

## 綜 説

## 実験動物におけるピロリ菌以外のヘリコバクター属菌

山中 仁 木

信州大学基盤研究支援センター動物実験支援部門

Non-*H. pylori* *Helicobacter* Species Detected in Laboratory Animals

Hitoki YAMANAKA

Division of Animal Research, Research Center for Supports to Advanced Science, Shinshu University

**Key words**: *Helicobacter* species, laboratory animals, mouse, intestinal mucosa

ヘリコバクター属菌, 実験動物, マウス, 腸管粘膜

## I はじめに

実験動物の飼育維持における微生物学的統御は、実験動物の健康、人や環境への感染症拡大防止、および実験結果の再現性を高めるための実験動物の微生物学的品質の維持を主な目的としている。また、人為的遺伝子改変により作出された免疫不全動物が多用される昨今、日和見病原体を含む病原微生物が存在しない飼育環境が求められ微生物学的統御の重要性が増している。実験動物生産業者の多くでは、特にマウスやラットにおいて定期的な検査により specific pathogen free (SPF) として微生物学的品質を保証し販売している。各研究機関の動物実験施設においても SPF 項目を設定し、搬入動物の検疫や定期モニタリング検査を実施し微生物学的統御に取り組んでいるところが多い。

ヘリコバクター属菌には、ピロリ菌以外に病原性を示す菌種が多く存在し、*Helicobacter hepaticus* や *H. bilis* の 2 菌種はマウスに病原性を示す可能性が高いことから、多くの生産業者や研究機関で統御すべき病原体として SPF 項目に挙げられている。一方、この 2 菌種以外にもマウスやラットの他、実験用の中大動物から多くの菌種が検出され病原性について少なからず報告されている。しかし、分離培養が容易でないこともあり広く研究が進められていないのが現状である。本稿では、まずマウス以外の実験動物から検出される

菌種についてヒトへの病原性も含め総説し、続いて実験用マウスから高頻度に検出される菌種とその生体への影響について、我々が得た知見を交えて紹介したい。

本稿を読み一人でも謎多きヘリコバクター属菌に興味を持ち広く研究が進められる一助となればと思う。

## II ヘリコバクター属菌

ヘリコバクター属菌は、グラム陰性で鞭毛を持つらせん状桿菌で、当初カンピロバクター属に分類されていたが、1989年に超微形態学および生化学的性状の違いから独立して分類された。同属菌の中でも *H. pylori* (ピロリ菌) が一般によく知られ、胃炎や胃潰瘍を誘導することが明らかとなり、そのメカニズム解明など研究が最も進められている。一方、ピロリ菌以外の同属菌は、鳥類や哺乳類など様々な動物の消化管から分離され現在41種が分類されている (図1)。これらの菌種は宿主における生息部位が異なり2タイプに分けられる。1つは主に胃に生息する胃内型 (gastric type) で、*H. pylori* の他に *H. bizzozeronii*, *H. felis*, *H. heilmannii*, *H. mustelae*, *H. salomonis*, *H. suis* などが挙げられる。もう一方は、*H. bilis*, *H. canis*, *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. hepaticus*, *H. pullo-rum*, *H. typhlonius* など主に盲腸以下の下部消化管に生息し胆肝系組織からも検出される場合のある腸肝型 (enterohepatic type) である。胃内型は、ウレアーゼを産生し尿素からアンモニアを作り出すことで周囲の低 pH 環境を中和し胃内の過酷な環境で生息することができる。一方、腸肝型の多くはウレアーゼ非産生性であるが、*H. hepaticus* などウレアーゼ産生性

別刷請求先：山中仁木 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学基盤研究支援センター  
動物実験支援部門  
E-mail: hitoki\_y@shinshu-u.ac.jp

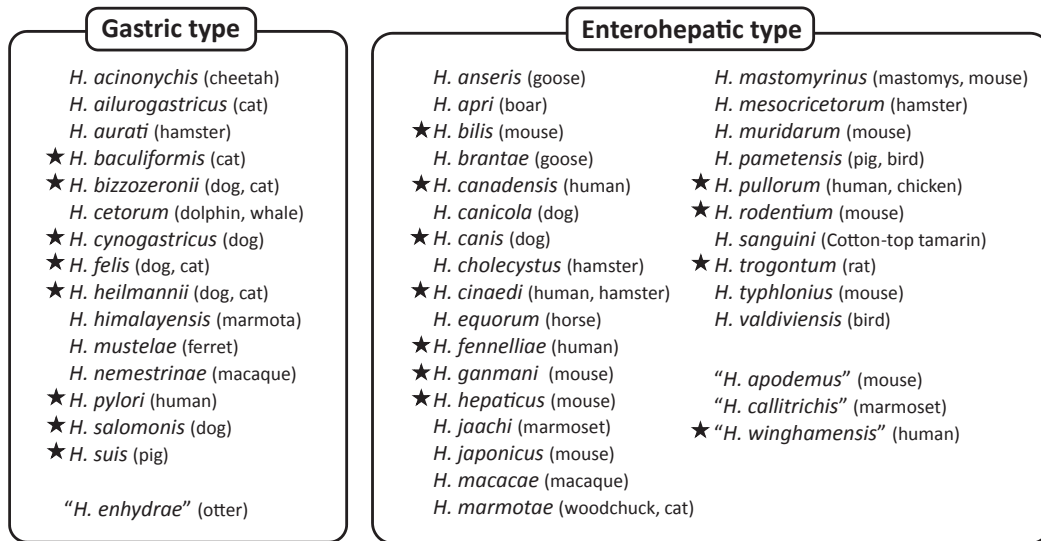


図1 ピロリ菌を含め現在ヘリコバクター属菌に分類される42菌種  
ダブルコーテーション内の菌種は未分類（正式な学名ではない）であり、括弧内は当初分離された動物種を記した。星印は人獣共通感染症菌と考えられている菌種を示している。

の菌種も存在する。腸肝型のウレアーゼ産生菌では産生調節機構が胃内型とは異なり、胆肝系組織への定着など別の役割を持っていると考えられている<sup>12)</sup>。これらの菌種の中には、宿主動物に対し病原性を示し、更に、ヒトに感染し人獣共通感染症菌と認識される菌種も多い。しかし、感染と病態誘導の関係、いわゆる Koch の原則を満たす証明が成された菌種は数少ない。

広く研究が進められていない1つの理由は分離培養が容易ではない点である。通常ヒツジなどの動物血液添加培地やカンピロバクター属菌分離用のスキロー培地などを用いて微好気培養で3～5日培養することで、無色の極小円形あるいはフィルム状のコロニーが確認できる。しかし、水素ガスの有無などが環境や栄養要求性が菌種や菌株によって異なる。また、分離できたとしても条件が悪くなると次第に増殖しなくなる場合が多く安定した継代培養ができるまで注意が必要である。

### III マウス以外の実験動物からの検出

この項ではマウス以外の実験動物を中心に、動物から検出され比較的知見の充実した菌種について紹介する。

#### A 霊長類

ヒトから分離された *H. cinaedi* は、慢性的な下痢症状を示すアカゲザル (*Macaca mulatta*) から検出分離され、その他にイヌ、ネコ、ハムスターからも検

出されている<sup>3)-5)</sup>。同様にヒトから分離された *H. fennelliae* もイヌから検出分離され、2菌種にとってこれらの動物が自然宿主とも考えられる<sup>3)</sup>。これらの2菌はヒトでは大腸炎を誘導し、*H. cinaedi* は蜂窩織炎、髄膜炎、菌血症を起こした患者から分離されている<sup>6)7)</sup>。更に、これらの2菌種を感染させたブタオザル (*Macaca nemestrina*) で下痢を伴う敗血症が観察されるなど<sup>8)</sup>、Koch の原則をほぼ満たす人獣共通感染症菌として認識されている。また、下痢を起こし大腸炎を呈したアカゲザルから *H. macacae* が分離され、同菌を含むヘリコバクター属菌が比較的年齢の高い個体で高頻度に検出される<sup>9)10)</sup>。

*H. suis* もアカゲザルやカニクイザル (*Macaca fascicularis*) の多くで検出されている<sup>11)</sup>。*H. suis* はヒトで胃炎を示す患者からの検出報告も多く、mucosa associated lymphoid tissue (MALT) リンパ腫との因果関係も強く疑われる人獣共通感染症菌として認識されている<sup>12)</sup>。

実験用コモンマーモセットでは、韓国で繁殖維持している健康な個体の約8%で検出分離され、分離した菌を "*H. callitrichis*" として報告している<sup>13)</sup>。一方、米国では約48%の実験用コモンマーモセットで同属菌に感染し、その中で *H. jaachi* の分離を報告している。これらの検出された個体の多くで胆管や胆嚢の炎症あるいは消化管の炎症が観察されている<sup>14)</sup>。日本国内飼養のコモンマーモセットでは、保有状況は不明だ

が同属菌が検出されることが推測される。

## B プタ

*H. suis* が高い頻度で検出され、胃炎や胃潰瘍発症に関係すると考えられている。同菌は、前述のようにヒトでも検出され胃粘膜における炎症誘導や MALT リンパ腫との因果関係が強く疑われている。また、プタと接触機会の多い畜産業やと畜業などの就業者から高い頻度で検出されることから、糞や分泌物からの感染の他、と殺後の枝肉からも菌が検出されることから豚肉食品を介した経口感染も強く疑われている<sup>7)12)</sup>。欧州や韓国の畜産豚から *H. suis* などの同属菌が比較的高い頻度で検出されており<sup>15)16)</sup>、日本の畜産豚においても同様に検出されると推測できる。

最近ではミニプタやマイクロミニプタが実験に用いられているが、ヘリコバクター属菌の保有状況について情報はほとんどないのが現状である。

## C イヌ・ネコ

前述の *H. cinaedi* や *H. fennelliae* の他に、スウェーデンおよび韓国の調査で実験用イヌから *H. bizzoeronii*, *H. heilmannii*, *H. salomonis*, *H. felis*, *H. canis*, *H. bilis* が検出され、病態との因果関係は証明されていないがこれらのイヌの消化管粘膜で炎症像が観察されている<sup>17)-19)</sup>。一方日本では、実験用ではないがペットで約35%のイヌから同様の菌種が検出され感染した個体で胃炎がより重度で下痢を示す割合が高いことを報告している<sup>20)</sup>。国内の実験用イヌも同様の菌種を保有していることが推測される。また、*H. bizzoeronii*, *H. salomonis*, *H. heilmannii*, *H. felis* は国内のペットであるネコからも高頻度に検出されており<sup>21)</sup>、これらのイヌやネコなどペットとの濃厚な接触によりヒトに感染する可能性を示唆している。実際、消化不良や胃炎を示す患者から胃粘膜生検で同様の菌種が検出され、胃 MALT リンパ腫も含めヒトでの病態誘導への関与が強く疑われている<sup>11)22)</sup>。

*H. canis* はイヌやネコ以外にヒツジからも高頻度で検出され大腸粘膜における病態発生への関与が疑われる。また、同菌はヒトからも検出され糞や分泌物あるいはヒツジの肉製品等の食品を介した経口感染が考えられている<sup>23)</sup>。

## D ラット・ハムスター

*H. muridarum* や *H. trogonatum* は、実験用ラットの大腸粘膜から分離されたが、ラットにおける病原性について報告はない。*H. bilis* はマウス以外にラットからも検出され、免疫不全ラット (nude) に感染さ

せると下痢症状を示し盲大腸粘膜で強い炎症像が観察されている<sup>24)</sup>。また、スウェーデンや日本の調査では比較的高い頻度で *H. ganmani* と *H. rodentium* がラットから検出されている<sup>25)26)</sup>。一方現在、主要な生産業者ではラットにおいて *H. hepaticus* および *H. bilis* の2菌種を SPF 項目に挙げており、市販の系統はそれらに感染していないものがほとんどである。

実験用ハムスターでは、シリアンハムスター (*Mesocricetus auratus*) から主に次の4菌種が検出分離されている。*H. aurati* は胃炎を示した個体、*H. cholecystus* は胆管繊維症や膀胱炎を呈する個体からそれぞれ分離された。また、特に異常を認めない個体から *H. mesocricetorum* と *H. cinaedi* が分離されている。これらの菌種の内 *H. cinaedi* 以外はヒトへの感染に関する報告はない<sup>11)</sup>。

野外やペットのげっ歯類は複数の同属菌を保有しており、ヒトや他の動物への感染に reservoir としての役割を果たしていると考えられる<sup>27)28)</sup>。また、ラットやハムスターにおける同属菌の病原性に関する報告は少なく詳細な調査が必要である。

## IV 実験用マウスからの検出

主な実験動物生産業者ではラットと同様に *H. hepaticus* と *H. bilis* を SPF 項目に入れており、市販のマウスではほとんどがこれら2菌種に感染していない。しかし、国内外の企業や研究機関の各研究室独自に作製維持されている遺伝子改変動物ではこれら2菌種を含め同属菌が検出されている<sup>29)30)</sup>。欧州および北米の調査では実験用マウスから、2菌種の他に *H. ganmani*, *H. mastomyrinus*, *H. rodentium*, *H. typhlonius* が検出され<sup>25)31)32)</sup>、日本国内の実験用マウスでは、*H. typhlonius* 以外は欧州および北米の場合と同様の菌種が検出されている。それに加えて、国内飼養マウスから *H. japonicus* が同属菌の中で比較的高い頻度で検出される<sup>32)33)</sup>。*H. japonicus* は、欧米の飼育マウスからは検出されず日本やタイなど主に東アジアで飼養される実験用マウスから検出され、地域特有の菌種と考えられる<sup>34)</sup>。この項では、実験用マウスから主に検出されるそれら7菌種について紹介する。

### A *H. hepaticus*

ピロリ菌以外の同属菌の中では病原性やそのメカニズムの解明が比較的進められている。盲腸以下の下部消化管が主な生息部位と考えられているが、しばしば胆肝組織でも検出される。肝臓における炎症像の程

度からマウス系統によって感受性が異なることが知られ、SCID/Nをはじめ A/J, C3H/HeN, SJL/N および BALB/cAnN は感受性で、C57BL/6N は比較的抵抗性である<sup>35)</sup>。また、雌雄間でも感受性が異なり雄は雌に比べて高感受性である。症状としては、感染初期には限局性の壊死斑やリンパ球やマクロファージの浸潤した非化膿性の炎症像が見られ、その後症状は悪化し肝細胞癌へと発展する場合もある。更に、SCID や Rag2欠損マウスの他、腸炎自然発症モデルである IL-10欠損マウスなど免疫不全マウスに感染すると、盲腸以下の下部消化管で強い炎症を誘導し直腸脱を認める場合もある<sup>36)</sup>。

一方、感染により調節性T細胞を誘導し、また、Toll-like receptor 2シグナルを介してマクロファージのIL-10産生を誘導し炎症反応が制御されることが報告され、同菌による宿主内定着のための免疫回避の他に過剰な炎症反応の制御を担い宿主と相利関係を持つ可能性も考えられる<sup>37)38)</sup>。このように、同菌の病態あるいは寛容誘導など宿主生体における影響について明らかにされつつあるが、常在細菌相の変調 (dysbiosis) を介した間接的病態誘導の可能性も指摘され、未だ不明な点も多い。

### B *H. bilis*

本菌は実験用マウスの肝臓や盲腸以下の下部消化管から分離された。それらの感染マウスは肝臓に炎症を認め、その症状はCBA/CA, DBA/2, C57BL/6の順に重く系統間差が認められた<sup>39)</sup>。また、SCIDマウスを始めRag2欠損マウスなどの免疫不全マウスに感染すると大腸炎を発症し、一部のマウスで肝炎が認められる。最近、*H. bilis*の感染が腸内細菌相の変調 (dysbiosis) を誘導し、それにより他の常在菌に対する宿主防御反応が亢進することで間接的に病態を誘導することを示唆する報告があった<sup>40)</sup>。しかし、それぞれの知見を裏付ける検証は不十分であり、*H. bilis*の病原性およびそのメカニズムは不明な点が多い。

### C *H. ganmani*

オーストラリアで飼養されていた実験用マウスの腸管および肝臓から分離された<sup>41)</sup>。病原性を示す直接的な証拠となる報告はないが、IL-10欠損マウスで腸炎発症を促進することが報告されている<sup>42)</sup>。

### D *H. rodentium*

実験用マウスから分離されたが、マウスにおいて病原性を示す直接的証拠となる報告は少ない。IL-10欠損マウスで腸炎発症を促進し、*H. bilis*あるいは*H.*

*hepaticus*の単独感染時に比べ*H. rodentium*の重複感染により肝炎や大腸炎症状は重症化する<sup>43)44)</sup>。また、IL-10欠損マウスでは、感染により妊娠率および新生子生存率が有意に減少し、繁殖効率の低下を起こすことが報告されている<sup>45)</sup>。

### E *H. typhlonius*

大腸炎を呈するIL-10欠損マウスから分離された。実験的感染によりIL-10欠損およびSCIDマウスで盲腸以下の下部消化管粘膜に炎症を認め、A/JCrマウスでも軽度の盲腸炎を起こす<sup>46)47)</sup>。また、*H. rodentium*の場合と同様に、IL-10欠損マウスで妊娠率および新生子の出生後生存率が低下し繁殖効率に影響することが報告されている<sup>45)</sup>。

### F *H. mastomyrinus*

実験用マウスおよびマストミス (*Mastomys natalensis*)の肝臓あるいは盲腸から分離された。この感染マウスは直腸脱を呈し、マストミスの肝臓では単球や好酸球が浸潤した炎症や壊死像が観察されている<sup>48)</sup>。また、RagあるいはIL-10欠損マウスなど免疫不全動物を用いた感染実験では、*H. hepaticus*感染の場合と比較して盲腸や結腸粘膜における炎症の程度が重度であり、*H. hepaticus*よりも病原性が強いことを示唆している<sup>49)</sup>。

### G *H. japonicus*

2007年に日本国内飼養マウスから未分類のヘリコバクター属菌 (MIT01-6451) として検出報告され<sup>32)</sup>、2017年に*H. japonicus*として同属菌に分類された。盲腸以下の下部消化管が主な生息部位で胆肝組織からも検出される場合がある (図2A)<sup>33)</sup>。また、感染した妊娠SCIDマウスの一部で胎子の感染は認められなかったものの胎盤や子宮などの生殖器から菌遺伝子が検出され、免疫不全では菌が消化管外へ移行することを示唆している<sup>50)</sup>。IL-10欠損マウスにおいて盲腸および結腸粘膜で強い炎症を誘導しcarcinomaも観察されている<sup>51)</sup>。我々の研究では、感染SCIDマウスの約30%で肝臓に巣状壊死が見られ、雄の一部では直腸脱が観察された (図2B) (論文投稿準備中)。更に、BALB/cマウスでは、外見上の症状は認められないものの、感染直後の盲大腸粘膜リンパ球において炎症性 (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) およびヘルパーT細胞 (Th) 1/2/17系サイトカイン発現が亢進し、盲腸粘膜で軽度の炎症像が観察された。発現亢進したサイトカインの中には制御性T細胞系サイトカインであるIL-10も含まれ、それにより軽度の炎症に制御されたと考えられ

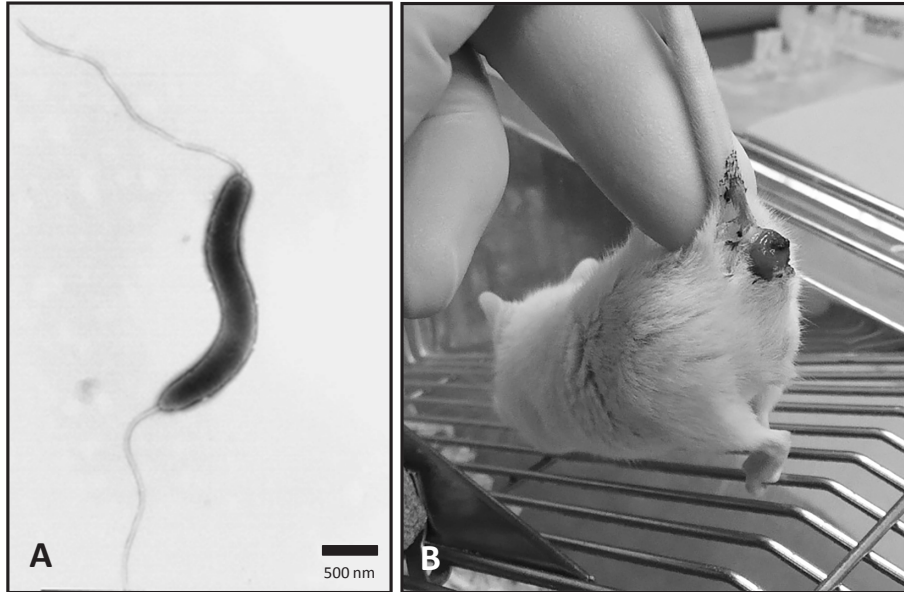


図2 著者らが分離した *H. japonicus* Mu-ngsl株の電子顕微鏡像 (A)。脱肛を示した *H. japonicus* Mu-ngsl株感染 SCID マウス (B)。(論文投稿準備中)

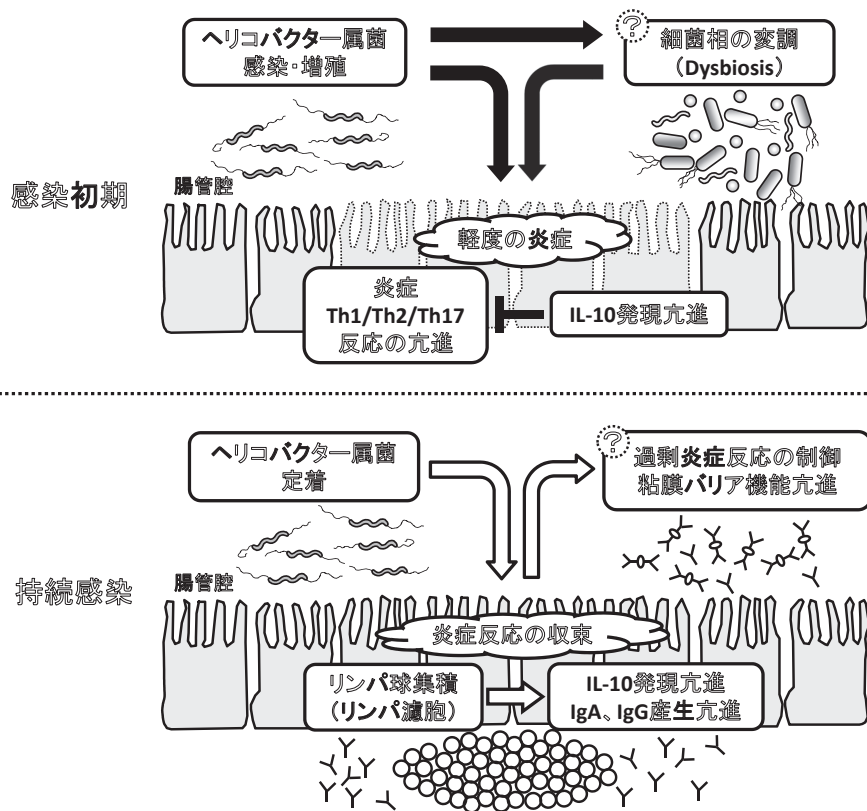


図3 ヘリコバクター属菌感染により考えられる生体への正負の影響

る。その後、感染後長期になると各種サイトカイン発現の亢進は収まり、特異抗体価は上昇するが菌は排除されことなく盲腸以下の下部消化管に生息し続ける。これまでに得られた結果から我々は、本菌は宿主防御

反応を回避し宿主内に生息し続けるとともに、粘膜バリア機能強化など宿主と相利共生関係にある可能性もあるのではないかと考えている (図3) (論文投稿準備中)。

## V 感染経路, 排除方法および病原因子

### A 感染経路および排除方法

口腔内をはじめ, 胃や消化管内容物に菌が検出されることから, 動物—動物, 動物—ヒト間での分泌物あるいは糞便等排出物を介した経口感染が主と考えられる。げっ歯類は食糞することから, 感染マウスの糞を含む床敷きが混入した場合でも感染が起り得る。その他, 前述のように免疫不全マウスにおいて胆肝系や生殖器系組織など消化管外への菌の移行が認められる。直接的証拠はないが特に免疫不全状態で稀に胎盤, 産道, あるいは乳汁を介して胎子や新生子に感染する可能性も考えられる。感染した親から出生した非感染の新生子は, 当然のことながら出生後数日経つと徐々に同腹子で感染を認め, 親からの口—口あるいは糞—口感染によると考えられる<sup>50)</sup>。

感染動物から同属菌を排除する方法として, 中大動物ではアモキシリンを始めとする抗菌薬の投与が実際に行われている。一方, 実験用マウスでも抗菌薬投与による排除が試みられているが, 耐性菌の出現や腸内細菌叢の変化による生理反応への影響を考慮する必要がある。そこで, 前述の感染経路を踏まえ次の方法が考えられる。出生直後の新生子あるいは帝王切開により摘出した胎子を非感染の里親に哺育させる, あるいは受精卵からの個体復元の実施である。

### B 病原因子

抗原性を示すリポ多糖 (LPS) や鞭毛の他, cytolithal distending toxin (CDT), タイプVI分泌系タンパクが挙げられる。CDTは, A・B・Cの3つのサブユニットで構成されるAB型毒素の1種である。DNase I様活性を持つBサブユニットが主に細胞毒性活性を示すと考えられており, AおよびCサブユニットにより細胞内に送り込まれ, DNA切断を起こし細胞周期の停止およびアポトーシスを誘導する。CDTは, ヘリコバクター属菌以外にもカンピロバクター属, サルモネラ属, シゲラ属菌も産生することがわかっている。ヘリコバクター属菌の中では, *H. hepaticus*, *H. bilis*, *H. cinaedi*, *H. canis*, *H. mastomyrinus*, *H. pullorum*, *H. japonicus* が産生能を持つ。産生されるCDTは粘膜上皮細胞にダメージを与えると同時に炎症反応を誘導することにより, 宿主消化管粘膜ではバリア機能を始め恒常性が損なわれることになる<sup>36)</sup>。

タイプVI分泌システム (T6SS) は, カンピロバク

ター属やビブリオ属の一部や緑膿菌が保有し, 競合する細菌の増殖を抑制するなど細菌間の相互作用に加え, エフェクター因子が宿主細胞に障害を示し病原性に関わることが明らかになっている。ヘリコバクター属菌では *H. hepaticus* が保有し, 関連タンパク (VgrG, Hcp) が細胞障害性を示し宿主消化管における炎症を誘導するなど病原性に関わることが示され, T6SSの病原性への関わりが明らかになりつつある<sup>52)</sup>。また, *H. pullorum* のゲノム中に T6SS クラスターが存在していることが明らかとなっている<sup>53)</sup>。

## VI おわりに

ヘリコバクター属菌は各種動物から検出分離され, 動物やヒトにおいて病原性が疑われるものが多いことが理解されたかと思う。因みに, 実験用マウスから高頻度に検出される7菌種の内, 信州大学の動物実験施設 (松本キャンパス) のSPF区域では *H. hepaticus* および *H. bilis* は検疫検査項目にあり陰性を確認している。一方, 普通区域 (準SPF区域) ではいずれも検疫検査項目にはないが, *H. hepaticus* と *H. bilis* は前述のように検出されず, それ以外の菌種は一部のマウスでは検出されるだろうと推測する。2菌種以外の同属菌が検出されたとしても, 免疫正常では病原性を外見から明確に認めることができない程度で, コントロール群を適切に用意しておけば問題ないとも考えられる。免疫不全マウスなど感染の影響が考えられる場合は排除 (クリーニング) することをお勧めする。更に, 実験用マウスから検出される7菌種についてはヒトでの病原性には触れていないが, 状況証拠ながら関連を疑う報告が少なからずあることも付け加えておく。

最近の研究では, 紹介したように同属菌の宿主免疫回避機構や宿主と相利共生関係を持つ可能性も見え始めてきた (図3)。近年, 腸内常在細菌各種の宿主生体への影響についてノトバイオームを用いて急速に明らかにされている。今後, 我々の研究はもちろん, ヘリコバクター属菌の生体への影響について正負両面で解明が進展することに期待したい。それらの知見の蓄積が, 実験動物におけるヘリコバクター属菌統御の必要性の科学的根拠となり, 実験動物の微生物学的品質向上にも繋がるのである。

謝辞: 本稿で紹介した我々の研究は, JSPS 科研費 (25450444, 18K06019) の助成を受け, 前所属である長崎大学にて開始し現在も継続している。長崎大学の

大沢一貴教授をはじめ各位には、これまでの研究と信州大学でも研究継続できるよう協力いただいていることに深く感謝いたします。また、本稿執筆の機会を与

えてくださった中山 淳教授をはじめ本誌関係者各位に感謝いたします。

## 文 献

- 1) Belzer C, Stoof J, Beckwith CS, Kuipers EJ, Kusters JG, van Vliet AH: Differential regulation of urease activity in *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori*. *Microbiology* 151 : 3989-3995, 2005
- 2) Ge Z, Lee A, Whary MT, Rogers AB, Maurer KJ, Taylor NS, Schauer DB, Fox JG: *Helicobacter hepaticus* urease is not required for intestinal colonization but promotes hepatic inflammation in male A/JCr mice. *Microb Pathog* 45 : 18-24, 2008
- 3) Kiehlbauch JA, Brenner DJ, Cameron DN, Steigerwalt AG, Makowski JM, Baker CN, Patton CM, Wachsmuth IK : Genotypic and phenotypic characterization of *Helicobacter cinaedi* and *Helicobacter fennelliae* strains isolated from humans and animals. *J Clin Microbiol* 33 : 2940-2947, 1995
- 4) Totten PA, Fennell CL, Tenover FC, Wezenberg JM, Perine PL, Stamm WE, Holmes KK : *Campylobacter cinaedi* (sp. nov.) and *Campylobacter fennelliae* (sp. nov.): two new *Campylobacter* species associated with enteric disease in homosexual men. *J Infect Dis* 151 : 131-139, 1985
- 5) Fox JG, Handt L, Sheppard BJ, Xu S, Dewhirst FE, Motzel S, Klein H : Isolation of *Helicobacter cinaedi* from the colon, liver, and mesenteric lymph node of a rhesus monkey with chronic colitis and hepatitis. *J Clin Microbiol* 39 : 1580-1585, 2001
- 6) Araoka H, Baba M, Kimura M, Abe M, Inagawa H, Yoneyama A : Clinical characteristics of bacteremia caused by *Helicobacter cinaedi* and time required for blood cultures to become positive. *J Clin Microbiol* 52 : 1519-1522, 2014
- 7) Flahou B, Rimbara E, Mori S, Haesebrouck F, Shibayama K : The Other *Helicobacters*. *Helicobacter* 20 Suppl 1 : 62-67, 2015
- 8) Flores BM, Fennell CL, Kuller L, Bronsdon MA, Morton WR, Stamm WE : Experimental infection of pig-tailed macaques (*Macaca nemestrina*) with *Campylobacter cinaedi* and *Campylobacter fennelliae*. *Infect Immun* 58 : 3947-3953, 1990
- 9) Lertpiriyapong K, Handt L, Feng Y, Mitchell TW, Lodge KE, Shen Z, Dewhirst FE, Muthupalani S, Fox JG : Pathogenic properties of enterohepatic *Helicobacter* spp. isolated from rhesus macaques with intestinal adenocarcinoma. *J Med Microbiol* 63 : 1004-1016, 2014
- 10) Fox JG, Boutin SR, Handt LK, Taylor NS, Xu S, Rickman B, Marini RP, Dewhirst FE, Paster BJ, Motzel S, Klein HJ : Isolation and characterization of a novel *Helicobacter* species, "*Helicobacter macacae*," from rhesus monkeys with and without chronic idiopathic colitis. *J Clin Microbiol* 45 : 4061-4063, 2007
- 11) Haesebrouck F, Pasmans F, Flahou B, Chiers K, Baele M, Meyns T, Decostere A, Ducatelle R : Gastric *Helicobacters* in domestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clin Microbiol Rev* 22 : 202-223, 2009
- 12) Flahou B, Haesebrouck F, Smet A, Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S : Gastric and enterohepatic non-*Helicobacter pylori* *Helicobacters*. *Helicobacter* 18 Suppl 1 : 66-72, 2013
- 13) Won YS, Vandamme P, Yoon JH, Park YH, Hyun BH, Kim HC, Itoh T, Tanioka Y, Choi YK : *Helicobacter callitrichis* sp. nov., a novel *Helicobacter* species isolated from the feces of the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *FEMS Microbiol Lett* 271 : 239-244, 2007
- 14) Shen Z, Feng Y, Sheh A, Everitt H, Bertram F, Paster BJ, Fox JG : Isolation and characterization of a novel *Helicobacter* species, *Helicobacter jaachi* sp. nov., from common marmosets (*Callithrix jacchus*). *J Med Microbiol* 64 : 1063-1073, 2015
- 15) Park JH, Seok SH, Cho SA, Baek MW, Lee HY, Kim DJ : The high prevalence of *Helicobacter* sp. in porcine pyloric mucosa and its histopathological and molecular characteristics. *Vet Microbiol* 104 : 219-225, 2004
- 16) Appino S, Guarda F, Pregel P, Amedeo S, Cutufia MA, Bellonio G, Ponzetto A : Detection of *Helicobacter candidatus suis* by PCR in oesophagogastric ulcers of swine in Italy. *Acta Vet Hung* 54 : 517-524, 2006

- 17) Ekman E, Fredriksson M, Trowald-Wigh G: *Helicobacter* spp. in the saliva, stomach, duodenum and faeces of colony dogs. *Vet J* 195: 127-129, 2013
- 18) Hong S, Chung Y, Kang WG, Choi YS, Kim O: Comparison of three diagnostic assays for the identification of *Helicobacter* spp. in laboratory dogs. *Lab Anim Res* 31: 86-92, 2015
- 19) Lanzoni A, Faustinelli I, Cristofori P, Luini M, Simpson KW, Scanziani E, Recordati C: Localization of *Helicobacter* spp. in the fundic mucosa of laboratory Beagle dogs: an ultrastructural study. *Vet Res* 42: 42, 2011
- 20) Kubota-Aizawa S, Ohno K, Fukushima K, Kenemoto H, Nakashima K, Uchida K, Chambers JK, Goto-Koshino Y, Watanabe T, Sekizaki T, Mimuro H, Tsujimoto H: Epidemiological study of gastric *Helicobacter* spp. in dogs with gastrointestinal disease in Japan and diversity of *Helicobacter heilmannii sensu stricto*. *Vet J* 225: 56-62, 2017
- 21) Kubota-Aizawa S, Ohno K, Kanemoto H, Nakashima K, Fukushima K, Uchida K, Chambers JK, Goto-Koshino Y, Mimuro H, Watanabe T, Sekizaki T, Tsujimoto H: Epidemiological study on feline gastric *Helicobacter* spp. in Japan. *J Vet Med Sci* 79: 876-880, 2017
- 22) Baele M, Pasmans F, Flahou B, Chiers K, Ducatelle R, Haesebrouck F: Non-*Helicobacter pylori* helicobacters detected in the stomach of humans comprise several naturally occurring *Helicobacter* species in animals. *FEMS Immunol Med Microbiol* 55: 306-313, 2009
- 23) Péré-Védrenne C, Flahou B, Loke MF, Ménard A, Vadivelu J: Other *Helicobacters*, gastric and gut microbiota. *Helicobacter* 22 Suppl 1, 2017
- 24) Haines DC, Gorelick PL, Battles JK, Pike KM, Anderson RJ, Fox JG, Taylor NS, Shen Z, Dewhirst FE, Anver MR, Ward JM: Inflammatory large bowel disease in immunodeficient rats naturally and experimentally infected with *Helicobacter bilis*. *Vet Pathol* 35: 202-208, 1998
- 25) Johansson SK, Feinstein RE, Johansson KE, Lindberg AV: Occurrence of *Helicobacter* species other than *H. hepaticus* in laboratory mice and rats in Sweden. *Comp Med* 56: 110-113, 2006
- 26) Goto K, Ohashi H, Takakura A, Itoh T: Current status of *Helicobacter* contamination of laboratory mice, rats, gerbils, and house musk shrews in Japan. *Curr Microbiol* 41: 161-166, 2000
- 27) Wasimuddin, Čížková D, Bryja J, Albrechtová J, Hauffe HC, Piálek J: High prevalence and species diversity of *Helicobacter* spp. detected in wild house mice. *Appl Environ Microbiol* 78: 8158-8160, 2012
- 28) Hayashimoto N, Morita H, Ishida T, Uchida R, Tanaka M, Ozawa M, Yasuda M, Itoh T: Microbiological survey of mice (*Mus musculus*) purchased from commercial pet shops in Kanagawa and Tokyo, Japan. *Exp Anim* 64: 155-160, 2015
- 29) Pritchett-Corning KR, Cosentino J, Clifford CB: Contemporary prevalence of infectious agents in laboratory mice and rats. *Lab Anim* 43: 165-173, 2009
- 30) Hayashimoto N, Morita H, Ishida T, Yasuda M, Kameda S, Uchida R, Tanaka M, Ozawa M, Sato A, Takakura A, Itoh T, Kagiya N: Current microbiological status of laboratory mice and rats in experimental facilities in Japan. *Exp Anim* 62: 41-48, 2013
- 31) Bohr UR, Selgrad M, Ochmann C, Backert S, König W, Fenske A, Wex T, Malfertheiner P: Prevalence and spread of enterohepatic *Helicobacter* species in mice reared in a specific-pathogen-free animal facility. *J Clin Microbiol* 44: 738-742, 2006
- 32) Taylor NS, Xu S, Nambiar P, Dewhirst FE, Fox JG: Enterohepatic *Helicobacter* species are prevalent in mice from commercial and academic institutions in Asia, Europe, and North America. *J Clin Microbiol* 45: 2166-2172, 2007
- 33) Yamanaka H, Arita M, Oi R, Ohsawa M, Mizushima M, Takagi T, Kubo N, Yamamoto N, Takemoto T, Ohsawa K: Prevalence of an unidentified *Helicobacter* species in laboratory mice and its distribution in the hepatobiliary system and gastrointestinal tract. *Exp Anim* 62: 109-116, 2013
- 34) Duangchanchot M, Inpunkaew R, Thongsiri P, Hayashimoto N, Gemma N, Nikaido M, Takahashi M, Kengkoom K: Prevalence of *Helicobacter* in laboratory mice in Thailand. *Exp Anim* 63: 169-173, 2014
- 35) Ward JM, Fox JG, Anver MR, Haines DC, George CV, Collins MJ Jr, Gorelick PL, Nagashima K, Gonda MA, Gildea RV et al.: Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection



- with a novel *Helicobacter* species. *J Natl Cancer Inst* 86 : 1222-1227, 1994
- 36) Fox JG, Ge Z, Whary MT, Erdman SE, Horwitz BH: *Helicobacter hepaticus* infection in mice: models for understanding lower bowel inflammation and cancer. *Mucosal Immunol* 4 : 22-30, 2011
  - 37) Xu M, Pokrovskii M, Ding Y, Yi R, Au C, Harrison OJ, Galan C, Belkaid Y, Bonneau R, Littman DR: c-MAF-dependent regulatory T cells mediate immunological tolerance to a gut pathobiont. *Nature* 554 : 373-377, 2018
  - 38) Danne C, Ryzhakov G, Martínez-López M, Iloft NE, Franchini F, Cuskin F, Lowe EC, Bullers SJ, Arthur JSC, Powrie F: A Large Polysaccharide Produced by *Helicobacter hepaticus* Induces an Anti-inflammatory Gene Signature in Macrophages. *Cell Host Microbe* 22 : 733-745.e735, 2017
  - 39) Fox JG, Yan LL, Dewhirst FE, Paster BJ, Shames B, Murphy JC, Hayward A, Belcher JC, Mendes EN: *Helicobacter bilis* sp. nov., a novel *Helicobacter* species isolated from bile, livers, and intestines of aged, inbred mice. *J Clin Microbiol* 33 : 445-454, 1995
  - 40) Gomes-Neto JC, Kittana H, Mantz S, Segura Munoz RR, Schmaltz RJ, Bindels LB, Clarke J, Hostetter JM, Benson AK, Walter J, Ramer-Tait AE: A gut pathobiont synergizes with the microbiota to instigate inflammatory disease marked by immunoreactivity against other symbionts but not itself. *Sci Rep* 7 : 17707, 2017
  - 41) Robertson BR, O'Rourke JL, Vandamme P, On SL, Lee A: *Helicobacter ganmani* sp. nov., a urease-negative anaerobe isolated from the intestines of laboratory mice. *Int J Syst Evol Microbiol* 51 : 1881-1889, 2001
  - 42) Zhang L, Danon SJ, Grehan M, Chan V, Lee A, Mitchell H: Natural colonization with *Helicobacter* species and the development of inflammatory bowel disease in interleukin-10-deficient mice. *Helicobacter* 10 : 223-230, 2005
  - 43) Myles MH, Livingston RS, Franklin CL: Pathogenicity of *Helicobacter rodentium* in A/JCr and SCID mice. *Comp Med* 54 : 549-557, 2004
  - 44) Shomer NH, Dangler CA, Marini RP, Fox JG: *Helicobacter bilis*/*Helicobacter rodentium* co-infection associated with diarrhea in a colony of scid mice. *Lab Anim Sci* 48 : 455-459, 1998
  - 45) Sharp JM, Vanderford DA, Chichlowski M, Myles MH, Hale LP: *Helicobacter* infection decreases reproductive performance of IL10-deficient mice. *Comp Med* 58 : 447-453, 2008
  - 46) Fox JG, Gorelick PL, Kullberg MC, Ge Z, Dewhirst FE, Ward JM: A novel urease-negative *Helicobacter* species associated with colitis and typhlitis in IL-10-deficient mice. *Infect Immun* 67 : 1757-1762, 1999
  - 47) Franklin CL, Riley LK, Livingston RS, Beckwith CS, Hook RR Jr, Besch-Williford CL, Hunziker R, Gorelick PL: Enteric lesions in SCID mice infected with "*Helicobacter typhlonicus*," a novel urease-negative *Helicobacter* species. *Lab Anim Sci* 49 : 496-505, 1999
  - 48) Shen Z, Xu S, Dewhirst FE, Paster BJ, Pena JA, Modlin IM, Kidd M, Fox JG: A novel enterohepatic *Helicobacter* species '*Helicobacter mastomyrinus*' isolated from the liver and intestine of rodents. *Helicobacter* 10 : 59-70, 2005
  - 49) Eaton KA, Opp JS, Gray BM, Bergin IL, Young VB: Ulcerative typhlocolitis associated with *Helicobacter mastomyrinus* in telomerase-deficient mice. *Vet Pathol* 48 : 713-725, 2011
  - 50) Yamanaka H, Nakanishi T, Takagi T, Ohsawa M, Kubo N, Yamamoto N, Takemoto T, Ohsawa K: *Helicobacter* sp. MIT 01-6451 infection during fetal and neonatal life in laboratory mice. *Exp Anim* 64 : 375-382, 2015
  - 51) Shen Z, Feng Y, Muthupalani S, Sheh A, Cheaney LE, Kaufman CA, Gong G, Paster BJ, Fox JG: Novel *Helicobacter* species *H.japonicum* isolated from laboratory mice from Japan induces typhlocolitis and lower bowel carcinoma in C57BL/129 IL10<sup>-/-</sup> mice. *Carcinogenesis* 37 : 1190-1198, 2016
  - 52) Chow J, Mazmanian SK: A pathobiont of the microbiota balances host colonization and intestinal inflammation. *Cell Host Microbe* 7 : 265-276, 2010
  - 53) Borges V, Santos A, Correia CB, Saraiva M, Menard A, Vieira L, Sampaio DA, Pinheiro M, Gomes JP, Oleastro M: *Helicobacter pullorum* isolated from fresh chicken meat: antibiotic resistance and genomic traits of an emerging foodborne pathogen. *Appl Environ Microbiol* 81 : 8155-8163, 2015

(H 31. 1. 4 受稿)