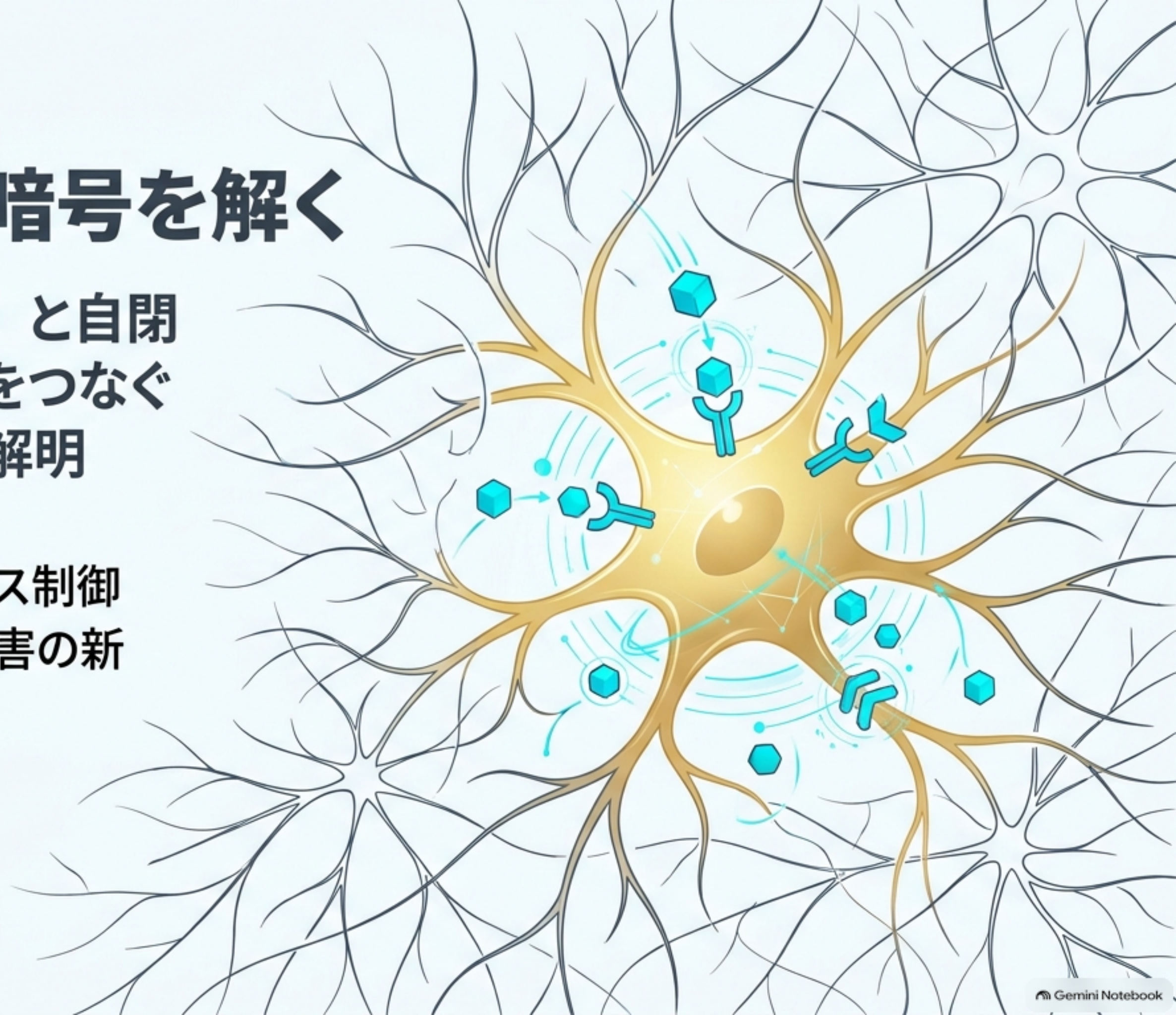


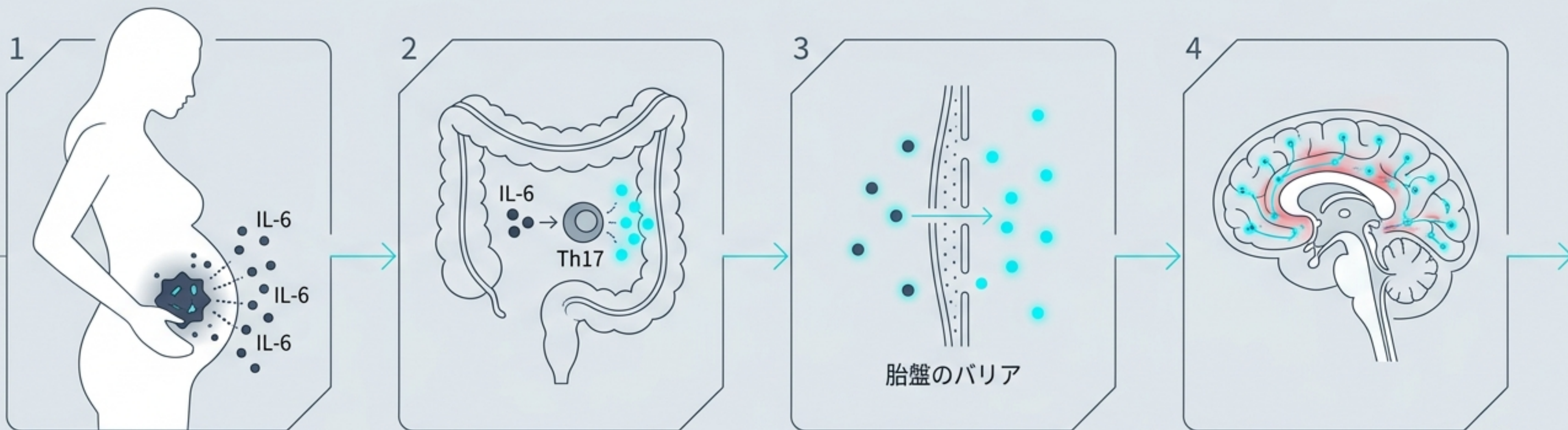
# ミクログリアの暗号を解く

母体免疫活性化（MIA）と自閉  
スペクトラム症（ASD）をつなぐ  
IL-17A/miRNA経路の解明

細胞内のエピジェネティクス制御  
から読み解く、神経発達障害の新  
たな予測と予防戦略。



# 母体の炎症はいかにして胎児の脳へ到達するか



## 母体の感染・炎症

免疫応答によるIL-6の放出。

## Th17細胞の活性化

母体腸内のTh17細胞が刺激され、IL-17Aを分泌。

## 胎盤の通過

IL-17Aが胎盤のバリアを通過し、胎児の脳環境へ侵入。

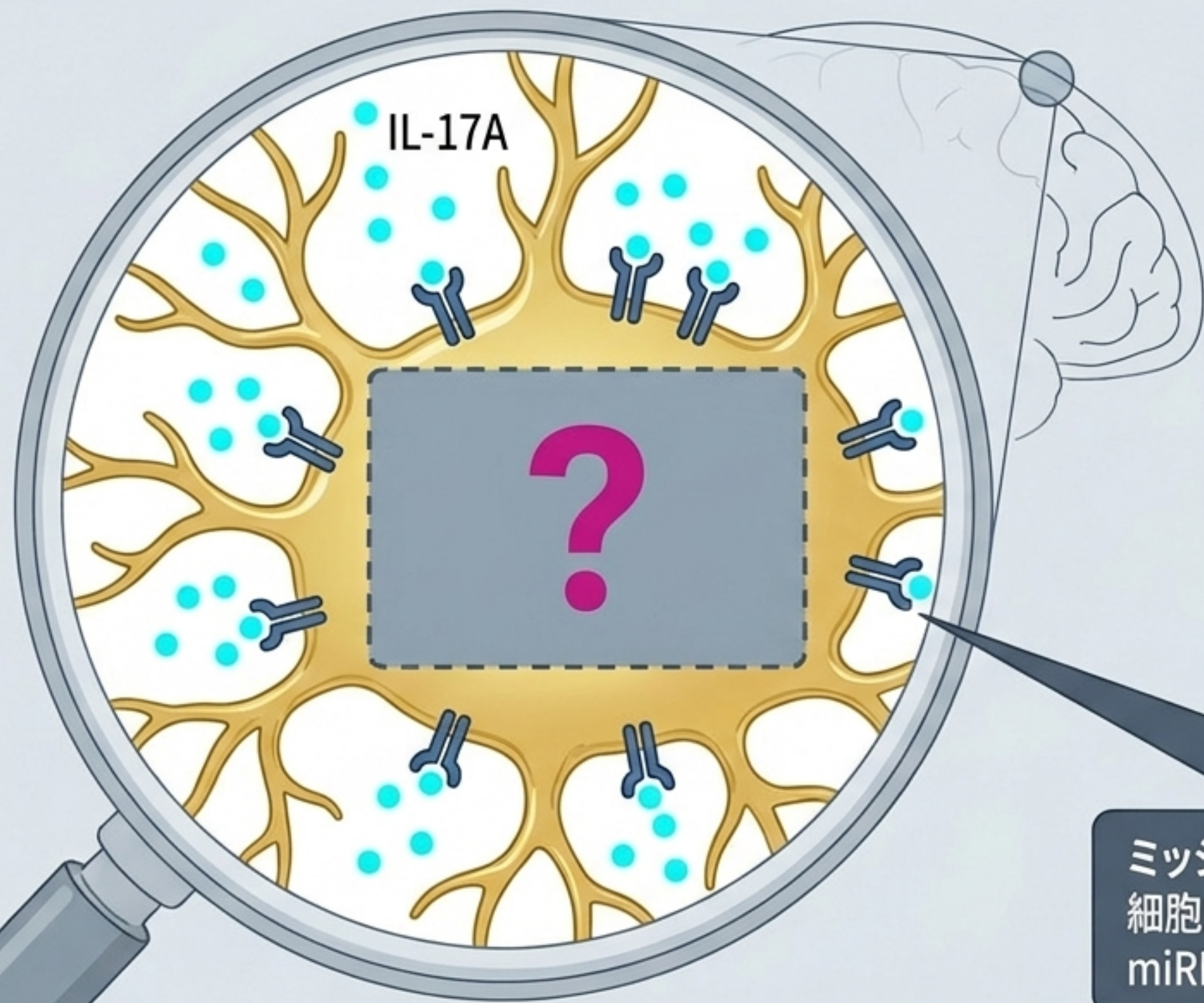
## 神経発達障害への寄与

胎児脳内での炎症性変化が、将来的な行動異常や神経回路の欠損を引き起こす。

# ミクログリア内の「ブラックボックス」

**既知の事実:** IL-17Aは胎児の脳内でミクログリアを活性化し、ASD様の行動異常を引き起こす。

**本研究の目的:** IL-17A刺激がミクログリアの microRNA (miRNA) プロファイルに与える影響を特定し、その下流の標的遺伝子を解明する。

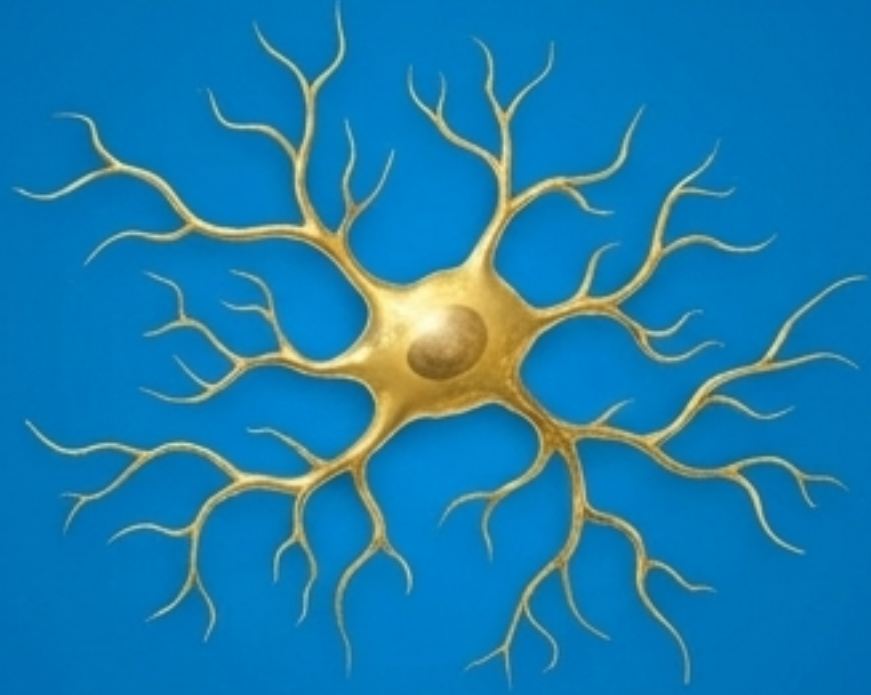


**ミッシング・リンク:** ミクログリアはIL-17Aを受容した「後」、細胞内でどのような下流メカニズム(エピジェネティクスや miRNAの変動)を経て、神経発達に異常をきたすのか?

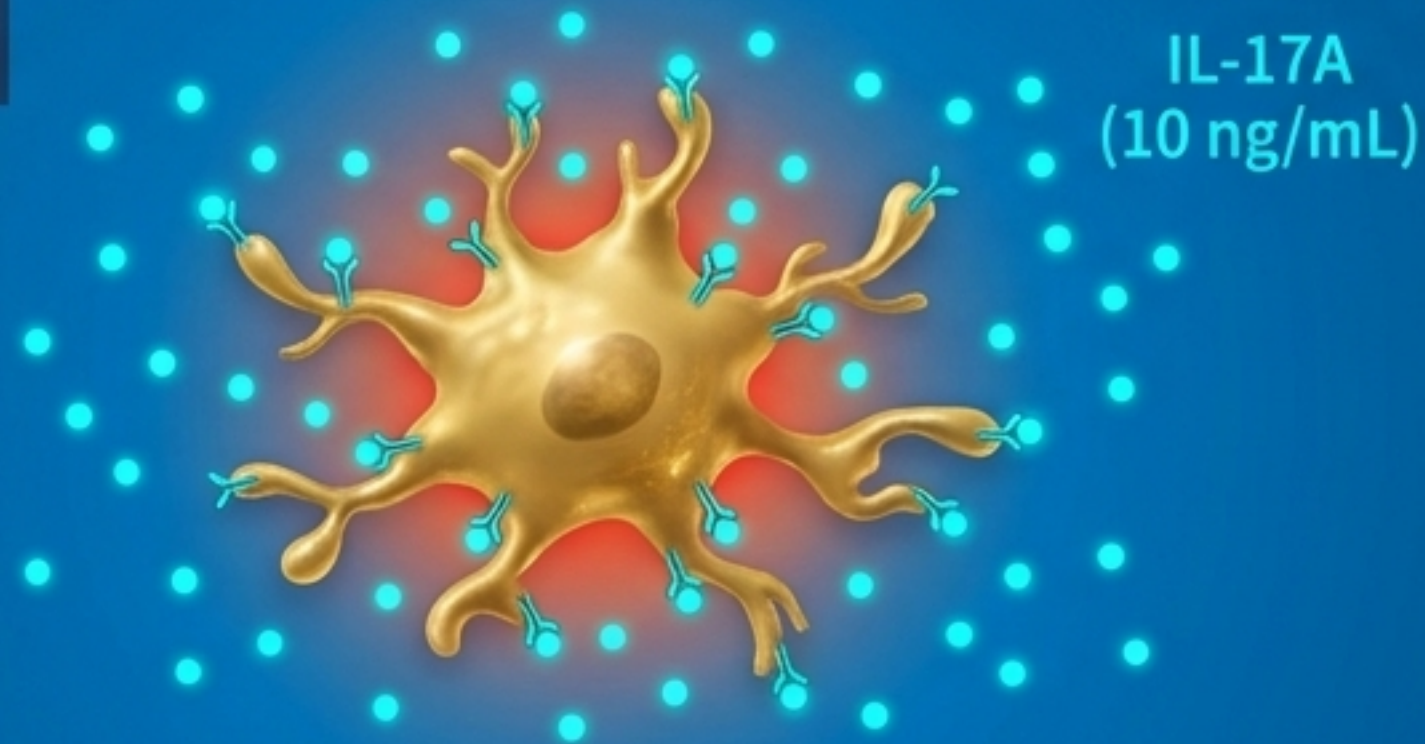
# IL-17Aは直接的にミクログリアの炎症応答を引き起こす

## 生物学的イラストレーション

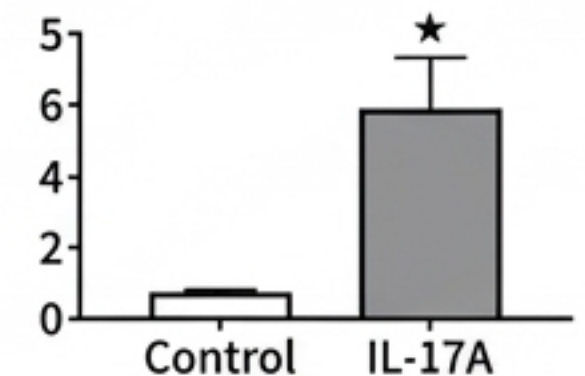
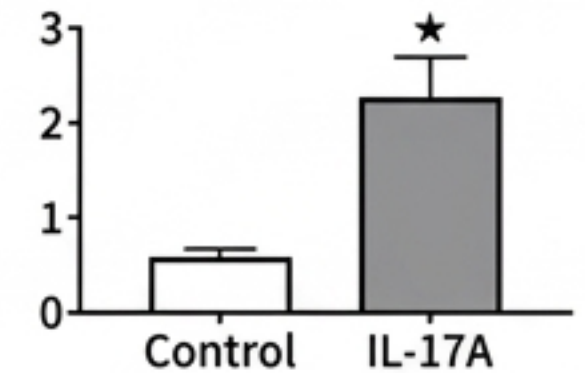
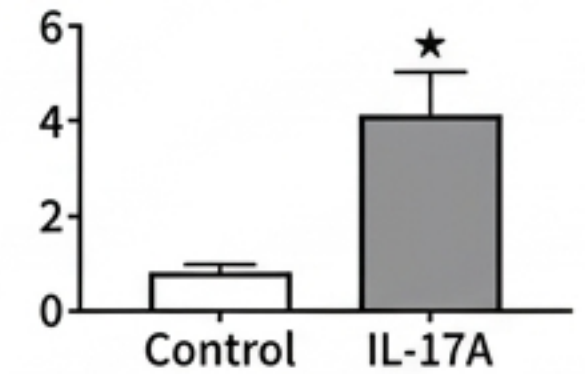
平常時



活性化

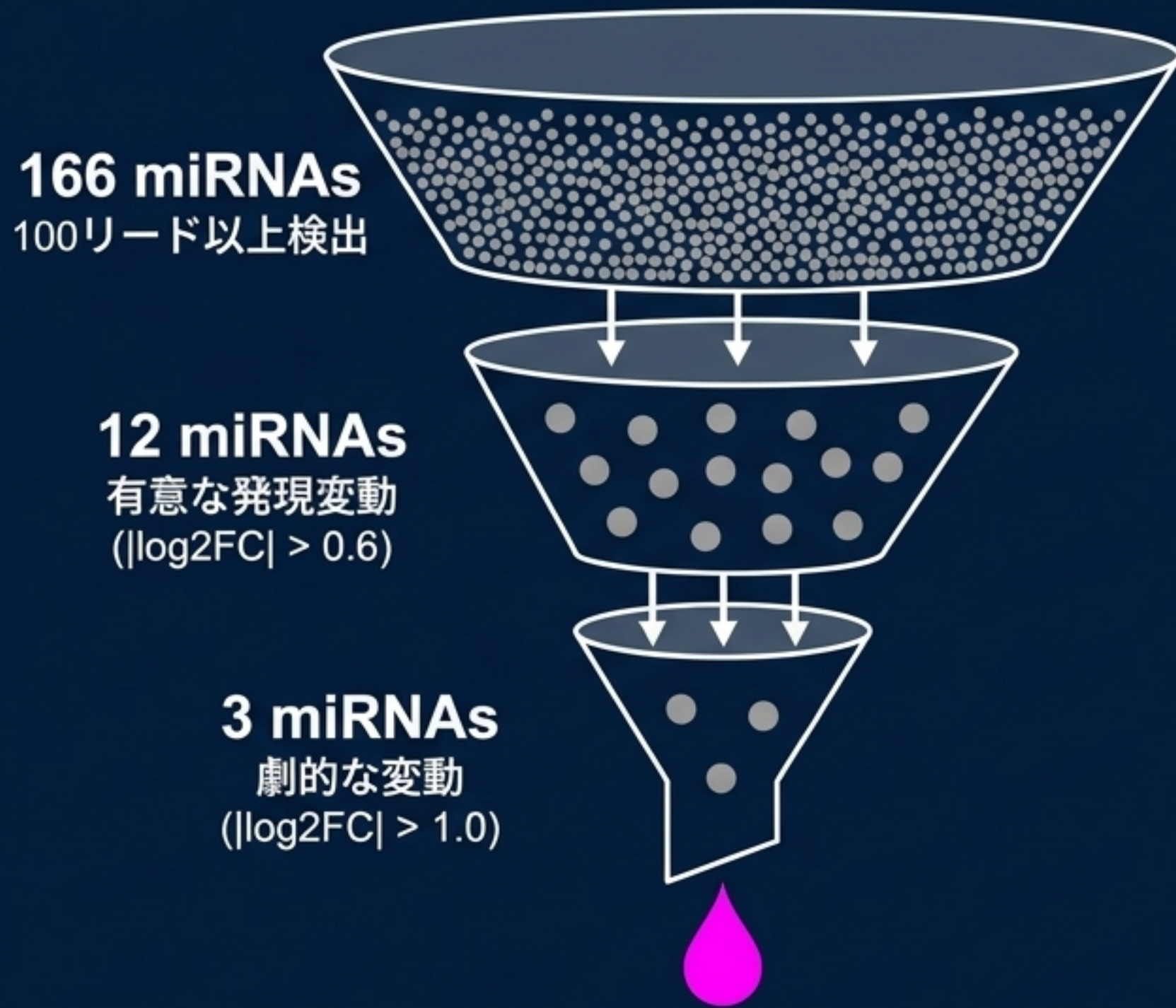


## データ可視化ダッシュボード

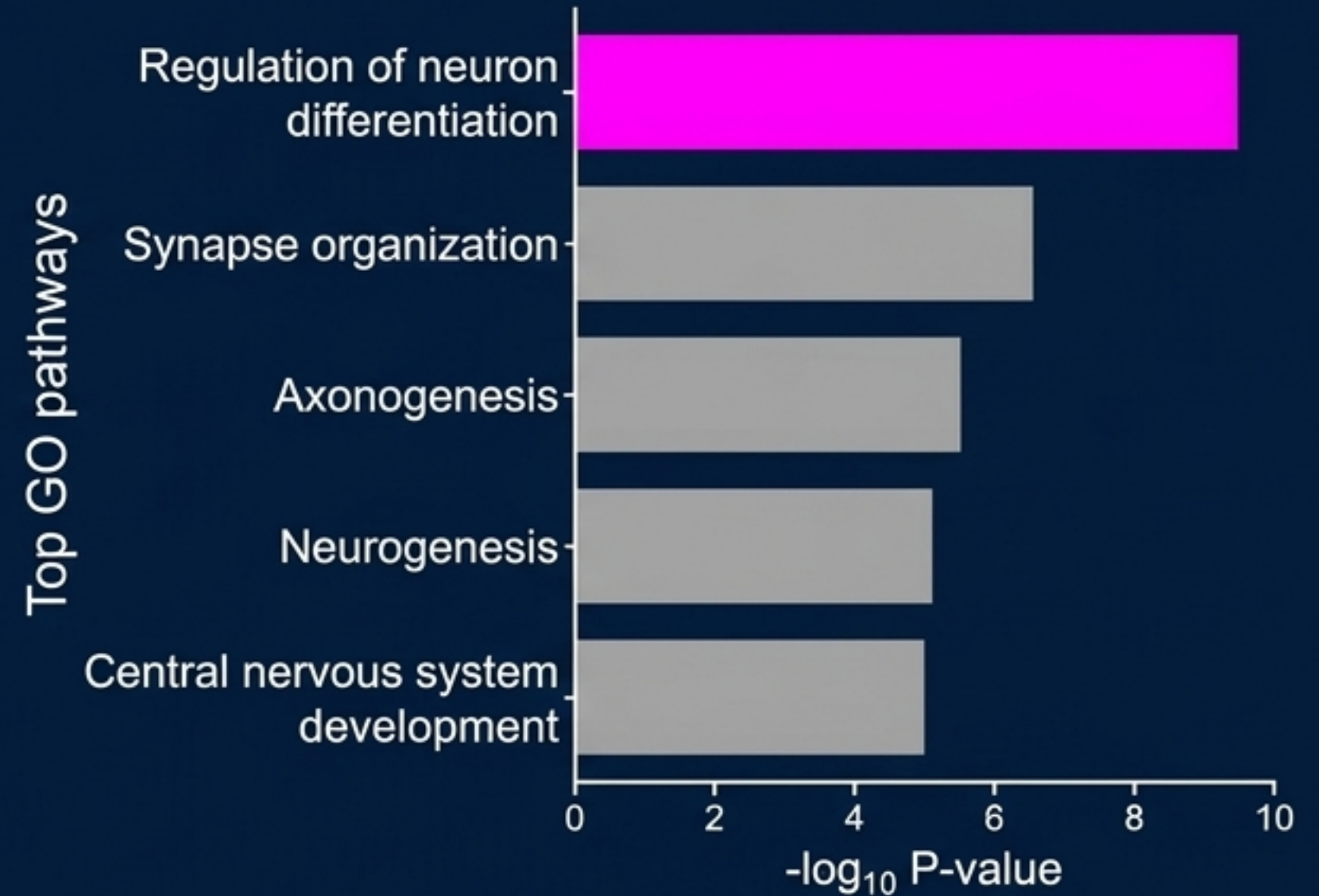


インサイト：初代培養ミクログリアはIL-17A受容体 (Il17ra) を発現しており、IL-17A (10 ng/mL, 24時間) の刺激に应答して、活性化マーカーである炎症性サイトカイン (IL-1 $\beta$ , IL-6) および一酸化窒素合成酵素2 (Nos2) のmRNA発現を有意に増加させる。

# 166の候補から浮かび上がった単一の標的：miR-206-3p

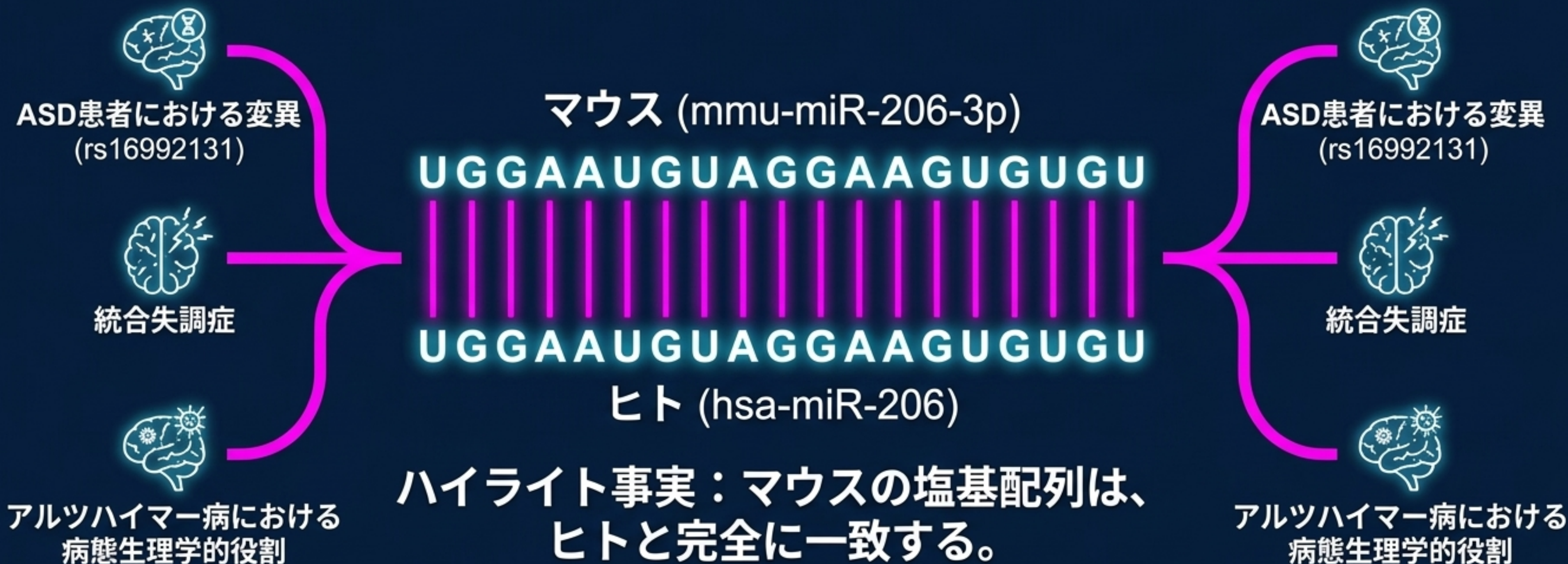


**mmu-miR-206-3p**  
唯一有意にアップレギュレート



機能的意義：変動したmiRNAの標的遺伝子群のGO解析では、「神経分化の制御」が最上位パスウェイとして特定された。

# マウスからヒトへ：種を超えて保存されたメカニズム



**結論：このメカニズムは、単なるマウスモデルの産物ではなく、ヒトのミクログリアにおいても同様に機能する可能性が極めて高い。**

# エピジェネティクスと神経保護を司る3つの標的候補

TargetScanによる予測（729の候補遺伝子から抽出）：miR-206-3pは、標的遺伝子のmRNAの3'-UTRに結合し、翻訳を阻害すると予測される。

## Bdnf（脳由来神経栄養因子）



Bdnf mRNA 3' UTR 5'-...AAUGUAGGAAGUGUG...-3'  
|||||  
miR-206-3p 3'-...UUACAUCUUCACAC...-5'

## Hdac4（ヒストン脱アセチル化酵素4） - 神経発達と認知機能におけるエピジェネティクス制御に不可欠



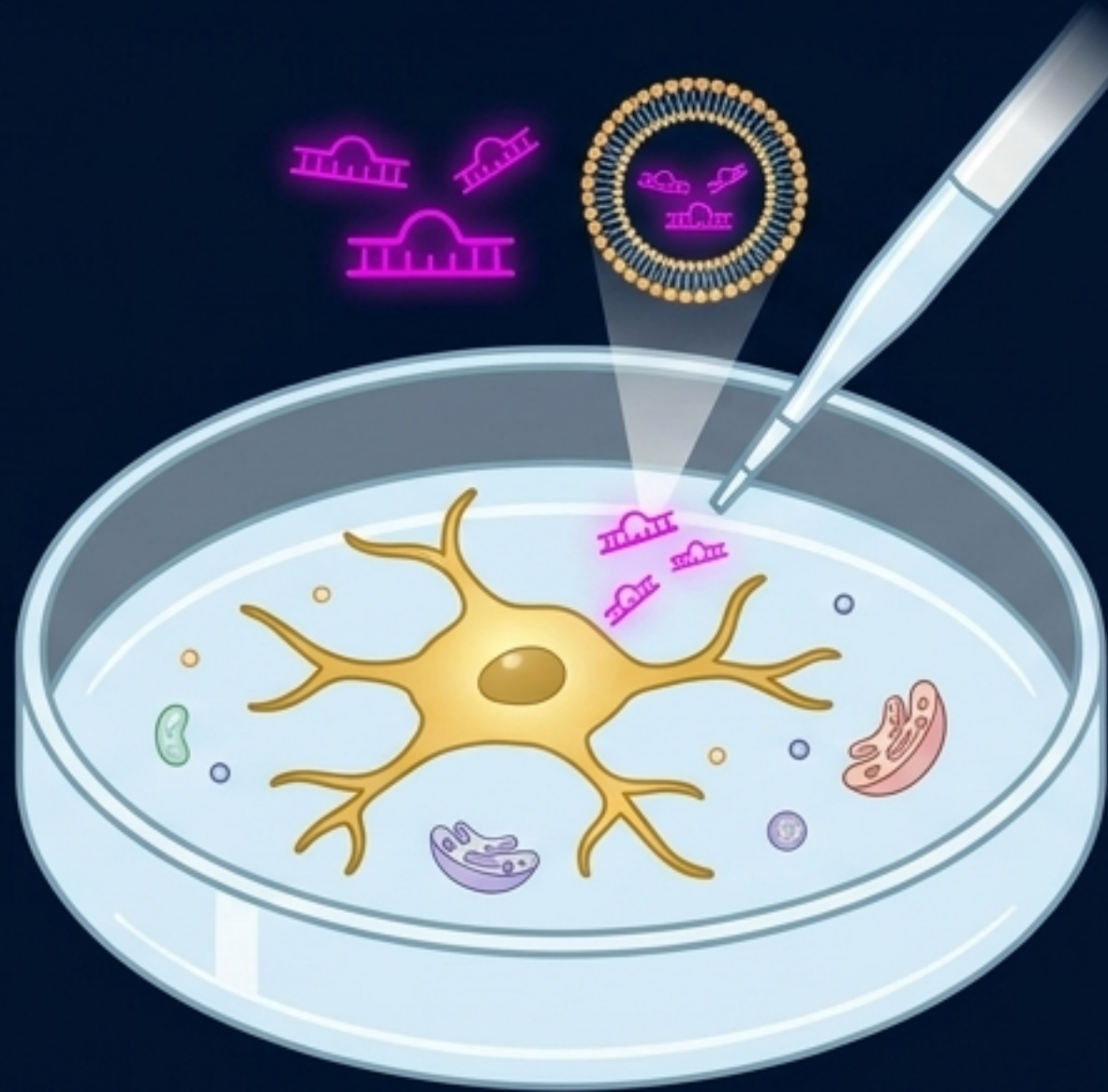
Hdac4 mRNA 3' UTR 5'-...GAUGUAGGAAGUGUG...-3'  
|||||  
miR-206-3p 3'-...UUACAUCUUCACAC...-5'

## Igf1（インスリン様成長因子1） - ミクログリアによる神経保護、髄鞘形成、ニューロンの配線をサポート

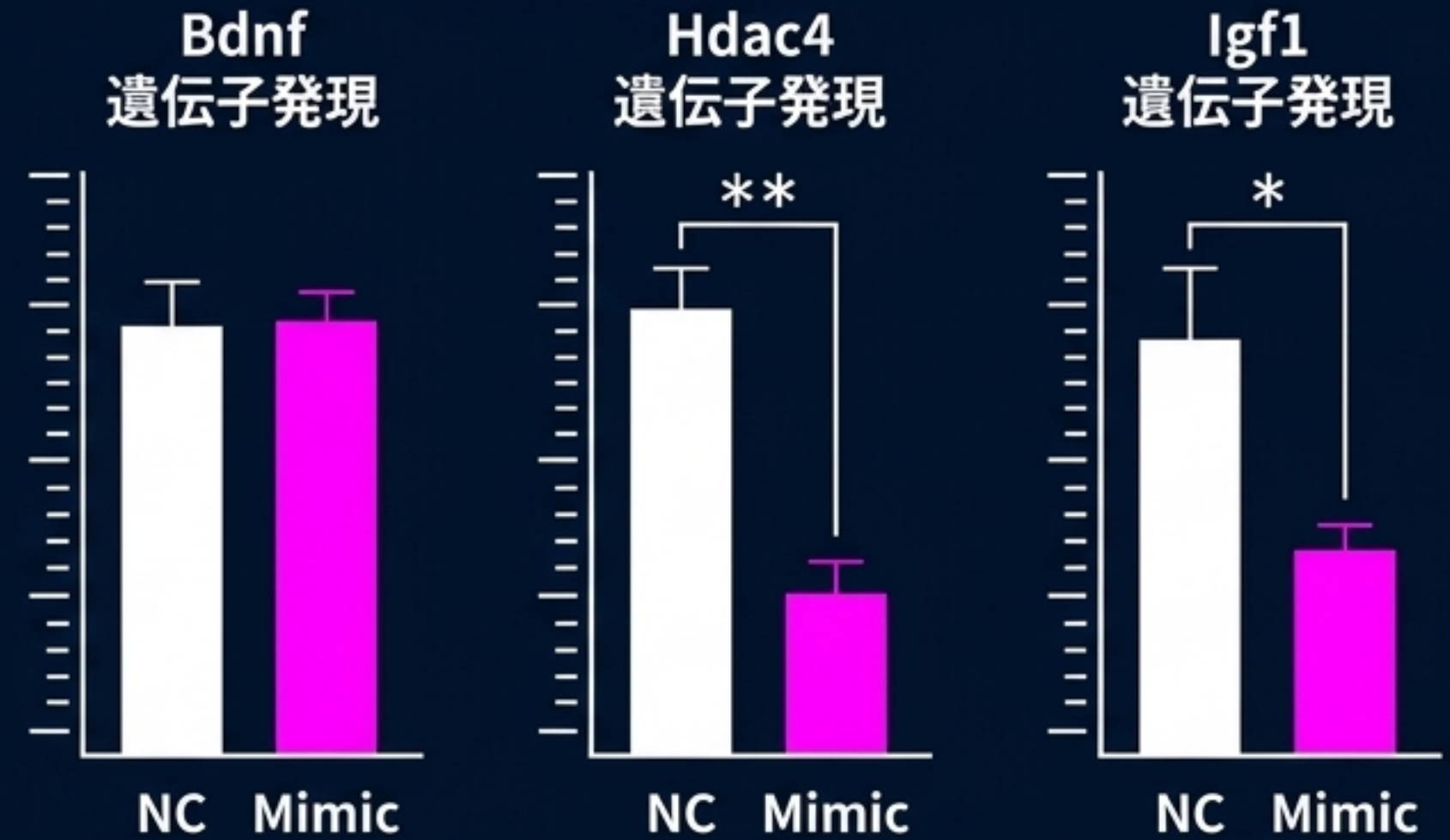


Igf1 mRNA 3' UTR 5'-...UAUGUAGGAAGUGUG...-3'  
|||||  
miR-206-3p 3'-...UUACAUCUUCACAC...-5'

# 模倣体 (Mimic) による機能検証：Hdac4とIgf1の劇的な低下

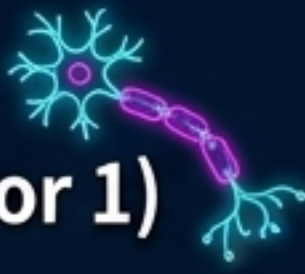


実験内容: 初代培養ミクログリアに mmu-miR-206-3p の模倣体 (50 nM) を直接トランスフェクション。



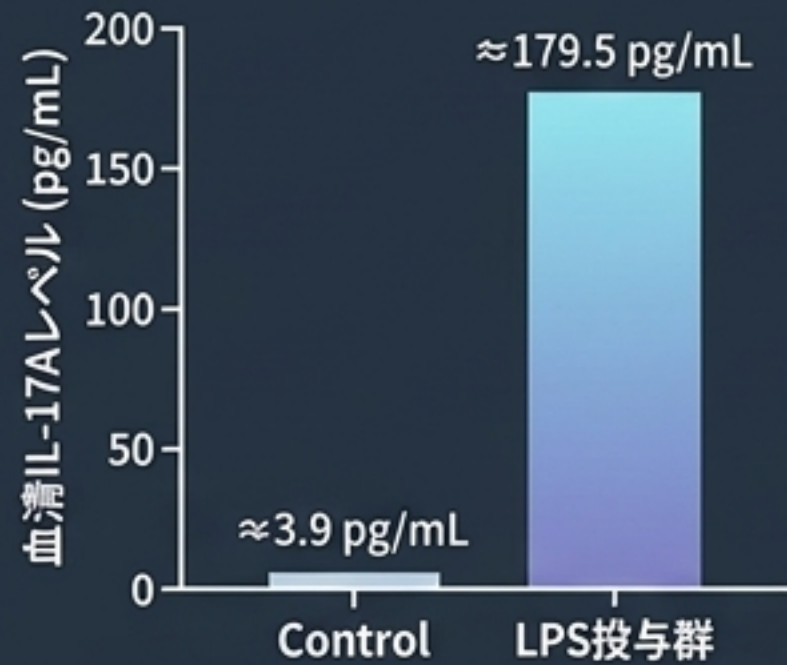
**結論:** miR-206-3p は、ミクログリア内において Hdac4 と Igf1 の発現を直接的に抑制するネガティブレギュレーターである。

# 特定された主要ターゲット遺伝子のプロファイル比較

|  | <b>Hdac4</b><br>(Histone deacetylase 4) | <b>Igf1</b><br>(Insulin-like growth factor 1)  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 脳内での役割                                                                            | エピジェネティクスによる遺伝子転写制御。神経発達、学習、認知機能に不可欠。   | CD11c陽性ミクログリアから産生され、神経前駆細胞の増殖、髄鞘形成、インターニューロンの配線を促進。                                                                               |
| miRNA模倣体(Mimic)の影響                                                                | 有意な低下 ( $p < 0.01$ )                    | 有意な低下 ( $p < 0.05$ )                                                                                                              |
| IL-17A直接刺激の影響                                                                     | 低下傾向 (有意差なし)                            | 有意な低下 ( $p < 0.05$ )                                                                                                              |
| In Vivo<br>(MIAモデル胎児脳)                                                            | 有意な低下 ( $p < 0.05$ )                    | 変化なし<br>(サンプリング時期の起因の可能性)                                                                                                         |

# In Vivoでの実証：MIAマウスモデルにおける病態の再現

## 母体の炎症

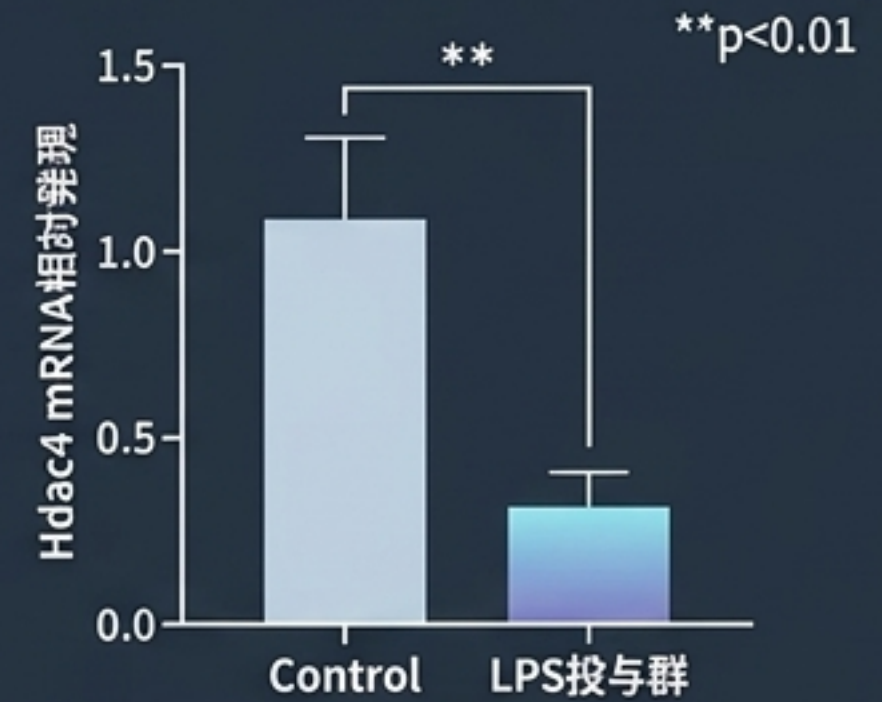


LPS投与群の母体血清IL-17Aレベルは劇的に上昇（約179.5 vs 3.9 pg/mL）。

LPS投与によりMIAを誘導 (E17)



## 胎児脳への影響

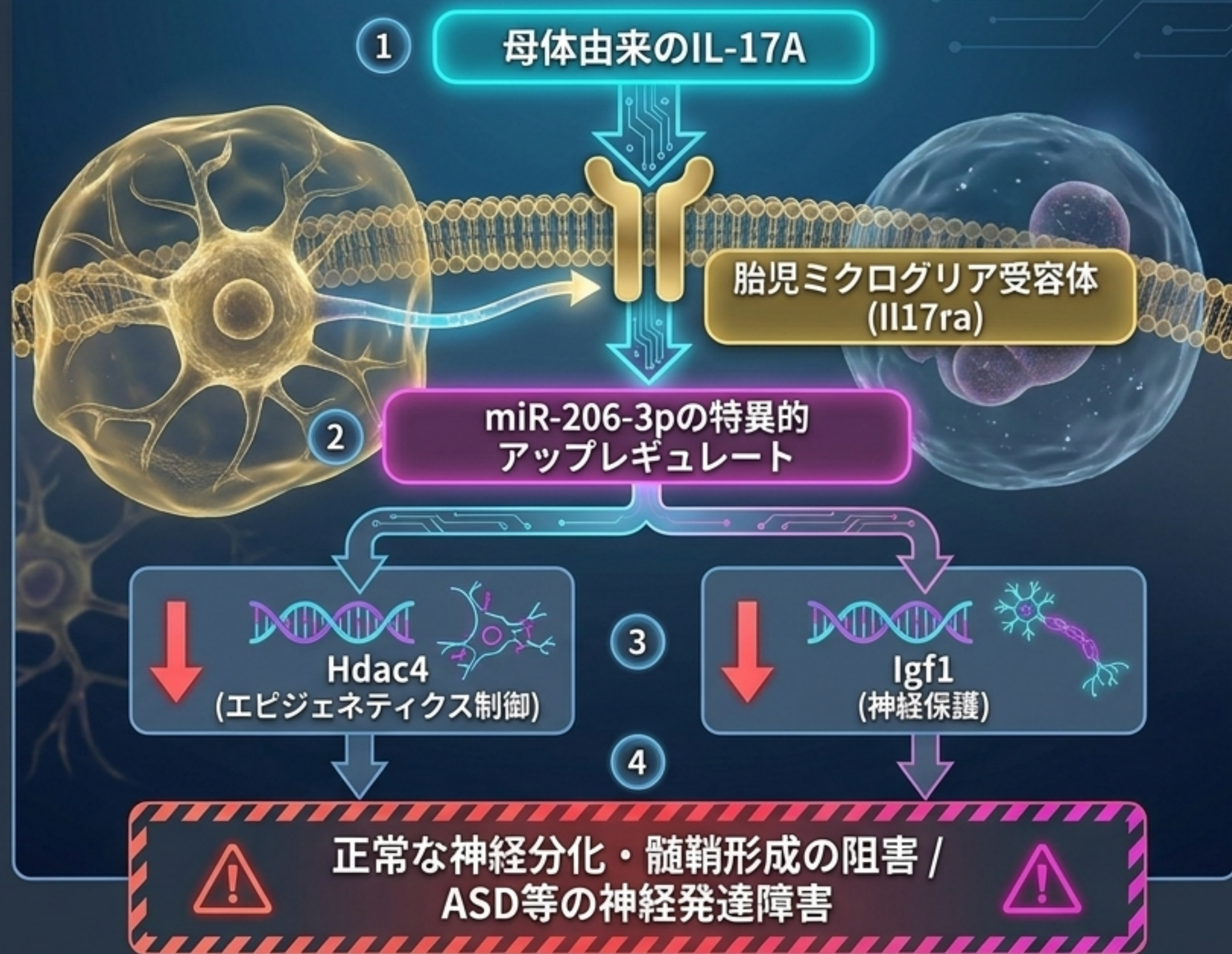


LPS投与群の胎児脳において、Hdac4のmRNA発現が有意に減少していることを確認。

インサイト：MIAによるASD様行動異常の背景には、胎児脳内でのHdac4の減少が確実に関与している。

# 解明された細胞設計図：IL-17A/miR-206-3p パスウェイ

1. MIAにより母体由来のIL-17Aが胎児脳のミクログリアを刺激。
2. ミクログリア内でmiR-206-3pが特異的にアップレギュレートされる。
3. miR-206-3pが標的遺伝子であるHdac4およびIgf1の翻訳を強力に阻害。
4. 結果として、ASDなどの神経発達障害が引き起こされる。



# ヒト臨床への応用：予測バイオマーカーと予防的介入の未来

基礎研究の成果：  
hsa-miR-206経路

## 診断・予測 (Prediction) への応用



関節リウマチなどのIL-17A関連疾患や重度感染症を持つ母親から生まれる子供の、ASD発症リスクを予測するバイオマーカーとして活用できる可能性。



アンタゴミア(AM206)などを用いてmiR-206-3pの働きを阻害することで、MIAに起因する胎児脳内のIgf1/Hdac4低下を防ぎ、神経発達障害を予防する新たな治療標的となり得る。

## 治療・介入 (Intervention) の可能性

# 今後のマイルストーンと研究の展望



## ヒト検体での検証

本研究はマウス由来初代培養ミクログリアを使用。配列の同一性 (hsa-miR-206) は確認されているが、ヒトミクログリアでの直接的な再現性確認が必要。



## 表現型の詳細な解析

miR-206-3pの変動が、シナプス刈り込み (Synapse pruning) などの微細なミクログリアの表現型に与える具体的な影響のさらなる解明。



## 介入モデルの確立

MIAマウスモデルに対するAM206 (miR-206阻害剤) の投与が、実際のASD様行動をレスキューできるかのin vivo検証。

## Key Takeaway



胎児ミクログリアにおける IL-17A / miR-206-3p 経路の標的化は、  
母体の免疫活性化に起因する神経発達障害から脳を守るための、  
全く新しい予測・予防戦略の鍵となる。