

## *Streptococcus mutans* の抗原成分とう蝕免疫

浜田 茂幸\* 藤原 卓\* 大嶋 隆\*\*

Key words : *Streptococcus mutans*, Caries Immunity, Vaccine

### はじめに

*Streptococcus mutans* が実験動物においてう蝕を誘発することが明らかにされてから30年になる<sup>1)</sup>。当然のことながら、感染症としてのう蝕を免疫学的に予防すべく多くの研究が試みられてきた。しかしう蝕は歯という硬表面 (solid surface) が発病の場であり、血液の循環を受けていない。その代わりに、歯面は唾液で被われており、歯肉溝では歯肉溝液が滲出し、同液が歯面を歯頸部から咬合面へかけて潤している。歯肉溝液は循環血液の血清成分が滲出したものと考えられ、IgGをはじめ、IgA, IgMなどの抗体を含む。血球成分も出現し、食作用などの機能を果たしている。一方、唾液は1日に約1.5リットル分泌され、唾液中には他の外分泌液と同様にIgA、特に分泌型IgA (sIgA) の占める割合がIgGやIgMに比して多い。口腔におけるsIgAの関与は他の粘膜部位と同じで、その

意味では口腔は粘膜免疫 (mucosal immunity) の発現の大きな場ということになる<sup>2,3)</sup>。

う蝕の予防を免疫学的手段を駆使して達成することは研究者の夢である。そのためにはう蝕原性細菌 (cariogenic bacteria) の発病要因を抑制する免疫抗体を適切に生体内で誘導するか、あるいは体外で別途調製した抗体を宿主に受動的に与える方法を開発しなければならない。

### 1. ミュータンスレンサ球菌とそのビルレンス因子

ミュータンスレンサ球菌は実験動物にう蝕を生じ、ソルビット・マンニットを発酵し、スクロースから非水溶性グルカンを産生するという共通の性状を有する。そのため、これらの菌株は以前には一菌種と考えられ、*Streptococcus mutans* と呼称されてきた。しかし日米欧等の研究者により、*S. mutans* 株が

Shigeyuki HAMADA, et al : Antigenic Components of *S. mutans* and Caries Immunity

\*大阪大学歯学部口腔細菌学教室 (〒565 大阪府吹田市山田丘1-8)

\*\*同 小児歯科学教室

表1 ミュータンスレンサ球菌の概要

菌種	%GC含量	血清型	分布・由来
<i>S. mutans</i>	36~38	c/e/f	ヒ ト
<i>S. sobrinus</i>	44~46	d/g	ヒ ト
<i>S. cricetus</i>	42~44	a	ハムスター
<i>S. rattus</i>	41~43	b	ラ ッ ト
<i>S. downei</i>	41~42	h	サ ル
<i>S. ferus</i>	43~45	c	ラ ッ ト
<i>S. macacae</i>	35~36	c	サ ル

数多く分離同定され、それらの血清型 (a から h の 8 型)、生物型、遺伝子型が詳細に調べられるに従って、*S. mutans* を一菌種とみなすにはあまりにも異質であると認識されるようになった。Coykendall<sup>4)</sup> は、*S. mutans* の DNA-DNA ハイブリダイゼーションや GC 含量に基づいて、いくつかの菌種名を新たに提唱し、現在これが受け入れられつつある。しかし一方これらの菌種間にはう蝕原性を含めて共通点も多いのでこれら各菌種を一括して本稿ではミュータンスレンサ球菌と総称する (表1)。

ヒトに生息するミュータンスレンサ球菌種は狭義の "*S. mutans*" (血清型の c, e, f がこの菌種に含まれる) と *S. sobrinus* (同 d, g 型) である。他の菌種すなわち *S. cricetus* (a 型)、*S. rattus* (b 型)、*S. downei* (h 型) などはいずれも動物に由来し、ヒトから分離されることはほとんどない<sup>5)</sup>。

う蝕の発生には原因菌である *S. mutans* や *S. sobrinus* の歯の表面への付着と酸産生が絶対必要条件である。現在各種の病原菌の原因究明に付着の概念が広く考慮されるようになったが、そのきっかけは口腔レンサ球菌の固表面への付着に関する研究に求めることが

できる。他の病原細菌との最大の違いは、*S. mutans* や *S. sobrinus* が付着し侵入すべき対象が歯のエナメル質や象牙質という硬組織であり、上皮や粘膜の細胞ではないということである。いまひとつは、これらの菌種の付着が食餌中のスクロースによって促進されることである。またミュータンスレンサ球菌はスクロースをはじめ食餌中の各種の糖質を分解、発酵し強力に酸を産生し、また酸性環境下におけるすぐれた生存能力を有する。これらの性状はミュータンスレンサ球菌のう蝕原性を担う重要なビルレンス因子 (virulence factor) と認識されている<sup>6,7)</sup>。

*S. sobrinus* は、付着に関する初期の研究の主なる対象とされた。その理由は *in vitro* における本菌種の強い付着能にある。*S. sobrinus* をスクロース非含有のプロス (たとえば、Brain heart infusion プロス) で培養すると、3種類のグルコシルトランスフェラーゼ (以下 GTase と略) I, Sa, Sb が菌体外へ放出される。GTase-I と-Sa の共存下でスクロースを加えると、非水溶性で付着性の  $\alpha$ -グルカンが生成する<sup>8,9)</sup>。

*S. mutans* も *S. sobrinus* 同様にスクロース非存在下ではう蝕誘発能を示さず、かつ付着能も欠く。しかし GTase の性状は *S. sobrinus* とは著しく様相を異にする。*S. mutans* の GTase は菌体外 (CF) および菌体結合型 (CA) の 2 種に分けられる。スクロースを基質として、前者は主として水溶性グルカンを、後者は非水溶性グルカンを生成する<sup>10)</sup>。これまでのところ、CF と CA-GTase を共存させても、*S. sobrinus* で観察される強固な付着はみられない。付着に必要なグルカンの合成には未知の GTase が存在するかも知れない<sup>11)</sup>。一方、ミュータンスレ

レンサ球菌の GTase 蛋白を支配する遺伝子のクローニングと塩基配列は順次解明されている<sup>9)</sup>

GTase 活性を欠落した *S. mutans* の突然変異株はう蝕誘発を失う<sup>10)</sup>。しかし同株は菌体表層の微細線毛状の蛋白抗原を保有している。この物質は *S. mutans* の付着素 (adhesin) と考えられているが、*S. mutans* の付着は蛋白抗原を介する単なる接触ではなく、グルカンの合成を伴った不可逆的で強固なものでなければ、う蝕の誘発には不十分であると考えられる<sup>11)</sup>。このような仮説に基づく、*S. mutans* のビルレンス因子としてもっとも重要なものは、非水溶性グルカンという骨格を形成する GTase、特に CA-GTase ということになる。

## II. 免疫グロブリンによるミュータンスレンサ球菌のビルレンス因子の抑制

抗う蝕免疫が効果的に成立するためには、*S. mutans* や *S. sobrinus* のビルレンスの発現に関係する菌体成分ないし菌体外産物に対する免疫抗体がこれらの菌体の歯面への付着を抑制したり、抗菌的に作用したり、オプソニン作用を発揮したり、あるいは *S. mutans* の代謝のいずれかの経路をブロックしなければならない<sup>12,13)</sup>。これらの免疫グロブリン (Ig) の *S. mutans* や *S. sobrinus* のビルレンス因子に対する *in vitro* 作用についての知見のいくつかを紹介する。

抗体による *S. mutans* のう蝕誘発作用の抑制を直接的に *S. mutans* に対する抗菌作用に求めた研究が Scully と Lehner<sup>14)</sup> により報告されている。サル抗 *S. mutans* 血清は、多核白血球による *S. mutans* 細胞に対する食作用を促進する、いわゆるオプソニン作用

表2 *S. mutans* (e型) 全菌抗血清によるグルコシルトランスフェラーゼ活性の阻害\*

抗血清コード	免疫原菌株	全菌凝集価	活性阻害 (%)
e2	LM 7	1664	73
e7	MT 703	832	2
e8	MT 703	832	0
c6	MT 703	416	14
c10	MT 703	416	8
e1	LM 7	208	81
e4	P 4	208	0
e13	MT 123	208	81
e3	P 4	104	56
e9	MT 703	104	19
e11	MT 123	104	62
e12	MT 123	104	63
e15	P 4	104	14
e18	MT 573	104	41
e17	MT 573	104	76
e5	P 4	104	-5

\* 文献<sup>10)</sup>より

表3 *S. mutans* (e型) 全菌抗血清による各血清型のグルコシルトランスフェラーゼの活性阻害\*

GTase 産生菌	血清型	% 阻害率**	
		正常血清	抗 LM 7 (e1) 血清
<i>S. mutans</i> MT 6	c	-1	77
MT 703	e	6	79
MT 557	f	20	75
<i>S. sobrinus</i> B 13	d	-56	-25
6715-13	g	-11	-8
<i>S. cricetus</i> E 49	a	10	-13
<i>S. rattus</i> FA-1	b	11	58

\* 文献<sup>10)</sup>を改変

\*\* 一値は活性促進を意味する

(opsonization) を発揮するという。このような作用は *S. sobrinus* や他の口腔内細菌種に対しては認められない。

上述のオプソニン作用は血中の IgG の増加に伴って強化されることから、う蝕の発生抑制の重要なメカニズムとみなされている。ウサギ抗 *S. mutans* 全菌血清を *S. mutans* の菌体懸濁液に加えると菌体は凝集塊を形成

し、管底に沈着してしまう。そのため付着性グルカンの産生条件下においてもガラス面への付着が物理的に不可能になる。このような、抗体による *S. mutans* の歯面への付着阻害は、病原菌の歯質への侵入を不可能にする。同様な機序で、ヒト唾液中の分泌型 IgA が多くの口腔レンサ球菌（ただし *S. mutans* は含まれていない）を凝集し、これらの菌株のヒト頬粘膜上皮細胞への付着を阻害する<sup>15)</sup>。

表 2 は e 型 *S. mutans* の全菌免疫血清の菌体凝集価と、GTase 活性の阻害の有無を調べたものである<sup>16)</sup>。19 ロット中、4 ロットの血清が対照群に比して 70% 以上の GTase 阻害活性を有し、この阻害率と全菌凝集価とは全く関連性がないことが分かる。次に抗血清 e 1 (表 2) について、他の血清型の *S. mutans* より調製した GTase の阻害率を調べたところ、表 2 で示されているように e 型のみならず、c、f 型菌の GTase も同程度の阻害がみられた。しかし *S. rattus* の GTase が中等度の阻害を受ける他は *S. sobrinus* の GTase は全く阻害を受けずむしろ GTase 活性が増強された (表 3)。

### III. 免疫によるう蝕の抑制

#### 1. 免疫原

*S. mutans* や *S. sobrinus* の菌体あるいは菌体外産物に特異的な抗体が血清や唾液の中に存在することが各種の免疫学的方法を用いて証明されている。ある特定のグループをう蝕罹患率に応じて分類しミュータンスレンサ球菌の抗原に対する抗体価を調べることにより、う蝕との関連を探索する研究が古くから行われている。さまざまな年齢層の被験者について、血清中の *S. mutans* の IgG 抗体価

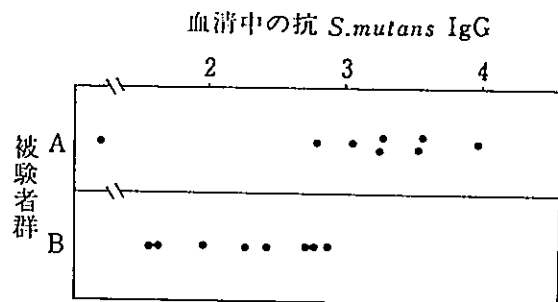


図 1 *S. mutans* に対する血清中の IgG レベルとう蝕の関係。調査開始時点でう蝕を有する被験者のうち 2 年後の調査でう蝕の減少した A 群と、増加した B 群では抗体レベルに明らかに差がある。文献<sup>17)</sup>より抜粋。

表 4 ミュータンスレンサ球菌の抗原物質と各抗原に対する抗体の作用

抗原物質	性質	抗体の作用
全菌体	有形	菌体の凝集 歯面への付着抑制 オプソニン作用
細胞壁	有形	
型特異多糖	細胞壁	
線毛タンパク	菌体にも 培養上清 にも検出	?
リポタイコ酸		
グルコシルトランスフェラーゼ群		グルカン合成を抑制することによる付着阻害

とう蝕の発生との間に逆相関が報告されている。この傾向は幼児で特に著明にあらわれ、血清中の IgG 抗体はう蝕の発生に防禦的に機能していることを強く示唆している (図 1)<sup>17)</sup>。

これまでにう蝕抑制のための免疫原として試みられてきた抗原は数多い。初期にはもっぱらホルマリン処理した全菌体が、ついで細胞壁が、さらに細胞壁に局在する型特異多糖抗原が用いられるようになった<sup>18-20)</sup>。一方、菌体表層あるいは培養上清中より分離した蛋白抗原、たとえばグルコシルトランスフェ

表5 う蝕免疫の方法

能動免疫	抗原による宿主の免疫刺激	組織内投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮内・皮下注射</li> <li>口腔粘膜内注射</li> <li>唾液腺内注入</li> </ul>
		経口投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>胃内注入</li> <li>カプセル嚥下</li> <li>懸濁液飲用</li> </ul>

受動免疫 同種・他種の個体で産生された抗体を局所的に投与。免疫原としてはさまざまなものがえられる。

- 抗血清
- モノクローン抗体
- 牛乳・乳清
- 卵黄抗体

表6 ミュータンスレンサ球菌抗原による免疫とその効果\*

免疫ルート	抗体ベルの上昇		抗う蝕作用	
	血清	唾液	ミュータンス菌の減少	う蝕の減少
齧歯類				
非経口	○	○	○	○
経口	○	○	○	○
サル				
非経口	○	○	○	○
経口	—	—		
唾液腺管内	○	○	○	
ヒト				
経口		△	△	

\* 文献<sup>13)</sup>より

ラーゼや 190 K 蛋白 (PAC, PAg, I/II, P1, IF などともいう) なども実験に供され、このうちのいくつかはう蝕予防の免疫原として有力視されている<sup>21, 22)</sup>。ミュータンスレンサ球菌表層抗原に対する抗体は対応する抗原と特異的に結合し、結果的にこの菌の菌面への付着を抑制する (表4)。

実験動物や免疫方法、抗原の投与量と投与

形態、アジュバントやリポソームの使用の有無等により違いはあるが、可溶性の精製抗原のうちいくつかは、う蝕予防免疫原として有効であるとする報告がある。Michalek ら<sup>18)</sup>は無菌ラットの系で血清型特異多糖抗原を用いてう蝕の抑制に成功した。一方、Lehner<sup>23)</sup>のグループは、サルの系において蛋白抗原 I/II を非経口免疫すると血清抗体価が上昇しう蝕が抑制されると報告した。しかし I/II 抗原に対する抗体は心筋組織と免疫学的交差反応性があるとの主張が古くからあり、これらの応用には留保条件がついている<sup>24, 25)</sup>。そこで Lehner ら<sup>26, 27)</sup>は 190 K の I/II 抗原のうちから、う蝕予防に関係する分子量 3800 のペプチド (抗 I/II 抗体との反応性は有するが、心筋との交差反応性は欠く) に着目した。この 3.8 K ペプチドをサルの歯肉に局所免疫すると、誘導される抗体はう蝕の発生を抑制したという。一方、R Russell ら<sup>12)</sup>は、*S. mutans* の 190 K 蛋白 (抗原 B) より、彼らが抗原 A と命名した 2.9 K 蛋白の方がサルの系ではより効果的にう蝕を抑制すると報告している。

グルカンの合成を担う GTase 蛋白は前述のようにミュータンスレンサ球菌の重要なビルレンス因子である<sup>1, 6)</sup>。GTase の活性は抗 GTase 抗体により *in vitro* ではほぼ完全に阻害される<sup>8)</sup>。ラットやハムスターにおける *in vitro* テストでも、GTase をワクチンとして用いるとう蝕の発生が抑制される。しかし、サルでは GTase ワクチンは効果を発揮しないとの結果が報告されている<sup>12, 28)</sup>。

## 2. 免疫の方法

免疫原の投与経路が第一に重要な課題となる。これまでに試みられた実験方法はかなり過激なものが多い。唾液腺近傍への局所注

射,あるいは唾液腺内への抗原の注入,口腔から離れた皮下・筋肉内への接種等多様である(表5)<sup>12,13)</sup>. いずれの免疫方法でもう蝕抑制を達成できるに足る血清IgG,あるいは唾液sIgAの誘導が基本的には可能であるように見える(表6)<sup>13)</sup>. しかし,実際にはう蝕が生命を直接脅かす疾患でないところから,他の全身感染症のワクチンの接種のようなわけにはいかない<sup>29)</sup>.

そのため近年はう蝕の経口免疫に対する関心が高い<sup>2)</sup>. 経口免疫については,初期のミュータンスレンサ球菌の全菌体を含むカプセルを摂取するという単純な方法から,リポソームや各種合成アジュバント,菌体由来アジュバントの応用などが試みられている. 用いられる抗原も幅広い. 全菌,細胞壁,細胞壁多糖抗原,GTase,あるいは菌体表層の蛋白抗原等々と極めて多彩である<sup>12,13,18,19)</sup>.

経口的に投与された抗原は腸管壁リンパ節のリンパ系細胞を刺激して,抗体産生細胞への分化と抗体の産生を促す. 粘膜におけるB細胞の応答は最終的にはIgA分泌細胞の分化を促すが,その過程でT細胞あるいはその産物(リンホカイン)が深く関与する. IgA産生B細胞はIgM<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>B細胞に由来し,これらがIgMの産生からIgAの産生へとスイッチすることが知られている<sup>15)</sup>.

*S. mutans* や *S. sobrinus* の各種の抗原を経口免疫することにより,ラット,マウス,ハムスター等における実験う蝕の抑制が報告されている. この抑制には唾液中のIgAレベルの上昇を伴っている点が強調されているが,IgG抗体も併せてかかわっている場合が多くう蝕抑制因子の実体については今なお論争が絶えない<sup>2,12,20)</sup>. 経口免疫はその他の経路を介する能動免疫に比べて安全性が高いが,

反面,経口免疫寛容(oral tolerance)<sup>30)</sup>が成立すると,免疫誘導が不安定になりやすく一定の効果を得ることが難しい. このような欠点は,ある程度アジュバントの導入やリポソームの利用によって克服できるかも知れないが,なお満足のものとはいえないのが現状である.

宿主を免疫して感染防御抗体の誘導を試みる代わりに,他の動物から得た高度免疫グロブリンを直接口腔内に導入してう蝕の予防をはかるとの考え方に基づいた研究も多い. Smithら<sup>31)</sup>は *S. mutans* の蛋白抗原I/II, I, II, IIIを認識するマウスのモノクローン抗体を調製し,これを用いてLehnerら<sup>32)</sup>は局所受動免疫の有無をサルの実験う蝕系で検討した. その結果,抗原I/IIに対するモノクローン抗体(IgGクラス)を繰り返し菌面へ投与すると,サルの乳歯への *S. mutans* の定着数,う蝕スコアのいずれも対照群とは明らかに違いがみられたという.

これとは別のアプローチとして,ミュータンスレンサ球菌の全菌免疫乳牛から得た乳清(Whey)には抗 *S. mutans* IgG 1が存在するのでこの乳清を経口投与することによっても *S. mutans* の定着が抑制され,う蝕の発生が予防できるとする報告がある<sup>33)</sup>.

われわれは最近,鶏卵の卵黄抗体の抗う蝕活性についての検討を行った<sup>34)</sup>. 被験抗体標品として, *S. mutans* のGTase-I(細胞結合型GTase)あるいはGTase-S(培養上清GTase)等で免疫した鶏卵の卵黄から高度の特異IgGを得た. これらの卵黄IgG抗体を飼料とともに経口投与したところ,ラットにおける実験う蝕の発生が,抗GTase-I抗体投与群では推計学的有意差をもって抑制された. この抗体は *in vitro* で *S. mutans* MT

8148株のCA-GTase活性を強く阻害し、本菌のビルレンス因子に対して著しい拮抗作用を有することが示されており、今後の実用化に期待を抱かせるものといえよう。

### 3. う蝕免疫による副作用

感染症をワクチンを用いて予防する際の最大の問題点は免疫操作に起因するさまざまな副作用である。レンサ球菌の場合に問題になるのは、これらの菌の抗原を動物に接種した際に生じる抗体の中には、宿主の体組織（特に心臓と腎臓の組織）との免疫学的交叉反応が注目されている。このような心臓との交叉反応抗原がレンサ球菌に存在することは、まずA群 *Streptococcus pyogenes* において発見され<sup>25)</sup>、ついで *S. mutans* や *S. sobrinus* のようなミュータンスレンサ球菌でも認められた<sup>26)</sup>。

心筋組織との交叉反応抗原は、先にも述べたように *S. mutans* の細胞壁の外表層に位置する線毛様のタンパクあるいは糖タンパク成分であることが示唆されている。この抗原は抗原I/II, 抗原B, P1, PAcなどと呼称される分子中に存在し<sup>21, 35)</sup>、Lehnerらのグループがう蝕ワクチンの最も有力なものと主張してきたものである<sup>23)</sup>。これらの欠点を免れるために、彼らは蛋白I/IIの分子量のより小さな断片を調製し、副作用の可能性を除きつつ有効な抗原性を残存させたペプチドの開発に努めている<sup>36)</sup>。最近 Okahashiら<sup>37, 38)</sup>はPAc抗原の遺伝子のクローニングと塩基配列を決定し、蛋白の全アミノ酸配列を明らかにしたので、このデータベースを駆使した合成ペプチドを免疫原として用いた研究を活発に推進しており、新たな展開が期待される。

一方、先に述べた Russellら<sup>12)</sup>の抗原Aには心筋との交叉反応性は全く認められず、う

蝕ワクチンとしての適格性において抗原I/IIやBよりは優れていると述べている。最近この抗原についても全アミノ酸配列が決定された<sup>39)</sup>。

さらに最近 ChoiとStinson<sup>40)</sup>は *S. mutans* MT 703株の培養上清から分子量8000のポリペプチドを分離精製し、このペプチドがウサギ心筋組織と強く結合することを示した。この結果は、抗レンサ球菌抗体は心筋との交叉反応のみならず、心筋へ結合した菌体抗原とも反応することがありうることを意味しており、状況の複雑さをうかがわせるものである。したがって、う蝕の免疫学的予防をはかるには、能動、受動免疫のいかんを問わず、免疫原として用いる抗原は宿主体組織との交叉反応性のないものを厳格に選ぶことが大きな条件となろう。

### おわりに

う蝕は *S. mutans* や *S. sobrinus* 等のミュータンスレンサ球菌による感染症であるという命題の裏返しとして常にう蝕の免疫の成立の有無が問われる。この古くて新しい問題はその時々の研究の方法論や技術の粋を集めて検討されてきたが、今なお解明を要する問題が少なくない。本論でも数多い研究の一端しか紹介できなかったが、着実な研究の進歩がうかがわれ、今後の成果が期待される。

### 文 献

- 1) 浜田茂幸：ミュータンスレンサ球菌(*mutans streptococci*)の細菌学的性状とビルレンス因子。医学細菌学4巻(三輪谷俊夫監修)、葉根出版、東京、1989、p. 271-314。
- 2) 浜田茂幸：分泌型抗体とう蝕免疫。歯界展望60：361-375。1982。
- 3) Brandtzaeg P：The oral secretory immune

- system with special emphasis on its relation to dental caries. Proc Finn Dent Soc 79 : 71 - 84, 1983.
- 4) Coykendall A L : Classification and identification of the viridans streptococci. Clin Microbiol Rev 2 : 315 - 328, 1989.
  - 5) Hamada S and Slade H D : Biology, immunology, and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. Microbiol Rev 44 : 331 - 384, 1980.
  - 6) Hamada S, Koga T and Ooshima T : Virulence factors of *Streptococcus mutans* and dental caries prevention. J Dent Res 63 : 407 - 411, 1984.
  - 7) Hamada S, Horikoshi T, Minami T, Okahashi N and Koga T : Purification and characterization of cell-associated glucosyltransferase synthesizing water-insoluble glucan from serotype c *Streptococcus mutans*. J Gen Microbiol 135 : 335 - 344, 1989.
  - 8) 浜田茂幸 : ミュータンスレンサ球菌の付着のメカニズムとう蝕原性. 日本細菌学雑誌 44 : 92, 1988.
  - 9) Russell R R B, Shiroza T, Kuramitsu H K and Ferretti J J : Homology of glucosyltransferase gene and protein sequences from *Streptococcus mutans* and *Streptococcus mutans*. J Dent Res 67 : 543 - 547, 1988.
  - 10) Koga T, Asakawa H, Okahashi N and Hamada S : Sucrose-dependent cell adherence and cariogenicity of serotype c *Streptococcus mutans*. J Gen Microbiol 132 : 2873 - 2883, 1986.
  - 11) Koga T, Toda Y, Moro I and Hamada S : Electron-microscopic observation of adherence of serotype c *Streptococcus mutans* to the enamel surface due to glucan synthesis. Zbl Bakt Hyg A 269 : 492 - 500, 1988.
  - 12) Russell R R B and Johnson N W : The prospects for vaccination against dental caries. Br Dent J 162 : 29 - 34, 1987.
  - 13) Krasse B, Emilson C G and Gahnberg L : An anticaries vaccine : Report on the status of research. Caries Res 21 : 255 - 276, 1987.
  - 14) Scully C M and Lehner T : Opsonization, phagocytosis and killing of *Streptococcus mutans* by polymorphonuclear leukocytes, in relation to dental caries in the Rhesus Monkey (*Macaca mulatta*). Arch Oral Biol 24 : 307 - 312, 1979.
  - 15) Childers N K, Bruce M G, McGhee J R : Molecular mechanisms of immunoglobulin A defense. Annu Rev Microbiol 43 : 503 - 536, 1989.
  - 16) Hamada S and Mizuno J : Inhibition of glycosyltransferase by rabbit antiserum against *Streptococcus mutans* whole cells. FEMS Microbiol Lett 6 : 1 - 4, 1979.
  - 17) Aaltonen A S, Tenovuo J and Lehtonen O P : Increased dental caries activity in pre-school children with low baseline levels of serum IgG antibodies against the bacterial species *Streptococcus mutans*. Arch Oral Biol 32 : 55 - 60, 1987.
  - 18) Michalek S M, Morisaki I, Gregory R L, Kiyono H, Hamada S, and McGhee J R : Oral adjuvants enhance IgA responses to *Streptococcus mutans*. Mol Immun 20 : 1009 - 1018, 1983.
  - 19) Wachsmann D, Klein J P, Scholler M, Ogier J, Ackermans F and Frank R M : Serum and salivary antibody responses in rats orally immunized with *Streptococcus mutans* carbohydrate protein conjugate associated with liposomes. Infect Immun 52 : 408 - 413, 1986.
  - 20) Bruyere T, Wachsmann D, Klein J P, Scholler M and Frank R M : Local response in rat to liposome-associated *Streptococcus mutans* polysaccharide-protein conjugate. Vaccine 5 : 39 - 42, 1987.
  - 21) 浜田茂幸, 岡橋暢夫, 古賀敏比古 : *Streptococcus mutans* の菌体表層タンパク質抗原の免疫化学的性状と機能. 歯基礎誌 28 : 1 - 11, 1986.
  - 22) Wilton J M : Future control of dental disease by immunization : vaccines and oral health. Int Dent J 34 : 177 - 183, 1984.
  - 23) Lehner T : Immunization against dental caries. Vaccine 3 : 65 - 68, 1985.
  - 24) Stinson MW, Albini B and Nisengard J : Adverse effects of *Streptococcus mutans* antigens on host tissues. In Molecular Microbiology and Immunology of *Streptococcus mutans* (Ed. by Hamada S et al), Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1986.
  - 25) Bleiweis A D, Ayakawa GY, Crowley P J, et al : Heart cross reactive antigens of *Streptococcus mutans* BHT membrane. In Molecular Microbiology and Immunology of *Streptococcus*



- mutans* (Ed. by Hamada S, et al), Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1986.
- 26) Lehner T, Mehlert A and Caldwell J : Local active gingival immunization by a 3,800-molecular-weight streptococcal antigen in protection against dental caries. *Infect Immun* 52 : 682-687, 1986.
  - 27) Mitchell C G and Lehner T : Proteolysis of the 185,000 MW streptococcal cell wall antigen generating 4000 and 6000 MW peptides with distinct antigenic determinants. *Immunology* 66 : 246-251, 1989.
  - 28) Russell R R B and Colman G : Immunization of monkeys (*Macaca fascicularis*) with purified *Streptococcus mutans* glucosyltransferase. *Arch Oral Biol* 26 : 23-28, 1981.
  - 29) 森崎市治郎, 浜田茂幸 : う蝕免疫, う蝕と歯周病 (浜田茂幸編) 3, 日本歯科評論社, 東京, 1985, p. 67-91.
  - 30) Tomasi T B Jr : Oral tolerance. *Transplantation* 29 : 353, 1980.
  - 31) Smith R, Lehner T and Beverley P C L : Characterization of monoclonal antibodies to *Streptococcus mutans* antigenic determinants I/II, I, II and III and their serotype specificities. *Infect Immun* 46 : 168-175, 1984.
  - 32) Lehner T, Caldwell J and Smith R : Local passive immunization by monoclonal antibodies against streptococcal antigen I/II in the prevention of dental caries. *Infect Immun* 50 : 796-799, 1985.
  - 33) Michalek S M, Gregory R L, Harmon C C, Katz J, Richardson G J, Hilton T, Filler S J and McGhee J R : Protection of gnotobiotic rats against dental caries by passive immunization with bovine milk antibodies to *Streptococcus mutans*. *Infect Immun* 55 : 2341-2347, 1987.
  - 34) Minami T, Horikoshi T, Hiraoka J, Ooshima T, and Hamada S : Passive immunization with hen egg yolk antibodies to *Streptococcus mutans* protein antigens in rats. ASM Program of the 90th Annual Meeting E 86 : 131, 1990.
  - 35) Wachsmann D, Ackermans F, Vincenzotto C, Scholler M, Bazin H, Ogier J and Klein J P : Human IgG and *Streptococcus mutans* SR protein contain cross-reactive epitopes. *J Immunol* 143 : 4257-4262, 1989.
  - 36) Bergmeier L A and Lehner T : Separation and characterization of a 14,000-dalton cyanogen bromide-generated peptide from a 185,000-dalton streptococcal antigen. *Infect Immun* 56 : 2424-2429, 1988.
  - 37) Okahashi N, Sasakawa C, Yoshikawa M, Hamada S and Koga T : Cloning of a surface protein antigen gene from serotype c *Streptococcus mutans*. *Mol Microbiol* 3 : 221-228, 1989.
  - 38) Okahashi N, Sasakawa C, Yoshikawa M, Hamada S and Koga T : Molecular characterization of a surface protein antigen gene from serotype c *Streptococcus mutans* implicated in dental caries. *Mol Microbiol* 3 : 673-678, 1989.
  - 39) Ferretti J J, Russell R R B and Dao M L : Sequence analysis of the wall-associated protein precursor of *Streptococcus mutans* antigen A. *Mol Microbiol* 3 : 469-478, 1989.
  - 40) Choi S H and Stinson M W : Purification of a *Streptococcus mutans* protein that binds to heart tissue and glycosaminoglycans. *Infect Immun* 57 : 3834-3840, 1989.