

特集 (近年話題の細菌感染症 : その基礎と臨床)

Helicobacter pylori と胃病変

神谷 茂

杏林大学医学部感染症学

Helicobacter pylori and Gastric Pathology

Shigeru Kamiya

Kyorin University School of Medicine, Department of Infectious Diseases

はじめに

Helicobacter pylori 感染は胃炎を惹起するとともに、胃十二指腸潰瘍の再発因子および治癒遷延因子として作用する¹。また、胃癌患者では抗 *H. pylori* 抗体陽性率が有意に高い疫学的事実² とともにスナネズミへの本菌感染が胃癌を誘導するという報告³ により、胃癌との関連性について大きな関心が寄せられている。本稿では *H. pylori* の細菌学的性状および遺伝子構造を解説し、基礎的観点より *H. pylori* の胃病変誘導メカニズムを考察する。

1. *H. pylori* の細菌学的性状

H. pylori は $0.5 \sim 1.0 \times 2.5 \sim 5.0 \mu\text{m}$ 大のらせん状 helical form) のグラム陰性細菌である (図 1 a)。一端に複数本の鞭毛をもち活発な運動性を示す。鞭毛蛋白のフラジェリンを胃酸から保護するため、蛋白および多糖 (LPS) を含む膜に含まれている (有鞘性鞭毛)。長時間の培養に伴う栄養の枯渇、抗菌剤投与、嫌気状態などの条件下で本菌は球状形態 (coccoid form) に変化する (図 1 b)。coccoid form は生きているが、培養できない菌 (Viable but non-culturable: VNC) でありその生物学的意義は不明だが、糞便、土壌、河川水などの環境における一種の耐久型 survival form であるとの仮説がある。

表 1 に *H. pylori* の生物学的性状を示す。本菌は微好気性菌 (microaerophilic bacteria) であり、 $5 \sim 10\% \text{ O}_2$ 存在下の微好気もしくは $10\% \text{ CO}_2$ 存在下で発育する。また、本菌は強力なウレアーゼ活性をもち、尿素を分解し、アンモニアを産生することにより胃酸を中和し、胃内定着を可能にする。アミノ酸または TCA 回路の中間代謝物を基本的なエネルギー源とし、呼吸により、

エネルギーを獲得する。胃生検材料からの本菌分離には、形態学的所見に加え、ウレアーゼ、オキシダーゼ、カタラーゼ陽性、ナリジクス酸耐性、セファロチン感受性を基準とする。

2. *H. pylori* の遺伝子構造

H. pylori 2 菌株 (26695 株、J99 株) の全遺伝子構造が解明されている^{4,5}。26695 株は英国の胃炎患者から

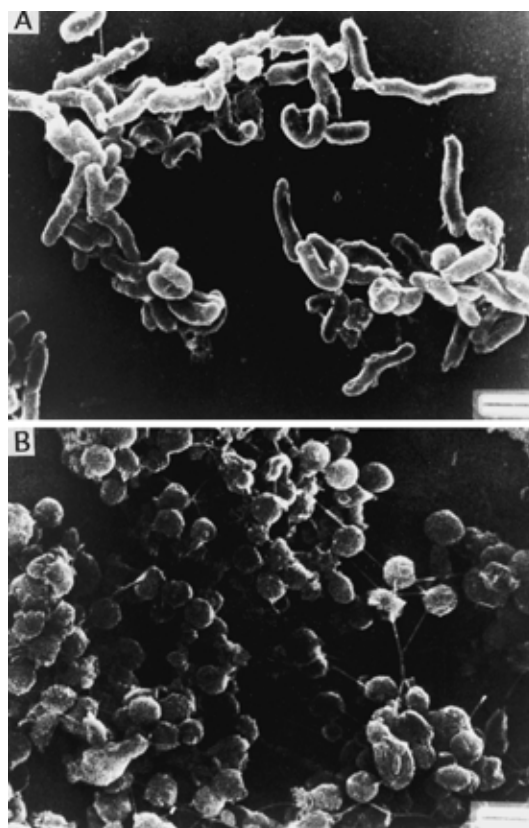


図 1 *H. pylori* の走査電顕像。通常はらせん状形態 (A) を示すが、栄養枯渇、嫌気状態、抗菌剤投与などの条件下で球状化 (coccoid form) する (B)。bar=1 μm

表1 *H. pylori* の生物学的性状

テスト	反応
ウレアーゼ	+ *
カタラーゼ	+
オキシダーゼ	+
アルカリホスファターゼ	+
エステラーゼ	+
炭水化物からの酸産生	- **
硝酸塩還元	-
硫化水素(TSI 寒天)	-
インドール	-
発育	-
25	-
37	+
42	-
0.5% グリシン	+
1.0% グリシン	-
1.5% NaCl	-
薬剤感受性	R***
セファロチン	S

* + : 90% 以上の菌株が陽性 - : 90% 以上の菌株が陰性, ** : グルコース分解酵素遺伝子をもつが, 酸の産生はない.

*** R : 抵抗性, S : 感受性

分離された株で, J99 株は米国の十二指腸潰瘍患者から分離された株である. 両菌株のゲノム構造の比較を表2に示す. ゲノムサイズは26695株で1,667,867 bp, J99株で1,643,831 bpであった. 平均(G+C)含量は両菌株ともに39%であった. ORF数は26695株で1,590個, J99株で1,495個である. このうち機能が推定されているORFは26695株では895個(全ORFの56%), J99株では874個(全ORFの59%)である. ゲノムの約90%を占める1,406個のORFは両菌株に共通して検出されており, 塩基配列がきわめて類似していることがわかる.

H. pylori の外膜蛋白やLPS生合成酵素の遺伝子中にはGA,CT繰り返し配列や単一塩基の連続繰り返し配列が検出されている. この結果, strand slipped misparing(滑り誤対合)が起こり, プラスおよびマイナスフレームシフトが生じ, 抗原性の変換が高頻度にかかる⁶⁷. 本菌が宿主の免疫獲得後もこれから回避し, 定着し続ける一因と考えられる.

表2 *H. pylori* 2菌株ゲノムの比較

比較点	<i>H. pylori</i> 26,695 株	<i>H. pylori</i> J 99 株
サイズ(bp)	1,667,867	1,643,831
(G+C)含量(%)	39	39
(G+C)含量の異なる領域数	8	9
AGTGATT リピート数	26	2
<i>vacA</i> ゲノタイプ	s1a/m1	s1b/m1
Open reading frame		
% ゲノム	91.0	90.8
遺伝子数	1,590	1,495
機能が推定される遺伝子数	895	874
機能が推定されない遺伝子数	290	275
<i>H. pylori</i> 特異的遺伝子数	367	346
Signal sequence 数	517	502
平均遺伝子長(bp)	954	998
ACG initiation codon(%)	81.8	82.7
GUG initiation codon(%)	9.7	6.7
UUG initiation codon(%)	8.1	10.4
その他の initiation codon(%)	0.4	0.2
挿入エレメント		
完全 IS605 コピー数	5	0
部分的 IS605 コピー数	8	5
完全 IS606 コピー数	2	1
部分的 IS606 コピー数	2	2
RNA エレメント		
% ゲノム(stable RNA)	0.75	0.75
23S-5SrRNA	2	2
16S rRNA	2	2
tRNAs	36	36

(文献5を改変)

表3 *H. pylori* の病原因子

病原因子	作用
鞭毛	菌の運動性をつかさどる．粘液層を通り粘膜上皮細胞へ到達させる．
ウレアーゼ	尿素を分解しアンモニアを産生し，胃酸を中和する． アンモニアには細胞傷害性がある．
接着因子(アドヘジン)	胃上皮細胞への菌の付着に關与する．(BabA, AlpA/B, HopZ, <i>iceA</i> など)
カタラーゼ	過酸化水素を分解し，抗貪食作用を示す．
SOD	スーパーオキシドを分解し，抗貪食作用を示す．
空胞化毒素(Vac A)	胃上皮細胞に空胞化を引き起こし，傷害を与える．
<i>cag</i> pathogenicity island(PAI)	胃上皮細胞によるサイトカイン産生の誘導(Cag A にはない)・ Type IV 分泌装置．
Cag A	機能不明(チロジン残基のリン酸化が細胞骨格に変化を与える可能性)
リポ多糖 LPS(Lewis 抗原)	胃粘膜上皮細胞(とくに壁細胞)との免疫交差反応を惹起する可能性がある．
熱ショック蛋白(HSP)	胃粘膜上皮細胞との免疫交差反応を惹起する．
サイトカイン(TNF , IL-6 , IL-8 など)	顆粒球の遊走や活性化を引き起こし，炎症を惹起する．
活性酸素(O ₂ ⁻ , H ₂ O ₂ , OH [·] , O ₂ ^{·-} など)	胃粘膜細胞を傷害する．
一酸化窒素(NO)	O ₂ ⁻ と反応しパーオキシナイトレート(DNA 傷害性あり)ができる．

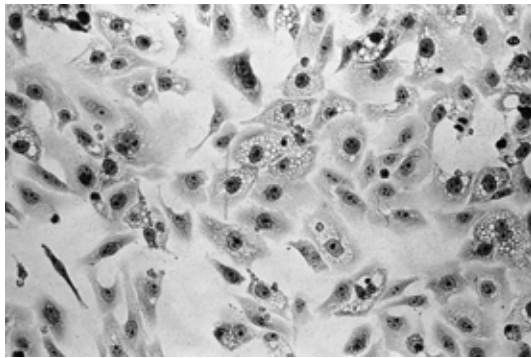


図2 VacA による Vero (サル腎由来) 細胞の空胞化 (ギムザ染色)。

3. *H. pylori* の病原因子と胃粘膜傷害

H. pylori の病原因子としてこれまで多数の因子が報告されている(表3)。これらのうち主な病原因子とその胃粘膜傷害との関連性について述べる。

1)ウレアーゼ: *H. pylori* はウレアーゼを産生し，尿素を分解し，アンモニアを産生することにより，胃酸を中和し，胃内定着を可能とする．アンモニアには細胞障害性が認められるほか，好中球ミエロペルオキシダーゼによって生じる HOCl(次亜塩素酸)と反応して DNA 障害性をもつモノクロルアミン(NH₂Cl)が生成される⁸。

2) VacA (vacuolating cytotoxin): *H. pylori* の約半数(東アジアでは 80% 以上)の菌株は培養細胞の空胞化(図2)を引き起こす空胞化毒素(VacA)を産生する． VacA をマウスに経口投与することによる炎症の誘導および組織学的潰瘍形成が報告されている⁹。 VacA 産生株(Type I)は，非産生株(Type II)よりも高頻度に消化性潰瘍患者より分離されるという報告がある¹⁰。

3) CagA および *cag* pathogenicity island(PAI): *H. pylori* の約半数(東アジアでは 80% 以上)の菌株は， *cagA* 遺伝子をもつ． CagA 蛋白が *cag* PAI (後述)のコードする Type IV 分泌装置により接着した上皮細胞内に注入され，細胞内キナーゼによりチロジン残基がリン酸化される^{11,12}。この CagA リン酸化がシグナル伝達され細胞骨格の変化が誘導されるものと考えられる。

CagPAI は約 40 kb の計 41 個の ORF をもつ遺伝子群で *cagA* ~ *T* 遺伝子(このうち多くは IL-8 産生を誘導する)のほかに， *vir* , *tra* などの DNA 伝達関連遺伝子や *pti* 遺伝子(百日咳毒素輸送に關与する)との類似遺伝子をもち病原性と関連するものと考えられ， *cag* pathogenicity island(PAI)と名付けられている． *Cag* PAI 中の 6 つの遺伝子(HP 0524 , 0525 , 0527 , 0528 , *cagT* , *cagE*)は大腸菌，百日咳菌，アグロバクターなどに認められる Type IV 分泌装置をコードする遺伝子と相同性をもつ。

4) LPS(Lewis 抗原): 本菌 LPS のリピド A の構造上の特異性(グルコサミン 1 リン酸 2 分子に 4 分子の脂肪酸が結合したものが殆どであることや，グルコサミン 4OH 基のリン酸化が殆どみられない点)のため， LPS の生物活性は大腸菌の 1/100 ~ 1/1,000 にすぎない．しかし， *H. pylori* のある菌株では LPS の O 抗原中に血液型物質である Lewis 抗原が検出される¹³。 Lewis 抗原は赤血球のみならず，胃液中のムチンや胃壁細胞のプロトンポンプ(H⁺-K⁺ATPase)β 鎖中にも検出され， Lewis 抗原陽性菌感染に誘導される抗 Lewis 抗体が壁細胞を自己免疫的に傷害することが想定される¹⁴。

5) 熱ショック蛋白 heat shock protein(HSP): HSP

は原核生物のみならず真核生物にも存在するため, *H. pylori* の菌株 HSP に対する抗体が胃上皮細胞上の HSP エピトープと反応し, 自己免疫的に炎症が惹起される可能性がある¹⁵. また, 本菌の HSP 60 (分子量 60 kDa) は上皮細胞への付着に関与することも報告されている¹⁶.

終わりに

H. pylori は世界人口の 40~50% に感染していると想定される. 除菌しない限り, 一生の間胃粘膜に棲み続けるため, 一種のフローラと考える研究者も存在する. *H. pylori* 感染者のうち潰瘍および胃癌の発生率はそれぞれ 20~30%, 0.5~1.0% と推定されている. この結果はこれらの疾患の発現には *H. pylori* 以外の宿主反応を含めた他因子が関与している可能性や, 疾患を起こし易い菌株と起こしにくい菌株の存在を示唆している.

文 献

1. Cover TL, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* infection, a paradigm for chronic musosal inflammation: pathogenesis and implications for eradication and prevention. *Adv Intern Med* 1996; 41: 85-117.
2. Parsonet J, Friedman GD, Vandrsteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK: *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.
3. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M: *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115: 642-648.
4. Tomb J-F, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Watthey L, Wallin E, Hayens WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC: The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-547.
5. Alm RA, Ling L-S L, Moir DT, King BL, Brown ED, Doig PC, Smith DR, Noonan B, Guild BC, deJonge BL, Carmel G, Tummino PJ, Caruso A, Uria-Nickelsen M, Mills DM, Ives C, Gibson R, Merberg D, Mills SD, Jiang Q, Taylor DE, Vovis GF, Trust TJ: Genomic-sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999; 397: 176-180.
6. Streisinger G, Okada Y, Emrich J, Newton J, Tsugita A, Terzaghi E, Inouye M: Frameshift mutation and the genetic code. *Cold Spring Hrb Symp Quant Biol* 1966; 31: 77-84.
7. 神谷 茂: *Helicobacter pylori* 遺伝子図解講座 2: 免疫回避システム. *Helicobacter Research* 1999; 3: 104-111.
8. Suzuki H, Mori M, Suzuki M, Sakurai K, Miura S, Ishii H: Extensive DNA damage induced by monochloramine in gastric cells. *Cancer Lett* 1997; 115: 243-248.
9. Telford JL, Ghiara P, Dell'Orco M, Comanducci M, Burroni D, Bugnoli M, Tecce MF, Censini S, Covacci A, Xiang Z: Gene structure of the *Helicobacter pylori* cytotoxin and evidence of its key role in gastric disease. *J Exp Med* 1994; 179: 1653-1658.
10. Tee W, Lambert JR, Dwyer B: Cytotoxin production by *Helicobacter pylori* from patients with upper gastrointestinal tract diseases. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1203-1205.
11. Covacci A, Telford JL, Giudice GD, Parsonnet J, Rappuoli R: *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science* 1999; 284: 1328-1333.
12. Stein M, Rappuoli R, Covacci A: Tyrosine phosphorylation of the *Helicobacter pylori* CagA antigen after cag-driven host cell translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1263-1268.
13. Appelmek BJ, Simmons-Smit I, Negrini R, Moran AP, Aspinall GO, Forte JG, DeVries T, Quan H, Verboom T, Maaskant JJ, Ghiara P, Kuipers EJ, Bloemena E, Tadema TM, Townsend RR, Tyagarajan K, Crothers JM, Monteiro MA, Savio A, DeGraaff J: Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity. *Infect Immun* 1996; 64: 2031-2040.
14. 神谷 茂: *Helicobacter pylori* の分子細菌学. *現代医療* 2000; 32: 1253-1258.
15. 神谷 茂, 大崎敬子, 山口博之: 熱ショック蛋白と自己免疫. *Helicobacter Research* 1997; 1: 401-406.
16. Yamaguchi H, Osaki T, Kurihara N, Kitajima M, Kai M, Takahashi M, Taguchi H, Kamiya S: Induction of secretion of interleukin-8 from human gastric epithelial cells by heat-shock protein 60 homologue of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 1999; 48: 927-933.

(受付 : 2000 年 7 月 24 日)

(受理 : 2000 年 8 月 7 日)