

審査の結果の要旨

氏名 相澤(久保田) 早苗

Helicobacter 属菌は、グラム陰性、微好気性のらせん菌であり、現在少なくとも 40 菌種が報告され、ヒトや犬、猫をはじめ様々な動物の消化器に広く生息していることが知られている。犬や猫では、*H. pylori* の感染は非常にまれであり、*H. bizzozeronii*、*H. felis*、*H. heilmannii sensu stricto* (s.s.) などの non-*H. pylori Helicobacter species* (NHPH) が高率に感染していることが海外で報告されている。NHPH の一部はヒトに感染し胃疾患の発症に関与することが疑われているが、犬や猫での病原性については一定の見解が得られていない。また国内の犬と猫における NHPH の大規模な疫学調査は行われていない。

そこで本論文では、国内の犬と猫の胃への *Helicobacter* 属菌の感染状況を犬と猫の臨床症例を用いて調査した。また、犬と猫における *Helicobacter* 属菌の病原性についても臨床的、臨床病理学のおよび病理学的見地から検討した。

第1章 犬における胃内 *Helicobacter* 属菌検出法の検討

本章では、パイロットスタディとして実験犬 6 頭を用いて胃内 *Helicobacter* 属菌検出法を検討したところ、国内の犬でも *Helicobacter* 属菌が高率感染していること、および医学領域で非侵襲的な *Helicobacter* 属菌検出法として汎用されている尿素呼気試験が、他の侵襲的な検出法である鏡検と PCR と並び感染判定と除菌判定に有用であることが分かった。

第2章 国内の犬における胃内感染 *Helicobacter* 属菌の感染状況に関する研究

第 2-1 章では、国内の犬の胃における *Helicobacter* 属菌の感染率および感染菌種を、144 頭の臨床症例を用いて調査した。*Helicobacter* 属菌の感染率は 35% であり、うち 42% で菌種特異的 (*H. bizzozeronii*、*H. felis*、*H. heilmannii* s.s.、*H. pylori*) PCR 検査で菌種が同定されなかった。全感染症例におけるウレアーゼ遺伝子の塩基配列解析では、得られた塩基配列の大多数が既知の *H. heilmannii* s.s. の菌株に 89-99% の相同性を示したことから、国内の犬の胃に最も広く感染している *Helicobacter* 属菌は *H. heilmannii* s.s. で、その塩基配列には多様性があり、亜種が存在する可能性が示唆された。また、今回犬における *H. pylori* 感染が世界で初めて 1 例で確認され、同居犬および飼い主における調査より犬・ヒト間での *H. pylori* の家庭内感染が初めて確認された (第 2-2 章)。

第3章 国内の犬の胃における *Helicobacter* 属菌の病原性に関する検討

ヒトでは、*H. pylori*の感染は胃炎症状を引き起こし、胃において特徴的な病変を形成することが知られている。また、胃炎以外にも特発性血小板減少症、鉄欠乏性貧血との関連も報告されている。ところが、犬における NHPH 感染の病原性についてはほとんど明らかにされていない。そこで、第 2-1 章で用いた犬の 144 症例を用いて、*Helicobacter* 属菌の感染と症状の関連、血液検査項目との関連、胃粘膜の内視鏡肉眼所見および病理学的所見との関連性を検討した。また、*Helicobacter* 属菌の除菌前後の嘔吐頻度の変化も調査した。その結果、*Helicobacter* 属菌感染群は、非感染群よりも中程度から重度の胃炎が、正常から軽度胃炎に比較して有意に多かった。また、除菌を実施した 4 症例のうち、3 症例で除菌後に嘔吐の改善をみとめた。その他の調査では、感染との関連はみとめられなかった。

第4章 国内の猫における胃内感染 *Helicobacter* 属菌の感染状況に関する研究

本章の検討は、56 頭の猫の臨床症例を用いて調査した。*Helicobacter* 属菌の感染は 50% でみとめられ、菌種特異的 PCR 検査で菌種の同定ができなかったものはそのうちの 11% であった。ウレアーゼ遺伝子の塩基配列解析では、得られた配列の大多数がヒトから検出された既知の *H. heilmannii* s.s. の菌株に 91% 程度と 99% 程度の二極化した相同性を示したことから、国内の猫の胃では *H. heilmannii* s.s. に近縁な *Helicobacter* 属菌の感染が最も多くみとめられるが、その多様性は少ない可能性が示唆された。

第5章 国内の猫の胃における *Helicobacter* 属菌の病原性に関する検討

本章では第 4 章で用いた猫の 56 症例を用いて、第 3 章の犬における検討と同様の手順で *Helicobacter* 属菌の病原性を検討した。その結果、*Helicobacter* 属菌感染群と非感染群では胃炎の重症度に有意差はみとめられなかったが、除菌を実施した 6 症例中 5 症例で除菌後に嘔吐頻度の減少をみとめた。その他の調査では、感染との関連はみとめられなかった。

以上の一連の研究により、国内の犬と猫の胃に感染する *Helicobacter* 属菌はいずれも *H. heilmannii* s.s. が最も多く、新しい亜種も存在する可能性が考えられた。また、*Helicobacter* 属菌の感染は犬で胃炎の重症化に関与し、犬と猫で嘔吐の発現に関与する可能性が示唆された。今後、各 NHPH の分離培養と細胞株や個体への感染実験、病原遺伝子の探索などの検討を重ねることで、各 NHPH の犬と猫における病原性およびそのメカニズムが解明されるとともに、除菌の是非に対する統一見解が得られることが期待される。今回の一連の研究は、これまで不明だった国内の犬と猫の胃内感染 *Helicobacter* 属菌の大規模な疫学調査を実施し、かつ様々な見地からの検討により病原性が示唆される結果が得られたことから、国内外の獣医学において今後の研究の動機づけとなる重要な知見であると考えられる。

これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。