

ヒトの健康と疾患における関連因子としての腸内フローラのレジリエンス

Philip Rosenstiel

シュレースヴィヒ＝ホルシュタイン大学病院 ドイツ

所在地

キール、ドイツ

略歴

1973年、ドイツ・デュッセルドルフ生まれ。ドイツ学術交流会（Studienstiftung des Deutschen Volkes）の奨学金を受けて、1994年から2001年まで、キール大学および米国ボストンのタフツ大学にて医学を学ぶ。2003年、キール大学にて神経解剖学の博士論文を「最優等 (summa cum laude)」で修了。2001年から2006年まで、キール大学病院にて内科の臨床研修を受ける。2001年から2005年まで、キール大学臨床分子生物学研究所にてポスドク研究員、後に研究グループリーダーを務める。2005年から2007年まで、ベルリンのマックス・プランク分子遺伝学研究所にてフェローシップを受ける。2007年、キール大学にて分子医学の教授（W2）に就任。2012年より臨床分子生物学研究所の所長、2016年よりキール大学にて臨床分子生物学の教授および主任教授（W3）を務める。

主な研究分野

Rosenstiel 研究グループは、宿主とマイクロバイオームの相互作用の分子メカニズムと、それが慢性炎症性疾患に与える影響に焦点を当てている。この学際的な研究は、微生物因子および宿主因子が健康と疾患をどのように形成するかを理解するために、遺伝学、免疫学、エピジェネティクス、システム生物学を統合している。特に腸内フローラ（腸内細菌叢）のレジリエンスとその安定性・破綻が炎症性腸疾患（IBD）などの免疫関連疾患の感受性にどう影響するかに関心を持っている。研究では、腸内細菌叢の宿主遺伝的制御因子や、抗生物質や食事の変化などの環境ストレス下での健康またはディスバイオシスに関連する微生物の特徴を調査している。微生物代謝物や環境シグナルが宿主のエピゲノムや転写ネットワークに与える影響を研究し、免疫寛容、炎症、代謝調節に関する知見を得ている。臨床試験を含む応用研究にも重点を置いている。

受賞歴・栄誉

- ・シュレースヴィヒ＝ホルシュタイン卓越教授（2017年）
- ・クラリベイト・アナリティクス「Highly Cited Researcher（クロスフィールド）」選出（2023年）
- ・EU H2020 SYSCID、PerPrevCID、BMBF ネットワーク iTREAT など、ドイツおよび欧州の主要研究コンソーシアムの代表
- ・国際ヒトエピゲノムコンソーシアム運営委員会メンバー（2017年～）
- ・キール大学医学部 研究担当学部長（2022年～）

要旨

腸内細菌叢は、個人ごとに異なり、生涯を通じて環境要因や宿主因子の影響を受けて変化する、複雑かつ適応的な生態系である。微生物群集の生理的变化は、日内での変化から加齢による変化まで、幅広い時間軸にわたって起こる。食事の変化、抗生物質、感染症などの外的ストレスに常にさらされながらも、微生物群集は構成的・機能的な平衡を保っており、これはレジリエンス機構によって支えられている。このレジリエンスは、宿主と微生物のバランスを維持し、炎症性腸疾患（IBD）や代謝障害などのディスバイオシス関連疾患から守るために不可欠である。一方で、レジリエンスを持つがディスバイオシス状態にある腸内細菌叢は、疾患の発症や進行の原因となる可能性がある。

マイクロバイオータのレジリエンスは、微生物の多様性、キーストーン種、微生物間の協力や競争など、複数の因子に依存している。クオラムセンシング、栄養要求性、機能的冗長性、宿主による選択といったメカニズムが、群集の攪乱からの回復を可能にする。宿主とマイクロバイオータの相互作用（特に免疫系によって制御されるもの）は、抗生物質治療、栄養不良、妊娠などの生活史イベントに関連する特定の攪乱に対して、腸内環境が一時的または持続的に適応する上で極めて重要な役割を果たす。

本講演では、腸内細菌叢のレジリエンスに関する最新の概念とメカニズム、評価ツール（例：代謝モデリング）、および IBD や加齢に焦点を当てたヒトの健康への影響について紹介する。また、疾患予防および長期的な健康維持を目的とした、食事の調整やマイクロバイオータを標的とした治療を含む、微生物レジリエンスを促進するための戦略についても取り上げる。

Resilience of the Intestinal Microbiota as a Key Factor for Human Health and Disease

Philip Rosenstiel

University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Germany

City, Country

Kiel, Germany

Brief curriculum vitae

Born in Düsseldorf, Germany (1973). Studied Medicine at Kiel University and Tufts University, Boston, USA (1994–2001), supported by a scholarship from the Studienstiftung des Deutschen Volkes. Completed doctoral thesis in neuroanatomy at Kiel University with summa cum laude honors in 2003. Postgraduate clinical training in Internal Medicine at the University Hospital Kiel (2001–2006). Postdoctoral fellow and later group leader at the Institute of Clinical Molecular Biology, Kiel University (2001–2005), with a fellowship at the Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin (2005–2007). Appointed Professor of Molecular Medicine (W2) at Kiel University in 2007. Since 2012, Director of the Institute of Clinical Molecular Biology and, since 2016, Professor and Chair of Clinical Molecular Biology (W3), Kiel University.

Major Fields of Study

The Rosenstiel group focuses on molecular mechanisms of host-microbiome interactions and their role in chronic inflammatory diseases. The interdisciplinary work integrates genetics, immunology, epigenetics, and systems biology to understand how microbial and host factors shape health and disease. A key area of interest is the resilience of the gut microbiota and how its stability or disruption influences susceptibility to immune-mediated conditions such as inflammatory bowel disease (IBD). His research investigates both host genetic regulators of the microbiota and microbial signatures associated with health or dysbiosis under environmental stressors like antibiotics or dietary changes. The group studies how microbial metabolites and environmental signals impact the host epigenome and transcriptional networks, influencing immune tolerance, inflammation, and metabolic regulation with a strong emphasis on translational applications including clinical trials.

Prizes and Honors

- Schleswig-Holstein Excellence Chair (2017)
- Highly Cited Researcher (Cross Field), Clarivate Analytics (2023)
- Speaker of major German and European research consortia, including the EU H2020 SYSCID, PerPrevCID and BMBF Network iTREAT
- Member of the International Human Epigenome Consortium Steering Board (since 2017)
- Dean for Research, Medical Faculty, University Hospital Schleswig-Holstein (since 2022)

Abstract

The intestinal microbiota is a complex and adaptive ecosystem that varies between individuals and changes throughout life, influenced by both environmental cues and host factors. Physiological changes in microbial communities occur across temporal scales from diurnal oscillations to ageing-associated trajectories. Despite constant exposure to external challenges, such as dietary shifts, antibiotics, and infections, microbial communities are characterized by compositional and functional equilibria, governed by resilience mechanisms. This resilience is essential for sustaining a balanced host-microbe interface and protecting against dysbiosis-related conditions, including inflammatory bowel disease (IBD) and metabolic disorders. Conversely, a resilient, but dysbiotic microbiota may contribute to disease manifestation and progression.

Microbiota resilience depends on multiple factors, including microbial diversity, keystone species, and inter-microbial interactions such as cooperation and competition. Mechanisms like quorum sensing, auxotrophies, functional redundancy and host selection enable communities to recover from disruption. Host-microbiota interactions, particularly those governed by the immune system, play a pivotal role in transient or stable adaptation to specific perturbations related to life-history events, such as antibiotic treatment, malnutrition or pregnancy.

In this talk, I will discuss current concepts and mechanisms of microbiota resilience, tools for assessment, e.g. metabolic modelling, and its implications for human health, with a focus on IBD and ageing. I will also highlight strategies aimed at promoting microbial resilience including dietary modulation, and targeted microbiome therapies for disease prevention and long-term health maintenance.