

シンポジウム 2-1

自閉症 (regressive autism) と腸内細菌

渡邊邦友

岐阜大学生命科学総合研究支援センター 嫌気性菌研究分野

子供の自閉症は増加傾向にある。CDCの報告(2008)によると子供の1%が本症と診断されている。子供の自閉症に Regressive autism (RA) と呼ばれるサブグループがある。自閉症全体の約三分の一を占める。このRAとは生後18ヵ月ころまでは正常に発達してきた子供が、その後典型的な自閉症の症状を呈し、後退するタイプである。原因は不明である。患児のほとんどはRA発症前の抗菌薬投与歴があり、なんらかの胃腸障害を伴っている。

1998年に、E Bolteは腸管内のlow-grade *Clostridium tetani* infection (その後clostridiaに変更されている)が自閉症に重要な役割を演じているとの仮説を提唱した。E BolteはRAと診断された息子の親であった。担当医R Sandlerは、彼女の要望も受けて、彼女の息子にバンコマイシンの経口投与による治療を行った。この治療により患児の胃腸症状は改善し、自閉症の核となる症状の改善が得られたのである(ただし、バンコマイシン投与中止により再発)。バンコマイシンはclostridiaを含むグラム陽性菌に抗菌力を示すグリコペプチド系の薬剤で、経口投与により高い腸管内濃度を得ることができる。その後、R Sandlerらは、彼女の息子で経験したバンコマイシンの臨床的な有効性について、症例を増やして確認するためのトライアルの実施を計画した。その際に相談をもちかけられたのが細菌学者SM Finegoldである。こうして自閉症と腸管内細菌叢の有芽胞菌であるclostridiaを中心とした研究が展開することになる。

約20年間で自閉症と腸内細菌、特に嫌気性菌に関する情報が蓄積しており、興味ある展開が見られる。SM Finegoldは自閉症の患児の糞便内細菌叢をpyrosequencingを用いて解析した結果を基に、 δ -Proteobacteriaの無芽胞嫌気性菌*Desulfovibrio*が重要な役割を演じているとする*Desulfovibrio*関与説をE Bolteのclostridia関与説に加えて進化させ提唱するに至っている。また、近年BL Williamsらは、SM Finegoldとは異なる視点から研究を進め、 β -Proteobacteriaの*Sutterella* speciesと自閉症患者の胃腸障害との関連性について報告している。

これまで得られた自閉症患者と腸内細菌に関して海外で得られている情報をみなさんと共有する場とさせていただきます。

Regressive autism and intestinal flora

Kunitomo Watanabe

Division of Anaerobic Research, Life Science Research Center, Gifu University

Childhood autism is the most characteristic group of the broader pervasive developmental disorder category. There has been a remarkable increase in the incidence of autism. Currently it is about 1% of children according to a report from CDC. There is a subgroup of autism, regressive autism. It may be defined as autism with late onset; children develop normally until the age of 18 months or so, then they regress with the typical features of autism. The cause of this disorder is mostly unknown. They are mostly accompanied with gastrointestinal (GI) disturbances and have a history of chemotherapy for their infectious episodes.

In 1998, E Bolte, who had a son diagnosed with regressive autism, first hypothesized that intestinal bacteria might be involved in autism and proposed that intestinal low- grade infection with *Clostridium tetani* (later changed to clostridia) might play an important role in the disease. R Sandler, who was entreated by E Bolte, treated her autistic son with oral vancomycin. On this therapy, he had a remarkable improvement of both GI symptoms and behavior symptoms although relapsed after the treatment was stopped. Vancomycin is a very active against clostridia and is unabsorbed from the gut on oral administration. Since then, SM Finegold and his group have started a study on gastrointestinal microflora, especially spore-forming anaerobic bacteria, in the autism.

Now we have a considerable of informations about intestinal flora and bacteria in autism and there is an interesting development. In particular, after his extensive pyrosequencing study of fecal flora of autistic and control children, SM Finegold has evolved a novel hypothesis that *Desulfovibrio*, nonsporeforming anaerobic gram negative bacteria, might play a key role in the disease. From another point of view, BL Williams and his group have described an association between high levels of intestinal, muco-epithelial-associated *Sutterella* species and GI disturbances in children with autism after analysis of intestinal biopsy samples using novel PCR-based method. It might be just right time for us to share recent information on intestinal flora in relation of autism.