

図2. ウレアーゼ遺伝子群と酵素ウレアーゼのアセンブリー

変異株を作製すると、同欠損株は、ヌードマウスの胃に定着できないことを証明している4)。

#### b. ウレアーゼ遺伝子群

われわれは約10Kbのウレアーゼ・オペロン群全長遺伝子をすでにクローニングして塩基配列を決定しているが、ウレアーゼ遺伝子は、構造遺伝子*ureA* *B*とその下流にあるアポ酵素活性化に関わるアクセサリ遺伝子*ureIEFGH*が、染色体ゲノムの7.3 kbの領域に1つの遺伝子群として存在する(図2)。*ureA*の上流には *glmM*<sup>9)</sup> と *lspA*<sup>10)</sup> が、下流には逆向きに細胞分裂関連遺伝子 *cdrA*が存在する<sup>11)</sup>。しかし、その転写単位や転写調節機構は全く不明である。

*ureI*を除くウレアーゼ遺伝子群各遺伝子は、遺伝子の並びには違いがあるが、報告されている全ての細菌ウレアーゼ遺伝子群において保存されている。*Klebsiella aerogenes*のウレアーゼ遺伝子群を大腸菌に発現させることで、コードされているタンパク群だけで酵素ウレアーゼがアセンブリーできることが明らかにされており<sup>12)</sup>、*H. pylori*でも同様と考えられる(図2)。すなわち、サブユニットUreAとUreBがそれぞれ6分子ずつ会合しアポ酵素を形成する。UreHはサブユニットを会合させてアポ酵素形成に関わるシャペロンと考えられている。UreB内のリジンは、UreGによってカルボキシル化された後、金属シャペロンUreEによって運ばれてきたNi<sup>2+</sup>がUreFの介助下で配位されて、活性中心が形成され、ホロ酵素が完成すると考えられている。ウレアーゼは合計12分子のサブユニット、12Ni<sup>2+</sup>からなる分子量550kDの大きな酵素である。*H. pylori*のウレアー

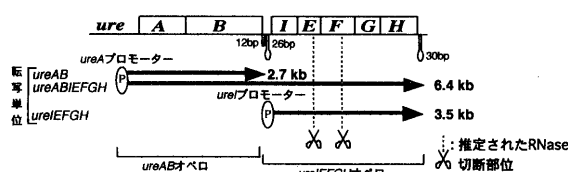


図3. *H. pylori*ウレアーゼ遺伝子群の2つのオペロンと3つの転写単位

ゼは菌体の総タンパク量の約5~10%と大量に産生されている<sup>13)</sup>。

*ureI*遺伝子(図2)は当初他の細菌ウレアーゼ遺伝子群にはなく*H. pylori*に特異的と考えられたが、その後酸性環境に生育する他の菌にも存在することが報告された<sup>8, 9)</sup>。次いで*H. pylori*で、下流遺伝子の転写に影響を与えない*ureI*破壊株が作製され、親株と比べて細胞粗抽出液のウレアーゼ活性は変わらないが、酸性条件下での生存が悪く、またマウスの胃に定着できなくなることが示された<sup>10)</sup>。最近、UreIは6回膜貫通の内膜タンパクであり、ウニ卵母細胞で発現させると、細胞外の尿素がすみやかに細胞内に取り込まれることが明らかにされた<sup>11)</sup>。この取り込みは外液がpH5.5の時にはpH7の場合の10倍以上とpHに依存的であり、かつ尿素特異的、不飽和的、エネルギーと温度非依存的であることから、UreIはpHに依存して開閉する尿素チャネルであると結論された。また、胃以外に生育する*Helicobacter*属の菌種はウレアーゼを産生しても*ureI*遺伝子は存在しないことがPCR法により同定された<sup>12)</sup>。以上の知見から、酸性環境下でUreIチャネルが開いて外界の尿素が取り込まれ、中性である細胞質内でウレアーゼによってNH<sub>3</sub>が生成され、内膜からペリプラズムへと拡散し、イオン化されてpHを上昇させると考察された。

他方、中性ではUreIチャネルが閉じていて、尿素は能動的に取り込まれることはないであろうが、尿素は低分子の中性物質で、細胞膜を通過できることから、拡散によって菌体内に流入すると考えられる。細胞質ウレアーゼによって産生されたNH<sub>3</sub>は、細胞

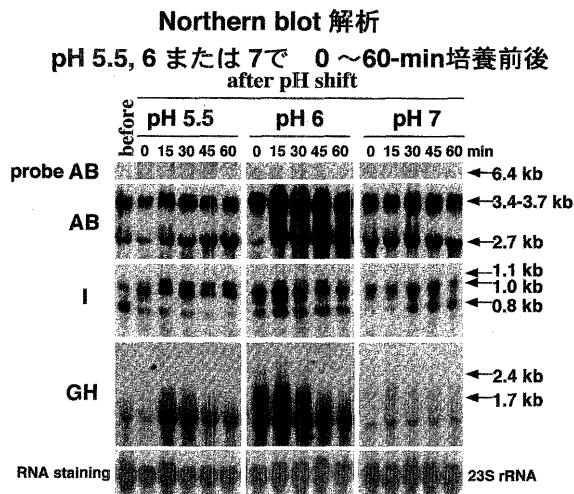


図4. 培地をpH5.5,7へshiftした時の転写産物

内に蓄積したのち拡散により細胞膜を通過してペリプラズムに放出される。酸性環境と異なり中性環境では、 $\text{NH}_3$ のイオン化は遅れるので、細胞障害性のある $\text{NH}_3$ 濃度が細胞内で高くなるの可能性がある。この推測を支持する成績として、中性における*H. pylori*は尿素添加により外界pHを著しくアルカリ化させ、また生存率が著しく低下することが報告されている<sup>3)</sup>。中性環境では致命的にさえなる尿素の影響を*H. pylori*がどのように回避しているのかは今後の研究を待たなければならない。

#### d. ウレアーゼオペロンの転写後調節<sup>13)</sup>

そこで我々はウレアーゼ遺伝子群の発現調節を調べるためまず転写解析を行なった。そしてウレアーゼ遺伝子群のオペロン構造はureABおよびureIEFGHの2つのオペロンからなり、転写単位はこの2つの他にureAプロモーターからのread through 転写産物ureABIEFGHを加えた3つの転写単位が存在することを明らかにした(図3)。ureA<sup>14)</sup>およびureIプロモーターはともにRpoD型であった。またDNA配列を検索するとureB下流およびureH下流にはターミネーター様の大きなパンドロームが推定された。

ノーザン解析から明らかになってきたウレアーゼオペロンの特徴は、オペロンの中間にあるureEとureFをコードするmRNAが検出されにくいことである。UreEF mRNAは中性では全く検出できないが、酸性では長い転写産物の一部として検出された。

pH 5, 6の酸性条件では構造タンパクのureABの転写量が一定であるのに対し、ウレアーゼの活性化を調整しているアクセサリー分子をコードしているオペロン ureIEFGH, 特に基質となる尿素を取り入れるトランスポーターであるureIとニッケルを直接結合してウレアーゼ・アポ酵素に取り入れて活性を高める働きのあるureEの転写が著しく増加していた(図4)。塩基配列のパンドローム構造や転写終結構造などの分析により、ureIEFGHは一様に転写されたのちにendonucleaseで処理され、exonucleaseによりmRNAが3'側から消化されるが、ureIとureIEが安定な形でより大量に検出されることが推測された。

すなわちこの培養pHによる転写産物量の変化の機構としてureEとureF内にRNaseによるmRNAの切断部位があることが示唆された(図3)。酸性及び中性培養のmRNA安定性を比較したところ、中性においてはmRNAはすみやかに分解されるのに対し、酸性では著しく安定化していた。このことから、酸性ではmRNAの分解速度が低下するため、ウレアーゼ mRNAの相対量も種類も増加し、ureEF mRNAが検出できたと考えられた。

細菌の遺伝子発現は一般に、RNA polymeraseによる転写の開始段階で調節されている。これに関わる因子として、第一に各種シグマ因子が上げられるが、*H. pylori*のゲノム配列にはわずか3種類しか認められず、またその他の転写調節因子のオルトログも極めて少ない<sup>6)</sup>。従って転写開始の調節ではなく、転写後調節<sup>15)</sup>がより重要である可能性があり、ウレアーゼはその一例であると考えられる。

では、環境pHによって最終的なウレアーゼ活性量に違いがあるのだろうか。pH 5.5培養は増殖が極めて遅いが、ウレアーゼ活性は常にpH 7培養の2倍の活性を示し、pH 6培養は中間的であった。一方でUreAおよびUreBアポ酵素量は、いずれの培養においてもほぼ同じかむしろ酸性で低かった。以上の結果より、酸性条件においてウレアーゼ活性が高いのは、アポ酵素量が増加したのではなく、アポ酵素の活性化が促進されているためと考えられた。

中性環境において*H. pylori*は成長が速く、転写速度も速い。UreIとウレアーゼ活性化に関わるUreEFGHは同じオペロンの支配下にあることから、pHによる調節が転写開始段階だけであれば膜タン

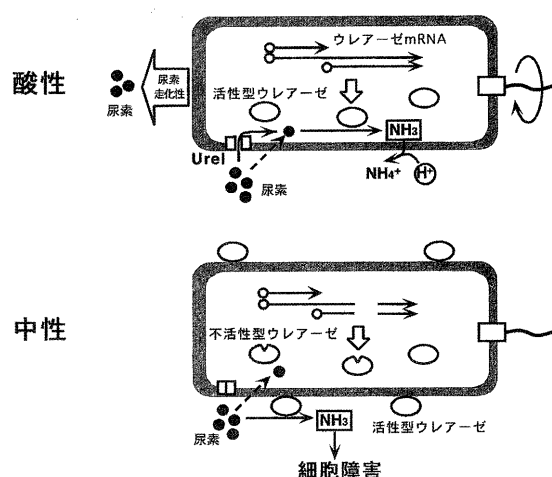


図5. 外界Phの違いによるウレアーゼの活性調節

パクであるUreIと共に大量の活性ウレアーゼが合成され、細菌にとって不都合である。*H. pylori*は、*ureIEFGH*オペロンの転写開始を活性化を行うことで *ureI* mRNAを必要量供給し、しかもウレアーゼ活性化の最終段階に働く *ureEF* mRNA量を減少させることで細胞質ウレアーゼタンパクの多くは不活性型のアポ酵素として存在させることで、活性型ウレアーゼによって環境が不必要にアルカリ化してしまうことを避けていると考えられている (図4)。一方、転写速度の遅い酸性環境では、分解速度を下げることで必要mRNAの量を確保し、細胞質の活性型ウレアーゼを増加させると推測される。このように、*H. pylori*はpH依存的な細胞質ウレアーゼ活性調節機構により、pHが大きく変わる胃環境に適応している。

#### e. その他のウレアーゼ調節因子

ウレアーゼクラスター以外の遺伝子でウレアーゼ活性に関わる因子も探索されてきている。*H. pylori* ウレアーゼ遺伝子群を大腸菌に導入し、ウレアーゼ活性を上昇させる*H. pylori*遺伝子をスクリーニングすることにより、*nixA* (Niトランスポーター)<sup>16)</sup>、*lpp*(機能不明のリポタンパク)<sup>17)</sup>、*helB*(DNAヘリカーゼに類似)<sup>17)</sup>がクローニングされた。逆にウレアーゼ活性を低下させる因子としては、*flbA*(鞭毛合成調節に関与)が同定された<sup>17)</sup>。また別の試みとして、ランダム挿入変異によってウレアーゼ活性が

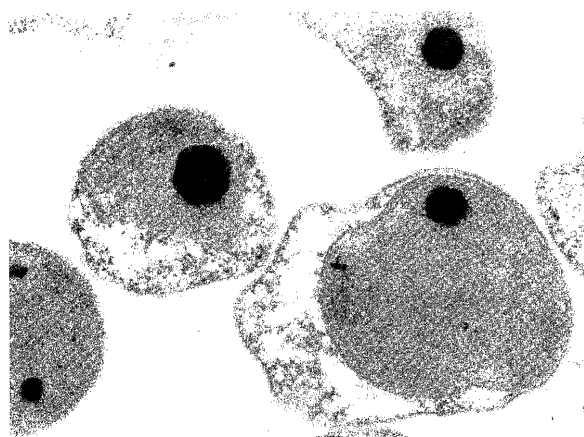


図4. 嫌気培養3日間目の*H. pylori*球状体。

菌体にはポリリン酸体の形成を認める、好気培養した菌体にはポリリン酸体の形成は少ない。

欠失した変異株を調べると、ウレアーゼクラスター内の遺伝子以外に *deaD*(RNAヘリカーゼ)が同定された<sup>18)</sup>。これらの遺伝子産物がどのようにウレアーゼ活性に関わっているのか、今後の解析が待たれる。

#### f. ウレアーゼによる胃粘膜障害と宿主の免疫反応

これまで細胞質内ウレアーゼによって*H. pylori*が耐酸性を獲得し、胃に定着していることを述べてきたが、一方で本来細胞質タンパクであるはずのウレアーゼが細胞外にも存在することが知られてきた。その機構として、定常期に入ると一部の細菌が溶菌し、細胞質タンパクであるウレアーゼやHspB(GroELホモログの熱ショックタンパク)などが隣接する生存菌体表面に付着するという解釈がなされている<sup>19)</sup>。細胞外に放出されたウレアーゼがどの程度活性を持っているかというデータはないが、酸性環境ではほぼ不活性あると思われる。しかし、中性の粘液層内や組織内でウレアーゼは活性を維持していると考えられ、生成産物であるNH<sub>3</sub>はイオン化されず直接胃上皮細胞に障害を与えるであろう (図5)。また溶菌が胃内でおこれば、遊離したウレアーゼは胃細胞内へも取り込まれるであろう。ウレアーゼは、マクロファージに対してサイトカイン誘導能があることが知られていたが、最近、胃上皮細胞の初代培養や上皮細胞系の培養細胞に対しても同様に、精製ウレ

Parameter	<i>H. pylori</i> 感染期間	
	2週間	6週間
<i>H. pylori</i> levels	low	high
IFN- $\gamma$ levels	high	low
IL-2 levels	high	low
IL-4 levels	low	high
JNK activity	high	low
Avidity of urease-specific T cells	high	low
IL-12 levels	moderate	low
CTL to gp160 after recombinant vaccinia § infection	high	reduced vs. uninfected
Clearance of recombinant vaccinia virus §	high	reduced vs. uninfected

IFN, interferon; IL, Interleukin; CTL, cytotoxic T lymphocyte;  
gp160, エイズウイルス外膜抗原  
§ ネオマイシン耐性遺伝子挿入で attenuate したウイルス

表 1. マウス胃粘膜における *Helicobacter pylori* の初期感染と後期感染での免疫制御機構の変化 (22)

アーゼやUreBタンパクがIL-6およびTNF- $\alpha$ を誘導することが明らかにされた<sup>20)</sup>。また、我々の最近の成績では*H. pylori*感染マウスにおいて初期感染ではTh1型の免疫応答がドミナントになるのに対し、感染後期では胃粘膜上の*H. pylori*菌量が初期に比べ100倍以上に増加することによってウレアーゼなど主要なタンパク抗原へのTh1型の免疫応答は低下して行く。これはTh1細胞でインターロイキン2などのT細胞増殖因子の制御シグナルであるMAPキナーゼの一つJNK (c-jun N-terminal kinase) の抗原刺激による活性誘導が低反応に推移することによりT細胞アナジーに陥ってアポトーシスによる減少が進展するため、その結果、Th2型の免疫応答がドミナントになるというTh型の転換が起こっていることが分かった(表1)<sup>21, 22)</sup>。*H. pylori*感染定着性の違いはその菌株の遺伝子型の違いがひとつの原因であることがわかってきたが、日本など東アジアや他の地域との株のゲノム構造の違いに挿入配列による遺伝子の欠失が関与していることが解明された<sup>23, 24)</sup>。また、最近の教室の研究で*H. pylori*の感染経路は糞口感染によるものが主であり<sup>25)</sup>、腸管のような嫌気環境では増殖能のない球状体となってポリリン酸をエネルギー源として一定時間生息し得ることが分かってきた<sup>26)</sup>(図6)。

現在までの知見から我々は、細胞外ウレアーゼこ

そが、持続感染局所における直接的な病原性を担っていると考えている。一方、細胞内ウレアーゼは、尿素チャンネルUreIの開閉による基質の細胞内流入量の調節、および転写後調節による活性型酵素量の調節というpH依存的な二つの機構によってその活性が調節されており、胃という幅広いpH環境中で*H. pylori*が定着し続けることを可能にしている。また、同菌の感染経路の解明や、胃定着機構のゲノム構造や宿主因子の側からの解明が進んでおり、胃癌発生機序の解明も近いと思われる。一方、除菌療法も保健適用されたことから急速に広まっており、耐性菌の問題が最も深刻な問題となることは明らかであるが、未だ解決する手段を持ち合わせておらず、その解決に向けて精励いたす所存です。今後とも山口医学会の皆様には一層のご指導とご支援を賜りますようお願い申し上げます。

## 謝 辞

研究発表の機会を与えて下さった山口医学会の関係者の皆様、本研究推進の指導をいただいた山口大学名誉教授中澤晶子先生や共同研究者の皆様とくにワシントン大学バーグ博士に感謝申し上げます。

## 文 献

(\*当教室からの報告)

- 1) Thomsen LL, Gavin JB, Tasman-Jones C. Relation of *Helicobacter pylori* to the human gastric mucosa in chronic gastritis of the antrum. *Gut* 1990; **31**: 1230-1236.
- 2) Mobley HLT, Island MD, Hausinger RP. Molecular biology of microbial ureases. *Microbiol Rev* 1995; **59**: 451-480.
- 3) Clyne M, Labigne A, Drumm B. *Helicobacter pylori* requires an acidic environment to survive in the presence of urea. *Infect Immun* 1995; **63**: 1669-1673.
- \*4) Tsuda M, Karita M, Morshed MG, Okita K, Nakazawa T. A urease-negative mutant of *Helicobacter pylori* constructed by allelic exchange mutagenesis lacks the ability to colonize the nude mouse stomach. *Infect Immun* 1994; **62**: 3586-3589.
- 5) De Reuse H, Labigne A, Mengin-Lecreux D. The *Helicobacter pylori ure C* gene codes for phosphoglucosamine mutase. *J Bacteriol* 1997; **179**: 3488-3493.
- 6) Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA, Klenk HP, Gill S, Dougherty BA, Nelson K, Quackenbush J, Zhou L, Kirkness EF, Peterson S, Loftus B, Richardson D, Dodson R, Khalak HG, Glodek A, McKenney K, Fitzgerald LM, Lee N, Adams MD, Hickey EK, Berg DE, Gocayne JD, Utterback TR, Peterson JD, Kelley JM, Cotton MD, Weidman JM, Fujii C, Bowman C, Watthey L, Wallin E, Hayes WS, Borodovsky M, Karp PD, Smith HO, Fraser CM, Venter JC. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; **388**: 539-547.
- \*7) Takeuchi H, Shirai M, Akada JK, Tsuda M, Nakazawa T. Nucleotide sequence and characterization of *cdrA*, a cell division-related gene of *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol* 1998; **180**: 5263-5268.
- 8) Chen YY, Clancy KA, Burne RA. *Streptococcus salivarius urease*: genetic and biochemical characterization and expression in a dental plaque streptococcus. *Infect Immun* 1996; **64**: 585-592.
- 9) Kakimoto S, Sumino Y, Kawahara K, Yamazaki E, Nakatsui I. Purification and characterization of acid urease from *Lactobacillus fermentum*. *Appl Microbiol Biotechnol* 1990; **32**: 538-543.
- 10) Skouloubris S, Thiberge JM, Labigne A, De Reuse H. The *Helicobacter pylori UreI* protein is not involved in urease activity but is essential for bacterial survival *in vivo*. *Infect Immun* 1998; **66**: 4517-4521.
- 11) Weeks DL, Eskandari S, Scott DR, Sachs G. A H<sup>+</sup>-gated urea channel: The link between *Helicobacter pylori* urease and gastric colonization. *Science* 2000; **282**: 482-485.
- 12) Scott DR, Marcus EA, Weeks DL, Lee A, Melchers K, Sachs G. Expression of the *Helicobacter pylori ureI* gene is required for acidic pH activation of cytoplasmic urease. *Infect Immun* 2000; **68**: 470-477, 2000.
- \*13) Akada JK, Shirai M, Takeuchi H, Tsuda M, Nakazawa T. Identification of the urease operon in *Helicobacter pylori* and its control by mRNA decay in response to pH. *Mol Microbiol* 2000; **36**: 1071-1084.
- \*14) Shirai M, Fujinaga R, Akada JK, Nakazawa T. Activation of *Helicobacter pylori ureA* promoter by a hybrid *Escherichia coli-H. pylori rpoD* gene in *E. coli*. *Gene* 1999; **239**: 351-359.
- 15) Grunberg-Manago M. Messenger RNA stability and its role in control of gene expression in bacteria and phages. *Annu Rev Genet* 1999; **33**: 193-227.
- 16) Mobley HLT, Garner RM, Bauefeind P. *Helicobacter pylori* nickel-transport gene *nixA*: synthesis of catalytically active urease in *Escherichia coli* independent of growth conditions. *Mol Microbiol* 1995; **16**: 97-109.
- 17) McGee DJ, May CA, Garner RM, Himpel JM, Mobley HL. Isolation of *Helicobacter pylori* genes that modulate urease activity. *J Bacteriol* 1999; **181**: 2477-2484.
- 18) Bijlsma JJ, Vandenbroucke-Grauls CM, Phadnis

- SH, Kusters JG. Identification of virulence genes of *Helicobacter pylori* by random insertion mutagenesis. *Infect Immun* 1999 ; **67** : 2433 - 2440.
- 19) Phadnis SH, Parlow MH, Levy M, Ilver D, Caulkins CM, Connors JB, Dunn BE. Surface localization of *Helicobacter pylori* urease and a heat shock protein homolog requires bacterial autolysis. *Infect Immun* 1996 ; **64** : 905 - 912.
- 20) Tanahashi T, Kita M, Kodama T, Yamaoka Y, Sawai N, Ohno T, Mitsufuji S, Wei YP, Kashima K, Imanishi J : Cytokine expression and production by purified *Helicobacter pylori* urease in human gastric epithelial cells. *Infect Immun* 2000 ; **68** : 664 - 671.
- \*21) Shirai M, Arichi T, Nakazawa T, Berzofsky JA. Persistent infection by *Helicobacter pylori* down-modulates virus-specific CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cell response and prolongs viral infection. *J Infect Diseases* 1998 ; **177** : 72 - 80.
- \*22) Shirai M, Fujinaga R, Masaki T, Berzofsky JA. Impaired development of HIV-1gp160-specific CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells by a delayed switch from Th1 to Th2 cytokine phenotype in mice with *Helicobacter pylori* infection. *Euro J Immunol* 2001 ; **31** : 516 - 526.
- \*23) Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Velapatino B, Su W, Pan Z, Garcia C, Hernandez V, Valdez Y, Mistry RS, Gilman RH, Yuan Y, Gao H, Alarcon T, Lopez-Brea M, Balakrish Nair G, Chowdhury A, Datta S, Shirai M, Nakazawa T, Ally R, Segal I, Wong BC, Lam SK, Olfat FO, Boren T, Engstrand L, Torres O, Schneider R, Thomas JE, Czinn S, Berg DE. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. *J Bacteriol* 2000 ; **182** : 3210 - 3218.
- \*24) Kersulyte D, Mukhopadhyay AK, Shirai M, Nakazawa T, Berg DE. Functional organization and insertion specificity of IS607, a chimeric element of *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol* 2000 ; **182** : 5300 - 5308.
- \*25) Yoshimatsu T, Shirai M, Nagata K, Okita K, Nakazawa T. Transmission of *Helicobacter pylori* from Challenged to Non-challenged Nude Mice Kept in a Single Cage. *Digest Dis Science* 2000 ; **45** : 1747 - 1753.
- \*26) Shirai M, Kakada J, Shibata K, Morshed MG, Matsushita T, Nakazawa T. Accumulation of polyphosphate granules in *H. pylori* cells under anaerobic conditions. *J Med Microbiol* ; **49** : 513 - 519.

## Transcriptional Regulation of the Urease Operon in *Helicobacter pylori* in Response to pH and Mechanisms of Stable Colonization in the Stomach.

Mutsunori SHIRAI

*Department of Microbiology, and Reproductive, Pediatric and Infectious Science,  
Yamaguchi University School of Medicine,  
Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

### SUMMARY

*Helicobacter pylori* is known to colonize in the human stomach by neutralizing acidic condition with urease activity. The effect of acid on the transcription of the urease operon was investigated to determine whether *H. pylori* has a novel mechanism under such conditions. We investigated the transcription of the urease gene cluster ureABIEFGH in *Helicobacter pylori* to determine the regulation of gene expression of the highly produced enzyme urease. Northern blot hybridization analysis demonstrated that cells of the wild-type strain grown in an ordinary broth had transcripts of ureAB, ureABI, ureI, ureIE' and ure'FGH, but cells of a ureI-disrupted mutant had only the ureAB transcript. When the wild-type cells were exposed to pH 8 for 30 min, very little mRNA was detected. However, when exposed to pH 6, a large amount of the ureIE" transcript, which was longer than the ureIE' transcript, together with the additional transcripts ureABIEFGH and ure' EFGH were detected. Rifampicin addition experiments demonstrated that urease mRNAs, and the ureIE' transcripts in particular, are more stable at pH 5.5 than at pH 7. In accord with these results, urease activity in the crude cell extract of the pH 5.5 culture was twice as much as that of the pH 7 culture, although the amounts of UreA and UreB detected by immunoblot analysis were similar. The transcription start point of ureI was identified by primer extension using a ureA promoter-deleted mutant, and a consensus sequence of RpoD-RNA polymerase was found in the ureI promoter. The 3' end of the ureIE" mRNA, determined using S1 nuclease mapping, revealed that the transcript is able to cover the majority of the ureE open reading frame (ORF) that might be sufficient for UreE activity. Based on the above results, we conclude that the urease gene cluster of *H. pylori* consists of two operons, ureAB and ureIEFGH, and that primary transcripts of the latter as well as the read-through transcript, ureABIEFGH, are cleaved to produce several species of mRNA. It has been suggested that the ureIEFGH operon is regulated post-transcriptionally by mRNA decay in response to environmental pH. We are tempted to speculate that the ureE" transcript present in acidic pH may contribute to produce an active product that can proceed the nickel incorporation to the active centre, the final step of urease biosynthesis.

On the other hand, Th1 and Th2 cells play a central role in immunoregulation during infection. We show that *H. pylori* induces Th1 cytokine responses early (2 weeks) but predominantly Th2 responses later (6 weeks) in infection. The switch is principally mediated by urease-specific CD4(+) T cells, and correlates with a loss of urease-specific high-avidity JNK(+) Th1 and gain of low-avidity JNK(-) (possibly Th2) cells at the later stage of infection, concomitant with a 100-fold higher colonization level of *H. pylori* at 6 weeks than at 2



weeks that might tolerize high-avidity Th1 cells. Furthermore, differentiation of HIV gp160-specific CD4(+) Th and CD8(+) cytotoxic T lymphocytes (CTL) into effector cells is impaired in 6-week *H. pylori*-infected mice immunized with vaccinia expressing gp160, and serum IL-12 stimulated by vaccinia infection is barely detectable. Adoptive transfer of urease-specific Th2 cells to mice infected only with gp160-expressing vaccinia abrogates Th1 polarization of the gp120 response, down-modulates virus-specific CTL responses, and delays virus clearance. Therefore, the *H. pylori* urease-mediated immunoregulation in the switch from JNK(+) Th1 to JNK(-) Th2 phenotype, and the preceding low IL-12 response, are likely critical steps in the impairment of antiviral immunity. Other some novel mechanisms of *H.pylori* colonization and the strain diversity which we obtained were described and discussed in the text.