

腸内フローラの変化と慢性疾患の世界的な流行

Martin J. Blaser 医学博士
ニューヨーク大学医学研究科
New York NY 10016 USA

略歴：1948年、ニューヨークに生まれる。1969年にペンシルベニア大学（学士）、1973年にニューヨーク大学医学研究科を卒業。その後、ヴァンダービルト大学感染症部門の部門長（1989年～2000年）、ニューヨーク大学医学研究科の研究科長（2000～2012年）を歴任。現在は、ニューヨーク大学医学研究科のトランスレーショナル・メディスン教授（Singer Professor of Medicine）および微生物学教授を務めるかたわら、同大学のヒト細菌叢プロジェクトを率いている。

主要研究分野：ヒト消化管内に持続定着するカンピロバクター菌やヘリコバクター・ピロリ菌をはじめとする病原菌との相互関係を解き明かすことを主要テーマとしている。また、これをモデルとして常在細菌叢と宿主との関係性についても追究をおこなっている。特に、ヒト細菌叢と健康、および喘息、肥満、糖尿病、アレルギーなどの重要疾患の間にある繋がりを解明すべく、精力的に研究を進めている。28件のアメリカ特許を保有し、550以上の原著論文を執筆。最近、一般読者を対象とした書籍「失われていく、我々の内なる細菌」を出版。**栄誉：**米国感染症学会会長。NCI（全米癌研究所）科学顧問委員会委員長。NIH（アメリカ国立衛生研究所）臨床研究諮問委員会委員長。米国医学研究所および米国芸術科学アカデミー会員に選出。癌疫学研究への功績につきAACR-ACS（米国癌学会－アメリカ癌協会）賞を受賞。IDSA（米国感染症学会）よりアレクサンダー・フレミング賞を受賞。

要約：近年の研究により、腸内細菌叢がヒトの免疫、代謝、認知機能などの健康に関与することが示唆されつつある。一方で我々は、なぜ肥満、喘息、若年性糖尿病、炎症性腸疾患、食物アレルギーなどの疾患が、第二次世界大戦以降、実質的に同じタイミングで拡大を続けている理由を理解する必要がある。こうした流行疾患の原因を紐解くためには、ヒト腸内細菌叢について3つの観点から考えることが重要である。1つ目は、細菌叢の主要な構成が数百年以上も前より垂直伝播を続けていること、2つ目は、腸内細菌叢が発達する最もダイナミックな時期が幼年期であること、そして3つ目は、腸内細菌叢と宿主間の相互作用がバランスの取れた形へと進化したことにより、細菌が数年もしくは数十年間にわたって腸内に持続定着する能力を得た可能性が高いということである。特に先の世界大戦以降、ヒトの健康管理法は根底から大きな変化を遂げた。私は、本変化に伴い、先祖代々伝播してきた持続定着能を有する細菌（通常は幼年期に獲得される）が数世代にわたって累積的に消失したことで、前述の流行疾患が促進されていると

考えている。なかでも、多世代にわたり利用の広まった抗生物質は、腸内細菌叢に選択的もしくは意図せぬ効果を及ぼし、その消失を促す最たる原因となっていると推察している。抗生物質の利用は、世界中の人々に影響を与えるのに十分なレベルにまで達しており、これに伴って腸内細菌叢の回復能が備わっていない小さな子供や、罹患体質者への暴露も高まっている。

数々の疫学試験により蓄積された観測データは、上述の仮説を裏付けている。本仮説をより深く検証するため、我々は、幼年期に抗生物質を投与もしくは投与しなかったマウスを用いた一連の実験をおこない、抗生物質が腸内細菌叢、代謝および免疫に及ぼす影響を評価した。肥満という視点からの主要な結果として、抗生物質の投与により腸内菌叢が攪乱され、これによって食事成分の生体への影響が増強される可能性があることが示された。また、成長発育の重要な時期である幼年期における本影響は、たとえ一過的であっても、その後の宿主の成長に長期的な影響をもたらすことが明らかとなった。これと並行もしくは関連して得られた試験結果は、更に、抗生物質への暴露に起因する腸内菌叢の攪乱が、正常な免疫系の発達に対しても必要十分に影響を及ぼすことを示していた。そして、こうした腸内菌叢および健康への影響は、次の世代へと垂直伝播していた。

以上の「失われていく腸内細菌叢」仮説は、未来の世代の健康改善、特に疾患予防のための、実現可能な対策作りへと繋がる。我々は、先祖代々受け継いできた腸内細菌叢がこれまで以上に破壊されることを防ぐ一方、失われてきた有益な腸内細菌を取り戻すための方法を講じていく必要がある。

参考文献

- 1) Blaser MJ. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Reports* 2006 ; 7 : 956-960.
- 2) Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7:887-894. [PMID: 19898491]
- 3) Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methe BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D, Raju K, Teitler I, Li H, Alekseyenko AV, Blaser, MJ. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012 ; 488 : 621-626. [PMID : 22914093]
- 4) Cox LM, Cho I, Young SA, Anderson WHK, Waters BJ, Hung SC, Gao Z, Mahana D, Bihan M, Alekseyenko AV, Methe B, Blaser MJ. The non-fermentable dietary fiber hydroxypropyl methylcellulose modulates intestinal

- microbiota. *FASEB J* 2013 ; 27 : 692-702. [PMID : 23154883]
- 5) Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, Kim S, Li H, Gao Z, Mahana D, Zarate Rodriguez JG, Rogers AB, Robine N, Loke P, Blaser MJ. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014 ; 158 : 705-721.
 - 6) Nobel YR, Cox LM, Kirigin FF, Bokulich NA, Yamanishi S, Teitler I, Chung J, Sohn J, Barber C, Goldfarb DS, Raju K, Abubucker S, Zhou Y, Ruiz VE, Li H, Mitreva M, Alekseyenko AV, Weinstock GM, Sodergren E, Blaser MJ. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment. *Nature Communications* 2015 ; 6 : 7486. doi : 10.1038/ncomms8486.
 - 7) Mahana D, Trent CM, Kurtz Z, Bokulich NA, Battaglia T, Chung J, Muller CL, Li H, Bonneau RA, Blaser MJ. Antibiotic perturbation of the murine gut microbiome enhances the adiposity, insulin resistance, and liver disease associated with high-fat diet. *Genome Medicine* 2016 ; 8 : 48.
 - 8) Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, Lieber A, Wu F, Perez-Perez GI, Chen Y, Schweizer W, Zheng X, Contreras M, Dominguez-Bello MG, Blaser MJ. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science Translational Medicine* 2016 ; 8 (343) : 343ra82. doi : 10.1126/scitranslmed.aad7121.
 - 9) Livanos AE, Greiner TU, Vangay P, Pathmasiri W, Stewart D, McRitchie S, Li H, Chung J, Sohn J, Kim S, Gao Z, Barber C, Kim J, Ng S, Rogers AB, Sumner S, Zhang X-S, Cadwell K, Knights D, Alekseyenko A, Backhed F, Blaser MJ. Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice. *Nature Microbiology* 2016 ; 1 : 16140. doi : 10.1038/nmicrobiol.2016.140.
 - 10) Ruiz VE, Battaglia T, Kurtz ZD, Bijnens L, Ou A, Engstrand I, Zheng X, Iizumi T, Mullins BJ, Müller CL, Cadwell K, Bonneau R, Perez Perez GI, Blaser MJ. A single early-in-life macrolide course has lasting effects on murine microbial network topology and immunity. *Nature Communications* 2017 ; in press.

The Theory of Disappearing Microbiota and the Worldwide Epidemics of Chronic Diseases

Martin J. Blaser, MD
New York University School of Medicine
New York NY 10016 USA

Brief curriculum vitae : Born in New York (1948) . Graduated from the University of Pennsylvania (BA, 1969), and NYU School of Medicine (1973). Served as Director, Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University (1989-2000). Chair, Department of Medicine, NYU (2000-2012). Currently he serves as the Singer Professor of Medicine, Professor of Microbiology, and Director of the Human Microbiome Program at the NYU School of Medicine.

Major Fields of Studies : He has been studying the relationships we have with our persistently colonizing bacteria, including *Campylobacter* species and *Helicobacter pylori*, which also are model systems for understanding the interactions of residential bacteria with their hosts. He has been actively studying the relationship of the human microbiome with health and important diseases as asthma, obesity, diabetes, and allergies. He holds 28 U.S. patents, and has authored over 550 original articles. Recently, he wrote *Missing Microbes*, a book targeted to general audiences.

Honors : President of the Infectious Diseases Society of America, Chair of the Board of Scientific Counselors of the National Cancer Institute, and Chair of the Advisory Board for Clinical Research of the NIH, elected to the National Academy of Medicine and the American Academy for Arts and Sciences, AACR-ACS Award for Research Excellence In Cancer Epidemiology, Alexander Fleming Award from IDSA.

Abstract : Recent studies have implicated the intestinal microbiota in aspects of human health including immunity, metabolism, and cognition. However, we need to understand why there have been essentially parallel epidemics of obesity, asthma, juvenile diabetes, and inflammatory bowel disease, and food allergies among other disorders, since World War II ? To understand these epidemics, it is important to consider three concepts about the human microbiome : i. we have had vertical transmission of its major components for millions of years ; ii, the most dynamic period of microbiome development is early life ; iii, a model of co-evolved equilibrium interactions between microbiota and host best explain microbial persistence over years and decades. Because of fundamental changes in human health practices, especially since WW II , I have pos-

tulated that there has been a progressive and cumulative multi-generational disappearance of the ancestral and persistent human microbiota, usually acquired early in life, which is fueling these epidemics. As the single most important, I implicate the now multi-generational and widespread exposure of humans to antibiotics as being sufficient in terms of : their power to cause these changes due to their selective and unintended effects on the microbiota ; their cumulative and increasing distribution to affect populations throughout the world ; in conjunction with exposure of young children lacking resilience of microbial communities and in whom the disease diatheses are developing.

Substantial observational data from epidemiological studies support this hypothesis. To further test the hypotheses, we have performed a series of experimental studies in mice, exposed or not to early life antibiotics to assess the effects on microbiome, metabolism, and immunity. With regard to obesity, the major findings indicate that antibiotics are sufficient to perturb the microbiota, that the effects may synergize with dietary exposures, that perturbing the microbiota, even transiently, during a critical early life window of development can have long-term consequences. A parallel and synergistic body of evidence shows that the antibiotic-altered microbiota can affect normal immunological development, that the altered microbiota are both necessary and sufficient for the effects, and that the effects on both microbiota and disease can be passed vertically to the next generation.

The disappearing microbiota hypothesis leads to actionable steps to improve human health and to specifically prevent disease development in future human generations. We must take steps to avoid further destruction of the integrity of our ancestral microbiome, and to develop the means for restoring the key members of the beneficial microbiota that we have lost.

References

- 1) Blaser MJ. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Reports* 2006 ; 7 : 956-960.
- 2) Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nature Reviews Microbiology*. 2009;7:887-894. [PMID: 19898491]
- 3) Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methe BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D,

- Raju K, Teitler I, Li H, Alekseyenko AV, Blaser, MJ. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature* 2012 ; 488 : 621-626. [PMID : 22914093]
- 4) Cox LM, Cho I, Young SA, Anderson WHK, Waters BJ, Hung SC, Gao Z, Mahana D, Bihan M, Alekseyenko AV, Methe B, Blaser MJ. The non-fermentable dietary fiber hydroxypropyl methylcellulose modulates intestinal microbiota. *FASEB J* 2013 ; 27 : 692-702. [PMID : 23154883]
 - 5) Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, Kim S, Li H, Gao Z, Mahana D, Zarate Rodriguez JG, Rogers AB, Robine N, Loke P, Blaser MJ. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell* 2014 ; 158 : 705-721.
 - 6) Nobel YR, Cox LM, Kirigin FF, Bokulich NA, Yamanishi S, Teitler I, Chung J, Sohn J, Barber C, Goldfarb DS, Raju K, Abubucker S, Zhou Y, Ruiz VE, Li H, Mitreva M, Alekseyenko AV, Weinstock GM, Sodergren E, Blaser MJ. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment. *Nature Communications* 2015 ; 6 : 7486. doi : 10.1038/ncomms8486.
 - 7) Mahana D, Trent CM, Kurtz Z, Bokulich NA, Battaglia T, Chung J, Muller CL, Li H, Bonneau RA, Blaser MJ. Antibiotic perturbation of the murine gut microbiome enhances the adiposity, insulin resistance, and liver disease associated with high-fat diet. *Genome Medicine* 2016 ; 8 : 48.
 - 8) Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, Lieber A, Wu F, Perez-Perez GI, Chen Y, Schweizer W, Zheng X, Contreras M, Dominguez-Bello MG, Blaser MJ. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Science Translational Medicine* 2016 ; 8 (343) : 343ra82. doi : 10.1126/scitranslmed.aad7121.
 - 9) Livanos AE, Greiner TU, Vangay P, Pathmasiri W, Stewart D, McRitchie S, Li H, Chung J, Sohn J, Kim S, Gao Z, Barber C, Kim J, Ng S, Rogers AB, Sumner S, Zhang X-S, Cadwell K, Knights D, Alekseyenko A, Backhed F, Blaser MJ. Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice. *Nature Microbiology* 2016 ; 1 : 16140. doi : 10.1038/nmicrobiol.2016.140.
 - 10) Ruiz VE, Battaglia T, Kurtz ZD, Bijmens L, Ou A, Engstrand I, Zheng X, Iizumi T, Mullins BJ, Müller CL, Cadwell K, Bonneau R, Perez Perez GI, Blaser MJ. A single early-in-life macrolide course has lasting effects on murine microbial network topology and immunity. *Nature Communications* 2017 ; in press.