

Title	非侵襲試験法による不顕性感染Helicobacter pyloriの分子疫学的検討
Author(s)	佐々木, 正大
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/54138">https://hdl.handle.net/11094/54138</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	佐々木 正 大
博士の専攻分野の名称	博士（保健学）
学位記番号	第 23264 号
学位授与年月日	平成21年4月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学位論文名	非侵襲試験法による不顕性感染 <i>Helicobacter pylori</i> の分子疫学的検討
論文審査委員	(主査) 教授 山本 容正 (副査) 教授 山村 卓 教授 牧本 清子

### 論文内容の要旨

*Helicobacter pylori*は全世界人口の50%以上に感染していると推測されているグラム陰性らせん状である細菌である。本菌の持続感染は、胃炎ならびに消化器潰瘍の原因のみならず胃癌の発生と進展にも強く関与していることが示唆されている。従って、本菌感染の実態、特に不顕性感染の解明は、胃癌における*H. pylori*感染関与の解析に必須である。

現在、*H. pylori*感染の診断には、成績の信頼性および感度が優れていることから尿素呼吸法が広く用いられているが、特殊機器を使用する必要があるなどの理由により途上国やフィールド調査における疫学的な解析には不向きである。一方、血中の抗*H. pylori*抗体を検出する血清診断法は疫学研究に多用されているが、*H. pylori*を直接検出するのではなく、宿主の*H. pylori*への免疫応答を検出するため、現在の感染状態を反映していない等の難点がある。本研究で使用した糞便中の*H. pylori*抗原に対する免疫検出法は、現在の感染状態を反映する利点に加え、検体収集の容易性、特殊な機器を必要としない。さらには、菌の遺伝学的解析へと発展させることが可能になるなど疫学的解析法としては有用な試験法である。

従来の研究より、消化器疾患と病原因子*cagA*陽性*H. pylori*との関連性が強く示唆されている。近年の研究より、病原因子*CagA*の産生に関与する*cagA*遺伝子には多くの遺伝子型が有り、その中でも特定遺伝子型、特に東アジア型*cagA*は他の遺伝子型に比し強い病原性を有することが明らかとなった。すなわち、*cagA*に注目した*H. pylori*の病原性を検討する場合、*cagA*陽性もしくは陰性のみでは不十分で、*cagA*の遺伝子型の解析まで検討することが求められている。しかしながら、*H. pylori*の遺伝子型を検討するには、生検等の侵襲性試験により菌を分離培養しその解析を行うことが必要とされていたことから、不顕性感染している*H. pylori*の遺伝子型に関する検討はほとんど行われていなかった。

近年、糞便中のPCR阻害物質を最小限にする効果的な細菌DNA抽出法が開発され、糞便中の細菌DNAを用

いた細菌の遺伝子解析が可能となった。このことから糞便中の*H. pylori*抗原に対する免疫検出法と糞便中の細菌DNAの抽出解析を組み合わせるにより、効率的な*H. pylori*の遺伝子型解析が可能となった。本研究ではエクアドル、パナマ、タイ、日本の健康人を対象とした*H. pylori*抗原の検出と背景因子との関連性の検討、および*H. pylori*の病原因子*cagA*の遺伝子型別解析の検討を行い、胃癌との関連性の検討を行った。

その結果、エクアドルとパナマにおいて、健康人に不顕性感染を起こしている*H. pylori*の感染率はエクアドルでパナマより高かった。また、*cagA*陽性比率もエクアドルで高かった。また、年齢、性別、地域及び飲酒と感染率との間に関連性を認められたが、それ以外の生活因子、病歴等では関連性が認められなかった。

一方、タイと日本での比較検討より、両国での*H. pylori*感染率に差異は認められないものの、日本では*cagA*保有率ならびに東アジア型*cagA*の保有率がタイに比べ有意に高いことが明らかとなった。

4カ国間での比較では、*H. pylori*感染率や*cagA*保有率に比べ、東アジア型*cagA*保有率は、胃癌罹患率と強い相関性が有ることが判明した。

以上の結果より、健康人における東アジア型*cagA*保有*H. pylori*感染は胃癌発生及びその進展におけるリスクファクターとして重要であることが示唆された。胃癌罹患率が高い国々では、胃癌予防における適切な公衆衛生政策が必要とされている。本研究により得られた結果より、東アジア型*cagA*の簡易検査キットの開発と健康人に対するスクリーニングは、*H. pylori*の除菌療法と合わせ公衆衛生政策上重要な事項になるものと思われる。

### 論文審査の結果の要旨

*Helicobacter pylori*の病原因子である*cagA*遺伝子には遺伝子多型が知られており、特に東アジア型*cagA*は他の遺伝子型に比し強い病原性を有することが報告されている。しかし、感染している者の遺伝子型性状を検討するには、生検等の侵襲性試験により菌を分離することが必要とされているため、健康人に感染している*H. pylori*の遺伝子型に関する検討はほとんど行われていなかった。

本研究では、糞便中*H. pylori*抗原に対する免疫検出法と糞便中の細菌DNAの抽出法を組み合わせた解析法を確立した。また、本解析法を用い4カ国の健康人を対象とした*H. pylori*抗原の検出と背景因子との関連性の検討ならびに*H. pylori*抗原陽性を示した*H. pylori*保菌者における*cagA*遺伝子型別解析を行い、胃癌との関連性の解析を行った。

その結果、東アジア型*cagA*保有率は、胃癌罹患率との間に強い相関性を認めた。このことは、健康人における東アジア型*cagA*の保有は胃癌のリスクファクターとして重要であり、そ

の検出は公衆衛生政策上重要であると思われる。

以上のことより、本論文は博士(保健学)の学位授与に値するものと考えられる。