

学 位 論 文 題 名

Clinical Relevance of the *babA2* Genotype  
of *Helicobacter pylori* in Japanese Clinical Isolates

（本邦におけるヘリコバクター・ピロリ臨床分離株の  
*babA2* 遺伝子型と病態との関連）

学位論文内容の要旨

（背景・目的）

ヘリコバクター・ピロリ（*Helicobacter pylori*、以下HP）は胃に感染し、多くは胃炎を生じるのみであるが、一部には消化性潰瘍、胃癌、胃MAL Tリンパ腫などを生じることが知られている。これらの病態の発生にはHP菌側の要因と感染者側の要因の両方に起因していると報告されている。HP菌側の要因として胃上皮細胞に接着する能力が重要であると考えられており、人のLewis b血液型抗原に結合する接着因子BabAがその中でも重要な働きをしていることが明らかになってきた。BabAの有無はそれを特異的にコードしている*babA2*遺伝子をPCR法にて証明することができる。また、HPの代表的な病原性遺伝子である*cagA*（cytotoxic antigen A）遺伝子を保有しているHP感染者は消化性潰瘍、胃癌、胃MAL Tリンパ腫などの患者に多いと欧米では報告されているが、本邦においては、その頻度が高いため病態との関連性は認められていない。最近、欧米から*babA2*遺伝子の存在と消化性潰瘍や胃癌、そして*cagA*遺伝子との強い関連性が報告されている。今回、本邦における臨床分離株の*babA2*遺伝子の存在頻度を検討し、併せて*cagA*遺伝子および臨床病態との関連を検討した。

（対象と方法）

179例（男性117例、女性62例、平均年齢48.6歳）の患者（胃潰瘍45例、十二指腸潰瘍41例、胃癌40例、胃MAL Tリンパ腫11例、NUD；Non-ulcer dyspepsia 42例）の胃粘膜より分離培養したHP菌株を対象とした。各HP菌体よりDNAを抽出し、*babA2*遺伝子の有無は特異的に反応するプライマーを用いてPCR法にて検討し、*cagA*遺伝子の有無を、PCR法およびサザンブロット法にて検討した。

（結果）

*babA2*遺伝子は152株（84.9%）、*cagA*遺伝子は172株（96.1%）が陽性と判定された。また、*babA2*遺伝子陽性の146株（96.7%）が*cagA*遺伝子陽性で、*babA2*遺伝子陰性27

株の 26 株が *cagA* 遺伝子陽性で、両遺伝子陰性の株は 1 株であった。これらより *babA 2* 遺伝子の有無と *cagA* 遺伝子の有無には相関は認められなかった。そして、これらの遺伝子の有無と病態との関連は、*babA 2* 遺伝子陽性率は、胃潰瘍 84.4%、十二指腸潰瘍 85.4%、NUD81%、胃癌 90%、胃 MALT リンパ腫 81.8%、*cagA* 遺伝子陽性率は、胃潰瘍 95.6%、十二指腸潰瘍 95.1%、NUD97.6%、胃癌 100%、胃 MALT リンパ腫 81.8% で、どの病態についても *babA 2* 遺伝子および *cagA* 遺伝子の有無と相関は認められなかった。

#### (考察)

胃上皮細胞への HP の接着は重要であることが報告されており、Lewis b 血液型抗原に結合する接着因子 BabA がその働きに重要な働きを担っていると報告されている。この BabA は *babA 1* 遺伝子と *babA 2* 遺伝子という 2 つの非常に相同性の高い遺伝子にコードされているが、*babA 2* 遺伝子のみがその機能を有し、その遺伝子配列の違いに着目した PCR 法にて BabA の有無が判定できることも報告されている。欧米では *babA 2* 遺伝子の陽性頻度は 66% - 72% で、*babA 2* 遺伝子、*cagA* 遺伝子、*vacAs 1* 遺伝子が共に陽性である場合は十二指腸潰瘍、胃癌との関連性が非常に高いと報告されている。*vacAs 1* 遺伝子は本邦においての陽性頻度が 97.7% と報告されていて、実際我々の検討においても 96.1% と高く、また、*babA 2* 遺伝子の有無との相関は認められなかった。また、本邦における *babA 2* 遺伝子の存在頻度は欧米のそれより高く、病態との関連は認められなかった。これらより本邦においては、*babA 2* 遺伝子、*cagA* 遺伝子、*vacAs 1* 遺伝子陽性率が高く、病態との関連性は認められず、HP 菌側の病原性から病態の発生を説明するのは困難であることが示唆された。

さらに、HP の接着能の違いを *babA 2* 遺伝子陽性および陰性株と胃上皮細胞を用いて検討した結果、*babA 2* 遺伝子陽性株の方が陰性株より接着能は強かった。しかし、*babA 2* 遺伝子陰性株も胃内に存在することより、HP の他の接着因子も関与していることも考えられ、その一つである *hpaA* 遺伝子についてその有無を PCR 法にて検討したがすべての株において陽性であった。

また、組織学的検討による Lewis b の胃上皮細胞における発現頻度は本邦および欧米の報告において高い (75% ~ 95%) が、その発現と HP の接着とは関連性がないとの報告もある。これらより、宿主側の Lewis b の発現と BabA の有無から病態の違いを説明することも困難であると考えられた。

#### (結論)

欧米から HP 菌側の病原性因子の BabA、CagA が消化性潰瘍、胃癌に強く関連しているという報告があるが、本邦においてはそれと一致せず、*babA 2* 遺伝子の陽性頻度は *cagA* 遺伝子の陽性頻度と同様に欧米のそれより高く、また、それらの有無と臨床病態との関連も認められなかった。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 皆 川 知 紀

副 査 教 授 浅 香 正 博

副 査 教 授 小 林 邦 彦

学 位 論 文 題 名

## Clinical Relevance of the *babA2* Genotype of *Helicobacter pylori* in Japanese Clinical Isolates

(本邦におけるヘリコバクター・ピロリ臨床分離株の  
*babA2* 遺伝子型と病態との関連)

ヘリコバクター・ピロリ（以下HP）は胃に感染し、消化性潰瘍、胃癌などを生じることが知られている。これらの病態の発生には菌側の要因と感染者側の要因とが関連している。菌側の要因として胃上皮細胞に接着する能力が重要で、Lewis b 抗原に結合する接着因子 BabA がその中でも重要であり、それを特異的にコードしているのは *babA2* 遺伝子であることが知られている。そして、欧米では *babA2* 遺伝子の有無とHPの代表的な病原性遺伝子である *cagA* (cytotoxic antigen A) 遺伝子の有無には相関があり、また、*vacAs1* (vacuolating toxin A) 遺伝子を含めたそれら3つ共に陽性な菌株は消化性潰瘍や胃癌との強い相関があることが報告されている。今回、本邦における臨床分離株の *babA2* 遺伝子の存在頻度を検討し、併せて *cagA* 遺伝子、*vacAs1* 遺伝子および臨床病態との関連を検討した。

179例（男性117例、女性62例、平均年齢48.6歳）の患者（胃潰瘍45例、十二指腸潰瘍41例、胃癌40例、胃MAL Tリンパ腫11例、NUD；Non-ulcer dyspepsia42例）の胃粘膜より分離培養したHP菌株を対象とした。各HP菌体よりDNAを抽出し、*babA2* 遺伝子の有無は特異的に反応するプライマーを用いてPCR法にて検討し、*cagA* 遺伝子の有無を、PCR法およびサザンブロット法にて検討し、*vacAs1* 遺伝子の有無をPCR法にて検討した。*babA2* 遺伝子は84.9%、*cagA* 遺伝子は96.1%が陽性と判定された。また、*babA2* 遺伝子陽性の96.1%が *cagA* 遺伝子陽性で、*babA2* 遺伝子陰性の96.3%が *cagA* 遺伝子陽性で、これらより *babA2* 遺伝子の有無と *cagA* 遺伝子の有無には相関は認められなかった。そして、これらの遺伝子の有無と病態との関連は、*babA2* 遺伝子陽性率は、胃潰瘍84.4%、十二指腸潰瘍85.4%、NUD81%、胃癌90%、胃MAL Tリンパ腫81.8%、*cagA* 遺伝子陽性率は、胃潰瘍95.6%、十二指腸潰瘍95.1%、NUD97.6%、胃癌100%、

胃MAL Tリンパ腫81.8%で、どの病態についても *babA 2* 遺伝子および *cagA* 遺伝子の有無と相関は認められなかった。また、*vacAs 1* 遺伝子陽性率は、胃潰瘍91.1%、十二指腸潰瘍97.6%、NUD97.6%、胃癌97.5%、胃MAL Tリンパ腫100%で、どの病態とも関連は認められなかった。そして、これら3つ共に陽性な遺伝子型も病態との関連は認められなかった。

さらに、組織学的検討による Lewis b の胃上皮細胞における発現頻度は本邦および欧米の報告において高い（75%～95%）が、その発現とHPの接着とは関連性がないとの報告もある。これらより、宿主側の Lewis b の発現と BabA の有無から病態の違いを説明することも困難であると考えられた。また、HPの接着能の違いを *babA 2* 遺伝子陽性および陰性株と胃上皮細胞を用いて検討した結果、*babA 2* 遺伝子陽性株の方が陰性株より接着能は強かった。しかし、*babA 2* 遺伝子陰性株も胃内に存在することより、HPの他の接着因子も関与していることも考えられ、その一つである *hpaA* 遺伝子についてその有無をPCR法にて検討したがすべての株において陽性であったことより、これらの他の接着因子により *babA 2* 遺伝子陰性株も胃に持続感染しうることが示唆された。

本研究において、本邦においては、*babA 2* 遺伝子の陽性頻度は *cagA* 遺伝子、*vacAs 1* 遺伝子の陽性頻度と同様に欧米のそれより高く、また、それらの有無と臨床病態との関連も認められないことが示された。

公開発表にあたって、副査の小林教授から、HPの他の接着因子や他の Lewis 抗原の有無について、接着と病原性との関連、Host 側の Lewis b 発現の欧米と本邦との違い、菌側の遺伝子型の違いと人種の違いとの関連、HPの胃癌発癌に及ぼす人種差について質問があった。これに対し申請者は、HPの他の接着因子や Lewis X/Y 抗原があること。また、接着は病原性発現にどのように関わるかを説明し、Host 側の Lewis b 発現は欧米と本邦とは変わらないこと、菌側の遺伝子型の違いと人種の発生との関わりを *vacA* 遺伝子の解析による報告を説明し、胃癌発生率の人種による違いを説明した。次いで浅香教授から、BabA の人種差、胃癌発癌に対するHP役割、BabAの接着以外に上皮細胞の形態や機能に与える影響の有無について質問があった。これに対し申請者は、BabA の人種差の報告は未だないこと、HPの胃癌発癌の機序、BabAは接着以外に直接細胞に与える影響は考えにくいことを回答した。最後に主査の皆川教授からは、HPと人種との関連、他の動物種との関連について質問があった。これに対し申請者は、人種の発生とHPの *vacA* などの様々な遺伝子型の違いなどによる幾つかの仮説を挙げて説明し、他の動物種とのいわゆる zoonosis の報告は現在のところ少ないと回答した。

本研究は、本邦におけるHPの接着因子BabAの有無と *cagA* 遺伝子、*vacAs 1* 遺伝子の有無との関連、病態との関連を初めて検討した点で優れた臨床研究であると思われる。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。