

ヘリコバクター属菌感染について

山中 仁木, 大沢 一貴

長崎大学先端生命科学支援センター・比較動物医学分野

要 約

Helicobacter 属菌は、鳥類や様々な哺乳類動物の消化管および胆肝系組織から分離検出されるグラム陰性のらせん状桿菌である。同属菌には、宿主動物において常在細菌(あるいは日和見感染症菌)や病原性細菌と認識される他、ヒトからも検出され消化管や胆肝系疾患に関与する人獣共通感染症菌と認識される菌種も多く存在する。ヒトで胃潰瘍を起こす *H. pylori* については病態発生メカニズムなど詳細な研究が進められ最も良く知られている。一方、他の同属菌については菌種によって最適なガス環境や栄養要求性が異なり分離培養が難しい場合が多く、*H. pylori* に比べて病原性を含む性状に関する知見の蓄積は遅れている。実験動物では、マウスから分離され病原性が明らかな *H. hepaticus* と *H. bilis* が多くの実験動物生産業者でマウスとラットを対象とした微生物モニタリング項目に挙げられている。しかし、各研究機関で作製・飼育されている遺伝子改変動物の他、各種実験動物においてこれら2菌種の他に同属菌の感染が多く認められる。*Helicobacter* 属の各菌種がヒトを含む各種動物において共生あるいは排除すべき細菌かを判断するための科学的根拠を得るには、個々について広く詳細な研究を進め知見を積み重ねていく必要がある。

1. *Helicobacter* 属菌

Helicobacter 属菌は、鳥類や様々な哺乳類動物の消化管から分離され、現在35種に分類されている(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)。通常幅0.3~0.5 μm、長さ1.5~10 μmの細長いグラム陰性のらせん状桿菌で、種によって両端あるいは一端に1本あるいは複数本の鞭毛を持つ。当初 *Campylobacter* 属に分類されていたが、1989年に生化学的性状の違いから *Helicobacter* 属として独立した。同属菌は宿主における主な生息部位の違いから大きく2つのタイプに分けられる。1つは主に胃に生息する gastric タイプで、最も知られている *H. pylori* の他に *H. aurati*, *H. baculiformis*, *H. bizzozeronii*, *H. felis*, *H. heilmannii*, *H. muridarum*, *H. mustelae*, *H. salomonis*, *H. suis* ほか同属菌の1/3を占める。残りの2/3は enterohepatic タイプで下部消化管あるいは肝臓や胆嚢から検出され、*H. bilis*, *H. canis*, *H. canadensis*, *H. cinaedi*, *H. fennelliae*, *H. ganmani*, *H. hepaticus*, *H. macacae*, *H. mastomyrinus*, *H. pullorum*, *H. rodentium*, *H. typhlonius*, *H. troglotum* などが挙げられる。2つのタイプ間で生息

部位が異なる理由として、ウレアーゼ産生性とその働きの違いがある。Gastric タイプはウレアーゼ産生性であり、この酵素によって尿素からアンモニアを作ること菌周囲の低 pH 環境を中和し胃内の過酷な環境でも生息することができる。一方、enterohepatic タイプには *H. hepaticus* などウレアーゼ産生性の菌種もいるが多くが非産生性である。Enterohepatic タイプでウレアーゼ産生性であっても gastric タイプが持つウレアーゼ活性調節機構とは異なり低 pH 環境下ではウレアーゼ活性が見られない。よって enterohepatic タイプが産生するウレアーゼは、胆肝系組織への定着など別の役割を持っていると考えられている [12]。

培養は通常好気環境下でヒツジやウマの血液あるいは血清を含む寒天培地が用いられ、コロニー形成には3-5日程度の培養時間が必要である。培養温度は37℃で行われるが42℃でも増殖可能な菌種も存在し、その場合その菌種は本来鳥類を宿主とすると推測される。選択培地にはバンコマイシン・ポリミキシンB・トリメトプリム・アンホテリシンBなどが適宜添加され、市販の培地では *Campylobacter* 属菌分離培地として知られるスキロー培地などが利用さ

れる。寒天平板培地上のコロニーは半透明で直径1 mm以下の極小円形あるいはフィルム状に広がる形状を示すものが多い。しかしながら、水素ガスが培養に必要な場合や栄養要求性が菌種や株によって異なり、分離培養できた場合でもその条件が悪くなると次第に増殖しなくなる。そのため、簡易的に微好気環境を作ることができるジャーを用いた通常の実験室での培養は難しく、各菌種の安定した分離培養にはそれ相応の設備と経験が必要となる。このような理由もあり、*H. pylori*と比較してその他の同属菌の病原性を含む性状解析に関する知見の蓄積が遅れているのが現状である。

*H. pylori*については、スナネズミやマウス等の各種感染動物モデルが確立され、それらを用いて詳細な研究がなされているのはご存知の通りである[17, 29]。本稿では、*H. pylori*以外の菌種について解説したい。

2. ヒトと動物への感染とその病原性

Helicobacter 属菌は鳥類や様々な哺乳類動物から検出分離されると同時にヒトからも検出され、人獣共通感染症原因菌と認識される菌種が多数存在する。例えば、*H. fennelliae*や*H. cinaedi*は、ヒトから分離された後アカゲザルやイヌ、*H. cinaedi*はそれに加えネコやハムスターからも分離された[34]。これらの2菌はヒトで直腸炎や胃腸障害を起こし、また、主に免疫不全状態の患者で蜂巣炎や同病院内の患者の血液から菌分離されるなど院内感染を起こす菌として注視されている[25]。更に、ブタオザルへの感染実験では下痢を伴う敗血症を呈し直腸への菌の定着が認められ[7]、人獣共通感染症原因菌とされる菌種の中でこの2菌種はコッホの条件をほぼ満たす。特に*H. cinaedi*は、心内膜炎、髄膜炎、あるいは骨髄炎を呈する患者の血液などから検出分離された他、最近では動脈硬化症患者の病変組織から検出され感染マウスモデルを用いた研究ではその病態を促進することが示され注目されている[22]。その他、gastricタイプの*H. baculiformis*、*H. bizzozeronii*、*H. salomonis*、*H. suis*、*H. heilmannii*が炎症症状を示す患者の上部消化管、enterohepaticタイプでは*H. bilis*や*H. canis*が免疫不全患者の血液から検出された他、*H. canadensis*や*H. pullorum*は下痢症や胃腸炎を起こした患者の糞便からそれぞれ検出され、ヒトにおいて胃腸炎や炎症性腸疾患発症への関与が強く疑われている[6, 13, 22]。また、*H. bilis*、*H. ganmani*、*H. hepaticus*は、肝炎や胆嚢炎あるいは胆石症を起こした患者で特異抗体価の上昇や菌遺伝子の検出が健常者に比べて多く

みられることから、発症あるいは症状の増悪への関与が疑われている[6, 22]。

これらの菌の感染経路は、保菌動物との直接あるいは間接的接触による経口感染と考えられている。例えば、イヌやネコの口腔から同属菌が検出されており、マウスやハムスターを含めペット動物との密接な接触によるヒトへの感染が危惧される[6, 15, 22]。また、*H. suis*や*H. canis*では、ブタやヒツジの肉製品を介したヒトへの感染も疑われている[3, 32]。その他、野外マウスが複数の同属菌を保有しており、ヒトや他の動物への感染にreservoirの役割を果たしていると考えられる[36]。もちろん、通常の常在細菌と考えられている一方で、同属菌が自然感染した場合の各種動物における病原性についても多くの報告がある。Gastricタイプでは*H. aurati*(ハムスター)、*H. bizzozeronii*(イヌ・ネコ)、*H. felis*(イヌ・ネコ)、*H. mustelae*(フェレット)、*H. suis*(ブタ)、enterohepaticタイプでは*H. cinaedi*や*H. fennelliae*の他に、*H. canis*(イヌ)、*H. macacae*(アカゲザル)が各種動物でそれぞれ食道や胃あるいは肝臓や腸管における炎症誘導に関与すると強く疑われている[13, 22]。

3. 実験動物における感染状況

現在、主な実験動物生産業者では*Helicobacter* 属菌の中で*H. bilis*と*H. hepaticus*が主に微生物モニタリング項目に挙げられ、市販されているマウスやラットがこれら2菌種に感染していない場合が多い。しかしながら、国内外の大学や企業などの各研究機関で飼育されている遺伝子改変動物を中心としたマウスやラットからはこれら2菌種を含め同属菌が検出されている[16, 24]。欧州および北米の調査報告によれば、実験用マウスで2菌種の他に*H. ganmani*、*H. mastomyrinus*、*H. rodentium*、*H. typhlonius*が、ラットでは2菌種の他に*H. ganmani*と*H. rodentium*が主に検出されている[2, 18, 33]。日本国内の実験用マウスでも、*H. typhlonius*以外は欧州および北米の調査結果と同様の菌種が検出されている[37]。それに加え国内飼養マウスで、未同定菌であるMIT 01-6451が同属菌の中で高頻度に検出される[33, 37]。このMIT 01-6451菌は、欧州および北米の飼養マウスからは検出されず日本の他にタイの実験用マウスで検出され[4]、主に東アジアに分布する地域特有种と推測される。その他、*H. muridarum*や*H. trogonum*はラット消化管から分離された菌種であり、ハムスターからも*H. aurati*や*H. cinaedi*の他複数の菌種が分離検出されている。ただし、ラットやハムスターにおけるこれらの菌の病原性について情報は非常に少ない。

今後、詳細な調査研究が必要である。

実験用ビーグル犬では *H. canis* の他、*H. bizzozeroni* や *H. felis* など複数の同属菌が検出されている [19]。食用ブタでは、欧州や韓国での調査で *H. suis* を主とした複数の同属菌感染が高い頻度で検出されており [1, 23]、実験に使用される日本国内の通常の食用ブタはある程度の割合で同属菌を保有していると推測される。アカゲザルからは、前述のとおり *H. macacae* などが検出分離されている。これらのいわゆるコンベンショナル環境で飼育されている動物の場合、ここに挙げた同属菌以外の菌種についても環境中から経口的に感染していても不思議ではない。

4. 実験動物における病原性と病原因子

病原性について、前項で述べた実験用マウスで検出頻度の高い菌種に絞って紹介する。

H. hepaticus は、A/JCr マウスで肝炎を起こす菌として分離され、*H. pylori* 以外の同属菌の中では比較的安全性解析が進められている菌種である。各種系統マウスで感受性が異なり、C3H/HeNcr, SJL/Ncr, BALB/cAnNcr および SCID/Ncr は感受性で同菌に感染すると肝炎を起こし、C57BL/6Ncr は抵抗性でその症状が見られない [35]。また、雌雄間でも感受性が異なり雄は雌に比べて高感受性である。感染初期には限局性の壊死斑やリンパ球やマクロファージが浸潤した非化膿性の炎症像が見られ、その後症状は悪化し肝細胞癌へと発展する場合もある。更に、SCID マウスを始め Rag-2 欠損マウス、腸炎自然発症モデルとして知られる IL-10 欠損マウスなどの免疫不全マウスに感染すると、盲腸・結腸・直腸などの下部消化管で炎症を誘導促進し腸炎や直腸脱を呈する。しかし、腸内細菌相の違いにより同じマウス系統でも症状の程度に大きな違いが認められることから、同菌が腸炎誘導に関与することは間違いないが、発症の直接的原因であるかどうかは明らかではない [8]。

H. bilis は、CBA/CA, DBA/2, C57BL/6, BALB/c マウスの胆嚢・肝臓・下部消化管から分離された。これらの感染マウスは CBA/CA, DBA/2, C57BL/6 の順に異なる肝炎症状の程度を示し BALB/c では炎症像はみられず、マウス系統間で *H. bilis* 感染に対する感受性に差が認められた [10]。また、SCID を始め Rag-2 欠損などの免疫不全マウスに感染させると大腸炎を発症し、一部のマウスで肝炎が認められる。また、自然感染および実験的感染した nude ラットは下痢を示し大腸粘膜組織ではリンパ球浸潤など炎症像を認め、感染ラットの盲腸から菌が分離されている [14]。

H. ganmani はオーストラリアで飼養されていた実

験用マウスの腸管および肝臓から分離された。本菌の直接的病原性を示す報告はないが、腸炎自然発症モデルである IL-10 欠損マウスに感染させるとその発症を誘導促進することが分かっている [39]。

H. rodentium は実験用マウスの糞および大腸から分離され、マウスにおける直接的病原性を示す報告はない。しかし、IL-10 欠損マウスでは腸炎発症を誘導促進し、*H. bilis* あるいは *H. hepaticus* の単独感染時に比べ *H. rodentium* が重複感染することにより、肝炎あるいは大腸炎症状は重症化する [21, 30]。また、IL-10 欠損マウスでは、*H. rodentium* 感染により妊娠率および新生子生存率が有意に減少し繁殖効率が低下する [27]。

H. typhlonius は大腸炎を呈する IL-10 欠損マウスから分離された。実験的感染により IL-10 欠損および SCID マウスで盲腸・結腸・直腸にそれぞれ炎症症状を示し、A/JCr マウスでも低～中程度の盲腸炎が認められた [9, 11]。また、*H. rodentium* の場合と同様に、IL-10 欠損マウスで感染により妊娠率および新生子生存率が減少し繁殖効率が有意に低下する [27]。

H. mastomyrinus は、実験用マウスおよびマストミス (*Mastomys natalensis*) の肝臓・盲腸から分離された。菌の分離に用いた感染マウスは直腸脱を呈し、菌分離に用いたマストミスの肝臓では単球や好酸球が浸潤した炎症や壊死像が認められた [28]。また、実験的感染により Rag あるいは IL-10 欠損など免疫不全マウスを用いた感染実験では *H. hepaticus* 感染マウスと比較して盲腸や結腸における炎症の程度が重症であり、*H. mastomyrinus* は *H. hepaticus* よりも病原性が高い可能性がある [5]。

Helicobacter sp. MIT 01-6451 は、2007年に初めて日本国内の飼養マウスから検出された未同定菌である [33]。この菌は感染マウスの盲腸以下の下部消化管から主に検出され一部マウスで胆嚢からも検出される。現在のところ腸炎発症誘導など生息部位における病原性について論文報告はないが、学会等で肝臓壊死あるいは盲腸および大腸炎発症に関与を疑う報告があり今後の報告に注目したい。一方、感染した妊娠 SCID マウスの一部で生殖器から菌が検出され通常の生息部位外への菌の移行を認め、分娩異常を示すなど感染による繁殖効率への影響が疑われる [38]。

病原性に関わる因子として、運動性に関わる鞭毛、酸化ストレスに対して抵抗するための catalase や hydrogenase などの酵素、あるいは宿主体内の適当な部位に移動定着するための因子であるウレアーゼなどの他、cytolethal distending toxin (CDT)、タイプ VI 分泌系タンパクが挙げられる。

CDT は、*Campylobacter* 属菌の他、*Salmonella* 属や

Shigella 属菌も保有する。*Helicobacter* 属菌では、*H. hepaticus* の他、*H. bilis*, *H. cinaedi*, *H. canis*, *H. mastomyrinus*, *H. pullorum* などが産生能を持ち、ゲノム解析から MIT 01-6451 も CDT 遺伝子クラスターを保有していることが分かっている。CDT は AB 型毒素で3つのサブユニット A・B・C の内 B サブユニットが主に CDT 活性を示し、DNA 切断を起こすことにより細胞周期を停止しアポトーシスを誘導する。菌の持続的感染により主な生息部位である消化管の粘膜上皮細胞にダメージを与え、腸内細菌と宿主間バランスなど消化管粘膜における恒常性が損なわれることになる [8]。

これまで *H. hepaticus* のゲノムに病原性に関与する pathogenicity island と呼ばれる領域が存在することが分かっていたが、近年この領域に type VI 分泌システム (T6SS) がコードされていることが明らかとなった。T6SS は、競合する細菌の増殖を抑制するなど主に細菌間の相互作用に利用されると考えられている。しかしながら、*H. hepaticus* では T6SS タンパクである VgrG や Hcp が細胞障害性を示し宿主消化管における炎症を誘導することが示され、T6SS の病原性への関わりが明らかになりつつある [8]。また、他の同属菌のゲノム中にも T6SS 関連因子をコードしていることがゲノム解析により明らかになっている。

5. 実験動物における感染経路と感染除去方法

基本的には糞-口あるいは口-口経路による感染と考えられる。マウスなどのげっ歯類では食糞行動が見られることから、感染マウスとの同居以外に感染マウスの糞を含む床敷きをケージに混和することにより感染が起こる。胎盤・乳汁・産道を介した垂直感染については、免疫正常マウスでは起こらないと考えられる。しかし、*H. typhlonius* は感染後通常の生息部位とは異なる生殖器から一過性に菌が検出され [26]、*H. hepaticus* は感染 SCID マウスの胎子組織から分離され胎子への垂直感染を示す報告もある [20]。このことから、稀ではあるが特に免疫不全動物で胎盤を介した胎子への垂直感染が起こり得ると考えられる。出生後の新生子では、感染母マウスによる哺育で生後数日～7日前後経つと徐々に感染が認められる [38]。一方、生後約 24 時間以上感染母マウスと接触させた新生子は既に感染が成立していたとされる [31]。この報告では、新生子は出生後 24 時間以上感染母マウスと接触後に非感染の里親に哺育されている。つまり、出生後の新生子の感染は母マウスとの接触および生後の食糞行動の頻度に依存していると考えられる。また、新生子は出生直後から感

染母マウスとの接触等により感染リスクは高まるが、感染母マウスの母乳を持続的に摂取することによりその期間は母乳中の移行抗体が新生子における感染防御にある程度働いていると考えられる。

これらのことを踏まえて *Helicobacter* 属菌感染マウスのクリーニングを行えば、非感染新生子が得られることになる。つまり、①新生子は出生直後に非感染の里親に哺育させる。②帝王切開により胎子を摘出し胎子は非感染の里親に哺育させる。あるいは、③受精卵から個体復元を行う。の主に3通りの方法である。その他、アモキシシリンやテトラサイクリン系抗生薬投与による実験動物からの除去方法も試みられているが、薬剤耐性菌の出現や菌交代現象など腸内細菌相の変化による生体への影響を考慮しなければならない。

6. 菌の取扱いと検出方法

H. pylori の他、*H. bilis*, *H. felis*, *H. heilmannii*, *H. hepaticus* が、バイオセーフティレベル (BSL/ABSL) 2 に (日本細菌学会)、また、カルタヘナ法では P2 にそれぞれ分類されている。前述のとおり分離培養は菌種や株により栄養要求性や適したガス環境が異なり手間と時間がかかり難しい。Immunoblot 法を用いた抗体検出、あるいは研究手法として fluorescence *in situ* hybridization (FISH) や Warthin-Starry 染色など組織染色による菌体検出が行われている。しかし、検疫およびモニタリング検査など実験動物における感染検出法は、同属菌特異的プライマーを用いて菌遺伝子を検出する PCR 法が最も簡便で確実な方法である。試料は新鮮糞便や盲腸等消化管内容物から抽出した総 DNA を用いる。検出する遺伝子は主に 16S リボソーム RNA 遺伝子が利用されているが、その他にウレアーゼ遺伝子なども考えられる。また、陽性 PCR 増幅産物について、シーケンス解析あるいは RFLP (restriction fragment length polymorphism) 解析等を行い再確認あるいは菌種を簡易的に特定することができる。

以上、本稿では *Helicobacter* 属菌として分類されている 35 種の中の *H. pylori* 以外の菌種について主に紹介した。しかし、MIT 01-6451 のように 35 種以外にも *Helicobacter* 属菌と考えられる未同定菌が存在し、実験動物を含め各種動物から新たに検出分離されている。また、その中には病原性を示す可能性のある菌も多い。これらの菌が感染することによるヒトを含む各種動物における影響についても留意しておかなければならないことを付け加えておく。

参考文献

- Appino, S., Guarda, F., Pregel, P., Amedeo, S., Cutuflia, M.A., Bellonio, G., and Ponzetto, A. 2006. Detection of helicobacter candidatus suis by PCR in oesophagogastric ulcers of swine in Italy. *Acta. Vet. Hung.* 54: 517–524.
- Bohr, U.R., Selgrad, M., Ochmann, C., Backert, S., König, W., Fenske, A., Wex, T., and Malfertheiner, P. 2006. Prevalence and spread of enterohepatic Helicobacter species in mice reared in a specific-pathogen-free animal facility. *J. Clin. Microbiol.* 44: 738–742.
- De Cooman, L., Flahou, B., Houf, K., Smet, A., Ducatelle, R., Pasmans, F., and Haesebrouck, F. 2013. Survival of Helicobacter suis bacteria in retail pig meat. *Int. J. Food Microbiol.* 166: 164–167.
- Duangchanchot, M., Inpukaew, R., Thongsiri, P., Hayashimoto, N., Gemma, N., Nikaido, M., Takahashi, M., and Kengkoom, K. 2014. Prevalence of helicobacter in laboratory mice in Thailand. *Exp. Anim.* 63: 169–173.
- Eaton, K.A., Opp, J.S., Gray, B.M., Bergin, I.L., and Young, V.B. 2011. Ulcerative typhlocolitis associated with Helicobacter mastomyrinus in telomerase-deficient mice. *Vet. Pathol.* 48: 713–725.
- Flahou, B., Haesebrouck, F., Smet, A., Yonezawa, H., Osaki, T., and Kamiya, S. 2013. Gastric and enterohepatic non-Helicobacter pylori Helicobacters. *Helicobacter* 18: 66–72.
- Flores, B.M., Fennell, C.L., Kuller, L., Bronsdon, M.A., Morton, W.R., and Stamm, W.E. 1990. Experimental infection of pig-tailed macaques (*Macaca nemestrina*) with *Campylobacter cinaedi* and *Campylobacter fennelliae*. *Infect. Immun.* 58: 3947–3953.
- Fox, J.G., Ge, Z., Whary, M.T., Erdman, S.E., and Horwitz, B.H. 2011. Helicobacter hepaticus infection in mice: models for understanding lower bowel inflammation and cancer. *Mucosal. Immunol.* 4: 22–30.
- Fox, J.G., Gorelick, P.L., Kullberg, M.C., Ge, Z., Dewhirst, F.E., and Ward, J.M. 1999. A novel urease-negative Helicobacter species associated with colitis and typhlitis in IL-10-deficient mice. *Infect. Immun.* 67: 1757–1762.
- Fox, J.G., Yan, L.L., Dewhirst, F.E., Paster, B.J., Shames, B., Murphy, J.C., Hayward, A., Belcher, J.C., and Mendes, E.N. 1995. Helicobacter bilis sp. nov., a novel Helicobacter species isolated from bile, livers, and intestines of aged, inbred mice. *J. Clin. Microbiol.* 33: 445–454.
- Franklin, C.L., Riley, L.K., Livingston, R.S., Beckwith, C.S., Hook, R.R., Besch-Williford, C.L., Hunziker, R., and Gorelick, P.L. 1999. Enteric lesions in SCID mice infected with “Helicobacter typhlonicus,” a novel urease-negative Helicobacter species. *Lab. Anim. Sci.* 49: 496–505.
- Ge, Z., Lee, A., Whary, M.T., Rogers, A.B., Maurer, K.J., Taylor, N.S., Schauer, D.B., and Fox, J.G. 2008. Helicobacter hepaticus urease is not required for intestinal colonization but promotes hepatic inflammation in male A/JCr mice. *Microb. Pathog.* 45: 18–24.
- Haesebrouck, F., Pasmans, F., Flahou, B., Chiers, K., Baele, M., Meyns, T., Decostere, A., and Ducatelle, R. 2009. Gastric helicobacters in domestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clin. Microbiol. Rev.* 22: 202–223.
- Haines, D.C., Gorelick, P.L., Battles, J.K., Pike, K.M., Anderson, R.J., Fox, J.G., Taylor, N.S., Shen, Z., Dewhirst, F.E., Anver, M.R., and Ward, J.M. 1998. Inflammatory large bowel disease in immunodeficient rats naturally and experimentally infected with Helicobacter bilis. *Vet. Pathol.* 35: 202–208.
- Hayashimoto, N., Morita, H., Ishida, T., Uchida, R., Tanaka, M., Ozawa, M., Yasuda, M., and Itoh, T. 2015. Microbiological survey of mice (*Mus musculus*) purchased from commercial pet shops in Kanagawa and Tokyo, Japan. *Exp. Anim.* 64: 155–160.
- Hayashimoto, N., Morita, H., Ishida, T., Yasuda, M., Kameda, S., Uchida, R., Tanaka, M., Ozawa, M., Sato, A., Takakura, A., Itoh, T., and Kagiya, N. 2013. Current microbiological status of laboratory mice and rats in experimental facilities in Japan. *Exp. Anim.* 62: 41–48.
- Hirayama, F., Takagi, S., Yokoyama, Y., Iwao, E., and Ikeda, Y. 1996. Establishment of gastric Helicobacter pylori infection in Mongolian gerbils. *J. Gastroenterol.* 31: 24–28.
- Johansson, S.K., Feinstein, R.E., Johansson, K.E., Lindberg, A.V. 2006. Occurrence of Helicobacter species other than H. hepaticus in laboratory mice and rats in Sweden. *Comp. Med.* 56: 110–113.
- Lanzoni, A., Faustinelli, I., Cristofori, P., Luini, M., Simpson, K.W., Scanziani, E., and Recordati, C. 2011. Localization of Helicobacter spp. in the fundic mucosa of laboratory Beagle dogs: an ultrastructural study. *Vet. Res.* 42: 42.

20. Li, X., Fox, J.G., Whary, M.T., Yan, L., Shames, B., and Zhao, Z. 1998. SCID/NCr mice naturally infected with *Helicobacter hepaticus* develop progressive hepatitis, proliferative typhlitis, and colitis. *Infect. Immun.* 66: 5477–5484.
21. Myles, M.H., Livingston, R.S., and Franklin, C.L. 2004. Pathogenicity of *Helicobacter rodentium* in A/JCr and SCID mice. *Comp. Med.* 54: 549–557.
22. Ménard, A., Péré-Védrenne, C., Haesebrouck, F., and Flahou, B. 2014. Gastric and enterohepatic helicobacters other than *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 19: 59–67.
23. Park, J.H., Seok, S.H., Cho, S.A., Baek, M.W., Lee, H.Y., and Kim, D.J. 2004. The high prevalence of *Helicobacter* sp. in porcine pyloric mucosa and its histopathological and molecular characteristics. *Vet. Microbiol.* 104: 219–225.
24. Pritchett-Corning, K.R., Cosentino, J., and Clifford, C.B. 2009. Contemporary prevalence of infectious agents in laboratory mice and rats. *Lab. Anim.* 43: 165–173.
25. Rimbara, E., Mori, S., Kim, H., Matsui, M., Suzuki, S., Takahashi, S., Yamamoto, S., Mukai, M., and Shibayama, K. 2013. *Helicobacter cinaedi* and *Helicobacter fennelliae* transmission in a hospital from 2008 to 2012. *J. Clin. Microbiol.* 51: 2439–2442.
26. Scavizzi, F. and Raspa, M. 2006. *Helicobacter typhlonius* was detected in the sex organs of three mouse strains but did not transmit vertically. *Lab. Anim.* 40: 70–79.
27. Sharp, J.M., Vanderford, D.A., Chichlowski, M., Myles, M.H., and Hale, L.P. 2008. *Helicobacter* infection decreases reproductive performance of IL10-deficient mice. *Comp. Med.* 58: 447–453.
28. Shen, Z., Xu, S., Dewhirst, F.E., Paster, B.J., Pena, J.A., Modlin, I.M., Kidd, M., and Fox, J.G. 2005. A novel enterohepatic *Helicobacter* species ‘*Helicobacter mastomyrinus*’ isolated from the liver and intestine of rodents. *Helicobacter* 10: 59–70.
29. Shiomi, S., Toriie, A., Imamura, S., Konishi, H., Mitsufuji, S., Iwakur, Y., Yamaoka, Y., Ota, H., Yamamoto, T., Imanishi, J., and Kita, M. 2008. IL-17 is involved in *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammatory responses in a mouse model. *Helicobacter* 13: 518–524.
30. Shomer, N.H., Dangler, C.A., Marini, R.P., and Fox, J.G. 1998. *Helicobacter bilis*/*Helicobacter rodentium* co-infection associated with diarrhea in a colony of scid mice. *Lab. Anim. Sci.* 48: 455–459.
31. Singletary, K.B., Kloster, C.A., and Baker, D.G. 2003. Optimal age at fostering for derivation of *Helicobacter hepaticus*-free mice. *Comp. Med.* 53: 259–264.
32. Swennes, A.G., Turk, M.L., Trowel, E.M., Cullin, C., Shen, Z., Pang, J., Petersson, K.H., Dewhirst, F.E., and Fox, J.G. 2014. *Helicobacter canis* colonization in sheep: a Zoonotic link. *Helicobacter* 19: 65–68.
33. Taylor, N.S., Xu, S., Nambiar, P., Dewhirst, F.E., and Fox, J.G. 2007. Enterohepatic *Helicobacter* species are prevalent in mice from commercial and academic institutions in Asia, Europe, and North America. *J. Clin. Microbiol.* 45: 2166–2172.
34. Totten, P.A., Fennell, C.L., Tenover, F.C., Wezenberg, J.M., Perine, P.L., Stamm, W.E., and Holmes, K.K. 1985. *Campylobacter cinaedi* (sp. nov.) and *Campylobacter fennelliae* (sp. nov.): two new *Campylobacter* species associated with enteric disease in homosexual men. *J. Infect. Dis.* 151: 131–139.
35. Ward, J.M., Fox, J.G., Anver, M.R., Haines, D.C., George, C.V., Collins, M.J., Gorelick, P.L., Nagashima, K., Gonda, M.A., and Gilden, R.V. 1994. Chronic active hepatitis and associated liver tumors in mice caused by a persistent bacterial infection with a novel *Helicobacter* species. *J. Natl. Cancer Inst.* 86: 1222–1227.
36. Wasimuddin, Čížková, D., Bryja, J., Albrechtová, J., Hauffe, H.C., and Piále, J. 2012. High prevalence and species diversity of *Helicobacter* spp. detected in wild house mice. *Appl. Environ. Microbiol.* 78: 8158–8160.
37. Yamanaka, H., Arita, M., Oi, R., Ohsawa, M., Mizushima, M., Takagi, T., Kubo, N., Yamamoto, N., Takemoto, T., and Ohsawa, K. 2013. Prevalence of an unidentified *Helicobacter* species in laboratory mice and its distribution in the hepatobiliary system and gastrointestinal tract. *Exp. Anim.* 62: 109–116.
38. Yamanaka, H., Nakanishi, T., Takagi, T., Ohsawa, M., Kubo, N., Yamamoto, N., Takemoto, T., and Ohsawa, K. 2015. *Helicobacter* sp. MIT 01-6451 infection during fetal and neonatal life in laboratory mice. *Exp. Anim.* (in press)
39. Zhang, L., Danon, S.J., Grehan, M., Chan, V., Lee, A., and Mitchell, H. 2005. Natural colonization with *Helicobacter* species and the development of inflammatory bowel disease in interleukin-10-deficient mice. *Helicobacter* 10: 223–230.