

Helicobacter pylori の病原因子： 特にエンドトキシン (LPS) について

天 野 憲 一

秋田大学医学部実験実習機器センター

Pathogenic factors of *Helicobacter pylori*: Endotoxin (LPS)

Ken-ichi Amano

Central Research Laboratory, Akita

University School of Medicine, Akita 010, JAPAN

Abstract: The microaerophilic bacterium, *Helicobacter pylori* (Hp), has been suggested to be a causative agent of chronic gastritis, gastric and duodenal ulcers, and gastric cancer. The bacterium contains urease, flagella, adhesins, superoxide dismutase, catalase, vacuolating cytotoxin, CagA protein, mucinase, and lipopolysaccharide (LPS) as pathogenic factors. The present review describes the structures, characteristics, and properties of Hp-LPS. In general, Hp-LPS has low immunological activity, and this property may aid the persistence of infection. The O-specific polysaccharide of this LPS mimics the structure of Lewis blood group antigens, Le^x, Le^y, Le^a and Le^b. The expression on Lewis antigens on the bacterial surface may camouflage the bacterium and aid its survival.

1. はじめに

Helicobacter pylori (Hp) は胃炎や胃・十二指腸潰瘍、胃癌や mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) tumor の起因菌として注目を浴びている。すでに国際的には米国 NIH の Consensus Development Conference において¹⁾, Hp と胃腸疾患との関わり合い、さらには治療方法としての指針が出されている。一方日本では日本消化器病学会を中心とした除菌治験のガイドラインを作成した。

歴史的には 1983 年 Marshal と Warren²⁾ が胃炎患者の生検標本に認められるグラム陰性らせん菌の培養に成功し、その後の感染実験の結果から³⁾, 起因菌としての Hp の役割を明らかにした。1989 年 Goodwin ら⁴⁾ により、それまで *Campylobacter* 属であったこの菌を *Helicobacter* 属として独立させ、その後ヒト以外の動物の胃から分離された類似のらせん菌をも含めた。

本稿では、Hp の病原因子について述べ、その後、病原因子の一つであるエンドトキシン (内毒素, LPS;

lipopolysaccharide) の構造と、Lewis 血液型抗原との類似性及び Hp 陽性患者血清との反応性について述べてゆきたい。

2. Hp 病原因子

Table 1 に主要な病原因子を示した。

(1) ウレアーゼ

Hp のウレアーゼは二つの働きを持つ。一つは細菌が胃粘膜に到達するまでで、胃酸の中和系として働く。もう一つは胃粘膜組織を障害することにより細菌の増殖の場を拡大する。Hp のウレアーゼは他の細菌と異なっており、外膜やペリプラズムに存在する。他の細菌は細胞質内に存在する。この菌のウレアーゼは酸に安定で、比活性が高く、至適 pH は 5 付近と 8.2 にあり、細胞表面に局在することを考えれば、胃内腔で実際に働くと考えられる。その他、酵素反応で生じるアンモニアは窒素の供給源として利用されている。ウレアーゼの生合成遺伝子は 3 つのオペロン *ureCD*, *ureAB*,

Table 1. Pathogenic factors of *Helicobacter pylori*

Pathogenic factor	Genes	Putative functions
Urease	<i>ure</i> operon	Neutralize acidity, provide nitrogen source, induce inflammation
Flagella	<i>flaA</i> , <i>flaB</i>	Motility
Adhesins	<i>hpaA</i> and others	Adherence to epithelial cells
Superoxide dismutase	<i>sod</i>	Resistance to phagocytic killing
Catalase	<i>katA</i>	Resistance to phagocytic killing
Vacuolating cytotoxin	<i>vacA</i>	Damage to epithelial cells
CagA protein	<i>cagA</i>	Unknown
Mucinase	<i>hap</i>	Digestion of mucin
LPS	Unknown	Unknown

*ure*IEFGH により支配され、他の細菌の遺伝子と類似している⁹⁾。

(2) 鞭毛

鞭毛繊維を構成する蛋白フラジェリンは FlaA, FlaB, 及び FlaE から構成され、*flaA* 遺伝子が破壊されることにより、非運動性となり、*flaE* 遺伝子の破壊では無鞭毛となる⁹⁾。Hp の鞭毛は耐酸性を保つために、鞘を持ち、この鞘は外膜と同成分から構成されており、蛋白質、リン脂質、LPS を含んでいる。その結果、特殊なムチン層を貫通して胃粘膜に到達するものと考えられる。Hp の運動方向はプロトンに対する負の走化性（酸からの回避）と CO₂ や栄養素に対する正の走化性によって決定されると推定される。

(3) 粘着因子

Hp の粘着には複数の因子が関与すると考えられている。脂質結合粘着因子⁷⁾、fetuin 結合性血球凝集素、繊維状表層血球凝集素⁸⁾、Lewis^b 結合性粘着因子⁹⁾、ラミニン結合性 LPS、及び表層多糖¹⁰⁾ などである。

(4) SOD とカタラーゼ

Hp は活性酸素分解系として、superoxide dismutase (SOD) とカタラーゼを持っている。Hp の SOD は菌体の表層に存在して、リステリアやレジオネラのような細胞寄生性病原菌の SOD と高い相同性を示すことから¹¹⁾、感染局所の多核白血球が産生する O₂⁻ の攻撃に対する細菌の防御系として機能すると考えられる。一方、Hp のカタラーゼ H₂O₂ に対して比較的安定であり、活性酸素に対する抵抗性を示す¹²⁾。

(5) 空胞化毒素

Hp が感染細胞中で酸性空胞を生じさせる現象が 1988 年 Leunk らによって報告された¹³⁾。この空胞化毒素 (VacA) は 87 kDa 蛋白であり、マウスの胃に潰瘍を起こさせることが示された。細胞障害メカニズムは明らかではないが、空胞中 ATPase 活性阻害をブロックするために、ATPase 活性が細胞障害性空胞化に重要な役割を持っていると考えられる¹⁴⁾。但し、分離株の約半分がこの毒素を持っていないことから、この毒素の発症メカニズムでの役割は不明である。

(6) CagA 蛋白 (空胞化毒素付随蛋白質)

CagA 蛋白は約 120 kDa の分子量を持ち、消化性潰瘍や胃癌の関連性が高いと指摘された蛋白であり、強毒株の血清学的なマーカーとして利用されている。自身には細胞毒性はないが、空胞化毒素 (VacA) と関連して産生される。毒素産生株の 100% 近くがこの蛋白遺伝子 *cagA* を持っているが、非毒素産生株の 24% も持っている。IL8 の産生を促す作用があるとの報告があるが、確定されていない。

(7) 熱ショック蛋白 (HSP)

Hp 感染患者の約半分の血清中に 56 kDa の熱ショック蛋白 (heat shock protein; HSP) に対する抗体が確認され、その病原性が指摘されたが、その後の研究では関連性が見出されなかった。この HSP は HspB 蛋白と呼ばれる Gro-EL 様蛋白質であり、ストレスを受けた胃上皮細胞が産生する HSP への自己免疫反応応答の増強に関する可能性もある。

(8) ムチナーゼ

コレラ菌の産生するヘマグルチニン・プロテアーゼ (ムチナーゼ) は小腸粘膜上の結合レセプターを分解して自らの粘膜からの離脱を助けると推定されている。このプロテアーゼと遺伝的に99%の相同性のある遺伝子がHpに見出された。このプロテアーゼはHpの粘液中に存在し、粘膜に定着するために必要であると考えられている¹⁵⁾。

3. エンドトキシン (内毒素)

Hpの病原因子の一つであるエンドトキシンはグラム陰性細菌が外膜に共通して持つ重要な因子である。その役割は非常に多く、マクロファージを初めとする免疫系細胞の殆どを活性化し、サイトカインの放出を促進する。Table 2に示すように、生体に対する障害的な作用と同時に生体に有利な作用を持っており、量に依存することが多い。ところがHpのエンドトキシンは上記のエンドトキシンとは生物活性の面で、かなり異なっていることが最近になり報告された¹⁶⁾。Table 3に大腸菌とHpのエンドトキシンの生物活性を比較したデータを記したが、毒性を中心として、Hpエンドトキシンは生物活性を殆ど示していない。なお、エンドトキシン (内毒素) という名称は生物活性のある物質

Table 2. Effects of endotoxic LPS to host body.

A. Toxic effects
1. Pyrogenicity
2. Toxicity
3. Toxic shock
4. DIC (Disseminated intravascular coagulation)
5. Necrosis of bone marrow
6. Increase or decrease of granulocyte
7. Decrease of platelet
8. Suppression of glyconeogenesis
9. Hepatic disorder
10. Decrease of iron in serum
B. Beneficial effects.
1. Stimulation or suppression of immunological reaction
2. Stimulation of blood production
3. Increasing of cytokines in bloodstream
4. Adjuvantcitiy
5. Anti-tumor activity

Table 3. Comparison of biological activity between endotoxic LPS of enterobacteria and *H. pylori*.

Biological activity	Enterobacterial LPS	<i>H. pylori</i> LPS
Mitogenicity	+	-
Pyrogenicity	+	-
Toxicity	+	-
Macrophage activation	+	-
Neutrophil activation	+	-
Adhesion molecule expression	+	-
Nitric oxide induction	+	-

に対する呼び名であり、構造の明らかな物質に対してはLipopolysaccharide (LPS) という名前があるので、ここではエンドトキシンではなく、LPSを使用することとする。

(1) Hp-LPSとLewis抗原との共通抗原性

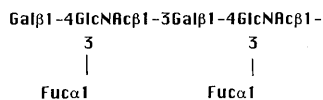
Hpの持つLPSは、二点において顕著な特徴を持つことが明らかになった。一点はヒト血液型の一つであるLewis抗原と同一構造を持つ部分を有するという点、又二点目は先に述べたように、低生物活性であるということである。まず初めにLewis抗原との共通抗原性について、我々の結果を交えながら述べてゆく。

1994~6年にAspinallらはHp-LPSのO-多糖部分(LPSは生物活性の持つlipid A部分及び抗原性を持つO-多糖部分と、その間の橋渡しをしているコアオリゴ糖部分から構成されている)の構造を明らかにし¹⁷⁾、その構造がLewis抗原のLe^xとLe^yに一致していることを報告した¹⁸⁾(Fig. 1と2)。Lewis抗原はLe^x, Le^y, Le^a, Le^bから構成されており、三糖、Galactose, N-acetylglucosamine, Fucoseの結合位置と結合数に違いのあることによって、抗原性が異なっている。我々は日本で分離した臨床株について、LPSのLewis抗原との共通抗原性を抗Lewisモノクローナル抗体を用いて検討した¹⁹⁾⁻²¹⁾。Table 4に示すように、Le^x及びLe^yに対しては約40%の共通抗原性を示すのに比較して、Le^a及びLe^bとの共通抗原性は10%以下であった。この結果、Hp-LPSの主要な構造はLe^x及びLe^yに一致しており、その構造はLPSのO-多糖部分に存在することが示された。また少数ではあるが、Le^aやLe^bとの共通構造を持つLPSも存在している。これらのLPSの中に、複数のLewis抗原との共通性

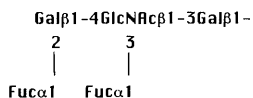
(16)

胃腸疾患における *H. pylori* の役割

Strain NCTC11637



Strain M019



Strain P466

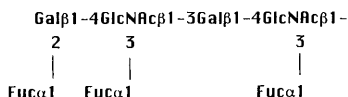
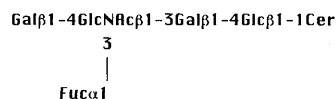
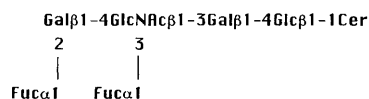
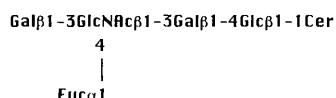
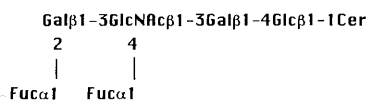
Fig. 1. Polysaccharide structures of *H. pylori* LPS.Lewis x (Le^x)Lewis y (Le^y)Lewis a (Le^a)Lewis b (Le^b)

Fig. 2. Structures of Lewis blood group antigens.

を持つものもあり、それが単一の O-多糖に存在しているのか、あるいは複数の構造を持った O-多糖が heterogeneity として存在しているのかは不明である。その他、抗 Lewis 抗体と全く反応しない LPS を持った株も存在し、抗原的には Hp-LPS の O-多糖に複雑な多様性が存在している。

(2) Hp-LPS とヒト血清との反応性

現在、Hp の検出法として、ウレアーゼ試験、鏡検、尿素呼気試験、血清抗体診断、尿素検尿試験、培養法、PCR などが用いられているが²²⁾、それぞれ一長一短が

あり、単独では信頼性に欠けるのが現状である。Hp 抗原の一つである LPS は感染において、高い抗体価を示すことが推定されており、Hp 検出には有用性を示すと思われる。ヒト血清抗体を利用した診断薬は数多く

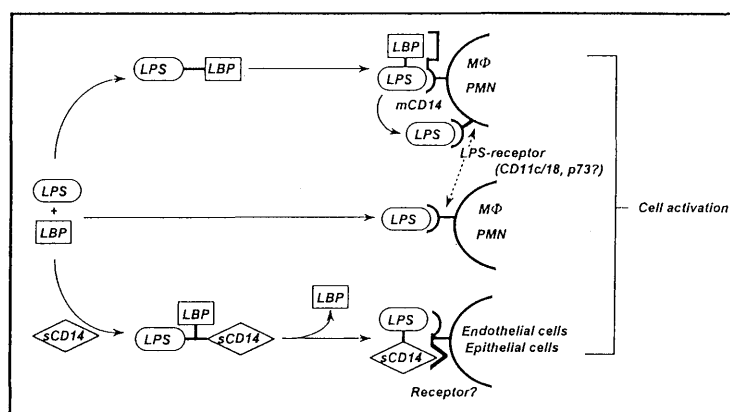
Table 4. Reactivity of anti-Lewis antigen monoclonal antibodies to *H. pylori* LPS.

Type	Reactivity of <i>H. pylori</i> LPS with anti-Le antibody				Numbers of strains	
	Le ^x	Le ^y	Le ^a	Le ^b	Immunoblot	ELISA
A (S)	—	—	—	—	8	15
A (R)	—	—	—	—	10	10
B	+	—	—	—	17	12
C	—	+	—	—	15	12
D	—	—	+	—	1	3
E	—	—	—	+	2	0
F	+	+	—	—	9	8
G	+	—	+	—	2	1
H	—	+	—	+	4	7
I	—	+	+	+	1	1
+	28	29	4	7	69	69

Table 5. Comparison of serodiagnoses detected anti-*H. pylori* antibodies in the humans' sera

Humans' sera	Commercial kit			LPS as antigen	
	HM-CAP	Helico-G	Pilica-plate	Immunoblot	ELISA
Gastroduodenal patient	25/26 (96%)	24/26 (92%)	24/26 (92%)	26/26 (100%)	22/26 (85%)
<i>H. pylori</i> -infected healthy control ¹	21/28 (75%)	28/28 (100%)	27/28 (96%)	25/28 (89%)	19/28 (68%)
<i>H. pylori</i> -uninfected healthy control	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)	0/55 (0%)	2/55 (2%)

¹*H. pylori*-infected controls were determined to be positive with any of three commercial diagnostic kits.



LBP: Lipopolysaccharide binding protein. mCD14: membrane-bound CD14. sCD14: soluble CD14.

Fig. 3. Endotoxic LPS signal transduction pathway.

発売されているが、抗原として全菌、可溶性成分あるいは特定蛋白を用いており、LPSを抗原としての診断薬はまだない。そこで我々は秋田大学及び札幌医科大学に受診した胃腸疾患患者及び学生の血清と市販のHp抗体診断薬及びLPSのイムノプロットあるいはELISAを用いての診断を行ってみた (Table 5)²³⁾⁻²⁵⁾。胃腸疾患患者、Hp感染健康人、及びHp非感染健康人に分類して、各々の診断結果を比較したところ、胃腸疾患患者血清では市販3診断薬とLPS抗原イムノプロットとの差はほとんどない (92~100%) が、ELISAは低い陽性率を示した。一方、Hp感染健康人血清ではHM-CAPとELISAを除いて、高い検出率を示した。以上の結果は、LPSを用いたイムノプロットが診断薬として市販のものと同程度の感度並びに特異性を持つことから、今後、診断に利用可能である。但し、株によっては、構造や抗原性の異なるLPSが存在するため、どの株のLPSを抗原として用いるかは十分検討し

なければならない。

(3) Hp-LPSの生物活性

Hp-LPSの生物活性については、これまでに欧米の研究から報告されているが、そのどれもが腸内細菌のLPSと比較して、1/10~1/10,000程度の活性しか示していない。生物活性の本態はLPSの一部であるlipid Aにあることが知られており、Hp-LPSの生物活性もlipid Aに依存している。Table 3で示したように、mitogenicity²⁶⁾, pyrogenicity²⁶⁾, toxicity²⁶⁾, マクロファージ活性化能²⁷⁾, 好中球活性化能²⁸⁾, あるいは接着分子発現などの活性はほとんど見られない。その他、一酸化窒素(NO)産生能²⁷⁾, Tumor necrotizing factor (TNF)²⁹⁾³⁰⁾, Interleukin (IL) 6や8などのサイトカイン³¹⁾の発現も非常に低い。最近LPSのレセプターがマクロファージや好中球の表面に存在するCD14であることが明らかになった (Fig. 3)。しかしながら、Hp-LPSはmembrane及びsolubleの両CD14との結合

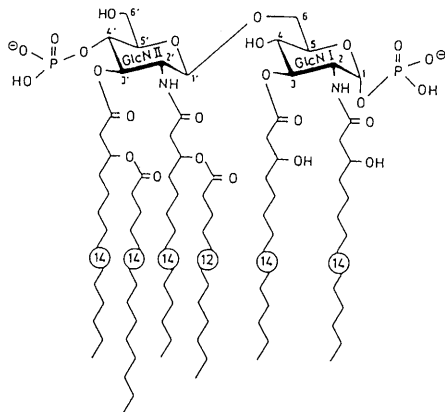


Fig. 4. Lipid A structure of *Escherichia coli* LPS.

能力が弱く、大量に投与しなければ、マクロファージを活性化出来ないことが報告された³²⁾³³⁾。以上の結果は Hp-LPS が CD14 を介して免疫細胞へ結合できないために、マクロファージを中心とする免疫細胞からのサイトカイン放出が促進されず、生物活性及び免疫活性が起こらないと推定される。

これらの活性を促す lipid A の構造が以前より研究されており、Hp-LPS の lipid A が腸内細菌 LPS の lipid A と異なっていることがこの 1 年以内に明らかになった³⁴⁾³⁵⁾。Fig. 4 に腸内細菌の lipid A を示している。このように glucosamine disaccharide が骨格となり、水酸基とアミノ基には β -ヒドロキシミリスチン酸が結合し、一部の脂肪酸の水酸基にはさらに脂肪酸 (C₁₂, C₁₄) が置換されている。さらにリン酸基が 2 個結合している。一方、Hp-LPS の lipid A の違いは長鎖脂肪酸 (C₁₈) に置き換わっていること及びリン酸基が 1 個だけ結合していることである。これらの違いが生物活性の低下をもたらしていると考えられる。

4. ま と め

Hp の病原因子として、多くの蛋白毒素が候補に挙げられ、精力的に研究が続けられてきたが、常に問題となることは、Hp の起こす疾患が急性ではなく慢性疾患であること、さらには Hp の感染は持続感染 (persistent infection) であることである。もし主要な病原因子が冒頭で述べられたこれらの蛋白毒素であるならば、毒性が強いために持続感染は起こりにくいであろう。では他に適当な候補者が存在するのだろうか？

腸内細菌の LPS (内毒素) は多様な生物活性を持ち、毒性も強いことが知られており、当初 Hp-LPS も同様に強い毒性を持っていると信じられていた。ところが、研究が進むにつれて、活性は非常に低く、ないに等しいことが明らかになった。その時点で、LPS は病原因子の枠から除かれてしまい、考慮の対象外になってしまった。その後の研究から、Hp-LPS の存在下で、他の LPS の活性化を増強することが報告され始め、低活性であることと併せて考えると、この LPS の存在が持続感染をもたらし、慢性疾患へと導く主要な病原因子であると推定される。もし腸内細菌の様な LPS の生物活性を持つとするならば、恐らく胃十二指腸から即座に排菌されるか、又は急性胃腸炎で終わるかもしれない。慢性歯周炎の原因菌である *Porphyromonas gingivalis* の LPS も Hp-LPS と同様に低活性であり、それが慢性疾患の起炎菌となると考えられている。

一方、Hp の表面を覆っている LPS の構造が Lewis 血液型抗原と同一構造であることは、胃粘膜に存在する Lewis 型の構造と一致しており、Hp が免疫反応から逃れる可能性を持っている。その反面、Hp-LPS に対する抗体産生は、Lewis 型構造を持つ組織に対する免疫反応を生じさせる働き、つまり自己免疫疾患を起こす可能性を持つ事も予想させる。

今後、このような現状を考慮するならば、Hp-LPS の研究の発展が胃腸疾患のメカニズムの解明、さらには診断・治療法に大きく貢献できるものと信じている。

謝 辞

この稿を終えるに当たって、多くの共同研究者、特に札幌大・微生物の藤井暢弘教授、林俊治博士、住友総研の横田伸一博士、自治医大・微生物の中野昌康教授、切替照雄博士、松山尚弘博士、北海道医療大の磯貝恵美子博士に深謝いたします。最後に、この特集の掲載を許可して下さいました杉山俊博編集長に感謝いたします。

文 献

- 1) NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer diseases (1994) JAMA 272: 65-69
- 2) Warren JR, Marshall BJ (1983) Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active

- chronic gastritis. *Lancet* **i**: 1273-1275
- 3) Goodwin CS, Worsley BW (1993) The *Helicobacter* genus: The history of *H. pylori* and taxonomy of current species. In: Goodwin CS, Worsley BW (eds) *Helicobacter pylori*; Biology and Clinical Practice. CRC Press, Boca Raton, pp 1-13
 - 4) Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, McConell W, Harper WES (1989) Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol* **39**: 397-405
 - 5) Collins CM, D'Orazio FD (1993) Bacterial ureases: structure, regulation of expression and role in pathogenesis. *Mol Microbiol* **9**: 907-913
 - 6) O'Toole PW, Kostrzynska M, Trust TJ (1994) Non-motile mutants of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* defective in flagellar hook production. *Mol Microbiol* **14**: 691-703
 - 7) Lingwood CA, Wasfy G, Han H, Huesca M (1993) Receptor affinity purification of a lipid-binding adhesion from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* **61**: 2474-2478
 - 8) Evans DG, Kayzlainen TK, Evans DJ, Graham DY, Lee CH (1993) Cloning, nucleotide sequence, and expression of a gene encoding an adhesion subunit protein of *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol* **175**: 674-683
 - 9) Boren T, Falk P, Roth KA, Larson G, Normark S (1993) Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigen. *Science* **262**: 1892-1895
 - 10) Drouet EB, De Montclos HP, Andujar M, Boude M, Grimaud JA, Denoyel GA (1993) Partial characterization of an external polysaccharide of *Helicobacter pylori* using an immunoglobulin M monoclonal antibody. *Infect Immun* **61**: 2732-2736
 - 11) Spiegelhalter C, Gerstenecker B, Kersten A, Schlitz E, Kist M (1993) Purification of *Helicobacter pylori* superoxide dismutase and cloning and sequencing of the genes. *Infect Immun* **61**: 5315-5325
 - 12) Hazell SL, Evans DJ, Graham DY (1991) *Helicobacter pylori* catalase. *J Gen Microbiol* **137**: 57-61
 - 13) Leunk RD, Johnson PT, David BC, Kraft WG, Morgan DR (1988) Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* **26**: 93-99
 - 14) Cover TL, Tummuru MKR, Cao P, Thompson SA, Blaser MJ (1994) Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. *J Biol Chem* **269**: 10556-10573
 - 15) Smith AW, Chahal B, French GL (1994) The human gastric pathogen *Helicobacter pylori* has a mucinase in *Vibrio cholerae*. *Mol Microbiol* **13**: 153-160
 - 16) Moran AP (1996) The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* **10**: 39-50
 - 17) Aspinall GO, Monteiro MA, Pang H, Walsh EJ (1994) O antigen chains in lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori* NCTC11637. *Carbohydr Lett* **1**: 151-156
 - 18) Aspinall GO, Monteiro MA (1996) Lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* strains P466 and MO19: structures of the O antigen and core oligosaccharide strains. *Biochemistry* **35**: 2498-2504
 - 19) Amano K, Hayashi S, Fujii N, Kirikae T, Nakano M (1996) Common antigenicity of *Helicobacter pylori* LPS with Lewis antigens. *J Endotox Res* **3**: 37
 - 20) 天野憲一, 横田伸一, 林 俊治, 藤井暢弘 (1997) *Helicobacter pylori* と Lewis 抗原との共通抗原性. *日本細菌学雑誌* **52**: 128
 - 21) Amano K, Hayashi S, Kubota T, Fujii N (1997) Reactivity of Lewis-antigen monoclonal antibodies to the lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* isolated from patients with gastroduodenal diseases in Japan. *Clin Diagnos Lab Immunol* **4**: 540-545
 - 22) 山本一成, 福田能啓, 下山 孝 (1995) *Helicobacter pylori* 診断法. *最新医学* **50**: 991-997
 - 23) 横田伸一, 天野憲一, 林 俊治, 藤井暢弘 (1997) *Helicobacter pylori* リポ多糖の抗原性. *日本細菌学雑誌* **52**: 128

- 24) Yokota S, Amano K, Hayashi S, Fujii N (1997) Low antigenicity of the polysaccharide region of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides derived from the tumor of gastric cancer patients. *Infect Immun* **65**: 3509-3512
- 25) Yokota S, Amano K, Hayashi S, Kubota T, Fujii N Human antibody response to *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide: presence of an immunodominant epitope in the polysaccharide chain of lipopolysaccharide. (投稿中)
- 26) Moutiala A, Helander IM, Pyhala L, Kosunen TU, Moran AP (1992) Low biological activity of *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides. *Infect Immun* **60**: 1714-1716
- 27) Perez-Perez GI, Shepherd VL, Morrow JD, Blaser MJ (1995) Activation of human THP-1 cells and rat bone marrow-derived macrophages by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Infect Immun* **63**: 1183-1187
- 28) Nielsen H, Birkholz S, Andersen LP, Moran AP (1994) Neutrophil activation by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides. *J Infect Dis* **170**: 135-139
- 29) Birkholz S, Knipp U, nietzki C, Adamek RJ, Opferkuch W (1993) Immunological activity of lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori* on human peripheral mononuclear cells in comparison to lipopolysaccharides of other intestinal bacteria. *FEMS Immunol Med Microbiol* **6**: 317-324
- 30) Crabtree JE, Perry S, Moran AP, Peichl P, Tompkins DS, Lindley IJD (1994) Neutrophil IL-8 secretion induced by *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* **89**: 1337
- 31) Matsuyama N, Kirikae T, Kirikae F, Amano K, Hayashi S, Fujii N, Kubota T, Nakano M (1996) *Helicobacter pylori* LPS enhances TNF and NO productions by murine macrophages stimulated with low doses of *Salmonella minnesota* LPS. *J Endotox Res* **3**: 47
- 32) Cunningham MD, Seachord C, Ratcliffe K, Bainbridge B, Aruffo A, Darveau RP (1996) *Helicobacter pylori* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharides are poorly transferred to recombinant soluble CD14. *Infect Immun* **64**: 3601-3608
- 33) Kirkland T, Viriyakosol S, Perez-Perez GI, Blaser MJ (1997) *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide can activate 70 Z/3 cells via CD14. *Infect Immun* **65**: 604-608
- 34) Moran AP, McGovern JJ, Lindner B, Walsh EJ (1996) Structural analysis of lipid A from *Helicobacter pylori* rough- and smooth-form LPS. *J Endotox Res* **3**: 35
- 35) 隅田泰生, 小川知彦, 柏原 涉, 及川雅人, 下山孝, 林 公子, 田村俊秀, 楠本正一 (1997) *Helicobacter pylori* strain 206-1 由来リピド A の化学構造. *日本細菌学雑誌* **52**: 129