

総説

—日本歯周病学会学術賞受賞—

Porphyromonas gingivalis 線毛の付着能と遺伝子多型の 歯周病原性との関連

天 野 敦 雄

大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座

Adhesive Capability and Genotypic Variation of *Porphyromonas gingivalis* Fimbriae in Relation to Periodontal Pathogenicity

Atsuo Amano

Osaka University Graduate School of Dentistry
Department of Oral Frontier Biology

はじめに

主たる口腔疾患のひとつである歯周病は、細菌感染症的色彩の強い疾患であり、歯周病患者プラークから高頻度で分離されるいくつかの細菌種による複合感染と考えられている。そのなかで偏性嫌気性桿菌である *Porphyromonas gingivalis* が強力な歯周病原性を有することは、世界的に多数の研究者の支持する見解であり、本菌は様々なタイプの歯周疾患に密接に関与していると考えられている^{1,2)}。

一般に感染症は、病原性菌が粘膜や皮膚などの表面に特有の機構を介して付着し、さらに増殖し、病巣を形成する部位に定着する一連の感染過程を経て発症へと向かっていく。*P. gingivalis* においても口腔内に侵入し、口腔表面へ付着・定着することが歯周組織の破壊への第一歩である。しかし、本菌がどのようなメカニズムで口腔内へ付着・感染するのか、その機序については十分には明らかにされていなかった。本稿では、*P. gingivalis* の口腔への付着・定着機序において線毛が果たす役割と、線毛遺伝子多型と歯周病原性の関連について簡潔に述べる。

I. *P. gingivalis* の付着・定着に果たす 線毛の役割

口腔への外来性細菌と考えられている *P. gingivalis* は、唾液、他のプラーク細菌、上皮細胞、歯周ポケット内成分などへの付着を介して口腔へ感染していると

されており、これらへの付着は本菌のもつ線毛、赤血球凝集素、タンパク分解酵素、ヴェジクルなどの菌体表層成分を介した結合によるものであると考えられてきた¹⁻³⁾。なかでも菌体表層に豊富な構造物である線毛 (fimbriae) は、1984 年に Yoshimura *et al.*⁴⁾ により *P. gingivalis* 381 株から分離精製され、1988 年に線毛構成サブユニットであるフィンブリリン (fimbriillin または FimA) をコードする遺伝子 *fimA* がクローニングされて以来⁵⁾、*P. gingivalis* の口腔内への定着に重要な役割を果たす主たる付着性因子と注目され、活発な研究ターゲットとなってきた。

我々も 1992 年より線毛研究に参画し、まず最初に唾液と線毛との結合メカニズムを検討した。唾液は口腔表層をすべからく覆っており、口腔への初期付着の段階で *P. gingivalis* が最初に出会う宿主成分と考えられる。多種多様な唾液成分のうち、線毛は塩基性高プロリン糖タンパク basic proline-rich glycoprotein (PRG)、酸性高プロリンタンパク acidic proline-rich protein (PRP) とスタセリン statherin の 3 つの唾液タンパクに強い結合能を示し、この結合は、唾液タンパク、線毛タンパク、それぞれが保有する特定の機能結合領域に依存するものであった⁶⁻¹¹⁾。興味深い現象として、ムチンなどの唾液成分は口腔細菌と結合して凝集塊を形成し、嚥下や口腔外への排出を助け、口腔の清掃機構に役立っている^{6,8)}。一方、上記 3 つの唾液成分は溶液状態では、細菌とのレセプターがタンパク分子の内側に位置するため細菌とは結合できないが、唾液タンパクが歯や口腔粘膜などの表面に吸着す

ると、分子の立体構造に変化が起こり、隠れていたレセプターが外側に露出して細菌と結合できるようになる。従って、PRG, PRP, スタセリンが *P. gingivalis* との結合能を発揮して本菌を口腔外へ排出させる機能を果たすことはなく、ただ *P. gingivalis* の口腔への付着を促進させるだけである^{6,8,10)}。

初期プラークの主たる構成成分である口腔レンサ球菌と *P. gingivalis* の結合 (共凝集) も、本菌の初期定着には重要な意義をもつとされている^{2,3)}。 *P. gingivalis* と *Streptococcus oralis* の共凝集の実験系に精製線毛やリコンビナントフィンブリリントタンパクを添加すると、両菌の凝集は顕著に阻害される¹²⁾。共凝集も *P. gingivalis* 線毛を介したものであることが示唆され、この共凝集に関与する線毛タンパク機能領域も明らかとなった¹²⁾。

近年、リプレースメントセラピーと呼ばれる予防モデルが提唱されており、これは酵素阻害剤や、抗菌作用などの生物活性を有したペプチドを分泌生産させるベクター系を口腔常在菌を宿主として構築し、これらの組換え体を常在口腔細菌叢の親株と置き換えるものである。線毛または唾液由来のペプチドは、*P. gingivalis* と口腔表層成分との結合阻害能を有しており、リプレースメントセラピーのモデルに应用可能と考えられた。しかし、線毛ペプチドは細菌成分であり炎症性サイトカインの誘導³⁾など生体にとって何らかの有害作用を示す可能性がある。一方、線毛との機能結合領域を含む PRP のカルボキシル末端 21 残基の合成ペプチド (PRP-C) は、PRP と線毛の結合をほぼ完全に阻害するだけではなく、PRG やスタセリンと線毛の結合、さらに *S. oralis* との共凝集においても著明な阻害効果を示す^{10,13)}。そこで、ヒトタンパク成分であるペプチド PRP-C に注目し、口腔常在菌である *Streptococcus gordonii* に、同ペプチドをコードする遺伝子を導入し、形質転換した *S. gordonii* からペプチド PRP-C を分泌させた¹⁴⁾。形質転換 *S. gordonii* の培養上清には、ペプチド PRP-C が高い効率で分泌されていることが特異抗体を用いて確認され、この培養上清は *P. gingivalis* 菌体および精製線毛の PRP への結合を 80% 程度まで阻害し、また *P. gingivalis* と種々の口腔レンサ球菌との共凝集を 44~81% 抑制する効果を示し、*P. gingivalis* のプラークへの定着を抑制する可能性が示された。

また線毛は、歯肉溝滲出液成分に対して唾液成分よりも強く結合する能力を有しており、フィブリノーゲンやヘモグロビン、またフィブロンectinやビトロネクテンなどの細胞外マトリックスタンパクに非常に強い親和性を示す^{15~17)}。これらの強い結合は、*P. gin-*

givalis の歯肉縁上から縁下への移行を助けているのかもしれない。また、ヘモグロビンと *P. gingivalis* の結合は、必須栄養素でありタンパク発現のレギュレーターでもある鉄源を獲得するために重要なものであると考えられ、線毛の多彩な働きが推測された¹³⁾。しかし、その後の検討からヘモグロビンからの鉄分獲得には、他の *P. gingivalis* 分子が重要な役割を果たしているとの結果が得られている^{18~22)}。

II. *P. gingivalis* 線毛の発現制御

急性期と安定期が繰り返されながら進行する歯周病では、歯周組織の急性炎症がよく見受けられる。この時、ポケット内の温度は 2°C ほど上昇すると報告されている²³⁾。そこで、*P. gingivalis* の培養温度を 37°C から 39°C に僅か 2°C 上げ 24 時間の培養を試みた。この温度刺激は細菌の増殖速度には全く影響を与えなかったが、タンパクレベル、転写レベルで線毛遺伝子 *fimA* の発現抑制を促進し、逆に貪食細胞などから産生される活性酸素 (O_2^-) の代謝酵素である superoxide dismutase 遺伝子 (*sod*) の発現は亢進した²⁴⁾ (図 1 A)。線毛の発現抑制は電子顕微鏡像でも明確に観察された²⁵⁾ (図 1 B)。その後、他の報告でも環境温度の上昇が同菌のタンパク分解酵素活性や赤血球凝集活性を抑制することが示され²⁶⁾、*P. gingivalis* は歯周病態の変化に伴う環境変化に応じてタンパク発現を制御し、歯周ポケット内で臨機応変に棲息し続けている様子が垣間見えた。

進行した歯周病患者の歯周ポケット内 *P. gingivalis* もまた病態の変化による温度ストレスを受けていると推測される。そこで、健康歯周組織を有する成人、軽度歯周病患者、重度歯周病患者の血清を採取し、37°C または 39°C 培養の *P. gingivalis* 菌体成分との反応性を比較した²⁵⁾ (図 1 C)。重度歯周病患者血清は 39°C 培養菌成分に対し有意に高い抗体価を示し、さらにウェスタンブロット解析の結果、重度患者血清は線毛とは弱い反応性しか示さなかったが、37°C 培養菌体には見られない 39°C 菌体の複数成分を明瞭に認識していた²⁵⁾。このことは重度歯周病患者の歯周ポケットには、39°C 培養菌体と類似した性状の *P. gingivalis* が棲息していることを示唆している。*P. gingivalis* にとって歯周組織への定着を果たした後は、強力な付着因子は必ずしも必要ではなく、線毛タンパクの発現を抑制しているのかもしれない。また、歯周病患者血清には線毛に対する抗体が豊富に存在するため³⁾、宿主免疫系からの攻撃から身を守るためにも、線毛発現が抑制されている可能性もある。我々のこれまでの経験

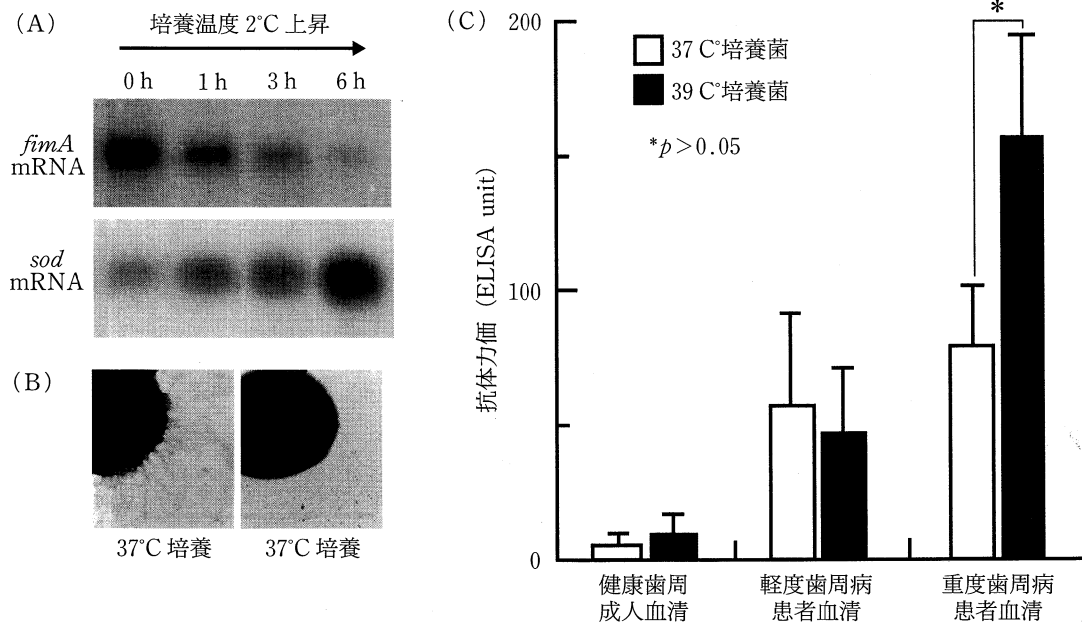


図1 *P. gingivalis* ATCC 33277 株の培養温度上昇による線毛と SOD 発現の変化^{24,25)}

- (A) ノーザンプロット解析。2°C の培養温度上昇により線毛遺伝子 (*fimA*) の mRNA 発現は減少し, superoxide dismutase 遺伝子 (*sod*) の mRNA 発現は増加した。
- (B) 37°C または 39°C で培養された *P. gingivalis* ATCC 33277 株の菌体性状。温度上昇により線毛発現量が著しく減少している。
- (C) 温度ストレスによる *P. gingivalis* 全菌体抽出抗原と歯周炎患者血清との反応性。重度歯周病患者の血清は 39°C 培養菌体に対して高い抗体価を示した。

では, 重度歯周病患者から分離した *P. gingivalis* は, 分離当初は宿主タンパクへの弱い結合能しか示さず, 線毛発現量も少ない。しかし, 継代培養を行うことにより, 次第に線毛発現量が増加し, 宿主タンパクとの結合能も亢進されてくる。これは, 上記の発現制御に関連するものであると思われるが, いまだ適切な根拠は得てはいない。

III. *P. gingivalis fimA* 遺伝子型と歯周病態との関係

P. gingivalis 線毛タンパク fimbriin をコードする *fimA* は, 核酸配列構造の違いにより 6 つの異なる遺伝子型 (*fimA* 型) が存在し²⁷⁾, 菌体表層の線毛形態にも差異が認められ (図 2), さらに成熟線毛タンパクの抗原性も異なる²⁸⁾。抗原性が異なれば, 線毛が発揮する病原性も遺伝子型により異なる可能性が高い。そこで, polymerase chain reaction (PCR) 法を用いて歯周病患者プラーク中に棲息する *P. gingivalis* の遺伝子型を同定し, 歯周病態と *P. gingivalis fimA* 遺伝子型との関連性を明らかにすることを試みた²⁸⁻³⁰⁾。その結果, 歯周病患者から検出された *P.*

gingivalis は, 高頻度で II 型または IV 型 *fimA* を有していたが, 歯周組織が健康な成人から検出された菌は I 型 *fimA* 菌の割合が有意に高かった (図 3)。更に, 進行した歯周炎患者から検出された *P. gingivalis* は 90% 以上が II 型線毛を有する菌であるという興味深い結果を得た³¹⁾。歯周炎に高い感受性を示す遺伝的素因を有し, 早期に重篤な歯周疾患を併発するダウン症候群成人患者と, プラークコントロールが著しく不良な精神発達遅滞成人において同様の検討を加えたところ, 歯周病の重篤度と *P. gingivalis* の II 型 *fimA* 菌との強い関連性が認められた³²⁾。In vitro 研究においても, 他の *fimA* 型に比べ II 型 *fimA* タンパクおよび II 型 *fimA* 菌は上皮細胞内への有意に高い付着・侵入能を示した³³⁾。また, この侵入に伴い *P. gingivalis* が引き起こす, 細胞シグナル伝達分子の分解やリン酸化阻害においても II 型 *fimA* 菌は顕著な活性を示している (未発表データ)。更に, マウス腹腔に *fimA* 型の異なる種々の *P. gingivalis* 株を接種し急性炎症状態を評価したところ, 他の型の *fimA* 菌に比べ II 型 *fimA* 菌は顕著な炎症反応を惹起した³⁴⁾。マウスモデルによる *P. gingivalis* 株のビルレンス評価

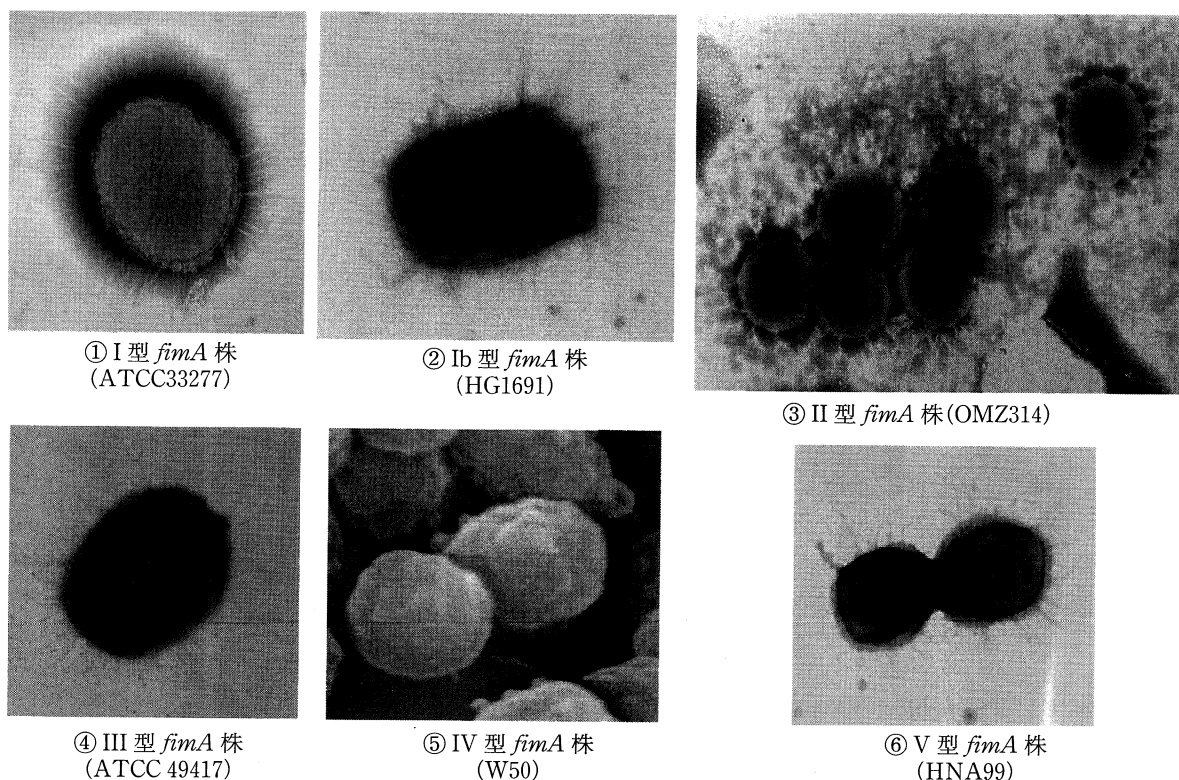


図 2 *fimA* 遺伝子型の異なる *P. gingivalis* 菌株の菌体表層構造

菌体表層に豊富な線維状構造物として観察される線毛は、サブユニットタンパクであるフィンブリリン (fimbrillin) により構成されている。fimbrillin をコードする *fimA* 遺伝子の差異により異なる菌体表層構造像が認められる。(写真は神奈川歯科大学 浜田信城博士より恵与されたものを含む。)

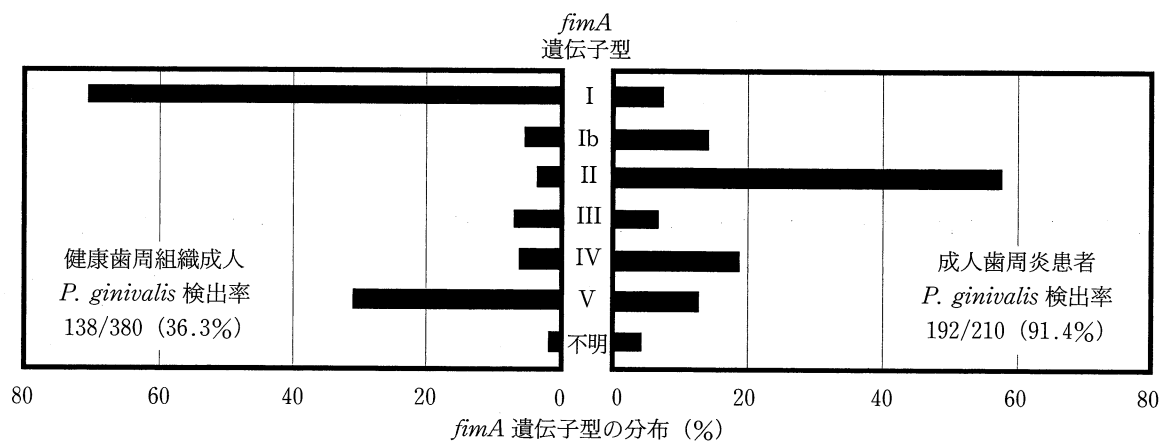


図 3 日本人成人での *P. gingivalis* *fimA* 遺伝子型の分布²⁸⁻³⁰⁾

30 歳以上の健康歯周組織成人 380 名と歯周病患者 210 名からプラークと唾液を採取し、*fimA* 遺伝子型の同定を行った。被験者当たり 2 タイプ以上の *fimA* が検出されたサンプルもあるため、分布率の合計は 100% を超える。

はこれまでに幾つか報告されている³⁵⁾。これら *P. gingivalis* 株の *fimA* 型を検索し、我々の結果と合わせ *fimA* 型とビルレンスの関連をまとめた³⁴⁾ (表)。

マウスモデルにおいても I 型 *fimA* 菌に比べ II 型 *fimA* 菌の病原性が高いことが示され、II 型または IV 型 *fimA* 菌は強力な歯周炎リスク因子であること。

表 マウスモデルで評価した *P. gingivalis* fimA 遺伝子型と病原性の関連

Virulence	<i>P. gingivalis</i> fimA 遺伝子型					
	I	I b	II	III	IV	V
Strong		HG 1691	OMZ 314	ATCC 49417	W 50	
		16-1	OMZ 409		W 83	
			ATCC 53977		HG 564	
			HG 184		9-14 K-1	
			HG 1690			
			A 7 A 2-10			
			AJW 4			
			HW 24 D 1			
Moderate	BH 18/10			FAY 19 M 1		HNA 99
Weak	ATCC 33277			6/26		
	HG 1025			HG 445		
	381					
	2561					
	1432					
	1112					

が示唆された。線毛遺伝子多型と歯周病原性との関連は、おそらく線毛の宿主成分への付着能の差に起因すると思われるが、今後の検討が必要である。

これまでのアメリカを中心とした研究では、健康な歯周組織を有する成人からも、*P. gingivalis* が 30～40% の頻度で検出され、一部には同菌の病原性を疑問視する声もあった。しかし、我々の一連の研究結果から、*P. gingivalis* の全ての菌株が一様な病原性を有しているわけではなく、特定の遺伝子型をもつ *P. gingivalis* のみが、歯周病の発症と密接な関連性を示すことが明らかとなった。このような歯周病原性の高い *P. gingivalis* が、歯肉縁下細菌叢の中に存在するか否かは、現在の歯周炎が深刻なものであるのか、それとも多量のプラーク蓄積による不潔性歯周炎であるのかを臨床的に評価するために、有用な診断指標となる可能性がある。今後、本菌の歯周病原性に関わりのある他の遺伝子の多型についての検討が待たれる。

おわりに

現在、我々が臨床で向かい合っている中高年患者層は、感染症に対する抵抗性が高い世代かもしれない。緑色の鼻汁を垂らしていた子供を多く見かけた世代であり、様々な小さな細菌感染に洗われ、正常な免疫力を獲得して成長してきた世代である。歯周炎を感染症として考えた場合、生活環境の変化や抗生物質の乱用などによって免疫バランスを崩し、また、アレルギー

発症者が多くなっている現代の若年世代においては、歯周炎は加齢とともにますます増加する可能性が危惧される。彼らを歯周炎から守るためにも、様々な側面からの歯周病研究をますます進展させる必要があると思われる。

文 献

- 1) Darveau RP, Tanner A, Page RC : The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology* 2000, 14 : 12-32, 1997.
- 2) Holt SC, Kesavalu I, Walker S, Genco CA : Virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*. *Periodontology* 2000, 20 : 168-238, 1999.
- 3) Hamada S, Amano A, Kimura S, Nakagawa I, Kawabata S, Morisaki I : The importance of fimbriae in the virulence and ecology of some oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol*, 13 : 129-138, 1998.
- 4) Yoshimura F, Takahashi K, Nodasaka Y, Suzuki T : Purification and characterization of a novel type of fimbriae from the oral anaerobe *Bacteroides gingivalis*. *J Bacteriol*, 160 : 949-957, 1984.
- 5) Dickinson DP, Kubinieć MA, Yoshimura F, Genco RJ : Molecular cloning and sequencing of the gene encoding the fimbrial subunit protein of *Bacteroides gingivalis*. *J Bacteriol*, 170 : 1658-1665, 1988.
- 6) Amano A, Sojar H, Lee JY, Sharma A, Levine

- MJ, Genco RJ : Salivary receptors for recombinant fimbriin of *Porphyromonas gingivalis*. Infect Immun, 62 : 3372-3680, 1994.
- 7) Amano A, Sharma A, Lee JY, Sojar HT, Raj PA, Genco RJ : Structural domains of *Porphyromonas gingivalis* recombinant fimbriin that mediate binding to salivary proline-rich protein and statherin. Infect Immun, 64 : 1631-1637, 1996.
 - 8) Amano A, Kataoka K, Raj PA, Genco RJ, Shizukuishi S : Binding sites of salivary statherin to *Porphyromonas gingivalis* recombinant fimbriin. Infect Immun, 64 : 4249-4254, 1996.
 - 9) Nagata H, Sharma A, Sojar HT, Amano A, Levine MJ, Genco RJ : Role of carboxyl-terminal region of *Porphyromonas gingivalis* fimbriin in binding to salivary proteins. Infect Immun, 65 : 422-427, 1997.
 - 10) Kataoka K, Amano A, Kuboniwa M, Horie H, Nagata H, Shizukuishi S : Active sites of salivary proline-rich protein for binding to *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. Infect Immun, 65 : 3159-3164, 1997.
 - 11) Amano A, Shizukuishi S, Horie H, Kimura S, Morisaki I, Hamada S : Binding of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae to proline-rich glycoproteins in parotid saliva via a domain shared by major salivary components. Infect Immun, 66 : 2072-2077, 1998.
 - 12) Amano A, Fujiwara T, Nagata H, Kuboniwa M, Sharma A, Sojar HT, Genco RJ, Hamada S, Shizukuishi S : *Porphyromonas gingivalis* fimbriae mediate coaggregation with *Streptococcus oralis* through specific domains. J Dent Res, 76 : 852-857, 1997.
 - 13) Amano A, Nakamura T, Kimura S, Morisaki I, Nakagawa I, Kawabata S, Hamada S : Molecular interactions of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae with host proteins : kinetic analyses based on surface plasmon resonance. Infect Immun, 67 : 2399-2405, 1999.
 - 14) Kataoka K, Amano A, Kawabata S, Nagata H, Hamada S, Shizukuishi S : Secretion of functional salivary peptide by *Streptococcus gordonii* which inhibits fimbriae-mediated adhesion of *Porphyromonas gingivalis*. Infect Immun, 67 : 3780-3785, 1999.
 - 15) Nakamura T, Amano A, Nakagawa I, Hamada S : Specific interactions between *Porphyromonas gingivalis* fimbriae and human extracellular matrix proteins. FEMS Microbiol Lett, 175 : 267-272, 1999.
 - 16) Amano A, Nakagawa I, Hamada S : Studying initial phase of biofilm formation : Molecular interaction of host proteins and bacterial surface components. Methods Enzymol, 310 : 501-513, 1999.
 - 17) Kontani M, Amano A, Nakamura T, Nakagawa I, Kawabata S, Hamada S : Inhibitory effects of protamines on proteolytic and adhesive activities of *Porphyromonas gingivalis*. Infect Immun, 67 : 4917-4920, 1999.
 - 18) Amano A, Kuboniwa M, Kataoka K, Tazaki K, Inoshita E, Nagata H, Tamagawa H, Shizukuishi S : Binding of hemoglobin by *Porphyromonas gingivalis*. FEMS Microbiol Lett, 134 : 63-67, 1995.
 - 19) Tazaki K, Inoshita E, Hanioka T, Amano A, Shizukuishi S : Interaction of *Porphyromonas gingivalis* with transferrin. FEMS Microbiol Lett, 131 : 161-166, 1995.
 - 20) Shizukuishi S, Tazaki K, Inoshita E, Kataoka K, Hanioka T, Amano A : Effect of compounds containing iron on the growth of *Porphyromonas gingivalis*. FEMS Microbiol Lett, 131 : 313-317, 1995.
 - 21) Kuboniwa M, Amano A, Shizukuishi S : Hemoglobin-binding protein purified from *Porphyromonas gingivalis* is identical to lysine-specific cysteine proteinase (Lys-Gingipain). Biochem Biophys Res Commun, 249 : 38-43, 1998.
 - 22) Kuboniwa M, Amano A, Shizukuishi S, Nakagawa I, Hamada S : Specific antibodies to *Porphyromonas gingivalis* Lys-gingipain by DNA vaccination inhibit bacterial binding to hemoglobin and protect mice from infection. Infect Immun, 69 : 2972-2979, 2001.
 - 23) Fedi PF Jr, Killoy WJ : Temperature differences at periodontal sites in health and disease. J Periodontol, 63 : 24-27, 1992.
 - 24) Amano A, Sharma A, Sojar HT, Kuramitsu HK, Genco RJ : Effect of temperature stress on expression of fimbriae and superoxide dismutase by *Porphyromonas gingivalis*. Infect Immun, 62 : 4682-4685, 1994.
 - 25) Amano A, Premaraj T, Kuboniwa M, Nakagawa I, Shizukuishi S, Morisaki I, Hamada S : Altered antigenicity in periodontitis patients and decreased adhesion of *Porphyromonas gingivalis* by environmental temperature stress. Oral Microbiol Immunol, 16 : 124-128, 2000.
 - 26) Percival RS, Marsh PD, Devine DA, Rangarajan M, Aduse-Opoku J, Shepherd P, Curtis MA : Effect of temperature on growth, hemagglutination, and protease activity of *Porphyromonas*

- gingivalis*. Infect Immun, 67 : 1917-1921, 1999.
- 27) Amano A : Molecular interaction of *Porphyromonas gingivalis* with host cells : Implication for the microbial pathogenesis of periodontal disease. J Periodontol, 74 : 90-96, 2003.
- 28) Nakagawa I, Amano A, Kimura RK, Nakamura T, Kawabata S, Hamada S : Distribution and molecular characterization of *Porphyromonas gingivalis* carrying a new type of *fimA* gene. J Clin Microbiol, 38 : 1909-1914, 2000.
- 29) Amano A, Kuboniwa M, Nakagawa I, Akiyama S, Morisaki I, Hamada S : Prevalence of specific genotypes of *Porphyromonas gingivalis fimA* and periodontal health status. J Dent Res, 79 : 1664-1668, 2000.
- 30) Nakagawa I, Amano A, Ohara-Nemoto Y, Endoh N, Morisaki I, Kimura S, Kawabata S, Hamada S : Identification of a new variant of *fimA* gene of *Porphyromonas gingivalis* and its distribution in adults and disabled populations with periodontitis. J Periodont Res, 37 : 425-432, 2002.
- 31) Amano A, Nakagawa I, Kataoka K, Morisaki I, Hamada S : Distribution of *Porphyromonas gingivalis* strains with *fimA* genotypes in periodontitis patients. J Clin Microbiol, 37 : 1426-1430, 1999.
- 32) Amano A, Kishima T, Akiyama S, Nakagawa I, Hamada S, Morisaki I : Relationship of periodontopathic bacteria with early-onset periodontitis in Down's syndrome. J Periodontol, 72 : 368-373, 2001.
- 33) Nakagawa I, Amano A, Kuboniwa M, Nakamura T, Kawabata S, Hamada S : Functional differences among FimA variants of *Porphyromonas gingivalis* and their effects on adhesion to and invasion of human epithelial cells. Infect Immun, 70 : 277-285, 2002.
- 34) Nakano K, Kuboniwa M, Nakagawa I, Yamamura T, Nomura R, Okahashi N, Ooshima T, Amano A : Comparison of inflammatory changes by *Porphyromonas gingivalis* with distinct *fimA* genotypes in a mouse abscess model. Oral Microbiol Immunol, in press.
- 35) Genco CA, Van Dyke T, Amar S : Animal models for *Porphyromonas gingivalis*-mediated periodontal disease. Trends Microbiol 6 : 444-449, 1998.

連絡先 :

大阪大学大学院歯学研究科口腔分子免疫制御学講座
 高度先端実験機器情報学
 〒 565-0871 吹田市山田丘 1 番 8 号