

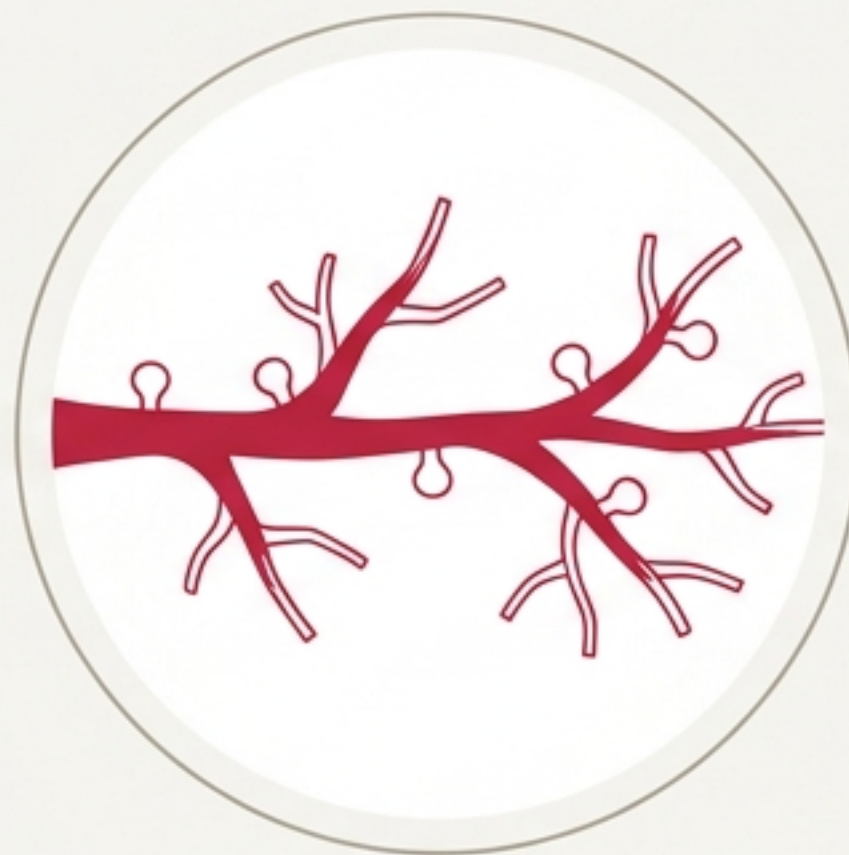
アルツハイマー病における記憶喪失の深層：

樹状突起スパインは「クラスター（群）」として崩壊する





タウタンパク質の異常蓄積



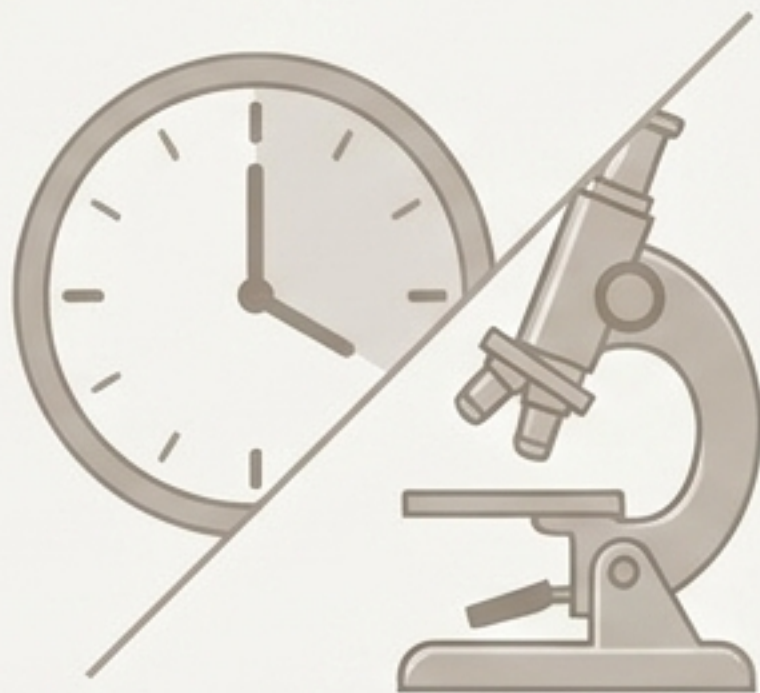
樹状突起スパインの喪失



記憶と認知機能の低下

**スパイン (興奮性シナプス) が失われることは分かっている。
しかし、『どのように (どのような空間的模式で)』
失われるのかは、未解明のままだった。**

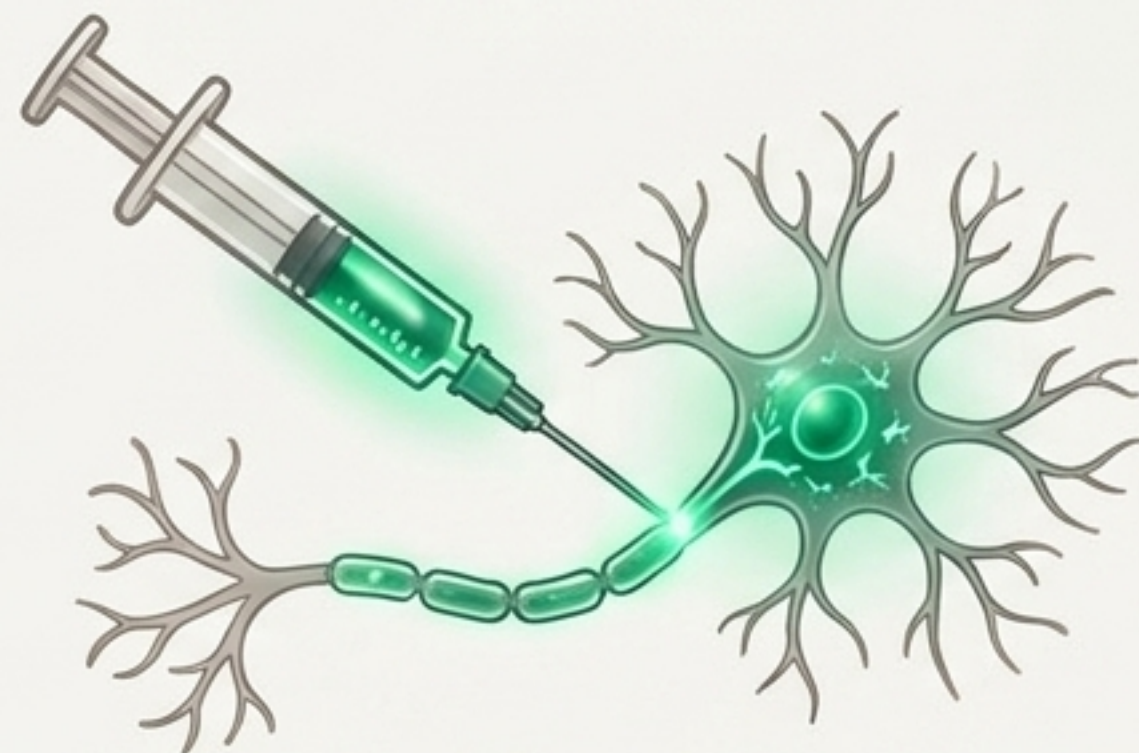
過去の壁 (The Barrier)



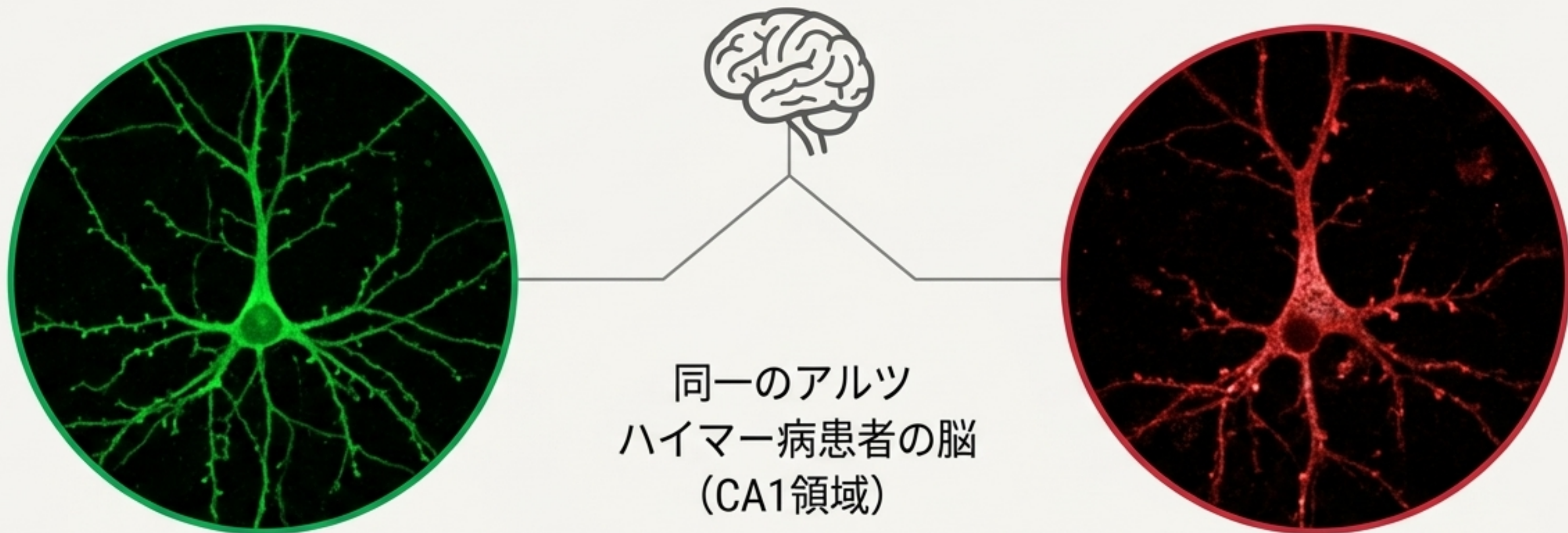
- 死後5時間以内の組織取得
- 固定後24～48時間以内の細胞内注射 (Lucifer yellow)

人間の錐体細胞の微小解剖学的研究における極めて高いハードル。

本研究の突破口 (The Breakthrough)



高度な技術的制約を乗り越え、初期～中間段階の病理状態を捉えた高解像度データセットの構築に成功。



同一のアルツ
ハイマー病患者の脳
(CA1領域)

SomaTau- (タウ陰性)

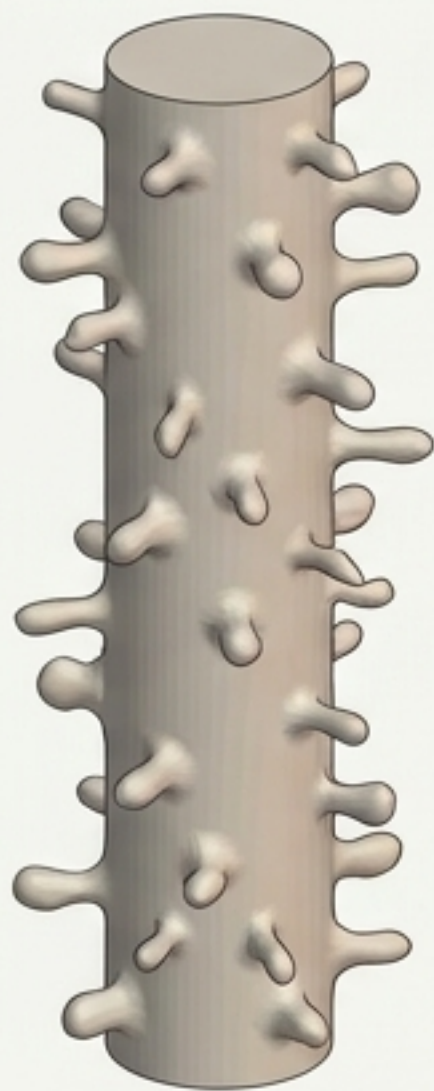
・タウ病理を持たない細胞

SomaTau+ (タウ陽性)

・中間段階のタウ病理を持つ細胞

年齢、性別、臨床的背景といったノイズを完全に排除した
『究極の内部対照 (Internal Control)』 実験。

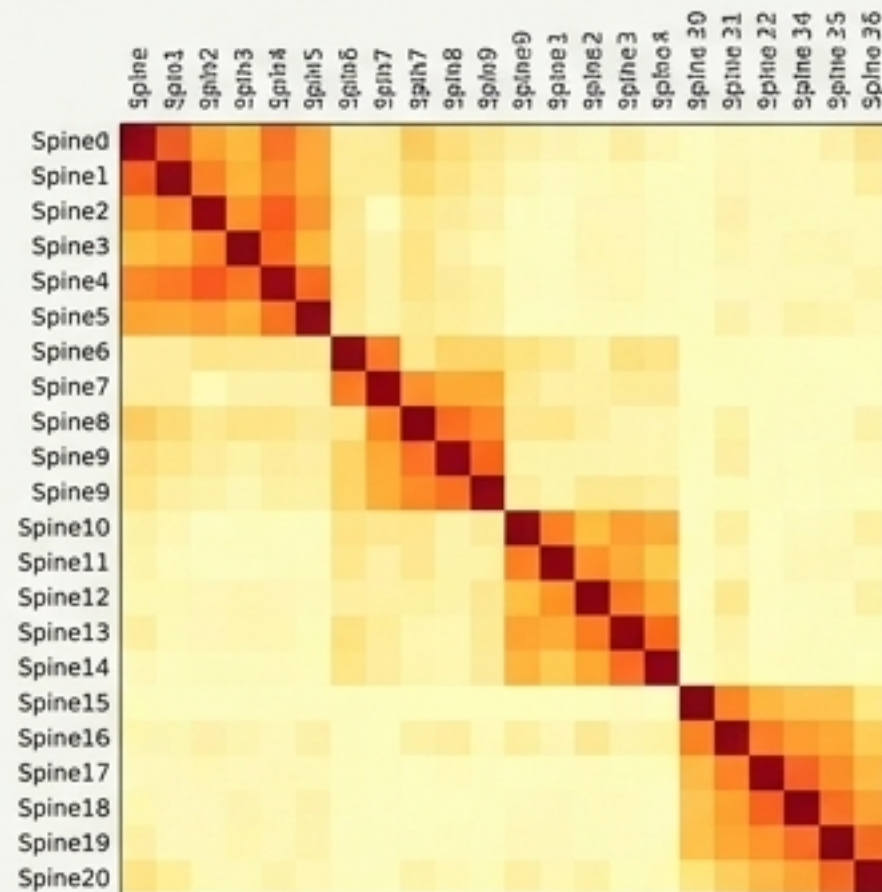
1. 形態の抽出 (3D再構築)



2. グラフ化：物理的近接性を『接続強度』と定義

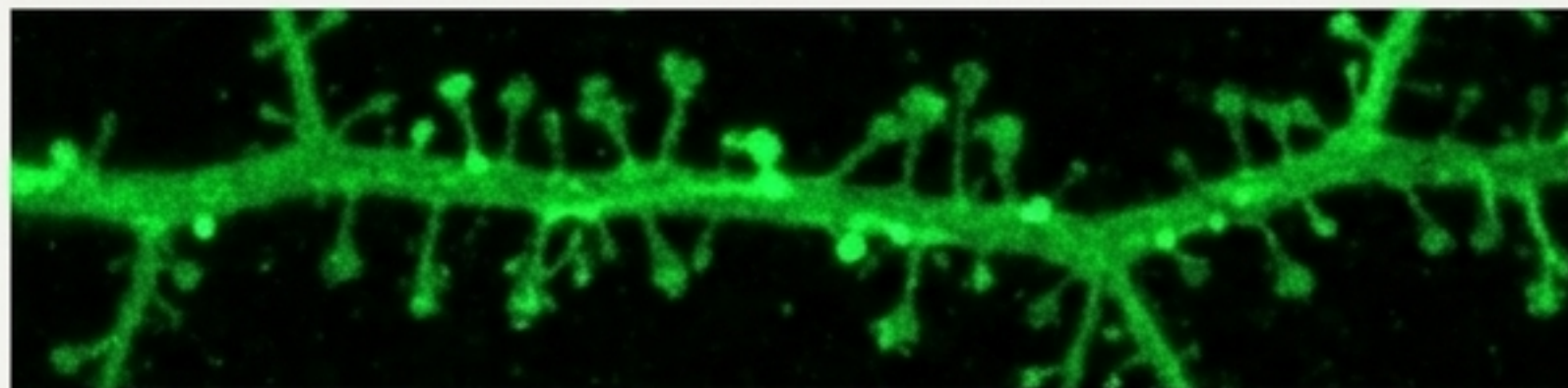


3. 隣接行列によるネットワーク解析

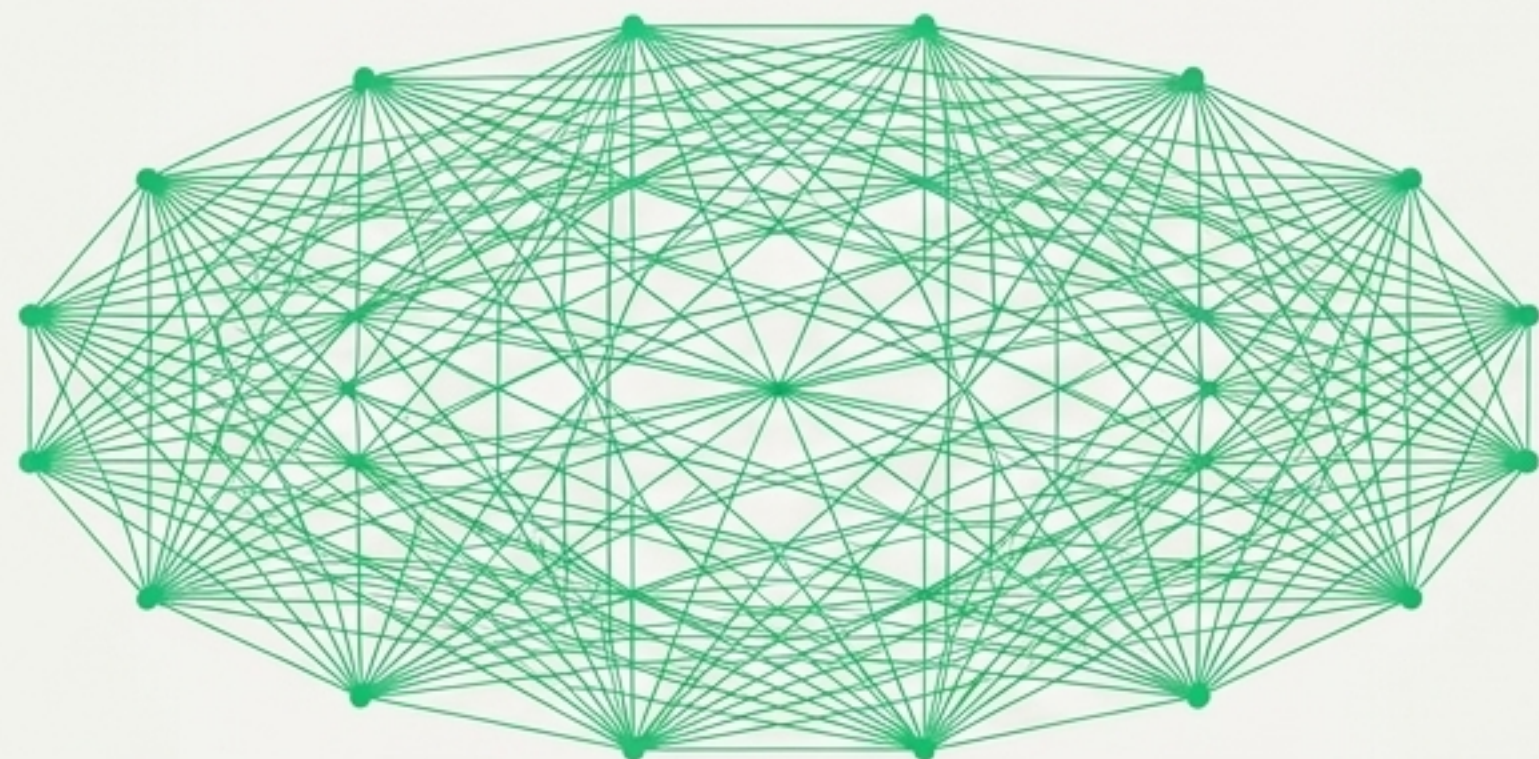
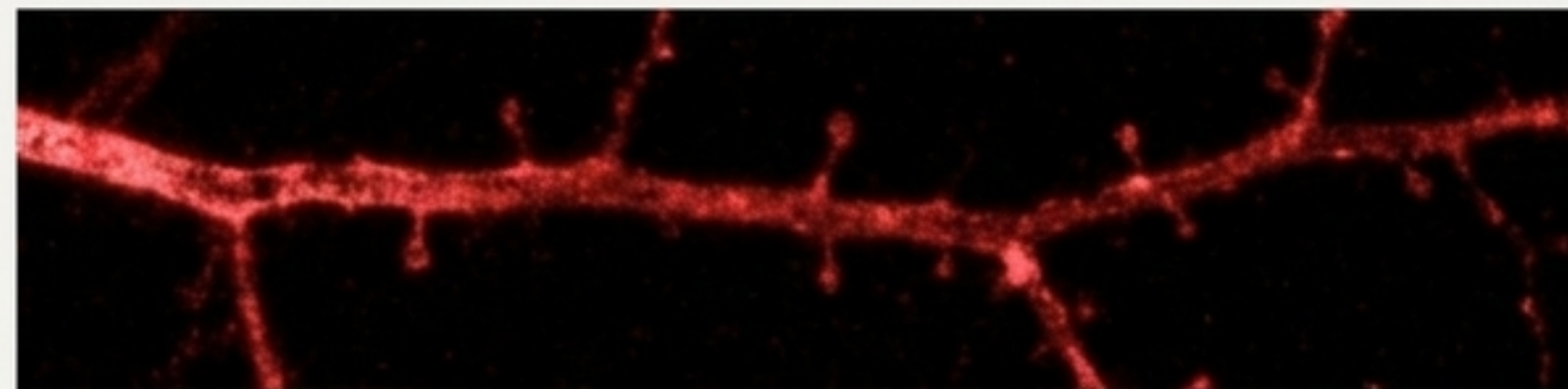


樹状突起を単なる『枝』ではなく、スパイン同士が距離に応じて相互作用する『ネットワーク（グラフ）』としてモデル化。

SomaTau- (健常)



SomaTau+ (病理)

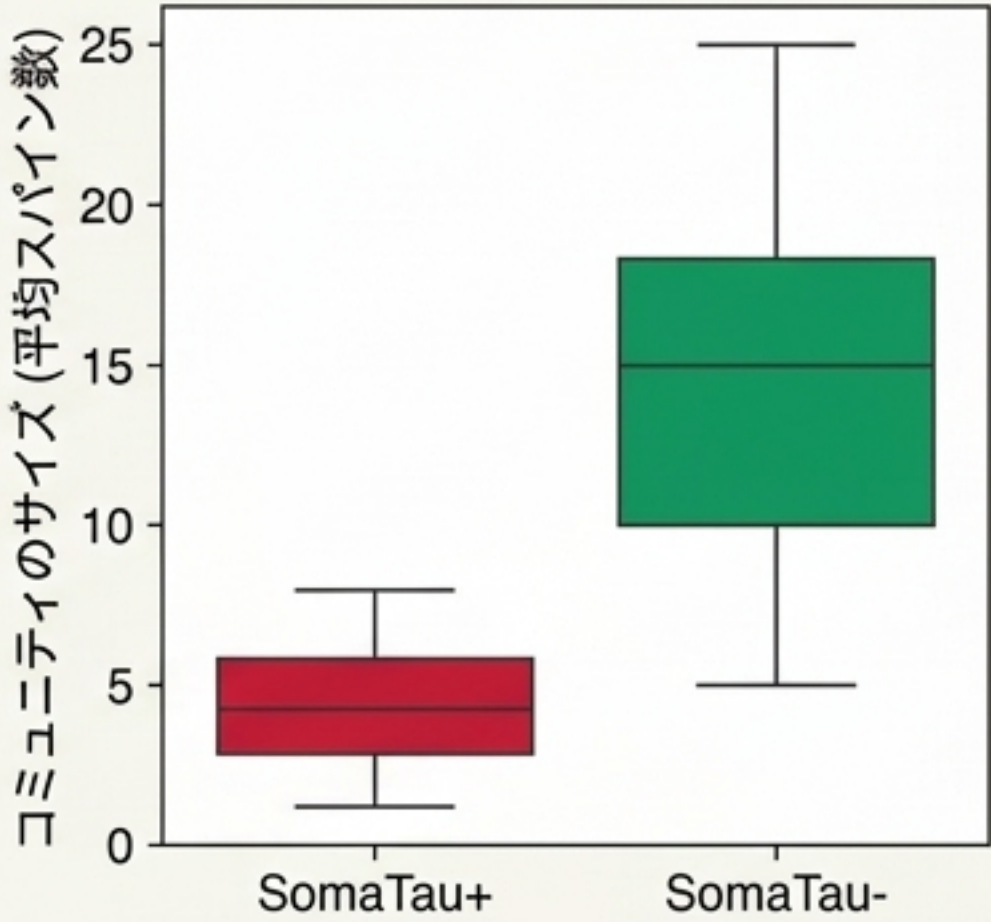
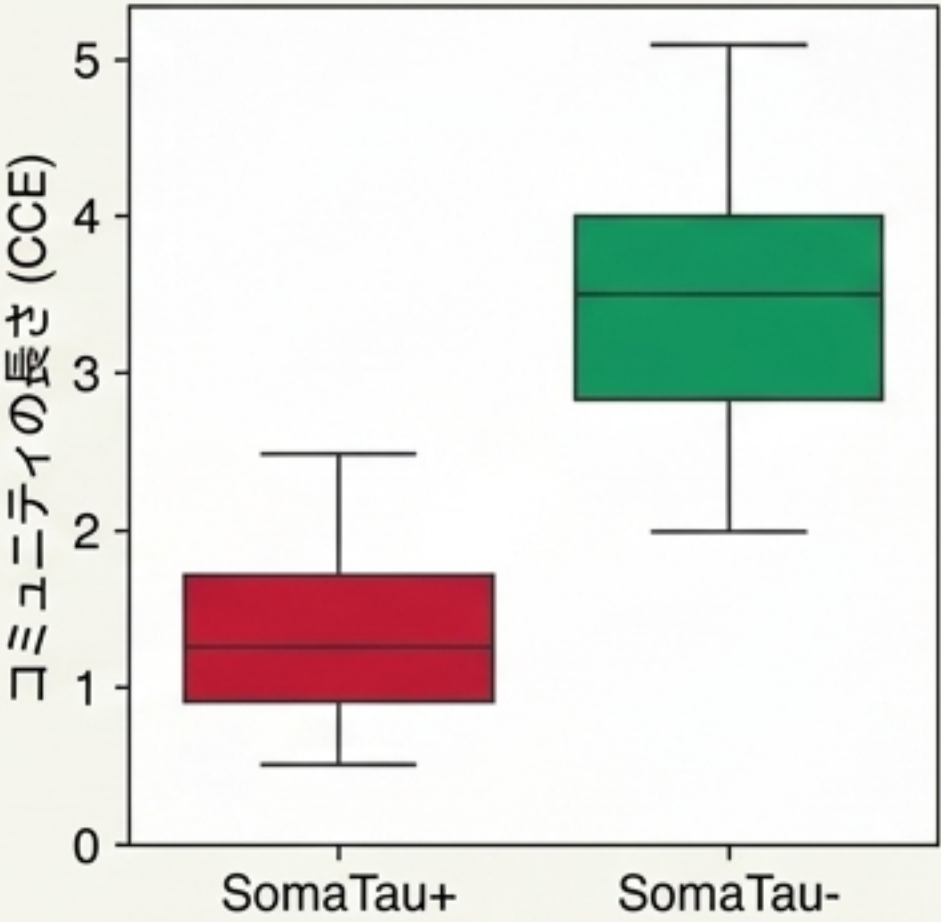
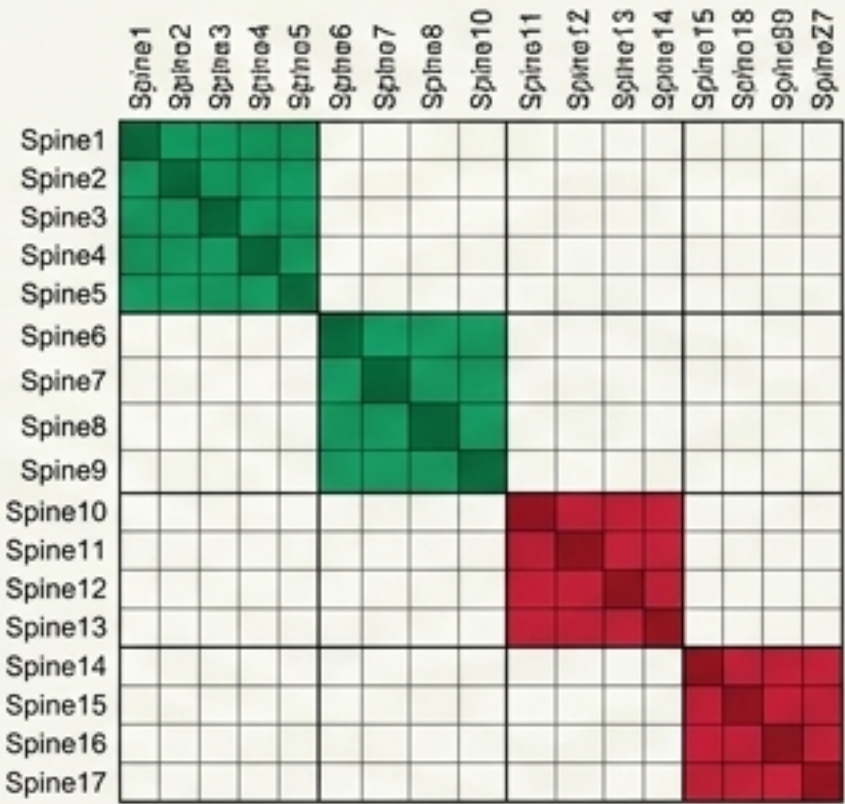
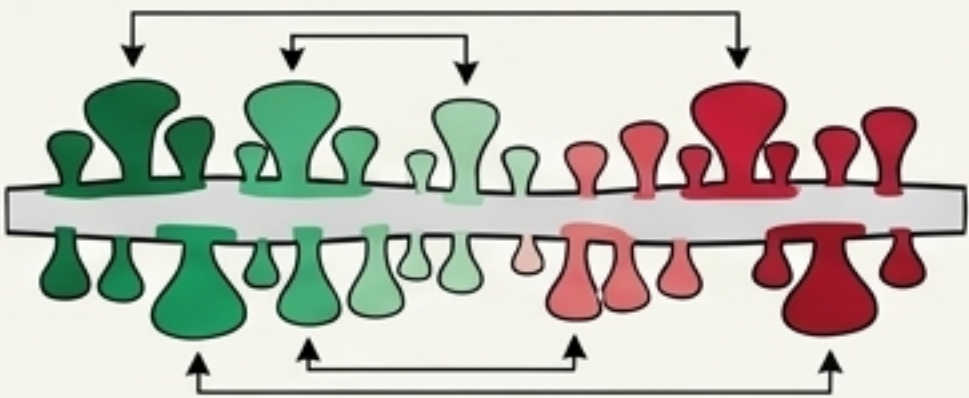


タウ陽性細胞は、スパインの絶対数が少ない ($p = 0.11$, 有意差なし) だけでなく、その空間的配置が根本的に異なっている。

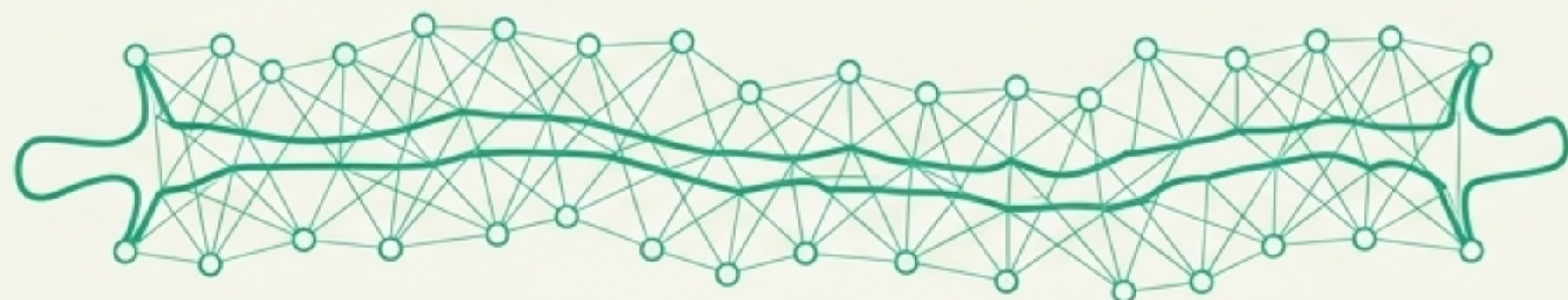
樹状突起スパインのコミュニティ構造と接続性解析

Finding 1

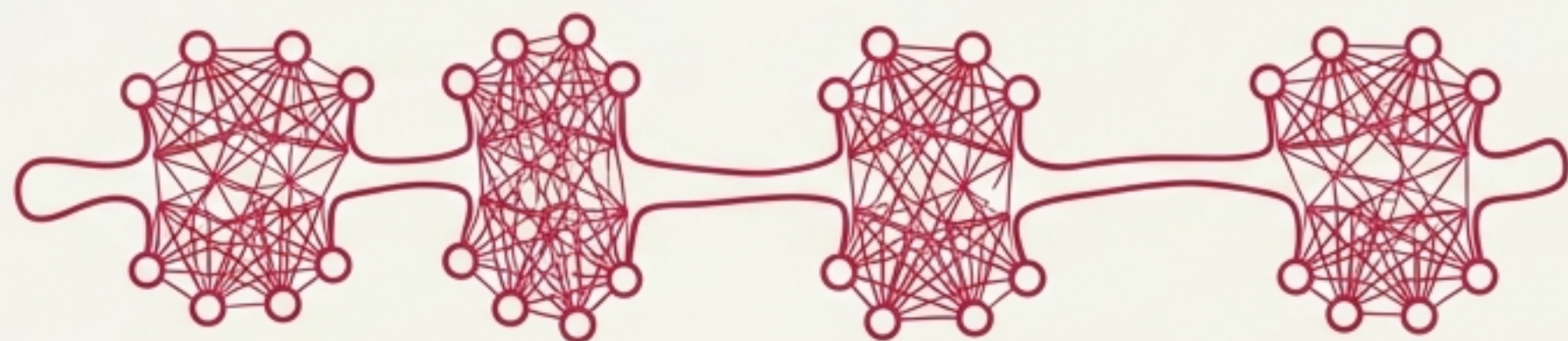
タウ陽性の樹状突起では、スパインのコミュニティの物理的広がりとサイズが有意に縮小している (p < 0.001)。



CONCEPT

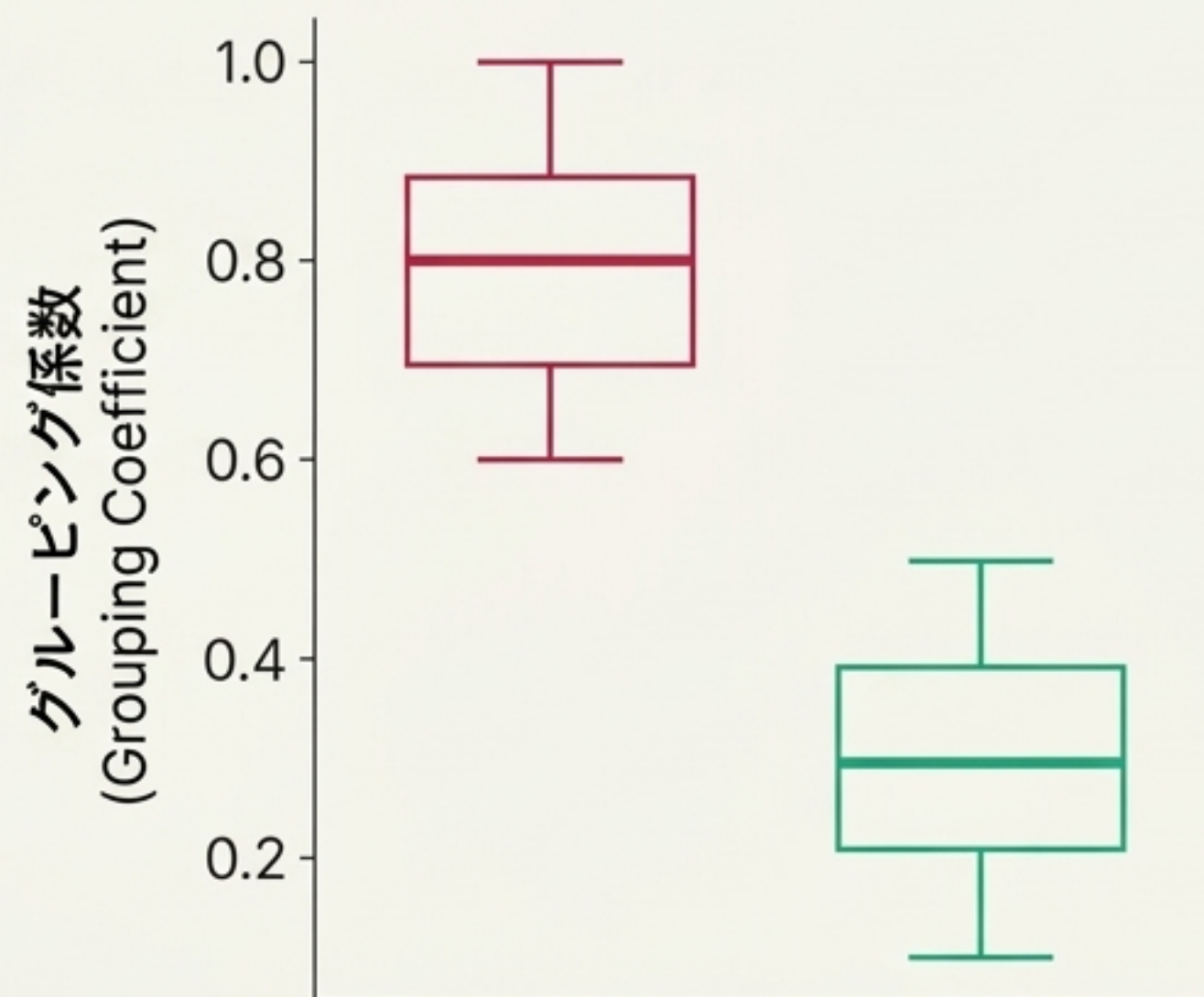


均等な分散



孤立したグループ化

DATA



Finding 2

タウ病理下では、スパインは『狭い範囲に密集し、全体からは孤立したグループ』を形成する。

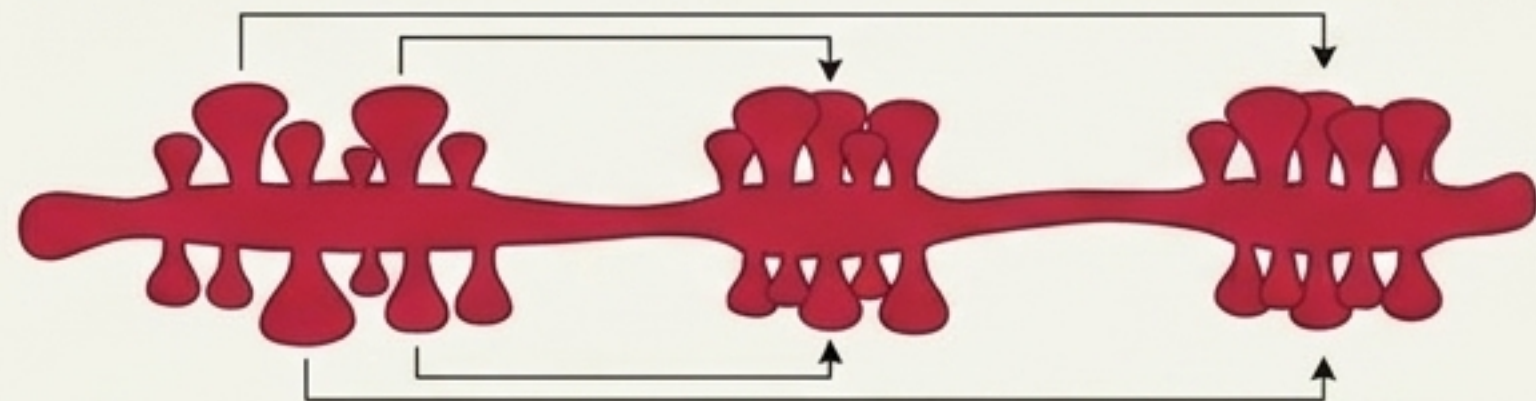
仮説A: ランダム喪失モデル

VS

仮説B: クラスター喪失モデル



タウは無差別に単一の
スパインを攻撃する



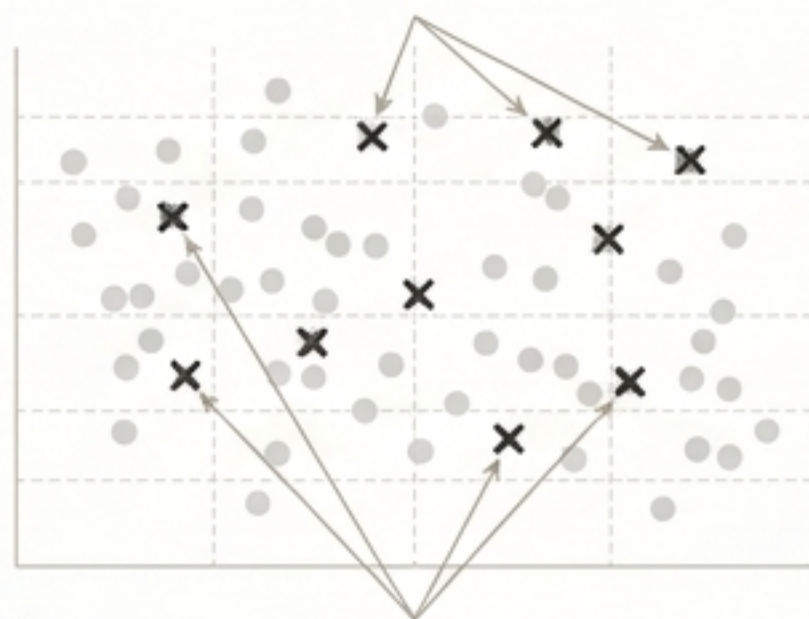
タウは特定のスパインの集団
(クラスター) を標的にする

EXPERIMENTAL SIMULATION: REPLICATING PATHOLOGICAL STRUCTURES



HEALTHY DENDRITE
(SomaTau-)

1. ランダムな単ースパインの除去



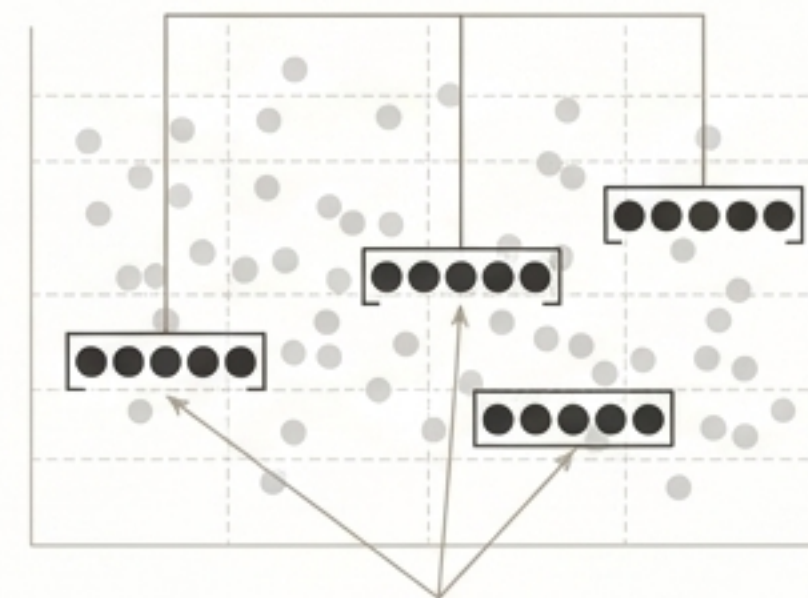
Attack single spines;
uncoordinated.

2. 3つの隣接するスパインの同時除去



Attack blocks of 3 spines;
coordinated clusters.

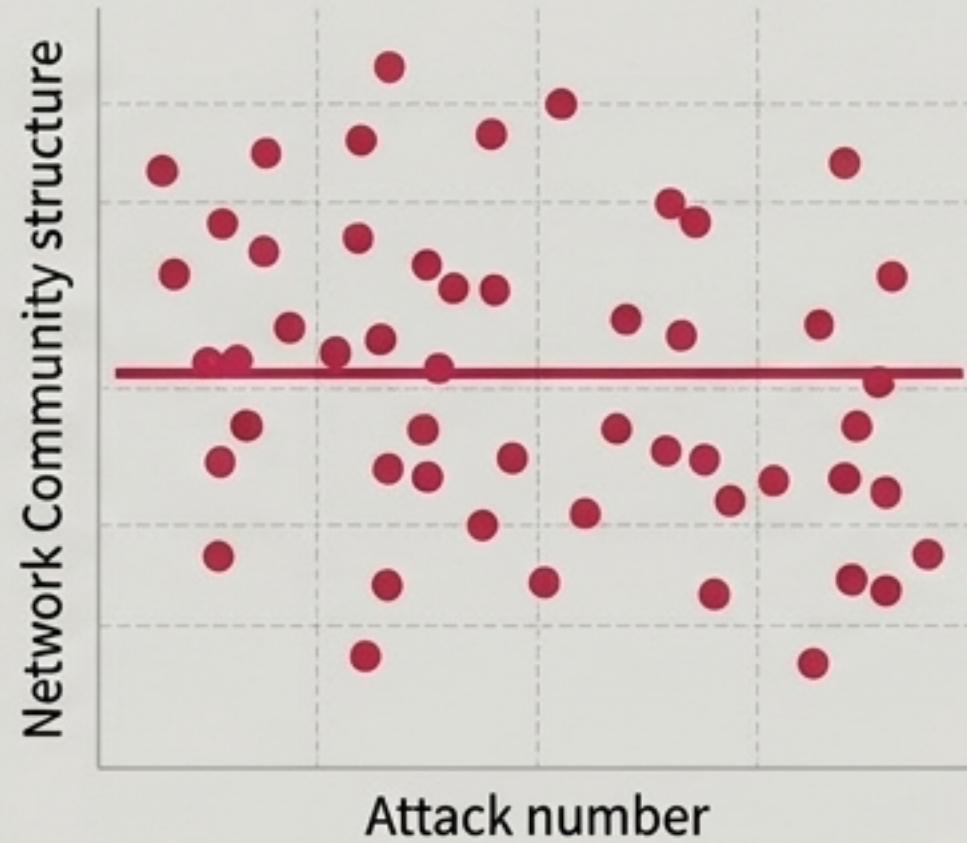
3. 5つの隣接するスパインの同時除去



Attack blocks of 5 spines;
large-scale cluster removal.

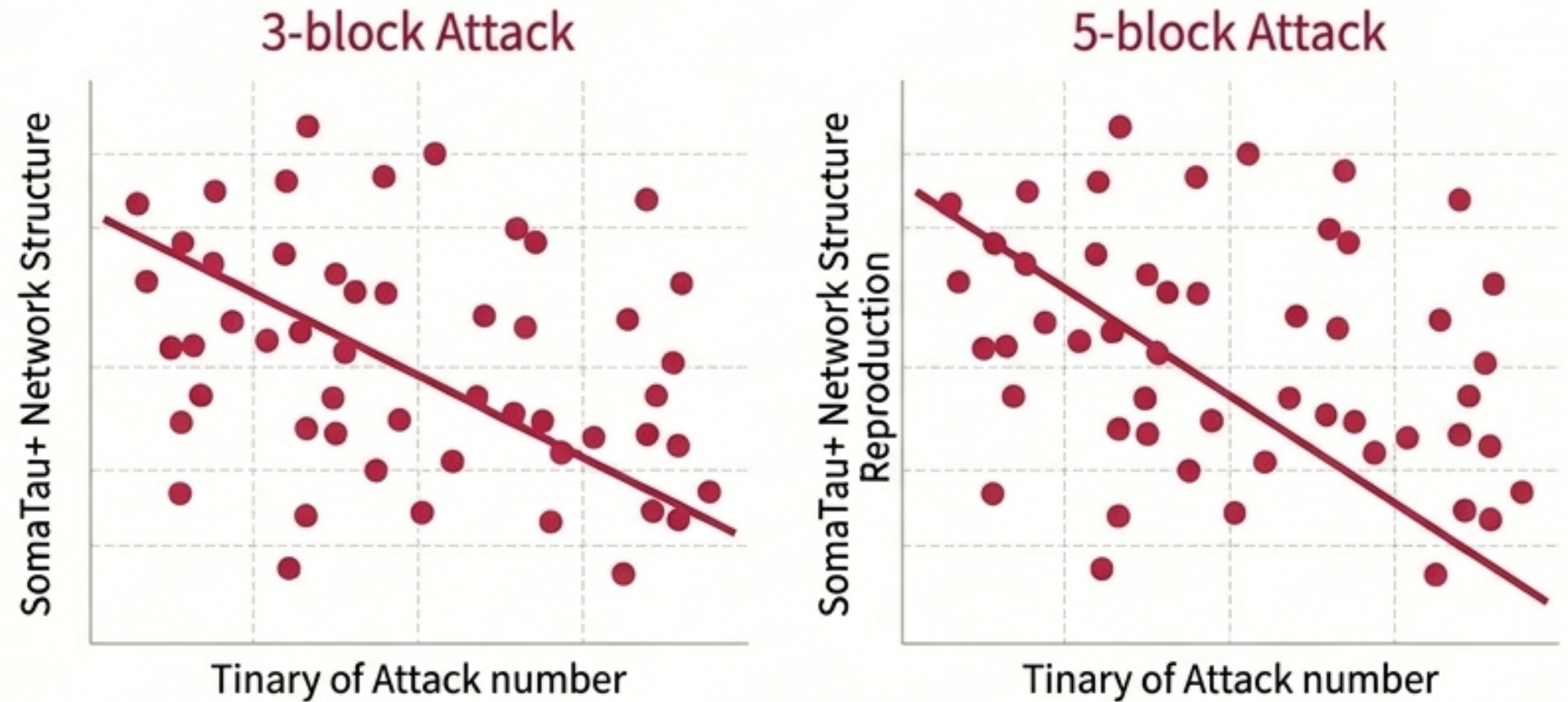
**どの攻撃パターンが、タウ陽性 (SomaTau+) の
病的ネットワーク構造を再現できるか？**

再現失敗 (Failed)



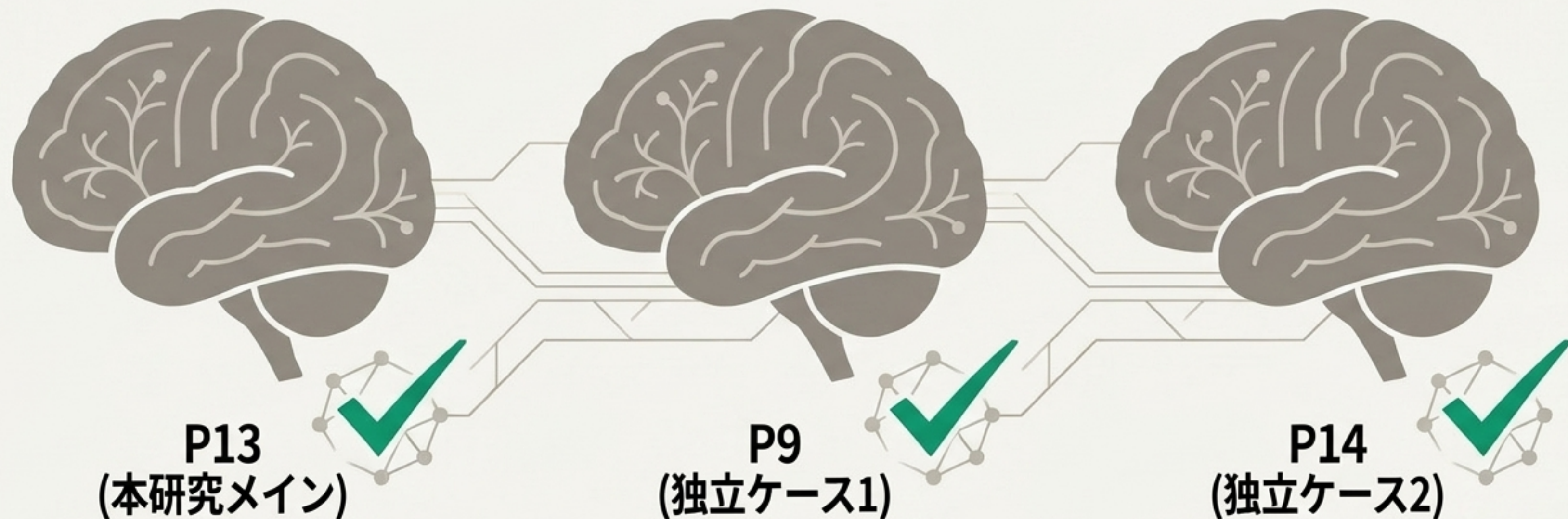
ランダムに消去しても、
病理的なネットワーク (縮小・孤立)
は再現されない。

完全再現 (Success)



ブロック単位で消去した時のみ、
SomaTau+特有の構造異常が完全に再現された。

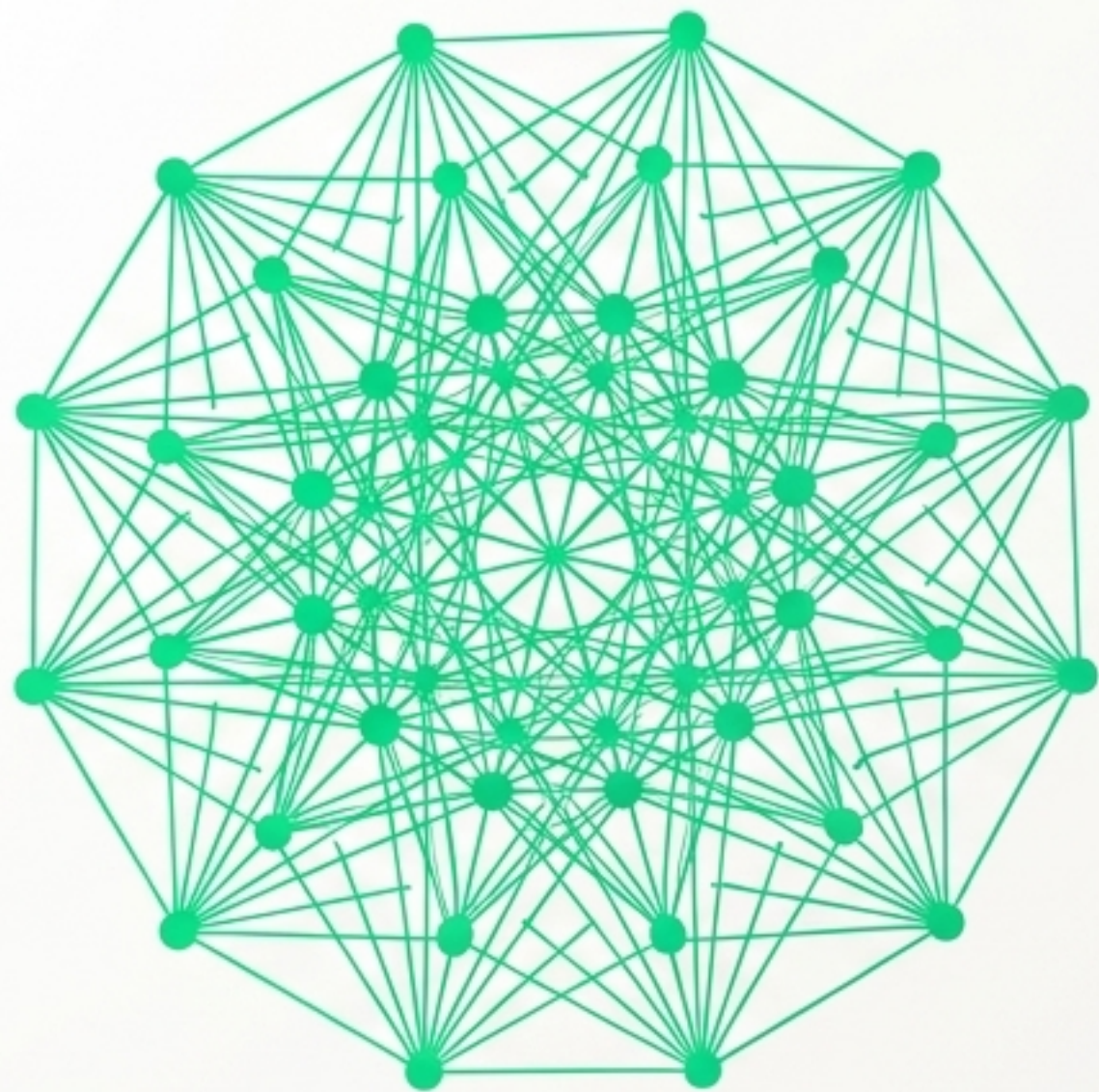
**証明完了：アルツハイマー病におけるスパインの喪失はランダムではない。
タウは『クラスター（群）』を標的にして破壊している。**



独立した別の2名のアルツハイマー病患者 (P9, P14) のデータセットにおいても、コミュニティの縮小と孤立化が完全に同じ統計的有意性 ($p < 0.001$) をもって確認された。

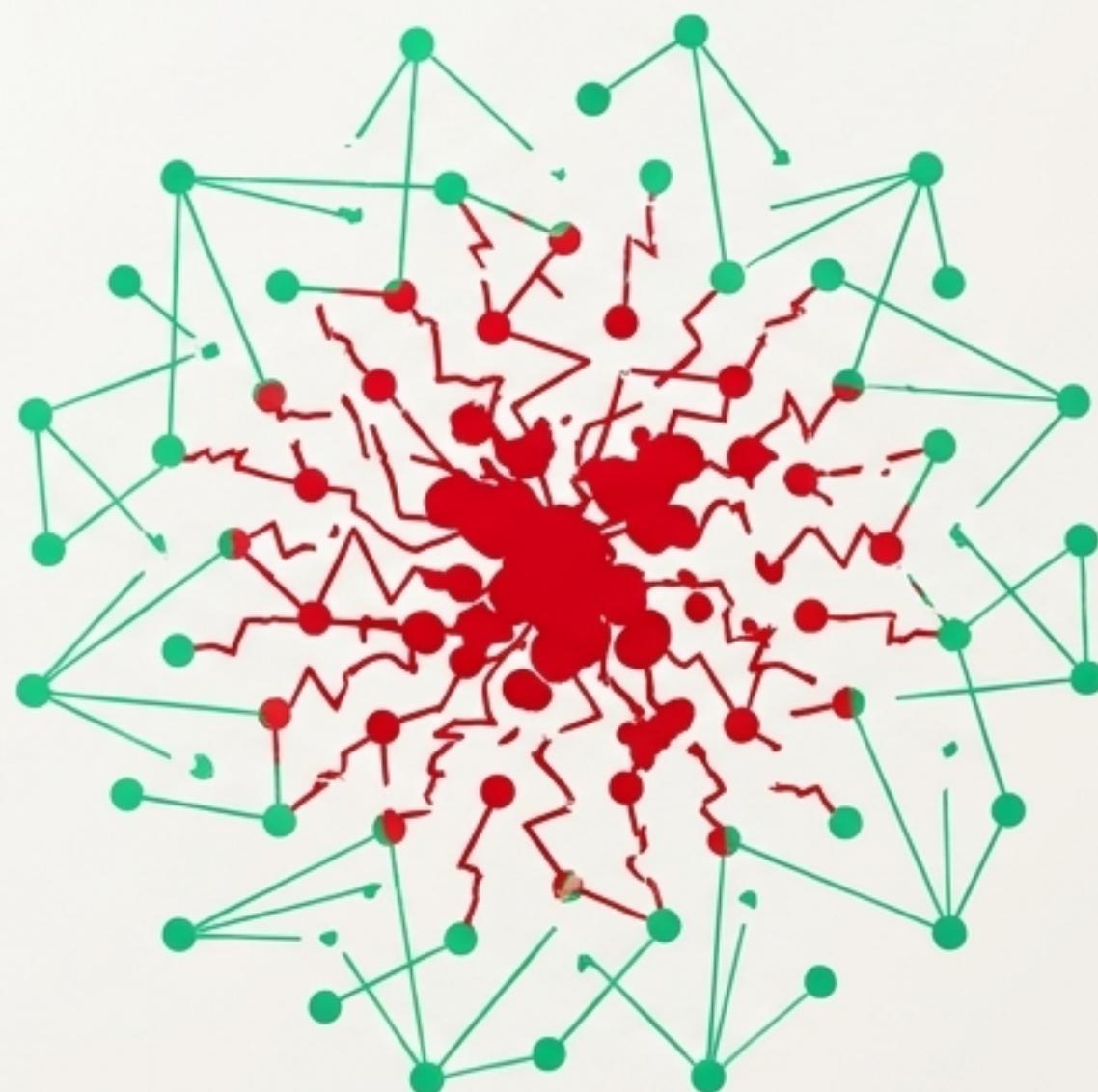
**この現象は偶然ではない。タウ病理に対する
特異的かつ普遍的な応答パターンである。**

記憶とクラスター (Clustered Plasticity)



正常時: スパインは単一ではなく、記憶を保存する。
正常時: スパインは単一ではなく、グループ（クラスター）
として協力することで記憶を保存する。

クラスターの崩壊 (Clustered Collapse)



病理時: タウは記憶の保存単位であるクラスターごと
病理時: タウは記憶の保存単位であるクラスターごと奪うため、
ネットワークが分断され、壊滅的な認知機能低下が引き起こされる。



病態メカニズムの解明

タウタンパク質によるシナプス障害が「クラスター単位の破壊」であるという新たな視点の確立。



治療のパラダイムシフト

個々のスパインの数を守るのではなく、「スパインクラスター（機能的単位）の完全性」を維持・保護する新たな治療法の開発へ。



次世代マーカーの開発

臨床試験において、クラスターのネットワーク構造の健全性を反映するin-vivoバイオマーカー開発の急務。

個の保護から、群（ネットワーク）の保護へ。