話題の感染症

ヒト胃に感染する病原細菌 Helicobacter suis について

Pathogenesis of Helicobacter suis infection in human

りん ばら えみこ 林 原 絵美子 Emiko RIMBARA

はじめに

ヘリコバクター・ピロリ (ピロリ菌) はヒト胃に 感染し、消化性潰瘍や胃炎、胃がんの原因となる病 原性細菌である。1983 年に Warren 博士と Marshall 博士によりピロリ菌の分離培養が成功しその病原性 が証明されて以降、病態発症機構に関する基礎研究 や診断法・治療法の開発などの臨床研究が活発に行 われてきた。一方、ピロリ菌以外の Helicobacter 属菌 (Non-Helicobacter pylori Helicobacter: NHPH) もと ト胃に感染することは1980年代から知られていた。 しかし、NHPH はその多くが難培養で、ヒト胃から の分離培養ができなかったために、研究の大きな足 かせになっていた。我々は近年、世界で初めてヒト胃 に感染する主要な NHPH である Helicobacter suis を ヒト胃から分離培養することに成功した10。本稿では ヒト胃に感染する H. suis などの NHPH についてこれ まで分かっていることを概説し、ヒト由来 H. suis 株 の病原性およびゲノム解析の結果について解説する。

I. ヒト胃に感染するピロリ菌以外の Helicobacter 属菌種について

ヒト胃に感染する NHPH は、ピロリ菌とは大きく 異なる特徴的なコルク抜き様のスクリュー構造をして いる菌体として 1987 年に "Gastrospirillum hominis" として初めて報告された²。その後、"Gastrospirillum hominis" は Helicobacter 属とされ、1万5千人以上 の胃生検組織の病理標本における NHPH 感染を調査 した Heilmann 博士の功績から "Helicobacter heilmannii" (ハイルマニイ菌)と呼ばれるようになった³。 ハイルマニイ菌は培養できなかったために正式な菌 種登録がされないまま、ヒト胃に感染する NHPH の総称として用いられていた。その後の遺伝子解析技術の進歩によりハイルマニイ菌には複数の菌種が含まれることが分かり、そのうちもっとも多いのは、日本では H. suis であることがわかってきた 4)。

H. suis は 1991年に豚胃に生息するらせん状菌 "Gastrospirillum suis" として報告され、2008年に豚の胃から培養されH. suis として菌種登録された $^{5.6}$ 。豚での感染率は 60-95%とされ、豚において、胃炎、体重減少、潰瘍の原因となることが分かっている 4 。日本の豚における H. suis 感染率の調査報告は少ないが 2004年の報告では PCR により 74%の豚で He-licobacter 属菌(恐らく H. suis と考えられる)が検出されることが報告されている 7 。H. suis は猿にも感染するが、豚由来の H. suis は豚が家畜化された時代に猿より感染し進化した系統であることが報告されており、豚由来株とサル由来株は遺伝的に異なる系統に分類される 8 。

ヒト胃への感染が報告されている NHPH として H. suis に次いで多いのは、犬猫由来の H. heilmannii や H. ailurogastricus などの NHPH である ⁴⁾。 H. heilmannii は 2012 年に猫からの Helicobacter 属菌種として正式に菌種登録された ⁹⁾。 H. ailurogastricus は H. heilmannii 類似の猫由来の Helicobacter 属菌種として 2016 年に報告された菌種である ¹⁰⁾。 日本では、ヒト胃に感染する NHPH のうち、菌種が同定できた 27 症例中 20 症例(74%)が H. suis、7 症例(26%)が H. heilmannii あるいは H. ailurogastricus であることが報告されている ¹¹⁾。

また、Helicobacter bizzozeronii および Helicobacter felis も人に感染することが報告されている ^{12,13)}。H. felis は猫由来の Helicobacter 属菌として、H. bizzozeronii は犬由来の Helicobacter 属菌としてそれぞれ

1990 年代に報告された菌種である $^{14,15)}$ 。ヒトの H. felis や H. bizzozeronnii 感染例ではいずれも菌が培養され同定されている。H. bizzozeronii および H. felis は、難培養菌である H. suis や H. heilmannii とは異なり、ピロリ菌と同様な条件で血液寒天培地を用いて培養できるため、これらの症例でも分離培養ができたものと推察される。

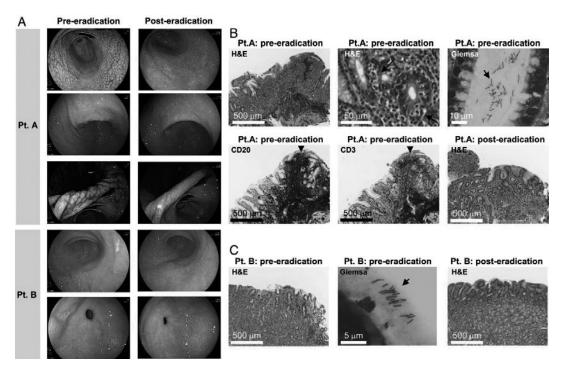
II. ヒト胃生検組織からの H. suis の 培養成功

我々はヒト胃からの H. suis の培養を行うために、まずマウス胃で 2008 年から継代培養されていた鳥肌胃炎患者由来の H. suis SNTW101 株を用いてその培養法を確立した。得られた株を SNTW101c 株とし完全ゲノムを決定した ¹⁷。ピロリ菌は中性条件を好み、酸性条件下でも自身の持つ強力なウレアーゼ活性により周囲を中和することにより生存することができる。一方、H. suis は pH5 程度の酸性条件でないと増殖できない。そこで、ヒト胃生検組織を

H. suis の培養至適 pH 条件で輸送し培養することにより、ヒト胃から直接 H. suis を培養することに世界で初めて成功した。H. suis が分離された患者の疾患は胃 MALT リンパ腫および胃潰瘍であり、いずれも除菌治療により、胃内視鏡所見および病態の改善が認められた(図 1)。

Ⅲ. ヒト由来 *H. suis* 感染マウスでの 病態発現

ヒト由来 *H. suis* 株が得られたことから、その病原性を明らかにするためにマウス感染実験を行った。菌株はヒト由来株として、胃 MALT リンパ腫患者から得られた NHP19-4003 株、胃潰瘍患者から得られた NHP19-4004 株に加え、マウスで継代されていたヒト由来 SNTW101c 株を用いた。感染 4 か月後のマウス胃の解析の結果、*H. suis* 感染群では胃粘膜のHE 染色によりリンパ球浸潤などの炎症所見が認められ、アルシアンブルー・PAS 染色により、アルシアンブルー陽性の化生性変化が確認された(図 2)。非感

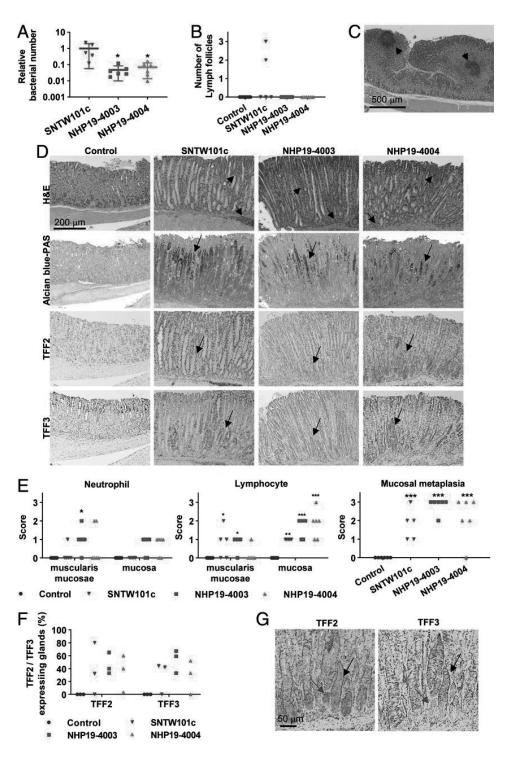


Emiko Rimbara et al. PNAS 2021;118:13:e2026337118 ©2021 by National Academy of Sciences https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

図1 H. suis 感染患者の内視鏡像 (A) と胃粘膜組織の病理像 (B, C)

(A) 胃MALTリンパ腫患者 (Pt. A) と胃潰瘍患者 (Pt. B) の除菌前後の内視鏡像 (B) Pt. Aの除菌前のHE染色では胃粘膜におけるリンパ球浸潤とリンパ上皮性病変 (→、lymphoepithelial lesion: LEL) が認められる。免疫染色ではCD20陽性、CD3 陰性であった。除菌後3か月のHE染色像でリンパ球浸潤のとLELの改善が確認された。(C) Pt. BのHE染色では除菌により好中球浸潤の改善が認められた。Pt. AおよびPt. Bともに胃粘膜のギムザ染色でピロリ菌とは異なる特徴的ならせん構造をもつ菌体が確認された。

(図1は巻末にカラーで掲載しています)



Emiko Rimbara et al. PNAS 2021;118:13:e2026337118

図2 マウス胃粘膜における H. suis 感染病態

(図2は巻末にカラーで掲載しています)

染群に比べ、顕著な胃粘膜の炎症性変化、および化生性変化が認められたことから、H. suis 感染での病態発症を確認することができた。さらに感染マウスから H. suis を分離しゲノムを決定し、感染させた H. suis とのゲノムレベルでの同一性を確認することができた。すなわち、コッホの原則に沿い、H. suis が胃の傷害を引き起こす病原細菌であることを証明するに至った。

感染マウスの化生性変化(metaplasia)について、 詳細を明らかにするために、マウスの化生性変化の マーカーである Trefoil factor 2 (TFF2: spasmolytic polypeptide expressing metaplasia $0 \forall -\pi - 1 \geq 2$ Trefoil factor 3 (TFF3: intestinal metaplasia のマー カー)を標的とした免疫染色を行った結果、H. suis 感染マウスでは TFF2 だけでなく、TFF3 も高発現 していた(図2)。ピロリ菌感染マウスでは感染4 か月でTFF3の高発現を認める報告はなく、ピロリ 菌と H. suis は感染マウスの胃粘膜での化生性変化 に違いがあることがわかった。実際、サル由来 H. suis 感染マウスは長期感染によりほとんどのマウス でリンパ腫の発生が認められることが報告されてお り18、ピロリ菌感染マウスではこのような病態は認 められないことから、H. suis 感染マウスの病態はピ ロリ菌感染による病態とは異なることが示唆される。

N. ヒト由来 H. suis と動物由来 H. suis のゲノム比較

H. suis は豚や猿に感染することが分かっている。 豚由来株は猿由来株から1.5-10万年前に感染したこ とを起源としていることが報告されており、Multilocus sequencing typing (MLST) に用いられる塩 基配列を用いた系統樹解析により別々の Clade に分 類される⁸。そこで、動物由来 H. suis とヒト由来 H. suis について MLST 配列情報を比較した結果、我々 が分離したヒト由来 H. suis は豚由来 H. suis の Clade 内に存在していた(図3)。さらに、我々は日 本の豚から H. suis を分離し、ヒト由来 H. suis と 合わせてそのゲノム情報を決定し、ヒト由来株と豚 由来株のゲノム比較を行った。H. suis 株間でゲノ ムを比較すると、逆位や転移が起こっており、ゲノ ム構造に違いが認められるものの、H. suis 株間に 共通の1306遺伝子を元にした系統樹を作成すると、 ヒト由来 H. suis はゲノムレベルで豚由来 H. suis と 類似していることが分かった(図4)。これらの結 果から、豚に感染している H. suis がヒトにも病原 性を有する人獣共通感染症の起因菌である可能性が 強く示唆された。

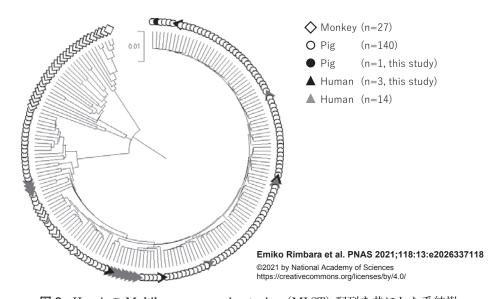
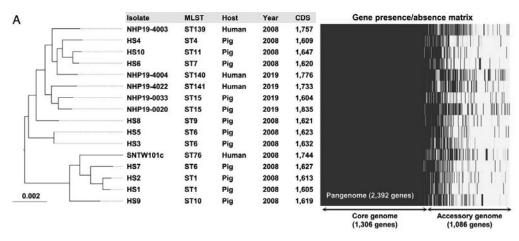
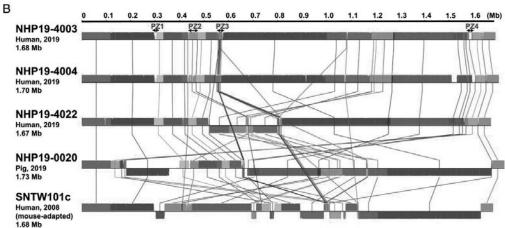


図3 H. suis の Multilocus sequencing typing (MLST) 配列を基にした系統樹

PubMLSTから取得した*H. suis* 181 株のMLSTデータに*H. suis* NHP19-4003株、NHP19-4003株、NHP19-0022株 およびSNTW101c株のMLSTデータを加え、最尤推定法 (Maximum Composite Likelihood method) により系統樹を作成した。MLSTデータは合わせて4084 bp.

○: 豚由来株、●: 日本の豚由来株 (本研究で分離培養)、▲: ヒト由来株 (n=3、本研究で分離培養)、ヒト由来株 (n=14、培養できていないが MLST 配列が同定された株)





Emiko Rimbara et al. PNAS 2021;118:13:e2026337118

©2021 by National Academy of Sciences https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

図4 H. suis 株の全ゲノム比較解析

(A) H. suis 16株のゲノム配列を用いた比較ゲノム。系統樹は共通遺伝子アライメントから作製され、Sequence type (ST)、宿主、分離年、CDSの数、および遺伝子の有無マトリックスを示した。バーは共通遺伝子におけるSNPsの数を示す。H. suis の比較ゲノムは1306個の共通遺伝子(99%以上の菌株に存在)と1306個のアクセサリー遺伝子の合わせて2392遺伝子比較によるものである。(B) H. suis 5株のゲノム構造の比較。ゲノム上には菌株特異的なplasticity zone (PZ) が存在しており、NHP19-4003株の4つのPZをPZ1-4として示した

(図4は巻末にカラーで掲載しています)

V. H. suis とピロリ菌の細菌学的 特徴と培養条件の違い

ピロリ菌と H. suis の細菌学的な大きな違いの一つとしてその形態が挙げられる。ピロリ菌は片側に鞭毛を複数持つらせん状桿菌であるのに対し、H. suis は両側に複数の鞭毛をもつコルク抜き様のスクリュー構造を示し、ピロリ菌に比べて若干大きい(図 5)。次に、至適 pH の違いが挙げられる。ピロリ菌の至適 pH は中性付近であり、自身の産生するウレアーゼにより自身の周りを中和することにより胃の中でも生息できる。一方、H. suis は pH5 付近の弱酸性条件でのみ増殖し、中性では増殖すること

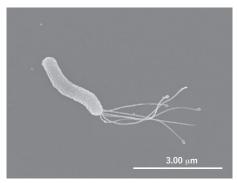
ができない。培養条件については、ピロリ菌も H. suis も微好気条件でよく増殖するが、ピロリ菌は馬血液や羊血液を添加した血液寒天培地でよく増殖するのに対し、H. suis は血液寒天培地ではほとんど増殖せず、血清を 20%加えた培地で増殖する。H. suis の培養には血清以外にサプリメントを加える必要があり、現状ではその増殖速度もピロリ菌と比較して倍以上遅いため、培養方法の改善は今後の大きな課題である。

Ⅵ. *H. suis* とピロリ菌の病原因子に 関する比較

ピロリ菌は幼児期に感染し、その活発な運動性と

強力なウレアーゼ活性により自身の周りを中和することにより、中性の胃粘膜に到達し、BabA などアドヘジンタンパク質の寄与により胃粘膜層に感染する。胃粘膜傷害に寄与するピロリ菌の病原因子として、CagA (cytotoxin-associated gene A) や VacA (vacuolating cytotoxin A)、GGT (γ -glutamyl transpeptidase) が知られている。ピロリ菌は強力な炎症反応を誘発する一方、その後の適応免疫やクリアランスを回避し、抗炎症性シグナル伝達経路を活性化することにより持続的な感染を確立し、時に胃がん

を引き起こす。一方、H. suis は、ピロリ菌の病態発症に関わる多くの重要な因子を保有しない。図6はピロリ菌などの胃に生息する Helicobacter 属菌について、60%以上の相同性を持つ 284 遺伝子を共通遺伝子として系統樹を作製したものであり、各病原性関連遺伝子の保有の有無についても比較した図である。CagA はピロリ菌特有のたんぱく質であり、他の Helicobacter 属菌は保有しない。また VacA はピロリ菌と H. cetorum(イルカなどの胃に生息する Helicobacter 属菌)に存在するが、ほかの Helicobacter



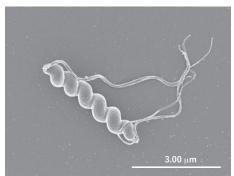


図5 ピロリ菌(左)と H. suis(右)の電顕像

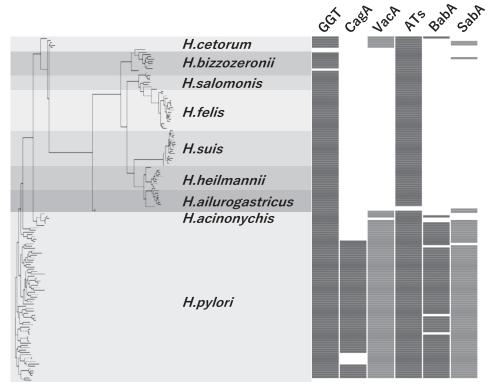


図6 胃に生息する Helicobacter 属菌のゲノム比較

60%以上の相同性を持つ284遺伝子を共通遺伝子とし、その塩基配列を元に最尤推定法により系統樹を作製。 GGT: γ-glutamyl transpeptidase, CagA: cytotoxin-associated gene A, VacA: vacuolating cytotoxin A, ATs; Autotransporter proteins, BabA: blood group antigen binding adhesin A, SabA: Sialic acid-binding adhesin A

(図6は巻末にカラーで掲載しています)

表 1 日本で分離された Helicobacter suis 株の薬剤感受性

Isolates	Origin	MIC (mg/L) of:						
		AMPC	OX	CAM	MINO	GM	LVFX	MTZ
SNTW101c	human#	1	≤0.25	≤0.25	≤2	≤4	≤0.5	16
NHP19-4003	human	1	≤0.25	0.5	≤2	≤ 4	≤0.5	8
NHP19-4004	human	≥16	≤0.25	0.5	8	≤ 4	1	16
NHP19-4022	human	1	≤0.25	≤0.25	≤2	≤ 4	≤0.5	16
NHP19-0020	pig	1	\leq 0.25	≤0.25	4	≤ 4	≤0.5	8

[#] mouse-adapted.

AMPC: Amoxicillin; OX: Oxacillin; CAM: Clarithromycin; MINO: Minocycline; GM: Gentamicin; LVFX: Levofloxacin; MTZ: Metronidazole.

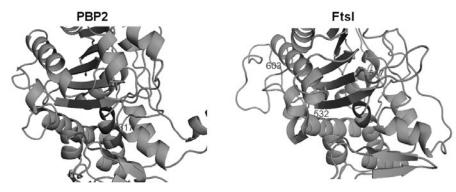
属菌には存在しない。さらにピロリ菌の胃粘膜接着 に関わるアドヘジンタンパク質 BabA および SabA についても多くの NHPH で保有しない。一方、胃 に生息する Helicobacter 属菌共通の病原性関連遺伝 子としては GGT がある。 GGT については H. suis においてもピロリ菌と同様に病態発症に寄与するこ とが報告されている¹⁹⁾。また、*Helicobacter* 属菌には Autotransporter proteins (ATs) が共通に存在する。 ATs は V 形分泌装置 (Autotransporter) により菌体 外に排出されるたんぱく質の総称で、VacA も ATs の一つである。ピロリ菌には VacA 以外に3つの ATs があり、詳細なメカニズムは不明であるがそれ ぞれ感染病態への寄与が報告されている。ピロリ菌 の VacA 以外の ATs に類似した ATs は NHPH に広 く存在することから、感染病態に寄与している可能 性が考えられる。

Ⅷ. ヒト由来 H. suis の薬剤感受性

ピロリ菌の除菌治療は日本ではアモキシシリンと クラリスロマイシンに胃酸分泌抑制剤を加えた3剤 除菌治療が保険適応となっている。日本ではピロリ 菌のクラリスロマイシン耐性率は30-40%であり、 クラリスロマイシン耐性の場合の除菌成功率は大き く低下する。クラリスロマイシンを用いる除菌治療 が不成功であった場合には、クラリスロマイシンに 代えてメトロニダゾールを用いる除菌治療を行う。 従って、H. suis においても薬剤感受性情報は除菌治療を行う際には除菌の成否を左右する重要な情報と なる。そこで、H. suis の薬剤感受性試験法を確立し、 最小発育阻止濃度(Minimum Inhibitory Concentration: MIC)を決定した。表1には日本で分離され たヒトおよび豚由来 H. suis 株の MIC を示した。H. suisはピロリ菌より長い培養時間が必要であり、ま た、ピロリ菌とは異なり pH5 程度の酸性条件でな いと培養できないため、抗菌薬が分解されやすく MIC は高くなる傾向がある。特に NHP19-4004 株 はアモキシシリンの MIC が 16 ug/ml とほかの株よ り高かったためアモキシシリンなどの β-ラクタム 系抗菌薬の標的部位である PBP1、PBP2、FtsI の三 つのペニシリン結合たんぱく質の変異を調べたとこ ろ、PBP2と FtsI のペニシリン結合領域近傍に複数 の変異が認められた(図7)。ピロリ菌ではアモキ シシリン耐性には PBP1 変異が主に寄与しており、 PBP2 や FtsI の変異では耐性にはならないものの、 PBP1 変異に PBP2 や FtsI 変異が加わることにより 高度耐性化することが分かっている。NHP19-4004 株には PBP1 変異はなく、NHP19-4004 株が分離さ れた患者ではアモキシシリンを含む除菌治療により除 菌ができていることから、H. suis においても PBP2 や FtsI の変異では除菌の成否に影響するほどの耐 性は寄与しないと考えられるが、今後情報集積して いく必要性が考えられた。

Ⅷ. *H. suis* 感染症の臨床における課題〕

H. suis などの NHPH 感染はピロリ菌除菌後の患者でも認められることが報告されている。この原因として NHPH 感染がピロリ菌除菌後に起こった可能性と NHPH とピロリ菌の両方に感染していてピロリ菌のみが除菌された可能性が考えられるが、NHPHはピロリ菌と同じ除菌治療で良好に除菌されることが報告されている 111 ことから、ピロリ菌除菌後に NHPH に感染した可能性が考えられる。従って、NHPH 感染はピロリ菌とは異なり、全世代において感染リスクがある可能性を考慮する必要がある。



Emiko Rimbara et al. PNAS 2021;118:13:e2026337118

図7 H. suis SNTW101c 株の PBP2 および FtsI 配列より予測した立体構造

構造はRobetta(http://robetta.bakerlab.org/)を用いて予測した。赤い領域はペニシリン結合モチーフ(SVVK-SVD-KTG)を、 ピンク色のアミノ酸は*H. suis* NHP19-4004株のPBP2変異(S317M)とFtsI変異(G532A, E547K, T603I)を示す。

(図7は巻末にカラーで掲載しています)

ピロリ菌の強力なウレアーゼ活性を利用したピロリ菌感染診断法(尿素呼気試験や迅速ウレアーゼ試験)は、NHPH 感染の場合は陰性となることが多い。NHPH もピロリ菌と同様にウレアーゼを産生するものの、その産生量が少ない、あるいは感染菌数が少ないことが原因であると考えられる。また、ピロリ菌に対する血清中抗体価を測定することによる感染診断法においても NHPH 感染例では陰性になることが多い。現状では NHPH 感染は胃粘膜の病理診断あるいは胃粘膜から抽出した DNA を用いたPCR によって検出される。菌が培養できるようになったことにより、今後、NHPH 感染診断法の開発が促進されることが期待される。

H. suis 感染は胃関連疾患のなかでも特に胃 MALT リンパ腫との関連が示唆されている。胃 MALT リンパ腫は胃の悪性リンパ腫であり、ピロリ菌感染が原因となることから、ピロリ菌の除菌治療が治療の第一選択となる。一方、ピロリ菌陰性の胃 MALT リンパ腫においても 24.2%の症例で抗菌薬治療が有用であることが報告されており 160、これらの症例では NHPH 感染が関連している可能性がある。今後、H. suis などの NHPH 感染の除菌治療の必要性については、さらなる基礎及び臨床研究の積み重ねを経て議論されていくであろう。

おわりに

日本のピロリ菌感染率は現在の60代以降では

50%以上であるが、10代では5%程度である。ピロリ菌は主に幼児期に感染し、成人で感染することはまれであるため、ピロリ菌感染率は低下していくと考えられる。一方、NHPH感染は成人でも感染リスクがあることが指摘されており、今後、ピロリ菌感染者が多かった時代とは異なり、胃関連疾患でのH. suis などの NHPHによる感染の重要性は高まってくると考えられる。H. suis が培養できるようになったことにより、今後 H. suis をはじめとするNHPH感染症の感染経路の解明や、ピロリ菌との感染病態の違いを明らかにする基礎研究が推進していくことが期待される。

謝辞

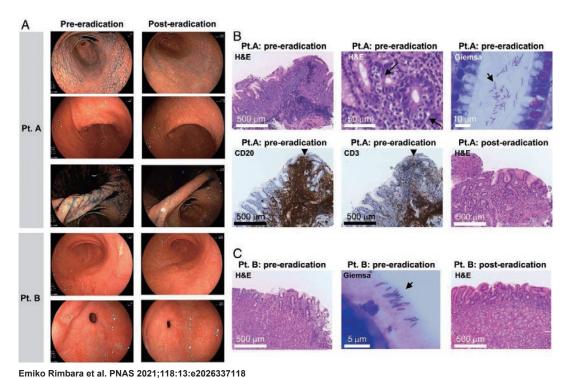
本研究の遂行にあたり、杏林大学・徳永健吾先生、 北里大学・松井英則先生、国立感染症研究所・鈴木仁 人先生、名古屋大学・柴山恵吾先生をはじめ、様々な 先生方からのご協力を頂きましたことを深く感謝申し 上げます。また本研究は国立研究開発法人日本医療研 究開発機構および科学研究費助成事業により助成を受 けて行ったものである。

文 献

- 1) E. Rimbara *et al.*, Isolation and characterization of Helicobacter suis from human stomach. *Proc Natl Acad Sci USA* 118 (2021)
- 2) J. C. Dent, C. A. McNulty, J. C. Uff, S. P. Wilkinson, M.

- W. Gear, Spiral organisms in the gastric antrum. *Lancet* **2**, 96(1987).
- 3) K. L. Heilmann, F. Borchard, Gastritis due to spiral shaped bacteria other than Helicobacter pylori: clinical, histological, and ultrastructural findings. *Gut* 32, 137-140 (1991).
- 4) F. Haesebrouck *et al.*, Gastric helicobacters in domestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clin Microbiol Rev* 22, 202-223, Table of Contents (2009).
- 5) E. N. Mendes *et al.*, Ultrastructure of a spiral micro-organism from pig gastric mucosa ("Gastrospirillum suis"). *J Med Microbiol* 33, 61-66(1990).
- 6) M. Baele *et al.*, Isolation and characterization of Helicobacter suis sp. nov. from pig stomachs. *Int J Syst Evol Microbiol* 58, 1350-1358 (2008).
- 7) M. KIKUCHI *et al.*, The Presence of Helicobacter Infection in Sows. *J Jpn Vet Med Assoc* 57, 310-312 (2004).
- 8) B. Flahou *et al.*, Evidence for a primate origin of zoonotic Helicobacter suis colonizing domesticated pigs. *ISME J* 12, 77-86 (2018).
- 9) A. Smet *et al.*, Helicobacter heilmannii sp. nov., isolated from feline gastric mucosa. *Int J Syst Evol Microbiol* **62**, 299-306 (2012).
- 10) M. Joosten et al., Divergence between the Highly Virulent Zoonotic Pathogen Helicobacter heilmannii and Its Closest Relative, the Low-Virulence "Helicobacter ailurogastricus" sp. nov. Infect Immun 84, 293-306 (2016).
- M. Nakamura et al., PCR analysis and specific immunohistochemistry revealing a high prevalence of non-Helicobacter pylori Helicobacters in Helicobacter pylori-negative gastric disease patients in Japan: High susceptibility

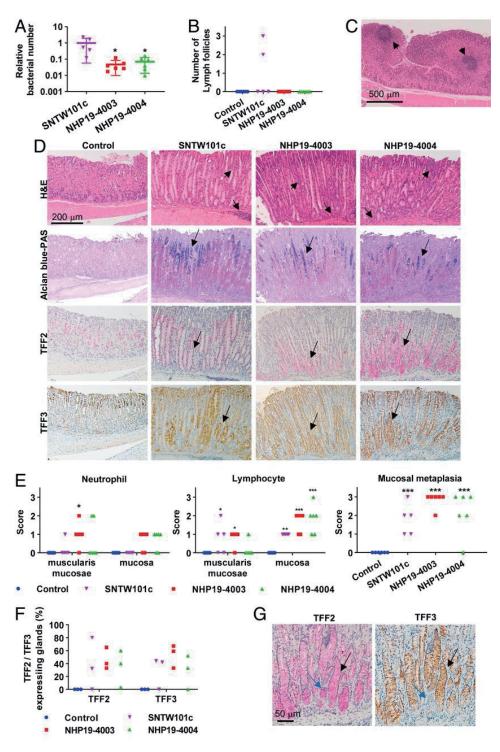
- to an Hp eradication regimen. *Helicobacter* **25**, e12700 (2020).
- 12) N. Wuppenhorst et al., Culture of a gastric non-Helicobacter pylori Helicobacter from the stomach of a 14-yearold girl. Helicobacter 18, 1-5 (2013).
- 13) K. Jalava et al., A cultured strain of "Helicobacter heilmannii," a human gastric pathogen, identified as H. bizzozeronii: evidence for zoonotic potential of Helicobacter. Emerg Infect Dis 7, 1036-1038 (2001).
- 14) B. J. Paster *et al.*, Phylogeny of Helicobacter felis sp. nov., Helicobacter mustelae, and related bacteria. *Int J Syst Bacteriol* 41, 31-38 (1991).
- 15) M. L. Hanninen, I. Happonen, S. Saari, K. Jalava, Culture and characteristics of Helicobacter bizzozeronii, a new canine gastric Helicobacter sp. *Int J Syst Bacteriol* 46, 160-166 (1996).
- 16) S. Nakamura et al., Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of Helicobacter pylori: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. Gut 61, 507-513 (2012).
- 17) E. Rimbara et al., Complete Genome Sequence of *Helicobacter suis* Strain SNTW101c, Originally Isolated from a Patient with Nodular Gastritis. Microbiol Resour Announc. Jan 2; 9(1): e01340-19(2020).
- 18) M, Nakamura et al., "Candidatus Helicobacter heilmannii" from a cynomolgus monkey induces gastric mucosaassociated lymphoid tissue lymphomas in C57BL/6 mice. Infect Immun. Mar; 75(3): 1214-22 (2007).
- 19) Zhang G et al., Role of gamma-glutamyltranspeptidase in the pathogenesis of *Helicobacter suis* and *Helicobacter pylori* infections. Vet Res. Mar 13; 46: 31 (2015).



©2021 by National Academy of Sciences

図1 H. suis 感染患者の内視鏡像 (A) と胃粘膜組織の病理像 (B, C)

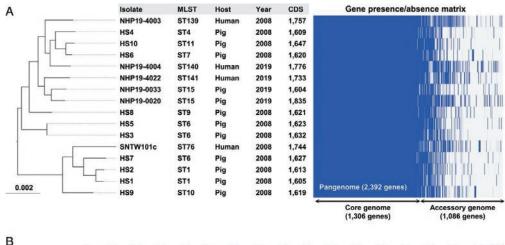
(A) 胃MALTリンパ腫患者 (Pt. A) と胃潰瘍患者 (Pt. B) の除菌前後の内視鏡像 (B) Pt. Aの除菌前のHE染色では胃粘膜におけるリンパ球浸潤とリンパ上皮性病変 (→、lymphoepithelial lesion: LEL) が認められる。免疫染色ではCD20 陽性、CD3 陰性であった。除菌後3か月のHE染色像でリンパ球浸潤のとLELの改善が確認された。(C) Pt. BのHE染色では除菌により好中球浸潤の改善が認められた。Pt. AおよびPt. Bともに胃粘膜のギムザ染色でピロリ菌とは異なる特徴的ならせん構造をもつ菌体が確認された。

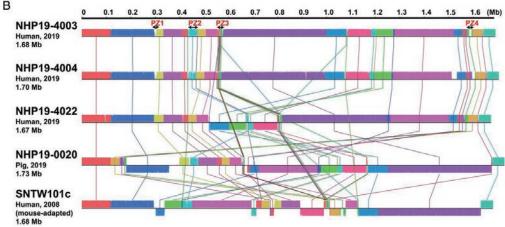


Emiko Rimbara et al. PNAS 2021;118:13:e2026337118

図2 マウス胃粘膜における H. suis 感染病態

(A) マウス胃におけるH. suis 感染菌数の相対値 \pm SD 値の比較。(B) H. suis 感染マウスと非感染マウスにおけるリンパ濾胞の数(C) H. suis SNTW101c 株感染マウスの胃炎膜 HE 染色像で認められたリンパ濾胞(矢印)(D) H. suis 感染マウスと非感染マウスの胃粘膜 HE 染色像、Alcian blue-PAS 染色像、TFF2 および TFF3 の免疫染色。H. suis 感染マウスでは胃粘膜層と胃粘膜筋板にリンパ球浸潤が認められた。また、H. suis 感染マウスではAlcian blue-PAS 染色により青色に染まる酸性粘液が認められた。さらに H. suis 感染マウスでは胃底腺にTFF2とTFF3 の発現が認められた。(E) H. suis 感染マウスおよび非感染マウスにおける胃粘膜筋板と胃粘膜における好中球およびリンパ球浸潤のスコアと粘膜化生のスコア \pm SD 値(F) H. suis 感染マウスと非感染マウスにおけるTFF2 および TFF3 発現胃底腺の割合(G) NHP19-4004 株感染マウスにおけるTFF2 および TFF3。ほとんどの胃底腺は TFF2と TFF3の両方を発現(黒矢印)しており、ごく少数の胃底腺は TFF2 のみ発現(青矢印)。





Emiko Rimbara et al. PNAS 2021;118:13:e2026337118

©2021 by National Academy of Sciences https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

図4 H. suis 株の全ゲノム比較解析

(A) H. suis 16株のゲノム配列を用いた比較ゲノム。系統樹は共通遺伝子アライメントから作製され、Sequence type (ST)、宿主、分離年、CDSの数、および遺伝子の有無マトリックスを示した。バーは共通遺伝子におけるSNPsの数を示す。H. suis の比較ゲノムは1306個の共通遺伝子(99%以上の菌株に存在)と1306個のアクセサリー遺伝子の合わせて2392遺伝子比較によるものである。(B) H. suis 5株のゲノム構造の比較。ゲノム上には菌株特異的なplasticity zone (PZ) が存在しており、NHP19-4003株の4つのPZをPZ1-4として示した

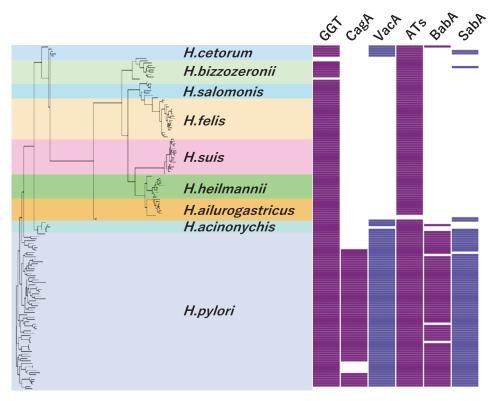
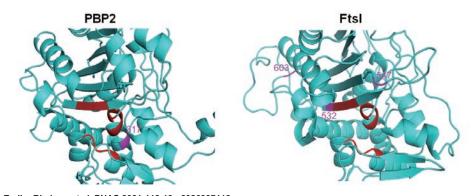


図6 胃に生息する Helicobacter 属菌のゲノム比較

60%以上の相同性を持つ284遺伝子を共通遺伝子とし、その塩基配列を元に最尤推定法により系統樹を作製。 GGT: γ-glutamyl transpeptidase, CagA: cytotoxin-associated gene A, VacA: vacuolating cytotoxin A, ATs; Autotransporter proteins, BabA: blood group antigen binding adhesin A, SabA: Sialic acid-binding adhesin A



Emiko Rimbara et al. PNAS 2021;118:13:e2026337118

©2021 by National Academy of Sciences https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

図7 H. suis SNTW101c 株の PBP2 および FtsI 配列より予測した立体構造

構造はRobetta(http://robetta.bakerlab.org/)を用いて予測した。赤い領域はペニシリン結合モチーフ(SVVK-SVD-KTG)を、ピンク色のアミノ酸は*H. suis* NHP19-4004株のPBP2変異(S317M)とFtsI変異(G532A, E547K, T603I)を示す。