

ヘリコバクター・スイス感染の血清学的検査法の開発

研究のポイント

- ◆ ヒト胃にはヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）（注1）だけでなく、ブタやサルを自然宿主とするヘリコバクター・スイス（注2）が感染し胃疾患の原因となる。
- ◆ ヘリコバクター・スイス感染はピロリ菌感染診断法では検出されない。
- ◆ 世界初のヘリコバクター・スイスの網羅的感染検査法を開発。
- ◆ ヘリコバクター・スイス感染検査の感度は100%で、ピロリ菌感染診断法と併用することにより精度の高い検査が可能。

概要

ヘリコバクター・スイスはブタやサルを自然宿主とする病原細菌であり、時にヒト胃に感染し、胃粘膜関連リンパ組織（mucosa-associated lymphoid tissue ; MALT）リンパ腫（注3）や胃・十二指腸潰瘍の原因となる（図1）。ヒト胃に感染しているヘリコバクター・スイスは、ピロリ菌と比べてウレアーゼ活性が弱いため、ピロリ菌のウレアーゼ活性を指標としたピロリ菌感染診断法である尿素呼気試験や迅速ウレアーゼ試験では陰性となることが多い。また、抗原性の違いにより、血清中ピロリ菌抗体価測定法でもヘリコバクター・スイスは検出されない（ピロリ菌感染診断法；注4）。ピロリ菌感染率の低下に伴い、ヘリコバクター・スイス感染の臨床的重要性が増しており、臨床で用いることのできる非侵襲的感染診断法の開発が求められている。本論文では世界で初めてヘリコバクター・スイス感染の血清抗体価測定（ELISA）を報告した。開発したELISAは、PCR法を基準検査法とした場合、検出感度100%で特異度は92.6%であった（図2）。ヘリコバクター・スイス感染胃炎を発症し除菌治療後、PCR法によりヘリコバクター・スイスの除菌が確認された6名について患者の血清抗体価を経時的に測定したところ、抗体価の低下が認められ、ELISAの特異性を確認することができた（図3）。ヘリコバクター・スイスは特異的な診断法がない現状では検出にPCR法を用いるが、ピロリ菌に比較して感染菌数が少なく、PCR法では感染を見逃す可能性がある。実際に、図2のヘリコバクター・スイスのELISA検査で陽性となった非感染群の2例は、胃MALTリンパ腫などの胃疾患を発症しており、PCR検査でヘリコバクター・スイス感染が見逃されたか、ヘリコバクター・スイスの自然除菌後、偶然除菌後の可能性が考えられた。ピロリ菌感染は幼児期の家族内感染が多いが、ヘリコバクター・スイスは年代に関係なく感染する可能性がある（図1）。また、ヒトへのヘリコバクター・スイス感染は欧米や中国でも報告されている。本研究で開発した

ELISA はこれまで見逃されていたヘリコバクター・スイス感染を高感度で検出できる診断法であり、ヘリコバクター・スイスの感染率を始め病態など様々な研究、臨床での活用が期待される。

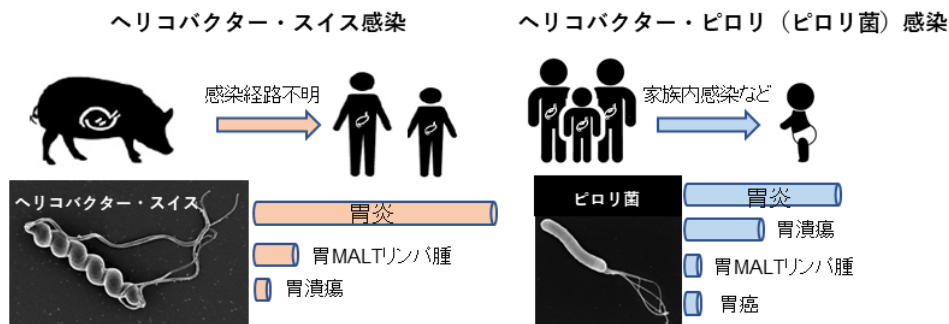


図1. ヘリコバクター・スイスとピロリ菌の感染源と感染経路および発症する疾患の比較

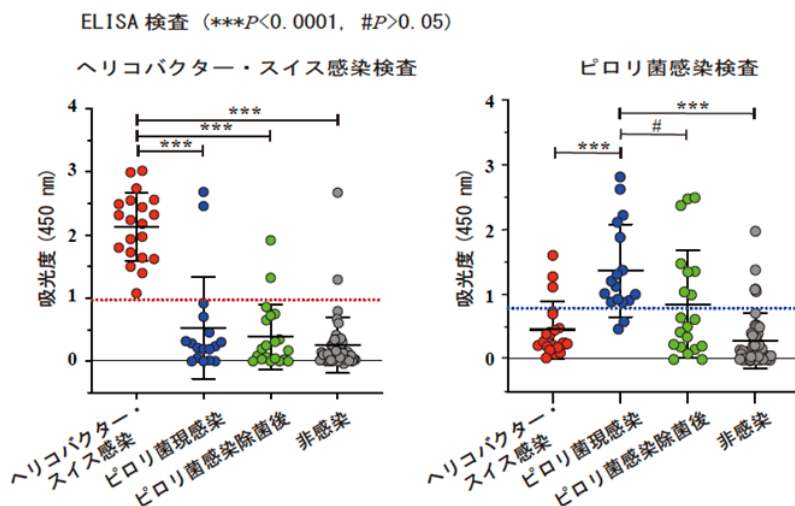


図2. ヘリコバクター・スイスとヘリコバクター・ピロリ (ピロリ菌) の感染のELISA検査の比較
ヘリコバクター・スイス感染群(n=20)、ピロリ菌現感染群(n=17)、ピロリ菌感染除菌後群(n=20)、非感染群(n=44)。点線はROC解析より設定したカットオフ値(ヘリコバクター・スイス感染検査1.0、ピロリ菌感染検査0.8)。ピロリ菌感染検査では、「ピロリ菌現感染群」と「ピロリ菌感染除菌後群」に有意差がない。

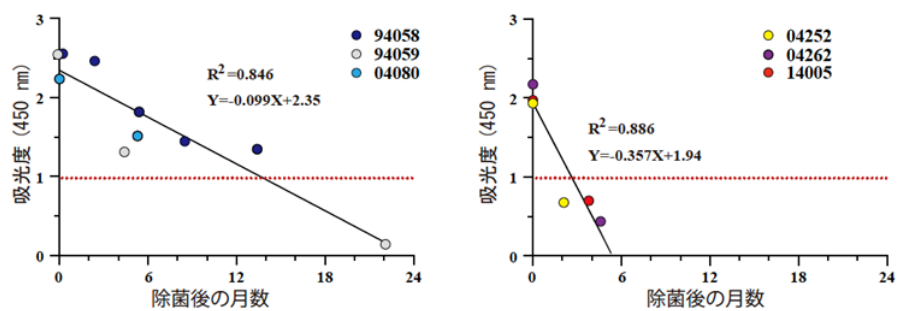


図3. ヘリコバクター・スイスの除菌により病態が改善した患者の抗体価の低下パターン
除菌後の抗体価低下の遅い場合の3例では、除菌前の吸光度は、 2.4 ± 0.2 であり (左図)、早い場合の3例では、 2.0 ± 0.1 である (右図)。いずれも除菌に成功。 $P < 0.05$, Xは除菌後の月数で、Yは吸光度となる。除菌前の抗体価が高い場合は、除菌による抗体価低下に時間がかかる。

背景と概要

ヒトに感染しているヘリコバクター・スイスは難培養性であったが、近年、本研究グループにおいてヒト胃からヘリコバクター・スイスを分離培養する方法を確立し、胃疾患由来株を用いた感染実験によりヘリコバクター・スイスの病原性を証明した (Rimbara E & Suzuki M *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., 118 (13), e2026337118)。胃 MALT リンパ腫はピロリ菌陰性の場合、放射線治療などの侵襲的治療が必要となるが、ヘリコバクター・スイス陽性であれば、抗菌薬治療により侵襲的治療を回避できる可能性が高い。現状では、多くのヘリコバクター・スイス感染が見逃されており、診断製品の必要性は高い。

今後の展望

日本ヘリコバクター学会及び国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業等の支援により、全国規模の gastric non-*Helicobacter pylori Helicobacter species* (NHPH) (注 5) 感染の実態調査を展開中であり、今回開発した検査法の大規模評価を進めている。本研究で開発した方法を用い、今後ヘリコバクター・スイスなどの NHPH 感染の感染病態の臨床的評価を行うことで診断と治療に関するエビデンスを蓄積し NHPH 感染症に関する総合的理解やガイドラインの策定などがされることが期待される。

研究発表

雑誌名 : iScience

タイトル : Development of serological assays to identify *Helicobacter suis* and *H. pylori* infections

著者 : Matsui H*, Rimbara E*, Suzuki M, Tokunaga K, Suzuki H, Sano M, Ueda T, Tsugawa H, Nanjo S, Takeda A, Sasaki M, Terao S, Suda T, Aoki S, Shibayama K, Ota H, Mabe K (*equal contribution)

掲載日 : 2023 年 3 月 29 日

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106522>

責任著者 : 松井英則、間部克裕

共同研究チーム

国立感染症研究所 細菌第二部

松井英則、青木沙恵、林原絵美子

名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学

松井英則、柴山恵吾

北里大学大村智記念研究所

松井英則

国立感染症研究所 AMR センター

鈴木仁人

杏林大学医学部総合医療学

徳永健吾

東海大学医学部内科系消化器内科学

佐野正弥、上田孝、鈴木秀和

東海大学医学部基礎医学系生体防御学領域

津川仁

富山大学医学部内科学第三講座

南條宗八

医療法人武田病院

武田章

愛知医科大学消化器内科

佐々木誠人

加古川中央市民病院内科

寺尾秀一

金沢赤十字病院消化器内科

須田烈史

信州大学学術研究院保健学系生体情報検査学

太田浩良

淳風会健康管理センター倉敷

間部克裕

研究支援

本研究は、AMED 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業（JP20fk0108148 「ヒト胃に感染するピロリ菌以外のヘリコバクター属菌による感染病態の解明」、JP20fk0108133 「薬剤耐性菌対策に資する診断法・治療法等の開発研究」）及び日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金（JP19H03474、JP20H03367）、JSPS 学術研究助成金基金助成金（JP20K08365）による支援を受けた。

用語解説

（注1）ヘリコバクター・ピロリ（ピロリ菌）

本邦において潜在的なピロリ菌感染者が 2,000 万人（16%）程度と推定されており、高齢者で感染率が高い。ピロリ菌は乳幼児期の感染が多く、5 才以降は感染しにくい。健常小児の感染率は 3～10%と推定されており、ピロリ菌感染率は 2050 年には 5%程度となると予測されている。

（注2）ヘリコバクター・スイス

ヘリコバクター・スイスはブタやサルを自然宿主とするが、ヒトから分離されたヘリコバクター・スイスはブタから分離されたヘリコバクター・スイスと遺伝的相同性が高いことから、ヒトにおけるヘリコバクター・スイス感染はブタを起源とする人獣共通感染症であると考えられている。これまでにネコやイヌでのヘリコバクター・スイス感染の報告はない。

（注3）胃 MALT リンパ腫

胃 MALT リンパ腫は胃の悪性リンパ腫の 40%を占め、低悪性度 B 細胞リンパ腫に分類される。ピロリ菌陽性の胃 MALT リンパ腫では、除菌治療が第一選択である。除菌治療抵抗例やピロリ菌陰性胃 MALT リンパ腫では低～中線量の放射線治療を実施する。進行期の症例では、リツキシマブ（抗 CD20 モノクローナル抗体）単剤投与や化学療法との併用治療を実施する。近年、ヘリコバクター・スイス感染による胃 MALT リンパ腫の発症が明らかとなってきたが、ヘリコバクター・スイスを除菌することで完全寛解が報告された（徳永健吾ら, 除菌にて完全寛解した *Helicobacter suis* 感染胃 MALT リンパ腫の 1 例. 胃と腸, 58 (1), 87-94, 2023)。

(注4) ピロリ菌感染診断法

ピロリ菌感染診断法は尿素呼気試験法や便中抗原検出法、血清（尿）中ピロリ菌抗体価測定法などの内視鏡検査を必要としない診断法が開発され広く用いられているが、ヘリコバクター・スイス感染はこれらの方法では検出されない。

(注5) Non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* species (NHPH)

ヒト胃に感染する NHPH (gastric non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* species)として、ヘリコバクター・スイス以外に *H. heilmannii sensu stricto*, *H. ailurogastricus*, *H. felis*, *H. salomonis*, *H. cynogastricus*, *H. baculiformis*, *H. bizzozeronii* の 8 菌種が報告されている。このうちヘリコバクター・スイス以外の NHPH はネコやイヌを宿主とする。

問い合わせ先

<研究に関する問い合わせ>

国立感染症研究所 細菌第二部

室長 林原絵美子

電話番号：042-561-0771（代表）

Eメール：rimbara[at]niid.go.jp（[at]は@）

<報道に関する問い合わせ>

国立感染症研究所

総務部調整課研究支援係

電話番号：03-5285-1111（代表）

Eメール：info[at]nih.go.jp（[at]は@）