

<特集「日常診療における感染症のトピックス」>

日常診療における感染症のトピックス

—*Helicobacter pylori* 感染について—

山 岡 吉 生

大分大学医学部 環境・予防医学講座*

Helicobacter Pylori Injection

Yoshio Yamaoka

Department of Environmental and Preventive Medicine, Oita University Faculty of Medicine

抄 録

Helicobacter pylori (*H. pylori*) が Warren と Marshall によってヒトの胃粘膜から分離培養されてから 25 年以上の月日が経過し、今や *H. pylori* が胃炎を引き起こし、消化性潰瘍の発症にも深く関与していることを疑う研究者は皆無である。さらに近年、*H. pylori* 感染は胃癌や胃 MALT リンパ腫の原因とも考えられるようになってきた。このような背景の中、日本ヘリコバクター学会では、2009 年 1 月、6 年ぶりに診断・治療ガイドラインが改訂され、すべての *H. pylori* 感染者を除菌すべきであるという大胆な見解がなされた。今回、新しいガイドラインについて説明すると同時に、*H. pylori* 感染者すべてが消化性潰瘍や胃癌になるのではない理由について、菌側の病原因子の立場から説明を加える。

キーワード：*Helicobacter pylori*, 診断と治療のガイドライン 2009, 病原因子。

Abstract

It has passed more than 25 years after the modern discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) isolated from human gastric mucosa by Warren and Marshall. Currently, it is confirmed that *H. pylori* induced gastric inflammation and is definitely involved in the development of peptic ulcer diseases. Recently, *H. pylori* infection is also known to be involved in the development of gastric cancer and gastric MALT lymphoma. In these situations, the guideline for *H. pylori* management by the Japanese Society for Helicobacter Research has been revised dramatically in January 2009 after the interval of 6 years. Importantly, all infected persons are recommended to receive eradication therapy irrespective of the clinical outcomes. In this review, I explain the new guideline in detail. In addition, I also explain the reason why only a fraction of infected persons develop peptic ulcers and gastric cancer by introducing the importance of *H. pylori* bacterial factors.

Key Words: *Helicobacter pylori*, The guideline for *H. pylori* management in 2009, Virulence factors.

ガイドラインの必要性と ガイドライン 2009 にいたる背景

H. pylori 感染が、消化性潰瘍、胃癌や胃 MALT リンパ腫の原因と考えられるようになり、日本でも 90 年代より、除菌の必要性が論じられていた。わが国での感染率は約 50% で、さらに *H. pylori* 感染者すべてが消化性潰瘍や胃癌になるのではなく、感染者の 95% 以上は、このような疾患を一度も発症することなく一生を終えることから、すべての感染患者を除菌することは不可能かつあまり意味のないこととも考えられていた。そこでまず、*H. pylori* 感染の関与がほぼ確実である胃・十二指腸潰瘍患者の除菌を推奨しようという動きから、日本ヘリコバクター学会では、除菌の適応疾患についてのガイドライン作成に取り掛かることとなった。こうして 2000 年にできた第 1 回ガイドラインは保険適用を視野に入れた、実地診療に使用可能な内容で、診断法、治療法についても記載されたが、全体として国際的見地からすると保守的な、斬新さの少ないガイドラインとなった。しかしこのガイドラインを、当時の厚生省は重要視し、2000 年 11 月ついに胃・十二指腸潰瘍患者に対する除菌治療が保健適応となり、治療法に関しても、ガイドラインを考慮したものとなった（例えばクラリスロマイシンの使用量が、ガイドラインどおり、国際的基準より少量に設定された）。

一方、2003 年の第 2 回ガイドラインでは、除菌の適応疾患に、胃・十二指腸潰瘍に加えて胃 MALT リンパ腫を加え、さらに早期胃癌に対す

る内視鏡治療後、萎縮性胃炎、過形成性ポリープを除菌の望ましい疾患とした。保険適用をめざした最初のガイドラインより一歩進んで、これからあるべき除菌適応疾患についても言及した国際レベルのガイドラインとなったわけである。

2003 年当時はまだ、*H. pylori* 感染と胃癌の関係について、疑心暗鬼をいただく研究者も多かったが、徐々にその関連性が明らかとなってきた。特に 2008 年、わが国で行われた大規模多施設臨床試験の結果が Lancet に報告され、*H. pylori* 除菌が胃癌の抑制につながるという明確な答えが出された¹⁾。すなわち、早期胃癌に対する内視鏡切除術を受けた患者を除菌群、非除菌群に無作為に分け、3 年後の異時性再発を調べたところ、除菌群は明らかに再発を抑制したという結論であった。この報告を受け、日本ヘリコバクター学会では、ガイドラインの大胆な見直しを行うこととなった。

H. pylori 感染の診断と 治療のガイドライン 2009 改訂版

1. 推奨グレードとエビデンスレベル

本ガイドラインにおける推奨グレードはレベル A（強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる）からレベル D（無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる）までの 5 段階に分類される（表 1）。推奨グレードの強さの決め方は、エビデンスレベル、エビデンスの数と結論のばらつき、臨床的有効性の大きさ、適応性、害やコストなどに関するエビデンスを総合的に勘案して決められるが、

表 1 推奨グレード分類

レベル	内 容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる
C1	科学的根拠がないが、行うことを考慮してもよい
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

本ガイドラインでの推奨グレードの決定には、保険適応については考慮に入られていない。診療ガイドライン作成におけるエビデンスレベルは、レベル I からレベル VI までに分類される(表 2)。

2. H. pylori 除菌治療の適応

新ガイドラインでは、“H. pylori 感染症”をすべて推奨グレードのレベル A とした。H. pylori 感染は萎縮性胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃癌、胃 MALT リンパ腫、胃過形成性ポリープなどさまざまな上部消化管疾患を引き起こすことが明らかにされており、感染者全員がこれらの疾患を併発するものではないが、感染者は疾患併発リスクの高い集団と考えられる。除菌成功は、組織学的胃炎の改善とその後発症する疾患の予防に結びつくことが期待されるわけで、特にわ

が国における最も大きな課題である胃癌の予防にも大きな貢献がなされる可能性が高いと考えられる。このような理由から“H. pylori 感染症”が除菌適応とされた。

3. 疾患別エビデンスレベル

“H. pylori 感染症”をすべて除菌推奨グレードのレベル A としたが、疾患によって、その関連性の科学的根拠が異なるため、今回のガイドラインでは、各疾患について、その除菌効果に関する論文を検索・検討し、エビデンスレベルを付記した(表 3)。例えば、胃 MALT リンパ腫は、エビデンスレベル III にとどまった。H. pylori 陽性胃 MALT リンパ腫の約 60~80% は除菌によって病理組織学的所見の改善、内視鏡所見の改善、リンパ腫の退縮がみられ²⁾、効果は明らかにされているが、疾患の頻度、特殊性もあって、

表 2 診療ガイドライン作成におけるエビデンスレベルの分類

レベル	内 容
I	システマティックレビュー／メタ解析
II	1 つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IVa	分析疫学的研究 (コホート研究)
IVb	分析疫学的研究 (症例対照研究, 横断研究)
V	記述的研究 (症例報告やケースシリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

表 3 疾患別エビデンスレベル

レベル	内 容
1	胃潰瘍・十二指腸潰瘍 (エビデンスレベル I)
2	胃 MALT リンパ腫 (エビデンスレベル III)
3	特発性血小板減少性紫斑病 (エビデンスレベル I)
4	早期胃癌に対する内視鏡治療後胃 (エビデンスレベル II)
5	萎縮性胃炎 (エビデンスレベル I)
6	胃過形成性ポリープ (エビデンスレベル II)
7	機能性ディスペプシア (エビデンスレベル I)
8	その他の疾患 1) 逆流性食道炎 gastro-esophageal reflux disease (GERD) (エビデンスレベル I) 2) 鉄欠乏性貧血 (エビデンスレベル III) 3) 慢性蕁麻疹 (エビデンスレベル III)

プラセボを対象としたランダム化試験は困難であり、高いエビデンスレベルの臨床試験が未だ実施されていないことが低いエビデンスレベルにとどまった理由の一つである。早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃に関しては、上記のように日本で、多施設無作為化臨床試験が施行され、除菌による異時性発癌の抑制効果が確認されたことから¹⁾、除菌治療が強く勧められる疾患とされるが、除菌後の異時性発癌の発症も報告されており、慎重な長期経過観察が必要である。

さらに、今回のガイドラインで注目すべき点は、萎縮性胃炎をエビデンスレベル I としたことである。萎縮性胃炎の特徴である胃粘膜の萎縮や腸上皮化生の除菌による可逆性については意見が分かっていたが、わが国における大規模無作為化臨床試験の中間報告では組織学的な萎縮スコア、腸上皮スコアの改善を認めている。また上記のように萎縮性胃炎を背景に有する早期胃癌の内視鏡的治療後胃を対象とした無作為比較試験でも除菌により異時性胃癌発症の抑制効果が確認されており、萎縮性胃炎は除菌治療が強く勧められる疾患とされた。

4. 診断法について

診断法については新ガイドラインで目新しいことは少ない。従来用いられている 1) 培養法, 2) 鏡検法, 3) 迅速ウレアーゼ試験, 4) 抗 *H. pylori* 抗体測定法, 5) 尿素呼吸試験 (UBT),

6) モノクロナール抗体を用いた便中 *H. pylori* 抗原測定法の 6 種の検査法に大きな変更点はない。前回のガイドラインまでは治療を前提とした場合のみ検査を施行することとしていたが、今回のガイドラインでは、この条件が削除された。また偽陰性を防ぐための検査前のプロトンポンプ阻害剤 (PPI) などの内服中止期間が 4 週間から 2 週間と短縮された。除菌判定は除菌 (治療薬中止) 後、4 週以降におこなう点は変更ない。

5. 除菌法について

治療法に関しては、ガイドラインは、一貫して保健適応に従っており、PPI+アモキシシリン (AMPC)+クラリスロマイシン (CAM) が推奨され、2000 年版では、PPI としてランソプラゾール (LPZ) だけであったものが、2003 年版では、保健適応認可に伴いオメプラゾール (OMZ) が追加、2009 年版で、ラベプラゾール (RPZ) が追加された。わが国における一次除菌治療の保険適応治療薬を表 4 に示す。

最近、1 次除菌不成功例が増加しており、2 次除菌法の必要性についての研究が世界中でなされ、特に CAM のかわりにメトロニダゾール (MNZ) を用いると除菌率が高まるというエビデンスが徐々に高まってきた。そこでついに 2007 年 8 月には、PPI+AMPC+MNZ の 2 次除菌が保健適応となり、90%前後の良好な除菌率を示している (表 4)。しかし不成功例も少な

表 4 保健適応治療薬

1 次除菌治療の保健適応治療薬	
1 ランソプラゾール (30mg)	1Cap (錠) を 1 日 2 回 または
オメプラゾール (20mg)	1 錠を 1 日 2 回 または
ラベプラゾール (10mg)	1 錠を 1 日 2 回
2 アモキシシリン (250mg)	3Cap (錠) を 1 日 2 回
3 クラリスロマイシン (200mg)	1 錠または 2 錠を 1 日 2 回
以上 1-3 の 3 剤を朝、夕食後に 1 週間投与する。	
2 次除菌法の保健適応治療薬	
1, 2 は 1 次除菌治療と同じ	
3 メトロニダゾール (250mg)	1 錠を 1 日 2 回
以上 1-3 の 3 剤を朝、夕食後に 1 週間投与する。	

らず存在し、今後三次除菌の検討の必要性も示されている。

除菌不成功の原因として最も重要なのはCAM耐性菌の増加であり、CAM耐性率の上昇は小児科、呼吸器科、耳鼻科領域などでのCAM使用例が増加しているためと考えられている。

6. ガイドライン 2009 改訂版の問題点など

今回のガイドラインでは、初めて“*H. pylori* 感染症”との概念が記述され、これまでのガイドラインより積極的な除菌適応が示されている。しかし、わが国では医療保険の縛りがきびしく、ガイドラインの勧める診療が保険を利用して行えないことは大きな問題である。保険診療の適応症の制限から、多くの *H. pylori* 感染者は除菌療法の恩恵を受けられていない。今年になり、日本ヘリコバクター学会では認定医制度が開始された。*H. pylori* 除菌の利点・欠点をよく理解した医師が増えるのは有意義なことであり、保険診療外で治療を行ういわゆるピロリ菌外来も増えているが、期待すべきことはなんと言っても、近い将来ガイドラインに沿った診療が保険診療でできることである。すべての感染者に保険診療で除菌ができれば、将来の消化性潰瘍や胃癌発生の抑制に大きな効果をもたらすと考える。

H. pylori 病原因子

すべての感染者に保険診療で除菌ができれば素晴らしいことであるが、*H. pylori* 感染者がすべて消化性潰瘍や胃癌になるのではないことも、理解しておくべき事実である。欧米の一部の国やアフリカ諸国では *H. pylori* 感染率は高いにもかかわらず、胃癌の発症率は、東アジア諸国に比べかなり低い。さらに同じ東アジア内でも、南方にいくほど胃癌の発症率は低くなる。このような疾患パターンの地域差は何に起因するのであろうか？さらに *H. pylori* 感染は、胃癌と十二指腸潰瘍という対極にある疾患のどちらにも関与すると考えられているが、その理由はなにに起因するのであろうか？

この2つの謎を解明するため、*H. pylori* の病原因子：サイトトキシン関連遺伝子 (cytotoxin-

associated gene: *cagA*)、空胞化毒素遺伝子 (vacuolating cytotoxin gene: *vacA*)、外膜炎タンパク遺伝子 (outer inflammatory protein gene: *oipA*)、および十二指腸潰瘍誘導遺伝子 (duodenal ulcer promoting gene: *dupA*) に注目して概説する。

1. CagA

現在最も研究の進んでいる病原遺伝子は *cagA* である。*H. pylori* には *cagA* 陽性菌と陰性菌が存在し、*cagA* 陽性菌は陰性菌に比べ病原性が強いと考えられている。動物実験では、野生株感染スナネズミでは胃癌が発症したが、*cagA* 変異菌感染スナネズミでは、発症しなかったという報告があり³⁴⁾、さらに最近、CagA タンパクを人為的に導入したトランスジェニックマウスの一部に、胃癌などの悪性疾患が認められたという報告もある⁵⁾。これらの事実から CagA が細菌由来発癌物質であることがほぼ認められている。欧米では *cagA* 陽性菌に感染した人は *cagA* 陰性菌に感染した人に比べ消化性潰瘍・胃癌のリスクが高まると報告されている⁶⁾。しかしわが国を含めた東アジアでは、*cagA* 陽性菌が菌全体の90~100%を占め、*cagA* の有無で病態の違いを説明することは困難である⁷⁾。

興味深いことに *cagA* 遺伝子の後半部分には繰り返し配列が存在し、その繰り返し数によって分子量に差が生じると考えられている⁸⁾。われわれはその部位に注目し、繰り返し配列の重要性を世界に先駆けて報告してきた⁹⁻¹¹⁾。繰り返し配列には第1繰り返し、第2繰り返しの2種類存在し、第2繰り返し配列の塩基配列は、東アジア菌と欧米菌では、全く異なっていた⁹⁻¹²⁾ (図1)。東アジア菌では、19アミノ酸からなる第1繰り返し配列 (FR) が存在した後、54アミノ酸からなる第2繰り返し配列 (東アジア型: EASR) が続く。一方欧米菌では第1繰り返し配列は同様であるが、第2繰り返し配列は34アミノ酸からなっていた (欧米型: WSR)。興味深いことに、東アジア菌、欧米菌ともに第2繰り返し配列が胃癌と関連を持つことがわかった⁹⁻¹⁰⁾。すなわち日本人155人の検討では、十二指腸潰瘍、慢性胃炎例ではすべて EASR を1回

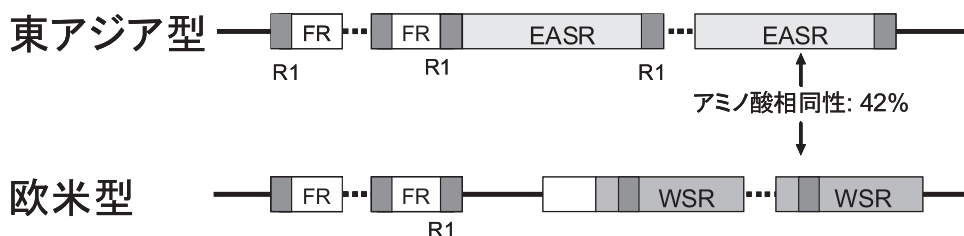


図1 東アジア型と欧米型の *cagA* 遺伝子配列のシェーマ. R1 はアミノ酸配列 EPIYA を示し第2 繰り返し配列における R1 の Y が重要なチロシリン酸化部位である. FR は First Repeat (第1 繰り返し配列) を示し, 第2 繰り返し配列は東アジア型 (EASR: East Asian Second Repeat) と欧米型 (WSR: Western Second Repeat) では全く遺伝子配列が異なる. Yamaoka Y et al. 1999 より改変引用.

しか持たなかったが, 胃癌例では 20% に EASR を 2 回持つ菌がみられた. アメリカ合衆国およびコロンビア由来菌の検討では, 通常 WSR は 1 回であったが, 胃癌症例では WSR を 3 回以上持つ症例がやはり 20% 弱に認められ, さらに WSR を 3 回以上持つ症例では, 有意に胃粘膜萎縮, 腸上皮化生の程度が高度であった. これらの事実は, その後多くの欧米での追試でも確認されている. 一方, 東アジアでは EASR を 2 回持つ菌は疾患にかかわらず稀なことが多く, 繰り返し配列の数だけで十二指腸潰瘍と胃癌を区別するのは困難なことが多い.

さらに *cagA* 遺伝子の後半部分の繰り返し配列のみならず, *cagA* 全域において, 東アジア菌と欧米菌では明らかに遺伝子構造が異なっていることをわれわれは証明している¹²⁾. われわれは東アジア型の *cagA* をタイプ 1, 欧米型をタイプ 2 と命名しているが¹²⁾, *cagA* の遺伝子配列の相違で疾患パターンの地域差を説明できる可能性があることは, 非常に興味深い. われわれのタイの検討では, タイではタイプ 1 とタイプ 2 の菌に感染している割合が約半々であるが, 胃癌症例では胃炎例に比べ, タイプ 1 の菌に感染している割合が民族などで補正しても有意に高かった¹³⁾. 日本国内でも沖縄にはタイプ 2 の *cagA* が存在し, タイプ 2 の菌に感染した人には胃癌の発症率が少ないという報告もある¹⁴⁾.

2. VacA

cagA の次に研究の進んでいる遺伝子は *vacA*

で, 空胞化毒素をコードする. 1995 年, Atherton らは, *vacA* 遺伝子のシグナル領域 (signal: s) および中央領域 (middle: m) に塩基配列の変異が集中し, この 2 カ所に変異があるとサイトトキシン活性が消失すると報告した¹⁵⁾. 彼らは, シグナル領域を s1, s2 の 2 タイプに, 中央領域を m1, m2 の 2 タイプに分類し, s1/m1 株は高いサイトトキシン活性を有し, 一方, s2/m2 株は活性がないと報告した. なお s2/m1 株は極めて稀である¹⁵⁾¹⁶⁾. 欧米では s1 や m1 タイプの菌に感染した人は消化性潰瘍, 胃癌のリスクが高まるという報告が多いが, 東アジアでは, s1 タイプの菌がほとんどで, s 領域のタイプで病態の違いは説明できない⁷⁾¹²⁾. しかし m 領域に関しては, 日本や韓国など北部では m1 が多く, 台湾やベトナムなど南部に行くにつれて m2 が多くなる. 胃癌の発症率は同じ東アジアでも北部で高いことから, m 領域が東アジアにおける疾患パターンの地域差に関与している可能性もあり, 興味深い.

3. OipA

われわれは 2000 年に, 炎症性サイトカイン産生に関与する新しい病原因子を発見, OipA と命名した¹⁷⁾. *oipA* 遺伝子のシグナル領域には CT の繰り返し配列があり, slipped strand repair 機構により, フレームシフトが起こり産生タンパクの抗原性を規定している. すなわち CT の繰り返し数により, スイッチの “on”, “off” が起こり, “on” の場合に機能的 OipA タンパクが

産生される¹⁸⁾。興味深いことに、*oipA* “on” と *cagA* 陽性とは互いに密接にリンクしている (相関係数=0.82)⁶⁾。*cagA* は *vacA* s 領域ともリンクしており¹⁹⁾、これらが互いに密接にリンクしていることは、何らかの生物学的意味があるはずであり、何らかの相互作用をしていると考えられる。これらの因子の中のどれが最も病原性が高いかを論じるより、これらの因子が相乗的に作用しあって、重篤な疾患を導くと考える方がよいのかもしれない。興味深いことに東アジア菌は、われわれが現在まで調べたところすべて *oipA* “on” で機能的 OipA タンパク産生菌である¹⁷⁾。なぜなら *oipA* 遺伝子のシグナル領域の CT の繰り返し配列が半ば崩れており、意図的に菌の進化の過程でスイッチ状態が簡単には “off” にならないように変化したように思える。

4. DupA

ここまで、*H. pylori* の病原遺伝子で特に有名な *cagA*, *vacA*, *oipA* について説明をしてきた。興味深いことにこれらの因子は互いにリンクしているが、これらはすべて胃癌と十二指腸潰瘍という対極にある疾患のどちらにも関与すると考えられている。さらに残念なことに、東アジア菌は、ほとんどが *cagA* 陽性、*vacA* s1 タイプ、*oipA* “on” といわゆる病原性が高いタイプである。しかし考え方を変えると、このことが東アジアの人の胃粘膜炎症の程度、胃癌の発生率が、欧米人に比べ高いことへの間接的な説明になっているのかもしれない。しかしながら、*cagA*, *vacA*, *oipA* は、疾患特異性を持った病原因子ではなく、さらに東アジアで疾患を特定できるマーカーにはなりえない (*cagA* の繰り返し配列の数と、*vacA* m 領域には若干の可能性が残されているが)。そこでわれわれは東アジアでも通用する疾患特異性を持った病原因子の探求を進め、2005年に十二指腸潰瘍を誘導する性質を持ち、しかも胃癌には抑制的に働く可能性のある病原因子を発見、十二指腸潰瘍誘導遺伝子 (*dupA*) と命名した²⁰⁾。*dupA* の陽性率は十二指腸潰瘍由来株で高く、一方胃癌由来株では有意に低いことが証明されている。また *dupA* 陽性菌では胃上皮細胞株に感染した際、炎症性サイ

トカインである Interleukin (IL)-8 の産生が陰性菌感染に比べ高いことも報告されている。*dupA* はいわゆる不安定領域 (plasticity region) と呼ばれる領域に存在し、この領域には病原性に関係していると考えられる遺伝子が多いことから、*dupA* も重要な病原因子である可能性は高い。しかしその後多くの国で *dupA* と疾患との関連について検討が行われたが、関連があるという報告と関連がないという報告が混在しており、今後の検討が必要である。

おわりに

今回、2009年に制定された *H. pylori* 感染の診断と治療のガイドラインについて説明すると同時に、*H. pylori* 感染者すべてが消化性潰瘍や胃癌になるのではない理由について、菌側因子の立場から説明を加えた。今回のガイドラインでは、すべての *H. pylori* 感染者は除菌すべき、といふかなり大胆な提唱がなされた。確かに、除菌により *H. pylori* 感染者がいなくなれば、消化性潰瘍や胃癌発生は極端に減少すると考えられる。では、*H. pylori* 病原因子を調べることは無意味なことであろうか？私はそのようには考えない。日本では上記のようにほとんどが *cagA* 陽性、*vacA* s1 タイプ、*oipA* “on” といわゆる病原性が高いタイプであるが、欧米やアフリカの一部では、*cagA* 陰性、*vacA* s2 タイプ、*oipA* “off” の菌が多数見られ、このタイプの菌に感染している患者の胃粘膜炎症は非常に軽度で、消化性潰瘍や胃癌などの疾患もほとんど見られない。コスト面からも、特に発展途上国では、すべての感染者に除菌を行うことは不可能であり、病原性によって治療方針を変える必要もあると考える。現在では、血清から簡単に抗 CagA 抗体を測定することもでき、今後も病原因子の特定と、その簡易測定法の開発は重要と考える。

文 献

- 1) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 392-397.
- 2) Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, Pan L, Moschini A, De BM, Isaacson PG. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-577.
- 3) Franco AT, Israel DA, Washington MK, Krishna U, Fox JG, Rogers AB, Neish AS, Collier-Hyams L, Perez-Perez GI, Hatakeyama M, Whitehead R, Gaus K, O'Brien DP, Romero-Gallo J, Peek RM, Jr. Activation of beta-catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10646-10651.
- 4) Franco AT, Johnston E, Krishna U, Yamaoka Y, Israel DA, Nagy TA, Wroblewski LE, Piazuelo MB, Correa P, Peek RM. Regulation of gastric carcinogenesis by *Helicobacter pylori* virulence factors. *Cancer Res* 2008; 68: 379-387.
- 5) Ohnishi N, Yuasa H, Tanaka S, Sawa H, Miura M, Matsui A, Higashi H, Musashi M, Iwabuchi K, Suzuki M, Yamada G, Azuma T, Hatakeyama M. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 1003-1008.
- 6) Yamaoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HM, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori oipA* in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin 8 production. *Gastroenterology* 2002; 123: 414-424.
- 7) Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY. Relationship between *Helicobacter pylori iceA*, *cagA*, and *vacA* status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2274-2279.
- 8) Covacci A, Censini S, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D, Macchia G, Massone A, Papini E, Xiang Z, Figura N. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 5791-5795.
- 9) Yamaoka Y, Kodama T, Kashima K, Graham DY, Sepulveda AR. Variants of the 3' region of the *cagA* gene in *Helicobacter pylori* isolates from patients with different *H. pylori*-associated diseases. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2258-2263.
- 10) Yamaoka Y, El-Zimaity HM, Gutierrez O, Figura N, Kim JG, Kodama T, Kashima K, Graham DY. Relationship between the *cagA* 3' repeat region of *Helicobacter pylori*, gastric histology, and susceptibility to low pH. *Gastroenterology* 1999; 117: 342-349.
- 11) Yamaoka Y, Osato MS, Sepulveda AR, Gutierrez O, Figura N, Kim JG, Kodama T, Kashima K, Graham DY. Molecular epidemiology of *Helicobacter pylori*: separation of *H. pylori* from East Asian and non-Asian countries. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 91-96.
- 12) Yamaoka Y, Orito E, Mizokami M, Gutierrez O, Saitou N, Kodama T, Osato MS, Kim JG, Ramirez FC, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* in North and South America before Columbus. *FEBS Lett* 2002; 517: 180-184.
- 13) Vilaichone RK, Mahachai V, Tumwasorn S, Wu JY, Graham DY, Yamaoka Y. Molecular epidemiology and outcome of *Helicobacter pylori* infection in Thailand: a cultural cross roads. *Helicobacter* 2004; 9: 453-459.
- 14) Azuma T, Yamakawa A, Yamazaki S, Ohtani M, Ito Y, Muramatsu A, Suto H, Yamazaki Y, Keida Y, Higashi H, Hatakeyama M. Distinct diversity of the *cag* pathogenicity island among *Helicobacter pylori* strains in Japan. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2508-2517.
- 15) Atherton JC, Cao P, Peek RM, Jr, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995; 270: 17771-17777.
- 16) Letley DP, Lastovica A, Louw JA, Hawkey CJ, Atherton JC. Allelic diversity of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin gene in South Africa: rarity of the *vacA* s1a genotype and natural occurrence of an s2/m1 allele. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1203-1205.
- 17) Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (*oipA*) of *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 7533-7538.
- 18) Kudo T, Nurgalieva ZZ, Conner ME, Crawford S,

- Odenbreit S, Haas R, Graham DY, Yamaoka Y. Correlation between *Helicobacter pylori* OipA protein expression and *oipA* gene switch status. J Clin Microbiol 2004; 42: 2279-2281.
- 19) Fujimoto S, Olaniyi OO, Arnqvist A, Wu JY, Odenbreit S, Haas R, Graham DY, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* BabA expression, gastric mucosal injury, and clinical outcome. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 49-58.
- 20) Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2005; 128:833-848.

著者プロフィール



山岡 吉生 Yoshio Yamaoka

所属・職：大分大学医学部 環境・予防医学講座 教授

略 歴：1990年 3月 京都府立医科大学卒業

1990年 5月 京都府立医科大学第3内科

1991年 4月～1993年 3月 大津市民病院消化器内科

1997年 3月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程卒業

1997年 4月 米国テキサス州ヒューストン, ベイラー医科大学留学

2001年 1月～2001年12月 ベイラー医科大学消化器内科講師

2002年 1月～2004年 9月 ベイラー医科大学消化器内科助教授

2004年10月～現在 ベイラー医科大学消化器内科准教授

2009年 4月～現在 大分大学医学部 環境・予防医学講座教授

専門分野：胃十二指腸疾患

最近興味のあること：ピロリ菌が胃腸疾患を引き起こす原因解明およびピロリ菌を用いた分子疫学

- 主な業績：1. Moodley Y#, Linz B#, Yamaoka Y#, Windsor HM, Breurec S, Wu JY, Maady A, Bernhoft S, Thiberge JM, Phanukoonnon S, Jobb G, Siba P, Graham DY, Marshall BJ, Achtman M. (#: equally contributed) The peopling of the Pacific from a bacterial perspective. Science 2009; 323: 527-530.
2. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, Falush D, Stamer C, Prugnolle F, van der Merwe SW, Yamaoka Y, Graham DY, Prez-Trallero E, Wadstrom T, Suerbaum S, Achtman M. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. Nature 2007; 445: 915-918.
3. Yamaoka Y, Kudo T, Lu H, Casola A, Brasier A, Graham DY. Role of interferon stimulated responsive element-like element in interleukin-8 promoter in *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology 2004; 126: 1030-1043.
4. Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, Blaser MJ, Graham DY, Vacher S, Perez-Perez GI, Yamaoka Y, Megraud F, Otto K, Reichard U, Katzowitsch E, Wang X, Achtman M, Suerbaum S. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. Science 2003; 299: 1582-1585.
5. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Imamura S, Ohno T, Sawai N, Ishimaru A, Imanishi J, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in mice: role of outer membrane proteins in colonization and inflammation. Gastroenterology 2002; 123: 1992-2004.
6. Yamaoka Y, Kikuchi S, El-Zimaity HMT, Gutierrez O, Osato MS, Graham DY. Importance of *Helicobacter pylori* OipA in clinical presentation, gastric inflammation, and mucosal interleukin-8 production. Gastroenterology 2002; 123: 414-424.
7. Yamaoka Y, Kwon DH, Graham DY. A Mr 34,000 proinflammatory outer membrane protein (*oipA*) of *Helicobacter pylori*. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 7533-7538.