บทความปริทัศน์
Review

ซีโรไทป์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์

จินตนา ลภิรัตนกุล
อาจารย์ ภาควิชาจุลชีววิทยา
คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ถนนโยธี ราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
โทรศัพท์/โทรสาร: 02-2036410
อีเมล: dtjlp@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

เชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ คือเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุหลักของโรคฟันผุ อีกทั้งยังมีรายงานความเกี่ยวข้องกับภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตและการอักเสบของผนังและลิ้นหัวใจด้วย ในปัจจุบันเชื้อดังกล่าวถูกจำแนกเป็น 4 ซีโรไทป์ ตามความแตกต่างของแอนติเจน ซึ่งมีองค์ประกอบเป็นน้ำตาลแรมโนสและกลูโคสที่ผนังเซลล์ พบว่าซีโรไทป์ซีเป็นซีโรไทป์หลักที่แยกได้จากช่องปาก รองลงมาคือซีโรไทป์อีและเอฟตามลำดับ ส่วนซีโรไทป์เค ซึ่งพบเมื่อไม่นานมานี้ ยังพบว่ามีความซุกค่อนข้างต่ำในช่องปาก มีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าเชื้อในซีโรไทป์ที่พบได้น้อยในช่องปากมักพบมีความผิดปกติของโปรตีนเพื่อการยึดเกาะหลายชนิดที่ผิวเซลล์ แต่กลับมีคุณสมบัติส่งเสริมให้เกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่ยาวนานและการยึดเกาะกับบริเวณที่มีการชำรุดของหัวใจ ดังนั้นความแตกต่างของซีโรไทป์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ อาจสัมพันธ์กับคุณสมบัติและบทบาทในการก่อโรคของเชื้อชนิดนี้

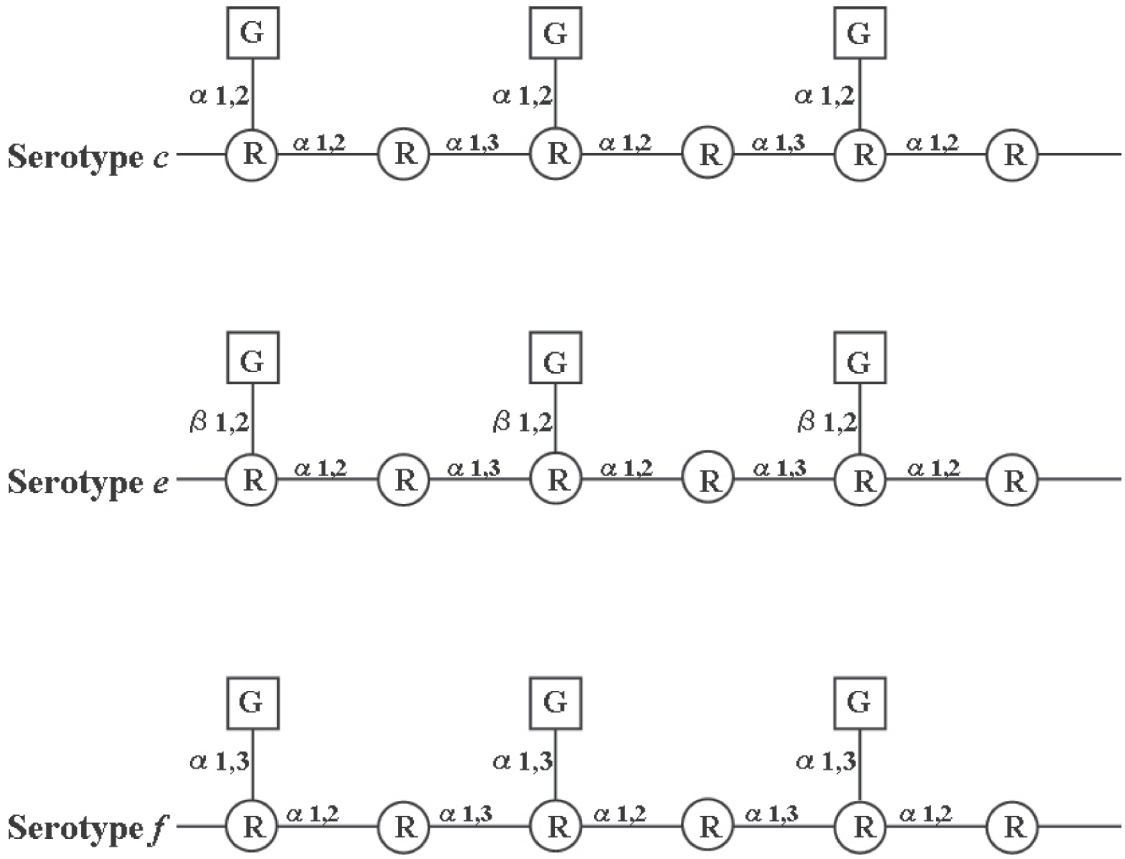
บทนำ

สเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ (*Streptococcus mutans*) เป็นเชื้อแบคทีเรียที่เจริญเติบโตได้ทั้งในที่มีและไม่มีออกซิเจน (facultative anaerobe) ติดสีแกรมบวก (gram positive) เชื้อนี้เกี่ยวข้องกับการก่อโรคฟันผุและยังพบเชื้อดังกล่าวได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต (bacteremia) รวมทั้งในผู้ที่มีการอักเสบของผนังและลิ้นหัวใจ (infective endocarditis) ด้วย[1] อาศัยความแตกต่างของแอนติเจน (antigen) ซึ่งเป็นคาร์โบไฮเดรตที่อยู่บนผนังเซลล์ (cell wall-associated carbohydrate) ทำให้สามารถจำแนกเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ออกได้เป็น 4 ซีโรไทป์ (serotype) คือ ซีโรไทป์ซี (serotype *c*) ซีโรไทป์อี (serotype *e*) ซีโรไทป์เอฟ (serotype *f*) และซีโรไทป์เค (serotype *k*)[2,3] บทความนี้จะกล่าวถึงซีโรไทป์เหล่านี้ ทั้งในแง่โครงสร้างทางเคมี วิวัฒนาการ ตลอดจนความเกี่ยวข้องของซีโรไทป์กับการก่อพยาธิสภาพโดยเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์

ซีโรไทป์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์

โครงสร้างทางเคมีของพอลิแซ็กคาไรด์ (polysaccharide) ซึ่งอยู่บนผนังเซลล์ของสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ หรือที่เรียกว่า ซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ (serotype-specific polysaccharide) เป็นพอลิเมอร์ (polymer) ของน้ำตาลแรมโนส (rhamnose) และกลูโคส (glucose)[2] โดยมีแรมโนสเป็นแกนหลัก (backbone) ความแตกต่างระหว่างซีโรไทป์

ขึ้นกับรูปแบบพันธะเคมีของสายกลูโคสที่อยู่ทางด้านข้าง (glucose side chain) ของแกนหลักแรมโนสนั้น โดยเป็นแบบอัลฟา1, 2- (α1, 2-) ในซีโรไทป์ซี เบต้า1, 2- (β1, 2-) ในซีโรไทป์อีและอัลฟา1, 3- (α1, 3-) ในซีโรไทป์เอฟ (รูปที่ 1) สำหรับซีโรไทป์เคซึ่งเป็นซีโรไทป์ที่ถูกพบใหม่ล่าสุดนั้น การวิเคราะห์แยกพอลิแซ็กคาไรด์จากผนังเซลล์ของซีโรไทป์ดังกล่าวด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์สารของเหลวสมรรถภาพสูง (high-performance liquid chromatography; HPLC) พบว่าสายกลูโคสที่อยู่ทางด้านข้างของแกนแรมโนสมีปริมาณน้อยมากเมื่อเทียบกับ



รูปที่ 1 *แผนภาพแสดงโครงสร้างทางเคมีของซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ในเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ซีโรไทป์ซี อี และเอฟ สัญลักษณ์ Ⓡ แทนหน่วยย่อยแรมโนส ส่วน [G] แทนหน่วยย่อยกลูโคส*

Fig. 1 *Illustration of chemical structures of serotype-specific polysaccharide in S. mutans serotypes c, e, and f. Symbol Ⓡ represents rhamnose subunit, while [G] represents glucose subunit.*

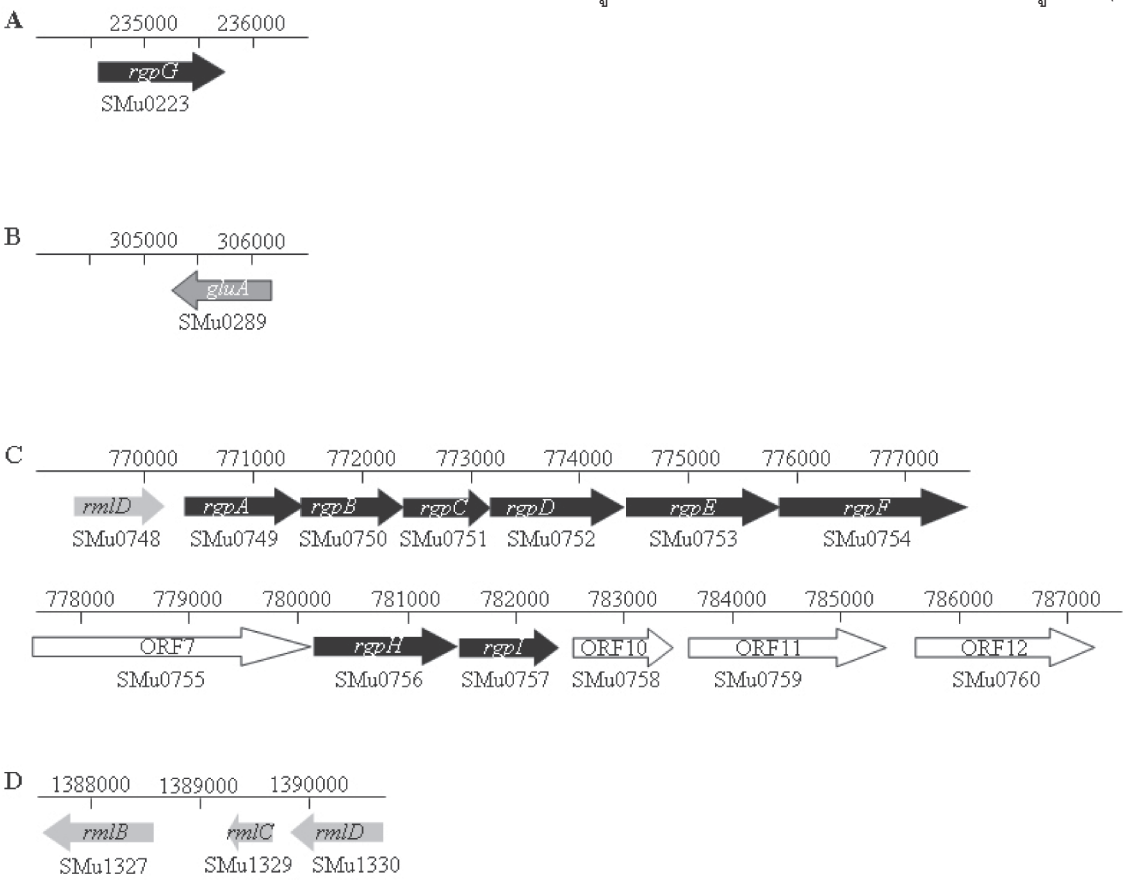
ซีโรไทป์ซี อี และเอฟ ซึ่งมีอัตราส่วนโดยโมลาร์ (molar ratio) ของแรมโนสต่อกลูโคสอยู่ที่ประมาณ 2 ต่อ 1[3,4]

การศึกษาด้านความชุก (prevalence) ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์แต่ละซีโรไทป์นั้น แม้จะมีรายงานแตกต่างกันบ้าง แต่โดยทั่วไปซีโรไทป์ซีถือเป็นซีโรไทป์หลักคือคิดเป็นร้อยละ 70-80 ของเชื้อที่แยกได้จากตัวอย่างจากช่องปากของประชากรหลายประเทศ รองลงมาคือซีโรไทป์อี (ประมาณร้อยละ 20) และซีโรไทป์เอฟ (ส่วนมากพบน้อยกว่าร้อยละ 5) ตามลำดับ[5-11] สำหรับเชื้อในซีโรไทป์เค ถูกพบและแยกได้ครั้งแรกจากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต และการอักเสบของผนังและลิ้นหัวใจ[4] แม้ว่าข้อมูลเกี่ยวกับความชุกของซีโรไทป์ดังกล่าวจะยังมีน้อย แต่คาดว่าเป็นซีโรไทป์ที่พบได้ไม่มากนัก เนื่องจากมีรายงานการพบเพียงร้อยละ 2-5 ของตัวอย่างจากช่องปากประชากรประเทศญี่ปุ่น[3,12] อย่างไรก็ตาม การพบซีโรไทป์เคมิได้

จำกัดอยู่แต่เฉพาะในประเทศญี่ปุ่นเท่านั้น เพราะมีรายงานเกี่ยวกับซีโรไทป์ดังกล่าวในประชากรของประเทศอังกฤษและฟินแลนด์ด้วยเช่นกัน[13,14]

การสร้างซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์

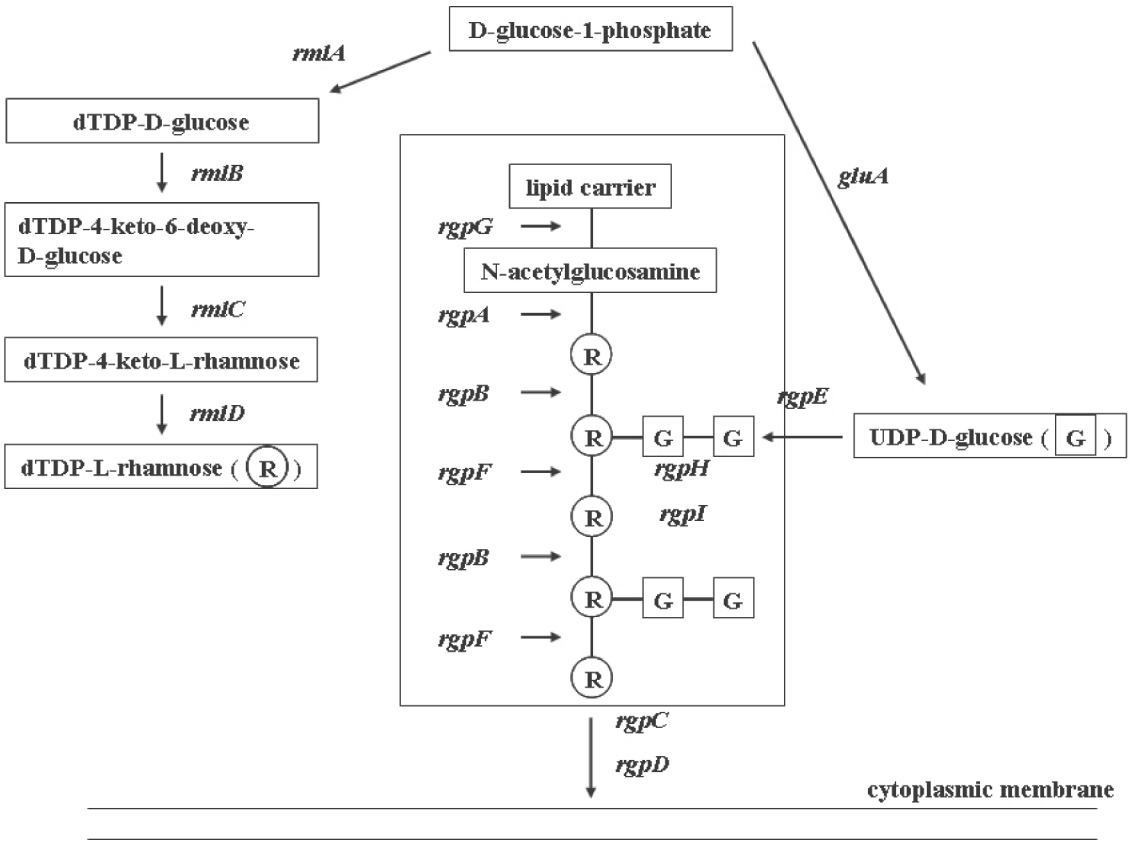
จีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ ประกอบด้วย จีนอาร์เอ็มแอล จำนวน 4 จีน (*rml*A, *rml*B, *rml*C, *rml*D) จีนอาร์จีพี จำนวน 9 จีน (*rgpA-rgpI*) และจีนจีแอลยู-เอ (*gluA*)[11,15-21] โดยจีนดังกล่าวกระจายตัวอยู่ใน 4 บริเวณบนโครโมโซมของแบคทีเรีย ดังรูปที่ 2 (A-D)



รูปที่ 2 *จีนที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ ตัวเลขบ่งบอกสเกลและทิศทางของจีนในภาพแสดงตามฐานข้อมูลออรัลพาโธเจนซีเควนซ์ (Oral Pathogen Sequence Databases : http://www.oralgen.lanl.gov/) ชื่อของแต่ละจีนถูกระบุไว้ภายในเครื่องหมายลูกศรซึ่งแทนจีนนั้น โดยหมายเลขจีนตามฐานข้อมูลถูกระบุไว้ใต้ลูกศร (ปรับปรุงแก้ไขภาพเพื่อการตีพิมพ์ซ้ำโดยได้รับอนุญาตจากผู้ประพันธ์แล้ว)[22]*

Fig. 2 *Genes involved in biosynthesis of serotype specific-polysaccharide of S. mutans. Numbers on scale and directions of all genes are based on the Oral Pathogen Sequence Databases (http://www.oralgen.lanl.gov/). The gene names are indicated inside the arrows, with the identification numbers from database shown below. (Modified for reprint under the permission from authors.)[22]*

ในขั้นตอนการผลิตซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์นั้น หน่วยย่อย (subunit) ของน้ำตาลแรมโนสและน้ำตาลกลูโคสในซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ได้จากเอนไซม์ที่ผลิตจากจีนอาร์เอ็มแอล และจีนจีแอลยู-เอ ตามลำดับ[17-19] (รูปที่ 3) สำหรับการเชื่อมต่อกันของกลูโคส-แรมโนสเป็นสายพอลิเมอร์นั้น โปรตีนจากจีนอาร์จีพี-จีจะส่งต่อ (transfer) โมเลกุลเอ็น-อะซิทิลกลูโค-



รูปที่ 3 *แผนภาพการสังเคราะห์ซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ (ตีพิมพ์ซ้ำโดยได้รับอนุญาตจากผู้ประพันธ์แล้ว)[22]*

Fig. 3 *Illustration of the biosynthesis pathway of serotype-specific polysaccharide of S. mutans (Reprinted under the permission from authors)[22]*

ซามีน-1-ฟอสเฟต (N-acetylglucosamine-1-phosphate) ให้แก่ไลปิดแคริเออร์ (lipid carrier)[21] (รูปที่ 3) แล้วหน่วยย่อยแรมโนสจึงถูกนำมาเชื่อมกับโมเลกุลเอ็น-อะซิทิลกลูโคซามีน-1-ฟอสเฟตโดยเอนไซม์แรมโนซิลทรานสเฟอเรส (rhamnosyltransferase) ที่สร้างจากจีนอาร์จีพี-เอ อาร์จีพี-บี และอาร์จีพี-เอฟ โดยจีนอาร์จีพี-เอเกี่ยวข้องเฉพาะการเชื่อมต่อโมเลกุลแรกของแรมโนสกับโมเลกุลเอ็น-อะซิทิลกลูโคซามีน-1-ฟอสเฟตเท่านั้น การเพิ่มความยาวของสายแรมโนสเป็นหน้าที่ของจีนอาร์จีพี-บี และ-เอฟ[16] ในส่วนของสายกลูโคสที่อยู่ทางด้านข้าง หน่วยย่อยของกลูโคสในรูปของโมเลกุลยูดีพี-ดี-กลูโคส (UDP-D-glucose) จะถูกเชื่อมต่อกันเป็นสายพอลิเมอร์ของกลูโคสโดยอาศัยเอนไซม์กลูโคซิลทรานสเฟอเรส (glucosyltransferase) จากจีนอาร์จีพี-อี[20] (รูปที่ 3) สำหรับความถี่ในการแตกกิ่ง (branching frequency) ของสายกลูโคสจากแกนหลักแรมโนสนั้น อยู่ภายใต้การควบคุมของจีนอาร์จีพี-เอชและอาร์จีพี-ไอ[15] หลังจากสิ้นสุดการสังเคราะห์ พอลิเมอร์ที่ได้จึงถูกส่งออกไปสู่ผิวเซลล์โดยเอบีซี ทรานสปอร์ทเตอร์ (ABC transporter) ที่ได้จากจีนอาร์จีพี-ซีและ-ดี[20] (รูปที่ 3)

การเปรียบเทียบลำดับกรดอะมิโนที่แปลงมาจากนิวคลีโอไทด์ของจีน (deduced amino acid sequence) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้างสายกลูโคสที่อยู่ทางด้านข้างของแกนแรมโนส รวมถึงจีนในบริเวณใกล้เคียง (รูปที่ 2C) ทำให้ทราบว่าลำดับดังกล่าวจากจีนอาร์จีพี-เอ ถึงอาร์จีพี-เอฟ และโออาร์เอฟ12 (ORF12) ของซีโรไทป์ซี อี และเอฟมีความเหมือนกันมากกว่าร้อยละ 98 โดยความแตกต่างพบเฉพาะในบริเวณที่อยู่ระหว่างจีนอาร์จีพี-เอฟและโออาร์เอฟ12 เท่านั้น[11] ส่วนซีโรไทป์เค ลำดับกรดอะมิโนที่แปลงมาจากนิวคลีโอไทด์ในบริเวณนี้มีความใกล้เคียงกับซีโรไทป์ซีมาก ยกเว้นตำแหน่งปลายทางด้าน 5 (5-prime; 5') ของจีนอาร์จีพี-เอฟ[12] แต่การแทนที่ (replacement) จีนอาร์จีพี-เอฟของเชื้อซีโรไทป์เคด้วยจีนเดียวกันจากซีโรไทป์ซี ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์จาก

เคเป็นซี[22] สำหรับจีนอาร์จีพี-อี ซึ่งเกี่ยวกับการสร้างสายพอลิเมอร์กลูโคสในซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์นั้น แม้จะไม่พบความแตกต่างที่เด่นชัดระหว่างซีโรไทป์ในลำดับนิวคลีโอไทด์ของจีนดังกล่าว[12] แต่การวิเคราะห์ระดับเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA) กลับแสดงให้เห็นว่าไม่มีการแสดงออก (expression) ของจีนอาร์จีพี-อีในซีโรไทป์เคเมื่อตรวจสอบด้วยวิธีปฏิกิริยาลูกโซ่พอลิเมอเรสแบบรีเวอร์สทรานสคริปเตส (reverse transcriptase- polymerase chain reaction; RT-PCR) ทำให้เชื่อว่าเป็นสาเหตุของความผิดปกติเกี่ยวกับสายกลูโคสในโครงสร้างซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ของซีโรไทป์เค[22]

ความเกี่ยวข้องทางวิวัฒนาการของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ทั้ง 4 ซีโรไทป์

ในแง่ความสัมพันธ์ทางวิวัฒนาการของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ในแต่ละซีโรไทป์นั้น ดังที่กล่าวไปแล้วว่าเชื้อซีโรไทป์ซีอีและเอฟมีลำดับนิวคลีโอไทด์ของบริเวณที่อยู่ระหว่างจีนอาร์จีพี-เอฟ และโออาร์เอฟ12 ที่แตกต่างกันอย่างเป็นเอกลักษณ์เฉพาะตัวของแต่ละซีโรไทป์ Shibata และคณะ จึงให้สมมติฐานว่าการได้รับจีนเพื่อการสังเคราะห์ซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ที่แตกต่างกัน ก่อให้เกิดซีโรไทป์ที่แตกต่างกันในเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ โดยไม่มีซีโรไทป์ใดเป็นบรรพบุรุษ (ancestor) หรือซีโรไทป์ต้นกำเนิดของซีโรไทป์อื่น ๆ[11] แต่แผนผังแสดงความสัมพันธ์ทางวิวัฒนาการ (phylogenetic tree) ซึ่งสร้างโดยวิธีการมัลติโลคัส-ซีเควนซ์ไทป์ปิง (multilocus sequence typing; MLST) บนพื้นฐานข้อมูลลำดับนิวคลีโอไทด์ของเฮาส์คีปปิงจีน (housekeeping gene) 8 ชนิดที่มีความเสถียรและไม่เปลี่ยนแปลงจากปัจจัยภายนอก ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับวิวัฒนาการกลับแสดงให้เห็นว่าเชื้อในซีโรไทป์ซีมีตำแหน่งกระจัดกระจายทั่วไปในแผนผัง ส่วนซีโรไทป์ อี เอฟ และเคจับกันเป็นกลุ่มที่เรียกว่าโคลนอลคอมเพล็กซ์ (clonal complex) ตามชนิดซีโรไทป์ เชื้อที่อยู่ในโคลนอลคอมเพล็กซ์เดียวกันเป็นเชื้อที่มีความใกล้ชิดทางวิวัฒนาการและมีต้นกำเนิดจากบรรพบุรุษร่วมกัน พบว่าในแต่ละโคลนอลคอมเพล็กซ์ของซีโรไทป์อี เอฟ และเคมีบางสายพันธุ์ (strain) ของซีโรไทป์ซีซึ่งใกล้ชิดทางวิวัฒนาการรวมอยู่ด้วย ดังนั้นจึงเชื่อว่าซีโรไทป์ซีเป็นซีโรไทป์ตั้งต้นของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ และซีโรไทป์อี เอฟ และเคมีวิวัฒนาการแยกออกมาจากซีโรไทป์ซี[13] โดยเชื้อในซีโรไทป์เคแยกได้ครั้งแรกในปี ค.ศ.2001 และมีหลักฐานที่ทำให้เชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงที่ก่อให้เกิดซีโรไทป์เคนี้เพิ่งเกิดขึ้นได้ไม่นาน เนื่องจากตรวจไม่พบซีโรไทป์เคจากเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์จำนวน 1,326 สายพันธุ์ที่แยกเก็บ (isolate) จากอาสาสมัครในช่วงปี ค.ศ.1982 ถึง 1990[3]

ซีโรไทป์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์กับโรคฟันผุ

เชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์เป็นจุลินทรีย์ที่เป็นสาเหตุหลักของโรคฟันผุ โดยมี 3 กลไกสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการก่อโรคคือ ความสามารถในการยึดเกาะ (adhesion) ความสามารถในการสร้างกรด (acidogenicity) และความสามารถในการทนกรด (aciduricity)[23] ในแง่การยึดเกาะซึ่งเป็นขั้นตอนแรกของการก่อโรคนั้น เชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ยึดเกาะกับผิวฟันโดยอาศัย 2 ขั้นตอน เริ่มจากการยึดเกาะที่ไม่อาศัยน้ำตาลซูโครส (sucrose-independent adhesion) ก่อให้เกิดการเริ่มต้นเกาะของเชื้อกับองค์ประกอบน้ำลายในพิลลิเคิล (pellicle) ในขั้นตอนนี้โปรตีนพีเอ (PA) ซึ่งมีขนาดประมาณ 190 กิโลดาลตัน (kilodalton; kDa) ที่ผิวเซลล์ของเชื้อมีความสำคัญต่อการเกิดกระบวนการ[24] โปรตีนพีเอนี้ยังมีชื่อเรียกแตกต่างออกไปแล้วแต่กลุ่มนักวิจัยว่า แอนติเจน I/II (antigenI/II)[25] พี1 (P1)[26] หรือ สปาพี (SpaP)[27] ด้วย สำหรับขั้นตอนที่ 2 ของการยึดเกาะเป็นการยึดเกาะโดยอาศัยน้ำตาลซูโครส (sucrose-dependent adhesion) ซึ่งขั้นตอนนี้อาศัยการทำงานหลักของเอนไซม์กลูโคซิลทรานสเฟอร์เรส (glucosyltransferase; Gtf) และโปรตีนเพื่อการยึดเกาะกับกลูแคน (glucan binding protein; Gbp) เอนไซม์กลูโคซิลทรานสเฟอร์เรสทำหน้าที่สร้างกลูแคน (glucan) ภายใต้การควบคุมของจีน 3 ชนิด (*gtfB gtfC* และ *gtfD*)[28-30] ส่วนโปรตีนเพื่อยึดเกาะกับกลูแคนนั้น ปัจจุบันพบทั้งหมด 4 ชนิด (GbpA GbpB GbpC และGbpD)[31-34] การยึดเกาะผ่านกลไกของกลูแคนนี้ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการยึดเกาะและก่อโรคฟันผุให้แก่เชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์

เมื่อพิจารณาโปรตีนที่สำคัญต่อการยึดเกาะทั้ง 2 ขั้นตอนในระดับโครงสร้างของจีน ตลอดจนการแสดงออกของจีน (gene expression) ตามชนิดซีโรไทป์แล้ว จะพบว่าซีโรไทป์เอฟและเค ซึ่งมีความชุกต่ำในช่องปากมีอัตราความผิดปกติของโปรตีนเหล่านี้สูงกว่าซีโรไทป์ซีและอีอย่างมีนัยสำคัญ ตัวอย่างเช่น ผลการวิเคราะห์ด้วยเวสเทิร์นบลอท (Western blot) ของโปรตีนพีเอจากเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ที่แยกได้จากช่องปากจำนวนทั้งสิ้น 56 สายพันธุ์ (ประกอบด้วย ซีโรไทป์ซี อี และเอฟอย่างละ 15 สายพันธุ์ และซีโรไทป์เค 11 สายพันธุ์) พบว่ามี 12 สายพันธุ์ที่ไม่มีการแสดงออกของโปรตีนนี้ที่ผิวเซลล์ โดย 9 จาก 12 สายพันธุ์ความผิดปกติเกิดขึ้นในขั้นตอนของการถอดรหัสจีน (transcription) ที่เหลืออีก 3 สายพันธุ์เกิดจากการขาดหายไปของนิวคลีโอไทด์

บางส่วนซึ่งนำไปสู่การเกิดเฟรมชิฟท์มิวเทชั่น (frameshift mutation) เชื้อทั้ง 12 สายพันธุ์ที่กล่าวมานี้ประกอบด้วย ซีโรไทป์ซี 1 สายพันธุ์ ซีโรไทป์เอฟ 4 สายพันธุ์ และซีโรไทป์เค 7 สายพันธุ์[35] ในส่วนของโปรตีนกลูโคซิลทรานสเฟอร์เรสและโปรตีนเพื่อยึดเกาะกับกลูแคนนั้น พบว่าเชื้อในซีโรไทป์เคหลายสายพันธุ์มีประสิทธิภาพในการทำงานของเอนไซม์กลูโคซิลทรานสเฟอร์เรส (glucosyltransferase activity) ต่ำเมื่อเทียบกับซีโรไทป์ซี[36] อีกทั้งยังมีความแตกต่างในลำดับนิวคลีโอไทด์ของจีนที่เกี่ยวข้องกับโปรตีนเพื่อการยึดเกาะกับกลูแคน (*gbpA* และ *gbpC*) เมื่อเทียบกับเชื้อในซีโรไทป์ซีอีกด้วย[36,37] ความผิดปกติของโปรตีนเพื่อการยึดเกาะเหล่านี้อาจเป็นสาเหตุให้เชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ซีโรไทป์เอฟและเค ขาดคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะดำรงชีวิตในช่องปากและถูกคัดเลือกออกไปโดยธรรมชาติ

หลักฐานที่กล่าวไปข้างต้นทำให้สันนิษฐานได้ว่าเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ในซีโรไทป์ที่ต่างกันอาจมีความสามารถในการก่อโรคฟันผุที่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อศึกษาเปรียบเทียบคะแนนค่าฟันผุ (caries score) ที่เกิดจากเชื้อทั้ง 3 ซีโรไทป์ดั้งเดิม (ซีโรไทป์ ซี อี และเอฟ) ในหนูแฮมสเตอร์ (hamster)[6] และยังไม่มีความแตกต่างของการก่อโรคฟันผุในหนู (rat) ทดลองเมื่อเทียบระหว่างซีโรไทป์ซีและเคอีกด้วย[36] เนื่องจากโรคฟันผุเป็นโรคที่มีหลายปัจจัยเกี่ยวข้องในกระบวนการเกิดโรค (multifactorial disease) และอาหารก็ถือเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญ พบว่าเมื่อมีน้ำตาลซูโครส (sucrose) ในอาหารความสามารถในการยึดเกาะของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์จะเพิ่มขึ้นอย่างมาก[38] เพราะอาหารที่ใช้เลี้ยงสัตว์ในการทดลองทั้งสองนี้มีซูโครสสูงถึงร้อยละ 56 จึงอาจเป็นสาเหตุให้ไม่พบความแตกต่างในการก่อโรคฟันผุของเชื้อต่างซีโรไทป์ นอกจากนั้นความแตกต่างในการสร้างและทนกรดของเชื้อแต่ละซีโรไทป์ก็ยังไม่มีการศึกษา การจะเข้าใจถึงความสำคัญของซีโรไทป์ต่อการเกิดโรคฟันผุให้ครบถ้วน ทุกกลไกของกระบวนการเกิดโรคควรจะได้รับการพิจารณาด้วย

ซีโรไทป์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์กับการก่อภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตและการอักเสบของผนังและลิ้นหัวใจ

ภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตและการอักเสบของผนังและลิ้นหัวใจจากเชื้อแบคทีเรียในช่องปากยังคงเป็นประเด็นสำคัญที่ได้รับการสนใจอย่างกว้างขวางในวงการแพทย์และทันตแพทย์[39,40] เชื้อจากช่องปากที่เข้าสู่กระแสโลหิตในระหว่างการรักษาทางทันตกรรม การแปรงฟัน รวมทั้งการเคี้ยวอาหาร จะไปยึดเกาะกับโปรตีนองค์ประกอบของเอ็กซ์ตร้าเซลลูล่าร์แมทริกซ์ (extracellular matrix) และลิ่มเลือด (blood coagulum) ในบริเวณผนังและลิ้นหัวใจที่ชำรุดหรือผิดปกติ แบคทีเรียที่ยึดเกาะจะกระตุ้นเซลล์โมโนไซท์ (monocyte) ในกระแสโลหิตให้สร้างสารไซโตไคน์ (cytokine) และทิชชูแฟคเตอร์ (tissue factor; TF) ซึ่งส่งเสริมการรวมกลุ่มกันของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) การเกิดลิ่มเลือดและการเกาะตัวที่เพิ่มขึ้นของแบคทีเรียจนเจริญเป็นรอยโรคเรียกว่า เวเจเทชั่น (vegetation) ณ บริเวณผนังและลิ้นหัวใจที่ชำรุด[41] ดังนั้นเชื้อแบคทีเรียที่สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้นานในกระแสโลหิต มีความต้านทานต่อการจับกินโดยเม็ดเลือดขาว (resistance to phagocytosis) มีประสิทธิภาพในการยึดเกาะกับผนังและลิ้นหัวใจที่ผิดปกติ และมีความสามารถในการกระตุ้นสร้างไซโตไคน์และทิชชูแฟคเตอร์จึงถือเป็นเชื้อที่มีบทบาทสำคัญในการก่อโรคนี้

ชนิดเชื้อจุลินทรีย์จากช่องปากที่พบมีรายงานเกี่ยวข้องกับโรคดังกล่าวบ่อยที่สุดคือ กลุ่มของออรัลสเตร็ปโตคอคไค (oral streptococci)[42] เชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์เป็นหนึ่งในออรัลสเตร็ปโตคอคไคซึ่งมีรายงานการตรวจแยกได้อย่างต่อเนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิตและการอักเสบของผนังและลิ้นหัวใจ[4,43-48] สำหรับความสำคัญของซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ต่อการก่อเกิดโรคนั้น เชื่อว่าคุณสมบัติชอบน้ำ (hydrophilic property) ของซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์มีความสัมพันธ์กับความต้านทานต่อการจับกินโดยเม็ดเลือดขาวของเชื้อ[49] และยังพบอีกว่าซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ของเชื้อในซีโรไทป์เอฟสามารถกระตุ้นเซลล์โมโนไซท์ของมนุษย์ให้สร้างไซโตไคน์ เช่น ทูเมอร์เนโครซิสแฟคเตอร์-แอลฟา (tumor necrosis factor; TNF-α) และอินเตอร์ลิวคิน-วันเบต้า (interleukin-1β; IL-1β) ได้[50] นอกจากนั้น ซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์นี้ยังมีคุณสมบัติในการเกาะกับเกร็ดเลือดและกระตุ้นการรวมกลุ่มกันของเกร็ดเลือดอีกด้วย[51]

ลักษณะเด่นร่วมกันประการหนึ่งของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ที่แยกได้จากตัวอย่างเลือดและลิ้นหัวใจของผู้ป่วยซึ่งติดเชื้อในกระแสโลหิต หรือมีการอักเสบติดเชื้อของผนังและลิ้นหัวใจคือ การที่เชื้อมีความต้านทานต่อการจับกินโดยเม็ดเลือดขาวสูงกว่าเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ซีโรไทป์ซีที่แยกได้จากช่องปาก[3,46,52] เชื่อว่าความต้านทานนี้นำไปสู่ภาวะการติดเชื้อในกระแสโลหิตที่ยาวนาน และเพิ่มโอกาสที่เชื้อจะไหลเวียนไปพบกับตำแหน่งชำรุดบนผนังและลิ้นหัวใจ การศึกษาเพื่อหาองค์ประกอบของเชื้อที่เกี่ยวข้องกับความต้านทานต่อการจับกินโดยเม็ดเลือดขาวแสดงให้เห็นว่า โครงสร้างซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ และโปรตีน

หลายชนิดของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์มีความเกี่ยวข้องกัน Tsuda และคณะ พบว่าเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ซีโรไทป์ซีที่มีความผิดปกติของซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์จากการตัดต่อจีนเพื่อยับยั้งการทำงานของจีนอาร์เอ็มแอล-บี (*rmlB*$^-$) ถูกจับกินโดยเม็ดเลือดขาวชนิดโพลีมอร์โฟนิวเคลียร์ (polymorphonuclear eukocyte; PMN) ของมนุษย์ได้มากขึ้น[49] นอกจากนั้น Nakano และคณะ ยังแสดงให้เห็นอีกว่าการยับยั้งการทำงานของจีนจีแอลยู-เอ (*gluA*$^-$) ในเชื้อซีโรไทป์ซีก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างซีโรไทป์-สเปซิฟิกพอลิแซ็กคาไรด์ไปเหมือนกับซีโรไทป์เคและเชื้อนี้ถูกจับกินโดยเม็ดเลือดขาวได้น้อยลงเมื่อเทียบกับเชื้อสายพันธุ์ต้นกำเนิด (parental strain)[3]

ในแง่ของโปรตีนของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ที่คาดว่ามีความเกี่ยวข้องกับความต้านทานต่อการจับกินโดยเม็ดเลือดขาวนั้น พบว่าเชื้อซึ่งถูกตัดต่อจีนให้เกิดความบกพร่อง (defect) ของไบโอฟิล์มเรกูเลชั่นโปรตีนเอ (biofilm regulation protein A; BrpA) (BrpA$^-$) และเชื้อที่ไม่มีการแสดงออกของโปรตีนเพื่อการยึดเกาะกับกลูแคนชนิดซี (GbpC$^-$) หรือโปรตีนพีเอ (PA$^-$) สามารถต้านทานต่อการจับกินโดยเม็ดเลือดขาวเพิ่มขึ้น และยังก่อให้เกิดการติดเชื้อในกระแสโลหิตยาวนานและรุนแรงกว่าเชื้อสายพันธุ์ต้นกำเนิดเมื่อฉีดเข้าสู่หลอดเลือดในสัตว์ทดลองด้วย[53-55] เนื่องจากเชื้อในซีโรไทป์ที่พบได้น้อยในช่องปาก เช่น ซีโรไทป์เอฟและเค มักมีความผิดปกติของโปรตีนพีเอโปรตีนเพื่อการยึดเกาะกับกลูแคนและเอนไซม์กลูโคซิลทรานสเฟอเรสดังที่กล่าวไปข้างต้น ซีโรไทป์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ จึงอาจถือเป็นหนึ่งในตัวบ่งชี้เบื้องต้นเกี่ยวกับความต้านทานต่อการจับกินโดยเม็ดเลือดขาวของเชื้อได้

เมื่อพิจารณาในประเด็นการยึดเกาะของเชื้อกับตำแหน่งผิดปกติที่ผนังและลิ้นหัวใจ ความน่าสนใจของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ซีโรไทป์ที่พบได้น้อยในช่องปากอีกแง่หนึ่งก็คือ ความชุกของการพบจีนผลิตโปรตีนเพื่อการยึดเกาะกับคอลลาเจน (collagen binding protein gene; *cnm*) โดยพบว่าซีโรไทป์เอฟและเค มีความชุกของจีนดังกล่าวมากกว่าซีโรไทป์อื่นอย่างมีนัยสำคัญ[13] โปรตีนเพื่อการยึดเกาะกับคอลลาเจนนี้เป็นหนึ่งในองค์ประกอบของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ที่คาดว่ามีบทบาทในการยึดเกาะของเชื้อที่หลุดลอยเข้าไปในกระแสโลหิตกับคอลลาเจนในเอ็กซ์ตร้าเซลลูล่าร์แมทริกซ์ ณ ตำแหน่งที่ชำรุดของหัวใจได้[56] จีนผลิตโปรตีนเพื่อการยึดเกาะกับคอลลาเจนถูกพบครั้งแรกโดย Sato และคณะ[56,57] การพบจีนดังกล่าวสัมพันธ์กับคุณสมบัติการจับกันเป็นกลุ่มของแบคทีเรียเมื่อถูกความเย็น (cold agglutination) และความสามารถในการยึดเกาะกับคอลลาเจน โปรตีนเพื่อการยึดเกาะกับคอลลาเจนที่ผลิตโดยจีนนี้มีน้ำหนักโมเลกุล 120 kDa และมีลำดับกรดอะมิโนที่มีความเหมือน (homologous) กับโปรตีนเพื่อการยึดเกาะกับคอลลาเจนที่ผลิตโดยแบคทีเรียอื่น ๆ หลายชนิด เช่น สแตฟฟิโลคอคคัส ออเรียส (*Staphylococcus aureus*) เอ็นเทอโรคอคคัส ฟีเซียม (*Enterococcus faecium*) และสเตร็ปโตคอคคัส อีคูอิ (*Streptococcus equi*) วิธีมัลติโลคัสซีเควนซ์ไทป์ปิงแสดงให้เห็นว่าสายพันธุ์ส่วนใหญ่ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ที่มีจีนผลิตโปรตีนเพื่อการยึดเกาะกับคอลลาเจนนี้เป็นโคลน (clone) เชื้อที่มีความใกล้เคียงกันทางวิวัฒนาการ[13] ดังนั้นจึงเชื่อว่าจีนดังกล่าวนี้เป็นโมเลกุลซึ่งเกี่ยวข้องกับการยึดเกาะกับคอลลาเจนที่มีความจำเพาะต่อชนิดของเชื้อ (strain-specific collagen binding molecule)

บทวิจารณ์

เนื่องจากเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์สามารถก่อโรคติดเชื้อได้ทั้งในเนื้อเยื่อแข็ง (hard tissue) ของฟัน และเนื้อเยื่ออ่อน (soft tissue) ของผนังและลิ้นหัวใจ ความแตกต่างทางด้านสภาพพื้นผิว (texture) และองค์ประกอบของเนื้อเยื่อทั้ง 2 บริเวณ ทำให้เชื่อได้ว่าสายพันธุ์ของเชื้อซึ่งก่อโรคที่ฟันกับที่ผนังและลิ้นหัวใจควรจะมีคุณสมบัติบางประการที่แตกต่างกัน หลักฐานจากงานวิจัยที่กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าหนึ่งในปัจจัยที่มีส่วนเกี่ยวข้องคือซีโรไทป์ของเชื้อนี้ ความแตกต่างในชนิดซีโรไทป์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ที่ตรวจพบในผู้ป่วยโรคหัวใจจากอาสาสมัครคนปกติช่วยสนับสนุนความเชื่อดังกล่าว โดยพบว่าซีโรไทป์ซีเป็นเชื้อที่พบเป็นส่วนใหญ่ในช่องปากคนปกติ แต่เชื้อที่ตรวจพบส่วนมากจากตัวอย่างเนื้อเยื่อหัวใจและคราบจุลินทรีย์ (dental plaque) ของผู้ป่วยโรคหัวใจกลับไม่ใช่ซี[58] ดังนั้นความแตกต่างในแง่ซีโรไทป์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ นอกจากแอนติเจนบนผิวเซลล์แล้ว อาจมีความสัมพันธ์กับคุณสมบัติอื่น ๆ ของเชื้อที่มีผลต่อบทบาทในการก่อโรคของเชื้อชนิดนี้ ทำให้มีความเป็นไปได้ที่จะพัฒนาใช้การตรวจซีโรไทป์ของเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์จากช่องปาก เป็นหนึ่งในเครื่องบ่งชี้เบื้องต้นถึงประเภทของโรคที่มีโอกาสเสี่ยงเกิดขึ้นได้โดยเชื้อชนิดนี้ ตัวอย่าง เช่น ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจและตรวจพบเชื้อในซีโรไทป์เอฟหรือเคอาจมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดการอักเสบติดเชื้อของผนังและลิ้นหัวใจจากเชื้อสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ได้ จึงควรเลือกใช้มาตรการป้องกันที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยต่อไป

บทสรุป

เนื่องจากโรคฟันผุเป็นโรคติดเชื้อที่มีความสำคัญในช่องปาก อีกทั้งการติดเชื้อในกระแสโลหิตและการอักเสบของผนังและลิ้นหัวใจเป็นภาวะรุนแรงที่สามารถก่อให้เกิดอันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วยได้เชื้อแบคทีเรียสเตร็ปโตคอคคัส มิวแทนส์ซึ่งมีความสัมพันธ์กับโรคดังกล่าว จึงได้รับความสนใจในการศึกษาวิจัยเพื่อค้นหาโคลนเชื้อหรือปัจจัยรุนแรง (virulence factor) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการก่อโรค บทความปริทัศน์นี้ได้เสนอความเป็นไปได้ และหลักฐานที่สนับสนุนความสำคัญของความแตกต่างของเชื้อตามซีโรไทป์ต่อบทบาทการก่อโรค การศึกษาเพิ่มเติมในกลไกรายละเอียดของการก่อโรคโดยเชื้อสเตร็ปโตค็อคคัส มิวแทนส์ในซีโรไทป์ต่าง ๆ รวมถึงการเพิ่มขึ้นของตัวอย่างเชื้อซีโรไทป์ต่าง ๆ ที่ถูกแยกและศึกษา จะนำมาซึ่งองค์ความรู้ใหม่ ๆ ที่จะมีบทบาทต่อการพัฒนามาตรการป้องกันและวิธีการรักษาโรคที่มีประสิทธิภาพต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ รัชชพิน ศรีสัจจะลักษณ์ ที่กรุณาให้ข้อแนะนำและวิจารณ์บทความ และขอขอบพระคุณ Professor Takashi Ooshima Associate Professor Kazuhiko Nakano และ Instructor Ryota Nomura ที่อนุญาตให้ใช้ภาพประกอบในบทความดังกล่าวเพื่อประกอบในบทความปริทัศน์นี้

เอกสารอ้างอิง

1. Hamada S, Slade HD. Biology, immunology, and cariogenicity of *Streptococcus mutans*. ***Microbiol Rev*** 1980;44:331-84.
2. Linzer R, Reddy MS, Levine MJ. Immunochemical aspects of serotype carbohydrate antigens of *Streptococcus mutans*. In: Hamada S, Michalek SM, Kiyono H, Manaker L, McGhee JR, editors. Molecular microbiology and immunology of *Streptococcus mutans*. Amsterdam: Elsevier, 1986. p.29-38.
3. Nakano K, Nomura R, Nakagawa I, Hamada S, Ooshima T. Demonstration of *Streptococcus mutans* with a cell wall polysaccharide specific to a new serotype, *k*, in the human oral cavity. ***J Clin Microbiol*** 2004;42:198-202.
4. Fujiwara T, Nakano K, Kawaguchi M, Ooshima T, Sobue S, Kawabata S, et al. Biochemical and genetic characterization of serologically untypable *Streptococcus mutans* strains isolated from patients with bacteremia. ***Eur J Oral Sci*** 2001;109:330-4.
5. Beighton D, Rippon HR, Thomas HE. The distribution of *Streptococcus mutans* serotypes and dental caries in a group of 5- to 8-year-old Hampshire school children. ***Br Dent J*** 1987;162:103-6.
6. Fitzgerald DB, Fitzgerald RJ, Adams BO, Morhart RE. Prevalence, distribution of serotypes, and cariogenic potential in hamsters of mutans streptococci from elderly individuals. ***Infect Immun*** 1983;41:691-7.
7. Hamada S, Masuda N, Kotani S. Isolation and serotyping of *Streptococcus mutans* from teeth and feces of children. ***J Clin Microbiol*** 1980;11:314-8.
8. Hirasawa M, Takada K. A new selective medium for *Streptococcus mutans* and the distribution of *S. mutans* and *S. sobrinus* and their serotypes in dental plaque. ***Caries Res*** 2003;37:212-7.
9. Holbrook WP, Beighton D. *Streptococcus mutans* levels in saliva and distribution of serotypes among 9-year-old Icelandic children. ***Scand J Dent Res*** 1987;95:37-42.
10. Perch B, Kjems E, Ravn T. Biochemical and serological properties of *Streptococcus mutans* from various human and animal sources. ***Acta Pathol Microbiol Scand B Microbiol Immunol*** 1974;82:357-70.
11. Shibata Y, Ozaki K, Seki M, Kawato T, Tanaka H, Nakano Y, et al. Analysis of loci required for determination of serotype antigenicity in *Streptococcus mutans* and its clinical utilization. ***J Clin Microbiol*** 2003;41:4107-12.
12. Nakano K, Nomura R, Shimizu N, Nakagawa I, Hamada S, Ooshima T. Development of a PCR method for rapid identification of new *Streptococcus mutans* serotype *k* strains. ***J Clin Microbiol*** 2004;42:4925-30.
13. Nakano K, Lapirattanakul J, Nomura R, Nemoto H, Alaluusua S, Gronroos L, et al. *Streptococcus mutans* clonal variation revealed by multilocus sequence typing. ***J Clin Microbiol*** 2007;45:2616-25.
14. Waterhouse JC, Russell RR. Dispensable genes and foreign DNA in *Streptococcus mutans*. ***Microbiology*** 2006;152:1777-88.
15. Ozaki K, Shibata Y, Yamashita Y, Nakano Y, Tsuda H, Koga T. A novel mechanism for glucose side-chain formation in rhamnose-glucose polysaccharide synthesis. ***FEBS Lett*** 2002;532:159-63.

16. Shibata Y, Yamashita Y, Ozaki K, Nakano Y, Koga T. Expression and characterization of streptococcal *rgp* genes required for rhamnan synthesis in *Escherichia coli*. ***Infect Immun*** 2002;70:2891-8.
17. Tsukioka Y, Yamashita Y, Nakano Y, Oho T, Koga T. Identification of a fourth gene involved in dTDP-rhamnose synthesis in *Streptococcus mutans*. ***J Bacteriol*** 1997; 179:4411-4.
18. Tsukioka Y, Yamashita Y, Oho T, Nakano Y, Koga T. Biological function of the dTDP-rhamnose synthesis pathway in *Streptococcus mutans*. ***J Bacteriol*** 1997;179:1126-34.
19. Yamashita Y, Tsukioka Y, Nakano Y, Tomihisa K, Oho T, Koga T. Biological functions of UDP-glucose synthesis in *Streptococcus mutans*. ***Microbiology*** 1998;144:1235-45.
20. Yamashita Y, Tsukioka Y, Tomihisa K, Nakano Y, Koga T. Genes involved in cell wall localization and side chain formation of rhamnose-glucose polysaccharide in *Streptococcus mutans*. ***J Bacteriol*** 1998;180:5803-7.
21. Yamashita Y, Shibata Y, Nakano Y, Tsuda H, Kido N, Ohta M, et al. A novel gene required for rhamnose-glucose polysaccharide synthesis in *Streptococcus mutans*. ***J Bacteriol*** 1999;181:6556-9.
22. Nomura R, Nakano K, Ooshima T. Molecular analysis of the genes involved in the biosynthesis of serotype specific polysaccharide in the novel serotype *k* strains of *Streptococcus mutans*. ***Oral Microbiol Immunol*** 2005;20:303-9.
23. Banas JA. Virulence properties of *Streptococcus mutans*. ***Front Biosci*** 2004;9:1267-77.
24. Okahashi N, Sasakawa C, Yoshikawa M, Hamada S, Koga T. Cloning of a surface protein antigen gene from serotype *c Streptococcus mutans*. ***Mol Microbiol*** 1989;3:221-8.
25. Lee SF, Progulske-Fox A, Erdos GW, Piacentini DA, Ayakawa GY, Crowley PJ, et al. Construction and characterization of isogenic mutants of *Streptococcus mutans* deficient in major surface protein antigen P1 (I/II). ***Infect Immun*** 1989;57:3306-13.
26. Forester H, Hunter N, Knox KW. Characteristics of a high molecular weight extracellular protein of *Streptococcus mutans*. ***J Gen Microbiol*** 1983;129:2779-88.
27. Crowley PJ, Brady LJ, Michalek SM, Bleiweis AS. Virulence of a spaP mutant of *Streptococcus mutans* in a gnotobiotic rat model. ***Infect Immun*** 1999;67:1201-6.
28. Aoki H, Shiroza T, Hayakawa M, Sato S, Kuramitsu HK. Cloning of a *Streptococcus mutans* glucosyltransferase gene coding for insoluble glucan synthesis. ***Infect Immun*** 1986;53:587-94.
29. Hanada N, Kuramitsu HK. Isolation and characterization of the *Streptococcus mutans gtfD* gene, coding for primer-dependent soluble glucan synthesis. ***Infect Immun*** 1989;57:2079-85.
30. Pucci MJ, Jones KR, Kuramitsu HK, Macrina FL. Molecular cloning and characterization of the glucosyltransferase C gene (*gtfC*) from *Streptococcus mutans* LM7. ***Infect Immun*** 1987;55:2176-82.
31. Russell RR. Glucan-binding proteins of *Streptococcus mutans* serotype *c*. ***J Gen Microbiol*** 1979;112:197-201.
32. Sato Y, Yamamoto Y, Kizaki H. Cloning and sequence analysis of the *gbpC* gene encoding a novel glucan-binding protein of *Streptococcus mutans*. ***Infect Immun*** 1997;65: 668-75.
33. Shah DS, Russell RR. A novel glucan-binding protein with lipase activity from the oral pathogen *Streptococcus mutans*. ***Microbiology*** 2004;150:1947-56.
34. Smith DJ, Akita H, King WF, Taubman MA. Purification and antigenicity of a novel glucan-binding protein of *Streptococcus mutans*. ***Infect Immun*** 1994;62:2545-52.
35. Nakano K, Nomura R, Nemoto H, Lapirattanakul J, Taniguchi N, Gronroos L, et al. Protein antigen in serotype *k Streptococcus mutans* clinical isolates. ***J Dent Res*** 2008;87:964-8.
36. Nakano K, Nomura R, Nakagawa I, Hamada S, Ooshima T. Role of glucose side chains with serotype-specific polysaccharide in the cariogenicity of *Streptococcus mutans*. ***Caries Res*** 2005;39:262-8.
37. Nakano K, Matsumura M, Kawaguchi M, Fujiwara T, Sobue S, Nakagawa I, et al. Attenuation of glucan-binding protein C reduces the cariogenicity of *Streptococcus mutans*: analysis of strains isolated from human blood. ***J Dent Res*** 2002;81:376-9.
38. Schachtele CF. Dental caries. In: Schuster GS, editors. Oral microbiology and infectious disease. Baltimore: Waverly Press; 1978. p. 197-233.
39. Porat Ben-Amy D, Littner M, Siegman-Igra Y. Are dental procedures an important risk factor for infective endocarditis? A case-crossover study. ***Eur J Clin Microbiol Infect Dis*** 2009;28:269-73.
40. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline

from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. ***J Am Dent Assoc*** 2008;139 Suppl:3S-24S.

41. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. ***Infect Dis Clin North Am*** 2002;16:297-318.
42. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. ***Lancet*** 2004;363:139-49.
43. Gauduchon V, Benito Y, Celard M, Mouren C, Delorme V, Philippe-Bert J, et al. Molecular diagnosis of recurrent *Streptococcus mutans* endocarditis by PCR amplification and sequencing. ***Clin Microbiol Infect*** 2001;7:36-7.
44. Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, Takeda M, Yoshioka H, et al. Detection of cariogenic *Streptococcus mutans* in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. ***J Clin Microbiol*** 2006;44:3313-7.
45. Nomura R, Nakano K, Nemoto H, Fujita K, Inagaki S, Takahashi T, et al. Isolation and characterization of *Streptococcus mutans* in heart valve and dental plaque specimens from a patient with infective endocarditis. ***J Med Microbiol*** 2006;55: 1135-40.
46. Nomura R, Hamada M, Nakano K, Nemoto H, Fujimoto K, Ooshima T. Repeated bacteraemia caused by *Streptococcus mutans* in a patient with Sjogren's syndrome. ***J Med Microbiol*** 2007;56:988-92.
47. Ullman RF, Miller SJ, Strampfer MJ, Cunha BA. *Streptococcus mutans* endocarditis: report of three cases and review of the literature. ***Heart Lung*** 1988;17:209-12.
48. Vose JM, Smith PW, Henry M, Colan D. Recurrent *Streptococcus mutans* endocarditis. ***Am J Med*** 1987; 82:630-2.
49. Tsuda H, Yamashita Y, Toyoshima K, Yamaguchi N, Oho T, Nakano Y, et al. Role of serotype-specific polysaccharide in the resistance of *Streptococcus mutans* to phagocytosis by human polymorphonuclear leukocytes. ***Infect Immun*** 2000;68:644-50.
50. Soell M, Lett E, Holveck F, Scholler M, Wachsmann D, Klein JP. Activation of human monocytes by streptococcal rhamnose glucose polymers is mediated by CD14 antigen, and mannan binding protein inhibits TNF-alpha release. ***J Immunol*** 1995;154:851-60.
51. Chia JS, Lin YL, Lien HT, Chen JY. Platelet aggregation induced by serotype polysaccharides from *Streptococcus mutans*. ***Infect Immun*** 2004;72:2605-17.
52. Nemoto H, Nakano K, Nomura R, Ooshima T. Molecular characterization of *Streptococcus mutans* strains isolated from the heart valve of an infective endocarditis patient. ***J Med Microbiol*** 2008;57:891-5.
53. Nakano K, Fujita K, Nishimura K, Nomura R, Ooshima T. Contribution of biofilm regulatory protein A of *Streptococcus mutans*, to systemic virulence. ***Microbes Infect*** 2005;7: 1246-55.
54. Nakano K, Tsuji M, Nishimura K, Nomura R, Ooshima T. Contribution of cell surface protein antigen PAc of *Streptococcus mutans* to bacteremia. ***Microbes Infect*** 2006;8:114-21.
55. Nomura R, Nakano K, Ooshima T. Contribution of glucan-binding protein C of *Streptococcus mutans* to bacteremia occurrence. ***Arch Oral Biol*** 2004;49:783-8.
56. Sato Y, Okamoto K, Kagami A, Yamamoto Y, Igarashi T, Kizaki H. *Streptococcus mutans* strains harboring collagen-binding adhesin. ***J Dent Res*** 2004;83:534-9.
57. Sato Y, Okamoto K, Kagami A, Yamamoto Y, Ohta K, Igarashi T, et al. Application of in vitro mutagenesis to identify the gene responsible for cold agglutination phenotype of *Streptococcus mutans*. ***Microbiol Immunol*** 2004;48:449-56.
58. Nakano K, Nemoto H, Nomura R, Homma H, Yoshioka H, Shudo Y, et al. Serotype distribution of *Streptococcus mutans* a pathogen of dental caries in cardiovascular specimens from Japanese patients. ***J Med Microbiol*** 2007;56:551-6.

Review

Serotypes of *Streptococcus mutans*

Jinthana Lapirattanakul
Lecturer
Department of Microbiology
Faculty of Dentistry, Mahidol University
Yothi street, Rajthevi, Bangkok 10400
Tel/Fax: 02-2036410
E-mail: dtjlp@mahidol.ac.th

Abstract

Streptococcus mutans is considered as a main causative pathogen of dental caries, also known to cause bacteremia and infective endocarditis. Nowadays, this bacterium has been classified into 4 serotypes based on the difference of rhamnose-glucose antigens on its cell wall. The major serotype in oral cavity is serotype *c*, followed by serotype *e* and *f*, respectively. As for serotype *k*, this serotype has been recently discovered, and its prevalence in oral cavity also seems low. Evidence has shown various defects of adhesion proteins on the cell surface of minor serotype *S. mutans*. In contrast, these strains possess the ability to cause prolonged bacteremia as well as the property to adhere well to the defective parts of the heart. Thus, the difference in serotypes might be associated with quality and role of pathogenesis mechanisms of this bacterium.

Key words: cardiovascular disease; dental caries; serotype; *Streptococcus mutans*