

特別支援教育における「腸内細菌叢」理解の重要性

－自閉症スペクトラム障害との関連から－

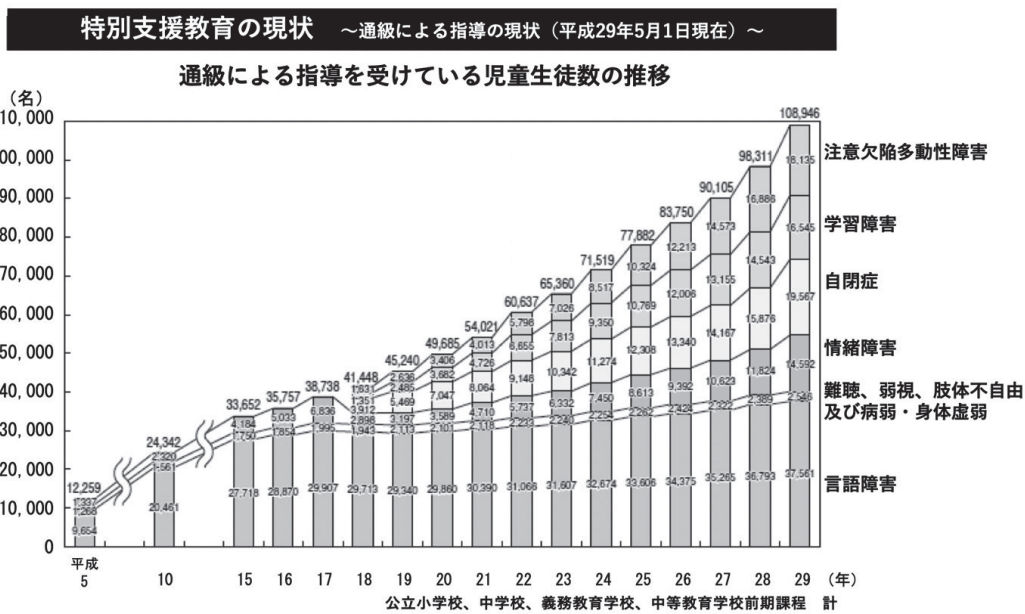
松田 佳尚

Significance of understanding gut microbiota in the special-needs education for autism spectrum disorder

MATSUDA Yoshi-Taka

はじめに

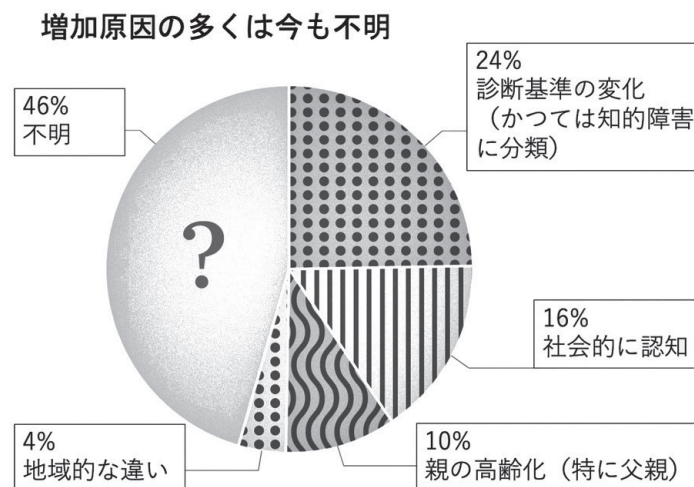
平成30年に内閣府が発表した「特別支援教育の現状」（内閣府 平成30年版 障害者白書, 2018）（図1）を見るとすぐに気づくことがある。過去10年間、「言語障害」と「難聴、弱視、肢体不自由及び病弱・身体虚弱」の児童生徒数がほとんど変化していないにもかかわらず、「情緒障害」「自閉症」「学習障害」「注意欠陥多動性障害」の児童生徒数が急増している点である。本研究ノートでは、現在100人に一人ともそれ以上とも言われるほど急増している「自閉症」に焦点をあて、自立活動指導領域のうち「健康の保持」に関わる研究分野の中で、近年最も知見の蓄積した研究テーマである「腸内細菌叢（そう）」について最近の研究をレビューする。自閉症の児童生徒が抱えている身体的な問題を科学的に再検討し、当事者が抱えている困りごとを別の角度から理解する。結果的に当事者本人による体の理解、ならびに支援者側の選択肢の広がり期待する。次節より腸内細菌叢とその役割について概説し、それを乱す要因、正す要因について述べていく。



＜図1. 特別支援教育の現状（「内閣府・平成30年版 障害者白書」を改変）＞

発達障害と消化器機能障害

発達障害の一つである自閉症スペクトラム障害（ASD）は、生後数年の間で発症する神経発達障害であり、主に2つの中核症状をもつとして定義されている。すなわち、（1）社会的相互作用とコミュニケーションに重度の障害を伴い、同時に（2）興味に制限があり、日常的、反復的または執拗的にある種の行動に執着を示す（American Psychiatric Association, 2013）。図1にもあるとおり、ASDの推定小児の人口は過去10年間で劇的に増加しているが、増加原因の多くは未だに不明である（図2）。米国では、ASDの高い有病率に加え、関連した医療費の増加（Croen, Najjar, Ray, Lotspeich, & Bernal, 2006）や、介護者の負担（Fletcher, Markoulakis, & Bryden, 2012）と相まって、ASDの病因を特定する必要性が高まっており、さらには中核症状および併存する症状を改善するための介入や支援が必要とされている。



<図2. 自閉症スペクトラム障害（ASD）の増加原因 [(Weintraub, 2011) を改変] >

興味深いことに、ASD児には合併症状の一つとしての「消化器機能不全」が頻繁に見られる（McElhanon, McCracken, Karpen, & Sharp, 2014）。事実、ASDの治療に関わる多くの臨床仮説は消化器機能に関係している（Buie et al., 2010）。この仮説には免疫機能不全、または腸管透過性の上昇（リーキーガット：漏れやすい腸）によって引き起こされるASD特有の消化器機能不全があるという考えも含まれている。1998年には“新しい”（その後撤回されたが）病理学的名称である自閉症性腸炎（Wakefield et al., 1998）が命名され、麻疹-おたふく風邪-風疹（MMR）ワクチンを投与後の12人の子どもが発達の退行を示した原因として、MMRワクチンに関するトピックは大きな論争になった。しかし最終的には、この研究は疑わしい研究方法などを理由に撤回された（Wakefield et al., 1998）。MMRワクチンとASDの関連については、その後の研究でもサポートされていないが（Hornig et al., 2008）、ASDの免疫機能不全／消化器機能不全との疑問は未だに残ったままである（Estes & McAllister, 2015）。その後、ASD児はグルテン過敏症（Lau et al., 2013）、ラクターゼ欠乏症（Williams et al., 2011）、および遺伝子変異のリスクが高い（Richards, Jones, Groves, Moss, & Oliver, 2015）など多くの仮説がだされているが、ASDに「固有の」消化器機能不全の存在はまだ確認されていない（Buie et al., 2010）。しかし、ASD児の消化器機能不全リスクの増加は、薬の服用や通院の可能性が高く、小児現場では定型発達児と比べ依然として大きな問題である（Croen et al., 2006）。ASD児が抱える消化器機能障害の可能性は、摂食に関わる問題点の多さと、結果として生じる症状の報告によって裏付けられている。実際、ASD児は定型発達児と比べ、摂食問題

のリスクが5倍高くなっている (Sharp et al., 2013)。また、偏食の問題点では主に、デンプン、スナック食品、加工食品への強い嗜好があり、逆に、果物や野菜、タンパク質を嫌うことが、ASD児一般で報告されている (Ledford & Gast, 2006)。またASD児の栄養摂取量を調べると、定型発達児と比べ、特定栄養素の不足 (カルシウムとタンパク質の低摂取) と全体的な栄養不足が示唆されている (Sharp et al., 2013)。ASD児の偏食、すなわちスナック食品と高カロリー食品の過剰摂取を含む食事パターンは、ASD児の肥満発生率の高さと関連があるかもしれない (Egan, Dreyer, Odar, Beckwith, & Garrison, 2013)。最近、ASD児における消化器機能障害と摂食に関する問題およびその研究は、米国・国立衛生研究所 (NIH) の省庁間で構成される自閉症連絡委員会 (<http://iacc.hhs.gov/>) において優先順位を引き上げられた。McElhanonらはASD児の消化器機能に関する過去の文献をメタ解析し、定型発達児と比べて有意に消化器機能不全を有していることを示した (オッズ比: 4.42, 95%信頼区間: 1.90-10.28) (McElhanon et al., 2014)。症状の内訳としては、下痢 (オッズ比: 3.63, 95%信頼区間: 1.82-7.23), 便秘 (オッズ比: 3.86, 95%信頼区間: 2.23-6.71), 腹痛 (オッズ比: 2.45, 95%信頼区間: 1.19- 5.07) である。以上の研究結果や動向を加味すると、少なくとも親や支援者、医療提供者はASD児の消化器症状の可能性や病態生理学について学ぶべきであり、消化器疾患の疑いのあるASD児はそれに応じてスクリーニングされるべきである、という専門家の意見と矛盾しない (Buie et al., 2010)。

ASD児で観察された便秘、下痢、腹痛といった生理学的な問題と、摂食やトイレなどの行動学的問題の関係については未だ不明な点が多い。ASD児の多くは、便通とは関わりなくトイレの問題を抱えており、したがって排便訓練がうまくいかずに遅れてしまったり (Whiteley, 2004), トイレ習慣の変化を嫌って問題行動が増加することもある (D'Cruz et al., 2013)。ASD児の便秘は、感覚刺激や感覚処理、運動の困難に次いで多くみられる症状であり、胃腸運動および排便を対象とした生理学研究につながる可能性がある (Peeters, Noens, Philips, Kuppens, & Benninga, 2013)。また、ASD児に多い食事パターンには加工食品の摂取量が多く、繊維を含む果物や野菜の摂取が少ないため、偏食に由来して便秘率が上昇している可能性もあり、そのため自然な下剤効果が得られず、腸管通過時間も長くなると考えられる (Eswaran, Muir, & Chey, 2013)。ゆえに親や支援者がASD児の偏食と行動の関連に着目・観察し、いかに理解するかが重要であり、結果として学際的で視野の広い縦断的臨床研究にも役立っていくと考えられる。調査の幅を広げて、ASD児の腸内細菌叢の乱れを元に戻すこと、それを維持すること、そしてそこから逸脱していく可能性を探っていくことも必要だろう。発達早期からの摂食習慣が、いかに腸全体の健康を保つのか、そして新しい食品の味や食感を受け入れていくのかという視点から観察していく必要がある。ASD児の糞便中に含まれる腸内細菌のDNAを調べた研究によると、消化器症状を訴えたASD児では、同様の消化器症状を訴えた定型発達児に比べ、ある種の腸内細菌クラスターが過剰に発現していた (Mulle, Sharp, & Cubells, 2013)。

腸内細菌の役割

この10年で最も研究が進んだ分野の一つが腸内細菌である。すでにマスコミでも腸内細菌、腸内フローラ (お花畑), マイクロバイオーム (微生物叢) 等のキーワードが頻繁に取り上げられている。注目される理由として、腸内細菌がヒトの健康や疾病と深く関わっていることが明らかになってきたことが挙げられる。私達が食べたものを腸内細菌が代謝する。そして腸内細菌が代謝したものを私達は体に取り込んでいる。では腸内細菌がいなくなるとどうなるか? 主に実験動物を使った研究によると、無菌マウスでは、①炎症がおこりやすい (免疫力が弱い), ②ストレスに弱い, ③社会性が低下, ④臆病, ⑤脳の神経成長因子 (BDNF) が少ない, ⑥脳の神経伝達物質 (セロトニン,

ノルエピネフリン)が少ない, ⑦腸が腫れる, などである (Round & Mazmanian, 2009)。そもそも外来生物である細菌は, 私達の体のいたるところに棲みついているが, 腸内細菌は腸管内に住んでいる細菌である。通常, 細菌やウイルスなどの異物は免疫システムにより体内から排除されるのだが, 免疫寛容という仕組みによって排除されないものがある。この仕組みによって共存を許された細菌のひとつが, 腸内細菌である。ヒトの体にはおおよそ1,000種類, 約38兆個の細菌が住んでおり (Sender, Fuchs, & Milo, 2016), ヒトの体細胞の数が約30兆個であるため, 体細胞とはほぼ同数の細菌が棲みついている計算になる。多様な腸内細菌はヒトの健康にどのように影響しているのだろうか。現在までの研究論文を俯瞰すると, 様々な細菌の種類がバランスよく存在する (細菌の多様性がある) ことが宿主にメリットをもたらす一方, 疾患になるとその多様性が低下することが報告されている。例えば, ある特定の細菌種だけが過剰に増殖すると, 相対的に種類は減少する。このような「一人勝ちの状態」は頑健性が低い状態であり, 疾患患者で多くみられる (福田, 2019)。厳密な学術用語ではないが, わかり易さを優先すると, 腸内細菌は善玉菌/悪玉菌/日和見菌の3種類に大別される。善玉菌は発酵菌ともよばれ, 乳酸や酪酸など私達の体に有益な物質をつくりだし, 腸内を弱酸性に保つ。代表的な善玉菌として, 乳酸菌やビフィズス菌があげられる。悪玉菌は腐敗菌ともよばれ, 硫化水素やフェノールなど私達の体に有害な物質をつくりだし, 腸内をアルカリ性にする。ウェルシュ菌や大腸菌 (有毒株), ブドウ球菌が代表例である。日和見菌は読んで字のごとく, 善玉菌, 悪玉菌のうち, 優勢な菌と同じ働きをする。バクテロイデスや連鎖球菌, 大腸菌 (無毒株) が代表例である。では悪玉菌がいなければ良いかというところでもなく, 細菌同士は勢力争いをしつつも互恵性も合わせもつ (相手の代謝物が自分の餌になる)。さらに悪玉菌は, 肉類などのタンパク質を分解して, 便として処理排泄するという動物にとってなくてはならない働きも行う。腸内細菌の分布は一人ひとり異なっているが, おおまかには「善玉菌2・悪玉菌1・日和見菌7」のバランスが理想とされている (公益財団法人長寿科学振興財団, 2019)。このバランスが崩れた状態をディスバイオシス (dysbiosis) とよび, さまざまな疾患や障害と関連があることが明らかになってきた。例えば, 肥満や癌, 炎症性腸疾患, 関節リウマチ, アレルギー疾患, 心血管疾患, 糖尿病, そしてASDである (Carding, Verbeke, Vipond, Corfe, & Owen, 2015)。

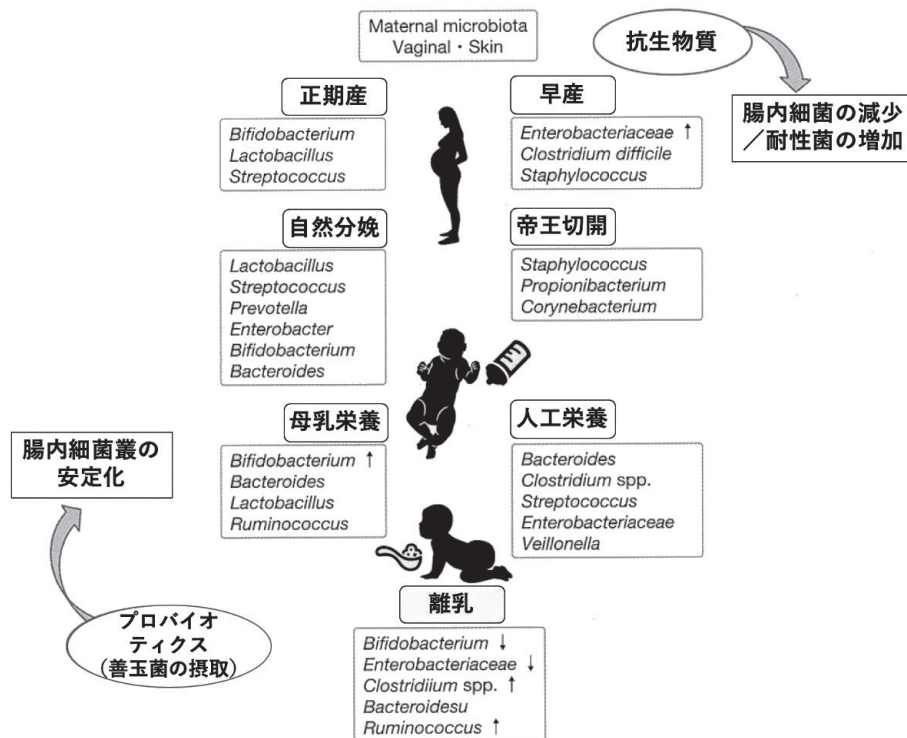
腸内細菌叢のバランスを変化させる要因

前節では腸内細菌叢におけるバランスの重要性を説明した。では腸内細菌叢のバランスを変化させる要因は何であろうか。ここでは, ①食事, ②生活習慣, ③抗生剤などの薬物療法, ④胎児の出生経路について述べる (小田巻, 2019)。

①食事: 腸内細菌叢のバランスに大きな影響をおよぼす要因の1つは食習慣であると考えられている。例えば, 脂肪やタンパク質が高い食事を長期間摂取している人は *Bacteroides* 属が, 炭水化物 (食物繊維や糖質) が高い食事を長期間摂取している人は *Prevotella* 属が多い腸内細菌叢になることが報告されている (Wu et al., 2011)。以降, さまざまな研究が行われ, 脂肪の多い食事の摂取が腸内の Firmicutes 門/Bacteroidetes 門の比率を高くさせ, 腸内細菌叢の多様性を下げることが報告されている (Cotillard et al., 2013; Le Chatelier et al., 2013)。また極端に食事内容を変えてしまえば, 短期間でも腸内細菌叢を変化させることができる。食物繊維が多く, 脂肪が少ないアフリカ在住のアフリカ人に対して, 西洋型の低食物繊維/高脂肪食を2週間摂取してもらった場合と, 逆に, 西洋型の食生活をしている米国在住アフリカ人に高食物繊維/低脂肪食を摂取してもらった場合を比較すると, 前者は米国在住の被験者に, 後者はアフリカ在住の被験者に似た腸内細菌叢へ変化したことが報告されている (O'Keefe et al., 2015)。別の研究では, 食材を肉類・卵・チーズに制限した食事のみを摂取すると, わずか1日で腸内細菌叢が変化し, 胆

汁酸耐性の高い菌が増える一方で、食物繊維を消化してエネルギーを得る細菌類が減少することが示されている (David et al., 2014)。

- ②生活習慣：ストレスの多い生活は腸内細菌叢に大きな影響をおよぼすと考えられており、例えば極度のストレス状態にさらされる宇宙飛行士は宇宙飛行前後で腸内細菌叢が異なることが既に1970年代に報告されている (Holdeman, Good, & Moore, 1976)。また自然災害に見舞われた人の腸内細菌叢にも違いがみられる (Yusof et al., 2017)。他にも日常生活において慢性疲労症候群の人はビフィズス菌である*Bifidobacterium*が減少していることが報告されている (Rao et al., 2009)。実際、脳と腸は迷走神経を介してつながっており、近年は、脳と腸の密接な関係 (脳-腸相関) にも注目が集まっている。前節でも取り上げたように、腸内細菌叢が宿主のストレス耐性の強さにも関連していると考えられている (Heijtz et al., 2011)。さらに、睡眠を含めたサーカディアンリズムも腸内細菌叢のバランスに影響をあたえることが知られており、十分な睡眠と規則正しい生活を送ることの重要性が説かれている (Thaiss et al., 2014)。
- ③抗生剤などの薬物：腸内細菌叢に最も大きな影響をおよぼす因子は抗生物質や抗菌剤であると考えられている。これまでに多くの命を救ってきた一方で、抗生物質はその広域なスペクトラムのため、病原体のみならず腸内細菌の多くをも死滅させる。その上、副作用は短期のみならず、長期にわたって腸内細菌叢に影響をおよぼす (Lynch & Pedersen, 2016)。実際、欧州のコホート研究FGFP (Flemish Gut Flora Project) の結果から、数ある因子の中でも抗生物質を含む薬物療法が最も腸内細菌叢バランスに影響を与えることが明らかになった (Falony et al., 2016)。さらには抗生物質以外の市販薬の一部も腸内細菌叢を変化させることが分かった。例えば、2型糖尿病治療薬、抗精神病薬、プロトンポンプ阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬の一部が腸内細菌叢を攪乱しているようだ (小田巻, 2019)。
- ④胎児の出生経路：母親の子宮内で胎児は羊膜に包まれているため、無菌状態で生育すると考えられてきたが、この常識が変わる可能性が示唆されている。羊水や胎便、胎盤、臍帯血などから細菌が検出されており、明らかな感染がない健康な胎児にも腸内細菌叢の形成が観察されている [(Collado, Rautava, Aakko, Isolauri, & Salminen, 2016) など]。さらに図3に示されているように、出生経路 (経陰分娩か帝王切開) や出産場所 (家庭か産院) により乳児の腸内細菌叢のバランスが異なる (Combellick et al., 2018; Tamburini, Shen, Wu, & Clemente, 2016)。日本では医療行為として認められていないが、母親の膣内の分泌液を、帝王切開で産まれた新生児の口元に塗ると経陰分娩型の腸内細菌叢に近づくことが報告されている (Dominguez-Bello et al., 2016)。また、古くから指摘されているように乳児期の栄養方法 (母乳か育児用粉乳) によっても乳児の腸内細菌叢は変化する (Fan, Huo, Li, Yang, & Duan, 2014; Lee et al., 2015)。そのため、出生前後に母親由来あるいは環境由来の細菌に暴露されることによって腸内細菌叢の形成がはじまると考えられている。ここで興味深いのは、「正期産」「自然分娩」「母乳栄養」(図3・左側) では、いわゆる善玉菌が乳児の腸内で多くみられる一方、「早産」「帝王切開」「人工栄養」(図3・右側) では悪玉菌が多くみられることである。近年、乳児期の腸内細菌叢が、乳児期のみならずその後の健康状態にまで影響をおよぼす可能性が示されており、生後1,000日における腸内細菌叢の重要性が強調されるようになった (Gensollen, Iyer, Kasper, & Blumberg, 2016)。特にこの時期における抗生物質の乱用は影響が大きく、十分な注意が必要であると考えられている (図3)。



<図3. 出生前後における腸内細菌叢の形成 [(大崎 & 神谷, 2018) を改変] >

腸内細菌叢バランスの調整と自立活動

これまでの研究から、ASDとして診断を受けた児の出生歴を調べてみると、「正常産」「自然分娩」「母乳栄養」(図3・左側)よりも、「早産」「帝王切開」「人工栄養」(図3・右側)を経験した割合が多いことが分かっている (AutismSpeaks, 2019)。ただし、注意しなければならないのは、「早産」「帝王切開」「人工栄養」を経験するとASDになるわけではない、ということである。これまでも母乳栄養の有用性は説かれてきたが、腸内細菌叢との関連性においては、消化管、膵臓、内分泌系、および関連する粘膜の防御を促進することが知られている (Le Huërou-Luron, Blat, & Boudry, 2010)。興味深いことに、ASD児で頻発する攻撃性、自傷、睡眠障害、感覚過敏性など問題行動の悪化は、環境の影響ではなく、消化器症状による自身の身体の辛さに由来している可能性がある (Maenner et al., 2012)。そのため消化器症状を改善することで、ASD児の問題行動を減らす試みが増えてきた。ここでは、①プロバイオティクス、②プレバイオティクス、③便移植療法について述べる。

- ①プロバイオティクス：腸内細菌叢のバランスを改善することによって宿主の健康に好影響を与える「生きた微生物」と定義される。研究が進められているのは主に乳酸菌とビフィズス菌であるが、これら細菌を生きた状態で腸内へ届かせることによって、特定のASD児が患う過敏性腸症候群の症状(腹部膨満感、腹痛、ガス貯留による腹部の膨張)を改善する可能性がある (Critchfield, Van Hemert, Ash, Mulder, & Ashwood, 2011)。
- ②プレバイオティクス:宿主の微生物によって選択的に利用され、健康上の利益をもたらす「基質」と定義される。平たくいうと、善玉菌の“エサ”となる物質である。例えば、食物繊維やオリゴ糖などが該当する。グルテン除去食またはカゼイン除去食とプレバイオティクスを併用した場合に、特定のASD児では問題行動面においても良い結果が報告されている (Grimaldi et al., 2018;

Sanctuary et al., 2019)。

- ③便秘療法：健康な人の糞便中にある微生物叢を便ごと直腸経由で移植する方法である。著者も最初に聞いた時は大変驚いたが、歴史を紐解くと4世紀の中国で食中毒や激しい下痢をおこした患者を対象に健康な人の糞便を飲料にして与える救急処方が『肘後備急方』に記載されているそう。海外ではディスバイオシスによる、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群といった消化器系疾患だけでなく、肥満や糖尿病などの代謝性疾患、関節リウマチや多発性硬化症などの自己免疫疾患を患う患者にも便秘療法が施されている報告がある。日本でも急増している潰瘍性大腸炎の新しい治療選択肢として期待が高まっている状況である。このような状況の中で、米国においてASD児18名を対象に便秘療法を行った後2年経っても問題行動が改善されているという報告が最近なされ注目を浴びている (Kang et al., 2019)。これからの腸内細菌研究を見守っていき、特別支援教育における理解と応用を期待して本研究ノートを終える。

引用文献

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Publishing;
- AutismSpeaks. (2019). AutismSpeaks. Retrieved from <https://www.autismspeaks.org>
- Buie, T., Campbell, D. B., Fuchs, G. J., Furuta, G. T., Levy, J., VandeWater, J., ... Winter, H. (2010). Evaluation, Diagnosis, and Treatment of Gastrointestinal Disorders in Individuals With ASDs: A Consensus Report. *Pediatrics, 125*(Supplement 1), S1 LP-S18. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1878C>
- Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health and Disease, 26*(1), 26191. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>
- Collado, M. C., Rautava, S., Aakko, J., Isolauri, E., & Salminen, S. (2016). Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific Reports, 6*(1), 23129. <https://doi.org/10.1038/srep23129>
- Combellick, J. L., Shin, H., Shin, D., Cai, Y., Hagan, H., Lacher, C., ... Dominguez-Bello, M. G. (2018). Differences in the fecal microbiota of neonates born at home or in the hospital. *Scientific Reports, 8*(1), 15660. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33995-7>
- Cotillard, A., Kennedy, S. P., Kong, L. C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., ... Layec, S. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature, 500*(7464), 585–588. <https://doi.org/10.1038/nature12480>
- Critchfield, J. W., Van Hemert, S., Ash, M., Mulder, L., & Ashwood, P. (2011). The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterology Research and Practice, 2011*. <https://doi.org/10.1155/2011/161358>
- Croen, L. A., Najjar, D. V., Ray, G. T., Lotspeich, L., & Bernal, P. (2006). A Comparison of Health Care Utilization and Costs of Children With and Without Autism Spectrum Disorders in a Large Group-Model Health Plan. *Pediatrics, 114*(1), 79–85. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.79>
- D'Cruz, A.-M., Ragozzino, M. E., Mosconi, M. W., Shrestha, S., Cook, E. H., & Sweeney, J. A. (2013). Reduced behavioral flexibility in autism spectrum disorders. *Neuropsychology, Vol. 27*, pp. 152–160. <https://doi.org/10.1037/a0031721>
- David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R. N., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B. E., ... Turnbaugh, P. J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature, 505*(7484), 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature12820>
- Dominguez-Bello, M. G., De Jesus-Laboy, K. M., Shen, N., Cox, L. M., Amir, A., Gonzalez, A., ... Clemente, J. C. (2016). Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine, 22*(3), 250–253. <https://doi.org/10.1038/nm.4039>
- Egan, A. M., Dreyer, M. L., Odar, C. C., Beckwith, M., & Garrison, C. B. (2013). Obesity in young children with autism spectrum disorders: Prevalence and associated factors. *Childhood Obesity, 9*(2), 125–131. <https://doi.org/10.1089/chi.2012.0028>

- Estes, M. L., & McAllister, A. K. (2015). Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(8), 469–486. <https://doi.org/10.1038/nrn3978>
- Eswaran, S., Muir, J., & Chey, W. D. (2013). Fiber and Functional Gastrointestinal Disorders. *American Journal of Gastroenterology*, *108*(5).
- Falony, G., Joossens, M., Vieira-Silva, S., Wang, J., Darzi, Y., Faust, K., ... Raes, J. (2016). Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science*, *352*(6285), 560–564. <https://doi.org/10.1126/science.aad3503>
- Fan, W., Huo, G., Li, X., Yang, L., & Duan, C. (2014). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in infants during the first six months of life. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, *24*(2), 133–143. <https://doi.org/10.4014/jmb.1309.09029>
- Fletcher, P. C., Markoulakis, R., & Bryden, P. J. (2012). The Costs of Caring for a Child with an Autism Spectrum Disorder. *Issues in Comprehensive Pediatric Nursing*, *35*(1), 45–69. <https://doi.org/10.3109/01460862.2012.645407>
- Gensollen, T., Iyer, S. S., Kasper, D. L., & Blumberg, R. S. (2016). How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, *352*(6285), 539–544. <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>
- Grimaldi, R., Gibson, G. R., Vulevic, J., Giallourou, N., Castro-Mejía, J. L., Hansen, L. H., ... Costabile, A. (2018). A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome*, *6*(1), 133. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0523-3>
- Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Björkholm, B., Samuelsson, A., ... Pettersson, S. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 3047 LP – 3052. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>
- Holdeman, L. V., Good, I. J., & Moore, W. E. (1976). Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress. *Applied and Environmental Microbiology*, *31*(3), 359 LP – 375.
- Hornig, M., Briese, T., Buie, T., Bauman, M. L., Lauwers, G., Siemietzki, U., ... Lipkin, W. I. (2008). Lack of Association between Measles Virus Vaccine and Autism with Enteropathy: A Case-Control Study. *PLOS ONE*, *3*(9), e3140.
- Kang, D. W., Adams, J. B., Coleman, D. M., Pollard, E. L., Maldonado, J., McDonough-Means, S., ... Krajmalnik-Brown, R. (2019). Long-term benefit of Microbiota Transfer Therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific Reports*, *9*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42183-0>
- Lau, N. M., Green, P. H. R., Taylor, A. K., Hellberg, D., Ajamian, M., Tan, C. Z., ... Alaedini, A. (2013). Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PLOS ONE*, *8*(6), e66155.
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., ... consortium, M. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, *500*(7464), 541–546. <https://doi.org/10.1038/nature12506>
- Le Huërou-Luron, I., Blat, S., & Boudry, G. (2010). Breast- v. formula-feeding: impacts on the digestive tract and immediate and long-term health effects. *Nutrition Research Reviews*, *23*(1), 23–36. <https://doi.org/DOI:10.1017/S0954422410000065>
- Ledford, J. R., & Gast, D. L. (2006). Feeding Problems in Children With Autism Spectrum Disorders: A Review. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, *21*(3), 153–166. <https://doi.org/10.1177/10883576060210030401>
- Lee, S. A., Lim, J. Y., Kim, B.-S., Cho, S. J., Kim, N. Y., Kim, O. Bin, & Kim, Y. (2015). Comparison of the gut microbiota profile in breast-fed and formula-fed Korean infants using pyrosequencing. *Nutrition Research and Practice*, *9*(3), 242–248.
- Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*, *375*(24), 2369–2379. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
- Maenner, M. J., Arneson, C. L., Levy, S. E., Kirby, R. S., Nicholas, J. S., & Durkin, M. S. (2012). Brief Report: Association Between Behavioral Features and Gastrointestinal Problems Among Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *42*(7), 1520–1525. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1379-6>
- McElhanon, B. O., McCracken, C., Karpen, S., & Sharp, W. G. (2014). Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Pediatrics*, *133*(5), 872–883. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995>
- Mulle, J. G., Sharp, W. G., & Cubells, J. F. (2013). The Gut Microbiome: A New Frontier in Autism Research.

- Current Psychiatry Reports*, 15(2), 337. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0337-0>
- O'Keefe, S. J. D., Li, J. V., Lahti, L., Ou, J., Carbonero, F., Mohammed, K., ... Zoetendal, E. G. (2015). Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nature Communications*, 6(May 2014). <https://doi.org/10.1038/ncomms7342>
- Peeters, B., Noens, I., Philips, E. M., Kuppens, S., & Benninga, M. A. (2013). Autism Spectrum Disorders in Children with Functional Defecation Disorders. *The Journal of Pediatrics*, 163(3), 873–878. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.02.028>
- Rao, A. V., Bsted, A. C., Beaulne, T. M., Katzman, M. A., Iorio, C., Berardi, J. M., & Logan, A. C. (2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathogens*, 1(1), 6. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-1-6>
- Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J., & Oliver, C. (2015). Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2(10), 909–916. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00376-4)
- Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(5), 313–323. <https://doi.org/10.1038/nri2515>
- Sanctuary, M. R., Kain, J. N., Chen, S. Y., Kalanetra, K., Lemay, D. G., Rose, D. R., ... Angkustsiri, K. (2019). Pilot study of probiotic/colostrum supplementation on gut function in children with autism and gastrointestinal symptoms. *PLOS ONE*, 14(1), e0210064.
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*, 14(8), e1002533.
- Sharp, W. G., Berry, R. C., McCracken, C., Nuhu, N. N., Marvel, E., Saulnier, C. A., ... Jaquess, D. L. (2013). Feeding Problems and Nutrient Intake in Children with Autism Spectrum Disorders: A Meta-analysis and Comprehensive Review of the Literature. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(9), 2159–2173. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1771-5>
- Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C., & Clemente, J. C. (2016). The microbiome in early life: Implications for health outcomes. *Nature Medicine*, 22(7), 713–722. <https://doi.org/10.1038/nm.4142>
- Thaiss, C. A., Zeevi, D., Levy, M., Zilberman-Schapira, G., Suez, J., Tengeler, A. C., ... Elinav, E. (2014). Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell*, 159(3), 514–529. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.048>
- Wakefield, A., Murch, S., Anthony, A., Linnell, J., Casson, D., Malik, M., ... Walker-Smith, J. (1998). RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*, 351(9103), 637–641. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)11096-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)11096-0)
- Weintraub, K. (2011). Autism counts. *Nature*, 479(3), 22–24. <https://doi.org/10.1038/479022a>
- Whiteley, P. (2004). Developmental, behavioural and somatic factors in pervasive developmental disorders: preliminary analysis. *Child: Care, Health and Development*, 30(1), 5–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2004.00380.x>
- Williams, B. L., Hornig, M., Buie, T., Bauman, M. L., Cho Paik, M., Wick, L., ... Lipkin, W. I. (2011). Impaired Carbohydrate Digestion and Transport and Mucosal Dysbiosis in the Intestines of Children with Autism and Gastrointestinal Disturbances. *PLOS ONE*, 6(9), e24585.
- Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y., Keilbaugh, S. A., ... Li, H. (2011). with Gut Microbial Enterotypes. *Science*, 334(October), 105–109. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
- Yusof, N., Hamid, N., Ma, Z. F., Lawenko, R. M., Wan Mohammad, W. M. Z., Collins, D. A., ... Lee, Y. Y. (2017). Exposure to environmental microbiota explains persistent abdominal pain and irritable bowel syndrome after a major flood. *Gut Pathogens*, 9(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s13099-017-0224-7>
- 公益財団法人長寿科学振興財団. (2019). 健康長寿ネット 腸内フローラとは. Retrieved from <https://www.tyoju.or.jp/net/kenkou-tyoju/kenko-cho/chonai-saikin.html>
- 小田巻俊孝. (2019). 腸内細菌叢のバランスを変化させる要因. 実験医学, 別冊, 51–65.
- 大崎敬子, & 神谷茂. (2018). 腸内マイクロビオータの形成と影響する因子. 生物の科学 遺伝, 72(2), 118–123.
- 内閣府 平成30年版 障害者白書. (2018). 第3章 社会参加へ向けた自立の基盤づくり. Retrieved from https://www8.cao.go.jp/shougai/whitepaper/h30hakusho/zenbun/h1_03_01_01.html
- 福田真嗣. (2019). ヒトの健康と腸内細菌. 実験医学, 別冊, 23–28.