika, S. and Kaneko, M.: Induction of inflammatory cytokine and cyclooxygenase-2 mRNA expression by secreted substances from oral streptococci. *Dent. J. Iwate Med. Univ.* 20: 284-290, 1995.
- 39) Sasaki, M., Ohara-Nemoto, Y., Tajika, S., Kobayashi, M., Yamaura, C. and Kimura, S.: Antigenic characterization of a novel *Streptococcus anginosus* antigen that induces nitric oxide synthesis by murine peritoneal exudate cells. *J. Med. Microbiol.* 50: 952-958, 2001.
- 40) 山浦千春: *Streptococcus anginosus* 由来抗原によるマウス腹腔滲出細胞からの NO 産生誘導機構. 岩医歯誌 29: 3-14, 2004.
- 41) Zang, X., Thompson, J. H., Mannick, E. E., Correa, P. and Miller, M. J.: Localization of inducible nitric oxide synthase mRNA in inflamed gastrointestinal mucosa by *in situ* reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Nitric Oxide* 2: 187-192, 1998.
- 42) Doi, C., Noguchi, Y., Marat, D., Saito, A., Fukuzawa, K., Yoshikawa, T., Tsuburaya, A. and Ito, T.: Expression of nitric oxide synthase in gastric cancer. *Cancer Lett.* 144: 161-167, 1999.
- 43) Koh, E., Noh, S. H., Lee, Y. D., Lee, H. Y., Han, J. W., Lee, H. W. and Hong, S.: Differential expression of nitric oxide synthase in human stomach cancer. *Cancer Lett.* 146: 173-180, 1999.
- 44) Matsumoto, Y., Marusawa, H., Kinoshita, K., Endo, Y., Kou, T., Morisawa, T., Azuma, T., Okazaki, I. M., Honjo, T. and Chiba, T.: *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat. Med.* 13: 470-476, 2007.