

日生研おより

第 69 卷 第 1 号(通巻 626 号) 2023 年(令和 5 年)1 月

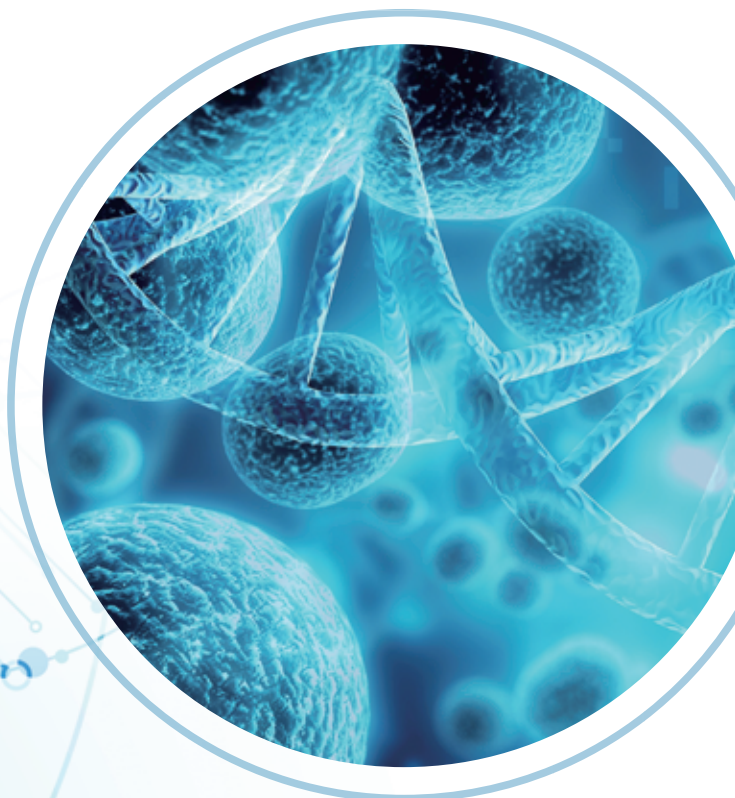
挨拶・巻頭言

年頭のご挨拶…………… 長井伸也(2)

レビュー

ヒト胃に感染する
動物由来ヘリコバクター属菌
…………… 林原絵美子(3)

鳥マラリア:鳥類の住血原虫から見えてくる
環境問題
…………… 佐藤雪太(11)



年頭のご挨拶

長井伸也

謹んで新年のお慶びを申し上げます。皆様にはご健勝にて輝かしい新年をお迎えのことと存じます。2023年はぜひ幸多い年となりますことを心よりお祈り申し上げます。

2022年に想定外であった出来事として、ロシアによるウクライナ侵攻がありました。そしてさらに想定外だったのは、この戦争によって世界的な穀物需給のひっ迫が引き起こされたことです。ロシアやウクライナは大穀倉地帯であるため世界的な穀物不足を引き起こし、これによって家畜用の飼料価格が高騰しました。日本の畜産業においては、生産経費のうち飼料代が40～60%を占めており、飼料価格の値上がりは生産者の利益を大幅に圧迫します。そうすると、本来ならば必要である衛生対策にかけるべき費用、特に生産性を阻害する慢性疾病に対するワクチン接種にかかる経費等は真っ先に削減される傾向にあります。このことは、我々の研究所を取り巻く環境に多少なりとも影響を及ぼしています。今後、まずは飼料価格が平常に戻り、生産者の方々が安心して畜産経営に専念できるようになることを願ってやみません。

この他にも、我が国の畜産およびその周辺産業の経営上懸念される事項として、悪性の家畜伝染病の蔓延（口蹄疫、鳥インフルエンザ、豚熱、アフリカ豚熱等）、地政学上の問題（ウクライナ戦争、北朝鮮問題、台湾問題等）、エネルギー価格の高騰と供給不安、グローバル経済上の問題（為替相場の急激な変動、インフレーションとデフレーション、資材や鉱物資源の需給ひっ迫等）、気候変動に伴う自然災害の発生（台風、洪水、高潮等）、脱炭素化に向けて対応が必要な措置（グリーンフレーション、カーボンプライシング等）、高齢化・少子化社会への対応（労働力不足、医療・介護・年金を含む社会保障問題等）等、枚挙にいとまがありません。

しかし、2023年の年頭にあたり、当研究所はこのような先の見えない不確実な時代に際しても知恵と努力によってこの難局をなんとか乗り切り、「予防を科学する - 人と動物を健やかに」の理念のもと、生物学的製剤の研究・開発およびその供給を通して、安全安心な食糧の供給および公衆衛生の向上に微力ながら寄与して参る決意でおります。

では、本年も当研究所に対する皆様方の温かいご指導、ご鞭撻をお願い申し上げ、これにて新年のご挨拶とさせていただきます。

(理事長)

ヒト胃に感染する動物由来ヘリコバクター属菌

林原絵美子 (国立感染症研究所 細菌第二部)

はじめに

ヒト胃に感染する主要なヘリコバクター菌は *Helicobacter pylori* (ピロリ菌) であり、胃に慢性感染することにより、消化性潰瘍や胃がんなどさまざまな胃関連疾患を引き起こす。近年日本を含む多くの国でピロリ菌の感染率は減少傾向にあり、日本では50代以上の感染率は30-40%であるが、小児では数%といわれている [19]。ピロリ菌は幼児期に感染し、成人での感染はほとんどないことから、今後日本におけるピロリ菌感染率は低くなっていくと考えられる。

ヘリコバクター属菌にはピロリ菌を含む49菌種が正式な菌種として登録されており (2022年5月時点)、哺乳動物や鳥類の胃や腸に感染する様々な菌種が含まれている。この中で、豚や犬猫の胃に感染しているヘリコバクター属菌がヒトの胃にも感染し、胃関連疾患の原因となることが分かってきた [9, 10, 20, 22, 29]。これらのヒト胃に感染するピロリ菌以外のヘリコバクター属菌 (Non-*H. pylori Helicobacter*: NHPH) は、ピロリ菌とは異なる特徴的ならせん構造をしている (表)。ヒト胃に感染する NHPH は15,800人の胃生検組織を調べて、0.25%の患者に特徴的ならせん状菌が検出されるこ

表 ヒト胃に感染する *Helicobacter* 属菌

	<i>Helicobacter pylori</i> (ピロリ菌)	Non- <i>H. pylori Helicobacter</i> <i>H. suis</i> <i>H. ailurogastricus</i>
自然宿主	ヒト	豚や猿 (<i>H. suis</i>)、犬や猫 (<i>H. ailurogastricus</i> など)
病原因子	CagA、VacA など ^a	不明 (CagA と VacA は保有しない ^a)
関連する疾患	胃がん、胃 MALT リンパ腫、消化性潰瘍など	胃 MALT リンパ腫、消化性潰瘍など ^b
培養法	確立	近年ヒト胃からの培養法が確立 ^b
診断法	血清、便、呼気、胃生検を用いる方法が確立	ピロリ菌の感染診断法では検出されない
感染率	日本では、50代以上は30-40%、10代では数%	数パーセント? ^c
感染経路・時期	乳幼期に家族等から経口感染。成人での感染はまれ。	不明 (成人でも感染?)
薬剤感受性	30-40% がクラリスロマイシン耐性	不明

^aCagA (ピロリ菌のIV形分泌装置により宿主細胞に注入される病原因子) や VacA (ピロリ菌により分泌され宿主細胞に空胞化等を起こす毒素) はピロリ菌特有の病原因子であり、Non-*H. pylori Helicobacter* は保有しない。

^b近年、胃 MALT リンパ腫および胃潰瘍患者より *H. suis* の分離培養が成功し得られた菌株を用いたマウス感染実験により病原性が証明されたこと、さらに *H. suis* 感染マウスから *H. suis* を分離し、感染させたヒト由来 *H. suis* 株との同一性がゲノムレベルで確認されたことから、*H. suis* がヒト胃に感染する病原細菌であることが証明された [31]。

^c対象とする患者背景によりさまざまであるが、数パーセントとする報告が多い [10, 25-27]。

とを報告した Heilmann 博士にちなみ、“*Helicobacter heilmannii*” と総称されていた [11]。その後、16S rRNA 遺伝子配列の違い等から、複数の菌種が含まれる可能性が指摘された [28, 30]。しかしその多くが難培養菌であり、ヒト胃から培養できなかったため詳細な解析ができなかった。その後、日本ではヒト胃に感染する NHPH のうちで最も報告が多いのは豚や猿の胃に感染している *Helicobacter suis* であることが分かってきた [21, 23]。なお、*Helicobacter heilmannii* は 2012 年に猫の胃から分離された菌種として正式な菌種名となった [27]。

Helicobacter suis について

H. suis は豚や猿を自然宿主とするヘリコバクター属菌であり、2008 年に豚の胃から分離培養され、正式な菌種登録がなされた [2]。豚での感染率は 60–95% と報告されている [8, 10]。2000 年の日本の豚の調査報告では、ヘリコバクター属菌の感染率が PCR 法で 74% と報告されており [13]、詳細な菌種解析はされていないものの、*H. suis* であると考えられる。この報告では生産者間で感染率が 40–100% と差があることも報告されている [13]。豚における *H. suis* 感染の影響については、豚を用いた感染実験により、感染群ではコントロール群に比べ、有意に体重増加率が下がること、また胃炎スコアが有意に上昇することが報告されている [5]。また、様々な週齢の *H. suis* 感染豚を調査した報告によると、*H. suis* 感染による酸分泌減少と胃粘膜炎症反応は感染期間によって異なることが明らかにされている [6]。*H. suis* は豚以外に猿にも感染するが、実験用のアカゲザルの胃粘膜を調査した報告では 21 匹中 19 匹で *H. suis* 陽性であり、また 5 匹で *H. pylori* が陽性であったことが示されている [18]。また、野生のイノシシの胃粘膜を調査した報

告では、1 匹より *H. suis*、2 匹で *H. pylori* が PCR で陽性であったことが報告されている [4]。日本では猿やイノシシでの調査や、家畜豚における近年の *H. suis* 感染率も調査報告はなく、近年の日本での家畜動物や野生動物における *H. suis* 感染率はほとんどわかっていない。

犬猫の胃に感染しているヘリコバクター属菌について

H. suis の次にヒト胃に感染する NHPH として報告が多いのは *H. heilmannii* や *Helicobacter ailurogastricus* などの *H. heilmannii* 類縁菌種であり、これらの菌種は犬や猫を自然宿主とする。日本の犬猫における NHPH 感染状況と病態との関連を調査した報告によると、NHPH の感染率は猫では 50% (28/56)、犬での感染率は 34.7% (50/144) であり、複数の菌種が含まれるが、いずれも *H. heilmannii* 類縁菌種が最も多く検出されている [16]。また、この犬猫を対象とした調査では *H. suis* は検出されていない。また NHPH 感染と胃炎の重症度との関連については、猫では有意な差は認められなかったが、犬では NHPH 感染と胃炎の重症度に関連性が認められている [15]。

ヒト胃から犬猫由来の NHPH を分離培養した報告として、*Helicobacter felis* や *Helicobacter bizzozeronii* が分離培養されたという報告がある [12, 32]。*H. felis* や *H. bizzozeronii* はピロリ菌と同様な培地や条件下で培養できることから、分離できたのだと考えられるが、少なくとも日本ではこれらの菌種はヒト胃に感染する犬猫由来の NHPH の中で主流ではなく、*H. heilmannii* 類縁菌種と考えられる DNA が検出されたとする報告が多い [21, 23, 31]。*H. heilmannii* 類縁菌種は *H. suis* 同様に難培養菌であり、ピロリ菌と同様な培地で培養することができないため、分離培養ができなかったと考えられる。

ヒト胃におけるピロリ菌以外のヘリコバクター属菌感染状況と臨床的問題点

ヒト胃における NHPH 感染率は報告が少なく、対象とする患者の背景によりさまざまであるが、数パーセントとする報告が多い [1, 17, 23, 33]。日本の近年の単施設での 10 年間にわたる調査では、NHPH 検出率が 1.3% であり、最近 2 年間では NHPH 感染に特徴的な内視鏡所見に着目したことで検出率が 3.35% に上昇したことが報告されている [31]。また、ピロリ菌との共感染 [17] や、ピロリ菌除菌後の患者における感染も報告されている [3]。ピロリ菌除菌後の患者における NHPH 感染は、ピロリ菌と NHPH の両方に感染していて、除菌治療でピロリ菌だけ除菌された場合と、ピロリ菌の除菌治療後に NHPH に感染した場合が考えられる。NHPH はピロリ菌と同様な 3 剤除菌治療で除菌できるとする報告が多いことから、ピロリ菌の除菌治療後に NHPH に感染した、つまり NHPH はピロリ菌とは異なり、成人においても感染するリスクがあると考えられているが、この点は今後の臨床研究による精査が必要である。また、NHPH 感染は臨床で用いられているピロリ菌の感染診断法では陰性となる場合が多い。ピロリ菌は自身のもつ高いウレアーゼ活性を標的とする感染診断法（呼気を用いた尿素呼気試験や胃生検組織をもちいた迅速ウレアーゼ試験）が確立されているが、NHPH はピロリ菌と同様にウレアーゼを産生するものの、感染菌数が少ない、また、ウレアーゼ産生量も少ないことにより、陰性となってしまうと考えられる。また、NHPH 感染はピロリ菌に対する血中抗体価を測定する方法、あるいは便中に排出されたピロリ菌を検出する便中抗原法によっても検出されない場合が多く、NHPH 感染の診断は現状では、胃生検組織から得た DNA を用いた PCR 法あるいは組織のギムザ染色等による鏡検法により行われている。ピロリ

菌の感染率が低くなる将来においては、臨床において、NHPH 感染の重要性が相対的に高まってくるのが想定され、NHPH 感染を診断できる方法の確立が望まれる。

ヒト胃からの *Helicobacter suis* の培養成功とマウス感染実験による病原性の証明

ヒト胃に感染する主要な NHPH である *H. suis* は、胃 MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue ; 粘膜関連リンパ組織) リンパ腫などの胃関連疾患の原因となることが示唆されていたが、ヒト胃からの培養ができなかったため、コッホの原則 (①ある一定の病気には一定の微生物が見出されること、②その微生物を純粋培養できること、③分離した微生物を感受性のある動物に感染させて同じ病気を起こせること、④その病巣部から同じ微生物が分離されること) [14] の一部が満たされておらず、*H. suis* のヒトにおける病原性の証明ができていなかった。そこで著者らのグループは *H. suis* 培養法の確立に取り組み、近年、世界で初めてヒト胃からの *H. suis* の培養に成功した。ヒト胃からの培養法を確立するにあたり、著者らはまず、マウス胃で継代されていた鳥肌胃炎患者由来の *H. suis* を分離培養する系を構築した。豚からの *H. suis* 培養法は報告されていたことから、この方法に改良を加え、得られたシングルコロニーを増菌する独自の二層培養法を開発し、ヒト由来 *H. suis* 株のゲノムとしては初めて完全ゲノムを解読した [25]。*H. suis* の細菌学的特徴をピロリ菌と比較した結果 *H. suis* はピロリ菌とは異なり、pH5 程度の酸性条件でないと増殖せず、中性条件下の人工培地では短時間で生存性が低下することがわかった。そこで、ヒト胃からの培養を試みる際は pH5 に調整した輸送培地で胃生検組織を輸送することにより、ヒト胃生検組織から直接 *H. suis* を培養することができた [26]。さらに得られたヒト

由来株を用いたマウス感染実験を行った結果、感染4か月で *H. suis* 感染マウスでは非感染マウスに比べ胃粘膜における好中球およびリンパ球浸潤のスコアと粘膜化生のスコアが有意に高値を示し、*H. suis* 感染による胃粘膜病態の発現を確認することができた [26]。また、*H. suis* 感染マウス胃粘膜から *H. suis* を分離培養し、得られた菌株がマウスに感染させた菌株と同一由来であることを確認した。以上のことからコッホの原則を満たし、*H. suis* がヒト胃に感染し胃関連疾患の原因となる病原細菌であることを証明するに至った [26]。

動物由来株とヒト由来株の比較

H. suis は豚や猿に感染するが、豚や猿の *H. suis* 株について、Multilocus sequence typing (MLST : 7つの部分的な遺伝子配列を用いて遺伝子型別をする方法) に用いる遺伝子配列を基に系統樹を書くと、猿由来株と豚由来株は明確に2つの Clade に分かれ、豚由来株は1.5-10万年前に猿からの感染を起源として豚に広まったことが示唆されている [7]。ヒト由来株についても猿由来株や豚由来株と合わせて同様な系統樹を作成すると、ヒト由来株は豚由来株の Clade の中に点在して存在する [26]。すなわち、ヒト由来株は豚由来株を起源とする、と考えられる。そこで、著者らのグループは日本の豚からも *H. suis* 株を分離し、ヒト由来株との相同性を調べたところ、ヒト由来株は豚由来株にゲノムレベルで類似していることを明らかにした [26]。詳細な感染経路は明らかでないことから、今後継続してヒト由来株および動物由来株のゲノム情報を得て比較していく必要がある。また、ヒト由来 *H. suis* の全ゲノム配列を他のヘリコバクター属菌と比較すると、*H. suis* は既報のとおり、ピロリ菌のもつ主要な病原因子である CagPAI や VacA を保有していないことが

確認された。一方ピロリ菌や他のヘリコバクター属菌がもつ病原因子である γ -glutamyl transpeptidase や V 型分泌装置 (Autotransporter) により排出されるたんぱく質をコードする遺伝子を保有していた。また、菌株間で配列が大きく異なる plasticity zone が複数存在し、これらの遺伝子群は *H. suis* 菌株間の病原性の違いに寄与している可能性が考えられた [26]。

H. suis の薬剤感受性

ヒト由来 *H. suis* 株が培養できるようになったことから、著者らは薬剤感受性測定法を確立した [26]。*H. suis* はピロリ菌とは異なり、寒天培地より液体培地でよく増殖することから、微量液体希釈法による測定法を確立した。ピロリ菌では除菌治療に用いる抗菌薬のうちクラリスロマイシン耐性率が3-4割であり、除菌の成否を左右する大きな要因となっているが、我々がこれまでに測定したヒト由来 *H. suis* 株にはクラリスロマイシン耐性株は分離されていない。一方、アモキシシリンに低感受性を示す株は分離されており、アモキシシリンなどの β -ラクタム系抗菌薬の標的部位であるペニシリン結合たんぱく質変異を調べたところ、3つあるペニシリン結合たんぱく質 (PBP1、PBP2 および FtsI) のうち、PBP2 と FtsI の薬剤結合領域周辺にいくつか変異が認められた [26]。ピロリ菌ではアモキシシリン耐性に大きく寄与するのは PBP1 変異であり、PBP2 や FtsI 変異も加わることにより高度耐性化することが分かっている [24]。アモキシシリン低感受性 *H. suis* 株は PBP1 変異はなく、アモキシシリンを用いた抗菌薬治療により除菌ができていることから、治療に影響するほどの耐性ではないと考えられた。一方キノロン耐性株は複数分離されており (未発表データ)、キノロン系抗菌薬の標的部位であ

る DNA Gyrase のキノロン耐性決定領域 (quinolone resistance-determining region : QRDR) の変異が確認されていることから、使用には注意が必要であると考えられた。

H. suis の薬剤感受性試験では pH5 程度の酸性条件で 7-14 日間培養する必要がある、酸に弱い抗菌薬の薬剤感受性が低くなる傾向があることから、今後ブレイクポイント等を考える上では、考慮する必要がある。

おわりに

ピロリ菌の感染率の低下に伴い、近年 NHPH 感染の臨床的重要性は高まっているが、NHPH の病態発症機構や関連する疾患に関して解明されていない点が多く、ピロリ菌とは異なり診断法や治療法が確立されていない。また、NHPH 感染症は人獣共通感染症であるが、感染経路も不明な点が多い。ヒト胃からの NHPH 培養法が確立されたことから、今後、ピロリ菌との違いに着目した病態発症機構解析や、菌体を用いた診断法の開発、薬剤感受性情報を基にした治療法の提案、あるいは菌のゲノム情報を用いた分子疫学的解析等が行えるようになり、これまで未解明であった課題が明らかにされることが期待される。

引用文献

1. Ali, B., W. Chloe, A. Mehmet, B. Sofie, S. Annemieke, T. Gokhan, G.G. Tulin, H. Freddy, and K. Fatih, 2018 Presence of gastric *Helicobacter* species in children suffering from gastric disorders in Southern Turkey. *Helicobacter* **23** (5) : e12511.
2. Baele, M., A. Decostere, P. Vandamme, L. Ceelen, A. Hellemans, J. Mast, K. Chiers, R. Ducatelle, and F. Haesebrouck, 2008 Isolation and characterization of *Helicobacter suis* sp. nov. from pig stomachs. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **58** (Pt 6) : 1350-8.
3. Blaecher, C., A. Smet, B. Flahou, F. Pasmans, R. Ducatelle, D. Taylor, C. Weller, I. Bjarnason, A. Charlett, A.J. Lawson, R.J. Dobbs, S.M. Dobbs, and F. Haesebrouck, 2013 Significantly higher frequency of *Helicobacter suis* in patients with idiopathic parkinsonism than in control patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **38** (11-12) : 1347-53.
4. Cortez Nunes, F., T. Letra Mateus, S. Teixeira, P. Baradas, C. de Witte, F. Haesebrouck, I. Amorim, and F. Gärtner, 2021 Presence of *Helicobacter pylori* and *H. suis* DNA in Free-Range Wild Boars. *Animals (Basel)* **11** (5).
5. De Bruyne, E., B. Flahou, K. Chiers, T. Meyns, S. Kumar, M. Vermoote, F. Pasmans, S. Millet, J. Dewulf, F. Haesebrouck, and R. Ducatelle, 2012 An experimental *Helicobacter suis* infection causes gastritis and reduced daily weight gain in pigs. *Vet. Microbiol.* **160** (3-4) : 449-54.
6. De Witte, C., B. Devriendt, B. Flahou, I. Bosschem, R. Ducatelle, A. Smet, and F. Haesebrouck, 2017 *Helicobacter suis* induces changes in gastric inflammation and acid secretion markers in pigs of different ages. *Vet. Res.* **48** (1) : 34.
7. Flahou, B., M. Rossi, J. Bakker, J.A. Langermans, E. Heuvelman, J.V. Solnick, M.E. Martin, J. O'Rourke, L.D. Ngoan, N.X. Hoa, M. Nakamura, A. Overby, H. Matsui, H. Ota, T. Matsumoto, D.L. Foss, L.A. Kopta, O. Omotosho, M.P. Franciosini, P. Casagrande Proietti, A. Guo, H. Liu, G. Borilova, A.P. Bracarense, S.K. Linden, S. De Bruyckere, G. Zhang, C. De Witte, A. Smet, F. Pasmans, R. Ducatelle, J. Corander, and F. Haesebrouck, 2018 Evidence for a primate origin of

- zoonotic *Helicobacter suis* colonizing domesticated pigs. *ISME J.* **12** (1) : 77–86.
8. Foss, D.L., L.A. Kopta, J.A. Paquette, T.L. Bowersock, L.J. Choromanski, J.E. Galvin, T.K. Godbee, R.W. Laurinat, and M. Sanchez, 2013 Identification of *Helicobacter suis* in pig-producing regions of the United States. *J. Swine Health Prod.* **21** (5) : 242–7.
 9. Goddard, A.F., R.P. Logan, J.C. Atherton, D. Jenkins, and R.C. Spiller, 1997 Healing of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter heilmannii*. *Lancet* **349** (9068) : 1815–6.
 10. Haesebrouck, F., F. Pasmans, B. Flahou, K. Chiers, M. Baele, T. Meyns, A. Decostere, and R. Ducatelle, 2009 Gastric helicobacters in domestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clin. Microbiol. Rev.* **22** (2) : 202–23.
 11. Heilmann, K.L. and F. Borchard, 1991 Gastritis due to spiral shaped bacteria other than *Helicobacter pylori* : clinical, histological, and ultrastructural findings. *Gut* **32** (2) : 137–40.
 12. Jalava, K., S.L. On, C.S. Harrington, L.P. Andersen, M.L. Hanninen, and P. Vandamme, 2001 A cultured strain of “*Helicobacter heilmannii*,” a human gastric pathogen, identified as *H. bizzozeronii* : evidence for zoonotic potential of *Helicobacter*. *Emerg. Infect. Dis.* **7** (6) : 1036–8.
 13. Kikuchi, M., O. Iwaya, H. Endo, F. Sigeta, M. Une, S. Osaka, U. Y., and Y. Nomura, 2004 The Presence of *Helicobacter* Infection in Sows. *J. Jpn. Vet. Med. Assoc.* **57** : 310–2.
 14. Koch, R., 1893 Ueber den augenblicklichen Stand der bakteriologischen Choleradiagnose. *Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten.* **14** (1) : 319–38.
 15. Kubota–Aizawa, S., K. Ohno, H. Kanemoto, K. Nakashima, K. Fukushima, K. Uchida, J.K. Chambers, Y. Goto–Koshino, H. Mimuro, T. Watanabe, T. Sekizaki, and H. Tsujimoto, 2017 Epidemiological study on feline gastric *Helicobacter* spp. in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* **79** (5) : 876–80.
 16. Kubota–Aizawa, S., K. Ohno, K. Fukushima, H. Kanemoto, K. Nakashima, K. Uchida, J.K. Chambers, Y. Goto–Koshino, T. Watanabe, T. Sekizaki, H. Mimuro, and H. Tsujimoto, 2017 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.
 17. Liu, J., L. He, F. Haesebrouck, Y. Gong, B. Flahou, Q. Cao, and J. Zhang, 2015 Prevalence of Coinfection with Gastric Non–*Helicobacter pylori Helicobacter* (NHPH) Species in *Helicobacter pylori*–infected Patients Suffering from Gastric Disease in Beijing, China. *Helicobacter* **20** (4) : 284–90.
 18. Marini, R.P., M.M. Patterson, S. Muthupalani, Y. Feng, H. Holcombe, A.G. Swennes, R. Ducore, M.M. Whary, Z. Shen, and J.G. Fox, 2021 *Helicobacter suis* and *Helicobacter pylori* infection in a colony of research macaques : characterization and clinical correlates. *J. Med. Microbiol.* **70** (3).
 19. Miyamoto, R., M. Okuda, Y. Lin, K. Murotani, A. Okumura, and S. Kikuchi, 2019 Rapidly decreasing prevalence of *Helicobacter pylori* among Japanese children and adolescents. *J. Infect. Chemother.* **25** (7) : 526–30.
 20. Morgner, A., N. Lehn, L.P. Andersen, C. Thiede, M. Bennedsen, K. Trebesius, B. Neubauer, A. Neubauer, M. Stolte, and E. Bayerdorffer, 2000 *Helicobacter heilmannii*–associated primary gastric low–grade MALT lymphoma : complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* **118** (5) : 821–8.
 21. Nakamura, M., A. Overby, H. Michimae, H. Matsui, S.

- Takahashi, K. Mabe, T. Shimoyama, M. Sasaki, S. Terao, T. Kamada, A. Yanaka, J. Iwamoto, S. Tanabe, A. Tari, S. Nasu, H. Suzuki, and S. Yamagata Murayama, 2020 PCR analysis and specific immunohistochemistry revealing a high prevalence of non-*Helicobacter pylori* Helicobacters in *Helicobacter pylori*-negative gastric disease patients in Japan : High susceptibility to an Hp eradication regimen. *Helicobacter* **25** (5) : e12700.
22. Okamura, T., Y. Iwaya, S. Yokosawa, T. Suga, N. Arakura, T. Matsumoto, N. Ogiwara, K. Higuchi, H. Ota, and E. Tanaka, 2013 A case of *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma achieving complete remission after eradication. *Clin. J. Gastroenterol.* **6** (1) : 38-45.
23. Overby, A., S.Y. Murayama, H. Michimae, H. Suzuki, M. Suzuki, H. Serizawa, R. Tamura, S. Nakamura, S. Takahashi, and M. Nakamura, 2017 Prevalence of Gastric Non-*Helicobacter pylori*-Helicobacters in Japanese Patients with Gastric Disease. *Digestion* **95** (1) : 61-6.
24. Rimbara, E., N. Noguchi, T. Kawai, and M. Sasatsu, 2008 Mutations in penicillin-binding proteins 1, 2 and 3 are responsible for amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*. *J. Antimicrob. Chemother.* **61** (5) : 995-8.
25. Rimbara, E., M. Suzuki, H. Matsui, M. Nakamura, H. Kobayashi, S. Mori, and K. Shibayama, 2020 Complete genome sequence of *Helicobacter suis* strain SNTW101c, originally isolated from a patient with nodular gastritis. *Microbiol. Resour. Announc.* **9** (1).
26. Rimbara, E., M. Suzuki, H. Matsui, M. Nakamura, M. Morimoto, C. Sasakawa, H. Masuda, S. Nomura, T. Osaki, N. Nagata, K. Shibayama, and K. Tokunaga, 2021 Isolation and characterization of *Helicobacter suis* from human stomach. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* **118** (13).
27. Smet, A., B. Flahou, K. D'Herde, P. Vandamme, I. Cleenwerck, R. Ducatelle, F. Pasmans, and F. Haesebrouck, 2012 *Helicobacter heilmannii* sp. nov., isolated from feline gastric mucosa. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* **62** (Pt 2) : 299-306.
28. Solnick, J.V., J. O'Rourke, A. Lee, B.J. Paster, F.E. Dewhirst, and L.S. Tompkins, 1993 An uncultured gastric spiral organism is a newly identified *Helicobacter* in humans. *J. Infect. Dis.* **168** (2) : 379-85.
29. Takigawa, H., S. Masaki, T. Naito, R. Yuge, Y. Urabe, S. Tanaka, K. Sentani, T. Matsuo, K. Matsuo, K. Chayama, and Y. Kitadai, 2019 *Helicobacter suis* infection is associated with nodular gastritis-like appearance of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Med.* **8** (9) : 4370-9.
30. Trebesius, K., K. Adler, M. Vieth, M. Stolte, and R. Haas, 2001 Specific detection and prevalence of *Helicobacter heilmannii*-like organisms in the human gastric mucosa by fluorescent in situ hybridization and partial 16S ribosomal DNA sequencing. *J. clin. microbiol.* **39** (4) : 1510-6.
31. Tsukadaira, T., S. Hayashi, H. Ota, N. Kobayashi, Y. Sekiguchi, H. Kodaira, T. Matsumoto, K. Horiuchi, T. Negishi, and M. Kurahashi, 2021 Prevalence, clinical features, and esophagogastroduodenoscopy (EGD) findings of non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* infection : A study of 50 cases at a single facility in Japan. *Helicobacter* **26** (4) : e12811.
32. Wuppenhorst, N., F. von Loewenich, B. Hobmaier, M. Vetter-Knoll, S. Mohadjer, and M. Kist, 2013 Culture of a gastric non-*Helicobacter pylori* *Helicobacter* from the stomach of a 14-year-old girl. *Helicobacter* **18**

- (1) : 1-5.
33. Yakoob, J., Z. Abbas, R. Khan, S. Naz, Z. Ahmad, M. Islam, S. Awan, F. Jafri, and W. Jafri, 2012 Prevalence of non *Helicobacter pylori* species in patients presenting with dyspepsia. *BMC Gastroenterol.* **12** : 3.

鳥マラリア：鳥類の住血原虫から見えてくる環境問題

佐藤 雪太（日本大学 生物資源科学部 獣医学科）

はじめに

鳥マラリア（Avian malaria）は蚊によって媒介される鳥類の原虫感染症で、ヒトマラリアの病原体と同属の住血原虫である鳥類の *Plasmodium* 属原虫（鳥マラリア原虫）が原因となる。鳥マラリア原虫は世界中の鳥類で感染が見られるが、ほとんどは不顕性であり、相互に適合した宿主-寄生体関係と考えられている。一方で、東南アジアではニワトリに高病原性を示す鳥マラリア原虫種が分布しているほか、人為的に外来性の鳥マラリア原虫に暴露されたハワイ諸島の固有鳥類の絶滅例が知られている。さらに、現在でも日本を含む世界各地の飼育下ペンギン類が鳥マラリアにより死亡しており、非好適宿主における住血原虫感染の影響が危惧されている。また、鳥マラリア原虫と同じ住血胞子虫類に分類される *Haemoproteus* 属および *Leucocytozoon* 属原虫も多くの鳥類に感染が見られる。特に国内には届出伝染病に指定されている鶏のロイコチトゾーン症の病原体、*L. caulleryi* が分布しており、毎年全国の養鶏場で散発的に発生している。加えて、近年国内では *Haemoproteus* 属原虫が飼育下ペンギン類から検出され [5]、さらに飼育下シロフクロウの致死感染例 [12] も報告されている。このように、鳥マラリアを含む鳥類の住血原虫感染症については、家禽衛生管理や希少種の域外・域内保全上注意を要する。

現在、国内では鳥マラリアによる養鶏産業や希少鳥類の保全への大きな影響は確認されていないが、住血原虫感染が鳥類とベクター昆虫類の間で伝播されることを鑑みると、宿主動物それぞれの生態が感

染における動的平衡に影響することが推測される。すなわち、鳥類や蚊が生息する環境が現状維持されている限り問題はないが、地球規模の温暖化進行により生物の生態が変化した際に、これまでにない感染事態となることが予想される。実際に、気温・湿度の変化に鋭敏に影響を受ける蚊などのベクター昆虫の分布可能域が広がっており、アフリカではヒトマラリアの感染地域が拡大している。そこで、本稿では鳥マラリアを例に環境と感染症との関係について考えてみたい。

国内における感染状況

日本の鳥類からは、鳥マラリア原虫を含む各種住血原虫が 20 世紀初頭から報告されている [9]。これまで我々は、国内では多くの野鳥や飼育下鳥類に各種住血原虫が感染していること、ベクター昆虫からも原虫 DNA を検出してその吸血対象動物も推定し、さらには原虫感染による致死的な病原性についても検討してきた [1, 3, 4, 10, 12]。その結果、鳥マラリアに関しては、国内ではアカイエカなどのイエカ属 (*Culex*) の蚊が主要なベクターとなり、ほぼ全国の鳥類で感染が見られることが明らかになった。感染していた野鳥では顕著な症状は確認されていないが、国外原産種であるペンギン類などの飼育下鳥類では、感染による体調不良や死亡例も散見されてきた (Fig. 1)。国内の飼育下ペンギン類のように、本来の生息地では吸血昆虫との接点が少なく、ベクター媒介性原虫の適応放散から隔離されてきたと考えられる鳥種では、鳥マラリア原虫に対する感受性

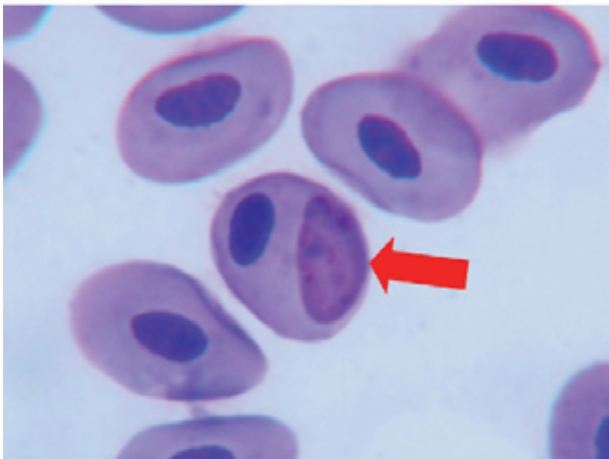


Figure 1 鳥マラリア感染により衰弱したイワトビペンギン（上）と原虫寄生赤血球（下、赤矢印）
この個体は数日後に死亡した。

が高いと推測される。また、鳥マラリア原虫の遺伝子型と感染する鳥種との関係を長年見てきた限りでは、この原虫グループは宿主特異性が低く、宿主となる動物の「種の壁」を超えやすいとも考えられる。この高感受性ゆえに、国内で飼育されるペンギン類における鳥マラリア感染は獣医学的にも興味深いだけでなく、希少種における域外保全上のリスク要因として重要視される。なお、野生下のペンギン類における鳥マラリア感染は、ケープペンギン、キタイワトビペンギン、スネアーズペンギン、キガシラペンギン、コガタペンギンおよびガラパゴスペンギンで見られている [2]。

飼育下ペンギン類を中心とした感染状況の紹介となるが、我々が2008年に国内で初めて400羽ほどのまとまった数のペンギン類における鳥マラリア感

染状況を調べたところ、8種407羽中94羽(23.1%)で鳥マラリア原虫DNAが検出され、多くは鳥マラリア原虫の一種である *Plasmodium relictum* グループに分類され、他に5系統ほどが確認された。それらのうち、ある原虫系統は死亡した複数のペンギン類から検出されており、病原性が高い系統があることが示唆される。その後も全国の動物園・水族館からサンプルを提供いただいております、飼育羽数の多いフンボルトペンギンやケープペンギンを中心に鳥マラリア原虫が検出されていることから、国内では依然として飼育下ペンギン類で鳥マラリア感染が継続している状況であると考えられる。なお、国内の野鳥における住血原虫保有状況も調べられており、おおよその保有率は10%から多い地域で20%などばらつきはあるものの、全国的に各種住血原虫が分布しており [3, 4, 8]、感染維持も続いていると思われる。

感染サイクルと感染リスク

住血原虫は、属ごとに異なる種類の吸血昆虫が媒介し、鳥マラリア原虫は蚊、*Haemoproteus* 属原虫はヌカカまたはシラミバエ、*Leucocytozoon* 属原虫はブユがベクターとなる (Fig. 2) [11]。ただし *Leucocytozoon* 属原虫のうち、ニワトリで高病原性を示す *L. caulleryi* (鶏のロイコチトゾーン症の病原体) のみ例外的にヌカカ (ニワトリヌカカ) が媒介する。吸血昆虫の多くは冬季には吸血しないため、これらの原虫感染が起こる時期はベクターの吸血活動期間と重なる。

この感染サイクルの理解は、ベクター媒介感染症の特徴を知る上でも重要であり、鳥マラリアを例に、これまで我々が解明してきた感染サイクルを紹介する。ある動物園内で媒介者となる蚊の捕集を試み、蚊の種類の解明および原虫DNA保有状況を検討したところ、アカイエカ (*Culex pipiens* group) から

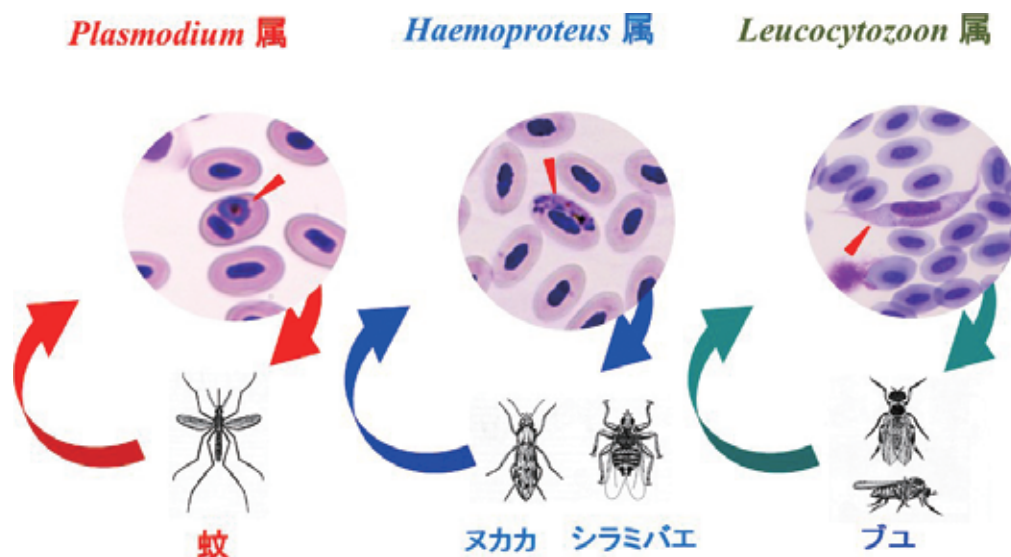


Figure 2 鳥類の住血原虫と感染サイクル原虫属ごとに媒介昆虫種が異なる。

多くの原虫 DNA が検出された。この原虫系統は園内で飼育されているペンギン類や、園内に侵入するハシブトガラスからも検出されていた。さらに、これらアカイエカの体内からは、園内の様々な飼育動物・野生動物の DNA も検出され、蚊の吸血対象動物種も推定することができた。その結果、このような動物園内では、施設内外に生息するカラス類・スズメなどの野鳥が保有する鳥マラリア原虫が、主にアカイエカの媒介により飼育下鳥類に感染する経路があることが強く示唆された [1]。他の多くの動物園・水族館でも同様の感染サイクルで原虫が伝播されていることも示唆され、我々の研究成果は原虫感染リスク回避に応用可能であると考えている。すなわち、感染リスクが高い時期と、発症リスクが高まる身体状況を把握することにより、感染予防につながると思われる。蚊の成虫の吸血行動が可能な時期は平均気温が 15℃ 程度までと考えられており、我々の調査では夏場にかけて成虫の捕獲成績が高かった。また、種類にもよるがペンギン類では 6 月を中心に換羽が始まり、この期間は体力の消耗が激しい。そのため、蚊の発生ピークと換羽が重なる時期は感染リスクが高いと思われる。また、換羽に加えて既往症などがある場合は発症リスクも高くなる可能性が

ある。よって、逆にこのような感染・発症リスクが高い時期に予防投薬や蚊の発生場所の管理など、集中して対策することにより感染リスクを減らすことが可能と考えられる。

以上、鳥マラリアと飼育下ペンギン類を例に、飼育施設周辺に生息する野鳥から蚊を介して感染する「飛び火サイクル」により原虫が伝播することを示した。さらに近年、鳥マラリア原虫 (*Plasmodium*) だけではなく、ヌカカ類が媒介する *Haemoproteus* 属原虫も同様の飛び火サイクルにより、飼育下ペンギン類に感染し、ペンギン体内で次の宿主鳥類にヌカカ経由で感染可能なステージまで発育することを明らかにした [5]。このように、感受性が高い国外原産鳥類は、その鳥にとっては迷惑ではあるが、国内の鳥類の住血原虫の分布状況を反映するセンチネル：歩哨動物 (sentinel animal) またはモニターとして貴重な知見をもたらしている。一方、日本列島を南北に渡って長距離を移動する渡り鳥であるタシギ属鳥類からも原虫が検出されたことから、鳥類の渡りに伴い病原体が移動する「越境運搬サイクル」の可能性も示され [6]、鳥類の生態により住血原虫が様々な伝播している状況が明らかになってきた。

鳥マラリアと環境問題

現在、国内では鳥マラリアによる養鶏産業や希少鳥類の保全に対しては、高病原性鳥インフルエンザのような甚大な影響は確認されていない。しかし、住血原虫感染が鳥類とベクター昆虫類の間で伝播されることを鑑みると、宿主動物それぞれの生態が感染における動的平衡に影響することが推測される。すなわち、鳥類や蚊が生息する環境が維持されている限り問題はないが、地球規模の温暖化進行により生物の生態が変化した際に、これまでになかった感染事態となることが予想される。実際、2019年の国連の気候変動に関する政府間パネル（IPCC）の報告によると、気温、湿度の変化に鋭敏に影響を受ける蚊などのベクター昆虫の分布可能域が広がったことにより、アフリカではヒトマラリアの感染地域が拡大している。気温上昇により大きな湖の水位が低下して湖岸の水たまりが増加して蚊の繁殖場所が増加したほか、蚊の繁殖サイクルの短縮、吸血機会の増加、繁殖可能期間の延長などが相まったことに加え、高標高地域にも蚊の生息可能域が広まったことで、これまで感染が見られなかった高地におけるヒトマラリアが流行するようになった（高地マラリア）。ちなみに IPCC は、2050年までに多くの標高の高い非流行地にヒトマラリアが侵入し、このような高標高地も 2080年までに感染に適した地域になると予想している。

日本では、以前からマラリアや日本脳炎、最近ではデング熱など、いずれも蚊（ベクター）媒介性の感染症の流行が知られているが、アフリカ同様に蚊の発生状況の変化と感染症のアウトブレイクは無関係ではない。国立感染症研究所・昆虫医科学部では、デング熱やウエストナイル熱のウイルス媒介者として重要なヒトスジシマカの分布北限について継続的に調査している。2002年の発表では、過去およそ

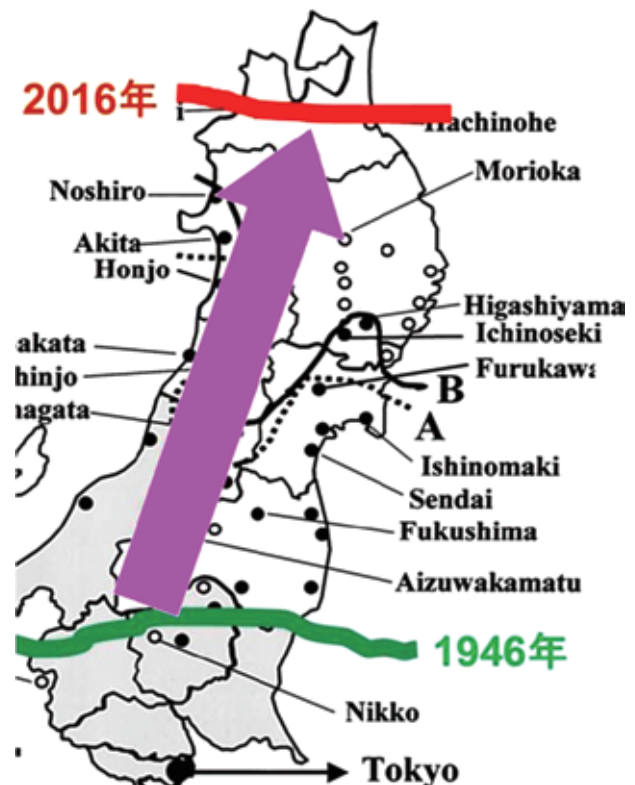


Figure 3 ヒトスジシマカの分布限界の拡大（北上）
ヒトスジシマカはデング熱およびウエストナイル熱ウイルスを媒介できる。

60年間で群馬県や栃木県を北限としていたヒトスジシマカの分布域が青森県近くまで拡大していることを報告しており、その後は青森県でも生息が確認され、いつ津軽海峡を越えて北海道にまで到達するのかが注目される（Fig. 3）[7]。ベクターの分布拡大がすぐに病原体の伝播拡大につながるかは不明ではあるが、仮に病原体もヒトスジシマカとともに分布域を北上させた場合、侵入したその地域にこれまでヒトスジシマカが媒介する病原体に暴露されることがない種類の動物（ヒトも含む）に対する影響が懸念される。

また、分布限界の北上だけでなく、上記のアフリカにおける状況と同様に蚊の活動可能期間の延長も考えられ、感染機会の増加による病原体の感染強度の上昇が起こった際に、強度が低かった際には見られなかった病原性が発現するリスクもある。さらに、気温の上昇はベクターの緯度的分布拡大にとどまらず、高標高地への拡散、すなわち垂直分布拡大の要

因ともなり得ることも考えておく必要があるだろう。日本アルプスを中心に生息する特別天然記念物であり絶滅危惧種のライチョウ (*Lagopus muta japonica*) には、ブユが媒介する *Leucocytozoon* 属原虫が感染しているが [10]、鳥マラリア原虫は確認されていない。また、ライチョウが生息する 1,500 m を超える高標高地には蚊はまだ侵入していないが、今後の温暖化進行により山麓から蚊がライチョウ生息域まで分布を広げ、ライチョウがまさに未経験の病原体である鳥マラリア原虫に暴露されたとしたら、この絶滅危惧鳥類に何が起こるだろうか。

加えて、蚊は原虫だけを媒介するわけではなく、獣医学的に重要な病原体である鳥ポックスウイルス (鶏痘ウイルス含む) やフィラリア (犬糸状虫) のベクターとなる。鳥ポックスウイルスについては、蚊は機械的ベクターと考えられるが、我々は国内の鳥類に加えてアカイエカ、ヒトスジシマカおよびネッタイエカから、Canary pox virus に遺伝的に分類されるウイルス遺伝子を検出している。さらに、関東の動物園内で採集したアカイエカから犬糸状虫の DNA を検出し、飼育下の海獣類血液中にも犬糸状虫のミクロフィラリアを確認し、園内で犬糸状虫の感染が起こり得る状況であることを示してきた。鳥マラリア原虫だけではなく、このような病原体が日常的に伝播されうる状況を考えると、温暖化の進行になかなか歯止めがかからないことを踏まえ、感染症と環境の関係の理解や感染リスクに対し獣医学が果たす役割について考える必要があると感じている。

おわりに

以上、鳥マラリアを中心に、ベクター媒介性感染症と環境との関係について話題を提供してきたが、最後に、環境変化による感染症への影響やリスクに

ついて、①分布の変化、②感染強度の変化および③感染サイクルの変化に分けて簡単に整理してみたい。この際の環境変化は気温の上昇を想定しているが、まず分布の変化については、病原体保有動物 (宿主動物)、蚊などの媒介者、そして病原体自体の分布が変化することによる影響を想定しておくべきだろう。本来なら非常に長い時間軸で生物の分布域は変化してきたと考えられるが、近代社会に移行して以降の環境変化の度合いは、生物の環境適応能力をはるかに超える速度で進行しているため、様々な障壁に衝突していると思われる。次に、感染強度の変化については、病原体の感染機会の増加による影響が考えられる。すなわち、上述したようにそれまで増殖なりをコントロールできていた感染量を超える暴露が起こった際に、宿主免疫系を始めとする防御システムが崩壊する可能性がある。そして、感染サイクルの変化は、ヒトを含む非好適宿主動物の感染リスクを上昇させる可能性がある。好適宿主動物では不顕性であっても、新型コロナウイルスの例を挙げてもなく、非好適宿主にとっては高い病原性や伝播力を持つ病原体となり得ることが十分に考えられる。

では以上のような影響やリスクはどのようにすれば回避することができるのだろうか。我々は、まずは現状をよく把握することと、定点調査によるモニタリングネットワークの構築が必要であると考えている。すなわち、病原体の分布変化を指標とした環境変化の監視システムを、鳥マラリアだけではなく様々な感染症を対象に国内外の関係機関と一緒に作り上げられればと思っている。さらに、これまで我々が取り組んできた研究により得られた科学的知見を、希少種の保全や飼育個体の健康管理に役立ててもらい、野生動物医学、保全医学やワンヘルスの観点からも地球規模での環境保全へ向けて微力ながら貢献していきたいと考えている。

引用文献

1. Ejiri, H., Sato, Y., Kim, K.S., Hara, T., Tsuda, Y., Imura, T., Murata, K. and Yukawa, M. 2011. Entomological study on transmission of avian malaria parasites in a zoological garden in Japan : bloodmeal identification and detection of avian malaria parasite DNA from blood-fed mosquitoes. *J. Med. Entomol.* **48** : 600-607.
2. Grilo, M., Vanstreels, R.E.T., Wallace, R., García-Párraga, D., Braga, É. M., Chitty, J., Catão-Dias, J. L. and Madeira de Carvalho, L. M. 2016. Malaria in penguins-current perceptions. *Avian Pathol.* **45** : 393-407.
3. Imura, T., Suzuki, Y., Ejiri, H., Sato, Y., Ishida, K., Sumiyama, D., Murata, K. and Yukawa, M. 2012. Prevalence of avian haematozoa in wild birds in a high-altitude forest in Japan. *Vet. Parasitol.* **183** : 244-248.
4. Inumaru, M., Murata, K. and Sato, Y. 2017. Prevalence of avian haemosporidia among injured wild birds in Tokyo and environs, Japan. *Int. J. Parasitol. Parasites Wildl.* **6** : 299-309.
5. Inumaru, M., Aratani, S., Shimizu, M., Yamamoto, M., Sato, Y., Murata, K. and Valkiūnas, G. 2020. Penguins are competent hosts of *Haemoproteus* parasites : the first detection of gametocytes, with molecular characterization of *Haemoproteus laeae*. *Parasit. Vectors* **13** : 307.
6. Inumaru, M., Odaya, Y., Sato, Y. and Marzal, A. 2021. First records of prevalence and diversity of avian haemosporidia in snipe species (genus *Gallinago*) of Japan. *Int. J. Parasitol. Parasites Wildl.* **16** : 5-17.
7. Kobayashi, M., Nihei, N. and Kurihara, T. 2002. Analysis of northern distribution of *Aedes albopictus* (Diptera : Culicidae) in Japan by geographical information system. *J. Med. Entomol.* **39** : 4-11.
8. Murata, K. 2002. Prevalence of blood parasites in Japanese wild birds. *J. Vet. Med. Sci.* **64** : 785-790.
9. Ogawa, K. 1911. Notizen über die blutparasitischen Prorozoen bei japanischen Vögeln. *Arch. Protist. Jena.* **24** : 119-126. (in Germany)
10. Sato, Y., Hagihara, M., Yamaguchi, T., Yukawa, M. and Murata, K. 2007. Phylogenetic comparison of *Leucocytozoon* spp. from wild birds of Japan. *J. Vet. Med. Sci.* **69** : 55-59.
11. Valkiūnas, G. 2005. Avian malaria parasites and other haemosporidia, CRC Press, Boca Raton.
12. Yoshimoto, M., Ozawa, K., Kondo, H., Echigoya, Y., Shibuya, H., Sato, Y. and Sehgal, R.N.M. 2020. A fatal case of a captive snowy owl (*Bubo scandiacus*) with *Haemoproteus* infection in Japan. *Parasitol Res.* **120** : 277-288.



—— テーマは「生命の連鎖」——
 生命の「共生・調和」を理念とし、生命体の豊かな明日と、研究の永続性を願う気持ちを快いリズムに整え、視覚化したものです。カラーは生命の源、水を表す「青」としています。

表紙題字は故中村稔治博士による揮毫です。

日生研たより 昭和30年9月1日創刊(年4回発行)
 (通巻626号) 令和4年12月25日印刷 令和5年1月1日発行(第69巻第1号)
 発行所 一般財団法人日本生物科学研究所
 〒198-0024 東京都青梅市新町9丁目2221番地の1
 TEL : 0428(33)1520(経営企画部) FAX : 0428(31)6166
 URL : <http://nibs.lin.gr.jp/>
 発行人 土屋耕太郎

編集室 委員/高橋真理(委員長)、古澤貴章、河島奈悠
 事務/経営企画部
 印刷所 株式会社 精興社
 (無断転載を禁ず)