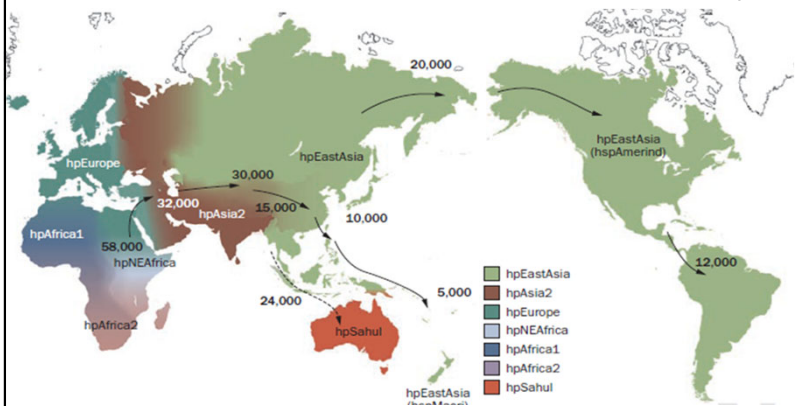
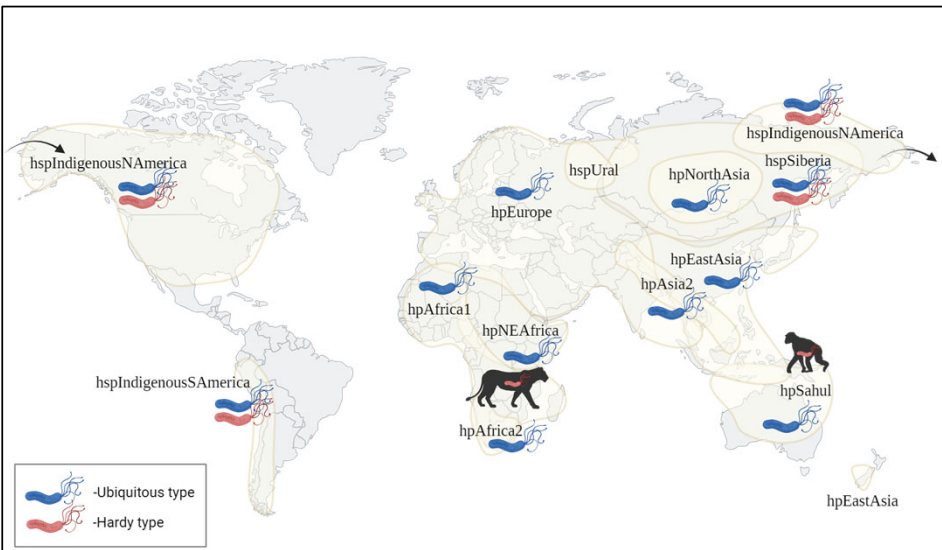


ピロリ菌の移動の歴史 (山岡 Nature Rev. 2010)



山岡ら Science 2003, 2009, Nature 2007 をまとめたもの 1200株の解析、7遺伝子の解析

2003年頃から、アラスカの2株が少し変わっているな、何故だろうという疑問を持っていた



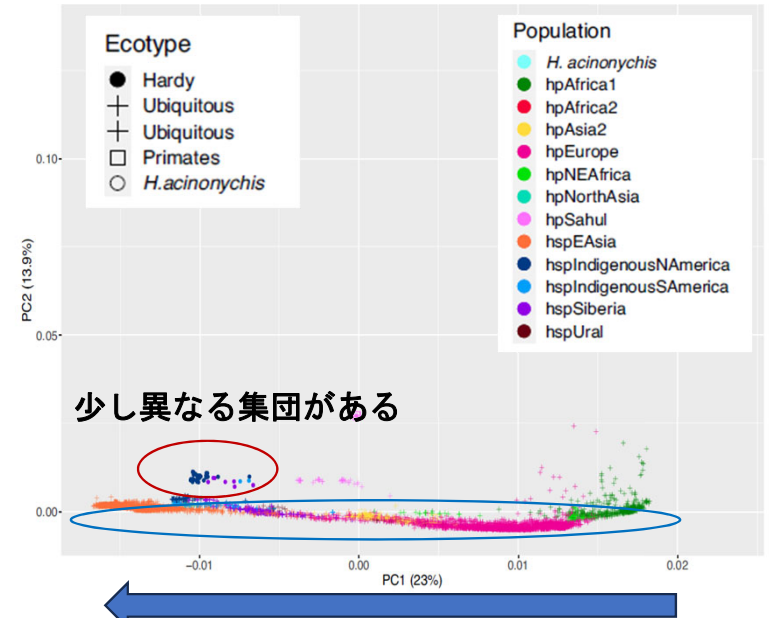
今回の研究



6864株の全ゲノム

解析

2000株以上は山岡が実際に内視鏡検査で集めた菌



少し異なる集団がある

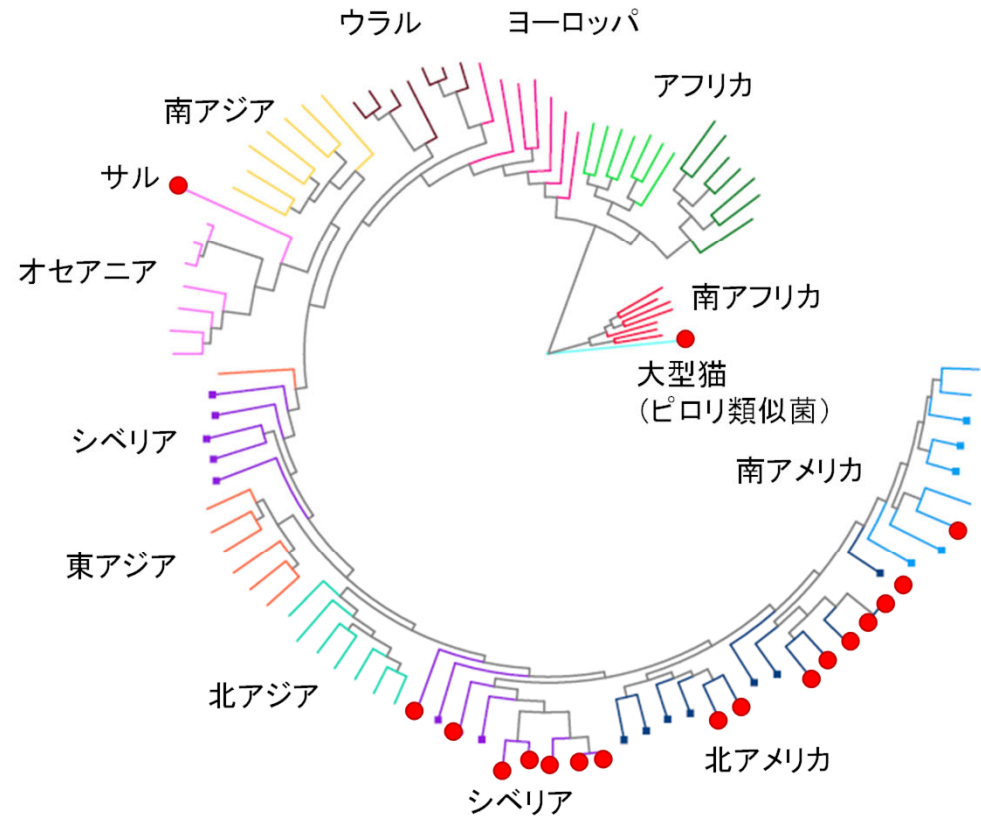
進化の流れ

異なる系統は、あまり植物などが育たず人類が生きるには厳しい環境の地に多く見られることがわかり、我々は「Hardy : ハーディ : 厳しい」株と名付けた。

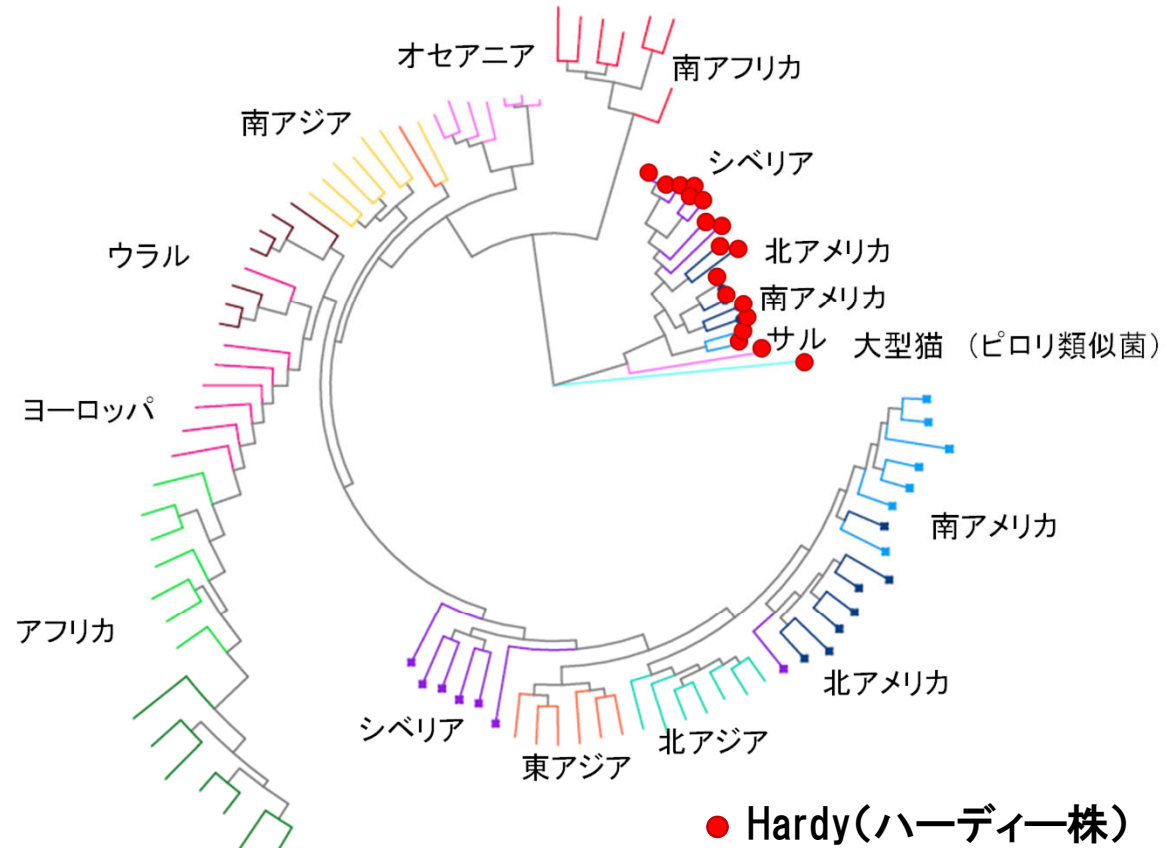
Hardyとそうでない一般的な菌株を比べると、ピロリ菌の約1600の遺伝子のうち、100遺伝子で明確に両者を分離できる遺伝子変異がみられることがわかった。

100遺伝子の機能は、肉食生活で生存できるように特化したウレアーゼ：胃酸に耐える細菌は食べているものに適応できるように進化できる。昔の人が何を食べているかを推定できる
毒素遺伝子が多く存在 未知の病原因子も100の中にあるかも？

全ゲノムの比較



100遺伝子の比較



HardyとUbiquitousで区別のない保存された遺伝子で系統樹を書くとヒトの移動の歴史に合致してピロリ菌が広がっていったことがわかる。興味深いことに、大型猫（チーター）やサルにもHardy株が存在していることがわかった。これらの動物はヒトから感染したもので、その土地のピロリ菌の特徴を示している。

しかし、Hardy株に特徴的な100の遺伝子のみで系統樹を書くと、Hardy株は、地域とは別に一つのグループを形成する。チーターもサルのピロリ菌も同じグループである。

新発見！胃の細菌が私たちの健康と進化の秘密を握る

～国際学術誌『Nature』に「*Helicobacter pylori* の古代生態系」が掲載～

10月16日に『Nature』に掲載された「*Helicobacter pylori* の古代エコスペシズ」というタイトルの研究で、上海免疫感染研究所（SIII）のダニエル・ファルシュ教授、大分大学の山岡吉生教授、スウェーデンのヨーテボリ大学のカイサ・ソレル教授が、人間とその胃の細菌との長い歴史的関係について新たに詳細を明らかにしました。

1983年に発見されて以来、ピロリ菌は年間約100万件の胃がんや他の致命的な胃の病気を引き起こす原因として悪名高い存在となりました。

また、この細菌は我々の先史時代にも多くの胃痛を引き起こしていた可能性があり、過去の山岡教授やファルシュ教授らの研究によれば、この細菌は10万年以上前から人類の胃に寄生していることがわかっています（Nature 2007）。

本研究では、世界中から収集した約7,000のピロリ菌を含むヘリコバクター属のゲノムを使用して、ピロリ菌が世界に拡散していく状況を調査しました。その中で、彼らは「ハーディ生態系種」と名付けられた非常に異なるピロリ菌の変種を発見し、この種は何十万年も前に発生し、我々と共に世界中に広がったと提唱しています。このピロリ菌は、主に肉や魚を食べる人々（肉食の人々）の胃に特化して生息していると考えられています。

つまり、我々の胃の中にいる細菌の遺伝的多様性は、祖先が何を食べていたかについての情報を有しているのです。

責任著者の山岡吉生教授は、「ピロリ菌関連の疾患は、特に貧しい地域社会に不均衡に影響を与えています。私は、20カ国以上の臨床医や研究者を巻き込んで、自ら現地で内視鏡検査を行い、世界中から細菌を収集するという大規模な努力を行ってきました。実際、大分大学には、世界最大のピロリ菌ゲノムデータが揃っています。この前例のないゲノムの収集は、あらゆる状況に適した介入や治療法の開発を可能にするでしょう」と述べています。

第一著者のエリース・トゥレットは、「我々の多様なグローバルサンプルにより、人類におけるヘリコバクター属の歴史について、より深い理解が得られまし

た。これは、これらの細菌が我々がアフリカを離れた 5 万年以上前からすでに我々の胃に存在していたという以前の発見を確認しました。しかし、今回我々が驚いたのは、『ハーディ』という新しい生態系種を発見したことです。この種は、一般的な『ユビキタス』型とは 100 以上の遺伝子が異なっています。ハーディ株は、細菌が胃の中で生き残るために必要なことだけでなく、細菌における多様性がどのように維持されているのかについても、極めて有益な情報を提供しています」と述べています。

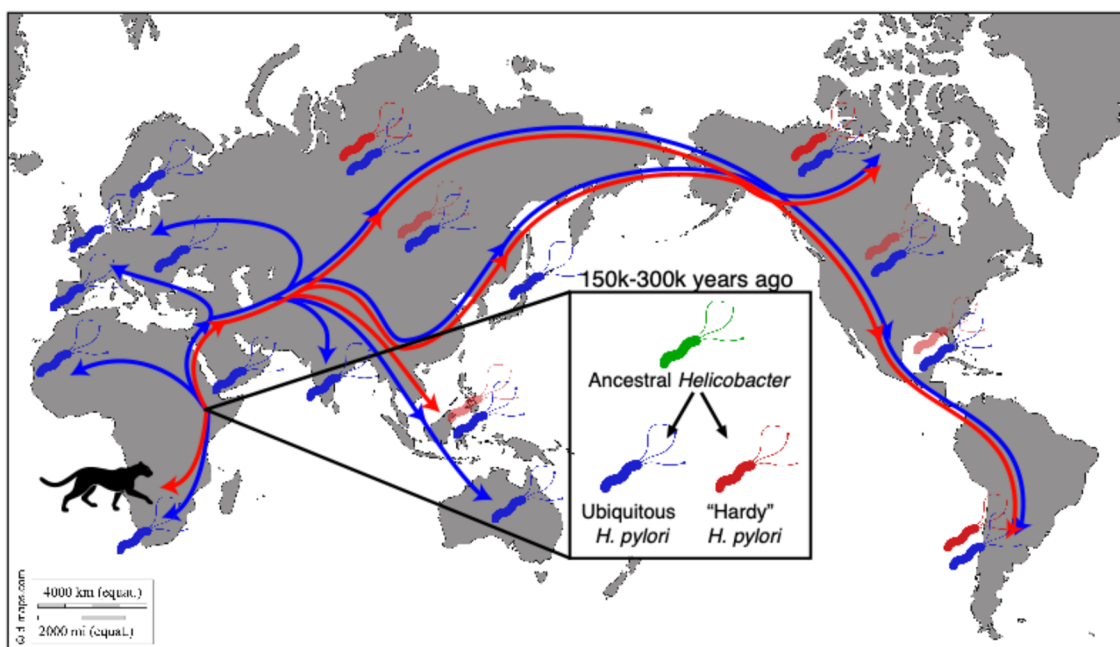
共責任著者のダニエル・ファルシュは、「今日の大多数の人間は雑食動物または菜食主義者であり、その食事にはかなりの割合で植物が含まれています。しかし、世界の一部の地域では、歴史的に年間の大部分で植物が手に入らず、人々は魚や肉に大きく依存していました。これまでのところ、ハーディ生態系種は、シベリアや北カナダなどの先住民の集団でしか確認されておらず、動物園のトラやチーターにも見つかっています。これは古代の宿主飛び移りによるものとされ、肉食動物の胃に適応するための遺伝的な違いが見られます。この関連性が特に興味深いのは、我々の分析が、両生態系種が 20 万年以上前のアフリカで人類と共に存在していたことを示唆しているからです。もしハーディ生態系種が肉食動物に適応しているとすれば、人類が世界中に広がった際、植物が手に入る場合でも多くの植物を食べていなかった可能性があります」と説明しています。

ハーディ株とユビキタス株の間の重要な遺伝的な違いの一つは「ウレアーゼ」という遺伝子にあります。胃は、その強い酸性度のため、ほとんどの生物にとって住みにくい環境です。ピロリ菌は、食べ物と一緒に溶解されることを避けるために 2 つの主な戦略を持っています。1 つは、胃の内壁の粘液層に潜り込むことです。ここは、胃の中心部ほど酸性ではありません。もう 1 つは、ウレアーゼを生成することです。ウレアーゼは、細菌の周囲の環境を脱酸化します。ユビキタス型のピロリ菌は、ウレアーゼタンパク質にニッケル原子を組み込んでいます。

ハーディ型のヘリコバクター属の大半（先住民集団やトラやチーターから分離されたもの）は、ニッケルではなく鉄原子を組み込んだ第 2 のウレアーゼをコードしています。この代替ウレアーゼは、より酸性度の高い肉食動物の胃の中で細菌が生き残るのに役立つと考えられています。また、鉄の供給が豊富でニッケルの供給が少ない環境で有利になる可能性があります。この仮説を裏付けるように、イルカ、ネコ、フェレットなどの肉食哺乳類から分離された他のヘリコバ

クター種もこの第 2 のウレアーゼを持っていましたが、ブタやマカクなどの雑食動物から分離されたヘリコバクターは持っていませんでした。

共責任著者のカイサ・ソレルは次のように付け加えています。「ピロリ菌は、数十年にわたって我々の胃に生息し、人間の免疫システムと絶え間ない戦いを続けています。この戦いが、胃の病気を引き起こすことがあります。私が特に興味を持っているのは、栄養の取り込みに関わる遺伝子が異なるだけでなく、ハーディ生態系は、胃細胞や免疫系の細胞との相互作用に使用される遺伝子の大部分が通常のユビキタス型と異なっていることです。細菌が宿主とどのように相互作用しているのか、その戦略を解明することで、胃がんを含む胃の病気の発症に関する新しい洞察が得られるでしょう。」



図のキャプション：ヘリコバクターがアフリカから我々の胃の中を旅する(画像提供：SIII)

世界中のピロリ菌 7000 個近くのゲノムを分析した結果、最初の現生人類は 2 つの異なるタイプのピロリ菌に感染していたと結論づけた。古代のものであると同時に、この 2 つの型は 100 以上の遺伝子で異なっており、ハーディとユビキタスと名付けられた別々の生態系に分類されることになった。両菌種はヒトの初期移動の際にアフリカから広がり (矢印)、南アメリカまで到達しました。

ユビキタス生態系（青）はこれまでにサンプリングされたすべてのヒト集団で見つかりましたが、ハーディ生態系（赤）は少数の先住民集団からしかサンプリングされていないことから、移動経路上の多くの場所で絶滅した可能性があります（薄い赤）。しかし、アフリカのある系統のハーディ株は大型ネコ科動物に宿主を移し、動物園のチーター、ライオン、トラから分離されています。

なぜ、ある個体群では生態系が共存し、他の個体群では共存しないのかを理解することは、我々の先史時代や、今日でも我々が苦しんでいる胃疾患の重荷を解明することにつながります。