



シリーズ 腸内細菌叢「入門から臨床まで」

感染防御における腸内細菌叢の役割と 抗菌薬が及ぼす影響

Gut Microbiota in Host Defense: Roles and Disruption by Antibiotics

ふる いち むね ひろ
古 市 宗 弘
Munehiro FURUICHI

はじめに

ヒトの腸管内には約 1,000 種、総数は約 100 兆個に達すると推定される腸内細菌が常在している。この数はヒトの細胞数（約 30 兆個）を大きく上回り、さらに腸内細菌が保有する遺伝子数はヒト自身の遺伝子数の 100 倍以上に及ぶと考えられている^{1,2)}。こうした豊富な遺伝資源によって、腸内細菌はヒト自身が持ち得ない多彩な機能を担い、栄養素の消化・代謝、免疫系の調節、感染防御などに深く関与することで「共生」している。

共生している腸内細菌叢のバランスが崩れる状態は「Dysbiosis」と呼ばれ、炎症性腸疾患や代謝異常、アレルギー・自己免疫疾患など、さまざまな病態との関連が指摘されている。Dysbiosis を誘発する因子は多岐にわたるが、なかでも抗菌薬の使用は最も強く腸内細菌叢を攪乱する要因の一つである。抗菌薬は細菌感染症の治療において不可欠であり、これまでに数多くの命を救ってきた。しかしその一方で、抗菌薬投与は腸内細菌叢の構成や機能を大きく変化させ、短期的のみならず長期的にも有害な影響をもたらすことが明らかになりつつある。

本稿では、腸内細菌叢が担う感染防御メカニズム、特に Colonization resistance の仕組みを概説し、抗菌薬が腸内細菌叢に及ぼす影響について理解を深めたい。

I. 感染防御における腸内細菌叢の役割

腸内細菌叢が担う重要な機能の一つが Colonization resistance である。本機能は、正常な腸内細菌叢が

病原菌や耐性菌など有害微生物の腸管内への定着・増殖を阻止する働きである。*Clostridioides difficile* 感染症は、Colonization resistance が破綻した典型例であり、抗菌薬投与によって正常腸内細菌叢が攪乱・減少すると、Colonization resistance の機能が失われる。その結果、病原性を持った *C. difficile* が増殖し、産生された毒素による腸炎を引き起こす。*C. difficile* に限らず、大腸菌や *Klebsiella* 属、腸球菌なども通常は Colonization resistance により増殖が抑制されているが、腸内細菌叢のバランスが崩れると容易に保菌状態となり、腸管内で増殖する。こうした菌の消化管内での増殖は、その後の感染源（リザーバー）となる³⁾。正常腸内細菌叢が Colonization resistance を発揮するメカニズムは多岐にわたり、以下に示す例はその一部に過ぎない。

1. 栄養の競合

栄養の競合は、病原微生物にとって必須の炭素源やアミノ酸、鉄・亜鉛・マンガンなどの金属イオンといった栄養素を共生細菌が先に消費することで病原微生物の増殖を抑制する Colonization resistance の主要メカニズムである。複数の研究により、正常な腸内細菌叢を構成する共生細菌同士が協調して病原菌の栄養を枯渇させる効果が示されている。

健常者の糞便から分離された 18 種類の共生細菌は、グルコン酸をはじめとする多様な炭素源を効果的に利用し、*Klebsiella pneumoniae* の増殖を抑制した⁴⁾。また、共生細菌として同定された *K. oxytoca* は病原性 *K. pneumoniae* よりも多種類の炭素源を利用可能であり、他の共生細菌と協働することでより強い抑制力を発揮する⁵⁾。さらに共生細菌としての病原性のない大腸菌は、腸管内でガラクトースを

消費することにより *Salmonella Typhimurium* の増殖を抑制するが、Lachnospiraceae 科の共生細菌が共存することで Colonization resistance の効果は十分に発揮される⁶⁾。

これまでに示した炭素源を中心とした競合例に加え、鉄・亜鉛・マンガンなどの微量元素の奪い合いも Colonization resistance においては重要である⁷⁾。共生菌がこれらの金属イオンを効率的に取り込むことで、病原微生物は生存に必須な栄養を獲得できず増殖が抑制される。総じて、栄養競合による資源の先取りは腸内細菌叢による病原菌制御において重要な役割を果たしている。

2. 代謝産物による抑制

共生細菌の代謝産物には、病原体の増殖を直接抑制する役割をもつものがある。正常な腸内細菌叢は食物繊維を分解して酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸 (SCFA) を産生する。腸管内容物が酸性環境かつ十分な SCFA 濃度に保たれている場合には、大腸菌や *Klebsiella* などのグラム陰性の腸内細菌科細菌の増殖が抑制される³⁾。また、胆汁酸も重要な抗菌作用をもつ代謝産物である。胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成されるステロイド化合物で、一次胆汁酸 (コール酸、ケノデオキシコール酸) は小腸に分泌後、腸内細菌によって二次胆汁酸に代謝される。胆汁酸は細菌の細胞膜を傷害し、特にグラム陽性菌に対して強い抗菌効果を発揮するため、マッコンキー培地や DHL 培地などのグラム陰性菌用の選択培地には胆汁酸が添加されている。腸内の共生細菌によって受ける代謝により、二次胆汁酸にはさまざまな種類が存在するが、二次胆汁酸の種類によって抗菌作用も異なる。最近の研究では、百寿者の便中に多く含まれる二次胆汁酸のひとつであるイソアロリトコール酸 (IsoalloLCA) が、極めて低濃度でも *C. difficile* の増殖を抑制することが確認された。この IsoalloLCA は *Parabacteroides merdae* や、*Odoribacter laneus* などの一部の共生細菌のみが合成酵素を持っており、病原性グラム陽性菌の排除を通じて健康な腸内環境を維持している可能性がある⁸⁾。

3. 抗菌物質の産生

細菌が産生する抗菌ペプチドの存在も知られており、バクテリオシンと呼ばれている⁹⁾。バクテリオ

シンという用語は総称であり、さまざまな細菌が産生し、構造や作用は多岐にわたる。

例えば、腸内の共生細菌の一種である *Blautia producta* が産生する Lantibiotic は、食品保存料として用いられる Nisin-A と類似した抗菌ペプチドであるが、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の増殖を直接的に抑制する。さらに腸内共生細菌への影響が比較的少なく選択的にも働く。実際、ヒト腸管内での Lantibiotic 遺伝子量は、VRE の菌量と相関しており、腸内環境における Colonization resistance に寄与していることが示唆される^{10, 11)}。

また、健康なヒトの腸内には大腸菌が存在するが、多くは病原性を持たない共生細菌としての大腸菌であり、その量も腸内細菌全体の 1% 程度である^{12, 13)}。それらの共生細菌である大腸菌が産生する Colicin や Microcin といった抗菌ペプチドは、腸管出血性大腸菌 O157:H7 やサルモネラ属などの近縁種の病原菌の増殖を抑制する作用が知られている^{14, 15)}。

4. 直接接触による阻害

直接的な細胞間の接触時に、隣接細胞に毒性エフェクターを注入し、競合相手を排除する機構も備えている。グラム陰性菌が代表的に持つ Type VI Secretion System (T6SS) や Contact-Dependent Inhibition (CDI) は、その典型例である。

T6SS は、収縮可能なファージ尾部様の鞘-管構造からなるナノマシンであり、毒性エフェクターを隣接する細菌や真核細胞へ直接注入する。このシステムは、膜複合体 (TssJLM)、基盤プレート (TssEFGK)、VgrG-PAAR スパイク、Hcp チューブ、TssBC シースなどから構成され、鞘の収縮によってエフェクターを標的細胞に射出する仕組みとなっている^{16, 17)}。その構造は、まるで細胞膜に設置されたシリンジが隣接細胞へ内容物を注入するかのようである (図 1)。T6SS が運ぶ毒性エフェクターの種類は多様で、細胞壁ペプチドグリカンを標的とするアミダーゼやムラミダーゼ、細胞膜脂質を分解するホスホリパーゼ、DNA や RNA を分解する DNase や RNase などがあり、標的分子や生物種に応じて多様な毒性・機能を発揮する。これにより、抗菌作用のみならず、抗真核作用や抗真菌作用なども示す^{16, 17)}。

CDI も類似した接触依存型の阻害機構であり、CdiB/CdiA の二成分分泌装置を介して、抑制菌か

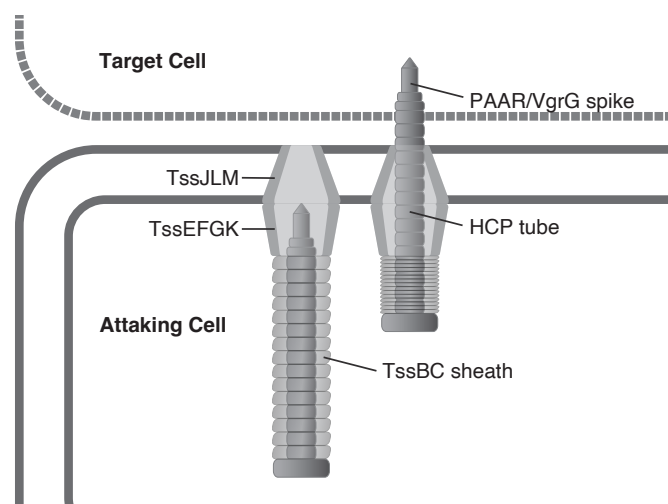


図1 T6SSの模式図

T6SSは、収縮性の鞘-管構造を持つ細菌のナノマシンである。鞘（TssBC）の収縮によって内側のHcpチューブとVgrG-PAARスパイクが標的細胞へ押し出され、毒性エフェクターを隣接する細菌や真核細胞へ直接注入する。

ら標的菌へC末端毒素領域（CdiA-CT）を注入する。CdiA-CTはDNase、RNase、膜貫通型ポア形成など多様な活性を持ち、標的菌の核酸分解や膜透過性亢進を介して増殖を抑制する¹⁸⁾。

さらに、T6SSやCDIはいずれも攻撃用ナノマシンである一方で、自己や同種菌を傷つけないための自己防御機構も備える。各毒性エフェクターに対応した免疫タンパク質を自身の細胞内で同時に産生することで、自らの毒性エフェクターを無効化し、競合相手のみを選択的に排除することができる。

5. 宿主を介した間接的作用

腸内細菌は病原体を直接攻撃するのではなく、宿主の防御システムを活性化・強化することで間接的に病原体の定着を阻止する機構を備えている。

腸上皮細胞や杯細胞を刺激してムチン（MUC2など）の分泌を促進し、腸上皮の粘液層を増厚させることで病原体と上皮細胞の直接接触を防ぎ、タイトジャンクションタンパク質の発現・局在を制御して上皮細胞間結合を強固化し、上皮透過性および炎症を低減して構造的・機能的バリアを向上させる¹⁹⁾。さらに、腸内細菌の刺激によりパネート細胞で産生されるRegIII γ などの抗菌ペプチドは、グラム陽性菌の細胞壁ペプチドグリカンを経験的とし、抗菌薬投与後に細菌叢が減少するとRegIII γ 発現が低下してバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）が増殖しやすくなる

ことが報告されている²⁰⁾。また、定着した腸内細菌の抗原を認識したB細胞が分泌型IgAを産生することで、菌体の付着・浸潤を防ぐ第一線の免疫バリアを形成する²¹⁻²³⁾。加えて、腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸（酪酸、酢酸、プロピオン酸）は宿主免疫を調節し、特に酪酸は制御性T細胞（Treg）への分化を誘導して過剰な炎症を抑制することで腸管の免疫恒常性を維持する^{24, 25)}。これら物理的バリアの強化、抗菌性分子の誘導、代謝産物による免疫調節などを通じて、腸内細菌は宿主自身の防御機構を底上げし、間接的に病原体の侵入と定着を阻止している。

6. 酸素の競合

腸内細菌叢が低酸素環境を確立・維持することも、病原性通性嫌気性菌の増殖抑制に大きく寄与している。多くの腸内細菌は、酸素存在下で生存できない偏性嫌気性菌であるのに対し、大腸菌や*Klebsiella*、*Salmonella*などの病原性通性嫌気性菌は、酸素下では好気呼吸を、酸素欠乏下では嫌気呼吸を行い両環境に適応する。しかし、偏性嫌気性菌が優勢になると酪酸などの短鎖脂肪酸を産生し、これが腸上皮細胞の好気呼吸を促進して腸管表面の酸素消費を増大させる結果、局所の酸素濃度が低下する²⁶⁾（図2）。さらに、残存する微量の酸素を共生する通性嫌気性菌同士で競合的に取り合うことで、病原性通性嫌気性菌は一層増殖を抑えられる²⁷⁾。

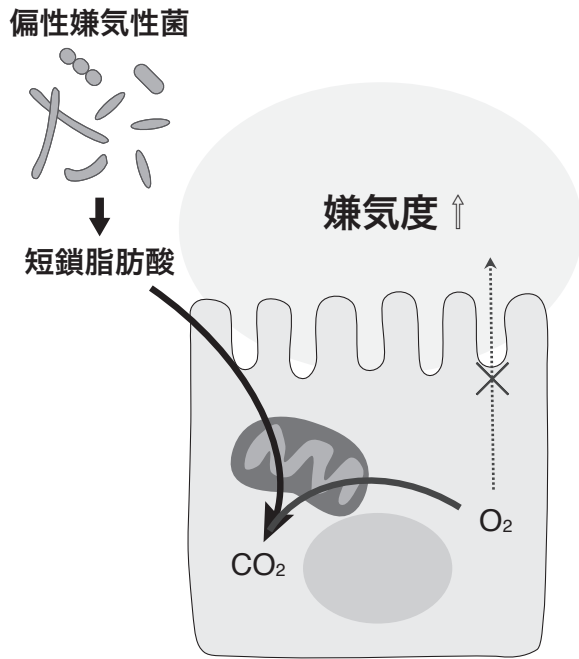


図2 偏性嫌気性菌による腸管上皮を介した酸素の消費

II. 抗菌薬による腸内細菌の変化と影響

抗菌薬の使用は、感染治療でのターゲットとする病原細菌だけではなく、正常の腸内細菌叢にも広範な影響を及ぼす。抗菌薬の投与により、腸内細菌叢の多様性は著しく低下し、菌の種類が減少する。抗菌薬に感受性のある菌が減少することで、空いたスペースや利用できる栄養源が増え、抗菌薬に耐性のある菌にとっては増殖しやすい環境になるため、総菌数が必ずしも減少するわけではない。こうした、腸内細菌叢のバランスが崩れること（Dysbiosis）により、腸内細菌が担う代謝や免疫調節、バリア機能の維持といった多様な生理機能の喪失を招く結果となる。抗菌薬投与後、腸内細菌叢が元の状態に回復するまでには1か月程度を要すると報告されているが^{28, 29)}、すべての菌種が完全に再構築されるわけではなく、回復の遅延あるいは不完全な種も存在する。その結果、抗菌薬投与後には腸内細菌本来の働きが失われることで、短期的にも長期的にも健康へのさまざまな影響が現れることが明らかになってきている。

抗菌薬により失われる正常腸内細菌叢の重要な役割の一つは Colonization resistance である。*C. difficile* 感染症はこの機能が破綻した典型例である。健康時には *C. difficile* はほとんど検出されないが、保

菌していても極めて低い菌量にとどまるため、下痢などの症状を認めることはない。しかし、抗菌薬使用により *C. difficile* の増殖を抑制していた共生細菌群が減少すると、病原性を持つ *C. difficile* が腸管内で増殖し、毒素を産生することで腸炎を発症し、下痢や腹痛、発熱を認めるようになる。*C. difficile* 感染症治療は抗菌薬治療により行われることが多いが、これはすでにバランスを崩した腸内細菌叢をさらに“焼け野原”にするようなアプローチである。近年、糞便移植が極めて高い治療効果を示すことが報告されている³⁰⁾が、健康者由来の腸内細菌叢を移入して Colonization resistance を回復させ、*C. difficile* の増殖を抑制しているからにほかならない。病態の核心である Colonization resistance の機能を直接補完する方法は、まさに理にかなった治療法といえる。

抗菌薬治療は *C. difficile* 感染症など短期的に腸内細菌叢の機能を喪失させるだけでなく、長期的にも健康リスクを高めることが示されている。小児期の抗菌薬曝露がその後の健康アウトカムにおよぼす影響を、22,103,129 人の児を対象とした 160 件の観察研究をシステマティックレビュー・メタ解析した報告では、多くの疾患でリスクの増加が認められた³¹⁾。具体的には、アトピー性皮膚炎：オッズ比（OR）1.40（95%CI 1.30–1.52）、食物アレルギー：OR 1.35（1.20–1.52）、喘息：OR 1.96（1.76–2.17）、肥満：OR 1.21（1.05–1.40）、若年性特発性関節炎：OR 1.74（1.21–2.52）、自閉スペクトラム症：OR 1.19（1.04–1.36）、神経発達障害：OR 1.29（1.09–1.53）といった結果が報告されている（図3）³¹⁾。この結果はあくまで疫学的な関連を示唆するデータではあるものの、そのメカニズムとして抗菌薬暴露による腸内細菌叢の変化が介在していることが推測される。

成人期においても、抗菌薬曝露後の慢性疾患発症リスクを示唆する報告が相次いでいる。英国の大規模観察研究では、経口抗菌薬の使用日数が多いほど結腸直腸がんリスクが用量依存的に上昇し、60 日以上の投与で非使用者と比べて aOR 1.17（95%CI 1.10–1.23）であった³²⁾。米国の看護師を対象とした大規模前向きコホート研究である Nurses' Health Study では、中年期および高齢期における抗菌薬の長期使用（2 か月以上）が心血管疾患イベントのリスク増加（HR 1.32、95%CI 1.03–1.70）と関連し、

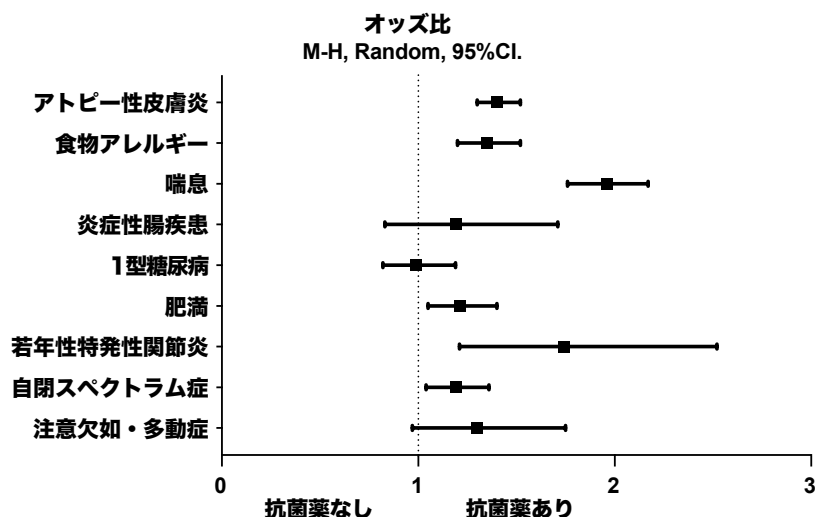


図3 小児期の抗菌薬使用とその後の疾患発症の関連

文献31)を参考に作成

高齢期長期使用は全死因死亡率 (HR 1.16、95%CI 1.01-1.33) および心血管死亡率 (HR 1.49、95%CI 1.04-2.13) の上昇とも関連していた³³⁾。さらにデンマークの全国登録データ解析では、10歳以上の全年齢層で抗菌薬曝露後1～2年以内に炎症性腸疾患の発症リスクが増大し、用量依存性かつ年齢依存性の傾向が認められている³⁴⁾。これらの知見は、成人期においても抗菌薬使用が長期的な慢性疾患リスク増大と関連することを示しており、幼少期だけでなく成人期の腸内細菌叢の保護を目的とした抗菌薬適正使用の重要性を示している。

おわりに

近年、「腸活」という言葉をよく耳にするようになっていく。腸内細菌叢を整えることで、腸内細菌が持つ多様な機能を最大限に活用し、健康の維持や腸内細菌と関連するさまざまな疾患の予防効果も期待されるという、非常に魅力的なコンセプトである。しかし、具体的な実践方法やその効果については、いまだ明確なエビデンスが十分とは言えないのが現状である。現時点で腸内細菌叢を直接的にコントロールする最も具体的な方法は、糞便移植である。糞便移植は、*C. difficile* 感染症などの治療において顕著な効果を示しており、他の疾患への応用も進みつつある。一方で、耐性菌の混入による感染症の発症や死亡例の報告があり、安全性への懸念も存在する。また、異なるドナー便を用いることによる効果

の不安定さや、糞便を自分の腸内に投与するという心理的な抵抗感も、一般の人々にとっては大きな障壁となっている。

こうした課題を解決するため、近年では糞便そのものではなく、糞便中で実際に機能している腸内細菌そのものを利用する新たなアプローチが試みられている。すなわち、具体的な機能が明らかになっている菌株を用いた生菌製剤の開発が進行している^{4, 25, 35, 36)}。これにより、安全性が高く、効果が明確な菌株を選択的に利用することが可能となる。

今後は、こうした生菌製剤を活用し、腸内環境を通じてさまざまな疾患をコントロールできる時代の到来が期待される。腸内細菌叢の研究は日進月歩で進んでおり、今後のさらなる発展に注目したい。

文 献

- 1) Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, et al. An estimation of the number of cells in the human body. *Ann Hum Biol.* 2013;40(6):463-71. doi:10.3109/03014460.2013.807878.
- 2) Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* Mar 04 2010;464(7285):59-65. doi:10.1038/nature08821.
- 3) Sorbara MT, Dubin K, Littmann ER, et al. Inhibiting antibiotic-resistant Enterobacteriaceae by microbiota-mediated intracellular acidification. *J Exp Med.* Jan 7 2019;216(1):84-98. doi:10.1084/jem.20181639.
- 4) Furuichi M, Kawaguchi T, Pust MM, et al. Commensal consortia decolonize Enterobacteriaceae via ecological control. *Nature.* Sep 2024;633(8031):878-886. doi:10.1038/s41586-024-07960-6.

- 5) Osbelt L, Wende M, Almási É, et al. Klebsiella oxytoca causes colonization resistance against multidrug-resistant K. pneumoniae in the gut via cooperative carbohydrate competition. *Cell Host Microbe*. Nov 10 2021;29(11):1663-1679.e7. doi:10.1016/j.chom.2021.09.003.
- 6) Eberl C, Weiss AS, Jochum LM, et al. E. coli enhance colonization resistance against Salmonella Typhimurium by competing for galactitol, a context-dependent limiting carbon source. *Cell Host Microbe*. 11 10 2021;29(11):1680-1692.e7. doi:10.1016/j.chom.2021.09.004.
- 7) Behnsen J, Zhi H, Aron AT, et al. Siderophore-mediated zinc acquisition enhances enterobacterial colonization of the inflamed gut. *Nat Commun*. Dec 01 2021;12(1):7016. doi:10.1038/s41467-021-27297-2.
- 8) Sato Y, Atarashi K, Plichta DR, et al. Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians. *Nature*. 11 2021;599(7885):458-464. doi:10.1038/s41586-021-03832-5.
- 9) Sugrue I, Ross RP, Hill C. Bacteriocin diversity, function, discovery and application as antimicrobials. *Nat Rev Microbiol*. Sep 2024;22(9):556-571. doi:10.1038/s41579-024-01045-x
- 10) Kim SG, Becattini S, Moody TU, et al. Microbiota-derived lantibiotic restores resistance against vancomycin-resistant Enterococcus. *Nature*. Aug 2019;572(7771):665-669. doi:10.1038/s41586-019-1501-z.
- 11) Caballero S, Kim S, Carter RA, et al. Cooperating Commensals Restore Colonization Resistance to Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium. *Cell Host Microbe*. May 10 2017;21(5):592-602.e4. doi:10.1016/j.chom.2017.04.002.
- 12) Martinson JNV, Walk ST. Residency in the Gut of Healthy Human Adults. *EcoSal Plus*. Sep 2020;9(1)doi:10.1128/ecosalplus.ESP-0003-2020.
- 13) Han N, Peng X, Zhang T, et al. Rapid turnover and short-term blooms of. *J Bacteriol*. Jan 25 2024;206(1):e0023923. doi:10.1128/jb.00239-23.
- 14) Marković KG, Grujović M, Koraćević MG, et al. Colicins and Microcins Produced by *Enterobacteriaceae*: Characterization, Mode of Action, and Putative Applications. *Int J Environ Res Public Health*. Sep 19 2022;19(18)doi:10.3390/ijerph191811825.
- 15) Baquero F, Lanza VF, Baquero MR, et al. Microcins in Enterobacteriaceae: Peptide Antimicrobials in the Eco-Active Intestinal Chemosphere. *Front Microbiol*. 2019;10:2261. doi:10.3389/fmicb.2019.02261.
- 16) Hernandez RE, Gallegos-Monterrosa R, Coulthurst SJ. Type VI secretion system effector proteins: Effective weapons for bacterial competitiveness. *Cell Microbiol*. Sep 2020;22(9):e13241. doi:10.1111/cmi.13241.
- 17) Gallegos-Monterrosa R, Coulthurst SJ. The ecological impact of a bacterial weapon: microbial interactions and the Type VI secretion system. *FEMS Microbiol Rev*. Nov 23 2021;45(6)doi:10.1093/femsre/fuab033.
- 18) Cuthbert BJ, Hayes CS, Goulding CW. Functional and Structural Diversity of Bacterial Contact-Dependent Growth Inhibition Effectors. *Front Mol Biosci*. 2022;9:866854. doi:10.3389/fmolb.2022.866854.
- 19) Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, et al. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. Nov 17 2016;167(5):1339-1353.e21. doi:10.1016/j.cell.2016.10.043.
- 20) Brandl K, Plitas G, Mihu CN, et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*. Oct 09 2008;455(7214):804-807. doi:10.1038/nature07250.
- 21) Bunker JJ, Flynn TM, Koval JC, et al. Innate and Adaptive Humoral Responses Coat Distinct Commensal Bacteria with Immunoglobulin A. *Immunity*. Sep 15 2015;43(3):541-543. doi:10.1016/j.immuni.2015.08.007.
- 22) Bunker JJ, Erickson SA, Flynn TM, et al. Natural polyreactive IgA antibodies coat the intestinal microbiota. *Science*. Oct 20 2017;358(6361)doi:10.1126/science.aan6619.
- 23) Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, et al. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. *Science*. Jun 23 2000;288(5474):2222-2226. doi:10.1126/science.288.5474.2222.
- 24) Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. Dec 19 2013;504(7480):446-450. doi:10.1038/nature12721.
- 25) Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. Aug 08 2013;500(7461):232-236. doi:10.1038/nature12331.
- 26) Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chavez F, et al. Microbiota-activated PPAR-gamma signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science*. Aug 11 2017;357(6351):570-575. doi:10.1126/science.aam9949.
- 27) Rivera-Chavez F, Zhang LF, Faber F, et al. Depletion of Butyrate-Producing Clostridia from the Gut Microbiota Drives an Aerobic Luminal Expansion of Salmonella. *Cell Host Microbe*. Apr 13 2016;19(4):443-454. doi:10.1016/j.chom.2016.03.004.
- 28) Yassour M, Vatanen T, Siljander H, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med*. Jun 15 2016;8(343):343ra81. doi:10.1126/scitranslmed.aad0917.
- 29) Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. Nov 2018;3(11):1255-1265. doi:10.1038/s41564-018-0257-9.
- 30) van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med*. Jan 31 2013;368(5):407-415. doi:10.1056/NEJ-Moa1205037.
- 31) Duong QA, Pittet LF, Curtis N, Zimmermann P. Antibiotic exposure and adverse long-term health outcomes in chil-

- dren: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* Sep 2022;85(3):213-300. doi:10.1016/j.jinf.2022.01.005.
- 32) Queen J, Zhang J, Sears CL. Oral antibiotic use and chronic disease: long-term health impact beyond antimicrobial resistance and. *Gut Microbes.* Jul 03 2020;11(4):1092-1103. doi:10.1080/19490976.2019.1706425.
- 33) Heianza Y, Ma W, Li X, et al. Duration and Life-Stage of Antibiotic Use and Risks of All-Cause and Cause-Specific Mortality: Prospective Cohort Study. *Circ Res.* Jan 31 2020;126(3):364-373. doi:10.1161/CIRCRESAHA.119.315279.
- 34) Faye AS, Allin KH, Iversen AT, et al. Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. *Gut.* Apr 2023;72(4):663-670. doi:10.1136/gutjnl-2022-327845.
- 35) Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, et al. SER-109, an Oral Microbiome Therapy for Recurrent. *N Engl J Med.* 01 20 2022;386(3):220-229. doi:10.1056/NEJMoa2106516.
- 36) Tanoue T, Morita S, Plichta DR, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity. *Nature.* Jan 2019;565(7741):600-605. doi:10.1038/s41586-019-0878-z.