

平成 12 年度学長所管

研究テーマ

「胃潰瘍原因菌：*Helicobacter pylori* のラットへの感染に関する基礎的検討、並びに抗菌物質の探索」

薬学部薬理学教室：谷 覺 (Satoru TANI)

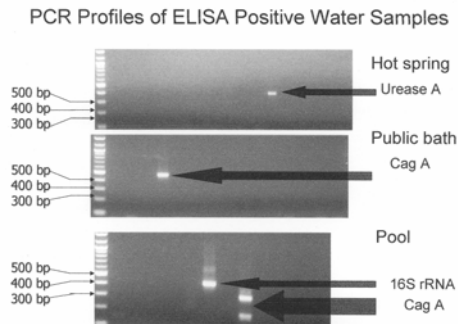
白瀧研究室：白瀧 義明 (Yoshiaki SHIRATAKI)

臨床薬物化学教室：河瀬 雅美 (Masami KAWASE)

現在、消化性潰瘍の 2 大リスクファクターは、*Helicobacter pylori* (以下 *H.pylori* と略す) が、この菌の感染と非ステロイド性抗炎症薬の服用であると考えられている。多くの消化性潰瘍が「感染症」として把握され、従来、いったん治癒しても 2、3 年以内に再発するといわれていたが、*H.pylori* の除菌によって再発さえも防止できるようになった。さらに *H.pylori* は国際がん研究機関 (IARH) により胃癌の第一特定発癌物質に認定されている。*H.pylori* の感染率は社会的かつ経済的な状態、衛生環境、年齢やライフスタイルと密接に関連することが示唆されている。すなわち、感染源と感染経路の解明は消化性潰瘍の予防や再感染防止に極めて重要であると言える。

1. 自然環境中の *H.pylori* の存在

環境中のどこに *H.pylori* が見出されるのかを検討した。対象として、河川、銭湯、プールを選び、水を採取後ごみを除き、メンブランフィルターで菌を捕捉し、*H.pylori* の抗体を用いた ELISA で検出したところ、全ての検体からの存在を示す反応が得られた。しかし、*H.pylori* はグラム陰性菌であることから、環境中には大腸菌など細胞壁成分の類似した菌の存在が考えられることから、PCR による菌の確認を行った。結果を下図に示すが、*H.pylori* の特徴ある遺伝子産物であるウレアーゼ、リボゾーム、カグ A、バック A 等の遺伝子産物が検出される場合もあったが、全てを持つ菌は存在せず、同じ遺伝子産物を産生する異なった菌であろうと推定された。



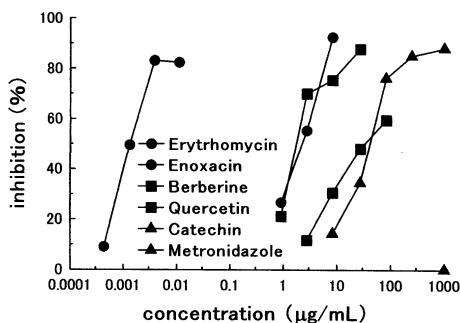
今回の結果からは、環境中には *H.pylori* は存在しないと考えられるが、発展途上国や環境が劣悪な場所で感染が起こることから、河川などに *H.pylori* が存在しないと考えるのは難しい。検討を行った場所は限られ例数も少ないことから、今回は、環境中に *H.pylori* がいないという結論には至らず、更に検討が必要である。

2. 種々化合物の *H.pylori* に対する抗菌活性

次に、除菌の問題点について検討した。除菌に用いられている clarithromycin, amoxicillin や metronidazole は消化性潰瘍以外の病気の治療にも広く用いられており、単独投与された場合、副次的に *H.pylori* に耐性菌を生じる可能性があり消化性潰瘍の除菌率の低下、それに伴う副作用の増加等の問題につながるおそれがある。そこで新規抗菌薬の検討を行った。

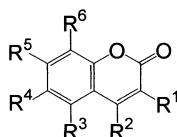
まず、現在用いられている抗菌薬の中でもっとも活性が弱い metronidazole を標準物質として、抗菌薬、天然由来の化合物を検討し、少なくとも metronidazole より有効、もしくはそれに近い活性をもつ化合物を調べた。その結果、抗菌薬としてはニューキノロン系のエノキサシンと植物由来のベルベリン、クエルセチン及びカテキンに有効性が認められた。

Anti-*H.pylori* Activities of Erythromycin, Enoxacin, Berberin, Quercetin and Catechin



更に新規抗菌薬を検討したところ、天然由来化合物より抗 *H.pylori* 活性をもつ化合物のうち、クマリン骨格を持つものに関しても幾つか化合物が見つかった。それらの化合物を次の表に示した。

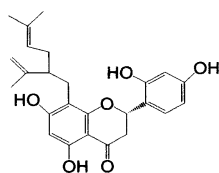
Anti-*H.pylori* Activities of Coumarins



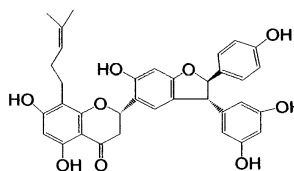
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	MIC ₅₀ (µg/mL)
H	CH ₃	H	H	OH	H	28.3
H	CH ₃	H	OH	OH	H	23.0
H	CH ₃	H	OH	OCH ₃	H	32.6
-(CH ₂) ₃ -		OH	H	OH	H	28.0

更に、生薬成分として *Sophora* 属の *Sophora tomentosa* や *Sophora moorcroftiana* から得られた sophoraflavanone H, sophoraflavanone I, sophoraflavanone G に活性が見出された。

Anti-*H.pylori* Activities of Flavanones



Sophoraflavanone G



Sophoraflavanone H

Compound	MIC ₅₀ (µg/mL)
Sophoraflavanone G	6.15
Sophoraflavanone H	64

以上、様々な化合物に抗菌活性があることが判明した。今後更に多くの化合物を検討し、活性の強い化合物を見出していききたい。また、これら化合物の *in vitro* の結果を基に *in vivo* においても抗菌性を発揮できるかどうかを検討していききたい。

3. 感染経路に関する研究

次に妊娠しているスナネズミを用いて母子感染を検討したところ、*H.pylori* 感染が確認された。ケージ内の環境から考えると、この母子感染は糞便を介した経口感染であろうと推測された。しかし、成獣同士の感染は確認できなかった。母子感染に関しても得られたコロニーの数が少なく、断定するまでには至らなかった。

結語

以上の結果から、ヒトへの感染を考えたときに環境中において *H.pylori* の存在が確認できれば感染経路が特定できるのではないかと考え、環境中の *H.pylori* による汚染を検討した。河川、プール、風呂などからは交差反応をする菌の存在は確認されたが、PCR では *H.pylori* の存在は確認できなかった。今後は環境以外の他の感染経路、即ち、ローロの感染経路についても検討していききたい。

さらに *H.pylori* 除菌法の検討をしているが、現在、*H.pylori* を直接殺菌するために抗菌薬をいかに胃内に長く存在させることができるのかを検討している。そうすることによって、低用量の抗菌薬によって除菌でき、副作用の軽減を図ることができると考えられる。