

第34回麻布環境科学研究会 一般演題5

ウシ免疫初乳抗体を用いた ヘリコバクター・ピロリ除菌に関する検討

○清田 哲郎, 栗林 尚志, 山本 静雄

麻布大学大学院 環境保健学研究科

Helicobacter pylori (*H. pylori*) はウレアーゼを産生し、尿素をアンモニアと二酸化炭素に分解することで強酸性の胃内でも持続的に感染し、慢性胃炎、胃十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫などの原因となることが知られ、日本では60歳以上のヒトで半数が感染していると推定されている。現在、プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールと2種類の抗生物質、クラリスロマイシン、アモキシシリンの3剤を7日間服用する薬剤治療が行われている。しかし、この治療法では10%~20%の患者で完全に除菌できていないという報告があり、また、薬剤耐性菌の出現が問題となっている。薬剤を用いない方法として、ヨーグルトや緑茶の除菌効果も報告されているが、完全に除菌されたとの報告はなく、新たな除菌方法が求められている。今回、*H. pylori* に対する免疫初乳抗体の単独投与あるいは免疫初乳抗体と補体を投与する除菌方法について、スナネズミを用いて検討した。

H. pylori に対する免疫初乳抗体は、出産3ヵ月前の乳牛へ *H. pylori* を週に1回免疫して作製した。分娩後3日分の初乳を採取し、脱脂及び脱カゼインを行って乳清を分離した。これを免疫初乳抗体として供試した。この免疫初乳抗体は、*H. pylori* の菌体及び鞭毛の両方に対する抗体活性を有していることを間接蛍光抗体法で確認した。

H. pylori の除菌に関する実験には、101匹のスナネズミ(5~10週齢)を用いた。スナネズミへの *H. pylori* の接種は、ゾンデを用いて0.1%重曹0.3mlを投与後、 5×10^7 CFUの *H. pylori* を1日に1回、2日間経口接種し、2週間後に Enzyme-linked

immunosorbent assay (ELISA) によって *H. pylori* に対する血中の IgM 及び IgG 抗体の上昇を確認することによって感染の成立を判定した上で実験に用いた。除菌処置を施したスナネズミは、除菌処置終了1ヵ月後に安楽死させ、胃をホモジナイズし、そのホモジネート10 μ lをウマ血清加 BHI 培地に塗抹して37 $^{\circ}$ C、微好気環境下で7日間培養した後に、*H. pylori* のコロニー形成の有無によって除菌効果を判定した。

H. pylori を感染させたスナネズミへオメプラゾール、クラリスロマイシン及びアモキシシリンをヒトの治療に用いられるのと同量の10mg/kgあるいは約2倍量の20mg/kgを1日2回、7日間経口投与した結果、*H. pylori* の除菌率は10mg/kg投与群で92%(11/12例)、20mg/kg投与群では100%(12/12例)であった。

免疫初乳抗体を用いた実験では、スナネズミへ0.1%重曹0.3ml投与後に、0.5mlの免疫初乳抗体を1日2回、1ヵ月間または2ヵ月間経口投与した。対照群へは、免疫初乳抗体の代わりに、*H. pylori* に対する抗体を含まない別の乳牛の初乳乳清を同量投与した。その結果、*H. pylori* の除菌率は、免疫初乳抗体1ヵ月投与群で83%(10/12例)、2ヵ月投与群では92%(11/12例)であり、これはヒトの治療に用いられるのと同量の薬剤10mg/kg投与群と同率であった。対照群2群の除菌率はいずれも0%(0/6例)であった。本実験に用いた免疫初乳抗体は、*H. pylori* の菌体及び鞭毛に対する抗体を有していることが IFA で確認されていることから、抗体分子が *H. pylori* へ結合して *H. pylori* の胃粘膜への定着を阻害することによって除菌効果が

発現されたものと考えられた。

免疫初乳抗体と補体による実験では、スナネズミへ 0.1 % 重曹 0.3 ml 投与後、免疫初乳抗体及び補体をそれぞれ 0.5 ml, 1 日 2 回, 2 ~ 3 日間経口投与した。対照群のスナネズミへは免疫初乳抗体と不活化した補体とを実験群と同じ条件で経口投与した。その結果, 2 日間投与群では 83% (10/12 例), 3 日間投与群では 100% (12/12 例) の除菌効果が認められた。*in vitro* で *H. pylori* へ免疫初乳抗体と補体とを作用させることによって, *H. pylori* へ強い障害を与える現象が確認されていることから胃内においても, *in vitro* と同様に, 活性化された補体によって *H. pylori* の菌体が障

害され, 短期間で除菌効果が発揮されたものと考えられた。

ヒトの *H. pylori* の除菌治療においては, 用いる薬剤に対する耐性菌の出現及び薬剤に対する過敏症の方への投与が問題となっている。それに対して, 免疫初乳抗体あるいは免疫初乳抗体と補体とを用いる方法は, 耐性菌出現の可能性が全くないことから, 牛乳アレルギーを有するヒト以外の患者へ反復投与ができる有用な *H. pylori* の感染予防法あるいは除菌法としての応用が可能と考えられた。とくに, 免疫初乳抗体に補体を併用する方法は, きわめて短期間で除菌を行うことが出来る画期的な方法と考えられた。