

## 綜 説

ピロリ菌の必須栄養素であるコレステロールに着目した  
ピロリ菌感染制御

川久保 雅友

信州大学医学部分子病理学教室

Infectious Control toward Essential Factor of Cholesterol for *Helicobacter pylori* Growth

Masatomo KAWAKUBO

Department of Molecular Pathology, Shinshu University School of Medicine

**Key words:** *Helicobacter pylori*, cholestenone, cholesterol, CGL,  $\alpha$ CgTピロリ菌, コレステノン, コレステロール, CGL,  $\alpha$ CgT

## I ピロリ菌と胃癌

ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) は, 胃の粘膜, 正確には胃の表層粘液に感染, 生息し, 慢性活動性胃炎, 消化性潰瘍, 胃癌, 胃 MALT リンパ腫などを引き起こすグラム陰性桿菌である<sup>1)~4)</sup>。ピロリ菌は, 1983年にオーストラリアの医師マーシャルとウォーレンが初めて培養に成功し発見された<sup>5)</sup>。ピロリ菌は胃の強酸下でも生存し粘液内に定着するために, 他の細菌種には見られない特徴を有している。菌体の形状は, ゆるい螺旋型で片側に数本の鞭毛を有し, その鞭毛をモーターのように回転させることで粘液内に移動することができる (図1)<sup>6)</sup>。実際のピロリ菌は2種類の胃粘液の内の一つ表層粘液内で緩やかに分裂, 増殖を繰り返し, 持続的に感染する。もう一方の粘液である腺粘液にはピロリ菌は生息していない<sup>7)</sup>。

ピロリ菌の保菌者は慢性の萎縮性胃炎を経て胃癌に進展することがあり, また自覚症状のないまま発症して気付く人が多く, 重症化してから治療を始めると治療が難渋し, 予後不良となることが少なくない。ピロリ菌は, 小児期に経口摂取によって感染し, 胃の粘液に侵入し定着する。感染後, 急性胃炎を引き起こし, その後慢性感染症化する。胃炎が長期間続くにつれ, 胃癌のリスクが高まっていく。小児期に罹患したピロリ菌感染症は自然に治癒することは無く, 胃癌のリス

クを低下させるには, ピロリ菌の除菌治療が必要である<sup>8)~10)</sup>。ピロリ菌の除菌により胃粘膜は徐々に正常な状態に戻っていくものの, 分子レベルでは必ずしも完全に感染前の状態を取り戻すことはないが, 除菌により確実に胃癌のリスクを減らすことが可能である。ピロリ菌感染は, 尿素呼気試験, 血清中抗体価検査, 便中抗原検査, 内視鏡検査により診断が可能であるが, 除菌には内視鏡検査により感染を確認する必要がある。ピロリ菌感染以外の感染症の治療で用いられるような抗生物質の服薬では, 胃粘液が表層粘液内のピロリ菌にとっても抗生物質等薬物に対するバリアーとなり, 除菌効果が得られない。そのため, ピロリ菌除菌には適した服薬方法がある。ピロリ菌除菌後も, 胃癌発症のリスクは残るため, ピロリ菌除菌後も定期的に内視鏡検査を受ける必要がある。

日本人の胃癌は, 罹患者数と死亡数がともに3位と上位に位置している。特に腸型胃癌 (高分化型胃癌) は, ピロリ菌感染に起因する慢性胃炎を契機として発症すると考えられている。遺伝的要因の関与も示唆されているが<sup>11)</sup>, 日本人が感染しているピロリ菌では病原因子である *cagA* の保有率との相関が認められている<sup>12)</sup>。WHO (世界保健機関) の IARC (国際がん研究機関) は, 日本のような胃癌が多い国ではピロリ菌感染者に対する除菌治療を推奨している。ピロリ菌感染による萎縮性胃炎では, ピロリ菌除菌が胃癌リスクの低下と関連することが認められている<sup>13)</sup>。

Corresponding author: 川久保雅友 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部分子病理学教室  
E-mail: masakawa@shinshu-u.ac.jp

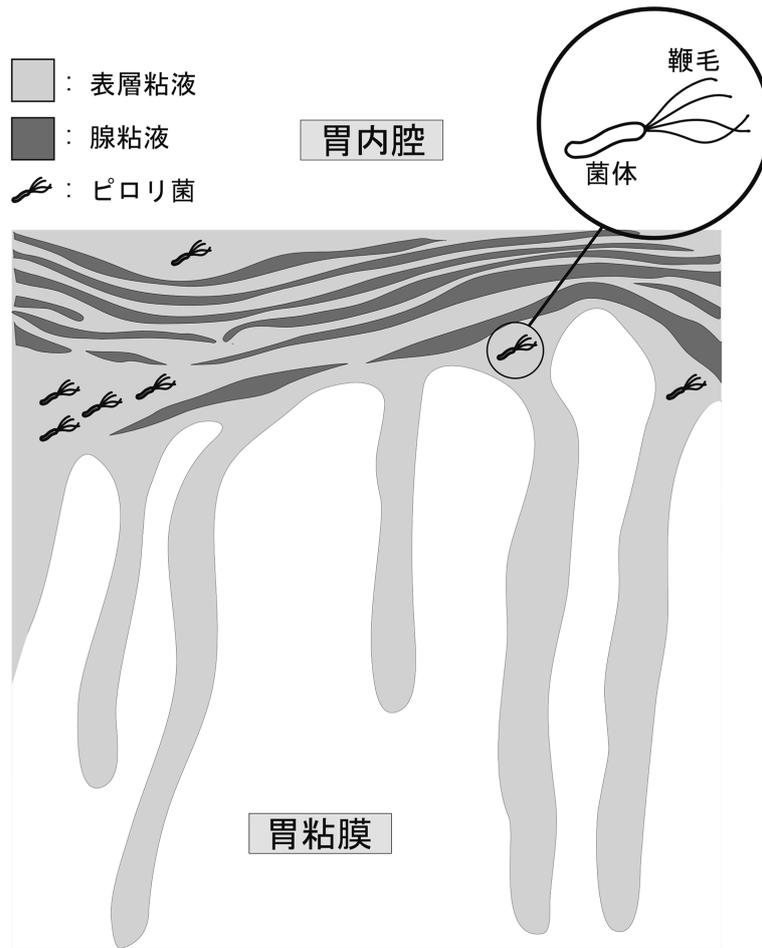


図1 ヒトの胃表層粘液に生息するピロリ菌 (イメージ図)

ピロリ菌はゆるい螺旋形状と鞭毛の回転によって腺粘液を避け、表層粘液に侵入し増殖・持続感染している。表層粘液および腺粘液は、粘膜表面を層状に積み重なって覆っている。(文献6より引用, 改変)

## II ピロリ菌除菌に用いられる薬剤

国内でのピロリ菌除菌には、一次除菌としてクラリスロマイシン (clarithromycin), アモキシシリン (amoxicillin) の2種類の抗生物質およびプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の3剤が保険収載され、二次除菌ではクラリスロマイシンをメトロニダゾール (metronidazole) に変えて行われる<sup>14)15)</sup>。PPIは、胃酸の分泌を抑制し、抗生物質の効果を高めることができる。いずれも朝・晩、連続7日間の服用が必須である (図2)<sup>16)</sup>。

抗生物質は細菌感染治療の根幹をなす薬剤であるものの、様々な領域における使用で耐性菌の発生が問題となっている<sup>17)</sup>。ピロリ菌感染治療で用いられるクラリスロマイシンおよびメトロニダゾールもまた、耐性菌の増加が問題となっている<sup>18)-20)</sup>。特にクラリスロマイシン耐性菌は、他の感染症の治療あるいは予防的

使用から出現の機会が多く、ピロリ菌除菌においても危惧すべき要因となっている<sup>20)</sup>。一方、抗生物質およびPPIは、腸管吸収後肝臓において代謝される際に同時服用した薬物間で相互作用を起こすことがある<sup>21)-23)</sup>。また、抗生物質は、ピロリ菌だけでなく、腸内細菌叢を構成する菌も殺滅する。これにより、腸内細菌叢のバランスが崩れ、下痢や便秘などの消化器症状を引き起こすことがある<sup>24)</sup>。

二次除菌でも失敗した場合あるいは一次除菌、二次除菌で用いられるクラリスロマイシン、アモキシシリン、メトロニダゾールおよびPPI何れかの使用が薬物アレルギーなどにより使用ができない場合、自由診療などで除菌を行う以外に方法が無い。特にピロリ菌除菌に用いられるアモキシシリンはペニシリン系薬剤であり、ペニシリンアレルギーを起こす場合使用できない。

PPIにかわりカリウムイオン競合型アシッドプロッ

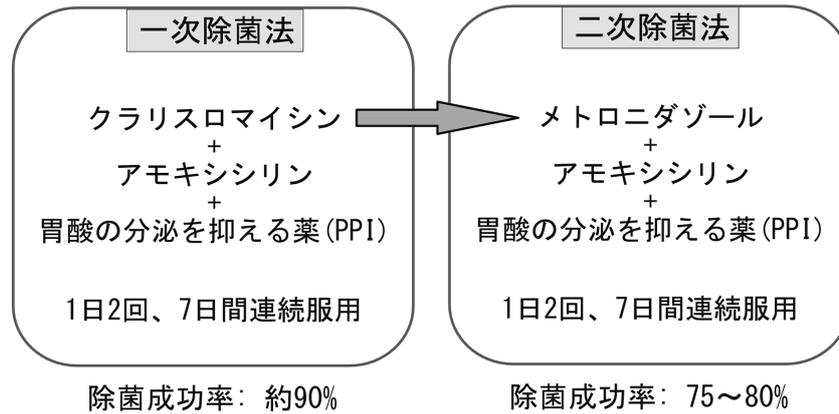


図2 保険収載されたピロリ菌の除菌方法

一次除菌では2種類の抗生物質およびPPIを服薬する。二次除菌ではクラリスロマイシンをメトロニダゾールに代える。(文献16より引用, 改変)

カー (potassium-competitive acid blocker : P-CAB) が使われてきている。除菌率は高くなっているが、クラリスロマイシン、メトロニダゾールに対する耐性の問題については変わるところがない。強力な酸分泌抑制効果を持っているため、他のPPIと同様に胃酸による殺菌効果が一時的に減弱するため、肺炎や腸管感染症のリスクは高まる可能性が指摘されている。

### Ⅲ ピロリ菌の糖脂質

ピロリ菌は菌体にリン脂質をはじめ一般的な脂質を含有している<sup>25)</sup>。Hiraiら<sup>26)</sup>はそれ以外にピロリ菌に特徴的に見られる糖脂質を報告している。ピロリ菌にはコレステロールにグルコースが結合したコレステリルグルコシド類が全脂質のおよそ25%含まれる。グルコースの結合様式には $\alpha$ と $\beta$ があり、 $\alpha$ 結合はヘリコバクター属にのみ認められる珍しい構造である( $\alpha$ -cholesteryl glucosides,  $\alpha$ CGs)。ピロリ菌に含まれる $\alpha$ CGsは、最初にコレステロール $\alpha$ -グルコシルトランスフェラーゼ (cholesterol  $\alpha$ -glucosyltransferase,  $\alpha$ CgT) によって菌体外からコレステロールを取り込み、コレステロールの3位の炭素原子にUDP-グルコースをグルコース供与体として $\alpha$ 1,3結合で転移することで、コレステリル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド (cholesteryl- $\alpha$ -D-glucopyranoside, CGL) が生合成される (図3A)。その他にCGLの3位グルコースの側鎖の修飾により脂肪酸が付加されたコレステリル-6-O-テトラデカノイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド (cholesteryl-6-O-tetradecanoyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside, CAG)、リン酸基が付加されたコレステリル-6-O-ホスファチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド (cholesteryl-6-O-phospha-

tidyl- $\alpha$ -D-glucopyranoside, CPG) が合成される<sup>26)</sup>。

$\alpha$ CGはピロリ菌に多量に含まれているにも関わらず、その前駆物質であるコレステロールの生合成に関する酵素類はピロリ菌のゲノムに含まれず、ピロリ菌はコレステロールを菌体外から取り込んで図4で示す生合成を行っている<sup>27)</sup>。ピロリ菌を培地で培養するには栄養素としてコレステロールを含む血清あるいはコレステロールそのものを要求する<sup>28)</sup>。最初 $\alpha$ CGは、ピロリ菌が持つ病原因子として報告された<sup>26)</sup>。 $\alpha$ CGのピロリ菌における機能は、その後、感染宿主の免疫系との関与についていくつか報告されたものの、未だ機能について詳細は不明である<sup>29)30)</sup>。我々は、ピロリ菌におけるCGLの局在について、ピロリ菌CGLを分離・精製し、ハプテン抗原とすることでCGLに対する抗体を作製し、菌体外表面であることを確認した<sup>27)</sup>。 $\alpha$ CGはピロリ菌以外でも胃に生息するヘリコバクター属はすべて保有していることから<sup>31)</sup>、胃内環境での生存・定着に必要な要素であることが推察される。また培養下で $\alpha$ CGの菌体含量が低下すると図5に示すように菌体形状が変化すること、生存に必要な物質であることが解っている<sup>28)</sup>。 $\alpha$ CGの材料となるコレステロールを欠乏させる、あるいは $\alpha$ CgT活性を阻害することで、ピロリ菌の増殖を抑制することが容易に想像できる。これまでに、我々は腺粘液中に含まれる糖鎖末端に $\alpha$ 1,4結合したN-アセチルグルコサミン ( $\alpha$ GlcNAc) が、ピロリ菌のCGLを生合成する $\alpha$ CgTの活性を阻害することにより、ピロリ菌の増殖を抑制することを明らかにしてきた<sup>28)32)</sup>。実際にヒトの胃粘液中で、ピロリ菌のマイクロコロニーは $\alpha$ GlcNAcが含まれる腺粘液を避けるように、表層粘液内で観察さ

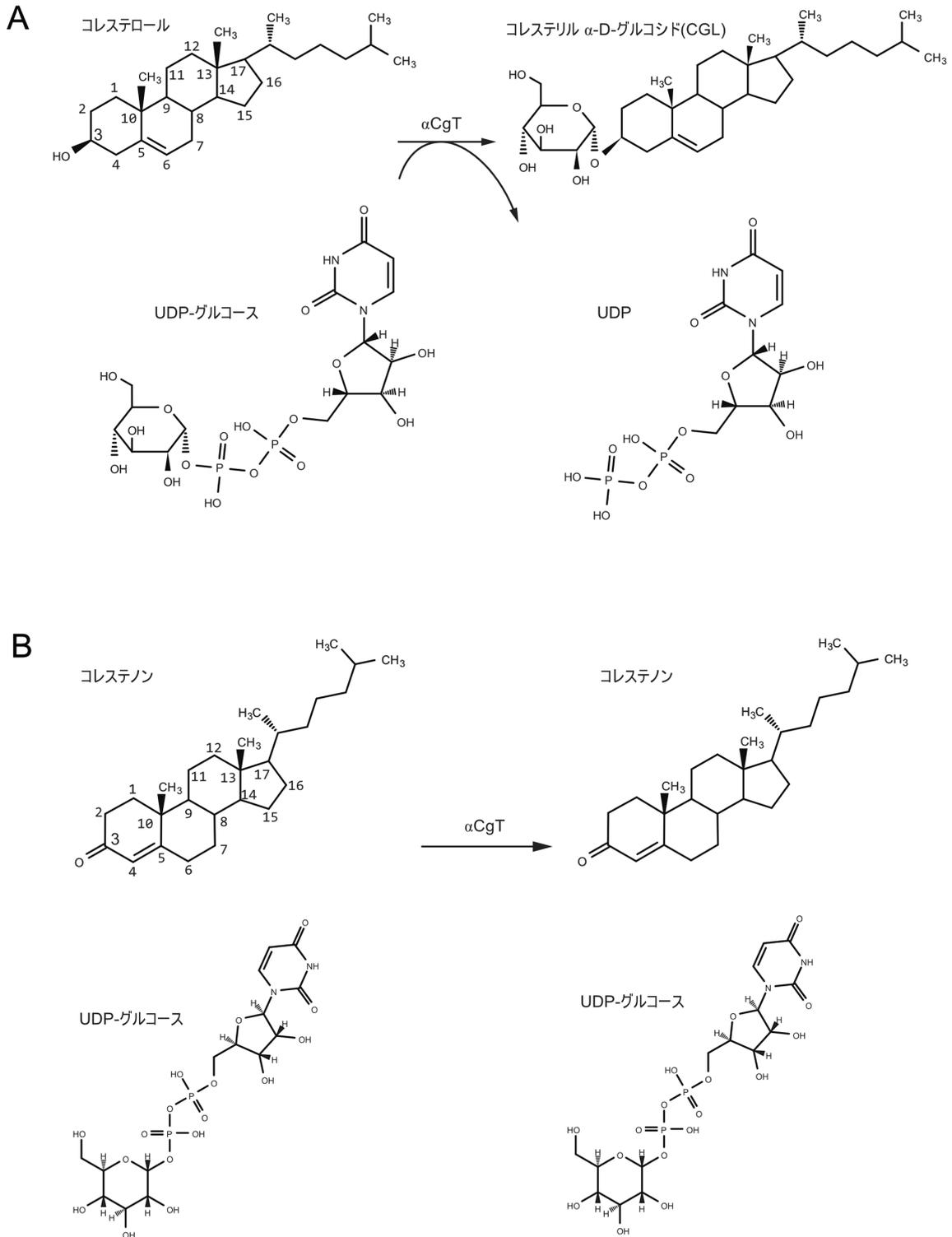


図3 ピロリ菌に特徴的な糖脂質の生合成

A : CGL の生合成を示す。コレステロールを基質，UDP-グルコースを糖供与体としてコレステロールにグルコースを  $\alpha$  結合により糖転移酵素コレステロール  $\alpha$ -グルコシルトランスフェラーゼ ( $\alpha$ CgT) が糖転移することで，コレステリル  $\alpha$ -D-グルコシド (CGL) が生合成される。

B : コレステノンを基質とすると，糖転移が行われず，コレステノン，UDP-グルコースに変化は起こらない。

(文献27より引用，改変)

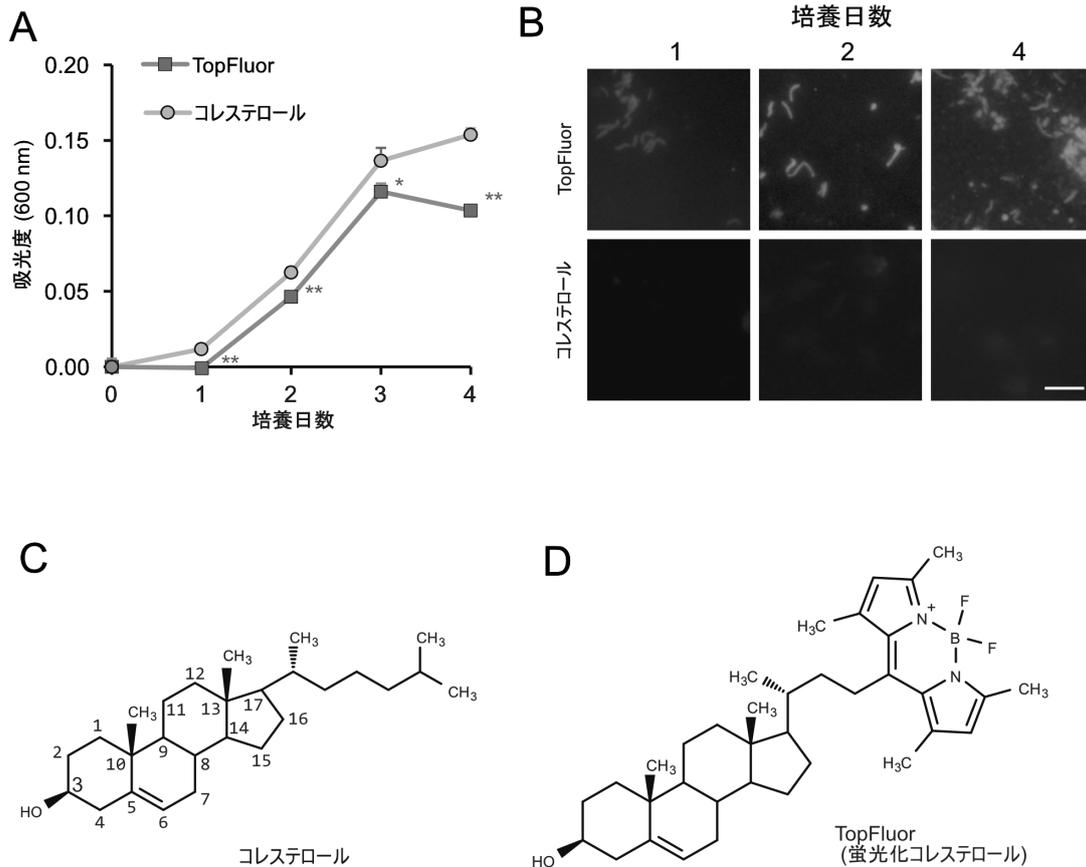


図4 コレステロールのピロリ菌菌体内への取り込み

A: コレステロールあるいは蛍光標識されたコレステロールとともに4日間培養したピロリ菌標準株の増殖曲線、各ポイントのバーは標準誤差 (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ )。

B: コレステロールあるいは蛍光標識されたコレステロールとともに培養したピロリ菌標準株の1, 2および4日後の蛍光顕微鏡像 (Scale bar = 5  $\mu\text{m}$ )。

C, D: コレステロールおよび蛍光化コレステロールを示す。3位 OH は未修飾である。

(文献27より引用, 改変)

れる<sup>7)</sup>。

$\alpha\text{CgT}$  は CGL 合成を担う唯一の酵素である。この酵素をコードする遺伝子は2006年に我々の共同研究施設を含む複数のグループによりコンピュータクロニング、発現クロニングの異なる手法でクロニングされた<sup>33)34)</sup>。この遺伝子はピロリ菌26695株の全ゲノム配列から、外膜を合成する酵素として分類されていた Hp0421であった<sup>35)</sup>。その後、我々は長野県内の医療機関よりピロリ菌以外でヒト胃に感染するハイルマーニ菌を入手し、 $\alpha\text{CgT}$  をコードする遺伝子をクロニングした<sup>36)</sup>。ハイルマーニ菌は胃内に人獣共通感染症を引き起こす、ピロリ菌と同じヘリコバクター属細菌であり、同属に含まれる他の菌種はヒトで感染が確認されていない。我々は胃で感染が認められるヘリコバクター属菌種が、共通して  $\alpha\text{CgT}$  をコードす

る遺伝子をゲノム中に有することを見出した (図6)。 $\alpha\text{CG}$  は、ピロリ菌が胃で持続感染を成立することに重要な役割を担っていることが示唆される。ピロリ菌では  $\alpha\text{CgT}$  によって合成される CGL をはじめとする  $\alpha\text{CG}$  が欠乏すると増殖が抑制され、形態に異常を生じ、運動能が大幅に低下することもわかっている<sup>28)</sup>。

#### IV コレステノンによるピロリ菌の制御

コレステノン (cholest-4-en 3-one, cholestenone) は、コレステロールから誘導されるコレステロール類似物質である。コレステロールが代謝される過程で、3位の水酸基を脱水素することで合成される。大腸菌、ユーバクテリウム、バクテロイデスの一部の菌株は、コレステノンを産生するという報告がある<sup>37)38)</sup>。我々は図3Bに示すように3位が水酸基ではないコレステ

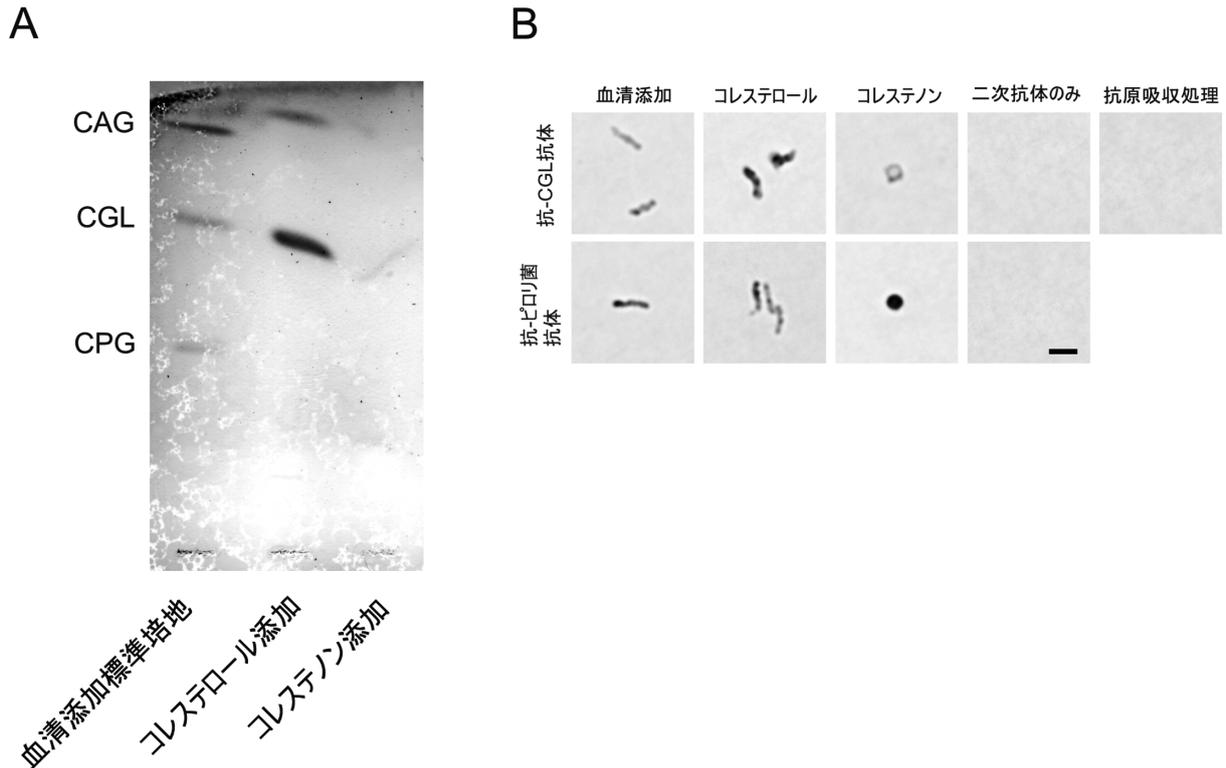


図5 コレステノン存在下における CGL の発現

A：薄層クロマトグラフィー像，コレステロールあるいはコレステノンとともに培養したピロリ菌標準株より脂質を抽出し糖脂質を染色した。血清は陽性対照である。

B：コレステノンとともに培養したピロリ菌標準株の形態像，上段は，自作した抗 CGL 抗体を用いた免疫染色，CGL が菌体表面に検出される。下段は市販抗ピロリ菌抗体 (Scale bar = 2 μm)。

(文献27より引用，改変)

ノンを  $\alpha$ CgT の基質として用いピロリ菌の増殖能を調べたところ，ピロリ菌標準株，クラリスロマイシン耐性株いずれに対しても，ピロリ菌の増殖が抑制されることを明らかにした (図7 A, C)。この増殖抑制作用は，コレステノンがコレステロールの代わりに  $\alpha$ CgT に取り込まれることで，CGL の生合成を阻害することに起因する。また，コレステノンの存在下では，ピロリ菌は粘液内での移動が不可能な球状体に変化した (図7 B, D)。これはピロリ菌の感染能が失われることを意味している。すなわち，コレステノンがクラリスロマイシンやアモキシシリンとは異なるメカニズムでピロリ菌の増殖・感染を抑制することを見出した<sup>27)</sup>。さらに，ピロリ菌を感染させたマウスにコレステノンを経口投与したところ，コレステノン単独でピロリ菌を除菌することに成功した (図8)<sup>27)</sup>。コレステノンは，胃よりも下流の消化管に常在する腸内細菌などで生合成され，特にコレステノン産生株が報告されたバクテロイデスは，ヒトの腸内細菌叢の主要な微生物である<sup>39)</sup>。ヒト腸内に常在する細菌によって合

成されていること，マウスにおいて毒性が認められていないことから<sup>40)</sup>，我々が見出したコレステノンは安全性も高いと考えられる。

## V 抗生物質とコレステノンの相違

抗生物質の細菌における標的は，主に細胞壁，細胞膜，核酸，70Sリボゾームである<sup>41)</sup>。ピロリ菌の1次除菌で用いられるクラリスロマイシンは，70Sリボゾームの50Sサブユニットに結合し，蛋白合成を阻害することにより細菌の増殖を阻止する。コレステノンの阻害対象は，これらいずれの抗生物質の標的とも異なる，ピロリ菌特有の酵素  $\alpha$ CgT である (図9)。 $\alpha$ CgT はピロリ菌の菌体内で産生され，菌内では不活性型であるが，ピロリ菌外膜に移動した後，活性型に変化する<sup>42)</sup>。コレステノンは，図10に示すようにコレステロールと同様にピロリ菌外表面に局在する活性型  $\alpha$ CgT に取り込まれることで阻害作用を示すと考えられる<sup>27)</sup>。一方，細菌の薬剤に対する耐性機構には，プラスミドなどにコードされる薬剤分解酵素による薬剤

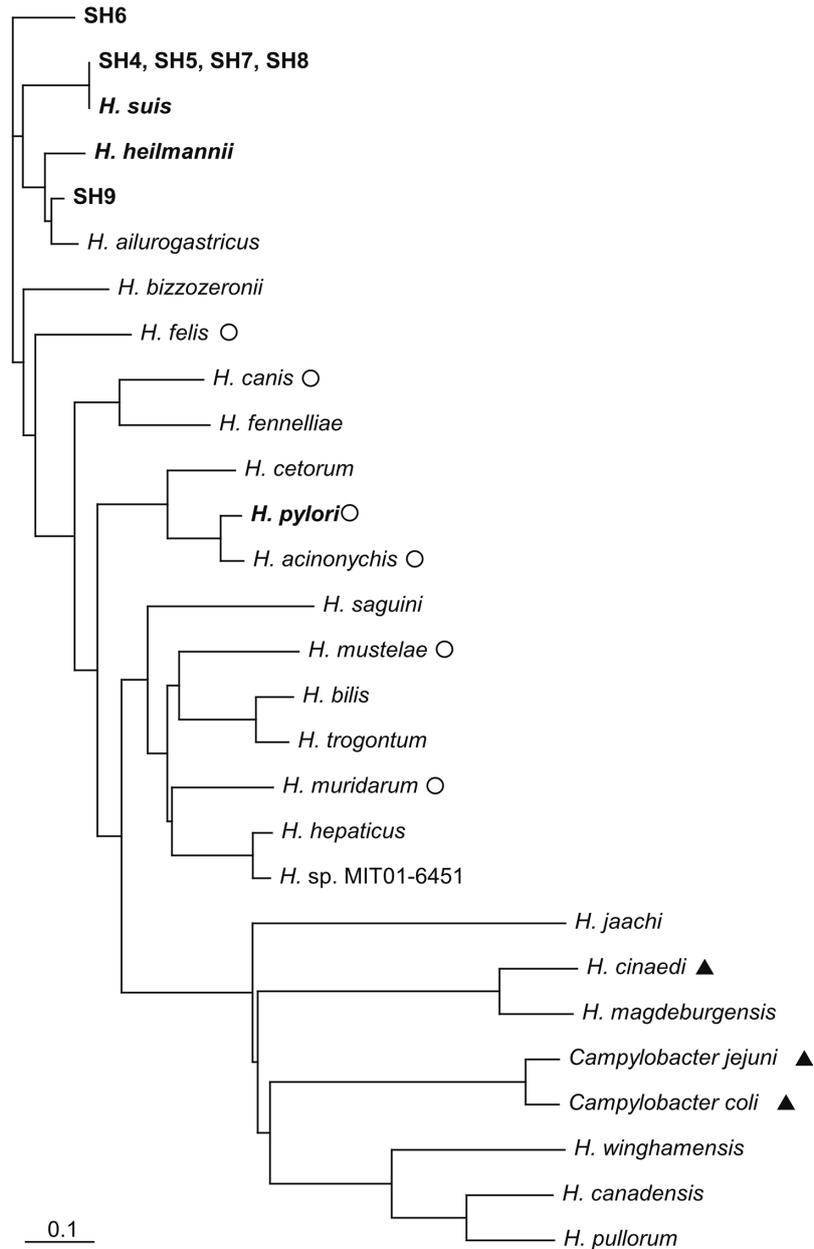


図6 ヘリコバクター属が持つαCgT遺伝子に基づく系統樹

αCgT 遺伝子の塩基配列の相同性解析より作成した系統樹を示す。SH で始まる SH4-9は長野県内の関連病院で分離されたハイルマーニ菌である。H. suis および H. heilmannii はそれぞれ H. heilmannii type 1および type 2とされていた。SH4, 5, 7および8は H. suis と一致する。○は実際に CGL が検出されている菌種、▲の菌種では CGL の存在が認められていない。(文献31より引用, 改変)

不活化、突然変異で生じた薬剤が標的とする部位の薬剤結合親和性の低下、ペニシリン結合蛋白質 (PBP) に代表される標的となる酵素の代替酵素の産生、細胞壁・細胞膜の薬剤そのものの透過性の低下、ポンプによる菌体外に入り込んだ薬剤排出の亢進などがある。多くの細菌は感受性のある薬剤で死滅するが、一部が生き延びることで薬剤耐性機構を獲得することがある。また細菌は、プラスミドの伝播、菌間の接合などによ

り薬剤分解酵素遺伝子、多剤排出遺伝子を異なる菌種間でも伝達することができるため、獲得した耐性機構は別菌種にも拡散することが生じる。コレステノンのαCgT に対する作用および標的は、既存の抗生物質と全く異なるため、これら従来の薬剤耐性機構の獲得にも影響されにくいと考えられる。

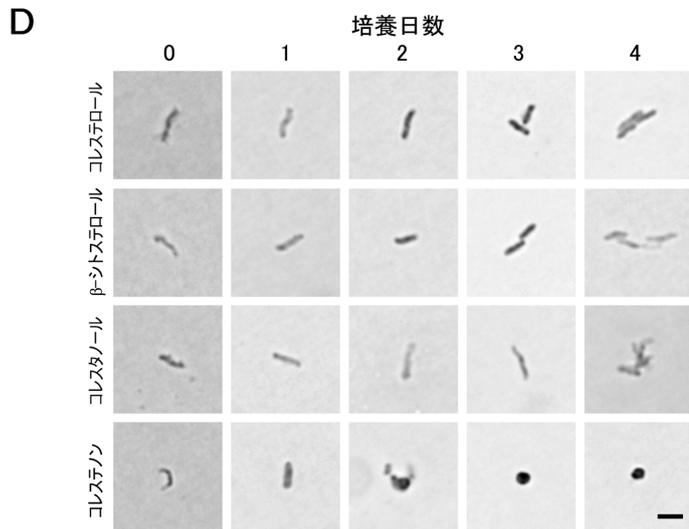
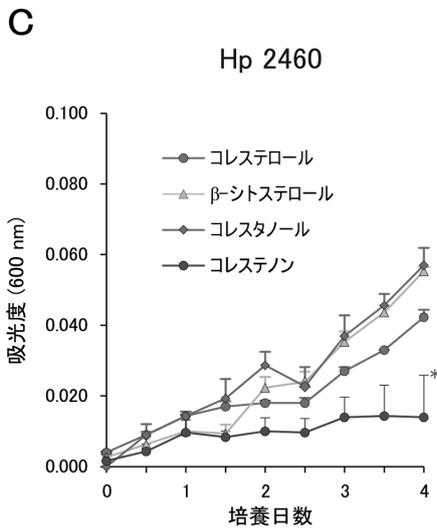
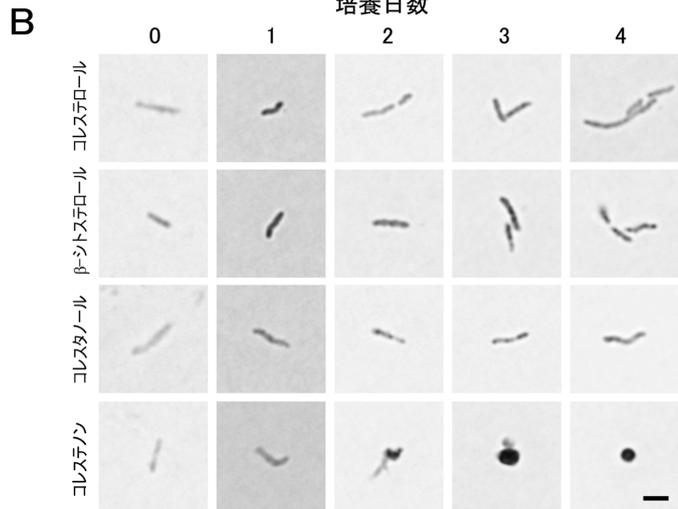
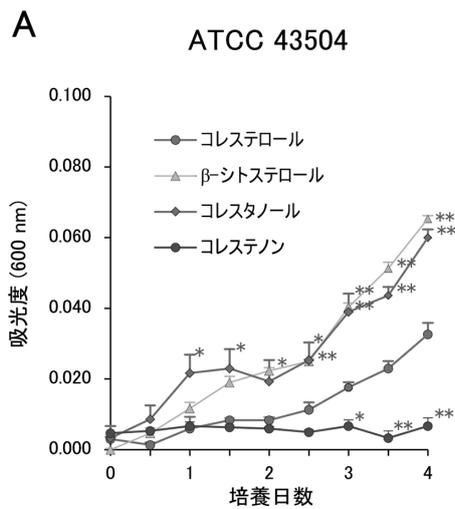


図7 コレステノンあるいは植物ステロールとともに培養したピロリ菌

A : 150  $\mu$ M のコレステノンあるいは植物ステロールとともに4日間培養したピロリ菌標準株 ATCC43504の増殖曲線。  
 B : 150  $\mu$ M のコレステノンあるいは植物ステロールとともに4日間培養したピロリ菌標準株の形態像 (Scale bar = 2  $\mu$ m)。  
 C : クラリスロマイシン耐性ピロリ菌の増殖, 150  $\mu$ M のコレステノンあるいは植物ステロールとともに4日間培養したピロリ菌臨床分離株 Hp2460の増殖曲線。  
 D : クラリスロマイシン耐性ピロリ菌の形状変化, 150  $\mu$ M のコレステノンあるいは植物ステロールとともに4日間培養したピロリ菌臨床分離株の形態像 (Scale bar = 2  $\mu$ m), A-D何れも, 陽性対照としてコレステロールを用いた。A, C各ポイントのバーは標準誤差 (\* $P$ <0.05, \*\* $P$ <0.01)。B, Dは市販抗ピロリ菌抗体を用いて免疫染色を行った。(文献27より引用, 改変)

## VI ピロリ菌除菌の動向

世界的に薬剤耐性菌が増加しており, 従来使用されていた抗生物質に対して有効性を示さないことが多くなっている。そのため, 複数の抗生物質を併用する治療法や, 抗生物質以外の治療法の開発が進められている<sup>43)</sup>。抗生物質の使用に先んじて薬剤感受性試験を行

うことで, 効率的に除菌薬の選定を行うことが可能であるが, 本邦で保険適用されている抗生物質は限られているため, ピロリ菌に対する効果が認められていても使用に関しての選択肢は多くはない。

ピロリ菌に対するワクチンの開発に関しては, ピロリ菌外膜タンパクを抗原として用いてマウスにアジュバントとともに投与し抗体の誘導等試みられているが,

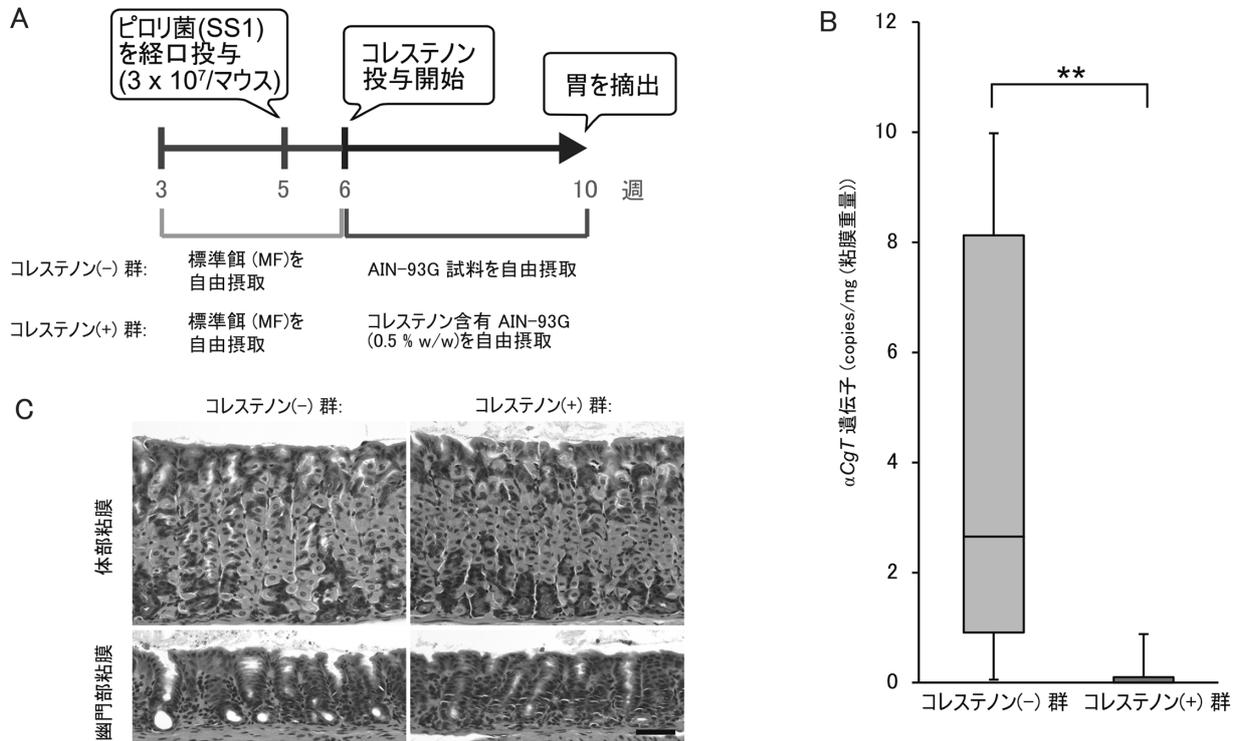


図8 ピロリ菌感染マウスにおけるコレステロン経口投与の効果

A：ピロリ菌除菌の方法，マウスは3週で離乳される。離乳後，標準飼料で2週間飼育し5週齢でピロリ菌を胃内強制経口投与し感染マウスを作成した。5週齢はヒトの小児期に相当する。1週間標準飼料で飼育を継続し0.5%w/wコレステロン飼料に替え4週間自由摂取させることでコレステロンを投与した。

B：4週間のコレステロン混合飼料接種後，全胃粘膜を剥離・回収し総DNAを抽出して含まれるピロリ菌  $\alpha$ CgT の遺伝子数を定量PCRにて測定し生存ピロリ菌量とした。バーは標準誤差 (\*\*P<0.01)。

C：0.5%w/wコレステロン飼料4週間自由摂取後の胃粘膜のHE染色像，コレステロン摂取の影響は認められない。(文献27より引用，改変)

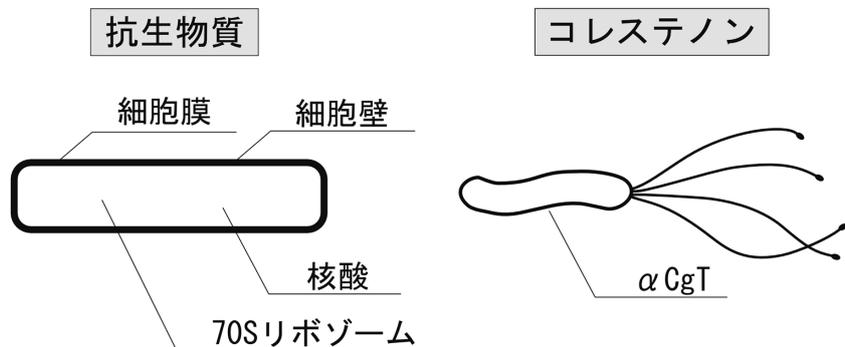


図9 抗生物質およびコレステロンの作用部位

左図：既存抗生物質の主な作用点。右図：ピロリ菌におけるコレステロンの作用点。(文献6より引用，改変)

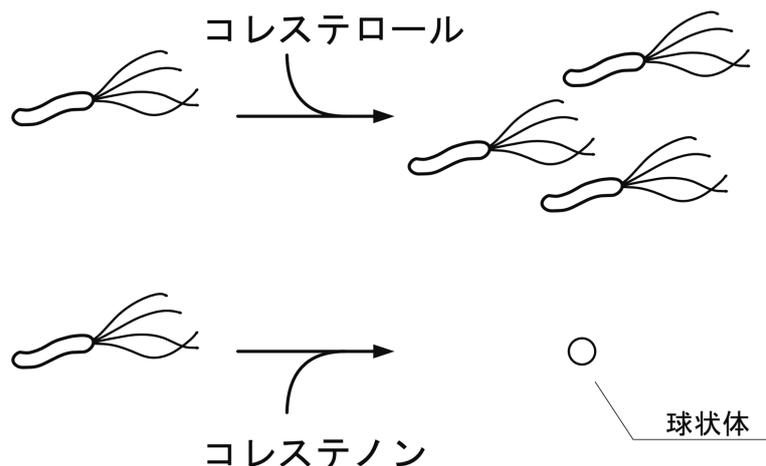


図10 コレステノンのピロリ菌に対する効果

上段：コレステロールを取り込むと正常に分裂・増殖を繰り返す。

下段：コレステノンを取り込むと分裂・増殖が阻害され、螺旋形態と鞭毛が失われる。

(文献16より引用, 改変)

ピロリ菌感染者の血中に実際にピロリ菌に対するIgG抗体が産生されていることから、免疫を成立させることになら問題はないと考えられるが、免疫が成立している感染患者においてもピロリ菌は定着し続けることから必ずしも期待されるワクチン効果が得られるか定かではない。

PPIの新しい世代であるP-CABは、抗生物質をより効果的に作用させることの有効性が認められている。類似した戦略として抗生物質等の薬剤を胃内腔より粘液内に浸透させる技術も有望と思われる<sup>44)</sup>。ビフィズス菌の菌株でピロリ菌と供培養下で抗菌作用を示す乳酸菌入りヨーグルトは、従来法との併用により、胃内腔にいるピロリ菌の殺滅効果が期待できる<sup>45)</sup>。プロバ

イオティクスはピロリ菌除菌の、ひとつの助けになる可能性を示している<sup>46)</sup>。これらの新しい技術は、抗生物質の効果を底上げすることは可能と考えられるが、抗生物質を主軸とした従来法に変わるものではない。

細菌感染症全般にわたる問題として、2050年までに病原性細菌を治療するための新薬が開発されなければ、有効な抗生物質は存在しなくなるとVivasらは提唱している<sup>47)</sup>。癌細胞に対する抗がん剤が、広く増殖細胞にも作用するものから分子標的薬のように特定のがん細胞を標的とするように変わってきた如く、細菌に対する抗菌剤も標的細菌に作用する分子標的薬を開発していくことが、既存薬の有用性を維持するためにも必要である。

## 文 献

- 1) Parsonnet J: *Helicobacter pylori*. Infect Dis Clin North Am 12: 185-197, 1998
- 2) Marshall B: *Helicobacter pylori*: 20 years on. Clin Med 2: 147-152, 2002
- 3) Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* Infection. N Engl J Med 347: 1175-1186, 2002
- 4) Peek RM, Crabtree JE: *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. J Pathol 208: 233-248, 2006
- 5) Marshall B, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. The lancet 323: 1311-1315, 1984
- 6) 川久保雅友: BIO REVIEW 薬剤耐性ピロリ菌に除菌効果を有するコレステロール類似物質. BIOINDUSRTY 39: 63-70, 2022
- 7) Hidaka E, Ota H, Hidaka H, et al: *Helicobacter pylori* and two ultrastructurally distinct layers of gastric mucous cell mucins in the surface mucous gel layer. Gut 49: 474-480, 2001
- 8) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al: *Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer. N Engl J Med 345: 784-789, 2001
- 9) Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al: 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* 372 : 392-397, 2008
- 10) Ruge M, Genta RM, Di Mario F, et al : Gastric Cancer as Preventable Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15 : 1833-1843, 2017
  - 11) Totoki Y, Saito-Adachi M, Shiraishi Y, et al : Multi-ancestry genomic and transcriptomic analysis of gastric cancer. *Nat Genet* 55 : 581-594, 2023
  - 12) Shiota S, Murakami K, Suzuki R, et al : *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 7 : 35-40, 2013
  - 13) Lin Y, Kawai S, Sasakabe T, et al : Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer incidence in the Japanese population : a systematic evidence review. *Jpn J Clin Oncol* 51 : 1158-1170, 2021
  - 14) O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, et al : Treatment of *Helicobacter pylori* Infection 2010. *Helicobacter* 15 : 46-52, 2010
  - 15) O'Morain NR, Dore MP, O'Connor AJP, et al : Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. *Helicobacter* 23 : e12519, 2018
  - 16) 川久保雅友 : 薬剤耐性ピロリ菌に除菌効果を有するコレステロール類似物質. *化学工業* 74 : 29-34, 2023
  - 17) Brandt C, Makarewicz O, Fischer T, et al : The bigger picture : The history of antibiotics and antimicrobial resistance displayed by scientometric data. *Int J Antimicrob Agents* 44 : 424-430, 2014
  - 18) Gerrits MM, van Vliet AH, Kuipers EJ, et al : *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance : molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 6 : 699-709, 2006
  - 19) Jenks PJ, Edwards DI : Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *Int J Antimicrob Agents* 19 : 1-7, 2002
  - 20) Megraud F : H pylori antibiotic resistance : prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 53 : 1374-1384, 2004
  - 21) Rodvold KA : Clinical Pharmacokinetics of Clarithromycin. *Clin Pharmacokinet* 37 : 385-398, 1999
  - 22) Furuta T, Graham DY : Pharmacologic Aspects of Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am* 39 : 465-480, 2010
  - 23) Unge P, Andersson T : Drug Interactions with Proton Pump Inhibitors : *Drug Saf* 16 : 171-179, 1997
  - 24) Becattini S, Taur Y, Pamer EG : Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease. *Trends Mol Med* 22 : 458-478, 2016
  - 25) Haque M, Hirai Y, Yokota K, et al : Lipid profile of *Helicobacter* spp. : presence of cholesteryl glucoside as a characteristic feature. *J Bacteriol* 178 : 2065-2070, 1996
  - 26) Hirai Y, Haque M, Yoshida T, et al : Unique cholesteryl glucosides in *Helicobacter pylori* : composition and structural analysis. *J Bacteriol* 177 : 5327-5333, 1995
  - 27) Kobayashi J, Kawakubo M, Fujii C, et al : Cholestenone functions as an antibiotic against *Helicobacter pylori* by inhibiting biosynthesis of the cell wall component CGL. *Proc Natl Acad Sci* 118 : e2016469118, 2021
  - 28) Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, et al : Natural Antibiotic Function of a Human Gastric Mucin Against *Helicobacter pylori* Infection. *Science* 305 : 1003-1006, 2004
  - 29) Wunder C, Churin Y, Winau F, et al : Cholesterol glucosylation promotes immune evasion by *Helicobacter pylori*. *Nat Med* 12 : 1030-1038, 2006
  - 30) Ito Y, Vela JL, Matsumura F, et al : *Helicobacter pylori* Cholesteryl  $\alpha$ -Glucosides Contribute to Its Pathogenicity and Immune Response by Natural Killer T Cells. *Chammas R, editor. PLoS ONE* 8 : e78191, 2013
  - 31) Kawakubo M, Horiuchi K, Matsumoto T, et al : *Cholesterol- $\alpha$ -glucosyltransferase* gene is present in most *Helicobacter* species including gastric non-*Helicobacter pylori* helicobacters obtained from Japanese patients. *Helicobacter* 23 : e12449, 2018
  - 32) Lee H, Wang P, Hoshino H, et al :  $\alpha$ 1,4GlcNAc-capped mucin-type O-glycan inhibits cholesterol  $\alpha$ -glucosyltransferase from *Helicobacter pylori* and suppresses *H. pylori* growth. *Glycobiology* 18 : 549-558, 2008

- 33) Lebrun AH, Wunder C, Hildebrand J, et al : Cloning of a Cholesterol- $\alpha$ -glucosyltransferase from *Helicobacter pylori*. J Biol Chem 281 : 27765-27772, 2006
- 34) Lee H, Kobayashi M, Wang P, et al : Expression cloning of cholesterol  $\alpha$ -glucosyltransferase, a unique enzyme that can be inhibited by natural antibiotic gastric mucin O-glycans, from *Helicobacter pylori*. Biochem Biophys Res Commun 349 : 1235-1241, 2006
- 35) Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al : The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. Nature 388 : 539-547, 1997
- 36) Kawakubo M, Horiuchi K, Komura H, et al : Cloning of *Helicobacter suis* cholesterol  $\alpha$ -glucosyltransferase and production of an antibody capable of detecting it in formalin-fixed, paraffin-embedded gastric tissue sections. Histochem Cell Biol 148 : 463-714, 2017
- 37) Macdonald I, Bokkenheuser VD, Winter J, et al : Degradation of steroids in the human gut. J Lipid Res 24 : 675-700, 1983
- 38) Gérard P : Metabolism of Cholesterol and Bile Acids by the Gut Microbiota. Pathogens 3 : 14-24, 2013
- 39) Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, et al : Gut Microbiota in Health and Disease. Physiol Rev 90 : 859-904, 2010
- 40) Suzuki K, Shimizu T, Nakata T : The cholesterol metabolite cholest-4-en-3-one and its 3-oxo derivatives suppress body weight gain, body fat accumulation and serum lipid concentration in mice. Bioorg Med Chem Lett 8 : 2133-2138, 1998
- 41) Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, et al : Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nat Rev Microbiol 13 : 42-51, 2015
- 42) Hoshino H, Tsuchida A, Kametani K, et al : Membrane-associated Activation of Cholesterol  $\alpha$ -Glucosyltransferase, an Enzyme Responsible for Biosynthesis of Cholesteryl- $\alpha$ -D-Glucopyranoside in *Helicobacter pylori* Critical for Its Survival. J Histochem Cytochem 59 : 98-105, 2011
- 43) Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al : The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. Gastroenterology 151 : 51-69.e14, 2016
- 44) Li P, Chen X, Shen Y, et al : Mucus penetration enhanced lipid polymer nanoparticles improve the eradication rate of *Helicobacter pylori* biofilm. J Controlled Release 300 : 52-63, 2019
- 45) Ushiyama A, Tanaka K, Aiba Y, et al : *Lactobacillus gasseri* OLL2716 as a probiotic in clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection. J Gastroenterol Hepatol 18 : 986-991, 2003
- 46) Miki K, Urita Y, Ishikawa F, et al : Effect of Bifidobacterium bifidum Fermented Milk on Helicobacter pylori and Serum Pepsinogen Levels in Humans. J Dairy Sci 90 : 2630-2640, 2007
- 47) Vivas R, Barbosa AAT, Dolabela SS, et al : Multidrug-Resistant Bacteria and Alternative Methods to Control Them : An Overview. Microb Drug Resist 25 : 890-908, 2019

(R 5. 6. 19 受稿)